

СИНТЕЗ 1-АДАМАНТИЛТРИАЗОЛТИООНОВ

Аббуд А. Ф.

Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова;
Мучеников Фонд - Председательство министров (Ирак).
amar.farman@yahoo.com

Сенан И. М.

к.х.н., Московский государственный университет
тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова
abramko77@yahoo.com

Аннотация. Взаимодействие адамантилгидразида с алкилизотиоцианатами приводит к образованию адамантилтиосемикарбазидов, а их внутримолекулярная циклизация приводит к получению ряда адамантилтриазолтиоонов.

Ключевые слова: адамантан, 1-адамантанкарбоновая кислота, 1-адамантилгидразид, 2-(1-адамантилкарбонил)-N-аллилтиосемикарбазид, 2-(1-адамантилкарбонил)-N-(2-метоксиэтил)тиосемикарбазид, 2-(1-адамантилкарбонил)-N-(3-метоксипропил)тиосемикарбазид, 5-(1-адамантил)-4-аллил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, 5-(1-адамантил)-4-(2-метоксиэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, 5-(1-адамантил)-4-(3-метоксипропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион.

SYNTHESIS OF 1-ADAMANTYL TRIAZOLE THIONES

Abbood A. F.

Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov.
Establishment of martyrs - Presidency of ministers (Iraq).

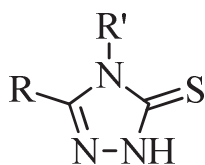
Senan I. M.

Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov.

Abstract. Reacting the adamantyl hydrazide with alkyl isothiocyanates leads to the formation of adamantyl thiosemicarbazides and their intramolecular cyclization leads to the formation adamantyl triazole thiones.

Keywords: adamantane, adamantane-1-carboxylic acid, adamantane-1-carbohydrazide, 2-(1-adamantylcarbonyl)-N-allylhydrazinecarbothioamide, 2-(1-adamantylcarbonyl)-N-(2-methoxyethyl)hydrazinecarbothioamide, 2-(1-adamantylcarbonyl)-N-(3-methoxypropyl)hydrazinecarbothioamide, 5-(1-adamantyl)-4-allyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, 5-(1-adamantyl)-4-(2-methoxyethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, 5-(1-adamantyl)-4-(3-methoxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione.

Синтез соединений, содержащих кольца 1,2,4-триазола [1-3], привлекает внимание, главным образом, в связи с их широким диапазоном фармакологических свойств. Разнообразие биологической активности: противовоспалительной, антибактериальной, противогрибковой, противотуберкулезной и противовирусной - было обнаружено для замещенных 1,2,4-триазол-3-тиона [4,5].



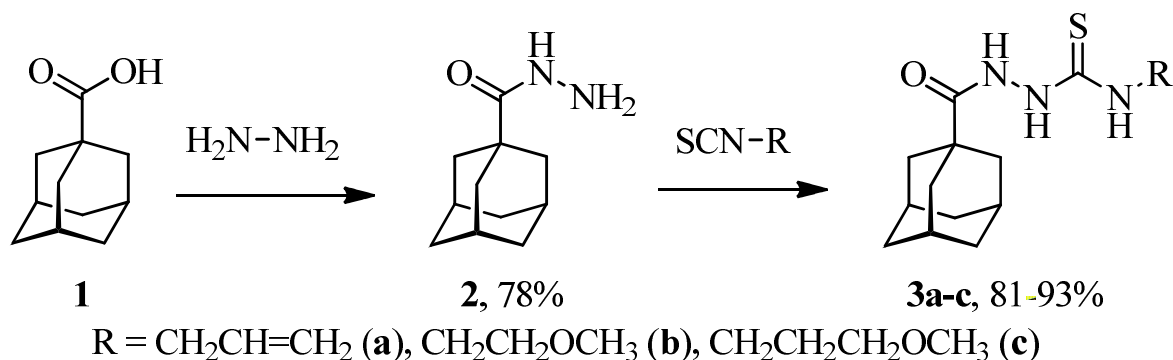
1,2,4-триазол-3-тионы

Известно, что в синтезе 1,2,4-триазолов используются тиосемикарбазиды, нами были получены по схеме 1.

Гидразид **2** синтезировали непосредственным нагреванием 1-адамантилкарбоновой кислоты **1** в избытке гидразингидрата с выходом 78%. Гидразид **2** представляет собой кристаллический продукт белого цвета с т. пл. 148-150°C. В масс-спектре соединения **2** имеется пик молекулярного иона (M^+ 194).

Взаимодействие гидразида **2** с эквимолярным количеством алкил-изотиоцианатов в среде изопропилового спирта при кипении в течение 3 часов приводит к образованию тиосемикарбазидов **3a-c** почти с количественным выходом.

Схема 1



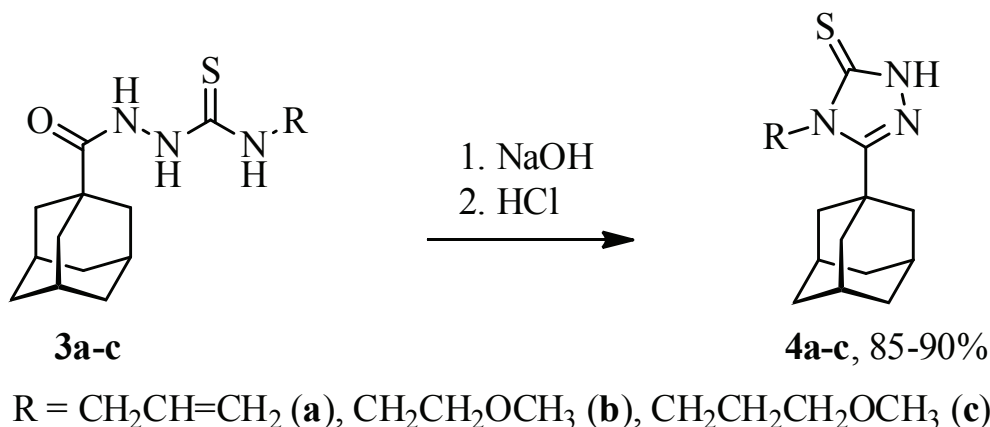
Синтезированные 2-(1-адамантилкарбонил)-*N*-замещенные тиосемикарбазиды **3a-c** являются исходными продуктами для получения гетероциклических соединений.

Внутримолекулярная циклизация полученных тиосемикарбазидов **3a-c** приводит к получению ряда триазолтионов **4a-c** с выходом от 85 до 90%. Реакция происходит при кипячении в течение 3 часов в растворе щелочи с последующей обработкой реакционной смеси разбавленной HCl при комнатной температуре и далее нейтрализацией поташом до pH 7-8. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой.

А в ИК спектрах соединений **4a-c** наблюдается отсутствие полосы поглощения C=O группы, что подтверждает их циклизацию, также отсутствие полосы поглощения SH-группы, что подтверждает существование соединений **4a-c** в тионной форме.

В ¹H-ЯМР спектре соединений **3a-c** наблюдается группа сигналов, характерных для адамантанового каркаса, состоящих из синглетных сигналов протонов, расположенных возле узловых атомов углерода при 2.09 м.д. и синглетных сигналов протонов при мостиковых атомах углерода в области 2.08 -1.93 м. д. и 1.79-1.76 м.д. Кроме того, в спектрах ¹H-ЯМР соеди-

Схема 2



В ИК спектрах всех тиосемикарбазидов **3a-c** наблюдаются полосы валентных колебаний группы C=S в области 1218-1213 см⁻¹ и групп C=O и N-H в области 1668-1666 см⁻¹ и 3490-3185 см⁻¹ соответственно.

В ИК спектрах соединений **3a-c** наблюдаются при 9.83- 9.53 м.д. уширенные синглетные сигналы протонов группы NH.

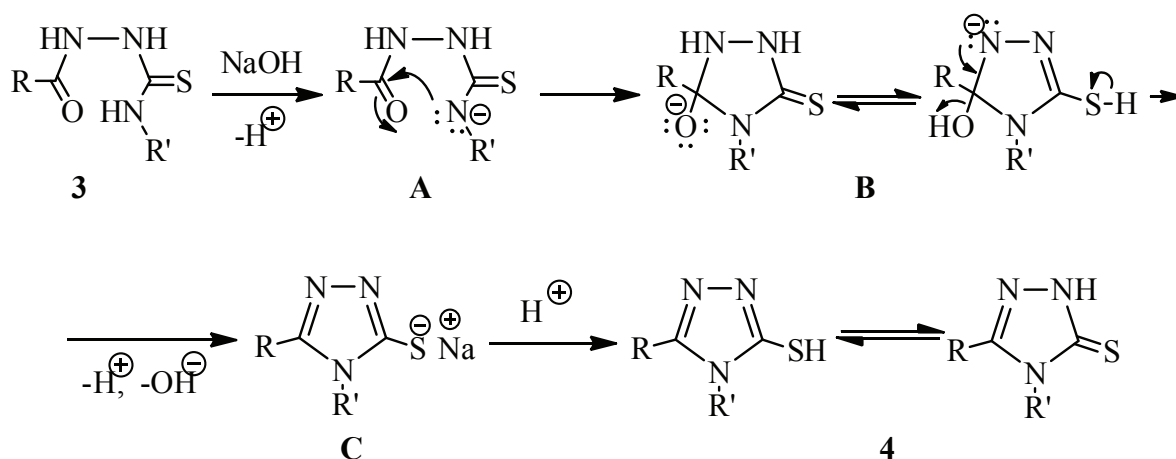
В масс-спектрах всех полученных соединений имеются сигналы молекулярных ионов.

Полученные соединения представляют собой кристаллы белого цвета. Их состав подтвержден также элементным анализом.

Авторы статьи [4] высказывают предположение, что циклизацию тиосемикарбазидов можно объяснить следующим механизмом (Схема 3).

акций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-М.

Схема 3



Экспериментальная часть

В работе использовали перегнанные растворители и реагенты отечественного производства «х.ч.» и зарубежного производства аллилизотиоцианат, 2-метоксиэтилзотиоцианат, 3-метоксипропилзотиоцианат и 1-адамантилкарбоновой кислоты (Sigma-Aldrich).

ИК-спектры исследуемых соединений регистрировали на спектрофотометре «Bruker IFSv» в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ в CDCl_3 записывали на спектрометре «Bruker AM-300» с рабочей частотой 300.13 МГц для ^1H и 75.47 МГц для ^{13}C , внутренний стандарт — SiMe_4 . Масс-спектры электронного удара регистрировали на приборе «MS-30 Kratos» с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре ионного источника 200 °С. Контроль за ходом ре-

Гидразид 1-адамантанкарбоновой кислоты (2).

Смесь 10.00 г (56 ммоль) 1-адамантилкарбоновой кислоты **1** и (112 ммоль) гидразингидрата нагревали при кипении 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола. Выход 8.50 г (78%) кристаллы белого цвета, т.пл. 148-150°C (из толуола). Найдено (%): C, 67.93; H, 9.54; N, 14.36. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): C, 68.01; H, 9.34; N, 14.42. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$ (%)): 194 [M]⁺ (9), 163 (9), 135 (100), 107 (7), 93 (14), 79 (17), 41 (10), 31 (16).

2-(1-Адамантилкарбонил)-N-аллилтиосемикарбазид (3a).

Смесь 1.94 г (10 ммоль) гидразида 1-адамантанкарбоновой кислоты **2** и 1.00 г (10 ммоль) аллилизотиоцианата в 20 мл *i*-PrOH нагревали при кипении 3 ч. Выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровыва-

ли. Промывали на фильтре эфиром и перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 2.80 г (93%), кристаллы белого цвета, т.пл. 170-172 °С (из *i*-PrOH). Найдено (%): С, 61.39; Н, 7.94; N, 14.16. C₁₅H₂₃N₃OS. Вычислено (%): С, 61.40; Н, 7.90; N, 14.32. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1218 (C=S), 1643 (C=C), 1666 (C=O), 3185, 3205, 3291 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.75 (с, 6 Н, 3 CH₂CH (Ad)); 1.90 (с, 6 Н, 3 CH₂C (Ad)); 2.09 (с, 3 Н, 3 CH (Ad)); 4.27 (с, 2 Н, CH₂NH); 5.24 (м, 2 Н, CH₂=CH); 5.91 (м, 1 Н, CH₂=CH); 9.83 (уш. с, 3 Н, 3 NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$ (%)): 293 [M]⁺ (2), 260 (3), 180 (18), 135 (94), 115 (100), 93 (21), 79 (27), 41 (53).

2-(1-Адамантилкарбонил)-*N*-(2-метоксиэтил) тиосемикарбазид (3b).

Смесь 1.94 г (10 ммоль) гидразида 1-адамантанкарбоновой кислоты **2** и 1.20 г (10 ммоль) 2-метоксиэтилзотиоцианата в 20 мл *i*-PrOH нагревали при кипении 3 ч. Выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре эфиром и перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 2.60 г (81%), кристаллы белого цвета, т.пл. 140-142 °С (из *i*-PrOH). Найдено (%): С, 57.79; Н, 8.14; N, 13.43. C₁₅H₂₅N₃OS. Вычислено (%): С, 57.85; Н, 8.09; N, 13.49. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1103 (C-O-C), 1213 (C=S), 1666 (C=O), 3293, 3347, 3374 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.76 (с, 6 Н, 3 CH₂CH (Ad)); 1.99 (с, 6 Н, 3 CH₂C (Ad)); 2.09 (с, 3 Н, 3 CH (Ad)); 3.36 (с, 3 Н, CH₃O); 3.55 (т, 2 Н, CH₂O, $J = 5.0$); 3.79 (м, 2 Н, CH₂NH); 9.51 (уш. с, 3 Н, 3 NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$ (%)): 311 [M]⁺ (14), 278 (5), 220 (6), 180 (7), 163 (3), 135 (100), 101 (34), 79 (15), 45 (12).

2-(1-Адамантилкарбонил)-*N*-(3-метоксипропил) тиосемикарбазид (3c).

Смесь 1.94 г (10 ммоль) гидразида 1-адамантанкарбоновой кислоты **2** и 1.31 г (10 ммоль) 3-метоксипропилзотиоцианата в 20 мл *i*-PrOH нагревали при кипении 3 ч. Выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре эфиром и перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Выход 2.90 г (86%), кристаллы белого цвета, т.пл. 155-157 °С (из *i*-PrOH). Найдено (%): С, 58.92; Н, 8.24; N, 12.86. C₁₆H₂₇N₃OS. Вычислено (%): С, 59.04; Н, 8.36; N, 12.91. ИК-спектр,

$\nu/\text{см}^{-1}$: 1114 (C-O-C), 1218 (C=S), 1668 (C=O), 3268, 3490 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.76 (с, 6 Н, 3 CH₂CH (Ad)); 1.88 (м, 2 Н, CH₂CH₂CH₂); 1.93 (с, 6 Н, 3 CH₂C (Ad)); 2.09 (с, 3 Н, 3 CH (Ad)); 3.34 (с, 3 Н, CH₃O); 3.48 (т, 2 Н, CH₂O, $J = 5.9$); 3.67 (т, 2 Н, CH₂NH, $J = 6.6$); 9.53 (уш. с, 3 Н, 3 NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$ (%)): 325 [M]⁺ (34), 292 (27), 180 (10), 163 (6), 135 (100), 93 (14), 79 (16), 45 (18).

5-(1-Адамантил)-4-аллил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (4a).

Смесь 0.88 г (3 ммоль) 2-(1-адамантилкарбонил)-*N*-аллил тиосемикарбазид **3a** и 0.30 г (7 ммоль) NaOH в 10 мл воды нагревали при кипении 4 ч. Охлаждали, добавляли соляную кислоту, нейтрализовали K₂CO₃ до pH 7-8. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 0.80 г (85%), кристаллы белого цвета, т.пл. 240-242 °С. Найдено (%): С, 65.39; Н, 7.54; N, 15.16. C₁₅H₂₁N₃S. Вычислено (%): С, 65.41; Н, 7.69; N, 15.26. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1184 (C=S), 1544 (C=N), 1641 (C=C), 3116 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.79 (с, 6 Н, 3 CH₂CH (Ad)); 2.04 (с, 6 Н, 3 CH₂C (Ad)); 2.12 (с, 3 Н, 3 CH (Ad)); 4.91 (с, 2 Н, CH₂N); 5.04, 5.32 (д д, 2 Н, CH₂=CH, $J = 16.0, 11.0$); 5.93 (м, 1 Н, CH₂=CH); 7.27 (с, 1 Н, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн}}$ (%)): 275 [M]⁺ (100), 260 (73), 242 (13), 218 (14), 178 (4), 135 (14), 105 (3), 79 (9), 41 (24).

5-(1-Адамантил)-4-(2-метоксиэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (4b).

Смесь 0.93 г (3 ммоль) 2-(1-адамантилкарбонил)-*N*-(2-метоксиэтил) тиосемикарбазид **3b** и 0.30 г (7 ммоль) NaOH в 10 мл воды нагревали при кипении 4 ч. Охлаждали, добавляли соляную кислоту, нейтрализовали K₂CO₃ до pH 7-8. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 0.85 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 160-162 °С. Найдено (%): С, 61.36; Н, 7.84; N, 14.26. C₁₅H₂₃N₃OS. Вычислено (%): С, 61.40; Н, 7.90; N, 14.32. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1141 (C-O-C), 1213 (C=S), 1546 (C=N), 3120 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.79 (с, 6 Н, 3 CH₂CH (Ad)); 2.08 (с, 6 Н, 3 CH₂C (Ad)); 2.13 (с, 3 Н, 3 CH (Ad)); 3.38 (с, 3 Н, CH₃O); 3.53 (т, 2 Н, CH₂O, $J = 5.1$); 4.30 (т, 2 Н,

CH_2N , $J = 8.0$); 7.27 (с, 1 H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 293 $[\text{M}]^+$ (32), 260 (5), 235 (100), 192 (3), 178 (11), 135 (4), 91 (4), 58 (13), 29 (8).

5-(1-Адамантил)-4-(3-метоксипропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (4с).

Смесь 0.98 г (3 ммоль) 2-(1-адамантилкарбонил)-N-(3-метоксипропил) тиосемикарбазида **3с** и 0.30 г (7 ммоль) NaOH в 10 мл воды нагревали при кипении 4 ч. Охлаждали, добавляли соляную кислоту, нейтрализовали K_2CO_3 до pH 7-8. Выпавший осадок отфиль-

тровывали, промывали водой. Выход 0.80 г (85%), кристаллы белого цвета, т.пл. 175-177 °С. Найдено (%): C, 62.39; H, 8.14; N, 13.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено (%): C, 62.50; H, 8.20; N, 13.67. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1124 (C-O-C), 1203 (C=S), 1538 (C=N), 3108 (NH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 1.80 (с, 6 H, 3 CH_2CH (Ad)); 1.88 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.09 (с, 6 H, 3 CH_2C (Ad)); 2.13 (с, 3 H, 3 CH (Ad)); 3.39 (с, 3 H, CH_3O); 3.83 (т, 2 H, CH_2O , $J = 6.2$); 4.41 (т, 2 H, CH_2NH , $J = 6.6$); 7.27 (с, 1 H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 307 $[\text{M}]^+$ (18), 274 (100), 236 (12), 218 (3), 192 (4), 135 (5), 91 (3), 79 (4), 45 (9).

Список литературы

1. M. Amir, K. Shikha, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 39, 535–545.
2. H. Kumar, S. A. Javed, S. A. Khan, M. Amir, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 43, 2688–2698.
3. G. A. Senchyk, A. B. Lysenko, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, H. Krautscheid, K. V. Domasevitch, *Inorganica Chimica Acta*, 2009, 362, 4439–4448.
4. O. D. Cretu, S. F. Barbuceanu, G. Saramet, C. Draghici, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2010**, 75 (11), 1463–1471.
5. Raafat M. Shaker, *ARKIVOC*, **2006**, (ix) 59-112.