

УДК 547.677.5

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ (-)-17-АЛЛИЛ-4,5А-ЭПОКСИ-3,14-ДИГИДРОКСИМОРФИНАН-6-ОНА

© А.И. Калашиников, Д.А. Кулагина*, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин

*Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН,
ул. Социалистическая, 1, Бийск, 659322 (Россия), e-mail: imbiri@rambler.ru*

Налоксон ((-)-17-аллил-4,5а-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он) является чистым опиатным антагонистом конкурентного типа, лишенным морфиноподобной активности, и широко используется в клинической практике. Основным сырьем для получения налоксона является опиоидный алколоид тебаин, выделяемый из растительного сырья.

В настоящем исследовании представлен способ получения налоксона в семь стадий с выходом 35% (по тебаину). Ранее известные способы получения охарактеризованы выходом целевого продукта по тебаину не выше 20%. Наибольшие потери фиксируются на стадии получения оксикодона из тебаина и на стадии О-деметилирования кодеина. Использование в процессе гидрирования муравьиной кислоты обеспечивает более полную конверсию промежуточного продукта, а применение трехбромистого бора в среде хлоралканов на стадии О-деметилирования приводит к получению налоксона с выходом более 70%.

Проведенное детальное изучение стадий получения оксикодона и нороксикодона позволяет уменьшить расход реактивов и время нахождения массы в реакторе, что имеет существенное значение для снижения стоимости конечного продукта.

Предложенный способ превосходит известные по производительности и экономической эффективности и может быть использован для разработки промышленной технологии получения налоксона и его производных.

Ключевые слова: тебаин, синтетические опиоиды, налоксон.

Введение

Налоксон действует по типу конкурентного антагонизма, блокируя связывание агонистов или вытесняя их из опиатных рецепторов. Налоксон является активным ингредиентом препаратов для купирования передозировки опиоидов (Narcan®, Narcanti®) [1, 2] и используется для смягчения побочных эффектов в комбинации с бупренорфином (Suboxone®) [3] для лечения опиоидной зависимости. В массовом применении используется в комбинированных анальгетических препаратах, с тилидином (Valorone N®) [4] и оксикодоном (Targin®) [5] для профилактики и / или лечения опиоидной дисфункции кишечника, а также в стационарном применении для восстановления дыхания у новорожденных после введения роженице опиоидных анальгетиков; при алкогольной коме; артериальной гипотензии при септическом шоке (в составе комбинированной терапии) [6].

В настоящем исследовании рассмотрен рациональный способ получения налоксона из опиоидного алкалоида тебаина. Тебаин преимущественно выделяется из прицветникового мака (*Papaver bracteatum*), в котором его содержится до 98% от общего числа алкалоидов [7–10]. Содержание тебаина в снотворном маке

Калашиников Александр Иванович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник,
e-mail: kchem60@mail.ru

Кулагина Дарья Александровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник,
e-mail: imbiri@rambler.ru

Малыхин Валерий Викторович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией, e-mail: mvv@ipcet.ru

Сысолятин Сергей Викторович – доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией, e-mail: admin@ipcet.ru

(*Papaver somniferum*) несколько ниже [11], тем не менее широко развиты методы его получения из каллусной культуры [12] и из отходов после выделения папаверина [13].

Схема синтеза включает семь химических стадий (рис.). На первой стадии тебаин (1) под действием перекиси водорода в среде муравьиной кислоты окисляется до 14-гидроксикодеинона (2), ко-

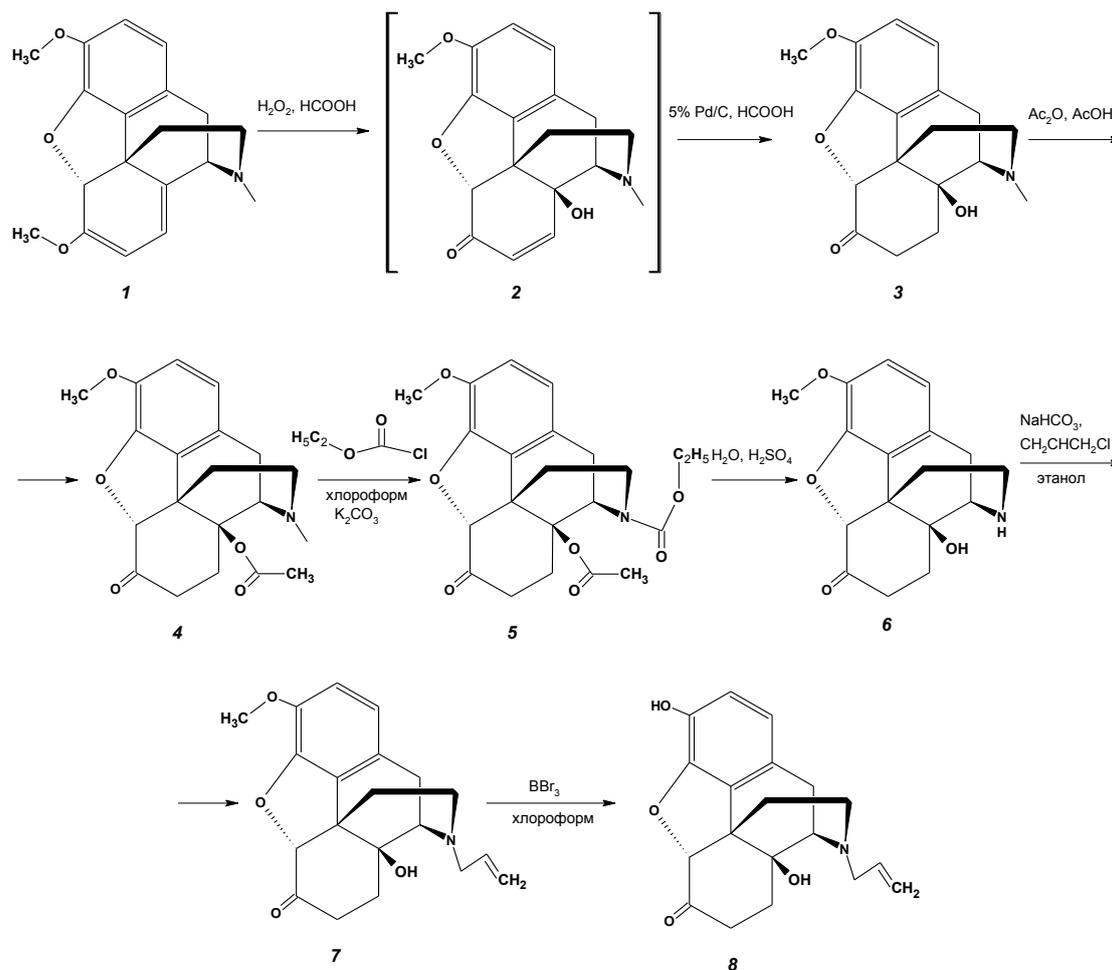
* Автор, с которым следует вести переписку.

торый без выделения из реакционной массы восстанавливают под действием катализатора до оксикодона (3). 14-Ацетилоксикодон (4) получают ацилированием 3, а затем обрабатывают этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты до N-этоксикарбонил-14-ацетилоксидигидрокодеинона (5). Последний при длительном кипячении в среде разбавленной серной или соляной кислот гидролизуется в нороксикодон (6), который после алкилирования бромистым аллилом переходит в N-аллилнороксикодон (7). Последняя стадия синтеза предусматривает O-деметиляцию под действием трехбромистого бора и приводит к образованию целевого налоксона-основания (8).

Экспериментальная часть

Аналитические исследования проводились на базе Бийского регионального центра коллективного пользования «Центр синтеза и исследований высокоэнергетических соединений и специальных материалов» СО РАН на следующем оборудовании: прибор для определения точки плавления фирмы «Stuart», модель SMP 30 (Англия); ИК-спектрометр «Инфралюм ФТ-801» (Россия); ЯМР-спектрометр «Bruker AM-400» (Германия) с рабочей частотой 400.13 МГц для ядер ^1H и 100.61 МГц для ядер ^{13}C ; хроматограф ВЭЖХ с МС-детектором Agilent 1200 (США); элементный анализатор Finigan Flash EA 112 CHNSO (Италия).

Анализ промежуточных продуктов проводили методом тонкослойной хроматографии. Относительные времена удерживания (R_f) в элюэнте состава хлористый метилен : метанол : 25% водный аммиак – 90 : 9 : 1 (по объему) составляют для: тебаина – 0.6; 14-гидроксикодеонона – 0.9; 14-гидроксикодеонон-N-оксид – 0.31. Относительные времена удерживания (R_f) в элюэнте состава хлористый метилен : метанол – 90 : 9 (по объему) составляют для: оксикодона – 0.46; 14-ацетилоксикодона – 0.5; нороксикодона – 0.06; аллилнороксикодона – 0.61; налоксона – 0.51.



Общая схема синтеза налоксона

Тебаин. В случае несоответствия сырья требованиям по содержанию примесей дополнительно очищается кристаллизацией из этилового спирта из расчета 13–15 мл на каждый грамм тебаина.

При наличии кремовой окраски кристаллизацию из спирта совмещают с сорбционной очисткой. Для этого в смесь тебаина и спирта добавляют окись алюминия (5–10% от веса тебаина), нагревают до растворения тебаина, выдерживают при перемешивании 15–20 мин и фильтруют от окиси алюминия в горячем виде.

Получение 14-гидроксикодеоина (2). В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и термометром, заливают 40.4 мл 0.2 н серной кислоты; 21.2 мл дистиллированной воды; 15.2 мл 99.2% муравьиной кислоты и охлаждают до 5–10 °С. Включают мешалку и присыпают 40.4 г тебаина (1), не допуская сильного разогрева массы. Полученный раствор охлаждают до температуры 5 °С и за 5–10 мин прикапывают 15.2 мл 34.8% перекиси водорода. Убирают охлаждение и отключают мешалку. Оставляют реакционную массу храниться при комнатной температуре на трое суток для разложения перекисных соединений.

После завершения выдержки реакционную массу используют на следующей стадии процесса.

Получение оксикодона (3). Способ 1. В «утку» для гидрирования емкостью 500 мл, установленную на устройство для встряхивания, загружают реакционную массу со стадии получения 14-гидроксикодеоина и катализатор 5% Pd/C в количестве 35% от веса реакционной массы. Подают водород, включают встряхивание и проводят гидрирование до прекращения поглощения водорода (не менее 2.4–2.5 л водорода), но не менее 4 ч. Раствор фильтруют от катализатора, катализатор промывают 10–20 мл разбавленной муравьиной кислоты, затем 20 мл дистиллированной воды. Допускается использовать для гидрирования реакционной массы колбу с магнитной мешалкой.

Фильтрат сливают в стакан емкостью 400 мл, добавляют 60–100 г льда. В полученную смесь при перемешивании медленно прибавляют 35–37 мл 25% раствора аммиака до pH 9.0. Полученный осадок промывают дистиллированной водой и сушат на воздухе.

После перекристаллизации из этанола получают 24.2 г (84%) оксикодона с температурой плавления 219–221 °С.

Способ 2. В колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружают реакционную массу со стадии получения 14-гидроксикодеоина и катализатор 5% Pd/C в количестве 35% от веса реакционной массы и выдерживают при температуре 50 °С в течение 6 ч. Полученный раствор Р фильтруют от катализатора, катализатор промывают 10–20 мл разбавленной муравьиной кислоты, затем 20 мл дистиллированной воды.

Фильтрат сливают в стакан емкостью 400 мл, добавляют 60–100 г льда. В полученную смесь при перемешивании медленно прибавляют 35–37 мл 25% раствора аммиака до pH 9.0. Полученный осадок промывают дистиллированной водой и сушат на воздухе.

Выход оксикодона-сырца с температурой плавления 214–216 °С составил 91.0% (на тебаин). После перекристаллизации получают оксикодон с температурой плавления 220–221 °С с выходом 85.7%.

Получение 14-ацетилоксикодона (4). Способ 1. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, загружают 130 мл уксусного ангидрида и 28.8 г оксикодона. Реакционную массу выдерживают при кипении в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают до 15 °С, сливают в стакан с 550 г льда и выдерживают при перемешивании в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждают до 4–5 °С и медленно прибавляют 214 мл 25% раствора аммиака до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой 3 раза по 50 мл. Сушат на воздухе. Получают 32.5 г (100 %) 14-ацетилоксикодона.

Способ 2. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, загружают 36 мл уксусного ангидрида, 48 мл уксусной кислоты и 24 г оксикодона. Реакционную массу выдерживают при 80 °С в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до 15 °С, сливают в стакан с 550 г льда и выдерживают при перемешивании в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждают до 4–5 °С и медленно прибавляют 214 мл 25% раствора аммиака до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой 3 раза по 50 мл. Сушат на воздухе. Получают 27.1 г (100%) 14-ацетилоксикодона.

Получение нороксикодона (6). В колбу, снабженную обратным холодильником, загружают 32.5 г 14-ацетилоксикодона (4); 14.6 г поташа и 52.2 мл хлорформиата этанола, разбавленного 35 мл хлороформа. Нагревают до кипения и выдерживают при кипении в течение 22 ч. Реакционную массу охлаждают до 20 °С и сливают в 75 мл воды. Отделяют водный слой и экстрагируют двумя порциями по 58 мл хлороформа. Экстракт упаривают досуха. Получают 22.3 г N-этоксикарбонил-14-ацетоксидигидрокодеина.

Полученный продукт растворяют при нагревании в 34.8 мл ледяной уксусной кислоты и заливают раствором 23.2 мл серной кислоты (94%) в 162.5 мл воды. Кипятят с обратным холодильником в течение

21 ч. Охлаждают реакционную массу и дозируют 25% раствор углекислого натрия до pH=9–11. Водный раствор фильтруют от эмульгированных смолистых продуктов через слой микрокристаллической целлюлозы. Водный слой экстрагируют хлороформом. Экстракты объединяют, упаривают досуха.

16.9 г полученного хлоргидрата норноксикодона растворяют в 35 мл дистиллированной воды и добавляют 23 мл 25% водного аммиака, отфильтровывают выпавший продукт, промывают 10 мл 2.5% водного аммиака. После сушки на воздухе получают норноксикодон с выходом 65% с температурой плавления 156–158 °С.

Получение N-аллилнорноксикодона (7). В плоскодонную трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 10.5 г двууглекислого натрия; 26.0 г норноксикодона; 585 мл спирта и перемешивают. Приливают 10.2 мл бромистого аллила, нагревают до 70–75 °С и выдерживают в течение 20 ч при перемешивании и слабом кипении. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, отфильтровывают от солей, упаривают на роторном испарителе досуха. К остатку приливают 440 мл хлороформа, растворяют продукт и отфильтровывают осадок неорганических солей. Хлороформенный раствор переносят в круглодонную колбу и упаривают досуха на роторном испарителе. Получают 25.9 г (87.8%) N-аллилнорноксикодона с температурой плавления 132–135 °С.

25.9 г продукта загружают в плоскодонную колбу, приливают 102 мл спирта и нагревают до растворения продукта. Раствор охлаждают до температуры 0–5 °С, выдерживают час и фильтруют осадок. Промывают на фильтре двумя порциями по 20 мл спирта, сушат на воздухе. Получают 23.7 г N-аллилнорноксикодона с температурой плавления 136–138 °С.

Получение налоксона (8). 13.0 г (0.038 моль) N-аллилнорноксикодона (7) растворяют в 200 мл хлороформа (сушеного над P₂O₅). В трехгорлую колбу заливают 380 мл хлороформа, охлаждают до температуры 5–10 °С и приливают 12.4 мл (32.8 г, 0.131 моль) трехбромистого бора. К полученному раствору при температуре минус 10–0 °С в течение 20 мин прикапывают раствор N-аллилнорноксикодона. Выдерживают при температуре 0–5 °С в течение 1.5 ч. Реакционную массу сливают в смесь 330 г льда и 330 г воды, при перемешивании приливают 33.8 мл 25% раствора аммиака (до pH=8.75). Экстрагируют водный слой тремя порциями по 160 мл хлороформа, объединяют экстракты и промывают двумя порциями по 65 мл 10% раствора хлористого натрия, сушат над сульфатом натрия. Полученный раствор упаривают на роторном испарителе до объема 160–170 мл, затем перемешивают 1 ч с 5 г силикагеля, фильтруют, промывают силикагель на фильтре 300 мл хлороформа. Хлороформенный раствор переносят в круглодонную колбу и упаривают досуха на роторном испарителе. Получают 8.78 г (70%) целевого продукта.

Обсуждение результатов

По литературным данным для окисления **1** в 14-гидрокси Кодеинон (**2**) используют *m*-хлорнадбензойную кислоту в смеси уксусной и трифторуксусной кислот [14]; надмуравьиную кислоту [15–17]. Выход целевого продукта составляет 74–75%.

Использование более доступной муравьиной кислоты также привело к продукту **2**. Все побочные продукты были идентифицированы, основной примесью является 14-гидрокси Кодеинон-N-оксид гидрирование которого, так же, как и 14-гидрокси Кодеинона (**2**), приводит к оксикодону (**3**). Исходя из этого, продукты окисления могут подвергаться последующему восстановлению в присутствии палладиевого катализатора без выделения из реакционной массы.

Стоит отметить, что в результате исследований процесса гидрирования был установлен факт восстановления 14-гидрокси Кодеинона до оксикодона в присутствии катализатора 5% Pd/C в отсутствие водорода. Известно, что муравьиная кислота в присутствии палладия способна к спонтанному разложению с выделением водорода. Водорода, образующегося из муравьиной кислоты, достаточно для восстановления около 70% образовавшегося 14-гидрокси Кодеинона. Дополнительное введение в реакционную массу муравьиной кислоты в количестве 1 моль на моль исходного реагента позволяет провести стадию гидрирования без подачи водорода. Реакция завершается после 6 ч выдержки при температуре 50 °С. Выход продукта сопоставим с выходом из реакции гидрирования водородом.

14-ацетилоксикодон получали обработкой оксикодона уксусным ангидридом в соотношении 15 моль уксусного ангидрида на 1 моль оксикодона с количественным выходом. Реакция протекает в течение 1 ч при температуре кипения уксусного ангидрида, время выдержки увеличивается до 5 ч.

Проведенные эксперименты показали возможность снижения расхода уксусного ангидрида. При уменьшении загрузки уксусного ангидрида до 12 моль уксусного ангидрида на 1 моль оксикодона выход продукта не снижается.

Проведение реакции с 5 моль уксусного ангидрида и 11 моль уксусной кислоты на 1 моль оксикодона ускоряет реакцию ацетилирования. Время выдержки при температуре 80–85 °С составляет 4 ч. Выход продукта также остается неизменным.

В литературе описывается два метода получения нороксикодона. Один из них [17] (метод Брауна) предусматривает обработку третичного амина бромцианом и получение соответствующего цианамиды. Другой, широко распространенный метод [18, 19], реализует взаимодействие 14-ацетилоксикодона (4) с эфирами хлормуравьиной кислоты. Образующийся N-этоксикарбонил-14-ацетилоксидигидрокодеинона гидролизуют в кислой среде.

Использование доступного этилового эфира хлормуравьиной кислоты в количестве 6 моль на 1 моль 14-ацетилоксикодона (выход промежуточного N-этоксикарбонил-14-ацетилоксидигидрокодеинона составляет 90.3%) с последующим кислым гидролизом приводит к получению нороксикодона с выходом 65%.

В результате детального изучения процесса взаимодействия 4 с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты было показано, что уменьшение избытка этилового эфира хлормуравьиной кислоты до 3 моль на 1 моль 14-ацетилоксикодона не приводит к уменьшению выхода.

Обработка нороксикодона бромистым аллилом в среде этанола приводит к N-аллилнороксикодону (7) с выходом 84.4%.

На завершающей стадии синтеза проводят удаление метоксигруппы из N-аллилнороксикодона (7). Известен ряд способов O-деметилирования фенолов, например, налтрексон получают при обработке исходного N-циклопропилметилнороксикодона *трет*-бутилатом калия в среде диметилсульфоксида при температуре 80 °С [20]. Однако применение щелочных условий при получении налоксона (8) вызывает разложение продукта [21]. Известен способ O-деметилирования N-аллилнороксикодона (7) с применением гидрохлорида пиридина [22], при этом выход налоксона не превышает 40%.

Другой метод предусматривает обработку N-аллилнороксикодона (7) метансульфокислотой либо трифторметансульфокислотой в присутствии D,L-метионина [20], при этом выход продукта достигает 64%.

Наиболее мягкие условия O-деметилирования обеспечиваются при использовании трехбромистого бора в среде хлоралканов. Ранее данный метод был описан для получения нальбуфина [23], а также в работе, посвященной O-деметилированию кодеина [24] и его производных.

Для прохождения реакции необходимо на каждый моль исходного N-аллилнороксикодона использовать не менее 3 моль BVg_3 . Это объясняется тем, что один моль BVg_3 образует соль с аминным фрагментом молекулы, другой моль BVg_3 образует комплексную связь с кетонным фрагментом молекулы N-аллилнороксикодона и только третий моль образует переходный комплекс с эфирным фрагментом N-аллилнороксикодона. Реакция проводится в среде безводного хлористого метилена или хлороформа. Выход налоксона в данных условиях составил 70%.

Выводы

Проведенные исследования позволяют увеличить выход целевого продукта до 35.2% (по исходному тебаину), что является хорошим показателем для семистадийного процесса.

Использование в процессе гидрирования муравьиной кислоты обеспечивает более полную конверсию промежуточного продукта, а применение трехбромистого бора в среде хлоралканов на стадии O-деметилирования приводит к получению налоксона с выходом более 70%.

Также на стадии получения 14-ацетилоксикодона удалось значительно сократить расход уксусного ангидрида, заменив его ледяной уксусной кислотой, которая впоследствии может быть подвергнута регенерации. Уменьшение расхода этилхлорформиата на стадии N-деметилирования оксикодона в два раза также вносит вклад в конечную стоимость продукта.

Таким образом, предложенный способ превосходит известные по производительности и экономической эффективности и может быть использован для разработки промышленной технологии получения налоксона и его производных.

Список литературы

1. Sporer K.A. Acute heroin overdose // *Annals of Internal Medicine*. 1999. Vol. 130. N7. Pp. 584–590. DOI: 10.7326/0003-4819-130-7-199904060-00019.
2. Vaca C.T., Grant K.J. Take-home naloxone to reduce heroin death // *Addiction*. 2005. Vol. 100. Pp. 1823–1831. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01259.x.
3. Bell J., Byron G., Gibson A., Morris A. A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence // *Drug and Alcohol Review*. 2004. Vol. 23. Pp. 311–317. DOI: 10.1080/09595230412331289473.
4. Vollmer K.O. Pharmakokinetische Grundlagen des Valaron-N-Prinzips // *Fortschritte der Medizin*. 1988. Vol. 106. Pp. 593–596.
5. Kim E.S. Oxycodone/Naloxone Prolonged Release: A Review in Severe Chronic Pain // *Clinical Drug Investigation*. 2017. Vol. 37. N12. Pp. 1191–1201. DOI: 10.1007/s40261-017-0593-1.
6. Регистр лекарственных средств России РЛС. Действующее вещество Налоксон (Naloxonium) [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_991.htm.
7. Slavik J., Slaviková L. Alkaloids from *Papaver bracteatum* LINDL // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1985. Vol. 50. N5. Pp. 1216–1226. DOI: 10.1135/cccc19851216.
8. Bohm H. *Papaver bracteatum* Lindl. – Results and Problems of the Research on a Potential Medicinal Plant // *Pharmazie*. 1981. Vol. 36. Pp. 660–667.
9. Fairbairn J.W., Williamson E.M. A Rapid Method for Identifying Thebaine-Rich *Papaver Bracteatum* // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1977. Vol. 29. N1. P. 15P. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11483.x.
10. Paul B., Dreka C., Knight E., Smith M. Gas Chromatographic/Mass Spectrometric Detection of Narcotine, Papaverine, and Thebaine in Seeds of *Papaver somniferum* // *Planta Medica*. 1996. Vol. 62. N6. Pp. 544–547. DOI: 10.1055/s-2006-957966.
11. Kamo K.K., Kimoto W., Hsu A.F., Mahlberg P.G., Bills D.D. Morphinane alkaloids in cultured tissues and redifferentiated organs of *Papaver somniferum* // *Phytochemistry*. 1982. Vol. 21. N1. Pp. 219–222. DOI: 10.1016/0031-9422(82)80047-2.
12. Patent 0228483 (US). Method for extraction and concentration of alkaloids using dimethyl ester / D.P. Cox, T.S. Bailey, V. Krukoni, R. Rezaie, H. Schonemann, B.J. Waibel. – 11.08.2016.
13. Krabnig R., Hederer C., Schmidhammer H. Optimization of oxycodone and 5-methyloxycodone // *Archiv der Pharmazie*. 1996. Vol. 329. N6. Pp. 325–326. DOI: 10.1002/ardp.19963290608.
14. Patent 207519 (WO). Process for obtaining 3,14-diacetyloxymorphone from oripavine / M. Mitchell, S. Vazquez Cruz, A.E. Lukach Castore, O. Lozano Ventura, J. Castane Abrado. – 07.12.2017.
15. Schmidhammer H., Deeter J.B., Jones N.D., Leander J.D., Schoepp D.D. Synthesis, Structure, Elucidation and Pharmacological Evaluation of 5-methylloxymorphon // *Helvetica Chimica Acta*. 1988. Vol. 71. Pp. 1801–1804. DOI: 10.1002/hlca.19880710721.
16. Patent 154826 (WO). Process for dealkylation of tertiary amines / H.A. Reisch, S. Sandoval, J.E. Stymiest. – 15.12.2011.
17. Patent 4141897 (US). N-dealkylation of N-alkyl-14-hydroxymorphinans and derivatives thereof / R.A. Olofson, J.P. Pepe. – 27.02.1979.
18. Patent 0164290 (FR). Process for the Dealkylation of Alkaloids and Intermediation / C. Hoff, C. Vergely. – 21.05.1985.
19. Bently K.W., Hardy D.G. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydrooripavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and -nocodeine // *Journal of the American Chemical Society*. 1967. Vol. 89. N13. Pp. 3281–3292. DOI: 10.1021/ja00989a032.
20. Barton D.H.R., Kirby A.J., Kirby G.W. Phenol oxidation and biosynthesis. Part XVII. Investigations on the biosynthesis of sinomenine // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. 1968. Pp. 929–936. DOI: 10.1039/J39680000929.
21. Patent 5071985 (US). Process for the preparation of morphinane derivatives / J.D. Andre, J.P. Dormoy, A. Heymes. – 10.12.1991.
22. Olofson R.A., Martz J.T., Senet J.P., Piteau M., Malfroot T. A new reagent for the selective, high-yield N-dealkylation of tertiary amines: improved synthesis of naltrexone and nalbuphine // *Journal of Organic Chemistry*. 1984. Vol. 49. N11. Pp. 2081–2082. DOI: 10.1021/jo00185a072.
23. Rice K.C. A rapid, high-yield conversion of codeine to morphine // *Journal of Medical Chemistry*. 1977. Vol. 20. N1. Pp. 164–165. DOI: 10.1021/jm00211a036.

Поступила в редакцию 6 октября 2021 г.

После переработки 25 октября 2021 г.

Принята к публикации 10 ноября 2021 г.

Для цитирования: Калашников А.И., Кулагина Д.А., Малыхин В.В., Сысолятин С.В. Разработка способа получения (-)-17-аллил-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она // *Химия растительного сырья*. 2021. №4. С. 299–305. DOI: 10.14258/jcrpm.20210410458.

Kalashnikov A.I., Kulagina D.A.*, Malykhin V.V., Sysolyatin S.V. DEVELOPMENT OF A METHOD FOR PRODUCING (-)-17-ALLYL-4,5A-EPOXY-3,14-DIHYDROXYMORPHINAN-6-ONE

Institute for Problems of Chemical and Energy Technologies SB RAS, ul. Sotsialisticheskaya, 1, Biysk, 659322 (Russia), e-mail: imbirir@rambler.ru

Naloxone ((-)-17-allyl-4,5 \acute{a} -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one) is a pure opiate antagonist of a competitive type devoid of morphine-like activity and is widely used in clinical practice. The main raw material for the production of naloxone is thebaine, which is extracted from plant materials.

This study presents a seven-step process for preparing naloxone with a yield of 35% (based on thebaine). Previously known methods of obtaining are characterized by the yield of the target product in terms of thebaine not higher than 20%. The greatest losses are recorded at the stage of obtaining oxycodone from thebaine and at the stage of O-demethylation of codeine. The use of formic acid in the hydrogenation process provides a more complete conversion of the intermediate product, and the use of boron tribromide in the environment of chloroalkanes at the stage of O-demethylation leads to the production of naloxone with a yield of more than 70%.

A detailed study of the stages of obtaining oxycodone and noroxycodone allows to reduce the consumption of reagents and the time spent in the reactor, which is essential for reducing the cost of the final product.

The proposed method is superior to those known in terms of productivity and economic efficiency and can be used for the development of industrial technology for the production of naloxone and its derivatives.

Keywords: thebaine, synthetic opioids, naloxone.

Referenses

1. Sporer K.A. *Annals of Internal Medicine*, 1999, vol. 130, no. 7, pp. 584–590. DOI: 10.7326/0003-4819-130-7-199904060-00019.
2. Baca C.T., Grant K.J. *Addiction*, 2005, vol. 100, pp. 1823–1831. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01259.x.
3. Bell J., Byron G., Gibson A., Morris A. *Drug and Alcohol Review*, 2004, vol. 23, pp. 311–317. DOI: 10.1080/09595230412331289473.
4. Vollmer K.O. *Fortschritte der Medizin*, 1988, vol. 106, pp. 593–596.
5. Kim E.S. *Clinical Drug Investigation*, 2017, vol. 37, no. 12, pp. 1191–1201. DOI: 10.1007/s40261-017-0593-1.
6. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS. Deystvuyushcheye veshchestvo Nalokson (Naloxonum)* [Register of medicines of Russia radar. Active ingredient Naloxon (Naloxonum)]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_991.htm. (in Russ.).
7. Slavik J., Slaviková L. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1985, vol. 50, no. 5, pp. 1216–1226. DOI: 10.1135/cccc19851216.
8. Bohm H. *Pharmazie*, 1981, vol. 36, pp. 660–667.
9. Fairbairn J.W., Williamson E.M. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1977, vol. 29, no. 1, p. 15P. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11483.x.
10. Paul B., Dreka C., Knight E., Smith M. *Planta Medica*, 1996, vol. 62, no. 6, pp. 544–547. DOI: 10.1055/s-2006-957966.
11. Kamo K.K., Kimoto W., Hsu A.F., Mahlberg P.G., Bills D.D. *Phytochemistry*, 1982, vol. 21, no. 1, pp. 219–222. DOI: 10.1016/0031-9422(82)80047-2.
12. Patent 0228483 (US). 11.08.2016.
13. Krabnig R., Hederer C., Schmidhammer H. *Archiv der Pharmazie*, 1996, vol. 329, no. 6, pp. 325–326. DOI: 10.1002/ardp.19963290608.
14. Patent 207519 (WO). 07.12.2017.
15. Schmidhammer H., Deeter J.B., Jones N.D., Leander J.D., Schoepp D.D. *Helvetica Chimica Acta*, 1988, vol. 71, pp. 1801–1804. DOI: 10.1002/hlca.19880710721.
16. Patent 154826 (WO). 15.12.2011.
17. Patent 4141897 (US). 27.02.1979.
18. Patent 0164290 (FR). 21.05.1985.
19. Bently K.W., Hardy D.G. *Journal of the American Chemical Society*, 1967, vol. 89, no. 13, pp. 3281–3292. DOI: 10.1021/ja00989a032.
20. Barton D.H.R., Kirby A.J., Kirby G.W. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1968, pp. 929–936. DOI: 10.1039/J39680000929.
21. Patent 5071985 (US). 10.12.1991.
22. Olofson R.A., Martz J.T., Senet J.P., Piteau M., Malfroot T. *Journal of Organic Chemistry*, 1984, vol. 49, no. 11, pp. 2081–2082. DOI: 10.1021/jo00185a072.
23. Rice K.C. *Journal of Medical Chemistry*, 1977, vol. 20, no. 1, pp. 164–165. DOI: 10.1021/jm00211a036.

Received October 6, 2021

Revised October 25, 2021

Accepted November 10, 2021

For citing: Kalashnikov A.I., Kulagina D.A., Malykhin V.V., Sysolyatin S.V. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 4, pp. 299–305. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcpr.m.20210410458.

* Corresponding author.

