

Isothiocyanate und deren synthetische Bildner. V. Die Synthese substituierter 9-Isothiocyanatoacridine und Untersuchung der Beziehungen zwischen ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Struktur

P. KRISTIÁN

*Institut für organische Chemie der P. J. Šafárik-Universität,
Košice*

Eingegangen am 10. September 1968

Es wird die Herstellung von 2- und 4-substituierten 9-Isothiocyanatoacridinen mittels der Rhodanid-Methode beschrieben. Es wurden die pK_a -Werte bestimmt und die Infrarot- und Ultraviolett-Spektren der synthetisierten Verbindungen analysiert. Die erhaltenen Ergebnisse werden hinsichtlich der Beziehungen zwischen der Struktur und den Eigenschaften dieser Stoffe diskutiert.

The preparation of 2- and 4-substituted 9-isothiocyanatoacridines is described *via* thiocyanate method. Infrared and ultraviolet spectra of the synthesized substances were interpreted and pK_a values were estimated. The results obtained are discussed from the view-point of relation between structure and properties of these substances.

Mit der Synthese, den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der biologischen Wirksamkeit der Isothiocyanatoacridine und -benzacridine haben wir uns bereits in unseren vorigen Arbeiten [1–5] befaßt. Von den synthetisierten Derivaten lenkte das 9-Isothiocyanatoacridin durch seine ausgeprägte biologische Wirksamkeit unsere Aufmerksamkeit auf sich. In dieser Arbeit haben wir uns deshalb mit der Synthese und der Untersuchung der 9-Isothiocyanatoacridine beschäftigt, bei denen wir biologische Wirksamkeit erwarteten.

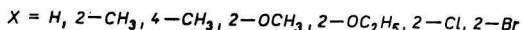
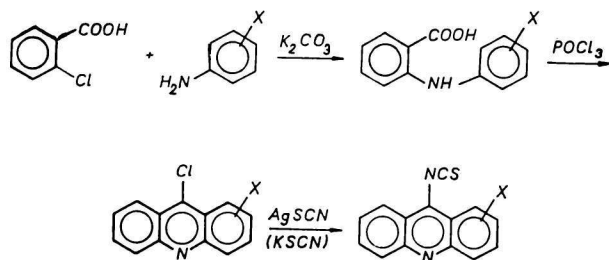
Als Ausgangsstoffe für die Synthese der Isothiocyanate wurden die entsprechenden 2- und 4-substituierten 9-Chloracridine verwendet. Diese wurden durch Cyclisierung der substituierten 2'- und 4'-Diphenylamin-2-carboxylsäuren durch Einwirkung von Phosphoroxchlorid hergestellt [6]. Die substituierten Diphenylamin-carboxylsäuren wurden mittels der Ullmannschen Kondensation von *o*-Chlorbenzoesäure mit den entsprechenden substituierten Aminen in Anwesenheit von wasserfreiem Alkalicarbonat und unter dem katalytischen Einfluß von aktiviertem Kupferpulver erhalten [7] (Schema 1).

Experimenteller Teil

Herstellung der Zwischenprodukte

Methode A

0,015 Mol eines substituierten 9-Chloracridins und 0,016 Mol Silberrhodanid wurden mit 150 ml wasserfreien Xylols 5 Stunden lang unter einem Rückflußkühler, der mit einem Chlorcalciumrohr vor Feuchtigkeit geschützt war, gekocht. Durch Filtration des



Schema 1

heißes Reaktionsgemisches wird das ausgeschiedene Silberchlorid und das nicht-umgesetzte Silberrhodanid beseitigt und die erhaltene Lösung über eine Kolonne mit Aluminiumoxid gereinigt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird einigemal aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert (die Reinheit kann man durch Dünnschichtchromatographie auf einer Platte mit neutralem Aluminiumoxid überprüfen, wobei mit Benzol eluiert und mit ammoniakalischer AgNO_3 -Lösung entwickelt wird).

Methode B

0,026 Mol eines substituierten 9-Chloracridins werden mit 0,05 Mol Kaliumrhodanid in 50 ml wasserfreien Dimethylformamids 1 Stunde lang auf 80°C erhitzt. Die ursprünglich gelbe Lösung nimmt orange-gelbe Farbe an. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Chloroform chromatographisch über eine Kolonne mit neutralem Aluminiumoxid gereinigt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird es aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Spektrale Messungen

Die Infrarot-Spektren der Isothiocyanatoacridine wurden an einem Zweistrahl-Spektrophotometer UR-20 der Fa. Zeiss, Jena im Bereich $800\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ von 0,1 M Lösungen in Schwefelkohlenstoff und im Bereich $1900\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ von 0,0075 M Lösungen in Chloroform in NaCl-Küvetten mit der Schichtdicke 0,4 mm gemessen.

Im ultravioletten und sichtbaren Bereich wurden die Spektren der Isothiocyanatoacridine mit Hilfe des Spektrophotometers VSU-1 der Fa. Zeiss, Jena bei $20 \pm 2^\circ\text{C}$ in Methanol aufgenommen. Im Bereich von 220–280 nm wurde die Konzentration $5 \cdot 10^{-6}\text{ M}$, im Bereich 280–460 nm die Konzentration $6 \cdot 10^{-5}\text{ M}$ verwendet. Die Schichtdicke der Küvette war 10 mm.

Bestimmung der pK_a -Werte

Die Bestimmung der pK_a -Werte der Isothiocyanatoacridine wurde auf spektrophotometrischem Wege durch Messung der Absorptionskurven der einzelnen Derivate in Pufferlösungen von verschiedenem pH vorgenommen. Die Ausgangslösung des Isothiocyanates in Methanol hatte die Konzentration $6 \cdot 10^{-4}\text{ M}$. Bei der Messung wurde in ein Reagenzglas 1 ml einer Anfangslösung und 9 ml einer wäßrig-methanolischen Puffer-

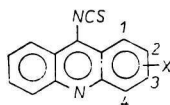
lösung (1 : 1) vom entsprechenden pH-Wert pipettiert. Die Kompensationsküvette enthielt 1 ml Methanol und 1 ml Pufferlösung. Die Messung wurde am Spektrophotometer VSU-1 Zeiss, Jena bei $18 \pm 0,2^\circ\text{C}$ und bei der analytischen Wellenlänge 395 nm vorgenommen. Der pH-Wert der Pufferlösung wurde mit Hilfe des pH-Meters Radiometer 3 (Copenhagen) gemessen. Es kamen die folgenden Puffer zur Anwendung: HCl-KCl (pH 1,1–2,2); Na_2HPO_4 -Zitronensäure (pH 2,2–8,0); NaOH- $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (pH 9,3–12,3).

Ergebnisse und Diskussion

Die synthetisierten Isothiocyanatoacridine, ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften und die Werte aus den spektralen Messungen sind in Tabellen 1 und 2 angeführt. Als unmittelbare Zwischenprodukte zu ihrer Synthese wurden die entsprechenden substituierten 9-Chloracridine verwendet, aus denen dann die Isothio-

Tabelle 1

Übersicht der synthetisierten Isothiocyanatoacridine



Nr.	Substituent X	Summenformel	M	Berechnet/gefunden		Ausbeute (%)	Fp. (°C)
				% N	% S		
1	*H	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NS}$	222,29	—	—	51,0	131—132 (Aceton)
2	2- CH_3	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	250,34	11,19 11,04	12,81 13,02	49,0	123—125 (Aceton)
3	4- CH_3	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	250,34	11,19 10,95	12,81 12,59	46,0	135—137 (Äther)
4	2- CH_3O	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	266,34	10,52 10,26	12,04 11,87	58,0	137—138,5 (Aceton)
5	2- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$	280,37	9,98 9,75	11,43 11,33	50,5	164—165 (Aceton)
6	2-Cl	$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$	270,73	10,35 10,81	11,84 12,02	48,0	155—156 (Aceton)
7	2-Br	$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$	315,14	8,89 9,08	10,17 10,34	49,0	150—151 (Benzol)

* In unserer vorigen Arbeit [1] beschrieben.

Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden mit Hilfe des Apparates „Boetius“ bestimmt.

cyanate mit Hilfe der Rhodanid-Methode hergestellt wurden. Mit Rücksicht auf die Reaktionsträgheit des Chloratoms in den angeführten Verbindungen Reaktionen des Types $\text{S}_{\text{N}}1$ gegenüber, wurde die Substitution des Halogens durch die Isothiocyanato-Gruppe mittels Silberrhodanid in einem nichtpolarem Lösungsmittel (Methode A) sowie auch mittels Kaliumrhodanid in Dimethylformamid (Methode B) vorgenommen. In beiden Fällen kann man einen bimolekularen Mechanismus der Substitution voraussetzen. Die Methode B wurde nur zur Synthese von 2-Methyl-9-isothiocyanatoacridin verwendet. Nachdem sie geringere Ausbeuten ergab als die Methode A, wurde sie bei den weiteren Arbeiten verlassen. Als Lösungsmittel

Tabelle 2

Dem Infrarot- und Ultraviolett-Spektrum entnommene Daten und die pK_a -Werte der Isothiocyanatoacridine

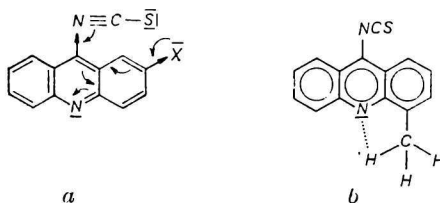
Nr.	Substituent X	β -Bande		p -Bande		$\nu_s(\text{NCS})$ (cm^{-1})	$\nu_{as}(\text{NCS})$ (cm^{-1})	pK_a (18°C)
		λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$			
1	H—	255	5,00	410	0,46	900	2065	4,1
2	2- CH_3 —	260	4,93	415	3,97	905	2070	4,0
3	4- CH_3 —	260	4,88	415	3,99	918	2065	3,7
4	2- CH_3O —	263	4,90	420	4,05	905	2065	3,8
5	2- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ —	262	4,92	425	4,08	920	2065	3,7
6	2- Cl —	260	5,12	410	3,87	901	2056	3,4
7	2- Br —	263	5,05	415	3,89	902	2055	3,2

für die Methode A wurde Toluol und Xylol verwendet. Es wurde festgestellt, daß zur Herstellung substituierter Acridinderivate die Anwendung von Xylol vorteilhafter ist, während sich beim nichtsubstituierten Derivat das Toluol besser bewährte [1].

Weiters wurden die Infrarot-Absorptionsspektren der Isothiocyanatoacridine im Bereich der symmetrischen und asymmetrischen Schwingungen der NCS-Gruppe untersucht. In den Spektren der untersuchten Isothiocyanate werden verhältnismäßig intensive Banden bei $\sim 920 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_s \text{NCS}$) und sehr intensive, breite Banden im Bereich $2000\text{--}2200 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{as} \text{NCS}$) (Abb. 1, Tab. 2) beobachtet.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß bei den 9-Isothiocyanatoacridinen eine Verschiebung ($\nu_{as} \text{NCS}$) zu kleineren Wellenzahlen im Vergleich zum Phenylisothiocyanat ($\Delta\nu = \nu - \nu_0 \sim 50 \text{ cm}^{-1}$, wo ν = Bindungsfrequenz NCS des untersuchten 9-Isothiocyanatoacridins und ν_0 die Bindungsfrequenz NCS des Phenylisothiocyanates bedeutet) [8] zustandekommt, was darauf hinweist, daß sich der +M-Effekt der NCS-Gruppe bei der mesomeren Wechselwirkung mit dem Heterostickstoff des Acridins geltend macht. Noch deutlicher erscheint diese Verschiebung bei den Acylisothiocyanaten ($\Delta\nu_{as}(\text{NCS}) \sim 100 \text{ cm}^{-1}$) [9]. Infolgedessen beeinflussen die Substituenten in den Positionen 2 und 4 des Acridinkernes nur noch unbedeutend die Lage dieser Absorptionsbande (Tabelle 2, Schema 2a).

Nur bei den Substituenten mit starkem I-Effekt (Cl, Br) kommt eine Frequenzverschiebung $\nu_{as}(\text{NCS})$ zu kleineren Wellenzahlen infolge weiterer Verringerung der Elektronendichte in der Isothiocyanato-Gruppe zustande ($\Delta\nu(\text{NCS}) = 10 \text{ cm}^{-1}$).



Schema 2

Den höheren Wert der Frequenz $\nu_{\text{as}}(\text{NCS})$ beim 2-Methylderivat im Vergleich mit dem 4-Methylisomeren kann man dadurch erklären, daß der +I-Effekt der Methylgruppe in der Position 2 bei der Interaktion mit der NCS-Gruppe deutlicher zur Geltung kommt.

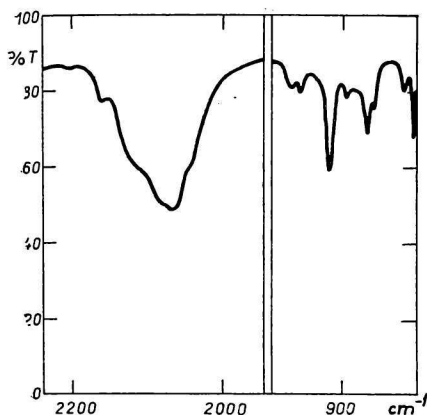


Abb. 1. Das Infrarot-Spektrum des 4-Methyl-9-isothiocyanatoacridins.

Im Bereich um 900 cm^{-1} in Schwefelkohlenstoff (Konzentration $0,1\text{ M}$, NaCl-Küvette $0,4\text{ mm}$) und im Bereich um 2000 cm^{-1} in Chloroform (Konzentration $0,0075\text{ M}$, NaCl-Küvette $0,4\text{ mm}$) gemessen.

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren der substituierten 9-Isothiocyanatoacridine sind in Abb. 2 dargestellt und die Werte ihrer Absorptionsmaxima und der Logarithmen der molaren Absorptivitäten sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die angeführten Verbindungen zeichnen sich durch zwei Typen von Absorptionsbanden aus. Eine Absorptionsbande im Bereich von 255 nm , üblicherweise als β -Bande be-

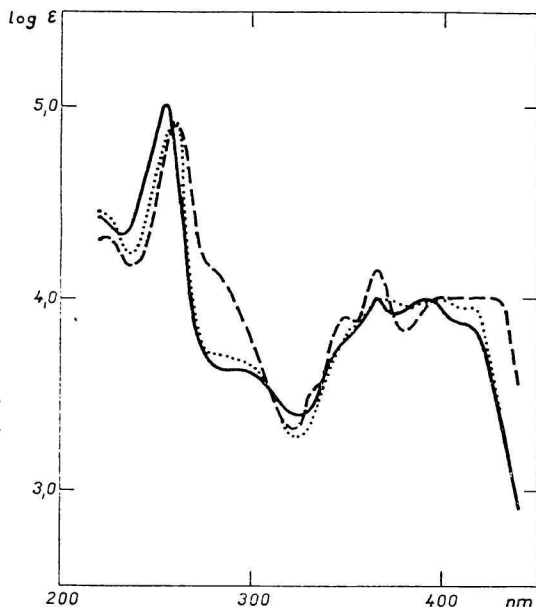


Abb. 2. Ultraviolett-Spektren von Isothiocyanatoacridinen, in Methanol gemessen.

— 9-Isothiocyanatoacridin
 - - - 2-Äthoxy-9-isothiocyanatoacridin
 2-Methyl-9-isothiocyanatoacridin

zeichnet, ist sehr intensiv ($\log \varepsilon \sim 5$) und die zweite Bande mit Schwingungsstruktur, als p -Bande bezeichnet, ist mittelstark ($\log \varepsilon \sim 4$). Im Vergleich mit dem unsubstituierten Acridin sind diese Banden zu höheren Wellenlängen hin verschoben. (Acridin: β -Bande = 248 nm, $\log \varepsilon = 5,30$; p -Bande = 356 nm, $\log \varepsilon = 4,00$) [10]. Die α -Banden sind bei den Acridinverbindungen durch p -Banden maskiert und befinden sich zwischen den p - und β -Banden. Wie aus den Werten der Absorptionsmaxima der in der Tabelle 2 angeführten p -Banden hervorgeht, haben die Substituenten in den Positionen 2 und 4 keinen wesentlichen Einfluß auf die Lage der Banden. Einen deutlicheren bathochromen Effekt kann man nur bei stark auxochromen Gruppen (Methoxy-, Äthoxy-) beobachten.

Weiters wurde der Einfluß der Substituenten in den Positionen 2 und 4 auf die Basizität der Isothiocyanatoacridine untersucht, deren Basizitätszentrum das Hetero-Stickstoffatom darstellt. Zu diesem Zweck wurden spektrophotometrisch die pK_a -Werte der angeführten Verbindungen bestimmt. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß in der Position 2 und 4 keine mesomere Wechselwirkung der Substituenten mit dem Hetero-Stickstoffatom stattfindet, wodurch die Basizität dieser Verbindungen überwiegend vom Induktionseffekt der Substituenten beeinflusst wird. Im Einklang damit sind auch die pK_a -Werte der untersuchten Isothiocyanate (Tabelle 2) deren Unterschiede nicht wesentlich sind. Die größte Abnahme der pK_a -Werte ist bei den Halogenderivaten zu beobachten. Die Verringerung der Basizität des 4-Methyl-9-isothiocyanatoacridins im Vergleich mit seinem 2-Isomeren ist wahrscheinlich durch den *ortho*-Effekt der Methylgruppe mit dem Hetero-Stickstoff des Ringes (Schema 2b) verursacht.

Ich danke Herrn A. Burger für die technische Hilfeleistung und Messung der Infrarot-Spektren und Frau V. Hainová für die Aufnahme der Ultraviolett-Spektren und ihre Hilfe bei der Bestimmung der pK_a -Werte. Die Elementaranalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Chemischen Instituts der Slowakischen Akademie der Wissenschaften unter der Leitung des Herrn Dipl.-Ing. C. Peciar ausgeführt.

Literatur

1. Kristián P., *Chem. Zvesti* **15**, 641 (1961).
2. Kristián P., Antoš K., Vlachová D., Záhradník R., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **28**, 1951 (1963).
3. Vlachová D., Záhradník R., Antoš K., Kristián P., Hulka A., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **27**, 2826 (1962).
4. Kristián P., Antoš K., Hulka A., Nemeč P., Drobnička L., *Chem. Zvesti* **15**, 730 (1961).
5. Kristián P., Nemeč P., Drobnička L., Antoš K., Hulka A., *Zborník prác Chemickej fakulty SVŠT (Bratislava)* **4**, 41 (1962).
6. Glen K., Nitzsche S., *J. Prakt. Chem.* **153**, 200 (1939).
7. Ullmann F., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **355**, 312 (1907).
8. Kováč Š., Kristián P., Antoš K., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 3664 (1965).
9. Kristián P., Dzurilla M., Kováč Š., *Chem. Zvesti* **23**, 173 (1969).
10. Katritzky A. R. (Herausgeber), *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York 1963; *Fizičeskije metody v chimii geterocikličeskich sojedinenij*, S. 352. Izdatelstvo Chimija, Moskau 1966.

Übersetzt von M. Čiha