

С.К. Мухаметжанова, В.В. Штрыкова, В.Ю. Куксёнок, В.Д. Филимонов

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ СЕМИКАРБАЗОНОВ, ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ И АМИНОГУАНИДИНОВ

(Национальный исследовательский Томский политехнический университет)

e-mail: samaltpu@tpu.ru, shtrykovavika@mail.ru, vera.kuksenok@mail.ru, filimonov@tpu.ru

Разработаны универсальные и высокоэффективные методы получения замещенных семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминугуанидинов в присутствии йода и в условиях механической активации, «solvent free». Методы апробированы на ряде карбонильных субстратов.

Ключевые слова: синтез, семикарбазон, тиосемикарбазон, аминугуанидин, бензофенон, бензальдегид, ацетофенон, катализ йодом, механическая активация

В настоящее время актуальными задачами фармацевтической химии являются разработка методов получения новых лекарственных препаратов и усовершенствование уже существующих методов получения.

Целью нашего исследования является получение замещенных семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминугуанидинов, к которым в последнее время проявляется повышенный интерес, поскольку данные соединения обладают антибактериальным, противотуберкулезным [1], противосудорожным [2], противоопухолевым [3], антидиабетическим [4], противомаларийным [5] действием.

Ранее семикарбазоны, тиосемикарбазоны и аминугуанидины получали взаимодействием карбонильных соединений с соответствующими гидразидами (семикарбазид, тиосемикарбазид, аминугуанидин) при нагревании в водно-спиртовом растворе в присутствии буфера. Для интенсификации процесса образования замещенных гидразидов применяли кислотный катализ. Длительность процесса составляла от 1 до 24 часов. Выходы варьировались от 70 до 90% [1,4,5]. Однако в литературных данных мы не обнаружили реакцию взаимодействия аминугуанидина с карбонильными соединениями **1a**, **1b** в указанных условиях.

В данной работе предлагается ряд современных усовершенствований в синтезе замещенных семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминугуанидинов, заключающихся в применении катализа йодом и механической активации в условиях «solvent free».

В результате проведенного научного исследования мы показали, что добавление каталитического количества I_2 в реакционную смесь ус-

коряет процесс и увеличивает выходы целевых продуктов.

Данный метод апробирован в реакции соединений **2a-c** с субстратами **1a-c** (схема 1).

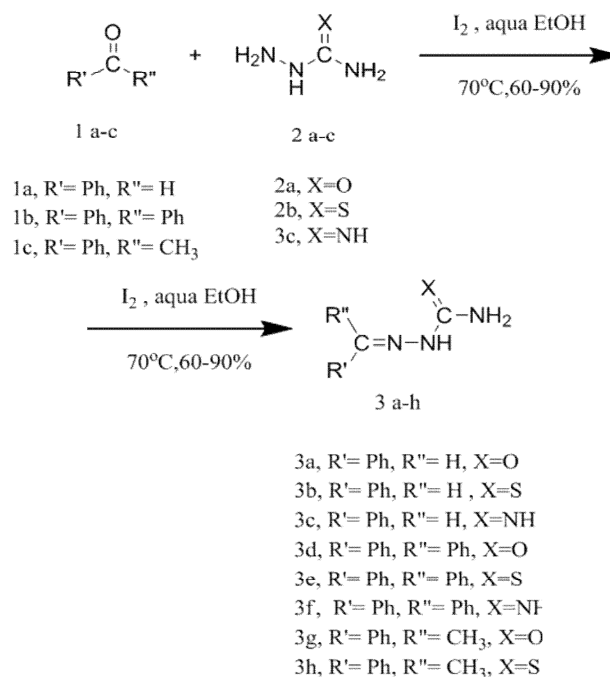
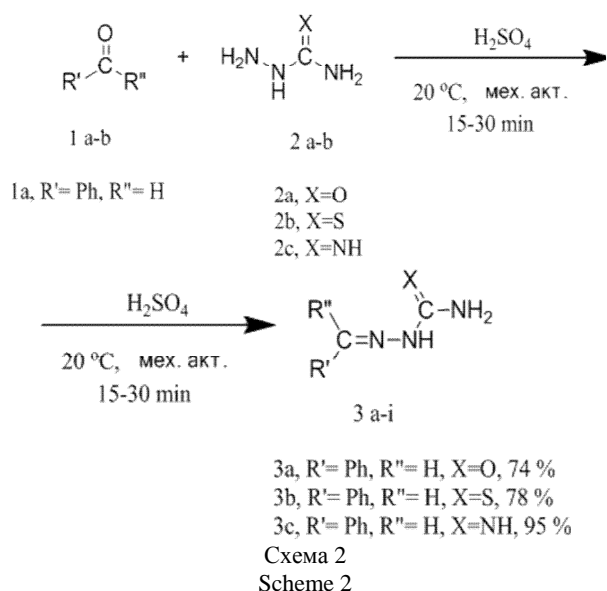
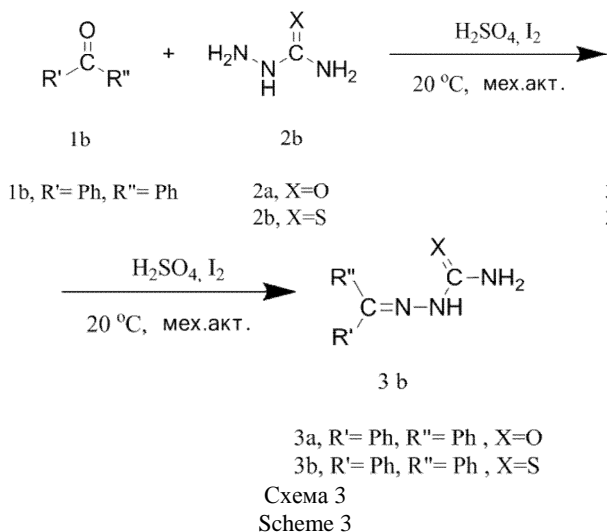


Схема 1
Scheme 1

Одним из главных направлений развития современного органического синтеза является поиск новых методов, отвечающих принципам «Green Chemistry». Среди основополагающих принципов этого направления можно отметить принцип проведения реакции без растворителя. Поэтому мы осуществили синтез соединений **3a-b** без растворителя (схема 2), используя механическую активацию с добавлением каталитических количеств H_2SO_4 при комнатной температуре.



Однако механоактивация бензофенона с 2а-с не привела к целевым продуктам 3а-с, поэтому мы катализировали синтез добавлением I_2 , что активировало процесс и привело к получению целевого 3б.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol УФ-254. Детектирование пятен проводили УФ светом. Элюирующий растворитель для ТСХ бензол:этанол (9:1). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius. Идентификацию полученных соединений проводили сопоставлением аналитических и физико-химических характеристик образцов, синтезированных ранее.

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Bruker AVANCE AV300, внутренний стандарт – ТМС, растворитель – ДМСО.

Синтез семикарбазона бензальдегида 3а (схема 1).

В раствор 10 ммоль соединения 2а в 25 мл воды добавляют раствор 10 ммоль карбонильного соединения 1а в 15 мл этанола и 2 г ацетата натрия. В полученную смесь загружают 4 ммоль I_2 . Реакционную массу нагревают в течение 1,5 ч при перемешивании. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Полученный продукт перекристаллизовывают из этанола.

Выход 84%, $t_{\text{пл}} = 213-215$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.840(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $7.699(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $6.500(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH})$; $7.410-7.309(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Соединения 3b-h получены аналогично.

Тиосемикарбазон бензальдегида 3b.

Выход 89%, $t_{\text{пл}} = 158-161$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.051(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $8.201(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.993(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH})$; $7.803-7.381(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Аминогуанидин бензальдегида 3с.

Выход 68%, $t_{\text{пл}} = 135-136$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.11(\text{s}, 1\text{H})$; $8.188(\text{s}, 1\text{H})$; $7.864-7.842(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$; $7.444-7.423(\text{m}, 2\text{H}, 1\text{H})$.

Семикарбазон бензофенона 3d.

Выход 75%, $t_{\text{пл}} = 163-165$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.731(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $7.9(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.633-7.2(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Тиосемикарбазон бензофенона 3е.

Выход 80%, $t_{\text{пл}} = 170-171$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.4(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $8.654(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $8.410-7.327(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Аминогуанидин бензофенона 3f.

Выход 83%, $t_{\text{пл}} = 275-278$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.9(\text{s}, 1\text{H})$; $7.9(\text{sl})$; $7.618-7.407(\text{m}, 10\text{H})$.

Семикарбазон ацетофенона 3g.

Выход 62%, $t_{\text{пл}} = 186-189$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.325(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.842-7.810(\text{3d}, 2\text{H}, \text{Ar})$; $7.396-7.346(\text{m}, 3\text{H}, \text{Ar})$; $6.477(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $2.3(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$.

Тиосемикарбазон ацетофенона 3h.

Выход 90%, $t_{\text{пл}} = 116-118$ °С.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.274(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.937-7.906(\text{m}, 5\text{H}, \text{Ar})$; $7.391-7.371(\text{m}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $2.3(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$.

Синтез семикарбазона бензальдегида 3а (схема 2).

В агатовой ступке в течение 15-30 мин растирают 9 ммоль 2а 0,02 мл H_2SO_4 и 9 ммоль 1а. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Полученные продукты перекристаллизовывают из этанола. В случае 3с промывают бензолом.

Выход 74%, $t_{пл} = 213 - 215$ °С.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.840(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $7.699(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $6.500(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH})$; $7.410-7.309(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Соединения 3b-с получены аналогично.

Тиосемикарбазон бензальдегида 3b.

Выход 72%, $t_{пл} = 158 - 161$ °С.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.051(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $8.201(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.993(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH})$; $7.803-7.381(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Аминогуанидин бензальдегида 3с.

Выход 65%, $t_{пл} = 135 - 136$ °С.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.11(\text{s}, 1\text{H})$; $8.188(\text{s}, 1\text{H})$; $7.864-7.842(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$; $7.444-7.423(\text{m}, 2\text{H}, 1\text{H})$.

Синтез семикарбазона бензофенона 3a (схема 3).

В агатовой ступке в течение 30-60 минут растирают 9 ммоль 2a, 0,02 мл H_2SO_4 , 9 ммоль 1b и 4 ммоль I_2 . Ход реакции контролируют методом ТСХ. Полученные продукты перекристаллизовывают из этанола.

Семикарбазон бензофенона 3a.

Выход 79%, $t_{пл} = 163 - 165$ °С.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.731(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $7.9(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.633-7.2(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

Соединение 3b получено аналогично.

Тиосемикарбазон бензофенона 3b.

Выход 55%, $t_{пл} = 170 - 171$ °С.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.4(\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2)$; $8.654(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$; $8.410-7.327(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ar-H})$.

ВЫВОДЫ

Разработан высокоэффективный метод синтеза замещенных семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминогуанидинов в присутствии каталитического количества I_2 .

Предложен перспективный метод получения замещенных семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминогуанидинов в присутствии H_2SO_4 или $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{I}_2$ в условиях механической активации и «solvent free».

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания «Наука», проект № 2387.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ibrahim M. M., Hussniya A Al-D.** // *Der Chem. Sinica*. 2011. V. 2. N 1. P. 171-173.
2. **Pandeya S.N., Dimmock J.R.** // *Die Pharmazie*. 1993. V. 48. N 9. P. 659-666.
3. **Fedorov B.S., Fadeev M.A., Utenyshev A.N., Shilov G.V., Konovalova N.P., Tat'yanenko L.V., Sashenkova T.E., Blokhina S.V., Berseneva E.N.** // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2011. V. 60. N 9. P. 1959—1962.
4. **Nilsson B.-O.** // *Inflamm. res.* 1999. V.48. P. 509–515.
5. **Renata B. de O., Elaine M. de Souza-Fagundes, Rodrigo P.P.S., Anderson A. A., Krettli b A.U., Zani C.L.** // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. V. 43. P. 1983-1988.