

УДК 547.875+543.421/.424+548.737

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ 4,4,10,10-ТЕТРАМЕТИЛ-1,3,7,9-ТЕТРААЗОСПИРО[5.5]УНДЕКАН-2,8-ДИОНА (СПИРОКАРБОНА – Sk)

<sup>1</sup>Нетреба Е.Е., <sup>1</sup>Федоренко А.М., <sup>2</sup>Павлов А.А.

<sup>1</sup>Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, 95007,

г. Симферополь, пр. Вернадского 4, [evgtnu@gmail.com](mailto:evgtnu@gmail.com);

<sup>2</sup>Ялтинская СШ № 12, 98635, г. Ялта, ул. Гоголя 4

Координационные соединения с молекулярными лигандами, содержащими четвертичный спироатом углерода, являющимися производными карбамида, относятся к классу малоизученных веществ. Одним из таких веществ является 4,4,10,10-тетраметил-1,3,7,9-тетраазоспиро-[5.5]ундекан-2,8-дион, или спирокарбон (Sk).

Спирокарбон обладает низкой токсичностью – LD<sub>50</sub> составляет 3000 мг/кг массы белых мышей [1]. Доказано, что он способен стабилизировать мембранные структуры эритроцитов, вследствие особенности своего структурного строения может блокировать (экранировать) заряженные группы на их поверхности и влиять на изменение конформационного состояния белково-липидной компоненты, то есть проявляет мембранотропность [2].

В работе [3] авторами Л. С. Стариковичем и другими, отмечается свойство спирокарбона легко проходить и накапливаться в цитоплазме лейкозных клеток линий L1210 и СЕМ-Т4, мыши и человека соответственно. Также доказана цитотоксичность Sk, цитотоксический эффект сопровождается апоптотической фрагментацией ядерной ДНК в клетках линии L1210.

Первый синтез спирокарбона описан в работе [4] G. Zigeuner в 1966 году, как продукт конденсации ацетона и мочевины, форона и мочевины, показаны основные

данные ИК- и УФ-спектроскопий, предложен тип кристаллической решетки, выход предлагаемого синтеза около 25-40%. Последующие синтезы в работах [5-9] по информативности носят сходных характер.

Водный сольват спирокарбона состава C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O описан в работе [10], где приводится ИК-спектр, и даны основные частоты поглощения.

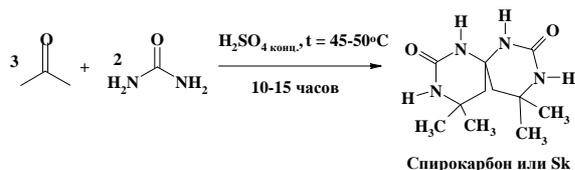
Усовершенствование методики синтеза, исследование кристаллической и молекулярной структуры сольватных форм спирокарбона, относительно полная расшифровка спектров ИК, рентгеноструктурный и рентгенофазовые анализы данного соединения являются актуальными на данный момент времени. Так данный массив параметров, несомненно, пояснит более полно химизм взаимодействия Sk с ионами металлов, позволит предполагать его биохимические особенности в условиях *in vitro* и *in vivo*, объяснит молекулярно-кристаллическую структуру вещества в целом и его форм, получаемых при синтезе и перекристаллизации. Полученные параметры рентгенофазового анализа в дальнейшем могут быть использованы для утвердительно аргументирования синтеза новых координационных соединений данного молекулярного лиганда [11].

Задачей данной работы является исследование впервые полученных данных РСА кристаллов сольватной формы

спирокарбона  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$ , полученных данных рентгенофазового анализа, приведение расшифровки ИК-спектров, получение и изучение термограммы и обоснование состава сольвата, а также усовершенствование методики синтеза.

### Экспериментальная часть

Методика синтеза спирокарбона (сольватной формы  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$ ):



1. В круглодонную колбу вносят 2 моль мочевины (ч.д.а., ГОСТ 2081-92), затем приливают 300 мл ацетона (осч. Ph Eur, BR, NF). Колбу помещают на водную баню и подключают мешалку для интенсивного перемешивания.

2. С помощью бюретки прикапывают 109,2 мл концентрированной  $H_2SO_4$  (ч.д.а., ГОСТ 4204-77 (СТ СЭВ 3856-82), с такой скоростью, чтобы температура в колбе не поднялась выше 40 - 50 °С.

3. По окончании прибавления кислоты, колбу плотно закрывают и помещают в термостат на 10 - 15 часов при  $t^\circ 50 - 60$  °С.

4. По истечении времени, красно-коричневую массу достают из реактора и отсасывают от остатков непрореагировавших веществ на вакуум-воронке. Полученную массу кремово-красного цвета измельчают и перемешивают с ацетоном, пропускают через вакуум-фильтр, процедуру повторяют 2-3 раза, для удаления хромофорных примесей.

5. Остаток желтовато-белого цвета сульфата спирокарбона, суспензируют в 200-300 мл дистиллированной  $H_2O$  и нейтрализуют 25% раствором NaOH до pH=7, ориентировочно 150 см<sup>3</sup>. Смесь оставляют постоять и сформироваться мелкокристаллическому Sk, ориентировочно через 2-3 часа осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

$t_{пл}(\text{тех. Sk}) = 242$  °С;

6. Проводят перекристаллизацию из воды или смешанного растворителя  $H_2O$  и EtOH, в объемном отношении 1:1.

При перекристаллизации из этанольного раствора формируются кристаллы белого цвета, их сушат в эксикаторе над  $CaCl_2$  в течение 3 дней при пониженном давлении 0,4 - 0,6 атм.

Выход 94 - 96 %,  $t_{пл}(\text{крис. Sk}) = 252$  °С, вещество устойчиво на воздухе.

Физико-химическим исследованиям был подвергнут образец спирокарбона полученный из этанольного раствора:

- термогравиметрический анализ был проведен на дериватографе Q-1500D (Венгрия) системы Паулик - Паулик - Эрдей, использовалась навеска 50-100 мг, скорость нагрева 10 °С/мин., чувствительность весов 1 мг/деление, тигель открытый керамический, атмосфера в печи - воздух;

- рентгеноструктурное исследование образца монокристалла проводилась на дифрактометре "Синтекс-PI": графитовый монохроматор,  $\lambda$  MoK $\alpha$  - излучение,  $\theta/2\theta$ -сканирование,  $3 \leq 2\theta \leq 55^\circ$ ;

- рентгенофазовый анализ порошка образца проведен на рентгеновском дифрактометре ДРОН-2,0; трубка с медным анодом (CuK $\alpha$ ,  $\lambda = 154.180$  пм, Ni фильтр,  $0^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$ ).

- ИК-спектры поглощения записывали на ИК-спектрофотометре Specord-75IR в интервале 400 - 4000 см<sup>-1</sup>. Препарат для съемки готовили в виде суспензий в вазелиновом масле. Исследованию были подвергнуты карбамид (ч.д.а., ГОСТ 2081-92) и образцы спирокарбона, полученные перекристаллизацией из водного и этанол-водного растворов.

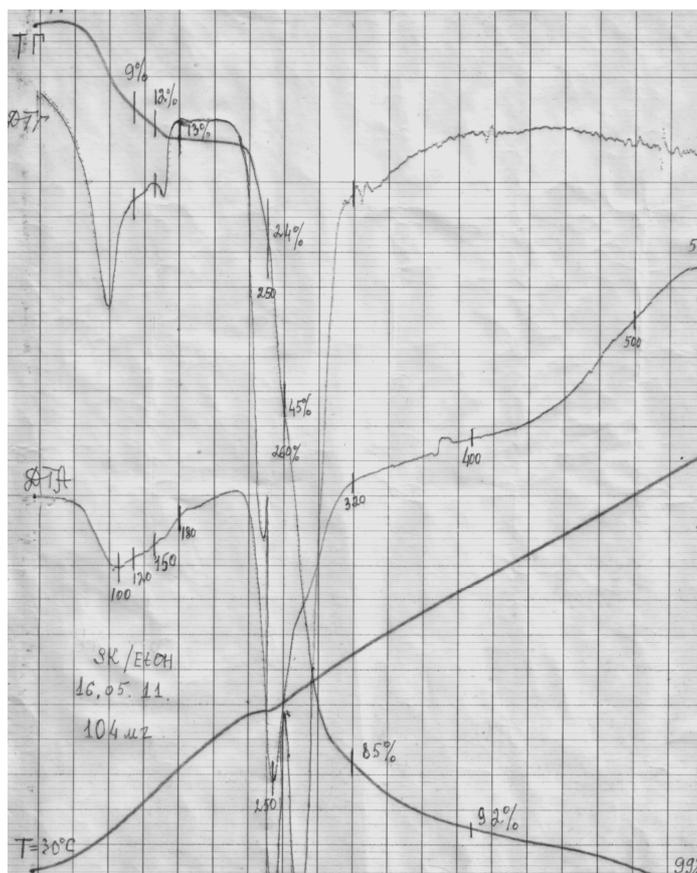
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение термогравиметрического анализа навести 104 мг показало (рис. 1), что при нагревании более 255 °С, образец спирокарбона подвергается разложению, что подтверждается убылью массы в 45 %, сводные данные представлены в табл. 1:

**Таблица 1.** Сводные данные термогравиметрического анализа сольватной формы спирокарбона

t °C, нагрів	$\Delta m$ , %
120	9
150	12
180	13
250	24
260	45
320	85
400	92
540	99

Наблюдаемые потери массы 9 % - 13 % от 120 °C до 180 °C на кривой ТГ, отвечает удалению 0,5 моль  $C_2H_5OH$ , последующие изменения масс от 250 °C до 540 °C отвечают деструкционно-каталитическим изменениям образца Sk с последующим полным разложением при 540 °C, что подтверждается наличием на кривой ДТА четырех эндоэффектов и одного экзоэффекта.



**Рис. 1.** Термограмма кристаллического спирокарбона, полученного перекристаллизацией из этанольного раствора

Данные РСА: кристаллы сольвата моноклинные  $a=14,683(6)$ ,  $b=18,769(6)$ ,  $c=5,669(2)$  Å,  $\beta=110,66(2)^\circ$ ,  $V=1461,9(8)$  Å<sup>3</sup>,  $z=4$ , пространственная группа  $C 2/c$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном (изотропном для атомов Н, выявленных разностным синтезом) приближении до  $R=0,078$  ( $R_w=0,081$ ) для 1016 отражений.

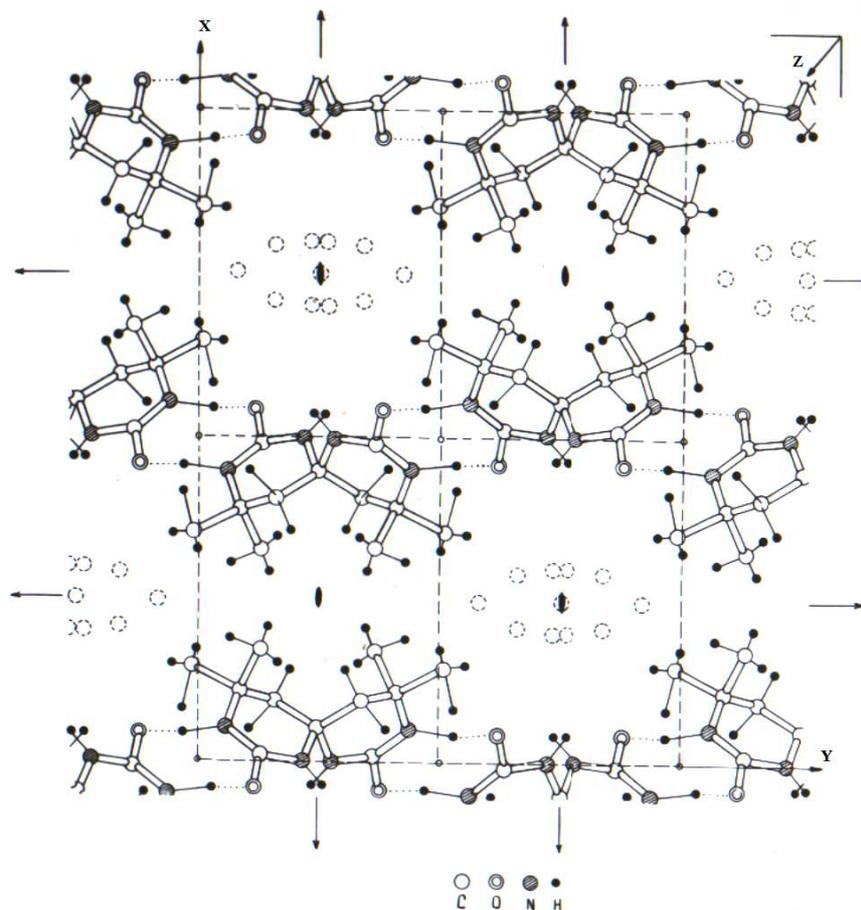
Сольватированные молекулы этанола статистически неупорядоченные: молекула  $C_2H_5OH$  генерирует ось  $C_2$  из двух атомов  $O_C$  и  $C_C$ , причем атом С  $CH_3$ -группе и О в  $OH$ -

группе статистически замещают друг друга в позиции  $O_C$ .

Окончательные координаты атомов приведены в табл. 2:

**Таблица 2.** Координаты атомов  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$  ( $\times 10^4$ , для  $N \times 10^3$ )





**Рис. 4.** Расположение молекул в кристалле сольватной формы спирокарбона  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$  в плоскости - x, y, z

Проведение рентгенофазового анализа показало, что  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$  характеризуется индивидуальным набором значений межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей табл. 3, и является индивидуальным кристаллическим веществом (рис. 5).

Анализ ИК-спектров сольватных форм спирокарбона (рис. 6 и рис. 7) проводился с учетом того, что на самих спектрах исключалась область при  $2325 \text{ см}^{-1}$  поглощение  $CO_2$ , и область  $3000 - 2800 \text{ см}^{-1}$ ,  $1460 \text{ см}^{-1}$  и  $1380 \text{ см}^{-1}$ , которые соответствуют поглощению вазелинового масла [13].

**Таблица 3.** Значения межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$

№	$2\theta^\circ$	d, Å	I/I <sub>0</sub>
1	9.49	9.3187	439.95
2	9.95	8.8934	1000.00
3	11.84	7.4752	54.86
4	16.27	5.4466	3.09
5	17.29	5.1299	9.99
6	19.32	4.5948	34.30
7	19.99	4.4429	17.22
8	21.07	4.2156	16.92
9	22.28	3.9901	26.26
10	23.74	3.7476	10.63
11	25.24	3.5282	10.73
12	25.72	3.4639	3.73
13	25.97	3.4313	3.74
14	28.42	3.1409	31.50
15	30.02	2.9769	43.45
16	31.93	2.8027	13.37
17	32.38	2.7648	4.74
18	34.55	2.5963	3.66
19	36.44	2.4659	4.98
20	43.10	2.0987	3.79
21	48.13	1.8908	2.92

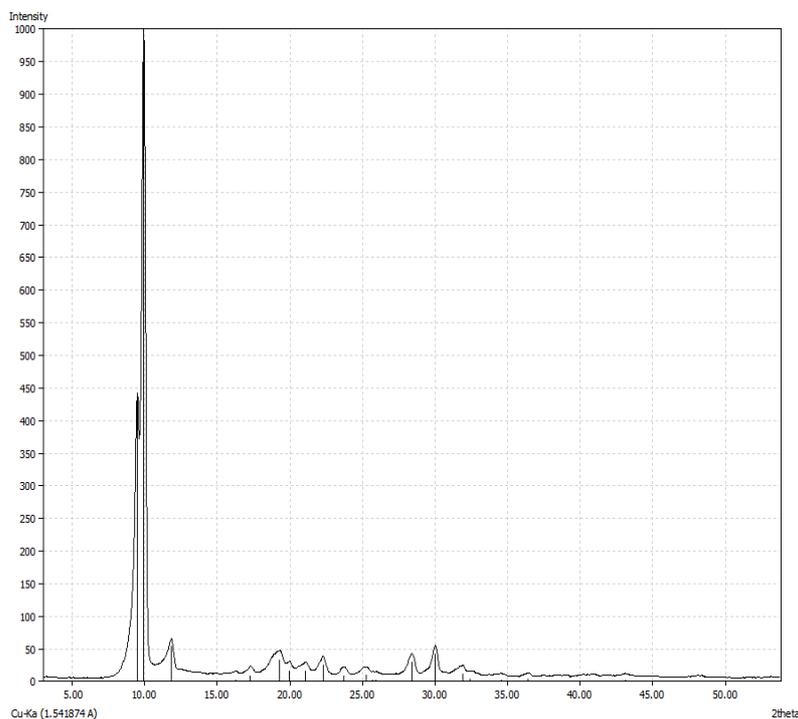


Рис. 5. Дифрактограмма кристаллической формы спирокарбона  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$

Так как спирокарбон является гетеропроизводным мочевины и ацетона, то в нем должны проявляться некоторые общие тенденции в ИК-спектрах. Так, например, следует ожидать, что при образовании координационной связи через атом кислорода значение волнового числа связи  $C=O$  будет понижаться. При образовании координационной связи через атом азота должно наблюдаться обратное изменение волнового числа [14].

Известно, что для кристаллизационной воды характерны полосы поглощения при  $3550 - 3200 \text{ см}^{-1}$  (антисимметричные и симметричные валентные колебания  $O-H$ ) и при  $1630 - 1600 \text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания  $HOH$ ) [15], следовательно, возможно наложение валентных колебаний  $O-H$  на область валентных колебаний  $N-H$  находящихся рядом.

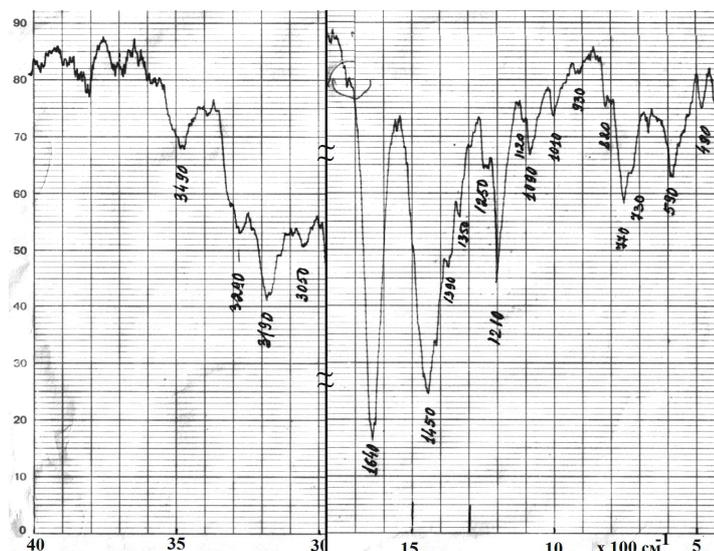


Рис. 6. ИК-спектр кристаллической формы спирокарбона  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 2H_2O$ , вазелиновое масло

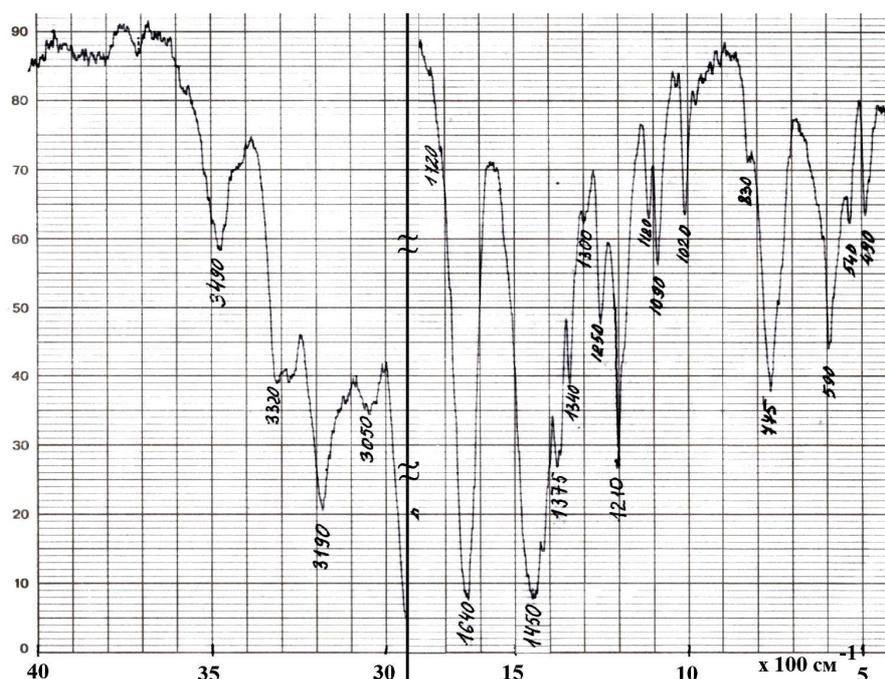


Рис. 7. ИК-спектр кристаллической формы спирокарбона  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$ , вазелиновое масло

Известно, что для карбамида и его производных типичные диапазоны поглощения таковы [16]:

Отнесение	Диапазон, $cm^{-1}$	Примечание
$\nu(C=O)$	1690 - 1620	Сильная полоса
$\nu_{as}(C-O)$	1260 - 1150	Сильная полоса
$\nu(N-H)$	3500 - 3200	Средней интенсивности
$\delta(N-H)$	1650-1600	Средней интенсивности
$\delta(C-N-H)$	1600-1500	Средней интенсивности

Наличие в соединениях  $CH_3$ -групп обуславливает появление двух различных полос в области  $3000 - 2900 \text{ cm}^{-1}$ . Первая из них - результат асимметричного валентного колебания, в котором две связи C-H растягиваются, в то время как третья сжимается ( $\nu_{as}(CH_3)$ ). Вторая полоса обусловлена симметричными валентными колебаниями ( $\nu_s(CH_3)$ ), когда все три связи C-H растягиваются или сжимаются в фазе, так же проявляются деформационные колебания: симметричное деформационное колебание ( $\delta_s(CH_3)$ ) проявляется около  $1375 \text{ cm}^{-1}$ , и асимметричное ( $\delta_{as}(CH_3)$ ) -  $1450 \text{ cm}^{-1}$  [17]. Эти данные интерпретировать на ИК-спектрах спирокарбона не представляет возможности, так как аналогичные группировки имеет вазелиновое масло.

Карбонильное поглощение почти всегда интенсивно ( $\epsilon 300 \rightarrow 2000$ ) и лежит в

пределах области характеристических частот групп  $1820 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ , чаще всего проявляется около  $1660 - 1640 \text{ cm}^{-1}$  в виде интенсивной синглетной полосы [18].

Совместное проявление карбонильной компоненты и N-H приводит к формированию валентных колебаний амид-I в области  $1690 - 1530 \text{ cm}^{-1}$  [19], чаще проявляющихся у большинства соединений в области  $1640 \text{ cm}^{-1}$ .

Наличие вторичной группировки N-H в веществе дает сильное поглощение при  $3280 \text{ cm}^{-1}$ , у многих вторичных амидов наблюдается более слабая полоса около  $3080 \text{ cm}^{-1}$ . Совместное смешанное колебание OCN и N-H формирует полосу амид-III. Эта полоса поглощения проявляется у вторичных амидов в области  $1305 - 1200 \text{ cm}^{-1}$  и обычно заметно слабее, чем полосы амид-I или амид-II.

У вторичных амидов возможны внеплоскостные деформационные колебания N-H в виде размытой полосы поглощения с максимумом около  $700 \text{ cm}^{-1}$ . В связанном состоянии N-H имеет валентные колебания проявляющиеся вблизи  $3330 \text{ cm}^{-1}$  при наличии внутримолекулярного взаимодействия; и более слабое поглощение вблизи  $3200 \text{ cm}^{-1}$  при образовании межмолекулярных ассоциатов. Так же появление валентных колебаний  $\nu(N-H)$

вблизи 3080  $\text{cm}^{-1}$  соответствует обортону полосы амид-II [20].

Скелетные колебания кольца и  $\text{CH}_2$  – группы проявляются в области 1350 – 1180  $\text{cm}^{-1}$  и менее 850  $\text{cm}^{-1}$  [21].

К неплоским колебаниям  $\pi(\text{C=O})$  (выход связи  $\text{C=O}$  из плоскости цикла) отнесена интенсивная полоса около 582  $\text{cm}^{-1}$ .

Наличие молекул этанола в сольвате Sk должно формировать интенсивную полосу

валентных колебаний O-H при 3660  $\text{cm}^{-1}$ , если группа свободна. Валентные колебания C-H:  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$  – 2970  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$  – 2900  $\text{cm}^{-1}$ . Деформационные колебания C-H:  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  – 1400  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{w}}(\text{CH}_2)$  – 1250  $\text{cm}^{-1}$ . Валентные колебания C-O при 1060  $\text{cm}^{-1}$  [22].

Вышеперечисленные рассуждения позволяют сформировать сводные данные ИК-спектров сольватов спирокарбона, которые приведены в табл. 4:

**Таблица 4.** Колебательные частоты в ИК спектрах кристаллических форм спирокарбона, вазелиновое масло

$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Область поглощения	Sk·1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Sk·2H <sub>2</sub> O	Мочевина
$\nu_{\text{s}}(\text{O-H})$ , $\nu_{\text{as}}(\text{O-H})$ , наложение $\nu(-\text{N-H}\dots\text{O-})$	3650-3200	3490	3490	-
$\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$ , $\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$	3500-3000	3320, 3190, 3050	3290, 3190, 3050	3420, 3330
$\nu(\text{C=O})$ , небольшое плечо	1790-1620	1720	1720	1680
$\nu(-\text{NH-CO-NH-})$ , амид I) + $\delta(\text{N-H})$	1690-1530	1640	1640	1600
$\nu(\text{C-N})$ + $\delta(\text{CH}_3)$	1490-1300	1450, 1375, 1340	1450, 1390, 1350	-
$\nu_{\text{as}}(\text{C-O})$ + $\delta(\text{C-H})$	1300-1050	1300, 1250, 1210, 1120	1250, 1210, 1120	1260, 1200, 1130
$\nu_{\gamma}$ (скелетные колебания кольца), $\gamma(-\text{CH}_2-)$ и $\delta(=\text{C-H})$	1000-700, 850-675	1090, 1020, 830, 775	1090, 1010, 930, 820, 770, 730	790, 720
$\delta$ (амид III) + $\pi(\text{C=O})$ , выход из плоскости цикла)	630-530	590, 540	590	550
$\delta_{\gamma}$ (скелетные колебания кольца)	менее 500	495, 490, 450	490	-

Из ИК-спектров видно, что отличие валентных колебаний  $\nu(\text{N-H})$  компоненты двух сольватных форм спирокарбона при 3320  $\text{cm}^{-1}$  и 3290  $\text{cm}^{-1}$ , а так же появление поглощения 1300  $\text{cm}^{-1}$ , обусловленного валентными колебаниями  $\nu(\text{C-O})$  от этанола. Эти данные прекрасно согласуются с ранее полученными результатами РСА и термогравиметрического анализа.

### Литература

1. Кошелева В. Д., Бойко Р.Т., Ересько В.А. Влияние спирокарбона на гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему

(ГГНС) растущих животных // Материалы Всеукр. науч.-практ. конф.: Сб. тез. - Херсон, 1994. с. 103.

2. Старикович Л. С., Дудок Е. П., Сибирная Н. А., Речицкий О. Н., Ересько В. А., Влох И. И., Гричишин Н. М. Исследование влияния спирокарбона на физико-химические и биохимические характеристики эритроцитов крыс в норме и при алкогольной интоксикации // Н. Журн. Медична хімія – 2009, т. 11. № 1. - С. 57 - 62.

3. Старикович Л. С., Старикович М. А., Речицкий А. Н., Ересько В. А., Косяк Т. Ю., Сибирная Н. А. Дослідження впливу спирокарбону та похідних піролопіримідиндіонів на лейкозні клітини // Ж.: Біологічні Студії / Studia Biologica – 2009, т. 3. № 2. - С. 93 - 98.

4. Zigeuner G. et al. Monatshefte fuer Chemie. -1966. - V. 97. P. 36 – 42.

5. Hatt et al. Australian Journal of Chemistry. - 1970. - V. 23. P. 561, 562, 563.
6. Lipnick, Fissekis // Journal of Organic Chemistry. – 1979. – V. 44. P. 4867.
7. Butler, Anthony R., Hussain Ishtiaq // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999). -1980. P. 229 – 231.
8. Butler, Anthony R.; Hussain, Ishtiaq // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999). – 1980. P. 232 – 234.
9. Georgiades A., Schilling G., Latscha H. P. // Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie. – 1980. – V. 35. P. 709 – 711.
10. Федоренко А. Ф. Метод относительной растворимости, теория и практика. Автор. дисс. на соискание у.с. д.х.н. Киев, 1992. – С. 259.
11. Нетреба Е. Е., Федоренко А. М., Повстяной В. М. Развитие синтеза координационных соединений спирокарбона методом растворимости малорастворимого лиганда // Тез. доп. XVIII Укр. конф. з неорг. хімії за уч. закорд. вчених, в рамках Міжнародного року хімії ООН, 27 червня – 1 липня 2011 р., Харків. - С. 103.
12. Sutton L.E. Tables of Interatomic distances and Configurations in Molecules and Ions. // Chem. Soc. Spec. Pube. -1965. – V. 18. P. 1721 – 1735.
13. Казицына Л. А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектрологии в органической химии. - М.: МГУ. 1979. - С. 62.
14. Григорьев А. И. Введение в колебательную спектроскопию неорганических соединений. - Л.: ЛГУ. 1977. - С. 85.
15. Накамото. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. – М.: Мир. 1991. - С. 252 - 253.
16. Преч Э., Бюльман Ф., Афвольтер К. Определение строения органических соединений. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2006. - С. 307.
17. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. - М.: Мир. 1987. - С. 150.
18. Бранд Дж., Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. - М.: Мир. 1967. – С. 167 – 168.
19. Браун Д., Флорид А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. - М.: Мир. 1992. – С. 70.
20. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. - М.: Издательство иностранной литературы. 1963. - С. 295 – 297.
21. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. - М.: Мир. 1965. - С. 24.
22. Шрайне Р., Фьюзон Р., Кёртин Д., Моррилл Т. Идентификация органических соединений. - М.: Мир. 1983. - С 176 - 177.

## SYNTHESIS AND RESEARCH OF MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 4,4,10,10-TETRAMETHYL-1,3,7,9-TETRAAZASPIRO[5.5]UNDECANE-2,8-DIONE (SPIROCARBON – Sk)

**Netreba Y., Fedorenko A., Pavlov A.**

We proposed a new method of solvate form synthesis of heterocyclic urea derivative – 4,4,10,10-tetramethyl-1,3,7,9-tetraazospiro[5.5]undecane-2,8-dione (spirocarbone – Sk), proved chemical composition  $C_{11}H_{20}N_4O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$  based on thermogravimetric analysis, examined molecular and crystal structure based on X-ray structure analysis, obtained new data of X-ray phase analysis, obtained and discussed IR- spectrum of Sk's solvates.