

УДК 547.673

А. С. ОМАРОВА, С. В. ВАРНАВСКИЙ, Р. А. МУЗЫЧКИНА, Д. Ю. КОРУЛЬКИН

МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ОКСИАНТРАХИНОНОВ

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

E-mail: omarova-93@mail.ru

Аннотация. Отработаны основные технологические параметры процесса сульфирования изомерных диоксипроизводных антрахинона – ализарина и хинизарина (1,2- и 1,4- дигидроксиантрахинона) конц. серной кислотой в присутствии добавок и без них.

Введением сульфогрупп в структуры природных оксиантрахинонов получают средства, обладающие противобактериальными и антимикробными свойствами, а их соли обладают защитными свойствами от радиации.

Несмотря на то, что реакция сульфирования производных антрахинона хорошо изучена и широко используется при получении красителей, она также является актуальной для изучения и синтеза биологически активных производных и в этом направлении необходима дополнительная оптимизация технологических параметров сульфирования, тем более для изомерных оксиантрахинонов, так как в доступной

нам литературе сульфирование оксиантрахинонов описано только олеумом от 20 до 60% концентрации.

Ключевые слова: антрахинон, сульфирование, ализарин, хинизарин, борная кислота, 1,4-диоксан.

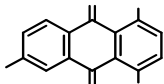
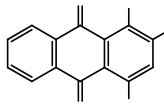
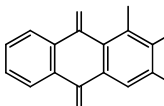
Актуальность исследования обусловлена потребностью здравоохранения и фармацевтической промышленности Республики Казахстан в новых лекарственных препаратах, обладающих широким спектром действия.

Производные оксиантрахинона получили широкое применение благодаря своей разносторонней физиологической активности. В частности, окисленные формы антрахинонов оказывают умеренное противоопухолевое, антибактериальное, противовоспалительное и радиозащитное действие, а также характеризуются слабительным и вяжущим эффектами (в зависимости от дозы) [1].

Одним из перспективных путей поиска новых потенциально биологически активных соединений является реакция сульфирования оксиантрахинонов, в частности, биологически активных изомеров - ализарина (1,2-дигидроксиантрахинона) и хинизарина (1,4-дигидроксиантрахинона), так как многие окси- и сульфозамещенные производные антрахинона выступают в качестве ингибиторов активности бактерий коллагеназы, причем β -замещенные более активны, чем α -замещенные [2, 3].

Введение сульфогрупп в структуру антрахинона позволяет увеличить его растворимость и сообщить ему кислотный характер [4]. Но, если сульфирование антрахинона это реакция одного направления – электрофильное замещение в ароматические кольца, то сульфирование оксиантрахинонов,

Условия сульфирования оксипроизводных 9,10-антрахинона

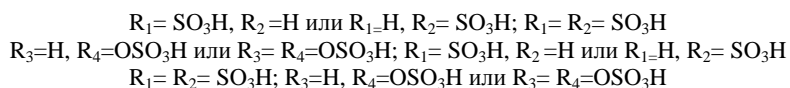
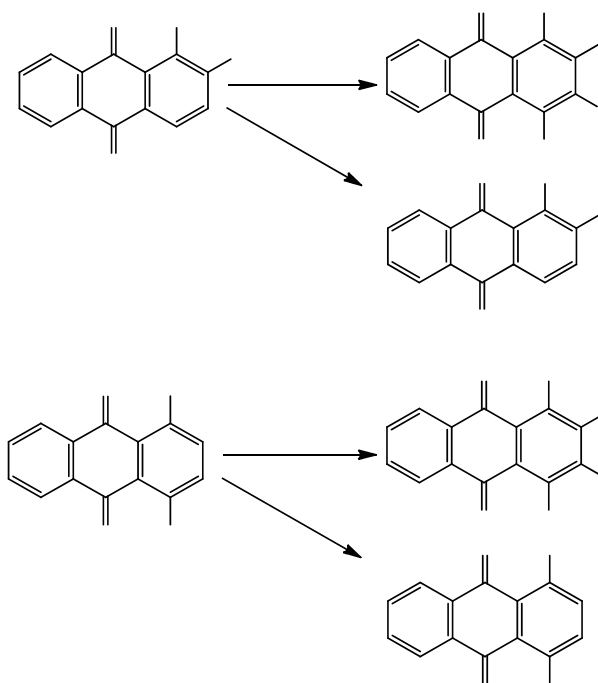
Исходный реагент	Продукт реакции	Условия процесса			Выход, %
		t, ч	олеум	T, °C	
Хинизарин (1,4-дигидрокси- антрахинон)		26	20%	170-175	83
		12	12,5%	90-120	Выход не указан
		20	12,5%	110-135	95
		20	20%	140-145	95
Ализарин (1.2-дигидрокси- антрахинон)		5	20%	110	Выход не указан
		До полной растворимости в воде реакционной смеси	17,5%	90	Выход не указан

тем более изомерных структур, в зависимости от условий проведения реакций, - это два направления – электрофильного замещения в 2 ароматических кольца и получение эфиров серной кислоты с участием оксигрупп в α - и β -положениях. Это значительно расширяет возможные направления модификации структур исходных оксиантрахинонов.

В таблице представлена краткая характеристика процессов сульфирования ализарина и хинизарина, описанных в литературе [5-8].

Недостатками вышеописанных условий сульфирования является высокая температура и продолжительность реакции.

С целью оптимизации технологии сульфирования нами проведен ряд синтезов, направленных на получения потенциально биологически активных соединений



Результаты и обсуждения

Нами исследовано сульфирование серной кислотой и влияние следующих факторов на процесс сульфирования:

- температурный интервал 50-120 °С;
- мольное соотношение от 1:1 до избытка сульфорирующего агента;

- с использованием и без использования добавки борной кислоты (комплексообразователь);
- с использованием и без использования растворителя (диоксана);
- время реакции (1-5 ч).

Разделение веществ контролировали методом ТСХ на закрепленном сорбенте «Sulufol UV-254» в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота – вода (40:12,5:29). В качестве стандартных образцов использовались ализарин ($R_f = 0,92$, окрашивание-розово-абрикосовое), натриевая соль 3-сульфокислоты ализарина ($R_f = 0,61$, окрашивание-розовое), хинизарин ($R_f = 0,90$, окрашивание – оранжевое).

1. При сульфировании серной кислотой без добавления диоксана и борной кислоты исследованы соотношения исходного сырья: сульфорирующего агента – 1:10, 1:15, 1:20.

Для процесса сульфирования хинизарина выявлены следующие закономерности: неполное превращение исходного сырья и образование 3 продуктов; в мольном соотношении 1:15 наблюдалось более полное разделение продуктов. При сульфировании ализарина образовалось 3 продукта, разделения которых в указанной системе не произошло. Данными R_f подтверждено образование моно- и дизамещенных сульфопродуктов.

2. Влияние температуры при использовании диоксана.

Для процесса сульфирования ализарина температура 70-80⁰С является оптимальной, так как при проведении процесса при температурах 50-60 и 90-95⁰С наблюдался низкий выход сульфопродуктов. При температуре 50-60⁰С реакция сульфирования хинизарина не прошла. Дальнейшее повышение температуры до 70-80 и 90-95⁰С привело к образованию продукта сульфирования и увеличению его выхода.

3. Использование добавки борной кислоты в диоксане

В опытах, где ализарин, хинизарин и сульфорирующий агент, серная кислота, взяты в соотношениях 1 к 2, выход продуктов увеличился.

Влияние борной кислоты оценено только в условиях соотношения ализарина(хинизарина):серной кислоты – 1:2, при увеличении количества серной кислоты добавка борной кислоты не оказывает влияния.

4. Мольное соотношение

Исследованы разные соотношения сульфорирующего агента и ализарина и хинизарина: от 1:1 до избытка в условиях использования диоксана, добавки борной кислоты и без их использования.

Увеличение выхода продуктов наблюдалось:

Для ализарина:

– в соотношении 1:2 с добавкой борной кислоты в среде диоксана;

– в соотношении 1:7 с использованием диоксана, без использования борной кислоты.

Для хинизарина:

– в соотношении 1:5 с использованием диоксана, без добавки борной кислоты при $T = 90^0\text{C}$;

– в соотношении 1:15 без использования диоксана и борной кислоты получено 4 продукта.

Продукты, полученные при использовании 15 и 20 кратных избытков серной кислоты, отданы на хромато-масс анализ. Исследования и отработка остальных технологических параметров продолжаются. Полученные соли сульфокислот отданы на испытания их рострегулирующей активности.

Заключение. В результате проведенных исследований:

1. Отработаны технологические параметры реакции сульфирования изомерных диоксиантрахинонов концентрированной серной кислотой.
2. Добавка борной кислоты увеличивает выход продуктов при сульфировании в диоксане и $T = 70-80^{\circ}\text{C}$
3. Осуществлен синтез серии новых, потенциально биологически активных изомерных производных оксиантрахинонов.

Литература

- [1] Харламова Т.В. Природные и синтетические 9,10-антрахиноны: химия, свойства, применение. – Алматы, 2009. – 330 с.
- [2] Файн В.Я. 9,10-антрахиноны и их применение. – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.
- [3] Муzychкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Модифицированные антрахиноны: биологическая активность. – М.: Фазис, 2010. – 1238 с.
- [4] Ворожцов Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. – М.: ГХИ, 1965. – 840 с.
- [5] Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. – М.: Химия, 1983. – 296 с.
- [6] Patent of USA № 4375903A. Process of sulphonating anthraquinone and its derivatives // Rogers, Donald G; 06.19.1934
- [7] Patent № CN100404627. Preparation method of water-soluble sodium alizarin sulfonate // Shi Kaiding; 24.04.2013
- [8] Patent of USA № 3,389,151. Preparation of quinizarin-2-sulfonic acid // Dominic A. Zanella, Lock Haven; 07.1968.

Резюме

А. С. Омарова, С. В. Варнавский, Р. А. Муzychкина, Д. Ю. Корулькин

ТАБИҒИ ОКСИАНТРАХИНОНДАРДЫҢ МОДИФИКАЦИЯСЫ

Изомерлі диокситуынды антрахинондарды – ализарин және хинизаринді (1,2- және 1,4-дигидроксиантрахинон) концентренген күкірт қышқылын қосып және қоспай сульфирлеу процесінің негізгі технологиялық параметрі жасалған.

Тірек сөздер: антрахинон, сульфирлеу, ализарин, нинзарин, бор қышқылы, 1,4-диоксан.

Summary

A. S. Omarova, S. V. Varnavskiy, R. A. Muzychkina, D. Y. Korulkin

MODIFICATION OF NATURAL HYDROXYANTHRAQUINONES

The key technological parameters of process of a sulfonation isomeric oxyderivatives anthraquinone - alizarine and a hinizarin (1,2-and 1,4-dihydroxyanthraquinones) are fulfilled sulfuric acid in the presence of additives and without them.

Introduction of sulfonate groups to structures of natural hydroxyanthraquinones receive the means possessing antibacterial and antimicrobial properties, and their salts possess protective properties from radiation

Key words: anthraquinone, sulfonation, alizarin, quinizarine, boric acid, 1,4-dioxane.