

УДК 547.298.5.057

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ N-АРИЛ-1-АДАМАНТАНКАРБОКСАМИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИХЛОРИДА ФОСФОРА

© 2020 г. Е. В. Шишкин, Т. Л. К. Во*, Ю. В. Попов, Ю. Л. Зотов, Т. Л. Нгуен,
В. Е. Шишкин, Н. К. Соколов

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина 28
*e-mail: voquyen249@gmail.com

Поступила в редакцию 01 октября 2020 г.
После доработки 10 октября 2020 г.
Принята к публикации 12 октября 2020 г.

Осуществлен синтез *N*-арил-1-адамантанкарбоксамидов взаимодействием 1-адамантанкарбоновой кислоты с ароматическими аминами с помощью трихлорида фосфора при 80°C в течение 8 ч в присутствии катализатора 4-диметиламинопиридина, акцептора хлористого водорода триэтиламина. Амиды получены с выходами 54–87%.

Ключевые слова: амиды карбоновых кислот, адамантан, трихлорид фосфора, 4-диметиламинопиридин, амины.

DOI: 10.31857/S0514749220120198

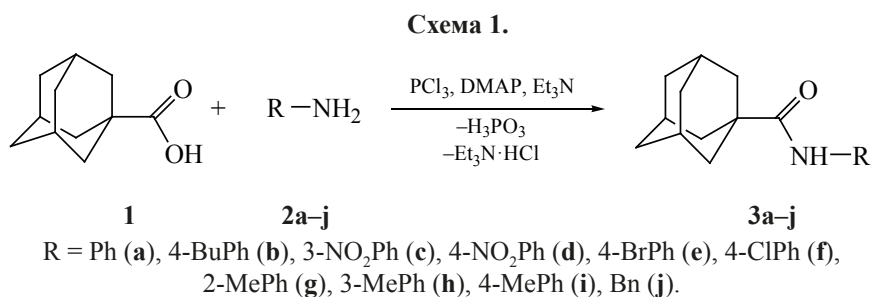
Адамантансодержащие амиды являются исходным сырьем для синтеза лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики гриппа, воспаления легких, болезни Паркинсона, а также в качестве антибактериального средства для лечения туберкулеза [1–4]. Амиды адамантанкарбоновой кислоты оказывают выраженное седативное действие и используются в качестве антиаллергического средства [5].

Большинство методов получения амидов карбоновых кислот основано на превращении карбоновой кислоты в хлорангидрид с его дальнейшим взаимодействием с аммиаком или амином [6–8], однако синтез данных соединений включает в себя стадию получения хлорангидридов, которые легко гидролизуются в присутствии влаги, а также увеличивает стадийность процесса получения таких амидов. Амиды карбоновых кислот широко

получают путем прямого амидирования карбоновых кислот аминами при температуре не ниже 180–190°C [9], но такой метод характерен лишь для низших карбоновых кислот, и неприменим для получения амидов адамантанкарбоновой кислоты.

В литературе [10] описаны различные методы синтеза амидов ароматических кислот, в том числе взаимодействие ароматических карбоновых кислот с аминами с использованием различных каталитических систем, среди которых наиболее изученными и перспективными представляются каталитические системы на основе борной кислоты. Аниlid 1-адамантанкарбоновой кислоты получен с использованием катализатора борной кислоты при кипячении в среде *o*-ксилоле в течение 18 ч [11].

Нами предложен простой и удобный способ синтеза *N*-арил-1-адамантанкарбоксамидов в одну



стадию, заключающийся во взаимодействии 1-адамantanкарбоновой кислоты с ароматическими аминами с помощью трихлорида фосфора в присутствии катализатора 4-диметиламинопиридина (DMAP) и акцептора хлористого водорода триэтиламина (схема 1).

Наиболее эффективными условиями для синтеза производных *N*-фениладамантан-1-карбоксамид являются кипячение в течение 8 ч в среде ацетонитрила при мольном соотношении реагентов: 1-адамantanкарбоновая кислота–трихлорид фосфора–DMAP–амин–триэтиламин = 1:1:1:1. Выходы целевых продуктов составляют 54–87%.

Таким образом, разработан синтез амидов карбоновых кислот на основе взаимодействия карбоновой кислоты с амином с помощью трихлорида фосфора в присутствии катализатора DMAP, который позволяет получать амиды с высоким выходом в одну стадию без промежуточного выделения хлорангидридов.

Общая методика синтеза *N*-арил-1-адамantanкарбоксамидов 3a–j. В защищенный от влаги реактор, снабженный мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.9 г (5 ммоль) 1-адамantanкарбоновой кислоты **1** и 0.61 г (5 ммоль) катализатора DMAP и приливали 4 мл осушенного ацетонитрила. Далее прибавляли смесь 5 ммоль амина **2a–j** и 0.51 г (5 ммоль) триэтиламина. В последнюю очередь в реактор добавляли 0.69 г (5 ммоль) трихлорида фосфора и перемешивали в течение 8 ч при температуре 80°C.

По окончании процесса, реакционную массу выливали в 20 мл 10%-го водного раствора гидроксида натрия. Перемешивали в течение 0.5 ч и отфильтровывали выпавший осадок. Полученный продукт промывали водой и сушили на воздухе.

***N*-Фенил-1-адамantanкарбоксамид (3a).** Получен из 0.47 г (5 ммоль) анилина (**2a**). Выход 0.99 г (78%), т.пл. 196–197°C (196–197°C [12]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1675 (C=O), 1270 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.71–1.79 м (6H, Ad), 1.96 с (6H, Ad), 2.06–2.12 м (3H, Ad), 7.06 с (1H, NH), 7.28–7.38 м (3H_{аром}), 7.53–7.55 м (2H_{аром}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 (30) $[M]^+$, 163 (12) $[M - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH}]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$, 92 (10) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}]^+$.

***N*-(4-Бутилфенил)-1-адамantanкарбоксамид (3b).** Получен из 0.75 г (5 ммоль) 4-бутиланилина (**2b**). Выход 1.32 г (85%), т.пл. 125–128°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328 (NH), 1651 (C=O), 1288 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.20–1.32 м (2H, CH_2), 1.46–1.54 м (2H, CH_2), 1.69 с (6H, Ad), 1.89 с (6H, Ad), 2.02 с (3H, Ad), 2.47–2.52 м (2H, CH_2), 7.05 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.19 с (1H, NH), 7.36 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 (47) $[M]^+$, 283 (5) $[M - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 268 (7) $[M - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 252 (3) $[M - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 226 (10) $[M - \text{CO} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 81.07; H 9.32; N 4.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80.98; H 9.38; N 4.50.

***N*-(3-Нитрофенил)-1-адамantanкарбоксамид (3c).** Получен из 0.69 г (5 ммоль) 3-нитроанилина (**2c**). Выход 1.16 г (77%), т.пл. 184–186°C (184–186°C [13]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (NH), 1690 (C=O), 1375 (N=O), 1272 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.76 с (6H, Ad), 1.83–1.93 м (3H, Ad), 2.04–2.10 м (3H, Ad), 7.22 с (1H, NH), 7.62 т (1H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.91 д (1H_{аром}, J 7.53 Гц), 7.93 с (1H_{аром}), 8.72–8.81 м (1H_{аром}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (13.5) $[M]^+$, 207 (6) $[M - \text{Ph} - \text{NH}]^+$, 138 (7.5) $[\text{NO}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH}]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$.

***N*-(4-Нитрофенил)-1-адамantanкарбоксамид (3d).** Получен из 0.69 г (5 ммоль) 4-нитроанилина (**2d**). Выход 1.26 г (84%), т.пл. 183–185°C. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3336 (NH), 1700 (C=O), 1550 (N=O), 1150 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70 с (6H, Ad), 1.91–1.96 м (3H, Ad), 2.05–2.12 м (6H, Ad), 7.37 с (1H, NH), 7.70 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.13 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (12) $[M]^+$, 207 (6) $[M - \text{Ph-NH}]^+$, 138 (11.5) $[\text{NO}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH}]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 67.34; H 6.73; N 9.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.98; H 6.71; N 9.33.

***N*-(4-Бромфенил)-1-адамантанкарбоксамид (3e).** Получен из 0.86 г (5 ммоль) 4-броманилина (2e). Выход 1.32 г (80%), т.пл. 225–227°C (225–227°C [13]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3279 (NH), 1649 (C=O), 1288 (C–N), 1138, 703 (CBr). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70–1.79 м (6H, Ad), 1.89 с (6H, Ad), 2.04–2.10 м (3H, Ad), 7.21 с (1H, NH), 7.57–7.70 м (4H_{аром}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 (12.5) $[M]^+$, 254 (2) $[M - \text{Br}]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$.

***N*-(4-Хлорфенил)-1-адамантанкарбоксамид (3f).** Получен из 0.64 г (5 ммоль) 4-хлоранилина (2f). Выход 0.97 г (67%), т.пл. 206–209°C (207–209°C [12]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3236 (NH), 1700 (C=O), 1250 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68–1.72 м (6H, Ad), 1.88 с (6H, Ad), 1.98–2.09 м (3H, Ad), 7.25 с (1H, NH), 7.41 д (4H_{аром}, J 8.9 Гц). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289.5 (27) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$, 79 (10).

***N*-(2-Метилфенил)-1-адамантанкарбоксамид (3g).** Получен из 0.54 г (5 ммоль) 2-толуидина (2g). Выход 0.73 г (54%), т.пл. 188–189°C (188–189°C [14]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (NH), 1700 (C=O), 1228 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73–1.80 м (6H, Ad), 1.97–2.01 м (6H, Ad), 1.99–2.13 м (3H, Ad), 2.16 с (3H, CH₃), 7.05 т (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.09–7.15 м (2H_{аром}), 7.18 с (1H, NH), 7.27 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (43) $[M]^+$, 184 (15), 135 (100) $[\text{Ad}]^+$, 107 (12) $[M - \text{Ad-CO}]^+$.

***N*-(3-Метилфенил)-1-адамантанкарбоксамид (3h).** Получен из 0.54 г (5 ммоль) 3-толуидина (2h). Выход 0.75 г (56%), т.пл. 198–200°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338 (NH), 1690 (C=O), 1220 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70–1.81 м (6H, Ad), 1.89 с (6H, Ad), 1.96–2.13 м (3H, Ad), 2.36 с (3H, CH₃), 6.99 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.23 с (1H, NH), 7.31–7.42 м (2H_{аром}), 7.55 с (1H_{аром}).

Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (43) $[M]^+$, 184 (17), 135 (100) $[\text{Ad}]^+$, 107 (11) $[M - \text{Ad-CO}]^+$. Найдено, %: C 80.15; H 8.64; N 5.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20.

***N*-(4-Метилфенил)-1-адамантанкарбоксамид (3i).** Получен из 0.54 г (5 ммоль) 4-толуидина (2i). Выход 1.17 г (87%), т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328 (NH), 1675 (C=O), 1270 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68–1.80 м (6H, Ad), 1.89 с (3H, Ad), 1.95–2.08 м (6H, Ad), 2.23 с (3H, CH₃), 7.23 с (1H, NH), 7.33 с (2H_{аром}), 7.36 д (2H_{аром}, J 6.9 Гц). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (52) $[M]^+$, 184 (17), 135 (100) $[\text{Ad}]^+$, 107 (12,1) $[M - \text{Ad-CO}]^+$. Найдено, %: C 80.15; H 8.65; N 5.23. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20.

***N*-Бензил-1-адамантанкарбоксамид (3j).** Получен из 0.54 г (5 ммоль) бензиламина (2j). Выход 0.94 г (70%), т.пл. 172–173°C (171–172°C [15]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3364 (NH), 1654 (C=O), 1282 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65–1.79 м (6H, Ad), 1.87–1.91 м (6H, Ad), 1.98–2.08 м (3H, Ad), 4.37 д (2H, CH₂, J 5.6 Гц), 5.84 с (1H, NH), 7.27–7.39 м (5H_{аром}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (100) $[M]^+$, 180 (3) $[M - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$, 135 (40) $[\text{Ad}]^+$, 91 (18) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$.

Масс спектры записывали на хромато-масс-спектрометре Saturn 2100 T/GC3900 (ЭУ, 70 эВ). ИК спектры снимали на приборе SPECORD M82 в вазелиновом масле, призмы из NaCl или KBr. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300 ВВ (300 МГц), внутренний стандарт – ГМДС. Растворитель – дейтерированный хлороформ. Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL Cube.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багрий Е.И. *Адамантаны, получение, свойства, применение*. М.: Наука, 1989.
2. Brodin P., Christophe T., No Z., Kim J., Genovesio A., Fenistein D.P.C., Jeon H., Ewann A., Kang S., Lee S., Seo M.J., Park E., Dominguez M.C., Nam J.Y., Kim E.H. Пат. 0178077 A1 (2011). США.
3. Kim I.H., Park Y.K., Hammock B.D., Nishi K. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 1752–1761. doi 10.1021/jm101431v

4. Cho J.C., Rho H.S., Joo Y.H., Ahn S.M., Won D.H., Shin S.S., Park Y.H., Suh K.D, Park S.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1333–1336. doi 10.5012/bkcs.2012.33.4.1333
5. Wasley J.W.F. *Medicinal Chemistry Advances*. Eds. F.G. De Las Heras, S. Vega, Oxford: Pergamon Press, **1981**, 329–343. doi 10.1016/B978-0-08-025297-1.50031-3
6. Ермохин В.А., Пурьгин П.П., Вишняков В.В. *Вестн. СамГУ*. **2000**, *2*, 146–148.
7. Zurabishvili D.S., Bukia T.J., Lomidze M.O, Trapaidze M.V, Elizbarashvili E.N., Samsoniya S.A., Doroshenko T.V., Kazmaier U. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 139–145. doi 10.1007/s10593-015-1671-z
8. Huang B., Zhao Y., Yang C., Gao Y., Xia W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3799–3802. doi 10.1021/acs.orglett.7b01427
9. Jursic B.S., Zdravkovski Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770. doi 10.1080/00397919308013807
10. Lundberg H., Tinnis F., Selander N., Adolfsson H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714–2742. doi 10.1039/c3cs60345h
11. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потаёнова Е.А., Наход М.А., Тараканов Д.П., Коваленко В.В. *Изв. Волгогр. гос. техн. ун-та*. **2016**, *12*, 62–64.
12. Leiva R., Barniol-Xicota M., Codony S., Ginex T., Vanderlinden E., Montes M., Caffrey M., Luque F.J., Naesens L., Vázquez S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 98–118. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00908
13. Skwarski D., Maliszewska H. *Acta Pol. Pharm.* **1988**, *45*, 301–305.
14. Houlihan W.J., Parrino V.A., Uike Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511–4515. doi 10.1021/jo00335a038
15. Saito Y., Ouchi H., Takahata H. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 11129–11135. doi 10.1016/j.tet.2008.09.094

Catalytic Synthesis of *N*-Aryl-1-adamantanecarboxamides Using Phosphorus Trichloride

E. V. Shishkin, T. L. Q. Vo*, Yu. V. Popov, Yu. L. Zotov, T. L. Nguyen, V. E. Shishkin, and N. K. Sokolov

Volgograd State Technical University, 400005, Russia, Volgograd, pr. Lenina 28
*e-mail: voquyen249@gmail.com

Received October 1, 2020; revised October 20, 2020; accepted October 12, 2020

Carried out the synthesis of *N*-aryl-1-adamantanecarboxamides by interaction of 1-adamantanecarboxylic acid with aromatic amines using phosphorus trichloride at 80°C for 8 hours in the presence of 4-dimethylaminopyridine catalyst, the acceptor of hydrogen chloride triethylamine. Amides were obtained with yields of 54–87%.

Keywords: carboxamides, adamantane, phosphorus trichloride, 4-dimethylaminopyridine, amines