ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 11, с. 1709–1716

УДК 547.235

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛ[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-АЛКИЛЕН(ФЕНИЛЕН)АМИНО]ОКСОАЦЕТОВ И N^1,N^2-БИС[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)АЛКИЛЕН-(ФЕНИЛЕН)]ОКСАМИДОВ

© 2019 г. В. С. Дьяченко, В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов*

Волжский политехнический институт (филиал) ФГБОУ ВО ВолгГТУ,
404121, Россия, г.Волжский, ул.Энгельса д. 42а
**e-mail: butov@volpi.ru*

Поступила в редакцию 23 апреля 2019 г.
После доработки 02 июля 2019 г.
Принята к публикации 08 августа 2019 г.

Реакцией аминов адамантанового ряда с хлорангидридом моноэтилового эфира щавелевой кислоты и оксалилхлоридом получены этил[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)амино]-оксоацетаты и N^1,N^2-бис [(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]-оксамиды в среде хлористого метилена и мягких условиях, с выходами 72–87% и 18–60% соответственно.

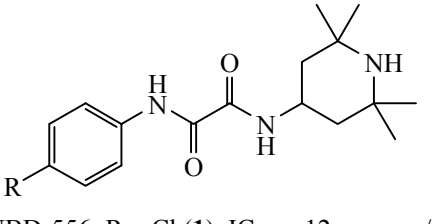
Ключевые слова: адамантан, оксамиды, диамид щавелевой кислоты, растворимая эпоксидгидролаза, sEH.

DOI: 10.1134/S0514749219110077

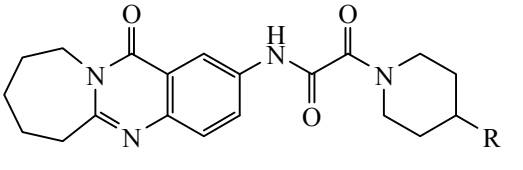
N^1,N^2-Дизамещенные диамиды щавелевой кислоты проявляют широкий спектр биологической активности. Например, N^1-арил-N^2-алкилзамещенные оксамиды нашли свое применение в качестве потенциальных ингибиторов проникновения вируса иммунодефицита человека – ВИЧ-1 [1–4]. Так, N^1-(4-хлорфенил)-N^2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)оксаламид (**1**, NBD-556) и N^1-(4-метилфенил)-N^2-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)оксаламид (**2**, YYA-021) проявляют высокую ингибирующую активность в микромолярных концентрациях, структура данных соединений представлена ниже (схема 1). Анти-ВИЧ активность (IC_{50}) соединений **1** и **2** в отношении штамма MNA (R5) составляет 12 и 15 мкмоль/л соответственно [4].

Этил-1-(2-оксо-*N*-{(12-оксо-6,7,8,9,10,12-гексагидроазепин[2,1-*b*]хиназолин-2-ил)-амино}ацетил)-пиперидин-4-карбоксилат (**3**, GNF-Pf-4346) и 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-*N*-(12-оксо-6,7,8,9,10,12-гексагидроазепин[2,1-*b*]хиназолин-2-ил)ацетамид (**4**, TCMDC-125294) являются потенциальными противомалярийными соединениями [5], структура данных соединений представлена на схеме ниже (схема 1).

Схема 1.

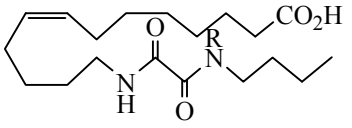


NBD-556: R = Cl (**1**) IC_{50} = 12 мкмоль/л
YYA-021: R = CH_3 (**2**) IC_{50} = 15 мкмоль/л

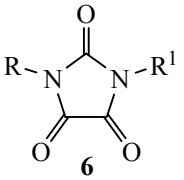


GNF-Pf-4346: R = C(O)OEt (**3**)
TCMDC-125294: R = CH_2Ph (**4**)

Схема 2.



R = H (**5a**) IC_{50}= 58.7 ммоль/л
R = Me (**5b**) IC_{50}= 17.6 ммоль/л



6

IC_{50}= 1.6–650 мкмоль/л

N^1,N^2-Дизамещенные и N^1,$N^{2,2}$-тризамещенные оксамидные производные (**5a** и **b**), содержащие в своей структуре фрагмент тридека-8(*Z*)-еновой кислоты, оказывают влияние на сосудистую релаксацию и проявляют ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы (sEH), структура данных соединений представлена ниже (схема 2). Значения IC_{50} при ингибировании sEH для 13-(2-(*n*-бутиламино)-2-оксоацетамидо)тридека-8(Z)-еновой (**5a**) и 13-(2-(*n*-бутил(метил)амино)-2-оксоацетамидо)тридека-8(Z)-еновой (**5b**) кислот составляют 58.7 и 17.6 ммоль/л соответственно [6].

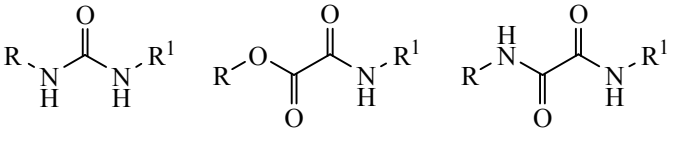
Эффективными ингибиторами sEH человека и млекопитающих являются адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины [7–9]. Фрагмент ингибитора, включающий адамантильный радикал и уреидную группу (**A**, см. рисунок), образует фармакофорный центр, способный связываться с аминокислотными остатками активного центра фермента Tyr383, Tyr466 с участием ~C=O связей и Asp335 – с участием ~NH связей [10].

Недавно нами было установлено, что высокую ингибирующую активность в отношении sEH проявляют производные адамантана, содержащие имидазолидин-2,4,5-трионовые фармакофорные центры **6** [11]. IC_{50} в отношении sEH человека для соединений с имидазолидин-2,4,5-трионовым фармакофорным центром составила 1.6 – 650 нмоль/л.

В этой связи актуальным является поиск новых фармакофорных центров, близких к уреидной группе (**A**). В данной работе в качестве такой изостерической замены рассматриваются 2-амино-2-оксоацетатные (**B**) и оксамидные (**C**) группы.

Сведения об ингибиторах sEH, содержащих фрагмент (**B**), где R^1 – адамантильный заместитель, в литературе отсутствуют. Известны некоторые [адамантан-1(2)-ил]-содержащие N^1,N^2-дизамещенные, N^1,$N^{2,2}$-тризамещенные и $N^{1,1}$,$N^{2,2}$-тетразамещенные оксамиды (**C**), проявляющие биологическую активность в отношении sEH [12]. В каждой серии оксамидов найдены соединения «лидеры», обладающие повышенным значением ингибирующей активности в отношении sEH. Среди N^1,N^2-дизамещенных производных таким «лидером» является N^1-(адамантан-2-ил)-N^2-(бензилокси)оксаламид (**7**), IC_{50} 50 мкмоль/л, из N^1,$N^{2,2}$-тризамещенных производных – N^1-(4-(2-адамантанилацетамидо)-фенил)-N^2-метил-N^2-(метилокси)-оксаламид (**8**), а среди $N^{1,1}$,$N^{2,2}$-тетразамещенных производных – 1-(4-(N^1-метил-N^2-метил-N^2-(метилокси)оксаламид)бензил)-3-адамантилмочевина (**9**), IC_{50} 1.2 мкмоль/л [12], структура данных соединений представлена ниже (схема 3).

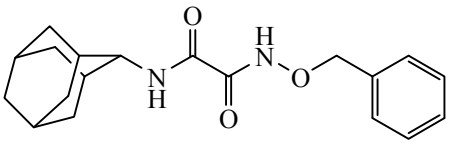
Описанные в литературе методы получения N^1,N^2-дизамещенных диамидов щавелевой кислоты основаны на реакциях монохлорангидридов щавелевой кислоты [5] или оксалилхлоридов [13] с первичными аминами. Также известен метод прямого алкилирования диамида щавелевой кислоты адамантаном в среде 98% азотной кислоты с получением бис(адамантан-1-ил)оксамида с выходом 56% [14]. Сведения о N^1,N^2-дизамещенных оксамидах (**C**) с другими адамантилсодержащими группами в литературе отсутствуют.



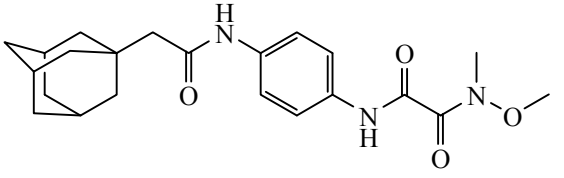
A **B** **C**

Общая структура 1,3-дизамещенных мочевин (**A**), *N*-монозамещённых оксоацетатов (**B**) и *N*,*N'*-дизамещенных оксамидов (**C**).

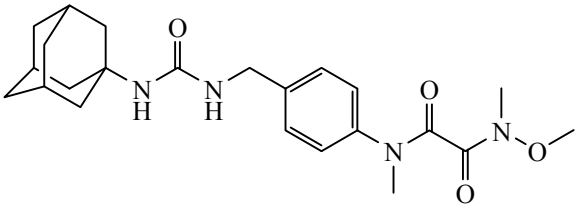
Схема 3.



7, IC_{50} = 50 мкмоль/л



8, IC_{50} = 35 мкмоль/л



9, IC_{50} = 1.2 мкмоль/л

В данной работе для получения монозамещенных этил[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)-амино]оксоацетатов использовали реакцию первичных аминов адамантанового ряда с этилхлороксоацетатом щавелевой кислоты, а для получения N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]оксамидов – реакцию с оксалилхлоридом [13].

Реакцией адамантилсодержащих аминов **10a–d** с хлорангидридом моноэтилового эфира щавелевой кислоты получены этил[(адамантан-1-ил)алкилен (фенилен)амино]-оксоацетаты **11a–d** (схема 4).

Реакцию проводили в среде хлористого метилена при мольном соотношении реагентов амин **10a–c** – Et_3N – хлорангидрид моноэтилового эфира щавелевой кислоты 1:3:0.96 в течение 12 ч при комнатной температуре. Продукты экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали и упаривали досуха. Выход продуктов **11a–d** составил 72–87%.

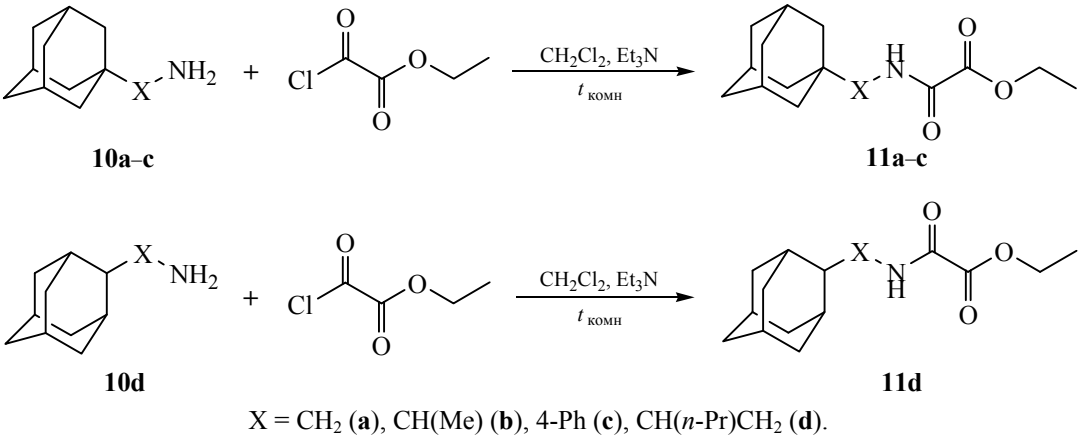
Соединения **11a**, **c** являются твердыми веществами, а соединения **11b** и **d** – вязкие жидкости (табл. 1).

Строение и состав полученных соединений подтверждены с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа.

В масс-спектрах соединений **11a–d** присутствуют сигналы молекулярного иона с низкой интенсивностью (~1%), *m/z*: 265 (**11a**), 279 (**11b**), 327 (**11c**) и 321 (**11d**), а также сигнал *m/z*: 135 (100) $[Ad]^+$, подтверждающий наличие адамантанового фрагмента.

Анализ спектров ЯМР ^{1}H соединений **11a–d** показал, что сигналы протонов NH группы находятся в слабом поле с химическими сдвигами 7.0–12.5 м.д. за счет сильных акцепторных свойств этилоксоацетатной группы. В спектрах присутст-

Схема 4.



X = CH_2 (**a**), CH(Me) (**b**), 4-Ph (**c**), CH(*n*-Pr)CH_2 (**d**).

Таблица 1. Свойства этил[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)амино]оксоацетатов **11a–d**.

Соединение	$T_{пл}$, °C	n_D^{20}	IC_{50}, мкмоль/л	Растворимость в воде, г/л	Log P[a]	Выход, %
11a	86.7–87.2	–	6.70	0.41 ± 0.005	2.59	72
11b	–	1.4710	3.62	0.23 ± 0.005	2.92	81
11c	124.8–125.3	–	23.63	0.03 ± 0.005	4.26	82
11d	–	1.4723	50.64	–	4.62	87

[a] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © MolinspirationCheminformatics.

вуют также характерные сигналы для адамантильной группы в области 1.36–2.09 м.д.

Рассчитанный коэффициент липофильности (log P) для [(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)-амино]оксоацетатов **11a–d** (2.59–4.62) оказался ниже, чем для уреидных аналогов (3.02–5.04), что говорит о положительном влиянии дополнительного карбонильного кислорода на растворимость в воде.

Реакцией аминов адамантанового ряда **10'a–d** с дихлорангидридом щавелевой кислоты получены N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]оксамиды **12a–d** (схема 5).

Первоначально синтез осуществляли в среде ТГФ в присутствии триэтиламина в качестве акцептора хлористого водорода. Однако при смешении реагентов наблюдалось выпадение осадка, вероятно, представляющего собой смесь комплексов оксалилхлорида и хлористого водорода с триэтиламином или исходными аминами **10'a–d**. Поэтому далее синтез проводили без участия триэтиламина. Кроме того, с учетом чувствительности оксалилхлорида к влаге имеющий большую гигроскопичность ТГФ был заменен на хлористый метилен.

Реакцию проводили в среде хлористого метилена при эквимолярном соотношении реагентов амин – оксалилхлорид (2:1) в течение 20 ч при комнатной температуре прикапыванием амина к оксалилхлориду и дегазацией хлористого водорода.

Продукт отфильтровывали, промывали и сушили в вакууме. Выходы продуктов **12a–d** составили 18–60%.

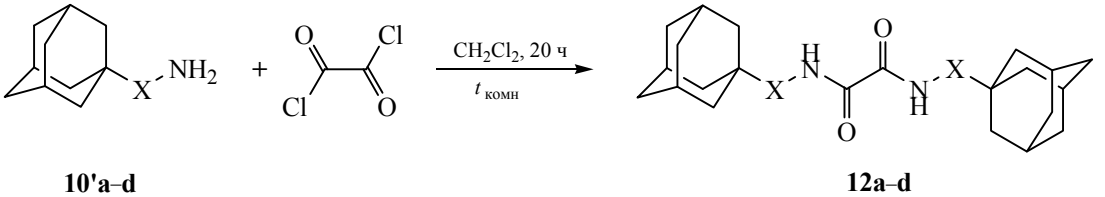
Все полученные соединения **12a–d** – твердые вещества, плавящиеся без разложения (табл. 2).

Строение и состав полученных соединений **12a–d** подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Свойства оксамида **12a** соответствовали литературным данным [14].

В масс-спектрах соединений присутствуют сигналы молекулярного иона различной интенсивности *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 (11) (**12a**), 384 (24) (**12b**), 412 (10) (**12c**) и 508 (100) (**12d**), а также сигнал *m/z*: 135 (100) $[Ad]^+$, подтверждающий наличие адамантанового фрагмента.

Анализ спектров ЯМР ^{1}H N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)-R]оксамидов **12a–c** (2H, NH, 7.98–8.45 м.д.) показал смещение сигналов протонов NH-группы на 2.16–2.60 м.д. в слабое поле по сравнению с аналогичными спектрами N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)-R]мочевинам (2H, NH, 5.53–5.85 м.д.) [15]. Такой сдвиг объясняется введением второго карбонильного кислорода между NH-группами.

Схема 5.



10'a–d **12a–d**

X = «–» (**a**), CH_2 (**b**), $(CH_2)_2$ (**c**), 4-Ph (**d**).

Таблица 2. Свойства полученных N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]оксамидов **12a–d**.

Соединение	$T_{пл}$, °C	log P[a]	Выход, %
12a	233–234	4.37	60
12b	201–202	4.40	43
12c	235–236	4.94	18
12d	>350	7.73	54

[a] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics.

Рассчитанный коэффициент липофильности (log P) для [N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]оксамидов **12a–d** (4.37–7.73) оказался ниже, чем для их уреидных аналогов (5.60–8.67), что свидетельствует о положительном влиянии дополнительного карбонильного кислорода на растворимость в воде.

Таким образом, разработаны методы синтеза этил[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)амино]оксоацетатов с выходами 72–87% и N^1,N^2-бис[(адамантан-1-ил)алкилен(фенилен)]оксамидов с выходами 18–60% с отличающимся от уреидной группы фармакофорным центром. Полученные соединения являются потенциальными ингибиторами sEH, а измененная структура фармакофорного центра представляет не только практический, но и научный интерес с точки зрения оценки механизмов связывания этой группы в активном центре фермента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные хлорангидрид моноэтилового эфира щавелевой кислоты, оксалилхлорид, триэтиламин, (адамантан-1-ил)амин, (адамантан-1-ил)метиламин, (адамантан-1-ил)этиламина гидрохлорид производства фирмы Aldrich (США) использовали без очистки. Растворители перегоняли и высушивали общеизвестными методами.

[1-(Адамантан-1-ил)этил]амин [16], 4-(адамантан-1-ил)анилин [17], 2-(адамантан-2-ил)пентил-1-амин [18] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре Agilent GC 5975/MSD 7820 (США). Использовали капиллярную кварцевую колонку HP-5MS (США) (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки – от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C; спектры ЯМР ^{1}H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX500 (Германия) (500 МГц) в растворителе ДМСО-d_6; химические сдвиги ^{1}H приведены относительно $SiMe_4$. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin-ElmerSeries II 2400 (США).

Этил[(адамантан-1-ил)метиламино]оксоацетат (11a). К раствору 500 мг (3.03 ммоль) (адамантан-1-ил)метиламина и 920 мг (9.09 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлористого метилена добавляли 400 мг (2.91 ммоль) этилхлороксоацетата в 1 мл хлористого метилена при 0°C. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 12 ч при комнатной температуре. После окончания перемешивания продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл), эфирный слой промывали водным раствором 1 н. соляной кислоты (30 мл) и дважды – дистиллированной водой (50 мл). Полученный после промывки эфирный слой сушили над сульфатом натрия. Сульфат натрия отфильтровывали, а эфирный слой упаривали досуха. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Выход 357 мг (72%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 86.7–87.2°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.64 с (1H, NH), 4.17 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1 Гц), 4.17 к (2H, $C\underline{H}_2NH$, *J* 8.1 Гц), 1.85–1.36 м (15H, Ad), 1.21 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2$, *J* 7.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 265 (1) $[M]^+$, 192 (30), 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 67.88; H 8.76; N 5.25. $C_{15}H_{23}NO_3$. Вычислено, %: C 67.90; H 8.74; N 5.28.

Этил{[1-(адамантан-1-ил)этил]амино}оксоацетат (11b). Получен аналогично соединению **11a** из 200 мг (1.12 ммоль) [1-(адамантан-1-ил)этил]амина, 340 мг (3.36 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлористого метилена и 150 мг (1.07 ммоль) этилхлороксоацетата в 1 мл хлористого метилена. Выход 162 мг (81%), густая жидкость светло-желтого цвета, n_D^{20} 1.4710. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-

d_6), δ, м.д.: 7.0 д (1H, NH, *J* 9.65 Гц), 4.35 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1 Гц), 3.71 м (1H, $C\underline{H}CH_3$, *J* 3.6 Гц), 1.99–1.38 м (15H, Ad), 1.21 т (3H, $CHC\underline{H}_3$, *J* 3.5 Гц), 1.08 д (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 279 (1) $[M]^+$, 206 (20), 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 68.75; H 9.06; N 5.04. $C_{16}H_{25}NO_3$ Вычислено, %: C 68.79; H 9.02; N 5.01.

Этил{[4-(адамантан-1-ил)фенил]амино}оксоацетат (11c). Получен аналогично соединению **11a** из 500 мг (2.20 ммоль) 4-(адамантан-1-ил)анилина, 670 мг (6.60 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлористого метилена и 290 мг (2.11 ммоль) этилхлороксоацетата в 1 мл хлористого метилена. Выход 410 мг (82%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 124.8–125.3°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 12.15 с (1H, NH), 7.47 д.д (4$H_{аром}$, *J* 8.7, 104.2 Гц), 4.28 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1 Гц), 2.09–1.41 м (15H, Ad), 1.37 т (3H, CH_3, *J* 7.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 327 (1) $[M]^+$, 135 (5) $[Ad]^+$, 101 (18), 86 (100). Найдено, %: C 73.34; H 7.72; N 4.27. $C_{20}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 73.37; H 7.70; N 4.28.

Этил{[2-(адамантан-2-ил)пентил]амино}оксоацетат (11d). Получен аналогично соединению **11a** из 500 мг (2.26 ммоль) 2-(адамантан-2-ил)пентил-1-амина, 685 мг (6.78 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлористого метилена и 300 мг (2.17 ммоль) этилхлороксоацетата в 1 мл хлористого метилена. Выход 432 мг (87%), густая жидкость желтоватого цвета, n_D^{20} 1.4723. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.65 с (1H, NH), 4.16 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 5.9 Гц), 3.95 м (1H, $CH_2C\underline{H}CH_2$, *J* 6.7 Гц), 3.07 д.д (2H, $C\underline{H}_2NH$, *J* 6.8, 5.6 Гц), 2.13–1.61 м (15H, Ad–CH), 1.33 т (2H, $CHC\underline{H}_2CH_2$, *J* 5.5 Гц), 1.17–1.21 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.75 с (3H, CH_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 321 (1) $[M]^+$, 292 (10), 248 (100), 135 (25) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 70.95; H 9.70; N 4.38. $C_{19}H_{31}NO_3$. Вычислено, %: C 70.99; H 9.72; N 4.36.

***N*^{1},*N*^{2}-бис(Адамантан-1-ил)оксамид (12a).** К раствору 500 мг (2 ммоль) (адамант-1-ил)амина в 5 мл хлористого метилена прикапывали 210 мг (1 ммоль) оксалилхлорида, растворенного в 5 мл хлористого метилена, при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. После окончания перемешивания продукт отфильтровывали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Выход 353 мг (60%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 233–234°C (234–235°C [14]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.05 с (2H, NH), 2.08 с (6H, Ad), 1.79 д (12H, Ad, *J* 2.3 Гц), 1.61 д.д (12H, Ad, *J* 11.64, 37.94 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 (11) $[M]^+$, 178 (30), 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 74.04; H 9.14; N 7.91. $C_{22}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: C 74.12; H 9.05; N 7.86.

***N*^{1},*N*^{2}-бис[(Адамантан-1-ил)метил]оксамид (12b).** Получен аналогично соединению **12a** из 500 мг (2 ммоль) (адамантан-1-ил)метиламина в 5 мл хлористого метилена и 192 мг (1 ммоль) оксалилхлорида, растворенного в 5 мл хлористого метилена. Выход 249 мг (43%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 201–202°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.45 с (2H, NH), 2.85 д (4H, CH_2, *J* 6.72 Гц), 1.91 с (6H, Ad), 1.60 д.д (12H, Ad, *J* 12.09, 42.98 Гц), 1.42 с (12H, Ad). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (24) $[M]^+$, 192 (40), 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 74.84; H 9.52; N 7.27. $C_{24}H_{36}N_2O_2$. Вычислено, %: C 74.96; H 9.44; N 7.28.

***N*^{1},*N*^{2}-бис[(Адамантан-1-ил)этил]оксамид (12c).** Получен аналогично соединению **12a** из 500 мг (2 ммоль) (адамантан-1-ил)этиламина в 5 мл хлористого метилена и 177 мг (1 ммоль) оксалилхлорида, растворенного в 5 мл хлористого метилена. Выход 0.103 мг (18%), твердое вещество белого цвета, т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.98 с (2H, NH), 2.74 с (4H, Ad–CH_2–$C\underline{H}_2$), 1.92 с (6H, Ad), 1.84 д.д (12H, Ad, *J* 11.84, 30.81 Гц), 1.46 д (12H, Ad, *J* 1.9 Гц), 1.34 т (4H, Ad–$C\underline{H}_2$, *J* 3.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 412 (10) $[M]^+$, 206 (32), 135 (100) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 75.81; H 9.62; N 6.87. $C_{26}H_{40}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.68; H 9.70; N 6.79.

***N*^{1},*N*^{2}-бис[(Адамантан-1-ил)фенил]оксамид (12d).** Получен аналогично соединению **12a** из 500 мг (2 ммоль) 4-(адамантан-1-ил)анилина в 5 мл хлористого метилена и 139 мг (1 ммоль) оксалилхлорида, растворенного в 5 мл хлористого метилена. Выход 301 мг (54%), твердое вещество белого цвета, т.пл. > 350°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 10.18 с (2H, NH), 7.37 д.д (8$H_{аром}$, *J* 8.5, 82.7 Гц), 2.06 с (6H, Ad), 1.85 д (12H, Ad, *J* 2.3 Гц), 1.73 т (12H, Ad, *J* 13.1 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 508 (100) $[M]^+$, 227 (33), 170 (42), 135 (11) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 80.42; H 7.82; N 5.63. $C_{34}H_{40}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80.28; H 7.93; N 5.51.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект

4.7491.2017/БЧ) и РФФИ (грант № 18-43-343002, р_мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lalonde J.M., Elban M.A., Courter J.R., Sugawara A., Soeta T., Madani N., Princiotto A.M., Kwon Y.D., Kwong P.D., Schon A.,Freire E., Sodroski J., Smith III A.B. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 91. doi 10.1016/j.bmc.2010.11.049
2. Lalonde J.M., Le-Kha M., Jones D.M., Courter J.R., Park J., Schön A., Princiotto A.M., Wu X., Mascola J.R., Freire E., Sodroski J., Madani N., Hendrickson W.A., Smith A.B. *ACS Med. Chem. Lett*. **2013**, *4*, 338. doi 10.1021/ml300407y
3. Curreli F., Choudhury S., Pyatkin I., Zagorodnikov V.P., Bulay A.K., Altieri A., Kwon Y.D., Kwong P.D., Debnath A.K. *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 4764. doi 10.1021/jm3002247
4. Narumi T., Ochiai C., Yoshimura K., Harada S., Tanaka T., Nomura W., Arai H., Ozaki T., Ohashi N., Matsushita S., Tamamura H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2010**, *20*, 5853. doi 10.1016/j.bmcl.2010.07.106
5. Bogolubsky A.V., Moroz Y.S., Mykhailiuk P.K., Pipko S.E., Grishchenko A.V., Zhemera A.V., Konovets A.I., Doroschuk R.A., Dmytriv Y.V., Zaporozhets O.A., Tolmachev A.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, *12*, 2120. doi 10.1002/ejoc.201501579
6. Falck J.R., Kodela R., Manne R., Atcha K.R., Puli N., Dubasi N., Manthati V.L., Capdevila J.H., Yi X.-Y., Goldman D.H., Morisseau C., Hammock B.D., Campbell W.B. *J. Med. Chem*. **2009**, *52*, 5069. doi 10.1021/jm900634w
7. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 3732. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
8. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem*. **2019**, *220*, 48. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
9. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 3516. doi 10.1021/cr100264t
10. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. **2005**, *102*, 9772. doi 10.1073/pnas.0503279102
11. Dyachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Nishi K., Kim I.H. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2017**, *53*, 1080. doi 10.1007/s10593-017-2174-x
12. Kim I.-H., Lee I.-H., Nishiwaki H., Hammock B.D., Nishi K., *J. Med. Chem*. **2007**, *22*, 1163. doi 10.1016/j.bmc.2013.12.027
13. Santana, M. D., García G., Vicente-Hernández C., García L., Pérez J., Rojo T., Lezama L. *J. Organomet. Chem*. **2008**, *693*, 2009. doi 10.1016/j.jorganchem.2008.03.001
14. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж*. **1991**, *25*, 46. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Vladyko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J*. **1991**, *25*, 485.] doi 10.1007/BF00772005
15. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg.Chem*. **2018**, *76*, 510. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
16. Новаков И.А., Кулев И.А., Радченко С.С., Бирзниенс К.А., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж*. **1987**, *21*, 454. [Novakov I.A., Kulev I.A., Radchenko S.S., Birznieks K.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Pharm. Chem. J*. **1987**, *21*, 287.] doi 10.1007/BF00767400
17. Stetter H., Weber J., Wulff C. *Chem. Ber*. **1964**, *97*, 3488. doi 10.1002/cber.19640971233
18. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.И., Потаенкова Е.А., Шилин А.К. Пат. 2495020 (**2012**). РФ. *Б.И*. **2013**, *28*. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Savel'ev E.N., Potaenkova E.A., Shilin A.K. RF Patent 2495020. **2013**. *Byull. Izobret.* 28.]

Synthesis and Properties of Ethyl[(adamantan-1-yl)alkylene(phenylene)amino]oxoacetates and N^1,N^2-Bis[(adamantan-1-yl)alkylene(phenylene)]oxamides

V. S. D'yachenko, V. V. Burmistrov, and G. M. Butov*

Volzhsky Polytechnic Institute (branch) of Volgograd State Technical University,
404121, Russia, Volzhsky, ul. Engel'sa 42a
**e-mail: butov@volpi.ru*

Received April 23, 2019; revised July 2, 2019; accepted August 8, 2019

Ethyl[(adamantan-1-yl)alkylene(phenylene)amino]oxoacetates and N^1,N^2-bis[(adamantan-1-yl)alkylene(phenylene)oxamides were prepared by the reaction of amines of the adamantane series with ethyl chlorooxoacetate and oxalyl chloride in methylene chloride and mild conditions, with yields 72–87 and 18–60% respectively.

Keywords: adamantane, oxamides, oxalic diamide, soluble epoxide hydrolase, sEH