

УДК 547.518

СИНТЕЗ СИММЕТРИЧНЫХ ДИАДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ БИС-ТИОКАРБАМАТОВ

**Иванкина О.М., Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Крюкова Д.А.,
Питушкин Д.А., Первалова Е.А.**

*Волжский политехнический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
технический университет», Волжский, e-mail: ivankin63@mail.ru*

В работе исследованы реакции 1-адамантилмеркаптана с некоторыми диизоцианатами. Показано, что данные реакции протекают с образованием симметричных (S, S')-диадамантилсодержащих бис-тиокарбаматов. Диадамантилсодержащие соединения общей формулы Ad-X-R-X-Ad, в которых адамантильные группы разделены спейсером, находят применение в качестве мономеров для создания супрамолекулярных полимерных циклодекстриновых комплексов включения типа «гость-хозяин». Кроме того, синтезированные вещества потенциально являются биологически активными соединениями в качестве ингибиторов растворимой эпоксигидролазы человека. В данной работе впервые в качестве группы X была использована тиокарбаматная группа. Взаимодействие 1-адамантилмеркаптана с гексаметилендиизоцианатом или 1,4-фенилендиизоцианатом протекает в мягких условиях и с высокой селективностью и выходом. Помимо диадамантилсодержащих бис-тиокарбаматов были синтезированы некоторые адамантилсодержащие дитиокарбаматы реакцией 1,3-дегидроадамантиана и некоторых тиурамдисульфидов. Для доказательства структуры полученных соединений использовали методы ЯМР ¹H-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Исследованы некоторые свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиокарбаматы, дитиокарбаматы, 1-адамантилмеркаптан, диизоцианаты, адамантан, 1,3-дегидроадамантиан

SYNTHESIS SYMMETRICAL ADAMANTYL-CONTAINING BIS-THIOCARBAMATES

**Ivankina O.M., Butov G.M., Burmistrov V.V., Kryukova D.A.,
Pitushkin D.A., Perevalova E.A.**

*Volzhsky Polytechnical Institute (branch) of Volgograd State Technical University,
Volzhsky, e-mail: ivankin63@mail.ru*

We studied the reaction of 1-adamantanethiol some diisocyanates. It is shown that these reactions proceed to form a symmetrical adamantyl-containing bis-thiocarbamates. Derivative adamantane of general formula Ad-X-R-X-Ad, which adamantyl group compartmentalized spacer, are used as monomers for creating supramolecular polymeric inclusion complexes of the «host-guest». Synthesized substances are potentially biologically active compounds as soluble epoxide hydrolase inhibitors. In this work the first time as the group X was used thiocarbamate group. Interaction 1-adamantanethiol with hexamethylene diisocyanate or phenylene diisocyanate proceeds under mild conditions and with high selectivity and yield. Some dithiocarbamates was synthesized by reactions of 1,3-dehydroadamantane with some thiuram disulfides. ¹H NMR spectroscopy was used to prove the structure of obtained compounding. Some properties of the synthesized compounds were researched.

Keywords: thiocarbamates, dithiocarbamates, 1-adamantanethiol, diisocyanates, adamantane, 1,3- dehydroadamantane

В настоящее время ведутся активные исследования в области синтеза соединений, которые могут найти применение в качестве мономеров для супрамолекулярных циклодекстриновых структур. Важным фактором комплексообразования является соотношение размеров полости β-циклодекстрина и молекулы «гостя».

Адамантильная группа представляет собой сферическую группу с диаметром 7 Å, который идеально соответствует полости β-циклодекстрина. В этой связи диадамантилсодержащие соединения общей формулы: Ad-X-R-X-Ad, в которых адамантильные группы разделены спейсером, являются наилучшими мономерами для создания подобных супрамолекулярных

полимерных комплексов включения типа «гость – хозяин» [3, 5].

Ранее нами были получены симметричные диадамантилсодержащие мочевины [3, 5] и тиомочевины [2, 3, 6, 8], с адамантильным радикалом в узловом [3, 7], или мостиковом положении [3, 5] и спейсерами R различной природы: алкиленовыми, ариленовыми и др. Стоит отметить, что диадамантилсодержащие димочевины, имеющие в своём составе адамантильные фрагменты, являются биологически активными соединениями в качестве ингибиторов растворимой эпоксигидролазы человека [4, 9].

Природа группы X, связывающей адамантильную группу со спейсером, также во многом определяет прочность связывания

адамантильной группы в полости фермента. В данной работе впервые в качестве такой группы X была использована тиокарбаматная группа.

Помимо диадамантилсодержащих бис-тиокарбаматов нами были синтезированы некоторые адамантилсодержащие дитиокарбаматы, также представляющие значительный интерес в качестве биологически активных веществ с потенциальной противовирусной активностью. Ранее предлагаемые способы их получения основаны на реакциях гидрокси-, нитро-, нитрокси- и ацетоксипроизводных адамантиана в сильно кислой среде с N,N-алкилдитиокарбаматами щелочных металлов [8]. Использование в синтезе концентрированной серной кислоты можно отнести к недостаткам метода.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на ЯМР-спектрометре «BrukerDRX500» с рабочей частотой 500 МГц с использованием DMSO-d_6 в качестве растворителя. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H приведены в шкале δ относительно Me_4Si как внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «AgilentGC 5975/MSD 7820». Капиллярная кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель – гелий.

Исходный 1-адамантилмеркаптан получали по методу [1]. Исходные 1,6-гексаметилендиизоцианат и 1,4-фенилендиизоцианат производства фирмы «Aldrich» использовали без очистки. Тетраметилтиурамдисульфид и тетраэтилтиурамдисульфид по методу [10]. Диэтиловый эфир и 1,4-диоксан обезвоживали общедоступными способами. Бензол, гексан и триэтиламин перегоняли.

S,S'-(адамантан-1-ил) гексан-1,4-диил-бис(тиокарбамат) (I)

К раствору 2,05 г (0,012 моль) 1-адамантилмеркаптана в 50 мл безводного диэтилового эфира добавляли 1,01 г (0,0059 моль) гексаметилендиизоцианата и 0,3 г (0,003 моль) триэтиламина. Реакционную массу нагревали в течение 3 часов при температуре кипения растворителя. Затем диэтиловый эфир практически полностью отгоняли, осадок перекристаллизовывали из бензола, затем сушили под вакуумом. Выход (I) 2,12 г, 70%. Твердое вещество белого цвета. $T_m = 180\text{--}181^\circ\text{C}$. Вычислено: $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$, %: С 66,62; Н 8,79. Найдено, %: С 66,01; Н 8,39. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6) δ , м.д.: 7,81 с (2H, 2NH); 2,97 д (4H, 2CH₂); 2,05 с, 1,65 с (12H_{Ad}, 6CH_{2Ad}); 1,97 с (6H, 6CH_{Ad}); 1,19 с, 1,35 с (8H, 4CH₂).

S,S'-(адамантан-1-ил) фенилен-1,4-диил-бис(тиокарбамат) (II)

К раствору 1,25 г (0,0074 моль) 1-адамантилмеркаптана в 50 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 0,58 г (0,0036 моль) 1,4-фенилендиизоцианата и 0,145 г (0,0015 моль) триэтиламина. Реакционную массу нагревали в течение 3 часов при температуре кипения растворителя. После охлаждения реакционной массы образовавшийся осадок отфильтровали, промывали 20 мл гексана и сушили под вакуумом.

Выход (II) 1,62 г, 90%. Твердое вещество белого цвета, разлагается при температуре $> 295^\circ\text{C}$. Вычислено: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$, %: С 67,7; Н 7,3. Найдено, %: С 67,01; Н 7,29. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6) δ , м.д.: 8,54 с (2H, 2NH); 7,36 с (4H, 4CH); 2,1 с, 1,65 с (12H_{Ad}, 6CH_{2Ad}); 2,00 с (6H, 6H_{Ad}).

Адамант-1-илдиметилдитиокарбамат (Va)

В раствор 3,1 г (0,013 моль) тетраметилтиурамдисульфида (IV a) в 70 мл бензола добавляли 0,1 г кристаллического гидроксида натрия. Затем в атмосфере сухого азота при комнатной температуре дозировали раствор 1,59 г (0,012 моль) свежеевозогнанного ДГА (III) (соотношение тетраметилтиурамдисульфид: ДГА = 1,1:1) в 50 мл осушенного бензола. Реакционную смесь кипятили при 80°C в течение 1 часа, бензол удаляли перегонкой при пониженном давлении, остаток промывали водой и высушивали. Продукты реакции разделяли колоночной хроматографией. Выход (Va) 2,14 г (60%). Внешний вид белые кристаллы, температура плавления $89\text{--}90^\circ\text{C}$, растворимы в этиловом спирте, мало растворимы в бензоле, ДМСО нерастворим в воде, ТГФ. Вычислено: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}_2$, %: С 61,12; Н 8,29. Найдено, %: С 60,01; Н 8,27. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z , (I, %): 255 (11%) $[\text{M}]^+$, 167 (1%) $[\text{M} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$, 135 (100%) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$, 87 (26%) $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6) δ , м.д.: 1,71 т (3CH_{2Ad}); 2,01 т (3H_{Ad}); 2,39 д (3CH_{2Ad}), 3,04 с (2 N-CH₃). Выход адаманти-1,3-диил-бис(диметилдитиокарбамата) (VIa) 0,28 г (8%). Внешний вид: белые кристаллы, температура плавления 260°C , ограниченно растворим в бензоле и ДМСО, нерастворим в ДЭЭ, воде, ТГФ. Вычислено: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_4$, %: С 51,29; Н 6,99. Найдено, %: С 52,01; Н 7,02. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,14–2,4 (14H, 1,3-Ad); 3,1 (12H, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z , (I, %): 374 (0%) $[\text{M}]^+$, 289 (28%) $[\text{M} - \text{N}_2(\text{CH}_3)_4]^+$, 169 (100%) $[\text{M} - \text{SN}_2(\text{CH}_3)_4]^+$, 133 (64%) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+$, 88 (96%) $[\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{S})]^+$.

Адамант-1-илдиэтилдитиокарбамат (Vb)

(Vb) получают аналогично (Va) из 3,5 г (0,012 моль) тетраэтилтиурамдисульфида (IV b) и 1,46 г (0,011 моль) свежеевозогнанного ДГА. Выход (Vb) 2,43 г (78%). Внешний вид белые кристаллы, температура плавления $93\text{--}95^\circ\text{C}$, растворимы в этиловом спирте, мало растворимы в бензоле, ДМСО нерастворим в воде, ТГФ. Вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NS}_2$, %: С 63,55; Н 8,89. Найдено, %: С 61,75; Н 8,19. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z , (I, %): 283 (18%) $[\text{M}]^+$, 167 (1%) $[\text{M} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$, 135 (100%) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$, 116 (10%) $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6) δ , м.д.: 1,71 т (3CH_{2Ad}); 2,01 т (3H_{Ad}); 2,39 д (3CH_{2Ad}), 3,87 к (2N-CH₂)_б, 1,15 т (2CH₃). Выход адаманти-1,3-диил-бис(диэтилдитиокарбамата) (VIb) 0,13 г (4%). Внешний вид белые кристаллы, температура плавления $89\text{--}90^\circ\text{C}$, растворимы в этиловом спирте, мало растворимы в бензоле, ДМСО нерастворим в воде, ТГФ. Вычислено: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}_4$, %: С 55,77; Н 7,69. Найдено, %: С 56,01; Н 7,49. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z , (I, %): 255 (11%) $[\text{M}]^+$, 167 (1%) $[\text{M} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$, 135 (100%) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$, 87 (26%) $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{S})]^+$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,14–2,4 (14H, 1,3-Ad); 3,87 к (8H, CH₂), 1,15 т (12H, CH₃).

Результаты исследования и их обсуждение

Образование (S, S')-диадамантиловых бис-тиокарбаматов основано на реакции

1-адамантилмеркаптана с диизоцианатами (гексаметилендиизоцианатом и 1,4-фенилендиизоцианатом) в присутствии триэтиламина при мольном соотношении 1-адамантилмеркаптан : диизоцианат : триэтиламин, равном 2:1:0,4 (рис. 1).

тектировались два пика, один из которых соответствовал исходному диизоцианату, а другой – 1-адамантилмеркаптану. Это, вероятно, связано с тем, что синтезированные *S,S'*-(адамантан-1-ил) *R*-1,4-диилбис(тиокарбаматы) разлагаются в испарителе

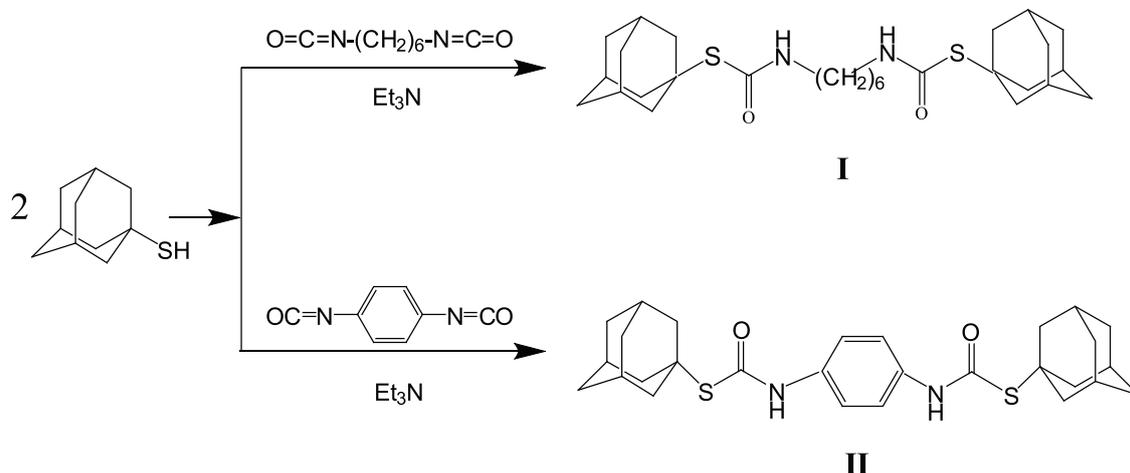


Рис. 1

Синтез симметричных диадамантилзамещённых бис-тиокарбаматов проводили в среде безводного растворителя (для **I**) диэтиловый эфир, для **II**) 1,4-диоксан) в течение 3 часов при температуре кипения растворителя. Выбор 1,4-диоксана для синтеза **II**) обусловлен лучшей растворимостью в нем исходного 1,4-фенилендиизоцианата.

Соединение **I**) выделяли отгонкой растворителя с последующей перекристаллизацией из бензола. Выход продукта составил 70%.

Соединение **II**) плохо растворимо в 1,4-диоксане и в ходе реакции выпадает в осадок, который после завершения синтеза отфильтровывали и промывали гексаном. Выход продукта составил 90%.

Следует отметить, что при анализе продуктов реакции методом хромато-масс-спектрометрии на выходе из колонки де-

хромато-масс-спектрометра. Отсутствие на хроматограмме пиков других соединений является подтверждением протекания реакции с практически 100%-ной селективностью.

Адамантилсодержащие дитиокарбаматы были синтезированы взаимодействием ДГА и соответствующих тетраалкилтиурамдисульфидов (тетраметилтиурамдисульфида и тетраэтилтиурамдисульфида) в присутствии кристаллического гидроксида натрия при соотношении тетраалкилтиурамдисульфид: ДГА = 1,1:1 (рис. 2).

Реакцию проводили в среде безводного бензола при температуре кипения растворителя в течение 1 часа. Анализ реакционной массы показал, что при взаимодействии ДГА **III**) и тетраалкилтиурамдисульфида в присутствии гидроксида натрия в основном образуется адамантил-1-илдиалкилдитиокарбамат и некоторое

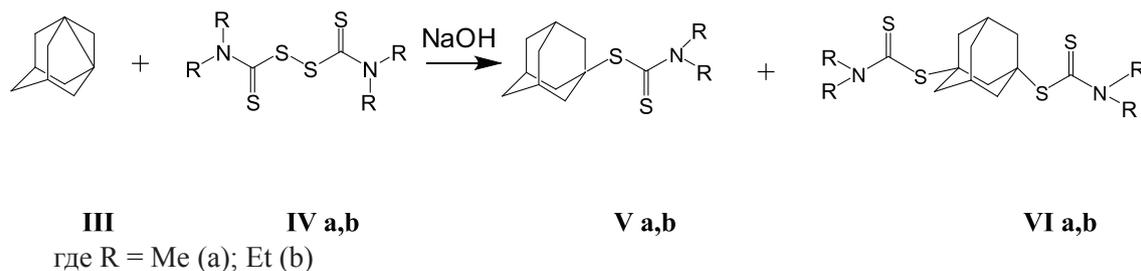


Рис. 2

количество адамант-1,3-диилбис(ди-*R*-дитиокарбамата), являющегося продуктом внедрения адамантильного радикала по дисульфидной связи. Свойство ДГА расщеплять различные дисульфиды по связи S-S с образованием продуктов 1,3-присоединения с практически 100%-ной селективностью было изучено нами ранее в работе [6]. Проведение реакции с тетраалкилтиурамдисульфидами в присутствии кристаллической щелочи преимущественно направляет процесс в сторону образования продукта моноприсоединения к адамантильному радикалу в узлом положении.

Было установлено, что соотношение продуктов реакции зависит от заместителя *R* в исходном тетраалкилтиурамдисульфиде. Так, при взаимодействии ДГА с (**IV a**) выход продуктов (**Va**) и (**VI a**) составляет 89 и 11% соответственно. В реакции ДГА с (**IV b**) соединения (**Vb**) и (**VI b**) образуются с выходом 93 и 7%.

Следует отметить, что описанный способ в сравнении с существующими позволяет получать адамант-1-илдиалкилдитиокарбаматы с высоким выходом в мягких условиях, не используя концентрированные кислоты.

Для подтверждения структуры полученных соединений использовали ЯМР¹H-спектроскопию, а также хромато-масс-спектрометрию.

Выводы

Синтезированы ранее неизвестные симметричные S,S'-диадамантилсодержащие бис-тиокарбаматы, которые могут быть использованы в качестве мономеров для ци-

клодекстриновых супрамолекулярных полимеров. Образование данных соединений протекает в мягких условиях с высокой селективностью.

Реакцией ДГА и тетраалкилтиурамдисульфидов в присутствии гидроксида натрия синтезированы адамант-1-илдиалкилдитиокарбаматы с высоким выходом в мягких условиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант № 12-03-33044).

Список литературы

1. Беленький Л.И. Получение и свойства органических соединений серы / В.А. Альфонсов, Л.И. Беленький, Н.Н. Власова и др. – М.: Химия, 1998. – 560 с.
2. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Питушкин Д.А. // Известия ВолгГТУ. Серия «Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов». Вып. 13: межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. – Волгоград, 2014. – № 22 (149). – С. 42–45.
3. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Зубович Е.А. // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 36, № 6 – С. 54–58.
4. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Мориссье К., Хэммок Б.Д. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 7. – С. 1569–1575.
5. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Попов О.А., Зубович Е.А. // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. – Волгоград, 2015. – № 4 (159). – С. 14–18.
6. Бутов Г.М., Иванкина О.М., Иванов В.А., Мохов В.М., Зык Н.В. // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82, № 6. – С. 1049–1050.
7. Бутов Г.М., Мохов В.М., Бурмистров В.В., Саад К.Р., Питушкин Д.А. // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 9. – С. 1293–1295.
8. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. Способ получения адамантилзамещенных дитиокарбаматов // А.с. SU 1759837 (А 1). Бюл. 1992. № 33.
9. Morisseau C., Burmistrov V., Sing K.S.S., Shihadih D., Harris T., Butov G., Hammock B.D. // Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – V. 24, № 9. – P. 2193–2197.
10. William Budd, Katt Ewald M. Process for preparing tetraalkyl thiuramdisulfides // Патент США № 3255250 (A). 1966.