

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный технический университет»

На правах рукописи



Кузнецов Ярослав Петрович

**Синтез и свойства адамантилсодержащих изонитрилов, изоселеноцианатов и
селеномочевин**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор

Бутов Геннадий Михайлович

Волгоград - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СВОЙСТВА ИЗОНИТРИЛОВ, ИЗОСЕЛЕНОЦИАНАТОВ И СЕЛЕНОМОЧЕВИН. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Синтез и свойства селенсодержащих производных адамантана	12
1.2 Методы синтеза замещённых селеномочевин	17
1.3 Методы синтеза изоселеноцианатов	30
1.4 Методы синтеза изонитрилов	42
1.5 Применение замещённых селеномочевин	48
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	55
2.1 Синтез адамантил- и арилсодержащих изонитрилов	55
2.2 Синтез адамантил- и арилсодержащих изоселеноцианатов	64
2.3 Синтез 1,3-дизамещённых селеномочевин	77
2.3.1 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин	78
2.3.2 Синтез 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин	79
2.3.3 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]-3-(галогенарил)селеномочевин .	80
2.4 Исследование физико-химических свойств полученных соединений	82
2.4.1 Спектральные свойства селеномочевин	82
2.4.2 Температуры плавления селеномочевин	85
2.4.3 Водорастворимость селеномочевин	86
2.4.4 Липофильность 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин	87
2.4.5 Реакционная способность селеномочевин в отношении свободных радикалов	88
2.4.6 Хелатирующие свойства селеномочевин	93

2.5 Исследование биологической активности полученных соединений.....	96
2.5.1 Ингибирование растворимой эпоксидгидролазы человека.....	96
2.5.2 Цитотоксическая активность изоселеноцианатов в отношении линий раковых клеток	98
2.5.3 Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза NO в первичных мышинных перитонеальных макрофагах (C57BL/6J)	101
2.5.4 Токсичность в отношении бактериальных клеток.....	102
2.5.5 <i>In silico</i> исследования активности карбонилселеномочевин 15a–f.....	108
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	111
3.1 Синтез изонитрилов	111
3.1.1 Синтез адамантановых изонитрилов	111
3.2 Синтез изоселеноцианатов.....	117
3.2.1 Синтез адамантановых изоселеноцианатов	117
3.2.2 Синтез ароматических изоселеноцианатов	121
3.2.3 Синтез карбонилсодержащих изоселеноцианатов	123
3.3 Синтез 1,3-дизамещённых селеномочевин	123
3.3.1 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин	123
3.3.2 Синтез 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин ..	132
3.3.3 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]-3-(галогенарил)селеномочевин	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дефицит антиоксидантов в организме вызывает развитие различных патологий, что побуждает исследователей к разработке новых multifunctional молекул, обладающих антиоксидантной и антирадикальной активностью. Среди таких веществ представляют интерес тио- [1] и селеномочевины [2], а также ацилселеномочевины [3].

Селеноорганические соединения и их тиоаналоги представляют интерес также с позиции их фармакологической активности. В частности, они модулируют активность врождённого и адаптивного иммунитета, что может способствовать защите организма от различных вирусных инфекций [4].

Ингибирование растворимой эпоксидгидролазы человека (**hsEH**) позволяет противодействовать воспалительным процессам и болевым состояниям различной природы [5, 6, 7, 8]. 1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие фрагменты адамантана, являются мощными ингибиторами **hsEH** [9, 10, 11, 12, 13]. Ингибирование **hsEH** даёт анальгетический эффект [14], и позволяет проводить успешную терапию ряда социально значимых заболеваний: почек [15], сердечно-сосудистой системы [16], атеросклеротических поражений [17] и сахарного диабета [6]. Противовоспалительный эффект ингибирования **hsEH** показан, в частности, в модели острого воспаления [18]. Салицилат-мочевинные производные адамантана также описаны как эффективные ингибиторы **hsEH** [19].

Таким образом, производные селеномочевин потенциально могут быть использованы для снижения эндоплазматического и окислительного стресса, а также как основа для разработки ингибиторов ферментов группы эпоксидгидролаз.

Среди различных производных селена изоселеноцианаты и селеномочевины, содержащие каркасные карбоциклические фрагменты в своей структуре, относительно мало изучены. Введение фрагмента адамантана способствует повышению липофильности таких соединений, что нередко бывает полезно при

конструировании лекарственных препаратов, так как улучшает проникновение полученных соединений через гистогематические барьеры.

Классический подход к получению 1,3-дизамещённых селеномочевин, в том числе адамантансодержащих, заключается в нуклеофильном присоединении аминов к изоселеноцианатам [2, 20, 21, 22], которые чаще всего получают из изонитрилов [23, 24]. Этот подход удобен и прост в выполнении и характеризуется высокой атомной экономичностью. Основным недостатком этой методологии является ограниченная доступность исходных изоселеноцианатов, а также отсутствие проверенной информации о выделении и стабильности при хранении адамантансодержащих изоселеноцианатов.

Степень разработанности темы исследования.

Анализ литературных данных показывает, что селенсодержащие производные адамантана изучены фрагментарно: описаны методы получения узкой выборки различных классов веществ; используемые методы требуют многостадийного синтеза, жёстких условий реакции или применения токсичных реагентов. Кроме того, малоизученной остаётся оценка влияния структуры селеноорганических соединений адамантана, в частности, селеномочевин, на их свойства. Первые результаты о получении селенсодержащих производных адамантана представлены в работах Климочкина Ю.Н. с соавторами в 1991 г. Авторами получены два адамантансодержащих карбамоселеноата, обладающие высокой противовирусной активностью [25]. Синтезированы 1,3-бис-алкил(арил)селеноадамантаны по реакции 1,3-дегидроадамантана (ДГА) с диалкилдиселенидами и диарилдиселенидами (2009 г.) [26]. В 2016 г. Закржевский Дж. и соавторы получили 1-адамантилизоселеноцианат в условиях межфазного катализа [24]. В 2019 г. они также синтезировали селеномочевины и селенокарбаматы с противогрибковой и антибактериальной активностью [22]. В 2021 г. Калво-Мартин Г. с соавторами синтезировали ряд 1-замещённых-3-арил селеномочевин, в том числе 1-адамантил-3-арилселеномочевины, которые проявили антирадикальную активность [2].

Таким образом, исследования в области селенсодержащих производных адамантана носят фрагментарный характер как в разработке методов синтеза, так и в практическом применении.

Цель работы.

Целью работы является разработка оригинальных и эффективных подходов к синтезу новых изонитрилов, изоселеноцианатов и селеномочевин адамантанового ряда и сравнительная оценка их физико-химических и биологических свойств.

Основные решаемые задачи:

1. Разработка новых оригинальных и эффективных подходов к получению изонитрилов и изоселеноцианатов адамантанового ряда, а также ароматических изоселеноцианатов.
2. Синтез новых изонитрилов, изоселеноцианатов и 1,3-дизамещённых селеномочевин адамантанового ряда и разработка методов выделения и очистки.
3. Изучение реакционной способности адамантилсодержащих селеномочевин по отношению к свободным радикалам и оценка их перспектив как вероятных антиоксидантов.
4. Установление зависимости физико-химических свойств от структуры адамантилсодержащих селеномочевин.
5. Оценка биологической активности в экспериментах *in vitro*.

Научная новизна работы. Впервые разработаны эффективные подходы к получению неописанных изонитрилов адамантанового ряда по реакции внедрения дихлоркарбена, генерируемого из хлороформа, по аминогруппе, исключаящие использование четвертичных аммониевых солей в качестве катализаторов межфазного переноса. Установлено, что при получении изонитрилов адамантанового ряда из аминов замена 50 %-ного водного раствора NaOH на *t*-BuOK и замена растворителя (CH₂Cl₂) на систему растворителей *t*-BuOH/CH₂Cl₂ (1:1) с одновременным исключением из реакции Aliquat 336 позволяет увеличить конверсию амина с 81 % до 92 % и селективность реакции образования изонитрила из амина с 70 % до 98 %.

Впервые показана возможность эффективного селенирования адамантилсодержащих изонитрилов элементарным селеном в гексане в присутствии триэтиламина при комнатной температуре с выходами до 98 %. Найдено, что наличие атома селена в структуре изоселеноцианата не оказывает существенного влияния на конверсию и селективность образующихся селеномочевин.

Впервые установлено, что замена атома кислорода в 1,3-дизамещённых мочевилах на атом селена приводит к существенному росту реакционной способности в отношении радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS).

Установлены QSAR-зависимости влияния строения изоселеноцианатов и селеномочевин на различные виды биологической активности соединений: цитотоксическая и генотоксическая, ингибирующая в отношении hсЕН, антиоксидантная, хелатирующая и другие. Впервые установлено влияние природы атома халькогена на физико-химические свойства и биологическую активность соединений.

Личный вклад автора заключается в проведении анализа и обобщения литературных данных по тематике исследования, разработке нового способа получения адамантансодержащих изонитрилов, изоселеноцианатов и сравнительной оценке их реакционной способности в синтезе соответствующих селеномочевин. Автором получены три серии 1,3-дизамещённых селеномочевин с полициклическими фрагментами, изучены их физико-химические свойства, установлена структура полученных соединений современными методами анализа: ГХ-МС и ^1H -, ^{13}C - и ^{19}F -ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Автор участвовал в подготовке рукописей статей и представлял результаты работы на профильных научных мероприятиях.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты развивают представления о синтезе, строении и свойствах адамантилсодержащих изонитрилов, изоселеноцианатов и селеномочевин. Квантово-химическими методами показано, что антирадикальная активность селеномочевин определяется

рядом факторов: способностью к переносу электрона и атома водорода, стабилизацией образующейся радикальной формы. Наличие фрагмента C=Se и NH-групп следует рассматривать как важный, но не единственный структурный фактор активности.

Для несимметричных селеномочевин, содержащих 2-фторфенильный радикал, подтверждена наблюдаемая впервые мультиплетная структура, соответствующая взаимодействию между ядрами ^1H и ^{19}F бензольного кольца.

Разработаны препаративно доступные подходы к синтезу адамантилсодержащих изонитрилов, изоселеноцианатов и селеномочевин: изонитрилы получены с выходами до 92 %, изоселеноцианаты — до 98 %, 1,3-дизамещённые селеномочевины — до 84 %. Предложенные методы позволяют получать труднодоступные селенсодержащие производные адамантана, включая изоселеноцианаты, как предшественники селеномочевин.

1-[(Адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевины проявляют высокую ингибирующую активность в отношении hsEH *in vitro* в диапазоне IC_{50} от 34,3 нМ до 1,2 мкМ.

Большинство соединений проявили одновременно высокую антирадикальную активность в DPPH-тесте (до 73,54 %) и NBT-тесте (до 56,52 %), а улавливание $\text{NO}\cdot$ достигало 54,35 %.

Установлена высокая цитотоксическая активность *in vitro* у адамантилсодержащих изоселеноцианатов в отношении опухолевых клеточных линий HCT-116, MCF-7, PC-3 и A549; значения IC_{50} для вещества-лидера (**8с**) составляют 1,7; 8,2; 15 и 8,0 мкМ соответственно.

Методология и методы исследования.

Методология работы заключается в разработке оригинальных и эффективных методов получения новых веществ с практически полезными свойствами и их целенаправленном синтезе. При исследовании реакций, изучении свойств и строения соединений использовались современные физико-химические методы анализа: масс-спектрометрия, ГХ-МС, ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -ЯМР-спектроскопии,

элементный анализ. Индивидуальность полученных соединений была доказана методом ТСХ.

Значения IC_{50} в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека были определены на кафедре Энтомологии и нематологии Калифорнийского университета в Дэвисе, США (Department of Entomology and Nematology, University of California, Davis, USA). Ингибирующая активность (IC_{50}) *in vitro* измерялась флуоресцентным методом на очищенном рекомбинантном ферменте. Полумаксимальная ингибирующая концентрация определялась по методу [27], на основе трех независимых экспериментов.

Определение антиоксидантной и антирадикальной активности исследуемых соединений проводилось на кафедре химии Астраханского государственного технического университета.

Антирадикальная активность по ингибированию радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДПФГ, DPPH) определялась в соответствии с модифицированным методом Бранд-Уильямса. Антиоксидантная активность оценивалась методом $TEAC_{CUPRAC}$ (Тролокс-эквивалентная антиоксидантная способность; антиоксидантная способность по восстановлению ионов меди(II)) по восстановлению Cu^{2+} до Cu^{+} в присутствии неocupроина и методом $TEAC_{FRAP}$ (Тролокс-эквивалентная антиоксидантная способность; антиоксидантная способность по восстановлению ионов железа(III)) по восстановлению ионов Fe^{3+} до Fe^{2+} . Комплексообразующая активность по Fe^{2+} (FIC) определялась по методу Dinis. Улавливание радикала $NO^{\bullet}$ оценивалось с использованием $Na_2[Fe(NO)(CN)_5] \cdot 2H_2O$, инкубируемого с исследуемым соединением в фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 150 мин при комнатной температуре. SOD-протективная (superoxide dismutase – супероксиддисмутаза) активность определялась по методу Сироты с использованием адреналина в качестве субстрата, чувствительного к воздействию супероксид-анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$). Цитозольная фракция гомогената печени русского осетра использовалась в качестве источника супероксиддисмутазы.

Цитотоксическую активность адамантилсодержащих изотио- и изоселеноцианатов в отношении линий НСТ-116, MCF-7, PC-3 и A549 определяли в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Расчётные значения водорастворимости (метод ESol[28]) получены с использованием онлайн-сервиса SwissADME [29]. Экспериментальная водорастворимость измерялась в натрий-фосфатном буфере (pH 7.4, 0.1 М), содержащем 1 % ДМСО, с помощью турбидиметрического анализа.

Коэффициент липофильности LogP в системе октанол-вода был рассчитан при помощи онлайн-сервиса «Molinspiration» [30].

Положения, выносимые на защиту:

- синтез адамантансодержащих изонитрилов из первичных аминов в системе CHCl_3 , *t*-BuOK, *t*-BuOH, CH_2Cl_2 ;
- синтез адамантансодержащих изоселеноцианатов из изонитрилов в системе Se, Et_3N , гексан;
- синтез адамантансодержащих селеномочевин, бис-селеномочевин, карбонилселеномочевин из изоселеноцианатов в системе Et_3N , Et_2O ;
- результаты исследований физических и биологических свойств, антиоксидантной и антирадикальной активности целевых селеномочевин;

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных методов установления и подтверждения структуры полученных соединений и независимой экспертной оценкой их биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференциях: Марковниковские чтения (WSOC 2021 г, Сочи; WSOC 2024 г, Красновидово); Ломоносов, Секция «Химия» (2020, 2021, 2023 и 2025 гг., Москва); VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS 2024 г, Ставрополь); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим–Россия», 16–19 мая 2022, Волгоград, Россия.

Публикация результатов. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и

зарегистрированных в базах Scopus и Web of Science, в том числе 1 статья в издании, относящемся к Q1 по метрике Journal Citation Reports (JCR, Web of Science). Опубликовано 11 тезисов научных докладов на конференциях российского и международного уровня.

Объём и структура работы. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 20 таблиц, 33 рисунка.

Благодарности. Автор выражает благодарность за помощь при выполнении исследований к.х.н., доценту Дьяченко В.С., к.х.н. Питушкину Д.А. Автор благодарит профессоров Калифорнийского университета в Дэвисе К. Морисье и Б.Д. Хэммока за помощь в получении данных по ингибирующей активности соединений *in vitro* в отношении hсЕН, а также д.х.н., профессора АстГТУ Н.Т. Берберову и д.х.н., в.н.с. ЮНЦ РАН В.П. Осипову за помощь в получении данных по антирадикальной активности соединений; д.фарм.н., доцента Д.А. Бабкова, Е.В. Соколову и академика РАН А.А. Спасова за помощь в проведении исследований на мышинных перитонеальных макрофагах C57BL/6J.

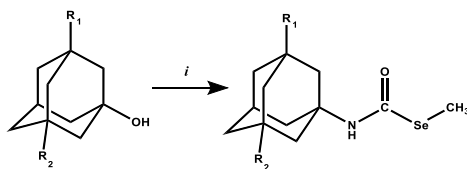
Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-73-00297), РФФИ (грант № 20-03-00298) и ВолгГТУ (грант № 06/108-22 рег. № НИОКТР 122090500033-3).

1 МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СВОЙСТВА ИЗОНИТРИЛОВ, ИЗОСЕЛЕНОЦИАНАТОВ И СЕЛЕНОМОЧЕВИН. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез и свойства селенсодержащих производных адамантана

Среди функциональных производных адамантана селенсодержащие соединения представлены сравнительно небольшим числом структурных типов. Интерес к их исследованию связан, с одной стороны, с широким использованием адамантанового каркаса при конструировании биологически активных соединений, а с другой — с описанной для многих классов селенорганических соединений антирадикальной и антиоксидантной активностью. При этом имеющиеся литературные данные по селенсодержащим производным адамантана представлены отдельными исследованиями различных классов соединений и не образуют систематического ряда, позволяющего проследить влияние строения соединений на их свойства.

Первые сведения о синтезе селенсодержащих производных адамантана представлены Климовичем Ю.Н. и соавторами в 1991 году [25]. Авторы осуществили N-адамантилирование метилселеницианата по реакции Риттера взаимодействием 1-адамантанола и 3,5-диметил-1-адамантанола с CH_3SeCN в концентрированной серной кислоте с образованием соответствующих карбамоселеноатов IX и X.



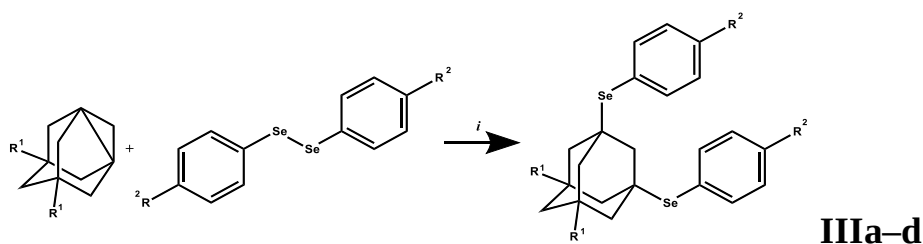
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, IX (76 %); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, X (76 %).

Реагенты и условия *i*: CH_3SeCN , 94 % H_2SO_4 , $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч.

Метод позволил получить карбамоселеноаты с выходами 76 %. Соединения IX и X были исследованы в отношении семи вирусов и проявили противовирусную активность различной выраженности; наиболее высокая активность установлена для соединения X в отношении вируса классической чумы птиц. При сравнении с

серосодержащими аналогами авторы отметили повышение вирус-ингибирующей активности при замене атома серы на селен.

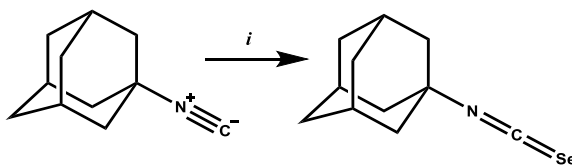
В 2009 году был описан следующий подход к получению селенсодержащих производных адамантана [26]. 1,3-Бис(арилселанил)адамантаны **IIIa–d** были получены по реакции 1,3-дегидроадамантана (5,7-диметил-1,3-дегидроадамантана) с дифенилдиселенидом (бис(4-хлорфенил)диселенидом) с выходами 81–86 %. Реакция протекает как присоединение диарилдиселенида по напряжённой связи 1,3-дегидроадамантанового фрагмента.



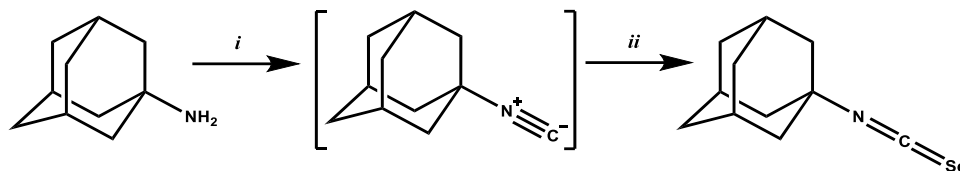
$R^1 = H, R^2 = H$ (86 %); $R^1 = H, R^2 = Cl$ (83 %); $R^1 = Me, R^2 = H$ (86 %); $R^1 = Me, R^2 = Cl$ (81 %).
Реагенты и условия i: безводный Et₂O, N₂, кипячение, 1 ч.

Реакция протекала с полной конверсией 1,3-дегидроадамантанов за 0,5–1 ч и обеспечивала высокие выходы целевых продуктов. Авторы отмечают необходимость строгого эквимольного соотношения реагентов: избыток 1,3-дегидроадамантана приводит к образованию продуктов полимеризации, а избыток диарилдиселенида затрудняет очистку целевого соединения.

В 2016 г. Закржевский Дж. с соавторами описали получение 1-адамантилизоселеноцианата в условиях межфазного катализа [24]. Авторы исследовали два подхода: селенирование предварительно полученного 1-адамантилизонитрила и однореакторное превращение 1-адамантиламина через промежуточное образование изонитрила по реакции Гофмана с последующим введением элементарного селена.



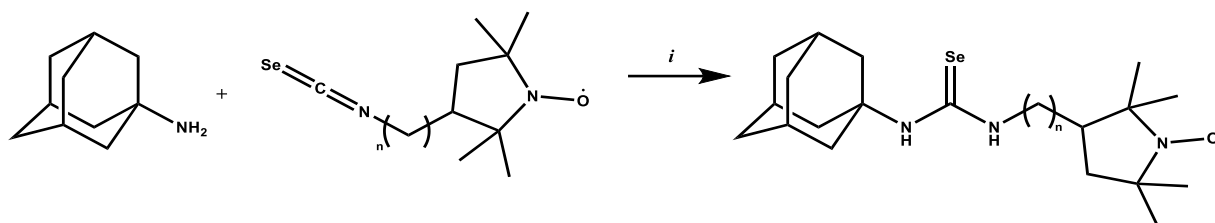
Реагенты и условия i: Se (1,07 экв.), NaOH (5,7 экв., 50%-ный водный раствор), Aliquat 336 (0,033 экв.), CH₂Cl₂, кипячение, 3 ч.



Реагенты и условия **i**: CHCl_3 (1,33 экв.), NaOH (5,7 экв., 50%-ный водный раствор), Aliquat 336 (0,033 экв.), CH_2Cl_2 , кипячение, 2,5 ч; **ii**: Se (1,27 экв.), кипячение, 2 ч.

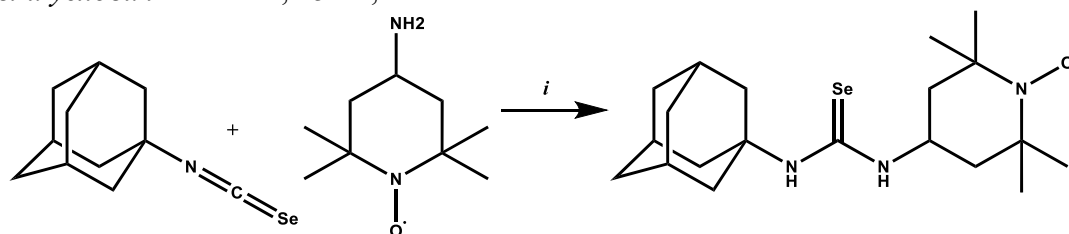
Селенирование предварительно полученного 1-адамантилизонитрила оказалось более эффективным: выход 1-адамантилизоселеноцианата составил 72 %, тогда как при одnoreакторном синтезе из 1-адамантиламина — 48 %. Авторы связывали эффективность процесса с образованием селенид-аниона в сильнощелочной среде и его взаимодействием с электрофильным атомом углерода изонитрильной группы. Полученный 1-адамантилизоселеноцианат был выделен в индивидуальном виде и охарактеризован методами ИК-, ЯМР- и масс-спектрометрии.

В 2019 году тот же коллектив авторов получил адамантилсодержащие нитроксильные селеномочевины **4f**, **5f**, **8a** и селенокарбамат **10a** [22]. Селеномочевины **4f** и **5f** синтезировали взаимодействием 1-адамантиламина соответственно с PROXYL-NCSe и PROXYL- CH_2NCSe , а соединение **8a** — взаимодействием 1-адамантилизоселеноцианата с 4-амино-TEMPO.



4f: $n = 0$ (72,8 %); **5f**: $n = 1$ (58,1 %).

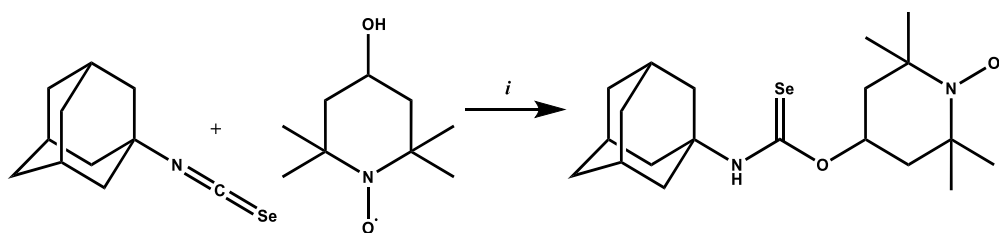
Реагенты и условия **i**: бензол, 25 °C, 1 ч.



8a (36,0 %).

Реагенты и условия **i**: бензол, 25 °C, 1 ч

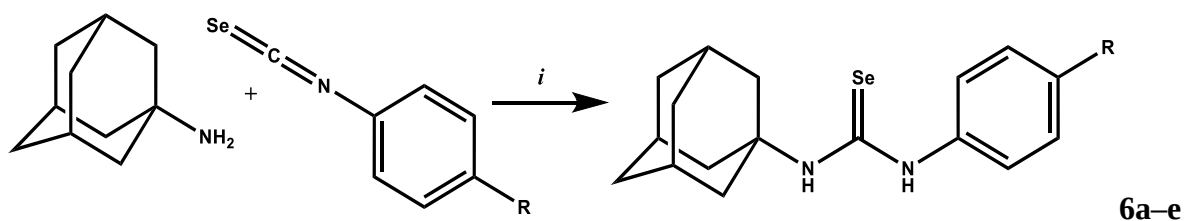
При взаимодействии 1-адамантилизоселеноцианата с TEMPOL в присутствии NaNH был получен селенокарбамат **10a** с выходом 71,6 %.



Реагенты и условия **i**: TEMPOL, NaH (1,25 экв.), безводный ТГФ, кипячение, 1 ч; **ii**: 1-AdNCSe, 25 °С, 1 ч.

Полученные соединения исследовали на противогрибковую и антибактериальную активность. При концентрации 200 мг/л селеномочевина **4f** полностью ингибировала рост *P. cactorum* и *R. solani*, а **5f** — *R. solani*; для **8a** ингибирование четырёх основных тест-культур грибов составляло 34–62 %. Авторы отдельно отметили сравнительно низкую активность адамантилсодержащих **4f** и **5f** против *B. cinerea*. В антибактериальных тестах **4f**, **5f** и **8a** проявляли активность соответственно в отношении одного, двух и одного из четырёх исследованных штаммов при МИС <100 мг/л. Для селенокарбамата **10a** МИС превышала 100 мг/л для всех четырёх бактерий, а ингибирование роста грибов при 200 мг/л не превышало 42 %.

В 2021 г. Калво-Мартин Г. с соавторами в рамках серии из 30 N,N'-дизамещённых селеномочевин получили пять 1-(адамантан-1-ил)-3-(4-замещённых фенил)селеномочевин **6a–e** взаимодействием соответствующих арильных изоселеноцианатов с 1-адамантиламином [2].



6a: R = H (87 %); **6b**: R = CH₃ (94 %); **6c**: R = OCH₃ (84 %); **6d**: R = Cl (76 %); **6e**: R = CN (50 %).
Реагенты и условия **i**: CH₂Cl₂, 25 °С.

Антирадикальную активность соединений исследовали в тестах DPPH и ABTS. При концентрации 0,03 мг/мл соединения **6a–e**, как и остальные исследованные селеномочевины, проявляли высокую активность в DPPH-тесте. В ABTS-тесте при концентрации 0,003 мг/мл через 60 мин активность **6c** и **6e** была сопоставима с Trolox, тогда как **6a**, **6b** и **6d** уступали соединению сравнения.

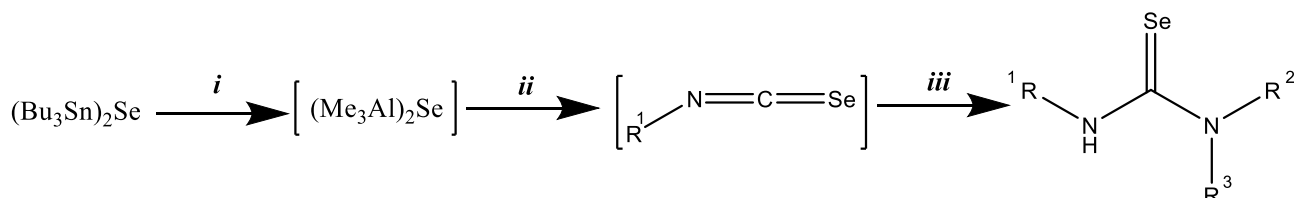
Адамантилсодержащие селеномочевины **6a–e** оказались наиболее цитотоксичной серией среди исследованных соединений. Для **6b–e** значения IC_{50} в отношении клеточных линий MCF-7, НТВ-54, НТ-29 и НСТ-116 составляли менее 10 мкМ. Соединение **6c** дополнительно исследовали на панели NCI-60; среднее значение GI_{50} составило 1,49 мкМ. Выраженной зависимости цитотоксической активности от электронодонорного или электроноакцепторного характера заместителя бензольного кольца авторы не обнаружили.

Таким образом, литературные данные о селенсодержащих производных адамантана ограничены единичными примерами и малыми сериями соединений различных хемотипов и не позволяют сформировать целостное представление о взаимосвязи их строения и свойств. На этом фоне особый интерес представляют адамантилсодержащие селеномочевины: опубликованные результаты указывают на возможность проявления соединениями этого класса антирадикальной, противомикробной и цитотоксической активности. Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать адамантилсодержащие селеномочевины как перспективный объект исследований для расширения структурного ряда и последующего изучения зависимостей «структура–свойство». Кроме того, несомненный научный интерес представляет установление влияния природы атома халькогена в мочевинах одинакового строения на их свойства и биологическую активность. В связи с этим далее рассмотрены основные методы синтеза замещённых селеномочевин.

1.2 Методы синтеза замещённых селеномочевин

Для синтеза замещённых селеномочевин описан ряд подходов, основанных на использовании изоцианатов [31], карбодиимидов [32], цианамидов [33, 34], соли Вие [35, 36], изонитрилов и элементарного селена [37], S-метилованных производных тиомочевин [38], а также на взаимодействии изоселеноцианатов с аминами [39, 23, 22]. Ниже рассмотрены основные известные методы синтеза замещённых селеномочевин, их область применимости и особенности.

В литературе представлен метод *one pot* синтеза тризамещённых селеномочевин из изоцианатов и диаминов с использованием бис(трибутилстанил) селенида [31].



$\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 1-Naph, *n*-Bu; $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = n\text{-PrNH}_2$, *i*-PrNH₂, *t*-BuNH₂, Et₂NH, (*n*-Pr)₂NH, (*i*-Bu)₂NH; 15 примеров, 65–98 %.

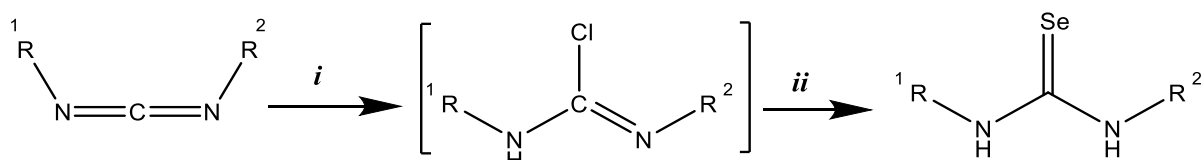
Реагенты и условия **i**: Me₃Al, толуол, 80 °C, 3–5 ч; **ii**: R¹-NCO, толуол–1,4-диоксан (1:1, об./об.), 100 °C, 2 ч; **iii**: R²R³NH, толуол–1,4-диоксан (1:1, об./об.), 70 °C, 30 мин.

Этим методом авторы получали *p*-хлорфенил-, 1-нафтил- и *n*-бутилзамещённые изоселеноцианаты, которые *in situ* взаимодействовали с первичными и вторичными алифатическими аминами. Описана серия из 15 селеномочевин с выходами 65–98 %. В сопоставимых рядах использование изопропиламина вместо *n*-пропиламина повышало выход с 93 до 98, с 70 до 96 и с 79 до 84 % соответственно. При использовании *трет*-бутиламина выход снижался до 65–71 %, что авторы связывали со стерическими затруднениями. Вторичные амины давали соответствующие селеномочевины с выходами 69–97 %.

К основным ограничениям метода относятся использование стехиометрических количеств оловоорганического реагента (Bu₃Sn)₂Se и пирофорного, чувствительного к влаге Me₃Al, необходимость проведения процесса в безводных условиях и инертной атмосфере. Кроме того, синтез селеномочевин

был продемонстрирован лишь для трёх типов изоцианатов и ограниченного набора первичных и вторичных алкиламинов.

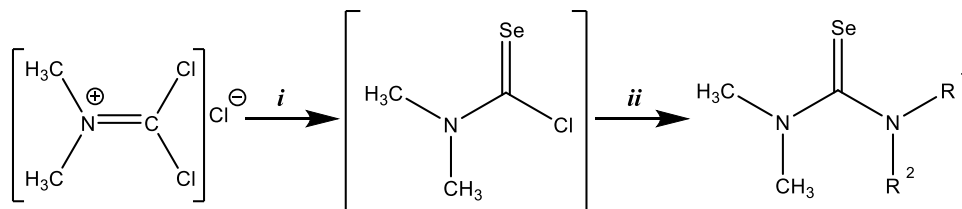
Другой подход к получению 1,3-дизамещённых селеномочевин основан на *one pot* взаимодействии карбодиимидов, активированных хлороводородом, с LiAlHSeH [32]. Авторы предположили, что присоединение HCl к карбодиимидной группе приводит к образованию хлорированного интермедиата и повышению электрофильности центрального атома углерода, облегчая последующее введение селена. Эта гипотеза подтвердилась экспериментально: при получении 1,3-диизопропилселеномочевины, исключение HCl снижало выход с 90 до 45 %, а сокращение времени предварительной активации или изменение порядка добавления реагентов приводило к выходам 53–62 %.



$\text{R}^1 = \text{R}^2$: 4- MeC_6H_4 (93 %), 2- MeC_6H_4 (89 %), Ph (88 %), *i*-Pr (90 %), *t*-Bu (85 %), цикло- C_6H_{11} (56 %); $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (59 %).

Реагенты и условия *i*: HCl (1 экв., 1 Н раствор в Et_2O), безводный ТГФ, 22 °С, 4 ч; *ii*: LiAlHSeH (0,5 экв.), безводный ТГФ, 0 °С, 1 ч; атмосфера Ar .

Другой вариант применения LiAlHSeH для синтеза замещённых селеномочевин представлен в работе [35]. Метод основан на *in situ* образовании N,N -диметилселенокарбамоилхлорида из хлорида дихлорметилендиметилиминия и последующем взаимодействии полученного интермедиата с первичными или вторичными аминами.



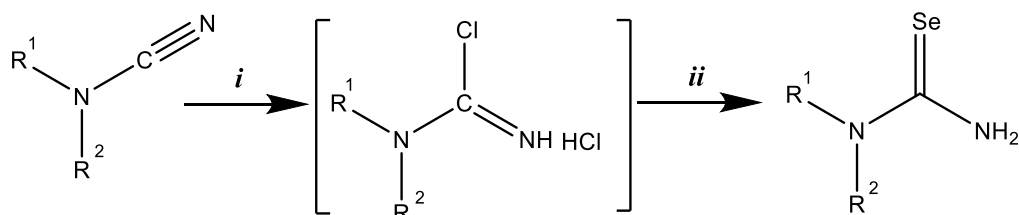
$\text{R}^1\text{--R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$ (95 %), $-(\text{CH}_2)_4-$ (93 %), $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ (80 %); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (75 %); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$ (55 %), *n*-Pr (26 %), Bn (35 %); 7 примеров, 26–95 %.

Реагенты и условия *i*: LiAlHSeH (1 экв.), безводный ТГФ, 0 °С, 1,5 ч; *ii*: $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (4 экв.), 22 °С, 2 ч; атмосфера Ar .

Промежуточный N,N-диметилселенокарбамоилхлорид образовывался количественно и использовался *in situ*. Взаимодействие со вторичными аминами приводило к тетразамещённым селеномочевинам с выходами 75–95 %, тогда как в случае первичных аминов образовывались тризамещённые селеномочевины с выходами 26–55 %. Наиболее высокие выходы получены при использовании пиперидина и пирролидина – 95 и 93 % соответственно.

Промежуточный N,N-диметилселенокарбамоилхлорид оказался неустойчивым и использовался *in situ*. Кроме того, строение исходной соли Вие ограничивает структурное разнообразие продуктов наличием N,N-диметильного фрагмента при одном из атомов азота.

Похожий подход применён для синтеза 1,1-дизамещённых селеномочевин из 1,1-дизамещённых цианамидов [33]. Предварительная обработка цианамида двумя эквивалентами хлороводорода приводит к образованию хлорированного амидиниевого интермедиата, который затем взаимодействует с LiAlHSeH.



$\text{R}^1 = \text{R}^2$: Me (70 %), Et (76 %); $\text{R}^1 - \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$ (88 %), $-(\text{CH}_2)_5-$ (91 %) [33].

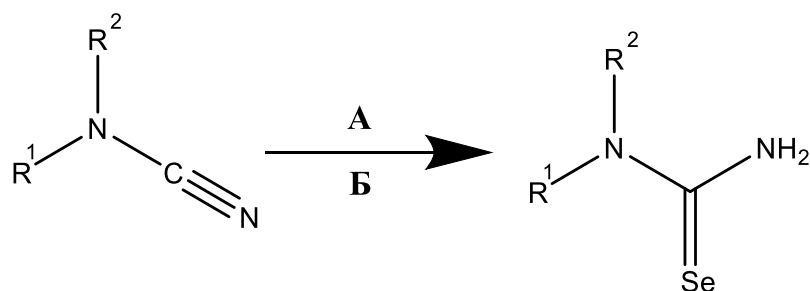
Реагенты и условия *i*: HCl (2 экв., 1 М раствор в Et₂O), ТГФ, 0 °С, 2 ч; *ii*: LiAlHSeH (1 экв.), ТГФ, 0 °С, 3 ч.

Метод продемонстрирован на четырёх цианамидах – двух ациклических и двух насыщенных гетероциклических. Производные на основе пирролидина и пиперидина были получены с более высокими выходами, чем аналоги на основе диметил- и диэтилцианамида. Авторы также установили, что природа активирующего реагента имеет существенное значение: при обработке N,N-диметилцианамида раствором HCl в диэтиловом эфире хлорированный амидиниевый интермедиат был выделен количественно, тогда как применение POCl₃ и (COCl)₂ не дало удовлетворительных результатов [33].

В последующей работе пиперидин-1-карбоселеноамид был повторно получен по модифицированной процедуре и исследован в качестве реагента для хемоселективного удаления О-хлорацетильных защитных групп [40].

По химическому принципу данный метод близок к превращению карбодиимидов [32], рассмотренному выше: в обоих случаях исходное соединение предварительно активируют HCl, после чего вводят селен с помощью LiAlHSeH. Применение 1,3-дизамещённых карбодиимидов приводит к 1,3-дизамещённым селеномочевинам, тогда как из 1,1-дизамещённых цианамидов образуются 1,1-дизамещённые селеномочевины. Ограничения подхода остаются теми же, как и в случае [32]: необходимость предварительного получения LiAlHSeH из LiAlH₄ и Se, применение безводного ТГФ и инертной атмосферы.

Другой подход к получению 1,1-дизамещённых селеномочевин основан на взаимодействии соответствующих 1,1-дизамещённых цианамидов с селенидом или гидроселенидом натрия, получаемыми восстановлением элементарного селена борогидридом натрия [34].



R¹ = R²: Me (50–55 %), Et (40–45 %), Bn (45–50 %); **R¹–R²** = –(CH₂)₂O(CH₂)₂– (30–35 %), –(CH₂)₄– (49–50 %), –(CH₂)₅– (35–40 %).

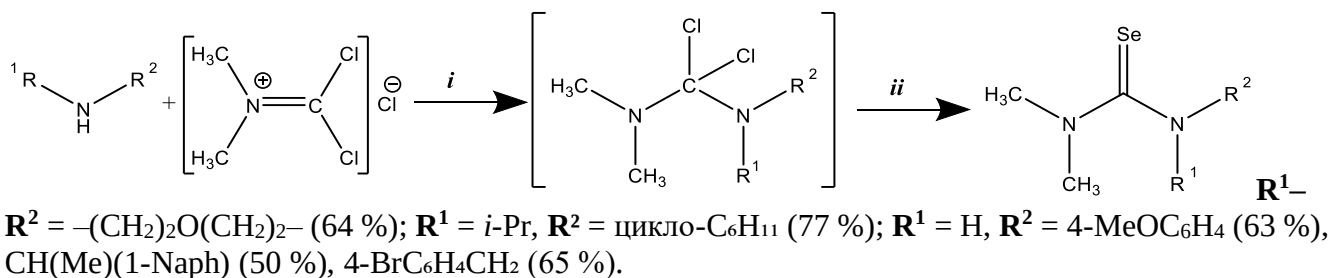
Реагенты и условия метод А: Se (2 экв.), NaBH₄ (2,15 экв.), Py·HCl (4 экв.), EtOH, 20–25 °С, 12–16 ч, атмосфера Ar.

Реагенты и условия метод Б: Na₂Se (2 экв.), Py (4 экв.), HCl (2 экв., 2 М раствор в H₂O), EtOH, 78 °С, 4 ч, атмосфера Ar.

Описанная серия включает три ациклических и три насыщенных гетероциклических цианамидов. Наибольшие выходы получены для диметилцианамидов и 1-цианопирролидина, тогда как морфолиновый субстрат дал продукт с выходом 30–35 % [34]. Для четырёх субстратов, исследованных также в работе [33], выходы по данной методике были заметно ниже.

Преимуществом подхода является получение селенсодержащего реагента непосредственно из элементарного селена и NaBH_4 , исключая применение LiAlHSeH . К ограничениям относятся умеренные выходы 30–55 %, низкая атомная селективность и необходимость применения инертной атмосферы.

Существует *one pot* способ получения замещённых селеномочевин основанный на взаимодействии первичных или вторичных аминов с хлоридом дихлорметилен(диметил)иминия (солью Вие) и тетраселеновольфрамом тетраэтиламмония [36]. Последний выполняет функцию селенирующего агента.



Реагенты и условия *i*: K_2CO_3 (1 экв.), CH_3CN , 28 °C, 5 мин; *ii*: $[\text{Et}_4\text{N}]_2\text{WSe}_4$ (1,1 экв.), 28 °C, 10 мин.

Согласно предложенной авторами схеме, сначала амин взаимодействует с электрофильным атомом углерода соли Вие с образованием хлорированного амидиниевого интермедиата, после чего происходит перенос селена с $[\text{WSe}_4]^{2-}$.

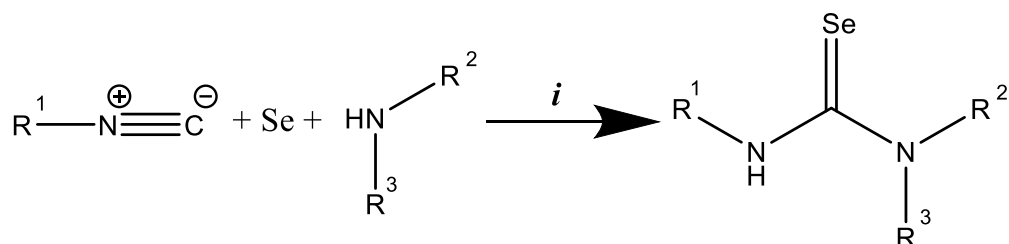
Из девяти исследованных азотсодержащих субстратов соответствующие селеномочевины были выделены только в пяти случаях. Наибольший выход, 77%, получен при использовании N-изопропил-циклогексиламина.

Основным существенным ограничением данного подхода является стехиометрическое использование специализированного тетраселенидовольфрамата (VI) тетраэтиламмония и выраженная зависимость результата от строения исходного амина. Строение соли Вие предопределяет наличие N,N-диметильного фрагмента во всех продуктах, поэтому метод ограничен получением три- и тетразамещённых селеномочевин и не охватывает 1,3-дизамещённые аналоги.

В 2017 г. был предложен удобный *one pot* способ получения ди- и тризамещённых селеномочевин, основанный на взаимодействии изонитрилов с элементарным селеном и нуклеофильными аминами в толуоле при 100 °C [37]. В

этих условиях первоначально образуются изоселеноцианаты, которые *in situ* взаимодействуют с аминами с образованием целевых селеномочевин. В большинстве случаев реакция завершается в течение около 1 ч. Выходы продуктов составили 60–98 %: например, для N,N-диизопропил-N'-бутилселеномочевины, N,N-дибутил-N'-бутилселеномочевины и N,N-диаллил-N'-бутилселеномочевины они достигали 94 %, 97 % и 97 % соответственно, тогда как для арилзамещённых производных выходы были ниже и зависели от нуклеофильности амина (71 % для 4-метокси-N-метилфениламино-производного и 27 % для 4-хлор-N-метилфениламино-производного).

В ряду N-метиланилинов снижение нуклеофильности амина сопровождалось уменьшением скорости его взаимодействия с изоселеноцианатом; для 4-циано-N-метиланилина конверсия за 8 ч составляла менее 1 %. Отмечено также, что ди- и тризамещённые селеномочевины чувствительны к действию воздуха и света, поэтому их рекомендуется выделять и хранить в инертной атмосфере.



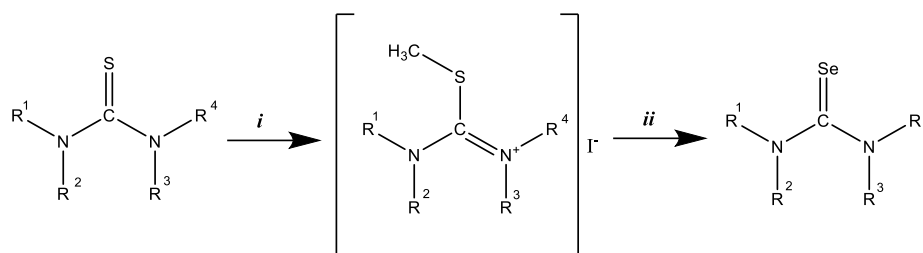
R¹ = *n*-Bu: **R²** = **R³** = *i*-Pr (94 %), *n*-Bu (97 %), Et (94 %), CH₂CH=CH₂ (97 %), Me (88 %); **R²** = *n*-Bu, **R³** = Me (98 %); **R²**–**R³** = –(CH₂)₅– (95 %), –(CH₂)₄– (68 %); **R²** = 4-MeOC₆H₄, **R³** = Me (72 %). **R¹** = цикло-C₆H₁₁: **R²** = *n*-C₁₂H₂₅, **R³** = H (90 %); **R²** = **R³** = цикло-C₆H₁₁ (65 %), *i*-Pr (57 %), *n*-Bu (76 %), Et (84 %), CH₂CH=CH₂ (98 %), Me (76 %); **R²** = *i*-Pr, **R³** = Et (79 %), **R²** = *i*-Pr, **R³** = Me (90 %), **R²** = Et, **R³** = Me (69 %); **R²**–**R³** = –(CH₂)₅– (82 %).

Реагенты и условия: толуол, 100 °C, 1 ч, атмосфера N₂.

Преимуществами метода являются одnoreакторное проведение процесса, использование элементного селена в качестве селенирующего агента, эквимольное соотношение реагентов и широкая область применимости. Образование и последующее превращение изоселеноцианатов происходит *in situ*, что исключает необходимость их выделения. К ограничениям подхода относятся низкая реакционная способность электронодефицитных N-метиланилинов и необходимость проведения синтеза в инертной атмосфере. Использование аминов, содержащих связь N–H, ограничивает метод получением ди- и тризамещённых

селеномочевин. Чувствительность продуктов к воздуху и свету требует их выделения и хранения в инертной атмосфере и темноте.

Ещё один способ получения селеномочевин основан на замещении метилсульфанильного фрагмента в *S*-метилованных производных тиомочевин гидроселенид-ионом (HSe^-) [38]. На первой стадии соответствующие тиомочевины обрабатывали MeI с образованием гидроиодидов 2-метил-2-тиопсевдомочевин. Последующее взаимодействие этих солей с NaHSe при pH 8–9 приводило к формированию связи $\text{C}=\text{Se}$.



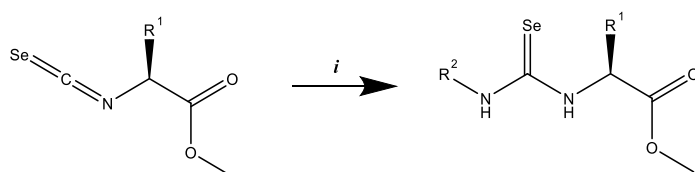
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (80 %); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (74 %); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (79 %); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (80 %); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ (51 %); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, $\text{R}^4 = \text{H}$ (80 %); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$ (72 %); $\text{R}^1 = \text{NH}_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (67 %); $\text{R}^1 = \text{PhNH}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (47 %); $\text{R}^1 = \text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (22 %); $\text{R}^1\text{--R}^3 = \text{--CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ (71 %).
 Реагенты и условия *i*: MeI (1,1 экв.), EtOH , 78 °C, 1 ч; *ii*: NaHSe (2 экв.), NaHCO_3 (1 экв.), EtOH (водный), pH 8–9, 22 °C, 20 ч.

Метод был продемонстрирован на 11 соединениях и охватывал незамещённую, моно-, ди-, три- и тетразамещённые селеномочевины с алифатическими и ароматическими заместителями. Выходы селеномочевины и её алкил- и фенилзамещённых производных составляли 51–80 %. Для структурных изомеров распределение заместителей при атомах азота заметно влияло на результат: 1,1-дифенилселеномочевина была получена с выходом 80 %, а 1,3-дифенилселеномочевина — с выходом 51 %. Выход 1,1,3,3-тетраметилселеномочевины составил 72 %. Метод также позволял получать селеносемикарбазид, 1-фенил-3-селеносемикарбазид и 2-селено-4-тиобиурет с выходами 67, 47 и 22 % соответственно.

Значение pH определяло направление превращения. При pH 8–9 происходило преимущественное замещение метилсульфанильного фрагмента с образованием селеномочевин. Снижение pH до 5–6 способствовало протонированию аминогруппы и её отщеплению с образованием селенотиокарбаматов.

Преимуществом метода является широкая область применимости по степени и характеру замещения при атомах азота. К ограничениям относятся двухстадийность процесса, применение MeI, продолжительность второй стадии около 20 ч и необходимость строгого контроля pH. Существенным практическим ограничением является получение NaHSe путём поглощения газообразного H₂Se (который является крайне токсичным), генерируемого из Al₂Se₃ и H₂SO₄.

Ещё один способ получения 1,3-дизамещённых селеномочевин основан на взаимодействии изоселеноцианатов с первичными аминами [23]. Реакция протекала в сухом CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 1 ч.



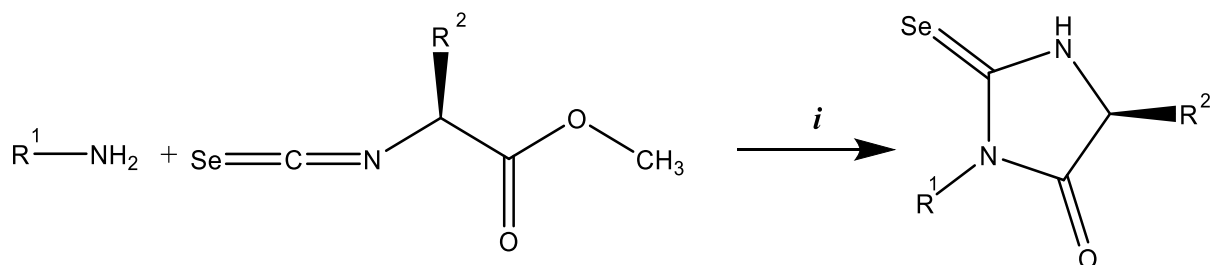
R¹ = CH₂Ph, **R**² = цикло-C₆H₁₁ (76 %), Ph (75 %), CH(Me)Ph (72 %); **R**¹ = *i*-Pr, **R**² = Ph (82 %); **R**¹ = CH₂CH₂SMc, **R**² = 4-BrC₆H₄ (70 %).

Реагенты и условия **i**: R²NH₂ (1,1 экв.), сухой CH₂Cl₂, 22 °C, 1 ч.

Метод был продемонстрирован на изоселеноцианатах, полученных из метиловых эфиров фенилаланина, валина и метионина, и четырёх первичных аминах: циклогексиламин, анилине, 4-броманилине и 1-фенилэтиламин. В фенилаланиновом ряду замена циклогексиламина на анилин или 1-фенилэтиламин лишь незначительно изменяла выход продукта: 76, 75 и 72 % соответственно. Наибольший выход, 82 %, был получен при взаимодействии валинового изоселеноцианата с анилином. Метилэфир метионинового изоселеноцианата с 4-броманилином давал селеномочевину с выходом 70 %. Небольшое число примеров и одновременное изменение структуры обоих реагентов не позволяют установить однозначную зависимость выхода от природы заместителей.

Преимуществами способа являются мягкие условия, небольшая продолжительность реакции и хорошие выходы 70–82 %. К ограничениям относятся необходимость предварительного получения специализированных α-изоселеноцианатных эфиров, применение сухого CH₂Cl₂ и хроматографическая очистка продуктов.

Авторы также отмечали возможность получения селеногидантоинов *опе рот* реакцией на основе изоселеноцианатов [23]. При кипячении в ТГФ в присутствии Et₃N первично образующаяся селеномочевина подвергалась внутримолекулярному аминолитису сложноэфирной группы с замыканием пятичленного цикла и образованием 3,5-дизамещённых 2-селеноксоимидазолидин-4-онов.

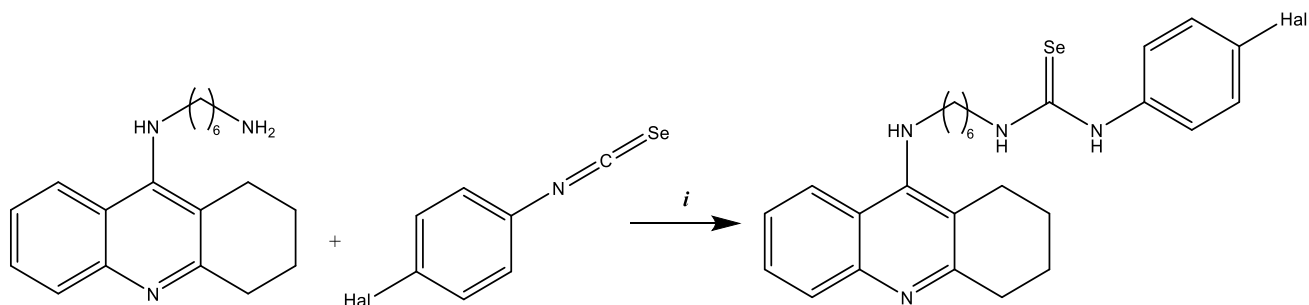


R¹ = Ph, **R**² = Me (74 %), CH₂Ph (77 %), *i*-Pr (85 %), CH₂CH₂SMe (88 %); **R**¹ = 3-MeC₆H₄, **R**² = *i*-Pr (92 %); **R**¹ = 3-ClC₆H₄, **R**² = CH(Me)Et (82 %); **R**¹ = цикло-C₆H₁₁, **R**² = CH₂Ph (94 %); **R**¹ = 3-BrC₆H₄, **R**² = CH₂CH₂SMe (76 %).

Реагенты и условия **i**: Et₃N (3 экв.), ТГФ, 66 °С, 3 ч.

Авторы получили восемь селеногидантоинов с выходами 74–94 %. В фенилаланиновом ряду применение циклогексиламина вместо анилина повышало выход с 77 до 94 %. Для валинового производного замена анилина на 3-метиланилин повышала выход с 85 до 92 %, тогда как в метиониновом ряду использование 3-броманилина вместо анилина снижало его с 88 до 76 %. Таким образом, выход циклизации зависел от структуры амина, однако небольшой исследованный ряд не позволяет установить общую закономерность.

Взаимодействие изоселеноцианатов с первичными аминами применяли также для получения такринсодержащих селеномочевин [41]. Терминальная аминогруппа N¹-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)гексан-1,6-диамина взаимодействовала с *пара*-замещёнными фенилизоселеноцианатами с образованием соответствующих 1,3-дизамещённых селеномочевин

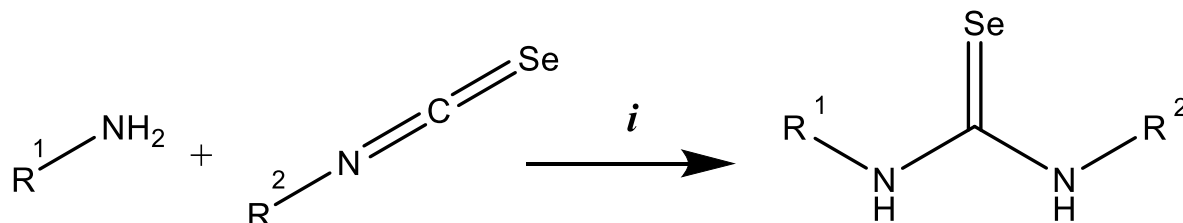


Hal = OMe (47 %); Me (32 %); Cl (18 %).

Реагенты и условия **i**: CH₂Cl₂, 22 °С, 12 ч, атмосфера Ar, темнота.

В исследованном ряду выход последовательно снижался при переходе от 4-метоксифенильного к 4-метилфенильному и 4-хлорфенильному производному: 47, 32 и 18 % соответственно. На основании этих данных можно сделать первичный вывод о том, что более высокие выходы будут соответствовать электронодонорным заместителям в арильном фрагменте изоселеноцианата.

Тот же тип превращения использовали для получения симметричных и несимметричных 1,3-диарилселеномочевин [39]. Фенил- и 1-нафтилизоселеноцианаты вводили во взаимодействие с анилином или 1-нафтиламином.



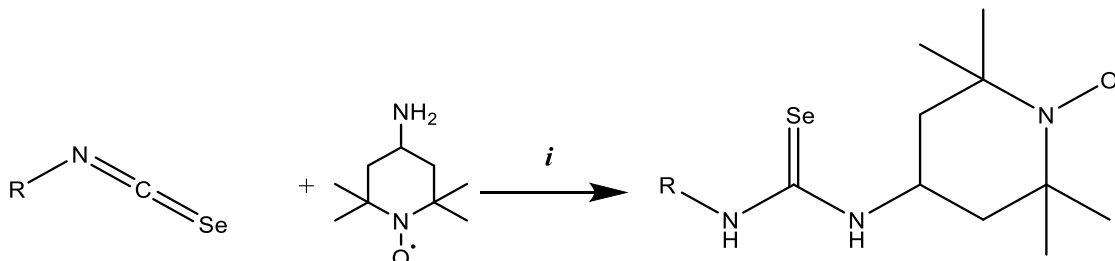
R¹ = **R**² = Ph (84 %); **R**¹ = Ph, **R**² = 1-Naph (79 %); **R**¹ = **R**² = 1-Naph (55 %).

Реагенты и условия **i**: сухая смесь CH₂Cl₂–EtOH (1:1, об./об.), 22 °С, 4 ч, атмосфера Ar, темнота.

Замена одного фенильного заместителя на 1-нафтильный сопровождалась снижением выхода с 84 до 79 %, а 1,3-ди(1-нафтил)селеномочевина была получена с выходом 55 %.

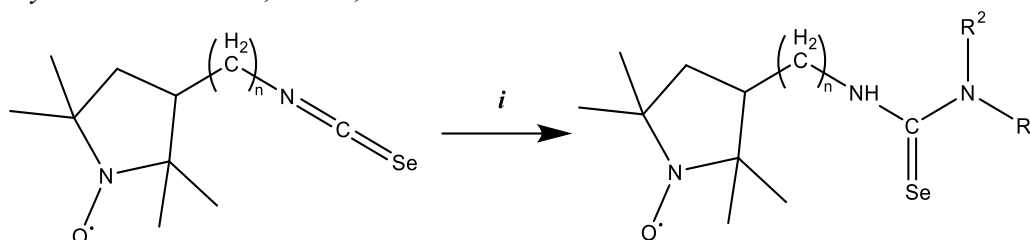
Обе работы демонстрируют возможность проведения реакции при комнатной температуре без основания и катализатора. Ограничениями являются необходимость предварительного получения изоселеноцианатов и инертной атмосфере.

Взаимодействие между изоселеноцианатами и аминами может проводиться в различных растворителях. Так, авторы провели реакции синтеза селеномочевин, содержащих нитроксильные фрагменты PROXYL и TEMPO в бензоле [22].



R = 1-Ad (36,0 %), PROXYL (93,1 %), 3-MeC₆H₄ (59,7 %).

Реагенты и условия **i**: бензол, 22 °C, 1 ч.



n = 0, 1: R¹ = Me, R² = H (86,5; 76,0 %); R¹ = R² = Me (85,1; 78,9 %); R¹–R² = –(CH₂)₅– (92,8; 89,6 %), –(CH₂)₂O(CH₂)₂– (80,2; 88,0 %); R¹ = цикло-C₁₂H₂₃, R² = H (87,2; 82,9 %); R¹ = 1-Ad, R² = H (72,8; 58,1 %); R¹ = Ph, R² = H (29,2; 46,7 %). n = 0: R¹ = PROXYL, R² = H (85,8 %); n = 1: R¹ = PROXYL–CH₂, R² = H (75,5 %).

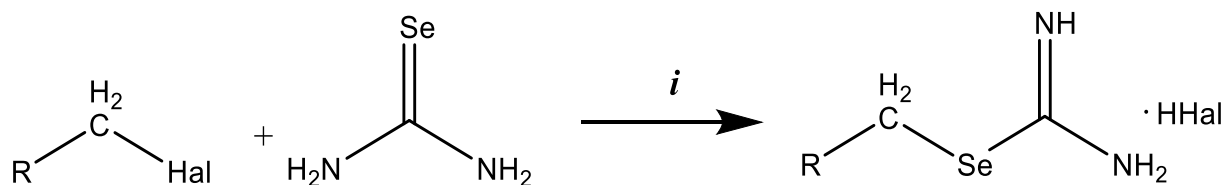
Реагенты и условия **i**: бензол, 22 °C, 1 ч.

В сопоставимых рядах наиболее высокие выходы получены при использовании пиперидина – 92,8 и 89,6 %, наиболее низкие – анилина: 29,2 и 46,7 %. Введение метиленовой группы между фрагментом PROXYL и изоселеноцианатной группой не оказывало однонаправленного влияния на выход продуктов.

Важно отметить, что авторами описаны три адамантансодержащие селеномочевины. Реакции 1-аминоадамантана с PROXYL–NCSe и PROXYL–CH₂NCSe приводили к продуктам с выходами 72,8 и 58,1 %, а взаимодействие 1-адамантилизоселеноцианата с TEMPO–NH₂ – с выходом 36,0 %. Таким образом, в работе [22] адамантильный фрагмент вводили как со стороны амина, так и со стороны изоселеноцианата; исследованный ряд ограничивался тремя нитроксильными производными.

Преимуществами метода являются проведение реакции при комнатной температуре в течение 1 ч и отсутствие основания или катализатора.

В работе [42] описано взаимодействие незамещённой селеномочевины с первичными хлор- и бромметильными производными по механизму S_N2 с образованием Se-алкилированных селеномочевин, выделенных в виде гидрогалогенидов алкилкарбамимидоселеноатов.

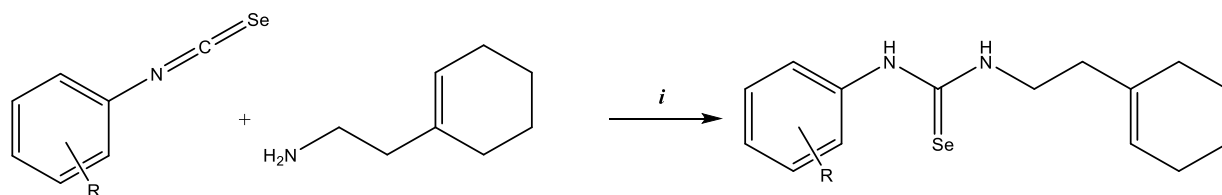


Hal = Br: **R** = акридин-9-ил (15 %), 6-бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил (49 %), 5-нитрофуран-2-ил (80 %), 6,7-диметокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил (79 %), 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил (50 %), 4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенил (78 %); **Hal** = Cl: **R** = 9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил (75 %), хинолин-2-ил (48 %), 3,5-диметилизоксазол-4-ил (76 %).

Реагенты и условия **i**: абсолютный EtOH, 78 °C, 6 ч.

Выходы всей составляли 15–82 %: наиболее низкий выход получен для акридинового производного, тогда как нитрофурановый, хроменовый и бис(хиноксалиновый) продукты образовывались с выходами 79–82 %. Авторы не обнаружили зависимости выхода от типа галогена или строения органического фрагмента, поскольку для отдельных субстратов различались температура, продолжительность реакции и способы выделения.

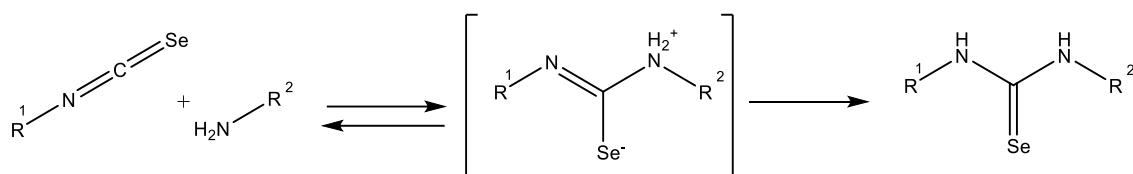
В литературе описано получение 1,3-дизамещённых селеномочевин путём взаимодействия аминов с изоселеноцианатами в диэтиловом эфире. Так, в статье [43] описывается реакция между арильными изоселеноцианатами с 2-(циклогекс-1-енил)этиламином при комнатной температуре в течение 2–5 ч с образованием селеномочевин, выделявшихся из реакционной среды в виде осадка. Эти данные подтверждают применимость Et₂O в качестве среды для нуклеофильного присоединения аминов к изоселеноцианатам. Выпадение продукта в виде осадка служит дополнительным преимуществом данного препаративного метода.



R = H (83 %), 3-Cl,4-Me (82 %), 4-F (85 %), 4-*i*-Pr (80 %).

Реагенты и условия **i**: Et₂O, 22 °C, 5 ч.

Механизм образования селеномочевин при взаимодействии аминов с изоселеноцианатами может быть рассмотрен по аналогии с подробно исследованным аминоллизом изотиоцианатов. Кинетическое исследование реакции *n*-нитрофенилизотиоцианата с первичными и вторичными аминами показало, что процесс протекает ступенчато: первоначальная нуклеофильная атака атома азота амина по электрофильному центральному атому углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ приводит к образованию цвиттерионного аддукта, который далее превращается в тиомочевину в результате прототропной перегруппировки [44]. Для ряда аминов установлено, что данная прототропная стадия катализируется второй молекулой амина; в среде диэтилового эфира авторы также допускают участие растворителя в переносе протона [44].



Для изоселеноцианатов может быть предложен аналогичный механизм: нуклеофильное присоединение амина к атому углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{Se}$ приводит к цвиттерионному интермедиату. Последующий перенос протона и перераспределение электронной плотности сопровождаются образованием соответствующей 1,3-дизамещённой селеномочевины. Такое представление согласуется с установленным сходством химического поведения изотиоцианатов и изоселеноцианатов: *n*-толилизоселеноцианат реагирует как с первичными, так и со вторичными аминами с образованием соответствующих селеномочевин [45].

Триэтиламин в используемой реакционной системе может способствовать прототропной стадии превращения промежуточного аддукта, выступая в роли дополнительного основания и облегчая перенос протона. Такое предположение согласуется с установленным основным катализом прототропной перегруппировки при аминоллизе изотиоцианатов и с приведёнными в литературе данными о возможном каталитическом влиянии триэтиламина [44].

В настоящей работе выбран метод синтеза адамантансодержащих 1,3-дизамещённых селеномочевин в безводном диэтиловом эфире в присутствии

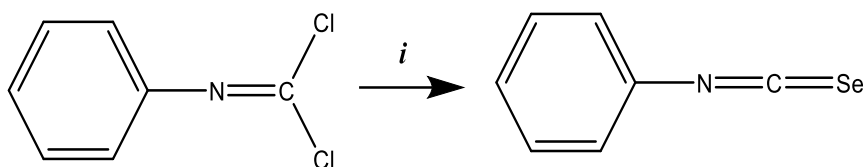
триэтиламина, путём взаимодействия амина с соответствующим изоселеноцианатом.

Преимуществами выбранного подхода являются мягкие условия, простота выделения продукта реакции – 1,3-дизамещённые селеномочевины выпадают в Et_2O в виде осадка, который легко отфильтровать. Также стоит отметить возможность вводить различные заместители в 1,3-дизамещённую селеномочевину как со стороны амина, так и со стороны изоселеноцианата. Основным ограничением служит необходимость предварительного получения соответствующих изоселеноцианатов. Поэтому разработка препаративно доступных способов их синтеза и выделения является необходимым этапом получения целевых адамантансодержащих селеномочевин.

1.3 Методы синтеза изоселеноцианатов

Для синтеза органических изоселеноцианатов также описан ряд подходов. Один из наиболее распространённых основан на взаимодействии изонитрилов с элементарным селеном [46]; изонитрилы, в свою очередь, могут быть получены из соответствующих аминов различными способами [47, с. 10–23]. Изоселеноцианаты получают также взаимодействием первичных аминов с CSe_2 и HgCl_2 в присутствии триэтиламина [48], обработкой изоцианатов селенидом фосфора(V) [49], фотохимической перегруппировкой селеноцианатов [50] и взаимодействием нитрилоксидов с первичными селенамидами [21]. Ниже рассмотрены основные известные методы синтеза изоселеноцианатов, их область применимости и особенности.

Наиболее раннее найденное сообщение об успешном получении органического изоселеноцианата относится к 1886 г. Штольте получил фенилизоселеноцианат взаимодействием N-фенилкарбонимиддихлорида с селенидом натрия. Ранее предпринималась попытка провести аналогичное замещение с использованием H_2Se , однако целевой продукт получен не был [51].

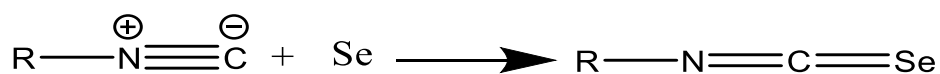


Реагенты и условия **i**: Na_2Se (избыток), Et_2O , 24 ч.

Реакция сопровождалась интенсивным выделением теплоты, поэтому исходный N-фенилкарбонимиддихлорид разбавляли диэтиловым эфиром. Полученный фенилизоселеноцианат представлял собой желтовато-красную маслянистую жидкость и разлагался при попытке перегонки. Продукт был выделен не полностью чистым, его строение подтверждали элементным анализом и превращением в монофенил- и 1,3-дифенилселеномочевины.

Работа имеет прежде всего историческое значение. Метод продемонстрирован только на одном субстрате, выход фенилизоселеноцианата не определён, а использованный Na_2Se предварительно получали поглощением H_2Se раствором NaOH .

Прямое присоединение элементарного селена к изонитрилам тоже относится к ранним способам получения изоселеноцианатов. Данная реакция представляет собой селенирование терминального атома углерода изонитрильной группы с образованием кумулированного фрагмента $\text{N}=\text{C}=\text{Se}$. В 1936 г. этим способом был получен фенилизоселеноцианат. После очистки его выход составил 20 %, причём значительные потери продукта происходили вследствие разложения при перегонке [52]. Впоследствии метод был распространён на серию арильных изонитрилов [46].



R = Ph (84 %), 2- MeC_6H_4 (87 %), 4- MeC_6H_4 (76 %), 2- MeOC_6H_4 (80 %), 4- MeOC_6H_4 (70 %), 4- ClC_6H_4 (42 %); 6 примеров, 42–87 %.

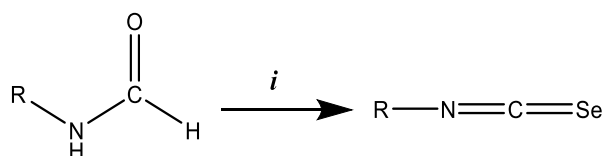
Реагенты и условия **i**: CHCl_3 , 61 °C, 1,5–2 ч.

Среди исследованных растворителей, используемых в синтезе, наилучшие результаты были получены в хлороформе: продолжительность реакции составляла не более 2 ч, тогда как в петролейном эфире, метаноле или этаноле она возрастала до 20 ч. Указанные выходы 42–87 % относятся к неочищенным продуктам после удаления растворителя. Дополнительная очистка перегонкой сопровождалась существенными потерями: выходы очищенных фенил-, 2-метилфенил- и 2-

метоксифенилизоселеноцианатов составляли соответственно 27, 15 и 45 %. Устойчивость соединений зависела от строения арильного заместителя: фенил- и 2-метилфенильное производные постепенно разлагались на воздухе, тогда как остальные четыре кристаллических изоселеноцианата сохранялись без заметных изменений при длительном хранении [46].

Преимуществами подхода являются одностадийность, применение элементарного селена и отсутствие дополнительных активирующих реагентов и стехиометрических побочных продуктов. К ограничениям относятся необходимость предварительного получения и использования изонитрилов с резким запахом, проведение реакции в кипящем хлороформе, большие потери продукта при очистке.

Бартон и соавторы предложили однореакторный способ получения изоселеноцианатов непосредственно из соответствующих формамидов. Под действием фосгена и триэтиламина формамид дегидратируется с образованием изонитрила, который *in situ* взаимодействует с элементарным селеном [53].



R = цикло-С₆Н₁₁ (78 %), Ph (79 %), 4-ClC₆H₄ (65 %), 4-FC₆H₄ (63 %), 2,6-Me₂C₆H₃ (68 %), 4-MeOC₆H₄ (50 %).

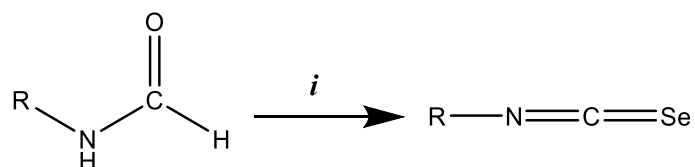
Реагенты и условия i: COCl₂ (1,5 экв.), Se (1,5 экв.), Et₃N (4 экв.), толуол, 0 °C, затем 111 °C, 24 ч, атмосфера Ar.

Авторы сопоставили однореакторный способ с многостадийным получением тех же соединений через предварительно синтезированные изонитрилы. Наиболее существенное повышение общего выхода наблюдалось для 4-хлорфенилизоселеноцианата — с 33 до 65 %. Получить 4-нитрофенильный и пентафторфенильный изоселеноцианаты данным способом не удалось: образовывались смеси неидентифицированных продуктов, что авторы связывали с пониженной нуклеофильностью и склонностью промежуточных изонитрилов к полимеризации.

Преимуществом метода является образование изоселеноцианатов непосредственно из доступных формамидов без выделения промежуточных

изонитрилов. К ограничениям относятся применение токсичного фосгена и четырёхкратного количества триэтиламина, кипячение в толуоле в течение 24 ч и невозможность получения исследованных электронодефицитных арильных производных.

Модификация однореакторного метода Бартона основана на применении бис(трихлорметил)карбоната (трифосгена) вместо фосгена [54]. Трифосген обеспечивает дегидратацию N-замещённого формамида с образованием изонитрила, который без выделения взаимодействует с элементарным селеном. Авторы отмечают возможность проведения реакции в толуоле или петролейном эфире.



R = Ph (78 %), 2-MeC₆H₄ (75 %), 4-MeC₆H₄ (75 %), 3-MeOC₆H₄ (78 %), 4-MeOC₆H₄ (76 %), 4-MeCOC₆H₄ (68 %), 2,4-Me₂C₆H₃ (73 %), ц.-C₆H₁₁ (72 %).

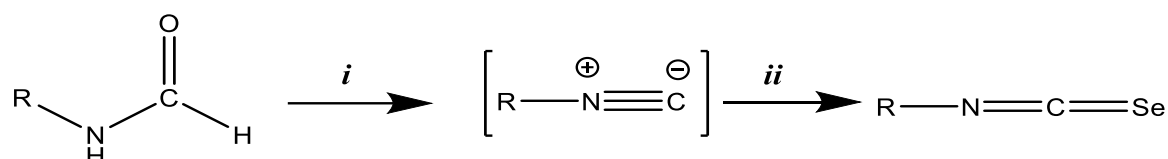
Реагенты и условия i: бис(трихлорметил)карбонат (0,5 экв.), Se (1,5 экв.), Et₃N (4 экв.), петролейный эфир, 0 °C, 0,5–1 ч, затем кипячение; общее время 7–8,5 ч, атмосфера N₂.

Выходы восьми полученных изоселеноцианатов находились в узком диапазоне 68–78 %. Метод оказался применим к формамидам с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в арильном фрагменте, а также к N-циклогексилформамиду. По сравнению с методом Бартона продолжительность реакции была сокращена с 24 до 7–8,5 ч. Все продукты выделяли после хроматографической очистки.

Твёрдое агрегатное состояние трифосгена упрощает его дозирование и проведение лабораторных реакций. Вместе с тем трифосген является высокотоксичным соединением, способным возгораться и выделять фосген при разложении и в ходе химических превращений. Согласно анализу его токсикологических и физико-химических свойств, характеристика трифосгена как «безопасной» замены фосгена является некорректной, а риск работы с ним как минимум сопоставим с риском применения фосгена [55]. Ограничениями метода

также являются четырёхкратное количество Et_3N , необходимость инертной атмосферы и хроматографической очистки продуктов.

Следующим этапом развития подхода с использованием трифосгена стала однореакторная двухстадийная методика, предусматривающая последовательное получение изонитрила и его взаимодействие с элементарным селеном [56]. На первой стадии формамид дегидратировали трифосгеном в присутствии триэтиламина в кипящем CH_2Cl_2 . Затем к реакционной смеси добавляли элементарный селен, не выделяя промежуточный изонитрил.

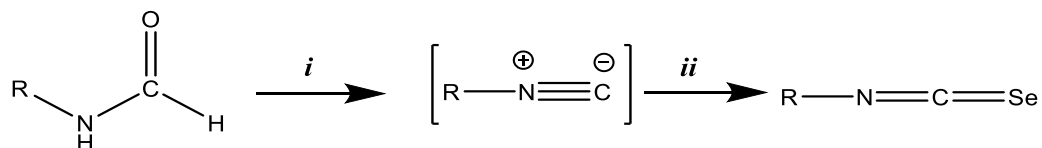


$\text{R} = \text{Ph}$ (75 %), 4- MeC_6H_4 (88 %), 4- MeOC_6H_4 (77 %), цикло- C_6H_{11} (69 %).

Реагенты и условия [56] *i*: трифосген (0,53 экв.), Et_3N (4,3 экв.), молекулярные сита 4 Å, CH_2Cl_2 , 40 °C, 3,5 ч; *ii*: Se (2 экв.), CH_2Cl_2 , 40 °C, 7 ч.

При переходе от толуола к CH_2Cl_2 выходы четырёх из пяти продуктов повысились: для фенил-, 4-метилфенил- и 4-метоксифенилизоселеноцианата — с 67 до 75, с 55 до 88 и с 52 до 77 % соответственно. Наиболее выраженное повышение наблюдалось для 1,4-фенилендиизоселеноцианата — с 16 до 80 %. Авторы связывали этот результат со снижением температуры реакции и подавлением полимеризации промежуточного 1,4-фенилендиизонитрила. Для циклогексилизоселеноцианата выход, напротив, снизился с 75 до 69 %, поэтому эффективность замены растворителя зависела от структуры субстрата.

В последующей работе область применения метода была расширена до десяти преимущественно арильных изоселеноцианатов [20].



$\text{R} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (47 %), 2- MeC_6H_4 (77 %), 2-Et-6- MeC_6H_3 (79 %), 2-*i*-Pr-6- MeC_6H_3 (80 %), 1-Naph (77 %).

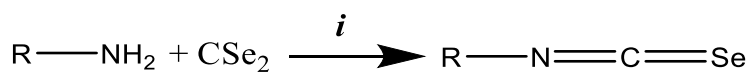
Реагенты и условия *i*: трифосген (0,53 экв.), Et_3N (4,3 экв.), молекулярные сита 4 Å, сухой CH_2Cl_2 , 40 °C, 3,5 ч; *ii*: Se (2 экв.), 40 °C, 4–18 ч; атмосфера Ar.

Эта процедура была применена и к двум защищённым производным глюкозы [20]. 2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилизоселеноцианат и 1,3,4,6-тетра-

О-ацетил-2-дезоксигалакто-2-изоселеноцианато-β-D-глюкопираноза были получены с выходами 91 и 84 % соответственно. Для этих субстратов реакцию проводили в сухом толуоле при 90 °C; применение CH₂Cl₂ приводило к образованию нескольких побочных продуктов.

Последовательное проведение стадий при температуре кипения CH₂Cl₂ позволило существенно повысить выход ряда арильных изоселеноцианатов и особенно 1,4-фенилендиизоселеноцианата. Ограничениями метода остаются применение трифосгена и более чем четырёхкратного количества Et₃N, необходимость безводных условий, продолжительное взаимодействие с селеном и хроматографическая очистка продуктов. Выбор растворителя также определяется структурой формамида, поскольку для исследованных углеводных производных потребовалось проведение реакции в толуоле.

Другой способ получения изоселеноцианатов основан на непосредственном взаимодействии первичных аминов с диселенидом углерода в присутствии HgCl₂ и Et₃N [48]. Первичный амин образует с HgCl₂ аддукт состава RNH₂·HgCl₂. По предложенной авторами схеме последующее присоединение CSe₂ приводит к диселенокарбаматному интермедиату. Ион Hg²⁺ связывает этот интермедиат, препятствуя его дальнейшему взаимодействию с CSe₂, и способствует элиминированию с образованием изоселеноцианата. Побочными продуктами являются HgSe и Et₃N·HCl.



R = Me (50 %), Et (49 %), *i*-Pr (72 %), *t*-Bu (51 %), цикло-C₆H₁₁ (62 %), CH₂Ph (61 %), CH(Me)Ph (73 %), Ph (54 %), 4-MeOC₆H₄ (67 %), 2-Naph (47 %), 4-ClC₆H₄ (36 %), 3-NO₂C₆H₄ (10 %), 4-NO₂C₆H₄ (<1 %).

Реагенты и условия i: HgCl₂ (1 экв.), CSe₂ (1 экв.), Et₃N (2 экв.), CH₃CN, 2 ч.

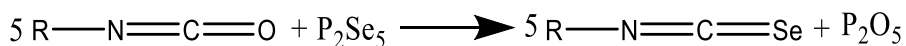
Метод обеспечивал выходы 49–73 % для первичных алкиламинов, бензиламина и 1-фенилэтиламина. Выявлено влияние электронных свойств заместителя ароматического кольца на выход реакции: 4-метоксифенилизоселеноцианат получен с выходом 67 %, фенилизоселеноцианат — 54 %, а 4-хлорфенилизоселеноцианат — 36 %. Введение нитрогруппы снижало выход до 10 % для 3-нитрофенилизоселеноцианата и менее 1 % для 4-

нитрофенилизоселеноцианата. Авторы связывали эту зависимость со снижением нуклеофильности ариламинов, содержащих электроноакцепторные заместители.

Характер примесей также зависел от структуры исходного амина. В алкильном ряду обнаруживались соответствующие изонитрилы, которые трудно отделялись от изоселеноцианатов перегонкой. Основными примесями в арильном ряду являлись селеномочевины и карбодиимиды, образующиеся при последующем взаимодействии целевого изоселеноцианата с аддуктом амина и HgCl_2 .

Преимуществом метода является получение изоселеноцианатов непосредственно из первичных аминов без предварительного синтеза изонитрилов. К ограничениям относятся необходимость предварительного получения CSe_2 , применение стехиометрического количества опасного HgCl_2 с образованием ртутьсодержащих отходов, затруднённое отделение примесей в алкильном ряду и резкое снижение выходов для электронодефицитных ариламинов.

Описан также способ получения фенилизоселеноцианата путём замены атома кислорода в фенилизоцианате на селен под действием пентаселенида фосфора (P_2Se_5) [49].



$\text{R} = \text{Ph}$ (около 6 %, косвенное определение).

Реагенты и условия **i**: P_2Se_5 (0,2 экв.), в массе, 160 °C, 4 ч.

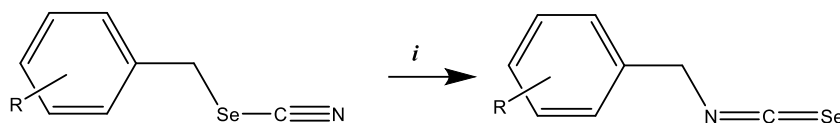
При проведении реакции в CCl_4 , ксилоле или тетрахлорэтано взаимодействии между фенилизоцианатом и P_2Se_5 не наблюдалось. Образование фенилизоселеноцианата происходило только при нагревании смеси исходных веществ без растворителя до 160 °C. После удаления непрореагировавшего фенилизоцианата полученный продукт использовали без выделения.

Содержание фенилизоселеноцианата оценивали косвенно, превращая его в соответствующий фенилселеносемикарбазид. Максимальный выход последнего, составлявший около 6 %, наблюдался после нагревания в течение 3,5–4 ч. При увеличении продолжительности реакции до 5 ч выход снижался до 1,5 %, а после 7 ч продукт не обнаруживался. Авторы связывали это с полимеризацией и

разложением фенилизоселеноцианата при температуре, необходимой для его образования.

Практическое применение метода ограничивает повышенная температура 160 °С, узкий временной интервал реакции, низкий выход, невозможность очистки целевого продукта и отсутствие данных для других изоцианатов.

Для бензильных изоселеноцианатов возможен фотохимический способ получения, который основан на перегруппировке соответствующих селеноцианатов с изменением последовательности связывания группы SeCN [50].



R = H (39 %), 4-Cl (40 %), 4-Br-2,3,5,6-Me₄ (27 %), 3-Cl-2,4,5,6-Me₄ (36 %), 2,4,6-Me₃ (35 %), 2,3,4,5,6-Me₅ (26 %).

Реагенты и условия i: безводная AsOH, облучение ртутной лампой высокого давления, 10–20 мин, атмосфера N₂.

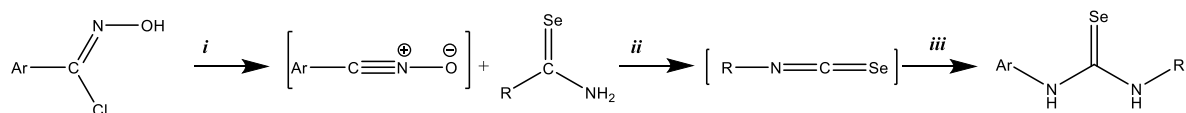
При облучении устанавливалось фотостационарное состояние, в котором преобладал соответствующий изоселеноцианат. Целевые продукты были выделены с выходами 26–40 % после препаративной тонкослойной хроматографии. Для незамещённого и 4-хлорзамещённого бензильных производных получены близкие выходы — 39 и 40 %, тогда как увеличение числа метильных заместителей не приводило к повышению эффективности перегруппировки.

Увеличение продолжительности облучения сопровождалось выделением элементарного селена вследствие фотохимического разложения продуктов. Метод оказался применим только к бензильным селеноцианатам: алкильные и арильные селеноцианаты в аналогичных условиях не образовывали соответствующих изоселеноцианатов. Полученные соединения сохранялись в темноте в течение нескольких месяцев без заметного разложения.

Преимуществами способа являются небольшая продолжительность реакции и отсутствие нагревания. К ограничениям относятся необходимость применения ртутной лампы высокого давления, проведение реакции в сильно разбавленных растворах, установление фотостационарного состояния вместо полного

превращения, хроматографическое разделение изомеров и узкая область применимости.

Образование изоселеноцианата как промежуточного соединения описано в однореакторном синтезе 1,3-дизамещённых селеномочевин [21]. Нитрилоксид, генерируемый *in situ* из 4-MeC₆H₄C(Cl)=NOH под действием триэтиламина, вступает в [3+2]-циклоприсоединение к селенокарбонильной группе первичного селенамида. Авторы предположили образование 1,4,2-оксаселеназолинового интермедиата, перегруппировка которого с отщеплением соответствующего карбоксиамида приводит к 4-толилизоселеноцианату. Образующийся изоселеноцианат улавливается первичным амином с образованием селеномочевины.



Ar = 4-MeC₆H₄. При **R** = 4-MeC₆H₄: **R**¹ = *n*-Pr (60 %), *n*-Bu (74 %), *i*-Bu (68 %), *t*-Bu (64 %), CH₂Ph (53 %), 2-MeC₆H₄ (46 %), Ph (48 %); при **R**¹ = *n*-Bu: **R** = 4-MeOC₆H₄ (51 %), 2-ClC₆H₄ (46 %), *n*-C₅H₁₁ (78 %).

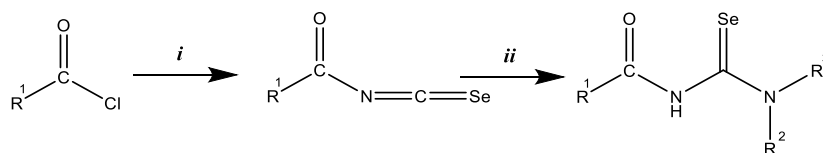
Реагенты и условия **i**: Et₃N (1,1 экв.), ТГФ, 25 °С, 5 мин; **ii**: RC(=Se)NH₂ (2 экв.), ТГФ, 0 °С, 1 мин; **iii**: R¹NH₂ (1 экв.), 0 °С, 1,5 ч.

При использовании 4-толилселенамида алифатические амины давали селеномочевины с выходами 60–74 %, бензиламин — 53 %, а ариламины — 46–48 %. Снижение выходов в последнем случае авторы связывали с меньшей нуклеофильностью ариламинов. Изменение строения селенамида при постоянном использовании *n*-бутиламина приводило к выходам 46–78 %, причём наибольший выход был получен для алифатического селенамида. Всего описано десять примеров с выходами 46–78 %.

Преимуществами подхода являются мягкие температурные условия и проведение последовательности без выделения реакционноспособного изоселеноцианата. Область применимости метода исследована только для 4-толилизоселеноцианата, образование которого подтверждали последующим получением селеномочевин без его выделения и количественной оценки. К ограничениям также относятся необходимость предварительного получения

нитрилоксида и первичных селенамидов и применение двукратного количества селенамида.

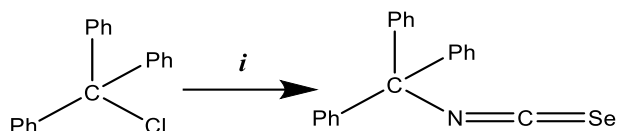
Ацильные изоселеноцианаты получают взаимодействием ацилхлоридов с KSeCN в ацетоне. Метод был описан ещё в 1937 г. для ацетильного, бензоильного и 2-фууроильного производных [57]. Образующиеся интермедиаты не выделяли, а вводили *in situ* в реакции с аминами, получая ацилселеномочевины с выходами 12–72 %. Этот метод используется и по сей день, так, в 2017 году была получена серия селеномочевин на основе ароматических ацилизоселеноцианатов [58]. В 2019 году получена серия селеномочевин на основе ацилизоселеноцианатов (могут называться также карбонилизоселеноцианаты) [59]. Другая научная группа синтезировала комплексы рутения с карбонилселеномочевинами на основе этой реакции в 2021 году [60].



Реагенты и условия **i**: KSeCN , ацетон, комнатная температура; **ii**: $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, ацетон [59, 60, 58, 57].

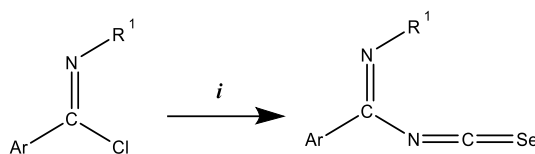
Преимуществами метода являются доступность ацилхлоридов и мягкие условия образования ацильных изоселеноцианатов. Его применение ограничено преимущественно получением ацилселеномочевин без выделения промежуточных изоселеноцианатов.

Отдельным примером прямого получения изоселеноцианата из органического хлорида является взаимодействие тритилхлорида с KSeCN [61]. Трифенилметилизоселеноцианат был выделен с выходом 64 %, а его строение $\text{Ph}_3\text{C}-\text{N}=\text{C}=\text{Se}$ однозначно подтверждено методом РСА. Преимуществами метода являются простота и проведение реакции при комнатной температуре. Область его применимости продемонстрирована только для тритильного субстрата. Полученный изоселеноцианат чувствителен к свету и при хранении при комнатной температуре постепенно разлагается с выделением элементного селена.



Реагенты и условия **i**: KSeCN, ацетон, комнатная температура, 3 ч, воздух.

Взаимодействие с KSeCN применимо также к имидоилхлоридам [62]. Таким способом получают относительно стабильные N-фенил- и N-бензилзамещённые имидоилизоселеноцианаты, которые вступают в реакции с аммиаком, первичными и вторичными аминами с образованием селеномочевин.



R¹ = Ph, CH₂Ph.

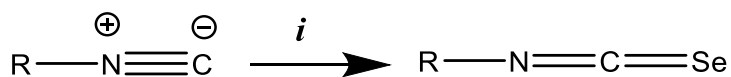
Реагенты и условия **i**: KSeCN, ацетон, комнатная температура.

Новый метод синтеза изоселеноцианатов описан в работе [24]. Этот метод заключается в проведении реакции в двухфазной водно-органической системе, в сильнощелочной среде. Этот метод позволяет получать изоселеноцианаты непосредственно из соответствующих аминов или изонитрилов в условиях межфазного переноса в двухфазной системе растворителей: 50 % водный раствор NaOH/дихлорметан, с использованием катализатора межфазного переноса Aliquat 336. Этот метод обеспечивает эффективный способ синтеза изоселеноцианатов с сравнительно высокими выходами.

Важно заметить, что в данной реакции время добавления селена сильно влияет на селективность. Если проводить синтез из амина, то прибавление селена следует проводить после полного превращения амина в изонитрил, в противном случае одновременно будут присутствовать нуклеофильный амин и электрофильный изоселеноцианат, что приведет к образованию симметричной селеномочевины [24].

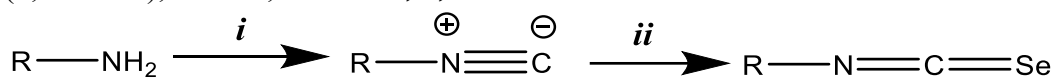
Наиболее близкий к задачам настоящей работы способ получения изоселеноцианатов описан Закржевским и соавторами [24]. Авторы предложили два варианта процесса в двухфазной системе CH₂Cl₂–50%-ный водный раствор NaOH в присутствии катализатора межфазного переноса Aliquat 336. Первый

вариант основан на взаимодействии предварительно полученных изонитрилов с элементарным селеном, второй представляет собой последовательное превращение первичного амина в изонитрил по реакции Гофмана и последующее селенирование образующегося интермедиата без его выделения.



R = PROXYL (66 %), PROXYL-CH₂ (89 %), TEMPO (63 %), Ph (89 %), 3-MeC₆H₄ (77 %), 4-CF₃C₆H₄ (61 %), 4-Cl-2-MeC₆H₃ (86 %), CH₂Ph (67 %), *n*-C₅H₁₁ (75 %), цикло-C₁₂H₂₃ (74 %), *t*-Bu (65 %), 1-Ad (72 %).

Реагенты и условия i: Se (1,07 экв.), NaOH (5,7 экв., 50%-ный водный раствор), Aliquat 336 (0,033 экв.), CH₂Cl₂, 20–40 °C, 1,5–4 ч.



R = PROXYL (4 %), PROXYL-CH₂ (10 %), TEMPO (9 %), Ph (70 %), 3-MeC₆H₄ (53 %), 4-CF₃C₆H₄ (27 %), 4-Cl-2-MeC₆H₃ (73 %), CH₂Ph (37 %), *n*-C₅H₁₁ (28 %), цикло-C₁₂H₂₃ (50 %), *t*-Bu (46 %), 1-Ad (48 %).

Реагенты и условия i: CHCl₃ (1,33 экв.), NaOH (5,7 экв., 50%-ный водный раствор), Aliquat 336 (0,033 экв.), CH₂Cl₂, 20–40 °C, 2–4 ч; *ii*: Se (1,27 экв.), 20–40 °C, 0,75–2 ч.

Эффективность селенирования авторы объясняют диспропорционированием элементарного селена в сильнощелочной среде с образованием селенид-аниона:



Согласно предложенному объяснению, Se²⁻ в условиях межфазного катализа взаимодействует с электрофильным атомом углерода изонитрильной группы, приводя к образованию изоселеноцианата. При использовании готовых изонитрилов выходы 12 соединений составили 61–89 %. Однореакторный синтез из первичных аминов дал те же продукты с выходами 4–73 %. Для 1-адамантилизоселеноцианата выходы составили соответственно 72 и 48 %, что показывает существенное влияние стадии образования изонитрила на общий результат процесса.

При проведении синтеза из амина селен необходимо вводить после завершения образования изонитрила. Присутствие остаточного амина одновременно с образующимся изоселеноцианатом создаёт условия для получения

симметричной селеномочевины. Область применения одnoreакторного варианта дополнительно ограничивается растворимостью исходного амина в органической фазе: реакции с практически нерастворимыми 5-аминоурацилом и тирозином оказались безрезультатными. К ограничениям метода также относятся применение 50%-ного NaOH, CHCl_3 , CH_2Cl_2 и Aliquat 336, зависимость результата от момента введения селена и хроматографическая очистка продуктов.

Проведённый анализ показывает, что наиболее универсальным подходом к получению адамантилсодержащих изоселеноцианатов является введение элементарного селена в изонитрильную группу. Методы, основанные на дегидратации формамидов, также проходят через образование изонитрила, однако требуют фосгена или трифосгена. Применение CSe_2 и HgCl_2 , селенида фосфора(V), фотохимических превращений либо KSeCN связано с токсичными или специализированными реагентами и ограниченной областью применения.

В качестве исходного прототипа для настоящей работы был выбран метод, описанный в работе [24], поскольку он предусматривает получение изоселеноцианатов из доступных первичных аминов с использованием элементарного селена и продемонстрирован для 1-адамантиламина. При использовании предварительно полученных изонитрилов авторы получили изоселеноцианаты с более высокими выходами, чем при одnoreакторном синтезе из аминов; кроме того, селен вводили только после полного превращения амина в изонитрил во избежание образования симметричных селеномочевин. Поэтому в настоящей работе стадии получения изонитрила и его последующего селенирования были разделены и оптимизированы независимо.

1.4 Методы синтеза изонитрилов

Изонитрилы являются важными интермедиатами в органическом синтезе и используются в реакциях различного типа, включая многокомпонентные превращения и синтез гетероциклических соединений. В контексте настоящей работы особое значение имеет их способность взаимодействовать с элементарным селеном с образованием соответствующих изоселеноцианатов. Как показано выше,

именно последовательность «первичный амин → изонитрил → изоселеноцианат» представляет интерес для получения индивидуальных адамантилсодержащих изоселеноцианатов и 1,3-дизамещённых селеномочевин на их основе.

Для синтеза изонитрилов описаны различные подходы, среди которых наиболее широкое применение получили дегидратация N-монозамещённых формамидов и реакция Гофмана первичных аминов с дихлоркарбеном. Известны также методы нуклеофильного изоцианирования органических галогенидов и ряд специальных окислительно-восстановительных и перегруппировочных превращений [47].

Одним из исторически первых способов получения изонитрилов является взаимодействие органических галогенидов с цианидами металлов. Использование обычных растворимых цианидов приводит преимущественно к образованию нитрилов вследствие атаки электрофила атомом углерода амбидентного цианид-иона. В случае AgCN координация атома углерода цианид-иона с Ag⁺ способствует протеканию реакции по атому азота и образованию изонитрила. Такой подход наиболее характерен для алкилиодидов и применяется существенно реже, чем дегидратация формамидов [63].



Классический вариант этой реакции был описан ещё для получения первых представителей класса изонитрилов. Согласно обобщённым данным, выход свободного изонитрила при использовании AgCN и последующем разрушении комплекса достигал приблизительно 55 %, тогда как применение других цианидов металлов было менее результативным [47].

В настоящее время основным препаративным подходом к синтезу изонитрилов является дегидратация N-монозамещённых формамидов. Исходные формамиды легко получают формилированием соответствующих первичных аминов, после чего проводят отщепление воды в присутствии дегидратирующего

реагента и основания. Для этой цели описано применение фосгена, хлоридов фосфора, арилсульфохлоридов и ряда других реагентов [47].



i: HCOOH или другой формилирующий реагент; *ii*: дегидратирующий реагент, основание.

Одним из наиболее распространённых вариантов является дегидратация формамидов оксихлоридом фосфора в присутствии третичного амина. Ещё в классических работах этот способ был продемонстрирован для широкого ряда алифатических и ароматических производных; для алифатических изонитрилов при использовании POCl₃ и пиридина были описаны выходы 58–95 %, тогда как для ароматических субстратов они существенно зависели от условий реакции [47].

Современная модификация этого подхода предусматривает проведение дегидратации N-замещённых формамидов POCl₃ при 0 °C с использованием триэтиламина одновременно в качестве основания и реакционной среды. В этих условиях образование изонитрилов завершается менее чем за 5 мин, а продукты получают с высокими выходами [64]. Таким образом, дегидратация формамидов остаётся препаративно эффективным методом, однако при получении изонитрила из первичного амина требует предварительного введения формильной группы и последующей стадии её дегидратации.



i: POCl₃, Et₃N, 0 °C.

Развитие данного подхода связано в том числе с поиском альтернативных дегидратирующих реагентов. В работе [65] проведено сравнение POCl₃, системы PPh₃/I₂ и *n*-толуолсульфонилхлорида. Для незатруднённых алифатических N-формамидов наиболее высокие результаты были получены при использовании *n*-TsCl в присутствии пиридина: выходы изонитрилов достигали 98 %. Реакцию проводили при комнатной температуре в CH₂Cl₂ в течение около 2 ч; также была показана возможность замены CH₂Cl₂ на диметилкарбонат, хотя в этом случае

продолжительность процесса увеличивалась. Для пространственно затруднённых и ароматических формамидов данный вариант оказался менее эффективным.



i: *n*-TsCl, пиридин, CH₂Cl₂, комнатная температура.

Для мягкой дегидратации формамидов описано также применение реагента Бёрджесса. Метод позволяет получать изонитрилы с высокими выходами и был особенно эффективен для субстратов, содержащих чувствительные к галогенирующим реагентам триметилсилильные эфирные группы [66]. Таким образом, варьирование природы дегидратирующего агента позволяет адаптировать общий формамидный путь к различным типам субстратов.

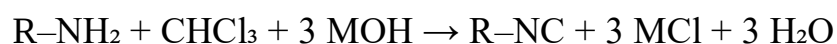
Отдельное развитие получил одnoreакторный вариант формамидного метода, в котором первичный амин последовательно формируется и превращается в изонитрил без выделения промежуточного N-формамида. В работе [67] амин обрабатывали муравьиной кислотой при 80 °C, после завершения формилирования добавляли *n*-TsCl и DABCO в безводном ацетонитриле. Превращение формамида в изонитрил завершалось в течение 3,5–4 ч при комнатной температуре. Полученные изонитрилы использовали *in situ* в последующих многокомпонентных реакциях. Метод был применён к алифатическим, бензильным и ароматическим аминам; для последних количество *n*-TsCl увеличивали вследствие меньшей реакционной способности соответствующих N-арилформамидов.



i: HCOOH, 80 °C; *ii*: *n*-TsCl, DABCO, CH₃CN, 0 °C, комнатная температура.

Такой вариант уменьшает число операций с промежуточными соединениями, однако сам изонитрил в описанной методике не выделяется, а непосредственно расходуется в последующей реакции. Для настоящей работы, где изонитрил используется как самостоятельный субстрат стадии селенирования, представляет интерес получение его в индивидуальном виде.

Альтернативой формамидному пути является реакция Гофмана, или карбиламинная реакция, позволяющая непосредственно превращать первичные амины в соответствующие изонитрилы. Реакция основана на взаимодействии амина с дихлоркарбеном, генерируемым из хлороформа действием сильного основания. По предложенному механизму первоначальная атака амина на дихлоркарбен приводит к образованию дихлорметиламинного интермедиата, который последовательно теряет две молекулы HCl с образованием изонитрила [47].



Классический вариант реакции характеризовался сравнительно невысокими выходами: в обзоре [47] для спиртового раствора KOH приводятся значения до 20 %, для твёрдой щёлочи — до 45 %, а при применении *t*-BuOK — до 55 %. Существенное повышение препаративной применимости реакции было достигнуто при использовании межфазного катализа. В препаративной методике Вебера и Гокела первичный амин и CHCl₃ взаимодействовали с концентрированным водным раствором NaOH в CH₂Cl₂ в присутствии бензилтриэтиламмонийхлорида; *трет*-бутилизонитрил был получен с выходом 66–73 %, а для других алифатических, бензильных, циклоалкильных и ароматических аминов были приведены выходы 24–60 % [68].

Близкий вариант реакции Гофмана применён Закржевским с соавторами [24]. Изонитрилы получали из соответствующих первичных аминов, CHCl₃ и 50%-ного водного NaOH в CH₂Cl₂ в присутствии Aliquat 336. Метод был продемонстрирован на ароматических, алифатических и каркасных аминах; выходы большинства изонитрилов составляли 30–78 %. Особое значение для настоящей работы имеет получение в этих условиях 1-адамантилизонитрила с выходом 72 %, что непосредственно подтверждает применимость реакции Гофмана к адамантановому ряду.

Вместе с тем межфазный катализ не является единственным вариантом проведения карбиламинной реакции. В литературе описано получение этилизонитрила из этиламина, хлороформа и КОН в присутствии этилового спирта [69, с. 66–67], а также получение *o*-метоксифенилизонитрила в аналогичной системе [70, с. 1072]. Эти примеры показывают возможность проведения реакции Гофмана в спиртсодержащей среде без обязательного применения четвертичной аммониевой соли.

Таким образом, среди известных методов синтеза изонитрилов наибольшее препаративное значение имеют дегидратация N-монозамещённых формамидов и непосредственное превращение первичных аминов по реакции Гофмана. Формамидный путь отличается широкой областью применимости и позволяет получать изонитрилы с высокими выходами, однако включает предварительную стадию формилирования амина и использование специального дегидратирующего реагента. Реакция Гофмана позволяет вводить изонитрильную группу непосредственно из первичного амина; её препаративная эффективность в значительной степени определяется условиями генерации и переноса дихлоркарбена. Получение 1-адамантилизонитрила в условиях межфазного катализа [24] и известные примеры применения спиртовой среды [69, 70] послужили основанием для выбора данного подхода при разработке методов синтеза адамантилсодержащих изонитрилов в настоящей работе.

Рассмотрением методов получения изонитрилов завершается анализ синтетических подходов к построению исследуемых селенсодержащих соединений; далее рассмотрены известные направления применения замещённых селеномочевин.

1.5 Применение замещённых селеномочевин

В литературе описан спектр применения замещённых селеномочевин. В основном, селеномочевины применяются для изучения их биологической активности с целью перспективного использования в качестве действующих веществ будущих лекарственных препаратов, однако возможны и другие варианты их применения.

В настоящее время проводятся исследования по синтезу и изучению свойств малоизученных селеномочевин, содержащих адамантильный заместитель [71–74]. Интерес к этим соединениям обусловлен потенциальными свойствами 1,3-дизамещённых селеномочевин, содержащих высоколипофильный, стерически затруднённый и электронодонорный адамантильный заместитель. Такие селеномочевины проявляют выраженную антиоксидантную и антирадикальную активность, а также эффективно ингибируют эпоксидгидролазу человека hsEH [72,74].

Авторами описано применение селеномочевин в качестве молекулярных логических элементов. Селеномочевины, представленные на рисунке 1, используются в качестве рецепторов для анионного связывания (связываются с анионами: хлорид, дигидрофосфат, ацетат и бензоат), детекция выходных сигналов происходит с помощью ^1H -ЯМР спектроскопии в растворе $\text{DMSO}-d^6$ [39].

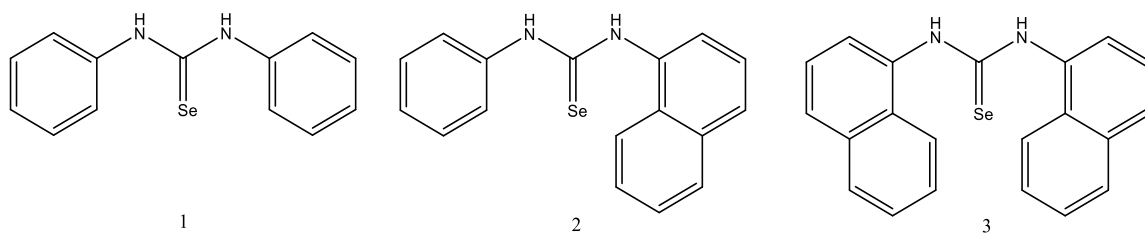


Рисунок 1 – Структуры рецепторов анионного связывания

Авторам этой работы удалось получить вещества, которые способны к монокоординации и бикоординации анионов.

В ключе биологической активности селеномочевин можно рассмотреть такие свойства, как: антирадикальные [2], антиоксидантные [75], антибактериальные [76], противогрибковые [76], пестицидные [77], ингибирование уреазы [36], активность против лейшманиоза [78].

В обзорной статье авторами обобщены методы синтеза и ключевые виды биологической активности селеномочевин: антиоксидантная и противоопухолевая активность, ингибирование пероксидаз, ДНК-связывание. Авторы отмечают, что селеномочевины, как правило, активнее тио-аналогов [79].

Селеномочевины, представленные на рисунке 2, демонстрируют выраженную антирадикальную активность в тестах DPPH и ABTS; при 0.03 мг/мл все соединения быстро достигают высокой степени подавления радикалов (DPPH), а при 0.003 мг/мл и 60 мин в тесте ABTS активность большинства образцов сопоставима или выше таковой у Trolox; для отдельных соединений (например, **2с**, **2е**) она превышает 90 % [2].

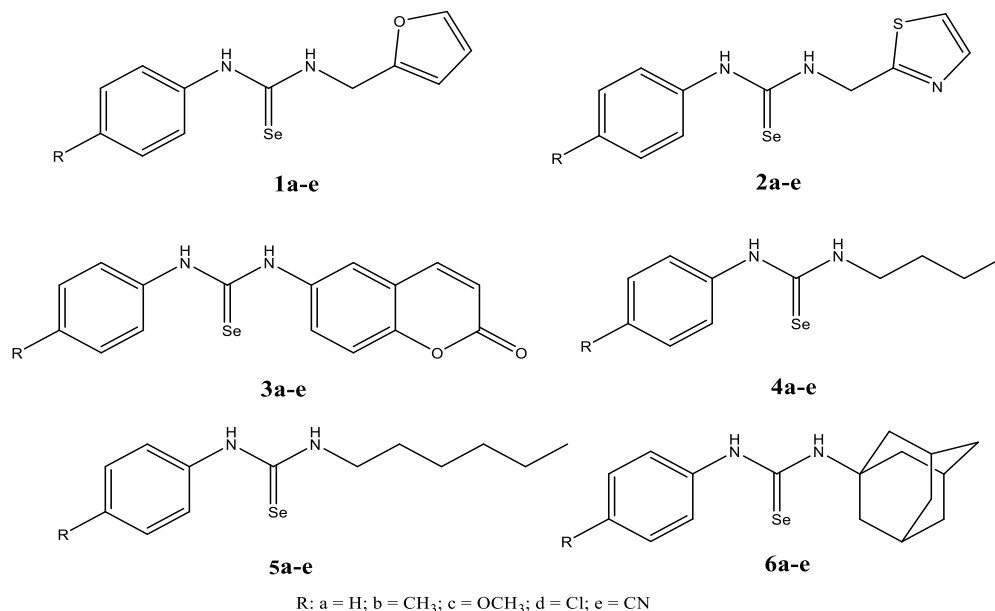


Рисунок 2 – Селеномочевины 1–6, проявляющие антирадикальную активность [2]

В литературе описан синтез и свойства серии карбонилсодержащих селеномочевин **7–9**, представленных на рисунке 3. Данные соединения *in vitro* проявили противомикробную активность [59]. Кроме того, молекулярный докинг для серии карбонилсодержащих селеномочевин **7–9** в отношении UDP-N-ацетиленолпирувоилглюкозаминредуктазы (MurB (PDB ID: 1MBB) – флавопротеин) показал, что соединение **7** проявляет наибольшую расчетную ингибирующую активность.

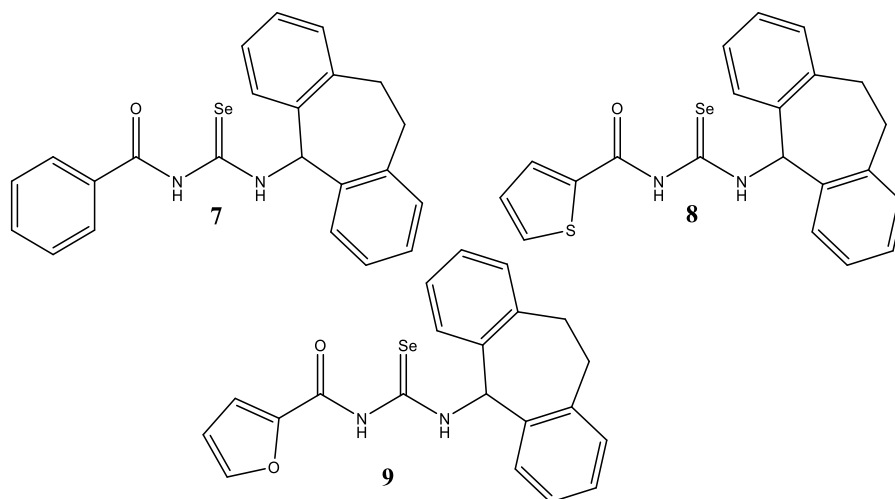


Рисунок 3 – N-((10,11-Дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)карбамоселеноил)арил (гетероарил)карбоксамиды 7–9

Авторы другой работы синтезировали библиотеку из 47 N,N'-дизамещённых ацилселеномочевин (рисунок 4) и показали, что соединения этого ряда обладают выраженной антирадикальной активностью в тестах с DPPH и ABTS. Для четырёх наиболее активных представителей также была продемонстрирована способность защищать клетки HT-29 от H₂O₂-индуцированного окислительного повреждения. Цитотоксическую активность всех соединений оценивали в отношении опухолевых клеточных линий молочной железы (MCF-7, T47D), лёгкого (HTB-54, H1299) и толстой кишки (HT-29), при этом клетки рака молочной железы оказались более чувствительными, чем клетки рака лёгкого. Наиболее активными были соединения **5d** и **10a**, ингибировавшие рост клеток MCF-7 и T47D с величинами IC₅₀ 4,2–8,0 мкМ и индексом селективности более 22,9, тогда как соединение **10b** представляло особый интерес благодаря сочетанию антирадикальной и цитотоксической активности [3].

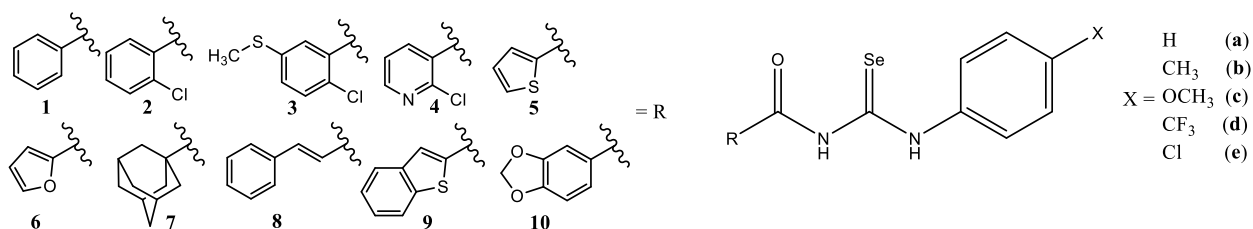
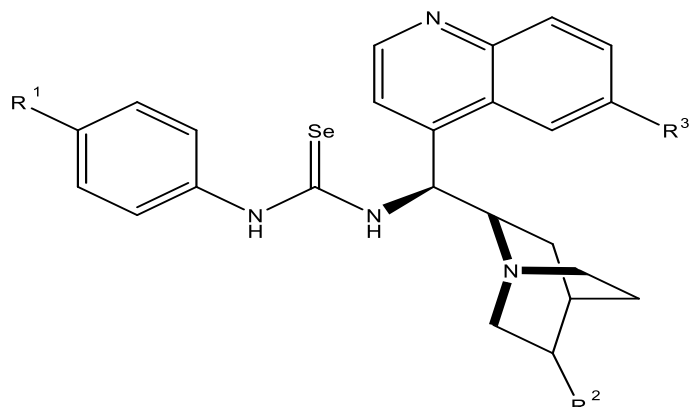


Рисунок 4 – Карбонилселеномочевины с противораковой активностью

Селеномочевины **10a–e**, которые представлены на рисунке 5, использовали в качестве энантиоселективного катализатора присоединения по Михаэлю.

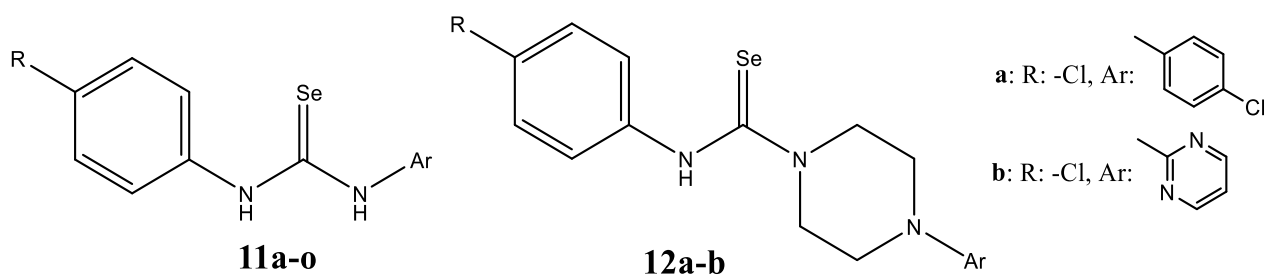
Энантиоселективность обеспечивали благодаря взаимодействию атакующей частицы с N–H связью селеноуреидной группы [80].



10a-e: **a)** $R^1 = H$, $R^2 = CH=CH_2$, $R^3 = OMe$; **b)** $R^1 = OMe$, $R^2 = CH=CH_2$, $R^3 = OMe$; **c)** $R^1 = F$, $R^2 = CH=CH_2$, $R^3 = OMe$; **d)** $R^1 = F$, $R^2 = CH=CH_2$, $R^3 = H$; **e)** $R^1 = F$, $R^2 = CH_2-CH_3$, $R^3 = OMe$.

Рисунок 5 – Энантиоселективные катализаторы на основе селеномочевин 10a–e

В литературе описан синтез селеномочевин **11a–o** и **12a,b**, обладающих противораковой активностью (рисунок 6). Так, например, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для 1-(4-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)селеномочевины достигает 1.8 мкМ в отношении клеток тройного негативного рака молочной железы (MDA-MB-231) [81].



a: R: -Me, Ar: *p*-C₆H₄-Me; **b:** R: -Me, Ar: *p*-C₆H₄-Cl; **c:** R: -Me, Ar: -C₆H₅; **d:** R: -Me, Ar: -CH₂-C₆H₅; **e:** R: -Me, Ar: *p*-C₆H₄-OMe; **f:** R: -Me, Ar: *p*-CH₂-C₆H₄-Me; **g:** R: -Me, Ar: *p*-CH₂-C₆H₄-F; **h:** R: -Me, Ar: *p*-CH₂-C₆H₄-CF₃; **i:** R: -Me, Ar: *o*-CH₂-C₆H₄-F; **j:** R: -Cl, Ar: *p*-C₆H₄-Cl; **k:** R: -Cl, Ar: *p*-C₆H₄-OMe; **l:** R: -Cl, Ar: -C₆H₅; **m:** R: -Cl, Ar: -CH₂-C₆H₅; **n:** R: -Cl, Ar: *p*-CH₂-C₆H₄-Me; **o:** R: -Cl, Ar: -CH₂-C₆H₄-OMe

Рисунок 6 – Селеномочевины, проявляющие противораковую активность

4-[3-(4-Фторфенил)селеноуреидо]бензолсульфамид (рисунок 7, **A**) и родственные ему селеноуреидо-замещённые бензолсульфонамиды проявили ингибирующую активность в отношении карбоангидразы *Schistosoma mansoni* (SmCA) [82]. Для одного из представителей этого ряда показана активность в

моделях *in vitro*, связанных с ингибированием карбоангидразы IX: соединение подавляло пролиферацию, миграцию и инвазивность опухолевых клеток, однако одновременно проявляло нежелательное действие на эндотелиальные клетки, что связывают с его менее выраженной изоформной селективностью [83, 84]. Кроме того, соединения данного типа проявили активность против *Leishmania infantum*, что связывают с ингибированием β -карбоангидразы паразита [85].

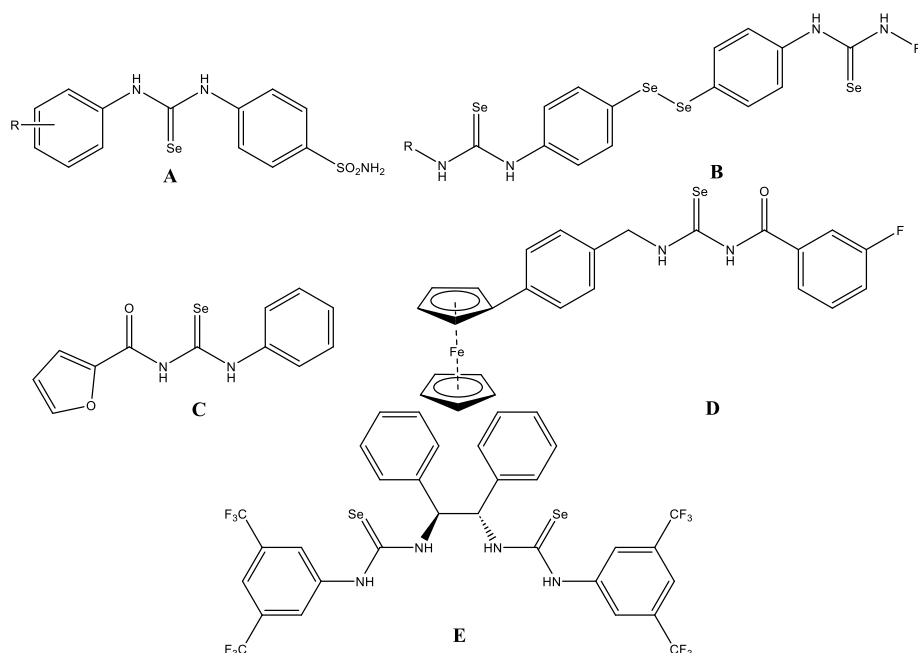


Рисунок 7 – Известные селеномочевины, обладающие биологической активностью

Аналогичную активность против лейшманиоза проявляют и диселениды, содержащие селеноуреидную группу (рисунок 7, **B**) [78]. Стоит отметить, что эти вещества являются более термостабильными, чем их тио- аналоги [86].

Комплексы рутения Ru(II) на основе N-(фенилкарбамоилселено)фуран-2-карбоксиамида (рисунок 7, **C**) проявили активность в отношении клеток аденокарциномы шейки матки человека (HeLa S3) [60].

1-(3-Фторбензоил)-3-(4-ферроценил-3-метилфенил)селеномочевина (рисунок 7, **D**) и ее производные являются перспективными противораковыми препаратами. Так, данное вещество проявляет активность в электростатическом связывании с ДНК спермы лосося [87]. Расширение этой серии до 17 ферроцен-инкорпорированных селеномочевин подтвердило их электростатическое связывание с ДНК, выраженную антиоксидантную и противовоспалительную

активность, ингибирование ароматазы (фаза I) и индукцию хинонредуктазы (фаза II). Соединения проявили цитотоксичность в отношении нейробластомы (особенно MYCN2), Heralclc7 и MCF-7; наибольшая активность чаще отмечена у орто-замещённых производных [88].

Соединения, содержащие сразу 2 селеноуреидные группы (рисунок 7, **E**), испытываются в качестве хиральных сенсоров. Так, разработан хиральный бис-селеномочевинный сенсор (сильный донор Н-связи), который обеспечивает высокоэффективную NMR-энантиодискриминацию третичных спиртов по резкому расщеплению сигнала О–Н. Метод даёт линейное определение ее с погрешностью <2 % ($\Delta\delta$ до 0.415 ppm), работает через 1:1 комплексы и превосходит тиомочевинный аналог [89].

В литературе упоминается, что 1,1-дизамещенные селеномочевины могут проявлять антиоксидантную активность. Так, поглощающая активность супероксид-аниона 1-селенокарбамоилпирролидина и 1-селенокарбамоилпиперидина (рисунок 8, **A**) при концентрации 333 нмоль/л составляла 71.1 % и 74.7 % соответственно [90].

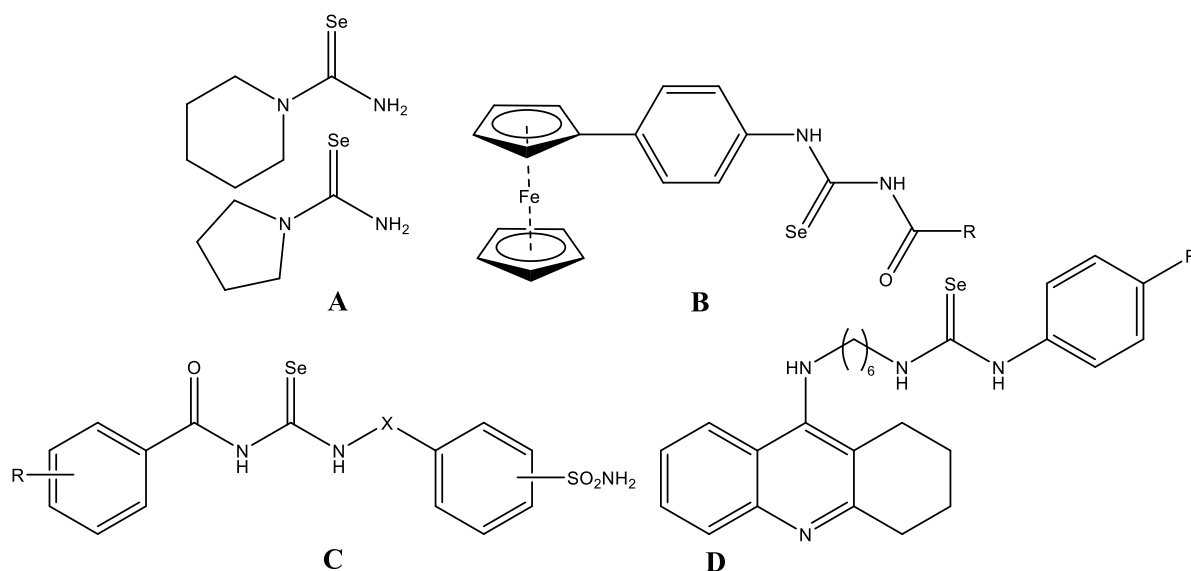


Рисунок 8 – Биологически активные соединения, содержащие селеноуреидную группу

Ферроценсодержащие 1,3-дизамещённые селеномочевины (рисунок 8, **B**) представляют интерес как соединения с потенциальной противоопухолевой активностью, поскольку для них показано связывание с ДНК, а значения констант связывания находятся в диапазоне $1,296 \times 10^4$ – $4,900 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Установлено, что

взаимодействие этих соединений с ДНК имеет преимущественно электростатический характер. Помимо этого, синтезированные соединения проявляли антирадикальную активность в DPPH-тесте и противогрибковое действие в отношении *Fusarium solani* и *Helminthosporium sativum*, тогда как антибактериальная активность была выражена слабо [76].

Ацилселеномочевинные бензолсульфонамиды (см. рисунок 8, **C**) были исследованы как ингибиторы карбоангидразы человека (CA, EC 4.2.1.1). Для этого ряда соединений изучали активность в отношении изоформ hCA I, hCA II, hCA VII и hCA IX, связанных с развитием глаукомы, пигментного ретинита, эпилепсии и опухолевых заболеваний. Показано, что представители данного класса обладают высокой ингибирующей активностью, причём наиболее активные соединения действуют в низконаномолярном диапазоне: в частности, для лидера серии значения K_i составили 0,7 нмоль/л для hCA II, 1,7 нмоль/л для hCA VII и 3,5 нмоль/л для hCA IX [58].

Замещенные фенилселеномочевины, синтезированные на основе такрина (см. рисунок 8, **D**), проявляют более высокую антипролиферативную активность ($GI_{50} = 0.68-1.1$ 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) [41].

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для получения адамантилсодержащих селеномочевин был выбран метод синтеза, основанный на реакциях изоселеноцианатов с аминами. При этом адамантановый заместитель может быть, как в амине, так и в изоселеноцианате.

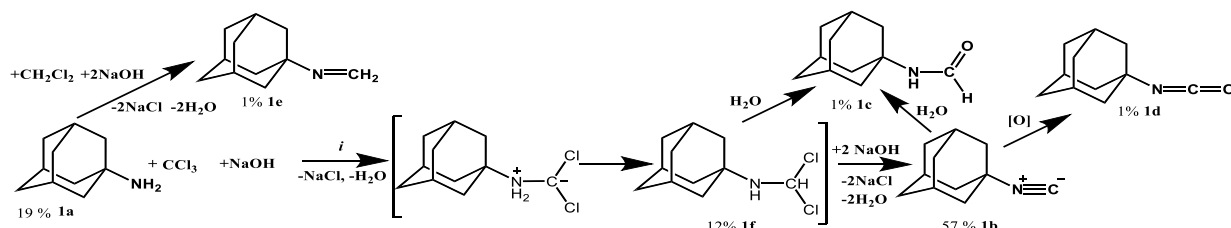
2.1 Синтез адамантил- и арилсодержащих изонитрилов

Изоселеноцианаты чаще всего получают через стадию изонитрилов, однако синтез адамантансодержащих изонитрилов в литературе описан фрагментарно. Поэтому были разработаны методы получения изонитрилов адамантанового ряда как полупродуктов для изоселеноцианатов.

В начале исследований изонитрилы получались *in-situ* из аминов, и реакция велась *one-pot* методом, однако дальнейшие исследования на фенилизоселеноцианате показали целесообразность выделения изонитрилов и проведение реакции в две стадии – синтез изонитрила из амина и синтез изоселеноцианата из изонитрила.

Первоначально **1-AdNC (1b)** получали по известному методу [24] – взаимодействие **1-AdNH₂ (1a)** с :CCl₂, который образуется из CHCl₃ в присутствии NaOH и катализатора межфазного переноса Aliquat 336 (объемное соотношение Aliquat 336 /CH₂Cl₂ = 1 : 40) (схема 1, по данным ГХ-МС). Метод имел существенный недостаток: реакционная масса загрязнялась продуктами превращений Aliquat 336 (см. рисунок 9). Побочные продукты **1c** и **1d**, вероятнее всего, образуются при взаимодействии **1b** с водой и кислородом воздуха, что необходимо учитывать при проведении синтеза. По данным ГХ-МС выход **1b** составил 57 % (конверсия **1a** 81 %, селективность по **1b** 70 %, неидентифицированный продукт 9 %).

Схема 1



Реагенты и условия *i*: NaOH (50 % водн. р-р), CHCl_3 , Aliquat 336, CH_2Cl_2 40 °C, 4 ч.

Данная реакция представляет собой изонитрильную реакцию по Гофману с генерацией дихлоркарбена в каталитическом процессе с межфазным переносом по Веберу [91, с. 425].

Механизм данной реакции описан в источнике [92, с. 141]. На первой стадии реакции происходит диссоциация хлороформа и образование соли с натрием на границе раздела фаз. Затем эта соль реагирует с Aliquat 336, в результате чего выделяется NaCl и переходит в водную фазу, а соль трихлорметиланиона и катализатора переходит в органическую фазу, где она распадается на дихлоркарбен и восстановленную соль Aliquat 336. Дихлоркарбен атакует амин в органической фазе, в результате чего после последовательного выброса ионов водорода и хлора, образуется изонитрил.

Далее в реакционную массу добавлялся элементарный чёрный селен и проходила вторая стадия – синтез 1-адамантилизоселеноцианата. *One-pot* проведение синтеза 1-адамантилизоселеноцианата из 1-адамантиламина привело к не столь большому выходу целевого продукта, а реакционная масса оказалась сильно загрязнена. В случае 2-адамантиламина, наблюдалось лишь следовое количество 2-адамантилизоселеноцианата (см. пункт 2.2). Дальнейшие исследования показали, что целесообразно реакцию провести в две стадии: первая стадия – это получение изонитрила по стандартной методике взаимодействия амина с хлороформом, NaOH и Aliquat 336 (в случае анилина практически количественный выход, в случае адамантиламина – выход более 60 %) и вторая стадия – это селенирование.

Abundance

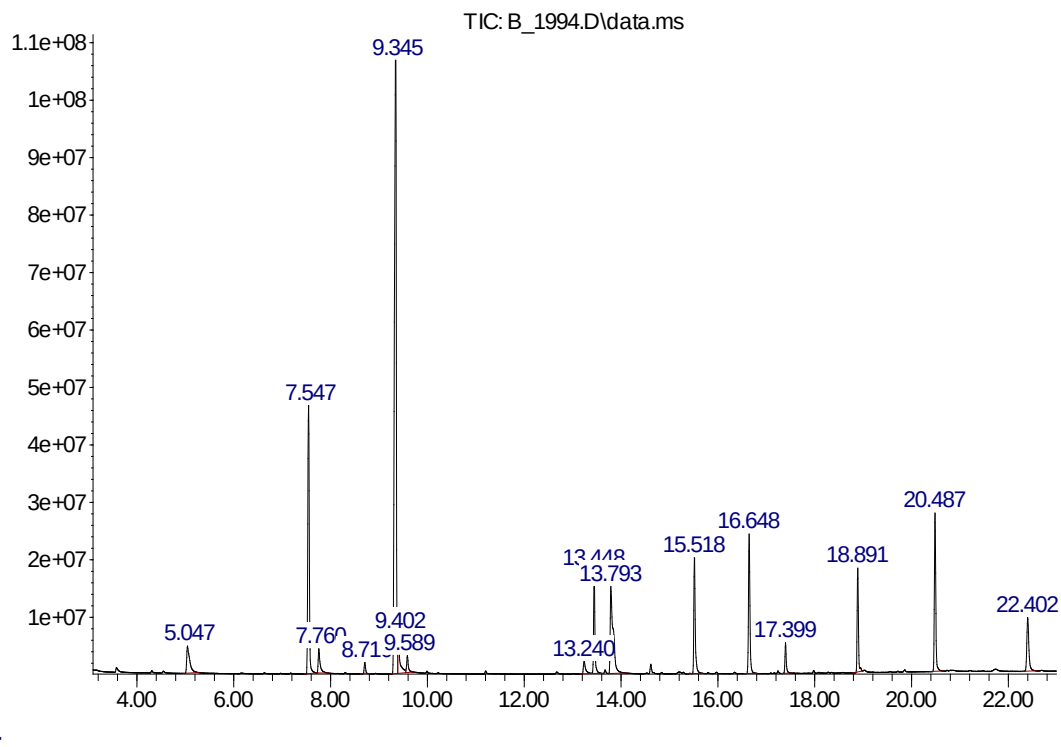


Рисунок 9 – Хроматограмма реакционной массы 1-адамантилизонитрила после завершения реакции

Abundance

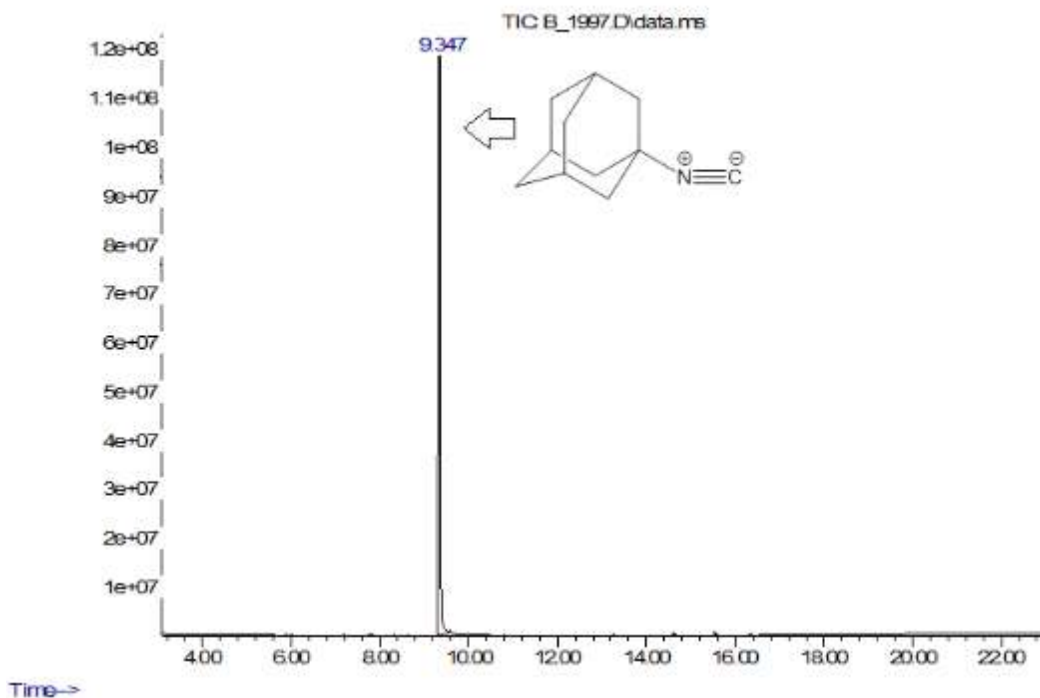


Рисунок 10 – Хроматограмма адамантилизонитрила после очистки

После стадии очистки, заключающейся в фильтрации реакционной массы через силикагель на фильтре Шотта с последующей промывкой осадка водой и

соляной кислотой, был выделен продукт **1b**, хроматограмма (ГХ-МС) которого приведена на рисунке 10.

К недостаткам данного метода относятся сравнительно невысокая селективность образования 1-адамантилизонитрила и загрязнение реакционной массы продуктами превращения Aliquat 336. При конверсии исходного амина 81 % селективность по **1b** составляла 70 %, а выход по данным ГХ-МС — 57 %. Наличие побочных продуктов осложняло выделение целевого соединения и требовало дополнительной очистки реакционной массы. В связи с этим дальнейшие исследования были направлены на поиск условий проведения реакции Гофмана без использования катализатора межфазного переноса.

Следующим этапом исследований был поиск альтернативного пути получения изонитрилов. Aliquat 336 представляет собой гидрофобную ионную жидкость, физико-химические свойства которой описаны в источнике [93]. В литературе [69, с. 66-67] описан способ синтеза этилизонитрила с применением в качестве исходных веществ амина, хлороформа и едкого кали, а также этилового спирта. Таким же методом [70, с. 1072] описан синтез *o*-метоксифенилизонитрила.

На основании этой информации была предпринята попытка отказа от использования межфазного катализа в пользу проведения синтеза в смеси CH_2Cl_2 с одноатомным спиртом (EtOH, *t*-BuOH и *n*-OctOH); первоначально выбрано объёмное соотношение $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{ROH} = 40 : 1$.

Результаты эксперимента представлены в таблице 1, а хроматограммы реакционных масс на рисунках 11-13. Конверсия амина **1a** и селективность реакции рассчитывались по данным ГХ-МС.

На хроматограммах (рисунки 11-13) пик исходного 1-адамантиламина расположен на 7,55 мин, пик продукта **1b** 1-адамантилизонитрила на 9,3 мин.

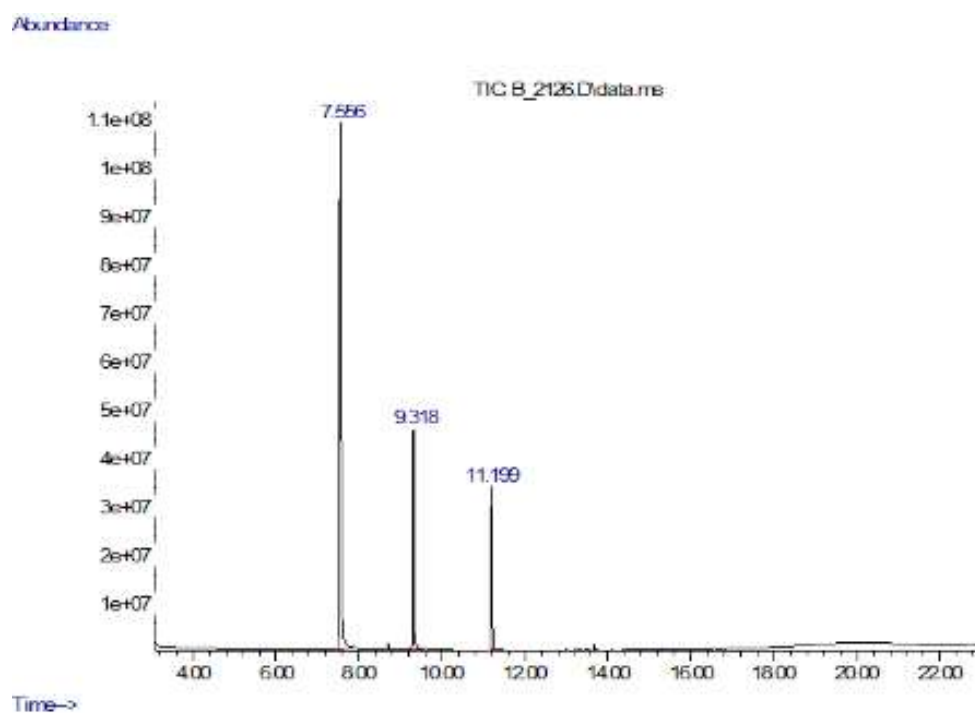


Рисунок 11 – Хроматограмма реакционной массы с этиловым спиртом после завершения реакции

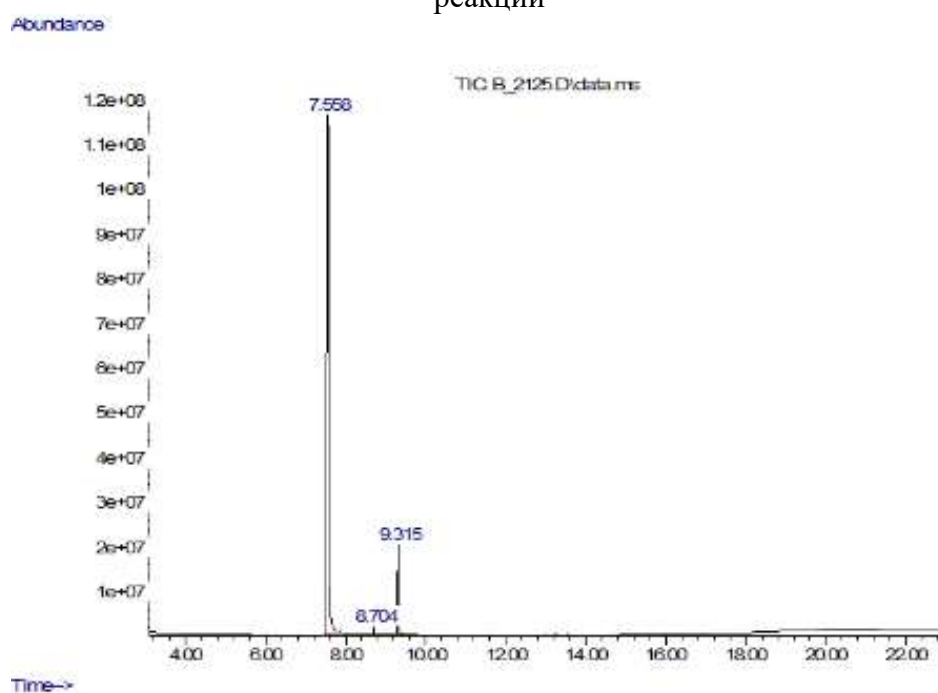
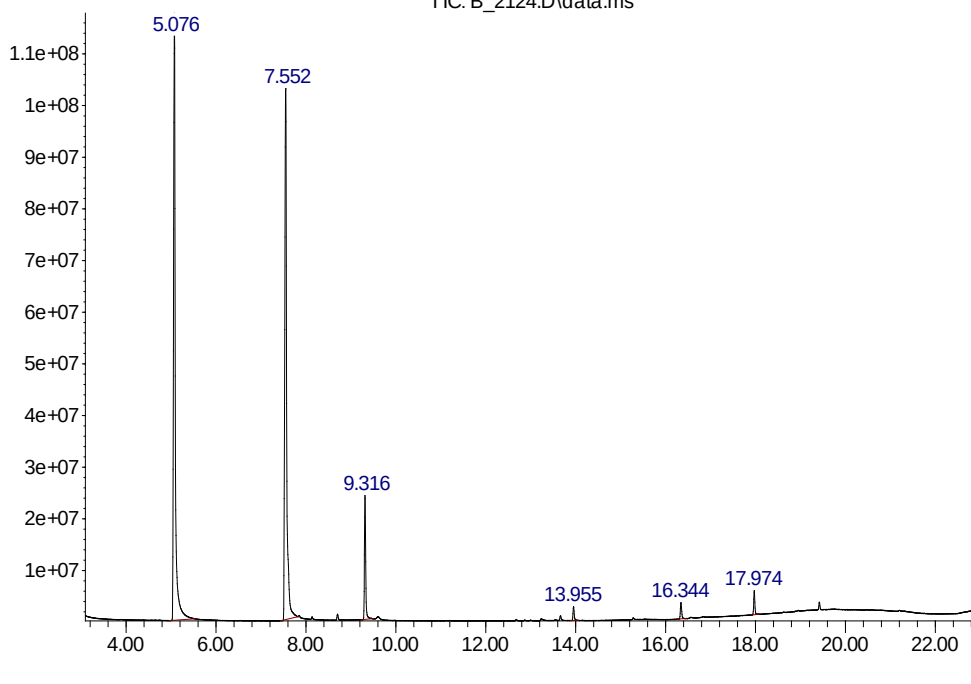


Рисунок 12 – Хроматограмма реакционной массы с трет-бутиловым спиртом после завершения реакции

Abundance

TIC: B_2124.D\data.ms



Time-->

Рисунок 13 – Хроматограмма реакционной массы с октиловым спиртом после завершения реакции

Пик на 11,2 мин соответствует N-(адамантан-1-ил)формамиду **1c**. Его образование свидетельствует о протекании побочного направления реакции, связанного с гидролизом переходного интермедиата **1f**, что приводит к снижению селективности образования 1-адамантилизонитрила **1b**.

Следующим спиртом был использован *трет*-бутиловый спирт. Как видно из хроматограммы, представленной на рисунке 12, в случае использования *трет*-бутилового спирта, удалось достигнуть значительной селективности образования изонитрила, так как адамантилформамид **1c** не обнаружен. Однако пик на 8,7 мин соответствует N-(адамантан-1-ил)метанимину **1e**, который в этаноле не образовывался.

Применение *n*-октанола позволило увеличить селективность до 76% (рисунок 13), однако его применение затруднено по технологическим причинам. Дело в том, что температура кипения *n*-октанола составляет 195 °С, что делает невозможным его удаление посредством перегонки. Упаривание *n*-октанола даже при пониженном давлении также связано с высокими температурами, что может привести к деструкции целевого продукта и снижению селективности процесса.

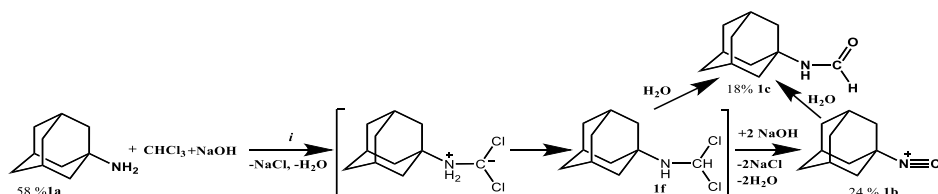
Таблица 1 – Влияние структуры спиртов на конверсию и селективность в реакции образования 1-AdNC

Спирт	pK_a спирта	Конверсия амина 1a , %	Селективность, %	Выход (1-AdNC), %
EtOH	15,9	42	57	24
<i>t</i> -BuOH	16,54	20	90	18
<i>n</i> -OctOH	16,84	17	76	13

* Реагенты и условия: NaOH (50 % водн. р-р), CHCl₃, спирт, CH₂Cl₂ 40 °С, 4 ч.

EtOH обеспечивал наибольшую конверсию, но наименьшую селективность, что, вероятно, связано с образованием N-(адамантан-1-ил)формамида (экспериментальный масс-спектр – рисунок 14) по пути гидролиза переходного интермедиата **1f** (схема 2); при снижении нуклеофильности спирта селективность образования изонитрила возрастала, а конверсия снижалась.

Схема 2



Реагенты и условия **i**: NaOH (50 % водн. р-р), CHCl₃, EtOH, CH₂Cl₂ 40 °С, 4 ч.

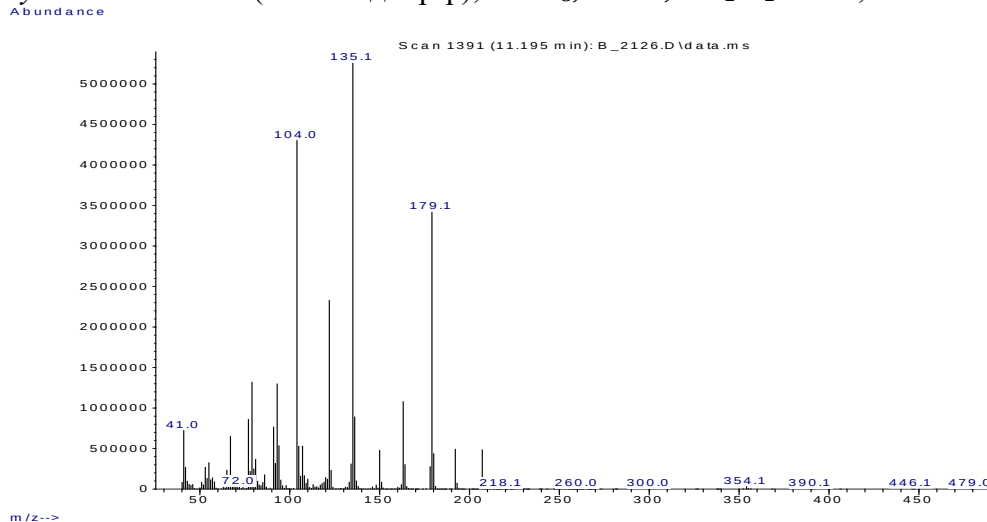


Рисунок 14 – Масс-спектр побочного продукта - N-(адамантан-1-ил)формамида **1c**

Наибольшая селективность среди исследованных спиртов была достигнута при использовании *t*-BuOH (90 %). Вероятно, подавлению побочных превращений способствует стерическая затруднённость и низкая нуклеофильность *t*-BuOH и образующегося в щелочной среде аниона *t*-BuO⁻.

Далее было изучено влияние содержания *t*-BuOH в реакционной среде на конверсию амина и селективность образования изонитрила (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние соотношения *t*-BuOH : CH₂Cl₂ на показатели процесса

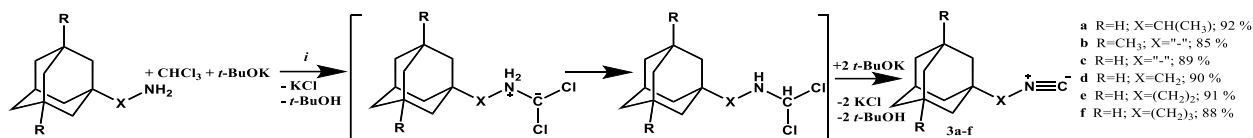
Объёмное соотношение <i>t</i> -BuOH : CH ₂ Cl ₂	Конверсия, %	Селективность, %	Выход, %
1 : 40	20	90	18
1 : 3	52	94	49
1 : 1	74	98	73
3 : 1	77	93	72
* Реагенты и условия: NaOH (50 % водн. р-р), CHCl ₃ , <i>t</i> -BuOH, CH ₂ Cl ₂ 40 °С, 4 ч.			

Как видно из таблицы 2, при каталитическом количестве *t*-BuOH (*t*-BuOH/CH₂Cl₂ = 1 : 40), спирт не проявляет каталитического действия, сопоставимого с Aliquat 336. Конверсия амина составила лишь 20 % против 81 % в случае использования Aliquat 336. Увеличение объёмного соотношения *t*-BuOH/CH₂Cl₂ до 1 : 1 повышает конверсию до 74 % при сохранении высокой селективности, что определяет роль *t*-BuOH, как соразтворителя, улучшающего взаимный контакт водно-щелочной и органической составляющих реакционной системы, что в свою очередь облегчает превращение интермедиата **1f** в изонитрил **1b**. По сравнению с системой, содержащей Aliquat 336, выход изонитрила **1b** возрастает с 57 до 73 % вследствие повышения селективности с 70 до 98 %.

При использовании 50%-ного водного раствора NaOH селективность образования 1-адамантилизонитрила **1b** достигала 98 %, однако конверсия амина не превышала 74 %.

Для дальнейшей оптимизации в качестве основания был использован *t*-BuOK. Повышение выхода **1b** с 73 до 89 %, вероятно, связано с растворимостью *t*-BuOK в системе *t*-BuOH/CH₂Cl₂ и, соответственно, с увеличением эффективной концентрации основания, необходимого для образования дихлоркарбена из хлороформа. В этих условиях были получены новые изонитрилы **3a–f** с выходами 85–92 % (схема 3).

Схема 3



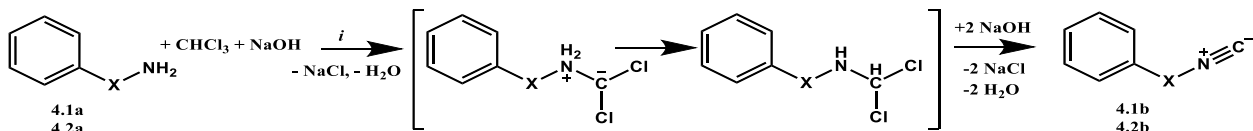
Реагенты и условия: *t*-BuOK, CHCl₃, *t*-BuOH : CH₂Cl₂ = 1 : 1, 8 ч, 25 °C.

Структуры полученных веществ подтверждались методами ГХ-МС и ЯМР-¹H и ¹³C спектроскопии.

Для получения адамантилсодержащих смешанных 1,3-дизамещённых селеномочевин из адамантиламинов были синтезированы ароматические изонитрилы как прекурсоры для получения коммерчески недоступных ароматических изоселеноцианатов. Получение осуществляли двумя способами.

Изонитрилы **PhNC** и **PhCH₂NC** получали *in situ* по схеме 4. При дальнейшем синтезе изоселеноцианатов, их без выделения направляли на стадию селенирования.

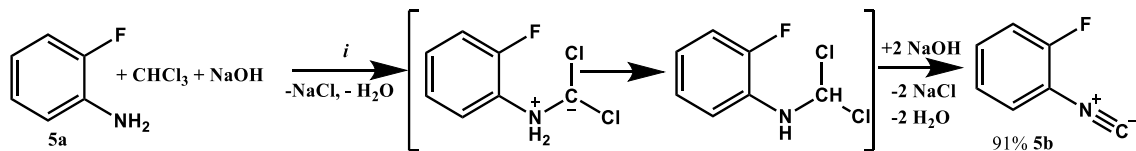
Схема 4



Реагенты и условия: *i* NaOH (50 % водн. р-р), CHCl₃, Aliquat 336, CH₂Cl₂ 4 ч, 40 °C;

2-Фторфенилизонитрил **5b** был получен по схеме 5. В таблице 3 представлен сравнительный анализ литературной и новой методики получения изонитрилов.

Схема 5



Реагенты и условия: NaOH (50 % водн. р-р), CHCl₃, *t*-BuOH : CH₂Cl₂ (1 : 1) 4 ч, 40 °C.

2-Фторфенилизонитрил **5b** (выход 91 % по данным ГХ-МС) использовали в дальнейшей стадии селенирования без дополнительной очистки.

Таблица 3 – Сравнительный анализ новых и литературных методик получения ароматических изонитрилов

Параметр	Известная методика	Известная методика	Новая методика
Субстрат	PhNH ₂	PhCH ₂ NH ₂	2-F-PhNH ₂
Условия реакции	NaOH (50 % водн. p-p), CHCl ₃ , Aliquat 336, CH ₂ Cl ₂ 2,5 ч, 40 °C		NaOH (50 % водн. p-p), CHCl ₃ , <i>t</i> -BuOH : CH ₂ Cl ₂ (1 : 1) 4 ч, 40 °C
Выделение	Колоночная хроматография на силикагеле 0,040–0,063 мм; элюент — гексан.	Колоночная хроматография на силикагеле 0,040–0,063 мм; элюент — гексан/этилацетат (9:1)	Органический слой промывали 1 Н HCl, сушили над Na ₂ SO ₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении.
Выход, %	66	65	91

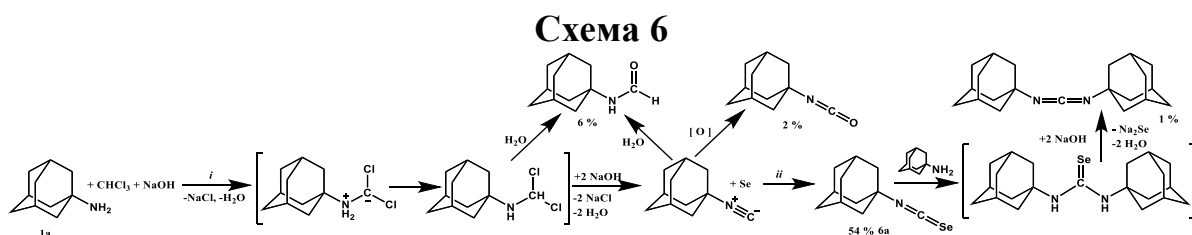
Как видно из таблицы 3, применение новой методики позволило избежать трудоёмкой колоночной хроматографии ароматических изонитрилов на стадии выделения, что позволило достигнуть высокого выхода **5b** до 91 %.

2.2 Синтез адамантил- и арилсодержащих изоселеноцианатов

Так как среди адамантилсодержащих изоселеноцианатов ранее был описан только **1-AdNCSe**, были разработаны подходы к получению серии изоселеноцианатов с различными заместителями в адамантановом фрагменте и содержащими мостиковые группы.

Для разработки методики была оценена применимость известного однореакторного подхода [24] к получению адамантилсодержащих изоселеноцианатов. При этом оценивались как выход целевого продукта, так и состав реакционной смеси, поскольку последовательное образование изонитрила и его селенирование в одной реакционной системе может сопровождаться побочными превращениями. Полученные результаты позволили выявить ограничения исходной методики и определить направления её дальнейшей оптимизации.

Первоначально исследовали реакцию получения **1-AdNCSe (6a)**. Реакция осуществлялась по одnoreакторной схеме в условиях межфазного катализа (схема 6).



Реагенты и условия: **i** NaOH (50 % водн. р-р), CHCl_3 , Aliquat 336, CH_2Cl_2 4 ч, 40 °C; **ii** Se, Aliquat 336, CH_2Cl_2 4 ч, 40 °C;

По данным ГХ-МС выход **1-AdNCSe (6a)** составил 54 % и были обнаружены также побочные адамантилсодержащие продукты, которые удалось идентифицировать (**1-AdNCO**, **1-AdNHCHO**, **AdNCNAd**), а также продукты превращения Aliquat 336 (рисунок 15).

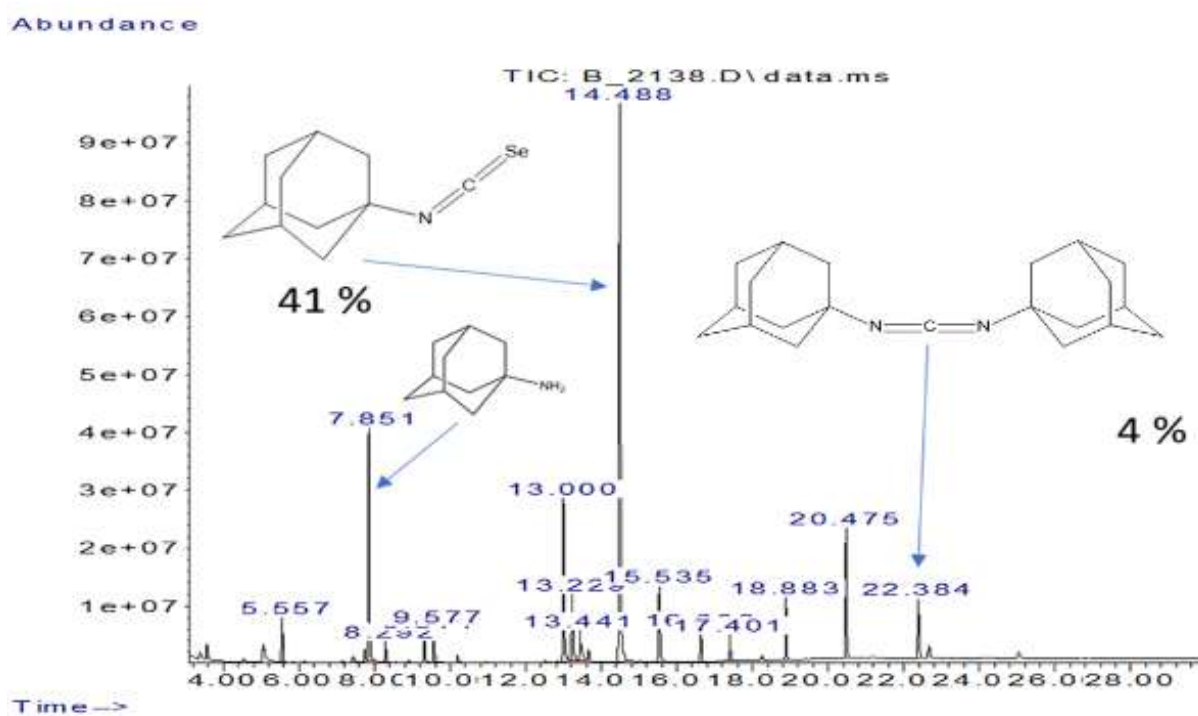


Рисунок 15 – Хроматограмма органического слоя после завершения синтеза ба one pot через Aliquat 336

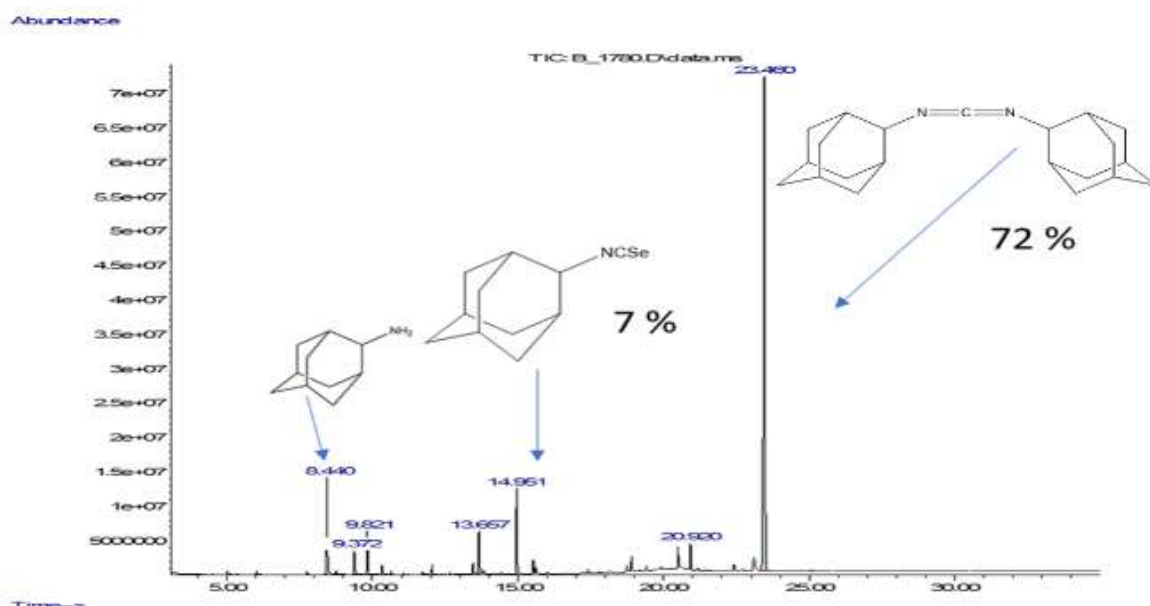


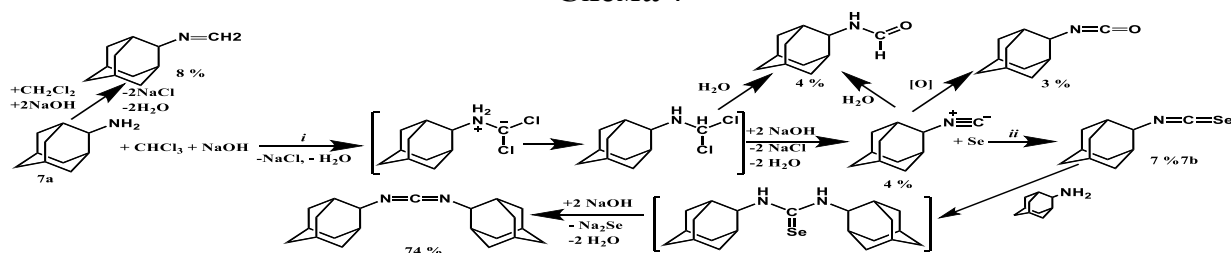
Рисунок 16 – Хроматограмма органического слоя после завершения синтеза 7b one pot через Aliquat 336

Основная причина появления сторонних пиков на хроматограмме органического слоя после завершения реакции – присутствие в реакционной массе Aliquat 336. На рисунке 15 стоит обратить внимание на пик со временем удержания 22.384 минуты – это симметричный 1-диадамантилкарбодиимид.

В случае использования **2-AdNH₂** (**7a**) удалось получить лишь 7 % соответствующего изоселеноцианата **2-AdNCSe** (**7b**), причём среди продуктов синтеза наблюдалось большое количество симметричного диадамантан-2-илкарбодиимида 74 % (схема 7). Эту реакцию можно рассматривать как способ получения карбодиимида **7c**.

Карбодиимид, предположительно, образуется следующим образом: амин присоединяется к молекуле изоселеноцианата с образованием симметричной селеномочевины, последующее деселенирование которой приводит к карбодиимиду.

Схема 7



Реагенты и условия: *i* NaOH (50 % водн. р-р), CHCl_3 , Aliquat 336, CH_2Cl_2 4 ч, 40 °C; *ii* Se, Aliquat 336, CH_2Cl_2 4 ч, 40 °C;

Такая плохая воспроизводимость методики синтеза, описанной в источнике [24], а также низкий выход изоселеноцианата **7b** побудили провести глубокое исследование данной реакции.

Для проведения дальнейших исследований в качестве исходного амина был выбран более реакционноспособный и коммерчески доступный анилин. С применением анилина была проверена устойчивость изоселеноцианатов в условиях реакции. Как показали эмпирические исследования, изоселеноцианаты разлагаются под действием условий реакции – кипячение раствора дихлорметан – 50 % водный раствор NaOH.

На основании этих исследований было предложено разделить реакцию получения изоселеноцианата на две стадии: первая стадия – это получение изонитрила по стандартной методике взаимодействия амина с хлороформом, NaOH и Aliquat 336 и вторая стадия – это селенирование (кипячение изонитрила с селеном в ТГФ в присутствии 1 экв Et_3N , 4ч).

Данная методика показала хороший результат – более высокую селективность процесса, доказанную ГХ-МС. На рисунке 17 представлена хроматограмма реакционной массы после завершения стадии получения изонитрила – в реакционной массе наблюдаются следы катализатора межфазного переноса Aliquat 336 и чёткий пик продукта реакции, адамантилизонитрила.

Abundance

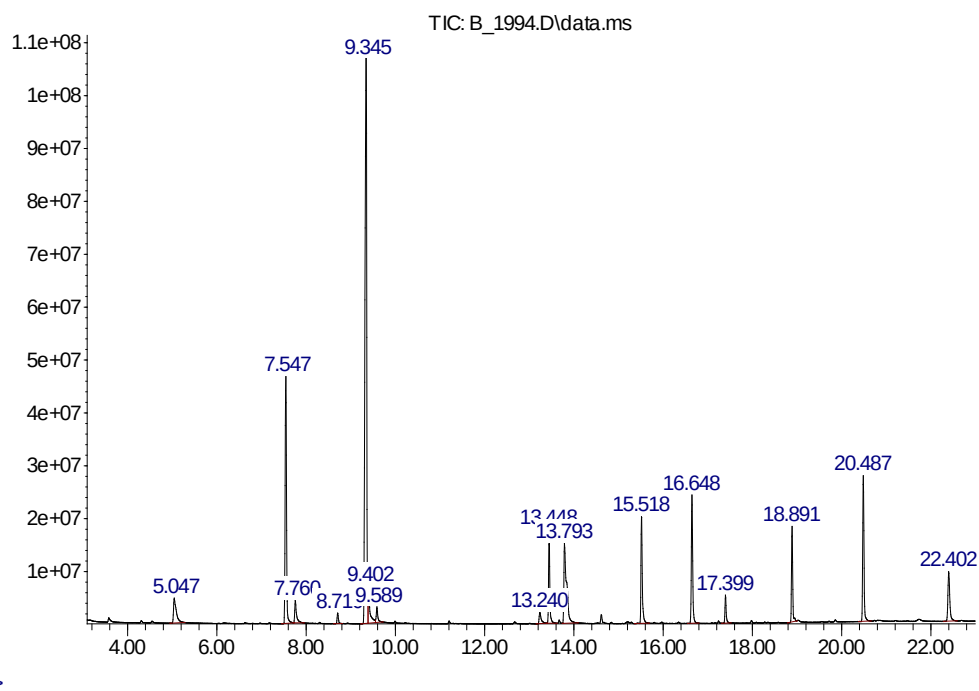


Рисунок 17 – Хроматограмма реакционной массы после завершения стадии получения изонитрила

Abundance

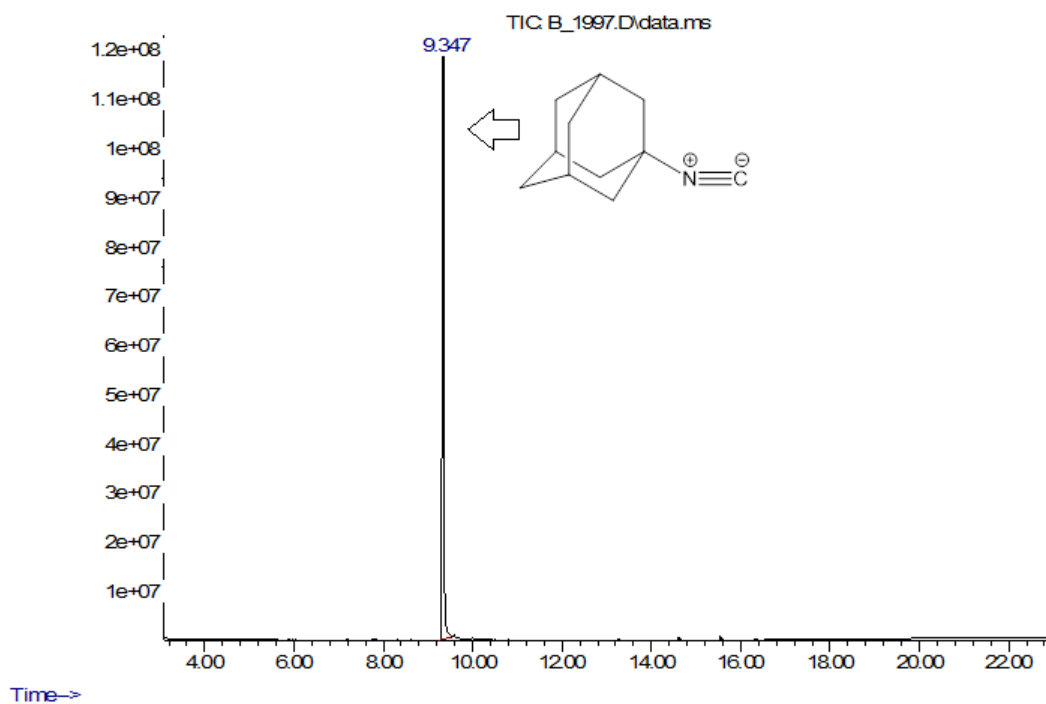


Рисунок 18 – Хроматограмма адамантилизонитрила после очистки

После стадии очистки, заключающейся в фильтрации через 2 см силикагеля на фильтре Шотта с последующей промывкой водой и соляной кислотой, получена хроматограмма на рисунке 18.

На рисунке 19 представлена хроматограмма реакционной смеси после завершения стадии селенирования. Как видно из данной хроматограммы в реакционной смеси присутствует следовое количество исходного изонитрила и целевой продукт реакции – адамантилизоселеноцианат (выход 95 %).

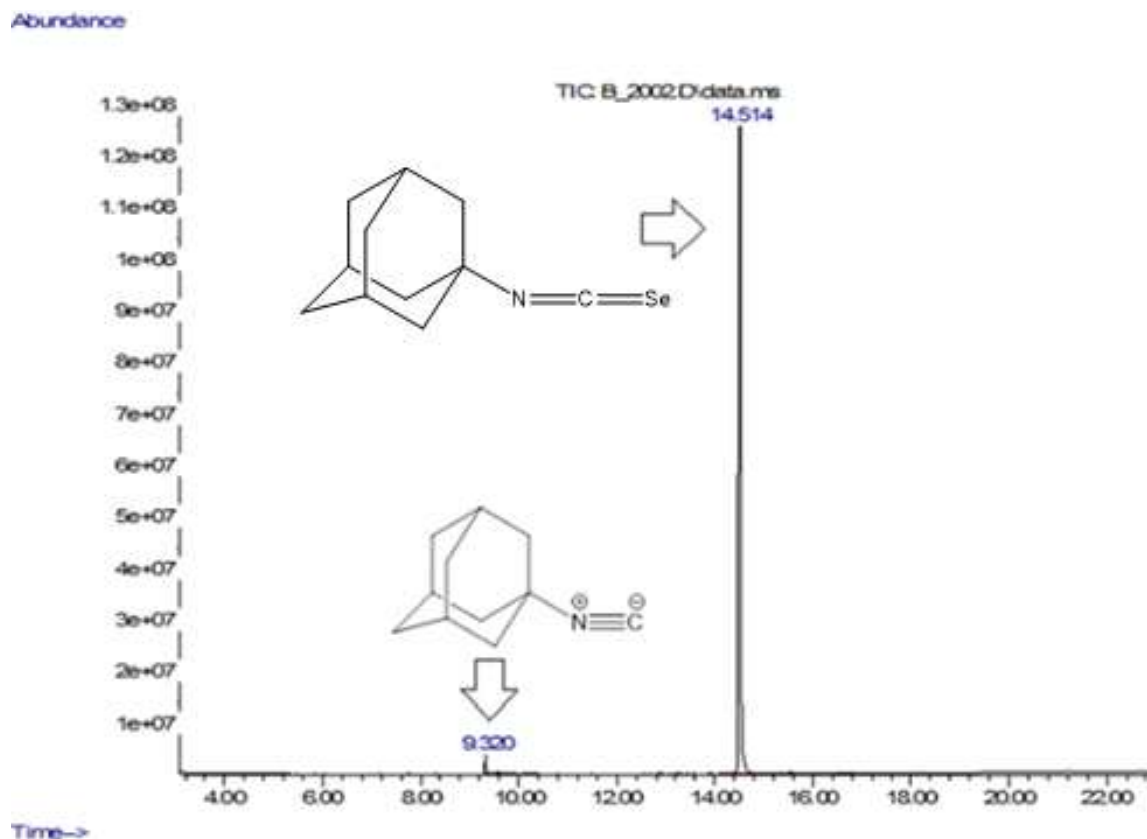
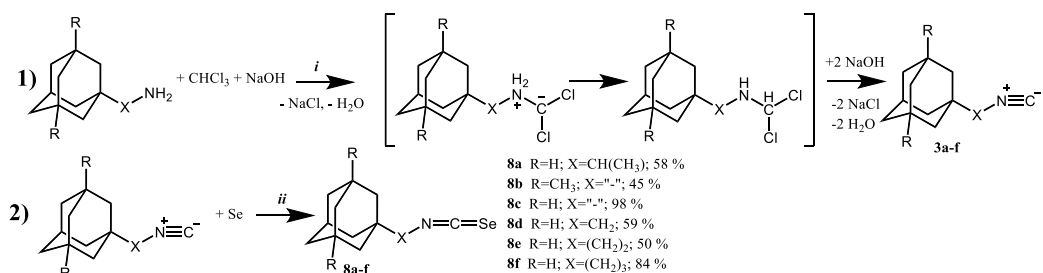


Рисунок 19 – Хроматограмма реакционной массы после завершения стадии взаимодействия изонитрила с селеном

Был разработан новый двухстадийный метод получения адамантилсодержащих изоселеноцианатов, по которому получены соединения **8a–f** (схема 8). На первой стадии адамантилсодержащий амин взаимодействовал с :CCl_2 , образующимся из CHCl_3 под действием $t\text{-BuOK}$ в смеси $t\text{-BuOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$. Затем образовавшийся изонитрил выделялся в чистом виде и вводился в реакцию с селеном в присутствии Et_3N в гексане.

Схема 8



Реагенты и условия: *i* *t*-BuOK, CHCl₃, *t*-BuOH : CH₂Cl₂ (1 : 1) 8 ч, 25 °C, *ii* Se, Et₃N, гексан, 12 ч, 25 °C;

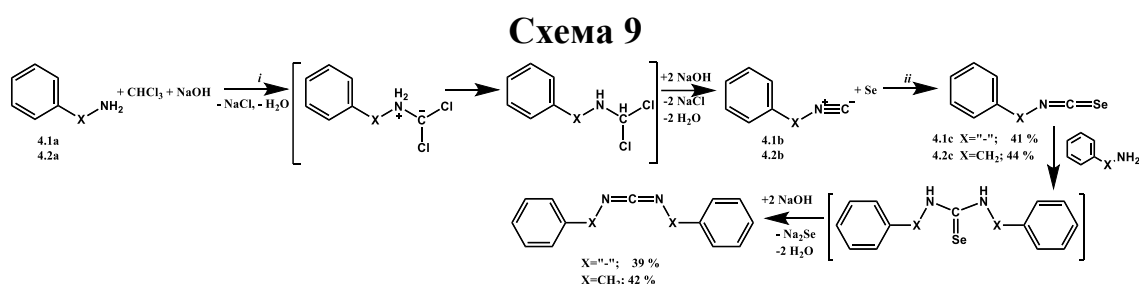
Присоединение селена происходит по терминальному атому углерода изоцианогруппы с образованием связи C–Se и последующим перераспределением электронной плотности в кумулированном фрагменте R–N=C=Se. Триэтиламин выступает промотором реакции: его неподелённая электронная пара слабо взаимодействует с атомом селена образующегося изоселеноцианата, стабилизируя продукт и способствуя его накоплению. Гексан выполняет функцию инертной неполярной реакционной среды.

В связи с тем, что селенорганические соединения коммерчески малодоступны, были выполнены исследования по оптимизации синтеза и выделения коммерчески труднодоступных ароматических изоселеноцианатов, прежде всего фенилизоселеноцианата.

Известные методы получения фенилизоселеноцианата основаны на *one-pot* синтезе из аминов (или формиланилина) и отличаются лишь реагентами, применяемыми на стадии синтеза изонитрилов. Для этих целей используют фосген или трифосген, селеноуретаны, реактив Бёрджесса и другие дорогостоящие или опасные реагенты.

Для сравнительного анализа литературного и нового методов получения ароматических изоселеноцианатов был воспроизведён и подробно изучен литературный метод. **PhNCSe** и **PhCH₂NCSe** были получены *one-pot* методом из соответствующих аминов с участием катализатора межфазного переноса Aliquat 336 с выходами (41 % и 44 % соответственно).

По данным ГХ-МС наблюдалась низкая селективность реакции по изоселеноцианату, в пределах 40 %. В ходе реакции также образовались симметричные фенил- и бензилкарбодиимиды с выходами 39 % и 42 % соответственно, что не описывалось в литературе. Целевые изоселеноцианаты удалось получить в чистом виде, только прибегнув к препаративной хроматографии. Оставшиеся продукты - трудноидентифицируемые полиароматические производные селена (схема 9).



Реагенты и условия: **i** NaOH (50 % водн. р-р), CHCl₃, Aliquat 336, CH₂Cl₂ 4 ч, 40 °C; **ii** Se, Aliquat 336, CH₂Cl₂ 4 ч, 40 °C;

Найдено, что катализатор легко удаляется фильтрацией реакционной массы через тонкий слой (2 см) силикагеля на стеклянном фильтре, после чего была выделена реакционная масса, содержащая только фенилизоселеноцианат **4.1c** и дифенилкарбодиимид **4.1d**.

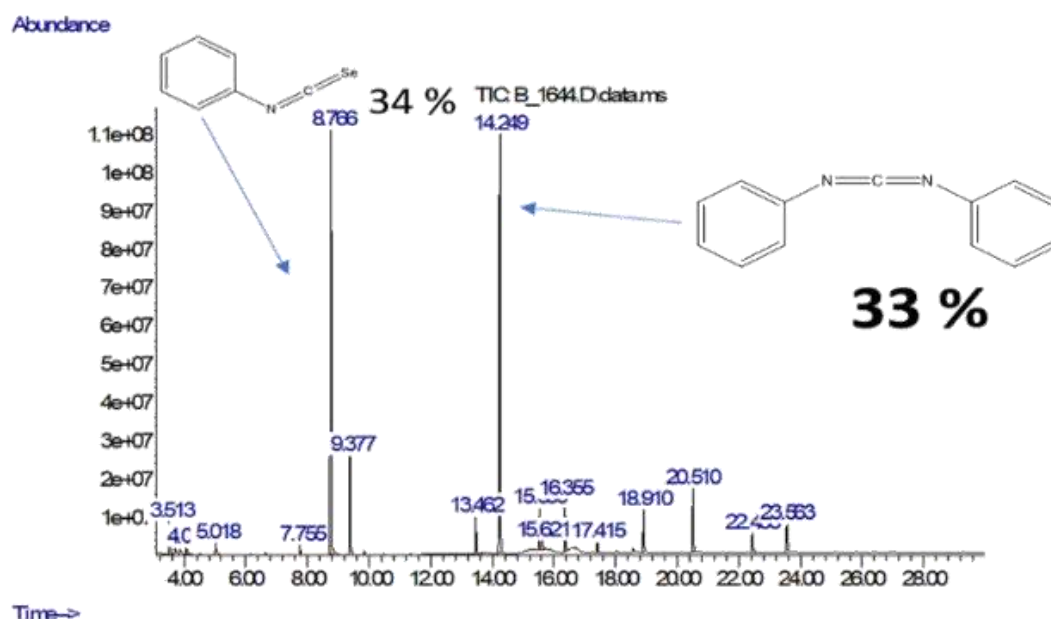


Рисунок 20 – Хроматограмма органического слоя после завершения синтеза **4.1c** one pot через Aliquat 336

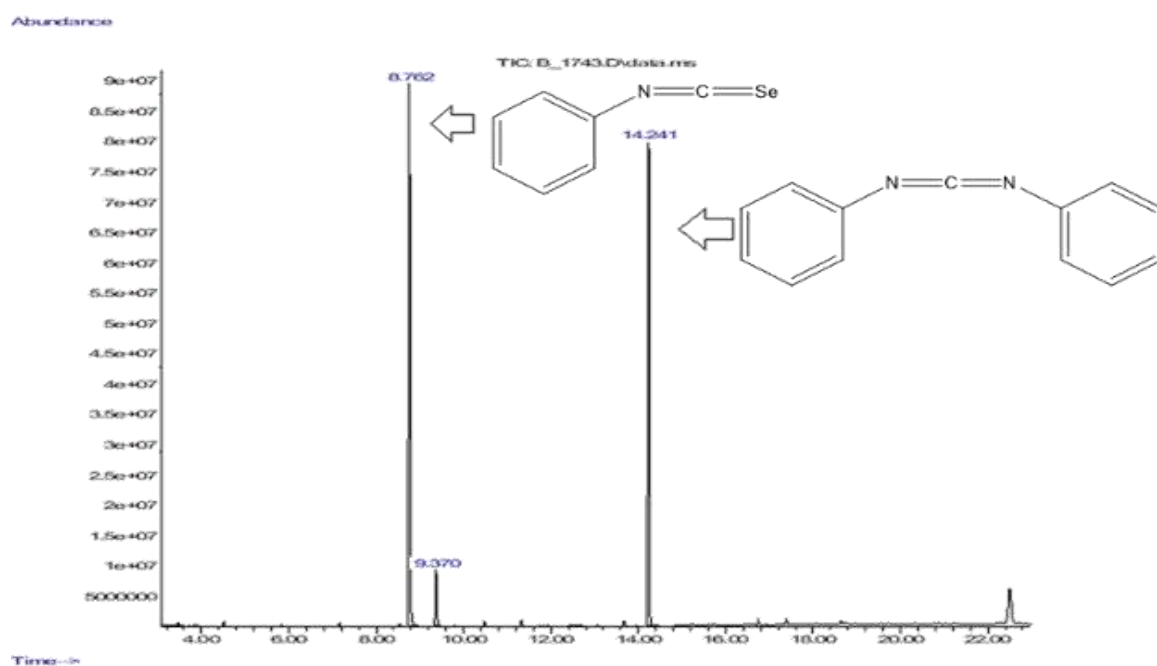


Рисунок 21 – Хроматограмма реакционной массы после фильтрации через слой силикагеля

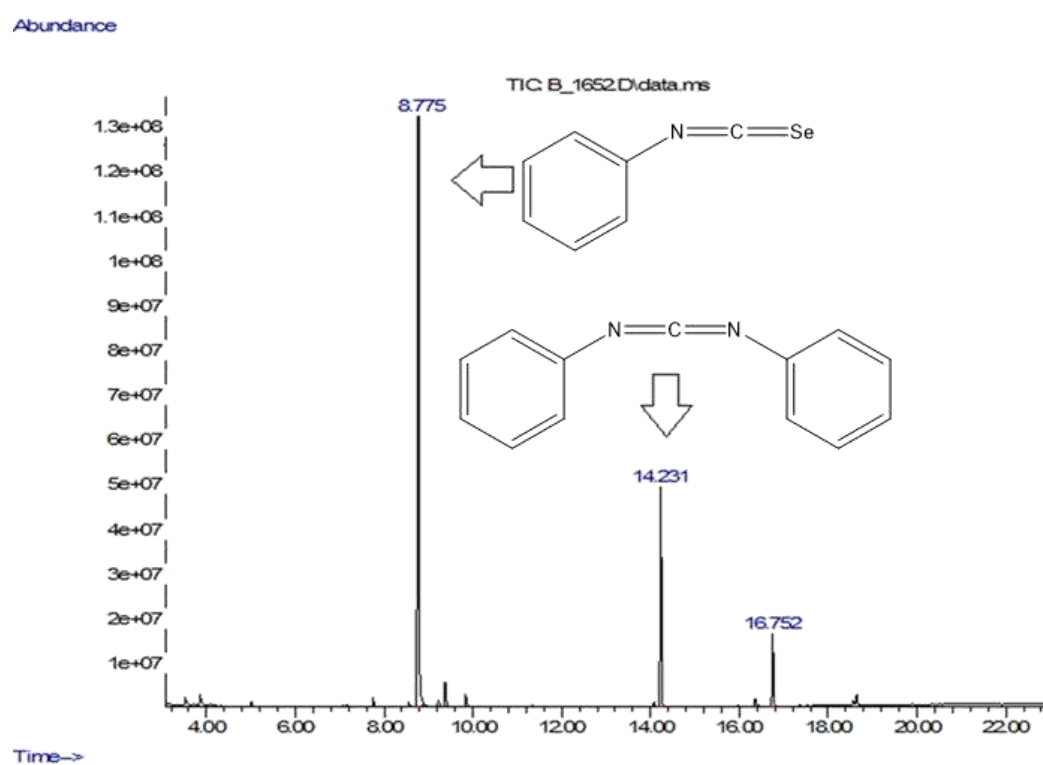


Рисунок 22 – Хроматограмма реакционной массы после вакуумной перегонки

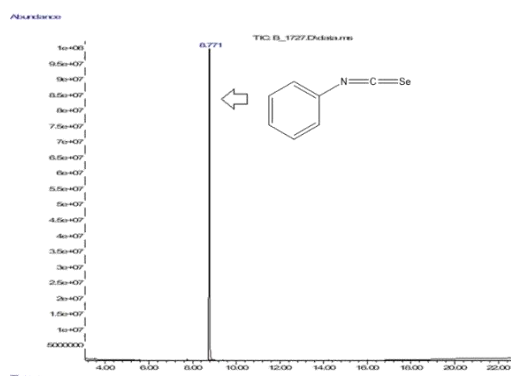


Рисунок 23 – Хроматограмма изоселеноцианата, полученного ТСХ

На рисунке 21 представлена хроматограмма реакционной массы после фильтрации на фильтре Шотта. Как видно из рисунка 21, удалось очистить смесь от следов катализатора.

Попытка очистки фенилизоселеноцианата вакуумной перегонкой ($P = 25$ мбар, $t = 180-185$ °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 **4.1c** (рисунок 22). В дистилляте соотношение фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду увеличилось и составило 2.33:1. По-видимому, продукты образуют азеотропную смесь, и очистка фенилизоселеноцианата таким методом затруднена.

После перегонки получен фенилизоселеноцианат с выходом 33 % (по данным ГХ-МС). Остальные продукты термической деструкции не поддаются идентификации. Перемешивание или кипячение в 1 N HCl и в воде не дало положительных результатов, а привело к потере фенилизоселеноцианата.

Попытка разделения продуктов реакции вымораживанием из гексана при температуре -19 °C привела к выпадению только дифенилкарбодиимида и увеличению содержания фенилизоселеноцианата в маточном растворе до 80 % (соотношение изоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду 2:1).

Разделение полученной смеси методом колоночной хроматографии также сопровождается рядом сложностей. Так при разделении на колонке диаметром 3.5 см и длиной слоя силикагеля 10 см (элюент гексан : этилацетат 9:1)

фенилизоселеноцианат ($R_f = 0.82$) выходит из колонки по большей части вместе с дифенилкарбодиимидом ($R_f = 0.54$).

Разделение на пластине для препаративного ТСХ (Merck 20x20 см PLC Силикагель 60 F₂₅₄, толщина слоя силикагеля 2 мм, с концентрационной зоной 20x4 см) позволило получить 0.03 г чистого фенилизоселеноцианата из 0.2 г смеси с соотношением 7:3 (рисунок 23).

Увеличение времени реакции для первой стадии (до 8 ч) положительно влияло на образование фенилизонитрила (соотношение фенилизонитрила 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 1,3-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 ~1:1, но при увеличении до 12 ч это соотношение увеличивалось до ~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 привело к полной конверсии анилина в промежуточный изонитрил. В этом случае также наблюдалось образование дифенилкарбодиимида, однако с лучшим соотношением фенилизоселеноцианата к дифенилкарбодиимиду по сравнению с опытом при соотношении амин: Aliquat 336 – 1:1.26 (1:2).

Был предложен новый способ выделения и очистки фенил- (4.1с) и бензилизоселеноцианата (4.2с). Эффективность разработанного способа заключается в методе очистки целевых продуктов без использования длительного и трудоемкого процесса разделения веществ колонковой хроматографией. Процесс

быстрой очистки изоселеноцианатов достигается фильтрацией реакционной массы через силикагель и удалением исходного растворителя (CH_2Cl_2) с последующей перекристаллизацией из гексана. Чистота составила 99 %+ (ГХ-МС). Свойства полученных ароматических изоселеноцианатов **4.1с** и **4.2с** соответствуют литературным данным [24].

Низкая конверсия и селективность реакции синтеза фенилизоселеноцианата из анилина с применением Aliquat 336, а также сложность выделения целевого продукта стала причиной поиска более оптимальной и удобной методики синтеза фенилизоселеноцианата.

В первую очередь, было сделано предположение о том, что продукт реакции селенирования изонитрила проходит ряд последовательных реакций в щелочной среде. Эта гипотеза была выдвинута на основании того, что в литературе [94] описано, что 1,3-дизамещённые тиомочевины способны отщеплять сероводород с образованием карбодиимидов.

Для подтверждения данной гипотезы была осуществлена «деструкция» фенилизоселеноцианата. К фенилизоселеноцианату растворенному в дихлорметане добавили Aliquat 336. Реакционную массу перемешивали 1 ч при кипячении, после чего реакционную массу исследовали на ГХ-МС.

На рисунке 24 представлена хроматограмма реакционной массы после кипячения в течение 1 ч фенилизоселеноцианата с катализатором межфазного переноса. Как видно из хроматограммы, это не приводит к преобразованию фенилизоселеноцианата в другие вещества.

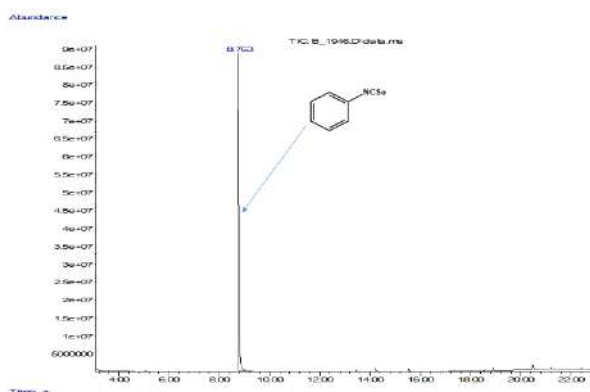


Рисунок 24 – Хроматограмма реакционной массы после кипячения фенилизоселеноцианата с Aliquat 336 в течение 1 ч

Далее в реакционную массу добавили NaOH в виде 50 % водного раствора и кипятили еще 2,5 часа, после чего реакционную массу вновь исследовали на ГХ-МС.

На рисунке 25 представлена хроматограмма этой же реакционной массы, только после добавления 50%-ного водного раствора NaOH и кипячения в течение 3 ч. Как видно из хроматограммы, началось разложение фенилизоселеноцианата с образованием соответствующих продуктов: в следовых количествах присутствуют карбодиимид, изонитрил, анилин и триселенид.

На рисунке 26 представлена хроматограмма реакционной смеси после 9 ч кипячения. На хроматограмме наблюдается значительный рост пиков продуктов «деструкции» фенилизоселеноцианата.

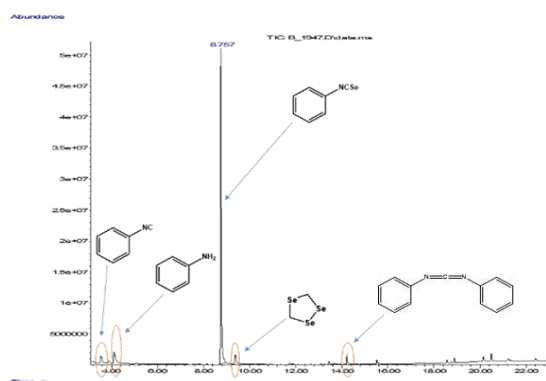


Рисунок 25 – Хроматограмма реакционной массы после кипячения фенилизоселеноцианата с 50 % раствором NaOH в течение 3 часов

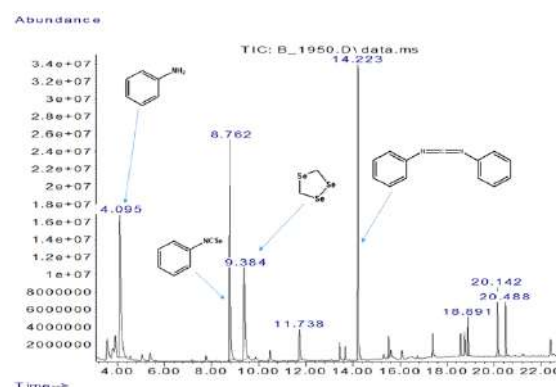
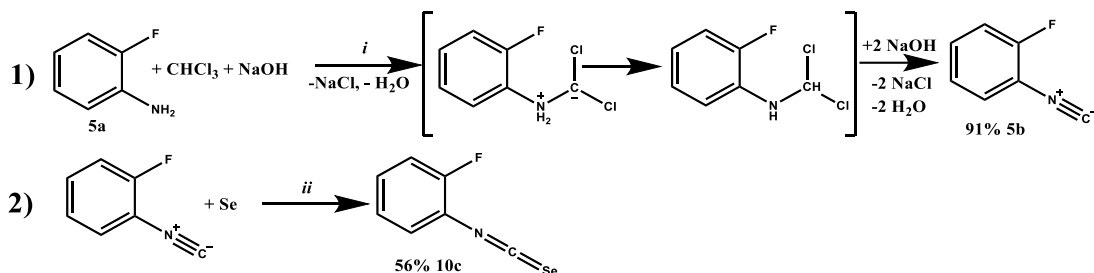


Рисунок 26 – Хроматограмма реакционной массы после кипячения фенилизоселеноцианата с 50 % раствором NaOH в течение 9 ч

На основании этих исследований было предложено разделить реакцию получения изоселеноцианата на две стадии: первая стадия – это получение изонитрила и вторая стадия – это селенирование.

2-F-PhNCSe (10c) был получен по новому двухстадийному методу с выходом 56 % (схема 10). На первой стадии происходило взаимодействие амина с $:CCl_2$, образующимся из $CHCl_3$ под действием NaOH в смеси растворителей t -BuOH : CH_2Cl_2 = 1 : 1. Затем образовавшийся изонитрил выделялся в чистом виде и вводился в реакцию с селеном в присутствии Et_3N в ТГФ.

Схема 10

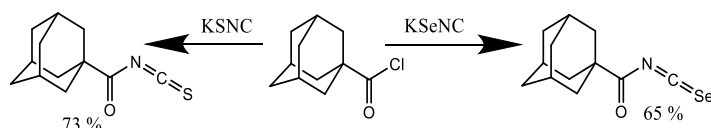


Реагенты и условия: *i* NaOH, CHCl3, *t*-BuOH : CH2Cl2 (1 : 1) 4 ч, 40 °C; *ii* Se, Et3N, ТГФ, 4 ч, 40 °C;

Таким образом, благодаря применению нового метода получения изоселеноцианатов удалось увеличить выход целевых изоселеноцианатов и избежать образования побочного симметричного карбодиимида.

В рамках улучшения биодоступности веществ за счёт введения карбонильной группы был осуществлён синтез **1-AdC(O)NCSe** по реакции хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты с селеноцианатом калия (схема 11). Исходную 1-адамантанкарбоновую кислоту получали по стандартной методике Коха–Хаафа [95]. Исходный хлорангидрид адамантилкарбоновой кислоты получался по известной методике [96].

Схема 11



Реагенты и условия: ацетон, 3 ч, 25 °C.

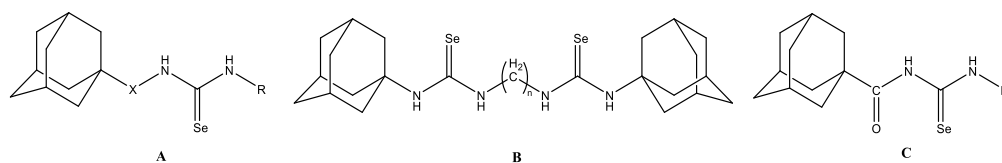
Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и элементного анализа.

2.3 Синтез 1,3-дизамещённых селеномочевин

В ходе направленного поиска новых ингибиторов hsEH были получены биоизостерические аналоги производных мочевины и тиомочевины — адамантансодержащие функциональные производные селеномочевины: 1-[адамантил(алкил)]-3-арилселеномочевины **A**, симметричные 1,1'-(алкил-1,п-

диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевины с мостиковой группой **В** и (1-адамантилкарбонил)селеномочевины **С** (схема 12).

Схема 12

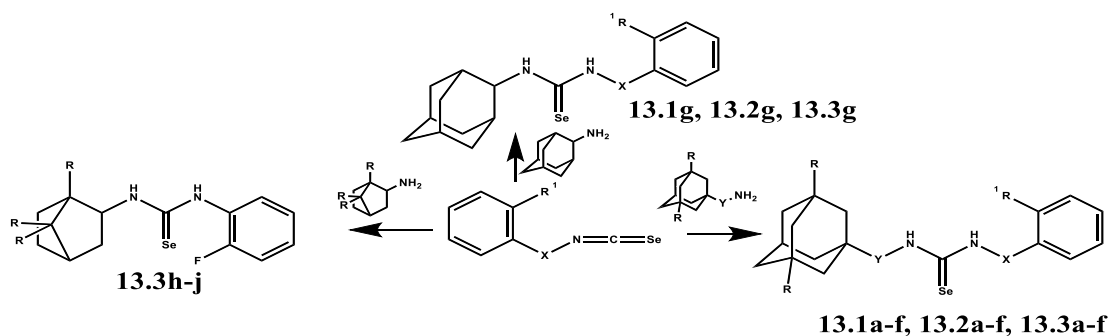


Селеномочевины **А** и **В** были получены по реакции аминов ряда адамантана с ароматическими изоселеноцианатами или 1-AdNCSe с диаминоалканами, а селеномочевины **С** – из 1-AdC(O)NCSe и ароматических аминов. Дополнительно для сравнительного анализа и оценки влияния атома халькогена на свойства мочевины были получены карбонилтиомочевины.

2.3.1 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин

Ароматические и жирно-ароматические изоселеноцианаты были использованы для получения 1-(2-фторфенил)- и 1-бензил-селеномочевин (**13.1a-g**, **13.2a-g** и **13.3a-j**) по реакции с первичными моноамины каркасной структуры (схема 13).

Схема 13



Реагенты и условия: Et₂O, Et₃N, 8 ч, 25 °С

С учётом известных подходов медицинской химии к направленной модификации соединений была получена серия 2-фторфенилзамещённых селеномочевин **13.3a-j**. Фторирование ароматического кольца может снижать склонность соединений к метаболическому окислению за счёт замещения С–Н-связи в метаболически лабильном положении [97].

Изоселеноцианаты **PhNCSe**, **PhCH₂NCSe** и **2-F-PhNCSe** использованы для получения соответствующих селеномочевин (**13.1a-g**, **13.2a-g** и **13.3a-j**) по реакции с первичными полициклическими моноаминами (схема 13, таблица 4).

Таблица 4 – Выходы и свойства селеномочевин типа А

Вещество	X	Y	R	R ¹	T пл, °C	logP	Водорастворимость, μ M	Выход, %
13.1a	-	-	H	H	202-203	5.03	55±10	45
13.1b	-	CH ₂	H	H	197-198	5.04	110±20	58
13.1c	-	CH(Me)	H	H	170-171	5.37	50±5	42
13.1d	-	(CH ₂) ₂	H	H	141-142	5.31	70±10	43
13.1e	-	1,4-C ₆ H ₄	H	H	163-164	6.71	30±10	23
13.1f	-	-	Me	H	142-143	5.15	100±10	30
13.1g	-	-	H	H	187-188	4.87	80±20	47
13.2a	CH ₂	-	H	H	157-158	4.73	125±20	65
13.2b	CH ₂	CH ₂	H	H	158-159	4.74	н/д	71
13.2c	CH ₂	CH(Me)	H	H	154-155	5.07	110±20	59
13.2d	CH ₂	(CH ₂) ₂	H	H	142-143	5.01	140±20	74
13.2e	CH ₂	1,4-C ₆ H ₄	H	H	147-148	6.41	200±20	75
13.2f	CH ₂	-	Me	H	112-113	4.85	н/д	24
13.2g	CH ₂	-	H	H	139-140	4.58	110±10	68
13.3a	-	-	H	F	144-145	5.14	н/д	69
13.3b	-	CH ₂	H	F	151-152	5.16	н/д	71
13.3c	-	CH(Me)	H	F	140-141	5.49	н/д	64
13.3d	-	(CH ₂) ₂	H	F	167-168	6.41	н/д	73
13.3e	-	1,4-C ₆ H ₄	H	F	229-230	6.82	н/д	75
13.3f	-	-	Me	F	129-130	5.27	н/д	27
13.3g	-	-	H	F	140-141	4.99	н/д	83
13.3h	-	-	H	F	101-102	3.75	н/д	73
13.3i	-	-	Me (L)	F	74-75	4.88	н/д	70
13.3j	-	-	Me (D)	F	73-74	4.88	н/д	79

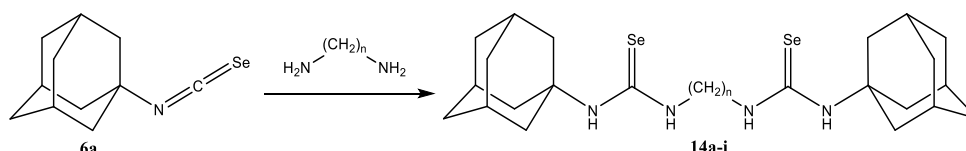
Структуру полученных селеномочевин подтверждали методами ЯМР- ¹H и ¹³C спектроскопии и элементным анализом.

2.3.2 Синтез 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин

Для оценки влияния длины алифатического мостика на физико-химические свойства симметричных бис-селеномочевин были получены соединения **14a-i**.

Изоселеноцианат (**6a**) вводили в реакцию с диаминами для получения серии 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин **14a-i** (схема 14). Реакцию проводили в среде диэтилового эфира в присутствии эквимольного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч. После перемешивания эфир упаривали. К остатку прибавляли 0.1 Н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Схема 14



n = 2 (**14a**, 57 %, log P 6.35); 3 (**14b**, 81 %, log P 6.62); 4 (**14c**, 64 %, log P 6.89); 5 (**14d**, 44 %, log P 7.39); 6 (**14e**, 67 %, log P 7.90); 7 (**14f**, 27 %, log P 8.34); 8 (**14g**, 28 %, log P 8.65); 9 (**14h**, 53 %, log P 8.88); 10 (**14i**, 84 %, log P 9.07).

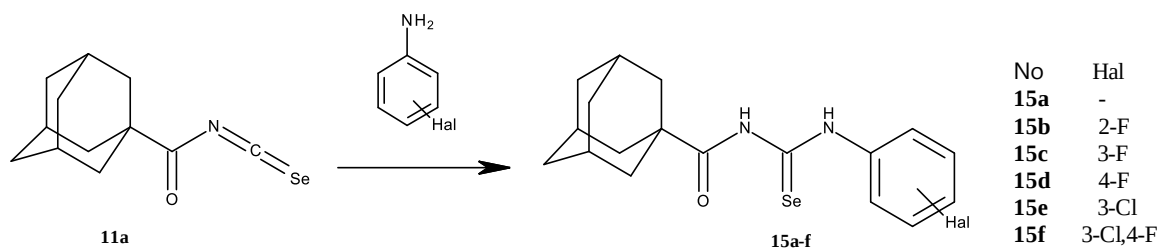
Реагенты и условия: Et₂O, Et₃N, 8 ч, 25 °C;

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹H и ¹³C.

2.3.3 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]-3-(галогенарил)селеномочевин

Синтез селеномочевин **15a-f** осуществлён по реакции изоселеноцианата **11a** в диэтиловом эфире с анилином или галогенанилинами и эквимольным количеством триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч (схема 15). Выходы соединений **15a-f** составили 37–59 % (таблица 5).

Схема 15



Реагенты и условия: Et₃N, Et₂O, 8 ч, 25 °C.

Для карбонилселеномочевин **15a-f** были определены температуры плавления, а также с помощью онлайн-сервиса «SwissADME» [98] найдена

расчётная водорастворимость. Для расчёта применяли метод SILICOS-IT [99]. Коэффициент липофильности ($\log P$) был рассчитан с помощью онлайн-сервиса «Molinspiration» [30]. Полученные экспериментальные и расчетные данные представлены в таблицах 5 и 6. Для сравнения приведены сведения для тиааналогов.

Таблица 5 – Выход и температуры плавления карбонилселеномочевин 15a–f и их тиааналогов [100]

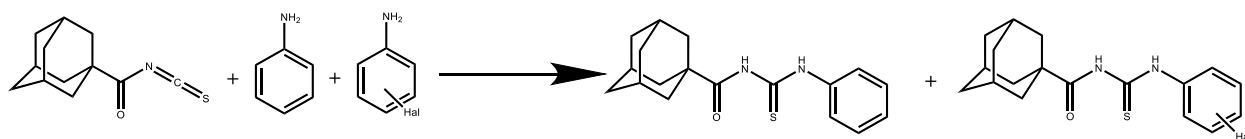
Соединение	Hal	Выход, %	Тпл, °C, Se	Тпл, °C, S [100]
15a	–	37	132–133	131–133
15b	2-F	39	110–111	118–119
15c	3-F	49	128–130	118–119
15d	4-F	47	130–132	155–157
15e	3-Cl	59	115–116	162–164
15f	3-Cl, 4-F	52	140–141	182–184

Таблица 6 – Расчётные значения липофильности и водорастворимости карбонилселеномочевин 15a–f и их тиааналогов

Соединение	Hal	$\log P$, Se	$\log P$, S [100]	Водорастворимость, мкМ
15a	–	4,69	3,94	16,40
15b	2-F	4,81	4,05	8,91
15c	3-F	4,83	4,08	8,91
15d	4-F	4,86	4,10	8,91
15e	3-Cl	5,34	4,59	4,24
15f	3-Cl, 4-F	5,46	4,71	2,31

Для изучения относительной реакционной способности 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]изотиоцианата (биоизостерного аналога 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]изоселеноцианата) в реакциях с ароматическими галогензамещёнными аминами были проведены конкурентные реакции между анилином и соответствующими галогенанилинами при взаимодействии с 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]изотиоцианатом (схема 16).

Схема 16



Реагенты и условия: Et_3N , Et_2O , 8 ч, 25 °C, мольное соотношение реагентов: 1 : 1 : 1.

После полного расходования изотиоцианата соотношение непрореагировавших анилина и галогенанилина определяли методом ГХ–МС по площадям соответствующих хроматографических пиков; по полученным значениям рассчитывали относительную реакционную способность аминов.

Установлено (см. таблицу 7), что самой высокой реакционной способностью в данной реакции обладает анилин, а введение атома галогена снижает реакционную способность согласно ряду: $H > 2-F \approx 4-F > 3-F > 3-Cl > 3-Cl, 4-F$. Полученные данные коррелируют с основностью галогенанилинов, которая снижается при введении акцепторных заместителей.

Таблица 7 – Относительная реакционная способность галогенанилинов в реакции с 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]изотиоцианатом

Hal	Реакционная способность	Мольная доля оставшегося анилина, %	Мольная доля оставшегося галогенанилина, %
H	1.000	100.0	0.0
2-F	0.894	47.2	52.8
3-F	0.818	45.0	55.0
4-F	0.873	46.6	53.4
3-Cl	0.767	43.4	56.6
3-Cl, 4-F	0.733	42.3	57.7
<i>Реагенты и условия: Et₃N, Et₂O, 8 ч, 25 °С, мольн. соотн. реагентов: 1 : 1 : 1.</i>			

2.4 Исследование физико-химических свойств полученных соединений

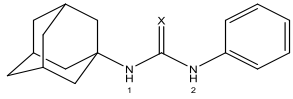
2.4.1 Спектральные свойства селеномочевин

В спектрах ЯМР 1H соединений **13.1a–g**, **13.2a–g** и **13.3a–j** присутствуют два характерных сигнала: сигнал в области 7.48–8.54 м.д. соответствует протону NH-группы, связанной с каркасным фрагментом, а сигнал в области 9.11–10.04 м.д. — протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом. Введение метиленового мостика между селеномочевинным фрагментом и ароматическим кольцом смещает сигналы соответствующих атомов водорода в более сильное поле в область 7.91–8.45 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал C=Se представляет собой синглет в области 176.56–183.50 м.д., а сигнал C-F присутствует в виде дублета с КССВ 244.5–245.8

Гц в области 155.89-156.88 м.д. В спектрах ЯМР ^{19}F присутствует мультиплет в области от -123.89 до -122.14 м.д.

Замена атома О или S на атом Se в структурных аналогах соединения **13.1a** приводит к смещению сигналов протонов NH-групп в более слабое поле (таблица 8).

Таблица 8 – Влияние атома халькогена на химические сдвиги ^1H и ^{13}C в соединении **13.1a** и его аналогах

	Химический сдвиг ^1H и ^{13}C , м.д.		
	Атом халькогена X		
	O	S	Se
H-N ¹	5.83	7.20	7.48
H-N ³	8.20	9.28	9.40
C=X	153.90	178.70	176.56

Из-за невысокой растворимости соединения **13.1a** в ДМСО- d_6 , возникли трудности в регистрации спектра ^{13}C , а именно, отсутствие сигнала C=Se. Основываясь на литературных данных [24, 101], была выдвинута гипотеза о том, что сигнал должен находиться в области 160-200 м.д. Увеличив время эксперимента, путём набора от 10 до 13 параметров накопления спектра, и изменив число сканирований образца с 768 до 7680, удалось обнаружить сигнал с химическим сдвигом 176.56 м.д. В мочеvine и тиомочевине, аналогичных по структуре соединению **13.1a**, сдвиги C=O и C=S составляли 153.9 и 178.7 м.д. Данные по химическим сдвигам свидетельствуют о том, что электроноакцепторные свойства атома селена выше, чем у атома серы.

Для несимметрично замещенных селеномочевин, содержащих 2-фторфенильный радикал, впервые наблюдалась мультиплетная структура, соответствующая взаимодействию между ядрами ^1H и ^{19}F бензольного кольца, которая дала хорошо разрешенный сигнал для соединения **13.3c**. Для фрагмента монофторзамещенного бензольного кольца характерна спиновая система ADMPX. Для подтверждения структуры был проведен анализ спектра ЯМР ^{19}F по полной форме линий с использованием программного обеспечения ANATOLIA на базе МИРЭА. В результате анализа спектра были получены следующие величины КССВ: $^3J = 9.3$ Гц, $^4J = 8.4$ Гц, $^4J = 6.5$ Гц, $^5J = 0$ Гц. Так как теоретический спектр ЯМР ^{19}F совпадает с экспериментальным (рисунок 27), можно утверждать, что в

состав анализируемого соединения входит *o*-монофторзамещенное бензольное кольцо.

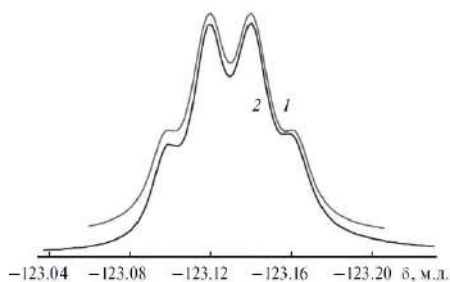


Рисунок 27 – Сравнение фрагментов рассчитанного по полной форме линий с использованием программного обеспечения ANATOLIA (1) и экспериментального (2) спектров ЯМР ^{19}F молекулы соединения 13.3с

В спектрах ЯМР ^1H соединений **14a-i** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH селеномочевинной группы. Сигнал в области 7.25–7.42 м.д. соответствует протону NH-группы, ближней к адамантильному фрагменту (H-N^1). Сигнал в области 7.53–7.65 м.д. соответствует протону NH-группы, связанной с метиленовым мостиком (H-N^3). С увеличением длины мостика оба сигнала незначительно смещаются в более сильное поле.

Изостерическая замена атома O или S на атом Se в структурных аналогах соединения **14c** приводит к смещению сигналов протонов NH в более слабое поле (таблица 9).

Таблица 9 – Химические сдвиги протонов NH в зависимости от атома халькогена

Связь	Химический сдвиг ^1H , м.д. Атом халькогена X		
	O [10]	S [102]	Se
H-N^1	5.42	5.95	7.27
H-N^3	5.61	6.04	7.56

В ^1H спектрах ЯМР соединений **15a-f** присутствуют синглетные сигналы протонов NH-групп в области 10.05–12.92 м.д., причём сигнал протона, связанного с ароматической группой, находится в более слабом поле.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **15a-f** сигналы атомов углерода адамантана находятся при 27,2–41,6 м.д., ароматического кольца — при 113,2–161,6 м.д.; C–F проявляется дублетом с ^1JCF около 250 Гц, C=O — при 179,5–179,8 м.д., C=Se — при 180,1–180,9 м.д.

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

распада является отщепление H_2Se с образованием карбодиимидов общей формулы $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{N-R}^2$.

2.4.2 Температуры плавления селеномочевин

В рамках исследования физико-химических свойств полученных соединений были сопоставлены температуры плавления селеномочевин различных структурных типов и соответствующих O-, S- и Se-аналогов.

Введение CH_2 -группы между селеномочевинным фрагментом и ароматическим кольцом снижает температуру плавления: для пары **13.1a/13.2a** – на 45°C , для пары **13.1g/13.2g** – на 48°C . В остальных сопоставимых парах величина и направление эффекта зависят от строения адамантилсодержащего заместителя. Для **13.1a** температура плавления составляет $202\text{--}203^\circ\text{C}$, что выше значения для S-аналога ($167\text{--}168^\circ\text{C}$), но ниже значения для O-аналога ($239\text{--}240^\circ\text{C}$). Таким образом, для данного примера селеномочевина занимает промежуточное положение между тио- и оксоаналогом.

Введение метиленового мостика между селеномочевинным фрагментом и ароматическим кольцом (**13.3b**) приводит к повышению температуры плавления на 7°C для соединения **13.3b** по сравнению с таковой для соединения **13.3a**, в котором адамантильный фрагмент связан непосредственно с селеномочевинным фрагментом, в то время как для аналогичных мочевины, полученных из фенилизоселеноцианата, такая модификация приводила к снижению температуры плавления на $45\text{--}48^\circ\text{C}$. Бициклические селеномочевины **13.3i** и **13.3j** имеют температуру плавления почти вдвое ниже (на $70\text{--}71^\circ\text{C}$), чем аналогичная им по молекулярной массе адамантилсодержащая селеномочевина **13.3a**.

Температура плавления бис-селеномочевин **14a-i** находится в пределах $105\text{--}164^\circ\text{C}$ (рисунок 28) с зигзагообразной тенденцией к снижению температуры с ростом метиленового спейсера, соединяющего 2 селеноуреидные группы. Подобное явление ранее наблюдалось в серии O- и S-димочевин аналогичного строения. Температура плавления соединения **14c** на 88°C ниже, чем O- аналога

[10], и на 56 °С выше, чем S- аналога [102]. Таким образом, дизамещённые селеномочевины занимают промежуточное положение по температурам плавления в ряду халькогенов (O, S, Se).

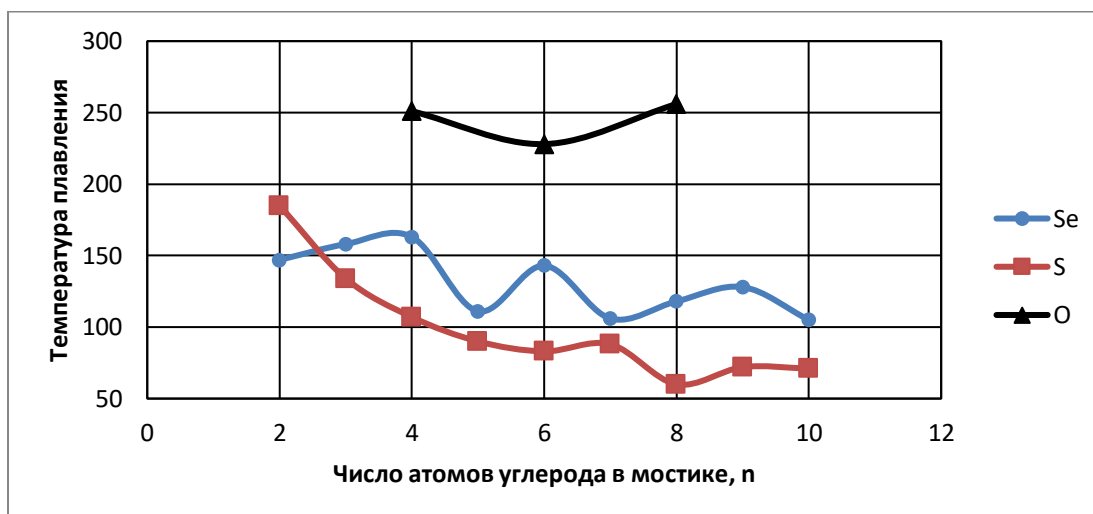


Рисунок 28 – Зависимость температуры плавления от числа атомов в полиметиленовом мостике для селеномочевин 14a–i и их O- и S-аналогов

Как видно из таблицы 5, температура плавления карбонилсодержащих селеномочевин **15a–f** находится в пределах от 110 до 141 °С с минимумом у 2-фторфенилселеномочевины **15b** и максимумом у 3-хлор-4-фторфенилселеномочевины **15f**. По сравнению с S-аналогами значения изменяются от практически совпадающих для **15a** до понижения на 8 °С для **15b** и на 42–44 °С для **15f**.

2.4.3 Водорастворимость селеномочевин

Экспериментально показано, что водорастворимость селеномочевин **13.1a–g** и **13.2a–g** в натрий-фосфатном буфере находится преимущественно в диапазоне 30–200 мкМ, что по порядку величины соответствует близким адамантиларильным мочевинам и тиомочевинам: так, **13.1a** растворима на уровне 55 ± 10 мкМ, тогда как для родственных мочевины и тиомочевины описаны значения 70–80 и 40–60 мкМ соответственно.

Для карбонилселеномочевин **15a-f** с помощью онлайн-сервиса «SwissADME» (<http://www.swissadme.ch/>) найдена расчётная водорастворимость (таблица 6).

Введение атома галогена в бензольное кольцо заметно снижает расчётную растворимость. Введение атома хлора снижает значение расчётной растворимости почти в 4 раза (водорастворимость **15e** = 4.24 мкМ) по сравнению с незамещённым аналогом (**15a**), в то время как введение атома фтора снижает ее примерно в 2 раза (водорастворимость **15c** = 8.91 мкМ). Введение сразу двух атомов галогенов в бензольное кольцо снижает расчётную водорастворимость практически в 8 раз (водорастворимость **15f** = 2.31 мкМ). При использовании данного расчётного метода не учитывается влияние положения заместителя в бензольном кольце на водорастворимость вещества, поэтому значения водорастворимости у **15b**, **15c** и **15d** оказались одинаковыми.

2.4.4 Липофильность 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин

Показатели логарифма коэффициента распределения октанол–вода ($\log P$) синтезированных селеномочевин варьируют от 4.58 до 6.71 (таблица 4), что указывает на высокую степень их липофильности. Наименьшее значение $\log P$ (4.58) наблюдается у соединения **13.2g**, содержащего бензильный фрагмент и укороченную алифатическую цепь, в то время как наибольшее значение (6.71) соответствует соединению **13.1e** с ароматическим заместителем в *пара*-положении. Отмечается тенденция роста $\log P$ при удлинении алкильного спейсера и введении липофильных заместителей, что коррелирует с повышением растворимости в октаноле и потенциальной мембранной проницаемостью соединений. Коэффициент липофильности селеномочевин **13.3a-j** находится в пределах 3.75-6.82 единиц. Липофильность бициклических селеномочевин на 0.28 единиц ниже, чем у адамантилсодержащих селеномочевин при сравнительно схожей молекулярной массе.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для соединений **14a-i** находится в пределах 6.35–9.07. По сравнению с аналогичными соединениями, содержащими уреидную группу, коэффициент липофильности полученных соединений выше на 1.32 единицы. Таким образом, замена атома халькогена на селен способствует повышению $\log P$.

Для **15a-f** значения выше, чем у тиааналогов: **15a/15e/15f** — 4,69/5,34/5,46 против 3,94/4,59/4,71. Замена O или S на Se закономерно повышает липофильность: для O/Se-аналогов на 0,65–0,66 единицы $\log P$, для S/Se-аналогов — на 0,75 единицы $\log P$, что соответствует увеличению коэффициента распределения примерно в 4,5–5,6 раза [103].

2.4.5 Реакционная способность селеномочевин в отношении свободных радикалов

Многие селенорганические соединения проявляют антиоксидантную активность, тесно связанную с их способностью нейтрализовать активные формы кислорода [104]. Недавно было показано, что селеномочевины подобной структуры обладают умеренной антиоксидантной активностью [2]. Таким образом, на базе Астраханского государственного технического университета было проведено комплексное исследование способности целевых соединений взаимодействовать с протонами, электронами и радикалами. Исследована способность соединений **13.1a-g** и **13.2a** переносить атом водорода (HAT) и/или переносить один электрон (SET) на радикал DPPH и катион-радикал ABTS с образованием более стабильных радикалов. Соединения **13.1a-g** и **13.2a** проявляют выраженную активность в тесте DPPH (44,89–71,82 % ингибирования), тогда как в тесте ABTS активность сильнее зависит от структуры соединения. Наблюдаемый антиоксидантный эффект может быть связан с наличием в молекулах донорных NH-групп и селенокарбонильного фрагмента, способных участвовать в переносе атома водорода и/или электрона.

Таблица 10 – Антиоксидантная активность селеномочевин типа А

Вещество	Ингибирование DPPH, %, 300 мин	Ингибирование ABTS, %, 300 мин	TEAC _{CUPRAC}	TEAC _{FRAP}	Е ионизации кДж/моль
13.1a	44.89 ± 0.04	-	1.07 ± 0.11	0.93 ± 0.06	517,76
13.1b	70.75 ± 1.37	53.01 ± 1.62	3.04 ± 0.11	1.14 ± 0.03	529,10
13.1c	68.81 ± 0.58	77.44 ± 1.78	3.39 ± 0.11	1.81 ± 0.08	526,64
13.1d	70.90 ± 0.62	64.55 ± 2.30	3.29 ± 0.12	1.32 ± 0.01	530,98
13.1e	66.15 ± 1.06	7.07 ± 0.87	0.99 ± 0.05	1.13 ± 0.14	525,67
13.1f	58.35 ± 1.01	0.00	0.22 ± 0.01	0.57 ± 0.04	517,27
13.1g	71.82 ± 0.96	47.21 ± 1.20	2.48 ± 0.16	1.39 ± 0.03	528,90
13.2a	59.45 ± 0.09	-	1.62 ± 0.40	1.19 ± 0.04	517,79
13.3a	72.29 ± 2.03	-	3.16 ± 0.15	-	521,30
13.3b	71.85 ± 1.86	-	3.24 ± 0.14	-	532,51
13.3c	73.54 ± 2.01	-	2.94 ± 0.07	-	529,99
13.3g	73.35 ± 1.05	-	2.70 ± 0.10	-	531,94
13.3i	45.90 ± 0.33	-	1.11 ± 0.09	-	н/д
Ионол	16.87 ± 0.22	-	-	-	527,18
Тролокс	33.55 ± 0.51	-	1.00	1.00	493,80

Несмотря на значительное сходство структур изученных соединений, соединения **13.1e** и **13.1f** не проявляют антирадикальных свойств в реакции с ABTS. Ранее было показано, что эффективность реакций переноса атома водорода определяется не только прочностью разрываемой связи, но и стереоэлектронными факторами, а также специфическими взаимодействиями между субстратом и радикалом [105]. Возможно, отсутствие антирадикальной активности производных **13.1e** и **13.1f** в данной тест-системе обусловлено совокупностью этих факторов, в том числе более высокой энергией диссоциации связи N–H в данных соединениях.

Кроме того, установлено, что антирадикальная активность соединений практически не зависит от времени, значения оптической плотности резко снижаются на начальном этапе инкубации в течение 10 мин (рисунок 29), что свидетельствует о протекании реакции за счет быстрого переноса электрона (механизм SET). При этом также выделены соединения **13.1e** и **13.1f**, которые реагируют с радикалом DPPH только в начальный момент; резкое снижение интенсивности поглощения наблюдается в течение первой минуты.

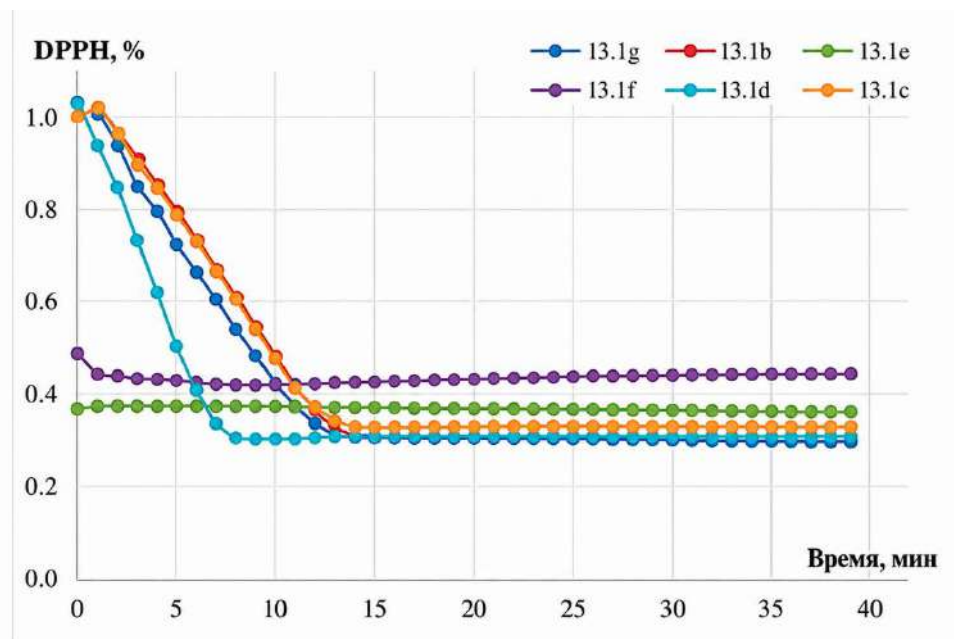


Рисунок 29 – Изменение электронного спектра поглощения DPPH в присутствии соединений в зависимости от времени реакции

Для подтверждения механизма SET восстановительная активность соединений была изучена с помощью тестов CUPRAC и FRAP. В отличие от тестов DPPH и ABTS эти методы основаны только на способности веществ выступать донорами электронов. Следует отметить, что тест CUPRAC имеет ряд преимуществ: проявление активности при pH, близком к физиологическому значению, и благоприятный окислительно-восстановительный потенциал; метод применим как к липофильным, так и к гидрофильным антиоксидантам. Антиоксидантный потенциал исследуемых производных **13.1a–g** и **13.2a** оценивался в эквивалентах водорастворимого аналога витамина E – Тролокса, активность которого принята за единицу ($TEAC_{CUPRAC} = 1$, $TEAC_{FRAP} = 1$).

Соединение **13.1a** в тесте FRAP и **13.1e** в тесте CUPRAC демонстрируют восстановительную способность, близкую к эталонной. Практически все соединения проявляют восстановительную способность, превышающую действие Тролокса ($TEAC_{CUPRAC} = 1,07–3,39$, $TEAC_{FRAP} = 1,13–1,81$) (таблица 10), за исключением соединения **13.1f**, которое проявляет примерно в два (FRAP) и в пять (CUPRAC) раз меньшую активность относительно Тролокса. Полученные результаты согласуются с данными тестов DPPH и ABTS и свидетельствуют о

способности исследуемых производных выступать в качестве доноров электронов, проявляя тем самым антиоксидантные свойства.

Также, для оценки антирадикальной активности был рассчитан потенциал ионизации селеномочевин. График зависимости эффективности ингибирования ДПФГ от потенциала ионизации представлен на рисунке 30.

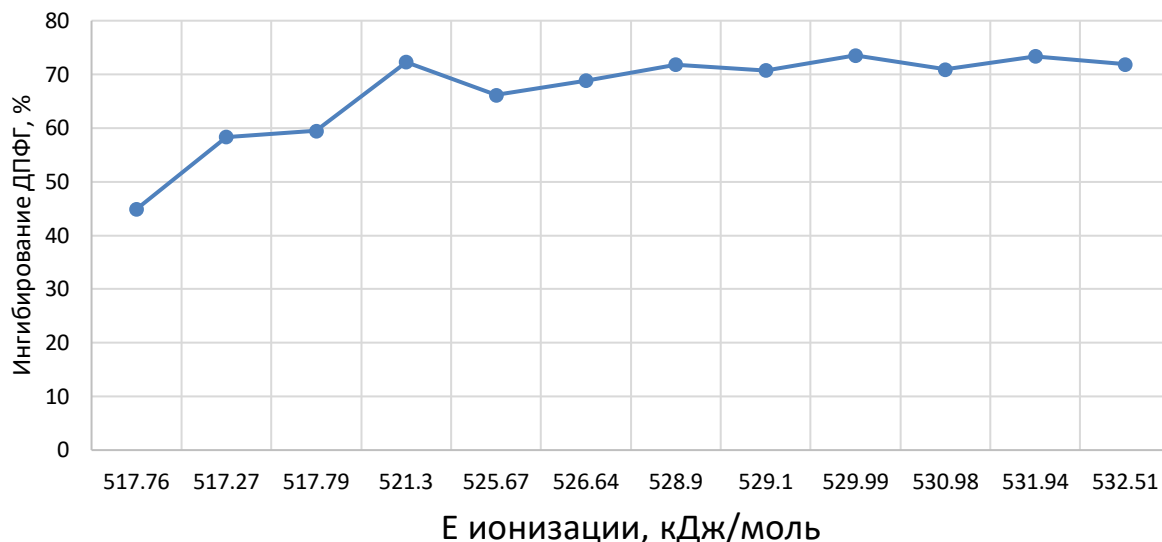


Рисунок 30 – График зависимости ингибирования ДПФГ от Е ионизации селеномочевин типа А

Как видно из таблицы 10, у селеномочевин, проявивших большую антирадикальную активность по ингибированию DPPH (~70 %), потенциал ионизации выше (~530 кДж/моль), чем у селеномочевин, проявивших меньшую активность (45 – 59 %), у которых потенциал ионизации составляет порядка 517 кДж/моль.

Таким образом, наблюдается прямая зависимость между значением потенциала ионизации и процентом ингибирования DPPH.

Далее был проведён расчёт энергии (ΔG , кДж/моль) таутомерных превращений для данной серии селеномочевин по схеме 17. Результаты представлены в таблице 11.

Схема 17

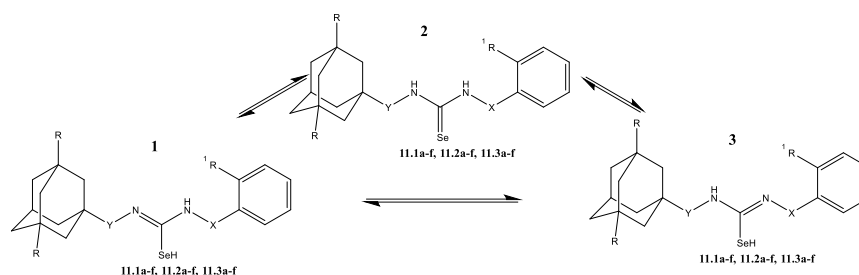


Таблица 11 – Энергии таутомерных переходов, кДж/моль

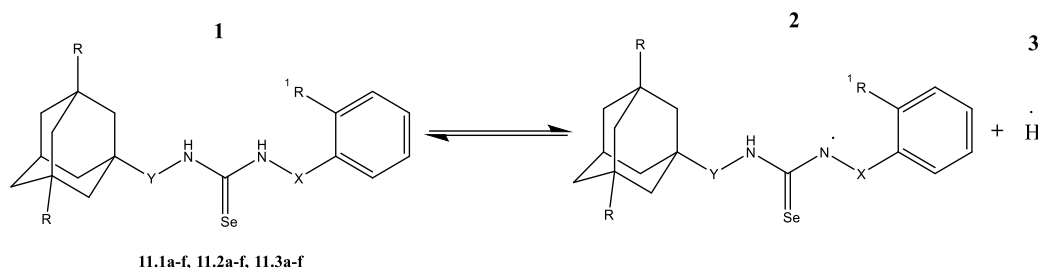
Вещество	ΔG , кДж/моль			НАТ BDE*	Инг DPPH, %
	2 > 3	2 > 1	1 > 3		
1	2	3	4	5	6
13.1a	44,95	72,09	-27,14	1868,00	44,89 ± 0,04
13.1b	53,21	65,70	-12,49	1873,94	70,75 ± 1,37
13.1c	59,49	70,88	-11,38	1881,76	68,81 ± 0,58
13.1d	58,14	71,30	-13,16	1880,59	70,90 ± 0,62
13.1e	49,50	49,40	0,09	1877,40	66,15 ± 1,06
13.1f	50,14	72,97	-22,82	1869,35	58,35 ± 1,01
13.1g	58,09	69,26	-11,17	1879,35	71,82 ± 0,96
13.2a	71,46	77,43	-5,97	1916,28	59,45 ± 0,09
13.3a	41,73	71,93	-30,20	1867,34	72,29 ± 2,03
13.3c	66,33	68,62	-2,29	1883,03	73,54 ± 2,01
13.3g	66,48	72,82	-6,34	1882,76	73,35 ± 1,05

* энергия диссоциации связи при переносе атома водорода, кДж/моль

Судя по энергии Гиббса таутомерных переходов, можно предположить, что наиболее предпочтительным для дизамещённых селеномочевин в метаноле при $T = 298,15\text{K}$ является «кетон» - форма (структура 2), когда атомы водорода находятся у азота. Однако, при таутомерии наиболее предпочтительным является образование двойной связи со стороны ароматического кольца (структура 3), так как энергетический барьер этой реакции ниже.

Дополнительно был проведён расчёт энергии диссоциации связи при переносе атома водорода (НАТ BDE), по схеме 18, представленной ниже. Результат представлен в таблице 11, столбец 5.

Схема 18



Как видно из таблицы, прямой корреляции между антирадикальной активностью и энергией отрыва атома водорода по механизму НАТ не наблюдается: низкие значения энергии соответствуют как высоким, так и низким процентам ингибирования ДПФГ.

На основании этих данных можно сделать общий вывод, что механизм антирадикальной активности селеномочевин является более сложным и его невозможно в полной мере описать стандартной моделью переноса электрона (SET), или отрыва атома водорода (НАТ). В реальности имеет место совокупность этих механизмов, или более сложный механизм взаимодействия селеномочевины со свободными радикалами.

2.4.6 Хелатирующие свойства селеномочевин

Наряду со способностью взаимодействовать со свободными радикалами, при характеристике исследуемых соединений представляет интерес их способность связывать ионы переходных металлов, в том числе железа. При оценке антиоксидантных свойств веществ применяют радикал-поглощающие методы, включая DPPH [106], а также определение способности соединений связывать ионы Fe^{2+} [107]. Поэтому была исследована Fe^{2+} -хелатирующая активность (FIC) соединений **13.1a–g** и **13.2a**, которая оценивалась по способности веществ связывать $\text{Fe}(\text{II})$, что выражалось в снижении количества окрашенного феррозинового комплекса.

Для соединений **13.1d**, **13.1e** и **13.2a** Fe^{2+} -хелатирующая активность не установлена, а для остальных исследованных селеномочевин значения FIC

составляли 13–26 %, что существенно ниже активности ЭДТА, принятой за 100 % (таблица 12). Таким образом, способность исследованных соединений связывать Fe^{2+} выражена слабо и, вероятно, не вносит существенного вклада в их суммарную антиоксидантную активность.

Таблица 12 – Антирадикальная активность и Fe^{2+} - хелатирующая активность селеномочевин типа А

Вещество	Ингибирование, %			
	Антирадикальная активность ($\text{O}_2^{\bullet-}$)	NBT	$\text{NO}^{\bullet}$	FIC
13.1a	35.49±0.03	29.17±0.01	0	13.60±0.04
13.1b	19.37±0.88	35.20±1.46	20.57±1.42	14.15±2.27
13.1c	21.64±2.29	6.52±0.50	54.35±2.38	21.90±1.88
13.1d	9.97±0.41	6.85±1.18	31.36±2.48	0
13.1e	23.68±0.03	4.75±0.50	2.63±0.99	0
13.1f	20.95±1.20	10.93±1.05	7.27±0.72	26.20±3.20
13.1g	24.66±1.33	14.26±1.48	27.91±1.50	19.74±1.57
13.2a	43.79±0.02	56.52±0.05	0	0

Супероксидный анион-радикал ($\text{O}_2^{\bullet-}$) – одна из самых токсичных активных форм кислорода, которая образуется в живом организме в нормальных физиологических условиях и утилизируется эндогенной антиоксидантной системой. $\text{O}_2^{\bullet-}$ выполняет множество функций в организме, однако смещение баланса антиоксидантно-активных радикалов приводит к развитию окислительного стресса и, как следствие, возникновению различных патологических состояний [108]. Изучена способность производных **13.1a–g** и **13.2a** утилизировать $\text{O}_2^{\bullet-}$, полученный в ферментативной системе ксантин/ксантиноксидаза и в неферментативном хиноидном окислении адреналина в щелочном бикарбонатном буфере [109].

Активность производных **13.1a–g** и **13.2a** по улавливанию супероксидного анион-радикала оценивали по способности ингибировать восстановление нитросинего тетразолия (NBT) до синего формазана путем улавливания $\text{O}_2^{\bullet-}$, образующегося под действием ксантиноксидазы при окислении гипоксантина до мочевой кислоты. Все соединения проявляют активность по улавливанию супероксидного анион-радикала; соединение **13.2a** демонстрирует наибольшую

активность (56,52 % ингибирования), а наименьшая активность характерна для соединений **13.1c**, **13.1d** и **13.1e** (таблица 12).

Оценена антирадикальная активность соединений **13.1a–g** и **13.2a** в реакции неферментативного хиноидного окисления адреналина (1-(3,4-диоксифенил)-2-метиламиноэтанола) в щелочном бикарбонатном буфере. В результате этой реакции образуется не только супероксидный анион-радикал, но и радикалы карбонат-бикарбонатных анионов, что позволяет выявить суммарную антирадикальную активность потенциальных антиоксидантов [110, 111]. Исследование показало, что все соединения проявили антирадикальную активность (10–44 % ингибирования), а соединение **13.2a** проявило наибольшую антирадикальную активность (таблица 12). Таким образом, была подтверждена антирадикальная активность соединений **13.1a–g** и **13.2a** по отношению к $O_2^{\bullet-}$, образующемуся в ферментативных и неферментативных модельных системах.

Оксид азота ($NO^{\bullet}$) является менее активным свободным радикалом по сравнению с $O_2^{\bullet-}$, но при взаимодействии $NO^{\bullet}$ с $O_2^{\bullet-}$ образуется высокореакционный анион пероксинитрита ($ONOO^-$), что значительно увеличивает токсичность этих активных форм кислорода [112]. Была исследована активность соединений **13.1a–g** и **13.2a** по отношению к $NO^{\bullet}$, образующемуся из нитропруссиды натрия, который далее взаимодействует с растворенным кислородом с образованием нитрит-ионов, измеренных с помощью реагента Грисса [107]. Все соединения проявляют антирадикальную активность по отношению к $NO^{\bullet}$, за исключением соединений **13.1a** и **13.2a** (таблица 12). Соединение **13.1c** проявляет наибольшую активность (54,35 %), что согласуется с результатами по антирадикальной ($DPPH^{\bullet}$ и $ABTS^{\bullet+}$) и восстановительной активности (CUPRAC и FRAP).

Таким образом, исследованы антирадикальная активность производных **13.1a–g** и **13.2a** по отношению к радикалам $DPPH^{\bullet}$, $ABTS^{\bullet+}$, $NO^{\bullet}$ и $O_2^{\bullet-}$, железохелатирующие свойства (FIC) и их восстановительная способность в тестах CUPRAC и FRAP. Установлена способность соединений участвовать в реакциях переноса электронов, что объясняется наличием атомов селена. Несмотря на

большое сходство в структурах изученных соединений, наибольшей активностью обладает соединение **13.1c**. Полученные результаты по антиоксидантной активности этого соединения свидетельствуют о перспективности его использования в качестве мощного ингибитора окислительных процессов. Разработка новых биологически активных молекул требует комплексного скрининга биоактивности и токсичности, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

2.5 Исследование биологической активности полученных соединений

2.5.1 Ингибирование растворимой эпоксидгидролазы человека

Растворимая эпоксидгидролаза человека была выбрана в качестве основной молекулярной мишени, поскольку адамантансодержащие мочевины и тиомочевины ранее проявили выраженную ингибирующую активность в отношении hsEH, а синтезированные селеномочевины рассматривались как их халькоген-биоизостерические аналоги.

Активность соединений определялась по отношению к рекомбинантной растворимой эпоксидгидролазе человека (**hsEH**), а их растворимость оценивалась в фосфатно-солевом буфере (таблица 13).

Таблица 13 – Ингибирующая активность замещенных селеномочевин в отношении hsEH

Вещество	13.1a	13.1b	13.1c	13.1d	13.1e	13.1f	13.1g
IC ₅₀ , нМ	435.5	131.4	1206	49.1	55.4	255.8	103.9
Вещество	13.2a	13.2b	13.2c	13.2d	13.2e	13.2f	13.2g
IC ₅₀ , нМ	210.8	200.5	273.6	34.3	203.6	48.5	120.3

Концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) синтезированных селеномочевин варьируется от 34,3 нМ до 1,2 мкМ. Введение одной метиленовой группы между адамантильным фрагментом и селеномочевинной группой приводит к 3,3-кратному увеличению ингибирующей активности (IC₅₀ 435,5 нМ для соединения **13.1a** и 131,4 нМ для **13.1b**, таблица 13). Дальнейшее удлинение этого спейсера до этиленового повышает ингибирующую активность примерно в 2,7 раза

($IC_{50} = 49,1$ нМ для соединения **13.1d**, таблица 13). Для соединений **13.1a–g** гибкость в точке соединения адамантанового фрагмента и селеномочевинной группы, как правило, является определяющим фактором, влияющим на ингибирующую активность. Например, соединение **13.1g**, в котором адамантановый фрагмент непосредственно связан с селеномочевинной группой через мостиковый атом углерода, примерно в 4 раза активнее, чем соединение **13.1a**, в котором связь осуществляется через узловой атом углерода. Интересно, что соединение **13.1c**, полученное из римантадина, является наименее активным среди серии (IC_{50} 1,2 мкМ, таблица 13), вероятно, из-за экранирования группы селеномочевины 1,1-этиленовым спейсером.

Предполагалось, что замена фенильного заместителя в серии **13.1** на бензильный улучшит ингибирующую способность серии **13.2** за счет повышенной гибкости, но она оказалась неэффективной. Вероятно, эта гибкость по другую сторону группы селеномочевины приводит к менее активным конформациям. В то время как наиболее сильное соединение в изученной серии, **13.2d** (IC_{50} 34,3 нМ), несет бензильную часть, **13.2b**, **13.2e** и **13.2g** менее эффективны, чем его фенилсодержащие аналоги. Следует отметить, что в большинстве случаев любой новый метиленовый спейсер между селеномочевинной группой и липофильными фрагментами увеличивает ингибирующую активность против sEH. Это явление лучше всего наблюдается в серии селеномочевин: **13.1a**, **13.1b** и **13.1d** (таблица 13).

Влияние замены S на Se зависит от структуры углеводородного фрагмента и арильного заместителя: для ряда близких аналогов селеномочевины оказываются активнее тиомочевин, однако этот эффект не является универсальным. Так, соединение **13.2f** ингибирует hsEH с $IC_{50} = 48,5$ нМ против 58 нМ для S-аналога, **13.1g** – 103,9 нМ против 229 нМ, **13.1f** – 255,8 нМ против 1224 нМ. В то же время для **13.2c** и **13.2g** переход от S к Se не приводит к усилению активности: IC_{50} составляет 273,6 и 120,3 нМ против 234 и 34 нМ для соответствующих тиоаналогов. По сравнению с O-аналогом селеномочевина **13.1a** менее активна: $IC_{50} = 435,5$ нМ против 17,0 нМ (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение ингибирования hsEH в ряду халькогенов

Структура	13.1a	13.2f	13.1g
Атом халькогена	Концентрация полумаксимального ингибирования (IC ₅₀) hsEH, нМ		
X=O	17,0*	-	-
X=S	-	58**	229**
X=Se	435,5	48,5	103,9
*Kasagami et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19, No. 6. P. 1784–1789.			
**Burmistrov et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28, No. 13. P. 2302–2313.			

2.5.2 Цитотоксическая активность изоселеноцианатов в отношении линий раковых клеток

С учетом высокой липофильности адамантанового фрагмента изоселеноцианаты адамантанового ряда были изучены в качестве потенциальных перспективных препаратов против рака. Для установления зависимости структура–свойство в качестве объектов исследования были выбраны изоселеноцианаты (**8a–f**) и их активность сравнивалась с активностью изотиоцианатов (**8.1a–e**) (рисунок 31).

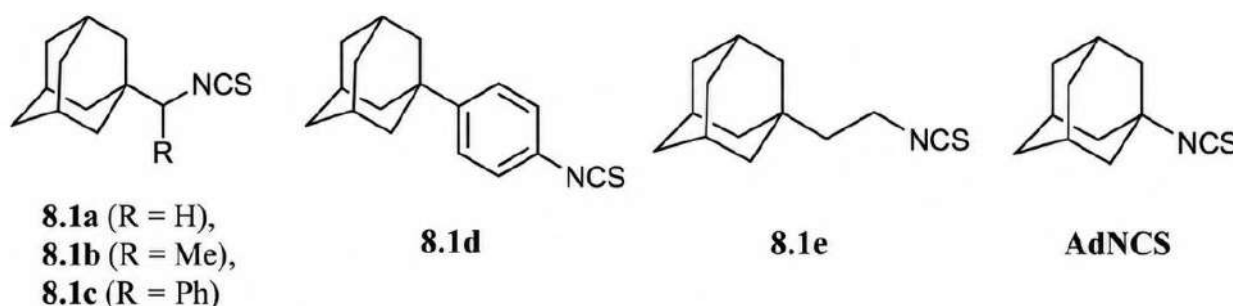


Рисунок 31 – Структура изотиоцианатов, изученных на цитотоксическую активность

Изотиоцианаты **8.1a–e**, изоселеноцианаты **8a–f**, а также 1-адамантилизонитрил **1b** были исследованы на цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток HCT-116, MCF-7, PC-3 и A549 (табл. 15).

Таблица 15 – Ингибирующая активность соединений в отношении роста линий раковых клеток НСТ-116, MCF-7, PC-3 и A549

Структура	Концентрация полумаксимального ингибирования IC ₅₀ , мкмоль•л ⁻¹			
	НСТ-116	MCF-7	PC-3	A549
1b	40,0	>100	>100	>100
AdNCS	-	25	-	-
8.1a AdCH₂NCS	18	18	19	19
8.1b AdCH(CH₃)NCS	60	52	67	67
8.1c AdCH(Ph)NCS	36	22	34	39
8.1d p-AdPhNCS	22	20	31	31
8.1e Ad(CH₂)₂NCS	12	10	12	32
8a AdCH(CH₃)NCSe	14,6	8,7	9,3	11,3
8b Ad(CH₃)₂NCSe	33,2	8,1	16,1	11,8
8c AdNCSe	1,7	8,2	15,0	8,0
8d AdCH₂NCSe	18	18	19	19
8e Ad(CH₂)₂NCSe	8,7	14	29	19
8f Ad(CH₂)₃NCSe	14	21	24	32
Доксорубин	1,6/0,64	<0,3/<0,3	6,3	0,53/0,57

Ингибирующая активность изоселеноцианатов **8a-f** в отношении роста линий раковых клеток НСТ-116, MCF-7, PC-3 и A549 уменьшается с удлинением спейсера (CH₂)_n между адамантановым фрагментом и изоселеноцианатной группой, причем наблюдается «пилообразное» снижение активности. Так, например, в отношении роста линий раковых клеток молочной железы MCF-7 соединение **8c** (IC₅₀ = 8,2 мкмоль•л⁻¹), не имеющее спейсера, в 2,2 раза активнее, чем соединение **8d** (IC₅₀ = 18 мкмоль•л⁻¹) с метиленовым спейсером, при этом соединение **8d** в 1,28 раза менее активно, чем соединение **8e** (IC₅₀ = 14 мкмоль•л⁻¹) с диметиленовым спейсером и в 1.5 раза более активно, чем соединение **8f** (IC₅₀ = 21 мкмоль•л⁻¹) с триметиленовым спейсером. Наличие разветвленного спейсера C(Me)H в соединении **8a** увеличивает ингибирующую активность в отношении линий раковых клеток НСТ-116, MCF-7, PC-3 и A549 в 1,23, 1,61, 2,03 и 1,68 раз соответственно по сравнению с соединением **8d**. Введение метильных групп (соединение **8b**) в узловые положения фрагмента адамантана уменьшает активность в отношении всех рассматриваемых линий рака по сравнению с соединением **8c**. Наиболее высокую активность в серии синтезированных изоселеноцианатов проявил 1-адамантилизоселеноцианат **8c** (IC₅₀ = 1,7 мкмоль•л⁻¹), его активность в отношении

клеток НСТ-116 сравнима с активностью доксорубина и превышает активность наиболее изученных изотиоцианатов (например, иберина).

Замена атома серы на атом селена в изотиоцианатной группе увеличивает активность соединений **8a** и **8c** по сравнению с их серосодержащими аналогами **8.1b** и **AdNCS** в 3–7,2 раза. Однако данная закономерность не распространяется на соединения, в которых фрагмент адамантана связан с функциональной группой через спейсеры (CH_2) и $(\text{CH}_2)_2$. Так, соединение **8d** и **8.1a** одинаково ингибируют рост раковых клеток линий НСТ-116, МСF-7, РС-3 и А549, а активность изоселеноцианата **8e** в отношении линий клеток МСF-7 и РС-3 в два раза ниже, чем серосодержащего аналога **8.1e**.

Установлено, что для ингибирования роста раковых клеток линий НСТ-116, МСF-7, РС-3 и А549 предпочтительным условием является наличие изотио- или изоселеноцианатной группы. Так, соединение **1b** ($\text{IC}_{50} = 40 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) ингибирует лишь рост раковых клеток линии НСТ-116, в то время как его селенсодержащий аналог (соединение **8c**) является лидером в серии синтезированных изоселеноцианатов **8a-f** и может рассматриваться как потенциальный кандидат в качестве противоопухолевого средства в отношении рака толстой кишки.

Таким образом, изоселеноцианаты ингибируют рост раковых клеток линий НСТ-116, МСF-7, РС-3 и А549 с $\text{IC}_{50} = 1,7\text{--}33,2 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$. В серии изоселеноцианатов **8a-f** с удлинением спейсера $(\text{CH}_2)_n$ между адамантановым фрагментом и изоселеноцианатной группой наблюдается «пилообразное» снижение активности в отношении роста линий раковых клеток НСТ-116, МСF-7, РС-3 и А549. Установлено, что изостерическая замена атома серы на атом селена в 1-изоселеноцианатоадамантане **8c** ($\text{IC}_{50} = 8,2 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) увеличивает ингибирующую активность в отношении роста клеток рака линии МСF-7 в три раза по сравнению с серосодержащим аналогом. Однако данный эффект заметно снижается с удлинением спейсера $(\text{CH}_2)_n$ между адамантановым фрагментом и изоселеноцианатной группой. Найдено, что 1-изоцианоадамантан **1b** ($\text{IC}_{50} = 40 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$), не имеющий в своей структуре атома серы или селена, ингибирует только рост раковых клеток линии НСТ-116 и не активен в отношении линий

раковых клеток MCF-7, PC-3 и A549. Цитотоксическая активность 1-адамантилизоселеноцианата **8с** в отношении клеток линии HCT-116 сравнима с активностью доксорубина.

2.5.3 Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза NO в первичных мышинных перитонеальных макрофагах (C57BL/6J)

Поскольку синтезированные соединения разрабатывались с перспективой их фармакологического использования, после изучения *in vitro* специфической активности ингибирования **hsEH** были проведены испытания на живых клетках. В случае живых клеток использовались как эукариотические, так и прокариотические клетки.

Оценку ингибирования ЛПС-индуцированного синтеза NO в первичных перитонеальных макрофагах C57BL/6J проводили на базе ВолГМУ. Для скрининга разработанных соединений в соответствии с их вероятной способностью ограничивать воспаление применялся тест на ингибирование липополисахарид-индуцированной (ЛПС-индуцированной) активации первичных мышинных макрофагов. Наиболее выраженная противовоспалительная активность, определяемая как подавление синтеза оксида азота (NO) стимулированными ЛПС макрофагами, была очевидна для соединений **13.1a** и **13.2b** ($IC_{50} = 1,6 \pm 0,2$ мкмоль·л⁻¹ и $27,8 \pm 5,2$ мкмоль·л⁻¹ соответственно).

Цитотоксичность в этом же эксперименте оценивали по двум комплементарным показателям: МТТ-тесту (снижение метаболической активности/жизнеспособности клеток по восстановлению тетразолиевой соли МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) до формазана) [113] и LDH-тесту (повреждение плазматической мембраны по высвобождению лактатдегидрогеназы (LDH) в культуральную среду), с расчётом полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC_{50}) для каждого метода.

При этом для **13.1a** цитотоксическая концентрация была в 4,7–18,4 раза выше эффективной противовоспалительной концентрации. Для соединения **13.2b** уровни эффективности и цитотоксичности сопоставимы (таблица 16). Другие целевые

соединения оказались практически неактивными в качестве ингибиторов синтеза **NO**. Согласно полученным данным, прямой корреляции между эффективностью ингибирования **hsEH** и синтеза **NO** нет, что требует дальнейшего изучения противовоспалительной активности исследуемых соединений.

Таблица 16 – Влияние исследуемых соединений на перитонеальные макрофаги C57BL/6J

Вещество	Синтез NO, IC ₅₀ , μM	МТТ, CC ₅₀ , μM	LDH, CC ₅₀ , μM
Дексаметазон	0.003 ± 0.001	>100	>100
13.1a	1.6 ± 0.2	7.5 ± 1.9	29.4 ± 8.5
13.2b	27.8 ± 5.2	17.7 ± 5.7	20.4 ± 5.3

2.5.4 Токсичность в отношении бактериальных клеток

После того, как исследуемые соединения проявили цитотоксичность в эксперименте с перитонеальными макрофагами, было изучено также их токсическое действие на различные типы клеток. На первом этапе для оценки токсичности целевых соединений по отношению к бактериальным клеткам были использованы цельноклеточные бактериальные биосенсоры. Использовались как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии. Цельноклеточные бактериальные *lux*-биосенсорные системы широко распространены; их используют для изучения общей и специфической токсичности различных химических соединений и смесей, а также для выявления генотоксикантов, перекисей и соединений, вызывающих окислительный стресс, повреждение белков и мембран [114, 115, 116, 117, 118, 119].

Для этих испытаний было выбрано соединение **13.1a** как соединение, которое показало значительную способность ингибировать **hsEH** *in vitro*, а также противовоспалительную активность (тесты на ингибирование синтеза **NO**) и может считаться наиболее перспективным для дальнейшего использования. Соединение **13.1g** было выбрано как изомер **13.1a**, который отличается только способом связывания адамантиловой группы с селеномочевинной группой и способен ингибировать **hsEH**, но не синтез **NO**. Исследование проводилось с использованием следующих цельноклеточных бактериальных биосенсоров:

Escherichia coli MG1655 pOxyR-lux, *E. coli* MG1655 pDps, *E. coli* MG1655 pSoxS-lux, *E. coli* MG1655 pColD-lux, *E. coli* MG1655 pAlkA-lux, *E. coli* MG1655 pXen7, *Bacillus subtilis* 168 pNK-AlkA, *B. subtilis* 168 pNK-MrgA и *B. subtilis* 168 pNK-DinC. Данные биосенсоры путем количественного определения активности промоторов бактериального стресса позволяют определять окислительный стресс, вызванный перекисью водорода и супероксидным анион-радикалом, SOS-ответ, алкилирование ДНК или общую токсичность в грамположительных и грамотрицательных клетках *B. subtilis* и *E. coli*. Использовались концентрации от 1 μM до 1 мМ исследуемых соединений, добавляемых к суспензии клеток биосенсора. В таблице 17 приведены максимальные коэффициенты индукции – $\text{max}(K_{\text{ind}})$, рассчитанные по формуле для стандартных токсикантов и для исследуемых соединений.

$$K_{\text{ind}}(t, x) = \frac{L_{\text{norm}}(t, x)}{L_{\text{norm}}(t, \text{contr})}$$

где $K_{\text{ind}}(t, x)$ – рассчитанный коэффициент индукции люминесценции клеток биосенсора в образце x в момент времени t ,
 $L_{\text{norm}}(t, \text{contr})$ – нормированная люминесценция в контрольном образце тех же клеток биосенсора без добавления исследуемых соединений.

Таблица 17 показывает, что соединение **13.1a** вызывает только активацию промотора стресса P_{oxyR} . Соединение **13.1g** не вызывает увеличения люминесценции используемых стресс-индуцируемых биосенсоров в концентрациях от 1 μM до 1 мМ.

Таблица 17 – Максимальные коэффициенты индукции ($\max(K_{ind})$) люминесценции, наблюдаемые при инкубации ячеек биосенсора с исследуемыми соединениями

Штамм	Плазмид	Стандарт	13.1a	13.1g
<i>E. coli</i> MG1655	pColD-lux	9.1 ± 2.9	1.5 ± 0.6	1.26 ± 0.31
	pOxyR-lux	9.2 ± 5.3	2.62 ± 0.7	1.12 ± 0.16
	pSoxS-lux	72 ± 13	1.16 ± 0.19	1.0 ± 0.1
	pDps	26 ± 8	1.15 ± 0.25	1.2 ± 0.4
	pAlkA-lux	93 ± 36	1.15 ± 0.33	1.05 ± 0.30
<i>B. subtilis</i> 168	pNK-DinC	45 ± 16	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3
	pNK-MrgA	22 ± 5	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.3
	pNK-AlkA	8 ± 4	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.4

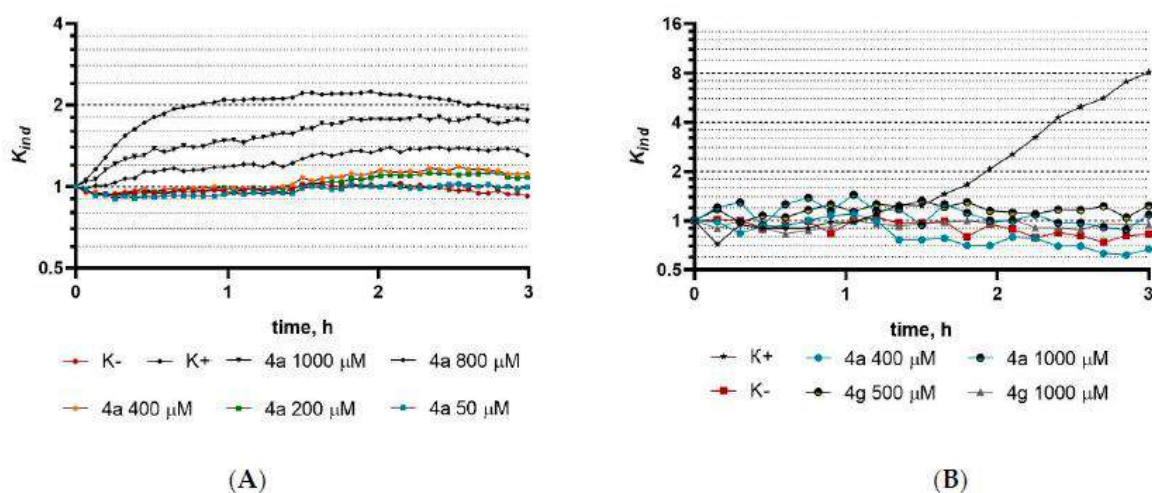
Типичные кинетические кривые для соединения **13.1a** с клетками *E. coli* MG1655 pOxyR и **13.1a** и **13.1g** с клетками *E. coli* MG1655 pColD показаны на рисунке 32. Кривые показывают нормализованные значения, рассчитанные с использованием уравнения.

$$L_{norm}(t, x) = \frac{L(t, x)}{L(0, x)}$$

где $L_{norm}(t, x)$ – люминесценция, нормированная к начальному значению для образца x ,

$L(t, x)$ – люминесценция образца x в момент времени t ,

$L(0, x)$ – начальная люминесценция образца x (сразу после добавления исследуемого соединения или контрольного токсиканта).



(A) *E. coli* MG1655 pOxyR после добавления **13.1a** в разных концентрациях (1000, 800, 400, 200 и 50 μ M), перекиси водорода в концентрации 10 μ M в качестве положительного контроля (K+) или без каких-либо добавок (K-).

(B) *E. coli* MG1655 pColD после добавления **13.1a** и **13.1g** в разных концентрациях и Митомцина С в концентрации 30 μ M или без каких-либо добавок.

Рисунок 32 – Типичные кинетические кривые изменения люминесценции биосенсора

На рисунке 32, **A** и **B**, показано, что соединение **13.1a** вызывает индукцию клеток биосенсора *E. coli* MG1655 pOxyR при добавлении в концентрациях выше 100 мкМ дозозависимым образом.

Важно, что все исследованные соединения плохо растворимы в воде и могут образовывать суспензию при концентрации 1 мМ; более того, соединение **13.1a** при концентрациях выше 100 мкМ представляет собой вещество тёмного цвета и способно частично экранировать биолюминесценцию. При максимальной концентрации **13.1a** (1 мМ) сигнал биосенсора *E. coli* MG1655 pXen7 снижается до $0,29 \pm 0,08$, тогда как другое соединение не влияет на клеточную люминесценцию. Это снижение возникает мгновенно и сохраняется во времени, но не прогрессирует, что свидетельствует об отсутствии общей токсичности исследованных соединений для бактериальных клеток (снижение люминесценции бактериальных клеток, за исключением случая экранирования, коррелирует с жизнеспособностью клеток при обработке токсикантами).

Соединения **13.1a** и **13.1g** при концентрациях 1 мкМ–1 мМ не проявили общей токсичности по отношению к клеткам *E. coli* и *B. subtilis*; только **13.1a** вызывало активацию промотора pOxyR при концентрациях выше 100 мкМ, что указывает на умеренный окислительный стресс лишь в высоких концентрациях.

Для соединений с выраженной противовоспалительной активностью (**13.1a** и **13.2b**) и одного исключительного соединения (**13.1g**) были проведены МТТ-тесты с клетками человеческих фибробластов (MRC-5) и клетками человеческой нейробластомы (SH-SY5Y). Исследованные соединения добавлялись в концентрациях 1, 3, 6, 12, 25, 50 и 100 мкМ. Полученные результаты в виде графиков выживаемости с рассчитанными значениями EC₅₀ показаны на рисунке 33.

Несмотря на очевидную общую токсичность исследованных соединений по отношению к различным клеточным линиям человека, эксперименты с *lux*-биосенсорами показали, что соединения **13.1a** и **13.1g** не вызывают токсических эффектов на бактериальные клетки при концентрациях до 1 мМ. Не наблюдается

снижения люминесценции бактериальных клеток и снижения их скорости роста. Отсутствие токсических эффектов может быть связано с низкой проницаемостью бактериальной мембраны или клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Окислительный стресс наблюдается только при высоких концентрациях **13.1a** (выше 100 мкМ) и определяется по реакции *E. coli* рOxyR-lux биосенсора (рисунок 32). Промотор гена *oxyR* индуцируется внутриклеточным перекисью водорода; добавление **13.1a** в среду приводит к появлению перекиси внутри клеток *E. coli*. Это может быть связано как с возможным окислением **13.1a** атмосферным кислородом с образованием перекисных соединений и других активных форм кислорода в окружающей среде, так и с взаимодействием соединения с клеточными компонентами после проникновения в клетку, например с белками дыхательной цепи. Соединения не вызывают повреждения ДНК, которое останавливает репликацию (ответ SOS), не вызывают транскрипционной активации ДНК-гликозилазы **AlkA** (без алкилирования), не вызывают окислительного повреждения с помощью радикала аниона супероксида (то есть не активируют P_{soxS}) и не вызывают активацию промотора гена ферритина, который защищает ДНК от окислительного повреждения.

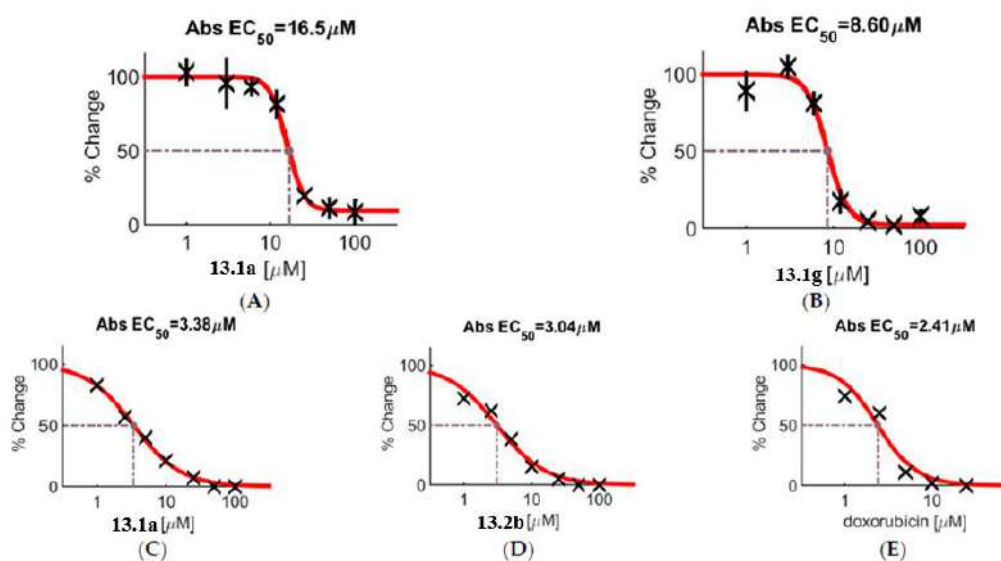


Рисунок 33 – Результаты теста МТТ для клеток SH-SY5Y, обработанных соединениями **13.1a** (панель A) и **13.1g** (B) в разных концентрациях, и для MRC-5, обработанных **13.1a** (C), **13.2b** (D) и доксорубицином (E) в разных концентрациях

Из рисунка 33 видно, что соединения **13.1a** и **13.1g** в микромолярных концентрациях оказывают выраженное токсическое действие на клетки линии нейробластомы SH-SY5Y. Экспериментальные точки обозначены знаком X (100 % соответствует отсутствию токсического эффекта), вертикальные отрезки показывают стандартное отклонение, красная линия – аппроксимированная кривая выживаемости, построенная с помощью программного обеспечения Combenefit. Для соединений **13.1a** и **13.1g** значения EC₅₀, соответствующие 50 %-ному снижению жизнеспособности клеток, составили 16,5 и 8,6 мкМ соответственно (таблица 18). Согласно данным рисунка 33, все исследованные соединения нетоксичны в субмикромолярных концентрациях.

Таблица 18 – Данные МТТ-тестов для клеток MRC-5, SH-SY5Y и первичных перитонеальных макрофагов C57BL/6J

Вещество	MRC-5, EC ₅₀ , μM	SH-SY5Y, EC ₅₀ , μM	C57BL/6J, CC ₅₀ , μM
13.1a	3.38 ± 0.49	16.5 ± 1.5	7.5 ± 1.9
13.1g	-	8.6 ± 0.9	-
13.2b	3.04 ± 0.66	-	17.7 ± 5.66
Доксорубин	2.41 ± 0.15	-	-
Дексаметазон	-	-	>100

Для окончательной проверки безопасности селеномочевин был проведен SOS-хромотест. В качестве положительного контроля был выбран стандартный генотоксический агент 4-нитрохинолин-1-оксид (NQO, 0.16 μM). Результаты представлены в виде среднего значения фактора индукции I (с) ± SEM по результатам трех независимых экспериментов, каждый из которых включал три повторности (таблица 19).

Таблица 19 – Оценка генотоксических свойств соединений 13.1a и 13.2b

Вещество	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
DMSO	1			
NQO	4.64 ± 0.53			
13.1a	1.03 ± 0.13	1.09 ± 0.14	1 ± 0.15	1.08 ± 0.09
13.2b	1.12 ± 0.18	0.95 ± 0.13	0.99 ± 0.11	0.97 ± 0.08

Показано, что исследуемые соединения не обладают генотоксической активностью, следовательно, не вызывают повреждения ДНК, приводящие к блоку репликации. Таким образом, токсическое действие **13.1a** и **13.2b** не определяется генотоксичностью.

2.5.5 *In silico* исследования активности карбонилселеномочевин 15a–f

Был проведён компьютерный скрининг возможных видов биологической активности, а также поиск наиболее вероятных биологических мишеней для соединений **15a–f**. Расчёт активности проведён с помощью онлайн-сервиса «PASSOnline» [120], а оценка наиболее вероятных биологических мишеней с помощью онлайн-сервиса «SwissTargetPrediction» [121] (таблица 20).

Таблица 20 – Компьютерный скрининг активности и наиболее вероятные биомишени селеномочевин 15a–f

Соединение	Вероятность активности, P_a	Вероятность неактивности, P_i	Активность	Мишень
15a	0.810	0.030	Терапия фобических расстройств	Эпоксидгидратаза
			Ингибитор тестостерон-17β-дегидрогеназы (НАДФ+)	Эпоксидгидролаза 1
	0.752	0.039	Стимулятор функции почек	Рецептор нейрокинина 3
	0.718	0.007	Антагонист никотиновых альфа2-β-рецепторов	Потенциал-управляемый калиевый канал, KQT;
	0.722	0.022	Субстрат CYP2J	KCNQ2(Kv7.2)/KCNQ3(Kv7.3)
	0.707	0.048	Ингибитор убихинол-цитохром-С-редуктазы	Гистоновая деацетилаза 6
	0.713	0.064	Терапия фобических расстройств	Потенциал-управляемый калиевый канал, KQT;
	0.692	0.080	Стимулятор функции почек	Калиевый канал, KQT;
15b	0.609	0.037	Ингибитор тестостерон-17β-дегидрогеназы (НАДФ+)	KCNQ2(Kv7.2)/KCNQ3(Kv7.3)
	0.577	0.100	Субстрат CYP2J	Эпоксидгидролаза 1
	0.525	0.117	Ингибитор киназы рецептора фактора роста тромбоцитов	Циклооксигеназа-2
	0.514	0.028	Противовирусная (пикорнавирус)	Рецептор нейрокинина 3
	0.503	0.049	Терапия фобических расстройств	Рецептор нейрокинина 2
15c	0.649	0.100	Стимулятор функции почек	Катепсин К
	0.582	0.049		Рецептор нейрокинина 3

Соединение	Вероятность активности, P_a	Вероятность неактивности, P_i	Активность	Мишень
15d	0.533	0.117	Ингибитор тестостерон-17β-дегидрогеназы (НАДФ+)	Потенциал-управляемый калиевый канал, KQT;
	0.503	0.129	Ноотропная	KCNQ2(Kv7.2)/KC
	0.492	0.054	Противовирусная (пикорнавирус)	NQ3(Kv7.3)
	0.477	0.137	Субстрат CYP2J	Синтаза оксида азота, индуцибельная
	0.701	0.076	Терапия фобических расстройств	Рецептор нейрокинина 2
	0.623	0.031	Стимулятор функции почек	Эпоксидгидролаза 1
	0.618	0.084	Ингибитор тестостерон-17β-дегидрогеназы (НАДФ+)	Катепсин L
	0.527	0.040	Противовирусная (пикорнавирус)	Протеасома
	0.526	0.116	Субстрат CYP2J	Субъединица макропаина MB1
	0.525	0.057	Антидискинетик	11-β-гидроксистероиддегидрогеназа 1
	0.856	0.015	Терапия фобических расстройств	Цитохром P450 11B1
	0.722	0.060	Ингибитор убихинол-цитохром-С-редуктазы	Эпоксидгидратаза
	0.690	0.025	Ингибитор 5-O-(4-кумароил)-D-хинат-3'-монооксигеназы	Эпоксидгидролаза 1
	0.686	0.055	Субстрат CYP2J	Транспортер дофамина (по гомологии)
15e	0.658	0.044	Субстрат CYP2J2	Катепсин K
	0.631	0.013	Противовирусная (пикорнавирус)	Субъединица альфа-1B
	0.695	0.078	Терапия фобических расстройств	потенциалзависимого кальциевого канала N-типа
	0.489	0.156	Ингибитор убихинол-цитохром-С-редуктазы	Эпоксидгидратаза
15f	0.475	0.096	Ингибитор 5-O-(4-кумароил)-D-хинат-3'-монооксигеназы	Катепсин K
	0.473	0.116	Стимулятор функции почек	Протеасома
	0.471	0.140	Субстрат CYP2J	Субъединица макропаина MB1
	0.458	0.125	Субстрат CYP2J2	Катепсин L
				Рецептор мелатонина 1A

Из таблицы 20 следует, что наиболее вероятным видом активности для селеномочевин **15a–f** является ингибирование растворимой эпоксидгидролазы человека и терапия фобических расстройств. Это отличает селеномочевины **15a–f** от их тиааналогов, проявляющих также противовирусную и ноотропную активность [100].

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Синтез изонитрилов

3.1.1 Синтез адамантановых изонитрилов

1-Адамантилизонитрил (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (1a) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,033 экв. (0,080 г, 0,2 ммоль) катализатора межфазного переноса Aliquat 336 и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,6397 г. (60 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % С, 81.96; Н, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: С, 81.94; Н, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с этиловым спиртом 1 : 40 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (1a) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,25 мл этилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном

давлении. Выход 0,0906 г. (8.5 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % C, 81.96; H, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с *трет*-бутиловым спиртом 1 : 40 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (**1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,25 мл *трет*-бутилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,0864 г. (8.1 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % C, 81.96; H, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с октиловым спиртом 1 : 40 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (**1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,25 мл октилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на

делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,0714 г. (6.7 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % C, 81.96; H, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с *трет*-бутиловым спиртом 1 : 3 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (**1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 7,5 мл дихлорметана, 2,5 мл *трет*-бутилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,5224 г. (49 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % C, 81.96; H, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с *трет*-бутиловым спиртом 1 : 1 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (**1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 5 мл дихлорметана, 5 мл *трет*-бутилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в

течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н НСl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,7757 г (73 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 Н, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 Н, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 Н, 3 СН). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 СН), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (С), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % С, 81.96; Н, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: С, 81.94; Н, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с *трет*-бутиловым спиртом 3 : 1 (1b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (1a) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 2,5 мл дихлорметана, 7,5 мл *трет*-бутилового спирта и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора. Затем кипятили реакционную массу в течение 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н НСl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,7651 г (72 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ^1H : (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.62–1.72 (м, 6 Н, 3 CH_2), 2.0–2.06 (м, 6 Н, 3 CH_2), 2.06–2.16 (м, 3 Н, 3 СН). ЯМР ^{13}C : (50 МГц, CDCl_3): δ = 28.75 (3 СН), 35.54 (3 CH_2), 43.60 (3 CH_2), 54.28 (С), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 161 (M^+ , 17), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, % С, 81.96; Н, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, %: С, 81.94; Н, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-Адамантилизонитрил с *трет*-бутилатом калия (3с)

К раствору 1-адамантиламина (1a) (0,6795 г, 4.5 ммоль) в 15 мл дихлорметана при перемешивании прибавляли 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия, 15 мл

трет-бутилового спирта, а затем медленно по каплям добавляли 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре. По завершении реакции (контроль с помощью ГХ-МС) осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (15 мл). Объединенные фильтраты промывали 1 *M* раствором HCl и высушивали Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали изонитрил с чистотой >90 %, который использовали в синтезе изоселеноцианатов без дополнительной очистки. 1-Изоцианоадамантан **3с** чистотой 99.2 % получали перекристаллизацией из этанола. Выход 0,6448 г. (89 %), температура плавления 185 °С. Спектр ЯМР ¹H: (200 МГц, CDCl₃): δ = 1.62–1.72 (м, 6 H, 3 CH₂), 2.0–2.06 (м, 6 H, 3 CH₂), 2.06–2.16 (м, 3 H, 3 CH). ЯМР ¹³C: (50 МГц, CDCl₃): δ = 28.75 (3 CH), 35.54 (3 CH₂), 43.60 (3 CH₂), 54.28 (C), 151.62 (NC). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 161 (M⁺, 17), 135 (100, [Ad – H]⁺), 104 (6), 93 (10), 92 (8), 91 (9), 79 (16), 77 (9). Найдено C₁₁H₁₅N, % C, 81.96; H, 9.33; N, 8.72. М 161.11971. Вычислено, C₁₁H₁₅N, %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. М = 161.25.

1-(1-Изоцианоэтил)адамантан (3а). Получали из 0.8 г (4.5 ммоль) 1-(1-аминоэтил)адамантана, 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия и 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа аналогично соединению **3с**. Выход 0.7825 г (92 %), светло-жёлтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 3.43 (к, 1H, H¹¹, *J* = 6.9 Гц); 2.00 (с, 3H, (H³, H⁵, H⁷)); 1.72–1.59 (м, 6H, (H⁴, H⁶, H¹⁰)); 1.57–1.46 (м, 6H, (H⁴, H⁶, H¹⁰)); 1.20 (дт, 3H, H¹², *J*₁ = 6.9 Гц, *J*₂ = 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ ppm: 155.5 (C¹³), 60.06 (C¹¹), 39.02 (C², C⁸, C⁹), 37.57 (C¹), 36.72 (C⁴, C⁶, C¹⁰), 27.99 (C³, C⁵, C⁷), 15.26 (C¹²). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 189 (89 % [M]⁺), 174 (3 % [M-CH₃]⁺), 163 (2 % [M-NC]⁺), 135 (100 % [Ad]⁺), *t*_{рет} = 11.648 мин. Найдено (%): C 82.44; H 10.18 N 7.45. C₁₃H₁₉N. Вычислено (%): C 82.48; H 10.12; N 7.40. М = 189.30.

1-Изоциано-3,5-диметиладамантан (3b). Получали из 0.8 г (4.5 ммоль) 1-амино-3,5-диметиладамантана, 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия и 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа аналогично соединению **3с**. Выход 0.7200 г (85 %), прозрачная жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 2.11 (кв, 1 H, C(8)H_{Ad}, *J* = 3.2); 1.82 (с, 2 H, (C(8)H₂) Ad); 1.60–1.69 (м, 4 H, (C(12)H₂)Ad, (C(3)H₂)Ad); 1.35

(д.т, 2 H, (C(9)H₂)Ad, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 2.8$); 1.25 (д, 2 H, (C(7)H₂)Ad, $J = 11.5$); 1.13 (кв.т, 2 H, (C(1)H₂)Ad, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 2.2$); 0.84 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 153.2 (1 C, NC); 55.6 (1 C, CNC); 49.5 (1 C, C_{Ad}); 48.9 (2 C, C_{Ad}); 41.6 (1 C, C_{Ad}); 41.5 (2 C, C_{Ad}); 32.1 (1 C, C_{Ad}); 29.7 (2 C, 2 CH₃); 29.4 (2 C, C_{Ad}). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 189 [M]⁺ (10), 174 [M – CH₃]⁺ (100), 163 [M – NC]⁺ (5), 132 [Ad]⁺ (6), $t_{\text{ret}} = 9.452$ мин. Найдено (%): C, 82.46; H, 10.21; N, 7.48. C₁₃H₁₉N. Вычислено (%): C, 82.48; H, 10.12; N, 7.40. M = 189.30.

1-(1-Изоцианометил)адамантан (3d). Получали из 0.74 г (4.5 ммоль) 1-(1-аминометил)адамантана, 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия и 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа аналогично соединению **3с**. Выход 0.709 г (90 %), светло-жёлтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ ppm: 3.02 (с, 2H, H¹¹); 2.02 (с, 3H, H³, H⁵, H⁷); 1.71 (дт, 6H, H⁴, H⁶, H¹⁰, $J_1 = 12.8$ Гц, $J_2 = 5.8$ Гц); 1.59–1.53 (м, 6H, H², H⁸, H⁹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ ppm: 158.33 (C¹²), 51.41 (C¹¹), 40.08 (C¹), 38.21 (C², C⁸, C⁹), 33.00 (C⁴, C⁶, C¹⁰), 29.01 (C³, C⁵, C⁷). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 175 (82 % [M]⁺), 160 (7 % [M-CH₃]⁺), 149 (11 % [M-NC]⁺), 135 (100 % [Ad]⁺), $t_{\text{ret}} = 10.97$ мин. Найдено (%): C 82.19; H 9.83; N 8.01. C₁₂H₁₇N. Вычислено (%): C 82.23; H 9.78; N 7.99

1-(2-Изоцианоэтил)адамантан (3е). Получали из 0.8 г (4.5 ммоль) 1-(2-аминоэтил)адамантана, 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия и 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа аналогично соединению **3с**. Выход 0.77 г (91 %), светло-жёлтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ ppm: 2.99 (т, 2H, H¹², $J = 7.1$ Гц); 1.98–1.90 (м, 2H, H¹¹); 1.82 (с, 3H, H³, H⁵, H⁷); 1.62–1.54 (м, 6H, H⁴, H⁶, H¹⁰); 1.54–1.48 (м, 6H, H², H⁸, H⁹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ ppm: 158.00 (C¹³), 41.53 (C¹²), 38.15 (C¹, C², C⁸, C⁹), 37.09 (C¹¹), 32.74 (C⁴, C⁶, C¹⁰), 29.43 (C³, C⁵, C⁷). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 189 (76 % [M]⁺), 174 (12 % [M-CH₃]⁺), 163 (20 % [M-NC]⁺), 149 (10 % [M-CH₂NC]⁺), 135 (100 % [Ad]⁺), $t_{\text{ret}} = 12.31$ мин. Найдено (%): C 82.45; H 10.16; N 7.39. C₁₃H₁₉N. Вычислено (%): C 82.48; H 10.12; N 7.40. M = 189.30.

1-(3-Изоцианопропил)адамантан (3f). Получали из 0.87 г (4.5 ммоль) 1-(3-аминопропил)адамантана, 2.32 г (20.67 ммоль) *трет*-бутилата калия и 0.54 мл (6.75 ммоль) хлороформа аналогично соединению **3с**. Выход 0.804 г (88 %), светло-

жёлтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , ppm: 1.15–1.21 (м, 2H, H^{11}), 1.46 (д, $J = 2.9$ Гц, 6H, H^2 , H^8 , H^9), 1.60–1.76 (м, 8H, H^4 , H^6 , H^{10} , H^{12}), 1.88–1.99 (м, 3H, H^3 , H^5 , H^7), 3.36 (тт, $J = 6.8, 1.9$ Гц, 2H, H^{13}). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , ppm: 22.85 (C^{12}), 28.61 (C^3 , C^5 , C^7), 31.94 (C^1), 37.09 (C^4 , C^6 , C^{10}), 41.13 (C^{11}), 42.31 (C^2 , C^8 , C^9), 69.16 (C^{13}). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 202 (50 % $[\text{M} - 1]^+$), 188 (41 % $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$), 177 (48 % $[\text{M} - \text{NC}]^+$), 163 (19 % $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NC}]^+$), 146 (30 % $[\text{Ad} - \text{CH}_2]^+$), 135 (100 % $[\text{Ad}]^+$), $t_{\text{ret}} = 13.583$ мин. Вычислено (%): C 82.70; H 10.41; N 6.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$. Найдено (%): C 82.73; H 10.54; N 6.95. $M = 203.33$.

3.2 Синтез изоселеноцианатов

3.2.1 Синтез адамантановых изоселеноцианатов

1-Адамантилизоселеноцианат через Aliquat 336 (6a). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 1-адамантиламина (**1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,033 экв. (0,080 г, 0,2 ммоль) катализатора межфазного переноса Aliquat 336 и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора; после кипячения реакционной массы в течение 4 ч добавляли 1,26 экв. (0,656 г, 8,3 ммоль) мелко помолотого элементарного селена и кипятили еще 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,8901 г. (56 %), температура плавления 209 °С. Спектр ЯМР ^1H : (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.67$ (тт, $J = 15.5, 2.7$ Hz, 6 H, 3 CH_2), 2.03 [д, $J = 2.7$ Hz, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CN}$], 2.13 (ш с, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 29.04$ (CH), 35.40 (CH_2), 43.30 (CH_2), 59.18 (C–N). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 241 (M^+ , 8), 239 (4), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 107 (7), 93 (21), 79 (24). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, % C, 55.01; H, 6.31; N, 5.87. M 241.03634. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, %: C, 55.00; H, 6.29; N, 5.83. $M = 240.22$.

2-Адамантилизоселеноцианат через Aliquat 336 (7b). К 1 экв. (1,000 г, 6,6 ммоль) 2-адамантиламина (7a) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,033 экв. (0,080 г, 0,2 ммоль) катализатора межфазного переноса Aliquat 336 и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора; после кипячения реакционной массы в течение 4 ч добавляли 1,26 экв. (0,656 г, 8,3 ммоль) мелко помолотого элементарного селена и кипятили еще 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,1109 г (7 %), температура плавления 202 °С. Спектр ЯМР ^1H : (500 МГц, CDCl_3): δ = 1.63 (тт, J = 15.5, 2.6 Hz, 6 H, 3 CH_2), 2.05 [д, J = 2.5 Hz, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CN}$], 2.12 (ш с, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (125 МГц, CDCl_3): δ = 29.05 (CH), 35.40 (CH_2), 43.30 (CH_2), 59.18 (C–N). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 241 (M^+ , 8), 239 (4), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 107 (7), 93 (21), 79 (24). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, % C, 55.03; H, 6.33; N, 5.81. М 241.03652. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, %: C, 55.00; H, 6.29; N, 5.83. М = 240.22.

1-Адамантилизоселеноцианат через изонитрил (6a). К 1 экв. (1,000 г, 6,2 ммоль) 1-адамантилизонитрила (1b) прибавили 1 экв. (0,4898 г, 6,2 ммоль) мелко помолотого элементарного селена, 1 экв. (0,6262 г, 6,2 ммоль) триэтиламина и 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу кипятили в течение 4 часов. После дали остыть до комнатной температуры, а затем фильтровали через фильтр Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 1,4195 г. (95 %), температура плавления 209 °С. Спектр ЯМР ^1H : (500 МГц, CDCl_3): δ = 1.67 (тт, J = 15.5, 2.7 Hz, 6 H, 3 CH_2), 2.03 [д, J = 2.7 Hz, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CN}$], 2.13 (ш с, 3 H, 3 CH). ЯМР ^{13}C : (125 МГц, CDCl_3): δ = 29.04 (CH), 35.40 (CH_2), 43.30 (CH_2), 59.18 (C–N). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 241 (M^+ , 8), 239 (4), 135 (100, $[\text{Ad} - \text{H}]^+$), 107 (7), 93 (21), 79 (24). Найдено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, % C, 55.01; H, 6.31; N, 5.87. М 241.03634. Вычислено, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSe}$, %: C, 55.00; H, 6.29; N, 5.83. М = 240.22.

1-Адамантилизоселеноцианат (8с). К раствору 0.5635 г (3.5 ммоль) 1-адамантилизонитрила **1b** в 15 мл гексана добавляли 0.55 г (7.0 ммоль) элементарного селена и 0.97 мл (7.0 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Избыток селена отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный изоселеноцианат перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.4643 г (98 %), температура плавления 209 °С. Спектр ЯМР ¹H: (500 МГц, CDCl₃, J/Гц): δ = 1.67 (тт, J = 15.5, 2.7 Hz, 6 H, 3 CH₂), 2.03 (д, J = 2.7 Hz, 6 H, (CH₂)₃CN), 2.13 (ш с, 3 H, 3 CH). ЯМР ¹³C: (125 МГц, CDCl₃): δ = 29.04 (CH), 35.40 (CH₂), 43.30 (CH₂), 59.18 (C–N). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 241 (M⁺, 8), 239 (4), 135 (100, [Ad – H]⁺), 107 (7), 93 (21), 79 (24). Найдено C₁₁H₁₅NSe, % C, 55.01; H, 6.31; N, 5.87. М 241.03634. Вычислено, C₁₁H₁₅NSe, %: C, 55.00; H, 6.29; N, 5.83. М = 240.22.

1-(1-Изоселеноцианатоэтил)адамантан (8a) получали аналогично соединению **8с** из 0.66 г (3.5 ммоль) 1-(1-изоцианоэтил)адамантана (**3a**), 0.55 г (7.0 ммоль) элементарного селена и 0.97 мл (7.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.54 г (58 %), кристаллический порошок светло-желтого цвета. Т.пл. 47 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.72 (кв, 1 H, C(11)H, J = 6.8); 2.01 (с, 3 H, (C(2)H)_{Ad}), (C(6)H)_{Ad}), (C(8)H)_{Ad}); 1.69 (д, 4 H, (C(1)H₂)_{Ad}, (C(7)H₂)_{Ad}, (C(10)H₂)_{Ad}, J = 12.4); 1.44–1.63 (м, 6 H, (C(3)H₂)_{Ad}, (C(5)H₂)_{Ad}, (C(9)H₂)_{Ad}); 1.25 (д, 3 H, C(13)H₃, J₁ = 6.7). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 64.1 (1 C, CHCH₃); 39.0 (3 C, C_{Ad}); 37.8 (1 C, CCH(CH₃)-NCSe); 36.6 (3 C, C_{Ad}); 28.0 (3 C, C_{Ad}), 14.9 (1 C, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 269 [M]⁺ (20), 189 [M – Se]⁺ (3), 163 [AdCH(CH₃)]⁺ (100), 135 [Ad]⁺ (56); t_{ret} = 16.242 мин. Найдено (%): C, 58.27; H, 7.18; N, 5.55. C₁₃H₁₉NSe. Вычислено (%): C, 58.21; H, 7.14; N, 5.22. М = 268.27.

1-(Изоселеноцианатометил)адамантан (8d). Получали аналогично соединению **8с** из 0,613 г (3,5 ммоль) 1-(изоцианометил)адамантана (**3d**), 0,55 г (7,0 ммоль) элементарного селена и 0,97 мл (7,0 ммоль) Et₃N. Выход 0,525 г (59 %), светло-жёлтое твёрдое вещество. Т.пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 1,50 с (6H, Ad); 1,61–1,73 м (6H, Ad); 2,01 с (3H, Ad); 3,94 с (2H, CH₂NCSe). Масс-спектр (ЭУ), m/z (I_{отн}, %): 255 (20) [M]⁺, 149 (100) [Ad–CH₂]⁺, 135

(50) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 56,65; Н 6,70; N 5,55. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NSe}$. Вычислено, %: С 56,69; Н 6,74; N 5,51. $M = 254,23$.

1-Изоселеноцианато-3,5-диметиладамантан (8b) получали аналогично соединению **8c** из 0.66 г (3.5 ммоль) 1-изоциано-3,5-диметиладамантана, 0.55 г (7.0 ммоль) элементного селена и 0.97 мл (7.0 ммоль) Et_3N . Выход 0.423 г (45 %), светло-желтый кристаллический порошок. Т.пл. 57 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.14 (кв, 1 H, $(\text{C}(6)\text{H})_{\text{Ad}}$, $J = 3.2$); 1.85 (с, 2 H, $(\text{C}(5)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$); 1.61–1.73 (м, 4 H, $(\text{C}(3)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$, $(\text{C}(9)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$); 1.36 (д.т, 2 H, $(\text{C}(10)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 2.8$); 1.25 (д, 2 H, $(\text{C}(7)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$, $J = 11.8$); 1.14 (кв, 2 H, $(\text{C}(1)\text{H}_2)_{\text{Ad}}$, $J_1 = 12.4$); 0.85 (с, 6 H, $\text{C}(14)\text{H}_3$, $\text{C}(15)\text{H}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 61.2 (1 C, CNCSe); 49.4 (1 C, CAd); 48.7 (2 C, CAd); 41.4 (3 C, CAd); 32.6 (1 C, CAd); 29.7 (2 C, 2 CH_3); 29.7 (2 C, CAd). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 269 $[\text{M}]^+$ (12), 163 $[(\text{CH}_3)_2\text{Ad}]^+$ (100), 135 $[\text{Ad}]^+$ (8); $t_{\text{ret}} = 14.453$ мин. Найдено (%): С, 58.25; Н, 7.19; N, 5.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NSe}$. Вычислено (%): С, 58.21; Н, 7.14; N, 5.22. $M = 268.27$.

1-(2-Изоселеноцианатоэтил)адамантан (8e) получали аналогично соединению **8c** из 0.66 г (3.5 ммоль) 1-(2-изоцианоэтил)адамантана (**3e**), 0.55 г (7.0 ммоль) элементного селена и 0.97 мл (7.0 ммоль) Et_3N . Выход 0.469 г (50 %), кристаллический порошок светло-желтого цвета. Т.пл. 78 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$), δ ppm: 3.60 (т, 2H, H^{12} , $J = 8.0$ Гц); 1.98 (с, 3H, H^3 , H^5 , H^7); 1.61–1.73 (м, 6H, H^4 , H^6 , H^{10}); 1.56 (т, 2H, H^{11} , $J = 8.0$ Гц); 1.49 (с, 6H, H^2 , H^8 , H^9). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ ppm: 150.11 (C^{13}), 46.26 (C^{12}), 41.54 (C^2 , C^8 , C^9 , C^{11}), 38.12 (C^4 , C^6 , C^{10}), 31.65 (C^1), 29.97 (C^3 , C^5 , C^7). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 269 (40 % $[\text{M}]^+$), 188 (20 % $[\text{M} - \text{Se}]^+$), 163 (70 % $[\text{Ad}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]^+$), 149 (3 % $[\text{Ad}-\text{CH}_2]^+$), 135 (100 % $[\text{Ad}]^+$). Найдено (%): С 58.18; Н 7.16; N 5.25. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NSe}$. Вычислено (%): С 58.21; Н 7.14; N 5.22. $M = 268.27$.

1-(3-Изоселеноцианатопропил)адамантан (8f) получали аналогично соединению **8c** из 0.66 г (3.5 ммоль) 1-(3-изоцианопропил)адамантана (**3f**), 0.55 г (7.0 ммоль) элементного селена и 0.97 мл (7.0 ммоль) Et_3N . Выход 0.8291 г (84 %), бледно-жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ppm: 1.11–1.23 (м, 2H, H^{11}); 1.50 (д, 6H, H^2 , H^8 , H^9 , $J = 2.9$ Гц); 1.59–1.80 (м, 8H, H^4 , H^6 , H^{10} , H^{12}); 2.03–1.95 (м, 3H,

H³, H⁵, H⁷); 3.58 (т, 2H, H¹³, $J = 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ ppm: 23.22 (C¹²), 28.62 (C³, C⁵, C⁷), 32.08 (C¹), 37.07 (C⁴, C⁶, C¹⁰), 41.25 (C¹¹), 42.30 (C², C⁸, C⁹), 46.40 (C¹³). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 283 (18 % [M + 1]⁺), 202 (9 % [M – Se]⁺), 135 (100 % [Ad]⁺), $t_{\text{ret}} = 18.239$ мин. Вычислено (%): C 59.57; H 7.50; N 4.96. C₁₄H₂₁NSe. Найдено (%): C 59.60; H 7.54; N 4.95. M = 282.29.

3.2.2 Синтез ароматических изоселеноцианатов

Фенилизоселеноцианат через Aliquat 336 (4.1c). К 1 экв. (0,6138 г, 6,6 ммоль) анилина (**4.1a**) прибавили 1,33 экв. (1,052 г, 8,8 ммоль) хлороформа, 10 мл дихлорметана, 0,033 экв. (0,080 г, 0,2 ммоль) катализатора межфазного переноса Aliquat 336 и 5,7 экв. (1,5 г, 37,6 ммоль) NaOH в виде 50 % водного раствора; после кипячения реакционной массы в течение 4 ч добавляли 1,26 экв. (0,656 г, 8,3 ммоль) мелко помолотого элементарного селена и кипятили еще 4 ч. После добавляли 10 мл воды и 10 мл дихлорметана, перемешивали в течение пары минут, а затем фильтровали через фильтр Шотта. В фильтрат прибавляли 10 мл 1 Н HCl, перемешивали несколько минут и разделяли на делительной воронке. Органический слой осушали безводным сульфатом магния, затем очищали от осушителя на фильтре Шотта, затем упаривали при пониженном давлении. Выход 0,493 г (41 %). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д.: 7.30-7.33 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.34-7.37 м (1H, 4-Н аром.), 7.38-7.41 м (2H, 3,5-Н аром.). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ , м.д.: 126.12 с (2C, 3,5-С аром.), 128.11 с (1C, 4-С аром.), 129.60 с (2C, 2,6-С аром.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 185 (15.0 %) [M+3]⁺, 184 (10.0 %) [M+2]⁺, 183 (92.0) [M+1]⁺, 182 (7.0) [M]⁺, 181 (45.0) [M-1]⁺, 180 (17.0) [M-2]⁺, 179 (19.0) [M-3]⁺, 103 (35.0) [Ph-NC]⁺, 77 (100) [Ph]⁺. Найдено, %: C 46.20; H 2.80; N 7.65. C₇H₅NSe. Вычислено, %: C 46.17; H 2.77; N 7.69. M=182.08.

Бензилизоселеноцианат (4.2c). Получено аналогично соединению **4.1c** из 11,77 г (0,11 моль) бензиламина (**4.2a**), 17,46 г (11,8 мл, 0,146 моль) CHCl₃, 50 мл CH₂Cl₂, 4,40 г (0,011 моль) Aliquat 336 и 29,48 г (38,41 мл, 0,737 моль) 50 % водного NaOH. Выход 9,49 г (44 %). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 199 (24.0 %, [M + 3]⁺), 198 (12.0 %, [M + 2]⁺), 197 (100.0 %, [M + 1]⁺), 196 (9.0 %, [M]⁺), 195 (60.0 %, [M – 1]⁺), 194 (10.0 %, [M – 2]⁺), 193 (10.0 %, [M – 3]⁺), 103 (35.0) [Ph-NC]⁺, 77 (100) [Ph]⁺. Найдено, %: C 46.20; H 2.80; N 7.65. C₇H₅NSe. Вычислено, %: C 46.17; H 2.77; N 7.69. M=182.08.

$[M - 1]^+$), 194 (22.0 %, $[M - 2]^+$), 193 (26.0 %, $[M - 3]^+$), 117 (45.0 %, $[\text{Ph-CH}_2\text{-NC}]^+$), 91 (100.0 %, $[\text{Ph-CH}_2]^+$). Вычислено (%): С 49.00, Н 3.60, N 7.14. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NSe}$. Найдено (%): С 49.04, Н 3.61, N 7.10. $M = 196.11$.

Дифенилкарбодиимид (4.1d). К 0,2 гр (1,09 ммоль) фенилизоселеноцианата, (4.1c) растворенного в 5 мл дихлорметана, добавили 0,1 гр Aliquat 336. Реакционную массу перемешивали 1 час при кипячении. Далее в реакционную массу добавили 0,326 мл (5.7 экв.) NaOH в виде 50 % водного раствора и кипятили еще 3 часа. По ГХ-МС наблюдалось разложение фенилизоселеноцианата (4.1c) с выделением дифенилкарбодиимида (4.1d) в качестве основного продукта.

2-Фторфенилизоселеноцианат (10c). В плоскодонную колбу поместили 7.0 г (63.0 ммоль) 2-фторанилина (5a), 35 мл *трет*-бутилового спирта, 16 мл дихлорметана и 10.1 г (251.9 ммоль) NaOH (50%-ный водный раствор). Затем 5.83 мл (72.5 ммоль) хлороформа смешивали с 18 мл дихлорметана и при перемешивании добавили в реакционную массу. Реакционную массу перемешивали 4 ч при 40 °С. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, разбавили 40 мл дихлорметана и 40 мл дистиллированной воды. Органический слой отделили, промыли 1 М раствором соляной кислоты и высушили над сульфатом натрия. Растворители отогнали при пониженном давлении. Получили 7.32 г (60.4 ммоль) неочищенного 2-фторфенилизонитрила (5b) (выход 91 % по данным ГХ-МС), который использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Полученный на предыдущей стадии 2-фторфенилизонитрил (5b) растворили в 40 мл тетрагидрофурана и прибавили 7.16 г (90.7 ммоль) серого селена и 12.6 мл (90.7 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником при перемешивании 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровали селен и упарили фильтрат. К полученной массе добавили 50 мл гексана и перемешивали 30 мин. После декантирования гексан упарили под вакуумом. Получили 6.76 г соединения 10c (выход 56 %). Окончательную очистку провели с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, градиент от 100:0 до 0:100 в течение 15 мин). 2-Фторфенилизоселеноцианат выделен в виде красноватой подвижной

жидкости. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 202 $[M + 2]^+$ (20), 201 $[M + 1]^+$ (10), 200 $[M]^+$ (90), 121 $[M - \text{Se}]^+$ (100), 95 $[\text{Ph} - \text{F}]^+$ (25), 75 $[\text{Ph}]^+$ (30). Найдено (%): С, 42.05; Н, 2.00; N, 6.97. $\text{C}_7\text{H}_4\text{FNSe}$. Вычислено (%): С, 42.02; Н, 2.02; N, 7.00.

3.2.3 Синтез карбонилсодержащих изоселеноцианатов

Адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианат (11a). К 1.654 г (8.33 ммоль) 1-адамантилкарбонилхлорида в 20 мл ацетона прибавляли 1.20 г (8.33 ммоль) селеноцианата калия (KNCSe). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в плоскодонной колбе на магнитной мешалке в течение 3 ч, после чего реакционную массу отфильтровывали от выделившейся в ходе реакции соли KCl , фильтрат упаривали при пониженном давлении. Выход 1.4436 г (65%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.59–1.73 м (6H, Ad); 1.73–1.90 м (6H, Ad); 1.90–2.04 м (3H, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 27.34 с (3C, Ad); 35.5 с (3C, Ad); 36.9 с (3C, Ad); 41.6 с (1C, Ad); 145.6 с (1C, $\underline{\text{C}}(\text{Se})$); 175.3 с (1C, $\underline{\text{C}}(\text{O})$). Найдено, %: С 53.79; Н 5.59; N 5.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOSe}$. Вычислено, %: С 53.73; Н 5.64; N 5.22.

3.3 Синтез 1,3-дизамещённых селеномочевин

3.3.1 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевин

1-(Адамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (13.1a). К 0,166 г (1,1 ммоль) 1-аминоадамантана в 10 мл безводного диэтилового эфира добавлялось 0,2 г (1,1 ммоль) фенилизоселеноцианата и 0,111 г (1,1 ммоль, 0,153 мл) Et_3N . Реакционная масса перемешивалась при комнатной температуре в течение 8 часов. После удаления эфира к реакционной массе прибавляли 10 мл 1 Н HCl и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок промывали водой и сушили. Выход 0,168 г (45 %), Т.пл. 202–203 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , 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, 1H, аром.), 7.13–7.17 (м, 1H, аром.), 7.31–7.38 (м, 3H, аром.), 7.48 (с, 1H, Ad-NH), 9.60 (с, 1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 29.51 (2C, Ad),

29.74 (2C, Ad), 35.69 (2C, Ad), 36.31 (2C, Ad), 41.31 (2C, Ad), 44.96 (2C, Ad), 123.39 (2C, 2,6-C аром.), 129.08 (4-C аром.), 130.11 (2C, 3,5-C аром.), 139.84 (1-C аром.), 176.56 (C=Se). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1288 (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 (13.1b). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,1 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0,182 г (1,1 ммоль) 1-аминометиладамантана и 0,111 г (1,1 ммоль) Et_3N . Выход 0,223 г (58 %), Т.пл. 197–198 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , 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-CH_2), 7.15 (дт, 1H, аром, $J = 14.7, 8.7$ Гц), 7.33 (дт, 2H аром, $J = 19.8, 7.7$ Гц), 7.44 (д, 2H аром., $J = 7.7$ Гц), 7.87 (с, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 9.90 (с, 1H, NH-Ph). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1276 (C=Se). 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-[(Адамантан-1-ил)этил]-3-фенилселеномочевина (13.1c). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.12 г (0.66 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0.119 г (0.66 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин и 0.067 г (0.66 ммоль) Et_3N . Выход 0.101 г (42 %). Т.пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1.03 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.8$ Гц), 1.56 (с, 6H, Ad), 1.61–1.72 (м, 6H, Ad), 1.98 (уш.с., 1H, Ad), 4.38 (уш.с., 1H, CH-CH_3), 7.14–7.18 (м, 1H, аром.), 7.32–7.36 (м, 2H аром.), 7.47–7.51 (м, 2H, 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-илэтил)-3-фенилселеномочевина (13.1d). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амин и 0.111 г (1.1 ммоль) Et_3N . Выход 0.171 г (43 %), Т.пл. 141–142 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1.35–1.38 (м, 2H, Ad- CH_2), 1.53 (с, 6H, Ad), 1.61–1.71 (м, 6H, Ad), 1.94 (уш с, 3H, Ad), 3.59 (с, 2H, NH-CH_2), 7.16–7.19 (м, 1H, аром.), 7.31–7.37 (м, 4H, аром.), 7.87 (с, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 9.68 (с, 1H, NH-Ph). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1282 (C=Se). 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-илфенил)-3-фенилселеномочевина (13.1e). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0.29 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина и 0.222 г (2.2 ммоль) Et₃N. Выход 0.107 г (23 %), Т.пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, 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, 1H, аром.), 7.30–7.33 (м, 4H, аром.), 7.34 (д, 5H, аром., *J* = 7.3 Гц), 7.40 (д, 2H, аром., *J* = 7.3 Гц), 10.04 (с, 2H, NH). Найдено, %: С 67.50, Н 6.43, N 6.81. C₂₃H₂₆N₂Se. Вычислено, %: С 67.47, Н 6.40, N 6.84. M = 409.44.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-фенилселеномочевина (13.1f). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0.237 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана и 0.222 г (2.2 ммоль) Et₃N. Выход 0.121 г (30 %), Т.пл. 142–143 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0.84 (с, 6H, 2CH₃), 0.99 (т, 4H, Ad, *J* = 7.1 Гц), 1.23–1.38 (м, 6H, Ad), 1.86–2.02 (м, 4H, Ad), 2.15 (с, 1H, Ad), 7.11–7.16 (м, 1H, аром.), 7.30–7.40 (м, 4H, аром.), 7.79 (с, 1H, NH), 9.91 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.18, Н 7.28, N 7.71. C₁₉H₂₆N₂Se. Вычислено, %: С 63.15, Н 7.25, N 7.75. M = 361.39.

1-(Адамантан-2-ил)-3-фенилселеномочевина (13.1g). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.1 ммоль) фенилизоселеноцианата, 0.206 г (1.1 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана и 0.222 г (2.2 ммоль) Et₃N. Выход 0.173 г (47 %), Т.пл. 187–188 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.59–1.87 (м, 12H, Ad), 2.04 (с, 3H, Ad), 4.46 (с, 1H, Ad), 7.13–7.19 (м, 1H, аром.), 7.31–7.38 (м, 2H, аром.), 7.96 (с, 1H, Ad-NH), 9.93 (с, 1H, NH-Ph). ИК, ν/см⁻¹: 1300 (C=Se). Найдено, %: С 61.29, Н 6.68, N 8.38. C₁₇H₂₂N₂Se. Вычислено, %: С 61.26, Н 6.65, N 8.40. M = 333.34.

1-(Адамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (13.2a). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,154 г (1,02 ммоль) 1-аминоадамантана и 0,103 г (1,02 ммоль) Et₃N. Выход 0,228 г (65 %), Т.пл. 157–158 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.63 (кв, 6H, Ad, *J* = 12.1 Гц), 2.05 (с, 3H, Ad), 2.18 (с, 6H, Ad), 4.76 (с, 2H, CH₂-Ph), 7.24–7.27 (м, 1H, аром.), 7.28–7.31 (м, 2H, аром.), 7.32–7.36 (м, 2H, аром.), 7.43 (с, 1H, Ad-NH), 9.91 (с, 1H,

NH-CH_2). ИК, ν/cm^{-1} : 1270 (C=Se). Найдено, %: С 62.20, Н 6.95, N 8.10. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 62.24, Н 6.96, N 8.06. $M = 347.36$.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-бензилселеномочевина (13.2b). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,168 г (1,02 ммоль) 1-аминометиладамантана и 0,103 г (1,02 ммоль) Et_3N . Выход 0,253 г (71 %), Т.пл. 158–159 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.47 (с, 6H, Ad), 1.53–1.70 (м, 6H, Ad), 1.92 (с, 3H, Ad), 3.38 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ad}$), 4.78 (уш.с., 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.24–7.36 (м, 5H, аром.), 7.66 (с, 1H, $\text{Ad-CH}_2\text{-NH}$), 8.15 (с, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ph}$). Найдено, %: С 63.12, Н 7.24, N 7.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 63.15, Н 7.25, N 7.75. $M = 361.39$.

1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (13.2c). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,176 г (0,897 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,160 г (0,897 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин и 0,091 г (0,9 ммоль) Et_3N . Выход 0,2 г (59 %), Т.пл. 154–155 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 0.98 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.8$ Гц), 1.40–1.70 (м, 12H, Ad), 1.94 (уш.с., 3H, Ad), 4.27 (уш.с., 1H, CH-CH_3), 4.79 (уш.с., 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.24–7.28 (м, 1H, аром.), 7.30–7.37 (м, 4H, аром.), 7.53 (уш.с., 1H, CH-NH), 8.03 (уш.с., 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$). Найдено, %: С 64.00, Н 7.50, N 7.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 63.99, Н 7.52, N 7.46. $M = 375.42$.

1-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-бензилселеномочевина (13.2d). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,220 г (1,02 ммоль) гидрохлорида 2-(адамантан-1-ил)этан-1-амин и 0,206 г (2,04 ммоль) Et_3N . Выход 0,282 г (74 %), Т.пл. 142–143 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.30 (уш.с., 2H, Ad-CH_2), 1.48 (с, 6H, Ad), 1.56–1.73 (м, 6H, Ad), 1.92 (с, 3H, Ad), 3.55 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 4.83 (уш.с., 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.23–7.27 (м, 1H, аром.), 7.28–7.35 (м, 4H, аром.), 7.67 (с, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 8.17 (с, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ph}$). Найдено, %: С 63.96, Н 7.49, N 7.48. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 63.99, Н 7.52, N 7.46. $M = 375.42$.

1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-бензилселеномочевина (13.2e). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,268 г (1,02 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина и 0,206 г (2,04 ммоль) Et_3N .

Выход 0,323 г (75 %), Т.пл. 147–148 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), 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, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.22–7.27 (м, 3H, аром.), 7.31–7.38 (м, 6H, аром.), 8.45 (с, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ph}$), 9.97 (с, 1H, NH-Ph-Ad). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1312 (C=Se). Найдено, %: C 68.10, H 6.69, N 6.59. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 68.07, H 6.67, N 6.62. $M = 423.46$.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-бензилселеномочевина (13.2f).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,220 г (1,02 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана и 0,206 г (2,04 ммоль) Et_3N . Выход 0,092 г (24 %), Т.пл. 112–113 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.82 (д, 6H, 2CH_3 , $J = 11.1$ Гц), 1.08–2.12 (м, 13H, Ad), 4.75 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.21–7.35 (м, 5H, аром.), 7.56 (с, 1H, NH-Ad), 8.04 (с, 1H, NH-CH_2). Найдено, %: C 63.96, H 7.49, N 7.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 63.99, H 7.52, N 7.46. $M = 375.42$.

1-(Адамантан-2-ил)-3-бензилселеномочевина (13.2g).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0,2 г (1,02 ммоль) бензилизоселеноцианата, 0,191 г (1,02 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана и 0,206 г (2,04 ммоль) Et_3N . Выход 0,242 г (68 %), Т.пл. 139–140 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), 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, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.26–7.30 (м, 1H, аром.), 7.32–7.37 (м, 4H, аром.), 7.93 (с, 1H, NH-Ad), 8.20 (с, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ph}$). ИК, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1276 (C=Se). Найдено, %: C 62.23, H 7.00, N 8.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 62.24, H 6.96, N 8.06. $M = 347.36$.

1-(Адамантан-1-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3a).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.151 г (1.0 ммоль) 1-аминоадамантана, 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата и 0.101 г (1.0 ммоль, 0.14 мл) Et_3N . Выход 0.239 г (69 %), Т.пл. 144–145 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.57–1.67 (м, 6 H, Ad); 2.04 (с, 3 H, Ad); 2.24 (с, 6 H, Ad); 7.10–7.15 (м, 1 H, аром.); 7.18–7.24 (м, 2 H, аром.); 7.54 (т, 1 H, аром., $J = 8.0$); 7.81 (с, 1 H, AdNH); 9.26 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.47 (с, 4 C, Ad); 36.23 (с, 2 C, Ad); 41.16 (с, 2 C, Ad); 44.57 (с, 1 C, Ad); 54.96 (с, 1 C, Ad); 116.12 (д, 1 C, CAr(3), $J = 20.0$); 124.33 (д, 2 C, CAr(4), CAr(6), $J = 20.0$); 127.83 (с, 1 C, CAr(1)H); 130.15 (с, 1 C, CAr(4)H); 156.88

(д, 1 C, $\underline{\text{C}}\text{F}$, $J = 244.9$); 178.20 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –122.14 (1 F). Найдено (%): C, 58.10; H, 6.05; N, 8.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{Se}$. Вычислено (%): C, 58.12; H, 6.03; N, 7.97.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3b).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.165 г (1.0 ммоль) 1-аминометиладамантана и 0.101 г (1.0 ммоль) Et_3N . Выход 0.258 г (71 %), Т.пл. 151–152 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.51 (с, 6 H, Ad); 1.55–1.71 (м, 6 H, Ad); 1.94 (с, 3 H, Ad); 3.36 (д, 2 H, AdCH_2 , $J = 5.6$); 7.11–7.19 (м, 1 H, аром.); 7.21–7.29 (м, 2 H, аром.); 7.68 (т, 1 H, аром., $J = 8.0$); 8.05 (т, 1 H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J = 5.6$); 9.60 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.12 (с, 4 C, Ad); 34.35 (с, 1 C, $\text{Ad-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 36.95 (с, 4 C, Ad); 40.40 (с, 1 C, Ad); 58.70 (с, 1 C, Ad); 116.27 (д, 1 C, $\text{CAr}(3)$, $J = 19.9$); 124.54 (д, 1 C, $\text{CAr}(6)$, $J = 3.6$); 127.51 (д, 1 C, $\text{CAr}(4)$, $J = 11.8$); 127.73 (д, 1 C, $\text{CAr}(1)\text{H}$, $J = 7.9$); 129.12 (с, 1 C, $\text{CAr}(4)\text{H}$); 156.54 (д, 1 C, $\underline{\text{C}}\text{F}$, $J = 245.8$); 182.32 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –122.58 (1 F). Найдено (%): C, 59.20; H, 6.33; N, 7.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{Se}$. Вычислено (%): C, 59.17; H, 6.35; N, 7.67.

1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3c).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.179 г (1.0 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин и 0.101 г (1.0 ммоль) Et_3N . Выход 0.243 г (64 %), Т.пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.00 (д, 3 H, CH_3 , $J = 6.8$); 1.44–1.71 (м, 12 H, Ad); 1.95 (с, 3 H, Ad); 4.32 (д.к, 1 H, Ad-CH , $J_1 = 9.4$, $J_2 = 6.8$); 7.10–7.16 (м, 1 H, аром.); 7.19–7.24 (м, 2 H, аром.); 7.77 (д.д, 1 H, аром., $J_1 = 8.7$, $J_2 = 7.2$); 8.00 (д, 1 H, CH-NH , $J = 9.4$); 9.56 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.12 (с, 1 C, CH_3); 28.21 (с, 3 C, Ad); 36.29 (с, 1 C, Ad); 37.04 (с, 3 C, Ad); 38.61 (с, 3 C, Ad); 61.08 (с, 1 C, $\underline{\text{C}}\text{H-NH}$); 116.07 (д, 1 C, $\text{CAr}(3)$, $J = 19.8$); 124.30 (д, 1 C, $\text{CAr}(6)$, $J = 3.6$); 127.37 (д, 1 C, $\text{CAr}(4)$, $J = 7.9$); 127.86 (д, 1 C, $\text{CAr}(1)\text{H}$, $J = 11.6$); 129.09 (с, 1 C, $\text{CAr}(4)\text{H}$); 156.35 (д, 1 C, CF , $J = 245.3$); 181.60 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –123.13 (1 F). Найдено (%): C, 60.16; H, 6.65; N, 7.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{Se}$. Вычислено (%): C, 60.15; H, 6.64; N, 7.38.

1-[2-(Адамантан-1-ил)бутил]-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3d).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.244 г (1.0 ммоль) гидрохлорида 2-(адамантан-1-ил)бутан-1-аминa и 0.202 г (2.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.286 г (73 %), Т.пл. 167–168 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.00 (д, 3 H, CH₃, *J* = 6.8); 1.04–1.05 (м, 1 H, EtCH); 1.12–1.15 (м, 2 H, CH₂); 1.44–1.71 (м, 12 H, Ad); 1.95 (с, 3 H, Ad); 4.60 (уш.с, 2 H, CH₂-NH); 7.10–7.15 (м, 1 H, аром.); 7.19–7.25 (м, 2 H, аром.); 7.70 (д.д, 1 H, аром., *J*₁ = 8.8, *J*₂ = 7.0); 8.01 (д, 1 H, CH-NH, *J* = 9.3); 9.58 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 12.20 (с, 1 C, CH₃); 21.65 (с, 1 C, MeCH₂); 27.33 (с, 1 C, CHCH₂NH); 28.21 (с, 3 C, Ad); 36.29 (с, 1 C, Ad); 37.04 (с, 3 C, Ad); 38.61 (с, 3 C, Ad); 41.75 (с, 1 C, CH₂NH); 116.07 (д, 1 C, CAr(3), *J* = 19.8); 124.30 (д, 1 C, CAr(6), *J* = 3.6); 127.35 (д, 1 C, CAr(4), *J* = 7.9); 127.86 (д, 1 C, CAr(1)H, *J* = 11.6); 129.07 (с, 1 C, CAr(4)H); 156.33 (д, 1 C, CF, *J* = 244.5); 183.50 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), δ, м.д.: –123.21 (1 F). Найдено (%): C, 61.95; H, 7.15; N, 6.90. C₂₁H₂₉FN₂Se. Вычислено (%): C, 61.91; H, 7.17; N, 6.88.

1-[4-(Адамантан-1-ил)фенил]-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3e).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.264 г (1.0 ммоль) гидрохлорида 4-адамантиланилина и 0.202 г (2.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.318 г (75 %), Т.пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.57–1.85 (м, 12 H, Ad); 2.03 (с, 3 H, Ad); 7.11–7.16 (м, 1 H, аром.); 7.18–7.24 (м, 2 H, аром.); 7.25 (д, 2 H, аром., *J* = 8.7); 7.36 (д, 2 H, аром., *J* = 8.6); 7.86 (т, 1 H, аром., *J* = 8.2); 8.55 (с, 1 H, CH-NH); 9.11 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 27.03 (с, 2 C, Ad); 31.66 (с, 2 C, Ad); 31.98 (с, 2 C, Ad); 37.14 (с, 2 C, Ad); 37.48 (с, 1 C, Ad); 60.17 (с, 1 C, Ad); 115.98 (д, 1 C, CAr(3), *J* = 19.9); 116.0 (с, 2 C, CAr(2)H, CAr(6)H); 124.22 (д, 1 C, CAr(6), *J* = 3.6); 127.22 (д, 1 C, CAr(4), *J* = 7.6); 127.96 (д, 1 C, CAr(1)H, *J* = 11.0); 128.97 (с, 1 C, CAr(4)H); 130.0 (с, 2 C, CAr(3)H, CAr(5)H); 156.15 (д, 1 C, CF, *J* = 245.0); 180.15 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), δ, м.д.: –123.56 (1 F). Найдено (%): C, 64.65; H, 5.93; N, 6.57. C₂₃H₂₅FN₂Se. Вычислено (%): C, 64.63; H, 5.90; N, 6.55.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3f).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.216 г (1.0 ммоль) гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана и 0.202 г (2.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.101 г (27 %), Т.пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.15 (с, 6 H, 2 CH₃); 1.57–1.67 (м, 6 H, Ad); 2.02 (с, 1 H, Ad); 2.20 (с, 6 H, Ad); 7.10–7.15 (м, 1 H, аром.); 7.18–7.24 (м, 2 H, аром.); 7.55 (т, 1 H, аром., *J* = 7.9); 7.80 (с, 1 H, AdNH); 9.22 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 9.53 (с, 2 C, 2 CH₃); 29.47 (с, 2 C, Ad); 36.23 (с, 2 C, Ad); 41.16 (с, 2 C, Ad); 44.57 (с, 1 C, Ad); 54.96 (с, 2 C, Ad); 44.96 (с, 1 C, Ad); 116.12 (д, 1 C, CAr(3), *J* = 19.8); 124.33 (д, 2 C, CAr(4), CAr(6), *J* = 19.9); 127.83 (с, 1 C, CAr(1)H); 130.15 (с, 1 C, CAr(4)H); 156.88 (д, 1 C, C=Se, *J* = 245.0); 177.90 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), δ, м.д.: –123.89 (1 F). Найдено (%): C, 60.18; H, 6.60; N, 7.35. C₁₉H₂₅FN₂Se. Вычислено (%): C, 60.15; H, 6.64; N, 7.38.

1-(Адамантан-2-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3g). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.188 г (1.0 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана и 0.202 г (2.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.292 г (83 %), Т.пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.57–1.85 (м, 12 H, Ad); 2.03 (с, 2 H, Ad); 4.46 (д, 1 H, CHAdNH, *J* = 7.7); 7.11–7.16 (м, 1 H, аром.); 7.18–7.24 (м, 2 H, аром.); 7.86 (т, 1 H, аром., *J* = 8.2); 8.37 (д, 1 H, CH–NH, *J* = 8.1); 9.67 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 27.03 (с, 2 C, Ad); 31.66 (с, 2 C, Ad); 31.98 (с, 2 C, Ad); 37.14 (с, 2 C, Ad); 37.48 (с, 1 C, Ad); 60.17 (с, 1 C, Ad); 115.98 (д, 1 C, CAr(3), *J* = 19.8); 124.22 (д, 1 C, CAr(6), *J* = 3.6); 127.22 (д, 1 C, CAr(4), *J* = 7.6); 127.96 (д, 1 C, CAr(1)H, *J* = 11.2); 128.97 (с, 1 C, CAr(4)H); 156.14 (д, 1 C, C=Se, *J* = 245.2); 181.07 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆), δ, м.д.: –123.73 (1 F). Найдено (%): C, 58.11; H, 6.00; N, 7.99. C₁₇H₂₁FN₂Se. Вычислено (%): C, 58.12; H, 6.03; N, 7.97.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3h).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.111 г (1.0 ммоль) бицикло[2.2.1]гептан-2-амина и 0.101 г (1.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.228 г (73 %), Т.пл. 101–102 °С. Спектр ЯМР ¹H

(DMCO-d₆), δ , м.д.: 0.97–1.14 (м, 4 H, C_{Bch}(5)H₂, C_{Bch}(6)H₂); 1.28–1.49 (м, 4 H, C_{Bch}(3)H₂, C_{Bch}(7)H₂); 1.55–1.80 (м, 2 H, C_{Bch}(1)H, C_{Bch}(4)H); 2.18–2.33 (м, 1 H, CH-NH); 7.06–7.16 (м, 1 H, аром.); 7.16–7.25 (м, 2 H, аром.); 7.69 (т, 1 H, аром., $J = 8.0$); 8.54 (д, 1 H, CH-NH, $J = 7.1$); 9.57 (с, 1 H, ArNH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.: 28.24 (с, 1 C); 38.00 (с, 1 C, C_{Bch}(5)); 44.76 (с, 1 C, C_{Bch}(7)); 45.96 (с, 1 C, C_{Bch}(4)); 48.25 (с, 1 C, C_{Bch}(3)); 50.03 (с, 1 C, C_{Bch}(1)); 59.53 (с, 1 C, CHNH); 116.09 (д, 1 C, CAr(3), $J = 19.8$); 124.31 (д, 2 C, CAr(4), CAr(6), $J = 19.7$); 127.85 (с, 1 C, CAr(1)H); 130.16 (с, 1 C, CAr(4)H); 155.90 (д, 1 C, CF, $J = 245.1$); 182.58 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м.д.: –123.34 (1 F). Найдено (%): C, 54.05; H, 5.50; N, 8.98. C₁₄H₁₇FN₂Se. Вычислено (%): C, 54.02; H, 5.51; N, 9.00.

L-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3i). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.153 г (1.0 ммоль) L-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин и 0.101 г (1.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.246 г (70 %), Т.пл. 74–75 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.: 0.84 (с, 3 H, CH₃); 0.86 (с, 6 H, 2 CH₃); 1.04–1.30 (м, 3 H, E-C_{Bch}(3)H₂, E-C_{Bch}(5)H₂, E-C_{Bch}(6)H₂); 1.51–1.81 (м, 3 H, Z-C_{Bch}(3)H₂, Z-C_{Bch}(5)H₂, Z-C_{Bch}(6)H₂); 2.20–2.35 (м, 1 H, C_{Bch}(1)H); 3.93–3.97 (м, 1 H, CH-NH); 7.06–7.17 (м, 1 H, аром.); 7.16–7.27 (м, 2 H, аром.); 7.78 (т, 1 H, аром., $J = 8.0$); 8.49 (д, 1 H, CH-NH, $J = 8.7$); 9.73 (с, 1 H, NHPh). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.: 13.80 (с, 1 C, CH₃); 18.86 (с, 1 C, CH₃); 20.31 (с, 1 C, CH₃); 28.22 (с, 1 C, C_{Bch}(6)); 37.98 (с, 1 C, C_{Bch}(5)); 44.79 (с, 1 C, C_{Bch}(7)); 45.92 (с, 1 C, C_{Bch}(4)); 48.27 (с, 1 C, C_{Bch}(3)); 50.04 (с, 1 C, C_{Bch}(1)); 63.27 (с, 1 C, CH-NH); 116.10 (д, 1 C, CAr(3), $J = 19.9$); 124.32 (д, 2 C, CAr(4), CAr(6), $J = 19.8$); 127.85 (с, 1 C, CAr(1)H); 130.16 (с, 1 C, CAr(4)H); 155.89 (д, 1 C, CF, $J = 245.1$); 182.60 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м.д.: –123.56 (1 F). Найдено (%): C, 57.80; H, 6.60; N, 7.95. C₁₇H₂₃FN₂Se. Вычислено (%): C, 57.79; H, 6.56; N, 7.93.

D-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)селеномочевина (13.3j). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (1.0 ммоль) 2-фторфенилизоселеноцианата, 0.153 г (1.0 ммоль) D-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин и 0.101 г (1.0 ммоль) Et₃N. Выход 0.277 г

(79 %), Т.пл. 73–74 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 0.83 (с, 3 H, CH_3); 0.85 (с, 6 H, 2 CH_3); 1.04–1.31 (м, 3 H, E- $\text{C}_{\text{Bch}}(3)\text{H}_2$, E- $\text{C}_{\text{Bch}}(5)\text{H}_2$, E- $\text{C}_{\text{Bch}}(6)\text{H}_2$); 1.51–1.81 (м, 3 H, Z- $\text{C}_{\text{Bch}}(3)\text{H}_2$, Z- $\text{C}_{\text{Bch}}(5)\text{H}_2$, Z- $\text{C}_{\text{Bch}}(6)\text{H}_2$); 2.20–2.36 (м, 1 H, $\text{C}_{\text{Bch}}(1)\text{H}$); 3.93–3.97 (м, 1 H, CH-NH); 7.06–7.17 (м, 1 H, аром.), 7.17–7.27 (м, 2 H, аром.); 7.78 (т, 1 H, аром., $J = 8.0$); 8.49 (д, 1 H, CH-NH , $J = 8.7$); 9.73 (с, 1 H, NHPh). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д.: 13.80 (с, 1 C, CH_3); 18.86 (с, 1 C, CH_3); 20.32 (с, 1 C, CH_3); 28.22 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(6)$); 37.98 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(5)$); 44.79 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(7)$); 45.92 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(4)$); 48.28 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(3)$); 50.04 (с, 1 C, $\text{C}_{\text{Bch}}(1)$); 63.27 (с, 1 C, CH-NH); 116.10 (д, 1 C, $\text{CAr}(3)$, $J = 20.0$); 124.35 (д, 2 C, $\text{CAr}(4)$, $\text{CAr}(6)$, $J = 19.9$); 127.85 (с, 1 C, $\text{CAr}(1)\text{H}$); 130.16 (с, 1 C, $\text{CAr}(4)\text{H}$); 155.90 (д, 1 C, CF , $J = 245.0$); 182.59 (с, 1 C, C=Se). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ , м.д.: –123.56 (1 F). Найдено (%): C, 57.82; H, 6.52; N, 7.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{Se}$. Вычислено (%): C, 57.79; H, 6.56; N, 7.93.

3.3.2 Синтез 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевина (14a).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата, 0.025 г (0.42 ммоль) 1,2-диаминэтана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et_3N . Выход 0.127 г (57 %), Т.пл. 147–148 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.59–1.65 м (12H, Ad), 1.99–2.09 м (12H, Ad), 2.16 с (6H, Ad), 3.60 уш.с (4H, 2NH- CH_2), 7.42 уш.с (2H, 2NH), 7.65 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 53.35; H 7.10; N 10.40. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 53.33; H 7.09; N 10.37. М 540.52.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевина (14b).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.0308 г (0.42 ммоль) 1,3-диаминопропана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et_3N . Выход 0.186 г (81 %), Т.пл. 158–159 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.56–1.66 м (12H, Ad), 1.67–1.74 м (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.51 уш.с (4H, 2NH- CH_2), 7.28 уш.с (2H, 2NH), 7.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.18; H 7.30; N 10.07. $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 54.15; H 7.27; N 10.10. М 554.54.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14c).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.036 г (0.42 ммоль) 1,4-диаминобутана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.1503 г (64 %), Т.пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.27 уш.с (2H, 2NH), 7.56 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 54.90; Н 7.48; N 9.90. С₂₆H₄₂N₄Se₂. Вычислено, %: С 54.92; Н 7.45; N 9.85. М 568.57.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14d).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.0425 г (0.42 ммоль) 1,5-диаминопентана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.105 г (44 %), т.пл. 111–112 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.30 с (2H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.26 уш.с (2H, 2NH), 7.54 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 55.70; Н 7.57; N 9.60. С₂₇H₄₄N₄Se₂. Вычислено, %: С 55.66; Н 7.61; N 9.62. М 582.60.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14e).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.0483 г (0.42 ммоль) 1,6-диаминогексана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.167 г (67 %), Т.пл. 143–144 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.26 с (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.01 с (6H, Ad), 2.12 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 15.62 (2C, 2CH₂), 29.52 с (2C, Ad), 26.62 (2C, 2CH₂), 29.67 с (Ad), 31.29 с (2C, Ad), 36.61 с (2C, Ad), 41.60 с (2C, Ad), 44.88 с (Ad), 46.36 (2C, 2CH₂). Найдено, %: С 56.35; Н 7.80; N 9.35. С₂₈H₄₆N₄Se₂. Вычислено, %: С 56.37; Н 7.77; N 9.39. М 596.62.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14f).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.0542 г (0.42 ммоль) 1,7-диаминогептана и 0.0424 г

(0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.069 г (27 %), Т.пл. 106–107 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.30 с (6H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.24 уш.с (2H, 2NH), 7.51 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 57.00; H 7.92; N 9.15. C₂₉H₄₈N₄Se₂. Вычислено, %: C 57.04; H 7.92; N 9.18. М 610.65.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14g).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.06 г (0.42 ммоль) 1,8-диаминооктана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.073 г (28 %), Т.пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.27 с (8H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.49 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 57.65; H 8.10; N 9.00. C₃₀H₅₀N₄Se₂. Вычислено, %: C 57.68; H 8.07; N 8.97. M 624.68.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14h).

Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.84 ммоль) 1-адамантилизоселеноцианата и 0.0658 г (0.42 ммоль) 1,9-диаминононана и 0.0424 г (0.42 ммоль) Et₃N. Выход 0.139 г (53 %), Т.пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.25 с (10H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.47–1.63 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–CH₂), 7.23 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 58.33; H 8.25; N 8.75. C₃₁H₅₂N₄Se₂. Вычислено, %: C 58.30; H 8.21; N 8.77. М 638.71.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (14i).

[illegible]

Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH—CH₂), 7.25 уш.с (2H, 2NH), 7.53 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.90; Н 8.30; N 8.55. C₃₂H₅₄N₄Se₂. Вычислено, %: С 58.88; Н 8.34; N 8.58. М 652.73.

3.3.3 Синтез 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]-3-(галогенарил)селеномочевин

N-(Фенилкарбамоселеноил)адамантан-1-илкарбоксами́д (15a). Получена аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль) адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.0694 г (0.75 ммоль) анилина и 0.076 г (0.75 ммоль) Et₃N. Выход 99 мг (37%), Т.пл. 132–133 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.61–1.82 м (6H, Ad); 1.86–2.06 м (9H, Ad); 7.17–7.47 м (4H, CH_{аром}); 7.56–7.62 м (1H, CH_{аром}); 10.75 с (1H, —NHCO—); 12.98 с (1H, NH—Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.4 с (3C, Ad); 35.5 с (3C, Ad); 36.8 с (3C, Ad); 41.6 с (1C, Ad); 125.1 с (2C, C_{аром}); 126.8 с (1C, C_{аром}); 128.6 с (2C, C_{аром}); 138.8 с (1C, C_{аром}); 178.4 с (1C, C(O)); 180.5 с (1C, C(Se)). Найдено, %: С 59.85; Н 6.10; N 7.80. C₁₈H₂₂N₂OSe. Вычислено, %: С 59.83; Н 6.14; N 7.75.

N-[(2-Фторфенил)амино]карбамоселеноил}адамантан-1-карбоксами́д (15b). Получен аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль) адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.0828 г (0.75 ммоль) 2-фторанилина и 0.076 г (0.75 ммоль) триэтиламина. Выход 110 мг (39%), т.пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.55–1.75 м (3H, Ad); 1.75–1.83 м (6H, Ad); 1.83–2.05 м (6H, Ad); 7.07–7.25 м (1H, CH_{аром}); 7.26–7.53 м (2H, CH_{аром}); 8.05–8.22 м (1H, CH_{аром}); 10.25 с (1 H, —NHCO—); 11.03 с (1H, NH—Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.3 с (3C, Ad); 35.6 с (3C, Ad); 36.5 с (3C, Ad); 41.5 с (1C, Ad); 115.3 с (1C, C_{аром}); 121.2 с (1C, C_{аром}); 124.1 с (1C, C_{аром}); 124.8 д (1C, C_{аром}); 126.3 с (1C, C_{аром}); 159.5 д (1C, C_{аром}, J 242.84 Гц); 178.4 с (1C, C(O)); 180.5 с (1C, C(Se)). Найдено, %: С 56.95; Н 5.64; N 7.33. C₁₈H₂₁FN₂OSe. Вычислено, %: С 56.99; Н 5.58; N 7.38.

N-[(3-Фторфенил)амино]карбамоселеноил}адамантан-1-карбоксами́д (15c). Получен аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль) адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.0828 г (0.75 ммоль) 3-фторанилина и 0.076 г (0.75 ммоль) триэтиламина. Выход 139 мг (49%), т.пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР ¹H

(DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.55–1.76 м (3H, Ad); 1.76–1.84 м (6H, Ad); 1.84–2.05 м (6H, Ad); 7.07–7.25 м (2H, CH_{arom}); 7.26–7.54 м (1H, CH_{arom}); 8.05–8.23 м (1H, CH_{arom}); 10.26 с (1H, –NHCO–); 11.09 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 27.3 с (3C, Ad); 35.3 с (3C, Ad); 37.0 с (3C, Ad); 41.5 с (1C, Ad); 110.0 с (1C, C_{arom}); 110.1 с (1C, C_{arom}); 115.5 с (1C, C_{arom}); 130.5 с (1C, C_{arom}); 151.4 с (1C, C_{arom}); 161.3 д (1C, C_{arom}, J 241.70 Гц); 178.3 с (1C, C(O)); 180.1 с (1C, C(Se)). Найдено, %: C 56.96; H 5.69; N 7.36. C₁₈H₂₁FN₂OSe. Вычислено, %: C 56.99; H 5.58; N 7.38.

***N*-{[(4-Фторфенил)амино]карбамоселеноил}адамантан-1-карбоксамид (15d).** Получен аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль) адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.0828 г (0.75 ммоль) 4-фторанилина и 0.076 г (0.75 ммоль) триэтиламина. Выход 133 мг (47%), т.пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.66–1.73 м (6H, Ad); 1.88–2.03 м (9H, Ad); 7.06–7.23 м (2H, CH_{arom}); 7.48–7.61 м (2H, CH_{arom}); 10.05 с (1H, –NHCO–); 10.69 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 27.4 с (3C, Ad); 35.6 с (3C, Ad); 37.2 с (3C, Ad); 41.5 с (1C, Ad); 115.3 с (1C, C_{arom}); 115.5 с (1C, C_{arom}); 121.7 с (2C, C_{arom}); 133.9 с (1C, C_{arom}); 161.5 д (1C, C_{arom}, J 242.84 Гц); 178.4 с (1C, C(O)); 180.1 с (1C, C(Se)). Найдено, %: C 56.92; H 5.63; N 7.35. C₁₈H₂₁FN₂OSe. Вычислено, %: C 56.99; H 5.58; N 7.38.

***N*-{[(3-Хлорфенил)амино]карбамоселеноил}адамантан-1-карбоксамид (15e).** Получен аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль) адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.0951 г (0.75 ммоль) 3-хлоранилина и 0.076 г (0.75 ммоль) триэтиламина. Выход 174 мг (59%), т.пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м.д.: 1.65–1.74 м (6H, Ad); 1.89–2.04 м (9H, Ad); 7.02–7.23 м (2H, CH_{arom}); 7.25–7.52 м (2H, CH_{arom}); 10.66 с (1H, –NHCO–); 12.92 с (1H, NH–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.д.: 27.3 с (3C, Ad); 35.5 с (3C, Ad); 36.8 с (3C, Ad); 41.6 с (1C, Ad); 123.1 (1C, C_{arom}); 124.1 (1C, C_{arom}); 126.0 (1C, C_{arom}); 130.2 (1C, C_{arom}); 132.6 (1C, C_{arom}); 139.5 (1C, C_{arom}); 179.5 (1C, C(O)); 180.6 с (1 C, C(Se)). Найдено, %: C 54.69; H 5.40; N 7.12. C₁₈H₂₁ClN₂OSe. Вычислено, %: C 54.62; H 5.35; N 7.08.

***N*-{[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]карбамоселеноил}адамантан-1-карбоксамид (15f).** Получен аналогично соединению **13.1a** из 0.2 г (0.75 ммоль)

адамантан-1-илкарбонилизоселеноцианата, 0.1086 г (0.75 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина и 0.076 г (0.75 ммоль) триэтиламина. Выход 162 мг (52%), т.пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.15–1.23 м (3H, Ad); 1.66–1.74 м (6H, Ad); 1.75–2.04 м (6H, Ad); 7.13–8.05 м (3H, CH_{arom}); 10.70 с (1H, $-\text{NH}\text{CO}-$); 12.79 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 27.5 с (3C, Ad); 35.5 с (3C, Ad), 36.8 с (3C, Ad), 41.6 с (1C, Ad), 116.4 с (1C, C_{arom}), 118.2 (1C, C_{arom}); 125.8 с (1C, C_{arom}); 126.9 с (1C, C_{arom}); 135.1 с (1C, C_{arom}); 155.1 д (1C, C_{arom} , J 246.3 Гц); 179.2 с (1C, $\text{C}(\text{O})$); 180.7 с (1C, $\text{C}(\text{Se})$). Найдено, %: C 52.30; H 4.93; N 6.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FCIN}_2\text{OSe}$. Вычислено, %: C 52.25; H 4.87; N 6.77.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного диссертационного исследования разработаны оригинальные и эффективные препаративные подходы к синтезу новых изонитрилов, изоселеноцианатов и функциональных производных селеномочевины адамантанового ряда, получены новые соединения указанных классов и проведена сравнительная оценка их физико-химических и биологических свойств. На основании выполненных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые разработаны эффективные подходы к получению изонитрилов адамантанового ряда по реакции внедрения дихлоркарбена, генерируемого из хлороформа, по аминогруппе, исключаящие использование четвертичных аммониевых солей в качестве катализаторов межфазного переноса.

2. Установлено, что при получении изонитрилов адамантанового ряда из адамантилсодержащих аминов с дихлоркарбеном замена 50 %-ного водного раствора NaOH на *t*-BuOK и замена растворителя (CH_2Cl_2) на систему растворителей *t*-BuOH/ CH_2Cl_2 (1:1) с одновременным исключением из реакции Aliquat 336 позволяет увеличить конверсию амина с 81 % до 92 % и селективность реакции образования изонитрила из амина с 70 % до 98 %.

3. Разработан двухстадийный подход для получения адамантилсодержащих изоселеноцианатов, предусматривающий выделение изонитрила и его последующее селенирование элементарным селеном в присутствии триэтиламина в гексане.

4. Осуществлен целенаправленный синтез селеномочевин трёх структурных типов: 1-[(адамантан-1-ил)алкил]-3-арилселеномочевины, симметричные бис-селеномочевины с полиметиленовым мостиком и 1-[(адамантан-1-ил)карбонил]-3-арилселеномочевины. Разработаны препаративные способы их получения и выделения; выходы 1,3-дизамещённых селеномочевин составили 23–83 %, бис-селеномочевин — 27–84 %, карбонилселеномочевин — 37–59 %.

5. Проведено комплексное исследование реакционной способности селеномочевин в отношении свободных радикалов в тестах: DPPH, ABTS, TEAC_{CUPRAC}, TEAC_{FRAP}, NBT, FIC и улавливания NO[•]. Установлено, что активность в DPPH-тесте достигает 73,54 %, в NBT-тесте — 56,52 %, в реакции с NO[•] — 54,35 %, а восстановительная способность в CUPRAC- и FRAP-тестах в большинстве случаев превышает активность Тролокса.

6. Установлены закономерности типа «структура–свойство» для синтезированных соединений. Для селеномочевин показано влияние строения заместителей и природы атома халькогена на их физико-химические свойства. Методами ¹⁹F-ЯМР-спектроскопии и расчетами с использованием программного обеспечения ANATOLIA установлены взаимодействия между ядрами ¹H и ¹⁹F бензольного кольца в селеномочевинах с 2-фторфенильной группой.

7. Установлены QSAR-зависимости влияния строения изоселеноцианатов и селеномочевин на различные виды биологической активности соединений: цитотоксическая и генотоксическая, ингибирующая в отношении hsEH, антиоксидантная, хелатирующая. Найдены соединения, проявляющие высокую цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток HCT-116, MCF-7, PC-3 и A549, а также высокую ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека *in vitro* с одновременно высокой антиоксидантной и антирадикальной активностью.

8. Выявлены соединения-лидеры **13.1d**, **13.1g** и **13.1b**, сочетающие высокую ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека (IC₅₀ = 49,1–131,4 нМ) с выраженной антирадикальной и антиоксидантной активностью: ингибирование DPPH составило 70,75–71,82 %, ABTS — 47,21–64,55 %.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Antioxidant activity of thiourea derivatives: An experimental and theoretical study / Huong D.Q.; Bay M.V.; Nam P.C. *J. Mol. Liq.* – 2021. – Vol. 340. – Art. 117149. – DOI: 10.1016/j.molliq.2021.117149
2. Novel N,N'-Disubstituted Selenoureas as Potential Antioxidant and Cytotoxic Agents / Calvo-Martín G.; Plano D.; Encío I.; Sanmartín C. *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, No. 5. – P. 777. – DOI: 10.3390/antiox10050777
3. Ruberte A.C., Ramos-Inza S., Aydillo C., Talavera I., Encío I., Plano D., Sanmartín C. *Antiox.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1–16. – DOI: 10.3390/antiox9010055
4. Mal'tseva V.N., Goltyaev M.V., Turovsky E.A., Varlamova E.G. Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Properties of Selenium-Containing Agents: Their Role in the Regulation of Defense Mechanisms against COVID-19 // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 4. Article 2360. – DOI: 10.3390/ijms23042360
5. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 180. – P. 62–76. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
6. Lee K.S.S., Ng J.C., Yang J., Hwang S.H., Morisseau C., Wagner K., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 28. – Art. 115735. – DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115735
7. Ota K., Hammock B.D. *Science*. – 1980. – Vol. 207. – P. 1479–1481. – DOI: 10.1126/science.7361100
8. Domingues M.F., Callai-Silva N., Piovesan A.R., Carlini C.R. *Front. Mol. Neurosci.* – 2020. – Vol. 12. – P. 325. – DOI: 10.3389/fnmol.2019.00325
9. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – P. 3732–3737. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.05.011

10. Burnistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* – 2018. – Vol. 76. – P. 510–527. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
11. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* – 2019. – Vol. 220. – P. 48–53. – DOI: 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
12. 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
13. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Мориссо 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
14. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 18901–18906. – DOI: 10.1073/pnas.0809765105
15. 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. – Vol. 297. – P. F740–F748. – DOI: 10.1152/ajprenal.00098.2009
16. Lockhart Jamieson K., Darwesh A.M., Sosnowski D.K., Zhang H., Shah S., Zhabuyevy 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. – Vol. 22. – P. 1691. – DOI: 10.3390/ijms22041691
17. 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. – Vol. 52. – P. 314–323. – DOI: 10.1097/FJC.0b013e318185fa3c
18. Schmelzer, K.R.; Kubala, L.; Newman, J.W.; Kim, I.-H.; Eiserich, J.P.; Hammock, B.D. Soluble Epoxide Hydrolase is a Therapeutic Target for Acute Inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 9772–9777. – DOI: 10.1073/pnas.0503279102
19. Kasagami T., Kim I.-H., Tsai H.-J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, No. 6. – P. 1784–1789. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.01.069

20. López Ó., Maza S., Ulgar V., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65. – P. 2556–2566. – DOI: 10.1016/j.tet.2009.01.038
21. Koketsu M., Suzuki N., Ishihara H. *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 6473–6475. – DOI: 10.1021/jo990096j
22. Zakrzewski J., Huras B., Kielczewska A., Krawczyk M., Hukpo J., Jaszczuk K. *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – P. 2457. – DOI: 10.3390/molecules24132457
23. Hemantha H.P., Sureshbabu V.V. *J. Peptide Sci.* – 2010. – Vol. 16. – P. 644–651. – DOI: 10.1002/psc.1276
24. Zakrzewski, J.; Huras, B.; Kielczewska, A. *Synthesis*. – 2016. – Vol. 48. – P. 85. – DOI: 10.1055/s-0035-1560481
25. Климочкин Ю.Н.; Моисеев И.К.; Абрамов О.В.; и др. *Pharm. Chem. J.* – 1991. – Vol. 25. – P. 489–492. – DOI: 10.1007/BF00772006
26. Бутов Г.М.; Мохов В.М.; Цапкова Ю.П.; Антипин Р.Л.; Гаврилова А.Ю.; Зык Н.В. *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, No. 6. – P. 929–930. – DOI: 10.1134/S1070428010060266
27. Jones P.D., Wolf N.M., Morisseau C. et al. // *Anal. Biochem.* – 2005. – Vol. 343, No. 1. – P. 66–75. – DOI: 10.1016/j.ab.2005.03.041
28. Delaney J.S. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2004. – Vol. 44, No. 3. – P. 1000–1005. – DOI: 10.1021/ci034243x
29. Daina A., Michielin O., Zoete V // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42717. – DOI: 10.1038/srep42717
30. Molinspiration [Электронный ресурс]. – URL: <https://molinspiration.com/> (дата обращения: 02.03.2023).
31. Maeda H., Takashima M., Sakata K., Watanabe T., Honda M., Segi M. *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 415–417. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.11.069

32. Koketsu M., Takakura N., Ishihara H. *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32. – P. 3075–3079. – DOI: 10.1081/SCC-120013001
33. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 6333–6335. – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01251-5
34. Keil D., Hartmann H. *Synthesis.* – 2004. – Vol. 2004, No. 1. – P. 15–16. – DOI: 10.1055/s-2003-44349
35. Koketsu M., Fukuta Y., Ishihara H. *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 1008–1011. – DOI: 10.1021/jo015872d
36. Sivapriya K., Suguna P., Banerjee A., Saravanan V., Rao D.N., Chandrasekaran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 6387–6391. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.07.085
37. Campos M.P., Hendricks M.P., Beecher A.N., Walravens W., Swain R.A., Cleveland G.T., Hens Z., Sfeir M.Y., Owen J.S. *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139. – P. 2296–2305. – DOI: 10.1021/jacs.6b11021
38. Klayman D.L., Shine R.J. *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34. – P. 3549–3551. – DOI: 10.1021/jo01263a070
39. 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. – Vol. 53. – P. 11869–11872. – DOI: 10.1039/C7CC07148E
40. Sogabe S., Ando H., Koketsu M., Ishihara H. *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 6603–6606. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.07.009
41. 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. – Vol. 138. – P. 761–773. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.06.048
42. Alcolea V., Plano D., Karelia D.N., Palop J.A., Amin S., Sanmartín C., Sharma A.K. *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 113. – P. 134–144. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.042

43. Proshin A.N., Serkov I.V., Lermontov A.S. et al. Novel bicyclic derivatives of 1,3-selenazine. *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – Vol. 62. – P. 142–146. – DOI: 10.1007/s11172-013-0021-5
44. Satchell D.P.N., Satchell R.S. The kinetics and mechanism of aminolysis of isothiocyanates // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 1990. P. 1415–1420. – DOI: 10.1039/P29900001415
45. Boccanfuso A.M., Griffin D.W., Dunlap R.B., Odom J.D. The reaction of *p*-tolyl isoselenocyanate with primary and secondary amines: A multinuclear magnetic resonance study // *Bioorg. Chem.* 1989. Vol. 17. P. 231–239. – DOI: 10.1016/0045-2068(89)90023-0
46. Bulka E., Ahlers K.D., Tuček E. *Chem. Ber.* – 1967. – Vol. 100. – P. 1367–1372. – DOI: 10.1002/cber.19671000439
47. Hoffmann P., Gokel G., Marquarding D., Ugi I. Isonitrile Syntheses // *Isonitrile Chemistry* / ed. I. Ugi. – New York: Academic Press, 1971. – P. 9–40. – DOI: 10.1016/B978-0-12-706150-4.50007-1
48. Henriksen L., Ehrbar U. *Synthesis.* – 1976. – Vol. 1976, No. 8. – P. 519–521. – DOI: 10.1055/s-1976-24102
49. Collard-Charon C., Renson M. *Bull. Soc. Chim. Belges.* – 1962. – Vol. 71. – P. 531–540. – DOI: 10.1002/bscb.19620710909
50. Suzuki H., Usuki M., Hanafusa T. *Synthesis.* – 1979. – Vol. 1979. – P. 705–707. – DOI: 10.1055/s-1979-28803
51. Stolte, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1886. – Vol. 19. – P. 2350. – DOI: 10.1002/cber.188601902157
52. Jensen, K. A.; Frederiksen, E. Kompleksverbindungen von 4-Phenyl-selenosemicarbazid. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* 1936, 230 (1–2), 31–33. – DOI: 10.1002/zaac.19362300104
53. Barton D.H.R., Parekh S.I., Tajbakhsh M., Theodorakis E.A., Tse C.L. *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50. – P. 639–654. – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80783-3

54. Su W.K., Liang X.R. J. Indian Chem. Soc., 2003, 80, 645–647 – URL: <https://zenodo.org/record/5839888/files/645-647.pdf>.
55. Cotarca, L.; Geller, T.; Répási, J. Org. Process Res. Dev. – 2017. – Vol. 21. – P. 1439. – DOI: 10.1021/acs.oprd.7b00220
56. Fernández-Bolaños J. G., López Ó., Ulgar V., Maya I., Fuentes J. Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45. – P. 4081–4084. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.03.143
57. Douglas I.B. J. Am. Chem. Soc. – 1937. – Vol. 59. – P. 741. – DOI: 10.1021/ja01283a041
58. Angeli A., Carta F., Bartolucci G., Supuran C.T. Bioorg. Med. Chem. – 2017. – Vol. 25. – P. 3567–3573. – DOI: 10.1016/j.bmc.2017.05.014
59. Moideen M., Ramaiah K., Rakesh G., Anandaram S. Phosp. Sulf. Silic. Relat. Elem. – 2019. – Vol. 195. – P. 1–7. – DOI: 10.1080/10426507.2019.1699924
60. Musthafa M., Konakanchi R., Ganguly P., Balachandran C., Aoki S., Sreekanth A. J. Biomol. Struct. Dyn. – 2021. – Vol. 39. – P. 4346–4361. – DOI: 10.1080/07391102.2020.1778531
61. Ben Dahman Andaloussi, M.; Mohr, F. J. Organomet. Chem. – 2010. – Vol. 695. – P. 1276. – DOI: 10.1016/j.jorganchem.2010.02.021
62. Heimgartner, H.; Zhou, Y.; Atanasov, P. K.; Sommen, G. L. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2008. – Vol. 183. – P. 840. – DOI: 10.1080/10426500801898135
63. Yurino T. Nucleophilic Isocyanation / T. Yurino, T. Ohkuma // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, № 10. – P. 4719–4724. – DOI: 10.1021/acsomega.9b04073
64. Salami S.A., Siwe-Noundou X., Krause R.W.M. A more sustainable isocyanide synthesis from N-substituted formamides using phosphorus oxychloride in the presence of triethylamine as solvent // Molecules. 2022. Vol. 27, No. 20. Art. 6850. – DOI: 10.3390/molecules27206850

65. Waibel K.A., Nickisch R., Möhl N., Seim R., Meier M.A.R. A more sustainable and highly practicable synthesis of aliphatic isocyanides // *Green Chem.* 2020. Vol. 22, No. 3. P. 933–941. – DOI: 10.1039/C9GC04070F

66. Creedon S.M., Crowley H.K., McCarthy D.G. Dehydration of formamides using the Burgess Reagent: a new route to isocyanides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1998. P. 1015–1018. – DOI: 10.1039/A708081F

67. Guchhait S.K., Priyadarshani G., Chaudhary V., Seladiya D.R., Shah T.M., Bhogayta N.P. One-pot preparation of isocyanides from amines and their multicomponent reactions: crucial role of dehydrating agent and base // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3, No. 27. P. 10867–10874. – DOI: 10.1039/C3RA40347E

68. Gokel G.W., Widera R.P., Weber W.P. Phase-transfer Hofmann carbylamine reaction: tert-butyl isocyanide // *Org. Synth.* 1976. Vol. 55. P. 96. – DOI: 10.15227/orgsyn.055.0096

69. Губен И. Методы органической химии: в 4 т. Т. 4, вып. 1, кн. 1 / пер. с нем. с доп.; под ред. А. Я. Берлина, Г. И. Браза, Н. И. Гаврилова и Я. Ф. Комиссарова. – М.; Л.: Государственное научно-техническое изд-во химической литературы, 1949. – 770 с. (Сквозная пагинация выпуска: с. 1–770.).

70. Губен И. Методы органической химии: в 4 т. Т. 4, вып. 1, кн. 2 / пер. с нем. с доп.; под ред. А. Я. Берлина, Г. И. Браза, Н. И. Гаврилова и Я. Ф. Комиссарова. – М.; Л.: Государственное научно-техническое изд-во химической литературы, 1949. – 602 с. (Сквозная пагинация выпуска: с. 771–1372.).

71. Кузнецов Я.П., Рассказова Е.В., Питушкин Д.А., Ештуков А.В., Васипов В.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ.* 2021, 57, 929–941. [Kuznetsov Y.P., Rasskazova E.V., Pitushkin D.A., Eshtukov A.V., Vasipov V.V., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 1036–1046.]. – DOI: 10.31857/S0514749221070028

72. Кузнецов Я.П., Питушкин Д.А., Ештукова-Щеглова Е.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.* 2022, 71, 2467–2472 [Kuznetsov Y.P., Pitushkin D.A., Eshtukova-Shcheglova E.A., Burmistrov V.V., Butov G.M.,

Novakov I.A. Russ. Chem. Bull. 2022, 71, 2467–2472.]. – DOI: 10.1007/s11172-022-3675-z

73. Кузнецов Я.П., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. ЖОрХ. 2022, 58, 1056–1062 [Kuznetsov Y.P., Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. Russ. J. Org. Chem. – 2022, 58, 1398–1402.]. – DOI: 10.1134/S1070428022100025

74. Burmistrov V.V., Morissier K., Babkov D.A., Golubeva T., Pitushkin D.A., Sokolova E.V., Vasipov V., Kuznetsov Y.P., Bazhenov S.V., Novoyatlova U.S., Bondarev N.A., Manuhkov I.V., Osipova V., Berberova N., Spasov A.A., Butov G.M., Hammock B.D. Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 1–23. – DOI: 10.3390/ijms231810710

75. Merino-Montiel P., Maza S., Martos S., López Ó., Maya I., Fernández-Bolaños J.G. Eur. J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 48. – P. 582–592. – DOI: 10.1016/j.ejps.2012.12.016

76. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Hassan T.U., Bano A. J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2014. – Vol. 28. – P. 60–68. – DOI: 10.1002/jbt.21536

77. Zakrzewski J., Krawczyk M. Phosp. Sulf. Silic. Relat. Elem. – 2009. – Vol. 184. – P. 1880–1903. – DOI: 10.1080/10426500802391692

78. Díaz M., Lucio H., Moreno E., Espuelas S., Aydillo C., Jiménez-Ruiz A., Toro M.Á., Gutiérrez K.J., Martínez-Merino V., Cornejo A., Palop J.A., Sanmartín C., Plano D. Antimicrob. Agents Chemoth. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–50. – DOI: 10.1128/aac.02200-18

79. Hussain R.A., Badshah A., Shah A. Appl. Organomet. Chem. – 2014. – Vol. 28. – P. 61–73. – DOI: 10.1002/aoc.3093

80. Zielińska-Błajet M., Najdek J. Mater. – 2021. – Vol. 14. – P. 1–13. – DOI: 10.3390/ma14030600

81. Ziad M., Ranem K., Haythem A. S., Nael A., Saleh A.A. Heliyon. – 2022. – Vol. 8. – P. 1–13. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10709

82. Angeli A., Ferraroni M., Da'dara A.A., Selleri S., Pinteala M., Carta F., Skelly P.J., Supuran C.T. J. Med. Chem. – 2021. – Vol. 64. – P. 10418–10428. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00840

83. Ciccone V., Filippelli A., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 2983. – DOI: 10.3390/ijms21082983
84. Genah S., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 159. – Art. 104964. – DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104964
85. Al-Tamimia A.M.S., Etxebeste-Mitxeltoarena M., Sammartín C., Jiménez-Ruiz A., Syrjänen L., Parkkila S., Selleri S., Carta F., Angeli A., Supuran C.T. *Bioorg. Chem.* – 2019. – Vol. 86. – P. 339–345. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.069
86. Díaz M., Palop J.A., Sammartín C., Lizarraga E. *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2017. – Vol. 127. – P. 1663–1674. – DOI: 10.1007/s10973-016-5645-x
87. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Lal B., Khan I.A. *Austral. J. Chem.* – 2013. – Vol. 66. – P. 622–632. – DOI: 10.1071/CH12570
88. Hussain R.A., Badshah A., Pezzuto J.M., Ahmed N., Kondratyuk T.P., Park E.J. *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2015. – Vol. 148. – P. 197–208. – DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.04.024
89. Bian G., Yang S., Huang H., Zong H., Song L., Fan H., Sun X. *Chem. Sci.* – 2016. – Vol. 7. – P. 932–938. – DOI: 10.1039/C5SC03780H
90. Takahashi H., Nishina A., Fukumoto R., Kimura H., Toketsu M., Ishihara H. *Life Sci.* – 2005. – Vol. 76. – P. 2185–2192. – DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.037
91. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. *Органическая химия* / пер. с нем. П. Б. Терентьева и С. С. Чуранова ; под ред. В. М. Потапова. – М. : Химия, 1979. – 782 с.
92. *Химия карбенов* / О. М. Нефедов, А. И. Иоффе, Л. Г. Менчинов. – М.: Химия, 1990. – 304 с. – ISBN 5-7245-0568.
93. Litaïem Y., Dhahbi M. Physicochemical Properties of an Hydrophobic Ionic Liquid (Aliquat 336) in a Polar Protic Solvent (Formamide) at Different Temperatures // *Journal of Dispersion Science and Technology.* – 2015. – Vol. 36, No. 5. – P. 641. – DOI: 10.1080/01932691.2013.862170
94. *Chemische Berichte.* – 1948. – Vol. 81. – P. 426, 429, 433. – DOI: 10.1002/cber.19480810515

95. Koch H., Haaf W., *Org. Synth.* – 1964. – Vol. 44. – P. 1. – DOI: 10.15227/orgsyn.044.0001
96. Saverio Z. *J. Chem. Educ.* – 1948. – Vol. 25. – P. 481. – DOI: 10.1021/ed025p481
97. Shah P., Westwell A.D. The role of fluorine in medicinal chemistry // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2007. Vol. 22, No. 5. P. 527–540. – DOI: 10.1080/14756360701425014
98. SwissADME [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.swissadme.ch/> (дата обращения: 02.03.2023).
99. Silicos-it [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.silicos-it.be/> (дата обращения: 02.03.2023).
100. Кузнецов Я.П., Ильина Е.С., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.* 2023, 72, 2698–2705 [Kuznetsov Y.P., Ilyina E.S., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull.* 2023, 72, 2698–2705]. – DOI: 10.1007/s11172-023-4075-8
101. Li L., Wu J., Wei L., Lu J., Jiang X. *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86. – P. 446–454. – DOI: 10.1021/acs.joc.0c02179
102. Burnistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28. – P. 2302–2313. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
103. 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
104. Hou, W.; Dong, H.; Zhang, X.; Wang, Y.; Su, L.; Xu, H. Selenium as an emerging versatile player in heterocycles and natural products modification. *Drug Discov. Today.* – 2022. – Vol. 27. – P. 2268. – DOI: 10.1016/j.drudis.2022.03.020
105. Salamone, M.; Martella, R.; Bietti, M. Hydrogen Abstraction from Cyclic Amines by the Cumyloxyl and Benzyloxyl Radicals. The Role of Stereoelectronic Effects and of Substrate/Radical Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – P. 8556–8561. – DOI: 10.1021/jo3015352

106. Pathak, P.; Novak, J.; Naumovich, V.; Grishina, M.; Balkrishna, A.; Sharma, N.; Sharma, V.; Potemkin, V.; Verma, A. Polyphenolic rich extract of *Oroxylum indicum* alleviate β -glucuronidase activity via down-regulate oxidative stress: Experimental and computational studies. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 29. – Art. 101804. – DOI: 10.1016/j.bcab.2020.101804
107. Sadeer, N.B.; Montesano, D.; Albrizio, S.; Zengin, G.; Mahomoodally, M.F. The versatility of antioxidant assays in food science and safety—Chemistry, applications, strengths, and limitations. *Antioxidants.* – 2020. – Vol. 9. – P. 709. – DOI: 10.3390/antiox9080709
108. Phaniendra, A.; Jestadi, D.B.; Periyasamy, L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various dis-eases. *Indian J. Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 30. – P. 11–26. – DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0
109. Osipova, V.; Polovinkina, M.; Osipova, A.; Gracheva, Y.; Okhlobystin, A. In silico and in vitro evaluation of biological activity of some organic sulfur-containing compounds. *Turk. J. Chem.* – 2019. – Vol. 43. – P. 1336–1349. – DOI: 10.3906/kim-1904-40
110. Polovinkina, M.A.; Osipova, V.P.; Osipova, A.D.; Berberova, N.T.; Velikorodov, A.V.; Matishov, G.G. Activity of Hydroxy Derivatives of Chalcones toward Superoxide Anion Radical. *Dokl. Chem.* – 2021. – Vol. 500. – P. 184–187. – DOI: 10.1134/S0012500821090032
111. Osipova, V.; Gracheva, Y.; Polovinkina, M.; Burmistrova, D.; Berberova, N. Antioxidant Activity and Cytotoxicity of Aromatic Oligosulfides. *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – P. 3961. – DOI: 10.3390/molecules27123961
112. Loscalzo, J. The identification of nitric oxide as endothelium-derived relaxing factor. *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113. – P. 100–103. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301577
113. Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods.* – 1983. – Vol. 65. – P. 55–63. – DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4

114. Kotova, V.Y.; Manukhov, I.V.; Zavilgelskii, G.B. Lux-biosensors for Detection of SOS-response, Heat Shock, and Oxidative Stress. *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2010. – Vol. 46. – P. 781–788. – DOI: 10.1134/S0003683810080089

115. Kessenikh, A.G.; Novoyatlova, U.S.; Bazhenov, S.V.; Stepanova, E.A.; Khrulnova, S.A.; Gnuchikh, E.Y.; Kotova, V.Y.; Kudryavtseva, A.A.; Bermeshev, M.V.; Manukhov, I.V. Constructing of *Bacillus subtilis*-Based Lux-Biosensors with the Use of Stress-Inducible Promoters. *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 9571. – DOI: 10.3390/ijms22179571

116. Bazhenov, S.; Novoyatlova, U.; Scheglova, E.; Fomin, V.; Khrulnova, S.; Melkina, O.; Chistyakov, V.; Manukhov, I. Influence of the luxR Regulatory Gene Dosage and Expression Level on the Sensitivity of the Whole-Cell Biosensor to Acyl-Homoserine Lactone. *Biosensors.* – 2021. – Vol. 11. – P. 166. – DOI: 10.3390/bios11060166

117. Goryanin, I.I.; Kotova, V.Y.; Krasnopeeve, E.D.; Manukhov, I.V.; Chubukov, P.A.; Balabanov, V.P.; Chalkin, S.F.; Shatrov, T.Y.; Zavilgelsky, G.B. Genotoxic action of the 1,1-dimethylhydrazine determined by alkylating compounds appearing in the result of oxidation and hydrogen peroxide. *Tr. MIPT.* – 2013. – Vol. 5. – P. 103–111.

118. Kessenikh, A.; Gnuchikh, E.; Bazhenov, S.; Bermeshev, M.; Pevgov, V.; Samoilov, V.; Shorunov, S.; Maksimov, A.; Yaguzhinsky, L.; Manukhov, I. Genotoxic effect of 2,2'-bis(bicyclo[2.2.1] heptane) on bacterial cells. *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 16. – P. e0228525. – DOI: 10.1371/journal.pone.0228525

119. Sazykin, I.S.; Sazykina, M.A.; Khmelevtsova, L.E.; Mirina, E.A.; Kudeevskaya, E.M.; Rogulin, E.A.; Rakin, A.V. Biosensor-based Comparison of the Ecotoxicological Contamination of the Wastewaters of Southern Russia and Southern Germany. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 13. – P. 945–954. – DOI: 10.1007/s13762-016-0936-0

120. PASSOnline [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.way2drug.com/-PASSOnline/methods.php/> (дата обращения: 02.03.2023).

121. SwissTargetPrediction [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.swisstargetprediction.ch/> (дата обращения: 02.03.2023).