

© Коллектив авторов, 2013

Э. А. Шокова, В. В. Ковалев

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДАМАНТИЛИРОВАННЫХ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

Обзор посвящен обобщению, систематизации и анализу литературных данных о синтезе и химических свойствах адамантилсодержащих нуклеиновых оснований и родственных им соединений за период 1999 – 2011 гг. Особое место в химии адамантана занимают адамантилсодержащие гетероциклические соединения, неослабевающий интерес к которым вызван, прежде всего, стремлением к созданию новых высокоэффективных и селективных лекарственных средств. Вышедшие в самые последние годы прошлого века обзоры, посвященные гетериладамантанам [1 – 5], являются ярким подтверждением этому. Тем не менее следует отметить, что количество публикаций, связанных с синтезом и изучением свойств адамантилсодержащих нуклеиновых оснований, невелико. Практически все они ограничивались данными о производных, содержащих незамещённый адамантановый фрагмент. Лишь в последнее десятилетие наметилась возможность преодолеть такую ограниченность. Предлагаемый обзор подтверждает это, а результаты изучения биологической активности синтезированных соединений свидетельствуют о перспективности работ в данном направлении.

Ключевые слова: нуклеиновые основания; адамантановые производные.

Синтез адамантилсодержащих нуклеиновых оснований и родственных им соединений

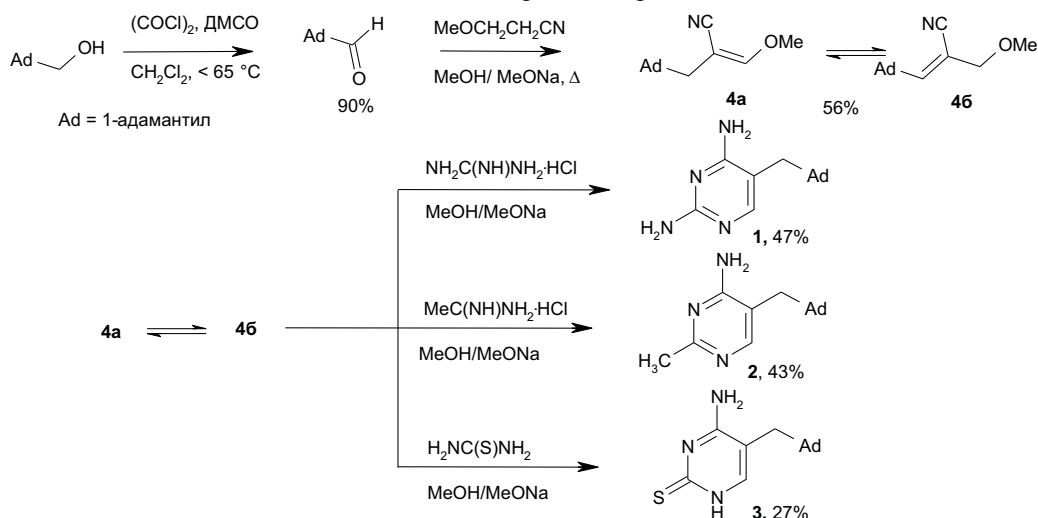
Подходы к синтезу адамантилсодержащих нуклеиновых оснований и родственных им соединений в рассматриваемый период времени, как и раньше, основывались на следующих 2 моментах: желаемые соединения получались либо в результате реакций циклоконденсации адамантилсодержащих карбонильных соединений с азотсодержащими (мочевинной, тиомочевинной, гуанидином и ацетамидином), либо непосредственным адамантированием циклических нуклеиновых оснований.

1. Реакции циклоконденсации в синтезе пиримидиновых оснований и родственных им соединений

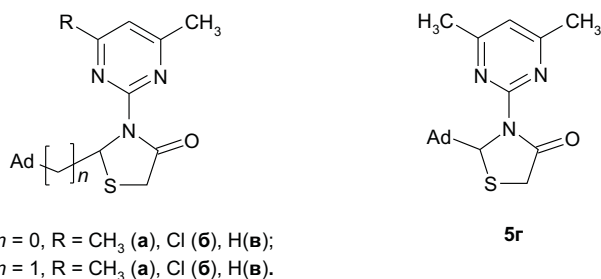
В качестве адамантилсодержащей карбонильной компоненты процесса циклоконденсации были использованы альдегиды 1-Ad-(CH₂)_n-COH (Ad — адамантил) [6, 7]; кетоны и их производные 1-AdCOCH₂Br [8], 1-Ad(CH₂)_nCOCH₃ [9], 1-Ad-COCH=CHONa [10, 11], 1-Ad-COCH=CHNHCH₃ [10]; производные карбоновых и кетокислот 1-AdCOCl [12], 2,2-Ad(COOMe)₂ [13], 1-AdCOCH₂COOEt [14, 15].

1.1. Адамантилсодержащие альдегиды в реакциях циклоконденсации

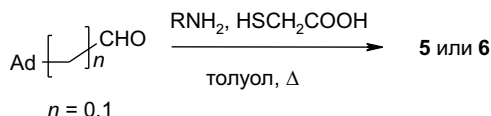
(1-Адамантилметил)аминопиримидины (**1**, **2**) и аминопиримидинтион (**3**) синтезированы взаимодействием смеси изомеров 2-адамантан-1-илметил-3-метоксиакрилонитрила и 3-адамантан-1-ил-2-метоксиметилакрилонитрила (**4a** + **4b**) с гуанидином, ацетамидином и тиомочевинной в соответствии с [7]. Исходная смесь изомеров получена кипячением 1-адамантилальдегида с метоксипропионитрилом.



Адамантил- и адамантилметилтиазолидин-4-оны с пиримидиновым фрагментом в тиазолиновом ядре — соединения **5a – г** и **6a – в** — получены в результате *one-pot* двустадийного синтеза, исходя из 1-адамантилкарбальдегида для соединений **5** и 1-адамантилацетальдегида для соединений **6** [6].



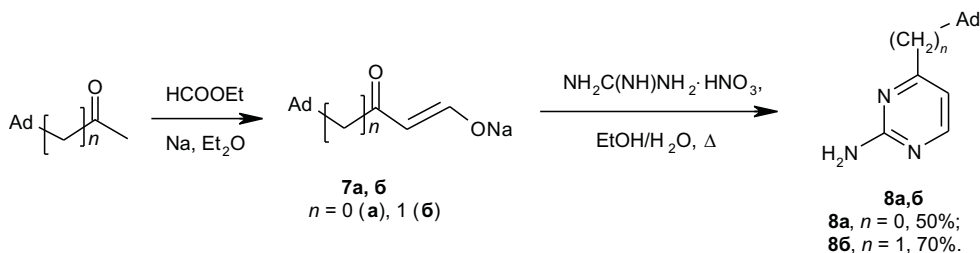
Смесь эквимольных количеств альдегида и соответствующего аминопиримидина (RNH₂) кипятилась в толуоле с одновременным удалением воды, после чего прибавлялось двойное (в молях) количество меркаптоуксусной кислоты; по окончании реакции (кипячение) продукты выделялись и очищались стандартными способами.



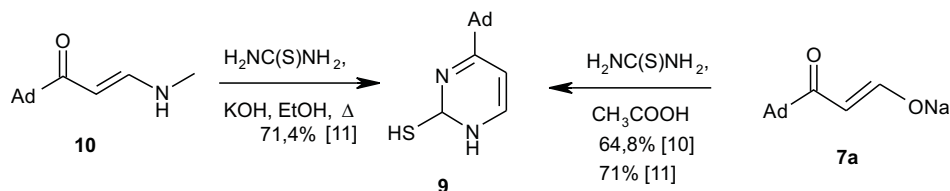
Выходы продуктов реакций составили для соединений **5**: **a**, 51 %; **б**, 5,5 %; **в**, 15 %; **г**, 34 %; для соединений **6**: **a**, 31 %; **б**, 10,5 %; **в**, 10 %.

1.2. Адамантилсодержащие кетоны и их производные в реакциях циклоконденсации

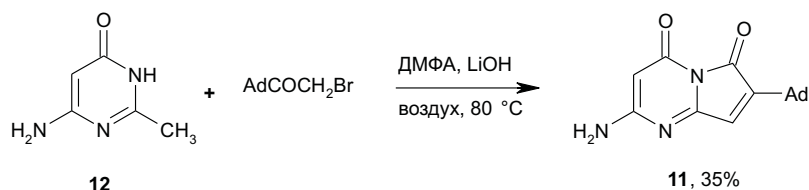
Натриевые соли 3-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-пропен-3-она (**7a**) и 4-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-бутен-3-она (**7б**) были использованы в качестве исходных веществ при получении адамантилсодержащих аминопиримидинов **7a, б** в реакции с азотнокислым гуанидином [9].



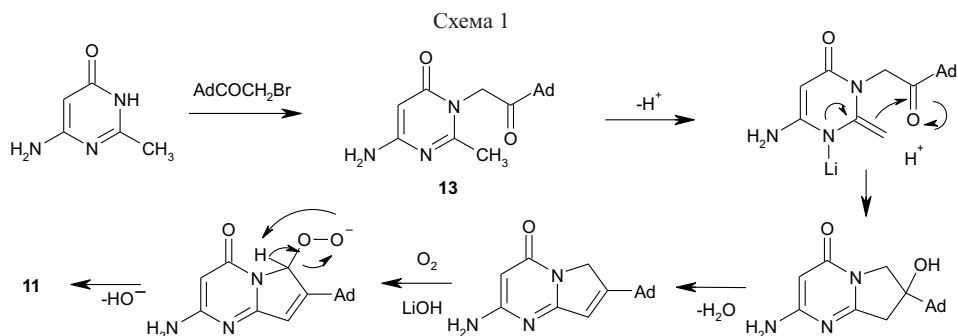
4-(1-Адамантил)-2-меркаптопиримидин (**9**) получен 2 способами: реакцией енаминкетона **10** с тиомочевинной в этиловом спирте в присутствии KOH [10] и взаимодействием Na-соли гидроксикетона **7a** с тиомочевинной в уксусной кислоте [10, 11].



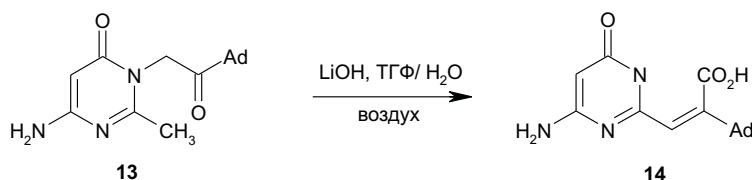
1-Адамантилбромметилкетон использован для получения поликонденсированного гетероцикла **11**, одно из колец которого имеет структуру аминопиримидинона [8]. Взаимодействие эквимолекулярных количеств 6-амино-2-метилпиримидин-4(3H)-она **12** с (1-адамантил)бромметилкетон в водном (8:1 по объёму) ДМФА в присутствии LiOH · H₂O (четырёхкратное количество) и атмосферного кислорода (реакция проводится в открытом сосуде) сопровождается образованием соединения **11** с выходом 35 %.



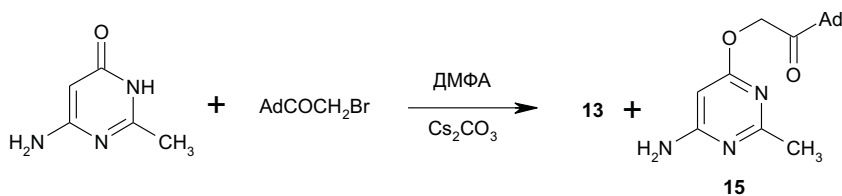
Авторы предлагают следующий механизм процесса (схема 1).



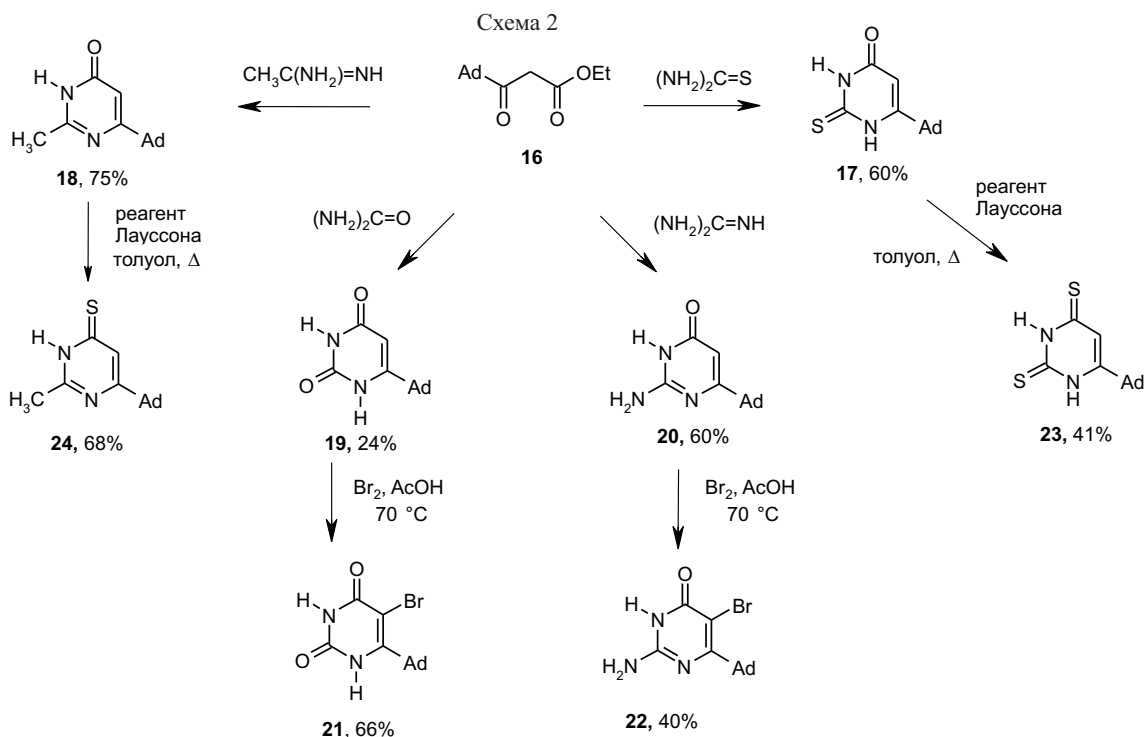
Взаимодействие выделенного N-производного **13** с $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ при мольном соотношении реагентов $13:\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O} = 2,5:1$ в водном ТГФ (3:1 по объёму) при комнатной температуре в открытом сосуде сопровождается лишь образованием производного **14** с фрагментом адамантилакриловой кислоты, причем с очень низким выходом (5 %).



Продукты циклизации в этих условиях не обнаружены, так же как и при алкилировании аминопиримидинона **12** адамантилбромметилкетонем в ДМФА в присутствии карбоната цезия. В этом случае образуется смесь продуктов C- и O-алкилирования (соединения **13** и **15**) [8].



1.3. Производные адамантилсодержащих карбоновых и кетокарбоновых кислот в реакциях циклоконденсации

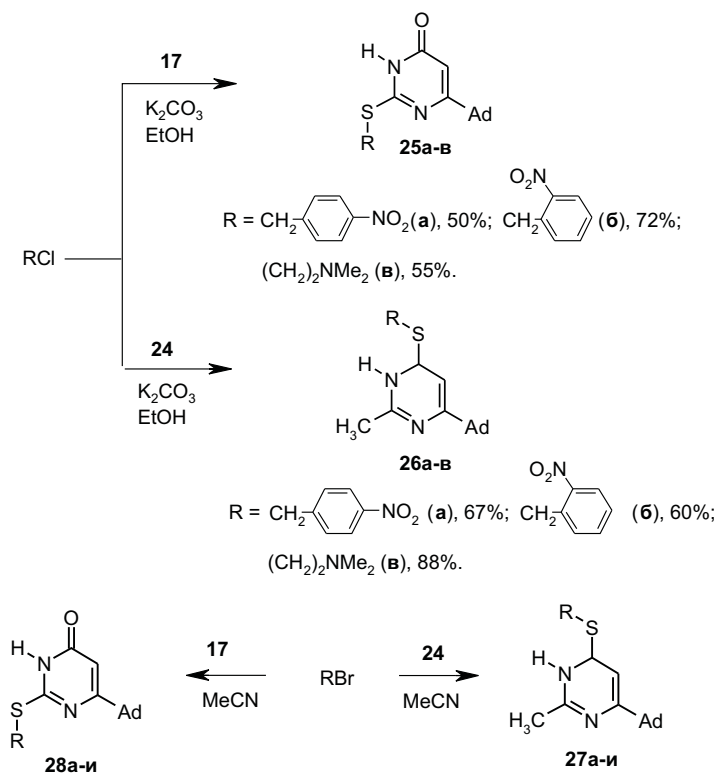


реагент Лауссона – [2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиооксо-1,3,2,4-дифосфетан]

В результате конденсаций этилового эфира 3-(1-адамантил)-3-оксoproпионовой кислоты **16** с мочевиной, тиомочевинной, гуанидином и ацетамидином получены 5-адамантилзамещенные пиримидины **17** – **20** [14, 15]. Реакции проводились в этаноле в присутствии Na (EtONa). Синтезированные 5-адамантилурацил (**19**) и 5-адаман-

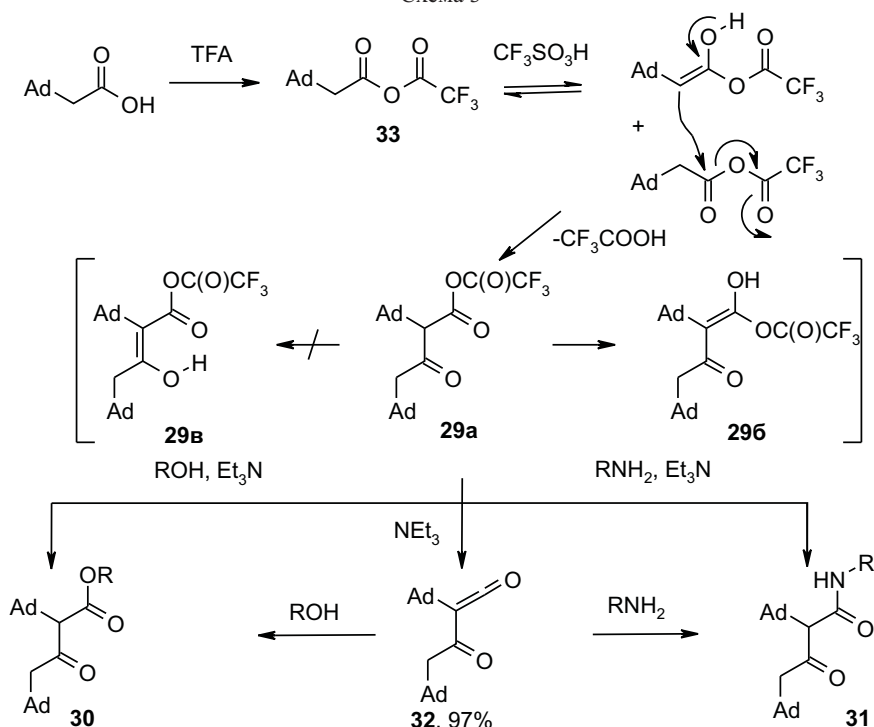
тил-2-амино-пиримидион (**20**) были превращены в соответствующие бромпроизводные **21** и **22**, а адамантил-тиоурацил (**17**) и 2-метил-4-(1-адамантил)пиримидион (**18**) — в дитио- и монотиопроизводные адамантилпиримидинов **23** и **24** соответственно (схема 2).

Из (**17**) и 2-метил-4-(1-адамантил)-6-тиопиримидина (**24**) получены SR-производные **25**, **26** [15] и **27**, **28** [14].



R = a, Et₂N(CH₂)₂: **27**, 86%; **28**, 83%. **б, Me₂N(CH₂)₃**: **27**, 87%; **28**, 45%.
в, 1-морфолинил(CH₂)₂: **27**, 61%; **28**, 51%. **г, 1-пиперидинил(CH₂)₂**: **27**, 86%; **28**, 67%.
д, HOOSCH₂: **27**, 56%; **28**, 79%. **е, HOOC(CH₂)₂**: **27**, 39%; **28**, 75%.
ж, HOOC(CH₂)₅: **27**, 75%; **28**, 80%. **з, EtO(CH₂)₂**: **27**, 48%; **28**, 78%.
и, CH₃: **27**, 51%; **28**, 62%.

Схема 3

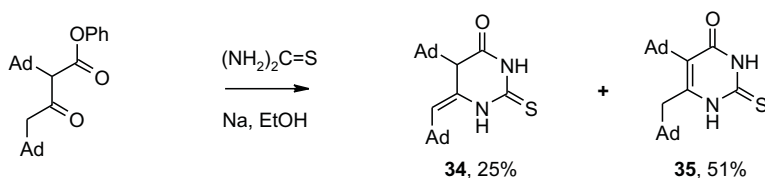


В 2010 г. авторами настоящего обзора был разработан новый оригинальный способ получения адамантилсодержащих кетоэфиров и кислот, основанный на процессе самоацилирования 1-адамантилуксусной кислоты в

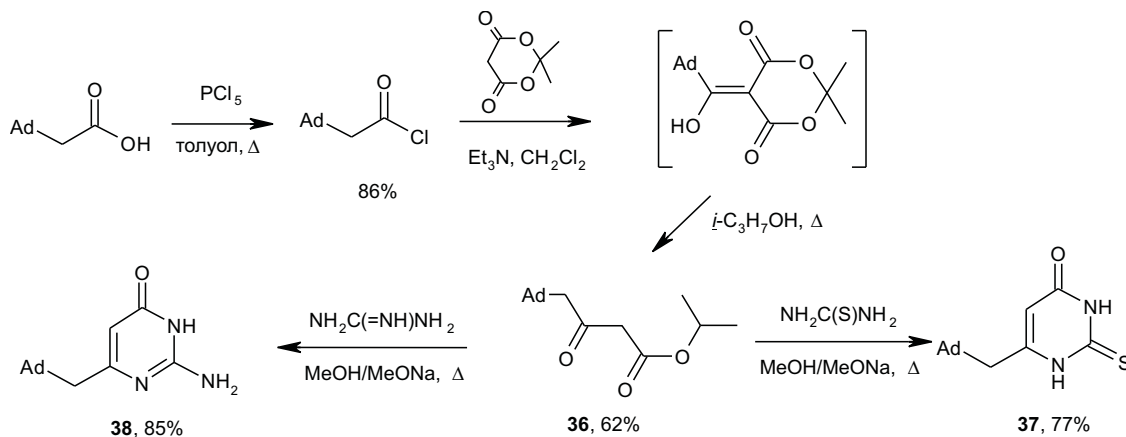
трифторуксусном ангидриде (ТФА) в присутствии каталитических количеств трифторметансульфоуксусной кислоты [16, 17]. Реакция протекает селективно, быстро и позволяет получить с высокими выходами соединения **29** – **32**. С помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C был изучен механизм процесса, что позволило предложить следующую последовательность превращений (схема 3).

ТФА образует с исходной кислотой смешанный ангидрид **33**, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ способствует его енолизации и делает возможным протекание конденсации между таутомерными формами, приводя к продукту самоацилирования — соединению **29**, которое, по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в растворе находится в форме енола **296**. В отсутствие $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ реакция не идёт. При добавлении к раствору соединения **29** небольшого избытка триэтиламина практически сразу с количественным выходом образуется (1-адамантил)(1-адамантилметилкарбонил)кетен (**32**).

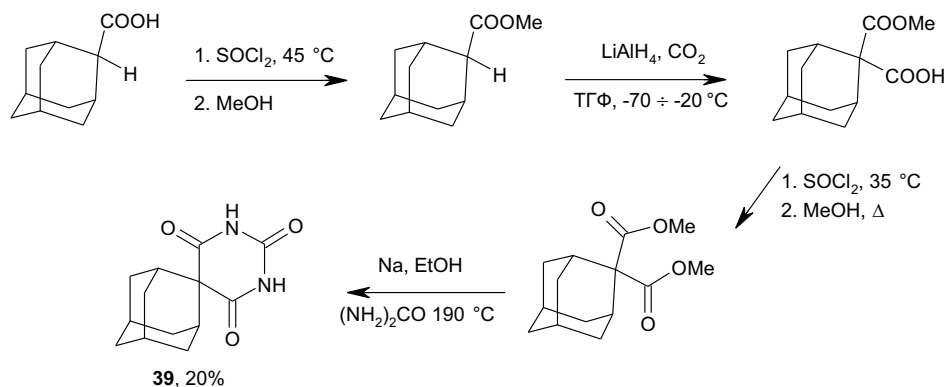
Продукт самоацилирования **29** использован в качестве ацилирующего агента в реакциях с O- и N-нуклеофилами, в результате чего получена 2,4-ди(1-адамантил)ацетоуксусная кислота и ряд ее производных (соединения **30**, **31**). Циклизация фенолового эфира кислоты в реакции с тиомочевинной в присутствии этилата натрия в этаноле привела к образованию смеси изомерных тиопиримидинов **34** и **35** с экзо- и внутрциклической двойной связью соответственно, и с двумя адамантильными группами в молекулах, легко разделяемых с помощью колонной хроматографии на силикагеле [16].



Ацилирование 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислота Мельдрума) хлорангидридом 1-адамантилуксусной кислоты с последующим алкоголизом приводит к 3-оксоэфиру **36**, который в результате конденсаций с тиомочевинной или гуанидином превращается в производные 4-(3*H*)-пиримидинона **37** и **38** [12].



Спиро(адамантанбарбитуровая)кислота (**39**) получена в результате четырёхстадийного синтеза, исходя из адамантил-2-карбоновой кислоты [13].



На всех стадиях процесса, кроме последней, выход продуктов реакций был количественным.

2. Адамантирование нуклеиновых оснований и родственных им соединений

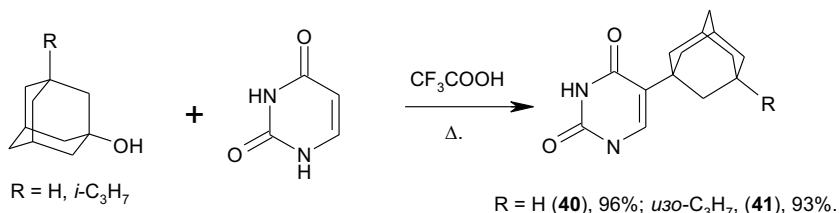
Введение адамантильного заместителя или адамантилсодержащего фрагмента в молекулы нуклеиновых оснований и родственных им соединений предполагает следующее: осуществление реакций, приводящих либо к образованию связи С-С между исходным гетероциклом и адамантановым ядром, либо к образованию соединений, в которых адамантановое ядро находится на периферии молекулы и соединяется с гетероциклом мостиком

(линкером) самой различной природы. В последнем случае процесс получения адамантилсодержащих производных нуклеиновых оснований связан с модификацией функциональных групп исходных соединений.

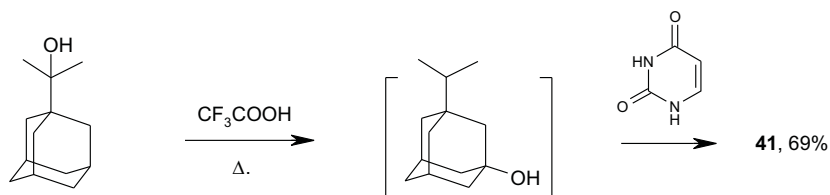
2.1. Реакции с использованием адамантилсодержащих спиртов, галогенидов и аминов

В последней четверти прошлого века авторами настоящего обзора впервые был предложен метод адамантирования моно-, поли- и гетероароматических соединений адамантанами в трифторуксусной кислоте (ТФК). Развитие этого способа адамантирования позволило нам создать универсальный метод введения адамантильных (и адамантилсодержащих) фрагментов в самые разные классы и типы органических соединений, в том числе и в азотсодержащие: нитрилы, мочевины, амиды, гетероарены [18 – 24].

В 1999 г. из урацила и 1-гидроксиадамантана или 3-*изо*-пропил-1-гидроксиадамантана в ТФК с выходами 96 и 93 % соответственно нами были получены 5-(1-адамантил)- (**40**) и 5-(3-*изо*-пропил-1-адамантил)урацилы (**41**) [25].

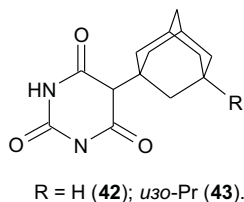


Адамантилурацил **41** образуется также при кипячении в ТФК эквимолекулярных количеств урацила и 2-(1-адамантил)-2-гидроксипропана. Процесс протекает через стадию предварительной изомеризации последнего в 3-*изо*-пропил-1-гидроксиадамантан [26].

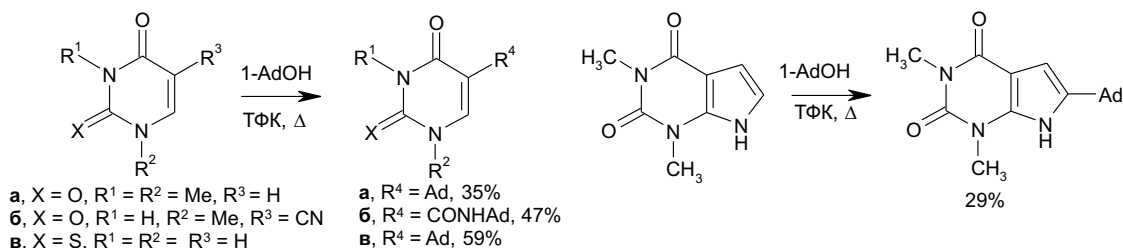


Одним из изученных объектов адамантирования была барбитуровая кислота с N-, C- и O-нуклеофильными центрами [27, 28]. С учетом пониженной нуклеофильности азота по сравнению с амидами карбоновых кислот и мочевиной можно было ожидать образования C- или O-адамантированных продуктов реакции. Оказалось, что в наших условиях реакция протекает селективно — имеет место C⁵-алкилирование пиримидинового цикла, в результате чего с выходом 92 % была выделена неизвестная ранее 5-(1-адамантил)барбитуровая кислота (**42**).

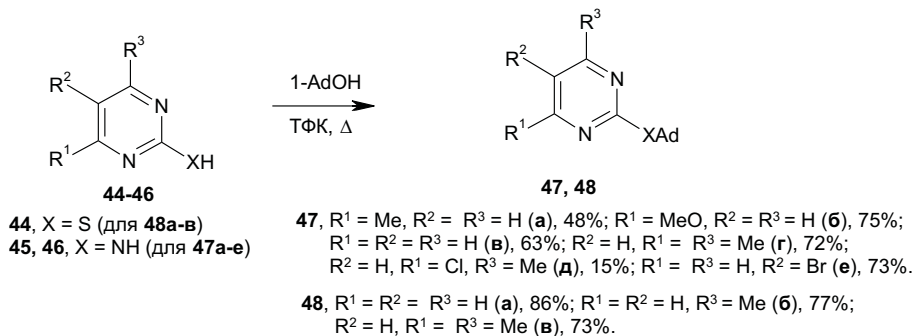
Взаимодействие третичного 2-(1-адамантил)-2-гидроксипропана с барбитуровой кислотой в среде ТФК сопровождается изомеризацией исходного спирта в условиях реакции, в результате чего продуктом реакции является 5-(1-адамантил)барбитуровая кислота с *изо*-пропильным заместителем в адамантановом ядре — соединении **43** [28].



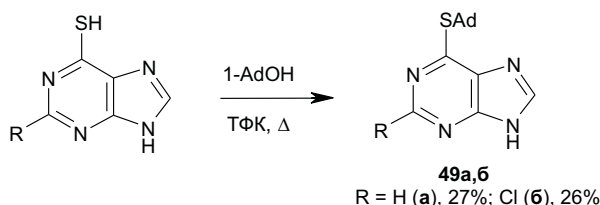
Разработанный метод использован в работе [45] для адамантирования 1,3-диметил-, 1-метил-5-цианурацилов, 2-тиоурацила и 1,3-диметил-7-дезаксантина.



Меркапто- и аминопиримидины **44** – **46** в аналогичных условиях адамантируются по функциональным группам, образуя соответствующие адамантилмеркапто- **48** [30, 31] и адамантиламино- **47** [7, 45] производные.

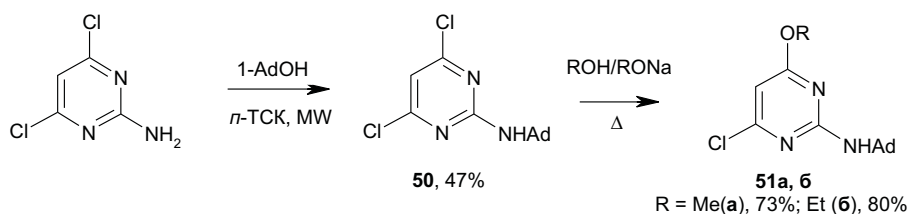


Аналогично протекает реакция с цитозином (по группе NH₂, выход N⁴-(1-адамантил)производного 46 %), с аденином (выход N⁶-(1-адамантил)производного 73 %) [29] и с тиопуринами [30, 31].

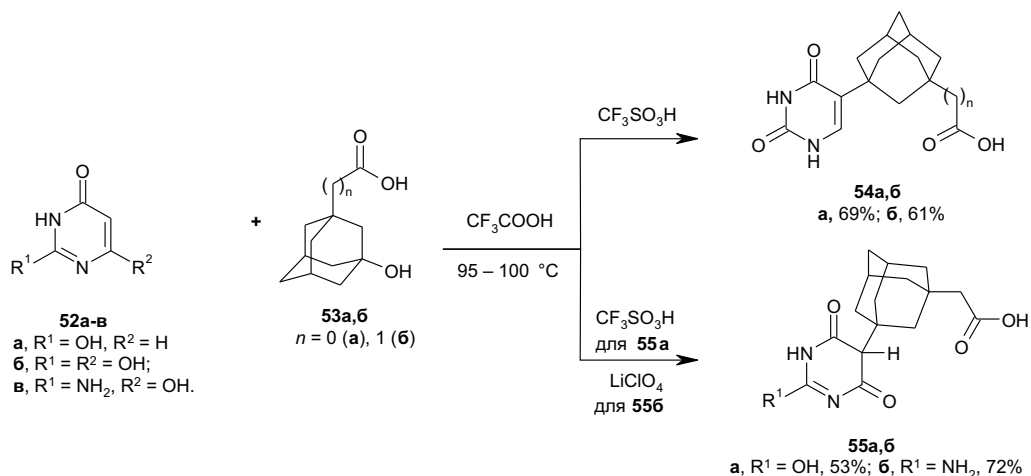


1-Гидроксиадамантан использовался при получении хлорсодержащих адамантиламинопиримидинов в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (ТСК) при микроволновом облучении [30, 31]. Смесь эквимолекулярных количеств исходных веществ с небольшим количеством ТСК растворяли в этилацетате и адсорбировали на силикагеле. Растворитель испаряли, остаток подвергали облучению в открытом сосуде, помещенном в баню с окисью алюминия, после чего обрабатывали стандартным способом. Выход дихлор(1-адамантиламино)пиримидина (**50**) составил 47 %.

Обработка дихлорпроизводного **50** алкоголями спиртов привела к получению монохлоралкоксопроизводных **51а, б**.



В 2010 г. [32] нами были разработаны эффективные подходы к синтезу 5-адамантилурацилов и родственных им соединений с функциональными заместителями в адамантановом ядре: либо в результате непосредственного адамантирования урацила и родственных ему соединений 3-*R*-1-гидроксиадамантанами, либо функционализацией связи С-Н в 5-(1-адамантил)пиримидинах (последнее будет рассмотрено в разделе II).

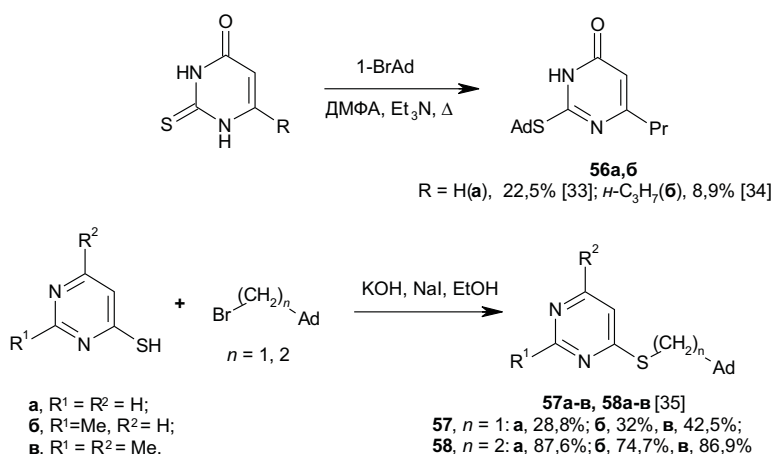


Изучено взаимодействие гидрокси- и аминопиримидинов **52а – в** с карбоксилированными адамантанолами **53а, б** в среде ТФК. Обнаружено, что драматический эффект на протекание реакции оказывает применение катализатора — трифторметансульфоновой кислоты. Так, урацил **52а** в присутствии CF₃SO₃H селективно превращается в соответствующие карбокси- и карбоксиметилпроизводные: **54а** (69 %) и **54б** (61 %). В отсутствие катали-

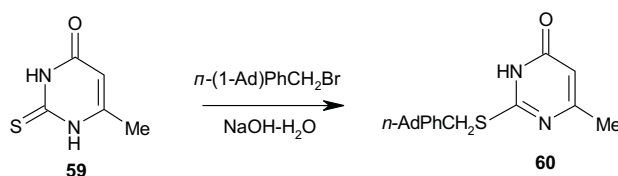
затера выход соединения **54b** падает до 41 %, а реакция между урацилом **52a** и карбоксиметанолом **53a** не идет вовсе.

В аналогичных условиях (ТФК + CF₃SO₃H) из барбитуровой кислоты **52b** реакцией с 1-гидроксиадамантан-3-уксусной кислотой **53b** был получен карбоксиметилпиримидин **55a**. Взаимодействие оксиаминопиримидина **52в** с оксикислотой **53b** проводилось в присутствии каталитических количеств LiClO₄, чтобы избежать дезактивации нуклеинового основания за счет протонирования группы NH₂. С выходом 72 % получен полифункциональный адамантилпиримидин **55b**.

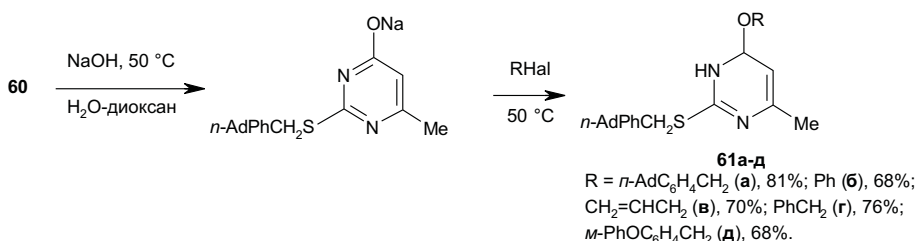
S-Адамантилпроизводные тиоурацилов (соединения **56a, б**) получены при использовании в качестве адамантилирующего агента 1-бромадамантана. Реакция проводилась в среде ДМФА в присутствии триэтиламина [33, 34]. Применение адамантилалкилбромидов 1-Ad(CH₂)_nBr позволяет получать производные с адамантильным фрагментом, удалённым от гетероциклического ядра (соединения **57, 58**) [35]. В этом случае процесс протекает при комнатной температуре в этаноле в присутствии KOH и NaI.



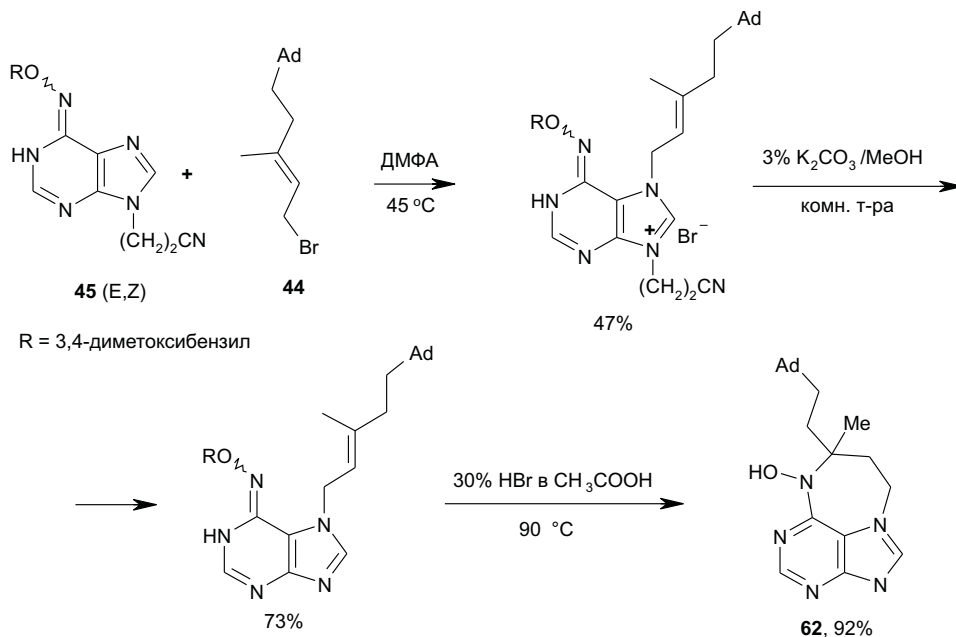
В работе [36] описано ступенчатое алкилирование 6-метил-2-тиоурацила **59** *n*-(1-адамантил)бензилбромидом. Взаимодействие эквимолекулярных количеств реагентов и NaOH при 50 °С приводит к образованию S-(*n*-адамантилбензил)производному **60** с выходом 97 %.



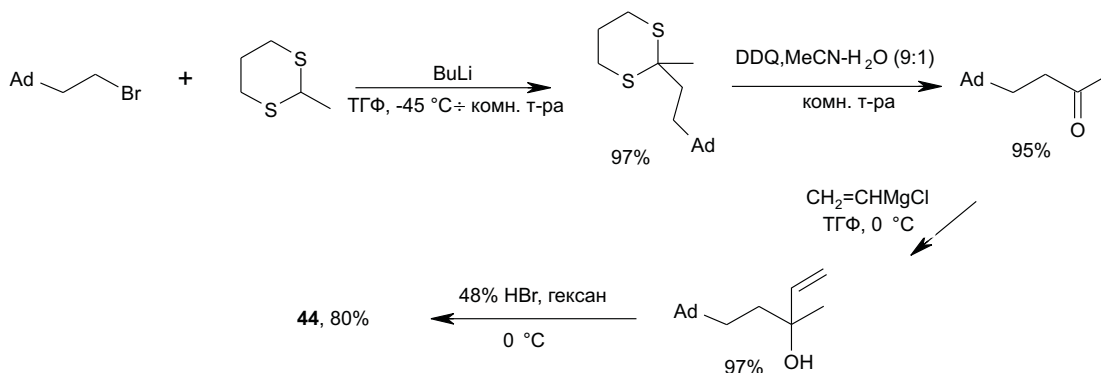
S-замещенный тиоурацил **60** взаимодействием с NaOH в водном диоксане превращался в соответствующую ONa-соль, последующее алкилирование которой приводило к ди(S-CH₂C₆H₄Ad, OR) пиримидиновым производным **61**.



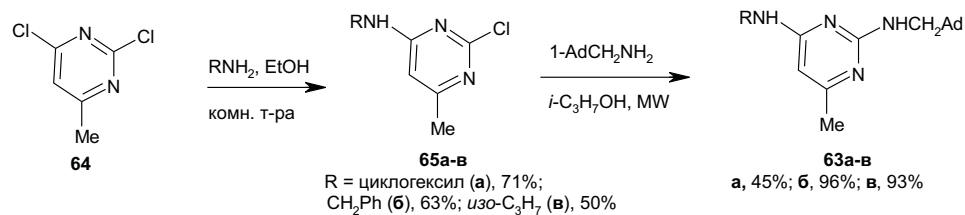
Адамантилсодержащее соединение **62** с уникальной структурой тетрагидродиазепинопурина получено, исходя из смеси *E* и *Z*-изомеров 5-(1-адамантил)-1-бром-3-метилпентена-2 (**44**) и *N*⁶-(3,4-диметоксибензилокси)-9-(2-цианоэтил)аденина (**45**) в результате трехстадийного синтеза [37].



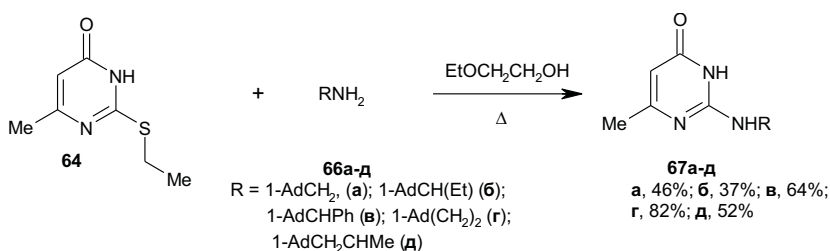
Бромид 44 синтезировали, исходя из 2-(1-адамантил)этилбромида.



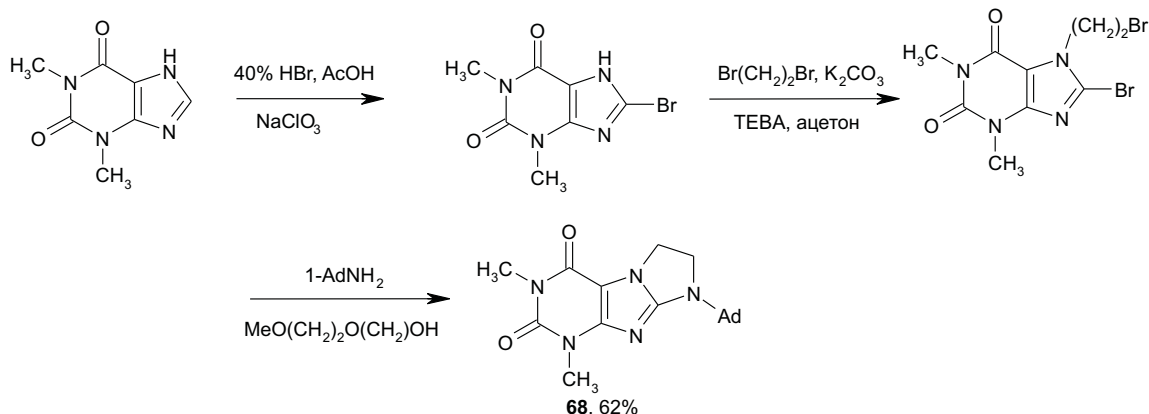
Адамантилалкиламины использовались для получения адамантилсодержащих аминопиримидинов [10, 38 – 40]. 2-(1-Адамантилметил)амино-4-(*R*-амино)-6-метилпиримидины (**63a – в**) были получены из 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (**64**) через стадию монохлорпроизводного **65a – в** [38]. Детального описания процесса авторы не приводят, ссылаясь на работу [39].



Взаимодействие адамантилсодержащих аминов **66a – д** с 6-метил-2-(этилсульфанил)-4-(*3H*)-пиримидиноном (**64**) [41] привело к получению 2-(1-адамантил)алкиламино-6-метил-4-(*3H*)-пиримидинов **67a – д** [40].



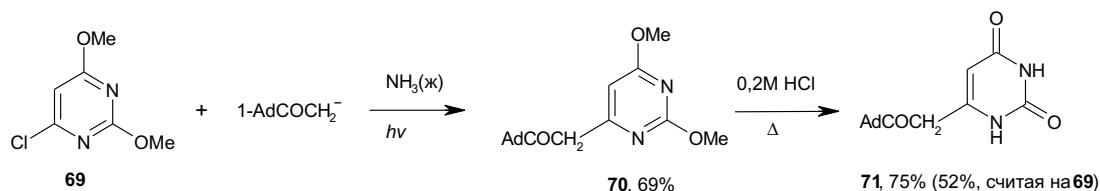
Адамантилсодержащий трициклический ксантин **68** был получен в результате трёхстадийного синтеза, исходя из диметилксантина [42].



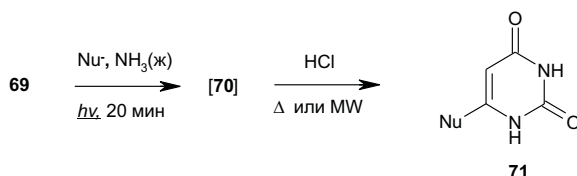
Третья стадия процесса — циклизация дибромпроизводного — проводилась при взаимодействии последнего с 1-аминоадамантаном.

2.2. Реакции с использованием адамантилсодержащих карбонильных соединений

6-Хлор-2,4-диметоксипиримидин (**69**) использован для получения адамантильного производного **70** в результате фотостимулированной реакции с адамантилметилкетонем (источник аниона 1-AdCOCH_2^-) в жидком аммиаке [43].

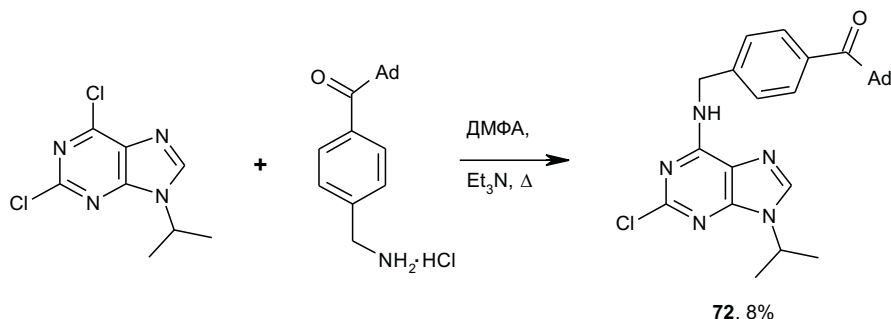


Гидролиз полученного соединения **70** после длительного кипячения в 0,2 М HCl привел к 6-[2-оксо-2-(1-адамантил)этил]урацилу (**71**). Авторами [43] отработан процесс получения 6-замещенного урацила **71** в 1 стадию (*one-pot*) без выделения промежуточного продукта реакции **70**.



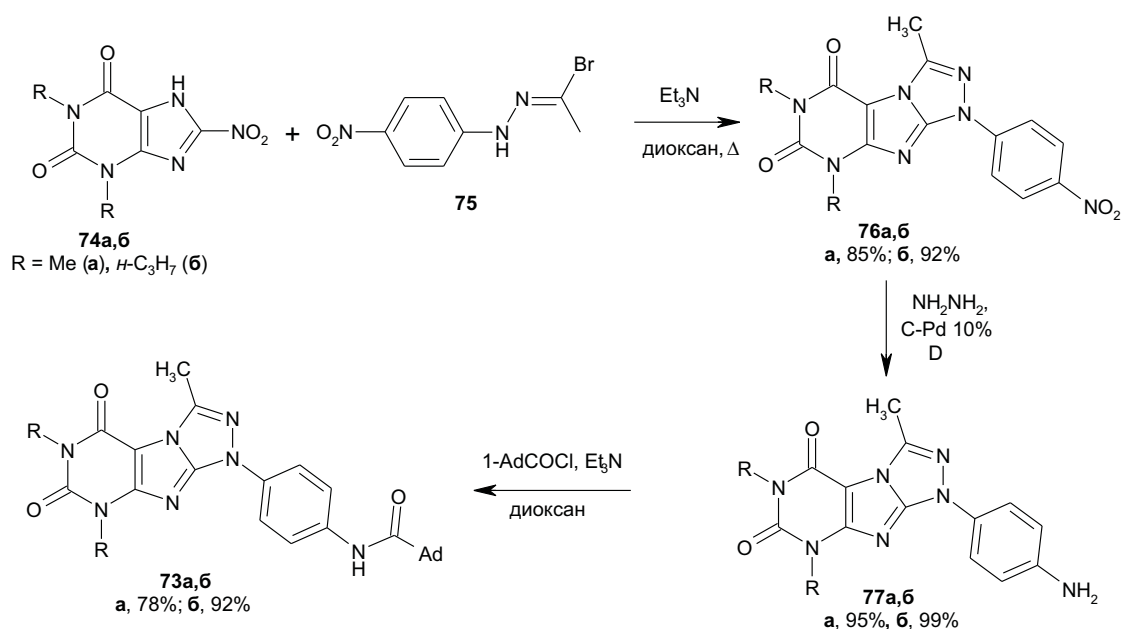
Для сокращения времени гидролиза вместо кипячения использовалось микроволновое облучение (MW). Сравнительные результаты выглядят следующим образом: после 56 ч кипячения выход соединения **71** составил 45 %, степень чистоты 98 %. После обработки MW в течение 10 мин выход **71** оказался равным 42 %, степень чистоты 96 %.

Из 2,6-дихлор-9-(пропан-2-ил)-9H-пурина и 1-адамантил-[4-(аминометил)]фенилкетона в ДМФА в присутствии триэтиламина с небольшим выходом получен тризамещенный пурин с адамантановым фрагментом в боковой цепи — соединение **72** [44].



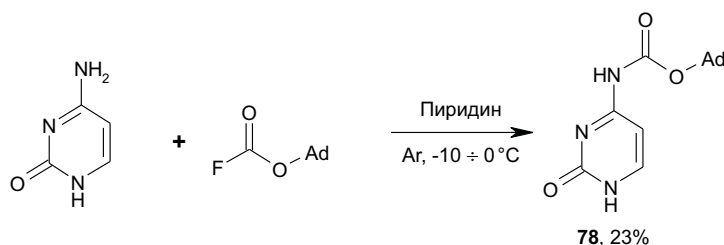
По данным PCA бензольный и пуриновый фрагменты в молекуле соединения **72** почти плоские (максимальное отклонение для каждого составляет 0,010(4) Å, диэдрический угол между ними 85,52(9)°. В кристалле зафиксированы межмолекулярные связи различного характера: N-H---N, H---O, C-H---N. Связи N-H---N приводят к образованию centrosymmetric димеров. Наблюдается также π-π стэкинг-взаимодействие бензольных ко-

лец (face-to-face) с расстоянием между плоскостями 3,541(4) Å и между центрами (centroid-to-centroid) 4,022(4) Å.



1,3-Диалкил-2,4-диоксо-6-метил-8-[4-((1-адамантилкарбонил)амино)фенил]-1,2,3,4-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-f]пурины (**73a, б**) были получены, исходя из 8-нитрофеофиллинов **74a, б** и N-(2-бром-4-нитрофенил)ацетогидразидоилбромида (**75**) [45, 46]. Нитропроизводное **76**, продукт взаимодействия соединений **74** и **75**, было восстановлено до соответствующего амина **77**, а последний проацелирован хлорангидридом 1-адамантилкарбонной кислоты.

N⁴-(1-Адамантил)оксикарбонилцитозин (**78**) был получен [47] по слегка модифицированной методике [48] из цитозина и 1-адамантилфторформиата в сухом пиридине.

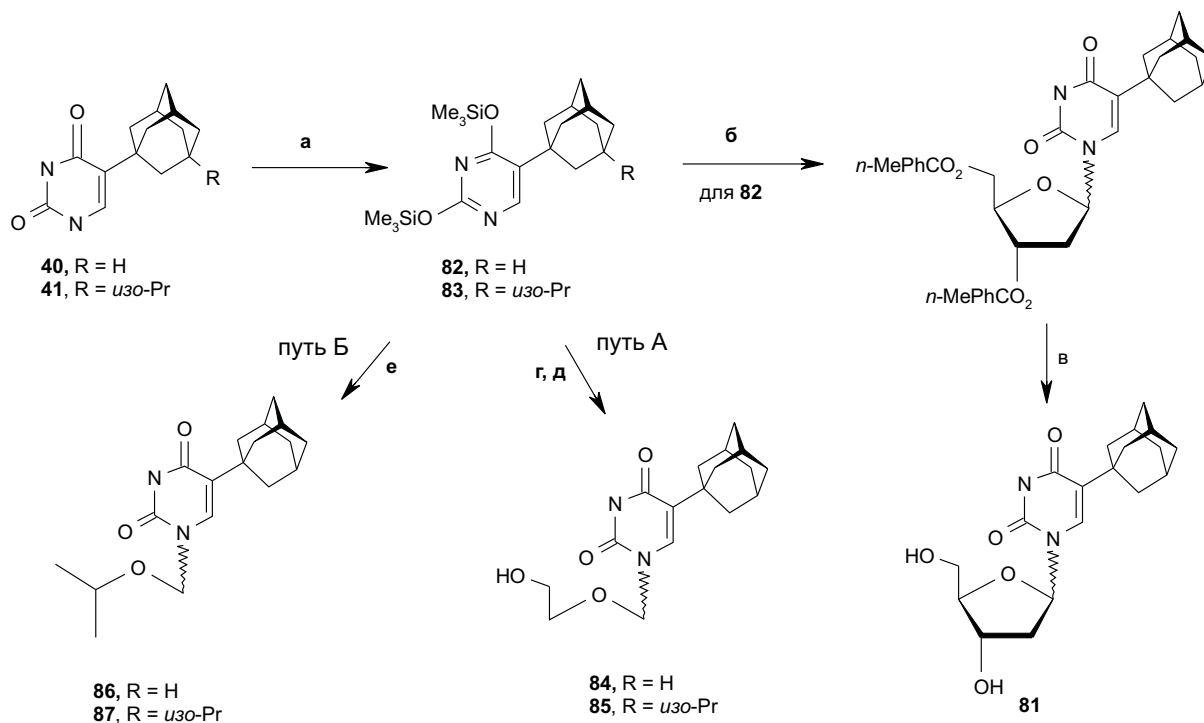


Полифункциональный адамантилсодержащий оксопиримидинкарбоксамид (**79**) синтезировали взаимодействием фторцитозина (**80**) с адамантилизотиоцианатом в сухом ДМФА при 100 °С в присутствии 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (ДАВСО) (соотношение реагентов 1:1:0,1). Выход продукта реакции достигал 84,6 % [49].



3. Синтез адамантилсодержащих нуклеозидов и их аналогов

Получение адамантилсодержащих нуклеозидов и их аналогов включает использование в качестве исходных веществ либо соответствующих адамантилсодержащих гетероциклов и создание в процессе синтеза углеводных фрагментов (подраздел 3.1), либо введение адамантилсодержащего заместителя в молекулу нуклеозида (подраздел 3.2).

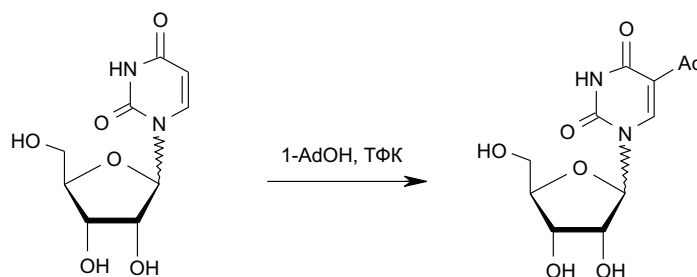


Реагенты: (а) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$, Me_3SiCl ; (б) 1-хлор-2-дезоксигидро-3,5-ди-*О*-*n*-толуоилрибофураноза, CH_2Cl_2 ; (в) MeONa/MeOH , ТФК; (г, д) $\text{AcOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OAc}$, SnCl_4 , CH_2Cl_2 ; (е) $\text{ClCH}_2\text{OCHMe}_2$.

3.1. Для синтеза 5-(1-адамантил)-2'-деоксиуридина (**81**) нами [25] использован стандартный силильный метод. Исходным веществом послужили силилированный 5-(1-адамантил)урацил **82** и смесь α - и β -аномеров 1-хлор-2-дезоксигидро-3,5-ди-*О*-*n*-толуоилрибофуранозы. Реакция протекает при комнатной температуре, приводя к смеси аномеров 5-(1-адамантил)-2'-дезоксигидро-3',5'-ди-(*n*-толуоил)уридина с 80 % выходом. Снятие толуоильной защиты и последующее хроматографическое разделение аномеров позволило получить β -аномер **81** с выходом 58 %.

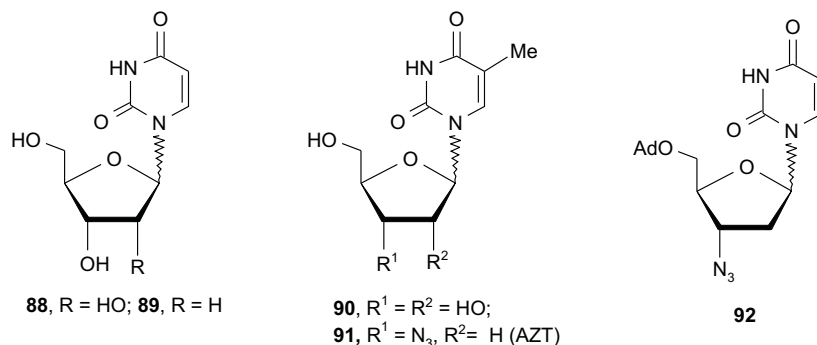
Ациклонуклеозиды **84** – **87** были синтезированы N^1 -алкилированием урацильного фрагмента бис(триметилсилил)производных **82**, **83** 2-ацетоксиэтилацетоксиметил- или хлорметилизопропиловым эфиром. Конденсация с 2-ацетоксиэтилацетоксиметилловым эфиром (путь А) проводилась в присутствии SnCl_4 , выходы ацетатов **84а**, **85а** составили 53 и 77 % соответственно. Снятие защиты метилатом натрия привело к желаемым продуктам **84** (50 %) и **85** (53 %). Реакция производных **82**, **83** с хлорметилизопропиловым эфиром (путь Б) протекала в отсутствие катализатора, выходы *изо*-пропилметил-5-адамантилурацилов **86**, **87** составили 50 и 59 % соответственно.

3.2. Использование 1-гидроксиадамантила в качестве адамантилирующего агента для нуклеозидов позволяет провести реакцию селективно: либо в положение С5 нуклеинового основания (при кипячении в ТФК) [29], либо по группам ОН углеводного фрагмента молекулы (при микроволновом облучении реакционной смеси нуклеозида, 1-гидроксиадамантила и *n*-ТСК, адсорбированной на силикагеле) [50]. В первом случае из уридина с выходом 34 % был получен 5-(1-адамантил)уридин.



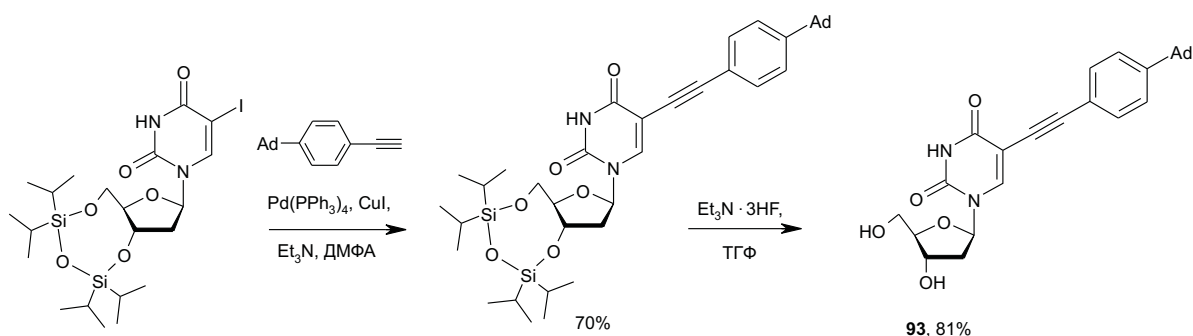
Во втором случае в реакцию с 1-гидроксиадамантилом вводился уридин (**88**) и его 2'-деоксипроизводное (**89**), тимидин (**90**) и его 2'-деокси-3'-азидопроизводное (**91**, AZT) [50].

При этом адамантилирование затрагивало только группы ОН углеводной части молекулы, выход продуктов реакции невелик, образующиеся смеси трудно делимы. Лишь в случае AZT образуется единственный продукт реакции с фрагментом 5'-(1-AdO) в молекуле (соединение **92**, 20 % после колоночной хроматографии). В реакции с нуклеозидами **89** и **90** удалось выделить по 2 продукта — моно-5'-(1-адамантил)- и ди-3',5'-ди(1-адамантил)производные в соотношении ~2:1 с выходом в каждом случае около 15 %. Индивидуальных продуктов из реакции с уридином **88** выделить не удалось.

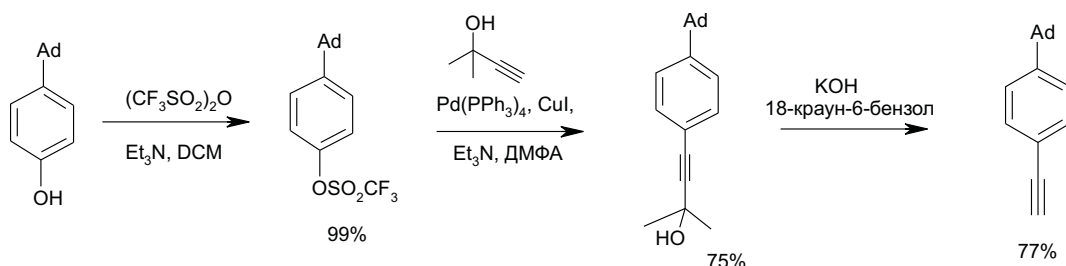


Применение в качестве исходных веществ галогидсодержащих уридинов позволило получить производные с адамантилсодержащими фрагментами как в нуклеиновом ядре (соединение **93**), так и в углеводной части молекулы (соединения **94**, **95**).

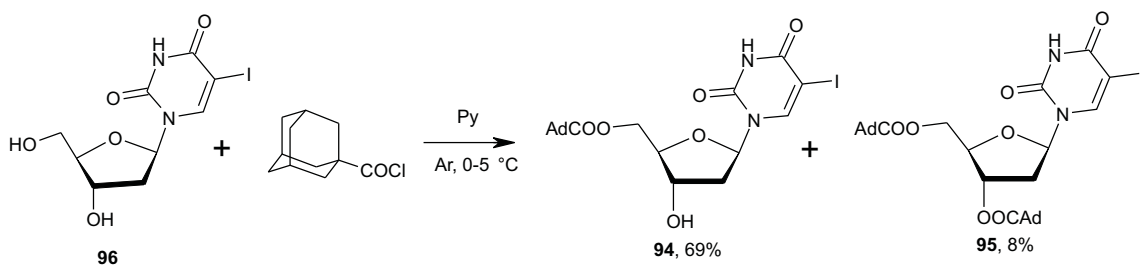
В 2006 г. [51] в результате многостадийного синтеза получен 5-[4-(1-адамантил)фенилэтинил]-2'-деоксиуридин (**93**).



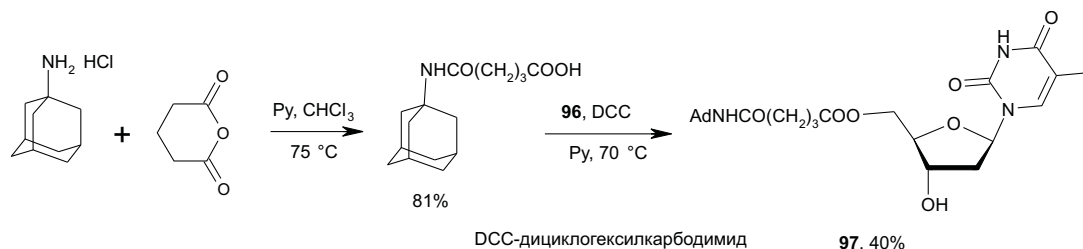
Исходным веществом при получении адамантилирующего агента — 1-(4-этинилфенил)адамантила — был *l*-адамантилфенол.



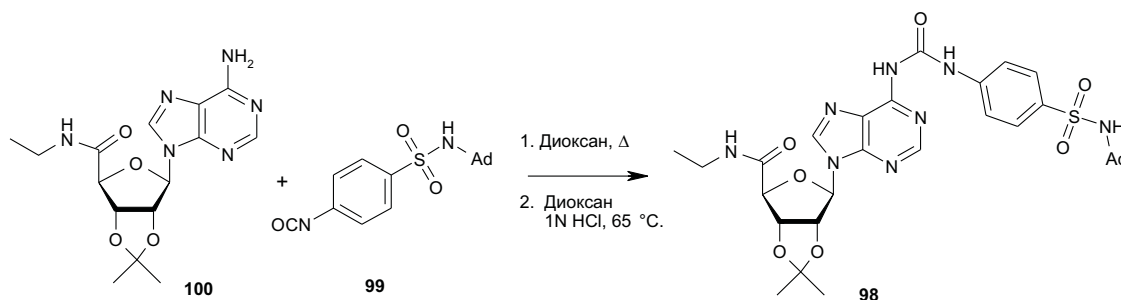
Взаимодействие хлорангида 1-адамтанкарбоновой кислоты с 5-йод-2'-деоксиуридином (**96**) в пиридине приводит к смеси моно- и диадамантилпроизводных **94** и **95** в отношении 8,6:1 после колоночной хроматографии на силикагеле [52].



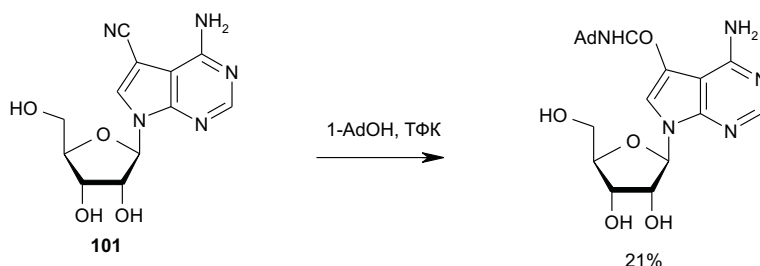
Производное **97** синтезировано, исходя из 1-аминоадамантила и глутарового ангидрида, через стадию получения 4-(1-адамантилкарбамоил)бутановой кислоты.



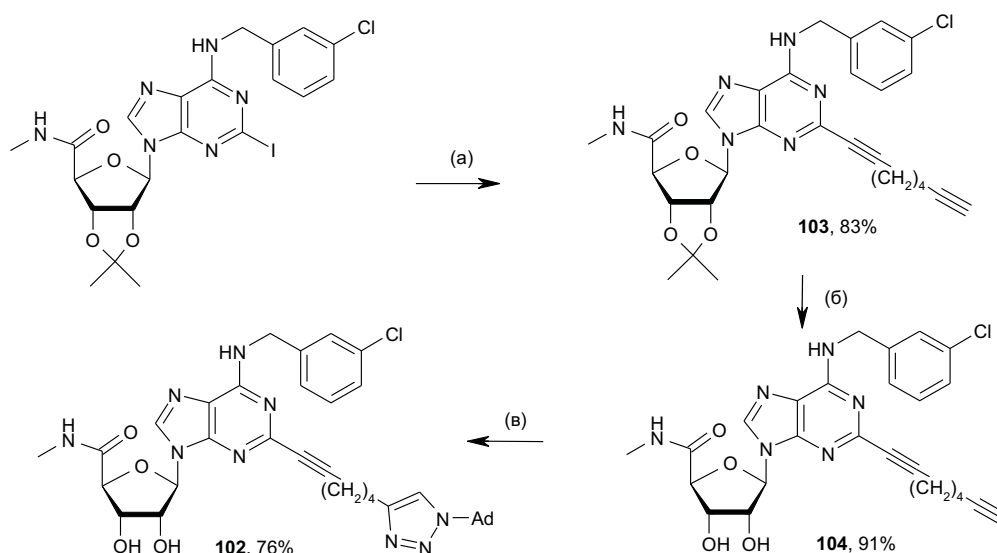
N-Адамантиламиносульфонилпроизводное **98** синтезировано модифицированием NH₂ группы в *N*-этилкарбоксамиде аденозина (NECA) [53]. Поскольку аминогруппа в положении 6-NECA не слишком реакционноспособна, перед нуклеофильной реакцией с изоцианатом **99** авторы провели защиту 2'- и 3'-гидроксигрупп в исходном веществе, превратив его в изопропилиденовое производное **100**, которое гладко реагирует с изоцианатом **99**.



При наличии 2 функциональных групп (NH₂ и CN) в нуклеозиде **101** реакцией с 1-гидоксиадамтаном в ТФК была модифицирована только одна — нитрильная группа [29].



Адамантилсодержащее производное 5'-*N*-метилураонида, многофункционального полициклического соединения с фрагментом аденина и триазола (соединение **102**), было синтезировано [54] в результате многостадийного синтеза по следующей схеме.



(а): HC≡C-(CH₂)₄-C≡CH, Pd(Ph₃)₄, CuI, NEt₃, ДМФА, комн. т-ра;

(б): 10% CF₃COOH, MeOH, 70 °C;

(в): 1-AdN₃, CuSO₄·5H₂O, Na-аскорбат, ТВТА {трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин}, ТГФ/Н₂O (3:1).

2',3'-Защищенный диалкинильный интермедиат **103** получен в условиях реакции Соногашира [55] из соответствующего йодпроизводного. После снятия защиты 2',3'-групп OH соединение **104** вводилось в Cu(I)-катализи-

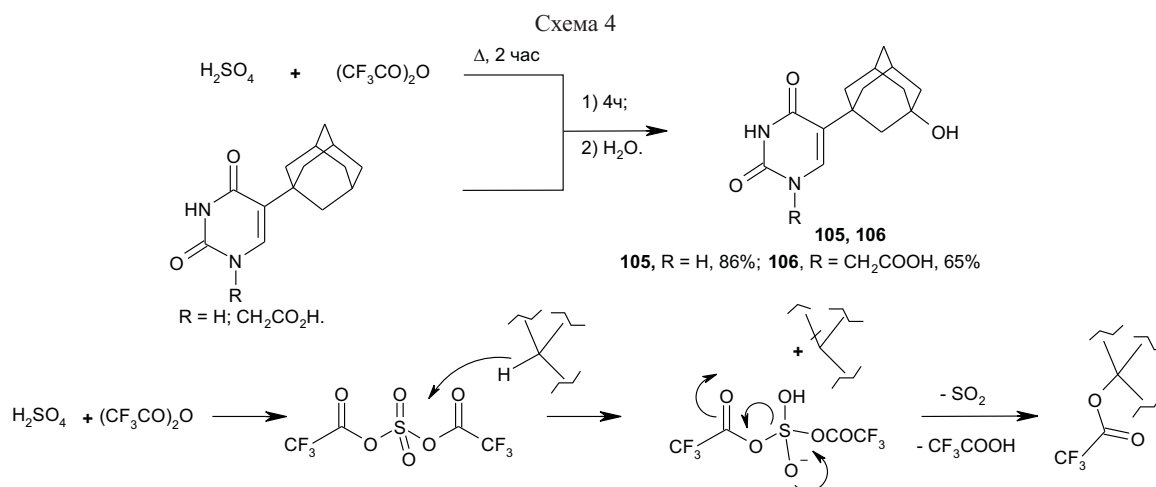
руемую реакцию [2 + 3]-циклизации терминальной ацетиленовой группы с 1-адамантилазидом (“клик”-цикло-присоединение).

Химические свойства адамантилпиримидинов

Адамантилпиримидины и родственные им соединения, как правило, получают с целью изучения их биологической активности, поэтому практически нет работ, связанных с изучением их химических свойств как таковых. Среди публикаций, начиная с 1999 г., мы обнаружили 2 работы, которые сочли возможным включить в данный раздел обзора.

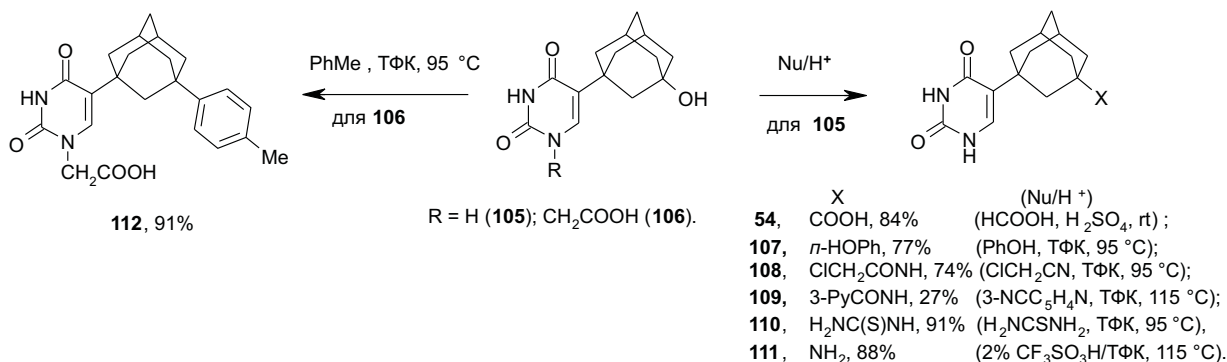
В 2010 г. [32], разрабатывая способы получения адамантилпиримидинов с функциональными заместителями в адамантановом ядре, мы изучили возможность его прямой функционализации на примере 5-(1-адамантил)-, 5-(1-адамантил)-N¹-карбоксиметилурацилов. Был разработан метод селективного гидроксирования *трет*-связей СН адамантанового фрагмента в среде ТФА с использованием в качестве окислителя H₂SO₄, которая берется в небольшом избытке по отношению к субстрату.

Попытки окислить 5-(1-адамантил)урацил при одновременном смешении реагентов привели к образованию неразделимой смеси продуктов реакции, выделить и охарактеризовать которые не удалось. Возможно, присутствие свободной серной кислоты в смеси вызывает протекание нежелательных побочных процессов. Из литературы известно [56], что при взаимодействии серной кислоты с избытком трифторуксусного ангидрида происходит образование бис(трифторацетил)сульфата, который, как мы предположили, также может быть окислителем. В результате была отработана методика селективного окисления: бис(трифторацетил)сульфат получали *in situ* из H₂SO₄ в растворе трифторуксусного ангидрида, после чего к нему прибавляли субстрат. Условия реакции и предполагаемый механизм гидроксирования 5-(1-адамантил)- и 5-(1-адамантил)-N¹-карбоксиметилурацилов приведены на схеме 4.



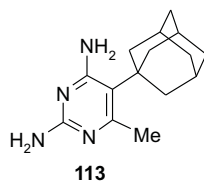
Попытки окислить в аналогичных условиях 5-(1-адамантил)барбитуровую кислоту (**42**) и 5-(1-адамантил)-2-амино-4,6-дигидропиримидин не увенчались успехом, что, скорее всего, связано с низкой растворимостью субстратов в ТФА.

Ранее [19 – 21, 27] нами показано, что ТФК является отличной средой для алкилирования С-, N- и Р-нуклеофилов 1-гидроксиадамантанами. Этот метод использован и для адамантирования нитрилов, аренов, мочевины и тиомочевины синтезированными гидроксиадамантилпиримидинами **105, 106**.



Следует отметить реакцию урацила **105** с мочевиной. В условиях, когда тиомочевина легко реагирует с адамантилурацилом **105**, образуя с выходом 91 % производное **110**, взаимодействие с мочевиной приводит к сложной смеси продуктов реакции. При добавлении каталитических количеств CF₃SO₃H образуется исключительно аминопроизводное **111**.

Вторая работа, включаемая нами в данный раздел, посвящена введению тритиевой метки в адамантилсодержащий диаминопиримидин **113** [57]. Меченный тритием 2,4-диамино-5-(1-адамантил)-6-метилпиримидин был получен в результате каталитического обмена (катализатор Pt) водорода в соединении **113** на тритий при 70 °С. Сырой продукт очищали на колонке с сефадексом G-25 и превращали в водорастворимую соль этансульфонокислоты. Анализ показал, что 43 % трития локализуется в 6-метильной группе, а оставшийся тритий — в адамантановом фрагменте молекулы.



Материал, представленный в обзоре, позволяет говорить о том, что основные способы получения адамантилсодержащих нуклеиновых оснований по-прежнему связаны с процессами циклизации (циклоконденсации) адамантилсодержащих карбонильных соединений и с процессами непосредственного адамантирования гетероциклических субстратов. Однако исследования последнего десятилетия позволяют надеяться на расширение их возможностей за счет использования в качестве адамантилсодержащих компонентов реакций новых типов соединений — функционально замещенных адамантанолов и, возможно, диадамантилсодержащих продуктов самоацилирования C-H кислот.

Л и т е р а т у р а

1. М.-Г. А. Швехгеймер, *Успехи химии*, **65**(7), 603 – 647 (1996).
2. В. П. Литвинов, М.-Г. А. Швехгеймер, *Ж. орган. химии*, **33**(10), 1447 – 1471 (1997).
3. М.-Г. А. Швехгеймер, В. П. Литвинов, *Ж. орган. химии*, **35**(2), 183 – 220 (1999).
4. М.-Г. А. Швехгеймер, *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 435 – 482 (1997).
5. В. П. Литвинов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 12 – 39 (2002).
6. J. Balzarini, B. Orzeszko-Krzesińska, J. K. Maurin, A. Orzeszko, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(1), 303 – 311 (2009).
7. B. Orzeszko, M. Fedoryński, A. E. Laudy, et al., *Acta Pol. Pharmac.*, **63**(5), 374 – 377 (2006).
8. J. Gao, R. F. Henry, T. G. Pagano, et al., *Tetrahedron Let.*, **48**(41), 7395 – 7398 (2007).
9. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 912 – 915 (2001).
10. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 709 – 711 (2003).
11. Н. В. Макарова, Е. И. Бореко, И. К. Моисеев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(1), 5 – 7 (2002).
12. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навротский, *Ж. орган. химии*, **45**(2), 325 – 326 (2009).
13. N. Kolocouris, G. Zoidis, G. V. Foscolos, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **17**(15), 4358 – 4362 (2007).
14. B. Orzeszko, A. E. Laudy, B. J. Starościak, et al., *Acta Pol. Pharmac. Drug Res.*, **61**(6), 455 – 460 (2004).
15. B. Orzeszko, Z. Kazimierzczuk, J. K. Maurin, et al., *II Farmaco*, **59**(12), 929 – 937 (2004).
16. V. Kovalev, E. Shokova, A. Shmailov, et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **19**, 3754 – 3761 (2010).
17. Э. А. Шокова, В. В. Ковалёв, *Успехи химии*, **80**(10), 971 – 995 (2011).
18. В. В. Ковалёв, Э. А. Шокова, А. К. Розов, Патент РФ 2064930 (1996), *Бюл. изобрет.*, № 96 (1996).
19. V. V. Kovalev, A. N. Khomich, E. A. Shokova, Yu. N. Luzikov, *New J. Chem.*, **20**(4), 483 – 492 (1996).
20. E. A. Shokova, A. E. Motornaya, A. K. Shestakova, V. V. Kovalev, *Tetrahedron Let.*, **45**(4), 6465 – 6469 (2004).
21. E. Erochina, E. Shokova, Yu. Luzikov, V. Kovalev, *Synthesis*, **7**, 851 – 854 (1995).
22. В. В. Ковалёв, О. А. Фёдорова, Э. А. Шокова, *Ж. орган. химии*, **23**(9), 1882 – 1886 (1987).
23. E. Shokova, V. Tafenko, V. Kovalev, *Tetrahedron Let.*, **43**(29), 5153 – 5156 (2002).
24. Э. А. Шокова, Е. В. Хомич, Н. Н. Ахметов и др., *Ж. орган. химии*, **39**(3), 400 – 414 (2003).
25. Э. А. Шокова, Л. М. Алимбарова, В. В. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(7), 30 – 33 (1999).
26. V. V. Kovalev, E. A. Shokova, A. K. Rozov, *Tetrahedron*, **52**(11), 3983 – 3990 (1996).
27. E. Shokova, T. Mousoulou, Yu. Luzikov, V. Kovalev, *Synthesis*, **9**, 1034 – 1040 (1997).
28. Э. А. Шокова, Т. Мусулу, Ю. Н. Лузиков, В. В. Ковалев, *Ж. орган. химии*, **35**(6), 869 – 881 (1999).
29. Z. Kazimierzczuk, A. Orzeszko, *Helv. Chim. Acta.*, **82**(11), 2020 – 2027 (1999).
30. J. K. Maurin, W. Lasek, A. Górka, et al., *Chem. Biodiver.*, **1**(10), 1498 – 1512 (2004).
31. J. K. Maurin, W. Lasek, A. Górka, et al., *Anti-Cancer Drug Design*, **16**(2), 73 – 80 (2001).
32. A. Shmailov, L. Alimbarova, E. Shokova, et al., *Tetrahedron*, **66**(16), 3058 – 3064 (2010).
33. S. Prachayasittikul, A. Worachartcheewan, C. Nantasenamat, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**(2), 738 – 742 (2011).
34. S. Prachayasittikul, N. Sornsongkham, R. Pingaew, et al., *Eur. J. Sci. Res.*, **36**(2), 236 – 245 (2009).
35. B. Orzeszko, T. Świtaj, A. B. Jakubowska-Mućka, et al., *Z. Naturforsch. B*, **60**(4), 471 – 475 (2005).
36. А. И. Рахимов, Е. С. Титова, *Ж. орган. химии*, **43**(10), 92 – 98 (2007).
37. D. Pappo, Sh. Shimony, Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **70**(1), 199 – 205 (2005).
38. D. C. Martyn, A. Nijjar, C. A. Celatka, et al., *Biorg. Med. Chem. Let.*, **20**(1), 228 – 231 (2010).
39. A. P. Thomas, T. Nowak, *PCT. Int. Appl. WO* 2006106307 (2006).
40. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин и др., *Химия гетероцикл. соед.*, **37**(10), 1541 – 1544 (2006).
41. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навротский, Патент РФ № 2238269, *Бюл. изобрет.* № 29 (2004).
42. A. Drabczynska, O. Yuzlenko, M. Köse, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**(9), 3590 – 3607 (2011).
43. J. I. Bardagi, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **75**(15), 5271 – 5277 (2010).
44. M. Rouchal, M. Nečas, R. Vicha, *Acta Cryst. E* **65**, 1268 (2009).
45. G. Pastorin, C. Bolcato, B. Cacciari, et al., *II Farmaco*, **60**(4), 299 – 306 (2005).

46. G. Pastorin, C. Bolcato, B. Cacciari, et al., *Il Farmaco*, **60**(8), 643 – 651 (2005).
47. K. Petersson, B. T. Pedersen, D. Staerk, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **23**, 337 – 345 (2004).
48. K. L. Ducholm, M. Egholm, C. Behrens, et al., *J. Org. Chem.*, **59**(19), 5767 – 5773 (1994).
49. A. Maciolllek, M. Munteanu, H. Ritter, *Macromol. Chem. Rev.*, **211**(2), 245 – 249 (2010).
50. A. Gyrska, M. Andrzejewska, J. Kaminski, Z. Kazimierzczuk, *Nucleosid., Nucleotid. Nucleic Acids*, **22**(1), 13 – 19 (2003).
51. M. V. Skorobogaty, A. V. Ustinov, I. A. Stepanova, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **4**(6), 1091 – 1096 (2006).
52. X.-H. Yang, S. Singh, J. Diakur, L. I. Wiebe, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **11**(2), 32s – 43s (2008).
53. P. G. Baraldi, F. Fruttarolo, M. A. Tabrizi, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(22), 5535 – 5540 (2004).
54. D. K. Tosh, M. Chinn, L. S. Yoo, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**(2), 508 – 517 (2010).
55. R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **107**(3), 874 – 922 (2007).
56. T. E. Tyobeka, R. A. Hancock, H. Weigel, *Tetrahedron*, **44**(7), 1971 – 1978 (1988).
57. S. F. Zakrzewski, E. A. Evans, *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **18**(5), 683 – 693 (1981).

Поступила 20.04.12

SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF ADAMANTYLATED NUCLEIC BASES AND RELATED COMPOUNDS

E. A. Shokova and V. V. Kovalev

Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, Russia;

Available data published in 1999 – 2011 on the synthesis and chemical properties of adamantyl-containing nucleic bases and related compounds are generalized, systematized, and analyzed. A special place in the chemistry of adamantane belongs to adamantyl-containing heterocyclic compounds, which have received much attention in attempts at creating highly effective and selective drugs described in previous reviews devoted to heteryladamantanes. The number of publications devoted to the synthesis and characterization of adamantyl-containing nucleic bases was small and mostly restricted to derivatives containing unsubstituted adamantane fragments. The present review shows that this field has markedly expanded in the past decade and available data on the biological activity of synthesized compounds indicate good prospects of research in this direction.

Keywords: