

Т. М. Тарас¹, Ю. І. Дейчаківський¹, В. І. Шупенюк¹, О. П. Сабадах¹, Л. Д. Болібрух²

¹Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
кафедра хімії середовища та хімічної освіти

²Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології,
oksanasabadakh@ukr.net

ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ ТРИАЗЕНІВ АНТРАХІНОНОВОГО РЯДУ

<https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.092>

Надзвичайно важливим показником є висока чистота і стійкість вихідних та проміжних продуктів, які використовують для синтезу триазенів, тому було розглянуто різні способи отримання триазенів антрахінонового ряду, зокрема α - і β -аміно-9,10-антрацендіонів та бромамінової кислоти з амінопохідними. Підбрано оптимальні умови реакції діазотування, N-азосполучення та синтезу із високим виходом передбачуваних триазенів та здійснено їх спектральну ідентифікацію. Мас-спектроскопією високої роздільної здатності досліджено проблему прототропії 2-[2-(морфолін-4-іл) діазеніл] антрацен-9,10-діону з утворенням 2-гідроксидіантрацен-9,10-діону.

Ключові слова: 2-[2-(морфолін-4-іл) діазеніл] антрацен-9,10-діон, бромамінова кислота, діазотування, N-азосполучення, α -аміноантрацен-9,10-діон, β -аміноантрацен-9,10-діон, хромато-мас-спектр.

T. M. Taras¹, Y. I. Dejchakivsky¹, V. I. Shupeniuk¹, O. P. Sabadakh¹, L. D. Bolibrukh²

¹Vasyl Stefanyk Precarpathian National University,

Department of Chemistry of Environment and Chemical Education

²Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology

FEATURES OF SYNTHESIS OF TRIAZENES OF THE ANTHRAQUINONE SERIES

A very important indicator is the high purity and stability of the output and intermediate products used for the synthesis of triazenes, therefore various methods for the preparation of triazenes of the anthraquinones series, and in particular α - and β -amino-9,10-anthracenediones and bromaminic acid with amino-derivatives, were considered. The optimal conditions for the reaction of diazotization, N-azo coupling and synthesis with a high yield of triazenes are given and their spectral identification is carried out. The problem of 2-[2-(morpholin-4-yl) diazenyl] anthracene-9,10-dione prototropy with the formation of 2-hydroxyanthracene-9,10-dione was investigated with the high resolution mass spectroscopy (HRMS).

Key words: 2-[2-(morpholin-4-yl) diazenyl] anthracene-9,10-dione, bromaminic acid, diazotization, N-azocoupling, α -aminoanthracene-9,10-dione, β -aminoanthracene-9,10-dione, chromatic-mass spectrum.

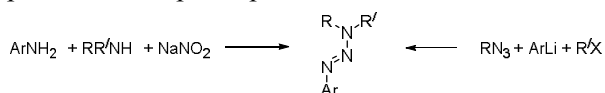
Вступ

Триазени мають широку фармакологічну універсальність [1], проте вони можуть зазнавати деструкції не тільки при нагріванні, але й під час перекристалізації, що є

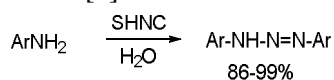
перешкодою їх використання в препаративній хімії.

Триазени можна отримати декількома способами. Класичним є реакція арилазо-дегідрогенування, яку в хімії барвників

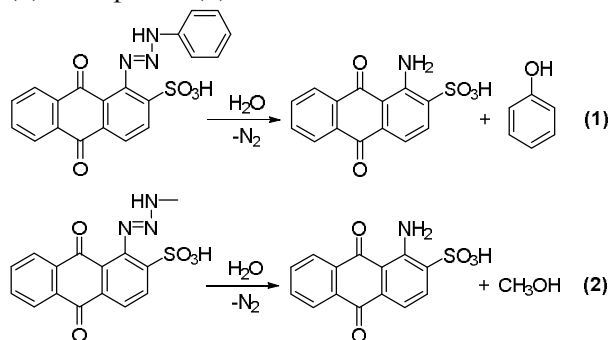
називають азосполученням з амінами. Проте їх можна ще отримати реакцією азидів з реактивами Гриньяра [2–3]:



Цією реакцією одержують триазени алифатичного ряду, проте їх використання для отримання 1-азидоантрахінонів є небезпечним процесом, бо для їх синтезу використовують азотистоводневу кислоту (HN_3) або солі азидів, які можуть утворювати вибухонебезпечні суміші як з повітрям (HN_3), так і з важкими металами (солі азидів) [4], тому сфера використання цих методів є обмеженою. Цікавим способом є застосування нових реагентів для нітрузування аміногрупи з утворенням 1,3-диарилтриазенів [5].



К. М. Байнес [6] із співробітниками описали одержання триазенів типу $\text{ArN=N-NH-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, використовуючи сіль арендіазонію та етиловий естер гліцину. Для синтезу триазенів також була використана методика [7], яка пропонує як розчинник використовувати диметилформамід (DMFA). Проте, незважаючи на відомі шляхи синтезу триазенів антрахінонового ряду [8], існують деякі проблеми, зокрема, прототропія триазенів, яка може викликатися як кислотами, так і основами. Л. Вакером [9] було показано, що у водному середовищі триазени розкладаються на вихідний аміноантрахінон і спирт (2), або фенол (1).



З метою збільшення стійкості триазенів в ароматичний амін, який вступає в реакцію N-азосполучення, слід ввести електронно-акцепторні, або електронно-донорні замісники, опису цих проблем буде присвячена наша стаття.

Матеріали та методи досліджень

Як вихідні для синтезу використовували комерційно доступні реактиви кваліфікації не нижче “ч”. Для контролю перебігу реакцій та чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках “SilufolUV-254” із застосування елюентів різного складу.

Для синтезованих сполук спектри ^1H та ^{13}C ЯМР знімали на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, та суміші $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$, внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас-спектри знімали на приладі Agilent 110/DAD/HSD/VLG119562. Елементний аналіз проведено на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з KBr . Температури плавлення виміряні у відкритому капілярі.

1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазоній гідросульфат (4) вихід 92 % одержували за методикою [10] – 94 %.

2-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-2-антраценіл)діазоній хлорид (2) вихід 95 % одержували за методикою [11] – 97 %.

4-(сульфобензен)-1-діазоній хлорид (12) вихід 95 % одержували за методикою [15] – 98 %.

4-бромо-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазоній хлорид (6).

У хімічну склянку на 200 мл поміщали 2 г (0,5 ммоль) бромамінової кислоти (5) та розчиняли в 100 мл води. Суспензію нагрівали до 40–60 °С та перемішували до повного розчинення. Після закінчення перемішування вимикали нагрів і додавали 30 г льоду. Потім при постійному перемішуванні додавали 4 мл HCl (конц.). Після чого порціями додавали 2 ммоль натрій нітриту протягом 15 хв. Далі реакційну масу перемішували 35–50 хв, при цьому спостерігається зміна забарвлення з яскраво-червоного на жовтий. Отриману діазосполуку з виходом 91,3 %, використовують для синтезу триазену.

1-[3-(бензойна кислота) триаз-1-ен-1-ол]-4-бромо-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (10).

До розчину 1 ммоль сульфаноїлової кислоти (11) у 50 мл води додавали 1 г CH_3COONa , після чого при перемішуванні доливали розчин 0,5 ммоль діазобромамінової кислоти (6). Після 25 хв перемішування утво-

рений триазен, відфільтровували, промивали спиртом і сушили. Отримано 1,72 г (85,7 %) триазену у вигляді світло-жовтих кристалів, $T_{\text{пл.}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м. ч.: 7.27 с (1H, H³), 7.95 м (4H, H_{ар.}, J 7.2 Гц), 8.1 м (2H, H^{6,7}, J 6.4 Гц), 8.18 д (2H, H^{5,8}, J 8.4 Гц), 14.66 с (2H, SO₃H); ^1H -ЯМР (DMSO-d6 + CCl₄) δ , м. ч.: 7.47 д (1H, H³, J 5.6 Гц), 7.96 м (4H, H_{ар.}, J 7.2 Гц), 8.17 д (2H, H^{6,7}, J 6.8 Гц), 8.25 д (2H, H^{5,8}, J 5.6 Гц), 14.53 с (2H, SO₃H). ^{13}C ЯМР, δ , м. ч.: 122.58, 124.42, 127.11, 127.21, 127.40, 131.71, 133.22, 134.83, 135.58, 136.29, 140.89, 152.98 (C_{ар.}); 173.58 (C-Br); 180.82, 181.09 (C=O).

2-[2-(морфолін-4-іл) діазеніл] антрацен-9,10-діон (7).

До розчину 4 ммоль морфоліну у 10 мл діоксану додали під час перемішування суспензію 2 ммоль хлориду 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-2-антраценіл)-діазонію (2) у 20 мл діоксану. До кислого середовища (рН=2) доводили розчином оцтової кислоти. Після 30 хв перемішування рН реакційної маси доводили до 7 розчином натрій гідроксиду, утворений осад фільтрували, промивали водою, спиртом і сушили. Отримували триазен у вигляді світло-жовтих кристалів з виходом 90 %, $T_{\text{пл.}} 169\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м. ч.: 3,87 д (4H, CH₂), 3,99 д (4H, CH₂), 7,5 д (1H, H³, J 8 Гц), 7,8 д (2H, H^{6,7}, J 7,8 Гц), 7,86 т (1H, H¹, J 7,5 Гц), 8,0 д (3H, H^{4,5,8}, J 7,5 Гц). Знайдено, %: С 67,21; Н 4,63; N 13,06. C₁₈H₁₅N₃O₃. Вирахувано, %: С 67,29; Н 4,67; N 13,08. Хромато-мас-спектр, m/z 322,0 [M]⁺; C₁₈H₁₅N₃O₃; вирахувано m/z 322.

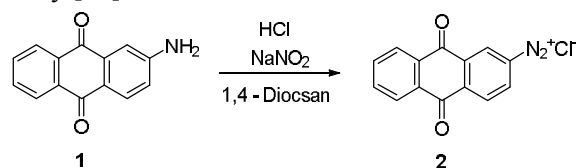
1-[3,3-діетил-1-триаз-1-ен-1-іл]-антрацен-9,10-діон (9).

До розчину 4 ммоль діетиламіну у 10 мл води додали під час перемішування розчин 2 ммоль 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)-діазоній гідросульфату (4) у 20 мл води. Після 20 хв перемішування рН реакційної маси доводили до 7 розчином натрій гідроксиду і додавали 30 мл холодної дистильованої води, утворений осад фільтрували, промивали водою, спиртом, і сушили. Отримували триазен у вигляді світло-жовтих кристалів з виходом 85 %, $T_{\text{пл.}} 162\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м. ч.: 1,29 т (6H, CH₃, J 6,0 Гц), 3,62 д (4H, CH₂, J 5,5 Гц), 7,49 д (1H, H³, J 7,0 Гц), 7,72 д (1H, H¹, J 7,2 Гц), 7,83 т (2H, H^{6,7}, J 7,5 Гц), 7,89 д (1H, H⁴, J 7,7 Гц), 8,04 д (2H, H^{5,8}, J 8,2 Гц). ІЧ

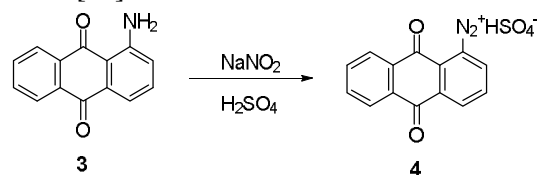
спектр, см⁻¹: 1400, 1440 (N=N), 1674, 1589 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 69,88; Н 5,06; N 13,1. C₁₈H₁₇N₃O₂. Вирахувано, %: С 70,36; Н 5,54; N 13,68. Хромато-мас-спектр, m/z 308,2 [M]⁺; C₁₈H₁₇N₃O₂; вирахувано m/z 308.

Результати досліджень та їх обговорення

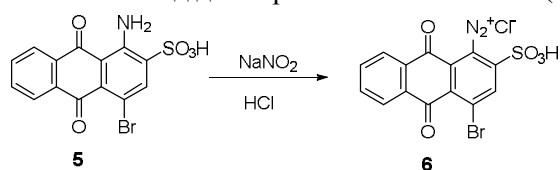
Раніше нами було описано [12] особливості діазотування амінопохідних 9,10-антрахінону і підібрані оптимальні методики для його проведення. Так, діазотування β -аміноантрацен-9,10-діону (1) проводили натрій нітритом у суміші хлоридної кислоти і 1,4-діоксану [11].



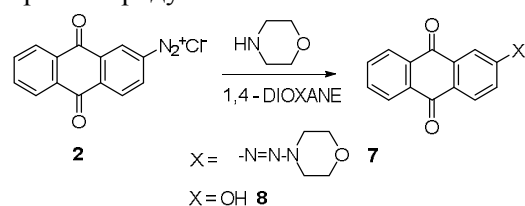
Діазотування α -аміноантрацен-9,10-діону (3) проводили в концентрованій сульфатній кислоті [10].



Діазотування бромамінової кислоти проводили у середовищі концентрованої сульфатної кислоти нітрозилсульфатною кислотою, проте вихід був низький [13]. Зміна методики діазотування бромамінової кислоти у водному розчині хлоридної кислоти дозволила суттєво збільшити вихід діазобромамінової кислоти (6).



Реакції діазотування проходять із кількісним виходом. Проте реакції N-азосполучення не завжди проходять однаково та легко і залежать як від активності взятих солей діазонію, так і від властивостей аміну, з яким проходить сполучення, так і від стійкості утворених продуктів.

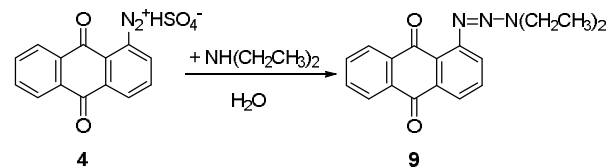


Отриманий триазен **7** з виходом 89,96 % (m/z $[M+H]^+$ 322) зазнає прототропії; так, ще під час реакції утворюється 2-гідроксиантрацен-9,10-діон (**8**) у кількості 6,4 % (m/z $[M+H]^+$ 223). У толуолі майже весь триазен **7** (вихід 6,98 % (m/z $[M+H]^+$ 321,2), розкладається до 2-гідроксиантрацен-9,10-діону (**8**) 90,4 % (m/z $[M+H]^+$ 223). А в DMFA вихід триазену **7**, який зазнає прототропії, складає 48,67 % (m/z $[M+H]^+$ 322), утворюється 2-гідроксиантрацен-9,10-діон (**8**), пік якого присутній у кількості 20,24 % (m/z $[M+H]^+$ 223). Будова 2-[2-(морфолін-4-іл) діазеніл] антрацен-9,10-діону (**7**) була доведена методами ^1H ЯМР спектроскопії, у спектрі присутні дуплети в ділянці 3.99 і 3.87 м. ч., що відповідають фрагменту морфоліну та сигнали з хімічним зсувом у слабшому полі, що відповідають 2-заміщеному антрахінону при 7.5-8.0 м. ч.

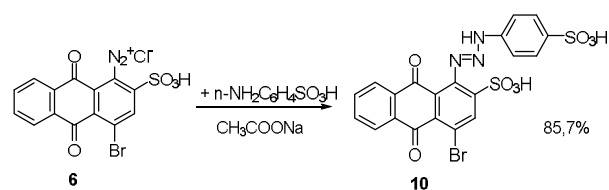
Утворення 2-гідроксиантрацен-9,10-діону (**8**) доведено порівнянням ІЧ-спектрів вихідного 2-аміноантрацен-9,10-діону (**1**) та утвореного 2-гідроксиантрацен-9,10-діону (**8**). В спектрах чітко видно зникнення валентних коливань аміногрупи в ділянці 3300 см^{-1} – 3400 см^{-1} і появи характерної смуги валентних коливань в ділянці 3350 см^{-1} , що притаманна ОН-групі. Будова 2-гідрокси-антрацен-9,10-діону доведена ^1H -ЯМР спектроскопією: 7,24 д (1Н, H^6 , J 8,4 Гц), 7,48 уш. с (1Н, H^7), 7,88 д (2Н, $\text{H}^{1,4}$, J 8,8 Гц), 8,08 д (1Н, H^3 , J 8,4 Гц), 8,15 м (2Н, $\text{H}^{5,8}$, J 5,6 Гц), 11,03 с (1Н, ОН).

Щоб уникнути гідроксипохідного, ми використали два основні шляхи синтезу триазенів. Перший метод – використання діазотованого аміноантрахінону та вільного аміну [14]. Другий метод використання вільного аміноантрахінону та діазотованого ароматичного аміну. Проте одержання таких триазенів на основі β -аміноантрацен-9,10-діону не дало бажаного результату. А реакція діазотованого α -аміноантрацен-9,10-діону з ароматичними амінами відбувалась з низьким виходом триазену і утворенням великої кількості продуктів розкладу. Позитивні результати отримано у випадку взаємодії солі діазонію **4** з аліфатичними дизаміщеними амінами, наприклад з діетиламіном. Будова отриманого триазену **9** підтверджена результатами елементного аналізу та спектром ^1H ЯМР, в якому спостерігаються сигнали шести метильних

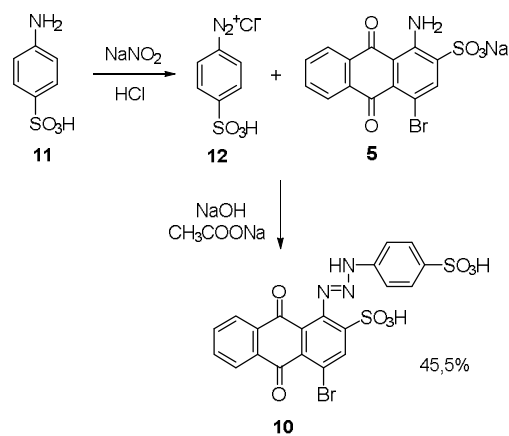
протонів (δ , м. ч.) при 1,29 (6Н, CH_3 , $J=6,0$ Гц), дублет при 3,62 (4Н, CH_2 , $J=5,5$ Гц) та мультиплет семи ароматичних антрахінонових протонів при 7.49-8.04 м. ч.



У випадку бромамінової кислоти вдалося використати два методи синтезу триазенів. Згідно з поставленою метою була використана n -аміносульфанілова кислота (**11**); а) N -азосполучення n -аміносульфанілової кислоти з діазобромаміновою кислотою (**6**):

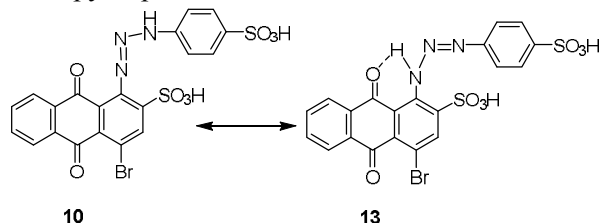


б) діазосульфанилову кислоту (**12**), одержану за методикою [15], сполучали реакцією N -азосполучення з натрієвою сіллю бромамінової кислоти (**5**):



Проаналізувавши виходи за двома шляхами синтезу триазенів, слід відзначити, що перший спосіб використання діазобромамінової кислоти є оптимальним. Достовірно вдалося підтвердити структуру триазену **10**, який може існувати в таутомерній формі **13**, що підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР-, і хромато-мас-спектрами. Зокрема, в спектрі ^1H ЯМР в ($\text{DMSO-}d_6$) наявний мультиплет протонів заміщеної n -аміносульфанілової кислоти при 7,95 м. ч. і ^3H -протону антрахінону при 7,27 м. ч. та 4-х ароматичних протонів антрахінону в межах 8,1–8,18 м. ч. В ($\text{DMSO-}d_6$ +

CCl₄) теж наявний мультиплет протонів заміщеної *n*-аміносультанілової кислоти при 7,96 м. ч. і ³H-протону антрахінону при 7,47 м. ч. та 4-х ароматичних протонів антрахінону в межах 8,17–8,25 м. ч. У ¹³C ЯМР-спектрі присутні сигнали атомів карбону ароматичного ядра в межах 122,58–152,98 м. ч., також спостерігається сигнал карбонів двох карбонільних груп при 180,82, 181,09 м. ч.



Про утворення таутомерних форм **10**↔**13** говорить наявність в спектрах ¹H ЯМР зсувів NH-протону в дальній області в (DMSO-*d*₆) при 14,66 м. ч., а в (DMSO-*d*₆ + CCl₄) при 14,53 м. ч., що свідчить про утворення водневого зв'язку NH-протона з карбоксильною групою антрахінону.

Висновки

Встановлено, що триазен на основі β-аміноантрацен-9,10-діону зазнає прототропії в апротонних розчинниках і розкладається до 2-гідроксиантрацен-9,10-діону. Природа аміну суттєво впливає на перебіг реакції. Найлегше у взаємодію вступають вторинні аміни, а у результаті реакції утворюються практично чисті триазени.

Доведено існування таутомерних форм **10**↔**13** для триазену на основі бромамінової кислоти.

Література

- Gadjeva V. G. (2002). Two spin labeled triazenes: relationship between biochemical and biological activities *Int. J. Pharm.* 247, 39–45.
- Kimball D. B., Haley M. M. (2002). Triazenes: A Versatile Tool in Organic Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 3338–3351.
- Khramov D. M., Bielawski C. W. (2007). Donor – Acceptor Triazenes: Synthesis, Characterization, and study of Their Electronic and Thermal Properties *J. Org. Chem.* 72 (25), 9407–9417. DOI: 10.1021/jo070789x
- Gornostaev L. M., Levdansky V. A. (1980). On the transformations of 1-azido-2-aryloxyanthraquinones and 3-aryloxyanthra [1,9-cd]-6-isoxazolones *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 16, 10, 2209–2215.

- Stefane B., Kocevar M., Polanc S. (1997). Nitrosation with Sodium Hexanitrocobaltate *J. Org. Chem.* 62, 7165–7169.

- Baines K. M., Vaughan K., Hooper D. L., Leveck L. F. (1983). Open-chain nitrogen compound. Part IV. Synthesis of 5-hydroxy-1,2,3-triazoles from 1-aryl-3-(ethoxycarbonylmethyl) triazenes: a new route to α-diazo-N-arylacetamides *Can. J. Chem.*, 61, 1549–1556.

- Bulgakova N. A., Gornostaev L. M., Sakilidi V. T. (2000). Synthesis and structure of some triazenes of the 9,10-anthraquinone series *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 36, 10, 1519–1520.

- Bulgakova N. A. (2002). Синтез, структура і свойства деяких прозводних 9,10-антрахінону, содерzhashhих зв'язок азот-азот [Synthesis, structure and properties of some 9,10-anthraquinone derivatives containing a nitrogen-nitrogen bond]: abstract of the thesis for the degree of Candidate of Chemical Sciences, Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V. P. Astafyev, Krasnoyarsk [in Russian].

- Wacker L. (1902). Ueber den Austausch der Diazogruppe durch die Amidogruppe *Chem. Ber.* 35, 2593–2602.

- Sabadakh O. P., Taras T. N., Luchkevich E. R., Novikov V. P. (2015). Synthesis of triazine derivatives of 9,10-anthraquinone. *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 51, 2, 277–278. DOI: 10.1134/S1070428015020244

- Dejchakivsky Y. I., Luchkevich E. R., Taras T. N., Bolibrukh L. D., Hubytska I. I. (2015). Pro diazotuvannja β-аміно-9,10-антрахінону [About diazotization of β-amino-9,10-anthraquinone] *Journal of Lviv Polytechnic National University Series of Chemistry, Materials Technology and their Application*, 812, 237–238 [in Ukrainian].

- Shupeniuk V. I., Dejchakivsky Y. I., Taras T. M., Bolibrukh L. D., Hubytska I. I. (2017). Pro osoblyvosti diazotuvannja aminopohidnyh 9,10-антрахінону [About features of the diazotization of amino derivatives of 9,10-anthraquinone] *Journal of Lviv Polytechnic National University Series of Chemistry, Materials Technology and their Application*, 868, 186–195 [in Ukrainian].

- Shupeniuk V. I., Taras T. M., Bolibrukh L. D., Zhurakhivska L. R., Hubytska I. I. (2018). Interaction between structure and activity of synthesized triazenes at 4-substituted 9,10-anthraquinone. *Journal of Lviv Polytechnic National University Series of Chemistry, Materials Technology and their Application*, 868, 136–145 [in Ukrainian].

- Bulgakova N. A., Gornostaev L. M. (2001). Cyclization of 1-Aryl-3-[4-aryl (cyclohexyl) amino-9,10-dioxo-1-anthryl] triazenes to 3-Aryl-5-aryl (cyclohexyl)-aminoanthra [1,2 d][1,2,3] triazole-6,11-diones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 37, no. 9, 1351–1352.

- Amoroso J. W. (2014). Reactive Probes for Manipulating Polyketide Synthases, and Photoreactive Probes for Strained Alkyne Click Chemistry (Doctoral Dissertations). University of Massachusetts – Amherst.