# Синтез на адамантанил спирохидантоинови производни

Нейко Стоянов

***Synthesis of adamantyl spirohydantoin derivatives:*** *The main product used is synthesized via the Bucherer-Lieb method [1]. The monothio- and dithioderivatives are synthesized through a modified procedure with the use of $P_4S_{10}$, LR and HMDO [2].*

***Key words:*** *spirohydantoins, thiospirohydantoins, dithiospirohydantoins.*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Субституираните хидантоини и някои техни N-производни [3] намират приложение във фармацевтичната практика като лекарствени средства с антиепилептично и антиконвулсивно действие [4]. Някои бициклични спирохидантоини са използвани в борбата срещу голям брой туморни системи [5-7]. Доказано антитуморно действие имат и синтезираните от тях аминокиселини [8,9].

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани са реактиви на фирмите: Fluka, Merck и Aldrich. Температурите на топене са определени на апарат SMP-10. ИЧ-спектрите са снети на спектрофотометър “Perkin Elmer FTIR 1600”.ЯМР спектрите са снети в рзтворители DMSO-$d_6$ и $CDCl_3$ на спектрометър Bruker DRX-250,вътрешен стандарт-тетраметилсилан. Елементният анализ е извършен на автоматичен анализатор Carlo Erba 1106.Масспектъра е снет на апарат CH-5 Varian MAT. Хомогенността на съединенията е проверена чрез тънкослойна хроматография на плочи DC-Alufolien-Kieselgel 60 $F_{254}$ в елуентна система етилацетат : петролев етер = 1 : 5.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ

1. **Спиро(адамантан-2,4’-имидазолидин)-2’,5’-дион (1) е синтезиран по методика на Nagasawa [10].**
2. **Получаване на спиро(адамантан-2,4’-имидазолидин)-2’,5’-дитион (2)**

а) Суспензия от 2.2 гр (0.01 мола) от спиро(адамантан-2,4’-имидазолидин)-2’,5’-дион и 0.01 мола $P_4S_{10}$ в 50 мл ксилен се нагряват при кипене в продължение на 5 часа, след което горещата смес се филтрува. Падналите кристали се филтруват, сушат и се обработват с 10 % разтвор на $Na_2CO_3$, след което се подкисляват с 18 % HCl. След престояване образуваните кристали се филтруват и се промиват с вода до неутрална реакция. Прекристализира се из метанол-вода и показва т.т. 236-237 $^oC$; добив 1.06 гр (42 %), $R_f$ = 0.48.

Елементен анализ:

изчислено: C – 57.10 %; H – 6.82 %; N – 11.85 %

намерено: C – 57.03 %; H – 6.78 %; N – 11.76 %.

ИЧ (KBr, $cm^{-1}$): 3245 ($N^3$-H), 3084 ($N^1$-H), 1526 ($C^2$=S), 1424 ($C^4$=S), 1139 (C=S)

$^1$H-ЯМР ($\delta$ скала, ppm, DMSO-$d_6$): 1.85-2.62 (m, 10H, $CH_2$), 10.83 (s, 1H, $N^3$-H), 13.15 (s, 1H, $N^1$-H)

$^{13}$C-ЯМР ($\delta$ скала, ppm, $CDCl_3$): 76.5 ($C^5$), 180.2 ($C^2$), 213.4 ($C^4$)

б) Синтезът се извършва по начин, подобен на гореописания с тази разлика, че се използва двойно количество Lawesson’s reagent (LR), нагряването се извършва за 6 часа, а като разтворител се използва толуен. По тази методика добивът е по-висок: 1.89 гр (75 %), $R_f$ = 0.48.

**3. Синтез на монотиопроизводно (3)**

а) Получаване от съответната аминокиселина

5 гр (0.0023 мола) спиро(адамантан-2,4'-имидазолидин)-2',5'-дитион се нагряват с 10 гр $Ba(OH)_2.8H_2O$ в автоклав при 160 °C за 2 часа. Сместа се филтрува. Към филтрата се прибавят 2 гр $(NH_4)_2CO_3$. Падналата утайка от $BaCO_3$ се филтрува и филтратът се концентрира до 1/3 от обема си, при което се отделя безцветен кристален продукт. Прекристализира се из вода.От получената аминокиселина с тиокарбамид е получено монотиопроизводното ( 3 ).

Т.т. 258-259 °C, добив 4.2 гр (78 %), $R_f$ = 0.61.

Елементен анализ:

изчислено: C – 60.98 %; H – 6.82 %; N – 11.85 %

намерено: C – 60.85 %; H – 6.79 %; N – 11.65 %.

б) Този продукт е получен с по-добър добив (95 %) по методика, описана от нас [11]

ИЧ (KBr, $cm^{-1}$): 3432 ($N^3$-H), 3152 ($N^1$-H), 2956-2851 ($CH_2$), 1736 (C=O), 1534 (C=S), 1065 (C=S)

$^1$H-ЯМР (δ скала, ppm, DMSO-$d_6$): 1.51-1.86 (m, 10H, $CH_2$), 10.36 (s, 1H, $N^3$-H), 11.55 (s, 1H, $N^1$-H)

$^{13}$C-ЯМР (δ скала, ppm, $CDCl_3$): 68.2 ($C^5$), 180.3 ($C^2$), 183.2 ($C^4$)

**4. Синтез на 3-аминопроизводното (4)**

5 гр (0.0023 мола) спиро(адамантан-2,4'-имидазолидин)-2',5'-дион се нагрява при кипене в продължение на 5 часа с 15 мл хидразин хидрат. След охлаждане реакционната смес се излива върху малко количество счукан лед. Падналата утайка се филтрува, промива с малко количество студена вода и се прекристализира из EtOH, като показва т.т. 189-190 °C; добив 3.9 гр (73 %), $R_f$ = 0.38.

Елементен анализ:

изчислено: C – 61.26 %; H – 7.28 %; N – 17.86 %

намерено: C – 61.06 %; H – 7.25 %; N – 17.57 %.

ИЧ (нуйол, $cm^{-1}$): 3343, 3165, 3080 (NH, $NH_2$), 2961-2847 ($CH_2$), 1746 (C=O), 1719 (C=0)

$^1$H-ЯМР (δ скала, ppm, DMSO-$d_6$): 1.36-1.86 (m, 10H, $CH_2$), 5.2 (s, 2H, $NH_2$), 9.48 (s, 1H, $N^1$-H)

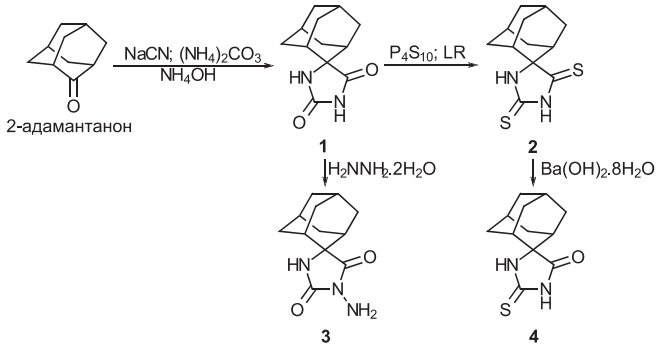
$^{13}$C-ЯМР (δ скала, ppm, DMSO-$d_6$): 71.3 ($C^5$), 177.2 ($C^2$), 187.3 ($C^4$)

MC: m/z 235, изчислено за емпирична формула $C_{12}H_{17}N_3O_2$ ($M^+$) 234

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Спиро(адамантан-2,4'-имидазолидин)-2',5'-дион е изучен подробно. За разлика от него, съответното 3-амино-, монотио- и дитио- производни не са изучени.

Схемата за синтез на тези производни може да бъде представена по следния начин:



Че се е получило дитиопроизводното (2) показва изчезването на карбонилните трептения в ИЧ-спектър на съединение (1) при 1785 $cm^{-1}$ и 1731 $cm^{-1}$, а се появяват такива за C=S групи при 1526 $cm^{-1}$, 1424 $cm^{-1}$ и 1139 $cm^{-1}$. Освен това в $^{1}H$-ЯМР и $^{13}C$-ЯМР спектъра имаме промяна в съответните отмествания за NH-групите и карбонилните и тиокарбонилни групи. При съединение (4) в $^{1}H$-ЯМР се появяват сигнали за NH- и $NH_2$- групи. Елементният анализ също категорично потвърждава тези структури.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получени са 3 нови съединения, като тяхната структура е доказана чрез елементен анализ, тънкослойна хроматография, ИЧ, $^{1}H$-ЯМР и $^{13}C$-ЯМР.

Предстои да бъде проверена биологичната им активност.

## ЛИТЕРАТУРА

[1] Bucherer,H.T., V.Lieb. J. Prakt. Chem., 1934, 141, 5-43.

[2] Marinov,M., St.Minchev, N.Stoyanov, G.Ivanova, M.Spassova, V.Enchev. Croat. Chem. Acta, 2005, 78 (1), 9-16.

[3] Naydenova,E., N.Pencheva, J.Popova, N.Stoyanov, M.Lazarova, B.Aleksiev. Il Farmaco, 2002, 57, 189-194.

[4] Hofman,R. Chem. Ber., 1992, 125, 2319.

[5] Conners,T., L.Elson, A.Haddow, W.Ross. Biochem. Pharmacol., 1960, 5, 108.

[6] Conners,T., W.Ross. J. Chem. Soc., 1960, 2119.

[7] Ross,R., G.Noll, W.Ross, M.Nadkarni, B.Morrison, H.Bond. J. Med. Pharm. Chem., 1961, 3, 1.

[8] Christensen,H., M.Handlogten, I.Lam, R.Zand. J. Biol. Chem., 1969, 244, 1510.

[9] Sterling,W., J.Henderson. Biochem. Pharmacol, 1963, 12, 303.

[10] Nagasawa,H., J.Elberling, F.Shirota. J. Med. Chem., 1973, 16 (7), 823-826.

[11] Stoyanov,N., M.Marinov. Acta Chim. Slov., 2012, 59 (3), 680-685.

**За контакти:**

Доц. д-р Нейко Стоянов, Катедра „Химия и химични технологии”, Русенски университет”Ангел Кънчев”, Филиал – Разград, e-mail: nstoianov@uni-ruse.bg.

**Докладът е рецензиран.**