УДК 547.239

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

© 2022 г. В. В. Бурмистров^{*a*}, В. М. Мохов^{*a*}, Д. В. Данилов^{*a*}, Р. Р. Файзуллин^{*b*}, Г. М. Бутов^{*a*}, *c*, *

 ^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28
 ^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8
 ^c ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а
 *e-mail: butov@post.volpi.ru

> Поступила в редакцию 30.08.2021 г. После доработки 11.09.2021 г. Принята к публикации 13.09.2021 г.

Разработан способ получения *rac*-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана из *rac*- (адамантан-1-ил) фенилуксусной кислоты с выходом 95%. Реакцией *rac*-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана с алифатическими диаминами и *mpaнc*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой получена серия 1,3-дизамещенных мочевин с выходами 60–91%. Гидролиз 1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана в присутствии каталитических количеств 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена привел к симметричной мочевине с выходом 94%. Структура *rac*-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты подтверждена данными рентгенодифракционного исследования монокристалла.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, фенилуксусная кислота, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH, кристаллическая структура

DOI: 10.31857/S0514749222030028

ВВЕДЕНИЕ

Производные адамантана [2] и бензола [3] входят в состав липофильных групп практически всех известных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH) [4, 5]. Однако ингибиторы sEH, в которых липофильная группа содержит одновременно и адамантильный и ароматический радикалы, в литературе не описаны. В тоже время, соединения различных классов, содержащие (адамантан-1-ил)(фенил)метильный фрагмент, ранее синтезировались и исследовались в качестве биологически активных соединений.

Так, (адамантан-1-ил)(фенил)метанол изучали в качестве агента, снижающего уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, что способствует предотвращению развития атеросклероза [6]. *N*-[1-адамантил(фенил)метил]-3-бромпиридин-2-амин, получаемый из (адамантан-1-ил)(фенил)метиламина и 2,3-дибромпиридина (схема 1,

¹ Сообщение XIII см. [1].





А) по реакции, катализируемой палладием, представляет интерес в качестве иммуностимулятора [7]. 2-Амино-6-метил-4(3*H*)-пиримидинон, замещенный по второму положению (адамантан-1-ил)-(фенил)метильным фрагментом (схема 1, **B**) является активатором выработки фактора некроза опухоли [8].

Сообщается о новом фотокаталитическом методе синтеза соединений, содержащих (адамантан-1-ил)(фенил)метильный фрагмент, путем прямого присоединения адамантана к иминам и гидразонам [9]. Последний способ позволяет получать производные саксаглиптина и римантадина. Производные 4-аминотетрагидрохиназолина, содержащие (адамантан-1-ил)(фенил)метильный фрагмент (схема 1, С), показали хорошую активность против вируса клещевого энцефалита (ЕС₅₀ = 5.5-11 мкмоль/л) [10]. Адамантилсодержащие фенилалкиламины (схема 1, D) проявляют противораковую активность и предположительно, способны подавлять нейропатическую боль [11]. Последнее наблюдение особенно интересно в контексте применения ингибиторов sEH именно для лечения нейропатической боли [12].

Синтез новых соединений, содержащих (адамантан-1-ил)(фенил)метильный фрагмент, в том числе 1,3-дизамещенных мочевин, представляет существенный научный и практический интерес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе осуществлен синтез *rac*-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты **2** из этилового эфира *rac*-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты **1**. Из-за стерической затруднённости эфир **1** не подвергается гидролизу в мягких условиях ни в кислой, ни в щелочной среде. Более того, нагревание до 100°С и использование ультразвука, также не приводило к его гидролизу в водных растворах HCl или NaOH. Провести гидролиз эфира **1** удалось только в этиленгликоле в присутствии КOH при температуре 190°С с получением кислоты **2** с выходом 67% (схема 2).

Далее действием на кислоту 2 эквимолярных количеств дифенилфосфорил азида (DPPA) в присутствии триэтиламина, по методике описанной в работе [13], получен *rac*-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантан 3 с выходом 95%. Ввиду наличия хирального центра, соединения 1–3 существуют в виде рацемической смеси пары энантиомеров.

Ранее изоцианат **3** был получен нами по одностадийной реакции 1,3-дегидроадамантана с бензилизоцианатом с выходом 70% [14]. Однако предложенный метод позволяет синтезировать изоциа-



нат **3** с более высоким выходом и селективностью, что облегчает его дальнейшую очистку.

Кристаллизацией из раствора в этаноле нам удалось получить монокристаллы кислоты 2. Рентгенодифракционное исследование подтвердило ожидаемую структуру молекулы (рис. 1). Кислота 2 кристаллизуется в пространственной группе *P2*₁/*n* моноклинной кристаллографической системы. Асимметрическая часть элементарной ячейки представлена единственной молекулой, тогда как элементарная ячейка состоит из обоих энантиомеров. Таким образом, гетерохиральные кристаллы 2 могут быть отнесены к рацемическому соединению. Основным кристаллоформирующим мотивом является центросимметричные димеры (рис. 2), образованные классической водородной связью O²-H²···O¹ со следующими геометрическими параметрами: $d(O^2-H^2) = 0.89(2)$ Å, $d(\dot{\mathrm{H}^2\cdots\mathrm{O}^{1'}}) = 1.78(2) \text{ Å}, \ d(\mathrm{O}^2\cdots\mathrm{O}^{1'}) = 2.6631(11) \text{ Å},$ угол $(O^2 - H^2 \cdots O^{1'}) = 171(2)^\circ$, операция симметрии 1-х, 2-у, 1-г. Благодаря различным межмолекулярным взаимодействиям [15], в том числе некласси-



Рис. 1. Геометрия кислоты **2** в кристалле. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны с 70% вероятностью

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

ческим водородным связям, упомянутые димеры формируют трехмерную кристаллическую структуру с довольно высокой плотностью упаковки 71.1%.

На основе *rac*-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана **3** были впервые получены соответствующие мочевины и симметричные димочевины, содержащие (адамантан-1-ил)(фенил)метильный фрагмент. Стереохимический состав полученных образцов в этой работе не изучался и будет предметом наших дальнейших исследований.

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин 5а-і, изоцианат 3 был вовлечен в реакцию с алифатическими диаминами 4а-і, а также *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой 4j. Выбор аминов обусловлен тем, что на их основе ранее были получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [16]. Симметричная 1,3-дизамещенная мочевина 5k (схема 3) синтезирована по разработанной нами ранее методике [17].

Синтез дизамещенных димочевин 5а-і и мочевины 5j осуществляли в среде безводного диэти-



Рис. 2. Фрагмент упаковки молекул кислоты **2** в кристалле. Водородная связь между молекулами энантиомеров показана пунктирной линией



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

лового эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствие эквимолярного количества триэтиламина.

Симметричную 1,3-дизамещенную мочевину **5k** получали взаимодействием изоцианата **3** с влажным $T\Gamma\Phi$ в присутствии каталитических количеств 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в течение 6 ч при комнатной температуре. Преимуществом такого способа получения мочевины **5k** является отсутствие второго реагента (амина), необходимого для получения симметричных мочевин традиционным способом.

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

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹Н и ¹³С, а также масс-спектрометрией.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **5а**–і химический сдвиг протонов ¹NH, находится в области 6.35-7.78 м.д. Сигналы протонов ³NH, связанных с метиленовыми мостиками (CH₂)_n, уходят в более сильное поле по мере увеличения числа *n* (с 5.90 для n = 2 до 5.80 для n = 7-10). Кроме того, начиная с n = 7, сдвиги протонов обеих групп NH не зависят от длины мостика (6.45±0.01 и 5.81±0.01 м.д. соответственно).

В спектре ЯМР ¹Н соединения **5**ј присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал 6.45 м.д. соответствуют протону ¹NH-группы ближней к адамантильному фрагменту, а сигнал 6.61 м.д. протону ³NH-группы, связанного с *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой. По сравнению с аналогичным соединением, содержащим (адамантан-1-ил)метильный липофильный фрагмент [2], сигнал обоих протонов NH-групп смещены в более слабое поле на 1.00 м.д. за счет влияния фенильного заместителя у метиленового мостика между адамантильным фрагментом и уреидной группой.

В спектре ЯМР ¹Н соединения **5k** присутствует один характерный сигнал протонов ^{1,3}NH мочевинной группы с химическим сдвигом 6.54 м.д.

Рассчитанный коэффициент липофильности Log *P* для соединений **5а–і** находится в пределах 8.20–9.57, что значительно превышает допусти-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022



СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН ... : XIV.



240



СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН ... : XIV.

241



Рис. 3. Зависимость температуры плавления исследованного образца димочевин 5а-і от числе метиленовых групп между уреидными группами

мые границы по правилу Липински [18]. Для соединения **5j** данный коэффициент на 1.58 единиц выше, чем у его аналога с (адамантан-1-ил)метильным липофильным фрагментом (см. таблицу).

Температуры плавления образцов димочевин 5а-і находятся в пределах 165–255°С с общей тенденцией к понижению температуры при увеличении метиленового мостика между уреидными группами (рис. 3) и сохранением ранее обнаруженных закономерностей [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан (≥99%, САЅ 107-15-3), 1,3-диаминопропан (≥99%, САЅ 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан (≥97%, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, САЅ 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,9-диаминононан (98%, САЅ 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, САЅ 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. Этиловый эфир rac-2-(адамантан-1-ил)-2-фенилуксусной кислоты 1 [19] и транс-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота 4 [2] были получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹Н 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 ¹Н и ¹³С выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе CDCl₃ или ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ¹Н приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 2 проведено на дифрактометре Bruker D8 QUEST с MoK_{α} -излучением (0.71073 Å) при температуре 100(2) К. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки, коррекция абсорбции, учет систематических ошибок и определение пространственной группы кристалла проведены с использованием пакета программ АРЕХЗ (v2019.11-0, Bruker AXS). Структура расшифрована программой SHELXT-2018/2 [20] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 программой SHELXL-2018/3 [21]. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атом водорода H² карбоксильной группы выявлен из разностных карт электронной плотности и уточнялся в изотропном приближение. Остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели наездника. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных (http://www.ccdc.cam.ac.uk); номер депозита ССDС 2096532.

Монокристаллы соединения **2** получены медленной кристаллизацией из раствора в этаноле при 4°С. Соединение **2** кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/n$ моноклинной кристаллографической системы. Параметры элементарной ячейки: *а* 14.7683(10) Å, *b* 6.5253(4) Å, *c* 15.6863(11) Å, β 112.229(2)°; *V* 1399.31(16) Å³; *Z* 4, *Z*' 1. Бесцветная пластина (0.574×0.324×0.106 мм³); формула C₁₈H₂₂O₂, $M_{\rm r}$ 270.35, $d_{\rm выч}$ 1.283 г см⁻³, μ (Мо K_{α}) 0.082 мм⁻¹; *F*(000) 584; $T_{\rm max}$ 0.9669, $T_{\rm min}$ 0.8941. Область сбора данных 2.402° ≤ θ ≤ 33.757°, полнота данных к $\theta_{\rm max}$ составляет 99.5%; собрано

54777 рефлексов, из них 5581 независимых; R_{int} 0.0542, R_{σ} 0.0311. Уточнение 185 параметров приводит к R_1 0.0495, wR_2 0.1270 для 4588 наблюдаемых рефлексов с $I > 2\sigma(I)$ и R_1 0.0624, wR_2 0.1354 для всех данных, S 1.052, остаточная электронная плотность $\rho_{max/min}$ 0.475 и -0.283 еÅ⁻³.

rac-2-(Адамантан-1-ил)-2-фенилуксусная кислота (2). К 7.0 г (0.125 моль) КОН в 70 мл этиленгликоля прибавляли 6.1 г (0.02 моль) этилового эфира rac-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты (1). Реакционную смесь выдерживали при температуре 190°С в течение 16 ч. Остывшую реакционную массу разбавляли 100 мл H₂O и экстрагировали этилацетатом. Водный слой помещали в ротационный испаритель для удаления остатков этилацетата и прибавляли к нему концентрированную соляную кислоту до рН 3. Выпавший белый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 3.7 г (67%), порошок белого цвета, т.пл. 215–216°С. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 270 $(2.0) [M]^+, 252 (1.0) [M - H_2O]^+, 225 (0.5) [Ad-$ CH-Ph]⁺, 135 (100) [Ad]⁺. Найдено, %: С 80.00; Н 8.18. C₁₈H₂₂O₂. Вычислено, %: С 79.96; Н 8.20. М 270.37.

rac-1-[Изоцианато(фенил)метил]адамантан (3). К смеси 1.7 г (6.3 ммоль) rac-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты (2) и 1.27 г (12.5 ммоль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 1.73 г (6.3 ммоль) 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 1.6 г (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 90–91°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 1.48 д.к (3Н, Ad, J 12.1, 2.8 Гц), 1.56–1.61 м (3Н, Аd), 1.61–1.66 м (3Н, Аd), 1.67– 1.72 м (3H, Ad), 2.01 септет (3H, Ad, J 3.3 Гц), 4.21 с (1H, C<u>H</u>NCO), 7.22–7.25 м (2H_{аром}), 7.31–7.38 (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 28.29 с (3C, Ad), 36.71 (3C, Ad), 37.62 (Ad), 38.64 (3C, Ad), 69.91 (<u>C</u>HNCO), 122.24 (NCO), 127.72 (4-С_{аром}), 127.78 (2С, 3,5-С_{аром}), 127.93 (2С, 2,6-С_{аром}), 137.64 (1-С_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 267 $(12.0) [M]^+, 239 (9.0) [M - CO]^+, 135 (100) [Ad]^+,$ 107 (65.0). Найдено, %: С 80.90; Н 7.90; N 5.25.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

С₁₈Н₂₁NO. Вычислено, %: С 80.86; Н 7.92; N 5.24. *М* 267.37.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(адамантан-1-ил)-(фенил)метил]мочевина} (5a). К 234 МΓ (0.87 ммоль) rac-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана (3) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 26 мг (0.43 ммоль) 1,2-диаминоэтана (4а). 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 228 мг (87%), т.пл. 230–231°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.33–1.40 м (6Н, Ad), 1.45–1.51 м (12Н, Ad), 1.58–1.64 м (6H, Ad), 1.90 с (6H, Ad), 2.95 уш.с (4H, CH₂CH₂), 4.29–4.34 м (2H, 2C<u>H</u>NH), 5.90 уш.с (2H, N<u>H</u>CH₂CH₂N<u>H</u>), 7.10–7.30 м (10H_{аром}), 7.78 уш.с (2H, 2NHCH). Найдено, %: С 76.75; Н 8.45; N 9.45. С₃₈Н₅₀N₄O₂. Вычислено, %: С 76.73; Н 8.47; N 9.42. M 594.84.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(адамантан-1-ил)(фенил)метил]мочевина} (5b). Получена аналогично соединению **5а** из 225 мг соединения **3** и 31 мг 1,3-диаминопропана (**4b**). Выход 233 мг (90%), т.пл. 218–219°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.13 т (2H, CH₂C<u>H</u>₂CH₂, *J* 7.2 Гц), 1.34–1.40 м (6H, Ad), 1.46–1.55 м (12H, Ad), 1.57–1.64 м (6H, Ad), 1.90 с (6H, Ad), 2.89–2.97 м (4H, NHC<u>H</u>₂CH₂C<u>H</u>₂NH), 4.31 т (2H, 2C<u>H</u>NH, *J* 8.9 Гц), 5.89 т (2H, N<u>H</u>CH₂CH₂C<u>H</u>₂N<u>H</u>, *J* 5.8 Гц), 6.54 т (2H, 2N<u>H</u>CH, *J* 9.7 Гц), 7.10–7.30 м (10H_{аром}). Найдено, %: С 76.95; H 8.65; N 9.16. С₃₉H₅₂N₄O₂. Вычислено, %: С 76.93; H 8.61; N 9.20. *М* 608.87.

Найдено, %: С 77.15; Н 8.72; N 9.01. С₄₀H₅₄N₄O₂. Вычислено, %: С 77.13; Н 8.74; N 8.99. *М* 622.90.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[(адамантан-1ил)(фенил)метил]мочевина} (5е). Получена аналогично соединению 5а из 200 мг соединения 3 и 45 мг 1,6-диаминогексана (4е). Выход 166 мг (68%), т.пл. 242-243°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-NH), 1.35–1.49 м (6H, Ad), 1.47–1.56 м (12H, Ad), 1.60–1.64 м (6H, Ad), 1.91 с (6H, Ad), 2.91–2.96 м (4H, NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 4.31 μ (2H, 2С<u>Н</u>NH, J 9.4 Гц), 5.73–5.76 м (2H, N<u>H</u>CH₂CH₂· СH₂CH₂CH₂CH₂N<u>H</u>), 6.35 д (2H, 2N<u>H</u>CH, J 9.7 Гц), 7.11-7.14 м (4H_{аром}), 7.18-7.21 м (2H_{аром}), 7.26-7.29 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 26.48 (2C, 2CH₂), 28.24 (6C, Ad), 30.44 (2C, 2CH₂), 36.21 (6C, Ad), 36.46 (2C, Ad), 37.03 (6C, Ad), 38.97 (2C, 2CH₂NH), 62.86 (2C, 2CHNH), 126.67 (2C, 4-C_{apom}), 127.64 (2C, 3,5-C_{apom}), 128.75 (2C, 2,6-С_{аром}), 158.19 (1-С_{аром}), 162.76 (2С, С=О). Найдено, %: С 77.54; Н 8.90; N 8.57 С₄₂Н₅₈N₄O₂. Вычислено, %: С 77.50; Н 8.98; N 8.61. М 650.95.

 1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[(адамантан-1ил)(фенил)метил]мочевина} (5g). Получена аналогично соединению 5а из 200 мг соединения 3 и 53 мг 1,8-диаминооктана (**4g**). Выход 228 мг (89%), т.пл. 165–166°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.17-1.24 м (8H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂· CH₂CH₂CH₂), 1.32–1.37 м (6H, Ad), 1.44–1.52 м (12H, Ad), 1.57–1.63 м (6H, Ad), 1.89 с (6H, Ad), СH₂CH₂NH), 2.88–2.84 м (2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₂· CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 4.28 c (2H, 2CHNH), 5.82 N<u>H</u>), 6.48 т (2H, 2N<u>H</u>CH, J 9.7 Гц), 7.09–7.13 м (4H_{аром}), 7.18–7.22 м (2H_{аром}), 7.25–7.29 м (4H_{аром}). Найдено, %: С 77.90; Н 9.22; N 8.16. С₄₄H₆₂N₄O₂. Вычислено, %: С 77.83; Н 9.20; N 8.25. *М* 679.01.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис{3-[(адамантан-1ил)(фенил)метил]мочевина} (5h). Получена аналогично соединению 5а из 200 мг соединения 3 и 59 мг 1,9-диаминононана (4h). Выход 232 мг (89%), т.пл. 187–188°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б. м.д.: 1.18–1.25 м (10H, CH₂CH₂· <u>СН₂СН₂СН₂СН₂СН₂СН₂СН₂), 1.27–1.33 м (4H,</u> (6H, Ad), 1.44–1.55 м (12H, Ad), 1.57–1.64 м (6H, Ad), 1.90 с (6H, Ad), 2.88–2.98 м (4H, NHC<u>H</u>₂CH₂· $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH)$, 4.30 д (2H, 2C<u>H</u>NH, *J* 9.7 Гц), 5.81 т (2H, N<u>H</u>CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂· СН₂СН₂СН₂СН₂СН₂СН₂N<u>Н</u>, Ј 5.8 Гц), 6.45 д (2Н, 2N<u>H</u>CH, *J* 10.6 Гц), 7.10–7.14 м (4H_{аром}), 7.17–7.22 м (2H_{аром}), 7.25-7.29 м (4H_{аром}). Найдено, %: С 78.00; Ĥ 9.35; N 8.05. C₄₅H₆₄N₄O₂. Вычислено, %: C 77.99; H 9.31; N 8.08. M 693.03.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис{3-[(адамантан-1-ил)(фенил)метил]мочевина} (5і). Получена аналогично соединению **5а** из 200 мг соединения **3** и 64 мг 1,10-диаминодекана (**4i**). Выход 235 мг (88%), т.пл. 174–175°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСОd₆), δ, м.д.: 1.19–1.25 м (12H, CH₂CH₂C<u>H₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.28–1.33 м (4H, CH₂C<u>H₂</u>).</u>

4-[(4-{3-[(Адамантан-1-ил)(фенил)метил]уреидо}циклогексил)окси] бензойная кислота (5). Получена аналогично соединению 5а из 200 мг соединения 3 и 180 мг транс-4-(циклогексилокси)бензойной кислоты (4i). Выход 226 мг (60%), т.пл. 163–164°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 1.37–1.41 м (3Н, Ad), 1.43–1.48 м (2Н, СН₂ циклогекс), 1.48–1.53 м (6H, Ad), 1.55–1.59 м (2H, СН_{2циклогекс}), 1.60-1.65 м (3Н, Ad), 1.85-1.93 м (2H, CH_{2циклогекс}), 1.95 уш.с (3H, Ad), 1.97-2.15 м (2H, CH_{2шиклогекс}), 3.03–3.10 м (1H, CH_{шиклогекс}), 4.38-4.43 м (СН_{шиклогекс}), 4.47 с (1H, Ad-CHNH), 6.45 д (1H, NH, J 9.8 Гц), 6.61 д (1H, NH, J 9.6 Гц), 7.04 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.11–7.40 м (5H_{аром}), 7.87 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 12.58 уш.с (1Н, COOH). Найдено, %: С 74.10; Н 7.65; N 5.60. С₃₁Н₃₈N₂O₄. Вычислено, %: С 74.07; Н 7.62; N 5.57. М 502.66.

1,3-Бис-[(адамантан-1-ил)(фенил)метил]мочевина (5k). К 100 мг (0.37 ммоль) rac-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана (3) в 5 мл влажного ТГФ прибавляли 1 каплю DBU (4k). 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 90 мг (94%), т.пл. 215-216°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.29–1.33 м (6Н, Ad), 1.43–1.52 м (12H, Ad), 1.57–1.62 м (6H, Ad), 1.87 уш.с (6Н, Ad), 4.18 д (2Н, 2С<u>Н</u>NH, J 9.5 Гц), 6.54 д (2H, 2NH, J 9.5 Гц), 7.11–7.13 м (4H_{аром}), 7.19-7.23 м (2H_{аром}), 7.27-7.31 (4H_{аром}). Найдено, %: С 82.65; Н 8.70; N 5.53. С₃₅Н₄₄N₂O. Вычислено, %: C 82.63; H 8.72; N 5.51. M 508.75.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения *rac*-1-[изоцианато(фенил)метил]адамантана с выходом 95%.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

Реакцией синтезированного изоцианата с алифиатическими диаминами и *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой получена серия 1,3-дизамещенных мочевин с выходами 60–91%. Гидролиз 1-(изоцианато(фенил)метил)адамантана в присутствии каталитических количеств 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена привел к симметричной мочевине с выходом 94%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Дифракционные исследования проведены на оборудовании ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

Работа Р.Р. Файзуллина по определению кристаллической структуры *rac*-(адамантан-1-ил)фенилуксусной кислоты выполнялась в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мохов Владимир Михайлович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2984-1877

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

Файзуллин Роберт Рустемович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3740-9833

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Кузнецов Я.П., Дегтяренко Е.К., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *ЖОрХ*. 2021, 57, 1684–1693. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Kuznetsov Ya.P., Degtyarenko E.K., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 1913–1920.] doi 10.1134/S1070428021120034
- 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

- Shen H.C. Expert Opin. Ther. Pat. 2010, 20, 941–956. doi 10.1517/13543776.2010.484804
- 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
- Davis B.B., Thompson D.A., Howard L.L., Morisseau C., Hammock B.D., Weiss R.H. *PNAS*. 2002, 99, 2222–2227. doi 10.1073pnas.261710799
- Lednicer D., Heyd W.E., Emmert D.E., TenBrink R.E., Schurr P.E., Day C.E. J. Med. Chem. 1979, 22, 69–77. doi 10.1021/jm00187a016
- Abel A.S., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. 2017, 49, 5067–5080. doi 10.1055/s-0036-1590860
- Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Навроцкий М.Б., Савельев Е.Н., Новикова Г.А. *XГС*. 2006, 42, 1541–1544. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Nawrozkij M.B., Savel'ev E.N., Novikova G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006, 42, 1331–1333.] doi 10.1007/s10593-006-0243-7
- Weigel W.K. III, Dang H.T., Yang H.B., Martin D.B.C. Chem. Comm. 2020, 56, 9699–9702. doi 10.1039/ D0CC02804E
- Sedenkova K.N., Dueva E.V., Averina E.B., Grishin Y.K., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Butov G.M., Kuznetsova T.S., Karganova G.G., Zefirov N.S. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 3406–3415. doi 10.1039/c4ob02649g
- Riganas S., Papanastasiou I., Foscolos G.B., Tsotinis A., Serin G., Mirjolet J.F., Dimas K., Kourafalos V.N., Eleutheriades A., Moutsos V.I., Khan H., Georgakopoulou S., Zaniou A., Prassa M., Theodoropoulou M., Mantelas A., Pondiki S., Vamvakides A.

J. Med. Chem. 2012, 55, 10241–10261. doi 10.1021/ jm3013008

- Hammock B.D., McReynolds C.B., Wagner K., Buckpitt A., Cortes-Puch I., Croston G., Lee K.S.S., Yang J., Schmidt W.K., Hwang S.H. J. Med. Chem. 2021, 64, 1856–1872. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01886
- 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
- Бутов Г.М., Першин В.В., Бурмистров В.В. ЖОрХ.
 2011, 47, 601–602. [Butov G.M., Pershin V.V., Burmistrov V.V. Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 606– 607.] doi 10.1134/S1070428011040221
- Shteingolts S.A., Stash A.I., Tsirelson V.G., Fayzullin R.R. *Chem. Eur. J.* 2021, 27, 7789–7809. doi 10.1002/chem.202005497
- 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
- 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, 57, 977– 980.] doi 10.1134/S107042801707003X
- 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
- Мохов В.М., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. ЖОрХ. 2016, 52, 1128–1130. [Mokhov V.M., Burmistrov V.V., Butov G.M. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 1118–1120.] doi 10.1134/S1070428016080042
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
- 21. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XIV. 1-[(Adamantan-1yl)(Phenyl)Methyl]-3-*R* Ureas and Symmetric Diureas

V. V. Burmistrov^a, V. M. Mokhov^a, D. V. Danilov^a, R. R. Fayzullin^b, and G. M. Butov^{a, c, *}

 ^a Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia
 ^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia
 ^c Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia
 *e-mail: butov@post.volpi.ru

Received August 30, 2021; revised September 11, 2021; accepted September 13, 2021

A method for producing *rac*-1-[isocyanato(phenyl)methyl]adamantane with a yield of 95% has been developed. The reaction of the synthesized isocyanate with aliphatic diamines and *trans*-4-amino(cyclohexyloxy)benzoic acid gave a series of 1,3-disubstituted ureas in 60–91% yields. Hydrolysis of *rac*-1-[isocyanato(phenyl)methyl]-adamantane in the presence of catalytic amounts of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene led to symmetric urea in 94% yield. The structure of the initial *rac*-(adamantan-1-yl)phenylacetic acid was confirmed by the X-ray diffraction study of a single crystal.

Keywords: adamantane, isocyanate, phenylacetic acid, soluble epoxide hydrolase, hsEH, crystal structure