

УДК 547.239

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XI.<sup>1</sup> 1-[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)АЛКИЛ]-3-АРИЛ СЕЛЕНОМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Я. П. Кузнецов<sup>a</sup>, Е. В. Рассказова<sup>a</sup>, Д. А. Питушкин<sup>a, b</sup>, А. В. Ештуков<sup>c</sup>, В. В. Васипов<sup>d</sup>, В. В. Бурмистров<sup>a</sup>, Г. М. Бутов<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,  
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,  
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а  
\*e-mail: butov@volpi.ru

<sup>c</sup> ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», Россия, 105118 Москва, ш. Энтузиастов, 38

<sup>d</sup> ФГБНУ «ФИЦ Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова»,  
Россия, 190000 Санкт-Петербург, ул. Б. Морская, 42/44

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

После доработки 01.06.2021 г.

Принята к публикации 04.06.2021 г.

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых селеномочевин, содержащих адамантильные фрагменты с выходом 23–75%. Усовершенствован способ выделения и очистки ароматических изоселеноцианатов. Уточнен химический сдвиг атома углерода в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C селеноуреидной [–NH–C(Se)–NH–] группы. Синтезированные селеномочевины являются перспективными ингибиторами не только эпоксидгидролазного (sEH-H), но и фосфатазного (sEH-P) доменов растворимой эпоксидгидролазы человека.

**Ключевые слова:** адамантан, растворимая эпоксидгидролаза, производные адамантана, селеномочевина, изоселеноцианат

DOI: 10.31857/S0514749221070028

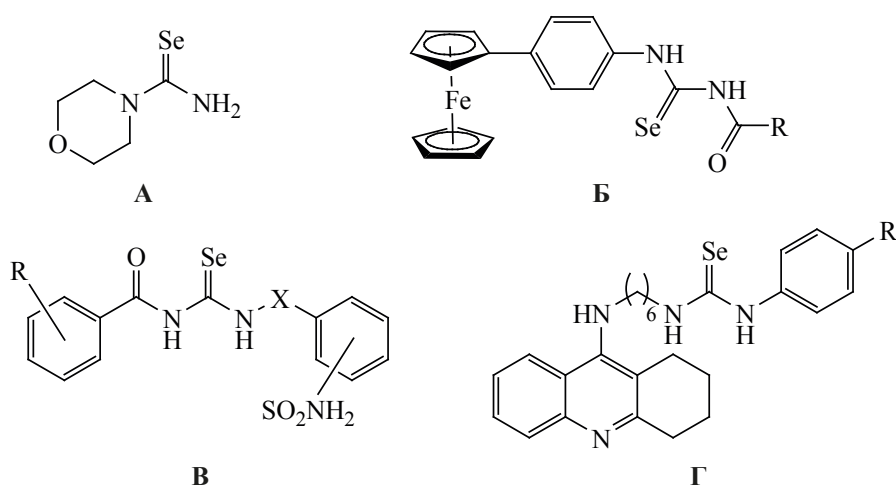
## ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами сообщалось о синтезе адамантилсодержащих 1,3-дизамещённых мочевины [2, 3] и тиомочевины [4], которые проявляют ингибирующую активность в отношении С-эпоксидгидролазного домена (sEH-H) растворимой эпоксидгидролазы (sEH) человека [5, 6], который участвует в метаболизме эпоксиджирных кислот до соответствующих

вицинальных диолов посредством каталитического присоединения молекулы воды [7]. sEH является перспективной мишенью в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний. sEH

В настоящее время физиологическая роль фосфатазного домена sEH полностью не ясна [8]. Предполагается, что его основной функцией является повышение стабильности домен-перевернутой структуры фермента [9], однако согласно

<sup>1</sup> Сообщение X см. [1].



Известные биологически активные соединения, содержащие селеноуреидную группу

большинству последних исследований физиологическая роль фосфатазного домена sEH значительно шире. Так, недавно было обнаружено влияние ингибирования sEH-P на уровень холестерина в головном мозге [10].

С целью создания новых ингибиторов sEH-P были предложены подходы к дизайну молекул ингибиторов, основанные на изостерической замене атома халькогена и разработаны методы синтеза ряда серосодержащих аналогов мочевины [11–14]. В этой связи изостерическая замена атома халькогена в уреидной группе на атом Se имеет существенный научный и практический интерес. Кроме того, сведения о селеномочевинах, содержащих адамантильный радикал в литературе практически отсутствуют [15].

1,1-Дизамещенные селеномочевины исследованы в роли антиоксидантов. Поглощающая активность супероксид-аниона 1-селенокарбамоилпирролидином и 1-селенокарбамоилморфолином (см. рисунок, А) при концентрации 333 нмоль/л составляла 71.1% и 74.7% соответственно [16].

Противогрибковую активность в отношении *Faussarium solani* и *Helmentosporium sativum* проявляют 1-(2/3/4-метоксибензоил)-3-(4-ферроценнилфенил) селеномочевины (см. рисунок, Б) [17].

N-[(4-Сульфомоилфенетил)карбамоселеноил]-бензамиды (см. рисунок, В), содержащие в своей структуре селеноуреидную группу, были исследованы в качестве ингибиторов ( $K_1 = 0.7$  нмоль/л – 9.5 ммоль/л) карбоангидразы человека (СА, ЕС

4.2.1.1), которая участвует в протекании различных заболеваний, таких как глаукома, пигментный ритинит, эпилепсия и онкологические заболевания [18].

Замещенные фенилселеномочевины, синтезированные на основе такрина (см. рисунок, Г), проявляют более высокую антипролиферативную активность ( $GI_{50} = 0.66–8.1$  мкмоль/л) в отношении клеточных линий рака A549, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D и WiDr, чем применяемые в настоящее время в химиотерапии препараты 5-фторурацил ( $GI_{50} = 2.3–49.0$  мкмоль/л) и цисплатин ( $GI_{50} = 1.9–26.0$  мкмоль/л) [19].

Дизамещенные селеномочевины были синтезированы обработкой карбодиимидов [20, 21] или цианамидов [22–24] LiAlHSeH в диэтиловом эфире в присутствии HCl.

Селеномочевины также могут быть получены реакцией дизамещенных цианамидов с селенидом водорода и аммиаком в этаноле [23]. Селенид водорода *in situ* образуется под действием HCl на селенид- или гидроселенид натрия, которые получают реакцией селена с тетрагидридоборатом натрия в протонных растворителях (вода, этанол) [25].

Известен *one-pot* синтез производных селеномочевин в мягких условиях из различных вторичных и первичных аминов и тетраэтиламмоний тетраселеновольфрамата ( $[\text{Et}_4\text{N}]_2\text{WSe}_4$ ) [26]. Последний добавляли к смеси соли Вихе ( $\text{Me}_2\text{N}=\text{CCl}_2$ ) и амина в присутствии карбоната калия.

В другом *one-pot* синтезе, первоначально триметилалюминий реагировал с бис(трибутилстантил)селенидом с образованием бис(диметилалюмино)селена, реакция которого с изоцианатом давала изоселеноцианат. Последний *in situ* вводили в реакцию с первичными и вторичными аминами, приводящую к образованию селеномочевин с выходом 65–98% [7].

Селеномочевины с различными алифатическими и ароматическими заместителями с выходом до 60–70% получены заменой метилсульфанильной группы в *S*-метилизотиомочевинах действием гидроселенид иона  $\text{HSe}^-$  [27]. Реакции проводили при pH 8–9.

Наиболее распространенный метод получения селеномочевин по реакции изоселеноцианатов с аминами [28–30] имеет ряд преимуществ, связанных со стабильностью, относительно низкой токсичностью исходных реагентов и высокой скоростью протекания реакции. В этой связи разработка способов синтеза изоселеноцианатов является приоритетной задачей для эффективного получения селеномочевин. Для синтеза адамантилсодержащих селеномочевин возможно использование как адамантилсодержащих изоселеноцианатов, так и аминов. Учитывая, что ассортимент адамантилсодержащих аминов значительно шире, чем соответствующих изоселеноцианатов, их использование в качестве реагентов с каркасным заместителем является более целесообразным.

Наиболее изученным методом синтеза органических изоселеноцианатов является реакция элементарного селена с изонитрилами [31], которые могут быть получены из соответствующих аминов различными способами [32–34]. Другие методы получения изоселеноцианатов заключаются во взаимодействии первичных аминов с эквивалентным количеством  $\text{CSe}_2$  и  $\text{HgCl}_2$  в присутствии триэтиламина [35], обработку изоцианатов селенидом

фосфора (V) [36], фотохимическую перегруппировку селеноцианатов [37] и реакцией оксидов нитрилов с первичными селеноамидами [38].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изоселеноцианатов осуществляли по известной методике из соответствующих аминов действием дихлоркарбена с последующим добавлением элементарного селена (схема 1) [39].

В связи с тем, что селеноорганические соединения коммерчески малодоступны, нами выполнены исследования по оптимизации синтеза и выделения коммерчески недоступного фенилизоселеноцианата, прежде всего для исключения его очистки колоночной хроматографией, которая используется при выделении ароматических изоселеноцианатов.

Известные методы получения фенилизоселеноцианата основаны на *one pot* синтезе по схеме 2 из аминов (или формиланилина) и отличаются лишь реагентами, применяемыми на стадии синтеза изонитрилов. Для этих целей используют фосген или трифосген, селеноуглерод, реактив Бёрджесса и другие дорогостоящие или опасные реагенты. Кроме того, не все приводимые в литературе реакции являлись воспроизводимыми.

Наиболее простым методом получения изонитрилов из аминов, в т.ч. фенилизонитрила, является генерирование дихлоркарбена известным методом (схема 2).

Первоначально реакцию осуществляли следующим образом: к 1 экв амина прибавляли 1.33 экв хлороформа, 10 экв хлористого метилена, 5.7 экв NaOH в виде 50% водного раствора и 0.033 экв катализатора межфазного переноса Aliquat 336. После кипячения реакционной массы в течение 4 ч добавляли 1.26 экв мелко помолотого серого селена и кипятили еще 1.5 ч.

Схема 1

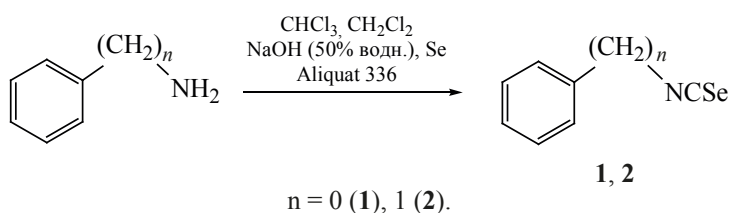
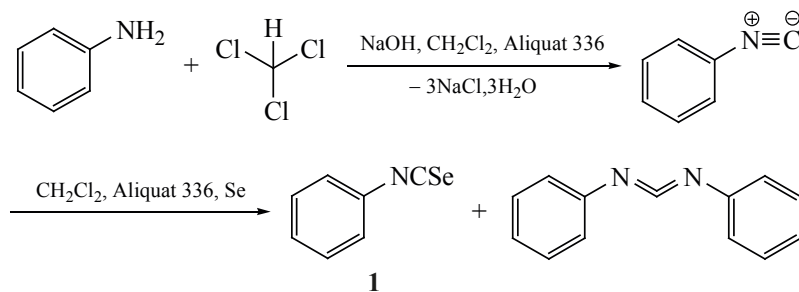


Схема 2



Методом ГХ-МС реакционной массы было установлено наличие фенилизоселеноцианата [ $m/z$  ( $I$ , %): 183 (100), 156 (10), 103 (32), 77 (80), 51 (32), 39 (6);  $\tau = 8.754$  мин], продуктов распада катализатора, а также побочного продукта – дифенилкарбодиимида [ $m/z$  ( $I$ , %): 194 (100), 166 (2), 103 (4), 91 (15), 77 (18);  $\tau = 14.218$  мин] и не прореагировавшего анилина. При этом соотношение изоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду составило 1:2. Найдено, что катализатор легко удаляется фильтрацией реакционной массы через тонкий слой (2 мм) силикагеля на стеклянном фильтре, после чего была выделена реакционная масса, содержащая только фенилизоселеноцианат **1** и дифенилкарбодиимид **1a**.

Попытка очистки фенилизоселеноцианата вакуумной перегонкой ( $P = 25$  мбар,  $t = 180\text{--}185^\circ\text{C}$ ) очищенной реакционной массы не дала хорошего разделения продуктов реакции, несмотря на существенные различия в температурах кипения, а лишь привела к образованию смолистых веществ и снижению выхода. В продукте перегонки соотношение фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду увеличилось и составило 2.33:1. По-видимому, продукты образуют азеотропную смесь и очистка фенилизоселеноцианата таким методом затруднительна.

Попытка разделения продуктов реакции вымораживанием из гексана при температуре минус  $19^\circ\text{C}$  привела к выпадению только дифенилкарбодиимида и увеличению содержания фенилизоселеноцианата в маточном растворе до 80% (соотношение изоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду 4:1).

Увеличение времени реакции для первой стадии (до 8 ч) положительно влияло на образование фенилизонитрила (соотношение фенилизонитри-

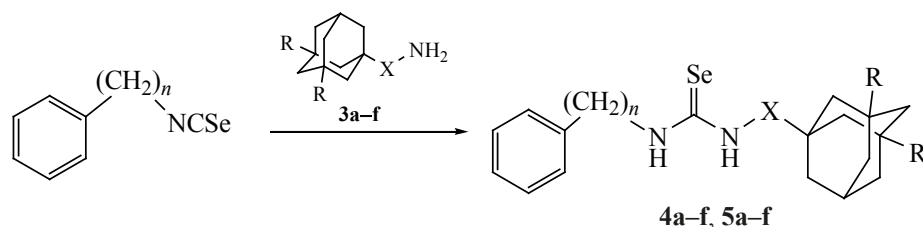
ла к анилину 4:1). Однако, даже при увеличении времени реакции до 24 ч, полная конверсия анилина в изонитрил не наблюдалась, в реакционной массе присутствие анилина составляло до 14%. В этой связи с целью исключения образования симметричной дифенилселеномочевины на второй стадии, требовалась дополнительная промывка органического слоя разбавленной соляной кислотой.

Увеличение времени реакции второй стадии (до 12 ч) негативно влияло на соотношение продуктов реакции. Так, при времени реакции 2.5 ч соотношение фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду составляло  $\sim 1:1$ , то при ее увеличении до 12 ч это соотношение увеличилось до  $\sim 1:2$ . Таким образом, оптимальное время для первой стадии составляет 8–10 ч, второй стадии – 1.5–2 ч.

Проведение реакции без катализатора межфазного переноса Aliquat 336 не приводило к образованию промежуточного изонитрила. В реакционной массе был обнаружен в основном только исходный анилин. Увеличение количества катализатора до 3-х кратного приводило к полной конверсии амина в промежуточный изонитрил. В этом случае также наблюдалось образование дифенилкарбодиимида, однако с лучшим соотношением фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду равным (4:1), чем при соотношении амин: Aliquat 336 – 1:1.26 (1:2).

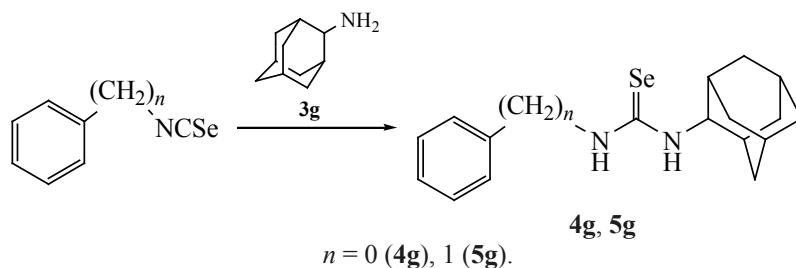
Нами предложен новый способ выделения и очистки фенил- (**1**) и бензилизоселеноцианата (**2**). Эффективность разработанного способа заключается в методе очистки целевых продуктов без использования длительного и трудоемкого процесса разделения веществ колоночной хроматографией. Процесс быстрой очистки изоселеноцианатов достигается фильтрацией реакционной массы через

Схема 3



**4**,  $n = 0$ ,  $R = H$ ,  $X = -$  (**a**);  $X = CH_2$  (**b**);  $X = CH(CH_3)$  (**c**);  $X = CH_2CH_2$  (**d**),  $X = 1,4-Ph$  (**e**);  
 $R = CH_3$ ,  $X = -$  (**f**); **5**,  $n = 1$ ,  $R = H$ ,  $X = -$  (**a**);  $X = CH_2$  (**b**);  $X = CH(CH_3)$  (**c**);  
 $X = CH_2CH_2$  (**d**),  $X = 1,4-Ph$  (**e**);  $R = CH_3$ ,  $X = -$  (**f**).

Схема 4



силикагель и удалением исходного растворителя ( $CH_2Cl_2$ ) с последующей перекристаллизацией из гексана. Чистота составила 99+% (ГХ-МС). Свойства изоселеноцианатов **1** и **2** соответствовали литературным данным [40].

Разработана методика очистки изоселеноцианатов на пластинах для препаративной ТСХ (Merck 20×20 см PLC Силикагель 60 F<sub>254</sub>, толщина слоя силикагеля 2 мм, с концентрационной зоной 20×4 см) с выделением препаративно чистых веществ, состав и строение которых подтверждено методом ГХ-МС.

Синтезированные изоселеноцианаты **1** и **2** использованы нами для получения 1-[(адамantan-1-ил)алкил]-3-фенил- **4a-g** и бензил- селеномоче-

вин **5a-g** по реакции с адамантилсодержащими аминами различного строения **3a-g** (схемы 3 и 4).

Синтез проводили в среде диэтилового эфира в присутствии эквимолярного количества  $Et_3N$  в течение 8 ч. После удаления эфира, реакционную массу перемешивали еще 1 ч с 1 н HCl и выпавшую в осадок селеномочевину отфильтровывали. Выход составил 23–75%.

Структуру полученных селеномочевин подтверждали методом ЯМР-спектроскопии  $^1H$  и элементным анализом. Для соединения **4a** снят спектр ЯМР  $^{13}C$ .

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **4a-g** присутствует характерный сигнал в области 7.48–7.96 м.д. соответствующий протону NH мочеви-

**Таблица 1.** Влияние атома халькогена на химические сдвиги  $^1H$  и  $^{13}C$  в спектрах ЯМР структурных аналогов соединения **4a**

Связь	Химический сдвиг $^1H$ и $^{13}C$ , м.д.		
	Атом халькогена X		
	O	S	Se
H-N <sup>1</sup>	5.83	7.20	7.48
H-N <sup>2</sup>	8.20	9.28	9.40
C=X	153.90	178.70	176.56

ной группы, связанной адамантильным фрагментом и сигнал в области 9.60–10.04 м.д. соответствующий протону NH мочевиной группы, связанной с ароматическим кольцом. Введение метиленового мостика между мочевиной группой и ароматическим кольцом смещает соответствующие сигналы в более сильное поле в область 7.91–8.45 м.д.

Изостерическая замена атома O или S на атом Se в структурных аналогах соединения **4a** смещает сдвиги протонов NH в более слабое поле (табл. 1).

Из-за невысокой растворимости соединения **4a** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, возникли трудности в регистрации спектра <sup>13</sup>C, а именно, отсутствие сигнала C=Se. Основываясь на литературных данных [40, 41], мы предположили, что сигнал должен находиться в области 160–220 м.д. Увеличив время эксперимента, путём изменения одного из параметров накопления спектра, а именно, число сканирований образ-

ца с 768 до 7680, нам удалось обнаружить сигнал с химическим сдвигом 176.56 м.д. В аналогичных по структуре **4a** мочеvine и тиомочеvine, сдвиги C=O и C=S составляют 153.9 и 178.7 м.д. Данные по химическим сдвигам свидетельствуют о том, что электроноакцепторные свойства атома селена выше, чем у атома серы. В совокупности с большим атомным радиусом селена, это, по-видимому, может привести к более высокой ингибирующей активности селеномочевин в сравнении с тиомочевинами.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединения **1** не наблюдаются сигналы углерода в положении 1 ароматического кольца и углерода изоселеноцианатной группы, что соответствует литературным данным [40].

В условиях ГХ-МС селеномочевины распадаются (капиллярная кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель-гелий, программируемый нагрев колонки от 80 до 280°C, температура испарителя – 250°C). Основным направлением

**Таблица 2.** Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **5a–e**

№	Структура	Mr	log P <sup>a</sup>	t <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
<b>4a</b>		333	5.03	202–203	45
<b>4b</b>		347	5.04	197–198	58
<b>4c</b>		361	5.37	–	42
<b>4d</b>		361	5.31	141–142	43
<b>4e</b>		409	6.71	163–164	23



Таблица 2. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P <sup>a</sup>	t <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
4f		361	5.15	142–143	30
4g		333	4.87	187–188	47
5a		347	4.73	157–158	65
5b		361	4.74	158–159	71
5c		375	5.07	154–155	59
5d		375	5.01	142–143	74
5e		423	6.41	147–148	75
5f		375	4.85	112–113	24
5g		347	4.58	139–140	68

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

распада является отщепление  $\text{H}_2\text{Se}$  с образованием карбодиимидов общей формулы  $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{N-R}^2$ .

Коэффициент липофильности полученных селеномочевин находится в пределах 4.58–6.71 единиц (табл. 2). Введение метиленового мостика между селеноуреидной группой и ароматическим кольцом приводит к снижению коэффициента липофильности на ~0.3 единиц (при сравнении соединений серии **4** с аналогичными соединениями серии **5**). Также стоит отметить, что добавление метиленового мостика между селеноуреидной группой и адамантильным фрагментом не приводит к изменению коэффициента липофильности. В сравнении с тиомочевинами, коэффициент липофильности селеномочевин выше на ~0.75 единиц [42].

В случае, когда адамантильный фрагмент связан непосредственно с уреидной группой, введение метиленового мостика между уреидной группой и ароматическим кольцом приводит к снижению температуры плавления на 45–48°C (**4a** и **5a**, **4g** и **5g**). Однако температура плавления селеномочевин, содержащих 1,2-этиленовый мостик, практически не зависит от наличия метиленового мостика между уреидной группой и ароматическим кольцом (**4d** и **5d**). Интересно, что температура плавления селеномочевин ниже, чем у аналогичных мочевины, но выше, чем у тиомочевины (202–203°C для соединения **4a**, 167–168°C для тиомочевины аналогичного строения и 239–240°C для мочевины).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные анилин (99.5%, extra pure, CAS 62-53-3), бензиламин (99%, CAS 100-46-9), Aliquat® 336TG (CAS 63393-96-4), селен элементарный серый (99.5+%, 200 mesh, CAS 7782-49-2) производства фирмы Acros Organics; 1-аминоадамантан (97%, CAS 768-94-5), 2-аминоадамантан гидрохлорид (99%, CAS 10523-68-9), 1-амино-3,5-диметиладамантан гидрохлорид ( $\geq 98\%$ , CAS 41100-52-1), 1-аминометиладамантан (98%, CAS 17768-41-1), 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин (99%, CAS 1501-84-4), триэтиламин (BioUltra  $\geq 99.5\%$ , CAS 121-44-8), производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Исходные гидрохлорид 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амин [43] и гидрохло-

рид 4-адамантиланилина [44] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе  $\text{DMSO-}d_6$ ; химические сдвиги  $^1\text{H}$  приведены относительно  $\text{SiMe}_4$ . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

Параметры ЯМР  $^{13}\text{C}$  для определения химического сдвига атома углерода уреидной группы для соединения **4a**: NS = 256; TD0 = 30; AQ = 3.617 с; TD = 256000.

**Фенилизоселеноцианат (1).** Смесь 10.23 г (0.11 моль) анилина, 17.46 г (11.8 мл, 0.146 моль)  $\text{CHCl}_3$ , 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.40 г (0.011 моль) межфазного катализатора Aliquat 336 и 29.48 г (38.41 мл, 0.737 моль) 50%-го водного NaOH энергично перемешивали в течение 1 ч. После прекращения экзотермического эффекта, смесь энергично перемешивали при кипячении с обратным холодильником еще 8 ч. Расход амина контролировали с помощью ГХ-МС. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали от непрореагировавшего анилина 1 н. раствором HCl. После чего, в реакционную массу добавляли 4.40 г (0.011 моль) Aliquat 336, 25.08 г (32.67 мл, 0.627 моль) 50%-го водного раствора NaOH и 10.94 г (0.139 моль) серого мелкодисперсного селена, и смесь перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре. Расход фенилизонитрила контролировали с помощью ГХ-МС. По завершению реакции к реакционной массе прибавляли 30 мл воды и 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , непрореагировавший селен отфильтровывали, и органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ . После удаления осушителя, реакционную массу фильтровали через слой силикагеля (1.5 см) на стеклянном фильтре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, а целевой продукт экстрагировали гексаном (50 мл). Выход 7.64 г (42%). Спектр ЯМР



$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.30–7.33 м (2H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.34–7.37 м (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.38–7.41 м (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ -АПТ (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 126.12 (2C, 3,5- $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.11 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.60 (2C, 2,6- $\text{C}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 185 (15)  $[M + 3]^+$ , 184 (10)  $[M + 2]^+$ , 183 (92)  $[M + 1]^+$ , 182 (7)  $[M]^+$ , 181 (45)  $[M - 1]^+$ , 180 (17)  $[M - 2]^+$ , 179 (19)  $[M - 3]^+$ , 103 (35)  $[\text{Ph}-\text{NC}]^+$ , 77 (100)  $[\text{Ph}]^+$ . Найдено, %: C 46.20; H 2.80; N 7.65.  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NSe}$ . Вычислено, %: C 46.17; H 2.77; N 7.69.  $M$  182.08.

**Бензилизоселеноцианат (2).** Получен аналогично соединению **1** из 11.77 г (0.11 моль) бензиламина, 17.46 г (11.8 мл, 0.146 моль)  $\text{CHCl}_3$ , 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.40 г (0.011 моль) межфазного катализатора Aliquat 336 и 29.48 г (38.41 мл, 0.737 моль) 50%-го водного NaOH. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 199 (24)  $[M + 3]^+$ , 198 (12)  $[M + 2]^+$ , 197 (100)  $[M + 1]^+$ , 196 (9)  $[M]^+$ , 195 (60)  $[M - 1]^+$ , 194 (22)  $[M - 2]^+$ , 193 (26)  $[M - 3]^+$ , 117 (45)  $[\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NC}]^+$ , 91 (100)  $[\text{Ph}-\text{CH}_2]^+$ . Найдено, %: C 49.04; H 3.61; N 7.10.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NSe}$ . Вычислено, %: C 49.00; H 3.60; N 7.14.  $M$  196.11.

**1-(Адамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (4a).** К 0.166 г (1.1 ммоль) 1-аминоадамантана (**3a**) в 10 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата (**1**) и 0.111 г (1.1 ммоль, 0.153 мл)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После удаления эфира, в реакционную массу добавляли 10 мл 1 н HCl и перемешивали в течение 1 ч. После фильтрования осадок промывали водой и сушили. Выход 0.168 г (45%), т.пл. 202–203°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.61–1.68 м (6H, Ad), 1.89 д (3H, Ad,  $J$  2.7 Гц), 2.08 д (3H, Ad,  $J$  14.1 Гц), 2.29 с (3H, Ad), 7.08–7.10 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.13–7.17 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.31–7.38 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.48 с (1H, Ad-NH), 9.60 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ -АПТ (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.51 (2C, Ad), 29.74 (Ad), 35.69 (2C, Ad), 36.31 (2C, Ad), 41.31 (2C, Ad), 44.96 (Ad), 123.39 (2C, 2,6- $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 129.08 (4- $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 130.11 с (2C, 3,5- $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 139.84 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 176.56 (C=Se). Найдено, %: C 61.28; H 6.67; N 8.37.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 61.26; H 6.65; N 8.40.  $M$  333.34.

**1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-фенилселеномочевина (4b).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.182 г

(1.1 ммоль) 1-аминометиладамантана (**3b**) и 0.111 г (1.1 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Выход 0.223 г (58%), т.пл. 197–198°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51 с (6H, Ad), 1.61 д (3H, Ad,  $J$  12.2 Гц), 1.68 д (3H, Ad,  $J$  11.9 Гц), 1.95 с (3H, Ad), 3.38 с (2H, NH- $\text{CH}_2$ ), 7.15 д.т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  14.7, 8.7 Гц), 7.33 д.т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  19.8, 7.7 Гц), 7.44 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.87 с (1H,  $\text{CH}_2$ -NH), 9.90 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 62.22; H 6.94; N 8.10.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 62.24; H 6.96; N 8.06.  $M$  347.36.

**1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фенилселеномочевина (4c).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.12 г (0.66 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.119 г (0.66 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3c**) и 0.067 г (0.66 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Выход 0.101 г (42%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.03 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.56 с (6H, Ad), 1.61–1.72 м (6H, Ad), 1.98 уш.с (3H, Ad), 4.38 уш.с (1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.14–7.18 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.32–7.36 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.47–7.51 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.53 д (1H, CH-NH,  $J$  8.6 Гц), 9.71 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 63.11; H 7.22; N 7.78.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75.  $M$  361.39.

**1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фенилселеномочевина (4d).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3d**) и 0.111 г (1.1 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Выход 0.171 г (43%), т.пл. 141–142°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35–1.38 м (2H, Ad- $\text{CH}_2$ ), 1.53 с (6H, Ad), 1.61–1.71 м (6H, Ad), 1.94 уш.с (3H, Ad), 3.59 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ -NH), 7.16–7.19 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.31–7.37 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.87 с (1H,  $\text{CH}_2$ -NH), 9.68 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: C 63.19; H 7.27; N 7.77.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 63.15; H 7.25; N 7.75.  $M$  361.39.

**1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-фенилселеномочевина (4e).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.29 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина (**3e**) и 0.222 г (2.2 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Выход 0.107 г (23%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.69–1.76 м (6H, Ad), 1.85 уш.с (6H, Ad), 2.05 с (3H, Ad), 7.15–7.18 м (1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.30–7.33 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.34 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.40 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.3 Гц), 10.04 с (2H, 2NH). Найдено, %: C 67.50; H 6.43; N 6.81.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 67.47; H 6.40; N 6.84.  $M$  409.44.

**1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (4f).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана (**3f**) и 0.222 г (2.2 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.121 г (30%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.84 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.99 т (4H, Ad, *J* 7.1 Гц), 1.23–1.38 м (4H, Ad), 1.86–2.02 м (4H, Ad), 2.15 с (1H, Ad), 7.11–7.16 м (1H<sub>аром</sub>), 7.30–7.40 м (4H<sub>аром</sub>), 7.79 с (1H, NH), 9.91 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.18; Н 7.28; N 7.71. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 63.15; Н 7.25; N 7.75. *M* 361.39.

**1-(Адамантан-2-ил)-3-фенилселеномочевина (4g).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.1 ммоль) изоселеноцианата **1**, 0.206 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана (**3g**) и 0.222 г (2.2 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.173 г (47%), т.пл. 187–188°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.59–1.87 м (12H, Ad), 2.04 с (2H, Ad), 4.46 с (1H, Ad), 7.13–7.19 м (1H<sub>аром</sub>), 7.31–7.38 м (2H<sub>аром</sub>), 7.47–7.55 м (2H<sub>аром</sub>), 7.96 с (1H, Ad-NH), 9.93 с (1H, NH-Ph). Найдено, %: С 61.29; Н 6.68; N 8.38. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 61.26; Н 6.65; N 8.40. *M* 333.34.

**1-(Адамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (5a).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.154 г (1.02 ммоль) 1-аминоадамантана (**3a**) и 0.103 г (1.02 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.228 г (65%), т.пл. 157–158°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.63 к (6H, Ad, *J* 12.1 Гц), 2.05 с (3H, Ad), 2.18 с (6H, Ad), 4.76 с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.24–7.27 м (1H<sub>аром</sub>), 7.28–7.31 м (2H<sub>аром</sub>), 7.32–7.36 м (2H<sub>аром</sub>), 7.43 с (1H, Ad-NH), 7.91 с (1H, NH-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 62.20; Н 6.95; N 8.10. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 62.24; Н 6.96; N 8.06. *M* 347.36.

**1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-бензилселеномочевина (5b).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.168 г (1.02 ммоль) 1-аминаметиладамантана (**3b**) и 0.103 г (1.02 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.242 г (68%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.47 с (6H, Ad), 1.53–1.70 м (6H, Ad), 1.92 с (3H, Ad), 3.38 с (2H, CH<sub>2</sub>-Ad), 4.78 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.24–7.36 м (5H<sub>аром</sub>), 7.66 (1H, Ad-CH<sub>2</sub>-NH), 8.15 с (1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph). Найдено, %: С 63.12; Н 7.24; N 7.78. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 63.15; Н 7.25; N 7.75. *M* 361.39.

**1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (5c).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.176 г (0.897 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.160 г (0.897 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-этан-1-амина (**3c**) и 0.091 г (0.9 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.2 г (59%), т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.98 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.40–1.70 м (12H, Ad), 1.94 уш.с (3H, Ad), 4.27 уш.с (1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.79 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>-NH), 7.24–7.28 м (1H<sub>аром</sub>), 7.30–7.37 м (4H<sub>аром</sub>), 7.53 уш.с (1H, CH-NH), 8.03 уш.с (1H, CH<sub>2</sub>-NH). Найдено, %: С 64.00; Н 7.50; N 7.50. C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 63.99; Н 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

**1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (5d).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.220 г (1.02 ммоль) 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (**3d**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.282 г (74%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.30 уш.с (2H, Ad-CH<sub>2</sub>), 1.48 с (6H, Ad), 1.56–1.73 м (6H, Ad), 1.92 с (3H, Ad), 3.55 с (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 4.83 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.23–7.27 м (1H<sub>аром</sub>), 7.28–7.35 м (4H<sub>аром</sub>), 7.67 с (1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 8.17 с (1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph). Найдено, %: С 63.96; Н 7.49; N 7.48. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 63.99; Н 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

**1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-бензилселеномочевина (5e).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.268 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина (**3e**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.323 г (75%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.64–1.79 м (6H, Ad), 1.86 уш.с (6H, Ad), 2.05 с (3H, Ad), 4.85 с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.22–7.27 м (3H<sub>аром</sub>), 7.31–7.38 м (6H<sub>аром</sub>), 8.45 с (1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 9.97 с (1H, NH-Ph-Ad). Найдено, %: С 68.10; Н 6.69; N 6.59. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 68.07; Н 6.67; N 6.62. *M* 423.46.

**1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (5f).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.220 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана (**3f**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.092 г (24%), т.пл. 112–113°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.82 д (6H, 2CH<sub>3</sub>, *J* 11.1 Гц), 1.08–2.12 м (13H, Ad), 4.75 с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.21–7.35 м (5H<sub>аром</sub>), 7.56 с (1H, NH-Ad), 8.04

с (1H, NH-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 63.96; Н 7.49; N 7.50. C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 63.99; Н 7.52; N 7.46. *M* 375.42.

**1-(Адамантан-2-ил)-3-бензилселеномочевины (5g).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.02 ммоль) изоселеноцианата **2**, 0.191 г (1.02 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана (**3g**) и 0.206 г (2.04 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 0.242 г (68%), т.пл. 139–140°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.55–1.61 м (2H, Ad), 1.68–1.85 м (10H, Ad), 1.97 уш.с (2H, Ad), 4.43 уш.с (1H, Ad), 4.77 с (2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.26–7.30 м (1H<sub>аром</sub>), 7.26–7.30 м (1H<sub>аром</sub>), 7.32–7.37 м (4H<sub>аром</sub>), 7.93 с (1H, Ad-NH), 8.20 с (1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph). Найдено, %: С 62.23; Н 7.00 N 8.04. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 62.24; Н 6.96; N 8.06. *M* 347.36.

### ВЫВОДЫ

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых селеномочевин, содержащих адамантильные фрагменты и усовершенствован способ их выделения и очистки с выходом 23–75%. Установлено влияние замены атома халькогена на атом селена на физико-химические свойства синтезированных соединений. Полученные селеномочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00298.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гладких Б.П., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 718–727. [Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 784–792.] doi 10.31857/S0514749221050049
2. 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
3. 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
4. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
5. 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
6. Lockhart Jamieson K., Darwesh A.M., Sosnowski D.K., Zhang H., Shah S., Zhabyeyev P., Yang J., Hammock B.D., Edin M.L., Zeldin D.C., Oudit G.Y., Kassiri Z., Seubert J.M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1691. doi 10.3390/ijms22041691
7. Sun C.P., Zhang X.Y., Morisseau C., Hwang S.H., Zhang Z.J., Hammock B.D., Ma X.C. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 184–215. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01507
8. Бурмистров В.В., Карлов Д.С., Бутов Г.М., Новиков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 1067–1074.
9. Ota K., Hammock B.D. *Science*. **1980**, *207*, 1479–1481. doi 10.1126/science.7361100
10. Domingues M.F., Callai-Silva N., Piovesan A.R., Carlini C.R. *Front. Mol. Neurosci.* **2020**, *12*, 325. doi 10.3389/fnmol.2019.00325
11. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Васипов В.В., Дьяченко В.С., Бутов Г.М. *ХТС*. **2019**, *55*, 619–622. [Burmistrov V.V., Pitushkin D.A., Vasipov V.V., D'yachenko V.S., Butov G.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 619–622.] doi 10.1007/s10593-019-02507-4
12. Burmistrov V., Pitushkin D., Butov G. *SynOpen*. **2017**, *1*, 121–124. doi 10.1055/s-0036-1588574
13. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, *66*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
14. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Морисье К., Хэммок Б.Д. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1569–1575. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V., Pitushkin D.A., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1569–1575.] doi 10.1007/s11172-015-1043-y
15. Zakrzewski J., Huras B., Kielczewska A., Krawczyk M., Hupko J., Jaszczuk K. *Molecules*. **2019**, *24*, 2457. doi 10.3390/molecules24132457
16. Ulu A., Davis B.B., Tsai H.J., Kim I.H., Morisseau C., Inceoglu B., Fiehn O., Hammock B.D., Weiss R.H. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2008**, *52*, 314–323. doi 10.1097/FJC.0b013e318185fa3c
17. Takahashi H., Nishina A., Fukumoto R., Kimura H., Koketsu M., Ishihara H. *Life Sci.* **2005**, *76*, 2185–2192. doi 10.1016/j.lfs.2004.08.037



18. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Hassan T., Bano A. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2014**, *28*, 60–68. doi 10.1002/jbt.21536
19. Angeli A., Carta F., Bartolucci G., Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3567–3573. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.014
20. Roldán-Peña J.M., Alejandre-Ramos D., López Ó., Maya I., Lagunes I., Padrón J.M., Peña-Altamira L.E., Bartolini M., Monti B., Bolognesi M.L., Fernández-Bolaños G.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761–773. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.048
21. Koketsu M., Takakura N., Ishihara H. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3075–3079. doi 10.1081/SCC-120013001
22. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1008–1011. doi 10.1081/SCC-120013001
23. El-Shamy I.E., Abdel-Mohsen A.M., Al-Shehri M.M., El-Hashash M.A., Al-Shamrani K.M. *Life Sci. J.* **2014**, *11*, 385–391. doi 10.7537/marslsj110314.54
24. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6333–6335. doi 10.1016/S0040-4039(01)01251-5
25. Sogabe S., Ando H., Koketsu M., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6603–6606. doi 10.1016/j.tetlet.2006.07.009
26. Keil D., Hartmann H. *Synthesis.* **2004**, *2004*, 15–16. doi 10.1055/s-2003-44349
27. Sivapriya K., Suguna P., Banerjee A., Saravanan V., Rao D.N., Chandrasekaran S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6387–6391. doi 10.1016/j.bmcl.2007.07.085
28. Klayman D.L., Shine R.J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3549–3551. doi 10.1021/jo01263a070
29. Casula A., Begines P., Bettoschi A., Fernandez-Bolaños J.G., Isaia F., Lippolis V., López Ó., Picci G., Scorciapino M.A., Caltagirone C. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11869–11872. doi 10.1039/C7CC07148E
30. Hemantha H.P., Sureshbabu V.V. *J. Peptide Sci.* **2010**, *16*, 644–651. doi 10.1002/psc.1276
31. López Ó., Maza S., Ulgar V., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2556–2566. doi 10.1016/j.tet.2009.01.038
32. Bulka E., Ahlers K.D., Tuček E. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1367–1372. doi 10.1002/cber.19671000439
33. Barton D.H.R., Parekh S.I., Tajbakhsh M., Theodorakis E.A., Tse C.L. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 639–654. doi 10.1016/S0040-4020(01)80783-3
34. Su W.K., Liang X.R. *J. Indian Chem. Soc.* **2003**, *80*, 645–647.
35. Fernández-Bolaños J. G., López Ó., Ulgar V., Maya I., Fuentes J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4081–4084. doi 10.1016/j.tetlet.2004.03.143
36. Henriksen L., Ehrbar U. *Synthesis.* **1976**, *1976*, 519–521. doi 10.1055/s-1976-24102
37. Collard-Charon C., Renson M. *Bull. Soc. Chim. Belges.* **1962**, *71*, 531–540. doi 10.1002/bscb.19620710909
38. Suzuki H., Usuki M., Hanafusa T. *Synthesis.* **1979**, *1979*, 705–707. doi 10.1055/s-1979-28803
39. Koketsu M., Suzuki N., Ishihara H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6473–6475. doi 10.1021/jo990096j
40. Zakrzewski J., Huras B., Kiekweska A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 85–96. doi 10.1055/s-0035-1560481
41. Li L., Wu J., Wei L., Lu J., Jiang X. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 446–454. doi 10.1021/acs.joc.0c02179
42. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1457–1462. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1469–1474.] doi 10.1134/S1070428018100056
43. Новаков И.А., Кулев И.А., Радченко С.С., Бирзненс К.А., Борейко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж.* **1987**, *21*, 454–458.
44. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Завьялов Д.В., Порхун В.И., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Вострикова О.В., Наход М.А., Киреева А.С., Пичугин А.М. *Изв. АН Сер. хим.* **2020**, *69*, 1096–1101. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Zavyalov D.V., Porkhun V.I., Saveliev E.N., Potaenkova E.A., Vostrikova O.V., Nakhod M.A., Kireeva A.V., Pichugin A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1096–1101.] doi 10.1007/s11172-020-2873-9

# Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XI. 1-[(Adamantan-1-yl)alkyl]-3-phenyl and -Benzyl Selenoureas

Y. P. Kuznetsov<sup>a</sup>, E. V. Rasskazova<sup>a</sup>, D. A. Pitushkin<sup>a, b</sup>, A. V. Eshtukov<sup>c</sup>, V. V. Vasipov<sup>d</sup>, V. V. Burmistrov<sup>a</sup>, and G. M. Butov<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Volgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

<sup>b</sup> Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia

\*e-mail: butov@post.volpi.ru

<sup>c</sup> "GNIChTEOS", sh. Entuziastov, 38, Moscow, 105118 Russia

<sup>d</sup> N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources, ul. Bolshaya Morskaya, 42/44, St. Petersburg, 190000 Russia

Received May 28, 2021; revised June 1, 2021; accepted June 4, 2021

Series of 1,3-disubstituted selenoureas with adamantyl fragment has been synthesized. Selenoureas synthesized with a yield of 23–75% are promising as inhibitors of both sEH-H and sEH-P domains of human soluble epoxide hydrolase. The paper proposes a new method for the isolation and purification of aromatic isoselenocyanates, which significantly reduces the labor intensity of the process. The chemical shifts for carbon atoms in the <sup>13</sup>C NMR spectra for isoselenocyanates (NCSe) and selenoureas [NH–C(Se)–NH] groups has been refined.

**Keywords:** adamantane, soluble epoxide hydrolase, adamantane derivatives, selenourea, isoselenocyanate