

## Синтез и свойства функционально замещенных 2-(адамантан-1-ил)оксиранов

В.А. Соловкина, М.В. Леонова

Самарский государственный технический университет, Самара, Россия

**Обоснование.** Циклическая система адамантана обладает такими уникальными свойствами, как объемность, симметричность, высокая липофильность, что позволяет производным адамантана проникать через клеточную мембрану и оказывать биологическое действие. Производные адамантана давно используются в медицине в качестве лекарственных препаратов. Например, амантадин применяется для лечения болезни Паркинсона, мемантин — для терапии болезни Альцгеймера, римантадин является противовирусным препаратом [1].

Введение эпоксидной функции в структурную основу молекулы является одной из возможных модификаций, используемой при разработке противоопухолевых лекарственных средств. Известны препараты, содержащие эпоксидные группы и имеющиеся на рынке, для лечения различных типов рака и бактериальных инфекций: карфилзомиб, трастузумаб эмтанзин, фосфомицин и др. [2]. Возможность совмещения в одной молекуле нескольких фармакофорных структурных единиц, таких как эпоксидный цикл, адамантановый и гетероциклический фрагменты, каждый из которых характеризуется потенциальной биологической активностью, представляет значительный интерес для их изучения.

**Цель** — синтез функционально замещенных оксиранов адамантанового ряда, исследование их свойств и прогноз биологической активности полученных соединений.

**Методы.** Реакции *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-бромметилоксирана с *N*- и *O*-нуклеофилами и дальнейшее раскрытие эпоксидного цикла проводились посредством разработанных методик синтеза в ходе эксперимента. При выполнении работы использовались современные физико-химические методы анализа, которые позволили подтвердить структуры полученных соединений. Прогноз биологической активности проводили с помощью программы PASS. Для молекулярного докинга использовали программы Avogadro 1.2.0, Discovery Studio и AutoDockViva.

**Результаты.** Синтез ключевого соединения *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-бромметилоксирана (1) осуществляли по методике [3]. В дальнейшем *O*-алкилированием соответствующих фенолов (2а-д) бромметилоксираном (1) получен ряд арилоксиметилоксиранов адамантанового ряда (3а-д). Взаимодействием бромметилоксирана (1) с производными пиридина в ацетонитриле были синтезированы соединения (4а-д) (рис. 1).

Проведена реакция раскрытия оксиранового цикла бромидом 1-[[*(2S,3S)*-3-адамантан-1-ил]оксиран-2-ил]метил}-1-хинолиния (4г), катализируемая *n*-толуолсульфокислотой. В результате получен продукт скелетной перегруппировки — диол гомоадамантановой структуры (5) (рис. 2).

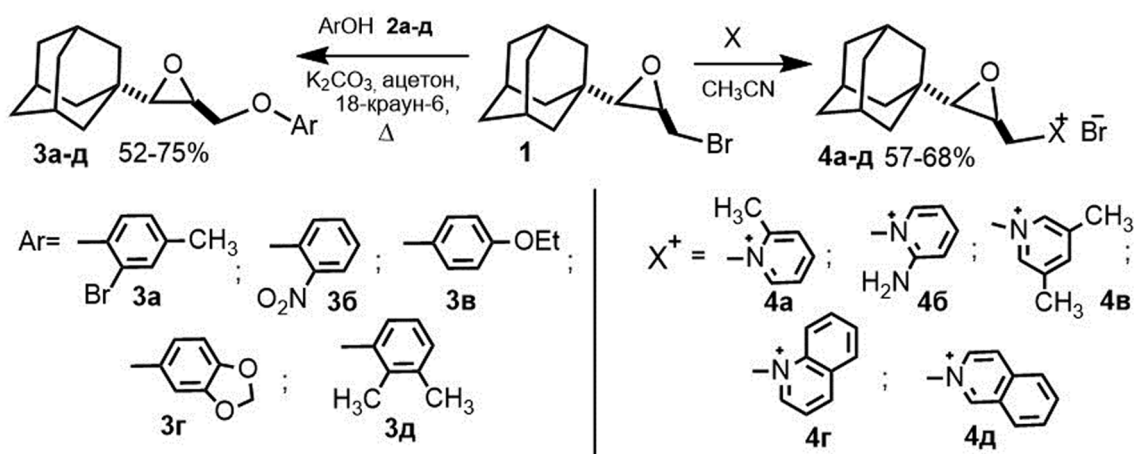


Рис. 1. Синтез арилоксиметилоксиранов адамантанового ряда (3а-д)  
и эпоксипроизводных четвертичных аммониевых солей (4а-д)

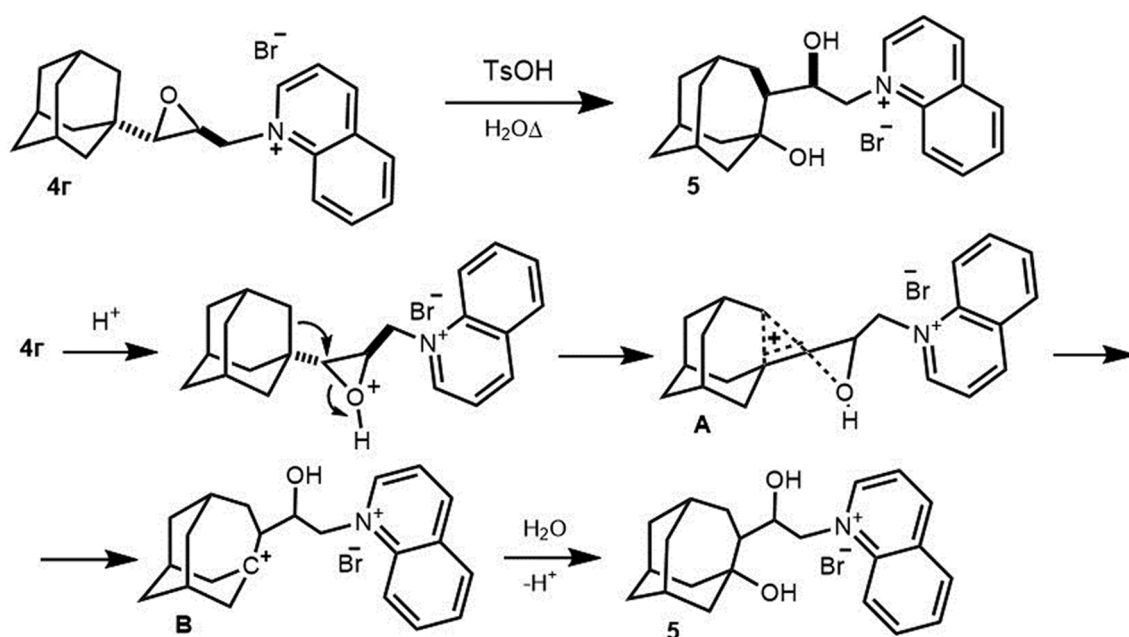


Рис. 2. Синтез диола гомоадамантановой структуры (5)

Расчет биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS показал вероятность проявления противоопухолевой активности в отношении рака щитовидной железы. Для проведения молекулярного докинга нами из базы данных RSCB PDB была взята третичная модель белка под номером 7JU6 — (RET) тирозинкиназы (рис. 3) [4].

При проведении молекулярного докинга были обнаружены взаимодействия с остатками аминокислот ALA756, LEU730, VAL738, GLY731, GLY810 исследуемых лигандов и препарата сравнения — селперкатиниба, который является высокоэффективным таргетным препаратом для лечения рака легких и щитовидной железы. Было обнаружено 2 потенциальных сайта связывания синтезированных соединений, где энергии связывания варьировались от  $-7,0$  до  $-8,7$  ккал/моль. Молекулярный докинг показал, что соединение эпоксихинолин **4g** имеет наилучшую энергию связывания с белком  $-8,7$  ккал/моль (рис. 3), максимально приближенную к энергии связывания препарата сравнения  $-9,8$  ккал/моль, и является перспективным для изучения противоопухолевой активности *in vitro*.

**Выводы.** Исследованы реакции *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(бромметил)оксирана с *N*- и *O*-нуклеофилами, получен диол гомоадамантановой структуры. Строение синтезированных веществ подтверждено данными ЯМР-, ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Выявлены перспективные соединения

Рис. 3. Модель белка (RET) тирозинкиназы (слева) и изображение связывания молекулы лиганда **4g** с остатками аминокислот белка с указанием энергии связывания (справа)

с помощью программ PASS и молекулярного докинга для дальнейшего изучения их противоопухолевой активности.

**Ключевые слова:** адамантан; эпоксиды; соли пиридиния; перегруппировка; биологическая активность; молекулярный докинг.

### Список литературы

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives // Chem Rev. 2013. Vol. 113, No. 5. P. 3516–3604. DOI: 10.1021/cr100264t
2. Gomes A.R., Valera C.L., Tavares-da-Silva E.J., Roleira F.M.F. Epoxide containing molecules: A good or bad drug design approach // Eur J Med Chem. 2020. Vol. 201. ID 112327. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112327
3. Леонова М.В., Пермякова Л.П., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. Синтез и реакции функционально замещенных 2-(адамантан-1-ил)оксиранов // Журнал органической химии. 2020. Т. 56, № 4. С. 591–606. DOI: 10.31857/S0514749220040114
4. Subbiah V., Shen T., Terzyan S.S., et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations // Ann Oncol. 2021. Vol. 32, No. 2. P. 261–268. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.599

### *Сведения об авторах:*

**Вера Антоновна Соловкина** — студентка, группа 5-ХТ-5-1, факультет химико-технологический; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: vertysgankova@yandex.ru

**Марина Валентиновна Леонова** — научный руководитель, кандидат химических наук, доцент; доцент кафедры органической химии; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: mvleon@mail.ru