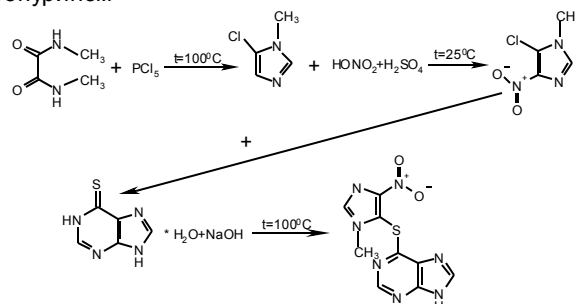


Корисна модель відноситься до органічної та фармацевтичної хімії і пов'язана з технологією одержання проміжного синтону 1-метил-5-хлорімідазолу (I) в синтезі субстанції азатіоприну - 6-(1-метил-4-нітроімідазоліл-5)-меркаптопурину - препарату з імундепресивною фармакологічною дією. [Машковский М.Д.// Лекарственные средства. Изд. 14-е. Харьков. Новая волна. 2000. Т.2. С.197].

Загальна схема синтезу азатіоприну включає стадії одержання проміжного синтону I, його 4-нітропохідної та взаємодію останньої з меркаптопурином



Відомий синтез 1-метил-5-хлорімідазолу, описаний Валлахом в умовах одноіменної реакції циклізації N,N<sup>1</sup>-диметиллоксаміду з пентахлоридом фосфору (PCl<sub>5</sub>) [Wallach O. /Liebig's Annalen der Chemie. 1877. V.184. P.51].

Механізм реакції за Валлахом, тобто циклізація будь-яких N,N<sup>1</sup>-диалкілоксамідів пентагалогенідами фосфору складається з окремих стадій утворення проміжних синтонів, котрі потім циклізуються з одержанням імідазольної похідної. Кожна з цих стадій на початку потребує деякого збільшення енергетичного кінетичного потенціалу, тобто підвищення температури в реакційній суміші, проте утворення окремого продукту завершується вивільненням тепла і всі стадії є екзотермічними.

Відомий також спосіб одержання 1-метил-5-хлорімідазолу шляхом циклізації N,N<sup>1</sup>-диалкілоксаміду пентахлоридом фосфору при температурі 95-98°C, [Кочергин П.М. 1-Алкил(аралкил)-2-алкил(аралкил)-5-хлорімідазолы //ЖОХ. 1964. Т.34. В.8. С.2735, Кочергин П.М. О продуктах реакции N,N<sup>1</sup>-диметиллоксамидов с пентагалогенидами фосфора // ЖОХ. 1964. Т.34. В.10 С.3402]. Взаємодія N,N<sup>1</sup>-диалкілоксаміду з пентагалогенідами фосфору (PCl<sub>5</sub> та PBr<sub>5</sub>) відбувається при різних еквімолярних співвідношеннях реагуючих компонентів. Продуктами цієї реакції є хлористий водень та хлороксид фосфору (POCl<sub>3</sub>), який тільки на завершальній стадії циклізації частково виконує роль розчинника. В цих умовах найкращий вихід 1-метил-5-хлорімідазолу не перевищує 50-52%. Взаємодія обох компонентів в суміші починається при нагріванні до 60°C і, оскільки подальші стадії утворення та циклізації проміжних продуктів досить екзотермічні процеси, то подальше відведення тепла шляхом швидкого зовнішнього охолодження ємності реактора завжди є обов'язковим.

Неконтрольоване перегрівання реакційної суміші, раптове утворення великої кількості хлористого водню та POCl<sub>3</sub> можуть привести до непередбачуваних катастрофічних наслідків. Процес циклізації може завершуватись деструкцією продукту реакції та руйнуванням апаратурного оснащення. Швидка зміна процесів нагрівання поверхні реактора на його охолодження потребують певного конструктивного та технічного переоснащення, що не завжди можна здійснити. Відведення тепла відомими охолоджуючими сумішами, навіть при високих показниках їх теплоємності, не завжди ефективно, позаяк охолодження реактора відбувається за досить значний проміжок часу. Особливо проблемним стає промислове виробництво 1-метил-5-хлорімідазолу при значних масштабованих завантаженнях реактора внаслідок значного зростання дисбалансу тепломасопередачі.

Відомий синтез проміжного синтону 1-метил-4,5-динітроімідазолу, описаний. [Новиков С.С., Хмельницький Л.И., Лебедев О.В. и др. Нитрование имидазолов различными нитрующими агентами. //ХГС. 1979. №4. С.503]. Зазначена похідна 1-метилімідазолу містить досить активну 5-нітрогрупу, яка здатна легко вступати в реакції нуклеофільного заміщення і, в тому числі, з тіопохідними. [H.Koehler, T.Dockner. Preparation of 4-nitro-5-imidazolyl ethers and thioethers //US Patent. Feb. 13. 1990. №4.900.825]. При одержанні 1-метил-4,5-динітроімідазолу вихідними столюками можуть бути N-метилімідазол чи 4,5-динітроімідазол, проте через малодоступність вони є досить дорогими вихідними речовинами, тому мало доступними для одержання азатіоприну. Таким чином, методи одержання азатіоприну з використанням інших проміжних синтонів, ніж 1-метил-5-хлорімідазол свідчать, що наведена реакція циклізації може бути достатньою та економічно доцільною при зменшенні дисбалансу тепломасопередачі.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб одержання 1-метил-5-хлорімідазолу, в якому шляхом зміни умов виконання циклізації забезпечилося б зменшення дисбалансу тепломасопередачі при екзотермічній реакції для отримання проміжного синтону при синтезі імундепресанта азатіоприну.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання 1-метил-5-хлорімідазолу шляхом циклізації N,N<sup>1</sup>-диалкілоксаміду пентахлоридом фосфору при температурі 95-98°C, згідно з корисною моделлю, циклізацію ведуть в присутності розчинника при введенні останнього до пентахлориду фосфору.

Доцільно як розчинник використати чотирихлористий вуглець або орто-ксілол.

Проведення циклізації N,N<sup>1</sup>-диалкілоксаміду пентахлоридом фосфору в присутності чотирихлористого вуглецю або орто-ксілолу з послідовним введенням порціями поступово з інтервалами в часі суспензії N,N<sup>1</sup>-диметиллоксаміду, де після завершення початкової стадії, яка супроводжується бурхливим виділенням хлористого водню, реакційна суміш нагрівається до 95-98°C, витримується протягом 3-18 годин при цих температурах з послідовними дистиляціями розчинників та хлороксиду фосфору у вакуумі, що дозволяє безпечно проведення синтезу 1-метил-5-хлорімідазолу, незалежно від кількостей вихідних реагуючих компонентів і, таким чином, забезпечується зменшення дисбалансу тепломасопередачі при екзотермічній реакції для отримання проміжного синтону при синтезі імундепресанта азатіоприну.

Реакція N,N<sup>1</sup>-диметиллоксаміду з PCl<sub>5</sub> у визначених розчинниках контролювано протікає в початковому найбільш екзотермічному періоді коли утворюються проміжні синтони, циклізація котрих також потребує

підвищення температури реакційної суміші. Ця стадія також завершується екзотермічне, проте в розчиненому гомогенному стані в реакційній суміші повністю виключається можливість неконтрольованості реакції завдяки зниженню температури внаслідок відбору тепла з реакційного середовища кипінням та дистиляцією розчинника. Саме ці два процеси дозволяють майже в автоматичному режимі підтримувати бажану температуру в реакційній суміші. Технологічна процедура відведення тепла за рахунок кипіння розчинника, зливу його з холодильника в реакційний об'єм найбільш позитивно впливає на підтримання температурного режиму в цілому.

Важлива роль розчинників полягає також в повноті відгону побічного продукту реакції - хлороксиду фосфору. Це відбувається завдяки утворення ним з розчинниками азеотропних сумішей відгонів. Наявність в кубових залишках разом з продуктом реакції - 1-метил-5-хлорімідазолом, значних кількостей  $\text{POCl}_3$  для його нейтралізації необхідно застосовувати відповідну кількість лужних агентів. Це, в свою чергу, позначається на накопиченні супутніх солей та збільшенні затрат на їх утилізацію.

Досить вдалим розчинником є  $\text{CCl}_4$ , позаяк його використання дозволяє майже кількісно видалити з кубового залишку  $\text{POCl}_3$  та зібрати його в досить чистому стані.

Приклади виконання способу, що заявляється.

#### Приклад 1

У реактор ємністю 2л, оснащений мішалкою, термометром, пристроєм для порційного завантаження всіх компонентів, системою для дистиляції (насадка Вюрца з термометром, холодильником, приймальною колбою під'єднаною до склянки з водою для поглинання  $\text{HCl}$ ) завантажують 624,72г (3г-моль) подрібненого  $\text{PCl}_5$  та 850мл  $\text{CCl}_4$ . Зовні реактор обігрівается масляною банею, або, за потребою, охолоджується проточною водою і таким чином підтримується певна та потрібна температура.

До суспензії  $\text{PCl}_5$  в  $\text{CCl}_4$  нагрітої до  $40^\circ\text{C}$  при перемішуванні додають суспензію 174,18г (1,5г-моль)  $\text{N,N}^1$ -диметилноксаміду в 350мл  $\text{CCl}_4$  невеликими порціями зі швидкістю, яка не спричиняє різке підвищення температури реакційної суміші вище  $65^\circ\text{C}$ . Ця операція триває близько 2год. Реакційну суміш підігрівують протягом 0,5год до  $98^\circ\text{C}$  і протягом 3год проводять дистиляцію  $\text{CCl}_4$  та  $\text{POCl}_3$ . Повну дистиляцію  $\text{POCl}_3$  завершують у вакуумі.

Охолодивши реакційну суміш до  $65^\circ\text{C}$  при інтенсивному перемішуванні додаванням малих порцій води (10-15мл, в цілому 250мл), проводять гідроліз залишку  $\text{POCl}_3$  Для нейтралізації та залуження до pH 8-9 реакційну суміш охолоджують до  $10-15^\circ\text{C}$  та прикапують при перемішуванні 620мл 20% розчину натрію їдкого. Продукт реакції екстрагують хлороформом 4 рази по 350мл, солі виділяють фільтруванням, промивають на фільтрі 250мл хлороформу. Об'єднаний екстракт сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , хлороформ, а потім кубовий залишок дистилюють у вакуумі, збираючи фракцію продукту в межах  $83-86^\circ\text{C}/8-9\text{мм рт.ст.}$  Одержують 100,4г (57%) 1-метил-5-хлорімідазолу з показником заломлення  $n_D^{20}=1,5116$  (літ.  $n_D^{20}=1,5110$ ;  $n_D^{22}=1,5120$ ).

#### Приклад 2

Відрізняється тим, що реакцію отримання 1-метил-5-хлорімідазолу проводять у реакторі ємністю 20л з аналогічним апаратурним оснащенням збільшивши наважки реагентів та розчинника. Тобто, до 5,98кг (28,7г-моль)  $\text{PCl}_5$  в 8л  $\text{CCl}_4$  додають порціями суспензію 1,667кг (14,35г-моль)  $\text{N,N}^1$ -диметилноксаміду в 3,3л  $\text{CCl}_4$  протягом 3,5год. Всі послідовні операції виконуються аналогічно наведеним у прикладі 1. Операції нагрівання реакційної суміші, дистиляції  $\text{CCl}_4$  та азеотропу відрізняються збільшенням у часі до 20год.

Одержаний густий кубовий залишок дистилюють у вакуумі, збираючи фракцію продукту в межах  $87-90^\circ\text{C}/12-15\text{мм рт.ст.}$  Одержують 0,852кг (50,9%) 1-метил-5-хлорімідазолу з показником заломлення  $n_D^{20}=1,5115$  (літ.  $n_D^{20}=1,5110$ ;  $n_D^{22}=1,5120$ ).

#### Приклад 3

У реактор ємністю 0,5л, оснащений мішалкою, термометром, зворотнім холодильником, з приєднаною склянкою для поглинання хлористого водню, через вікно для завантаження порціями додають 104,12г (0,5г-моль) подрібненого порошку  $\text{PCl}_5$  та 100мл сухого о-ксилолу. Реактор обігрівается чи охолоджується відповідними банями.

До суспензії при перемішуванні та температурі  $20^\circ\text{C}$  додають 29,03г (0,25г-моль)  $\text{N,N}^1$ -диметилноксаміду порціями зі швидкістю, яка не спричиняє підвищення температури реакційної суміші вище  $60^\circ\text{C}$ . Протягом 1,5год відбувається бурхливе виділення хлористого водню і температура піднімається до  $80^\circ\text{C}$ . За цей час в гомогенному жовтому розчині створюється темний маслянистий шар, товщина якого збільшується при нагріванні реакційної суміші до  $100^\circ\text{C}$  протягом 2,5год. Після охолодження до кімнатної температури верхній шар за допомогою вакууму сифонують у окрему колбу, а до нижнього шару, при перемішуванні та зовнішньому охолодженні до  $10-15^\circ\text{C}$ , малими порціями додають 40мл води. До утвореного розчину при перемішуванні повільно додають 90мл 20% розчину натрію їдкого (pH середовища  $\sim 9$ ), потім екстрагують хлороформом (50мл $\times 4$ ). Солі, що утворились, відфільтровують і промивають 50мл хлороформу. Об'єднаний хлороформний екстракт сушать безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , розчинник упарюють в ротаторному випарнику, а залишок 25,2г темно-коричневої рідини дистилюють у вакуумі, збираючи фракцію продукту в межах температур кипіння  $90-92^\circ\text{C}/13-14\text{мм рт.ст.}$  Одержують 19,5г (66,9%) 1-метил-5-хлорімідазолу з показником заломлення  $n_D^{20}=1,5112$ .

#### Приклад 4

Відрізняється тим, що реакцію циклізації проводять у реакторі ємністю 20л з аналогічним апаратурним оснащенням, як і в прикладі 3, збільшивши наважки реагентів та розчинників.

До суспензії 5,206кг (25,0г-моль)  $\text{PCl}_5$  в 5л о-ксилолу, нагрітої до  $40^\circ\text{C}$ , при перемішуванні додають порціями суспензію 1,451кг (12,5г-моль)  $\text{N,N}^1$ -диметилноксаміду в 2,9л о-ксилолу зі швидкістю, яка не приводить до підвищення температури реакційної суміші вище  $65^\circ\text{C}$ . Ця операція триває близько 3-х годин. Після цього реакційну суміш нагрівають протягом 2год при  $97-98^\circ\text{C}$  і перемішують до закінчення виділення хлористого водню.

Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури за допомогою вакууму в окрему колбу сифонують верхній шар, а залишки о-ксилолу та  $\text{POCl}_3$  відганяють у вакуумі від 50 до 15мм рт.ст. та температурі реакційної суміші  $60-65^\circ\text{C}$ .

Всі наступні операції виконують аналогічно наведеним у прикладі 3.

Одержаний кубовий залишок переганяють у вакуумі, збираючи фракцію продукту в межах температур кипіння 89-92°C/13-14мм рт. ст. Одержують 0,903кг (62%) 1-метил-5-хлорімідазолу з показником заломлення  $n_D^{20}=1,5112$  (літ.  $n_D^{20}=1,5110$ ;  $n_D^{20}=1,5120$ ).

Таким чином, наведеними прикладами реакції N,N<sup>1</sup>-диметилноксаміду з PCl<sub>5</sub> різномасштабними за кількістю реагуючих компонентів показано, що застосовані в якості розчинників чотирихлористий вуглець чи о-ксилол виконують функції агентів, які стабілізують бурхливість виділення побічного продукту реакції хлористого водню та врівноважують екзотермічність процесу циклізації. Технічне рішення винаходу в цілому полягає в тому, що застосовані розчинники дозволяють приборкати досить бурхливий і неконтрольований процес циклізації, спрямувати його і покращати технологію одержання кінцевого продукту. Дійсно, збільшення кількості завантаження реагуючих компонентів в середовищі CCl<sub>4</sub> в 9,6 разів чи у випадку з о-ксилолом в 50 разів не позначилося на технологічних можливостях та на матеріальному балансі синтезу, на економічних показниках та затратах одержання 1-метил-5-хлорімідазолу. У випадку застосування о-ксилолу відмічено навіть відчутне збільшення виходу кінцевого продукту у порівнянні з прикладами 1 та 2, де застосовувався CCl<sub>4</sub> та у порівнянні з методикою прототипу. Економічно вигідним у цих синтезах є те, що розчинники після дистиляції навіть без додаткової очистки можуть використовуватись в наступних синтезах.