

доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

**Сони́на Екатерина Георгиевна**, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

**Малыхин Валерий Викторович**, кандидат

химических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

**Сурмачев Владимир Николаевич**, кандидат химических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

УДК 547.326

## БЕЗОТХОДНАЯ ЭТЕРИФИКАЦИЯ ШИКИМОВОЙ КИСЛОТЫ

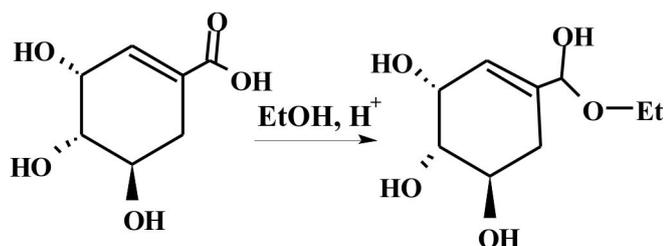
Е.Г. Сони́на, С.В. Сысолятин, А.И. Калашников

*Предлагается безотходный способ получения этилшикимата этерификацией шикимовой кислоты в присутствии катионита как кислотного катализатора.*

*Ключевые слова: фосфат осельтамивира, этиловый эфир шикимовой кислоты.*

Грипп – тяжелая вирусная инфекция органов дыхания, которая является опасным и широко распространенным заболеванием. Он вызывает ежегодные эпидемии и непредсказуемые пандемии со значительным летальным исходом. Основным методом профилактики гриппа является вакцинация. Время, необходимое для производства достаточного количества вакцин, которые могут храниться только в течение 18 месяцев для того, чтобы иммунизировать большой процент населения, составляет 6-8 месяцев. Кроме того, чтобы быть эффективной, вакцинация должна осуществляться, по крайней мере, за четыре недели до контакта с вирусом. Тем не менее вирус мутирует от сезона к сезону, и это ежегодно приводит к необходимости создания новой вакцины. Из-за отсутствия в течение длительного времени эффективности вновь создаваемых вакцин эта форма иммунизации не выдержи-

вает борьбу с пандемией гриппа. В качестве альтернативы вакцинации применяются противовирусные препараты, среди них – фосфат осельтамивира. Этот препарат является эффективным ингибитором нейраминидазы – неизменяющегося белка вируса, ответственного за проницаемость мембраны. Это позволяет ему работать против вирусов гриппа как группы А, так и группы В. В литературе описано около 30 способов получения фосфата осельтамивира, основанных на синтетических и на природных стартовых материалах. Они включают в себя от 9 до 30 технологических стадий, и выход готового продукта колеблется от 4 % до 25 %. Но наиболее удобным источником получения фосфата осельтамивира является шикимовая кислота. Ее применение позволяет сохранить нужную пространственную изомерию и соответственно лекарственные свойства готового продукта.



Во всех способах на первой стадии проводится этерификация (-)-шикимовой кислоты этанолом. Поскольку карбоксильная

группа в шикимовой кислоте малоактивна, реакцию катализируют сильными кислотами.

Описанный в литературе [1] способ этерификации с применением толуолсульфокислоты не дает удовлетворительных результатов. По этому методу получают плохо кристаллизуемый продукт с низкой температурой плавления 74-76 °С и выходом кристаллического продукта 66 %. Вероятнее всего, применение сильной толуолсульфокислоты требует дополнительной нейтрализации.

Каталитические способности тионилхлорида очень сильно зависят от содержания воды в этаноле (рисунок 1). При проведении синтеза в этаноле с содержанием воды 0,8 % через 3-5 часов количество этилшикимата в реакционной смеси достигает 70 %, а шикимовой кислоты остается на уровне 20 %. Равновесие в системе устанавливается через 15-17

часов. Степень конверсии шикимовой кислоты составила 93,5 %, а содержание основного вещества в выделенном продукте по данным ВЭЖХ – 93 %. Использование обычного 94 % этанола изменяет положение равновесия. Вначале присутствие воды ускоряет реакцию, так в безводном этаноле через 3-5 часов реакция прошла на 80 %. Окончательно равновесие устанавливается через 8÷10 часов. Степень конверсии шикимовой кислоты составляла 87,2 %, а выделенный продукт содержал 8,1 % исходной кислоты. Недавно опубликованные литературные данные [3] подтверждают полученные результаты. Также сомнения в применении данного способа вызывает наличие в побочных продуктах реакции соляной кислоты и газообразного диоксида серы.

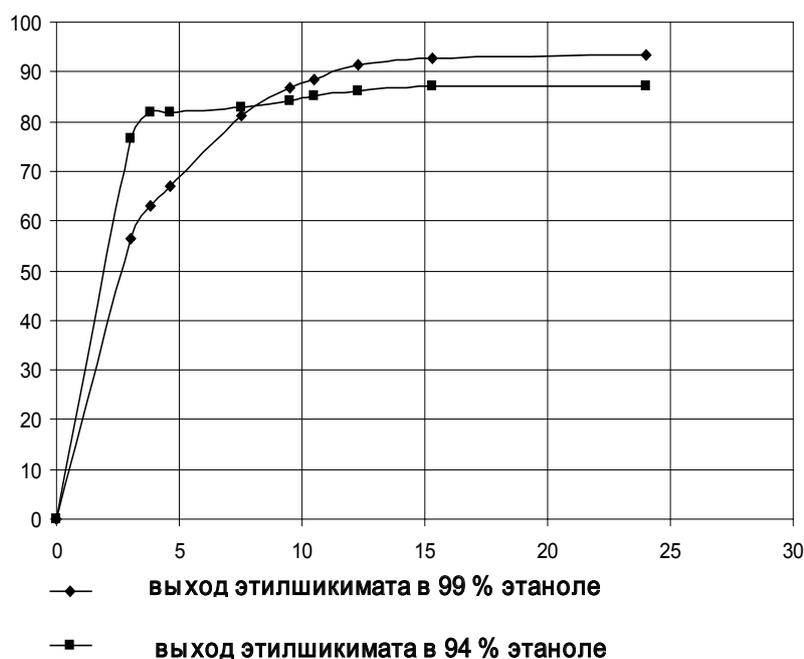


Рисунок 1 - Зависимость выхода этилшикимата от продолжительности синтеза при использовании тионилхлорида

Применение катионита КУ-2-8 в качестве кислотного катализатора делает этерификацию шикимовой кислоты безотходной. Сами катиониты могут использоваться не менее 10 циклов, не теряя своих свойств. Выход этилшикимата при этом не снижается (рисунок 2).

Однако по-прежнему оставалась актуальной проблема удаления воды из реакционной массы. Попытка провести этерификацию шикимовой кислоты без удаления воды из реакционной массы привела к неполной конверсии последней и выходу этилшикимата на уровне 70 %.

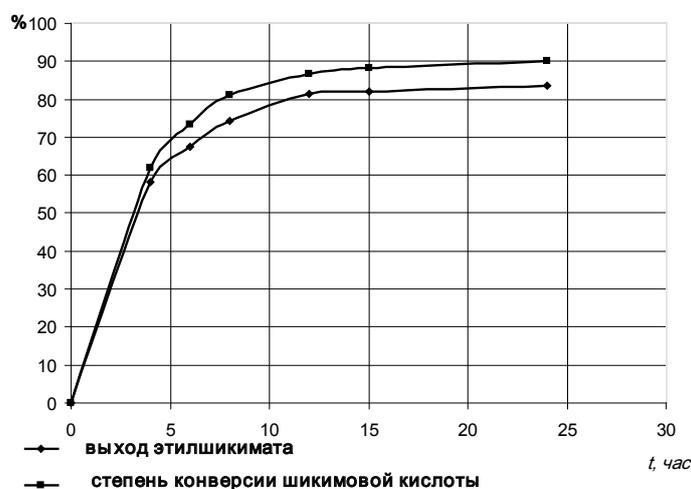


Рисунок 2 – Зависимость степени конверсии шикимовой кислоты от продолжительности синтеза при использовании КУ-2-8 (соотношение КУ-2-8 : шикимовая кислота 1 : 1)

Применение как водоотнимающего агента триэтилортоформиата также не дает удовлетворительных результатов (рисунок 3). При использовании для удаления выделяющейся воды триэтилортоформиата (1 моль на 1 моль исходной шикимовой кислоты) равновесие

устанавливается через 30 часов при степени конверсии исходной кислоты 98,6 %.

По данным ВЭЖХ выделенный продукт имеет содержание основного вещества 92,6 %, а остаточное содержание шикимовой кислоты составляет 1,4 %.

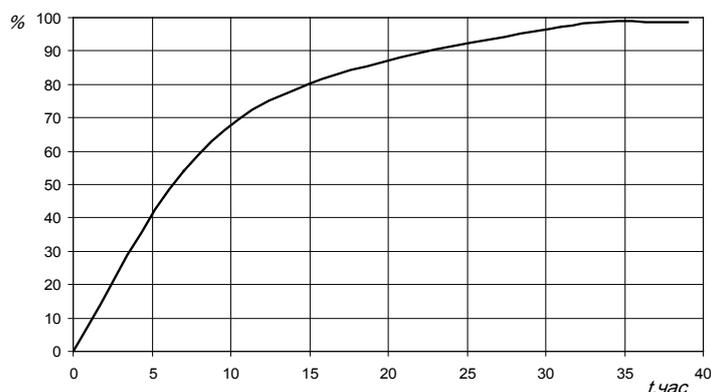


Рисунок 3 – Зависимость степени конверсии шикимовой кислоты от продолжительности синтеза при использовании КУ-2-8 и триэтилортоформиата (соотношение КУ-2-8 : шикимовая кислота – 0,5:1)

Наибольшее качество и выход продукта обеспечивает использование катионита КУ-2-8 с удалением воды из реакционной массы отгонкой со спиртом и возвратом конденсата через колонку с цеолитом. При этом соотношение шикимовая кислота – КУ-2-8 составляло 1:(1±0,5). Исследование кинетики образования этилшикимата методом ВЭЖХ при

соотношении шикимовая кислота: КУ-2-8 – 1:1 показывает (рисунок 4), что для установления равновесия достаточно 13–15 часов. За это время 99,5 % шикимовой кислоты вступает в реакцию. Остаток шикимовой кислоты (0,5 %) не исчезает при увеличении выдержки до 23 часов. Максимальный выход этилшикимата также наблюдается через 13 часов. При даль-

нейшем кипячении реакционной массы за счет побочных реакций происходит снижение выхода целевого продукта.

Уменьшение количества ионообменной смолы до 0,5 от веса шикимовой кислоты при-

водит к увеличению длительности процесса до 24-30 часов. Во всех случаях содержание основного вещества в полученном этилшикимате составляла 98,5–99,0 %.

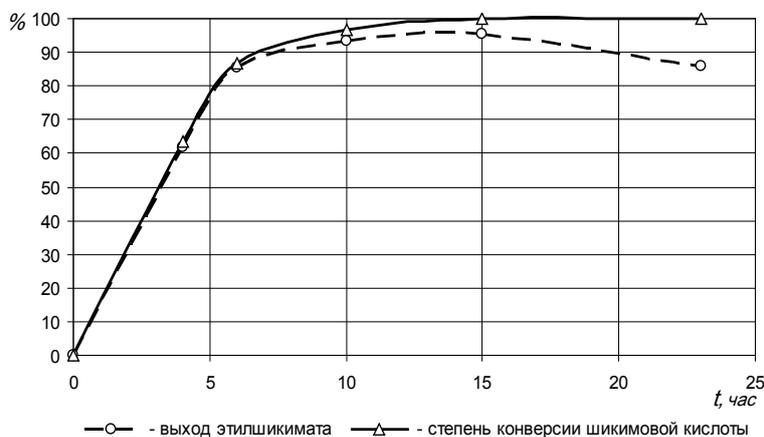


Рисунок 4 – Зависимость выхода этилшикимата от продолжительности синтеза при использовании КУ-2-8 и сушке цеолитом (соотношение КУ-2-8 : шикимовая кислота – 1:1)

Разработанный метод получения этилового эфира шикимовой кислоты является безотходным и малотоксичным. Этиловый эфир шикимовой кислоты получают в кристаллическом виде, что значительно увеличивает выход и чистоту целевого продукта на следующей стадии

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

##### Получение этилшикимата с катионитом КУ-2-8 и триэтилортоформиатом

К 250 мл этилового спирта при перемешивании добавляют 50 г (290 ммоль) шикимовой кислоты и 50 г ионообменной смолы КУ-2-8. Суспензию нагревают до кипения и через 4 часа добавляют первую порцию триэтилортоформиата (24 г). Через 24 часа нагрева добавляют вторую порцию триэтилортоформиата (21 г). Выдержку при нагреве продолжают до 32 часов. После чего реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают от ионообменной смолы. Из фильтра на роторном испарителе под вакуумом отгоняют растворитель при  $T = 40-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Вязкий остаток обрабатывают 600 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывают, получают 52,8 г этилшикимата с выходом 92 %, содержанием основного вещества 92,6 % и  $T_{пл} = 82-83\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

##### Получение этилшикимата с катионитом КУ-2-8 и цеолитом NaA:

К 20 г (120 ммоль) шикимовой кислоты и

20 г ионообменной смолы (КУ-2-8) при перемешивании на магнитной мешалке добавляют 120 мл абсолютного спирта. Суспензию кипятят при перемешивании на магнитной мешалке с обратным холодильником и насадкой, заполненной прокаленным цеолитом (~23 г) и абсолютным спиртом (~20 мл). Выдерживают при нагреве и кипячении в течение 39 ч (до исчезновения пика (-)-шикимовой кислоты по данным ВЭЖХ). После охлаждения до комнатной температуры и фильтруют от ионообменной смолы. Растворитель отгоняют на роторном испарителе при температуре  $40-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  и  $P = -1\text{ bar}$ . Получают 24 г продукта в виде полужидкого продукта, заливают 100 мл диэтилового эфира, перемешивают в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают. Получают 19 г белого кристаллического продукта с выходом 83 %, содержанием основного вещества по данным ВЭЖХ 99 % и  $T_{пл} = 82-83\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**ИК:** 3354, 2911, 1717, 1654, 1456, 1372, 1238, 1092, 1053, 932, 873, 837, 749  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$ : 7,13-7,12 (1H, s, CH), 4,75-4,74 (1H, s, CH), 4,10-4,8 (1H, m, CH), 3,95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,99-2,93 (1H, d,  $\text{CH}_2$ ), 2,59-2,54 (1H, d,  $\text{CH}_2$ ), 1,70-1,66 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C}$  ЯМР** (100 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$ : 166,9 (C=O); 139,5 (CH); 128,8 (C); 66,3 (CH); 60,6 ( $\text{CH}_2$ ); 30,5 ( $\text{CH}_2$ ); 14,4 ( $\text{CH}_3$ ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. WO 2007/074091 A2 США C07C 67/08, C07C 69/757. Epoxide intermediate in the Tamiflu synthesis/ F. Hofmann-LA Roche A. G. заявлено 18.12.2006; опубл. 5.07.2007, Бюл. № 069800 – 27 с.
2. Martin Karpf, Rene Trussardi, *Angewandte Chemie, International Edition.* – 2009. – Vol. 48. – № 31. – P.5760 – 5762.
3. Kongkamnerd, Jarinrat; De-Eknamkul, Wanchai; Cappelletti, Luca; Prandi, Adolfo; Seneci, Pierfausto; Rungrotmongkol, Thanyada; Jongaroonngamsang, Nutthapon; Rojsitthisak, Pornchai; Frecer, Vladimir; Miertus, Stanislav; Milani, Adelaide; Cattoli, Giovanni; Terregino, Calogero; Capua, Ilaria; Beneduce, Luca; Gallotta, Andrea; Pengo, Paolo; Fassina, Giorgio – *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* – 2012. – Vol. 20. – № 6. – P. 2152 – 2157.

Калашников Александр Иванович, старший

УДК 547.495.7

## СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАЛИЕВОЙ СОЛИ НИТРОСЕМИКАРБАЗОН КАМФАНОНА

В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, А.О. Брызгалов, Т.Г. Толстикова

*Взаимодействием нитросемикарбазида и его калиевой соли с камфарой была впервые синтезирована калиевая соль нитросемикарбазон камфанона, обладающая выраженными антиаритмическими свойствами.*

Ключевые слова: N,N'-динитромочевина, 4-нитросемикарбазид, камфара, нитрогидразон.

### ВВЕДЕНИЕ

N,N/ – Динитромочевина (ДНМ) и ее производные рассматриваются как промежуточные соединения в синтезе высокоэнергетических соединений [1,2]. Однако их можно использовать, как исходные соединения в синтезе лекарственных средств. В связи с этим, нами были проведены исследования по синтезу новых биологически активных веществ на основе ДНМ и известных реагентов обладающих этой активностью. В результате синтезирована калиевая соль нитросемикарбазон камфанона, водорастворимое производное камфары, которая была исследована на антиаритмическую активность.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию ИК-спектров проводили на фурье-спектрометре «ФТ-801», в таблетках с KBr.

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

**4-Нитросемикарбазид (1).** Получали по

научный сотрудник, кандидат химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

**Сысолятин Сергей Викторович**, директор, доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

**Сонина Екатерина Георгиевна**, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

методике [3]. Константы продукта соответствуют литературным данным. Соединение является термически стойким.

**Калиевая соль нитросемикарбазон камфанона (2).** В 160 мл 50 % водном растворе диоксиана растворяют 1,2 г (0,01 моль) нитросемикарбазида и дозируют КОН массой 0,56 г (0,01 моль). Выдерживают 10 мин. при комнатной температуре. При интенсивном перемешивании приливают раствор 1,52 г камфары (0,01 моль) в 10 мл диоксиана, следя за температурой. Выдержка при температуре 60 °С в течение 4 ч. Реакционную массу отгоняют на роторном испарителе, досуха. Промывают полученную соль 3×20 мл эфира от следов камфары. Затем осадок переосаждают из водно-спиртового раствора, отфильтровывают примесь калиевой соли нитросемикарбазида, а маточник упаривают, досуха получая чистую калиевую соль нитросемикарбазон камфанона.

Выход – 0,76 г (30 % от теор.), т.пл. = 118-120 °С.