

В. І. Шупенюк, Т.М.Тарас, Л.Д. Болібрух¹

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
¹Національний університет "Львівська політехніка",
 кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

НУКЛЕОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ БРОМУ В БРОМАМІНОВІЙ КИСЛОТІ

© Шупенюк В. І., Тарас Т. М., Болібрух Л. Д., 2016

Розглянуто методики синтезу похідних 1-аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацену, які можуть мати біологічну активність. На основі аналізу існуючих методик підібрані умови проведення реакції нуклеофільного заміщення бромом моноетаноламіном в 4-бром-1-аміно-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфофосфорній кислоті з максимальним виходом. Склад і структуру одержаних сполук доведено методами фізико-хімічного аналізу.

Ключові слова: 4-бром-1-аміно-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфофосфорна кислота, бромамінова кислота, моноетаноламін.

V. I. Shupenyuk, T. N. Taras, L. D. Bolibrukh

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION OF BROMINE IN BROMAMINIC ACID

© Shupenyuk V. I., Taras T. N., Bolibrukh L. D., 2016

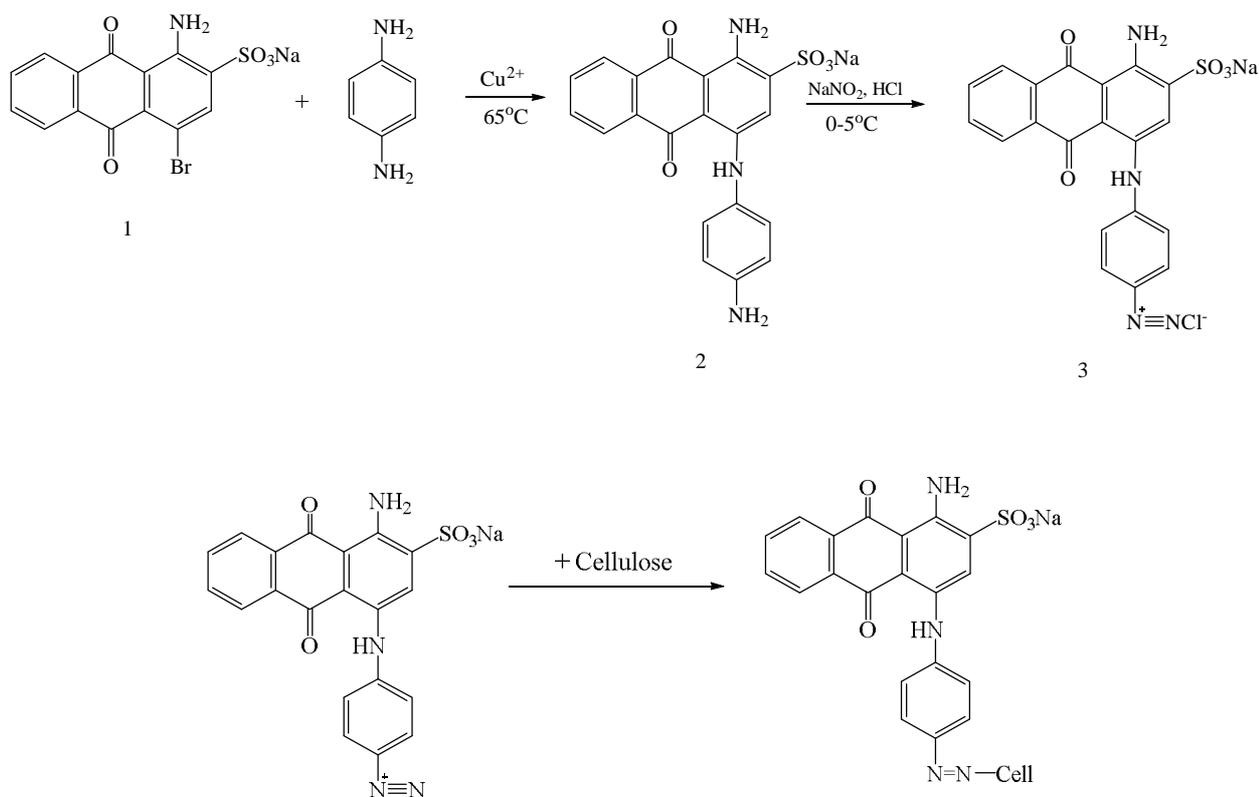
The article is devoted to the methods of synthesis of 1-amino-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene derivative that may have biological activity. On the basis of analysis of existing methods were chosen reaction conditions of nucleophilic substitution of bromine by monoethanolamine in 4-brom-1-amino-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-2-sulfonate with maximum yield. The composition and structure of obtained compounds were confirmed by methods of physical and chemical analysis.

Key words: 4-bromo-1-amino-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-2-sulfonate, bromaminic acid, monoethanolamin.

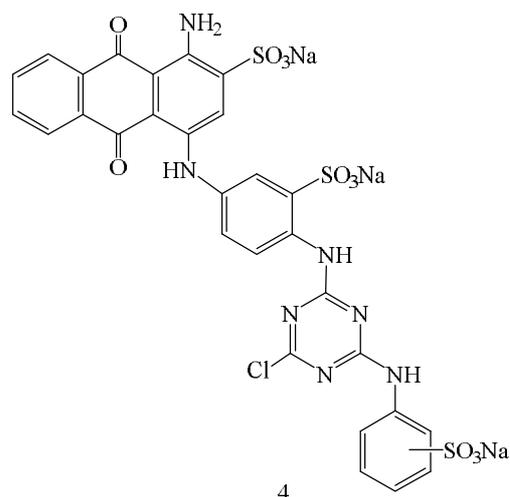
Постановка проблеми. Антрахінони є важливим класом органічних сполук. Їх одержують синтетично, вони знаходяться в лікарських рослинах, бактеріях, грибах та комах. Хімії 9,10-антрахінону присвячено велику кількість праць. З давніх часів люди цікавили унікальні природні барвники, які виділялися із рослинної сировини і до складу яких входила молекула 9,10-антрахінону. Саме синтез молекули 9,10-антрахінону та її похідних наприкінці XIX століття призвів до розвитку хімії синтетичних барвників. Проте, незважаючи на численні дослідження, хімія 9,10-антрахінону набула нового розвитку у зв'язку із цікавими даними, що пов'язані з цілеспрямованим синтезом природних органічних молекул, які мають біологічну активність. Похідні аміно-антрахінону виявляють різноманітну фармакологічну активність, зокрема проявляють послаблювальну, протизапальну, протипухлинну, противірусну, протигрибкову дію та можуть бути інгібіторами тромбоцитів. Молекула 9,10-антрахінону вступає в реакції електрофільного і нуклеофільного заміщення, але наявність в молекулі хіноїдного ядра надає їй певних особливостей. Внаслідок електронноакцепторного впливу двох карбонільних груп в молекулі 9,10-антрахінону реакції проходять нетипово, що є важливим для вивчення та розкриття закономірностей цих реакцій та встановлення механізму біологічної активності, що притаманний цим молекулам.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. 4-Бром-1-аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо кислота (1) (технічна назва – бромамінова кислота) має велике значення як напівпродукт для синтезу кислотних, дисперсних і активних антрахінонових барвників. Ще на початку ХХ століття з'явилися перші патенти з нуклеофільного заміщення бромамінової кислоти. Синтезу самої кислоти та реакціям за її участі присвячено значну кількість оглядів та публікацій, проте результати аналізу літературних джерел за останні десять років підтверджують, що інтерес науковців до цієї сполуки не згасає. Для виробництва антрахінонових барвників застосовують реакцію нуклеофільного заміщення рухливого атому бромю на арил- та алкіламіногрупи в умовах реакції Ульмана.

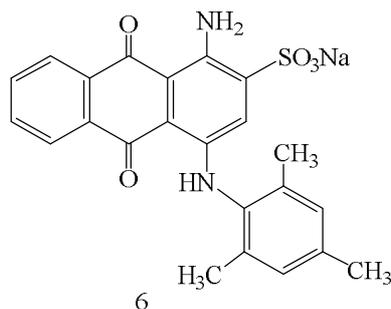
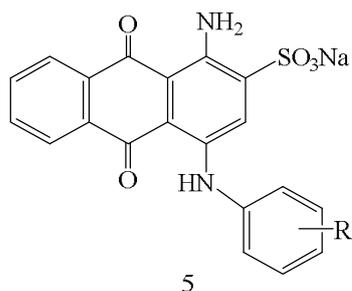
О. Отоланіта, Г. А. Олетуньє [1] вважають, що новим напрямком в хімії барвників є одержання їх реакцією азосполучення з продуктами, що мають дубильні властивості. Вони конденсацією бромамінової кислоти (1) з ариламинами синтезували барвник (2), який має вільну аміногрупу, що здатна діазотуватись і вступати у реакцію сполучення безпосередньо на бавовняному волокні. Такий барвник дає чисте рівномірне забарвлення, яке стійке до дії різних чинників.



Проте тепер акцент у дослідженнях зміщується у напрямку пошуку нових біологічно активних сполук. Спочатку відомі антрахінонові барвники використовували для очищення білків за допомогою гель-фільтрації та методами афінної хроматографії. Згодом було встановлено [2], що хлортриазиновмісні барвники подібні до 1-аміно-4-{4-[4-хлоро-6-(3-/4-сульфонато-феніламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іламіно]-3-сульфонафтофеніламіно}-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо-кислота (технічна назва – Активний голубий-2) (4) можуть зв'язуватись із ДНК і бути корисними для вивчення АТФ та інших пуринових рецепторів. Проте барвник складається із суміші позиційних ізомерів з сульфогрупою в пара- або мета-положенні. Як показали дослідження, така суміш не розпізнається плазматичними мембранними нуклеотидними P2 рецепторами, на відміну від синтезованого чистого ізомера з сульфогрупою в пароположенні, що виявився помірно селективним антагоністом.



Ю. Баді, К. Мюллер зі співробітниками [3, 4] синтезували антрахінонові барвники Кислотний голубий 25 (5) та Кислотний голубий 129 (6) на основі бромамінової кислоти (1), дослідили їх біологічну активність та зв'язок між структурою сполуки та її активністю. Вони описали селективність наведених барвників (5) і (6) до певних мішеней та значний їх потенціал як терапевтичних засобів. Автори [3, 4] показали, що вищезгадані барвники можуть бути антагоністами пуринових P2 рецепторів та потенціальними інгібіторами ектонуклеаз.



Ю. Баді, К. Мюллер [3, 4] акцентували увагу на пошуку ефективних та швидких методів синтезу похідних аміноантрахінону у зв'язку з тим, що існуючі методи не завжди задовільні. Основною стратегією в синтезі похідних 9,10-антрахінону є використання реакції Ульмана, яка передбачає обробку натрієвої солі 1-аміно-4-бром-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфоїксоїди (1) ариламином у присутності мідного каталізатора (схема 1). Реакція зазвичай потребує жорстких умов, тобто високої температури, тривалого часу та характеризується низькими виходами очікуваних продуктів.

Автори [3–5] проаналізували сучасні методи синтезу аміноантрахінонових похідних та запропонували свій підхід до одержання наведених сполук (схема 1). Метод А полягає у проведенні реакції в присутності купрум (I) хлориду, натрій карбонату та натрій сульфату, які розчиняли у воді та кип'ятили реакційну суміш зі зворотним холодильником при 120 °С протягом 8–10 годин. За методом В реакцію проводили у присутності купрум (II) сульфату і натрій карбонату, які розчиняли у воді, а після реакційну масу кип'ятили із зворотним холодильником за температури 120 °С протягом 12–48 годин. За методом С як каталізатор використовували металічну мідь та натрієво-фосфатний буфер, який давав рН 6–7. Реакційну суміш аналогічно кип'ятили зі зворотним холодильником за температури 120 °С протягом 2–15 годин. Порівняння перелічених методів синтезу показало, що дещо кращі результати давав метод С, проте під час проведення реакції за усіма методами утворювався небажаний продукт 1-аміно-4-гідрокси-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфоїксоїди (8), яка утворюється внаслідок атаки конкуруючого нуклеофільного гідроксид-іону. Ю. Баді, К. Мюллер із співробітниками запропонували свій метод, а саме

використання мікрохвильового опромінення, яке дає змогу обійтися без довготривалого нагрівання, збільшити швидкість реакції, що впливає на збільшення виходу продукту реакції. Реакційну масу опромінювали протягом 20 хвилин за температури 80–120 °С із застосуванням випромінювання потужністю 40–100 Вт. Як каталізатор використовували металічну мідь у натрієво-фосфатному буфері, що дає рН 6–7. Аналіз продуктів реакції показав, що наведеним методом одержують продукт (7) з високим (до 90 %) виходом, а побічний продукт (8) практично відсутній.

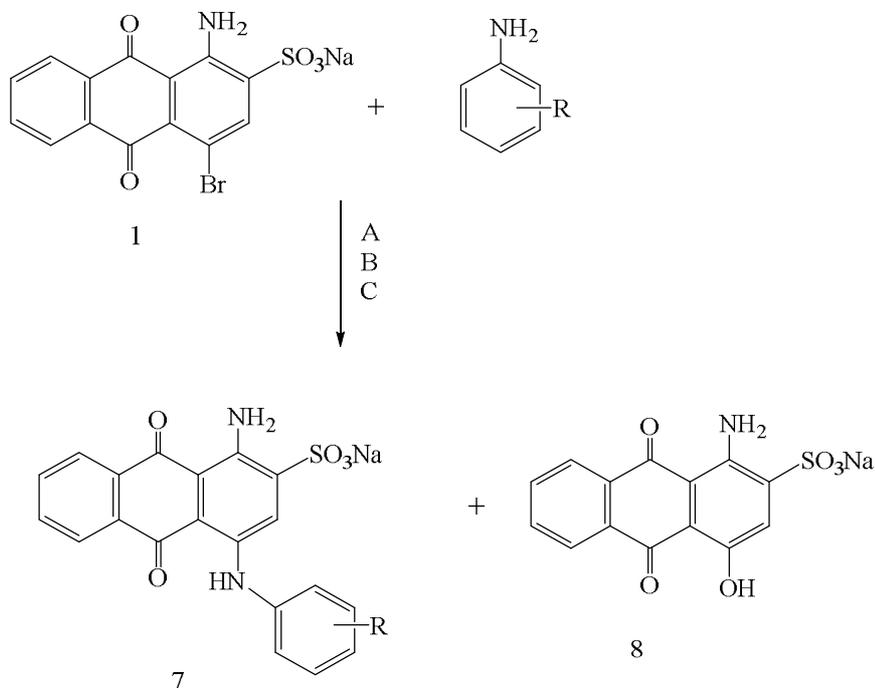
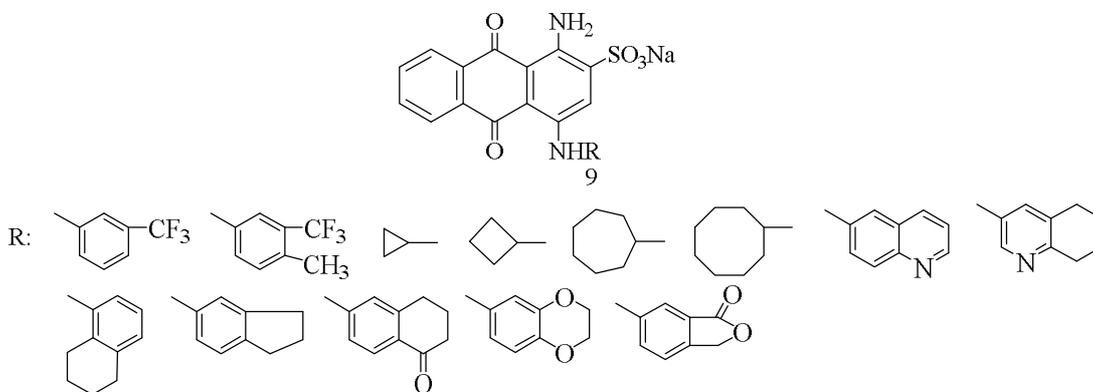


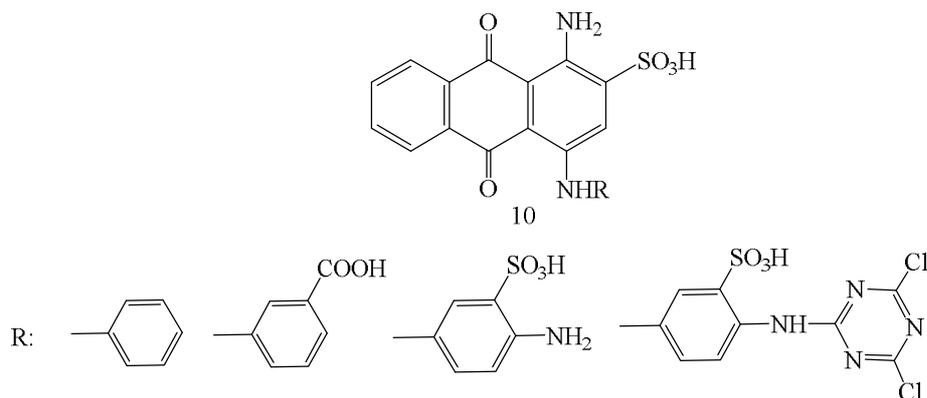
Схема 1

Сабхрансі Рой, Родді Л. Ладж із співробітниками [6], використовуючи мікрохвильове опромінення, синтезували ряд похідних аміно-9,10-антрахінону (9), що містять різноманітні циклічні фрагменти типу циклопентиламін або циклооктиламін, гідрофобні замісники з трифторометильними групами у фенольному ядрі чи тетрагідро-2-нафтиламін. Синтезовані похідні аміно-9,10-антрахінону ілюстрували більшу провідність Ca^{2+} активованих K^+ каналів, які відіграють значну роль у електричній та механічній активації сечового міхура. Дослідники показали, що саме наявність сульфогрупи в 2 положенні антрахінонового фрагмента та присутність громіздких гідрофобних груп має велике значення для активації каналного антагоніста.



Торі Престера зі співробітниками [7] досліджували Активний голубий барвник (4) і показали, що він є потенційним інгібітором багатьох нуклеотидзалежних дегідрогеназ чи кіназ, включаючи

НАД(Р)Н: (хінон-акцептор) оксиредуктаз, а також є потужним інгібітором лактамази. Автори синтезували серію похідних аміно-9,10-антрахінону (10) з різними замісниками біля 4 атома карбону і показали вплив будови цих сполук на інгібування ферментів, що тестувались.



Мета роботи. Метою представленого дослідження був синтез похідного аміно-9,10-антрахінону на основі бромамінової кислоти, що містить фрагмент такого біогенного аміну, як моноетаноламін.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. Оскільки антрахінонові барвники з часом не втратили свого потужного промислового значення і у великих кількостях виробляються промисловістю, зрозуміло, що є багато універсальних методів їх одержання. Існує достатня кількість патентів на методи синтезу цих барвників, прописи їх одержання наводять у численних лабораторних практикумах.

З огляду на вищезгадане, ми намагались синтезувати похідне аміно-9,10-антрахінону на основі бромамінової кислоти та моноетаноламіну – біогенного аміну, що присутній у всіх організмах і утворюється внаслідок декарбоксілування серину. В процесі метаболізму він перетворюється на холін, один з природних антиоксидантів для жирів та вітамінів, що входить до складу багатьох лікарських препаратів. Нами був обраний моноетаноламін для введення в молекулу антрахінону, враховуючи його біологічну дію та доступність. Введення моноетаноламіну пов'язано з певними синтетичними проблемами, що зумовлені будовою молекули 9,10-антрахінону. Однією з реакцій, що дає змогу ввести залишки амінів і тому широко використовується для синтезу деяких проміжних продуктів і барвників, є реакція нуклеофільного заміщення атома галогену на різні амінопохідні. Атоми галогену в антрахіноновому ядрі мають різну рухливість у реакціях ароматичного нуклеофільного заміщення, що пов'язано з механізмом приєднання – відщеплення і чисельністю факторів, які впливають на окремих стадіях та сольватаційних ефектів розчинників.

Розробляючи методику одержання нітрогеновмісних похідних, ми проаналізували існуючі методи заміщення броду та провели серію синтезів з моноетаноламіном та бромаміновою кислотою (1) за різних умов, проте виходи реакції не завжди були задовільні. Для обміну атома броду на залишок аміну ми здійснили ряд синтезів за відомими методиками, що використовуються для синтезу антрахінонових барвників [7]. Реакцію проводили у водному середовищі з додаванням Na_2CO_3 у присутності каталітичних кількостей солей купруму. Роль сполук купруму як катализаторів полягає у активації субстрату шляхом координації за атомом галогену, що заміщується. Катализаторами слугували як солі одновалентної та двовалентної міді, так і безпосередньо мідь. Реакцію проводили у водному лужному середовищі, підтримуючи рН в межах 9. Окрім дослідів з натрій карбонатом ми провели серію синтезів з додаванням до реакційної маси глюкози, натрій сульфату та ферум (II) сульфату. У всіх випадках реакція проходила неоднозначно з різними виходами і завжди утворювались небажані 1-аміно-4-гідрокси-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо кислота (8) та 1-аміно-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо кислота (12), що впливало на вихід потрібного похідного (11), і від яких практично неможливо його відділити. Аналіз хроматомас-спектрограм показував наявність продуктів (12) і (11) у межах 35–37 % кожного та

наявність непрореагованого вихідного продукту (1). Для усунення конкурентної дії нуклеофільного гідроксилу, що завжди присутній у водному середовищі, ми намагались проводити реакцію в органічному розчиннику – аміловому спирті, який відганяли з реакційної суміші перегонкою з водяною парою. Перебіг реакції та чистоту продуктів контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol, елюент толуол – ацетон (9 : 1). Як показав аналіз хроматограм, небажані похідні (8) і (12) все ж утворювались, хоча і в невеликій кількості.

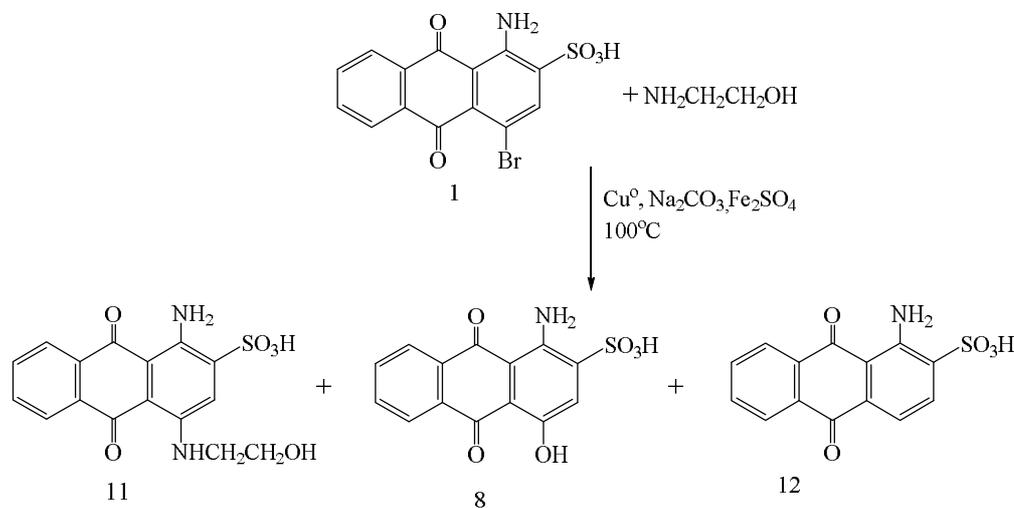


Схема 2

Із проаналізованих методик, в нашому випадку, найефективнішою виявилась методика отримання 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфоїкислоти (11) у водному середовищі при кип'ятінні зі зворотним холодильником у присутності каталітичної кількості металічної міді та ферум (II) сульфату, підтримуючи рН реакційної маси натрій карбонатом в межах 8 – 9 (схема 2). Склад утворених сполук аналізували методами хроматомаспектрометрії. Аналіз хроматограм показує, що в реакційній масі присутні 87,38 % продукту заміщення (11) (m/z 362 M^+) та близько 6 % продукту гідролізу (12) (m/z 304 M^++1). Структуру продукту (11) аналізували методом ЯМР H^1 спектроскопії, а склад – елементним аналізом.

1-Аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфоїкислоти (11). Бромамінову кислоту (4,04 г, 0,01 моль), моноетаноламін (0,93 г, 0,01 моль) і натрію карбонат (2,1 г) в воді (50 мл) нагрівають до 70 °С. Потім додають суспензію Cu і FeSO₄ (0,5 + 0,5 г), температуру реакційної суміші піднімають до 100 °С протягом 1 години і витримують за цієї температури 4 год. Перебіг реакції та її закінчення контролювали методом ТШХ, до зникнення слідів бромамінової кислоти на пластинці (елюент о-ксилол – ацетон, 4:6). Реакційну суміш синього кольору охолоджують до кімнатної температури, підкислюють концентрованою HCl і фільтрують осад, що випав, промиваючи розчином натрію хлориду (20 %, 60 мл). Сирий продукт розчиняли в гарячій воді (50 мл) і осаджували концентрованою HCl (3 мл). Вихід 87 %. Т.пл. 287 °С – 290 °С. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.д.: 3.49 д (2H, CH₂), 3.69 д (2H, CH₂), 7.73 с (1H, H³, J 7.7 Гц), 7, 7.85 т (2H, H^{6,7}, J 7.7 Гц), 8.25 д (2H, H^{5,8}, J 8 Гц); MS: m/z (%) 362 (M^+). Знайдено: % С 50.78; Н 4.0; N 7.29; S 8.04 C₁₆H₁₄N₂O₆S. Обраховано: % С 53.04; Н 3.87; N 7.7; S 8.84

Висновки. Підібрано методику синтезу похідного аміно-9,10-антрахінону, що містить фрагмент моноетаноламіну з максимальним виходом. Будову та склад одержаної сполуки доведено фізичними методами дослідження.

1. A. Olubunmi, Olatunji A. Gabriel Condensation and Cellulosic Derivatization of Bromamine Acid. // *The Pacific Journal of Science and Technology*. – 2009. – Vol. 10. – No. 2. – P. 788–794. 2. M. Glänzel, R. Bültmann, K. Starke, A. W. Frahm Structure–activity relationships of novel P2-receptor antagonists

structurally related to Reactive Blue 2 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1262–1276. 3. Baqi Y, Muller C.E Rapid and efficient microwave-assisted copper (0)-catalyzed Ullmann coupling reaction. // *Org Lett.* – 2007. – Vol. 9. – No. 7. – P. 1271–1274. 4. Y. Baqi, K. Atzler, M. Köse, M. Glänzel, Ch. E. Müller High-Affinity, Non-Nucleotide-Derived Competitive Antagonists of Platelet P2Y₁₂ Receptors // *J. Med. Chem.* 2009. – Vol. 5. – P. 3784–3793. 5. E. M. Malik, Y. Baqi, Ch. E. Müller Syntheses of 2-substituted 1-amino-4-bromoanthraquinones (bromaminic acid analogues) – precursors for dyes and drugs // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 11. – P. 2326–2333. 6. S. Roy, R. J. Large [et.al.] Development of GoSlo-SR-5-69, a potent activator of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 75. – P. 426–437. 7. T. Prestera, H. J. Prochaska, P. Talalay Inhibition of NAD(P)H:(Quinone-Acceptor) Oxidoreductase by Cibacron Blue and Related Anthraquinone Dyes: A Structure-Activity Study // *Biochemistry.* – 1992. – Vol. 31. – P. 824–833. 8. Быкова Л. М. Лабораторный практикум по синтезу промежуточных продуктов и красителей: учеб. пособие для вузов / Л. М. Быкова, А. В. Ельцов, И. Я. Квитко, Л. П. Ковжина, В. В. Шабуров, Т. Г. Шавва; под ред. А. В. Ельцова. – Л.: Химия, 1985. – 352 с.