

УДК 536.46

А.В. БОЛДАШЕВСКИЙ, А. НУХУЛЫ, С.Д. ФАЗЫЛОВ, З.М. МУЛДАХМЕТОВ

## ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ СИНТЕЗА ГИДРАЗИДОВ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ

Показано, что микроволновая активация может быть успешно применено для получения гидразидов из соответствующих кислот. Использование микроволнового излучения позволяет значительно сократить продолжительность реакции.

Анализ литературных источников [1-3] показывает, что по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) туберкулез остается одним из самых распространенных и опасных заболеваний. В настоящее время им инфицирован каждый третий житель земли, т.е. более 2 миллиардов человек. Ежегодно активной формой туберкулеза заболевает 8 миллионов человек, два миллиона умирает. Более 90% заболеваний регистрируется в развивающихся странах. При этом в числе заболевших – 75% трудоспособного населения. Таким образом, профилактика и лечение туберкулеза является важной политической, экономической, социальной задачей любого государства.

В течение последних 50 лет в мире проводятся исследования по поиску и синтезу новых противотуберкулезных препаратов на основе гидразидов карбоновых кислот, и в частности, гидразид изоникотиновой кислоты («Изониазида») и его производные [3-6]. Обзор литературных данных по имеющимся противотуберкулезным средствам показывает, что большинство используемых в медицинской практике противотуберкулезных препаратов (ПТП) содержит в своей структуре гидразидный фрагмент.

Эти соединения широко используются в различных отраслях науки, техники и медицины, хорошо изучены, имеется большое число публикаций по их синтезу, свойствам и строению, изучаются уже достаточно давно (около 100 лет), перспективны для дальнейшего изучения и усовершенствования [4-6]. Гидразиды являются перспективными азотсодержащими лигандами для синтеза координационных соединений с уникальными свойствами, которые могут найти широкое применение на практике. Особое место занимает ярко выраженное противотуберкулезное действие гидразида изоникотиновой кислоты и его

производных. В монографии [7] рассмотрены перспективы и трудности лечения этого опасного заболевания, медикаментозная база, перспективы ее пополнения и осуждения вследствие потери препаратом эффективности.

Замена атомов водорода в молекуле гидразина предельными или ароматическими радикалами приводит к алкил(метил)- или арил(фенил)-гидразинам соответственно. Однако структурные возможности молекулы гидразина значительно шире. Каждая из аминогрупп в ее составе обладает нуклеофильными свойствами, таким образом, гидразин – динуклеофил, а следовательно, в зависимости от условий может вступать в реакции с одной или двумя электрофильными частицами [3-5].

В качестве типичных (но не единственных) примеров нуклеофильных свойств гидразина служит его взаимодействие с производными карбоновых кислот и карбонильными соединениями. Эти реакции приводят к новым органическим производным гидразина – гидразидам, дигидразидам, гидразонам и азинам.

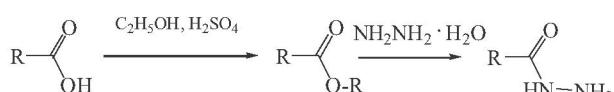
Гидразиды карбоновых кислот – не единственные производные гидразина, нашедшие применение в медицине. Соли гидразина и неорганических кислот были открыты значительно раньше, но физиологическая активность неорганических солей гидразина была открыта лишь в начале 60-х годов, что стало новостью в фармакологии гидразина и его производных. Некоторые из них до сих пор используются в медицинской практике, как, например, сульфат гидразина («Сигран»), известный своей высокой противораковой активностью и с успехом заменяющий значительно более дорогие соединения платины ( $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  и др.)

На сегодняшний день имеются разнообразные методики для получения гидразидов, напри-

Таблица. Влияние мощности (Вт) и времени (мин) облучения на выходы (%) гидразидов ( $\text{R}-\text{CONHNH}_2$ )

№	R	500		750	
		время	выход	время	выход
1.	$\text{C}_6\text{H}_5-$	6	62	3	84
2.	$4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	9	58	6	79
3.	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	7	60	4	81
4.	$4-\text{trem}-\text{C}_4\text{H}_9\text{C}_6\text{H}_3-$	10	63	6	75

мер ацилангириды и ацилхлориды кислот [7] быстро реагируют с гидразином с образованием гидразидов. Однако, из-за высокой реакционноспособности хлорангидридов ( $\text{RCOX}$ ) и ангидридов, в реакционной среде наряду с ацилированными продуктами, могут быть продукты и дикарбилирования. Наиболее широко используемым методом получения гидразидов является гидразинолиз соответствующих эфиров карбоновых кислот с использованием гидразина моногидрата, осуществляется в две стадии.

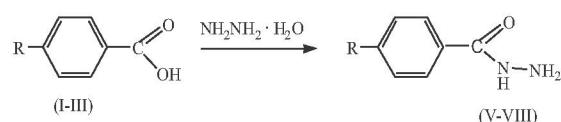


Многостадийность метода, большие затраты реагентов, растворителей на единицу конечного продукта; образование требующих утилизации побочных продуктов, необходимость в регенерации растворителей являются основными их недостатками, бесспорно сказывающиеся на его себестоимости. При этом выход конечного продукта составляет 63-68%.

В настоящее время, одним из современных и эффективных методов проведения химических реакций является микроволновая активация процесса [8,9]. В продолжение наших исследований по поиску новых антибактериальных средств и разработке методов их синтеза мы изучили возможность осуществления синтеза гидразидов бензойной кислоты в условиях микроволновой активации.

В качестве объекта исследования были взяты производные бензойной кислоты, содержащие в *пара*-положении различные заместители –метильную, метокси и *трет*-бутильную группы. В процессе микроволновой активации органические карбоновые кислоты и гидразин гидрат непосредственно облучались в микроволновой печи (2,45 ГГц) без каких-либо растворителей в течение 1-20 мин при мощности от 300 до 750 Вт. Ход

реакции контролировался ТСХ, после окончания реакции продукты реакции были извлечены с хорошим выходом после обычной обработки.



R = H (I, V);  $\text{CH}_3$  (II, VI);  $\text{CH}_3\text{O}$  (III, VII);  $t\text{-C}_4\text{H}_9$  (IV, VIII)

В ходе проведенных исследований было установлено, что основными факторами, влияющими на выходы целевых гидразидов бензойных кислот являются мощность и время облучения. Наибольший выход гидразидов в микроволновом методе наблюдается при мощностях облучения 700-750 Вт, времени от 1 до 10 мин и составил 60.0-87.0% против 63-68% в конвекционном методе (табл.). После окончания реакции из маслообразной смеси гидразиды были выделены и очищены перекристаллизацией из этилового спирта. Строение полученных гидразидов карбоновых кислот было доказано снятием ИК- и ЯМР- $^1\text{H}$ -спектров, а также сравнением физико-химических констант гидразидов с литературными данными [10].

### Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 фирмы NICOLET в таблетках с КBr. Спектры ЯМР- $^1\text{H}$  записаны на спектрометре BRUKER DRX300 при частоте 400 МГц. Микроволновое облучение проводилось в микроволновой печи марки Samsung CE118KF (2450 МГц). ТСХ проводили на пластинках Silufol, элюент – изопропиловый спирт:аммиак:вода. Температуру плавления веществ определяли на приборе Boetius.

**Синтез гидразидов бензойной кислоты.** В колбу объемом 150 мл поместили смесь карбоновой кислоты (0.01 моль) и гидразин-гидрата

(0,012 моль). Реакционная смесь подвергалась микроволновой активации при различных мощностях и времени облучения (2450 МГц). После окончания реакции реакционная смесь была помещена в холодильную камеру для кристаллизации. Гидразиды бензойной кислоты были получены перекристаллизацией из абсолютного этилового спирта.

**Гидразид бензойной кислоты (V).** ИК-спектр, н, см<sup>-1</sup>: 3210, 1670. ЯМР-<sup>1</sup>Н-спектр, д, м.д. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,65 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,40-7,92 (dd, 2H, Ar-H), 8,73 (с, 1H, CONH). Т.пл. 110-112°C (112°C [10]). Найдено, %: C 61,72; H 5,85; N 20,74. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61,86; H 5,98; N 20,69.

**Гидразид 4-метил-бензойной кислоты (VI).** ИК-спектр, н, см<sup>-1</sup>: 3300, 3210, 1678. ЯМР-<sup>1</sup>Н-спектр, д, м.д. (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,52 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,38-7,75 (dd, 2H, Ar-H), 8,76 (с, 1H, CONH). Т.пл. 116-117°C (117°C [10]). Найдено, %: C 64,22; H 6,84; N 18,73. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 64,01; H 6,73; N 18,51.

**Гидразид 4-метокси-бензойной кислоты (VII).** ИК-спектр, н, см<sup>-1</sup>: 3208, 1675. ЯМР-<sup>1</sup>Н-спектр, д, м.д. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,3 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,52 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,85 (dd, 2H, Ar-H), 8,75 (с, 1H, CONH). Т.пл. 162-164°C (163-164°C [10]). Найдено, %: C 57,79; H 6,10; N 16,84. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 57,61; H 6,01; N 16,21.

**Гидразид 4-трет-бутил-бензойной кислоты (VIII).** ИК-спектр, н, см<sup>-1</sup>: 3203, 1681. ЯМР-<sup>1</sup>Н-спектр, д, м.д. (DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (с, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 4,52 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,40-7,88 (d, 2H, Ar-H), 8,85 (с, 1H, CONH). Т.пл. 162-164°C (120-121°C [10]). Найдено, %: C 67,91; H 8,50; N 14,74. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 68,72; H 8,39; N 14,57.

## ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien R.J., Nunn P.P. The Need for New Drugs against Tuberculosis Obstacles, Opportunities, and Next Steps // Amer.J. Respir.Crit.Care Med. 2001. Vol.163. P.1055-1058.

2. Anes E. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria // Nature Cell Biology. 2003. Vol.5. P.793-802.

3. Комаров В.М., Цуркан А.А., Смирнов И.В. и др. Синтез Р-метансульфонатных производных изониазида. // Мат. III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С.28.

4. Шеморова И.В., Майзель Б.Б., Водный И.В. Синтез новых производных пиразолона и производных никотиновой кислоты. Их влияние на активность цитохрома Р-450 // Хим. фарм. журн. 2000. Т.34. №10. С.17-18.

5. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Основные направления поиска новых противотуберкулезных средств // Хим. фарм. журн. 2000. №1. С.12-19.

6. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.:Медицина. 1971. С. 182-184.

7. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йопшкар-Ола. 1976. 262c.

8. Villemin D., Martin B., Bar N. Application of Microwave in Organic Synthesis. Dry Synthesis of 2-Arylmethylene-3(2)-naphthofuranones // Molecules. 1998. Vol.3. P.88-93.

9. Kappe C.O., Stadler A. Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry. - Weinheim:Wiley-VCH, 2005. 410 p.

10. Furniss B.S., Rogers V., Smith P.W.G., Tatchell A.R. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5<sup>th</sup>. Edn. 1999. P.1342-1349.

## Резюме

Қыска толқынды белсендіруді гидразидтерді өздеріне сәйкес қышқылдардан синтездеуде қолдануға болатыны көрсетілді. Қыска толқынды сәүлеменүді қолдану реакцияның журу үзактығын көп қысқартуға мүмкіндік жасайды.

## Summary

It is shown that microwave activation can be successfully applied to obtain hydrazides from appropriate acids. The use of microwave radiation allows significantly shorten the duration of the reaction.

Инновационный Евразийский  
университет,  
г.Павлодар  
Институт органического синтеза  
и углехимии РК,  
г.Караганда

Поступила 14.11.2010 г.