

## КИНЕТИКА АЦИЛИРОВАНИЯ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-4-ФЕНИЛАМИНОПИПЕРИДИНА ХЛОРИСТЫМ ПРОПИОНИЛОМ В НЕВОДНЫХ СРЕДАХ

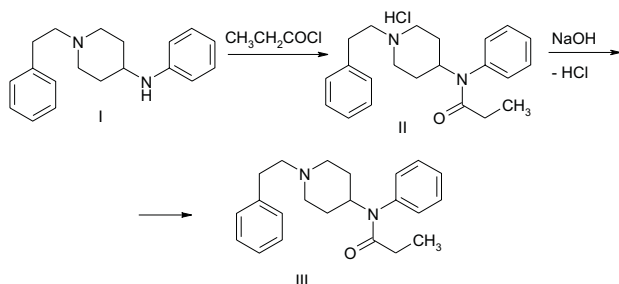
ФГУП “Государственный НИИ органической химии и технологии”, Москва, Россия

В работе представлены результаты исследования кинетики ацилирования 1-(2-фенилэтил)-4-фениламинопиперидина хлористым пропионоилом в неводных средах с образованием фентанила гидрохлорида. В качестве метода исследования использована высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Установлено, что реакция следует второму кинетическому порядку. Определены кинетические и активационные параметры реакции.

**Ключевые слова:** фентанил, кинетика реакции, наблюдаемая константа скорости, энергия активации, хлористый пропионил, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Фентанил, 1-(2-фенилэтил)-4-(N-пропионилфениламино)пиперидин, является одним из важнейших наркотических анальгетиков короткого действия, агонистом  $\mu$ -опиатных рецепторов, по анальгезирующему действию в 100 раз превосходит морфин. Фентанил применяется для премедикации при разных видах наркоза, послеоперационной анальгезии, в сочетании с дроперидолом используется для проведения нейролептанальгезии [1], а также для купирования боли при инфаркте миокарда, стенокардии, травмах. Лекарственной формой является 0,005 % раствор для инъекций. Фентанил также используется в виде пластырей (трансдермальный путь введения) для снятия болей у онкологических больных [2].

Фентанил обычно получают ацилированием 1-(2-фенилэтил)-4-фениламинопиперидина (I) (далее амина) хлористым пропионоилом с образованием фентанила гидрохлорида (II) [3 – 7]. Затем соль переводят в основание (III). Кинетические исследования реакции образования (II) из (I) до настоящего времени не проводились.



Поскольку в литературе практически отсутствуют публикации, посвященные кинетике взаимодействия вторичных аминов с хлорангидридами карбоновых кислот, нами была изучена литература по кинетике ацилирования первичных аминов (производных анилина), как модельной для данного типа реакций [8 – 20]. Так, при ацилировании анилина хлористым бензоилом (получение бензанилида) в неполярных средах скорость реакции оценивали по накоплению гидрохлорида анилина в реакционной массе, содержание которого определяли аргентометрически [8, 9].

В [10 – 15] при исследовании кинетики ацилирования ароматических аминов хлорангидридами карбоновых кислот исследовалось влияние пространственных факто-

ров на реакционную способность аминов (производных бифенила) и хлорангидридов кислот, а также влияние среды на скорость реакции. Авторы определяли изменение концентрации непроацилированного амина путем потенциометрического титрования нитритом натрия. Реакцию прерывали добавлением в реакционную смесь метанольного раствора аммиака. Установлено, что реакция следует второму кинетическому порядку. Определены константы скорости, энергии и энтропии активации реакций.

Для изучения кинетики ацилирования аминов в работе [16] предложено использовать кристаллолюминесценцию, которая возникает при кристаллизации бензанилида (продукта реакции).

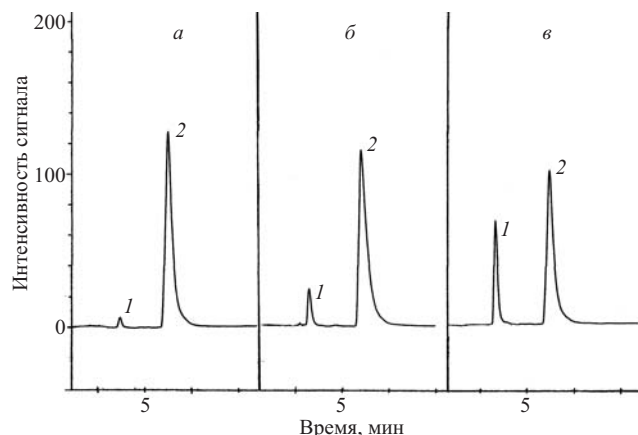
В работах [17 – 20] представлены данные по изучению влияния среды реакции на скорость ацилирования анилина хлористым бензоилом. В качестве растворителей были использованы мезитилен, *o*-ксилол, хлорбензол, диэтиловый эфир, диоксан, этилацетат, хлороформ, толуол, бензол, гексан, октан, ацетонитрил и др. Скорость реакции оценивали по изменению концентрации непрореагировавшего анилина, которую определяли колориметрически после диазотирования проб реакционной массы.

В настоящей работе нами впервые изучена кинетика ацилирования 1-(2-фенилэтил)-4-фениламинопиперидина хлористым пропионоилом с целью определения основных условий процесса получения фентанила гидрохлорида.

### Экспериментальная часть

В работе использовали 1-(2-фенилэтил)-4-фениламинопиперидин (амин) с массовой долей основного вещества не менее 99,0 % производства ФГУП “ГосНИИ-ОХТ”; хлористый пропионил по ТУ 6-09-08-937-83, ч. и фирмы “Merck” (Германия); фентанил, отвечающий требованиям ФСП 42-0131-2951-02 [21]; в качестве растворителей применяли свежеперегнанные толуол по ГОСТ 5789-78 и бензол по ГОСТ 5955-75.

Скорость реакции оценивали по изменению концентрации амина и образующегося фентанила гидрохлорида в реакционной смеси, которые определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). С этой целью была разработана методика определения фентанила и амина в неводных растворителях в нормаль-



**Рис. 1.** Хроматограмма реакционной смеси: 1 — фентанила гидрохлорид; 2 — 1-(2-фенилэтил)-4-фениламинопиперидин (амин); а, б, в — конверсия амина 5, 15 и 30 % соответственно.

но-фазном варианте. Анализ проводили на жидкостном хроматографе фирмы “Кнауер” (Германия) с УФ-детектором (аналитическая длина волны 215 нм), использовали колонку “Диасорб-130-Нитрил” (150 × 4 мм, 7 мкм); подвижная фаза — смесь изопропилового спирта, гексана, ледяной уксусной кислоты и диэтиламина (10:40:0,35:0,1); скорость потока подвижной фазы 1,0 мл/мин; объем вводимых проб 20 мкл. Используемые реактивы: спирт изопропиловый по ГОСТ 9805–84, гексан по ТУ 2631-003-05807999–98, х.ч., диэтиламин свежеперегнанный по ТУ 6-09-68–79, кислота уксусная ледяная фирмы “Merck”, метанол по ГОСТ 6995–77, х.ч.

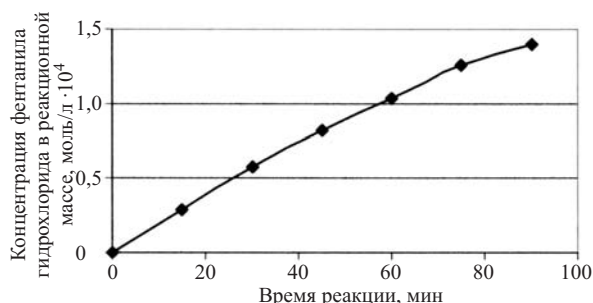
Температуру реакции поддерживали при помощи термостата U3 (производство Германия), погрешность поддержания температуры ± 0,05 °С.

#### Описание типичного эксперимента (растворитель – толуол, температура 50 °С)

В мерных колбах вместимостью 25 мл готовят раствор амина с концентрацией  $1,028 \cdot 10^{-3}$  моль/л и раствор хлористого пропионила с концентрацией  $6,88 \cdot 10^{-4}$  моль/л в толуоле. В четырехгорлый реактор, снабженный рубашкой, мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и термометром, помещают 25 мл раствора амина, включают мешалку и нагревают раствор до температуры реакции. После этого в реактор при работающей мешалке быстро вводят 25 мл раствора хлористого пропионила, нагретого до температуры реакции, и сразу же начинают отсчет времени. Пробы реакционной смеси по 1 мл отбирают через каждые

Таблица 1  
**Кинетические параметры реакции ацилирования амина хлористым пропионом в среде толуола при 50 °С**

Время реакции, мин	Концентрация в реакционной смеси, моль/л · 10 <sup>4</sup>		$k_{\text{набл}}^*$ , л/(моль · с)
	амин	фентанила гидрохлорид	
0	5,14	–	–
15	4,85	0,29	0,196
30	4,56	0,58	0,212
45	4,32	0,82	0,214
60	4,11	1,03	0,216
75	3,88	1,26	0,229
90	3,74	1,40	0,223



**Рис. 2.** Зависимость концентрации фентанила гидрохлорида в реакционной массе от времени реакции.

15 мин в течение 2 ч. Реакцию останавливают добавлением спирта метилового в 3-кратном мольном избытке по отношению к хлористому пропионилу. Каждую пробу хроматографируют в указанных выше условиях не менее 3 раз. На рис. 1 представлена типичная хроматограмма реакционной смеси.

На хроматограммах измеряют площади пиков амина и фентанила гидрохлорида. По калибровочным кривым находят концентрацию веществ в растворе.

В табл. 1 приведены результаты, полученные в типичном опыте, с использованием следующих начальных концентраций реагентов: амин ( $a_0$ ) —  $5,14 \cdot 10^{-4}$  моль/л; хлористый пропионил ( $b_0$ ) —  $3,44 \cdot 10^{-4}$  моль/л.

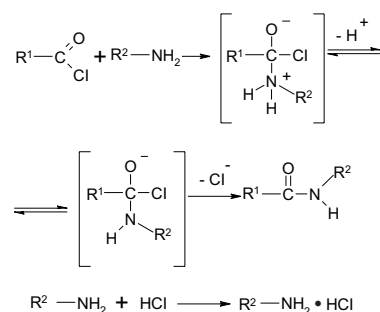
Наблюдаемые константы скорости реакции рассчитывали по стандартной формуле для необратимых реакций второго кинетического порядка.

Кинетические кривые реакции ацилирования амина хлористым пропионом, полученные в типичном опыте, представлены на рис. 2–4.

Все статистические расчеты выполнены в соответствии с ГФ XI [22] для доверительной вероятности  $P = 0,95$ .

#### Результаты и их обсуждение

По данным литературы [10–15] реакция взаимодействия ароматических аминов с хлорангидридами кислот протекает по следующей схеме:



Исходный амин является не только реагентом, но и акцептором хлористого водорода, образующегося в процессе реакции, вследствие чего в работах [10–15] был использован избыток амина по отношению к хлорангидриду кислоты (2:1).

Однако в предварительных опытах нами установлено, что реакция получения фентанила гидрохлорида протекает следующим образом:

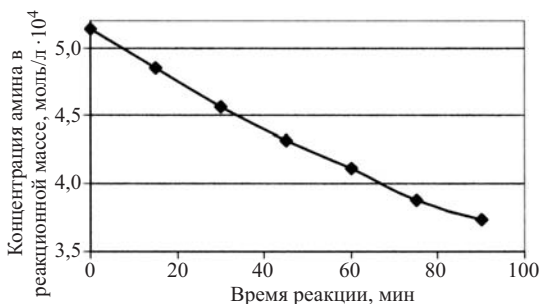


Рис. 3. Зависимость концентрации амина в реакционной массе от времени реакции.

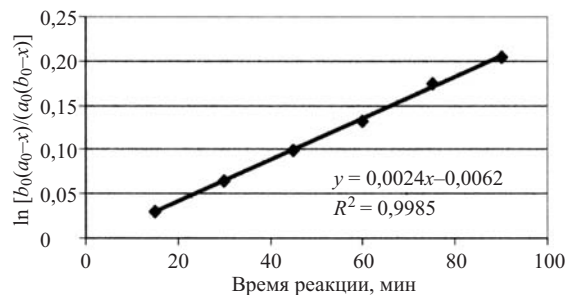
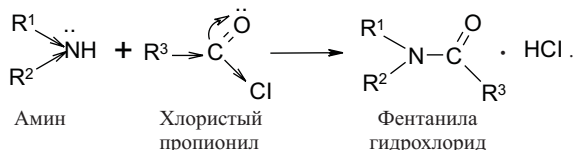


Рис. 4. Зависимость  $\ln[b_0(a_0 - x)/a_0(b_0 - x)]$  от времени реакции



Акцептором хлористого водорода является фентанил. Образующийся при этом фентанила гидрохлорид, ввиду низкой растворимости в толуоле (бензоле), выпадает в осадок.

В качестве растворителя были изучены толуол, предложенный в работах [3, 4] для реакции взаимодействия амина с хлористым пропионом в процессе синтеза фентанила, и бензол, предложенный в работах [5 – 7].

Реакцию проводили в жидкой фазе, для чего предварительно определили растворимость фентанила гидрохлорида в толуоле и бензоле. Растворимость фентанила гидрохлорида в обоих растворителях при комнатной температуре составила  $5,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л, поэтому при изучении кинетики ацилирования были использованы

растворы амина и хлористого пропионила с начальной концентрацией от  $2,14 \cdot 10^{-4}$  до  $5,16 \cdot 10^{-4}$  моль/л.

Полученные значения наблюдаемых констант скорости ( $k_{\text{набл}}$ ), энергии активации ( $E_a$ ) и параметры уравнения Аррениуса [ $\ln A$ ;  $b = -E_a/R$ , где  $R$  — газовая постоянная, Дж/(моль · К)] для реакции ацилирования амина в толуоле при температурах от 20 до 60 °С представлены в табл. 2.

Текущую концентрацию фентанила гидрохлорида в реакционной массе ( $x$ , моль/л) определяли при помощи калибровочной кривой по площади пика фентанила гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора либо как разницу между начальным и текущим значением концентрации амина в растворе:

$$x = a_0 - a_t$$

Концентрацию амина в реакционной смеси в момент времени  $t(a_t)$  определяли при помощи калибровочной кривой по площади пика амина на хроматограмме испытуемого раствора.

Таблица 2

Кинетические и активационные параметры реакции ацилирования амина хлористым пропионом в среде толуола при 20 – 60 °С

Начальная концентрация в растворе, моль/л · 10 <sup>4</sup>		Температура, °С	$k_{\text{набл}}^*$ , л/(моль · с)	$r$	$\ln A$	$b$	$E_a$ , кДж/моль
амин ( $a_0$ )	хлористый пропионил ( $b_0$ )						
2,14	4,30	20	$0,043 \pm 0,004$	0,992	$18,09 \pm 0,36$	$6229 \pm 113$	$51,78 \pm 0,94$
		30	$0,087 \pm 0,013$	0,996			
		40	$0,157 \pm 0,012$	0,988			
		50	$0,316 \pm 0,029$	0,989			
		60	$0,547 \pm 0,028$	0,989			
4,28	2,15	20	$0,044 \pm 0,003$	0,990	$18,19 \pm 0,59$	$6232 \pm 183$	$51,81 \pm 1,52$
		30	$0,089 \pm 0,005$	0,991			
		40	$0,171 \pm 0,015$	0,984			
		50	$0,289 \pm 0,021$	0,982			
		60	$0,594 \pm 0,025$	0,996			
5,14	3,44	20	$0,032 \pm 0,002$	0,995	$17,64 \pm 0,71$	$6180 \pm 221$	$51,38 \pm 1,84$
		30	$0,061 \pm 0,003$	0,999			
		40	$0,136 \pm 0,013$	0,994			
		50 **	$0,215 \pm 0,012$	0,998			
		60	$0,402 \pm 0,018$	0,990			
3,43	5,16	20	$0,036 \pm 0,003$	0,997	$18,99 \pm 0,44$	$6543 \pm 138$	$54,41 \pm 1,14$
		30	$0,074 \pm 0,002$	0,994			
		40	$0,153 \pm 0,011$	0,988			
		50	$0,267 \pm 0,012$	0,996			
		60	$0,540 \pm 0,044$	0,987			

\* —  $k_{\text{набл}}$  рассчитаны из 6 параллельных результатов анализа.

\*\* — типичный опыт.

## Кинетические и активационные параметры реакции ацилирования амина хлористым пропионолом в среде бензола при 20 – 60 °С

Начальная концентрация в растворе, моль/л · 10 <sup>4</sup>		Температура, °С	$k_{\text{набл}}^*$ , л/(моль · с)	$r$	$\ln A$	$b$	$E_a$ , кДж/моль
амин ( $a_0$ )	хлористый пропионил ( $b_0$ )						
4,28	2,15	20	0,077 ± 0,002	0,996	15,27 ± 0,71	5233 ± 223	43,51 ± 1,85
		30	0,131 ± 0,013	0,978			
		40	0,256 ± 0,012	0,993			
		50	0,367 ± 0,013	0,996			
		60	0,670 ± 0,011	0,999			

\* —  $k_{\text{набл}}$  рассчитаны из 6 параллельных результатов анализа.

Как следует из кинетических данных, представленных в табл. 2, при любых мольных соотношениях амина и хлористого пропионила наблюдаемая константа скорости второго порядка остается постоянной, что подтверждает второй кинетический порядок реакции ацилирования амина хлористым пропионолом. Температурная зависимость наблюдаемой константы скорости реакции подчиняется уравнению Аррениуса.

Полученные значения наблюдаемых констант скорости ацилирования амина хлористым пропионолом согласуются с кинетическими данными, представленными в литературе для реакции анилина с ацетил- и бензоилхлоридами [8 – 10, 16 – 18]. Кинетические и активационные параметры реакции ацилирования амина хлористым пропионолом в среде бензола представлены в табл. 3.

При замене толуола на бензол имеет место незначительное увеличение наблюдаемой константы скорости ацилирования и уменьшение энергии активации реакции, о чем ранее сообщалось в работах [16, 17]. Такая закономерность, вероятно, объясняется тем, что толуол, в отличие от бензола, обладает дипольным моментом и способен к сольватации реагирующих веществ.

Учитывая, что бензол по токсическому действию на ЦНС и кроветворные органы превосходит толуол и, кроме того, является более пожаровзрывоопасным, для синтеза фентанила целесообразно использовать толуол.

Ацилирование амина необходимо проводить в 5 % избытке хлористого пропионила с поддержанием температуры в реакторе на уровне, не превышающем 20 – 22 °С. В указанных условиях ацилирование протекает практически полностью с выходом фентанила гидрохлорида, близким к количественному.

## ЛИТЕРАТУРА

- И. К. Данусевич, *Фармакотерапия в хирургии*, Справочник, Высшейшая школа, Минск (1992), с. 352.
- L. E. Edinboro, A. Poklis, D. Trautman, et al., *J. Forensic Sci.*, **42**, 741 – 743 (1997).
- Патент США 3141823; *Chem. Abstr.*, **62**, 14634e (1964).
- Патент Венгрии 157325; *Chem. Abstr.*, **73**, 25305y (1970).
- Патент Польши 72416; *Chem. Abstr.*, **84**, 43865n (1976).
- A. Jończyk, M. Małozza, M. Jawdosiuk, et al., *Przemysł Chem.*, **57**(3), 131 – 134 (1978).
- A. Jończyk, M. Jawdosiuk and M. Małozza, *Przemysł Chem.*, **57**(4), 180 – 182 (1978).
- G. H. Grant and C. N. Hinshelwood, *J. Chem. Soc.*, 1351 – 1357 (1933).
- E. Williams and C. N. Hinshelwood, *J. Chem. Soc.*, 1079 – 1084 (1934).
- Л. М. Литвиненко, А. П. Греков, *Вопросы химической кинетики, катализа и реакционной способности*, Изд. АН СССР, Москва (1955), сс. 860 – 871.
- Л. М. Литвиненко, С. В. Цукерман, А. П. Греков, *Докл. АН СССР*, **101**(2), 265 – 268 (1955).
- Л. М. Литвиненко, А. П. Греков, *Журн. общ. химии*, **26**(12), 3391 – 3399 (1956).
- Л. М. Литвиненко, А. П. Греков, *Журн. общ. химии*, **27**(1), 234 – 239 (1957).
- Л. М. Литвиненко, Р. С. Чешко, А. Д. Гофман, *Журн. общ. химии*, **27**(3), 758 – 765 (1957).
- Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, *Докл. АН СССР*, **118**(2), 321 – 324 (1958).
- Г. П. Сафонов, В. Я. Шляпинтох, С. Г. Энтеллис, *Докл. АН СССР*, **157**(6), 1451 – 1454 (1964).
- Н. К. Воробьев, Л. К. Курицын, *Изв. вуз. СССР, Химия и хим. технол.*, **VI**(4), 591 – 596 (1963).
- Н. К. Воробьев, Л. К. Курицын, *Изв. вуз. СССР, Химия и хим. технол.*, **VII**(1), 34 – 40 (1964).
- Л. К. Курицын, Н. К. Воробьев, *Изв. вуз. СССР, Химия и хим. технол.*, **VII**(3), 400 – 405 (1964).
- Н. К. Воробьев, Л. К. Курицын, *Изв. вуз. СССР, Химия и хим. технол.*, **VII**(6), 930 – 934 (1964).
- ФСП 42-0131-2951-02, “Фентанил”.
- Государственная фармакопея СССР*, XI изд., вып. 1, Медицина, Москва (1987), сс. 199 – 207.

Поступила 19.06.08

## KINETICS OF 1-(2-PHENYLETHYL)-4-PHENYLAMINOPIPERIDINE ACYLATION BY PROPIONYL CHLORIDE IN NONAQUEOUS SOLUTIONS

U. A. Murashova, L. V. Skalkina, E. N. Glukhan, and S. K. Smirnov

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Federal Scientific Center, Moscow, Russia

Kinetics 1-(2-phenylethyl)-4-phenylaminopiperidine acylation with propionyl chloride in nonaqueous solutions, followed by formation of fentanyl hydrochloride, have been experimentally studied using high performance liquid chromatography (HPLC). It is established that the reaction has a second order and the parameters of reaction activation and kinetics have been determined.

**Key words:** Fentanyl, reaction kinetics, rate velocity, activation energy, propionyl chloride, high performance liquid chromatography