

# ХИМИЯ

---

---

МРНТИ 31.21.27

**С. К. Бажаканова, Р. А. Музыкакина, Д. Ю. Корулькин**

Казахский национальный университет им. аль-Фараби  
г. Алматы, Казахстан

## ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА СУЛЬФОКИСЛОТ КСИАНТРАХИНОНОВ

---

---

**Аннотация.** Рассмотрены литературные данные по сульфированию оксиантрахинонов различными сульфлирующими агентами, такими, как серная кислота, олеум, хлорсульфоновая кислота, триоксид серы и ряд других серосодержащих минеральных соединений. Реакции  $\alpha$ -сульфирования осуществляют в присутствии катализаторов, а  $\beta$ -сульфирование без катализаторов. Оксиантрахиноны сульфировются в более мягких условиях, чем антрахиноны. Сульфокислоты оксиантрахинонов обладают микоцидной, бактерицидной, фунгицидной и противоопухолевой активностью, высоким радиозащитным эффектом. Создание высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью является одной из важнейших проблем медицины, фармакологии и органической химии. Исследователями многих стран ведется широкий поиск биологически активных соединений, получаемых синтетическим путем из природных источников, а также синтезируемых в результате изменения структуры известных биологически активных соединений путем введения новых функциональных групп.

**Ключевые слова:** антрахиноны, ализарин, хинизарин, сульфирование, биологическая активность.



**Түіндеме.** Түрлі сульфирлеуші агенттермен оксиантрахинондарды сульфирлеу туралы әдебиет деректері қарастырылған. Сульфирлеуші агенттердің ролін: күкірт қышқылы, олеум, хлорсульфонды қышқыл, күкірт үшқисіді және басқа да құрамында күкірт бар минералды қосылыстар атқарады.  $\alpha$ -Сульфирлеу реакциялары катализаторлардың қатысуымен, ал  $\beta$ -сульфирлеу реакциясы катализаторсыз жүзеге асырылады. Антрахинондарға қарағанда оксиантрахинондар жұмсақ жағдайда сульфирленеді. Оксиантрахинондарды сульфоқышқылдар микоцидті, бактерицидті, фунгицидті

және ісікке қарсы белсенділікке, сонымен қатар жоғары радиоқорғағыш әсерге ие. Уыттылығымен төмен аса тиімді дәрілік препараттарды жасау – медицина, фармакология және органикалық химия салаларының ең маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Көптеген елдердің зерттеушілері синтетикалық жолымен алынатын, табиғи көздерден бөлінетін, сонымен қатар танымал биологиялық белсенді қосылыстарға жаңа функционалдық топтарды еңгізу арқылы құрылысын өзгерту нәтижесінде синтезделетін биологиялық белсенді қосылыстарды кең ауқымды іздеу жұмыстарын жүргізуде.

**Түйінді сөздер:** антрахинондар, ализарин, хинизарин, сульфирлеу, биологиялық белсенділік.



**Abstract.** The literature data on the sulfonated hydroxyanthraquinones with different sulfonating agents are considered. Sulfonating agents are: sulfuric acid, oleum, chlorosulfonic acid, sulfur trioxide and a number of other sulfur-containing mineral compounds.  $\alpha$ -sulfonation reaction are carried out in the presence of catalysts, and  $\beta$ -sulfurization without the catalysts. droxyanthraquinones sulfonated under milder conditions than anthraquinones. Sulfonic hydroanthraquinones have mycocidal, bactericidal, fungicidal and antetumor activity, high radioprotective effect. One of the most important medical, organic chemistry and pharmacological problems is creating highly effective drugs with low toxicity. Researches in many countries conduct a wide search for biologically active compounds, produced by synthetic means, isolated from natural sources, synthesized as a result of changes in the structure of known biologically active compounds by introducing new functional groups.

**Key words:** anthraquinone, alizarin quinizarin, sulfonation, biological activity.

**Введение.** Актуальность статьи обусловлена потребностью здравоохранения и фармацевтической промышленности Республики Казахстан в новых, эффективных лекарственных средствах отечественного производства.

Антрахиноны отличаются большим структурным многообразием, широким спектром биологической активности и низкой токсичностью. Они обладают вяжущим, слабительным, противовоспалительным, умеренным противоопухолевым, бактерицидным действием; участвуют в процессах обмена, дыхания, деления клеток, окислительного фосфорилирования, комплексообразования с ДНК и РНК и, возможно, в других жизненно важных физиологических процессах; входят в состав многих лекарственных средств растительного происхождения [1].

Благодаря высокой активности исходных антрахинонов, поиск путей их химической модификации, создание на их основе новых высокоэффективных препаратов, отработка оптимальных технологических параметров синтеза биологически активных соединений с целью их возможного последующего внедрения в производство являются актуальными.

**Литературный обзор.** Антрахинон по своей химической природе весьма существенно отличается от своего родового вещества – антрацена. Основная причина этого отличия – две карбонильные группы, расположенные в мезоположениях антраценовой группировки.

В антрахиноне совершенно отсутствует специфическая и свойственная собственно антраценовым производным особая ненасыщенность мезо-углеродных атомов, а два крайних ядра приобретают в полной мере ароматический характер. В то же время каждое из этих ядер связано с двумя общими для них карбонильными группами, являющимися заместителями второго рода. В результате оба равноценных крайних ядра обладают высокой устойчивостью и малой реакционной способностью к замещению своих водородных атомов различными атомами и группами, в том числе и сульфогруппами [2].

В полном соответствии с этим для введения в молекулу антрахинона сульфогрупп необходимо применение сульфировющего агента высокой сульфурационной активности и проведение процесса при высокой температуре. Но даже моногидрат не обладает достаточной сульфурационной активностью для быстрого сульфирования антрахинона при температурах ниже 200 °С. Проведение же процесса при еще более высокой температуре вызывает значительные технические трудности и связано с заметным возрастанием скорости побочных направлений процесса. Поэтому для сульфирования антрахинона в технически приемлемой обстановке необходимо применение более активного сульфировющего агента-олеума. К этому выводу в технике давно пришли эмпирическим путем. Для уменьшения же количеств сульфировющего агента

предпочитают применять высокопроцентный олеум и проводят процесс при 140-150 °С [3].

Ализарин, 1,2-диоксиантрахинон содержит два неравноценных ядра. Одно из них, связанное с заместителями первого рода (гидроксильными группами), является более расшатанным и более реакционноспособным, чем другое, свободное от этих заместителей и сохранившее все свойства бензольного ядра, входящего в состав антрахиноновой группировки. Поэтому при прочих равных условиях за счет своего фенольного ядра ализарин должен сульфироваться быстрее, чем антрахинон, и для быстрого введения сульфогруппы в это ядро достаточно применения менее активных агентов, в частности, и крепкой серной кислоты. При этом обе гидроксильные группы оказывают несогласованное влияние, направляя сульфогруппу в различные положения своего ядра, но вследствие специфических особенностей антрахиноновой группировки, сульфогруппа вступает преимущественно в бета-положение этой группировки – в положение 3. В этих более мягких условиях сульфирования 3-сульфокислота ализарина является почти единственным продуктом сульфирования. В более жестких условиях, подобных применяемым при сульфировании самого антрахинона, т. е. при сульфировании олеумом при нагревании, сульфогруппа может вступать и во второе, свободное от заместителей, ядро, занимая в нем с примерно одинаковой скоростью любое из бета-положений 6 и 7.

Таким образом, продуктами исчерпывающего сульфирования ализарина являются две его изомерных дисульфокислоты 3,6 и 3,7. Но в этих дисульфокислотах входящие в их состав сульфогруппы отличаются по своему отношению к гидролитическому расщеплению. Сульфогруппа в положении 3 фенольной группировки под расшатывающим влиянием гидроксильных групп значительно быстрее поддается отщеплению. Поэтому при умеренном разбавлении сульфомассы водой и нагревании полученного раствора десульфорируется преимущественно сульфогруппа в положении 3 и получается смесь двух изомерных моно-

сульфоокислот ализарина, содержащих сульфогруппы в свободном от гидроксильных групп бензольном ядре и недоступных при прямом сульфировании ализарина [2].

**Получение сульфопроизводных оксиантрахинонов** возможно различными методами: при проведении сульфирования в разных условиях, в том числе окислительным сульфированием и сульфитированием, в результате реакции обмена других функциональных групп, например, нитро-, amino-, галоген- и т. д. [4,5].

При изучении реакций сульфирования антрахинонов отмечено, что введение сульфогруппы в одно бензольное кольцо антрахинона существенно не сказывается на реакционной способности второго кольца. Наличие электронодонорных заместителей облегчает реакции и направляет сульфогруппу, преимущественно в орто-положение к заместителю, а затем в пара-положение, за исключением примеров влияния пространственных эффектов. Отмечено также влияние среды на направление реакции и соотношение получаемых продуктов. Так, при обработке оксиантрахинонов олеумом или хлорсульфоновой кислотой в присутствии третичных аминов без применения восстановителя получают серноокислые эфиры, преимущественно  $\beta$ -ориентации. Добавление фосфорной кислоты в процессе сульфирования способствует подавлению возможных побочных реакций гидроксирования [6]. Реакции  $\alpha$ -сульфирования осуществляют в присутствии катализаторов: Hg, HgO, Hg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Ti (III), Pd (II), Se (III), Cr (III) и др. Однако такие реакции не являются строго селективными. При исследовании влияния таких факторов, как концентрация сульфорирующего агента, температурный режим реакции, продолжительность процессов и т. д. показано, что количество различных изомерных  $\alpha$ -сульфоокислот достигает максимума при температуре 140-150 °С в течение короткого времени (15-20 мин.), после чего селективность нарушается, появляются продукты  $\beta$ - и смешанного  $\alpha$ -,  $\beta$ -сульфирования. В присутствии 0,01-0,1 % PtO<sub>2</sub> в среде 4-6 % олеума выход суммы  $\alpha$ -сульфоокис-

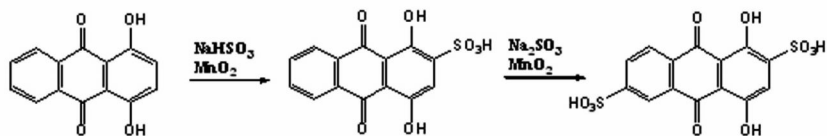
лот алоэ-эмодин, хризофанол, ализарина, эмодин и фисциона достигает 90-93 % [7].

В реакциях обмена, например, нитрогруппы и галогенов с водным или водно-спиртовым раствором сульфита натрия, наряду с обменом функциональных групп, проходит образование продуктов  $\beta$ -сульфирования [2, 3, 6, 7]. Процесс  $\beta$ -сульфирования проводят в условиях, аналогичных реакциям  $\alpha$ -сульфирования с более широким разнообразием условий проведения реакции и в отсутствие катализаторов.

Например, при нагревании 2-оксиантрахинона с 20 %-ным олеумом получают 2-оксиантрахинон 3-сульфо кислоту, из 1,5-диоксиантрахинона – 1,5-диокси-2,6-дисульфокислоту с выходом 92 %, при нагревании 1,8-диоксиантрахинона (хризазина) со 100 %-ной серной кислотой с таким же высоким выходом синтезируют 1,8-диоксиантрахинон-2,7-дисульфокислоту [2, 6].

Аналогичная зависимость отмечена при нагревании оксиантрахинонов в олеуме в присутствии концентрированной соляной кислоты, при сульфировании хлорсульфоновой кислотой в среде нитробензола и без него.

**Реакции сульфитирования** незамещенного антрахинона с сульфитом натрия в водно-диоксановой среде изучали Н.С.Докунин, А.Н.Струве и др. [8], которые показали радикальный механизм этого процесса через стадию окисления сульфита с образованием семихинона с последующим присоединением  $\text{SO}_3^*$  с образованием  $\beta$ -сульфо кислот. Описано окислительное сульфитирование хинизарина и его производных, 1,4-диаминоксиди и 1,4-диаминоантрахинона при нагревании с водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  или  $\text{NaHSO}_3$  в присутствии таких окислителей, как  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{PbO}_2$ ,  $\text{NaClO}$ , а также  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$  с образованием  $\beta$ -сульфо кислот по схеме [9]:



Нагревание оксиантрахинонов с солями сернистой кислоты в водно-диоксановых растворах при температурах выше 150 °С также сопровождается образованием семихинона. Затем к исходному антрахинону или к семихинону присоединяется радикал  $\text{SO}_3^*$ . Примером такой реакции может служить получение 1,4-диокси-антрахинон-, 2,6-дисульфокислоты из хинизарина [2].

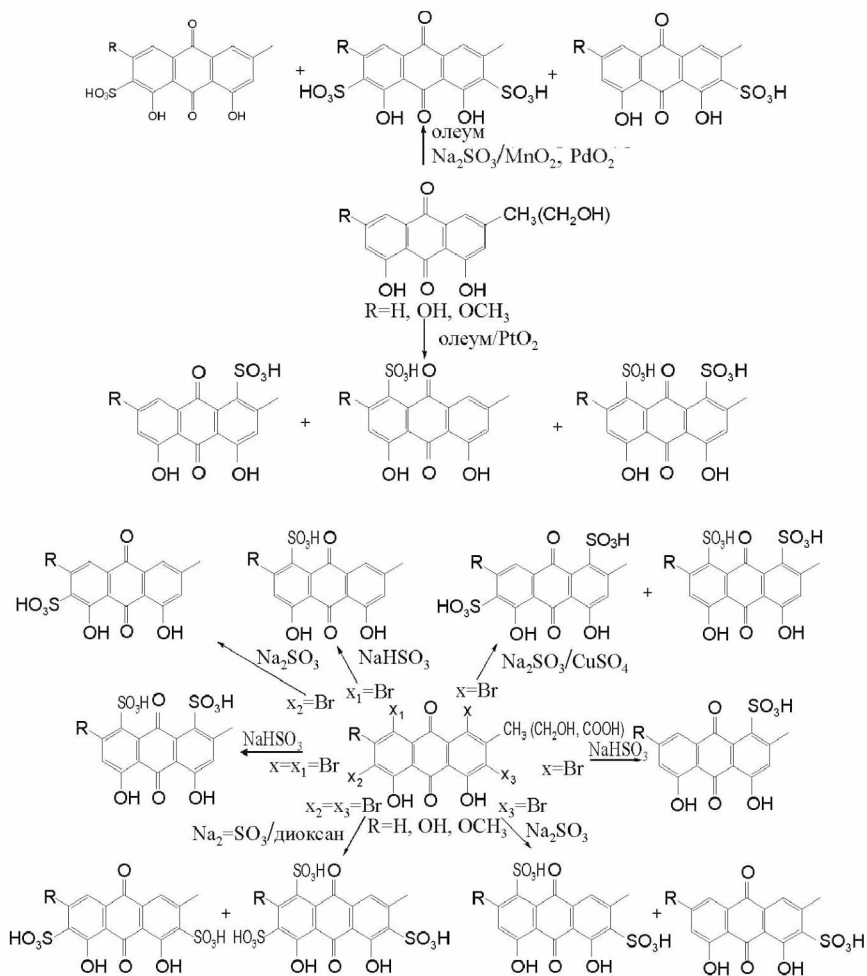
В реакциях обмена более высокие выходы сульфокислот были получены при нагревании различных бромидов оксиантрахинонов с сульфитом натрия в водно-диоксановой среде. Причем также отмечен параллельный процесс не только  $\beta$ -, но и  $\alpha$ -сульфирования, т. е. например, из 1,3-дибромхризофанола была получена 1,3,8-трисульфокислота, а из 1,8-дибромхризофанола – 1,6,8-трисульфокислота хризофанола и т. д.

При сульфировании хризофанола, эмодина, алоэ-эмодина и фисциона олеумом различной концентрации удалось подобрать оптимальные условия получения моно- и диальфасульфокислот с использованием как традиционных для этой реакции катализаторов, так и новых [7, 8].

В среде моногидрата образуются только  $\beta$ -сульфокислоты, в олеуме  $\alpha$ - и  $\beta$ -, а в присутствии катализаторов этой реакции –  $\alpha$ -производные, причем селективность  $\alpha$ -сульфирования сохраняется только до температур 70-80 °С. Максимальный выход суммы  $\alpha$ -сульфокислот (93-95 %) получен в олеуме в присутствии катализаторов: Pd/C, PtO<sub>2</sub>, PdO<sub>2</sub>, Pt и Pd-черней [10].

Структуры сульфокислот доказаны через их бензилтиурониевые, анилиновые, п-толуидиновые производные, имеющие четкие температуры плавления и спектральными данными. Кроме того, структуры почти всех сульфокислот доказаны встречно, по реакции обмена галогена на сульфогруппу при взаимодействии с сульфитом натрия в водно-диоксановых средах. Установлено, что наряду с обменом атома брома проходит сульфирование оксиантрахинонов в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положения, что до сих пор в литературе не было отмечено.

Общая схема реакций сульфирования представлена ниже [1]:

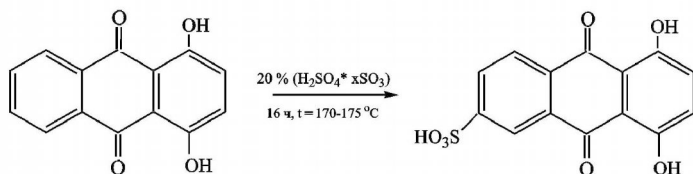


Методики получения сульфокислот оксиантрахинонов:

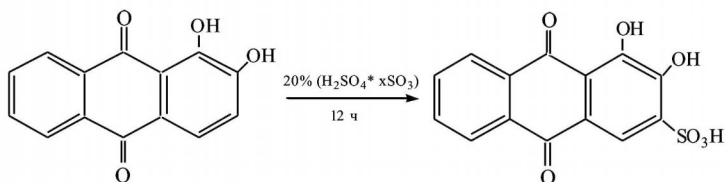
1. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, обрабатывают хинизарин (1,4-дигидроксиантархинон) 12,5 %-ным олеумом с добавкой  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  при 90-120 °С в течение 12 ч. 1,4-Дигидроксиантархинон с хорошим выходом (91 %) превращается в 1,4-дигидроксиантрахинон-2-сульфокислоту, а при



обработке 20 %-ным олеумом с добавкой  $\text{H}_3\text{BO}_3$  и  $\text{HgO}$  при 170-175 °С в течение 26 ч – в 1,4-гидроксиантрахинон-6-сульфоикслоту, выделенную в виде магниевой соли ( $\omega = 83\%$ ).



2. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, помещают растворенный в диоксане ализарин (1,2-дигидроксиантрахинон) и 20 %-ный олеум при 90-100 °С в течение 12 ч. Образуется 3,4-дигидроксиантрахинон-2-сульфоикслота с примесью 1-сульфоикслоты. Выход 86 %.



**Заключение.** Отработаны оптимальные условия сульфирования ализарина и хинизарина, получены и осуществлен синтез серии новых, потенциально биологически активных производных антрахинона. Для синтезированных веществ записаны спектральные характеристики и образцы веществ отданы на изучение биологической активности. Реакции получения сульфокислот перспективны в плане поиска биологически активных соединений, поскольку практически все сульфокислоты на основе оксиантрахинонов и их соли растворимы в воде и это облегчает исследование их активности.

### Список литературы

1 Музыкакина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики. – М.: «Фазис», 1998. – 864 с.

2 *Иоффе И.С.* Сульфирование органических веществ. – Л.: Изд. Военно-морской мед. акад., 1944. – С. 268-299.

3 *Горелик М.В.* Химия антрахинонов и их производных. – М.: «Химия», 1983. – С. 170-173.

4 *Орехов В.С., Дьячкова Т.П., Субочева М.Ю., Колмакова М.А.* Технология органических полупродуктов. – Тамбов: ТГТУ, 2007. – 135 с.

5 *Корнев М.С.* Получение и исследование физико-химических свойств хелатных комплексов хинизарина и его производных: автореф. ... к. х. н.: 02.00.04. – Кемерово, 2003. – 3-11 с.

6 *Caro Y., Anamale L., Fouillaud M., Laurent P.* Natural hydroxyanthraquinoid pigments as potent food grade colorants: an overview // *Natural Products and Bioprospecting*. – 2012. – V. 2, № 5. – P. 174-193.

7 *Tamura K., Alwi R.S.* Solubility of anthraquinone derivatives in supercritical carbon dioxide // *Dyes and Pigments*. – 2015. – V. 113. – P. 351-356.

8 *Zhao L.M., Zhang L.M., Ma F.Y., Wang X.S.* Catalyst-free Mannich reaction of hydroxyanthraquinone: facile access to emodin Mannich bases and anthraoxazines // *Tetrahedron Letters* – 2013. V. 54, № 22. – P. 2802-2805.

9 *Джилберт Э.Е.* Сульфирование органических соединений. – М.: 1969. – 91 с.

10 *Клименко Л.С.* Фотохимические перегруппировки и синтез производных антрахинона: автореф. д.х.н.: 02.00.03. – Новосибирск, 2003. – 5-11 с.

**Бажаканова Салтанат**, магистрант  
email: bazhakanova.saltanat@gmail.com

**Музыкакина Раиса Алексеевна**, доктор химических наук, профессор  
**Корулькин Дмитрий Юрьевич**, доктор химических наук, профессор