

N-ЗАМЕЩЕННЫЕ S-АЛКИЛТИОКАРБАМАТЫ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2021 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 23.03.2021 г.

После доработки 31.03.2021 г.

Принята к публикации 02.04.2021 г.

Синтезирован ряд новых несимметричных мочевины, уретанов и других производных каркасного строения на основе реакций получаемого *in situ* термоллизом тиокарбаматов 1-адамантилизоцианата с азотсодержащими нуклеофилами и спиртами.

Ключевые слова: изоцианаты, уретаны, мочевины, тиокарбаматы, термоллиз, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221080073

ВВЕДЕНИЕ

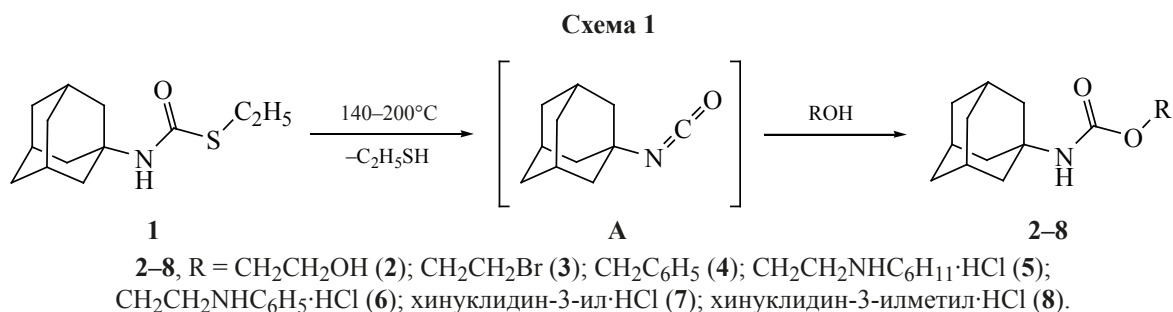
Изоцианаты – стратегически важные субстраты при получении амидов [1–3], полиуретанов [4–6], уретанов [7] и мочевины, в том числе обладающие биологической активностью [8–11]. Адамантансодержащие изоцианаты – исходные субстраты в синтезе несимметричных мочевины, выступающие в качестве эффективных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека [12–15] *Human sEH*, играющая важную роль в метаболизме эпоксицианированных жирных кислот. Уретаны, полученные из 1-адамантилизоцианата, могут выступать потенциальными ингибиторами ацетил- и бутирилхолинэстеразы [16] и обладать противомикробной активностью [17]. Имеются сведения о возможной противотуберкулезной активности уретанов [18] и несимметричных мочевины [19–22], содержащих адамтановый фрагмент.

Практическая ценность соединений, полученных из 1-адамантилизоцианата, заключается в применении их в супрамолекулярной химии [23] и в качестве катализаторов в энантиоселективных процессах. Например, S-6,7-дигидро-5H-

пиррол[1,2-*a*]имидазол-7-иладамантил-1-карбамат проявил высокую эффективность в синтезе ремдесивира – одного из противовирусных препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [24].

Изоцианаты часто получают фосгенированием аминов либо перегруппировкой Курциуса из ацилазидов [25]. Большинство способов получения 1-адамантилизоцианата включает вышеназванную обработку гидрохлорида 1-аминоадамнтана фосгеном [26, 27] или трифосгеном [28] и реализацию перегруппировки Курциуса [29], в том числе с предварительным получением 1-адамантоилазида из 1-адамантанкарбоновой кислоты [13, 30] или ее хлорангидрида [31–35]. Альтернативные методы синтеза 1-адамантилизоцианата включают расщепление 1,3-дегидроадамнтана в серной кислоте в присутствии цианата натрия [36], взаимодействие 1-бромадамнтана с серебряной солью нитроцианамиды [37] и термоллиз 2-(1-адамантил)-5-метил-1,3-оксотииолана [38].

Несмотря на важность использования изоцианатов в органическом синтезе, этот класс соединений обладает несколькими существенными недостатками: высокой токсичностью и гидролитиче-



ской лабильностью. Для преодоления этих ограничений предлагаются различные методы и подходы к синтезу уретанов, мочевины и других соединений, которые объединяет генерирование изоцианатов *in situ* и последующее их взаимодействие с нуклеофильным агентом. В качестве прекурсоров изоцианатов выступают *N*-алкоксифенилкарбаматы [39], гидроксамовые кислоты [40, 41], амиды [42, 43], 1,1'-(1,2-фенилен)бисмочевины [44], *S*бз-амины [45]. Примеры генерирования 1-адамантилизоцианата *in situ* в литературе нами не найдены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы предлагаем метод синтеза широкого ряда несимметричных мочевины, уретанов и других производных, включающий генерирование 1-адамантилизоцианата *in situ*. Поскольку *S*-алкилтиокарбаматы можно рассматривать как продукты присоединения меркаптанов к изоцианатам [46–48], то *N*-адамантилированные *S*-алкилтиокарбаматы могут выступать в качестве синтетического эквивалента 1-адамантилизоцианата [49]. Это связано с наличием объемного каркасного фрагмента при атоме азота в структуре *S*-алкил-(1-адамантил)тиокарбаматов, приводящего к снижению термической устойчивости тиоуретанов.

В качестве основного исходного субстрата был выбран *S*-этил-(1-адамантил)тиокарбамат (1), легко доступный по реакции 1-адамантанола или

его нитрата с этилтиоцианатом в серной кислоте [50–52]. *S*-Метил(1-адамантил)тиокарбамат также превращается в 1-адамантилизоцианат, однако, в отличие от тиокарбамата 1, его термолиз требует более жестких условий. Нуклеофилами выступали спирты и азотсодержащие соединения алифатического, ароматического и гетероциклического строения.

Продукты реакции соединения 1 со спиртами – *N*-(1-адамантил)уретаны (схема 1). Реакции проводили в избытке нуклеофильного агента в отсутствие растворителя. В ходе реакции происходило образование промежуточного 1-адамантилизоцианата (A), сопровождающееся выделением этилмеркаптана. Образование 1-адамантилизоцианата также подтверждается наличием соответствующего пика в условиях хроматографического анализа исходного тиокарбамата 1 при температуре испарителя 250°C. Выходы продуктов 2–8 составили 44–75%. Продукты реакции соединения 1 с аминспиртами выделяли в виде гидрохлоридов 5–8.

В спектрах ЯМР ^1H *N*-(1-адамантил)карбаматов 2–8 протоны NH-групп проявляются в виде синглетов в области 4.6–6.9 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода уретанового фрагмента проявляется при 156–160 м.д.

Взаимодействием тиокарбамата 1 с аминами синтезированы замещенные *N*-адамантилмочевины

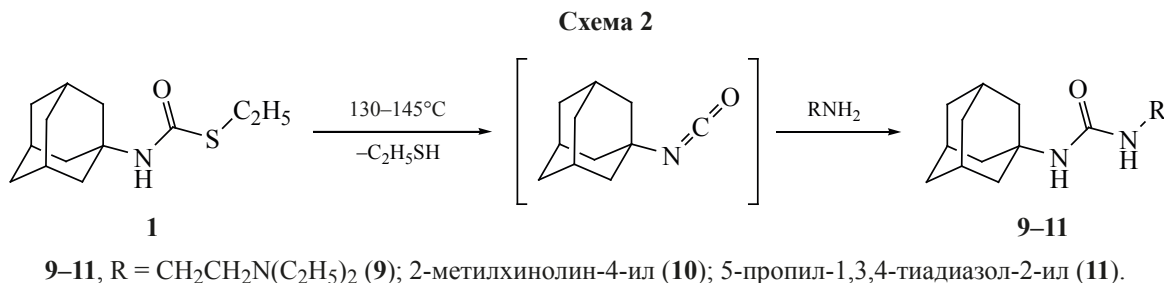
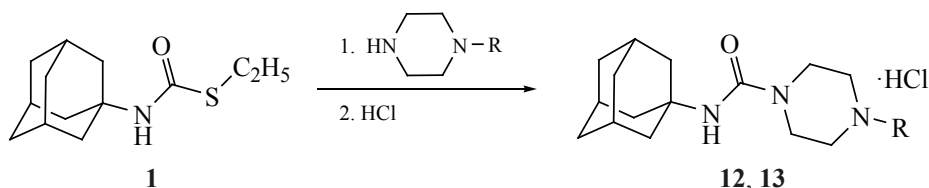
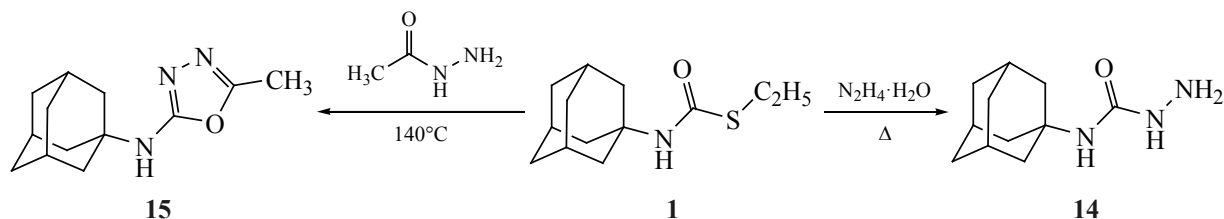


Схема 3



12, 13, R = CH₃ (**12**), 4-НОС₆Н₄ (**13**).

Схема 4



9–13 (схема 2, 3). Продукты **12** и **13** выделены в виде гидрохлоридов. Реакции проводили в отсутствие растворителя при нагревании в избытке амина (для продуктов **9, 12, 13**) или сплавлением (в случае продуктов **10, 11**).

В спектрах ЯМР ¹Н мочевины **9–13** атомы водорода NH группы, связанной с адамантильным радикалом, проявляются в виде синглета в области 6.6–7.2 м.д. В спектре ЯМР ¹³С сигнал четвертичного атома углерода С=О группы проявляется в области 159–161 м.д.

При нагревании тиокарбамата **1** в избытке гидразин гидрата был выделен 4-(1-адамантил)семикарбазид (**14**). В реакции с ацетилгидразином промежуточный ацилсемикарбазид претерпевает спонтанную циклизацию, и образуется 2-(1-адамантил)амино-5-метил-1,3,4-оксадиазол (**15**) (схема 4).

В спектре ЯМР ¹Н 1,3,4-оксадиазола **15** протоны метильной группы проявляются при 2.51 м.д. в виде синглета. Атом водорода NH-группы проявляется при 5.62 м.д. в виде синглета. В спектре

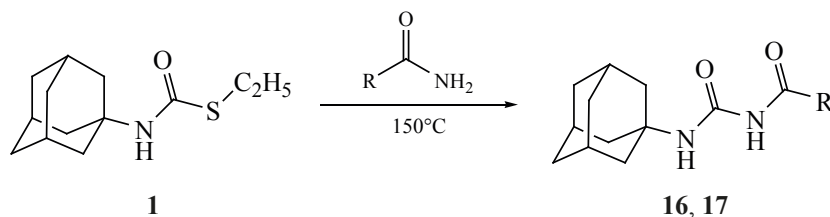
ЯМР ¹³С отсутствует сигнал четвертичного атома углерода в области 160 м.д.

В реакции тиокарбамата **1** с первичными аминами образуются N-адамантил-N'-ацилмочевины **16, 17** (схема 5). Строение синтезированных продуктов подтверждали данными спектров ЯМР. В спектре ЯМР ¹Н атомы водорода NH-групп проявляются в виде синглетов в области 7.0–9.0 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ, м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с

Схема 5



R = H (**16**), CH₃ (**17**).

использованием в качестве стандарта L-цистина.

N-(1-Адамантил)-S-этилтиокарбамат (1) получен по методике [50].

2-Гидроксиэтил(1-адамантил)карбамат (2). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.09 моль) этиленгликоля нагревали при кипении в течение 1 ч. Горячую реакционную смесь выливали в воду. Продукт выпадал в виде масла коричневого цвета, которое постепенно застывало. Продукт отделяли декантацией и перекристаллизовывали. Выход 1.16 г (58%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 76–78°C (бензол–гептан) (77–78°C [49]). $C_{13}H_{21}NO_3$.

2-Бромэтил(1-адамантил)карбамат (3). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.07 моль) 2-бромэтанола нагревали при 140°C в течение 1 ч. Избыток 2-бромэтанола удаляли в вакууме. Остаток очищали вакуумной перегонкой, собирая фракцию при 155–157°C (9 мм рт.ст.). Выход 1.54 г (61%). Бесцветное масло, n_D^{20} 1.5650 [49]. $C_{13}H_{20}BrNO_2$.

Бензил(1-адамантил)карбамат (4). Смесь 2 г (0.0084 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.029 моль) бензилового спирта нагревали в течение 1 ч при 170°C. Избыток бензилового спирта отгоняли в вакууме. Остаток перегоняли при 203–205°C (2 мм рт.ст.) и кристаллизовали из пентана. Выход 1.31 г (55%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 29–31°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 1710, 1505, 1285, 1050, 735, 695. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.65–2.00 м (15H, CH_{Ad}), 4.97 с (2H, CH_2), 5.89 с (1H, NH), 7.34–7.39 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.6 (CH), 38.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 50.2 ($C_{четв}$), 68.6 (CH_2), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 136.4 ($C_{четв}$), 159.3 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 75.65; H 8.21; N 4.83. $C_{18}H_{23}NO_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91.

2-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)этил-циклогексанаммония хлорид (5). Смесь 3 г (0.0126 моль) тиокарбамата **1** и 5 г (0.035 моль) 2-(циклогексиламино)этанола нагревали при 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×40 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали

газообразным HCl. Раствор упаривали на 2/3 от объема и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 3.35 г (75%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 207–209°C (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 1725, 1520, 1225, 1075. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25–2.20 м (25H, CH_{Ad} , CH), 3.26–3.28 м (2H, CH_2), 3.60–3.68 м (1H, CH), 4.18–4.23 м (2H, CH_2), 6.88 с (1H, NH), 9.17 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH), 30.4 (CH_2), 39.2 (CH_2), 39.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 50.4 ($C_{четв}$), 56.2 (CH), 66.4 (CH_2), 157.8 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 63.85; H 9.43; N 7.74. $C_{19}H_{33}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 63.94; H 9.32; N 7.85.

2-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)этил-бензоламмония хлорид (6). Смесь 2.4 г (0.01 моль) тиокарбамата **1** и 1.4 мл (0.01 моль) 2-(фениламино)этанола нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали на 2/3 от объема и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.96 г (56%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 162–165°C (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 2600, 2430, 1700, 1600, 1520, 1285, 1020. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59–1.99 м (15H, CH_{Ad}), 3.40–3.44 м (2H, CH_2), 4.11 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 6.77 с (1H, NH), 7.20–7.59 м (5H_{аром}), 9.82 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH), 38.8 (CH_2), 39.6 (CH_2), 42.6 (CH_2), 50.3 ($C_{четв}$), 66.3 (CH_2), 121.4 (CH), 123.4 (CH), 127.8 (CH), 139.8 ($C_{четв}$), 158.0 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.94; H 7.67; N 8.09. $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 65.04; H 7.76; N 7.98.

4-({(1-Адамантил)карбамоил}окси)хинуклидиния хлорид (7). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.0157 моль) хинуклидин-3-ола нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали, остаток очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 0.94 г (44%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 291–293°C (разл.). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3250, 2550, 2440, 1715, 1535, 1035. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.60–2.07 м (1Н, СН_{Ad}, СН), 2.23–2.26 м (1Н, СН), 3.02–3.06 м (1Н, СН), 3.18–3.26 м (4Н, СН₂), 3.61–3.66 м (1Н, СН), 4.79–4.83 м (1Н, СН), 6.82 с (1Н, NH), 10.46 с (1Н, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.3 (СН₂), 27.7 (СН₂), 28.1 (СН), 28.4 (СН), 39.9 (СН₂), 42.6 (СН₂), 46.1 (СН₂), 50.7 (С_{четв}), 53.6 (СН₂), 76.4 (СН), 157.0 (С_{четв}). Найдено, %: С 63.34; Н 8.67; N 8.13. C₁₈H₂₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 63.42; Н 8.58; N 8.22.

4-((1-Адамантил)карбамоил)окси}метил)-хиноклидиния хлорид (8). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.014 моль) 3-гидроксиметилхиноклидина [53] нагревали при температуре 200°C в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали бензолом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Раствор упаривали, остаток очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 1.44 г (65%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 151–153°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3260, 2500, 2410, 1710, 1530, 1225, 1070. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.52–2.19 м (21Н, СН_{Ad}, СН), 2.78–3.02 м (6Н, СН₂), 3.95 д (2Н, СН, *J* 6.9 Гц), 4.60 с (1Н, NH), 9.20 с (1Н, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.7 (СН₂), 28.4 (СН), 28.5 (СН₂), 30.2 (СН), 36.4 (СН), 38.7 (СН₂), 39.9 (СН₂), 48.4 (СН₂), 49.9 (СН₂), 50.6 (С_{четв}), 65.8 (СН₂), 156.8 (С_{четв}). Найдено, %: С 64.32; Н 8.87; N 7.74. C₁₉H₃₁ClN₂O₂. Вычислено, %: С 64.30; Н 8.80; N 7.89.

1-(1-Адамантил)-3-[2-(диэтиламино)этил]-мочевина (9). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.021 моль) 2-диэтиламиноэтиламина нагревали при кипении в течение 2 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×50 мл), промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл). Объединенные органические фракции сушили, растворитель упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией из бензола. Выход 1.25 г (68%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 105–107°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435, 3340, 1655, 1630, 1560. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 т (3Н, СН₃, *J* 7.3 Гц), 1.67–2.02 м (15Н, СН_{Ad}), 2.12–2.25 м (6Н, СН₂), 2.71–2.79 м (2Н,

СН₂), 6.97 с (1Н, NH), 8.75 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 12.2 (СН₃), 29.5 (СН), 36.2 (СН₂), 39.5 (СН₂), 42.9 (СН₂), 47.7 (СН₂), 50.9 (С_{четв}), 55.3 (СН₂), 159.8 (С_{четв}). Найдено, %: С 69.19; Н 10.78; N 14.50. C₁₇H₃₁N₃O. Вычислено, %: С 69.62; Н 10.58; N 14.33.

1-(1-Адамантил)-3-(2-метилхинолин-4-ил)-мочевина (10). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 1.5 г (0.0087 моль) 4-амино-2-метилхинолина сплавляли при температуре 130°C в течение 1 ч. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, содержимое перемешивали до формирования осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.45 г (69%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 155–160°C (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3410, 1705, 1630, 1610, 1550, 1275, 1220, 740. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.65–2.12 м (15Н, СН_{Ad}), 2.54 с (3Н, СН₃), 6.63 с (1Н, NH), 7.47–8.23 м (5Н_{аром}), 8.71 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.2 (СН₃), 29.6 (СН), 36.6 (СН₂), 43.9 (СН₂), 50.4 (С_{четв}), 112.4 (СН), 119.6 (С_{четв}), 120.3 (СН), 126.4 (СН), 128.3 (СН), 130.1 (СН), 134.9 (С_{четв}), 149.3 (С_{четв}), 160.3 (С_{четв}). Найдено, %: С 75.06; Н 7.40; N 12.70. C₂₁H₂₅N₃O. Вычислено, %: С 75.22; Н 7.46; N 12.54.

1-(1-Адамантил)-3-(5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевина (11). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 0.9 г (0.0063 моль) 2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазола сплавляли при температуре 140°C в течение 2 ч. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, содержимое перемешивали до формирования осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 2.00 г (74%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 195–198°C (бензол-гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3490, 3310, 1720, 1690, 1600, 1530. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.94 т (3Н, СН₃, *J* 7.5 Гц), 1.63–2.21 м (17Н, СН_{Ad}, СН₂), 2.78 т (2Н, СН₂, *J* 7.2 Гц), 6.95 с (1Н, NH), 9.14 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.8 (СН₃), 19.3 (СН₂), 29.6 (СН), 30.8 (СН₂), 36.4 (СН₂), 42.8 (СН₂), 50.9 (С_{четв}), 148.5 (С_{четв}), 160.4 (С_{четв}), 168.7 (С_{четв}). Найдено, %: С 60.10; Н

7.50; N 17.33. $C_{16}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: C 59.97; H 7.55; N 17.48.

***N*-[(1-Адамантил)карбамоил]-1-метилпиперазиния хлорид (12).** Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 3 мл (0.027 моль) *N*-метилпиперазина нагревали при кипении в течение 3 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 1.43 г (73%). Белый порошок, т.пл. 217–220°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3505, 2510, 1640, 1538, 1283. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.60–1.99 м (15H, CH_{Ad}), 2.64 с (3H, CH_3), 3.29–3.50 м (4H, CH_2), 3.86–4.00 м (4H, CH_2), 6.74 с (1H, NH), 8.86 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.7 (CH), 36.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 41.4 (CH_3), 44.2 (CH_2), 49.1 (CH_2), 51.6 ($C_{четв}$), 159.3 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 61.30; H 8.80; N 13.20. $C_{16}H_{28}ClN_3O$. Вычислено, %: C 61.15; H 8.92; N 13.39.

4-[(1-Адамантил)карбамоил]-1-(4-гидроксифенил)пиперазиния хлорид (13). Смесь 1 г (0.0042 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.011 моль) *N*-(4-гидроксифенил)пиперазина сплавляли при температуре 150°C в течение 1 ч и выливали в воду. О прохождении реакции свидетельствовало затвердевание реакционной смеси. В реакционную колбу добавляли воду, продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией. Выход 1.22 г (75%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 252–255°C (метанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 1618, 1540, 1150, 1000. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.58–2.03 м (15H, CH_{Ad}), 3.34–3.52 м (4H, CH_2), 3.86–4.04 м (4H, CH_2), 7.12 с (1H, NH), 7.26 д ($2H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.41 д ($2H_{аром}$, J 8.0 Гц), 8.94 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.7 (CH), 36.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 42.3 (CH_2), 44.1 (CH_2), 51.6 ($C_{четв}$), 120.4 (CH), 125.8 (CH), 141.7 ($C_{четв}$), 158.6 ($C_{четв}$), 159.5 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.22; H 7.81; N 10.59. $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 64.35; H 7.72; N 10.72.

4-(1-Адамантил)семикарбазид (14). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл гидра-

зин гидрата нагревали при кипении в течение 1.5 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 1.14 г (87%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 268–270°C [54]. $C_{11}H_{19}N_3O$.

(1-Адамантил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (15). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 2 г (0.027 моль) ацетилгидразина нагревали при 140°C в течение 1.5 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 0.61 г (42%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 275–278°C (2-пропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330, 1617, 1540. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.55–2.03 м (15H, CH_{Ad}), 2.51 с (3H, CH_3), 5.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 11.1 (CH_3), 29.1 (CH), 35.8 (CH_2), 40.7 (CH_2), 52.9 ($C_{четв}$), 150.2 ($C_{четв}$), 164.9 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 67.00; H 8.30; N 17.86. $C_{13}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C 66.92; H 8.21; N 18.01.

[(1-Адамантил)карбамоил]формамид (16). Смесь 1.5 г (0.0063 моль) тиокарбамата **1** и 5 мл (0.126 моль) формамида нагревали при 150°C в течение 1.5 ч и выливали в воду. Продукт экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединенные органические фракции промывали 5%-ным NaOH, водой (3×100 мл), сушили и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией. Выход 1.18 г (85%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 134–136°C (гептан–бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180, 1680, 1545, 1310, 790. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.65–2.17 м (15H, CH_{Ad}), 7.34 с (1H, NH), 7.87 с (1H, NH), 8.19 с (1H, CONH), 8.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 29.6 (CH), 37.0 (CH_2), 43.4 (CH_2), 50.8 ($C_{четв}$), 160.3 ($C_{четв}$), 167.4 ($C_{четв}$). Найдено, %: C 64.93; H 8.24; N 12.70. $C_{12}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 64.84; H 8.16; N 12.60.

[(1-Адамантил)карбамоил]ацетамид (17). Смесь 1 г (0.0042 моль) тиокарбамата **1** и 3 г (0.051 моль) ацетамида сплавляли при температуре 150°C в течение 2 ч и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и очищали перекристаллизацией из бензола. Выход 1.03 г (70%), т.пл. 168–172°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280, 1690, 1625, 1550, 1290. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.60–2.10 м (15H, CH_{Ad}), 1.99 с

(3H, CH₃), 8.33 с (1H, NH), 9.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.3 (CH₃), 29.6 (CH), 35.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 51.2 (C_{четв}), 160.8 (C_{четв}), 169.8 (C_{четв}). Найдено, %: С 66.00; Н 8.60; N 11.93. C₁₃H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 66.07; Н 8.53; N 11.85.

ВЫВОДЫ

Предложен новый метод получения несимметричных мочевины, уретанов и других производных, заключающийся в первоначальном термоллизе *N*-(1-адамантил)-*S*-этилтиокарбамата с образованием 1-адамантилизотиоцианата *in situ* и его последующем взаимодействии со спиртами и азотсодержащими нуклеофилами. Полученные соединения содержат привилегированные фармакофорные фрагменты и могут быть рассмотрены в качестве перспективных структур для изучения биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schafer G., Matthey C., Bode J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9173–9175. doi 10.1002/anie.201204481
- Williams J.D., Kerr W.J., Leach S.G., Lindsay D.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12126–12130. doi 10.1002/anie.201807393
- Pace V., de la Vega-Hernández K., Urban E., Langer T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2750–2753. doi 10.1021/acs.orglett.6b01226
- Golling F.E., Pires R., Hecking A., Weikard J., Richter F., Danielmeier K., Dijkstra D. *Polymer Int.* **2019**, *68*, 848–855. doi 10.1002/pi.5665
- Jurrat M., Pointer-Gleadhill B.J., Ball L.T., Chapman A., Adriaenssens L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8136–8141. doi 10.1021/jacs.0c03520
- Jia M., Hadjichristidis N., Gnanou Y., Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1593–1598. doi 10.1002/anie.202011902
- Ghosh A. K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895–2940. doi 10.1021/jm501371s
- Akgul O., Singh S., Andring J.T., McKenna R., Selleiri S., Carta F., Angeli A., Supuran C.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *212*, 113035. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113035
- Fedorova V.A., Kadyrova R.A., Slita A.V., Muryleva A.A., Petrova P.R., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Zileeva Z.R., Tsypyshev D.O., Borisevich S.S., Tsypysheva I.P., Vakhitova J.V., Zarubaev V.V. *Nat. Prod. Res.* **2019**, 1–9. doi 10.1080/14786419.2019.1696791
- Lukin A., Kramer J., Hartmann M., Weizel L., Hernandez-Olmos V., Falahati K., Burghardt I., Kalinchenkova N., Bagnyukova D., Zhurilo N., Rautio J., Forsberg M., Ihalainen J., Auriola S., Leppänen J., Konstantinov I., Pogoryelov D., Proschak E., Dar'ın D., Krasavin M. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 655–667. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.014
- Kodani S.D., Bhakta S., Hwang S.H., Pakhomova S., Newcomer M.E., Morisseau C., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 762–768. doi 10.1016/j.bmcl.2018.01.003
- Kim I.-H., Morisseau C., Watanabe T., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2110–2122. doi 10.1021/jm030514j
- Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 672–678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 735–740.] doi 10.1134/S1070428020050024
- Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Karlov D., Butov G. M., Hammock B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126908. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126908
- Burmistrov V., Morisseau C., Danilov D., Harris T.R., Dalinger I., Vatsadze I., Shkineva T., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5514–5519. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.066
- Krátký M., Štěpánková Š., Vorčáková K., Vinšová J. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 668–673. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.017

17. Krátký M., Vinšová J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1322–1330. doi 10.1016/j.bmc.2016.02.004
18. Krátký M., Jandourek O., Baranyai Z., Novotna E., Stolaríkova J., Bosze S., Vinsova J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111578. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111578
19. North E.J., Scherman M.S., Bruhn D.F., Scarborough J.S., Maddox M.M., Jone V., Grzegorzewicz A., Yang L., Hess T., Morisseau C., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2587–2599. doi 10.1016/j.bmc.2013.02.028
20. Scherman M.S., North E.J., Jones V., Hess T.N., Grzegorzewicz A.E., Kasagamic T., Kim I.-H., Merzlikin O., Lenaerts A.J., Lee R.E., Jackson M., Morisseau C., McNeil M.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3255–3262. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.058
21. Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Scherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
22. Alsayed S.S. R., Lun S., Payne A., Bishai W.R., Gunosewoyo H. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104486. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104486
23. Isenbugel K., Ritter H., Branscheid R., Kolb U. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 2121–2126. doi 10.1002/marc.201000597
24. Wang M., Zhang Lu, Huo X., Zhang Z., Yuan Q., Li P., Chen J., Zou Y., Wu Z., Zhang W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20814–20819. doi 10.1002/anie.202011527
25. Ozaki S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 457–496. doi 10.1021/cr60279a002
26. Skelly P.D., Ray Jr. W.J., Timberlake J.W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 267–268. doi 10.1021/jo00202a021
27. Серкова И.В., Прошина А.Н., Устинова А.К., Леднева Б.Л., Фомина-Агеева Е.В., Ашба А.М., Безуглов В.В., Бачурин С.О. *Докл. АН* **2018**, *478*, 168–171. [Serkova I.V., Proshina A.N., Ustinova A.K., Ledneva B.V., Fomina-Ageeva E.V., Ashba A.M., Bezuglov V.V., Bachurin S.O. *Doklady Chem.* **2018**, *478*, 9–11.] doi 10.1134/S0012500818010044
28. Palomero O.E., Jones R.A. *Organometallics.* **2019**, *38*, 2689–2698. doi 10.1021/acs.organomet.9b00336
29. Fortman G.C., Captain B., Hoff C.D. *Organometallics.* **2009**, *28*, 3587–3590. doi 10.1021/om900004k
30. Blazek V., Bregovic N., Mlinaric-Majerski K., Basaric N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 3846–3857. doi 10.1016/j.tet.2011.03.096
31. Farooq O., Wang Q., Wu A.-H., Olah G.A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4282–4283. doi 10.1021/jo00301a014
32. Butov G.M., Burmistrov V., Saad K.R. *Modern Org. Chem. Res.* **2017**, *2*, 124–129. doi 10.22606/modr.2017.23005
33. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
34. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/S1070428017050050
35. Davis M., Dahl J., Carlson R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1153–1158. doi 10.1080/00397910701865926
36. Бутов Г.М., Мохов В.М., Бурмистров В.В., Саад К.Р., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1293–1295. [Butov G.M., Mokhov V.M., Burmistrov V.V., Saad K.R., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1276–1278.] doi 10.1134/S1070428014090073
37. Boyer J.H., Manimaran T., Wolford L.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, 2137–2140. doi 10.1039/P19880002137
38. Ширяев А.К., Крыслов И.Ю. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1433–1434. [Shiryayev A.K., Krysllov I.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1382–1383.] doi 10.1023/A:1021636704131
39. Derasp J.S., Barbera E.A., Seguin N.R., Brzezinski D.D., Beauchemin A.M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7403–7407. doi 10.1021/acs.orglett.0c02782
40. Dube P., Nathel N.F.F., Vetelino M., Couturier M., Aboussafy C.L., Pichette S., Jorgensen M.L., Hardink M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622–5625. doi 10.1021/ol9023387
41. Yadav A.K., Srivastava V.P., Yadav L.D.S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24498–24503. doi 10.1039/c4ra03805c
42. Yoshimura A., Luedtke M.W., Zhdankin V.V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2087–2091. doi 10.1021/jo300007c
43. Bruffaerts J., von Wolff N., Diskin-Posner Y., Ben-David Y., Milstein D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16486–16493. doi 10.1021/jacs.9b08942
44. Saha D., Taily I.M., Naik S., Banerjee P. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 631–634. doi 10.1039/D0CC07125K
45. Kimab H.-K., Lee A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7345–7353. doi 10.1039/C6OB01290F
46. Gilbert A.K., Zhao Y., Otteson C.E., Pluth M.D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14469–14475. doi 10.1021/acs.joc.9b01873
47. Torrico-Vallejos S., Erben M.F., Hey-Hawkins E., Della Védova C.O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5352–5354. doi 10.1016/j.tetlet.2011.08.027
48. Abdelazeem A.H., Alqahtani A.M., Omar H.A., Bukhari S.N.A., Gouda A.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1219*, 128567. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128567

49. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, 25, 46–49. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 485–488.] doi 10.1007/BF00772005
50. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1987**, 23, 2026.
51. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Абрамов О.В., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, 25, 49–51. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Abramov O.V., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 489–492.] doi 10.1007/BF00772006
52. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 373–383.
53. Койков Л.Н., Лисица Е.А., Алексеева Н.А., Турчин К.Ф., Филипенко Т.Я. *ХГС.* **1992**, 28, 1509–1512. [Koikov L.N., Lisitsa E.A., Alekseeva N.A., Turchin K.F., Filipenko T.Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 1289–1292.] doi 10.1007/BF00532080
54. Oliver J.E., Stokes J.B. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 779–780. doi 10.1021/jm00298a060

***N*-Substituted *S*-Alkylthiocarbamates in the Synthesis of Nitrogen-containing Functional Derivatives of the Adamantane Series**

Yu. N. Klimochkin and E. A. Ivleva*

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru*

Received March 23, 2021; revised March 31, 2021; accepted April 2, 2021

A number of new asymmetric ureas, urethanes and other derivatives of the framework structure have been synthesized by reactions of 1-adamantyl isocyanate, which obtained in situ by thermolysis of thiocarbamates with nitrogen-containing nucleophiles and alcohols.

Keywords: isocyanates, urethanes, ureas, thiocarbamates, thermolysis, biological activity