

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4,5,8,9,11,12-ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКАНОВ ИЗ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 4-НИТРОСЕМИКАРБАЗИДА

А.А. Образцов, В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов

Краун эфиры - циклические соединения, содержащие в своем цикле гетероатомы, которые соединены между собой метиленовыми мостиками. Характерным свойством данных соединений является образование комплексов за счет неподеленных электронных пар гетероатомов. 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-дион обладает свойствами краун-эфиров, что делает его перспективным «контейнером» для доставки лекарственных препаратов. Ранее нами была разработана методика получения N-нитросемикарбазонов. Целью данной работы являлся синтез производных 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадеканов из N-нитросемикарбазонов для дальнейшего получения комплексов с лекарственными препаратами, а также новых высокоэнергетических и биологически активных соединений. 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-дион возможно получить двумя методами: конденсацией дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля с бис-(гидразон)глиоксалем, а так же гидролизом дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля в воде. Оптимальная температура получения 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-диона 85-90 °С. 6,7-диметил-1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-дион также получен двумя методами, конденсацией дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля с бис-(гидразон)диацетиллом и конденсацией дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)диацетила с бис-(гидразон)глиоксалем. Оптимальный температурный режим проведения синтеза 70°С и 50°С соответственно. Анализ соединений проводили с помощью Фурье-спектрометра «ФТ-801».

Ключевые слова: Краун-эфиры, динитромочевина, 4-нитросемикарбазид, N-нитросемикарбазоны, калиевая соль 4-нитросемикарбазид, бис-(гидразон)глиоксаля, бис-(гидразон)диацетила, бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля, бис-(4-нитросемикарбазон)диацетила. высокоэнергетические вещества, биологически активные соединения.

ВВЕДЕНИЕ

Краун-эфиры представляют собой циклические соединения содержащие в своих циклах более 11 атомов, из которых не менее 4 гетероатомы. Краун-эфиры образуют устойчивые комплексы с катионами металлов, а комплексы с лекарственными препаратами способны проникать через клеточные мембраны [1]. 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-дион интересен тем, что обладает свойствами краун-эфиров. Коллективу индийских ученых удалось получить 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-дион в виде лиганда комплексных солей (Co^{II} , Ni^{II} , Pd^{II} , Zn^{II} , и Cd^{II}) Cl^- или $\frac{1}{2} \text{SO}_4^{2-}$ [2]. Методика получения заключается в кипячении диамино мочевины и глиоксаля с хлоридами металлов в водной среде. Ранее нами была разработана методика получения N-нитросемикарбазонов путем конденсации 4-нитросемикарбазид с различными альде-

гидами и кетонами [3], вследствие чего возникла идея получения 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-диона из N-нитросемикарбазонов.

Для получения циклических соединений на основе карбогидразонов, в качестве исходного компонента нами было выбрано такое соединение как калиевая соль 4-нитросемикарбазид. Данный продукт получают в 3 стадии. Первая стадия заключается в нитровании мочевины до динитромочевины (ДНМ) [4,5,6]. Вторая стадией является получение монокалиевой соли ДНМ [5]. Третья стадия заключается в получении калиевой соли 4-нитросемикарбазид из монокалиевой соли ДНМ [7]. При взаимодействии калиевой соли 4-нитросемикарбазид с глиоксалем в водной среде была получена дикалиевая соль бис-(4-нитросемикарбазон) глиоксаля [3].

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА 1,2,4,5,8,9,11,12-ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКАНОВ ИЗ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 4-НИТРОСЕМИКАРБАЗИДА

Целью данной работы является синтез производных 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадеканов для дальнейшего получения комплексов с лекарственными препаратами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При исследовании реакции конденсации дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля (1) с бис-(гидразон)глиоксалем нами была предложена предположительная схема синтеза 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-диона путем ступенчатого гидролиза дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля (1) через гипотетическое соединение (2) которое разлагается до бис-(гидразон)глиоксаля (3). Одновременное нахождение соединений (1), (2) и (3) в реакционной массе способствует образованию 1,2,4,5,8,9,11,12-октоазациклотетрадека-5,7,12,14-тетраен-3,10-диона (4) (рисунок 1).

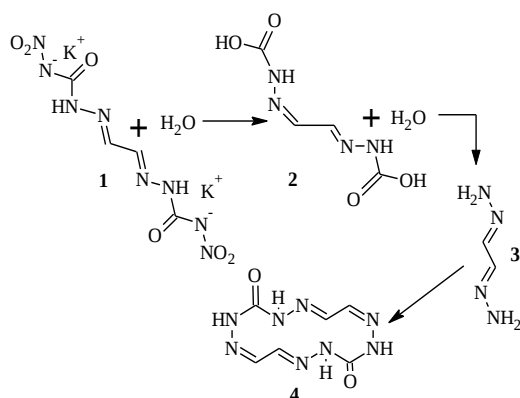


Рисунок 1 – Предположительная схема образования соединения (4)

В ходе исследования было установлено что соединения (4) возможно получить двумя методами. Первый метод заключается в конденсации дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля (1) с температурой не ниже 70 °С. Ход реакции отслеживали УФ спектроскопией, смещение полосы поглощения с 334 нм до 282 нм свидетельствует об окончании реакции бис-(гидразон)глиоксалем (рисунок 2). Реакция проходит в водной среде при. Время реакции при температуре 70 °С составляет 3 ч. конденсации дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля (1) с бис-(гидразон)глиоксалем (рисунок 2). Выход

целевого соединения по данной реакции, при расчете на соединение (1), составляет 45 %. При проведении синтеза при температуре ниже 65 °С выпадение осадка не наблюдается.

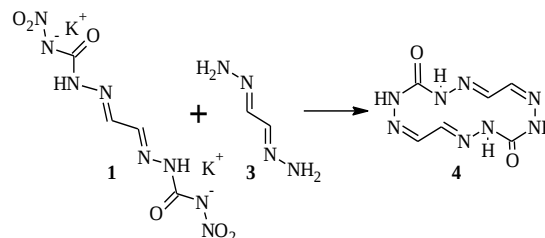


Рисунок 2 – Схема синтеза соединения (4) (метод 1)

Второй метод заключается в гидролизе дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля (1) в воде. Время реакции составляет 45 мин. Температура проведения реакции 85-90 °С, что является оптимальной температурой, так как при понижении температуры идет значительное увеличение времени реакции, при этом выход целевого продукта остается неизменным.

Соединение (4) не растворимо в воде этаноле, ацетоне, ацетонитриле, частично растворимо в ДМСО.

На рисунке 3 представлен ИК спектр соединения (4). Пики на 3055 см⁻¹ и 3209 см⁻¹, соответствуют валентным колебаниям СН и NH групп соответственно. Полоса на 1667 см⁻¹ относится к C=O группе карбогидразона (-NH-CO-NH-) в циклической системе. Пик на 1587 см⁻¹ соответствует валентному колебанию C=N и деформационному колебанию NH группы в циклической системе. Данные ИК спектра соединения (4) сопоставимы с литературными данными [2].

При взаимодействии дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксаля с бис-(гидразон)диацетиллом было получено соединение (6) (рисунок 4). Данная реакция проходит в водной среде при температуре не ниже 70 °С, смещение полосы поглощения на УФ спектре с 334 нм до 315 нм свидетельствует об окончании реакции. Время реакции при 70 °С составляет 1 ч. При проведении синтеза при температуре ниже 65 °С выпадение осадка не наблюдается. Выход целевого соединения по данной реакции, при расчете на соединение (1), составляет 40 %. При упаривании маточника был выделен осадок, который не удалось идентифицировать.

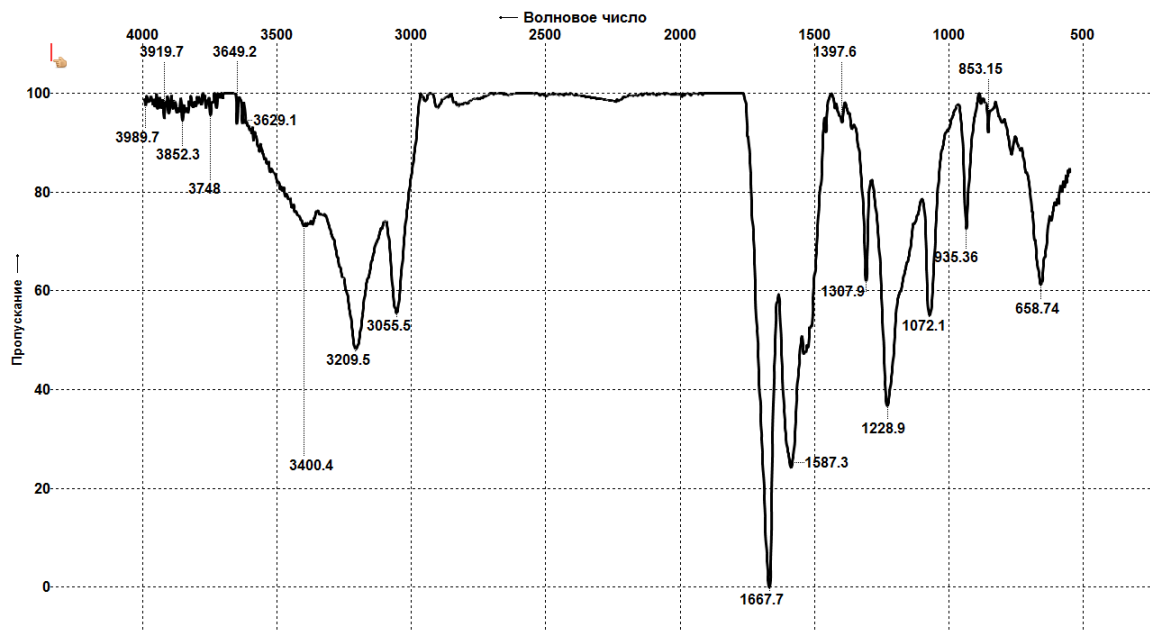


Рисунок 3 – ИК спектр соединения 4

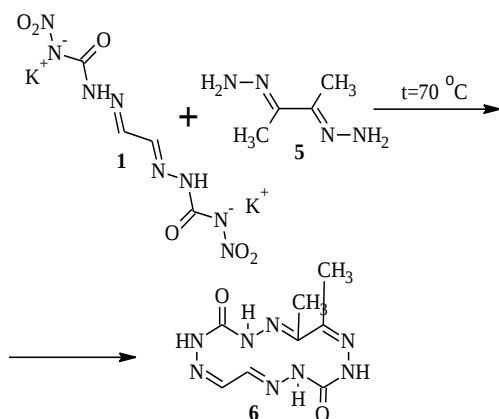


Рисунок 4 - Схема синтеза соединения (6) (метод 1)

Соединение (6) также возможно получить конденсацией дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)диацетила с бис-(гидразон)глиоксалем (рисунок 5).

Данная реакция проходит в водной среде за 2 ч при температуре 50 °С, что является оптимальной температурой, так как при понижении температуры время реакции значительно увеличивается. При проведении синтеза выше 55 °С происходит потемнение реакционной массы, полоса поглощения на УФ спектре смещается за 2 ч с 334 нм до 279 нм. Вы-

павший осадок не удалось идентифицировать.

Соединение (6) не растворимо в воде, этаноле, ацетоне, ацетонитриле, частично растворимо в ДМСО.

Анализ данных ИК спектра (рисунок 6) показывает наличие группы NH 3217 см⁻¹. Пик на 1516 см⁻¹ соответствует валентному колебанию C=N и деформационному колебанию NH группы в циклической системе. Пик на 2946 см⁻¹ указывает на присутствие CH₃ группы, а пик на 1695 см⁻¹ соответствует C=O группе.

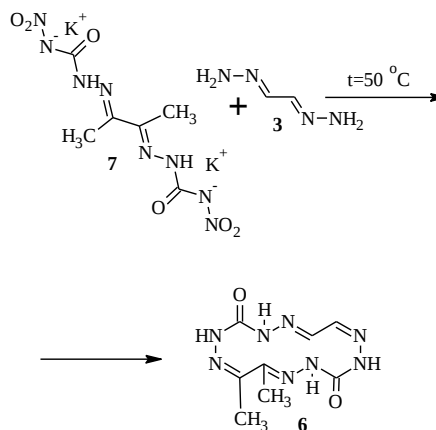


Рисунок 5 – Схема синтеза соединения (6) (метод 2)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА 1,2,4,5,8,9,11,12-ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКАНОВ ИЗ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 4-НИТРОСЕМИКАРБАЗИДА

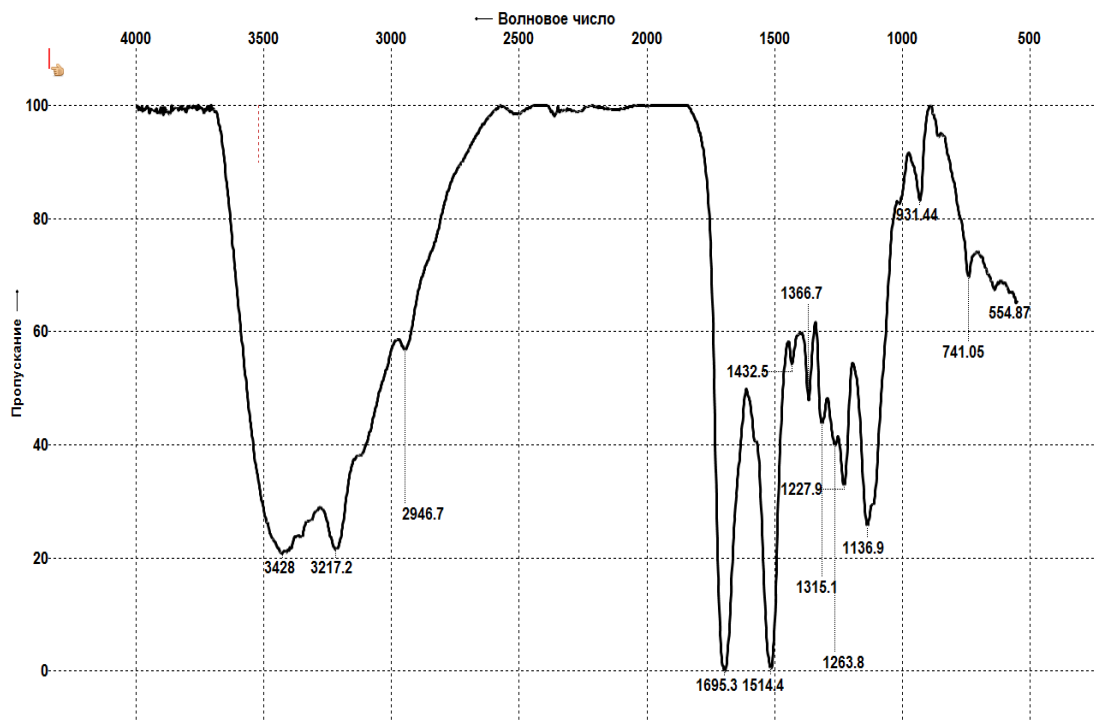


Рисунок 6 – ИК спектр соединения 6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Работа выполнена при использовании приборной базы Бийского регионального центра коллективного пользования СО РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск). Регистрацию ИК-спектров проводили на Фурье спектрометре «ФТ-801».

Регистрацию УФ-спектров проводили на УФ-спектрометре Varian Cary 50 Scan.

Бис-(гидразон)глиоксала и бис-(гидразон)диацетила получали по методикам описанным в литературе [8,9,10].

ПОЛУЧЕНИЕ 1,2,4,5,8,9,11,12-ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКА-5,7,12,14-ТЕТРАЕН-3,10-ДИОН (4)

Метод 1. Навеску 1,01 г (0,003 моль) дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксала добавляют в 100 мл воды. Нагревают до 90°C, выдерживают при перемешивании в течение 45 мин при данной температуре. После выдержки охлаждают реакционную массу до комнатной температуры, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера. Промывают осадок этанолом и оставляют сушиться на воздухе.

Выход: 0,2 г (30 %), УФ(H₂O)-315 нм, ИК (KBr) 3209 (NH), 3055, 1667(C=O), 1587(δNH).

Метод 2. Навески 1,01 г (0,003 моль) дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксала и 0,34 г (0,003 моль) бис-(гидразон)глиоксала смешивают в 100 мл воды. Нагревают до 70°C, выдерживают при перемешивании в течение 3 ч при данной температуре. После выдержки охлаждают реакционную массу до комнатной температуры, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера. Промывают осадок этанолом и оставляют сушиться на воздухе.

Выход :0,3 г (45 %), УФ(H₂O)-315 нм, ИК (KBr) 3209 (NH), 3055, 1667(C=O), 1587(δNH).

ПОЛУЧЕНИЕ 6,7-ДИМЕТИЛ-1,2,4,5,8,9,11,12-ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКА-5,7,12,14-ТЕТРАЕН-3,10-ДИОН (6)

Метод 1. Навески дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)глиоксала 3 г (0,009 моль) и 1,03 г (0,009 моль) бис-(гидразон)диацетила смешивают с 300 мл воды. Нагревают реакционную массу до 70 °C и выдерживают 1 ч при перемешивании. Затем охлаждают реакционную массу до комнатной температуры, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера, промывают его этанолом и оставляют сушиться на воздухе.

Выход: 1 г (45 %), УФ(H₂O)-315 нм, ИК(KBr) 3217(NH), 2946(CH₃), 1695(C=O), 1514(δNH).

Метод 2. Навески дикалиевой соли бис-(4-нитросемикарбазон)диацетила 2 г (0,006 моль), 0,5 г (0,006 моль) бис-(гидразон)глиоксала смешивают с 200 мл воды. Нагревают реакционную массу до 50 °С и выдерживают 2 ч при перемешивании. Затем охлаждают реакционную массу до комнатной температуры, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера. Промывают его этанолом и оставляют сушиться на воздухе.

Выход: 0,6 г (45 %), УФ(H₂O)-315 нм, ИК(KBr) 3217(NH), 2946(CH₃), 1695(C=O), 1514(δNH).

ПОЛУЧЕНИЕ ДИКАЛИЕВОЙ СОЛИ БИС-(4-НИТРОСЕКАРБАЗОН)ГЛИОКСАЛЯ

Навеску калиевой соли 4-нитросемикарбазида 11,85 г (0,075 моль) растворяют в 200 мл воды. При перемешивании дозируют 4,4 мл (0,037 моль) 40% водный раствор глиоксала. Реакционную массу при постоянном перемешивании выдерживают при комнатной температуре в течении 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера и оставляют сушиться на воздухе.

Выход: 11,6 г (92 %). ИК (KBr) 3193 (NH), 1687(C=O), 1580(δNH).

ПОЛУЧЕНИЕ ДИКАЛИЕВОЙ СОЛИ БИС-(4-НИТРОСЕКАРБАЗОН)ДИАЦЕТИЛА

Навеску калиевой соли 4-нитросемикарбазида 11,85 г (0,075 моль) растворяют в 200 мл воды. При перемешивании дозируют 6,4 мл (0,037 моль) диацетила. Реакционную массу при постоянном перемешивании выдерживают при комнатной температуре в течении 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера и оставляют сушиться на воздухе.

Выход: 12,5 г (90 %). ИК 3229(NH), 1660(C=O), 1502(δNH)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы нами были получены и проанализированы 1,2,4,5,8,9,11,1-октоазациклотетрадеканы. Соединение 4 возможно получить двумя методами. Конденсацией соединения 1 и 3 или ступенчатым гидролизом соединения 1. Оптимальная температура проведения синтеза 85-90 °С. ИК спектр продукта 4 сопоставим с литературными данными. Соединение 6 также возможно получить двумя методами.

Данные продукты могут являться перспективными прекурсорами для получения

комплексов с лекарственными средствами, а также для синтеза новых высокоэнергетических веществ, и биологически активных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. W. J. Morrison, N. N. Porfiryeva, S. Chahal, I. A. Salakhov, Mol. Pharmaceutics 2017, 14, 3528–3538.
2. Mishra L.K., Madhubala, Jha R.R., Preethyaex, Rekeshroshan Orient. J. Chem., 2012, 4,1877.
3. Глухачева, В.С. Синтез, свойство и применение 4-нитросемикарбазонов / В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, Г.В. Сакович, Т.Г. Толстикова, А.О. Брызгалов, Н.В. Плешкова // Изв. АН. Серия химическая. – 2016. – № 2. – С. 550-560.
4. Long Liu, Zengxi Li, Chunshan Li, Suojang Zhang, Journal of Molecular Structure, 2012, 1015, 67 – 73.
5. Лобанова, А.А. Химия нитропроизводных мочевины I синтез N,N' – динитромочевина / А.А. Лобанова, Р.Р. Сатаев, Н.И. Попов, С.Г. Ильясов // Журн. орган. химии. – 2000. – Т. 36, вып. 2. – С.188-191.
6. A. V. Shastin, V. V. Nedel'ko, B. L. Korsunskii, Synthesis of 4,5-dihydroxy-1,3-dinitroimidazolidin-2-one, Russian Chemical Bulletin, 2009, 58, p. 2186 – 2187.
7. Ильясов, С.Г. Химия нитрозопроизводных мочевины III взаимодействие N,N' – динитромочевины с основаниями / С.Г. Ильясов, А.А. Лобанова, Н.И. Попов, Р.Р. Сатаев // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 12. – С.1793-1799.
8. Lakshmi, B., Prakash Gouda Avaji, Shivananda K.N., Praveen Nagella, Manohar S.H., Mahendra K.N., Polyhedron, 2011, 30 1507–1515.
9. Hauer Charles R., King, Gregory S., McCool Erica L., Euler, William B., Ferrara Joseph D., Youngs, Wiley J., Journal of the American Chemical Society, 1987, 19, 5760 – 5765.
10. Zhao Xiao-Hui, Ye Zhi-Wen, Chinese Chemical Letters, 2014, 25, 2, 209 – 211.

Образцов Александр Александрович, младший научный сотрудник лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), alexandr-9292@yandex.ru, ул. Социалистическая 1, Бийск 659322, Россия. Тел 8 (3854) 30-19-80.

Глухачева Вера Сергеевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений Федерального государственного

ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 4 2017

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА 1,2,4,5,8,9,11,12-
ОКТОАЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКАНОВ ИЗ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 4-НИТРОСЕМИКАРБАЗИДА

ственного бюджетного учреждения науки
Института проблем химико-
энергетических технологий Сибирского
отделения Российской академии наук
(ИПХЭТ СО РАН), vera2878@mail.ru, ул. Со-
циалистическая 1, Бийск 659322, Россия.
Тел 8 (3854) 30-19-80.

Ильясов Сергей Гаврилович, доктор
химических наук, заместитель директора

по научной работе, заведующей лаборато-
рией синтеза высокоэнергетических соеди-
нений Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения Российской академии
наук (ИПХЭТ СО РАН) ilysov@ipcet.ru, ул. Со-
циалистическая 1, Бийск 659322, Россия.
Тел 8 (3854) 30-59-37.