

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

© 2021 г. Д. В. Данилов^a, В. С. Дьяченко^{a, b}, Я. П. Кузнецов^a,
В. В. Бурмистров^{a, b}, Г. М. Бутов^{a, b, *}

^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@volpi.ru

Поступила в редакцию 22.10.2020 г.

После доработки 29.10.2020 г.

Принята к публикации 30.10.2020 г.

Реакцией 1-(изоцианатометил)адамантана с галогензамещенными анилинами синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих липофильную адамантановую структуру, удаленную от уреидной группы на метиленовый мостик. Выходы целевых продуктов составили до 92%. Синтезированные мочевины являются мишень-ориентированными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, мочеви́на, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза

DOI: 10.31857/S0514749221020026

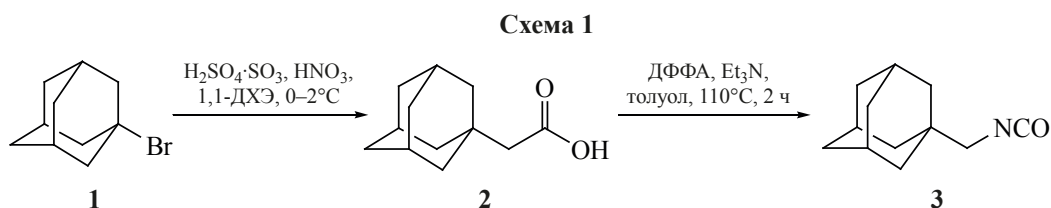
ВВЕДЕНИЕ

В литературе описан широкий спектр биологической активности соединений, содержащих в своей структуре уреидные фрагменты. Например, этил-2-(4-*R*-1,4-дiazепан-1-карбоксамидо)бензоаты являются потенциальными противовирусными препаратами в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV, ВИЧ-1 и ОРВИ [2]. Такие соединения, как 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(4-фенилбутан-2-ил)мочеви́на, содержащие в своей структуре галогенсодержащие производные бензола, проявляют активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридендера) –

бактерии, относящейся к классу клебсиелл, штаммы которых бывают полностью резистентными к антибактериальным препаратам, а также в отношении возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* [3].

В продолжение работ по синтезу ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермента арахидонового каскада [4–7], участвующего в метаболизме эпоксижирных кислот до вицинальных диолов, проведена целенаправленная модификация липофильной части молекул ингибиторов. В предыдущих работах нами показано, что отдаление адамантильного фрагмента от уреидной (или тиоуреидной) группы на метиленовый мостик приводит к повышению ингиби-

¹ Сообщение VI см. [1].



рующей активности в отношении sEH в 2–4 раза, а также положительно влияет на водорастворимость [8–10].

Выбор структуры исходных соединений обусловлен наличием ароматического фрагмента, участвующего в гидрофобных взаимодействиях с мишенью, а также наличием атомов фтора и хлора, являющихся акцепторами водородных связей. Наличие таких групп может вызвать дополнительные связывания в активном центре фермента, повышая ингибирующую активность, а также повлиять на водорастворимость и температуру плавления полученных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известный синтез 1-(изоцианометил)адамантилана (**3**) по реакции Курциуса из 1-адамантилукусной кислоты включает стадию получения промежуточного хлорангидрида 1-адамантилукусной кислоты, который подвергается превращению в изоцианат под действием азидата натрия [11]. Существенным недостатком данного метода является применение токсичного тионилхлорида и взрывоопасного азидата натрия. Поэтому в данной работе синтез изоцианата **3** был проведен по одностадийному методу с участием дифенилфос-

форилазида (ДФФА) как источника ацилазидной группы (схема 1).

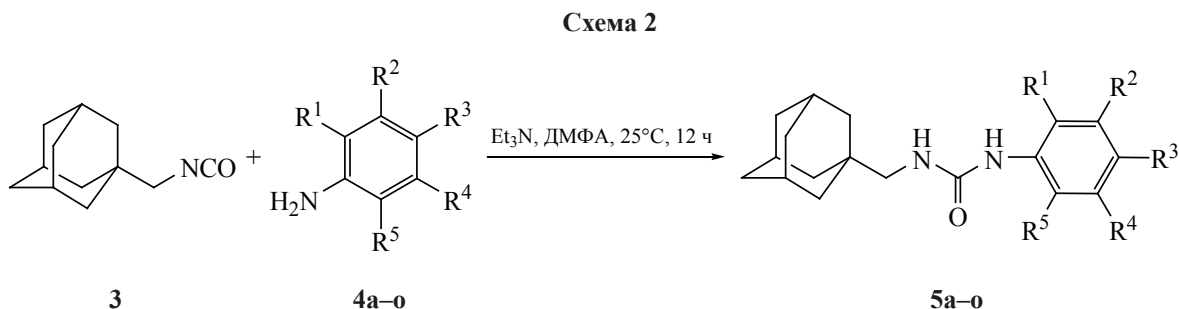
Для этого из 1-бромадамантана (**1**) была получена 1-адамантилукусная кислота (**2**) с выходом 93%. Последующим действием на кислоту **2** эквивалентных количеств ДФФА и Et₃N был получен 1-(изоцианометил)адамантилан (**3**) с выходом 85%.

Изоцианат **3** использовали для синтеза 1,3-дизамещенных мочевинов **5a–o** в реакции с моно- и дигалоген замещенными анилинами **4a–o** (схема 2).

Синтез осуществляли в среде безводного ДМФА в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 10–92%.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹H, ¹³C, а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ¹H присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевиновой группы. Сигнал в области 5.68–6.81 м.д. соответствуют протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.75–8.64 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

Анализ спектров ЯМР ¹⁹F показал зависимость сдвигов сигналов атома F от их положения в аромати-



R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F (**5a**); R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H, R³ = F (**5b**); R¹ = R³ = F, R² = R⁴ = R⁵ = H (**5c**);
 R¹ = R⁵ = F, R² = R³ = R⁴ = H (**5d**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = R³ = F (**5e**); R¹ = R⁴ = F, R² = R³ = R⁵ = H (**5f**);
 R¹ = R³ = R⁵ = H, R² = R⁴ = F (**5g**); R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl (**5h**); R¹ = Cl, R³ = F, R² = R⁴ =
 R⁵ = H (**5i**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl, R³ = F (**5j**); R¹ = F, R² = Cl, R³ = R⁴ = R⁵ = H (**5k**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H,
 R² = F, R³ = Cl (**5l**); R¹ = F, R³ = Cl, R² = R⁴ = R⁵ = H (**5m**); R¹ = F, R⁵ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H (**5n**);
 R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = CF₃ (**5o**).

тическом кольце. Так для атомов F были характерны следующие сдвиги: $-119.08 \div -133.10$ м.д. (**5c**, **d**, **f**, **k**, **m**, **n**) для атомов F, находящихся в положении R¹ ароматического кольца; $-110.01 \div -137.77$ м.д. (**5a**, **e-g**, **l**) в положении R² и R⁴; $-120.52 \div -148.57$ м.д. (**5b**, **c**, **e**, **i**, **j**) в положении R³ и $-116.70 \div -119.08$ м.д. (**5d**) в положении R⁵. У со-

единения **5o** атомы F, находящиеся в трифторметильном заместителе, характеризуется одним сигналом в области -61.33 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов F и Cl в ароматическом кольце.

Выход мочевины напрямую зависел от природы субстрата. Мочевинны, содержащие один атом

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **5a-o**

Соединение	Структура	Mr	logP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5a		302	4.52	87–88	92
5b		302	4.55	170–171	92
5c		320	4.64	167–168	74
5d		320	4.61	182–183	10
5e		320	4.64	142–143	70
5f		320	4.64	92–93	82
5g		320	4.64	124–125	70

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Mr	logP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5h		319	5.04	163–164	92
5i		337	5.15	161–162	72
5j		337	5.15	115–116	73
5k		337	5.13	120–122	85
5l		337	5.15	102–105	76
5m		337	5.15	109–110	76
5n		337	5.13	113–114	79
5o		352	5.25	153–155	71

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

фтора в ароматическом кольце, имели максимальный выход 92%. Введение второго атома фтора приводило к снижению выходов до 10–82%. Наименьший выход был у мочевины **5d** (10%),

в структуре которой атомы фтора находятся в *орто*-положении. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **5a–o** представлены в таблице.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\text{Log}P$ для полученных соединений находится в пределах 4.52–5.25, что в среднем на 0.09 единиц выше, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-(изоцианато)адамантиана [1], и на 0.17 единиц ниже, чем для соединений, полученных на основе 1-(изоцианатоэтил)-адамантиана [12]. Для серии мочевины **5a–g**, содержащих в своей структуре в ароматическом кольце только атомы фтора, коэффициент липофильности $\text{Log}P = 4.52\text{--}4.64$, что соответствует правилу Липински [13]. При замене атома фтора в ароматическом кольце на атом хлора коэффициент липофильности возрастает до 5.04–5.25. Вероятно, это связано с меньшей электроотрицательностью атома Cl по сравнению с атомом F. При сопряжении с двойной связью связь C–F за счет резонанса приобретает двосвязанный характер, в результате чего радиус ковалентной связи становится еще меньше, и в пространственном отношении атом фтора становится почти неотличим от атома водорода [14].

Температура плавления полученных мочевины, содержащих метиленовый мостик между адамантимальным фрагментом и мочевиной группой, ниже на 49–122°C, чем температура плавления аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-(изоцианато)адамантиана. Пониженная температура плавления мочевины является положительным свойством ингибиторов, упрощающим процесс приготовления лекарственных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-(трифторметил)анилин ($\geq 99\%$, CAS 98-16-8), триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 3-фторанилин (99%, CAS 372-19-0), 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), 2,5-дифторанилин (99%, CAS 367-30-6), 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4), 2-хлор-4-фторанилин (97%, CAS 2106-02-7), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-хлор-2-фторанилин (97%, CAS 2106-04-

9), 4-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 57946-56-2), 2-хлор-6-фторанилин (97%, CAS 363-51-9) производства фирмы «Alfa Aesar» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США).

Адамantan-1-уксусная кислота (2). В трехгорлый реактор, находящийся на ледяной бане и снабженный термометром, капельной воронкой и верхнеприводной мешалкой, загружали при перемешивании 540 мл 98%-ной серной кислоты и 12.5 мл 65%-ной азотной кислоты. Смесь охлаждали до 0–2°C, затем вносили 100 г (0.475 моль) 1-бромадамантиана. Реакционную массу выдерживали 0–2°C и в течение 1.5 ч прикапывали 271 мл (3.487 моль) винилиденхлорида. Затем смесь перемешивали при той же температуре еще 1 ч и выливали в лед. После таяния льда продукт отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Затем кислоту очищали переосаждением. Выход 83.9 г (93%), т.пл. 135–136°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 (5) [M] $^+$, 149 (22.0) [$M - \text{COOH}$] $^+$, 135 (100.0) [Ad] $^+$. Найдено, %: C 74.11; H 9.38. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.19; H 9.34. M 194.23.

1-(Изоцианатометил)адамantan (3). К смеси 5 г (25.8 ммоль) адамантан-1-уксусной кислоты (2) и 3.6 мл (26.0 ммоль) триэтиламина в 100 мл безводного толуола в течение 30 мин прикапывали 5.6 мл (25.8 ммоль) ДФФА 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 4.18 г (85%), маслянистая жидкость. Спектр ЯМР

^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.50–1.95 м (15H, Ad), 2.98 с (2H, CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191.2 (6.0) $[\text{M}]^+$, 149.2 (30.0) $[\text{M} - \text{NCO}]^+$, 135 (100.0) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 75.33; Н 8.99; N 7.35. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 75.35; Н 8.96; N 7.32. M 191.27.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-фторфенил)-мочевина (5a). К 0.25 г (1.3 ммоль) 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) в 5 мл безводного ДМФА прибавляли 0.145 г (1.3 ммоль) 3-фторанилина 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 0.364 г (92%), т.пл. 87–88°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.17–1.20 т (1H, Ad, J_1 7.3, J_2 7.3 Гц), 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 11.1, J_2 11.9 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 6.17 м (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 6.67 т.д.д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.5, J_2 2.6, J_3 0.9 Гц), 7.01 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.2, J_2 2.0, J_3 0.9 Гц), 7.22 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.2, J_2 8.2, J_3 6.9 Гц), 7.45 д.т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.3, J_2 2.3 Гц), 8.64 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –112.49. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 (77.4) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 605 (12.3) $[2\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.47; Н 7.69; F 6.25; N 9.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.50; Н 7.67; F 6.28; N 9.26. M 302.39.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-фторфенил)-мочевина (5b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.145 г 4-фторанилина. Выход 0.360 г (92%), т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (6H, Ad, J_1 12.6, J_2 12.6 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 6.01 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.00–7.07 м (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.35–7.42 м (2H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.32 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.24 (Ad), 33.95 (Ad), 37.12 (2C, Ad), 39.71 (3C, Ad), 40.67 (6C, Ad), 51.31 (2C, CH_2), 115.47 д (2C, 3,5- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 22.0 Гц), 119.54 д (2C, 2,6- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 137.51 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 155.97 $[\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}]$, 158.10 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –122.87. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 (53.8) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 344 (100.0) $[\text{M} + \text{CAN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.52; Н 7.66; F 6.26; N 9.24.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.50; Н 7.67; F 6.28; N 9.26. M 302.39.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (5c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,4-дифторанилина. Выход 0.310 г (74%), т.пл. 167–168°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (7H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 12.9, J_2 12.1 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.50 к (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.2, J_2 6.2, J_3 6.0 Гц), 6.92–6.98 м (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.18 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.7, J_2 8.9, J_3 2.9 Гц), 7.20 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 9.3, J_3 6.2 Гц), 8.19 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –126.48 (4-F), –120.08 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 (26.8) $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.42; Н 6.95; F 11.82; N 8.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (5d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,6-дифторанилина. Выход 0.042 г (10%), т.пл. 182–183°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (7H, Ad, J 2.8 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 12.3, J_2 12.3 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.80 д (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 6.26 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.06 т (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.22 т.т (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.3, J_2 8.3, J_3 6.2 Гц), 7.75 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –119.08 (2F, 2,6-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 (9.9) $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.45; Н 6.90; F 11.88; N 8.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (5e). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 3,4-дифторанилина. Выход 0.291 г (70%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 12.1, J_2 12.1 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 6.13 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.00 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 4.2, J_3 2.0 Гц), 7.23 д.т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 10.5, J_2 9.1, J_3 9.1 Гц), 7.62 д.д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 13.8, J_2 7.5, J_3 2.7 Гц), 8.57 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр

ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.57 (4-F), -137.77 (3-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (2.3) $[M - \text{H}]^-$, 355 (100.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: C 67.44; H 6.93; F 11.83; N 8.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.48; H 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,5-дифторфенил)мочевина (5f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,5-дифторанилина. Выход 0.341 г (82%), т.пл. 92–93°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 11.3, J_2 11.3 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 5.68 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.64–6.72 м (4- $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.85 т.т (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.7, J_3 3.4, J_4 3.4 Гц), 7.29 д.д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.1, J_2 9.0, J_3 5.2 Гц), 8.46 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -135.09 (5-F), -116.70 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (2.0) $[M - \text{H}]^-$, 355 (31.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: C 67.49; H 6.96; F 11.81; N 8.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.48; H 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3,5-дифторфенил)мочевина (5g). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 3,5-дифторанилина. Выход 0.291 г (70%), т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 9.3, J_2 9.0 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.24 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.79 д.т (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 2.4, J_3 2.4 Гц), 7.10 д.д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 10.2, J_2 2.3 Гц), 7.20 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 7.6, J_2 2.3 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -110.01 (2F, 3,5-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (4.0) $[M - \text{H}]^-$, 355 (100.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: C 67.44; H 6.90; F 11.89; N 8.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.48; H 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлорфенил)мочевина (5h). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.165 г 3-хлоранилина. Выход 0.382 г (92%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.45 д (6H, Ad, J 2.2 Гц), 1.64 к (6H, Ad, J_1 11.7, J_2 12.0 Гц), 1.94 с (3H, Ad), 2.80 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 6.15 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.91 д (1H,

4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.19 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.1 Гц), 7.22 т (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.0, J_2 8.1 Гц), 7.68 д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.0 Гц), 8.56 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (11.5) $[M]^+$, 127 (100.0) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNH}]^+$, 135 (100.0) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 67.85; H 7.24; Cl 11.10; N 8.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.81; H 7.27; Cl 11.12; N 8.79. M 318.84.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевина (5i). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 2-хлор-4-фторанилина. Выход 0.315 г (72%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.8 Гц), 1.49 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 11.3, J_2 11.0 Гц), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.81 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J 5.9 Гц), 7.10–7.22 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.36 т.д (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.5, J_3 3.0 Гц), 7.62–7.67 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.14 д.д.д (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$, J_1 9.4, J_2 5.9, J_3 3.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -120.52 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (1.2) $[M + \text{H}]^+$, 355 (1.1) $[M + \text{H}_2\text{O}]^+$, 379 (1.0) $[M + \text{CAN} + \text{H}]^+$, 420 (42.1) $[M + 2\text{ACN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 64.17; H 6.56; Cl 10.55; F 5.62; N 8.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 64.18; H 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (5j). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 3-хлор-4-фторанилина. Выход 0.320 г (73%), т.пл. 115–116°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 11.6, J_2 11.6 Гц), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.62 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.2, J_2 6.2 Гц), 7.04–7.10 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.17–7.22 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10–8.15 м (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.40 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -133.42 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 (100.0) $[M + 2\text{ACN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 64.19; H 6.59; Cl 10.56; F 5.66; N 8.30. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 64.18; H 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)мочевина (5k). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 3-хлор-2-фторанилина.

Выход 0.375 г (85%), т.пл. 83–84°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 11.1, J_2 11.2 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 6.13 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.24 т (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.0, J_2 9.0 Гц), 7.32 д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.73–7.80 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.7, J_2 6.8, J_3 2.1 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –126.57. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (7.4) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^-$, 372 (2.1) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.13; Н 6.53; Cl 10.58; F 5.69; N 8.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)мочевина (5l). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 4-хлор-3-фторанилина. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 12.4, J_2 10.6 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.21 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.20 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.8, J_2 2.5, J_3 1.0 Гц), 7.37 т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.7 Гц), 7.63 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.4, J_2 12.1, J_3 2.4 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –115.37. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (9.0) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^-$, 372 (2.0) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.14; Н 6.55; Cl 10.50; F 5.69; N 8.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-хлор-2-фтор-фенил)мочевина (5m). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 4-хлор-2-фторанилина. Выход 0.335 г (76%), т.пл. 109–110°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 12.3, J_2 12.2 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.59 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.0, J_2 6.0 Гц), 7.14 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.34 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 2.4, J_2 11.3 Гц), 8.18 т (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.34 д (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –128.09. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (3.8) [$M - \text{H}$] $^-$, 372 (15.2) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.15; Н 6.55; Cl 10.57; F 5.60; N 8.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(6-хлор-2-фтор-фенил)мочевина (5n). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 6-хлор-2-фторанилина. Выход 0.348 г (79%), т.пл. 113–114°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.5 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 11.4, J_2 11.4 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.67 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.0, J_2 6.0 Гц), 7.09 д.д.д (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 4.2, J_3 2.7 Гц), 7.20 д.д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.3, J_2 8.7 Гц), 7.30 д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.1, J_2 8.8 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –133.10. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (4.9) [$M - \text{H}$] $^-$, 372 (11.8) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.17; Н 6.56; Cl 10.52; F 5.69; N 8.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-(трифтор-метил)фенил)мочевина (5o). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.211 г 3-(трифторметил)анилина. Выход 0.327 г (71%), т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 с (1H, Ad), 1.48 с (6H, Ad), 1.64 к (4H, Ad, J_1 12.7, J_2 11.3 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.19 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.20 д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.33 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 т (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.0, J_2 8.0 Гц), 7.62 д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.98 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.26 (Ad), 33.98 (Ad), 37.14 (2C, Ad), 39.71 (3C, Ad), 40.74 (3C, Ad), 51.67 (2C, CH_2), 113.92 (2- $\text{C}_{\text{аром}}$), 114.98 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$), 117.51 (CF_3), 118.87 (6- $\text{C}_{\text{аром}}$), 122.63 (5- $\text{C}_{\text{аром}}$), 130.18 (3- $\text{C}_{\text{аром}}$), 140.81 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 159.14 [$\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$]. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.33 (3F, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 (1.0) [$M - \text{H}$] $^-$, 387 (15.0) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.71; Н 6.56; F 16.19; N 7.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.76; Н 6.58; F 16.17; N 7.95. M 352.39.

ВЫВОДЫ

Разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевинок, содержащих метиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочевиной группой. Предлагаемые методы характеризуются доступностью исходных реагентов, простотой синтеза, выделения и очист-

ки соединений. Предложен альтернативный, более безопасный метод получения 1-(изоцианато)адаммантана (**3**). Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Иванкина О.М., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1824–1835. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., Ivankina O.M., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*.] doi 10.1134/S1070428020120027
2. Park S.J., Kim Y.G., Park H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10094–10100. doi 10.1021/ja1098325
3. Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Scherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
4. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
5. Dorrance A.M., Rupp N., Pollock D.M., Newman J.W., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, *46*, 842–848. doi 10.1097/01.fjc.0000189600.74157.6d
6. Liu J.Y., Yang J., Inceoglu B., Qiu H., Ulu A., Hwang S.H., Chiamvimonvat N., Hammock B.D. *Biochem. Pharm.* **2010**, *79*, 880–887. doi 10.1016/j.bcp.2009.10.025
7. Manhiani M., Quigley J.E., Knight S.F., Tasoobshirazi S., Moore T., Brands M.W., Hammock B.D., Imig J.D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2009**, *297*, F740–F748. doi 10.1152/ajprenal.00098.2009
8. Hwang S.H., Weckslers 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
9. 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
10. 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
11. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/s1070428017050050
12. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1004–1013. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1004–1013.] doi 10.31857/S0514749220070022
13. 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
14. Исикава Н., Кобаяси Ё. *Фтор, химия и применение*. М.: Мир, **1982**.

Synthesis and Properties of 1,3-Displaced Ureas and Their Isosteric Analogues Containing Polycyclic Fragments: VII. Synthesis and Properties 1-[(Adamantan-1-yl)methyl]- 3-(fluorine, chlorophenyl) Ureas

D. V. Danilov^a, V. S. D'yachenko^{a, b}, Y. P. Kuznetsov^a, V. V. Burmistrov^{a, b}, and G. M. Butov^{a, b, *}

^a Volgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd 400005 Russia

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

*e-mail: butov@volpi.ru

Received October 22, 2020; revised October 29, 2020; accepted October 30, 2020

The reaction of 1- (isocyanatomethyl) adamantane with mono-halogen and dihalogen-substituted anilines synthesized a series of 1,3-disubstituted ureas containing in their structure a lipophilic adamantane structure remote from the ureide group on the methylene bridge. The yields of the target products amounted to 92%. Synthesized ureas are target oriented inhibitors of soluble human epoxide hydrolase (sEH).

Keywords: adamantane, isocyanate, urea, halogen-containing anilines, soluble epoxide hydrolase, sEH