**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ
БЕНЗИЛДИМЕТИЛ[3-(МИРИСТОИЛАМИНО)- ПРОПИЛ]АММОНИЙХЛОРИД
(«МИРАМИСТИН»)**

Чупахин Евгений Геннадьевич

канд. хим. наук, доц. института живых систем

БФУ им. И. Канта

РФ, г. Калининград

E-mail: chupakhinevgen@gmail.com

Шамин Иван Викторович

магистр 2- го года обучения института живых систем

БФУ им. И. Канта

РФ, г. Калининград

E-mail: shaminiv@mail.ru

**OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY OF SYNTHESIS OF THE DRUG SUBSTANCE
BENZYLDMETHYL [3- (MYRISTOYLAMINO) - PROPYL] AMMONIUM CHLORIDE
("MIRAMISTIN")**

Evgenii Chupakhin

Ph.D. in chemistry, associate professor,

SLS, IKBFU named after I. Kant,

Russia, Kaliningrad

Ivan Shamin

Under graduate student,

SLS, IKBFU named after I. Kant,

Russia, Kaliningrad

АННОТАЦИЯ

Разработка новых антисептических агентов важнейшая задача фармацевтической промышленности. Анти-септические агенты необходимы для применения как в медицинской практике, так и для борьбы с инфекционными заболеваниями. Четвертичные аммонийные соли нашли применение в качестве эффективных антисептиков. В ходе наших исследований нами проведена оптимизация промышленного синтеза фармацевтической субстанции мирамистин.

ABSTRACT

The development of new antiseptic agents is a major challenge for the pharmaceutical industry. Antiseptic agents are essential for both medical use and the fight against infectious diseases. Quaternary ammonium salts have found use as effective antiseptics. In the course of our research, we optimized the industrial synthesis of the pharmaceutical substance Miramistin.

Ключевые слова: мирамистин, органический синтез, антисептики, четвертичные аммониевые катионы.

Keywords: miramistin, organic synthesis, antiseptics, quaternary ammonium cations.

Введение

Четвертичные аммониевые сурфактанты (ЧАС) это амфифильные катионные соединения в структуре которых можно выделить гидрофобную длинно-цепочечный алкильный «хвост» и гидрофильный положительно заряженный атом азота. Антисептические и дезинфицирующие свойства ЧАС были известны с начала 1930-х. Антибактериальная активность ЧАС объясняется их способностью повреждать

бактериальную цитоплазму и внешнюю мембрану за счет необратимого связывания катионного фрагмента с отрицательно заряженными группами фосфолипидов мембран.[1-3] Это приводит к замещению двух-валентных катионов, которые обычно стабилизируют поверхностные мембранные структуры, связывая соседние отрицательно заряженные компоненты. С другой стороны, липофильные хвосты ЧАС легко

проникают в гидрофобные мембраны, вызывая лизис бактериальных клеток. Одним из наиболее эффективных препаратов, принадлежащих к семейству QAS, является моногидрат хлорида бензилдиметил {3 - [(1-оксотетрадецил) амино] пропил} аммония (MR), имеющий торговую марку Miramistin[4]. Мирамистин широко применяется как антисептик широкого спектра действия с выраженной активностью против

грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий [5].

Синтез лекарственной субстанции мирамистин подробно изложен в патентах [6]. Общий метод синтеза состоит из следующих стадий (Схема 1), получение моноамида, последующая кватернизация в реакции с хлористым бензилом

Схема 1. Общий способ синтеза мирамистина

Можно выделить два главных технологических подхода промышленного получения лекарственной субстанции мирамистин: 1) синтез 3-диметил аминопропионитрила из диметиламина и акрилонитрила, последующее восстановление нитрильной группы до аминной, ацилирование первичной аминной группы миристоилхлоридом, кватернизация моноамида хлористым бензилом; и более оптимальный способ синтеза 2) получение моноамида из миристиновой кислоты и 3-диметиламинопропиламина, последующая кватернизация хлористым бензилом. Последний способ выгодно отличается как меньшим количеством стадий, так и отсутствием необходимости использовать реакционно-способные реагенты, требующие соответствующего оборудования.

В нашем исследовании мы ставили перед собой цель провести оптимизацию стадии получения

моноамида миристиновой кислоты, а также стандартизировать процесс очистки промежуточного продукта для достижения максимального выхода и требуемой чистоты. Моноамид получали в условиях азеотропного кипения в толуоле и вводили в дальнейшую кватернизацию с хлористым бензилом.

Результаты и их обсуждение

1. Оптимизация синтеза амидоамина

Нами был проведен ряд экспериментов по масштабированию и оптимизации методики получения амидоамина. При этом варьировались следующие показатели: время выдержки при нагревании, массы и объемы загрузки компонентов, температура выпадения амидоамина, время выдержки при охлаждении. Данные о синтезах сведены в таблицу 1.

Таблица 1.

Результаты синтеза мирисамидопропилдиметиламина

№	Кол-во миристиновой кислоты, кг	Количество N,N-диметилпропан-1,2-диамина, л	Время выдержки РМ при температуре более 130 °С, ч	Количество отогнанных летучих компонентов, мл	Объем ацетона, л	Фильтрация									Выход амидоамина
						№1			№2			№3			
						Масса влажного, г	Масса сухого, г	% содержание амидоамина	Масса влажного, г	Масса сухого, г	% содержание амидоамина	Масса влажного, г	Масса сухого, г	% содержание амидоамина	
1	6,45	4,7	2	1200	10	1543	1047	85,4	2635	1769	81,7	329	113	86,7	33,2
2	4,45	3,243	17	1000	10+1л воды	3966	2893	81,3	-	-	-	-	-	-	-
3	4,45	3,243	18	1150	10+1л воды	3200	1846	99	1200	667	99	-			41,2
4	4,45	3,243	18	1350	20+1л воды	4451	2310	88,9	2100	1268	94,9	2050	900	94,0	73,5

С учетом имеющегося оборудования и на основании проведенных экспериментов можно предложить наиболее оптимальную методику синтеза амидоamina, эксперимент № 4:

В сухой, продуваемый инертным газом реактор через загрузочный люк вручную вносят расчетное количество миристиновой кислоты. В рубашку реактора из циркуляционного термостата подают теплоноситель температурой $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$. После образования расплава при включенной мешалке под азотной подушкой из мерника подают расчетное количество диамина в течение $(0,5 \pm 0,1)$ ч. При этом температура в P1 повышается на $30\text{--}35^\circ\text{C}$. После прекращения подачи диамина содержимое реактора выдерживают с обратным холодильником при температуре $(140 \pm 5)^\circ\text{C}$ в течение $(20 \pm 0,5)$ ч. По окончании выдержки производят отгонку реакционной воды и избыточного амина при остаточном давлении $150\text{--}160$ mbar. Реакционную массу охлаждают до $(50\text{--}60)^\circ\text{C}$ и переносят из P1 в K2, затем через мерник вносят

расчетное количество ацетона и воды. Реакционную массу охлаждают до $18 \pm 3^\circ\text{C}$. При этом наблюдается выпадение осадка. Смесь выдерживают при заданной температуре не менее 2-ух часов. Выпавший кристаллический осадок амидоamina отделяют от маточника на фильтре. Фильтрат направляют в K2 для второго осаждения амидоamina. Фильтрат охлаждают до $9 \pm 3^\circ\text{C}$. При этом наблюдается выпадение осадка. Смесь выдерживают при заданной температуре не менее 2-ух часов. Выпавший кристаллический осадок амидоamina отделяют от маточника на фильтре. При каждой фильтрации продукт промывают охлажденным обводненным ацетоном, промывной фильтрат при этом направляется в сборник. Полученный амидоамин выгружают на противень слоем толщиной не более $(3\text{--}4)$ см и сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре $25\text{--}30^\circ\text{C}$, периодически перемешивая, до исчезновения ацетона, содержание которого определяли методом газовой хроматографии.

Рисунок 1. Хроматограмма чистого амидоamina

2. Оптимизация процесса получения ЧАС

В рамках работ по выполнению второй стадии был проведен ряд экспериментов по оптимизации методики получения ЧАС. При этом варьировались

следующие показатели: массы и объемы загрузки компонентов, время выдержки при охлаждении. Данные о синтезах сведены в таблицу 2.

Таблица 2.

Сводные результаты синтезов ЧАС

№	Количество амидоamina, г	Количество бензилхлорида, мл	Количество ацетона в синтезе + на стадии выделения, мл	Время выдержки при осаждении ЧАС, ч	Выход, %	% содержание ЧАС
1	51,90	24,68	28+75	3	—*	—
2	25,95	12,34	28+110	12	67,6	98,6
3	26,30	12,52	30+110	14	88,2	99,2

* не удалось отфильтровать ввиду того, что образовалась густая суспензия.

Оптимизация методики сводилась к уменьшению количества загружаемого сырья и увеличению времени выдержки при кристаллизации продукта.

Синтез по методу 1.

В 250 мл круглодонную колбу, установленную на магнитную мешалку с масляной баней, и снабженную системой подачи инертного газа, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой в токе азота загружают 51,90 г амидоамина и 28 мл ацетона. Температуру в масляной бане устанавливают на 60 °С. После образования раствора через капельную воронку добавляют 12,34 мл бензилхлорида. Прибавление ведут с такой скоростью, чтобы реакционная масса слабо кипела. По окончании прибавления хлористого бензила дают выдержку при кипении реакционной массы не менее 4 часов.

По завершению выдержки добавляют 3 мл воды и 75 мл ацетона. Колбу с полученным раствором устанавливают на ледяную баню и охлаждают смесь до 0-5 °С. При этом образуется пастообразная, не перемешиваемая суспензия. Смесь выдерживают при заданной температуре не менее 3-х часов. Не удалось отфильтровать.

Синтез по методу 2.

В 250 мл круглодонную колбу, установленную на магнитную мешалку с масляной баней, и снабженную системой подачи инертного газа, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой в токе азота загружают 25,95 г. амидоамина и 28 мл ацетона. Температуру в масляной бане устанавливают на 60 °С. После образования раствора через капельную воронку добавляют 12,34 мл бензилхлорида. Прибавление ведут с такой скоростью, чтобы реакционная масса слабо кипела. По окончании прибавления хлористого бензила дают выдержку при кипении реакционной массы не менее 4 часов.

По завершению выдержки добавляют 3 мл воды и 75 мл ацетона. Колбу с полученным раствором устанавливают на ледяную баню и охлаждают смесь до 0-5 °С. При этом образуется густая, трудно перемешиваемая суспензия. Смесь выдерживают при заданной температуре не менее 12-и часов, после добавляют 25 мл ацетона и подвергают фильтрации на воронке Бюхнера. Осадок тщательно отжимают на фильтре и промывают 10 мл холодного ацетона. Влажный осадок массой 33,16 г. сушат на воздухе. Масса сухого осадка 25,68 г (влажность - 22,5 %). Выход - 67,6 %, в расчете на 100 % амидоамин.

Синтез по методу 3.

В 250 мл круглодонную колбу, установленную на магнитную мешалку с масляной баней, и снабженную системой подачи инертного газа, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой в токе азота загружают 26,30 г. амидоамина и 30 мл ацетона. Температуру в масляной бане устанавливают на 60 °С. После образования раствора через капельную воронку добавляют 12,52 мл бензилхлорида. Прибавление ведут с такой скоростью, чтобы реакционная масса слабо кипела. По окончании прибавления хлористого бензила дают выдержку при кипении реакционной массы не менее 4 часов.

По завершению выдержки добавляют 3 мл воды и 100 мл ацетона. Колбу с полученным раствором устанавливают на ледяную баню и охлаждают смесь до 0-5 °С. При этом образуется густая, перемешиваемая суспензия. Смесь выдерживают при заданной температуре не менее 14-и часов. После подвергают фильтрации на воронке Бюхнера. Осадок тщательно отжимают на фильтре и промывают 10 мл холодного ацетона. Влажный осадок массой 45,43 г. сушат на воздухе. Масса сухого осадка 33,92 г (влажность - 25,3 %). Выход - 88,2 %, в расчете на 100 % амидоамин.

Рисунок 2. Выход и чистота мирамистина, полученного в опыте 1, 2, 3

Нами предложена оптимальная схема синтеза производства, Рис. 3

Рисунок 3. Оптимальная схема синтеза производства

Выводы:

Таким образом, в ходе выполнения исследований технологий производства третичного амидоамина (3-(Диметиламино) -1- пропиламин) и четвертичной аммонийной соли бензилдиметил[3-(миристиноламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата, проведена наработка лабораторных опытных партий ЧАС, произведена оптимизация процессов синтеза амидоамина и ЧАС, уточнено количество и состав промышленных стоков.

Критические условия технологии:

- 1) Время выдержки на стадии синтеза амидоамина не менее 18 часов.
- 2) Отгонка воды и избытка N,N-диметилпропан-1,2-диамина проводится под вакуумом.
- 3) Полностью решить проблемы, связанные с выделением амидоамина на имеющемся оборудовании невозможно. Целесообразно использовать на стадии

выделения амидоамина реактор большей вместимости, для возможности увеличения количества используемого ацетона. Фильтрацию, в свою очередь, целесообразно проводить с использованием фильтрующей центрифуги.

4) Выдержка перед фильтрацией суспензии амидоамина должна быть не менее 2-х часов, в случае фильтрации суспензии ЧАС не менее 14 часов.

5) Необходимо отметить, что фильтрация холодной суспензии амидоамина и ЧАС, должна происходить максимально быстро, осадок должен быть тщательно отжат на фильтре, с максимально возможным удалением растворителя.

Эксперименты показали, что осадок с остаточной влажностью (остаточное содержание растворителя) более 40-45 % при повышении температуры до комнатной начинает растворяться в остаточном ацетоне, что может привести к образованию «карамелеобразной» массы. Этот факт может создать определенные трудности при масштабировании технологии.

Список литературы:

1. Coughlin R.T., Tonsager S. & McGroarty E.J. // Quantitation of metal cations bound to membranes and extracted lipopolysaccharide of Escherichia coli / Biochemistry – 1983.– 22, pp. 2002–2007.
2. Maris P. // History of disinfection from early times until the end of the 18th century / Rev. Sci. Tech. OIE – 1995. - 14, pp. 47–55.
3. Calvez P., Schmidt T.F., Cantin L., Klinker K. & Salesse C. //J. Am. Chem. Soc.- 2016. -138. – P. 13533–13540.
4. Krivoshein Y.S., Rudko A.P. & Pavljuk V.G. (1993).Pharmaceutical preparation, Patent PCT/RU92/00138, publ. NoWO 93/00892, Moscow.
5. Fromm-Dornieden C., Rembe J.-D., Stuermer E.K. //J. Med. Microbiol. -2015. –Vol. 64. - P. 407–414
6. Патент RU № 2678093. Способ получения бензилдиметил[3 (миристоил - амино)-пропил]аммо-нийхлорида моногидрата и фармацевтической субстанции на его основе / Хан Ир Гвон, Масанова Наталия Николаевна, Соловей Вера Васильевна, Тамбиева Ольга Ахматовна, Антонова Татьяна Сергеевна, Соколова Лидия Ивановна // Бюл. №3. от 23.01.2019.