

Схема 2 - Восстановление ПНС

Полиаминостирол был продиазотирован двумя способами. В результате были получены два типа солей ПДХ и ПДТ (схема 3).

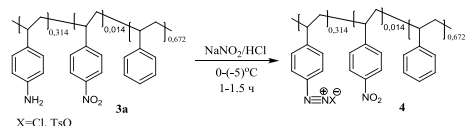


Схема 3 - Диазотирование полиаминостирола с использованием соляной кислоты и толуолсульфокислоты

Образование полимерных диазониевых солей ПДХ и ПДТ подтверждается наличием в ИК-спектре характеристической полосы поглощения диазониевой группы в области 2260-2250 см^{-1} [1], а также наблюдается исчезновение характеристических полос поглощения amino-групп в областях 3400, 1601 и 840 см^{-1} .

С целью определения термической стабильности полученных полимерных солей диазония был проведен синхронный термический анализ (СТА). Результаты СТА свидетельствуют о том, что обе полимерные диазониевые соли разлагаются при нагревании в атмосфере аргона с потерей азота, что является типичным для диазониевых солей [1]. При этом ПДТ оказывается несколько более устойчивой (разложение при 94-95°C) сравнительно с ПДХ (разложение при 78-79°C).

Несмотря на то, что полученные ПДТ и ПДХ являются нерастворимыми в обычных органических растворителях (спирты, ацетон, ДМФА, ДМСО, хлороформ, хлористый метилен, ТГФ, ацетонитрил), они проявляют присущие диазониевым солям химические свойства - вступают в реакцию азосочетания. Что было продемонстрировано реакцией с 2-нафтолом в гетерогенной среде (схема 4). Протекание реакции подтверждается исчезновением в ИК-спектре полосы поглощения диазониевых групп.

УДК 547(045)

АЛКИЛФОСФИТЫ В СИНТЕЗЕ ФОСФАТА ОСЕЛЬТАМИВИРА

А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, Е.Г. Солина

Рассмотрен метод синтеза фосфата осельтамивира на основе шикимовой кислоты. Лимитирующей стадией всего процесса является замена азидной группы этил (3S,4R,5R)-3-азидо-4,5-диметилсульфонилоксацикло-гекс-1-ен-1-карбоксилата на изопентильную. Один из методов – через получение алкилфосфоазиридиновых производных шикимовой кислоты.

Ключевые слова: фосфат осельтамивира, алкилфосфиты, азиоидин, шикимовая кислота.

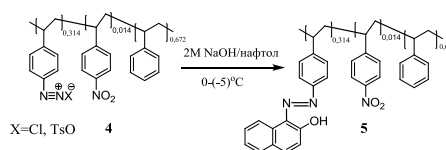


Схема 4 - Реакция азосочетания

Таким образом, показано, что полимерные диазониевые соли на основе полистирола относительно устойчивы и обладают типичными для низкомолекулярных диазониевых солей химическими свойствами.

ВЫВОДЫ

Разработан метод получения полимерных диазониевых солей на основе высокомолекулярного полистирола. Исследована термическая стабильность данных диазониевых солей. И показано, что, несмотря на плохую растворимость, они успешно вступают в реакции азосочетания с 2-нафтолом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

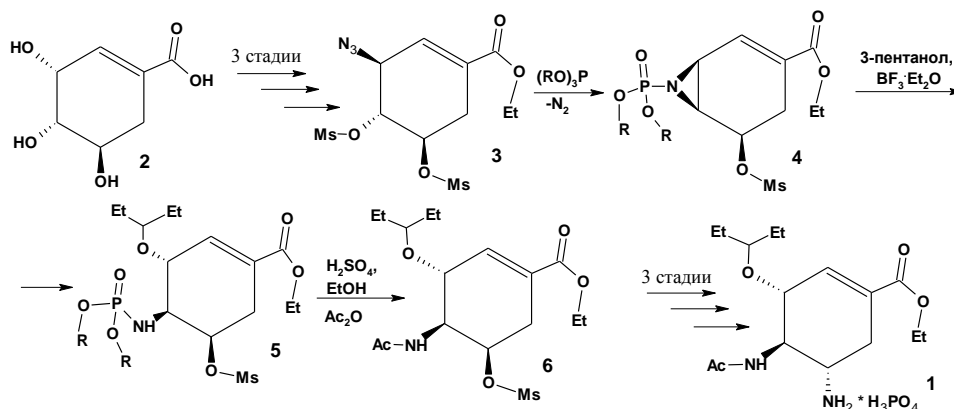
1. H. Zollinger. Diazo Chemistry, VCH, Weinheim-NY York-Bazel-Cambridge- Tokyo, 1994 522 p
2. S. Mahouche-Chergui, S. Gam-Derouich, Mangeney, Mohamed M. Aryl diazonium salts: new class of coupling agents for bonding polymer biomacromolecules and nanoparticles to surface // Chem. Soc. Rev. – 2011.- №.40. – P. 4143–416
3. X. Li, X. Wang. Polystyrene-based diazonium salts as adhesive: A new approach for enzyme immobilization on polymeric supports. // Polymer. 2010. - №51. – P. 860-867.
4. S. Brase, S. Dahmen. The Structural Influence the Stability of the Polymer-Bond Diazonium Salt. Chem. Eur. J. – 2010. - № 10 – P. 5285-5296.
5. Filimonov V. D., Trusova M. E., Postnikov P. S. Krasnokutskaya E. A., Lee Y. M., Hwang H. Y., Ki H., Ki-Whan Chi. Unusually Stable, Versatile, and Pure Arenediazonium Tosylates: their Preparative Structures, and Synthetic Applicability. Org. Lett. 2008. - №10. – p. 3961-3964.

ОБЩАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Штаммы вирусных инфекций, которые могут использоваться как биологическое оружие, представляют угрозу для населения. Одной из таких угроз стал вирус H5N1 – вирус птичьего гриппа. Он считается наиболее опасным из-за высокой летальности и вирулентности, его эпидемического проявления, большого и растущего числа его носителей и значительных продолжающихся мутаций. Из-за непрерывной мутации вируса нельзя рассчитывать на вакцины, основанные на текущих пробах H5N1, в случае возникновения пандемии вируса гриппа.

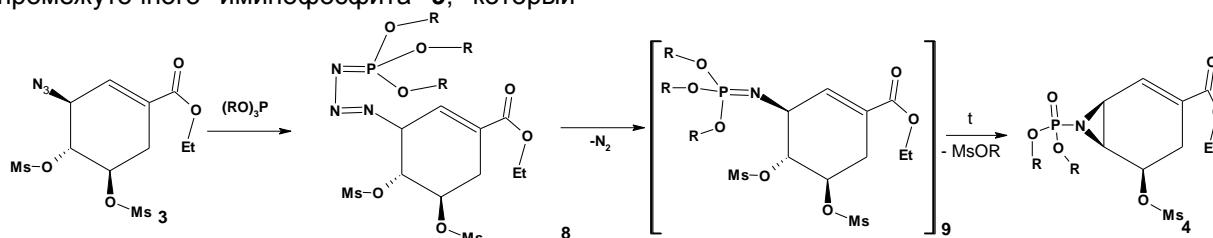
а на сегодняшний день единственным препаратом эффективным при борьбе с вирусом H5N1 является фосфат осельтамивира, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. Фосфат осельтамивира представляет собой орально активное лекарство [1].

Химический путь получения фосфата осельтамивира начинается с (-)-шикимовой кислоты (2). При работе с природным сырьем наиболее сложной задачей является сохранение нужной пространственной изомерии и, соответственно, лекарственных свойств. Представленная схема 1 удобна для получения фосфата осельтамивира и сохранения необходимых его свойств [2].



Первые три стадии проходили с хорошим выходом (85-95 %). Наибольшую сложность представляет введение в молекулу фосфата осельтамивира 3-пентильной группы [3]. Для этого азид 3 обрабатывают алкилфосфитом (реакция Штаудингера), а образующийся азиридин 4 вводят в реакцию с пентанолом-3. Метод предусматривает взаимодействие азидосодержащих соединений с эфирами фосфористой кислоты или алкилфосфитами. Уже при смешении компонентов происходит выделение азота и образование промежуточного иминофосфита 9, который

при нагреве переходит в азиридин 4. Наибольшая скорость образования 9 отмечена при использовании триметилфосфита, медленнее всего реакция проходит с триизопропилфосфитом. Для образования 4 а-с достаточно семичасового нагрева толуольного раствора 9 а-с. Полученные азиридины 4 а-с представляют собой жидкости и могут быть выделены в чистом виде только с помощью препаративной хроматографии. Поэтому продукты 4 а-с используются на следующей стадии, без какой-либо очистки.



Для получения этил (3*R*,4*S*,5*R*)-4-(диалкоксифосфориламино)-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилатов (**5 а-с**) раствор **4 а-с** в пентаноле-3 обрабатывали эфиром BF_3 . Анализ реакционной массы методом ВЭЖХ показывает, что реакция проходит достаточно полно, а содержание **5 а-с** в продуктах реакции находится на уровне 75÷80 %. Однако выделение в чистом виде полученных продуктов с хорошим выходом оказалось достаточно сложной задачей. Выделенные препаративной хроматографией образцы продукта показали, что **5 а**, **5 б** представляют собой кристаллические вещества с температурой плавления 102-104 °С и 97÷98 °С соответственно, а **5 с** представляет собой жидкость. В ходе исследований удалось найти условия, при которых основная часть **5 а** (66,2 % от теоретического выхода в пересчете на **3**) выделяется в кристаллическом виде из реакционной массы, что удобно для последующей реализации в производстве. Полученный продукт имел достаточно высокую чистоту (98 % по ВЭЖХ) и соответствующую точку плавления. Поскольку найти приемлемых методов

очистки диметилфосфориламида **5 б** и диизопропилфосфориламида **5 с** не удалось, была проверена возможность использования их в синтезе этил (3*R*,4*S*,5*R*)-4-ацетиламино-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилата (**7**) без всякой очистки.

Замена диалкоксифосфорильной группы в этил (3*R*,4*S*,5*R*)-4-(диалкоксифосфориламино)-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилате (**5 а-с**) на ацетильную группу проводилась в две стадии. Вначале **5а-с** подвергали в смеси этанола с серной кислотой. Такие условия обеспечивают сохранность карбэтоксигруппы и гидролиз амидной группы до амина. Анализ реакционной массы методом ВЭЖХ показывает практически полное отсутствие посторонних примесей и стабильность образующегося амина (этил (3*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилат). Для полного прохождения реакции достаточно 14-16 часов нагрева при температуре кипения.

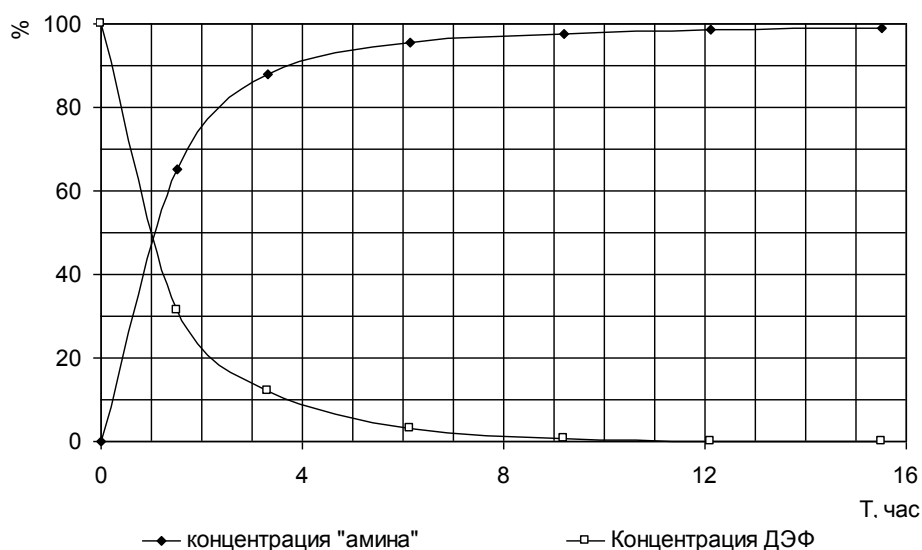
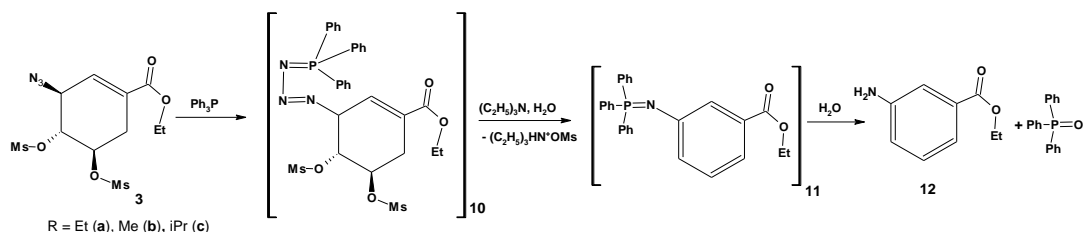


Рисунок 1 - Изменение состава реакционной массы во времени при гидролизе ДЭФ в смеси этанола и серной кислоты по данным ВЭЖХ. Температура реакционной массы 79 °С.

Полученный кислый раствор амина нейтрализовывали раствором соды и ацетилировали уксусным ангидридом в гетерогенных условиях. Реакция проходит достаточно легко. Для её завершения достаточно использования 1,5 молей уксусного ангидрида и тридцатиминутной выдержки. Выход ацетамида **7** из **5 а**

составил 82,8 %, а в пересчете на исходный **3** (четыре стадии) – 52,6 %. Применение вместо **5а** неочищенных продуктов **5б**, **5с** с содержанием примесей около 25 % сильно осложняет выделение чистого ацетамида **7**. Так при использовании **5с** выход ацетамида **7** в пересчете на исходный **3** составил 37,4 %.



Попытка синтеза азиридина **4** взаимодействием **3** с трифенилфосфином успеха не принесла. Вначале происходило быстрое образование иминофосфина **11**, однако образование азиридина не происходило ни при нагревании продукта, ни при обработке его триэтиламином в присутствии воды. В результате в качестве основных продуктов были выделены оксид трифенилфосфина и этиловый эфир *мета*-аминобензойной кислоты (**12**). По-видимому, применение достаточно основных реагентов: трифенилфосфина (фосфорный аналог трифениламина) и триэтиламина – вызывает образование ароматических соединений.

Таким образом, в результате исследований показано, что лучшие результаты обеспечивает применение триэтилфосфита. Полученные результаты использованы при разработке опытно-промышленной технологии получения фосфата осельтамивира.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker AM-400», 400.13 (^1H) и 100.61 Мгц (^{13}C), в качестве растворителя использовали ДМСО- d_6 и CDCl_3 . ИК-спектры соединений записывали на приборе «Инфралюм ФТ-801» в таблетках с KBr. ВЭЖХ проводилась на приборе «Agilent 1200»; предварительная колонка 2.1×15 мм, сорбент – «Zorbax SB-18», фр. 3 μm ; колонка 2.1×150 мм, сорбент – «Zorbax SB-18», фр. 5 μm . Состав и качество продуктов определяли с УФ-детектором, с использованием градиентного элюирования. Элюент А – 0,2 % раствор ортофосфорной кислоты, элюент Б – ацетонитрил. Показатель удельного оптического вращения определяли на поляриметре Р 3002 KRUSS.

Этил (3R,4S,5R)-4-(диэтоксифосфориламино)-3-(1-этилпропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилат (5a). К раствору 47,5 г **3** в 124 мл толуола дозировали 23,5 мл (22,6 г) триэтилфосфита, выдерживали 1 ч при комнатной температуре и 5-7 ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную массу

охлаждали и упаривали под вакуумом на роторном испарителе. Получали 54,9 г остатка содержащего в основном **4a**.

Остаток от упаривания растворяли в 120 мл 3-пентанола и в течение 1 ч добавили 17,3 мл эфирата BF_3 при температуре 0-3 °С. Реакционную массу оставляли на ночь без охлаждения и смешивали с 50 мл воды. Смесь разделяли в делительной воронке, органический слой промывали 2×30 мл 5% раствора NaHCO_3 , 2×30 мл воды и помещали в холодильник. Через 1-2 суток выпавший продукт отфильтровывали, промывали на воронке 50 мл Et_2O . Получали 35,5 г **5a** в виде белого кристаллического продукта с $T_{\text{пл}}=102-104$ °С. Фильтрат упаривали под вакуумом на роторном испарителе при температуре бани 55 °С, остаток растворяли в 50 мл Et_2O а и оставляют на несколько дней. Отфильтровывали вторую порцию продукта. Всего получали 40,0 г (66,2 %) **5a**.

ИК-спектр: 3238, 1714, 1356, 1175, 1101, 1032 cm^{-1}

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.) 6,76-6,75 (с, 1 Н, CH), 4,99-4,98 (с, 1 Н, CH), 4,15-4,10 (кв, 2 Н, CH_2), 4,02-3,96 (м, 5 Н, CH_2 , CH_3), 3,61-3,58 (м, 1 Н, CH), 3,39-3,30 (м, 2 Н, 2CH), 3,05-3,03 (с, 3 Н, CH_3), 2,70-2,68 (с, 2 Н, CH_2), 2,34 (с, 1 Н, CH), 1,52-1,38 (м, 4 Н, 2 CH_2), 1,26-1,19 (кв, 9 Н, 3 CH_3), 0,86-0,80 (м, 6 Н, 2 CH_3)

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.) 165,4 (C=O); 135,1 (CH); 128,2 (C); 81,2 (CH); 77,7 (CH_3); 77,2 (CH_2); 73,3 (2 CH); 62,4 (CH_2); 60,8 (CH_2); 53,3 (CH); 38,0 (CH_3); 28,5 (CH_2); 25,9 (CH_2); 25,5 (CH_2); 15,9 (CH_3); 15,8 (CH_3); 9,4 (CH_3); 9,1 (CH_3).

Этил (3R,4S,5R)-4-(диметоксифосфориламино)-3-(1-этилпропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилат (5b). К

раствору 10,5 г **3** в 50 мл толуола дозировали 4,5 г триметилфосфита, выдерживали 30-40 мин при комнатной температуре и 5ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную массу охлаждали и упаривали под вакуумом на роторном испарителе. Получали 11,9 г остатка содержащего в основном **4b**.

Остаток от упаривания растворяли в 30 мл 3-пентанола и в течение 1 ч добавляли 4

мл эфирата BF_3 при температуре 0-3 °С. Реакционную массу оставляли на ночь без охлаждения и смешивали с 10 мл воды. Смесь разделяли в делительной воронке, органический слой промыли 2×10 мл 2 % раствора NaHCO_3 , 2×10 мл воды. На ротормном испарителе отгоняли растворитель при $T=45^\circ\text{C}$. Получали 35,5 г **5b** в виде желтого масла. Очищали колоночной хроматографией, элюент – этилацетат. Получали белый кристаллический продукт с $T_{\text{пл}} = 97-98^\circ\text{C}$

ИК-спектр: 3252, 1717, 1358, 1178, 1099, 1032 cm^{-1}

Спектр ЯМР¹H (CDCl_3 , δ м.д.) 6,79 (1H ,s, CH); 4,99-4,93 (1H ,q, CH); 4,83-4,79 (1H ,t, CH); 4,28-4,17 (2H ,q, CH_2); 4,17-4,11 (1H ,q, CH); 3,81-3,79 (6H ,d, 2CH_3); 3,28-3,24 (4H ,m, CH_3 , NH); 3,15-3,14 (3H ,m, CH_3); 3,13-3,08 (1H ,dd, $\frac{1}{2}\text{CH}_2$); 2,75-2,68 (1H ,dd, $\frac{1}{2}\text{CH}_2$); 1,35-1,31 (3H ,m, CH_3)

Спектр ЯМР¹³C (CDCl_3 , δ м.д.) 165,5 (C=O); 135,3 (CH); 128,6 (C); 81,6 (CH); 77,8 (CH); 73,7 (CH); 61,1 (CH_2); 53,5 (2 CH_3); 38,4 (CH_3); 28,8 (CH_2); 26,2 (CH_2); 25,8 (CH_2); 14,2 (CH_3); 9,7 (CH_3); 9,4 (CH_3).

Этил (3R,4S,5R)-4-(диизопропоксифосфориламино)-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилат (5c).

К раствору 323 г **3** в 840 мл толуола дозировали 209,7 г триизопропилфосфита, выдерживали 1 ч при комнатной температуре и 5-7 ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную массу охлаждали и упаривали под вакуумом на ротормном испарителе. Получали 385 г остатка содержащего в основном **4c**.

Остаток от упаривания растворяли в 840 мл 3-пентанола и в течение 1 ч добавляли 105 мл эфирата BF_3 при температуре 0-3 °С. Реакционную массу оставляли на ночь без охлаждения и смешивали с 500 мл воды. Смесь разделяли в делительной воронке, органический слой промывали 3×200 мл воды, сушили над MgSO_4 . Через сутки фильтровали от осушителя, фильтрат упаривали под вакуумом на ротормном испарителе при температуре бани 45 °С. Получали 213 г сырца в виде желтого масла, содержащего в основном **5c**.

ИК-спектр: 3236, 1715, 1353, 1170, 1100, 1029 cm^{-1}

Спектр ЯМР¹H (CDCl_3 , δ м.д.) 6,73 (1H ,s, CH); 4,82-4,70 (4H ,m, 2CH_2); 4,83-4,56-4,51 (1H ,q, CH); 3,81-3,76 (1H ,q, CH); 3,01 (3H ,s, CH_3); 2,64-2,60 (2H ,t, CH_2); 2,53-2,51 (2H ,dd, CH_2); 1,84-1,86 (5H ,m, 2CH_2 , NH); 1,30-1,26

(12H ,m, 4CH_3); 1,24-1,19 (3H ,s, CH_3); 0,90-0,84 (6H ,m, 2CH_3)

Спектр ЯМР¹³C (CDCl_3 , δ м.д.) 165,5 (C=O); 135,3 (CH); 128,6 (C); 81,6 (CH); 71,8 (CH); 70,3 (CH); 61,1 (CH_2); 53,7 (CH); 39,4 (CH); 38,3(CH); 28,4 (CH_2); 26,2 (CH_2); 25,8 (CH_2); 24,0-23,9 (4 CH) 14,5 (CH_3); 9,7 (CH_3); 9,9-9,6 (2CH_3).

Этил (3R,4S,5R)-4-ацетиламино-3-(1-этил-пропокси)-5-метансульфонилоксициклогекс-1-ен-1-карбоксилат (9).

Раствор 323 г **7a** и 36,5 мл H_2SO_4 (конц.) в 190 мл EtOH , выдерживали 16 часов при 78 °С и разбавляли 380 мл AcOEt и 80 мл воды. Реакционную массу нейтрализовывали 20 % раствором Na_2CO_3 до $\text{pH}=6,5-7,0$ и добавляли 7,7 мл Ac_2O . Через 0,5 ч добавляли еще 3,8 мл Ac_2O , поддерживая $\text{pH}=6,5-7,0$. Массу выдерживали 0,5 часа и разделяли слои. Водный слой проэкстрагировали 240 мл AcOEt . Объединенный органический слой промывали 90 мл 5% раствора NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом на ротормном испарителе до образования густой суспензии. Суспензию разбавляли 35 мл метилтретбутилового эфира (МТВЕ), продукт отфильтровывали, промывали МТВЕ. Получали 19,1 г **9**. Фильтрат повторно упаривали, обрабатывали МТВЕ и выделяли вторую порцию продукта (2,6 г). Фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали из смеси МТВЕ–этилацетат (5,5:1). Всего получали 26,5 г (82,1%) **9** с $T_{\text{пл}}=138-139^\circ\text{C}$.

ИК-спектр: 3307, 1716, 1656, 1536, 1346, 1255, 1177, 1098, 1051 cm^{-1}

Спектр ЯМР¹H (CDCl_3 , δ м.д.) 6,61 (с, 1 H, CH), 4,99-4,97 (м, 1 H, CH), 4,90- 4,86 (т, 1 H, CH), 4,82-4,81 (с, 1 H, CH), 4,52 (с, 2 H, CH_2), 4,23–4,17 (кв, 2 H, CH_2), 3,16–3,09 (м, 7 H, CH_3 , CH_3 , CH_2), 2,75–2,65 (м, 1 H, CH), 1,98 (с, 3 H, CH_3), 1,30–1,26 (т, 3H, CH_3).

Спектр ЯМР¹³C (CDCl_3 , δ м.д.) 171,8 (C=O); 165,0 (C=O); 136,1 (CH); 127,6 (C); 78,2 (2 CH); 75,1 (2 CH); 61,2 (CH_2); 50,1 (CH_3); 48,7 (CH_2); 47,8 (CH_2); 38,3 (CH_3); 38,0 (CH_3); 30,0 (CH_2); 22,0 (CH_3); 13,6 (CH_3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kelvin KW To, Emerging Microbes and Infection. – 2012. – № 1. – P. 1-12.
2. А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, Е.Г. Сони́на, И.А. Сурмачева// Ползуновский вестник. – 2010. - №4. – P. 151-157
3. Pat. WO 2007/060681 A1 США C07C 209/42, C07C 231/02. Improved process for oseltamivir phosphate/ R. Parthasardy заявлено 25.11.2005; опублик. 31.05.2007, бюл. № 000381 – 13 с.