

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XVIII¹. 1-[2-(АДАМАНТАН-2-ИЛ)ЭТИЛ]-3-*R*-МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. В. В. Бурмистров^{a, *}, Д. М. Заправдина^a, Е. Н. Савельев^a, Б. С. Орлинсон^a,
Г. М. Бутов^{a, b, **}, И. А. Новаков^a

^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^b ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

* e-mail: vburmistrov@vstu.ru; ** e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 24.09.2022 г.

Принята к публикации 25.09.2022 г.

Разработаны методы получения 1-[2-(адамантан-2-ил)этил]-3-*R*-мочевин и тиомочевин по реакции 2-(адамантан-2-ил)этиламина с ароматическими изо- и изотиоцианатами с выходами 36–87%. Обнаружено, что перемещение этиленового мостика из положения 1 в положение 2 адамантильного радикала не оказывает существенного влияния на значение $\log P$ и температуру плавления соответствующих мочевины.

Ключевые слова: производные адамантана, изоцианат, изотиоцианат, мочевины, тиомочевина, растворимая эпоксидгидролаза sEH

DOI: 10.31857/S0514749224010043, EDN: ENNKIL

ВВЕДЕНИЕ

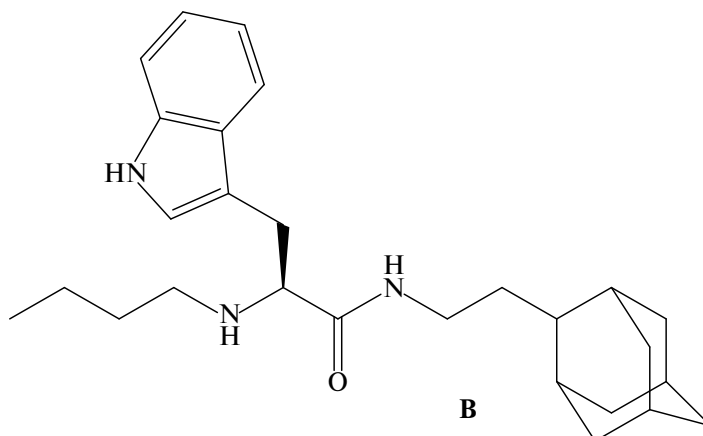
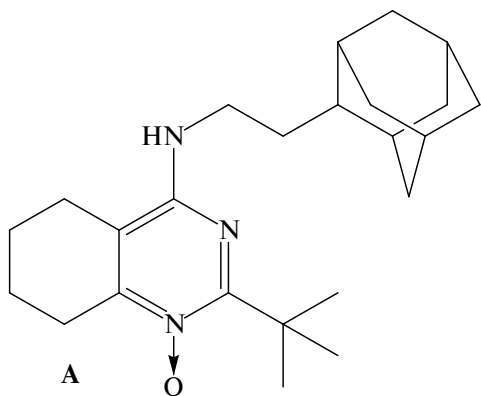
При разработке новых адамантилсодержащих ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH), фермента арахидонового каскада [2–4], который превращает эпоксиды жирных кислоты (в первую очередь арахидоновой кислоты) в винциальные диолы, нами проводится целенаправленная модификация липофильной части молекул ингибиторов. Ранее установлено, что введение метиленового или этиленового мостиков между адамантильным фрагментом и мочевиной (или тиомочевинной) группой существенно

повышает ингибирующую активность соединений в отношении растворимой эпоксидгидролазы (до 2.5 раз) [5], а также положительно влияет на их водорастворимость [6]. Кроме того, было найдено, что во всех ранее полученных сериях адамантилсодержащих ингибиторов мочевины, в которых адамантильный фрагмент связан с мочевиной группой по мостиковому положению, превосходят аналоги, связанные по узловому положению [7]. Таким образом, актуальным является совмещение 2 указанных структурных фрагментов в новой серии мочевины.

¹ Сообщение XVII см. [1].

Наиболее удобным способом синтеза таких мочевины или тиомочевины является использование в качестве исходного реагента не соответствующих изоцианатов или изотиоцианатов, а 2-(адамантан-2-ил)этиламина, метод получения которого описан в литературе [8].

Из литературных данных известно, что 2-(адамантан-2-ил)этиламин использовали для синтеза адамантилариламинов [9] и адамантилгетериламинов [10], которые являются перспективными для синтеза новых противовирусных препаратов (рисунок). Например, 4-((2-(адамантан-2-ил)этил)амино)-2-(*трет*-бутил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-1-оксид (рисунок, **A**) обладает активностью в отношении вируса клещевого энцефалита ($EC_{50} = 6.6 \pm 0.4$ мкмоль/л), при этом наличие адамантильного фрагмента является важным фактором для проявления данного вида активности [11]. (*S*)-N-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-2-(бутиламино)-3-(1*H*-индол-3-ил)пропанамид (рисунок, **B**) обладает свойствами, позволяющими рассматривать это соединение в качестве потенциального лекарственного средства для симптоматической терапии болезни Альцгеймера ($IC_{50} = 25.3 \pm \pm 0.9$ нмоль/л), действуя по механизму ингибирования бутирилхолинэстеразы (BChE) [12]. При этом следует отметить, что биологическая активность соединений, содержащих липофильный, 2-(адамантан-2-ил)этиленовый фрагмент, изучена мало и представляет несомненный научный и практический интерес.



Соединения, содержащие 2-(адамантан-2-ил)этильные фрагменты, проявляющие биологическую активность

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1,3-Дизамещенные мочевины **3a–e** получали взаимодействием 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) с ароматическими изоцианатами **2a–e** (схема 1), а тиомочевины **3f–i** — в аналогичной реакции с изотиоцианатами **2f–i**. Кроме того, из (адамантан-1-ил)метилизоцианата (**2j**) была получена диадамантилсодержащая несимметричная мочевина **3j** (схема 2). Выбор изоцианатов для синтеза обусловлен высокой ингибирующей активностью полученных ранее мочевины, содержащих галогензамещенные ароматические фрагменты [6].

Синтез осуществляли в безводном диэтиловом эфире в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 36–87%.

По окончании реакции в реакционную массу прибавляли 1 н. HCl и перемешивали в течение еще 1 ч. Мочевины, выпадающие в виде белого осадка, отделяли фильтрацией и промывали водой. Тиомочевины **3g** и **3i**, в которых атом галогена находится в *мета*-положении ароматического кольца, не выпадали в осадок после прибавления HCl. Осаждение этих соединений проводили прибавлением гексана.

При анализе соединений **3b** и **3j** методом ЯМР обнаружены примеси (до 10%) исходных аминов и симметричных мочевины, поэтому данные соединения были дополнительно очищены перекристаллизацией из этанола.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C и ^{19}F . В спектрах ЯМР ^1H присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 6.10–7.01 м.д. (для мочевины) или 7.70–8.01 м.д. (для тиомочевины) соответствуют протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.97–8.64 м.д. (для мочевины) или 9.42–9.75 м.д. (для тиомочевины) — протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом. Химические сдвиги атомов углерода адамантильного фрагмента не зависят от природы и положения заместителей в ароматическом кольце.

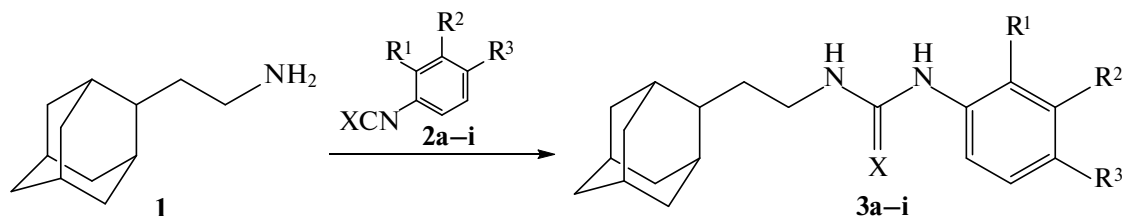
В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 2 характеризуются сигналом в области –133.14 м.д. (**3b**), в положении 3 — в области –112.45 м.д. (**3g**), а в положении 4 — в области –125.40 м.д. (**3c**) и –121.03 м.д. (**3h**). Сигнал атомов фтора в группе CF_3 соединения **3e** находится в области –59.83 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **3b** обнаружено 2 набора сигналов (в равном соотношении) в сильном поле, которые принадлежат углеродам адамантильного фрагмента и мостика между адамантиль-

ным фрагментом и мочевиной группой. Наличие двойного набора сигналов свидетельствует о том, что в соединении **3b** затруднено вращение вокруг ближайшей к адамантильному фрагменту связи C–N. При этом первый набор сигналов в спектре соединения **3b** и других соединений серии идентичны. Вторым набором сигналов находится в более сильном поле (~0.1–0.3 м.д.). Обычно 1,3-дизамещенные мочевины как в кристаллах, так и в растворах находятся в *транс,транс*-конформации (схема 3, **A**), и общий для всех соединений набор сигналов, вероятно, соответствует именно этой конформации [13, 14]. Ранее нами было показано, что *цис,транс*-конформация (схема 3, **B**) характерна для некоторых тиомочевины и может являться причиной их низкой ингибирующей способности в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека [15]. Вторым набором, по всей видимости, принадлежит соединению **3b** с *цис,транс*-конфигурацией.

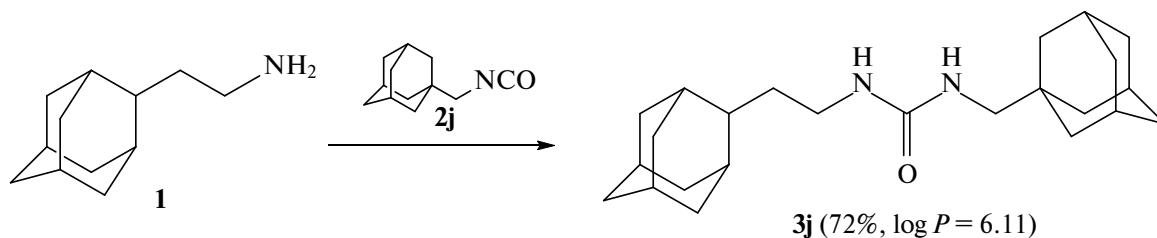
Нагревание соединения **3b** до 60°C не привело к изменению характера сигналов спектров ЯМР ^{13}C , что свидетельствует о высокой устойчивости *цис,транс*-конформации этого соединения. Таким

Схема 1



X = O, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3a**, 87%, $\log P = 4.87$); $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3b**, 36%, $\log P = 4.99$); $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3c**, 70%, $\log P = 5.03$); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3d**, 78%, $\log P = 5.50$); $\text{R}^3 = \text{O}-\text{CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3e**, 74%, $\log P = 5.84$).
X = S, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3f**, 74%, $\log P = 4.77$); $\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3g**, 81%, $\log P = 4.91$); $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3h**, 81%, $\log P = 4.94$); $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3i**, 59%, $\log P = 5.43$).

Схема 2



образом, мочеви́на **3b** была синтезирована изначально в 2 конформациях, образование которых определяется механизмом реакции и равновероятной миграцией любого из протонов аминогруппы к азоту группы NCO.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ (<http://www.molinspiration.com> © Molinspiration Cheminformatics) полученных соединений находится в пределах 4.77–6.11, что в среднем на 0.5 единицы выше, чем аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана, и на 0.49 единицы выше, чем соединений, полученных на основе 1-изоцианатометиладамантана. По сравнению с $\log P$ мочеви́н, содержащими адамантан-2-ильный и (адамантан-2-ил)метильный фрагменты, $\log P$ полученных соединений выше на 0.38 и 0.27 единицы соответственно [16].

Температура плавления синтезированных мочеви́н, содержащих этиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочеви́нной группой, практически идентична ($\pm 2^\circ\text{C}$) температуре плавления аналогичных соединений, в которых этиленовый мостик связан с узловым положением адамантильного фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

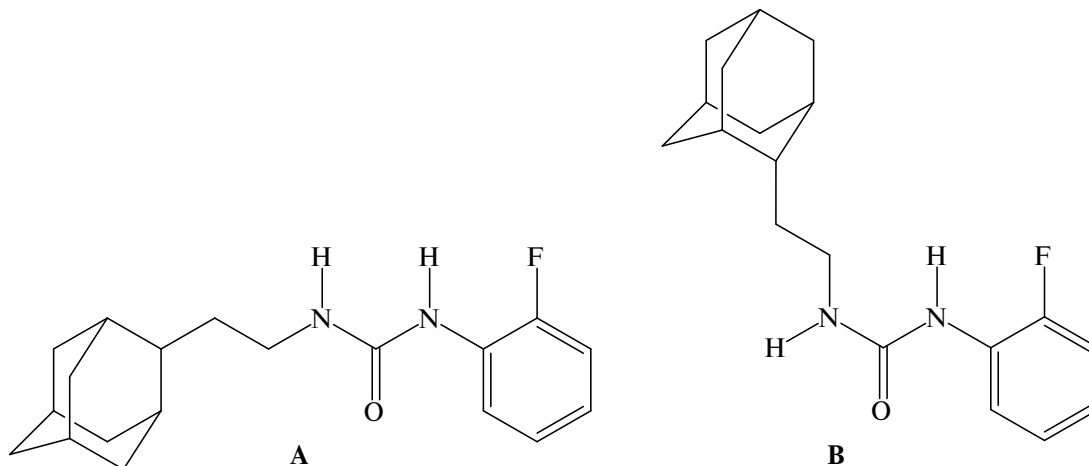
Исходные фенилизоцианат ($\geq 98\%$, CAS 103-71-9), фенилизотиоцианат (98%, CAS 103-72-0), 3-фторфенилизотиоцианат (99%, CAS 404-72-8), 4-фторфенилизотиоцианат (98%, CAS 1544-68-9) и 3-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 2392-68-9)

производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 2-фторфенилизоцианат (98%, CAS 16744-98-2), 4-фторфенилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5) и 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы «Alfa Aesar»; 4-(трифторметокси)фенилизоцианат (97%, CAS 35037-73-1) производства фирмы Maybridge; триэтиламин (99%, CAS 121-44-8) производства фирмы Acros Organics использовали без очистки. 2-(Адамантан-2-ил)этиламин получен по описанной в литературе методике [8].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии и данных элементного анализа. ЯМР эксперименты выполнены на спектрометре Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$; химические сдвиги ^1H и ^{13}C приведены относительно SiMe_4 , ^{19}F — относительно BF_3 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США). Коэффициент липофильности $\log P$ рассчитывали по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-фенилмочевина (3a). К 0.2 г (1.12 ммоль) 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.12 г (1.02 ммоль) фенилизоцианата и 0.113 г триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После прибавления 10 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый

Схема 3



осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.26 г (87%), т.пл. 192–193°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.44–1.90 м (17H, Ad–CH $_2$), 3.09 с (2H, CH $_2$ –NH), 6.15 с (1H, CH $_2$ –NH), 6.83–6.92 м (1H, 4-Н аром.), 7.23 д (2H, J 10.7 Гц, 3,5-Н аром.), 7.40 д (2H, J 8.2 Гц, 2,6-Н аром.), 8.46 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.85 с (2C, Ad), 28.05 с (1C, Ad–CH $_2$), 31.61 с (2C, Ad), 31.63 с (2C, Ad), 33.12 с (1C, Ad), 37.90 с (3C, Ad), 39.09 с (1C, Ad четв.), 41.62 с (1C, CH $_2$ –NH), 118.04 с (2C, 2,6-С аром.), 121.25 с (1C, 4-С аром.), 128.93 с (2C, 3,5-С аром.), 141.05 с (1C, 1-С аром.), 155.65 с (1C, C=O). Найдено, %: С 76.50; Н 8.80; N 9.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 76.47; Н 8.78; N 9.39. M 298.43.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(2-фторфенил) мочевины (3b). К 0.1 г (0.56 ммоль) 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) в 2.5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.07 г (0.51 ммоль) 3-фторфенилизоцианата и 0.077 г триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После добавления 5 мл 1н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.06 г (36%), т.пл. 155–156°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 д (2H, J 11.8 Гц, Ad–CH $_2$), 1.63–1.93 м (15H, Ad), 3.10 т.д (2H, J 7.2, 5.5 Гц, CH $_2$ –NH), 6.75 т (1H, J 5.6 Гц, CH $_2$ –NH), 6.86–6.94 м (1H, 4-Н аром.), 7.06 т.д (1H, J 7.8, 1.5 Гц, 5-Н аром.), 7.16 д.д.д (1H, J 11.8, 8.1, 1.7 Гц, 3-Н аром.), 8.13 т.д (1H, J 8.3, 1.7 Гц, 6-Н аром.), 8.32 уш.с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.98 с (1C, Ad), 31.47 с (2C, Ad), 31.53 с (2C, Ad), 32.89 с (1C, Ad), 37.75 с (1C, Ad четв.), 38.21 с (1C, Ad–CH $_2$), 39.01 с (2C, Ad), 41.38 с (1C, CH $_2$ –NH), 115.11 д (1C, J 19.0 Гц, 3-С аром.), 120.42 с (1C, 1-С аром.), 121.66 д (1C, J 7.4 Гц, 6-С аром.), 124.69 д (1C, J 3.3 Гц, 5-С аром.), 128.84 д (1C, J 10.3 Гц, 4-С аром.), 151.90 д (1C, J 240.5 Гц, 3-С аром.), 155.26 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –133.14 (1F). Найдено, %: С 72.10; Н 7.99; N 8.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.12; Н 7.96; N 8.85. M 316.42.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-фторфенил) мочевины (3с). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.07 г

4-фторфенилизоцианата. Выход 0.113 г (70%), т.пл. 179–180°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.48 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH $_2$), 1.57 д.т (2H, J 7.8, 6.3 Гц, Ad), 1.66–1.91 м (13H, Ad), 3.08 т.д (2H, J 7.3, 5.7 Гц, CH $_2$ –NH), 6.10 т (1H, J 5.6 Гц, CH $_2$ –NH), 7.01–7.09 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.36–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.44 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad–CH $_2$), 31.51 с (2C, Ad), 31.55 (2C, Ad), 33.04 с (1C, Ad), 37.82 с (1C, Ad), 38.22 с (1C, Ad), 39.02 с (1C, Ad), 41.45 с (1C, Ad четв.), 42.80 с (1C, CH $_2$ –NH), 115.42 д (2C, J 22.0 Гц, 3,5-С аром.), 119.48 д (2C, J 7.6 Гц, 2,6-С аром.), 137.38 д (1C, J 2.3 Гц, 1-С аром.), 159.38 д (1C, J 235.5 Гц, 4-С аром.), 155.64 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –125.40 (1F). Найдено, %: С 72.09; Н 8.00; N 8.87. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.12; Н 7.96; N 8.85. M 316.42.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(2-хлорфенил) мочевины (3d). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.078 г 2-хлорфенилизоцианата. Выход 0.132 г (78%), т.пл. 163–164°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH $_2$), 1.54–1.65 м (2H, Ad), 1.67–1.97 м (13H, Ad), 3.11 т.д (2H, J 7.2, 5.5 Гц, CH $_2$ –NH), 6.94 д.д.д (1H, J 8.0, 7.3, 1.6 Гц, 4-Н аром.), 7.01 т (1H, J 5.5 Гц, CH $_2$ –NH), 7.23 д.д.д (1H, J 8.6, 7.3, 1.6 Гц, 5-Н аром.), 7.39 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, 3-Н аром.), 7.97 с (1H, NH–Ph), 8.16 д.д (1H, J 8.4, 1.6 Гц, 6-Н аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.79 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad), 31.48 с (2C, Ad), 31.53 с (2C, Ad), 32.83 с (1C, Ad), 37.73 с (1C, Ad четв.), 38.21 с (1C, Ad–CH $_2$), 39.02 с (2C, Ad), 41.38 с (1C, CH $_2$ –NH), 121.01 с (1C, 5-С аром.), 121.34 с (1C, 2-С аром.), 122.62 с (1C, 6-С аром.), 127.79 с (1C, 3-С аром.), 129.40 с (1C, 6-С аром.), 137.19 с (1C, 1-С аром.), 155.10 с (1C, C=O). Найдено, %: С 68.55; Н 7.60; N 8.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 68.56; Н 7.57; N 8.42. M 332.87.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-(трифторметокси)фенил) мочевины (3е). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.103 г 4-(трифторметокси)фенилизоцианата. Выход 0.144 г (74%), т.пл. 159–160°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.48 д (2H, J 12.4 Гц, Ad–CH $_2$), 1.57 д.т (2H, J 7.9, 6.4 Гц, Ad), 1.65–1.97 м (13H, Ad), 3.09 т.д (2H, J 7.3, 5.7 Гц, CH $_2$ –NH), 7.01–7.09 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.36–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.44 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad), 31.51 с (2C, Ad), 31.55 (2C, Ad), 33.04 с (1C, Ad), 37.82 с (1C, Ad), 38.22 с (1C, Ad), 39.02 с (1C, Ad), 41.45 с (1C, Ad четв.), 42.80 с (1C, CH $_2$ –NH), 115.42 д (2C, J 22.0 Гц, 3,5-С аром.), 119.48 д (2C, J 7.6 Гц, 2,6-С аром.), 137.38 д (1C, J 2.3 Гц, 1-С аром.), 159.38 д (1C, J 235.5 Гц, 4-С аром.), 155.64 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –125.40 (1F). Найдено, %: С 72.09; Н 8.00; N 8.87. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.12; Н 7.96; N 8.85. M 362.34.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 1 2024

CH₂-NH), 6.18 т (1H, *J* 5.6 Гц, CH₂-NH), 7.21 д.д (2H, *J* 9.1, 1.1 Гц, 3,5-Н аром.), 7.49 д (2H, *J* 9.1 Гц, 2,6-Н аром.), 8.64 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.86 с (1C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.60 с (4C, Ad), 33.05 (1C, Ad), 37.90 с (1C, Ad), 38.29 с (1C, Ad), 39.09 с (1C, Ad), 41.53 с (1C, Ad четв.), 42.80 с (1C, CH₂-NH), 119.01 с (2C, 3,5-С аром.), 122.02 с (2C, 2,6-С аром.), 140.43 с (1C, 1-С аром.), 142.33 с (1C, 4-С аром.), 155.52 с (1C, C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -59.83 (3F). Найдено, %: С 62.80; Н 6.60; N 7.35. C₂₀H₂₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 62.81; Н 6.59; N 7.33. *M* 382.43.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-фенилтиомочевина (3f). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.068 г фенилизотиоцианата. Выход 0.118 г (74%), т.пл. 137–138°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.64–2.06 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 6.8 Гц, CH₂-NH), 7.07–7.14 м (1H, 4-Н аром.), 7.28–7.36 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.38–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.76 с (1H, CH₂-NH), 9.48 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.78 с (1C, Ad), 27.99 с (1C, Ad-CH₂), 31.58 с (4C, Ad), 31.78 с (2C, Ad), 38.22 с (2C, Ad), 39.00 с (1C, Ad), 41.69 с (1C, Ad четв.), 42.79 (1C, CH₂-NH), 123.33 с (2C, 2,6-С аром.), 124.39 с (1C, 4-С аром.), 129.01 с (2C, 3,5-С аром.), 139.65 с (1C, 1-С аром.), 180.52 с (1C, C=S). Найдено, %: С 72.60; Н 8.30; N 8.90. C₁₉H₂₆N₂S. Вычислено, %: С 72.56; Н 8.33; N 8.91. *M* 314.49.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(3-фторфенил)тиомочевина (3g). Получена аналогично соединению **3a** из 0.2 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.156 г 3-фторфенилизотиоцианата. Выход 0.274 г (81%), т.пл. 98–99°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.50 д (2H, *J* 13.3 Гц, Ad-CH₂), 1.62–2.02 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 6.2 Гц, CH₂-NH), 6.89 т.д (1H, *J* 8.5, 2.6 Гц, 4-Н аром.), 7.16 д (1H, *J* 8.0 Гц, 6-Н аром.), 7.33 т.д (1H, *J* 8.2, 6.8 Гц, 5-Н аром.), 7.56 д.т (1H, *J* 11.6, 2.3 Гц, 2-Н аром.), 8.01 т (1H, *J* 5.2 Гц, CH₂-NH), 9.75 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.85 с (2C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.63 с (4C, Ad), 38.28 с (1C, Ad), 39.05 с (3C, Ad), 41.71 с (1C, Ad четв.), 42.74 с (1C, CH₂-NH), 109.24 д (1C, *J* 25.2 Гц, 4-С аром.), 110.43 д (1C, *J* = 21.4 Гц, 2-С аром.), 118.26 с

(1C, 6-С аром.), 130.49 д (1C, *J* = 9.5 Гц, 5-С аром.), 141.88 д (1C, *J* 9.5 Гц, 1-С аром.), 162.32 д (1C, *J* 241.5 Гц, 3-С аром.), 180.48 с (1C, C=S). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -112.45 (1F). Найдено, %: С 68.60; Н 7.60; N 8.45. C₁₉H₂₅FN₂S. Вычислено, %: С 68.64; Н 7.58; N 8.43. *M* 332.48.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(4-фторфенил)тиомочевина (3h). Получена аналогично соединению **3a** из 0.2 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.156 г 4-фторфенилизотиоцианата. Выход 0.274 г (81%), т.пл. 144–145°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.61–1.99 м (15H, Ad), 3.45 уш.с (2H, CH₂-NH), 7.11–7.20 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.43 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.70 с (1H, CH₂-NH), 9.42 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.84 с (2C, Ad), 28.06 с (1C, Ad-CH₂), 31.64 с (4C, Ad), 38.29 с (1C, Ad), 39.06 с (3C, Ad), 41.76 с (1C, Ad четв.), 42.89 с (1C, CH₂-NH), 115.64 д (1C, *J* 22.4 Гц, 3,5-С аром.), 126.00 уш.с (1C, 2,6-С аром.), 136.00 с (1C, 1-С аром.), 159.38 д (1C, *J* 240.9 Гц, 4-С аром.), 180.97 с (1C, C=S). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: -121.03 (1F). Найдено, %: С 68.65; Н 7.62; N 8.40. C₁₉H₂₅FN₂S. Вычислено, %: С 68.64; Н 7.58; N 8.43. *M* 332.48.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)тиомочевина (3i). Получена аналогично соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамантан-2-ил)этиламина (**1**) и 0.086 г 3-хлорфенилизотиоцианата. Выход 0.105 г (59%), т.пл. 106–107°С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49 д (2H, *J* 12.3 Гц, Ad-CH₂), 1.64–2.00 м (15H, Ad), 3.47 д (2H, *J* 7.3 Гц, CH₂-NH), 7.13 д.т (1H, *J* 6.7, 2.2 Гц, 4-Н аром.), 7.32 д (2H, *J* 7.0 Гц, 5,6-Н аром.), 7.69 с (1H, 2-Н аром.), 7.97 с (1H, CH₂-NH), 9.64 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.83 с (2C, Ad), 28.04 с (1C, Ad-CH₂), 31.62 с (2C, Ad), 31.65 с (2C, Ad), 38.27 с (1C, Ad), 39.05 с (3C, Ad), 41.76 с (1C, Ad четв.), 42.77 с (1C, CH₂-NH), 121.30 с (1C, 6-С аром.), 122.39 с (1C, 2-С аром.), 123.71 с (1C, 4-С аром.), 130.39 с (1C, 5-С аром.), 133.02 с (1C, 3-С аром.), 141.61 с (1C, 1-С аром.), 180.76 с (1C, C=S). Найдено, %: С 65.43; Н 7.20; N 8.00. C₁₉H₂₅ClN₂S. Вычислено, %: С 65.40; Н 7.22; N 8.03. *M* 348.93.

1-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-((адамантан-1-ил)метил)мочевина (3j). Получена аналогично

соединению **3b** из 0.1 г 2-(адамantan-2-ил)этиламина (**1**) и 0.078 г (адамantan-1-ил)метилизотиоцианата. Выход 0.136 г (72%), т.пл. 120–121 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38–1.95 м (32H, 2Ad), 2.69 д (2H, *J* 5.4 Гц, Ad–CH₂–NH), 2.99 т (2H, *J* 7.2 Гц, Ad–CH₂–CH₂–NH), 5.78 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.87 с (2C, Ad), 28.08 с (1C, 2-Ad–CH₂), 28.19 с (3C, Ad), 30.37 с (1C, Ad), 31.60 с (2C, Ad), 31.66 с (2C, Ad), 33.40 с (1C, Ad), 34.04 с (1C, Ad), 34.58 с (1C, Ad), 37.11 с (3C, Ad), 37.94 с (1C, CH₂–CH₂–NH), 38.30 с (1C, Ad), 39.12 с (3C, Ad), 41.42 с (1C, Ad четв.), 41.44 с (1C, Ad–CH₂–NH), 158.86 с (1C, C=O). Найдено, %: C 77.75; H 10.35; N 7.55. C₂₄H₃₈N₂O. Вычислено, %: C 77.79; H 10.34; N 7.56. *M* 370.58.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины и тиомочевины, содержащих 2-(адамantan-2-или)этиленовый фрагмент, реакцией 2-(адамantan-2-ил)этиламина с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами 36–87%. Предлагаемые методы характеризуются доступностью исходных реагентов, простотой синтеза, выделения и очистки соединений. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимир Владимирович Бурмистров, ORCID ID: 0000-0002-8547-9166

Дарья Михайловна Заправдина, ORCID ID: 0000-0002-8654-2382

Евгений Николаевич Савельев, ORCID ID: 0000-0002-1937-768X

Борис Семенович Орлинсон, ORCID ID: 0000-0002-4710-4718

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID ID: 0000-0002-0839-4513

Иван Александрович Новаков, ORCID ID: 0000-0002-0980-6591

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гладких Б.П., Дьяченко В.С., Данилов Д.В., Матюхина А.К., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 1135–1144. [Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Danilov D.V., Matyukhina A.K., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1561–1568.]. doi 10.31857/S0514749222110015
2. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
3. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
4. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
5. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
6. 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
7. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Карлов Д.С., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С., Мориссье К., Хэммок Б.Д. *Биорг. хим.* **2016**, *42*, 448–459. [Burmistrov V.V., Butov G.M., Karlov D.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, *42*, 404–414.]. doi 10.1134/S1068162016030067
8. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Мамутова Н.Н., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Пынтя Л.А., Наход М.А. *ЖОрХ*. **2016**, *86*, 924–928. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Mamutova N.N., Savel'ev E.N., Potayonkova E.A., Pyntya L.A., Nakhod M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *86*, 1255–1258.]. doi 10.1134/S1070363216060062
9. Murashkina A.V., Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 91–93. doi 10.1016/j.mencom.2022.01.029

10. Kharlamova A.D., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Roznyatovskiy V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Molecules*. **2021**, 26, 1910. doi 10.3390/molecules26071910
11. 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
12. Meden A., Knez D., Jukić M., Brazzolotto X., Gršič M., Pišlar A., Zahirović A., Kos J., Nachon F., Svete J., Gobec S., Grošelj U. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 3765–3768. doi 10.1039/C9CC01330J
13. Bohmer V., Meshcheryakov D., Thondorf I., Bolte M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2004**, 60, O136–O139. doi 10.1107/S0108270103027586
14. Meshcheryakov D., Arnaud-Neu F., Bohmer V., Bolte M., Hubscher-Bruder V., Jobin E., Thondorf I., Werner S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1004–1014. doi 10.1039/B718114K
15. 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
16. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and Its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XVIII. 1-[2-(Adamantan-2-yl)ethyl]-3-*R*-Ureas and Thioureas

V. V. Burmistrov^{a,*}, D. M. Zapravdina^a, E. N. Savelyev^a, B. S. Orlinson^a,
G. M. Butov^{a,b,**}, and I. A. Novakov^a

^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: vburmistrov@vstu.ru; ** e-mail: butov@post.volpi.ru

Received September 13, 2022; revised September 24, 2022; accepted September 25, 2022

Methods for the preparation of 1-[2-(adamantan-2-yl)ethyl]-3-*R*-ureas and thioureas by the reaction of 2-(adamantan-2-yl)ethylamine with aromatic isocyanates and isothiocyanates with 36–87% yields were developed. It was found that the displacement of the ethylene bridge from the 1st to the 2nd position of the adamantyl radical does not significantly affect the value of log *P* and melting points of the corresponding compounds.

Keywords: adamantane derivatives, isocyanate, isothiocyanate, urea, thiourea, soluble epoxide hydrolase