

and Comorbid Post-Traumatic Stress Disorder.:// Biological Psychiatry. – 2006. – Vol. 60, № 7. – P. 777–783. 6. Грицкова І.А., Кедик С.А., Януль Н.А. // *Полимеры в технологии лекарственных препаратов. – М.: МИТХТ, 2002. – 168 с.* 7. Валуев Л.И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А. *Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биологической химии. – 2003. – Т. 43. – С. 307–328.* 8. Кухарська М.Р., Заярнюк Н.Л., Раєвська К.А., Хом'як С.В., Плотніков М.Ю., Канюка Ю.В., Комаровська-Порохнявець О.З., Марінцова Н.Г., Новіков В.П. // *Солюбілізація амінафтахінонових похідних // Вісн. Нац. ун-ту "Львівська політехніка". – 2007. – № 590: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – С. 147–154.*

УДК.547.673

Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, І.І. Губицька*
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
*Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

РЕАКЦІЇ N-AЗОСПОЛУЧЕННЯ АНТРАХІНОН-ДІАЗОНІЙ КАТІОНА

© Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П., Болібрух Л.Д., Губицька І.І., 2011

Синтезовано триазени із ароматичними і аліфатичними амінами на основі похідних 9,10-антрахінону. Розроблена методика синтезу діазоаміносполук. Структуру підтверджено даними ЯМР H^1 -спектроскопії.

Ключові слова: синтезу діазоаміносполук, антибіотики.

It is synthesized triazeni with aromatic and aliphatic amines on the basis of derivatives of 9,10-antraquinons. The developed method of synthesis of diazoaminocompounds. A structure is confirmed information of H^1 NMR-spectroscopy.

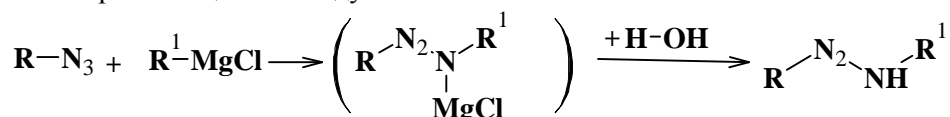
Key words: to the synthesis of diazoaminopoluk, antibiotics.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Серед різних груп антибіотиків, що використовуються для лікування онкологічних захворювань найбільш ефективними і значущими залишаються сполуки з алкілюючими типом дії. Це численна група, до якої входять похідні хлоретиламінів, похідні етиленіміну, нітрососечовини тощо, серед яких є сполуки, що як канцеролітичну містять триазенову групу. Таких препаратів є декілька і їх успішно використовують у сучасній лікувальній практиці, наприклад, 5-(N,N-диметилтриазено)імідазол-4-карбоксиамід (DTIC) використовується у клінічній практиці для лікування меланоми [1]. Ці сполуки знайшли широке використання у інших галузях хімічної науки. Група $-N=N-NH-$ має комплексоутворюючі властивості, що успішно використовується для синтезу різних металовмісних комплексів. Через здатність триазенової групи розкладатися під дією світла сполуки, в яких вона є, широко використовуються як ініціатори в реакціях вільно-радикальної полімеризації та у твердофазному синтезі як якірна група. Серед препаратів, що успішно застосовуються у онкологічній практиці, є низка вискоєфективних антибіотиків антрациклінового ряду, що містять антрахіноновий фрагмент.

Мета роботи Метою дослідження є поєднання властивостей антрациклінових антибіотиків та антибіотиків з алкілюючою дією введенням до молекули 9,10-антрахінона триазенового фрагменту та інших фармакоформних груп.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Утворення триазенів можливе під час реакції взаємодії первинних і вторинних, ароматичних та аліфатичних амінів з арендіазонієвими йонами. Вони є похідними неіснуючої речовини триазину – $HN=N-NH_2$. Синтез і механізм формування триазенів з арендіазонієвого йона й аміну досліджували у різні часи різні науковці. Діпрот одержав

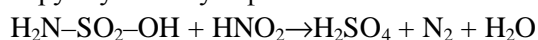
їх дією реактиву Гриньяру на алкіловані азиди з подальшим виділенням через солі купрум (I). Метод Гриньяру можна також використовувати для синтезу триазенів з ароматичним замісником у разі використання арилзаміщеного азиду.



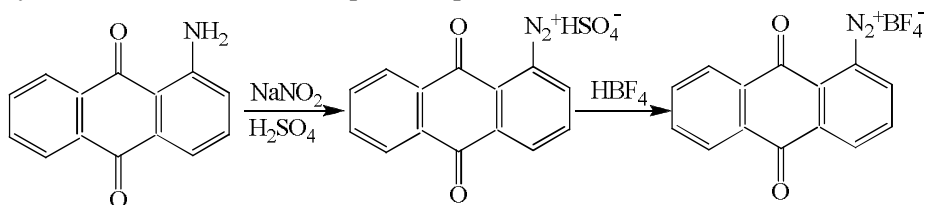
Пізніше Сайх і ін. (1980) показали, що, коли бензилазид реагує з бутиллітієм в пентані, реакція відбувається з кількісним виходом 1-бензил-3-*n*-бутилтриазену. У сучасній науковій літературі зустрічається достатня кількість публікацій, що присвячена синтезу триазенів – заміна протонів у первинних і вторинних, ароматичних та аліфатичних амінах арендіазонієвими йонами. Докладно синтез і механізм формування триазенів з арендіазонієвого йону та аміну з одним або двома аліфатичними замісниками описаний у Г. Цоллінгера [2]. Проте у всіх описаних методах як вихідну речовину використовували високоосновні аміни, що є похідними бензендіазонію. Існує низка патентів [3], де описуються методи синтезу барвників, що містять триазенову групу та антрахіноновий фрагмент, за реакцією похідних бензендіазонію з аміноантрахіноном, і синтез триазену на основі аміноантрахінону та гексаметилентетраміну [7]. Л.М. Горностаєв із співробітниками [4] використовували антрахінонтриазени як напівпродукти для синтезу гетероциклічних сполук.

Експериментальна частина. З метою моделювання молекули антрахінону і введення до її структури триазенової групи, яка є відомою алкілюючою канцеролітичною групою ми досліджували реакцію N-сполучення 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазоній катіона з різними аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Варто відмітити, що ця реакція відбувалася не однозначною і, на нашу думку, на перебіг цієї реакції впливає декілька різних факторів. Для синтезу діазоаміносполук, похідних 9,10-антрахінону вихідними речовинами було використано 1-аміно-9,10-антрахінон та низка ароматичних амінів: анілін, морфолін, *p*-амінобензойна кислота, *m*-амінобензойна кислота, *p*-, *o*- та *m*-амінопіридини, сульфанілова кислота, дифеніламін, серед аліфатичних амінів нами були обрані моно- і діетаноламіни, діетиламін, та ряд аліфатичних протеїногенних амінокислот, γ -аміномаєляна кислота.

Першою стадією синтезу діазоаміносполук, похідних 9,10-антрахінону, є одержання діазокатіону: антрахінон-1-іл діазонію. Реакція діазотування описана в різних джерелах. На першій стадії відбувається N-нітрозування первинного аміну, проте через низьку основність аміноантрахінонів їх діазотують в інших умовах, ніж аміни ароматичного ряду. Для діазотування таких сполук було використано жорсткіші умови, а нітрозуючим агентом – нітрозилсульфатну кислоту, яка утворюється під час оброблення натрій нітриту концентрованою сульфатною кислотою. Для цього *b*-аміноантрахінон під час нагрівання розчиняли у концентрованій сульфатній кислоті і переосаджували, виливаючи одержаний розчин у холодну воду. Утворену так дрібнодисперсну систему за кімнатної температури діазотують розчином нітрозилсульфатної кислоти. Нітрозилсульфатну кислоту додають порціями ретельно перемішуючи реакційну масу і контролюючи надлишок нітритної кислоти індикаторним методом. Для цього використовувати йодкрохмальний папірець, який миттєво синіє у присутності надлишку нітритної кислоти. Правильно проведене діазотування повинно давати у кінці зовсім слабку реакцію на нітритну кислоту. Невеликий надлишок натрій нітриту, що все ж присутній у розчині після закінчення реакції, повинен бути “знятий”. Нітрит руйнується сульфаміноювою кислотою за реакцією:

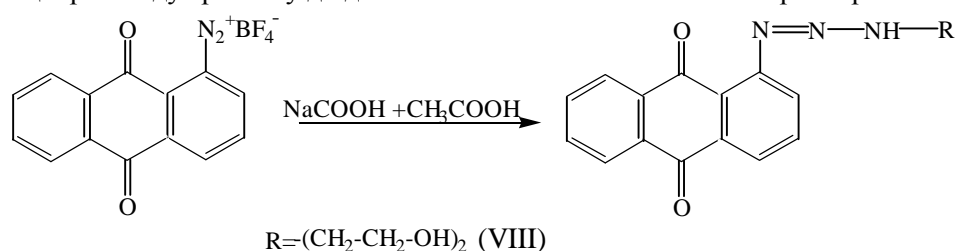


За атомом нітрогену аміногрупи відбувається електрофільна атака нітрозуючого агента, що приводить до утворення N-нітрозоамонієвого йона, який утворюється у вигляді пластинчатих кристалів сульфату 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро 1-антраценіл)діазонію:

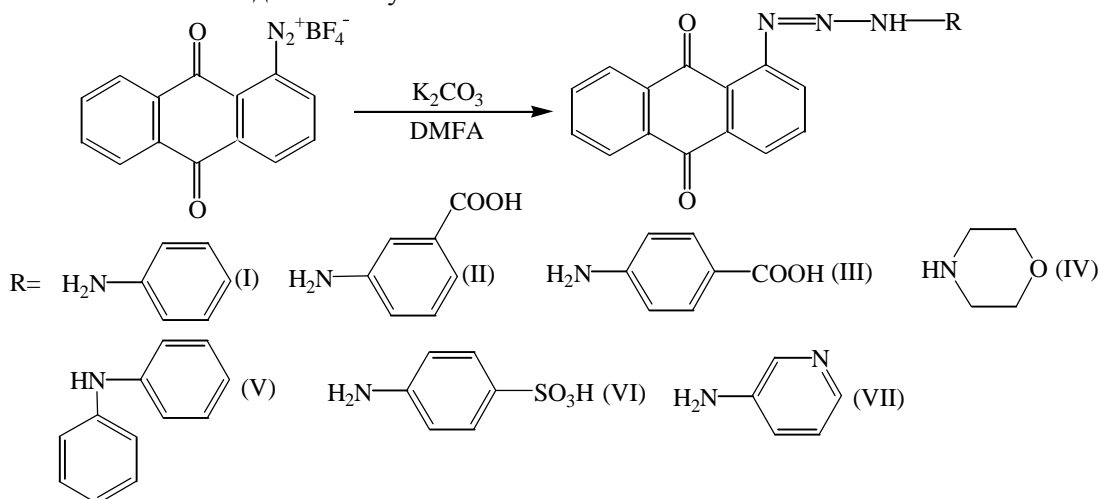


Більшість б-похідних антрахінондіазонію відрізняються високою стабільністю, проте для збільшення стійкості катіона використовували борфтористоводневу кислоту як аніон. Одержану сіль антрахінондіазонію використовували в реакціях сполучення з ароматичними амінами.

Триазени бензенового ряду, зазвичай, одержують у водному слабко кислому середовищі, використовуючи ацетатний буфер для підтримання рН реакційної маси. Наші спроби одержати подібним способом триазини на основі 1-аміно-9,10-антрахінону не дали позитивного результату, окрім під час використання аліфатичного аміну – діетаноламіну. Реакція одержання триазенів із ароматичними амінами відбувалась з низьким виходом і великою кількістю продуктів розкладу. Це пов'язано, на нашу думку, з низькою факторів, які потребують подальших досліджень. Для синтезу антрахінондіазааміносполук із ароматичними амінами було використано методику, що наведена в роботі [6]. У реакції утворення діазааміносполук розчинником використовували диметилформамід (DMFA). Як кислотозв'язувальний агент використовували калій карбонат. Аміном було обрано – анілін, морфолін, п-амінобензойна кислота, м-амінобензойна кислота, м-амінопіридин, сульфанілова кислота, дифеніламін (N-азосполучення). Встановлено, що рН-фактор не повинен бути занадто низьким, тому що за таких умов зворотна реакція розкладу триазену до діазонієвого йона й аміна значно прискорюється.



Наведені речовини в реакцію N-азосполучення вступали по-різному. Найкраще вступають у реакцію вторинні аміни. Продукти одержувалися практично чисті і для їх очищення достатньо було перекристалізації. Аліфатичні амінокислоти, які ми використовували як N-азоскладову в реакцію вступали погано і внаслідок реакції утворювалися продукти розкладу. Можливо, здатність вступати в реакцію залежить від основності аміногрупи. З метою активації і підвищення основності ми намагалися одержати етилові етери амінокислот. Проте наші намагання не призвели до вагомих результатів. Не вдалося виділити нам і триазени у разі використання моноетаноламіну, г-аміномаляної кислоти та діетиламіну.



Так само неоднозначно поведуться різні ароматичні і гетероциклічні сполуки, що, на нашу думку, потребує детальнішого дослідження. Наприклад, з амінопохідних піридину виділити триазини нам вдалося тільки для сполуки, в якій аміногрупа перебуває в м-положенні, у разі використання о- і п-амінопіридинів була одержана суміш невизначеного складу, яка на повітрі швидко осмолувалася.

Будова одержаних сполук була доведена методами ЯМР ^1H -спектроскопії, розчинник ДМСО – d^6 . Перебіг всіх реакцій та індивідуальність одержаних сполук контролювали методом ТШХ на

пластинках Silufol (елюент – толуол). Аналіз ЯМР Н¹ спектрів свідчить про утворення описаних сполук.

Константи та дані ЯМР Н¹-спектроскопії

Сполука	Т пл., °С (розч. для крист.)	Спектр ЯМР Н ¹ , д, м.д.
I	188 (толуол)	7.15 – 7.66 м (5Н, С ₆ Н ₅), 8.10 – 8.25 м (2Н ^{5,8}), 7.91 – 8.00 м (2Н ^{6,7}), 13.47 с (1Н, NH)
II	180 (толуол)	7.57 – 7.88 м (4Н, С ₆ Н ₄), 8.17 – 8.18 м (2Н ^{5,8}), 7.91 – 8.07 м (2Н ^{6,7})
III	199 розкл. (толуол)	7.18 – 7.65 м (4Н, С ₆ Н ₄), 8.10 – 8.18 м (2Н ^{5,8}), 7.95 – 8.09 м (2Н ^{6,7})
IV	169 (толуол)	3.83 – 3.84 д (4Н, морфолін), 8.10 – 8.15 м (2Н ^{5,8}), 7.52 – 7.81 м (2Н ^{6,7})
V	172 (толуол)	6.802 м (10Н, 2С ₆ Н ₅), 8.18 – 8.21 м (2Н ^{5,8}), 7.91 – 7.93 м (2Н ^{6,7})
VI	204 (толуол)	7.17 – 7.78 м (4Н, С ₆ Н ₄), 8.18 – 8.24 м (2Н ^{5,8}), 7.95 – 8.08 м (2Н ^{6,7})
VII	162 (толуол)	7.58 – 7.78 м (4Н, NC ₅ H ₄), 8.19 – 8.21 м (2Н ^{5,8}), 7.92 – 8.0 м (2Н ^{6,7})
VIII	160 (тлуол)	3.77 – 3.94 т (2Н, NCH ₂), 3.20 т (2Н, OCH ₂) і 4.84 уш. с. (1Н, CH ₂ OH), 8.18 – 8.24 м (2Н ^{5,8}), 7.95 – 8.08 м (2Н ^{6,7})

Висновки. Розроблена методика синтезу триазенів антрахінонового ряду. Одержано нові діазоаміносполуки похідні 9,10-антрахінону, підтверджена їх будова даними ЯМР Н¹-спектроскопії.

1. Smith R.H., Mehl A.F., Hicks A. 1,3-Dimethyl-3-acyltriazenes: Synthesis and Chemistry of a Novel Class of Biological Methylating Agents – *J.Org.Chem.* – 1986 – Vol. 51. – P. 3751–3757. 2. *Diazo Chemistry/ Heinrich Zollinger.* – Weinheim; New-York; Basel; Cambridge; Tokyo; VCH. – 1994. – P. 385–386. 3. Пат. США № 3932633. 4. Горнстаев Л.М., Арнольд Е.В., Булгакова Н.А., Лаврикова Т.Е., Митрохин Р.В., Подвзний О.В., Сакилиди В.Т. Новые азотсодержащие хиноидные гетероциклы: синтез и применение // *Материалы Первой Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"* Т. 1. – М., 9–12 октября 2001 г. 5. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных.* – М.: Химия, 1983. – 296 с. 6. Булгакова Н.А., Горнстаев Л.М., Сакилиди В.Т. // *Журн. орг. хим.* – 2000. – Т. 36, вып. 10. – С. 1519–1520. 7. Пат. США № 2155942.