

УДК 547.783

DOI: 10.15372/ChUR2023510

EDN: OXLZK

Получение мочевины, оксалилмочевины и их тиааналогов, содержащих адамантановый и камфоленовый фрагменты

Е. С. МОЖАЙЦЕВ¹, Д. А. РАСТРЕПАЕВА², Е. В. СУСЛОВ¹, К. П. ВОЛЧО¹, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ¹¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск (Россия)

E-mail: mozh@nioch.nsc.ru

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва (Россия)

Аннотация

Исходя из адамант-1-илизоцианата, адамант-1-илизотиоцианата, а также камфолениламина осуществлен синтез мочевины и тиомочевины, содержащих одновременно адамантановый и монотерпеновый камфоленовый фрагменты. Полученные соединения модифицированы в оксалилпроизводные, которые могут представлять интерес для скрининга биологической активности.

Ключевые слова: адамантан, монотерпен, камфолен, мочевины, оксалилмочевина

ВВЕДЕНИЕ

Адамантановые производные обладают широким спектром активности, в частности противовирусной, антидиабетической, противоопухолевой, противотуберкулезной и многими другими [1]. С другой стороны, в контексте биологической активности интерес также представляют монотерпеновые производные [2]. Объединение этих фрагментов в одной структуре может приводить к соединениям с разнообразной биологической активностью [1]. В настоящей работе нами были получены некоторые производные мочевины, в которых помимо адамантанового присутствует монотерпеновый скаффолд в виде камфоленового фрагмента. Существенная липофильность соответствующих производных может приводить к низкой растворимости в воде и их токсичности, в связи с чем также были получены их оксалилпроизводные. В частности, в литературе описано, что производные парабановых кислот демонстрируют более высокую растворимость, чем исходные мочевины или тиомочевины [3]. Таким образом, целью работы стал

синтез мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеновый камфоленовый фрагменты, а также получение на их основе оксалилпроизводных.

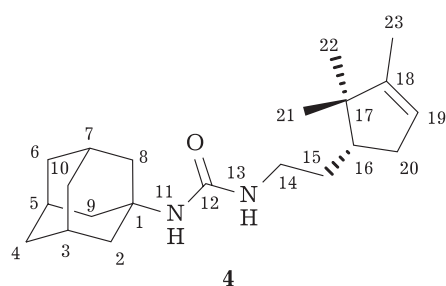
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений регистрировали на спектрометрах Bruker DRX-500 (¹H: 500.13 МГц, ¹³C: 125.76 МГц), Bruker AV-400 (¹H: 400.13 МГц, ¹³C: 100.61 МГц) и Bruker AV-300 (¹H: 300.13 МГц, ¹³C: 75.46 МГц) в растворе CDCl₃. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (CHCl₃, δ_H = 7.24 м. д. и CDCl₃, δ_C = 76.90 м. д.). Разделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel, 60–200 м), а также методом препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) с закрепленным слоем с использованием смеси: силикагель 60 м, PF₂₅₄, гипс (Suppelco, Merck).

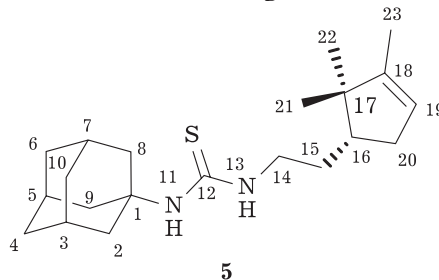
Отслеживание протекания реакции, анализ и объединение фракций при очистке веществ колоночной хроматографией осуществляли по данным газовой хроматографии с использованием хроматографа Agilent 7820A (США, кварцевая колонка HP-5 (фаза дифенил/диметоксисилоксан = 5 : 95, 0.25 мм × 30 м × 0.25 мкм), детектор пламенно-ионизационный, газ носитель – гелий), а также методом ТСХ (пластины Merck, сорбент SiO₂), элюент – 20 % раствор этилацетата в гексане. В работе использованы реагенты и растворители квалификации не ниже “х. ч.”. Растворители предварительно сушили и перегоняли. Абсолютирование тетрагидрофурана (ТГФ) осуществляли перегонкой над литийалюмогидридом с последующим кипячением над натрием с добавлением бензофенона до образования синей окраски раствора с последующей перегонкой. Нумерация атомов в приведенных спектрах ЯМР не совпадает с абсолютной нумерацией согласно ИЮПАК. Получение исходных адамант-1-илизоцианата **1**, адамант-1-илизотиоцианата **2** и камфолениламина **3** осуществлялось по литературным методикам, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектральные данные совпадают с литературными [4–8].

Методики синтеза

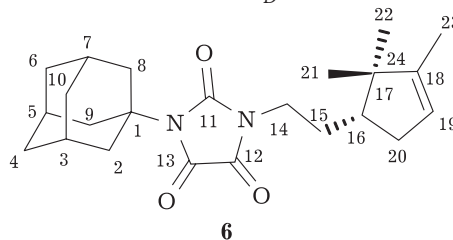


1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)мочевина (4). К раствору адамант-1-илизоцианата **1** (0.26 г, 1.5 ммоль) в 5 мл гексана добавляли раствор камфолениламина **3** (0.22 г, 1.5 ммоль) в 5 мл гексана. Реакционную смесь перемешивали 1 сут при комнатной температуре, растворитель отгоняли на ротационном испарителе, мочевину выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – раствор этилацетата в гексане от 0 до 25 %). Выход мочевины **4** составил 54 % (0.39 г, 1.2 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ_H, м. д., J, Гц: 0.70 (с, 3H, 3H-22), 0.92 (с, 3H, 3H-21), 1.35–1.46 (м, 1H, H-15), 1.56–1.57 (м, 3H, 3H-23), 1.59–1.62 (м, 1H, H-20), 1.62–1.66 (с, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.69–1.77 (м, 1H, H'-15), 1.78–1.87 (м, 1H, H-16), 1.91–1.98 (д, 6H, ³J = 2.87 Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.02–2.07 (м, 3H, H-3, H-5, H-7),

2.22–2.33 (м, 1H, H'-20), 2.98–3.01 (м, 1H, H-14), 3.13–3.24 (м, 1H, H'-14), 4.06–4.13 (м, 1H, NH-13), 4.17–4.27 (с, 1H, NH-11), 5.20 (с, 1H, H-19). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 46.38 (C-1), 42.12 (C-2, C-8, C-9), 29.16 (C-3, C-5, C-7), 36.00 (C-4, C-6, C-10), 156.81 (C-12), 39.47 (C-14), 30.28 (C-15), 50.40 (C-16), 47.52 (C-17), 148.11 (C-18), 121.15 (C-19), 35.03 (C-20), 25.36 (C-21), 19.32 (C-22), 12.17 (C-23). Найдено: *m/z* = 330.2666 [M⁺]. C₂₁H₃₄O₁N₂⁺. Вычислено: 330.2663. [α]_D²⁷ = 4 (0.28 г/100 мл, CHCl₃).

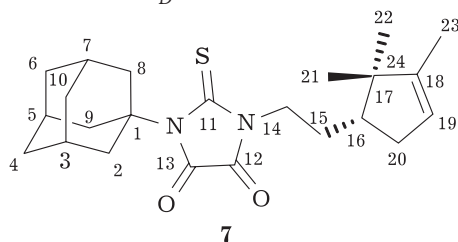


1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)тиомочевина (5). К раствору адамант-1-илизотиоцианата **2** (0.28 г, 1.4 ммоль) в 5 мл сухого дихлорметана добавляли камфолениламин **3** (0.22 г, 1.4 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь кипятили 4 ч, после охлаждения раствора смесь упаривали и делили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – раствор этилацетата в гексане от 0 до 10 %). Выход тиомочевины **5** составил 74 % (0.36 г, 1.0 ммоль). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ_H, м. д., J, Гц: 0.76 (с, 3H, 3H-22), 0.96 (с, 3H, 3H-21), 1.48–1.56 (м, 1H, H-15), 1.56–1.60 (м, 3H, 3H-23), 1.60–1.63 (м, 1H, H-20), 1.63–1.77 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H'-15), 1.82–1.92 (м, 1H, H-16), 1.93–2.01 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.08–2.16 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.28–2.39 (м, 1H, H'-20), 3.40–3.73 (м, 2H, H'-14, H-14), 5.17–5.26 (с, 1H, H-19), 5.56–5.86 (м, 1H, NH-13), 5.79 (с, 1H, NH-11). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 46.93 (C-1), 45.16 (C-2, C-8, C-9), 29.37 (C-3, C-5, C-7), 36.05 (C-4, C-6, C-10), 180.72 (C-12), 42.45 (C-14), 29.68 (C-15), 53.87 (C-16), 48.01 (C-17), 148.5 (C-18), 121.70 (C-19), 35.59 (C-20), 25.85 (C-21), 19.72 (C-22), 12.65 (C-23). Найдено: *m/z* = 346.2437 [M⁺]. C₂₁H₃₄N₂³²S⁺. Вычислено: 346.2433. [α]_D²² = –2 (0.18 г/100 мл, CHCl₃).



1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)имидазолидин-

2,4,5-трион (6). К раствору мочевины **4** (70 мг, 0.21 ммоль) в 3 мл ТГФ при перемешивании прикапывали раствор оксалилхлорида (72 мкл, 0.84 ммоль) в 1 мл ТГФ. После отгонки растворителя продукт выделяли методом препаративной ТСХ, элюент – смесь этилацетат/гексан (15 : 85 по объему). Выход оксалилмочевины **6** составил 98 % (80 мг, 0.21 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ_{H} , м. д., J , Гц: 0.73 (с, 3Н, 3Н-22), 0.94 (с, 3Н, 3Н-21), 1.47–1.55 (м, 1Н, Н-15), 1.55–1.61 (м, 3Н, 3Н-23), 1.63–1.76 (м, 7Н, 2Н-4, 2Н-6, 2Н-10, Н-20), 1.76–1.83 (м, 1Н, Н'-15), 1.83–1.92 (м, 1Н, Н-16), 2.10–2.19 (м, 3Н, Н-3, Н-5, Н-7), 2.28–2.34 (м, 1Н, Н'-20), 2.34–2.44 (д, 6Н, $^3J = 2.47$ Гц, 2Н-2, 2Н-8, 2Н-9), 3.51–3.65 (м, 2Н, Н-14, Н'-14), 5.17–5.25 (с, 1Н, Н-19). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 46.84 (C-1), 39.99 (C-2, C-8, C-9), 29.54 (C-3, C-5, C-7), 35.76 (C-4, C-6, C-10), 157.33 (C-11), 156.02 (C-12), 153.97 (C-13), 38.59 (C-14), 28.43 (C-15), 62.40 (C-16), 47.54 (C-17), 148.27 (C-18), 121.50 (C-19), 35.07 (C-20), 25.61 (C-21), 19.61 (C-22), 12.17 (C-23). Найдено: m/z 384.2407 [M^+]. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2^+$. Вычислено: 384.2409. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 5$ (0.17 г/100 мл, CHCl_3).



1-(Адамант-1-ил)-2-тиоксо-3-(2-((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)имидазолидин-4,5-дион (7). Тиомочевину **5** (80 мг, 0.23 ммоль) растворяли в 1.6 мл ТГФ, к полученному раствору добавляли триэтиламин (57 мкл, 0.23 ммоль) и оксалилхлорид (53 мкл, 0.55 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 ч. Далее к реакционной смеси добавляли воду (2 мл), продукт экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (7 мл) и сушили над сульфатом натрия. Продукт **7** выделяли колоночной хроматографией (элюент – раствор этилацетата в гексане от 0 до 2 %). Выход 52 % (48 мг, 0.12 ммоль). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ_{H} , м. д., J , Гц: 0.73 (с, 3Н, 3Н-22), 0.95 (с, 3Н, 3Н-21), 1.46–1.55 (м, 1Н, Н-15), 1.56–1.60 (м, 3Н, 3Н-23), 1.63–1.83 (м, 8Н, 2Н-4, 2Н-6, 2Н-10, Н-20, Н'-15), 1.86–1.97 (м, 1Н, Н-16), 2.12–2.22 (м, 3Н, Н-3, Н-5, Н-7), 2.28–2.37 (м, 1Н, Н'-20), 2.63–2.72 (д, 6Н, $^3J = 2.57$ Гц, 2Н-2, 2Н-8, 2Н-9), 3.80–3.98 (м, 2Н, Н-14, Н'-14), 5.17–5.27 (с, 1Н, Н-19). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3):

46.87 (C-1), 40.98 (C-2, C-8, C-9), 30.00 (C-3, C-5, C-7), 35.74 (C-4, C-6, C-10), 180.54 (C-11), 157.12 (C-12), 154.19 (C-13), 40.04 (C-14), 27.85 (C-15), 66.23 (C-16), 47.60 (C-17), 148.24 (C-18), 121.30 (C-19), 35.16 (C-20), 25.69 (C-21), 19.65 (C-22), 12.49 (C-23). Найдено: $m/z = 400.2179$ [M^+]. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2^{32}\text{S}^+$. Вычислено: 400.2176. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22$ (0.17 г/100 мл, CHCl_3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально были получены соответствующие мочевины и тиомочевины. Синтез проводили взаимодействием адамантансодержащих изоцианата и изотиоцианата с камфолениламином. В случае мочевины **4** в качестве растворителя использовался гексан, при получении же тиомочевины **5** – дихлорметан, причем синтез последней осуществлялся при кипячении. Выходы мочевины **4** и тиомочевины **5** составили 54 и 74 % соответственно (схема 1).

Для получения соответствующих оксалилпроизводных **6** и **7**, мочевины **4** и тиомочевину **5** вводили во взаимодействие с оксалилхлоридом. Синтез производного парабановой кислоты осуществляли в ТГФ, после добавления раствора оксалилхлорида в ТГФ реакция протекала менее чем за несколько минут. Последующее выделение продукта методом препаративной ТСХ позволило получить оксалилмочевину **6** с практически количественным выходом 98 %. В случае тиомочевины в реакционную смесь в качестве основания и катализатора добавлялся триэтиламин. Было обнаружено, что в ходе реакции происходит образование также оксалилмочевины **6** (схема 2), причем молярное соотношение **7** : **6** составило 1 : 0.7 согласно данным ^1H -ЯМР-спектроскопии. Оксалилтиомочевина **7** была получена с выходом 52 % после выделения колоночной хроматографией.

По-видимому, образование примесной оксалилтиомочевины **6** связано с возможным ацилированием по атому серы с последующим элиминированием тиокислоты (схема 3). Образующийся карбодиимид **8** может также вступать во взаимодействие с оксалилхлоридом, присутствующим в смеси в избытке, что приводит к образованию 2,2-гем-дихлоримидазолидин-4,5-диона **9**, который далее может легко гидролизываться, приводя к образованию оксалилмочевины [9].

Стоит отметить, что в работе [9] добавление триэтиламина в реакционную смесь позволило полностью избежать образования побочного кар-

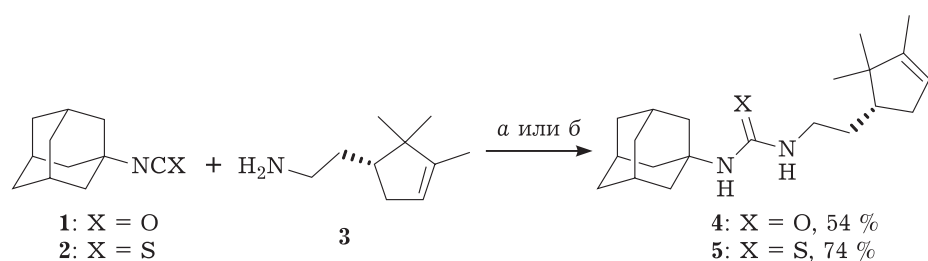


Схема 1. Получение мочевины **4** и тиомочевины **5**: а – X = O, гексан; б – X = S, дихлорметан, кипячение.

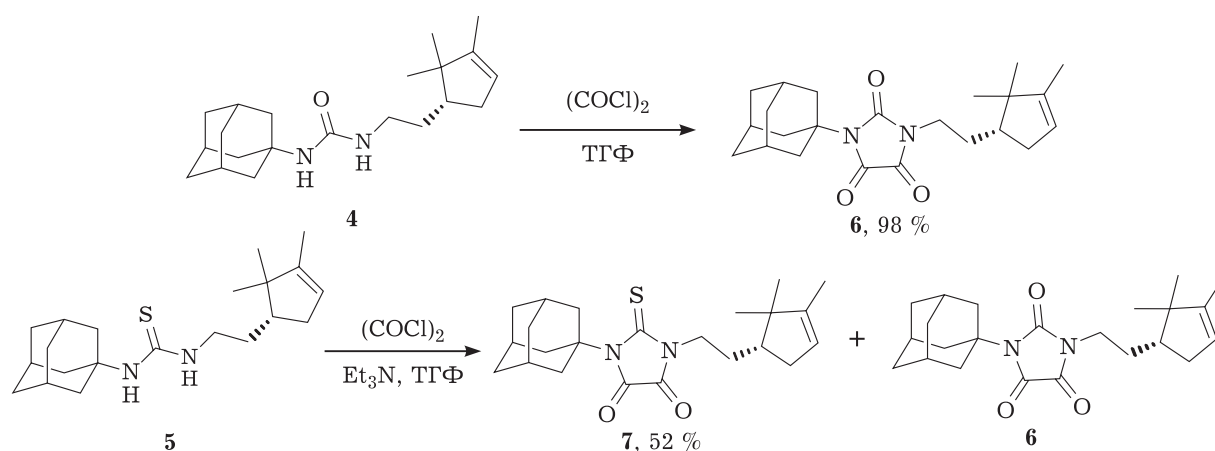


Схема 2. Взаимодействие мочевины **4** и тиомочевины **5** с оксалилхлоридом. ТГФ – тетрагидрофуран.

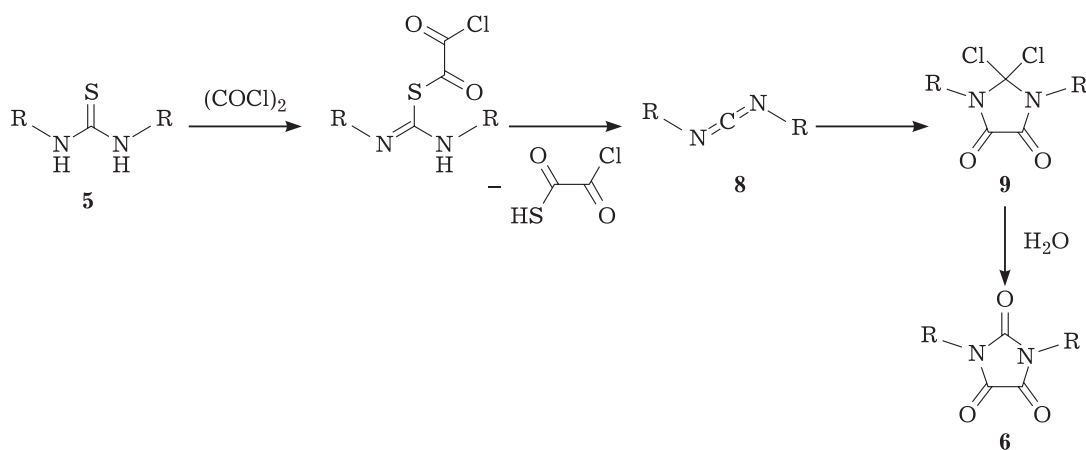


Схема 3. Возможный путь образования имидазолидин-2,4,5-триона **6** из тиомочевины **5**.

бодиимида, однако в случае тиомочевины **5** образование побочного продукта наблюдалось и в присутствии триэтиламина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были получены мочевины, тиомочевина, имидазолидин-2,4,5-трион и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дион, содержащие адамантано- и монотерпеновый камфоленовый фрагменты.

При получении оксалилтиомочевины показано образование оксалилмочевины, которое, по-видимому, протекает через ацилирование мочевины по атому серы с последующим образованием карбодиимида. Последний взаимодействует с оксалилхлоридом с последующим гидролизом образующегося 2,2-гем-дихлоримидазолидина.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 23-23-00546.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113, No. 5. P. 3516–3604.
- 2 Salakhutdinov N. F., Volcho K. P., Yarovaya O. I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* 2017. Vol. 89, No. 8. P. 1105–1117.
- 3 Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Karlov D., Butov G., Hammock B. Imidazolidine-2,4,5- and pirimidine-2,4,6-triones – New primary pharmacophore for soluble epoxide hydrolase inhibitors with enhanced water solubility // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 30, No. 3. Art. 126908.
- 4 Burmistrov V. V., Danilov D. V., D'yachenko V. S., Rasskazova E. V., Butov G. M. Synthesis and properties of 1,3-disubstituted ureas and their isosteric analogs containing polycyclic fragments: I. Synthesis of 1-(adamantan-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl)ureas // *Журн. орган. химии.* 2020. Т. 56, № 5. С. 672–678.
- 5 Бурмистров В. В., Бутов Г. М., Питушкин Д. А. Способ получения адамантилсодержащих изотиоцианатов // *Журн. орган. химии.* 2015. Т. 51, № 12. С. 1828–1829.
- 6 Ponomarev K., Suslov E., Pavlova A., Ardachov O., Korchagina D., Nefedov A., Tolstikova T., Volcho K., Salakhutdinov N. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties // *Med. Chem. Res.* 2015. Vol. 24, No. 12. P. 4146–4156.
- 7 Ali Dondas H., Yaktubay N. N-Heterocycles from oxime and oxime O-benzyl ethers *via* electrophile induced – Ring formation. Route to cyclic and bicyclic amine and hydroxylamine // *Heterocycl. Commun.* 2003. Vol. 9, No. 4. Art. 99042.
- 8 Suslov E. V., Mozhaytsev E. S., Korchagina D. V., Bormotov N. I., Yarovaya O. I., Volcho K. P., Serova O. A., Agafonov A. P., Maksyutov R. A., Shishkina L. N., Salakhutdinov N. F. New chemical agents based on adamantane–monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // *RSC Med. Chem.* 2020. Vol. 11, No. 10. P. 1185–1195.
- 9 Li B., Man Y., Bai L.-P., Ji H.-Y., Shi X.-G. Solution-phase parallel syntheses of herbicidal 1-phenyl-2,4,5-imidazolidine-triones and 2-thioxo-4,5-imidazolidinediones // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2013. Vol. 16, No. 1. P. 78–82.