

T.B. ХАРЛАМОВА

СИНТЕЗ, СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-O-(1'-МЕТИЛ-ПРОПАН-2'-ОН)- 1,8-ДИГИДРОКСИ-3-МЕТИЛ-9,10-АНТРАХИНОНА

Осуществлен синтез 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинона путем алкилирования франгула-эмодина бромидом метилэтилкетона. На его основе получено ацилированное производное, оксим, семикарбазон, тиосемикарбазон. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ^1H ЯМР- и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Производные гидроксиантрахинонов являются перспективными соединениями в отношении поиска и создания новых лекарственных препаратов, а их химическая модификация может привести к получению новых соединений, обладающих комплексом полезных свойств. Гидроксиантрахиноны достаточно широко представлены в

дикорастущих и культивируемых растениях, лишайниках, мхах, морских организмах и др.. Франгула-эмодина (1) является одним из наиболее широко распространенных в природе гидроксиантрахинонов [1-3], а многие производные, полученные на его основе обладают разнообразной биологической активностью [4-6].

Развивая ранее начатые работы по синтезу и исследованию свойств новых функциональнозамещенных производных франгула-эмодина (1) [7,8] нами изучена реакция алкилирования его бромидом метилэтилкетона (2), который получали по методике [9]. Показано, что наибольший выход продукта реакции наблюдается при проведении синтеза в ацетоне в присутствии K_2CO_3 при температуре кипения растворителя.

В результате с выходом 78 % был получен 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинон (3), структура которого подтверждена данными УФ-, ИК-, 1H ЯМР- и ^{13}C ЯМР- спектроскопии.

В ИК-спектре соединения (3) отсутствует полоса поглощения 3390 cm^{-1} характерная для β -гидроксильной группы франгула-эмодина (1). Полосы валентных колебаний карбонильных

групп 9 и 10-положений антрахиноновой системы идентифицируются при 1679 cm^{-1} и 1628 cm^{-1} , а валентным колебаниям карбонильной группы заместителя в 6-положении соответствует полоса - 1720 cm^{-1} . Группа полос в области 2875-2968 cm^{-1} соответствует валентным колебаниям (-CH₃), (-CH₂-).

ПМР-спектр продукта (3) не содержит сигнал протона β -гидроксильной группы. В спектре идентифицируются ароматические α - и β -протоны антрахи-нонового ядра в области 6.68-7.55 м.д., протоны α -гидроксильных групп при 11.98 м.д. и 12.17 м.д., синглетный сигнал при 2.46 м.д. соответствует протонам метильной группы в положении 3 антрахинонового цикла (C³-CH₃). Протонам заместителя 6-положения соответствуют сигналы при: 5.18 м.д. (C¹-CH-), 1.57 м.д. 2.26 м.д. (-CH₃).

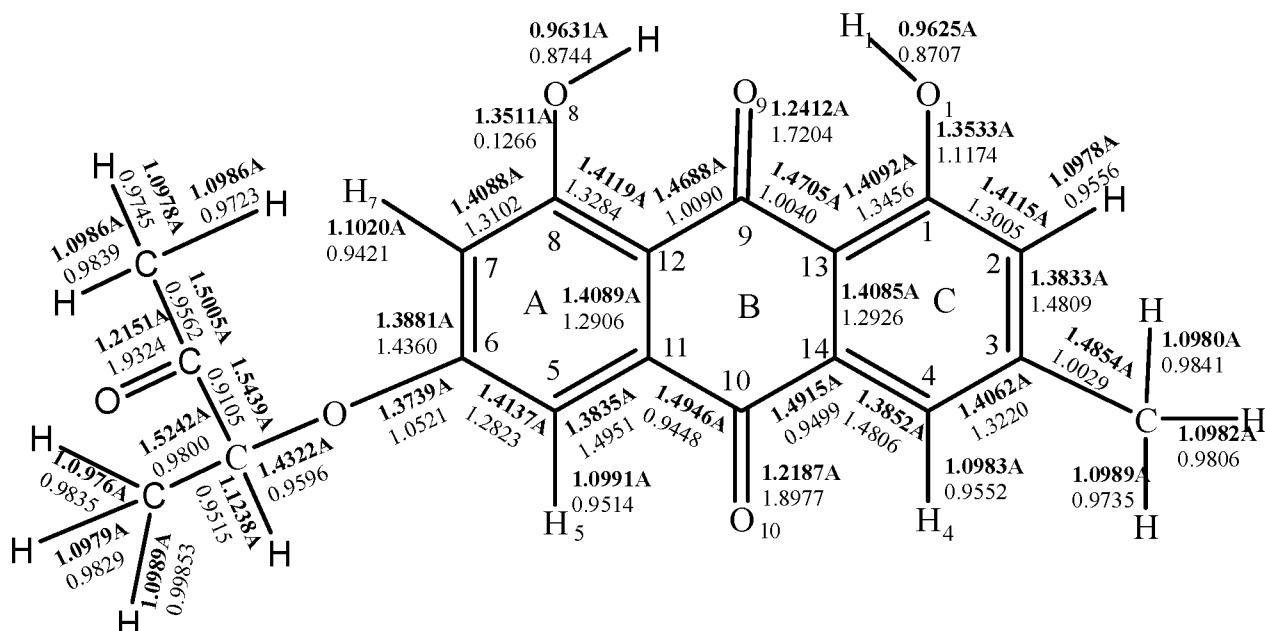
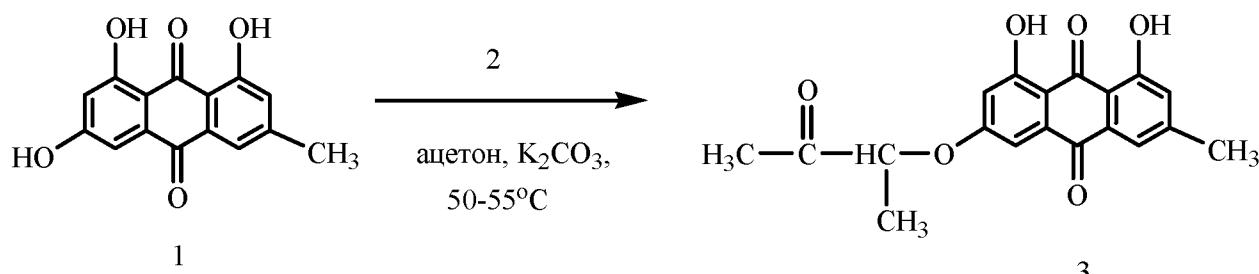


Рис.1. Порядки и длины связей в молекуле 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинона (3) рассчитанные методом РМЗ

Для оценки геометрических параметров и других характеристик органических молекул широко используют квантово-химические расчетные методы.

Квантово-химическое исследование молекулы 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинона (3) проводилось полуэмпирическим методом PM3. Оценка энергетических параметров различных конформаций молекулы позволила выбрать энергетически наиболее выгодную, которая использовалась для определения ее геометрических параметров. Результаты расчетов представлены на рисунке 1.

Как видно, рассчитанные значения длин связей в соединении (3) для кольца А лежат в пределах 1.3835-1.4137 Å, а для кольца С-1.3833-1.4115 Å. Сравнение полученных данных с молекулой исходного соединения показало, что введение заместителя по β-гидроксильной группе отражается в большей степени на значениях длин и порядков связей кольца А, незначительно изменяя их значения. В большей степени это относится к связям между атомами в положении 5-6, 6-7 антрахиноновой системы. Порядок связи в (C=O)-группах оказывается самым высоким в молекуле и составляет: 1.7204 (C-9), 1.8977 (C-10) и 1.9324 (C=O заместителя).

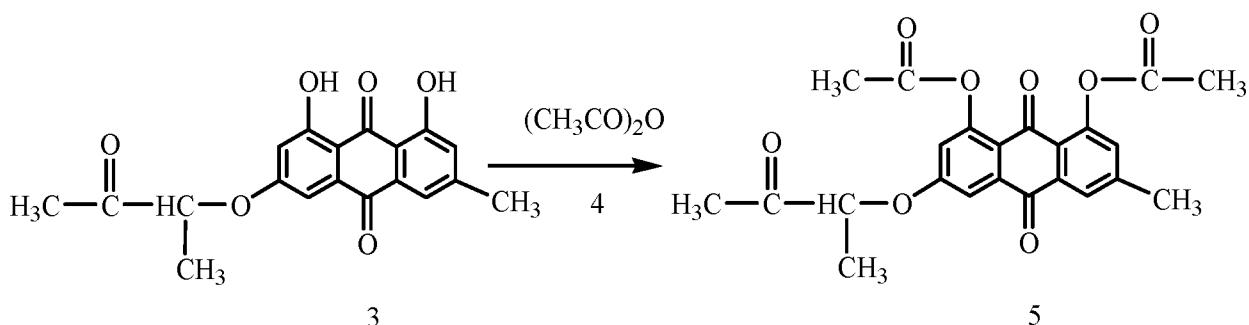
Подтверждением алкилирования франгулэмодина (1) α-бромметилэтокетоном (2) по гидроксильной группе шестого положения является получение ацилированного продукта (5).

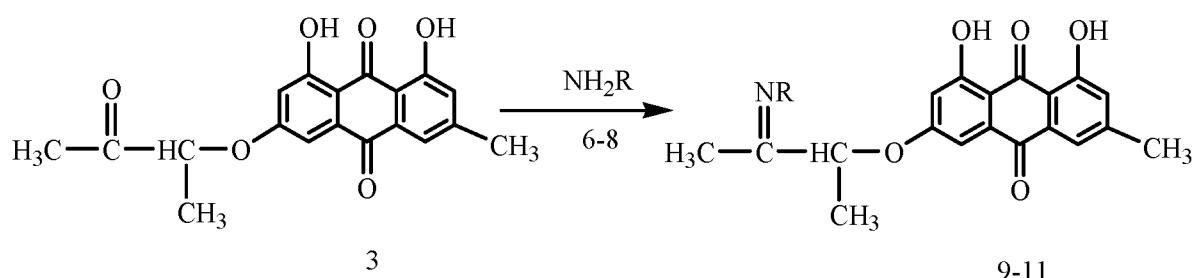
В ИК-спектре ацетата (5) имеются дополнительные характеристические полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильных групп при 1774 cm^{-1} и 1748 cm^{-1} . Полосы валентных колебаний карбонильных групп 9 и 10 положений антрахиноновой системы идентифицируются при 1674 cm^{-1} и 1634 cm^{-1} , а карбонильной группы заместителя 6 положения - при 1714 cm^{-1} .

ПМР-спектр ацилированного производного (5) не содержит сигналы протонов α -гидроксильных групп. В спектре наблюдается синглетный сигнал соответствующий протонам (-OC(O)CH₃) при 2.36 м.д. интенсивностью (6Н), что свидетельствует о том, что реакция ацилирования прошла по двум гидроксильным группам. Ароматические протоны антрахиноновой системы идентифицируются в области 6.62-7.65 м.д. и по сравнению со спектром исходного соединения их сигналы смешены на 0.21-0.39 м.д. в слабое поле. Протоны метильной группы в положении 3 (C³-CH₃) наблюдаются в виде синглета при 2.44 м.д., а протонам заместителя 6 положения соответствуют сигналы в области 1.62-4.82 м.д..

Следующий этап химической модификации 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинона (3) - синтез производных по карбонильной группе заместителя в β-положении. Одними из типичных реагентов на карбонильную группу является гидроксиламин и производные гидразина. Оксими и гидразоны нашли применение в медицине в качестве противотуберкулезных, противораковых, противолучевых, психотерапевтических и других препаратов, используются в сельском хозяйстве как регуляторы и стимуляторы роста растений, химические средства защиты растений [10-12].

Реакции с гидроксиламином и гидразинами легко протекают по карбонильным группам хинонов. 1,4-Антрахинон с гидроксиламином в этаноле с добавлением ацетата натрия образует сначала моно-, а затем диоксим, а 1,2-антрахинон реагирует только по β-карбонильной группе [13]. 9,10-Антрахинон и некоторые его производные переводят в моно- и диоксими многочасовым нагреванием с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине [14]. Получены также оксим, гидразон, фенилгидразон хризофановой кислоты





R-OH (6, 9) R-NH-C(O)-NH₂ (7, 10)
R-NH-C(S)-NH₂ (8, 11)

(1,8-дигидрокси-3-метил-антрахинон) и франгулазмодина (1). Изучение их биологической активности показало, что они малотоксичны и обладают умеренной противоопухолевой активностью, обнаружено также антиокислительное и fungicidное действие, а у оксимов выявлен радиосенсибилизирующий эффект [4,15].

Синтезированное производное (3) содержит три неравнозначные в химическом плане карбонильные группы, поэтому взаимодействие с гидроксиламином и производными гидразина может сопровождаться образованием нескольких продуктов реакции. Образование оксимов и гидразонов возможно по карбонильным группам антрахинонового ядра в положениях 9 и 10 и карбонильной группе заместителя 6 положения.

Нами изучено взаимодействие продукта (3) с гидроксиламином (6), семикарбазидом (7), тиосемикарбазидом (8) в смеси диоксан-метанол в присутствии ацетата натрия. В результате с выходами 78-95% получены и охарактеризованы соединения (9-11).

В ИК-спектрах продуктов (9-11) отсутствует полоса валентных колебаний карбонильной группы заместителя 6-положения при 1720 cm^{-1} . Валентным колебаниям гидроксильной группы оксима (8) соответствует полоса при 3416 cm^{-1} . В интервале $3496\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ проявляются полосы валентных колебаний первичных и вторичных аминогрупп продуктов (10,11). Группировка (-NH-C=S) продукта (10) соответствует полоса 1480 cm^{-1} , а валентным колебаниям (-C=S) - полоса 1176 cm^{-1} . Карбонильные группы 9,10- положений антрахинонового ядра идентифицируются в области $1680\text{-}1624\text{ cm}^{-1}$, а карбонильная группа семикарбазона (9) - при 1696 cm^{-1} .

ПМР-спектры синтезированных соединений (8-10) содержат сигналы соответствующие ароматическим α - и β -протонам антрахинонового ядра в интервале 6,81-7,57 м.д.. Протоны метильной группы 3-положения (C^3-CH_3) идентифицируются в области 2,80-2,85 м.д.. Синглетные сигналы в области 11,91-12,14 м.д. соответствуют протонам α -гидроксильных групп, а протон гидроксильной группы оксима (8) обнаруживается при 10,29 м.д.. В спектре наблюдаются также протоны заместителя 6 положения: первичные и вторичных аминогруппы, протоны ($-CH_2-$) и ($-CH_3$).

Таким образом, синтезированный 6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинон является удобным объектом для химических превращений. Взаимодействие продукта (3) с гидроксиламином и производными гидразина (6-8) протекает по наиболее реакционноспособной карбонильной группе заместителя шестого положения. Карбонильные группы в 9 и 10 положениях антрахинонового ядра в условиях проведения реакции не затрагиваются. Пониженная реакционная способность карбонильных групп в этих положениях может быть ябляснена с сопряжением с ароматическими кольцами и пространственными затруднениями со стороны атомов водорода и гидроксильных групп в пери-положениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах «Silufol UV-254» в различных системах растворителей. УФ-спектры снимали на спектрофотометре UV/Vis «Spektrometr Perkin-Elmer Lambda 35» в ацетонитриле, ИК-спектры записи

Таблица 1. Выход и физико-химические характеристики соединений (3,5,9-10)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Величина R _f /хроматографическая система	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
3	78	168–170	0.45 гептан:этилацетат (2:1) 0.46 хлороформ	66.92	4.65	-	-	C ₁₉ H ₁₆ O ₆	67.09	4.70	-	-
5	68	142–144	0.40 гексан:этилацетат (2:1) 0.18 бензол:хлороформ (5:4)	65.20	4.59	-	-	C ₂₃ H ₂₀ O ₈	65.09	4.72	-	-
9	95	182–184	0.36 гексан-ацетон (3:1) 0.62 бензол-этилацетат (6:1)	64.20	4.71	3.92	-	C ₁₉ H ₁₇ NO _{6,355,13}	64.26	4.79	3.94	-
10	97	213–215	0.10 гексан-ацетон (3:1) 0.04 бензол-этилацетат (6:1)	60.44	4.70	10.48	-	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O _{6,397,14}	60.48	4.78	10.58	-
11	84	194–196	0.06 гептан-ацетон (3:1) 0.06 бензол-этилацетат (6:1)	4.54	10.11	7.70	-	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅ S _{413,17}	58.14	4.60	10.17	7.74

Таблица 2. ИК-спектральные характеристики соединений (3,5,9-10)

№ соед	ИК-спектр, ν, см ⁻¹ (KBr)						
	OH	NH, -NH ₂		C=O		C=C (Ar)	C=O в -OC(O)CH ₃
		Заместителя	Антрахиноновой системы				
3	-	-		1720	1676, 1628	1590	-
5	-	-		1714	1674, 1634	1590	1774, 1748
9	3420	-		-	1676, 1632	1582	-
10	-	3210, 3470, 3391		1692	1678, 1634	1590	-
11	-	3175, 3558, 3420		-	1676, 1634	1591	-

Таблица 3. ПМР-спектральные характеристики соединений (3,5,9-11)

№ соед	ПМР-спектр, δ, J (Гц), м.д.								Раство- ритель	
	Ароматические протоны антрахиноновой системы				C ³ -CH ₃	6-OH	Протоны заместителя в в-положении			
	H-2	H-4	H-5	H-7			-OH	>NH -NH ₂	>CH-, -CH ₂ -, >CH ₃	
3	7.13с	7.55с	7.22д 2.4 Гц	6.68 д 2.4 Гц	2.46 с	11.98с 12.17с	-	-	5.18м (1H, >CH), 2.26с (3H, CH ₃), 1.57д (3H, J=6.9 Гц, CH ₃) 4.82м (1H, CH),	d ₆ -ацетон
5	7.12с	7.65с	7.42д	6.62д	2.44 с	-	-	-	2.28с (3H, CH ₃), 1.62д (3H, CH ₃) 2.36с (6H)(-OC(O)CH ₃)	CDCl ₃
9	7.14 с	7.56с	7.30 д J=3 Гц	6.85д J=3 Гц	2.45с	12.23с 12.01с	10.34с	-	4.80 (м, 1H, >CH-), 1.13 (т, 3H, CH ₃) 1.30 (с, 3H, CH ₃)	d ₆ -ацетон
10	7.15с	7.58с	7.33д J=3 Гц	6.86д J=3 Гц	2.46с	12.22с 12.02с	-	10.35с 8.46с	4.80 (м, 1H, >CH-), 1.12 (т, 3H, CH ₃) 1.30 (с, 3H, CH ₃)	d ₆ -ацетон
11	7.07с	7.59 с	7.35д J=2.7 Гц	6.68д J=2.7 Гц	2.43с	12.26с 12.03с	-	8.58с	5.05 (м, 1H, >CH-), 1.14 (т, 3H, CH ₃) 1.89 (с, 3H, CH ₃)	CDCl ₃

саны на спектрометре «Nicolet 5700» в таблетках KBr. ПМР- и ЯМР ¹³C-спектры сняты на спектрометре «Mercury-300» с рабочей частотой 300 МГц при комнатной температуре; внутренний стандарт ГМДС. Температура плавления определена на приборе «Boetius». Разделение продуктов реакции проводили на силикагеле марки L 40/100 (Чехия).

6-O-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метилантрахинон (7). Навеску 2,7 г (0,01 М) эмодина (1) в 70 мл ацетона помещали в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, термометром, капельной воронкой и мешалкой и при перемешивании добавляли 1,38 г (0,01 М) K₂CO₃. При комнатной температуре при капали (0,01М) бромида метилэтилкетона (2),

растворенного в ацетоне. После этого температуру реакции поднимали до 50-55 °C контролируя ход реакции с помощью ТСХ. После окончания реакции охлажденный раствор фильтровали. Маточный раствор концентрировали до небольшого объема в вакууме водоструйного насоса. Концентрированный маточник обрабатывали водой, подкисленной HCl. Выпавший осадок фильтровали, промывали и сушили. Полученную сумму вносили на колонку с силикагелем. Элюирование вели смесью гептан-ацетон. Выход продукта - 78 % в виде кристаллического вещества с Т.пл. 168-170 °C.

R_f 0.45 гептан:этилацетат (2:1), 0.46 хлороформ.

УФ-спектр (λ_{max} , нм), этанол: 225 (1.47), 255 (0.79), 265 (0.84), 284 (0.42), 435 (0.50)

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): 162.43 (C-1), 124.45 (C-2), 148.58 (C-3), 121.23 (C-4), 110.59 (C-5), 164.99 (C-6), 107.52 (C-7), 164.05 (C-8), 190.50 (C-9), 181.28 (C-10), узловые атомы: 135.31, 108.33, 113.34, 132.86, 22.08 (C-3, CH_3), заместитель в в-положении: 207.19 (C=O), 79.40 (-CH), 25.05 (- CH_3), 17.21(- CH_3).

6-О-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-диацетокси-3-метил-9,10-антрахи- non (5). Навеску 0,27 г (0,001 М) продукта (3) растворяли в 40 мл свеже-перегнанного уксусного ангидрида и добавляли CH_3COONa . Смесь нагревали 1,5-2 часа при температуре 100-110 °C. После окончания реакции растворитель отгоняли, остаток растворяли в бензоле. Полученный раствор фильтровали, бензол отгоняли. Выход продукта (4) составил 68 %. Т.пл. 142-144 °C. R_f 0.40 гексан:этилацетат (2:1), 0.18 бензол:хлороформ (5:4).

Общая методика получения соединений 8-10. В четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и ходильником помещали навеску (3) растворенную в 50 мл смеси метанол - диоксан и при постоянном перемешивании добавляли соответственно гидрохлорид гидроксиламина (6), семикарбазид (7), тиосемикарбазид (8) в соотношении от 1:1 до 1:3 г/моль. В качестве катализатора использовали ацетат натрия. Реакции проводили при интенсивном перемешивании в течение 1,5-4 часов при температуре 40-50 °C. Контроль осуществляли с помощью ТСХ на пластинах «Silufol». После окончания реакции часть растворителя отгоняли на роторном испарителе и со-

держимое колбы осаждали водой, подкисленной HCl. Выпавший осадок фильтровали, сушили и чистили на колонке с силикагелем. Полученные фракции объединяли, концентрировали в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизовывали продукты реакции.

Оксим-6-О-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метилантрахинона (9). Выход 95%. Т.пл. 182-184 °C.

R_f 0.36 (гексан:ацетон, 3:1), 0.62 (бензол:этилацетат, 6:1).

Семикарбазон-6-О-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метилантрахинона (10). Выход 97%. Т.пл. 213-215°C.

R_f 0.10 (гексан:ацетон, 3:1), 0.04 (бензол:этилацетат, 6:1).

Тиосемикарбазон-6-О-(1'-метил-пропан-2'-он)-1,8-дигидрокси-3-метилантрахинона (11). Выход 84%. Т.пл. 194-196°C.

R_f 0.06 (гептан:ацетон, 3:1), 0.06 (бензол:этилацетат, 6:1).

Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений (3,5, 9-11) обобщены в таблицах 1-3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Музычкина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики. - М.: Фазис, 1998. - С.864
2. Запрометнов М.Н. Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях. - М.: Наука, 1993. - 272с
3. Стихин В.А., Баньковский А.И. Природные антрахиноны и их физико-химические свойства. // В сборнике "Поиски и химическое изучение биологически активных веществ". - М.: ВИЛР - 1973. - вып.6. - С.124-237.
4. Музычкина Р.А. Химические модификации некоторых оксиантрахинонов. Поиск биологически активных соединений.: Автореф. дисс. докт. хим. наук. - Уфа, 1990. - 34 с.
5. Прибыткова Л.Н. Химическая модификация природного 3-метил-1,6,8-триоксиантрахинона. Поиск биологически активных соединений: Автореферат дисс. канд. - Алма-Ата, 1992. - С.28.
6. Музычкина Р.А. Химическая модификация оксиантрахинонов-путь создания БАВ. // Тезисы докладов научно-практич. конф. "Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства." - Шымкент, 7-9 ноября, 1997. - С.141.
7. Харламова Т.В., Джисембаев Б.Ж., Габдрахитов В.З. Синтез и превращения новых производных на основе природного эмодина. // Труды ИХН им. А.Б. Бектурова. МОН РК. "Химия природных и синтетических биологически ак-

тивных соединений (строение, свойства и превращения)". - Алматы, 2001. - Т.76.- С.223-230.

8. Харламова Т.В., Джисембаев Б.Ж. Получение 1,8-дигидрокси-3-метил-6-О-фенацилантрахинона и его производных. // В кн. "Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан "(к 90-летию член-корр. Ак Каз ССР И.Н. Азербаева).- Алматы-Шымкент-2002.- С.219-225.

9. Яновская Л.А., Терентьев А.П. Бромирование диоксан-дibромидом. II. Бромирование альдегидов и кетонов. / Журнал общей химии, 1952, Т. XXI, вып. 9, с.1598-1602.

10. Вейгант – Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944 с.

11. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. - М.: Наука,1974.- 415 с.

12. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. - Йошкар-Ола, Марийское книжное изд-во, 1976. - 264с

13. Горелик М.В., Богданов С.В. Исследование в области оксипроизводных антрацена. VI. О реакционной способности нитрозоантролов и нитрозоантранолсульфонистил. // Ж. общ. химии. - 1959. - т. XXIX, № 10. - С.3258 - 3263.

14. Горелик М.В. Химия антрахинона и его производных. - М.: Химия, 1983. - 295 с.

15. Кабиев О.К., Балмуханов С.Б. Природные фенолы-перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. - М.: Медицина, 1975.-189с.

*Институт химических наук
им. А.Б. Бектрова, г. Алматы Поступила 11.09.2008 г.*