

3. Хімія органічних та високомолекулярних сполук.

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,3-ІНДАНДІОНУ

Андрійчук О.В.¹, Листван К.В.², Листван В.В.¹

¹Житомирський державний університет імені Івана Франка, listvan@ukr.net

²Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України

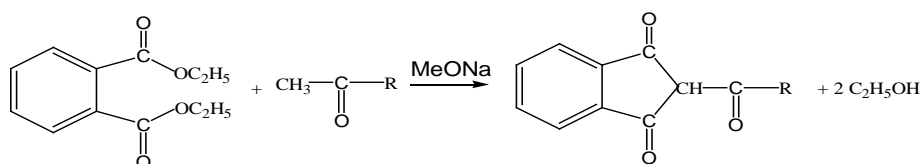
Похідні 1,3-індандіону, що містять різні (алкільні, арильні тощо) замісники у положенні 2, привертають увагу дослідників з огляду не лише на особливості їх будови (зокрема таутомерні перетворення), але, передусім, завдяки своїй високій і різнобічній фізіологічній активності [1-3].

Серед інших індандіонів вагоме місце посідають 2-ацильовані похідні, серед яких виявлено речовини, що мають, зокрема, протипухлинну, спазмолітичну та протизапальну дію.[4,5]

Особливістю 2-ацил-1,3-індандіонів, важливою з огляду на їх можливі подальші перетворення, є наявність кетонної групи, активність якої достатня для взаємодії з гідразинами, гідрازیдами, первинними амінами тощо. Це дозволяє вводити у молекулу нові структурні фрагменти, значно розширюючи спектр потенційної фізіологічної активності отримуваних при цьому сполук.

Хоча вивченню біологічної дії 2-ациліндандіонів присвячено низку друкованих праць, інформація про дослідження їх антиоксидантної дії практично відсутня. Нами було здійснено синтез та вивчено антиоксидантну активність низки нових і вже одержуваних раніше [6] 2-ацил-1,3-індандіонів та їх похідних – семікарбазонів та тіосемікарбазонів, а також деяких гідразонів.

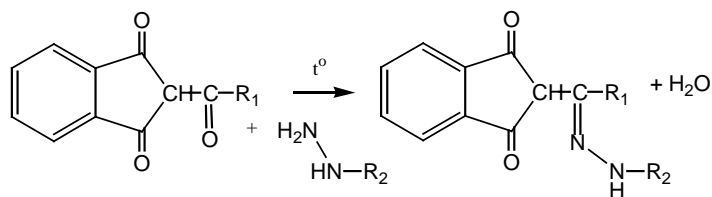
2-Ацил-1,3-індандіони були синтезовані нами за відомим методом [1], що полягає на кляйзенівській конденсації діетилфталату з відповідними метил



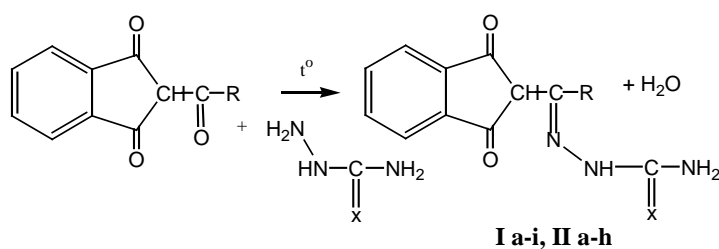
алкіл- або метил арилкетонами:

Реакція проводилась у присутності еквімольної кількості свіжоотриманого натрій метилату. Спроба застосування готових алкоголятів призвела до значного зниження виходу продукту реакції.

Як було показано раніше [6], отримані 2-ацил-1,3-індандіони досить легко реагують при нагріванні у спиртовому розчині з гідразинами та гідразидами з утворенням відповідних гідразонів.



Взаємодія з семікарбазидом та тіосемікарбазидом відбувається аналогічно. Нами отримано низку семі- та тіосемікарбазонів – похідних нових та отриманих раніше 2-ацил-1,3-індандіонів. Реакція проводилась в 1-пропанолі і вимагала нагрівання протягом 5-30 хвилин, залежно від вихідного індандіону.



де X = O (I), S (II); R = -CH₃ (a), -C₂H₅ (b), -CH₂CH(CH₃)₂ (c), 2-тієніл- (d), p-CH₃-C₆H₄- (e), p-Br-C₆H₄- (f), p-NO₂-C₆H₄- (g), p-CH₃O-C₆H₄- (h), p-Cl-C₆H₄- (i)

Продукти реакції – забарвлені кристалічні сполуки, слабозчинні у нижчих спиртах.

Визначення антиоксидантної активності досліджуваних речовин проводили методом DPPH, котрий демонструє загальну антирадикальну активність.

Розчини досліджуваної речовини додавали до розчину стабільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (DPPH) – речовини, що має пурпурно-синє забарвлення. За зниженням інтенсивності забарвлення, що пропорційна концентрації вільного радикалу, визначали радикал-поглинаючу активність

досліджуваної сполуки. Реакцію проводили у 96-лункових мікропланшетах, застосовуючи метод послідовного розведення досліджуваної речовини. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі в темряві протягом 30 хв, після чого вимірювали оптичну густина суміші при довжині хвилі 550 нм.

Кількісно поглинання вільного радикалу виражали як відсоток інгібування і обчислювали за формулою:

$$A(k) - A(e) / A(k) * 100,$$

де A(k) – оптична густина контрольного розчину, A(e) – оптична густина розчину досліджуваного екстракту.

Значення концентрацій, при яких відбувалось 50%-ве інгібування забарвлення вільного радикалу (EC₅₀) досліджуваних речовин, мкг/мл:

Семікарбазони		Тіосемікарбазони	
Ia 57	30	IIa 6	7 ± 2
Ib 116	99 ± 23	IIb 97	110
Ic 113	81 ± 26	IIc 123	13 ± 5
Id 115	376 ± 113	IId 122	22 ± 12
Ie 112	775 ± 318	IIe 27	20 ± 4
If 110	> 1000	IIf 120	45 ± 14
Ig 111	342 ± 125	IIg 121	377 ± 110
		IIh 45	20 ± 3
Ii 114	> 1000		

Таким чином, радикал-поглинаюча дія найактивніших з одержаних нами речовин може бути порівняна з активністю визнаних високоактивних антиоксидантів – аскорбінової кислоти та тролоксу (6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхромо-2-карбонова кислота), EC₅₀ для котрих в DPPH-тесті за різними даними становить 4-22 мкг/мл.

Серед семікарбазонів високою здатністю до поглинання вільних радикалів відзначаються сполуки, що містять алкільний залишок R. Семікарбазони ж з арильними або гетарильними замісниками значної антиоксидантної активності не виявляють.

На противагу семікарбазонам майже всі досліджувані тіосемікарбазони виявляють значну антиоксидантну активність, при цьому залежність активності від алкільної чи арильної природи замісників не простежується.

1. *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.
2. *M.W.Whitehouse, J.E.Leader.* Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. IX. Uncoupling of oxidative phosphorylation and inhibition of a thiol enzyme (papain) by some cyclic β -diones and ninhydrin // *Biochem.Pharmacol.* 1967. Vol.16(3). P.537-551.
3. *Л.С.Гейта, К.К.Медне и др.* Изучение ненасыщенных ацилиндандионов. 1.Синтез 2-циннамоилиндандионов и их физиологическое действие. // *Изв.АН Латв.ССР.* 1968. № 3. С.317-323.
4. Пат. 8024128 (1980) Японії // *С.А. Vol.93. № 114189*
5. Пат. 171342 (1986) ЄС // *С.А. Vol.104. № 109627*
6. *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.*