

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2006

П. В. Казаков, С. Н. Голосов

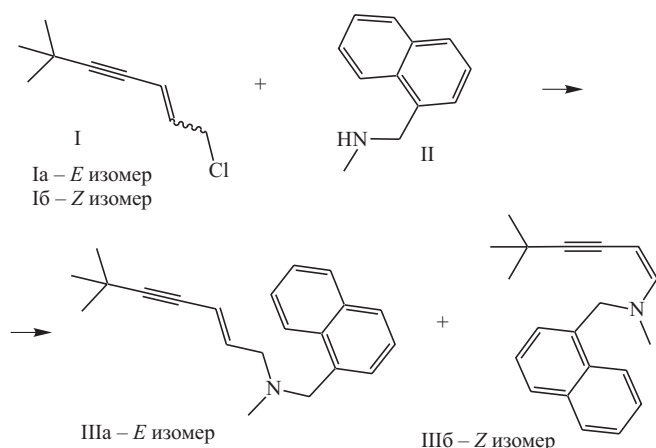
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРИМЕСЕЙ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ТЕРБИНАФИНА

ФГУП Государственный НИИ органической химии и технологии, Москва

Для контроля чистоты субстанции тербинафина осуществлена идентификация методом ТСХ основных примесей, образующихся при получении тербинафина (гидрохлорид (*E*)-*N*-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-*N*-метилнафт-1-илметиламина) алкилированием *N*-метилнафт-1-илметиламина (II) 1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ином (I). Для доказательства образования в качестве примесей при получении тербинафина *N*-метил-*N,N*-ди(метилнафт-1-ил)амин, *N*-метилнафт-1-илметиламина, *N*-метилнафт-2-илметиламина, (*E*)-*N*-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-*N*-метилнафт-1-илметиламина, (*Z*)-*N*-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-*N*-метилнафт-1-илметиламина, (*E*)-*N*-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-*N*-метилнафт-2-илметиламина, (*Z*)-*N*-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-*N*-метилнафт-2-илметиламина они были получены встречным синтезом.

Открытие антимикотических свойств тербинафина, соединения из ряда аллиламинов, позволило полностью излечивать грибковые заболевания, избегая многих побочных эффектов. Однако тербинафин остается в ряду наиболее дорогих лекарств, поэтому разработка доступных методов получения этого соединения является актуальной задачей, при этом на первое место выдвигается получение субстанции высокой чистоты, необходимой для приготовления лекарственных препаратов. Для контроля чистоты субстанции тербинафина необходимо знать все побочные продукты, которые образуются в процессе его получения.

Ранее нами было предложено получать гидрохлорид (*E*)-*N*-6,6-триметил-*N*-(нафт-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (гидрохлорид тербинафина) конденсацией (*E*)-1-хлор-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ина (I) с *N*-метилнафт-1-ил-метиламином (II) [1].

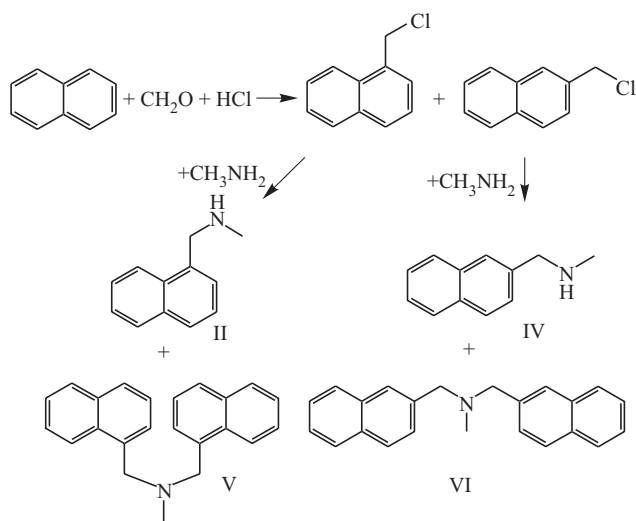


Было показано, что в процессе получения тербинафина наряду с целевым (*E*)-изомером IIIa образуется минорное количество (*Z*)-изомера (IIIb) [1]. Причем соотношение продуктов реакции IIIa и IIIb определя-

ется изомерным составом исходного хлоргептенина Ia и Ib.

Для полного расходования хлоргептенина (Ia), как наиболее дорогостоящего предшественника, при синтезе тербинафина соответствующий амин II берется в избытке. И, как следовало ожидать, в реакционной массе содержится избыточный амин II, после подкисления соляной кислотой большая часть которого переходит в водный слой и в тербинафине сырце содержится только незначительное количество исходного амина II.

Исходя из схемы получения амина II [2], в качестве примесей велика вероятность образования еще трех соединений: *N*-метилнафт-2-ил-метиламина (IV), *N*-метил-*N,N*-ди(метилнафт-1-ил)амин (V) и *N*-метил-*N,N*-ди(метилнафт-2-ил)амин (VI).



Нами были синтезированы амины V и IV, а также был выделен хроматографически чистый амин II.

Амин V образуется в тех же условиях, в которых был получен II [2]. Однако большое различие в температурах кипения этих соединений позволяет отделить дистилляцией II (т. кип. 115 – 120 °С/1 мм рт. ст.) от амина V (т. кип. 231 – 233 °С/1 мм рт. ст.). Тем не менее, в реакционной массе при получении тербинафина были зафиксированы следы амина V. Присутствие в качестве примеси амина VI маловероятно, так как образование β-хлорметилнафталина является побочным процессом. И так как нами были зафиксированы только следы амина V, не представляется возможным обнаружение соединения, которое образуется еще в меньшем количестве. Поэтому встречный синтез амина VI не проводился.

Образование амина IV происходит в результате реакции β-хлорметилнафталина с метиламином. Так как температуры кипения II и IV близки (т. кип. 162 – 165 °С/10 мм рт. ст. и т. кип. 167 – 170 °С/10 мм рт. ст., соответственно) [2, 3], возможно присутствие амина IV в качестве примеси в исходном амине II при получении тербинафина. Являясь нуклеофилом, амин IV может вступать в реакцию с (E)- и (Z)-изомерами хлоргептенина I, что, соответственно, приводит к образованию смеси E- и Z-изомеров N,6,6-триметил-N-(нафт-2-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амина (VII, VIII).

Для доказательства образования в качестве примесей при получении тербинафина указанные выше соединения были получены встречным синтезом: амин IV — по реакции восстановительного аминирования взаимодействием 2-нафталдегида и метиламина в метаноле с последующим восстановлением боргидридом натрия; E- (VII) и Z (VIII)-изомеры — взаимодействием амина IV с хлоргептенинами Ia и Ib, соответственно, в присутствии карбоната калия в качестве акцептора хлористого водорода.

Полученные соединения были использованы как свидетели для доказательства наличия этих веществ в качестве примесей в реакционной массе при получении тербинафина. Качественный экспресс-анализ реакционной массы, получающейся при взаимодействии технических аминов II и I в условиях проведения процесса получения тербинафина, показывает, что в каче-

стве фиксируемых примесей присутствуют соединения, указанные в таблице.

Таким образом, осуществлена идентификация основных примесей, образующихся при получении тербинафина IIIa.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР регистрировали на приборе Bruker AM-370 (360,13 МГц). Изомерный состав 1-хлор-6,6-диметил-2-гептен-4-ина (Ia и Ib) определяли методом ГЖХ (хроматограф ЛХМ-80М, детектор ДТП, колонка 1 м, сорбент 5% SE-30 на Inertnon AW-DMCS, температура испарителя 200 °С, детектора — 150 °С). Определения проводили с программированным подъемом температуры; начальная температура 80 °С, 2 мин изотерма, затем подъем температуры со скоростью 25 °С в мин до 140 °С.

ТСХ была проведена на хроматографических пластинах Merck, Silicagel 60 F₂₅₄ с проявлением пятен в УФ-свете (254 нм), 1% раствором нингидрина в смеси этанол – четыреххлористый углерод, 1:10, или 20% раствором фосфомолибденовой кислоты в этаноле.

Хроматографическая очистка была проведена на колонках (300 × 50 мм), наполненных с Silicagel 60 (0,040 – 0,063 мм) Merck при давлении элюента 200 – 300 кПа. Амин V был получен согласно [2]; тербинафин IIIa по методике, приведенной в [1].

(E)- и (Z)-1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ины (Ia) и (Ib). Получают 1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ин-сырец в соответствии с [4] в виде смеси (E)- и (Z)-изомеров, которые разделяют дистилляцией при пониженном давлении с использованием ректификационной колонки. Собирают фракции: т. кип. 53 – 55 °С/8 мм; по данным ГЖХ содержит 95% (Z)-1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ина (Ib) и 2% (E)-изомера (Ia); т. кип. 71 – 73 °С/8 мм, по данным ГЖХ содержит 95% (E)-1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ин (Ia) и 4% (Z)-изомера (Ib).

N-Метилнафт-1-илметиламин (II) хроматографически чистый. Полученный в соответствии с [2] амин II (7,3 г) дополнительно очищают с помощью флэш-хроматографии в градиентной системе хлороформ – метанол – 25% водный раствор аммиака 10:1:0,1. Контроль чистоты фракций осуществляется методом ТСХ. Чистые фракции объединяют, растворители отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 100 мл диэтилового эфира, сушат прокаленным сульфатом натрия и эфир отгоняют. Получают 6,1 г (выход 83,6%) хроматографически чистого II.

ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,45 (с, 1H, H–N), 2,61 (с, 3H, CH₃–N), 4,25 (с, 2H, CH₂N), 7,47 – 7,65 (м, 4H, аром. H), 7,84 – 7,88 (м, 1H, аром. H), 7,93 – 7,97 (м, 1H, аром. H), 8,21 – 8,25 (м, 1H, аром. H).

N-Метилнафт-2-илметиламин (IV). К раствору гидрохлорида метиламина (1,9 г, 0,028 моль) и триэтиламина (2,85 г, 3,9 мл, 0,028 моль) в 25 мл метанола при комнатной температуре добавляют раствор 4,0 г (0,025 моль) 2-нафталдегида в 20 мл метанола. Смесь

Сопоставление величин R_f примесей в реакционной смеси и свидетелей, полученных встречным синтезом

Вещество	R _f		Хроматографическая система для ТСХ
	реакционная смесь	свидетель	
V	0,84	0,84	A
IIIa	0,77	0,77	A
IIIb	0,61	0,61	A
VII	0,46	0,46	A
VIII	0,35	0,35	A
II	0,64	0,64	B
IV	0,52	0,52	B

Примечание: A) гексан – диэтиловый эфир – пропан-2-ол – аммиак водный (25%) 300:50:20:2; B) хлороформ – метанол – аммиак водный (25%) 10:1:0,1.

перемешивают в течение 8 ч. К полученному раствору малыми порциями добавляют 1,1 г (0,028 моль) боргидрида натрия. Суспензию перемешивают в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток растворяют в 20 мл воды и трижды экстрагируют 30 мл серного эфира. Органическую фазу объединяют и эфир отгоняют. Остаток далее очищают с помощью флэш-хроматографии как описано выше. Получают 3,4 г (выход 78%) амина IV.

ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,72 (с, 1H, HN), 2,51 (с, 3H, CH_3N), 3,93 (с, 2H, CH_2N), 7,44 – 7,52 (м, 3H, аром. H), 7,77 (с, 1H, аром. H), 7,81 – 7,87 (м, 3H, аром. H).

(Z)-N,6,6-Триметил-N-(нафт-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (ШБ). К раствору (2,1 г, 0,015 моль) карбоната калия в 8,6 мл воды при интенсивном перемешивании добавляют 1,71 г (0,01 моль) N-метилнафт-1-илметиламина и 1,72 г (0,01 моль) (Z)-хлоргептенина Iб. Смесь нагревают при перемешивании и температуре 60 °С в течение 9 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу экстрагируют 3 × 30 мл бензола. Органические слои объединяют, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток 2,8 г очищают с помощью флэш-хроматографии в системе гексан – серный эфир, 3:1. Контроль чистоты фракций осуществляется методом ТСХ. Чистые фракции объединяют, сушат прокаленным сульфатом натрия и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Получают 2,1 г (выход 64%) (Z)-изомера ШБ.

ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,34 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,34 (с, 3H, CH_3N), 3,45 (дд, J 7,3 Гц и 1,5 Гц, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 4,0 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$), 5,76 (дт, J 10,8 Гц и 1,5 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv$), 6,11 (дт, J 10,8 Гц и 7,3 Гц, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 7,45 – 7,61 (м, 4H, аром. H), 7,82 – 7,92 (м, 2H, аром. H), 8,35 – 8,38 (м, 1H, аром. H).

(E)-N,6,6-Триметил-N-(нафт-2-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (VII). К суспензии, содержащей 2,7 г (0,016 моль) амина IV и 2,7 г (0,019 моль) свежeproкаленного, тонко измельченного карбоната калия в 20 мл сухого диметилформамида (ДМФА), при интенсивном

перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор 2,7 г (0,017 моль) (E)-хлоргептенина Ia в 5 мл сухого ДМФА. Реакционную массу перемешивают 30 ч при 20 – 22 °С. Затем суспензию выливают в 50 мл воды и экстрагируют 3 × 50 мл четыреххлористого углерода. Экстракты объединяют, сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток 4,6 г очищают как описано в предыдущем разделе. Получают 3,9 г (выход 74%) (E)-изомера VII.

ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,24 (с, 3H, CH_3N), 3,16 (дд, J 6,5 Гц и 1,3 Гц, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3,68 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$), 5,75 (дт, J 15,8 Гц и 1,3 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv$), 6,15 (дт, J 15,8 Гц и 6,5 Гц, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 7,42 – 7,53 (м, 3H, аром. H), 7,74 (с, 1H, аром. H), 7,78 – 7,86 (м, 3H, аром. H).

N,6,6-Триметил-N-(нафт-2-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (VIII). К суспензии, содержащей 2,7 г (0,016 моль) амина IV и 2,7 г (0,019 моль) свежeproкаленного, тонкоизмельченного карбоната калия в 20 мл сухого ДМФА, при интенсивном перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор 2,7 г (0,017 моль) (Z)-хлоргептенина (Iб) в 5 мл сухого диметилформамида. Далее обрабатывают как описано выше и получают 3,2 г (выход 61%) (Z)-изомера VIII.

ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,29 (с, 3H, CH_3N), 3,32 (дд, J 6,9 Гц и 1,3 Гц, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3,70 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$), 5,67 (дт, J 10,8 Гц и 1,3 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv$), 6,11 (дт, J 10,8 Гц и 6,5 Гц, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 7,42 – 7,53 (м, 3H, аром. H), 7,76 (с, 1H, аром. H), 7,79 – 7,85 (м, 3H, аром. H).

ЛИТЕРАТУРА

1. П. В. Казаков, С. Н. Голосов, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(4), 34 – 36 (2004).
2. П. В. Казаков, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(11), 23 – 25 (2003).
3. N. R. Chapman and Y. W. Yanas, *J. Chem. Soc.*, № 6, 1865 – 1868 (1953).
4. A. Stutz and G. Petranyi, *J. Med. Chem.*, **27**, 1539 – 1543 (1984).

Поступила 25.04.05

IDENTIFICATION OF IMPURITIES IN THE PRODUCTION OF TERBINAFINE HYDROCHLORIDE

P. V. Kazakov and S. N. Golosov

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, Russia

The purity of the parent substance of terbinafine (a hydrochloride of (E)-N-(6,6-dimethylhept-2-ene-4-ynyl)-N-methyl-naphth-1-yl-methylamine) is evaluated via TLC identification of the main impurities appearing during its synthesis via alkylation of N-methyl-naphth-1-yl-methylamine 1-chloro-6,6-dimethyl-2-hept-2-ene-4-yne with 1-chloro-6,6-dimethyl-2-hept-2-en-2-en-4-in. The possible formation of impurities including N-methyl-N,N-di(methyl-naphth-1-yl)amine, N-methyl-naphth-1-yl-methylamine, N-methyl-naphth-2-yl-methylamine, (E)-N-(6,6-dimethylhept-2-ene-4-ynyl)-N-methyl-naphth-1-yl-methylamine, (Z)-N-(6,6-dimethylhept-2-ene-4-ynyl)-N-methyl-naphth-1-yl-methylamine, (E)-N-(6,6-dimethylhept-2-ene-4-ynyl)-N-methyl-naphth-2-yl-methylamine, and (Z)-N-(6,6-dimethylhept-2-ene-4-ynyl)-N-methyl-naphth-2-yl-methylamine was confirmed by means of countersynthesis.