

УДК. 547.518

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ АДМАНТИЛФОСФАТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К *мио*-ИНОЗИТМОНОФОСФАТАЗЕ

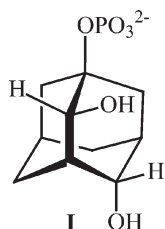
И.С. Рагузин, В.В. Гоголь, Е.В. Нуриева, В.Н. Нуриев, О.Н. Зефирова

(кафедра органической химии, e-mail olgaz@org.chem.msu.ru)

В работе представлен синтез серии эфиров фосфорной кислоты с адамантановыми спиртами. Изучена ингибирующая активность пяти оксо- и гидроксизамещенных адамантилфосфатов по отношению к *мио*-инозитмонофосфатазе.

**Ключевые слова:** адамантилфосфаты, инозитмонофосфатаза.

Ингибиторы фермента *мио*-инозитмонофосфатазы представляют интерес как потенциальные средства для лечения маниакально-депрессивных психозов. В качестве таких ингибиторов ранее нами были предложены структуры эфиров фосфорной кислоты с каркасными (адамантановыми и бицикло[3.3.1]нонановыми) спиртами, в частности, соединение **I** [1] (рис. 1).

Рис. 1. Соединение **I**

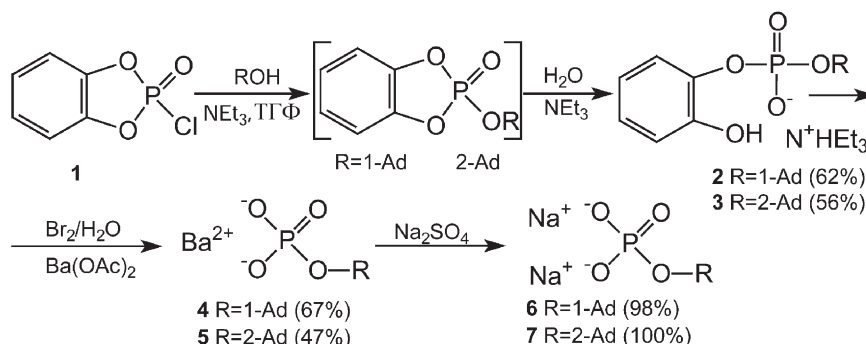
Разрабатывая подходы к синтезу структуры **I** и ее аналогов, мы воспользовались методикой фосфатирования каркасных спиртов с помощью 2-хлор-1,3-диокса-2-фосфориндан-2-оксида [2]

(схема 1, **1**, R – 1-адамантил или 2-адамантил), получаемого в две стадии из пирокатехина [3].

Описанные авторами работы [2] соединения **2–5** мы охарактеризовали спектральными методами (см. экспериментальную часть). Бариевые соли адамантилфосфатов **4** и **5** (с очень низкой растворимостью) перевели в соответствующие водорастворимые натриевые соли **6** и **7** путем обменной реакции с сульфатом натрия в воде. Эта реакция идет с количественными выходами, причем отсутствие бариевых солей в конечных продуктах доказано методом атомно-эмиссионной спектроскопии. По данным элементного анализа все полученные соли **4–7** представляют собой устойчивые кристаллогидраты с двумя (**4**, **5**, **7**) или тремя (**6**) молекулами воды.

Указанная методика фосфатирования была опробована нами для получения более близких структуре **I** соединений **8** и **9** [1], а в данной работе – для синтеза оксопроизводных **8** и **9** – структур **16** и **17**<sup>1</sup> (рис. 2).

Схема 1



<sup>1</sup>Интерес к синтезу соединений **16** и **17** обусловлен тем, что роль гидроксильных групп в ингибирующей активности не установлена точно, и в некоторых моделях они выступают как акцепторы водородной связи.

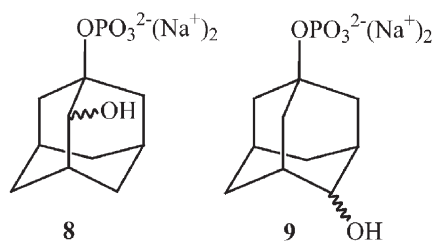


Рис. 2. Оксопроизводные **8** и **9**

Соединения **16** и **17** получены по схеме 2, соответственно из 1-гидроксиадамantan-4-она (**10**) [4] и 1-гидроксиадамantan-2-она (**11**) (синтезирован окислением адамантан-1,2-диола реагентом Джонса [5]).

Невысокий выход триэтиламмонийной соли **12** связан с тем, что для ее выделения требуется колоночное хроматографирование. В спектрах ЯМР <sup>31</sup>P соединений **12** и **13** наблюдается один сигнал (–4,95 и –4,52 м.д. соответственно), который согласуется со сдвигом, характерным для фосфатных групп. Наличие карбонильной и фосфатной групп в солях **14–17** доказано спектральными данными; все соли представляют собой кристаллогидраты.

Таким образом, метод фосфатирования с помощью реагента **1** может применяться для синтеза как незамещенных, так и гидроксид- и оксозамещенных адамантилфосфатов.

Поскольку получение триола, соответствующего модельной структуре **I**, встретило неужи-

данные трудности<sup>2</sup>, мы протестировали на способность ингибировать *мио*-инозитмонофосфатазу все синтезированные ранее [1] и в данной работе ди-замещенные адамантилфосфаты, а именно, соединения **8**, **9**, **16**, **17** и **18** (рис. 3).

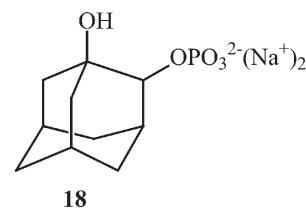


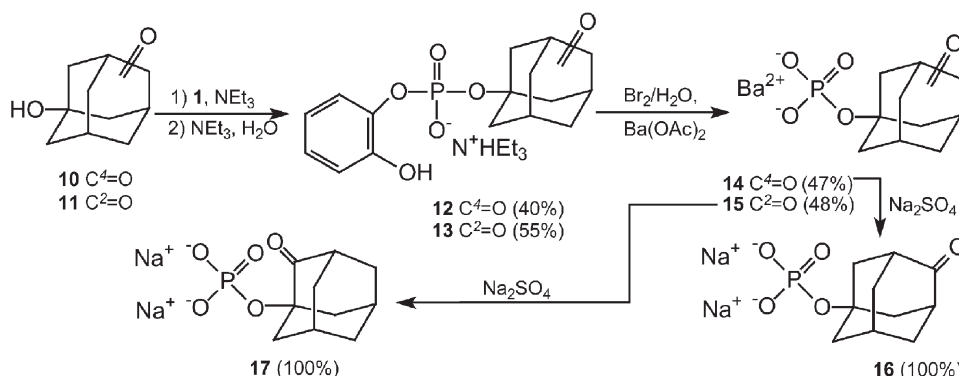
Рис. 3. Соединение **18**

Результаты определения скорости ферментативной реакции с помощью колориметрического метода [6] показали, что соединения **8**, **9**, **16**, **17** и **18** в концентрациях до 200 мМ не ингибируют *мио*-инозитмонофосфатазу<sup>3</sup>. Эти данные подтверждают недостаточность двух заместителей в адамантановом каркасе для придания ему способности ингибировать указанный фермент. Возможность синтеза триола, соответствующего структуре **I**, в настоящее время изучается.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P регистрировали на спектрометре «VXR-400» фирмы «Varian» (400, 100 и 162 МГц соответственно, сигналы в спектрах <sup>31</sup>P

Схема 2



<sup>2</sup>Например, попытки получить его перегруппировкой 1-гидрокси-3-оксагомоадамantan-2-она [1] или облучением 2,4-ди(трифторацетил)адамantanа (см. эксп. часть) оказались неудачными.

<sup>3</sup>Различия кинетических параметров ферментативной реакции в отсутствие и в присутствии ингибиторов, полученные из графиков в координатах Лайнувера–Берка, находятся в пределах ошибки эксперимента.

указаны относительно внешнего стандарта – 85%-й фосфорной кислоты). ИК-спектры регистрировали на приборе «*Thermo Nicolet IR200*» в таблетках с KBr, масс-спектры – на приборе «*Agilent*» с ловушкой LC-MSD-Trap-SL, метод ионизации – электроспрей. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе «*Elementar vario MICRO CUBE*». Температуры плавления определяли в блоке с запаянным капилляром. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре «*Helios-α*» в кварцевых кюветках (1×1 см). Хроматографирование осуществляли на колонках с силикагелем Acros (40–60 мкм).

Общая методика синтеза *o*-гидроксифенил адамантилфосфатов триэтиламмония и соответствующих бариевых и натриевых солей фосфатов каркасных спиртов приведена в работе [1].

***o*-Гидроксифенил 1-адамантил фосфат триэтиламмония (2).** Получен из адамантан-1-ола (1 г; 6,6 ммоль), **1** (1,14 г; 6,0 ммоль) и триэтиламина (0,83 мл; 6,0 ммоль); перекристал. из этилацетата (1,73 г; выход 62%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 1,19 т (9H,  $^3J = 7,0$  Гц;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,60 м (6H, адам.); 2,10–2,12 м (9H, адам.); 2,88 кв (6H,  $^3J_{\text{вин}} = 7,0$  Гц,  $^2J_{\text{гем}} = 14,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ); 3,43 с (1H, OH); 6,74 дд (1H,  $^3J_{56} = 8,1$  Гц,  $^3J_{54} = 7,7$  Гц,  $\text{H}^5$  аром.); 6,90–6,95 м (2H,  $^3J_{45} = 7,7$  Гц,  $^3J_{34} = 7,6$  Гц,  $\text{H}^3 + \text{H}^4$  аром.); 7,04 д (1H,  $^3J_{65} = 8,1$  Гц,  $\text{H}^6$  аром.); 12,07 с (1H,  $\text{NH}^+$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): –3,95. Найдено (%): C (60,14); H (8,14); N (3,57).  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C (62,10); H (8,53); N (3,29).

***o*-Гидроксифенил 2-адамантил фосфат триэтиламмония (3).** Получен из адамантан-2-ола (0,4 г; 2,6 ммоль), **1** (0,5 г; 2,6 ммоль) и триэтиламина (0,37 мл; 2,6 ммоль); выход 0,62 г (56%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 т (9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,3$  Гц); 1,44–1,47 м (2H, адам.); 1,70–1,79 м (8H, адам.); 2,09–2,18 м (4H, адам.); 2,32–2,41 уш. с. (1H, OH); 2,94–2,99 кв (6H,  $\text{NCH}_2\text{Me}$ ,  $J_{\text{вин}} = 7,3$  Гц,  $J_{\text{гем}} = 14,6$  Гц); 4,49–4,53 м (1H,  $^3J_{21} = 3,8$  Гц,  $^3J_{\text{HP}} = 7,6$  Гц,  $\text{CHOP}$  адам.); 6,75 дд (1H,  $^3J_{56} = 8,1$  Гц,  $^3J_{54} = 6,1$  Гц,  $\text{H}^5$  аром.); 6,92–6,96 м (2H,  $^3J_{45} = 6,1$  Гц,  $^3J_{34} = 7,6$  Гц,  $\text{H}^3 + \text{H}^4$  аром.); 7,03 д (1H,  $^3J_{65} = 8,1$  Гц,  $\text{H}^6$  аром.); 12,13 с (1H,  $\text{NH}^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,40 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 27,03; 31,27; 36,48; 37,62; 45,47 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 70,66 ( $^2J_{\text{CP}} = 7,8$  Гц,  $\text{COP}$  адам.); 118,85; 120,03; 123,47; 125,05; 142,68 ( $\text{COP}$  аром.); 148,84 ( $\text{COH}$ , аром). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): –0,47. Найдено (%): C (60,25); H (8,15); N (3,49).  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C (62,10); H (8,53); N (3,29).

**1-Адамантил фосфат бария (4).** Получен из **2** (0,5 г; 1,18 ммоль), ацетата бария (58,8 мл) и бромной воды (70,5 мл); выход 0,32 г (67%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,53 м (6H,  $\text{H}^{4,6,10}$ ); 1,88–1,89 м (6H,  $\text{H}^{2,8,9}$ ); 2,04 м (3H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 30,71 ( $\text{C}^{3,5,7}$ ); 35,33 ( $\text{C}^{4,6,10}$ ); 43,01 д ( $\text{C}^{2,8,9}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 3,7$  Гц); 75,43 ( $\text{C}^1$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 7,2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): –3,22. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1093 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 993 ( $\text{POC}$ ), 823 ( $\text{POC}$ ), 3550 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (29,70); H (4,63).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BaO}_4\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (29,76); H (4,75).

**2-Адамантилфосфат бария (5).** Получен из **3** (0,225 г; 0,52 ммоль), ацетата бария (30 мл) и бромной воды (37 мл); выход 0,098 г (47%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,39–1,41 м (2H, адам.); 1,61–1,75 м (8H, адам.); 1,89–1,98 м (4H, адам.); 4,07 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,73. Найдено (%): C (29,68); H (4,70).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BaO}_4\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (29,76); H (4,75).

**1-Адамантилфосфат натрия (6).** Получен из **4** (150 мг; 0,37 ммоль), выход 113 мг (98%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,47 м (6H,  $\text{H}^{4,6,10}$ ); 1,83 м (6H,  $\text{H}^{2,8,9}$ ); 1,96 м (3H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 30,67 ( $\text{C}^{3,5,7}$ ); 35,53 ( $\text{C}^{4,6,10}$ ); 43,15 ( $\text{C}^{2,8,9}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 3,7$  Гц); 75,54 ( $\text{C}^1$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 7,3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): –0,69. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1093 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 989 ( $\text{POC}$ ), 821 ( $\text{POC}$ ), 3540 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (36,17); H (6,33).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NaO}_4\text{P}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C 36,37; H 6,41. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 276 ( $\text{M}^+$ ), 298 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

**2-Адамантилфосфат натрия (7).** Получен из **5** (98 мг, 0,24 ммоль); выход 74 мг (100%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,38–1,41 м (2H,  $\text{H}^{5,7}$ ); 1,61–1,72 м (8H, адам.); 1,89–1,98 м (4H, адам.); 4,06 м (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 26,78; 27,03; 30,92; 33,16; 36,23; 37,12; 77,19 ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 4,8$  Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,78. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1076 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 977 ( $\text{POC}$ ), 811 ( $\text{POC}$ ), 3540 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (37,90); H (5,85).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NaO}_4\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C 38,47; H 6,13.

***o*-Гидроксифенил 4-оксо-1-адамантил фосфат триэтиламмония (12).** Получен из **10** (1,4 г; 8,4 ммоль), **1** (1,60 г; 8,4 ммоль) и триэтиламина (1,17 мл; 8,4 ммоль). После хроматографирования (элюент –  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$  (15:1); выход 1,48 г, 40%) без дополнительной очистки введен в следующую стадию. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,12 т (9H  $^3J = 7,2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,82–1,90 м (4H, адам.); 2,28 м (7H, адам.); 2,51 м (2H, адам.); 2,83 кв (6H,

$J_{\text{внц}} = 7,1$  Гц,  $J_{\text{гем}} = 13,6$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,35 с (1H, OH); 6,70 дд (1H,  $^3J_{56} = 8,1$  Гц,  $^3J_{54} = 6,5$  Гц, H<sup>5</sup> аром.); 6,86–6,91 м (2H,  $^3J_{45} = 6,5$  Гц,  $^3J_{34} = 7,8$  Гц, H<sup>3</sup> + H<sup>4</sup> аром.); 6,97 д (1H,  $^3J_{65} = 8,1$  Гц, H<sup>6</sup> аром.); 11,48 с (1H, NH<sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,36 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 29,99; 38,02; 42,00 ( $^3J_{\text{CP}} = 2,9$  Гц,  $(\text{CH}_2)_2\text{COP}$ ); 43,13 ( $^3J_{\text{CP}} = 2,2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{COP}$ ); 45,55 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 47,22; 75,87 ( $^2J_{\text{CP}} = 8,05$  Гц, COP атам.); 118,53; 119,76; 122,42; 124,80; 140,65 ( $^2J_{\text{CP}} = 7,3$  Гц, COP аром.); 149,22 (CОН аром.); 216,35 (CO). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): –4,95.

**о-Гидроксифенил-2-оксо-1-адамантилфосфат триэтиламмония (13).** Получен из **11** (0,786 г; 4,7 ммоль), **1** (0,900 г; 4,7 ммоль) и триэтиламина (0,66 мл; 4,7 ммоль). После хроматографирования (элюент –  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$  (15:1); выход 1,14 г, 55%) без дополнительной очистки введен в следующую стадию. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 т (9H  $^3J = 7,3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,71–1,91 м (6H, атам.); 1,99–2,28 м (6H, атам.); 2,65–2,76 м (1H, атам.); 2,83 кв (6H,  $J_{\text{внц}}=7,0$  Гц,  $J_{\text{гем}} = 13,8$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,35 с (1H, OH); 6,70 дд (1H,  $^3J_{56} = 8,1$  Гц,  $^3J_{54} = 6,6$  Гц, H<sup>5</sup> аром.); 6,88 м (2H,  $^3J_{45} = 6,6$  Гц,  $^3J_{34} = 7,9$  Гц, H<sup>3</sup> + H<sup>4</sup> аром.); 7,05 д (1H,  $^3J_{65} = 8,1$  Гц, H<sup>6</sup> аром.); 11,69 с (1H, NH<sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,47 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 29,97; 33,64; 38,32; 39,74; 44,88 ( $^3J_{\text{CP}} = 2,8$  Гц,  $(\text{CH}_2)_2\text{COP}$ ); 45,57 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 76,36 ( $^2J_{\text{CP}} = 8,1$  Гц, COP атам.); 119,48; 120,94; 121,55; 127,43; 142,69; 146,24 (CОН аром.); 215,16 (CO). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ): –4,52.

**4-Оксо-1-адамантилфосфат бария (14).** Получен из **12** (1,41 г; 3,2 ммоль), ацетата бария (138 мл) и бромной воды (177 мл), выход 0,63 г (47%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,78–1,81 м (3H, атам.); 1,96–2,00 м (2H, атам.); 2,16–2,21 м (6H, атам.); 2,52 м (2H, атам.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 29,59; 38,24; 41,64 ( $\text{C}^8$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 4,4$  Гц); 43,19 ( $\text{C}^{2,9}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 3,7$  Гц); 47,28; 72,14 ( $\text{C}^{1,2}$ ,  $J^{\text{CP}} = 6,6$  Гц); 216,15 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): –0,01. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1720 (C=O), 1091 (P=O), 979 (POC), 825 (POC), 3550 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (28,83); H (4,05).  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BaO}_5\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (28,77); H (4,10).

**2-Оксо-1-адамантилфосфат бария (15).** Получен из **13** (0,354 г; 0,8 ммоль), ацетата бария (34,5 мл) и бромной воды (44,3 мл), выход 0,163 г (48%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,19–1,89 м (7H, атам.); 1,97–2,19 м (4H, атам.); 2,54–2,64 м (2H, атам.). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,82. Най-

дено (%): C (28,50); H (3,83).  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BaO}_5\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (28,77); H (4,10).

**4-Оксо-1-адамантилфосфат натрия (16).** Получен из **14** (105 мг; 0,25 ммоль), выход 80 мг (100%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,79–1,82 м (2H, атам.); 1,98–2,01 м (2H, атам.); 2,17–2,22 м (7H, атам.); 2,53 м (2H, атам.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 29,61; 38,29; 41,69 д ( $\text{C}^8$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 2,5$  Гц); 43,20 д ( $\text{C}^{2,9}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 2,9$  Гц); 47,31; 71,83 ( $\text{C}^1$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 6,6$  Гц); 216,42 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,23. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1724 (C=O), 1093 (P=O), 972 (POC), 815 (POC), 3530 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (36,57); H (5,36).  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NaO}_5\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (36,82); H (5,25).

**2-Оксо-1-адамантилфосфат натрия (17).** Получен из **15** (66 мг; 0,16 ммоль), выход 50 мг (100%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,47–1,54 м (1H, атам.); 1,77–1,88 м (5H, атам.); 1,96–1,99 м (2H, атам.); 2,07–2,19 м (3H, атам.); 2,54–2,63 м (2H, атам.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 29,62; 35,54; 38,34; 44,94; 47,84 ( $\text{C}^3$ ); 79,09; 219,23 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,75. ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1718 (C=O), 1097 (P=O), 977 (POC), 792 (POC), 3540 уш. ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Найдено (%): C (32,85); H (5,61).  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NaO}_5\text{P}\times 4\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C (33,16); H (5,84). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 244 (M–H<sub>2</sub>O–Na<sup>+</sup>), 267 (M–Na<sup>+</sup>), 290 (M<sup>+</sup>).

**Попытка получения производного 1,2,4-тригидроксиадамантиана фотохимическим методом.** Синтез проводили по методике [7]. Раствор 2,4-ди(трифторацетил)адамантиана (300 мг; 0,83 ммоль) в метаноле подвергли облучению с помощью ртутной лампы в течение 30 ч. Выделено только исходное соединение.

**Биотестирование** проводили по методике [6]. Использовали фермент *мио*-инозитмонофосфатазу из мозга быков («Sigma-Aldrich», 5-20МЕ на 1 мг белка). Колориметрический раствор готовили, добавляя воду (375 мл) и молибдат аммония (5,25 г в 5 М HCl, 110 мл) к раствору малахитового зеленого (0,75 г) в 5М HCl (15 мл). Перемешивали 30 мин, фильтровали, хранили в темноте. Реакционная смесь (1,8 мл, 37°C) содержала растворы следующих веществ в клеточном буфере (0,3 М KCl, 0,002 М MgCl<sub>2</sub> в 0,05М Tris-HCl, pH 7,8): субстрат (*мио*-инозиттрифосфат, «Sigma-Aldrich», ~50мМ), тестируемое вещество (5–200 мМ), фермент (0,01 ед.). Через определенные промежутки времени из реакционной смеси отбирали пробы (0,3 мл), добавляли

их к колориметрическому раствору (2 мл) и определяли концентрацию фосфата спектрофотометрическим методом (660 нм), используя предварительно полученный калибровочный график. Кинетические параметры ферментативной реакции в отсутствие и

в присутствии ингибиторов сравнивали исходя из графиков в координатах Лайнувера–Берка.

Авторы выражают глубокую благодарность ведущему лабораторией спектроскопических методов анализа А.Г. Борзенко.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-03-00720) и ОХНМ РАН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zefirova O. N., Raguzin I. S., Gogol V. V., Nurieva E. V., Belenikin M. S. // *Mendeleev Commun.* 2011. **21**. P. 242.
2. Böhringer H., Vogt H. // *Arch. Pharm.* 1977. **310**. P. 894.
3. Khwaja T. A., Reese C. B., Stewart J. C. M. // *J. Chem. Soc.* 1970. P. 2092.
4. Hirsl-Starcevic S., Majerski Z. // *J. Org. Chem.* 1982. **47**. P. 2520.
5. Abdel-Sayed A. N., Bauer L. // *Tetrahedron.* 1988. **44**. P. 1873.
6. Itaya K., Ui M. // *Clin. Chim. Acta.* 1966. **14**. P. 361.
7. Marron N. A., Gano J. E. // *Synth. Commun.* 1977. **7**. P. 515.

Поступила в редакцию 04.07.2011

### SYNTHESIS AND STUDY OF THE *MYO*-INOSITOLMONOPHOSPHATASE INHIBITION ACTIVITY OF ADAMANTYLPHOSPHATES

I.S. Raguzin, V.V. Gogol, E.V. Nurieva, V.N. Nuriev, O.N. Zefirova

(Division of Organic Chemistry)

**Synthesis of a series of phosphoric acid esters with adamantane alcohols is presented. Five compounds (oxo- and hydroxysubstituted adamantylphosphates) were tested for their inhibition activity to *myo*-inositolmonophosphatase.**

**Key words:** *adamantylphosphates, inositolmonophosphatase.*

**Сведения об авторах:** Рагузин Иван Сергеевич – аспирант химического факультета МГУ ([ivanraguzin@gmail.com](mailto:ivanraguzin@gmail.com)); Гоголь Владимир Владимирович – студент химического факультета МГУ ([Vl.gogol@gmail.com](mailto:Vl.gogol@gmail.com)); Нуриева Евгения Владимировна – науч. сотр. кафедры органической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук ([E.Selunina@org.chem.msu.ru](mailto:E.Selunina@org.chem.msu.ru)); Нуриев Вячеслав Назимович – ассистент кафедры органической химии, канд. хим. наук ([whirab@mail.ru](mailto:whirab@mail.ru)); Зефирова Ольга Николаевна – доцент кафедры органической химии химического факультета МГУ, ст. науч. сотр. Института физиологически активных веществ РАН, канд. хим. наук ([olgaz@org.chem.msu.ru](mailto:olgaz@org.chem.msu.ru)).