

Разработка способа получения триметилового эфира фосфонуксусной кислоты

© Коваленко* Леонид Владимирович, Калистратова Антонида Владимировна,
Ощепков⁺ Максим Сергеевич, Кузьмин Иван Станиславович,
Поливанова Анна Геннадьевна, Ткаченко Сергей Витальевич,
Соловьева Инна Николаевна и Сокрута Евгения Витальевна

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. Факультет
химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов. Кафедра химии
и технологии биомедицинских препаратов. Миусская пл., 9. г. Москва, 125047. Россия.
Тел.: (495) 495-24-15. E-mail: maxim.os@mail.ru*

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: фосфонуксусная кислота, триметиловый эфир фосфонуксусной кислоты, межфазный катализ, диметилфосфит, хлорацетат.

Аннотация

В последние годы активно разрабатываются методы синтеза и исследуется биологическая активность фосфорсодержащих производных биогенных карбоновых кислот, которые являются потенциальными антиметаболитами соответствующих эндогенных лигандов и могут принимать участие в обменных процессах в организмах. Среди наиболее важных представителей биологически активных фосфорсодержащих карбоновых кислот выделяются фосфонуравьиная и фосфонуксусная кислоты. Так реализующаяся противовирусная активность фосфонуксусной кислоты и некоторых ее производных посредством подавления репликации вирусной ДНК подтверждена и доказана рядом исследований. Однако поиски экономически оптимального способа ее получения, который мог быть реализован в промышленных масштабах, до сих пор продолжаются. Трудности промышленной реализации заключаются и в образовании ряда побочных соединений, количества которых сильно зависят от условий проведения процесса. В данной статье представлены результаты исследования по разработке способа получения метил(диметилфосфо)ацетата, который является наиболее удобным исходным соединением для последующего получения фосфонуксусной кислоты. В качестве объекта исследования была выбрана реакция алкилирования диметилфосфита метилхлорацетатом в присутствии основания без применения растворителя. В первой серии экспериментов в качестве основания использовали карбонат калия и исследовали зависимость скорости и селективности протекания процесса от температуры и соотношения исходных реагентов. Во второй серии опытов реакцию проводили в присутствии менее основного карбоната натрия и изучали влияние температуры, соотношения реагентов, а также различных катализаторов межфазного переноса на ее скорость и селективность. Показано, что при увеличении температуры, наряду с ускорением реакции, происходит снижение ее селективности. Это связано главным образом с образованием побочного продукта щелочного гидролиза триметилового эфира фосфонуксусной кислоты по метоксикарбонильной группе. В ходе проведенных серий экспериментов были определены оптимальные условия процесса, позволяющие осуществить его масштабирование при использовании коммерчески доступных исходных и без применения трудоемких и затратных технологических приемов.