

О.П. Сабадах, А.Р. Рев'юк, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух*

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,

*Національний університет "Львівська політехніка",

кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ АНТРАХІНОНФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

© Сабадах О.П., Рев'юк А.Р., Тарас Т.М., Болібрух Л.Д., 2008

Синтезовано 1- і 2-антрахінонфосфонові кислоти та їхні амонійні солі. В основу синтезу покладено умови реакції, що була описана Доком і Фрідманом. Структуру одержаних сполук підтверджено даними ІЧ-спектроскопії.

Synthesis 1- and 2-anthraquinonefosfons acids that them amonians salts. On the basis synthesis are laid down conditions reaction that it has been described Doak and Freedman . The structure of the got connections is confirmed given IR-spectrum.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. За останні роки значно збільшилася зацікавленість хімією фосфорорганічних сполук у різних галузях господарства і техніки. Серед фосфоровмісних органічних сполук є речовини, які успішно застосовуються – такі, як інсектициди, фунгіциди, пластифікатори і стабілізатори, як лікарські препарати. Фосфорорганічні сполуки цікаві із теоретичного погляду [1]. Серед речовин, що містять залишок фосфорної кислоти і володіють біологічною активністю, виявлено сполуки, які можна використовувати як інгібітори різних ферментів: дипептидпептидаз, неранефераз, кіназ та інші, є речовини з протівірусною активністю [2–4].

Похідні антрахінону, які мають рослинне або тваринне походження, людина використовувала дуже давно, переважно як барвники; хоча існують відомості, де описані різні екстракти рослин, що застосовувала людина для лікування тих чи інших хвороб і де діючою речовиною були сполуки антрахінону. Досліджень властивостей антрахінону, його похідних та застосування стосується достатня кількість монографій [5, 6], проте як вивчення властивостей похідних антрахінону, так і пошук різноманітних шляхів застосування цих сполук залишається актуальним, про що свідчать ті роботи і патенти, які щорічно з'являються у науковій літературі.

Більша частина похідних антрахінону, що виділена із природної сировини, є окси- і метоксизаміщеними, або зустрічається у вигляді глікозидів – володіє різною біологічною активністю. Їм притаманна бактеріостатична, протівірусна активність, вони володіють антинеопластичними властивостями.

Отже, беручи до уваги біологічну активність похідних антрахінону і ті властивості, яких надає молекулі наявність фосфорної групи, можна говорити про поєднання властивостей і вивчення впливу фосфорної групи на біологічну активність.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У лікувальній практиці використовується група антрациклінових антибіотиків, яка володіє протипухлинною активністю [7]. Синтезу, вивчення властивостей і дослідження механізму дії окси-, або метокси- похідних антрахінону стосується достатня кількість публікацій [8–11]. Так само існують різні описи, що стосуються синтезу фосфоровмісних речовин та вивчення біологічної активності цих речовин [1].

Мета роботи. Розроблення найоптимальнішого методу синтезу антрахінонфосфонових кислот та їхніх солей.

Результати досліджень та їхнє обговорення. 1- і 2-антрахінонфосфонові кислоти були одержані за методикою Дока і Фрідмана [12]. У літературі відсутні будь-які дані щодо хімізму цієї реакції і перебіг реакції завжди супроводжується утворенням ряду побічних продуктів.

Отримували антрахінонфосфонові кислоти у дві стадії. Першою стадією є одержання борфториду діафонію, з цією метою 1- або 2-аміноантрахінон переосаджуємо із концентрованої сірчаної кислоти і до

отриманої пасти додаємо 40 % розчин борфтористоводневої кислоти. Отриману суспензію діазотуємо при 35–40° 40 % водним розчином нітрату натрію. Контроль за реакцією діазотування здійснювали методом тонкошарової хроматографії і використовуючи йод-крохмальний папір, який дає змогу бачити надлишок нітриту натрію. Після закінчення діазотування реакційну масу охолоджуємо до 0 °С і відфільтруємо борфторид діазонію, що випадає у вигляді світло-коричневих кристалів (зміна забарвлення кристалів коливається від 1- або 2-аміноантрахінону). Отриманий кристалічний порошок промиваємо ефіром і висушуємо на повітрі. Реакція відбувається за такою схемою I.

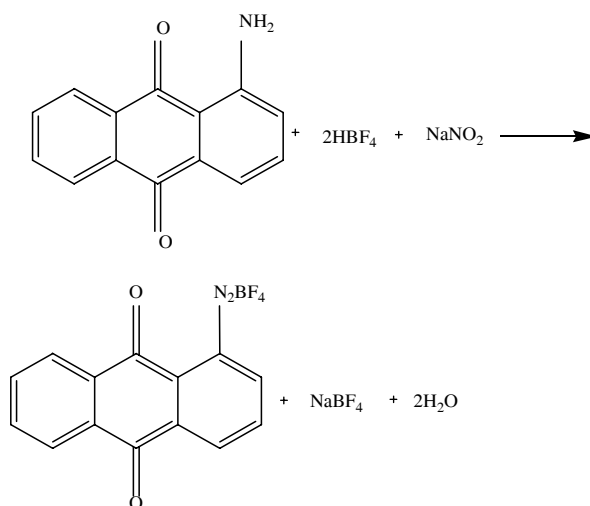


Схема I

Продукт реакції містить непрореагований аміноантрахінон, від якого позбавляємося перекристалізацією одержаного борфториду діазонію з киплячої води, оскільки вихідна речовина практично нерозчинна у воді. Треба відзначити, що реакція діазотування 1-аміноантрахінону відбувається із більшим виходом, ніж реакція діазотування 2-аміноантрахінону.

З отриманого і добре висушеного порошку борфториду діазонію одержували антрахінонфосфонову кислоту. Реакцію здійснювали за схемою II.

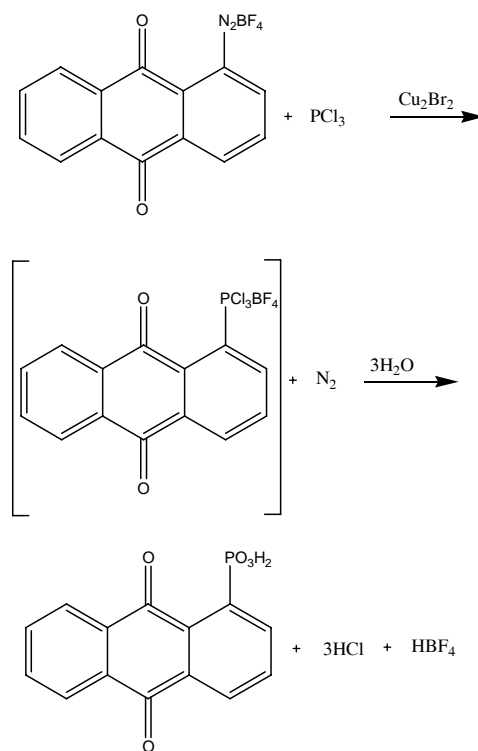


Схема II

До суміші “абсолютного” етилацетату і трихлористого фосфору за кімнатної температури невеликими порціями додаємо суміш борфториду діазонію і одnobромистої міді у каталітичних кількостях. У міру внесення діазонію починається виділення газу, а якщо цього не відбувається, то температуру реакційної маси підвищуємо до 60 °С. При цьому підвищенні температури виділення газу проходить одночасно із зміною забарвлення розчину із світло-жовтого на темно-коричневий. Далі реакційний розчин розмішують при 60–65° впродовж 2 годин і залишають на ніч. На другий день до реакційної маси при розмішуванні і температурі 20–30 ° приливаємо краплями невелику кількість води, розмішуємо 1 годину, а потім із отриманої суміші відганяємо з парою етилацетат. Осад, що утворився, фільтруємо і промиваємо водою, розчиняємо при нагріванні у 5 % розчині гідроксиду натрію, після чого одержаний гарячий розчин знову відфільтровують, а фільтрат підкислюють концентрованою азотною кислотою. Випадає вільна антрахінонфосфонова кислота, яку після охолодження реакційної маси відфільтровують, промивають дистильованою водою і висушуємо при 100°. У більшості органічних розчинників кислоти важкорозчинні, плавляться при температурі вище ніж 300°.

Одержання амонійної солі із антрахінонфосфонової кислоти відбувається при нагріванні її у 20 % розчині аміаку до повного розчинення. Гарячий розчин фільтруємо, а фільтрат охолоджуємо, при цьому випадає вільна амонійна сіль антрахінонфосфонової кислоти. Сіль, що випала, фільтруємо і промиваємо та висушуємо при 100 °С. Сіль добре розчинна у воді.

Будова отриманих речовин підтверджена даними ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектри знімали на приладі “Specord M80” у діапазоні 400–4000 cm^{-1} , використовували методику таблетування досліджуваного зразка з КВг. Порівнюючи спектри вихідної речовини і одержаного продукту, можна зазначити, що у спектрах антрахінонфосфонової кислоти є смуги валентних коливань карбонільної групи, яка розщеплюється на дві в ділянці 1670 і 1625 cm^{-1} , причому для α -похідних антрахінону характерні нижчі частотні розщеплення смуг, що свідчить про утворення водневого зв'язку. В спектрах продуктів реакції відсутні смуги при 3330 cm^{-1} разом з 3420 cm^{-1} і 3180 cm^{-1} , що притаманні валентним коливанням вільної аміногрупи, проте ми можемо побачити смуги поглинання при 700 cm^{-1} , що характерно для групи С-Р, і інтенсивну смугу поглинання в ділянці 1275 cm^{-1} , що притаманна валентним коливанням Р=О групи. Інтенсивні смуги поглинання спостерігаються при коливаннях 1375, 1590, 1560 cm^{-1} і є характерними для бензольного кільця.

Висновки. Досліджено перебіг реакцій одержання антрахінонфосфонових кислот в умовах, що були описані Доком і Фрідманом.

Отримано 1-антрахінон- і 2-антрахінонфосфонову кислоти та їхні амонійні солі, що дає змогу здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук.

1. Курби А., Чорен С. *Органическая химия фосфора*. – М.: Мир, 1972. – 404 с. 2. Der Veken P.V, Soroka A., Brandt I. and other. Irreversible Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase by Dipeptide – Derived Diary / Phosphonates // *J. Med.Chem.* – 2007. – 50(23). P. 5568–5570. 3. Kreneerov M., Hol A., Pohl R. and other. Ester Prodrugs of Cyclic 1-(s)-[3-hydroxy-2-(phosphonmethoxy)propyl]-5-aracytosne: Synthesis and Antiviral Activity // *J. Med.Chem.* – 2007. – 50(23). – P. 5765–5772. 4. Clark M.K., Scott S.A., Wojtkowiak J. and other Synthesis, Biochemical and Cellular Evaluation of Farnesyl/ Monophosphate Prodrugs as Farnesyltransferase Inhibitors // *J. Med.Chem.* – 2007. – 50(14). – P. 3274–3282. 5. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных*. – М.: Химия, 1983. – 296 с. 6. Файн В.Я. *9,10-Антрахиноны и их применение*. – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с. 7. Вартанян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств*. – М.: Мед. информ. Агентство, 2004. – 845 с. 8. Kalet B.T., McBryde M.B., Espinosa J.M., Koch T.H. Doxarolidine Induction of Apoptosis by a Topoisomerase II Independent Mechanism // *J. Med.Chem.* – 2007. – 50(18). – P. 4493–4500. 9. Elban M.A., HeeHt S.M. Total Synthesis of the Topoprones: A New Class of Topoisomerase I Poisons // *J. Org. Chem.* – 2008. – 73(3). – P. 785–793. 10. Kaliappan K.P., Ravikumar V. Angucyclinone Antibiotics: Total Syntheses of YM-181741, (+)- Ochromycinone, (+)-Rubiginone.B₂, (-)-Tetrangomycin and MM-47755 // *J. Org.Chem.* – 2007. – 72(16). – P. 6116–6126. 11. Chaudhuri P., Majumder H.K., Bhattacharya S. Synthesis, DNA – Binding, and Leishmania Topoisomerase Inhibitor Activities of a Novel Series of Anthra [1,2-d]imidazole-6,11-dione Derivatives // *J. Med. Chem.* – 2007. – 50(10). – P. 2536–2540. 12. *Методы получения химических реактивов и препаратов*. – М.: 1961. – № 2.