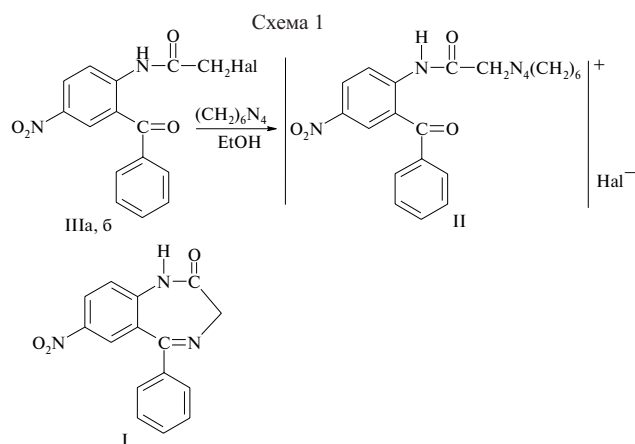


В. Н. Аникеев¹, А. И. Петрунин², М. Т. Килин³, Ф. В. Гусс⁴**СПОСОБ СИНТЕЗА НИТРАЗЕПАМА. АМИНИРОВАНИЕ 2-(2-ХЛОРАЦЕТАМИДО)-5-НИТРОБЕНЗОФЕНОНА ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИНОМ**¹ ФГУП "Бийский олеумный завод", Бийск;² Бийский лицей;³ Бийский технологический институт;⁴ ОАО "Органика", Новокузнецк

Нитразепам (I) относится к лекарственным препаратам класса 1,4-бензодиазепинов. В литературе описаны многочисленные способы получения нитразепама [1 – 4], но все эти способы дают сравнительно низкие выходы продукта, что затрудняет его очистку [5].

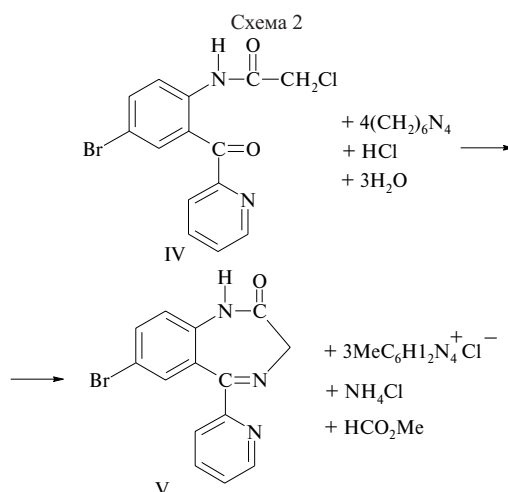
Одним из достаточно широко обсуждаемых методов синтеза бензодиазепинового бицикла является реакция 2-(2-галоидацетамидо)бензофенонов с гексаметилентетрамином (гексамином). Так в работе [6] авторы описывают способ синтеза 1,4-бензодиазепинов, в том числе и нитразепама, с использованием гексamina. При рассмотрении механизма реакции авторы ссылаются на то, что гексамин с алкилгалогенидами дает комплексные соли как промежуточные продукты. Эти комплексные соли изучались в соединениях с галогенуксусной кислотой [7 – 9]; соли при распаде дают альдегиды или амины в зависимости от условий реакции [10, 11]. Авторы статьи [6] приводят следующую схему реакции (схема 1) и ссылаются на то, что соль (II) является нестабильным соединением, выделить ее они не смогли, когда вели реакцию в среде этанола.



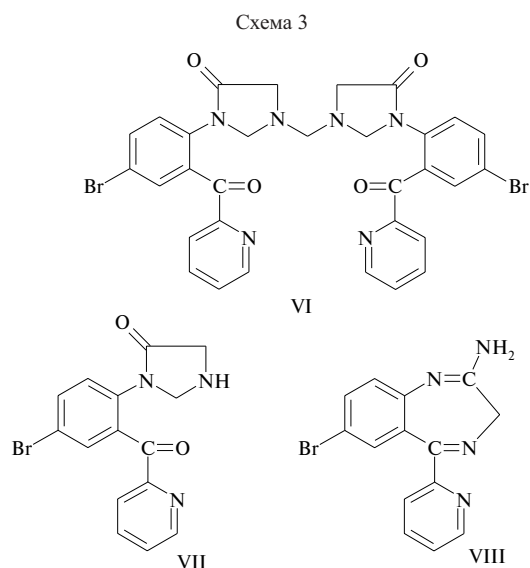
IIIa, б: Hal = Cl(a), Br(б).

Но когда этанол заменили на хлороформ, соль II была выделена; она содержала 80 – 90 % основного вещества и 10 – 20 % нитразепама.

Авторы более поздней статьи [12], на примере синтеза бромазепама (V) предлагают другой механизм реакции (схема 2):

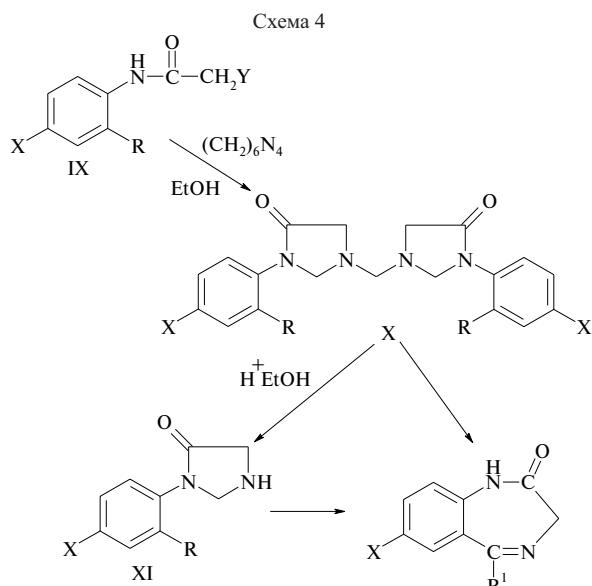


Среди продуктов реакции были обнаружены метилформиат и гексаминметохлорид. Также авторы приводят три основных побочных продукта (VI – VIII), полученных в ходе синтеза (схема 3).



Авторы [13] приводят механизм реакции 2-(2-галогеноцитамидо)бензофенона с гексамином (схема 4), который существенно отличается от варианта [6], изображенного на схеме 1.

Продукты X и XI нами были синтезированы и выделены для всех перечисленных заместителей, затем из них были получены соответствующие 1,4-бензодиазепины.



где: X = Cl, NO₂, Br; Y = Cl, Br; R = PhCO, *o*-ClPhCO; *o*-PyCO; R¹ = Ph, *o*-ClPh, *o*-Py

При подробном изучении синтеза нитразепама с использованием гексамина оказалось, что для протекания процесса в нужном направлении без накопления продуктов X и XI (X = NO₂), необходимо поддерживать следующие мольные соотношения компонентов: 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенон – гексамин – этиловый спирт – NH₄Cl, 1,0:(1,5 – 2,5):(16,0 – 54,0):(1,5 – 3,0). Мы предполагаем, что при таких мольных соотношениях компонентов реакция может идти по уравнению, приведенному ниже:

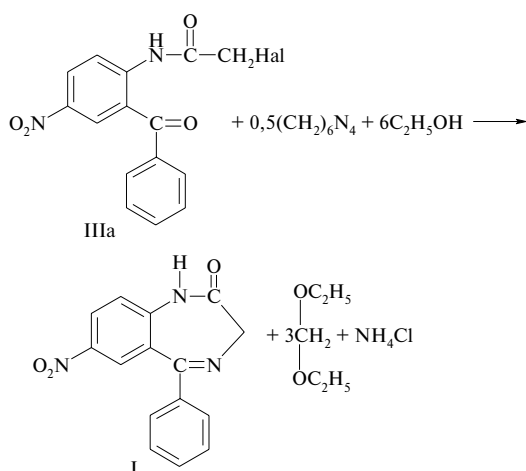


Таблица 1
Влияние мольного соотношения хлористый аммоний – 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенон (IIIa) на выход нитразепама

NH ₄ Cl:IIIa	Выход нитразепама, %	Примечания
1,0	10	...
1,5	67	...
2,2	74	...
3,0	86	...
3,5	80	До конца реакции присутствует нерастворившийся хлористый аммоний.

Этиловый спирт не является инертным растворителем — он связывает образующиеся в процессе распада гексамина метиленовые фрагменты, с образованием диэтоксиметана. Неожиданным оказался тот факт, что замена этилового спирта на другие растворители (метиловый спирт, ацетонитрил, диоксан) приводит к образованию соединения XI (X = NO₂), а не нитразепама.

Хлористый аммоний в процессе реакции, которая протекает в течение 3 ч при температуре кипения реакционной массы, разлагается на NH₃ и HCl. Следует отметить, что уменьшение количества аммонийной соли приводит к образованию соединения X и на этом реакция заканчивается. Это хорошо согласуется с данными, полученными в работе [13]. Последующее добавление NH₄Cl не приводит к образованию нитразепама, даже после 7-дневного кипячения.

Данные по влиянию мольных соотношений реагентов на выход нитразепама приведены в табл. 1 и 2.

Таким образом, нам удалось подобрать условия синтеза нитразепама взаимодействием 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенона (IIIa) с гексамин в этиловом спирте с добавлением NH₄Cl и получить продукт с выходом 86 % и высокого качества.

Данный способ синтеза нитразепама реализован в промышленном масштабе на ФГУП “Бийский олеумный завод”, защищен патентом РФ [14].

Экспериментальная часть

Контроль за протеканием реакций и качество полу-продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках “Merck” в системе бензол – метилэтилкетон, 2:1; проявление УФ-светом.

1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он (I). В колбу, снабженную механической мешалкой, заливают 200 мл этилового спирта, засыпают 10 г хлористого аммония, 20 г гексаметилентетрамина. При перемешивании массу нагревают до 70 – 72 °С и загружают 20 г 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенона. Поднимают температуру до 78 – 80 °С и дают выдержку 3 ч. Затем массу охлаждают до 15 – 18 °С и дозируют 35 мл серной кислоты с концентрацией 95 – 96 %, поддерживая температуру не выше 25 °С. Через 0,5 ч сульфатную соль нитразе-

Таблица 2
Влияние мольного соотношения гексамин – 2-(2-хлорацетамидо)-5-нитробензофенон (IIIa) на выход нитразепама

Гексамин:IIIa	Выход нитразепама, %	Примечания
1,0	30	Много примесей
1,5	70	...
2,0	78	...
2,3	86	...
2,5	80	...
3,0	70	До конца реакции присутствует нерастворившийся гексамин

пама отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и выгружают.

В колбу с механической мешалкой заливают 300 мл воды, загружают полученный осадок и при интенсивном перемешивании нейтрализуют раствором NaOH до pH 7 – 7,5. Полученный нитразепам фильтруют и сушат. Выход составляет 15,18 г (86 %). Т.пл. 226 – 228,5 °С.

Контроль содержания примесей по ТСХ показывает отсутствие 4-имидазолидонов X, XI и других примесей.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. H. Sternbach and E. Reeder, *J. Org. Chem.*, **26**, 1111 (1961).
2. L. H. Sternbach, R. J. Fryer, W. Metlesics, et al., *J. Org. Chem.*, **27**, 3788 (1962).
3. S. C. Bell, T. S. Subkovcki, C. Gochman, and S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 562 (1962).
4. G. A. Archer and L. H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **68**, 747 (1968).
5. Pat. Glasnik, *Belgrad*, **2**, 126 (1964).
6. N. Blazevic and F. Kajfez., *J. Het. Chem.*, 1173 (1970).
7. G. Hillmann and A. Hillmann, *Z. Physiol. Chem.*, **283**, 71 (1948).
8. G. Manich and F. L. Hahn, *Ber.*, **44**, 1542 (1911).
9. F. L. Hahn and H. Walter, *Ber.*, **54**, 1538 (1921).
10. W. A. Jacobs and N. Heidlberger, *J. Biol. Chem.*, **31**, 103 (1915).
11. S. J. Angyal and R. C. Rassach, *J. Chem. Soc.*, 2700 (1949).
12. G. M. Clarke, J. B. Lee, F. J. Swinbourue and B. Williamson, *J. Chem. Res.*, 399 (1980).
13. M. Hannoun, M. Zinic, D. Kolbah, N. Blazevic, and F. Kajfez, *J. Het. Chem.*, 963 (1981).
14. Патент России 2136285, *Бюл. изобрет.*, № 25 (1999).

Поступила 14.07.03.