УДК 547.655.1;547.1′1

СИНТЕЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКА АНТИВИРУСНОГО СОЕДИНЕНИЯ А-315675

© 2019 г. В. А. Егоров, Ф. А. Гималова*

ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН» (УфИХ РАН), ФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября 69
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Поступила в редакцию 1 августа 2018 г.
После доработки 24 августа 2018 г.
Принята к публикации 27 сентября 2018 г.

На основе доступного ацетоуксусного эфира синтезирован этил 2-ацетиламино-3-метил-3-метоксигексаноат – ключевой предшественник известного антивирусного соединения пирролидиновой структуры А-315675.

Ключевые слова: ингибиторы нейраминидазы, А-315675, антивирусная активность, ацетоуксусный эфир, аллилбромид, предшественники, синтез.

DOI: 10.1134/S0514749219020162

Противовирусные препараты используются для профилактики и лечения во время сезонных эпидемий гриппа, и рассматриваются как экономически эффективный вариант снижения риска быстрого распространения пандемии [1, 2]. Основные противовирусные препараты представлены ингибиторами ионных каналов M2 белка (адамантановые производные [3,4] и более активными ингибиторами нейраминидазы [5, 6] – Реленза (занамивир) [7], Тамифлю (озельтамивир) [8] и Перамивир [9].

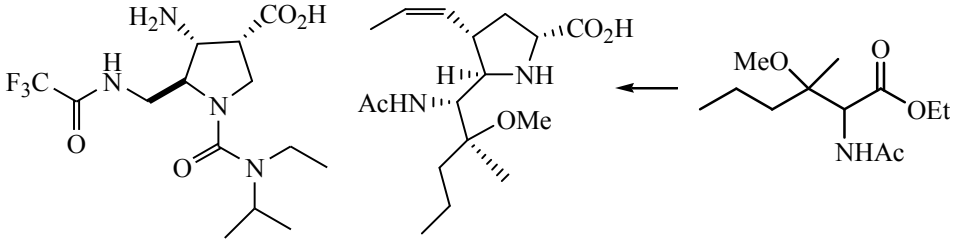
Учеными из лаборатории Abbott сравнительно недавно были обнаружены новые ингибиторы нейраминидазы пирролидиновой структуры **1** (А-192558) и **2** (А-315675) [10,11], обладающие высокой антивирусной активностью (схема 1).

В данной работе с целью выхода к предшественникам антивирусного соединения пирролидиновой структуры А-315675 **2** на основе ацетоуксусного эфира синтезировано соединение **3**, предназначенное для получения А-315675 по схеме [C+NC+CC]-сочетания [12].

Вначале из ацетоуксусного эфира по известной методике был получен оксим **4,** последующее восстановление которого Zn в уксусной кислоте и *one pot* ацилирование в присутствии уксусного ангидрида привели к амиду **5** [13] (схема 2).

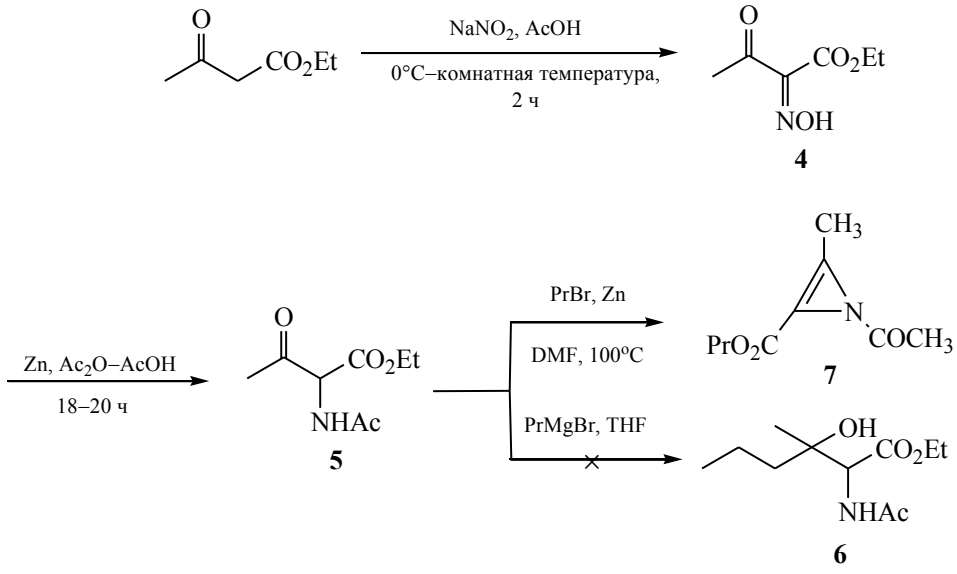
Далее предполагалось получение гидоксиэфира **6** по реакции Реформатского взаимодействием 2-ацетиламиноацетоацетата **5** с пропилбромидом и Zn в ДМФА. В ходе этих превращений был обнаружен необычный ход реакции с образованием

Схема 1.



1 (А -192558) **2** (А-315675) **3**

Схема 2.



с небольшим выходом азирина **7** вместо ожидаемого третичного спирта **6** (схема 2). Структура соединения **7** подтверждена данными ЯМР спектров и масс-спектра. Также не увенчалась успехом попытка получения соединения **6** реакцией кетоэфира **5** с пропилмагнийбромидом в ТГФ.

С учетом этих неудач в реакции с *n*-PrBr был выбран альтернативный вариант реакции Реформатского для получения целевого соединения **3** (схема 3). Так, взаимодействие соединения **5** с аллилбромидом и Zn в ДМФА привело к аддукту **8** с хорошим выходом в виде смеси диастереомеров.

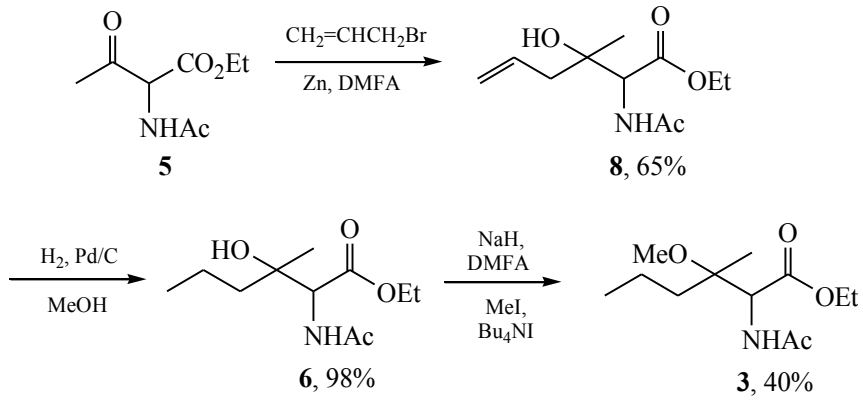
Далее гидрированием соединения **8** водородом в MeOH в присутствии катализатора 10%Pd/C получили с количественным выходом насыщенный гидроксиэфир **6**. Метилирование третичной OH-группы последнего действием MeI в ДМФА в присутствии NaH и каталитических количеств $Bu_4N^+I^-$ дало с умеренным выходом целевой эфир **3**.

Таким образом, на основе доступного ацетоуксусного эфира синтезирован ключевой предшественник известного антивирусного соединения пирролидиновой структуры A-315675, имеющий все необходимые для дальнейшего достраивания функциональные группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов получены на спектрометре «IR Prestige-21 Shimadzu» в тонком слое. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц и «Bruker AVANCE-500» с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц

Схема 3.



соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu) и Thermo Finnigan MAT 95XP (ионизационное напряжение 70 эВ). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-3000. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ нагреванием или с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (фирмы Macherey-Nagel, Германия, 30–60 г адсорбента на 1 г вещества.

Этил 2-ацетиламино-3-метил-3-метоксигексаноат (3). К раствору 0.1 г (0.43 ммоль) соединения **6** в 1.0 мл DMF при 0°C добавляли 31 мг (0.65 ммоль) 50% NaH, затем 0.05 мл (0.86 ммоль) CH_3I, 19.4 мг (0.086 ммоль) Bu_4NI и перемешивали 48 ч. Реакционную массу разлагали NH_4Cl, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили $MgSO_4$, упарили. Выделили 42 мг (40%) маслообразного продукта **6**. Найдено, %: C 58.43, H 9.67, N 5.58. $C_{12}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C 58.75, H 9.45, N 5.71. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 246 $[M + H]^+$ (2), 228 $[M + H – H_2O]^+$ (100), 214 $[M – OCH_3]^+$ (2), 187 $[M + H – OEt]^+$ (36).

Основной изомер. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 0.87 т (3H, CH_3, *J* 7.3 Гц), 1.27 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.44 с (3H, CH_3), 1.67 м (4H, CH_2), 2.12 с (3H, CH_3), 3.19 с (3H, OCH_3), 4.18 к (2H, OCH_2, *J* 7.1 Гц), 5.37 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 14.16 (CH_3), 14.87 (CH_3), 17.18 (CH_2), 21.01 (CH_3), 21.80 (CH_3), 39.09 (CH_2), 60.99 (C^2), 60.74 (OCH_2), 79.88 (C^3), 172.28 (NHC=O), 170.40 ($\underline{C}O_2Et$).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 0.93 т (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.13 с (3H, CH_3), 1.27 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.67 м (4H, CH_2), 2.12 с (3H, CH_3), 3.24 с (3H, OCH_3), 4.19 к (2H, OCH_2, *J* 7.0 Гц), 5.54 с (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 14.11 (CH_3), 14.68 (CH_3), 18.03 (CH_2), 20.28 (CH_3), 21.74 (CH_3), 38.25 (CH_2), 59.01 (C^2), 60.65 (OCH_2), 80.25 (C^3), 170.40 (NHC=O), 172.28 ($\underline{C}O_2Et$).

Этил 2-(ацетиламино)-3-оксобутаноат (5) получен согласно [13]. Выход на 2 стадии 70%. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.99 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 4.18 к (2H, OCH_2, *J* 7.2 Гц), 5.21 д.д (1H, CH, *J* 3.8 и 6.6 Гц), 6.97 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 13.86 (CH_3), 22.41 (CH_3) 28.01 (CH_3), 62.52 (OCH_2), 63.05 (CHN), 166.12 (NHCO), 170.25 ($\underline{C}O_2Et$), 198.83 (C=O).

Этил 2-ацетамидо-3-гидрокси-3-метилгексаноат (6). К раствору 0.61 г (2.66 ммоль) соединения **8** в 20 мл MeOH добавили 0.3 г 10% Pd/C и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 48 ч. Катализатор отфильтровали, фильтрат упарили. Выделили 0.61 г (98%) маслообразного продукта **6**. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 232 $[M+H]^+$ (100), 214 $[M+H – H_2O]^+$ (39), 187 $[M+H – OEt]^+$ (36).

Основной изомер. Спектр ЯМР ^{1}H (метанол-d_4 500 МГц), δ, м.д.: 0.92 т (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.23 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.49 м (4H, CH_2), 2.03 с (3H, CH_3), 4.19 м (2H, OCH_2), 4.43 с (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 13.50 (CH_3), 16.44 (CH_2), 21.05 (CH_3), 22.60 (CH_3), 41.66 (CH_2), 59.76 (C^2), 60.79 (OCH_2), 72.72 (C^3), 170.65 (NHC=O), 171.97 ($\underline{C}O_2Et$).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^{1}H (метанол-d_4, 500 МГц), δ, м.д.: 0.93 т (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 1.20 с (3H, CH_3), 1.30 т (3H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.49 м (4H, CH_2), 2.03 с (3H, CH_3), 4.19 м (2H, OCH_2), 4.48 с (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 13.09 (CH_3), 16.44 (CH_2), 21.05 (CH_3), 22.32 (CH_3), 41.63 (CH_2), 59.72 (C^2H), 60.79 (OCH_2), 73.11 (C^3), 170.65 (NHC=O), 171.91 ($\underline{C}O_2Et$).

Пропил 1-ацетил-3-метил-1H-азирен-2-карбоксилат (7). К перемешиваемому раствору 0.2 г (1.07 ммоль) кетоэфира **5** и 0.14 мл (1.55 ммоль) пропилбромида в 5 мл DMF порциями в течение 15 мин добавляли 0.105 г (1.61 ммоль) Zn пыли, реакционную массу перемешивали 2 ч при 100°C. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (EtOAc – петролейный эфир, 1:1). Получили маслообразный продукт **7**, выход 50 мг (25%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 0.99 т (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.78 секст. (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 2.39 с (3H, CH_3), 2.57 с (3H, CH_3), 4.26 т (2H, CH_2, *J* 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 10.42 (CH_3), 11.92 (CH_3), 13.70 (CH_3), 22.05 (CH_2), 66.36 (OCH_2), 127.41 (C^3), 155.92 (C^2), 159.43 ($\underline{C}O_2Et$), 162.51 (NC=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 184 $[M + H]^+$ (100), 225 $[M + H + CH_3CN]^+$ (83%), 142 $[M + H – C_3H_7]^+$ (11%).

Этил *N*-ацетил-3-аллил-3-метилсеринат (8). К интенсивно перемешиваемому раствору 1.0 г (5.34 ммоль) кетоэфира **5** и 0.686 (8.02 ммоль) аллила бромистого в 5 мл DMF порциями в течение 15 мин добавляли 1.10 г (17.0 ммоль) Zn пыли. Реакция протекала достаточно энергично с выделением тепла. Через 2 ч реакционную массу подкисляли насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Органический слой сушили $MgSO_4$, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (EtOAc – петролейный эфир, 1:1). Получили 0.77 г (65%) маслообразного продукта **8**. ИК спектр (ν, см$^{-1}$): 3342, 3338, 3078, 2982, 2939, 1731, 1648, 1603, 1534, 1518, 1446, 1375, 1341, 1296, 1259, 1206, 1157, 1132, 1026, 924. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 230 $[M\text{H}]^+$ (70), 212 $[M - \text{OH}]^+$ (100%), 187 $[M + \text{H} - \text{CH}_3\text{CO}]^+$ (24).

Основной изомер. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 1.20 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 2.19 с (3H, CH_3), 2.26 м (2H, CH_2), 3.04 д (1H, OH, *J* 19.7 Гц), 4.22 м (2H, OCH_2), 4.53 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 5.13 м (2H, =CH_2), 5.83 м (1H, =CH), 7.11 д (1H, NH, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м.д.: 14.06 (CH_3), 23.20 (CH_3), 23.94 (CH_3), 43.55 (CH_2), 58.83 (CHN), 61.88 (OCH_2), 73.44 (C^3), 120.04 (=CH_2), 132.10 (=CH), 170.95 ($\underline{C}O_2Et$), 173.01 (NHC=O).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ, м.д.: 1.20 с (3H, CH_3), 1.29 т (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 2.19 с (3H, CH_3), 2.26 м (2H, CH_2), 3.08 д (1H, OH, *J* 18.3 Гц), 4.22 м (2H, OCH_2), 4.56 д (1H, CH, *J* 8.9 Гц), 5.13 м (2H, =CH_2), 5.83 м (1H, =CH), 7.07 (1H, NH, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ, м. д.: 14.03 (CH_3), 23.20 (CH_3), 23.71 (CH_3), 43.85 (CH_2), 59.27 (CHN), 61.93 (OCH_2), 73.81 (C^3), 119.64 (=CH_2), 132.29 (=CH), 170.90 ($\underline{C}O_2Et$), 173.01 (NHC=O).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А17-117011910032-4 госзадания. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Monto A.S., Iacuzio I.A., La Montagne J.R. *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, S1. doi 10.1086/514167
2. Moscona A. *N. Engl. J. Med*. **2005**, *353*, 2633. doi 10.1056/NEJMp058291
3. Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumayer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E.C., Hoffmann C. E. *Science*. **1964**, *144*, 862. doi 10.1126/science.144.3620.862
4. Zlydnikov D.M., Kubar O.I., Kovaleva T.P., Kamforin L.E. *Rev. Infect. Dis.* **1981,** *3*, 408. doi 10.1093/cnids/3.3.408 (https://www.jstor.org/stable/4452575).
5. Colman P. M., Varghese J. N., Laver W. G. *Nature*, **1983**, *303*, 41. doi 10.1038/30304a0
6. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R., Wailoo A., Turner D., Nicholson K.G. *BMJ*, **2003**, *326*, 1235. doi 10.1136/bmj.326.7401.1235
7. Von Itzstein M., Wu W.Y., Kok G.B., Pegg M.S., Dyason J.C., Jin B., Van Phan T., Smythe M.L., White H.F., Oliver S.W., Colman P.M., Varghese J.H., Ryan D.M., Woods J.M., Bethell R.C., Hotham V.J., Cameron J.M., Penn C.R. *Nature*, **1993**, *363*, 418. doi 10.1038/363418a0
8. Hayden F. G., Belshe R., Villanueva C., Lanno R., Hughes C., Small I., Dutkowski R., Ward P., Carr J. *J. Infect. Dis*., 2004, *189*, 440. doi 10.186/381125 (https://www.jstor.org/stable/30076977).
9. Bantia S., Arnold C.S., Parker C.D., Upshaw R., Chand P. *Antiviral Res*., **2006**, *69*, 39. doi 10.1016/j.antiviral.2005.10.002.
10. Wang G.T., Chen Y., Wang S., Gentles R., Sowin T., Kati W., Muchmore S., Giranda V., Stewart K., Sham H., Kempf D.I., Laver W.G. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1192. doi 10.1021/jm000468c
11. Zhao C., Maring C., Sun M., Stewart K., Stoll V., Xu Y., Gu Y., Krueger A., Herrin T., Herrin T., Sham H., Laver W. G., Madigan D., Kennedy A., Kati W., Montgomery D., Saldivar A., Kempf D., Kohlbrenner W. 13 International Conference on Antiviral Research, Baltimore, MD, April; *Antiviral Research*., **2000,** *46*, A53. Abstract 58. doi 10.1016/S0166-3542(00)90389-9
12. Garner P., Weerasinghe L., Youngs W.J., Wright B., Wilson D., Jacobs D. *Org. Letters*, **2012**, *14*, 1326. doi 10.1021/ol3002128
13. Albertson N.F., Tullar B.F., King J.A., Fishburn B.B., Archer S. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1150. doi 10.1021/kja01183a081

Synthesis of the Precursor of Antivirus Compounds A-315675

V. A. Egorov and F. A. Gimalova*

Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre, RAS,
450054, Russia, Ufa, pr. Oktyabrya 71
**e-mail: fangim@anrb.ru*

Received August 1, 2018
Revised August 24, 2018
Accepted September 27, 2018

Based on the available acetoacetic ester the ethyl 2-acetylamino-3-methyl-3-methoxyhexanoate, a key precursor of the known antiviral compound of the pyrrolidine structure A-315675, was synthesized.

Keywords: neuraminidase inhibitors, A-315675, antiviral activity, acetoacetic ester, allyl bromide, precursors, synthesis