

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Глухачева Вера Сергеевна

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА
N-НИТРОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Ильясов Сергей Гаврилович

Бийск – 2016

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	9
1.1 Нитросемикарбазид и его свойства.....	9
1.1.1 Синтез и строение нитросемикарбазиды.....	9
1.1.2 Реакционная способность нитраминов карбоновых кислот.....	11
1.1.3 Реакционная способность гидразидов карбоновых кислот.....	18
1.1.4 Координационные соединения семикарбазидов.....	22
1.2 Семикарбазоны и их свойства.....	24
1.2.4 Синтез и строение гидразонов.....	24
1.2.2 Особенности спектроскопии семикарбазонов.....	33
1.2.3 Реакционная способность гидразонной группы.....	36
1.2.4 Координационные соединения семикарбазонов.....	42
1.2.5 Биологически активные вещества на основе гидразонов.....	50
1.2.6 Высокоэнергетические характеристики нитрамидов, нитросемикарбазиды и гидразинов.....	56
Глава 2. Обсуждение результатов	60
2.1 Конденсация 4-нитросемикарбазиды с альдегидами.....	60
2.2 Спектроскопические исследования N-нитросемикарбазонов.....	71
2.3 Взаимодействие N-нитросемикарбазонов с основаниями.....	80
2.4 Синтез комплексных солей с ионами переходных металлов на основе этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины.....	87
2.5 Энергетические характеристики полученных соединений.....	95
2.5.1 Термическая стойкость солей этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины.....	95
2.5.2 Чувствительность и взрывчатые характеристики.....	99
2.6 Исследование биологической активности полученных соединений.....	104
Глава 3. Экспериментальная часть	110
3.1 Синтез N-нитросемикарбазонов.....	111

3.2 Синтез производных семикарбазидов.....	118
3.3 Синтез солей N-нитросемикарбазонов.....	120
3.4 Синтез производных семикарбазонов.....	124
3.5 Синтез комплексных соединений N-нитросемикарбазонов.....	128
Заключение	130
Список сокращений и условных обозначений	133
Список литературы	134

Введение

Актуальность работы. В течение последних лет интенсивно развивается фундаментальное направление получения нитрамидов и нитраминов из N,N'-динитромочевины (ДНМ). Синтез и изучение реакционной способности N,N'-динитромочевины – это относительно новое направление, способствующее развитию химии и технологии высокоэнергетических соединений. Высокая реакционная способность динитромочевины одновременно является ее достоинством и недостатком. Целенаправленная активация реакционных центров молекулы динитромочевины сильно влияет на исход проведения реакции. Так условия, исключая атаку нуклеофилов, позволяют конструировать продукты реакции с сохранением фрагмента динитромочевины. И наоборот, высокополярные среды сильно влияют на химическую устойчивость структуры динитромочевины, но благоприятно способствуют проведению реакций нуклеофильного замещения. Динитромочевина легко распадается под действием эквимолярного количества воды в органическом растворителе на нитрамид, ключевой фрагмент всех известных нитраминов и нитрамидов. Разработка удобного и доступного способа получения нитрамида из динитромочевины с высоким выходом позволяет надеяться на развитие этого направления в плане синтеза перспективных и новых высокоэнергетических соединений, это, синтез 1,3,5,7-тетра-1,3,5,7-тетразациклооктана (октоген), 1,3-диазидо-2-нитро-2-азапропана (DANP) и аммониевой соли динитрамида (АДНА). Кроме того, широкий ассортимент и доступность получаемых нитрамидов и нитраминов из динитромочевины стимулирует проведение поисковых исследований выявления новых областей их применения. Интерес к аналогам нитрамидов вызван не только тем, что эти соединения применяются как компоненты высокоэффективных взрывчатых составов и твердого топлива, но и возможностью использования их в качестве интермедиантов в различных синтезах. Из нитропроизводных мочевины конденсацией с глиоксалем синтезируют производные гликольурилов, 4,5-

дигидроксии-1,3-динитроимидазолидин-2-она и имидазолидинов. Взаимодействием с аминокислотами получают нитрокарбамоилпроизводные аминокислот и их соли, а также триметилбициклогептанил нитрокарбамат и его соль. Обработкой аминами получены соли нитромочевины – основной продукт невзрывчатых газогенерирующих составов, способных разрушать гранитные породы без образования крошки. Обработкой гидразин-гидратом впервые получен 4-нитросемикарбазид – содержащий в своем составе различные по своей природе функциональные группы азота при одном атоме углерода.

Следует отметить, что химия недавно полученного 4-нитросемикарбазиды изучена недостаточно, основное направление исследований заключалось в синтезе солей для высокоэнергетических взрывчатых и газогенерирующих составов. Данных по конденсации с альдегидами или биологически активными соединениями в литературе не обсуждалось. Однако известно: многие семикарбазоны обладают биологической активностью и широко используются в клинической практике как антилейкемические, туберкулостатические, противоопухолевые, бактериостатические и антисептические препараты. Введение нитрамидной группы к производным семикарбазонов открывают широкие синтетические возможности для получения системных интермедиантов, которые должны обладать ценными свойствами. Это побудило нас обратиться к синтезу и исследованию свойств малоизвестных N-нитросемикарбазонов.

В связи с этим, систематическое исследование конденсации нитросемикарбазиды и его производных с альдегидами, выявление новых аспектов синтеза, изучение физико-химических свойств данных соединений, а также оценка биологической активности и взрывчатых характеристик является весьма актуальной задачей. Необходимость развития химии этого соединения не вызывает сомнений.

Целью данной работы является направленный синтез и разработка эффективных способов получения мало известных N-нитросемикарбазонов, а также исследование путей практического применения соединений данного типа и производных на их основе.

В рамках данной работы были поставлены следующие **задачи**:

- 1 Синтез N-нитросемикарбазонов конденсацией 4-нитросемикарбазида с альдегидами. Исследование физико-химических и термических свойств полученных соединений.
- 2 Исследование реакционной способности полученных N-нитросемикарбазонов в реакциях со щелочами и аминами, с определением основных закономерностей протекания реакций.
- 3 Синтез координационных соединений металлов переменной валентности на базе лигандов – N-нитросемикарбазонов.
- 4 Исследование взрывчатых характеристик N-нитросемикарбазонов.
- 5 Исследование биологически активных свойств N-нитросемикарбазонов.

Научная новизна. Впервые разработаны высокоэффективные способы получения мало известных соединений N-нитросемикарбазонов, ценных синтонов для создания биологически активных и высокоэнергетических соединений.

Разработана методика получения 2,3,5,6,9,10,12,13–октааза-4,11-диоксо-1,3,6,7,8,10,13,14-октагидроантрацена из этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины.

Впервые показаны методы функционализации полученных нитросемикарбазонов путем замещения нитраминной группы аминами или образования ониевых солей в зависимости от условий протекания реакций.

На примере этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины показана способность нитросемикарбазонов образовывать комплексы с ионами d-металлов.

Практическая значимость работы заключается в том, что была продемонстрирована возможность получения N-нитросемикарбазонов и их производных, ценных синтонов для создания биологически активных и высокоэнергетических соединений.

В результате выполненных исследований стали доступны лиганды нитросемикарбазонов ценных продуктов для получения комплексов с металлами переменной валентности.

Показано, что 1-нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленамино]мочевина и калиевая соль 1-нитро-3[(боран-2-он)метиленамино]мочевины проявляют выраженный антиаритмический эффект, а этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина и ее соли могут использоваться как малочувствительные бризантные ВВ.

Положения, выносимые на защиту.

- 1 Способ получения малоизвестного класса соединений N-нитросемикарбазонов конденсацией 4-нитросемикарбазида с альдегидами и кетонами.
- 2 Синтез 2,3,5,6,9,10,12,13-октааза-4,11-диоксо-1,3,6,7,8,10,13,14-октагидроантрацена из этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины гидролитическим разложением.
- 3 Влияние условий взаимодействия N-нитросемикарбазонов с аминами на образование ониевых солей или соответствующих семикарбазонов в качестве конечных продуктов реакции.
- 4 Новый метод синтеза диаминомочевины из N,N'-динитромочевины.
- 5 Методика получения комплексных соединений этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке и выполнении задач, решаемых в рамках диссертационной работы, проведении основных экспериментов и обработке экспериментальных данных. Автор участвовал в интерпретации полученных результатов и написании научных статей.

Апробация работы. Основные результаты проведенных исследований были представлены на II и III Научно-технических конференциях молодых ученых «Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов», г. Бийск, 2008 г. и 2010 г.; VIII Молодежной научной – школе конференции по органической химии, г. Казань, 2005 г.; Международной научно-технической конференции «Современные проблемы специальной технической химии» г. Казань 2007 г.; Всероссийской конференции «Химия нитросоединений

и родственных азот-кислородных систем», г. Москва, 2009 г.; Научно-технической конференции «Синтез и разработка технологии компонентов высокоэнергетических составов и химических продуктов гражданского применения», г. Бийск, 2010 г.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 8 статей в изданиях рекомендованных ВАК и 5 тезисов конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (1 глава), обсуждения результатов (2 глава), экспериментальной части (3 глава), выводов и списка литературы (101 ссылка), в том числе иностранных (38 ссылок). Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы, 12 рисунков.

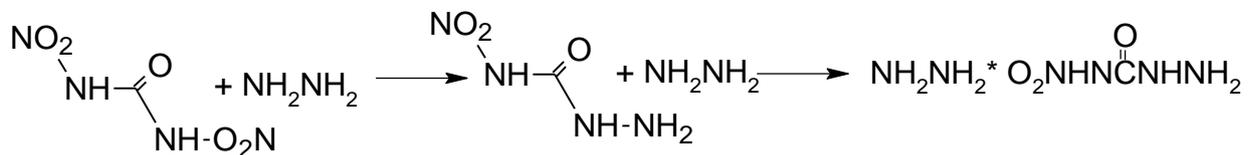
Достоверность результатов подтверждается применением современных физико-химических методов анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, термогравиметрии, рентгеноструктурного анализа. Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается внутренней непротиворечивостью результатов исследования, их соответствием теоретическим положениям органической химии.

Глава 1. Литературный обзор

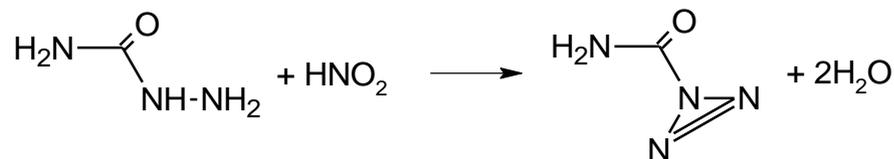
1.1 Нитросемикарбазид и его свойства

1.1.1 Синтез и строение нитросемикарбазид

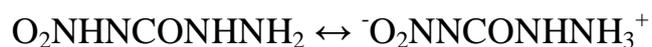
Впервые 4-нитросемикарбазид получили обработкой кислой динитромочевина [1-2] гидразин гидратом в водном растворе при мольном соотношении 1:1÷2 и температуре не выше 30 °С. Гидразиниевая соль 4-нитросемикарбазид образуется при большем избытке гидразин гидрата.



При прямом нитровании семикарбазид азотистой кислотой, серно-азотными смесями и нитритом натрия получается азид карбаминовой кислоты [3].



4-Нитросемикарбазид – кристаллическое вещество, плохо растворяющееся в воде. В кристаллическом виде существует в трудноразделимой смеси заряженной и нейтральной форм.



Образование той или иной формы зависит от условий получения, так нейтрально заряженная форма образуется в виде моногидрата при мольном соотношении динитромочевина – гидразин, 1:1, а цвиттер-ионная форма при

соотношении реагентов 1:2-2,5 в присутствии серной кислоты. В ИК-спектре цвиттер-ионной формы отсутствуют полосы поглощения, соответствующие колебаниям свободных первичных и вторичных аминогрупп, но присутствуют колебания ионной формы амина типа $R-NH_3^+$ (3010, 1585 и 1500 см^{-1}), в области 3400 см^{-1} появляется широкая полоса слабой интенсивности и сильная полоса на 3180 см^{-1} , что свидетельствует об ассоциированном состоянии. В ИК-спектре незаряженной формы отчетливо наблюдаются колебания свободной группы NH_2 (сильные полосы при 3460 и 3400 см^{-1}).

Температура плавления 4-нитросемикарбазида в интервале $227-235\text{ }^\circ\text{C}$ (на столике типа Voetius). При повторном нагревании закристаллизовавшегося образца наблюдается повышение температуры плавления до $260-263\text{ }^\circ\text{C}$. Незаряженная форма содержит кристаллизационную воду, что подтверждается эндоэффектом (дериватография), при $60-100\text{ }^\circ\text{C}$ [4].

4-Нитросемикарбазид или гидразид нитрокарбоновой кислоты содержит в своем составе несколько реакционных центров и соответственно обладает свойствами, характерными как для нитраминов карбоновых кислот:

- обладая кислотными свойствами, взаимодействует со щелочами и основаниями;
- взаимодействует со спиртами;
- взаимодействует с альдегидами;

так и свойствами, характерными для первичных гидразидов карбоновых кислот:

- обладает основным характером и образует соли с кислотами;
- дает металлические соли с Na и Ag ;
- вступает в реакции с кетонами и альдегидами, образуя гидразоны.

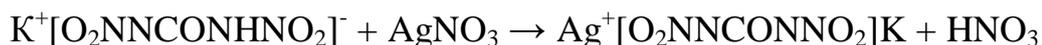
1.1.2 Реакционная способность нитраминов карбоновых кислот

Нитроаминная группа обладает кислыми свойствами и легко образует соли с основаниями. Так при взаимодействии N,N'-динитромочевины с основаниями образуются кислые и средние соли [4-5].



где M=K, Li, Na, Cs, NH₄;

Длительное нагревание водного раствора кислой соли приводит к синтезу средней соли, а большой избыток щелочи разлагает образующуюся соль полностью. Возможно получение солей, содержащих различные катионы. Так из аммониевой соли динитромочевины обработкой водным раствором КОН возможно получить калий-аммониевую соль динитромочевины, а калий-серебрянную соль из калиевой соли динитромочевины обработкой нитратом серебра. При использовании самой динитромочевины образуется дисеребряная соль.

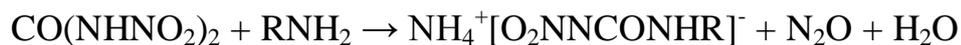


Использование солей двухвалентных металлов в зависимости от условий приводит к синтезу солей, содержащих как однородные, так и различные катионы.

При использовании аминов, иминов и амидов в мягких условиях получены соответствующие соли динитромочевины [6].

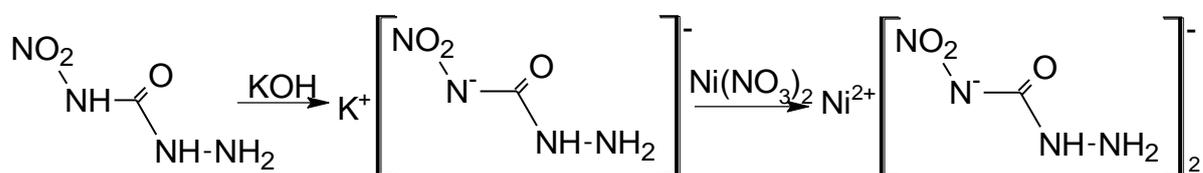


Избыток аминов отрицательно сказывается на выходе бисониевых солей, приводя к синтезу ониевых солей нитромочевины.



где R=H, Me;

Кислотные свойства проявляет, и водный раствор 4-нитросемикарбазида за счет этого он способен взаимодействовать с основаниями. Таким образом, в водном растворе обработкой гидроксидом калия и нитратом никеля получают калиевую и никелевую соли 4-нитросемикарбазида [4, 7].



Использование нитромочевины в реакции переамидирования приводит к синтезу N- и N,N'-замещенные мочевины с очень хорошим выходом. В этом случае на новый амидный остаток обмениваются исключительно нитрамидная группа, в отличие от мочевины когда нередко реакция протекает с образованием смеси моно- и дизамещенных продуктов. Поэтому, использование нитромочевины особенно удобно при синтезе монозамещенных мочевины, давая лучшие выходы, чем при их обычном способе получения из изоцианатов [8]. Саму нитромочевину получают из нитрата мочевины, который легко образуется при обработке мочевины разбавленной азотной кислотой, последующая обработка серной кислотой приводит к синтезу нитромочевины [9, 10].



Группа NH-NO₂ может обмениваться на остатки других аминов, гидразинов и аналогичных соединений. Реакция нуклеофильного замещения нитромочевин приводит к образованию аминокарбазидов. В водном или

спиртовом растворе при нагревании с Alk- или Aril-аминами в течение 1 ч синтезируют различные монозамещенные мочевины с количественным выходом [11-13].

Если нитромочевину добавить к водному раствору первичного алифатического амина, к такому как метиламин, реакция идет очень интенсивно и требует охлаждения до умеренных температур. С менее основными аминами реакция идет медленнее, т.к. монозамещенные алифатические мочевины перегруппировываются (но мало) в кипящей воде, реакционные смеси могут испаряться горячими и давать отличные выходы чистых продуктов.

В результате из соответствующих аминов получают метилмочевину, этилмочевину, н-бутилмочевину, бензол-азо-фенилмочевину, этилен-димочевину, м- и п-ураминобензойную кислоту, п-ураминобензол-сульфонат натрия, гидантоиновая кислоту, α-урамино-α-изобутилуксусную кислоту и этилгидантоат.

Из нитромочевины и соответствующих вторичных аминов синтезируют α, α-диметилмочевину, α, α-диэтилмочевину, α, α-ди-п-пропилмочевину и ее пикрат, α. α-ди-изо-амилмочевину и ее оксалат и пикрат и 2,3,4-тригидрохинолилмочевину.

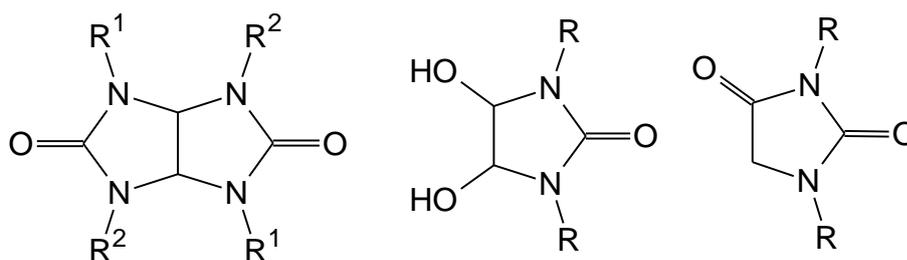
Производные мочевины, в которых одна ароматическая и одна алифатическая группы атакуются одним и тем же атомом азота, настолько легко перегруппировываются в водном растворе, что любая попытка очистить их путем перекристаллизации из растворителя только понижает степень их чистоты. При кипении в водном растворе они частично перегруппировываются, циановая кислота гидролизуется в карбонат аммония, вторичный амин выпускается с паром, а часть материала теряется [14].



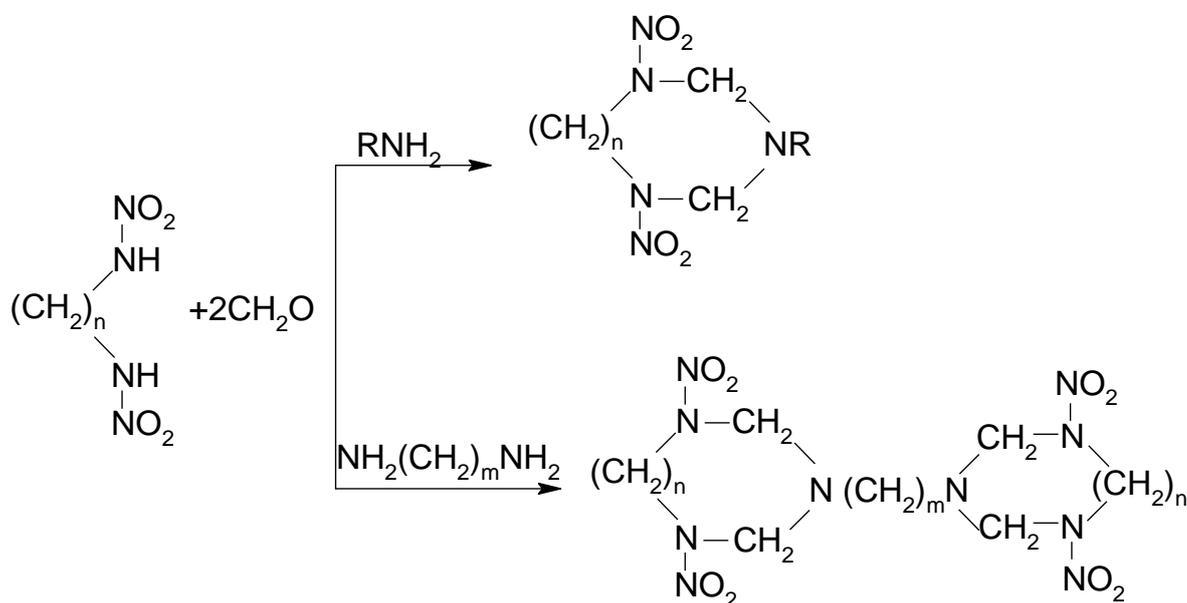
При взаимодействии динитромочевины со спиртами, даже при охлаждении, количественно образуются нитроуретаны, это новый и довольно простой способ

их получения [4, 5].

Давно известно, что реакция мочевины с глиоксалем и его производными идет по типу уреидоалкилирования с образованием 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионам (гликольурилам), 1,4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онам (ДГУ) и имидазолидин-2,4-дионам(гидантоинам) [15-18].



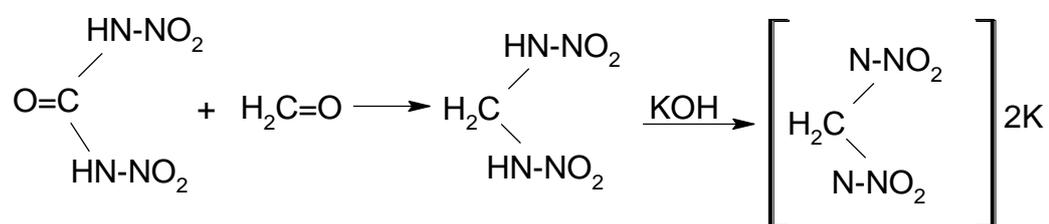
Проведены обширные исследования по изучению строения и биоактивности данных соединений [18-20].



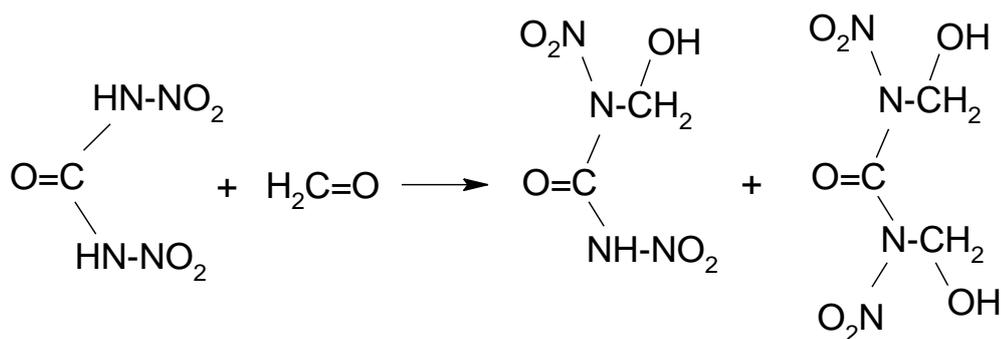
При исследовании конденсации динитраминов с формальдегидом и первичными моно- и диаминами было синтезировано большое многообразие гетероциклических соединений. Реакции проводились в водном растворе при температуре 20-70 °С. Отмечено что, основность диаминов не оказывает влияния

на строение образующихся оснований Манниха, но определяет необходимое значение рН среды для их образования [21-22].

Динитромочевина в своем составе содержит первичные нитроаминные группы, которые могут взаимодействовать с альдегидами. При конденсации с формальдегидом в мольном соотношении 1:1 в водной среде и добавлении каталитических количеств серной кислоты образуется маслообразный продукт – метилендинитроамин. Обработка этого вещества гидроокисью калия приводит к получению кристаллической калиевой соли метилендинитрамина.

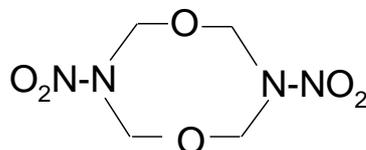


В зависимости от условий взаимодействия N,N'-динитромочевины с формальдегидом приводит к синтезу различных соединений.



При 0 °С и мольном соотношении 1:2 получена смесь гидроксиметильных производных нитроамида, но выделить их не удалось. В момент экстракции органическим растворителем происходит разложение продукта, удается зафиксировать лишь смещение максимума поглощения в УФ -спектре с длины волны 272 нм до 221 нм.

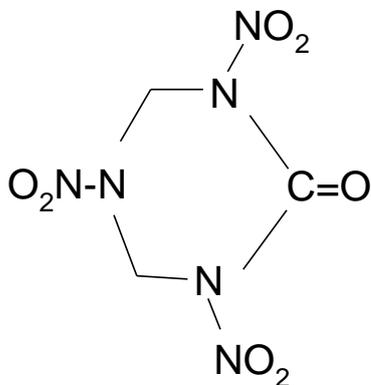
При проведении реакции в интервале температур 10-80 °С из реакционной массы было выделено кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, которому авторы приписали структуру 3,7-динитро-1,5-диокса-3,7-дiazациклооктана.



При проведении реакции при температуре свыше 90-105 °С из раствора выпадает осадок, предположительно метиленнитримин ($\text{CH}_2=\text{NNO}_2$) или как описано в литературе – полиметиленполинитрамин $(\text{CH}_2=\text{NNO}_2)_n$.

Избыток формальдегида (свыше 4 моль) разлагает динитромочевину с образованием бис(гидроксиметил)нитрамина [22].

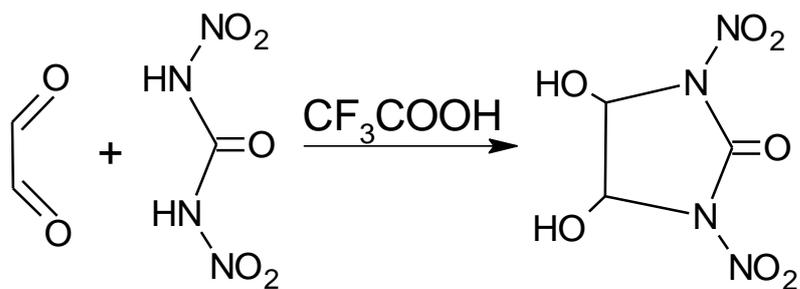
В кислой среде (примесь азотной кислоты или серно-азотной смеси) динитромочевина реагирует с фрагментами нитролиза уротропина с образованием 1,3,5 – тринитро-1,3,5-триазациклогексан-2-она.



При конденсации водного глиоксаля с динитромочевинной при комнатной температуре с хорошим выходом получен 4,5-дигидрокси-1,3-динитро-1,3-дiazациклопентан-2-он [23].

Прямым нитрованием 4,5-дигидрокси-2-нитроиминоимдазолина данное соединение образуется только с 30 % выходом [24].

При использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя выход 4,5-дигидрокси-1,3-динитро-1,3-дiazациклопентан-2-он повышается до 96 % (удается избежать гидролитического разложения ДНМ до нитроамида).

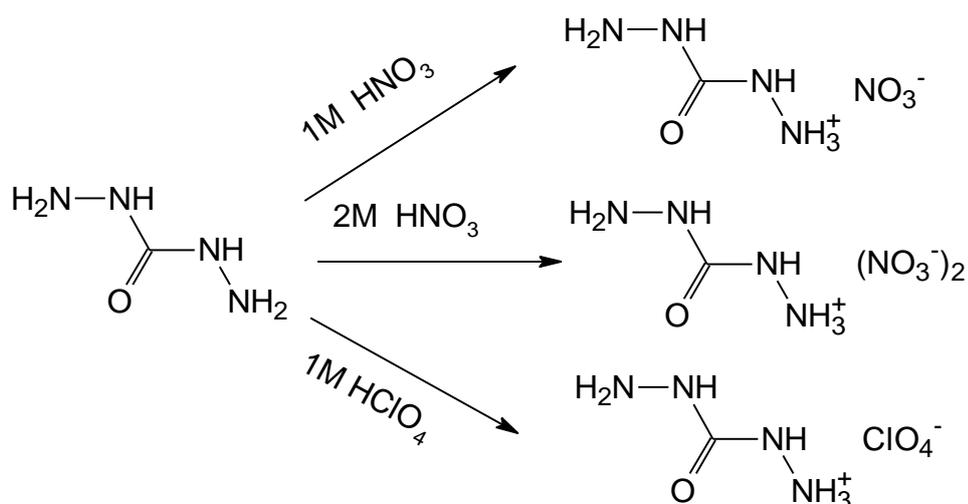


Данный продукт имеет хороший кислородный баланс и меньшую чувствительность к удару и трению по сравнению с ДНМ. Гидроксильные группы пригодны для дальнейшей функционализации и, следовательно, позволяют вводить фрагмент 1,3 – динитроимидазолидин-2-она в различные органические соединения [25].

И хотя нитрамиды в военное время применялись, как взрывчатые вещества, с чем и было связано основное внимание химиков, но согласно классификации по функциональным группам они занимают самостоятельное место, обладают кислотными свойствами и своеобразной реакционной способностью, этим нитрамиды заслуживают углубленного изучения.

1.1.3 Реакционная способность гидразидов карбоновых кислот

Ярким представителем гидразидов карбоновых кислот является диаминомочевина или карбогидразид, синтезированная из диметилкарбоната и гидразин гидрата в две стадии, где обе гидразиновых половины введены последовательно. Диаминомочевина хорошо растворима в воде и довольно сильное основание, поэтому легко присоединяет протон разбавленной кислоты, таких как азотной или перхлоратной кислоты. После удаления воды в вакууме только соль перхлората остается кристаллическим осадком. Обе нитратные соли, особенно моно-, вызывают большие проблемы при выделении, так как обе остаются бесцветными жидкостями и кристаллизуются после высаживания метанолом.

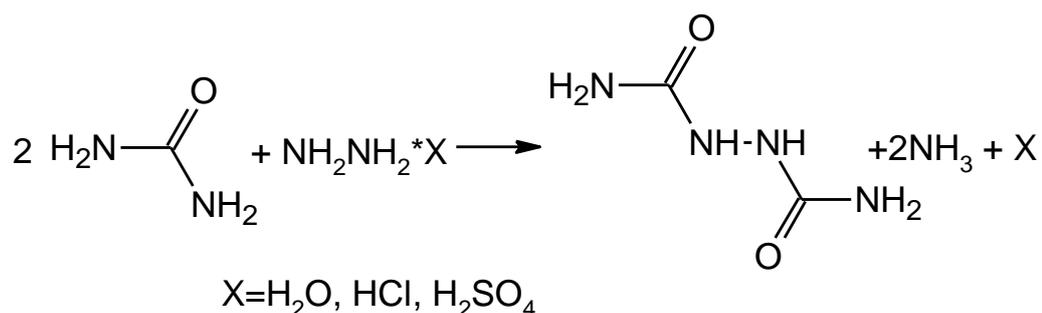


Относительная легкость синтеза этих составов, как и сравнительно дешевый стартовый материал, делают данные соединения, очень привлекательными для замены общеизвестных бризантных взрывчатых веществ [26].

Конденсация карбогидразина с арилзамещенным альдегидом защищает группы NH₂ от последующей алкилационной реакции, вводя желаемый C-3 арилзамещенный заместитель. N-алкилирование как правило достигается в безводном тетрагидрофуране с соответствующим диалкилсульфатом и гидридом

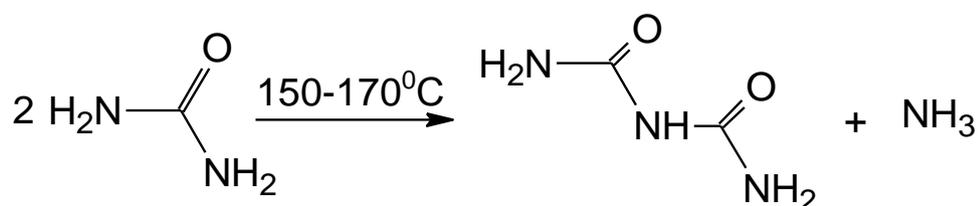
натрия. Хотя алкилированные сульфаты как правило используются последовательно, алкилированные йодиды также работают хорошо, кроме случаев, где их точка кипения неудобно низка. В случаях, где две алкилированных группы отличаются, алкилирование выполнено пошагово с первым шагом, требующим меньших эквивалентностей алкилирующих агентов и гидрита натрия. Моноалкилированный карбогидразид менее реактивен, чем сам карбогидразид. Реакция образования диалкильных продуктов использует дополнительный агент алкилирования и NaH. В случаях, где необходимы более высокие температуры реакции для второй стадии алкилирования, безводный толуол можно заменить тетрагидрофураном [27].

В литературе [28] описаны способы синтеза гидразодикарбонамида из мочевины и гидразин-гидрата или кислыми солями гидразина.

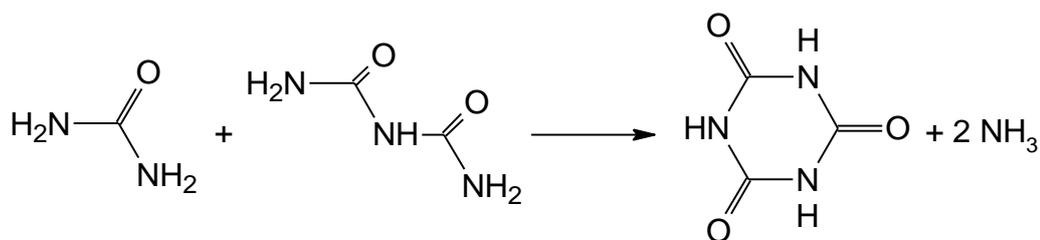


В указанных синтезах мочевины берут в избытке, а реакцию проводят под давлением, с одновременной отгонкой воды и аммиака [29-31].

Температура реакций варьируется в пределах 100-220 °С, хотя известно что при нагревании до 150-170°С мочевины разлагается, образуя биурет.



А при более высоких температурах идет взаимодействие образовавшегося биурета с исходной мочевиной и выделение циануровой кислоты.

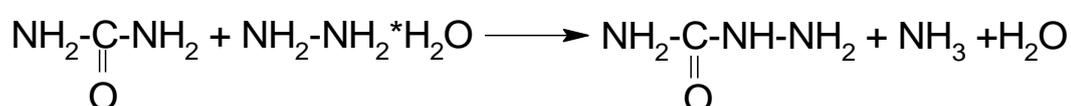


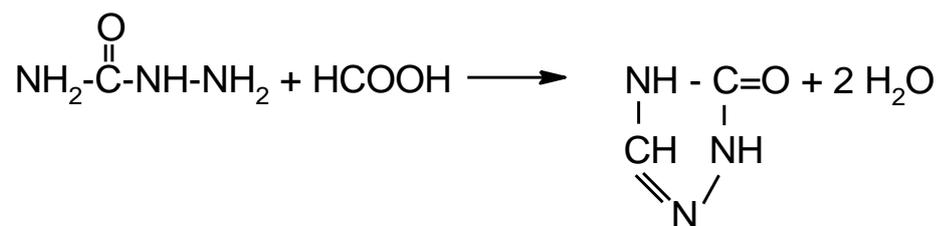
В более поздней работе предложена технология получения гидразодикарбонамида, определены оптимальные условия реакции гидразин-гидрата с мочевиной, а также методом УФ-спектроскопии доказано, что на первой стадии реакции быстро образуется семикарбазид, который затем медленно реагирует с мочевиной с образованием целевого продукта. Гидразодикарбонамид используют как полупродукт в производстве лаков, клеев и вспенивателей полимеров, а также в качестве добавок к различным материалам: эпоксидным смолам, гидравлическим жидкостям и полимерам [32].

Существует метод получения гидразодикарбонамида из мочевины, катализируемый солями металлов (AlCl_3 , ZnCl_2) в воде, в пиролизных печах, при температуре 10-60 °С в течение часа [33].

Известно несколько методов циклизации семикарбазида до 1,2,4-триазол-5-она, наиболее технологичным из которых является реакция взаимодействия муравьиной кислоты и солянокислого семикарбазида, протекающая при температуре кипения в течение 8 часов и сопровождающаяся выделением газообразного хлористого водорода.

Базанов Г.В. предложил более упрощенный и экологически чистый способ. При нагревании мочевины с гидразингидратом образующийся на первой стадии семикарбазид подвергается циклизации при кипении в течение 2-3 ч в среде муравьиной кислоты до 1,2,4-триазол-5-она [34].





1,2,4-Триазол-5-она является исходным соединением для получения высокоэффективного активатора низкотемпературного пероксидного беления текстильных материалов.

1.1.4 Координационные соединения семикарбазидов

Систематические исследования координационных соединений переходных металлов с семикарбазидами проводятся продолжительное время. Однако данное направление остается актуальным в силу биологической активности комплексов.

Исследование соединений с семикарбазидом физическими методами свидетельствует о бидентатно-циклическом способе координации молекулы семикарбазида, что подтверждено методом рентгеноструктурного анализа [35].

4-Нитросемикарбазид с солями переходных 3d-металлов образует внутрикомплексные соединения $M(O_2NNCONHNH_2)_2 \cdot 2H_2O$ ($M = Fe, Co, Ni$ и Zn). Координация аниона нитросемикарбазида отличается от описанной выше лигандной функции семикарбазида, координируемого центральным ионом обычно в виде молекулы. Данные различия связаны с сильным $-I$ -индукционным эффектом группы NO_2 (константа Тафта σ^* равна +3,9), что приводит к проявлению нитросемикарбазидом кислотных свойств за счет отщепления протона от нитрамидного фрагмента. Из анализа полярограмм растворов соединений, по постоянному потенциалу восстановления, заключают, что NO_2 – группа лиганда в координации не принимает участие. А потенциалы восстановления металлов в комплексных соединениях смещаются на 80-100 мВ по сравнению со стандартными растворами солей.

О способе координации аниона L^- к иону металла можно судить и по данным ИК-спектроскопии. Так для солей нитросемикарбазида полоса поглощения, обусловленная валентным колебанием карбонильной группы, остается в том же интервале, что и в нитросемикарбазиде $1650-1660 \text{ см}^{-1}$. А вот полосы валентных колебаний NH_2 - группы смещаются в низкочастотную область на $60-100 \text{ см}^{-1}$, что говорит о координации этой группы с центральным ионом. Соответственно координация 3d-металлов с нитросемикарбазидом приводит к замыканию пятичленного хелатного цикла MN_3C (за счет $NH-NO_2$ и NH_2 групп).

Комплексные соединения переходных 3d-металлов нитросемикарбазида являются взрывчатыми веществами, перспективными энергетическими

материалами для получения наноразмерных неорганических материалов (например оксидов) в результате взрыва [36].

С металлами IV группы, такими как Ti^{4+} , 4-нитросемикарбазид количественно образует титановую соль. Способ синтеза заключается в обработке аммониевой соли 4-нитросемикарбазида хлоридом титана (IV) при охлаждении. Полученный комплекс является четырехводным кристаллогидратом, обладающим низкой чувствительностью. После удаления воды чувствительность соли возрастает. Данное соединение перспективно в синтезе наноразмерного оксида титана методом взрыва. Высокая степень замещения наблюдается при соотношении лиганда (4-НСК) к комплексообразователю (Ti^{4+}), равном 4:1 и охлаждении до 5 °С, что, по-видимому, замедляет конкурирующую реакцию хлорида титана с водой. Полнота протекания реакции подтверждается косвенным методом контроля: обработкой нитратом никеля маточника с получением никелевого соединения нитросемикарбазида [37].

В литературе приводятся данные, что катион титана (IV) образует ярко желтого цвета комплекс с сульфосалициловой кислотой. На основании этого эффекта, была разработана фотометрическая методика определения катиона титана в слабокислом ацетатном растворе. Сульфосалицилата титана имеет максимум поглощения в слабокислой среде на 357-368 нм, а подкисление до $pH=1$, смещает максимум поглощения до 400 нм [38].

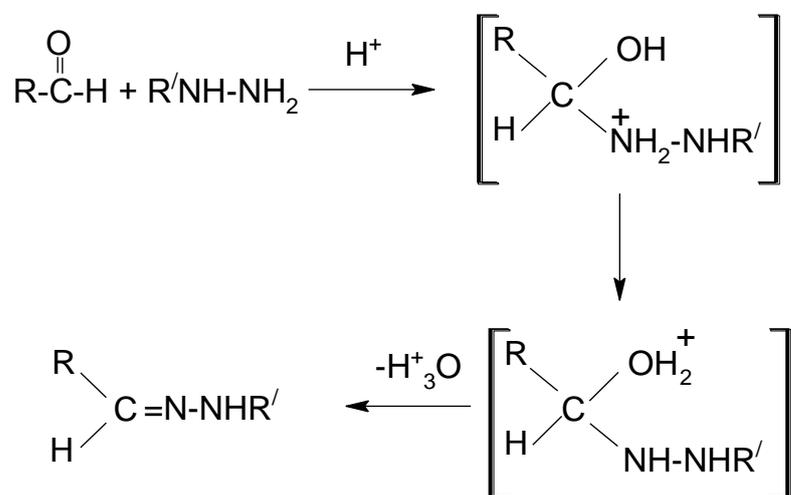
Таким образом, 4-нитросемикарбазид, содержащий в своей составе различные по своей природе функциональные группы (гидразиновую и нитрамидную) при одном атоме углерода, интересен в плане синтеза новых материалов.

1.2 Семикарбазоны и их свойства

1.2.1 Синтез и строение гидразонов

Производные гидразина за счет содержания хотя бы одной первичной аминной группы, способны присоединяться к карбонильным группам альдегидов и кетонов. Механизм, описывающий образование гидразонов, включает в себя атаку свободной электронной парой конечного атома азота поляризованного карбонила и последующее отщепление воды.

Первая стадия – перенос протона от атома азота гидразина к кислороду карбонильной группы. Вторая стадия – элиминирование второго протона.



Данная реакция обратима, но равновесие в обычных условиях смещено в сторону образования гидразона, поэтому в большинстве случаев удаление воды из сферы реакции не требуется. У гидразонов с плохой растворимостью обратимость реакции не наблюдается вовсе.

Доказательством промежуточного образования карбоноилгидразина является тот факт, что при прибавлении семикарбазида к нейтральным растворам карбонильных соединений происходит быстрое снижение поглощения, характерного для карбонильной группы в ИК- и УФ-спектрах, и последующее медленное нарастание поглощения образующегося семикарбазона.

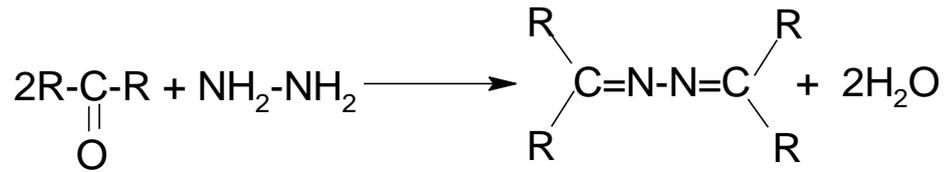
Как известно, дегидратация карбинола катализируется кислотами, определяя скорость реакции, при этом кислота превращает карбонильное соединение в сопряженную кислоту облегчая и присоединение.

Оптимальное значение pH реакционной среды подбирается для каждой пары гидразин - карбонильное соединение, обычно оно близко к значению pK_a исходного гидразина. Например фенилгидразин легко конденсируется в присутствии уксусной кислоты, то 2,4 –динитрофенилгидразин требует применения более сильных минеральных кислот.

Основные различия в синтезе гидразонов заключаются в использовании различных растворителей, катализаторов, температурных условий, продолжительности реакции. Подбор условий диктуется свойствами исходных соединений и образующихся гидразонов. Обычно арилгидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны получают смешением растворов карбонильных соединений и гидразинов. В качестве катализаторов используют нескольких капель кислоты или использование солей соответствующих производных гидразина. Растворители обычно используются стандартные вода, спирт, бензол, эфир и др. [39].

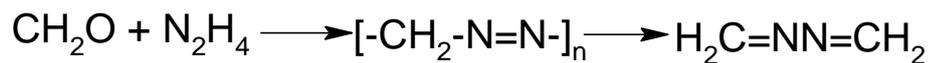
Из-за трудностей в получении гидразоны низших алифатических альдегидов являются малоизученными соединениями. В результате непосредственного взаимодействия гидразина с алифатическими альдегидами долгое время удавалось получать только азины. В 1963 г. появилось сообщение о получении гидразонов алифатических альдегидов взаимодействием альдегида с гидразин-гидратом при температуре ниже 5 °C [40-41]. Затем гидразон ацетальдегида получали дегидратацией этанолгидразина над окисью алюминия при 250-350 °C, а так же кипячением с 25-35 % водной щелочью [42].

Азины (дигидразоны) легко получают реакцией гидразина с двумя молями альдегида или кетона:

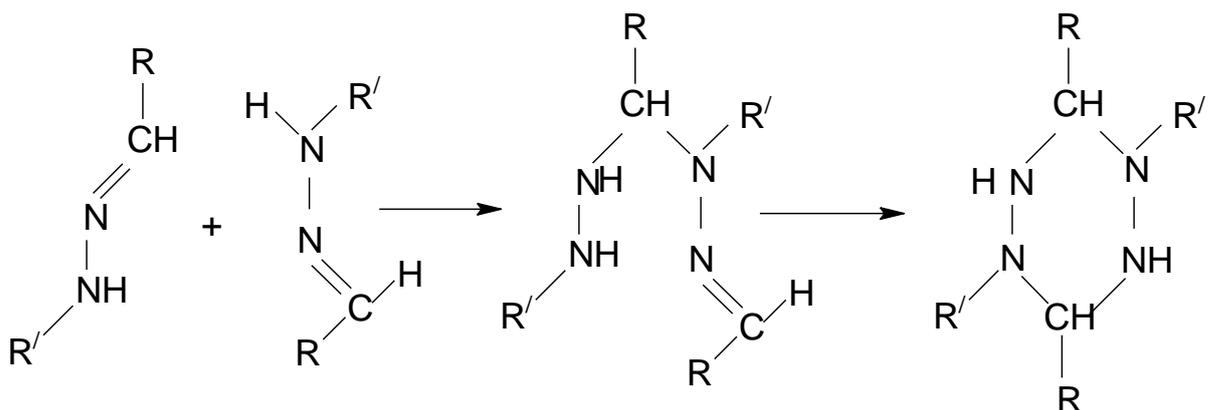


С гидразином альдегиды легко взаимодействуют, образуя сначала гидразон альдегида, который затем конденсируется со второй молекулой альдегида в азин. Выделить промежуточные гидразоны альдегидов возможно только при осторожной работе в мягких условиях с использованием избытка гидразина [43].

Формальдегид конденсируется с гидразином с образованием полимерного продукта. Однако нагревание данного полимера в инертной атмосфере приводит к выделению мономерного азина формальдегида – очень реакционноспособного соединения, стабильного при низких температурах.



Склонность к димеризации является общим свойством монозамещенных гидразонов и самих гидразонов простейших альдегидов. При этом сначала образуются нециклические, сохраняющие одну гидразонную группировку димеры, и лишь затем замыкается гексагидротетразиновое кольцо:

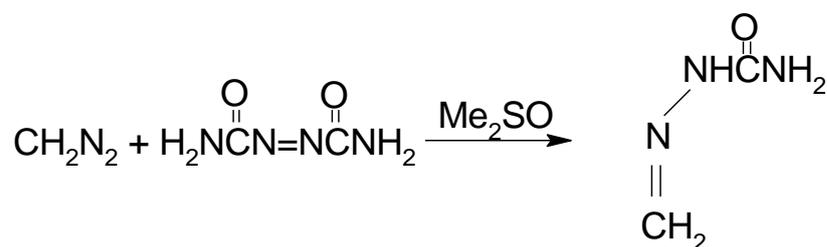


Дикетоны реагируют с гидразином, с образованием циклических азинов или изомерных соединений; 1,3- и 1,4-дикетоны используются в синтезе пиразолов, дигидропиридазинов и пирролов:

Еще большие циклические системы можно получить конденсацией α , ω -диароилалканов с гидразином [44]. Склонность простейших моноалкилгидразонов к димеризации или взаимодействие между альдегидом и гидразоном усложняет их синтез и вынуждает проводить его в условиях избытка алкилгидразина, т.е. медленным прибавлением альдегида к гидразину в эфирном растворе при охлаждении [45].

При взаимодействии глиоксаля с замещенными гидразинами получают бис(гидразоны) как основные продукты. Реакцию проводят в спиртовой среде, с двухкратным избытком гидразинпроизводного в присутствии кислоты. Примесями данной реакции являются циклические продукты дальнейшего взаимодействия гидразонов с исходными материалами.

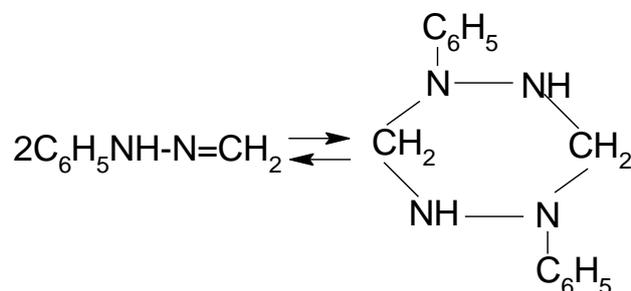
Формальдегид семикарбазона получают из диазометана и азодикарбонамида, механизм этой интригующей реакции описан Мартином Померанзом и сотрудниками [46].



Ими же проведен полный анализ строения данного соединения, так УФ-спектр имеет максимум поглощения на 223 нм, ИК-спектр содержит пики на 3310, 3260, 3200, 3090, 1660 и 1581 cm^{-1} , что соответствует предполагаемой структуре. ЯМР-спектроскопия ^1H ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) имеет дуплет(CH_2) при 6,8 и 6,1 и синглет(NH_2) при 6,2 и 10 для (NH). ^{13}C ЯМР показывает два пика на 156,7 ($\text{C}=\text{O}$) и 130,4 ($\text{CH}_2=$).

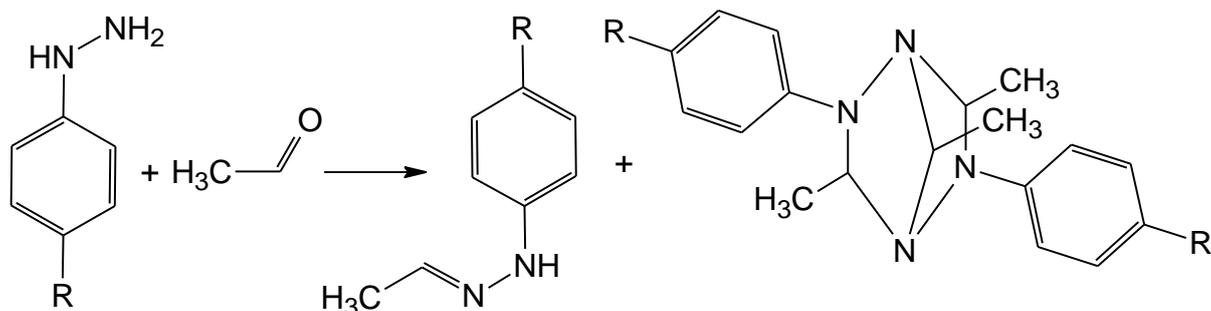
Простейший арилгидразон – фенилгидразон формальдегида долго оставался неизвестным. В результате реакций фенилгидразина с формальдегидом и параформом в различных условиях выделялся ряд кристаллических продуктов с температурой плавления от 112 °C до 212 °C, некоторые из них даже

соответствовали по элементному составу фенилгидразон формальдегиду, но являлись его димерами, имеющими структуру 1,4-дифенилгексагидро-тетразина.



Выделить чистый фенилгидразон формальдегида удалось после проведения реакции в эфирном растворителе без каталитических добавок кислот, с последующей перегонкой в вакууме. Строение соединения доказали по элементному анализу, методом УФ-спектроскопии (λ_{max} 275 нм) и ИК-спектрам. От продуктов димеризации выделенное соединение резко отличается более низкой температурой плавления и хорошей растворимостью [47].

Синтез *p*-метоксифенилгидразона ацетальдегида, а также некоторых других пара-замещенных фенилгидразонов ацетальдегида по известным методикам закончился неудачей. В ИК-спектре полученных соединений нет полос поглощения, отнесенных к валентным колебаниям N-H связи. В УФ-спектрах полученного образца отсутствуют пики поглощения в области 270-280 нм, характерного для арил-гидразонов. В спектре ПМР отсутствуют сигналы, характерные для метиновых протонов двойной связи (в области 6-7 м.д.). Но в области 3,75-4,14 м.д. присутствуют квартеты трех групп СН-СН₃ и протонов ароматического кольца. Данные элементного анализа для образца, полученного при взаимодействии фенилгидразина с ацетальдегидом и масс-спектрометрическое определение молекулярного веса приписывают этому веществу состав C₁₈H₂₂N₄. На основании полученных данных соединению было приписано строение 2,5,7-триметил-3,6-дифенилбицикло [2,2,1] гексагидро-тетразина.



Образование при конденсации не алкилгидразонов, а более сложных продуктов упоминалось в литературе при попытках синтезировать алкилгидразоны формальдегида и ацетальдегида. Предположив, что образование замещенных гексагидротетразинов может быть вызвано наличием избытка альдегида в реакционной массе, была изменена методика получения гидразона, и альдегид прибавлялся к эфирному раствору по каплям. В результате был синтезирован *p*-метоксифенилгидразон ацетальдегида, строение которого подтверждено ИК-, ПМР- и УФ-спектроскопией [48].

Дикарбонильные соединения реагируют с гидразином и его производными ступенчато: сначала по одной карбонильной группе, затем по другой.

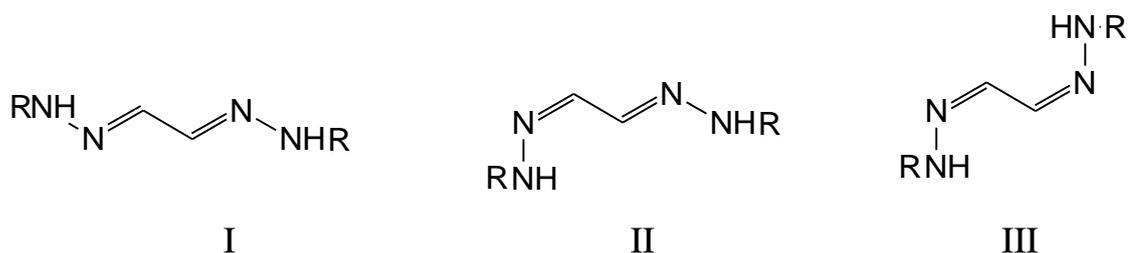


1,3-, 1,4- или 1,5-Дикарбонильные соединения могут реагировать с гидразинами с образованием:

- а) полимеров,
- б) циклических соединений из двух молекул гидразина и двух молекул дикарбонильного соединения,
- в) циклического соединения из одной молекулы гидразина и одной молекулы дикарбонильного соединения.

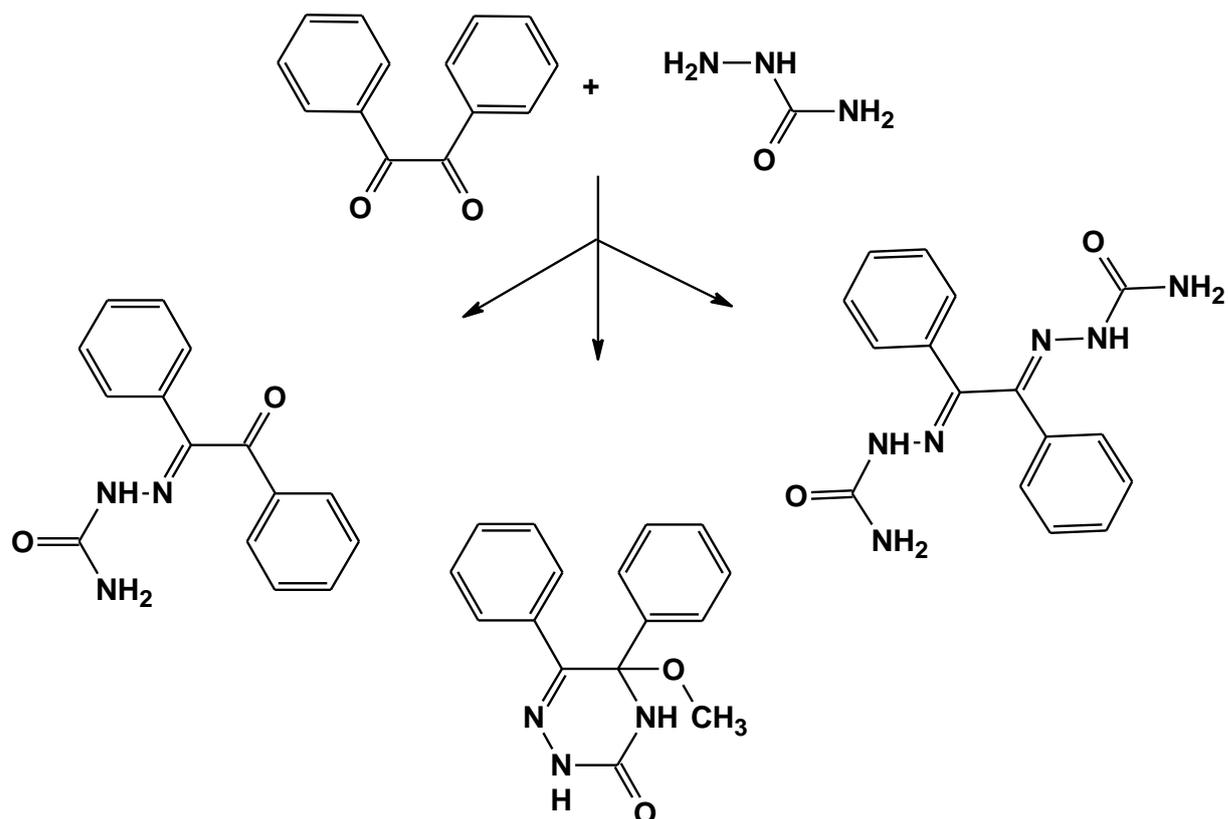
С замещенными гидразинами образуются моногидразины, дигидразины, а в некоторых случаях и гетероциклические соединения.

Замещенные гидразины и семикарбазиды легко взаимодействуют с глиоксалем, с образованием бис(гидразонов) без образования циклических продуктов. Реакция протекает в водной среде с эквимолярными соотношениями реагентов. В ПМР-спектрах присутствуют протоны HC=N группы на 12,05-11,0 и NH-группы на 7,93-7,62. Хотя полученные соединения могут существовать в трех изомерных формах, но простота ПМР-спектров свидетельствует о транс-изомерии продуктов (I) [49].

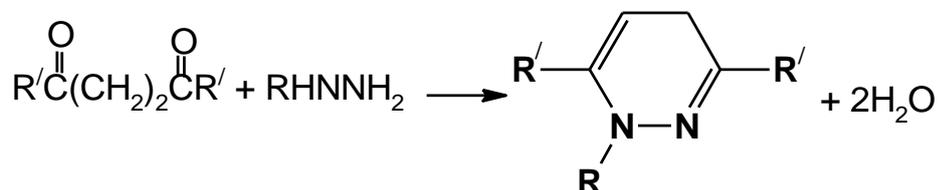


На механизм взаимодействия влияет не столько природа исходных соединений, сколько условия проведения реакции. Например, конденсация дифенилглиоксаля с семикарбазидом:

- при $\text{pH} > 7$ и температуре кипения образуется бензилбиссемикарбазон;
- при $\text{pH} < 7$ и комнатной температуре выделен бензилсемикарбазон;
- при $\text{pH} < 7$ и температуре кипения получен 6-метокси-1,6-дифенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2,3,5-триазин [49].



Аналогичная конденсация алкилгидразинов с 1,4-диальдегидами при кипячении в инертных растворителях (бензол, толуол) над ВаО приводит к высокому выходу соответствующих 1-алкил-1,4-дигидропиридазинов. Причиной гладкого замыкания цикла является высокая основность вторичного атома азота молекулы алкилгидразина. ИК-спектры содержат две характерные полосы поглощения при 1640 и 1670 см⁻¹ ($\nu_{C=N}$ и $\nu_{C=C}$ в енаминах и гидразонах) [50].



Влияние температурного режима сказывается и на реакции 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона (β -кетолы) с гидразингидратом, при 60 °С образуется тетрагидроиндазолы, а при 0 °С – гидразоны [51].

Для арил-гидразонов описано много реакций, использующих метанол, этанол или высушенный толуол в качестве растворителя. Например семикарбазоны и тиосемикарбазоны сложных эфиров ванилина и ванилаля получают в абсолютном метаноле с 87 %-92 % выходами. Данные соединения представляют собой устойчивые бесцветные кристаллические продукты с четкой температурой плавления. Это ценные реагенты органического синтеза, особенно для получения гетероциклических соединений [52,53].

В литературе встречаются упоминания о синтезе арил-гидразонов из ароматических альдегидов и семикарбазида или тиосемикарбазида в водной среде при комнатной температуре, под ультразвуковым облучением в течение 20-30 мин. Данный метод позволяет получать арил-гидразоны быстрее и с большими выходами по сравнению с обычными условиями конденсации. А также не наносит вреда окружающей среде, т.к. процесс ведется в воде, а не в метаноле, как описано было ранее для этих соединений и без добавлений каталитических количеств кислоты [54].

Подобный метод является одним из специфичных способов синтеза различных семикарбазонов с 74 %-90 % выходами на поверхности оксида алюминия без растворителя. Процесс заключается в смешивании семикарбазида с альдегидами в присутствии порошка оксида алюминия в течение 4-10 мин [55].

Диаминочевина взаимодействует с различными альдегидами и кетонами даже без растворителей, причем выход конечных 1,5-дизамещенных карбогидразонов выше, чем по методикам с использованием органических растворителей. Примечательно, что данный метод эффективен для конденсации ароматических альдегидов, хотя скорость реакции жидких альдегидов выше, чем твердых. Для алифатических альдегидов, таких как формальдегид и ацетальдегид, данный метод не подходит из-за получения смеси неразделимых продуктов [56].

1.2.2 Особенности спектроскопии семикарбазонов

Как известно природа карбонильной и гидразинной компоненты, а так же геометрическое строение молекулы влияют и определяют внутримолекулярные взаимодействия в гидразонах, как и другие свойства этих соединений.

Наличие $C=N-N$ фрагмента обуславливает удобство использования гидразонов как модель для изучения π - ρ –сопряжения. Планарность гидразонного фрагмента является основным условием взаимодействия π -электронов азометиновой связи с неподеленной парой электронов аминного атома азота. Что позволяет осуществить перекрывание π - и ρ - орбиталей и определяет соответствующую ориентацию. Такие проявления сопряжений у гидразонных молекул наблюдаются при изучении ИК-, КРС-, УФ- и ПМР-спектров.

В колебательных спектрах гидразонов наблюдается понижению частоты валентных колебаний связи $C=N$ из-за π - ρ –сопряжения. Поэтому у алифатических иминов $\nu_{C=N}$ проявляется в области $1650-1670\text{ см}^{-1}$, а у алкилгидразонов алифатических карбонильных соединений при $1605-1635\text{ см}^{-1}$, а для диметилгидразона формальдегида проявляется даже при 1585 см^{-1} [39].

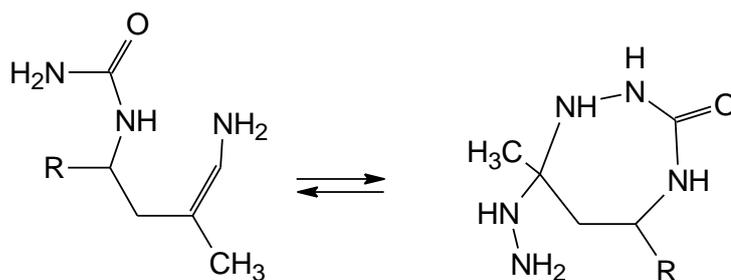
При анализе ИК-спектров наблюдаются аномально завышенные карбонильные пики семикарбазонов до 1760 см^{-1} (обычно для карбонила семикарбазона это 1690 см^{-1} и $1640-1650\text{ см}^{-1}$ для амида и мочевины). Доказано, что этот эффект не зависит от заместителей в ароматическом кольце, а является следствием внутримолекулярных связей. Рентгеноструктурный анализ и данные ^{13}C ЯМР подтверждают образование водородной связи между $C=O$ и NH или NH_2 - группами различных молекул [57].

Электронные спектры гидразонов характеризуются увеличением интенсивности и батохромным сдвигом полосы, отвечающей $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходу. Введение аминогруппы в сопряженную систему вызывает эффект, эквивалентный введению в ту же систему этиленовой группы, что подтверждается анализом УФ-спектров гидразонов и их изоэлектронных аналогов. Значение величин $\Delta\nu$ и $\Delta\lambda$ тем больше, чем сильнее сопряжение в молекуле гидразона.

Семи- и тиосемикарбазоны алифатических и алициклических карбонильных соединений с π - ρ - π - системой сопряжения имеют максимум интенсивного поглощения в области 270-285 нм ($\epsilon = 15000$ - 20000), а арил- и ацилгидразоны ароматических альдегидов и α -дикарбонильных соединений с π - ρ - π - системой сопряжения характеризуются еще большим батохромным смещением полосы, отвечающей $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходу, с увеличением ее интенсивности до 300-320 нм ($\epsilon = 25000$ - 40000) [39].

Пространственная и структурная изомерия гидразонов хорошо известна, в некоторых случаях наблюдается таутомерное равновесие нескольких форм. Частным случаем изомерии гидразонов является геометрическая изомерия обусловленная sp^2 -гибридизацией иминного атома азота в азометиновой системе, с направлением связи под углом 120° . *Син*-изомерами обычно считают изомер, в котором метиновый атом водорода и замещенная аминогруппа относительно связи C=N находятся в *цис*-положении (по аналогии с оксимами), и соответственно при *транс*-расположении – *анти*-изомерами.

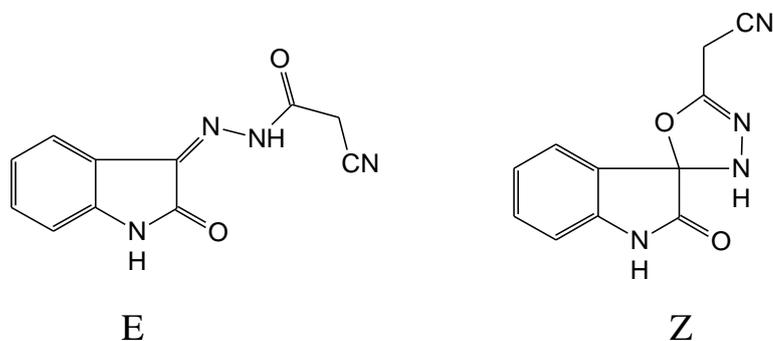
Характерной особенностью семикарбазонов является возможность существования их в различных изомерных формах, например циклической (кольчатоцепная изомерия).



Доказательством ациклической структуры служат синглеты в ^1H ЯМР в области 4,08-4,52 и 5,48-5,64 м.д. протонов NH_2 -группы и сигнал углерода фрагмента C=N на 143,5-144,2 м.д. в ^{13}C ЯМР-спектров [58].

Из литературы известно, что в растворе карбогидразоны представлены таутомерными смесями *E*- и *Z*-изомеров или конформеров из-за заторможенного вращения амидного фрагмента вокруг связей C-N [59].

Достоверно строение изомеров подтверждается рентгеноструктурным анализом, например *Z*-изомер 3-цианоацетилгидразоно-2-индолинона с сильной внутримолекулярной водородной связью между N и H3 O1. Но попытки вырастить качественные монокристаллы *E*-изомера для рентгеноструктурного изучения оказались безуспешными.



Тем не менее строение *E*-изомера установлено на основании ЯМР- и ИК-данных. ИК-спектры изомеров отличаются интенсивностью полос NH-группы 1622 и 1618 cm^{-1} . В ПМР-спектрах наблюдается смещение сигнала одного водорода ароматической группы в более слабое поле, что связано с *E*-стереоструктурой [60].

1.2.3 Реакционная способность гидразонной группы

Гидролиз иминов протекает легче, чем гидролиз соответствующих гидразонов, проявляя сильную зависимость от природы заместителей а так же от условий его проведения. Молекула воды является слабым нуклеофилом, поэтому с трудом присоединяется по $C=N$ связи гидразонов. Образующиеся при этом *гемм*-гидразиноспирты – вещества неустойчивые, легко распадающиеся на молекулу гидразина и карбонильного соединения, в другом случае, теряют молекулу воды, снова превращаясь в гидразоны, следовательно, устанавливается равновесие, сдвинутое почти нацело влево в обычных условиях [61].

Значительно облегчают гидролитическое расщепление гидразонов щелочные и особенно кислотные катализаторы. Для сдвига равновесия вправо используются различные приемы: обработка другими карбонильными соединениями (пировиноградной, леволиновой кислотами, ацетилацетоном и др.) для связывания освобождающегося гидразина; удаление гидразина из сферы реакции (отгонкой или высаживанием труднорастворимой соли).

Щелочной гидролиз гидразонов используют очень редко, значительно чаще применяют кислотный катализ, протекающий через стадию протонирования, т.е. электрофильная атака протона по гидразонной группе является первой стадией, а присоединение молекулы воды или гидроксил-иона последующей – второй стадией. Разрыв $C-N$ связи и освобождение карбонильного соединения с образованием протонированной формы гидразина происходит на завершающей стадии. Проследить закономерность гидролитической стабильности гидразонов сильно зависящей от природы заместителей, довольно трудно, так как количество работ по кинетике гидролиза малочисленно.

Снижение скорости гидролиза достигается увеличением числа углеродных атомов в карбонильной компоненте, разветвлением скелета, что хорошо подтверждается кинетическими данными по гидролизу семикарбазонов алифатических кетонов, проведенному при $pH=7$. Например, семикарбазон

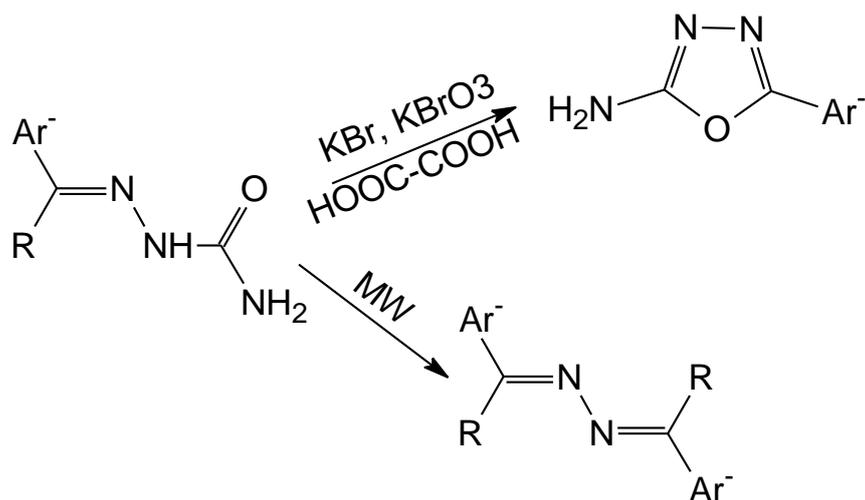
циклопентанона более стабилен к гидролизу, нежели семикарбазон циклогексанона [62].

К увеличению скорости гидролиза приводит повышение температуры, и повышение кислотности среды. Теоретически *бис*- гидразоны возможно гидролизовать ступенчато: сначала омылить одну группу, затем вторую или сразу расщепить обе гидразонные группировки [39].

В щелочной среде поведение гидразонов зависит от природы заместителей в гидразонном фрагменте, от силы основания, от условий проведения реакции и следовательно может приводить к образованию солей, к изомеризации в азосоединения и к другим более глубоким изменениям.

Образование солей происходит при действии едких щелочей на гидразоны, в которых аминная группа имеет кислотный характер, например ацил- и 2,4-динитрофенилгидразон, или при взаимодействии амида натрия с незамещенным гидразоном. Незамещенные семикарбазоны, как и гидразоны под действием щелочей теряют молекулу азота, превращаясь в ненасыщенные углеводороды, т.е. формально происходит расщепление гидразонной группы по $C=N$ связи. Аналогичное поведение наблюдается для алкилгидразонов альдегидов при нагревании их с твердым КОН, протекающую по-видимому, через стадию образования азоалканов [63]. Корректного механизма реакции, объясняющего почему незамещенные гидразоны с хорошими выходами восстанавливаются в углеводороды, а моноалкилгидразоны практически не вступают в эту реакцию, до сих пор не существует.

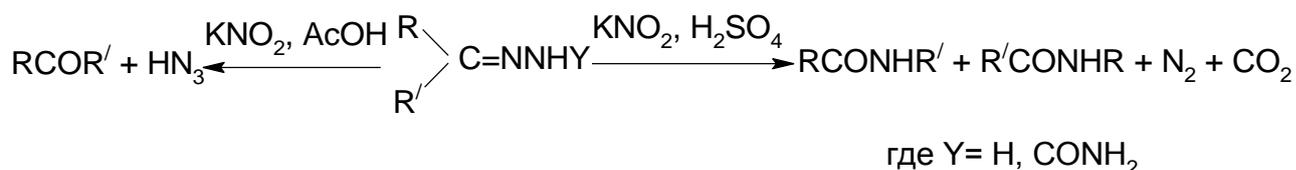
В литературе описаны специфичные реакции семикарбазонов, например, под действием микроволнового излучения бензальдегид семикарбазоны можно переводить в азины или зациклизовывать в оксадиазолы обработкой $KBrO_3$ в щавелевой кислоте с выделением Br при перетирании в твердой фазе [64].



Использование микроволнового излучения при проведении органического синтеза сокращает время реакции, увеличивает выход целевых продуктов с уменьшением образования примесей. Так синтез замещенных арилгидразонов бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты проводят в воде с использованием микроволнового излучения, а не спирте, как было принято раньше. В результате не только сокращается время реакции, но и уменьшается вредное воздействие на экологию [65].

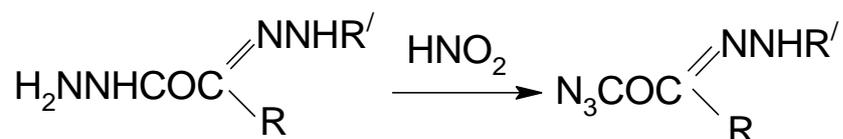
Но под действием микроволнового излучения возможно не только получать, но и расщеплять семикарбазоны до соответствующих альдегидов или кетонов [66].

В растворе уксусной кислоты при действии нитрит-иона на незамещенные гидразоны и семикарбазоны наблюдается их распад с образованием карбонильного соединения и азид-иона, а в растворе концентрированной серной кислоты происходит перегруппировка типа Шмидта, приводящая к амидам соответствующих кислот [67].



Известно нитрозирование азотистой кислотой или ее эфирами моноалкилгидразонов до относительно устойчивых N-нитрозопроизводных, в то время как арилгидразоны при нитрозировании быстро превращаются в арилазоальдоксимы, оксимные аналоги формазанов.

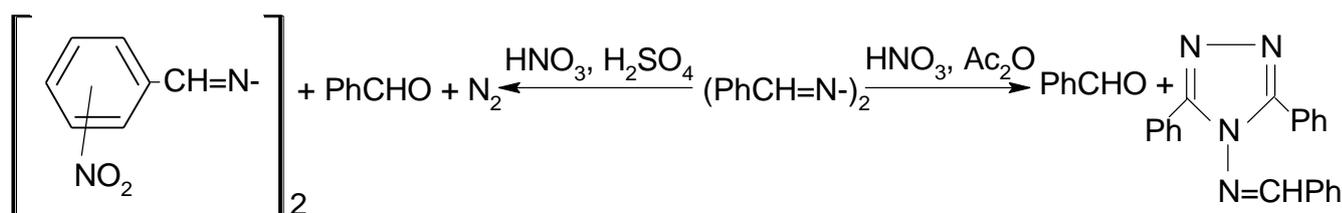
Атака нитрит-иона происходит в первую очередь на аминную, гидразинную или гидразидную группы, не связанных с гидразонным фрагментом гидразонов, а не на гидразонную группу самого гидразона.



Нитрование гидразонов изучено сравнительно мало. Долгое время вся информация по этому вопросу была засекречена из-за возможности получения нитрогидразонов в ходе побочной реакции при синтезе нитрогидразинов.

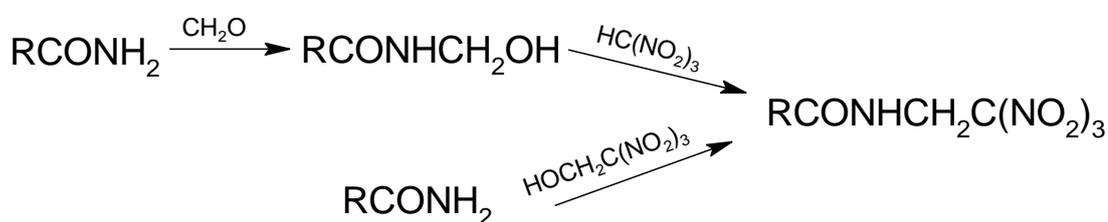
Целенаправленным нитрованием гидразонов практически никто не занимался. При действии смеси азотной и серной кислот бензальазин претерпевает окислительное расщепление и лишь частично нитруется, образуя азины 4- и 2-нитробензальдегидов, а при нитровании в среде уксусного ангидрида образуются лишь бензальдегид и 4-бензилиденамино-3,5-дифенил-1,2,4-триазол.

Таким образом, нитрование происходит в фенильное ядро карбонильной компоненты и азинная группа обладает орто-пара-ориентирующим эффектом:



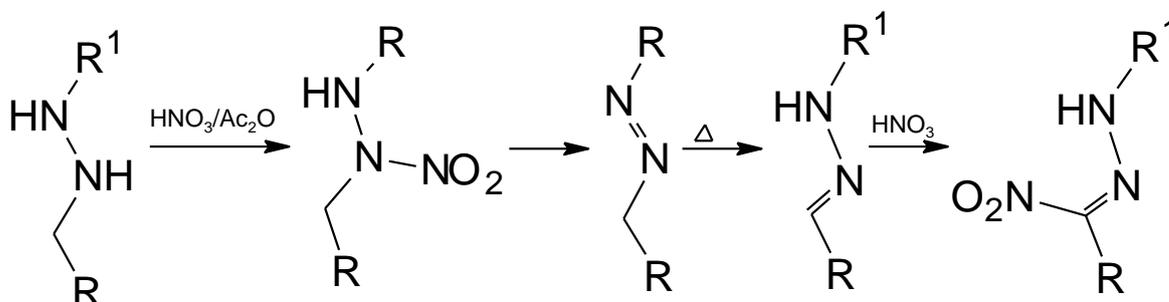
При действии азотной кислоты арилгидразоны альдегидов, по-видимому, более склонны к реакциям окисления, чем к реакциям нитрования. Например, арилгидразоны 2-формил-1-R-хинолий перхлоратов легко окисляются до димерных продуктов [39].

В литературе встречаются упоминания о синтезе С-нитрогидразонов взаимодействием тринитрометильных соединений, содержащих адамантический фрагмент с тетранитрометаном, нитроформом и динитрометаном с солями несимметричных дизамещенных гидразинов. Промежуточные соединения не идентифицировались.



При взаимодействии с несимметричным диметилгидразином происходит распад исходного тринитрометильного соединения, для избежания этого использовались его соли, например солянокислый диметилгидразин [68].

Более поздние исследования по нитрованию гидразинов показали, что продуктами реакции являются нитрогидразоны.



При нитровании 1-(2,4-динитрофенил) -4,4,4-тринитро-1,2-диазабутана получено соединение по физико-химическим показателям, совпадающее с

нитрогидразин производным, однако в спектрах ЯМР отсутствуют сигналы CH_2 -группы, но содержат фрагмент $-\text{N}=\text{C}-$ группы. В спектре ^{13}C появляется сигнал на 124 м.д., характерный для sp^2 -гибридизированного атома углерода, а в спектре ^{14}N тринитрометильный сигнал и сигнал трех нитрогрупп, достоверно подтверждающий строение 1-(2,4-динитрофенил)-3,4,4,4,-тетранитро-1,2-диаза-2-бутена [69].

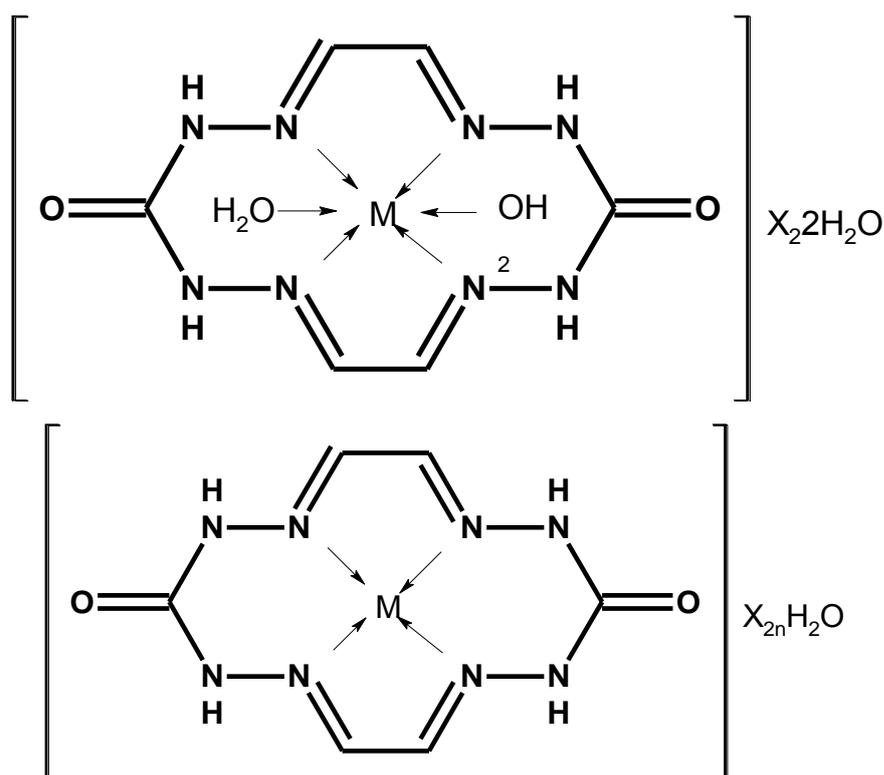
1.2.4 Координационные соединения семикарбазонов

Известны комплексы двухвалентных металлов бис(карбогидразон)глиоксаля – Ni, Co, Zn и Cd полученные кипячением соответствующей соли с глиоксалем и карбогидразидом в водном этаноле в течение 8-10 ч. На основании электропроводности спиртовых растворов и их магнитных моментов данным соединениям приписана восьмигранная геометрия. Данные УФ- и ИК-спектроскопий поддерживают октаэдрическую структуру для Co и Ni солей.

ИК-спектры комплексов в КВг содержат широкую полосу на $3050-3400\text{cm}^{-1}$ отнесенную к $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-H})$ и водородными связями H_2O . Широкая интенсивная полоса $1665-1652\text{ cm}^{-1}$, приписываемая к $\nu(\text{C=O})$ карбогидразона (-NH-CO-NH-) группы циклического кольца. Средние полосы при 1592 cm^{-1} и 1540 cm^{-1} относятся к $\nu(\text{C} = \text{N})$ и $\delta(\text{N-H})$, циклического кольца. ИК-полосы при 1430, 1332, 1256 и 1105 cm^{-1} обусловлены N (NH), $\nu(\text{CC})$, N(NN) и $\nu(\text{CN})$ связями.

Комплексы сульфатов содержат сильную широкую полосу $1100-1120\text{ cm}^{-1}$ и слабую полосу 618 cm^{-1} , отнесенные к ионной группе сульфатов. Средние полосы 836 и 735 cm^{-1} и слабые на 635 и 506 cm^{-1} относятся для N (N-H), $\delta(\text{C-H})$ и деформационным колебаниям кольцевой системы.

Комплексы стабильны на воздухе и в водной среде. Значения электрической проводимости солей в ДМФА, наблюдаемые в диапазоне $E=102-138\text{ Ом}^{-1}\text{моль}^{-1}\text{ см}^2$, указывает на ионную природу комплексов. Комплексы Zn, Cd, Pd диамагнитны, а комплексы Co и Ni парамагнитны. Данные соединения термически стабильны при комнатной температуре, разлагаются при температуре выше $300\text{ }^\circ\text{C}$. Обезвоживание начинается для Cd и Zn при температуре ниже $90\text{ }^\circ\text{C}$, а для Ni и Co при нагреве выше $160\text{ }^\circ\text{C}$. На основании этих данных были предложены вероятные структуры, представленные ниже [70].

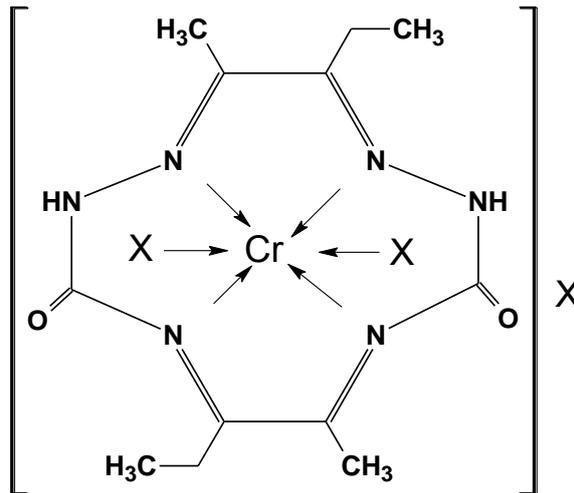


[M = Co^{II} или Ni^{II} и X = Cl или 1/2 SO₄⁻²]

Четырехгранный для [M = Zn^{II} или Cd^{II}]

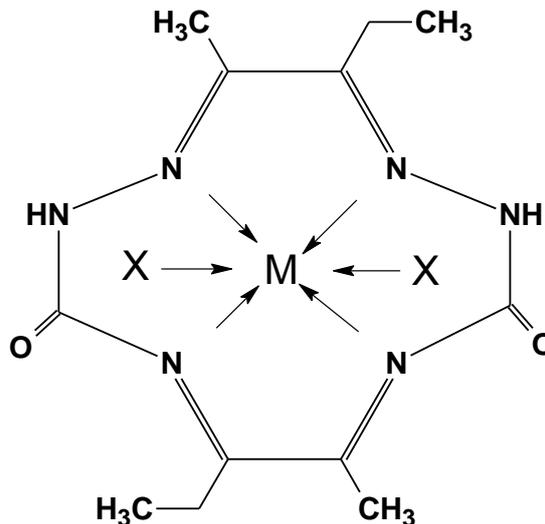
Из-за широкого спектра биологических свойств семикарбазидов и тиосемикарбазидов исследовались их координационные соединения с металлами переменной валентности. Получены макроциклические лиганды из семикарбазидов и их металлические комплексы. Пристальное внимание к таким соединениям обусловлено их биологической активностью, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми антикарцирогенными свойствами.

Строение данных соединений установлено благодаря элементному анализу и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах наблюдается смещение с 3270 см⁻¹ ν(N-H) свободного лиганда на 3298-3289 см⁻¹ ν(N-H) для комплексных солей, а также появление новых пиков на 459 - 189 см⁻¹, отнесенных к ν(N-M).



Структура комплекса Cr(III) где $[M=Cr(III), X=Cl^-, NO_3^-]$

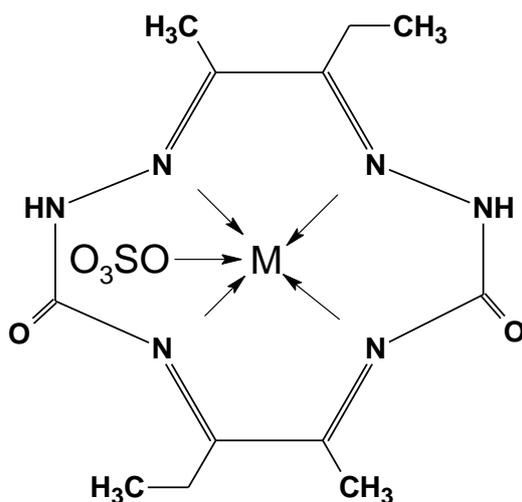
Основываясь на элементном анализе, комплексу хрома был приписан состав $CrLX_3$. ИК-спектры хромового комплекса содержат три пика (N-O) при 1426, 1320 и 1018 cm^{-1} , однако наличие пика при 1384 cm^{-1} предполагает неучастие хотя бы одной нитрогруппы в координации. Поэтому данному комплексу была приписана формула $[Cr(L)X_2]X$, что подтверждает электролитическими свойствами данного соединения в растворе ДМСО.



Структура комплекса Mn(II) Ni(II) где $[X=Cl^-, NO_3^-]$

Комплексы Mn(II) и Ni(II) – не электролиты, а в ИК-спектрах присутствуют пики $\nu(NO_2)$ 1410-1430 и 1360-1280 cm^{-1} и $\nu(NO)$ 1055-800 cm^{-1} , соответственно

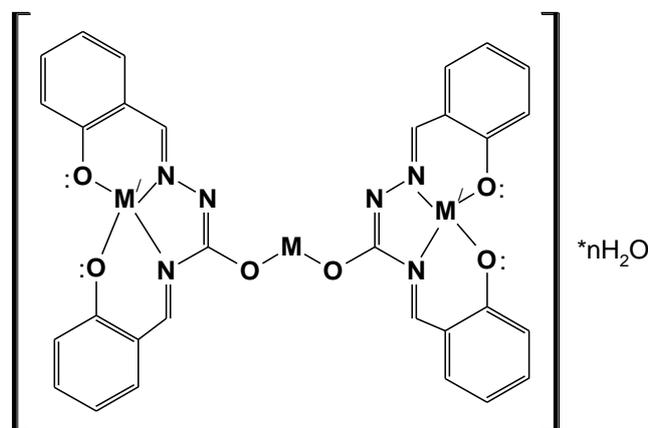
нитратная группа участвует в координации с металлическим ионом. ИК-спектры сульфатных комплексов содержат пики при 1179 и 872 см^{-1} , что подтверждает одноступенчатость сульфатной группы. На основании этих данных комплексам $[\text{M}(\text{L})\text{X}_2]$ где $\text{M}=\text{Mn}(\text{II})$ и $\text{Ni}(\text{II})$ а $(\text{X}=\text{Cl}^-, \text{NO}_3^-, \frac{1}{2} \text{SO}_4 \text{ и } \text{SCN}^-)$, была приписана восьмигранная геометрия, за исключением сульфатов, которым была приписана пятичленная геометрия [71].



Структура сульфатного комплекса, где $\text{M}=\text{Mn}(\text{II})$ или $\text{Ni}(\text{II})$

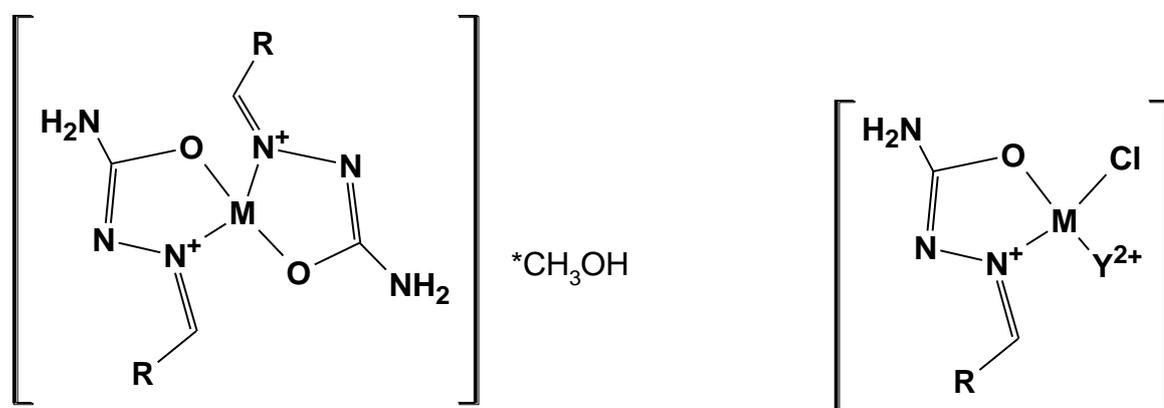
Из литературы известны разнообразные по строению соли меди и никеля семикарбазон салицилового альдегида. Строение данных соединений сильно зависит от кислотности среды. Так в щелочной среде реакция комплексообразования идет по амидному атому азота с образованием N^1, N^4 -бис(салицилиден)изосемикарбазида (L), который уже образует комплекс состава $\text{KM}(\text{L}-3\text{H})$ [$\text{L}=\text{НОС}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}=\text{N}-\text{N}=(\text{CO})\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OH}$], и соответственно, ведет себя как тетраденатный трижды депротонированный лиганд. Гетерометаллические бис(салицилиден)изосемикарбазида меди, никеля и щелочноземельных элементов синтезируют в щелочной среде. Данные ИК-спектроскопического исследования устанавливают, что бис(салицилиден)изосемикарбазид ведет себя как тетраденатный лиганд с образованием двух шести- и одного пятичленного металлоцикла. О чем говорит исчезновение в ИК-спектрах полос поглощения при 3400-3200 см^{-1} , отнесенных к

НН-группе, и $1250-1215\text{ см}^{-1}$ деформационного колебания фенольного гидроксила. Также наблюдается раздвоение и смещение в низкочастотную область валентного колебания связи $\text{C}=\text{N}$ по сравнению со свободным семикарбазоном салицилового альдегида. Наблюдается появление новых полос поглощения, обусловленных валентными колебаниями связи металл-азот ($540-510$ и $430-405\text{ см}^{-1}$) и металл-кислород ($490-470\text{ см}^{-1}$). Остальные полосы поглощения аналогичны исходному семикарбазону. Данные термического анализа подтверждают протекание термолиза в две стадии: в области $60\text{ }^\circ\text{C} - 100\text{ }^\circ\text{C}$ на дериватограммах наблюдается эндотермический эффект, соответствующий по убыли массы отщеплению кристаллизационной воды, а при $340\text{ }^\circ\text{C} - 379\text{ }^\circ\text{C}$ происходит полное термическое разложение. На основании физико-химических показателей для данных комплексов была предложена следующая схема распределения химических связей [72]:



Позже эти же авторы исследовали строение и физико-химические свойства координационных соединений кобальта, никеля, меди и цинка с семикарбазоном 3-фенилпропеналем. В зависимости от используемых растворителей были получены соответствующие комплексы $\text{ML}_2 \cdot n\text{CH}_3\text{OH}$ и $\text{MLCl} \cdot n\text{CH}_3\text{OH}$. Ввиду малых размеров частиц, а также отсутствия монокристаллов для установления индивидуальности их состава и строения, использовались данные элементного и термического анализа, ЯМР- и ИК- спектроскопий.

Данные термического анализа показывают протекание термолита в несколько стадий: десольфация 60-90 °С, деакватация 155-180 °С или деаминирования 180-200 °С и полная деструкция 370-585 °С. Сравнительный анализ ИК-спектров показывает смещение в низкочастотную область соответствующих полос поглощения на 25-15 см⁻¹, а также появление новых полос в области 605-585 см⁻¹, отнесенных к $\nu(\text{C-O})$, и расщепление полосы $\nu(\text{C=N})$ говорит о бидентантности лиганда, который присоединяется к иону комплексообразователю через атомы азометинового азота и карбамидного кислорода с образованием пятичленного металлоцикла [73].



В зарубежной литературе приводятся синтезы и характеристики комплексов диоксо(семикарбазонов) ванадия(V) цис – VO₂L, где L-салицилальдегид семикарбазон, салицилальдегид 4-n-бутилсемикарбазон или салицилальдегид 4-(2-нафтил)семикарбазон. Молекулярная структура данных комплексов установлена по результатам ¹H- и ¹³C- и FTIR-спектроскопий, а также рентгеноструктурным анализом. Данные семикарбазоны выступают в роли тридентантных лигандов, связанных с азометановым атомом азота, кислородом карбонильной группы и дипротонированным фенольным атомом кислорода. Координационная сфера дополняется двумя оксолигандами в цис – положении. Об этом свидетельствует смещение в низкочастотную область полос, отнесенных к $\nu(\text{C=O})$ и $\nu(\text{C=N})$, а также исчезновение полосы поглощения, характерной для $\nu(\text{O-H})$ на 3422-3307 см⁻¹. NMR-спектры показывают узкие сигналы, характерные

для V^V диамагнитных комплексов, по влиянию анизотропного эффекта в сравнении со свободным лигандом судили об участии того или иного протона в координации молекулы [74].

Ион цинка играет бесчисленные роли в биологических процессах, передачи нервных сигналов, регулятор экспрессии генов, апоптоз, регулирование ферментов, и нейротрансмиссии. Таким образом, развитие простого и легко синтезируемого металло-специфического рецептора весьма желательно. Поэтому изучались структурные и спектральные свойства биядерного цинкового комплекса, содержащие лиганды семикарбазонов типа $[Zn(HSSC)OAc]_2 \cdot 2DMF$ (H_2SSC = салицилальдегид семикарбазон; $HOAc$ = уксусная кислота; ДМФ = N, N-диметилформамид). Приводятся данные рентгеноструктурного анализа, подтверждающие, что основной структурной единицей комплекса является двойной ядерный комплекс $[Zn(HSSC)OAc]_2$, в котором лиганд семикарбазона принимает фенол-иминовую форму. Депротонированные групповые формы фенола в одном атомном мостике между двумя цинковыми центрами, и оба цинковых центра пятичленные. Ультрафиолетовые спектральные исследования показывают, что салицилальдегид семикарбазон обеспечивает прочное связывание Zn^{2+} в соотношении 1:1 в растворе. Семикарбазон салицилальдегида имеет усиленный эффект флуоресценции после добавления Zn^{2+} и дает отличную селективность по Zn^{2+} в физиологических условиях [75].

Природные монотерпены обладающие биологической активностью, обычно не образуют координационных соединений с ионами металлов. Но с введением в их состав донорных функциональных групп, типа семикарбазонов, получают способность к координации. В литературе описаны оптически активные комплексы $[Zn(L)_2Cl_2]$ и $[Zn(L)_2Cl_2]$ с тиосемикарбазонами (+) – камфоры и (-) – карвона, полученные с мольным соотношением Zn : лиганд 1:2 в ацетон – спиртовом растворе. Приводятся данные кристаллической структуры, установленной рентгеноструктурным анализом. Сравнение ИК-спектров комплексов со свободным лигандом фиксируют небольшие изменения положений полос $\nu(NH)$, $\delta(NH)$ и $\nu(CN)$, свидетельствующих об изменении окружения атомов

и образовании Н-связей с участием NH-групп. В низкочастотной области появляются интенсивные полосы на $297 - 270 \text{ см}^{-1}$, которые авторы отнесли к колебаниям связей Zn–Cl, Zn–S [75].

Тиосемикарбазоны и семикарбазоны альдегидов и кетонов содержат в своем составе широкий набор донорных атомов и образуют с ионами переходных металлов разнообразные по составу, строению и свойствам координационные соединения. Многие из них биологически активны, что позволяет использовать их в качестве основы при создании селективно действующих микробиологических питательных сред, а также потенциальных дезинфектантов и антисептиков. В связи с этим синтез и исследование новых комплексов биометаллов с подобными лигандами представляют как научный, так и практический интерес.

1.2.5 Биологически активные вещества на основе гидразонов

Широко распространены лекарственные препараты на основе гидразонов и семикарбазонов, например: ФТИВАЗИД и ЛАРУСАН — противотуберкулезные синтетические препараты (из группы гидразонов изоникотиновой кислоты) и ТИБОН (тиосемикарбазон *n*-ацетамидобензальдегида) — обладает бактериостатической активностью в отношении микробактерий туберкулеза и возбудителя лепры. ФУРАЦИЛИН (семикарбазон 5-нитрофурфурола), ФУРАЗОЛИДОН, ФУРАГИН — противомикробные средства, активны в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis* и грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и др. ЭСТРАЗИН (3-оксиэстра-1,3,5-триен-17-гидразон) — новый противоопухолевый препарат не имеющий аналогов среди применяющихся для лечения рака предстательной железы эстрогенов: синэстрол, диэтилстильбэстрол, эстрадурин, этинилэстрадиол, фосфэстрол, хлортианизен [76].

В настоящее время ведутся обширные поиски активных антимикотиков в рядах таких соединений, как тиосемикарбазиды, тиодиазолы, триазолы, нитровинилиндолы, аминотимолы, гидразиδο-гидразонах [77].

Известно, что многие гидразоны обладают потенциальной биологической активностью, так дитиосемикарбазоны замещенных глиоксалей туберкулостатического действия, *бис*-гуанилгидразон метилглиоксаля противоопухолевым эффектом, а 4-алкилсемикарбазон 5-нитро-2-фуральдегида — фунгицидным.

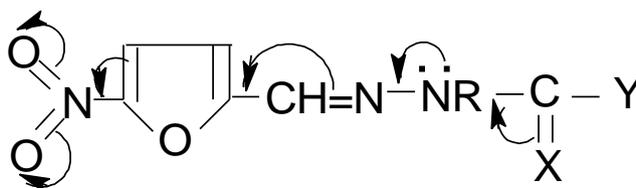
В области химиотерапии туберкулеза известны высокоактивные противотуберкулезные препараты, однако необходимо, чтобы препарат еще хорошо переносился, не подавляя защитных сил организма.

К тому же не всякое вещество, хорошо зарекомендовавшее себя в пробирке и в присутствии сыворотки, проявляет лечебное действие в организме животного и тем более у больного туберкулезом человека. Яркими представителями таких препаратов являются тиосемикарбазоны, обладающие бактериостатической

активностью в разведении 1:32000000 и прекрасно излечивающие туберкулез мышей. Эти животные прекрасно переносят дозу тиосемикарбазонов в 250 раз большую, чем люди в течение длительного времени, а люди лишь ограниченно поддаются лечению этими препаратами.

Поэтому проводились исследования зависимости между химическим строением и противотуберкулезным действием данного класса соединений. Отмечено, что для многих соединений обладающих противотуберкулезной активностью *in vitro*, общей является группировка =N-N-C=. Такая группировка содержится в гидразидах и гидразонах никотиновой и изоникотиновой кислот, обладающих высокой противотуберкулезной активностью *in vitro*, но плохо переносимых. Замена водорода аминогруппы на остатки уксусной, бензойной, фталевой, янтарной, малеиновой кислот и др. улучшает переносимость данных соединений, но сильно уменьшает противотуберкулезную активность. Высокую бактериостатическую активность показали бензилиденные и алкилиденные производные изоникотиноилгидразоны. Данные препараты хорошо переносятся мышами, а ароматические изоникотиноилгидразоны даже в дозе более 40 мг в день в течение месяца. Это позволяет применять их в клинике для замены, например фтивазида, со значительно меньшим побочным действием и больших дозах, для улучшения терапевтического эффекта [78].

Большой группой веществ на основе 2-формил-5-нитрофурана являются гидразоны бактериостатического действия. Введение в 5-положение кольца нитрогруппы приводит к появлению антимикробных свойств уже в разведении $1:10^4$ – $1:2 \cdot 10^5$. Действие данных веществ не уменьшается в присутствии сыворотки, и на грамположительные микробы действует сильнее, чем на грамотрицательные. Значительно увеличивает бактериостатические свойства соединений такие факторы как удлинение цепи конъюгации, введение полярных групп, которые вступают во взаимодействие с электроакцепторной нитрогруппой.



Существенное значение для адсорбции активного вещества на поверхности белка имеет специфическое распределение зарядов в данных соединениях при взаимодействии с ферментными системами микробной клетки. Бактериостатическое действие сильно снижается при введении сильно ионизированного заместителя, так как ионы в растворе на поверхности белка обладают худшей адсорбционной способностью по сравнению с неионизированными соединениями. Фурацилин, синтезированный Гиллером, широко распространенное лекарственное средство, применяемое как наружно, так и внутрь обладающее бактериостатическим и бактерицидным действием. Действует на целый ряд микроорганизмов, устойчивых к пенициллину (грамтрицательные кокки, *Streptococcus faecalis* и др.). В ветеринарной практике применяются препараты «фураксолон» - 2-(β-оксиэтил)семикарбазон 5-нитрофурфуурола и «фурагуанидин» - сульфат 1-(5-нитро-2-фурфурилиденамино)гуанидина. Противомикробными свойствами обладают некоторые *бис*-гидразоны карбонильных соединений; например, *бис*-гуанилгидразоны 4,4-диформилстильбена и 4,4-диформилдифенилметана, а также *бис*-семикарбазоны α-дикетонов [79].

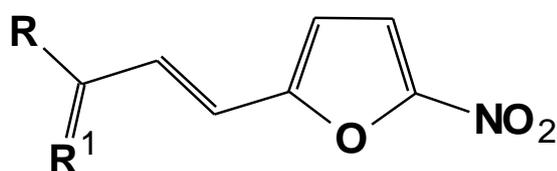
Существует два подхода в синтезе и поиске противоопухолевых средств используемых в последнее время:

- 1) синтез новых антиметаболитов;
- 2) синтез соединений с двумя активными началами (содержащих как метаболит так и цитотоксическую группу).

Большинство применяемых препаратов относится к группе алкилирующих агентов, в частности *N,N*-*бис*-2-хлорэтиламинов [80]. «Транспортными формами» которых, могут служить ацильные производные *N,N*-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина и гидразоны. Важнейшим биологическим эффектом алкилирующих агентов

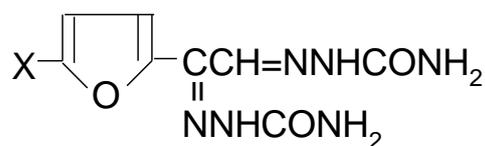
является их вредное влияние на пролиферирующие клетки: нормальные и опухолевые, в результате нарушается клеточный обмен нуклеиновых кислот, морфологически изменяются хромосомы делящихся клеток [81].

Проявление нитрофуранами определенной противоопухолевой активности заключается в инактивации ацетилкоэнзима А, в результате блокируется одно из звеньев Кребса при метаболизме глюкозы, что, в свою очередь, сказывается на жизнедеятельности клетки. Для определения антибластических свойств исследовалось несколько сотен веществ общей формулы.

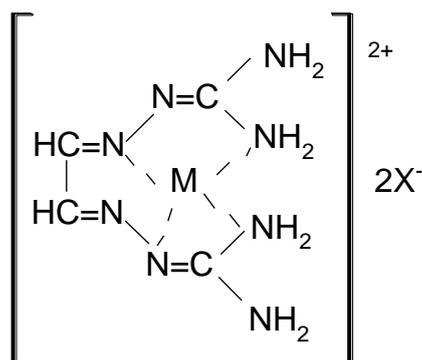


Однако обнаружить соединения с выраженными противоопухолевыми свойствами не удалось. Физиологическую активность проявили производные 5-нитрофурана, содержащие алкилирующие группы. Острая токсичность, противоопухолевая активность, выраженная в процентах торможения роста карциномы Уокера и саркомы Иенсена, саркомы 45, РС-1 позволяют сделать вывод о закономерности связи структуры и противоопухолевым действием. Так бис(2-хлорэтил)гидразиды фуран-2-карбоновой и 5-нитрофуран-2-карбоновой кислот обладают высокой противоопухолевой активностью, а бис(2-хлорэтил)амиды не активны [82].

Активны и синтезированные Салдаболом и Гиллером бис-тиосемикарбазоны и бис-гуанилгидразоны ряда 5-нитрофурилглиоксаля [83].



Способностью образовывать, с жизненно важными микроэлементами комплексы данного типа и обуславливают механизм их действия.



Широко известно об антилейкемической активности *бис*-гуанилгидразона метилглиоксаля и *бис*-гуанилгидразон диацетилфенилмочевины, удачным оказалось введение двух гидразонных остатков в некоторые диальдегиды и дикетоны.

Биологические свойства меди (II) заслужили большое внимание в последние годы благодаря противовоспалительному, противоязвенному, противосудорожному, радиопротекторному и противораковому действиям. Эти свойства были интерпретированы на основе окислительно-восстановительных свойств меди (II), в частности, по отношению к супероксидных радикалов в пределах клеток. Для фурфурол тиосемикарбазона, фурфурол семикарбазона, салицилальдегид тиосемикарбазона, салицилальдегид семикарбазона, ацетальдегид тиосемикарбазона, ацетальдегид семикарбазона, семикарбазона пировиноградной кислоты, ацетофенон тиосемикарбазона и *о*-амино бензальдегид тиосемикарбазона, бензальдегид тиосемикарбазона была исследована цитотоксическая способность в пробирках. Полученные данные показывают, что комплексы семикарбазонов менее цитотоксичны и обладают более низкими значениями ACN, чем соответствующие тиосемикарбазоны, как отмечалось в более ранних исследованиях [84]. В экспериментах на мышах была подтверждена высокая активность медных комплексов с высокими расчетными значениями ACN, в отношении P-388 и L-1210 лейкозов мышей [85].

Проводятся исследования по антиэпилептической активности семикарбазонов. В частности в ряду замещенных (фенил-оксодиазолил-метил-

пропенил-циклогексанилиден)семикарбазидов и (фенил-оксадиазолил-диметил-okтадиенилиден)семикарбазидов были обнаружены структурные единицы, необходимые для антиконвульсивной активности. Семикарбазоны на основе лимонена обладают большей антиконвульсивной активностью, чем семикарбазоны цитраля. Результаты анализов показывают, что данные соединения тормозят или ослабевают приступы путем нейротрансмиссии [86].

Появляются ссылки, описывающие синтез и антивирусную активность производных семикарбазонов против вирусов ВИЧ и гепатита. Например, серия новых метил [2- (арилметиленингидразон) -4-оксо-тиазолидин-5-илиден] ацетатов, полученных циклоконденсацией тиосемикарбазонов с диметил бутенидиоатом с хорошими выходами в условиях без растворителя в течение нескольких минут. Полученные соединения оценивали по их антивирусной активности против репликации активности ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в МТ-4 с использованием МТТ. Те же самые соединения были оценены в пробирке для их селективной противовирусной активности в отношении вируса гепатита С (HCV) в системе репликационной Ха 5-2 (тип 1b, штамм Con1) [87].

Особо хочется отметить прослеживаемую явную зависимость между строением соединений и их физиологической активностью, исследуемую во многих статьях. Сейчас широко используются методы компьютерной химии: квантово-химические и молекулярно-динамические методики предсказания для поиска новых фармакологических агентов по их составу например PASS компьютерная программа «Prediction of Activity Spectra for Substances» Свидетельство Роспатента № 2006613275 от 15.09.2006. Для прогнозирования биологической активности по программе PASS требуется только структурная формула молекулы, что позволяет прогнозировать более 4000 фармакотерапевтических эффектов с 95 % точностью, даже для виртуальной, еще не синтезированной структуры [88].

Таким образом, можно сделать вывод о высокой и разнообразной фармакологической активности производных семикарбазонов.

1.2.6 Высокоэнергетические характеристики нитрамидов, нитросемикарбазида и гидразинов

Моноциклические нитрамины гексоген и октоген являются высокоплотными, высокоэнергетическими соединениями, штатными ВВ. Каркасные полинитрамины изовюрцитанового строения обладают большей плотностью и, следовательно, большим давлением детонации. [89].

К ценным энергетическим материалам, способным к горению в отсутствии воздуха или взрыву, принадлежат гидразиды органических кислот, в частности, семикарбазид [90].

Координационные соединения семикарбазидов, содержащие анионы – окислители NO_3^- и ClO_4^- , относятся к числу перспективных энергетических материалов [91]. Самостоятельное горение координационных соединений нитратов Ni (II) и Cu(II) семикарбазидов в отсутствие воздуха протекает с образованием соответствующих металлов [92-93].

Металлические соли нитросемикарбазида являются ВВ, имеющие низкую чувствительность к механическим воздействиям (удар и трение), но способны детонировать от теплового импульса. Данные соединения представляют интерес в плане получения наноразмерных оксидных металлов типа Ni, Co, Fe, и др. методом взрыва. Чувствительность комплексов к механическим воздействиям приведена в таблице 1, как видно данные соединения являются ВВ [37].

Титановая соль нитросемикарбазида относится к высокоэнергетическим веществам, со скоростью детонации 7470 м/с и чувствительностью на уровне октогена [37, 94].

Таблица 1 – Чувствительность комплексных солей 4-НСК к удару и взрыву

Комплекс	Чувствительность к удару (копр Каста)				Чувствительность к трению (приборчик К-44-1)
	частота взрывов, %, при P=10 кг, H=250мм		нижний предел, мм, приборчик №2		нижний предел, %
	приборчик №1	приборчик №2	P=10 кг	P=2 кг	
HL	40	100	-	-	1200
FeL ₂ ·2H ₂ O	8	4	90	250	800
CoL ₂ ·2H ₂ O	4	0	60	250	1800
NiL ₂ ·2H ₂ O	4	0	60	250	1200
[Ni(NH ₂ NH ₂)]L ₂	68	-	50	200	1200
[Ni(NH ₃) ₂]]L ₂	56	-	50	250	1200
ZnL ₂ ·2H ₂ O	4	0	60	250	1800
HL·NH ₂ NH ₂	0	0	-	-	6000

В литературе описаны механизмы термического разложения соединений, содержащих нитрогруппу вообще и нитраминаы в частности. Первой лимитирующей стадией может быть:

1) гомолитический разрыв Z-NO₂ связи:



2) перегруппировки Мак-Лафферти, переноса атома водорода:



где Z = O (нитроэфиры), R=N` (нитраминаы), CH₂ (нитросоединения);

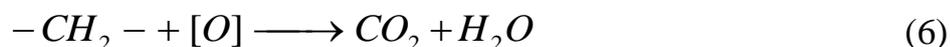
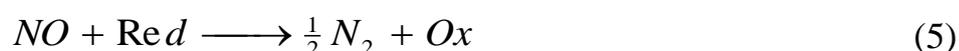
3) реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы:



Для типичных нитраминов предпочтительно (1) направление реакции, термораспаду первичных нитроалканов соответствует направление (2), направление (3) характерно для разложения, например, нитроэфиров.

Для всех направлений реакции характерно выделение оксида азота (IV). Затем последовательное восстановление оксида азота (IV) до оксида азота (II).

Кислород нитрогруппы окисляет углеводородный состава ВВ, что приводит к образованию углекислого газа и воды в продуктах разложения.



Соответственно, молекулярный азот N_2 и углекислый газ CO_2 являются основными газообразными продуктами разложения нитросоединений. Для вычисления скорости генерации данных газов используют следующие корреляционные соотношения:

$$\ln W_{N_2O} = 0,146 pK_b - 8,33; \quad (7)$$

$$\ln \left[\frac{W_{N_2O}}{W_{CO_2}} \right] = -0,43 pK_b - 1,09, \quad (8)$$

где W_{N_2O}, W_{CO_2} – скорости генерации углекислого газа CO_2 и оксида азота N_2O при 80 °С, соответственно [95].

В качестве ракетного топлива широко применялся 1,1-диметилгидразин в смеси с азотной кислотой или гидразина. Но гидразинсодержащие ракетные топлива обладают низкой химической стабильностью и при хранении окисляются кислородом воздуха до диметиламина, воды, тетраметилтетразена $(\text{CH}_3)_2\text{NNNN}(\text{CH}_3)_2$, диметилнитрозамина и др.

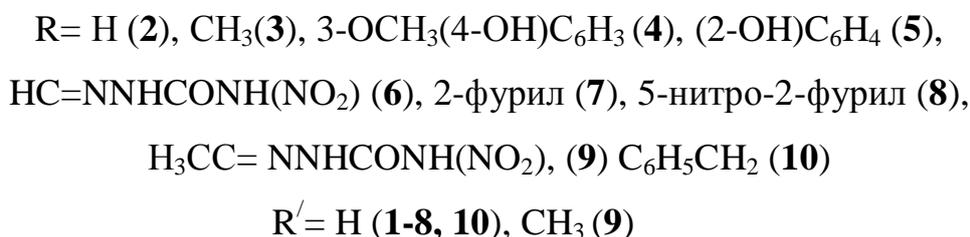
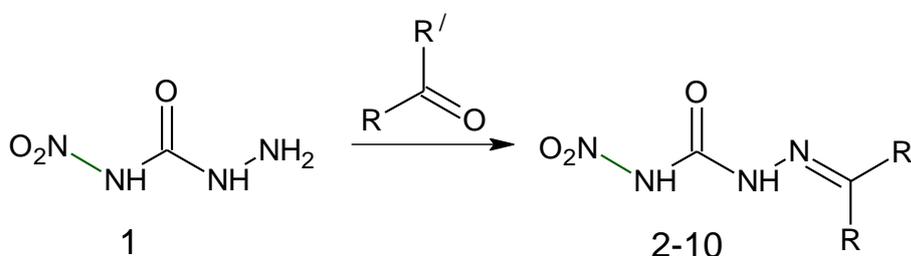
Для исключения этого процесса используют производные гидразина: алкиленгидразины, дигидразиоацетоногидразон, 3-гидразио-2-оксипропилальдегидогидразон и гидразиоацетальдегидразон. Для повышения энергетических характеристик вносят добавку из 12-34 % Be, BeH₂ и AlH₃. Такие гидразиновые топлива обладают хорошими технологическими свойствами неотвержденной массы, высокими энергетическими характеристиками, механической прочностью и эластичностью заряда [96].

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Конденсация 4-нитросемикарбазида с альдегидами

Известно, что конденсация семикарбазида с различными альдегидами протекает с образованием соответствующих семикарбазонов, таких как семикарбазон ацетальдегида, семикарбазон салицилового альдегида, бис(семикарбазон)глиоксаля и семикарбазон нитрофурфуrolа (фурацилин).

Представлялось существенным изучить взаимодействие 4-нитросемикарбазида с различными альдегидами, приводящее к образованию N-нитросемикарбазонов.



Семикарбазоны низших алифатических альдегидов являются малоизученными соединениями, что связано с трудностями их получения. Получить семикарбазоны непосредственным взаимодействием семикарбазида с алифатическими альдегидами долгое время не удавалось. Например, семикарбазон формальдегида получен лишь взаимодействием diazometана с азодикарбонамидом.

При конденсации 4-нитросемикарбазида с формальдегидом в различных растворителях (вода, спирт) с различными мольными соотношениями и температурами реакции, в результате всех реакций получено маслянистое вещество, ИК - спектр которого указывает на присутствие групп OH, CH₂, NH,

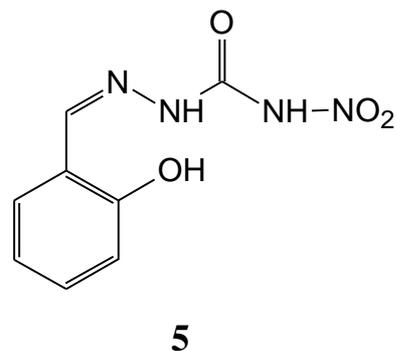
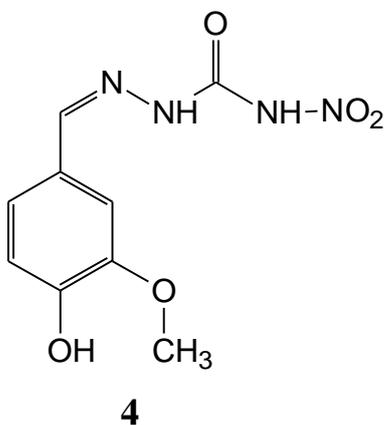
NNO_2 и $\text{C}=\text{N}$, а в УФ – спектре наблюдаются максимумы поглощения 330 и 263 нм, характерные для хромофора ожидаемого продукта реакции. В то же время в эфирном растворе при температуре ниже $0\text{ }^\circ\text{C}$ удалось выделить кристаллический осадок ранее неизвестной 1-нитро-3[(метилен)амино]мочевины **2** с выходом 75 %.

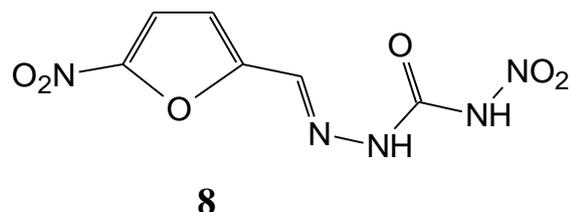
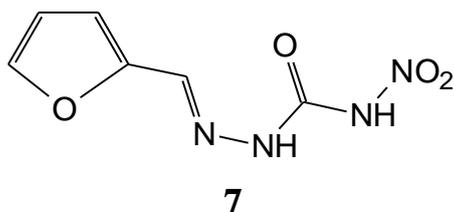
1-Нитро-3[(этилен)амино]мочевины **3** получен осторожным прибавлением ацетальдегида к эквимолярному количеству нитросемикарбазида.

Наилучшие выходы достигнуты при проведении конденсации в эфирном растворе и охлаждении реакционной смеси до минус $5\text{ }^\circ\text{C}$ – $0\text{ }^\circ\text{C}$. Использование других растворителей, таких как вода, метанол или этанол приводит к получению смеси низкоплавких маслянистых продуктов. Возможность взаимодействия между альдегидом и гидразоном с образованием пиразолинов делает необходимым проведение синтеза в условиях избытка гидразинпроизводного, что достигается медленным многочасовым прибавлением альдегида к гидразину.

Выделенные осадки **2** и **3** представляют собой низкоплавкие кристаллы, хорошо растворимые в воде и органических растворителях. Продукты необходимо хранить при охлаждении, так как при комнатной температуре в течение суток происходит полное разложение.

В ходе дальнейшего исследования были синтезированы гидразоны на основе уже известных биологически активных соединений, таких как ванилин, салициловый альдегид, фурфурол и нитрофурфурол.

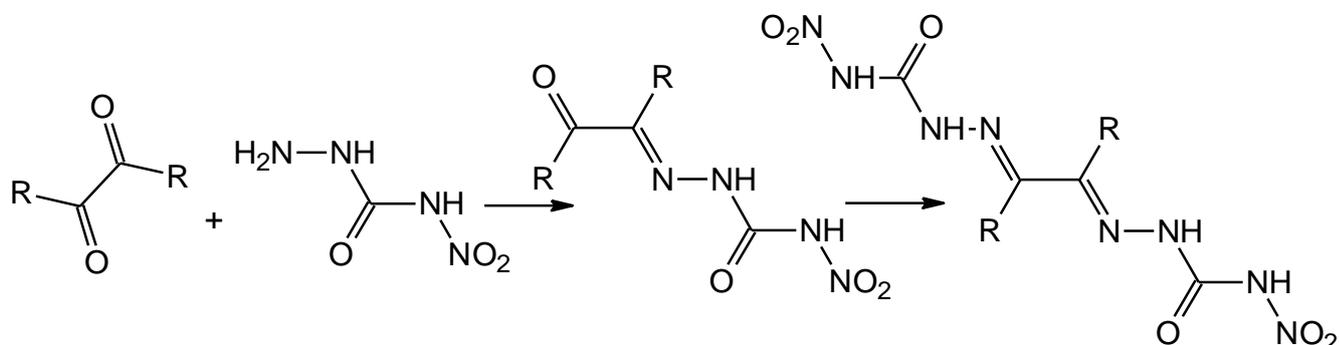




Конденсация ванилина и фурфурола с нитросемикарбазидом легко протекает при комнатной температуре в водной среде, а салицилового альдегида и нитрофурфурола в 80 % водном этаноле из-за их низкой растворимости в воде. Практически сразу выпадают осадки желтых оттенков. Полученные продукты 1-нитро-3-[(4-гидрокси-3-метоксифенил) метилиденамино]мочевина **4**, 1-нитро-3-[(4-гидроксифенил) метилиденамино] мочевина **5**, 1-нитро-3-[(фуран-2-ил)метилиденамино]мочевина **7** и 1-нитро-3-[(5-нитрофуран-2-ил)метилиденамино]мочевина **8** устойчивы при хранении и предположительно обладают биологической активностью.

В ходе реакции наблюдается смещение интенсивности поглощения с 310 и 225 нм на 350, 284 и 250 нм, характерных для гидразоной и нитроамидной групп по сравнению с исходным нитрофурфуролом.

С дикарбонильными соединениями, такими как глиоксаль и диацетил (2,3-бутандион), 4-нитросемикарбазид должен реагировать ступенчато, сначала по одной карбонильной группе, затем по второй.



Выделить и идентифицировать промежуточно образующийся моно(нитросемикарбазон)глиоксаля, к сожалению, не удалось, несмотря на изменение соотношения реагентов и смену растворителей (таблица 2). В конечном итоге продуктами реакции являются этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина **6** и 2,3-бутандиенбис(1-нитро-3-амино)мочевина **9**.

Таблица 2 – Условия конденсации 4-нитросемикарбазида с глиоксалем

Соот-ние НСК:Гл	Растворитель	Т _{р-ии} , °С	Время р-ии, ч	Выход, %	
				РН=2	РН=4
2:1	вода	20	1	17	30
			8	39	62
			16	39	63
			24	35	65
		40	1	39	34
			8	37	68
			16	34	68
		60	1	28	40
			8	24	67
		80	1	13	55
			8	8	43
		2:1	10% водный ацетонитрил	20	8
40	8			23	56
60	8			21	54
1:1	вода	20	8	29	38
40		8	32	41	
1:2		40	8	-	30
4:1		20	24	-	96

Конденсация 4-НСК с альдегидами имеет ряд особенностей: теоретически кислотные катализаторы должны ускорять протекание реакции, однако в нашем случае дополнительное подкисление наоборот понижает выход нитросемикарбазона **6** до 40 % (рисунок 1).

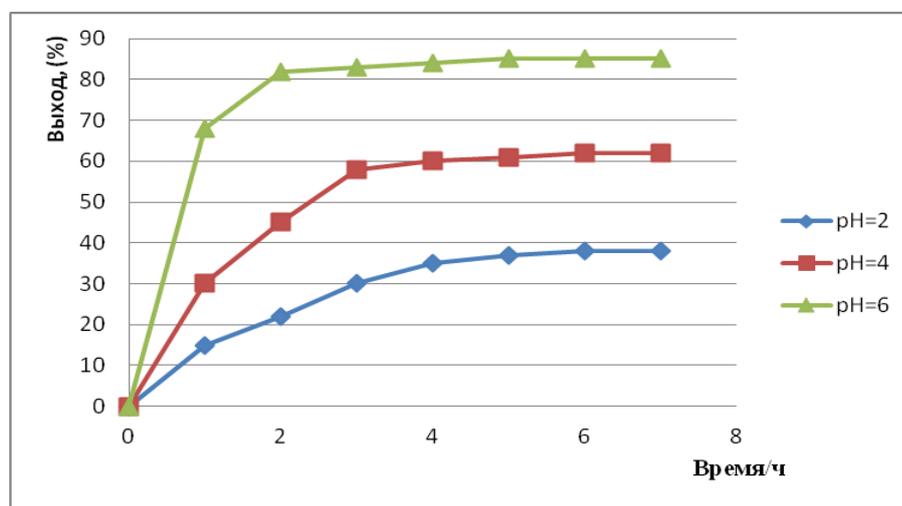


Рисунок 1 – Выход нитросемикарбазона **6** в зависимости от времени реакции и кислотности реакционной массы

Такую зависимость можно объяснить кислотными свойствами исходного 4-нитросемикарбазида и дополнительное введение кислоты приводит к кислотному гидролизу синтезированного нитросемикарбазона **6** уже в ходе реакции.

Повышение температуры, естественно, приводит к увеличению скорости реакции, но при температуре выше 60 °С происходит разложение 4-нитросемикарбазида, в результате выход продукта конденсации снижается (рисунок 2).

Дальнейшее повышение температуры реакции и изменение соотношения реагентов приводит к нежелательным побочным реакциям димеризации и выделению неразделимой смеси веществ.

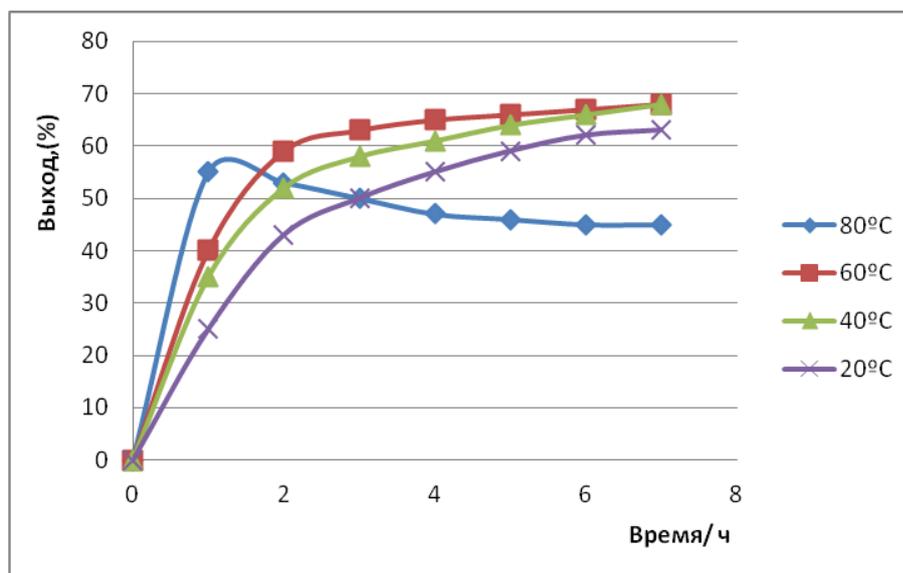
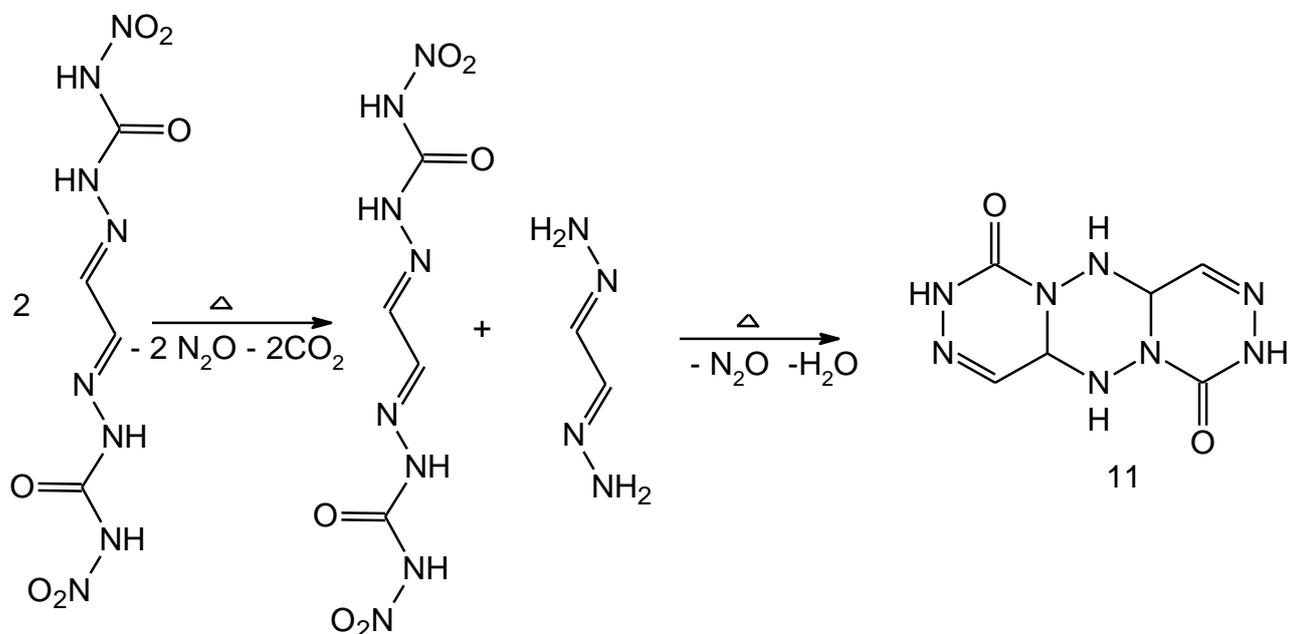


Рисунок 2 – Выход нитросемикарбазона **6** в зависимости от времени реакции и температуры реакционной массы

Интересно отметить, что нитросемикарбазон **6** легко гидролизуется в водной среде при повышенной температуре, образуя трициклическую структуру 2,3,5,6,9,10,12,13-октааза-4,11-диоксо-1,3,6,7,8,10,13,14-октагидроантрацена **11**.



Структура данного соединения подтверждена физико-химическими методами анализа, в том числе с помощью РСА (рисунок 3), выполненным Гатиловым Ю.В. (НИОХ СО РАН).

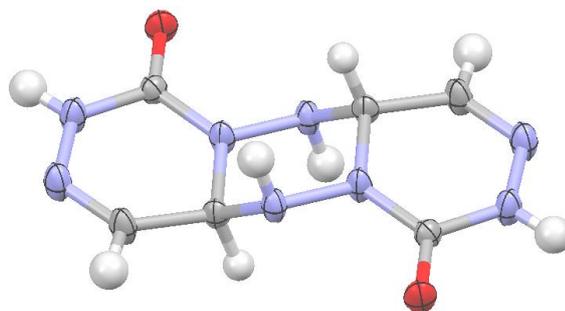
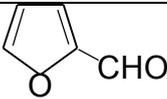
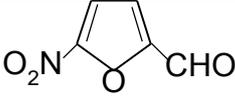


Рисунок 3 – Общий вид молекулы соединения **11**

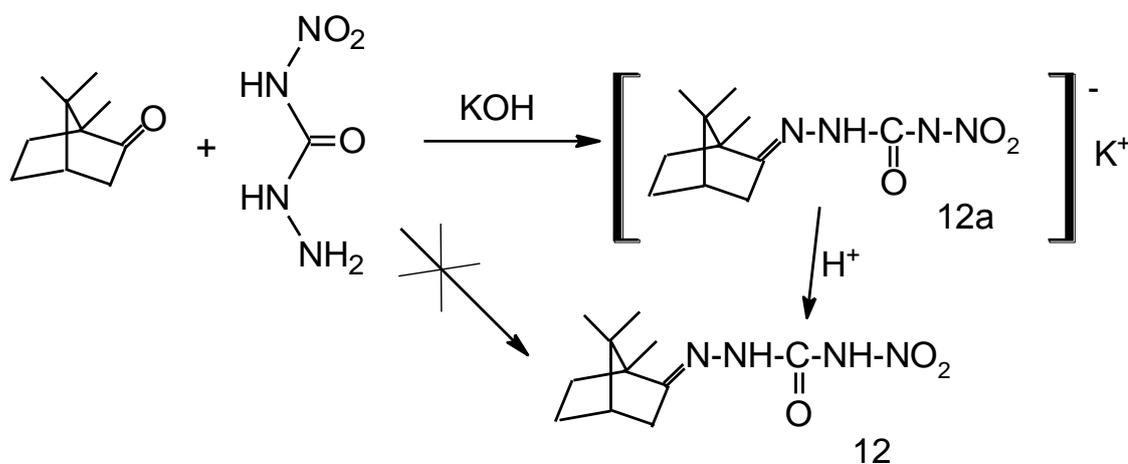
Оптимизированные условия синтеза новых соединений в ряду N-нитросемикарбазонов, содержащих ароматические радикалы, пятичленные гетероциклические ядра и различные функциональные группы **2-10**, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оптимальные условия синтеза соединений **2-10**.

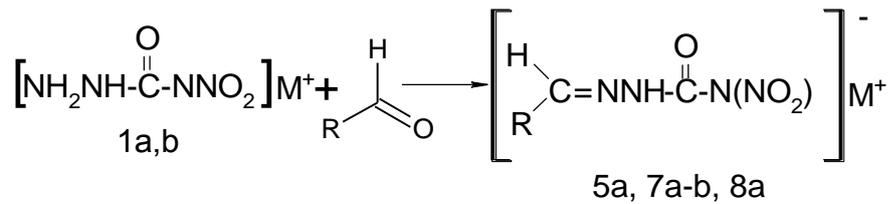
Продукт	Альдегид	Растворитель	Выход ^a , (%)	Время, (ч)	Тем-ра, (°C)
2	H ₂ CO	эфир	75	2	-5
3	CH ₃ CHO	эфир	65	2	-5
4	CH ₃ O-(HO)C ₆ H ₃ -CHO	вода	50	1	20
5	HO-C ₆ H ₄ -CHO	80% этанол	82	2	40
6	ОНС-CHO	вода	68	8	60
7		вода	92	2	20
8		этанол	43	2	20
9	CH ₃ CO-COCH ₃	вода	79	4	20
10	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CHO	вода	40	4	40
Примечание – ^a Выход выделенного продукта.					

С кетонами, такими как камфара, реакция протекает с образованием смеси неразделимых продуктов и выделить 1-нитро -3[[боран-2-он)метиленамино] мочевины **12** в чистом виде не удастся. Поэтому нами были предприняты попытки подбора условий синтеза с заведомо направленной вероятностью образования гидразонов. Так как молекула 4-нитросемикарбазида является мультидентной, центрами потенциальной атаки молекулы альдегида являются аминный, амидный и нитраминный атомы азота соединения **1**. Вероятность образования таких химических связей у атомов азота является равносильной.

Блокирование реакционного центра на нитраминном атоме азота производится путем перевода 4-НСК в калиевую соль. Последующая конденсация ее с камфарой приводит к синтезу калиевой соли 1-нитро -3[[боран-2-он)метиленамино] мочевины **12a**.



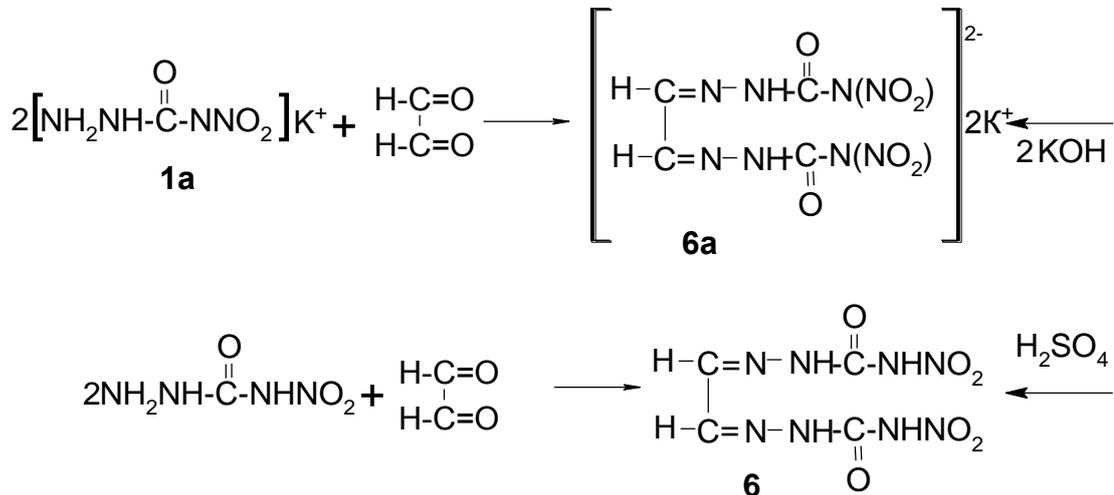
Использование K и Na солей соединения **1** в реакциях конденсации с монофункциональными альдегидами значительно повышает выход гидразонов, исключая протекание побочных реакций.



M= K (**5a**, **7a**, **8a**), Na (**7b**),

R= (2-OH)C₆H₄ (**5a**), 2-фурил (**7a-b**), 5-нитро-2-фурил (**8a**)

Аналогичная реакция с бифункциональными соединениями, такими как глиоксаль, приводит к образованию дикалиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины **6a**. Снятие катиона – калия с образованием нитросемикарбаза **6** с 98 % выходом производят подкислением реакционной массы серной кислотой.



Данное соединение **6** было получено и при взаимодействии 4-нитросемикарбазида с глиоксалем в мольном соотношении 1:2, с 68 % выходом в водной среде.

Так как исходная калиевая соль нитросемикарбазида хорошо растворима в воде, появляется соблазн уменьшить количество растворителя с целью повышения выхода конечного продукта. Но на ход реакции влияет пространственная изомерия, в результате, использование исходной концентрации ниже 0,15 моль/л калиевой соли нитросемикарбазида приводит к снижению выхода вследствие увеличения растворимости. Увеличение концентрации соли 4-нитросемикарбазида в реакционной массе свыше 0,5 моль/л ведет к загрязнению

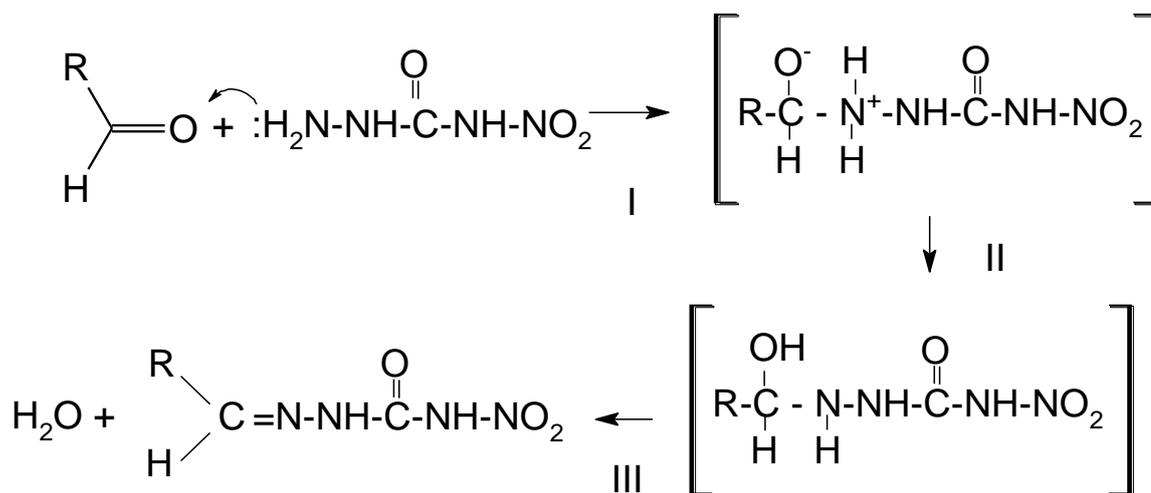
продуктами полимеризации и, следовательно, снижению выхода конечного продукта **6** после очистки.

В ИК-спектрах дикалиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины **6a** присутствуют нехарактерные пики на 3471 и 3402 см^{-1} , но, проведя проверочные синтезы по снятию катиона калия серной кислотой, была получена исходная этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина **6**, а сомнительные пики исчезли. Обратная реакция по обработке гидроокисью калия соединения **6** приводит к дикалиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины **6a** и, следовательно, к появлению пиков на 3471 и 3402 см^{-1} .

Дикалиевая соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины **6a** представляет собой светло-желтые кристаллы, не проявляющие признаков разложения через 36 месяцев хранения, растворимость в воде 0,23 г в 100 мл при 20 °С.

Этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина **6** – ярко-желтое кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде и других растворителях. Является термически стабильным соединением, не плавится, а разлагается со взрывом, по данным ДСК разложение начинается при 196 °С (таблица 13).

По аналогии с литературными данными [40], химизм данной реакции можно описать классической схемой присоединения гидразинного фрагмента 4-нитросемикарбазида к оксогруппе с образованием нитросемикарбазинокарбинола, который отщепляет воду, образуя нитросемикарбазон. На первой стадии происходит перенос протона от атома азота к кислороду карбонильной группы. На второй – элиминирование второго протона. Дегидратация такого карбинола катализируется кислотами, что обычно и определяет скорость реакции.



Повышение кислотности ускорит процесс дегидратации, но замедлит первую стадию (образование продукта присоединения) в результате превращения реакционноспособного нуклеофила RNH_2 в нереакционноспособную кислоту RNH_3^+ [97]. В нашем случае дополнительное подкисление отрицательно сказывается на скорости реакции (рисунок 1), т.к. исходный 4-нитросемикарбазид, содержащий в своем составе нитрамидную группу сам повышает кислотность среды. Таким образом, лимитирующей стадией является присоединение свободного основания к карбонилу с образованием карбинола. Данное наблюдение хорошо коррелируется с теорией Дженкса [98], которая предполагает замедление скорости реакции, обусловленной уменьшением концентрации реакционноспособного нуклеофила при увеличении концентрации кислоты.

Таким образом, показана возможность синтеза N-нитросемикарбазонов различных альдегидов и кетонов. Подобраны оптимальные условия для синтеза ранее неизвестных соединений **2 - 12** и их металлических солей.

2.2 Спектроскопические исследования N-нитросемикарбазонов

Строение всех полученных соединений подтверждено физико-химическими методами анализа и элементным анализом.

Если в УФ-спектрах алкилгидразонов алифатических альдегидов имеется полоса поглощения при 230-240 нм, то поглощение семикарбазонов ароматических альдегидов и дикарбонильных соединений характеризуется батохромным смещением полосы, отвечающей $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходу до 300-320 нм [38, 45]. Как и следовало ожидать, соединения **4-10** имеют характерное поглощение в области 302-332 нм. Как видно из таблицы 4, одновременно сохраняется пик на 258 нм, соответствующий нитроамидной группе, в случае **4, 5** и **10** данный пик перекрывается поглощением ароматического кольца.

Таблица 4 – Данные УФ – спектроскопии для N-нитросемикарбазонов **2-10**

Отнесение пиков	Соединение и его максимумы поглощения									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\lambda_{\text{макс}}$, (C=N), нм	-	330	306	328	302	332	315	350	324	273
$\lambda_{\text{макс}}$, (N-NO ₂), нм	257	263	268	-	284	258	257	284, 250	257	-
$\lambda_{\text{макс}}$, нм	209	200	200	211	211	214	204	201	208	207

В ИК-спектрах полученных соединений отсутствуют характерные для исходного 4-нитросемикарбазида валентные колебания NH₂- связи полосы поглощения на 3473-3371 см⁻¹, при этом сохраняется полоса колебаний NH-связи в районе 3308-3117 см⁻¹. Как видно из таблицы 5, наблюдается смещение полосы поглощения C=O связи с 1666 см⁻¹ на 1750-1693 см⁻¹ и появление новых полос поглощения на 1630-1583 см⁻¹, что подтверждает образование связи C=N и соответствует литературным данным [47, 55]. В случае нитросемикарбазонов **7** и

8 наблюдается дублет C=N колебаний в области 1631-1601 см⁻¹ и 1626-1603 см⁻¹ соответственно, так же в **8** есть дублет для C=O колебаний 1740 см⁻¹ и 1703 см⁻¹, что говорит о наличии изомерных форм этих соединений.

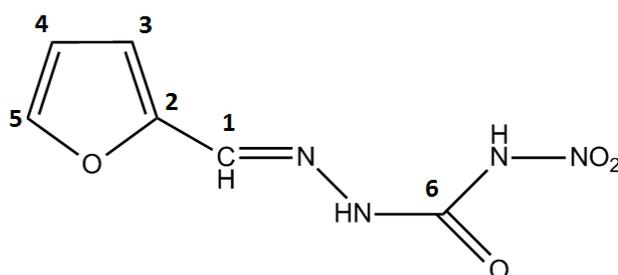
Таблица 5 – Данные ИК – спектроскопии для N-нитросемикарбазонов **2-10**

Соед. -ние	$\nu(\text{NH}_2, \text{NH})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O}), \text{C=N}$	$\nu(\text{N-NO}_2)$	$\text{CH}_{\text{кол}} \text{ьца}$	C-N	Иное
1	3474, 3372, 3121	1628	1573	1666	1500, 1403, 1335, 1290	–	1202 1158	–
2	3368, 3152	–	1563	1714, 1611	1505, 1416, 1318, 1272	–	1151, 1099	2156
3	3264, 3129	–	1607	1688	1537, 1413, 1328,	–	1105, 1051	3055, 2980, 2799, 2205, 2155
4	3308	–	1543	1704, 1602	1513, 1430, 1346, 1295, 1270	3042, 2947, 2787	1194, 1120	3466 (OH)
5	3236	–	1575	1693, 1603	1524, 1489, 1390, 1335, 1263	3050, 2970, 2785	1187, 1128	–
6	3297	–	1583	1750, 1740	1473, 1417, 1316	–	1219, 1116	3182, 2940 (CH)
7	3287	–	1580	1703, 1630, 1601	1537, 1476, 1410, 1335	2979- 2801	1192, 1164	3146, 3117, 3084 (CH)
8	3330	–	1604	1741, 1703, 1626	1545, 1476, 1393, 1347, 1316, 1254	2873	1221, 1167	3251, 3152, 3118, 3011 (CH)
9	3356, 3323	–	1597	1709,	1524, 1343	–	1412, 1245, 1205	3143, 3075, 2977, 2798 (CH ₃)
10	3256, 3128	–	1538	1676, 1639	1493, 1375, 1333	3060, 3027, 2973, 2802	1417, 1221	–

В спектре ПМР полученных соединений наблюдаются, характерные сигналы для двойной связи метиновых протонов при 7.73 - 8.65 м.д. Наблюдаются протоны нитроамидной группы 12.50 -13,34 м.д. и отсутствуют синглетные протоны NH₂-группы при 6,42 м.д., что находится в пределах, ожидаемых для семикарбазонов. Соединения **2** и **3** неустойчивы при комнатной температуре, что сильно осложняет запись спектров ЯМР, а нитросемикарбазоны **6**, **9** и **10** обладают низкой растворимостью в большинстве растворителей, что также мешает качественному снятию спектров ЯМР.

В лаборатории физических методов исследования Плешковой Н.В. (НИОХ СО РАН) были проведены спектроскопические исследования некоторых хорошо растворимых N-нитросемикарбазонов в разных растворителях и при различных температурах для выявления изомерных форм N-нитросемикарбазонов.

Как видно из таблицы 6, в случае N-нитросемикарбазон фурфурола **7** наблюдается уширение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, связанное с таутомерными переходами *E*- и *Z*-изомеров и с конформационной подвижностью обусловленной заторможенным вращением вокруг связи амидного фрагмента C-N. Ниже приведена нумерация атомов соединения **7** для отнесения сигналов в спектрах ЯМР.



Вероятно уширенные сигналы CO в спектре ¹³C ЯМР, свидетельствуют об прототропной таутомерии или затрудненном вращении вокруг связи N-CO. А существование *Z*-, *E*-изомеров может подтверждаться уширением сигналов H-3 и C-3.

Таблица 6 – Данные ЯМР – спектроскопии семикарбазона фурфурола и N-нитросемикарбазона 7

Соединение	Растворитель	^{13}C Спектр ЯМР (δ , м.д.)			^1H Спектр ЯМР (δ , м.д.)						
		С (фур.кольца)	NC=N	C=O	H(1)	H(2)	H(3)	H(4)	H(5)	H(6)	NH ₂
7	DMCO-d ₆	112.3 114.2 145.4 149.9	138.1 уш	147.7 уш	13.3 уш.с	11.5 с	8.1	6.9 д	6.6 д.д	7.8 д	-
7	(CD ₃) ₂ CO	111.8 113.4 145 149	134 уш	147.2 уш	12.7 уш.с	10.5 уш.с	8.1 уш.с	6.9 д	6.6 д.д	7.7 д	-
семи-карбазон фурфурола	DMCO-d ₆	111.5 112.4 130.7 157.2	144.5	150.3	-	10.3 с	7,8	6,8 д	6.5 д.д	7.7	6.4

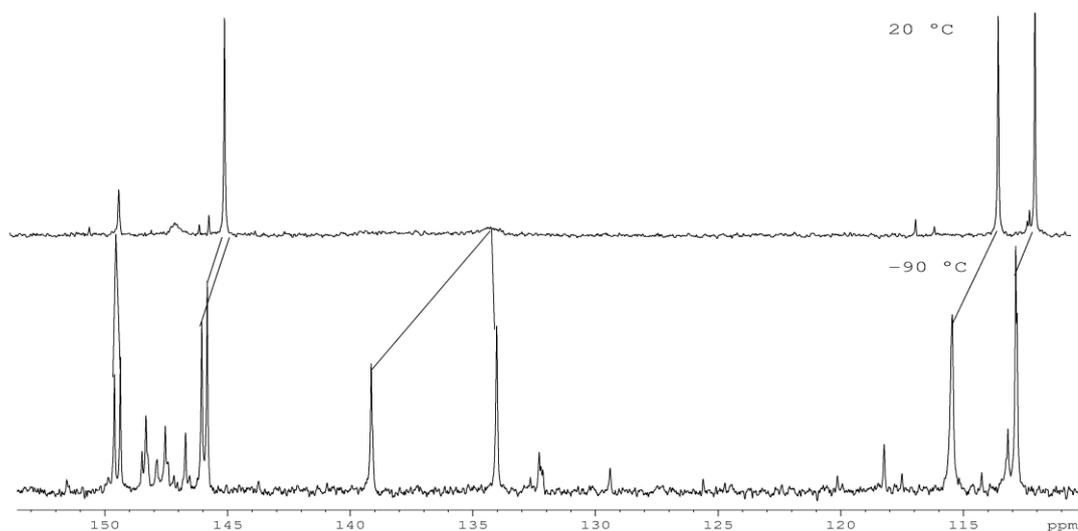


Рисунок 4 – Сравнение ^{13}C спектров ЯМР при разных температурах

Ускорить изомеризацию удалось при записи спектров ЯМР ^1H в DMCO-d₆ при 50 °C и немного сузить сигнал H-3, однако при нагреве соединение оказалось

мало устойчивым в ДМСО- d_6 . Поэтому дальнейшая регистрация спектра ^{13}C при повышенных температурах, для фиксирования сигналов CO и C-3, оказались не возможными.

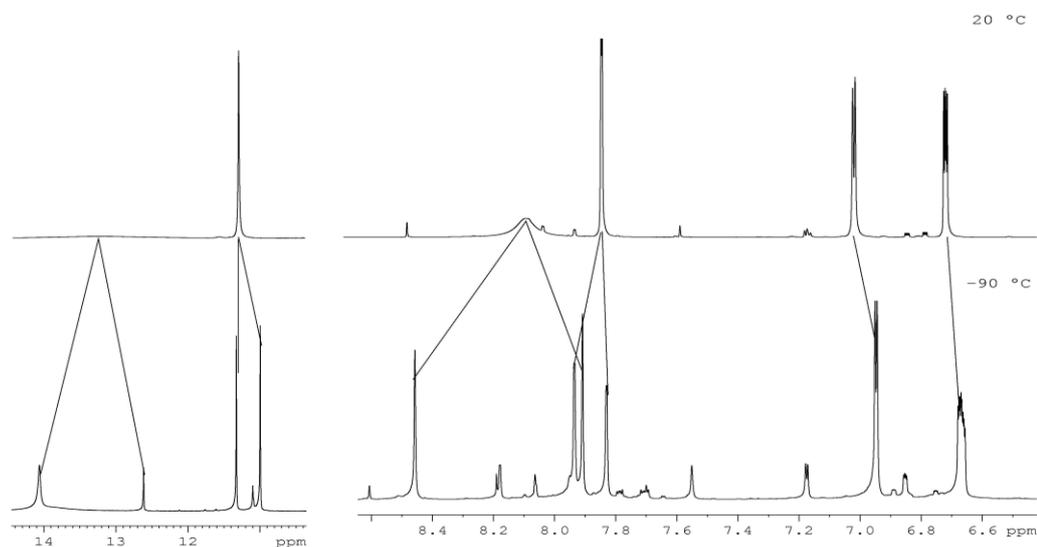
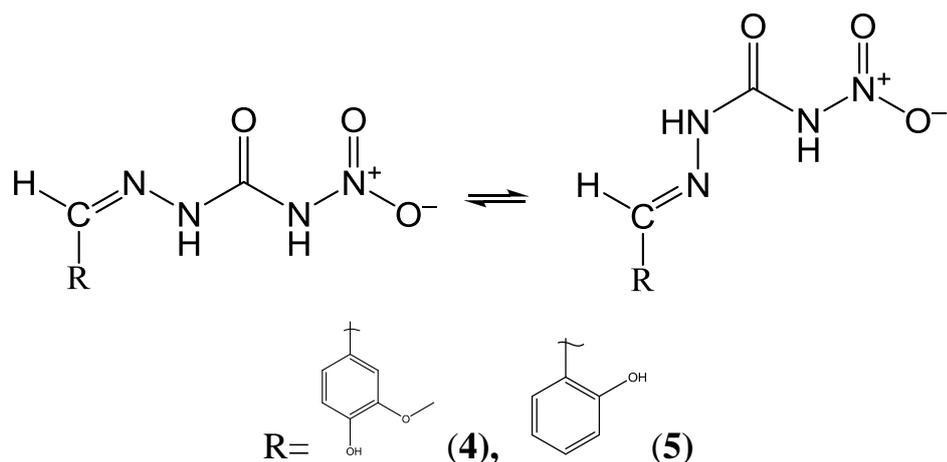


Рисунок 5 – Сравнение фрагментов ^1H спектров ЯМР при различных температурах

Заморозить обмен, вовлекающий сигналы Н-3 и С-3 удалось при регистрации спектров ЯМР при минус 90 °С в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, что свидетельствует о замедлении именно *Z*, *E*- таутомерии, позволяя наблюдать сигналы двух изомеров в спектрах ЯМР (рисунки 4 и 5). В тоже время замедлился обмен, сигнала CO, который распадается на несколько пиков, отнесенных к различным прототропным таутомерам или конформерам. Появившиеся многочисленные сигналы при понижении температуры, мешают отнесению их к конкретным формам, на основании имеющихся данных.

Продолжая исследование строения ранее неизвестных 5-нитросемикарбазонов, мы рассмотрели изомеризацию 1-нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленамино]мочевины **4** и 1-нитро-3[(4-гидроксифенил)метиленамино]мочевины **5**. Как описано выше, идентификация соединений по спектрам ^1H и ^{13}C ЯМР усложняется уширением сигналов предположительно из-за наличия обменных процессов за счет существования *Z*-, *E*- изомеров:



Как и в ранее описанных случаях вследствие неустойчивости соединений **4** и **5** в ДМСО, оказалось невозможным ускорить обмен при повышении температуры и наблюдать обменно-суженные линии. Поэтому было решено зарегистрировать спектры ЯМР при пониженной температуре в ацетоне. Так для соединения **4** обмен заморозился при минус 90 °С, и в ^1H спектре наблюдался удвоенный набор сигналов с соотношении 4:6, приписанный Z- и E- изомерам (рисунок 6). Для соединения **4** спектр ^{13}C с приемлемым соотношением сигнал – шум получить не удалось из-за малой растворимости соединения в ацетоне.

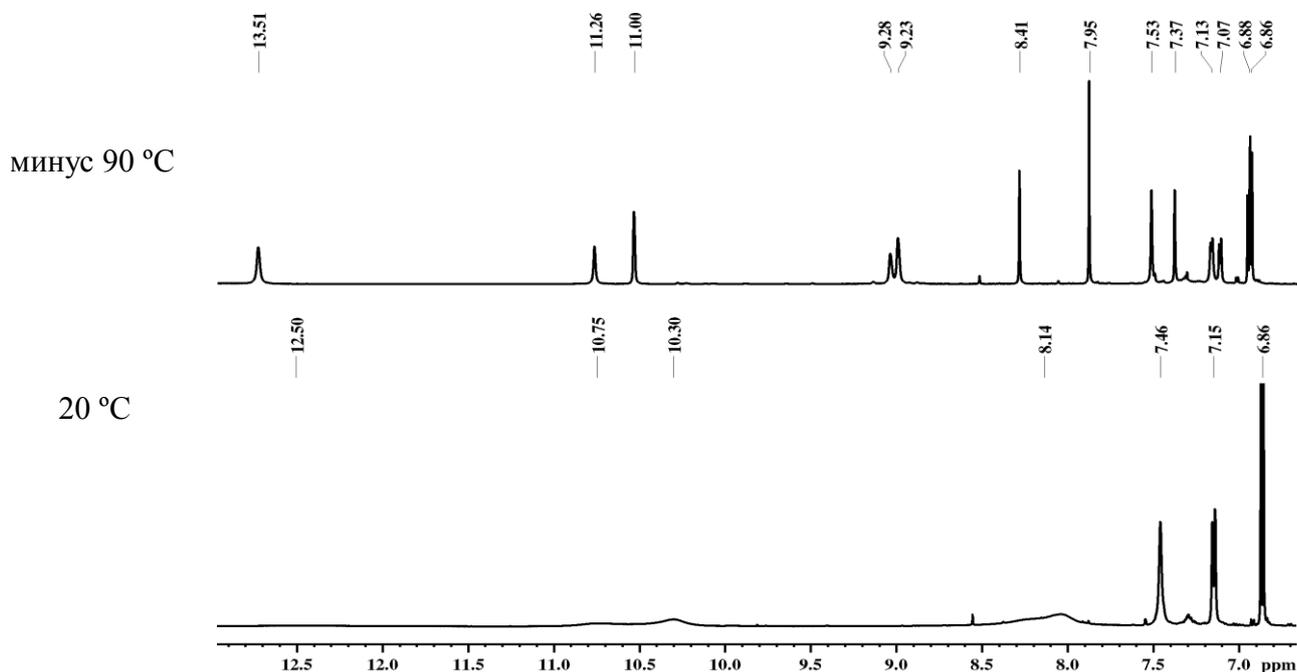


Рисунок 6 – Сравнение слабопольной часть спектра ^1H соединения **4** при комнатной и пониженной температурах

При регистрации низкотемпературных спектров ^1H и ^{13}C при минус 70 °С для соединения **5**, согласно спектрам ЯМР (рисунки 7 и 8) обнаружено

преобладание одного из изомеров (более 95 %). Возможно стабилизирующим фактором стало образование водородной связи гидроксигруппы в орто-положении ароматического кольца с группой C=O.

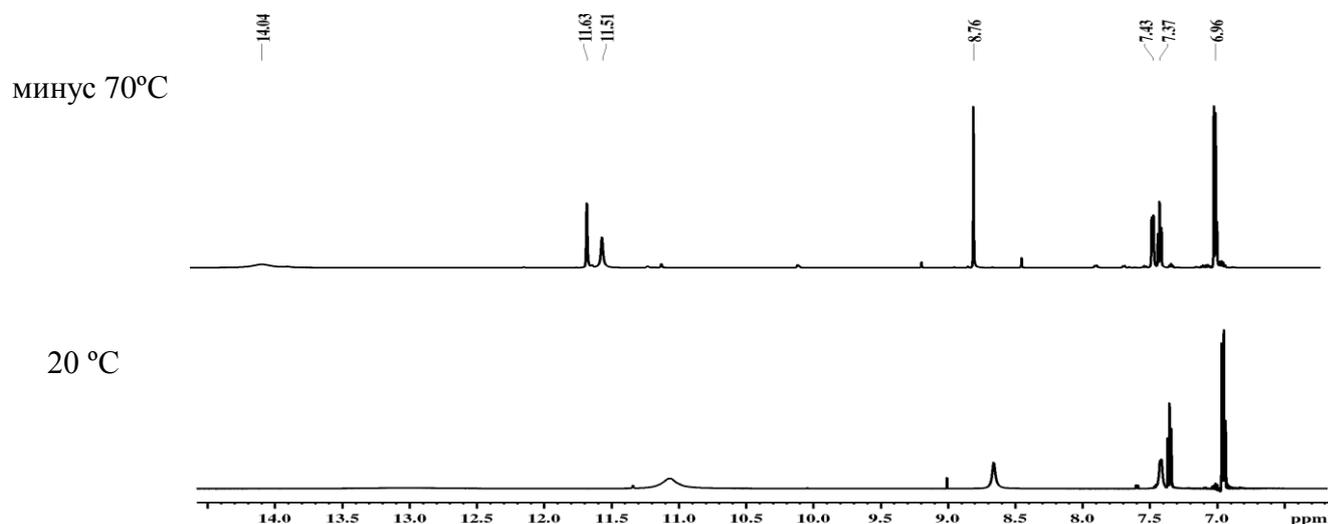


Рисунок 7 – Сравнение спектра ^1H соединения **5** при комнатной и пониженной температуре

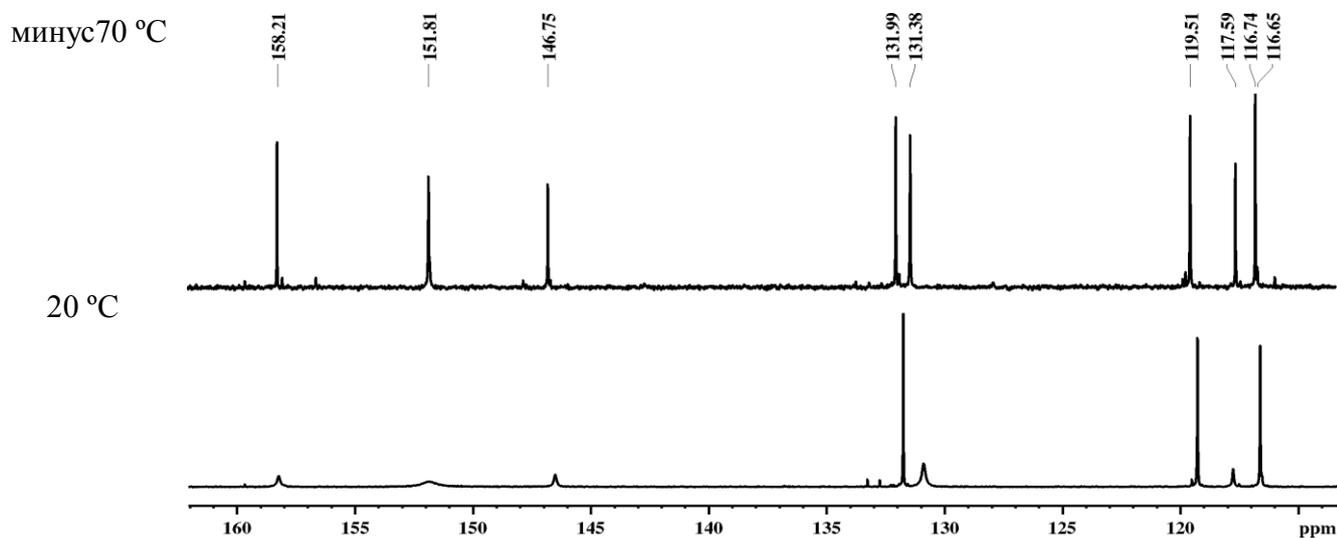


Рисунок 8 – Сравнение спектра ^{13}C соединения **5** при комнатной и пониженной температурах

Достоверно гидразонная структура полученных соединений была подтверждена данными РСА на примере калиевой соли 1-нитро-3[(фуран-2-

ил)метиленамино]мочевины **7a** (рисунок 9), выполненным Гатиловым Ю.В. (НИОХ СО РАН).

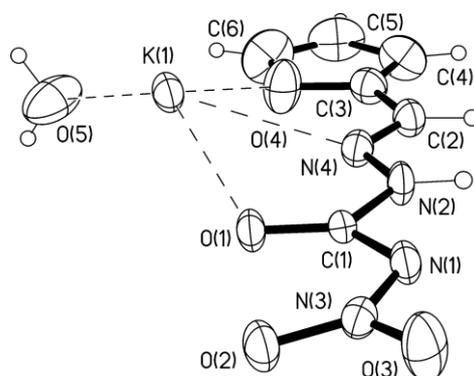


Рисунок 9 – Молекулярная структура соединения **7a** в тепловых эллипсоидах с 50%-ной вероятностью (показана независимая часть).

Кристалл соединения **7a** выращенный из воды, представляет собой кристаллогидрат, содержащий одну молекулу воды на катион. Найденные значения длин связей (фуранилметил)формогидразидного фрагмента близки к таковым для 4-(гидроксиметил)семикарбазон 5-нитро-2-фуральдегида[99], а длины связей фрагмента C(1)N(1)NO₂ близки к аналогичным длинам в калиевой соли N,N'-динитромочевине[100], и триазолий N,N'-динитромочевине[101]. Основная часть аниона плоская в пределах $\pm 0.058 \text{ \AA}$, а нитрогруппа вывернута из этой плоскости на $10.4(2)^\circ$. В кристалле имеются межмолекулярные связи между катионами калия и атомами кислорода фуранового кольца, карбонила и нитрогруппы с расстояниями: O(4)–K(1) 2.940(3), O(1)–K(1) 2.727(2) – 2.847(2), O(2)–K(1) 2.801(2), 3.049(2) Å, а также с атомом азота гидразонной группы с расстоянием N(4)–K(1), равным 2.845(2) Å. Атом кислорода молекулы воды также образует межмолекулярную связь с расстоянием O(5)–K(1), составляющим 2.758(4) Å. С помощью указанных связей и водородной связи O(5)–H...O(3) (H...O 2.05(6) Å) в кристалле образуются стопки ионов, ориентированные вдоль оси *a*. Стоит отметить межстопочную водородную связь N(2)–H...N(1) с расстоянием H...N 2.25 Å.

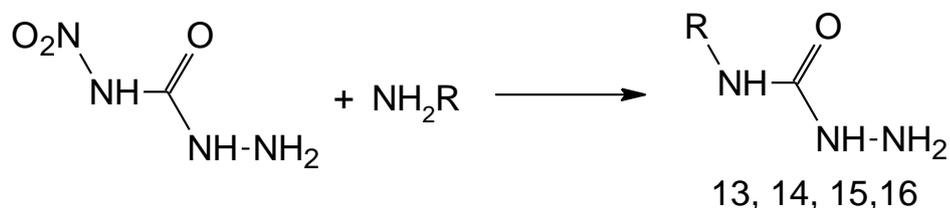
Таким образом строение всех ранее неизвестных соединений достоверно подтверждено применением современных физико-химических методов анализа – УФ-, ИК-, ЯМР- спектроскопии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

2.3 Взаимодействие N-нитросемикарбазонов с основаниями

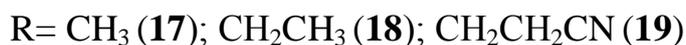
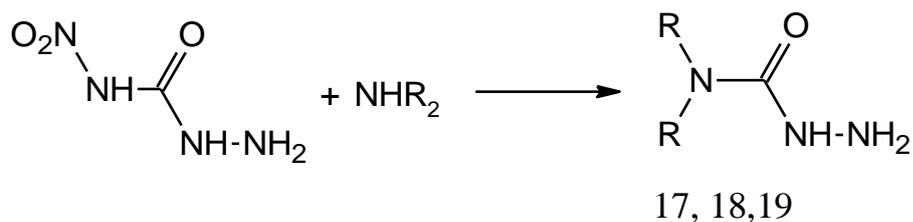
В начале наших исследований была изучена реакционная активность 4-нитросемикарбазида в реакциях нуклеофильного замещения с аминами.

Нитросемикарбазид как аналог нитромочевины при нагревании в водной среде должен вступать в реакцию нуклеофильного замещения нитроаминной группы на аминную.

При кипячении нитросемикарбазида с различными аминами были выделены соответствующие 4-алкилсемикарбазиды. Так при кипячении с избытком аммиака в качестве продукта реакции выделяется семикарбазид **13**.



При использовании в качестве нуклеофильного агента гидразингидрата, с количественным выходом образуется карбогидразид **14**, а с метиламином 4-метилсемикарбазид **15**, с *трет*-бутиламином конечным продуктом является 4-*трет*-бутилсемикарбазид **16**. При использовании вторичных аминов, таких как диметиламин, диэтиламин и бис(пропионитрил)амин, были выделены соответствующие диалкил-замещенные семикарбазиды 4,4'-диметилсемикарбазид **17**, 4,4'-диэтилсемикарбазид **18** и 4,4'-дипропионитрилсемикарбазид **19**.



С помощью УФ – спектроскопии осуществлялся контроль за ходом реакции. В ультрафиолете перестает фиксироваться максимум поглощения, на длине волны 258 нм характерный для нитросемикарбазида. Это свидетельствует о разложении исходного 4-нитросемикарбазида. В таблице 7 представлены оптимальные условия синтеза данных семикарбазидов.

Таблица 7 – Оптимальные условия реакции и характеристики семикарбазидов **13-19**

Соединение	13	14	15	16	17	18	19
Мольное соотношение	1:5	1:1	1:3	1:1	1:2	1:3	1:1
Время реакции, мин	120	90	150	120	90	120	90
$T_{p-ни}$, °C	70	90	95	90	95	95	100
$T_{пл}$, °C	96	152	112	78	85	105	195
Выход, %	98	83	91	65	92	88	98
Мах.УФ-спектра, нм	200,0	206,6	204,0	200,0	205,0	205,0	200,0

Из перечисленных соединений в литературе упоминаются семикарбазид **13**, диаминомочевина **14**, метилсемикарбазид **15**, диметилсемикарбазид **17** и трет-бутилсемикарбазид **16**, получаемые в основном из соответствующих изоцианатов, их физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

Опытные данные показывают, что скорость данной реакции пропорциональна концентрации амина, в то же время необходимо учитывать устойчивость продуктов реакции. Так при получении карбогидразида **14** из 4-нитросемикарбазида и гидразин гидрата, избыток нуклеофильного агента приводит к понижению выхода конечного продукта, (рисунок 8), а при синтезе семикарбазида **13** из нитросемикарбазида и аммиака, наоборот, к повышению (рисунок 10).

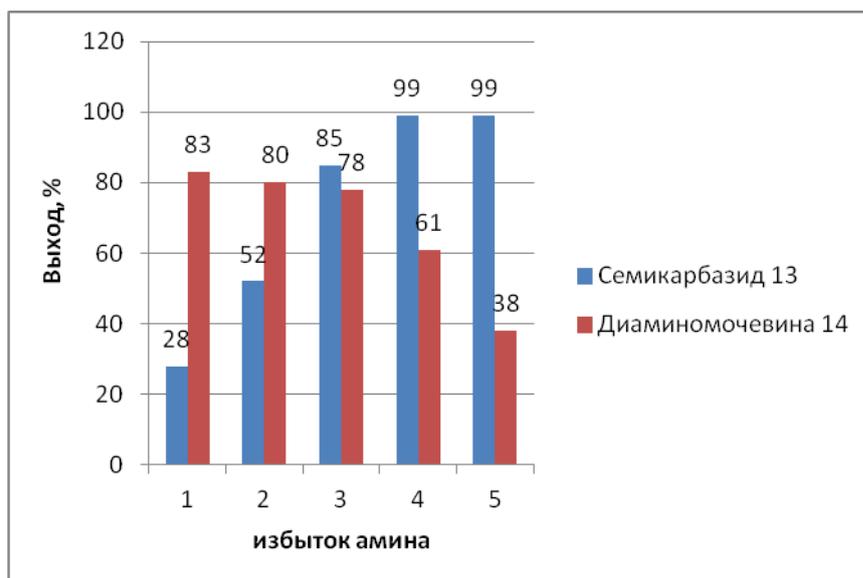


Рисунок 10 – Влияние избытка нуклеофильного агента на выход продуктов реакции **13** и **14**

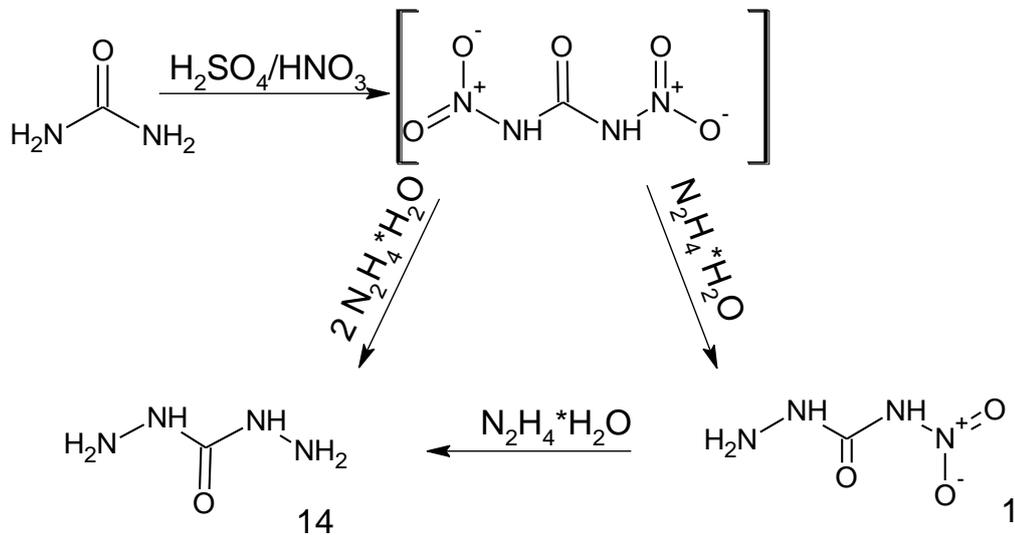
Данная реакция может представлять интерес как новый метод синтеза известных, так и ранее неописанных алкилпроизводных семикарбазидов.

Следует отметить, что динитромочевина легко вступает в реакции с первичными аминами количественно образуя амиды. Исходный 4-нитросемикарбазид синтезируют при взаимодействии ДНМ с гидразином при мольном соотношении 1:1÷2. Поэтому нами был разработан способ прямого получения карбогидразида **14** или диаминомочевины (ДАМ), исключая стадию выделения 4-нитросемикарбазида.

Предложенный метод синтеза диаминомочевины состоит из следующих стадий:

- 1) получение N,N' -динитромочевины, нитрованием мочевины серно-азотной смесью;
- 2) получение ДАМ, взаимодействием ДНМ с гидразин гидратом.

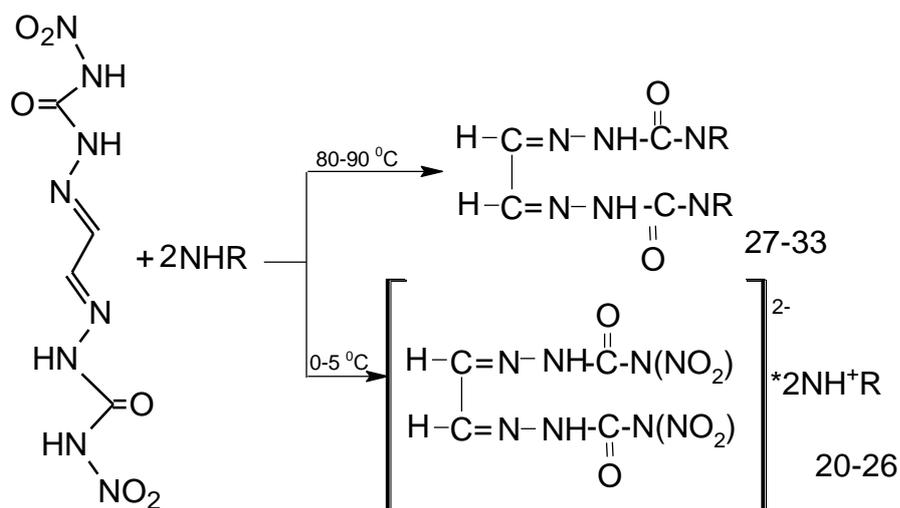
Исключая промежуточное выделение 4-нитросемикарбазида, увеличиваем выход конечного продукта **14** до 98 %, но и время реакции увеличивается до 5 ч.



С помощью УФ-спектроскопии осуществлялся контроль за протеканием реакции, максимум поглощения сначала наблюдается на 272 нм смещаясь на 254 нм (образование нитросемикарбазида), а затем полностью исчезает.

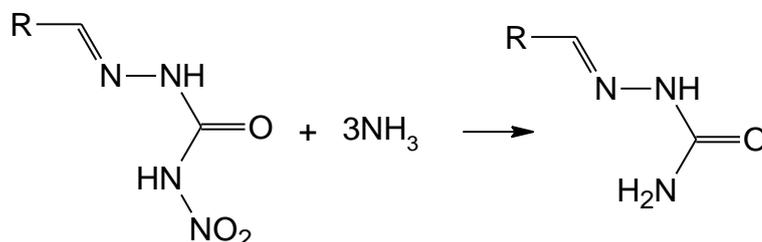
Нитросемикарбазоны, как и нитросемикарбазид, за счет присутствия нитрамидной группы проявляют кислотные свойства и вступают в реакцию с основаниями с образованием, как солей, так и алкилзамещенных производных семикарбазонов. На примере нитросемикарбазона **6** изучено взаимодействие с водными растворами аммиака и аминами. Так при охлаждении образуются ониевые соли этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино) мочевины (**20-26**). Соединение **20** можно получить взаимодействием аммониевой солью 4-нитросемикарбазида с водным раствором глиоксаля и комнатной температуре.

Избыток аминов при кипячении раствора разлагает соединение **6** до этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее алкилзамещенных (**27-33**). УФ-спектроскопия хорошо контролирует процесс разложения исчезновением на 258 нм максимума поглощения.



$\text{R} = \text{H} \text{ (20, 27)}, \text{NH}_2 \text{ (21, 28)}, \text{CH}_3 \text{ (22, 29)}, (\text{CH}_3)_2 \text{ (23, 30)}, (\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \text{ (24, 31)},$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ (25, 32)}, \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{ (26, 33)}$

Данное свойство нитроаминной группы нитросемикарбазонов нашло применение во встречном синтезе широко известных гидразонов, используемом для доказательства строения впервые полученных N-нитросемикарбазонов.



$\text{R} = 3\text{-OCH}_3(4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_3 \text{ (4)}, (2\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (5)},$
 $\text{HC}=\text{NNHCONH}(\text{NO}_2) \text{ (6)}, 2\text{-фурил (7)}, 5\text{-нитро-2-фурил (8)}$

Так из **4**, **5**, **6**, **7** и **8** обработкой аммиаком при температуре кипения количественно получены известные семикарбазоны ванилина, салицилового альдегида, глиоксаля, фурфурола и нитрофурфурола.

Взаимодействие со вторичными аминами пространственно затруднено, поэтому для полного протекания реакции необходимо больше времени, в ходе которого происходит побочная реакция щелочного гидролиза, что сильно снижает выход конечного продукта.

В таблице 8, представлены выходы конечных продуктов в зависимости от условий протекания реакций солеобразования при охлаждении и нуклеофильного замещения при кипячении реакционной массы.

Таблица 8 – Условия синтеза и выходы полученных продуктов **20-33**

№	Амин	T, °C	Выход, %	pK_b (вода, 25°C)
20	NH ₃	0-5	84	9,25
21	NH ₂ NH ₂	0-5	97	5,9
22	NH ₂ CH ₃	0-5	59	10,66
23	NH(CH ₃) ₂	0-5	99	10,73
24	NH(CH ₂ CH ₃) ₂	0-5	27	10,93
25	NH ₂ CH(CH ₃) ₂	0-5	48	10,53
26	NH ₂ C(CH ₃) ₃	0-5	70	10,6
27	NH ₃	85-90	98	9,3
28	NH ₂ NH ₂	85-90	79	5,9
29	NH ₂ CH ₃	85-90	40	10,62
30	NH(CH ₃) ₂	85-90	27	10,73
31	NH(CH ₂ CH ₃) ₂	85-90	20	10,93
32	NH ₂ CH(CH ₃) ₂	85-90	32	10,53
33	NH ₂ C(CH ₃) ₃	85-90	39	10,6

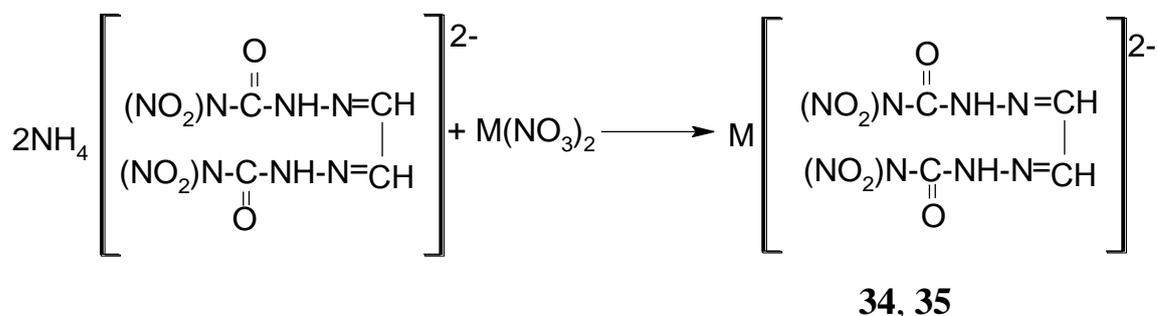
Как видно из таблицы 8, прямой зависимости выходов конечных продуктов от основности амина не наблюдается, как при солеобразовании так при нуклеофильном замещении. Вероятно, свою лепту вносят другие факторы влияющие на нуклеофильность и скорость реакции.

Для исключения влияния щелочного гидролиза, образующихся нитросемикарбазонов и их соей, были рассмотрены альтернативные методы синтеза.

2.4 Синтез комплексных солей с ионами переходных металлов на основе этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины

Этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина способна образовывать комплексные соединения с металлами переменной валентности.

Методика синтеза таких соединений заключается в последовательном смешивании водных растворов диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и неорганических солей, имеющих в составе такие ионы, как Ni^{2+} ; Co^{2+} или Ti^{4+} , Zr^{4+} .



где $\text{M}^{2+} = \text{Ni}^{2+}$ (**34**); Co^{2+} (**35**);

Диаммониевая соль этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино)мочевины **20** легко взаимодействует в водной среде при комнатной температуре с нитратом кобальта. При этом в УФ-спектрах фиксировались три максимума поглощения ($\lambda_1=213$ нм, $\lambda_2=258$ нм и $\lambda_3=332$ нм), что может свидетельствовать о наличии аниона этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в образцах. Появление полосы поглощения в видимой области 725 и 511 нм свидетельствует об образовании соответствующей никелевой **34** и кобальтовой соли **35**.

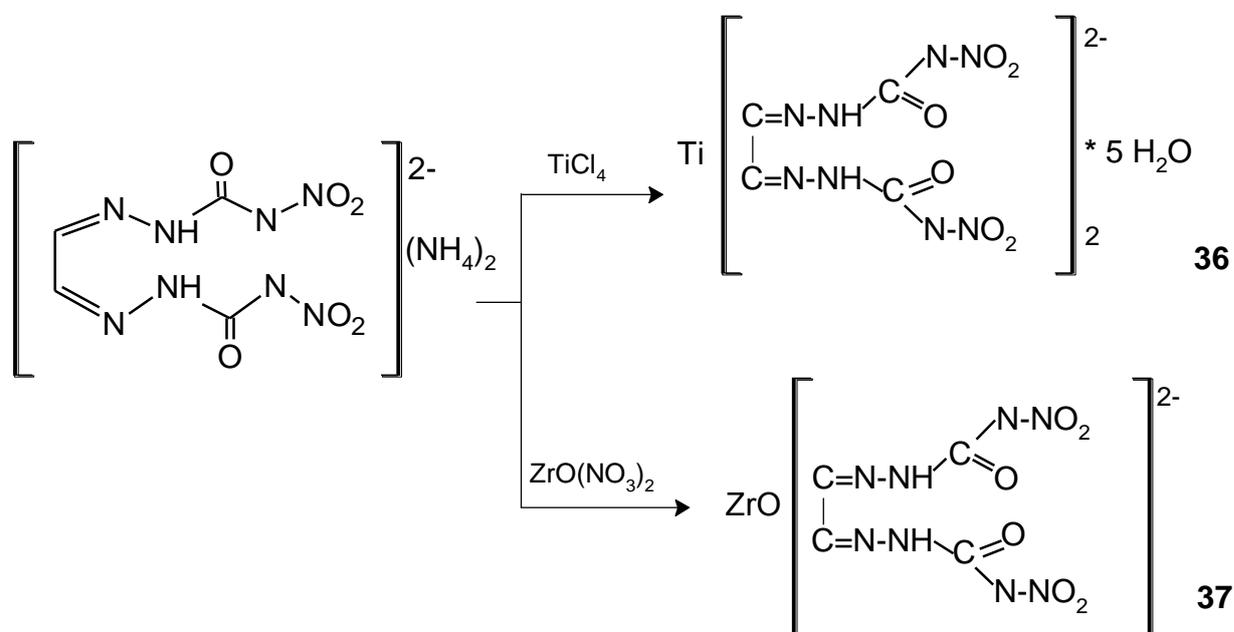
В таблице 9 представлена матрица синтеза комплексного соединения никеля **34**. Из полученных экспериментальных данных видно, что продуктом реакции является комплекс на основе одного атома никеля и одной молекулы этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины. Аналогичные результаты получены и в случае использования нитрата кобальта.

Таблица 9 – Матрица синтеза комплексного соединения никеля **34** в зависимости от мольных соотношений

20, г	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O, г	Мольное соотношение 20 : Ni ²⁺	Выход		
			г	%, в расчете на:	
				20	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O
1,48	1,45	1:1	1,22	62,5	62,5
1,48	0,72	2:1	0,78	40,0	79,6
1,48	0,48	3:1	0,48	24,6	73,8
1,48	0,36	4:1	0,37	18,9	77,1

Для всех образцов данные элементного анализа, подтверждают состав комплексов из одной молекулы лиганда на каждый ион металла ML.

Для изучения образования комплексных соединений этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины с металлами IV группы были выбраны катионы титана Ti⁴⁺ и Zr⁴⁺.



Методика синтеза данных веществ заключалась в обработке аммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины четыреххлористым титаном

или нитратом цирконила в водной среде при пониженной температуре. В ходе реакций очень быстро из раствора выпадают практически нерастворимые в воде мелкокристаллические осадки.

В таблице 10 показаны результаты исследований, из которых следует, что в случае цирконилового комплекса, независимо от взятых соотношений исходных компонентов, продуктом реакции является комплекс на основе одного атома металла и одной молекулы этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины, что подтверждается и элементным анализом.

Таблица 10 – Матрица синтеза комплексного соединения цирконила **37** в зависимости от мольных соотношений

20, г	ZrO(NO ₃) ₂ ·2H ₂ O, г	Мольное соотношение 20 : Ni ²⁺	Выход		
			г	%, в расчете на:	
				20	ZrO(NO ₃) ₂ ·2H ₂ O
2,96	2,66	1:1	3,42	93,2	93,2
2,96	1,33	2:1	1,44	39,2	78,7
2,96	0,88	3:1	1,07	29,1	58,5

В случае титанового комплекса **36** элементный анализ подтвердил строение из двух молекул гидразона и одного атома металла, представляющий собой пятиводный кристаллогидрат TiL₂·5H₂O.

Известно, что растворы титана (IV) в нейтральной и слабощелочной среде с сульфосалициловой кислотой образуют желтый комплекс. УФ-спектр поглощения в области 340 – 400 нм. Максимальный выход комплекса наблюдался при РН= 4.8÷5.1. На этом эффекте основывается фотометрическая методика определения катиона титана (IV) в водном растворе.

В качестве реагентов использовались растворы 25 %-ной сульфосалициловой кислоты (ССК) и буферный раствор РН=5.

В дальнейшем при установлении оптимальных условий было найдено, что максимальный выход комплекса наблюдается при соотношении ССК:буфер – 1:3

и концентрации T_i (IV) – $0.4 \div 4$ мкг/мл (изучено влияние концентрации реагирующих веществ и времени образования комплекса).

Комплекс образуется сразу после смешивания растворов компонентов и отличается устойчивостью в растворе в течение нескольких часов.

Методика анализа

Навеску $0,01$ г растворяют в 50 мл воды, добавляют 1 каплю концентрированной азотной кислоты при комнатной температуре. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и перемешивают. Аликвоту $2 \div 20$ мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, приливают 10 мл буферного раствора с $pH=5$ и 3 мл 25% -ного раствора ССК и доводят объем до метки. Оптическую плотность раствора через 5 минут измеряют на приборе «SPECORD M-40» при $\lambda=360$ нм на фоне холостого раствора (вода, буфер ССК) в кювете с толщиной поглощающего слоя $l=10$ мм. Содержание титана находят по предварительно построенному градуировочному графику.

Анализ на содержание катиона титана в образцах показал $7,8\%$ по сравнению с расчетным $7,28\%$, что является приемлемым результатом.

Данные по исследованию разложения солей нитросемикарбазонов дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК), представлены в таблице 11.

Таблица 11 –Тепловые эффекты разложения солей гидразона

Соединение	I эндоэффект		I экзоэффект		II экзоэффект		III экзоэффект	
	T, °C, нач.- макс	Дж/г	T, °C, нач.- макс.	Дж/г	T, °C, нач.- макс.	Дж/г	T, °C, нач.- макс.	Дж/г
6	-	-	$187 \div 202$	805.6	$246 \div 256$	390.6	-	-
36	$54 \div 83$	35	$185 \div 202$	463	$214 \div 237$	103	$255 \div 276$	88
37	-	-	$177 \div 196$	692	$199 \div 214$	210	$216 \div 232$	294

Наличие эндозффекта в соединении **36** подтверждает наличие кристаллизационной воды в составе титановой соли.

Спектрофотометрия универсальный метод анализа для подтверждения межмолекулярных взаимодействий и определения состава комплексов. На рисунке 11 показана кривая поглощения раствора диаммониевой соли этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино)мочевины наблюдается максимум поглощения при длине волны 329 нм. Добавление соли никеля к раствору нитросемикарбазона приводит к незначительному батохромному смещению максимум поглощения в сторону более длинных длин волн до 337 нм и резко увеличивает интенсивность поглощения электромагнитного излучения.

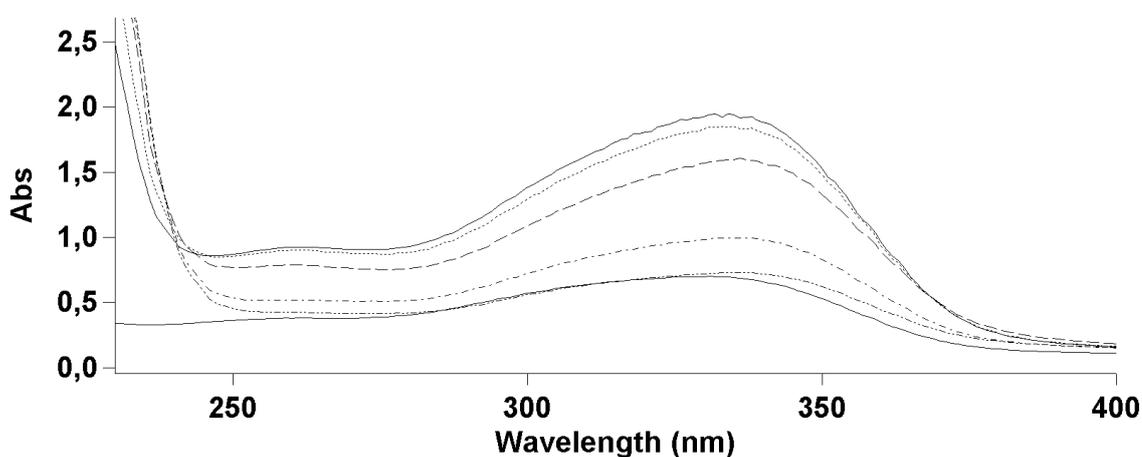


Рисунок 11 – Кривые поглощения изомолярной серии растворов:

$$c(\mathbf{20}) = 10^{-4} \text{ M}, c(\text{NiNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}) = 10^{-4} \text{ M}$$

Состав полученных комплексов **34**, **35** и **36** был определён спектрофотометрическим методом изомолярных серий, который широко применяется для определения состава комплексов с металлами в координационном центре. Данный метод основан на детектировании оптической плотности растворов с различными мольными соотношениями, но постоянной концентрацией компонентов. На рисунке 12 показаны изомолярные кривые смесей диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и неорганических солей Ni^{2+} , Co^{2+} и ZrO^{2+} взятых в разных мольных соотношениях (от 0:10 до 10:0).

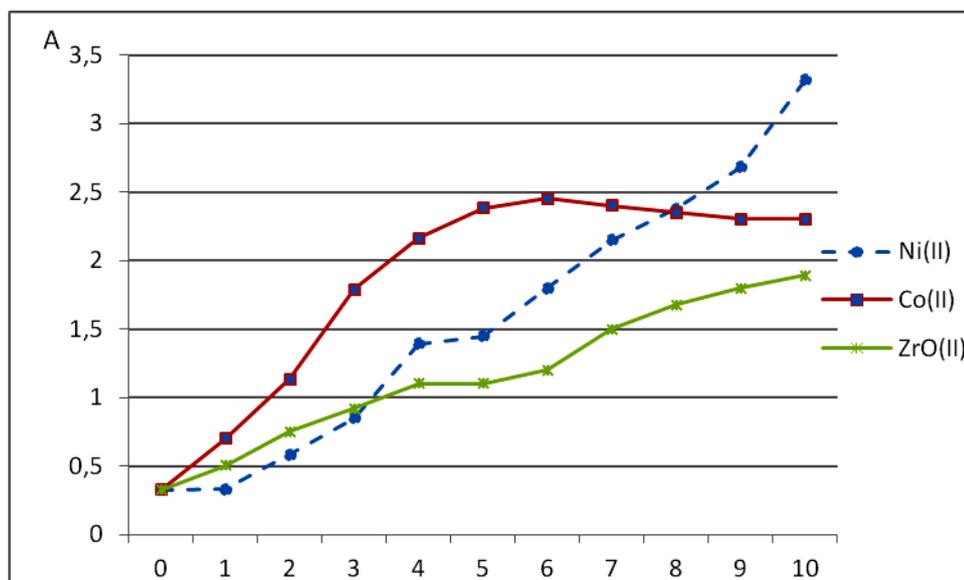


Рисунок 12 – Зависимость оптической плотности растворов от соотношения компонентов изомолярных серий при $\lambda=337$ нм (**34**), $\lambda=334$ нм (**35**), $\lambda=330$ нм (**37**)

При отсутствии взаимодействия между компонентами смеси, оптическая плотность должна изменяться линейно, наблюдаемые нами отклонения от соответствующей величины суммарного спектра свидетельствуют о комплексообразовании. Для соединений **34**, **35** и **37** установлены молярные соотношения компонентов соответствующие комплексам состава 1:1.

Для определения способа координации лигандов с центральными ионами проведен сравнительный анализ ИК-спектров комплексных соединений и исходной этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины, представленный в таблице 12.

В случае циркониевого комплекса этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины **37** наблюдается смещение в низкочастотную область на 80-90 см^{-1} полос поглощения ν (C=N и C=O) по сравнению с аналогичными полосами поглощения в спектрах этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины, что свидетельствует об участии атомов карбазонного азота и кислорода карбамидного фрагмента в комплексообразовании. Соответственно можно предположить, бидентантность N,O- лиганда, с образованием пятичленных металлоциклов.

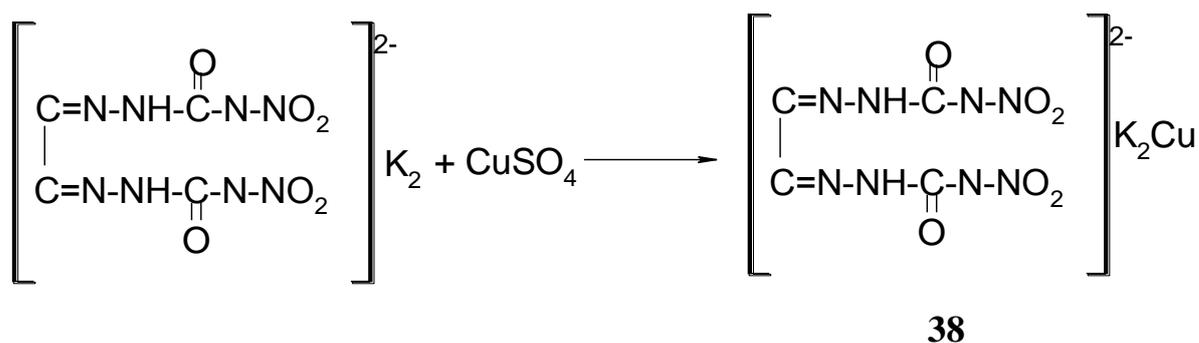
Аналогичная ситуация наблюдается и в случае никелевого **34** и кобальтового **35** комплексов.

Таблица 12 – ИК-спектры комплексных соединений этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины

Отнесение частот	Соединение и его частоты колебаний					
	6 , см ⁻¹	34 , см ⁻¹	35 , см ⁻¹	36 , см ⁻¹	37 , см ⁻¹	
ν (OH, NH)	3296	3475	3437	3460	3430	
	3180	3154	3152	3296	3205	
				3181	3193	
ν (CH-CH)	2936	2989	2992	2936	3100	
	1416	1415		1416	1407	
ν (C=O, C=N)	1752	1664	1665	1755 с.	1621 ср.	
	1727 с.	1635	1601	1730		
ν (NNO ₂)	1583 с.,	1533	1530	1583с.,	1537	
	1318	1322	1320		1318	1236
		1259	1256			
ν (C-N)	1044	1148 с.,	1143 с.,	1045	1140	
		1077	1075			

Что касается титанового комплекса **36**, то практически все полосы поглощения проявляются в областях, выявленных в спектре исходного гидразона **6**. Это указывает на сохранение способа координации этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины с центральным ионом.

Исследуя возможность синтеза комплексных соединений этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины с другими комплексообразователями, было изучено образование двойных комплексных солей. С этой целью было синтезировано калий-медное соединение этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины **38**.



Титрометрическим способом было определено содержание ионов-комплексообразователей калия 9,4 % и меди 7,4 %, что соответствует комплексу из 2 молекул калия и одной меди на 3 лиганда этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины.

Таким образом, показана возможность использования этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины в качестве лиганда в химии комплексных соединений. Данные соединения представляют интерес в качестве перспективных синтонов биологически активных веществ и полупродуктов в синтезе наноразмерного оксида титана.

2.5 Энергетические характеристики полученных соединений

2.5.1 Термическая стойкость солей этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины

Термическая стойкость гидразинивой, аммонивой и калиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины была исследована дифференциально-термическим (ДТА) и термогравиметрическим (ТГА) анализами в политермическом режиме, в атмосфере азота при скорости нагрева 10 °С/мин.

Было установлено, что незначительная потеря массы в количестве от 1 % до 9 % происходит в интервале температур до 100 °С и сопровождается эндотермическим эффектом, очевидно, связанна с испарением воды. Основная потеря массы происходит в интервале 170-270 °С, и сопровождается экзотермическим эффектом. В таблице 13 приведены результаты испытаний ДТА.

Таблица 13 – Данные термического разложения солей этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины

Вещество	Температура начала интенсивного разложения, °С	Температура максимума скорости, °С	Температура окончания процесса, °С
ба	216,3	235,1	262,9
20	183,0	200,9	222,1
21 пик I	168,5	176,3	182,2
21 пик II	256,4	265,0	273,2

Безопасный диапазон температур для исследования разложения солей нитросемикарбазонов в изотермическом режиме: 80 °С (353 К) был заранее определен в политермическом режиме.

Исследования термической стойкости данных солей в изотермическом режиме проводил Поздняков А.В. (АО «ФНПЦ «Алтай») методом ампульной

хроматографии в течение 16 – 48 часов в вакууме при соотношении $m/V = 0,1 \div 0,5 \text{ г} / 6,5 \text{ см}^3$. Результаты испытаний приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты испытаний термической стойкости солей гидразона (80 °С, 24 час, ампульно-хроматографическая методика)

Вещество	Количество газа, $\times 100$ моль/моль	Состав газа, %.			
		<i>NO</i>	<i>N₂</i>	<i>CO₂</i>	<i>N₂O</i>
6a	4,4	отс.	4	41	55
20	0,73	отс.	4	8	88
21	8,0	отс.	4	3	93

Основным продуктом разложения этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее амониевой и гидразиневой солей является оксид азота N_2O (для соединений **20** и **21** до 90-95 об. %). Данное наблюдение не вписывается в классическое направление реакции термораспада нитраминов.

Предположительно, сначала происходит разрыв $C - N$ связи и образование интермедиата $:N-NO_2$. Затем образовавшийся интермедиат окисляет исходный нитросемикарбазон с генерацией оксида азота N_2O и образованием промежуточного продукта, который в свою очередь декарбоксилируется, что приводит к генерации углекислого газа. При более глубоком восстановлении бирадикала $:N-NO_2$ протекает побочная реакция с образованием молекулярного азота.

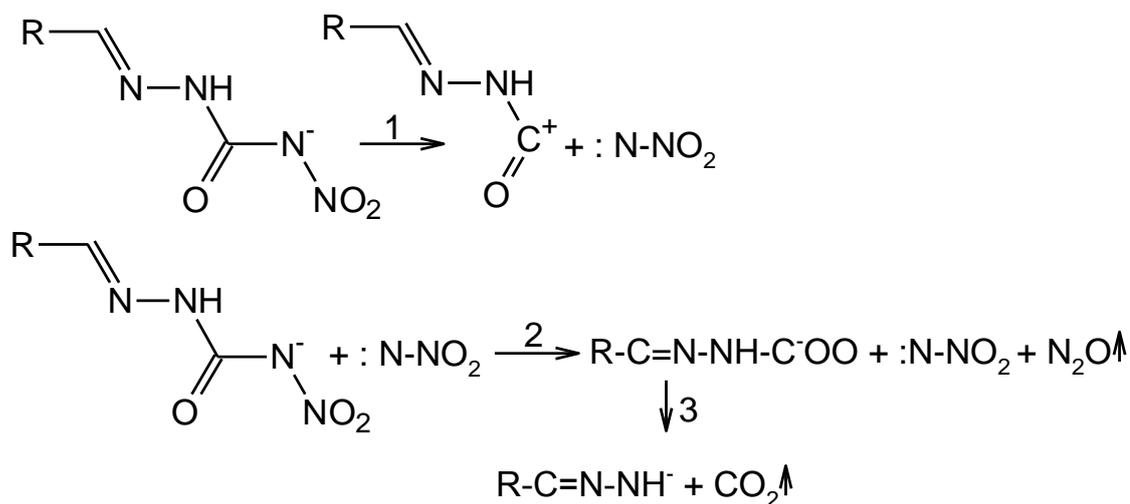


Таблица 15 – Потеря массы при термическом разложении солей **6a**, **20**, **21**

Вещество	Потеря массы, %		
	Экспериментальная по ДТА	Теоретическая по ур.2	Теоретическая по ур.2 с учетом состава газов и потерь до 100°C
6a	40,17	25,9	50,9
20	28,80	30,2	36,9
21 пик I	36,30	30,4	32,9
21 пик II	19,00	15,2*	-

Данные ДТА подтверждают, что первой стадией термораспада исследованных соединений является реакция (2). Например, при термораспаде гидразиневой соли в политермическом режиме наблюдается экзотермический пик с потерей массы в 36,3 % (теоретически, выделение двух молекул N₂O приводит к 30,4 % потере массы, если учитывать выделения других газов в соответствии с таблицей 14, то общая потеря массы составит 32,9 %).

Как видно из таблицы 16, в которой приведены скорости генерации соответствующих газов, наблюдается прямая зависимость скорости генерации N₂O от основности катиона в исходных солях (с увеличением степени ионности связи азот – катион повышается термическая стойкость соли). Следовательно,

индивидуальный нитросемикарбазон глиоксаля **6** будет наименее термически стойким в этом ряду.

Таблица 16 – Скорости генерации газообразных продуктов разложения при 80 °С

Соединение	Скорость образования, моль газа/моль соли·час.			pK_b основания
	N_2	CO_2	N_2O	
6a	3,80E-05	1,16E-04	2,53E-04	- 0,70
20	6,60E-06	1,58E-05	3,83E-04	4,75
21	9,20E-05	7,30E-05	2,29E-03	5,60

Таким образом, показано, что при термораспаде данных соединений лимитирующей стадией является окисление нитраминной группы нитросемикарбазона бирадикалом $N-NO_2$, сопровождающееся генерацией большого количества N_2O .

2.5.2 Чувствительность и взрывчатые характеристики

На базе опытно-испытательной станции АО «ФНПЦ «Алтай» начальником бригады Авериным А.А. были исследованы взрывчатые характеристики некоторых синтезированных продуктов с оптимальным расчетным кислородным балансом. Как видно из таблицы 17, в которой показаны взрывчатые свойства и значения по чувствительности этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее солей, соединения такого ряда представляют интерес в плане синтеза новых энергоемких соединений.

Таблица 17 – Чувствительность к механическим воздействиям

Соединения	Чувствительность к			
	удару (копр Каста)*		трению (приборчик К-44-111)**	
	Частота взрывов, %, При P=10 кг, и H=250 мм	Нижний предел, мм, приборчик № 2 (Вес груза, кг)	Нижний предел, кгс/см ²	Частота взрывов, %; при Руд=2200 кгс/см ²
6	76	<50 (10) 200 (2)	2000	8
20	0	≥500 (10) - (2)	4000	-
21	16	≥500 (10) - (2)	≥7000	-
36	92	300 (2)	2000	-
* определена по ГОСТ 4545-88;				
** определена по ГОСТ Р 50835-95.				

На испытания скоростей детонации представлены образцы в виде прессованных шашек, изготовленные методом холодного прессования. При повышении давления свыше 1800 кг/см² происходит разрушение образца

(перепрессовка). Для избежания этого использовалось влажное прессование со спиртом или водой.

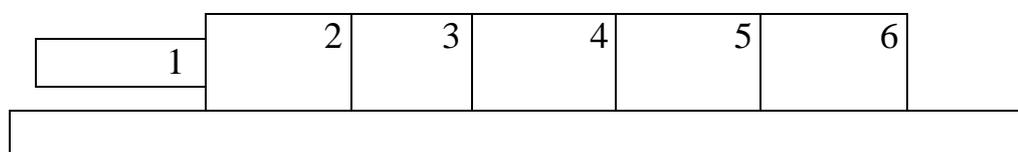
Методика определения скорости взрывчатого превращения (детонации) представлена на примере гидразиневой соли гидразона **21**. На испытания представлены образцы в виде прессованных шашек, изготовленные методом холодного прессования. Параметры образцов представлены в таблице 18. При повышении давления свыше 1800 кг/см^2 происходит разрушение образца (перепрессовка).

Таблица 18 – Параметры образцов шашек гидразиневой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины **21**

Наименование	1	2	3	4	5
Масса, г	10,1	10,2	11,2	10,15	10,3
Усилие прессования, кг/см	1200	1200	1200	1800	1800
Диаметр, мм	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1
Высота, мм	25,2	25,8	28,6	22,6	23,2
Плотность, г/см ³	1,264	1,247	1,235	1,416	1,4

Испытания проводились согласно ГОСТ РВ 50998-96 «Методы определения скорости взрывчатого превращения».

Для первого испытания была изготовлена сборка согласно схеме:



Где:

1- электродетонатор;

4 - образец **21**(№2);

2- заряд БВВ (тротил);

5 - образец **21** (№3);

3 - образец **21** (№ 1);

6 - Заряд БВВ (тротил).

Для предотвращения воздействия отраженных от стальной плиты ударных волн между образцами и плитой установили деревянный брусок толщиной 50 мм.

База измерения (образец **21**(№ 1)+образец **21**(№ 2)+образец **21**(№ 3)) =79,6 мм.

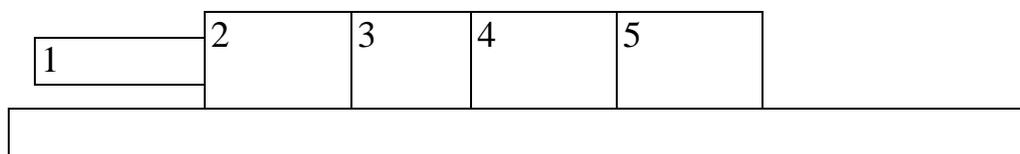
Плотность образцов (средняя) $\rho = 1,249 \text{ г/см}^2$.

На разгонном участке используется тротил ($\rho=1,53 \text{ г/см}^3$, $D=6100-6200 \text{ м/с}$).

На образцах размещено по два параллельных комплекта ионизационных датчиков. В результате зафиксирована скорость детонации:

$$D_1=6162 \text{ м/с и } D_2=6169 \text{ м/с}$$

Для второго испытания была изготовлена сборка согласно схеме размещения.



Где: 1 - электродетонатор;

2 - заряд БВВ (тротил);

3 - образец **21** (№ 4);

4 - образец **21** (№ 5);

5 - заряд БВВ (тротил);

База измерения (образец **21**(№ 4)+образец **21**(№ 5)) =45,8 мм.

Плотность образцов (средняя) $\rho = 1,408 \text{ г/см}^2$.

На разгонном участке используется тротил ($\rho=1,53 \text{ г/см}^3$, $D=6100-6200 \text{ м/с}$).

На образцах размещено по два параллельных комплекта ионизационных датчиков. В результате зафиксирована скорость детонации:

$$D_1 = 6870 \text{ м/с и } D_2 = 6910 \text{ м/с.}$$

Результаты измерений скоростей детонаций этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее солей представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Определение скорости взрывчатого превращения

Соединение	Масса, г	Диаметр, мм	Высота, мм	Плотность, г/см ³	Детонация, м/с
6	33,0	25,3	49,5	1,33	8000
6	32,5	25,3	48	1,35	8130
20	20	25,2	38,3	1,05	4740
20	20	25,2	39	1,03	4640
21	31,5	20,1	79,6	1,249	6166
21	20,4	20,1	45,8	1,408	6890
36	7,9	16	50	0,786	3288
36	8,0	16	53	0,75	2895

Было исследовано влияние флегматизирующей добавки уретана на скорость детонации гидразиневой соли **21**. Как видно из таблицы 20, при добавлении 2,5 % уретана скорость детонации снижается более чем на 10 %, дальнейшее увеличение концентрации уретана до 5 % снижает скорость детонации еще на 10 %.

Таблица 20 – Определение влияния флегматизирующей добавки уротропина на скорость взрывчатого превращения гидразиневой соли **21**

Образец	Масса, г	Диаметр, мм	Высота, мм	Плотность, г/см ³	Детонация, м/с
21 +2,5% У	15,7	20,1	42,4	1,22	5795
21 +5% У	16,4	20,1	47,1	1,1	5610

Скорость детонации напрямую связана с такой характеристикой, как бризантность. Бризантность показывает, насколько быстро газы образуются при взрыве. Чем больше величина бризантности ВВ, тем оно более пригодно для снаряжения мин, снарядов, и авиабомб. Испытания по определению

бризантности бис(нитросемикарбазона)глиоксаля проводили по ГОСТ 5984-80 на двух параллельных образцах, результаты представлены в таблице 21. Навеска 25 г используется в случае получения на массе 50 г обжатия более 25 мм.

Таблица 21 – Бризантность гидразона **6**.

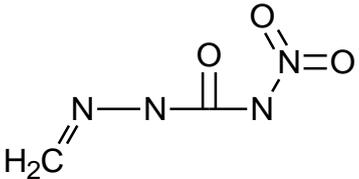
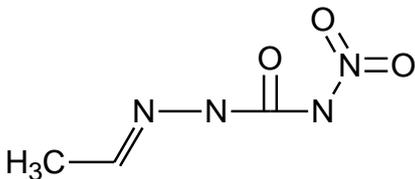
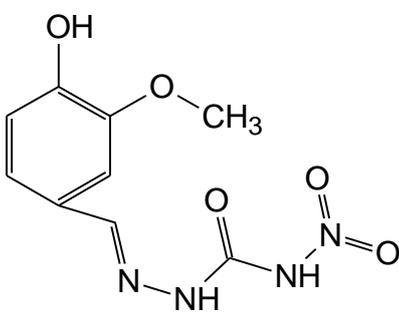
№	Масса навески, г	Диаметр шашки, мм	Высота шашки, мм	Плотность запрессовки, г/см ³	Обжатие столбика, мм
1	25	40,2	15,8	1,25	18,7
2	25	40,2	16,0	1,23	18,4

По результатам проведенных испытаний соединение **6** и его соли можно отнести к бризантным взрывчатым веществам нормальной или пониженной мощности (на уровне гексогена), малочувствительные к механическим воздействиям, что делает обращение с ними практически безопасным.

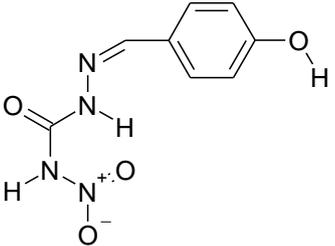
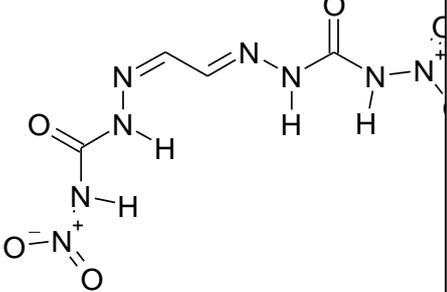
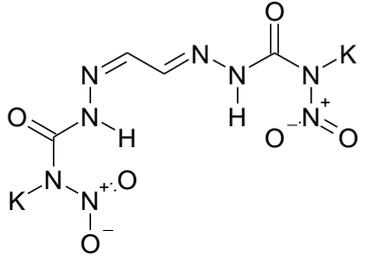
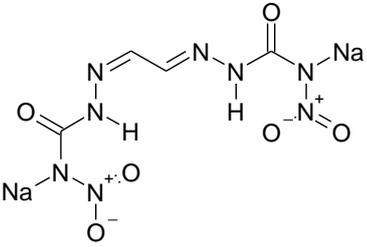
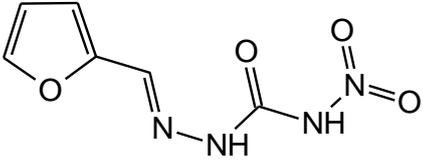
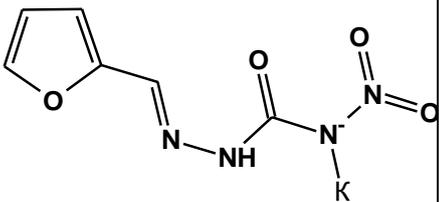
2.6 Исследование биологической активности полученных соединений

Для оценки перспективности N-нитросемикарбазонов в качестве биологически активных веществ, был проведен виртуальный скрининг с помощью программы «PASS» (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая на основе структурной формулы соединений прогнозирует вероятность проявления той или иной фармакологической активности. Данные расчеты для ранее неизвестных N-нитросемикарбазонов представлены в таблице 22.

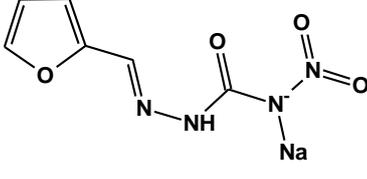
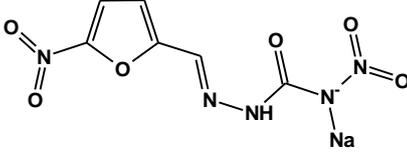
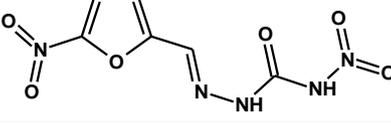
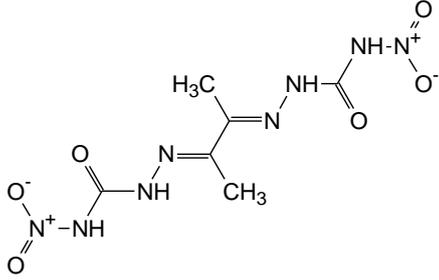
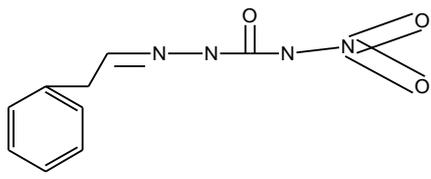
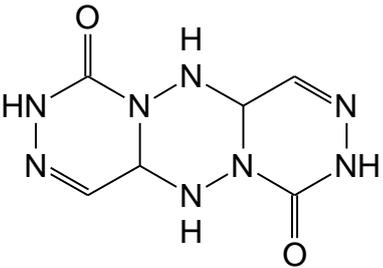
Таблица 22 – Результаты виртуального скрининга по программе «PASS»

№	Структура	P _a	P _i	Фармакологическая активность
1	2	3	4	5
2		0,819 0,819 0,768	0,010 0,028 0,027	Противоопухолевый Ингибитор трансферазы диметилаллиловый Aspulvinone Ингибитор Acrocylindropepsin
3		0,789 0,789 0,789 0,722 0,741	0,023 0,023 0,023 0,011 0,031	Ингибитор Acrocylindropepsin Ингибитор химозин Ингибитор Saccharopepsin Транслокация фосфолипидов Ингибитор АТФазы
4		0,805 0,647 0,622 0,594 0,528 0,501 0,503 0,508	0,029 0,017 0,020 0,028 0,041 0,062 0,107 0,201	Антацидная Лечение предраковых заболеваний Противоопухолевая (рак почки) Цитопротекторная Сосудорасширяющая, (почечная) Вазопротекторная Противоопухолевая Противоэкземная

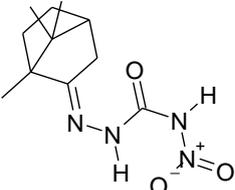
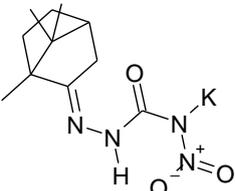
Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
5		0,754 0,673 0,586 0,531 0,533	0,012 0,031 0,031 0,017 0,082	Лечение бокового амиотрофического склероза Лечение сосудистых заболеваний (периферической) Антивирусная (Пикорнавирус) Антиинфекционная Антидиарейная
6		0,843 0,692 0,575 0,521 0,532 0,523	0,004 0,023 0,056 0,146 0,185 0,295	Лечение бокового амиотрофического склероза Лечение сосудистых заболеваний (периферической) Антидиарейная Лечение расстройства желчевыводящих путей Антацидная Иммуномодуляторная (ВИЧ)
6a		0,719 0,575 0,521 0,532 0,523	0,020 0,056 0,146 0,185 0,295	Лечение бокового амиотрофического склероза Антидиарейная Лечение расстройства желчевыводящих путей Антацидная Иммуномодуляторная (ВИЧ)
6b		0,719 0,575 0,521 0,532 0,523	0,020 0,056 0,146 0,185 0,295	Лечение бокового амиотрофического склероза Антидиарейная Лечение расстройства желчевыводящих путей Антацидная Иммуномодуляторная (ВИЧ)
7		0,963 0,907 0,692 0,655 0,561 0,553 0,480	0,001 0,003 0,005 0,009 0,008 0,013 0,046	Усилитель выраженности HMGCS2 Антагонист Mcl-1 Ингибитор тиол протеазы Противо-инфекционная Антитуберкулезная Антимикробактериальная Вазопротекторная
7a		0,705 0,642 0,617 0,610 0,526 0,499 0,488 0,500 0,495	0,007 0,012 0,005 0,009 0,033 0,006 0,012 0,050 0,052	Противо-инфекционная Противоастматическая Противотуберкулезная Антимикобактериальная Вазопротекторная Антипротозойная (кокцидий) Антипротозойная (амебы) Ингибитор инсулина Антивирусная (Пикорнавирус)

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
7b		0,963 0,900 0,896 0,764 0,561 0,553	0,001 0,004 0,003 0,005 0,008 0,013	Выраженный усилитель HMGCS2 Противовоспалительная Mcl-1 антагонист Антиинфекционная Антитуберкулезная Антимикробактериальная
8b		0,617 0,548 0,439 0,422 0,465 0,412	0,062 0,047 0,041 0,102 0,149 0,322	Лечение бокового амиотрофического склероза Антивирусная (Пикорнавирус) Антипротозойная (Трупаносомы) Антиэпилептическая Антидиарейная Антигемотоксическая
8		0,859 0,759 0,709 0,707	0,004 0,002 0,005 0,004	Антиинфекционная Антипротозойная (Кокцидия) Антипротозойная Антитуберкулезная
9		0,893 0,774 0,756	0,005 0,041 0,030	Ингибитор пути передачи сигнала Ингибитор трансферазы диметилаллилового пиродифосфата Ингибитор акроцилиндропепсина
10		0,769 0,727 0,665 0,614	0,004 0,006 0,035 0,014	Антипаркинсоническая Лечение нейродегенеративных заболеваний Противоишемическая, церебральная Противоаллергическая
11		0,878 0,752 0,671 0,647 0,626 0,638 0,602 0,523 0,518	0,003 0,031 0,004 0,023 0,016 0,060 0,702 0,041 0,039	Ингибитор дезаминазы птериновой Ингибитор акроцилиндропепсина, химозина, пепсина Ингибитор лейкопоза Стимулятор функции почек Противосудорожная Ноотропное Фибринолитическая Антивирусная (Пикорнавирус) Стимулятор лейкопоза

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
12		0,709	0,021	Вазопротектор
		0,699	0,027	Лечение бокового амиотрофического склероза
		0,571	0,046	Сердечно-сосудистая аналептическая
		0,632	0,047	Лечение аллергического конъюнктивита
		0,574	0,096	Лечение сосудистых заболеваний (периферийный)
		0,503	0,107	Лечение облысения
12a		0,709	0,021	Вазопротекторная
		0,571	0,046	Сердечно-сосудистая аналептическая
		0,532	0,047	Лечение аллергического конъюнктивита
		0,483	0,033	Антивирусная (грипп)
		0,453	0,048	Токолитическая
		0,503	0,107	Лечение облысения
		0,488	0,138	Калий мочегонное средство
		0,461	0,239	Антацидная
0,470	0,348	Иммуномодуляторная (ВИЧ)		

На основании этого прогноза показано, что с большой вероятностью нитросемикарбазоны должны обладать антацидными, цитопротекторными, антиишемическими, противоинфекционными, антипротозойными и противотуберкулезными свойствами. В этой связи, для соединений, обладающих высокими коэффициентами вероятности проявления антиаритмической активности, были проведены исследования *in vivo*.

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством Толстиковой Т.Г. на мышах была определена острая токсичность при однократном внутрижелудочном способе введения нитропроизводных **4 - 8** и **12a** по методу Кербера.

В результате исследований показано, что среднесмертельная доза LD₅₀ для всех соединений превышает 1000 мг/кг, что позволяет отнести эти вещества к 3 классу умеренно токсичных веществ.

На моделях хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии была изучена биологическая активность соединений путем определения антиаритмической

активности. Опыты проводили на половозрелых крысах-самцах породы Вистар, массой 190-220 г. наркотизированных внутрибрюшинно тиопенталом натрия в дозе 30 мг/кг. Исследования выполнялись на группах животных по 10 особей в каждой.

Однократным введением 10 % раствора хлорида кальция в дозе 250 мг/кг или гидрохлорида адреналина (АГ) в дозе 0,3 мг/кг в бедренную вену вызывалась хлоридкальцевая и адреналиновая аритмия соответственно. Это в 100 % случаях летальные дозы CaCl_2 и АГ для крыс.

Параметры активности регистрировали на полифункциональном электрофизиологическом комплексе LabLink V (США). Запись ЭКГ проводилась в течение 10 мин. Регистрировали ЭКГ на приборе «LabLinK V» model v75-11 во втором стандартном отведении. Антиаритмический эффект оценивали по длительности интервалов RR, PQ, QRS, QT, зубца P; амплитуде зубцов P, T, R при введении веществ, вызывающих аритмию на фоне исследуемых агентов.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с использованием пакета программ «STATISTICA-6».

Антиаритмическую активность изучали при внутривенном введении агента в различных дозировках. Было показано, что на хлорид кальциевой аритмии соединение **12a** проявляет высокую активность в дозах 4 и 0,4 мг/кг, а на модели адреналиновой аритмии в дозе 0,4 мг/кг в 80 % случаев предотвращает развитие аритмии.

Являясь поставщиком метоксифенольного заместителя и метинового фрагмента в структуру аминокетонов, ванилин играет исключительную роль в синтезе биологически активных соединений – аналогов кардиопротекторов, анальгетиков, бактерицидов и др.

1-Нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленамино]мочевина **4** не проявила активность на вызванной хлоридкальцевой аритмии, но на модели адреналиновой аритмии показала хорошую активность в дозе 0,5 мг/кг. В дозах 5 мг/кг и 0,05 мг/кг восстановление ЭКГ не происходило.

Исследование антигипертензивных свойств проводили путем измерения давления в остром эксперименте при введении канюли в сонную артерию. Регистрацию показателей проводили с помощью прибора «Coulbourn instruments» (США). Обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0» усреднением основных показателей диастолического и систолического артериального давления. За отклонение среднего значения бралась средняя статистическая ошибка, t-критерий Стьюдента взят в качестве критерия достоверности.

В ходе исследований антигипертензивных свойств калиевой соли 1-нитро - 3[[боран-2-он)метиленамино] мочевины обнаружено, что в дозе 4 мг/кг она у крыс с нормальным артериальным давлением снижает давление на 10 %. Введение исследуемого вещества в бедренную вену приводит к снижению давления через 5 мин. Повышение дозы приводило к незначительному (3 %) снижению давления.

Все исследованные вещества проявляют биологическую активность в той или иной мере, что дает возможность использовать их в качестве интермедиантов лекарственных препаратов.

Глава 3. Экспериментальная часть

Измерение температуры плавления проводили на столике VEB Analytik Dresden РНМК. УФ – спектры фиксировались в воде на спектрофотометре фирмы «Varian» «Cary 50». ИК – спектры записывали в KBr с помощью Фурье-спектрометре «ФТ-801» в областях 4000 – 500 см⁻¹. Элементный состав С, Н, N, О был определен на элементном анализаторе «FlashEАТМ 1112». Спектры ЯМР ¹H и ¹³C были зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX-500» (500.13 и 125.75 МГц), «Bruker AV-400» (400.13 и 100.62 МГцсоответственно) и «Bruker AV-600» (600.30 МГц и 150.95 МГц). Спектры ЯМР ¹⁵N зарегистрированы на спектрометре «Bruker AV-600» (60.84 МГц); растворители ДМСО-d₆ (δ_H 2.50 м.д., δ_C 39.50 м.д.), (CD₃)₂CO (δ_H 2.04 м.д., δ_C 29.8 и 206 м.д.) и D₂O (δ_H 4.80 м.д.). Внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов растворителей, химические сдвиги ¹⁵N относительно внешнего аммиака.

Исходный 4-нитросемикарбазид **1** синтезировали из динитромочевины взаимодействием с гидразингидратом в водной растворе и температуре не превышающей 30 °С. При дальнейшей обработке КОН или NaOH получены его калиевая и натриевая соли **1a - b**.

Динитромочевину получали с 85 % выходом нитрованием мочевины серно-азотной смесью по методике [4] с последующим промыванием трифторуксусной кислотой.

3.1. Синтез N-нитросемикарбазонов

Синтез 1-нитро-3[(метилден)амино] мочевины (2). К раствору 2,4 г (2 ммоль) нитросемикарбазида в 100 мл эфира при охлаждении до минус 5 °С, медленно через капельную воронку дозируют 1,7 мл (2,4 ммоль) 40 %-ного водного формальдегида. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при соответствующей температуре. Охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, хранят в холодильнике.

Выход – 1,98 г (75 %), Т.пл. = 60-62 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 330; 263; 200 нм. ИК-спектры, cm^{-1} : 3368, 3152, 2156, 1714, 1611, 1563, 1505, 1416, 1318, 1272, 1240, 1151, 1099, 940, 797, 746. Спектр ЯМР 1H (500.13 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д., J/Гц): 4.08 (с., 1H, OCH₃); 6.86 (д., 1H, $^3J = 8.0$, ArH); 7.15 (д., 1H, $^3J = 8.0$, ArH); 7.46 (с., 1H, ArH); 8.14 (уш. с., 2H, OH, CH=N); 10.74 и 10.27 (уш. 1H, NH); 12.50 (уш.с., 1H, NH-NO₂). Найдено, %: C 22.1; H 2.97; N 39.5. $C_2H_4N_4O_3$ Вычислено, %: C 18.18; H 3.03; N 42.42.

Синтез 1-нитро-3[(этилен)амино] мочевины (3). К раствору 1,2 г (1 ммоль) нитросемикарбазида в 100 мл эфира при охлаждении до минус 5 °С, медленно через капельную воронку дозируют 1,5 мл (1,2 ммоль) ацетальдегида в 5 мл эфира. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при соответствующей температуре. Охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Хранить в холодильнике.

Выход – 0,94 г (65 %), Т.пл. = 82-84 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 306; 268; 200 нм. ИК-спектры, cm^{-1} : 3264, 3129, 3055, 2980, 2799, 2205, 2155, 1688, 1607, 1537, 1413, 1328, 1212, 1105, 1051, 982, 896, 784, 747, 726. Найдено, %: C 24.56; H 3.67; N 34.01. $C_3H_6N_4O_3$ Вычислено, %: C 24.65; H 4.10; N 38.30.

Синтез 1-нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленамино] мочевины (4). К суспензии 1,2 г (0,01 моль) нитросемикарбазида в 50 мл дистиллированной воды и интенсивном перемешивании дозируют 1,8 г (0,012 моль) ванилина. Выдерживают в течение 1 ч и температуре 20° С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

Выход – 1,26 г (50 %), Т.пл. 182-184°С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 328; 211 нм.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3466 (OH), 3308 (NH), 3042, 2947, 2787 ($\text{CH}_{\text{кольца}}$), 1704 (C=O), 1602 (C=N), 1543 (N- NO_2), 1513, 1430, 1346, 1295, 1270 (N- NO_2), 1194, 1120 (C-N), 1067 (N-N), 1018, 943. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.86 (с., 1H, OCH_3); 6.86 (д., 1 H, $^3J = 8.0$, ArH); 7.15(д., 1 H, $^3J = 8.0$, ArH); 7.46 (с., 1 H, ArH); 8.14 (уш. с., 2 H, OH, $\text{CH}=\text{N}$); 10.74 и 10.27 (уш. 1 H, NH); 12.50 (уш.с., 1 H, NH- NO_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 56.2 (OCH_3); 110.0 (C(2)); 115.8 (C(5)); 123.4 (C(6)); 126.6 (C(1)); 145.9 и 148.0 (уш. $\text{CH}=\text{N}$); 148.7 (C(3)); 150.0 (C(4)); 150.6 (уш. C=O); Найдено (%): C, 42.11; H, 4.23; N, 22.37 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$ Вычислено: C, 42.52; H, 3.93; N, 22.05.

Синтез 1-нитро-3[(4-гидроксифенил)метиленамино]мочевины (5). К суспензии 1,2 г (0,01 моль) нитросемикарбазида в 50 мл 80 % водного этанола при перемешивании дозируют 1,5 г (0,012 моль) салицилового альдегида. Выдерживают 2 ч при температуре 40 °С. После окончания выдержки охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход –1,84 г (82 %), Т.пл. 172°С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 302, 284, 211 нм.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3236(NH), 3050, 2970, 2785 ($\text{CH}_{\text{кольца}}$), 1693 (C=O), 1603 (C=N), 1575 (δNH), 1524 (N- NO_2), 1489, 1390, 1335 1263 (N- NO_2), 1187 (C-N), 1128 (C-N), 1109, 1067 (N-N), 970. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.93 (д.д., 1H, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.2$, ArH); 6.93 (д.д.д., 1H, $^3J = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.2$, ArH); 7.33 (д.д.д., 1H, $^3J = 7.3$, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.6$, ArH); 7.40 (д.д., 1H, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.6$, ArH); 8.65 (уш.с, 1 H, $\text{CH}=\text{N}$); 11.08 (уш.с, 2 H, NH,OH); 13.06 (уш.с., 1 H, NH- NO_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 116.7, 117.8, 119.3, 131.0, 131.8, 146.6, 151.9, 158.3. Найдено (%): C, 43.23; H, 3.21; N, 24,58. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ Вычислено: C, 42.86; H, 3.57; N, 25.00.

Синтез калиевой соли 1-нитро-3[(4-гидроксифенил)метиленамино]мочевины (5a). Навеску 1,58 г (0,01 моль) калиевой соли нитросемикарбазида растворяют в 50 мл воды при перемешивании дозируют 1,05 мл (0,01 моль) салицилового альдегида в 10 мл этанола. Выдерживают при температуре 20°С в течение 4 ч. Выпавший осадок перекристаллизовывают из воды. Выход – 2,56 г, (98%); Т.пл. 225 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 326,1; 258; 200 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}):

3480 (ОН), 3045, 2853, 2751 (CH_{кольца}), 1622 (C=O), 1573 (C=N, N-NO₂, δNH), 1487 (CH_{кольца}), 1387, 1316 (N-NO₂), 1272, 1196 (C-N), 1156 (N-N), 970, 750. Найдено (%): С, 36.98; Н, 2.69; N, 21.58. С₈Н₇Н₄О₄К Вычислено (%): С, 36.64; Н, 2.67; N, 21.37.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (6). К 12 г (0,1 моль) 4-нитросемикарбазида в 300 мл воды при нагреве до 60 °С и перемешивании дозируют 6,8 мл (0,06 моль) 40 % водного раствора глиоксаля. Выдерживают при этой температуре 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 8,9 г (68 %), Т.пл. = 251 °С, ρ = 1.752 г/см³. УФ-спектр (Н₂О λ_{макс}) 331.7; 258; 214 нм. ε₃₃₄=37100; ε₂₅₈=11142; ε₂₁₃=11173. FTIR (KBr, см⁻¹): 3297 (NH), 3182, 2940 (CH), 1750, 1740 (C=O), 1583 (C=N, N-NO₂, δNH), 1473, 1417, 1316 (N-NO₂), 1219, 1116 (C-N), 1043 (N-N), 967, 941. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.82 (уш.с., 1 H, CH); 11.69 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.62 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 147.98, 144.86. Найдено (%): С, 18.36; Н, 2.41; N, 42.85 С₄Н₆Н₈О₆ Вычислено: С, 18.32; Н, 2.29; N, 42.75.

Синтез дикалиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (6а). а) Навеску 11,85 г (0,075 моль) калиевой соли нитросемикарбазида растворяют в 200 мл дистиллированной воды. При перемешивании дозируют 4,4 мл (0,037 моль) 40 %-ного глиоксаля. Выдерживают при комнатной температуре в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход – 11,6 г (92 %).

б) Навески 1,31 г (0,005 моль) соединения **6** и 0,56 г (0,01 моль) гидроокиси калия смешивают в 150 мл дистиллированной воды. Реакционную массу выдерживают 30 мин при комнатной температуре. Отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды выпавший желтый осадок. Выход – 1,2 г (71%); Т.разл. = 235 °С.

УФ-спектр (Н₂О λ_{макс}) 334; 256; 203 нм. FTIR (KBr, см⁻¹): 3480, 3403 (NH), 3193, 3034(CH), 1687(C=O), 1660(C=N), 1580 (δNH), 1541, 1369, 1336(N-NO₂), 1231, 1144 (C-N), 1072 (N-N), 978. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.66 (с, 1H, CH), 10.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.62 МГц, ДМСО-d₆, δ,

м.д.): 140.86, 157.8. Найдено (%): С, 12.98; Н, 1.69; N, 29.58. $C_4H_4N_8O_6K_2$
Вычислено (%): С, 12.83; Н, 2.17; N, 29.94.

Синтез 1-нитро-3[(фуран-2-ил)метиленамино]мочевины (7). К раствору 4-нитросемикарбазида 9 г (0.075 моль) в 300 мл воды при температуре 20 °С и перемешивании дозируют 7,45 мл (0.09 моль) фурфурола. Выдерживают при температуре 20 °С в течение 2 ч. Охлаждают до 0 °С и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 13,6 г (92 %), Т.пл. = 135 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 315; 257; 204 нм.
FTIR (KBr, cm^{-1}): 3287 (NH), 3146, 3117, 3084 (CH), 2979-2801 ($CH_{\text{фур.кольца}}$), 1703 (C=O), 1630, 1601 (C=N), 1580 (δNH), 1537 (N-NO₂), 1476, 1410, 1335 (N-NO₂), 1192, 1164 (C-N), 1111, 1060 (N-N), 1017, 942. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., JГц): 6.61(д.д., 1 H, ³J = 3.40, J³ = 1.78, ArH); 6.93 (д., 1 H, ⁴J = 3.40, ArH); 7.82 (д, 1 H, ³J = 1.78, ArH); 8.09 (уш. с., 1 H, ArH); 11.47 (с, 1 H, NH); 13.34 (уш.с., 1 H, NH-NO₂). Спектр ЯМР ¹³C (100.62 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 112.3, 114.2, 138.1, 145.4, 147.7, 149.9. Найдено (%): С, 36.66; Н, 2.61; N, 27.86 $C_6H_6N_4O_4$ Вычислено: С, 36.36; Н, 3.03; N, 28.28.

Синтез калиевой соли 1-нитро-3[(фуран-2-ил)метиленамино]мочевины (7а). Навеску 7,9 г (0,05 моль) калиевой соли нитросемикарбазида растворяют в 100 мл воды и дозируют 4,14 мл (0,05 моль) фурфурола. Выдерживают при 20 °С в течение 4 ч. Выпавший осадок перекристаллизовывают из воды.

Выход – 11,7 г (99 %), Т.разл. = 210-218 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 315; 258; 204 нм. ИК-спектры, cm^{-1} : 3154, 3116, 3002, 2851, 1605, 1577, 1552, 1490, 1450, 1354, 1286, 1245, 1165, 1086, 1030, 932, 883, 751. Найдено, %: С 31.05; Н 2.05; N 23.26 $C_6H_5N_4O_4K$ Вычислено, %: С 30.51; Н 2.12; N 23.73.

Синтез натриевой соли 1-нитро-3[(фуран-2-ил)метиленамино]мочевины (7b). Навеску 7,1 г (0,05 моль) натриевой соли нитросемикарбазида растворяют в 100 мл воды и дозируют 4,14 мл (0,05 моль) фурфурола. Выдерживают при 20 °С в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход – 10,6 г (97 %), Т.разл. = 230-240 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 315; 258; 204 нм. ИК-спектры, см^{-1} : 3154, 3116, 3002, 2851, 1605, 1577, 1552, 1490, 1450, 1354, 1286, 1245, 1165, 1086, 1030, 932, 883, 751. Найдено, %: С 32.65; Н 2.09; N 25.23 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ Вычислено, %: С 32.73; Н 2.27; N 25.45.

Синтез 1-нитро-3[(5-нитрофуран-2-ил)метиленамино]мочевины (8). 3,84 г (0,027 моль) нитрофурфуурола растворяют в 100 мл этанола, а нитросемикарбазид 3,24 г (0,027 моль) растворяют в 300 мл дистиллированной воды. При интенсивном перемешивании смешивают оба раствора. Выдерживают при температуре 20 °С в течение 2 ч. Охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок с последующей перекристаллизацией из воды.

Выход – 2,84 г (43 %), Т.пл. = 226 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 350; 284; 250; 201 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3330 (NH), 3251, 3152, 3118, 3011 (CH), 2873 ($\text{CH}_{\text{фур.кольца}}$), 1741, 1703 (C=O), 1626, 1604 (C=N, δNH), 1545 (N- NO_2 , NO_2), 1476, 1395, 1347 (NO_2), 1316, 1254 (N- NO_2), 1221, 1167 (C-N), 1068 (N-N), 1017, 963. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., J/Гц): 7.23 (д, 1 H, $^3J = 3.8$, ArH); 7.61 (д., 1 H, $^3J = 3.8$, ArH); 8.25 (уш.с., 1 H, CH=N); 11.01 (уш.с., 1 H, NH=N); 13.00 (уш.с., 1 H, NH- NO_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 113.3, 114.0, 146.8, 151.1, 151.2, 152.1. Найдено (%): С, 29.56; Н, 2.28; N, 28.80 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_6$ Вычислено: С, 29.63; Н, 2.06; N, 28.81.

Синтез калиевой соли 1-нитро-3[(5-нитрофуран-2-ил)метиленамино]мочевины (8а). 3,81 г (0,027 моль) нитрофурфуурола растворяют в 100 мл этанола, а калиевую соль нитросемикарбазида 4,27 г (0,027 моль) растворяют в 100 мл дистиллированной воды. При интенсивном перемешивании смешивают оба раствора. Выдерживают при 20 °С в течение 2 ч. Охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизуя из воды. Выход – 4,54 г (57 %), Т.пл. = 235-240 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 350; 284; 250; 201 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3252 (NH), 3149, 3125, 3099, 3004 (CH), 2876 ($\text{CH}_{\text{фур.кольца}}$), 1740, (C=O), 1703, 1626, 1603 (C=N, δNH), 1543 (N- NO_2 , NO_2), 1473, 1396, 1349 (NO_2), 1252 (N- NO_2), 1222, 1169 (C-N), 1068 (N-N), 1016, 962. Найдено (%): С, 25.44; Н, 1.08; N, 25.00 $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_5\text{O}_6\text{K}$ Вычислено: С, 25.62; Н, 1.42; N, 24.91.

Синтез 2,3-бутандиенбис(1-нитро-3-амино) мочевины (9). К 1,2 г (0,01 моль) 4-нитросемикарбазида в 50 мл воды при температуре 20 °С и перемешивании дозируют 0,9 мл (0,01 моль) 2,3-бутандиона 99 %-ного. Выдерживают в течение 4 ч при этой температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 1,5 г (79 %), Т.пл. = 258 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 324; 257; 208 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3356, 3323 (NH), 3143, 3075, 2977, 2798(CH_3), 1709 (C=O), 1597 (C=N, N- NO_2 , δNH), 1524, 1343 (N- NO_2), 1412, 1245, 1205 (C-N), 1143, 1049 (N-N), 981, 960. Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.11 (с., 6 H, CH_3); 10.57 (с., 2 H, NH-N=); сигнал NH- NO_2 не виден из-за обмена с водой. Спектр ЯМР ^{13}C (100.62, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.3, 147.9, 151.5. Найдено (%): C, 24.63; H, 3.34; N, 38.85 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_6$ Вычислено (%): C, 24.83; H, 3.45; N, 38.62.

Синтез нитросемикарбазон фенилацетальдегида (10). К суспензии 1,2 г (0,01 моль) нитросемикарбазида в 50 мл воды при перемешивании дозируют 1,4 мл (0,012 моль) бензальдегида. Выдерживают 4 ч при температуре 40° С. По окончании выдержки охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 1,84 г (40 %), Т.пл. = 118°С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 273; 207 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3256, 3128 (NH), 3060, 3027, 2973, 2802($\text{CH}_{\text{кольца}}$), 1676 (C=O), 1639, 1612, 1538 (C=N, N- NO_2 , δNH), 1493, 1375, 1333 (N- NO_2), 1417, 1221, (C-N), 1088, 1056 (N-N), 987. Найдено (%): C, 48.63; H, 4.34; N, 25.45 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$ Вычислено (%): C, 48.87; H, 4.07; N, 25.34.

2,3,5,6,9,10,12,13–октааза-4,11-диоксо-1,3,6,7,8,10,13,14-октагидро антрацена (11). Нитросемикарбазон **6** массой 0,5 г (0.02 моль) растворяют в 300 мл воды при нагреве до 70 °С. Выдерживают при температуре 70-75 °С в течение 15 мин. Отгоняют растворитель в вакууме, перекристаллизовывают из воды получая конечный продукт.

Выход – 0,205 г (96 %), Т.пл. = 236-238 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 328, 200 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3318, 3188, 3065, 3027, 2955, 2895, 1688, 1644, 1531, 1439, 1346, 1282, 1205, 1184, 1105, 1067, 984, 883, 830, 691, 604. Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц,

ДМСО- d_6 , δ , м.д., J /Гц): 5,14-5,17 (м., 2 Н, СН); 5,81-5,84 (д., 2 Н, NH); 6,69-6,70 (д., 2 Н, СН=N); 10,36 (д., 2 Н, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C (100.62, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 149.21, 132.85, 69.55. Найдено (%): С, 31.93; Н, 3.60; N, 50.45. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 32.14; Н, 3.57; N, 50.00.

Синтез калиевой соли 1-нитро -3[(боран-2-он)метиленамино] мочевины (12а). В 160 мл 50 % водном диоксане растворяют нитросемикарбазид 1,2 г (0,01 моль) и приливают 0,56 г (0,01 моль) КОН в 10 мл воды. Выдерживают 15 мин при комнатной температуре. Затем при перемешивании добавляют раствор камфары 1,52 г (0,01 моль) в 10 мл диоксана. Выдерживают в течение 17 ч при температуре 20 °С. Реакционную массу отгоняют на роторном испарителе. Промывают полученный осадок 3×20 мл эфира от следов камфары. Затем высушенный осадок пересаждают из водно-спиртового раствора, отфильтровывают выпавшую примесь калиевой соли нитросемикарбазида, а маточник упаривают досуха.

Выход – 0,76 г (30 %), Т.пл. = 118-120 °С. FTIR (КВг, cm^{-1}): 3327, 3050, 1665, 1600, 1532, 1346, 1261, 1186;1118, 1085, 1045, 957, 784, 684. Найдено (%): С, 45.52; Н, 5.65; N, 20.06. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{K}$ Вычислено (%): С, 45.20; Н, 5.82; N, 19.18.

3.2 Синтез производных семикарбазидов

Синтез семикарбазид (13). К раствору 25 % водного аммиака объемом 36 мл (0,3 моль) и 5 мл воды дозируют 4-нитросемикарбазид 12 г (0,1 моль). Перемешивают в течение 2 ч и температуре 75–85 °С затем из реакционной массы удаляют растворитель а полученный осадок перекристаллизовываю из воды.

Выход 0,74 г (98 %), Т.пл. = 96 °С, УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 200 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3460, 3300, 3200, 2920, 1680, 1570, 1500, 1440, 1373, 1345, 1270, 1120, 1045, 980.

Синтез карбогидразида (14). К раствору 12 г (0,1 моль) 4-нитросемикарбазид в 30 мл воды и перемешивании дозируют 6,0 мл (0,1 моль) водного гидразин гидрата 65 %-ного. Выдерживают в течение 1,5 ч при перемешивании и температуре 90 °С. Отгоняют растворитель в вакууме, а полученный осадок перекристаллизовываю из этанола.

Выход 8,3 г (83 %), Т.пл. = 152 °С, УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 207 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3358, 3325, 3303, 3202, 1641, 1536, 1454, 1344, 1321, 1213, 1142, 1048, 923.

Синтез метилсемикарбазид (15). К 26 мл (0,3 моль) метиламина 40 %-ного и 15 мл дистиллированной воды, при перемешивании дозируют 4-нитросемикарбазид 12 г (0,1 моль). Выдерживают в течение 1,5 ч при температуре кипения. Растворитель удаляют в вакууме. Выделенный продукт перекристаллизовываю из воды.

Выход 8,1 г (91 %), Т.пл. = 110-112 °С, УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 204 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3300, 3220, 3080, 2940, 1660, 1546, 1485, 1430, 1330, 1235, 1130, 1038, 970.

Синтез *трет*-бутилсемикарбазид (16). К 22,7 мл (0,1 моль) *трет*-бутиламина ($\rho=0,730 \text{ г/см}^3$) и 20 мл воды при перемешивании дозируют 4-нитросемикарбазид 12 г (0,1 моль). Выдерживают 2,5 ч при температуре кипения. Растворитель отгоняют в вакууме, а полученный продукт переосаждают из воды спиртом.

Выход 8,5 г (65 %). Т.пл. = 78 °С. УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 205 нм. ИК-спектры, см^{-1} : 3420, 33020, 3190, 3000, 2880, 1650, 1590, 1450, 1340, 1320, 1175, 1090, 1040, 970, 930.

Синтез диметилсемикарбазида (17). К 30,6 мл (0,2 моль) 33 %-ного диметиламина при перемешивании присыпают 12 г (0,1 моль) 4-нитросемикарбазида. Выдерживают при температуре 75 – 85 °С в течение 4 ч. Отгоняют растворитель в вакууме. Продукт перекристаллизовывают и сушат при комнатной температуре.

Выход 9,5 г (92 %), Т.пл. = 85 °С, УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 200 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3300, 3030, 2960, 2920, 1650, 1520, 1470, 1380, 1250, 1140, 1100, 1090, 1050, 980.

Синтез диэтилсемикарбазида (18). К 31,2 мл (0,3 моль) диэтиламина в 15 мл воды при перемешивании присыпают 12 г (0,1 моль) нитросемикарбазида. Выдерживают при температуре 75 – 85 °С в течение 4 ч. Отгоняют растворитель в вакууме. Продукт перекристаллизовывают и сушат при комнатной температуре. Выход 11,6 г (88 %), Т.пл. = 105 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 205 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3370, 3160, 2920, 1660, 1620, 1566, 1505, 1450, 1395, 1295, 1100, 1058, 970.

Синтез бис-пропионитрилсемикарбазида (19). К 6,1 мл (0,05 моль) пропионитриламина в 10 мл воды при перемешивании присыпают 6 г (0,05 моль) 4-нитросемикарбазида. Выдерживают при температуре 75 – 85 °С в течение 4 ч. Отгоняют растворитель в вакууме. Продукт перекристаллизовывают и сушат на воздухе.

Выход 8,93 г (98 %), Т.пл. = 195 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 250 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3370, 3160, 2920, 1660, 1620, 1566, 1505, 1450, 1395, 1295, 1100, 1058, 970.

3.3 Синтез солей N-нитросемикарбазонов

Синтез диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (20). а) В раствор 50 мл воды и 3 г (0,022 моль) аммониевой соли нитросемикарбазида приливают 1,25 мл (0,011 моль) 40 %-ного водного глиоксаля. Выдерживают 2 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды. Выход – 2,4 г (74 %).

б) К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл дистиллированной воды при перемешивании и охлаждении до 0 °С добавляют 1,36 мл (0,02 моль) водный раствор аммиака. Выдерживают 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 2,48 г (84 %), Т.разл. = 255 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 334; 258, 205 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3435, 3190, 3034, 1616, 1578, 1540, 1388, 1328, 1308, 1234, 1154, 1068, 914. Найдено (%): С, 16.3; Н, 4.04; N, 47.14. $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 16.22; Н, 4.05; N, 47.30.

Синтез гидразиневой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (21). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл дистиллированной воды при перемешивании добавляют (0,02 моль) раствор гидразин-гидрата. Выдерживают 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 3,15 г (97,2 %), Т.пл. = 180 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 330, 258,4, 213 нм. $\epsilon_{258}=11970$; $\epsilon_{213}=11540$. ИК-спектры, cm^{-1} : 3433, 3338, 3188, 3032, 1658, 1612, 1575, 1538, 1383, 1315, 1253, 1152, 1097, 1068, 929, 871, 780, 692. Найдено, %: С, 15.04; Н, 3.71; N, 45.46. $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_{10}\text{O}_7$ Вычислено, %: С, 15.58; Н, 2.6; N, 45.45.

Синтез метиламинной соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (22). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл дистиллированной воды при охлаждении до 5 °С и перемешивании добавляют 1,7 мл (0,02 моль) 40%-ный раствора метиламина

($\rho=0,912$ г/см²). Выдерживают 1 ч при охлаждении. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Выход – 1,89 г (58,7 %), Т.пл. = 218-220 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 330, 258, 212 нм. FTIR (КВr, см⁻¹): 3436, 3190, 3050, 1658, 1642, 1572, 1530, 1502, 1401, 1222, 1132, 1066, 967, 862, 760. Спектр ЯМР ¹H (600.30 МГц, D₂O, δ , м.д.): 2.56(с., 6 H, CH₃); 7.77 (с., 2 H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (150.95, D₂O, δ , м.д.): 24.01, 143.93, 158.86. Найдено (%): C, 21.89; H, 4.67; N, 43.42. C₆H₁₆N₁₀O₆ Вычислено (%): C, 22.22; H, 4.94; N, 43.21.

Синтез диметиламинной соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (23). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 100 мл дистиллированной воды при охлаждении до 5 °С и перемешивании добавляют (0,02 моль) 4 мл 33 %-ного раствора диметиламина ($\rho=0,68$ г/см²). Выдерживают 2 ч. Реакционную массу упаривают на роторном испарителе досуха, перекристаллизовывают полученный осадок из 50 %-ного водного этанола.

Выход – 3,47 г (99 %), Т.пл. = 92-96 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 334, 257, 214 нм. FTIR (КВr, см⁻¹): 3467, 3204, 3022, 2964, 2850, 2779, 2438, 1650, 1581, 1539, 1429, 1302, 1237, 1146, 1017, 928, 871. Найдено (%): C, 27.53; H, 5.94; N, 39.89. C₈H₂₀N₁₀O₆ Вычислено (%): C, 27.27; H, 5.68; N, 39.77.

Синтез диэтиламинной соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (24). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 100 мл дистиллированной воды при охлаждении до 5 °С и перемешивании добавляют (0,02 моль) 2,07 мл диэтиламина ($\rho=0,705$ г/см²). Выдерживают 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Выход – 1,23 г (27 %), Т.пл. = 224-225 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 334, 258, 213 нм. FTIR (КВr, см⁻¹): 3466, 3198, 3032, 2974, 2936, 2800, 2738, 2677, 2490, 1649, 1581, 1539, 1475, 1430, 1398, 1330, 1304, 1226, 1146, 1067, 1035, 927, 780. Найдено, %: C 35.1; H 6.6; N 32.6. C₁₂H₂₆N₁₀O₆ Вычислено, %: C 35.5; H 6.4; N 34.5.

Синтез *изо*-пропиламинной соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (25). а) К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 100 мл дистиллированной воды при охлаждении до 5 °С и перемешивании добавляют (0,02 моль) 1,73 мл *изо*-пропиламина 99 %-ного ($\rho=0,690$ г/см³). Выдерживают 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды. Выход – 1,83 г (48 %).

б) В 100 мл 80%-ного водного ацетонитрила растворяют 2,4 г (0,02 моль) нитросемикарбазида, затем дозируют 1,4 г (0,01 моля) N, N'-*изо*-пропил-1,2-этандинмина и несколько капель муравьиной кислоты. Выдерживают 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, и перекристаллизовывают из воды.

Выход – 3,35 г (88 %), Т.пл. = 225-227 °С. УФ-спектр (H₂O $\lambda_{\text{макс}}$) 334, 256, 203 нм. FTIR (KBr, см⁻¹): 3478, 3094, 3032, 2985, 2544, 1649, 1582, 1511, 1408, 1307, 1226, 1125, 1061, 1034, 932. Спектр ЯМР ¹H (600.30 МГц, D₂O, δ , м.д., J /Гц): 1.25(д., 6 H, CH₃, ³J = 6.5); 3.45 (септет., 1 H, CH-(CH₃)₂, ³J = 6.5); 7.76 (с., 1 H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (150.95, D₂O, δ , м.д.): 19.74, 43.96, 144.40, 159.37. Найдено (%): C, 46.69; H, 7.53; N, 32.48. C₁₀H₂₄N₁₀O₆ Вычислено (%): C, 46.88; H, 7.81; N, 32.81.

Синтез *трет*-бутиламинной соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (26). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 100 мл дистиллированной воды при охлаждении до 5 °С и перемешивании добавляют (0,02 моль) 2,3 мл *трет*-бутиламина ($\rho=0,730$ г/см³). Выдержка 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход – 2,86 г (70 %), Т.пл. = 263 °С.

б) В 100 мл 80%-ного водного ацетонитрила растворяют 2,4 г (0,02 моль) нитросемикарбазида, затем дозируют 1,7 г (0,01 моля) N, N'-*трет*-бутил-1,2-этандинмина и несколько капель муравьиной кислоты. Выдерживают 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход – 3,18 г (78 %), Т.пл. = 266-268 °С. УФ-спектр (H₂O $\lambda_{\text{макс}}$) 335, 254, 210 нм. FTIR (KBr, см⁻¹): 3429, 3100, 3040, 2982, 2893, 2825, 2725, 2618, 2585, 1643, 1588,

1523, 1403, 1381, 1325, 1240, 1133, 1052, 967. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, D_2O , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1,43 (с., 9 H, CH_3); 7.86 (с., 1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, D_2O , δ , м.д.): 23.3, 51.6, 144.0, 159.0. Найдено (%): C, 35.42; H, 6.67; N, 34.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_{10}\text{O}_6$ Вычислено (%): C, 35.29; H, 6.86; N, 34.31.

3.4 Синтез производных семикарбазонов

Синтез этан-1,2-диенбис(амино)мочевины (27). а) К 50 мл дистиллированной воды добавляют 7,5 г (0,1 моль) семикарбазида и при перемешивании приливают 5,7 мл (0,05 моль) 40 %-ного водного раствора глиоксаля. Выдерживают 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды. Выход – 8,27 г (95 %), Т.пл. = 269 °С.

б) К суспензии этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины 1,31 г (0,005 моль) в 150 мл дистиллированной воды при перемешивании добавляют 1,02 мл (0,015 моль) 25 %-ного водного аммиака. Выдерживают 1 ч при кипении. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 0,84 г (98 %), Т.пл. = 270 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 331; 205 нм. ИК-спектры, см^{-1} : 3464, 3220, 3160, 3051, 2915, 1687, 1588, 1433, 1121, 1007, 919. Найдено, (%): С 28.03; Н 4.36; N 47.99. $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, (%): С, 27.90; Н, 4.65; N, 48.84.

Синтез этан-1,2-диенбис(диамино)мочевины (28) Диаминомочевину 1,8 г (0,02 моль) растворяют в 100 мл воды при нагреве до 50 °С и при перемешивании дозируют 1,14 мл (0,1 моль) 40 %-ного водного глиоксаля. Выдержка при температуре 20 °С в течение 4 ч. Отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 1,88 г (99 %), Т.пл. = 216-218 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 333, 200 нм. FTIR (KBr, см^{-1}): 3328, 3208, 3055, 3027, 2935, 1673, 1587, 1515, 1307, 1277, 1208, 1131, 1074, 934, 761, 659. Найдено (%): С, 25.09; Н, 4.41; N, 59.48. $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 25.26; Н, 4.21; N, 58.95.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-метил-3-амино)мочевины (29). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании дозируют 3,5 мл (0,04 моль) 40 %-ного метиламина. Нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью УФ-спектроскопии. После исчезновения максимума поглощения на 258 нм

реакционную массу охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 0,8 г (40 %), Т.пл. = 255-256 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 294, 200 нм.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3352, 3186, 3117, 2965, 1666, 1547, 1416, 1314, 1274, 1151, 1117, 928. Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J Гц): 2,64 (д., 6 Н, CH_3 , $^3J = 4.5$); 6,81 (к., 2Н, NH-CH , $^3J = 4.5$); 7,51 (с., 2 Н, CH=N); 10.54 (с., 2Н, NH-N=).

Спектр ЯМР ^{13}C (100.62, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 26,1, 138,2, 155,6. Найдено (%): С, 36.5; Н, 5.9; N, 41.8. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 36.00; Н, 6.00; N, 42.00.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-диметил-3-амино)мочевины (30). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании дозируют 8 мл (0,04 моль) водного раствора диметиламина 33 %-ного ($\rho = 0,68 \text{ г/см}^2$). Нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью УФ- спектроскопии. После исчезновения максимума поглощения на 258 нм реакционную массу охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 0,62 г (27 %), Т.пл. = 235-237 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 298, 195 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3247, 2870, 2810, 1728, 1659, 1544, 1491, 1409, 1304, 1217, 1164, 1093, 1017, 920, 888, 822, 731. Найдено (%): С, 42.52; Н, 7.9; N, 36.80. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 42.11; Н, 7.02; N, 36.84.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-диэтил-3-амино)мочевины (31). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании дозируют 4,14 мл (0,04 моль) диэтиламина ($\rho = 0,705 \text{ г/см}^2$). Нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью УФ- спектроскопии. После исчезновения максимума поглощения на 258 нм реакционную массу охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 0,56 г (20 %), Т.пл. = 230-232 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 300, 200 нм.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3237, 3060, 2970, 2932, 1651, 1537, 1488, 1457, 1408, 1374, 1314, 1266, 1178, 1078, 1099, 1083, 1043, 986, 936. Найдено (%): С, 50.51; Н, 8.9; N, 29.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 50.70; Н, 8.45; N, 29.58.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-изо-пропил-3-амино)мочевины (32). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании дозируют 3,46 мл (0,04 моль) *изо*-пропиламина 99 %-ного ($\rho=0,690 \text{ г/см}^3$). Нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью УФ- спектроскопии. После исчезновения максимума поглощения на 258 нм реакционную массу охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 0,82 г (32 %), Т.пл. = 244-245 °С. УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 296, 200 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3372, 3192, 3100, 2967, 2873, 1660, 1547, 1468, 1358, 1325, 1263, 1181, 1140, 1061, 929. Спектр ЯМР ^1H (600.30 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1,10 (д., 12 Н, CH_3 , $^3J = 6.6$); 3,83 (д. септет., 2 Н, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ $^3J = 6.6$, $^3J = 8.3$); 6,49 (д., 2 Н, $\text{NH}-\text{CH}$, $^3J = 8.3$); 7,51 (с., 2 Н, $\text{CH}=\text{N}$); 10,50 (с., 2 Н, $\text{NH}-\text{N}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 22,76, 40,94, 138,35, 154,25. Спектр ЯМР ^{15}N (60.84, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 100 ($\text{NH}-\text{CH}$); 158 ($\text{NH}-\text{N}=\text{O}$); 330 ($\text{NH}-\text{N}=\text{O}$). Найдено (%): С, 46.60; Н, 7.9; N, 33.09. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено (%): С, 46.88; Н, 7.81; N, 32.81.

Синтез этан-1,2-диенбис(1-трет-бутил-3-амино)мочевины (33). К суспензии 2,62 г (0,01 моль) этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании дозируют 9,1 мл (0,04 моль) *трет*-бутиламина. Нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью УФ- спектроскопии. После исчезновения максимума поглощения на 258 нм реакционную массу охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок, перекристаллизовывают из воды.

Выход – 1,11 г (39 %), Т.пл. = 236-238 °С. УФ-спектр ($\text{H}_2\text{O } \lambda_{\text{макс}}$) 297, 200 нм. FTIR (KBr, cm^{-1}): 3415, 3197, 3090, 2970, 2950, 1670, 1525, 1460, 1394, 1365, 1322, 1285, 1228, 1209, 1144, 1057, 926. Спектр ЯМР ^1H (600.30 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

1,30 (с., 18 Н, CH₃); 6,05 (с., 2 Н, NH-CH); 7,48 (с., 2 Н, CH=N); 10,38 (с., 2 Н, NH-N=). Спектр ЯМР ¹³C (150,95, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 28.96, 49.62, 138.05, 154.76. Найдено (%): С, 46.39; Н, 9.41; N, 32.60. C₁₀H₂₄N₆O₂ Вычислено (%): С, 46.15; Н, 9.23; N, 32.31.

3.5 Синтез комплексных соединений N-нитросемикарбазонов

Никелевая соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (34). В раствор 2,96 г (0,01 моль) диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл воды при перемешивании и охлаждении до 5 °С дозируют 2,98 г (0,01 моль) нитрата никеля шестиводного. Выдерживают 1 ч, при этой температуре, отфильтровывают выпавший осадок с последующей перекристаллизацией из горячей воды. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре в течение 24 ч.

Выход – 2,21 г (62,5 %), Т.разл. = 211-214 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 720, 333; 257; 212 нм. ИК-спектры, cm^{-1} : 3475, 3154, 2989, 2847, 1664, 1635, 1579, 1533, 1432, 1322, 1259, 1148, 1077, 939, 877, 777. Найдено (%): С, 14.79; Н, 1.30; N, 35.38. $C_4H_4N_8O_6Ni$ Вычислено (%): С, 15.06; Н, 1.26; N, 35.14

Кобальтовая соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (35).

В раствор 2,96 г (0,01 моль) диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл воды при перемешивании и охлаждении до 5 °С дозируют 2,92 г нитрата кобальта (0,01 моль). Выдержка 1 ч, отфильтровывают выпавший осадок с последующей перекристаллизацией из горячей воды. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре в течение 24 ч.

Выход - 2,68 г (84,3 %), Т.разл. = 202-203 °С. ИК-спектры, cm^{-1} : 3436, 3149, 2992, 2850, 1666, 1601, 1529, 1427, 1319, 1256, 1143, 1075, 937, 875, 775.

Титановая соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (36). В раствор 2,96 г (0,01 моль) диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл воды при перемешивании и охлаждении до 5 °С дозируют титан четыреххлористый, объемом 0,55 мл (0,01 моль). Выдержка 2 ч, отфильтровывают выпавший осадок с последующей перекристаллизацией из горячей воды. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре в течение 24 ч. Выход - 2,1 г (73,9 %), Т.разл. = 197 °С. УФ-спектр (H_2O $\lambda_{\text{макс}}$) 333; 258; 203 нм.

ИК-спектры, cm^{-1} : 3296, 3181, 1755, 1750, 1584, 1416, 1318, 1222, 1117, 1044, 967, 942. Найдено, %: С, 15.55; Н, 2.37; N, 34.06; Ti, 7.8. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_{16}\text{O}_{17}\text{Ti}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Вычислено, %: С, 14.59; Н, 2.73; N, 34.05; Ti, 7.28.

Циркониевая соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (37).

В раствор 2,96 г (0,01 моль) диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 200 мл воды при перемешивании и охлаждении до 5 °С дозируют 1,33 г (0,01 моль) нитрата цирконила двухводного в 50 мл воды. Выдержка 1 ч, отфильтровывают выпавший осадок с последующей перекристаллизацией из горячей воды. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре в течение 24 ч.

Выход – 3,42 г (93,2 %), Т.разл. = 194 °С. ИК-спектры, cm^{-1} : 3430, 3205, 3193, 3100, 1620, 1537, 1428, 1304, 1230, 1140, 1077, 939, 877, 777. Найдено, %: С, 12.73; Н, 1.39; N, 30.12. $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_8\text{O}_7\text{Zr}$ Вычислено, %: С, 13.10; Н, 1.09; N, 30.52

Калий медная соль этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины (38).

В раствор 3,38 г (0,01 моль) дикалиевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины в 900 мл воды при перемешивании и охлаждении до 5 °С дозировали 1,25 г (0,005 моль) сульфата меди пятиводного в 30 мл воды. Выдерживают 0,5 ч, отфильтровывают выпавший темно-зеленый осадок с последующей перекристаллизацией из горячей воды. Сушат в вакуумном шкафу при комнатной температуре в течение 24 ч.

Выход – 3,3 г (93,2 %), Т.разл. = 191-194 °С. ИК-спектры, cm^{-1} : 3478, 3400, 3192, 3033, 1687, 1579, 1540, 1334, 1231, 1146 978, 931, 777.

Заключение

1 Конденсацией 4-нитросемикарбазида с альдегидами впервые выделен ряд новых соединений N-нитросемикарбазонов, таких как 1-нитро-3(метилиденамино)мочевина, 1-нитро-3(этилиденамино)мочевина, 1-нитро-3[(4-гидроксифенил) метилиденамино] мочевина, 1-нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилиденамино]мочевина, этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевина, 1-нитро-3[(фуран-2-ил) метилиденамино]мочевина, 1-нитро-3[(5-нитрофуран-2-ил)метилиденамино] мочевина, 2,3-бутандиенбис (1-нитро-3-амино)мочевина, 1-нитро-3[(фенил) метилиденамино]мочевина и 1-нитро - 3[(боран-2-он)метилиденамино]мочевина.

2 Разработан способ, позволяющий получать 2,3,5,6,9,10,12,13-октааза-4,11-диоксо-1,3,6,7,8,10,13,14-октагидроантрацена реакцией гидролитического разложения этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины.

3 Разработаны общие методики получения, расширен спектр функционализированных производных семикарбазидов на основе изучения химических свойств нитраминной группы 4-нитросемикарбазида. Выявлена закономерность поведения синтезированных N-нитросемикарбазонов в реакциях со щелочами и аминами. Разработаны методики селективного получения алкилсемикарбазонов и ониевых солей нитросемикарбазонов.

4 Синтезированы представители координационных соединений этан-1,2-диенбис (1-нитро-3-амино)мочевины с металлами переменной валентности перспективных синтонов биологически активных веществ и полупродуктов в синтезе наноразмерного оксида титана.

5 Показана возможность применения этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее солей в качестве низко чувствительных ВВ и доноров большого количества N_2O .

6 По результатам компьютерного скрининга и биологических испытаний на мышах 1-нитро-3[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилиденамино]мочевина и калиевая соль 1-нитро -3[(боран-2-

он)метилиденамино]мочевина проявили ярко выраженную антиаритмическую активность. Этим подтвердили целесообразность поиска новых физиологически активных соединений в ряду N-нитросемикарбазонов.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность Толстиковой Татьяне Генриховне, д.б.н., профессору, заведующей лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова и научному сотруднику Брызгалову Аркадию Олеговичу за исследование биологической активности синтезированных веществ на мышах.

Автор благодарит Гатилова Юрия Васильевича, д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН, за выполнение рентгеноструктурного анализа для подтверждения строения молекул.

Автор благодарит Плешкову Надежду Владимировну младшего научного сотрудника лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН, за проведение исследований соединений методами ЯМР-спектроскопии.

Автор благодарит Позднякова Александра Валентиновича, к.т.н., старшему научному сотруднику отдела физико-химической стабильности (АО «ФНПЦ «Алтай») за исследование термической стойкости синтезированных соединений.

Автор благодарит Аверина Артема Александровича, начальника бригады, ОИС-4 АО «ФНПЦ «Алтай» за проведение исследований по чувствительности и бризантности полученных соединений.

Глубокую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю Ильясову Сергею Гавриловичу, д.х.н., доценту, заведующему лабораторией высокоэнергетических соединений, за научное руководство и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы.

Список сокращений

АНСК–	аммониевая соль 4-нитросемикарбазида;
АДНА–	аммониевая соль динитрамида;
ДНА–	динитрамид;
ДНМ–	динитромочевина;
ДСК–	дифференциально-сканирующая калориметрия;
ДМФА–	диметилформаид;
ИК–	инфракрасная спектроскопия;
М–	металл;
НСК–	4-нитросемикарбазид;
НСКФ–	нитросемикарбазон фурфурола (1-нитро-3[(фуран-2-ил) метилиденамино]мочевина);
ПМР–	спектроскопия протонного магнитного резонанса
РСА–	рентгеноструктурный анализ;
ТГА–	термогравиметрический анализ;
ТiНСК–	титановая соль 4-нитросемикарбазида;
ЯМР–	спектроскопия ядерного магнитного резонанса;
Т разл. –	температура разложения;
Т взр. –	температура взрыва;
$\text{CN}_4\text{H}_3\text{O}_3^-$	анион 4-нитросемикарбазида;
D–	скорость детонации;
ΔH –	энтальпия образования;
ρ –	плотность;

Список литературы

- 1 Goede, P. Syntheses and analyses of N,N'-dinitrourea / P. Goede, N. Wingborg, H. Bergman, N. Latypov, Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 2001. – 26. – P. 17–20.
- 2 Лобанова, А.А. Химия нитропроизводных мочевины I Синтез N,N'-динитромочевины / А.А. Лобанова, Р.Р. Сатаев, Н.И. Попов, С.Г. Ильясов // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36. – Вып. 2. – С. 188–191.
- 3 Urbanski, T. / Chemie und technologie der explosivstoffe. – Leipzig, 1964. – 527 p.
- 4 Ильясов, С.Г. Химия нитропроизводных мочевины III. Взаимодействие N,N'-динитромочевины с основаниями / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Н.И. Попов, Р.Р. Сатаев // Журн. орг. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 12. – С. 1793–1799.
- 5 Ильясов, С.Г. Synthesis, structure and properties of N,N'-dinitrourea / S.G. Ilyasov, G.V. Sakovich and A.A. Lobanova // Propellants, Explosive, Pyrotechnics. – 2013. – Vol. 38. – P. 327–334.
- 6 Ильясов С.Г., Сакович Г.В., Казанцев И.В., Лобанова А.А. Синтез нитрамидов и нитраминов из динитромочевины. Часть II. Синтез, физико-химические свойства 4-нитросемикарбазида и его солей / Фундаментальные и прикладные проблемы технической химии: К 10-тилетию Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН, сб. научн. труд.; отв. ред. Н.В. Козырев. – Новосибирск: Наука, 2011. – С. 48–67.
- 7 Ильясов, С.Г. Синтез и свойства солей 4-нитросемикарбазида / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Н.И. Попов, И.В. Казанцев, В.Л. Варанд, С.В. Ларионов // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76. – С. 1795–1799.
- 8 Davis, T.L. The dearrangement of nitrourea and its application in synthesis / T.L. Davis, K.C. Blanchard // J. Am. Chem. Soc. – 1929. – 51(6). – P. 1790-1801.
- 9 Орлова, Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ: учебное пособие / Е.Ю. Орлова. – Москва: Химия, 1973. – 312 с.

- 10 Oxley, J. C. Synthesis and characterization of urea nitrate and nitrourea / J.C. Oxley, J.L. Smith, S. Vadlamannati, A.C. Brown, G. Zhang, D.S. Swanson, and J. Canino // *Propellants Explos. Pyrotech.* – 2013. – 38. – P. 335–344.
- 11 Bakibaev, S.S. Synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and liver monooxygenase system inducers based on amides and urea XI.* Synthesis of alkyl- and arylalkylureas and their effects on the liver monooxygenase system / S. S. Bakibaev, R. R. Akhmedzhanov, V. D. Filimonov, T. P. Novocheeva, A. S. Saratkov, L. G. Tignibidina, and A. V. Pustovoitov // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 1993 – Vol. 27. – No. 9. – P. 631–634.
- 12 Bakibaev, A.A. Synthesis of arilmethylureas and the influence of structure on their antispasmodic activity / A. A. Bakibaev, L. G. Tignibidina, V. D. Filimonov, V. K. Gorshkova, A. S. Saratkov, A. V. Pustovoitov, N. S. Dobychnina, and A. G. Pechenkin // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 1991. – Vol. 25. – № 5. – P. 296–301.
- 13 Вейганг – Хильгетаг, Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия 1968. – 642 с.
- 14 Кравченко, А.Н. Двухступенчатое α -уреидоалкилирование мочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами, А.Н. Кравченко, Г.А. Газиева, А.С. Сигачев, Е.Ю. Максарева, К.А. Лысенко, Н.Н. Махова // *Известия академии наук. Серия химическая.* – 2007. – № 1. – С.140–145.
- 15 Gautam, S. Synthesis of unsymmetrically substituted hexahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones and elucidation of reaction pathways S.Gautam, R. Ketcham, J. Nematollahi // *Synthetic communications.* – 1979. – 9(10). – P. 863–870.
- 16 US 2014/0117274 A1 Urea-derived products and methods for making same / J.B. Thomas, S.W. Heinzman, G.C. Cordon, J.C. Winchester, R.L. Oakley, May 1, 2014.
- 17 Kravchenko, A.N. Diastereoselective synthesis of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones (-tiones) and their structure. / A.N. Kravchenko, V.V. Baranov, Yu.V. Nelyubina, G.A. Gazieva and I.V. Svitanko // *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* – 2012. – Vol. 61. – № 1. – P. 64–73.
- 18 Sherrill, W.M. Synthesis and characterization of mono-, di-, and tetranitrated 7,8-disubstituted glycolurils W.M. Sherrill, E.C. Johnson, A.J. Paraskos // *Propellants,*

Explosives, Pyrotechnics. – 2014. – 39. – P. 90–94.

19 Gazieva, G.A. Target synthesis of bioactive thioglycolurils, based on QSAR predictions. / G.A. Gazieva, Yu. B. Vikharev, L.V. Anikina, T.B. Karpova, A.N. Kravchenko, E.A. Permyakov and I.V. Svitanko // Mendeleev Communications. – 2013. – № 23. – P. 202–203.

20 Новиков, С.С. Динитрамина в конденсации Манниха. Конденсация этилендинитрамина с алифатическими диаминами / С.С. Новиков, А.А. Дудинская, Н.В. Макаров, Л.И. Хмельницкий // Известия академии наук. Серия химическая. – 2013. – № 8. – С. 1833–1836.

21 Макаров, Н.В. Динитрамина в конденсации Манниха. Конденсация этилендинитрамина с первичными моноаминами / Н.В. Макаров, А.А. Дудинская, С.С. Новиков, Л.И. Хмельницкий // Известия академии наук. Серия химическая. – 2013. – № 8. – С. 1836–1842.

22 Ильясов, С.Г. Химия нитропроизводных мочевины IV. Взаимодействие N,N' - динитромочевины с формальдегидом / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Н.И. Попов, Р.Р. Сатаев // Журнал органической химии. – 2002. – Т. 38, вып.12. – С. 1800–1804.

23 Ильясов, С.Г. Взаимодействие N,N'- динитромочевины с глиоксалем / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Э.В. Рудаков // Журнал органической химии. – 2003. – Т. 39. – С. 1270.

24 US Pat. №3468903 A.C. Currie, A.H. Dinwoodie, Explosive 1,3-dinitro-2-*i*idazolidinones, 1969, Chem Abstr., 1969, 70, 47459 s.

25 Шастин А.В., Синтез 4,5-дигидрокси-1,3-динитро-1,3-диазациклопентан-2-она / А.В. Шастин, В.В. Неделько, Б.Л. Корсунский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2009. – № 10. – С. 2121-2122.

26 Fischer, N. Explosives based on diaminourea / N.Fischer, T.M. Klapotke, J. Stierstorfer // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 2011. – № 36. – P. 225–232.

27 Ramesh, C. A spectral study of uranyl (VI) complexes of hydrazides and hydrazones / C. Ramesh, K. N. Ramesh // Revue roumaine de chimie. – 1992. – Vol. 37. – № 10. – P. 1125–1132.

- 28 Пат. GB 1311480 (A) Process for the production of hydrazodicarbonamide and azodi carbonamide / Fisons LTD – № 58062/69; заявлено 27.11.1969; опубликовано 28.03.1973.
- 29 Пат. US 3505308 (A), Production of azodicarbonamides utilizing bromine / Smith H E.; Pregler J. E; Ottmann G. F.; заявлено 27.10.1966; опубликовано 07.04.1970.
- 30 Пат. GB 1146233(A) Preparation of hydrazodicarbonamide and azodicarbonamide / Fairweather H. G. C. – № 6918/67; заявлено 14.02.1967; опубликовано 19.03.1969.
- 31 Методы получения химических реактивов и препаратов. – М.: ИРЕА, 1961. – Вып. 3. – 87 с.
- 32 Ахмерова, С.Г. Технологические особенности синтеза гидразодикарбонамида / С.Г. Ахмерова, Е.И. Масленников, Л.И. Буслаева, В.Ю. Фатьянов, В.С. Пилюгин // Башкирский химический журнал. – 1996. – Т. 3. – вып. 4. – С. 64–66.
- 33 Патент US2004199012 (A1) Method and apparatus for preparing hydrazodicarbonamide using urea as starting material / Chun-hyuk Lee, Sang-Jin Han. – № 10/829.418; заявлено 21.04.2004; опубликовано 07.10.2004.
- 34 Базанов, Г.В. Синтез 1,2,4-триазол-5-она/ Г.В. Базанов // Химия и химическая технология. – 1997. – Т. 40, вып. 2. – С. 131–132.
- 35 Романенко, Г.В. Кристаллическая структура нитрата трис(семикарбазид)никеля (II) $Ni(NH_2NHC(O)NH_2)_3(NO_3)_2$ / Г.В. Романенко, З.А. Савельева, Н.В. Подберезская, С.В. Ларионов // ЖСХ. – 1999. – Т.40, № 1. – С.191–198.
- 36 Ильясов, С.Г. Синтез и свойства внутрикомплексных соединений 4-нитросемикарбазида с Fe(II), Ni(II), Co(II) и Zn(II) / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Н.И. Попов, И.В. Казанцев, В.Л. Варанд, С.В. Ларионов // ЖОХ. – 2006. – Т. 76, вып. 11. – С. 1795–1799.
- 37 Ильясов, С.Г. Синтез и свойства титановой соли 4-нитросемикарбазида / С.Г. Ильясов, И.В. Казанцев // Ползуновский вестник – 2013. – № 3. – С. 28–33.

- 38 Казанцев, И.В. Разработка и применение термоинициирующих веществ на основе производных N,N'-динитромочевины: дис. канд. тех. 05.17.07 / Казанцев Игорь Владимирович. – Бийск, 2014. – 120 с.
- 39 Китаев, Гидразоны / Москва: Наука, 1974. – 412 с.
- 40 Кост, А.Н. Альд- и кетазины / А.Н. Кост, И.И. Грандберг // Успехи химии – 1959. – 28. – С. 921–947.
- 41 Бокий, Н.Г. О взаимодействии ацетальдегида с арилгидразинами / Н.Г. Бокий, Т.А. Бабушкина, А.М. Васильев, Т.а. Володина, Т.А. Козик, Ю.Т. Стручков, Н.Н. Суворов // Журнал органической химии. – 1975. – Вып. 5. – С. 990–995.
- 42 Голдин, Г.С. Гидразон ацетальдегида / Г.С. Голдин, Т.А. Балабина, С.Г. Федоров // ХОрХ. – 1964. – Т. 1. – Вып. 10. – С. 1723–1725.
- 43 Овербергер, Ч. Дж. Органические соединения со связями азот-азот / Ч. Дж. Овербергер, Ж-П. Анселм, Дж.Г. Ломбардино. – Ленинград: Химия, 1970. – 128 с.
- 44 Иоффе, Б.В. Химия органических производных гидразина / Б.В. Иоффе, М.А. Кузнецов, А.А. Потехин. – Ленинград: Химия, 1979. – 224 с.
- 45 Иоффе, Б.В. Синтез и свойства моноалкилгидразонов / Б.В. Иоффе, В.С. Стопский, З.И. Сергеева // ЖОрХ. – 1967. – Т.4, вып. 6. – С. 986–992.
- 46 Pomerantz, M. Formaldehyde semicarbazone / M. Pomerantz, S. Bittner, S.B. Khader // J. Org. Chem. – 1982. – № 47. – P. 2217–2218.
- 47 Иоффе, Б.В. Фенилгидразон формальдегида и его изомеризация в метаназобензол / Б.В. Иоффе, В.С. Стопский // Доклады АН. – 1967. – Том. 175. – № 5. – С. 1064–1067.
- 48 Gallucci, R.R. Reactions of substituted hydrazines with glyoxal / R.R. Gallucci // J. Chem. Eng. Data. – 1982. – № 27. – P. 217–219.
- 49 Arquero, A. Selective access to new semicarbazones and thiosemicarbazones derived from benzyl. Study of their conversion reactions / A. Arquero, M. Canadas, M. Martinez-Ripoll, M.A. Mendiola, A. Rodriguez // Tetrahedron. – 1998. – № 54. – С. 11271–11284.
- 50 Зеленин, К.Н. Синтез 1-алкил-1,4-дигидропиридазинов из алкилгидразинов

и 1,4-дикарбонильных соединений / К.Н. Зеленин, Ю.Я. Думпис // Журнал органической химии. – 1970. – Т. 6. – № 6. – С.

51 Григорьева, Э.А. Особенности реакций 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-Аг-циклогексанов с гидразином и гидроксиламином / Э.А. Григорьева, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2002. – № 11. – С.26–28.

52 Дикусар, Е.А. Тиосемикарбазиды сложных эфиров ванилина и ванилаля / Е.А. Дикусар, В.И. Подкин, Н.Г. Козлов, М.М. Огородникова // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, вып.9. – С. 1484–1486.

53 Дикусар, Е.А. Основные направления синтеза функционально замещенных производных альдегидов ванилового ряда / Е.А. Дикусар, В.И. Подкин, Н.Г. Козлов, Р.Т. Тлегенов // Химия растительного сырья. – 2013. – № 91. – С. 83–98.

54 Leite, A.C.L. Synthesis of aryl-hydrazones via ultrasound irradiation in aqueous medium / A.C.L. Leite, D.R. de M. Moreira, L.C.D.Coelho, F.D.de Menezes, D.J. Brondani // Tetrahedron Letters. – 2008. – № 49. – P. 1538–1541.

55 Kiasat, A. R. Basic alumina as an efficient catalyst for preparation of semicarbazones in solvent free conditions / A. R. Kiasat, F. Kazemi, M.F. Mehrjardi // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2007. – № 10. – P. 1337–1339.

56 Li, Z. Green synthetic method for 1,5-disubstituted carbohydrazones / Z. Li, W. Zhu, J. Yu, X. Ma, Z. Lu, S. Xiao // Synthetic communications. – 2006. – № 36. – P. 2613–2619.

57 Kolb, V.M. Abnormally high IR frequencies for the carbonyl group of semicarbazones of the benzaldehyde and acetophenone series / V. M. Kolb, J. W. Stupar, T. E. Janota and W.L. Duax // J. Org. Chem. – 1989. – 54. – P. 2341–2346.

58 Волков, А.Н. Конъюгаты на основе комплексов палладия (II) копропорфиринов с 1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-диолами: дис. канд. хим. 02.00.03, 02.00.01 / Волков Александр Николаевич. – Москва, 2014. – 144 с.

- 59 Зеленин, К.Н. Карбоногидразоны и их кольчато-цепная таутомерия / К.Н. Зеленин, В.В. Алексеев, О.Б. Кузнецова, А.Г. Саминская, С.И. Якимович, И.В. Зерова // *ЖОрХ* – 1999. – Т.35, вып. 3. – С. 383–389.
- 60 Somogyi, L. Contributions to the chemistry of 3-сyanoacetylhydrazono-2-indolinones and X-ray structure of Z-3-сyanoacetylhydrazono-2-indolinone monohydrate / L. Somogyi, A.C.Benyei // *Heteroatom Chemistry*. – 2009. – V. 20, № 4. – P. 183–193.
- 61 Кост, А.Н. Синтез и свойства пиразолинов / А.Н. Кост, В.В. Ершов. *Успехи химии*. – 1958. – 27. – С. 431–458.
- 62 Греков, А.П. Органическая химия гидразина. – Киев: Техника, 1966. – 235 с.
- 63 Наумов, Ю.А. Перегруппировки, протекающие с разрывом N-N или N-O связей и образованием нитрильной группы / Ю.А. Наумов, И.И. Грандберг. *Успехи химии* – 1966. – 25. – С. 21–42.
- 64 Chattopadhyay, G. Facile method for the conversion of semicarbazones/thiosemicarbazones into azines (under microwave irradiation) and oxadiazoles (by grinding) / G. Chattopadhyay, P.S. Ray // *Synthetic communications*. – 2011. – № 41. – P. 2607–2614.
- 65 Юрочка, В.В. Синтез арилгидразонов бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты в водной среде в условиях микроволнового излучения / В.В. Юрочка, Л.И. Южик, В.А. Тарасевич, В.Е. Агабеков, В.К. Ольховик // *Журнал общей химии*. – 2014. – Т. 84, вып. 2. – С. 341–343.
- 66 Heravi, M.M. Solid state desemicarbazonation on clayfen under microwave irradiation / M.M. Heravi, D. Ajami, B. Mohajerani, M.Tajbakhsh, M.Ghassemzadeh, K. Tabar-Hydar // *Monatshefte fur Chemie*. – 2001. – № 132. – P. 881–883.
- 67 Nielsen, A.T. Polyazapolycyclics by condensation of aldehydes with amines. 2. Formation of 2,4,6,8,10,12-hexabenzyl-2,4,6,8,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]dodecanes from glyoxal and benzylamines // A.T. Nielsen, R. A. Nissan, D. J. Vanderah, et all. // *J. Org. Chem.* – 1990. – 55. – P. 1459–1466.
- 68 Краюшкин, М.М. Синтез и свойства α-С-нитрогидразонов / М.М.

Краюшкин, Т.Г. Андреева, И.Ш. Шварц, В.В. Севастьянова, В.Н. Яровенко, С.С. Новиков // Изв. АН СССР.– 1980. – № 3. – С. 642–647.

69 Калинин, А.В. Образование нитрогидразонов в реакциях кислотного нитрования органических производных гидразина / А.В. Калинин, Э.Т. Апасов, Ю.А. Стреленко, С.Л. Иоффе, В.А. Тартаковский // Изв. АН. Серия химическая.– 1993. – № 4. – С. 736–738.

70 Mishra, L.K. Template synthesis of macrocyclic complexes of bivalent Co^{II} , Ni^{II} , Pd^{II} , Zn^{II} and Cd^{II} ions with cyclic glyoxal carbohydrazone (1,2,4,5,8,9,11,12-octaazacyclotetradeca-5,7,12,14-tetraene-3,10-dione) / L.K. Mishra, Madhubala R.R. JHA, Preethy A. and Rakesh R. // Oriental Journal of Chemistry. – 2012. – Vol. 28, No. (4): – P. 1877–1881.

71 Chandra, S. Spectroscopic characterization of chromium (III), manganese (II) and nickel (II) complexes with a nitrogen donor tetradentate, 12-membered azamacrocyclic ligand / S. Chandra, M. Pundir // Spectrochimica Acta Part A. – 2008. – Т. 69. – P. 1–7.

72 Самусь, Н.М. Геометрические N^1, N^4 -бис(салицилиден)изосемикарбазидаты меди, никеля и щелочноземельных элементов / Н.М. Самусь, В.И. Цапков // ЖОХ. 1997. Т. 67, вып. 5. – С. 838–841.

73 Самусь, Н.М. Координационные соединения кобальта, никеля, меди и цинка с тиосемикарбазоном и семикарбазоном 3-фенилпропеналя / Н.М. Самусь, А.П. Гуля, В.И. Цапков, Ю.М. Чумаков, Т. Рошу // Журнал Общей Химии. – 2006. – Т.76, вып. 7. – С. 1148–1153.

74 Noblia, P. New Vanadium(v) complexes with salicylaldehyde semicarbazone derivatives: Synthesis, characterization, and in vitro insulin-mimetic activity. Crystal structure of $[\text{V}^{\text{V}}\text{O}_2(\text{salicylaldehyd semicarbazone})]$ / P. Noblia, E.J. Baran, L. Otero, P. Draper, H. Cerecetto, M. Gonzalez, O. E. Piro, E.E. Castellano, T. Inohara, Y. Adachi, H. Sakurai and D. Gambino // Eur. J. Inorg. Chem. – 2004. – P. 322–328.

75 Jing-Lin, W. Structure and spectral properties of dinuclear zinc complex containing semicarbazone ligands / W.Jing-Lin, F. Jiao, X. Mei-Ping, Y. Bin-Sheng //

Spectrochimica Acta Part F С.В. Ларионов // Координационная химия. – 2013. – Т. 39, № 6. – С. 340–347.

76 Морфологические аспекты токсического и побочного действия эстразина
Электронный ресурс. – Доступ: <http://veterinarka.ru/vetconf/morfologicheskie-aspekty-toksicheskogo-i-pobochnogo-dejstviya-estrazina.html>, свободный. Дата обращения 15.10.2015.

77 Веселов, А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы / А.В. Веселов // Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73–80.

78 Щукина, М.Н. Ароматические изоникотиноилгидразоны – новый класс химиотерапевтических противотуберкулезных веществ / М.Н. Щукина, Е.Д. Сазонова, Г.Н. Першин, О.О. Макеева // Проблемы туберкулеза. – 1954. – № 2. – С. 44–50.

79 Пат. Ru 2273640 С2 А.Г. Голиков, А.П. Кривенько, А.А. Бугаев, Г.М. Шуб, С.В. Райкова / 3-(5—нитрофурил)-7-(5-нитрофурфурилен) 3,3а,4,5,6,7-гесагидро-2он-индазол, проявляющий противомикробную активность в отношении бактерий рода staphylococcus. Опубликовано 10.04.2006.

80 Росс, У. Биологические алкилирующие вещества / У. Росс. – М.: Медицина, 1964. – 124 с.

81 Ларионов, Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей / Л.Ф. Ларионов. – М.: Медгиз, 1962. – 231 с.

82 Гиллер, С.А. Изучение новых противоопухолевых веществ в ряду производных 5-нитрофурана / С.А. Гиллер, Р.Ю. Калнберга, М.Ю. Лидак, К.К. Венгер, Н.М. Сухова, А.А. Зидермане, А.Ж. Дауварте // Изв. АН Латвии.-1972.- №4.- С.75–81.

83 Салдабол, Н.О. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов / Н.О. Салдабол, С.А. Гиллер. – М.: Медгиз, 1962. – 186 с.

84 Agrawal, K.C. Comparative studies of the antineoplastic activity of 5 hydroxy 2 formylpyridine thiosemicarbazone and its seleno semicarbazone, guanylhydrazone and semicarbazone analogs / K.C. Agrawal, B.A. Booth, R.L. Michaud, E.C. Moore, A.C. Sartoorrelli // Biochem. Pharm. – 1974. – 23. – P. 2421–2429.

- 85 Gao, R. QSAR of cooper (II) complexes with cytotoxic properties / R. Gao, A. Garscia, E. Castell // *Monatshefte für Chemic.* – 1992. – 123. – P. 487–491.
- 86 Rajak, H. Novel Limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: A natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity / H. Rajak, B. S. Thakur, A. Singh, K. Raghuvanshi, A.K. Sah, R. Veerasamy, P.C. Sharma, R.S. Pawar, M.D. Kharya // *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters.* – 2013. – 23. – P. 864–868.
- 87 Saeed, A. Synthesis and antiviral activity of new substituted methyl [2-(arylmethylene-hydrazino)-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene] acetates / A. Saeed, N. A. Al-Masoudi, M. Latif // *Arch. Pharm. Chem Life Sci.* – 2013. – Vol. 346. – P. 618–625.
- 88 Filimonov, D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2014. – Vol. 50. – № 3. – P. 444–457.
- 89 Гатилов, Ю.В. Молекулярная и кристаллическая структура полициклических нитраминов / Ю.В. Гатилов, Т.В. Рыбалова, О.А. Ефимов, А.А. Лобанова, Г.В. Сакович, С.В. Сысолятин // *Журнал структурной химии.* – 2005. – Т. 46. – № 3. – С. 579–584.
- 90 Илюшин, М.А. Иницирующие взрывчатые вещества. Состояние и перспективы / М.А. Илюшин, И.А. Целинский // *Рос. хим. журнал.* – 1997. – Т.4, № 4. – С. 3–13.
- 91 Thiele, J. Ueber semicarbazid / J.Thiele, O.Stange // *Lieb. Ann. Chem.* – 1894. – 24. – Bd. 283. – P. 1–46.
- 92 Jensen, K.A. Komplexverbindungen der semicarbazide / K.A. Jensen, E. Rancke-Madlsen // *Z. anorg. Chem.* – 1936. – Bd. 227. – P. 25–32.
- 93 Гаврилов, А.И. Получение мелкодисперсного никеля с регулируемой морфологией в режиме горения / А.И. Гаврилов, Р.К. Тухтаев, С.В. Ларионов // *Докл. РАН.* – 1996. – Т. 348. – № 2. – С. 201–212.

- 94 Ильясов, С.Г. Получение солей 4-нитросемикарбазида – компонентов взрывчатых составов для синтеза наноксидов металлов методом взрыва и горения / С.Г. Ильясов, И.В. Казанцев, А.А. Аверин, Н.В. Бычин // Современные проблемы технической химии: мат. докл. Междунар. научно-технической и методической конф., Казань, 21-22 декабря, 2007. – Казань, КГТУ, 2007. – С. 279–283; *РЖХим.*, 08.22-19Н.197 (2008).
- 95 Дубихин, В.В. Влияние строения алкильной группы на молекулярный распад моонитроалканов / В.В. Дубихин, Г.М. Назин, Г.Б. Манелис // Изв. АН СССР.-Серия химическая. – 1971. – № 7. – С. 1554–1556.
- 96 Греков, А.П., Веселов В.Я. Физическая химия гидразина. – Киев: Наукова думка. – 1979. – 262 с.
- 97 Спайкс, П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: «Химия», 1973. – 319 с.
- 98 Jencks, W.P. Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation / W.P. Jencks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – 81(2). – P. 475–481.
- 99 Doriguetto, A.C. 5-Nitro-2-furaldehyde N-(hydroxymethyl)semicarbazone / A.C. Doriguetto, C.H.T. de Paula Silva, J. Ellena, G.H.G. Trossini, Chung Man Chin, E.I. Ferreir // *Acta Crystallographic, Section E: Structure Reports Online.* – 2005. – Vol. 61. – P. 2099–2101.
- 100 Ильясов, С.Г. Исследование структуры N,N'-динитромочевины и ее солей физико-химическими методами / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, И.Ю. Багрянская, Т.В. Рыбалова, Ю.В. Гатилов // *Журнал структурной химии.* – 2009. – Т. 50. – № 6. – С. 1115–1120.
- 101 Ye, Chengfeng Dense energetic salts of N,N'-dinitrourea (DNU) // Chengfeng Ye, Haixiang Gao, B. Twamley, J.M. Shreeve // *New J. Chem. (Nouv. J. Chim.).* – 2008. – Vol. 32. – P. 317-322.