

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: V.¹ 1-(БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ)-3-*R*- И 1-(1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ)- 3-*R*-МОЧЕВИНЫ

© 2020 г. Д. А. Питушкин^{a, b}, В. В. Бурмистров^{a, b}, М. Х. Аббас Саиф^a,
А. А. Вернигора^a, Г. М. Бутов^{a, b, *}

^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина 28

^b ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
404121, Россия, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 15 июня 2020 г.

После доработки 22 июня 2020 г.

Принята к публикации 23 июня 2020 г.

Серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре бициклическую липофильную группу природного происхождения, синтезирована по реакции бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата с аминами с выходами до 82% и по реакции бицикло[2.2.1]гептан-2-амин и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин с 1,1'-карбонилдиимидазолом с выходами до 94%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: природные соединения, бицикло[2.2.1]гептан, изоцианат, мочевина, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза, коронавирус, SARS-CoV.

DOI: 10.31857/S0514749220110026

Мочевины являются универсальными структурными блоками для синтеза разнообразных гетероциклических соединений и обладают широким спектром биологически активных свойств [2]. Так наиболее эффективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH), перспективной мишени в терапии гипертонии, воспаления и болевых синдромов, являются 1,3-дизамещенные мочевины [3–6].

Серия 1,3,3-тризамещенных мочевины [этил-2-(4-*R*-1,4-дiazепан-1-карбоксамидо)бензоаты] исследована в роли ингибиторов репликации РНК-

вирусов (рис. 1). Установлено, что мочевины этой серии снижают скорость репликации до ~8% от контрольной в концентрации 250 мкмоль/л, что позволяет рассматривать эти соединения в качестве потенциальных противовирусных препаратов, активных в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV, ВИЧ-1 и ОРВИ [7].

Наиболее распространенным методом получения несимметричных мочевины, известным еще с середины XIX века, является взаимодействие аминов с изоцианатами, содержащими различные заместители [8–11]. Основными недостатками данного метода являются токсичность исходных изоцианатов и их небольшой ассортимент, а также

¹ Сообщение IV см. [1].

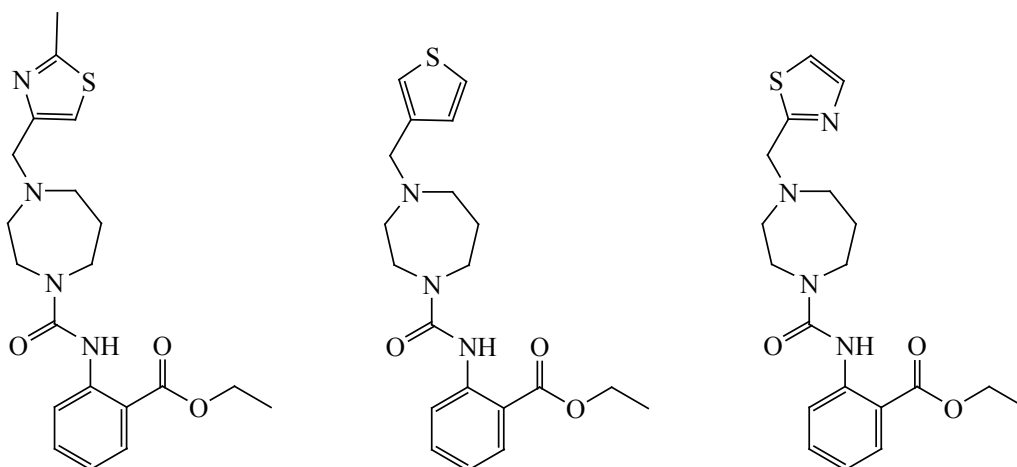


Рис. 1. Этил-2-(4-R-1,4-дiazепан-1-карбоксамидо)бензоаты.

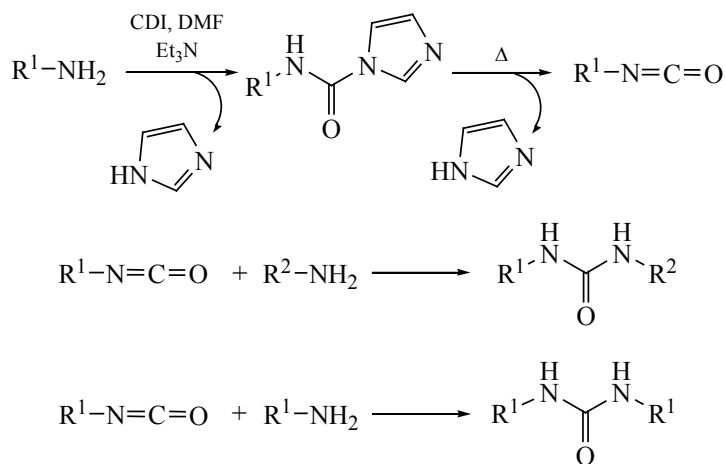
образование симметричных мочеви́н в результате взаимодействия изоцианата с неизбежно присутствующими в любой системе следами влаги. В случае синтеза несимметричных мочеви́н для целей медицинской химии присутствие даже незначительных количеств симметричных мочеви́н недопустимо, а отделение таких примесей бывает затруднено ввиду их структурного подобия.

В настоящее время используют другой метод синтеза несимметричных 1,3-дизамещенных мочеви́н, заключающийся во взаимодействии двух различных по строению и основности аминов с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI), который является аналогом фосгена в синтезе мочеви́н из аминов. Этот метод представляет собой трехкомпонентную одно- или двухстадийную реакцию.

Например, описан синтез 1-(нафталин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил) мочеви́ны взаимодействием 3-аминопиридина с эквимольным количеством 1,1'-карбонилдиимидазола при нагревании до 50°C в течение 1.5 ч с последующим добавлением эквимольного количества 1-аминонафталин в ТГФ [12] с выходом 98%.

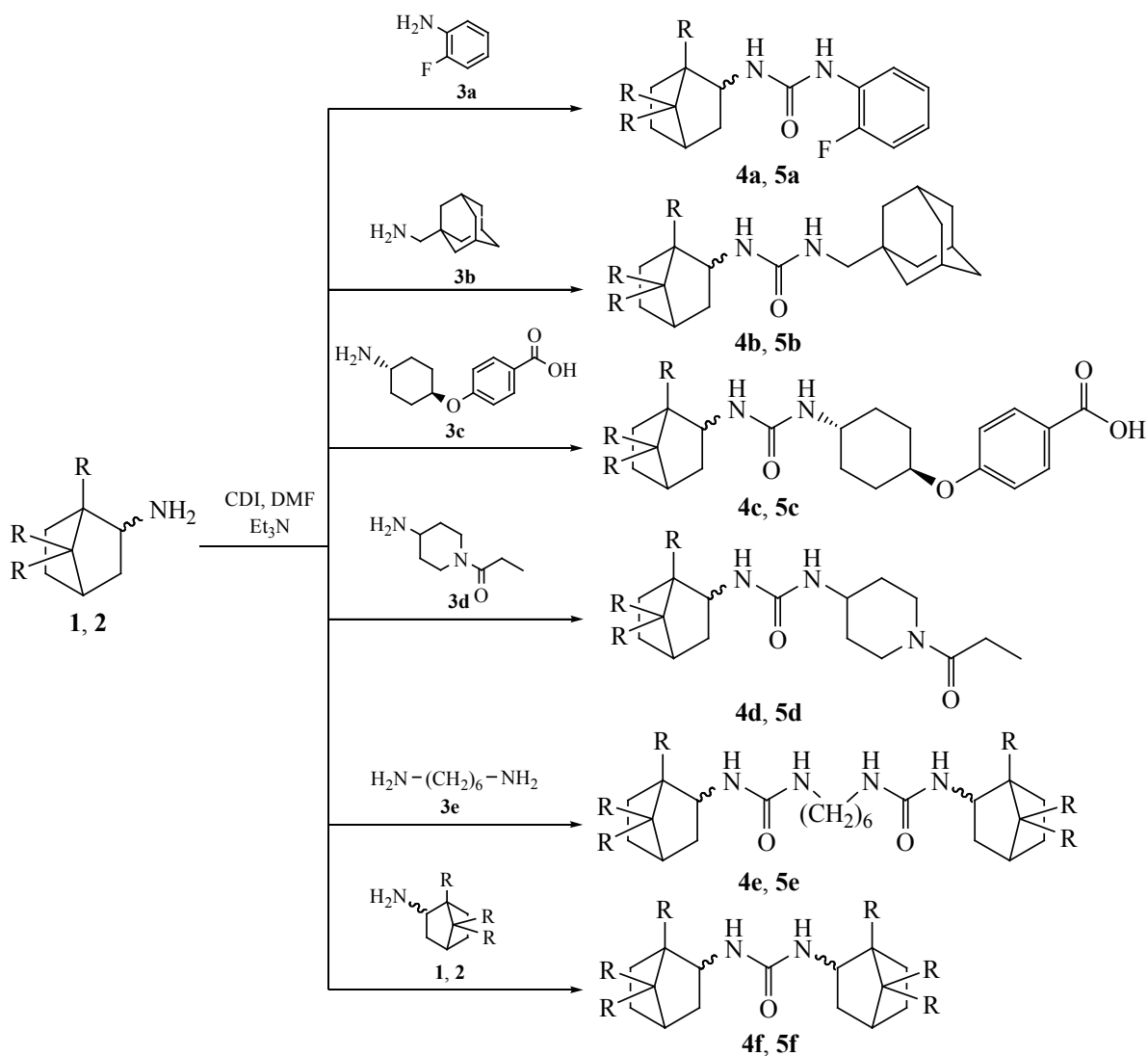
CDI в 10% избытке использован для синтеза [(1-метокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]аланина при комнатной температуре. Добавление в реакционную массу второго амина (гидрохлорида метилового эфира фенилаланина) осуществлялось через 5 мин после смешения первого амина (соли бензилового эфира аланина и *n*-толуолсульфокислоты) и CDI, реакция проводилась при комнатной температуре [13].

Схема 1.



R¹ = alkyl, aryl; R² = alkyl, aryl.

Схема 2.



R = H (1, 4a-f), R = CH₃ (2, 5a-f).

Известно использование 3-кратного избытка CDI для получения несимметричных мочевин [14]. Так, 1-(6-бром[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиридин-2-ил)-3-метилмочевину получают с выходом 79.6% взаимодействием 6-бром[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиридин-2-амина в ДМФА в присутствии гидрида натрия и 3-кратного избытка CDI при нагревании до 60°C с последующим добавлением 3,5-кратного избытка метиламина и нагревании до 60°C в течение 6 ч. При этом удаление избытка CDI перед добавлением второго амина в данной работе не описано.

По-видимому, одним из факторов, влияющих на образование побочных симметричных мочевин,

является реакция непрореагировавшего исходного амина с образующимся на второй стадии изоцианатом (схема 1). В этой связи существенное значение на выход несимметричных мочевин будет влиять порядок и условия проведения трехкомпонентной реакции. При этом основность (нуклеофильность) исходных аминов и реакционная способность промежуточного изоцианата будут определять селективность реакции и выход продуктов.

В этой связи осуществлен синтез серии 1,3-дизамещенных мочевин 4a-e и 5a-e на основе бицикло[2.2.1]гептан-2-амина (1) и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (2), а также аминов, на основе которых ранее были получены высоко-

активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы: 2-фторанилин (**3a**) [15], 1-аминометиладмантан (**3b**) [16], *транс*-4-[(4-аминоциклогексил)-окси]бензойная кислота (**3c**) [3], 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-он (**3d**) [4] и 1,6-диаминогексан (**3e**) [5] в присутствии CDI. Кроме того, из аминов **1** и **2** были получены симметричные мочевины **4f** и **5f** (схема 2).

В результате синтеза соединений **4a–e** и **5a–e** в одинаковых условиях была обнаружена зависимость выхода продуктов реакции от структуры исходных аминов (см. таблицу), а также установлено образование симметричных мочевины **4f** и **5f** в каждой реакции при введении аминов **1** или **2** первыми. При изменении порядка подачи аминов, наоборот, наблюдалось образование симметричных мочевины из аминов **3a–d**.

Для изучения влияния основности исходных аминов на селективность реакции с CDI были взяты амины с сильно различающейся основностью (pK_a амина **2** – 9.3 [17], амина **3a** – 3.2 [18]). Так как мочевина **5a** не распадается в условиях газовой хроматографии (в отличие от адамантовых аналогов [19]), было исследовано влияние различных факторов на протекание реакции.

С учетом изложенного были выполнены исследования реакции амина **2** с CDI без добавления другого амина. Методом ГХ-МС установлено, что при смешении амина **2** и CDI реакция образования промежуточного карбоксиамида **6** (схема 3, реакция 1) протекает достаточно быстро (20 мин, 25°C). Однако она также сопровождается образованием симметричной мочевины **5f** с выходом 8%, что может быть связано с дальнейшим разложением карбоксиамида **6** до изоцианата **7** и его реакции с исходным амином **2** (схема 3, реакция 2). Таким образом, условия проведения первой стадии трехкомпонентной реакции должны исключить вероятность дальнейшего разложения карбоксиамида **6** в изоцианат до введения нового амина. При этом не исключается возможность образования симметричной мочевины **5f** дальнейшей реакцией амина **2** с карбоксиамидом **6** (схема 3, реакция 3).

При изучении влияния порядка загрузки реагентов установлено, что при добавлении амина **2** (более основный амин) на второй стадии (схема 4) мочевина **5f** (рис. 2) не образуется, а присутствует симметричная мочевина на основе амина **3a** (75%) и несимметричная мочевина **5a** (12%).

Схема 3.

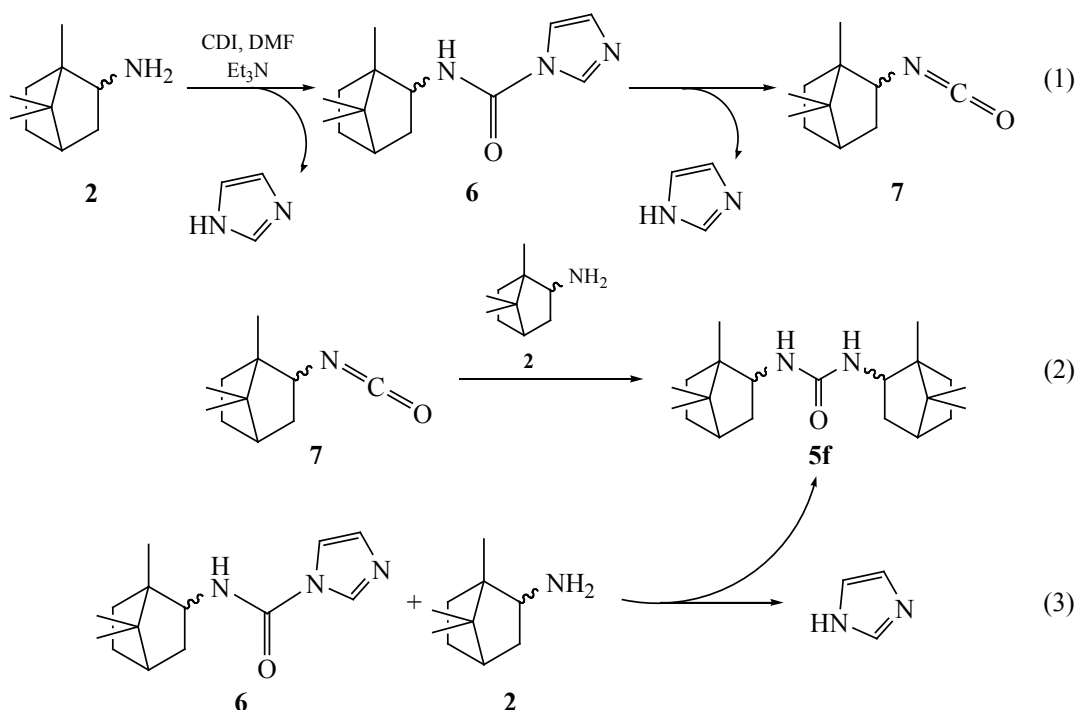
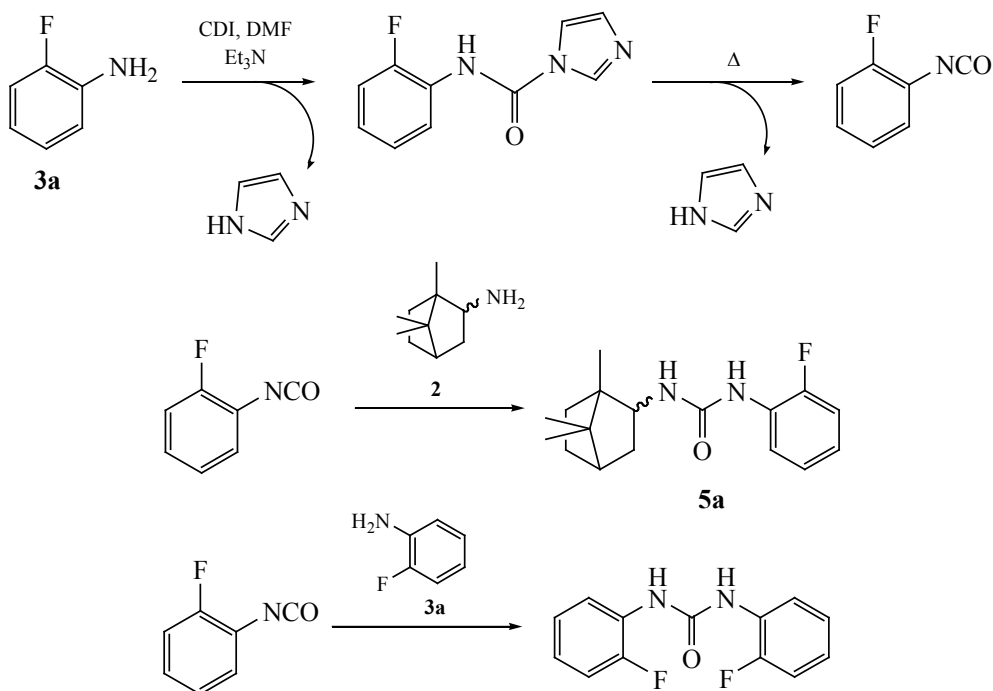


Схема 4.



При изменении порядка введения аминов мочевины **5a** и **5f** практически не образуются, в реакционной массе присутствует менее основной исходный амин **3a** и изоцианат **7** (рис. 3).

Однако при добавлении в реакционную массу более основного *трет*-бутиламина (pK_a 10.86 [20]) происходила его быстрая реакция с изоцианатом **7** с образованием мочевины **5h** (рис. 4). Таким образом, основность амина, вводимого на второй стадии, играет ключевую роль в получении несимметричной мочевины **5a** (рис. 4).

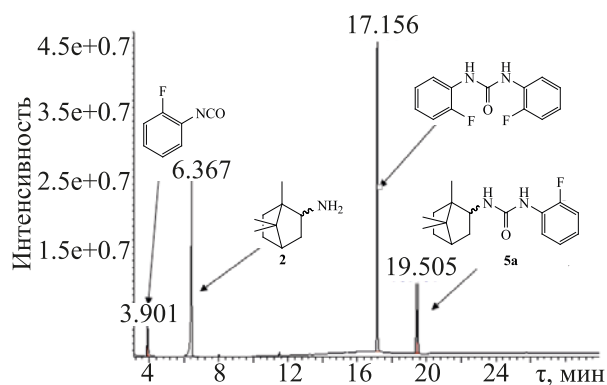


Рис. 2. Хроматограмма реакционной массы. Первая стадия: 2-фторанилин, CDI и Et_3N в ДМФА, 3 ч, 25°C. Вторая стадия: 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин (**2**), 8 ч, 60°C.

Соединения **4a–f** также были получены альтернативным методом из 2-изоцианатобicyclo[2.2.1]гептана **8** (схема 5).

Изоцианат **8** был получен действием дифенилфосфорилиазида (ДФФА) на bicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоновую кислоту в толуоле при перемешивании в присутствии эквимольного количества триэтиламина при температуре 110°C в течение 1 ч (схема 6).

Окончание реакции контролировали по завершению выделения азота из реакционной

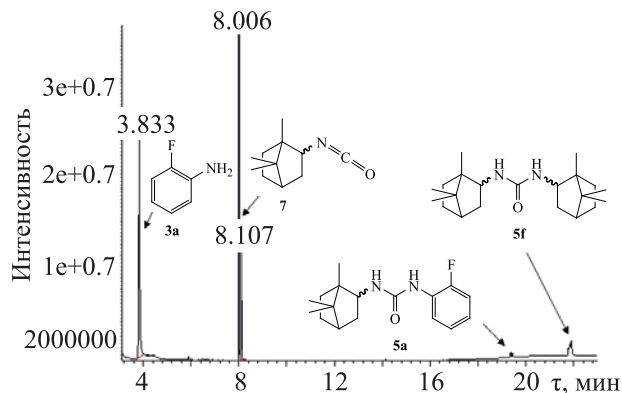


Рис. 3. Хроматограмма реакционной массы. Первая стадия: 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин (**2**), CDI и Et_3N в ДМФА, 3 ч, 25°C. Вторая стадия: 2-фторанилин, 8 ч, 60°C.

массы. Растворитель отгоняли под вакуумом и продукт **8** отделяли от образовавшейся соли триэтиламина диэтиловым эфиром.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F , а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^1H присутствует характерный сигнал в области 5.75–5.84 м.д., соответствующий протону NH мочевиной группы, связанной с бициклическим фрагментом. При этом наличие метильных заместителей в борнильном радикале не оказывает влияния на химический сдвиг данного сигнала. Исключение составляют соединения **4a** и **5a**, в спектрах которых сигнал NH мочевиной группы, связанной с

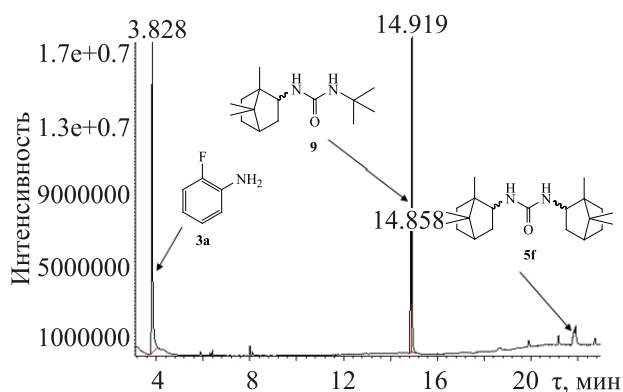


Рис. 4. Хроматограмма реакционной массы. Первая стадия: 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (**2**), CDI и Et_3N в ДМФА, 3 ч, 25°C. Вторая стадия: 2-фторанилин, 8 ч, 60°C. Третья стадия: *tert*-бутиламин, 1 ч, 25°C.

Схема 5.

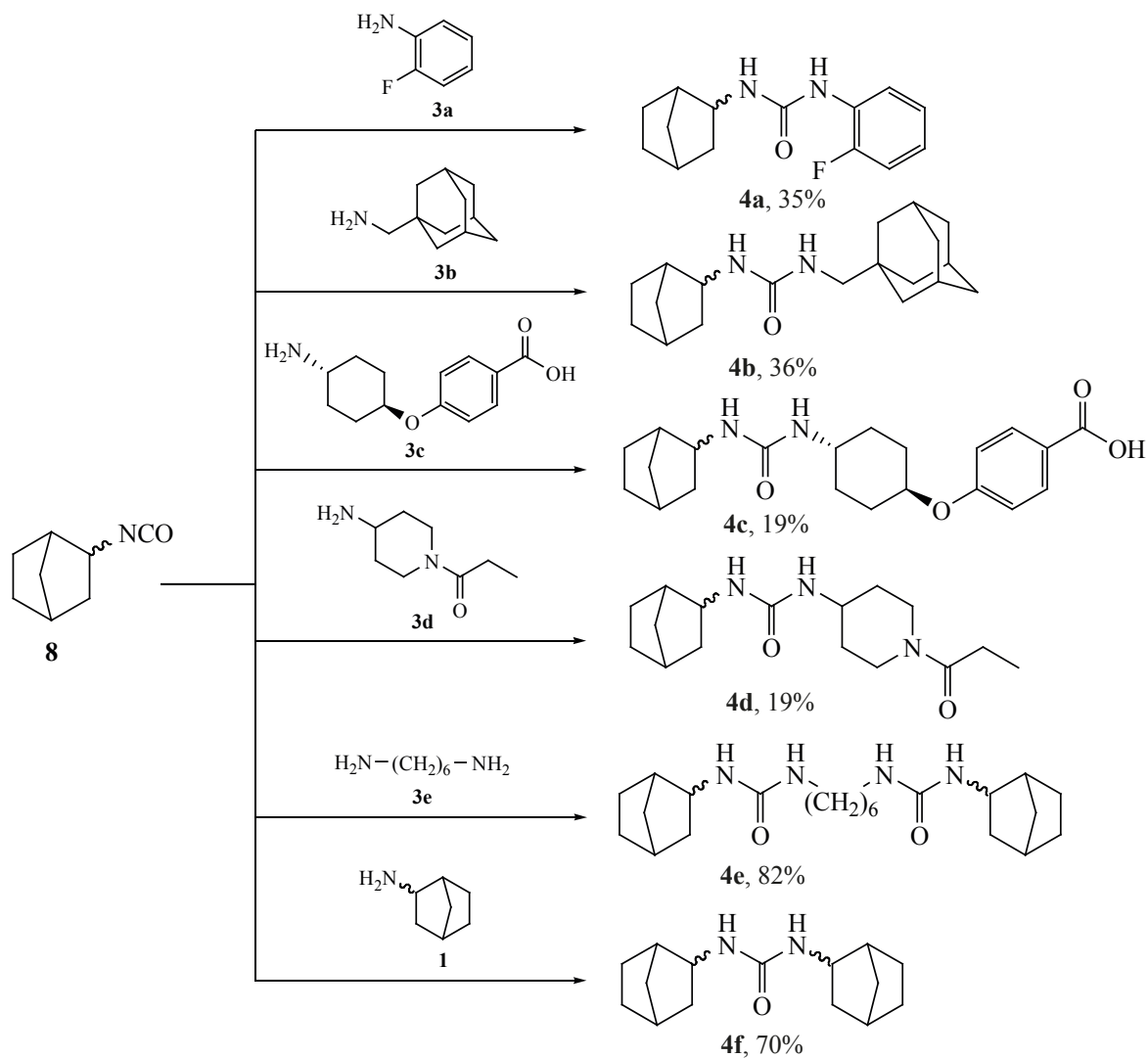
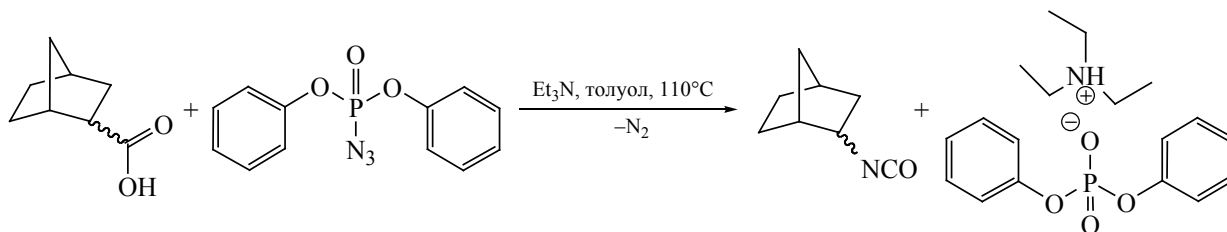


Схема 6.



бициклическим фрагментом, имеет сдвиг 6.75 и 6.73 м.д. соответственно, что, очевидно, связано с влиянием атома фтора ароматического кольца.

В спектрах ЯМР ^{19}F соединений **4a** и **5a** присутствует сигнал в области -131.32 и -131.39 м.д. соответственно, который соответствует атому фтора в положении 2 ароматического кольца.

Коэффициент липофильности соединений, содержащих бицикло[2.2.1]гептильный фрагмент, на 1.13 единиц ниже, чем у соединений с 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептильным фрагментом (на 2.27 единиц ниже для соединений **4e–5e**, **4f–5f**,

содержащих по две липофильные группы) (см. таблицу). Коэффициент липофильности соединения **4c** ниже на 1.39 и 1.13 единиц, чем коэффициент липофильности соединений, содержащих адамантильную и 4-трифторметоксифенильную липофильные группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 2-фторанилин ($\geq 99\%$, CAS 348-54-9), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1-аминометиладамтан (98%, CAS 17768-41-1), триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **3a–f** и **4a–f**.

Соединение	Структура	Mr	$\log P^a$	$t_{\text{пл}}$, °C	Выход, % ^b
4a		248	3.09	189–190	–/22 (35)
4b		302	4.22	228–229	–/35 (36)
4c		372	3.79	324–325	–/18 (19)
		412	5.18	250–255 [21]	
		438	4.92	244–273 [21]	

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Mr	logP ^a	t _{пл} , °C	Выход, % ^b
4d		293	1.90	111–112	–/3 (19)
4e		390	3.80	185–186	–/73 (82)
4f		248	2.81	258–259	70
5a		290	4.23	224	4/12
5b		344	5.35	296–297	25/26
5c		414	4.92	345–346	94/16
5d		335	3.03	290	3/–
5e		474	6.07	158–159	34/71
5f		332	5.08	332–333	64

^a Рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics.

^b Выход по схеме 2: в порядке понижения основности/в порядке повышения основности, (выход по схеме 5).

фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Исходные *транс*-[4-(аминоциклогексил)окси]-бензойная кислота [3], 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-он [US2013143925], бицикло[2.2.1]-гептан-2-амин [22] и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин [22] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США).

Бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианат (8). К 5.0 г (35.71 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты, растворенной в 50 мл толуола, прибавляли 5.15 мл (35.71 ммоль) триэтиламина и 9.82 г (35.71 ммоль) дифенилфосфорилата. Реакционную массу медленно нагревали до кипения при перемешивании и кипятили 1 ч. Окончание реакции контролировали по завершению выделения азота из реакционной массы. Спустя 1 ч реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель при пониженном давлении. В результате получали маслообразную жидкость желтого цвета, из которой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 раза по 15 мл). После отгонки эфира под вакуумом получали прозрачную маслянистую жидкость. Выход 4.20 г (86%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02–1.11 м (2H, CH_2), 1.44–1.63 м (2H, CH_2), 1.77–1.82 м (1H, CH), 2.01–2.07 м (1H, CH), 2.25 т (1H, CH_2 , J 4.8 Гц), 2.35 т (1H, CH_2 , J 4.8 Гц), 3.87 д.д. (1H, $\text{CH}-\text{NCO}$, J_1 10.8, J_2 4.2, J_3 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.86 (CH_2), 29.53 (CH_2), 36.79 (CH_2-C), 37.36 (CH), 39.32 (CH_2), 42.30 ($\text{CH}-\text{C}$), 55.11 ($\text{C}-\text{NCO}$), 129.08 (NCO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 137 (15.0) $[M]^+$, 95 (100) $[M - \text{NCO}]^+$. Найдено, %: C 70.08; H 8.05; N 10.22. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: C 70.04; H 8.08; N 10.21. M 137.08.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (4a). а. К 0.2 г (1.46 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата (8) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.162 г (1.46 ммоль) 2-фторанилина (3a) и 0.21 мл (1.46 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и в реакционную массу добавляли 5 мл 1 н. HCl и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.13 г (35%).

б. К 0.15 г (1.36 ммоль) 2-фторанилина (3a) в 5 мл ДМФА прибавляли 0.22 г (1.36 ммоль) CDI и 0.27 г (2.72 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего добавляли 0.2 г (1.36 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (1). Реакционную массу перемешивали при 60°C еще 8 ч. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл 1 н. HCl и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.074 г (22%), т.пл. 189–190°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.04–1.65 м (8H, 4 CH_2), 2.17 т (1H, CH, J 4.8 Гц), 2.27 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 3.90 т.д (1H, $\text{CH}-\text{NH}$, J_1 8.4, J_2 3.6 Гц), 6.75 т (1H, NH, J 6.0 Гц), 6.90 т.д.д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^4$, J_1 8.4, J_2 4.2, J_3 1.2 Гц), 7.06 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^5$, J 7.8 Гц), 7.16 д.д.д (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^3$, J_1 12.0, J_2 8.4, J_3 1.5 Гц), 8.15 т (1H, $\text{H}_{\text{аром}}^6$, J 9.6 Гц), 8.02 (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.70 (CH_2), 29.99 (CH_2), 36.68 (CH_2-C), 37.76 (CH), 38.11 (CH_2), 42.63 ($\text{CH}-\text{C}$), 50.88 ($\text{C}-\text{NCO}$), 115.08 ($\text{C}_{\text{аром}}^3$), 115.20 ($\text{C}_{\text{аром}}^1$), 120.18 ($\text{C}_{\text{аром}}^6$), 121.67 ($\text{C}_{\text{аром}}^4$), 124.80 ($\text{C}_{\text{аром}}^5$), 151.04 (C=O), 155.08 д (C-F, J 245.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -131.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (5.0) $[M]^+$, 137 (3.0) $[\text{F}-\text{Ph}-\text{NCO}]^+$, 111 (100) $[\text{F}-\text{Ph}-\text{NH}_2]^+$. Найдено, %: C 67.70; H 6.93; N 11.25; F 7.66. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.72; H 6.90; N 11.28; F 7.65. M 248.30.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-[(адамантан-1-ил)метил]мочевина (4b). а. Получена аналогично соединению 4a из 0.2 г (1.46 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата (8), 0.293 г (1.46 ммоль) 1-адамантилметиламина гидрохло-

рида (**3b**) и 0.42 мл (2.92 ммоль) триэтиламина. Выход 0.157 г (36%).

б. Получена аналогично соединению **4a** из 0.27 г (1.36 ммоль) 1-адамантилметиламина гидрохлорида (**3b**), 0.22 г (1.36 ммоль) CDI, 0.41 г (4.08 ммоль) триэтиламина и 0.2 г (1.36 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин гидрохлорида (**1**). Выход 0.144 г (35%), т.пл. 228–229°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.04–1.65 м (8H, 4CH₂), 1.40 д (6H, Ad, J 1.8 Гц), 1.63 д.д (6H, Ad, J_1 53.4, J_2 10.8 Гц), 1.91 с (3H, Ad), 2.11 т (1H, CH, J 4.8 Гц), 2.18 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 2.69 т.д (1H, CH–NH, J_1 8.4, J_2 3.6 Гц), 3.78 к (2H, CH₂–Ad, J 4.8 Гц), 5.65 т (1H, NH–Ad, J 6.0 Гц), 5.84 д (1H, NH-norbornyl, J 7.8 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 (45.0) [M]⁺, 191 (6.0) [Ad–CH₂–NCO]⁺, 149 (12.0) [Ad–CH₂]⁺, 135 (100) [Ad]⁺, 111 (100) [C₇H₁₁–NH₂]⁺. Найдено, %: С 75.47; Н 10.04; N 9.22. C₁₉H₃₀N₂O. Вычислено, %: С 75.45; Н 10.00; N 9.26. M 302.24.

4-[(4-{3-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уреидо}-циклогексил)окси]бензойная кислота (4c). *а.* Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.46 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата (**8**), 0.343 г (1.46 ммоль) 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойной кислоты (**3c**) и 0.42 мл (2.92 ммоль) триэтиламина. Выход 0.103 г (19%).

б. Получена аналогично соединению **4a** из 0.32 г (1.36 ммоль) 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойной кислоты (**3c**), 0.22 г (1.36 ммоль) CDI, 0.41 г (4.08 ммоль) триэтиламина и 0.2 г (1.36 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин гидрохлорида (**1**). Выход 0.091 г (18%), т.пл. 324–325°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02–2.05 м (16H, 8CH₂), 2.11 т (1H, CH, J 4.8 Гц), 2.17 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 3.76–3.81 м (2H, 2CH–NH), 4.40–4.45 м (1H, CH–O), 5.79 т (1H, 2NH, J 8.4 Гц), 7.02 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.86 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 12.56 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 (71.8) [M]⁺. Найдено, %: С 67.75; Н 7.60; N 7.49. C₂₁H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: С 67.72; Н 7.58; N 7.52. M 372.47.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевина (4d). *а.* Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.46 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата (**8**), 0.228 г (1.46 ммоль) 1-(4-аминопиперидин-1-ил)про-

пан-1-она (**3d**) и 0.21 мл (1.46 ммоль) триэтиламина. Выход 0.081 г (19%).

б. Получена аналогично соединению **4a** из 0.21 г 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-она (**3d**), 0.22 г (1.36 ммоль) CDI, 0.27 г (2.72 ммоль) и 0.2 г (1.36 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин гидрохлорида (**1**). Выход 0.01 г (3%), т.пл. 111–112°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.98 т (3H, CH₃, J 7.8 Гц), 1.05–1.92 м (12H, 6CH₂), 2.11 т (1H, CH, J 4.8 Гц), 2.18 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 2.30 к [2H, CH₂–C(O), J 7.5 Гц], 2.77 т (1H, CH₂–N, J 11.4 Гц), 3.09 т (1H, CH₂–N, J 12.6 Гц), 3.55–3.61 м (1H, CH₂–N), 3.71 д (1H, CH–NH, J 14.4 Гц), 3.77–3.81 м (1H, CH₂–N), 4.12 д (1H, CH–NH, J 13.8 Гц), 5.75 с (2H, 2 NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293 (18.0) [M]⁺. Найдено, %: С 65.54; Н 9.31; N 14.29. C₁₆H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 65.50; Н 9.28; N 14.32. M 293.41.

1,1'-(1,6-Гексан-1,1-диил)бис{3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина} (4e). *а.* Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.46 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-изоцианата (**8**), 0.085 г (0.73 ммоль) гексан-1,6-диамина (**3e**) и 0.21 мл (1.46 ммоль) триэтиламина. Выход 0.236 г (82%).

б. Получена аналогично соединению **3a** из 0.08 г (1.36 ммоль) гексан-1,6-диамина (**3e**), 0.22 г (1.36 ммоль) CDI, 0.41 г (4.08 ммоль) триэтиламина и 0.2 г (1.36 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин гидрохлорида (**1**). Выход 0.193 г (73%), т.пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02–1.92 м (12H, 6CH₂), 1.22–1.26 м (4H, 2CH₂), 1.33 д (4H, 2CH₂, J 8.4 Гц), 2.11 т (2H, 2CH, J 4.8 Гц), 2.18 т (2H, 2CH, J 4.2 Гц), 2.92–3.00 м (4H, 2CH₂–NH), 3.75–3.81 м (2H, 2CH–NH), 5.65 т (1H, NH, J 5.4 Гц), 5.82 д (1H, NH, J 7.4 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 (100) [M + Cl]⁺. Найдено, %: С 67.69; Н 9.80; N 14.34. C₂₂H₃₈N₄O₂. Вычислено, %: С 67.66; Н 9.81; N 14.35. M 390.57.

1,3-Ди(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина (4f). Получена аналогично соединению **3a** из 0.4 г (2.72 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин гидрохлорида (**1**), 0.22 г (1.36 ммоль) CDI, 0.41 г (4.08 ммоль) триэтиламина. Выход 0.236 г (70%), т.пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.06–1.59 м (16H, 8CH₂), 1.99 т (2H, 2CH, J 4.8 Гц), 2.18 т (2H, 2CH, J 4.2 Гц), 3.35 т.д (2H,

2CH–NH, J_1 8.4, J_2 3.6 Гц), 5.52 д (2H, 2NH, J 9.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (37.0) $[M]^+$, 137 (4.0) $[C_7H_{11}-NCO]^+$, 111 (100) $[C_7H_{11}-NH_2]^+$, 94 (70.0) $[C_7H_{12}]$. Найдено, %: С 72.51; Н 9.76; N 11.32. $C_{15}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 72.54; Н 9.74; N 11.28. M 248.37.

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (5a). К 0.175 г (1.58 ммоль) 2-фторанилина (**3a**) в 7 мл диметилформамида прибавляли 0.256 г (1.58 ммоль) CDI и 0.32 г (3.16 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего добавляли 0.3 г (1.58 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**2**). Реакционную массу перемешивали при 60°C еще 8 ч. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл 1 н. HCl и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.054 г (12%), т.пл. 224°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.76 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 1.11–1.79 м (6H, 3CH₂), 2.22–2.28 м (1H, CH), 3.95–3.99 м (1H, CH–NH), 6.73 д (1H, NH, J 8.4 Гц), 7.00–7.08 м (1H, H⁴_{аром}), 7.15 т (1H, H⁵_{аром}, J 7.8 Гц), 7.16 д.д.д (1H, H³_{аром}, J_1 11.7, J_2 8.4, J_3 1.2 Гц), 8.18 т (1H, H⁶_{аром}, J 8.2 Гц), 9.02 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –131.39. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (5.0) $[M]^+$, 179 (3.0) $[C_{11}H_{17}-NCO]^+$, 153 (2.0) $[C_{11}H_{17}-NH_2]^+$, 137 (3.0) $[F-Ph-NCO]^+$, 111 (100) $[F-Ph-NH_2]^+$. Найдено, %: С 70.35; Н 8.01; F 6.59. $C_{17}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; F 6.54. M 290.38.

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-[(адамantan-1-ил)метил]мочевина (5b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.317 г (1.58 ммоль) 1-адамантилметиламина гидрохлорида (**3b**), 0.256 г (1.58 ммоль) CDI, 0.48 г (4.74 ммоль) триэтиламина и 0.3 г (1.58 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**1**). Выход 0.14 г (26%), т.пл. 296–297°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.69 с (3H, CH₃), 0.83 с (3H, CH₃), 0.88 с (3H, CH₃), 1.05–1.65 м (6H, 3CH₂), 1.40 д (6H, Ad, J 1.8 Гц), 1.63 д.д. (6H, Ad, J_1 53.4, J_2 10.8 Гц), 1.93 с (3H, Ad), 2.17 т.т (1H, CH, J_1 11.4, J_2 3.9 Гц), 2.69 т.д (1H, CH–NH, J_1 8.4, J_2 3.6 Гц), 3.85–3.91 м (2H, CH₂–Ad), 5.67 т (1H, NH–Ad, J

6.0 Гц), 5.82 д (1H, NH–bornyl, J 8.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (85.0) $[M]^+$, 191 (17.0) $[Ad-CH_2-NCO]^+$, 153 (33.0) $[C_{11}H_{17}-NH_2]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: С 76.72; Н 10.55; N 8.09. $C_{22}H_{36}N_2O$. Вычислено, %: С 76.69; Н 10.53; N 8.13. M 344.54.

4-[(4-{3-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уреидо}циклогексил)окси]бензойная кислота (5c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.3 г (1.58 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**2**), 0.256 г (1.58 ммоль) CDI, 0.48 г (4.74 ммоль) триэтиламина и 0.37 г (1.58 ммоль) 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойной кислоты (**3c**). Выход 0.43 г (94%), т.пл. 345–346°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.70 с (3H, CH₃), 0.83 с (3H, CH₃), 0.88 с (3H, CH₃), 1.04–1.72 м (6H, 3CH₂), 1.88 д (4H, 2CH₂, J 13.2 Гц), 2.03 д (4H, 2CH₂, J 13.2 Гц), 2.18 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 3.85–3.91 м (2H, 2CH–NH), 4.40–4.47 м (1H, CH–O), 5.86 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 5.76 д (1H, NH, J 9.0 Гц), 7.02 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.86 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 12.55 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (69.6) $[M + Cl]^+$, 413 (34.6) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 69.50; Н 8.23; N 6.80. $C_{24}H_{34}N_2O_4$. Вычислено, %: С 69.54; Н 8.27; N 6.76. M 414.55.

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевина (5d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.3 г (1.58 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**2**), 0.256 г (1.58 ммоль) CDI, 0.32 г (3.16 ммоль) триэтиламина и 0.24 г (1.58 ммоль) 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-она (**3d**). Выход 0.015 г (3%), т.пл. 290°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.74 с (3H, CH₃), 0.83 с (3H, CH₃), 0.88 с (3H, CH₃), 0.88 т (3H, CH₃, J 7.8 Гц), 1.05–1.72 м (10H, 5CH₂), 2.17 т (1H, CH, J 4.2 Гц), 2.30 к [2H, CH₂–C(O), J 7.5 Гц], 2.77 т (1H, CH₂–N, J 11.4 Гц), 3.08–3.13 м (1H, CH₂–N), 3.55–3.62 м (1H, CH₂–N), 3.71 д (1H, CH–NH, J 14.4 Гц), 3.85–3.91 м (1H, CH₂–N), 4.12 д (1H, CH–NH, J 13.8 Гц), 5.79 с (2H, 2NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: С 68.22; Н 9.88; N 12.55. $C_{19}H_{33}N_3O_2$. Вычислено, %: С 68.20; Н 9.91; N 12.53. M 335.49.

1,1'-(1,6-Гексан-1,1-диил)бис[3-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина] (5e).

Получена аналогично соединению **5a** из 0.092 г (1.58 ммоль) гексан-1,6-диамина (**3e**), 0.256 г (1.58 ммоль) CDI, 0.32 г (3.16 ммоль) триэтиламина и 0.3 г (1.58 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**2**). Выход 0.26 г (71%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.69 с (6H, 2CH₃), 0.83 с (6H, 2CH₃), 0.88 с (6H, 2CH₃), 1.05–1.71 м (12H, 6CH₂), 1.21–1.27 м (4H, 2CH₂), 1.34 д (4H, 2CH₂, J 8.4 Гц), 2.16 т.т (2H, 2CH, J_1 12.0, J_2 3.9 Гц), 2.93–3.01 м (4H, 2CH₂–NH), 3.85–3.91 м (2H, 2CH–NH), 5.44 т (1H, NH, J 8.4 Гц), 5.79 д (1H, NH, J 6.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 510 (100) [$M + \text{Cl}$]⁺. Найдено, %: C 70.86; H 10.60; N 11.83. C₂₈H₅₀N₄O₂. Вычислено, %: C 70.84; H 10.62; N 11.80. M 474.73.

1,3-Ди(1,7,7-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина (5f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.6 г (3.16 ммоль) 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина гидрохлорида (**2**), 0.256 г (1.58 ммоль) CDI, 0.48 г (4.74 ммоль) триэтиламина. Выход 0.33 г (64%), т.пл. 332–333°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.69 д (6H, 2CH₃, J 3.0 Гц), 0.83 с (6H, 2CH₃), 0.88 с (6H, 2CH₃), 1.04–1.76 м (12H, 6CH₂), 2.17 уш.с (2H, 2CH), 3.84–3.91 м (2H, 2CH–NH), 5.80 т (2H, 2NH, J 9.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (68.0) [M]⁺, 180 (8.0) [C₁₁H₁₇–NCO]⁺, 153 (56.0) [C₁₁H₁₇–NH₂]⁺, 136 (22.0) [C₁₁H₁₇–NH₂], 82 (100). Найдено, %: C 75.81; H 10.88; N 8.46. C₂₁H₃₆N₂O. Вычислено, %: C 75.85; H 10.91; N 8.42. M 332.53.

ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезированы две серии 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре бициклические липофильные группы природного происхождения: бицикло[2.2.1]гептан-2-ильную и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ильную. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1167–1179. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1336–1346.] doi 10.1134/S1070428020080023
2. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
3. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
4. Lee K.S.S., Liu J.Y., Wagner K.M., Pakhomova S., Dong H., Morisseau C., Fu S.H., Yang J., Wang P., Ulu A., Mate C.A., Nguyen L.V., Hwang S.H., Edin M.L., Mara A.A., Wulff H., Newcomer M.E., Zeldin D.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2015**, *57*, 7016–7030. doi 10.1021/jm500694p
5. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
6. Shihadih D.S., Harris T.R., Yang J., Merzlikin O., Lee K.S.S., Hammock B.D., Morisseau C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 276–279. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.053
7. Park S.J., Kim Y.G., Park H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10094–10100. doi 10.1021/ja1098325
8. Cahours A., Hofmann A.W. *Liebigs Ann.* **1857**, *102*, 285–311.
9. Kreuzberger A., Tantawy A. *J. Fluor. Chem.* **1981**, *18*, 177–183. doi 10.1016/s0022-1139(00)82314-3
10. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
11. Wills R.J., Choma N., Buonpane G., Lin A., Keigher N. *J. Pharm. Sci.* **1987**, *76*, 886–888. doi 10.1002/jps.2600761208
12. Gray A.P., Platz R.D., Henderson T.R., Chang T.C.P., Takahashi K., Dretchen K.L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 807–814. doi 10.1021/jm00399a022
13. Zhang X., Rodrigues J., Evans L., Hinkle B., Ballantyne L., Peña M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6420–6423. doi 10.1021/jo970514p

14. Wang X.M., Mao S., Cao L., Xie X.X., Xin M.H., Lian J.F., Cao Y.X., Zhang S.Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5662–5671. doi 10.1016/j.bmc.2015.07.017
15. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
16. 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
17. Zahradnik R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 3422–3433. doi 10.1135/cccc19593422
18. Asghar B.H. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1191–1195. doi 10.1007/s00706-008-0913-5
19. Кузнецов Д.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ.* **2018**, *222*, 7–13.
20. Bunting J., Stefanidis D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 779–786. doi 10.1021/ja00158a043
21. Hwang S.H., Tsai H.J., Liu J.Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
22. Novakov I.A., Nawrozkiy M.B., Mkrtychyan A.S., Voloboev S.N., Vostrikova O.V., Vernigora A.A., Brunilin R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1742–1748. doi 10.1134/S1070428019110162

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Urea and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: V. 1-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-*R* and 1-(1,7,7-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-*R* Ureas

D. A. Pitushkin^{a, b}, V. V. Burmistrov^{a, b}, M. H. Abbas Saef^a,
A. A. Vernigora^a, and G. M. Butov^{a, b, *}

^a Volgograd State Technical University (VSTU), 400005, Russia, Volgograd, pr. Lenina 28

^b Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU,
404121, Russia, Volgograd obl., Volzhsky, ul. Engelsa 42a

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received June 15, 2020; revised June 22, 2020; accepted June 23, 2020

By the reaction of bicyclo[2.2.1]heptane-2-yl isocyanate with amines on the basis of which powerful inhibitors of soluble epoxide hydrolase were previously obtained, a series of 1,3-disubstituted ureas containing in their structure a bicyclic lipophilic group of natural origin were synthesized with a yield up to 94%. Synthesized ureas are promising inhibitors of RNA virus replication and human soluble epoxide hydrolase.

Keywords: natural compounds, bicyclo[2.2.1]heptan, isocyanate, urea, halogen containing anilines, soluble epoxide hydrolase, coronavirus, SARS-CoV