



Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online).

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.673

METHODS OF SYNTHESIS OF HYDROXYANTHRAQUINONE DERIVATIVES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Vasyl I. Shupeniuk*, Tetyana N. Taras, Oksana P. Sabadakh, Evgeny R. Luchkevich,
Mykola P. Matkivskyi

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, st. Shevchenko, 57, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

Received 3 March 2021; 22 June accepted; available online 20 July 2021

Abstract

Hydroxyanthraquinones are active components of many traditional medicinal plants, including *Cassia acutifolia*, *Rhamnus frangula*, *Rheum rhabarbarum*, *Aloe vera*. For the first time, the methods of obtaining synthetic derivatives of hydroxyanthraquinone are generalized and the spectrum of their biological activity and toxic effect on the human body is described. Some hydroxyanthraquinone derivatives have shown potential in the treatment of acute pathological conditions. The review is devoted to the synthesis of hydroxyanthraquinone derivatives obtained by reactions of Friedel-Crafts, Diels-Alder, nucleophilic substitution, diazotization, cycloaddition according to the publications of the SciFinder and Reaxys databases for the last 20 years. The first methods of industrial production of hydroxyanthraquinone were the catalytic oxidation of anthracene obtained from coal tar. Derivatives of phthalic anhydride and phenol were most often used as starting materials for obtaining hydroxy groups in the anthraquinone ring. Hydroxy derivatives of the anthraquinone series were obtained as by-products in the reactions of Zandmeyer, Ullmann, Meyerwein and others described in the review.

Keywords: 1(2)-hydroxyanthraquinone; phthalic anhydride; Diels-Alder reaction; Friedel-Crafts reaction; diazotization; antitumor activity; toxicity.

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ГІДРОКСИАНТРАХІНОНУ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Василь І. Шупенюк*, Тетяна М. Тарас, Оксана П. Сабадах, Євген Р. Лучкевич,
Микола П. Матківський

Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника, вул. Шевченка, 57, Івано-Франківськ, 76018,
Україна

Анотація

У роботі вперше узагальнено методи одержання синтетичних похідних гідроксиантрахінону і описано спектр їх біологічної активності та токсичний вплив на організм людини. Огляд присвячений синтезу похідних гідроксиантрахінону, отриманих реакціями Фріделя-Крафтса, Дільса-Альдера, нуклеофільного заміщення, діазотування, циклоприєднання згідно з публікаціями баз даних SciFinder та Reaxys за останні 20 років. Вихідними речовинами для отримання гідроксигруп в антрахіноновому кільці найчастіше використовувались похідні фталевого ангідриду і фенолу. Гідроксипохідні антрахінонового ряду також отримували як побічні продукти в реакціях Зандмеєра, Ульмана, Меєрвейна та інших, наведених в огляді.

Ключові слова: 1(2)-гідроксиантрахінон; фталевий ангідрид; реакція Дільса-Альдера; реакція Фріделя-Крафтса; діазотування; протипухлинна активність; токсичність.

*Corresponding author: e-mail: vasyl.shupeniuk@pnu.edu.ua

© 2021 Oles Honchar Dnipro National University

doi: 10.15421/jchemtech.v29i2.225941

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИАНТРАХИНОНА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Василий И. Шупенюк*, Татьяна Н. Тарас, Оксана П. Сабадах, Евгений Р. Лучкевич,
Николай П. Маткивский

Прикарпатский национальный университет им. Василя Стефаника, ул. Шевченко, 57, Ивано-Франковск, 76018,
Украина

Аннотация

В работе впервые обобщены методы получения синтетических производных гидроксиантрахинона и описан спектр их биологической активности и токсическое воздействие на организм человека. Обзор посвящен синтезу производных гидроксиантрахинона, полученных реакциями Фриделя-Крафтса, Дильса-Альдера, нуклеофильного замещения, diazotирования, циклоприсоединения согласно с публикациями баз данных SciFinder и Reaxys за последние 20 лет. Исходными веществами для получения гидроксигрупп в антрахиноновом кольце чаще всего использовались производные фталевого ангидрида и фенола. Гидроксипроизводные антрахинонового ряда получали также как побочные продукты в реакциях Зандмеера, Ульмана, Меервейна и других, приведенных в обзоре.

Ключевые слова: 1(2)-гидроксиантрахинон; фталевый ангидрид; реакция Дильса-Альдера; реакция Фриделя-Крафтса; diazotирования; противоопухолевая активность; токсичность.

Вступ

Похідні гідроксиантрахінону входять до складу рослин, таких як ревінь і алое, що були відомі і використовувалися протягом більш ніж 4000 років у народній медицині. Біологічно активні гідроксиантрахінонові похідні також були ідентифіковані у бактеріях, грибах [1] та інсектицидах [2] і демонструють широкий спектр фармакологічної активності, включаючи проносну [3], протиракову [4], протипухлинну [5], антибактеріальну [6], противірусну [7]. Крім того, у них є потенціал у лікуванні малярії [8] і розсіяного склерозу [9]; та існує постійний інтерес до розробки нових похідних гідроксиантрахінону з біологічною активністю [10]. У даний час вони інтенсивно вивчаються в терапевтичних цілях як засіб проти COVID-19 та нових коронавірусів, зокрема 3CLpro, PLpro [11].

Оскільки побіжний огляд літератури вказував на великий синтетичний потенціал методів одержання гідроксиантрахінонових похідних, у нас виникла потреба зробити огляд літературних джерел за останні 20 років для розуміння та узагальнення методів синтезу похідних гідроксиантрахінонового ряду та їх потенційної біологічної активності.

Синтез похідних гідроксиантрахінону реакціями Фріделя-Крафтса і Дільса-Альдера. Перші методи промислового отримання гідроксиантрахінону полягали в каталітичному окисненні антрацену, отриманого з кам'яновугільної смоли. Згодом похідні гідроксиантрахінону були синтезовані реакціями циклоприсоединення Дільса-Альдера та ацилювання Фріделя-Крафтса з використанням відповідних реагентів.

Реакцією Дільса-Альдера між 1,4-нафтохіноном та 1,3-діеном з подальшим дегідруванням отриманого трициклічного аддукту одержували 1-гідроксиантрахінон 1 [12], проте виробництво 1,4-нафтохінону і 1,3-дієнів було складним і дорогим. Тому згодом було запропоновано інший лабораторний метод одержання 1-гідроксиантрахінону, який полягав в конденсації сульфонів 2 з похідними 2-циклогексен-1-ону 3 та утворенням проміжних тетрагідроантраценонів 4, які в присутності триетиламіну в суміші ацетон-вода окиснювались N-бромсукцинімідом до гідроксипохідних 5 з достатньо високими виходами [13].

Реакцією Дільса-Альдера Д. Зембовер (D. Zembower) із співробітниками шляхом циклізації 7-метилюглолу 6 з 1,3-диметокси-1,3-циклогексадіеном 7 отримували нестабільний енольний ефір 8, який легко окиснюється в присутності каталітичної кількості кислоти у водному розчині до більш стабільного хінону 9, та в подальшому зазнає піролізу за 160°C з утворенням емодин 1,3-диметилового ефіру 10 [14].

Можливий механізм утворення 1-гідроксиантрахінону з 3-гідрокси-2-пірону 11 і 1,4-нафтохінону 12 у присутності триетиламіну описав Т. Коміяма (T. Komiyama) із співробітниками [15]. Спочатку каталізована основою реакція Дільса-Альдера продуктів 11 і 12 приводила до утворення проміжної сполуки 13, яка після декарбоксілювання давала відповідний дигідроантрахінон 14, який потім окиснюється під дією 1,4-нафтохінону 12 до 1-гідроксиантрахінону 1 (схема 1).

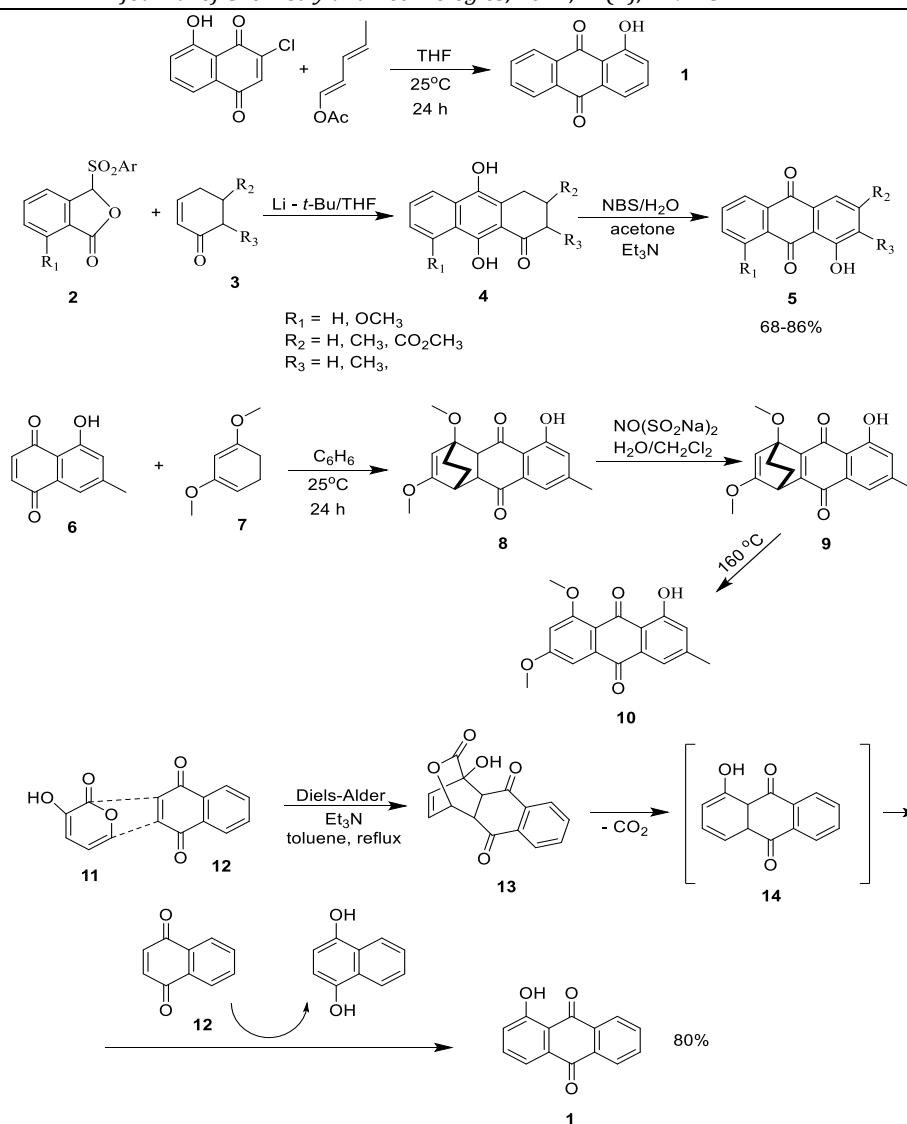


Схема 1. Одержання похідних гідроксиантрахінону реакцією Дільса-Альдера
Scheme 1. Obtaining hydroxyanthraquinone derivatives by Diels-Alder reaction

Реакція ацилювання Фріделя-Крафтса є однією з найчастіше використовуваних реакцій у промисловому виробництві органічних сполук. Дану реакцію каталізують кислоти Льюїса, зокрема AlCl_3 , BF_3 , FeCl_3 , TiCl_4 та $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Механізм передбачає утворення проміжної сполуки- ацилій іону, який формується в результаті реакції між похідними карбонової кислоти та кислотними каталізаторами. Одним із перших способів одержання гідроксиантрахінонів даною реакцією стала конденсація фталевого ангідриду і бензолу з використанням еквімолярної кількості каталізаторів HF і BF_3 . Отримана *o*-бензоїлбензойна кислота перетворювалась у відповідний гідроксиантрахінон за нагрівання з концентрованою сульфатною кислотою.

Недоліки цього способу полягали в труднощах з очищенням *o*-бензоїлбензойної кислоти і її виділенням з реакційної суміші, а також утворенням сульфованих продуктів. Економічно вигіднішою була методика, запропонована командою вчених на чолі з М. Дхананеяном (M. Dhananjeyan), яка полягала в одностадійному синтезі похідних гідроксиантрахінону **17** (схема 2) та здійснювалась взаємодією похідних фталевого ангідриду **15** із заміщеними фенолами **16** у розплаві $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ у присутності 10 %- вої HCl [16]. Згодом даний спосіб був використаний як лабораторний препаративний метод для одержання синтетичних продуктів **17** та природних гідроксиантрахінонів **18** з достатніми виходами [17–19].

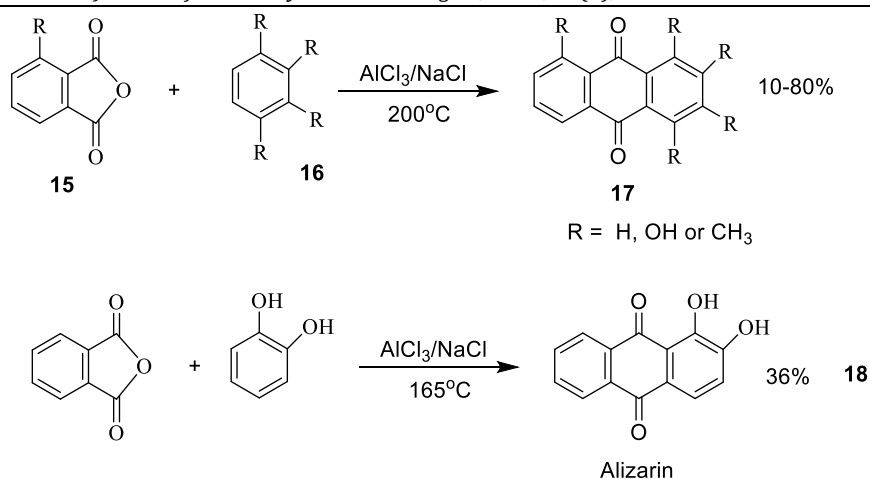


Схема 2. Одержання похідних гідроксиантрахінону реакцією Фріделя-Крафтса
Scheme 2. Obtaining hydroxyanthraquinone derivatives by the Friedel-Crafts reaction

Отримання гідроксиантрахінонів на основі похідних аміноантрахінону. Аміноантрахінони – важливі проміжні сполуки для синтезу нових похідних, зокрема азотовмісних гетероциклічних систем [20], триазенів [21–22] та гідроксиантрахінонів. Гідроксиантрахінон **1** синтезували з 1-аміноантрахінону **19** модифікованим методом Діпрота в оцтовій кислоті [23]. К. Йошида (K. Yoshida) із співробітниками на основі 1-аміноантрахінону **19** одержували 1-аміно-4-

гідроксиантрахінон **20** реакцією фотогідроксинювання в присутності O₂ і алкіламіну [24]. Р. Бланкеспор (R. Blankespoor) із співробітниками описали метод одержання 1-гідрокси-2-етилантрахінону **21** з 1-аміноантрахінону **19** і етаналю в присутності натрій дитіонату в метанолі (схема 3) [23]. Гідроксиантрахінон **1** утворюється як побічний продукт у реакціях Мейєрвейна та Гомберга-Бахмана-Хея [25].

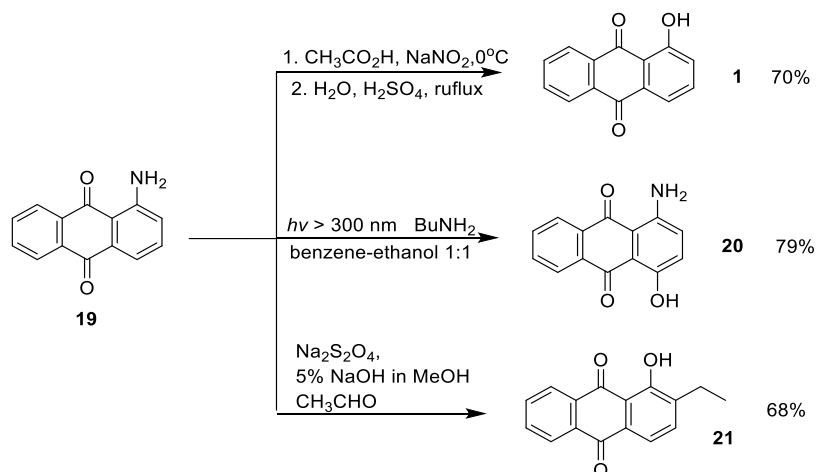


Схема 3. Одержання похідних гідроксиантрахінону з 1-аміноантрахінону
Scheme 3. Obtaining hydroxyanthraquinone derivatives from 1-aminoanthraquinone

Автори [26] встановили, що діазотування похідних 2-аміноантрахінону **22** у діоксані призводить до заміщення групи діазонію OH-

групою з утворенням продуктів **23** і **24** з виходами 24 % і 36 % відповідно (схема 4).

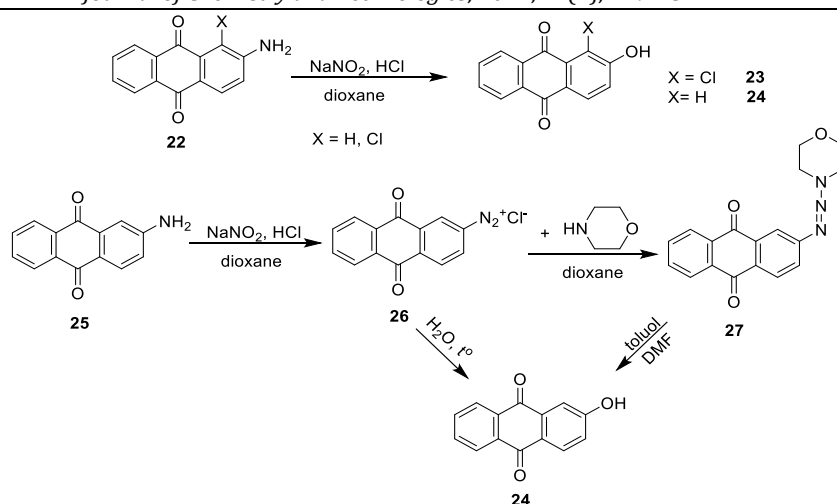


Схема 4. Одержання гідроксиантрахінону з 2-аміноантрахінону та його похідних
 Scheme 4. Preparation of hydroxyanthraquinone from 2-aminoanthraquinone and its derivatives

Гідроксипохідні можуть утворюватись з 2-аміноантрахінону внаслідок прототропії утворених на їх основі триазенів (схема 4). Зокрема, у системі толуол/ДМФА утворений триазен **27** розкладається до 2-гідроксиантрахінону **24** з виходом 90%. Утворення 2-гідроксиантрахінону дослідниками доведено порівнянням ІЧ-спектрів вихідного 2-аміноантрахінону **25** та утвореного 2-гідроксиантрахінону **24**. Також 2-гідроксиантрахінон **24** можна отримати класичним способом шляхом гідролізу діазопохідного **26** [27].

Синтез гідроксипохідних антрахінону при фото- і мікрохвильовому опроміненні. Ще в 60–70 рр. XX століття вчені почали працювати над методами збільшення швидкості реакції і зменшення її залежності від теплових ефектів

в антрахіноновому ряду. Фотохімії антрахінонових похідних почали приділяти багато уваги досліджуючи ефект fotocутливості антрахінонових похідних у реакціях заміщення, а також ефекти фоторедукції і фотоанеляції. Зокрема в процесі фотоамінування 1-бромантрахінону **28** основним продуктом реакції був 1-гідроксиантрахінон **1** [28]. Фото-опромінення (350 нм) сполуки **29** в атмосфері аргону приводило до утворення 1-гідрокси-2-метилантрахінону **30** і відповідного альдегіду **31**. Наявність гідроксиантрахінону було доведено ^1H ЯМР спектроскопією [29]. Фотоліз 1-арилокси-2-азидоантрахінонів **32** в бензолі приводив до утворення 1-гідрокси-2-ариламіноантрахінонів **33** (схема 5).

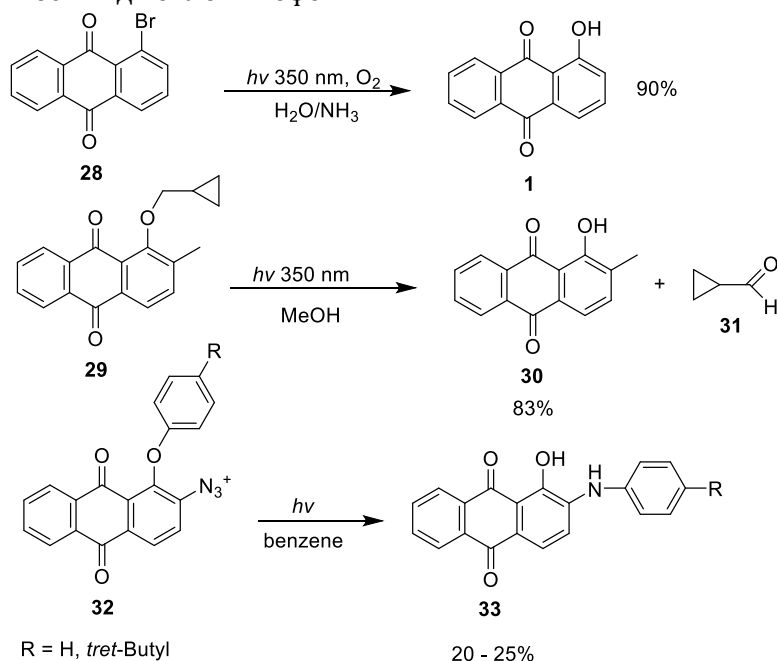


Схема 5. Одержання гідроксиантрахінону в умовах фотоопромінення
 Scheme 5. Obtaining hydroxyanthraquinone under conditions of photoirradiation

Дослідження авторів [30] механізму реакції показало, що фотозбуджені 1-алкокси- і 1-(бензилокси)антрахінони **34** зазнають відносно легкого перетворення у відповідні їм антрагідрокінони **35** в метанолі (схема 6). Цей процес автори трактують як внутрішньомолекулярну окисно-відновну

реакцію між антрахіноном та алкоксигрупою в позиції 1. Під впливом кисню повітря проміжний продукт антрагідрокінон **35** відносно швидко перетворюється у відповідні заміщені 1-гідроксиантрахінони **36** та кетони **37**.

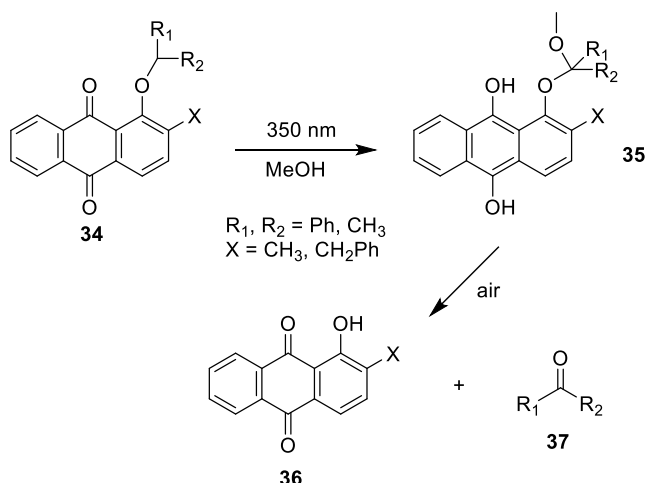


Схема 6. Механізм реакції одержання гідроксиантрахінону в умовах фотоопромінення
Scheme 6. The mechanism of the reaction to obtain hydroxyanthraquinone by photoirradiation

У ряді досліджень було показано, що опромінення в мікروهері позбавляє необхідності в тривалому нагріванні і зазвичай збільшує швидкість хімічної реакції, часто підвищує вихід основного продукту реакції. Автори [31; 32] пояснювали це каталітичною дією мікрохвильового випромінювання на формування зв'язків

карбон-карбон, а також карбон-гетероатом. Дослідники отримували гідроксиантрахінони **39** (схема 7), як побічні продукти (з виходом 5 – 30 %) в реакції нуклеофільного заміщення похідних 4-бром-1-аміноантрахінону **38** при використанні мікрохвильового опромінення (μW) [33].

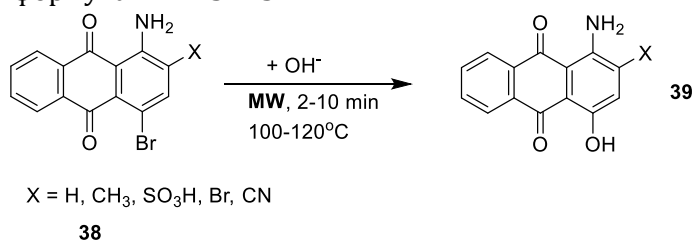


Схема 7. Одержання гідроксиантрахінону в умовах мікрохвильового опромінення
Scheme 7. Obtaining hydroxyanthraquinone by microwave irradiation

Біологічна активність похідних гідроксиантрахінону. Гідроксиантрахінони є активними компонентами багатьох традиційних лікарських рослин, зокрема *Cassia acutifolia*, *Rhamnus purshiana* (*Cascara sagrada*), *Rhamnus frangula*, *Rheum rhabarbarum*, *Aloe vera*. Вони присутні в рослинах в основному в глікозидній формі. Багаторічна трав'яниста рослина *Rubia tinctorum* використовується для лікування

захворювань нирок і сечового міхура, а *Hypericum perforatum* відома м'якою седативною і антидепресивною дією. Вказані рослини містять гідроксиантрахінонові похідні. Прикладами природних похідних гідроксиантрахінону є аглікони емодин **40**, реїн **41**, алое-емодин **42**, а також глікозиди алое-емодин-8-*O*-глікозид **43** і каскаросид **44** (схема 8) [34–35].

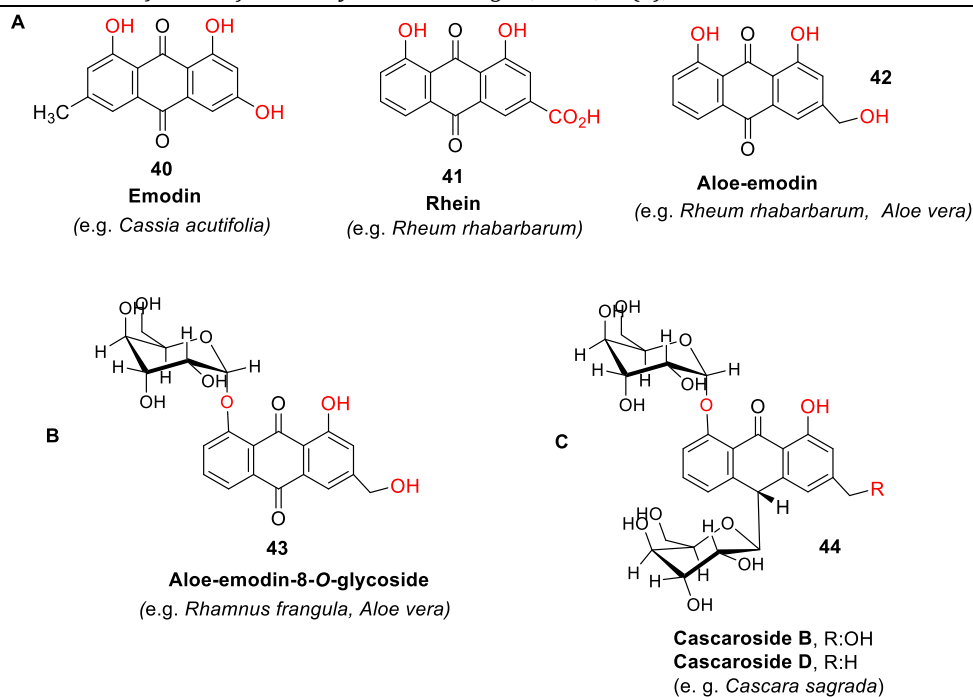


Схема 8. Природні похідні гідроксиантрахінону: (А) аглікони, (В) моноглікозиди, (С) диглікозиди
Scheme 8. Natural derivatives of hydroxyanthraquinone: (A) aglycones, (B) monoglycosides, (C) diglycosides

Деякі похідні гідроксиантрахінонів показали потенціал у лікуванні гострих патологічних станів. Наприклад, емодин-8- O - β -глікозид, виділений з екстракту китайської лікарської трави *Polygonum cuspidatum*, традиційно використовується для лікування гострого гепатиту, крім того, він показав нейропротекторну дію проти церебральної ішемії-реперфузії та індукованого ушкодження нейронів [36]. Іншим прикладом є реїн **41**, який показав потенціал у лікуванні ендотоксично індукованого гострого пошкодження нирок, головним чином за рахунок пригнічення діяльності регулятора експресії генів NF- κ B [37]. Довготривале використання агліконів гідроксиантрахінонового ряду як правило не рекомендується, оскільки більшість із зареєстрованих побічних ефектів пов'язана з їх хронічним споживанням. Наслідком довготривалого використання, наприклад, алое-емодину **42** є меланозна паличка та темна пігментація слизової оболонки товстої кишки [38].

Протипухлинна дія. Рак, що характеризується нестримним зростанням аномальних клітин, може бути бурхливим, інвазивним та метастатичним [39]. Це друга основна найпоширеніша причина смерті людей. Основними недоліками існуючих протипухлинних препаратів є резистентність та токсичність. Тому, основна увага

приділяється розробці селективних та сильнодіючих протипухлинних препаратів із меншою кількістю побічних ефектів. Гідроксиантрахінони легко метаболізуються в організмі людини глюкуронідазою, кодуваною геном UGT1A8. Один з основних об'єктів проектування та розробки нових протипухлинних засобів є ДНК [40], яка сприяє зростанню пухлин. Тому гідроксиантрахінони є важливими протипухлинними препаратами, основними представниками яких є даунорубіцин **46** та мітоксантрон **45** (схема 9) [41; 42]. Також гідроксиантрахінони проявляють протиракову активність шляхом інгібування інших мішеней, включаючи топоізомерази, теломеразу, кінази, ектонуклеотидази, хінонредуктази та багато іншого.

Кілька останніх досліджень описують емодин **40** в якості потенційного протипухлинного препарату, який проявляє протиракові властивості на різноманітних ракових клітинних лініях людини [43; 44]. Зокрема Тан (Tan) і ін. виявили, що в шлунковій клітинній лінії (SCG 7901) емодин 200 мкг/мл (740 μ M) зменшив проліферацію ракових клітин на 32.7 % після 72 год дії [45]. В. Джеласі (V. Jelassi) із співробітниками [46] продемонстрували протипухлинну активність емодину **40** через антагонізм P2X7 рецептору людської інвазії ракових клітин (схема 11).

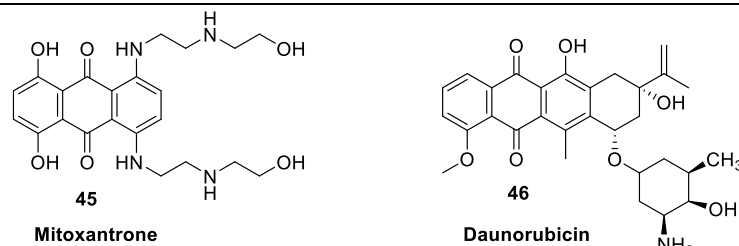


Схема 9. Протипухлинні похідні гідроксіантрахінону
Scheme 9. Antitumor derivatives of hydroxyanthraquinone

Сполука показала відсутній або дуже м'який вплив на життєздатність клітин з використанням аналізу тетразолієвих солей за випробування в дозах 10 μM в клітинних лініях бактерій. Ю. Ма (Y. Ma) і ін. [47] повідомили, про протипухлинну активність емодину проти раку товстої кишки мишей і клітин LS1034 аденокарциноми товстої кишки людини. С. Лін (S. Lin) із співробітниками [48] встановили протипухлинну активність емодину проти раку підшлункової залози за допомогою індукції апоптозу і протиангіогенних ефектів. Досліди проводили на мишах з раковими клітинами Рапс-1 підшлункової залози, емодин вливали в шлунок в дозах 50 мг/кг 3 дні на тиждень протягом 14 днів.

Препарат на основі алое-емодину **42** селективно інгібує клітинні лінії нейроектодермальних пухлин людини (ED_{50} 1–

13 μM), водночас не впливаючи на епітеліальні пухлини (карциноми товстої кишки).

Протинейроектодермальна протипухлинна активність алое-емодину була продемонстрована в природних умовах на мишах з важким комбінованим імунodefіцитом. Миші не показали істотних ознак гострої або хронічної токсичності для дози 50 мг/кг на день (схема 10) [49].

В іншому дослідженні, П. Куо (P. Kuo) із співробітниками [50] повідомили, що алое-емодин **42** індукує апоптоз на клітинних лініях пухлин людської печінки з величиною IC_{50} 44–58 μM . Протипухлинна активність алое-емодину **42** проти раку шийки матки людини при лікуванні в діапазоні концентрацій 2.5–40 μM описана Гоу (J. Gou) та ін. [51]. Алое-емодин **42** також показав протипухлинну активність проти клітин SCC-4 раку людського язика в дозі 30 μM [52].

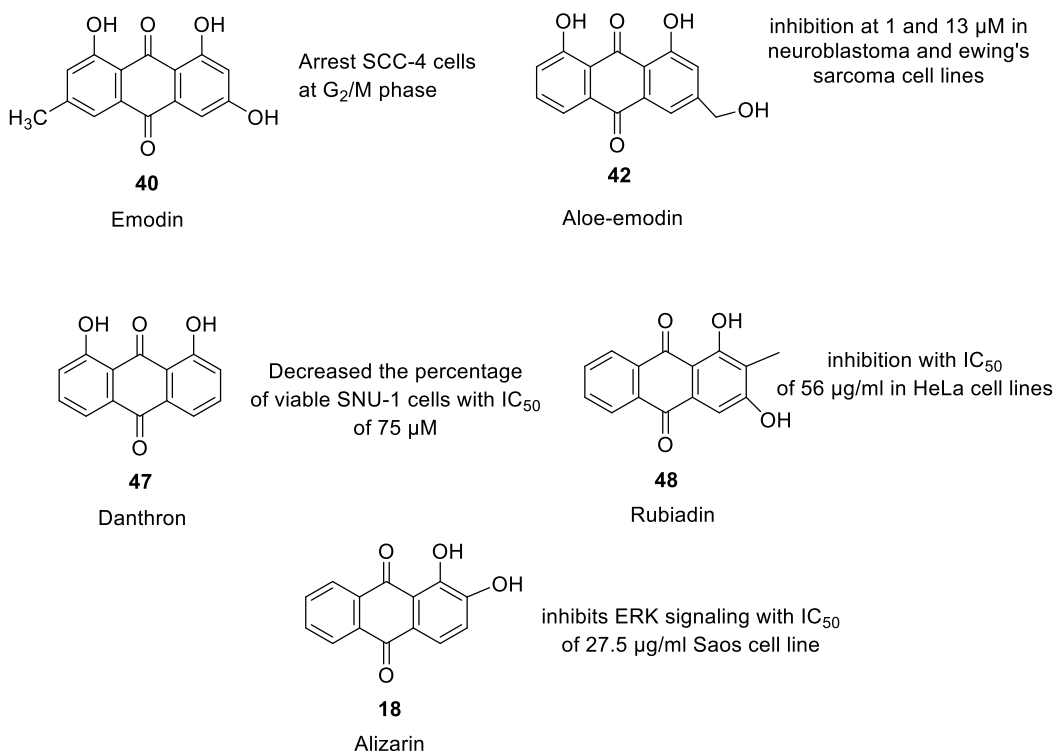


Схема 10. Протипухлинна активність деяких гідроксіантрахінонових похідних
Scheme 10. Antitumor activity of some hydroxyanthraquinone derivatives

Токсичність похідних гідроксиантрахінону. Встановлено, що деякі гідроксиантрахінони є причиною гепатиту [53], тому їх токсичність і мутагенність достатньо вивчені. Зокрема, дантрон **47**, емодин **40** і алое-емодин **42** мутагенні в бактеріях за концентрації ≥ 50 – 100 μg з використанням тесту Еймса – в основному за рахунок мутацій і пошкодження основи ДНК. Мутагенність деяких гідроксиантрахінонів була зменшена шляхом включення в лікарський препарат антиоксиданту (бутилат гідрокситолуену), який сприяв зниженню кількості вільних радикалів. Дантрон, емодин і алое-емодин є мутагенними та генетично токсичними для клітин L5178Y мишачої лімфоми без екзогенної активації. Значення IC_{50} інгібування топоізомерази типу II – 7 μM (емодин), 741 μM (алоє-емодин) і 61 μM (дانتрон). Зв'язування з ДНК оцінювали шляхом пригнічення нековалентних зв'язків флуорисцентного барвника Hoechst 33342 з ДНК. Відповідні значення IC_{50} 23 μM (емодин), 23 μM (алоє емодин) і 28 μM (дانتрон) визначені в інтактних клітинах L5178Y лімфоми мишей [54].

Дослідження на тваринах показали, що дантрон **47** і 1-гідроксиантрахінон **1** є канцерогенними для гризунів [55]. Дантрон вводили в дозі 0.02% в раціон самців мишей лінії C3H/HeN. Після 540 днів харчування збільшилась захворюваність епітеліоми нирок, аденоми нирок і аденоматозної гіперплазії товстої кишки і сліпої кишки. Самців щурів лінії ACI годували дантроном в дозі 1% в раціоні протягом 16 місяців. Результати показали збільшення випадків кишкових пухлин переважно аденокарциномою товстої кишки. 1-Гідроксиантрахінон викликав кишкові пухлини і гепатоцелюлярну аденому у самців щурів лінії ACI/N, які отримували його в дозі 1% в раціоні протягом 480 днів. Дантрон і 1-гідроксиантрахінон класифікуються Міжнародною агенцією дослідження раку (IARC) як можливо канцерогенні для людини (група 2B) [54]. Емодин класифікується IARC як сумнівно канцерогенний для самок щурів лінії F344/N за умов годування їх середньодобовими концентраціями 120 , 370 і 1100 mg/kg в раціоні, а у самців мишей лінії B6C3F1 за умови годування в 15 , 35 і 70 mg/kg у розрахунок на 2-річний термін харчування.

Висновки

Завдяки широкому спектру фармакологічної активності похідних гідроксиантрахінону нами проаналізовано та узагальнено методи одержання синтетичних похідних гідроксинтрахінону за реакціями Фріделя-Крафтса, Дільса-Альдера, за умов фото-і мікрохвильовому опроміненні з різних вихідних сполук антрахінону. Опрацьовані методи синтезу доповненні описом біологічної активності, токсичності та протипухлинної дії похідних гідроксиантрахінону.

Bibliography

- [1] Fungal anthraquinones / N.N. Gessler, A.S. Egorova, T.A. Belozerskaya // Appl Biochem Microbiol. – 2013. – Vol. 49(2). – P. 85–99.
- [2] Anthraquinones as defensive compounds in eggs of *Galerucini* leaf beetles: Biosynthesis by the beetles? / F. Pankewitz, A. Zoëllmer, Y. Graëser, M. Hilker // Arch Insect Biochem Physiol. – 2007. – Vol. 66(2). – P. 98–108.
- [3] Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs / E. Malik, C. Muller // Medicinal research reviews. – 2016. – Vol. 36, N 4. – P 705–748.
- [4] Antibacterial activity of the Iraqi *Rheum ribes* / A.M. Alaadin, E.H. Al-Khateeb, A.K. J'ager // Root. Pharm. Biol. – 2007. – Vol. 45(9). – P. 688–690.
- [5] Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb / Q. Huang, G. Lu, H.M. Shen [et al.] // Med. Res. Rev. – 2007. – Vol. 27(5). – P. 609–630.
- [6] Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. from Medenine / B. Marzouk, Z. Marzouk, R. D'ecor [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2009. – Vol. 125(2). – P. 344–349.
- [7] Anthraquinones with antiplasmodial activity from the roots of *Rennellia elliptica* Korth. (Rubiaceae) / C.P. Osman, N.H. Ismail, R. Ahmad [et al.] // Molecules – 2010. – Vol. 15(10). – P. 7218–7226.
- [8] In vitro antimalarial activity screening of several Indonesian plants using HRP2 assay / F.H. Achmad, W. Aty, P.D. Arannya [et al.] // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2014. – Vol. 6. – P. 125–128.
- [9] Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS / E. Kingwell, M. Koch, B. Leung [et al.] // Neurology – 2010. – Vol. 74(22). – P. 1822–1826.
- [10] A fruitful decade from 2005 to 2014 for anthraquinone patents / H. Hussain, A. Al-Harrasi, A. Al-Rawahi [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Patents. – 2015. – Vol. 25, N 9. – P 1053–1064.
- [11] Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19 / P. Khanal, B. M. Patil, J. Chand, Y. Naaz // Natural Products and Bioprospecting. – 2020. – Vol. 10. – P 325–335.
- [12] Regiospecific addition of monooxygenated dienes to halo quinines / L. Boisvert, P. Brassard // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 4052–4059.
- [13] Novel oxidative transformation: regiospecific preparation of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinones / S. Godleski, R. Valpey // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47. – P. 383–384.

- [14] Novel anthraquinone inhibitors of Human Leukocyte Elastase and Cathepsin G¹ / D. Zembower, C.-M. Kam, J. Powers, L. Zalkow // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35. – P. 1597-1605.
- [15] Synthesis of anthraquinone derivatives: tandem Diels-Alder-Decarboxylation-Oxidation reaction of 3-hydroxy-2-pyrone with 1,4-naphthoquinone / T. Komiyama, Y. Takaguchi, S. Tsuboi // *SYNLETT.* – 2006. – Vol. 1. – P. 124-126.
- [16] Synthesis and activity of substituted anthraquinones against a human filarial parasite, *Brugia malayi* / M.R. Dhananjeyan, Y.P. Milev, M.A. Kron, M.G. Nair // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 2822-2830.
- [17] Synthesis and antitumor activities of novel a-aminophosphonate derivatives containing an alizarin moiety / M.-Y. Ye, G.-Y. Yao, Y.-M. Pan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* - 2014. – Vol. 83. – P. 116-128.
- [18] An anthraquinone scaffold for putative, Two-Face Bim BH3 α -Helix Mimic / Z. Zhang, X. Li, T. Song, Y. Zhao, Y. Feng // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 53(23). – P. 10735-10741.
- [19] Synthesis of antioxidative anthraquinones as potential anticancer agents / R. Gupta, G. Thakuri, G. Bajracharya, R. N. Jha // *BIBECHANA.* – 2021. – Vol. 18(2). – P. 143-153
- [20] Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds based on 9,10-anthraquinone derivatives / V. Shupeniuk, T. Taras, O. Sabadakh, E. Luchkevich, N. Matkivsky // *Journal of Chemistry and Technologies.* – 2020. – Vol. 28(2). – P. 122-132.
- [21] Synthesis of triazine derivatives of 9, 10-anthraquinone / O.P. Sabadakh, T.M. Taras, E.R. Luchkevich, V.P. Novikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51(2). – P. 277-278.
- [22] Synthesis and In Silico Study of 4-Substituted 1-Aminoanthraquinones / V.I. Shupeniuk, N. Amaladoss, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, N.P. Matkivskiy // *Russ. J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 57. – P. 582-588.
- [23] Photochemistry of 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones in methanol: A facile process for the preparation of aldehydes and ketones / R. Blankespoor, R. Smart, E. Batts [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60. – P. 6852-6859.
- [24] Selective photoalkylation and photohydroxylation of aminoanthraquinones and their N-acylated derivatives / K. Yoshida, M. Hikasa, K. Ishii, H. Kadota, Y. Yamashita // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1986. – Vol. 10. – P. 758-759.
- [25] Tkachenko T.B. The reactions of aminoanthraquinones of anthraquinonyl diazonium salts, accompanied by a complication of the carbon skeleton. Abstract of the dissertation for the degree of candidate of chemical sciences: specialty 02.00.03 "Organic chemistry". Kemerovo State University, Tomsk, 2005.
- [26] Investigation of the reactions of anthraquinonyl diazonium salts / V. Denisov, T. Tkachenko // *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya "Khimiya I Khimicheskaya Tekhnologiya".* - 2005. – Vol. 48. – P. 99.
- [27] Особливості отримання триазенів антрахінонового ряду / Т. М. Тарас, Ю. І. Дейчаківський, В. І. Шупенюк [та ін.] // *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2019. - Vol. 2, № 1. - P. 92-96.
- [28] The Nucleophilic Photo-substitution reaction of anthraquinone derivatives. I. The Photo-amination of sodium 1-amino-4-bromanthraquinone-2-sulfate / H. Inoue, M. Hida, T.D. Tuong and T. Murata // *J. Chem. Soc., of Japan* – 1973. – Vol. 46. – P. 1759 - 1762.
- [29] Short-Lived 1,5-biradicals formed from triplet 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones / R. Smart, T. Peelen, R. Blankespoor, D. Ward // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119. – P. 461-465.
- [30] Photochemistry of 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones in methanol: A hydrogen atom abstraction process that exhibits a captodative effect / R. Blankespoor, R. De Jong, R. Dykstra [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113. – P. 3507-3513.
- [31] Controlled microwave heating in modern organic highlights from the 2004-2008 / C.O. Kappe, D. Dallinger // *Mol. Divers.* – 2009. – Vol. 13. – P. 171-193.
- [32] Microwaves Make Hydroformylation a Rapid and Easy Process / E. Patricci, A. Mann, A. Schoenfelder // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8(17). – P. 3725-3727.
- [33] Synthesis of alkyl- and aryl-amino-substituted anthraquinone derivatives by microwave-assisted copper (0)-catalyzed Ullmann coupling reactions / Y. Baqi, C.E. Muller // *Nature Protocols* – 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 387 - 390.
- [34] Barbaloin: A concise report of its pharmacological and analytical aspects / P.K. Patel, K. Patel, V. Tahilyani // *Asian Pac J Trop Biomed.* – 2012. – Vol. 2(10). – P. 835-838.
- [35] Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazole-linked aloe emodin derivatives as potential anticancer agents / G.D. Kumar, B. Siva, S. Vadlamudi [et al.] // *RSC Med. Chem.* – 2021.
- [36] Neuroprotective effects of emodin-8-O-beta-D-glucoside *in vivo* and *in vitro* / C. Wang, D. Zhang, H. Ma, J. Liu // *Eur J Pharmacol.* – 2007. – Vol. 577. – P. 58-63.
- [37] Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury by inhibiting NF- κ B activities / C. Yu, D. Qi, J.-F. Sun [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 11822.
- [38] Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? / A. Wald // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 36(5). – P. 386-389.
- [39] American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention / L.H. Kushi, C. Doyle, M. McCullough [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62(1). – P. 30-67.
- [40] DNA repair pathways as targets for cancer therapy / T. Helleday, E. Petermann, C. Lundin [et al.] // *Nat. Rev. Cancer* – 2008. – Vol. 8(3). – P. 193.
- [41] Antitumor effects and mechanism of novel emodin rhamnoside derivatives against human cancer cells *in vitro* / J. Xing, G. Song, J. Deng [et al.] // *PLoS ONE* – 2015. – Vol. 10(12). – e0144781.
- [42] Emodin inhibits migration and invasion of DLD-1 (PRL-3) cells via inhibition of PRL-3 phosphatase activity / Y.-M. Han, S.-K. Lee, D.G. Jeong [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22(1). – P. 323-326.
- [43] Marine Anthraquinones: Pharmacological and Toxicological Issues / G. Greco, E. Turrini, E. Catanzaro, C. Fimognari // *Marine drugs.* – 2021. – Vol. 19(5). – P. 272.
- [44] Anthraquinone: a promising scaffold for the discovery and development of therapeutic agents in cancer therapy / S. Siddamurthi, G. Gutti, S. Jana, A. Kumar, S.K. Singh // *Future medicinal chemistry.* – 2020. – Vol. 12(11). – P. 1037-1069.
- [45] Bioactive Metabolites from a Marine-Derived Strain of the Fungus *Neosartorya Fischeri* / Q.-W. Tan, M.-A.

- Ouyang, S. Shen, W. Li // *Nat. Prod. Res.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1402-1407.
- [46] Anthraquinone emodin inhibits human cancer cell invasiveness by antagonizing P2x7 receptors / B. Jelassi, M. Anachelin, J. Chamouton [et al.] // *Carcinogenesis* – 2013. – Vol. 34(7). – P. 1487-1496.
- [47] Antitumor effects of emodin on LS1034 human colon cancer cells in vitro and in vivo: Roles of apoptotic cell death and LS1034 tumor xenografts model / Y.S. Ma, S.W. Weng, M.W. Lin [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2012. – Vol. 50(5). – P. 1271-1278.
- [48] Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: Promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis / S.Z. Lin, W.T. Wei, H. Chen [et al.] // *PLoS One* – 2012. – Vol. 7(8). – P. 1-15.
- [49] Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors advances in brief aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors / T. Pecere, M.V. Gazzola, C. Mucignat [et al.] // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 2800-2804.
- [50] The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines / P.-L. Kuo, T.-C. Lin, C.-C. Lin // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71(16). – P. 1879-1892.
- [51] Anticancer effect of aloe-emodin on cervical cancer cells involves G2/M arrest and induction of differentiation / J. Guo, B. Xiao, Q. Liu [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2007. – Vol. 28(12). – P. 1991-1995.
- [52] Aloe-emodin induces cell death through S-phase arrest and caspase-dependent pathways in human tongue squamous cancer SCC-4 cells / T.H. Chiu, W.W. Lai, T.C. Hsia // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29(11). – P. 4503-4511.
- [53] Oral aloe vera-induced hepatitis / M.M. Bottenberg, G.C. Wall, R.L. Harvey, S. Habib // *Ann Pharma-cother* – 2007. – Vol. 41(10). – P. 1740-1743.
- [54] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene, and Styrene. 2002. p. 129-151.
- [55] National Toxicology Program. TR-493. Toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CASNO. 518-82-1) feed studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Nat'l Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2001;493:1-278.
- rhubarb. *Med. Res. Rev.* 27(5), 609-630. <https://doi.org/10.1002/med.20094>
- [6] Marzouk, B.; Marzouk, Z.; D'ecor, R.; (2009). Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. from Medenine. *J. Ethnopharmacol.* 125(2), 344-349. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.025>
- [7] Osman, C.P.; Ismail, N.H.; Ahmad, R.; Ahmat, N.; Awang, K.; Jaafar, F.M. (2010). Anthraquinones with antiplasmodial activity from the roots of *Rennellia elliptica* Korth. (Rubiaceae). *Molecules.* 15(10), 7218-7226. <https://doi.org/10.3390/molecules15107218>
- [8] Achmad, F.H.; Aty, W.; Arannya, P.D.; Nike, F.; Lidya, T.; Indah, S.T. (2014). In vitro antimalarial activity screening of several Indonesian plants using HRP2 assay. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6, 125-128.
- [9] Kingwell, E.; Koch, M.; Leung, B.; Isserow, S.; Geddes, J.; Rieckmann, P.; Tremlett, H. (2010). Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology.* 74(22), 1822-1826. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0f7e6>
- [10] Hussain, H.; Al-Harrasi, A.; Al-Rawahi, A.; Green, I.; Csuk, R.; Ahmed, I.; Shan, A.; Abbas, G.; Rehman, N.; Ullah, R. (2015). A fruitful decade from 2005 to 2014 for anthraquinone patents. *Expert Opin. Ther. Patents.* 1053-1064. <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1050793>
- [11] Khanal, P.; Patil, B. M.; Chand, J.; Naaz, Y. (2020). Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19. *Natural Products and Bioprospecting.* 10, 325-335. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39093/v1>
- [12] Boisvert, L.; Brassard, P. (1988). Regiospecific addition of monooxygenated dienes to halo quinines. *J. Org. Chem.* 53, 4052-4059. <https://doi.org/10.1021/jo00252a031>
- [13] Godleski, S.; Valpey, R. (1982). Novel oxidative transformation: regiospecific preparation of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinones. *J. Org. Chem.* 47, 383-384. <https://doi.org/10.1021/jo00341a049>
- [14] Zembower, D.; Kam, C.-M.; Powers, J.; Zalkow, L. (1992). Novel anthraquinone inhibitors of Human Leukocyte Elastase and Cathepsin G¹. *J. Med. Chem.* 35, 1597-1605. <https://doi.org/10.1021/jm00087a014>
- [15] Komiyama, T.; Takaguchi, Y.; Tsuboi, S. (2006). Synthesis of anthraquinone derivatives: tandem Diels-Alder-Decarboxylation-Oxidation reaction of 3-hydroxy-2-pyrone with 1,4-naphthoquinone. *SYNLETT.* 1, 124-126. DOI: 10.1055/s-2005-922769
- [16] Dhananjeyan, M.R.; Milev, Y.P.; Kron, M.A.; Nair, M.G. (2005). Synthesis and activity of substituted anthraquinones against a human filarial parasite, *Brugia malayi*. *J. Med. Chem.* 48, 2822-2830. <https://doi.org/10.1021/jm0492655>
- [17] Ye, M.-Y.; Yao, G.-Y.; Pan, Y.-M.; Liao, Z.-X.; Zhang, Y.; Wang, H.-S. (2014). Synthesis and antitumor activities of novel a-aminophosphonate derivatives containing an alizarin moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 83, 116-128. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.067>
- [18] Zhang, Z.; Li, X.; Song, T.; Zhao, Y.; Feng, Y. (2012). An anthraquinone scaffold for putative, Two-Face Bim BH3 α -Helix Mimic. *J. Med. Chem.* 53(23), 10735-10741.
- [19] Gupta, R.; Thakuri, G.; Bajracharya, G.; Jha, R. N. (2021). Synthesis of antioxidative anthraquinones as potential anticancer agents. *BIBECHANA.* 18(2), 143-153. <https://doi.org/10.3126/bibechana.v18i2.31234>

References

- [1] Gessler, N.N.; Egorova, A.S.; Belozerskaya, T.A. (2013). Fungal anthraquinones. *Appl Biochem Microbiol.* 49(2), 85-99. <https://doi.org/10.1134/S000368381302004X>
- [2] Pankewitz, F.; Zoëllmer, A.; Graëser, Y.; Hilker, M. (2007). Anthraquinones as defensive compounds in eggs of *Galerucini* leaf beetles: Biosynthesis by the beetles? *Arch Insect Biochem Physiol.* 66(2), 98-108. <https://doi.org/10.1002/arch.20215>
- [3] Malik, E.; Muller, C. (2016). Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal research reviews.* 36(4), 705-748. <https://doi.org/10.1002/med.21391>
- [4] Alaadin, A.M.; Al-Khateeb, E.H.; J'ager, A.K. (2007). Antibacterial activity of the Iraqi *Rheum ribes*. *Root. Pharm. Biol.* 45(9), 688-690. <https://doi.org/10.1080/13880200701575049>
- [5] Huang, Q.; Lu, G.; Shen, H.M.; Chung, M.; Ong, C.N. (2007). Anti-cancer properties of anthraquinones from

- [20] Shupeniuk, V.; Taras, T.; Sabadakh, O.; Luchkevich, E.; Matkivsky, N. (2020). Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds based on 9,10-anthraquinone derivatives. *Journal of Chemistry and Technologies*. 28(2), 122-132. DOI: <https://doi.org/10.15421/082013>
- [21] Sabadakh, O.P.; Taras, T.M.; Luchkevich, E.R.; Novikov, V.P. (2015). Synthesis of triazene derivatives of 9, 10-anthraquinone. *Russ. J. Org. Chem.* 51(2), 277-278. <https://doi.org/10.1134/S1070428015020244>
- [22] Shupeniuk, V.I.; Amaladoss, N.; Taras, T.N.; Sabadakh, O.P.; Matkivskyi, N.P. (2021). Synthesis and In Silico Study of 4-Substituted 1-Aminoanthraquinones. *Russ. J. Org. Chem.* 57, 582-588. <https://doi.org/10.1134/S1070428021040126>
- [23] Blankespoor, R.; Smart, R.; Batts, E.; Kiste, A.; Lew, R.; Vliet, M. (1995). Photochemistry of 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones in methanol: A facile process for the preparation of aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* 60, 6852-6859.
- [24] Yoshida, K.; Hikasa, M.; Ishii, K.; Kadota, H.; Yamashita, Y. (1986). Selective photoalkylation and photohydroxylation of aminoanthraquinones and their N-acylated derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 10, 758-759. <https://doi.org/10.1039/C39860000758>
- [25] Tkachenko, T.B. The reactions of aminoanthraquinones of anthraquinonyl diazonium salts, accompanied by a complication of the carbon skeleton. Abstract of the dissertation for the degree of candidate of chemical sciences: specialty 02.00.03 "Organic chemistry". Kemerovo State University, Tomsk, 2005.
- [26] Denisov, V.; Tkachenko, T. (2005). Investigation of the reactions of anthraquinonyl diazonium salts. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya "Khimiya I Khimicheskaya Tekhnologiya"*. 48, 99.
- [27] Taras, T. M.; Dejchakivsky, Y. I.; Shupeniuk, V. I.; Sabadakh, O. P.; Bolibruxh, L. D. (2019). Features of obtaining triazens of the anthraquinone series. *Chem., Technol. and Application of Substances*. 2(1), 92. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.092>
- [28] Inoue, H.; Hida, M.; Tuong, T.D.; Murata, T. (1973). The Nucleophilic Photo-substitution reaction of anthraquinone derivatives. I. The Photo-amination of sodium 1-amino-4-bromanthraquinone-2-sulfate. *J. Chem. Soc., of Japan*, 46, 1759 - 1762. <https://doi.org/10.1246/bcsj.46.1759>
- [29] Smart, R.; Peelen, T.; Blankespoor, R.; Ward, D. (1997). Short-Lived 1,5-biradicals formed from triplet 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 461-465. <https://doi.org/10.1021/ja962633c>
- [30] Blankespoor, R.; De Jong, R.; Dykstra, R.; Hamstra, D.; Rozema, D.; Van Meurs, D.; Vink, P. (1991). Photochemistry of 1-alkoxy- and 1-(benzyloxy)-9,10-anthraquinones in methanol: A hydrogen atom abstraction process that exhibits a captodative effect. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 3507-3513. <https://doi.org/10.1021/ja00009a042>
- [31] Kappe, C.O.; Dallinger, D. (2009). Controlled microwave heating in modern organic highlights from the 2004-2008. *Mol. Divers.* 13, 171-193. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>
- [32] Patricci, E.; Mann, A.; Schoenfelder, A. (2006). Microwaves Make Hydroformylation a Rapid and Easy Process. *Org. Lett.* 8(17), 3725-3727. <https://doi.org/10.1021/ol061312v>
- [33] Baqi, Y.; Muller, C.E. (2010). Synthesis of alkyl- and aryl-amino-substituted anthraquinone derivatives by microwave-assisted copper (0)-catalyzed Ullmann coupling reactions. *Nature Protoc.* 5(5), 387-390. doi:10.1038/nprot.2010.63
- [34] Patel, K.; Gadewar, M.; Tahilyani, V.; Patel, D.K. (2012). Barbaloin: A concise report of its pharmacological and analytical aspects. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2(10), 835-838. DOI 10.1007/s13659-012-0014-3
- [35] Kumar, G.D.; Siva, B.; Vadlamudi, S.; Bathula, S.R.; Duttad, H.; Babu, K.S. (2021). Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazole-linked aloe emodin derivatives as potential anticancer agents. *Advance Article*. DOI: 10.1039/D0MD00315H
- [36] Wang, C.; Zhang, D.; Ma, H.; Liu, J. (2007). Neuroprotective effects of emodin-8-O-beta-D-glucoside in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol.* 577, 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.08.033>
- [37] Yu, C.; Qi, D.; Sun, J-F.; Li, P.; Fan, H-Y. (2015). Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury by inhibiting NF-κB activities. *Sci Rep.* 5, 11822.
- [38] Wald, A. (2003). Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon?. *J Clin Gastroenterol.* 36(5), 386-389.
- [39] Kushi, L.H.; Doyle, C.; McCullough, M.; Rock, C.L.; Demark-Wahnefried, W.; Bandera, E.V.; Gapstur, S.; Patel, A.V.; Andrews, K.; Gansler, T. (2012). American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J. Clin.* 62(1), 30-67. doi:10.3322/caac.20140
- [40] Helleday, T.; Petermann, E.; Lundin, C.; Hodgson, B.; Sharma, R.A. (2008). DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 8(3), 193-204. DOI:10.1038/nrc2342
- [41] Xing, J-y.; Song, G-p.; Deng, J-p.; Jiang, L-z.; Xiong, P., Yang, B-j.; Liu S-s. (2015). Antitumor effects and mechanism of novel emodin rhamnoside derivatives against human cancer cells in vitro. *PLoS ONE.* 10(12), e0144781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144781>
- [42] Han, Y-M.; Lee, S-K.; Jeong, D.G.; Ryu, S.E.; Han, D.C.; Kim, D.K.; Kwon B-M. (2012). Emodin inhibits migration and invasion of DLD-1 (PRL-3) cells via inhibition of PRL-3 phosphatase activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(1), 323-326. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.008>
- [43] Greco, G.; Turrini, E.; Catanzaro, E.; Fimognari C. (2021). Marine Anthraquinones: Pharmacological and Toxicological Issues. *Marine drugs.* 19(5), 272. DOI: 10.3390/md19050272
- [44] Siddamurthi, S.; Gutti, G.; Jana, S.; Kumar, A.; Singh, S.K. (2020). Anthraquinone: a promising scaffold for the discovery and development of therapeutic agents in cancer therapy. *Future medicinal chemistry.* 12(11), 1037-1069. DOI: 10.4155/fmc-2019-0198
- [45] Tan, Q-W.; Ouyang, M-A.; Shen, S.; Li, W. (2012). Bioactive Metabolites from a Marine-Derived Strain of the Fungus *Neosartorya Fischeri*. *Nat. Prod. Res.* 26, 1402-1407. doi:10.3390/md13031569
- [46] Jelassi, B.; Anghelin, M.; Chamouton, J.; Cayuela, M.L.; Clarysse, L.; Li, J.; Gorer, J.; Jiang, L-H.; Roger, S. (2013). Anthraquinone emodin inhibits human cancer cell invasiveness by antagonizing P2x7 receptors. *Carcinogenesis.* 34(7), 1487-1496. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt099>
- [47] Ma, Y.S.; Weng, S.W.; Lin, M.W.; Lu, C.C.; Chiang, J.H.; Yang, J.S.; Lai, K.C.; Lin, J.P.; Tang, N.Y.; Lin, J.G.; Chung, J.G. (2012). Antitumor effects of emodin on LS1034 human colon cancer cells in vitro and in vivo: Roles of apoptotic cell death and LS1034 tumor xenografts

- model. *Food Chem Toxicol.* 50(5), 1271–1278. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.01.033>
- [48] Lin, S.Z.; Wei, W.T.; Chen, H.; Chen, K.J.; Tong, H.F.; Wang, Z.H.; Ni, Z.L.; Liu, H.B.; Guo, H.C.; Liu, D.L. (2012). Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: Promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis. *PLoS One.* 7(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042146>
- [49] Pecere, T.; Gazzola, M.V.; Mucignat, C.; Tumors, N.; Parolin, C.; Vecchia, F.D.; Cavaggioni, A.; Basso, G.; Diaspro, A.; Salvato, B.; Carli, M.; Palu, G. (2000). Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors advances in brief aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Res.* 60, 2800–2804.
- [50] Kuo, P-L.; Lin, T-C.; Lin, C-C. (2002). The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines. *Life Sci.* 71(16), 1879–1892. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01900-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01900-8)
- [51] Guo, J.; Xiao, B.; Liu, Q.; Zhang, S.; Liu, D.; Gong, Z. (2007). Anticancer effect of aloe-emodin on cervical cancer cells involves G2/M arrest and induction of differentiation. *Acta Pharmacol Sin.* 28(12), 1991–1995. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00707.x
- [52] Chiu, T.H.; Lai, W.W.; Hsia, T.C.; Yang, J.S.; Lai, T.Y.; Wu, P.P.; Ma, C.Y.; Yeh, C.C.; Ho, C.C.; Lu, H.F.; Wood, W.G.; Chung, J.G. (2009). Aloe-emodin induces cell death through S-phase arrest and caspase-dependent pathways in human tongue squamous cancer SCC-4 cells. *Anticancer Res.* 29(11), 4503–4511.
- [53] Bottenberg, M.M.; Wall, G.C.; Harvey, R.L.; Habib, S. (2007). Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 41(10), 1740–1743. <https://doi.org/10.1345/aph.1K132>
- [54] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene, and Styrene. 2002. p. 129–151.
- [55] National Toxicology Program. TR-493. Toxicology and carcinogenesis studies of emodin (CASNO. 518-82-1) feed studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 2001. 493, 1–278.