ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 7, с. 1004–1013

УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: III.[1] СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1-[2-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-ЭТИЛ]-3-R-МОЧЕВИН

© 2020 г. Д. В. Данилов[a], В. В. Бурмистров[a, b], Г. М. Бутов[a, b, *]

[a] *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» Волг ГТУ, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина 28*
[b] *ФГБОУ 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 04 марта 2020 г.
После доработки 18 марта 2020 г.
Принята к публикации 26 марта 2020 г.

Разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих этиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочевинной группой, на основе 2-(адамантан-1-ил)-этилизоцианата (или амина) с выходами 29–88%. Впервые для синтеза 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата использован *N*,*N'*-карбонилдиимидазол. Синтез изоцианата протекал через стадию образования устойчивого *N*-[2-(адамантан-1-ил)этил]-1*H*-имидазол-1-карбоксамида, который в дальнейшем может быть использован как прекурсор для получения симметричных или несимметричных мочевин.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, *N*,*N'*-карбонилдиимидазол, мочевина, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза.

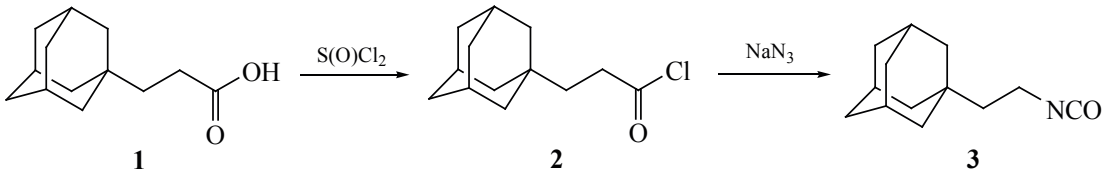
DOI: 10.31857/S0514749220070022

В продолжение работ по синтезу ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH) – фермента играющего важную роль в арахидоновом каскаде [2–4], превращающий эпоксижирные кислоты (продукты метаболизма арахидоновой кислоты под действие цитохромов P450) в вицинальные диолы, проведена целенаправленная модификация липофильной части молекул ингибиторов. Ранее нами было показано, что введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и уреидной (или тиоуреидной) группой липофильной части ингибитора, существенно повышает их ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы, а также положительно влияет на их водорастворимость [5–7]. Дальнейшее увеличение мостика с метиленового до этиленового также приводит к увеличения ингибирующей активности соответствующих тиомочевин до 2.5 раз [8].

Ранее синтез ингибиторов с этиленовым мостиком осуществляли на основе 2-(адамантан-1-ил)-этиламина и алифатических (ароматических) изоцианатов, что существенно снижало возможности получения широкого спектра ингибиторов из-за малого количества известных изоцианатов, по сравнению с существующими аминами аналогичного строения. В этой связи целесообразным является разработка методов синтеза 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) – как прекурсора для

[1] Сообщение II см. [1].

Схема 1.



получения различных 1,3-дизамещенных мочевин, сведения о котором в литературе отсутствуют.

Для синтеза 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) нами использовано два подхода. Первый подход был основан на *one-pot* синтезе по реакции Курциуса из (адамантан-1-ил)пропионовой кислоты (**1**) [9–11], по выше приведенной схеме [12] (схема 1).

Выход изоцианата (**3**) составил 85%. Существенным недостатком этого метода получения является труднодоступность (адамантан-1-ил)пропионовой кислоты и применение взрывоопасного азида натрия.

Второй подход заключался во взаимодействии 2-(адамантан-1-ил)-этиламина (**4**) с *N*,*N*'-карбонилдиимидазолом в ТГФ при комнатной температуре с образованием *N*-[2-(адамантан-1-ил)-этил]-1*H*-имидазол-1-карбоксамида (**5**) (схема 2). Последующие нагревание карбоксамида (**5**) при температуре 110°C в вакууме приводит к образованию изоцианата (**3**).

Второй способ синтеза изоцианата **3** обладает рядом преимуществ. Во-первых, это возможность осуществления *one-pot* синтеза изоцианата **3** из более доступного 2-(адамантан-1-ил)-этиламина **4**. Во-вторых, реакция протекает в более мягких условиях, чем *one-pot* синтез изоцианата **3** по реакции Курциуса. В-третьих, промежуточный карбоксамид **5** легко выделяется и является более устойчивым, чем хлорангидрид **2** и изоцианат **3**, и может храниться длительное время. Кроме того, карбоксамид **5** способен сам вступать в реакцию с различными аминами, с образованием 1,3-дизамещенных мочевин, что позволяет сразу осуществить их *one-pot* синтез из адамантиламина **4**. В этой связи нами осуществлены синтезы ингибиторов, как на основе изоцианата **3**, так и карбоксамида **5**.

Следует отметить также, что сведения о синтезе и свойствах адамантилсодержащих 1*H*-имидазол-1-карбоксамидах крайне малочисленны. Описаны синтез и свойства *N*-(адамантан-2-ил)- [13] и *N*-[(адамантан-1-ил)метил]- [14] 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов. Сведения о синтезе *N*-[2-(адамантан-1-ил)этил]-1*H*-имидазол-1-карбоксамида в литературе отсутствуют.

Изоцианат **3** использован для синтеза труднодоступных 1,3-дизамещенных мочевин **6а–е**, по реакциям предсавленным на схеме 3.

В качестве исходных аминов использовались адамантилсодержащие амины с различными мостиками X, 2-адамантиламин и *транс*-4-(циклогексилокси)бензойная кислота. Синтез осуществляли в безводном диэтиловом эфире в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 29–88%.

Для оценки влияния этиленового мостика на ингибирующую активность были синтезированы мочевины, содержащие атомы фтора (хлора) в бензольном кольце по реакции изоцианата **3** с галогенсодержащими анилинами (схема 4), которая не увенчалась успехом, или по реакции 2-(адаман-

Схема 2.

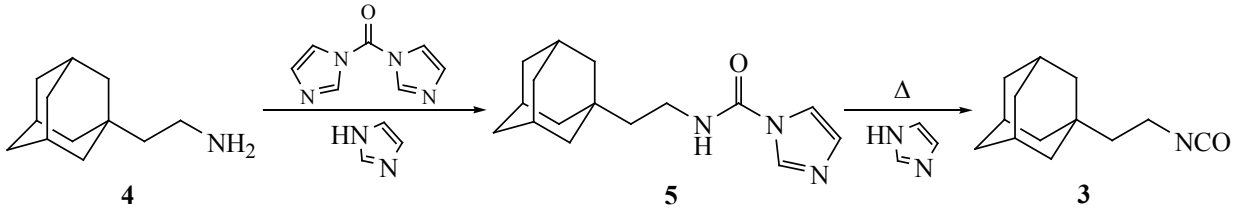
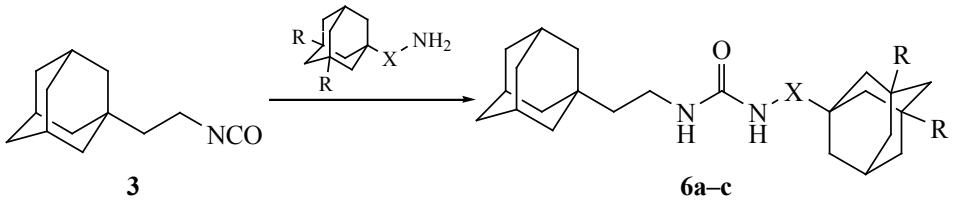
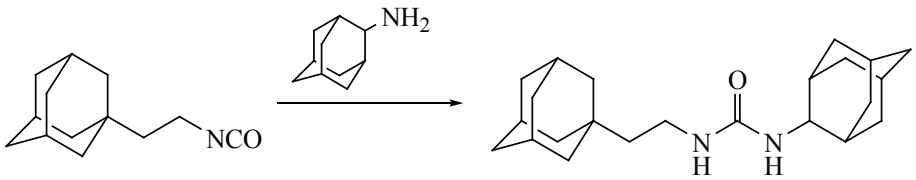


Схема 3.

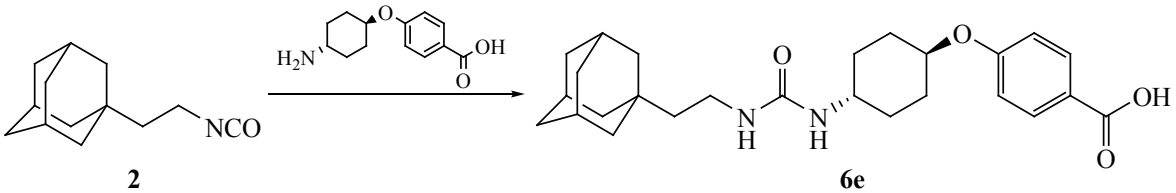


3 **6a–c**

6, R = H, X = CH_2 (**a**); X = $CH(CH_3)$ (**b**); R = CH_3, X = «–» (**c**).



2 **6d**



2 **6e**

тан-1-ил)-этиламина **4** с ароматическими изоцианатами (схема 5, мочевины **6k–n**), которые являются структурными аналогами ингибиторов, не содержащих такой мостик и опубликованных в работах [1, 15].

Синтез осуществляли в безводном диэтиловом эфире в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы соединений **6j–m** составили 70–84%.

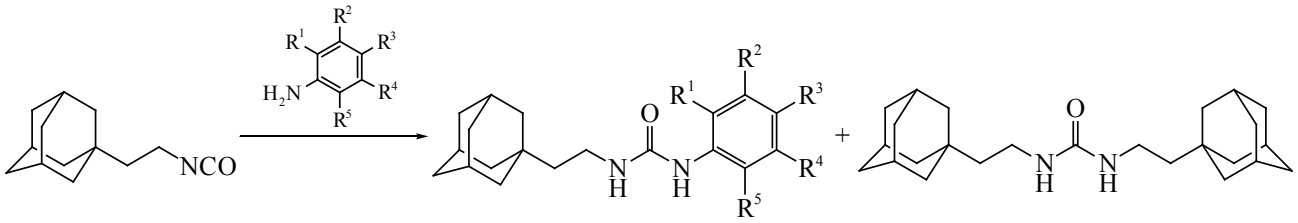
Попытка получения несимметричных мочевин из карбоксамида **5** и фторированных анилинов в аналогичных условиях не увенчалась успехом (схема 6).

Выходы ингибиторов по данной реакции не превышали 10%, а в случае, если атом фтора находился в *орто*-положении к аминогруппе, то в продуктах реакции обнаруживалась только симметричная диадамантил мочевина (**7**). Такое протекание реакции, по-видимому, объясняется электроноакцепторными свойствами фтора (хлора), приводящие к значительному снижению реакционной способности галогенсодержащих анилинов.

Однако, при проведении реакции *N*,*N*'-карбонилдиимидазола с двухкратным избытком адамантилсодержащего амина **4** в тетрагидрофуране в течение 4 ч при температуре кипения растворителя была получена симметричная мочевины **7** с выходом 42% (схема 7).

По-видимому, получение симметричных мочевин также происходит через стадию образования

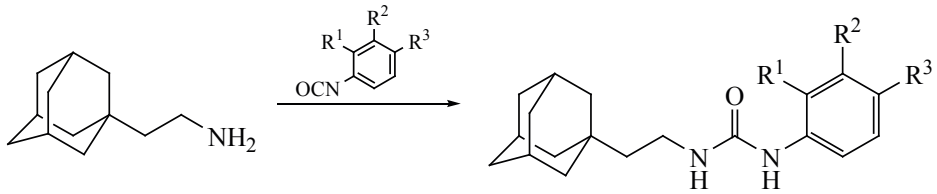
Схема 4.



2 **6f–i** **7**

R^1 = F, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H (**6f**, 0%); R^1 = R^3 = F, R^2 = R^4 = R^5 = H (**6g**, 0%);
R^1 = R^5 = F, R^2 = R^3 = R^4 = H (**6h**, 0%); R^3 = R^4 = F, R^1 = R^2 = R^5 = H (**6i**, 10%).

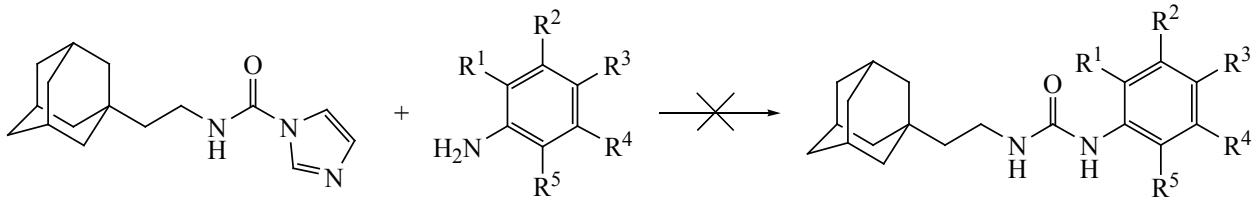
Схема 5.



4 **6j –m**

R^2 = F, R^1 = R^3 = H (**6j**, 84%); R^3 = F, R^1 = R^2 = H (**6k**, 83%);
R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H (**6l**, 70%); R^2 = Cl, R^1 = R^3 = H (**6m**, 70%).

Схема 6.



5 **6f –m**

6, R^1 = F, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H (**f**); R^1 = R^3 = F, R^2 = R^4 = R^5 = H (**g**); R^1 = R^5 = F, R^2 = R^3 = R^4 = H (**h**);
R^3 = R^4 = F, R^1 = R^2 = R^5 = H (**i**); R^2 = F, R^1 = R^3 = H (**j**); R^3 = F, R^1 = R^2 = H (**k**);
R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H (**l**); R^2 = Cl, R^1 = R^3 = H (**m**).

соответствующего промежуточного *N*-адамантил-1*H*-имидазол-1-карбоксамида.

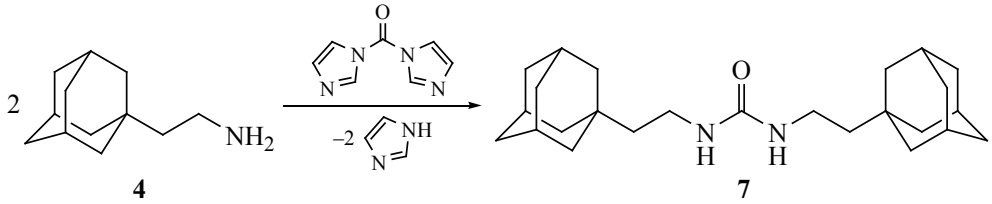
Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F, а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^{1}H присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал в области 5.50–6.07 м.д. соответствуют протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.92–8.62 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 3 характеризуются сигналом в области –112.51 м.д. (**6j**), а в положении 4 в области –122.80 м.д. (**6k**). Некоторые свойства мочевин представлены в таблице.

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для полученных соединений находится в пределах 4.79–7.56 что в среднем на 0.28 единиц выше, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана [1] и 0.15 единиц выше, чем для соединений, полученных на основе 1-изоцианатометиладамантана [6]. По-видимому, этиленовый мостик является предельным при котором адамантилсодержащие мочевины соответствуют правилу Липински [16] в контексте коэффициента липофильности.

Температура плавления мочевин, содержащих этиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочевинной группой, в большинстве случаев на ~20°C ниже, чем у аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного

Схема 7.



4 **7**

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **6a–j** и их аналогов.

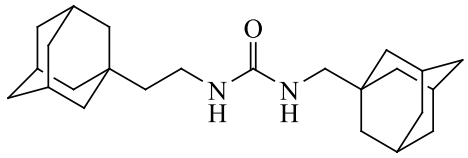
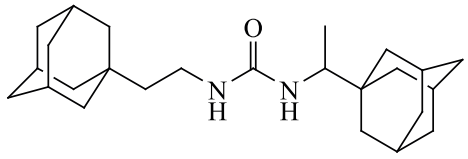
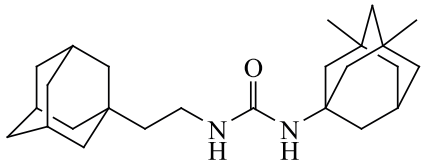
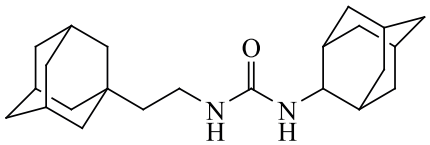
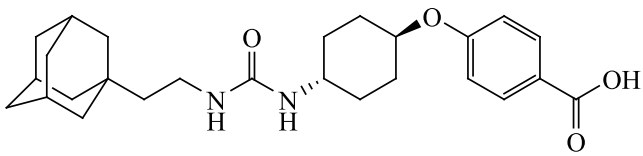
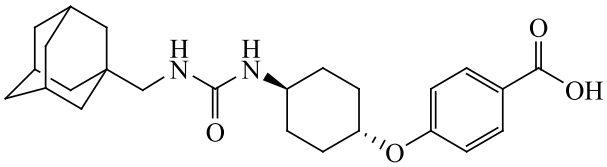
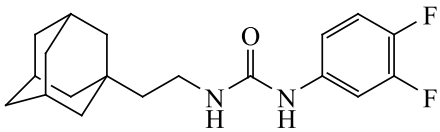
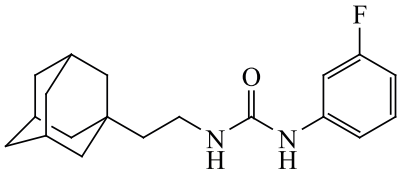
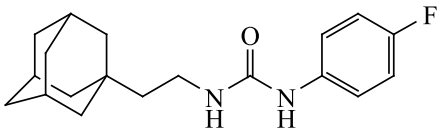
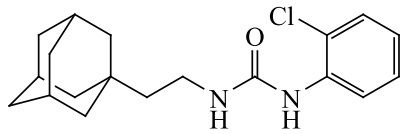
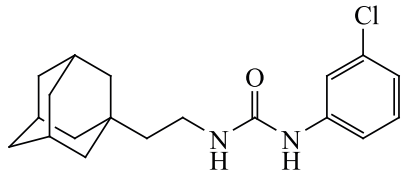
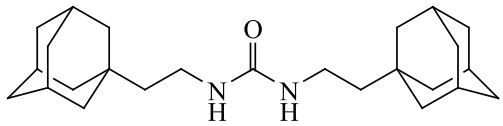
№	Структура	Mr	LogPa	$t_{пл}$, °C	Выход, %
6a		370	5.89	121–122	62
6b		384	6.22	138–139	29
6c		384	6.00	90–91	34
6d		356	5.73	95–96	73
6e		440	5.47	214–215	88
		426	5.20	241–243 [6]	94 [6]
6i		334	4.91	154–155	10
6j		316	4.79	164–165	70
6k		316	4.82	180–181	70

Таблица. (*продолжение*).

№	Структура	Mr	LogPa	$t_{пл}$, °C	Выход, %
6l		332	5.28	195–196	84
6m		332	5.31	128–129	83
7		384	6.16	232–233	42

[a] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) ©Molinspiration Cheminformatics.

1-изоцианатоадамантана. Пониженная температура плавления мочевин является положительным свойством ингибиторов, упрощающим процесс приготовления лекарственных форм.

Таким образом, разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих этиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочевинной группой. Предлагаемые методы характеризуются доступностью исходных реагентов, простотой синтеза, выделения и очистки соединений. Предложен альтернативный 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианату **3** реагент – *N*-[2-(адамантан-1-ил)этил]-1*H*-имидазол-1-карбоксамид для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин, более удобный в использовании. Коэффициент липофильности синтезированных соединений в среднем на 0.28 единиц меньше, чем у их аналогов с незамещенным адамантаном. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлорфенилизоцианат (99%, CAS 2909-38-8), триэтиламин (BioUltra ≥ 99.5%, CAS 121-44-8), 1-(адамантан-1-ил)этиламин (99%, CAS 1501-84-4), адамант-1-илметиламин (98%, CAS 17768-41-1) и 2-аминоадамантан (99%, CAS 10523-68-9) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 3-фторфенилизоцианат (97+%, CAS 404-71-7), 4-фторфенилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0), 1,1'-карбонилдиимидазол (97%, CAS 530-62-1) производства фирмы «Alfa Aesar» использовали без очистки. (Адамантан-1-ил)пропионовая кислота (**1**) [9], 2-(адамантан-1-ил)-этиламин (4) [17], 3,5-диметил-1-адамантиламин [18] и *транс*-4-(циклогексилокси)бензойной кислота [19] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F 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 ^{1}H зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX500» (500 МГц) в растворителе DMSO-d_6, химические сдвиги ^{1}H приведены относительно $SiMe_4$. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400».

2-(Адамантан-1-ил)этилизоцианат (3). *а*. Первая стадия. К 1.25 г (6.0 ммоль) адамантилпропионовой кислоты (**1**) прибавляли 1.05 г (0.7 мл, 8.8 ммоль) хлористого тионила и выдерживали

реакционную смесь при температуре его кипения в течение 1.5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали на водоструйном насосе. Полученный хлорангидрид растворяли в безводном толуоле.

Вторая стадия. Полученный раствор хлорангидрида адамантисодержащей кислоты прикапывали в течение 1 ч к суспензии 0.65 г (10 ммоль) азида натрия (соотношение 1:2) в 50 мл безводного толуола. Затем реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при температуре кипения толуола до полного прекращения выделения азота. Реакционную смесь фильтровали через слой хлорида натрия, отгоняли растворитель. Продукт перегоняли в вакууме. Выход по двум стадиям 1.05 г (85%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.25–1.29 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.50 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.66 д.д (6H, Ad, J_1 11.9, J_2 42.4 Гц), 1.94 с (3H, Ad), 3.13–3.18 м (2H, Ad–$CH_2C\underline{H}_2$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 205 (56.2) $[M]^+$, 162 (6.2) $[M – HNCO]^+$, 148 (5.0) $[M – CH_3NCO]^+$, 135 (100).

б. К смеси 5 г (27.9 ммоль) 2-(адамант-1-ил)-этиламина (**4**) в 50 мл безводного толуола прибавляли 4.5 г (27.9 ммоль) 1,1-карбонилдиимидазола и выдерживали при температуре кипения растворителя 1 ч. Толуол упаривали, выпадший имидазол отфильтровывали. При вакуумной перегонке промежуточного карбоксамида **5** получали изоцианат **3** с выходом 4.56 г (80%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.25–1.29 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.50 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.66 д.д (6H, Ad, J_1 11.9, J_2 42.4 Гц), 1.94 с (3H, Ad), 3.13–3.18 м (2H, Ad–$CH_2C\underline{H}_2$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 205 (56.2) $[M]^+$, 162 (6.2) $[M – HNCO]^+$, 148 (5.0) $[M – CH_3NCO]^+$, 135 (100). Найдено, %: C 76.11; H 9.45; N 6.80. $C_{13}H_{19}NO$. Вычислено, %: C 76.06; H 9.33; N 6.82. *M* 205.29.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-[(адамантан-1-ил)метил] мочевина (6a). К 0.25 г (1.2 ммоль) 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) в 6 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.2 г (1.2 ммоль) адамантан-1-илметиламина и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 6 мл 1N HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.28 г (62%), т.пл. 121–123°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 2.01–1.53 м (32H, Ad и Ad–CH_2), 3.08 с (2H, CH_2), 3.38 т (2H, CH_2, *J* 8.0 Гц), 5.82 с (2H, 2NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 370 (6.4) $[M]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 77.78; H 10.37; N 7.53. $C_{24}H_{38}N_2O$. Вычислено, %: C 77.79; H 10.34; N 7.56. *M* 370.57.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-[1-(адамантан-1-ил)этил] мочевина (6b). Получена аналогично соединению **6a** из 0.2 г 2-(адамантан-1-ил)-этилизоцианата (**3**) и 0.174 г 1-(адамантан-1-ил)-этиламина. Выход 0.108 г (29%), т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.87 д (3H, CH_3, *J* 6.8 Гц), 1.11–1.16 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.44–1.68 м (24H, 2Ad), 1.90 уш.с (6H, 2Ad), 2.94–3.00 м (2H, Ad–$CH_2C\underline{H}_2$), 3.25–3.30 м (1H, Ad–C$\underline{H}$), 5.50 д (1H, CH_2–N$\underline{H}$), 5.56 уш.с (1H, CH–N$\underline{H}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (7.8) $[M]^+$, 249 (24.3) $[M – Ad]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 78.05; H 10.50; N 7.24. $C_{25}H_{40}N_2O$. Вычислено, %: C 78.07; H 10.48; N 7.28. *M* 384.31.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил) мочевина (6c). Получена аналогично соединению **6a** из 0.2 г 2-(адамантан-1-ил)-этилизоцианата (**3**) и 0.175 г 3,5-диметил-1-адамантиламина. Выход 0.128 г (34%), т.пл. 90–91°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.11–1.16 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.38 с (6H, $2CH_3$), 1.45–1.68 м (24H, 2Ad), 1.91 уш.с (6H, 2Ad), 2.95–3.00 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 5.55 уш.с (1H, CH_2–N$\underline{H}$), 5.68 уш.с (1H, C–NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (1.3) $[M]^+$, 164 (7.6) $[(CH_3)_2Ad]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 78.10; H 10.45; N 7.31. $C_{25}H_{40}N_2O$. Вычислено, %: C 78.07; H 10.48; N 7.28. *M* 384.31.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(адамантан-2-ил) мочевина (6d). Получена аналогично соединению **6a** из 0.2 г 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) и 0.148 г 2-аминоадамантана. Выход 0.255 г (73%), т.пл. 95–96°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.12–1.17 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.44–1.85 м (24H, Ad), 1.91 с (3H, Ad), 2.00–2.05 (2H, CH_2 циклогексан), 2.94–3.00 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 3.05–3.10 м (2H, Ad), 3.64 с (1H, C$\underline{H}$–NH), 5.55 уш.с (1H, CH_2–N$\underline{H}$), 5.99 д (1H, CH–N$\underline{H}$, *J* 7.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 (20.9) $[M]^+$, 206 (68.5) $[Ad–CH_2CH_2NH–C=O]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %:

C 77.52; H 10.15; N 7.90. $C_{23}H_{36}N_2O$. Вычислено, %: C 77.48; H 10.18; N 7.86. *M* 356.55.

4-[(4-{3-[2-(Адамантан-1-ил)этил]уреидо}-циклогексил)окси] бензойная кислота (6e). Получена аналогично соединению **6a** из 0.1 г 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) и 0.115 г *транс*-4-(циклогексилокси)бензойной кислоты. Выход 0.190 г (88%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.12–1.17 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.22–1.30 м (2H, CH_2 циклогексан), 1.40–1.48 м (2H, CH_2 циклогексан), 1.46 д (6H, Ad, *J* 2.2 Гц), 1.63 д.д (6H, Ad, J_1 12.0, J_2 32.8 Гц), 1.83–1.87 м (2H, CH_2 циклогексан), 1.91 с (3H, Ad), 2.00–2.05 (2H, CH_2 циклогексан), 2.95–3.00 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 3.38–3.44 м (1H, C$\underline{H}$–NH), 4.38–4.43 с (1H, C$\underline{H}$–O), 5.51 т (1H, CH_2–NH, *J* 5.5 Гц), 5.70 д (1H, CH–NH, *J* 7.7 Гц), 7.01 д (2H, 2$CH_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 7.86 д (2H, 2$CH_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 12.55 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 394 (0.8) [*M* – HCOOH]$^+$, 303 (100) [*M* – Ad]$^+$, 135 (62.2) [Ad]$^+$. Найдено, %: C 70.90; H 8.28; N 6.39. $C_{26}H_{36}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.88; H 8.24; N 6.36. *M* 440.58.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(3,4-дифторфенил) мочевина (6i). Получена аналогично соединению **6a** из 0.6 г 2-(адамантан-1-ил)этилизоцианата (**3**) и 0.4 г 3,4-дифторанилина. Выход 0.1 г (10%), т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.12–1.16 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.46 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.63 д.д (6H, Ad, J_1 11.6, J_2 33.7 Гц), 1.90 с (3H, Ad), 2.94–2.99 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 5.50 с (1H, CH_2–N$\underline{H}$), 6.97–7.02 м (1H, 6-$H_{аром}$), 7.15 к (1H, 5-$H_{аром}$, *J* 9.0 Гц), 7.62 д.д.д (1H, 2-$H_{аром}$, J_1 2.5, J_2 7.5, J_3 13.5 Гц), 8.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –137.82 (1F, 3-F), –148.50 (1F, 4-F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 334 (2.5) [*M*]$^+$, 206 (37.0) [Ad–CH_2CH_2NH–C=O]$^+$, 135 (100) [Ad]$^+$, 129 (76.0) [C_6H_4FNCO]$^+$, 111 (14.1) [$C_6H_4FNH_2$]$^+$. Найдено, %: C 68.28; H 7.19; N 8.42. $C_{19}H_{24}F_2N_2O$. Вычислено, %: C 68.24; H 7.23; N 8.38. *M* 334.41.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(3-фторфенил) мочевина (6j). Получена аналогично соединению **6a** из 0.3 г 2-(адамантан-1-ил)этиламина (**4**) и 0.23 г 3-фторфенилизоцианата. Выход 0.37 г (70%), т.пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.20–1.25 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.49 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.64 д.д (6H, Ad, J_1 12.0, J_2 31.3 Гц), 1.92 с (3H, Ad), 3.06–3.12 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 6.04 с (1H, CH_2–N$\underline{H}$), 6.67 т.д (1H, 4-$H_{аром}$, J_1 2.5, J_2 8.4 Гц), 7.00 д.д (1H, 2-$H_{аром}$, J_1 1.5, J_2 8.0 Гц), 7.19–7.24 м (1H, 3-$H_{аром}$), 7.45 д.т (1H, 6-$H_{аром}$, J_1 2.3, J_2 12.3 Гц), 8.62 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 27.98 с (3C, Ad), 31.45 с (Ad-$\underline{C}H_2$), 34.01 с (CH_2–NH), 36.57 с (3C, Ad), 41.88 с (3C, Ad), 44.00 с ($Ad_{четв}$), 104.14 д (4-$C_{аром}$, *J* 26.4 Гц), 107.04 д (2-$C_{аром}$, *J* 21.4 Гц), 113.16 с (6-$C_{аром}$), 130.01 д (5-$C_{аром}$, *J* 10.0 Гц), 142.53 д (1-$C_{аром}$, *J* 11.3 Гц), 154.83 с (C=O), 162.41 с (3-$C_{аром}$, *J* 240.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –112.51 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 316 (33.3) [*M*]$^+$, 135 (16.8) [Ad]$^+$, 111 (100) [$C_6H_4FNH_2$]$^+$. Найдено, %: C 72.15; H 7.95; N 8.81. $C_{19}H_{25}FN_2O$. Вычислено, %: C 72.12; H 7.96; N 8.85. *M* 316.42.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(4-фторфенил) мочевина (6k). Получена аналогично соединению **6a** из 0.3 г 2-(адамантан-1-ил)этиламина (**4**) и 0.23 г 4-фторфенилизоцианата. Выход 0.37 г (70%), т.пл. 180–181°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.20–1.24 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.49 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.64 д.д (6H, Ad, J_1 12.0, J_2 31.3 Гц), 1.92 с (3H, Ad), 3.05–3.11 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 5.94 т (1H, CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.5 Гц), 7.01–7.06 м (2H, 3,5-$CH_{аром}$), 7.36–7.40 м (2H, 2,6-$CH_{аром}$), 8.39 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 27.92 с (3C, Ad), 31.39 с (Ad–$\underline{C}H_2$), 33.97 с (CH_2–NH), 36.51 с (3C, Ad), 41.83 с (3C, Ad), 44.02 с ($Ad_{четв}$), 114.92 д (2C, 3,5-$C_{аром}$, *J* 21.4 Гц), 119.03 д (2C, 2,6-$C_{аром}$, *J* 7.5 Гц), 136.91 с (1-$C_{аром}$), 155.07 с (C=O), 156.69 с (3-$C_{аром}$, *J* 236.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –122.80 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 316 (14.9) [*M*]$^+$, 135 (10.8) [Ad]$^+$, 111 (100) [$C_6H_4FNH_2$]$^+$. Найдено, %: C 72.16; H 7.97; N 8.88. $C_{19}H_{25}FN_2O$. Вычислено, %: C 72.12; H 7.96; N 8.85. *M* 316.42.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(2-хлорфенил) мочевина (6l). Получена аналогично соединению **6a** из 0.34 г 1-(адамантан-1-ил)этиламина (**4**) и 0.28 г 2-хлорфенилизоцианата. Выход 0.52 г (84%), т.пл. 195–196°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.21–1.26 м (2H, Ad–C$\underline{H}_2$), 1.50 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.64 д.д (6H, Ad, J_1 12.0, J_2 30.8 Гц), 1.92 с (3H, Ad), 3.07–3.12 м (2H, C$\underline{H}_2$–NH), 6.87 т (1H, CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.3 Гц), 6.93 т.д (1H, 4-$H_{аром}$, J_1 1.5, J_2 7.7 Гц), 7.22 тд (1H, 5-$H_{аром}$, J_1 1.5, J_2 7.7 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-$H_{аром}$, J_1 1.5, J_2 8.0 Гц),

7.92 с (1H, N<u>H</u>–Ph), 8.14 д.д (1H, 6-$H_{аром}$, J_1 1.5, J_2 8.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 332 (9.8) $[M]^+$, 135 (13.0) $[Ad]^+$, 127 (100) $[C_6H_4ClNH_2]^+$. Найдено, %: C 68.60; H 7.60; N 8.38. $C_{19}H_{25}ClN_2O$. Вычислено, %: C 68.56; H 7.57; N 8.42. *M* 332.87.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(3-хлорфенил) мочевина (6m). Получена аналогично соединению **6a** из 0.17 г 1-(адамантан-1-ил)этиламина (**4**) и 0.14 г 3-хлорфенилизоцианата. Выход 0.26 г (83%), т.пл. 128–129°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.20–1.24 м (2H, Ad–C<u>H</u>$_2$), 1.49 д (6H, Ad, *J* 2.5 Гц), 1.64 д.д (6H, Ad, J_1 12.0, J_2 31.5 Гц), 1.92 с (3H, Ad), 3.06–3.11 м (2H, C<u>H</u>$_2$–NH), 6.07 т (1H, CH_2–N<u>H</u>, *J* 5.5 Гц), 6.89–6.92 м (1H, 4-$CH_{аром}$), 7.14–7.17 м (1H, 5-$CH_{аром}$), 7.21 т (1H, 6-$CH_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.67 т (1H, 2-$CH_{аром}$, *J* 2.0 Гц), 8.62 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 332 (3.9) $[M]^+$, 153 (5.6) $[C_6H_4ClNCO]^+$, 135 (11.5) $[Ad]^+$, 127 (100) $[C_6H_4ClNH_2]^+$. Найдено, %: C 68.61; H 7.59; N 8.39. $C_{19}H_{25}ClN_2O$. Вычислено, %: C 68.56; H 7.57; N 8.42. *M* 332.87.

1,3-Бис-[2-(адамантан-1-ил)этил] мочевина (7). К 0.5 г (2.8 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этиламина (**4**) в 40 мл тетрагидрофурана прибавляли 0.225 г (1.4 ммоль) *N*,*N*'-карбонил-диимидазола и выдерживали смесь в течение 4 ч при температуре кипения растворителя. Выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 0.225 г (42%), т.пл. 232–233°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.14 с (4H, Ad–C<u>H</u>$_2$), 1.46 с (12H, Ad), 1.63 д.д (12H, Ad, J_1 12.7, J_2 33.6 Гц), 1.90 с (6H, Ad), 2.96 с (2H, C<u>H</u>$_2$–NH), 5.47 с (2H, 2NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (16.7) $[M]^+$, 206 (80.1) $[Ad–CH_2CH_2NH–C=O]^+$, 135 (100) $[Ad]^+$, 93 (50.1). Найдено, %: C 78.10; H 10.52; N 7.25. $C_{25}H_{40}N_2O$. Вычислено, %: C 78.07; H 10.48; N 7.28. *M* 384.61.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020,** *56*, 870–878. doi 10.31857/S0514749220060038 [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*.] doi 10.1134/S1070428020060032
2. 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
3. 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
4. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
5. 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
6. 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
7. 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
8. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2019**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
9. Tanaka K., Hiraoka T., Ishiguro F., Jeon J.-H., Chujo Y. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 28107–28110. doi 10.1039/c4ra02575j
10. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Вострикова О.В., Тараканов Д.П., Наход М.А. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 1942–1946. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Savel'ev E.N., Potaenkova E.A., Vostrikova O.V., Tarakanov D.P., Nakhod M.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2017**, *87*, 2762–2765]. doi 10.1134/S1070363217120027
11. Hermant P., Bosc D., Piveteau C., Gealageas R., Lam B., Ronco C., Roignant M., Tolojanahary H., Jean L., Renard P.-Y., Lemdani M., Bourotte M., Herledan A., Bedart C., Biela A., Leroux F., Deprez B., Deprez-Poulain R. *J. Med. Chem*. **2017**, *60*, 9067–9089. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01444
12. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 667–671 [Butov G.M., Burmis-

trov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/S1070428017050050

13. Nugent J., Campbell S.G., Vo Y., Schwartz B.D. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, *34*, 5110–5118.
14. Wong E.C.N., Reekie T.A., Werry E.L., O'Brien-Brown J., Bowyer S.L., Kassiou M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 2439–2442.
15. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 672–678. doi 10.31857/S051474922005002X [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
16. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Del. Rev*. **2001**, *46*, 3–26. doi 10.1016/S0169-409X(00)00129-0
17. Новаков И.А., Кулев И.А., Радченко С.С., Бирзниенс К.А., Борейко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж*. **1987**, *21*, 454–458.
18. Gerzon K., Krumkalns E.V., Brindle R.L., Marshall F.J., Root M.A. *J. Med. Chem*. **1963**, *6*, 760–763. doi 10.1021/jm00342a029
19. 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

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: III. Synthesis and Properties of 1-[2-(Adamantan-1-yl)ethyl]-3-R-ureas

D.V. Danilov[a], V.V. Burmistrov[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, Volgograd obl., Volzhsky, ul. Engelsa 42a*
**e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received March 4, 2020; revised March 18, 2020; accepted March 26, 2020

Methods for the preparation of adamantylcontaining 1,3-disubstituted ureas with ethylene bridge between adamantane fragment and the urea group have been developed based on 2-(adamantan-1-yl)ethylisocyanate (or amine) with 29–88% yield. For the first time *N*,*N*'-carbonyldiimidazole was used to prepare 2-(adamantan-1-yl)-ethylisocyanate. Synthesis of the isocyanate was carried out through the formation of stable *N*-[2-(adamantan-1-yl)ethyl]-1*H*-imidazol-1-carboxamide, which could be used as precursor for the preparation of symmetric ureas.

Keywords: adamantane, isocyanate, *N*,*N*'-carbonyldiimidazole, urea, halogenated anilines, soluble epoxide hydrolase, sEH