

СИНТЕЗ ГИДРАЗИДОВ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ

А. В. Болдашевский, к.х.н.

Инновационный евразийский университет

Қысқа толқынды белсенділендіру гидразидтерді өздеріне сәйкес қышқылдардан синтездеуде қолдануға болатыны көрсетілді. Қысқа толқынды сәулеленуді қолдану реакцияның жүру ұзақтығын көп қысқартуға мүмкіндік жасайды.

Түйінді сөздер: бензой қышқылы, бензой қышқылының гидрозиттерін синтездеу, микротолқынды белсенділендіру.



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.

Key words: benzene carbonic acid, hybridize synthesis of benzene carbonic acid, microwave activation.

Бурное развитие естественных наук, обусловленное прежде всего существенным расширением технических возможностей проведения исследований, а также тесным переплетением достижений химии, физики, биологии и других областей естествознания, вызвали появление таких новых областей химии, как лазерная химия, плазмохимия, фотохимия, химия высоких давлений. На их основе удается существенно интенсифицировать протекание многих химических процессов. К числу этих новых разделов современной химии в последние 10-15 лет присоединилась и микроволновая химия [1-3].

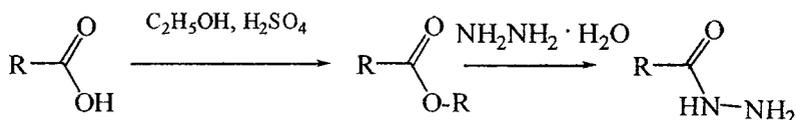
Продолжением наших исследований микроволновой технологии и поиску новых антибактериальных средств служит изучение возможности осуществления синтеза гидразидов бензойной кислоты в условиях микроволновой активации. Гидразиды являются перспективными

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 и обзорных статьях [4-9] рассмотрены перспективы и трудности лечения этого опасного заболевания, медикаментозная база, перспективы ее пополнения и оскудения 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. Так, гидразиндинуклеофил, а следовательно, в зависимости от условий может вступать в реакции с одной или двумя электрофильными частицами.

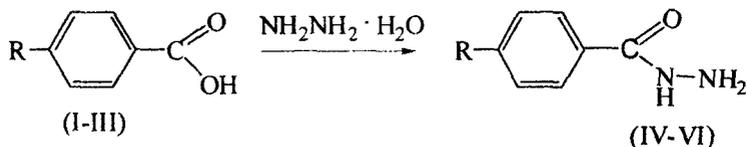
В качестве типичных (но не единственных) примеров нуклеофильных свойств гидразина служит его взаимодействие с производными карбоновых кислот и карбонильными соединениями. Эти реакции приводят к новым органическим производным гидразина, а именно гидразидам, дигидразидам, гидразонам и азинам.

На сегодняшний день имеются разнообразные методики получения гидразидов, например, реакцией ацилангидридов и ацилхлоридов кислот [4-9] с гидразином в среде органических растворителей. Однако вследствие высокой реакционной способности хлорангидридов (RCOX) и ангидридов в реакционной среде наряду с ацилированными продуктами могут быть продукты и диацилирования. Наиболее широко используемым методом получения гидразидов является гидразинолиз соответствующих эфиров карбоновых кислот с использованием гидразина моногидрата, осуществляемый в 2 стадии.



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

В качестве объекта исследования нами были взяты бензойная кислота, 4-метил- и 4-метоксибензойная кислоты. 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 300-900 Вт. Ход реакции контролировался ТСХ. По окончании реакции продукты реакции были извлечены с хорошим выходом после обычной обработки.



R = H (I, IV); CH₃(II, V); CH₃O (III, VI)

Как показали результаты анализа экспериментальных данных, наибольший выход целевых гидразидов бензойной кислоты (IV-VI) в микроволновом методе наблюдается при мощности облучения 700-750 Вт, времени 1-10 мин и составил 60-87 % (таблица) против 63-68 % в конвекционном методе.

После окончания реакции из маслообразной смеси гидразиды были выделены и очищены перекристаллизацией из этилового спирта. Строение полученных гидразидов карбоновых кислот доказано снятием ИК- и ЯМР-¹H-спектров, а также сравнением физико-химических констант гидразидов с литературными данными [10].

**Влияние мощности (Вт) и времени (мин) облучения
на выходы (%) гидразидов (R-CONHNH₂)**

R	500		700		900	
	время	выход	время	выход	время	выход
C ₆ H ₅	6	62	3	84	1	87
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	9	58	6	79	5	81
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	7	60	4	81	4	83

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что микроволновое облучение может быть успешно применено для получения гидразидов из соответствующих кислот. Использование микроволновой активации реакционной среды позволяет значительно сократить продолжительность реакции. Предложенный метод характеризуется высоким выходом целевого продукта, воспроизводимостью и может быть рекомендован для синтеза аналогичных соединений.

ИК-спектры снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 фирмы «NICOLET» в таблетках с KBr. Спектры ЯМР-¹H 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 «Voetius».

Синтез гидразидов бензойной кислоты (общая методика). 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 (IV). Т.пл. 110-112°C (112 °C [10]). ИК-спектр, н, см⁻¹: 3210, 1670. ЯМР-¹H-спектр, д, м.д. (DMSO-d₆): 4,65

(с, 2H, NH₂), 7,40-7,92 (дд, 2H, Ar-H), 8,73 (с, 1H, CONH). Найдено, %: С 61,72; Н 5,85; N 20,74. С₇Н₈N₂O. Вычислено, %: С 61,86; Н 5,98; N 20,69.

Гидразид 4-метил-бензойной кислоты (V). Т.пл. 116-117 °С (117 °С [10]). ИК-спектр, н, см⁻¹: 3300, 3210, 1678. ЯМР-¹H-спектр, д, м.д. (DMSO-d₆): 2,33 (с, 3H, CH₃), 4,52 (с, 2H, NH₂), 7,38-7,75 (дд, 2H, Ar-H), 8,76 (с, 1H, CONH). Найдено, %: С 64,22; Н 6,84; N 18,73. С₈Н₁₀N₂O. Вычислено, %: С 64,01; Н 6,73; N 18,51.

Гидразид 4-метокси-бензойной кислоты (VI). Т.пл. 162-164 °С (163-164 °С [10]). ИК-спектр, н, см⁻¹: 3208, 1675. ЯМР-¹H-спектр, д, м.д. (DMSO-d₆): 3,3 (с, 3H, CH₃), 4,52 (с, 2H, NH₂), 7,20-7,85 (дд, 2H, Ar-H), 8,75 (с, 1H, CONH). Найдено, %: С 57,79; Н 6,10; N 16,84. С₈Н₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 57,61; Н 6,01; N 16,21.

Литература

1. *Рахманкулов Д. Л., Шавшукова С. Ю.* Создание микроволновой техники в 1940–1970-х гг. // *История науки и техники*. - 2008. - № 3, спец. вып. 1. - С. 52–55.

2. *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.

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

4. *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.

5. *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.

6. *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.

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

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

9. Колла В. Э., Бердинский И. С. Фармакология и химия производных гидразина. - Йошкар-Ола, 1976. - 262 с.

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