

УДК 547.458

СИНТЕЗ ГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Т.И. Тарадейко^{1*}, Т.М. Седёлкина¹, С.Н. Галашева¹, А.А. Иозеп¹

Резюме. Изучена реакция ацилирования гидразингидрата амидом карбоксиэтилальгиновой кислоты. Определено влияние температуры реакции, характеристик исходного амида и гидразина на выход гидрозида карбоксиэтилальгиновой кислоты.

Ключевые слова: альгиновая кислота, амид карбоксиэтилальгиновой кислоты, гидразинокарбонилэтилальгиновая кислота, ацилирование, полимераналогичная реакция.

SYNTHESIS OF HYDRAZIDE OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID

Т.И. Taradeyko^{1*}, Т.М. Sedelkina¹, С.Н. Galasheva¹, А.А. Iozep¹

Abstract. The acylation of hydrazine hydrate by amide of carboxyethylalginic acid was studied. The influence of reaction's temperature, characteristics of mother amide and hydrazine to delivery end of hydrazinocarbonilethylalginic acid were determined.

Keywords: alginic acid, amide of carboxyethyl alginic acid, hydrazide of carboxyethyl alginic acid, acylation, polymeranalogous reaction.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФА Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: tania91@bk.ru

Тел: 8 (965) 772 77 63

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные вещества нередко представляют собой гидразиды карбоновых кислот и гидразоны карбонильных соединений и применяются для лечения различных заболеваний (например, широко известные изониазид, фтивазид, салюзид, метазид, производные нитрофурана и некоторые другие). Собственной активностью могут обладать и гидразиды полисахаридкарбоновых кислот, однако не менее важным является их значение при конструировании физиологически активных полимеров. Они используются в синтезе полимерных гидразонов, оказывающих противомикробную активность [1], и в синтезе азидов, активных ацилирующих агентов в реакциях с N-нуклеофилами, особенно таких малоустойчивых, как антибиотики, ферменты и другие белки [1]. В этой связи большой интерес представляют гидразиды карбоксиэтилальгиновой кислоты (гидразиды КЭАК), так как сама альгиновая кислота (АК) (CAS № 9005-32-7) обладает ценными биологическими свойствами, а химическая модификация её дает возможность синтезировать новые и совершенствовать уже известные лекарства. Однако эти производные АК не опи-

саны в литературе, поэтому нашей задачей были синтез и анализ гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали альгиновую кислоту (CAS № 9005-32-7, Acros organics, США). Ранее методом гель-хроматографии на сефадексе G-200 было установлено [2], что она состоит из пяти полисахаридных фракций с молекулярной массой до 200000 Да, которые после алкилирования альгиновой кислоты в основном сохраняются, изменяя лишь скорость элюирования из колонки. Содержание карбоксильных групп после пересадки – 97%, а после очистки водной щелочью – 100%.

ИК-спектры регистрировали в таблетках с KBr с помощью ИК-фурье-спектрометра ФСМ-1201 (ЗАО «ЛОИП», Россия). Содержание азота определяли фотометрическим методом с реактивом Несслера (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия). Оптическую плотность образцов определяли на фотоколориметре КФК-2 (Загорский оптико-механический завод, Россия). Для кондуктомет-

рического титрования использовали лабораторный кондуктометр АНИОН-4120 (сертификат Госстандарта RU.C.31.060.A № 25048, ООО «НПП «Инфраспек-Аналит», Россия).

Ацилирование гидразин гидрата

Методика 1

0,5 г синтезированного ранее нами амида КЭАК растворяли в 5 мл гидразингидрата (имп., ЗАО «Вектон», Россия) в плоскодонной конической колбе на магнитной мешалке AREC.T (VELP SCIENTIFICA, Италия) (НД). Реакционную массу выдерживали при температурах 20, 40, 50, 60, 70, 80 °C в течение периода от 1–12 ч до 7 суток. Затем к ней приливали избыток этанола, выпавший в осадок продукт растворяли в водной щелочи и снова осаждали этанолом для удаления ионно-связанного гидразина, после этого сушили в вакууме (20–25 мм. рт. ст.) при 61 °C в течение 2 ч. Выход составил 75–82% от теоретического.

Гидразингидрат взрывоопасен, горюч, токсичен. Все работы необходимо проводить в вытяжном шкафу в средствах индивидуальной защиты.

Методика 2

В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали 5 мл бутанола, 5 мл толуола и 5 мл гидразингидрата, реакционную массу нагревали до 100–102 °C на глицериновой бане и отгоняли 6,2 мл азеотропной смеси бутанол – толуол – вода. Затем к остатку добавляли 0,5 г амида КЭАК и выдерживали при 60 °C в течение 3, 5, 7 ч. Затем к реакционной массе приливали избыток этанола, выпавший в осадок продукт растворяли в водной щелочи и снова осаждали этанолом для удаления ионно-связанного гидразина, после этого сушили в вакууме (20–25 мм. рт. ст.) при 61 °C в течение 2 ч. Выход составил 70–76% от теоретического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гидразиды полисахаридкарбоновых кислот получают ацилированием гидразина разными методами. Например, Ансон и соавт. [3] в реакциях с гидразингидратом использовали альгиновую кислоту и её сложные эфиры. Установлено также, что для этих целей пригодны и амиды карбоксиэтилполисахаридов [4]. В

связи с тем, что сама КЭАК и её эфиры не изучены, а синтез её амидов нами разработан [5], последний метод получения гидразидов представляется наиболее удобным (рисунок 1).

В выбранном методе ацилирующим агентом является натриевая соль амида КЭАК, поэтому с гидразингидратом реагируют в основном аминокарбонил-этильные группы и образуются гидразиды этилкарбоксильных групп (гидразинокарбонилэтильные группы). Карбоксилат-ионы уроновых и этилкарбоновых кислот с гидразином не взаимодействуют, и селективность реакции выше, чем при использовании карбоксиэтилальгиновой кислоты, т.к. в этом случае карбоксильные группы уроновых и этилкарбоновых кислот образуют два типа гидразидов.

Амиды КЭАК синтезировали алкилированием АК акриламидом в водной щелочи (амиды^В) и в диоксане в присутствии тетраметиламмоний гидроксида (амиды^А), как описано в работе [5]. В результате были получены два ряда амидов, которые отличались как по содержанию карбоксиэтильных групп, так и по свойствам.

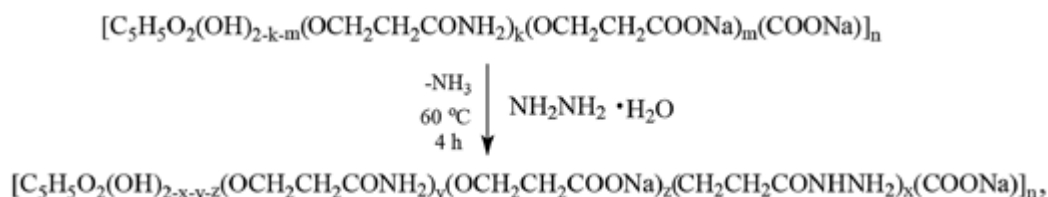
Синтез гидразидов КЭАК проводили двумя способами, описанными выше.

Полученные гидразиды представляют собой белые аморфные порошки, растворимые в воде, нерастворимые в этиловом спирте, эфире и других полярных и неполярных органических растворителях.

ИК-спектры полученных образцов натриевых солей гидразида КЭАК мало информативны, т.к. полосы поглощения «амид I» амидных и гидразидных групп в области 1650–1690 см⁻¹ перекрываются.

Однако в ИК-спектрах образцов гидразида, не содержащих амидные группы, имеются полосы поглощения, характерные для валентных колебаний «амид I» гидразида (1660–1675 см⁻¹), а также полосы поглощения карбоксилат-ионов уроновых кислот (1610–1620 см⁻¹) и карбоксиэтильной группы (1573–1580 см⁻¹). В некоторых образцах наблюдается полоса поглощения в области 1698–1706 см⁻¹, характерная для валентных колебаний «амид I» диацилгидразина.

Количество гидразидных групп в синтезированных образцах определяли йодометрическим тит-



где у и z могут быть равны нулю.

Рисунок 1. Схема синтеза гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты

рованием и гидроксамовым методом [6], карбоксиэтильных – объемным кондуктометрическим титрованием, а оставшихся амидных – методом с реактивом Несслера [6].

Полученные образцы характеризовали степенью гидразинокарбонилэтилирования $C_{ГКЭ}$, аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ и карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (число гидразидных, амидных или карбоксиэтильных групп соответственно, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию – по степени гидразидирования C_r (процент превращения амидных групп АКЭАК в гидразидные). Относительная погрешность определения введенных групп разными методами не превышает 5%.

При исследовании влияния числа амидных групп в ацилирующем агенте на степень превращения их в гидразидные группы при 60 °С в течение 4 ч было установлено: чем больше амидных групп в альгиновой кислоте, тем выше $C_{ГКЭ}$ в продукте реакции и степень превращения амидных групп в гидразидные C_r (таблица 1).

Таблица 1.

Влияние количества амидных групп в исходном полисахариде на результаты реакции амида карбоксиэтилальгиновой кислоты с гидразингидратом (60 °С; 4 ч; методика 1)

Характеристика амида КЭАК		Характеристика гидразида КЭАК		
$C_{акэ}$, моль/моль	$C_{кэ}$, моль/моль	$C_{акэ}^*$, моль/моль	$C_{ГКЭ}^{**}$, моль/моль по результатам	
			йодометрии	цветной реакции
1	2	3	4	5
амид ^А				
0,3	0	0,02	0,06 (20%)	–
0,5	0	0	0,10 (20%)	–
0,7	0	0,03	0,14 (20%)	0,15 (24%)
1,28	0,05	0,14	0,46 (36%)	0,33 (26%)
1,33	0,05	0,16	0,55 (41%)	0,45 (34%)
1,46	0	0,18	0,66 (45%)	0,57 (39%)
амид ^В				
0,61	0,57	0,03 (0,18)	0,18 (30%)	0,19 (30%)
0,98	0,56	0,11 (0,30)	0,31(32%)	0,27(28%)
1,26	0,64	0,07 (0,23)	0,41 (33%)	0,33 (26%)

Примечание: * – в скобках в столбце 3 указана степень карбоксиэтилирования ($C_{кэ}$); ** – в скобках в столбцах 4, 5 указана степень превращения амидных групп в гидразидные (C_r).

При этом в полисахаридных образцах, полученных из амида^А, полностью отсутствуют карбоксиэтильные группы и сохраняется не более 12% первоначальных амидных; в случае амидов^В сохраняются амидные и карбоксиэтильные группы (до 12% и 36% от их исходного содержания соответственно). При величинах $C_{акэ} \geq 1$ в ацилирующем агенте образуется не только гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, но и диацилгидразин, поэтому результат спектрофотометрического анализа несколько ниже йодометрического титрования.

Для определения условий реакции натриевой соли амида КЭАК с гидразингидратом, позволяющих получать высокий выход целевого продукта, было исследовано влияние температуры реакции на степень гидразинокарбонилэтилирования полисахарида.

Как оказалось, результаты взаимодействия гидразингидрата с амидами карбоксиэтилальгиновой кислоты, полученных в водной щелочи и диоксане, по методике 1 при разных температурах несколько отличаются (таблицы 2 и 3). С амидами^В при 20 °С (7 суток) и температурах от 60 °С до 80 °С в течение 5 ч реакция идёт примерно с одинаковым выходом гидразидов. В случае амидов^А с увеличением температуры выше 60 °С число гидразидных групп, а также степень превращения амидов в гидразиды уменьшается, что, вероятно, связано с малой величиной $C_{акэ}=0,5$ в исходном амиде.

Таблица 2.

Влияние температуры на результаты реакции гидразингидрата с натриевой солью амида карбоксиэтилальгиновой кислоты ($C_{акэ}=0,5$), полученного в диоксане (5 ч, методика 1)

Температура, °С	Характеристика гидразида КЭАК		C_r , %
	$C_{акэ}$, моль/моль	$C_{ГКЭ}$, моль/моль	
20*	0,11 ($C_{кэ}=0,17$)	0,07	14
40	0,17	0,11	22
50	0	0,11	22
60	0	0,10	20
70	0	0,10	20
80	0	0,09	18

Примечание: * – 7 суток.

Объясняется это, вероятно, тем, что процесс получения гидразидов КЭАК является сложным равновесием следующих, одновременно протекающих химических реакций:

- 1) нуклеофильное замещение аминокруппы на гидразин;

- 2) гидролиз амида АК до карбоновой кислоты и образование соли поликислоты с гидразином;
- 3) отщепление акриламида от АК и обратная реакция – алкилирование АК акриламидом;
- 4) отщепление гидразида акриловой кислоты от АК и обратная реакция – алкилирование АК акрилоилгидразином;
- 5) гидролиз амидов и гидразидов акриловой кислоты до акрилатов гидразиния, что препятствует реакции алкилирования АК.

Таблица 3.

Влияние температуры на результаты реакции гидразингидрата с натриевой солью амида карбоксиэтилальгиновой кислоты ($C_{акз}=1,19$; $C_{кз}=0,47$), полученного в водной щелочи (5 ч; методика 1)

Температура, °C	Характеристика гидразида КЭАК			$C_{гг}$ %
	$C_{акз'}$ моль/моль	$C_{кз'}$ моль/моль	$C_{гкз'}$ моль/моль	
20*	0	0,24	0,28	24
40	0,22	0,36	0,51	42
60	0,05	0,31	0,29	25
70	0,05	0,22	0,28	24
80	0,04	0,26	0,29	25

Примечание: * – время реакции 7 суток.

При температуре 60–80 °C равновесие реакции в случае амидов^В устанавливается при значениях $C_{гкз}$ 0,27–0,29 моль на моль-звено полимера. При этом в полисахаридных образцах отсутствуют или практически отсутствуют амидные группы, которые в основном отщепляются от полисахарида в виде акриламида и превращаются в гидразиды лишь на 18–20 и 24–25% в случае амидов^А и амидов^В соответственно. Соли карбоксиэтильных групп в этих условиях более прочно связаны с альгиновой кислотой, чем гидразинокарбонилэтильные и амидные группы, и сохраняются в полимере на 43–66%.

Однако наибольший выход гидразидов КЭАК в том и другом случае, как и при алкилировании альгиновой кислоты акриламидом (рисунок 2), наблюдается при 40–50 °C. Вероятно, при этой температуре скорость отщепления производных акриловой кислоты от полисахарида наименьшая и равновесие смещается в сторону образования гидразидов альгиновой кислоты.

При этой температуре из амида^В получают полисахаридные образцы с $C_{гкз}=0,51$, а степень превращения амидных групп в гидразиды достигает 42%, (более, чем в 1,5 раза выше, чем при других температурах)

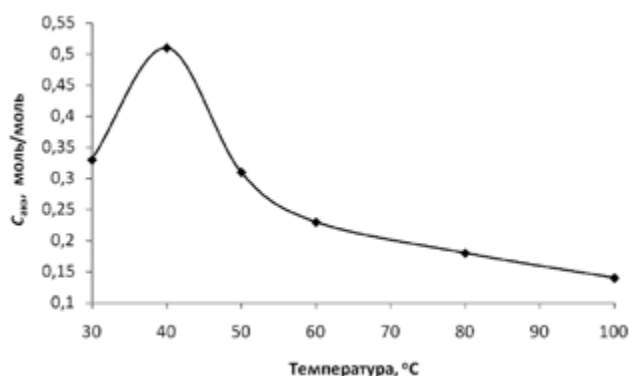


Рисунок 2. Влияние температуры на результаты реакции альгиновой кислоты с акриламидом в водном растворе щелочи (10 моль акриламида на моль-звено альгиновой кислоты, 4 ч, концентрация щелочи 7%)

(таблица 3). Однако в продукте реакции сохраняется достаточно много амидных групп, что усложняет дальнейшую модификацию полисахарида. В связи с этим в дальнейшем гидразиды получали при температуре 50 °C, увеличив время реакции до 12 ч для уменьшения содержания амидных групп в продукте реакции.

Из амида^А при температурах 40–50 °C получают образцы гидразида КЭАК со $C_{гкз}=0,11$ моль/моль-звено и степень превращения амидных групп в гидразиды до 22% (таблица 2). Меньшие значения этих характеристик, чем в случае амидов^В, можно объяснить малой степенью замещения исходного амида. Для повышения числа гидразидных групп в продукте, полученного из амида^А, в дальнейшем увеличивали время реакции и использовали образцы амида с большим числом амидных групп.

Таблица 4.

Результаты реакции гидразингидрата с натриевой солью амидов карбоксиэтилальгиновой кислоты в выбранных условиях (12 ч; методика 1)

Характеристика амида		Характеристика гидразида КЭАК		C _{гг} %
C _{акз'} моль/моль	C _{кз'} моль/моль	C _{акз'} моль/моль	C _{гкз'} моль/моль	
амид ^В , 50 °С				
0,45	0	0,15	0,24	53
0,74	0,08	0,19	0,45	61
1,00	0,05	0,19	0,64	64
амид ^А , 40 °С				
0,52	–	0,19	0,24	46
0,59	0,07	0,18	0,27	46
0,60	–	0,23	0,34	57

Оказалось, что степень превращения амидных групп в гидразидные в предложенных нами условиях увеличилась с 42% до 53–64% и с 22% до 46–57% в случае амида^В при 50 °С и амида^Д при 40 °С соответственно. Практически полностью исчезли карбоксиэтильные группы, однако избавиться от амидных групп в продукте реакции не удалось.

Синтез гидразида КЭАК по методике 2, согласно которой на первом этапе увеличивается концентрация гидразина за счет азеотропной отгонки воды из реакционной массы, мы осуществляли с целью повышения выхода целевого продукта и улучшения его качества (таблица 5).

Таблица 5.

Результаты реакции амида карбоксиэтилальгиновой кислоты с гидразингидратом при использовании методики 2 ($C_{акз}=1,19$; $C_{кз}=0,47$)

Время, ч	Характеристика гидразида КЭАК				C _{г*} , %
	C _{акз} , моль/моль	C _{кз} , моль/моль	C _{гкз} , моль/моль, по результатам		
			йодометрии	гидроксамовой реакции*	
1	2	3	4	5	6
3	0,22	0,34	0,52	0,36 (69)	44 (30)
5	0,15	0,38	0,51	0,27 (53)	43 (23)
7	0,07	0,44	0,52	0,24 (46)	44 (20)

Примечание: * – в скобках в столбце 5 указано процентное содержание незамещенных гидразидных групп в продукте реакции; ** – в скобках в столбце 6 указан процент амидных групп, превратившихся в незамещенные гидразидные группы.

Уже через 3 ч в реакции устанавливается равновесие, при котором величина $C_{гкз}$ достигает значения 0,52 ($C_r \sim 44\%$) и при дальнейшем увеличении времени реакции не повышается, при этом количество амидных групп в полисахариде за счет отщепления и гидролиза уменьшается, а карбоксиэтильных – увеличивается. Однако спектрофотометрический метод анализа показал, что число незамещенных гидразидов в полученных образцах не превышает 70% от общего числа и при увеличении времени реакции уменьшается. Дальнейшие исследования показали, что такие гидразиды альгиновой кислоты в зависимости от степени «сшивки» плохо или вообще не растворяются в водных кислотах и в реакциях с карбонильными соединениями или при синтезе азидов дают низкий выход. Из-за этих и других недостатков методику 2 в дальнейшем для синтеза гидразидов КЭАК мы не использовали.

Оказалось также, что в одинаковых условиях (5 ч, 40 °С) увеличение концентрации гидразина в используемом реагенте от 60 до 100% понижает выход целевого продукта и степень превращения амидных групп в гидразидные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при нагревании натриевых солей амида карбоксиэтилальгиновой кислоты в среде гидразингидрата при температурах 40–50 °С в течение 12 ч происходит превращение примерно 50–60% амидных групп в гидразидные. Степень превращения амидных групп в гидразидные повышается при увеличении числа амидных групп в карбоксиэтилальгиновой кислоте. При синтезе гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты нагреванием соответствующих амидов в бутанол-толуол-гидразингидратной смеси (методика 2, таблица 5) при 60 °С высокая степень гидразидирования (~40%) сопровождается сшиванием полисахаридных молекул за счет образования диацилгидразина и ухудшением качества продукта реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е.С. Серебrenникова, В.Л. Давыдова, С.В. Гурина, А.А. Иозеп. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т.15. № 4. С. 60–62.
2. Е.С. Серебrenникова, М.С. Мороз, А.И. Черёмушкин, А.А. Иозеп. Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами // Бутлеровск. сообщ. 2012. Т. 31. № 7. С. 18–23.
3. С.И. Ансон, Е.В. Новикова, А.А. Иозеп. О гидразиде альгиновой кислоты и исследование его реакции с ароматическими альдегидами // ЖПХ. 2008. Т. 81. № 4. С. 611–614.
4. А.А. Иозеп, Н.К. Бессонова, Б.В. Пассет. Синтез гидразидов, азидов и замещенных амидов карбоксиэтилполисахаридов // ЖПХ. 1998. Т. 71. № 6. С. 998–1003.
5. Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 6. С. 1345–1349.
6. С. Сиггия, Г.Дж. Ханна. Количественный органический анализ по функциональным группам. – М.: Химия, 1983. 672 с.