

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: VI.¹ 1-(4,7,7-ТРИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ОКСАБИЦИКЛО[2.2.1]-ГЕПТАН-1-ИЛ)-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ) МОЧЕВИНЫ

© 2020 г. Д. А. Питушкин^{a, b}, В. В. Бурмистров^{a, b}, Я. П. Кузнецов^a,
О. М. Иванкина^{a, b}, 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 06 сентября 2020 г.

После доработки 21 ноября 2020 г.

Принята к публикации 21 ноября 2020 г.

Реакцией (S)-(–)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианата с фтор- и хлорзамещенными анилинами синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре природную камфановую липофильную группу природного происхождения. Выходы целевых продуктов составили 42–75%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: природные соединения, 4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан, изоцианат, мочевины, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза.

DOI: 10.31857/S0514749220120022

Мочевины являются не только удобными строительными блоками для синтеза гетероциклических соединений, но и обладают широким спектром биологической активности [2]. Например, 1,3-дизамещенные мочевины являются одними из наиболее эффективных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH), перспективной мишени в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний [3–6]. Однако, большинство известных высокоактивных ингибиторов sEH характеризуются высокой липофильностью и связанной с этим низкой метаболической стойкостью, которая падает с увеличением числа атомов

углерода в липофильной группе. Растворимость в воде таких соединений также достаточно низкая. Введение доноров (HBD) и акцепторов (HBA) водородных связей в липофильные группы молекул ингибиторов является перспективным направлением для устранения их недостатков [7], а создание водорастворимых ингибиторов, обладающих высокой активностью, для одного из ключевых участников медиации болевого синдрома, является актуальным направлением в современной медицинской химии.

Одним из возможных направлений модификации ингибиторов sEH может быть использование в качестве структурных фрагментов производных пиран-2-она. Данный фрагмент встречается в со-

¹ Сообщение V см. [1].

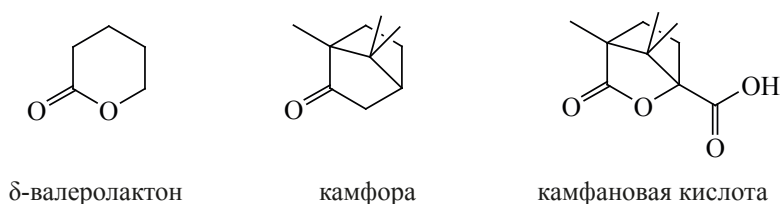


Рис. 1. Структура валеролактона, камфоры и камфановой кислоты.

ставе природных соединений. Например, 6-пентил-2*H*-пиран-2-он является фунгицидом, продуцируемым *Trichoderma harzianum* [8], 6-амил-2*H*-пиран-2-он продуцируемый тем же видом, применяется в качестве ароматизатора (запах кокоса) в пищевой промышленности [9]. Стероиды, продуцируемые кожей лягушек и жаб (например, вида *Bufo bufo*) и содержащие фрагмент пиран-2-она, обладают кардиотоническим и кардиотоксическим действием за счет ингибирования Na^+ , K^+ АТФаз позвоночных, что ведет к подавлению мембранного транспорта ионов натрия и калия через мембраны клеток сердечной мышцы [10]. Кавалактоны, содержащиеся в растении вида *Piper methycticum* (кава, или перец опьяняющий), находят применение в качестве транквилизаторов [11]. Тетрагидропиран-2-оны (производные δ -валеролактона) изучаются в качестве ингибиторов карбоангидразы (КФ 4.2.1.1) [12], алкогольдегидрогеназы [13] цитохрома CYP2E1 [14].

Камфановая кислота (*S*)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота, **1** совмещает структурные фрагменты как δ -валеролактона, так и камфоры (рис. 1). Камфановую кислоту и её хлорангидрид используют как дериватирующий реагент для разделения стереоизомеров [15].

Ранее 1,3-дизамещенные мочевины, содержащие терпеновые бициклические фрагменты, вводимые в молекулу посредством борниламина (как рацемического, так и энантиомерно чистого),

получаемого из камфоры [16], показали высокую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека [17]. В связи с этим, мы предполагаем, что использование 4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептанильного фрагмента позволит повысить водорастворимость получаемых на его основе мочевины при сохранении высокого уровня ингибирующей активности в отношении растворимой эпоксидгидролазы (расчётная липофильность $\log P$ для борнила составляет 2.16, а для камфанила 0.80).

Ранее нами уже был получен (*S*)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат (**3**) из хлорангидрида (*S*)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты и азиды натрия через образование промежуточного азиды (2) [18]. В данной работе осуществлен прямой синтез изоцианата **3** из кислоты **1** (схема 1). Введение азидной группы осуществлялось посредством дифенилфосфорил азиды (ДФФА) в присутствии Et_3N . Преимуществом данного метода, помимо большей доступности исходного реагента, является осуществление реакции в гомогенной системе, что позволяет сократить время реакции с 2 ч до 30 мин

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевины **5a-p** из изоцианата **3** были выбраны шестнадцать фтор- и (или) хлорзамещенных анилинов **4a-p** (схема 2). Выбор реагентов обусловлен высокой активностью мочевины, содержащих 2-фторфенильный фрагмент, которые ранее были исследо-

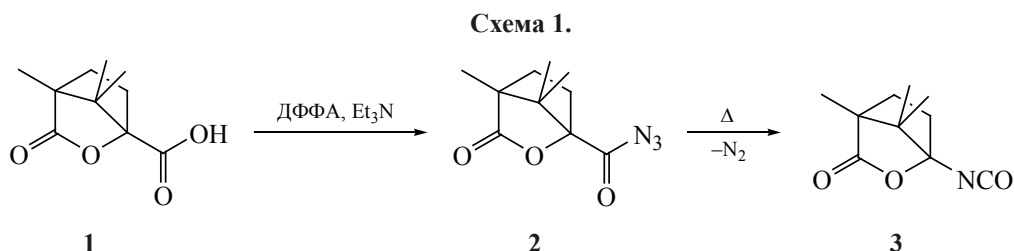
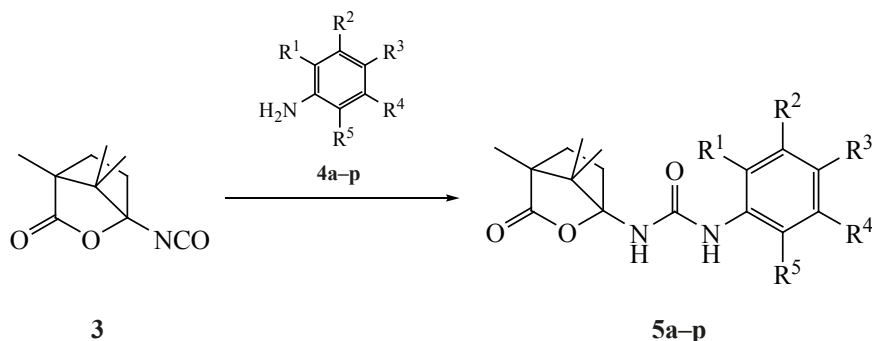


Схема 2.



$R^1 = \text{F}, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5a**); $R^2 = \text{F}, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5b**); $R^3 = \text{F}, R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5c**); $R^2 = \text{Cl}, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5d**); $R^1 = R^3 = \text{F}, R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5e**); $R^1 = R^2 = \text{F}, R^3 = R^4 = \text{H}$ (**5f**); $R^2 = R^3 = \text{F}, R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5g**); $R^1 = R^4 = \text{F}, R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ (**5h**); $R^2 = R^4 = \text{F}, R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$ (**5i**); $R^1 = \text{Cl}, R^3 = \text{F}, R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5j**); $R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{F}, R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5k**); $R^1 = \text{F}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5l**); $R^2 = \text{F}, R^3 = \text{Cl}, R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5m**); $R^2 = \text{F}, R^3 = \text{Cl}, R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5n**); $R^2 = \text{F}, R^4 = \text{Cl}, R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$ (**5o**); $R^2 = \text{CF}_3, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ (**5p**).

ваны в качестве ингибиторов растворимой эпокси-гидролазы человека [19], а также для получения зависимостей «ингибирующая активность – структура» при замене липофильных групп в молекуле ингибитора.

Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **5a–p** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^1H присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 7.08–7.70 м.д. соответствует протону ближней к камфанильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 8.34–9.09 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 2 характеризуются сигналами в области –116.75÷–132.30 м.д., в положении 3 – в области –109.46÷–135.55 м.д. и в положении 4 – в области –118.19÷–124.75 м.д. Атомы фтора CF_3 -группы в соединении **5p** характеризуются химическим сдвигом –61.39 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов фтора и хлора в ароматическом кольце.

Метиленовые протоны лактонового фрагмента соединения **5a** (рис. 2) образуют спиновую систему ADMP, которая проявляется в спектре ЯМР ^1H

в виде четырёх дублетов дублетов дублетов. Из-за близких по величине геминальных ($^2J_{\text{HH}}$) констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в некоторых мультиплетах (2.80, 2.15, 1.52 м.д.) наблюдается семь спектральных линий вместо восьми.

Для отнесения сигналов протонов H^{A} , H^{D} , H^{M} , H^{P} был проведен анализ спектра ЯМР ^1H по полной форме линий, с использованием программного обеспечения ANATOLIA [20]. В результате анализа спектра были получены следующие величины КССВ: 2J 13.9, 2J 13.1, 3J 9.6, 3J 10.8, 3J 4.7, 3J 4.0 Гц. Варьируя полученные значения КССВ в файле стартовых параметров было установлено, что протоны H^{A} и H^{M} имеют общую КССВ, равную 4.7 Гц, а протоны H^{D} и H^{P} – 4.0 Гц. Согласно литературным данным величины вышеупомянутых КССВ соответствуют двугранному углу $\varphi \approx 60^\circ$. Протоны H^{A} и H^{D} имеют общую КССВ, равную 13.9 Гц, а протоны H^{M} и H^{P} – 13.1 Гц. Величины геминальных КССВ в циклогексано-, лактоноподобных соединениях превышают по абсолютному значению величины вицинальных КССВ [21, 22]. Из вышесказанного следует, что протоны H^{A} и H^{D} связаны геминальной КССВ 2J 13.9 Гц, а протоны H^{M} и H^{P} – 2J 13.1 Гц. Таким образом, отнесение сигналов протонов H^{A} (2J 13.9, 3J 9.6, 3J 4.7 Гц; 2.80 м.д.), H^{D} (2J 13.9, 3J 10.8, 3J 4.0 Гц; 2.15 м.д.), H^{M} (2J 13.1, 3J 10.8, 3J 4.7 Гц; 1.86 м.д.), H^{P} (2J 13.1, 3J 9.6, 3J 4.0 Гц; 1.52 м.д.) сделано на основании

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений и их аналогов.

Соединение	Структура	Mr	LogP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5a		306	3.50	112–113	54
5b		306	3.53	92–93	54
5c		306	3.55	106–107	57
5d		322	4.04	227–228	49
5e		324	3.65	115–116	56
5f		324	3.62	213–214	42
5g		324	3.65	137–138	57
5h		324	3.65	110–111	58
5i		324	3.65	185–186	59
5j		340	4.16	129–130	75

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Mr	LogP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5k		340	4.16	219–220	60
5l		340	4.13	211–212	71
5m		340	4.16	216–217	66
5n		340	4.16	133–134	68
5o		340	4.16	154–155	72
5p		356	4.26	210–211	63

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

величин КССВ, а также характеристических химических сдвигов (рис. 3).

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для полученных соединений находится в пределах 3.50–4.26, что в среднем на 1 единицу ниже, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоа-

дамантана (4.49–5.14) [23], и на 0.5 единиц выше, чем у аналогичных мочевины, полученных из 4-оксо-1-изоцианатоадаммантана [24].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные (*S*)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота (98%, CAS 13429-83-9), 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-(трифторметил)анилин (≥ 99%, CAS 96-16-8), триэтиламин (BioUltra ≥ 99.5%, CAS 121-44-8) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 2-фторанилин (99%, CAS 348-54-9), 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,4-дифторанилин (99%, CAS 367-25-9), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-ди-

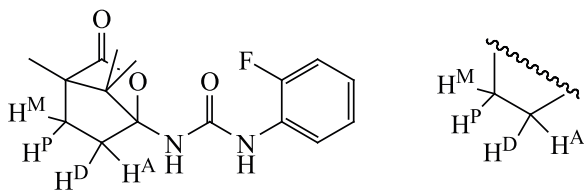


Рис. 2. Молекула соединения 5a и её фрагмент, имеющий спиновую систему ADMP.

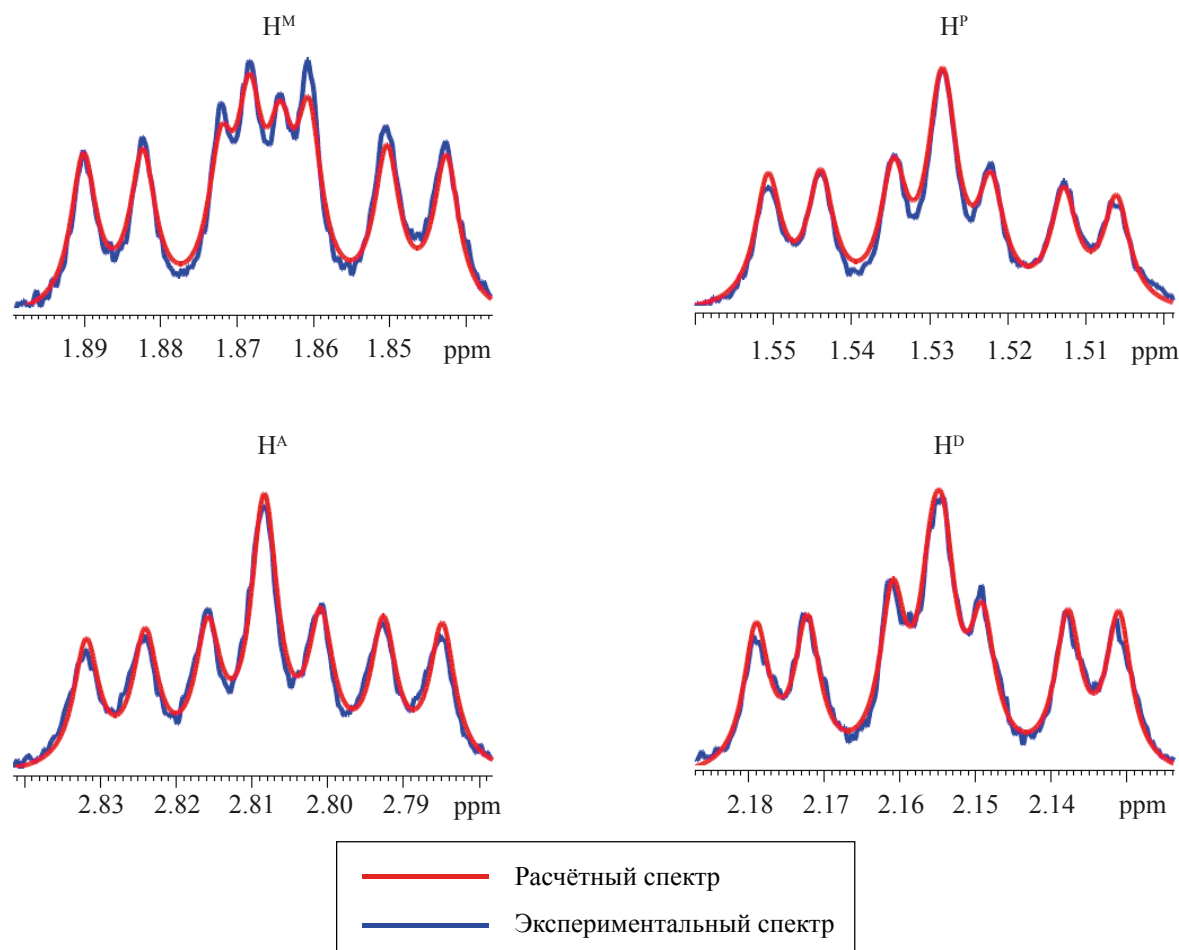


Рис. 3. Сравнение фрагментов расчётного и экспериментального спектров ЯМР ^1H соединения **5a**.

фторанилин (98+%, CAS 3863-11-4), 2-хлор-4-фторанилин (97%, CAS 2106-02-7), 4-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 57946-56-2), 5-хлор-2-фторанилин (97%, CAS 2106-05-0), 2,5-дифторанилин (98%, CAS 367-30-6) производства фирмы «Alfa Aesar»; 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0) производства фирмы «abcg»; 3-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 2106-04-9), 4-хлор-3-фторанилин (98%, CAS 367-22-6) производства фирмы «J&K»; 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4) производства фирмы «Fluorochem» использовали без очистки.

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 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion

expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C были записаны на спектрометре Bruker DPX 300 (Bruker Corporation, США). Спектры ЯМР ^{19}F были записаны на приборе Bruker Avance AV 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США).

(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат (3). К 5.0 г (25.25 ммоль) (S)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты растворенной в 50 мл толуола прибавляли 3.64 мл (25.25 ммоль) триэтиламина и 6.944 г (25.25 ммоль) дифенилфосфорилазида. Реакционную массу медленно нагревали до кипения при перемешивании и

кипятили 2 ч. Окончание реакции контролировали по завершению выделения азота из реакционной массы. Спустя 2 ч реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель при пониженном давлении и температуре не выше 60°C. В результате получали маслообразную жидкость желто-оранжевого цвета, из которой продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2 раза по 15 мл). После отгонки эфира под вакуумом получали прозрачную маслянистую жидкость зеленоватого цвета. Выход 3.87 г (79%). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.97 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.14 с (3H, CH₃), 1.71 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.84 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.17 д.д.д (2H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 16.11 (CH₃), 16.19 (CH₃), 28.17 (CH₃), 29.09 (CH₂), 30.64 (CH₂), 33.12 [C(CH₃)₂], 53.22 (C–CH₃), 99.52 (C–N), 128.99 (NCO), 178.42 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 195 (0.5) [M]⁺, 167 (80.0) [M –2CH₃]⁺, 152 (15.0) [M –NCO]⁺, 136 (100). Найдено, %: C 61.55; H 6.68; N 7.15. C₁₀H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 61.53; H 6.71; N 7.18. M 195.22.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(2-фторфенил) мочевины (5a). К 0.2 г (1.02 ммоль) (S)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианата (**3**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.114 г (1.02 ммоль) 2-фторанилина (**4a**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и в реакционную массу добавляли 5 мл 1н HCl и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.17 г (54%), т.пл. 112–113°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.93 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.02 с (3H, CH₃), 1.54 д.д.д (1H, CH₂, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 6.99–7.03 м (1H, H⁴_{аром}), 7.12 т (1H, H⁵_{аром}, J 6.0 Гц), 7.19–7.24 м (1H, H³_{аром}), 7.45 с (1H, NH), 8.10 т (1H, H⁶_{аром}, J 6.0 Гц), 8.68 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –130.14÷–130.19 м (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 (3.0) [M –1]⁺, 249 (100), 168 (22.9). Найдено, %: C 62.75; H 6.29; N 9.12; F

6.17. C₁₆H₁₉FN₂O₃. Вычислено, %: C 62.73; H 6.25; N 6.20; F 9.14. M 306.34.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3-фторфенил) мочевины (5b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.114 г (1.02 ммоль) 3-фторанилина (**4b**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.17 г (54%), т.пл. 92–93°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.12 с (3H, CH₃), 1.77 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.22 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.34 д.д.д (2H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 5.94 уш.с (1H, NH), 6.69 т.д (1H, H⁴_{аром}, J_1 8.4, J_2 2.6 Гц), 7.03 д.д (1H, H⁶_{аром}, J_1 8.1, J_2 1.9 Гц), 7.23 к (1H, H⁵_{аром}, J 8.0 Гц), 8.10 д.т (1H, H²_{аром}, J_1 12.2, J_2 2.4 Гц), 8.77 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 19.38 (CH₃), 19.88 (CH₃), 19.96 (CH₃), 29.24 (CH₂CH₂–C–NH), 33.89 (CH₂CH₂–C–NH), 51.05 [C(CH₃)₂], 51.85 (C–CH₃), 104.81 д (C⁴_{аром}, J 24.0 Гц), 107.72 д (C²_{аром}, J 21.0 Гц), 113.82 д (CH₂CH₂–C–NH, J 1.5 Гц), 120.38 д (C⁶_{аром}, J 4.5 Гц), 130.48 д (C⁵_{аром}, J 10.5 Гц), 142.97 д (C¹_{аром}, J 12.0 Гц), 156.26 (NH–C=O), 162.88 д (C–F, J 240.0 Гц), 177.52 (O=C–O). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.56÷–112.61 м (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 (0.5) [M –1]⁺, 249 (100). Найдено, %: C 62.76; H 6.28; N 9.15; F 6.19. C₁₆H₁₉FN₂O₃. Вычислено, %: C 62.73; H 6.25; N 6.20; F 9.14. M 306.34.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(4-фторфенил) мочевины (5c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.114 г (1.02 ммоль) 4-фторанилина (**4c**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.179 г (57%), т.пл. 106–107°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.93 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 1.12 с (3H, CH₃), 1.52 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.85 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.14 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.81 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 7.08 с (1H, NH), 7.10 д (2H, H^{3,5}_{аром}, J 8.4 Гц), 7.41 д (1H, H^{2,6}_{аром}, J 8.4 Гц), 8.80 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 10.34 (CH₃), 16.26 (CH₃), 16.31 (CH₃), 29.24 (CH₂CH₂–C–NH), 33.89 (CH₂CH₂–C–NH), 51.06 [C(CH₃)₂], 51.85

(C–CH₃), 99.80 (CH₂CH₂–C–NH), 115.46 д (2C, C_{аром}^{3,5}, *J* 21.0 Гц), 119.79 д (2C, C_{аром}^{2,6}, *J* 7.5 Гц), 129.84 (C_{аром}¹), 156.51 (NH–C=O), 157.84 д (C–F, *J* 228.0 Гц), 177.51 (O=C–O). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –121.22÷–121.27 м (1F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 305 (1.4) [*M* – 1]⁺, 249 (100), 168 (0.8). Найдено, %: С 62.70; Н 6.24; N 9.16; F 6.17. C₁₆H₁₉FN₂O₃. Вычислено, %: С 62.73; Н 6.25; N 9.14; F 6.20. *M* 306.34.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3-хлорфенил) мочевины (5d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.13 г (1.02 ммоль) 3-хлоранилина (**4d**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.16 г (49%), т.пл. 227–228°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 1.02 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.87 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.18 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.81 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.02 д (1H, H_{аром}⁴, *J* 8.2 Гц), 7.09 с (1H, NH), 7.19 д (1H, H_{аром}⁵, *J* 8.3 Гц), 7.30 т (1H, H_{аром}⁶, *J* 8.1 Гц), 7.66 с (1H, H_{аром}²), 8.88 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 10.28 (CH₃), 16.24 (CH₃), 16.31 (CH₃), 29.09 (C–CH₃), 31.01 (CH₂–C–NH), 52.62 [C(CH₃)₂], 53.24 (C–CH₃), 99.60 (CH₂CH₂–C–NH), 117.03 (C_{аром}⁶), 118.06 (C_{аром}²), 122.20 (C_{аром}⁴), 130.85 (C_{аром}⁵), 133.76 (C–Cl), 141.38 (C_{аром}¹), 154.11 (NH–C=O), 178.12 (O=C–O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 (7.2) [*M* + 1]⁺, 322 (3.7) [*M*]⁺, 321 (17.7) [*M* – 1]⁺, 249 (100), 168 (13.7). Найдено, %: С 59.55; Н 5.90; N 8.66. C₁₆H₁₉ClN₂O₃. Вычислено, %: С 59.54; Н 5.93; N 8.68. *M* 322.79.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(2,4-дифторфенил) мочевины (5e). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.132 г (1.02 ммоль) 2,4-дифторанилина (**4e**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.186 г (56%), т.пл. 115–116°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.12 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.00–7.05 м (1H, H_{аром}³), 7.30 д.д.д (1H,

H_{аром}⁵, *J*₁ 11.7, *J*₂ 8.8, *J*₃ 2.9 Гц), 7.45 с (1H, NH), 8.08 к (1H, H_{аром}⁶, *J* 6.0 Гц), 8.69 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –118.17÷–118.22 м (1F), –125.25÷–125.29 м (1F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 (6.7) [*M* – 1]⁺, 249 (100), 168 (14.4). Найдено, %: С 59.22; Н 5.57; N 8.67; F 11.75. C₁₆H₁₈F₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.59; N 8.64; F 11.72. *M* 324.33.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(2,6-дифторфенил) мочевины (5f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.132 г (1.02 ммоль) 2,6-дифторанилина (**4f**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.139 г (42%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 1.50 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.85 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.11 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.74 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.14 т (1H, H_{аром}^{3,5}, *J* 8.4 Гц), 7.19 с (1H, NH), 7.27–7.33 м (1H, H_{аром}⁴), 8.19 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –118.73 уш.д.т (2F, *J*₁ 33.8, *J*₂ 11.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 (0.5) [*M* – 1]⁺, 249 (100), 168 (2.4). Найдено, %: С 59.21; Н 5.61; N 8.66; F 11.73. C₁₆H₁₈F₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.59; N 8.64; F 11.72. *M* 324.33.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3,4-дифторфенил) мочевины (5g). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.132 г (1.02 ммоль) 3,4-дифторанилина (**4g**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.189 г (57%), т.пл. 137–138°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.11 с (3H, CH₃), 1.77 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.22 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.34 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 5.93 с (1H, NH), 7.16–7.36 м (1H, H_{аром}^{5,6}), 7.60–7.66 м (1H, H_{аром}²), 8.75 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –137.83÷–137.92 м (1F), –148.29÷–148.37 м (1F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 (0.8) [*M* – 1]⁺, 249 (100), 168 (0.5). Найдено, %: С 59.20; Н 5.56; N 8.62; F 11.73. C₁₆H₁₈F₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.59; N 8.64; F 11.72. *M* 324.33.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(2,5-дифторфенил) мочевины (5h). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.132 г (1.02 ммоль) 2,5-дифторанилина (**4h**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.192 г (58%), т.пл. 110–111°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.92 с (3H, *эндо* CH₃), 0.95 с (3H, *экзо* CH₃), 1.00 с (3H, *эндо* CH₃), 1.02 с (3H, *экзо* CH₃), 1.16 с (3H, *эндо* CH₃), 1.19 с (3H, *экзо* CH₃), 1.54 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.87 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.18 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 7.16–7.37 м (3H_{аром}), 7.56 с (1H, NH), 8.90 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –116.71÷–116.78 м (1F), –135.54÷–135.60 м (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 (0.5) $[M - 1]^+$, 249 (100). Найдено, %: С 59.28; Н 5.62; N 8.67; F 11.70. C₁₆H₁₈F₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.59; N 8.64; F 11.72. M 324.33.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3,5-дифторфенил) мочевины (5i). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.132 г (1.02 ммоль) 3,5-дифторанилина (**4i**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.196 г (59%), т.пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.78 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 6.80 т.т (1H, H_{аром}⁴, J_1 9.4, J_2 2.4 Гц), 7.10–7.15 м (2H, H_{аром}^{2,6}), 7.23 с (1H, NH), 9.08 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –109.48 т (2F, J 11.3 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 359.5 (100) $[M + \text{Cl}]^+$, 323 (96) $[M - 1]$. Найдено, %: С 59.21; Н 5.59; N 8.61; F 11.70. C₁₆H₁₈F₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.59; N 8.64; F 11.72. M 324.33.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(2-хлор-4-фторфенил) мочевины (5j). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 2-хлор-4-дифторанилина (**4j**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.26 г (75%), т.пл. 129–130°C. Спектр ЯМР ^1H

(DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.92 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.52 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 7.16–7.22 м (1H, H_{аром}⁵), 7.46 д.д (1H, H_{аром}⁶, J_1 8.6, J_2 3.0 Гц), 7.71 с (1H, NH), 8.04 д.д (1H, H_{аром}³, J_1 9.3, J_2 5.6 Гц), 8.49 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –118.59÷–118.62 м (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 (19) $[M - 1]^+$, 323 (100) $[M - \text{H}_2\text{O}]$. Найдено, %: С 56.42; Н 5.30; N 8.20; F 5.61. C₁₆H₁₈ClF₂N₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. M 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3-хлор-4-фторфенил) мочевины (5k). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 3-хлор-4-дифторанилина (**4k**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.21 г (60%), т.пл. 219–220°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.52 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.87 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 7.14 с (1H, NH), 7.22 д.д (1H, H_{аром}⁵, J_1 8.4, J_2 4.3 Гц), 7.32 т (1H, H_{аром}⁶, J 9.1 Гц), 7.77 д.д (1H, H_{аром}², J_1 7.4, J_2 2.8 Гц), 8.90 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –124.73 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 (100) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 56.40; Н 5.33; N 8.19; F 5.55. C₁₆H₁₈ClF₂N₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. M 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3-хлор-2-фторфенил) мочевины (5l). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 3-хлор-2-дифторанилина (**4l**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.248 г (71%), т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.92 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.54 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 9.6, J_3 4.0 Гц), 1.87 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.1, J_2 10.8, J_3 4.7 Гц), 2.16 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 10.8, J_3 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, J_1 13.9, J_2 9.6, J_3 4.7 Гц), 7.17 т (2H, H_{аром}^{4,5}, J 11.2 Гц), 7.56 с (1H, NH),

8.09 уш.с (1H, H⁶_{аром}), 8.88 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: -132.28 (1F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 339 (100) [*M* - 1]⁺. Найдено, %: С 56.44; Н 5.33; N 8.25; F 5.60. С₁₆H₁₈ClFN₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. *M* 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(4-хлор-3-фторфенил) мочевины (5m). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 4-хлор-3-дифторанилина (**4m**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.23 г (66%), т.пл. 216–217°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.79 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.09–7.13 м (1H, H⁶_{аром}), 7.19 с (1H, NH), 7.46 т (1H, H⁵_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.62 д.д (1H, H²_{аром}, *J*₁ 12.0, *J*₂ 2.5 Гц), 9.04 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: -114.89 т (1F, *J* 11.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 339 (100) [*M* - 1]⁺. Найдено, %: С 56.37; Н 5.29; N 8.20; F 5.54. С₁₆H₁₈ClFN₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. *M* 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(4-хлор-2-фторфенил) мочевины (5n). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 4-хлор-2-дифторанилина (**4n**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.238 г (68%), т.пл. 133–134°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.21 д (1H, H⁵_{аром}, *J* 6.0 Гц), 7.45 д (1H, H⁶_{аром}, *J* 11.0 Гц), 7.53 с (1H, NH), 8.15 т (1H, H³_{аром}, *J* 6.0 Гц), 8.83 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: -127.04 т (1F, *J* 11.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 339 (100) [*M* - 1]⁺. Найдено, %: С 56.34; Н 5.29; N 8.24; F 5.55. С₁₆H₁₈ClFN₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. *M* 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(5-хлор-2-фторфенил) мочевины (5o). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.149 г (1.02 ммоль) 5-хлор-2-дифторанилина (**4o**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.25 г (72%), т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.54 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.86 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.15 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.04–7.07 м (1H, H⁴_{аром}), 7.30 д.д (1H, H³_{аром}, *J*₁ 11.2, *J*₂ 8.7 Гц), 7.58 с (1H, NH), 8.23 д.д (1H, H⁶_{аром}, *J*₁ 7.1, *J*₂ 2.7 Гц), 8.93 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: -132.08 уш.с (1F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 339 (100) [*M* - 1]⁺. Найдено, %: С 56.35; Н 5.28; N 8.18; F 5.60. С₁₆H₁₈ClFN₂O₃. Вычислено, %: С 56.39; Н 5.32; N 8.22; F 5.57. *M* 340.78.

1-{(S)-(-)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-3-(3-(трифторметил)фенил) мочевины (5p). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата **3**, 0.165 г (1.02 ммоль) 3-(трифторметил)анилина (**4p**) и 0.103 г (1.02 ммоль) триэтиламина. Выход 0.23 г (63%), т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.53 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.0 Гц), 1.87 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.1, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.7 Гц), 2.17 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 10.8, *J*₃ 4.0 Гц), 2.81 д.д.д (1H, CH₂, *J*₁ 13.9, *J*₂ 9.6, *J*₃ 4.7 Гц), 7.19 д (1H, H⁴_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.32 д (1H, H⁶_{аром}, *J* 7.4 Гц), 7.49 с (1H, NH), 7.51 т (1H, H⁶_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.97 с (1H, H²_{аром}), 9.09 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: -61.36 (3F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 355 (100) [*M* - 1]⁺. Найдено, %: С 57.32; Н 5.40; N 7.83; F 15.95. С₁₇H₁₉F₃N₂O₃. Вычислено, %: С 57.30; Н 5.37; N 7.86; F 15.99. *M* 356.35.

ВЫВОДЫ

Таким образом, из (S)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты синтезирован (S)-(-)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат. Взаимодействием полученного изоцианата с фтор- и хлорзамещенными анилинами с выходом 42–75% синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре камфановую липофильную группу природного происхождения.

Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность м.н.с. А.В. Ештукову (Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений) за помощь в интерпретации ЯМР-спектров. Спектры ЯМР были записаны с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Аббас Саиф М.Х., Вернигора А.А., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1680–1692. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Abbas Saef M.H., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*]. doi 10.1134/S1070428020110020
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. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
8. Andriamialisoa Z., Giraud M., Labia R., Valla A. *Chem. Ecol.* **2004**, *20*, 55–59. doi 10.1080/02757540310001642670
9. de Souza Ramos A., Fiaux S.B., Leite S.G. *Braz. J. Microbiol.* **2008**, *39*, 712–717. doi 10.1590/S1517-838220080004000022
10. Flier J., Edwards M.W., Daly J.W., Myers C.W. *Science.* **1980**, *208*, 503–505. doi 10.1126/science.6245447
11. Sarris J., LaPorte E., Schweitzer I. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* **2011**, *45*, 27–35. doi 10.3109/00048674.2010.522554
12. Carta F., Maresca A., Scozzafava A., Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 267–270. doi 10.1016/j.bmcl.2011.11.018
13. Strecker H.J. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 3218–3223.
14. Martikainen L.E., Rahnasto-Rilla M., Neshybova S., Lahtela-Kakkonen M., Raunio H., Juvonen R.O. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *47*, 996–1005. doi 10.1016/j.ejps.2012.09.018
15. Licea-Perec H., Wang S., Rodgers C., Bowen C.L., Fang K., Szapacs M., Evans C.A. *Bioanalysis.* **2015**, *7*, 3005–3017. doi 10.4155/bio.15.219
16. Новаков И.А., Навроцкий М.Б., Мкртчян А.С., Волобоев С.Н., Вострикова О.В., Вернигора А.А., Брунилин Р.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1781–1788. [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
17. Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
18. Бурмистров В.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1261–1272. [Burmistrov V.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1166–1176.] doi 10.1134/S1070428019080165
19. 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
20. Cheshkov D.A., Sheberstov K.F., Sinitsyn D.O., Chertkov V.A. *Magn. Reson. Chem.* **2018**, *56*, 449–457. doi 10.1002/mrc.4689

21. Jensen F.R., Bushweller C.H., Beck B.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 344–351. doi 10.1021/ja01030a023
22. Grenier-Loustalot M.F., Lectard A., Metras F., Forchioni A. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *10*, 92–97. doi 10.1002/mrc.1270100123
23. 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
24. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 870–878. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 983–989.] doi 10.1134/S1070428020060032

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: VI. 1-(4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl) Ureas

D. A. Pitushkin^{a, b}, V. V. Burmistrov^{a, b}, Y. P. Kuznetsov^a,
O. M. Ivankina^{a, b}, 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, Volzhsky, ul. Engelsa 42a

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

Received September 6, 2020; revised November 21, 2020; accepted November 21, 2020

Reaction of (*S*)-(-)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-isocyanate with fluoro- and chlorosubstituted anilines was used to synthesize series of 1,3-disubstituted ureas, containing heterobicyclic lipophilic group of natural origin in its structure with 42–75% yield. Synthesized ureas are promising as inhibitors of human soluble epoxide hydrolase.

Keywords: natural compounds, 4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan, isocyanate, urea, halogen containing anilines, soluble epoxide hydrolase