

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547-304.3+547.46

В. В. ЮРАЧКА¹, Л. И. АНТОНОВСКАЯ², Л. И. ЮЖИК¹, В. А. ТАРАСЕВИЧ¹

СИНТЕЗ АРИЛГИДРАЗОНОВ БИФЕНИЛ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНОЙ СРЕДЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

¹*Институт химии новых материалов НАН Беларуси*

²*Белорусский государственный технологический университет*

(Поступила в редакцию 01.11.2013)

В настоящее время в органической химии для интенсификации и повышения селективности химических процессов используют различные подходы: межфазный и мицеллярный катализ, сонохимическую, механохимическую и микроволновую активации [1–4].

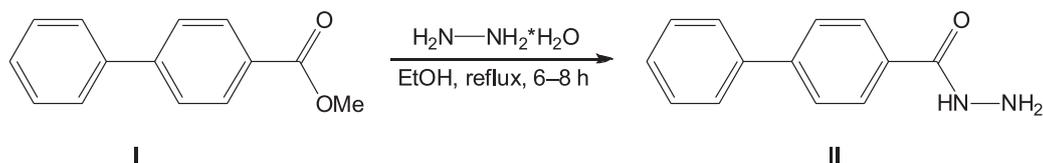
Одним из наиболее перспективных типов физических воздействий на реакцию массу в органическом синтезе является микроволновая активация (Microwave Assisted Organic Synthesis), применение которой способно в десятки и сотни раз ускорять многие химические реакции, вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов. Применение микроволнового излучения в органическом синтезе позволяет во многих случаях значительно сократить время реакции, увеличить выход целевых продуктов и уменьшить образование побочных продуктов [5, 6]. Кроме того, применение микроволнового излучения в определенных случаях способствует проведению реакций в таких условиях, как, например, в водной среде, где обычно они не протекают [7].

Известно, что арилгидразоны используются для получения лекарственных препаратов [8], включены в качестве лигандов в комплексах с металлами [9], промежуточных продуктов в синтезах биоактивных гетероциклических соединений [10]. Большинство из описанных в литературе методов синтеза арилгидразонов проводятся в среде метанола или этанола при кипячении реакционных смесей в течение 2–6 ч. При наличии в карбонильном соединении электроноакцепторных заместителей реакции ведутся в условиях кислотного катализа [11].

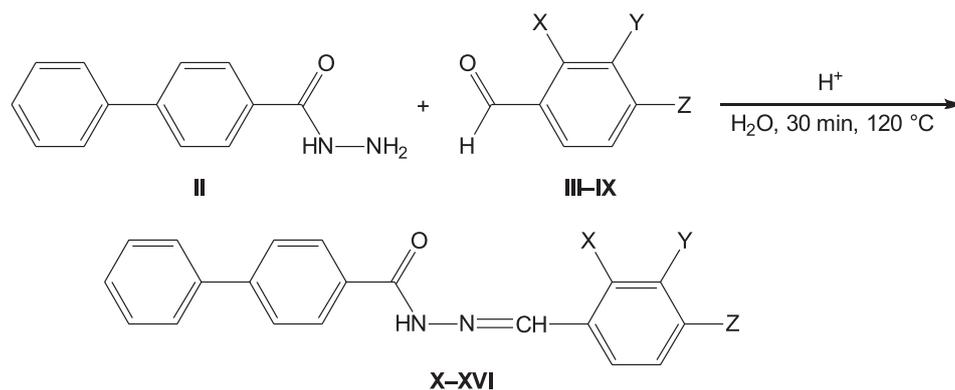
Известны методы синтеза арил- и гетероциклических гидразонов из арилгидрамина, альдегидов или кетонов с выходами до 90 % в условиях микроволнового излучения в водной среде при использовании в качестве катализатора полистиролсульфоновой кислоты [12]. В то же время данные по синтезу замещенных арилгидразонов бифенил-4-карбонической кислоты в условиях микроволновой активации в литературе отсутствуют.

Цель работы – синтез арилгидразонов бифенил-4-карбонической кислоты в водной среде в условиях микроволновой активации, а также исследование биоцидных свойств полученных соединений на некоторых тестовых микроорганизмах.

На первой стадии из бифенил-4-карбонической кислоты получали соответствующий метиловый эфир (**I**), который затем переводили в гидразид реакцией гидразиолиза по методике [13].



Дигидразид (II) вводили в реакцию с замещенными бензальдегидами, содержащими как группы, проявляющие –I, +M-эффекты (ОН, ОСН₃), так и группы, проявляющие –I, –M-эффекты (Сl, NO₂).



На первой стадии реакции происходит протонирование карбонильной группы альдегида, которая затем вступает в конденсацию с гидразидом с образованием гидразинокарбинола, поэтому добавление кислоты оказывает влияние на скорость протекания реакции и, в конечном итоге, увеличивает выход целевых продуктов [11]. Кроме того, протонирование карбонильной группы улучшает растворимость карбонильных соединений в воде.

Реакции осуществляли в реакторе для микроволнового синтеза Monowave 300 производства компании Anton Paar GmbH с максимальной мощностью излучения 850 Вт и частотой 2455 МГц. К полученному путем гидразинолиза диметилового эфира [13] тонкоизмельченному дигидразиду бифенил-4-карбоновой кислоты, взятому в количестве 1,0 ммоль (0,212 г), добавляли 1,2 ммоль соответствующего производного бензальдегида, содержащего заместители, проявляющие –I, +M-эффекты (ОН, ОСН₃, Сl, Br), и –I, –M-эффекты (NO₂), 1 каплю концентрированной серной кислоты и 20 мл воды. Синтез проводили в реакционном сосуде объемом 30 мл при постоянном перемешивании и температуре 120 °С. Время реакции составляло 30 мин. Мощность микроволнового излучения изменялась от 130–225 Вт в начале реакции до 10–14 Вт при достижении температуры 120 °С. Время достижения указанной температуры составляло 30–50 с. После завершения реакции продукт отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из смеси этанол: бензол в соотношении 1 : 2 и снова сушили при температуре 105 °С.

Спектры ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Bruker «TENSOR 27» в тонком слое. Температуры плавления определяли на автоматическом приборе для определения температуры плавления OptiMelt MPA100. Спектральные характеристики соединений, полученных при микроволновом синтезе, полностью соответствовали таковым для арилгидразонов, которые получали параллельно по стандартной методике синтеза [13]. Продукты реакции (выход 89–92 %) представляли собой кристаллические вещества от белого до светло-желтого цвета, хорошо растворимые в диметилсульфоксиде и диметилформамиде.

Для исследования биоцидной активности полученных соединений использовали бактерии, микромицеты и фаги из коллекции кафедры биотехнологии и биоэкологии Белорусского государственного технологического университета (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Характеристика использованных в работе микроорганизмов

Микроорганизмы	Особенности
<i>Candida rugosa</i>	Дрожжи (одноклеточные грибы)
<i>Aspergillus niger</i>	Широко распространенные в окружающей среде почвенные мицелиальные грибы
<i>Bacillus subtilis</i> 168	Грамположительные бактерии
<i>Escherichia coli</i> XL1	Грамотрицательные бактерии
<i>Escherichia coli</i> HfrH	Тест-бактерии, чувствительные к фагу P1 Cm Km <i>clr</i> 100
P1 Cm Km <i>clr</i> 100	Бактериофаг-космополит (Рознер, 1972)

Определение антибактериальной и антифунгальной активности целевых продуктов проводили диффузионным методом (табл. 2) [14].

Т а б л и ц а 2. Диаметр зон ингибирования роста тест-микроорганизмов под действием препаратов 1-й и 2-й партий в диффузионном методе

Препарат	Диаметр зоны (мм) на газоне тест-культуры			
	<i>C. rugosa</i> S4	<i>B. subtilis</i> 168	<i>E. coli</i> XL1	<i>A. niger</i>
DMSO	10	11	–	–
XIII	12	–	–	–
XV	10	12	–	–
XII	12	11	–	–
XVI	–	12	–	–
XI	13	12	–	–
X	10	12	–	–
XIV	–	–	–	–

П р и м е ч а н и е. (–) – отсутствие зоны ингибирования.

Активность наиболее эффективных образцов биоцидов определяли суспензионным методом [15], регистрируя их минимальные ингибирующие концентрации (МИК) по отношению к разным тест-культурам (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Ингибирующая активность биоцидного препарата

Препарат	МИК (%) по отношению к культуре		
	<i>C. rugosa</i> S4	<i>B. subtilis</i> 168	<i>E. coli</i> XL1
X	0,05	0,05	Не определяли

Как следует из приведенных данных, препарат серии X ингибирует рост бактерий в концентрации 0,05 %.

Вирулицидные свойства препаратов характеризовали по их способности инактивировать фаговые частицы, что должно было отразиться в неспособности фагов репродуцироваться в клетках чувствительных бактерий (отсутствие зон лизиса на газоне) или в уменьшении числа фагов, сохранивших способность к репродукции. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4. Способность обработанного препаратами фага P1 Cm Km *clr100* инфицировать тест-бактерии *Escherichia coli* HfrH

Препарат	Наличие зон лизиса в местах нанесения капель с разведением лизата		Биоцид	Наличие зон лизиса в местах нанесения капель с разведением лизата	
	без разведения	10 ⁻²		без разведения	10 ⁻²
XIII	+	–	XIV	+	+
XV	+	+	X	+	+
XII	+	+	XI	+	+
XVI	+	+			

П р и м е ч а н и е. (+) – зона лизиса присутствует; (–) – зона лизиса отсутствует.

Согласно полученным данным, отсутствие зон лизиса в местах нанесения на газон чувствительных к фагу P1 бактерий капель фаголизата свидетельствует об инактивации фаговых частиц под действием биоцидных веществ. При этом отсутствие зон лизиса в местах нанесения и разбавленных в 100 раз, и неразбавленных лизатов характеризует препараты как более эффективные, обеспечивающие инактивацию большего количества фаговых частиц, по сравнению с препаратами, обусловившими лишь частичную инактивацию (XIII).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что разработанная методика синтеза замещенных арилгидразонов бифенил-4-карбоновой кислоты в условиях микро-

волнового излучения в водной среде (в кислых условиях) значительно сокращает время проведения реакции (до 20 мин) и обеспечивает высокий выход получаемых соединений (89–92 %). Кроме того, проведение реакции в водной среде облегчает выделение целевых продуктов реакции и способствует уменьшению вредного воздействия на окружающую среду. Синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность, при этом отсутствие зон лизиса в местах нанесения разбавленных в 100 раз и неразбавленных лизатов характеризует препараты как эффективные в обеспечении инактивации фаговых частиц.

N-(3-гидрокси-4-метоксибензилиден)бифенил-4-карбогидразид (X). Выход 91 % (0,91 ммоль). $T_{\text{плав}}=215\text{--}217\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3440, 3283, 1637, 1605, 1578, 1546, 1508, 1485, 1440, 1402, 1379, 1341, 1282, 1249, 1223, 1175, 1133, 1047, 1030, 1005, 985, 968, 916, 901, 850, 802, 780, 761, 742, 691, 575, 500. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,732 с (1H, >NH), 9,336 с (1H, OH, 3-Bn), 8,325 с (1H, =CH), 8,013–7,996 д (2H, 2,6-Ph), 7,836–7,820 д (2H, 3,5-Ph), 7,762–7,747 д (2H, 2',6'-Ph), 7,523–7,492 м (2H, 3',5'-Ph), 7,436–7,407 т (1H, 4'-Ph), 7,287–7,283 д (1H, 2-Bn), 7,075–7,059 дд (1H, 6-Bn), 6,990–6,94 д (1H, 5-Bn), 3,811 с (3H, -OCH₃ 4-Bn).

N-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XI). Выход 89 % (0,89 ммоль). $T_{\text{плав}}=230\text{--}232\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3442, 3253, 1642, 1596, 1537, 1509, 1485, 1461, 1428, 1401, 1375, 1277, 1249, 1200, 1178, 1167, 1122, 1060, 1031, 1006, 959, 929, 913, 898, 877, 850, 824, 779, 744, 695, 630, 609, 532, 500. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,738 с (1H, >NH), 9,321 с (1H, OH, 4-Bn), 8,315 с (1H, =CH), 8,009–7,992 д (2H, 2,6-Ph), 7,826–7,819 д (2H, 3,5-Ph), 7,757–7,741 д (2H, 2',6'-Ph), 7,519–7,488 м (2H, 3',5'-Ph), 7,426–7,397 т (1H, 4'-Ph), 7,285–7,281 д (1H, 2-Bn), 7,065–7,044 дд (1H, 6-Bn), 6,993–6,950 д (1H, 5-Bn), 3,802 с (3H, -OCH₃ 3-Bn).

N-(2,4-диметоксибензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XII). Выход 91,5 % (0,915 ммоль). $T_{\text{плав}}=206\text{--}210\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3439, 3061–2836, 2669, 2550, 1683, 1607, 1562, 1486, 1449, 1422, 1299, 1194, 1129, 1077, 1007, 940, 863, 813, 788, 751, 735, 697, 545. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,770 с (1H, >NH), 8,740 с (1H, =CH), 8,032–8,015 д (2H, 2,6-Ph), 7,836–7,830 д (2H, 3,5-Ph), 7,817–7,813 д (1H, 6-Bn), 7,767–7,749 м (2H, 2',6'-Ph), 7,525–7,494 м (2H, 3',5'-Ph), 7,443–7,414 т (1H, 4'-Ph), 6,659–6,648 м (1H, 3-Bn), 1H, 5-Bn), 3,873 с (3H, -OCH₃ 2-Bn), 3,831 с (3H, -OCH₃ 4-Bn).

N-(4-хлорбензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XIII). Выход 92 % (0,92 ммоль). $T_{\text{плав}}=252\text{--}255\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3442, 3282, 1651, 1605, 1539, 1483, 1401, 1369, 1267, 1143, 1089, 1014, 965, 917, 847, 823, 778, 742, 685, 599, 513. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,988 с (1H, >NH), 8,468 с (1H, =CH), 8,035–8,019 д (2H, 2,6-Ph), 7,856–7,840 д (2H, 3,5-Ph), 7,784–7,756 м (2H, 2',6'-Ph), 2 H, 2,6-Bn), 7,551–7,499 м (4H, 3,5-Bn; 3',5'-Ph), 7,444–7,415 т (1H, 4'-Ph).

N-(4-бромбензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XIV). Выход 89,7 % (0,897 ммоль). $T_{\text{плав}}=256\text{--}258\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3445, 3282, 1650, 1606, 1540, 1482, 1448, 1400, 1369, 1288, 1267, 1143, 1070, 1010, 966, 940, 917, 847, 820, 779, 742, 686, 599, 510. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,981 с (1H, >NH), 8,455 с (1H, =CH), 8,039–8,023 д (2H, 2,6-Ph), 7,857–7,842 д (2H, 3,5-Ph), 7,779–7,742 м (2H, 2',6'-Ph), 2 H, 2,6-Bn), 7,553–7,491 м (4H, 3,5-Bn; 3',5'-Ph), 7,446–7,417 т (1H, 4'-Ph).

N-(3-нитробензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XV). Выход 89,4 % (0,894 ммоль). $T_{\text{плав}}=236\text{--}238\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3444, 3268, 1655, 1609, 1529, 1484, 1441, 1353, 1290, 1210, 1147, 1063, 1006, 956, 898, 848, 822, 778, 743, 691. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,178 с (1H, >NH), 8,575 с (1H, =CH), 8,551 с (1H, 2-Bn), 8,262–8,245 д (1H, 4-Bn), 8,162–8,146 д (1H, 6-Bn), 8,029–8,014 д (2H, 2,6-Ph), 7,842–7,826 д (2H, 3,5-Ph), 7,763–7,749 м (2H, 2',6'-Ph), 7,735 с (1H, 5-Bn), 7,507–7,477 т (2H, 3',5'-Ph), 7,422–7,393 т (1H, 4'-Ph).

N-(4-нитробензилиден)бифенил-4-карбогидразид (XVI). Выход 92 % (0,92 ммоль). $T_{\text{плав}}=265\text{--}269\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3434, 3061, 3020, 1693, 1597, 1479, 1452, 1401, 1294, 1143, 1096, 1074, 1048, 1008, 919, 799, 776, 751, 700, 654, 615, 583, 545. ЯМР-спектр, ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,23 с (H, >NH), 8,56 с (H, =CH), 8,303–8,285 д (2H, 3,5-Bn;), 8,032–8,016 д (2H, 2,6-Ph), 7,995–7,979 д (2H, 2,6-Bn), 7,841–7,825 д (2H, 3,5-Ph), 7,749–7,735 д (2H, 2',6'-Ph), 7,506–7,476 т (2H, 3',5'-Ph), 7,421–7,392 т (1H, 4'-Ph).

Литература

1. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. М.: Мир, 1987.
2. Хироака М. Краун-соединения. М.: Мир, 1986.
3. Loupy A., Petit A. // *Synthesis*. 1999. P. 1213–1224.
4. Luch J.-L. // *Sonochemical activation in organic synthesis*. C.r.Acad. Sci., Paris, 1996. Part 1, 2. T. 323.
5. Рахманкулов Д.Л., Бикбулатов И.Х., Шулаев Н.С., Шавишуква С.Ю. Микроволновое излучение и интенсификация химических процессов. М.: Химия, 2003.
6. Lidstrom P., Tierney J., Wathey B., Westman J. // *Tetrahedron*. 2001. Vol. 57. P. 9225–9283.
7. Simion A., Simion C., Kanda T. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 2001. P. 2071.
8. Rollas S., Kucukguzel S. G. // *Molecules*. 2007. N 12. P. 1910.
9. Ricardo F. F. Costa, Anayive P. et al. // *J. of Coordination Chemistry*. 2005. Vol. 58, N 15. P. 1307.
10. Salgin-Goksen U., Gokhan-Kelekcı N., Gektas O. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15. P. 5738.
11. Кумаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука, 1974.
12. Polshettiwar V., Varma R. S. // *Tetrahedron letters*. 2007. Vol. 48. P. 5649.
13. Адамс Р. Органические реакции. Сб. 3. М., 1951. С. 322–426.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Метод. указания МУК 4.2.1890–04) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004. Т. 6, №4. С. 306–359.
15. Гудкова Е.И., Красильников А.П., Адарченко А.А. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: метод. указания № 11-13-197. Утв. МЗРБ 16.01.97. Минск, 1997.

V. V. YURACHKA, L. I. ANTONOVSKAYA, L. I. YUZHYK, V. A. TARASEVICH

MICROWAVE SYNTHESIS OF BIPHENYL-4-CARBOXYLIC ACID ARYLHYDRAZONES IN AQUEOUS MEDIUM

Summary

Biphenyl-4-carboxylic acid arylhydrazones have been synthesized in aqueous medium under microwave activation. It has been shown that use of microwave irradiation reduces the reaction time and provides the product yield of 89–92 %. Biocidal properties of compounds prepared have been studied.