

© Коллектив авторов, 2005

Н. А. Кейко, Т. Н. Мамашвили

НОВЫЙ СИНТЕЗ БИГУАНИЛГИДРАЗОНА И БИСТИОСЕМИКАРБАЗОНА МЕТИЛГЛИОКСАЛЯ*

Иркутский институт химии им А. Е. Фаворского СО РАН

Разработаны новые методы синтеза бистиосемикарбазона метилглиоксалия и гидрохлорида бисуанилгидразона метилглиоксалия реакцией 2-этоксипропенала с тиосемикарбазидом или аминогуанидином в кислой среде. Представлен небольшой обзор по использованию полученных соединений в биологии и медицине.

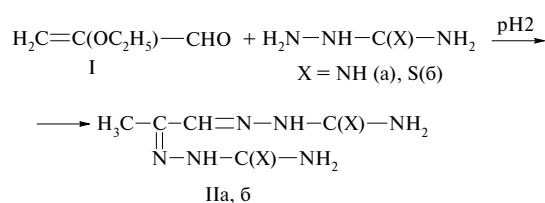
Бисуанилгидразон метилглиоксалия (метилгаг, митогуазон, MGBG) известен как специфический ингибитор декарбоксилазы S-аденозилметионина и метаболизма полиаминов [1 – 8]. Его антилейкозное действие впервые обнаружено в 1958 г. [9]. Позднее показана его активность при раке почки, толстого кишечника, поджелудочной железы, легкого, пищевода, мочевого пузыря [10]. В настоящее время наблюдается вторая волна повышенного интереса исследователей к использованию метилгага как противоопухолевого средства [1, 11 – 13]. Она связана с разработкой безопасной схемы введения лекарства в организм больного [14], а также с использованием комбинированной терапии [15 – 18].

Много меньше описана биологическая, в том числе противоопухолевая и противотуберкулезная, активность бистиосемикарбазонов α -кетоальдегидов [19, 20].

Ранее бисуанилгидразон метилглиоксалия получали из аминогуанидина и метилглиоксалия или его уксуса [21, 22]. Бистиосемикарбазон метилглиоксалия синтезировали взаимодействием метилглиоксалия или изонитрозоацетона с тиосемикарбазидом [23, 24]. Но в первом случае реакция протекает неоднозначно: образуется смесь моногидразонов и бисгидразона, а также в значительных количествах образуются продукты разложения. Во втором случае – труднодоступен исходный субстрат.

Альтернативный путь получения бистиосемикарбазона метилглиоксалия включает последовательность нескольких реакций исходя из ацет- или бензамидоацетона, выходы в зависимости от выбранной методики 48, 67, 76 % [25].

В настоящей работе предлагается новый метод получения бисуанилгидразона метилглиоксалия (IIa) в виде дигидрохлорида и бистиосемикарбазона метилглиоксалия (IIб) по реакции 2-этоксипропенала (I) с избытком аминогуанидина или тиосемикарбазидом в кислой среде. Выходы равны 96 и 94 % соответственно.



Предлагаемый препаративный метод получения vicинальных бисгидразонов исключительно прост, надежно воспроизводим, не требует сложного оборудования.

Экспериментальная часть

Результаты элементного анализа IIa, в соответствии вычисленным значениям.

Бисуанилгидразон метилглиоксалия (IIa). К 13,24 г (0,11 моль) гидрохлорида аминогуанидина в 50 мл смеси H_2O – EtOH (3:1) при 50 °C 2 ч прибавляют раствор HCl до pH 2 и 6 г (0,06 моль) альдегида I и перемешивают при 50 °C 2 ч. После охлаждения смесь разбавляют ацетоном. Выпавший белый осадок промывают EtOH и Et_2O , сушат в вакууме. Получают 15,8 г (96 %) бисгидразона IIa, т.пл. 256 °C (с разл.). Лит.: т. пл. 256 – 257 °C (с разл.) [21]. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1130, 1590с, 1690с, 3100, 3360ш. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Бистиосемикарбазон метилглиоксалия (IIб). К 4,5 г (0,04 моль) тиосемикарбазидом в 50 мл смеси H_2O – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:3) прибавляют 3 мл AcOH и смесь нагревают до полного растворения. Затем прибавляют 2 г (0,02 моль) альдегида I и нагревают в течение 5 мин. При охлаждении реакционной смеси выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают эфиром. Получают 4,7 г (94 %) бисгидразона IIб, т.пл. 226 °C (с разл.). Лит.: т. пл. 250 °C (с разл.) (после промывки ацетоном) [25]. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 830, 1090, 1290, 1415, 1495с, 1600с, 3150ш, 3370ш. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}_2$.

* Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 03-03-33143)

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Ekelund, P. Nygren and R. Larsson, *Biochem. Pharmacol.*, **61**, 1183 – 1193 (2001).
2. A. Toninello, L. Dalla Via, V. Di Noto and M. Mancon, *Bioc-hem. Pharmacol.*, **58**(12), 1899 – 1906 (1999).
3. W. Shen, K. Nada and S. Tachibana, *Plant. Physiol.*, **124**(1), 431 – 439 (2000).
4. V.-P. Korhonen, K. Niiranen, M. Halmekyto, et al., *Mol. Phar-macol.*, **59**(2), 231 – 238 (2001).
5. S. Ekelund, A. Sjöholm, P. Nygren, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **418**(1, 2), 39 – 41 (2001).
6. J. M. Torne, L. Moysset, M. Santos and E. Simon, *Physiol. Plant.*, **111**(3), 405 – 411 (2001).
7. J. A. Rillema, S. Collins and H. Charles, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **224**(1), 41 – 44 (2000).
8. W. Chen, D. O. Kennedy, A. Kojima and I. Matsui-Yuasa, *Amino Acids*, **18**(4), 319 – 327 (2000).
9. B. L. Freedlander and F. A. French, *Cancer. Res.*, **18**, 360 – 363 (1958).
10. W. A. Knight III, R. B. Livingston, C. Fabian and J. Costanzi, *Cancer. Treat. Pept.*, **63**(11 – 12), 1933 – 1937 (1979).
11. P. H. Wiernik, D. F. Moore, J. M. Bennet, et al., *Leuk. Lympho-ma*, **30**, 601 – 607 (1998).
12. M. M. Jomhair and S. M. Lavelle, *Ir. J. Med. Sci.*, **168**(1), 42 – 44 (1999).
13. J. Rizzo, A. Levine, G. R. Weiss, et al., *Invest. New Drugs*, **14**(2), 227 – 234 (1996).
14. J. R. P. Warrel and J. H. Burchenal, *J. Clin. Oncol.*, **1**, 52 – 65 (1983).
15. G. Enblad and H. Hagberg, *Acta Oncol.*, **35**, 165 – 170 (1996).
16. G. Enblad, H. Hagberg and A. Gustavsson, *Eur. J. Haematol.*, **60**, 167 – 171 (1998).
17. E. Aurlien, H. Holte, A. Pharo, et al., *Bone Marrow Transplant.*, **21**, 873 – 878 (1998).
18. Ю. В. Букин, Е. П. Лукиенко, *Вопросы онкологии*, **32**(2), 61 – 66 (1986).
19. Е. А. Миронов, Э. Р. Диланян, И. В. Москалева, М. Е. Во-льпин, *Координац. химия*, **13**(12), 1593 – 1595 (1987).
20. А. П. Дьяконов, *Ветеринария*, (7), 118 – 119 (1971).
21. V. T. Oliverio and C. Denham, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 202 – 203 (1963).
22. Патент Чехословакии 144,221, *Chem. Abstr.*, **77**, 151480x (1972).
23. V. C. Barry and M. Z. Conalty, *Cancer Res.*, **26**(10), 2165 – 2168 (1966).
24. V. C. Barry and M. Z. Conalty, *Proc. Royal Irish Acad.*, **B65**(9), 269 – 284 (1967).
25. С. И. Завьялов, Г. И. Ежова, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, (9), 2079 – 2083 (1983).

Поступила 21.10.03.

NEW SYNTHESIS OF BIS-GUANYLHYDRAZONE AND BIS-THIOSEMICARBAZONE OF METHYL-GLYOXAL

N. A. Keiko, T. N. Mamashvili

A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Russia

New methods of synthesis of methyl-glyoxal bis-guanylhydrazone (as bis-hydrochloride) and methyl-glyoxal bis-thiosemicarbazone are developed by the reaction of 2-ethoxy propenal with amino guanidine or thiosemicarbazide in an acidic medium.