

Работа выполнена на Федеральном государственном унитарном предприятии «Бийский олеумный завод»

На правах рукописи

Аникеев Владимир Николаевич

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ СИНТЕЗА 1,3-ДИГИДРО-7-НИТРО-5-ФЕНИЛ-2Н-1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА (НИТРАЗЕПАМА)

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Барнаул – 2006

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Лобанова Антонина Алексеевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Белоусов Александр Михайлович

доктор фармацевтических наук,
профессор
Федосеева Людмила Михайловна

Ведущая организация: Алтайский государственный университет

Защита состоится 17 октября 2006 года в 15.00 часов в ауд. 304 на заседании диссертационного совета К 212.004.06 в Алтайском государственном техническом университете им. И.И.Ползунова по адресу: 656038, г.Барнаул, ул.Некрасова, 64 (химический корпус).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Алтайского государственного технического университета им. И.И.Ползунова.

Автореферат разослан «15 » сентября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент

Напилкова О.А.

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Лекарственный препарат нитразепам (1,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он) является психотропным препаратом, оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, обладает снотворным действием, вызывает мышечную релаксацию и обладает противосудорожной активностью. Лекарственный препарат нитразепам находится в списке жизненно необходимых и важных лекарственных средств (ЖНВЛС).

Технология получения нитразепама, разработанная во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (г.Москва), являлась весьма сложной и дорогостоящей, основывалась на импортном сырье, что не позволяло увеличить объемы производства.

Актуальным является вопрос о разработке нового способа синтеза нитразепама, который позволил бы производить препарат в необходимых количествах, делая его гораздо более доступным, а также основывался на отечественной сырьевой базе.

Таким образом, большой практический и научный интерес представляет поиск возможных эффективных путей синтеза нитразепама, представляющих интерес для внедрения в производстве.

Целью работы является:

— поиск рациональных способов синтеза нитразепама, экспериментальные исследования химических процессов для разработки наиболее оптимальных методов получения продукта;

— разработка научных основ и отработка рационального способа получения нитразепама на пилотной установке.

Научная новизна:

— разработан рациональный способ и установлены условия образования 2-амино-5-нитробензофенона аминированием 2-хлор-5-нитробензофенона аммиаком в многоатомных спиртах;

— разработан рациональный способ и условия синтеза нитразепама при аминировании 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенона уротропином, установлен механизм реакции;

— установлены условия образования бензодиазепинового цикла при взаимодействии 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиамином, обосновано влияние растворителя на выход целевого продукта;

— изучены условия проведения процесса окисления 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина до 1,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она. Выявлены закономерности селективного окисления по 2 положению бензодиазепинового цикла.

Практическое значение работы.

Разработанные методы синтеза нитразепама легли в основу опытно-промышленного производства нитразепама на Бийском олеумном заводе.

Разработан способ очистки нитразепама, позволяющий получать продукт высокого качества соответствующий не только требованиям ФС 42-2137-98, но и международным фармстатьям (BR, USP, PH EUR).

Установлены условия синтеза нитразепама, позволяющие получать продукт высокого качества, соответствующий действующей нормативной документации.

В настоящее время действующее производство позволяет обеспечить потребность нитразепама в России, при этом стоимость продукта снижена в 10 раз.

На защиту выносятся следующие положения:

— установление взаимосвязи параметров проведения процесса получения исходных продуктов при синтезе нитразепама;

— методы получения нитразепама при взаимодействии 2-амино-5-нитробензофенона с хлорацетилхлоридом с последующим аминированием уротропином;

— способ получения нитразепама при взаимодействии 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиамином с последующим окислением метиленовой группы во 2-ом положении бензодиазепинового цикла;

— результаты изучения влияния растворителя на ход реакции конденсации 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиамином;

— результаты исследования причин селективного окисления метиленовой группы во 2 положении бензодиазепинового цикла;

— отработка эффективного способа синтеза нитразепама на пилотной установке.

Апробация работы.

Результаты работы были представлены на научно-практической конференции «Наука и технологии: реконструкция и конверсия предприятий» (Бийск, 1999), Всесоюзной научно-практической конференции «Современная химия. Теория, практика, экология» (Барнаул, 2006).

Публикации. Основные положения диссертации изложены в двух статьях, в двух тезисах докладов на конференциях и защищены тремя патентами на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (101 наименование). Работа содержит 18 таблиц, 23 рисунка, 33 схемы.

Достоверность результатов подтверждается применением современных химических и физико-химических методов исследования, выполненных на современном оборудовании.

2 КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации.

В первой главе проведен литературный анализ способов получения нитразепама. Показаны известные способы синтеза нитразепама из различных исходных продуктов.

Вторая глава посвящена разработке эффективных методов синтеза нитразепама.

В третьей главе приведены результаты отработки наиболее эффективного способа синтеза нитразепама на пилотной установке.

В четвертой главе приводятся методы синтеза нитразепама, исходных веществ, полупродуктов и побочных продуктов синтеза, а также представлены данные по их идентификации.

3 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

3.1 Совершенствование способов синтеза 2-хлор-5-нитробензойной кислоты и 2-хлор-5-нитробензофенона

Способ получения 2-хлор-5-нитробензойной кислоты (ХНБК) заключается в нитровании 2-хлорбензойной кислоты (ХБК) серно-азотной смесью (схема 3.1).

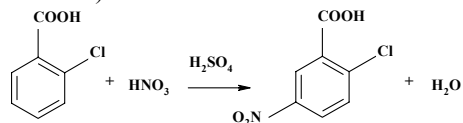


Схема 3.1

В процессе совершенствования способа синтеза ХНБК были установлены зависимости выхода и степени конверсии ХБК от температуры нитрования и времени реакции. Также был разработан эффективный метод очистки ХНБК-сырца перекристаллизацией из воды.

Таким образом, изучение влияния различных параметров на результативность протекания процесса нитрования позволило определить оптимальные условия процесса получения ХНБК, включающего синтез и перекристаллизацию целевого продукта. Выход конечного продукта составил от 88 до 90% в расчете на о-хлорбензойную кислоту. Содержание основного вещества не менее 99%.

Синтез 2-хлор-5-нитробензофенона (ХНБФ) заключается в получении хлорангидрида ХНБФ с последующим проведением реакции Фриделя-Крафтса с использованием в качестве катализатора $AlCl_3$ (схема 3.2). В процессе изучения данного синтеза было выяснено, что

совмещение синтеза хлорангидрида ХНБК с реакцией Фриделя-Крафтса приводит к получению продукта, загрязненного значительным количеством примесей. Анализ продукта методом ВЭЖХ показал, что в нем содержится 18-20% примесей, основными из которых являются дифенилсульфоксид и 2-окси-5-нитробензофенон. Для того, чтобы избежать образование такого количества примесей, синтез был разделен на две части, и хлорангидрид ХНБК получали с выделением в кристаллическом виде, а затем направляли на реакцию ацилирования.

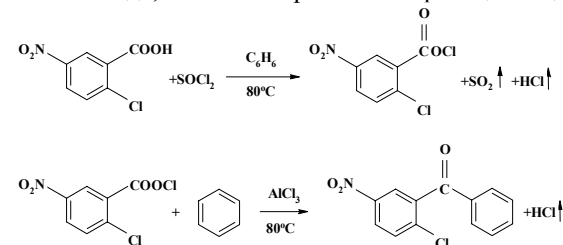


Схема 3.2

Реакцию получения хлорангидрида ХНБК проводили в присутствии каталитического количества ДМФА, за счет чего удалось сократить время реакции с 16 до 6 ч. Предполагается, что образование хлорангидрида ХНБК протекает по следующему механизму (схема 3.3):

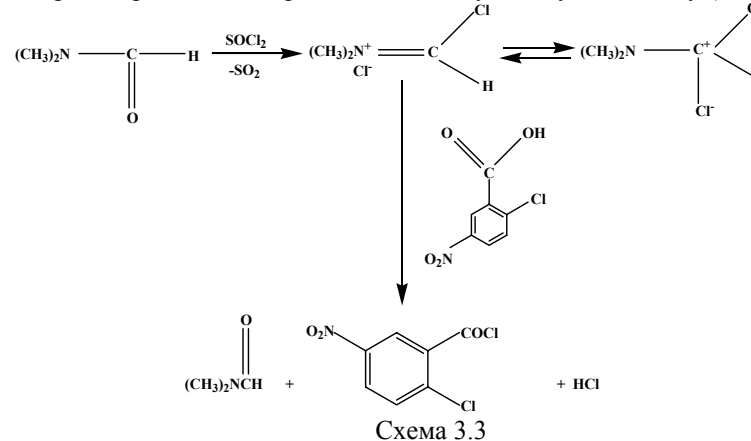


Схема 3.3

Также было изучено влияние температурных режимов проведения реакции Фриделя-Крафтса и условий разложения комплекса с $AlCl_3$ на выход и качество ХНБФ.

Таким образом в процессе совершенствования способа синтеза ХНБФ удалось получить целевой продукт с выходом 80-85%, считая на ХНБК, и содержанием основного вещества не ниже 98,5%.

3.2 Разработка способа синтеза 2-амино-5-нитробензофенона

Аминирование по Ульману проводится спиртовым раствором аммиака в запаянной трубке при температуре 160°C в течение 4 часов. Анализ данного способа получения 2-амино-5-нитробензофенона (АНБФ) выявил ряд недостатков: высокую температуру и давление, использование легковоспламеняющегося растворителя (схема 3.4). Изучение процесса аминирования ХНБФ показало, что наиболее целесообразно проводить процесс в многоатомных спиртах, таких как этиленгликоль (ЭГ), диэтиленгликоль (ДЭГ).

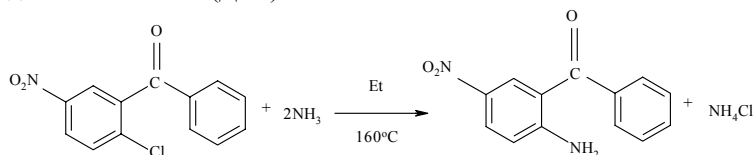


Схема 3.4

Это вызвано тем, что использование метанола или этанола в данной реакции даже при температуре 130°C приводит к повышению давления до 3 – 4 МПа за счет низкой температуры кипения этих спиртов, многоатомные же спирты кипят выше 200°C. Использование многоатомных спиртов в качестве растворителя позволяет достигнуть снижения давления при проведении реакции аминирования, повысить безопасность процесса, так как они не являются ЛВЖ. Проведение процесса в ЭГ дало неудовлетворительные результаты по выходу целевого продукта. Данные экспериментов при температуре 130°C и давлении 1,6 МПа приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Выход 2-амино-5-нитробензофенона при проведении реакции в многоатомных спиртах

Кол-во ДЭГ, мл	Кол-во ХНБФ, г	Кол-во ЭГ, г	Кол-во аммиака, г	Концентрация аммиака в ЭГ, %	Выход, %
–	13,3	117,1	10,0	7,87	66,5
–	13,0	117,1	10,5	8,22	54,0
–	13,0	117,1	12,0	9,29	55,0
130	13,0	–	10,0	7,14	74,3
130	13,0	–	9,0	6,47	93,0
130	13,0	–	10,2	7,26	86,2

Наиболее предпочтительным из многоатомных спиртов оказался ДЭГ, поскольку в нем выше растворимость исходного ХНБФ. Изучение процесса аминирования в ДЭГ показало, что аммиака необходимо растворять от 5 до 25%. На нуклеофильное замещение хлора большое влияние оказывает наличие нитрогруппы в 5 положении

бензольного кольца. Квантово-механические расчеты методом РМ 3 с использованием программы HyperChem эффективных зарядов на атоме углерода в положении 2 при наличии нитрогруппы и без нее составляют -0,004 и -0,04, соответственно. Электронная плотность на реакционном центре способствует замещению хлора на аминогруппу. Реакция аминирования проводится под давлением 1,2÷1,6 МПа, снижение давления ниже 1,2 МПа ведет к увеличению времени реакции. В процессе проведения экспериментов было установлено, что наиболее приемлемое давление для данного процесса 1,6 МПа. Исследование температурного режима процесса аминирования показало, что снижение температуры реакции ниже 120°C резко снижает выход АНБФ, повышение температуры выше 130°C не приводит к увеличению выхода целевого продукта. Также было установлено, что избыток аммиака должен быть в 4,5 – 5 раз больше, чем положено по стехиометрии, так как часть аммиака находится в газовой фазе. В этом случае, для получения максимального выхода реакцию необходимо достаточно разбавить водой в 1,75 раза. Очистку АНБФ проводили раствором соляной кислоты при температуре 90-95°C, для перевода побочно образовавшихся в ходе реакции продуктов щелочного гидролиза в гидрохлориды, которые хорошо растворяются в воде, а также для перевода образовавшихся вследствие большого избытка аммиака, оснований Шиффа в АНБФ. АНБФ, вследствие наличия электроотрицательного заместителя в 5 положении имеет очень низкую основность и не образует в этих условиях соль. Наиболее рациональным для этого оказалось использование 10% водного раствора соляной кислоты. Результаты экспериментов отработки способа получения АНБФ при температуре 130 °С, концентрации соляной кислоты 10% и времени реакции 3 часа приведены в таблице 3.2

Таблица 3.2 – Влияние параметров реакции на выход АНБФ

Кол-во ХНБФ, г	Кол-во ДЭГ, г	Кол-во NH ₃ , г	Конц. NH ₃ в ДЭГ, %	Кол-во воды для разбавления, г	Выход после очистки, %	Давление в автоклаве, МПа
32	161,6	8,5	5,00	350	58,0	1,6
32	161,5	53,9	25,00	350	70,4	1,6
17	161,5	8,5	5,00	350	64,3	1,6
32	161,5	18,5	10,28	350	85,0	1,6
32	161,5	18,5	10,28	350	83,5	1,2
32	161,5	20,0	11,01	350	82,4	1,6
32	161,5	20,0	11,01	350	64,3	1,6
32	161,5	18,5	10,28	350	75,4	1,6
32	161,5	18,5	10,28	350	84,5	1,6
32	161,5	18,5	10,28	200	83,0	1,6
32	161,5	20,0	11,01	300	70,4	1,6

Методом ВЭЖХ определены примеси – ХНБФ, ХНБК. Таким образом, в результате проведенных исследований установлены оптимальные параметры проведения процесса аминирования 2-хлор-5-нитробензофенона. Установлено, что реакция заканчивается в течение 3 часов при давлении 1,6 МПа и температуре 130°C. После очистки 2-амино-5-нитробензофенона солянокислым гидролизом, целевой продукт получен с выходом 83-85%, считая на 2-хлор-5-нитробензофенон.

3.3 Получение 2-(2-хлорацетида)-5-нитробензофенона

Получение 2-(2-хлорацетида)-5-нитробензофенона (2-ХАНБФ) осуществляют взаимодействием АНБФ хлорацетилхлоридом (ХАХ) в безводном растворителе. В качестве растворителя используют бензол, толуол, ксилол (схема 3.5).

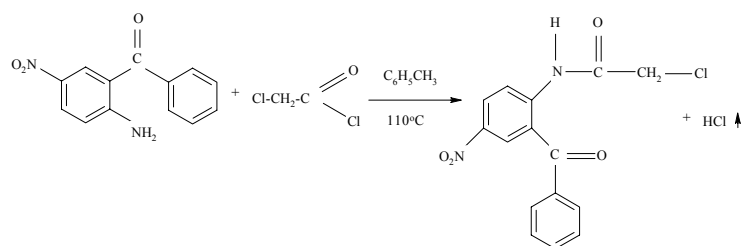


Схема 3.5

Данная реакция изучена на примере взаимодействия бензофенонов с различными заместителями, как в 7 положении, так и в 5 положении как с ХАХ, так и с бромацетилбромидом. Так, кипячение исходных реагентов в толуоле в течение 6 часов приводит к выходу 2-ХАНБФ с выходом 75-78%, а при замене толуола на ксилол выход составил 87-93%. Результаты экспериментов при температуре реакции 140°C приведены в таблице 3.3. Таким образом, удалось поднять выход 2-ХАНБФс 75-78% до 87-93%.

Таблица 3.3 – Влияние условий проведения синтеза на выход 2-ХАНБФ

Кол-во АНБФ, г	Кол-во хлорацетилхлорида, г	Кол-во ксилола, мл	Выход продукта,	
			г	%
12,1	12	100	13,8	86,6
15,5	9	120	16,3	79,9
39,7	23	300	48,7	93,2
41,5	25	300	47,5	86,8
80,5	48	500	83,2	78,5

3.4 Разработка метода синтеза нитразепама с использованием уротропина в качестве аминирующего агента

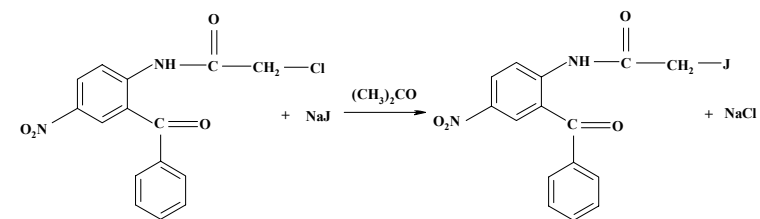
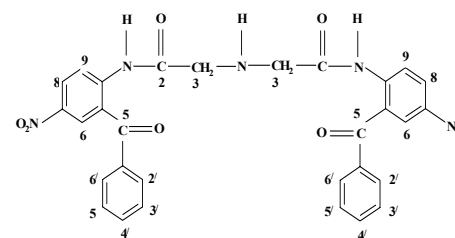


Схема 3.6

Замена хлора в 2-ХАНБФ аммиаком в доступных средах не идет, замещается только бром и иод (схема 3.6). Таким образом, на первоначальном этапе исследований была проведена замена хлора в 2-ХАНБФ на иод по реакции Филькенштейна. Выход целевого продукта составляет 96-98%. Аминирование полученного продукта проводили в растворе 1,4-диоксана при комнатной температуре барботажем аммиака, выход нитразепама составил 85-90%, считая на 2-(2-иодацетида)-5-нитробензофенон. Несмотря на хорошие выходы по стадиям синтеза, по данным ТСХ и ВЭЖХ, нитразепам содержал значительное количество примесей, основными из которых были 3-амино-6-нитро-4-фенил-2(1Н)-хинолон с содержанием более 1% и примесь не установленной структуры, содержание которой достигало 10-15%. Поскольку реакция аминирования проводится при температуре кипения, фактически в этих же условиях происходит и последующая циклизация с образованием нитразепама. Важно было установить на какой из стадий образуется эта примесь. Изучение стадий аминирования и циклизации с разделением всех образующихся продуктов показало, что неизвестная примесь образуется на стадии аминирования. Данная примесь была выделена в чистом виде. На основании данных ЯМР-спектроскопии структура соединения представляет собой димер следующей формулы:



Подбор растворителей для очистки нитразепама от примесей показал, что лучшие результаты дает перекристаллизация в 1,4-диоксане.

Но высокое содержание примесей, особенно 3-амино-6-нитро-4-фенил-2(1Н)-хинолона приводит к нескольким перекристаллизациям, при

этом нивелируется высокий выход на стадиях синтеза. Даже после 3-х перекристаллизаций не удается получить нитразепам требуемой чистоты.

Проведение аминирования с помощью уротропина привлекает тем, что не требует замены галоида в 2-галоацетиламино-5-нитробензофеноне. Однако множество мнений о ходе реакции позволило предположить участие в ней не только исходных реагентов, но и применяемого растворителя. Изучение проведения данной реакции в среде этилового спирта показало, что в присутствии хлористого аммония происходит распад молекулы уротропина, приводящий к образованию нуклеофильной частицы, которая, в отличие от аммиака, активно атакует уходящую группу. Предположительно, механизм реакции представляет собой внутримолекулярную нуклеофильную атаку на карбонильную группу. Предполагается, что эта группа является сильным нуклеофилом в этой реакции. Образование нитразепама может быть объяснено следующим механизмом (схема 3.7). Различные фрагменты распавшегося уротропина могут быть предложены как основной катализатор, т.е. аммиак или метиленимин, но внутримолекулярная C-3 депротонизация вторичной аминогруппы внутри частично распавшегося уротропина, вполне возможна, и приводит к образованию метилндиэтилового эфира.

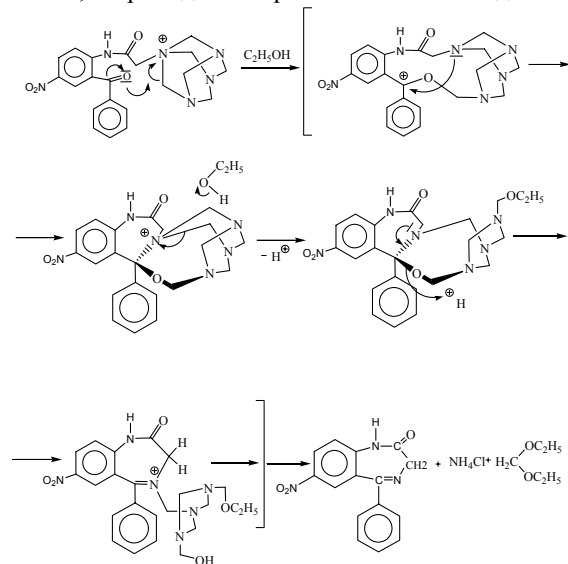


Схема 3.7

Этиловый спирт, в нашем случае, не является «инертным растворителем», так как около 2/3 его количества подвергается превращению в процессе реакции, связывая метиленовые фрагменты при распаде молекулы уротропина и выводя их из сферы реакции, образуя метилндиэтиловый эфир, тем самым, смещая равновесие в сторону

образования целевого продукта. Концентрация этилового спирта должна быть не ниже 95%, увеличение содержания в нем воды более 5% приводит к резкому падению выхода, так как 2-ХАНБФ выпадает в осадок из-за плохой растворимости в обводненных средах. Количество этилового спирта 16,0-54,0 моль на 1 моль исходного соединения обусловлено тем фактом, что он является не только растворителем, но и участвует в реакции циклизации. Увеличение его количества приводит к снижению выхода нитразепама, а уменьшение, из-за возрастания вязкости реакционной массы (часть нитразепама выпадает в осадок), усложняет процесс выделения конечного продукта. Неожиданным оказался тот факт, что замена этилового спирта на другие спирты (изопропиловый, трет-бутиловый), а также другие органические растворители (ацетонитрил, 1,4-диоксан) приводят к образованию 4-имидозолидинона, а не нитразепама, так как, вероятно, эти растворители в данных условиях не образуют диацетали.

Растворимость аммиака с увеличением температуры падает, он выделяется из реакционной массы. Для поддержания баланса аммиака, необходимого для реакции циклизации, в реакцию вводится избыток хлористого аммония в количестве 1,5-3 моля на 1 моль исходного соединения. Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения хлористого аммония приведены на рисунке 3.1.

Важную роль играет мольное соотношение уротропина и исходного продукта. Снижение количества уротропина меньше 1,5 моля снижает выход нитразепама, повышение - не имеет смысла из-за его низкой растворимости в спирте (12 г в 100 мл спирта). Он остается в осадке и не вступает в реакцию. Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения уротропина и 2-ХАНБФ приведены на рисунке 3.2.

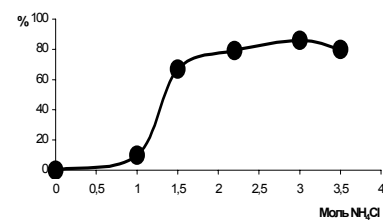


Рисунок 3.1 – Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения хлорид аммония к 2-ХАНБФ.

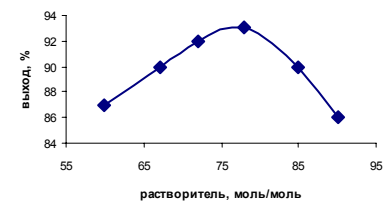


Рисунок 3.2 – Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения уротропина к 2-ХАНБФ.

Выделение и очистку нитразепама проводили через образование сернокислой соли нитразепама. Таким образом, проведенные исследования доказывают, что стадия аминирования и циклизации 2-

ХАНБФ при мольных соотношениях 2-ХАНБФ : уротропин : этанол : хлористый аммоний : серная кислота – 1 : 2,3 : 54,3 : 3,0 : 10,0 приводит, вероятно, к прохождению процесса по другому механизму, в обход образования вышеприведенных структур, и, как следствие, к образованию конечного продукта с выходом 86-90% без образования побочных продуктов.

3.5 Разработка эффективного способа синтеза нитразепама из 2-хлор-5-нитробензофенона

Синтез нитразепама из 2-хлор-5-нитробензофенона осуществляется по схеме (3.8):

Данный способ предполагает изучение двух стадий – взаимодействие ХНБФ с этилендиамином (ЭД) и окисление 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина (2,3-ДНФБ) до нитразепама.

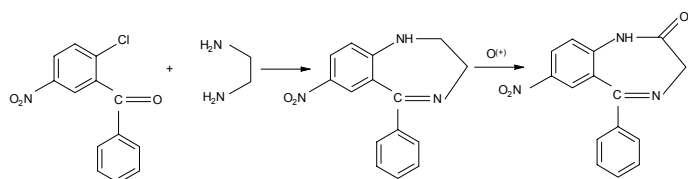


Схема 3.8

3.5.1 Разработка способа и условий получения 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина

Получали данное соединение взаимодействием ХНБФ и ЭД в среде пиридина. Нагревание реакционной смеси в течение 5 часов приводит к нуклеофильному замещению атома хлора в ХНБФ и циклизации исходных продуктов в целевой продукт с выходом 60% (схема 3.9).

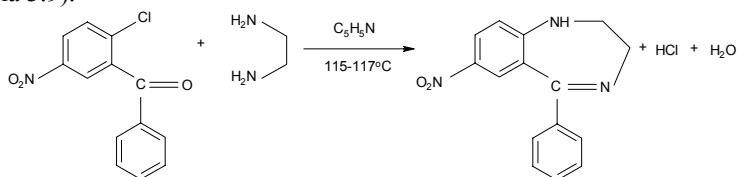


Схема 3.9

Проведение реакции циклизации в пиридине приводит к тому, что в реакционной массе образуются основания Шиффа не выделенные в кристаллическом виде, и образующие при гидролизе 2-(2-аминоэтиламино)-5-нитробензофенон, которые, в свою очередь, после циклизации в пиридине образуют целевой продукт, что и обуславливает дополнительное повышение выхода на 30%.

Таким образом, синтез 2,3-ДНФБ требовал разработки такого процесса получения, который отличался бы доступным сырьем и имел

хороший выход целевого продукта. Изучение влияния природы растворителя на процесс получения 2,3-ДНФБ показало, что при этом изменяется не только выход целевого продукта, но и структура побочных продуктов. Проведение реакции взаимодействия ХНБФ с ЭД в апротонном пиридине приводило к образованию значительного количества 2,2'-этилендиаминобис-(5-нитробензофенона), а проведение реакции в ацетоне приводит к образованию основания Шиффа. Наиболее подходящим для проведения этой реакции оказалось применение протонного растворителя, а именно, изопропилового спирта (ИПС), который обеспечивал не только хорошую растворимость в нем реагирующих веществ, но и протекание реакции циклизации в нужном направлении с выделением конечного продукта с высоким выходом непосредственно из реакционной массы. Определяющим выход и наличие побочных продуктов при циклизации в ИПС является соотношение реагентов. Реакция циклизации проводится при следующем мольном соотношении ХНБФ : ЭД : ИПС : вода – 1 : 3,9 : 13,7 : 116; выход 2,3-ДНФБ составляет 98%. При недостаточном количестве ЭД происходит преимущественное образование 2,2'-этилендиаминобис-(5-нитробензофенона). При избытке ЭД идет образование значительного количества основания Шиффа. Ниже на рисунке 3.3 представлена зависимость конверсии исходного продукта, образования полупродуктов и конечного продукта от времени реакции.

Таким образом разработан способ синтеза 2,3-ДНФБ взаимодействием ХНБФ с ЭД в среде ИПС с выходом 98% считая на ХНБФ

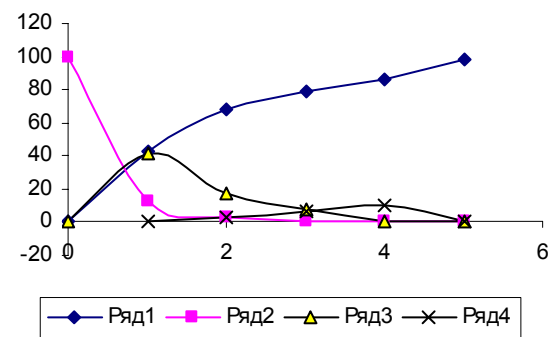


Рисунок 3.3– Зависимость конверсии исходного продукта, образования полупродуктов и конечного продукта от времени реакции
1- 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин;
2 – 2-хлор-5-нитробензофенон;

3 – 2-(2-аминоэтиламино)-5-нитробензофенон;

4 – основание Шиффа между этилендиамином и 2-(2-аминоэтиламино)-5-нитробензофеноном.

3.5.2 Разработка эффективного способа синтеза нитразепама окислением 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина хромовыми смесями

В качестве окислителей использовались перманганат калия, диоксид магния, диацетат ртути, трехокись хрома в ледяной уксусной кислоте и ацетоне. Выход целевого продукта не превышал 24%. Отмечено, что при проведении реакции окисления в ацетоне наряду с нитразепамом выделено большое количество исходного вещества, не вступившего в реакцию. Изучение процесса окисления соединениями шестивалентного хрома в серной кислоте и среде органического растворителя показало, что лучшие результаты получаются при использовании в качестве окислителя насыщенный водный раствор бихромата натрия, концентрированной H_2SO_4 в среде ацетона или ацетонитрила при температуре 18-20°C (схема 3.10).

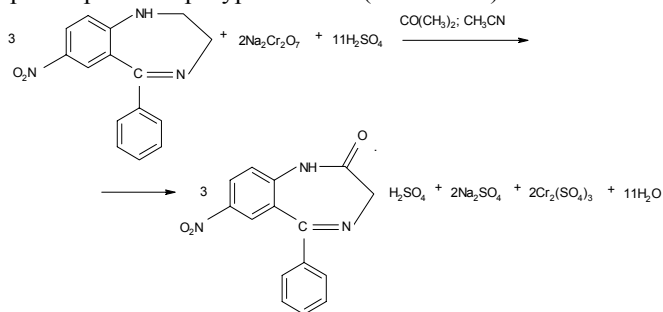


Схема 3.10

Бихромат натрия для данной реакции был выбран вследствие того, что он имеет очень хорошую растворимость в воде при комнатной температуре. Исходный продукт очень хорошо растворяется в ацетоне и ацетонитриле при температуре 18-20°C. Эти два факта позволяют проводить окисление в гомогенной среде. Наилучшие результаты получены в случае параллельной дозировки водного раствора бихромата натрия и исходного 2,3-ДНФБ в смесь ацетона или ацетонитрила с серной кислотой.

Получаемая по этой реакции сернокислая соль нитразепама суспензируется в воде и нейтрализуется до pH 3-3,5. При этом сульфаты хрома и натрия переходят в раствор, а нитразепам выпадает в осадок. После фильтрации и сушки выход составляет 90-95% при содержании основного вещества не ниже 99,3-99,5%. Влияние соотношения бихромата натрия и 2,3-ДНФБ на выход и качество нитразепама представлено на рисунке 3.4.

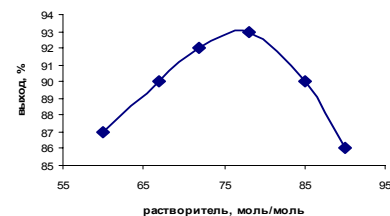


Рисунок 3.4– Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения бихромата натрия к 2,3-ДНФБ

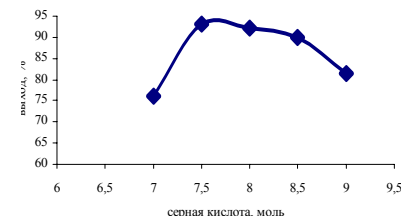


Рисунок 3.5– Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения серной кислоты к 2,3-ДНФБ

Уменьшение количества окислителя – соединений хрома и серной кислоты – приводит к накоплению в продуктах реакции исходного 2,3-ДНФБ из-за его неполного окисления, а увеличение приводит к образованию комплекса исходного 1,4-бензодиазепина и хромовой кислоты, выпадающего в осадок, что также приводит к накоплению в продуктах реакции исходного продукта. Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения серной кислоты и 2,3-ДНФБ приведены на рисунке 3.5.

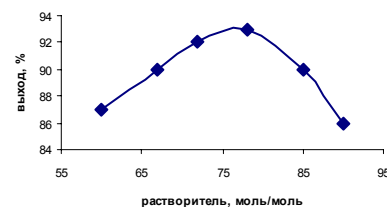


Рисунок 3.6– Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения растворителя и 2,3-ДНФБ

Проведение реакции окисления в среде ацетона или ацетонитрила обусловлено тем, что они хорошо смешиваются с водой, благодаря этому, образующиеся при реакции неорганические соли переходят в маточник, а сульфат нитразепама выпадает в осадок. Переход сульфата нитразепама в гетерофазу способствует сдвигу реакции в сторону конечного продукта. Зависимость выхода нитразепама от мольного соотношения растворителя и 2,3-ДНФБ приведены на рисунке 3.6.

Уменьшение количества растворителя приводит к увеличению вязкости реакционной массы, тем самым к образованию застойных зон, что приводит к загрязнению конечного продукта исходным веществом. Увеличение количества растворителя экономически нецелесообразно.

Обращает на себя внимание специфичность окисления диазепинового цикла по положению 2, хотя можно было предположить, что наряду с этим будет окисляться положение 3. Для выяснения причин специфичности процесса мы выполнили квантово-химические расчеты 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина методом РМ 3 с использованием программы HyperChem. Эффективные заряды на атомах углерода в положении 2 и 3 составляют -0,047 и -0,112 соответственно, т.е. электронная плотность на реакционных центрах, напротив, должна способствовать предпочтительному взаимодействию окислителя по положению 3. Расчет теплот образования двух различных продуктов окисления привел к значениям $\Delta H_f^\circ = 207$ кДж/моль и $\Delta H_f^\circ = 250$ кДж/моль для соединений 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-она и 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-3-она, соответственно. Следовательно, термодинамические характеристики продуктов благоприятствуют образованию нитразепама. Более того, анализ локализации высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) показывает, что соответствующая ей электронная плотность близка к нулю вблизи положения 3 и весьма значительна в положении 2 (рис. 3.7). Поскольку окислитель взаимодействует прежде всего с ВЗМО, то наблюдаемая специфичность процесса связана с орбитальным и термодинамическим контролем реакционной способности.

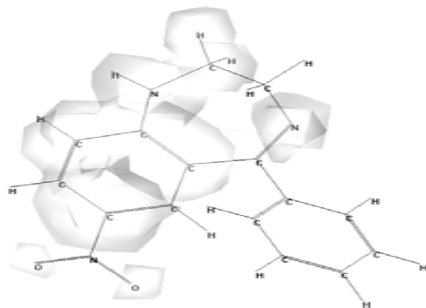


Рисунок 3.7 – Заполнение верхних молекулярных орбиталей в 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепине

Квантово-механические расчеты и расчеты теплоты образования подтверждаются результатами анализа полученного продукта методом ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, из рассмотренных выше двух способов синтеза нитразепама, наиболее эффективным является синтез из ХНБФ, но синтез 1,4-бензодиазепин-2-онов с использованием уротропина позволяет получать продукты с практически любыми заместителями в 7 положении.

3.6 Разработка способа очистки нитразепама

Несмотря на то, что нитразепам получается высокого качества по температуре плавления и содержанию основного вещества, он не соответствует требованиям фармакопейной статьи ФС 42-2137-98 по ряду показателей. В связи с этим был разработан эффективный метод очистки нитразепама через образование гидрохлорида нитразепама в ацетоне с последующей нейтрализацией в дистиллированной воде.

Таким образом, в процессе исследования и отработки способа синтеза нитразепама из ХНБФ был разработан достаточно дешевый и перспективный способ, позволяющий иметь высокие выходы на каждой из стадий и высокое качество получаемого продукта. Выход целевого продукта составляет 88-90% считая на ХНБФ. Синтез нитразепама не требует высоких температур, в нем используется доступное и достаточно дешевое сырье и растворители, что позволяет реализовать данный способ в промышленном масштабе.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные способы синтеза нитразепама, заключающиеся в аминировании 2-(2-хлорацетиламино)-5-нитробензофенона уротропином, конденсации 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиамином с последующим окислением полученного 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина бихроматом натрия в серной кислоте до нитразепама. Выход нитразепама составил не менее 93%.
2. Показано, что определяющую роль в образовании нитразепама играет состав реакционной смеси при аминировании 2-(2-хлорацетиламино)-5-нитробензофенона уротропином. Изменение найденного оптимального соотношения реагентов может направить реакцию в сторону образования побочных продуктов.
3. Разработан метод синтеза 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина конденсацией 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиамином в изопропиловом спирте с последующей обработкой реакционной массы горячей водой. Исследование реакции конденсации показало возможность образования ряда побочных продуктов при изменении состава реагентов и среды проведения реакции. Оптимальное соотношение реагентов составляет: 2-хлор-5-нитробензофенона: этилендиамин : изо-пропиловый спирт : вода – 1 : 4 : 13,7 : 116.
4. Впервые установлены продукты реакции аминирования 2-(2-хлорацетиламино)-5-нитробензофеноном уротропином, в частности, метилдиэтиловый эфир, что показало участие этилового спирта в реакции аминирования 2(2-хлорацетиламино)-5-нитробензофенона уротропином.

5. Разработаны методы эффективного выделения и очистки нитразепама, заключающиеся в переводе нитразепама в гидрохлорид с последующим его переводом в основание, что позволило предложить способ получения нитразепама для отработки на пилотной установке.
6. Методом орбитального контроля (ВЗМО) доказана селективность окисления 1,2-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина во 2 положение.
7. Результаты работы легли в основу опытно-промышленного производства нитразепама мощностью 1000кг/год на Бийском олеумном заводе.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Пат. 2061678 РФ МКИ С 07 С 225/2. Способ получения 2-амино-5-нитробензофенона / В.П.Севодин, **В.Н.Аникеев**. – №5042019/0. Заявл. 14.05.92; Опубл. 10.06.96.Бюл.№16.
2. Пат. 2136285 РФ МКИ С 07 Д 243/16. Способ получения лекарственного препарата нитразепам – 1,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она / А.И. Петрунин, **В.Н. Аникеев**, М.Т. Килин, П.М Брыляков, Р.Д. Коростелев, В.И Ютяев, Ю.Н. Жуков, А.А. Ананьин. – №96107474; Заявл. 29.04.96; Опубл. 10.09.99. Бюл.№25.
3. Пат. 2150467 РФ МКИ С 07 Д 243/16. Способ получения 1,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она / А.И.Петрунин, **В.Н. Аникеев**, М.Т.Килин, Ю.Н. Жуков. – №98100341; Заявл. 06.01.98; Опубл. 10.06.2000.Бюл.№16.
4. **Аникеев В.Н.** Использование этилендиамина в синтезе нитразепама / В.Н.Аникеев, Ю.Н.Жуков, А.И.Петрунин, М.Т.Килин. // Материалы региональной научно-практической конференции «Наука и технологии: реконструкция и конверсия предприятий». – Бийск, 2000. –С. 134.
5. **Аникеев В.Н.** Способ синтеза нитразепама. Аминирование 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенона гексаметилентетраминном / В.Н.Аникеев, А.И.Петрунин, М.Т.Килин, Ф.В.Гусс // Хим.-фарм.ж.,2004. – №5. –С. 32-34.
6. **Аникеев В.Н.** Способ синтеза нитразепама взаимодействием 2-хлор-5-нитробензофенона с этилендиаминном / В.Н.Аникеев, А.И.Петрунин, Ю.Н.Жуков, М.Т.Килин, Ф.В.Гусс // Хим.-фарм.ж., 2005. – №12. –С. 35-36.
7. **Аникеев В.Н.** Разработка эффективных способов синтеза 1,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она / Аникеев В.Н., Жуков Ю.Н., Лобанова А.А. // Ползуновский вестник, –Барнаул, 2006. – №2,– Т.1. –С.125-128.