

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения Российской академии наук
(ИПХЭТ СО РАН)

На правах рукописи

СИНИЦЫНА
Анастасия Александровна

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ
КАРБАМИДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук
Ильясов Сергей Гаврилович

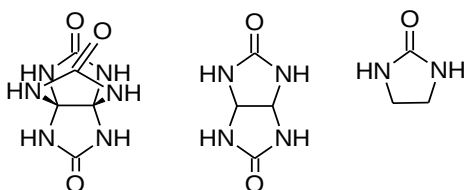
Бийск 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Синтез карбамидсодержащих циклов	8
1.1.1 Синтез гликольурила	13
1.1.1.1 Синтез 1,5-диаминогликольурила	14
1.1.2 Синтез имидазолидин-2-она.....	15
1.2 Синтез производных карбамидсодержащих циклов	16
1.2.1 Получение производных гликольурила	17
1.2.1.1 Конденсация мочевин с дикарбонильными соединениями	17
1.2.1.2 Реакция α -уреидоалкилирования 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с мочевиной	18
1.2.1.3 Замещение протонов NH-группы гликольурила.....	19
1.2.2 Синтез производных имидазолидин-2-она.....	22
1.2.2.1 Реакция диоксида и монооксида углерода с вторичным диамином....	22
1.2.2.2 N-Алкилирование незамещенных кольцевых структур.....	24
1.3 Нитропроизводные циклических мочевин	26
1.3.1 Нитропроизводные пропеллана и их теоретические энергетические свойства	26
1.3.2 Нитрование гликольурила	28
1.3.3 Нитрование имидазолидин-2-она	29
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	31
2.1. Получение 1,5-диаминогликольурила	32
2.2. Синтез 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана	36
2.3. Разработка методов получения алкилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана	38
2.3.1 Поиск путей синтеза 2,4,6,8–тетразамещенных гликольурилов	38
2.3.2. Алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана	46
2.3.3 Взаимодействие мочевой кислоты с аминами	48
2.3.4. Синтез производных 1,5-диаминогликольурила	50
2.4 Нитрование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана	52
2.5 Ацилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана	61
2.6 Квантово-химический расчет 3,7,10-триоксо-гексааза[3.3.3]пропеллана и его N-нитро и N-ацетил производных.....	69
2.7 Изучение биологической активности.....	73
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	76
3.1. Приборы и методы исследования.....	76
3.2 Методики синтеза органических соединений	77
ВЫВОДЫ	96
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность предложенной темы. 3,7,10-Триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан – производное циклических мочевин, состоящее из трех конденсированных циклов, связанных общей углерод-углеродной связью, является новым веществом, синтезированным во втором десятилетии XXI века.



Его структурные аналоги: имидазолидин-2-он и гликольурил, включающие один и два конденсированных цикла с карбамидным фрагментом, соответственно, хорошо описаны в литературе.

Их нитропроизводные (1,3-динитроимидазолидин-2-он и 2,4,6,8-тетранитрогликольурил) оказались для своего времени мощными взрывчатыми веществами, а алкилпроизводные используются в качестве лекарственных препаратов. Имидазолидин-2-оны являются важными веществами класса гетероциклических соединений, проявляющих анальгезирующую и противосудорожную активности. Гликольурилы нашли применение как перспективные нейротропные вещества, среди которых 2,4,6,8-тетраметилгликольурил уже используется в клинической практике как препарат «Мебикар®». В отличие от имидазолидин-2-она и гликольурила, химия 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана является практически неизученным направлением и представлена лишь двумя производными и теоретическими расчетами энергий нитропроизводных. Таким образом, синтез новых производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана является актуальной задачей.

Цель работы заключается в разработке методов получения новых производных карбамидсодержащих гетероциклов, исследовании их свойств и строения, а также в изучении биологической активности.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Разработать метод получения тетразамещенных гликольурилов.
2. Разработать метод синтеза *N*-алкилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.
3. Исследовать возможности введения нитрогрупп в структуру 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.
4. Изучить реакционную способность 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана в реакциях *N*-ацилирования.
5. Провести квантово-химические расчеты для теоретического обоснования протекания реакции нитрования и ацетилирования в молекуле 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза-[3.3.3]пропеллана.
6. Оценить биологическую активность синтезированных соединений.

Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной исследовательской работы по проекту V.49.1.4 Направленный синтез высокоэнергетических соединений из класса циклических и линейных нитраминов ИПХЭТ СО РАН и в рамках реализации гранта РФФИ «Аспиранты» № 19-33-90060.

Научная новизна работы

Впервые получены 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаметил-, 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаэтил- и 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексапропил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропелланы реакцией *N*-алкилирования.

Впервые получены моно- и динитропроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана реакцией нитрования концентрированной азотной кислотой или смесью азотной и серной кислот. Найдены условия, в которых лактамная форма 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана переходит в лактимную.

Установлено, что полное ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана происходит в две стадии через образование и

выделение промежуточных 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилзамещенных производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Разработан метод синтеза новых тетразамещенных гликольурилов реакцией N-алкилирования в среде ацетонитрила. Впервые получены алкилпроизводные 1,5-диаминогликольурила.

Впервые показано, что в результате окислительного аминирования мочевой кислоты первичными аминами происходит образование производных аллантаина. Получены 4-этилимино-, 4-пропилимино-, 4-изопропилимино-, 4-бутилимино-, 4-изобутилимино-, 4-*трет*-бутилимино- и 4-бензилиминоаллантаины.

С помощью квантово-химических расчетов впервые определена геометрия синтезированных нитро- и ацетилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Практическая значимость. В результате выполненных исследований разработаны доступные и эффективные способы получения новых производных 3,7,10-триоксогексаазапропелланов и тетразамещенных гликольурилов. Установлено, что синтезированные гексаалкилпроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и тетразамещенные гликольурилы проявляют ингибирующее действие в отношении бактерии *Staphylococcus aureus*, а некоторые синтезированные соединения проявили противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1pdm09). Полученные в работе данные в дальнейшем могут быть использованы для фундаментальных и прикладных исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод получения тетразамещенных гликольурилов.
2. Метод синтеза гексаалкилзамещенных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропелланов с использованием галогеналканов в суперосновной среде. Результаты изучения биологической активности полученных соединений.

3. Способ получения 4-алкилзамещенных аллантиинов взаимодействием мочевой кислоты с первичными аминами.

4. Результаты исследования реакции 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана с различными нитрующими системами. Способ селективного введения одной и двух нитрогрупп.

5. Лактам-лактимная перегруппировка 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана под действием концентрированной азотной кислоты или азотного ангидрида.

6. Способ ацетилирования, позволяющий вводить шесть ацетильных групп в молекулу 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается применением современных физико-химических методов анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, термогравиметрии, масс-спектрального анализа.

Апробация диссертации: Основные результаты работы представлялись на XI–XIV Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности». Секция – Химическая технология (Бийск, 2018, 2019, 2020), VII Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых "Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов" (Бийск, 2018), Международной научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2019), Международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике» (Барнаул, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2020).

Публикации: результаты диссертации опубликованы в 20 работах, в том числе в 13 статьях в научных журналах и 7 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы: диссертация изложена на 115 страницах печатного текста и включает введение, 3 главы, выводы, список использованной литературы из 146 наименований, содержит 52 схемы, 13 таблиц и 22 рисунка.

Личный вклад автора. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично либо при его непосредственном участии. Автором идентифицированы структуры новых соединений с применением ряда современных физических методов, проведен анализ литературы, выявлены перспективные направления работы, обобщены полученные экспериментальные результаты и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Автор принимал участие в постановке задач и разработке плана исследований, подготовке статей, и представлял результаты диссертационной работы на конференциях различного уровня.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н. Ильасову Сергею Гавриловичу за всестороннюю помощь в подготовке диссертационной работы, к.х.н. Ельцову И.В. (НГУ) и к.х.н. Нефедову А.А.(НГУ) за помощь в выполнении физико-химических исследований, д.б.н. Ильичёвой Т.Н.(НГУ, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) за помощь в изучении биологической активности, а также к.х.н. Генаеву А.М. (НИОХ СО РАН) за выполнение квантово-химических расчетов и помощь в интерпретации данных.

Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений за бесценные советы в проведении экспериментальных работ, плодотворные дискуссии по поводу полученных результатов, поддержку во всех начинаниях и создание прекрасной рабочей атмосферы. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой Акенъшиной Вере Владимировне за помощь, советы и поддержку по ходу обучения.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В соответствии с поставленной целью диссертационного исследования проведен анализ имеющихся литературных данных, посвященных синтезу и реакционной способности различных циклических мочевины, заключенных в одно, два и три имидазолидин-2-оновых цикла.

1.1 Синтез карбамидсодержащих циклов

Более половины существующих органических соединений являются циклическими и одними из таких соединений являются пропелланы. С момента первой публикации о синтезе пропеллана [5] и по настоящий момент химия данных полициклических соединений остается бурно развивающимся направлением исследований, неоднократно становившимся предметом детального рассмотрения в ряде монографий, обзоров и диссертаций. Поиск в базе данных (БД) Reaxys по ключевому термину «propellane» в названии, реферате и ключевых словах за период с 2008 года по 2020 включительно (по состоянию на 17.11.2020) обнаруживает более 300 публикаций (рисунок 1), что подтверждает растущий интерес к данной области исследований.



Рисунок 1 – Число публикаций в БД Reaxys с ключевым термином «propellane» (по состоянию на 17.11.2020)

Пропелланы – молекулы с центральной одинарной связью и тремя мостиковыми кольцами (углеродными или гетероатомными) [6]. Из-за

высокой молекулярной плотности они являются одними из перспективных органических каркасных соединений [7]. Пропелланы присутствуют в природном сырье: периглауцин А [8], хасубаноновые алкалоиды [9], хасубанан [10] и меррилактон А [11] (рисунок 2), а также имеют широкое применение в полимерных материалах, лекарствах, пестицидах и др. [12-14].

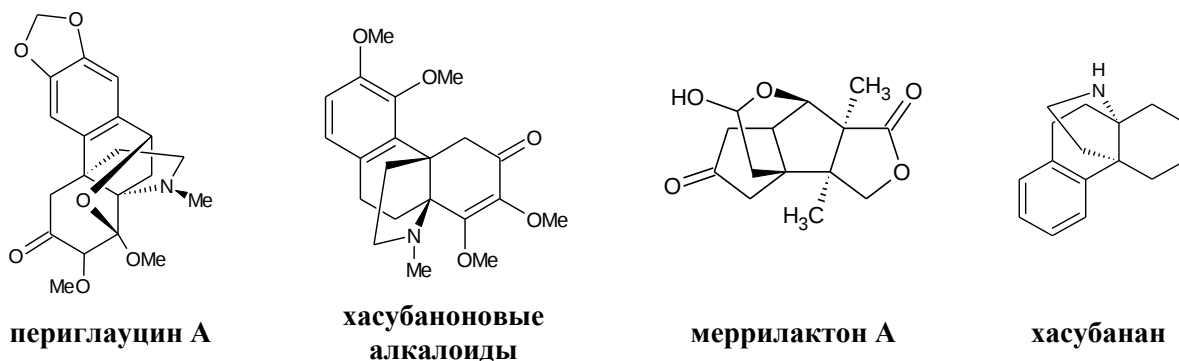


Рисунок 2 – Природные соединения, в состав которых входит пропеллановый каркас

Пропелланы представляют собой интересный класс, который охватывает широкий спектр не только природных, но и синтетических соединений. Среди них [3.3.3]пропелланы, которые вызвали особый интерес в научном сообществе, став предметом исследований, публикаций и обзоров [15-18].

С момента установления структуры природного [3.3.3]пропеллана модхефена (modhephene) (рисунок 3) в литературе появились способы синтеза [3.3.3]пропелланов. Несмотря на то, что большинство подходов нацелены на синтез модхефена и его производных, некоторые из недавно опубликованных способов открывают возможность синтезировать новые структуры [19].

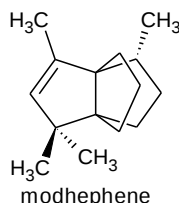


Рисунок 3 – Молекула модхефена

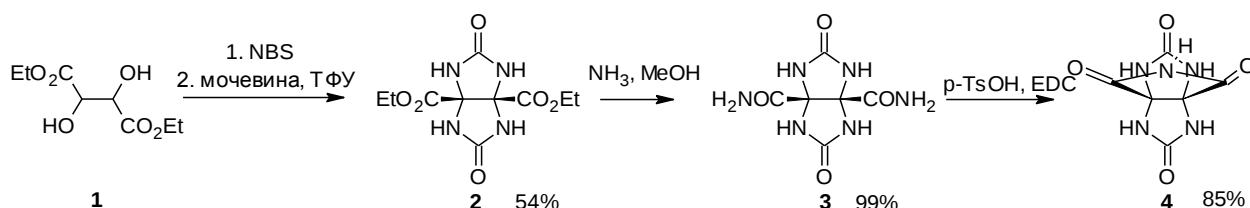
Благодаря уникальной структуре модхефен и его производные обладают широким рядом биологической активности [20, 21], его

токсичность может пассивировать определенные биологические ферменты и выборочно подавлять антипролиферацию некоторых раковых клеток. В связи с чем, в последние несколько десятилетий пропелланы привлекают внимание многих химиков и биологов.

Среди [3.3.3]пропелланов значительный интерес представляют гетероциклические соединения, особенно с атомами азота (азапропелланы), поскольку они могут быть легко функционализированы.

В 2014 году Shin с коллегами удалось синтезировать [3.3.3]пропеллан с пятью атомами азота в структуре, через производное гликольбурила в стадии (схема 1). При взаимодействии **1** (диэтил-2,3-дигидроксидибутандиоата) с мочевиной в кислой среде идет образование продукта конденсации **2**. После чего эфирную группу превращали в карбоксиламидную – соединение **3**, которое при взаимодействии с п-толуолсульфокислотой превращается в соединение **4** [22].

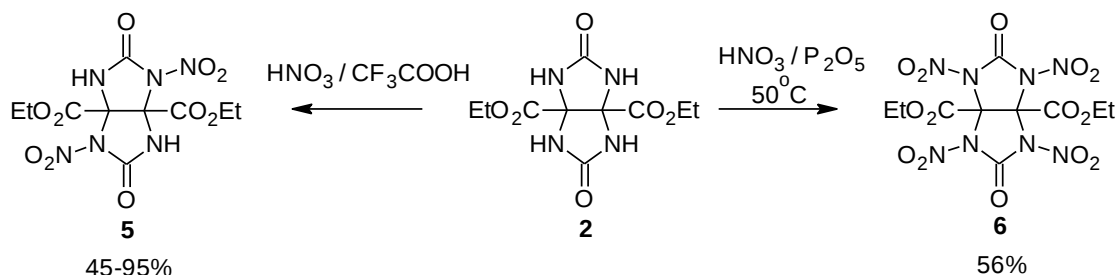
Схема 1



Полиазотистые циклические структуры привлекают внимание ученых с точки зрения создания высокоэнергетических материалов из-за высокой плотности и потенциальной энергии. Однако, количество литературных источников, показывающих успешный синтез N-нитрозамещенных полициклических соединений, весьма ограничен, ввиду трудностей синтеза [23].

Как видно из схемы 1, соединение **4** получали через промежуточный гликольбурил **2**. Авторы [22, 23] использовали **2** в качестве модельного соединения для подбора условий реакции нитрования **4**, т.к. мочеви́нный фрагмент гликольбурила имеет структуру, схожую со структурой **4** (схема 2).

Схема 2



Установлено, что при использовании смеси HNO_3 и CF_3COOH при невысокой температуре протекает образование соединения **5** с двумя нитрогруппами, а при использовании смеси $\text{HNO}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ и температуре образуется соединение **6** с четырьмя нитрогруппами. Кроме того, реакцию нитрования проводили в других условиях, например, смесью NO_2BF_4 , H_2SO_4 и N_2O_5 , при этом тетранитросоединение **6** не было образовано [23].

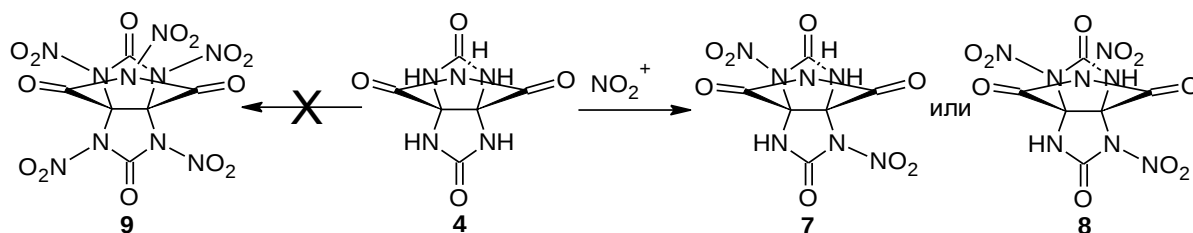
Авторы использовали полученные результаты модельной реакции нитрования диэтилового эфира гликольурилы **2** для нитрования тетраоксопентаза[3.3.3]пропеллана **4** (таблица 1, схема 3) [23].

Таблица 1 – Нитрование **4**

Нитрующие агенты	Продукт (выход)
$\text{HNO}_3 / \text{P}_2\text{O}_5$	7 (32 %)
$\text{HNO}_3 / \text{CF}_3\text{COOH}$	7 (61 %)
$\text{HNO}_3 / \text{Ac}_2\text{O}$	7 (38 %)
$\text{HNO}_3 / \text{NO}_2\text{BF}_4$	8 (53 %)
$\text{NH}_4\text{NO}_3 / \text{CF}_3\text{COOH}$	8 (11 %)

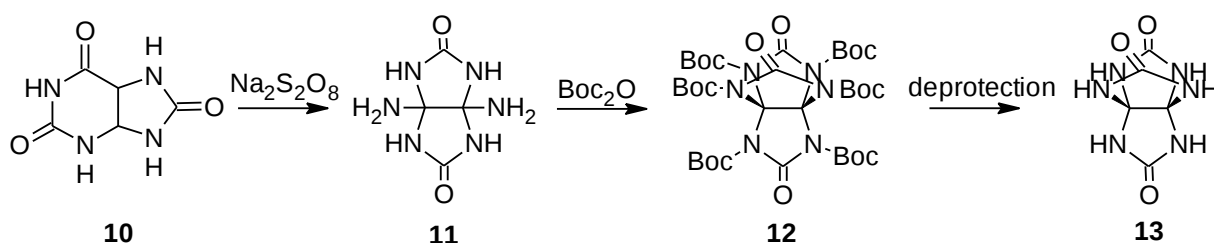
В результате большинства реакций были получены ди- и тризамещенные нитросоединения **7** и **8**. Пентанитрозамещенное **9** не было получено. Таким образом, Shin с коллегами впервые синтезировал 2,6-динитро-3,7,9,11-тетраоксо-2,4,6,8,10-пентааза[3.3.3]пропеллан **7** и 2,6,10-тринитро-3,7,9,11-тетраоксо-2,4,6,8,10-пентааза[3.3.3]пропеллан **8** с выходами 61 % и 53 %, соответственно. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 10-12 ч, после завершения реакцию массу выливали в лед, а затем фильтровали (схема 3, таблица 1) [23].

Схема 3



Группой корейских ученых разработан метод получения [3.3.3]гексаазапропелланового каркаса с шестью NH-группами (схема 4) [24, 25].

Схема 4

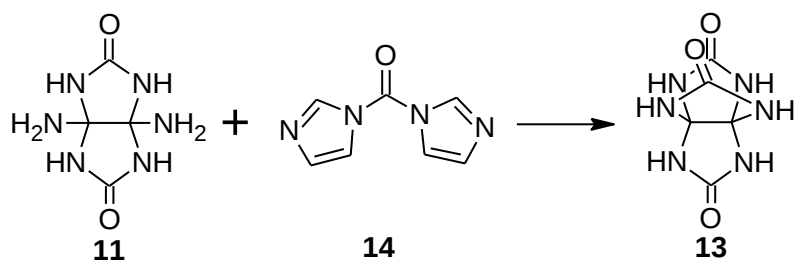


В качестве исходного соединения использовали мочевую кислоту **10**, которую подвергали окислению для получения 1,5-диаминогликольурила **11** [26, 27]. Для циклизации двух свободных аминогрупп в **11** авторы сначала использовали карбонилдиимидазол (CDI) для прямого превращения в **13** [29]. Однако реакция требовала длительного времени при высокой температуре и приводила к неидентифицированным побочным продуктам. Стадия очистки **13** затруднена, потому что **13** и побочные продукты нерастворимы в большинстве органических растворителей. Авторами были исследованы различные виды реагентов на основе карбоната и обнаружено, что только ди-*трет*-бутилдикарбонат (Boc_2O) хорошо подходит для циклизации, образуя при комнатной температуре продукт **12** – 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,10,11-гекса-Вос-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан. Дальнейшее удаление защитной Вос-группы привело к образованию **13** (THAP). Примечательно, что двухстадийный синтез можно проводить без промежуточного выделения **12**. Было важно избегать очистки колоночной хроматографией на силикагеле

из-за нестабильности **12** в кислых условиях. Структуры **12** и **13** были подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа [25].

Позже в работе [29] авторы описали одностадийный способ получения **13** через CDI **14** при температуре 15-20 °С. Целевой продукт (ТНАР) выделяли путем осаждения ацетоном с выходом 85 % (схема 5).

Схема 5



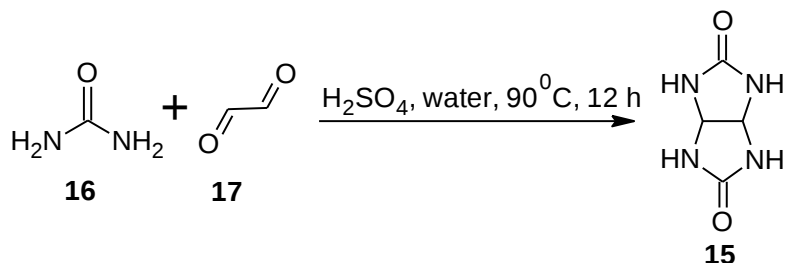
Поскольку производные гликольурила используется как исходное соединение для получения ТНАР, а также выступают как модельные соединения при изучении реакционных свойств **4**, в нашем исследовании было решено использовать гликольурилы и 2-имидазолидионы в качестве модельных соединений и образцами сравнения некоторых свойств, в том числе и биологически активных. Поэтому дальнейший литературный обзор будет посвящен примерам синтеза гликольурила, имидазолидин-2-она и их производных.

1.1.1 Синтез гликольурила

Гликольурил **15** (тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H, 3H)-дион) представляет собой бициклическую систему, состоящую из 2-х имидазолидиноновых колец. Гликольурил и его производные нашли большой интерес из-за их применения в различных отраслях промышленности. Их используют как противобактериальные [30], ноотропные, нейротропные и антиксиолитические средства [31-33]; как высокоэнергетические [34-38], огнестойкие [39] материалы, а также в качестве структурной единицы в супрамолекулярной химии (синтез кукурбит[*n*]урилов, бамбусурилов) [40-45].

Основной способ синтеза **15** заключается в реакции конденсации мочевины **16** с α -дикарбонильными соединениями, в частности с глиоксалем **17** [46, 47].

Схема 6

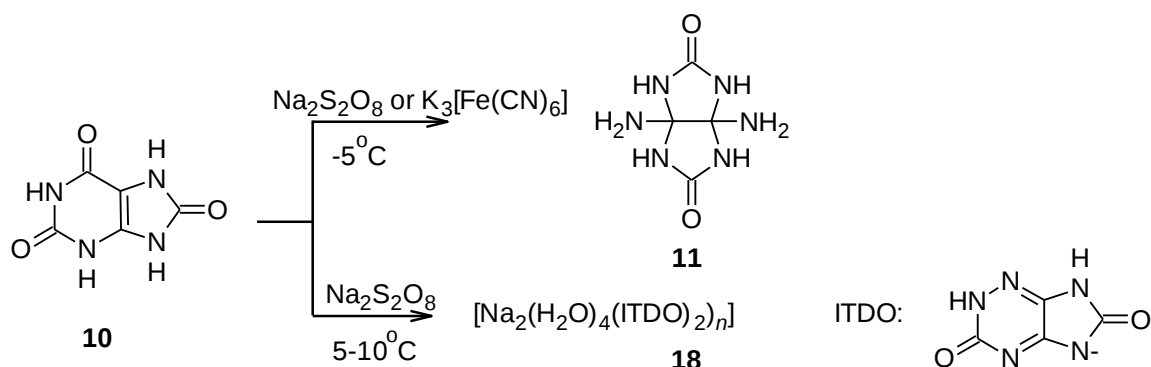


1.1.1.1 Синтез 1,5-диаминогликольурила

1,5-диаминогликольурил **11** является промежуточным соединением в цепочке превращения мочевой кислоты **10** в 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан **13** (схема 7).

Соединение **11** получают путем окисления мочевой кислоты **10** при температуре реакции минус 5°C в присутствии аммиака. В качестве окислителя используют персульфат натрия [26] или гексацианоферрат (III) калия [27]. В работе [26] отмечено, что при использовании персульфата натрия и температуре реакции $5\text{--}10^\circ\text{C}$ образуется комплекс $[\text{Na}_2(\text{H}_2\text{O})_4(\text{ITDO})_2]_n$ **18**, где ITDO: 2H-имидазо-[4,5-e]-as-1,2,4-триазин-2,7-дигидро-3,6-дион (схема 7).

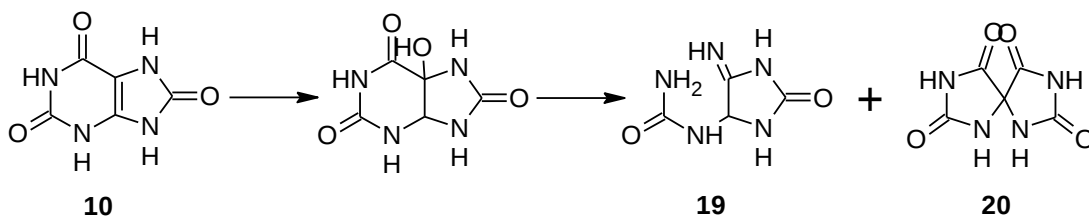
Схема 7



В работе [48] установлено, что окисление **10** Na_2IrCl_6 при $\text{pH} = 10,2\text{--}11,0$ приводит к образованию двух продуктов реакции – 4-иминоаллантаину

19 и спироиминодигидантоину **20**, при этом выход последнего составляет 0,15 % (схема 8).

Схема 8

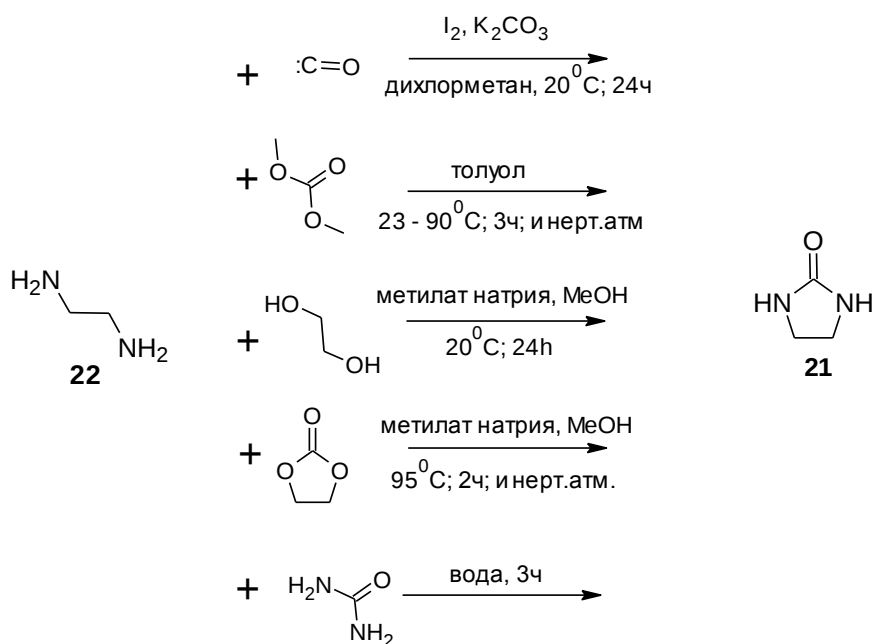


1.1.2 Синтез имидазолидин-2-она

Среди описанных методов синтеза имидазолидин-2-она **21** [49], наиболее ранние были связаны с нуклеофильной атакой первичных диаминов фосгеном [50-52]. В последнее время фосген был заменен производными, такими, как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) [53-55]. Другие источники карбонила, которые использовались при получении циклических мочевин, включают диалкилкарбонаты [49, 50], диалкилдитиокарбонаты [51], карбонилсульфид [52], карбонилселенид и мочевины [54,55].

В базе данных Reaxys описано свыше 60 различных реакций синтеза **21** без применения фосгена (схема 9).

Схема 9

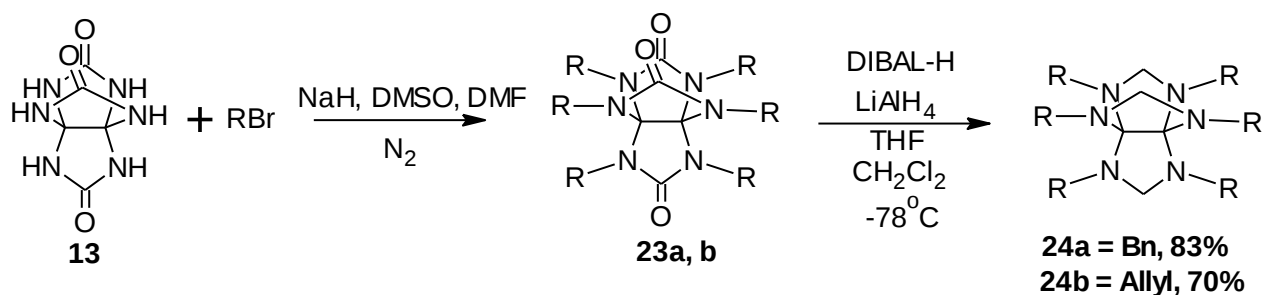


Таким образом, из литературных данных видно, что основным методом получения циклических соединений является атака на первичную аминогруппу карбонильными производными.

1.2 Синтез производных карбамидсодержащих циклов

Известно, что производные **13** (ТНАР) представлены лишь двумя соединениями – 2,4,6,8,9,11-гексабензил- (**23a**) и 2,4,6,8,9,11-гексааллил (**23b**) ТНАР [25], которые получали путем обработки **13** BnBr и AllylBr в среде ДМСО-ДМФА-NaH в инертной атмосфере азота. Полученные продукты экстрагировали этилацетатом и затем очищали колоночной хроматографией. Авторы синтезировали именно эти производные с целью дальнейшего восстановления карбонильных групп (схема 10).

Схема 10



Все карбонильные группы мочевины в **23a** и **23b** были успешно восстановлены до метиленовых с помощью комбинации $LiAlH_4$ и DIBAL-H для получения полностью насыщенного гексааза[3.3.3]пропеллана **24a** и **24b** с высокими выходами. Насыщенная структура трициклического азапропеллана **24a** и **24b** подтверждена с помощью метода РСА.

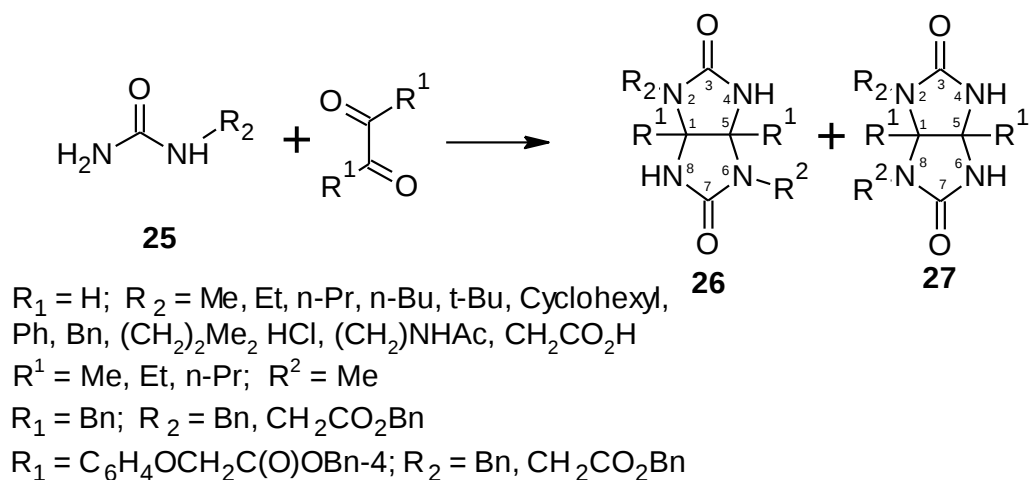
Таким образом, производные ТНАР получают замещением протонов NH-группы. А, например, производные гликольурила **15** можно получить тремя основными способами: 1 – конденсацией замещенных мочевины с α -дикарбонильными соединениями; 2 – реакцией α -уреидоалкилирования 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с мочевины; 3 – замещением протонов NH-группы гликольурила (алкилирование, ацилирование, нитрование и др.).

1.2.1 Получение производных гликольурила

1.2.1.1 Конденсация мочевины с дикарбонильными соединениями

2,4- и 2,6-дизамещенные гликольурилы синтезируют региоселективной конденсацией α -дикарбонильных соединений (глиоксаля, диацетила, диэтилглиоксаля, дипропилглиоксаля, бензила и 1,2-ди[4-(бензилоксикарбонилметокси)-фенил]глиоксаля) с различными замещенными мочевинами [56-60]. В качестве реакционной среды используют воду [57-61], водные растворы пропанола [59], метанола [58], этанола [56] с добавлением соляной или серной кислот [56-60]. В основном реакцию проводят при кипячении в течение 1-20 часов и в редких случаях – при комнатной температуре в течение 12-48 и 72 ч [58,62].

Схема 11



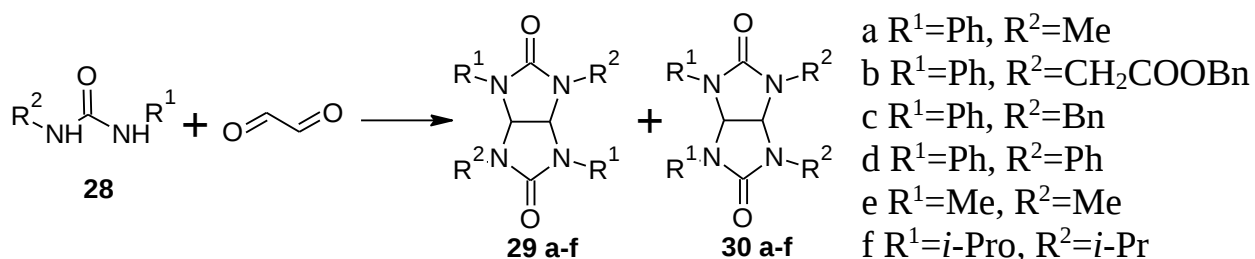
В ряде исследований [57-60] описано образование смеси как 2,6-, так и 2,8-изомеров, однако установлено, что преимущественно образуются 2,6-дизамещенные гликольурилы. Тауебее с коллегами был разработан способ высокорегииоселективного образования 2,6-изомеров в реакции конденсации глиоксаля с метил-, этил- и *n*-пропил мочевинами [58].

Несмотря на широкий спектр 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов, синтез 2,4,6,8-тетразамещенных гликольурилов реакцией конденсации дизамещенных мочевины с дикарбонильными соединениями встречается редко,

вероятно, из-за плохой растворимости дизамещенных мочевины во многих растворителях.

Взаимодействие глиоксаля с некоторыми дизамещенными симметричными и несимметричными мочевинами с образованием 2,4,6,8-тетразамещенных гликольурилов изучено в работах [44, 59, 62-66] (схема 12):

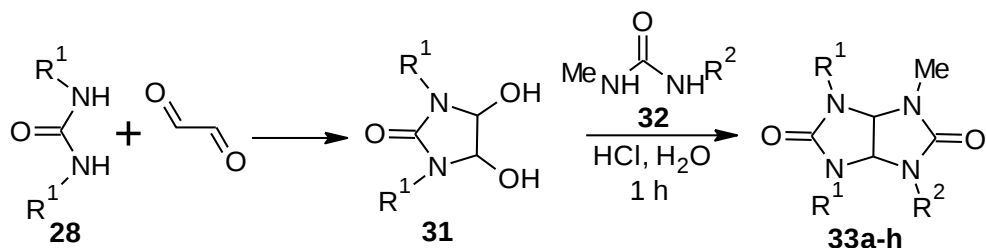
Схема 12



1.2.1.2 Реакция α -уреидоалкилирования 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с мочевинами

Кравченко А.Н. с коллегами было показано, что 2,4,6,8-тетразамещенные гликольурилы **33a-h** могут образовываться реакцией α -уреидоалкилирования с использованием 1,3-диалкил замещенных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (1,3-диалкил ДГИ) **31** с 1,3-диалкилмочевинами **32**. Гликольурилы образуются в результате кислотного катализа при нагревании исходных соединений в воде, водно-спиртовых и спиртовых растворах в течение различного времени. Было выявлено влияние продолжительности реакции и структуры заместителей на выходы продуктов: удлинение алкильного фрагмента и наличие алкильного фрагмента при атомах азота ДГИ снижает выходы гликольурилов [67-68] (схема 13).

Схема 13



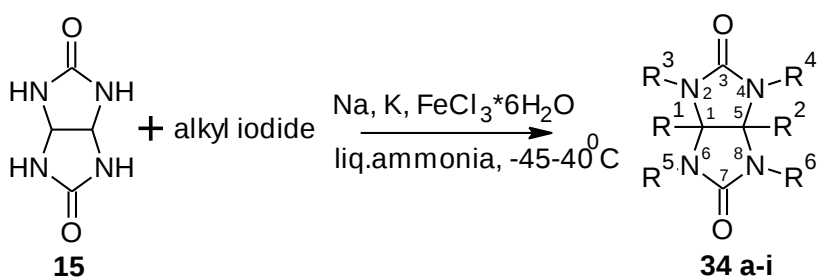
- a. R¹ = Me, R² = *n*-Pr **59%**
 b. R¹ = Me, R² = *t*-Bu **65%**
 c. R¹ = Me, R² = Cy **72%**
 d. R¹ = Me, R² = (CH₂CH=CMeCH₂)₃CH₂CH=CMe **61%**
 e. R¹ = Me, R² = Me **20-25%**
 f. R¹ = Et, R² = *t*-Bu **61%**
 g. R¹ = Et, R² = Cy **66%**
 h. R¹ = Et, R² = Et **20-25%**

1.2.1.3 Замещение протонов NH-группы гликольурилы

– Алкилирование гликольурилы

Один из способов функционализации гликольурилов – реакция *N*-алкилирования. Суворова Л.И. с коллегами провела реакцию алкилирования гликольурилов алкилгалогенидами в среде водного аммиака при отрицательных температурах [69]. Однако, из схемы 14 видно, что побочными реакциями было С-алкилирование в положениях 1 и 5.

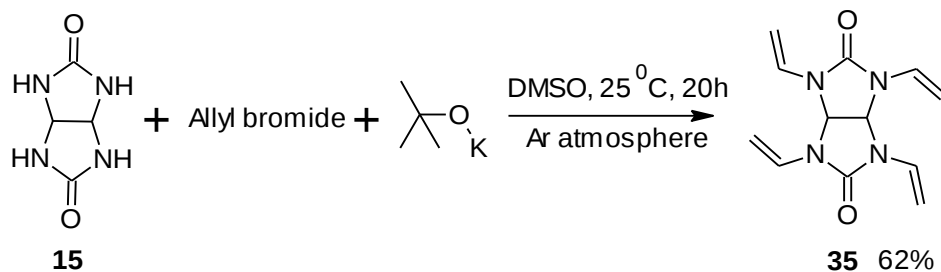
Схема 14



- a. R¹=R²=H, R³=R⁴=R⁵=R⁶=CH₃ 50%
 b. R¹=R²=H, R³=R⁴=R⁵=R⁶=C₂H₅ 49% 49%
 c. R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶=CH₃ 35% 35%
 d. R¹=H R¹=R³=R⁴=R⁵=R⁶=C₂H₅ 48% 48%
 e. R¹=CH₃, R²=H, R³=R⁴=R⁵=R⁶=C₂H₅ 20%
 f. R¹=R²=H, R³=R⁴=R⁶=CH₃, R⁵=*t*-C₄H₉ 50%
 g. R¹=R²=H, R³=R⁴=R⁵=CH₃, R⁶=Ph 35%=Ph
 h. R¹=R²=H, R³=R⁵=C₂H₅, R⁴=R⁶=CH₃ 31%
 i. R¹=R²=H, R³=R⁶=C₂H₅, R⁴=R⁵=CH₃ 70%

В 2014 году Chen [70] был получен 2,4,6,8-тетрааллилгликольурил **35** в атмосфере аргона с последующей экстракцией и очисткой колоночной хроматографией (схема 15).

Схема 15



В работах [71, 72] изучался способ получения 2,4,6,8-тетразамещенных гликольурилов через частично замещенные гликольурилы (схемы 16 и 17).

Схема 16

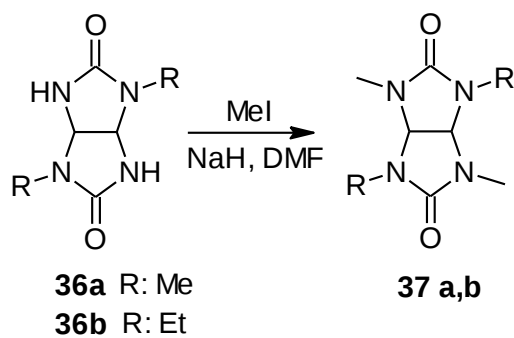
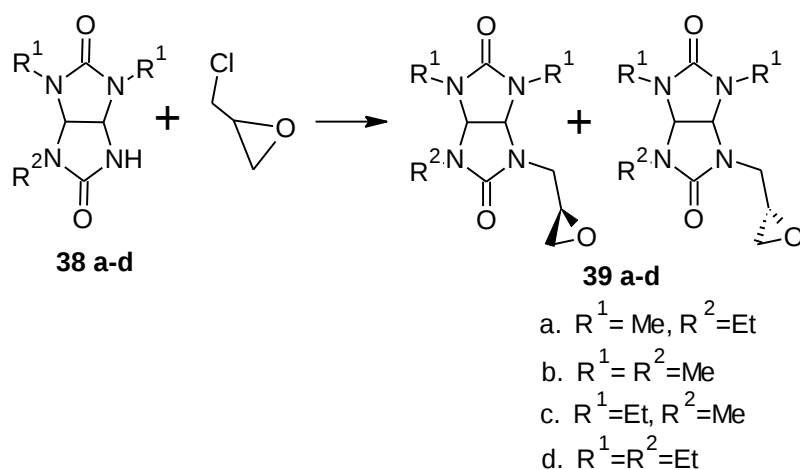


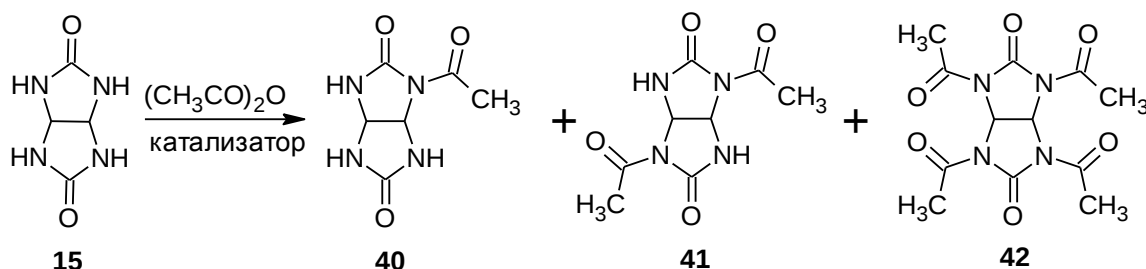
Схема 17



– Ацетилирование гликольурила

Одним из самых продуктивных методов получения ацил-производных гликольурила является *N*-ацетилирование уксусным ангидридом в присутствии кислот. В зависимости от условий можно получить моно-, ди- и тетрапроизводные гликольурила (схема 18).

Схема 18



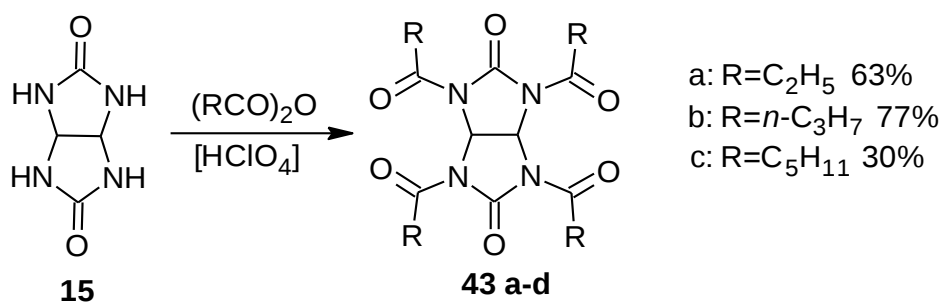
В работе [73] представлены результаты ацетилирования гликольурила уксусным ангидридом в присутствии некоторых катализаторов (таблица 2).

Таблица 2 – Ацетилирование 15

Катализатор	Время реакции	Температура реакции, °С	Выход 42, %
–	6 суток	138-139	53
$\text{BF}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$	5 ч	80-120	61
ZnCl_2	6 ч	135-139	50
AlCl_3	12.5 ч	90-128	10
NaOCOCH_3	23 ч	135-138	77
HClO_4	5 мин	60	93
конц. H_2SO_4	90 мин	45-50	82

Отмечено, что наилучшие выходы 42 достигаются с использованием хлорной и серной кислот в качестве катализатора. На основании разработанного метода авторами был расширен гомологический ряд ацилпроизводных гликольурила (схема 19).

Схема 19



Позже в работе [74] было изучено влияние фосфорной и фосфористой кислот на выход **42**. Установлено, что при использовании фосфористой кислоты выход **42** может достигать 95 %, а фосфорной – 98 % (таблица 3).

Таблица 3– Условия синтеза **42** в присутствии фосфористой, фосфорной кислот и диэтилфосфита

Реагент	Мольное соотношение кислота:гликольурил, моль / моль	Время реакции, мин	Выход 42 , %
H_3PO_3	2:1	30	63
H_3PO_3	4:1	30	95
H_3PO_4	4:1	20	98
диэтилфосфит	4:1	120	следы

1.2.2 Синтез производных имидазолидин-2-она

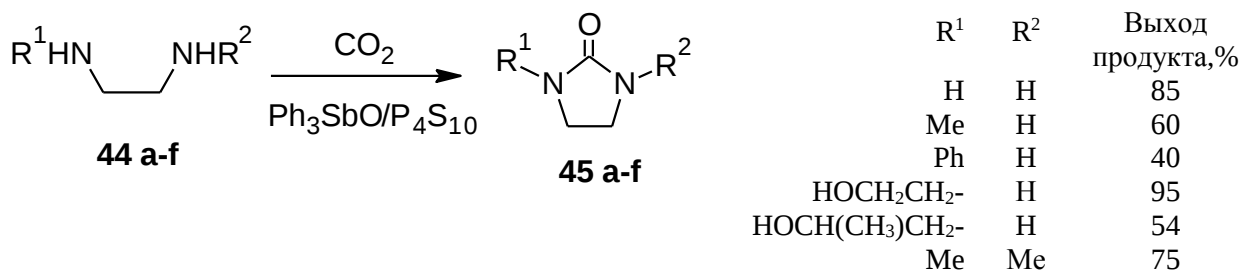
Существует множество литературных источников получения производных **21**. Пути синтеза производных **21** можно разделить на два больших блока:

- 1) Взаимодействие фосгена, мочевины, ди- или монооксида углерода с вторичным диамином [75-76];
- 2) N-замещение протонов кольцевых структур [77-80].

1.2.2.1 Реакция диоксида и монооксида углерода с вторичным диамином

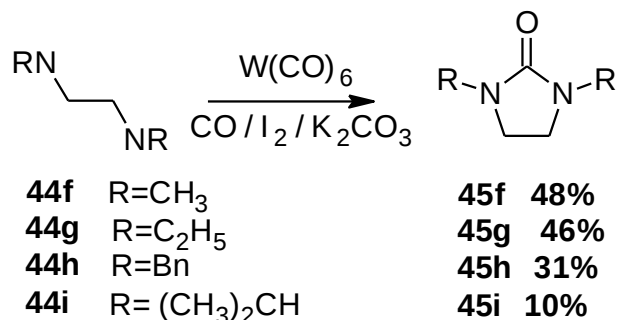
Известно, что CO_2 легко присоединяется к аминам, образуя соответствующие карбаминовые кислоты, даже при комнатной температуре и при атмосферном давлении [81]. Однако, образование циклических мочевины требует высоких температур реакции около 200 °С и давления CO_2 выше 10 МПа, потому что разложение карбаминовых кислот до изоцианатов, активных промежуточных продуктов, происходит только в таких условиях. Однако, авторам [82] удалось разработать каталитическую систему – оксид трифенилстибина (Ph_3SbO) и декасульфида тетрафосфора (P_4S_{10}) способствующую протеканию реакции в более мягких условиях (схема 20).

Схема 20



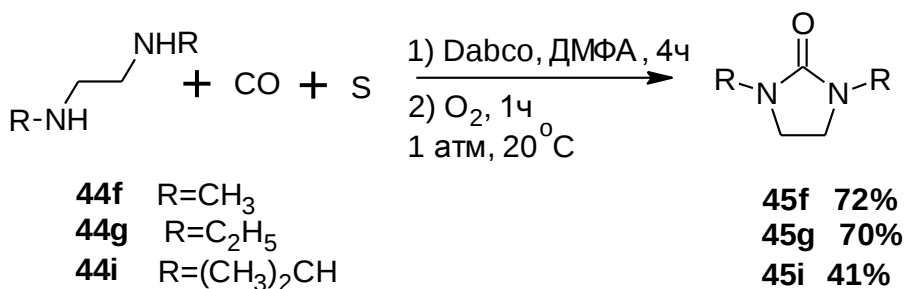
Один из альтернативных способов получения производных циклических мочевины – каталитическое окислительное карбонилирование вторичных диаминов, в котором монооксид углерода используется в качестве источника карбонила. McCusker с коллегами [83] было изучено каталитическое окислительное карбонилирование первичных аминов до **21** с использованием $[(\text{CO})_2\text{W}(\text{NPh})\text{I}_2]_2$ или $\text{W}(\text{CO})_6$ в качестве катализатора и I_2 в качестве окислителя. Метод был расширен получением различных производных циклических мочевины (схема 21).

Схема 21



Mizuno с коллегами в 2009 разработал способ карбонилирования вторичных диаминов с участием серы в среде ДМФА [84], что привело к успешному синтезу N,N'-диалкилциклических мочевины (схема 22). N,N'-Дизамещенный имидазолидин-2-он (**44f-i**) легко реагирует с монооксидом углерода (0,1 МПа) и серой (1,5 эквив.) в присутствии Dabco (1,4-дизабицикло[2.2.2]октана) (0,5 экв.) при 20 °С в течение 4 ч в ДМФА.

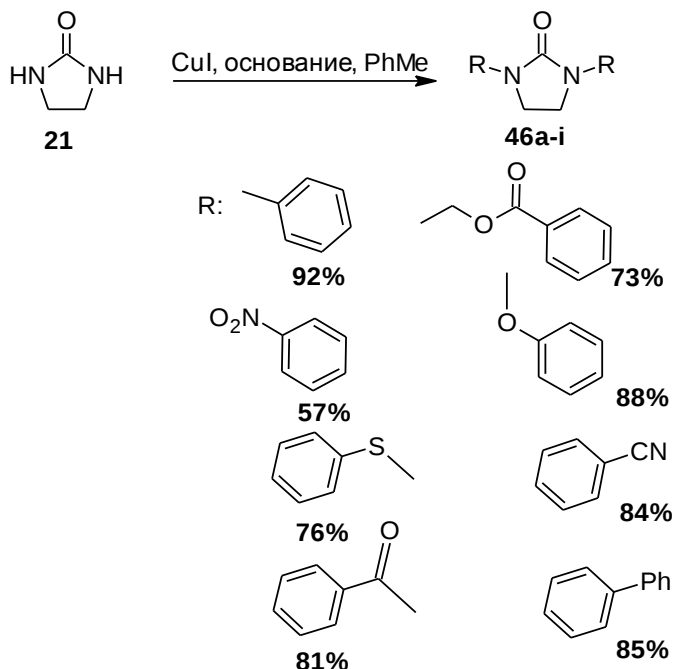
Схема 22



1.2.2.2 N-Алкилирование незамещенных кольцевых структур

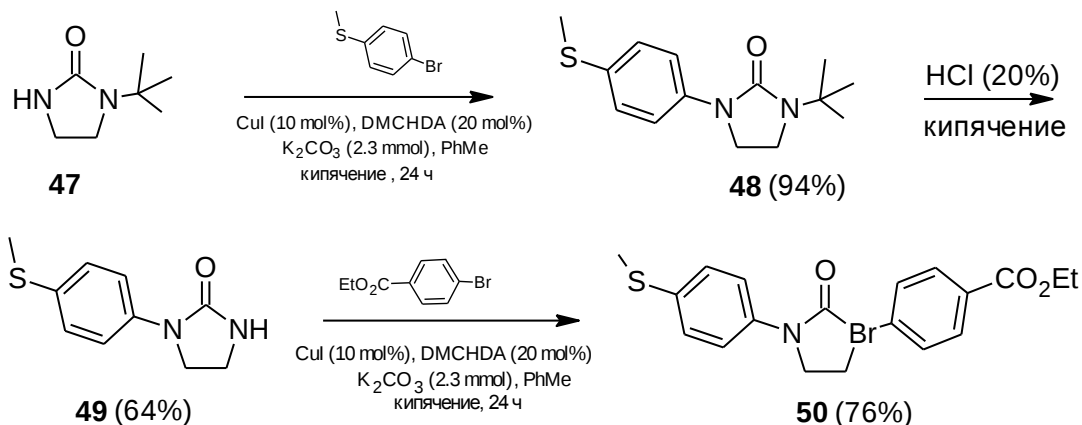
Buchwald S.L. с коллегами разработал улучшенную версию реакции Гольдберга, положив начало большому количеству методических исследований [85-90] и провел катализируемое медью 1,3-диариллирование имидазолидин-2-она с этилендиамином в среде ДМФА при микроволновом облучении. Авторы [91], продолжая исследования арилирования циклических мочевин, изучили альтернативные условия синтеза N,N'-диарилзамещенного **46a-i**, промотированного йодидом меди (I) (схема 23).

Схема 23



Авторами [91] был разработан способ синтеза несимметричной циклической мочевины путем стратегии «защита-снятие защиты» (схема 24).

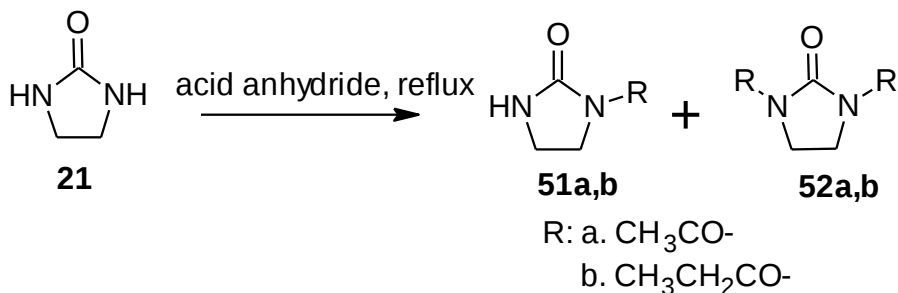
Схема 24



– Ацилирование имидазолидин-2-она

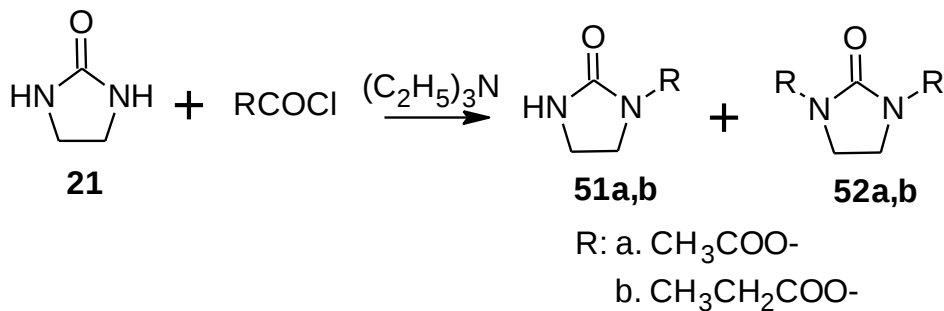
Ацилирование **21** впервые проведено в середине XIX века. В работе [92] соединения **51a,b** и **52a,b** получены обработкой **21** ангидридами уксусной и пропионовой кислот при кипячении без добавления катализаторов.

Схема 25



Позже в работе [93] также были получены производные **21** кипячением последнего с хлорангидридами соответствующих кислот в присутствии триэтиламина. Провести аналогичную реакцию с хлоридами высших кислот авторам не удалось из-за выраженного осмоления.

Схема 26

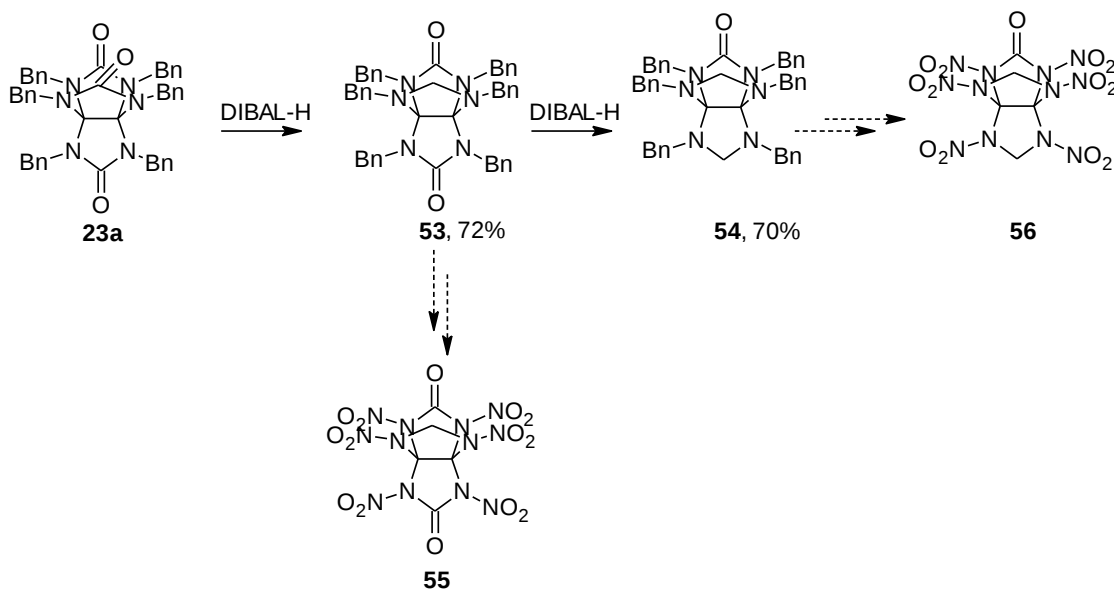


1.3 Нитропроизводные циклических мочевин

1.3.1 Нитропроизводные пропеллана и их теоретические энергетические свойства

Как было описано выше (пункт 1.1), экспериментально были получены несколько нитропроизводных пентааза[3.3.3]пропеллана – соединения **7** и **8**. В 2017 году Чангом и др. выпущена статья, в которой предлагаются теоретические методы получения нитропроизводных гексаазапропеллана [94] через бензил-защищенное промежуточное соединение **23a** (схема 27).

Схема 27



Стандартные энтальпии образования энергетических производных **55** и **56** были рассчитаны с использованием набора программ Gaussian 09 (Revision A. 02) [95, 96] (таблица 4). Теоретические исследования показали, что производные **55** и **56** обладают высокими показателями плотности, хорошими давлениями и скоростями детонации, которые превосходят энергетические характеристики широко используемых взрывчатых веществ, таких как гексоген.

Таблица 4 – Результаты расчета энергетических свойств молекул **55** и **56**

Соединения	Плотность, (г/см ³)	$\Delta H^{\circ [b]}$ [кДж/моль]	Скорость детонации, (м/с)
55	2.04	69.6	9014
56	1.99	195,1	9349
Гексоген	1.81	80.0	8748

В работе [97] представлены теоретические расчеты свойств нитропроизводных [3.3.3]азапропелланов (рисунок 4) в сравнении с известными ВВ (таблица 5).

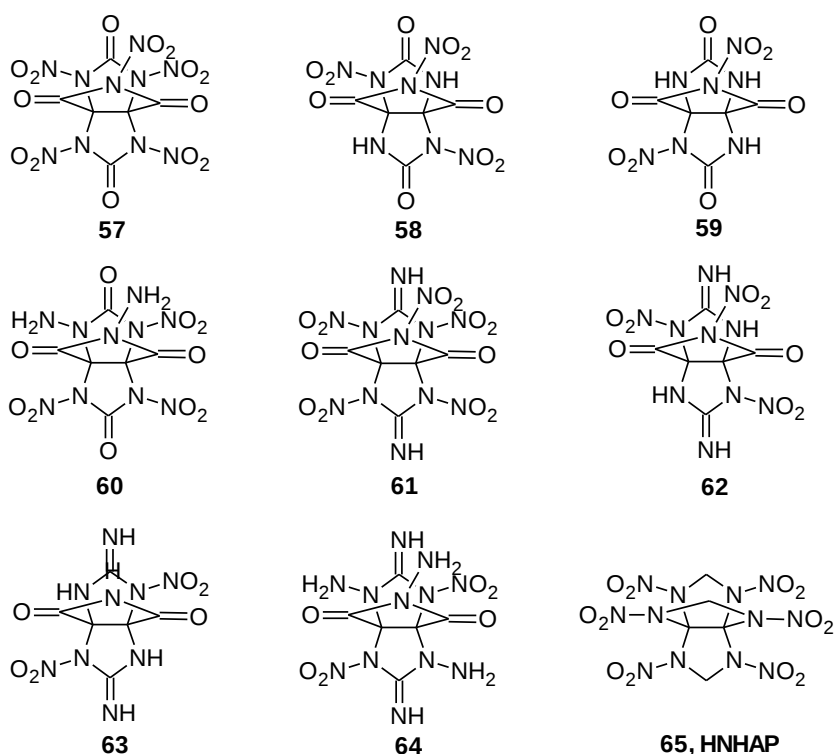


Рисунок 4 – Теоретические производные пента- и гексаазапропелланового каркаса

Таблица 5 – Результаты вычислений взрывчатых характеристик новых полинитроаза[3.3.3]пропелланов

Соединения	Кислородный баланс, %	Плотность, (г/см ³)	Скорость детонации, (м/с)
57	+7,34	2,04	8981
58	–13,9	1,99	8723
59	–29,2	1,97	8128
60	–32,4	1,90	8283
61	–3,69	1,99	9482

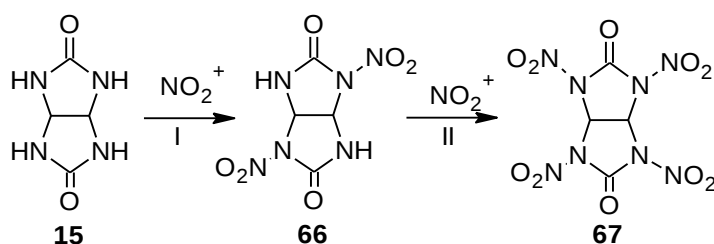
Продолжение таблицы 5			
62	–27,9	1,87	8493
63	–45,5	1,84	8091
64	–46,5	1,82	8325
65, HNHAP	–3,75	1,99	9596
Тротил	–74,0	1,65	6881
Гексоген	–21,6	1,81	8748
Октоген	–21,6	1,90	9320
CL-20	–11,0	2,04	9455

Нитропроизводные соединения обладают компактной структурой, высокой плотностью и энергией, что является одним из важных направлений развития будущих исследований энергетических соединений (таблица 5). По результатам расчетов видно, что плотность, скорость детонации и давление детонации гексанитрогексааза[3.3.3]пропеллана (**65**, HNHAP) близка к CL-20, одного из наиболее мощных ВВ.

1.3.2 Нитрование гликольурила

У гликольурила **15** получены тетранитропроизводные (схема 28).

Схема 28



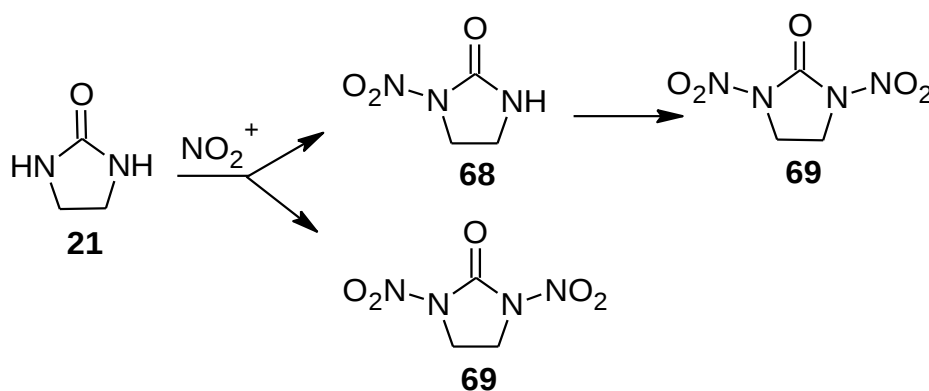
Исследования показывают, что полное замещение протонов достигается за две стадии нитрования. Сначала образуется динитрогликольурил **66**. Обычно его получают *N*-нитрованием гликолурила **15** азотной кислотой, ацетилнитратом или смесью кислот при 20-65 °С [98]. Также разработан способ нитрования пятиокисью азота в среде жидкого диоксида (liq-CO_2). Более высокая теплоемкость CO_2 , по сравнению с обычными растворителями, значительно упрощает реакцию нитрования, что

приводит к образованию динитрогликольурилы и сводит нежелательные побочные реакции к минимуму [99, 100]. И только последующее нитрование смесью азотной кислоты с уксусным ангидридом приводит к образованию тетранитрогликольурилы **67** [101-106].

1.3.3 Нитрование имидазолидин-2-она

Реакция нитрования имидазолидин-2-она **21** хорошо изучена. Описаны несколько способов получения 1,3-динитроимидазолидин-2-она **69**. Динитропроизводное имидазолидин-2-она **69** (схема 29) может быть получено как прямым нитрованием смесью нитрата аммония с трифтоуксусным ангидридом в нитрометане (выход 41%) [107], трифторметансульфонатом нитрония в дихлорметане (выход 32,6 %) [108], смесью серной и азотной кислот [109], так через промежуточное 1-нитроимидазолидин-2-он **68** [110].

Схема 29



Таким образом, из проведенного литературного обзора следует, что полициклические гетероядерные системы на сегодняшний момент являются перспективными соединениями. Анализ данных продемонстрировал применение разнообразных методов для получения соединений, состоящих из одного (имидазолидин-2-оны) и двух (гликольурилы) имидазолидиноновых циклов, в то время как 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-

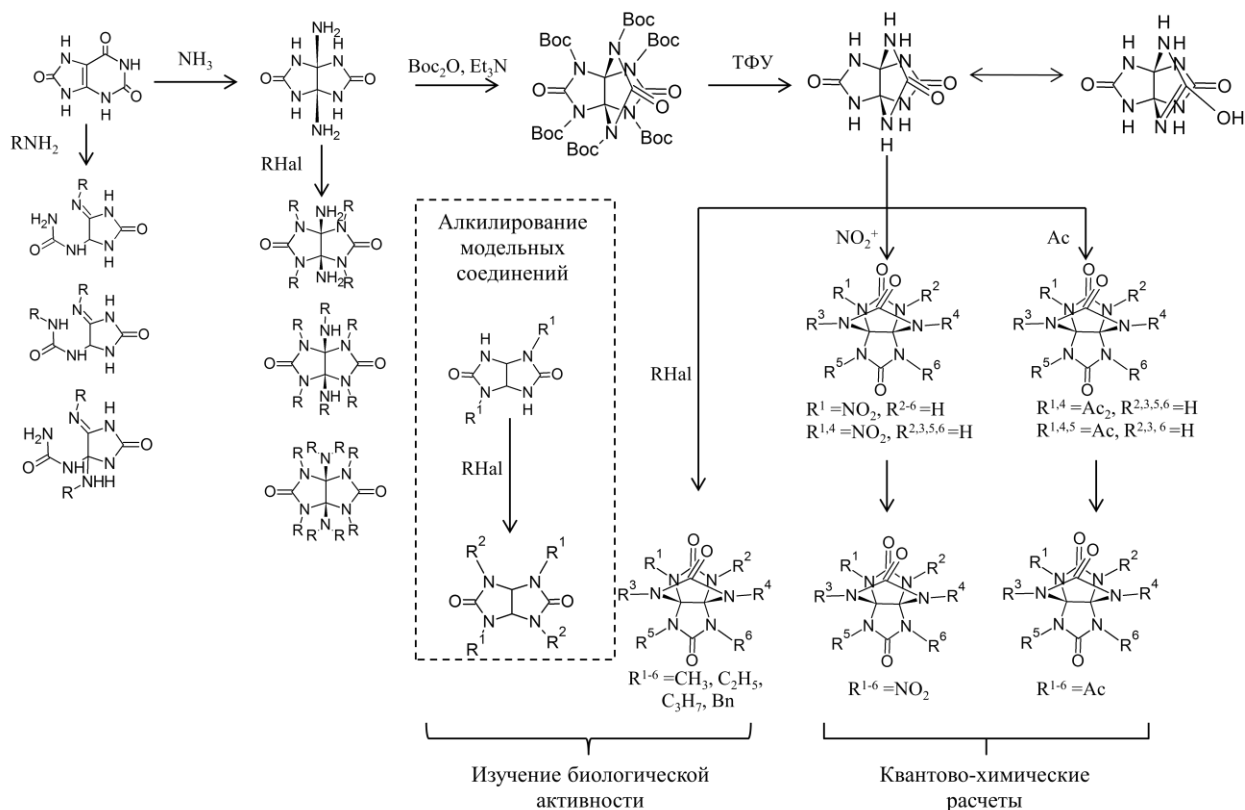
гексааза[3.3.3]пропеллан, содержащий три кольца имидазолидин-2-она, и его производные являются относительно новыми соединениями.

В связи с тем, производные имидазолидин-2-она и гликольурилы используются в медицинской практике, а теоретический расчет нитропроизводных пропеллана показывает перспективность их использования в качестве энергонасыщенных веществ, служит основой для предположения проявления биологически активных и высокоэнергетических свойств у 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и его производных.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

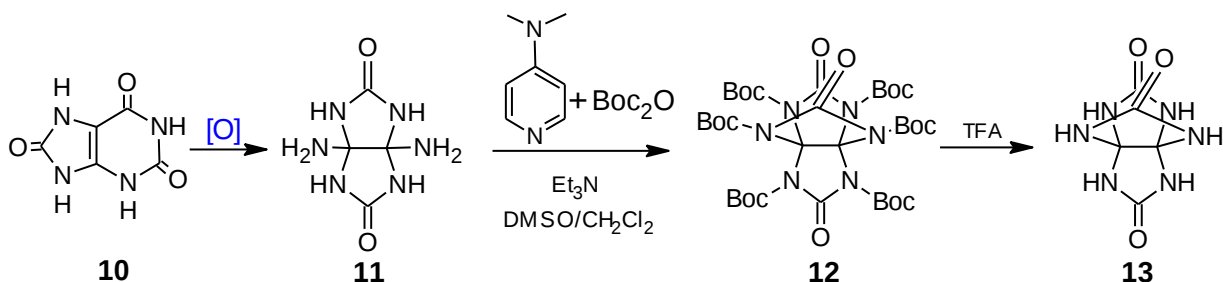
Диссертационное исследование направленно на поиск способов функционализации 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и отображено на схеме 30.

Схема 30



Описанный в литературе подход синтеза 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (ТНАР) **13** основан на взаимодействии 1,5-диаминогликольурилы **11** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc_2O), в ходе которого образуется 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гекса-Вос-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан **12**, обработка трифторуксусной кислотой которого приводит к образованию целевого продукта. Таким образом, 1,5-диаминогликольурил (ДиАГУ) **11** является одним из ключевых исходных соединений в синтезе 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана [24, 25].

Схема 31



1,5-Диаминогликольурил **11** получают через окисление мочевой кислоты **10** в среде водного аммиака в мольном соотношении **1**:Na₂S₂O₈ 1:4. Однако в литературе не приводятся исследования влияния количества персульфата натрия на процесс окисления мочевой кислоты. Поэтому в данной работе были изучены условия окисления **10** персульфатом натрия, а также рассмотрена возможность применения в качестве окислителей перманганата калия и оксида марганца (IV).

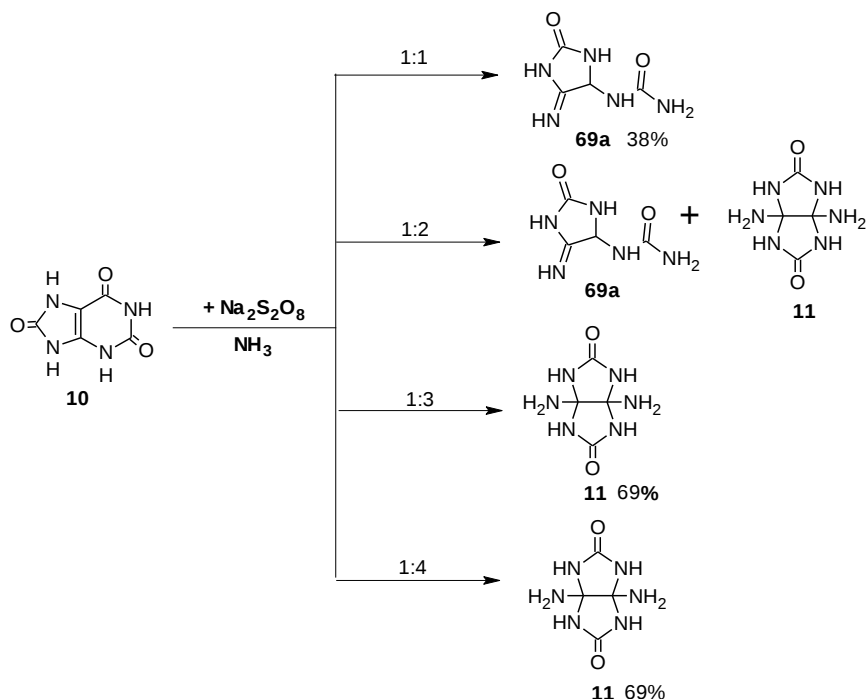
2.1. Получение 1,5-диаминогликольурила

Все реакции проводили при температуре минус 5 °С и времени реакции 2 ч, что достаточно для полной конверсии исходного соединения. Установлено, что от мольного соотношения реагирующих веществ зависит не только выход **11**, но и наблюдается образование побочного продукта **69a**.

– *Окисление мочевой кислоты персульфатом натрия*

Установлено, что окисление **10** Na₂S₂O₈ при мольном соотношении 1:1 приводит к образованию только 4-иминоаллантаина **69a** (схема 32).

Схема 32



В [27] изучался процесс окисления **10** ферроцианидом калия, где в качестве промежуточных продуктов реакции с помощью меченного атома углерода были обнаружены два соединения **69a** и **69b** (рисунок 5).

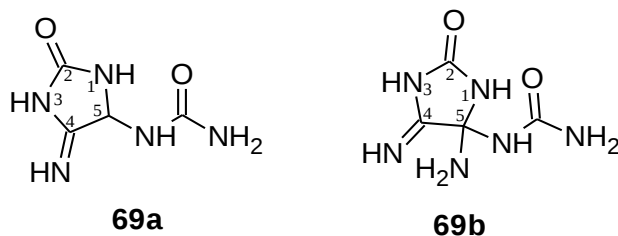


Рисунок 5 – 4-иминоаллантаин **69a** и 4-имино-5-аминоаллантаин **69b**

В наших исследованиях с помощью гетероядерной ЯМР-спектроскопии обнаружена только структура полупродукта **69a**. Наличие протона в положении 5 характеризуют два дублета в протонном спектре в области 6.76-6.78 м.д. и 5.56-5.58 м.д, а также пик на 62.85 м.д., характерный для связи СН в спектре ^{13}C (рисунок 6).

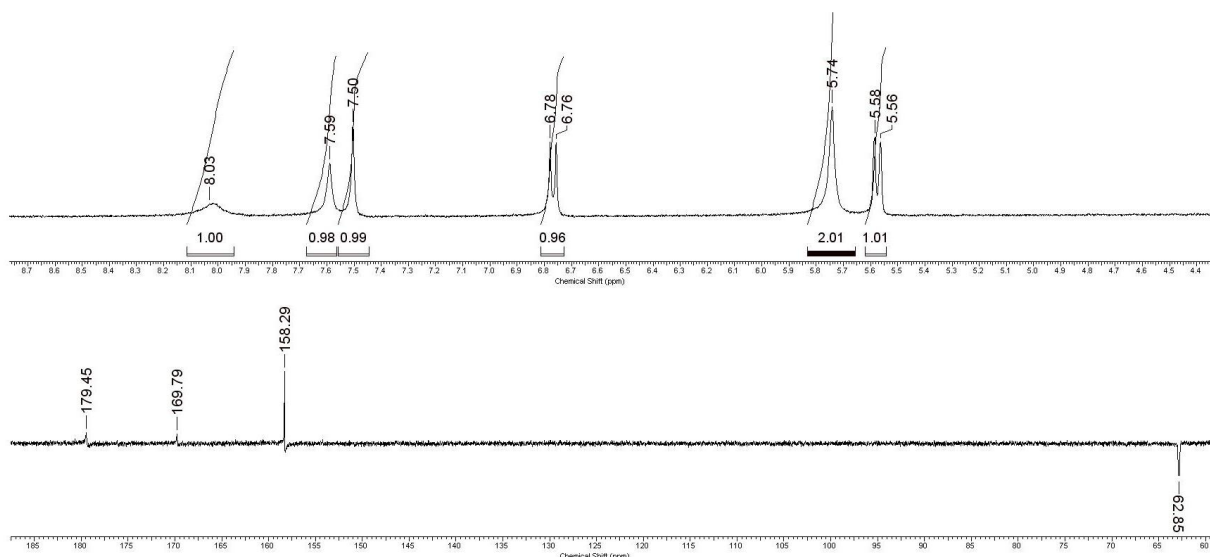


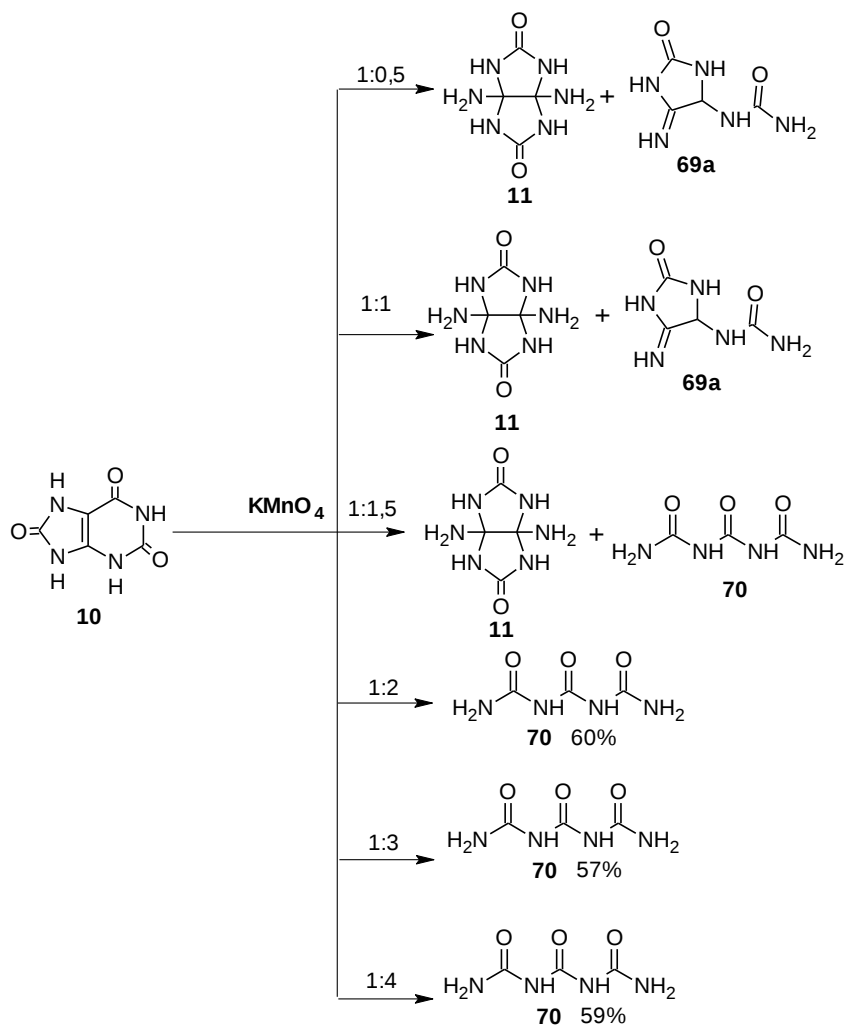
Рисунок 6 – ^1H и ^{13}C спектры соединения **69a**

Увеличение количества окислителя в два раза привело к образованию трудноразделимой смеси – **11** и **69a**. При мольных соотношениях 1:3 и 1:4 селективно образуется 1,5-диаминогликольурил, причем практически с одинаковым выходом 69 %. Без окислителя реакция взаимодействия **10** с аммиаком не протекает.

—Окисление мочевой кислоты перманганатом калия

С целью поиска оптимальных условий для получения **11** варьировали количество KMnO_4 и в результате чего выявлена закономерность, представленная на схеме 33.

Схема 33

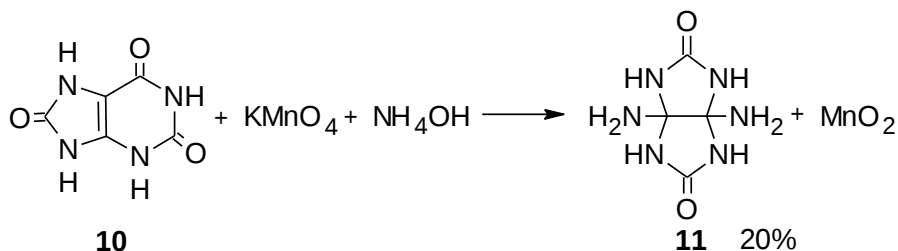


При взаимодействии **10** с KMnO_4 в мольном отношении 1:0,5 и 1:1 образуются продукты **11** и **69a**. Дальнейшее увеличение окислителя приводит к образованию триурета **70**, результаты анализа ИК и ЯМР спектроскопии совпадают с литературными данными [111]. Во всех случаях 1,5-диаминогликольурил **11** находится в смеси продуктов.

Перманганат калия KMnO_4 превращается в MnO_2 (II), который необходимо переводить в водорастворимую соль MnCl_2 для выделения продуктов реакции **11** и **69a**.

При увеличении продолжительности реакции при температуре -5°C до 4 ч и при мольном соотношении **10**: KMnO_4 1:1 продуктом реакции является только **11** с выходом 20 % (Схема 34).

Схема 34



– Окисление мочевой кислоты оксидом марганца (IV)

Использование малых количеств MnO_2 не позволяет достичь полной конверсии, единственным продуктом реакции является **69a** (рисунок 7). Для конверсии мочевой кислоты в ДиАГУ с выходом 34 % необходимо использовать 10-ти кратный избыток MnO_2 . Увеличение времени реакции до 4-х часов незначительно увеличивает выход целевого продукта до 38 % [112].

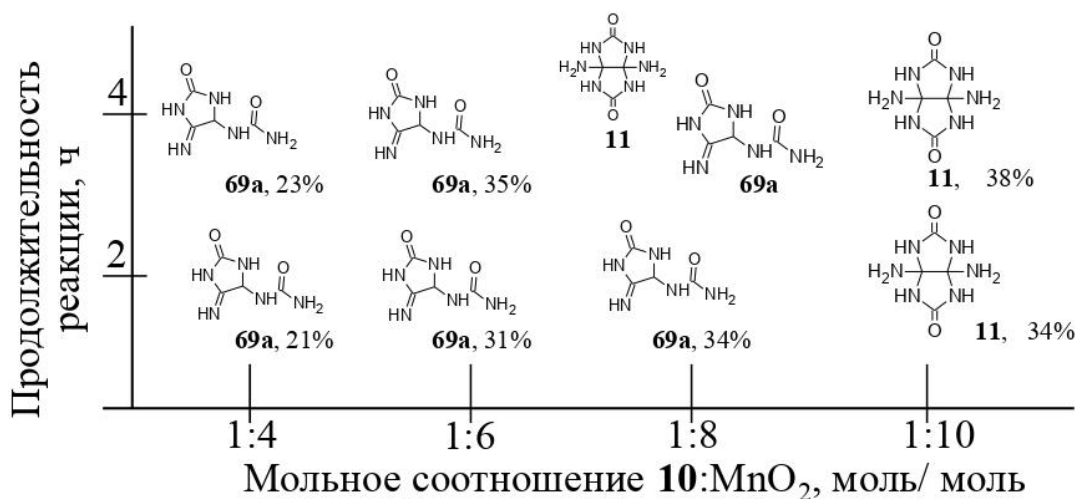


Рисунок 7 – Продукты реакции окисления мочевой кислоты MnO_2 в зависимости от мольного соотношения и продолжительности реакции

Таким образом, установлено, что 1,5-диаминогликольурил можно получить окислением мочевой кислоты персульфатом натрия, перманганатом калия и оксидом марганца (IV) с выходом 69 %, 20 % и 38 % соответственно.

2.2. Синтез 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

Следующим этапом в многостадийном синтезе 3,7,10-триоксо-2,4,6,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана было получение 3,7,10-триоксо-

2,4,6,9,11-гекса-Вос-2,4,6,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (**12**) через 1,5-диаминогликольурил (ДиАГУ). В литературе не приведено влияние различных факторов на реакцию циклизации. После ряда экспериментов установлено, что на процесс синтеза **12** влияет количество N,N-диметиламинопиридина (ДМАП) в реакционной массе. На рисунке 8 представлен график зависимости выхода **12** от мольного соотношения N,N-диметиламинопиридина, взятого на 1 моль исходного компонента.

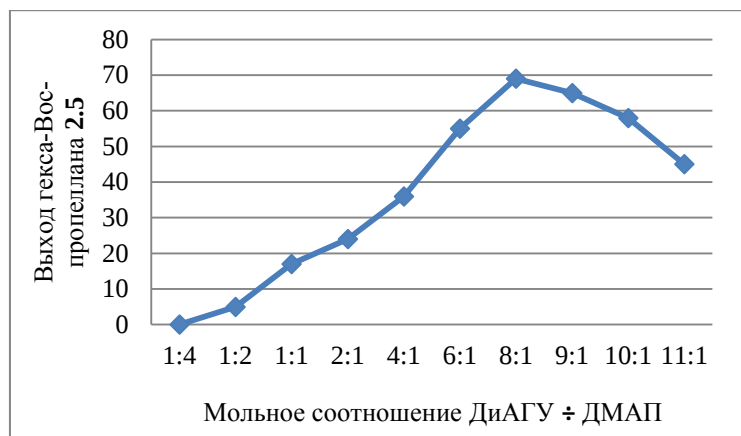


Рисунок 8 – Зависимость выхода **12** от мольного соотношения **11**÷ДМАП

Постепенное снижение ДМАП приводит к увеличению выхода **12**. При мольном соотношении **11**÷ДМАП 8÷1 выход продукта **12** максимальный, что обозначено экстремумом на графике. После дальнейшего снижения N,N'-диметиламинопиридина выход продукта **12** снижается и при этом исходный 1,5-диаминогликольурил остается реакционной массе. Увеличение продолжительности реакции с 12 ч до 24 ч приводит к незначительному увеличению выхода продукта реакции с 69 % до 71 %. Также в отличие от литературной методики, целевой продукт **12** выделять экстракцией не потребовалось, т.к. он выпадает в осадок.

В последние годы достаточно большое внимание уделяется процессам механохимического синтеза органических соединений в связи с большим выбросом в окружающую среду используемых в технологиях растворителей. В синтезе **12** в качестве растворителей используются ДМСО и хлористый метилен. Известно множество примеров механохимической активации амидов с образованием линейных производных. Однако, образование

циклических систем в подобных процессах в подобных процессах встречается реже.

В условиях эксперимента было установлено, что **12** образуется без растворителей с умеренным выходом 38 % в течение 6 ч, при вращении мельницы 300 об/мин.

2.3. Разработка методов получения алкилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

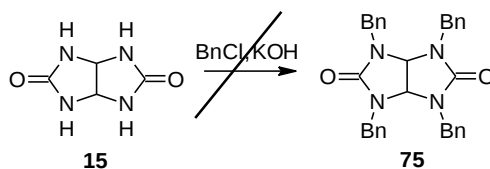
Известно, что производное гликольурила были использованы в качестве модельного соединения при изучении реакционных свойств пента[3.3.3]азапропеллана. Это послужило основанием для использования гликольурила в качестве модели для отработки синтеза алкилпроизводных гексааза[3.3.3]пропеллана **13**.

2.3.1 Поиск путей синтеза 2,4,6,8-тетразамещенных гликольурилов

В рамках исследований предполагалось получить 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил **75** на основе общепринятых методов [113], основанных на *N*-алкилировании гликольурила и на реакции конденсации производных мочевины с глиоксалем. В литературе также описаны способы получения 2,4,6,8-тетраалкилзамещенных гликольурила методом алкилирования незамещенного гликольурила [69,70], но информация по синтезу тетрабензилгликольурила также отсутствует.

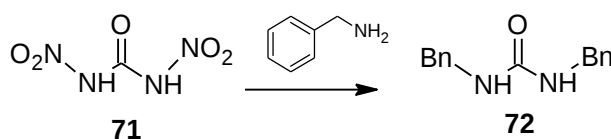
Проведенные нами исследования *N*-алкилирования гликольурила **15** в средах ДМСО, ДМФА, ацетонитриле и других известных растворителях с использованием хлористого или бромистого бензила показали, что в данных условиях 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил не образуется (схема 35).

Схема 35



Было решено провести встречный синтез **75** конденсацией 1,3-дибензилмочевины с глиоксалем. В связи с этим был разработан простой и доступный способ получения 1,3-дибензилмочевины **72** из N,N'-динитромочевины **71**, основанный на реакции замещения нитроаминной группы в N,N'-динитромочевине **71** на бензиламинную (схема 36) [114]. Структура 1,3-дибензилмочевины **72** установлена с помощью физико-химических методов анализа (ИК- и ЯМР-спектроскопии), результаты которых совпадают с литературными данными [115].

Схема 36



Реакцию конденсации глиоксала с 1,3-дибензилмочевиной **72** проводили в водной (водно-спиртовой) средах при нагревании от 70 °С до 90 °С в течение 2-4 ч с варьированием мольного соотношения 1,3-дибензилмочевина:глиоксаль (2-4:1). В качестве катализатора использованы серная и соляная кислоты. Контроль за ходом реакции осуществлен тонкослойной хроматографией.

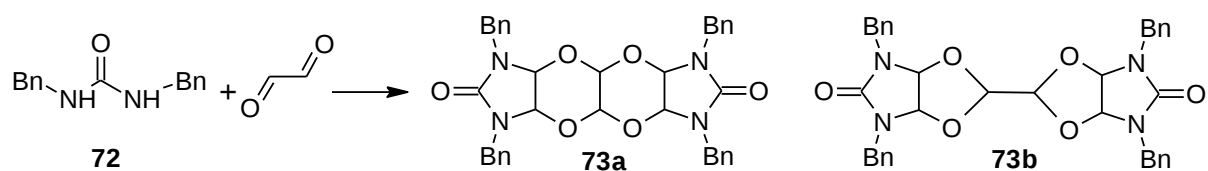
Результаты проведенных экспериментов показали, что в этих условиях данная реакция не протекает, т.к. анализ полученного продукта показал, что основным веществом процесса является исходное соединение **72**, а также смолообразный продукт неопределенной структуры с переменным составом. Однако в некоторых экспериментах, где в качестве катализатора использовали соляную кислоту, в ИК-спектре продукта реакции было обнаружено различие в валентных колебаниях характеристичных полос поглощения для связи C=O амидной группы соединения **72** (1627 см⁻¹), смещением в область 1711 см⁻¹ (C=O). Обнаруженный факт свидетельствовал о наличии ещё одного продукта в смеси кроме исходного соединения **72**. Увеличение времени выдержки эксперимента до 5 суток и снижение температуры реакции до комнатной привело к увеличению выхода продукта

конденсации, что позволило его выделить в количествах, достаточных для идентификации структуры этого соединения.

Реакционная смесь (1,3-дибензилмочевина, вода, глиоксаль и концентрированная соляная кислота) представляла собой суспензию на протяжении всего времени проведения эксперимента. По окончании времени выдержки реакционную массу фильтровали и маточный раствор упаривали. Полученные порошкообразные вещества исследовали физико-химическими методами анализа. Результаты ИК-спектроскопии полученного упариванием образца показали, что в областях $3500\text{--}3300$ и $1650\text{--}1550\text{ см}^{-1}$, характерных для валентных и деформационных колебаний NH-группы, пиков поглощения не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии исходного соединения **72**. Однако полоса поглощения на 1093 см^{-1} , характерная для колебания C–O–C-связи, свидетельствует об образовании соединения с диоксановым или диоксолановым фрагментами (схема 37, соединения **73a** и **73b**). Методом спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{15}N (таблица 6) подтверждено предположение об образовании полигетероциклического соединения.

Несмотря на то, что реакция конденсации 1,3-дибензилмочевины **72** с глиоксальем является предсказуемой и в результате должен образовываться 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил **75**, но в качестве продукта реакции выступает только оксосоединение, представленное на схеме 37 веществами **73a** и **73b**.

Схема 37



Аналог соединения **73a**, со структурой конденсированных 4-х гетероциклов (диоксановым фрагментом) и содержащий метильные радикалы при атомах азота описан в работе [116], а аналог соединения **73b**, со структурой бициклического строения (диоксолановым фрагментом) с метильными радикалами описан в статье [117], с подтвержденным строением

методом РСА. В нашем случае идентификацию структуры полученного оксосоединения методом РСА не проводили. Данные ИК- и ЯМР-спектроскопии и элементного анализа не позволяют с определенной точностью идентифицировать полученное соединение как **73a** или **73b**, поскольку эти данные могут относиться к обоим структурам. И только результаты масс-спектрального анализа демонстрируют, что в спектре присутствует пик фрагментного иона с молекулярной массой (309,1 m/z), равной половине измеренной молекулярной массы (618,2 m/z) целевого соединения, что коррелирует с разрывом центральной C–C' связи в диоксолановой структуре **73b** (рисунок 9).

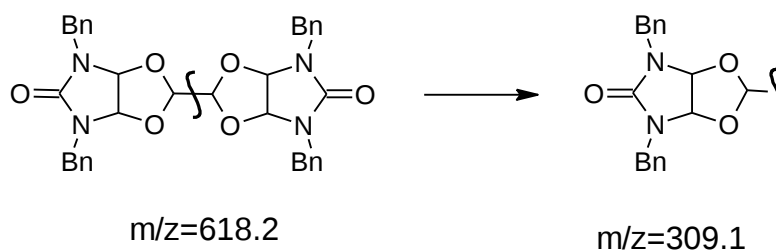


Рисунок 9 – Предполагаемый разрыв центральной связи C-C' в структуре **73b**

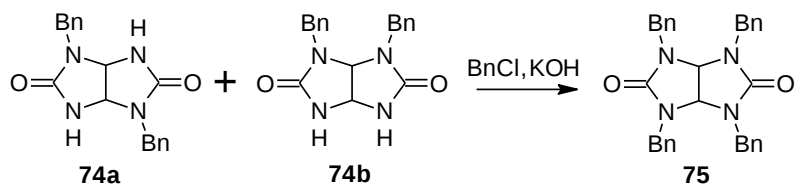
С учетом вышеизложенного, полученное оксосоединение было отнесено по структуре к 3,3'-би(6,8-добензил-2,4-диокса-9,8-диазабицикло[3.3.0]октан-7-ону [118].

Тем не менее, необходимый 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил в исследуемых условиях прямой конденсации 1,3-добензилмочевины с глиоксалем получен не был.

Введение электронодонорных заместителей повышает основность азота NH-группы, что позволяет алкилировать гликольурил с образованием тетразамещенных производных. В связи с этим был рассмотрен вариант использования в качестве исходного соединения уже частично бензилированный гликольурил – дибензилгликольурил **74** (схема 38). Как описано в литературе [59], при конденсации монозамещенной мочевины с

глиоксалем образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров, поэтому в исследованиях была использована смесь **74a** и **74b**.

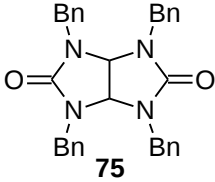
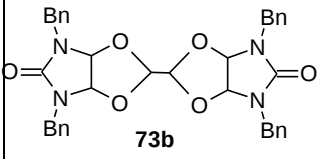
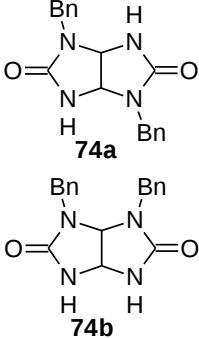
Схема 38



При обработке смеси **74a** и **74b** бензилхлоридом в среде ацетонитрила нам удалось провести реакцию *N*-алкилирования с получением целевого продукта **75**. Ацетонитрил из числа известных растворителей был выбран в результате лучших показателей проведенных исследований: ДМСО и ДМФА в этом случае, также как с гликольурилом, положительно себя не проявили. Было установлено, что в качестве алкилирующего агента следует использовать бензилхлорид в связи с тем, что выход целевого продукта выше, чем с бензилбромидом, также его применение является предпочтительнее ввиду меньшей токсичности и большей доступности по сравнению с бензилбромидом.

Полученное вещество исследовали физико-химическими методами анализа. По данным ИК-спектроскопии отсутствуют характеристичные полосы поглощения на 3220 см^{-1} ($\nu\text{ NH}<$) и 1568 см^{-1} ($\delta\text{ NH}<$), а также на 1695 см^{-1} (C=O), характерные для дибензилгликольурила (**74a** и **74b**). Анализ ЯМР-спектров (таблица 6) подтвердил образование структуры тетрабензилгликольурила **75**. Так, в спектре ^1H ЯМР отсутствует химический сдвиг на 7,81 м.д., характерный для NH в **74a** и **74b**, а в ^{13}C ЯМР – нет пика на 99,25 м.д. и 85,67 м.д. В двумерном спектре ^1H , ^{13}C -HSQC присутствует кросс-пик, соответствующий прямому взаимодействию атома водорода при 4,84 м.д. и атому углерода при 67,71 м.д., что подтверждает образование **75** (таблица 6).

Таблица 6 – Спектральные характеристики соединений

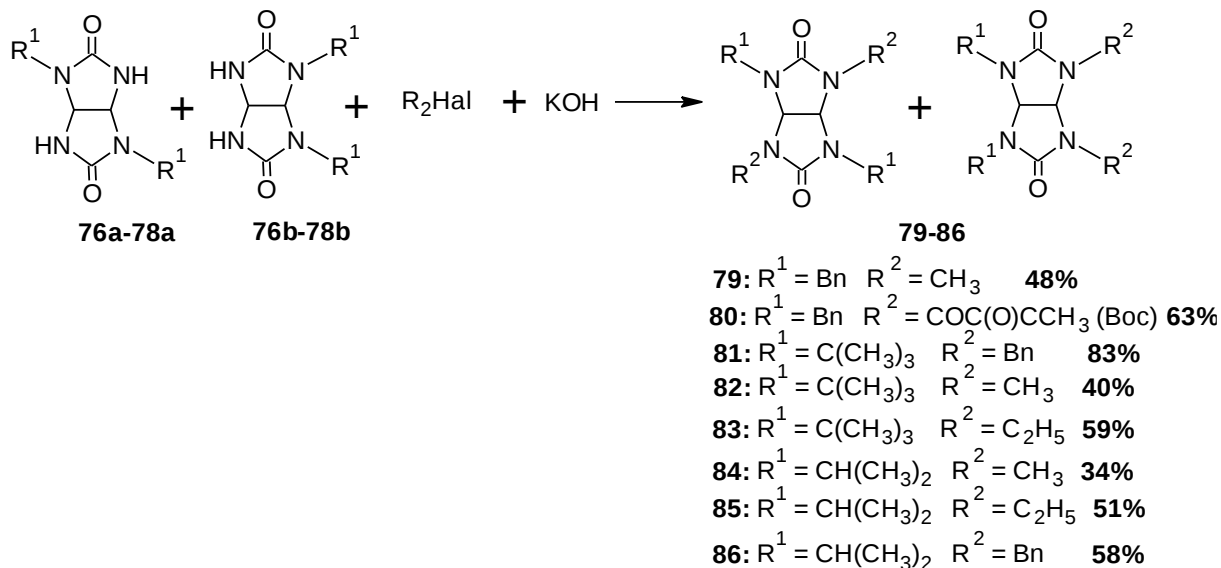
Молекула	^1H , δ	^{13}C , δ	^{15}N , δ	M, m/z
 75	4.11, 4.83 (d, 4H, J=15.7 Hz, CH ₂ -Ph), 4.84 (s, 2H, N-CH-N), 7.12-7.13 (m, 8H, m-Ph), 7.31-7.33 (m, 12H, o,p-Ph).	47.23 (CH ₂ -Ph), 67.71 (N-CH-N), 27.97 (o-Ph), 128.08 (p-Ph), 129.17 (m-Ph), 136.24 (i-Ph), 159.54 (C=O).	100.32	502.2369
 73b	4.20 and 4.90 (d, 4H, J = 15.1 Hz, CH ₂ -Ph), 4.95 (s, 2H, O-CH-O), 5.37 (s, 4H, N-CH-O), 7.33 (m, 20H, Ph).	δ 45.02 (CH ₂ -Ph), 85.42 (N-CH-O), 99.18 (O-CH-O), 127.87 (p-Ph), 128.47 (o-Ph), 128.83 (m-Ph), 136.47 (i-Ph), 157.45 (C=O).	100.6	618.2477
 74a 74b	4.04, 4.56 (d, 4H, J = 15.6 Hz, N-CH-N); 5.04 (s, 2H, CH); 7.26–7.33 (10H, Ph); 7.81 (s, 2H, NH).	43.16 (CH ₂ -Ph); 64.88 (N-CH-N); 127.19 (o-Ph), 127.74 (p-Ph), 128.49 (m-Ph), 137.37 (i-Ph), 158.86 (C=O).	*	*
* Нет данных Растворители: 75 (CD ₂ Cl ₂), 73b (CDCl ₃), 74a,b (DMSO)				

Таким образом, в результате поиска путей синтеза 2,4,6,8-тетрабензилгликольурилы было показано, что в настоящее время единственным способом получения соединения **75** является реакция N-алкилирования дибензилгликольурилы, другие методы являются неэффективными [118].

Разработанный удобный метод синтеза тетразамещенных гликольурилов в среде ацетонитрил-КОН путем обработки дизамещенных гликольурилов алкилирующими агентами позволил расширить ряд тетразамещенных гликольурилов, ранее не описанных в литературе (схема 39) [119,120].

Исходные дизамещенные гликольурилы получены путем циклизации монозамещенных мочевин с глиоксалем по методикам [59, 121-122] также представляли собой смесь из *цис*- и *транс*-изомеров.

Схема 39



Была изучена зависимость выхода целевого продукта от температуры, времени и мольного соотношения исходных компонентов на примере синтеза соединения **81** (рисунки 11-13).

Как видно из рисунка 10, при температурах 25 °С и 35 °С выход целевого продукта составляет лишь 9 и 21 %, соответственно. Тогда как повышение температуры до 45 °С приводит к его трехкратному увеличению. Максимальный выход **81** (83 % в расчете на ди-*трет*-бутилгликольурил) получается при температуре реакции 75 °С, близкой к температуре кипения растворителя.

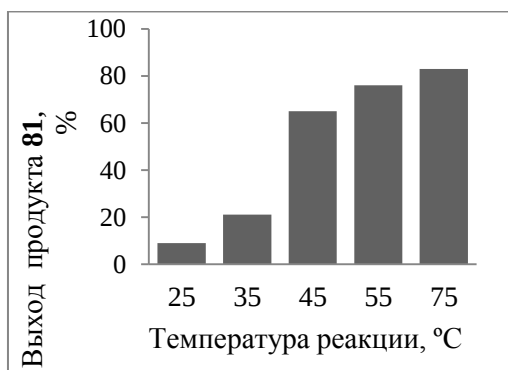


Рисунок 10 – Зависимость выхода от температуры реакции (t=5ч)

Увеличение времени реакции от 1 ч до 3 ч приводит к повышению выхода продукта (рисунок 11); дальнейшее увеличение продолжительности опыта практически не способствует подъему выхода целевого продукта. Таким образом, целесообразнее выдерживать 3 часа.

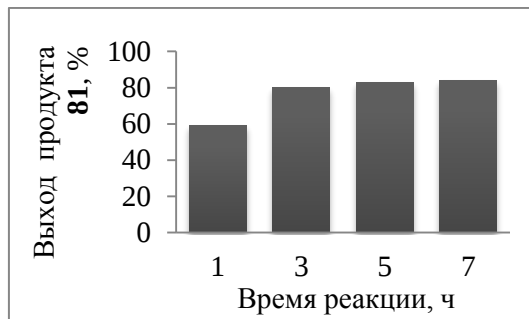


Рисунок 11 – Зависимость выхода от времени реакции ($T=75\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Результаты экспериментов показывают, что мольное соотношение ди-*трет*-бутилглицольурила к хлористому бензилу 1:4 моль/моль являлось оптимальным. Как видно из рисунка 12, с увеличением количества алкилирующего агента в исходной смеси до 1:6 моль/моль выход продукта снижается.

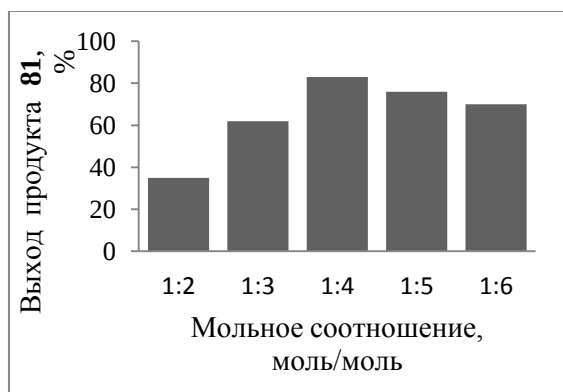


Рисунок 12 – Зависимость выхода от мольного соотношения ди-*трет*-бутилглицольурил:хлористый бензил, моль/моль

На основании вышеуказанного можно заключить, что для получения максимального выхода **81** необходимы следующие условия: мольное соотношение реагирующих веществ 1:4, температура и время реакции $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 3 ч, соответственно. При этом выход целевого продукта составляет 83 %.

Вещества **79–80**, **82–86** были синтезированы в аналогичных условиях.

Таким образом, алкилирование дизамещенных гликольурилов в среде ацетонитрил-КОН для получения тетразамещенных гликольурилов позволяет избежать необходимости использования дорогостоящих катализаторов, упрощает выделение целевых продуктов и, кроме того, значительно расширяет ряд тетразамещенных гликольурилов как с одинаковыми, так и с разными видами заместителей. Используя данный метод, нам удалось синтезировать 9 различных соединений, из них только **82** ранее было описано в литературе [59].

2.3.2. Алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

На основании результатов исследования реакции N-алкилирования модельных соединений проведено алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (ТНАР). Установлено, что при использовании ацетонитрила выход гексаалкилпроизводных ТНАР невысокий и достигает лишь 6-8 %, вероятно из-за плохой растворимости ТНАР. Для разработки способа синтеза гекса-алкилпроизводных **13** было изучено влияние различных растворителей. ДМСО, ДМФА и этанол были выбраны для первоначального отбора, так как они являются наиболее часто используемыми растворителями в реакции N-алкилирования, кроме того рассматривались 1,4-диоксан и хлористый метилен (таблица 7). В исследованиях ТНАР реагировал с полутора кратным избытком йодистого метила, в подходящем растворителе и в присутствии КОН или K₂CO₃ в течение 3 ч.

Таблица 7 – Подбор условий синтеза 2,4,6,8,9,11-гексаметил-2,4,6,8,9,7,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **87a**

Опыт	Растворитель	Основание	Температура реакции, °С	Выход, %
1	ДМСО	КОН	80	24
2	ДМФА	КОН	80	11
3	этанол	КОН	70	—
4	1,4-диоксан	КОН	80	—
5	хлористый метилен	КОН	40	—

Продолжение таблицы 7				
6	ДМСО	K_2CO_3	80	—
7	ДМФА	K_2CO_3	80	—
8	этанол	K_2CO_3	70	—
9	1,4-диоксан	K_2CO_3	80	—
10	хлористый метилен	K_2CO_3	40	—
Примечание: «—» 13 количественно выделен обратно				

Из таблицы 7 видно, что реакция *N*-алкилирования протекает при 80 °С только в двух растворителях – в ДМСО и ДМФА. При этом видно, что выход целевого продукта **87a** в ДМСО выше, чем в ДМФА практически в 2 раза. Основываясь на этих, предварительных, результатах для дальнейших исследований была выбрана суперосновная среда – ДМСО/КОН. Целевой продукт выделяли экстракцией хлористым метиленом. Результаты реакции алкилирования ТНАР йодистым метилом в суперосновной среде в зависимости от температуры и времени реакции представлены на рисунке 13а,б.

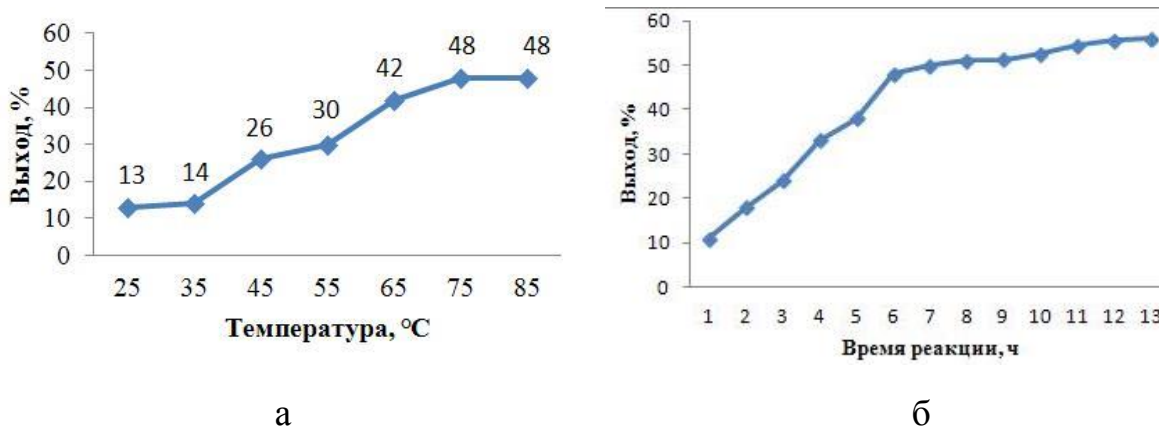
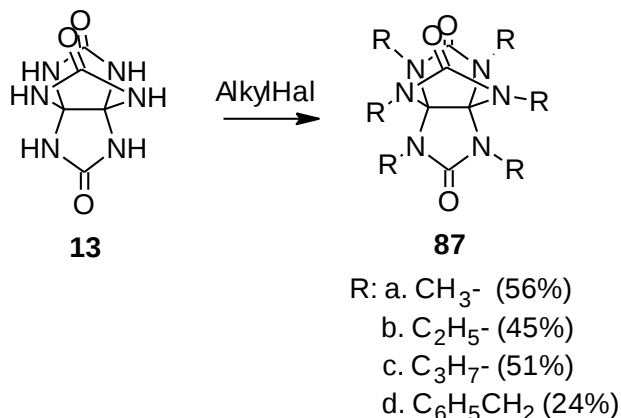


Рисунок 13 – Графики зависимости выхода **87a** от температуры (а) $t=6$ ч и времени реакции (б) при $T=75$ °С

Повышение температуры реакции с 25 °С до 85 °С приводит к плавному увеличению содержания продукта **87a** с 12 % до 48 %. Увеличение времени алкилирования с 6 ч до 13 ч показало (рисунок 13б), что выход продукта **87a** увеличился незначительно – до 56 %. Замедление образования продукта реакции **87a** спустя 6 ч можно объяснить появлением конкурирующих реакций, связанных с длительным пребыванием исходных реагентов в суперосновной среде при высокой температуре.

В результате экспериментов нами были получены гексапроизводные ТНАР с метильными **87a**, этильными **87b**, пропильными **87c** и бензильными **87d** заместителями (схема 40) [123].

Схема 40

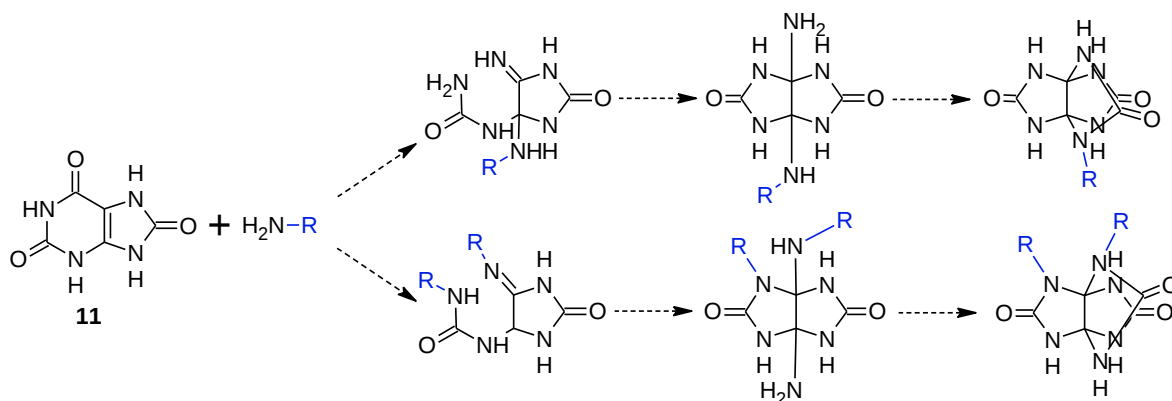


Попытка введения изопропильных и *трет*-бутильных групп в **13** не привела к ожидаемому результату. Это, возможно, связано с влиянием пространственных затруднений.

2.3.3 Взаимодействие мочевой кислоты с аминами

Для синтеза 1,5-диаминогликольурила использовали реакцию взаимодействия мочевой кислоты и аммиака в присутствии окислителя [26]. При замене аммиака на первичные амины предполагалось образование гликольуриловой структуры с различными заместителями, что позволило бы расширить ряд производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. На схеме 41 представлен возможный синтез замещенных гексаазапропелланов.

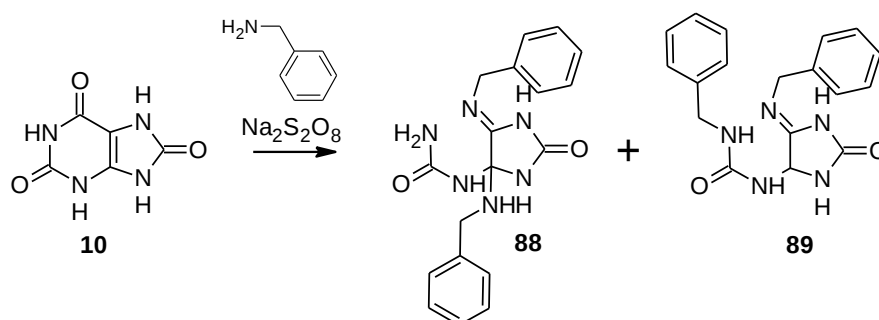
Схема 41



На первом этапе было исследовано влияние мольного соотношения реагирующих веществ на окисление мочевого кислоты персульфатом натрия в присутствии бензиламина [124].

Установлено, что при взаимодействии мочевого кислоты **10** с бензиламином в мольном соотношении 1:4 в водной среде в присутствии окислителя $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ образуется смесь продуктов 4-бензилимино-5-бензиламиноаллантион **88** и 1-бензиламино-4-бензилиминоаллантион **89**. При снижении количества бензиламина до 1:3 и 1:2 в качестве продукта реакции был выделен 4-бензилимино-5-бензиламиноаллантион **88**, при мольном соотношении 1:2 выход **88** выше. Соединение **89** без примеси **88** выделить не удалось (схема 42).

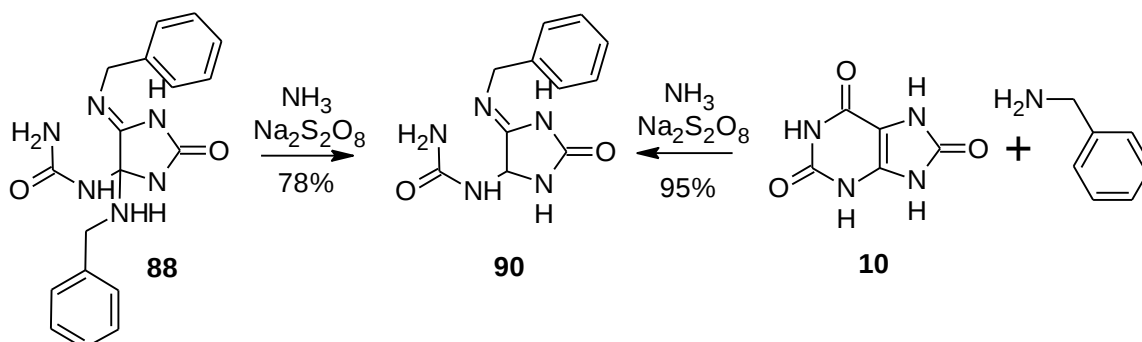
Схема 42



4-Бензилимино-5-бензиламино-аллантион **88** до гликольуриловой структуры не циклизуется, что вероятно объясняется пространственными затруднениями.

Показано, что при обработке **88** водным раствором аммиака в присутствии NaCl и при температуре $0\text{ }^\circ\text{C}$ продуктом реакции стал 4-бензилиминоаллантион **90** (схема 43).

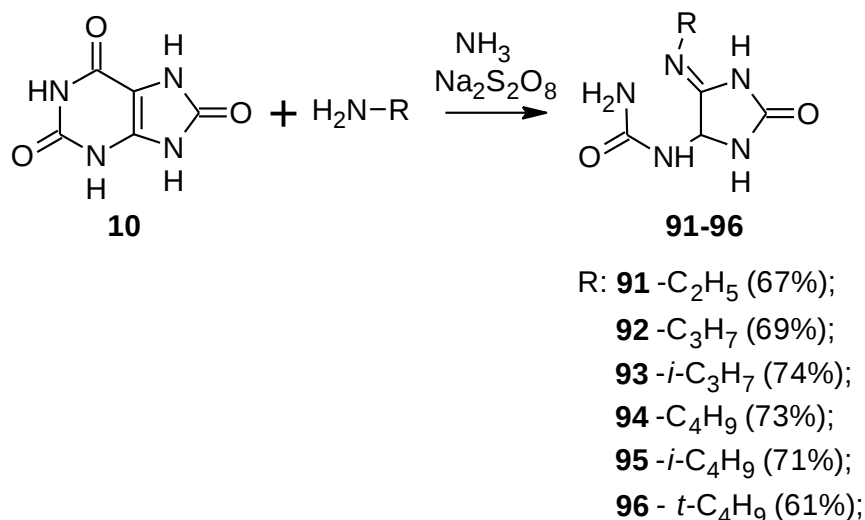
Схема 43



Как видно из схемы 43, при окислении **88** вместо замещения на аминогруппу произошло отщепление одной бензильной группы. При этом одновременное взаимодействие мочевой кислоты с бензиламином и аммиаком также привело к образованию соединения **90**.

В условиях, аналогичных синтезу **90**, был получен ряд новых гетероциклических соединений **91-96** (схема 44).

Схема 44

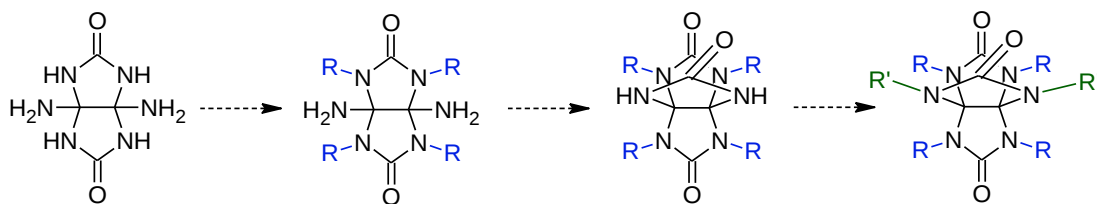


Строение всех полученных соединений **91-96** доказано с помощью ИК и гетероядерной ЯМР–спектроскопии. Установлено, что во всех соединениях сигналы иминоаллантаина практически идентичны, спектры отличаются лишь сигналами алкильного фрагмента [125].

2.3.4. Синтез производных 1,5-диаминогликольурила

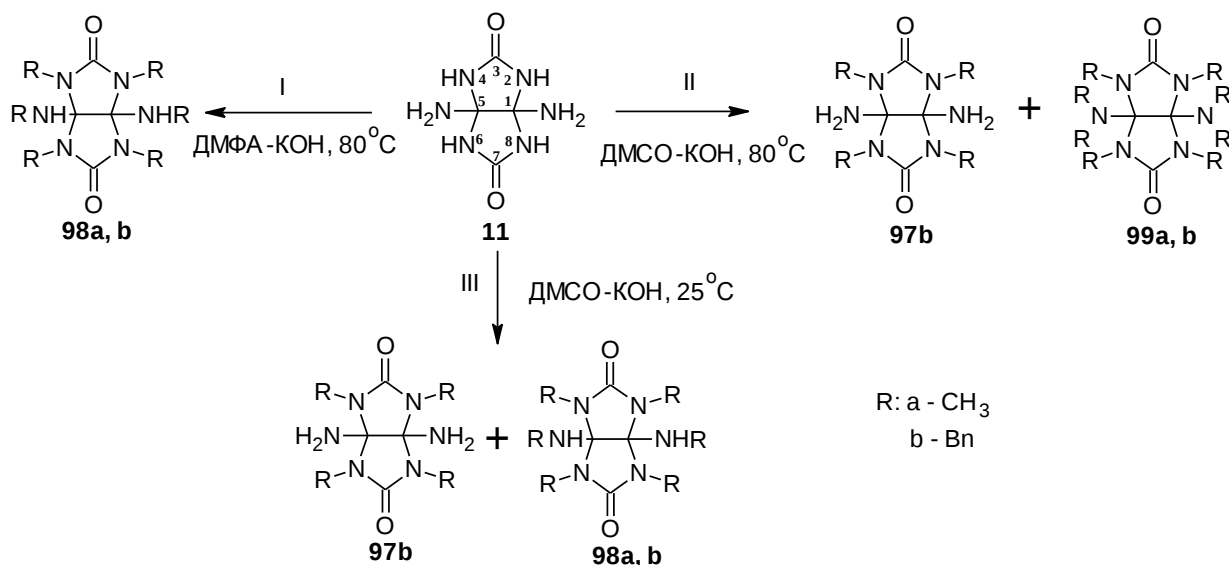
На наш взгляд представлял интерес получения производных ТНАР через производные 1,5-диаминогликольурила, которые могут быть получены реакцией N-алкилирования (схема 45). Как следует из схемы 45, данный метод позволил бы синтезировать ТНАР как с одинаковыми, так и с разными заместителями.

Схема 45



С целью проверки этой гипотезы был синтезирован 1,5-диаминогликольурил с метильными и бензильными заместителями (схема 46).

Схема 46



При проведении реакции *N*-алкилирования гетероциклических систем использовали системы ДМСО-КОН и ДМФА-КОН с последующим осаждением или экстрагированием для извлечения продукта реакции [126].

В системе ДМФА-КОН **I** продуктом реакции является только **98a,b**. Однако, при бензилировании в системе ДМСО-КОН **II** образуется смесь веществ – **97b** и **99b**, которые удастся разделить перекристаллизацией из ацетона. При алкилировании йодистым метилом соединение **97a** со свободными NH_2 -группами не удастся выделить. Вероятно, продукт **97a**, образующийся на первой стадии далее вступает в реакцию с йодистым метилом с получением **99a**.

Бензилирование при комнатной температуре (система **III**) приводит к образованию смеси соединений **97b** и **98b**. При этом продукт **97b** выпадает в

виде осадка после завершения времени выдержки, а продукт **98b** необходимо извлекать экстрагированием хлористым метилом или хлороформом. Метилирование привело только к селективному образованию **98a**.

Было установлено, что при повышении температуры реакции с хлористым бензилом до 100 °С происходит образование только 1,2-дифенилэтана – побочного продукта, идентификацию которого проводили по ЯМР-спектрам и сравнению с литературой [127], в то время как 1,5-диаминогликольурил, вероятно из-за высокой температуры, подвергся разложению, так как он не был обнаружен в продуктах реакции.

Состав и строение соединений подтверждены данными ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . В ИК-спектрах всех соединений наличие бензильной группы подтверждалось валентными колебаниями СН-группы в области 3063-2800 cm^{-1} и деформационными – в области 1500 cm^{-1} . В ИК-спектре соединения **99b** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH-группы, а в ЯМР спектре имеются химические сдвиги только бензильной группы, что подтверждает полное замещение протонов в **2.2**. В ЯМР спектрах соединений **97b** и **98b** совместно с характерными сигналами бензильной группы 7.40-7.20 ppm и 4.23-4.77 ppm наблюдаются сигналы первичной (NH_2 -) – 6.44-6.47 ppm (соединение **97b**) и вторичной (NH-) 9.78 ppm (соединение **98b**) аминогрупп [128].

Продукты **97b** и **99a,b** вводили в реакцию с Voc_2O , однако пропеллановая структура не образовывалась.

2.4 Нитрование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

Несмотря на теоретические расчеты нитропроизводных [3.3.3]пропелланов, в литературе отсутствуют сведения о нитровании ТНАР, поэтому проведено исследование отношения **13** к различным нитрующим системам: азотной кислоте, смеси серной и азотной кислот, азотного ангидрида (N_2O_5), а также смеси азотной кислоты и уксусного ангидрида.

В классическом варианте реакцию нитрования проводят азотной кислотой, поэтому первым этапом исследования являлось изучение процесса нитрования концентрированной азотной кислотой. В таблице 8 приведены данные о полученных продуктах, на схеме 47 представлены продукты нитрования.

Таблица 8 – Нитрование **13** концентрированной азотной кислотой

Номер опыта	Условия нитрования		Состав продуктов реакции, % (выход от теоретического, %)			
	Температура, °C	Время реакции, ч				
			13	100	101	102
1	-40	1	2,6	97,3 (57 %)	–	–
2	-30	1	6,6	89,7	3,6	–
3	-25	1	10,5	84,9	4,5	–
4	-18-(-15)	1	5,0	69,2	25,75	–
5	-10	1	12,9	55,6	31,4	–
6	-5	1	14,5	14,3	70,3	–
7	-5	2	11,1	13,1	73,4	–
8	+10	1	10,0	6,73	83,2	–
9	+10	2	–	1,7	82,2	2,3
10	+15-18	1	–	–	95,6	4,3
11	+15-18	2	–	–	93,2	3,1
12	+21-24	1	–	–	92,4	7,6
13	+21-24	2	–	–	90,2	9,8
14	+40	1	–	–	–	99 (30,1)
15	+40	2	–	–	–	99 (16,3)

Из таблицы 8 видно, что состав продуктов реакции меняется от температуры.

Так, при минус 40 °C продуктом реакции становится одно соединение. В спектре ^1H образца наблюдается три сигнала от аминогрупп при 8.74, 8.87 и 10.42 м.д. с соотношением интенсивностей 2:2:1. В спектре ^{13}C -ЯМР исследуемое вещество дает два сигнала от неэквивалентных узловых атомов углерода при 82.50 и 82.97 м.д., а также два сигнала атомов углерода, принадлежащих фрагменту мочевины при 149.99 и 158.16 м.д.

Анализ данных двумерной спектроскопии дал следующую картину (рисунок 14). Атом водорода при 10.42 м.д. проявляет взаимодействие с двумя атомами углерода (149.99 м.д. и 82.97 м.д.) и с двумя атомами азота (прямое взаимодействие N-H, $\delta = 118$ м.д., $^1J_{\text{NH}} = 95$ Гц, дальнее взаимодействие $\delta = 281$ м.д.). Атом водорода при 8.74 м.д. взаимодействует с четвертичным атомом углерода при 82.97 м.д. и атомом углерода карбонильной группы при 158.16 м.д. В спектре $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -НМВС он проявляет прямую константу $^1J_{\text{NH}} = 95$ Гц на азоте, расположенном при 110 м.д. и дает кросс-пик на другом атоме азота аминогруппы при 105 м.д. Похожая картина наблюдается и для последнего сигнала ^1H при 8.87 м.д.: собственная константа N-H взаимодействия $^1J_{\text{NH}} = 97$ Гц ($\delta = 105$ м.д.) и кросс-пик с сигналом азота аминогруппы $\delta = 110$ м.д. Он также проявляет взаимодействие с сигналом углерода на 158.16 м.д., но дает кросс-пик со вторым узловым атомом углерода при 82.50 м.д.

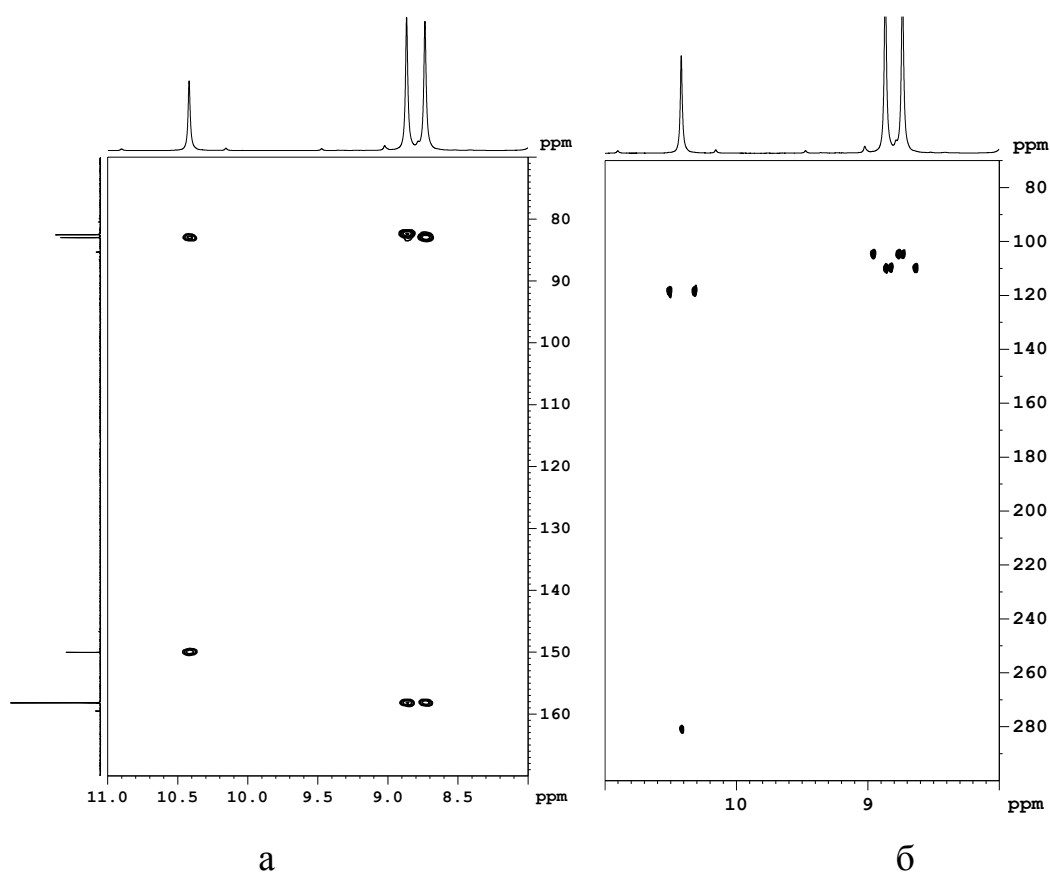
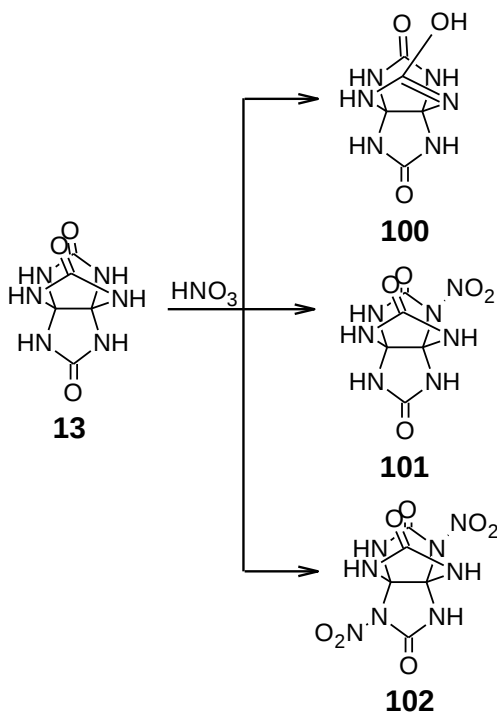


Рисунок 14 – Спектры $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -НМВС (а) и $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -НМВС (б) соединения **100**

В целом, на основании приведенных данных можно сказать, что в данном образце сохранился исходный трехчленный каркас ТНАР, однако в результате реакции один из циклов претерпел изменение, затрагивающее одну аминогруппу. Мы наблюдаем хорошо детектируемый сигнал при 281 м.д. Данное положение характерно для sp^2 -гибридных атомов азота, что свидетельствует об образовании связи $-N=$. Можно предполагать стабильность лактимной форме ТНАР **100** придает наличие водородной связи.

Схема 47



При постепенном повышении температуры наблюдается уменьшение доли лактимной формы и образование нитропроизводного ТНАР (соединение **101**). ИК-спектр соединения содержит широкую область валентных колебаний NH -группы. Полоса поглощения на 1556 см^{-1} отвечает за валентные колебания нитрогруппы. В ЯМР 1H спектре присутствие нитрогруппы подтверждается сильным сдвигом в область слабого поля атомов водорода 8.75 (br. s, 2H), 8.88 (br. s, 2H) и 10.44 (s, 1H) с

соотношением 2:2:1. Наличие только одной нитрогруппы в **101** приводит к неэквивалентности всех атомов водорода и четвертичных атомов углерода (^{13}C спектр). Следует также обратить внимание на характер изменения положения сигналов: атом водорода в замещенном имидазолидиноновом фрагменте смещается значительно в область слабого поля, а атом углерода карбонильной группы этого фрагмента и узловой атом углерода, прилежащий к месту замещения, наоборот, смещаются в область сильного поля.

Начиная с температуры $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в ЯМР спектре детектируется введение второй нитрогруппы (соединение **102**). В спектре ^1H -ЯМР полученного соединения наблюдаются два равноинтенсивных уширенных синглета в области более 9,5 м.д., характерной для альдегидных или подвижных атомов водорода типа NH и OH. Сигнал при 10,87 м.д. более уширен, что свидетельствует о его большей вовлеченности в обменный процесс с водой, присутствующей в системе. В спектре ^{13}C -ЯМР присутствуют три сигнала: один в области 81 м.д. и два сигнала в области карбонильных атомов углерода. Из двумерной спектроскопии было обнаружено, что ни один из сигналов в спектре ^1H -ЯМР не имеет прямой константы с атомом углерода. При этом наблюдаются две спиновые системы, связанные между собой через атом углерода при 81 м.д. Таким образом, можно сделать вывод, что молекула включает в себя следующие фрагменты: первый фрагмент $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$. Два эквивалентных атома водорода и атом углерода при 157 м.д. Атом азота дает сигнал при 105 м.д. с константой $^1J_{\text{NH}} = 48\text{ Hz}$, что хорошо согласуется с информацией по подобным соединениям. Следующие два фрагмента $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{NO}_2)-$. Так же суммарное количество атомов водорода равно интенсивности 2. С учетом того, что оба четвертичных атома углерода дают один сигнал, т.е. эквивалентны между собой, то единственным вариантом взаимного расположения является структура, где нитрогруппы располагаются с противоположной стороны от плоскости, проходящей через три карбонильных группы.

Изучение хроматомасс-спектров синтезированных соединений **100-102** продемонстрировало наличие пиков молекулярных ионов $[M]^+$ с максимальной интенсивностью, значения m/z , которых соответствуют вычисленным молекулярным массам соединений с предполагаемой структурой (Глава 3).

Другой нитрующей системой для введения нитрогрупп в THAP была смесь серной и азотной кислот (САС) в соотношении $H_2SO_4:HNO_3$ 52:48. В таблице 9 приведены результаты исследований.

Таблица 9 – Нитрование **13** серно-азотной смесью

Условия нитрования			Состав продуктов реакции, % (выход от теоретического, %)			
Номер опыта	T, °C	Время реакции, ч				
			13	100	101	102
Модуль нитрования 5						
1	-5	1	91.2	8.3	-	-
2	10-15	1	8.3		75.85	15.8
3	21-24	1	—	—	—	99 (14.9)
Модуль нитрования 10						
4	5-10	1	—	—	20.4	79.6
5	15-18	1	—	—	—	99 (18.4)
6	21-24	1	—	—	—	99 (17.9)
Модуль нитрования 15						
7	-40		85.36	13.24	1.1	-
8	-30	1	90.77	7.56	1.66	-
9	-18	1	61.73	17.69	20.57	-
10	-10	1	32.31	6.5	50.35	10.8
11	-5	1	20.9	7.34	62.94	8.8
12	+10	1	4.9	—	76.58	18.50
13	15-18	1	—	—	—	99 (45.4)
14	15-18	2	—	—	—	99 (40.7)
15	15-18	3	—	—	—	99 (37.1)
16	21-24	1	—	—	—	99 (59.9)
17	21-24	3	—	—	—	99 (30.92)
18	30	1	—	—	—	99 (19.6)
19	40	1	—	—	—	99 (17.5)
20	65	1	—	—	—	99 (16.3)
21	65	3	—	—	—	—

Модули нитрования 5 и 10 приводят к невысоким выходам нитропродуктов. Максимальный выход **102** достигнут при нитровании в течение 1 ч при комнатной температуре с модулем 15.

На рисунке 15 приведены кривые ТГА и DSC **102**. В диапазоне 84-91 °С наблюдается медленное разложение под действием температуры, после регистрируется экзотермический эффект, которому соответствует значение экстремума на 209 °С.

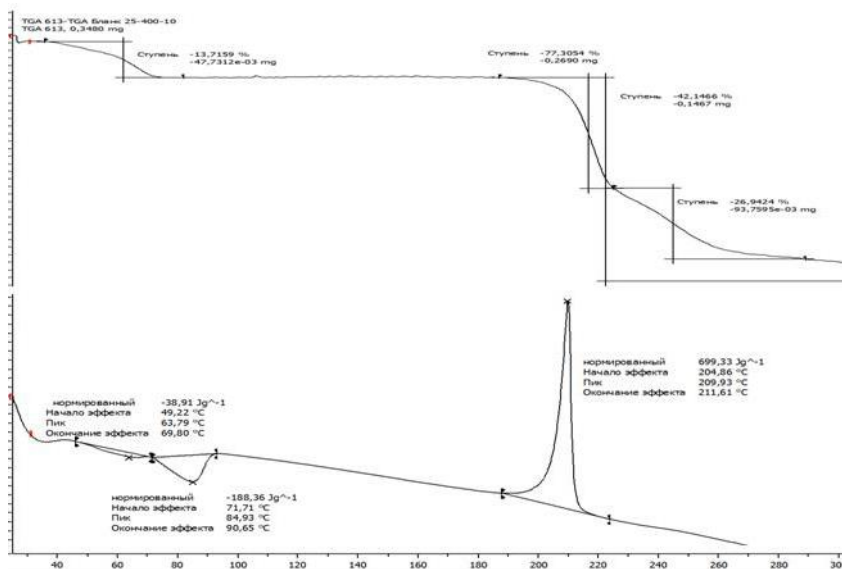
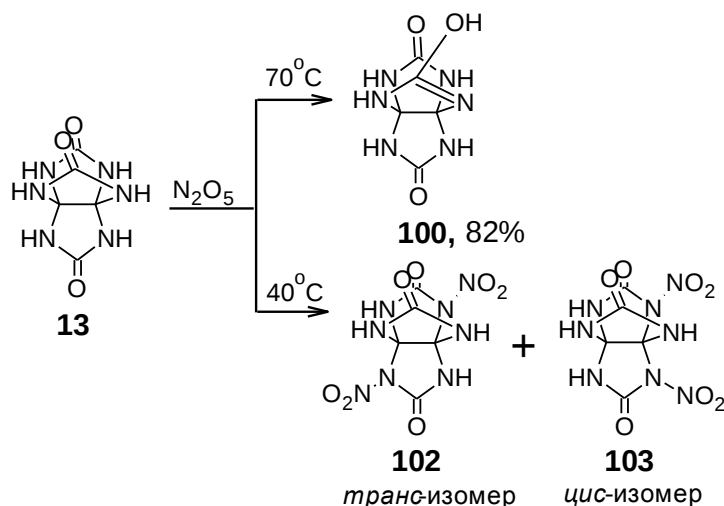


Рисунок 15 – ТГА и ДСК **102**

Таким образом, в процессе нитрования наблюдается протекание двух конкурирующих реакций – лактам-лактимной перегруппировки и нитрования.

При использовании азотного ангидрида (N_2O_5) в качестве продуктов реакции образуются лактимная форма ТНАР **100**, *транс*-изомер 2,6-динитро-ТНАР (**102**), а также 2,8-динитро-ТНАР (**103**) в *цис*-форме (схема 48).

Схема 48



Образцы, в которых содержалось соединение **103** наряду с хорошей растворимостью в дейтерированном ДМСО, оказались неустойчивыми в растворе, что не позволило провести продолжительные эксперименты. Практически сразу с момента растворения начинался процесс разложения, сопровождаемый выделением газа. Время жизни образцов составляло около 1,5 ч. Значимыми сигналами, относящимися к сохранившемуся каркасу ТНАР являются пики в спектрах ^{13}C -ЯМР в области 80 м.д.

В углеродном спектре наблюдаются сигналы с близкими значениями химических сдвигов соединения **102** – 75.5, 87.7, 145.3 и 156.9 м.д. С сигналом на 87.7 м.д. наблюдается слабый кросс-пик сигнала в спектре 1H при 10.78 м.д. Предположено, что эти сигналы относятся к другому изомеру динитро-ТНАР с *цис*-расположением нитрогрупп. По всей видимости, *цис*-расположение нитрогрупп дестабилизирует молекулу и способствует ее быстрому разложению. Подтверждением этого является то, что со временем сигналы четвертичных атомов углерода в спектре исчезают, в то время как *транс*-изомер **102** сохраняется. После 1,5 ч химические сдвиги **103** меняются и вероятно уже относятся к продуктам распада молекулы.

Нитрование 2-нитро- и 2,6-динитро-ТНАР

Синтез нитропроизводных насыщенных азотсодержащих циклов весьма сложен и сопровождается большим количеством продуктов реакции. Процессы получения гексанитропроизводного ТНАР осложняются образованием **101** и **102** и снижением основности NH-группы с увеличением количества нитрогрупп. Поэтому важно искать подходы, повышающие селективность и результативность подобных процессов.

При выборе нитрующего агента мы ориентировались на способ получения 2,4,6,8-тетранитрогликольурила через 2,6-динитрогликольурил – использование смеси концентрированной азотной кислоты и уксусного ангидрида в качестве нитрующего агента [101-106].

ИК спектры соединений, полученных при нитровании соединений **101** и **102** идентичны. ИК спектр содержит валентные колебания на 3423 и 3115 см^{-1} , характерных для NH-групп, что позволяет сделать предположение о наличии NH-групп. При подготовке образцов для ЯМР-спектроскопии добавление дейтерированного ДМСО вызвало экзотермическое разложение с выделением бурого газа и звукового эффекта (хлопок). То же самое произошло и при добавлении ДМФА и ацетона. В дейтерированном ацетонитриле соединение не растворялось, и на спектре не появились химические сдвиги. В $\text{H}_2\text{O}-d_2$ соединение не растворялось, а при небольшом нагревании, вероятно, разрушалось.

^1H ЯМР анализ разложившегося в ДМСО вещества показал, что в растворе сохранились химические сдвиги продуктов распада **103**.

Результаты ТГА и ДСК анализа показывают, что смесь разлагается при температуре 146 °С. При достижении этой температуры процесс термического разложения самоускоряется и в результате чего переходит в тепловой взрыв (рисунок 16). Низкая термостабильность, как правило, предполагает высокую чувствительность к механическим воздействиям (при перетирании на агатовой ступке слышен треск).

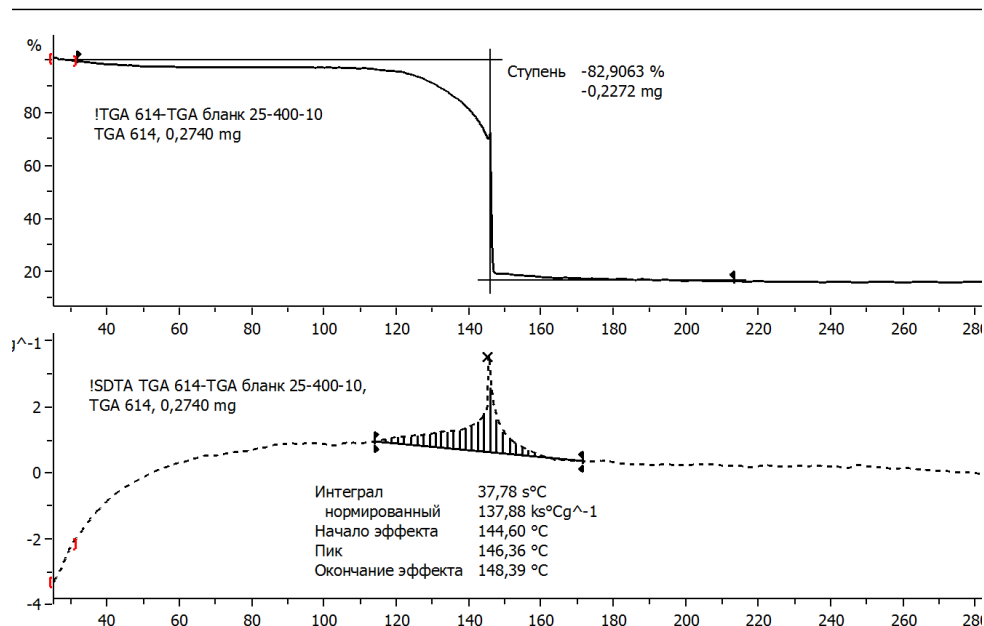


Рисунок 16 – ТГА и ДСК смеси нитропродуктов

На масс-спектре получаемого вещества были найдены осколки соединений (рисунок 17), но из-за низкой термической стабильности не удалось вычислить массу целой молекулы.

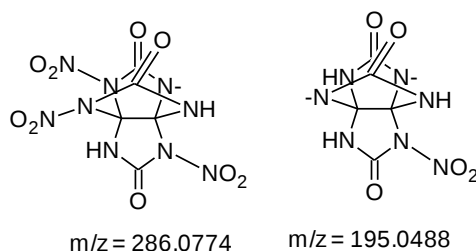


Рисунок 17 – Фрагменты ионов

При нитровании соединений **101** и **102** N_2O_5 , смесью серной и азотной кислот дальнейшего замещения не происходит. Из реакционного раствора выделены исходные соединения.

Таким образом, из-за нестабильности полученного соединения в растворе не удалось доказать структуру.

2.5 Ацилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

Ацетильная группа часто используется как защитная группа для аминов [129] для обеспечения хемоселективности реакции, но в некоторых случаях она используется для проведения нитрования, например, при нитролизе гексаацетилгексаазаизовюрцитана до

гексанитрогексаазаизовюрцитана [130]. Поэтому было решено исследовать реакционную способность 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана по отношению к реакции ацетилирования и хлорацетилирования, а также возможность получения нитропроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана из его ацетилзамещенных.

В качестве ацилирующего агента для 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **13** был выбран уксусный ангидрид. ТНАР практически не растворим в уксусном ангидриде, даже после добавления кислоты в качестве катализатора (серной, фосфорной и хлорной) при нагревании. Реакционная масса представляла собой суспензию в течение всего времени проведения реакции. Ацетилирование **13** и получаемые продукты (**104** и **105**) представлены на схеме 49, а условия проведения реакции – в таблице 10. В литературе чаще всего ацетилирование ведут при кипении реакционной массы (120-140 °С) [131], однако в нашем случае при такой температуре образуется чёрный осадок неопределенного состава. При снижении температуры до 90 °С реакция протекала за несколько часов с образованием ацетилпроизводных. Большее снижение температуры требовало увеличения времени реакции, а при температуре близкой к комнатной, исходное соединение оставалось в реакционной массе.

Схема 49

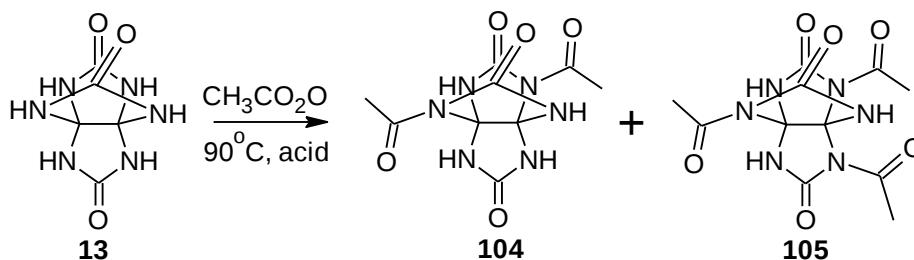


Таблица 10 – Ацетилирование **13** уксусным ангидридом, T=90 °C

Кислота	t, ч	Молярное соотношение 13 :кислота	Процентное соотношение продуктов реакции в смеси, %		
			13	104	105
H ₂ SO ₄	1	1:2	0	26	74
H ₂ SO ₄	1	1:4	0	12	88
H ₂ SO ₄	1	1:10	0	16	84
H ₂ SO ₄	6	1:10	0	36	64
H ₃ PO ₄	1	1:2	22	23	51
H ₃ PO ₄	1	1:4	0	37	63
H ₃ PO ₄	6	1:4	0	17	83
H ₃ PO ₄	7	1:10	0	15	84
H ₃ PO ₄	1	1:20	0	50	50
HClO ₄	1	1:2	0	2	98
HClO ₄	1	1:4	0	36	64
HClO ₄	5	1:6	0	12	88

Как видно из таблицы 10 продуктами реакции являются два соединения – 2,6-диацетил-ТНАР **104** и 2,6,9-триацетил-ТНАР **105**. Соединения удалось выделить в индивидуальном виде благодаря их разной растворимости в некоторых растворителях; так, соединение **104** лучше растворяется в воде и этилацетате. В ИК-спектрах соединений **104** и **105** имеются в области от 4000 см⁻¹ до 3000 см⁻¹ полосы поглощения валентных колебаний, ассоциированной формы, NH-групп. Три полосы поглощения в области от 1675 см⁻¹ до 1779 см⁻¹ можно отнести к валентным колебаниям C=O групп

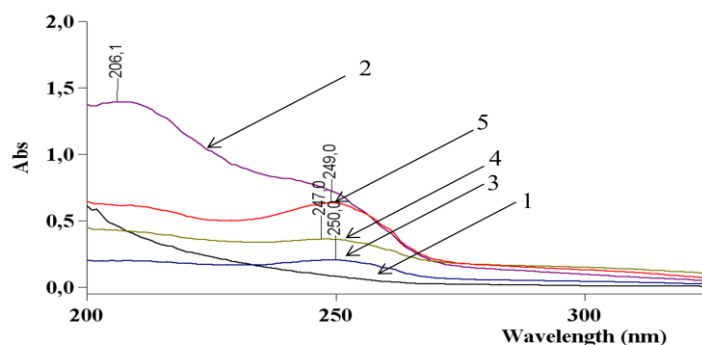
В ЯМР ¹H спектре соединения **104** присутствие ацетильных групп подтверждается наличием сигнала на 2.36 м.д., характерного для протонов (CH₃) ацетильной группы, кроме того наблюдается смещение сигнала, характерного для протона NH-группы, с 8.05 м.д. в слабое поле в область 9.84 м.д. и 8.79 м.д. Наличие свободных протонов и протонов двух ацетильных групп характеризуется соотношением пиков 2:2:6 соответственно.

Для продукта **105** в спектре ^1H наблюдается перекрывающиеся сигналы от метильных групп при 2.34 м.д. и 2.36 м.д. и два сигнала, относящиеся к аминогруппам: уширенные синглеты при 9.59 м.д. и 9.99 м.д. с соотношением интенсивностей 1:2. В спектре ^{13}C -ЯМР **105** дает два сигнала разной интенсивности от метильных групп при 23.19 м.д. и 25.21 м.д., два сигнала от узловых атомов углерода при 80.81 м.д. и 84.05 м.д., два сигнала разной интенсивности от атомов углерода, принадлежащих фрагменту мочевины при 150.94 м.д. и 152.74 м.д. и два сигнала разной интенсивности от карбонильных групп ацетильного фрагмента при 168.61 м.д. и 168.85 м.д.

С учетом присоединения трех ацетильных фрагментов такая ситуация возможна только в случае монозамещения каждого пятичленного цикла. При этом два цикла должны содержать заместители с одной стороны от плоскости, проходящей через карбонильные группы каркаса, а третий цикл – с противоположной.

Также было отмечено, что увеличение содержания кислоты в реакционной массе приводит к уменьшению выхода 2,6,9-триацетил-ТНАР, что, вероятно, связано с неустойчивостью ацетилпроизводных ТНАР в кислой среде и приводит к протеканию обратной реакции – деацетилированию.

Спектрофотометрический контроль превращения соединения **13** в ацетилпроизводные позволяет обнаружить образование ацетилпроизводных появлением батохромного сдвига с 200 нм на 206 нм (линия 1 и 2), а через 2 часа появлением экстремума полосы поглощения в области 247-250 нм (рисунок 18).



Примечание: 1 – $T=40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t=10\text{ мин}$; 2 – $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t=1\text{ ч}$; 3 – $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t=2\text{ ч}$; 4 – $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t=3\text{ ч}$; 5 – $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t=5\text{ ч}$

Рисунок 18 – Спектрофотометрический контроль реакции ТНАР с уксусным ангидридом, катализируемой серной кислотой (1:10), $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 ч

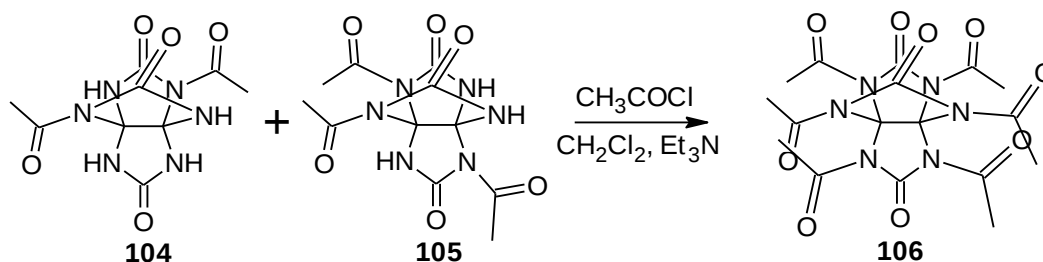
Анализ хроматомасс-спектров синтезированных соединений **104-106** показал наличие пиков молекулярных ионов $[M]^+$ с максимальной интенсивностью, значения m/z , которых соответствуют вычисленным молекулярным массам соединений с предполагаемой структурой (Глава 3).

Одним из эффективных методов ацетилирования является взаимодействие субстрата с хлористым ацетилом.

Была проведена серия экспериментов по ацетилированию ТНАР хлористым ацетилом в различных растворителях (ДМСО, ДМФА, хлористый метилен, 1,4-диоксан, толуол). Однако ацетилпроизводные не были образованы, и исходное соединение **13** выделено практически в том же количестве.

Введение ацетильных групп в молекулу ТНАР дезактивирует незамещенные NH-группы в соединениях **104** и **105**, тем самым увеличивая кислотность протона. В дальнейшем был рассмотрен вариант использования в качестве исходного соединения уже частично ацетилированного ТНАР (соединения **104** и **105**) (схема 50).

Схема 50



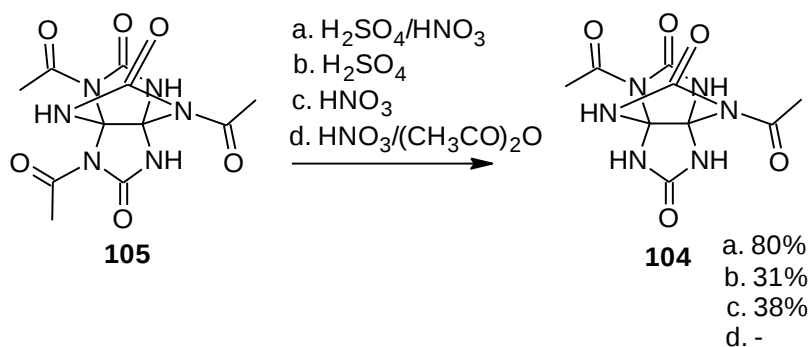
Полученное вещество исследовали физико-химическими методами анализа. ИК спектр не имеет полос поглощения в области колебания валентных NH-групп ($3380 - 3200 \text{ см}^{-1}$), а в ЯМР ^1H спектре присутствовал только синглет на 2.37 м.д, характерный для CH_3 ацетильной группы. Таким образом, ИК- и ЯМР-спектры свидетельствуют об отсутствии протонов при аминогруппах в положении 2,4,6,8,9,11 структуры пропеллана и образовании **106** [132].

В ходе спектрофотометрического контроля реакции образование промежуточных продуктов не обнаруживалось.

Учитывая возможности ацетильной группы замещаться на нитрогруппу было интересно провести такие исследования и для пропелланов **104-106** [133]. В данных соединениях имеются свободные и защищённые ацетильной группой амины, которые могут подвергаться как прямому нитрованию, так и нитролизу по ацетильным группам.

Было установлено, что при действии на 3,7,10-триоксо-2,6,9-триацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан **105** азотной кислотой или смесь азотной и серной кислот протекает деацетилирование с селективным образованием 3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **104**. Аналогичный процесс наблюдался под действием серной кислоты. При обработке **105** смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида деацетилирования или нитрования не обнаружено, исходное вещество выделилось обратно с количественным выходом (схема 51).

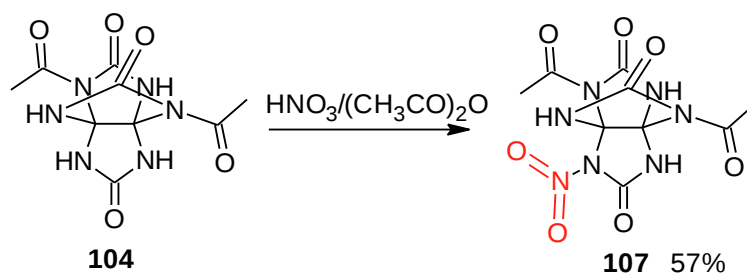
Схема 51



Аналогичные манипуляции с другими ацетильными производными в различных средах также показали отрицательный результат, во всех случаях исходные соединения возвращались обратно. Однако, в случае использования смеси $\text{HNO}_3/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ с продуктом **104** идёт образование нитропродукта.

В спектре ^1H -ЯМР наблюдается два сигнала неэквивалентных метильных групп в области 2.4 м.д., что вполне соответствует области метильных групп, связанных с карбонильной группой. В районе 10.3 – 10.6 м.д. проявляются три уширенных синглета с соотношением интенсивностей 1:1:1. В спектре ^{13}C -ЯМР исследуемое вещество дает четыре группы неэквивалентных атомов углерода: в области 23 м.д. проявляются два углерода метильных групп, в районе 80 – 84 м.д. наблюдаются сигналы двух неэквивалентных узловых атомов углерода, сшивающих имидазолидиноновые фрагменты, в области 150 м.д. присутствуют три сигнала карбонильных углеродов фрагмента мочевины, и в районе 168–170 проявляются еще два неэквивалентных карбонильных атома углерода, т.е. образуется 3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-9-нитро-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **107** (схема 52).

Схема 52



В результате исследований установлено, что прямое ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана проходит только в уксусном ангидриде с образованием ди- и три-ацетилпроизводных. Для синтеза гексаацетилзамещенного ТНАР требуется дальнейшее ацетилирование частичнозамещенных производных ТНАР хлористым ацетилдом. Также показано, что ацетилпроизводные не устойчивы в кислой среде и подвергаются деацетилированию, в том числе и при попытке нитролиза.

2.6 Квантово-химический расчет 3,7,10-триоксо-гексааза[3.3.3]пропеллана и его N-нитро и N-ацетил производных

Структура 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **13** и его нитро- и ацетилпроизводных оценивалась на основании квантово-химических вычислений с применением метода стационарной теории функционала плотности DFT/PBE/L1 в программном пакете МОРАС (Molecular Orbital PACkage). Согласно этим расчетам 3,7,10-триоксо-гексааза[3.3.3]пропеллан **13** в газовой фазе имеет две высокосимметричные стабильные конформации: **13a** симметрии C_{3h} и **13b** симметрии D_6 (рисунок 19).

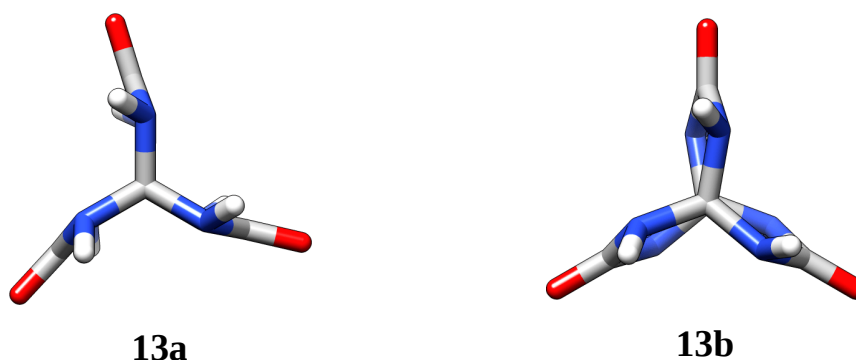


Рисунок 19 – Стабильные конформеры соединения 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (вид вдоль связи C_1-C_5).

Для оценки стабильности существования молекул от моно- до гексазамещения проведена зависимость расчетной теплоты образования и сгорания соединений **101-106** в их стандартном состоянии (рисунок 20а,б). Предварительно был проведен конформационный анализ [134]. Данные на рисунках 21 и 22 относятся к наиболее стабильным конформерам соединений **13**, **101-102**, **104-106**. Для сравнения были проверены тринитротолуол (TNT), гексанитробензол (HNB), CL-20, тетранитрогликольурил, а также восстановленный THAP с различным числом нитрогрупп (гексаазапропеллан, **HAР**).

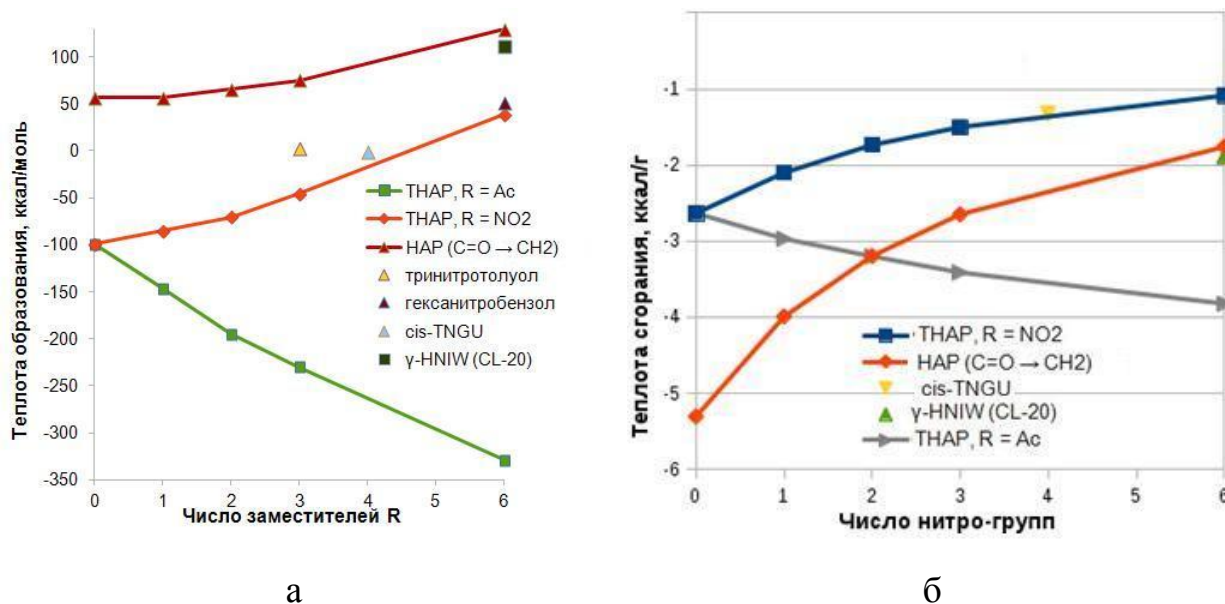


Рисунок 20 – Зависимость теплоты образования и сгорания от числа заместителей R

Согласно DFT-расчетам, последовательное введение нитрогрупп в THAP увеличивает теплоты образования получающихся производных, тогда как для ацетильных групп тенденция противоположная. Оказалось, что гексанитропроизводное THAP по термодинамической стабильности сравнимо с гексанитробензолом, а восстановленный пропеллан с шестью нитрогруппами сравним с CL-20.

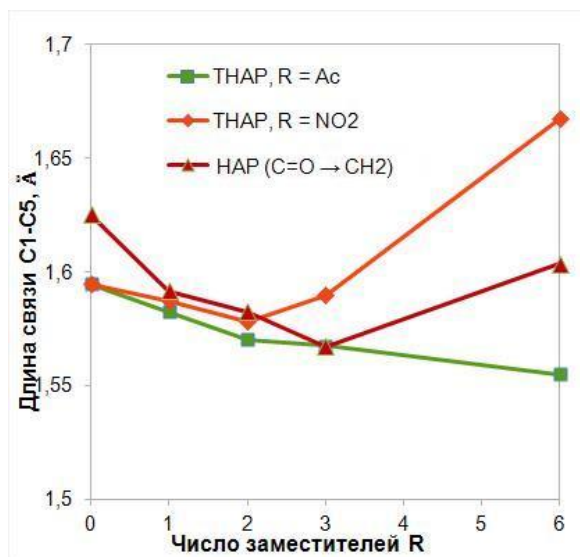


Рисунок 21 – Зависимость длины пропеллановой C₁-C₅ связи от числа заместителей R

Характерной особенностью строения пропеллана **13** является удлиненная связь C_1-C_5 , длина которой в конформере **13a** составляет 1.59 Å. Это на 0.05 Å длиннее, чем аналогичная связь (C_4-C_5) в «непропеллановом» аналоге – имидазолидин-2-оне **21**. Отметим, что такое же удлинение связи характерно и для структур в кристаллах (для DFT $r_{13}-r_{21}=1.594-1.543=0.051$ Å, для PCA $r_{13}-r_{21}=1.551-1.499=0.052$ Å) [25, 135].

Любопытно поведение длины пропеллановой связи C_1-C_5 при последовательном замещении соединения **13** нитро- и ацетильными группами (рисунок 21). Накопление ацетильных групп вызывает монотонное укорочение этой связи, вплоть до обычной длины $C(sp^3)-C(sp^3)$. В случае нитрогрупп тенденция более сложная: сначала укорочение, а затем значительное удлинение, до 1.67 Å для шести нитрогрупп в соединении **HNTNAP**. Кроме того, в случае нитрогрупп происходит существенное удлинение связей $N-NO_2$, от 1.43 Å в моонитропроизводном **101** до 1.56 Å в **HNTNAP**. Для ацетильных групп последняя тенденция не выражена.

Затруднительно объяснить описанные выше закономерности. Очевидно, что дело не (или не только) в стерических причинах, так как ацетильная группа более объемная [136]. Можно предположить, что разрыхление всех напряженных связей (пропеллановой C_1-C_5 и $N-NO_2$) в соединении **HNTNAP** является следствием его нестабильности.

Замена группы $C=O$ фрагментом CH_2 (**НАР**) приводит к появлению структурной нежесткости, выражающейся, в частности, в большом количестве стабильных конформаций (рисунок 23). Например, в случае соединения 2,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (**НАР**) конформационный поиск с последующей оптимизацией на уровне DFT дал 22 конформера в диапазоне 11 ккал/моль (рисунок 22). Характерной особенностью этих конформеров (и другим проявлением структурной нежесткости) является высокая вариабельность длины связи C_1-C_5 – от 1.55 до 1.63 Å. Аналогичная картина наблюдалась и для нитропроизводных НАР.

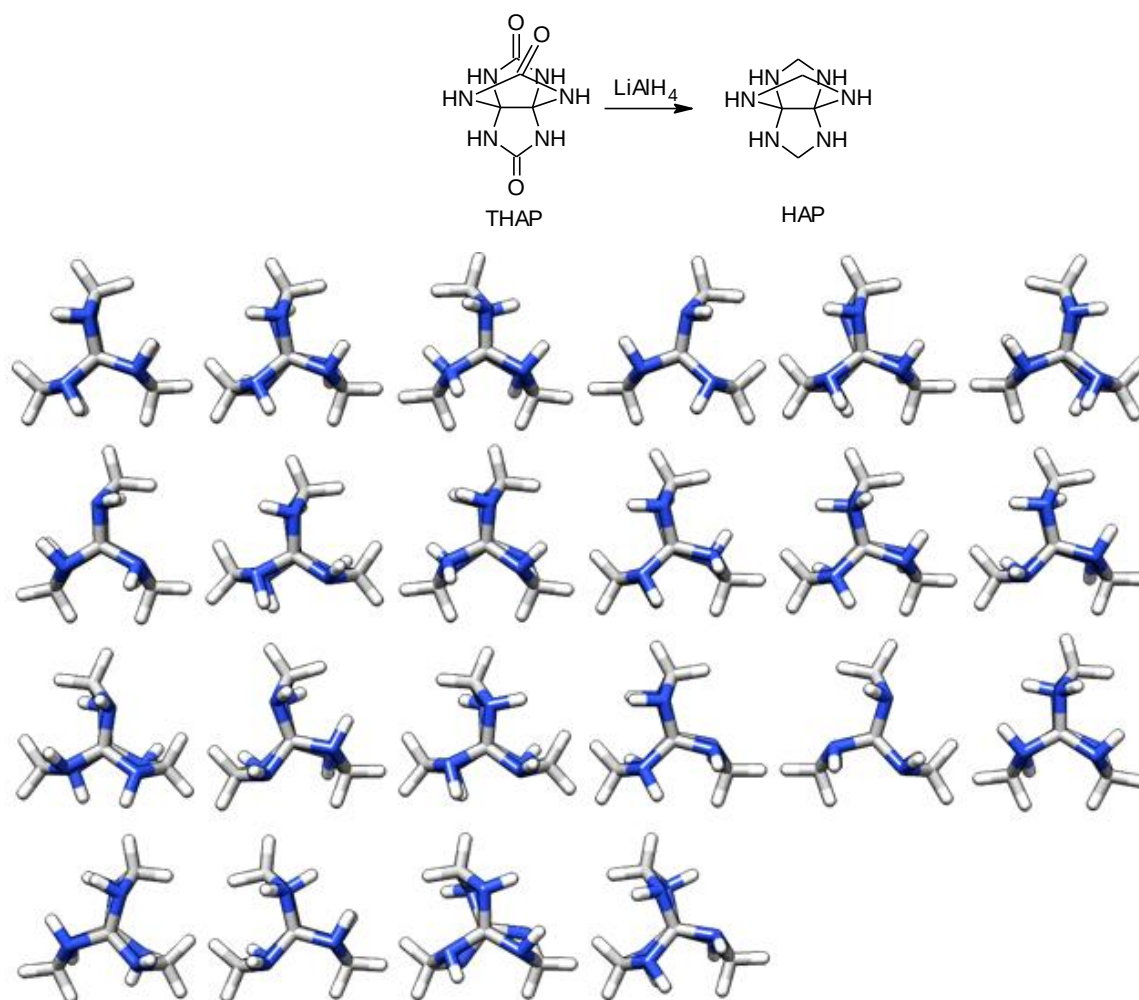


Рисунок 22 – Конформеры соединения **HAP** (расположены по возрастанию энергии).

Таким образом, на основании квантово-химических расчетов обосновано образование нитро- и ацетилпроизводных ТНАР. Нестабильность 2,4,6,8,9,11-гексанитро-ТНАР (**HNТНАР**), который при взаимодействии с некоторыми растворителями (ДМСО, ДМФА, ацетон) экзотермически разлагается, объясняется нежесткой структурой и разрыхлением связей в молекуле. Восстановленный ТНАР, гексазапропеллан, несмотря на нежесткую структуру, имеет 22 стабильных конформера и более короткие связи, что вероятно в дальнейшем позволит синтезировать его гексанитро производное. Успешный синтез гексаацетил ТНАР объясняется тем, что при введении дополнительных ацетильных групп длина связи $\text{C}_1\text{-C}_5$ становится короче, тем самым молекула приобретает дополнительную стабильность.

2.7 Изучение биологической активности

Программное обеспечение PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) может рассчитать несколько сотен биологических активностей для каждого соединения. При $P_a > 0,7$ возможность обнаружения экспериментальной активности довольно высока, но обнаруженные соединения могут быть близкими структурными аналогами известных лекарств [137, 138].

Результаты расчета биологической активности показали, что почти все исследуемые соединения являются потенциальными препаратами для лечения фобии, а «**Мебикар**» уже используется в медицине как дневной траквилизатор. Соединения **81**, **82** и **86** проявляют антидепрессантные свойства, из-за вероятной способности высвобождать 5-гидрокситриптамин (серотонин или «гормон счастья»), физиологические функции которого чрезвычайно многообразны. Некоторые результаты расчета приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение биологической активности, рассчитанной в программе PASS

87a	0,891	0,857	0,806			Лечение воспалительного заболевания кишечника
87b	0,762	0,862				
87c		0,857	0,836			Лечение фобических расстройств
«Мебикар»		0,951	0,761	0,741	0,917	
75		0,789	0,714			Стимулятор функции почек
81		0,686	0,651	0,838		Стимулятор высвобождения 5-гидрокситриптамина
82		0,689	0,709	0,881	0,722	Нейролептики
86		0,69	0,652	0,734		Нет активности

Для поиска практического применения синтезированных алкилпроизводных 2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и гликольурила, были проведены исследования биологической активности *in vitro* в отношении некоторых бактерий (*Sporosarcina ureae*, *Bacillus pumilus*, *Salmonella typhimurium* и *Staphylococcus aureus*) и вируса гриппа А. В таблицах 12 и 13 показаны результаты изучения биологической активности.

Sporosarcina ureae – спорообразующие бактерии. Являются аммонифицирующими микроорганизмами, разлагающими мочевины. Используют в сельском хозяйстве для обогащения почв азотом. *Bacillus pumilus* – это фитопатогенные бактерии, поражающие сельскохозяйственные культуры (лен, тыкву, кукурузу, свеклу, плоды апельсина, абрикоса, кабачков и др.) и тем самым наносящие значительный экономический ущерб агропромышленным и перерабатывающим предприятиям. *Salmonella typhimurium* – возбудитель сальмонеллеза. *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк, условно-патогенная бактерия) – вызывает болезни кожи (фурункулы), заболевания органов дыхания (ангина, пневмония), болезни нервной системы и органов чувств (отит, конъюнктивит, менингит), болезни органов пищеварения (стоматит, острая пищевая интоксикация) и т.д.

Таблица 12 – Изучение антибактериальной активности полученных гексапроизводных ТНАР и тетразамещенных гликольурилов

Образец (начальная концентрация, г/мл)	<i>Sporosarcina ureae</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Концентрация, при которой происходит ингибирование бактерий, г/мл			
87a	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$2,6 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-2}$
87b	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$8,4 \cdot 10^{-3}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$
87c	$5,9 \cdot 10^{-3}$	Нет	–	$2,9 \cdot 10^{-3}$
«Мебикар»	$4,6 \cdot 10^{-2}$	$9,2 \cdot 10^{-2}$	$9,2 \cdot 10^{-2}$	$4,6 \cdot 10^{-2}$
75	$2,0 \cdot 10^{-3}$	–	–	$8,0 \cdot 10^{-3}$
81	$1,2 \cdot 10^{-3}$	–	$9,8 \cdot 10^{-3}$	$4,6 \cdot 10^{-3}$
82	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$8,8 \cdot 10^{-3}$
86	–	–	–	$7,0 \cdot 10^{-3}$

Установлено, что все исследуемые образцы способны ингибировать рост *Staphylococcus aureus* на низких концентрациях. **87a** и **87b** проявили подавляющее действие в отношении всех исследуемых бактерий. Ингибирование размножения бактерии *Sporosarcina ureae* является наоборот нежелательным эффектом, т.к. они используются в сельском хозяйстве [121].

Таблица 13 – Изучение противовирусной активности полученных гексапроизводных ТНАР и тетразамещенных гликольурилов

Образец	Токсичность CD_{50} (наименьшее разведение, при котором выживает 50% клеток)	Антивирусная активность IC_{50} (наибольшее разведение, которое защищает 50% клеток от вируса)	Терапевтический индекс IS (отношение токсичной дозы к эффективной)
87a	$6,6 \cdot 10^{-3}$	Не достигает	–
87b	$2,1 \cdot 10^{-3}$	Не достигает	–
87c	$3,7 \cdot 10^{-4}$	$2,9 \cdot 10^{-4}$	1,28
«Мебикар»	$5,7 \cdot 10^{-3}$	Не достигает	–
75	$5 \cdot 10^{-4}$	Не достигает	–
81	$3,5 \cdot 10^{-3}$	$2,8 \cdot 10^{-3}$	1,25
82	$4,4 \cdot 10^{-3}$	$2,8 \cdot 10^{-3}$	1,57
86	$5,8 \cdot 10^{-4}$	$4,6 \cdot 10^{-4}$	1,26

Как видно из таблицы, только пропильное производное ТНАР **87c** проявило антивирусную активность, а метильное **87a** и этильное **87b** нет. Установлено, что при концентрации $2,9 \cdot 10^{-4}$ г/мл **87c** способен защитить 50 % клеток от вируса гриппа. Тетразамещенные гликольурилы **81**, **82** и **86** также проявили активность на низких концентрациях. В связи с тем, что соединения обладают высокой токсичностью и низким терапевтическим индексом, проведение дальнейших исследований противовирусной активности является нецелесообразным. Образцы **«Мебикар»** (тетраметилгликольурил) и **75** противовирусную активность не проявили. Отметим, что образец **«Мебикар»** – торговое название дневного транквилизатора [139]. Таким образом, необходимо более углубленно изучать биологическую активность полученных гексаалкилпроизводных ТНАР.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Приборы и методы исследования

Регистрацию УФ-спектров проводили на спектрофотометре Varian Cary 50UV, ИК-спектров – на Фурье-спектрометре «ФТ-801» в таблетках с KBr с использованием приставки нарушения полного внутреннего отражения. Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали в растворах ДМСО-*d*₆, ацетонитриле-*d*₃, метаноле-*d*₄ (40 мг в 0,6 мл) при комнатной температуре на спектрометре Bruker Avance III 500 FT и Bruker AM-400с рабочими частотами 500,03, 125,73, 50,67 МГц для ядер ¹H, ¹³C и ¹⁵N соответственно. Химические сдвиги ЯМР ¹H и ¹³C приведены в ppm по шкале δ. Спектр ЯМР ¹⁵N был получен как проекция 2-D 1H. - 15N - корреляция. Химические сдвиги сигнала в спектре ¹⁵N относятся к внешнему стандарту формамида (δ (15N) = 112,5 ppm). Отнесение сигналов осуществляли с использованием методов 2-D (HMBC) ЯМР.

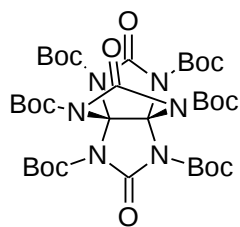
Масс-спектры и точные измерения молекулярных масс производились на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Electron Double Focusing System (DFS, Thermo Electron Corp., USA). Образцы в металлической вials вводились в масс-спектрометр при помощи системы прямого ввода, вials с образцом при необходимости может быть подогрета в интервале температур 25-360 °C. Масс-спектрометр работал в режиме электронной ионизации с энергией ионизирующих электронов 70 эВ (если не указано другое значение). Измерения точных масс ионов проводились относительно линий стандарта, перфторкеросина (ПФК).

Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMP30 и приборе определения температур кипения и плавления в капилляре. Протекание реакций, описываемых в работе и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄ с подбором элюента, проявлением в УФ свете или парах йода. Разделение и выделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Реагенты: хлористый бензил, бромистый бензил, йодистый метил, бромистый этил, йодистый пропил, бромистый *трет*-бутил, хлористый изопропил, триэтиламин, N,N-диметиламинопиридин, персульфат натрия, трифторуксусная кислота, хлористый ацетил приобретены у фирмы Acros. Мочевая кислоты приобретена у фирмы Angene Chemical. Уксусный ангидрид, хлороформ, ДМСО, ДМФА, 25%-ый водный аммиак, бензиламин, *трет*-бутиламин, изопропиламин, метиламин, триэтиламин – на предприятии Реахим. Серно-азотная смесь (48/52) получена в АО ФНПЦ «Алтай».

N,N'-динитромочевина [140], нитромочевина [141], монозамещенные алкилмочевины [121, 142], дизамещенные гликольурилы [122, 143], гликольурил [144] приготовлены по соответствующим методикам. Растворители ТГФ, хлористый метилен, бензол, ацетонитрил, изопропанол, хлороформ, триэтиламин очищены по стандартным методикам.

3.2 Методики синтеза органических соединений

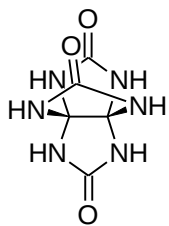


3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаВос-2,4,6,8,9,11-

гексааза[3.3.3]пропеллан. К смеси, состоящей из 30 мл хлористого метилена и 12 мл ДМСО добавляют 3 г (17.4 ммоль) 1,5-диаминогликольурила, 0.268 г (2.2 ммоль)

4-диметиламинопиридина и приливают 37.2 мл (174 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната (Boc_2O) и перемешивают в течение 20 мин. Затем из капельной воронки медленно добавляют 24 мл (174 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения времени выдержки реакционную массу фильтруют. Маточный раствор упаривают и выпавшие кристаллы объединяют с первым осадком. Полученные кристаллы промывают водой и сушат на воздухе. Выход 9.8 г (69 % от теор.). Т.пл. $>350^\circ\text{C}$ ИК, см^{-1} : 2983.9, 2936, 1800, 1757, 1477, 1459, 1396, 1389, 1294, 1148, 1114, 910, 887, 882, 802,

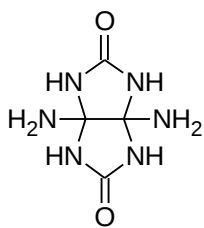
767. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1.55 (s, 54H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 147.6 (C=O), 85.2 (Счетв), 83.2 (Счетв), 27.8 (CH₃). Вычислено (%) C 52.62, H 6.81, N 10.52 C₃₅H₅₄N₆O₁₅; Найдено (%) C, 52.57, H, 7.06, N, 10.12. HR-MS: Вычислено [C₃₅H₅₄N₆O₁₅Na] [M+Na]⁺ 821.3545; найдено m/z 821.3549.



Синтез 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

К 9 мл трифторуксусной кислоты при охлаждении добававляют 1 г (1.26 ммоль) 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гекса-Вос-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и перемешивают при

комнатной температуре в течение 1 ч. После чего упаривают растворитель, а получившийся осадок промывают ацетоном и сушат на воздухе. Выход 0.22 г (91 % от теор.). Т.пл > 350 °C. ИК, см⁻¹: 3210.8, 2825.7, 1749.2, 1687.8, 1665, 1521.8, 1472, 1398, 1162, 1102, 1012, 790, 710. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 6H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) 159.1 (C=O), 85.8 (C_{четв}). Вычислено (%): C, 30.31; H, 3.05; N, 42.41; C₅H₆N₆O₃ Найдено (%): C 30.70; H, 3.33; N, 42.39. HR-MS: Вычислено [C₅H₇N₆O₃+] [M+ H]⁺ 199.0580; найдено m/z 199.0584.



Синтез 1,5-диаминогликольурилы

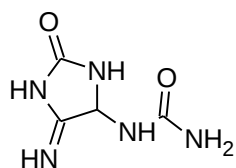
Метод А. Окисление мочевой кислоты персульфатом натрия (1:4) К раствору 1,68 г (0,01 моль) мочевой кислоты и 4 г NaCl в 15 мл воды добавляют 7 мл 25%-го водного

аммиака. Затем в охлажденную до минус 10 °C смесь постепенно добавляют 9,52 г (0,04 моль) Na₂S₂O₈ и выдерживают 2 ч при этой температуре, после чего добавляют еще 10 мл водного аммиака и поднимают температуру до комнатной (20÷23 °C) далее выдерживают еще 1 ч. После окончания времени выдержки осадок сразу не выпадает, реакционную массу оставляют хранить при температуре 5 °C. В течение

2 суток в маточном растворе выпал осадок. Выход 1.19 г (69 % от теор.). ИК, см^{-1} : 3349, 3301, 3302, 1736, 1688, 1619, 1485, 1394, 1357, 1303, 1133, 1067, 1038, 925, 733, 653. Тпл выше 300 °С. ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7,09 (NH, 4H, s), 2,38 (NH₂, 4H, s). ^{13}C (δ , м.д.): 87.75 (C), 158.39 (C=O). Вычислено (%): C 27.90; H 4.48; N 48.92 $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ Найдено (%): C 27.91; H 4.68; N 48.82 %

Метод Б. *Окисление мочевой кислоты перманганатом калия (1:1,5).* К 15 мл воды и 7 мл водного 25 %-го аммиака добавляют 1,68 г (0,01 моль) мочевой кислоты и 4 г NaCl. Затем в предварительно охлажденную до минус 10 °С смесь постепенно добавляют 2,37 г (0,015 моль) перманганата калия и выдерживают 2 ч при этой температуре, после чего добавляют еще 10 мл водного аммиака и поднимают температуру до комнатной (20÷23 °С) и выдерживают 1 ч. После окончания времени выдержки фильтруют выпавший MnO_2 , а маточный раствор оставляют хранить при температуре 5 °С для образования осадка. В течение 2 суток выпадает осадок 1,5-диаминогликольбурила 0.5 г (выход 29 %).

Метод В. *Окисление мочевой кислоты оксидом марганца IV (1:10).* К 15 мл воды и 7 мл водного 25 %-го аммиака добавляют 1.68 г (0.01 моль) мочевой кислоты и 4 г NaCl. Затем в предварительно охлажденную до минус 10 °С смесь постепенно добавляют 8,7 г (0,1 моль) оксида марганца IV и выдерживают 4 ч при этой температуре, после чего добавляют еще 10 мл водного аммиака и поднимают температуру до комнатной (20÷23 °С) и выдерживают 1 ч. После окончания времени выдержки фильтруют выпавший MnO_2 , а маточный раствор оставляют хранить при температуре 5 °С для образования осадка. В течение 3 суток выпадает осадок 1,5-диаминогликольбурила 0.7 г (выход 38 %).

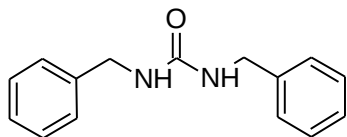


Синтез 4-иминоаллантаина

Метод А. *Окисление мочевой кислоты персульфатом натрия (1:1).* К раствору 1.68 г (0.01 моль) мочевой

кислоты и 4 г NaCl в 15 мл воды добавляют 7 мл 25%-го водного аммиака. В предварительно охлажденную до минус 10 °С смесь постепенно добавляют 2.38 г (0.01 моль) Na₂S₂O₈ и выдерживают 1 ч при этой температуре, затем добавляют еще 10 мл водного аммиака и поднимают температуру до комнатной (20÷23 °С), далее выдерживают еще 1 ч. После окончания времени выдержки образовавшийся осадок фильтруют и промывают на фильтре водой, этанолом и эфиром. Сушат на воздухе, маточный раствор оставляют при температуре 5 °С и через 2 суток собирают выпавший осадок. Выход 0.66 г (38 % от теор.) ИК-спектр 5, см-1: 3419, 3167, 1723, 1690, 1657, 1603, 1550, 1464, 1420, 1386, 1353, 1292, 1206, 1172, 1009, 778. Тпл 294-295 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 8.02 (NH, s), 7.59 (NH, s), 7.51 (NH, s), 6.78 (CH, d), 6.76 (CH, d), 5.74 (2NH, s), 5.59, 5.58 (CH, d), 5.56, 5.56 (CH, d) ¹³C (δ, м.д.): 62.86, 62.77 (CH), 158.29 (C=O), 169.77 (C=N), 179.45 (C=O).

Метод Б. *Окисление мочевой кислоты оксидом марганца IV (1:4).* К 15 мл воды и 7 мл водного 25 %-го аммиака добавляют 1.68 г (0.01 моль) мочевой кислоты и 4 г NaCl. Затем в предварительно охлажденную до минус 10 °С смесь постепенно добавляют 3.56 г (0.04 моль) MnO₂ и выдерживают 2 ч при этой температуре, после добавляют еще 10 мл водного аммиака и поднимают температуру до комнатной (20÷23 °С) и выдерживают 1 ч. После окончания времени выдержки фильтруют выпавший MnO, а маточный раствор оставляют хранить при температуре 5 °С для образования осадка. В течение 3-х суток образуется осадок 4-иминоаллантаина. Выход 0.71 г (41 % от теор.).

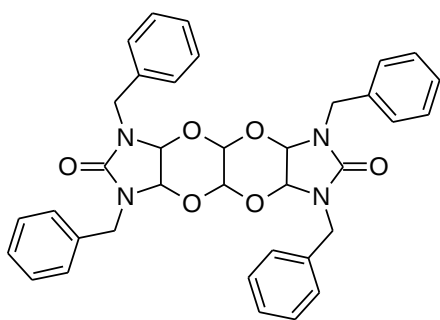


1,3-дибензилмочевина (ДБМ). 5 г (0.033моль)

ДНМ добавляют к 30 мл дистиллированной воды, при перемешивании и температуре не выше 5 °С

приливают 60 мл водного раствора бензиламина (0.1 моль). Реакционную массу постепенно нагревают до температуры 90 °С и выдерживают 4 ч. Фильтруют выпавший осадок, промывают холодной водой. Выход – 5.76 г

(72% от теор.). Т.пл. = 166-168 °С. ИК, см^{-1} : 3353, 3321, 3063, 3031, 3086, 2924, 2876, 1626, 1572, 1453, 1493, 1262, 1081, 753, 729, 695. $^1\text{H NMR}$ δ 7.22-7.31 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.43-6.44 (2H, t, 2NH), 4.23(2H, s, CH_2), 4.24(2H, s, CH_2). Вычислено (%): C, 74.91; H, 6.66; N, 11.65. Найдено $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (%): C, 74.76; H, 6.53; N, 11.25.



3,3'-Би(6,8-дибензил-2,4-диокса-9,8- диазабицикло[3.3.0] октан-7-он

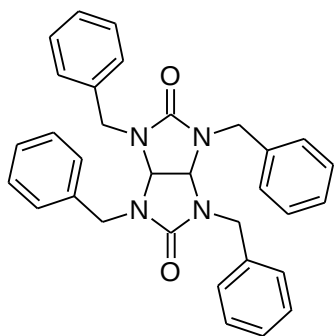
Смесь, состоящую из 9 мл воды; 1,3-дибензилмочевины (0.02 моль), 40%-го водного глиоксаля (0.01 моль) и 2 мл концентрированной соляной кислоты,

перемешивают при температуре 23-25 °С в течение 5 суток. После чего фильтруют белый осадок, а маточный раствор упаривают. Образовавшиеся белые кристаллы промывают водой и сушат при атмосферном давлении. Выход: 1.46 г (24 % от теор.), т. пл. = 200-202 °С. ИК: 3063, 3030, 2924, 1716, 1604, 1496, 1464, 1435, 1349, 1237, 1093, 965, 930, 731 698. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.20 и 4.90 (d, 4H, $J = 15.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.95 (s, 2H, O-CH-O), 5.37 (s, 4H, N-CH-O), 7.33 (m, 20H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$, (126 MHz, CDCl_3) δ 45.02 ($J_1 = 139$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 85.42 ($J_1 = 180$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, N-CH-O), 99.18 ($J_1 = 173$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, O-CH-O), 127.87 ($J_1 = 160$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, *p*-Ph), 128.47 ($J_1 = 157$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, *o*-Ph), 128.83 ($J_1 = 161$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, *m*-Ph), 136.47 (*i*-Ph), 157.45 ($J_1 = 3.3$ Hz, C=O); $^{15}\text{N NMR}$ (51 MHz, HCONH_2) δ 100.6. HR-MS: Вычислено [$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_4$] 618.2473; найдено m/z 618.2477. Вычислено (%): C, 69.90; H, 7.87; N, 12.96. Найдено $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (%): C, 69.86; H, 7.63; N, 12.65.

Алкилирование тетразамещенных гликольурилов

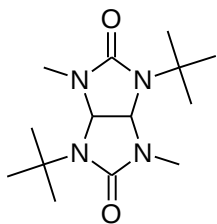
Общая методика: к 20 мл ацетонитрила добавляют 0.0025 моль дизамещенного гликольурила, 0.01 моль алкилирующего агента (йодистого метила, бромистого этила или хлористого бензила) и 0.01 моль KOH.

Нагревают реакционную массу до 75 °С и выдерживают 3 ч. После чего фильтруют выпавшую соль KИal, а из маточного раствора удаляют растворитель. Полученный маслообразный остаток оставляют на 1 ч при 0 °С для кристаллизации и затем добавляют диэтиловый эфир. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой для растворения оставшейся соли и затем снова обрабатывают диэтиловым эфиром. Фильтруют полученный порошок и сушат при атмосферном давлении.



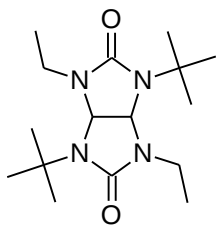
2,4,6,8-тетрабензилгликольурил. 1,36 г (63 % от теор.), т.пл. 100-102 °С. ИК: 3062, 3030, 2931, 1708, 1604, 1468, 1452, 1359, 1328, 1232, 1145, 1074, 1029, 951, 735, 701. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.11 and 4.83 (d, 4H, *J* = 15.7 Hz, CH₂-Ph), 4.84 (s, 2H, N-CH-N), 7.12 (m, 8H, *m*-Ph), 7.32 (m, 12H, *o,p*-Ph).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ 47.23 (td, *J*₁ = 139 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, CH₂-Ph), 67.71 (*J*₁ = 164 Hz, N-CH-N), 127.97 (*J*₁ = 155 Hz, *o*-Ph), 128.08 (*J*₁ = 157 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, *p*-Ph), 129.17 (*J*₁ = 160.5 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, *m*-Ph), 136.24 (*i*-Ph), 159.54 (C=O). ¹⁵N NMR (51 MHz, HCONH₂) δ 100.3. HR-MS: Вычислено C₃₂H₃₀N₄O₂ [M]⁺ 502.2363; Найдено *m/z* 502.2369. Вычислено (%): C, 76.52; H, 6.03; N, 11.15 Найдено (%): C, 76.51; H, 6.05; N, 10.87.



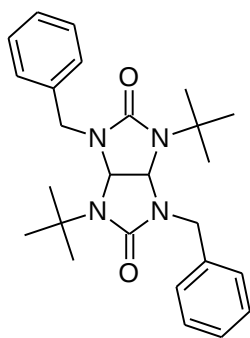
2,6-диметил-4,8-дитрет-бутил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход 0,28 г (40 % от теор.). Т.пл = 144-146 °С. ИК, см⁻¹: 2984, 2971, 2910, 2887, 1711, 1690. ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃CN) 5,17 (s, 2H, N-CH-N), 2,80 (s, 6H, CH₃), 1,44 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C ЯМР (100 MHz, CD₃CN) δ 158.87 (C=O), 69.94 (N-CH-N), 53.51 (C(CH₃)), 28.34 (C(CH₃)), 28.54 (CH₃). Вычислено (%): C, 59.49; H, 9.21; N, 19.83 C₁₄H₂₆N₄O₂ Найдено (%): C, 59.28; H, 9.95; N, 20.87.



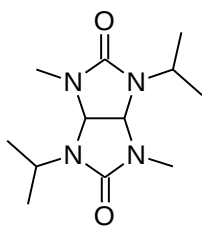
2,6-диэтил-4,8-дитрет-бутил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.46 г (59 % от теор.). Т.пл = 122-124 °С. ИК, см^{-1} : 3445, 3340, 3222, 2973, 2933, 2875, 1686, 1655. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 5.28 (s, 2H, N-CH-N), 3.17-3.23 (q, 4H, CH_2), 1.27 (s, 18H, CH_3), 1.02-1.05 (t, 6H, CH, CH_3).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3CN) δ 158.95 (C=O), 67.92 (N-CH-N), 53.83 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 35.21 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 28.34 (CH_3), 11.75 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$). Вычислено (%): C, 61.85; H, 9.66; N, 18.04 $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ Найдено (%): C, 61.81; H, 8.95; N, 19.27.



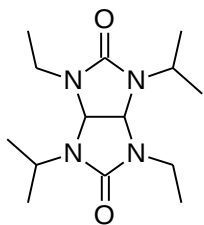
2,6-дибензил-4,8-дитрет-бутил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.9 г (83 % от теор.). Т.пл = 223-225 °С. ИК, см^{-1} : 3062, 3028, 2968, 2934, 2892, 1704 (C=O), 1687 (C=O). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 7.39-7.19 (m, 10H, Ph); 5.43 (s, 2H, N-CH-N), 4.79 ($J = 17.3$ Hz, d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 ($J = 17.3$ Hz, d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1.30

(s, 18H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3CN) δ 159.14 (C=O), 138.11 (*i*-Ph), 128.60 (*m*-Ph), 126.16 (*o,p*-Ph), 68.41 (N-CH-N), 54.08 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 43.73 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 28.27 (CH_3). Вычислено (%): C, 71.80; H, 7.82; N, 12.89 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ Найдено (%): C, 71.75; H, 7.65; N, 12.67.

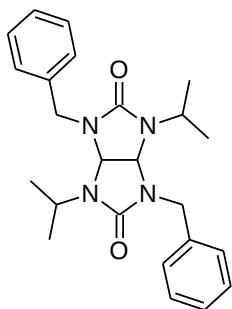


2,6-диметил-4,8-диизопропил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.22 г (34 % от теор.). ИК, см^{-1} 2976, 2942, 2884, 1698 (C=O). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 5.11 (s, 2H, N-CH-N), 3.77-3.73 (m, 2H, CH), 1.88 (s, 6H, CH_3), 1.30-1.22 (m,

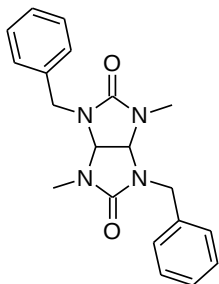
12H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_2Cl_2) δ 159.17 (C=O), 70.78 (N-CH-N), 46.67 (CH), 20.58 (CH_3), 19.35 (CH_3). Вычислено (%): C, 56.62; H, 8.65; N, 22.02 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ Найдено (%): C, 56.35; H, 8.49; N, 21.76.



2,6-диэтил-4,8-диизопропил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.36 г (51 % от теор.). ИК, см^{-1} : 2974, 2937, 2881, 1693 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 5.16 (s, 2H, N-CH-N), 3.69-3.66 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.51-3.09 (m, 4H, CH_2), 1.07-1.35 (18H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3CN) δ 158.66 ($\text{C}=\text{O}$), 68.16 (N-CH-N), 47.26 (CH), 36.60 (CH_2), 19.63, 19.91 (CH_3), 11.97 (CH_3). Вычислено (%): C, 61.85; H, 9.66; N, 18.04 $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ Найдено (%): C, 61.79; H, 8.93; N, 19.21.

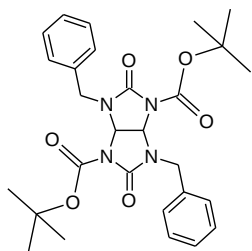


2,6-дибензил-4,8-диизопропил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.59 г (58 % от теор.). ИК, см^{-1} : 3320, 3172, 2976, 2934, 2892, 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 7.40-7.24 (m, 10H, Ph); 5.06 (s, 2H, N-CH-N), 4.72 ($J=16.4$ Hz, d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35 ($J=16.4$ Hz, d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.43-3.45 (m, 2H, CH), 1.22 (s, 12H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3CN) δ 158.94 ($\text{C}=\text{O}$), 137.69 (*i*-Ph), 128.60 (*m*-Ph), 127.19 (*o,p*-Ph), 69.29 (N-CH-N), 48.05 (CH), 45.55 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 19.46 (CH_3). Вычислено (%): C, 70.85; H, 7.38; N, 13.76 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ Найдено (%): C, 70.80; H, 7.12; N, 12.97.



2,6-дибензил-4,8-диметил-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.38 г (48 % от теор.). ИК, см^{-1} : 3059, 3028, 2966, 2920, 2892, 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1687 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 7.36-7.17 (m, 10H, Ph); 5.36 (s, 2H, N-CH-N), 4.77 ($J=16.4$ Hz, d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2.54 (s, 6H, CH_3).

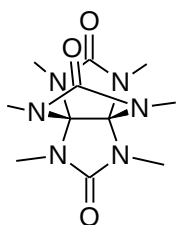
^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3CN) δ 158.14 ($\text{C}=\text{O}$), 138.17 (*i*-Ph), 128.66 (*m*-Ph), 126.15 (*o,p*-Ph), 68.31 (N-CH-N), 42.53 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 28.36 (CH_3).



2,6-дибензил-4,8-ди-Вос-2,4,6,8-тетрааза[3.3.0]октан-2,7-дион. Выход: 0.29 г (30 % от теор.). **ИК**, см^{-1} : 3054, 3018, 2989, 2914, 1772 (C=O), 1760 (C=O). **^1H ЯМР** (400 МГц, CD_3CN) ^1H 7.38-7.29 (m, 10H, Ph), 5.96 (s, 2CH, N-CH-N), 4.67-4.51 (4H, CH_2), 1.36 (s, 18H, C(CH_3)). **^{13}C ЯМР** (100 МГц, CD_3CN) 27.06 (CH_3), 45.85 (CH_2), 66.56 (N-CH-N), 83.13 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 126.54, 128.45 (Ph), 137.72 (C_iPh), 150.22 (O-C=O), 152.16 (C=O)

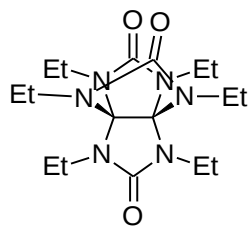
Алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

Общая методика: К 15 мл ДМСО добавляют 0.4 г (0.002 моль) 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и 1.12 г (0.02 моль) KOH, перемешивают в течение 30 мин при 40 °С и затем добавляют 0.02 моль соответствующего алкилгалогенида. Реакционную массу нагревают до 75-80 °С и выдерживают 6 ч. После завершения реакции фильтруют образовавшуюся соль, а маточный раствор экстрагируют (15 мл×3) смесью вода/хлористый метилен в соотношении 1÷1. Органический слой упаривают, получив белый порошок.



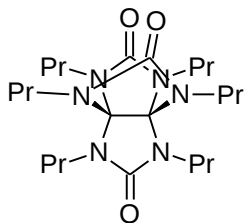
3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаметил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан. Выход 0.32 г (56 % от теор.). Т.пл = 256-258 °С **ИК**, см^{-1} : 2944, 2602, 1690, 1629, 1503, 1401, 1371, 1273, 1207, 1156, 1008, 832, 702. **^1H ЯМР** (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00

(s, 18H, CH_3); **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 157.43 (C=O), 90.64 (Счетв), 26.72 (CH_3). HR-MS: Вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}]^{+x}$ 282.1435; найдено m/z 282.1436. Вычислено (%): C, 46.76; H, 6.38; N, 29.76 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$ Найдено (%): C, 46.57; H, 6.23; N, 29.38.



3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаэтил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан. Выход 0.33 г (45 % от теор.). Т.пл = 220-222 . **ИК**, см^{-1} : 2976, 2935, 2872, 1696, 1622, 1496, 1437, 1369, 1354, 1279, 1218, 1060, 966, 862, 756, 702.

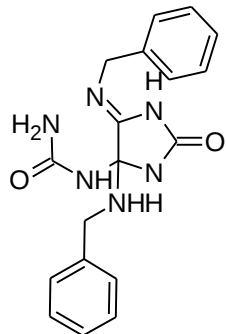
^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.50-3.45 (q, $J=7\times 3$ Hz, 2H, CH₂), 1.01-0.98 (t, $J=7\times 2$ Hz, 3H, CH₃); **^{13}C ЯМР** (126 MHz, DMSO-*d*₆) 156.49 (C=O), 96.24 (Счетв), 36.21 (CH₂), 14.31 (CH₃). Вычислено (%): C, 62.22; H, 8.73; N, 22.92 C₁₉H₃₂N₆O₃ Найдено (%): C, 62.17; H, 8.54; N, 22.83.



3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексапропил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан. Выход 0.46 г (51 % от теор.). Т.пл = 180-182 °С. **ИК**, см⁻¹: 2967, 2936, 2876, 1704, 1484, 1426, 1344, 1291, 1200, 1078, 910, 884, 847, 809. 749.

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,36–3,39 (m, 12H, CH₂), 1.36–1.41(m, 12H, CH₂), 0.77–0.81 (t, $J=7.4 \times 2$ Hz, 18H, CH₃); **^{13}C ЯМР** (100 MHz, DMSO-*d*₆) 156.53 (C=O), 87.01 (Счетв), 42.91 (CH₂-CH₂-CH₃), 22.06 (CH₂-CH₂-CH₃), 11.32 (CH₂-CH₂-CH₃). Вычислено (%): C, 61.25; H, 9.32; N, 18.64 C₂₃H₄₂N₆O₃ Найдено (%): C, 61.02; H, 9.12; N, 17.51.

Взаимодействие мочевой кислоты с аминами

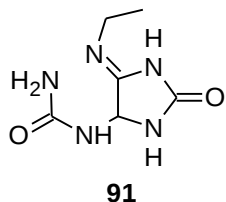


К 30 мл воды добавляют 1.68 г (0,01 моль) мочевой кислоты, 2.14 г (0,02 моль) бензиламина и 4 г NaCl. Охлаждают реакционную массу до 0 °С и добавляют 4.76 г (0,02 моль) Na₂S₂O₈ и выдерживают 2 ч при этой температуре. После чего фильтруют выпавший осадок, промывают водой и этиловым спиртом, сушат. Выход 2.71 г (77 %). Т.пл >350 °С.

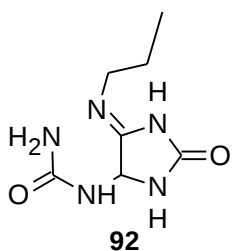
ИК, см⁻¹ 3500, 3280, 3028, 2943, 1754, 1727, 1649, 1592, 1453, 1427, 1377, 1352, 1296, 1226, 1125, 1094, 948. **^1H ЯМР** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.60 (t, 2H, NH₂), 4.16, 4.20, 4.29, 4.33 (4H, 2CH₂), 7.20-7.30 (m, 10 CH), 7.86 (s, 3H, 3NH). **^{13}C ЯМР** (100 MHz, DMSO-*d*₆) 43.22, 46.44, 80.09 (C_{четв}), 127.31-128.55, 137.00, 139.66, 156.13 (C=N), 168.73 (C=O), 169.70 (C=O).

Общая методика: в 30 мл дистиллированной воды при температуре 25 °С добавляют 0,01 моль мочевой кислоты, 7 мл 25 % водного аммиака, 0,02 моль первичного амина и 4,76 г (0,02 моль) Na₂S₂O₈, после 3 ч выдержки реакционной массы при этой температуре, выделяли продукт. При получении

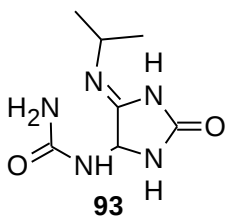
91-93 реакционную массу упаривали в 2 раза, выпавший осадок отфильтровывали. При получении **90**, **94-96** полученный осадок отфильтровывали сразу после окончания выдержки. Полученные осадки сушили на воздухе до постоянной массы.



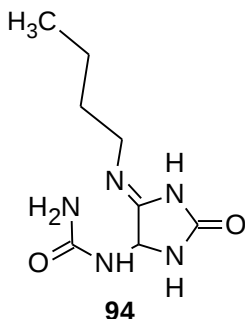
4-этилиминоаллантиин. Выход 67 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (t, 3H, CH₃), 2.72, 2.73, 2.75, 2.76 (m, 2H, CH₂), 3.60 (t, 2H, NH₂), 5.44 (s, 3H, 3NH), 7.25 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆) 14.45 (CH₃), 35.07 (CH₂), 62.70 (CH), 158.30 (C=N), 160.05, 177.26 (C=O).



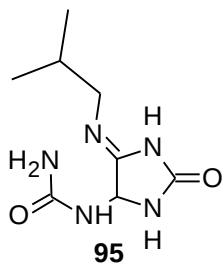
4-пропилиминоаллантиин. Выход 69 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.15 (t, 3H, CH₃), 2.64, 2.66, 2.67, 2.68 (m, 4H, 2CH₂), 3.65 (t, 2H, NH₂), 5.42 (s, 3H, 3NH), 7.40 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆) 15.10 (CH₃), 38.42 (CH₂), 64.15 (CH), 158.11 (C=N), 164.45, 176.10 (C=O).



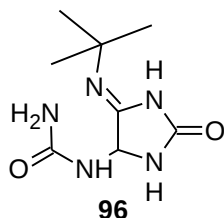
4-изопропилиминоаллантиин. Выход 74 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.84, 0.86, 0.87, 0.89 (m, 3H, CH₃), 1.24 (s, H, CH), 1.45, 1.47, 1.49, 1.51 (m, 3H, CH₃), 3.52 (t, 2H, NH₂), 5.38 (s, 3H, 3NH), 7.38 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆) 14.10 (CH₃), 42.01 (CH), 62.54 (CH), 157.92 (C=N), 162.65, 177.00 (C=O).



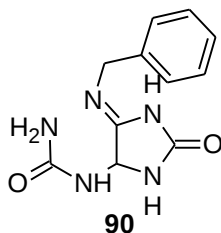
4-бутилиминоаллантиин. Выход 73 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.88 (t, 3H, CH₃), 2.68, 2.70, 2.72, 2.73 (m, 6H, 3CH₂), 3.20 (t, 2H, NH₂), 5.44 (s, 3H, 3NH), 7.55 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆) 14.04 (CH₃), 19.91 (CH₂), 30.84 (CH₂), 42.20 (CH₂), 62.71 (CH), 147.39 (C=N), 158.34, 160.04 (C=O).



4-изобутилиминоаллантион. Выход 71 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, 6H, 2CH₃), 1.85, 1.87, 1.89, 1.91 (m, H, CH), 2.55 (t, 2H, CH₂), 3.09 (t, 2H, NH₂), 5.42 (s, 3H, 3NH), 7.55 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6) 20.46, 20.94 (CH₃), 29.57 (CH₂), 49.79, 58.39 (CH), 147.68 (C=N), 167.48, 167.75 (C=O).



4-трет-бутилиминоаллантион. Выход 79 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (s, 9H, 3CH₃), 3.20 (t, 2H, NH₂), 5.43 (s, 3H, 3NH), 7.09 (s, H, CH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6) 27.64 (CH₃), 43.32 (C_{четв}), 62.86 (CH), 147.28 (C=N), 158.28, 158.36 (C=O).



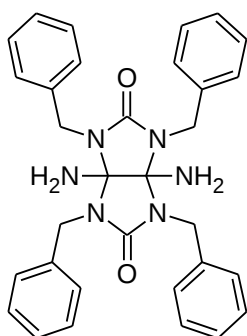
4-бензилиминоаллантион. Выход 78 %. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.45 (t, 2H, 2CH₂), 5.68-5.75 (d, 1H, NH), 5.78 (s, 2H, NH₂), 6.82-6.84 (d, 1H, NH), 7.27-7.33 (m, 5CH), 7.62 (s, 1H, NH), 8.64 (t, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6) 45.87, 62.85 (CH), 127.45-128.74, 138.79, 158.28 (C=N), 169.25.

Алкилирование 1,5-диаминогликольурила

Метод А: к 15 мл ДМСО добавляют 0,86 г (0,005 моль) 1,5-диаминогликольурила (0,005 моль), нагревают реакционную массу до 60 °С и перемешивают 30 мин до полного растворения исходного вещества, затем добавляют 7 мл (0,06 моль) хлористого бензила (или 0,06 моль йодистого метила) и 3,36 г (0,06 моль) КОН, выдерживают при 80 °С в течение 4 ч. После завершения реакции фильтруют выпавшую соль, к маточному раствору добавляют 50 мл воды, экстрагируют хлористым метиленом (3×15 мл) и удаляют растворитель на ротаторном испарителе. После чего к полученному осадку добавляют ацетон и фильтруют выпавший осадок – продукт **99**, упаривают ацетон – продукт **97**.

Метод Б: к 10 мл ДМСО добавляют 0,86 г (0,005 моль) 1,5-диаминогликольурила и 2,52 г (0,045 моль) порошкообразного КОН.

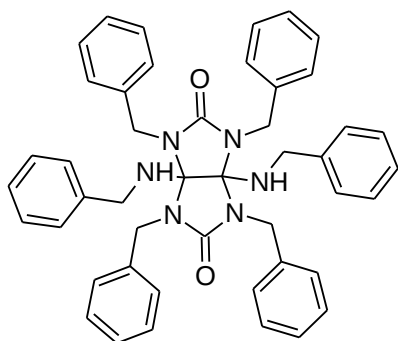
Суспензию перемешивают в течение 1 ч при 80 °С. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют 3 мл (0,03 моль) хлористого бензила (или 0,03 моль йодистого метила) в 5 мл ДМСО и в течение 3 ч перемешивают при температуре 20-23 °С. Затем реакционную массу фильтруют и промывают водой (продукт **97**), а маточный раствор выливают в 100 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (20 мл×3). Органический слой упаривают с образованием продукт **98**.



1,5-диамино-2,4,6,8-тетрабензилгликольурил (97).

Выход 53% Т.пл = 158-160 °С. ИК, cm^{-1} : 3319.7, 3086.3, 3062.6, 3030.7, 2921.1, 2874.5, 2812.4, 1627.8, 1572.2, 1493.2, 1471.3, 1452.2, 1424.6, 1366.7, 1254.4, 1080.1, 1062.1, 1025.9, 1002.8, 911.2, 751.7, 731.1, 696.3 ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) 7.39-7.21 (m, 20 H, CH), 6.47-6.44

(t, 4H, NH_2 , $J=5.6$ Hz), 4.24-4.23 (d, $J=6$ Hz, 8H, CH_2) ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.58 (C=O), 141.35 (i-Ph), 128.68, 127.44, 127.02 (Ph), 71.86 (N-C-N), 43.40 (CH_2). Вычислено (%): C, 72.09; H, 6.01; N, 15.77 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ Найдено (%): C, 71.79; H, 5.53; N, 15.97.

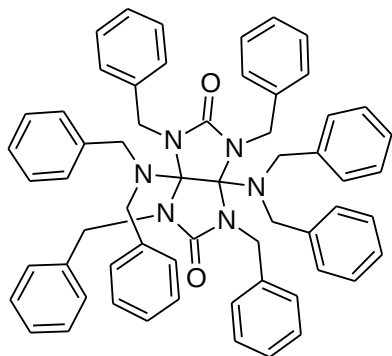


1,5-бис(бензиламино)-2,4,6,8-

тетрабензилгликольурил (98). Выход 42% Т.пл = 215-217 °С. ИК, cm^{-1} : 3273.2, 3258.4, 3198, 3088.3, 3065.2, 3030.2, 2932.1, 1731.3, 1671.9, 1605.3, 1497.2, 1448.6, 1411.2, 1359.8, 1225.5, 1139.8, 1075.9, 1044.9, 1029.7, 1009.2, 931.7, 893.0, 830.8,

758.6, 731.0, 695.1. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) 9.82, (s, 1H, NH), 9.78 (s, 1H, NH), 7.39-7.27 (m, 30H, CH), 4.77-4.54 (d, $J=14.7$ Hz, 12H, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6) δ 150.77 (C=O), 137.15 (i-Ph), 129.05, 128.92, 127.86 (Ph), 71.88 (N-C-N), 42.42 (CH_2). Вычислено (%): C, 77.43; H, 6.12; N, 11.78

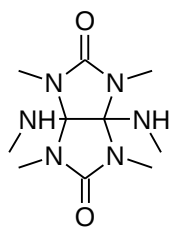
$C_{46}H_{44}N_6O_2$ Найдено (%): C, 77.57; H, 6.83; N, 11.67.



1,5-бис(дибензиламино)-2,4,6,8-

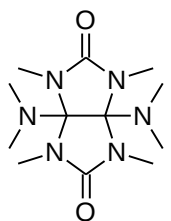
тетрабензилгликольурил (99). Выход 36% Т.пл = 154-156 °С. ИК, cm^{-1} : 3034.2, 1729.4, 1495.8, 1440.6, 1410.3, 1350.5, 1141.7, 1081.1, 1001.6, 757.3, 741.2, 696.8 1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) 7.37-7.30 (m, 40H, CH), 4.69

(s, 16H, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157.95 (C=O), 135.88 (i-Ph), 128.92, 128.12, 128.05 (Ph), 71.86 (N-C-N), 42.40 (CH_2). Вычислено (%): C, 80.62; H, 6.27; N, 9.41 $C_{60}H_{56}N_6O_2$ Найдено (%): C, 80.41; H, 6.04; N, 9.12.



1,5-бис(бензиламино)-2,4,6,8-тетрабензилгликольурил. Выход 46%. Т.пл = 215-217 °С. ИК, cm^{-1} : 3268, 2950, 1731, 1644, 1469, 1394, 1248, 1050. 1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (s, 2H, NH), 2.97 (s, 18H, CH_3). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.67 (C=O),

71.34 (N-C-N), 28.56 (CH_3). Вычислено (%): C, 46.82; H, 7.80; N, 32.81 $C_{10}H_{20}N_6O_2$ Найдено (%): C, 46.77; H, 7.38; N, 32.57.

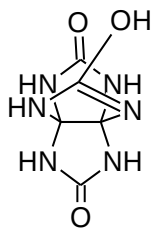


1,5-бис(дибензиламино)-2,4,6,8-тетрабензилгликольурил.

Выход 57% Т.пл = 154-156 °С. ИК, cm^{-1} : 2952, 1734, 1710, 1468, 1390, 1279, 1098 1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) 2.97 (s, 24H, CH_3) ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.29 (C=O), 70.84 (N-C-N),

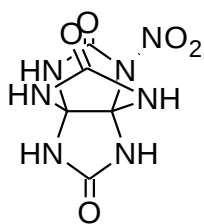
28.04 (CH_3). Вычислено (%): C, 50.64; H, 8.44; N, 29.54 $C_{12}H_{24}N_6O_2$ Найдено (%): C, 51.07; H, 8.23; N, 29.38.

Взаимодействие 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана с нитрующими агентами



10-гидрокси-2,4,6,8,9,11-гексаазатрицикло[3.3.3.0.1,5]ундек-9-ен-3,7-дион. К 7 мл концентрированной азотной кислоты, охлажденной до минус 40 °С добавляют 0,5 г ТНАР. Затем реакционную массу выдерживают при этой температуре и перемешивают в течение 1 ч. После чего выливают в лед.

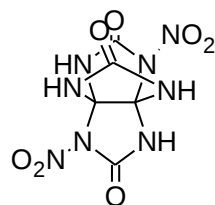
Выпавшие белые кристаллы фильтруют и сушат. Выход 86 %. **ИК, см⁻¹**: 3226, 1815, 1755, 1697, 1496, 1462, 1389, 1190, 1162, 1090, 998, 777. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 2H, 4,9-NH), 9.03 (s, 2H, 6,7-NH), 10.17 (s, 1H, 3-NH). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 80.40 (6a-C), 86.50 (3a-C), 146.61 (2-C=O), 158.20 (5,8-C=O). **¹⁵N NMR** (51 MHz, HCONH₂) δ 106 (6,7-N, ¹J_{NH} = 97 Гц), 111 (4,9-N, ¹J_{NH} = 95 Гц). Вычислено C₅H₆N₆O₃ [M]⁺ 199.0572; найдено *m/z* 199.0513.



3,7,10-триоксо-2-нитро-2,4,6,8,9,11-

гексааза[3.3.3]пропеллан. К 5 мл концентрированной азотной кислоты, охлажденной до 0 °С добавляют 0,3 г ТНАР. Затем реакцию массу выдерживают при температуре 0-10 °С и

перемешивают 1 ч. После чего реакцию массу выливают в лед. Выпавшие белые кристаллы фильтруют и сушат. Выход 79%. Т.пл. обугливается выше 300 °С. **ИК, см⁻¹**: 3403, 3230, 1809, 1746, 1701, 1556, 1489, 1335, 1261, 1186, 1093, 961. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (br. s, 2H, 6,9-H), 9.03 (br. s, 2H, 8,11-H), 10.17 (s, 1H, 4-H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 80.39 (octet, *J*_{CH} = 2.6 Hz, 1-C), 86.50 (octet, *J*_{CH} = 2.6 Hz, 5-C), 146.60 (d, *J*_{CH} = 4.7 Hz, 3-C), 158.19 (t, ²*J*_{CH} = 3.4 Hz, NH-CO-NH). **¹⁵N NMR** (51 MHz, HCONH₂) δ 105.8 (¹*J*_{NH} = 96.7 Hz, 8,11-N), 110.5 (¹*J*_{NH} = 94.4 Hz, 6,9-N), 114.8 (¹*J*_{NH} = 95.2 Hz, 4-N), 219.2 (2-N). Вычислено C₅H₅N₇O₅ [M]⁺⁺ 243.0691; найдено *m/z* 243.0532.



3,7,10-триоксо-2,8-динитро-2,4,6,8,9,11-

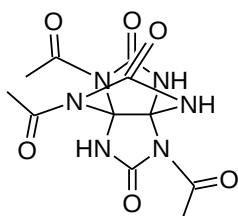
гексааза[3.3.3]пропеллан. К 5 мл смеси азотной и серной кислот (HNO₃:H₂SO₄ 48:52), предварительно охлажденной до 0 °С, добавляли 0,3 г ТНАР. Затем реакцию массу перемешивали в течение 1 ч при температуре 25 °С, после

чего выливали в лед. Выпавший белый осадок отфильтровывали, сушили.

Выход 0.26 г (60 % от теор.). Т.пл. 207-209 °С. ИК, cm^{-1} : 3350, 3096, 2827, 1804, 1777, 1752, 1583, 1456, 1332, 1264, 1182, 1085. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 2H, NH-CO-NH), 10.87 (s, 2H, NH-CO-N-NO_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 81.27 (t, $^2J_{\text{CH}} = 3.9$ Hz, C(N)_3), 145.89 (s, $\text{CO(N-NO}_2)$), 157.27 (t, $^2J_{\text{CH}} = 3.4$ Hz, NH-CO-NH). $^{15}\text{N NMR}$ (51 MHz, HCONH_2) δ 105.1 (NH-CO-NH , $^1J_{\text{NH}} = 48$ Hz). HR-MS: Вычислено $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_8\text{O}_7$ $[\text{M}]^{+x}$ 288.0198; найдено m/z 288.0196.

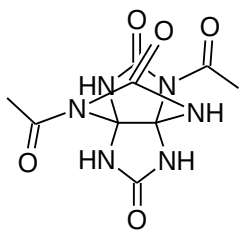
Ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

К 15 мл уксусного ангидрида добавляют 0.3 г (0.0015 моль) 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и 0.3 мл (0.006 моль) концентрированной серной кислоты. Реакционную массу нагревают до 90 °С и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. После чего осадок фильтруют, а уксусный ангидрид упаривают. Оба осадка объединяют и растворяют в горячей воде. Нерастворенный осадок – соединение **105**. После удаления воды получают соединение **104**.



3,7,10-триоксо-2,4,6-триацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан. Выход 0.33 г (68 % от теор.). ИК, cm^{-1} : 3277, 2943, 2826, 1761, 1726, 1696, 1454, 1416, 1376, 1316, 1188, 980. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 2.34

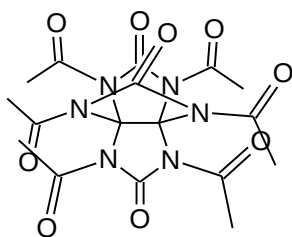
(s, 6H, 1,7- CH_3), 9.59 (s, 1H, 6-NH), 9.99 (s, 2H, 3,9-NH). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 23.19(4- CH_3), 25.21 (1,7- CH_3), 80.81 (6a-C), 84.05 (3a-C), 150.94 (5-C=O), 152.74 (2,8-C=O), 168.61 (4-C=O), 168.85 (1,7-C=O). $^{15}\text{N NMR}$ (51 MHz, HCONH_2) δ 108 (6-N, $^1J_{\text{NH}} = 98$ Гц), 111 (3,9-N, $^1J_{\text{NH}} = 98$ Гц), 163 (1,7-N), 169 (4-N). Вычислено (%): C, 40.71; H, 3.70; N, 25.91 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_6$ Найдено (%): C, 40.62; H, 3.46; N, 25.74. Вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_6$ $[\text{M}]^+$ $m/z=324.0813$, найдено $m/z=324.0810$.



3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-2,4,6,8,9,11-

гексааза[3.3.3]пропеллан. К 7 мл смеси азотной и серной кислот ($\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{SO}_4$ 48:52), при комнатной температуре добавляют 0,53 г (1,6 ммоль) 2,4,6-триацетил-ТНАР.

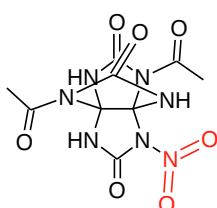
Перемешивают при этой температуре в течение 2 ч и затем реакционную массу выливают на лед. Выход 0,37 г (80 %). **ИК**, см^{-1} : 3238, 2939, 2831, 1778, 1722, 1675, 1470, 1382, 1326, 1181, 1114, 1096, 1044, 992, 788. **^1H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 2.36 (s, 6H, CH_3), 8.67 (s, 2H, 7,9-NH), 9.74 (s, 2H, 3,6-NH). **^{13}C** (126 MHz, DMSO) δ 23.15 (CH_3), 82.40 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 151.98 ($\text{C}=\text{O}$), 157.91 ($\text{C}=\text{O}$), 168.52 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$). **^{15}N NMR** (51 MHz, HCONH_2) δ 107 (7,9-N, $^1J_{\text{NH}} = 99$ Гц), 114 (3,6-N, $^1J_{\text{NH}} = 97$ Гц), 173 (1,4-N, N-CO- CH_3). Вычислено (%): C, 38.27; H, 3.53; N, 29.77 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_5$ Найдено (%): C, 38.01; H, 3.41; N, 29.12. Вычислено $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_6$ $[\text{M}]^+$ $m/z=282.0707$, найдено $m/z=282.0709$.



3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-

гексааза[3.3.3]пропеллан. К 15 мл хлористого метилена добавляли 0,28 г 3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]

пропеллана 4,3 мл хлористого ацетила и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Затем через капельную воронку добавляли 0,73 мл триэтиламина и нагревали смесь до кипения в течение 2 ч. После завершения реакции маточный раствор упаривали и получали белый осадок, который промывали водой и сушили. Выход 0.9 г (20 %). **ИК**, см^{-1} : 2927, 1766, 1721, 1659, 1619, 1400, 1371, 1253, 1190, 1036, 978. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 2,37 (18H, s, CH_3). **^{13}C** (126 MHz, DMSO) δ 23.15 (CH_3), 82.72 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 153.18 ($\text{C}=\text{O}$), 166.12 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$). Вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{N}_6$ $[\text{M}]^+$ $m/z=450.3596$, найдено $m/z=450.3591$.



3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-9-нитро-2,4,6,8,9,11-

гексааза[3.3.3]пропеллан. К 3,3 мл HNO_3 (конц.), охлажденной до 0 °C добавляют 0,18 г (0,6 ммоль)

3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Затем из капельной воронки добавляют 2,3 мл уксусного ангидрида так, чтобы температура не поднималась выше +15 °С. Реакционную массу выдерживают при +25 °С в течение 1 ч. После окончания времени выдержки реакционную массу выливают в лед для образования осадка. Фильтруют, промывают водой, ацетоном и высушивают при атмосферном давлении. Выход 0,13 г (57 %). Т.пл. (ДСК) = 241 °С. **ИК**, см⁻¹: 3372, 3235, 1778, 1677, 1588, 1448, 1382, 1325, 1179, 1157. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 10.61 (1H, s, NH), 10.45 (1H, s, NH), 10.35 (1H, s, NH), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃). **¹³C ЯМР** (100 МГц, ДМСО-*d*₆) 169.98 (C=O), 169.06 (C=O), 151.79 (C=O), 151.38 (C=O), 149.40 (C=O), 84.07 (Счетв), 81.05 (Счетв), 24.46 (CH₃), 23.80 (CH₃). HR-MS: Вычислено C₉H₉O₇N₇ [M]⁺⁺ *m/z*=327.0558; найдено *m/z*=327.0554.

Изучение биологической активности

Антибактериальная активность:

Противобактериальная активность: в лунках 96-луночного культурального планшета с U-образным дном на среде МПБ (мясопептонный бульон) сделаны двукратные разведения экспериментальных препаратов (объем 100 мкл). В каждую лунку добавлено 100 мкл ночной культуры, разбавленной до концентрации 10⁶ кл/мл. Инкубация при 37°С в течение 40 часов. Определение оптической плотности по отношению к контролю (рост бактериальной культуры без препарата).

Противовирусная активность:

Метод. Для анализа противовирусной активности *in vitro* были использованы два метода: 1- торможение вирусиндуцированного цитопатического действия (ЦПД) [145], определяемого визуально под микроскопом, и 2 – по изменению поглощения клетками прижизненного красителя –нейтрального красного (НК) [146].

Для этого засевали лунки 96-луночного планшета культурой клеток MDCK, с посевной дозой 2 × 10⁴ клеток на лунку. После формирования 90 % монослоя (20 часов инкубации при 37°С в атмосфере 5 % CO₂) вносили вирус

гриппа А /California/ 07/09 (H1N1pdm09), в дозе 100 ТЦИД₅₀ на лунку. Эта доза эквивалентна множественности заражения 0,001 инфекционных частиц на клетку. Через 30 мин после заражения в лунки вносили исследуемый образец в культуральной среде и инкубировали при 37°C в атмосфере 5 % СО₂ в течение 72 часов. Затем в каждую лунку планшета был добавлен нейтральный красный (конечная концентрация 0,34%), через 1,5 часа клетки отмыты, добавлен раствор для экстракции красителя (0,1 М NH₄H₂PO₄ и 96 % этанол в равных объемах) и определена оптическая плотность высвободившегося красителя при длине волны 490 нм. Противовирусную активность соединения рассчитывали как дозу (концентрацию) экспериментального препарата, которая на 50% ингибирует вирусную репродукцию, или IC₅₀. Хотя для расчета IC₅₀ использовали оба метода (определение ЦПД и инкубация с нейтральным красным), в работе приведены только данные, полученные с НК, как более объективные.

Для анализа токсичности соединений засевали лунки 96-луночного планшета культурой клеток MDCK, с посевной дозой 2×10^4 клеток на лунку. Через 20 часов инкубации при 37°C в атмосфере 5 % СО₂ вносили соединения, растворенные в среде MEM (Gibco), содержащей 5 % фетальной бычьей сыворотки. После 3-х дней инкубации оценивали процент ингибирования пролиферации клеток с использованием НК, как описано выше. Токсичность соединений рассчитывали как дозу (концентрацию) экспериментального препарата, при которой погибает 50 % клеток, или CD₅₀. Терапевтический индекс, или индекс селективности, IS, определяли как отношение CD₅₀ к IC₅₀.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод получения тетразамещенных гликольурилов алкилированием смеси изомеров дизамещенных гликольурилов. Изучено влияние различных факторов на выход целевых соединений. Получены и охарактеризованы ранее неизвестные производные, как с одинаковыми, так и с разными заместителями.

2. Изучен процесс алкилирования 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Исследовано влияние природы растворителя, температуры и времени реакции на выход продуктов алкилирования. Получены и охарактеризованы ранее неизвестные производные с метильными, этильными и пропиловыми заместителями.

3. Исследован процесс нитрования 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана азотной кислотой, смесью азотной и серной кислот, а также азотным ангидридом. В процессе нитрования получены моно- и динитропроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Установлено, что наряду с нитрованием протекает конкурирующая лактам-лактимная перегруппировка, которой способствуют низкие температуры систем (азотной кислоты или смеси азотной и серной кислот).

4. Проведено исследование взаимодействия 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана с различными ацилирующими агентами. Показано, что замещение атома водорода возможно только под действием уксусного ангидрида с образованием 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилпроизводных. Впервые действием ацетилхлорида на смесь 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилпроизводных синтезирован 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан.

5. На основании квантово-химических расчетов обоснован синтез нитро- и ацетилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Нестабильность 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексанитро-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана объясняется удлинением

связей C₁-C₅ и N-NO₂ в молекуле. При введении ацетильных групп длина связи C₁-C₅ становится короче и молекула приобретает стабильность, что приводит к успешному синтезу 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

6. 6. Изучена биологическая активность в отношении бактерий и вируса гриппа А полученных производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана, а также синтезированных тетразамещенных гликольурилов. Биологическую активность против бактерии *Staphylococcus aureus* проявили все исследуемые образцы, противовирусную – 3,7,10-триоксо-2,6,8,9,11-гексапропил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан, ди-*трет*-бутил-дибензил-, ди-*трет*-бутил-диметил-, а также ди-изопропил-дибензилгликольурил.

В результате диссертационного исследования было получено 32 новых соединения.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ДНМ – N',N-динитрометан

МК – мочевая кислота

Вос₂O – дитрет-бутил-дикарбонат

ДМАП – N,N-диметиламинопиридин

ГУ – гликольурил

ДиАГУ – 1,5-диаминогликольурил

ТЭА – триэтиламин

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТФУ, CF₃COOH – трифторуксусная кислота

DIBAL-H – гидрид диизобутилалюминия

THF – тетрагидрофуран

ДМСО, DMSO – диметилсульфоксид

ДМФА, DMF – диметилформамид

reflux – кипячение с обратным холодильником

THAP – 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан

Мебикар – 2,4,6,8-тетраметилгликольурил

CDI – 1,1-карбонилдиимидазол

Ac₂O – уксусный ангидрид

NBS – N-бромсукцинамид

p-TsOH – p-толуолсульфокислота

ВВ – взрывчатое вещество

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова, Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ / Е.Ю. Орлова. – Л.: «Химия», 1973.– 688 с.
2. Антипин, И.С. Органическая химия. История и взаимная связь университетов России / И.С. Антипин, М.А. Казымова, М.А. Кузнецов, А.В. Васильев и др. // Журнал органической химии.– 2017.– Т. 53.– Вып. 9.– С.1257-1408
3. Li, Ch. Cyclic Urea and Thiourea Derivatives as Inducers of Murine Erythroleukemia Differentiation / Chau-der Li, Sh. L. Mella, A.C. Sartorelli // J. Med. Chem.– 1981.–№24.–P.1089-1092.
4. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар — дневной транквилизатор широкого применения / В помощь практическому врачу. Серия 2, вып 1. М., 1990, 45 с.
5. Ginsburg, D. Propellanes: Structure and Reaction / D. Ginsburg.– Weiheim: Verlag Chemie, 1975. 272 p.
6. Altman, E. Propellanes: Tricyclic compounds conjoined in a carbon-carbon single bond / E. Altman, J. Babad, D. Itzchaki // J Tetrahedron.– 1966.–V. 22.–S. 8.–P. 279-304
7. Aizawa, N. Instant low-temperature cross-linking of poly(N-vinylcarbazole) for solution-processed multilayer blue phosphorescent organic light-emitting devices / N. Aizawa, Y. -J. Pu, T. Chiba // [J]. Adv. Mater.– 2014.– № 26.–P.7543-7546.
8. Rezvanian, A. Powerful approach to synthesis of fused oxa-aza[3.3.3] propellanes via chemoselective sequential MCR in a single pot / A. Rezvanian, A. Alizadeh// Tetrahedron.–2012.– Т. 68.–P. 10164-10168.
9. Ibuka, T. Total synthesis of the alkaloid, (+)-hasubanonine / T. Ibuka, K. Tanaka, Y. Inubushi // Chem. Pharm. Bull.–1974.– Т.22.–№4.–P. 782-798.
10. Sugimoto, Y. Chlorinated alkaloids in *Menispermum dauricum* DC: root culture/ Y. Sugimoto, H.A. Babiker, T. Saisho, T. Furumoto, S. Inanaga, M. Kato // J. Org.Chem.–2001.– 66.–P. 3299-3302.

11. Huang, J.-M. Merrilactone A, a Novel Neurotrophic Sesquiterpene Dilactone from *Illicium merrillianum* /.-M. Huang, R. Yokoyama, C.-S. Yang, Y. Fukuyama // *Tetrahedron Lett.*–2000.– 41.– 6111-6114.
12. Huisgen, R. Synthese von heterocyclen mit 1,4-dipolaren cycloadditionen / R. Huisgen // *J. Zeit. Chem.*–2015.– T. 8.–№8.–P. 290-298.
13. Naoki, O. Synthesis and properties of tribenzocarbazoles via an acid-promoted retro (2+2)-cycloaddition of azapropellanes / O. Naoki, Y. Yousuke, T. Hiroshi // *J. Org. Chem.*– 2018.– T.83.– P.7994-8002.
14. TorresGómez, H. Synthesis of 3-aza[4.4.3]propellanes with high σ_1 receptor affinity / H. TorresGómez, C. Daniliuc, D. Schepmann // *J. Bioorg. Med. Chem.*– 2018.– T.26.–№8.– 1705-1712.
15. Wiberg, K.B. Small ring propellanes / Wiberg, K.B. // *Chemical Reviews.*–1989.– T.89.–№5.–P. 975-983
16. Wiberg K.B. Reactions of [1.1.1]propellane / K.B. Wiberg, S.T. Waddell // *J. Am. Chem. Soc.*–1990.–№112.–P. 2194-2216.
17. Levin, M.D. Bicyclo[1.1.1]pentanes, [n]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.0^{2,5}]pentanes / M.D. Levin, P. Kaszynski, J. Michl // *Chem. Rev.*– 2000.–№100.– P.169-234.
18. Dilmaç, A.M. Propellanes-From a Chemical Curiosity to “Explosive” Materials and Natural Products / A.M. Dilmaç, E. Spuling, A. de Meijere // *Angewandte Chemie International Edition.*– 2017.– T56.–№21.–P. 5684-5718.
19. Zalkov L.H., Modhephene: a sesquiterpenoid carbocyclic [3.3.3]propellane. X-Ray crystal structure of the corresponding diol / L.H. Zalkov, R.N. Harris, D.V. Derveer // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*– 1978.–420-421.
20. Beyrati, M. Hasaninejad, A. One-pot, sequential four-component synthesis of novel heterocyclic[3.3.3]propellane derivatives at room temperature / M. Beyrati, // *J. RSC Adv.*–2018.–T.8.–№26.–P.14171-14176.
21. Tian, X. Dichrocephones A and B, two cytotoxic sesquiterpenoids with the unique [3.3.3] propellane nucleus skeleton from *Dichrocephala benthamii* / Tian X. , Li L , Hu Y // *J. RSC Advances.*– 2013.–T. 3.–№ 21.–P. 7880-7883.

22. Shin, M. Synthesis of novel 2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3]propellane derivatives / Shin, M., M.H. Kim, T. Ha, J. Jeon, K.-H. Chung, J. S.Kim, Y. GyuKim // Tetrahedron.– 2014.–T. 70.– №. 8.– P. 1617-1620.

23. Shin, M. Nitration of 3,7,9,11-Tetraoxo-2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3]propellane / M. Shin, T. Ha, K. Chung, J.S. Kim, Y.G. Kim // Appl. Chem. Eng..–2014.–T.25.–№2.–P.188-192.

24. Hexaaza[3.3.3]propellane compounds as key intermediates for new molecular explosives and a method for preparing the same [Текст]: пат.8609861 B1 US: C07D 487/18 17/13.

25. Lee B. Synthesis of 2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellanes as a new molecular skeleton for explosives / Lee B, Shin M, Seo Y, Kim MH, Lee HR, Kim JS, Chung K-H, Yoo D, Kim YG //Tetrahedron. –2018. – Vol.74. – P. 130-134.

26. Qiu H. Preparation, Crystal Structure, thermal Decomposition, and DFT Calculation of a novel 3D In-finite Structure Coordination Polymer $[\text{Na}_2(\text{H}_2\text{O})_4(\text{ITDO})_2]_n$ (ITDO = 2H-imidazo[4,5-e]-as- 1,2,4-triazine-2,7-dihydro-3,6-dione) / H. Qiu, J. Rong, Sh. Li // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2015. – Vol. 641. – № 2. – P. 424-429

27. Popovic T. Synthesis and structure of dehydro- 4-iminoallantion and its covalent adducts / T. Popovic, L. Sokolic, N. Modric, A. Palkovic, M. Poje // Tetrahe-dron. – 1991. – Vol. 47. – № 2. – P. 317-322.

28. Iconaru, L. Fused polycyclic imidazoles. Dissertation of the equirements for the degree of Doctor of Philosophy in the Department of Chemistry / Luigi Iulian Iconaru; Universityof Alabama.– Tuscaloosa, 2009.–173 p.

29. Method for syntheses 3, 7, 10–trioxa-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellane [Текст]: пат. CN105294703 B China: C07D 487/18 01/18

30. Verwendung von Formaldehyd und Formaldehyd freisetzenden Verbindungen in einer Zusammensetzung zur Bekämpfung von Mykobakterien [Текст] пат. DE 102004059041 Germany: A01N43/64 06/06

31. Ryzhkina I.S., Correlations between the self-organization, physicochemical properties and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions / I.S. Ryzhkina, Yu.V. Kiseleva, O.A. Mishina, A.P. Timosheva, S.Yu. Sergeeva, A.N. Kravchenko, A.I. Konovalov // *Mendeleev Commun.*–2013.–№23.–262-264.
32. Berlyand A.S. Chemico-Pharmaceutical Analysis of the Biologically Active Substances Albicar / A.S. Berlyand, O.V. Lebedev, A.A. Prokopov // *J. Pharm. Chem.*–2013.–№47.–176-178.
33. Kravchenko, A.N. Neuroprotective Activity of (+)-(S)-2-[(1S,5R)-(3,7-Dioxo-2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)]-4-methylthiobutanoic acid / A.N. Kravchenko, V.V. Baranov, L.V. Anikina, Yu.B. Vikharev, I.S. Bushmarinov, Yu.V. Nelyubina // *Russ. J. Bioorg. Chem.*–2012.–№38.–P. 550-557.
34. Cui, K. Synthesis and characterization of a thermally and hydrolytically stable energetic material based on N-nitrourea / K. Cui, G. Xu, Z. Xu, P. Wang, M. Xue, Z. Meng// *Propellants Explos. Pyrotech.*–2014.–V.39.–№5.–P.662-667.
35. Zharkov, M.N. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide / M.N. Zharkov, I.V. Kuchurov, I.V. Fomenkov, S.G. Zlotin, V.A. // *Mendeleev Communications.* –2015. –V. 25.–P. 15-16.
36. Boileau, J. Structure of 1,4-dinitroglycoluril / J. Boileau, E. Wimmer, M. Carail, R.Gallo // *J Bulletin de la Societe Chimique de France.*–1986.–№ 3.–P 465-469.
37. Boileau, J. Acetylated nitro derivatives of glycoluril / J.Boileau, M. Carail, R. Gallo, M. Pierrot // *J Prop. Explos. Pyrotech.*– 1985.–№ 10.–P.118-120.
38. Pagoria, P.F. 1,1,1-Trimethylhydrazinium Iodide: A Novel, Highly Reactive Reagent for Aromatic Amination via Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen / P.F. Pagoria, A.R. Mitchell, E.S. Jessop // *J Prop. Explos. Pyrotech.*– 1996.–№ 21.– P.14-18.
39. Sal'keeva, L.K., Effect of glycoluril and its derivatives on the flame resistance and physico-mechanical properties of rubber / L.K. Sal'keeva, A.A. Bakibaev, G.T. Khasanova, Y.K. Taishibekova, L.M.Sugralina, Y.V. Minaeva,

A.K. Sal'keeva // Russian Journal of Applied Chemistry.–2016.– V.89.–№1.–P. 132-139.

40. Havel, V. Bambus[n]urils: a New Family of Macrocyclic Anion Receptors / V.Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Sindelar // Org. Lett.–2011.–V.13.–№15.–P.4000-4003.

41. Singh, M. Aza-Bambusurils En Route to Anion Transporters / M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany // Chemistry–A European Journal.–2016.– V.22.– №26.– P.8848-8854

42. Kravchenko, A.N. Efficient synthesis of N,N '-methylenebisglycolurils / A.N. Kravchenko, I.E. Chikunov, G.A. Gazieva, N.N. Makhova // Mendeleev Commun.–T.26.–№2.– P.136-138.

43. She, N-F. Tetrameric molecular bowl assembled from glycoluril building blocks / N-F. She, X-G. Meng, M. Gao, A-X. Wu, L. Isaacs // Chem. Commun.–2008.–№27.–P.3133-3135.

44. Wu, A. Glycoluril derivatives form hydrogen bonded tapes rather than cucurbit[n]uril congeners / A.Wu, J.C. Fettinger, L. Isaacs // Tetrahedron.–2002.– V. 58.– P. 9769-9777

45. Singh, M Dual-Functional Semithiobambusurils / M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany // Chemistry–A European Journal.–2015.– V.21.–№2.–P. 536-540.

46. Wingard, L.A. Efficient method for the cycloaminomethylation of glycoluril / L.A. Wingard, E.C. Johnson, J.J. Sabatini // Tetrahedron Letters.–2016.– V. 57.–№ 15.– P. 1681-1682.

47. Arrous, S. Oxidation of Thioamides to Amides with Tetrachloro- and Tetrabromoglycolurils / S. Arrous, I. Boudebouz, I.V. Parunov // Russian Journal of Organic Chemistry.– 2019.–V. 55.–№ 12.–P. 1874-1877.

48. Yu, H. Spirodihydantoin Is a Minor Product of 5-Hydroxyisourate in Urate Oxidation / H. Yu., J.C. Niles, J.S. Wishnok, S.R. Tannenbaum // Organic letters.–2004.– V. 6.–№19.–P. 3417-3420.

49. Leung, M. S,S-Dimethyl Dithiocarbonate: A Convenient Reagent for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Ureas / M. Leung, J. Lai, K. Lau, H. Yu, H. Hsiao // *J. Org. Chem.*— 1996.—V. 61.—P. 4175-4179.

50. Takeda, K. S,S-Dimethyl Dithiocarbonate: A Convenient Reagent for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Ureas / K. Takeda, H. Ogura // *Synth. Comm.*— 1982.—V.61.—№12.—P. 213-217.

51. Ulrich, H. Macrocyclic ureas as masked isocyanates / H. Ulrich, B. Tucker, R. Richter // *J. Org. Chem.*—1978.— V.43.—№8.— 1544-1546.

52. Kondo, K. Reactions of Carbonyl Selenide with Amines and Aminoalcohols to Produce Ureas and Carbamates / K. Kondo, S. Yokoyama, N. Miyoshi, S. Murai, N. Sonoda // *Angew. Chem., Intl. Ed. Engl.*— 1979.—Vol. 18.— 692-692.

53. Hollis, T.K. Homogeneous Catalysis. Mechanisms of the Catalytic Mukaiyama Aldol and Sakurai Allylation Reactions / T.K. Hollis, B. Bosnich // *J. Am. Chem. Soc.*— 1998.—V.120.—P. 4570-4581.

54. Sankhavasi, W. New Chiral Auxiliary; 4,5-Diphenyl-1-methyl-2-imidazolidinone. Its Utility in Highly Enantioselective Aldol Reaction / W. Sankhavasi, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1991.—V.64.—№4.—P. 1425-1427.

55. Maclaren, J. A. Synthesis of 2-Oxo-3-phenylimidazolidine-1-carbonyl chloride // *Aust. J. Chem.* — 1977.—V.30.—№2.—P. 455-457.

56. Wu, A. Glycoluril Derivatives from hydrogen bonded tapes rather than cucurbitn.uril congeners / A. Wu, J. C. Fettiger, L. Isaacs // *Tetrahedron.* —2002. — V. 58. —P. 9769-9778.

57. Bakibaev, A. A. Amide-and urea-based synthetic nticonvulsants, antihypoxics, and inducers of the hepatic monooxygenase system. IX. Synthesis and search for inducers of the liver cytochrome P-450-dependent monooxygenase system among carbamide-containing heterocyclic compounds / A. A. Bakibaev, R. R. Akhmedzhanov, A. Yu. Yagovkin, T. P. Novozheeva, V. D. Filimonov, A. S. Saratkov // *Pharm. Chem. J.* —1993. —V. 27. —P. 401-406.

58. Tayebbe, R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) / R. Tayebbe, R. S. Esmaeil, M. Behrooz // *Lett. Org. Chem.* –2012. –V. 9. –P. 183-191.

59. Kravchenko, A. N. Synthesis of new chiral mono-, di-, tri-, and tetraalkylglycolurils / A. N. Kravchenko, A. S. Sigachev, E. Yu. Maksareva, G. A. Gazieva, N. S. Trunova, B. V. Lozhkin, T. S. Pivina, M. M. Il'in, K. A. Lyssenko, Yu. V. Nelyubina, V. A. Davankov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova, V. A. Tartakovsky // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* –2005. – V. 54. –P. 691-704

60. Kostyanovsky, G. Crystal properties of N-alkyl-substituted glycolurils as the precursors of chiral drugs / G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, G. K. Kadorkina, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* –2001. –V. 11. –P. 134-136.

61. Stancl, M. Glycoluril Dimers Bearing Hydrogen Atoms on Their Convex Face and Their Self-Assembly in the Solid State / M. Stancl, M. Necas, J. Taraba, V. Sindelar // *J. Org. Chem.* –2008. –V. 73. –P. 4671-4675

62. Koppes, M. W. Synthesis and structure of some peri-substituted 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanes / M. W. Koppes, M. Chaykovsky, H. G. Adolph, R. Gilardi, C. George // *J. Org. Chem.* –1987. –V. 52. –P. 1113-1119.

63. Nematollahi, J. Imidazoimidazoles. I. Reaction of ureas with glyoxal. Tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones / J. Nematollahi, R. Ketchan // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28. – P. 2378-2380.

64. Pryor, K.E. Multifunctionalized glycolurils / K.E. Pryor, J.Jr. Rebek// *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1. – №1. – P. 39-43.

65. Пат. 491619 SU, МПК: C07C 127/00. Способ получения 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / Новиков С.С., Хмельницкий Л.И., Лебедев О.В., Епишина Л.В., Крылов В.Д., Лапшина Л.В., Фридман А. Л., Срибная Л.Л., Сурков В. Д., Беньяш В.И., Филатова В.В., Меркулова А.А., Завадьё В.А.; заявитель и патентообладатель Институт органической химии АН СССР ИМ. Н. Д. Зелинского, Московский салициловый завод, СССР. – опубл.15.11.1975

66. Barker, R. H. Tetracyclic acetal from dimethylurea and glyoxal / R. H. Barker, S.L.Vail, G.B. Barcelo // J. Heterocycl Chem.—1996.— Vol. 3.— P. 354-354

67. Kravchenko, A. N. Synthesis of 2-monofunctionalized 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones / A. N. Kravchenko, E. Yu. Maksareva, P. A. Belyakov, A. S. Sigachev, K. Yu. Chegaev, K. A. Lyssenko, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. —2003. —V. 52. —P. 192-197.

68. Баранов, В.В. 4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования *N* -(карбоксиалкил)-, *N*-(гидроксиалкил)- и *N*-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 6. Тандемные реакции α -уреидоалкилирования и этерификации при взаимодействии *N*-(карбоксиалкил)мочевин с 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-дифенилимидазол-идин-2-оном в спиртах / В.В. Баранов, Ю.В. Нелюбина, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова // Известия академии наук. Серия химическая.— 2010.— № 7.— С. 1395-1400.

69. Suvorova, L.I. The chemistry of bicyclic bisureas 2. N-alkylation of bicyclic bisureas / L. I. Suvorova, V. A. Eres'ko, L. V. Epishina, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, S. S. Novikov, M. B. Povstyanoi, V. D. Krylov, G. V. Korotkova, L. V. Lapshina, A. F. Kulik // Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. — 1979. — 28 — p. 1222-1227.

70. Chen, B. Stability or flexibility: Metal nanoparticles supported over cross-linked functional polymers as catalytic active sites for hydrogenation and carbonylation / B.Chen, F. Li, Zh. Huanga, T. Lu, G. Yuan // Applied Catalysis A: General.—2014.—№ 481.—P. 54-63.

71. Kravchenko, A.N. Synthesis of 2,4,6-trialkyl-8-(2,3-epoxypropyl)glycolurils / A.N. Kravchenko, Yu.A. Strelenko // Mendeleev Commun.— 2013.—№ 23.—P. 104-105.

72. Lenev, D.A. The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL / D.A. Lenev, K. A. Lyssenko, R.G. Kostyanovsky // New J. Chem.—2010.—№34. — P.403–404.

73. Kühling, D. Über die Acylierung von Glykolurilen / D. Kühling // *European Journal of Organic Chemistry*.– 1973.– Vol. 2.– P. 263–277.

74. Хоанг, Н.Г. Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурила и их использование в реакциях п - и о - ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Хоанг Нгок Фыок; Национальный исследовательский томский политехнический университет.–Томск.–2018.– 112

75. Lumbroso, H.A dipole moment study of *N*-methyl and *N,N*-dimethyl-imidazolidin-2-ones, imidazolidine-2-thiones and -2-selenones / H.A. Lumbroso, C. Lie ´geois, F.A. Devillanova, G.J. Verani // *Journal of Molecular Structure*.– 1981.– №77.–P. 239-251.

76. Martell, A.E. N-Substituted-2-iminazolidones / A.E. Martell, A.E. Frost // *J. Am. Chem. Soc.*–1950.– №72.–P. 1032-1033.

77. Nugiel, D.A. Preparation and Structure–Activity Relationship of Novel P1/P1'-Substituted Cyclic Urea-Based Human Immunodeficiency Virus Type-1 Protease Inhibitors / D.A. Nugiel, K. Jacobs, T. Worley, et al // *J. Med. Chem.*– 1996.–№ 39.–P. 2156-2169.

78. Lam, P.Y.S. Cyclic HIV protease inhibitors: synthesis, conformational analysis, P2/P2 'structure– activity relationship, and molecular recognition of cyclic ureas / P.Y.S. Lam, Y. Ru, P. K. Jadhav, P. E. Aldrich, G. V. DeLucca et al // *J. Med. Chem.*–1996.– №39.– P.3514-3525.

78. Dehmlow, E.V. Phase Transfer Catalytic Preparation of the Dipolar Aprotic Solvents DMI and DMPU / E.V. Dehmlow, Y.R. Rao // *Synth. Commun.*– 1988.–Vol. 18.– P. 487-494.

80. Li, C.D. Cyclic urea and thiourea derivatives as inducers of murine erythroleukemia differentiation / C.D. Li, S.L. Mella, A.C. Sartorelli // *J. Med. Chem.*–1981.–24.–P. 1089-1092.

81. Giannocaro, P. Oxidative carbonylation of aliphatic amines catalysed by nickel-complexes / P. Giannocaro, C.F.Nobile, P. Mastroilli, N. Ravasio // J. Organomet. Chem.–1991.–V. 419.–№1-2.–P. 251-258.

82. Nomura R. Carbonylation of Amines by Carbon Dioxide in the Presence of an Organoantimony Catalyst' / R. Nomura, Y. Hasegawa, M. Ishimoto, T.Toyosaki, H.Matsuda // J. Org. Chem. – 1992.–V.57.–7339-7342

83. McCusker, J.E. Catalytic Oxidative Carbonylation of Primary and Secondary α,ω -Diamines to Cyclic Ureas / J.E. McCusker, C.A. Grasso, A.D. Main, L. McElwee-White // Organic letters.– 1999.– V. 1.– № 7.–P. 961-964.

84. Mizuno, T. Novel Synthesis of N,N-Dialkyl Cyclic Ureas Using Sulfur-Assisted Carbonylation and Oxidation / T. Mizuno, T. Nakai, M. Mihara // Heteroatom Chemistry.–2009.– V. 20.– № 1.–P.64-68.

85. Strieter, E.R. The Role of Chelating Diamine Ligands in the Goldberg Reaction: A Kinetic Study on the Copper-Catalyzed Amidation of Aryl Iodides / E.R. Strieter, D.G. Blackmond, S.L. Buchwald // J. Am. Chem. Soc.– 2005.–V. 127.–P. 4120–4121.

86. Bassoli, A. Synthesis of a New Family of N-Aryl Lactams Active on Chemesthesis and Taste / A. Bassoli, G. Borgonovo, G. Busnelli, G. Morini // Eur. J. Org. Chem.– 2006.–Vol. 7.– 1656–1663.

87. Lee, C.-C. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical N-aryl-substituted cyclic ureas through copper(I) iodide catalyzed Goldberg-Buchwald-Nandakumar C-N coupling reactions / C.-C. Lee, P.-S. Wang, M. B. Viswanath, M. Leung, // Synthesis.– 2008.–V. 9.–P. 1359-1366.

88. Badarau, E. Benzimidazolone-based serotonin 5-HT(1A) or 5-HT(7)R ligands: Synthesis and biological evaluation / E. Badarau, F. Suzenet, A.J. Bojarski, A.-L. Fonaru, G. Guillaumet // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2009.–V.19.– 1600-1603.

89. Stabile, P. Mild, convenient and versatile Cu-mediated synthesis of N-aryl-2-imidazolidinones / P. Stabile, A. Lamonica, A. Ribecai, D. Castoldi, G. Guercio, O. Curcuruto // Tetrahedron Letters.–2010.–V. 51.–P. 3232-3235.

90. Klapars, A.A. General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides / A.A. Klapars, X. Huang, S.L. Buchwald // *J. Am. Chem. Soc.*—2002.—V.124.— №25.—7421-7828.

91. Lee, Ch. Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical N-Aryl-Substituted Cyclic Ureas through Copper(I) Iodide Catalyzed Goldberg–Buchwald–Nandakumar C–N Coupling Reactions Synthesis of N-Aryl-ChSubstituteud Cyclic Urneas / g-Chieh Lee, Po-Shih Wang, M. Balaji Viswanath, Man-kit Leung // *Synthesis*.— 2008.—№ 9.—P. 1359–1366.

92. Roberts, J.G. Some Disubstituted Derivatives of Imidaxolidin-2-one / J.G. Roberts // *J. .Amer. Chem. Soc.*—1964.—V.76.—1836-1839.

93. Naumov Yu.A. N-Acyl- and N-alkyl-substituted ethyleneureas / Yu.A. Naumov, E.G. Zhelvakova, V.B. Kazhdan, I.D. Dunaeva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*.—1973.— V. 9.—№ 1.— P. 79-82.

94. Zhang, J. Synthesis, structure characterizations, and theoretical studies of novel tricyclic multiple(urea) molecules / J. Zhang, Y. Liu, F. Bi, J. Zhou, B. Wang // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – V. 1141. – P. 268-275.

95. Kamlet, M.J. Chemistry of detonations. IV. evaluation of a simple predictional method for detonation velocities of C-H-N-O explosives / M.J. Kamlet, H. Hurwitz // *J. Chem. Phys.*—1968.— V.48.— P. 3685-3692.

96. Kamlet, M.J. Chemistry of detonations. I. a simple method for calculating detonation properties of C-H-N-O explosives / M.J. Kamlet, S.J. Jacobs // *J. Chem. Phys.*—1967.—V. 48.—P. 23-35.

97. Zhang, J.X. Synthesis and properties of the fused aza-polynitrocyclic compounds / J.X. Zhang, Z. Chuan, W. Lianjie // *Bozhou Chinese Journal of Organic Chemistry*.— 2016.—V.—36.—P. 1197-1207.

98. Boileau, J. Structure of 1,4-dinitroglycoluril / J. Boileau, E. Wimmer, M. Carail, R. Gallo // *J Bulletin de la Societe Chimique de France*.— 1986.—V.3.—P. 465–469.

99. Kuchurov, I.V. Nitration of carbonic, sulfuric and oxalic acid-derived amides in liquid carbon dioxide / I.V. Kuchurov, I.V. Fomenkov, S.G. Zlotin, V.A. Tartakovsky // *Mendeleev Commun.* – 2013. – V. 23, №2. – P. 81-83.

100. Zharkov, M.N. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide / M.N. Zharkov, I.V. Kuchurov, I.V. Fomenkov, S.G. Zlotin, V.A. Tartakovsky.– *Mendeleev Commun.*– 2015.–V. 25.–P. 15-16.

101. Boileau, J. Acetylated nitro derivatives of glycoluril / J. Boileau, M. Carail, R. Gallo, M. Pierrot // *J Prop. Explos. Pyrotech.*– 1985.–V. 10.–P.118-120.

102. Коваленко, А.Л. Новая гетероциклическая система – 1,5-ди-трет-бутил-1,5-диаза-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октан / А.Л. Коваленко, Ю.В. Серов, И.В. Целинский // *Журнал общей органической химии.*–1991.–Т.61.–12.–С. 2778 – 2780

103. Born, M. Investigation on the Sodium and Potassium Tetrasalts of 1,1,2,2-Tetranitraminoethane / M. Born, M. Härtel, T.M. Klapötke, M. Mallmann, J. Stierstorfer // *Journal of Inorganic Chemistry.*–2016.–Т.642.–24.–P.1412-1418.

104. Boileau J. Preparation of nitro and nitroacetyl derivatives of glycouril. I. / J. Boileau, E. Wimmer, M. Carail, R. Gallo // *Bulletin de la Societe Chimique de France.* – 1986. – Vol. 3. – P. 465–469.

105. Mitchell, A.R. Nitroureas I. Synthesis, Scale-up and Characterization of K-6 / A.R. Mitchell, P.F. Pagoria, C.L. Coon, E.S. Jessop, J.F. Poco, C.M. Tarver, R.D. Breithaupt, G.L. Moody // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics.*–1994.–V. 19.–P. 232 – 239.

106. Pagoria, P.F. `Nitroureas II. Synthesis of bicyclic mono- and dinitrourea compounds / P.F. Pagoria, A.R. Mitchell, E.S. Jessop // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics.*–1996.–V. 21.–P. 14-18.

107. Suri, S.C. A convenient method for n-nitration using ammonium nitrate/trifluoroacetic anhydride / S.C. Suri, R.D. Chapman // *Synthesis.*–1988.–№ 9.– p. 743 – 745.

108. Adams, C.M. Electrophilic tetraalkylammonium nitrate nitration. I. Convenient new anhydrous nitronium triflate synthesis and in-situ heterocyclic N-

nitration / C.M. Adams, C. M. Sharts, S.A. Shackelford // Tetrahedron Letters.– 1993.– V. 34.–№42.–P. 6669-6672.

109. Roodt, G.T. Energetic propane-1,3-diaminium and butane-1,4-diaminium salts of N,N'-di-nitro-ethyl-enedi-aza-nide: syntheses, crystal structures and thermal properties / G.T. Roodt, B. Uprety, D.C. Levendis, C. Arderne // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry.–2019.–V. 75.–№1.–P. 54-60.

110. Astakhov, M. 1-Nitroimidazolidin-2-one and its hydrolysis to 1-amino-2-nitroaminoethane / M. Astakhov, R.S. Stepanov, L.A. Kruglyakova, Yu.V. Kekin // Russian Journal of Organic Chemistry.–2000.–V. 36.–№ 4.–P. 575-576.

111. Piskala, A. Synthesis of N4-amino and N4-hydroxy derivatives of 5-azacytidine A facile rearrangement of the N4-amino derivative to 5-(3-β-D-ribofuranosylureido)-1H-1,2,4-triazole / Piskala A., Hanna N. B., Masojidkova M., Fiedler P., Votruba I. // Collect. Czech. Chem. Commun.–2004.–V. 69.– P. 905-917.

112. **Синицына А.А.** Изучение некоторых стадий синтеза 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2020. – № 5. – с. 93-99.

113. Kravchenko, A.N. Synthesis of glycolurils and their analogues / A.N. Kravchenko, V.V. Baranov, G.A. Gazieva // J. Russ. Chem. Rev.– 2018.– V.87.– P.89-108.

114. **Синицына, А.А.** Разработка синтеза N,N'-дибензилмочевины из N,N'-динитромочевины / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов, М.В. Чикина, Д.С. Ильясов// Южно-Сибирский научный вестник.–2017.– №4 – С.114-116

115. Orito, K. Pd(OAc)₂-Catalyzed Carbonylation of Amines / K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata // J. Org. Chem.–2006.–V.71.–P. 5951-5958.

116. Barker, R.H. Tetracyclic acetal from dimethylurea and glyoxal / R.H. Barker, S.L. Vali, G.B. Barcelo // J.Heterocycl.Chem.–1966.–V.3.–P.354.

117. Gazieva, G.A. 3,3'-Bi(6,8-dialkyl-2,4-dioxa-7-thia-6,8-diazabicyclo[3.3.0]octane 7,7-dioxides) as new heterocyclic system derivatives / G.A. Gazieva, A.N.Kravchenko, O.V. Lebedev, K.A. Lyssenko, M.O.

Dekaprilevich, V.M. Men'shov, N.N. Makhova // *Mendeleev Communications*.—2001.—V.—11.—№4.—P.138–140.

118. **Sinitsyna, A. A.** A search for synthetic routes to tetrabenzylglycoluril / A. A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov, M. V. Chikina, I.V. El'tsov, A. A. Nefedov // *Chemical Papers*.—2020.—74.— 1019-1025.

119. **Sinitsyna, A.A.** N-alkylation reaction in the synthesis of tetrasubstituted glycolurils // A.A. Sinitsyna, S.G. Il'yasov .— *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*—2020.— 13.—1.— p. 40-45. DOI: 10.17516/1998-2836-0164

120. Синицына А.А. Синтез, идентификация и оценка биологической активности новых тетразамещенных гликольурилов / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // *Южно-Сибирский научный вестник*. — 2019. — № 2. — с.3–6

121. **Синицына А.А.** Синтез 1,3–дизамещенных мочеви́н / А.А. Синицына, В.А. Ермошина, С.Г. Ильясов // *Южно-Сибирский научный вестник*. — 2018. — № 4. — с. 50-54.

122. Ильясов С.Г., Чикина М.В. Исследование взаимодействия моноалкилмочевин с глиоксалем и нитрование продуктов их конденсации. *Ползуновский вестник*. 2009. Т.3. С. 11–13.].

123. **Sinitsyna, A.A.** Synthesis of alkyl derivatives of 3,7,10-trioxo-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellane and evaluation of their biological activity / A.A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov // *Bulletin of the university of karaganda-chemistry*.—2021.—№1(101)—P.19-26

124. Чикина М.В. Взаимодействие моче́вой кислоты с бензилами́ном / М.В. Чикина, С.Г. Ильясов, **А.А. Синицына** // *Южно-Сибирский научный вестник*. — 2020. — № 6. — с. 14-17.

125. Чикина М.В. Взаимодействие моче́вой кислоты с аминами / М.В. Чикина, С.Г. Ильясов, А.А. Синицына // *Южно-Сибирский научный вестник*. — 2020. — № 6. — с. 69-72

126. Потапов А.С., Хлебников А.И. Синтез бис-азолилметанов на основе бензотриазола и пиразола в суперосновной среде // *Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология*.—2003.—Т.46.—№7.—С.66-71.

127. Masuda, Yu. Aryl Ketones as Single-Electron-Transfer Photoredox Catalysts in the Nickel-Catalyzed Homocoupling of Aryl Halides Yu. Masuda, N. Ishida, M. Murakami // *Eur. J. Org. Chem.*—2016.—5822-5825.

128. Синицына А.А. N-Бензилирование 1,5-диаминогликольурилы / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // *Южно-Сибирский научный вестник.* — 2019. — № 4. — с. 152-156.

129. Ливанцов М.В. Защитные группы в органическом синтезе. - М.: Моск. гос. ун-тет., 2001. - с. 51-57

130. Калашников, А.И. Синтез и нитрование ацилпроизводных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана / А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, В.Н. Сурмачев // *Южно-Сибирский научный вестник.* — 2018. — № 4. — с. 352-357.

131. Lagona, J. Review. The Cucurbit[n]uril Family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2005. — № 44. — P. 4844–4870.

132. **Синицына А.А.** Ацилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // *Южно-Сибирский научный вестник.* — 2020. — № 5. — с. 65-69.

133. **Синицына А.А.** Селективный способ синтеза 3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и получение его нитропроизводного / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // *Южно-Сибирский научный вестник.* — 2020. — № 6. — с. 107-111.

134. Imre, G., Jakli, I., Kalaszi, A., and Farkas, O., *Advanced Automatic Generation of 3D Molecular Structures. 1st European Chemistry Congress, Budapest, Hungary, August 27–31, 2006.*

135. Kapon, M. Structure of 2-imidazolidinone hemihydrate / M. Kapon, G.M. Reisner // *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications.*—1989.—V. 45.—№5.—P. 780-782.

136. Verloop, A. Development and Application of New Steric Substituent Parameters in Drug Design / A. Verloop, W. Hoogenstraaten, J. Tipker // *Drug Design.*— 1976.— P. 165–207.

137. PASS software [Electronic resource] URL: <http://way2drug.com/passonline/> appeal date 01.03.2019

138. Filimonov, D. Chemical similarity assessment through multilevel areas of atoms: definition and comparison with the other descriptors / D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina, T. Glorizova //, J. Chem Inf. Comput. Sci.—1999.— №39.— P. 666–670.

139. Chegaev, K.Yu. New functional glycoluril derivatives / K.Yu. Chegaev, A.N. Kravchenko, O.V. Lebedev, Y.A. Strelenko // J Mendeleev Commun.—2001.—V.11.—P. 32–33.

140. Ильясов С.Г. Химия нитропроизводных мочевины. Синтез N,N'-динитромочевины. / Ильясов С.Г., Лобанова А.А., Сатаев Р.Р., Попов Н.И., Ильясов С.Г. // ЖОрХ. – 2000 – Т. 36, – вып. 2 - С. 188-191.

141. Il'yasov, S.G. Chemistry of urea nitro derivatives: IV. Reaction of N,N'-dinitrourea with formaldehyde / S.G. Il'yasov, A.A. Lobanova, N.I. Popov, R.R. Sataev // Russian journal of organic chemistry.—2002.— Т.38.— № 12.—С. 1739-1743.

142. Ильясов, Д.С. Разработка метода получения производных алкилмочевины / Д.С. Ильясов, С.Г. Ильясов // Ползуновский вестник.— 2015.— Т.4.—№1.— С. 126-130.

143. Пат. 2021273 RU, МПК 5 4883907/04. Способ получения 2,6-дизамещенных 2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дионон / А. Ю. Яговкин, А. А. Бакибаев, В. Д. Филимонов; Томский политехнический институт (ТПИ). — № 4883907/04; заявл. 15.10.90; опубл. 15.10.94, Бюл. № 19.

144. Пат. 2063970 РФ, МПК C07D 487/08. Способ получения 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / Шелудяков О.А., Яговкин А.Ю., Бакибаев А.А., Филимонов В.Д., Сологуб А.П., Бычков И.А., Новожеева Т.П.; заявитель и патентообладатель Товарищество с ограниченной ответственностью «Ост-Вест», РФ. - опубл. 20.07.96.— 4 с.

145. Sidwell, R.W. Use of disposable micro tissue culture plates for antiviral and interferon induction studies / R.W. Sidwell, J. H. Huffman // Appl. Microbiol.—1971.—V.22.—P.797-801.

146. Finter, N.B. Dye uptake methods for assessing viral cytopathogenicity and their application to interferon assays / N.B. Finter // J. Gen. Virol.—1969.—V. 5.—P.419-427.