

О. И. Лукашов, П. В. Казаков, Н. С. Мирзабекова

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРОМЕДОЛА.
СИНТЕЗ 1,2,5-ТРИМЕТИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА**

Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии, Москва, Россия, dir@gosniokht.ru

Разработан простой и удобный в технологическом плане способ получения 1,2,5-триметилпиперидин-4-она — ключевого соединения в синтезе лекарственного препарата промедол.

Ключевые слова: промедол; 1,2,5-триметилпиперидин-4-он; аминокротонный эфир; стереохимический анализ.

Оригинальный отечественный препарат промедол (γ -промедол, тримеперидин), синтезированный под руководством академика АН СССР И. Н. Назарова, уже более полувека является основным наркотическим анальгетиком, применяемым в России. Разработанная в 1951 г. технология производства промедола опиралась на новейшие научные открытия того времени и только произошедшие в последние десятилетия изменения в сырьевой базе создали серьезные трудности в ее применении. Предложенная И. Н. Назаровым, Н. С. Простаковым и др. в [1] схема синтеза (схема 1) основана на использовании винил-ацетиленов, производство которого в РФ прекращено. Выход 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (I) по данной схеме составляет 24 %, что является недостаточным для современного промышленного производства, кроме того, использование солей ртути затрудняет выполнение современных экологических требований. Таким образом, обеспечение потребности в субстанциях лекарственных препаратов требует разработки новой технологии получения промедола, создавая тем самым благоприятные условия для внедрения последних достижений, в том числе и в области планирования органического синтеза.

Высокая чистота синтезируемых субстанций является необходимым требованием для любого фармацевтического производства. В настоящее время основное внимание при решении этого вопроса сосредотачивается на его аналитической части с использованием все более дорогостоящих приборов и сложных методик анализа. При этом, по нашему мнению, не уделяется должного внимания чисто химическому подходу в решении проблемы качества: управление количеством и составом примесей в результате применения различных способов синтеза как самих субстанций, так и промежуточных соединений. Очевидно, что формализовать процедуру получения и очистки лекарственных веществ нельзя, но выделить не-

которые общие рекомендации вполне возможно, что мы и хотим продемонстрировать в данной статье.

Сформулируем основные принципы, использованные нами при разработке технологии производства промедола: проведение стереохимического анализа целевой структуры и полупродуктов;

определяющим критерием при выборе синтетического метода является его селективность (хемо-, регио-, стерео-, энантио-);

выбор метода очистки проводится на основании анализа состава и физико-химических свойств образующихся примесей;

очистка полупродуктов на каждой стадии;

предпочтительное использование низкотемпературных способов очистки.

Анализ современных синтетических решений, используемых в производстве лекарственных препаратов [2], свидетельствует о том, что само строение многих соединений обуславливает единственно возможный метод их синтеза. Такое положение связано с тем, что при получении нового соединения специфические особенности, присущие реакции, используемой на ключевой стадии синтеза (таких стадий может быть несколько), приводят к преобладанию одного из образующихся изомеров, который выделяется из реакционной массы и в последующем определяет пространственное строение лекарственного препарата. Конечно, современное развитие органического синтеза позволяет осуществлять практически любые необходимые трансформации молекул, в том числе и приводящие к требуемым изомерам, но при этом, как правило, возникает необходимость использования дорогостоящих реагентов, что делает такую технологию нерентабельной. Приведенные выше рассуждения имеют общий характер и непосредственно относятся к выбору возможных способов синтеза промедола.

Схема 1

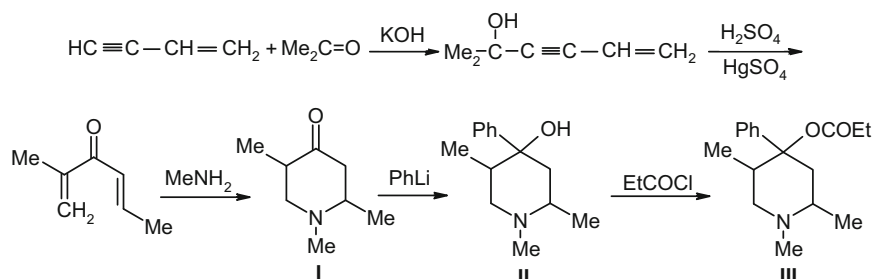
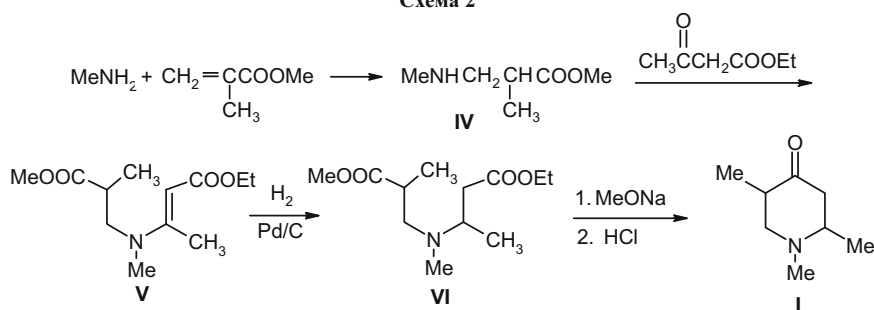


Схема 2



В лекарственном средстве промедол используется только 1 рацемический γ -изомер из 4 образующихся в процессе синтеза диастереомеров (и соответственно 8 энантиомеров) 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ил пропионата (**III**). Следовательно, разрабатываемый метод получения должен быть стереоселективным и приводить к целевому γ -изомеру **III**. Ключевой стадией синтеза, по И. Н. Назарову, является образование 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола (**II**), так как на этой стадии формируется пространственная структура молекулы, не претерпевающая изменений в дальнейшем. Проведенное нами изучение литературы по синтезу замещенных пиперидинов показало, что альтернативных синтетических методов сборки структуры **II** с требуемым пространственным строением не описано. Таким образом, внесение изменений в технологию производства промедола возможно только на стадиях получения соединения **I**.

Известно большое число методов синтеза пиперидинов-4, однако наибольшее распространение в промышленном производстве получила внутримолекулярная конденсация Дикмана [3–6]. Основными достоинствами этого метода являются региоспецифичность реакции циклизации и отсутствие побочных соединений, физико-химические свойства которых близки к целевому продукту и затрудняют его очистку. К недостаткам можно отнести высокую коррозионную активность водных растворов хлористого водорода, но использование цельностеклянного оборудования позволяет решить эту проблему.

Выбрав конденсацию Дикмана в качестве ключевого синтетического метода в создаваемой технологии получения **I** необходимо решить следующую задачу – разработать метод синтеза **VI** (схема 2). Известна трехстадийная схема синтеза **I**, основанная на конденсации Дикмана [6]. Однако использованный авторами способ получения **VI** характеризуется образованием значительных количеств трудноотделимых примесей, а также большой длительностью процесса (15 дней), что затрудняет его промышленную реализацию. Предложенный нами способ синтеза **VI** основан на неизвестном ранее производном аминокротонного диэфира (**V**) и базируется на доступном дешевом сырье, производимом в России [5].

Получение **V** проводится в мягких условиях (60–65 °С) при отгонке воды в виде гетероазеотропной смеси с гексаном. Диэфир **V** представляет собой твердое вещество, легко кристаллизующееся из раствора или расплава с образованием крупных кристаллов, практически не удерживающих маточник. Необходимость дистилляции высококипящего соединения создает серьезные трудности при реализации в промышленных условиях. Возможность проводить очистку соединения **V** перекри-

сталлизацией, без применения длительного нагрева при повышенных температурах и связанного с этим образования примесей, является значимым преимуществом рассматриваемой схемы синтеза.

Гидрирование соединения **V** на палладиевом катализаторе протекает с высокой скоростью также в достаточно мягких условиях и легко реализуется в трубчатом аппарате с падающей пленкой, что обеспечивает малое время пребывания при повышенной температуре и исключает применения автоклава. Так как образование побочных соединений в этих условиях незначительно (только переэтерификация этилового эфира на метиловый), очистку соединения **VI** можно исключить и реакционную массу после удаления растворителя непосредственно использовать на следующей стадии. Циклизацию **VI** проводят в стандартных для реакции Дикмана условиях, под действием твердого метилата натрия, как самого дешевого основания. После перегонки с использованием насадочной колонки получают **I**, содержащий не более 2 % примесей.

Существует еще один важный и чрезвычайно интересный аспект, открывающийся с использованием структуры **V**, — возможность получения оптически активных изомеров промедола гидрированием на хиральном катализаторе. В синтетическом плане эта задача не выглядит очень сложной: асимметрическое гидрирование — наиболее разработанная область хирального синтеза, причем первое промышленное применение было реализовано при синтезе 3-окси-L-тирозина (леводопа), имеющего схожую структуру (фрагмент C=C(N)–COO). Однако целесообразность медицинского применения одного из энантиомеров промедола неизвестна по причине неизученности этого вопроса.

Таким образом, следуя принципам сформулированным в начале статьи, нами была разработана новая технология синтеза 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (**I**), позволяющая получать этот ключевой полупродукт с общим выходом 48 %. Представленная технология внедрена в производство, успешно эксплуатируется в настоящее время и обеспечивает отечественным сырьем производство субстанции промедола.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре AVANCE 400 Bruker (^1H 400,13 МГц, ^{13}C 100,62 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт — тетраметилсилан; ИК-спектры — на Фурье-спектрометре “Avatar-380” в области 4000–400 cm^{-1} , таблетки КВг или тонкая пленка. Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществляли методом ГЖХ на хроматогра-

фе “НР 6890 – 5973 GC-MS EI” с масс-спектральным детектором, колонка НР-5MS, температура испарителя 250 °С. Определение проводили с программированным подъемом температуры, начальная температура — 60 °С, затем со скоростью 10 градусов в минуту подъем температуры до 250 °С. Энергия ионизации 70 эВ.

Метил-2-метил-3-(метиламино)пропионат (IV). Получают по методике [3] в виде бесцветной жидкости. Выход 75 %, т. кип. 61 – 63 °С/15 мм, n_D^{22} 1,4241, d_4^{21} 0,952 г/см³ (лит.: т.кип. 48,8 – 49,5 °С/8,5 мм). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3338 (NH), 1737 (C=O). ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,04 (д, 3H, CH₃CH, ³J 7,0 Гц); 1,1 (уш.с, 1H, NH); 2,30 с (3H, CH₃NH), 2,47 (дд, 1H, NHCH₂, ²J 11,5 Гц, ³J 5,3 Гц); 2,52 – 2,57 (м, 1H, CH₃CHCH₂); 2,73 (дд, 1H, NHCH₂, ²J 11,5 Гц, ³J 7,8 Гц); 3,57 (с, 3H, CH₃O). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 176,5; 55,3; 51,8; 40,0; 36,7; 15,5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 131 (6); 100 (2); 70 (4); 57 (3); 44 (100).

Этил-3-[(2-метил-3-метокси-3-оксопропил)метиламино]бут-2-еноат (V). В колбе, снабженной насадкой Дина — Старка, кипятят смесь 456 г этилацетоацетата, 460 г соединения IV, 2 г щавелевой кислоты и 500 мл гексана до прекращения отделения воды (8 ч). Прекращают нагрев и оставляют кристаллизоваться в течение 1 сут. Образовавшиеся кристаллы отделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из гексана. Получают 707,6 г (V), выход 83 %, т. пл. 53,3 – 53,5 °С. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1728, 1671 (C=O), 1571 (C=C). ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,11 (д, 3H, CH₃CH, ³J 7,0 Гц); 1,33 (т, 3H, CH₃CH₂O, ³J 7,1 Гц); 2,42 (с, 3H, CH₃NH), 2,76 – 2,82 (м, 1H, CH₃CHCH₂N); 2,85 (с, 3H, CH₃C=CHCOOCH₂CH₃); 3,30 (дд, 1H, NHCH₂, ²J 14,6 Гц, ³J 6,6 Гц); 3,53 (дд, 1H, NHCH₂, ²J 14,6 Гц, ³J 8,3 Гц); 3,65 (с, 3H, CH₃O); 4,04 (кв, 2H, CH₃CH₂O, ³J 7,1 Гц); 4,55 (с, 1H, C=CHCOOCH₂CH₃). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 175,5; 169,4; 161,1; 85,7; 58,7; 54,8; 52,3; 39,0; 15,5; 15,2; 15,0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 243 (73); 228 (5); 212 (12); 198 (100); 184 (17); 170 (11); 156 (98); 143 (64); 138 (14); 128 (81).

Этил-3-[(2-метил-3-метокси-3-оксопропил)метиламино]бутаноат (VI). Гидрирование проводят при температуре 80 – 85 °С и давлении 1,6 МПа в трубчатом реакторе (70 × 2,5 см) с рубашкой, установленном вертикально и заполненном гранулированным катализатором ИК 53 – 1 (1,98 % Pd на угле). Раствор 600 г соединения V в 1000 мл метанола подают в верхнюю часть реактора гидрирования с объемной подачей 300 – 350 мл/ч. Жидкую фазу выводят из нижней части реактора, охлаждают до 20 – 25 °С и после дросселирования собирают в емкость. Отгоняют метанол при пониженном давлении. Получают 630 г (VI), выход количественный, содержание основного вещества 95 %. Аналитический образец (VI) получают дистилляцией в вакууме, т. кип.

92 – 95 °С/1 мм; n_D^{20} 1,4404; d_4^{20} 1,02 г/см³. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1738 (C=O). ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,85 (д, 3H, CH₃CHN, ³J 6,7 Гц); 0,98 (д, 3H, CH₃CHCOOCH₃, ³J 6,7 Гц); 1,12 (т, 3H, CH₃CH₂O, ³J 7,2 Гц); 2,02 – 2,10 (м, 4H, CH₃NCH₂, CH₃NCH₂); 2,16 – 2,20 (м, 1H, CH₃CHN), 2,34 (дд, 1H, CH₃NCH₂, ²J 14,4 Гц, ³J 6,7 Гц); 2,46 – 2,57 (м, 2H, CH₂COOCH₂CH₃); 3,02 – 3,08 (м, 1H, CHCOOCH₃); 3,52 (с, 3H, CH₃O); 3,97 (кв, 2H, CH₃CH₂O, ³J 7,2 Гц). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 176,6; 172,5; 60,3; 57,3; 56,4; 51,6; 39,1; 38,7; 36,9; 15,3; 14,6; 14,4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 245 (2); 230(3); 184 (3); 158 (100); 130 (6).

1,2,5-Триметилпиперидин-4-он (I). При интенсивном перемешивании к суспензии 130 г (2,41 моль) метилата натрия в 400 мл толуола приливают 567 г (2,15 моль) VI и нагревают реакционную массу до кипения в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют при перемешивании 600 мл концентрированной соляной кислоты и отделяют толуольный слой. Водный слой кипятят до отсутствия окрашивания с хлоридом железа (6 – 8 ч), при охлаждении и перемешивании добавляют 300 г (7,5 моль) твердого гидроксида натрия. Отделяют органический слой, а водный экстрагируют бензолом (2 × 200 мл). Объединяют экстракты, отгоняют бензол при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Получают 237,7 г (I), выход 78,4 %, т. кип. 68 – 70 °С/15 мм, n_D^{22} 1,4568, d_4^{18} 0,947 г/см³ (лит.: т. кип. 55 °С/4 мм, n_D^{22} 1,4572 [6]). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 2778 (CH₃N), 1778 (C=O). ЯМР ¹H, δ , м.д. (*транс*-изомер): 0,77 (д, 3H, CH₃CHN, ³J 6,6 Гц); 0,96 (д, 3H, CH₃CHC=O, ³J 5,8 Гц); 1,90 (дд, 1H, CH₃NCH₂, ²J 11,6 Гц, ³J 11,6 Гц); 2,02 – 2,12 (м, 3H, CH₂C=O, CH₃CHN); 2,13 (с, 3H, CH₃N); 2,40 – 2,49 (м, 1H, CH₃CHC=O); 2,89 (дд, 1H, CH₃NCH₂, ²J 11,6 Гц, ³J 6,1 Гц). ЯМР ¹³C, δ , м.д. (*транс*-изомер): 210,0; 64,1; 60,1; 49,0; 44,6; 41,5; 21,2; 11,4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 141 (23); 126(68); 98 (16); 84 (15); 70 (100).

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. И. Швецов, *Ж. орган. химии*, **26**(10), 2798 – 2811 (1956).
2. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, V. 1 – 4, William Andrew Publishing, Norwich, NY, USA (2007).
3. David R. Howton, *J. Org. Chem.*, **10**(4), 277 – 282 (1945).
4. James T. Anderson, Michael Campbell, Jianmin Wang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 6246 – 6249 (2010).
5. Лукашов О. И., Семченко Ф. М., Лапин А. С. Патент РФ 2089543, (1994), *Бюл. изобрет.*, № 25 (1997).
6. К. Д. Пралиев, Н. А. Беликова, М. Е. Ескаиров, Д. В. Соколов, *Хим.-фарм. журн.*, **17**(12), 1490 – 1492 (1983); *Pharm. Chem. J.*, **17**(12), (1983).

Поступила 10.06.14

OPTIMIZATION OF PROMEDOL PRODUCTION TECHNOLOGY: SYNTHESIS OF 1,2,5-TRIMETHYLPIPERIDIN-4-ONE

O. I. Lukashov*, P. V. Kazakov, and N. S. Mirzabekova

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Federal Scientific Center, Moscow, 111024 Russia:

* e-mail: dir@gosniokht.ru

A simple and technologically convenient method for obtaining 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one (a key compound in the synthesis of drug promedol) has been developed.

Keywords: promedol; 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one; aminocrotonic ester; stereochemical analysis.