ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1684–1693

УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XIII.[1] 1-[(3-БРОМАДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-3-*R* МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Д. В. Данилов[a], В. С. Дьяченко[a], Я. П. Кузнецов[a], Е. К. Дегтяренко[a], В. В. Бурмистров[a], Г. М. Бутов[a, b, *], И. А. Новаков[a]

[a] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28
[b] ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а
**e-mail: butov@post.volpi.ru*

Поступила в редакцию 26.07.2021 г.
После доработки 11.08.2021 г.
Принята к публикации 13.08.2021 г.

Разработан одностадийный способ получения (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата из 3-бром-1-адамантилуксусной кислоты и дифенилфосфорилазида с выходом 85%. Осуществлены реакции (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата с алифатическими диаминами и транс-4-амино-(циклогексилокси)-бензойной кислотой и получена серия 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин с выходами 52–85%. Гидролиз (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата в присутствии каталитических количеств DBU привел к симметричной мочевине с выходом 52%.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, бром, бромадамантан, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S051474922112003X

ВВЕДЕНИЕ

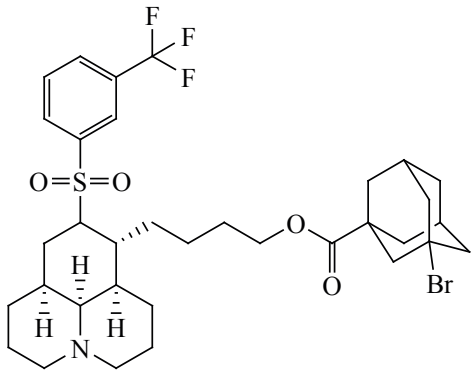
Ранее мы сообщали о синтезе и исследовании свойств адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин, в которых адамантильный фрагмент замещен по узловому положению атомом фтора [2] или хлора [3]. В связи с этим актуальным является введение в узловое положение адамантильного фрагмента атома брома и тем самым получение зависимости влияния природы атома галогена на физико-химические свойства и ингибирующую активность 1,3-дизамещенных мочевин.

1-Бромадамантан является одним из первых синтезированных производных адамантана [4], который широко применяется для дальнейшей функционализации адамантильной группы. Известен синтез 3-бром(адамантан-1-ил)карбоновой и уксусной кислот, заключающийся в бромировании соответствующих адамантановых кислот элементарным бромом [5, 6], которые являются полупродуктами в синтезе лругих производных адамантана.

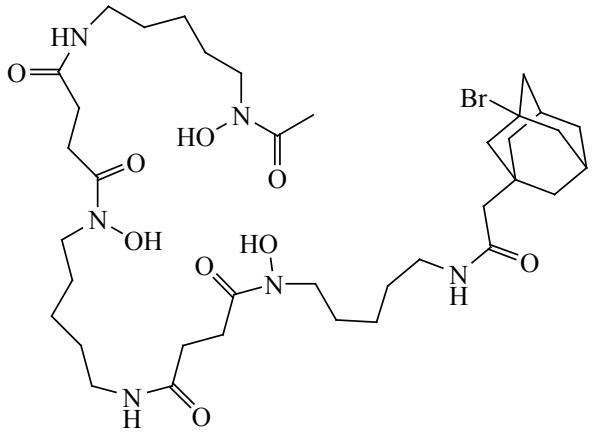
На основе 3-бром(адамантан-1-ил)карбоновой кислоты получают ингибиторы регулятора апоптоза Bcl-2 [7], или ингибиторы малат дегидрогеназы 2 [8]. Однако в целевом соединении, проявляющем высокую активность, бром замещают на гидроксильную группу. В другой работе, посвященной производным матриновой кислоты

[1] Сообщение XII см. [1].

Схема 1



A



B

(схема 1, A), напротив, именно наличие брома позволяет достичь наибольшей активности против вируса гриппа типа A (H3N2) [9].

Из 3-бром(адамантан-1-ил)уксусной кислоты синтезированы соединения обладающие одновременно антидепрессантной и антипаркинсонической активностью [10], а также соединения активные против вируса Эболы, обладающие набором свойств, необходимых для начала исследований *in vivo* [11]. Адамантилсодержащие гидроксаматы, получаемые из 3-бром(адамантан-1-ил)уксусной кислоты, изучались в качестве ингибиторов ботулотоксина. Однако в этом случае бром-производное использовалось только для дальнейшей функционализации адамантильного фрагмента [12]. N^1-{5-[2-(3-Бромадамантан-1-ил)ацетамидо]пентил}-N^1-гидрокси-N^4-[5-(*N*-гидрокси-4-{[5-(*N*-гидроксиацетамидо)пентил]амино}-4-оксобутанамидо)пентил]сукцинамид (схема 1, B) обладает хорошей способностью хелатировать ионы Fe^{3+} и может быть использован при отравлении железом [13].

Однако, данные по синтезу новых функциональных произвольных 3-бромадамантанов, содержащих изоцианатную группу, в литературе отсутствуют.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

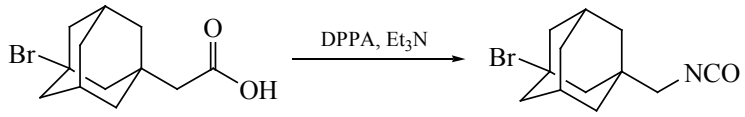
В этой связи нами впервые осуществлен синтез (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) из (3-бромадамантан-1-ил)уксусной кислоты (**1**), действием эквимолярных количеств дифенилфосфорил азида (DPPA) и триэтиламина, с выходом 85% (схема 2), по методике описанной в наших предыдущих работах [14].

Реакционную смесь выдерживали 30 мин при температуре кипения растворителя. Толуол упаривали, а продукт извлекали из реакционной массы экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 85%.

На основе (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата **2** были впервые получены соответствующие мочевины и симметричные димочевины, содержащие 3-бромадамантильный фрагмент и метиленовый мостик, отделяющий его от уреидной группы.

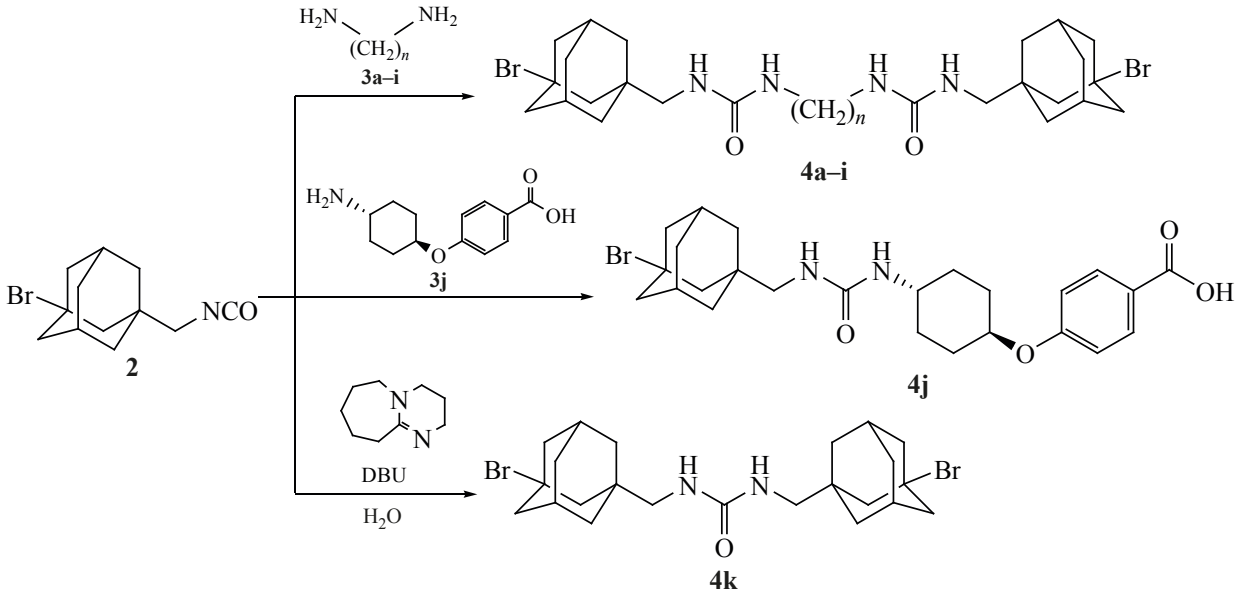
Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **6a–i** из изоцианата **2** были выбраны алифатические диамины **5a–i**, а также *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота **5j**, на основе которых были получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [15, 16]. Также по разработанной нами ранее методике

Схема 2



1 **2**

Схема 3



n = 2 (**4a**), 3 (**4b**), 4 (**4c**), 5 (**4d**), 6 (**4e**), 7 (**4f**), 8 (**4g**), 9 (**4h**), 10 (**4i**).

была получена симметричная 1,3-дизамещенная мочевина **6k** взаимодействием 3-бром(адамантан-1-ил)метилизоцианата **2** и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (схема 3) [17].

Синтез дизамещенных димочевин **4a–i** и мочевины **4j** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствие эквимолярного количества триэтиламина. Симметричную 1,3-дизамещенную мочевину **4k** получали в среде влажного ТГФ в течение 6 ч, при комнатной температуре, в присутствии каталитических количеств DBU. Преимуществом такого способа является отсутствие второго реагента (амина), необходимого для получения симметричных мочевин традиционным способом. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **4a–k** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^{1}H и ^{13}C, а также масс-спектрометрией.

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **4a–i** химический сдвиг протонов ^{1}NH, находится в области 5.84–5.99 м.д. Сигналы протонов ^{3}NH, связанных с метиленовыми мостиками $(CH_2)_n$, уходят в более сильное поле по мере увеличения числа n (с 5.83 для n = 2 до 5.75 для n = 10). Кроме того, начиная с n = 4, сдвиги протонов обеих групп NH не зависят от длины мостика (5.85±0.01 и 5.74±0.01 м.д. соответственно).

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **4j** присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал 7.25 м.д. соответствуют протону ^{1}NH-группы ближней к адамантильному фрагменту, а сигнал 7.14 м.д. протону ^{3}NH-группы, связанного с *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой. Замена атома хлора на атом брома не привела к заметному сдвигу данных сигналов [3]. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **4k** присутствует один характерный сигнал протонов ^{1,3}NH мочевинной группы – 5.85 м.д., который приблизительно соответствует сигналу протона ^{1}NH в димочевинах.

Рассчитанный коэффициент липофильности Log$P$ для соединений **6a–i** находится в пределах 5.54–8.75. По сравнению с аналогичными соединениями, полученными на основе (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианата (5.28–8.62) [3], наблюдается рост данного коэффициента на 0.13–0.26 единиц. Это может свидетельствовать о том, что при замене атома хлора на атом брома в узловом положении адамантана, водорастворимость мочевин может сохраниться на близком уровне.

Температуры плавления мочевин **4a–i** находятся в пределах 75–180°C с общей тенденцией к по-

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

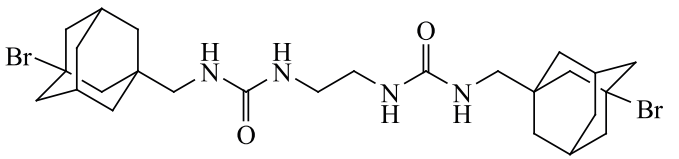
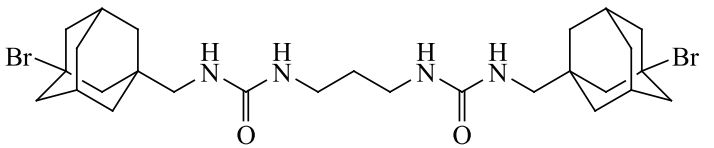
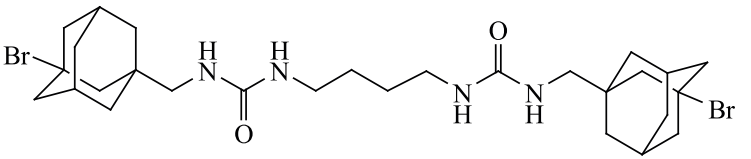
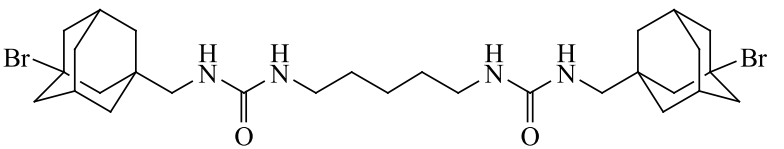
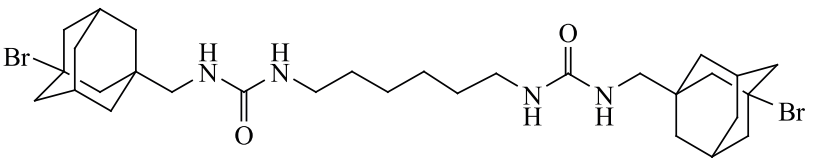
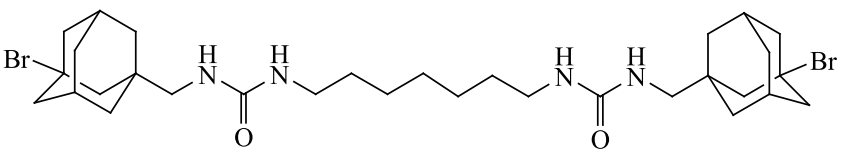
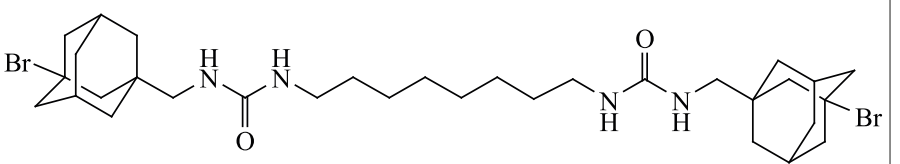
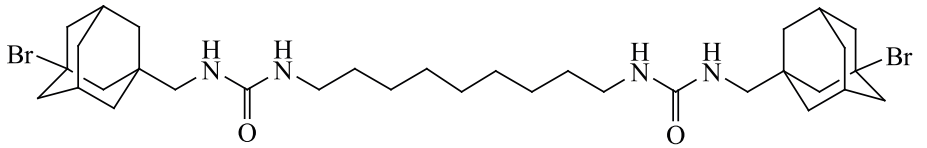
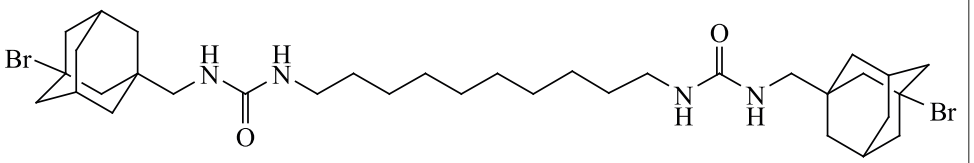
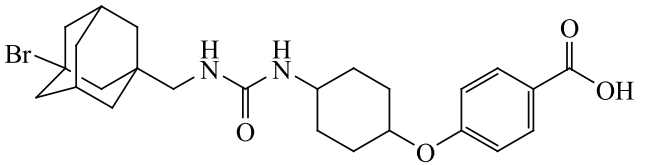
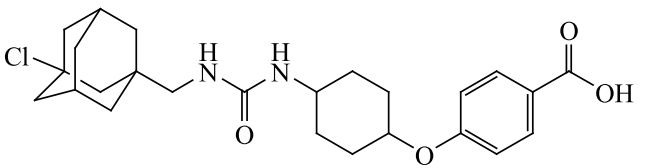
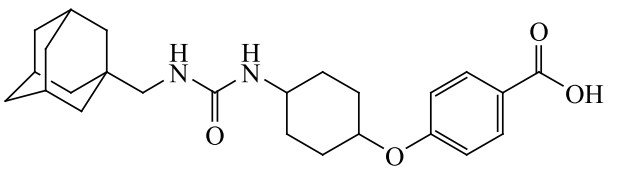
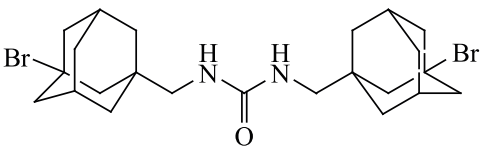
Соединение	Структура	Mr	Log P^a	$t_{пл}$, °C	Выход, %
4a		600	5.54	179–180	82
4b		614	5.81	172–173	78
4c		628	6.08	137–138	77
4d		642	6.59	134–135	70
4e		656	7.09	108–109	85
4f		670	7.60	116–117	81
4g		684	8.10	133–134	70

Таблица. (*продолжение*).

Соединение	Структура	Mr	Log P^{a}	$t_{пл}$, °C	Выход, %
4h		698	8.47	75–76	64
4i		712	8.75	129–130	77
4j		505	5.44	243–244	56
		461	5.31	192 [3]	53 [3]
		426	5.20	182 [18]	94 [18]
4k		514	6.11	187–188	52

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

нижению температуры при увеличении метиленового мостика между уреидными группами (см. рисунок). Аномально низкая температура плавления соединения **4h** вероятно связана с низкой ассоциацией молекул, обладающих длинным нечетным метиленовым мостиком. Замена атома хлора на атом брома в аналогичных соединениях приводит к снижению температуры плавления на 25–40°C [3], а замена атома фтора не приводит к заметному изменению температуры плавления [2].

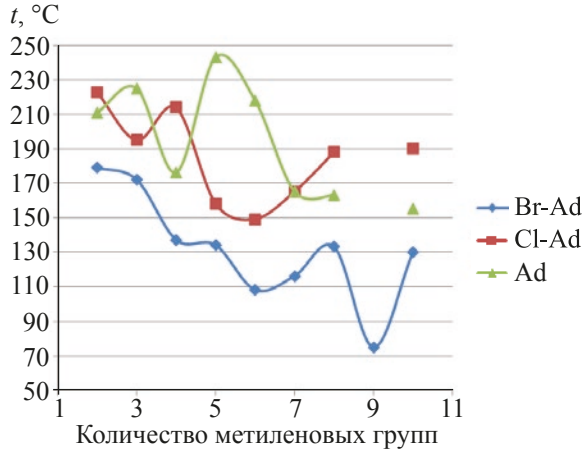
Для мочевины **4j**, полученной на основе *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислоты **3j**, замена атома брома на атом хлора привела к снижению температуры плавления на 51°C. Обнаруженная ранее нами закономерность повышения температуры плавления для четных метиленовых мостиков, по сравнению с нечетными мостиками, для данной серии димочевин не соблюдается [3]. Однако интересной особенностью является соотношение температур плавления в парах димочевин с длиной метиленового мостика n = 2 и 3; 4 и 5; 6–7 (см. рисунок). Внутри каждой пары разница температур плавление составляет менее 10°C, в то время как разница между парами достигает 45°C. Кроме того, температура плавления димочевин **4a–i** в среднем на 46°C ниже чем у аналогов, замещенных в адамантильном фрагменте атомом хлора и на 56°C чем у незамещенных аналогов (см. рисунок) [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан (≥99%, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан (≥99%, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан (≥97%, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (98%) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Диэтиловый эфир и тетрагидрофуран очищались общеизвестными методами. 3-бром-1-адамантилуксусная кислота была получена по известной методике [6].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^{1}H 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 ^{1}H и ^{13}C выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-d_6; химические сдвиги ^{1}H приведены относительно $SiMe_4$. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

(3-Бромадамантан-1-ил)метилизоцианат (2). К смеси 5.0 г (0.018 моль) 3-бром-1-адамантилуксусной кислоты (**1**) и 1.85 г (0.018 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 5.04 г (0.018 моль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.2 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 44–45°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.51–1.56 м (6H, Ad), 2.22–2.29 м (6H, Ad), 2.34 уш.с (2H, Ad), 3.06 с (2H, C$\underline{H}_2$–NCO). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 31.90 (2C, Ad), 32.17



Зависимость температуры плавления димочевин **4a–i** от количества метиленовых групп между мочевинными группами. Для сравнения приведены данные для аналогов замещенных в адамантане атомом хлора и незамещенным адамантаном. Соединения с числом мостиков n = 9 для них неизвестны

(Ad), 34.72 (Ad), 37.96 (2C, Ad), 38.33 (Ad), 48.33 (2C, Ad), 48.65 (Ad), 51.15 ($\underline{C}H_2$–Ad), 53.94 (C–Br), 158.55 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 270 (0.1) $[M]^+$, 213 (20.0) $[AdBr]^+$, 190 (100) $[AdCH_2NCO]^+$, 133 (62.0) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 53.36; H 5.99; N 5.15. $C_{12}H_{16}BrNO$. Вычислено, %: C 53.35; H 5.97; N 5.18. *M* 270.17.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4a). К 314 мг (1.16 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата (**2**) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 35 мг (0.58 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**5a**). 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 287 мг (82%), т.пл. 179–180°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.47 м (8H, Ad), 1.53–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.28 м (8H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 5.6 Гц), 3.01 с (4H, NHC$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$NH), 5.83 уш.с (2H, N$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$N$\underline{H}$), 5.99 т (2H, 2N$\underline{H}$CH$_2$, *J* 6.1 Гц). Найдено, %: C 52.00; H 6.75; N 9.32. $C_{26}H_{40}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 52.01; H 6.72; N 9.33. *M* 600.44.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил] мочевина} (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 306 мг соединения **2** и 42 мг 1,3-диаминопропана (**5b**). Выход 274 мг (78%), т.пл. 172–173°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.33–1.6 м (8H, Ad), 1.42–1.45 м (2H, NHCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$NH), 1.53–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.28 м (8H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 5.5 Гц), 3.00 т (4H, NHC$\underline{H}_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.6 Гц), 5.81 уш.с (2H, N$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$N$\underline{H}$), 5.94 с (2H, 2N$\underline{H}$CH$_2$). Найдено, %: C 52.74; H 6.92; N 9.15. $C_{27}H_{42}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 52.78; H 6.89; N 9.12. *M* 614.47.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 33 мг 1,4-диаминобутана (**5c**). Выход 180 мг (77%), т.пл. 137–138C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.33–1.36 м (4H, NHCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$NH), 1.36–1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 5.0 Гц), 2.99 уш.с (4H, NHC$\underline{H}_2$CH$_2$·CH$_2$C$\underline{H}_2$NH), 5.75 уш.с (2H, N$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$·N$\underline{H}$), 5.84 уш.с (2H, 2N$\underline{H}$CH$_2$). Найдено, %: C 53.50; H 7.10; N 8.90. $C_{28}H_{44}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 53.51; H 7.06; N 8.91. *M* 628.49.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 210 мг соединения **2** и 40 мг 1,5-диаминопентана (**5d**). Выход 176 мг (70%), т.пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.21–1.27 м (2H, CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$·CH$_2$CH$_2$), 1.33–1.37 м (4H, NHCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$·C$\underline{H}_2$CH$_2$NH), 1.36–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.4 Гц), 5.74 т (2H, N$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$N$\underline{H}$, *J* 5.7 Гц), 5.84 т (2H, 2N$\underline{H}$CH$_2$, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: C 54.23; H 7.19; N 8.70. $C_{29}H_{46}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 54.21; H 7.22; N 8.72. *M* 642.52.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 400 мг соединения **2** и 86 мг 1,6-диаминогексана (**5e**). Выход 415 мг (85%), т.пл. 108–109°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.23–1.27 м (4H, CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$), 1.33–1.37 м (4H, NHCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$NH), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.28 м (8H, Ad), 2.82 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NHC$\underline{H}_2$·CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.2 Гц), 5.75 т (2H, N$\underline{H}$·CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.86 т (2H, 2N$\underline{H}$CH$_2$, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: C 54.91; H 7.35; N 8.50 $C_{30}H_{48}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 54.88; H 7.37; N 8.53. *M* 656.55.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 249 мг соединения **2** и 60 мг 1,7-диаминогептана (**5f**). Выход 251 мг (81%), т.пл. 116–117°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (6H, CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$·C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$), 1.32–1.37 м (4H, NHCH$_2$C$\underline{H}_2$·CH$_2$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$NH), 1.36–1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.28 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$·CH$_2$C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.6 Гц), 5.73 т (2H, N$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$·

$CH_2CH_2CH_2CH_2N\underline{H}$, *J* 5.7 Гц), 5.84 т (2H, 2N$\underline{H}$·CH_2, *J* 6.2 Гц). Найдено, %: C 55.50; H 7.54; N 8.40. $C_{31}H_{50}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 55.53; H 7.52; N 8.36. *M* 670.58.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 53 мг 1,8-диаминооктана (**5g**). Выход 177 мг (70%), т.пл. 133–134°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (8H, $CH_2CH_2C\underline{H}_2$·$C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.32–1.37 м (4H, $NHCH_2$·$C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2NH$), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 5.8 Гц), 2.97 т (4H, $NHC\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2$·$CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2NH$, *J* 6.9 Гц), 5.73 уш.с (2H, N$\underline{H}$·$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N\underline{H}$), 5.84 т (2H, 2N$\underline{H}CH_2$, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: C 56.15; H 7.70; N 8.20. $C_{32}H_{52}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 56.14; H 7.66; N 8.18. *M* 684.60.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4h). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 59 мг 1,9-диаминононана (**5h**). Выход 167 мг (64%), т.пл. 75–76°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (10H, $CH_2CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$·$C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.32–1.37 м (4H, $NHCH_2C\underline{H}_2$·$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2NH$), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.68 м (4H, Ad), 2.02 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$·NH, *J* 4.0 Гц), 2.97 т (4H, $NHC\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2CH_2$·$CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2NH$, *J* 6.8 Гц), 5.75 уш.с (2H, N$\underline{H}$C$H_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N\underline{H}$), 5.86 уш.с (2H, 2N$\underline{H}CH_2$). Найдено, %: C 56.75; H 7.75; N 8.00. $C_{33}H_{54}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 56.73; H 7.79; N 8.02. *M* 698.63.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 64 мг 1,10-диаминодекана (**5i**). Выход 205 мг (77%), т.пл. 129–130°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.25 с (12H, $CH_2CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$·$C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.32–1.37 м (4H, $NHCH_2C\underline{H}_2CH_2$·$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2NH$), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C$\underline{H}_2$NH, *J* 5.7 Гц), 2.97 д (4H, $NHC\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$·$CH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2NH$, *J* 6.8 Гц), 5.75 уш.с (2H, N$\underline{H}$·$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N\underline{H}$), 5.86 уш.с (2H, 2N$\underline{H}CH_2$). Найдено, %: C 57.33; H 7.95; N 7.90. $C_{34}H_{56}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 57.30; H 7.92; N 7.86. *M* 712.66.

4-[(4-{3-[(3-Бромадамантан-1-ил)метил]уреидо}циклогексил)окси] бензойная кислота (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 250 мг соединения **2** и 218 мг *транс*-4-(циклогексилокси)-бензойной кислоты (**5j**). Выход 265 мг (56%), т.пл. 243–244°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), 1.40 т (2H, CH_2 циклогекс, *J* 7.2 Гц), 1.43–1.57 м (6H, Ad), 1.48–1.52 м (2H, CH_2 циклогекс), 2.01–2.15 м (6H, Ad), 2.18 с (2H, Ad), 2.20–2.22 м (2H, CH_2 циклогекс), 2.25–2.29 м (2H, CH_2 циклогекс), 2.78 д (2H, C$\underline{H}_2$NH, *J* 6.1 Гц), 3.02-3.09 м (1H, C$\underline{H}$NH), 4.37–4.42 м (1H, CH-O), 7.03 д (2H, $2CH_{аром}$, *J* 8.9 Гц), 7.14 д (1H, N$\underline{H}$CH, *J* 8.4 Гц), 7.25 т (1H, N$\underline{H}CH_2$, *J* 7.8 Гц), 7.86 д (2H, $2CH_{аром}$, *J* 8.9 Гц), 12.57 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: C 59.40; H 6.55; N 5.55. $C_{25}H_{33}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 59.41; H 6.58; N 5.54. *M* 505.45.

1,3-Бис-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина (4k). К 200 мг (1.16 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата (**2**) в 3 мл влажного ТГФ прибавляли 20 мкл DBU (**5k**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После добавляли 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 100 мг (52%), т.пл. 187–188°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.37–1.48 м (12H, Ad), 1.54–1.68 м (4H, Ad), 2.04 с (4H, Ad), 2.12 уш.с (4H, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.79 с (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH), 5.85 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 53.69; H 6.69; N 5.43. $C_{23}H_{34}Br_2N_4O$. Вычислено, %: C 53.71; H 6.66; N 5.45. *M* 514.35.

ВЫВОДЫ

Разработан одностадийный способ получения (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата по реакции 3-бром-1-адамантилуксусной кислоты с дифенилфосфорилазидом с выходом 85%. (3-Бромадамантан-1-ил)метилизоцианат был использован для синтеза серии 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин в реакциях с *транс*-4-ами-

но-(циклогексилокси)бензойной кислотой и алифиатическими диаминами. Выходы целевых мочевин составили 52–85%. Гидролиз (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата в присутствии каталитических количеств DBU привел к симметричной мочевине с выходом 52%. Установлено снижение температуры плавления мочевин на 46–56°C при введении атома брома в 3-е положение адамантильной группы, по сравнению с незамещенными аналогами или содержащими атом хлора.

Полученные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Новые материалы и ресурсосберегающие технологии» НГУ им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород) при поддержке Российского научного фонда.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20123).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Дмитрий Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8734-2617

Дьяченко Владимир Сергеевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6209-7106

Кузнецов Ярослав Петрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1933-2684

Дегтяренко Егор Кириллович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7337-4885

Бурмистров Владимир Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8547-9166

Бутов Геннадий Михайлович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0839-4513

Новаков Иван Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0980-6591

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов Я.П., Вернигора А.А., Дегтяренко Е.К., Аббас Саиф М.Х., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 1657–1668. [Kuznetsov Y.P., Vernigora A.A., Degtyarenko E.K., Abbas Saeef M.H., Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021120010
2. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. сер. хим*. **2022**, *71*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull*. **2022**, *71*, 107–113.]
3. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 339–351. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 327–337.] doi 10.1134/S1070428021030027
4. Stetter H., Schwarz M., Hirschhorn A. *Chem. Ber*. **1959**, *92*, 1629–1635. doi 10.1002/cber.19590920722
5. Stetter H., Mayer J. *Chem. Ber*. **1962**, *95*, 667–672. doi 10.1002/cber.19620950314
6. Bott K. *Chem. Ber*. **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225
7. Yusuff N., Doré M., Joud C., Visser M., Springer C., Xie X., Herlihy K., Porter D., Touré B.B. *ACS Med. Chem. Lett*. **2012**, *3*, 579–583. doi 10.1021/ml300095a
8. Naik R., Won M., Ban H.S., Bhattarai D., Xu X., Eo Y., Hong Y.S., Singh S., Choi Y., Ahn H.C., Lee K. *J. Med. Chem*. **2014**, *57*, 9522–9538. doi 10.1021/jm501241g
9. Niu T., Zhao X., Jiang J., Yan H., Li Y., Tang S., Li Y., Song D. *Molecules*. **2019**, *24*, 921. doi 10.3390/molecules24050921
10. Chakrabarti J.K., Foulis M.J., Hotten T.M., Szinai S.S., Todd A. *J. Med. Chem*. **1974**, *17*, 602–609. doi 10.1021/jm00252a007
11. Liu H., Tian Y., Lee K., Krishnan P., Wang M.K.M., Whelan S., Mevers E., Soloveva V., Dedic B., Liu X., Cunningham J.M. *J. Med. Chem*. **2018**, *61*, 6293–6307. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00704
12. Šilhár P., Silvaggi N.R., Pellett S., Čapková K., Johnson E.A., Allen K.N., Janda K.D. *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 1344–1348. doi 10.1016/j.bmc.2012.12.001
13. Telfer T.J., Liddell J.R., Duncan C., White A.R., Codd R. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 1698–1704. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.001
14. 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

15. 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
16. 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
17. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 965–968. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 977–980.] doi 10.1134/S107042801707003X
18. 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

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XIII. 1-[(3-Bromoadamantan-1-yl)methyl]-3-R Ureas and Symmetric Diureas

D. V. Danilov[a], V. S. D'yachenko[a], Ya. P. Kuznetsov[a], E. K. Degtyarenko[a], V. V. Burmistrov[a], G. M. Butov[a, b, *], and I. A. Novakov[a]

[a] *Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia*
[b] *Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia*
**e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received July 26, 2021; revised August 11, 2021; accepted August 13, 2021

A method for the preparation of (3-bromoadamantan-1-yl) methyl isocyanate in 85% yield, which was used in the reaction with aliphatic diamines and *trans*-4-amino(cyclohexyloxy)benzoic acid was developed. Series of 1,3-disubstituted ureas and diureas were synthesized with yields of 52–85%. Hydrolysis of (3-bromoadamantan-1-yl) methyl isocyanate, with the catalytic amounts of DBU, led to symmetric urea in 52% yield. The influence of nature of halogen and bridging groups on the melting point of ureas has been investigated.

Keywords: adamantane, isocyanate, bromine, bromoadamantane, soluble epoxide hydrolase, hsEH