

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

ПОВЕДІНКА АНТРАХІНОН-ДІАЗОНІЙ КАТІОНА В РЕАКЦІЯХ N-АЗОСПОЛУЧЕННЯ

© Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р., Тарас Т.М., Болібрux Л.Д., Губицька І.І., 2012

Проаналізовано поведінку антрахінон-діазоній катіона в реакціях N-азосполучення із ароматичними і аліфатичними амінами залежно від умов проведення реакції. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ЯМР H^1 -спектроскопії.

Ключові слова: триазени, окситриазени, антрахінон, діазоамінопохідні, N-азосполучення.

Behavior of the anthraquinone-diazonium cation was analyzed with N-nitrogencoupling reactions with aroma and aliphatic amines that depends on conditions of the reactions. The structure of received compounds is confirmed by data of H^1 NMR-spectroscopy.

Keywords: triazenes, oxytriazenes, anthraquinone, diazoaminoderivatives, N-azoaddition.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями

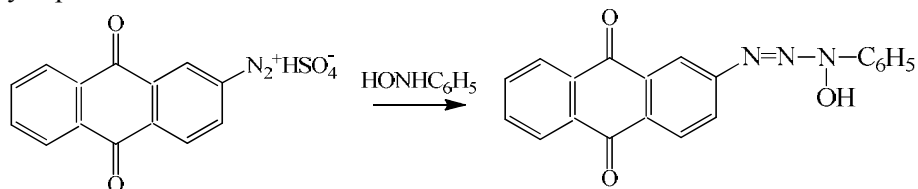
Триазени відкрив Грісс (1859) під час діазотування 3-амінобензойної кислоти недостатньою кількістю нітритної кислоти. У такий спосіб був отриманий 1,3-дифенілтриазен. Було синтезовано стійкі продукти сполучення арендіазонієвих іонів з різними нуклеофілами, які знайшли широке використання в областях хімії. На основі останніх синтезовано численні комплекси з Ni, Ag, Cu та іншими металами, де $-N=N-NH-$ є хелатною групою. Як ініціатор в реакціях вільно радикальної полімеризації використовують різноманітні триазени через їхню здатність розкладатися під дією світла. Окрім того, триазени виконують роль якірної групи в твердофазному синтезі та широко застосовуються у фарбуванні тканин (рапідогени). Серед триазенів відомі сполуки, що виявляють мутагенну, карциногенну та іншу протипухлинну активність, а 5-(N,N-диметилтриазено)імідазол-4-карбоксиамід (ДТІС) використовується у клінічній практиці для лікування меланоми [1]. Проте, аналізуючи різні дані, можна побачити, що всі одержані триазени містять бензеновий фрагмент.

Метою роботи є синтез триазенів, що містять антрахіноновий фрагмент та інші фармакофорні групи.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій

Триазени антрахінону синтезували взаємодією антрахіноїлдіазоній сульфату у буферному розчині $pH > 6$ із амінами [2]. Утворені триазени знаходяться у розплаві за нормальних умов і цілком стабільні за температури, вищих за $100\text{ }^\circ\text{C}$. Термічний розклад триазенів антрахінону відбувається за температури понад $200\text{ }^\circ\text{C}$. На відміну від триазенів з бензолними або нафталіновими кільцями, антрахінонтриазени є стабільними у кислому середовищі. Реакційна здатність антрахінонтриазенів залежить від цис-транс-конфігурацій азогрупи. Дж. Аріент і К. Панус [7] досліджували цис-транс-ізомерію 1-(1'-антрахіноїл)-3-метилтриазен, 1-(1'-антрахіноїл)-3,3'-діметилтриазен, 1-(1'-антрахіноїл)-3-метил-3-фенілтриазен, 1-(2'-антрахіноїл)-3-(p-нітрофеніл)-триазен, 1-(1'-антрахіноїл)-3,3'-діметилтриазен. Ці сполуки розчинні у воді, а також органічних розчинниках, де їх розчинність збільшується у ряді: n-гексан, метанол, бутанол, ацетон і бензол, у сірчаній кислоті за температури від $0-10\text{ }^\circ\text{C}$, у разі високої температури вони розкладаються на

антрахінондіазоній та амін. Використання відновників (натрій сульфід, цинк у спиртовому розчині натрій гідроксиду, дітійоніт, цинк, поташ) виявилось вигідним у зв'язку із збільшенням виходів продуктів у результаті синтезів. В.Я. Починок зі співробітниками [3] досліджували ряд триазенів, що є чутливими реагентами на магній. Вони синтезували достатню кількість триазенів та окситриазенів, серед яких були окситриазени антрахінонового ряду та дослідили їх аналітичні властивості. Окситриазени отримували взаємодією β-антрахінондіазонію з фенолігдроксиламіном у слабкокислому середовищі:



Отримані сполуки давали забарвлені солі з катіонами металів, зокрема калієві та натрієві солі. З метою підвищення стійкості одержаних солей В.Я. Починок зі співробітниками вводили в І положення антрахінонового кільця атом хлору і нітрогрупу. Слід зазначити, що наявність сульфогрупи збільшує розчинність препаратів у воді і спирті. Тому окситриазени антрахінону знайшли своє застосування у аналітичній хімії. Солі окситриазенів не розчиняються у воді, розчиняються в органічних розчинниках. Калієві і натрієві солі важко розчинні у спирті, значно – краще в піридині та ацетоні.

Дж. Лунас-Грей і Дж. Сімонсен [5] з метою одержання барвників синтезували триазени, де як діазокомпоненти використовували 4-похідні аміноантрахінон-2-сульфокислот, а як складову – анілін, *p*-толуїдин, ксилідин, метиламін та амоніак. Одержані продукти виділяли методом препаративної хроматографії.

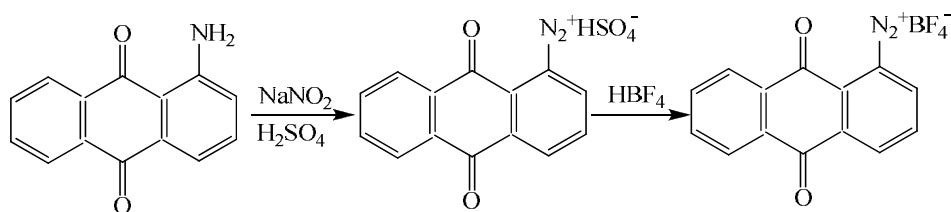
Л.М. Горностаєв зі співробітниками [4] одержали ряд триазенів антрахінонового ряду, які використовували як напівпродукти для синтезу гетероциклічних сполук. В.А. Пучков [6], досліджуючи термічний розклад заміщених антрахінонфенілтриазенів-1,3, показав, що триазени виявляють подвійну реакційну здатність, яка залежить від двох форм $RNHN=NR_1$ (А) і $iRN=NNHR_1$ (Б) та утворюють різні продукти розкладу.

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 катіону з різними аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Реакція відбувалася неоднозначно і, на нашу думку, на її перебіг впливає декілька різних факторів.

Як ароматичні аміни 1-аміно-9,10-антрахінон та його похідні можуть вступати в реакції діазотування. Реакція діазотування описана в різних джерелах [1, 7, 8]. На першій стадії відбувається N-нітרוування 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 як нітрозуючий агент – нітрозилсульфатна кислота, яку одержують шляхом обробки натрій нітриту концентрованою сульфатною кислотою [14]. До утвореної таким чином нітрозилсульфатної кислоти за температури 70 °С додають порціями під час ретельного перемішування протягом двох годин розчин α-аміноантрахінону у концентрованій сульфатній кислоті. Після додавання всього розчину α-аміноантрахінону реакційну масу витримують 2 години за температури 70 °С, після чого сульфат антрахінондіазонію виділяють, виливаючи реакційну масу на лід та фільтруючи.

За атомом нітрогену аміногрупи відбувається електрофільна атака нітрозуючого агента, що призводить до утворення N-нітрозозамонієвого іону, який утворюється у вигляді пластинчастих кристалів сульфату 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діафонію, який є нестійким і для більшої стійкості його можна перевести у борфторидантрахінондіазонію:



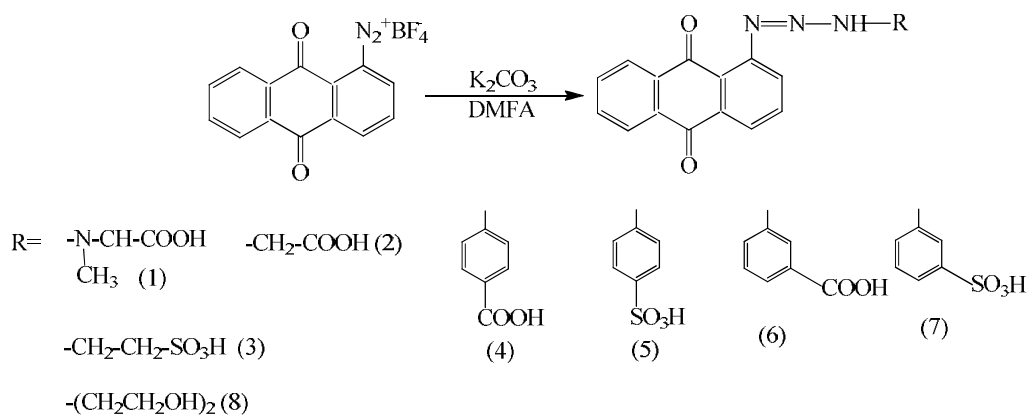
З метою одержання триазинів антрахінонового ряду, які до цього часу практично не одержували і не досліджували, ми проводили реакцію N-сполучення діазоній катіона з різноманітними амінами. Для синтезу триазенів антрахінонового ряду нами було опрацьовано методики, що дають змогу синтезувати у різних середовищах – у слабкокислому водному середовищі [6] та використовуючи розчинник диметилформамід (ДМФА) у присутності K_2CO_3 [4].

Для одержання триазенів нами використовувалися обидві методики, які давали різні результати навіть з одними і тими самими амінами. У разі проведення реакції у слабкокислому водному середовищі доцільно використовувати свіжосинтезований сульфат антрахінондіазонію, який добре розчинний у воді. До водного розчину аміну під час перемішування додавали водний розчин сульфату антрахінондіазонію і реакційну масу витримували одну годину. Використання у аналогічних умовах борфториду антрахінондіазонію не дало позитивних результатів, оскільки він практично не розчинний у воді.

За іншою методикою синтез триазенів проводили, додаючи розчин борфториду антрахінондіазонію у ДМФА до розчину аміну у ДМФА з додаванням калій карбонату.

Як аміни вибрали ряд сполук (див. схема 1), які, на нашу думку, можуть виявляти певну біологічну активність і бути фармакоформними групами. Встановлено, що кислотність середовища не повинна бути занадто низькою, тому що за таких умов зворотна реакція розкладу триазену до діазонієвого іону та аміну значно прискорюється.

Схема 1



Перебіг реакції та індивідуальність продуктів контролювали методом ТШХ, елюент толуол – ацетон (9:1).

Слід зауважити, що амінокислоти (сполуки 1, 2, 3), які ми використовували як N-азоскладову, в умовах другої реакції реагували погано, утворюючи продукти розкладу, які складно визначити. В реакції, яку проводили у водному середовищі, ці ж амінокислоти вступали у реакцію, хоча вихід триазину був малий, а продукт був забрудненим продуктами розкладу. Можливо, здатність вступати в реакцію залежить від основності аміногрупи. З метою активації і підвищення основності ми намагалися отримати етилові етери за відомими методиками. Проте наші намагання не призвели до вагомих результатів. Аналогічно поведуть себе різні ароматичні і гетероциклічні сполуки, що, на нашу думку, потребує детальнішого дослідження.

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

пластинках Silufol (елюент – толуол). Аналіз ЯМР ^1H спектрів свідчить про утворення описаних сполук. У спектрі сполуки (4, 5, 6, 7) є хімічні зсуви в ділянці 7.15 – 7.66 м (5H, C_6H_5), що відповідають бензеновому фрагменту та 8.10 – 8.25 м ($2\text{H}^{5,8}$), 7.91 – 8.00 м ($2\text{H}^{6,7}$), які характерні для 1-заміщеного антрахінону-9,10. Також в спектрі присутній зсув 13.47 с (1H, NH). Аналіз спектра ЯМР ^1H сполуки (8) ілюструє зсуви в аналогічних до попереднього спектра ділянках, що свідчить про наявність антрахінонового фрагмента, а в ділянках 3.77 – 3.94 т (2H, NCH_2), 3.20 т (2H, OCH_2) і 4.84 уш. с. (1H, CH_2OH) що відповідає фрагменту діетаноламіну, який є у складі молекули.

Результати елементного аналізу наведено в таблиці

№ сполуки	Елементний аналіз		Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.
	Обчислено, %	Знайдено, %	
1	C – 63,16 H – 4,02 N – 13,00	C – 62,45 H – 4,05 N – 12,78	3.01(H, CH_2), 6.53(H, C^3H), 7.89 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.17(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 9.02 с (3H, NH)
2	–	–	3.097(2H, CH_2), 7.15 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.19(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$)
3	C – 53,48 H – 3,62 N – 11,70 S – 8,91	C – 50,22 H – 2,72 N – 10,98 S – 8,58	3.19(H, CH_2), 7.86 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.21(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 3.52 (H, OH)
4	C – 67,92 H – 3,5 N – 11,32	C – 64,54 H – 3,70 N – 11,02	7.65 – 7.73 (4H, <i>n</i> - C_6H_4), 8.15 – 8.17 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.22(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 13.5 (H, NH)
5	-	-	7.65 – 7.73 (4H, <i>n</i> - C_6H_4), 8.15 – 8.17 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.22(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 13.5 (H, NH)
6	C – 67,92 H – 3,5 N – 11,32	C – 61,77 H – 3,64 N – 10,21	7.55 (H, C^5 - <i>m</i> - C_6H_4), 7.55 – 7.57 (4H, <i>m</i> - C_6H_4), 8.17 – 8.12 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.28(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 13.45 (H, NH)
8	C – 63,72 H – 5,01 N – 12,39	C – 62,87 H – 5,1 N – 11,87	3.774(H, CH_2), 3,199(H, C^3H), 7.564 м (2H, $\text{C}^{6,7}\text{H}$), 8.137(2H, $\text{C}^{5,8}\text{H}$), 4,77 (2H, OH)

Висновки. Розроблено методику синтезу триазенів антрахінонового ряду. Одержано нові діазоамінопохідні 9,10-антрахінону, підтверджено їх будову даними ЯМР ^1H -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 – V.51 – pp. 3751 – 3757. 2 Починок В.Я. Триазены. – К: Издательство Киевского университета, 1968 – 225 с.3. Починок В.Я., Помпа В.П., Тонкошкур О.Д. Окситриазеныантрахинона// *Укр. хим. ж.* – 1957. – Т. XXIII, в.5 – С.629 – 633. 4. Горнстаев Л.М., Арнольд Е.В., Булгакова Н.А., Лаврикова Т.Е., Митрохин Р.В., Подвизний О.В., Сакилиди В.Т. Новыеазотсодержащиехиноидныегетероциклы: синтез и применение // *Материалы I Межд. Конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" Т.1.* – М., 9–12 октября 2001 г. 5. Lynas-Gray J.I., Simonsen J.L. The Actionof Daseson 1-Diazoanthraquinone-2-sulphonateandits Derivatives // *J. Chem. Soc.* – 1943 – pp. 45–47. 6. Пучков В.А. Превращения в ряду диазоаминосоединений // *ЖОХ.* – 1959. – Т. 29. – С. 3058–3064. 7. Булгакова Н.А., Горнстаев Л.М., Сакилиди В.Т. Синтез и структуранекоторых триазеновряда 9,10-антрахинона // *ЖОРХ.* – 2000. – Т. 36. – Вып. 10. – С. 1519–1520. 7. Гаттерман Л. Практическиероботы по органическойхимии. 5-е изд. – М.: Гос. изд-во научно-техн. хим. лит-ры. – 1948. – С. 169–170. 8. Лоскутов В.А., Луконина С.М., Константинова А.В., Фокин Е.П. // *Ж-л орг. химии.* – 1981. – Т. 17. – № 3. – С. 584–589.