

## АДАМАНТАНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭФИРОВ И АМИДОВ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

© 2006 В.А. Ермохин, П.П. Пурыгин, Ю.П. Зарубин<sup>1</sup>

Синтезирован ряд адамантанзамещенных производных анестезина, прокаина, прокаинамида и метоклопрамида.

### Введение

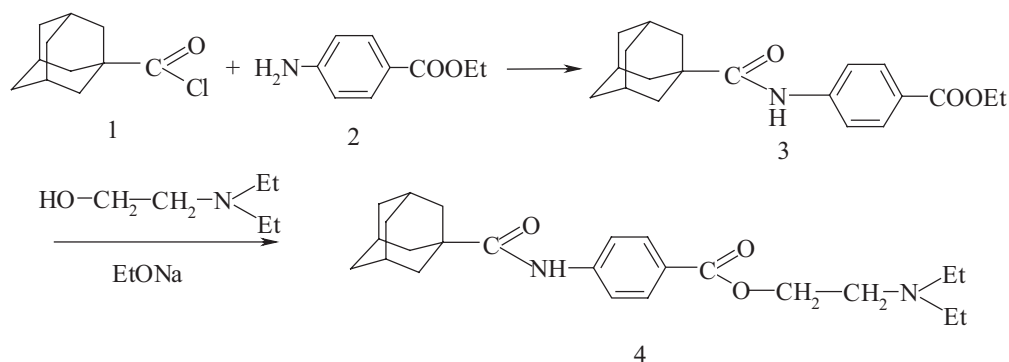
Из литературы известно [1, 2], что производные N-(адамантоил-1)-фенилантраниловой кислоты, а также N-адамантоилпроизводных антраниловой кислоты проявляют не только противовоспалительную активность, но и заметное анальгезирующее действие. При этом введение адамантильного остатка заметно снижает токсичность этих соединений. Амиды адамантанкарбоновой кислоты оказывают выраженное седативное действие, введение метильных групп в адамантановое ядро приводит к резкому увеличению гидрофобности липидной растворимости и усилению седативной активности. Так, например, в качестве антиаллергического средства предложена 2-(1-адамантилкарбоксамидо)фенилуксусная кислота [3]. Исходя из вышесказанного, с целью получения новых N-адамантоилпроизводных мы осуществили модификацию следующих фармакологически активных соединений: этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (анестезин), 4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]бензоата (прокаин), 4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамида (прокаинамид) и 4-адамантоиламино-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида (метоклопрамид), представляющих собой замещенные сложные эфиры и амиды 4-аминобензойной кислоты.

Анестезин и прокаин используются для инфильтрационной и проводниковой анестезии. По сравнению с современными местными анестетиками (лидокаином, бупивакаином и др.) прокаин обладает менее сильной анестезирующей активностью. Однако в связи с относительно малой токсичностью, большой терапевтической широтой и дополнительными ценными фармакологическими свойствами, позволяющими использовать его в различных областях медицины, он до сих пор имеет широкое применение. В организме новокаин относительно быстро гидролизует, образуя 4-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол. Метоклопрамид является специфическим блокатором дофаминовых (D-2) рецепторов, а также серотониновых (5-HT<sub>2</sub>) рецепторов, агонистом некоторых периферических

<sup>1</sup>Владимир Анатольевич Ермохин, Петр Петрович Пурыгин, Юрий Павлович Зарубин, кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

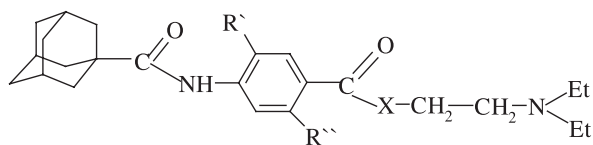
*m*-холинорецепторов. Метоклопрамид также обеспечивает некоторую аналгезию при спазме гладкомышечных органов (например, при почечной или печеночной колике) благодаря холиномиметическому и антидофаминергическому эффекту.

По химической структуре применяемые в настоящее время анестетики являются слабыми основаниями, которые плохо растворяются в воде, поэтому для введения в ткани используются их соли, хорошо растворимые в воде и легко диффундирующие в ткани. Для проявления местноанестезирующей активности препарат должен пройти через мембрану нервного волокна, следовательно, в тканях должен произойти гидролиз соли местного анестетика с освобождением анестетика-основания, хорошо растворимого в жирах и проникающего через фосфолипидную мембрану. От растворимости местного анестетика в липидах зависит проникновение его через мембрану клетки, однако и при одинаковой липидорастворимости они могут различаться по силе и продолжительности действия, что обусловлено особенностями химической структуры, определяющими неодинаковое сродство их к рецепторам. Введение адамантанового ядра должно привести к резкому возрастанию гидрофобности полученных соединений и увеличению их липидной растворимости.



Путем введения *N*-адамантоильной группы ранее было получено производное этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (3) [4], далее действием диэтиламиноэтанола в присутствии этилата натрия в качестве катализатора получают 4-(1-адамантоил)амино *N*-[2-(диэтиламино)этил]бензоат (4).

Соединение 4 было получено также прямым ацилированием соответствующего амина действием хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты. Аналогично были получены 4-(1-адамантоил)амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-бензамид (5) и 4-(1-адамантоил)амино-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамид (6).



4:  $R'=R''=H$ ,  $X=O$ ; 5:  $R'=R''=H$ ,  $X=NH$ ; 6:  $R'=Cl$ ,  $R''=OMe$ ,  $X=NH$

Взаимодействие β-диэтиламиноэтиламида 4-аминобензойной кислоты с 1-адамантоилхлоридом осуществляли по методу Айнхорна в пиридине при 115°C в течение 5 часов, что привело к образованию 1-адамантоилпроизводного (5) с выходом

дом 41%. Синтез соединений 4 и 6 проводили в абсолютном ДМФА при 153°C в течение 4–5 часов с выходами 20 и 71% соответственно.

При использовании в качестве акцептора триэтиламина и проведении реакции непосредственно с гидрохлоридом прокаина в ДМСО или хлороформе при нагревании, а с гидрохлоридом метоклопрамида в пиридине также при нагревании реакцию адамантоилирования провести не удалось, выделяются исходные соединения.

При замене сложноэфирной группы на бензамидную, т. е. при переходе от прокаина к прокаинамиду и 4-амино5-хлор-*N*-(2-диэтиламиноэтил)-2-метоксибензамиду (от синтеза 4 к 5 и 6) выход целевого продукта возрастает, что можно объяснить изменением нуклеофильности атома азота в исходных аминах. Аминогруппа играет роль нуклеофила. В ходе реакции нуклеофильного замещения протон аминогруппы можно отщепить более сильным основанием с образованием соответствующего амида. Далее в отрыве протона конкурируют третичный атом азота и азот аминогруппы соответствующего амина и протонируется либо следующая молекула амина, либо третичный атом азота. При замене сложноэфирной группы в прокаине на бензамидную группу в прокаинамиде выход продукта увеличивается (таблица).

Таблица

**Время реакции, температуры плавления,  $R_f$  и выходы синтезированных соединений**

| Соединение | Время реакции, ч | Т. пл., °C | $R_f$ , этилацетат | Выход, % |
|------------|------------------|------------|--------------------|----------|
| 3          | 1                | 186–188    | 0,84 (гексан)      | 90       |
| 4          | 4                | 158        | 0,68               | 20       |
| 5          | 5                | 155–157    | 0,51               | 41       |
| 6          | 4                | 146–148    | 0,64               | 71       |

В ИК-спектрах соединений для ариламидов 1-адамантанкарбоновой кислоты (4–6) наблюдается поглощение сильной интенсивности 1728–1693  $\text{см}^{-1}$  и 2912–2851  $\text{см}^{-1}$ , отвечающей валентным колебаниям связей  $\text{C}=\text{O}$  амидных групп и  $\text{C}-\text{H}$  связей, соответствующих адамантановому ядру. Поглощение арильного кольца проявляется в области 1404–1450  $\text{см}^{-1}$ . Также наблюдаются полосы поглощения  $\nu$  ( $\text{N}-\text{H}$ ) в области 3410–3198  $\text{см}^{-1}$  и  $\delta$  ( $\text{N}-\text{H}$ ) в области 1285–1253  $\text{см}^{-1}$ .

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах 1-адамантоилариламидов протоны имеют характерную величину химического сдвига и константу спин-спиновой взаимодействия. В спектрах характерны три сигнала протонов каркаса адамантана в области 1.70–2.21 м.д. Также характерен сигнал протона амидной группы 9.4–8.69 м.д. ( $^1\text{H}$ ).

В случае 4-(1-адамантоил)амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензоата фенильное кольцо представлено квартетом 7.84 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия, равной 8 Гц. В спектре 4-(1-адамантоил)амино-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида и 4-(1-адамантоил)амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида присутствует сигнал протона бензамидной группы в интервале 7.59–7.84 м.д.

## Экспериментальная часть

Структуры синтезированных соединений подтверждали методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Инфракрасный спектр синтезированных соединений регистрировали на спектрофотометре ИКС-29 в таблетках из КВг. Спектры ЯМР получены на приборе Bruker WP-200 SY (рабочая частота 200.13 МГц). В качестве растворителя применяли  $\text{DMSO-d}_6$ .

**4-Адамантоиламино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензоат (4).** К 0,4 г (1,7 ммоль) 4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензоата, растворенного в ДМФА, добавляли 0,335 г (1,7 ммоль) хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты, растворенного в 10 мл ДМФА, и нагревали в течение 4 часов. Раствор упаривали. Полученное соединение выделяли флэш-хроматографией. Подвижная фаза — этилацетат. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H})$  Ad: 2904, 2851;  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=O})$  и прочие: 3410, 3198, 1728, 1670.  $^1\text{H}$  ЯМР, м. д.: 1,70–2,01 м (15H, Ad), 1,30 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,48 с (6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,27 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,84 к (4H, Ar)  $J=8$ , 9,36 с (1H, NH).

**4-Адамантоиламино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамид (5).** К 0,360 г (1,7 ммоль) 4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида, растворенного в пиридине, добавляли 0,303 г (1,5 ммоль) хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты, растворенного в 10 мл пиридина и нагревали в течение 5 часов. Раствор упаривали. Полученное соединение выделяли флэш-хроматографией. Подвижная фаза — этилацетат. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H})$  Ad: 2912,  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=O})$ , прочие: 2851, 3394–3213 уш., 1693, 1605.  $^1\text{H}$  ЯМР, м. д.: 1,76–2,21 м (15H, Ad), 1,00 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,47 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,21 д (2H, Ar)  $J=8$ , 7,65 д (2H, Ar)  $J=8$ , 7,84 с (1H, NH), 9,4 с (1H, NH).

**4-Адамантоиламино-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида гидрохлорид (6).** К 0,5 г (1,5 ммоль) 4-амино-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида, растворенному в ДМФА, добавляли 0,330 г (1,5 ммоль) хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты, растворенного в 10 мл ДМФА и нагревали в течение 5 часов. Упаривали растворитель. Полученное соединение выделяли флэш-хроматографией. Подвижная фаза — этилацетат. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H})$  Ad: 2912, 2854,  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=O})$ , прочие: 3350–3317 уш., 1693, 1605.  $^1\text{H}$  ЯМР, м. д.: 1,70–2,08 м (15H, Ad), 1,24 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,50 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,3 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,16 с (H, Ar), 7,25 с (H, Ar), 7,59 д (1H, NH),  $J=2$ , 8,69 с (1H, NH).

## Литература

- [1] Даниленко, Г.И. Синтез и биологическая активность производных адамантана. П. *N*-(адамантоил-1)антраниловые кислоты / Г.И. Даниленко, М.А. Мохорт, Ф.П. Триус // Хим.-фарм. журн. – 1973. – №10. – С. 15–17.
- [2] Синтез и биологическая активность некоторых производных *N*-[(адамантил-1)фенил]антраниловой кислоты / Ф.Н. Степанов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1971. – №10. – С. 9–10.
- [3] Wasley, J.W.F. / Medicinal Chemistry Advances. – London, 1981. – P. 329–343.
- [4] Ермохин, В.А. Синтез амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты / В.А. Ермохин, П.П. Пурыгин, В.В. Вишняков // Вестник Самарского госуниверситета. Естественная серия. 2000. – №2(16). – С. 146–148.

Поступила в редакцию 21/XI/2006;  
в окончательном варианте — 21/XI/2006.

## SYNTHESIS OF 1-ADAMANTOYL DERIVATIVES OF ESTERS AND AMIDES OF 4-AMINOBENZOIC ACID

© 2006 V.A. Ermokhin, P.P. Purygin, Y.P. Zarubin<sup>2</sup>

A series of 1-adamantanecarboxamides are synthesized from anestezin, procain, procainamid, metoclopramid. Prepared derivatives will be tested on a biological activity.

Paper received 21/XI/2006.

Paper accepted 21/XI/2006.

---

<sup>2</sup>Ermokhin Vladimir Anatolievich, Purygin Pyotr Petrovich, Zarubin Yury Pavlovich, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.