

НОВІ ГІДРАЗОНИ ТА СЕМІКАРБАЗОНИ – ПОХІДНІ 2-АЦИЛ-1,3-ІНДАНДІОНІВ

М.В. Мельниченко¹, В.В. Листван¹, Г. Литвиненко²,
М. Цибуларчик-Цецотка², К.В. Листван³

¹Житомирський державний університет імені Івана Франка

²Варшавський університет

³Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України

masha.melnychenko16@gmail.com

Вивчення похідних похідних 1,3-індандіону почалися ще в минулому столітті, проте незважаючи на це інформації в літературних джерелах не так багато, а дані речовини приваблюють хіміків-органіків та біологів і в наш час.

Продукти взаємодії ацильованих 1,3-індандіонів з аміносполуками є досить цінними речовинами для медичної та фармацевтичної галузі, оскільки конкретні представники вже запатентовані як протипухлинні, спазмолітичні, протизапальні, протиракові препарати, а також можуть застосовуватися як гербіциди, родентициди та інсектициди. [1,4,5,7,9,10]

Метою даної роботи є синтез 2-ацил-1,3-індандіонів та одержання гідразонів та семікарбазонів на їх основі, враховуючи хімічну будову та властивості, а також дослідження антиоксидантної активності одержаних речовин.

Індан-1,3-діони мають досить цікаву особливість – наявність кето-енольної таутомерії, що дозволяє деяким речовинам перебувати у різних формах та проявляти різні хімічні властивості, а звідси і фізіологічні. Тобто, ці речовини можуть бути у формі кетону або енолу або ж знаходитися у рівновазі між обома формами чи переходити з однієї форми в іншу. [3]

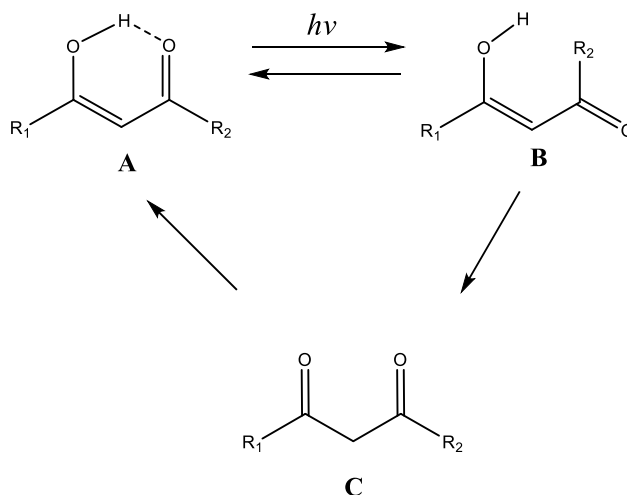


Рисунок 1 Перехід між різними формами 1,3-дикетонів під впливом УФ-випромінювання R₁ та R₂ – ацильні або арильні замісники

Традиційним методом синтезу 2-ацил-1,3-індандіонів вважається конденсація Кляйзена при нагріванні, яка полягає у взаємодії діетилфталату з відповідним кетоном, де одержуємо 2-ацил-1,3-індандіон, який нас цікавить та етиловий спирт як побічний продукт. У якості каталізатора зазвичай використовують натрій метилат. [3,8]

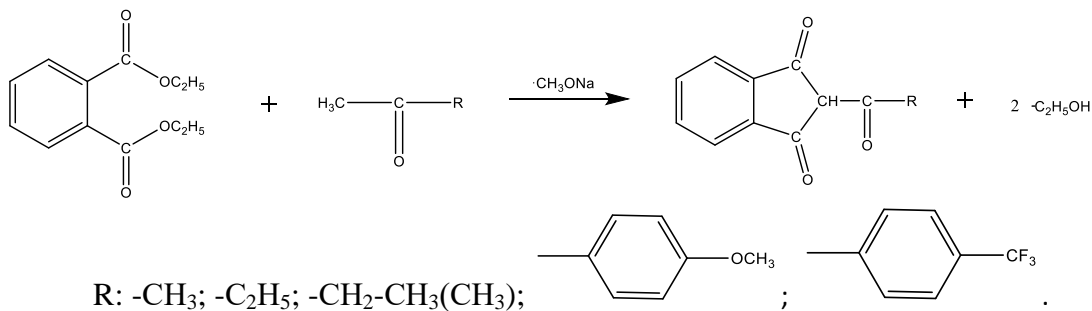


Рисунок 2 Схема перебігу конденсації Кляйзена

На початковому етапі ми спробували синтезувати похідні 1,3-індандіону конденсацією при охолодженні, проте дана методика зазнала невдачі, оскільки було отримано трансестерифікований діетилфталат. Проте конденсація при підвищенні температури пройшла без жодних проблем. Також слід зазначити, що в літературі [8] вказано, що у ролі каталізатора найкраще застосовувати свіжоприготовлений натрій метилат, оскільки це значно підвищує вихід продукту. Ми ж не готували натрій метилат, а використали придбаний і це ніяк не вплинуло на перебіг реакції та на вихід чи чистоту продукту.

Тож, таким способом нам вдалося синтезувати 5 ацильованих індандіонів з різними замісниками – алкільними, алкільними розгалуженої будови та ароматичними. Отримані продукти з алкільними замісниками є досить легко розчинними в етанолі, проте продукт з алкільним замісником розгалуженої будови розчиняється ще легше, що ж стосується продуктів із замісниками ароматичної будови, то в цьому випадку є певні труднощі, оскільки за звичайних умов ці речовини не є повністю розчинними, оскільки при нагріванні розчиняються, але при охолодженні за звичайних умов одразу кристалізують.

2-Ацил-1,3-індандіони є лише проміжними продуктами (у нашому випадку) для отримання більш цінних за фізіологічними властивостями речовин – гідразонів та семікарбазонів. Реакцію проводять у спиртовому розчині та при нагріванні.

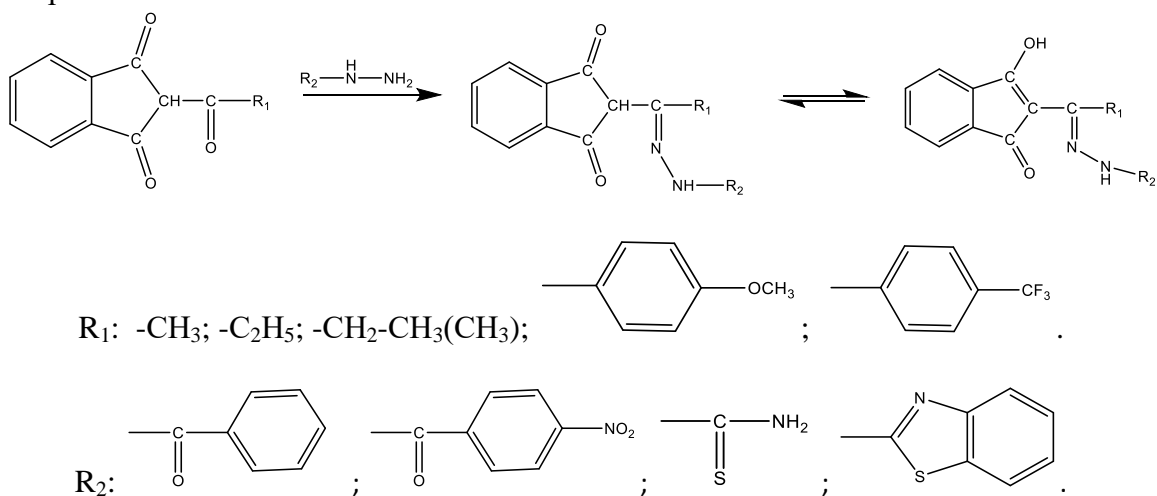


Рисунок 3 Схема перебігу реакції між 2-ацил-1,3-індандіонами та аміносполуками

В результаті взаємодії 2-ацил-1,3-індантіонів з первинними амінами утворюються іміни, а реакція в цьому випадку протікає трохи важче.

Нам вдалося синтезувати 16 таких аміносполук із 20 запланованих. Ацильовані похідні 1,3-індантіону з алкільними замісниками реагували значно легше, ніж із ароматичними, що скоріш за все пов'язано з їх розчинністю, а при взаємодії тіосемікарбазиду та 2-гідразинобензотіазолу з похідною одержаною на основі 4-метоксиацетофенону було одержано речовини, котрі виявилися нерозчинними ні в одному розчиннику, тому дослідити ці речовини не вдалося. При спробах провести колонкову хроматографію для серії цих речовин для їх очищення, на виході ми одержували більш забруднені речовини, ніж до хроматографії. Ймовірно, при проходженні через силікагель ці речовини вступали у взаємодію. На жаль, причину такого процесу нам не вдалося встановити.

За даними ЯМР серед отриманих семікарбазонів та гідразонів 12 речовин знаходяться у формі енолу та 4 у формі кетону, про що свідчать сигнали спектрів ^1H .

Слід зазначити, що проблема також полягала у розчиненні цих сполук для подальших досліджень антиоксидантної активності. Якщо похідні ацильованого індантіону розчинялися або слабо розчинялися в етанолі, то з одержаних гідразонів та тіосемікарбазонів вдалося розчинити лише три сполуки. Інші ж частково або повністю розчинялися лише в ДМСО за винятком декількох речовин, котрі не розчинилися в жодному розчиннику.

Дослідження антиоксидантної активності ми проводили двома методами: методом DPPH та методом зупиненого потоку, котрі полягають у взаємодії вільного радикалу DPPH з досліджуваною речовиною.

Метод DPPH [6] полягає у вимірюванні інтенсивності забарвлення вільного радикалу до та після взаємодії з досліджуваною речовиною із пурпурно-синього на світло-жовте. Оптична густина вимірюється спектрофотометрично, а інтенсивність забарвлення розчину зменшується відповідно до зменшення концентрації вільного радикалу. За допомогою цього методу було встановлено, що 5 синтезованих речовин проявляють високу антиоксидантну активність на рівні тролоксу. Це речовини, що належать до класу S-тіосемікарбазонів та бензотіазолгідразонів. Досліджувані речовини розчиняли у ДМСО.

Метод зупиненого потоку полягає у відстеженні швидкості хімічних реакцій у часовому масштабі від мілісекунд до секунд. В цьому випадку реакція між досліджуваною речовиною та вільним радикалом DPPH проводиться у спиртовому розчині (етанол у нашому випадку). Першим етапом процесу є змішування двох розчинів та надходження їх у змішувач, далі ініціюється швидка реакція між речовинами, а потім змішаний розчин надходить у комірку для спостереження. Час, що необхідний для проходження розчину від точки змішування до точки спостереження називається мертвим часом. Також у даному методі є важливим дотримання температурних умов.[2]

Швидкість хімічної реакції пов'язана з концентрацією реагентів. Ми готували розчин DPPH з концентрацією 40 μM та розчини досліджуваних речовин з концентрацією 5 mM . Концентрація розчину вільного радикалу не змінювалася протягом всього дослідження, а концентрацію розчину досліджуваної речовини ми знижували, проводячи 5-8 розведень для однієї речовини та засікали час

проходження реакції. Після цього обчислювали константу швидкості кожної реакції при зміні концентрації.

З усіх одержаних гідразонів та семікарбазонів дослідження було проведено для наступних речовин:

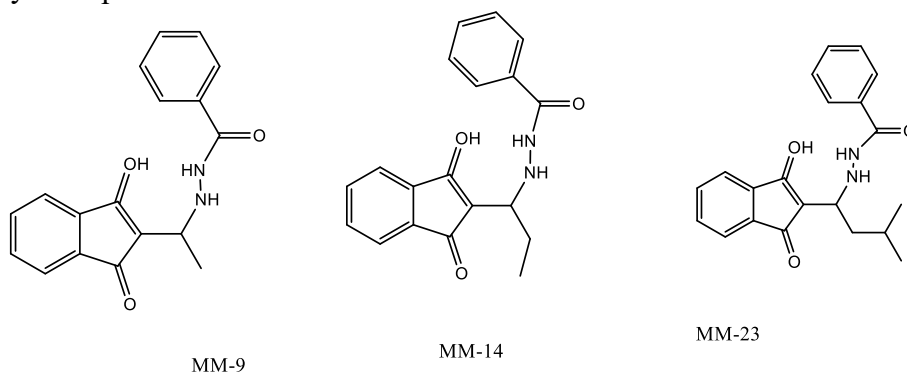


Рисунок 4 Формули гідразонів, що досліджувалися методом зупиненого потоку

Також ми спробували змінити середовище, додаючи в розчин етанолу спочатку водний розчин NaOH, а потім окремо провели дослідження додавши CH₃OH.

Таблиця 1 Результати дослідження одержаних гідразонів методом зупиненого потоку

Речовина	Розчинник	$k^s / M^{-1} s^{-1}$
MM-9	EtOH	9.1
MM-9	EtOH/NaOH	26.0
MM-9	EtOH/CH ₃ COOH	1.96
MM-14	EtOH	6.03
MM-14	EtOH/CH ₃ COOH	42.29
MM-23	EtOH	2.66
MM-23	EtOH/CH ₃ COOH	32.76

За даними таблиці можемо зробити висновок, що зміна середовища впливає на швидкість проходження реакції між розчином DPPH та розчином досліджуваної речовини, оскільки зміна середовища впливає на перехід речовини до форми кетону або енолу, що є наслідком кето-енольної таутомерії.

Якщо говорити про зв'язок даного методу із антиоксидантною активністю, слід зазначити, що швидкість реакції показує наскільки швидко дані речовини будуть уповільнювати процеси окиснення в живих організмах та при яких концентраціях цей процес буде найбільш ефективним.

Отже, з огляду на хімічні та фізіологічні властивості похідні 2-ацил-1,3-індантіонів є досить цікавими сполуками. Проте зважаючи на нерозчинність окремих представників провести дослідження щодо їх фізіологічної дії в повній мірі не вдалося. З огляду на це речовини, що містять у своїй будові ароматичні замісники потребують більш тривалого та детального дослідження, на відміну від представників, котрі мають у своїй будові алкільні замісники та охоче вступають у реакції і досить добре розчиняються навіть в етанолі. Дана тема є досить актуальною для сьогодення і майбутнього, оскільки наявність енольної форми

даних сполук дає змогу одержати препарати на їх основі для лікування багатьох паталогічних розладів, даючи прогрес медицині.

Список літературних джерел

- 1 Deady LW, Desneves J, Kaye AJ, Finlay GJ, Baguley BC, Denny WA (2000) Synthesis and antitumor activity of some indeno[1,2-b]quinoline-based bis carboxamides. *Bioorg Med Chem* 8:977–984. doi:10.1016/S0968-0896(00)00039-0
- 2 Foti, M. C.; Daquino, C.; Geraci, C. Electron-transfer reaction of cinnamic acids and their methyl esters with the DPPH• radical in alcoholic solutions. *J. Org. Chem.* 2004, 69 (7), 2309–2314.
- 3 L.B.Kilgore, J.F.Ford, W.C.Wolfe. Insecticidal Properties of 1,3-Indandiones.// *Ind.Eng.Chem.* 1942. V.34. № 4. P.494-497.
- 4 Rampa A, Bisi A, Belluti F, Gobbi S, Valenti P, Andrisano V, Cavrini V, Cavalli A, Recanatini M (2000) Acetylcholinesterase inhibitors for potential use in Alzheimer's disease: molecular modeling, synthesis and kinetic evaluation of 11H-indeno-[1,2-b]-quinolin-10-ylamine derivatives. *Bioorg Med Chem* 8:497–506. doi:10.1016/S0968-0896(99)00306-5
- 5 Venugopalan B, Bapat C, Pinto Desouza E, Desouza N (1992) Synthesis of 2-and 3-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-7-(4-trifluoromethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-one and 5,10-dihydro-11H-8-chloroindeno[1,2-b]quinolin-10,11-diones as antimalarials. *Indian J Chem Sect B Org Chem Incl Med Chem* 31:35–38
- 6 W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier and C. Berset. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity // *LWT - Food Science and Technology*, 1995.- Vol.28.- P. 25–30
- 7 Yamato M, Takeuchi Y, Hashigaki K, Ikeda Y, Chang MR, Takeuchi K, Matsushima M, Tsuruo T, Tashiro T (1989) Synthesis and antitumor activity of fused tetracyclic quinoline derivatives. 1. *J Med Chem* 32:1295–1300. doi:10.1021/jm00126a025
- 8 Листван В.В., Листван В.М., Авдєєва В.В. 2-Ациліндандіони як напівпродукти для синтезу нових сполук з потенційною фізіологічною активністю // *Наук. записки Тернопільського держ. пед. університету. Сер. хім.-* 2003.- Вип.7.- С. 10-13.
- 9 Пат. 171342 (1986) ЄС // *С.А. Vol.104. № 109627*
- 10 Пат. 8024128 (1980) Японії // *С.А. Vol.93. № 114189.*