

УДК 547.466.1/547.965.

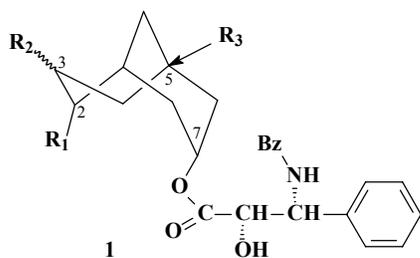
## СИНТЕЗЫ ВЕЩЕСТВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ. II. СИНТЕЗ 1-АЦЕТАМИНО-4-ОКСАГОМОАДАМАНТАН-5-ОНА С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ РИТТЕРА

Н.В. Аверина, Т.В. Лапина, О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров

(кафедра органической химии, кафедра физической химии)

**В настоящей работе найдены условия (система: эфират трифторида бора: трифторуксусная кислота: ацетонитрил) получения 1-ацетаминно-4-оксагомоадамantan-5-она с помощью реакции Риттера.**

Таксановый скелет некоторых эффективных противораковых препаратов, согласно полученным нами данным компьютерного моделирования в принципе может быть замещен на бицикло[3.3.1]нонановый или адамантановый фрагмент [1]. При этом введением в определенные положения бицикло[3.3.1]нонанового скелета различных заместителей, присутствующих в молекулах таксановых препаратов, можно добиться такого их пространственного расположения, которое окажется весьма близким к таковому в исходных молекулах. В этом случае группировка при C<sub>7</sub> бицикло[3.3.1]нонана должна представлять собой N-бензоил- (или N-*tert*-бутоксикарбонил) фенилизосерин [1], а при C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub> должны располагаться группировки (R<sub>1</sub>=OCOPh, R<sub>2</sub>=OCOCH<sub>3</sub> и их аналоги), моделирующие важные для связывания заместители в таксановых соединениях (рисунок).



Модель потенциального лиганда тубулинового рецептора

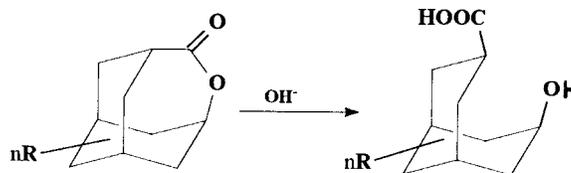
Проведенный нами докинг обобщенной модели потенциального лиганда тубулинового рецептора\* **1** в уточненную компьютерную модель этого белка [2, 3] показал, что желательным является также введение дополнительного заместителя в положение 5 бицикло[3.3.1]нонанового скелета. Причем этот заместитель должен иметь определенную длину и содержать группу, способную к образованию водородной связи.

В настоящей работе рассмотрена возможность синтеза модельных соединений с заместителями в положи-

ях 3, 5 и 7 бицикло[3.3.1]нонанового скелета. В качестве заместителя в положении 5 была выбрана ацетаминно-группа (**1**, R<sub>3</sub>=NHAc).

Полизамещенные производные бицикло[3.3.1]нонана удобно получать из соответствующих замещенных оксагомоадамтанов, поэтому основным этапом настоящей работы являлся синтез ацетаминнопроизводных оксагомоадамтанона. В перспективе полученные расщеплением лактонов замещенные бицикло[3.3.1]нонаны (схема 1) могут быть использованы для присоединения N-бензоилфенилизосерина по разработанной нами методике [1].

Схема 1



Классическим способом получения ацетаминнопроизводных является реакция Риттера. Из литературы известно, что в стандартных для реакции Риттера условиях (нагревание с нитрилами в кислой среде) в присутствии соединений, способствующих образованию карбокатиона, из адамантана и ряда его производных получают соответствующие ацетаминнопроизводные [4].

Однако в литературе не встречается примеров прямого введения ацетаминзаместителей в молекулы, имеющие в адамантановом скелете карбонильные группы, поэтому для выбора условий проведения реакции Риттера с такими соединениями мы провели ее для нескольких модельных веществ, а именно, для адамантан-2-она, 4-оксагомоадамтан-5-она и 1-гидрокси-4-оксагомоадамтан-5-она (**3**).

Было показано, что из указанных соединений не образуются соответствующие ацетаминзамещенные в

\* Тубулиновый рецептор – белок, с которым связываются таксановые препараты в организме.

стандартных условиях, а именно, в реакции с ацетонитрилом в следующих смесях:

- 1) ледяная уксусная и серная кислоты (перемешивание при комнатной температуре в течение 50 ч) [4],
- 2)  $AlCl_3$  в хлористом метиле (кипячение в течение 24–30 ч) [5],
- 3) *трет*-бутанол в серной кислоте (перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч) [4],
- 4) жидкий бром в воде (перемешивание при температуре 80–85° в течение 15–20 ч) [6].

Это обстоятельство является дополнительным подтверждением известного факта о значительном снижении реакционной способности адамантановых производных при введении С=О групп в полициклический скелет, в результате чего возникла необходимость создания более жестких условий для последующего введения других заместителей.

При проведении реакции Риттера для соединения **3** в присутствии  $BF_3$  эфира в трифторуксусной кислоте при нагревании в течение 3 ч был выделен продукт\*, в ИК-спектре которого наблюдаются полосы поглощения сложноэфирной ( $1730\text{ см}^{-1}$ ) и амидной ( $1650\text{ см}^{-1}$ ) С=О групп и NH ( $3300\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ПМР присутствуют сигналы, характерные для протонов NH,  $C^3$ -H и  $C^6$ -H (см. эксп. часть). В масс-спектре полученного соединения наблюдается пик молекулярного иона:  $m/e$  223 и характерный для лактонов пик, соответствующий отщеплению  $CO_2$  ( $M^+-CO_2$ ),  $m/e$  179.

Все приведенные данные подтверждают образование структуры **4** в реакции Риттера (схема 2).

Таким образом, в системе эфират трифторида бора – трифторуксусная кислота – ацетонитрил нам удалось осуществить замещение OH-группы на NHAc в узловом положении оксагомоадамантанового скелета.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали на приборе “*Tesla-BF-467*” (рабочая частота 60 МГц). В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан или гексаметилдисилаксан. ИК-спектры регистрировали на приборе “*UR-20*” в четыреххлористом углероде. Масс-спектры снимали на приборе “*MX 1321A*” (прямой

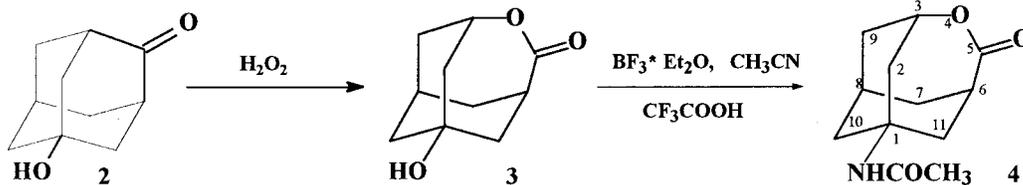
ввод, энергия электронного удара 70 эВ) и хроматомакс-спектрометре “*HP-5985*”. Контроль над ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах *Silufol*. Хроматографическое разделение проводили на колонках с силикагелем *Merck 60* (220–440 mesh ASTM). Выходы полученных соединений были подсчитаны после хроматографической очистки.

**5-Гидроксиадамантан-2-он.** К 84 мл охлажденной серной кислоты (96%,  $d = 1,84$ ) при перемешивании приливали 20 мл (60%,  $d = 1,36$ ) азотной кислоты. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К полученной смеси при перемешивании магнитной мешалкой добавляли 10 г (0,067 моль) адамантан-2-он. Реакционную смесь нагревали в течение 8 ч при температуре 40–60°, затем выливали на колотый лед и нейтрализовывали щелочью. Экстрагировали хлороформом. Маточный раствор экстрагировали в приборе для длительной экстракции. Экстракты объединяли, высушивали над  $CaCl_2$  и упаривали на роторном испарителе. Очищали перекристаллизацией из системы бензол–этилацетат (3:2). Было получено 7 г твердого вещества,  $T_{пл} = 318^\circ$  (лит. 318–320° [5]). Выход 63%.

**1-Гидрокси-4-оксагомоадамантан-5-он.** В колбе емкостью 50 мл к 3,3 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании магнитной мешалкой прибавляли 1,5 г (0,008 моль) 5-гидроксиадамантан-2-он. Через 5 мин после растворения по каплям добавляли 2,14 мл 30%-го раствора  $H_2O_2$ . Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при температуре 85°. Упаривали на роторном испарителе. К полученной маслянистой жидкости добавляли 20 мл хлороформа, промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и  $NaCl$ , высушивали над  $CaCl_2$ , упаривали на роторном испарителе. Было получено 0,86 г кристаллического вещества.  $T_{пл} = 331$ – $334^\circ$  (лит. 337° [7]). Выход 60%. По данным, полученным с помощью метода ТСХ,  $R_f$  полученного вещества составил 0,33 в системе хлороформ–ацетон (4:1).

**1-Ацетамино-4-оксагомоадамантан-5-он.** Смесь из 0,5 г 1-гидрокси-4-оксагомоадамантан-5-он (0,0027 моль), 4,2 мл трифторуксусной кислоты, 0,8 мл эфира трифторида бора и 1,7 мл ацетонитрила кипятили при перемешивании магнитной мешалкой в течение 3 ч (при этом

Схема 2



\* Отметим, что в реакционной смеси остается около 50% непрореагировавшего соединения **2**.

наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси), затем упаривали досуха в вакууме. Полученное темное маслообразное вещество промывали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из эфира. Было выделено 0,17 г твердого вещества в виде белых кристаллов. Выход 28%.  $T_{\text{пл}} = 125\text{--}130^\circ$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CCl}_4$ ): 5.7 с. (1H, NH); 4.5 с. (1H, H-C<sup>6</sup>); 3,05 с. (1H, H-C<sup>3</sup>); 1.8–2.5 м. (14H; ост. каркасн.; 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 02-03-32790).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селюнина Е.В., Зефирова О.Н., Зык Н.В., Зефиоров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. С. 237.
2. Wang M., Cornett B., Nettles J., Liotta D. C., Snyder J. P. // J. Org. Chem. 2000. **65**. N 4. P. 1059.
3. Wang M., Xia X., Kim Y., Hwang D., Jansen M. J., Botta M., Liotta C. D., Snyder P. J. // Organic Lett. 1999. **1**. № 1. P. 43.
4. Haaf W. // Ber. 1964. **97**. N 11. P. 3234.
5. Geluk H. W. // Synthesis. 1972. N. 7. P. 374.
6. Bakke J. M., Storm C. B. // Acta Chem. Scand. 1989. **43**. N 4. P. 399.
7. Hlavaty J., Vodicka L., Triska J. // Sb. Vys. Sk. Chem.-Technol. Praze, Technol. Paliv. 1984. **49**. P. 205.

Поступила в редакцию 01.07.02