

УДК 547.898:547.518

С. С. Басок, А. Ф. Луцюк, Т. І. КириченкоФізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, Одеська область, 65000, Україна.
E-mail:lutsyuk@ukr.net**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АЗАКРАУН-ЕТЕРІВ З ФРАГМЕНТАМИ АДАМАНТАНУ**

Розроблено ефективні методи синтезу потенційних антивірусних препаратів – адамантановмісних похідних азакраун-етерів амідного типу та їх відновлення до відповідних адамантаналкілазакраун-етерів. Встановлено, що найбільш ефективним методом синтезу макроциклічних похідних, в яких замісник приєднується до азакраун-етеру за допомогою амідного фрагменту, є хлорангідридний метод. Відновлення макроциклічних амідів з фрагментами адамантану за допомогою диборану в тетрагідрофурані призводить до макроциклічних амінів з виходами 92–97 %. Комбінування розроблених методів ацилювання і відновлення дозволяє підвищити сумарні виходи адамантаналкіловмісних азакраун-етерів до 87–92 %. Синтезовані сполуки передані для лабораторних досліджень їх антивірусної активності.

Ключові слова: антивірусна активність, азакраун-етери, адамантан, відновлення.

Віруси займають одне з чільних місць у патології людини і спричиняють до 80 % інфекційних хвороб, які можуть розвиватись як гострі захворювання з епідемічним поширенням, так і у формі хронічних інфекцій. Різноманітний спектр дії вірусів на організм людини, широке розповсюдження вірусних інфекцій, важкий перебіг та тяжкі ускладнення обумовлюють актуальність розробки засобів боротьби з ними.

Одними із найбільш ефективних і доступних для лікування грипу є препарати на основі адамантану. Їхня біологічна активність обумовлена пригніченням функції білка M2 вірусу грипу А, який регулює транспорт протонів через оболонку вірусу [1]. У результаті широкого застосування препаратів адамантану для лікування грипу в геномі вірусу грипу відбулись мутації, які призвели до резистентності більшості його штамів до традиційних препаратів цього класу – римантадину та адамантадину [2]. Одним із способів відновлення активності препаратів адамантанового ряду є введення в молекулу адамантану додаткових функціональних груп, які здатні зв'язуватись з білками каналу M2 вірусу [3].

Краун-етери представляють інтерес як одні із найбільш перспективних молекулярних платформ для створення нових ефективних противірусних агентів. Вони відзначаються високою ліпофільністю і вираженими комплексоутворюючими властивостями, завдяки чому можуть транспортувати іони металів і деякі нейтральні молекули через біологічні мембрани [4] та сприяти транспорту фармакофорів через гематоенцефалічний бар'єр [5, 6]. Серед краун-етерів виявлені сполуки, які проявляють широкий спектр антивірусної активності [7–9]. Комбінування та комплексоутворення традиційних противірусних сполук з краун-етерами сприяє підвищенню їх противірусної дії завдяки тому, що макроцикл виконує функцію ліпофільного фрагменту, а також надає властивість легко про-

никати через клітинні мембрани, тобто сприяє більш швидкій доставці противірусного фрагменту в клітину [10, 11].

Виходячи з вищевикладеного, можна припустити, що синтез супрамолекулярних сполук на основі адамантанів та азакраун-етерів може призвести до створення антивірусних препаратів, до яких на даний час у різних штамів вірусів грипу немає резистентності, а також підвищення їх біодоступності, пролонгування дії таких препаратів і концентрування (одна молекула може вмішувати декілька фрагментів фармакофорів).

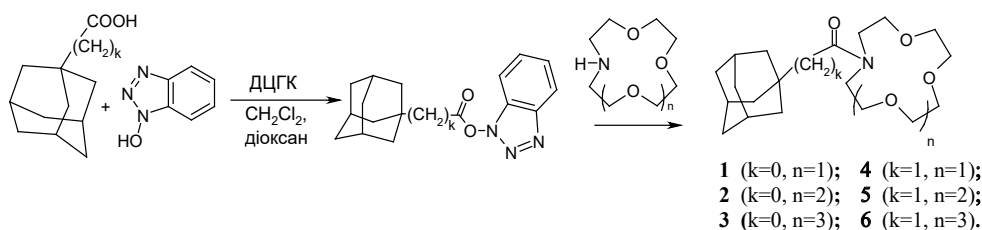
Деякі представники адамантанпохідних краун-етерів були раніше отримані з низькими виходами і потребували застосування складного очищення [12, 13].

У зв'язку з чим метою даного дослідження є розробка зручних методів синтезу нових сполук на основі азакраун-етерів з потенційною противірусною активністю завдяки наявності у їх складі структурних фрагментів адамантану та азакраун-етеру.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для досягнення поставленої мети було вивчено ацилювання азакраун-етерів 1-адамантанкарбоною та 1-адамантаноцтовою кислотами за допомогою карбодіімідного та хлорангідридного методів.

Макроциклічні адамантанаміди **1** – **6** синтезували ацилюванням вихідних моноазакраун-етерів досліджуваними адамантанкарбоновими кислотами за допомогою дициклогексилкарбодіміду (ДЦГК) у суміші безводних діоксану та хлористого метилену в присутності 1-гідроксibenзотриазолу як нуклеофільної добавки.

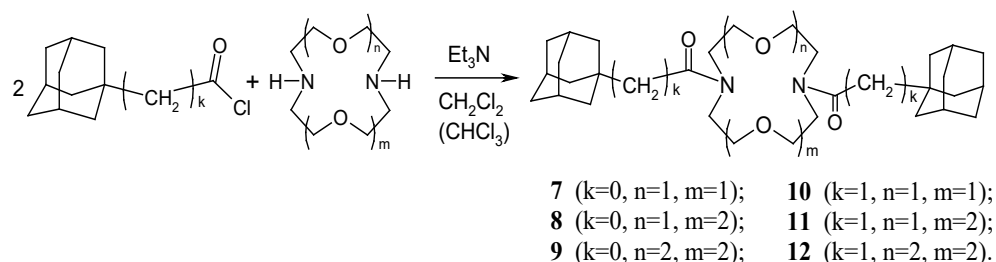


Незважаючи на те, що повна конверсія досліджуваних адамантанкарбонових кислот в активовані гідроксibenзотриазолові естери проходила менш ніж за 1 год (за даними тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії БША), взаємодія останніх з азакраун-етерами була дуже повільною (конверсія за 72 год не перевищувала 35 %). Внаслідок чого вихід цільових продуктів не перевищував 25 %, а їх очищення було ускладнене присутністю в реакційній суміші, крім бажаних продуктів, вихідних реагентів – кислот, азакраун-етерів та продуктів невстановленої структури. Очевидно, це є наслідком стеричних перешкод біля реакційного центру, які пов'язані з великим об'ємом адамантанового каркасу.

Таким чином, для отримання цільових сполук з максимальними виходами нами був застосований хлорангідричний метод. З літератури відомо, що ацилювання діаза-18-краун-6 хлорангідридами адамантанкарбоною та адамантаноцтовою кислот, яке проводять у тетрагідрофурані в присутності 2.5 еквівалентів трие-

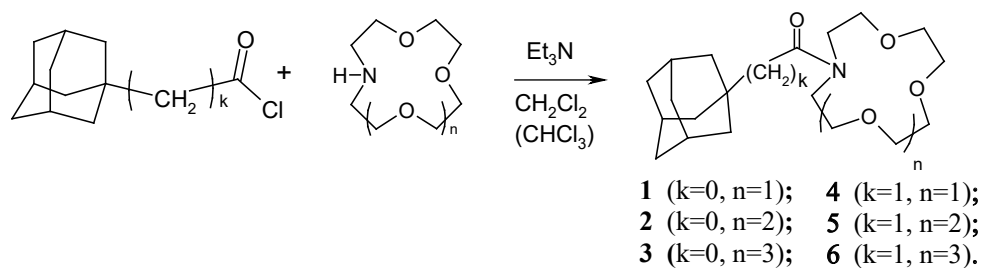
тиламіну, потребує очищення синтезованих сполук колонковою хроматографією на оксиді алюмінію [13]. Виходи цільових сполук у цьому випадку не перевищують 65 % та 54 %, відповідно.

Нами встановлено, що заміна тетрагідрофурану на безводний хлористий метилен або хлороформ при ацилюванні діаза-18-краун-6 хлорангідридами досліджуваних кислот у присутності 2.2 еквівалентів триетиламіну дозволяє отримувати цільові сполуки з виходами більш ніж 95 %.



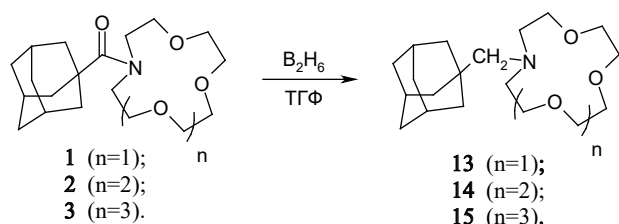
Відповідно до наведених у літературі даних, сполуки **9** та **12** є олієподібні навіть після колонкового хроматографування [13]. Розроблений нами метод дозволяє відмовитись від колонкового хроматографування і отримувати ці сполуки у кристалічному вигляді за допомогою перекристалізації з гексану.

Цей метод з успіхом був також застосований для отримання похідних моноаза-краун-етерів з фрагментами адамантанкарбонових кислот. Проведення реакції в присутності 1.1 еквівалента триетиламіну призводить до цільових сполук **1–6** з виходами більш ніж 95 %.

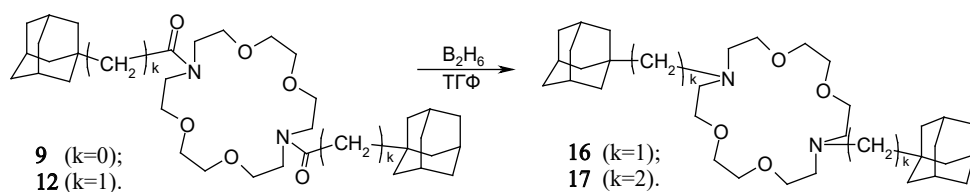


Раніше окремі представники адамантаналкілохідних діаза-18-краун-6 були синтезовані алкілюванням вихідного діаза-краун-етеру відповідними тозилатами 1-гідроксилкіладамантанів з виходами 24 % та 54 %, відповідно, або його ацилюванням 1-адамантанкарбовою чи 1-адамантаноцтовою кислотами з наступним відновленням проміжних макроциклічних діамідів літій алюмогідридом у діетиловому етері [13]. У другому випадку сумарний вихід адамантаналкілохідних не перевищував 32 %, а їх очищення потребувало застосування колонкового хроматографування.

У зв'язку з цим, з метою вдосконалення методу синтезу раніше невідомих адамантаналкілпохідних моноазакраун-естерів **13–15** і підвищення їх виходів, нами досліджено відновлення синтезованих макроциклічних амідів **3–5** за допомогою диборану в тетрагідрофурані (ТГФ).



В аналогічних умовах шляхом відновлення макроциклічних амідів **9, 12** синтезовані адамантаналкілпохідні діаз-18-краун-6 **16, 17**.



У запропонованому нами методі відновлення здійснювали при співвідношенні вихідний амід : диборан від 1 : 2 до 1 : 10. Встановлено, що максимальні виходи цільових сполук досягаються при співвідношенні амід : диборан – 1 : 5, а подальше збільшення кількості застосованого диборану не дає підвищення виходу макроциклічних амінів, а призводить лише до перевитрати відновлювача.

Розроблений нами метод дозволяє отримувати ці сполуки після перекристалізації з гексану або пентану у кристалічному вигляді з чистотою > 98 %. У наведених в літературі даних сполуки **9** та **10** олієподібні навіть після очищення колонковим хроматографуванням, а їх чистота за даними авторів наближається до 95 % [13]. Запропонований нами метод також дозволяє підвищити виходи цільових сполук на стадії відновлення до 92 – 97 %.

Таким чином, нами розроблені ефективні методи синтезу адамантановмісних похідних азакраун-естерів амідного типу та вивчено їх відновлення до відповідних адамантаналкілазакраун-естерів. Встановлено, що найбільш ефективним методом синтезу макроциклічних похідних, в яких замісник приєднується до азакраун-естеру за допомогою амідного фрагменту, є хлорангідридний метод. Відновлення макроциклічних амідів з фрагментами адамантану за допомогою диборану в тетрагідрофурані призводить до макроциклічних амінів з виходами 92 – 97 %. Комбінування розроблених методів ацилювання та відновлення дозволяє підвищити сумарні виходи адамантаналкілвмісних азакраун-естерів до 87 – 92 %. Синтезовані сполуки передані для лабораторного дослідження протигрипозної активності.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Будову молекул отриманих сполук встановлено за допомогою методу ЯМР на ядрах ^1H на приладі Bruker AVANCE DRX 500 (500 МГц) для ~10%-х розчинів в CDCl_3 , внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри отримані методом БША на мас-спектрометрі VG 70-70EQ із використанням пучка атомів Хе з енергією 8 кV та застосуванням *m*-нітробензилового спирту як матриці. Чистоту та індивідуальність отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). Колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі (Kieselgel 60, 0.063–0.100 мм, Merck). Температури плавлення визначали у відкритому капілярі і не корегували. Вихідні азокраун-етери (аза-12-краун-4, аза-15-краун-5, аза-18-краун-6, діаза-12-краун-4, діаза-15-краун-5 та діаза-18-краун-6) синтезували як описано в роботах [14–17]. Хлорангідриди адамантанкарбонової, адамантаноцтової кислот і диборан отримували за стандартними методиками [18, 19].

Загальний метод отримання похідних 1 – 6 (карбодіімідний метод). До розчину 0.01 моль 1-адамантанкарбонової (або 1-адамантаноцтової кислоти), 1.49 г (0.0105 моль) 1-гідроксибензотриазолу в суміші 5 см³ безводного діоксану та 15 см³ безводного хлористого метилену додавали 2.27 г (0.0105 моль) дициклогексилкарбодіміду. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год, додавали 0.01 моль відповідного моноазакраун-етеру і перемішували ще 3-5 год при температурі 40 °С (контроль закінчення реакції здійснювали за допомогою ТШХ, елюент – етилацетат:метанол, 20:1). Реакційну суміш відфільтровували від осаду дициклогексилсечовини і промивали 15 см³ хлористого метилену. Об'єднану органічну фазу послідовно промивали 0.05 н. розчином хлоридної кислоти (3x10 см³), водою (1x10 см³), 5%-м розчином карбонату натрію (3x10 см³), водою (1x10 см³). Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли на ротатійному випарнику насухо. Цільові продукти очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент – етилацетат:метанол, 20:1).

N-[1-Оксо-1-(1-адамантил)метил]аза-12-краун-4 (1). Вихід 25 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 88–90 °С. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м. д.: 1.70 розш.с. (6H, Ad), 2.00 розш.с (9H, Ad), 3.62–3.76 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 338 (M+H)⁺.

N-[1-Оксо-1-(1-адамантил)метил]аза-15-краун-5 (2). Вихід 18 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 75–77 °С. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.71 розш.с. (6H, Ad), 2.00 розш.с (6H, Ad), 2.02 розш.с (3H, Ad), 3.64–3.66 м (16H, CH_2O), 3.70–3.71 м (4H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 382 (M+H)⁺.

N-[1-Оксо-1-(1-адамантил)метил]аза-18-краун-6 (3). Вихід 14 %, Біла кристалічна речовина, т.пл. 55–57 °С. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.71 розш.с. (6H, Ad), 1.99 розш.с (6H, Ad), 2.02 розш.с (3H, Ad), 3.62–3.68 м (24H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 426 (M+H)⁺.

N-[1-Оксо-2-(1-адамантил)етил]аза-12-краун-4 (4). Вихід 24 %. Безбарвна олієподібна речовина. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.61–1.68 м. (12H, Ad), 1.94 розш.с (3H, Ad), 2.11 розш.с (2H, CH_2), 3.61–3.77 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 352 (M+H)⁺.

N-[1-Оксо-2-(1-адамантил)етил]аза-15-краун-5 (5). Вихід 20 %. Безбарвна олієподібна речовина. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.62–1.70 м. (12H, Ad),

1.93 розш.с (3H, Ad), 2.12 розш.с (2H, CH₂), 3.62–3.70 м (20H, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 396 (M+H)⁺.

N-[1-Оксо-2-(1-адамантил)етил]аза-18-краун-6 (6). Вихід 16 %. Безбарвна олієподібна речовина (літ. жовтувата олія [12]). Спектр ¹H ЯМР, CDCl₃, d, м.д.: 1.62–1.69 м. (12H, Ad), 1.94 розш.с (3H, Ad), 2.13 розш.с (2H, CH₂), 3.59–3.65 м (24H, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 440 (M+H)⁺.

Загальний метод отримання похідних 1 – 6 (хлорангідридний метод). До розчину 0.01 моль відповідного моноазакраун-етеру в 10 см³ безводного хлороформу додавали 1.53 см³ (0.011 моль) триетиламіну. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і прикрапували при перемішуванні розчин 0.01 моль хлорангідриду 1-адамантанкарбонної (або 1-адамантананоцтової кислоти) в 10 см³ безводного хлороформу протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували ще 2 год і додавали 40 см³ хлороформу. Об'єднану органічну фазу промивали послідовно водою (2x10 см³), 1 н. хлоридною кислотою (1x10 см³), водою (1x10 см³), 10%-м розчином карбонату натрію (2x10 см³) та водою (1x10 см³). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, розчинник вилучали на ротаційному випарнику насухо. Продукти **1–3** очищали перекристалізацією з гексану, а **4–6** – колонковою хроматографією на силікагелі (елюент – бензен:етилацетат, 1:1). Виходи склали: для **1** – 96 %; **2** – 98 %; **3** – 91 %; **4** – 94 %; **5** – 92 %; **6** – 91 %.

Загальний метод отримання похідних 7 – 12. До розчину 0.01 моль відповідного діазакраун-етеру в 15 см³ безводного хлороформу додавали 3.5 см³ (0.025 моль) триетиламіну. Суміш охолоджували до 0 °C і прикрапували при енергійному перемішуванні розчин 4.17 г (0.021 моль) хлорангідриду 1-адамантанкарбонної (або 1-адамантананоцтової кислоти) в 15 см³ безводного хлороформу протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували ще 2 год і додавали 40 см³ хлороформу. Об'єднану органічну фазу промивали послідовно водою (2x10 см³), 1 н. хлоридною кислотою (1x10 см³), водою (1x10 см³), 10%-м розчином карбонату натрію (2x10 см³) та водою (1x10 см³). Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію, розчинник відганяли насухо на ротаційному випарнику. Продукти **7–9, 12** очищали перекристалізацією з гексану, а **10, 11** – колонковою хроматографією на силікагелі (елюент – бензен:етилацетат, 1:1).

N,N'-Біс[1-оксо-1-(1-адамантил)метил]-4,10-діаза-12-краун-4 (7). Вихід 96 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 185–187 °C. Спектр ¹H ЯМР, CDCl₃, d, м.д.: 1.69 розш.с. (12H, Ad), 1.99 розш.с (18H, Ad), 3.58 розш.с. (8H, CH₂N), 3.66–3.68 м (8H, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 499 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-оксо-1-(1-адамантил)метил]-4,10-діаза-15-краун-5 (8). Вихід 94 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 147–148 °C. Спектр ¹H ЯМР, CDCl₃, d, м.д.: 1.70 розш.с. (12H, Ad), 1.97 розш.с (12H, Ad), 2.02 розш.с (6H, Ad), 3.57 розш.с. (4H, CH₂N), 3.66 розш.с. (12H, CH₂O), 3.72 розш.с. (4H, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 543 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-оксо-1-(1-адамантил)метил]-4,13-діаза-18-краун-6 (9). Вихід 96 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 130–132 °C (літ. безбарвна олія [13]). Спектр ¹H ЯМР, CDCl₃, d, м.д.: 1.71 розш.с. (12H, Ad), 1.97 розш.с (12H, Ad), 2.02 розш.с (6H, Ad), 3.58 розш.с. (8H, CH₂N), 3.63–3.65 м (8H, CH₂O), 3.70–3.73 м (8H, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 587 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-оксо-2-(1-адамантил)етил]-4,10-діаза-12-краун-4 (10). Вихід 94 %. Безбарвна олієподібна речовина. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м. д.: 1.61–1.68 м. (24H, Ad), 1.94 розш.с (6H, Ad), 2.13 розш.с (4H, CH_2), 3.58–3.68 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 527 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-оксо-2-(1-адамантил)етил]-4,10-діаза-15-краун-5 (11). Вихід 92 %. Безбарвна олієподібна речовина. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м. д.: 1.62–1.69 м. (24H, Ad), 1.94 розш.с (6H, Ad), 2.16 розш.с (4H, CH_2), 3.54 розш.с. (4H, CH_2N), 3.58–3.72 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 571 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-оксо-2-(1-адамантил)етил]-4,13-діаза-18-краун-6 (12). Вихід 91 %. Біла кристалічна речовина, т.пл. 87–89 °С (літ. безбарвна олія [13]). Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.62–1.69 м. (24H, Ad), 1.95 розш.с (6H, Ad), 2.11 розш.с (4H, CH_2), 3.56 розш.с. (8H, CH_2N), 3.61–3.68 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 615 (M+H)⁺.

Загальний метод отримання похідних 13 – 17. До суспензії 0.015 моль борогідриду натрію в 20 см³ безводного ТГФ прикрапували при перемішуванні розчин 0.015 моль бортрифлуорид етерату в 20 см³ безводного ТГФ. Температуру реакційної суміші доводили до 50 °С, перемішували 30 хв., охолоджували і під зниженим тиском відфільтровували осад, який випав. Потім при кімнатній температурі до отриманого розчину додавали розчин 0.003 моль аміду 1–3 (або 0.015 моль діаміду 9, 12) в 30 см³ ТГФ протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували при кипінні 4 год, охолоджували, додавали 15 см³ 10%-го розчину HCl та кип'ятили ще 3 год. Після охолодження суміш нейтралізували концентрованим розчином NaOH, доводили рН розчину до 9 – 10, продукти реакції екстрагували хлороформом (5x15 см³). Об'єднані хлороформні екстракти сушили MgSO_4 . Після відгонки хлороформу під зниженим тиском синтезовані продукти перекристалізували двічі з безводного гексану (або пентану).

N-(1-Адамантилметил)аза-12-краун-4 (13). Вихід 92 %. Олієподібна речовина жовтуватого кольору. Спектр ^1H ЯМР, CDCl_3 , d, м.д.: 1.43 розш.с. (6H, Ad); 1.60 д. (3H, Ad), 1.67 д. (3H, Ad), 1.91 розш.с. (3H, Ad), 2.10 с (2H, CH_2), 3.58–3.71 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 324 (M+H)⁺.

N-(1-Адамантилметил)аза-15-краун-5 (14) Вихід 95%. Олієподібна речовина жовтуватого кольору. Спектр ^1H ЯМР, d, м.д.: 1.44 розш.с. (6H, Ad), 1.59 д. (3H, Ad), 1.67 д. (3H, Ad), 1.91 розш.с. (3H, Ad), 2.11 с. (2H, CH_2), 2.75 т. (4H, CH_2N), 3.59–3.64 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 368 (M+H)⁺.

N-(1-Адамантилметил)аза-18-краун-6 (15). Вихід 94%. Олієподібна речовина жовтуватого кольору. Спектр ^1H ЯМР, d, м.д.: 1.46 розш.с. (6H, Ad), 1.60 д. (3H, Ad), 1.68 д. (3H, Ad), 1.92 розш.с. (3H, Ad), 2.11 т. (2H, CH_2), 2.75 т. (4H, CH_2N) 3.57–3.62 м (20H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 412 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[1-адамантилметил]-4,13-діаза-18-краун-6 (16). Вихід 96.8 %. Біла кристалічна речовина. Т.пл. 104–106 °С (літ. безбарвна олія [13]). Спектр ^1H ЯМР, d, м.д.: 1.45 розш.с. (12H, Ad), 1.60 д. (6H, Ad), 1.68 д. (6H, Ad), 1.92 розш.с. (6H, Ad), 2.11 т. (4H, CH_2), 2.75 розш.с. (8H, CH_2N), 3.57–3.59 м (16H, CH_2O). Мас-спектр, m/z : 559 (M+H)⁺.

N,N'-Біс[2-(1-адамантил)етил]-4,13-діаза-18-краун-6 (17) Вихід 94.8 %. Біла кристалічна речовина. Т.пл. 91–93 °С (літ. безбарвна олія [13]). Спектр ^1H ЯМР, d,

м.д: 1.18–1.24 м. (4Н, Ad), 1.46 розш.с. (12Н, Ad), 1.60 д. (6Н, Ad), 1.68 д. (6Н, Ad), 1.91 розш.с. (6Н, Ad), 2.51 т. (4Н, CH₂), 2,76 розш.с. (8Н, CH₂N) 3.58–3.60 м (16Н, CH₂O). Мас-спектр, *m/z*: 587 (M+H)⁺.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Luo W., Mani R., Hong M. Side-Chain Conformation of the M2 Transmembrane Peptide Proton Channel of Influenza A Virus from ¹⁹F Solid-State NMR // *J. Phys. Chem.* – 2007. – Vol. 111, N 36. – P. 10825–10832. <https://doi.org/10.1021/jp073823k>
2. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors // *Antivir. Res.* – 2013. – Vol. 98, N 2. – P. 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>
3. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогонова М.П., Шевченко Е.С., Бурцева Е.И. Некоторые пути преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда // *Хим. фарм. журн.* – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 3–7. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0723-2>
4. Alfonso I., Quesada R. Biological activity of synthetic ionophores: ion transporters as prospective drugs? // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4, N 8. – P.3009–3019. <https://doi.org/10.1039/C3SC50882J>
5. Лукьяненко Н.Г., Богатский А.В., Воронина Т.А., Головенко Н.Я., Карасева Т.Л., Тимофеева С.Э., Басок С.С., Пастушок В.Н., Гарибова Т.Л., Костяковский Р.Г. Макрогетероциклы. XXIII. Антигипоксические и антиамнестические свойства азакраун-эфиров с фармакофорными группами // *Хим. фарм. журн.* – 1985. – Т. 19, № 6. – С. 691–693. <https://doi.org/10.1007/BF00766946>
6. Карасьева Т.Л., Цапенко Ж.М., Басок С.С. Особливості білкового метаболізму пренатально алкохолізованих шурів при введенні їм похідного аза-15-краун-5-етеру з ноотропною активністю // *Укр. Біоорг. Acta.* – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 9–12.
7. Иванов Э.И., Полищук А.А., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. Синтез и противовирусная активность производных дибензо-18-краун-6 // *Хим. фарм. журн.* – 1988. – Т. 22, № 7. – С. 836–839. <https://doi.org/10.1007/BF00763530>
8. Забиров Н.Г., Поздеев О.К., Щербакова В.А., Шуმიова Т.Н., Гильманова Г.Х., Черкасов Р.А. Синтез и противовирусные свойства фосфорсодержащих производных диаза-18-краун-6 // *Хим. фарм. журн.* – 1990. Т. 24, № 9. – С. 51–53. <https://doi.org/10.1007/BF00767034>
9. Lozitsky V., Basok S., Fedchuk A., Shitikova L., Mudrik L., Gridina T. Antiherpetic and Anti-influenza Activity of Aza-crown Ethers // *Antiviral Research.* – 2006. – Vol. 70, N 1. – P. A49.
10. Забиров Н.Г., Поздеев О.К., Щербакова В.А., Шуმიова Т.Н., Черкасов Р.А., Гильманова Г.Х. Противовирусная активность макроциклических полиэфиров и их комплексов со щелочными солями N-фосфорилированных амидов и тиоамидов // *Хим. фарм. журн.* – 1991. Т. 25, № 5. – С. 46–48. <https://doi.org/10.1007/BF00772123>
11. Tušek-Božić L., Pannecouque C., De Clercq E., Balzarini J. Sodium and potassium benzeneazophosphonate complexes with crown ethers: Solid-state microwave synthesis, characterization and biological activity // *Polyhedron.* – 2009. – Vol. 28, N 16. – P. 3449–3458. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.044>
12. Mlinarić-Majerski K., Šumanovac Ramljak T. Synthesis and alkali metal binding properties of novel N-adamantylaza-crown ethers // *Tetrahedron.* – 2002. Vol. 58, N 24. – P. 4893–4898. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00444-1)
13. Supek F., Ramljak T.Š., Marjanović M., Buljubašić M., Kragol G., Ilić N., Šmuc T., Zahradka D., Mlinarić-Majerski K., Kralj M. Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, N 8. – P. 3444–3454. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.009>
14. Calverley M.J., Dale J. 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane and Some N-Substituted Derivatives; Synthesis and Cation Complexing // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* – 1982. – Vol. 36, N 4. – P. 241–247. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36b-0241>
15. Лукьяненко Н.Г., Басок С.С., Кулыгина Е.Ю., Богащенко Т.Ю., Яковенко И.С. Синтез моноазакраун-эфиров в условиях межфазного катализа // *Журн. орг. хим.* – 2012. – Т. 48, № 10. – С. 1350–1357. <https://doi.org/10.1134/S1070428012100156>
16. Bogatsky A.V., Lukyanenko N.G., Basok S.S., Ostrovskaya L.K. Macroheterocycles; XXI. The Phase-Transfer Synthesis of Azacrown Ethers // *Synthesis.* – 1984. – N 2. – P. 138. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30755>
17. Kulstad S., Malmsten L.Å. Diaza-crown Ethers. I. Alkali Ion Promoted Formation of Diaza-crown Ethers and Syntheses of Some N,N'-Disubstituted Derivatives // *Acta Chem. Scand.* – 1979. – Vol. 33b. – P. 469–474. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.33b-0469>

18. Lunn W. H. W., Podmore W. D., Szinai S. S. Adamantane Chemistry. Part 1. The Synthesis of 1,2-Disubstituted Adamantanes // J. Chem. Soc. C. – 1968. – Vol. 13. – P. 1657–1660. <https://doi.org/10.1039/J39680001657>
19. Tuemmler B., Maass G., Weber E., Wehner W., Voegtle F. Noncyclic crown-type polyethers, pyridinophane cryptands, and their alkali metal ion complexes: synthesis, complex stability, and kinetics // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – Vol. 99, N 14. – P. 4683–4690. <https://doi.org/10.1021/ja00456a026>

Стаття надійшла до редакції 07.04.2018

С. С. Басок, А. Ф. Луцюк, Т. І. Кириченко

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, Одесская область, 65000, Украина.
E-mail: lutsyuk@ukr.net

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ С ФРАГМЕНТАМИ АДАМАНТАНА

Разработаны методы синтеза адамантансодержащих производных азакраун-эфиров амидного типа и их восстановления до соответствующих адамантаналкилазакраун-эфиров. Установлено, что наиболее эффективным методом синтеза макроциклических производных, в которых заместитель присоединяется к азакраун-эфиру при помощи амидного фрагмента, является хлорангидринный метод. Восстановление макроциклических амидов с фрагментами адамантана с помощью диборана в тетрагидрофуране приводит к макроциклическим аминам с выходами 92–97 %. Комбинирование разработанных методов ацилирования и восстановления позволяет повысить суммарные выходы адамантаналкилсодержащих азакраун-эфиров до 87–92 %. Синтезированные соединения переданы для лабораторных исследований их антивирусной активности.

Ключевые слова: антивирусная активность, азакраун-эфиры, адамантан, восстановление.

S. S. Basok, A. F. Lutsyuk, T. I. Kirichenko

A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of National Academy of Science of Ukraine.
Lustdorfska doroga 86, Odessa, 65080, Ukraine. E-mail:lutsyuk@ukr.net

SYNTHESIS OF AZACROWN ETHER DERIVATIVES WITH ADAMANTANE FRAGMENTS

As a result of the wide application of adamantane containing medicines for the treatment of influenza some mutations took place in the virus genome which caused the resistance of most influenza viruses strains for the traditional medicines. One of the method of their activity restoration is the introduction of the additional functional groups into the adamantane molecule, these groups being able to bind the proteins of the M2 virus channel. Synthesis of the supramolecular compounds on the base of adamantane and azacrown ethers may result in making the antiviral agents to which at the moment some strains of influenza virus have no resistance.

We have worked out the efficient methods of the synthesis of the potential antiviral agents – the adamantane-containing derivatives of azacrown ethers of the amide type and their reduction to the corresponding adamantane alkyl azacrown ethers. It has been shown that among the studied acylation methods the most effective method of the synthesis of macrocyclic derivatives in which the substitute is added to azacrown ether using the amide fragment is

the chloroanhydride method. The acylation with adamantane carboxylic acids in the presence of DCC and HOBt gives low yields (up to 25%), evidently due to the steric hindrances of the reaction centre which are connected with a large volume of the adamantane skeleton. Reduction of the macrocyclic amides with adamantane fragments using diborane in tetrahydrofuran resulted in macrocyclic amines with the yields 92–97%. Combination of the developed methods of acylation and reduction allows to increase the total yields of adamantane alkyl containing azacrown ethers up to 87–92%. As a result of the investigation the below products have been synthesized: adamantanacyl- and adamantanalkyl derivatives of aza-12-crown-4, aza-15-crown-5, aza-18-crown-6, diaza-12-crown-4, diaza-15-crown-5 and diaza-18-crown-6. The compounds synthesized have been handed over to the laboratory in order to study their antiviral activity.

Key words: antiviral activity, azacrown ethers, adamantane, reduction.

REFERENCES

1. Luo W., Mani R., Hong M. *Side-Chain Conformation of the M2 Transmembrane Peptide Proton Channel of Influenza A Virus from 19F Solid-State NMR*. J. Phys. Chem., 2007, vol. 111, no 36, pp. 10825–10832. <https://doi.org/10.1021/jp073823k>
2. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. *Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors*. Antivir. Res., 2013, vol. 98, no 2, pp. 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>
3. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S., Burtseva E.I. *Some pathways to overcoming drug resistance of influenza a virus to adamantane derivatives*. Pharm. Chem. J., 2012, vol. 46, no 1, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0723-2>
4. Alfonso I., Quesada R. *Biological activity of synthetic ionophores: ion transporters as prospective drugs?* Chem. Sci., 2013, vol. 4, no 8, pp. 3009–3019. <https://doi.org/10.1039/C3SC50882J>
5. Luk'yanenko N.G., Bogatskii A.V., Voronina T.A., Golovenko N.Y., Karaseva T.L., Timofeeva S.E., Basok S.S., Pastushok V.N., Garibova T.L., Kostyanovskii R.G. *Macroheterocyclic compounds. XXIII. Antihypoxic and antiamesthetic properties of azacrown ethers with pharmacophore groups*. Pharm. Chem. J., 1985, vol. 19, no 6, pp. 403–405. <https://doi.org/10.1007/BF00766946>
6. Karaseva T.L., Tsapenko J.M., Basok S.S. *Peculiarities of protein metabolism at administration to prenatal alcoholized rats of aza-15-crown-5 ether derivative with nootropic activity*. Ukr. Bioorg. Acta, 2012, vol. 10, no 2, pp. 9–12.
7. Ivanov É.I., Polishchuk A.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Synthesis and antiviral activity of derivatives of dibenzo-18-crown-6*. Pharm. Chem. J., 1988, vol. 22, no 7, pp. 560–563. <https://doi.org/10.1007/BF00763530>
8. Zabirow N.G., Pozdeev O.K., Shcherbakova V.A., Shumilova T.N., Gil'manova G.K., Cherkasov R.A. *Synthesis and antiviral activity of phosphorus-containing derivatives of diaza-18-crown-6*. Pharm. Chem. J., 1990, vol. 24, no 9, pp. 661–663. <https://doi.org/10.1007/BF00767034>
9. Lozitsky V., Basok S., Fedchuk A., Shitikova L., Mudrik L., Gridina T. *Antiherpetic and Anti-influenza Activity of Aza-crown Ethers*. Antivir. Res., 2006, vol. 70, no 1, pp. A49.
10. Zabirow N.G., Pozdeev O.K., Shcherbakova V.A., Shumilova T.N., Cherkasov R.A., Gil'manova G.K. *Antiviral activity of macrocyclic polyethers and their complexes with the alkaline metal salts of N-phosphorylated amides and thioamides*. Pharm. Chem. J., 1991, vol. 25, no 5, pp. 321–324. <https://doi.org/10.1007/BF00772123>
11. Tušek-Božić L., Pannecouque C., De Clercq E., Balzarini J. *Sodium and potassium benzeneazophosphonate complexes with crown ethers: Solid-state microwave synthesis, characterization and biological activity*. Polyhedron, 2009, vol. 28, no 16, pp. 3449–3458. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.044>
12. Mlinarić-Majerski K., Šumanovac Ramljak T. *Synthesis and alkali metal binding properties of novel N-adamantylaza-crown ethers*. Tetrahedron, 2002, vol. 58, no 24, pp. 4893–4898. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00444-1)
13. Supek F., Ramljak T.Š., Marjanović M., Buljubašić M., Kragol G., Ilić N., Šmuc T., Zahradka D., Mlinarić-Majerski K., Kralj M. *Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns*. Eur. J. Med. Chem., 2011, vol.46, no 8, pp. 3444–3454. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.009>

14. Calverley M J., Dale J. *1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane and Some N-Substituted Derivatives; Synthesis and Cation Complexing*. Acta Chem. Scand., Ser. B., 1982, vol. 36, no 4, pp. 241–247. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36b-0241>
15. Luk'yanenko N.G., Basok S.S., Kulygina E.Yu., Bogashchenko T.Yu., Yakovenko I.S. *Synthesis of monoazacrown ethers under phase-transfer catalysis*. Russ. J. Org. Chem., 2012, vol. 48, no 10, pp. 1345–1352. <https://doi.org/10.1134/S1070428012100156>
16. Bogatsky A.V., Lukyanenko N.G., Basok S.S., Ostrovskaya L.K. *Macroheterocycles; XXI. The Phase-Transfer Synthesis of Azacrown Ethers*. Synthesis, 1984, no 2, p. 138. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30755>
17. Kulstad S., Malmsten L.Å. *Diaza-crown Ethers. I. Alkali Ion Promoted Formation of Diaza-crown Ethers and Syntheses of Some N,N'-Disubstituted Derivatives*. Acta Chem. Scand., 1979, vol. 33b, pp. 469–474. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.33b-0469>
18. Lunn W.H.W., Podmore W.D., Szinai S.S. *Adamantane Chemistry. Part 1. The Synthesis of 1,2-Disubstituted Adamantanes*. J. Chem. Soc. C., 1968, vol. 13, pp. 1657–1660. <https://doi.org/10.1039/J39680001657>
19. Tuemmler B., Maass G., Weber E., Wehner W., Voegtle F. *Noncyclic crown-type polyethers, pyridinophane cryptands, and their alkali metal ion complexes: synthesis, complex stability, and kinetics*. J. Am. Chem. Soc., 1977, vol. 99, no 14, pp. 4683–4690. <https://doi.org/10.1021/ja00456a026>