

## НОВІ ГІДРАЗОНИ ТА СЕМІКАРБАЗОНИ – ПОХІДНІ 2-АЦИЛІНДАНДІОНІВ

**Мельниченко Марія Василівна,**  
здобувач другого (магістерського) рівня вищої освіти,  
[masha.melnychenko16@gmail.com](mailto:masha.melnychenko16@gmail.com)  
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна

**Листван Віталій Володимирович,**  
доцент, доцент кафедри хімії, доктор хімічних наук, [listvan@ukr.net](mailto:listvan@ukr.net)  
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна

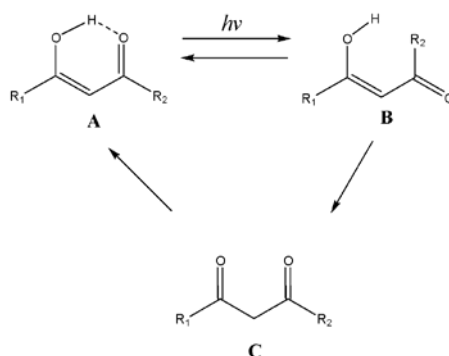
**Гжегож Литвиненко,**  
професор, доктор хаб. хімічних наук  
Варшавський університет, Польща

**Мартина Цубуларчик-Цецотка,**  
доктор хімічних наук  
Варшавський університет, Польща

**Листван Катерина Володимирівна**  
старший науковий співробітник  
Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, Україна

Незважаючи на те, що дослідження похідних 1,3-індандіону тривають досить здавна, вони не втратили своєї актуальності і нині. Дані речовини є досить цікавими для дослідників завдяки своїм хімічним та біологічним властивостям, своїй екологічності та доступності, а також можливості їх подальших хімічних перетворень. Досить легко можна синтезувати нові похідні на основі 2-ацил-1,3-індандіонів, наприклад, при введенні їх у реакцію з аміносполуками, амінами і гідразинами. Продуктами в цьому випадку можуть бути азометани, гідразони та семікарбазони, що є важливими у медичній та фармацевтичній галузі насамперед завдяки фізіологічним властивостям. Тож, похідні цього роду здатні проявляти антимікробну, протималярійну, бактерицидну дію, деякі представники запатентовані як протипухлинні, протизапальні, протиракові, спазмолітичні речовини, а також вони можуть використовуватися як родентициди, гербіциди та інсектициди.[1,4,5,7,9,10]

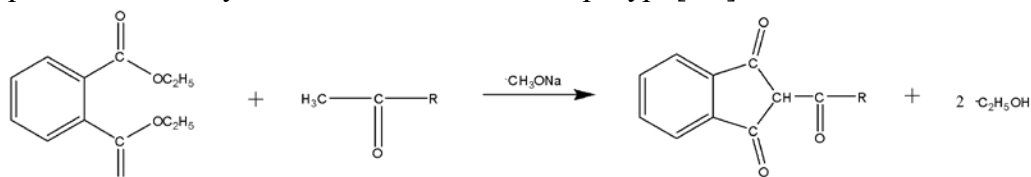
Цікавість дослідників також викликає особливість хімічної будови 2-ацил-1,3-індандіонів. Наявність кето-енольної таутомерії зумовлює здатність цих речовин проявляти різні хімічні властивості залежно від форми, в якій вони перебувають: кетону, енолу або у рівновазі між двома формами. Слід зазначити, що ці форми легко можуть переходити одна в одну.[3]



де R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> – ацильні або арильні замісники.

**Рис.1.** Перехід між різними формами 1,3-дикетонів під впливом УФ-випромінювання

Отримання ацильних похідних 1,3-індантіону проводять давно відомим методом конденсації Кляйзена, яка заснована на взаємодії діетифталату з відповідним кетоном при нагріванні та застосуванні каталізатора. Ми спробували синтезувати деякі 2-ацил-1,3-індантіони трохи змінивши умови, що зазначені в літературі.[3,8]

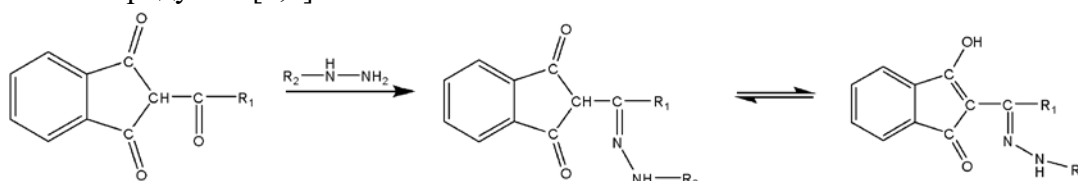


де R: -CH<sub>3</sub>; -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>);

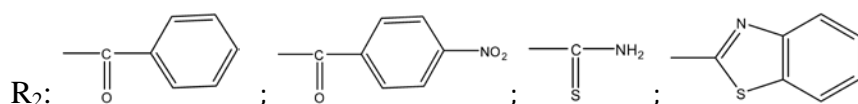
**Рис.2.** Схема перебігу конденсації Кляйзена

При спробі провести конденсацію при охолодженні ми зазнали невдачі, оскільки продуктом у цьому випадку був трансестерифікований діетифталат. У випадку проведення конденсації при підвищенні температури проблем не відбулося. У літературі існують дані [8], що найкраще застосовувати свіжоприготовлений натрій метилат, оскільки це підвищує вихід продукту. Ми використали вже готовий каталізатор і це ніяк не вплинуло на перебіг реакції та вихід продукту, але значно зекономило час. Так, було одержано 5 ацильованих 1,3-індантіонів з замісниками різного роду – алкільними, алкільними розгалуженої будови та ароматичними. Продукти з ароматичними замісниками є більш вибагливими у процесі розчинення.

Ацильовані 1,3-індантіони досить легко вступають в подальшу взаємодію з такими сполуками як гідразиди, семікарбази та ін. з утворенням гідразонів та семікарбазонів та відповідно інших продуктів.[3,8]



де R<sub>1</sub>: -CH<sub>3</sub>; -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>);



**Рис.3.** Схема перебігу реакції між 2-ацил-1,3-індантіонами та аміносполуками

Таким способом нам вдалося успішно синтезувати 16 із 20 запланованих речовин. За допомогою аналізу ЯМР отриманих спектрів <sup>1</sup>H встановлено, що 12 речовин знаходяться у формі енолу та 4 – у формі кетону.

Антиоксидантну активність одержаних гідразонів та семікарбазонів було досліджено методом DPPH та методом зупиненого потоку. Метод DPPH ґрунтується на вимірюванні інтенсивності забарвлення радикалу до та після взаємодії з досліджуваною речовиною від пурпурно-синього до світло-жовтого. Зазвичай інтенсивність забарвлення розчину зменшується при зменшенні концентрації розчину, а оптичну густину в цьому випадку вимірюють спектрофотометрично. [2] При дослідженні отриманих 2-ацил-1,3-індантіонів та синтезованих на їх основі гідразонів та семікарбазонів, 5 речовин із 21 показали високу антиоксидантну активність на рівні тролоксу. Таку властивість проявили сполуки, що належать до групи S-тіосемікарбазонів та бензотіазоліггідразонів.

Метод зупиненого потоку [6] відноситься до кінетичних методів дослідження та

заснований на відстеженні швидкості хімічної реакції у часовому проміжку від мілісекунд до секунд. Реакція між вільним радикалом DPPH та досліджуваною речовиною проводиться у спиртовому розчині (у якості розчинника у нашому випадку використано етанол). Зокрема, швидкість цієї реакції залежить від концентрації досліджуваної речовини, тому ми зменшували концентрацію кожної досліджуваної сполуки у 5-8 разів, засікаючи при цьому час проходження кожної реакції, після чого обчислювали константу швидкості реакції. З огляду на нерозчинність більшості речовин у спирті, дослідження було проведено для 3 ацильованих 1,3-індантіонів та 4 гідразонів. Також ми спробували змінити середовище додаванням у розчин досліджуваної речовини NaOH чи CH<sub>3</sub>COOH та встановили, що швидкості реакцій при цьому відрізняються, що, ймовірно, пов'язано із кето-енольною таутомерією.

Таким чином, з огляду на особливість своєї структури 2-ациліндантіони є досить цікавими сполуками з хімічної точки зору, а їх дослідження є доволі перспективним у майбутньому; дослідження гідразонів та семікарбазонів синтезованих на основі ацильованих 1,3-індантіонів з ароматичними замісниками потребує більш тривалого часу для дослідження, що пов'язано з їх малою розчинністю, на відміну від речовин, що містять алкільні замісники та легше розчиняються.

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, Vapat 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., Авдеева В.В. 2-Ациліндантіони 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.*