

Ю. І. Дейчаківський, 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

ПРО ДІАЗОТУВАННЯ β -АМІНО-9,10-АНТРАХІНОНУ

© Дейчаківський Ю. І., Лучкевич Є. Р., Тарас Т. М., Болібрux Л. Д., Губицька І. І., 2015

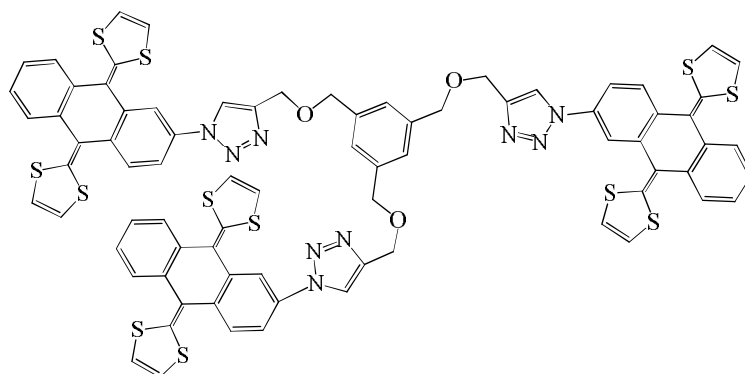
Проаналізовано використання реакції діазотування для синтезу сполук з різноманітними властивостями. Розглянуто методики діазотування β -аміно-9,10-антрахінону з метою одержання діазокатіону, що придатний для проведення реакції N-азосполучення. Підібрано зручний метод діазотування β -аміно-9,10-антрахінону для подальшого використання одержаного діазокатіону в реакції N-азосполучення для синтезу триазенів, що містять біогенний аліфатичний амін. Як модельний амін було використано діетаноламін. Структура одержаного триазену була доведена методами фізико-хімічного аналізу.

Ключові слова: β -аміно-9,10-антрахінон, діазотування, триазен.

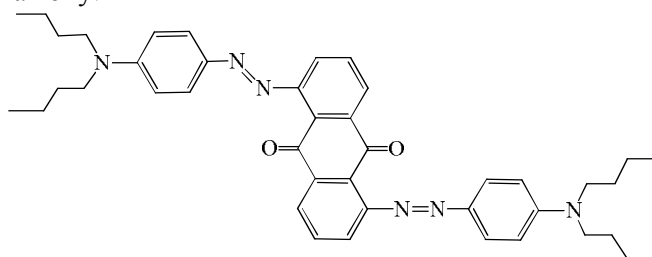
We analyzed the use of diazotization reaction for the synthesis of compounds with a variety of useful properties. We reviewed methods of diazotization β -amino-9,10-anthraquinone, with the aim of obtaining diazocation, suitable for the reaction of N-azocompound. We choose the most convenient method of diazotization β -amino-9,10-anthraquinone for further use diazo-cation obtained in the reaction N-azo compound for synthesis triazene which contain biogenic aliphatic amine. Diethanolamine was used as a model of amine. The structure of the resulting triazene was proved by methods of physical and chemical analysis.

Key words: β -amino-9,10-anthraquinone, triazene, diazotization.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Реакцію діазотування відкрив Петер Гріс у 1858 році, і з того часу вона не перестає цікавити хіміків-органіків. За цією реакцією аліфатичні та ароматичні аміни можна перевести в діазосполуки, які мають високу реакційну здатність і знайшли різноманітне застосування не лише в органічному синтезі. Аліфатичні та ароматичні діазосполуки містять фрагмент з двох атомів нітрогену, що зв'язані з одним атомом карбону. Хімії діазосполук присвячено багато оглядів, з яких видно не лише їх використання в синтезі азобарвників, але і в інших галузях. Наприклад [1,2], використовуючи реакцію сполучення різноманітних діазопохідних аніліну з каліксаренами, було синтезовано азокаліксарени, що є перспективними об'єктами для подальших досліджень. Реакції діазосполук з амінокислотами використовували для дослідження первинної структури білкових молекул [3], для модифікації поверхні як явірної групи. Реакції діазогрупи можуть відбуватися зі збереженням або виділенням азоту. Реакції зі збереженням нітрогену, як правило, об'єднують в групу реакцій сполучення, в яких різні нуклеофіли атакують сіль діазонію по термінальному атому нітрогену. Інша група – реакції з виділенням азоту – дає змогу вводити в ароматичне кільце ряд замісників, інколи це єдиний спосіб отримання цільового продукту. Так, реакцію діазотування β -аміно-9,10-антрахінону використовували Х. Іден із співробітниками [4] для синтезу супрамолекул, за допомогою яких вивчали фулерени C_{60} і C_{70} . Науковці синтезували сполуки типу:



Юхі Жанг [5] із співробітниками досліджував можливість використання азопохідних 9,10-антрахінону в пристроях для зберігання даних. Синтезували цю сполуку та її похідні класичною реакцією сполучення, приливаючи до етанольного розчину похідного дибутиланіліндіазорозчин 9,10-антрахінон-1-діазоній катіону:

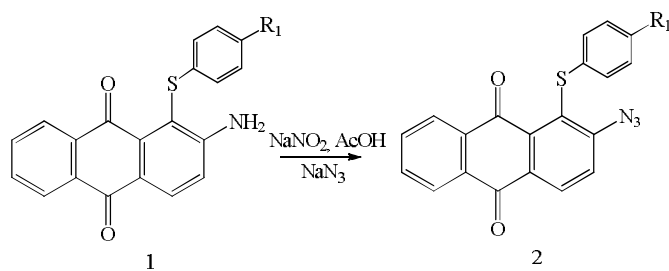


Ще одним із прикладів практичного застосування похідних антрахінону є фармацевтична хімія. Сьогодні існує також багато похідних 9,10-антрахінону, які мають протипухлинні властивості. Серед азосполук існує клас триазенів, які одержують реакцією N-азосполученнядіазокатіонів з різноманітними амінами. Наприклад, одержаний 5-(N,N-диметилтриазено)імідазол-4-карбоксіамід (DTIC) використовують у клінічній практиці для лікування меланоми [16].

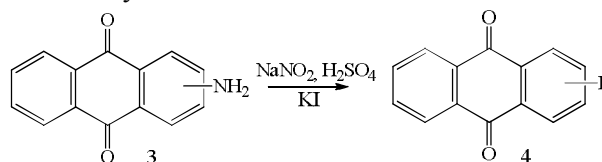
Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Існує декілька методів синтезу діазосполук. Традиційно діазотування є реакцією N-нітרוзування за дії нітриту натрій у присутності сильних кислот, алкілнітрилів в органічних розчинниках. Електрофільними атаквальними фрагментами є катіон нітрозонію NO^+ , катіон нітрозацидію H_2ONO^+ або молекула формули X-NO . Під час нітרוзування проходить електрофільне заміщення гідрогену біля атома нітрогену.

Діазотуванню α - та β -аміно-9,10-антрахінону присвячено ряд публікацій [6, 7]. Здебільшого реакцію діазотування використовують як реакцію сполучення або як метод введення інших функціональних груп, тобто діазокатіон тут є інтермедіат. Проте є поодинокі випадки, наприклад, в роботі [8], де авторів цікавив 9,10-антрахінон-1-діазоній катіон, який прививали на твердофазні електроди і досліджували квантову інтерференцію, яка у цьому випадку виникала, та в роботі [9], в якій антрахінондіазоній катіон отримували з метою модифікації поверхні скловуглецевих електродів для подальшого дослідження електрохімічної поведінки. М. Куллапере, Я.-М. Суйнберг із співробітниками [9] синтезували 9,10-антрахінон-1- і 2-діазотетрафлуороборат, яким модифікували поверхню скловуглецевих електродів, які використовували для електрокаталітичного відновлення кисню. Діазотування автори дослідження проводили за допомогою третбутилнітриту, який приливали до розчину 1- або 2-аміно-9,10-антрахінону в ацетонітрилі у присутності тетрабутиламоніумтетрафлуороборату у каталітичній кількості. Одержаний таким чином розчин без виділення діазокатіону використовували для модифікації поверхні електродів.

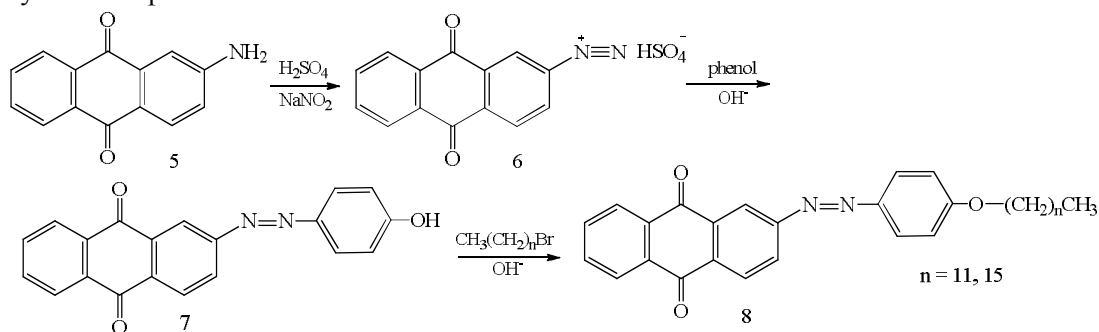
Так, наприклад, діазотуванням 2-аміно-1-арилтіоантра-9,10-хінону (1) у середовищі льодяної оцтової кислоти водним розчином натрій нітриту одержували діазокатіон, який переводили без виділення у 1-арилтіо-2-азидоантрахінон (2) додаванням натрій азиду [10].



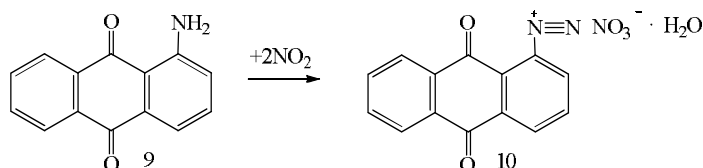
Б. Суї та Х. Фу [11] діазотували 1-аміно- та 2-аміноантрахінон (3), який попередньо розчиняли у концентрованій сульфатній кислоті розчином натрій нітриту у концентрованій сульфатній кислоті. До одержаного діазокатіону додавали калій йодид:



Лі Хай-унг та Лей Ліанг-каї[17] описали синтез нових Ленгмюр-Блоджет органічних супертонких плівок із тонкошаровою структурою, які містять азо-похідні 9,10-антрахінону з довгими алкільними ланцюгами і специфічними властивостями, як електрохромізм і фотохромізм. Похідні азо-антрахінону були синтезовані із 2-аміноантрахінону, який розчиняли у концентрованій сульфатній кислоті і діазотували водним розчином натрій нітриту та сполучали реакцією азосполучення із фенолом:



Г. Каупп, А. Герман і Й. Щмеуерс [18] використовували твердофазне діазотування. Діазокатіон вони отримували дією газоподібним NO_2 на твердий амін. Реакцію проводили при тиску 0,7 атм., пропускаючи газ при кімнатній температурі протягом 3 годин та періодично струшуючи реакційну масу. Після цього реакційну масу промивали етилацетатом для видалення домішок.



Класичним методом застосування діазосполук є реакція Меєрвейна, якій також присвячена велика кількість публікацій.

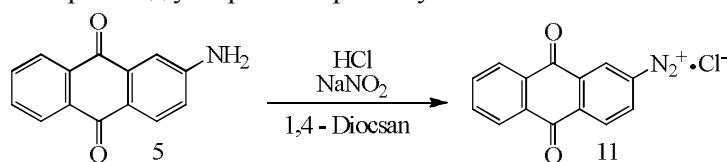
Мета роботи. Метою проведеного дослідження був пошук зручного методу діазотування β -аміно-9,10-антрахінонудля подальшого використання даногодіазокатіону в реакціях N-азосполучення для синтезу триазенів, що містять біогенний аліфатичний амін.

Обговорення результатів. Діазосполуки можуть вступати у реакції азосполучення; оскільки діазонійкатіон є електрофільною частинкою, яка здатна замістити гідроген біля атома карбону або іншого, більш основного атома, наприклад, кисню або нітрогену. Утворення триазенів можливе

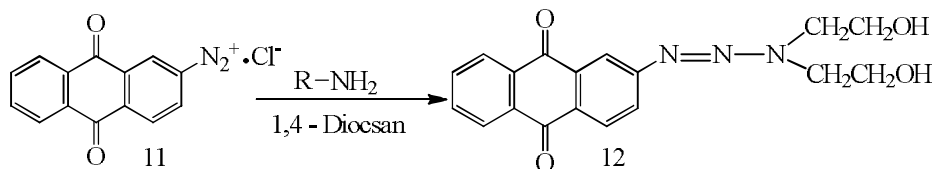
під час реакції взаємодії первинних і вторинних, ароматичних та аліфатичних амінів з арендіазонієвими йонами. Вони є похідними неіснуючої речовини триазену – $\text{HN}=\text{N}-\text{NH}_2$. Триазени ароматичного ряду достатньо стійкі сполуки і, як виявилось, із цікавими властивостями. Вони традиційно застосовувались у хімії барвників, проте їх здатність розкладатися з виділенням азоту і утворенням радикальних частинок знайшла застосування як ініціаторів вільнорадикальної полімеризації, а також у хімії терапії раку як алкілюючих агентів.

Триазенам на основі 9,10-антрахінону присвячено ряд робіт [12–14]. Нами було здійснено спробу підібрати зручний метод синтезу триазенів із максимальним виходом на основі β -аміно-9,10-антрахінону. Для цього ми намагалися діазотувати β -аміно-9,10-антрахінон за методикою [15], яка давала високий вихід для α -аміно-9,10-антрахінону. Проте у нашому випадку очікуваного виходу не було досягнуто. Використання методики, що описана в [17], у реакції утворення триазенів також не давала високого виходу. Реакцію сполучення проводили додаванням до водного розчину діетаноламіну розчину діазокатіону 9,10-антрахінону. Для утворення триазену необхідно слабкокисле середовище, значення рН якого досягали, додаючи до реакційної маси розчину соди. Як розчинник для утворення діазокатіону використовували концентровану сульфатну кислоту, що робить неможливим використання реакційної маси після діазотування в реакції сполучення без виділення 9,10-антрахінон-2-діазоній катіону, оскільки утворені триазени у сильнокислому середовищі розкладались.

Константа основності β -аміно-9,10-антрахінону становить 15,1, а для α -аміно-9,10-антрахінону – 16,1, що вказує на те, що для успішного діазотування β -аміно-9,10-антрахінону краще використовувати середовище з нижчим значенням кислотності. Відповідно, доцільною є заміна в методиці проведення реакції діазотування середовища концентрованої сульфатної кислоти на систему з меншою кислотністю, можливо, з проведенням реакції у водному або безводному середовищі. Для цього ми використовували методику діазотування β -аміно-9,10-антрахінону натрій нітритом у середовищі суміші льодяної оцтової і хлоридної кислот. Реакція відбувається із кількісним виходом, діазокатіон знаходився у реакційній масі, що є достатньо зручним для подальшої реакції. Проте використання у реакції N-азосполучення діазо-розчину, що містить оцтову кислоту, викликає розклад утвореного триазену.



Реакцію сполучення проводили з діетаноламіном, як розчинник використовували діоксан. Вихід реакції контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, елюент толуол : ацетон (9 : 1). До розчину діетаноламіну у діоксані приливали діазо-розчин і перемішували протягом години. Триазен, що утворився, виділяли виливанням реакційної маси у льодяну воду:



Аналіз одержаного триазену показав, що наявність у реакційній масі сильно кислого середовища призводить до швидкого розкладу з утворенням суміші β -окси-, β -аміно- і 9,10-антрахінону. Отже, використання суміші оцтової і хлоридної кислоти для одержання діазорозчину є недоцільним.

Наступним кроком було використання методики діазотування у присутності борфтористоводневої кислоти. β -Аміно-9,10-антрахінон переосаджували в оцтовій кислоті, до водної суспензії додавали борфтористоводневу кислоту і діазотували натрій нітритом. Вихід реакції є кількісним, проте використання борфторидуантрахінондіазонію є незручним в реакції сполучення через його погану розчинність.

Варіантом проведення реакції діазотування з високим виходом є система: діоксан з невеликою кількістю хлоридної кислоти. До утвореного розчину порціями вносили нітрит натрію протягом 15 хв. Отриманий таким чином діазо-розчин використовували в описаній вище реакції N-азосполучення.

Експериментальна частина. Структура синтезованих продуктів підтверджена методами ^1H ЯМР спектроскопії, склад – даними елементного аналізу. Спектри ^1H ЯМР знімали на ЯМР-спектрометрі Varian “Mercury” (400 МГц) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт ТМС.

Тетрафторборат 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)-діазоній

2-Аміноантрахінон 11,8 г (0,052 моль) розчиняємо в 50 г концентрованої сульфатної кислоти, обережно підігрівачи і перемішуючи розчин. До отриманого розчину додаємо 30 г льоду. Після переосадження з кислоти до отриманої пасти додаємо 100 мл 40 % борфтористоводневої кислоти. Суспензію, що утворилася, діазотуємо при 35–40 °С 40 % водним розчином натрій нітриту (≈ 7 г). Після закінчення діазотування реакційну масу охолоджуємо до 2 – 4 °С, фільтруємо, осад, що випав (борфториддіазонію), двічі промиваємо 50 мл ефіру і висушуємо на повітрі. Отримуємо 15,5 г світло-коричневого кристалічного порошку. Речовина також містить непродіазотований 2-аміноантрахінон в кількості ≈ 9 %. Вихід діазонію складає 87,5 % від теоретичного. Сирий продукт одразу використовується в синтезі триазенів.

Гідросульфат 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)-діазоній

У водяну баню поміщаємо круглодонну тригорлу колбу на 100 мл із зворотним холодильником, мішалкою, термометром. Заливаємо 22 мл конц. H_2SO_4 і під час розмішування додаємо порціями 3,6 г (0,042 моль) NaNO_2 із такою швидкістю, щоб температура не піднімалась понад 20 °С. Нагріваємо до 90 °С і витримуємо при цій температурі 1 год, потім охолоджуємо до 50 °С і додаємо невеликими порціями протягом 1–2 год 10,5 г (0,047 моль) 2-аміноантрахінону, приливаємо 6 мл конц. H_2SO_4 , нагріваємо до 60 °С і витримуємо реакційну масу 2 год. Відбираємо пробу, щоб визначити кінець реакції. Реакцію вважають закінченою, якщо 1–2 краплі реакційного в 10 мл води утворюють жовтий, а не червоно-коричневий колір розчину. У іншому випадку витримуємо ще 1 год. У разі досягнення позитивного результату масу охолоджуємо до 20 °С.

В баню для охолодження із сумішшю льоду і кухонною сіллю поміщаємо стакан на 250 мл із мішалкою, крапельною лійкою, термометром і закріплюємо його в кільці. Загружаємо 46 мл льодяної води і під час перемішування та охолодження добавляємо розчин сульфату 1-антрахінонілдіазонію із такою швидкістю, щоб температура не піднімалась понад 5 °С. Тривалість виділення 1 – 2 год. Реакційну масу витримуємо 30 хв, осад відфільтровуємо на лійці Бюхнера, ретельно віджимаємо, промиваємо 10 мл 30 % розчину NaCl . Віджатиий сирий продукт використовують відразу в синтезі триазенів.

Хлорид 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)-діазоній

Метод 1.

Змішували 22,3 г (0,1 моль) 2-аміноантрахінону з 200 мл оцтової кислоти, нагрівали до кип'ятіння і охолоджували до 5 °С. До утвореної таким чином суспензії добавляли 200 мл хлоридної кислоти і діазотували 40 % водним розчином натрій нітриту при 0–5 °С. Закінчення реакції перевіряли за надлишком нітритної кислоти йодкрохмальним папірцем. Одержаний таким чином розчин антрахінонілдіазоній хлориду без виділення використовували в наступній стадії.

Метод 2.

0,223 г (0,001 моль) 2-Аміноантрахінону розчиняли у 40 мл діоксану, додавали 1 мл конц. хлоридної кислоти і за температури 5–10 °С під час інтенсивного перемішування присипали 0,17 г (0,002 моль) нітриту натрію протягом 15 хвилин. Реакційну масу витримували годину і без виділення продукту використовували в реакції синтезу триазенів.

Загальна методика одержання триазену

До розчину 0,105 г (0,001 моль) діетаноламіну в 10 мл діоксану додаємо за кімнатної температури під час перемішування діазорозчин. Після 20 хв перемішування з реакційної маси починає випадати осад, який фільтруємо, промиваємо водою, спиртом, сушимо.

Вихід триазину – 80 %.

Т. пл. 163 °С. Спектр ¹Н ЯМР, δ, м.д.: 1.87 с (2Н,СН₂), 3.53 с (2Н, СН₂), 4.02 д (2Н, ОН, J 22.4 Гц), 8.11 д (1Н, Н¹J 7.7 Гц), 7.8 т (1Н, Н³J 7.7 Гц), 7.88 т (2Н, Н^{6,7}J 7.7 Гц), 8.19 д (1Н, Н⁴J 7.7 Гц), 8.26 д (2Н, Н, ^{5,8}J 8 Гц).

Знайдено, %: С 62.87; Н 5.01; N 11.87. С₁₈Н₁₇Н₃О₄.Обчислено, %: С 60.53; Н 6.01; N 10.76

Висновки. Підібрано оптимальну методику діазотування β-аміно-9,10-антрахінону, яка дає можливість отримувати з високим виходом триазени, що містять діетаноламін.

1. Deligoz H. *Azocalixarenes: Synthesis, Characterization, Complexation, Extraction, Absorption Properties and Thermal Behaviours* // *J. Inc. Phenom. Macrocycl Chem.*, 2006, P. 197–218.
2. Karakus O. O., Deligoz H. *Azocalixarenes. 8: synthesis and investigation of the absorption spectra of di-substituted azocalix [4] arenes containing chromogenic groups* // *J. Inc. Phenom. Macrocycl Chem.*, 2008, V.61, PP. 289 – 296.
3. Howard A. N., Wild F. *The Reaction of Diazonium Compound with Amino Acids and Proteins* // *Biochem J.*, 1957, V. 65 (4), PP. 651 – 659.
4. Iden H., Fontaine F.-G., Morin J.-F. *Synthesis and complexation study of new ExTTF-based hosts for fullerenes* // *Org. Biomol. Chem.*, 2014, V.12, P. 4117–4123.
5. Yuhui Zhang, Hao Zhuang, Yong Yang *Thermally Stable Ternary Data-Storage Device Based on Twisted Anthraquinone Molecular Design* // *J. Phys. Chem. C*, 2012, V 116(43), pp 22832–228396.
- Саундерс К. *Ароматическые диазосоединения и их техническое применение: Пер. с англ.* – М.: Ред. хим. л-ры ГОИТИ-НКТИ, 1938. – 252 с.
7. *Diazo Chemistry/ Heinrich Zollinger.* – Weinheim; New-York; Basel; Cambridge; Tokyo; VCH. – 1994. 457 p.
8. V. Rabache, J. Chaste, Ph. Petit *Direct Observation of Large Quantum Interference Effect in Anthraquinone Solid-State Junctions* // *J. Am. Chem. Soc.*, 2013. – V. 135, P. 10218–10221.
9. Kullapere M., Seinberg J.-V. et al. *Electroreduction of oxygen on glassy carbon electrodes modified with in situ generated anthraquinone diazonium cation* // *Electrochimica Acta*, 2009. – V. 54. – P. 1961–1969.
10. Klimenko L. S., Pritchina E. A., Gritsan N. P. *Synthesis of 5H-naphtho [2,3-c] phenothiazine-8,13-diones from 1-arylthio-2-azidoanthraquinones* // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2001. – V. 50, No 4, P. 678–681.
11. Sui B. Fu X. *Novel application of 1-/2-phenyl substituted 9,10-anthraquinones in solid electrochromic devices* // *J. Solid State Electrochem*, 2009, V. 13, P. 1889–1895.
12. Починок В. Я. *Триазены.* – К.: Изд-во Киевск. ун-та, 1968. – 225 с.
13. Починок В. Я. *Окситриазены антрахинона* / В. Я. Починок, В. П. Помпа, О. Д. Тонкошкур // *Укр. хим. ж.*, 1957. – т. XXIII, в.5 – С.629–633.
14. Пучков В. А. *Превращения в ряду диазоаминосоединений* // *ЖОХ.* 1959. Т.29. С.3058–3064.
15. *Лабораторный практикум по синтезу промежуточных продуктов и красителей* / Под ред. А. В. Ельцова. – Л.: Химия, 1985. – 352 с.
16. R. H. Smith, A. F. Mehl, A. Hicks *1,3-Dimethyl-3-acyltriazines: Synthesis and Chemistry of a Novel Class of Biological Methylating Agents* – *J. Org. Chem.* – 1986 – V.51 – P. 3751–3757.
17. Li Hai-ying, Lei Liang-cai *The Synthesis and Structure Characteristics of Two Novel Azo-Quinone Derivatives* // *Synthetic Comm.*, 2001, V. 31 (1), P. 155–158.
18. Gerd Kaupp, Andreas Herrmann, Jens Schmeyers *Waste-Free of Diazonium Salts and Benign Separation of Coupling Product in Solid Salt Reaction* // *Chem. Eur. J.* 2002. – V.8, No 6, P. 1395–1406.