



## КОРОТКИЕ N-АЦИЛДИПЕПТИДЫ С АДАМАНТИЛБЕНЗОИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**А. В. Спиридонова, П. А. Уваровская, Н. В. Красникова,  
С. В. Красников, Е. Е. Розаева**

Спиридонова А.В., магистрант; Уваровская П.А., студент бакалавриата; Красникова Н.В., канд. хим. наук, ст. преподаватель

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр-т, 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: spiridonova\_sashulya@mail.ru; polinauvarovskaya@gmail.com; kamkinanv@ystu.ru

Красников С.В., д-р хим. наук, старший научный сотрудник

ОАО НИИ «Ярсинтез», пр-т Октября, 88, Ярославль, Российская Федерация, 150044

E-mail: krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

Розаева Е.Е., канд. хим. наук, ст. преподаватель

Кафедра химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии, Ярославский государственный медицинский университет, Чкалова, 6, Ярославль, Российская Федерация, 150044

E-mail: rozaevaee@gmail.com

---

### **Ключевые слова:**

*N*-ацилдипептиды, *N,N*-карбонилдиимидазол, 4-(1-адамантил)бензойная кислота, противовирусная активность, диастереомеры

*Синтезировано несколько новых коротких N-ацилдипептидов, содержащих N-терминальный 4-(1-адамантил)бензоильный фрагмент, с использованием классического метода пептидного синтеза в растворе на основе N,N-карбонилдиимидазола. С помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР осуществлен контроль стереохимической чистоты целевых соединений. Обнаружено, что в случае наличия асимметрического атома углерода в неконцевом аминокислотном остатке образуется смесь двух диастереомеров N-ацилдипептидов. Высказано предположение, что это связано с образованием на промежуточной стадии оптически неактивного оксазольного интермедиата. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических агентов с противовирусной активностью в сочетании с низкой токсичностью.*

---

### **Введение**

Медицинская химия производных адамантана за последние десятилетия получила широкое развитие в специализированной литературе [1]. Многие производные адамантана, первыми представителями которых являлись появившиеся в 1960-е годы амантадин и римантадин, исторически известны своей выраженной противовирусной активностью. Свойства этих лекарственных веществ и в настоящее время глубоко исследуются, в частности, совсем недавно изучен аффинитет энантиомеров римантадина по отношению к белкам гриппа А/М2 [2], продемонстрировано влияние строения гомологов



римантадина на ингибирование гриппа M2 WT и S31N [3], получена новая молекулярная соль сульфометаксазола и амантадина, обладающая одновременно эффективным антибактериальным и противовирусным действием [4]. В то же время имеется множество сведений и о противовирусных свойствах новых сложных производных адамантана. Например, в качестве сильного ингибитора вируса Эбола (EBOV) при связывании с основным рецептором NPC1 сообщено о пептидопиперазиновом производном адамантана [5]. Для пиридинового и пиридинового производных адамантана показана их терапевтическая перспективность в качестве ингибиторов ионных каналов вируса гепатита С р7 при низкой цитотоксичности [6]. Для ряда бензамидных соединений с фрагментом адамантана обнаружено ингибирующее влияние на репликацию поксвирусов [7]. Таким образом, можно констатировать, что в течение последних 20 лет наблюдается неослабевающий интерес к подобным работам, особенно с точки зрения необходимости разработки новых эффективных противовирусных препаратов из-за постоянно возрастающей резистентности к уже известным.

Отдельным и особенно интересным направлением в химии адамантана является дизайн, синтез и исследование соединений, содержащих комбинацию каркасного и пептидного фрагментов и проявляющих противовирусную активность. При этом фрагмент адамантана, являясь объемным углеводородным фрагментом, повышает липофильность пептидоподобной лекарственной молекулы, что способствует ее лучшей проницаемости через клеточные мембраны и улучшает фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Так, например, опубликованы данные об активности по отношению к вирусу гепатита С аминокислотных производных адамантанкарбоновой кислоты (**I**, **II**, рис. 1) [8] и тетрапептидного производного 1-(1-адамантил)этиламина (**III**, рис. 1) [9]. Активность по отношению к вирусу гриппа А проявил модифицированный адамантаном дипептид, содержащий остатки аланина и глутамина (**IV**, рис. 1) [10]. *Wanka et al.* в своей работе [1] представили адамантилсодержащий тетрапептид (**V**, рис. 1), обладающий активностью по отношению к ВИЧ.

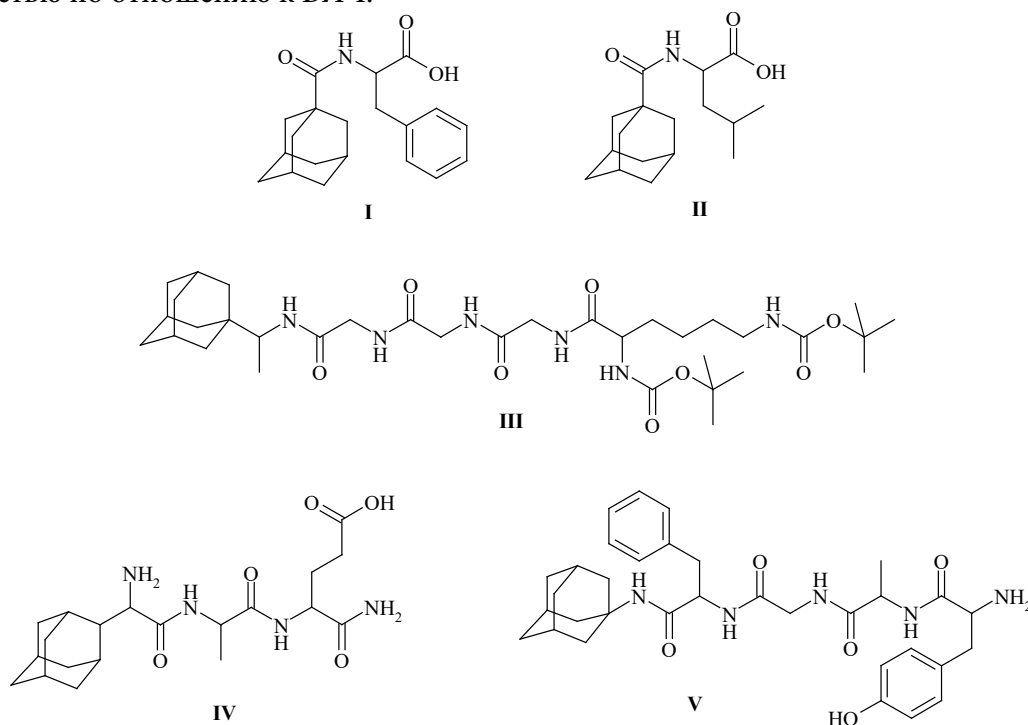


Рис. 1. Короткие пептиды, модифицированные фрагментом адамантана, с противовирусной активностью

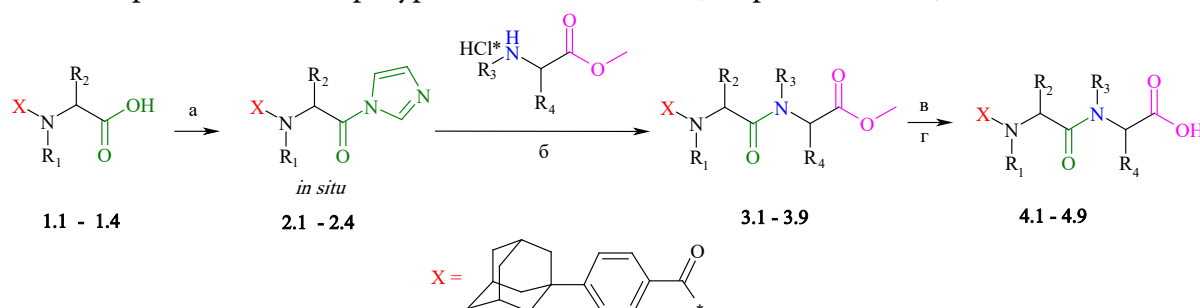


Таким образом, в представленных литературных примерах в основном содержатся концевые и неконцевые аминокислотные остатки глицина, аланина, лейцина и фенилаланина, а фрагмент адамантана является концевым. В связи с этим в настоящей работе стояла задача синтезировать короткие модифицированные адамантаном дипептиды, содержащие комбинацию вышеуказанных аминокислот. В качестве исходного удобного и доступного реагента для введения каркасного фрагмента в структуру коротких пептидов нами была использована 4-(1-адамантил)бензойная кислота, эффективный синтез которой был разработан нами ранее [11].

### Основная часть

Для получения модифицированных дипептидов, содержащих *N*-терминальный 4-(1-адамантил)бензоильный фрагмент, использовались синтезированные по ранее разработанной методике *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]- $\alpha$ -аминокислоты [11]. Для этих соединений в испытаниях *in vivo* было установлено наличие выраженной противовоспалительной и анальгетической активности в сочетании с низкой токсичностью, что также представляет интерес с точки зрения их использования в качестве базовых билдинг-блоков в синтезе потенциальных терапевтических агентов [12]. Данные кислоты **1.1-1.4** представляли собой индивидуальные *S*-стереоизомеры, что было доказано методом спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР в условиях съемки спектров в присутствии шифт-реагентов [13]. В нашей работе мы использовали производные глицина, саркозина, *L*-валина, и *L*-фенилаланина.

Методом классического пептидного синтеза в растворе с использованием *N,N*-карбонилдиимидазола (КДИ) получены метиловые эфиры *N*-ацилдипептидов **3.1-3.9** (рис. 2, табл. 1). Аминокислотные производные 4-(1-адамантил)бензойной кислоты **1.1-1.4** взаимодействовали с 15%-ным избытком КДИ в течение 1 часа в абсолютном тетрагидрофуране (ТГФ) при температуре кипения растворителя. В результате *in situ* образовывались соответствующие имидазолиды **2.1-2.4**, которые далее вступали в реакцию с 20%-ными избытками гидрохлоридов метиловых эфиров  $\alpha$ -аминокислот и триэтиламина при той же температуре в течение 3 часов (см. рис. 2, табл. 1).



**Рис. 2.** Схема синтеза *N*-ацилдипептидов на основе 4-(1-адамантил)бензойной кислоты. Реагенты и условия: а – КДИ, ТГФ, 66 °С, 1 ч; б –  $\text{NEt}_3$ , ТГФ, 66 °С, 3 ч; в – 1 н.  $\text{NaOH}$ , ацетон/этанол/вода = 1/1/2, *rt*, 24 ч; г – 1 н.  $\text{HCl}$ , *rt*

Была разработана методика выделения эфиров модифицированных дипептидов **3.1-3.9**, заключающаяся в концентрировании реакционной смеси, дальнейшем подкислении соляной кислотой до pH 2-3, растворении полученного вязкого продукта в



хлористом метиле, осушке раствора и дальнейшей кристаллизации конечного продукта в *n*-гексане.

По результатам анализа ТСХ было установлено, что образующиеся *in situ* имидазолы **2.1-2.4** не полностью вступают во взаимодействие с гидрохлоридами эфиров  $\alpha$ -аминокислот. Далее на стадии выделения продуктов непрореагировавшие имидазолы превращаются в исходные *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]- $\alpha$ -аминокислоты. Вероятно, данный факт объясняется недостаточным переходом из-за гетерогенности системы гидрохлоридов эфиров в свободные аминные формы, которые далее должны вступать в реакцию с имидазолидами **2.1-2.4**.

**Таблица 1.** Исходные и синтезированные в настоящей работе соединения с *N*-терминальным 4-(1-адамантил)бензоильным фрагментом

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>1.1, 2.1</b>	H	H	-
<b>1.2, 2.2</b>	H	Bn	-
<b>1.3, 2.3</b>	H	<i>i</i> -Pr	-
<b>1.4, 2.4</b>	Me	H	-
<b>3.1, 4.1</b>	H	H	<i>i</i> -Bu
<b>3.2, 4.2</b>	H	H	Bn
<b>3.3, 4.3</b>	H	H	H
<b>3.4, 4.4</b>	H	Bn	<i>i</i> -Bu
<b>3.5, 4.5</b>	H	<i>i</i> -Pr	Bn
<b>3.6, 4.6</b>	Me	H	<i>i</i> -Bu
<b>3.7, 4.7</b>	Me	H	H
<b>3.8, 4.8</b>	H	H	<i>i</i> -Pr
<b>3.9, 4.9</b>	H	H	Me

С целью очистки продуктов **3.1-3.9** от исходных соединений **1.1-1.4** эфиры **3.1-3.9** подвергали обработке 5%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub> при нагревании в течение двух часов при перемешивании. В результате были получены метиловые эфиры модифицированных дипептидов **3.1-3.9** с выходами 40-60%.

Строение, чистота и однородность всех синтезированных продуктов были подтверждены методами ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и ТСХ.

В ИК-спектрах эфиров **3.1-3.9** наблюдались сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп 1740-1748 см<sup>-1</sup>, относящихся к сложноэфирной группе, валентные колебания связи N-H при 3280-3296 см<sup>-1</sup>. Также наблюдались полосы поглощения сильной интенсивности 1634-1640 см<sup>-1</sup> и 1530-1535 см<sup>-1</sup>, отвечающие валентным колебаниям карбонильных групп из амидных групп. В ИК-спектрах отсутствовали полосы карбонильных групп, относящихся к карбоксильной группе, а следовательно, можно сделать вывод об отсутствии исходных соединений **1.1-1.4** в продуктах **3.1-3.9**.

В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР эфиров **3.1-3.9** отсутствовали сигналы протонов карбоксильных групп исходных аминокислотных производных (в области 12.00-11.00 м.д). При этом наблюдались сигналы протонов NH-групп неконцевых аминокислот и сигналы протонов NH-групп концевых аминокислот при химических сдвигах в областях 8.20-8.40 м.д. и 8.00-8.20 м.д. соответственно. Также на спектрах присутствовали три сигнала протонов каркаса адамантана в области 1.80-2.10 м.д. В области химических сдвигов 3.60-3.70 м.д. наблюдалось присутствие синглетов с интегральной интенсивностью, соответствующей



трем протонам метильной группы сложного эфира, что в целом подтверждало образование продуктов в виде эфиров модифицированных дипептидов.

Особенностью спектров  $^1\text{H}$  ЯМР некоторых полученных дипептидных соединений является расщепление сигналов протонов групп, связанных с асимметрическими атомами углерода неконцевых аминокислотных фрагментов. Подобное расщепление, по-видимому, связано с образованием эфиров *N*-ацилдипептидов **3.4** и **3.5** в виде смеси диастереомеров, в которых протоны соответствующих групп не эквивалентны. Так, для протонов NH-групп неконцевых аминокислотных остатков в диапазоне от 8.20-8.40 м.д. наблюдается по два дублета вместо одного, суммарная интегральная интенсивность которых равна единице (рис. 3).

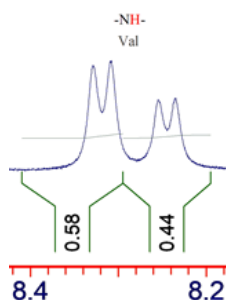


Рис. 3. Фрагмент спектра  $^1\text{H}$  ЯМР продукта **3.5** в виде смеси метилового эфира *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*L*-валил-*L*-фенилаланина и метилового эфира *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*D*-валил-*L*-фенилаланина

Механизм частичной рацемизации, на примере соединения **3.5**, предположительно заключается в том, что образующийся промежуточный имидазолид **2.3** вступает в конкурирующую внутримолекулярную реакцию образования азлактона **2.3a**, имеющего оптически неактивную таутомерную форму с оксазольным циклом **2.3б** (рис. 4).

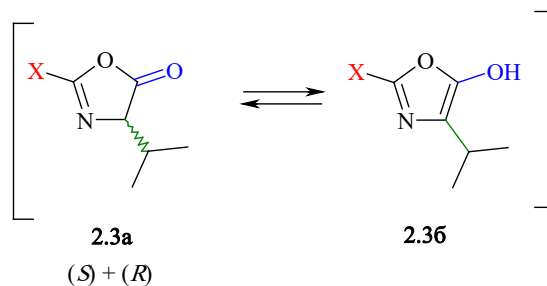


Рис. 4. Образование *in situ* соединений **2.3a** и **2.3б**

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР других продуктов не наблюдалось расщепление сигналов протонов NH-групп в неконцевых аминокислотных остатках, т.к. в исходных аминокислотных производных нет асимметрических центров.

Полученные метиловые эфиры *N*-ацилдипептидов **3.1-3.9** подвергались омылению 1 н. NaOH (см. рис. 2). Суммарный выход *N*-ацилдипептидов **4.1-4.9** на исходные аминокислотные производные составил 40-50 %.

В ИК-спектрах кислот **4.1-4.9** отсутствовали сигналы валентных колебаний карбонильных групп, относящихся к сложному эфиру, но наблюдались сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1722-1726  $\text{cm}^{-1}$ , относящейся к карбоксильной группе.



В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР продуктов **4.1-4.9** отсутствовали сигналы синглетов в области химических сдвигов 3.60-3.70 м.д. с интегральной интенсивностью, соответствующей трем протонам метильной группы сложного эфира. При этом наблюдались сигналы протонов карбоксильных групп в области 12.50-12.70 м.д., что свидетельствовало об образовании модифицированных *N*-ацилдипептидов в виде кислот. Аналогично случаю эфиров *N*-ацилдипептидов, в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР конечных кислот **4.4** и **4.5** наблюдалось расщепление сигналов протонов групп, связанных с асимметрическими атомами углерода неконцевых аминокислотных фрагментов.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали на приборе Varian «VXR-400» (400 МГц) в растворе ДМСО- $d_6$ . ИК-спектры записывали на приборе Spectrum RX-1 (Perkin Elmer) для веществ в виде суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе VUCHI Melting Point M-560. Однородность полученных соединений контролировали методом ТСХ с использованием пластин Sorbfil. Применяли элюент состава *n*-гексан/толуол/ацетон = 8 мл/8 мл/5 мл, проявление хроматограмм осуществляли под УФ-излучением.

Общая методика синтеза метиловых эфиров *N*-ацилдипептидов **3.1-3.9**. К раствору 1 ммоль соединения **1.1-1.4** в 10 мл ТГФ добавляли 1,15 ммоль КДИ. Реакционную массу перемешивали и нагревали при температуре кипения растворителя в течение 1 ч. Далее добавляли 1,30 ммоль гидрохлорида метилового эфира  $\alpha$ -аминокислоты и 1,3 ммоль  $\text{NEt}_3$ . Продолжали перемешивание при нагревании еще в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, концентрировали до половины от первоначального объема, а затем добавляли 20 мл 1 н. раствора соляной кислоты. После этого к реакционной смеси добавляли 15 мл хлористого метилена до полного растворения выделившегося продукта, образовавшийся органический слой отделяли, осушали, упаривали до вязкой массы, которую далее кристаллизовывали в *n*-гексане. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе.

Общая методика гидролиза метиловых эфиров *N*-ацилдипептидов **3.1-3.9** до кислот **4.1-4.9**. К раствору 0,68 ммоль метилового эфира **3.1-3.9** в 10 мл ацетона добавляли 0,75 ммоль 1 н. раствора гидроксида натрия. Полученную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, после чего упаривали до сухого остатка. Последний растворяли в воде и при охлаждении до 2-6 °С по каплям подкисляли 36%-ным раствором соляной кислоты до pH 2. Выпавший осадок кислоты **4.1-4.9** отфильтровывали, промывали водой до нейтрального значения pH. Сушили на воздухе.

#### *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-глицил-*L*-лейцин (**4.1**)

Получено 0.226 г (78%). Т.пл. 99-101 °С.  $R_f$  0.3. ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3316 (N-H), 1726 (C=O), 1640 (C=O), 1610 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1544 (C=O), 1502 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.60 (уш.с., 1H), 8.55 (т,  $J=6.4$  Гц, 1H), 8.12 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 4.25 (м, 1H), 3.90 (д,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.05 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.80 (м, 6H), 1.65 (м, 1H), 1.52 (м, 2H), 0.90 (д,  $J=9.3$  Гц, 3H), 0.85 (д,  $J=9.3$  Гц, 3H).



*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-глицил-*L*-фенилаланин (4.2)

Получено 0,275 г (81%). Т.пл. 95-97 °С.  $R_f$  0,45. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290 (N-H), 1729 (C=O), 1645 (C=O), 1610 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1541 (C=O), 1517 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.65 (уш.с., 1H), 8.59 (т,  $J=6.4$  Гц, 1H), 8.11 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.31 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.22 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.15 (т,  $J=7.0$  Гц, 1H), 4.45 (м, 1H), 3.85 (д,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.05 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.75 (м, 6H).

*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-глицил-глицин (4.3)

Получено 0.232 г (76%). Т.пл. 90-92 °С.  $R_f$  0.41. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3291 (N-H), 1735 (C=O), 1644 (C=O), 1615 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1535 (C=O), 1514 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.70 (уш.с., 1H), 8.70 (т,  $J=7.5$  Гц, 1H), 8.28 (т,  $J=6.2$  Гц, 1H), 7.84 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.46 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 3.90 (д,  $J=6.2$  Гц, 2H), 3.80 (д,  $J=7.5$  Гц, 2H), 2.06 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.82 (м, 6H).

*Смесь N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*L*-фенилаланил-*L*-лейцина и *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*D*-фенилаланил-*L*-лейцина (4.4)

Получено 0.182 г (75 %). Т.пл. 96-98 °С.  $R_f$  0.18. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3213 (N-H), 1720 (C=O), 1633 (C=O), 1611 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1542 (C=O), 1524 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.65 (уш.с., 1H), 8.42 (д,  $J=6.4$  Гц, 0.6H, *L-L*), 8.35 (д,  $J=6.4$  Гц, 0.4H, *D-L*), 8.26 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.34 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.20 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.16 (т,  $J=7.0$  Гц, 1H), 4.75 (м, 0.6H, *L-L*), 4.70 (м, 0.4H, *D-L*), 4.3 (м, 1H), 3.2 (м, 1H), 3.1 (м, 1H), 2.05 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.80 (м, 6H), 1.65 (м, 1H), 1.52 (м, 2H), 0.90 (д,  $J=9.3$  Гц, 3H), 0.85 (д,  $J=9.3$  Гц, 3H).

*Смесь N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*L*-валил-*L*-фенилаланина и *N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-*D*-валил-*L*-фенилаланина (4.5)

Получено 0.34 г (80%). Т.пл. 105-107 °С.  $R_f$  0.16. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3199 (N-H), 1718 (C=O), 1623 (C=O), 1611 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1541 (C=O), 1514 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.65 (уш.с., 1H), 8.32 (д,  $J=6.4$  Гц, 0.6H, *L-L*), 8.24 (д,  $J=6.4$  Гц, 0.4H, *D-L*), 8.06 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.31 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.22 (д,  $J=7.0$  Гц, 2H), 7.15 (т,  $J=7.0$  Гц, 1H), 4.45 (м, 1H), 4.3 (м, 0.6H, *L-L*), 4.25 (м, 0.4H, *D-L*), 3.2 (м, 1H), 3.1 (м, 1H), 2.30 (м, 1H), 2.05 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.75 (м, 6H), 0.86 (д,  $J=9.1$  Гц, 3H), 0.82 (д,  $J=9.1$  Гц, 3H).

*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-саркозил-*L*-лейцин (4.6)

Получено 0.224 г (77%). Т.пл. 129-131 °С.  $R_f$  0.19. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3201 (N-H), 1715 (C=O), 1633 (C=O), 1620 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1551 (C=O), 1514 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.45 (уш.с., 1H), 8.10 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 4.20 (м, 1H), 3.70 (с, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.05 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.80 (м, 6H), 1.65 (м, 1H), 1.52 (м, 2H), 0.94 (д,  $J=9.0$  Гц, 3H), 0.88 (д,  $J=9.0$  Гц, 3H).

*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-саркозил-глицин (4.7)

Получено 0.195 г (81%). Т.пл. 121-123 °С.  $R_f$  0.26. ИК,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3215 (N-H), 1714 (C=O), 1633 (C=O), 1610 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1548 (C=O), 1524 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.55 (уш.с., 1H), 8.26 (т,



$J=6.2$  Гц, 1H), 7.80 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.40 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 3.90 (т,  $J=6.2$  Гц, 2H), 3.80 (с, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.04 (м, 3H), 1.88 (м, 6H), 1.78 (м, 6H).

*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-глицил-*L*-валин (4.8)

Получено 0.219 г (76%). Т.пл. 135-137 °С.  $R_f$  0.24. ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3214 (N-H), 1715 (C=O), 1628 (C=O), 1610 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1539 (C=O), 1524 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.65 (уш.с., 1H), 8.55 (т,  $J=6.4$  Гц, 1H), 8.10 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.82 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.45 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 4.33 (м, 1H), 3.90 (д,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.20 (м, 1H), 2.06 (м, 3H), 1.92 (м, 6H), 1.84 (м, 6H), 0.86 (д,  $J=9.2$  Гц, 3H), 0.82 (д,  $J=9.2$  Гц, 3H).

*N*-[4-(1-адамантил)бензоил]-глицил-*L*-аланин (4.9)

Получено 0.194 г (80%). Т.пл. 117-119 °С.  $R_f$  0.20. ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3216 (N-H), 1715 (C=O), 1627 (C=O), 1610 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1542 (C=O), 1520 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 12.65 (уш.с., 1H), 8.58 (т,  $J=6.4$  Гц, 1H), 8.05 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.80 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.40 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 4.40 (м, 1H), 3.92 (д,  $J=6.4$  Гц, 2H), 2.08 (м, 3H), 1.90 (м, 6H), 1.80 (м, 6H), 1.40 (д,  $J=8.0$  Гц, 3H).

## Литература

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. P. 3516-3604. DOI: 10.1021/cr100264t
2. Drakopoulos A., Tzitzoglaki C., Ma C. et al. Affinity of Rimantadine Enantiomers against Influenza A/M2 Protein Revisited. *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 8. Iss. 2. P. 145-150. DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00311
3. Drakopoulos A., Tzitzoglaki C., McGuire K. et al. Unraveling the Binding, Proton Blockage, and Inhibition of Influenza M2 WT and S31N by Rimantadine Variants. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 9. Iss. 3. P. 198-203. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00458
4. Wang L.-Y., Bu F.-Z., Yu Y.-M. et al. A novel crystalline molecular salt of sulfamethoxazole and amantadine hybridizing antiviral-antibacterial dual drugs with optimal *in vitro/vivo* pharmaceutical properties. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021. In Press. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105883
5. Liu H., Tian Y., Lee K. et al. Identification of Potent Ebola Virus Entry Inhibitors with Suitable Properties for *in Vivo* Studies. *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61. Iss. 14. P. 6293-6307. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00704
6. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A. et al. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 158. P. 214-235. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
7. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Y., Leonova M.V. et al. Adamantane derivatives as potential inhibitors of p37 major envelope protein and poxvirus reproduction. Design, synthesis and antiviral activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 221. Article 113485. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113485
8. Wagner C.E., Mohler M.L., Kang G.S. et al. Synthesis of 1-Boraadamantaneamine Derivatives with Selective Astrocyte vs C6 Glioma Antiproliferative Activity. A Novel Class of Anti-Hepatitis C Agents with Potential to Bind CD81. *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. P. 2823-2833. DOI: 10.1021/jm020326d
9. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Дерябин П.Г. и др. Синтез и проинтовирная активность адамантилпептидов в отношении вируса гепатита С. *Химико-фармацевтический журнал.* 2015. Т. 49. № 7. С. 20-24.
10. Kotha S., Cheekatla S.R., Mhatre D.S. Ring-Closing Metathesis Approach to Cage Propellanes Containing Oxepane and Tetrahydrofuran Hybrid System. *Synthesis.* 2017. Vol. 49. P. 5339-5350. DOI: 10.1055/s-0036-1591726
11. Krasnikov S.V., Obuchova T.A., Yasinskii O.A., Balakin K.V. Synthesis of amino acid derivatives of 4-(1-adamantyl)benzoic acid obtained by transition metal ion catalyzed oxidation of 4-(1-adamantyl)toluene. *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 4. P. 711-714. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.11.057





12. **Никитченко Е.А., Федоров В.Н., Красников С.В., Обухова Т.А.** Изучение фармакологических свойств производных адамантилбензоиламинокислоты. *Фармация*. 2007. № 8. С. 37-38.
13. **Красников С.В., Ремизова И.В., Обухова Т.А., Данилова А.С.** Синтез оптически чистых пептидоподобных производных 4-(1-адамантил)бензойной кислоты. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2004. Т. 47. Вып. 6. С. 110-113.

Поступила в редакцию 27.05.2021

Принята к опубликованию 10.06.2021