

На правах рукописи



**Глухачева Вера Сергеевна**

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА  
N-НИТРОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Томск - 2016

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент  
Ильясов Сергей Гаврилович

Официальные оппоненты: Потапов Андрей Сергеевич,  
доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО  
«Национальный исследовательский Томский  
политехнический университет», кафедра  
биотехнологии и органической химии, профессор

Яровая Ольга Ивановна,  
кандидат химических наук, ФГБУН  
Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория  
физиологически активных соединений, старший  
научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е.  
Фаворского» СО РАН

Защита диссертации состоится 14 сентября 2016 г. в 12 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу 634034, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д 212.269.04

Т.М. Гиндуллина

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**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-дiazидо-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-дигидрокси-1,3-динитроимидазолидин-2-она и имидазолидинов. Взаимодействием с аминокислотами получают нитрокарбамоилпроизводные аминокислот и их соли, а также триметилбициклопентанил 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 малоизвестных 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), обсуждение результатов (2 глава), экспериментальной части (3 глава), выводов и списка литературы (101 ссылки), 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.

Автор выражает особую благодарность д.б.н. профессору Т.Г. Толстиковой, А.В. Позднякову, Н.В. Плешковой и А.А. Аверину за помощь при выполнении диссертационной работы.

## **КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

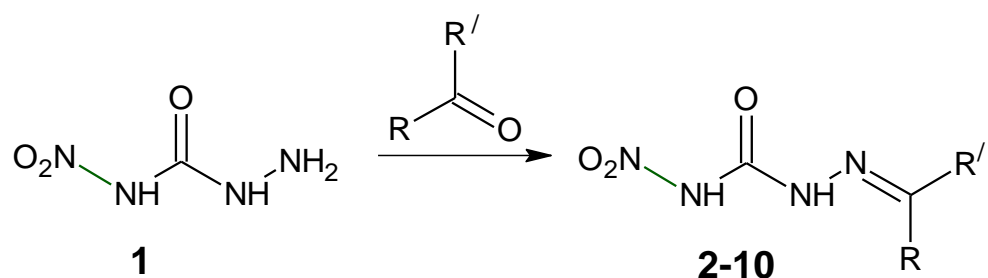
**Во введении** обоснована актуальность работы, определены цели и задачи исследования.

**Первая глава** посвящена анализу литературных данных и содержит два раздела и выводы. *В первом* разделе представлен обзор по методам синтеза и реакционным свойствам 4-нитросемикарбазида. Особое внимание уделено высокоэнергетическим свойствам нитрамидов и нитросемикарбазида в частности. *Во втором* разделе обсуждаются исследования посвященные методам синтеза семикарбазонов описанных в литературе. Рассматриваются физико-химические характеристики и спектральные особенности данных соединений. Приводятся данные о биологической активности известных

семикарбазонов.

Во **второй главе** представлены результаты исследований конденсации нитросемикарбазида с альдегидами и кетонами.

Показано, что 4-нитросемикарбазид (НСК) содержащий в своем составе гидразинную группу способен взаимодействовать с альдегидами и кетонами с образованием N-нитросемикарбазонов.

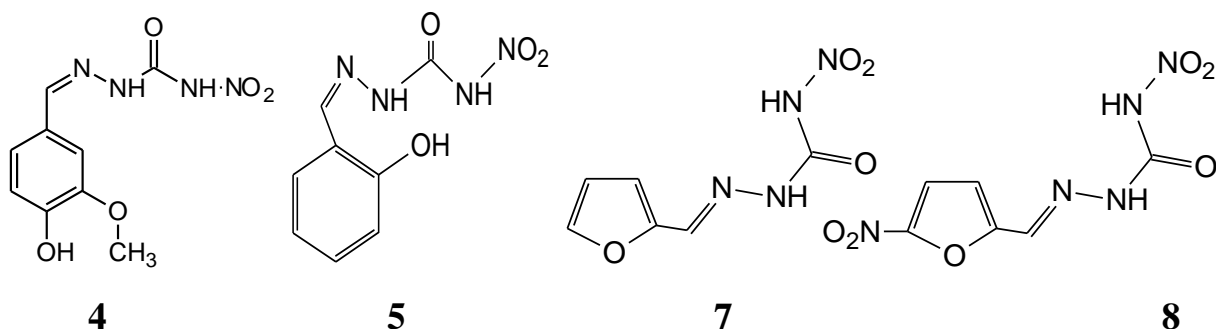


R= H (**2**), CH<sub>3</sub>(**3**), 3-OCH<sub>3</sub>(4-OH)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**4**), (2-OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**),  
 HC=NNHCONH(NO<sub>2</sub>) (**6**), 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**7**), 5-NO<sub>2</sub>-2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**8**),  
 H<sub>3</sub>CC= NNHCONH(NO<sub>2</sub>), (**9**) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (**10**)

R' = H (**1-8, 10**), CH<sub>3</sub> (**9**)

При конденсации с формальдегидом и ацетальдегидом в эфирном растворе при охлаждении удалось выделить кристаллические осадки ранее неизвестных 1-нитро-3[(метилден)амино]мочевины **2** и 1-нитро-3[(этилен)амино]мочевины **3**, соединения мало стабильные при комнатной температуре.

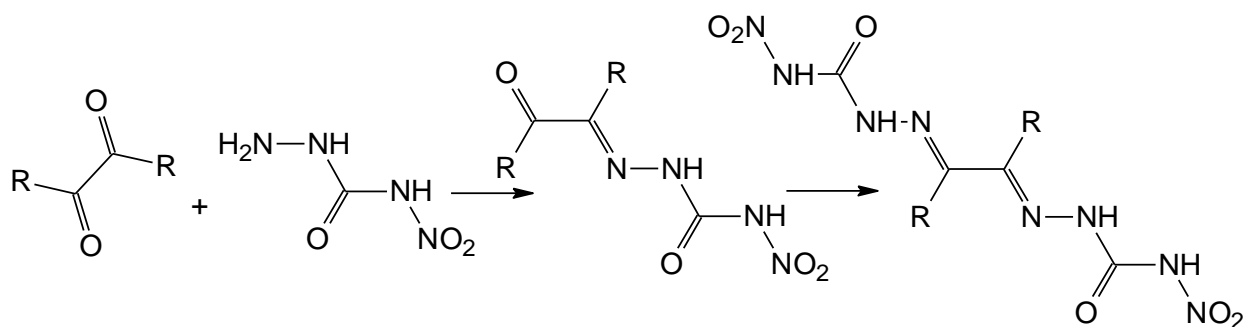
В ходе дальнейшего исследования были синтезированы гидразоны на основе уже известных биологически активных соединений, таких как ванилин, салициловый альдегид, фурфурол и нитрофурфурол.





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

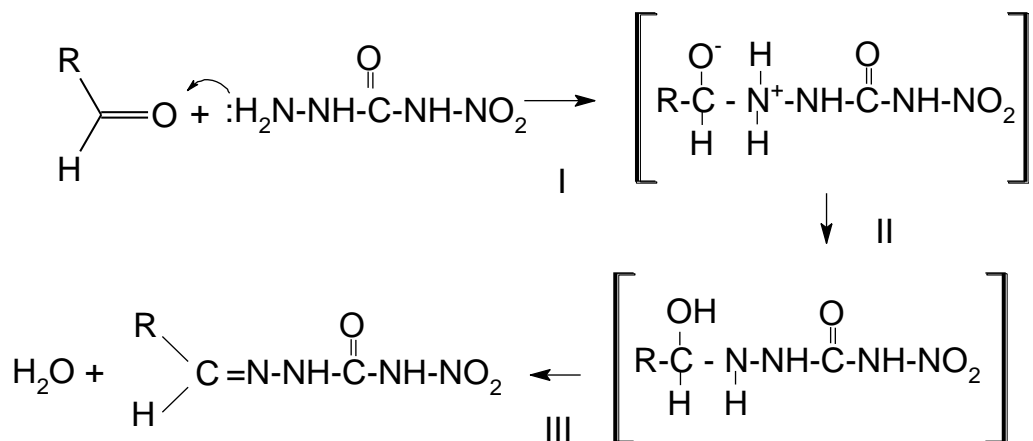
С дикарбонильными соединениями, такими как глиоксаль и диацетил (2,3-бутандион), продуктами реакции являются этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино) мочевина **6** и 2,3-бутандиенбис(1-нитро-3-амино) мочевина **9**.



R= H (**6**), CH<sub>3</sub> (**9**)

По аналогии с литературными данными химизм данной реакции можно описать классической схемой присоединения гидразинного фрагмента 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.

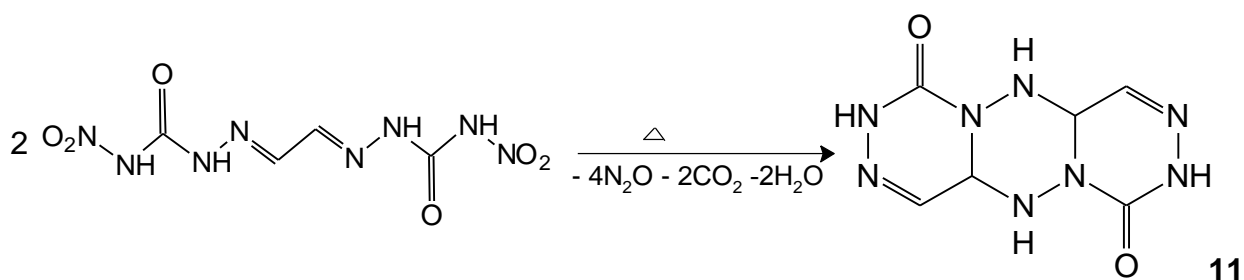
Повышение кислотности ускорит процесс дегидратации, но замедлит первую стадию (образование продукта присоединения) в результате превращения реакционноспособного нуклеофила RNH<sub>2</sub> в неакционноспособную кислоту RNH<sub>3</sub><sup>+</sup>.



В нашем случае дополнительное подкисление отрицательно сказывается на скорости реакции, 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.

Повышение температуры, естественно, приводит к увеличению скорости реакции, но при температуре выше 60 °С происходит разложение НСК, в результате выход продукта конденсации снижается.

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 достоверно доказана с помощью РСА.

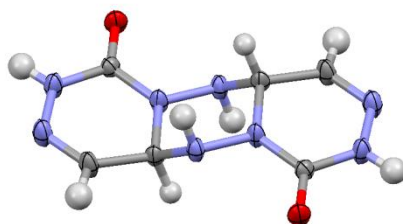
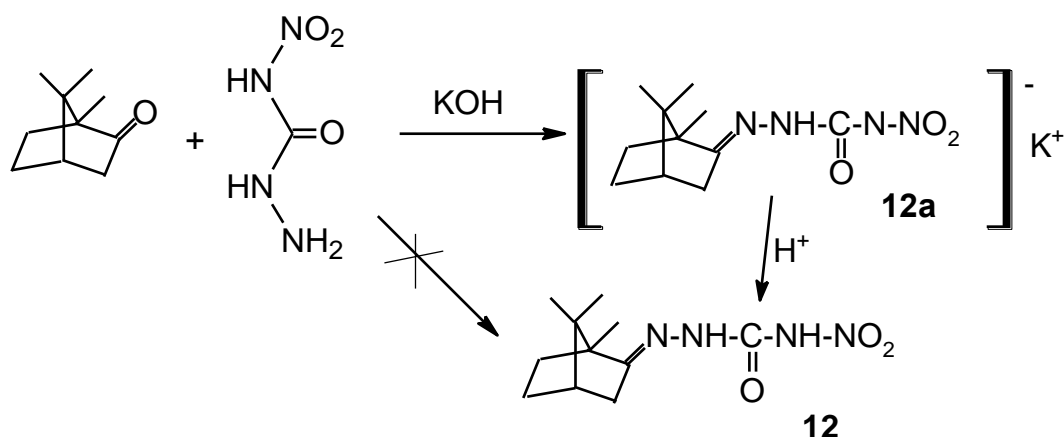


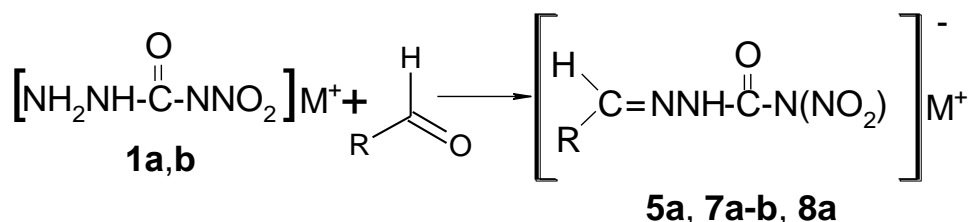
Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **11**

С кетонами, такими как камфара, реакция протекает с образованием смеси продуктов и выделить 1-нитро -3[[боран-2-он)метиленамино] мочевины **12** в чистом виде не удалось. Поэтому были предприняты попытки подбора условий синтеза с заведомо направленной вероятностью образования гидразонов. Молекула соединения **1** является мультидентной, потенциальными центрами атаки активной молекулой альдегида рассматриваются три атома азота: аминный, амидный и нитраминный. Вероятность образования химической связи у каждого атома азота является паритетной.

Блокирование реакционного центра на атоме нитраминного 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 К и Na солей соединения **1** в реакциях конденсации с монофункциональными альдегидами значительно повышает выход нитросемикарбазонов, исключая протекание побочных реакций.

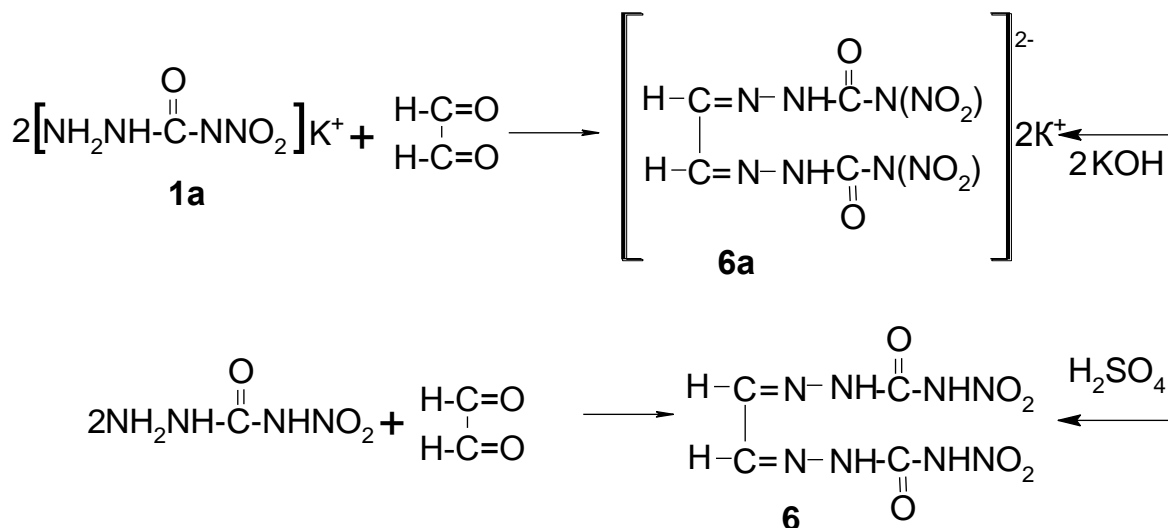


M= K (**5a, 7a, 8a**), Na (**7b**)

R= (2-OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5a**), 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**7a-b**), 5-NO<sub>2</sub>-2- C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (**8a**)

Аналогичная реакция с бифункциональным соединением, таким как глиоксаль приводит к образованию дикалиевой соли этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино) мочевины **6a**. Подкисление реакционной массы ведет к снятию катиона – калия и образованию нитросемикарбазона **6** с 98 % выходом.

Этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино)мочевина **6** была получена с 68 % выходом при смешивании водных растворов 4-нитросемикарбазида с глиоксалем в мольном соотношении 1:2.



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.

Проведены спектроскопические исследования синтезированных нитросемикарбазонов. УФ- спектры соединений **4-10**, как и следовало ожидать, имеют характеристические линии гидразонной группы в области 302-332 нм. Одновременно сохраняется максимум поглощения на 258 нм соответствующий нитрамидной группе, в случае **4, 5** и **10** данный пик перекрывается поглощением ароматического кольца.

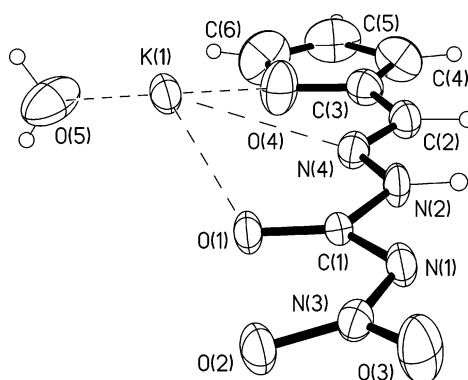
В ИК-спектрах полученных соединений отсутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний  $\text{NH}_2$  связи исходного 4-нитросемикарбазида  $3473\text{-}3371\text{ см}^{-1}$ , при этом сохраняется полоса колебаний  $\text{NH}$  связи на  $3308\text{-}3117\text{ см}^{-1}$ . Наблюдается смещение полосы поглощения  $\text{C}=\text{O}$  связи с  $1666\text{ см}^{-1}$  на  $1750\text{-}1693\text{ см}^{-1}$  и появление новых полос поглощения на  $1630\text{-}1583\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает образование связи  $\text{C}=\text{N}$ . В случае семикарбазонов **7**

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

В спектре ПМР полученных соединений, присутствуют сигналы, характерные для метиновых протонов при двойной связи 7.73 - 8.65 м.д. А также данные спектры указывают на наличие протона нитрамидной группы 12.50 – 13.34 м.д. и отсутствие синглетного протона NH<sub>2</sub>-группы при 6,42 м.д., что находится в пределах, ожидаемых для семикарбазонов.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C наблюдается уширение сигналов связанное с таутомерными переходами *E*- и *Z*-изомеров и с конформационной подвижностью молекулы связанной с заторможенностью вращения вокруг связей C-N амидного фрагмента. Детальное исследование строения изомеров нами не рассматривалось, но, благодаря низкотемпературным спектрам удалось четко зафиксировать сигналы, находящиеся в обмене при комнатной температуре, тем самым подтвердить строение ранее неизвестных нитросемикарбазонов **4-10**.

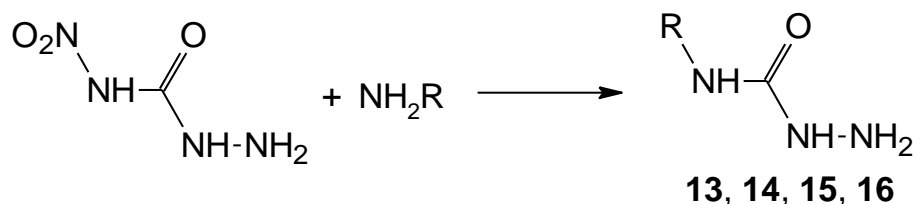
Гидразонная структура полученных соединений была достоверно подтверждена данными РСА на примере калиевой соли 1-нитро-3[(фуран-2-ил)метиленамино]мочевины **7a** (рис.2).



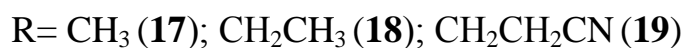
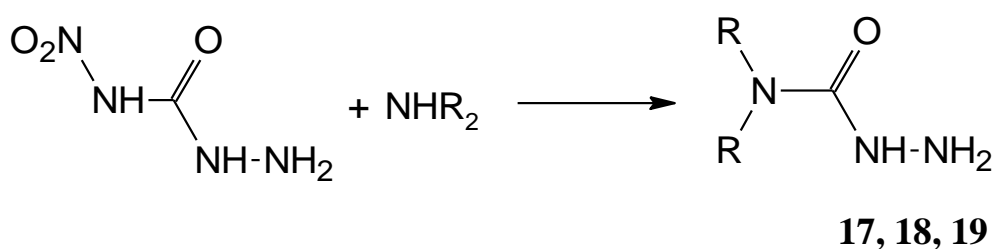
**Рис. 2.** Молекулярная структура соединения **7a** в тепловых эллипсоидах с 50%-ной вероятностью (показана независимая часть).

Изучено взаимодействие N-нитросемикарбазонов с основаниями. Исследования начинали с изучения реакционной активности 4-нитро-семикарбазида в реакциях нуклеофильного замещения с аминами.

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



В качестве нуклеофильного агента может применяться гидразингидрат, тогда в ходе данной реакции количественно образуется карбогидразид **14**, а с метиламином 4-метилсемикарбазид **15**. При использовании вторичных аминов таких как диметиламин, диэтиламин и бис(пропионитрил)амин были выделены соответствующие диалкил-замещенные семикарбазида: 4,4'-диметилсемикарбазид **17**, 4,4'-диэтилсемикарбазид **18** и 4,4'-дипропионитрилсемикарбазид **19**.



УФ- спектроскопия фиксирует быстрое исчезновение максимума поглощения характерного для нитросемикарбазида с длины волны 258 нм, что свидетельствует о его разложении.

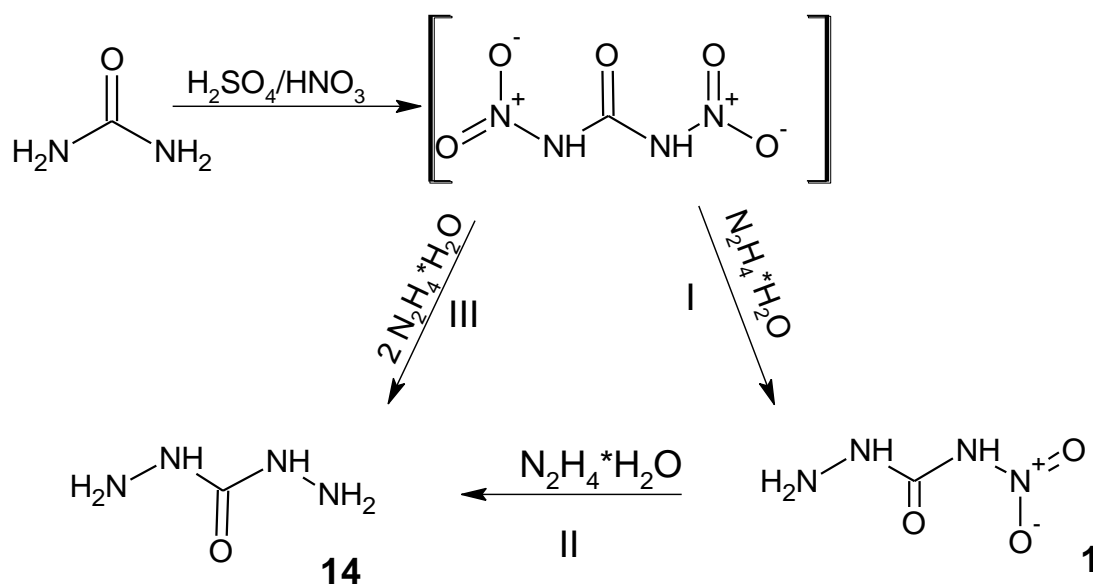
Опытные данные показывают, что скорость данной реакции пропорциональна концентрации амина, в тоже время необходимо учитывать

устойчивость продуктов реакции. Так, при получении карбогидраза **14** из 4-нитросемикарбазида и гидразин гидрата, избыток нуклеофильного агента приводит к понижению выхода конечного продукта, а при синтезе семикарбазида **13** из нитросемикарбазида и аммиака, наоборот, к повышению.

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

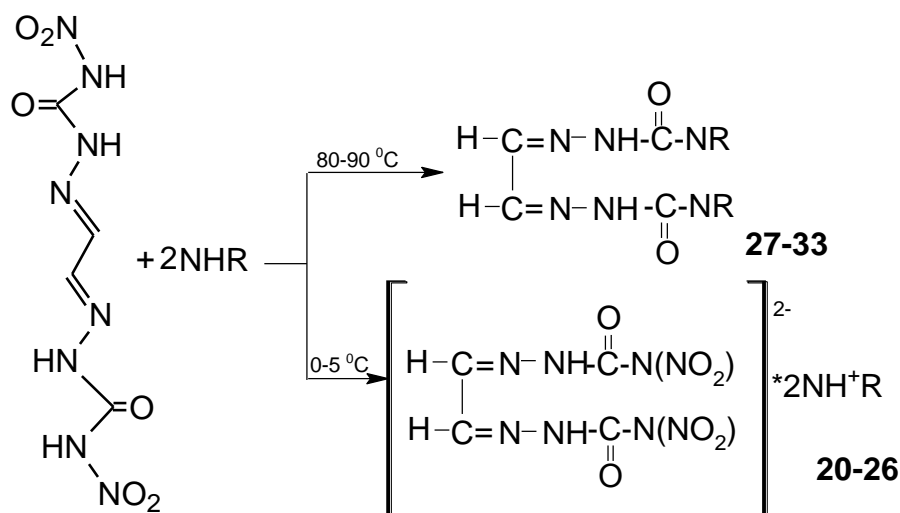
Следует отметить, что динитромочевина в реакциях с первичными аминами почти всегда образует амиды с высокими выходами. При взаимодействии ДНМ с гидразином в водной среде и мольном соотношении 1:1÷2 получают 4-нитросемикарбазид, который так же может реагировать с гидразин гидратом с образованием карбогидраза **14** или диаминомочевины (ДАМ) с 83 % выходом. Нами был разработан способ прямого получения **14**, исключая стадию выделения НСК. В результате удается повысить выход конечного продукта **14** до 98 %, но время реакции увеличивается до 5 ч.

С помощью УФ-спектроскопии осуществлялся контроль за протеканием реакции, сначала наблюдается смещение максимума поглощения с 272 нм на 254 нм (образование НСК), а затем его полное исчезновение (образование ДАМ).



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-диенбис(1-нитро-3-амино) мочевины. Соединение **20** также было получено конденсацией глиоксаля с аммониевой солью 4-нитросемикарбазида при комнатной температуре.

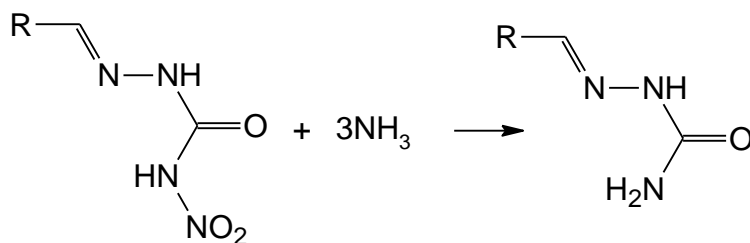


R= H (**20, 27**), NH<sub>2</sub> (**21, 28**), CH<sub>3</sub> (**22, 29**), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**23, 30**), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**24, 31**),  
CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**25, 32**), C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**26, 33**)

Избыток аммиака и аминов при кипячении раствора разлагает этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевину до этан-1,2-диенбис(амино)мочевины (**27**) и ее алкилзамещенных (**28-33**). Процесс разложения хорошо контролируется УФ-спектроскопией по исчезновению максимума поглощения на 258 нм.

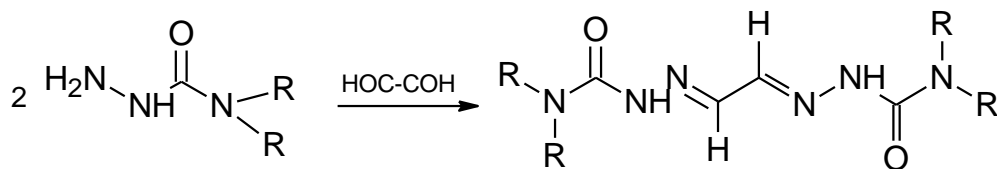
Данное свойство нитроаминной группы нитросемикарбазонов нашло применение во встречном синтезе широко известных гидразонов, используемом для доказательства строения впервые полученных N-нитрогидразонов. Так из **4, 5, 6, 7** и **8** обработкой аммиаком при температуре кипения количественно получены известные семикарбазоны ванилина, салицилового альдегида, глиоксаля, фурфурола и нитрофурфурола.





R= 3-OCH<sub>3</sub>(4-OH)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**4**), (2-OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**),  
HC=NNHCONH(NO<sub>2</sub>) (**6**), 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**7**), 5-NO<sub>2</sub>-2-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (**8**)

Для усовершенствования методики получения данных продуктов рассматривался косвенный метод получения Alk-замещенных гидразонов через конденсацию соответствующих семикарбазидов с глиоксалем.

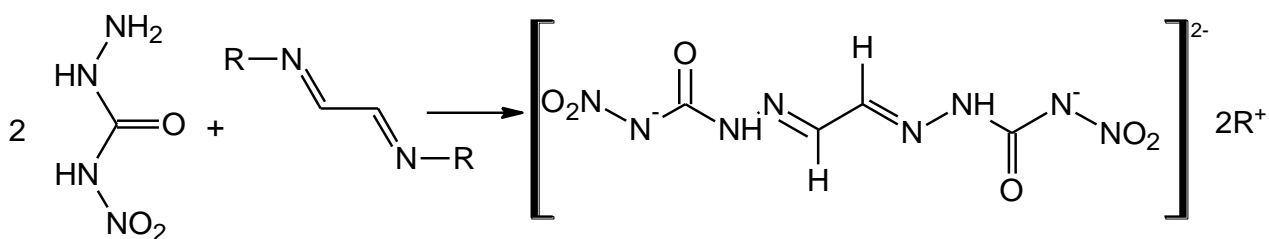


**30, 31**

R= CH<sub>3</sub> (**30**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**31**)

Например, использование в конденсации с глиоксалем семикарбазидов **17** и **18** приводит к повышению выхода **30** и **31** до 67 % и 85 % соответственно.

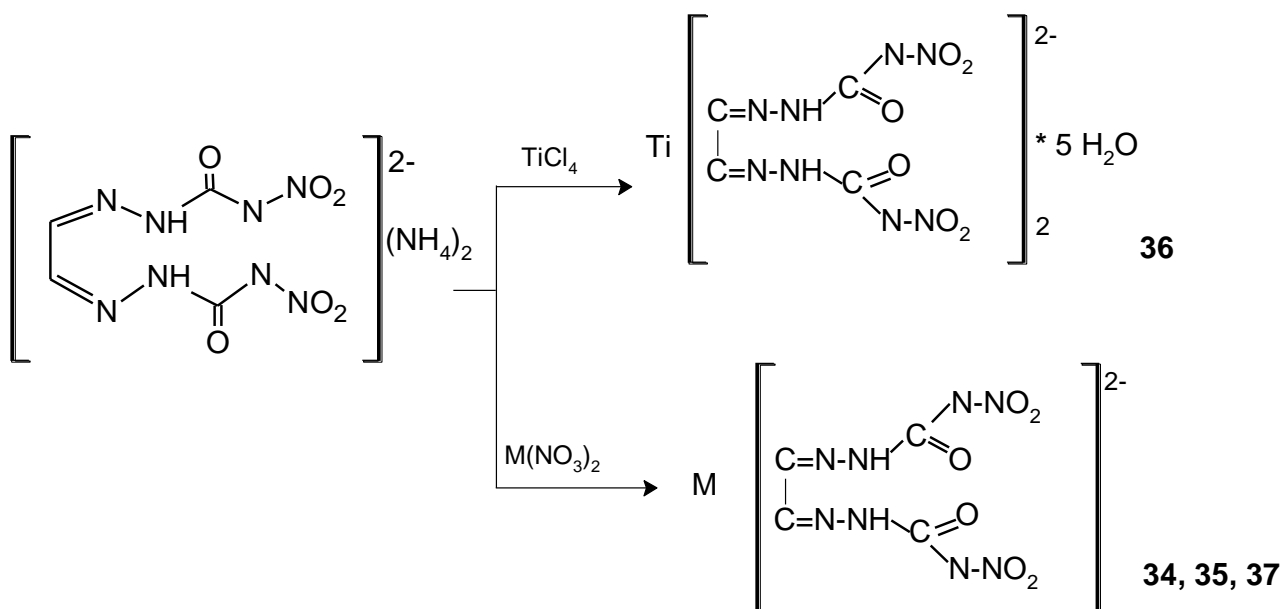
С целью повышения выхода пространственно разветвленных солей первичных аминов была исследована реакция переиминирования N,N'-ди-*изо*-пропил- или N,N'-ди-*t*-бутил-1,2-этандиниминов 4-нитросемикарбазидом в водном ацетонитриле. В результате выход **25** и **26** повышается до 88 % и 78 % соответственно.



**25, 26**

R= CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**25**), C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**26**)

Было показано, что соединение **6** способно образовывать комплексные соли 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  $\text{Ni}^{2+}$ ;  $\text{Co}^{2+}$  или  $\text{Ti}^{4+}$  и  $\text{Zr}^{4+}$ .



где  $\text{M}^{2+} = \text{Ni}^{2+}$  (**34**);  $\text{Co}^{2+}$  (**35**);  $\text{ZrO}$  (**37**)

Спектрофотометрическим методом анализа было подтверждено межмолекулярное взаимодействие и определен состав комплексов. Например, при добавлении соли никеля к раствору гидразона **6** наблюдается незначительное батохромное смещению максимум поглощения с 329 нм в сторону более длинных длин волн до 337 нм и резкое увеличение интенсивности поглощения электромагнитного излучения.

Состав полученных комплексов **34**, **35** и **36** был определен 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. Построены изомолярные кривые

смесей диаммониевой соли этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины и неорганических солей  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  и  $\text{ZrO}^{2+}$  взятых в разных мольных соотношениях (от 0:10 до 10:0).

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.

Элементный анализ подтвердил строение комплекса **36** состоящего из двух молекул гидразона и одного атома металла, представляя собой пятиводный кристаллогидрат, что подтверждается наличием эндозффекта. Титрометрически определено содержание катиона титана в образцах 7,8 % по сравнению с расчетным 7,3 %, что является приемлемым результатом.

Затем приводятся энергетические характеристики полученных соединений. Термическую стойкость солей (**6а**, **20** и **21**): исследовали методами термогравиметрического анализа (ТГА), дифференциально-термического анализа (ДТГ) в политермическом режиме, в атмосфере азота.

Совершенно неожиданным оказалось, что в составе продуктов разложения соединений **6а**, **20** и **21** (определено методом ампульной хроматографии в изотермическом режиме) преобладает оксид азота  $\text{N}_2\text{O}$  для соединений **20** и **21** до 90-95 об. %.

Как видно из таблицы 1, в которой показаны взрывчатые свойства и значения по чувствительности этан-1,2-диенбис(1-нитро-3-амино)мочевины **6** и ее аммониевой **20**, гидразиниевой **21** и титановой **36** солей, соединения такого ряда представляют интерес в плане синтеза новых энергоемких соединений.

По результатам проведенных испытаний соединение **6** и его соли можно отнести к бризантным взрывчатым вещества нормальной или пониженной мощности, мало чувствительным ко всякого рода внешним воздействиям, что делает обращение с ними практически безопасным.

Таблица 1 – Скорости детонации и чувствительность к механическим воздействиям этан-1,2-диен бис(1-нитро-3-амино)мочевины и ее солей

№	Чувствительность к				Плотность, г/см <sup>3</sup>	Скорость детонации, м/с
	удару на копре Каста *		трению на приборе К-44-111 **			
	Частота взрывов, %, Р=10 кг, Н=250 мм	Нижний предел, мм, приборчик № 2 (Вес груза, кг)	Нижний предел, кгс/см <sup>2</sup>	Частота взрывов, %, при Р <sub>уд</sub> =2200кгс/см <sup>2</sup>		
<b>6</b>	76	<50 (10) 200 (2)	2000	8	1,34	<b>8065 ± 65</b>
<b>20</b>	0	≥500 (10) - (2)	4000	-	1,04	<b>4690±50</b>
<b>21</b>	16	≥500 (10) - (2)	≥7000	-	1,33	<b>6528±362</b>
<b>36</b>	92	300 (2)	2000	-	0,77	<b>3092±196</b>
* определена по ГОСТ 4545-88;						
** определена по ГОСТ Р 50835-95.						

С целью понимания перспективности данных соединений в качестве биологически активных веществ, был проведен виртуальный скрининг с помощью программы «PASS» (Prediction of Activity Spectra for Substances, 2007), которая на основе структурной формулы соединений с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей «структура-активность» позволяет прогнозировать вероятность проявления той или иной фармакологической активности.

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

В исследованиях на мышах была определена острая токсичность при однократном внутривенном способе введения нитропроизводных **4 - 8** и **12a** по методу Кербера, показано, что среднесмертельная доза LD<sub>50</sub> для всех

соединений превышает 1000 мг/кг, что позволяет отнести эти вещества к 3 классу умеренно токсичных веществ.

Биологическая активность соединений изучалась путем определения антигипертензивной и антиаритмической активности на моделях хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии. Аритмия вызывалась путем однократного введения в бедренную вену 10 % раствора CaCl<sub>2</sub> в дозе 250 мг/кг или адреналина гидрохлорида (АГ) в дозе 0,3 мг/кг. Данные дозы CaCl<sub>2</sub> и АГ являются летальными для крыс в 100 % случаях.

Изучение антиаритмической активности проводили при внутривенном введении агента в различных дозах. 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 активности на вызванной хлоридкальциевой 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.

Измерение давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. В ходе изучения антигипертензивных свойств обнаружено, что соединение **12a** снижает давление в дозе 4 мг/кг на 10 % у крыс с нормальным артериальным давлением. Снижение давления наблюдалось через 5 мин после введения исследуемого вещества в бедренную вену. Повышение дозы агента 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.

**Третья глава** содержит описание экспериментальных методик и материалов, использованных в работе.

## **ВЫВОДЫ**

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

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях**

1 Ильясов, С.Г. Химия нитросемикарбазида. Взаимодействие 4-нитросемикарбазида с аминами / С.Г. Ильясов, В.С. Глухачева // Ползуновский вестник. – 2006. – №2-2 . – С.68-71 .

2 Ильясов, С.Г. Химия нитросемикарбазида. конденсация 4-нитросемикарбазида с глиоксалем / С.Г. Ильясов, В.С. Глухачева // Ползуновский вестник. – 2008. – №3. – С. 51-54.

3 Сакович, Г.В. Исследование процесса горения веществ на основе производных нитромочевины / Г.В. Сакович, С.Г. Ильясов, И.В. Казанцев, Д.С. Ильясов, В.С. Глухачева, А.А. Аверин // Ползуновский вестник. – 2010. – 4-1. – С.52-56.

4 Поздняков, А.В. Термическая стойкость солей бис(нитросемикарбазон)глиоксаля / А.В. Поздняков, В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов // Ползуновский вестник. – 2010. – 4-1. – С.116-120.

5 Глухачева, В.С. Синтез 1,3-диаминомочевины из N, N'-динитромочевины / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 26–28.

6 Глухачева, В.С. Синтез и антиаритмическая активность калиевой соли нитросемикарбазон камфанона / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, А.О. Брызгалов, Т.Г. Толстикова // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 140–143.

7 Глухачева, В.С. Синтез и спектроскопическое исследование 5-нитросемикарбазона фурфурола / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, Н.В. Плешкова // Ползуновский вестник. – 2014. – № 3. – С. 120–123.

8 Глухачева, В.С. Синтез, свойство и применение 4-нитросемикарбазонов / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, Г.В. Сакович, Т.Г.

Толстикова, А.О. Брызгалов, Н.В. Плешкова // Изв. АН. Серия химическая. – 2016. – № 2. – С. 550-560.

9 Ильясов, С.Г. Новый способ получения производных семикарбазида и их свойства / С.Г. Ильясов, В.С. Глухачева // тез. докл. VIII молодежной научной школы-конференция по органической химии. Секция «Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений», Казань, 22-26 июня, 2005. – Казань: Изд-во «Центр инновационных технологий», 2005. – С. 58.

10 Ильясов, С.Г. Химия нитросемикарбазида. Конденсация 4-нитросемикарбазида с глиоксалем / С.Г. Ильясов, В.С. Глухачева // Современные проблемы специальной технической химии: мат. докл. Международной научно-технической и методической конференции, Казань, 21-22 декабря, 2007. – Казань, 2007. – С. 51-54.

11 Ильясов, С.Г. Химия нитросемикарбазида. Конденсация 4-нитросемикарбазида с альдегидами / С.Г. Ильясов, В.С. Глухачева // Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов: тез. докл. II Научно-технической конференции молодых ученых, Бийск, 25-26 сентября, 2008. – Бийск, АВМ сервис. – 2008. – С. 60-62.

12 Глухачева, В.С. Синтез бис(нитросемикарбазон)глиоксаля и его солей / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов // Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем: мат. докл. Всероссийской конференции посвященной 100-летию со дня рождения член-корр. АН СССР С.С. Новикова, ИОХ РАН, Москва, 21-23 октября, 2009. – Москва, ИОХ РАН, 2009. – С. 88.

13 Глухачева, В.С. Взрывчатые и баллистические характеристики бис(нитросемикарбазон)глиоксаля и его солей / В.С. Глухачева, А.А. Аверин // Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов: мат. докл. III Научно-технической конференции молодых ученых, Бийск, 23-24 сентября, 2010. – Бийск, ООО Альтера, 2010. – С. 40-45.