

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефремов А.А., Кротова И.В. // Химия растительного сырья. – 1999. – № 2. – С. 19-39.
2. R. G. Koegel et al. // Research Summaries – 1997. – P. 25-27.
3. Omid Pourali et al. // Food Hydrocolloids. – 15 (2009). – P. 1-7.
4. Jones M. B., Walsh M. (eds.). Miscanthus for energy and fibre. James & James. London. – P 140-147.
5. Будаева В.В., Митрофанов Р.Ю., Золотухин В.Н., Сакович Г.В. // Ползуновский вестник. – 2009. – № 3. – С. 328-335.
6. Шумный В.К. и др. // Информационный вестник ВОГиС. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 122-126.
7. Митрофанов Р.Ю., Денисова М.Н. // Химия и технология растительных веществ: материалы VI Всеросс. конф., Санкт-Петербург, 14-18 июня 2010 г. – Санкт-Петербург: ООО Сборка, 2010. – С. 74-75.
8. Оболенская А.В., Ельницкая З.П., Леонович А.А. Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы: Учебное пособие для вузов. – М.: Экология, 1991.– 320 с.
9. Бурцева Е.А., Будаева В.В. // Технологии и оборудование химической, биологической и пищевой промышленности: материалы 2-й Всеросс. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, Бийск, 14-15 мая 2009 года. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-т, 2009. – С 129-135.
10. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1970. – 334 с.

СИНТЕЗ 1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ НИТРОКАРБАМАТА И ЕГО КАЛИЕВОЙ СОЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ БОРНЕОЛА С ДИНИТРОМОЧЕВИНОЙ

С.Г. Ильясов, М.В. Тильзо

Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО РАН)

Взаимодействием N,N'-динитромочевины с борнеолом были впервые синтезированы 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил нитрокарбамат и его калиевая соль

Ключевые слова: N,N'-динитромочевина, борнеол, 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил нитрокарбамат, калиевая соль 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил нитрокарбамата, производные терпенового бициклического спирта, нитрокарбамоилборнеол.

ВВЕДЕНИЕ

Борнеол – терпеновый бициклический спирт, достаточно широко распространен в природе, как в виде изомеров, так и в виде их сложных эфиров. Находит применение в качестве исходного сырья в фармацевтической, парфюмерной промышленности и товаров бытовой химии.

Основные способы получения из растительного сырья: гидролиз борнилацетата, выделение из эфирных масел, гидратация пиненов, воздействие на камфен уксусной или муравьиной кислотой в присутствии кислотного катализатора с последующим омылением эфиров [1].

В настоящее время в мире ведутся работы по модификации борнеола, с целью получения новых веществ, обладающих биологической и физиологической активностью. В этом аспекте неизученным остается вопрос

получения нитроаминопроизводных борнеола. Для устранения этого пробела нами были синтезированы нитрокарбамоилборнеол (3), а также его калиевая соль (4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы проводили в стеклянной колбе, снабженной подогревом, перемешивающим устройством и обратным холодильником. Проводили в различных растворителях, при различных температурах. За ходом реакции следили по смещению пика в УФ-спектре. После полного протекания реакции нитрокарбамоилборнеол выделяли в виде К-соли, которую промывали этанолом, а затем перекристаллизовывали из водно-этанольного раствора два раза.

Регистрацию ИК-спектров проводили на фурье-спектрометре «ФТ-801», с использо-

ванием приставки нарушенного полного внутреннего отражения.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре «Сару 50» фирмы «Varian».

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker AM-400». Химические сдвиги ЯМР ^{13}C измеряли относительно растворителя ДМСО- d_6 .

Элементный состав определяли на элементном С, Н, N, О анализаторе «FlashEATM 1112.»

N,N-динитромочевина (2). Получали по методике [2]. Физические константы полученного продукта соответствуют литературным данным. Соединение является термически очень нестойким, поэтому хранили его не более 3 суток при температуре не выше минус 5 °С.

Калиевая соль N-нитрокарбамат борнеола (4). В трехгорлую колбу емкостью 100 мл дозируют 10,18 г (0,066 моль) борнеола, 1 мл (0,17 моль) диоксана, перемешивают до растворения и охлаждают до 5 °С. Готовят раствор 10,27 г (0,066 моль) ДНМ в 15 мл (0,17 моль) диоксана, при температуре 0÷5 °С. Полученный раствор дозируют в колбу при температуре не выше 10 °С. Медленно нагревают реакционную массу до 40÷50 °С, выдерживают 200÷240 мин до смещения пика на УФ-спектре до $\lambda=260$ нм и быстро охлаждают до комнатной температуры. Затем приливают заранее приготовленный раствор 5,7 г (0,066 моль) гидроокиси калия в 50 мл (0,86 моль) этанола при температуре не выше 20 °С и выдерживают 30 мин при температуре 0 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, перекристаллизовывают из 100 мл водно-спиртового раствора (50/50), промывают 15 мл этанола, 15 мл этоксиэтана. Сушат 24 ч над CaCl_2 . Выход 18,76 г (53,3 % от теор.). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2981,6 с. (CH_3); 2951,8 с. (CH_2); 1677,7 оч. с. (C=O); 1405,7 с. (C-O); 1298,1 с. (NO_2); 1249(CH_3); 1376 (CH_3); 1180 (C-N). ЯМР ^1H (ДМСО): 0,83-0,87 (тр., 6H, CH_3), 1,01-1,03 (тр., 2H, CH_2), 1,20-1,27 (м., 8H, CH_2), 2,31-2,38 (тр., 4H, CH_2), 3,00-3,02 (д., 2H, CH_2), 3,41-3,42 (м., 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО), м.д.: 13 (CH_3), 19 (CH_3), 20 (CH_3), 27 (CH_2), 28 (CH_2), 36 (CH_2), 45 (CH), 48 (C), 49 (C), 82 (CH), 149 (C). Элементный анализ. Найдено, %: С 48,97; Н 6,89; N 9,53. Вычислено, %: С 47,12; Н 6,11; N 9,99.

N-нитрокарбамат борнеола (3). Получали из его калиевой соли взаимодействием с эквимольным количеством соляной кислоты в водной среде, с последующим высаживанием неорганической примеси этанолом,

отделением ее фильтрованием и дальнейшим упариванием фильтрата под вакуумом при температуре не выше 40 °С. Выход продукта составлял 92%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3154,2 с. (NH); 2968,1 с. (CH_3); 2883,7 ср. (CH_2); 1745,8 оч. с. (C=O); 1611,9 оч. с. (NH); 1454,3 с. (CH_3); 1336,2 с. (CH_3); 1221,9 оч. с. (NO_2); 1102,8 оч. с. (C-N); 967,3 с. (цикл). ЯМР ^1H (ДМСО), м.д.: 0,78 (с., 3H, CH_3), 0,81 (с., 3H, CH_3), 0,84 (с., 3H, CH_3), 0,99-1,03 (с., 1H, NH), 1,17-1,23 (кв., 2H, CH_2), 1,63-1,65 (т., 2H, CH_2), 1,79-1,86 (т., 2H, CH_2), 2,26-2,28 (м., 1H, CH), 4,82-4,83 (т., 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО), м.д.: 13 (CH_3), 19 (CH_3), 20 (CH_3), 27 (CH_2), 28 (CH_2), 36 (CH_2), 44 (CH), 47 (C), 49 (C), 82 (CH), 149 (C). Элементный анализ. Найдено, %: С 53,61; Н 7,43; N 12,60. Вычислено, %: С 54,53; Н 7,49; N 11,56.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция проводилась, в различных растворителях (этилацетат, диоксан, ацетонитрил, четыреххлористый углерод, диметилформамид), при различных температурах, соответствующих началу разложения N,N'-динитромочевины. Требования к растворителю и температурным режимам определялись свойствами N,N'-динитромочевины [2]. Время выдержки колебалось от 2 до 6 ч и определялось по смещению пика на УФ-спектрах с 272 нм до 258÷260 нм. Наибольшие выходы были достигнуты при использовании в качестве растворителя диоксана (выход 53%) этилацетата (выход 46%).

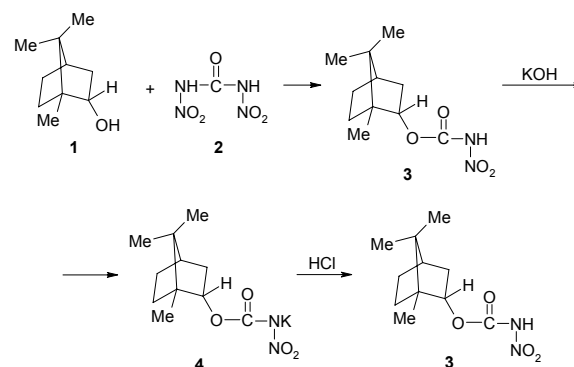
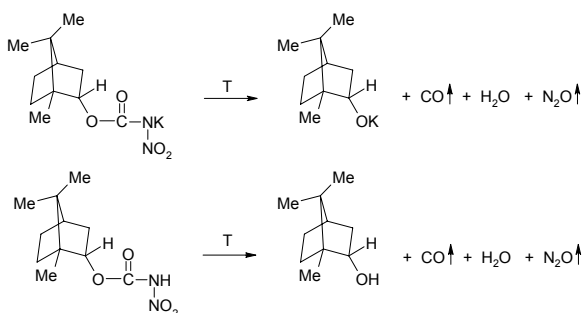


Схема 1

Однако выделение нитрокарбамоилборнеола из реакционной среды оказалось затруднительным (выход менее 12%), из-за его малой термической стабильности, поэтому после проведения реакции полученный раствор обрабатывали гидроокисью, с целью получения соли (4), которую подвергали выделению и очистке, а затем ее переводили в

СИНТЕЗ 1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ НИТРОКАРБАМАТА И ЕГО КАЛИЕВОЙ СОЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ БОРНЕОЛА С ДИНИТРОМОЧЕВИНОЙ

целевой продукт (3) обработкой хлороводородом. (Схема 1)



Сравнение ИК-, ЯМР-спектров очищенных продуктов (3, 4) со спектрами исходных реагентов (1, 2) позволило идентифицировать полученные соединения.

Многочисленное упаривание маточного раствора и выкристаллизация полученных продуктов не дает дополнительного выхода соединений (3, 4). Термическая обработка целевых продуктов (3, 4) в условиях реакции позволили доказать, что во время синтеза идет параллельная реакция их раз-

ложения (схема 2), о чем свидетельствует исчезновение характерного пика на УФ-спектрах и интенсивное газовыделение. Выделенный осадок по своим физико-химическим характеристикам полностью соответствует исходному борнеолу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом показано, что при взаимодействии борнеола с динитромочевинной при температуре от 40°C до 60°C образуется 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил нитрокарбамат с выходом 53 %. Структура полученного соединения доказана методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементарным анализом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рудаков, Г.А. Химия и технология камфары – М.: Лесная промышленность, 1976. – 208 с.
2. Лобанова А.А., Сатаев Р.Р., Попов Н.И., Ильясов С.Г. // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36, вып. 2. – С. 188-191.

ПОИСК ДОСТУПНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА ФОСФАТА ОСЕЛЬТАМИВИРА

Калашников А.И., Сысолятин С.В., Сони́на Е.Г., Сурмачева И.А.

Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО РАН)

Рассмотрены известные способы получения фосфата осельтамивира. Наиболее доступными признаны методы на основе (-) шикимовой кислоты. Проведена экспериментальная проверка вариантов синтеза осельтамивира через О-триметансульфонилпроизводное этилового эфира шикимовой кислоты. Установлены основные закономерности процесса и получен продукт с выходом 16,9 %.

Ключевые слова: фосфат осельтамивира, (3R,4R,5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбокситиловый эфир, шикимовая кислота, азиридин.

Во всем мире проявляют озабоченность к потенциальной возможности пандемии гриппа H5N1. Коэффициент смертности от этого вируса (птичий грипп) превышает 50 %. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время единственным способом защиты от пандемии этого вируса являются лекарственные средства - занамивир и осельтамивир фосфат. Эти препараты ингибируют вирусный фермент – нейраминидазу и тем самым предотвращают проникновение вируса в клетки человека.

Наибольшее распространение получил осельтамивир фосфат (торговая марка «Там-ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 4-1 2010

мифлю»). Хотя молекула этого соединения относительно мала, разработка практического синтеза является сложной задачей.

В литературе приводится около 30 способов и различных модификаций получения осельтамивира. Описанные способы исходят из различного сырья и включают от 8 до 25 технологических стадий. Выход продукта зависит от стадийности синтезов, использованного сырья и составляет от 5 % до 57 %. Основные способы получения продукта приведены в таблице 1.