

УДК 547.567.5

*С.О. Коновалова^а, А.П. Авдєєнко^а, О.М. Лисенко^б, Л.О. Кузьменко^в***СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4-(4-ГІДРОКСИФЕНІЛ)СЕМИКАРБАЗИДУ**^а Донбаська державна машинобудівна академія, м. Краматорськ, Україна^б Херсонський державний університет, м. Херсон, Україна^в Глухівський Національний педагогічний університет імені Олександра Довженка, м. Глухів, Україна

1-(4-Гідроксифеніл)сечовини та відповідні *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни є синтонами, придатними для синтезу на їх основі нових біологічно активних похідних. Заміна групи C(=O)–NH₂ на C(=O)–NH–NH₂ у даних сполуках дозволяє значно розширити синтетичні можливості при синтезі нових похідних на їх основі у м'яких умовах, оскільки реакційна здатність аміногрупи значно підвищується. В даній роботі 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди одержані в результаті реакції 1-(4-гідроксифеніл)сечовин та гідразингідрату. Розроблено прості доступні методи синтезу нових похідних 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиду – 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил(бензоїл-, тозил-)семикарбазидів та N¹-(4-гідроксифеніл)-N²-фенілгідразин-1,2-дикарбоксамідів. Аналіз потенційної біологічної активності за допомогою програми PASS показав, що 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди з ймовірністю 0,931–0,941 можуть проявляти властивості інгібіторів реакції Майяра, а з ймовірністю 0,790–0,873 – властивості інгібіторів убіхінон-цитохром *c* редуктази, які використовуються як фунгіциди та антималярійні агенти.

Ключові слова: семикарбазид, сечовина, біологічна активність, хлорангідрид, ізоціанат.

DOI: 10.32434/0321-4095-2019-127-6-107-112**Вступ**

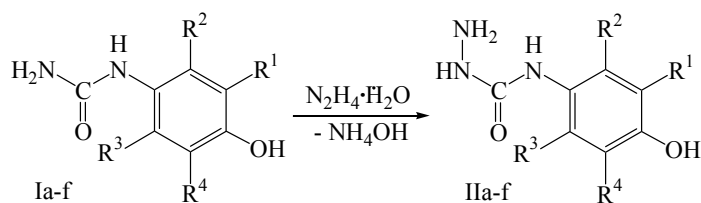
Раніше синтезовано різноманітні 1-(4-гідроксифеніл)сечовини та відповідні *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни [1], які є придатними синтонами для синтезу на їх основі нових похідних, зокрема, біологічно активних гетероциклічних сполук [2]. Одержання нових похідних на їх основі через приєднання за вільною аміногрупою потребує зазвичай високих температур, тисків, важкодоступних каталізаторів або небезпечних для здоров'я реагентів [3]. Гідразинна аміногрупа семикарбазиду є більш нуклеофільною, ніж амідна. Тому слід очікувати, що заміна групи C(=O)–NH₂ на C(=O)–NH–NH₂ в 1-(4-гідроксифеніл)сечовинах дозволить значно розширити синтетичні можливості при синтезі нових похідних в м'яких умовах. Похідні на основі семикарбазиду, зокрема, заміщені семикарбазиони, проявляють високу біологічну активність – антибактеріальну, протигрибкову, протитуберкульозну, протигельмінтну, протипухлинну та

протималярійну [4]. Тому пошук нових напрямків синтезу похідних семикарбазиду являється актуальним, і метою цієї роботи є синтез 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиду та нових похідних на його основі, розробка оптимальних методик їх синтезу.

Результати та обговорення

Згідно з літературними даними найбільш простим та доступним методом синтезу семикарбазиду та його похідних є конденсація сечовини або її похідних з гідразингідратом [5,6]. 4-(4-Гідроксифеніл)семикарбазиди II а–f були отримані в результаті реакції 1-(4-гідроксифеніл)сечовин I а–f та гідразингідрату при кип'ятінні в етанолі протягом трьох годин за методикою [7] (схема 1).

Слід зазначити, що виходи продуктів реакції залежали від положення і кількості метильних замісників в амінофенольному ядрі. Більш високі виходи було одержано для диметилзаміщених семикарбазидів II d, e – 62 і 68%, відпо-



R¹=R²=R³=R⁴=H (a), R¹=Me, R²=R³=R⁴=H (b), R²=Me, R¹=R³=R⁴=H (c), R¹=R⁴=Me, R²=R³=H (d), R²=R³=Me, R¹=R⁴=H (e); R¹=R³=Me, R²=R⁴=H (f)

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук (II б–е, III б–е, IV d, e, V d, e, VI d, e)

Номер сполуки	Вихід, % (метод)	T _{пл.} , °C	Знайдено, N, %	Формула	Розраховано, N, %
II б	47	186–188	22,86; 23,31	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂	23,19
II с	53	182–184	23,20; 23,54	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂	23,19
II d	62	191–193	21,25; 21,63	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	21,52
II e	68	253–255	21,44; 21,78	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	21,52
III б	65 (A); 47 (B)	173–175	18,73; 19,01	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃	18,82
III с	86 (A); 63 (B)	237–238	18,65; 18,93	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃	18,82
III d	74 (A); 57 (B)	220–221	17,78; 17,84	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃	17,71
III e	92 (A); 65 (B)	244–245	17,53; 17,92	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃	17,71
IV d	82	257–258	13,80; 14,12	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	14,04
IV e	70	210–211	14,19; 14,27	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	14,04
V d*	76	215–216	12,15; 12,30	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	12,03
V e**	57	220–221	11,84; 12,19	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	12,03
VI d	63	212–213	17,85; 17,98	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃	17,82
VI e	79	204–206	17,73; 17,92	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃	17,82

Примітка. * – знайдено, S, %: 8,96; 9,22; розраховано, S, %: 9,18; ** – знайдено, S, %: 9,24; 9,31; розраховано, S, %: 9,18.

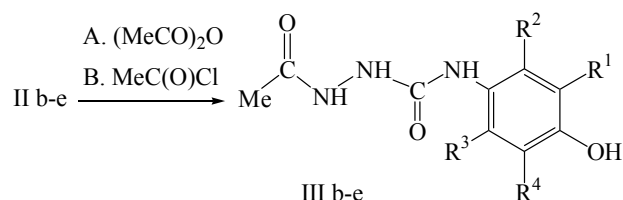
відно (табл. 1). Семикарбазиди II а, f, на жаль, не вдалося виділити в індивідуальному стані, їх утворення було доведено на основі спектрів ЯМР ¹H (табл. 2). Сполуки II а, f були отримані у суміші з вихідними сечовинами Ia, f, спектральні характеристики яких відповідали літературним даним [1]. Тому віднесення сигналів у спектрах ЯМР ¹H сумішей Ia/IIa та If/IIf не викликало труднощів.

В спектрах ЯМР ¹H продуктів II а–f присутні сигнали протонів груп NH₂ і NH фрагменту NH₂–NH–CO– в діапазоні δ 4,22–4,45 та 7,05–7,26 м.ч., NH і OH груп амінофенольного ядра – при значеннях δ 7,52–8,32 та 8,19–8,99 м.ч., відповідно (табл. 2).

4-(4-Гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазиди III б–е були отримані при взаємодії семикарбазидів II б–е з ангідридом (метод А) і хлорангідридом (метод Б) етанової кислоти (схема 2).

Порівняльний аналіз ацилюючих агентів показав, що при синтезі сполук III б–е більш ефективним є етанонатний ангідрид, оскільки при його використанні, на відміну від хлорангідри-

ду етанової кислоти, не утворюються побічні малорозчинні сполуки, а продукти утворюються з більшим високим виходом – 65–92% (табл. 1).



R¹=Me, R²=R³=R⁴=H (b), R²=Me, R¹=R³=R⁴=H (c), R¹=R⁴=Me, R²=R³=H (d), R²=R³=Me, R¹=R⁴=H (e)

Схема 2

Для спектрів ЯМР ¹H продуктів III б–е характерна наявність сигналів протонів групи CH₃ фрагменту MeC(O) в діапазоні δ 1,83–1,85 м.ч., груп NH фрагменту MeCONHNH при δ 7,61–8,30 м.ч., NH-групи амінофенольного фрагменту – при δ 8,24–9,08 м.ч. та OH-групи в діапазоні δ 9,54–9,59 м.ч.

4-(4-Гідроксифеніл)-1-бензойлсемикарбази-

Таблиця 2

Характеристики спектрів ЯМР ^1H сполук (II a–f, III b–e, IV d, e, V d, e, VI d, e)

Номер сполуки	Хімічний зсув, δ , м.ч.	
	протонів групи CO–NH–NH ₂ або CO–NH–NHR	протонів амінофенольного фрагменту
II a	4,35 розш.с (2H, NH ₂), 7,23 розш.с (1H, NH)	6,63 д (2H, H ^{3,5} , J 9 Гц), 7,26 д (2H, H ^{2,6} , J 9 Гц), 8,32 с (1H, NH), 8,98 с (1H, OH)
II b	4,27 розш.с (2H, NH ₂), 7,17 розш.с (1H, NH)	2,07 с (3H, Me ³), 6,64 д (1H, H ⁵ , J 8,7 Гц), 7,07 д.д (1H, H ⁶ , J 1,2, 8,7 Гц), 7,16 д (1H, H ² , J 1,2 Гц), 8,22 с (1H, NH), 8,81 с (1H, OH)
II c	4,35 розш.с (2H, NH ₂), 7,26 с (1H, NH)	2,10 с (3H, Me ²), 6,51 д.д (1H, H ⁵ , J 2,7, 9 Гц), 6,56 д (1H, H ³ , J 2,7 Гц), 7,38 д (1H, H ⁶ , J 9 Гц), 7,92 розш.с (1H, NH), 8,96 розш.с (1H, OH)
II d	4,30 розш.с (2H, NH ₂), 7,20 розш.с (1H, NH)	2,11 с (6H, Me ^{3,5}), 7,02 с (2H, H ^{2,6}), 7,78 розш.с (1H, NH), 8,19 розш.с (1H, OH)
II e	4,22 розш.с (2H, NH ₂), 7,05 розш.с (1H, NH)	2,06 с (6H, Me ^{2,6}), 6,43 с (2H, H ^{3,5}), 7,52 розш.с (1H, NH), 8,99 розш.с (1H, OH)
II f	4,45 розш.с (2H, NH ₂), 7,25 розш.с (1H, NH)	2,04 с (3H, Me ⁵), 2,05 с (3H, Me ²), 6,55 с (1H, H ³), 7,29 с (1H, H ⁶), 7,90 розш.с (1H, NH), 8,83 розш.с (1H, OH)
III b	1,85 с (3H, Me, MeCO), 7,79 с (1H, NH), 8,30с (1H, NH)	2,08 с (3H, Me ³), 6,66 д (1H, H ⁵ , J 9 Гц), 7,03 д.д (1H, H ⁶ , J 1,8, 9 Гц), 7,08 д (1H, H ² , J 1,8 Гц), 8,90 с (1H, NH), 9,56 с (1H, OH)
III c	1,85 с (3H, Me, MeCO), 7,78 с (1H, NH), 7,94с (1H, NH)	2,08 с (3H, Me ²), 6,53 д.д (1H, H ⁵ , J 2,4, 9 Гц), 6,57 д (1H, H ³ , J 2,4 Гц), 7,12 д (1H, H ⁶ , J 9 Гц), 9,08 с (1H, NH), 9,59 с (1H, OH)
III d	1,85 с (3H, Me, MeCO), 7,77 с (1H, NH), 7,83с (1H, NH)	2,11с (6H, Me ^{3,5}), 6,96 с (2H, H ^{2,6}), 8,24 с (1H, NH), 9,54 с (1H, OH)
III e	1,83 с (3H, Me, MeCO), 7,61с (1H, NH), 7,77 розш.с (1H, NH)	2,05с (6H, Me ^{2,6}), 6,43с (2H, H ^{3,5}), 9,06 с (1H, NH), 9,55 розш.с (1H, OH)
IV d	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH)	2,12 с (6H, Me ^{3,5}), 7,00с (2H, H ^{2,6}), 8,42 с (1H, NH), 10,22 с (1H, OH)
IV e	7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH)	2,09 с (6H, Me ^{2,6}), 6,44 с (2H, H ^{3,5}), 9,08 с (1H, NH), 10,24 с (1H, OH)
V d	2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, H ^{3,5} , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, H ^{2,6} , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH), 8,00 с (1H, NH)	2,09 с (6H, Me ^{3,5}), 6,83 с (2H, H ^{2,6}), 8,12 с (1H, NH), 9,49 с (1H, OH)
V e	2,38 с (3H, Me, Ts), 7,38 д (2H, H ^{3,5} , J 8,1 Гц), 7,74 д (2H, H ^{2,6} , J 8,1 Гц), 7,51 с (1H, NH), 8,19 розш.с (1H, NH)	1,91 с (6H, Me ^{2,6}), 6,39 с (2H, H ^{3,5}), 9,05 с (1H, NH), 9,50 розш.с (1H, OH)
VI d	6,92–7,50 м (5H, Ph), 7,80 с (1H, NH), 7,84 с (1H, NH), 7,91 с (1H, NH)	2,12 с (6H, Me ^{3,5}), 7,01 с (2H, H ^{2,6}), 8,73 с (1H, NH), 9,49 с (1H, OH)
VI e	6,92–7,48 м (5H, Ph), 7,71 с (1H, NH), 7,84 с (1H, NH), 7,98 с (1H, NH)	2,09 с (6H, Me ^{2,6}), 6,44 с (2H, H ^{3,5}), 8,65 с (1H, NH), 9,08 розш.с (1H, OH)

ди IV d, e були одержані при взаємодії відповідних семикарбазидів II d, e з хлорангідридом бензойної кислоти, а 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозил-семикарбазиди V d, e – з хлорангідридом 4-толїлсульфоїкислоти (схема 3).

З метою визначення оптимального методу синтезу реакцію семикарбазидів II d, e з хлорангідридом бензойної кислоти здійснювали у середовищі ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником (метод С) і в середовищі ДМФА:АсОН, 1:3, у присутності еквівалентної

кількості натрій ацетату при постійному перемішуванні при кімнатній температурі [8] (метод D). Експеримент показав, що ацетонітрил є більш ефективним, а в присутності диметилформаміду та етанової кислоти утворювалися важкороздільні суміші, які було складно ідентифікувати.

Реакцію семикарбазидів II d, e з хлорангідридом 4-толїлсульфоїкислоти виконували у водному середовищі, в присутності подвійного надлишку натрій карбонату, при підвищеній тем-

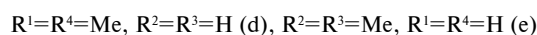
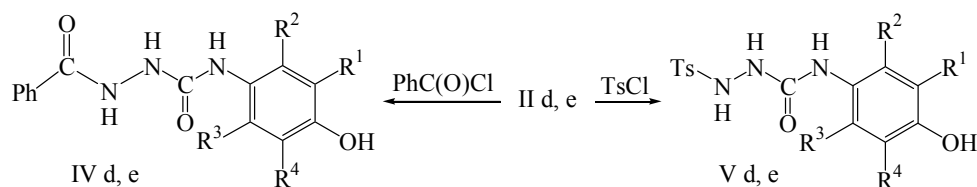


Схема 3

пературі протягом 2,5 год за методикою [9].

В спектрах ЯМР 1H продуктів IV d, e присутні сигнали протонів фенільного фрагменту в діапазоні δ 7,45–7,94 м.ч., груп NH фрагменту PhCONHNH – при δ 7,76–7,84, 7,98–7,99 м.ч. і груп NH амінофенольного ядра – при δ 8,42–9,08 м.ч., OH груп – при δ 10,22–10,24 м.ч.

В спектрах ЯМР 1H продуктів V d, e присутні сигнали протонів тозилного фрагменту в діапазоні δ 7,38–7,74 м.ч., а також NH-груп – при δ 7,51–7,86, 8,00–8,19 і 8,12–9,05 м.ч. та груп OH – при δ 9,49–9,50 м.ч.

В результаті реакції семикарбазидів I d, e з фенілізоціанатом було отримано продукти N¹-(4-гідроксифеніл)-N²-фенілгідразин-1,2-дикарбоксаміди VI d, e (схема 4).

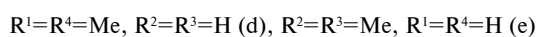
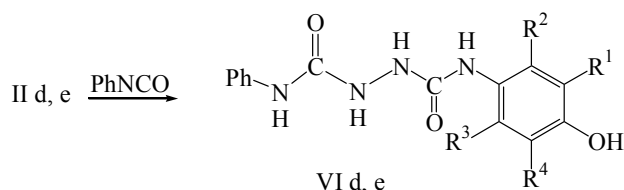


Схема 4

Таким чином, в даній роботі було одержано нові 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди та їх похідні – 1-ацетил-, 1-бензоїл-, 1-тозилсемикарбазиди та N¹-(4-гідроксифеніл)-N²-фенілгідразин-1,2-дикарбоксаміди. Запропоновано прості та доступні методики їх синтезу. Аналіз потенційної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS [10] показав, що для семикарбазидів II a–d ймовірність прояву властивостей інгібіторів реакції Майяра становить 0,931–0,941, що є важливим у харчовій промисловості (табл. 3). З ймовірністю 0,727–0,864 сполуки III a, c, IV c, V c можуть проявляти властивості інгібіторів убіхінон-цитохром c редуктази, які використовуються як фунгіциди та антималярійні агенти.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР 1H виміряно на приладі

VXR-300 з робочою частотою 300 МГц відносно ТМС в ДМСО-d₆.

1-(4-Гідроксифеніл)сечовини I a–f одержували за методикою [1].

Аналіз чистоти 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів II a–f та їх похідних III b–e, IV d, e, V d, e, VI d, e виконували методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Як розчинник використовували ацетон, елюент – бензен-гексан, 10:1. Прояв УФ світлом.

4-(4-Гідроксифеніл)семикарбазиди II a–f одержували в результаті конденсації 1-(4-гідроксифеніл)сечовини I a–f і гідразингідрату. 1-(4-Гідроксифеніл)сечовину I a–f (2 ммоль) і 42%-ний гідразингідрат (4 ммоль) кип'ятили в етанолі зі зворотним холодильником протягом 3 год при безперервному перемішуванні. Половину об'єму етанолу відганяли при зниженому тиску. Отриманий вологий осад відфільтровували, промивали ацетонітрилом та сушили.

4-(4-Гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазиди

Таблиця 3

Потенційна біологічна активність сполук II–VI за даними програми PASS

Номер сполуки	Активність		
	Інгібітор цукроамінної конденсації Майяра	Інгібітор убіхінон-цитохром c редуктази	Інгібітор тауриндегідрогенази
IIa	0,959	0,865	0,870
IIb	0,935	0,873	0,821
IIc	0,931	0,821	0,810
IId	0,941	0,866	0,824
IIe	0,939	0,824	0,822
IIIf	0,932	0,790	0,760
IIIb	0,864	0,539	0,571
IIIc	0,796	0,730	0,684
IIId	0,857	0,714	0,648
IIIe	0,830	0,785	0,685
IVd	0,836	0,816	0,671
IVe	0,816	0,789	0,716
Vd	0,727	0,616	0,542
Ve	0,654	–	–
VIId	–	0,908	0,729
VIe	–	0,871	0,686

ди III б–е отримували при взаємодії семикарбазидів II б–е з ангідридом (метод А) і хлорангідридом (метод В) етанової кислоти.

Метод А. До суспензії 2 ммоль семикарбазиду II б–е в 20 мл води додавали 2 ммоль етаноатного ангідриду. Нагрівали при постійному перемішуванні протягом 30 хв. Утворений при охолодженні осад не потребував додаткового очищення.

Метод В. До розчину 2 ммоль семикарбазиду II б–е в 20 мл ацетонітрилу, нагрітого до 40°C, додавали 2 ммоль хлорангідриду етанової кислоти. Розчин витримували при постійному перемішуванні протягом 20 хв. Додавали еквівалентну кількість триетиламіну. Продовжували перемішування протягом 40 хв. Фільтрат упарювали. Продукт висаджували водою з мінімального об'єму розчинника. Осад не потребував перекристалізації.

4-(4-Гідроксифеніл)-1-бензоїлсемикарбазиди IV d, e одержували при взаємодії відповідних семикарбазидів II d, e з хлорангідридом бензойної кислоти.

До розчину 2 ммоль семикарбазиду II d, e в 20 мл ацетонітрилу, нагрітого до 40°C, додавали 2 ммоль хлорангідриду бензойної кислоти. Розчин витримували при постійному перемішуванні протягом 20 хв. Додавали еквівалентну кількість триетиламіну. Продовжували перемішування протягом 40 хв. Фільтрат упарювали. Продукт висаджували водою з мінімального об'єму розчинника. Осад не потребував перекристалізації.

4-(4-Гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазиди V d, e одержували при взаємодії семикарбазидів II d, e з хлорангідридом 4-толїлсульфоїкислоти [9].

У розчин 2 ммоль натрій карбонату в 100 мл води вносили 1 ммоль семикарбазиду II d, e. Потім при кімнатній температурі додавали 1 ммоль хлорангідриду 4-толїлсульфоїкислоти. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані та витримували при постійному перемішуванні 2,5 год. Суміш охолоджували, осад толїлсульфонільного похідного відфільтровували, промивали водою і сушили. Продукт перекристалізували з води.

N¹-(4-Гідроксифеніл)-N²-фенілгідазин-1,2-дикарбоксаміди VI d, e одержували при взаємодії семикарбазидів II d, e з фенілізоціанатом.

До 2 ммоль семикарбазиду II d, e в 10 мл ацетонітрилу додавали 2 ммоль фенілізоціанату. Кип'ятили без доступу вологи протягом 10 год. Розчинник відганяли при зниженому тиску до

мінімального об'єму. Утворений осад кип'ятили у воді, відфільтровували та сушили.

Висновки

Заміна групи C(=O)–NH₂ на C(=O)–NH–NH₂ в 1-(4-гідроксифеніл)сечовинах дозволяє значно розширити синтетичні можливості при отриманні нових похідних на їх основі. В результаті реакції 1-(4-гідроксифеніл)сечовин з гідразингідратом отримано 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди, які стали основою для цілого ряду нових похідних: 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил-(бензоїл-, тозил-)семикарбазидів та N¹-(4-гідроксифеніл)-N²-фенілгідазин-1,2-дикарбоксамідів. Розроблено прості доступні методики їх синтезу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Activated sterically strained C=N bond in N-substituted p-quinone mono- and diimines: XV. Synthesis, structure, and reactions with alcohols of N-carbamoyl-1,4-benzoquinone imines* / Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Polishchuk M.V., Lysenko E.N., Baumer V.N., Omel'chenko I.V., Goncharova S.A. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol.51. – No. 12. – P. 1739-1744.
2. *Взаємодія N-карбамоїл-1,4-бензохинонмономерів с роданидом калія и тиомочевинной* / Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Полищук М.В. и др. // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2016. – Т.1 (105). – С.14-19.
3. *Вишнякова Т.П., Голубева И.Б., Глебова Е.В. Замещенные мочевины, методы синтеза и области применения* // *Успехи химии.* – 1985. – Т.54. – № 3. – С.429-449.
4. *Salah B.A., Kandil A.T., Abd El-Nasser M.G. A therapeutic journey of semicarbazide and thio semicarbazide derivatives and their transition metals complexes: mini review.* // *Res. Rev. J. Chem.* – 2018. – Vol.7. – No. 1. – P.38-48.
5. *Исследования реакции конденсации карбамида и гидразина* / Стародубова Н.В., Гильманов Р.З., Кашаев В.А. и др. // *Вестник технол. ун-та.* – 2017. – Т.20. – № 4. – С.14-16.
6. *Singhal M., Paul A., Singh H.P. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of semicarbazone derivatives* // *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* – 2011. – Vol.3. – No. 2. – P.150-154.
7. *Ahsan M.J., Amir M., Bakht M.A. Synthesis and antimicrobial activity of N¹-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N⁴-substituted semicarbazone derivatives* // *Arab. J. Chem.* – 2016. – Vol.9. – P.S861-S866.
8. *Физер Л., Физер М. Органическая химия.* – М.: Химия, 1970. – 800 с.
9. *Бурмистров К.С., Тумов Е.А. N-арилсульфонилхинониминны* // *Журн. общ. хим.* – 1952. – Т.22. – № 5. – С.999-1004.
10. *Prediction of the biological activity spectra of organic*

compounds using the pass online web resource / Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol.50. – No. 3. – P.444-457.

Надійшла до редакції 30.08.2019

SYNTHESIS OF 4-(4-HYDROXYPHENYL)SEMICARBAZIDE DERIVATIVES

S.A. Konovalova ^{a,*}, A.P. Avdeenko ^a, E.N. Lysenko ^b,
L.O. Kuz'menko ^c

^a Donbass State Engineering Academy, Kramatorsk, Ukraine

^b Kherson State University, Kherson, Ukraine

^c Oleksandr Dovzhenko Hlukhiv National Pedagogical University, Hlukhiv, Ukraine

* e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

1-(4-Hydroxyphenyl)ureas and corresponding N-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines are synthons that are suitable for the synthesis of new bioactive derivatives. The replacement of C(=O)-NH₂ group by C(=O)-NH-NH₂ group in these compounds allows increasing synthetic possibilities in the synthesis of new derivatives under mild conditions, because the reactivity of the amino group is appreciably increased. In this work, 4-(4-hydroxyphenyl)-semicarbazides were prepared by the reaction of 1-(4-hydroxyphenyl)-ureas with hydrazine hydrate. Simple affordable methods have been developed to synthesize the following new 4-(4-hydroxyphenyl)-semicarbazide derivatives: 4-(4-hydroxyphenyl)-1-acetyl(benzoyl-, tosyl-)semicarbazides and N¹-(4-hydroxyphenyl)-N²-phenylhydrazine-1,2-dicarboxamides. The analysis of potential bioactivity using the PASS program showed that 4-(4-hydroxyphenyl)-semicarbazides can be used as inhibitors of Mayar reaction with a probability of 0.931–0.941; they can also be the inhibitors of ubiquinone-cytochrome c reductase with a probability of 0.790–0.873.

Keywords: semicarbazide; urea; biological activity; chlorohydrate; isocyanate.

REFERENCES

1. Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Polishchuk M.V., Lysenko E.N., Baumer V.N., Omel'chenko I.V., Goncharova S.A. Activated sterically strained C=N bond in N-substituted p-quinone mono- and diimines: XV. Synthesis, structure, and reactions with alcohols of N-carbamoyl-1,4-benzoquinone imines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, pp. 1739-1744.
2. Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Polishchuk M.V., Lysenko E.N. Vzaimodeistvie N-karbamoil-1,4-benzokhinonmonoiminov s rodanidom kaliya i tiomochevinoi [Reaction of N-carbamoyl-1,4-benzoquinonemonoimines with potassium thiocyanate and thiourea]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2016, no. 1, pp. 14-19. (in Russian).
3. Vishnyakova T.P., Golubeva I.A., Glebova E.V. Substituted ureas. Methods of synthesis and applications. *Russian Chemical Reviews*, 1985, vol. 54, pp. 249-261.
4. Salah B.A., Kandil A.T., Abd El-Nasser M.G. A therapeutic journey of semicarbazide and thio semicarbazide derivatives and their transition metals complexes: mini review. *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 38-48.
5. Starodubova N.V., Gil'manov R.Z., Kashaev V.A., Mezheritskii S.Ye., Makarov V.V., Marahanova D.A. Issledovaniya reaktivnosti kondensatsii karbamida i gidrazina [Study of the reaction of carbamide with hydrazine condensation]. *Vestnik Tekhnologicheskogo Universiteta*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 14-16. (in Russian).
6. Singhal M., Paul A., Singh H.P., Dubey S.K., Songara R.K. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of semicarbazone derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 150-154.
7. Ahsan M.J., Amir M., Bakht M.A., Samy J.G., Hasan M.Z., Nomani S. Synthesis and antimicrobial activity of N¹-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N⁴-substituted semicarbazone derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 2016, vol. 9, pp. S861-S866.
8. Fieser L.F., Fieser M., *Advanced organic chemistry*. Reinhold Publishing Corporation, New York, 1961. 1158 p.
9. Burmistrov K.S., Titov E.A. N-arylsulfonilhinoniminyi [N-arylsulfonylquinone imines]. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 1952, vol. 22, no. 5, pp. 999-1004. (in Russian).
10. Filimonov D.A. Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, vol. 50, pp. 444-457.