

УДК.547.835

СИНТЕЗ ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ ПОХІДНИХ 1,8- ДІОКСОДЕКАГІДРОАКРИДИНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ЕЛЕКТРОННОЇ БУДОВИ

Калин Т.І.¹, Мельник М.В.², Мельник Д.О.², Боднарчук О.В.²

¹Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу, вул.
Карпатська, 15, м. Івано-Франківськ, 76000

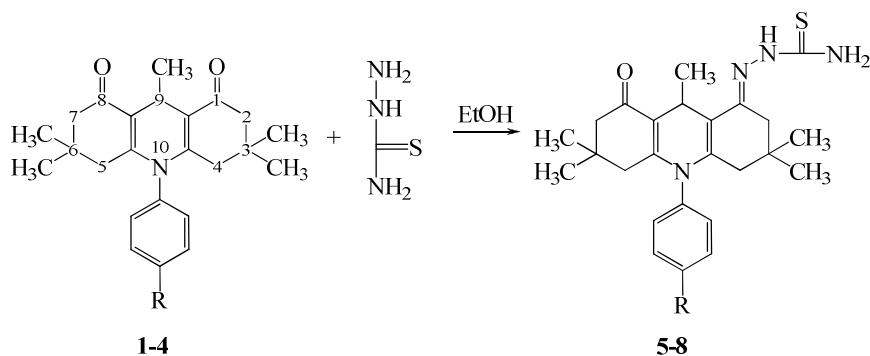
²Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-
Франківськ, 76000

Молекули 1,8-діоксодекагідроакридинів, одержані циклізацією димедону, альдегідів із заміщеними анілінами [1-5], що містять дві кетогрупи, володіють не лише люмінесцентними [6-8], антимікробними [9, 10] властивостями, а також є об'єктами атаки нуклеофільними реагентами. Проведення класичних реакцій по карбонільних групах з похідними аміаку – фенілгідазином, гідроксиламіном [11, 12] виявили особливість перебігу процесів для сполук з електронодонорною метильною групою в положенні 9 акридинового кільця. Внаслідок делокалізації електронної густини зарядів в системі супряження між карбонільними групами в молекулах 1,8-діоксодекагідро-

акридинів зменшується реакційна здатність сполук. В продовження досліджень активності кетогруп 1,8-діоксодекагідроакридинів ми здійснили синтез тіосемікарбазонів, що представляє особливий інтерес в зв'язку з наявністю противірусних (кутизон, метисазон), протитуберкульозних препаратів (солютизон, тіоацетазон) [13], які містять фрагмент молекули тіосемікарбазиду.

Нами встановлено, що при взаємодії сполук **1-4** з трикратним надлишком тіосемікарбазиду в етанолі утворюються монотіосемікарбазони N-арил-1,8-діоксодекагідроакридинів **5-8** замість очікуваних біс-тіосемікарбазонів (схема 1):

Схема 1



1, 5, R=H; 2, 6, R=COOC₄H₉; 3, 7, R=NO₂; 4, 8, R=Cl

В мас-спектрах сполук **5-8** присутні молекулярні йони [M⁺], відношення m/z яких дозволяє зробити висновок про утворення монотіосемікарбазонів (табл.1)

В електронних спектрах монотіосемікарбазонів N-арил-1,8-діоксодекагідроакридинів **5-8** смуги поглинання

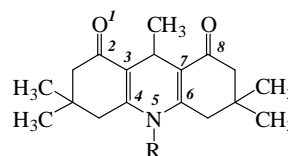
проявляються в ультрафіолетовій області. Максимум короткохвильової смуги спектрів поглинання для синтезованих монотіосемікарбазонів міститься в діапазоні λ_{max} = 245-252 нм. Середній максимум міститься в області λ_{max} = 292-295 нм.

Таблиця 1

Мас-спектри та положення максимумів смуг поглинання спиртових розчинів сполук **5-8**

№ сполуки	Мас-спектр [M ⁺], m/z	λ_{\max} , нм (lgε)
5	437	245 (4,20); 295(4,19); 372 (3,81)
6	537	245 (4,19); 292 (3,88); 372 (3,82)
7	482	252 (3,95); 292 (3,85); 370 (3,47)
8	471	250 (4,01); 295 (3,97); 380 (3,75)

Для теоретичного обґрунтування реакційної здатності синтезованих тіосемікарбазонів залежно від замісників у N-арильному фрагменті і порівняння активності кетогрупи у сполуках **5-8** порівняно з кетогрупами вихідних 1,8-діоксодекагідроакридинів нами проведено моделювання геометрії та електронної будови синтезованих молекул методом АМ1. Для зручності атоми, що включені в систему супряження, пронумеровані, як вказано на структурній формулі.



Таким чином, одержано результати розподілу зарядів на атомах (**1-8**) (табл. 2), енергію молекулярних орбіталей (енергетичних рівнів) та форму молекулярних орбіталей МО (рис. 1).

Таблиця 2

Заряди q та $|\Delta q|$ на атомах (**1-8**) у сполуках **1, 5-8**, розраховані методом АМ1

№атома	q					$ \Delta q $	
	1	5	6	7	8	1	5
1	-0,301	-0,312	-0,310	-0,305	-0,310	0,582	0,597
2	0,281	0,285	0,285	0,284	0,285	0,527	0,551
3	-0,246	-0,266	-0,261	-0,253	-0,262	0,351	0,380
4	0,105	0,114	0,113	0,106	0,112	0,304	0,309
5	-0,199	-0,195	-0,204	-0,209	-0,198	0,304	0,258
6	0,105	0,063	0,059	0,052	0,059	0,350	0,186
7	-0,245	-0,123	-0,117	-0,107	-0,119	0,526	0,099
8	0,281	-0,024	-0,028	-0,033	-0,027		

Аналіз розподілу заряду показує значну зміну величини зарядів на сусідніх атомах (табл. 2), що краще відстежується на прикладі абсолютного значення зміни заряду на сусідніх атомах ($|\Delta q| = |q_i - q_{i+1}|$). Як видно, максимальне значення амплітуди чергування заряду спостерігається на кінцях супряженої системи біля кетонних груп (для сполуки **1**), а мінімальне - біля атому Нітрогену. Поява в системі донорної тіосемікарбазидної групи (сполука **5**) приводить до значної зміни зарядів на атомах супряженої системи тіосемікарбазидоксодекагідроакридинієвого фрагменту. Розрахунки показують значне зменшення амплітуди чергування заряду супряженої системи зі сторони введеної тіосемікарбазидної групи і деяке збільшення на протилежному кінці. Заряди фенільного

кільця, які в таблиці не наводяться, практично не змінюються від введення тіосемікарбазидної групи, що є очевидним, оскільки не існує супряження між фенільним кільцем і оксодекагідроакридинієвим фрагментом. Відповідно, наявність різних груп в фенільному кільці (сполуки **6-8**) не впливає на розподіл зарядів оксополігідроакридинієвого фрагменту (табл. 2). Отже, реакційна здатність тіосемікарбазидоксодекагідроакридинієвого фрагменту визначається наявністю груп, супряжених з цією системою, і практично не залежить від груп, розташованих в N-арильному кільці.

Розрахунки енергетичних рівнів досліджуваних речовин дозволяють проаналізувати їх спектральні

характеристики, які залежать від електронних переходів та їх взаємодій. Верхня зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) сполуки **1** утворена, в основному, за рахунок взаємодії π -орбіталей супряженої системи діоксодекагідроакридинієвого фрагменту (рис.1). Наступна заповнена молекулярна орбіталь (ВЗМО-1) утворена не лише π -орбіталами, а також іншими атомними орбіталами. Нижня вакантна молекулярна орбіталь (НВМО) сполуки **1** утворена перекриванням π -орбіталей фенільного кільця і повністю локалізована на фенільному кільці. Наступна вакантна орбіталь (НВМО+1), так як і ВЗМО, утворена, в основному, за рахунок взаємодії π -орбіталей супряженої системи діоксодекагідро-

акридинієвого фрагменту. Поява в системі тіосемікарбазидної групи (сполука **5**), π -орбіталі якої взаємодіють з π -орбіталами оксодекагідроакридинієвого фрагменту, призводить до деякого збільшення енергії ВЗМО і зниження енергії вакантної орбіталі, делокалізованої на оксодекагідроакридинієвому фрагменті і відповідна орбіталь, яка для сполуки **1** була НВМО+1, для сполуки **5** стає НВМО. Орбіталь, локалізована на фенільному фрагменті в сполуці **5** – НВМО+1. Серед заповнених енергетичних рівнів сполуки **5** з'являються додаткові рівні, дещо нижчі ВЗМО. ВЗМО-1 відповідає орбіталь неподіленої пари атома Сульфуру.

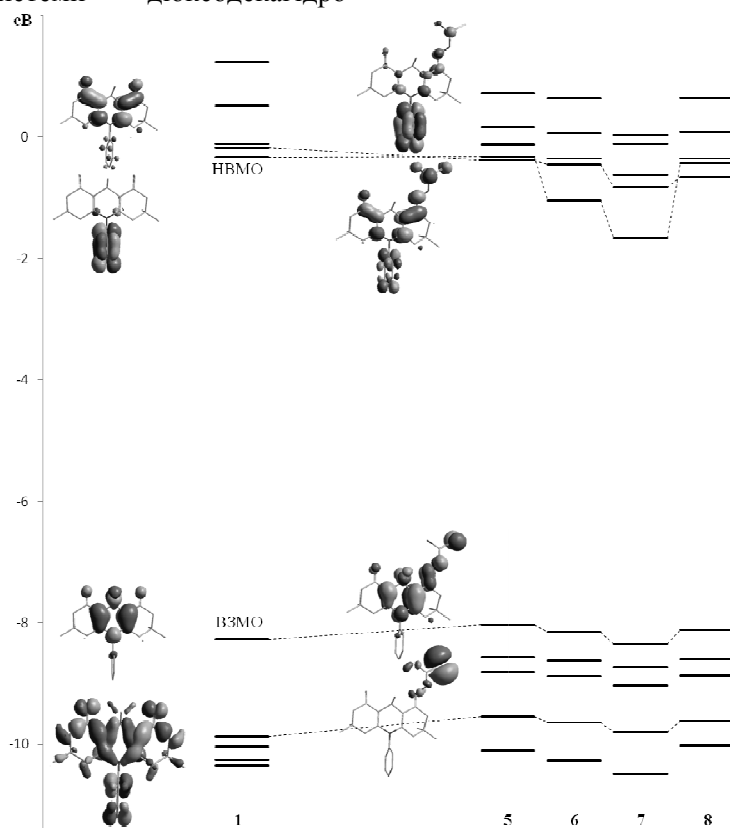


Рис. 1 Розташування енергетичних рівнів МО досліджуваних сполук та форма орбіталей (ВЗМО-1, ВЗМО, НВМО та НВМО+1) сполук **1** і **5**, розраховані методом АМ1.

Введення різних груп в *n*-положення фенільного кільця впливає на енергію орбіталей, локалізованих на фенільній групі. В сполуках **6** і **7** НВМО стає орбіталь, локалізована на фенільному кільці через значний вплив електроноакцепторних груп ($-\text{COOC}_4\text{H}_9$ та $-\text{NO}_2$). Інші ж рівні відчувають лише загальне зменшення енергії всіх рівнів

приблизно на 0,1 еВ для сполук **6** і **8** і дещо більше зниження – 0,3 еВ для сполуки **7**.

Зниження енергії НВМО в сполуках **6** і **7** приводить до зменшення енергетичної щільності (різниці в енергії між ВЗМО і НВМО), що повинно супроводитися зменшенням енергії першого переходу і зсуву першої смуги поглинання в далекохвильову

область спектру. Проте реальні УФ спектри даних сполук показують, що розташування смуг мало змінюється (Табл. 1).

Характеристики електронних переходів розраховувались напівемпіричним методом ZINDO/S. В рамках конфігураційного наближення, функція p -того збудженого стану Ψ_p будувалась в базисі однократно збуджених конфігурацій $\Phi_{i \rightarrow j}$ (або представленою в вигляді векторів з номерами відповідних молекулярних орбіталей: $|i\rangle \rightarrow |j\rangle$) так, що Ψ_p

$= \sum T_{p,i \rightarrow j} \Phi_{i \rightarrow j}$, де $T_{p,i \rightarrow j}$ – коефіцієнт розкладу. Для розрахунку збуджених станів використовувалось 36 однократно-збуджених конфігурацій, а змінний параметр OWF підбирався таким чином, щоб досягти найкращого узгодження зі спектральними даними сполуки **5**. OWF при моделюванні всіх сполук становив 0,54. В табл. 3 наведені дані для перших трьох синглетних електронних переходів сполук **5-8**.

Таблиця 3

Розраховані характеристики електронних переходів сполук **5-8** (ZINDO/S).

сполука	перехід	λ , нм	f^*	Вклад основних конфігурацій
5	$S_0 \rightarrow S_1$	425,6	0,000	-0,872 ВЗМО-1 \rightarrow НВМО+4 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_2$	372,1	0,163	-0,942 ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle
	$S_0 \rightarrow S_3$	304,2	0,910	-0,926 ВЗМО \rightarrow НВМО+2 \rangle
6	$S_0 \rightarrow S_1$	422,2	0,000	-0,875 ВЗМО-1 \rightarrow НВМО+4 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_2$	367,5	0,171	0,902 ВЗМО \rightarrow НВМО+1 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_3$	313,8	0,008	0,856 ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle
7	$S_0 \rightarrow S_1$	423,0	0,000	-0,882 ВЗМО-1 \rightarrow НВМО+5 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_2$	367,3	0,093	0,646 ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle + 0,635 ВЗМО \rightarrow НВМО+1 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_3$	359,8	0,081	0,582 ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle + -0,655 ВЗМО \rightarrow НВМО+1 \rangle
8	$S_0 \rightarrow S_1$	426,4	0,000	-0,877 ВЗМО-1 \rightarrow НВМО+4 \rangle
	$S_0 \rightarrow S_2$	369,6	0,162	0,935 ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle
	$S_0 \rightarrow S_3$	303,7	0,916	0,902 ВЗМО \rightarrow НВМО+2 \rangle

* f – сила осцилятора переходу

Перший синглетний перехід для усіх сполук знаходиться в області 426 нм, що пов'язано з переходом електрона з ВЗМО-1 (орбіталі неподіленої пари електронів атома Сульфуру) на локальну π -орбіталь тіосемікарбазидної групи. Сила осцилятора цього переходу рівна нулю, тому цей перехід не проявляється в спектрах поглинання. Другий синглетний перехід пов'язаний з переходом електрона з ВЗМО на π -орбіталь супряженої системи оксодекагідроакридинієвого фрагменту (для сполук **5** і **8** – НВМО, для сполук **6** і **7** – НВМО+1). Обидві ці орбіталі між собою значно перекриваються, тому і відповідні електронні переходи мають більшу силу осцилятора. Синглетний перехід $S_0 \rightarrow S_3$ у сполуці **6** за участю ВЗМО (локалізованої на оксодекагідроакридинієвому фрагменті) і НВМО (локалізованої на фенільній групі) має нижчу енергію і незначну силу осцилятора, тому в спектрах даних сполук теж не

проявляється. Синглетні переходи $S_0 \rightarrow S_2$ і $S_0 \rightarrow S_3$ сполуки **10** є змішаними переходами |ВЗМО \rightarrow НВМО \rangle і |ВЗМО \rightarrow НВМО+1 \rangle . Різниця в енергіях цих переходів є незначною, тому в спектрі вони повинні проявлятися однією смугою в тій же області поглинання, що і $S_0 \rightarrow S_2$ інших сполук. Синглетні переходи $S_0 \rightarrow S_3$ сполук **5** і **8** відбуваються з ВЗМО на НВМО+2, яка також локалізована на оксодекагідроакридинієвому фрагменті, сила осцилятора цього переходу є значною, тому він проявляється наступною смугою в спектрі поглинання. Розрахована енергія другої смуги поглинання є дещо нижчою за дані, отримані з реального спектру, тая як метод ZINDO/S калібрувався за першою смугою поглинання. Отже, підсумовуючи результати досліджень електронних переходів, можна зробити висновок, що електронні переходи зі значною силою осцилятора, що проявляються в спектрах поглинання даних сполук,

відбуваються за участю лише орбіталей тіосемікарбазидоксодекагідроакридинієвого фрагменту, орбіталі якого не супряжені з орбіталами фенільної групи, тому замісники в фенільному кільці мало впливають на енергію власне цих орбіталей, а проявляють загальний вплив на всі енергетичні рівні, зсуваючи їх вниз, а отже, різниця в енергіях між цими рівнями практично не змінюється, тому і всі відповідні смуги поглинання цих сполук лежать приблизно в однакових областях.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрометрі Mercury-400 (Varian) з робочою частотою 400 МГц, розчинник $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Хімічні зсуви виражено в δ -шкалі відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Електронні спектри знято в етанолі на приладі „Srescord M 40”.

Хромато-мас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

Елементні аналізи виконані на мікроаналізаторі PerkinElmer CHNS/O Ser.II 2400.

Температури топлення синтезованих речовин визначені на приладі з капілярною трубкою і не відкоректовані.

Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних сполук здійснювався за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254, елюент: 1-бутанол-вода-ацетатна кислота, 5:4:1.

Квантово-хімічні розрахунки проведені за допомогою програми HyperChem 8.08.

Тіосемікарбазон 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-9,10-декагідроакридину (5)

В 20 мл етанолу розчиняли 0,4 г (1,1 ммоль) сполуки **1**, додавали 0,3 г (3,3 ммоль) тіосемікарбазиду в 20 мл етанолу і кип'ятили впродовж 0,5 год. Після охолодження реакційної суміші осад, що випав, відфільтрували і перекристалізували з етанолу. Вихід 0,32 г (68%). Т.топл. 210-212°C. Знайдено, % : С 64,32; Н 7,03; N 12,4. Обчислено, %: С 68,77; Н 7,39; N 12,8. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,861 с (3H, 9-CH₃), 0,92 д

(8H, 3,6-CH₃), 1,03 к (4H, 3,6-CH₃), 1,63 д (2H, CH₂), 2,04 д (2H, CH₂) 2,1-2,3 м (4H, CH₂), 4,09 к (1H, CH), 7,16 с (1H, NH), 7,29 -7,55 м (5H, H_{аром}) 8,25 с (1H, NH), 8,76 с (1H, NH).

За аналогічною методикою отримували сполуки **6-8**.

Тіосемікарбазон 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-бутилкарбоксо-феніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-9,10-декагідроакридину (6)

Вихід 0,30 г (65%). Т.топл. 215-217°C. Знайдено, %: С 68,35; Н 7,04; N 10,2. Обчислено, %: С 67,13; Н 7,51; N 10,4. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,8 с (3H, 9-CH₃), 0,823 д (8H, 3,6-CH₃), 0,93 к (4H, 3,6-CH₃), 1,01 т (3H, CH₃-Bu), 1,45 м (2H, CH₂-Bu), 1,66 д (2H, CH₂), 1,72 м (2H, CH₂-Bu), 2-2,5 м (6H, CH₂), 4,1 к (1H, CH), 4,31т (2H, OCH₂), 7,14 с (1H, NH), 7,5 д (2H, H_{аром}), 8,13 д (2H, H_{аром}), 8,24 с (1H, NH), 10,12 с (1H, NH)

Тіосемікарбазон 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-нітрофеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-9,10-декагідроакридину (7)

Вихід 0,29 г (62%). Т.топл. 230-232°C. Знайдено, %: С 63,48; Н 6,76; N 14,1. Обчислено, %: С 62,35; Н 6,49; N 14,5. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,92 с (3H, 9-CH₃), 0,924 д (8H, 3,6-CH₃), 0,94 к (4H, 3,6-CH₃), 1,66 д (2H, CH₂), 2,06-2,19 м (6H, CH₂), 4,12 к (1H, CH), 7,63 д (2H, H_{аром}), 8,40 д (2H, H_{аром}) 8,23 с (1H, NH), 10,186 с (1H, NH)

Тіосемікарбазон 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-хлорофеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-9,10-декагідроакридину (8)

Вихід 0,32 г (67%). Т.топл. 226-228°C. Знайдено, %: С 65,22; Н 6,28; N 11,2. Обчислено, %: С 63,74; Н 6,63; N 11,9. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,804 с (3H, 9-CH₃), 0,888 д (8H, 3,6-CH₃), 0,996 к (4H, 3,6-CH₃) 1,49 д (1H, CH₂), 1,67 д (1H, CH₂), 1,913 д (1H, CH₂) 1,99-2,16 м (5H, CH₂), 4,078 к (1H, CH), 7,1 с (1H, NH), 7,33 д (2H, H_{аром}), 7,59 д (2H, H_{аром}), 8,23 с (1H, NH), 10,186 с (1H, NH).

Література

1. М.В. Мельник, О.В. Туров, Т.І. Калин / Дослідження циклізації первинних ароматичних амінів з ацетальдегідом і димедоном // Доп. НАН України. – 2003. – № 5. – С. 142–145.
2. С. Miao, С. Yao, S. Tu [et al.] /3,3-Dimethyl-10-(4-methoxyphenyl)-9-(4-nitro-phenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-acridine-1,8-dione // Acta Cryst. Sect. E. – 2008. — V. 64, № 7. – P. 1262.

3. M. Odabasoglu, M. Kaya, O. Büyükgüngör [et al.] / 9-(4-Methoxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-10-*p*-tolyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-acridine-1,8-dione // *Acta Cryst. Sect. E* – 2007. – V. 63, № 4. – P. 1763-1765.
4. X. Zou, S.-J. Tu, F. Fang [et al.] / 5-Hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-9-propyl-1,2,3,4,5,-6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione monohydrate // *Acta Cryst. Sect. E*. – 2006. – V. 62, № 8. – P. 3510-3511.
5. Z. Tang, C. Liu, S. Wu [et al.] / 9-(4-Fluorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-10-*p*-tolyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-acridine-1,8-dione // *Acta Cryst. Sect. E*. – 2008. – V. 64, № 9. – P. 1844.
6. Shanmugasundaram Palanisamy, Prabahar K. Joseph, Ramakrishnan Vayalakkavoor T. / A new class of laser dyes from acridinedione derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1993. – V. 30, № 4. – С. 1003–1007.; цит. за РЖХим. – 1995. – 23Н181.
7. Srividya N., Ramamurthy P., Ramakrishnan V. T. / Photophysical studies of acridine(1,8)dione dyes: a new class of laser dyes // *Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy*. – 1998. – V. 54, № 2. – P. 245–253.
8. Х.В.Гуцуляк, В.С.Манжара, М.В.Мельник, Т.И.Калин / Связь между строением и фотоустойчивостью производных декагидроакридина // Журнал прикладной спектроскопии. – 2005. – т.72. – № 4. – С.454-459.
9. М.В. Мельник, Т.И. Калин, Р.В. Куцик / Дослідження протимікробної активності похідних діоксодекагідроакридинів // Фарм. журн. – 2004. – № 4. – С. 78–83.
10. Щекотихин Ю.М., Николаева Т.Г., Шуб Г.М. [и др.] / Синтез и антимикробная активность замещенных 1,8-диоксодекагидроакридинов // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т.35, № 4. – С. 206 – 208.
11. Т.И. Калин, М.В. Мельник, Б. М. Гуцуляк, О.В.Боднарчук / Синтез фенолгідразонів на основі 1,8-діоксодекагідроакридинів // Наук.зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер.: хімія. – 2010. – №17. – С. 34-36.
12. Т. Калин, М. Мельник, Б. Гуцуляк / Синтез діоксимів 9-метил-10-(N-арил)-1,8-діоксодекагідроакридинів // Вісник Львів. ун-ту. – 2010. – Сер.хім., вип. 51. – С. 251–254.
13. Зозуляк В.І. / Фтизіатрія – Ів.-Фр.: ІФДМА, 2000. – 82 с.

SYNTHESIS OF THIOSEMICARBAZONES DERIVATIVES OF 1,8-DIOXODECAHYDROACRIDINES AND EXPLORING THEIR ELECTRONIC STRUCTURE

Kalyn T.I., Melnyk M.V., Melnyk D. O., Bodnarchuk O.V.

It was determined that monothiosemicarbazones form instead of expected bisthiosemicarbazones by a reaction between N-aryl-1,8-dioxodecahydroacridines and thiosemicarbazide.

Geometrical and electronic structure modeling of synthesized molecules by AM1 made it possible to calculate theoretically reactivity of obtained thiosemicarbazones depending on the substituents in N-aryl fragment and also to compare activity in ketone groups in compounds with the original 1,8-dioxodecahydroacridines.

It was discovered that the reactivity of thiosemicarbazidoxodecahydroacrydine fragment depends on presence of the conjugated with this system groups and practically does not depend on the groups located in the N-aryl ring.