Министерство образования российской федерации

Самарский государственный университет

Химический факультет

Кафедра органической химии

Специализация органическая химия

СИНТЕЗ 5`-Р-(ДИАМИНОАДАМАНТИЛ)- 2`,3`-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНАДЕНОЗИН-МОНОФОСФАТА

**Курсовая работа**

Выполнила студентка

4 курса 441 группы

Зенина Наталья Ивановна

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Научный руководитель д.х.н.

проф. Пурыгин П.П.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Работа защищена

″\_\_\_\_\_″\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2003 г.

Оценка\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав. каф. ОХ д.х.н.

проф. Пурыгин П.П.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Самара

2003

СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Введение | 3 |
| 2. Обзор литературы | 4 |
| 2.1. Перспективы использования адамантана | 4 |
| 2.2.Фармакологические свойства адамантана | 5 |
| 2.3. Клиническое применение производных адамантана | 5 |
| 2.4. Противовирусная активность производных адамантана | 8 |
| 2.5. Противоспидовая активность производных адамантана | 9 |
| 2.6. Противоопухолевая активность производных адамантана | 13 |
| 2.7. Другие биологически активные производные адамантана | 14 |
| 2.8. Синтез адамантансодержащих соединений включающих пуриновые и пиримидиновые кольца | 16 |
| 3. Экспериментальная часть | 19 |
| 3.1. Реагенты и оборудование | 19 |
| 3.2. Синтез 2`,3`-о-изопропилиденаденозина | 19 |
| 3.3. Синтез 5`-р-(дихлор) -2`,3`-о-изопропилиденаденозинмонофосфата | 20 |
| 3.4. Синтез аминоадамантана | 20 |
| 3.5 Синтез 5`-р-(диаминоадамантил)- 2`,3`-о-изопропилиденаденозин-монофосфата | 21 |
| 4. Обсуждение результатов | 22 |
| 5. Вывод | 26 |
| 6. Список использованных источников | 27 |

1.ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы: В современной химии одной из актуальных проблем является синтез биологически активных производных адамантана, которые в дальнейшем могут быть использованы как лекарственные препараты при лече­нии онкологических больных в том числе и ВИЧ-инфицированных.

Целью данной работы является синтез модифицированного нуклеозида по углеводной части молекулы, к которым в последние десятилетия сильно возрос интерес, как к потенциальным противоопухолевым и противовирусным препа­ратам.

Практическая ценность работы состоит в получении нового производного адамантана, биологическая активность которого обусловлена особенностями структуры адамантана, его симметрией, большим объемом и значительной ли­пофильностью молекулы. Так уже в 70-е гг. XX в. в медицине широко исполь­зовали аминопроизводные адамантана, обладающие противовирусной активно­стью в отношении штаммов вирусов гриппа А и В [1].

Научная новизна: Показана принципиальная возможность получения 5`-р-(диаминоадамантил)-о-изопропилиденаденозинмонофосфата.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАМАНТАНА

Химия адамантана и его производных является сравнительно молодым разделом органической химии (со времени обнаружения адамантана в нефтях прошло примерно 70 лет). В то же время, наблюдается постоянный рост числа исследований в этой области, особенно начиная с 70-х годов ХХ столетия. Од­ной из причин этого является перспективность практического использования его производных.

На основе адамантана получают алмазоподобные пленки (свое название адамантан получил от греческого “непобедимый” – греческое название алмаза), по своей твердости лишь в 3 раза уступающие алмазу. Они были получены из паров адамантана при наложении двух видов электрического разряда – тлею­щего и высокочастотного.

Алкиладамантаны используют как углеводородное реактивное топливо. Масла, полученные на основе алкиладамантанов обладают термостойкостью, низким индексом вязкости, поэтому их рекомендуют использовать в качестве кабельного масла. Также алкиладамантаны обладают бактерицидным дейст­вием, вследствие чего рекомендовано использовать их в качестве антимикроб­ных присадок к смазочным материалам.

Известно, что Управление вооружений армий США намеревалось провести испытания нового взрывчатого вещества – 1,3,5,7-тетранитроадамантана, обла­дающего высокой стойкостью к ударным нагрузкам и в то же время по эффек­тивности превосходящего “классический” тол.[2]

Перфторированный адамантан применяется в качестве компонента искус­ственной крови. [3]

2.2. ФАРМОКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДАМАНТАНА

Высокая липофильность и объемная структура адамантильного радикала при его введении в молекулы различных биологически активных соединений в значительной мере модифицирует их фармакологическое действие. Таким об­разом была модифицирована структура ряда антимикробных, противоопухоле­вых, иммунодепрессивных, гормональных, аналгетических, противовоспали­тельных, нейротропных средств. [133] Так введение адамантила в 1-β-D-араби­нофуранозил, цитозин привело к пролонгированию эффекта полученного со­единения. При этом молекулярный механизм действия этого вещества не изме­няется, так как для проявления им цитостатической активности требуется гид­ролиз и освобождение от адамантана. Присоединение адамантильного радикала к пуриновому антиметаболиту 6- тиоинозину также усилило иммуносупрессив­ную активность производного по сравнению с исходным соединением. [4]

Предполагают, что модификация биологической активности связана с из­менением пространственного строения, гидрофобности и липофильности со­единений, более благоприятными условиями их транспорта через биологи­ческие мембраны. [3]

На данный момент синтезировано более 1000 новых производных адаман­тана, в том числе и по мостиковому положению. Фармакологическое изучение показало наличие среди них веществ, обладающих выраженной психотропной, курареподобной, иммунотропной, противовирусной, антикаталептической, противоаллергической активностями, а также соединений, влияющих на фер­ментативную систему печени. [5]

2.3. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА

Введение в адамантан в положение 1 или 3 различных заместителей приво­дит к тому, что его можно использовать во многих областях медицины. Еще в 1966 г. в медицинскую практику был введен гидрохлорид 1-аминоадамантана в качестве антивирусного средства. В медецине это соелинение часто называют мидантаном или амантадином, но фирменное название симметрел: [2]



Изначально его применяли только как антигриппозный препарат. В настоя­щее же время мидантан наиболее часто используется в неврологической кли­нике для лечения болезни Паркинсона и паркинсонического синдрома (паркин­сонизм является одним из наиболее распространенных заболеваний централь­ной нервной системы и встречается у 1-2,5% людей, причем риск заболевания с возрастом увеличивается). [4]

Механизм действия симметрела состоит в том, что он не убивает вирусы, а лишь блокирует их проникновение в клетку, вследствие чего он особенно эф­фективен для профилактики и на ранних этапах заболевания. Имеется, однако, другая точка зрения на механизм действия препарата, согласно которой ами­ноадамантан и его производные “вмешиваются” в ранние этапы репродукции вирусов, а их ингибирующее действие связано с латентным периодом – нача­лом репликации и синтеза вирусспецифических РНК. [2]

В качестве других средств против заболеваний центральной нервной сис­темы в клинике прошли испытания бемантан (I) (2-(N-бен­зоиламино)адамантан), димантан (II) (2,2`-ди(адамантил)амин гидрохлорид), кемантан (III) (1-гидроксиадамантан-4-он), адапромин (IV) (2-этил-1-адаман­танметиламина гидрохлорид) и мемантин (V) (1,3-диметил-5-аминоадаман­тана). [4]

|  |  |
| --- | --- |
| (I) | Бемантан |
| (II) | Димантан |
| (III) | Кемантан |
| (IV) | Адапромин |
| (V) | Мемантин |
| (VI) | Ремантадин |

В медицине широко используется ремантадин (VI) (2-метил-1-адамантан­метиламина гидрохлорид) как антигриппозное лекарственное вещество. [2] По­мимо этого ремантадин ингибирует репродукцию вируса Синдбис из-за того, что он как липофильное слабое основание способен повышать рН эндосомаль­ного содержимого и препятствует депротенизации вируса. [6]

2.4. ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АДАМАНТАНА

Среди вирусных инфекций грипп и другие острые заболевания дыхатель­ных путей, вызываемые РНК-содержащими вирусами, занимают ведущее ме­сто. Поскольку стадии размножения вируса в зараженной клетке еще до конца не изучены, то трудно сказать с каким именно процессом связано противови­русное действие активных производных адамантана. Однако установлено, что производные адамантана не влияют на адсорбцию вирусных частиц на поверх­ности чувствительных клеток и проникновение вируса в клетку [7].

Как уже упоминалось, антивирусной активностью обладают аминопроиз­водные адамантана (ремантадин и симметрел). Механизм их действия связан с блокированием функции ионных каналов клетки или белка вируса группы А. В институте нефтехимического синтеза были разработаны новые лекарственные вещества, которые ингибировали репродукцию вирусов гриппа А и В, а также вирусов простого герпеса. Эти лекарственные вещества представляют собой комплексные препараты адамантанов и полимерных матриц (поликарбоксилаты анионного типа на основе малеинового ангидрида и дивинилового спирта). Данные соединения обладают токсичностью в 5-10 раз ниже, чем у реманта­дина [8].

Также осуществлена трехкомпонентная конденсация инозиндиальдегида, пропандиенфосфонистой кислоты и 1-аминометиладамантана, приведшая к об­разованию 9-[(1`,4`-морфолил)-3`-окси-N`-(1-адамантилалкил)-5`-пропандиен­фосфинат-6`-оксиметил-2`]-гипоксантинов, обладающих противовирусной ак­тивностью в отношении РНК и ДНК-содержащих инфекционных и онкогенных вирусов [3].

Из литературных данных известно, что одним из лекарственных средств против вируса гриппа А и В является 2-(адамант-2-ил) пиперидин [9]:



* 1. ПРОТИВОСПИДОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ

АДАМАНТАНА

Число людей заразившихся и умерших от СПИДа постоянно возрастает, лекарственные вещества не всегда эффективны. По этим причинам актуально использовать в качестве иммунорегуляторов, в частности, для борьбы с виру­сом СПИДа, аминоадамантановые производные следующей формулы:



где R-R3=H, арил, гетерофил, замещенный или незамещенный NH2, алкил, ал­кенил, алкинил [10].

Анти-ВИЧ-активностью обладает также кемантан (III). Это было показано в экспериментах с использованием ВИЧ-инфицированных человеческих МТ-4 лимфобластодных клеток. Кемантан при добавлении в культуру указанных кле­ток после их заражения вирусом, обладал анти-ВИЧ-активностью в широком диапазоне концентраций. При концентрации 500 мкг/мл он ингибировал экспрес­сию вирусных протеинов на поверхности инфицированных клеток на 50%. При этом наблюдалось уменьшение (на 30% по сравнению с контролем) выхода растворимых ВИЧ-антигенов в культурную среду [11].

Японские исследователи разработали метод синтеза производных 3`-азидо-3`-дезокситимидина содержащих фрагмент адамантана в положении 5`-нук­леозида. Изучение биологического действия сложного эфира (VIII), получен­ного из азидотимидина (VII) и (1-адамантил)-уксусной кислоты, показало, что его концентрация в паренхиматозной ткани головного мозга в 18 раз превышает величину, полученную в сравнительном эксперименте с 3`-азидо-3`-дезоксити­мидином. Следовательно, введение фрагмента адамантана в 3`-азидо-3`-дезок­ситимидин облегчает транспорт этого лекарственного средства в ткани голов­ного мозга, куда проникает вирус СПИДа и поражает центральную нервную систему.

Схема 1.



С целью поиска новых антиспидовых препаратов осуществлен синтез 3`-(1-адамантил) тиоуреидопроизводного тимидина (Х) взаимодействием 3`-ами­нотимидина (IX) с (1-адамантилфосфонил) фосфата (XI) с монофосфатом ази­дотимидина (XII) [3].

Схема 2.



Схема 3.



Патентуют использовать в качестве противовирусноактивных соединений, в том числе в отношении ВИЧ, полимерные аналоги адамантана.

где n=30-50



x=0,1-0,25

M=H, NH2, щелочные металлы

Z=группа ab

a= NH, O

b=C1-C8 алкилен [12].

* 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ

АДАМАНТАНА

Патентуют способ лечения рака путем вызывания апоптоза раковых клеток с помощью соединений формулы:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (Q) |
| (Q1) |
| (Q2) |

где W=CH2, O, S, SO, SO2

R1=H, галоген, алкил

R2=ОН, замещенный алкил, незамещенный алкил

R3=Н, ОН, алкил, алкокси

R4=Н, алкил, галоген, алкоксил

R5=галоген, замещенный алкил, незамещенный алкил

R6=Н, ОН, галоген, алкокси

R7=Н, галоген

R8=Н, галоген, алкил

R9=Н, ОН, галоген

Y=алкил, алкилен, О, С=N

|

NH2

Z=N, CH

X=Q, Q1, Q2. [13]

Противоопухолевая активность среди адамантанзамещенных фософорили­рованных нуклеозидов найдена у 5`-o-(1-адамантилал­кил)фосфорилпроизводных 1-β-D-арабинофуранозилцитозина [3].

Сложные эфиры адамантанкарбоновой кислоты и некоторые нуклеотиды общего строения



(где R=6-азаурацил, 6-меркаптопурил, аденин, гипоксантин) проявляют анти­опухолевую активность.[14]

* 1. ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

АДАМАНТАНА

Замещенные амиды адамантанкарбоновой кислоты могут служить сно­творными средствами. Введение адамантильного остатка в 2-оксинафтохинон приводит к получению антималярийных препаратов. [14]

Адамантиламиноспирты и их соли обладают выраженным психостимули­рующим действием и при этом мало токсичны. [15]

Некоторые N-(адамант-2-ил)анилины проявляют нейротропную актив­ность [16], а биологическая активность N-(адамант-2-ил)гексаметиленимина проявляется по отношению к паркинсоническому синдрому [17].

В качестве иммунодепрессантов и как противовоспалительные средства предлагается включать в состав лекарственных препаратов соединения сле­дующего строения:



где R=H, Ph

R1=H, алкил

А=адамантил

Х=О

Y=ОН

Извилистая линия обозначает С1-С5

В=фениленовое или циклогексиленовое кольцо. [18]

Предложен способ лечения лейкемии и других заболеваний, связанных с недостаточностью функций ионотропных ацетилхолиновых рецепторов. Спо­соб основан на использовании лекарственных форм, содержащих производные адамантана следующей структуры:



где R1 и R2=H, алкил, или вместе с атомом азота образуют гетероциклическое кольцо.

R3 и R4 =Н, алкил, циклоалкил или фенил

R5=Н или фенил [19].

Из литературных данных известно, что данные вещества могут быть ис­пользованы как лекарственные средства для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями мозга человека и животных, в частности, вызываемых белками – прионами (заболевание скрапия). Данные белки вызывают гибель нейронов. Производные адамантана типа (XIV) ингибируют действие этих белков [20].

Кроме того алкильные производные аминоадамантана схожие по строению с соединениями типа (XIV) могут применяться для лечения заболеваний внут­реннего уха и шума в ушах [21].

* 1. СИНТЕЗ АДАМАНТАНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

ВКЛЮЧАЮЩИХ ПУРИНОВЫЕ И ПИРИМИДИНОВЫЕ КОЛЬЦА

Высокая биологическая активность и малая изученность производных ада­мантана приводит к высокому интересу по синтезам новых производных ада­мантана. Так реакцией присоединения 1,3-дегидроадамантана к 2-метилпири­дину (2-пиколину) был получен 2-(адаман-1-илметил)пиридин [22]. Патенту­ется способ получения 5-[3(4)-R-1-адамантил]-пиримидинов общей формулы:



где R, R1=Н, Рh, низший алкил.

R1, R2, R3, R4=Н, ОН, NН2, галоген.

Данные соединения были получены взаимодействием адамантанола-1 с со­ответствующим пиримидиновым основанием в среде трифторуксусной кислоты при молярном соотношении адамантанол : пиримидиновое основание : трифторуксус­ная кислота 1 : 1 : 6 [23].

Преображенской и сотрудниками было осуществлено взаимодействие ури­дина с дихлорангидрином 1-адамантилфосфоновой кислоты в пиримидине. В результате получили неразделимую смесь двух веществ [4]. Дальнейшие иссле­дования показали, по данным ЯМР, масс-спектроскопии и отсутствию подвиж­ности при электрофорезе на бумаге в фосфатно-щелочном (рН 7,7) и боратном (рН 9,2) буферах, полученные соединения являются изомерными цикло-(1-ада­мантил)фосфонатами уридина (IIa) и (IIIa):



где X=OH – a

X=OAc – б

Х=F – в

Аналогичные соединения образовывались при взаимодействии 5`-о-ацети­луридина и 5`-фтор-5`-дезоксиуридина с дихлорангидридом 1-адамантилфос­фоновой кислоты. Однако реакция с 2`,3`-о-изопропилиденуридином в этих же условиях не пошла [25]. Смесь диастереомерных по фосфору соединений полу­чается также при взаимодействии 5-бром-, 5-фтор-, 6-азауридина или их 5`-о-производных с дихлорангидридом 1-адамантилфосфоновой кислоты [26].

При взаимодействии дихлорангидрида 1-адамантилфосфоновой кислоты с пуриновыми основаниями получается многокомпонентная смесь с большим со­держанием исходного нуклеозида. Однако реакция идет по той же схеме с об­разованием диастереомерных соединений:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| (I а-г) | (II а-г) R-изомер | (III а-г) S-изомер |

где а: R=Н, R`=NН2;

б: R=Ac, R`=NH2;

в: R=H, R`=SCH3;

г: R=Tr, R`= SCH3.

Количество R-изомера в 2,5-3 раза больше количества S-изомера [27].

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. РЕАГЕНТЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Перемешивание аденозина с ацетоном, концентрированной серной кисло­той и безводным сульфатом меди проводили на магнитной мешалке.

Упаривание всех растворов поводили на роторном испарителе "Rotodest" под вакуумом 15-20 мм. рт. ст.

Инфракрасный спектр синтезированного соединения регистрировали на спектрометре "ИКС-29", в таблетках из KBr.

В качестве реагентов были использованы

1. высушенный аденозин;
2. абсолютированный ацетон;
3. прокаленный сульфат меди;
4. концентрированная серная кислота;
5. триэтилфосфат;
6. треххлористая окись фосфора;
7. сухой гидроксид кальция;
8. водный раствор гидроксида аммония;
9. вода;
10. бензол;
11. эфир;
12. абсолютированный хлороформ;
13. сухой гидроксид натрия;
14. гидрохлорид аминоадамантана.

3.2. СИНТЕЗ 2`,3`-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНАДЕНОЗИНА

0,4 г (1,5∙103 моль) аденазина высушивали в пистолете Фишера в течение 10-12 ч при 100 0С (в парах толуола над пятиокисью фосфора) и готовили сус­пензию с 40 мл ацетона, добавляли 2 г (1,25∙10-2 моль) безводного сульфата меди и 0,01 мл концентрированной серной кислоты. Суспензию перемешивали 48 ч при 38 0С. Осадок отделяли, промывали 2-3 раза небольшим количеством ацетона и объединенный фильтрат встряхивали в течение 1 ч с 0,4 г сухого гид­роксида кальция. Осадок отфильтровывали и промывали ацетоном 2 раза по 10 мл. Фильтрат упаривали досуха. Выход продукта составил 0,21 г (52% от теоре­тического), белые кристаллы, t.пл. 218-220 0С (лит 220-222 0С) [26].

3.3. ПОЛУЧЕНИЕ 5`-Р-(ДИХЛОР)-2`,3`-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНАДЕНОЗИН­МОНОФОСФАТА

Охлаждали до 0 0С раствор треххлористой окиси фосфора (0,15 мл) в три­этилфосфате (8 мл) добавляли 2`,3`-о-изопропилиденаденозина (0,75∙10-3 моль). Смесь выдерживали 24 ч при 4 0С и затем нейтрализовали 25% водным раство­ром гидроксида аммония и оставляли на 1 ч при 4 0С. Затем добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали бензолом (10 мл), а затем эфиром (2 х 10 мл). Вод­ный слой отделяли, упаривали досуха и растворяли в воде (80 мл). Нуклеотид выделяем ионнообменной хроматографией на колонке (2,5 х 10 см), неподвиж­ная фаза – Дауэкс-50 (Н+), роль подвижной фазы выполняет вода. Собирали частицы, поглощающие в УФ-области. Объединяли, упариваем досуха, соупа­ривали с 10% водным раствором гидроксида аммония (6 мл) растворяли в воде (10 мл) и подвергали сухой заморозке. Выход составил 0,126 г (60% от теорети­ческого) [29].

3.4. СИНТЕЗ АМИНОАДАМАНТАНА

К водному раствору 1,87 г (1 моль) гидрохлорида аминоадамантана добав­ляли 0,40 г (1 моль) NaOH. Смесь экстрагировали эфиром (2 х 15 мл). Органи­ческий слой отделяли и выпаривали досуха. Выход аминоадамантана 1,83 г (98%), t.пл.=210 0С.

3.5. СИНТЕЗ 5`-Р-(ДИАМИНОАДАМАНТИЛ)-2`,3`-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНА­ДЕНОЗИНМОНО-ФОСФАТА

К полученному 5`-р-(дихлор)аденозинмонофосфату добавили 0,585 г рас­твора аминоадамантана в 2 мл абсолютного хлороформа. Осадок отфильтровы­вали. Фильтрат упаривали. Выход продукта составил 0,065 г (52% от теорети­ческого).

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синтез 2`,3`-о-изопропилиденаденозина осуществлялся взаимодействием аденозина с ацетоном в среде абсолютного ацетона при постоянном перемеши­вании. Схема этой реакции такова:



Предполагаемый механизм этой реакции следующий [29]:



Синтез 5`-р-(дихлор)-2`,3`-о-изопропилиденаденозинмонофосфата осуще­ствлялся взаимодействием 2`,3`-о-изопропилиденаденозина с треххлорокисью фосфора в присутствии водного раствора гидроксида аммония по следующей схеме:



Предполагаемый механизм этой реакции следующий:



Синтез аминоадамантана осуществлен реакцией нейтрализации гидрохло­рида аминоадамантана гидроксидом натрия по следующей схеме:



Синтез 5`-р-(диаминоадамантил)- 2`,3`-о-изопропилиденаденозинмоно-фосфата осуществлялся взаимодействием аминоадамантана с 5`-р-(дихлор)-2`,3`-о-изопропилиденаденозинмонофосфатом. Схема этой реакции такова:



Предполагаемый механизм этой реакции следующий [30]:



Чистота 5`-р-(диаминоадамантил)-2`,3`-о-изопропилиденаденозинмоно­фосфата была доказана методом ТСХ в системе бутанол : вода : уксусная ки­слота – 5:3:2 Rf=0,78 при УФ проявлении.

Наличие адамантильного остатка подтверждено ИК-спектроскопией. В ИК-спектре прослеживаются полосы, характерные для С-С (800 см-1, 970 см-1), Н-С-С (1155 см-1, 1350 см-1), Н-С-Н (1453 см-1, 2853 см-1), С-С-С (2907 см-1, 2933 см-1) адамантильного ядра и P-N (890 см-1).

5. ВЫВОДЫ

1. Показана принципиальная схема получения 5`-р-(диаминоадамантил)-2`,3`-о-изопропилиденаденозинмонофосфата взаимодействием аминоадаман­тана и 5`-р-(дихлор)-2`,3`-о-изопропилиденаденозинмонофосфата.
2. Чистота синтезированного соединения доказана методом ТСХ. Структура доказана методами ИК-спектроскопии.

6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Касьян Л.И., Касьян А.О., Голодаева Е.А. // журн. органич. химии. 2000. т.36. №12. с. 1776-1779.

2. Багрин Е.И. Адамантаны: получение, свойства, применение. М.:Наука, 1989. 264 с.

3. Литвинов В.П. //Химия гетероциклических соединений. 2002. №1. с. 12-39

4. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоградская мед. академия, 2001. 320 с.

5. РЖ Химия. 2000. 10. 19029.

6. Андронова В.Л. // Антибиотики и химотерапия. 1996. т.41. №718. с. 26-30.

7. Механизмы антивирусного действия производных адамантана / Под ред. М.К. Индугена. Рига: Зинатне, 1981.

8. РЖ Химия 2001. 10. 19067К.

9. РЖ Химия 2002. 15. 19061.

10. Патент 6255348 США // РЖ Химия 2002. 15. 19042П.

11. Ковалев И.Е., Щипулина Н.В. // Доклады Российской академии наук. 2001. т. 378. №6. с. 819-822.

12. Заявка 99102174/14 Россия // РЖ Химия 2001. 11. 19053П.

14. Севастьянова В.В., Краюшкин М.М., Юрченко А.Г. // Успехи химии. 1970. т. 39. вып. 10. с. 1721-1753.

15. IX Международная научная конференция по химии и технологии кар­касных соединений // Нефтехимия. 2001. т. 41. №6. с. 478-480.

16. РЖ Химия 1998. 22. Ж 195.

17. РЖ Химия 2000. 06. 190359.

18. Заявка 98122430/ Россия // РЖ Химия 2001. 11. 19047П.

19. Заявка 1201234 ЕАВ // РЖ Химия. 2002. 20. 190241П.

20. Заявка 4229805 ФРГ // РЖ Химия. 1996. 16. 0230П.

21. Заявка 19528388 Германия // РЖ Химия. 1999. 01. 0345П.

22. РЖ Химия. 2002. 17. 19Ж95.

23. Патент 2064930 Россия // РЖ Химия. 1997. 13Н. 87П

24. Преображенская М.Н., Мельник С.Я., Олейник Д.М., Шепелев Е.С., Турчин К.Ф., Санин П.И. // Биоорганическая химия. 1975. т.1. №2. с. 277-278.

25. Преображенская М.Н., Мельник С.Я., Олейник Д.М., Шепелев Е.С., Турчин К.Ф., Санин П.И. // Биоорганическая химия. 1975. т.2. №5. с. 627-631.

26. M.N. Preobrazhenskaya, S.Ya. Melnik, D.M. Oleinik, E.S. Shepelev, P.I. Sanin // Carb. Nucleosides, Nucleotides. 1975. т.2. №2. с. 413.

27. Недоаезова Т.П., Мельник С.Я., Ярцева И.В., Преображенская М.Н. // Биоорганическая химия. 1978. т.4. №8. с. 1058-1064.

28. Овчинников Ю.А. // Биоорганическая химия. 1978. т.12. №2. с. 205.

29. A.V. Azhayer, A.M. Ozols, A.S. Bushnev, N.B. Dyatkina, S.V. Kochetkova, L.S. Victorova, M.K. Kunhanova, A.A. Krayevsky and B.P. Ejottikh // Nucleic Acids Research. 1979. т.6. №2. с. 625-643.