

HYDRAZINE

K. N. ZELENIN

The data on the methods of synthesis, the properties, some natural compounds and the applications of hydrazine derivatives are presented in this article.

Приведены данные о способах получения, свойствах, некоторых природных соединениях и применении производных гидразина.

ГИДРАЗИН

К. Н. ЗЕЛЕНИН

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В школьном курсе химии, как правило, изучают те соединения важнейших элементов, которые служат в качестве наглядного иллюстративного материала для объяснения общих химических законов и закономерностей Периодического закона. В результате за бортом остается необозримое множество разновидностей химических веществ, что не может не вызывать упрощенного восприятия этой дисциплины. Между тем достаточно обратиться к любому из элементов Периодической системы, чтобы убедиться в подлинном многообразии его соединений. Например, помимо изучаемых в школе соединений азота (аммиак, амины, нитриты, нитраты и нитросоединения) хорошо известны многие другие неорганические (гидроксиламин, цианиды, роданиды, азиды, нитрогидроксиламинаты – соли Анджели) и органические азотсодержащие производные (нитрилы, азо-, диазо- и азоксисоединения, соли диазония и диазения, нитроны, оксимы, нитрозоамины, триазены, тетразены). К тому же некоторые из них уже прочно вошли в повседневный обиход. Достаточно вспомнить о канцерогенных свойствах нитрозоаминов, лечении СПИДа с помощью азидотимидина, об уникальной биологической функции окиси азота. По-видимому, целесообразно подробнее рассмотреть некоторые из групп веществ в качестве примеров, демонстрирующих, как человечество включает в свою практику всевозможные химические соединения. В качестве характерного примера обратимся к гидразину – типичному представителю азотистых производных.

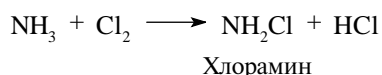
Гидразин ($\text{NH}_2\text{—NH}_2$) представляет собой вещество, молекула которого содержит два атома азота, связанных между собой, и, следовательно, является азотистым аналогом этана. По аналогии с углеводородами можно предположить возможность существования и азотистого аналога пропана ($\text{NH}_2\text{—NH—NH}_2$), а в общем случае – семейства азотистых аналогов алканов общей формулы N_nH_{n+2} . Однако связь азот–азот менее прочна, чем углерод–углеродная связь, поэтому вещества, содержащие в своем составе три, а тем более четыре связанных между собой атома азота, крайне редки.

История соединений гидразина насчитывает полтора столетия. Первый представитель веществ со связью азот–азот – гидразобензол ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH—NHC}_6\text{H}_5$) был получен Н.Н. Зининым в 1845 году. Сообщение Зинина об этом веществе, видимо, было предварительным, так как он писал, что его “свойства и состав... будут описаны в следующей статье”. Однако

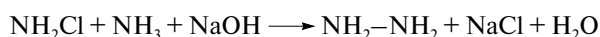
в то время Зинин прервал исследования в связи с переездом из Казани в Петербург, а поэтому открытие гидразобензола не совсем точно приписывают немецкому исследователю А. Гофману (1863 год). Фенилгидразин ($C_6H_5NH-NH_2$) и алкилгидразины открыты Э. Фишером в 1875 году. Таким образом, органические производные гидразина, в молекулах которых атомы водорода замещены органическими радикалами, стали известны ранее самого гидразина, который был синтезирован Т. Курциусом в 1887 году.

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

В промышленности гидразин получают по методу Рашига, первая стадия которого состоит в действии хлора на аммиак, в результате чего образуется непрочный хлорамин:

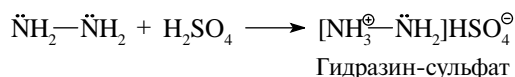
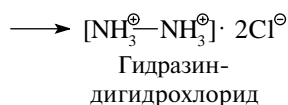
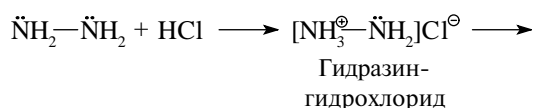


Хлорамин далее взаимодействует с избытком аммиака в щелочной среде по уравнению



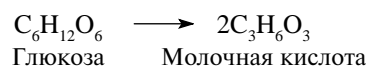
Гидразин представляет собой жидкость, кипящую немного выше $110^\circ C$ и прекрасно растворимую в воде.

Химические свойства гидразина определяются, во-первых, тем, что его молекула состоит из двух аминогрупп, обладающих слабо основными свойствами. В соответствии с этим гидразин как слабое основание может реагировать как с одной, так и с двумя молекулами одноосновной кислоты, например соляной:



Его реакция с серной кислотой приводит к гидразин-сульфату, который, как всякая соль, является твердым веществом, хорошо растворимым в воде. Гидразин-сульфат под названием "Сигразин" нашел применение в медицине при лечении больных раком. Онкологические больные обычно испытывают сильное истощение, быструю потерю веса и аппетита. Эти явления вызываются нарушениями

углеводного обмена. Известно, что глюкоза в клетках сначала трансформируется в молочную кислоту



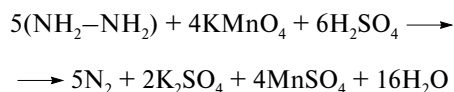
В дальнейшем молочная кислота через ряд стадий превращается в углекислоту. Оказалось, что в раковых клетках метаболизм молочной кислоты прекращается. Более того, происходит обратное превращение молочной кислоты в глюкозу. Углеводный обмен — основной источник энергии клетки. Если глюкоза не метаболизирует должным образом, организм, чтобы получать энергию, начинает расщеплять жиры и другие вещества, в том числе составляющие мышечную ткань. В результате и развиваются слабость и потеря веса. Раковые больные обычно умирают не от опухолей, а от пневмонии, инфекции и других болезней, то есть последствий истощения, ослабляющих сопротивляемость организма.

Выяснилось, что гидразин-сульфат является ингибитором фермента, отвечающего за синтез глюкозы из молочной кислоты, следовательно, гидразин-сульфат прекращает нарушения углеводного обмена раковых клеток. Состояние раковых больных при приеме гидразин-сульфата, как правило, улучшается. Более того, гидразин-сульфат обладает способностью задерживать рост и даже вызывать распад некоторых опухолей. В дополнение к этому гидразин-сульфат, как, впрочем, и многие другие производные гидразина, является ингибитором еще одного фермента — моноаминоксидазы, а это вызывает улучшение общего тонуса. Гидразин-сульфат, лекарственные свойства которого были обнаружены в 60-х годах, в настоящее время занял прочное место среди препаратов, применяемых в онкологической практике.

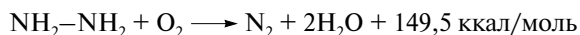
Однако при длительном приеме в больших дозах гидразин-сульфат может оказывать обратное, то есть канцерогенное, действие. Если регулярно вводить мышам гидразин с пищей, он вызывает легочные аденомы и аденокарциномы. Внутрибрюшинные инъекции вызывают образование сарком или лейкемий. При ингаляциях развиваются лимфосаркомы и клеточные саркомы. Сообщалось о смертных случаях, вызванных раком, среди рабочих, многие годы имевших контакты с гидразином. Кстати, гидразин обнаружен в сигаретном дыме.

Другая особенность гидразина — его сильнейшие восстановительные свойства, что вызвано как присутствием в его молекуле непрочной связи азот-азот, так и аномальной степенью окисления атомов азота (2-). В качестве примера восстановительных свойств гидразина можно привести его реакцию с перманганатом калия, которую можно использовать для аналитического определения

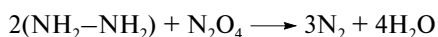
гидразина, как и реакции с некоторыми другими окислителями:



Гидразин сгорает на воздухе, причем эта реакция сильно экзотермична и приводит к образованию газообразных продуктов:

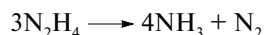


Это, а также упомянутые выше физические свойства определили применение гидразина в качестве ракетного топлива. Как окислители в ракетах применяют жидкий кислород или перекись водорода, а также азотную кислоту или еще лучше жидкий тетроксид азота:



Кроме самого гидразина ракетными топливами служат и его метильные гомологи – метилгидразин $\text{CH}_3\text{NH-NH}_2$ и диметилгидразин $(\text{CH}_3)_2\text{N-NH}_2$, сочетающие в своих молекулах преимущества углеводородного топлива с достоинствами производных гидразина. Горючее на основе гидразинов применяется в мощных двигателях всех ступеней гигантских ракет-носителей. Например, во второй ступени четырехступенчатой ракеты, выведшей индийский спутник на орбиту в 1994 году, было сожжено 37 т диметилгидразина в смеси с тетраоксидом азота. С помощью двигателей, работавших на диметилгидразине, были произведены посадка и взлет лунной кабины системы “Аполлон” при высадке человека на Луну.

Космические системы, такие, как “Галилей” и “Кассини”, оборудованы двигателями для коррекции орбиты, которые работают на гидразине и его гомологах. Например, 133 кг гидразина обеспечивают девятилетнюю работу в космосе двигателей телескопов “Шаттла”. В таких двигателях используют или двухкомпонентное топливо на основе гидразинов (которое самопроизвольно вспыхивает, попадая в двигатель), или один гидразин, который мгновенно разлагается при контакте с предварительно нагретым металлическим катализатором. Происходящее при этом диспропорционирование – другое важное свойство гидразина, вызванное малой прочностью его молекулы:



Гидразин используют также как полупродукт в производстве ядохимикатов и лекарств, волокон и антиоксидантов, для удаления кислорода из нагревательных систем, как катализатор полимеризации, средство для продувки технологических установок, при нанесении металлических покрытий на стекло

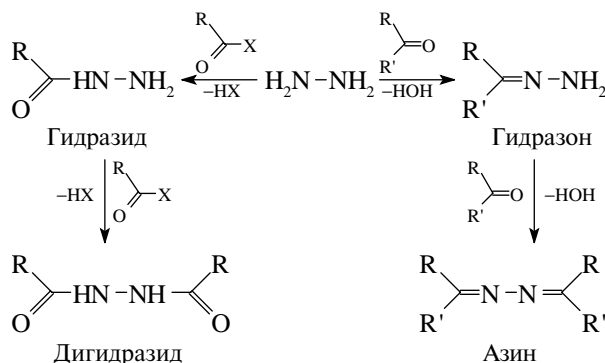
и пластик, в фотографии и при газоочистке, а гидразин-сульфат – при очистке редких металлов, как антиоксидант в производстве легких металлов, как фунгицид (средство борьбы с грибами – сельскохозяйственными вредителями), при анализах крови.

Неудивительно, что еще в 1974 году в США было произведено свыше 17 тыс. т гидразина, причем производство как самого гидразина, так и его метильных гомологов непрерывно растет, что, кстати, уже вызвало появление существенной экологической проблемы хранения, транспортировки и ликвидации отходов этих веществ, обладающих сильным физиологическим действием и высокой токсичностью.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

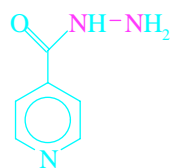
Замена атомов водорода в молекуле гидразина предельными или ароматическими радикалами приводит к алкил(метил)- или арил(фенил)гидразинам соответственно. Однако структурные возможности молекулы гидразина значительно шире. Каждая из аминогрупп в ее составе обладает нуклеофильными свойствами, таким образом,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

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



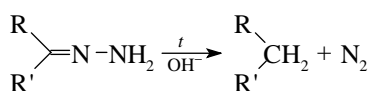
Каждый из этих классов веществ находит то или иное практическое применение. Среди гидразинов и гидрозонов мы находим много лекарственных средств, например гидразид изоникотиновой

кислоты, известный как изониазид, является лекарством при лечении туберкулеза.

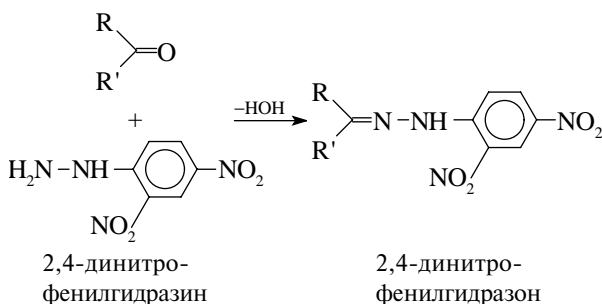


Изониазид

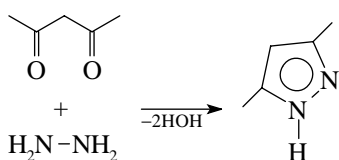
Гидразиды аминокислот нашли использование в синтезе пептидов. Интересно синтетическое и аналитическое применение гидразонов. Так, гидразоны служат для синтеза углеводов в соответствии с реакцией, открытой русским химиком Н.М. Кижнером. В реакции Кижнера проявляются сильные восстановительные свойства гидразонов:



В аналитической практике применяют количественное и качественное определение альдегидов и кетонов, при котором они превращаются в твердые и высокоплавкие 2,4-динитрофенилгидразоны:

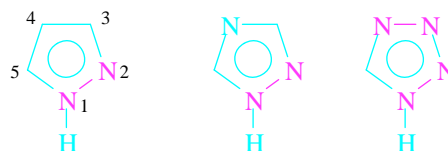


Если в реакцию с гидразинами вводить вещества с двумя электрофильными центрами, тогда возможно замыкание кольца и образование тех или иных гетероциклических производных, содержащих связь азот–азот. Это можно иллюстрировать схемой взаимодействия гидразина с 1,3-дикарбонильным соединением, в результате чего получают производные пиразола, пятичленного азотистого гетероцикла (диазола) с двумя атомами азота:



С помощью гидразина и его производных можно синтезировать пятичленные азотистые гетероциклы с разным количеством атомов азота, некоторые (триазол, тетразол) приведены ниже. Последний из них – тетразол служит примером устойчивой молекулы,

в которой имеется цепочка из четырех атомов азота. Причина стабильности молекулы тетразола состоит в природе связей в ней, что сообщает ей ароматические свойства, дающие молекуле выигрыш в энергии:

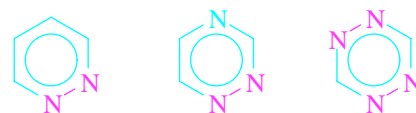


Диазол (пиразол)

Триазол

Тетразол

По тому же принципу построены молекулы шестичленных азотистых гетероциклов, из числа которых здесь показаны пиридазин, триазин и тетразин:



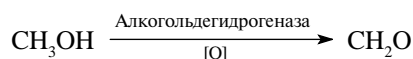
Пиридазин

Триазин

Тетразин

Среди производных этих гетероциклов обнаружено множество веществ, обладающих теми или иными полезными свойствами.

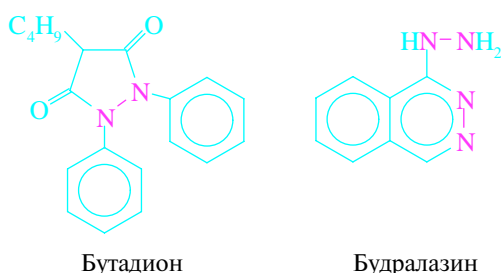
В качестве примера можно привести пиразол и его метильный гомолог – 4-метилпиразол. Эти соединения обладают способностью ингибировать фермент алкогольдегидрогеназу. При катализе алкогольдегидрогеназой спирты в организме окисляются в альдегиды, например метанол превращается в формальдегид:



Альдегиды значительно более ядовиты, чем спирты, в частности формальдегид намного токсичнее метанола. Следовательно, в данном случае организм сам осуществляет синтез ядовитых веществ из поступающих в него малотоксичных соединений. Это явление называют летальным синтезом. Летальный синтез – причина отравлений метанолом, этиленгликолем (применяемым в качестве антифриза) и другими техническими жидкостями. Роль пиразола заключается в замедлении или полном прекращении окисления метанола в формальдегид, метанол же со временем выводится из организма. Ингибиторы алкогольдегидрогеназы можно, таким образом, использовать в качестве противоядий при отравлении спиртами. Перспективно применение этих веществ и при лечении алкоголизма, так как состояние абстиненции у пьяниц во многом обусловлено действием ацетальдегида – продукта окисления этилового спирта. Среди производных пиразола известно много противовоспалительных и болеутоляющих препаратов. Таковые свойства имеет, например,

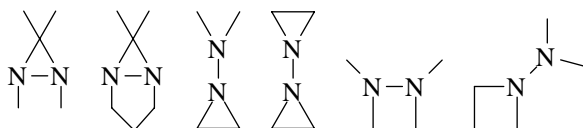
препарат бутадион, который применяется при лечении воспалительных процессов в мышцах и суставах.

Характерным примером производных шестичленных гетероциклов с двумя смежными атомами азота, обладающих лекарственными свойствами, является препарат будралазин. Его молекула содержит гетероцикл, в котором бензольное кольцо конденсировано с пиридазиновым, а к последнему присоединен гидразинный остаток. Таким образом, в этом веществе есть два фрагмента со связями азот–азот. Будралазин используется как средство для лечения гипертонической болезни:

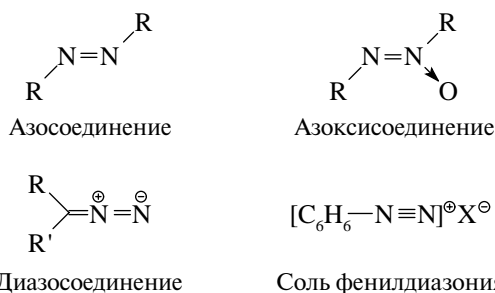


В ряду производных гидразина найдены вещества с самыми различными лекарственными свойствами: противомикробные и противовирусные препараты (в том числе для лечения черной оспы), средства против паркинсонизма, мочегонные препараты, транквилизаторы.

Особый интерес представляют трех- и четырехчленные гетероциклы, которые содержат в своем составе остатки гидразина. Это высокоэнергетические вещества, так как они содержат в своем составе одновременно два нестойких фрагмента: гидразинный и малый цикл, являющиеся термодинамически нестабильными. Такие вещества – перспективные ракетные топлива. Некоторые типичные представители производных гидразина с трех- и четырехчленными циклами показаны ниже:



Следует указать, что азотистые соединения могут содержать связи между атомами азота различной кратности. Это приводит к появлению широкого семейства органических производных со связями азот–азот. В их числе азосоединения (или диимиды), азоксисоединения, соли диазония и диазосоединения:



Эти вещества связаны сложными переходами между собой и с производными гидразина, а также с другими классами органических веществ. Они находят применение в направленном органическом синтезе, среди них имеются представители, обладающие теми или иными полезными свойствами.

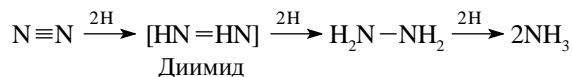
Наконец, современный этап исследований в области соединений со связями азот–азот заключается в нахождении способов генерации, установлении строения и изучении реакционной способности некоторых интермедиатов – нестойких промежуточных частиц, которые образуются как промежуточные продукты в тех или иных реакциях и которые в настоящее время привлекают внимание специалистов в различных областях науки. Из числа интермедиатов следует упомянуть незамещенный диимид, аминонитрены и соли диазения:



Эти разновидности веществ интенсивно изучали в 70–80-х годах, что привело к разработке новых синтетических схем в ряду органических веществ.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИНА В ПРИРОДЕ

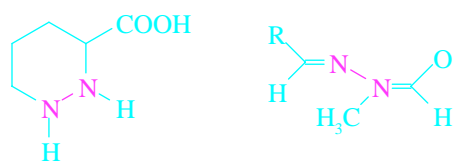
Предполагается, что глобальный биохимический процесс фиксации азота микроорганизмами почвы осуществляется в три стадии: сначала образуется крайне нестойкий диимид, который восстанавливается в гидразин, в свою очередь превращающийся в конечный продукт – аммиак:



Если промежуточное образование в этом процессе нестойкого диимида подвергается сомнению (в пользу версии о превращении азота сразу же в гидразин), то прохождение реакции через стадию промежуточного образования гидразина считается выгодным на основании термодинамических соображений. Однако, несмотря на множество сложнейших экспериментов, механизм биологической

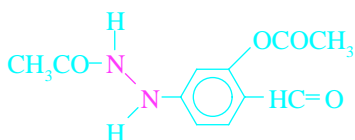
фиксации азота и строение промежуточных частиц остаются неустановленными. Тем не менее гипотеза о промежуточном образовании гидразина в процессе фиксации азота предполагает возможности как биохимической фиксации производных гидразина, так и их присутствия в числе природных молекул. Первое подтверждено экспериментально. Оказалось, что для развития некоторых микроорганизмов в качестве единственного источника питания достаточно присутствия гетероциклического шестичленного производного гидразина – пиперазиновой кислоты.

Найдены некоторые производные гидразина и в природных объектах. В конце 60-х годов было показано, что токсичное начало весенних грибов – гигантских строчков (*Gyromitra esculenta*) представляет собой смесь простых по строению производных гидразина, получивших название “гиромитрины”. Гиромитрины – вещества, в которых один атом азота является гидразонным, а другой – гидразидным, то есть оба азотных атома проявили при образовании молекул гиромитринов нуклеофильные свойства. До открытия гиромитринов долгое время считалось, что ядовитое действие строчков вызвано присутствием в них гельвелловой кислоты общей формулы $C_{12}H_{20}O_7$, однако она оказалась нетоксичной. Известно много случаев отравления строчками как при употреблении в пищу, так и при их обработке в процессе приготовления консервов. В настоящее время их продажа в любом виде запрещена. Гиромитрины проявляют и терратогенное действие, то есть порождают уродства у эмбрионов. Гиромитрины – вещества относительно легколетучие и плохо растворимые в воде. По этой причине сушеные строчки теряют свыше 95% гиромитринов и перестают быть ядовитыми (то же происходит, если строчки отварить, а отвар удалить).



Пиперазиновая кислота

Гиромитрины



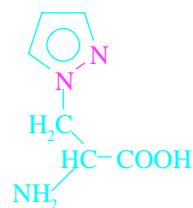
XK-90

$R = CH_3, C_2H_5, nC_3H_7, n$ и $iC_3H_7, nC_3H_{11}, nC_7H_{15},$
цис- и транс- $CH_3(CH_2)_4CH=CH-$

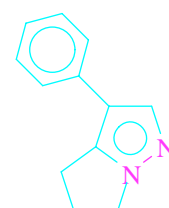
Японскими исследователями из луговой почвы был извлечен антибиотик XK-90, который совер-

шенно неядовит и обладает антимикробным действием.

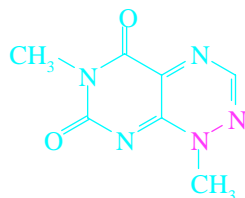
Среди природных производных гидразина имеются и гетероциклические представители. Так, сначала из арбузных семечек, а затем и из других растительных источников была выделена аминокислота β -пиразолил-аланин, а из применяемого издавна в медицине растения *Withania somnifera* извлечено еще одно производное пиразола – алкалоид витасомнин, проявляющий нейротропное действие:



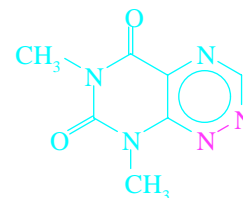
β -Пиразолил-аланин



Витасомнин



Токсофлавин



Фервенулин

Еще в 30-х годах на о-ве Ява были отмечены случаи тяжелых отравлений при употреблении пищевого продукта, получаемого при специальной микробиологической обработке кокосов и называемого бонгкрек. При этом, как оказалось, образуется токсин токсифлавин, представляющий собой производное с конденсированным гетероциклом, содержащим связь азот–азот. Из культуры некоторых микроорганизмов извлечен похожий по строению на токсифлавин антибиотик, названный фервенулином. Он обладает бактерицидным и противогрибковым действием, а также проявляет противоопухолевые свойства.

Итак, из растительных объектов извлечены производные гидразина, оказавшиеся токсинами, антибиотиками, лекарственными средствами. К этому можно добавить, что известны и некоторые природные полипептиды, содержащие связи азот–азот. Более того, существуют и природные вещества с выраженным физиологическим действием, которые относятся к числу азокси- и диазосоединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химические свойства гидразина в равной мере проявляются в поведении как его неорганических, так и органических производных. Восстановительную активность гидразина демонстрируют и процесс

сгорания его самого и его метильных гомологов в двигателях ракет, и реакция Кижнера, используемая для синтеза углеводов из гидразонов.

Наличие двух неподеленных пар электронов при атомах азота сообщает гидразину свойства и двухкислотного основания, и динуклефила, причем это особенно ярко проявляется в способности к образованию разнообразных гетероциклических производных, что широко используется в синтезе лекарственных веществ, и сказывается на строении природных производных гидразина.

Уникальные свойства и доступность гидразина не только обеспечили ему важное место в деятельности человека, но и гарантируют его производным новые применения в будущем, прежде всего при создании лекарственных средств нового поколения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Греков А.П. Органическая химия гидразина. Киев, Техника, 1966. 235 с.
2. Иоффе Б.В., Кузнецов М.А., Потехин А.А. Химия органических производных гидразина. Л.: Химия, 1979. 224 с.
3. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола: Мар. кн. изд-во, 1976. 264 с.
4. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука, 1974. 415 с.

* * *

Кирилл Николаевич Зеленин, профессор, зав. кафедрой химии Военно-медицинской академии, доктор химических наук, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ. Область научных интересов – органическая химия азотистых соединений и гетероциклов. Автор 270 научных работ.