

# АДАМАНТИЛИРОВАНИЕ АДЕНИНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОКСИАДАМАНТАНАМИ В ТРИФТОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЕ

© 2021 г. В. В. Ковалев\*, Э. А. Шокова, В. А. Тафеевко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1/3

\*e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2021 г.

После доработки 21.04.2021 г.

Принята к публикации 23.04.2021 г.

Показано, что при взаимодействии аденина,  $N^6$ -метил- и  $N^6,N^6$ -диметиладенинов с гидроксиадамантами в трифторуксусной кислоте с высокими выходами образуются 9-(3-R-1-адамантил)аденины (R = H, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>COOH, 5-урацилил). Строение 9-(1-адамантил)- и  $N^6$ -метил-9-(1-адамантил)аденинов доказано методом PCA.

**Ключевые слова:** аденин,  $N^6$ -метиладенины, 9-(3-R-1-адамантил)аденины, 1-гидроксиадамантаны, трифторуксусная кислота

**DOI:** 10.31857/S0514749221080097

## ВВЕДЕНИЕ

Химия адамантана получила значительное развитие благодаря уникальности его свойств и широкого практического использования при создании функциональных материалов [1], в медицинской химии [2] и катализе [3]. Среди разнообразных типов адамантилсодержащих соединений значительный интерес для медицинской химии и фармакологии представляют адамантилированные нуклеиновые основания и родственные им соединения. В настоящее время практически все известные адамантилированные пиримидиновые основания были получены для изучения их биологической активности и проявили широкий спектр фармакологических свойств [4, 5]. Удивительно, но, несмотря на то, что пуриновые основания выступают одними из наиболее распространенных в природе классов азотсодержащих гетероциклов [6], сведения о синтезе и свойствах адамантилированных аденинов или их аналогов весьма ограничены. В большинстве случаев такие соединения были получены модифика-

цией функциональных групп (амино- [7, 8], тио- [9] или хлор- [10]) в положениях 2 и 6 пуринового ядра адамантилсодержащими реагентами. Для получения аденинов с адамантильными заместителями в положениях C<sup>8</sup> и N<sup>9</sup> гетероцикла были использованы реакции циклоконденсации [11–13].

Ранее нами было показано, что адамантирование C- и N-нуклеофилов 1-гидроксиадаманами в среде трифторуксусной кислоты – эффективный метод синтеза C-адамантилированных гетероциклов [14] и N-адамантилированных амидов [15]. В настоящей работе было изучено взаимодействие 3-R-1-гидроксиадамантанов **1a–c** (R = H, CH<sub>2</sub>COOH, 5-урацилил) и 2-(1-адамантил)-2-пропанола (**1d**) с аденином **2a** и родственными ему  $N^6$ -метил- и  $N^6,N^6$ -диметилпроизводными **2b, c** в среде трифторуксусной кислоты. Адамантирование гетероциклов проводили при мольном соотношении **1–2**–CF<sub>3</sub>COOH = 1:1.05:10–20 при температуре 80–100°C в течение 6–11 ч.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала нами было изучено взаимодействие аденинов **2a–c** с 1-гидроксиадамантаном (**1a**). Место электрофильной атаки в аденине неоднозначно [16], поэтому трудно заранее было предсказать, по какому нуклеофильному центру – аминогруппе, атомам азота в положениях 7 и 9 пуринового гетероцикла или атому углерода C<sup>8</sup> – будет протекать адамантирование и окажется ли оно селективным (рис. 1).

Ранее сообщалось [8], что в результате адамантирования аденина спиртом **1a** в трифторуксусной кислоте было получено соединение, которому на основании данных ЯМР спектроскопии приписали строение N<sup>6</sup>-(1-адамантил)аденина. Результаты, полученные нами в реакции **1a** с аденинами **2a–c**, приведены на схеме 1 и показали следующее. Реакция протекает региоселективно, а возможность адамантирования N<sup>6</sup>-метил- и N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметилпроизводных **2b, c** свидетельствует о том, что атака электрофила проходит по гетероциклу, а не по аминогруппе. Подтверждалось это и бензоилированием адамантиладенина **3a**, в результате которого было получено дибензоилпроизводное **4**. Из данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C также следовало, что группа СН в положении 8 пуринового гетероцикла сохраняется, а значения химических сдвигов третичного углерода адамантанового ядра, связанного с гетероциклом, находились в области δ 57–62 м.д. Все это подтверждает предположение о том, что адамантированию подвергается один из атомов азота гетероцикла, а не экзоциклическая аминогруппа.

Направление адамантирования аденинов в выбранных условиях по N<sup>9</sup>-положению гетероцикла было доказано методом рентгено-струк-

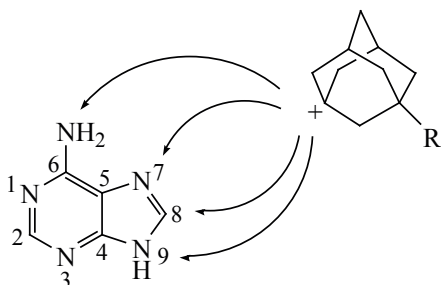


Рис. 1. Возможные направления электрофильной атаки в аденине

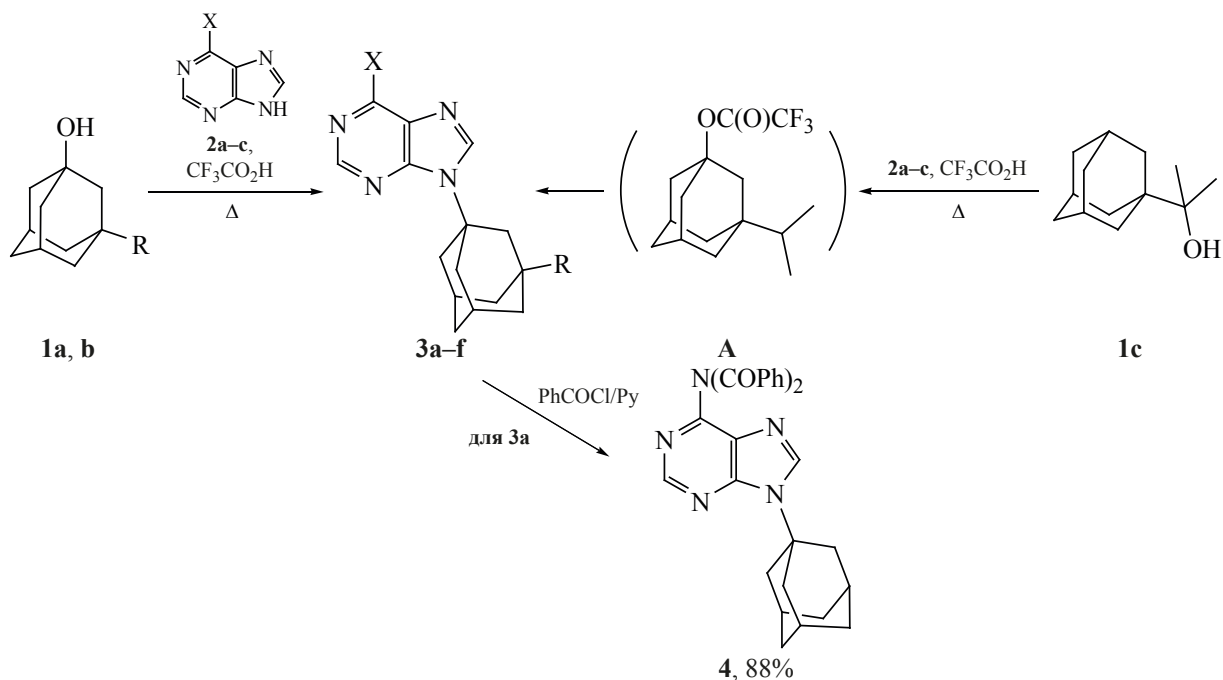
турного анализа (РСА) [17]. Подходящие для РСА кристаллы удалось вырастить при медленной кристаллизации N<sup>6</sup>-метиладенина **3b** из смеси CHCl<sub>3</sub>–CF<sub>3</sub>COOH и N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-дибензоиладенина **4** из 1,2-диметоксиэтана, соответственно. На рис. 2 приведены молекулярные структуры этих соединений. Ранее 9-(1-адамантил)аденин **3a** был получен методом сборки в результате 3-стадийного синтеза из 4-хлор-5-нитро-6-аминопириимидина и 1-аминоадамантана [12].

Затем было показано, что при взаимодействии аденинов **2a–c** с 2-(1-адамантил)-2-пропанолом (**1d**) с высокими выходами образуются 9-(3-изопропил-1-адамантил)аденины **3d–f** (схема 1). Известно [18], что карбинол **1d** при нагревании в CF<sub>3</sub>COOH изомеризуется в трифторацетат 3-изопропил-1-гидроксиадамантана. Очевидно, адамантирование аденина в этом случае протекает с изомеризацией исходного спирта с промежуточным образованием трифторацета 3-изопропил-1-гидроксиадамантана **A**, который и алкилирует аденины **2a–c**.

В этой работе были также синтезированы функционально замещенные адамантиладенины. Так, в результате взаимодействия 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **1b** с аденином **2a** был получен 9-(3-карбоксиметил-1-адамантал)аденин (**5**) (схема 2). Ранее было показано [19], что (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O/TfOH-активированное ацилирование ароматических кетонов карбоновыми кислотами – простой и эффективный метод синтеза 1,3-дикетонов. Мы использовали эту активирующую систему для ацилирования кислотой **5** 1-инданона, в результате был получен адамантированный аденин **6** с β-дикарбонильным фрагментом в адамантановом фрагменте молекулы.

При адамантировании аденина **2a** 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацилом (**1c**), синтез которого описан ранее [14], был получен новый тип 1,3-дизамещенных адамантанов – соединение **7** с двумя комплементарными нуклеиновыми основаниями в молекуле (схема 3). Известно, что адамантан – хорошая молекулярная платформа для получения супрамолекулярных полимеров [20]. Структура полученного производного позволяет предположить проявление им интересных супрамолекулярных свойств. И хотя нам не удалось подобрать условия кристаллизации адамантанового

Схема 1



**1**, R = H (**a**), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (**b**); **2**, X = NH<sub>2</sub> (**a**), X = NHMe (**b**), X = NMe<sub>2</sub> (**c**);  
**3**, R = H, X = NH<sub>2</sub>, 85% (**a**); R = H, X = NHMe, 71% (**b**); R = H, X = NMe<sub>2</sub>, 87% (**c**);  
R = *i*-Pr, X = NH<sub>2</sub>, 80% (**d**); R = *i*-Pr, X = NHMe, 83% (**e**); R = *i*-Pr, X = NMe<sub>2</sub>, 88% (**f**).

производного с пуриновым и пиримидиновым основаниями в узловых положениях, было обнаружено, что это соединение при растворении в ДМСО желирует растворитель (5 мг соединения **7** в 1 мл ДМСО).

Строение полученных соединений было доказано данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и элементного анализа. Полученный дикетон **6** в растворе CDCl<sub>3</sub> находится практически полностью в енольной форме. Структура енола для этого дикетона подтверждается наличием интенсивного сигнала α-олефинового четвертичного углерода C(OH)=C–C(O) фрагмента при δ ~111.6 м.д. Для минорной структуры кетонной формы (~5%) наблюдается мультиплет протона C(O)CHC(O) фрагмента в области м.д. ~3.9 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>H.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц) и <sup>13</sup>C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 в ДМСО-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, в качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя. Химические сдвиги измеряли по шкале δ (м.д.) относительно сигналов растворителя (ДМСО-*d*<sub>6</sub>:

2.50 и 39.52 м.д.; CDCl<sub>3</sub>: 7.26 и 77.16 м.д., соответственно). Данные PCA для соединений **3b** и **5** были получены с использованием дифрактометра STOE с полупроводниковым детектором Pilatus100K, микрофокусным пучком CuK<sub>α</sub> (1.54086 Å), многослойным, тонкопленочным, фокусирующим монохроматором. Обработка рентгеновских данных проведена с использованием STOEX-AREA 1.67 пакета программ (STOE&CieGmbH, Darmstadt, Германия, 2013). Полученные интегральные интенсивности обрабатывались программой LANA (входит в пакет X-Area) для минимизации разности эквивалентных отражений (multi-scan метод). ТСХ-анализ проводили на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, проявитель – УФ (254 нм). Для препаративной колоночной хроматографии были использованы силикагель Merck Kieselgel 40/60. Используемые в работе 1-гидроксиадамантаны были получены по известным методикам: 3-карбоксиметил-1-гидроксиадамантан (**1b**) [21], 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацил (**1c**) [14], 2-(1-адамантил)-2-пропанол (**1d**) [18].

**9-(1-Адамантил)аденин (3a)**. Смесь аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана

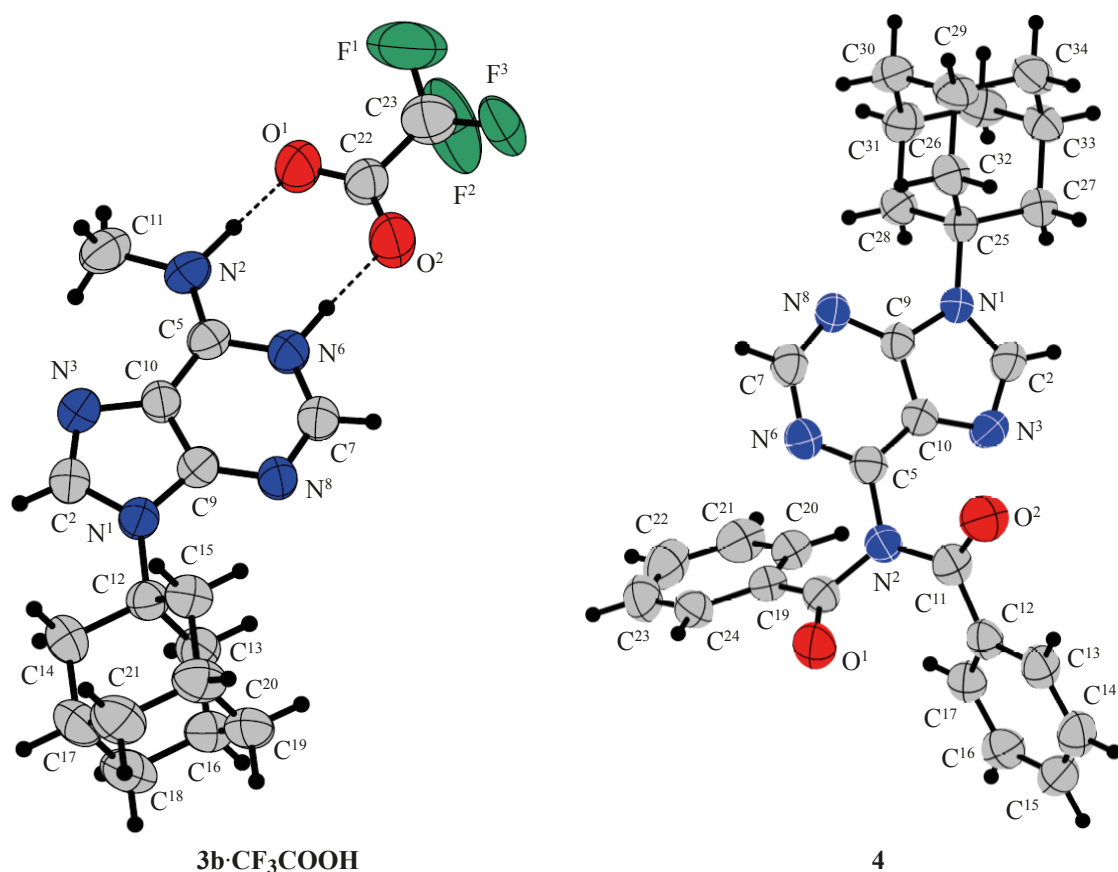


Рис. 2. Молекулярные структуры **3b**·CF<sub>3</sub>COOH (CCDC 2032369) и **4** (CCDC 2032371). Эллипсоиды тепловых колебаний показаны с вероятностью 50%

(152 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) нагревали в течение 9 ч при 90°C. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром

(или метанолом) и сушили. Выход 230 мг (85%), белое твердое вещество, т.пл. 336–338°C (334–336°C [12]), *R*<sub>f</sub> 0.45 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.74 уш.с

#### Схема 2

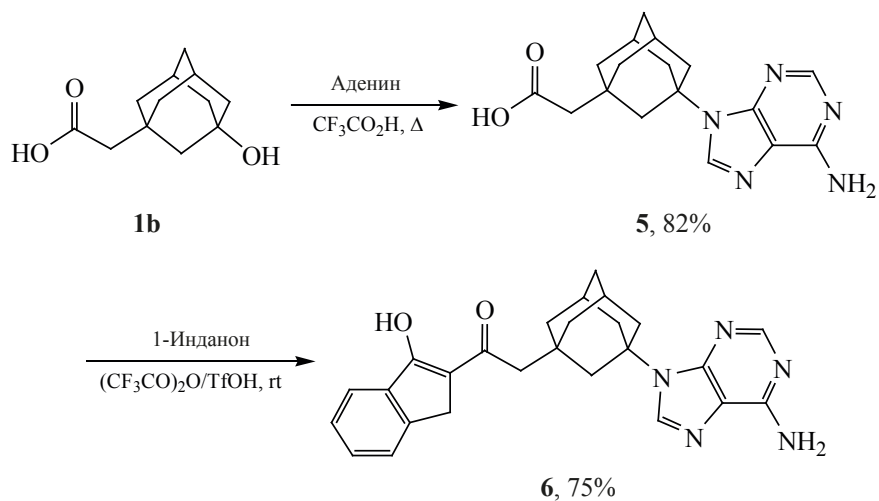
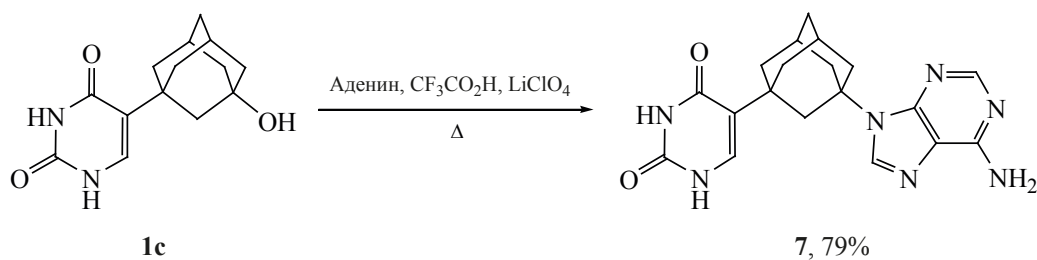


Схема 3



(6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.20 уш.с (3H, CH<sub>Ad</sub>), 2.38 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 8.37 с (1H, CH), 8.41 с (1H, CH), 8.71 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 29.0 (CH<sub>Ad</sub>), 35.4 (CH<sub>2Ad</sub>), 40.8 (CH<sub>2Ad</sub>), 58.5 (C<sub>Ad</sub>), 119.7, 140.7, 145.4, 148.7, 151.8. Найдено, %: С 67.02; Н 7.38; N 25.60. С<sub>15</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.89; Н 7.11; N 26.00. *M* 269.34.

NMe<sub>2</sub>), 7.78 с (1H, CH), 8.31 с (1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 29.1 (CH<sub>Ad</sub>), 35.6 (CH<sub>2Ad</sub>), 38.2 (NHMe<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2Ad</sub>), 57.3 (C<sub>Ad</sub>), 121.2, 135.0, 150.5, 150.6, 154.7. Найдено, %: С 68.35; Н 8.05; N 23.10. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.66; Н 7.80; N 23.55. *M* 297.40.

### 9-(3-Изопропил-1-адамантил)аденин (3d).

Получен из *N*<sup>6</sup>-метиладенина (156 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана (152 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 7 ч при 95°C аналогично соединению **3a**. Выход 200 мг (71%), белое кристаллическое вещество. т.пл. 273–275°C, *R*<sub>f</sub> 0.55 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.76 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.21 уш.с (3H, CH<sub>Ad</sub>), 2.39 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.93 уш.с (3H, CH<sub>3</sub>), 8.29 с (1H, CH), 8.34 с (1H, CH), 8.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>COOD, 19:1, v/v), δ, м.д.: 29.0 (CH<sub>Ad</sub>), 31.0 (Me), 35.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 41.0 (CH<sub>2Ad</sub>), 59.7 (C<sub>Ad</sub>), 119.4, 139.6, 141.8, 146.8, 149.8. Найдено, %: С 67.48; Н 7.81; N 24.51. С<sub>16</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.82; Н 7.47; N 24.71. *M* 283.37.

Получен из аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 9 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 250 мг (80%), белое твердое вещество, т.пл. 170–172°C (этанол), *R*<sub>f</sub> 0.45 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.83 д (6H, CHMe<sub>2</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.30–1.36 (1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.52 уш.с (4H, CH<sub>2Ad</sub>), 1.60–1.75 м (2H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.11 уш.с (2H, CH<sub>Ad</sub>), 2.26 уш.с (2H), 2.32 уш.с (4H, CH<sub>2Ad</sub>), 8.38 с (1H, CH), 8.44 с (1H, CH), 8.69 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 16.4 (CHMe<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>Ad</sub>), 35.2 (CH<sub>2Ad</sub>), 36.7 (CHMe<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2Ad</sub>), 37.2 (CH<sub>2Ad</sub>), 40.5 (CH<sub>2Ad</sub>), 42.8 (CH<sub>2Ad</sub>), 59.5 (C<sub>Ad</sub>), 119.7, 140.6, 145.6, 148.8, 151.9. Найдено, %: С 68.55; Н 8.44; N 22.90. С<sub>18</sub>Н<sub>25</sub>Н<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.42; Н 8.09; N 22.49. *M* 311.42.

Кристаллографические данные: С<sub>16</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, (397.40), триклинная сингония P-1, *a* 7.2455(3) Å, *b* 7.7150(4) Å, *c* 17.1022(8) Å, α 101.502(4)°, β 95.939(4)°, γ 90.327(4)°, *V* 931.43(8) Å<sup>3</sup>, *Z* 2, *d*<sub>выч</sub> 0.998 г/см<sup>3</sup>.

### *N*<sup>6</sup>-Метил-9-(3-изопропил-1-адамантил)аденин (3e).

Получен из *N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-диметиладенина (171 мг, 1.05 ммоль), 1-гидроксиадамантана (152 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (0.75 мл, 10 ммоль) при нагревании в течение 4 ч при 80°C аналогично соединению **3a**. Выход 260 г (87%), белое твердое вещество, т.пл. 168–170°C (этанол), *R*<sub>f</sub> 0.65 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.76–1.85 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.24 уш.с (3H, CH<sub>Ad</sub>), 2.43 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 3.51 уш.с (6H,

Получен из *N*<sup>6</sup>-метиладенина (156 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при нагревании в течение 9 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 270 мг (83%), белое твердое вещество, т.пл. 122–124°C (этанол), *R*<sub>f</sub> 0.55 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.83 д (6H, CHMe<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 1.31 м (1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.51 уш.с (2H, CH<sub>2Ad</sub>), 1.59–1.74 м (4H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.10 уш.с (2H, CH<sub>Ad</sub>), 2.25 уш.с (2H), 2.31 уш.с (4H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.99 уш.с (3H, NHMe), 8.35 с (1H, CH), 8.36 с (1H, CH), 8.78 уш.с

(1H, NHMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.0 (CHMe<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>Ad</sub>), 30.8 (NHMe), 35.1 (CH<sub>2Ad</sub>), 36.7 (CH<sub>2Ad</sub>), 36.9 (CHMe<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2Ad</sub>), 40.7 (CH<sub>2Ad</sub>), 43.1 (CH<sub>2Ad</sub>), 60.5 (C<sub>Ad</sub>), 119.2, 138.9, 141.8, 149.7, 150.2. Найдено, %: C 70.35; H 8.75; N 22.01. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 70.12; H 8.36; N 21.52. *M* 325.43.

**N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-Диметил-9-(3-изопропил-1-адамантил)аденин (3f).** Получен из N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметиладенина (171 мг, 1.05 ммоль), 2-(1-адамантил)-2-пропанола (194 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.2 мл, 15 ммоль) при нагревании в течение 6 ч при 90°C аналогично соединению **3a**. Выход 300 мг (88%), белое твердое вещество, т.пл. 132–134°C, *R<sub>f</sub>* 0.65 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.83 д (6H, CHMe<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 1.31 м (1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.51 уш.с (2H, CH<sub>2Ad</sub>), 1.60–1.75 м (4H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.10 уш.с (2H, CH<sub>Ad</sub>), 2.20–2.40 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 3.43 уш.с (6H, NMe<sub>2</sub>), 8.12 с (1H, CH), 8.19 с (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 16.4 (CHMe<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>Ad</sub>), 35.4 (CH<sub>2Ad</sub>), 36.6 (CH<sub>2Ad</sub>), 36.9 (CHMe<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 40.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 42.6 (CH<sub>2Ad</sub>), 58.3 (C<sub>Ad</sub>), 120.8, 136.9, 150.4, 150.6, 154.4. Найдено, %: C 70.35; H 8.95; N 20.30. C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 70.76; H 8.61; N 20.63. *M* 339.48.

**N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-Дибензоил-9-(1-адамантил)аденин (4).** Смесь 0.27 г (1 ммоль) 9-(1-адамантил)аденина **3a**, 0.26 мл (2.3 ммоль) бензоилхлорида и 10 мл пиридина перемешивали 6 ч при кипячении. После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду (10 мл). Через 1 ч образовавшийся осадок отфильтровали, промывали водой, сушили. Продукт очищали перекристаллизацией из изопропилового спирта. Выход 420 мг (88%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 253–255°C (изопропанол), *R<sub>f</sub>* 0.80 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.85–1.78 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.28 уш.с (3H, CH<sub>Ad</sub>), 2.45 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 7.35–7.31 м (4H<sub>аром</sub>), 7.47–7.43 м (2H<sub>аром</sub>), 7.86–7.83 м (4H<sub>аром</sub>), 8.14 с (1H, CH<sub>Pur</sub>), 8.62 с (1H, CH<sub>Pur</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.5 (CH<sub>Ad</sub>), 36.0 (CH<sub>2Ad</sub>), 41.5 (CH<sub>2Ad</sub>), 59.0 (C<sub>Ad</sub>), 127.8, 128.6, 129.4, 132.8, 134.40, 142.3, 150.8, 151.7, 153.5, 172.4 (CO). Найдено, %: C 72.35; H 6.95; N 14.10. C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.94; H 5.70; N 14.66. *M* 477.57.

Кристаллографические данные: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (477.56), моноклинная сингония, *S* 2/c, *a* 26.761(3) Å, *b* 7.7197(9) Å, *c* 24.4205(19) Å,  $\alpha$  90°,  $\beta$  103.617(8)°,  $\gamma$  90°, *V* 4903.2(9) Å<sup>3</sup>, *Z* 8, *d*<sub>выч</sub> 1.294 г/см<sup>3</sup>.

**9-(3-Карбоксиметил-1-адамантил)аденин (5).** Получен из аденина (142 мг, 1.05 ммоль), 3-карбоксиметил-1-гидроксиадамантана (210 мг, 1 ммоль) и CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разлагали водой и нейтрализовали до pH 7.0 концентрированным водным раствором NH<sub>3</sub>, осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 270 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 175–177°C, *R<sub>f</sub>* 0.20 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.68–1.55 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.09 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.23 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.39–2.36 м (2H, CH<sub>Ad</sub>), 8.35 с (1H, CH<sub>Pur</sub>), 8.36 с (1H, CH<sub>Pur</sub>), 8.61 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 29.0 (CH<sub>Ad</sub>), 34.1 (CH<sub>2Ad</sub>), 34.7 (C<sub>Ad</sub>), 40.0 (CH<sub>2Ad</sub>), 45.2 (CH<sub>2Ad</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>CO), 59.0 (C<sub>Ad</sub>), 119.6, 140.2, 146.0, 148.8, 152.3, 172.2 (COOH). Найдено, %: C 62.05; H 6.75; N 21.10. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.37, H 6.47, N 21.39. *M* 327.38.

**2-{2-[3-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-1-адамантил]ацетил}-1-инданон (6).** Раствор соединения **5** (100 мг, 0.3 ммоль) и инданона (80 мг, 0.6 ммоль) в трифлоруксусном ангидриде (1.95 мл, 14 ммоль) перемешивали при комнатной температуре 20 мин, затем добавляли TfOH (50 мкл, 0.57 ммоль) и полученную смесь выдерживали еще 2 ч. Реакционную смесь упаривали, разлагали водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракт промывали 5% NaHCO<sub>3</sub>, водой и сушили над MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли в вакууме, полученный остаток очищали хроматографированием на SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH, 98:2, v/v). Выход 100 мг (75%), светло-желтое твердое вещество, т.пл. 135–137°C, *R<sub>f</sub>* 0.45 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.71–1.84 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.34 уш.с (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.42–2.46 м (4H, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>Ad</sub>), 3.62 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.41 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.48 д (1H, *J* 7.6 Гц), 7.56 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.83 д (1H, *J* 7.6 Гц), 7.68 с (1H), 8.30 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.2 (CH<sub>Ad</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (C<sub>Ad</sub>), 36.6 (CH<sub>2Ad</sub>),

40.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 41.0 (CH<sub>2Ad</sub>), 46.1 (CH<sub>2Ad</sub>), 47.1 (CH<sub>2CO</sub>), 58.3 (C<sub>Ad</sub>), 111.6 [C=C(OH)], 120.5 (C<sub>Pur</sub>), 123.0 (CH<sub>аром</sub>), 125.4 (CH<sub>аром</sub>), 127.0 (CH<sub>аром</sub>), 132.8 (CH<sub>аром</sub>), 137.3 (C<sub>аром</sub>), 137.9 (C<sub>аром</sub>), 147.6 (C<sub>аром</sub>), 149.8 (C<sub>Pur</sub>), 151.1 (C<sub>Pur</sub>), 155.2 (C<sub>Pur</sub>), 175.3 (C=C(OH)), 193.5 (CO). Найдено, %: С 70.35; Н 6.35; N 15.33. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.73; Н 6.16; N 15.86. *M* 441.52.

**5-[3-(6-Амино-9H-пури-9-ил)-1-адамантил]урацил (7).** Смесь аденина (213 мг, 1.5 ммоль), 5-(3-гидрокси-1-адамантил)урацила (262 мг, 1 ммоль), CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл, 20 ммоль) и LiClO<sub>4</sub> (5 мг) нагревали в течение 15 ч при 110°C. Реакционную смесь разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 1н. NaOH (3 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали и после подкисления раствора до pH 8.0 образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 300 мг (79%), серый порошок, т.пл. 238–240°C, *R*<sub>f</sub> 0.15 (CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.71–2.00 м (6H, CH + CH<sub>2Ad</sub>), 2.20–2.40 м (6H, CH<sub>2Ad</sub>), 2.52 уш.с (2H, CH<sub>Ad</sub>), 7.06 с (1H, CH), 7.12 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.10 с (1H, CH), 8.17 с (1H, CH), 10.70 уш.с (1H, NH), 10.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 29.0 (CH<sub>Ad</sub>), 34.9 (C<sub>Ad</sub>), 36.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 38.2 (CH<sub>2Ad</sub>), 43.1 (CH<sub>2Ad</sub>), 57.8 (C<sub>Ad</sub>), 118.2, 120.1, 136.9, 138.0, 149.6, 150.9, 151.4, 156.2 (CO), 163.4 (CO). Найдено, %: С 60.35; Н 5.95; N 25.40. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.15; Н 5.58, N 25.84. *M* 379.42.

### ВЫВОДЫ

Было изучено адамантилирование аденина и родственных ему соединений 3-R-1-гидроксиадамантанами и 2-(1-адамантил)пропанолом-2 в среде трифторуксусной кислоты. Показано, что в результате реакции с высокими выходами образуются 9-(3-R-1-адамантил)аденины. Направление реакции адамантилирования по положению 9 пуринового гетероцикла доказано методом РСА. Впервые получены адамантилированные аденины с функциональными (карбоксиметильными, β-дикарбонильными и пиримидиновыми) заместителями в адамантановом в фрагменте молекулы.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания «Нефтехимия и катализ. Рациональное использование углеродсодержащего сырья», № 121031300092-6.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалев Владимир Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4473-1107>

Шокова Эльвира Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-637X>

Тафеенко Виктор Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9369-052X>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 32–48. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 264–280.] doi 10.1007/s11094-013-0942-1
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 84–96. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7
- Rosemeyer H. *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 361–401. doi 10.1002/cbdv.200490033
- Aigami K., Inamoto Y., Takaishi N., Hattori K., Takatsuki A., Tamura G. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 713–721. doi 10.1021/jm00241a015
- Kazimierzczuk Z., Orzeszko A. *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 2020–2027. doi 10.1002/(sici)1522-2675(19991110)82:11<2020::aid-hlca2020>3.0.co;2-P
- Maurin J.K., Lasek W., Gorska A., Switaj T., Jakubowska A.B., Kazimierzczuk Z. *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 1498–1512. doi 10.1002/cbdv.200490110
- Rouchal M., Necas M., Vicha R. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2009**, *65*, o1268. doi 10.1107/S1600536809016596

11. Kawai I., Mead L.H., Drobniak J., Zakrzewski S.F. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 272–275. doi 10.1021/jm00237a012
12. Young R.C., Jones M., Milliner K.J., Rana K.K., Ward J.G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2073–2080. doi 10.1021/jm00170a00
13. Dejmek M., Kovačková S., Zborníková E., Hřebabecský H., Šála M., Dračínský M., Nencka R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6970. doi 10.1039/c2ra20842c
14. Shmailov A., Alimbarova L., Shokova E., Tafeenko V., Vatsouro I., Kovalev V. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3058–3064. doi 10.1016/j.tet.2010.02.043
15. Shokova E., Mousoulou T., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304
16. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*. 5th Edn. Manchester: Wiley, **2010**, 516.
17. CCDC 2032369 (**3b**·CF<sub>3</sub>COOH) и CCDC 2032371 (**5**) содержат кристаллографические данные для данной статьи. Эти данные доступны: [https://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](https://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
18. Kovalev V., Shokova E., Rozov A. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 3983–3990. doi 10.1016/S0040-4020(96)00062-2
19. Kim J.K., Shokova E., Tafeenko V., Kovalev V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 2270–2278. doi 10.1039/D0OB01228A
20. Kumar M., Berkson Z.J., Clark R.J., Shen Y., Prisco N.A., Zheng Q., Zeng Z., Zheng H., McCusker L.B., Palmer J.C., Chmelka B.F., Rimer J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20155–20165. doi 10.1021/jacs.9b09697
21. Bott K. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225

## Adamantylation of Adenine and Related Compounds with Hydroxyadamantanes in Trifluoroacetic Acid

V. V. Kovalev\*, E. A. Shokova, and V. A. Tafeenko

*Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia*

\*e-mail: [kovalev@petrol.chem.msu.ru](mailto:kovalev@petrol.chem.msu.ru)

Received April 10, 2021; revised April 21, 2021; accepted April 23, 2021

The adamantylation of adenine, *N*<sup>6</sup>-methyl- and *N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-dimethyladenines with 3-*R*-1-hydroxyadamantanes (R = H, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>COOH, 5-uracilyl) in trifluoroacetic acid gave high yields of 9-(3-*R*-1-adamantyl) adenines. The structures of 9-(1-adamantyl)- and *N*<sup>6</sup>-methyl-9-(1-adamantyl) adenines were proved by XRD.

**Keywords:** adenine, *N*<sup>6</sup>-methyladenines, 3-*R*-1-hydroxyadamantanes, trifluoroacetic acid, 9-(3-*R*-1-adamantyl)-adenines