

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: I. СИНТЕЗ 1-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ) МОЧЕВИН

© 2020 г. В. В. Бурмистров^{a, b}, Д. В. Данилов^b, В. С. Дьяченко^{a, b},
Е. В. Рассказова^b, Г. М. Бутов^{a, b, *}

^a ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
404121, Россия, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а
*e-mail: butov@volpi.ru

^b ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
400006, Россия, г. Волгоград, ул. Дегтярева 2

Поступила в редакцию 10 января 2020 г.

После доработки 12 февраля 2020 г.

Принята к публикации 13 февраля 2020 г.

Синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины с фенильным фрагментом, содержащим атомы фтора и(или) хлора в различных положениях ароматического кольца с выходами 33–80%. Впервые синтезирован 1-изоцианатоадамантан по реакции (адамантан-1-ил)карбоновой кислоты с дифенилфосфорил азидом (DPPA) с выходом 85%.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, мочевины, фтор, растворимая эпоксидгидролаза, sEH.

DOI: 10.31857/S051474922005002X

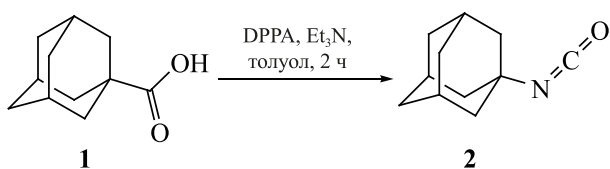
В последние годы растворимая эпоксидгидролаза (sEH) человека стала перспективной мишенью для лечения воспалительных процессов [1]. Ингибирование sEH высокоселективными ингибиторами позволяет сохранять высокую концентрацию метаболитов арахидоновой кислоты, что может положительно сказаться при лечении заболеваний почек и гипертонической болезни [2, 3]. Адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины [4] и их структурные аналоги [5] систематически исследуются в качестве ингибиторов sEH. Однако, известные соединения характеризуются низкой растворимостью в воде и быстрым метаболизмом.

Структурная модификация адамантильной части молекулы является перспективным направлением для устранения существующих недостатков ингибиторов sEH [6–8]. Однако для изучения влияния

таких изменений на свойства ингибиторов необходимо создание базовой серии 1-(адамантан-1-ил)-3-*R*-дизамещенных мочевины, где *R* – галогенсодержащая ароматическая группа.

Мочевины, содержащие 2-фторфенильный фрагмент ранее уже показали повышенную активность при ингибировании sEH человека по сравнению с не фторированным аналогом [9]. 1-(Адамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил) мочевины исследовались в качестве антимикробного агента против ряда грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий [10]. Однако, кроме этого, сведений по синтезу и свойствам 1-(адамантан-1-ил)-3-(фтор-, хлорфенил) мочевины не проводилось. В этой связи представляет интерес оценка влияния положения галогенов в ароматическом кольце на ингибирующую активность мочевины.

Схема 1.



Синтез данных мочевин проводили по реакции 1-изоцианатоадамантана с различными галогенанилинами. Ранее нами для получения 1-адамантилсодержащих изоцианатов использовался *one pot* синтез по реакции Курциуса из соответствующих адамантанкарбоновых кислот, тионилхлорида и азиды натрия [11–13]. В данной работе впервые получен 1-изоцианатоадамантан (**2**) из (адамантан-1-ил)карбоновой кислоты (**1**), дифенилфосфорил азиды (DPPA) и триэтиламина, взятых в эквимолярных количествах, с выходом 85% (схема 1).

Данный метод также основан на перегруппировке Курциуса. В сравнении данного метода с описанными нами ранее можно выделить следующие его достоинства: сокращение числа стадий за счет прямого замещения карбоксильной группы в соединении **1** на ацилазидную группу и ее последующую перегруппировку в изоцианатную группу; уменьшение числа реагентов; снижение числа операций выделения избытка реагентов, что в конечном итоге приводит к уменьшению времени синтеза до 1 ч. Однако на стадии экстракции продукта **2** требуется использование дополнительного безводного растворителя, например диэтилового эфира.

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин **4a–j** из изоцианата **2** были выбраны 10 фтор и хлор

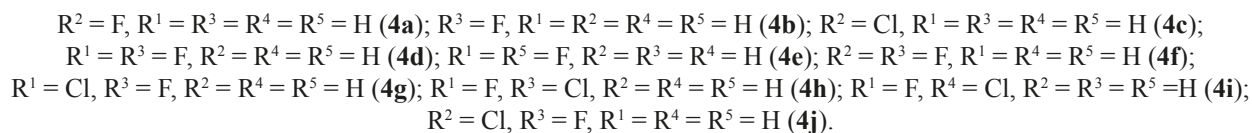
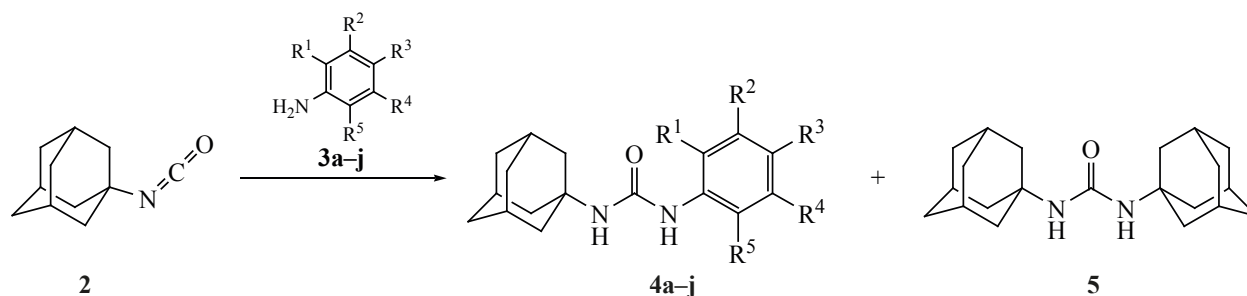
замещенных анилинов **3b–j** (схема 2). Подбор галогенанилинов проводился таким образом, чтобы получить зависимость активности мочевин от положения атомов F и (или) Cl и от количества атомов галогенов.

Реакцию проводили в безводном диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение 12 ч. Образующуюся в качестве побочного продукта симметричную диадамантил мочевины **5** (~5%) отделяли перекристаллизацией из этанола. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин 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 мочевиновой группы. Сигнал в области 5.79–6.50 соответствуют протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.60–8.49 – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для полученных соединений находится в пределах 4.49–5.14 и практически не зависит от положения атомов галогенов в ароматическом кольце (2-F 4.49, 3-F 4.51, 4-F 4.53). Также коэффициент липофильности не изменяется при введении второго атома фтора (2,4-F 4.62, 2,6-F 4.60, 3,4-F 4.62). В то же время, замена атома фтора на хлор увеличивает коэффициент липофильности примерно на 0.5, что, вероятно может привести к снижению растворимости хлорсодержащих мочевин в воде

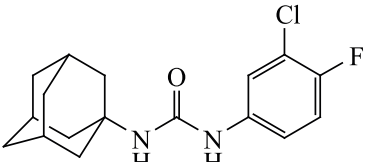
Схема 2.



Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **4a–j** и их аналогов.

№	Структура	Mr	LogP ^a	<i>t</i> _{пл} , °C	Выход, %
		288	4.49	199–200 [9]	85
4a		288	4.51	149–150	46
4b		288	4.53	199–200	40
4c		304	5.02	160–161	73
4d		306	4.62	216–217	37
4e		306	4.60	147–148	40
4f		306	4.62	224–225	80
4g		322	5.14	219–220	35
4h		322	5.14	231–232	50
4i		322	5.14	154–155	35

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	LogP ^a	<i>t</i> _{пл.} , °С	Выход, %
4j		322	5.14	214–215	50

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

Температура плавления мочевины, содержащих два атома галогена в ароматическом кольце, наоборот, зависит от расположения заместителей и не зависит от природы атомов галогенов. Если в положении С⁴ присутствует заместитель (4-F или 4-Cl), то температура плавления составляет ~230°C, в противном случае температура плавления снижается до 149–155°C. Пониженная температура плавления мочевины является положительным свойством ингибиторов. В целом введение атомов галогена в ароматическое кольцо способствует снижению температур плавления ингибиторов на 50–100°C по сравнению с незамещенными аналогами [6, 9].

Таким образом, в мягких условиях получена серия 1-(адамantan-1-ил)-3-*R*-дизамещенных мочевины, где *R* – галогенсодержащая ароматическая группа. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека. Данная серия мочевины будет использована как эталон для оценки влияния изменений вносимых в адамантильный фрагмент, а также оценки влияния позиционной изомерии атомов галогенов на ингибирующую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 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-дифторанилин (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) производства фирмы «Alfa Aesar»; 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0) производства фирмы «abcg» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820». Капиллярная кварцевая колонка HP-5MS (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F для соединений **4b–i** зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX500» (500 МГц) в растворителе DMSO-*d*₆. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C для соединений **4a** и **4j** зарегистрированы на спектрометре Jeol JNM-ECX400 (400 МГц) в растворителе DMSO-*d*₆. Химические сдвиги ¹H приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400».

1-Изоцианатоадамantan (2). К смеси 10 г (55.5 ммоль) адамантан-1-карбоновой кислоты (**1**) и 5.65 г (55.5 ммоль) триэтиламина в 100 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 12 мл (15.3 г, 55.5 ммоль) дифенилфосфорил азида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали еще 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 8.35 г (85%) т.пл. 144–145°C. (лит. 144–145°C [14]). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 177 (10) [M]⁺, 135 (100) [Ad]⁺.

1-(Адамantan-1-ил)-3-(3-фторфенил) мочевина (4a). К 0.2 г (1.13 ммоль) 1-изоцианатоадаманта (**2**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.13 г (1.17 ммоль) 3-фторанилина (**3a**) и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl, смесь

перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.15 г (46%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.56–1.99 м (15H, Ad), 5.89 с (1H, NH–Ad), 6.59–6.63 м (1H_{аром}), 6.87 д (1H, 6-H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.16 к (1H, 5-H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.38 д (1H, 2-H_{аром}, J 12.1 Гц), 8.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 29.62 с (3C, Ad), 35.55 с (3C, Ad), 44.99 с (3C, Ad), 56.25 с (Ad_{четв}), 107.45 д (2-C_{аром}, J 21.0 Гц), 113.48 с (6-C_{аром}), 122.84 с (5-C_{аром}), 130.55 д (1-C_{аром}, J 9.5 Гц), 143.12 с (4-C_{аром}), 154.20 с (C=O), 161.79 с (3-C_{аром}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 (3.0) $[M]^+$, 151 (15.5) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 135 (19.0) $[\text{Ad}]^+$, 111 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{FNH}_2]^+$. Найдено, %: С 70.79; Н 7.37; N 9.70; F 6.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.81; Н 7.34; N 9.71; F 6.59. M 288.37.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил) мочевины (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.125 г соединения **3b**. Выход 0.128 г (40%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.58–2.02 м (15H, Ad), 5.79 с (1H, NH–Ad), 7.01 т (2H, 3,5-H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.33 к (2H, 2,6-H_{аром}, J 5.0 Гц), 8.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –122.94. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 (1.6) $[M]^+$, 151 (17.5) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 135 (17.7) $[\text{Ad}]^+$, 111 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{FNH}_2]^+$. Найдено, %: С 70.85; Н 7.38; N 9.67; F 6.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.81; Н 7.34; N 9.71; F 6.59. M 288.37.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.5 г соединения **2** и 0.37 г соединения **3c** в 8 мл ДМФА и 0.5 мл Et_3N . Выход 0.63 г (73%), т.пл. 160–161°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.94 м (12H, Ad), 2.02 с (3H, Ad), 5.93 с (1H, NH–Ad), 6.88–6.92 м (1H, 4-H_{аром}), 7.21 т (1H, 5-H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.65 т (1H, 6-H_{аром}, J 2.0 Гц), 7.65 с (1H, 2-H_{аром}), 8.45 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (1.2) $[M]^+$, 135 (15.4) $[\text{Ad}]^+$, 127 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNH}_2]^+$. Найдено, %: С 67.00; Н 6.96; N 9.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.99; Н 6.94; N 9.19. M 304.82.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил) мочевины (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.145 г соединения **3d**.

Выход 0.129 г (37%), т.пл. 216–217°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.60 т (6H, Ad, J 3.1 Гц), 1.85 д (6H, Ad, J 3.1 Гц), 2.04 с (3H, Ad), 6.37 с (1H, NH–Ad), 6.90–6.97 м (1H, 3-H_{аром}), 7.19–7.22 м (1H, 5-H_{аром}), 8.05–8.07 м (1H, 6-H_{аром}), 8.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –126.43 (4-F), –120.20 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (2.7) $[M]^+$, 151 (6.0) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 135 (29.4) $[\text{Ad}]^+$, 129 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{NH}_2]^+$. Найдено, %: С 66.66; Н 6.55; N 9.12; F 12.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.58; N 9.14; F 12.40. M 306.36.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил) мочевины (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.145 г соединения **3e**. Выход 0.137 г (40%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.60 т (6H, Ad, J 3.1 Гц), 1.85 д (6H, Ad, J 3.1 Гц), 2.04 с (3H, Ad), 6.02 с (1H, NH–Ad), 7.02–7.05 м (2H, 3,5-H_{аром}), 7.18–7.22 м (1H, 4-H_{аром}), 7.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.08 (2F, 2,6-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (0.5) $[M]^+$, 151 (6.0) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 135 (53.15) $[\text{Ad}]^+$, 129 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{NH}_2]^+$. Найдено, %: С 66.68; Н 6.54; N 9.10; F 12.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.58; N 9.14; F 12.40. M 306.36.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил) мочевины (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.145 г соединения **3f**. Выход 0.276 г (80%), т.пл. 224–225°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.63 т (6H, Ad, J 2.8 Гц), 1.92 д (6H, Ad, J 2.8 Гц), 2.02 с (3H, Ad), 5.93 с (1H, NH–Ad), 6.90–6.94 м (1H, 6-H_{аром}), 7.24 к (1H, 5-H_{аром}, J 9.2 Гц), 7.61 д.д.д (1H, 2-H_{аром}, J_1 2.6, J_2 7.5, J_3 13.8 Гц), 8.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 28.84 с (3C, Ad), 35.96 с (3C, Ad), 41.52 с (3C, Ad), 49.90 с (Ad_{четв}), 105.97 д (2-C_{аром}, J 22.6 Гц), 113.10 к (6-C_{аром}, J 3.8 Гц), 117.07 д (5-C_{аром}, J 17.6 Гц), 137.78 д (1-C_{аром}, J 8.8 Гц), 143.65 д (4-C_{аром}, J 237.6 Гц), 149.03 д (3-C_{аром}, J 242.7 Гц), 153.68 с (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –148.63 (4-F), –137.78 (3-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (4.3) $[M]^+$, 135 (35.8) $[\text{Ad}]^+$, 129 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{NH}_2]^+$. Найдено, %: С 66.69; Н 6.59; N 9.15; F 12.38. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.58; N 9.14; F 12.40. M 306.36.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил) мочевины (4g). Получена аналогично соединению

нию **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.163 г соединения **3g**. Выход 0.126 г (35%), т.пл. 219–220°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.60 т (6H, Ad, J 3.1 Гц), 1.85 д (6H, Ad, J 3.1 Гц), 2.04 с (3H, Ad), 6.74 с (1H, NH–Ad), 7.07–7.12 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.36 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.5, J_2 3.0 Гц), 7.86 с (1H, NH), 8.10 д.д (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –120.67. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (1.0) $[M]^+$, 151 (25.7) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 145 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClFNH}_2]^+$, 135 (30.9) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 63.29; Н 6.28; N 8.65; F 5.86. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.25; Н 6.25; N 8.68; F 5.89. M 322.81.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(4-хлор-2-фторфенил) мочевины (4h). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.163 г соединения **3h**. Выход 0.183 г (50%), т.пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.58–1.65 м (6H, Ad), 1.85 д (6H, Ad, J 2.6 Гц), 2.03 с (3H, Ad), 6.50 с (1H, NH–Ad), 7.12 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 7.35 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.3, J_2 2.4 Гц), 8.16 т (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 8.23 д (1H, NH, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –127.97 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (2.2) $[M]^+$, 151 (8.2) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 145 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClFNH}_2]^+$, 135 (26.7) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 63.24; Н 6.24; N 8.69; F 5.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.25; Н 6.25; N 8.68; F 5.89. M 322.81.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(5-хлор-2-фторфенил) мочевины (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.163 г соединения **3i**. Выход 0.126 г (35%), т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.61 т (6H, Ad, J 3.1 Гц), 1.85 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 2.04 с (3H, Ad), 6.55 с (1H, NH–Ad), 7.17–7.22 м (2H, 3,4- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.22–8.28 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.32 д (1H, NH, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –133.11 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (1.5) $[M]^+$, 151 (62.9) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 145 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClFNH}_2]^+$, 135 (57.2) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 63.22; Н 6.26; N 8.72; F 5.92. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.25; Н 6.25; N 8.68; F 5.89. M 322.81.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил) мочевины (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.17 г соединения **3j**. Выход 0.184 г (50%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.56–1.99 м (15H, Ad), 5.87 с

(1H, NH–Ad), 7.02–7.06 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.18 т (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.1 Гц), 7.72 д.д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 6.9, J_2 2.5 Гц), 8.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 29.62 с (3C, Ad), 35.55 с (3C, Ad), 44.99 с (3C, Ad), 50.49 с ($\text{Ad}_{\text{четв}}$), 117.26 д (5- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 21.9 Гц), 117.82 д (3- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 6.7 Гц), 118.88 с (6- $\text{C}_{\text{аром}}$), 119.50 д (2- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 17.1 Гц), 122.85 с (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 138.46 с (4- $\text{C}_{\text{аром}}$), 154.23 с (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (1.8) $[M]^+$, 151 (60.5) $[\text{Ad-NH}_2]^+$, 145 (100) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClFNH}_2]^+$, 135 (50.6) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 63.20; Н 6.22; N 8.66; F 5.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.25; Н 6.25; N 8.68; F 5.89. M 322.81.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
- Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodtt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
- Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
- 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
- Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 1–9. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
- 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
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. АН Сер. хим.* **2017**, *66*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y

8. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
9. 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
10. Patil M., Noonikara-Poyil A., Joshi S.D., Patil S.A., Patil S.A., Bugarin A. *Antibiotics.* **2019**, *8*, 1–178. doi 10.3390/antibiotics8040178
11. 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
12. Бурмистров В.В., Першин В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ.* **2012**, *5*, 62–66.
13. Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ.* **2013**, *19*, 25–29.
14. Stetter H., Wulff C. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2302–2304. doi 10.1002/cber.19620950932

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: I. Synthesis of 1-(Adamantan-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl) ureas

V. V. Burmistrov^{a, b}, D. V. Danilov^b, V. S. D'yachenko^{a, b}, E. V. Rasskazova^b, and G. M. Butov^{a, b, *}

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

*e-mail: butov@volpi.ru

^b Volgograd state technical university, 400006, Russia, Volgograd, ul. Degtyareva 2

Received January 10, 2020; revised February 12, 2020; accepted February 13, 2020

Series of 1,3-disubstituted ureas with phenyl fragment containing fluorine and(or) chlorine atoms in various positions of aromatic ring were synthesized with 33–80% yield. For the first time 1-isocyanatoadamantane was prepared through the reaction of diphenylphosphoryl azide with (adamantan-1-yl)carboxylic acid with 85% yield.

Keywords: adamantane, isocyanate, urea, fluorine, soluble epoxide hydrolase, sEH