

УДК 547–32+661.744.14

І. І. Гайдаржи, Л. А. Мотняк, І. А. Кравченко, Б. В. Куншенко
Одеський національний політехнічний університет, кафедра органічних і фармацевтичних технологій, пр. Шевченка, 1, м. Одеса, 65044, Україна,
e-mail: i.i.gaidarzhy@onu.ua

СИНТЕЗ ФТОРОВМІСНИХ АНАЛОГІВ НОВОКАЇНАМІДУ

Розроблено методи синтезу (N,N-діетил-2-аміноетил)амідів *m*- та *n*-пентафторетоксibenзойних кислот, які є фторовмісними аналогами новокаїнамиду. Показано, що синтезовані аналоги мають більш високу місцевоанестезуючу активність, ніж анестезин.

Ключові слова: пентафторетоксигрупа, пентафторетоксibenзойні кислоти, β-діетил-аміноетиламін, місцеві анестетики.

Заміна в органічних сполуках атому водню на фтор зазвичай надає цим сполукам унікальних властивостей. Вони краще розчиняються в ліпідах, мають більшу метаболічну стабільність та незначну зміну в структурі молекули порівняно з нефторованими аналогами.

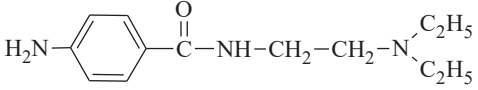
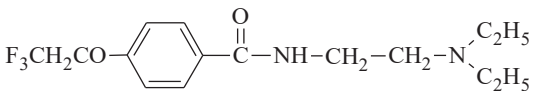
Раніше було показано [1], що заміна аміногрупи в молекулі новокаїнамиду на трифторетоксигрупу привела до різкого збільшення анестезуючої та антиаритмічної активностей одержаних сполук.

Таблиця 1

Антиаритмічна активність N-2-(діетиламіно)етиламиду
n-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти та новокаїнамиду [1]

Table 1

Antyarrhythmic activity of N-2-(diethylamino)ethylamide
of *p*-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid and procainamide [1]

Речовина	ED ₅₀ , мг/кг
Новокаїнамід 	280
	170

Однак в літературі не описані аналоги новокаїнамиду, які містили би в ароматичному кільці групу –OC₂F₅, яка має більшу ліпофільність порівняно з групою –OCH₂CF₃.

Нами розроблені методи синтезу (N,N-діетил-2-аміноетил)амідів *m*- та *n*-пентафторетоксibenзойних кислот, які є фторовмісними аналогами новокаїнамиду.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Мас-спектри реєструвалися на пристрої MX-1321. Метод іонізації – електронний удар. Температура джерела іонів 220 °С. Енергія іонізації електронів 70 еВ.

Мас-спектри, одержані методом бомбардування швидкими атомами, реєструвалися на пристрої VG Analytical 7070. Метод іонізації – пучком прискорених атомів аргону з енергією 8 кеВ. В якості матриці використовували *m*-нітробензиловий спирт.

Для аналізу методом ГРХ використовували хроматограф Chrom 4. Сталева колонка (1000x3 мм) з 5% фазою SE-30 і (3000x3 мм) з 15% фазою ПЕГ-20000. Твердий носій Chromosorb WC AW-DMCS. Детектор – катарометр. Газ носій – гелій.

Дослідження методом хромато-мас-спектрометрії проводилися на комбінованій системі ВЕРХ-МС – рідинний хроматограф 1260 Infinity та детектор 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США). Колонка з нержавіючої сталі розміром 25 см · 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсілільним для хроматографії з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза: ацетонітрил / розчин мурашиної кислоти 0,1% (70:30); швидкість елюювання 0,5 мл/хв; температура колонки 30 °С; об'єм інжекції 1 мкл; час проведення аналізу 10 хв; детектування: мас-детектор (за загальним іонним струмом); спосіб іонізації – подвійний електроспрей при атмосферному тиску, в позитивному електричному полі; температура газа-носія 250 °С; потужність фрагментації 150 Вт.

Пентафторетоксибензойні кислоти (III, IV)

Етиловий естер пентафторетоксибензойної кислоти масою 20 г розчиняють у 20 мл етилового спирту та нагрівають з надлишком 20% розчину гідроксиду натрію при температурі 90-95 °С до повного гідролізу естерної групи. Реакційну масу розбавляють 150 мл води і додають концентровану соляну кислоту до сильнокислої реакції. Білий осад, що випав, відфільтровують і сушать при температурі 80-100 °С.

Мета-пентафторетоксибензойна кислота (III). Вихід 17,3 г (96,15%), Т.пл.= 120 °С (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) – *m/z* (I, %): 256 (100); 239 (84); 121 (9); 95 (38).

Пара-пентафторетоксибензойна кислота (IV). Вихід 17,5 г (97%), Т.пл.= 181-183 °С (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) – *m/z* (I, %): 256 (78); 239 (100); 121 (9); 95 (38).

Хлорангідриди *мета*- та *пара*-пентафторетоксибензойних кислот (V, VI)

У колбу, оснащену магнітною мішалкою та зворотнім холодильником з встановленим на ньому лічильником бульбашок, завантажують 10,0 г пентафторетоксибензойної кислоти та 12 мл хлористого тіонілу. Реакційну суміш кип'ятять до припинення виділення газоподібних продуктів реакції. Надлишок хлористого тіонілу відганяють, хлорангідрид пентафторетоксибензойної кислоти переганяють у вакуумі.

Хлорангідрид *мета*-пентафторетоксибензойної кислоти (V). Вихід 8,39 г (78%), Т.кип.= 89-90 °С (15 мм рт. ст.). Мас-спектр (ЕУ) – *m/z* (I, %): 274 (5); 239 (100); 211 (12); 139 (6).

Хлорангідрид *пара*-пентафторетоксибензойної кислоти (VI). Вихід 7,5 г (73%), Т.кип.= 90-91 °С (16 мм рт. ст.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 274 (10); 239 (100); 211 (15); 139 (8).

Взаємодія гідрохлориду β-діетиламіноетилхлориду (VIII) з аміаком

У двогорлий реактор (V=1000 мл), оснащений термометром та магнітною мішалкою, завантажують 250 мл охолодженого до 5 °С розчину аміаку (23,68%; ρ = 0,914 г/см³) та при постійному перемішуванні протягом 2 годин присипають 100 г гідрохлориду β-діетиламіноетилхлориду (VIII), підтримуючи температуру не вище 8 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури 25-30 °С і залишають на ніч при кімнатній температурі без перемішування. Водний аміак відганяють у вакуумі, до упареного розчину додають 100 г сухого їдкового натру та перемішують 1 годину. Маслянистий шар, що спливає, відділяють, до водного шару додають 42% розчин їдкового натру, при цьому відділяється додаткова кількість масляного шару. Масляні шари об'єднують (загальна маса 46,16 г), сушать їдким натром та переганяють:

1 фракція: 120 – 144 °С	4,47 г;	2 фракція: 144 – 150 °С	19,44 г;
3 фракція: 150 – 155 °С (димить)	3,79 г;	Куб	18,46 г

Температурний інтервал 2 фракції відповідає приведену у літературі [2] для речовини (VII). Однак, хромато-мас-спектр цієї фракції вказує на наявність у ній не тільки первинного (VII), але й вторинного (IX) та третинного (X) амінів.

Взаємодія фталевого ангідриду з сумішшю амінів (VII, IX, X)

У колбу на 250 мл, оснащену магнітною мішалкою та прямим холодильником, завантажують 17,3 г подрібненого фталевого ангідриду та 13,6 г суміші амінів (VII, IX і X). Реакційну масу перемішують протягом години при температурі 170 °С, при цьому відганяється вода (загальна кількість 4,2 мл), а реакційна суміш темнішає до помаранчево-коричневого кольору. Продукт при охолодженні кристалізується. Маса неочищеного продукту (XI) 25,55 г. Одержаний фталімід (XI) перекристалізують з гексану. Вихід 18,96 г (65,74%), Т.пл. = 48-49 °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 246 (10); 174 (18); 86 (100).

Взаємодія 2-(N,N-діетиламіно)етилфталіміду (XI) з гідразингідратом

У колбу на 500 мл з магнітною мішалкою та зворотнім холодильником завантажують 13,5 г 2-(N,N-діетиламіно)етилфталіміду (XI), 100 мл метанолу та 6,18 г гідразингідрату. Реакційну суміш кип'ятять 2 години, при цьому випадає білий малорухливий осад. Суміш охолоджують до 5 °С, додають 3М НСІ до сильно-кислої реакції та кип'ятять ще 2 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури та залишають на ніч. Осад гідразиду фталевої кислоти, що випав, відфільтровують, фільтрат упарюють. До одержаного концентрату додають 20% розчин гідроксиду натрію до сильнолужної реакції, екстрагують метилтретбутиловим етером (МТБЕ). Органічний шар відділяють та сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, продукт переганяють. Вихід 4,73 г (74,3%), Т.кип. = 145-146 °С. Хромато-мас-спектр – m/z (I, %): 116 (100); 100 (28).

Конденсація хлорангідридів *мета*- та *пара*-пентафторетоксибензойних кислот (V та VI) з β-діетиламіноетиламіном (VII)

У круглодонну колбу на 30 мл завантажують 1,27 г (N,N-дітил)етилендіаміну, 9 мл безводного дихлоретану та 1,16 г триетиламіну. До суміші при перемішуванні по

краплям додають розчин 1,5 г хлорангідриду *m*- або *n*-пентафторетоксибензойної кислоти в 9 мл безводного дихлоретану.

Після додавання хлорангідриду реакційну суміш кип'яють 2 години та охолоджують до кімнатної температури. Осад гідрохлориду триетиламонію відфільтровують. Фільтрат промивають водою (2x25 мл), сушать сульфатом натрію та відганяють дихлоретан при зниженому тиску.

2-(N,N-діетиламіно)етиламід *para*-пентафторетоксибензойної кислоти (XIII) Вихід 1,90 г, (98,22%), Т.пл. = 130-134 °С (суміш гексану з хлористим метиленом). Мас-спектр (БША) – m/z (I, %): 355 (100); 282 (12); 239 (8); 85 (8).

2-(N,N-діетиламіно)етиламід *meta*-пентафторетоксибензойної кислоти (XIV) Вихід 1,75 г, (90,47%), масляниста рідина. Мас-спектр (БША) – m/z (I, %): 355 (100); 282 (15); 239 (8); 85 (8).

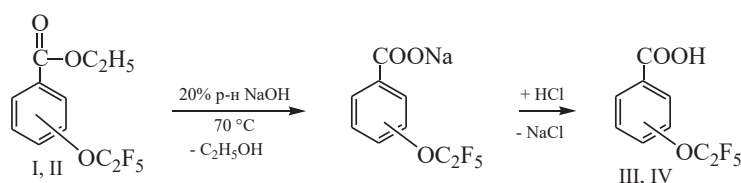
Визначення місцевоанестезуючої активності фторовмісних аналогів новокаїнамідів при хімічному подразненні в «капсаїциновому» тесті

Дослідження проводилося на білих безпородних мишах (самцях) віком 3 – 4 місяці та масою 18 – 22 г за описаною методикою [3]. Експериментальні тварини були отримані з віварію Одеського національного медичного університету, утримувалися в умовах вільного доступу до їжі і води при 12-годинному світловому режимі. Дослідження активності одержаних сполук проводилося на 24 тваринах у групах по 6 тварин.

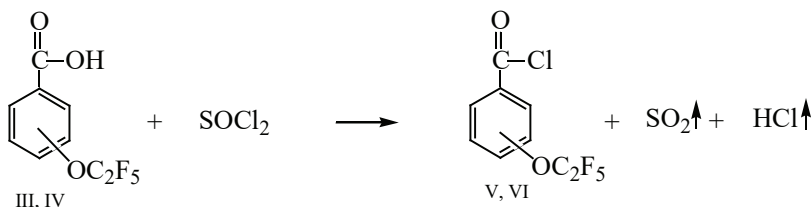
В ході дослідження тваринам на кінцівки наносили 70 мг мазі, що містила 2% (мас.) досліджуваної речовини. Мазева основа складалася з поліетиленгліколю-1500, поліетиленоксиду-400 і 1,2-пропіленгліколю в співвідношенні 4:2:3 (мас.) відповідно. Через 5 хвилин після нанесення мазі на кінцівку у експериментальних тварин індукували біль субплантарним введенням 20 мкл розчину капсаїцину в 1,2-пропіленгліколі (0,3 г/мл). Негайно після ін'єкції кожну тварину поміщали в прозорий бокс. За піддослідними тваринами спостерігали протягом 5 хвилин і фіксували час, витрачений на облизування ураженої кінцівки. Інтенсивність больової реакції оцінювали за тривалістю патернів облизування. Тваринам у контрольній групі наносили тільки мазеву основу без досліджуваної речовини.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У якості вихідних реагентів для синтезу фторовмісних аналогів новокаїнамідів були використані отримані нами раніше етилові естери *meta*- і *para*-пентафторетоксибензойних кислот (I, II) [4]. Лужним гідролізом естерів (I, II) з подальшим підкисленням реакційної суміші з кількісними виходами одержані *meta*- і *para*-пентафторетоксибензойні кислоти (III, IV).



Кислоти (III, IV) у м'яких умовах під дією тіонілхлориду з кількісним виходом перетворюються на відповідні хлорангідриди (V, VI).



Для одержання фторовмісних аналогів новокаїнаміду ми синтезували β-діетиламіноетиламін (VII) за методикою, описаною в роботі [2], із гідрохлориду β-діетиламіноетилхлориду (VIII) та аміаку. Однак, виявилося, що крім цільового первинного аміну (VII), у цій реакції утворюється також значна кількість вторинного (IX) і третинного амінів (X), які неможливо розділити перегонкою.

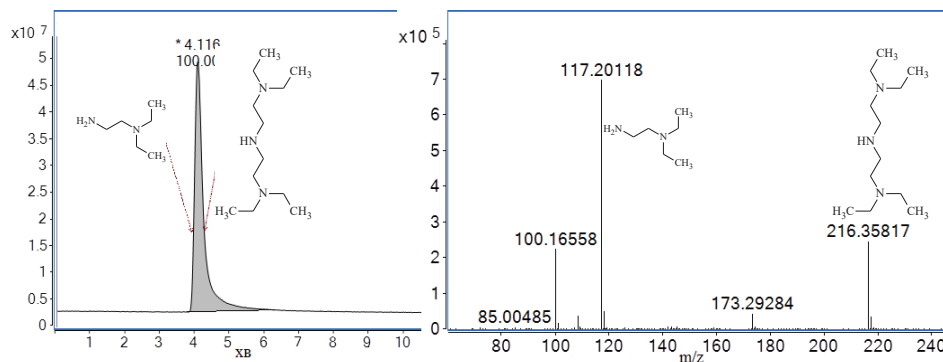
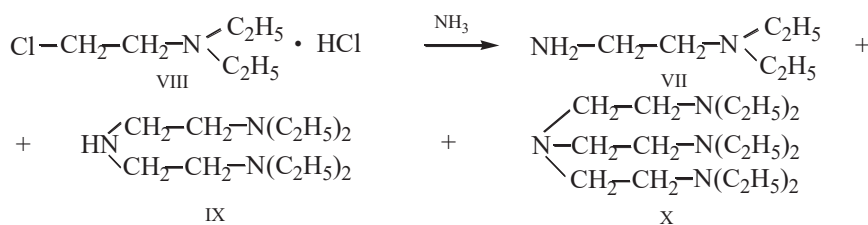


Рис. 1. Хромато-мас-спектр продукту, одержаного за методикою [2]

Fig. 1. LC/MS spectrum of the product obtained according to [2]

Для очистки цільового первинного аміну (VII) від домішок вторинного (IX) і третинного (X) амінів ми ввели одержану суміш в реакцію з фталевим ангідридом. При цьому тільки первинний амін (VII) прореагував з фталевим ангідридом і перетворився у 2-(N,N-діетиламіно)етилфталімід (XI). Вторинний амін (IX) і третинний амін (X) у реакцію з фталевим ангідридом не вступають.

Мас-спектр одержаного фталіміду (XI) представлено на рис. 2.

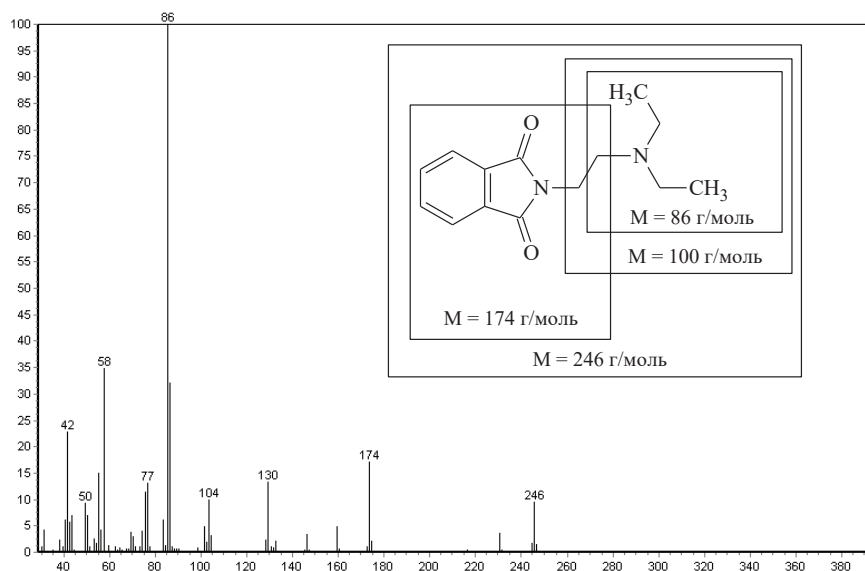
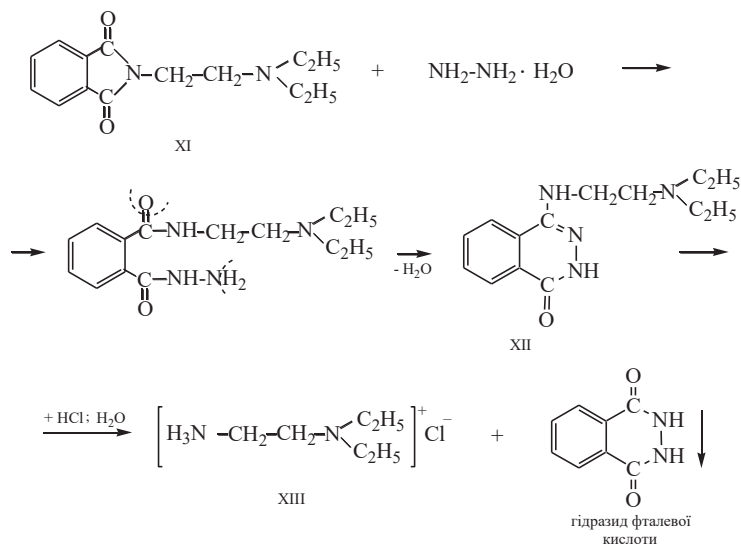


Рис. 2. Мас-спектр 2-(N,N-діетил)аміноетилфталіміду (XI)

Fig. 2. Mass spectrum of 2-(N,N-diethylamino)ethylphthalimide (XI)

Далі фталілід (XI) ми піддали гідразінолізу в розчині метанолу. При цьому утворюється С-заміщений фталілгідразид (XII), що легко розкладається соляною кислотою на солянокислу сіль первинного аміну (XIII) та гідразид фталевої кислоти:



Осад гідрозиду фталевої кислоти відфільтрували, розчин солянокислої солі (XIII) обробили лугом і після екстракції та перегонки одержали чистий β-діетиламіноетиламін (VII):

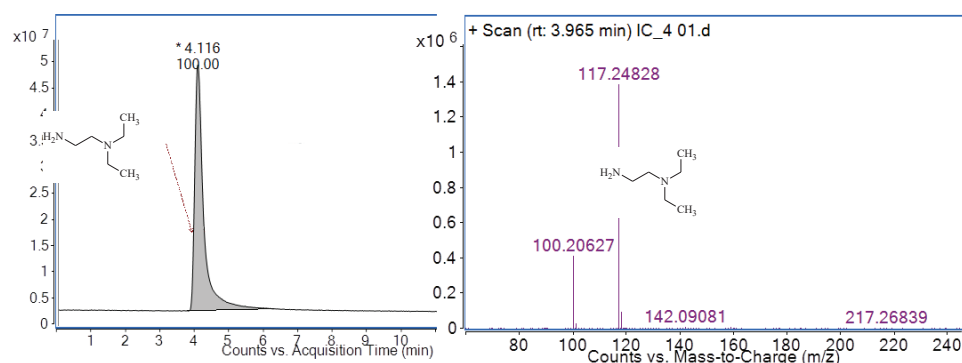
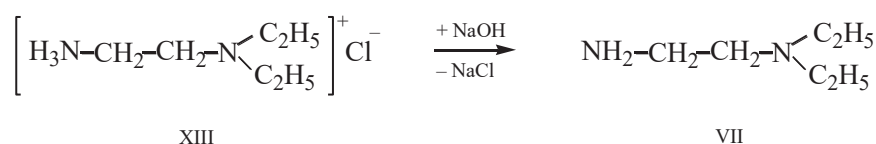


Рис. 3. Хромато-мас-спектр β-діетиламіноетиламіну (VII)

Fig. 3. LC/MS spectrum of β-diethylaminoethylamine(VII)

Для одержання фторовмісних аналогів новокаїнаміду ми проводили конденсацію хлорангідридів *meta*- та *para*-пентафторетоксибензойних кислот (V, VI) з β-діетиламіноетиламіном (VII). Реакції конденсації проводили у розчині безводного дихлоретану у присутності триетиламіну. При цьому з високими виходами утворюються пентафторетоксивмісні аналоги новокаїнаміду (XIV, XV) (Рис. 4).

Таблиця 2

Місцевоанестезуюча активність одержаних аналогів новокаїнаміду

Table 2

Local anesthetic activity of synthesized analogues of procainamide

Досліджувана речовина	Час больової реакції, с
Контроль	72±6
Анестезин	47±8
β-діетиламіноетиламід <i>meta</i> -пентафторетоксибензойної кислоти (XIV)	18±4
β-діетиламіноетиламід <i>para</i> -пентафторетоксибензойної кислоти (XV)	15±4

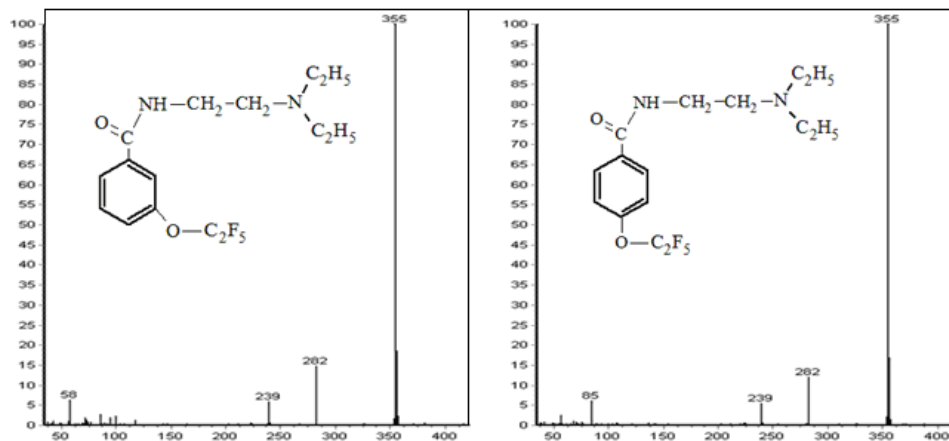


Рис. 4. Мас-спектри фторовмісних аналогів новокаїнаміду (XIV, XV)

Fig. 4. Mass spectra of fluorine-containing analogues of procainamide (XIV, XV)

Одержані β -діетиламіноетиламіді *мета*- та *пара*-пентафторетоксibenзойних кислот (XIV, XV) були попередньо проаналізовані на місцевоанестезуючу активність. Аналіз показав, що синтезовані нами фторовмісні аналоги новокаїнаміду (XIV, XV) мають більш високу місцевоанестезуючу активність, ніж анестезин.

ВИСНОВКИ

Вперше синтезовано β -діетиламіноетиламіді *мета*- та *пара*-пентафторетоксibenзойних кислот, які мають більш високу місцевоанестезуючу активність, ніж анестезин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hudak J.M., Banitt E.H., Schmid J.R. Discovery and development of flecainide // Am. J. Cardiology. – 1984. – Vol. 53, N 5. – P. B17-B20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90495-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90495-8).
2. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
3. Nesterkina M., Kravchenko I. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA. // Pharm. – 2016. – Vol. 9, N 2. – P. 32. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fph9020032>
4. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куниченко Б.В. Синтез фторовмісних аналогів анестезину та новокаїну // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 60-70. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2\(70\).169230](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2(70).169230).

Стаття надійшла до редакції 23.06.2019

И. И. Гайдаржи, Л. А. Мотняк, И. А. Кравченко, Б. В. Кушненко

Кафедра органических и фармацевтических технологий Одесского национального политехнического университета, пр. Шевченко, 1, Одесса, Украина, 65044; e-mail: i.i.gaidarzhy@opu.ua

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ НОВОКАИНАМИДА

Разработаны методы синтеза (2-N,N-диэтиламиноэтил)амидов *m*- и *p*-пентафторэтоксibenзойных кислот, являющихся фторсодержащими аналогами новокаинамида. Показано, что синтезированные аналоги обладают более высокой местноанестезирующей активностью по сравнению с анестезином.

Ключевые слова: пентафторэтоксигруппа, пентафторэтоксibenзойные кислоты, β-диэтиламиноэтиламин, местные анестетики.

I. I. Gaidarzhy, L. A. Motnyak, I. A. Kravchenko, B. V. Kunshenko

Odessa National Polytechnic University, Department of Organic and Pharmaceutical Technologies, Shevchenko av., 1, Odessa, 65044, Ukraine, email: i.i.gaidarzhy@opu.ua

SYNTHESIS OF FLUORINE-CONTAINING ANALOGS OF PROCAINAMIDE

Methods for the synthesis of (2-N,N-diethylaminoethyl)amides of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids starting with respective ethyl pentafluoroethoxybenzoates have been developed. Firstly, ethyl *m*- and *p*-pentafluoroethoxybenzoates were treated with sodium hydroxide in aqueous-alcoholic solution. The mixture obtained was acidified with concentrated hydrochloric acid giving respective *meta*- or *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids. The acids obtained were dried and treated with excess of thionyl chloride giving respective acid chlorides that further reacted with N,N-diethylethylene-1,2-diamine. N,N-diethylethylenediamine was obtained by treating N,N-diethyl-2-chloro-ethylamine hydrochloride with aqueous ammonia solution (25%). The resulting product contained secondary and tertiary amines that could not be separated by distillation. In order to purify N,N-diethylethylene-1,2-diamine the mixture was treated with phthalic anhydride, the desired product was separated in the form of respective phthalimide and then phthalimide protecting group was removed by hydrazinolysis. After such purification N,N-diethylethylene-1,2-diamine contained no secondary or tertiary amines. The condensation of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acid chlorides with N,N-diethylethylenediamine was conducted in 1,2-dichloroethane solution with a little molar excess of triethylamine that was used as HCl scavenger. The reaction mixture was heated for two hours, cooled to room temperature, the residue was filtered off and volatile compounds were removed under reduced pressure. It should be noted that triethylamine is necessary, because otherwise the reaction mixture gets dark brown color and the desired product can't be isolated. Procainamide analogues, obtained in the present paper, were tested for local anesthetic activity in capsaicin test. Both (2-N,N-diethyl-aminoethyl)amides of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids showed better local anesthetic activity, compared to anesthesine.

Key words: pentafluoroethoxygroup, pentafluoroethoxybenzoic acids, N,N-diethylethylenediamine, local anesthetics.

REFERENCES

1. Hudak J.M., Banitt E.H., Schmid J.R. *Discovery and development of flecainide*. Am. J. Cardiology, 1984, vol. 53, no 5, pp. B17-B20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90495-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90495-8).
2. Rubtsov M.V., Baychikov A.G. *Sinteticheskiye khimiko-farmatsevticheskiye preparaty* [Synthetic chemical-pharmaceutical preparations]. Moscow, Meditsina, 1971, 328 p. (In Russian)
3. Nesterkina M., Kravchenko I. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA. Pharm., 2016, vol. 9, no 2, pp. 32. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fph9020032>
4. Gaidarzhy I.I., Motnyak L.A., Kunshenko B.V. *Synthesis of fluorine-containing analogs of anesthesine and novokaine*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2019, vol. 24, no 2, pp. 60–70. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2\(70\).169230](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2(70).169230). (in Ukrainian)