

ХИМИЯ

МРНТИ 31.17.29

А.С.Омарова¹, Р.А.Музычкина¹, Д.Ю.Корулькин¹

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
г. Алматы, Казахстан

МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ДИОКСИАНТРАХИНОНОВ КИСЛОТАМИ

Аннотация. Так как оксипроизводные антрахинонов являются активным началом многих промышленно значимых красителей, индикаторов, рострегуляторов, гербицидов и лекарственных препаратов, получение их производных представляет научный и практический интерес. В работе рассмотрены направления модификации природных диоксиантрахинонов путем взаимодействия их с кислотами, а именно с серной, азотной и фосфорной по двум направлениям – электрофильное замещение и этерификация гидроксигрупп. В большей степени описано получение только β-сернокислого эфира ализарина, эфиры на основе фосфорной и азотной кислот не исследованы. Рассмотрены условия сульфирования, нитрования и фосфорилирования диоксиантрахинонов различными агентами и биологическая активность продуктов реакций. Установлено, что модификация структур природных диоксиантрахинонов кислотами является научно-обоснованным подходом при разработке новых эффективных препаратов, биологически доступных для организма, которые обладают широким спектром активностей.

Ключевые слова: диоксиантрахиноны, сульфирование, нитрование, фосфорилирование, ализарин, хинизарин, хризифанол, фисцион, производные антрахинонов.

• • •

Түйіндемe. Антрахинондардың окситуындылары көптеген өндірістік маңызға ие бояғыш заттардың, индикаторлардың, өсімдік есуін реттеушілердің, гербицидтердің және дәрілік препараттардың өндірісінің активті бастауы болғандықтан, олардың туындыларын алу ғылыми және тәжірибелік қызығушылық тудырып отыр. Бұл шолуда табиғи диоксиантрахинондардың күкірт, азот және фосфор қышқылдарымен әрекеттесуі нәтижесінде екі бағыт - электрофильді орын басу және гидрокситоптардың этерификациясы бойынша алынған модификациясы қарастырылған.

Әдебиетте тек ализариннің β -күкірт қышқылды эфирінің алу жолы келтірілген, фосфор және азот қышқылдары негізіндегі эфирлер зерттелмеген. Диоксиантрахинондардың өртүрлі агенттермен сульфирлеу, нитрлеу, фосфорлау жағдайлары және реакция өнімдерінің биологиялық активтілігі қарастырылды.

Түйінді сөздер: диоксиантрахинондар, сульфирлеу, нитрлеу, фосфорлау, ализарин, хинизарин, хризофанол, фисцион

• • •

Abstract. Such as oxyderivatives of anthraquinones are the active principle of many industrially significant dyes, indicators, growth regulators, herbicides and medicinal preparations, the preparation of their derivatives is of scientific and practical interest. The article describes directions of modifications of natural dioxoanthraquinones by their interaction with acids, namely sulfuric, nitric and phosphoric in two directions - electrophilic substitution and esterification of hydroxy groups. It is mostly described the preparation of only the β -sulfate ester of alizarin, the esters based on phosphoric and nitric acids have not been studied. Conditions of sulfonation, nitration and phosphorylation of dioxoanthraquinones by various agents and biological activity of reaction products are considered. It has been established that the modification of the structures of natural dioxoanthraquinones with acids is a scientifically grounded approach in the development of new effective drugs that are biologically accessible to the organism and which have a wide range of activities.

Keywords: dioxoanthraquinones, sulfonation, nitration, phosphorylation, alizarin, quinizarin, chrysofanol, physcion, anthraquinone derivatives.

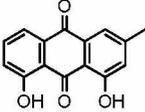
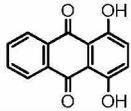
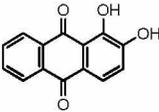
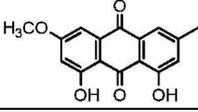
Введение. Производные 9,10-антрахинона представляют собой класс органических соединений, практический интерес к которым завоевал такие области, как медицина, промышленность красителей, люминофоров, аналитических реагентов, рострегулирующих, противоопухолевых и др. препаратов. Исследуемые нами соединения (изомерные оксиантрахиноны) вступают в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения, реакции за счет карбонильных групп, конденсации и др.

Широкий спектр направлений модификации производных антрахинона связан с возможностью введения в их структуру от 1 до 8 заместителей, в свою очередь, природа заместителей и их расположение характеризуют особенности структуры замещенного антрахинона: степень окисленности, различная реакционная способность ароматических колец, карбонильных групп, наличие водородной связи, положения ОН-групп (α и β) [1-3].

Среди природных антрахинонов широко распространены оксиантрахиноны, которые являются биоактивными и биодоступными и представляют существенный интерес для химической трансформации структур с целью получения новых соединений, проявляющих широкий диапазон биологической активности и выявления взаимосвязи «структура-биоактивность». В табл.1 представлена биологическая активность исходных диоксиантрахинонов:

Таблица 1

Биологическая активность диоксиантрахинонов [3-7]

№	название, структурная формула	тип активности
1	Хризофанол 	рострегулирующая противовоспалительная антиоксидантная противоопухолевая
2	Хинизарин 	ростстимулирующая противовоспалительная
3	Ализарин 	нефролитическая противоопухолевая антиоксидантная антимикробная
4	Фисцион 	противовоспалительная ранозаживляющая

Особенности химической структуры исходных диоксиантрахинонов заключаются в наличии внутримолекулярной водородной связи, образованной между неподеленными парами электронов кислорода карбонильных групп и протонами водорода гидроксигрупп в α -положении, что существенно отражается на реакционной способности как $C=O$, так и α -ОН-групп и химической стабильности продуктов взаимо-

действия с кислотами. Первое направление модификации представляет собой реакцию этерификации, т.е. замещение протона водорода гидроксигрупп с получением эфиров соответствующих кислот. Второе направление - это реакция электрофильного замещения в ароматические кольца, реакционная способность которых меняется в зависимости от расположения заместителей [1- 3].

С точки зрения биодоступности и малой токсичности оксиантрахинонов и возможности их модификации в нескольких направлениях, реакция взаимодействия с кислотами, а именно с серной, азотной и фосфорной кислотами, является перспективным направлением в поиске новых потенциально биологически активных соединений на их основе [3].

Нитрование. Нитропроизводные оксиантрахинонов проявляют фунгицидную, противоопухолевую и антиоксидантную активности. Процесс нитрования диоксипроизводных антрахинона осуществляется следующими агентами: азотной кислотой разной концентрации и азотной кислотой в присутствии уксусной, фтороводородной, борной, серной, щавелевой, фосфорной и муравьиной кислот [1,3,8].

Действием на хинизарин азотной кислотой в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре получают 1,4-диокси-2-нитроантрахинон, в среде серной кислоты – 1,2,4-тригидрокси-3-нитроантрахинон; образование данного продукта объясняется одновременным окисляющим действием серной кислоты. 1,2-дигидрокси-3-нитроантрахинон получают нитрованием ализарина в уксусной кислоте, нитробензоле, в серной кислоте в присутствии борной кислоты, которую используют для защиты гидроксигрупп. Для получения 1,2-дигидрокси-4-нитроантрахинона ализарин предварительно ацилируют. Нитрование в присутствии серной кислоты ведет к образованию смеси 5- и 8-нитрозамещенных продуктов [1].

Для нитрования ализарина, хинизарина, хризофанолола, фисциона используют азотную кислоту различной концентрации. На рис. 1 представлена схема нитрования хризофанолола и фисциона. Установлено, что с увеличением концентрации азотной кислоты увеличивается выход α -моно-, с ростом температуры и в присутствии борной кислоты – выход α, α -динитропроизводных, а при избытке кислоты и повышенной температуре – выход три- и тетранитропроизводных. В нитрующих смесях и органических растворителях подавляется процесс β -замещения [9].

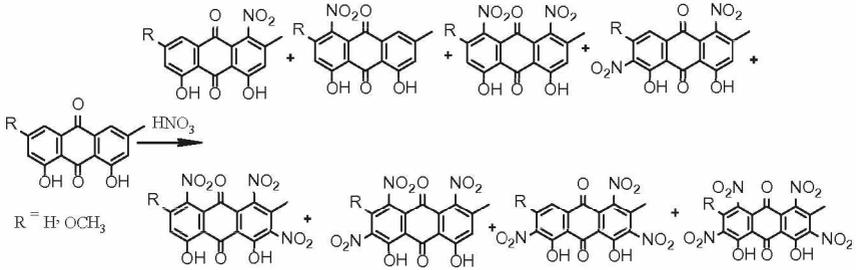


Рис.1 Продукты нитрования хризифанола и фиссиона

Сульфирование

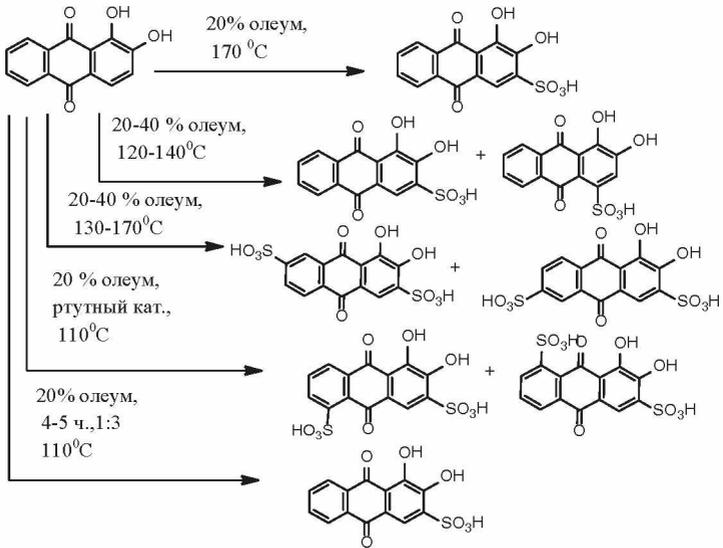


Рис. 2. Продукты и условия сульфирования ализарина

Для сульфирования ализарина и его производных, предпочтительно, используют 16-18% олеум, для α -замещенных производных 10-20%. Слабые сорта олеума требуют больших количеств и длительной продолжительности нагревания. На рис. 2 приведены данные о продуктах и условиях сульфирования ализарина [10-11].

Хинизарин при обработке 12,5% олеумом с добавкой сульфата натрия при 90-120°C в течение 12 ч. с высоким выходом превращается в 1,4-дигидроксиантрахинон-2-сульфокислоту. При обработке 20 % олеумом с добавкой борной кислоты и оксида ртути при температуре 170-175°C в течение 26 ч. получают в 1,4-дигидроксиантрахинон-6-сульфокислоту, выделенную в виде натровой соли (выход 83%) (рис.3) [1].

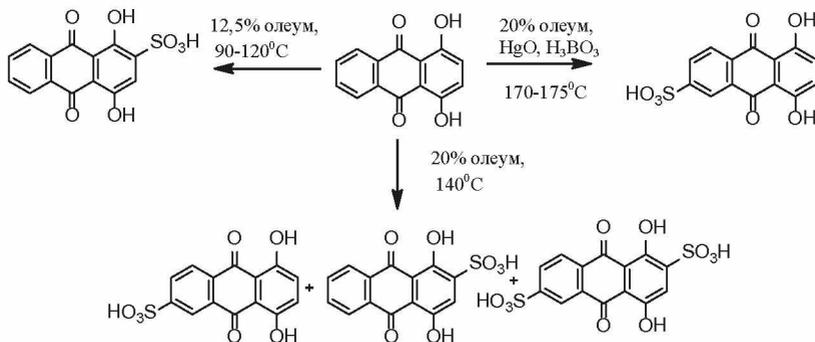


Рис.3 Продукты и условия сульфирования хинизарина [1, 11]

При сульфировании хризофанола и фисциона олеумом различной концентрации выявлено, что в среде моногидрата образуются только β -сульфопродукты, а в среде олеума – и α - и β -продукты. Для того, чтобы селективно получить α -продукты диоксиантрахинонов необходимо вести процесс с использованием таких катализаторов как: Pd/C, PtO₂, PdO₂, Pt и Pd-черной при температуре, не превышающей 70-80°C (рис.4) [3].

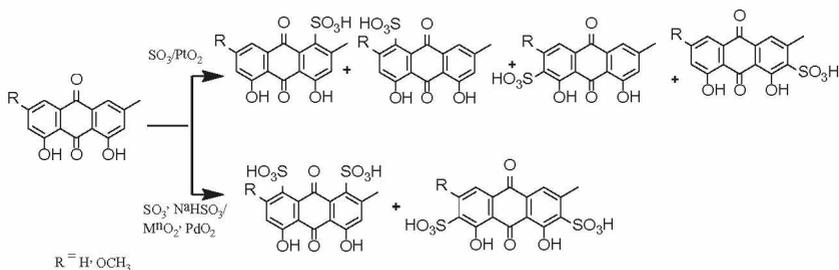
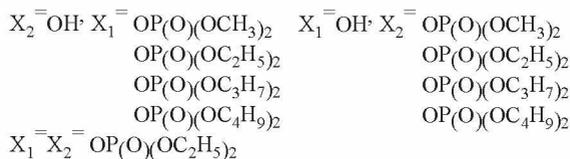
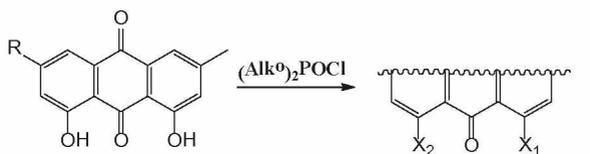


Рис. 4. Продукты и условия сульфирования хризофанола и фисциона

Введение сульфогрупп в структуру оксиантрахинонов позволяет увеличить его растворимость и кислотный характер. α -Сульфокислоты хризофанола и фисциона обладают противоопухолевой активностью, β -производные проявляют радиозащитный эффект, α - и β -сульфозамещенные производные обладают бактерицидной, микоцидной и фунгицидной активностями [3]. Кальциевые соли сульфокислот ализарина обладают рострегулирующей активностью, стимулируют рост эффективнее в меньшей концентрации, чем промышленно значимый рострегулятор – гетероауксин [12].

Фосфорилирование. Реакции фосфорилирования оксиантрахинонов значительно расширяют возможности направленного изменения биологической активности продуктов модификации по сравнению с традиционной активностью других классов соединений. Число работ по фосфорилированию антрахинонов, и в том числе оксиантрахинонов, крайне ограничено, поэтому изучены все параметры, которые могли бы повысить выход целевых продуктов при взаимодействии с различными фосфорными синтонами. Хлорангидриды фосфорной кислоты реагируют с оксиантрахинонами с наибольшим выходом при использовании диоксана или тетрагидрофурана и в присутствии триэтиламина с образованием следующих продуктов:



Дихлорангидриды фосфорных кислот легко вступают в реакции нуклеофильного обмена как одного, так и двух атомов хлора. Различные фосфорсодержащие фрагменты в структуре природных оксиан-

трахинонов отвечают за определенный вид биологической активности: эфиры фосфорных кислот - инсектицидную и рострегулирующую активности, алкилтиофосфаты за противоопухолевую, фосфиты – радиозащитную, продукты модификации по карбонильной группе за фунгицидную активность [3].

Данных о фосфорилировании хризофанола, фисциона, ализарина и хинизарина фосфорными кислотами, в доступной литературе, не обнаружено. В настоящее время изучается реакция названных соединений с орто- и метафосфорными кислотами (различная основность) по 2-ум направлениям и основные технологические параметры этих одностадийных реакций с выделением воды.

Выводы. Модификация структур природных диоксиантрахинонов кислотами является научно-обоснованным подходом в разработке новых эффективных препаратов, биодоступных для организма и обладающих широким спектром активностей. Реакции сульфирования, нитрования и фосфорилирования диоксипроизводных малоизучены и заслуживают внимания для более полного исследования технологических параметров реакций для возможного их внедрения в производство. Существенный интерес представляет также изучение взаимосвязи положения и вида кислотного остатка и биологической активности.

Список литературы

1. *Горелик М.В.* Химия антрахинонов и их производных. - М: Химия, 1983. - 173 с.
2. *Файн В.Я.* 9,10-Антрахиноны и их производные. - М: Изд. центра фотохимии РАН, 1999. - 55 с.
3. *Музыкакина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А.* Модифицированные оксиантрахиноны и их биологическая активность: в 2 т. - М: Изд-во Фазис, 2010. - Т.1. - 288 с.
4. *Музыкакина Р.А., Сулейменова С.С.* Стимулятор роста растений, А.с. 1197167/ опубл. 08.08.85, Бюл. №17. - 2 с.
5. *Харламова Т.В.* Природные и синтетические 9,10-антрахиноны: химия, свойства, применение. - Алматы: Express, 2009. - 279 с.
6. *Fotia C.* The Natural Compound Alizarin as an Osteotropic Drug for the Treatment of Bone Tumors // J.of orthopaedic research. - 2012. - Vol. 30, № 9. - P. 1487-1492.
7. *Jun-Hwan Park.* Antimicrobial activities of 1,2-dihydroxyanthra-

quinone derivatives against food-borne bacteria // J. Korean Soc. Appl. Bio. Chem. - 2015. - Vol. 58, № 1. - P. 121-125.

8. *Ворожцов Н.Н.* Основы синтеза промежуточных полупродуктов и красителей. - М.: Химия, 1975. - 840 с.

9. *Музычкина Р.А.* Химическая модификация некоторых природных оксиантрахинонов. Поиск биологически активных соединений: дисс. ...д.х.н.: - Уфа, 1990.

10. *Лисицын В.Н.* Химия и технология промежуточных продуктов. - М.: Химия, 1987. - 368 с.

11. *Сьютер Ч.* Химия органических соединений серы. - М.: Изд. и.л., 1951. - 440 с.

12. *Омарова А.С., Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Тлеубаева А.А.* Рострегулирующая активность производных оксиантрахинонов // Известия научно-технического общества «Казах». - 2016.- № 1 (52). - С. 61-65.

13. *Webster G.F., Graber E.M.* Antibiotic treatment for acne vulgaris. Semin Cutan Med Surg. - 2008. - 27(3).- 183 p.

14. *Sugita T., Miyamoto M., Tsuboi R., Takatori K., Ikeda R., Nishikawa A.* In vitro activities of azole antifungal agents against *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. Biol Pharm Bull 2010; 33(1): 125–7.

Омарова А.С. - магистрант PhD,
e-mail: Анара Омарова [anaraomarova1@gmail.com]

Музычкина Р.А. - доктор химических наук, профессор

Корулькин Д.Ю. - доктор химических наук, профессор