

СИНТЕЗ 2-ОН(СІ)-3-СУЛЬФОКИСЛОТ-1,4-НАФТОХІНОНУ ТА ЇХ СОЛЕЙ

© Платонов М.О., Плотніков М.Ю., Стасевич М.В.,
Монька Н.Я., Коліда С.С., Мусянович Р.Я., 2007

Синтезовано 2-Р-3-сульфокислоти-1,4-нафтохінону та їх солі. Досліджено декілька шляхів їх синтезу. Обрано методи з найвищим виходом та чистотою продуктів.

Sulfonyc acid's of 1,4-naphthoquinone and their salts were synthesized. It is obtained a few methods of their synthesis. The methods with highest yields and purity of sulfonyc acid's was chosen.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Хімія сірковмісних сполук охоплює досить великий розділ органічної хімії. Ці сполуки є цікавими об'єктами для подальших хімічних перетворень, активні тіолоючі агенти і володіють цінними практичними властивостями. Серед них є пестициди, барвники, медичні препарати, мийні засоби, модифікатори тканин та стабілізатори еластомерів. З іншого боку, цікавими властивостями володіють також нафтохінони. Встановлено, що хінони беруть активну участь в процесах перетворення та збереження енергії. Біологічну активність цих сполук зумовлюють замісники ароматичного ядра та бокового ланцюгу. Похідні нафтохінонів здатні регулювати потік електронів у колі дихання, і тим самим впливати на молекулярні механізми обміну кисню в тканинах. Отже, синтез та дослідження нових похідних 1,4-нафтохінону може призвести до створення ефективних малотоксичних лікарських засобів для попередження та лікування гіпоксії, ішемії та багатьох інших захворювань, в основі яких лежать порушення енергетичного обміну клітин. Значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє бактеріостатичну, бактерицидну [1–4], фунгістатичну [5] та інсектицидну [6–9] активність, а також противірусну [10], протитуберкульозну [11], антибіотичну [12], антималярійну [13] дію, можна застосовувати як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [14]. Тому нам було цікаво поєднати цих два фрагменти.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Використання як вихідної сполуки 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, дозволяє вперше здійснити пряме сульфування в бензольне кільце. Досліджено можливість отримання 1,4-нафтохінонів з сульфогрупою в 5 положення нафтохінону [15].

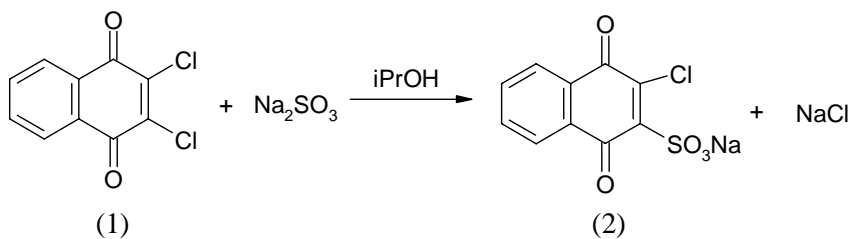
Нафтохінони з сульфогрупою в бензольному кільці переважно отримують окисненням сульфокислот нафталіну [17–18], оскільки сульфування незаміщеного нафтохінону H_2SO_4 або олеумом різної концентрації [19] і сульфохлорування 2-метил-1,4-нафтохінону [20] не зумовлюють позитивного результату. При сульфуванні 1,4-нафтохінону SO_3 в діоксані сульфогрупа вступає в бензольне кільце, але при цьому утворюється триоксинафталіндисульфокислота [19]. Сульфування 2-окси-1,4-нафтохінону олеумом не призводить до утворення 3-сульфокислоти [17].

Постановка задачі. Розробка методів синтезу 2-Р-3-сульфокислот-1,4-нафтохінону та їх солей з метою їх подальшого використання як синтонів для одержання сульфохлоридів, та дослідження, власне, сульфокислот як потенційно біологічно-активних речовин.

Обговорення результатів. Вихідною сполукою для синтезів використовували 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон технічний.

Синтез натрієвої солі 2-хлор-1,4-нафтохінон-3-сульфокислоти (2) був проведений за модифікованою методикою [], взаємодією 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (1) в ізопропанолі з сульфідом натрію, в еквімолярних співвідношеннях, під час нагрівання реакційної суміші:

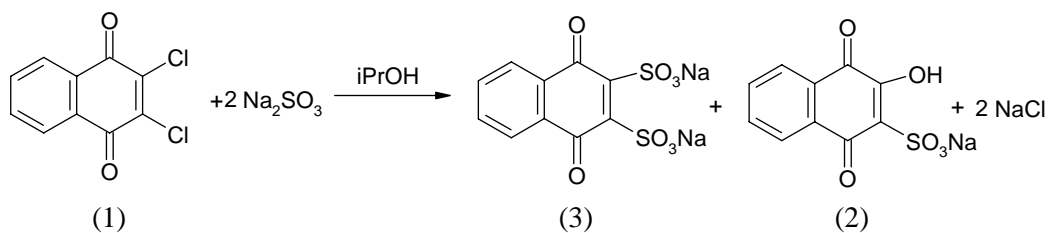
Схема 1



Проте недоліком цієї реакції є дуже невисока швидкість реакції і малий вихід продукту.

Під час проведення реакції в жорсткіших умовах, тобто під час кип'ятіння і додавання подвійної кількості сульфиту натрію, отримували динатрієву сіль 1,4-нафтохінону-2,3-дисульфокислоти (3).

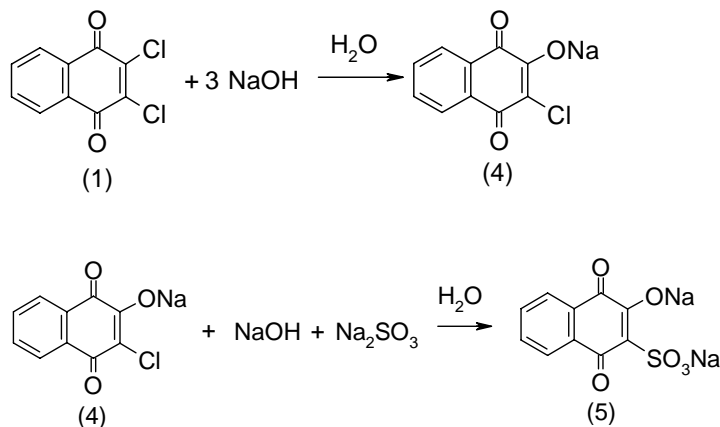
Схема 2



Продукти цієї реакції були одержані та ідентифіковані, проте в цьому разі утворюється суміш продуктів (2) та (3), яку важко розділити.

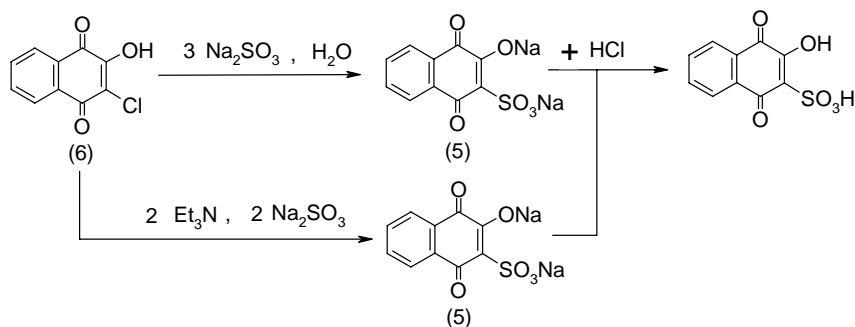
Натрієву сіль 2-гідрокси-1,4-нафтохінон-3-сульфокислоти (5) одержували з натрієвої солі 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (4) шляхом додавання сульфиту натрію в водному розчині лугу під час нагрівання. Вихід за цією реакцією становив 67–69%.

Схема 3



Продукт (5) одержували ще двома альтернативними шляхами:

Схема 4



Перший шлях – взаємодія 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (6) і трикратного надлишку сульфїту натрію у водяному середовищі. Виходи становили 69–73% .

Другий – реакція 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (6), в середовищі ізопропанолу з додаванням триетил аміну, з двократним надлишком сульфїту натрію, розчиненого в мінімальній кількості води.

Як виявилось, найефективнішим є шлях б, оскільки виходи за цим методом становили 95–97%, а продукти не потребували додаткової очистки. Сульфокислоти одержували підкисленням відповідних солей 10% водним розчином соляної кислоти. Натрієві солі синтезованих сполук мали темно-червоне забарвлення і добре розчинні у воді. 2-Гідрокси-1,4-нафтохінон-3-сульфокислота і 2,3-сульфокислота 1,4-нафтохінону сполуки світло-жовтого кольору, 2-хлор-1,4-нафтохінон-3-сульфокислота – світло-коричневого кольору. На відміну від своїх солей, сульфокислоти у воді малорозчинні.

Експериментальна частина. Елементний аналіз сполук, описаних в цій роботі, здійснювали на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Для визначення вмісту галогенів в сполуці меркуриметричним методом, для визначення сірки – барійметричним методом. Точність визначення титриметричного методу 0,005%.

Матеріали. 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон, 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінон (6) [16].

1. **2-хлор-1,4-нафтохінон-3-сульфокислота.** До розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (0,01 моль) в ізопропанолі (75 мл) додають сульфїт натрію (0,01 моль), під час нагрівання реакційної маси. Реакційну суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують, осад, що при цьому випав, перекристалізують з ізопропілового спирту відфільтровують і висушують.

Розраховано: S =14,20%, Cl = 13.00% знайдено: S =14,27% Cl = 12.97%

2. **Натрієва сіль 1,4-нафтохінону-2,3-сульфокислоти.** До розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (0,01 моль) в ізопропанолі (75 мл) додають сульфїт натрію (0,02 моль), реакційну масу витримують під час кипіння протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують, осад, що при цьому випав, відфільтровують і висушують.

Розраховано: S =16.25%, знайдено: S =16.27%

3. **Натрієва сіль 2-гідрокси-1,4-нафтохінон-3-сульфокислоти.** До розчину 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (0,01 моль) додають сульфїт натрію (0,01 моль) і гідроксиду натрію (0,01 моль) в водному розчині під час нагрівання до 75 °С. Через 4 – 5 год. суміш фільтрують, а осад сушать.

Розраховано: S =14,25%, знайдено: S =14,27%

4. **Натрієва сіль 2-гідрокси-1,4-нафтохінон-3-сульфокислоти.** До розчину натрієвої солі 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (0,01 моль), додають сульфїт натрію (0,03 моль) в середовищі ацетонїтрилу (60 мл), з додаванням декількох крапель Краун етеру на іони натрію. Через 12 год. перемішування при 65 С° утворився осад, який відфільтровують і висушують.

Розраховано: S =14,25%, знайдено: S =14,28%

5. **Натрієва сіль 2-гідрокси-1,4-нафтохінон-3-сульфокислоти.** До розчину 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону (0,01 моль) з триетиламіном (0,02 моль) в середовищі ізопропанолу (75 мл) додають сульфїт натрію (0,02 моль), розчиненого в мінімальній кількості води. Реакція відбувається при кімнатній температурі 18 год. Темно-червоний осад, що утворився, відфільтровують і промивають ізопропанолом.

Розраховано: S =14,25%, знайдено: S =14,26%

Висновки. Нами було встановлено, що найефективнішим серед розглянутих методів одержання солей 2-R-3-сульфокислот-1,4-нафтохінону є взаємодія 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону з додаванням триетил аміну в середовищі ізопропанолу з двократним надлишком сульфїту натрію, розчиненого в мінімальній кількості води, оскільки він давав найвищі виходи 95–97%, а продукти не потребували додаткового очищення.

1. Пат. англ. 765.658, Jan. 9 (1957). 2. R. Long & K. Schofield, *Ortho- and meta-Derivatives of simple alkyl phenyl ketones* // *J. Chem. Soc.*, 3919-24 (1953). 3. Volanda T. Pratt, L. Drake, *Molecular*

dissymmetry dependent on restriction of rotation about a single bond. Optically active benzenesulphonyl-8-nitro-1-naphthylglycine // J. Amer. Chem. Soc., 82, 1155-61, 5/3 (1960). 4 T. Zincke, H. Muller, *The action of diazo-salts on aromatic sulphonamides. Part I //Ann., 264, 201 (1891).* 5. Пат. англ. 874, 770, Mar. 4 (1960). 6. C. Shellhammer & S. Petersen, *The reaction of p-benzoquinone with sulphurous acid and with alkali. Part I// Ann., 624, 108-18 (1959).* 7. Пат.нидер.6, 505, 524, Nov 1 (1965). 8. Пат. австр. 220, 425, Mar. 26 (1962). 9. Пат. австр. 221, 311, Mar. 25 (1962). 10. Пат. ФРГ 1.114.194, 21. 5 (1959). 11. Захаров Л.И. *Техника безопасности в химических лабораториях.* – Ленинград: Химия. – 1985.- 184с. 12. Макаров В.Г. *Охрана труда в химической промышленности.* – Москва. – Химия.- 1989. – 496с. 13. G. Capossi, G. Modema. *The chemistry of the thiol groups.* – 1974. – cap.17. 14. A. Scholberl, A. Wagner. *Methoden der organischen chemie.* – 1955. – V.9. – cap.3. 15. Пат. нем. 883.145, July 16, 1953 (120,10). 16. *J. Med. Chem., 1986, N 29(8), 1329.* 17. Volanda T. Pratt / *J. Org. Chem., 27, 3905-10 (1962).* 18. Volanda T. Pratt, L. Drake, *The action of diazo-salts on aromatic sulphonamides. Part II. The mechanism of the reaction and the constitution of the diazosulphonamides // J. Amer. Chem. Soc., 277, 37-40 (1955).* 19. Пат. фр. №67639 от 1/3-55- дополнение к фрю пат. 1.118.425. 20 Пат. нем. 967-344, 1957, Wov. 7, (12p, 5).

УДК 547-304.9-32-304.2

С.В. Половкович, О.Б. Миколів, М.Б. Стець, О.І. Кузик, Н.І. Михняк,
Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 2,4,6-ТРИХЛОР -1,3,5-ТРИАЗИНУ

© Половкович С.В., Миколів О.Б., Стець М.Б., Кузик О.І., Михняк Н.І.,
Марінцова Н.Г., Журахівська Л.Р., Губицька І.І., Болібрух Л.Д., 2007

Досліджено перебіг реакцій заміщення атомів хлору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину різними аміновмісними замісниками. Розроблено зручні та ефективні препаративні методи синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 1,3,5-триазину.

Passing of reactions of substitution of atoms of chlorine of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine by different aminocontaining derivatives was investigated. Comfortable and effective preparative methods of synthesis of mono-, di-, three- aminoacidsubstituted derivative of 1,3,5-triazine was developed.

Актуальність теми. За останні роки особливої актуальності набуло одержання лікарських препаратів поліфункціональної дії шляхом поетапного включення замісників з різним спектром властивостей. Розробка ефективних і зручних методів синтезу гетероциклічних амінопохідних і подальша їх модифікація є перспективним напрямком пошуку нових фізіологічно активних речовин. У науковому співтоваристві добре помітна зацікавленість класом гетероциклічних сполук, зокрема похідними 2,4,6-трихлор 1,3,5-триазину. У зв'язку з цим було розглянуто отримання сполук на основі ціанурхлориду заміщенням одного, двох, трьох атомів хлору різними замісниками.

Завдяки своїм властивостям гетероциклічні сполуки знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки – в медицині, сільському господарстві. Відомі похідні триазину використовують як проміжні сполуки для синтезу біологічно активних речовин, термостабільних антиоксидантів, для вуглеводних палив, мастильних олів, полімерів і оптичних відбілювачів [1].