УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: II.¹ 1-(4-ОКСОАДАМАНТАН-1-ИЛ)-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ)МОЧЕВИНЫ

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

 ^a ΦГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» Волг ГТУ, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина 28
^b ΦГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) Волг ГТУ, 404121, Россия, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а *e-mail: butov@post.volpi.ru

> Поступила в редакцию 30 декабря 2019 г. После доработки 18 марта 2020 г. Принята к публикации 20 марта 2020 г.

Реакцией 1-изоцианатоадамантан-4-она с фтор- и хлорзамещенными анилинами синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих в своей структуре 4-оксоадамантан-1-ильный радикал. Выходы целевых продуктов составили 27–73%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

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

DOI: 10.31857/S0514749220060038

Растворимая эпоксидгидролаза (sEH) человека и млекопитающих является перспективной мишенью для лечения воспалительных процессов и болевых состояний [2]. Ингибирование sEH высокоселективными ингибиторами позволяет сохранять высокую концентрацию эпоксижирных кислот – метаболитов арахидоновой кислоты, оказывает положительное влияние при терапии заболеваний почек, гипертонической болезни и нейропатической боли [3, 4]. В качестве ингибиторов sEH систематически исследуются адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины [5] и их структурные аналоги [6]. Однако такие соединения характеризуются низкой растворимостью в воде и быстрым метаболизмом. Модификация адамантильной части молекулы является перспективным направлением для устранения существующих недостатков ингибиторов sEH [7], а создание водорастворимых эффективных ингибиторов одного из ключевых ферментов, участвующих в медиации болевого синдрома, является актуальным направлением в современной медицинской химии.

Основным направлением метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов *in vivo* является гидроксилирование мостиковых и узловых положений в адамантане [8], а скорость метаболизма пропорциональна липофильности [7]. Введение метильных групп в адамантильный радикал [7] или диамантан-3(4)-ильного радикала [6] в структуру мочевины приводит к возрастанию скорости метаболизма, и, например, 1-(1-ацетилпипери-

¹ Сообщение I см. [1].

дин-4-ил)-3-[диамантан-3(4)-ил]мочевины полностью метаболизируют за 60 мин [6].

С другой стороны, ингибирующая активность метаболитов по адамантильной группе существенно убывает (до 50 раз), по сравнению с исходными соединениями [8], что снижает эффективность ингибитора. В этой связи перспективным направлением модификации липофильной группы каркасной природы является введение акцепторных групп, например, галогенов или оксогруппы [7]. По-видимому, введение 4-оксоадамантан-1-ильного фрагмента в молекулы 1,3-дизамещенных мочевин позволит устранить недостатки известных ингибиторов sEH и увеличить их водорастворимость.

В отличие от обширных сведений по химии функциональных производных адамантана, сведения о адамантилсодержащих мочевинах с 4-оксогруппой в каркасе адамантана не обнаружены. Известны мочевины, содержащие в своей структуре 2-оксоадамантан-1-ильный радикал [9, 10]. Так, из 2-оксо-1-адамантилизоцианата получена симметричная 1,3-[ди(2-оксоадаматан-1-ил)]мочевина и монозамещенная 1-(2-оксоадамантан-1-ил)]мочевина и монозамещенная 1-(2-оксоадамантан-1-ил)мочевина [10], а также 4-({4-[3-(2оксоадамантан-1-ил)уреидо]циклогексил}окси)бензойная кислота [11]. Основным методом получения данных мочевин являются реакции с участием оксоадамантилсодержащего изоцианата.

Известно использование 1-изоцианатоадамантан-4-она в качестве полупродукта в *one-pot* синтезе *спиро*-конденсированных 1,2,4-триоксаланов и 1,2,4-триокса-8-азаспиро[4.5]деканов как пролекарств для селективной доставки лекарственных соединений [12]. В реакции участвовали как изоцианатная, так и оксогруппы. Изоцианатная группа вступала в реакцию с *трет*-бутиловым спиртом с образованием *трет*-бутил-*N*-(4-оксоадамантан-1-ил)карбамата, у которого в дальнейшем оксогруппа реагировала с *О*-метилгидроксиламином с образованием *трет*-бутил-*N*-[(4-метоксиимино)адамантан-1-ил]карбамата, либо с озоном и циклогексаноном, с получением 3,5-дизамещенных 1,2,4-триоксаланов. Гидролиз изоцианатной группы в соляной кислоте приводил к образованию аминогруппы, которая вступала в реакцию с 5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонил хлоридом с получением целевых пролекарств. В реакциях с участием *трет*-бутанола и циклогексанона применяли микроволновое излучение. Однако использование данного изоцианата для синтеза мочевин в литературе не обнаружено.

В этой связи нами осуществлен синтез мочевин, содержащих 4-оксоадамантан-1-ильный радикал из 1-изоцианатоадамантан-4-она (3).

Из 2-адамантанона (1) была получена 4-оксоадамантан-1-карбоновая кислота (2) с выходом 42%. Действием на кислоту 2 эквимолярных количеств дифенилфосфорилазида (DPPA) и триэтиламина был получен 1-изоцианатоадамантан-4-он (3) с выходом 82% (схема 1).

Данный метод синтеза изоцианатов в сравнении с описанными нами ранее [7, 13, 14] имеет как достоинства, так и недостатки. Достоинствами являются one pot синтез и сокращение числа стадий за счет прямого замещения карбоксильной группы в соединении 2 на ацилазидную группу с последующей перегруппировкой в изоцианатную группу; уменьшение числа реагентов; снижение числа операций выделения, что в конечном итоге приводит к уменьшению времени синтеза до 1 ч. К нелостаткам можно отнести на сталии вылеления продукта 3 использование дополнительного безводного растворителя, например, диэтилового эфира. Синтез изоцианата 3 аналогичным способом и его реакции со спиртами были описаны ранее [12], однако синтез карбаматов и триоксоланов в данной работе проводился без выделения и идентификации изоцианата [10].









 $\begin{aligned} R^{1} = R^{2} = R^{3} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5a)}; \ R^{1} = F, \ R^{2} = R^{3} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5b)}; \ R^{3} = F, \ R^{1} = R^{2} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5c)}; \\ R^{2} = Cl, \ R^{1} = R^{3} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5d)}; \ R^{1} = R^{3} = F, \ R^{2} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5e)}; \ R^{1} = R^{5} = F, \ R^{2} = R^{3} = R^{4} = H \ \textbf{(5f)}; \\ R^{2} = R^{3} = F, \ R^{1} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5f)}; \ R^{1} = Cl, \ R^{3} = F, \ R^{2} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5g)}; \ R^{1} = F, \ R^{3} = Cl, \ R^{2} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5i)}; \\ R^{1} = F, \ R^{4} = Cl, \ R^{2} = R^{3} = R^{5} = H \ \textbf{(5j)}; \ R^{2} = Cl, \ R^{3} = F, \ R^{1} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5g)}; \ R^{1} = R^{3} = Cl, \ R^{2} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5i)}; \\ R^{1} = F, \ R^{4} = Cl, \ R^{2} = R^{3} = R^{5} = H \ \textbf{(5j)}; \ R^{2} = Cl, \ R^{3} = F, \ R^{1} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5k)}; \ R^{2} = CF_{3}, \ R^{1} = R^{3} = R^{4} = R^{5} = H \ \textbf{(5l)}. \end{aligned}$

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин **5а–l** из изоцианата **3** были выбраны 11 фтор- и (или) хлорзамещенных анилинов **4b–l**, а также незамещенный анилин (**4a**, схема 2). Мочевины, содержащие 2-фторфенильный фрагмент, показали высокую активность при ингибировании растворимой эпоксидгидролазы человека [15].

Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **5а–I** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ¹Н присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал в области 6.05– 6.94 м.д. соответствует протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.66–8.65 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

В спектрах ЯМР ¹⁹F атомы фтора в положении C^2 характеризуются сигналами в области –118.93÷–132.92 м.д., в положении C^3 – в области –137.69 м.д. и в положении C^4 – в области –120.27÷–148.29 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов фтора и хлора в ароматическом кольце.

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для полученных соединений находится в пределах 2.90–3.77, что в среднем на 1.5 единицы ниже, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоада-

| Соединение | Структура | Mr | LogPa | <i>t</i> _{пл} , °С | Выход, % |
|------------|---|-----|-------|-----------------------------|----------|
| 5a | O O O O O O O O O O O O O O O O O O O | 284 | 2.90 | 196–197 | 67 |
| 5b | O O F O F O F O F O F O F O F O F O F O | 302 | 3.02 | 182–183 | 27 |
| | O F N N N N N N N N N N N N N N N N N N | 288 | 4.49 | 199–200 [15] | 85 [15] |

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений 5а-I и их аналогов.

| Таблица. (продолжение). | | | | | | | |
|-------------------------|---|-----|-------|-----------------------------|----------|--|--|
| Соединение | Структура | Mr | LogPa | <i>t</i> _{пл} , °С | Выход, % | | |
| 5c | O O F N N N H H | 302 | 3.07 | 139–140 | 73 | | |
| 5d | O O O O O O O O O O O O O O O O O O O | 318 | 3.56 | 189–190 | 41 | | |
| 5e | $\begin{array}{c} O \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $ | 320 | 3.16 | 116–117 | 65 | | |
| 5f | $\begin{array}{c} O \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $ | 320 | 3.13 | 204–205 | 33 | | |
| 5g | $O \longrightarrow O H H H F F$ | 320 | 3.16 | 118–119 | 67 | | |
| 5h | $O \rightarrow O \rightarrow$ | 336 | 3.67 | 109–110 | 50 | | |
| 5i | $O \rightarrow O \rightarrow$ | 336 | 3.67 | 229–230 | 42 | | |
| 5j | O O F Cl | 336 | 3.67 | 104–105 | 33 | | |
| 5k | $\begin{array}{c} O \\ O \\ H \\ H \\ H \\ H \end{array} \begin{array}{c} Cl \\ F \\ H \\ H \\ H \\ H \\ H \end{array}$ | 336 | 3.67 | 104–105 | 63 | | |

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ 873

Таблица. (продолжение).

| Соединение | Структура | Mr | LogP ^a | <i>t</i> _{пл} , °С | Выход, % |
|------------|---------------------------------|-----|-------------------|-----------------------------|----------|
| 51 | O O M M H H H | 352 | 3.77 | 229–230 | 36 |

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

мантана (4.49–5.14) [1]. Таким образом, введение оксогруппы в адамантильный фрагмент будет способствовать повышению водорастворимости ингибиторов.

Температура плавления мочевин, содержащих 2 атома галогена в ароматическом кольце, в большинстве случаев находится в пределах 104–119°С и практически не зависит от природы галогенов. Температура плавления полученных соединений на 16–100°С ниже, чем у аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана. Пониженная температура плавления мочевин является положительным свойством ингибиторов.

Таким образом, в мягких условиях получена серия 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-R-дизамещенных мочевин **5а–I**, где R – галогенсодержащая ароматическая группа. Коэффициент липофильности синтезированных соединений в среднем на 1.5 единицы меньше, чем у их аналогов с незамещенным адамантаном. Модификация адамантильной части молекулы позволяет изменять липофильность 1,3-дизамещенных мочевин в широких пределах. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-(трифторметил)анилин (≥ 99%, CAS 98-16-8), триэтиламин (BioUltra, ≥ 99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous, 99.8%, CAS 68-12-2) 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-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» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H. ¹³С и ¹⁹F спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). 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°С, температура испарителя 250°С. Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX500» (500 МГц, Bruker, США) в растворителе ДМСО-d₆. Химические сдвиги ¹Н приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «PerkinElmer Series II 2400» (PerkinElmer, CIIIA).

4-Оксоадамантан-1-карбоновая кислота (2). В трехгорлый реактор, снабженный термометром, капельной воронкой и верхнеприводной мешалкой, загружали 32 мл 65% азотной кислоты, 40 мл 83% серной кислоты и 290 мл 60% олеума. Затем вносили 29.5 г (0.197 моль) 2-адамантанона. Реакционную массу нагревали до 80°С и в течение 2 ч прикапывали 123 мл (3.26 моль) 90% муравьиной кислоты. Затем смесь перемешивали при той же температуре еще 1 ч и выливали в лед. Продукт экстрагировали хлористым метиленом. Органический слой промывали 10% раствором щёлочи. Водный слой отделяли и после доведения рН до 3 при помощи HCl_{конц} экстрагировали его хлористым метиленом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали,

а выпавшую кислоту отфильтровывали и сушили. Выход 16.0 г (42%), т.пл. 167–168°С (169.5–171°С [8]). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 194 (100) [*M*]⁺, 149 (22) [*M* – COOH]⁺, 137 (5) [*M* – CH–COOH]⁺, 123 (46.5) [*M* – CH₂–CH–COOH]⁺. Найдено, %: С 68.05; H 7.26. С₁₁H₁₄O₃. Вычислено, %: С 68.02; H 7.27. *M* 194.23.

1-Изоцианатоадамантан-4-он (3). К смеси 5 г (25.8 ммоль) 4-оксоадамантан-1-карбоновой кислоты (2) и 3.6 мл (26.0 ммоль) триэтиламина в 100 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 5.6 мл (25.8 ммоль) дифенилфосфорилазида 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 4.04 г (82%) т.пл. 152–153°С (152°С [16]). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 1.80–2.30 м (10Н, Ad), 2.61 уш.с (2H, Ad), 2.98 квинтет (1H, Ad, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 28.84, 37.70 (2C), 42.68, 44.20, 45.08 (2C), 46.42 (2C), 129.27 (N=C=O), 217.14 (>C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 (100) $[M]^+$, 176 (5), 163 (11) [M -NCO]⁺, 148 (17), 133 (75), 120, 107, 93, 79, 67, 53, 41. Найдено, %: С 69.13; Н 6.74; N 7.31. С₁₁Н₁₃NO₂. Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32. *М* 191.22.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-фенилмочевина (5а). К 0.25 г (1.3 ммоль) 1-изоцианатоадамантан-4-она (3) в 6 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.121 г (1.3 ммоль) свежеперегнанного анилина (4а) и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 6 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.215 г (67%), т.пл. 196-197°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.84 д (2H, Ad, J 12.2 Гц), 1.98 д (2H, Ad, J 11.1 Гц), 2.14 с (1H, Ad), 2.21 д.д (6H, Ad, J₁ 12.3, J₂ 13.5 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.05 c (1H, N<u>H</u>-Ad), 6.87 T.T (1H, 4-H_{apon}, J₁ 1.1, J₂ 7.3 Гц), 7.20 т.т (2Н, 3,5-Н_{аром}, J₁ 2.0, J₂ 7.9 Гц), 7.33 д.д (2Н, 2,6-Н_{аром}, *J*₁ 1.1, *J*₂ 8.6 Гц), 8.26 с (1H, N<u>H</u>-Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.19 (Ad), 37.71 (2С, Ad), 40.49 (Ad), 41.77 (2C, Ad), 46.07 (2C, Ad), 49.22 (Ad), 117.50 (2C,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 6 2020

2,6-С_{аром}), 121.01 (4-С_{аром}), 128.69 (2С, 3,5-С_{аром}), 140.43 (1-С_{аром}), 154.15 [NH–С(О)–NH], 215.64 (>С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 284 (11.3) [*M*]⁺, 93 (100) [Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 71.78; Н 7.11; N 9.82. С₁₇Н₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 71.81; Н 7.09; N 9.85. *M* 284.36.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (5b). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **3** и 0.116 г соединения **4b**. Выход 0.086 г (27%), т.пл. 182–183°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.85 д (2H, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.99 д (2H, Ad, *J* 11.4 Гц), 2.14 с (1H, Ad), 2.21 д.д (6H, Ad, *J*₁ 12.1, *J*₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.63 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 6.87–6.92 м (1H, 4-H_{аром}), 7.05 т (1H, 5-H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.13–7.18 м (1H, 3-H_{аром}), 8.11 т.д (1H, 6-H_{аром}, *J*₁ 1.6, *J*₂ 8.3 Гц), 8.16 д (1H, NH–Ph, *J* 2.6 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: –131.00. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 302 (5.7) [*M*]⁺, 111 (100) [C₆H₄FNH₂]⁺. Найдено, %: С 67.56; H 6.29; N 9.24; F 6.31. C₁₇H₁₉FN₂O₂. Вычислено, %: С 67.53; H 6.33; N 9.27; F 6.28. *M* 302.35.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина (5с). Получена аналогично соединению **5а** из 0.25 г соединения **3** и 0.15 г соединения **4**с. Выход 0.29 г (73%), т.пл. 139–140°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.85 д (2Н, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.97 д (2H, Ad, J 11.4 Гц), 2.13 с (1H, Ad), 2.21 д.д (6H, Ad, J₁ 12.1, J₂ 14.2 Гц), 2.44 с (2H, Ad), 6.18 с (1H, N<u>H</u>-Ad), 7.03 т (2H, 3,5-Н_{аром}, J 8.9 Гц), 7.33–7.37 м (2H, 2,6-H_{аром}), 8.51 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.18 (Ad), 37.70 (2C, Ad), 40.50 (Ad), 41.77 (2C, Ad), 46.06 (2C, Ad), 49.22 (Ad), 115.10 д (2C, 3,5-С_{аром}, Ј 22.6 Гц), 118.98 (2С, 2,6-С_{аром}, Ј 7.5 Гц), 136.87 (1-C_{abom}), 154.27 [NH–C(O)–NH], 157.75 (4-C_{abom}), 215.66 (>C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), б, м.д.: -122.70. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 302 (11.7) $[M]^+$, 284 (19.1) $[M - F]^+$, 165 (5.9) $[O=Ad-NH_2]^+$, 111 (100) [C₆H₄FNH₂]⁺. Найдено, %: С 67.55; Н 6.30; N 9.23; F 6.30. С₁₇Н₁₉FN₂O₂. Вычислено, %: C 67.53; H 6.33; N 9.27; F 6.28. M 302.35.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)мочевина (5d). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **3** и 0.135 г соединения **4d**. Выход 0.137 г (41%), т.пл. 189–190°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2H, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.98 д (2H, Ad, *J* 11.4 Гц), 2.14 с (1H, Ad), 2.21 д.д (6H, Ad, J_1 12.1, J_2 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.15 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 6.92 д.д (1H, 4-H_{аром}, J_1 1.8, J_2 7.8 Гц), 7.09 д.д (1H, 5-H_{аром}, J_1 1.8, J_2 7.8 Гц), 7.22 т (1H, 6-H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.65 т (1H, 2-H_{аром}, J 2.0 Гц), 8.50 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.17 (Ad), 37.67 (2C, Ad), 40.35 (Ad), 41.64 (2C, Ad), 46.03 (2C, Ad), 49.36 (Ad), 115.88 (6-C_{аром}), 116.84 (2-C_{аром}), 120.62 (4-C_{аром}), 130.27 (5-C_{аром}), 133.19 (3-C_{аром}), 141.94 (1-C_{аром}), 153.89 [NH–C(O)–NH], 215.54 (>C=O). Масс-спектр, m/z($I_{отн}$, %): 318 (7.8) [M]⁺, 127 (100) [C₆H₄ClNH₂]⁺. Найдено, %: C 64.06; H 5.98; N 8.82. C₁₇H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: C 64.05; H 6.01; N 8.79. M 318.80.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (5е). Получена аналогично соединению 5а из 0.25 г соединения 3 и 0.17 г соединения 4e. Выход 0.272 г (65%), т.пл. 116–117°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2H, Ad, J 12.4 Гц), 1.98 д (2H, Ad, J 11.4 Гц), 2.15 с (1H, Ad), 2.20 д.д (6H, Ad, J₁ 12.1, J₂ 14.2 Гц), 2.44 с (2H, Ad), 6.58 с (1H, N<u>H</u>-Ad), 6.95 т.к (1H, 3-H_{аром}, J₁ 1.6, J₂ 8.8 Гц), 7.21 д.д.д (1Н, 5-Н_{аром}, J₁ 2.9, J₂ 8.8, J₃ 11.6 Гц), 8.06 т.д (1Н, 6-Н_{аром}, J₁ 6.2, J₂ 9.3 Гц), 8.13 д (1Н, N<u>H</u>-Ph, J 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: –126.16 (4-F), –119.76 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320 (5.7) [M]⁺, 129 (100) [C₆H₃F₂NH₂]⁺. Найдено, %: С 63.70; Н 5.69; N 8.71; F 11.90. С₁₇Н₁₈F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 63.74; Н 5.66; N 8.75; F 11.86. M 320.34.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (5f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г соединения **3** и 0.17 г соединения **4f**. Выход 0.137 г (33%), т.пл. 204–205°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.83 д (2H, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.96 д (2H, Ad, *J* 11.4 Гц), 2.12 с (1H, Ad), 2.19 д.д (6H, Ad, J_1 12.1, J_2 14.2 Гц), 2.43 с (2H, Ad), 6.27 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 7.07 т (2H, 3,5-H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.19–7.24 м (1H, 4-H_{аром}), 7.66 с (1H, N<u>H</u>– Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –118.93 (2F). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 320 (0.4) [M]⁺, 165 (6.8) [O=Ad–NH₂]⁺, 94 (100). Найдено, %: С 63.72; H 5.70; N 8.70; F 11.88. С₁₇H₁₈F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 63.74; H 5.66; N 8.75; F 11.86. *M* 320.34.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (5g). Получена аналогично соединению **5а** из 0.25 г соединения **3** и 0.17 г соединения **4g**. Выход 0.28 г (67%), т.пл. 118–119°С.

Спектр ЯМР¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2H, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.95 д (2H, Ad, J 11.4 Гц), 2.04 с (1H, Ad), 2.15 д.д (6H, Ad, J₁ 12.1, J₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.17 с (1H, N<u>H</u>-Ad), 6.91-6.97 м (1H, 6-H_{аром}), 7.25 т (1Н, 5-Н_{аром}, Ј 9.2 Гц), 7.60 д.д.д (1Н, 2-Н_{аром}, J₁ 2.6, J₂ 7.5, J₃ 13.7 Гц), 7.66 с (1H, N<u>H</u>-Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.06 д (Ad, *J* 2.5 Гц), 37.59 с (2С, Ad, J 10.0 Гц), 40.24 (Ad), 41.53 (2С, Ad), 45.91 (2C, Ad), 49.22 (Ad), 106.12 д (2-С_{аром}, Ј 21.4 Гц), 113.28 к (6-С_{аром}, Ј 2.5 Гц), 117.12 д (5-С_{аром}, *J* 17.6 Гц), 137.48 д.д (1-С_{аром}, *J*₁ 2.5, *J*₂ 10.0 Гц), 143.78 д.д (4-С_{аром}, *J*₁ 12.5, *J*₂ 238.9 Гц), 149.01 д.д (3-С_{аром}, J₁ 12.5, J₂ 241.4 Гц), 153.84 с (N=C=O), 215.43 с (C=O, Ad). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: -137.69 (3-F), -148.29 (4-F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 320 (4.7) [*M*]⁺, 155 (32.6) [C₆H₃F₂NCO]⁺, 129 (100) [C₆H₃F₂NH₂]⁺. Найдено, %: C 63.71; H 5.71; N 8.71; F 11.83. C₁₇H₁₈F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 63.74; Н 5.66; N 8.75; F 11.86. М 320.34.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(4-фтор-2-хлорфенил)мочевина (5h). Получена аналогично соединению 5а из 0.25 г соединения 3 и 0.2 г соединения 4h. Выход 0.22 г (50%), т.пл. 109–110°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2Н, Ad, J 12.4 Гц), 1.99 д (2H, Ad, J 11.4 Гц), 2.04 с (1H, Ad), 2.19 д.д (6H, Ad, J₁ 12.1, J₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.94 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 7.11 т.д (1H, 5-H_{апом}, J₁ 3.0, J₂ 8.3 Гц), 7.38 д.д (1Н, 6-Н_{аром}, J₁ 3.0, J₂ 8.5 Гц), 7.92 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 8.09 д.д (1H, 3-H_{аром}, J_1 5.9, J_2 9.3 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО- d_6), δ, м.д.: -120.27. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 336 (4.2) $[M]^+$, 171 (14.6) $[C_6H_4ClFNCO]^+$, 145 (100) [C₆H₄ClFNH₂]⁺. Найдено, %: С 60.65; Н 5.42; N 8.36; F 5.61. С₁₇Н₁₈СІFN₂О₂. Вычислено, %: С 60.63; H 5.39; N 8.32; F 5.64. M 336.79.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевина (5і). Получена аналогично соединению **5а** из 0.25 г соединения **3** и 0.2 г соединения **4i**. Выход 0.184 г (42%), т.пл. 229–230°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2Н, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.97 д (2Н, Ad, *J* 11.4 Гц), 2.14 с (1Н, Ad), 2.20 д.д (6Н, Ad, *J*₁ 12.1, *J*₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2Н, Ad), 6.65 с (1Н, N<u>H</u>–Ad), 7.14 д (1Н, 5-Н_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.37 д.д (1Н, 6-Н_{аром}, *J*₁ 2.4, *J*₂ 11.2 Гц), 8.14 т (1Н, 3-Н_{аром}, *J* 8.9 Гц), 8.26 д (1Н, NH–Ph, *J* 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.:

-127.91. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 336 (3.7) [*M*]⁺, 145 (100) [C₆H₄ClFNH₂]⁺. Найдено, %: С 60.66; Н 5.40; N 8.33; F 5.66. C₁₇H₁₈ClFN₂O₂. Вычислено, %: С 60.63; H 5.39; N 8.32; F 5.64. *M* 336.79.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-5-хлорфенил)мочевина (5). Получена аналогично соединению 5а из 0.25 г соединения 3 и 0.2 г соединения 4j. Выход 0.145 г (33%), т. пл. 104–105°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2H, Ad, J12.4 Гц), 1.99 д (2H, Ad, J11.4 Гц), 2.14 с (1H, Ad), 2.21 д.д (6H, Ad, J₁ 12.1, J₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.75 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 6.94 д.д.д (1H, 3-H_{аром}, J₁ 2.8, J_2 4.1, J_3 8.7 Гц), 7.22 д.
д (1Н, 4-Н $_{\rm apom}, J_1$ 8.7, J_2 11.2 Гц), 8.24 д.д (1Н, 6-Н_{аром}, J₁ 2.7, J₂ 7.1 Гц), 8.38 д (1Н, N<u>H</u>-Ph, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), б, м.д.: -132.92. Масс-спектр, *m/z* $(I_{\text{отн}}, \%)$: 336 (4.6) $[M]^+$, 145 (100) $[C_6H_4ClFNH_2]^+$. Найдено, %: С 60.67; Н 5.37; N 8.30; F 5.67. С₁₇Н₁₈ClFN₂O₂. Вычислено, %: С 60.63; Н 5.39; N 8.32; F 5.64. M 336.79.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-(4-фтор-3-хлорфенил)мочевина (5k). Получена аналогично соединению **5а** из 0.2 г соединения **3** и 0.15 г соединения **4k**. Выход 0.22 г (63%), т.пл. 104–105°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.85 д (2H, Ad, J 12.4 Гц), 1.98 д (2H, Ad, J 11.4 Гц), 2.14 с (1H, Ad), 2.20 д.д (6H, Ad, J_1 12.1, J_2 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.13 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 7.12 д.д.д (1H, 5-H_{аром}, J_1 2.7, J_2 4.2, J_3 9.0 Гц), 7.25 т (1H, 6-H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.74 д.д (1H, 2-H_{аром}, J_1 2.5, J_2 6.7 Гц), 8.48 д (1H, N<u>H</u>– Ph, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –126.26. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 336 (3.4) [M]⁺, 145 (100) [C₆H₄CIFNH₂]⁺. Найдено, %: С 60.59; H 5.44; N 8.28; F 5.60. С₁₇H₁₈CIFN₂O₂. Вычислено, %: С 60.63; H 5.39; N 8.32; F 5.64. M 336.79.

1-(4-Оксоадамантан-1-ил)-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (5l). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **3** и 0.17 г соединения **4l**. Выход 0.133 г (36%), т.пл. 229–230°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.85 д (2H, Ad, *J* 12.4 Гц), 1.99 д (2H, Ad, *J* 11.4 Гц), 2.15 с (1H, Ad), 2.20 д.д (6H, Ad, *J*₁ 12.1, *J*₂ 14.2 Гц), 2.45 с (2H, Ad), 6.18 с (1H, N<u>H</u>–Ad), 7.21 д (1H, 4-Н_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.37 д (1H, 5-Н_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.43 т (1H, 6-Н_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.96 с (1H, 2-Н_{аром}), 8.65 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: –61.33 (3F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 352 (4.8) [*M*]⁺, 161 (100)

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 6 2020

[CF₃C₆H₄NH₂]⁺. Найдено, %: С 61.40; Н 5.41; N 7.94; F 16.22. C₁₈H₁₉F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 61.36; Н 5.44; N 7.95; F 16.18. *M* 352.36.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- 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., Schrodt 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, 115078. 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
- Liu J.Y., Tsai H.J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/ j.bcp.2015.10.013
- Armarego W.L.F., Tucker P.G. Australian J. Chem. 1979, 32, 1805–1817. doi 10.1071/CH9791805

- 10. Sasaki T., Eguchi S., Okano T. *Synthesis*. **1980**, *1980*, 472–475. doi 10.1055/s-1980-29059
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. Изе. 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-у
- Renslo A.R., Lauterwasser E.M.W., Fontaine S.D., Spangler B.B, Wells J.A. Междунар. пат. WO2015123595, 2015.
- 13. Бурмистров В.В., Першин В.В., Бутов Г.М. *Изв.* ВолгГТУ. **2012**, *5*, 62–66.

- 14. Бурмистров В.В., Бутов Г.М. Изв. ВолгГТУ. **2013**, *19*, 25–29.
- 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
- Бурмистров В.В., Бутов Г.М. ЖОрХ, 2018, 54, 1296–1301. [Burmistrov V.V., Butov G.M. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 1307–1312.] doi 10.1134/ S1070428018090063
- 17. Miura T., Shibata K., Sawaya T., Kimura M. Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 67–73. doi 10.1248/cpb.30.67

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: II. 1-(4-Oxoadamantan-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl)ureas

D. V. Danilov^a, V. V. Burmistrov^{a, b}, E. V. Rasskazova^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 December 30, 2019; revised March 18, 2020; accepted March 20, 2020

Reaction of 1-isocyanatoadamantan-4-one with fluoro- and chlorosubstituted anilines was used to synthesize series of 1,3-diubstituted ureas, containing 4-oxoadamantan-1-yl fragment in its structure with 27–73% yield. Synthesized compounds are promising as soluble epoxide hydrolase inhibitors.

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