



• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ •
• МОСКВА •
• КРАСНОДАР •
2016

А. А. ИОЗЕП, Б. В. ПАССЕТ,
В. Я. САМАРЕНКО, О. Б. ЩЕННИКОВА

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Учебное пособие



• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ •
• МОСКВА • КРАСНОДАР •

2016

ББК 35.66я73

И 75

**Иозеп А. А., Пассет Б. В., Самаренко В. Я.,
Щенникова О. Б.**

И 75 Химическая технология фармацевтических субстанций: Учебное пособие. — СПб.: Издательство «Лань», 2016. — 384 с. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

ISBN 978-5-8114-2164-0

В учебном пособии изложены основы химической технологии фармацевтических субстанций, выпускаемых в России в разные годы. Приводятся химические схемы и основные технологические подходы к их получению.

Пособие предназначено для студентов, специализирующихся в области химической технологии биологически активных соединений. Будет полезно преподавателям химических и фармацевтических вузов, инженерно-техническим и научным работникам химико-фармацевтических предприятий и научных учреждений.

ББК 35.66я73

Рецензенты:

Ю. Г. ТРИШИН — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического университета растительных полимеров;
И. П. ЯКОВЛЕВ — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

Обложка

Е. А. ВЛАСОВА

© Издательство «Лань», 2016
© Коллектив авторов, 2016
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2016

ПРЕДИСЛОВИЕ

На кафедре химической технологии лекарственных веществ и витаминов Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии более 50 лет преподают химическую технологию фармацевтических субстанций для студентов факультета промышленной технологии лекарств. Предмет основывается на знании студентами общей и неорганической, органической и физической химии, процессов и аппаратов химической технологии, оборудования и основ проектирования химических производств и ряда других дисциплин, изучаемых ими на I–IV курсах. В нем рассматриваются современные и перспективные пути синтеза лекарственных веществ на основе отечественного и зарубежного опыта, отдельные вопросы, связанные с механизмом действия лекарств, их применением в здравоохранении и народном хозяйстве, а также вопросы выбора оптимальных схем синтеза, современного оборудования, отдельные вопросы создания малоотходных технологий, регенерации и обезвреживания отходов производства. Теоретический материал дисциплины закрепляется практическими и лабораторными занятиями. Кроме этого, по этой тематике выполняют курсовые и дипломные проекты.

Изучение дисциплины «Химическая технология лекарственных субстанций» развивает профессиональное химическое и инженерное мышление студентов, обеспечивает знание и понимание основных промышленных методов получения синтетических лекарств.

Между тем, учебников, учебных пособий и даже технических монографий по химической технологии фармацевтических субстанций для подготовки специалистов для фармацевтической промышленности очень мало и те, в основном, освещают только химизм процессов, не затрагивая технологию.

В связи с этим, большой фактический материал по промышленному синтезу лекарств, который накопился на кафедре за годы преподавания дисциплины «Химическая технология лекарственных субстанций», нам казалось целесообразным обобщить в учебное пособие. Оно включает материал по синтезу и технологии основных синтетических лекарств, которые выпускала химико-фармацевтическая промышленность нашей страны.

При переходе на двухуровневую систему обучения студентов материал курса стал рассматриваться в дисциплинах «Химическая технология лекарственных субстанций и витаминов» и «Химическая технология фармацевтических субстанций» для академических и прикладных бакалавров, «Химическая технология лекарственных субстанций» и «Химическая технология витаминов» для магистров. В связи с этим вторая часть учебного пособия «Химическая технология лекарственных субстанций» предназначена для бакалавров и магистров.

Авторы выражают признательность за полезные советы и обсуждение книги своим коллегам, особенно проф. Ю. Г. Тришину (Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров) и проф. И. П. Яковлеву (Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия).

Все критические замечания и рекомендации по содержанию учебника будут приняты авторами с благодарностью.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

Производство синтетических лекарственных субстанций и других биологически активных веществ обычно относят к технологии продуктов тонкого органического синтеза. Однако ряд особенностей химической технологии лекарств и БАВ объединяют эти предприятия в химико-фармацевтическую промышленность, называемую часто фармацевтической индустрией.

Особую специфику этой промышленности придают:

- большой и сильно отличающийся по химизму и технологиям перечень (ассортимент) целевых продуктов (лекарственных и витаминных субстанций, диагностических средств, промежуточных продуктов);
- постоянная (и не всегда предсказуемая) сменяемость ассортимента;
- резкая разница по объему (мощности) производства различных видов продукции (от нескольких килограмм до нескольких тысяч тонн в год);
- отсутствие сортности продукции вследствие категорического условия соответствия ее всем требованиям соответствующей статьи Государственной Фармакопеи;
- многопараметровое определение качества продукции;
- жесткие требования к асептике производства и отсутствию микробной загрязненности готовой продукции;
- жесткие требования к срокам хранения готовой продукции;
- высокие материальные индексы большинства производств;
- экологическая сложность производства;
- практически полное отсутствие типовых аппаратурно-технологических схем для производства синтетических лекарственных субстанций.

Некоторых из этих особенностей (*многостадийность, сложность синтеза и, как следствие, относительно низкие суммарные выходы конечного продукта*) можно проиллюстрировать следующими примерами.

Так, ниже показаны величины суммарных выходов конечного продукта на исходное сырье в ряде производств с различным числом химических стадий:

- гексамидин (5 стадий) — 46% на цианистый бензил;
- левомицетин (12 стадий) — 7% на стирол;
- новокаин (4 стадии) — 40% на *n*-нитробензойную кислоту;
- стрептоцид (3 стадии) — 56% на фенилуретилан;
- теобромин (8 стадий) — 25% на метилмочевину;
- фенобарбитал (3 стадии) — 31,3% на цианистый бензил.

К сожалению, встречаются производства, на отдельных стадиях которых выход составляет менее 50% от теории.

Многостадийность и, как следствие, низкие суммарные выходы в производстве синтетических лекарственных субстанций сложного строения определяют высокий *материальный индекс производства*, а значит, и большое количество отходов производства.

Ниже приведены материальные индексы некоторых производств (в тоннах на тонну продукции):

- анестезин (из *n*-нитротолуола) — 8,1 т/т;
- новокаин (из *n*-нитротолуола) — 21,6 т/т;
- гексамидин (из цианистого бензила) — 23,5 т/т;
- левомицетин (из стирола) — 130 т/т;
- папаверин (из пирокатехина) — 400 т/т.

Средний материальный индекс производств синтетических лекарственных субстанций в 1985 г. составлял около 18 т/т с учетом растворителей, или около 11–12 т/т без учета последних. При достигнутой тогда степени регенерации растворителей в среднем 80%, реальный средний расход растворителей (вклад в величину материального индекса) составил около 1,2 т на тонну продукции (субстанций и промежуточных продуктов). Из них за счет испарения растворителей в воздух рабочей зоны производства, вакуумные системы и т. п. терялось около 0,14–0,21 т/т.

Технологический показатель водоотведения (объем сточных вод от технологического процесса, образующихся на 1 т готового продукта) в производстве синтетических лекарственных субстанций и витаминов при мощности менее 2–5 т/год составляет от 50–140 м³/т до 5–17 тыс. м³/т.

Следует отметить, что высокие материальные индексы при получении лекарственных средств характерны не только в производстве синтетических субстанций. В производстве фитопрепаратов они во много раз превосходят материальные индексы синтетических производств, в том числе за счет высокого расхода растворителей на процессы экстрагирования. Так, например, дихлорэтана расходовалось на выпуск тонны продукции в производстве: глауцина — 812 т, гиосциамина — 265,2 т (плюс дополнительно 13 т бензола), платифиллина — 2500 т, колхамина — 2300 т (плюс дополнительно 24 т ацетона). При средних потерях растворителей за счет испарения в воздух рабочей зоны и вакуумные системы около 2–3% легко оценить, что в этих производствах абсолютное количество испаренных растворителей в десятки и даже в сотни раз выше, чем в производстве синтетических субстанций. А при получении антибиотиков методами биотехнологии значение показателя водоотведения находится в пределах 10–85 тыс. м³/т (в зависимости от мощности производства).

Современной особенностью производства ряда синтетических лекарственных субстанций является их связь с биотехнологией и более широкое использование химической трансформации природных БАВ или других природных видов химического сырья (например, полисахаридов) в общей технологической схеме производства.

Интеграция химического и биотехнологического синтеза широко применяется не только в производстве некоторых витаминов и коферментов (витаминов С, В₃, кофермента А), но и в производстве других БАВ — препаратов стероидного ряда (микробиологическое гидроксирование в положение 11 кольца С), полусинтетических антибиотиков (синтез 6-аминопенициллановой кислоты, 7-аминодезацетоксицефалоспороановой и 7-аминоцефалоспороановой кислот), *L*-лизина из *D,L*- α -амино- ϵ -капролактама, *D*-глюконовой кислоты и др.

Химический синтез *L*(-)-эфедрина гидрохлорида или псевдоэфедрина различными химическими методами очень сложен и связан (для *L*(-)-эфедрина) с необходимостью сложного разделения четырех оптических изомеров. В то же время, сбраживание патоки и сахаросодержащих веществ (с применением в качестве субстрата бензальдегида) иммобилизованными клетками *Saccharomyces Sp.* позволил осуществить стереонаправленный синтез фенилацетилкар-

бинола и далее химический синтез $L(-)$ -эфедрина гораздо проще и экономичнее.

Можно предполагать, что в будущем реальные возможности интеграции химической технологии и биотехнологии в синтезе разнообразных синтетических БАВ значительно расширятся.

Номенклатура продукции завода по производству синтетических лекарственных субстанций состоит из сотен наименований, а номенклатура сырья и полупродуктов — из тысяч наименований (например, анализ технологий 15-ти малотоннажных препаратов, выпускаемых на заводе «Фармакон», показал, что для их производства необходимо 89 видов сырья). Многие из этих веществ взрыво- или пожароопасны, токсичны или ядовиты. Разнообразие продукции ХФЗ, постоянная смена ассортимента и совершенствование технологий сильно усложняют задачу утилизации отходов и обеспечения безопасности производства и окружающей среды. Химико-фармацевтическое производство характеризуется широкой внутри- и межотраслевой кооперацией. Оно базируется на переработке огромного ассортимента химического сырья, промежуточных продуктов и материалов, поставляемых химическими, нефтехимическими и другими отраслями промышленности.

С учетом особенностей химической технологии БАВ необходимо подчеркнуть особую важность *обеспечения безопасности* жизнедеятельности производства и в этой связи соблюдения производственной, технологической и трудовой дисциплины. Еще в середине 1970-х гг. была создана «Система стандартов безопасности труда», разработаны ГИПРОМЕДПРОМ «Правила безопасности для производств медицинской промышленности». Эти правила, наряду с требованиями СНИП Госстроя и других общероссийских нормативных документов, учитывают специфические особенности синтетических производств БАВ, основных химических и технологических процессов их производства.

Соответствующие многочисленные нормативные документы по вопросам безопасности производства являются неотъемлемой частью регламентов всех типов на производство медицинской продукции в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 «Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».

Упомянутый выше ОСТ определяет и систему контроля качества продукции, в том числе на каждом из этапов производства, и контроля производства в целом.

На каждой стадии производства установлены системы:

- технологического контроля (K_T), включает такие виды контроля, как визуальный (внешний вид, цвет и т. п.), физический ($T_{\text{кип}}$, $T_{\text{пл}}$, $T_{\text{вспышки}}$, ТСХ-контроль, время, плотность, температура помещения, относительная влажность воздуха, предел допустимого уровня шума, рН и др.);
- химического контроля (K_X), включает определение массовых долей основного вещества, воды, примесей, наличия хлоридов, цианидов, ионов тяжелых металлов, сульфатов, определение подлинности и др.);
- микробиологического контроля (K_M), включает определение микробной обсемененности и т. п.

В этих целях на производстве обязательно создаются соответствующие структуры — лаборатории контроля сырья и материалов, санитарно-гигиенические, микробиологические и экологические лаборатории, отделы контроля качества продукции (ОККП), метрологическая служба, цеховые лаборатории и др.

Создана сеть внешних контрольных инстанций и организаций — ГОСГОРКОТЛОТЕХНАДЗОР, Государственная инспекция по контролю качества лекарственных и диагностических средств и изделий медицинской техники (структурное подразделение соответствующего Управления по стандартизации и контролю качества), региональные Центры по контролю качества и сертификации лекарств, имеющие широкие полномочия.

Важнейшей функцией и целью производства лекарственных субстанций и всех структур системы контроля производства и качества выпускаемой продукции является обеспечение качества продукции в соответствии с требованиями нормативных документов, по которым она выпускается (фармакопейные статьи, временные фармакопейные статьи, другие технические нормативные документы — технические условия, стандарты). Особое место в этом ряду нормативных документов занимает система требований надлежющего промышленного производства готовых лекарственных средств и субстанций в соответствии с GMP — Good manufacturing practice — «Правила правильного производства».

В то же время все службы контроля (ОККП, центральные лаборатории предприятий и цеховые лаборатории) вместе с технологическими отделами, производственными цехами должны также принимать участие в анализе и отработке технологий, установлении и устранении причин брака, в разработке технологических и организационных мероприятий по повышению качества выпускаемой продукции.

Представляемое вашему вниманию учебное пособие предназначено для подготовки высококвалифицированных специалистов для предприятий по выпуску синтетических лекарственных субстанций и витаминов.

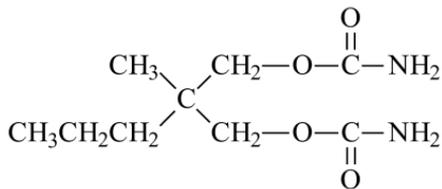
Глава 1

СПИРТЫ. ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

Спиртовый гидроксил, его простые и сложные эфиры часто встречаются в молекулах лекарственных веществ. В данной главе в качестве примера приведены технологии получения мепротана, ментола, валидола и димедрола, особенностью которых является введение этих функциональных групп в молекулу субстрата.

ПРОИЗВОДСТВО МЕПРОТАНА

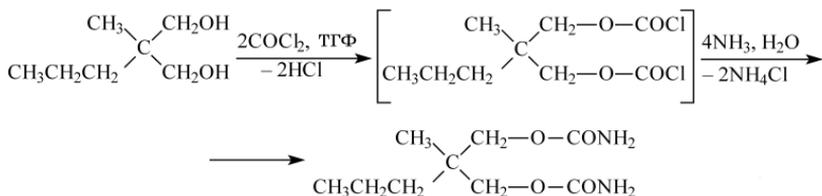
Мепротан — дикарбамат 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола:



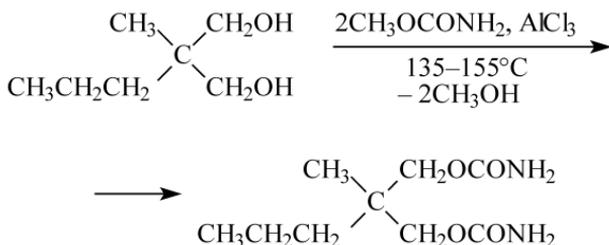
Белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, легко в спирте.

Мепротан относится к транквилизаторам, оказывает успокаивающее действие на ЦНС, снимает чувство беспокойства, страха, напряжения, тревоги невротического происхождения, оказывает противосудорожное действие, усиливает эффект снотворных и обезболивающих средств.

В 1951 г. в США была предложена химическая схема синтеза мепротана из 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола и фосгена:

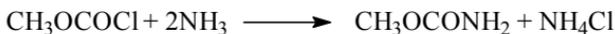


Однако использование фосгена затрудняет ее применение в промышленности. Более безопасными являются методы получения мепротана, использующие нагревание соответствующего производного пропандиола и простейших уретанов (например, метилового эфира карбаминовой кислоты) в присутствии алколюлятов натрия, алюминия и других катализаторов. В России спирт ацилируют метилкарбаматом в присутствии хлористого алюминия:



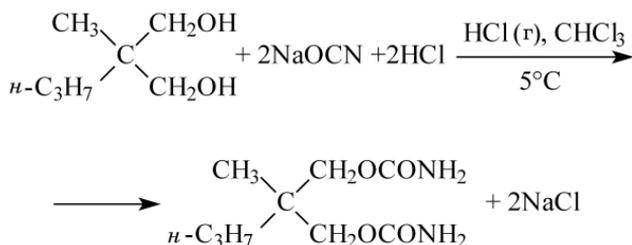
Реакцию O-ацилирования ведут при интенсивном перемешивании под вакуумом и температуре от 135 до 155°C в конце процесса. Выделяющийся метанол отгоняют в сборник. Остаток растворяют в воде при 90°C, кристаллизуют при охлаждении до 20°C и отфильтровывают. Продукт очищают перекристаллизацией из водного этанола с осветлением активированным углем.

Метилкарбамат в данном производстве получают из товарного метилового эфира хлоругольной кислоты и газообразного аммиака в среде толуола и изопропилового спирта:



Однако практический выход мепротана (около 29%, считая на метилхлоругольный эфир) намного ниже указанного в литературе (до 61%).

Вероятно, наиболее простым методом синтеза мепротана является оригинальная отечественная схема, приведенная ниже:

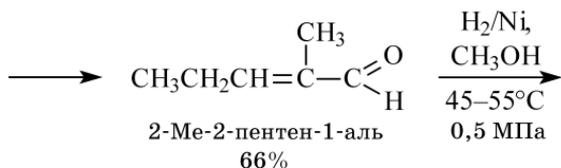
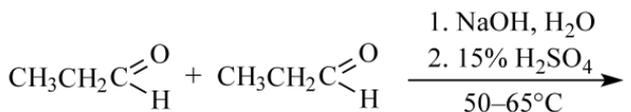


В реакторе готовят раствор производного пропандиола в сухом хлороформе, прибавляют цианат натрия, охлаждают до 0°C и в полученную суспензию при активном перемешивании по барботеру подают сухой хлороводород, поддерживая температуру 5°C . Общее время процесса до 24–30 ч. Затем хлороформ отгоняют при 45°C под вакуумом и выделяют мепротан, как указано выше.

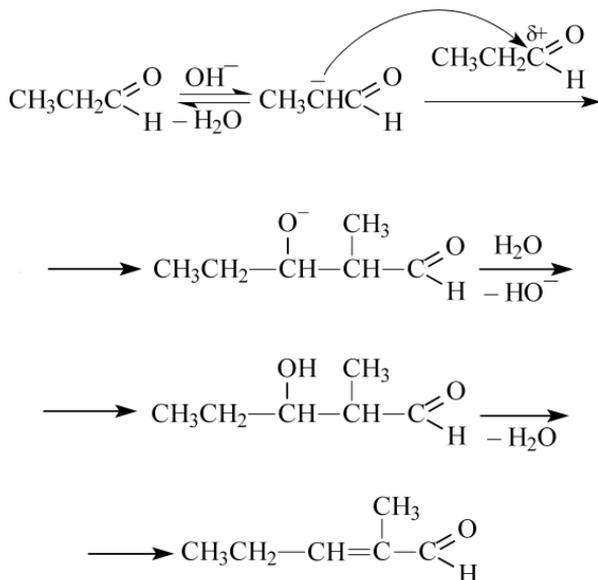
Выход продукта около 62%, считая на диол.

Недостатками этой схемы являются большая длительность процесса и необходимость большого количества сухого хлороводорода для пропускания через реакционную массу.

2-Метил-2-пропил-1,3-пропандиол получают из пропионового альдегида по следующей химической схеме:



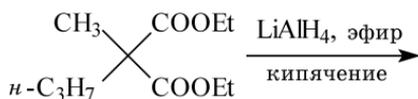
В этой схеме синтез гликоля начинается с кротоновой конденсации пропаналя:

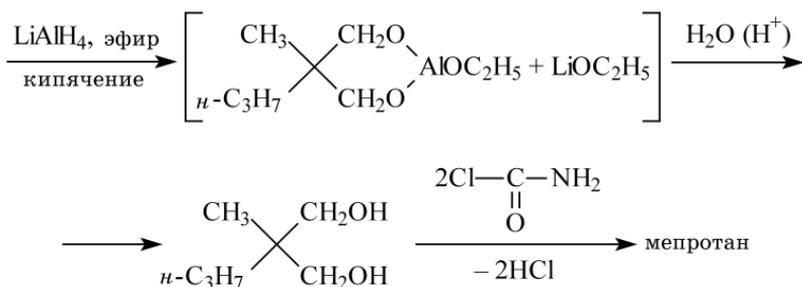


Гидроксиметилирование 2-метилвалерианового альдегида, который получают гидрированием на никелевом катализаторе продукта кротоновой конденсации, сопровождается перекрестной реакцией Канницзаро с формальдегидом без выделения промежуточного продукта. Выход по схеме составляет 31%, считая на пропионовый альдегид.

Технический 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиол после отгонки метанола и подкисления соляной кислотой до pH 4 экстрагируют дихлорэтаном и перегоняют в вакууме. Основную фракцию ($T_{\text{кип}} = 108^\circ\text{C}$ при 0,53 кПа), затем кристаллизуют из дихлорэтана при 2°C .

В литературе описан метод получения диола из метилпропилмалонового эфира восстановлением алюмогидридом лития в кипящем эфире с последующим разложением образующихся алкоголятов разбавленной соляной кислотой по схеме:



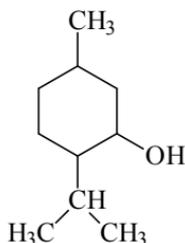


Полученный диол далее ацилировали карбамоилхлоридом с образованием мепротана.

Однако этот способ представляется опасным из-за применения алюмогидрида лития и эфира.

ПРОИЗВОДСТВО МЕНТОЛА

Ментол — 2-изопропил-5-метил-1-циклогексанол.

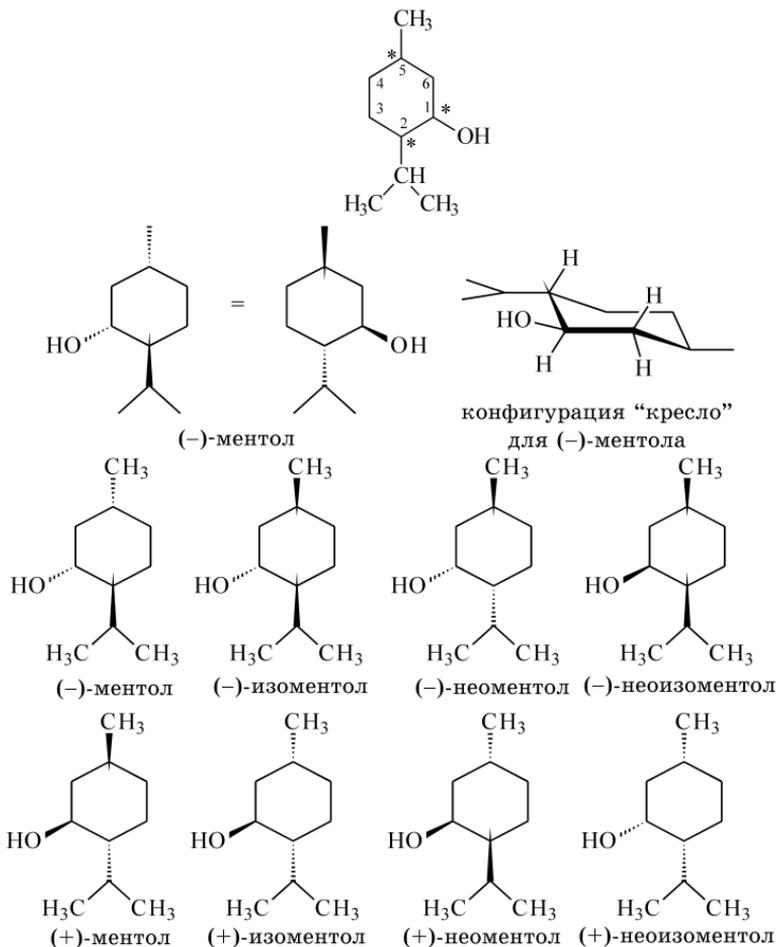


Ментол — спирт, представитель моноциклических терпенов. Бесцветные кристаллы с сильным запахом мяты перечной, малорастворимые в воде, легко — в спирте, эфире, уксусной кислоте. Он широко применяется в медицинской, парфюмерной и пищевой промышленности. Ментол (от *лат.* *menthe* — мята) обладает слабыми местно-анестезирующими свойствами, стимулирует холодовые рецепторы кожи и слизистых, является слабым антисептиком.

Ментол содержится в значительных количествах в мятном масле, выделяется из мяты перечной или получается синтетическим методом.

Благодаря наличию трех асимметрических атомов углерода, синтетический ментол может существовать в виде восьми оптических изомеров и четырех рацематов — *d,l*-ментол, *d,l*-неоментол, *d,l*-изоментол и *d,l*-неоизоментол, в которых циклогексановое кольцо имеет конформацию «кресло». Стереохимия в значительной степени усложняет техно-

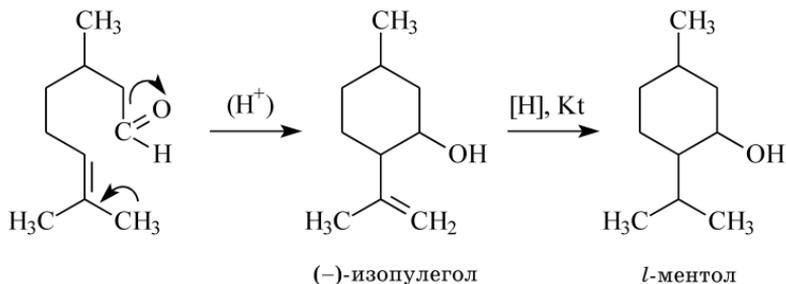
логию получения синтетического *d,l*-ментола вследствие необходимости его очистки от других оптических изомеров.



Природный *l*-ментол может быть получен из эфирных масел мяты перечной путем кристаллизации (вымораживания) с последующей очисткой глубоковакуумной ректификацией. Однако такой метод экономически неэффективен и не может обеспечить промышленность в ментоле.

Химические способы получения ментола разнообразны. При этом используются различные виды химического сырья, которое, как правило, весьма дефицитное.

Например, описан способ получения *l*-ментола из (+)-цитронеллала:

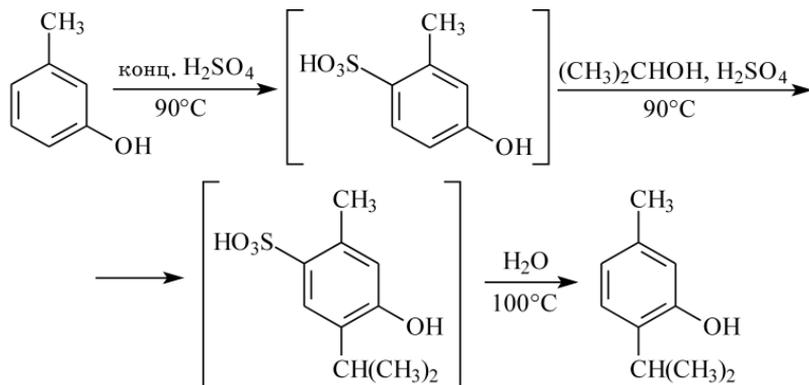


Однако (+)-цитронеллаль дефицитен и дорог. Его получают из цитронеллового, эвкалиптового и других масел или химическим синтезом из цитраля или цитронеллола. Для промышленного синтеза *d,l*-ментола целесообразно применение более дешевого и доступного сырья.

Синтетический *d,l*-ментол в промышленности получают из товарного *m*-крезола через промежуточный тимол (2-изопропил-5-метилфенол), который далее восстанавливают и разделяют на изомеры. Тимол имеет самостоятельное применение в качестве антисептического, антимикробного, антигельминтного и местноанестезирующего средств. Кроме того, он широко применяется в качестве консерванта в медицинской промышленности, в частности, в производстве вакцин и сывороток, аэрозолей, парфюмерно-косметических средств.

Основные стадии промышленного получения ментола

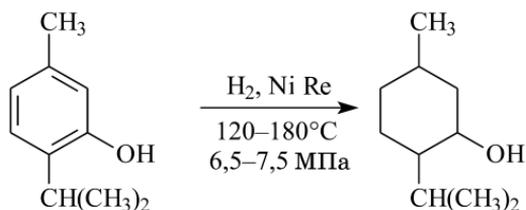
Стадия 1. С-алкилирование *m*-крезола.



Для блокирования *орто*-замещения на стадии алкилирования *m*-крезол нагревают с концентрированной серной кислотой до 90°C. К полученному раствору *m*-крезол-4-сульфо­кислоты в серной кислоте добавляют изопропиловый спирт и ведут алкилирование при температуре около 90°C. Затем реакционную массу разбавляют водой и десульфиро­вывают полученную сульфокислоту при 100°C. Реакционную массу после охлаждения до 30°C отстаивают, отделяют нижний слой серной кислоты (около 50% концентрации), верхний слой тимолового масла тщательно отмывают от кислоты и *m*-крезола 25%-ным раствором кальцинированной соды.

Промытое тимоловое масло подвергают фракционированной вакуумной ректификации (на колонне эффективностью 25–30 теоретических тарелок), отделяя последовательно воду, *m*-крезол, смесь *m*-крезола и тимола и основную фракцию тимола, которую охлаждают до 6°C и отфильтровывают кристаллический тимол с $T_{пл} = 48 \pm 2^\circ\text{C}$.

Стадия 2. Восстановление тимола.



Гидрирование тимола ведут в плаве при температуре 120–180°C в автоклаве под давлением водорода 6,5–7,5 МПа 25–30 ч. В качестве катализатора применяют скелетный никелевый катализатор (никель Ренея). По окончании процесса массу в горячем виде фильтруют от катализатора на друк-фильтре.

Установлено, что в процессе каталитического восстановления тимола в зависимости от условий процесса (температуры, катализатора и др.) образуется смесь изомеров (ментолов) различного состава. Так, при восстановлении в токе водорода над скелетным никелевым катализатором образуется равновесная смесь состава: 57% *d,l*-ментола, 29% *d,l*-неоментола и около 14% *d,l*-изоментола.

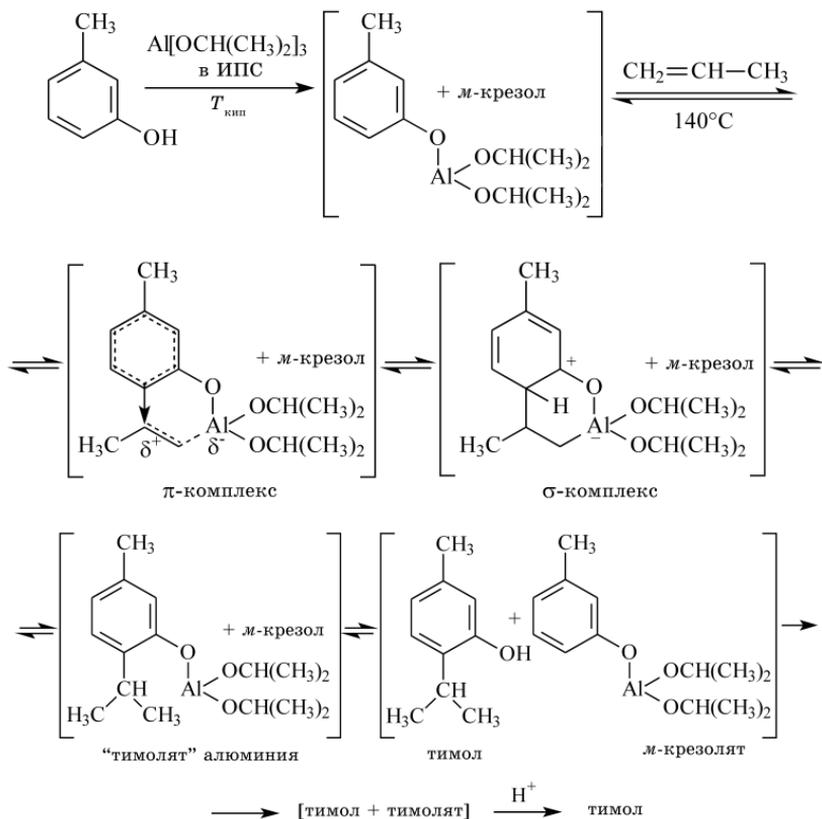
Ментол очищают глубоковакуумной ректификацией (остаточное давление 10–15 мм рт. ст.) на колоннах эффективностью 40–50 теоретических тарелок. Конечная температура в кубе колонны 134°C. Очистка проводится от основ-

ных примесей — изоментола, неоментола и неоизоментола. Основную фракцию *d,l*-ментола охлаждают до 5°C, и полученный кристаллический продукт с $T_{пл} = 30 \pm 2^\circ\text{C}$ центрифугируют.

Выход *d,l*-ментола достигает 55% от теории, считая на *m*-крезол.

Кроме приведенного метода алкилирования *m*-крезола, описано прямое *C*-алкилирование пропиленом в присутствии концентрированной серной кислоты, кислот Льюиса, изопропилата алюминия и крезолята алюминия. Некоторые из них были опробованы в промышленности, но не были внедрены из-за особой опасности работы с пропиленом.

Тем не менее, способ алкилирования *m*-крезола в присутствии крезолята алюминия заслуживает внимания, так как характеризуется высокой селективностью процесса и не требует предварительного сульфирования арена:

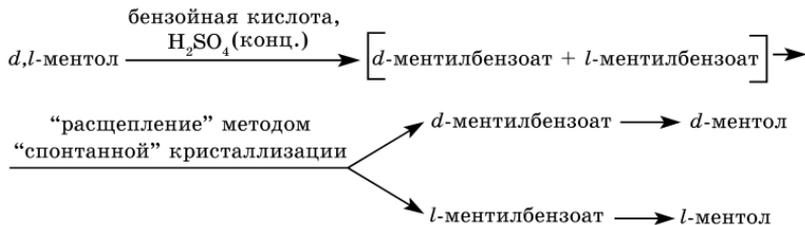


Согласно этому методу получают смесь *m*-крезола и каталитического количества крезолата алюминия (или «смешанного алкоголята-крезолата»), проводят *S*-алкилирование пропиленом при температуре до 140°C и разлагают остаток крезолата алюминия и образовавшийся «тимолат» алюминия разбавленной серной кислотой. После отделения тимолового масла его промывают теплым раствором соды, затем водой и передают на очистку методом глубоковакуумной ректификации.

К сожалению, и в этом случае образуется продукт *пара*-алкилирования *m*-крезола, что, видимо, является следствием обратимости процесса алкилирования, так как установлено, что соотношение *орто*- и *пара*-продуктов зависит от температуры в процессе перегонки.

Принципы разделения синтетического *d,l*-ментола на оптические изомеры

В литературе описана следующая схема разделения *d,l*-ментола на оптические изомеры, через образование изомерных ментилвых эфиров бензойной кислоты:



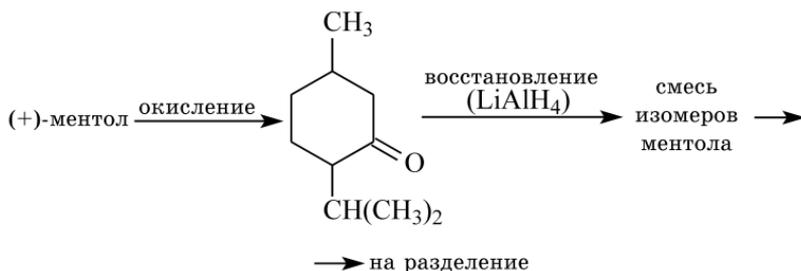
Согласно этой схеме рацемат ментола этерифицируют бензойной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием смеси соответствующих ментилбензоатов. После выделения продукта из реакционной массы из него готовят насыщенный раствор в подходящем растворителе (например, в этаноле) и добавляют оптически активный изомер (например, правовращающий ментилбензоат), эта «затравка» в определенных условиях вызывает кристаллизацию того же изомера, при этом он кристаллизуется в большем количестве, чем был внесен в качестве «затравки». После отделения этого изомера получаемый маточник содержит большее количество левовращающего изомера ментилбензоата. Концентрацию раствора корректируют и вновь кристаллизуют внесением «затрав-

ки» противоположного изомера. Попеременной кристаллизацией (проводя большое число циклов) получают удовлетворительный выход каждого из изомеров.

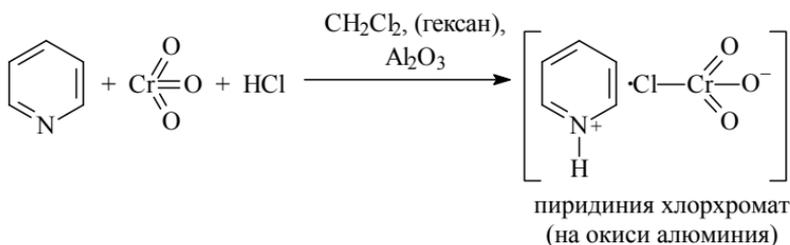
Далее проводят щелочной гидролиз полученных в результате фракционирования соединений и получают чистые *d*- и *l*-изомеры ментола.

Подобная схема разделения оптических изомеров разработана в 1957 г. Леоном Веллюзом и применяется в промышленности, например, для разделения *D*- и *L*-треоаминов в крупнотоннажном производстве левомицетина с выходом свыше 90% от теории.

Интересно, что окисление (+)-ментола до ментона и последующее восстановление кетона приводит к образованию рацемата *d,l*-ментола, который возвращают на разделение через ментилбензоаты:



В качестве окислителей можно применять бихроматы или хромовый ангидрид в серной или уксусной кислоте в присутствии органических растворителей. В лабораторной практике высокую избирательность проявил пиридиния хлорхромат на нейтральной окиси алюминия в среде метилхлорида или гексана. Получают его при взаимодействии пиридина, оксида хрома (VI) и концентрированной соляной кислоты с последующим добавлением окиси алюминия и отгонкой воды:



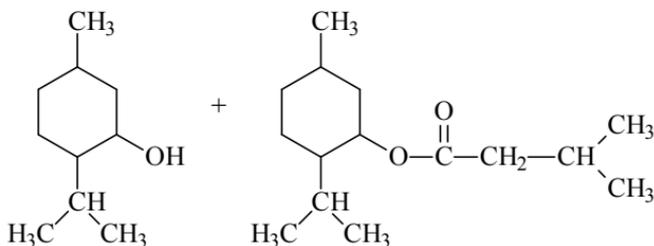
Полученный продукт хранят в темноте, без доступа влаги. Чистый пиридиния хлорхромат может быть получен взаимодействием реагентов без растворителя при температуре 0°C в виде оранжевых игл, которые отфильтровывают на стеклянном фильтре и сушат под вакуумом над P₄O₁₀. Выход — 84% от теории, считая на оксид хрома (VI) или пиридин.

Однако применение данного окислителя в крупнотоннажном производстве экономически нецелесообразно, в том числе и вследствие особой токсичности оксида хрома (VI) (канцерогенное вещество) и возникающих экологических проблем.

Таким образом, разделение изомеров *d,l*-ментола на оптические антиподы представляет сложную техническую задачу, поэтому ментол часто применяют в виде рацемата.

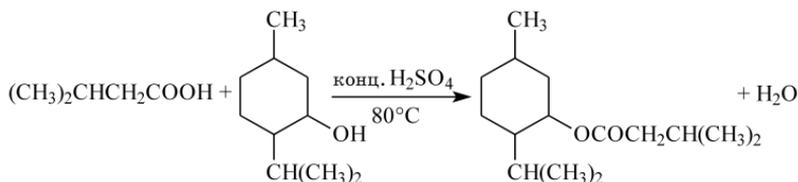
ПОЛУЧЕНИЕ ВАЛИДОЛА

Валидол — 25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты:



Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола, легко растворима в спирте. По действию валидол близок к ментолу, оказывает успокаивающее влияние на ЦНС, обладает умеренным сосудорасширяющим действием.

Валидол получают прямой этерификацией изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии серной кислоты при нагревании по схеме:



В реактор с обратным теплообменником при перемешивании в атмосфере азота последовательно загружают воду, концентрированную серную кислоту, изовалериановую кислоту и *l*-ментол и смесь выдерживают при температуре около 80°C в течение до 2 сут. Затем массу охлаждают до 45°C, а после определения конца этерификации (титриметрическим способом) — до 27°C.

Дальнейшая обработка включает следующие технологические операции:

- отстаивание и отделение нижнего кислотного слоя от технического эфира;
- промывка верхнего слоя водой, 4%-ным раствором едкого натра и снова два раза водой;
- перегонка технического эфира в вакууме при остаточном давлении в пределах 1–3 кПа и температуре от 80 до 134°C; по мере перегонки и повышения температуры пары все более обедняются ментолом и обогащаются ментиловым эфиром изовалериановой кислоты; конец перегонки определяют по падению температуры в парах при неизменном остаточном давлении;
- перегнаный эфир промывают 0,5%-ным и затем 9%-ным раствором едкого натра и два раза водой;
- после определения содержания основного вещества эфир очищают активированным углем перемешиванием в течение 12 ч и фильтруют на друк-фильтре через слой безводного сульфата натрия;
- к полученному ментиловому эфиру изовалериановой кислоты в смесителе добавляют требуемое количество ментола, перемешивают до растворения и раствор фильтруют через друк-фильтр;
- после определения содержания эфира, остаточной кислотности и влаги валидол фильтруют с помощью вакуума на фильтре «Миллипор» и передают на фасовку.

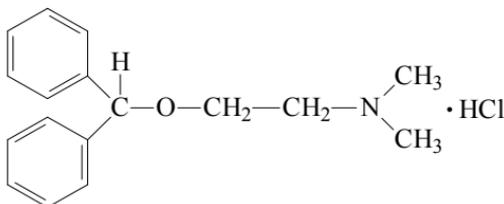
Выход фармакопейного валидола составляет до 93% от теории на ментол или 80%, считая на изовалериановую кислоту.

Препарат содержит 65–75% ментилового эфира изовалериановой и метилэтилуксусной кислот, ментола в пределах 17–28% (при общем количестве примесей не более 18%).

Ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты получается из метилэтилуксусной кислоты, которая всегда присутствует в товарной изовалериановой кислоте, так как их практически невозможно разделить.

ПРОИЗВОДСТВО ДИМЕДРОЛА

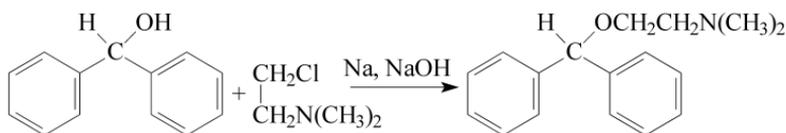
Димедрол — 2-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид, или N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламина гидрохлорид:



Белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и спирте. Димедрол является представителем первого поколения противогистаминных препаратов, широко применяемым в медицинской практике с 1950-х гг. Он до сих пор не потерял значения, несмотря на появление ряда новых противогистаминных лекарств. Он хорошо всасывается при приеме внутрь и проникает через гематоэнцефалический барьер.

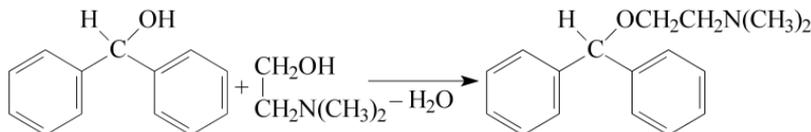
Синтез основания димедрола — диметиламиноэтилового эфира бензгидрола — является ключевой стадией в производстве димедрола. В литературе описаны следующие методы его получения.

1. *Алкилирование бензгидрола β-хлорэтилдиметиламином:*



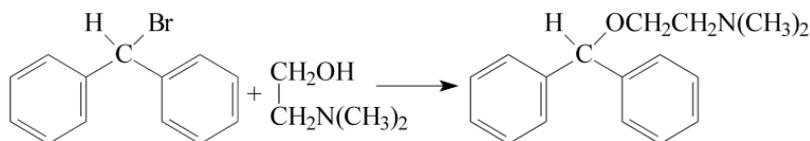
Реакцию бензгидрола с β-хлорэтилдиметиламином проводят в бензоле, толуоле или ксилоле. Для повышения нуклеофильности спирта используют металлический натрий, гидроксид или амид натрия, при этом выход основания димедрола составляет 60–70%.

2. *Взаимодействие бензгидрола с 2-диметиламиноэтанолом:*



В литературе описано проведение этой реакции как с использованием катализатора (например, *n*-толуолсульфокислоты, хлористого алюминия) при температуре 90°C, так и без него — при 200°C.

3. Алкилирование 2-диметиламиноэтанола дифенилбромметаном:

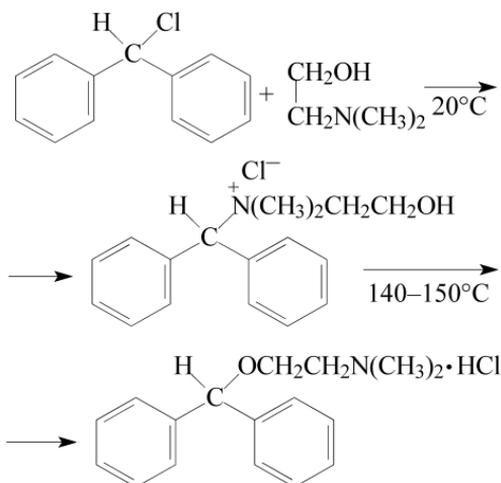


Реакцию алкилирования проводят, как правило, в присутствии щелочей.

Этот способ используют для производства димедрола в США. Данные о выходах целевого продукта довольно противоречивы (от 40 до 74%).

4. Алкилирование 2-диметиламиноэтанола дифенилхлорметаном.

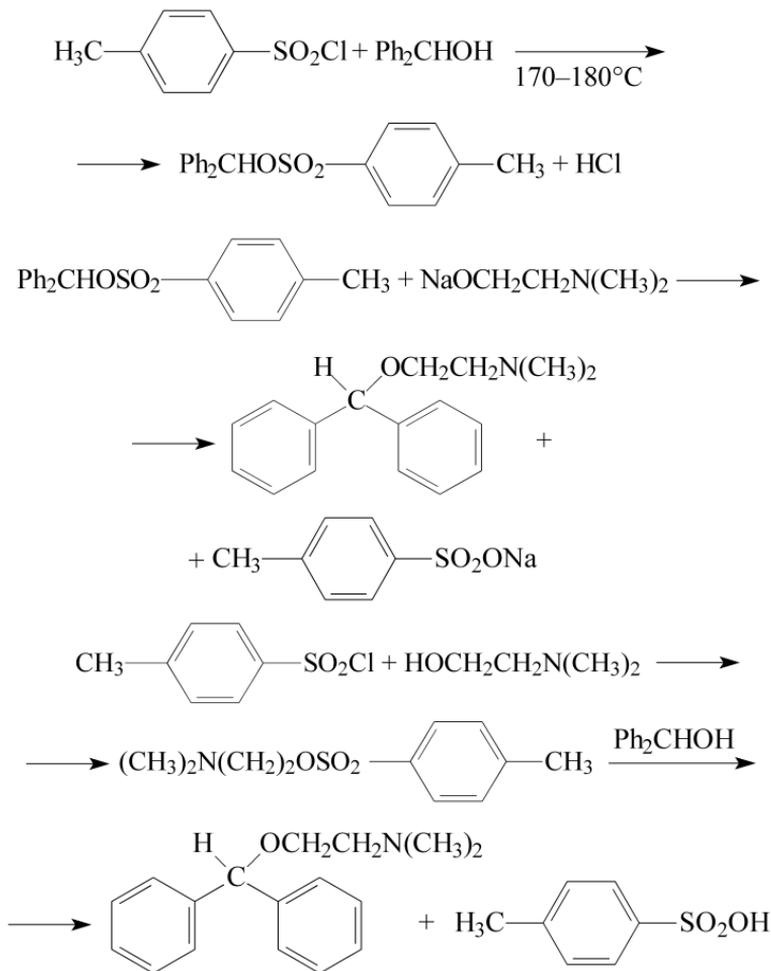
Реакция протекает в два этапа: образование четвертичной соли бензгидрилдиметил-β-гидроксиэтиламмоний хлорида и перегруппировка четвертичной соли с образованием димедрола:



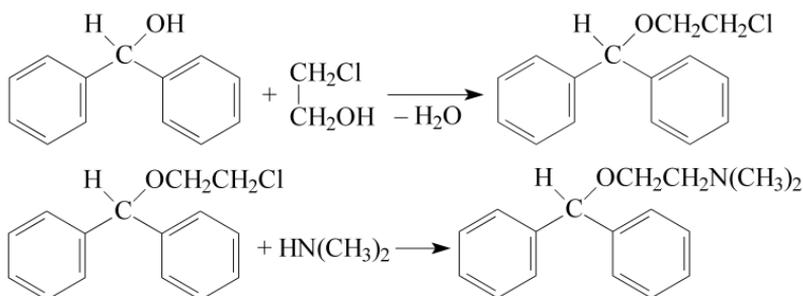
Образование четвертичной соли проходит при температуре 20°C, перегруппировка соли — при 150°C, выход технического димедрола достигает 80%.

5. Синтез основания димедрола с использованием тозилых производных бензгидрола и 2-диметиламиноэтанола.

Получение тозилчного производного бензгидрола и 2-диметиламиноэтанола и их реакции с алкоголятом 2-диметиламиноэтанола и бензгидролом описаны в японском патенте.

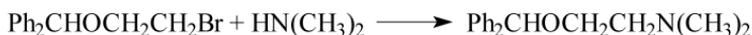
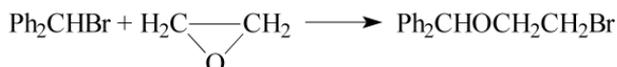


6. Синтез основания димедрола с использованием 2-галогенэтанола и диметиламина:



Выход β -хлорэтилового эфира бензгидрола составляет 82%, основания димедрола — 90% на эфир бензгидрола.

Разновидностью этого метода является реакция дифенилбромметана с окисью этилена с последующим алкилированием диметиламина.

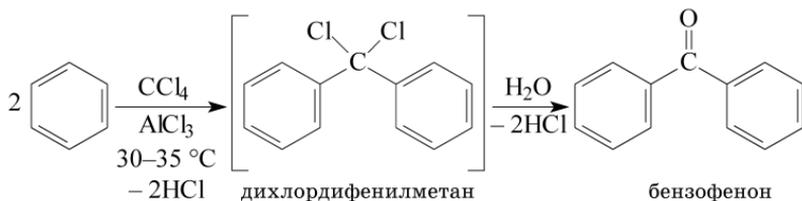


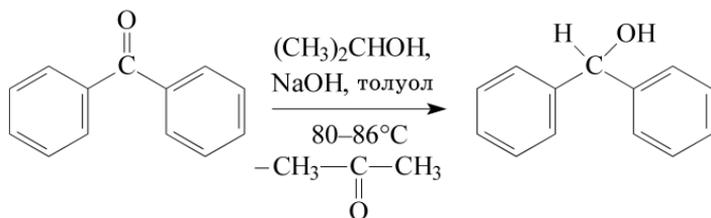
Выход основания димедрола при таком способе синтеза составляет 64% от теории на дифенилбромметан.

В России производство димедрола осуществлялось алкилированием бензгидрола гидрохлоридом β -хлорэтилдиметиламина и включало следующие основные стадии:

- 1) синтез бензгидрола;
- 2) получение гидрохлорида β -хлорэтилдиметиламина;
- 3) синтез основания димедрола;
- 4) получение фармакопейного димедрола.

1. Бензгидрол получают алкилированием бензола тетрахлорметаном в присутствии хлористого алюминия. Образовавшийся дихлордифенилметан гидролизуют, не выделяя из реакционной массы, до дифенилкетона (бензофенона), который восстанавливают до бензгидрола изопропиловым спиртом по методу Меервейна — Понддорфа — Верлея в присутствии гидроксида натрия.





Алкилирование бензола. Под слой тетрахлорметана загружают безводный хлорид алюминия, смесь нагревают до 30°C и сливают раствор бензола в тетрахлорметане. Выделяющийся хлороводород улавливают в ловушке. По окончании слива реакционную массу перемешивают 5 ч при 35°C.

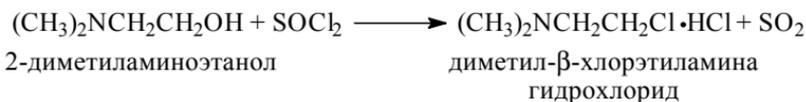
Гидролиз галогенида ведут водой, которую постепенно загружают в реактор, следя за тем, чтобы температура в реакционной массе не превышала 35°C. По окончании слива смесь перемешивают в течение 1 ч при 35°C и отгоняют избыточный четыреххлористый углерод. Далее реакционную массу охлаждают, отстаивают, отделяют водный слой и промывают бензофенон водой до рН промывной воды 4–5. Затем бензофенон растворяют в изопропиловом спирте (ИПС), осветляют активированным углем и передают на восстановление.

Выход составляет около 98%, считая на бензол.

Восстановление ведут изопропиловым спиртом в присутствии гидроксида натрия при температуре кипения реакционной массы с отгонкой ацетона в виде спирто-ацетоновой смеси, что смещает равновесие реакции в сторону образования целевого продукта. Для уменьшения содержания ИПС в отгоняемой смеси на реакторе устанавливают ректификационную колонну насадочного типа. По окончании реакции изопропиловый спирт отгоняют, остаток разбавляют водой и бензгидрол экстрагируют толуолом.

Выход продукта — ~ 90%, считая на бензофенон.

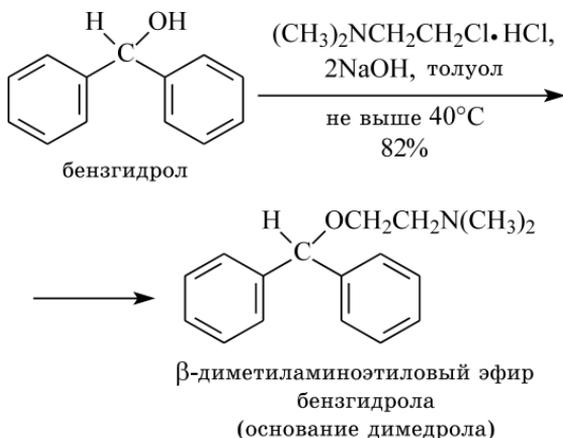
2. Гидрохлорид диметил-β-хлорэтиламина получают из 2-диметиламиноэтанола с использованием тионилхлорида в среде дихлорэтана:



Реакцию ведут при температуре 50°C. По окончании процесса в течение 4–5 ч отгоняют избыток тионилхлорида в смеси с дихлорэтаном при температуре не выше 86°C. За-

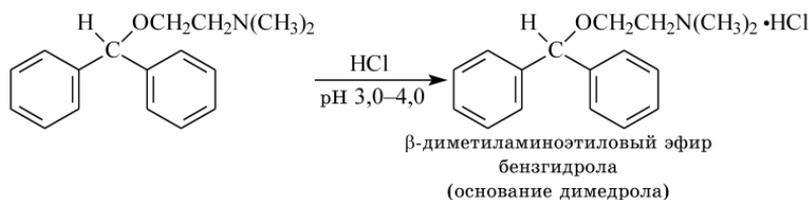
тем реакционную массу охлаждают, разбавляют дихлорэтаном и продукт кристаллизуют при 20°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дихлорэтаном и сушат до остаточной влажности не более 0,5%. Выход на стадии составляет 91%, считая на 2-диметиламиноэтанол.

3. Димедрола основание получают алкилированием бензгидрола 2-диметиламиноэтилхлоридом. Реакцию относят к нуклеофильному замещению S_N2:



К толуольному раствору бензгидрола добавляют едкий натр и постепенно, при температуре не выше 40°C, в течение 3–4 ч, загружают гидрохлорид диметил-β-хлорэтиламина. По окончании загрузки массу нагревают до 94°C и выдерживают при этой температуре 6 ч. Далее реакционную массу охлаждают, для удаления хлорида натрия разбавляют водой и делят слои. Толуольный слой дополнительно промывают водой, затем отгоняют толуол и основание димедрола перегоняют под вакуумом. Выход продукта, с учетом повторной разгонки первых фракций, составляет 82%, считая на бензгидрол.

4. Технический димедрол получают осаждением основания димедрола спиртовым раствором хлороводорода. Предварительно основание растворяют в хлорбензоле и осветляют активированным углем. К осветленному раствору при температуре сначала не выше 16°C, а далее при 40°C добавляют 30%-ный раствор хлористого водорода в изопропиловом спирте до pH 4–5. По окончании осаждения осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Выход на стадии 82%.



5. Фармакопейный димедрол получают перекристаллизацией из органического растворителя с осветлением активированным углем.

Контрольные вопросы и задания

1. Приведите химическую схему промышленного получения мепротана, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Перечислите методы получения мепротана из соответствующего «диола» и укажите особенности их химизма. Сравните условия реакции 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола с разными ацилирующими агентами. Приведите схемы синтеза 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола и сравните механизмы протекающих реакций. Укажите побочные процессы, протекающие на последней стадии синтеза 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола из пропаналя. Можно ли для ускорения процесса на этой стадии повысить температуру?

2. Приведите химическую схему промышленного получения ментола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Используя механизмы реакций, объясните направление сульфирования и алкилирования *m*-крезола и возможность десульфирования промежуточного продукта; объясните направление алкилирования *m*-крезола пропиленом в присутствии крезольята алюминия. Приведите схемы реакций и объясните суть химической «рацемизации» (+)-ментола.

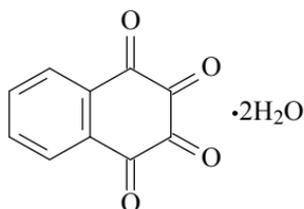
3. Приведите химическую схему промышленного получения валидола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Объясните направление реакции ментола с изовалериановой кислотой в присутствии водной серной кислоты.

4. Приведите химическую схему промышленного получения димедрола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Объясните: можно ли для ускорения процесса алкилирования бензола повысить температуру реакции; высокую скорость гидролиза дифенилдихлорметана; почему необходимо отгонять ацетон при восстановлении бензофенона? Какие побочные реакции возможны в синтезе гидрохлорида диметил-β-хлорэтиламина; в синтезе основания димедрола при одновременной загрузке реагентов? Приведите все схемы синтеза основания димедрола (см. «Производство димедрола») и объясните механизмы реакций.

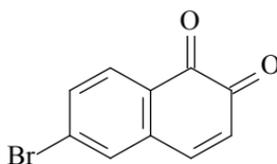
Глава 2

КЕТОНЫ

В этом разделе приведены технологии получения противовирусных средств оксолина (1,2,3,4-тетраоксо-1,2,3,4-тетрагидронафталина дигидрат) и бонафтона (6-бром-1,2-нафтохинон). Оксолин эффективен при вирусных заболеваниях глаз, кожи, вирусных ринитах; оказывает профилактическое действие при гриппе. Бонафтон активен в отношении вируса простого герпеса и некоторых аденовирусов. Оба вещества синтезируют из производных нафталина.



оксолин



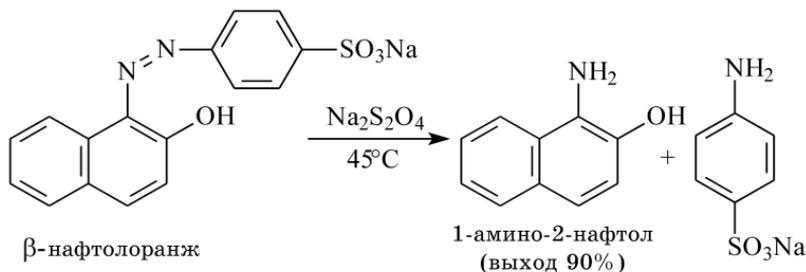
бонафтон

ПРОИЗВОДСТВО ОКСОЛИНА

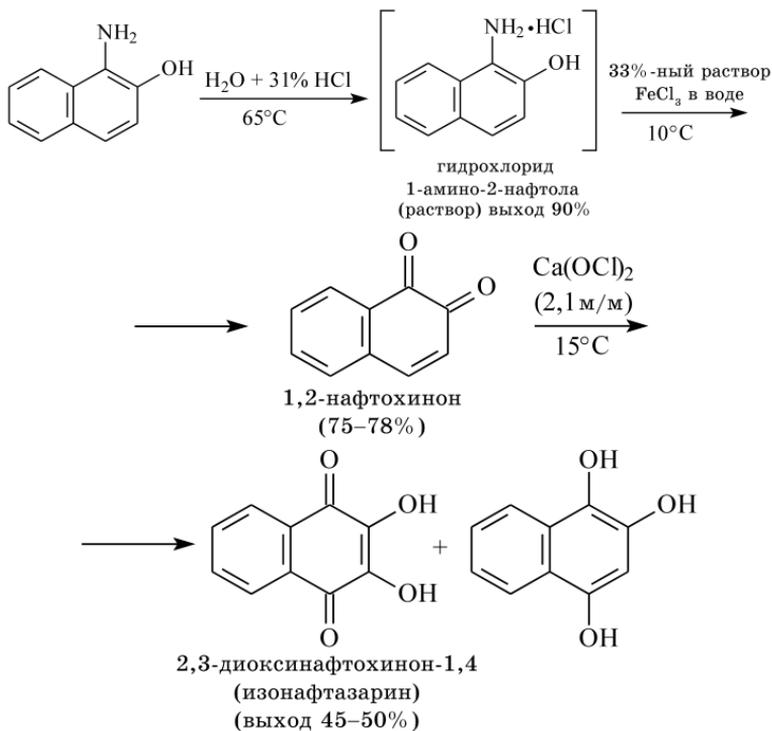
Оксолин — белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Исходным сырьем для получения оксолина могут быть 1,2-, 1,4-нафтохиноны и различные их производные, а также многочисленные гидрокси- и аминопроизводные нафталина.

Простейшим из них является 1-амино-2-нафтол, однако вследствие его токсичности (канцерогенности) и дефицитности, применяют не товарный 1-амино-2-нафтол, а краситель кислотный оранжевый — β -нафтолоранж (оранж II).

Оранже II восстанавливают до 1-амино-2-нафтола, который затем последовательно окисляют до оксолина.



β -Нафтолоранж растворяют в воде при 42°C , загружают гидросульфит (NaHSO_3) и дитионит ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) натрия и ведут восстановление при 45°C до исчезновения красной окраски. Аминонафтол отфильтровывают и промывают водой. Затем его растворяют в соляной кислоте, нагревают до 65°C , осветляют активированным углем и раствор гидрохлорида 1-амино-2-нафтола передают на окисление.



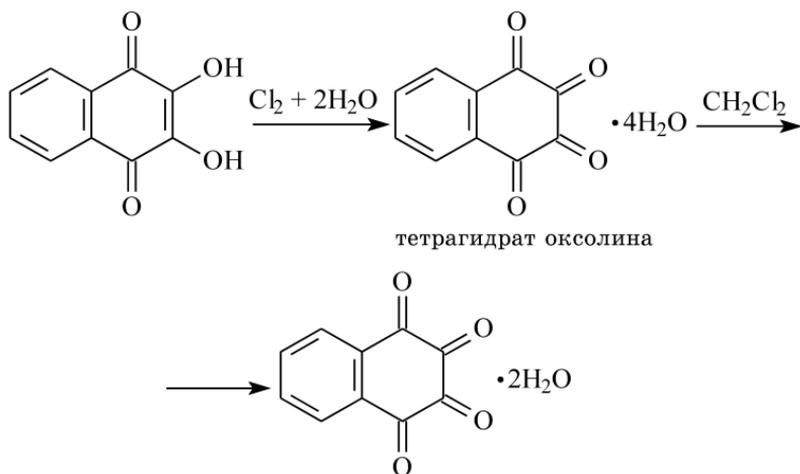
Первое окисление ведут, быстро приливая к водному раствору гидрохлорида 1-амино-2-нафтола 33%-ный водный раствор хлорида железа (III) при температуре 10°C. 1,2-Нафтохинон центрифугируют, отмывают водой до pH 7, суспендируют в воде и передают на второе окисление.

Второе окисление ведут водным раствором гипохлорита кальция при температуре ~ 15°C, которая к концу процесса самопроизвольно повышается до 24°C. Реакционную массу выдерживают 10 мин и побочный продукт окисления отделяют на центрифуге. Маточный раствор подкисляют уксусной и соляной кислотой до pH 2,5 и сначала нагревают при 80°C, затем охлаждают до 60°C. Выпавший технический изонафтазарин фильтруют, промывают и сушат при 60°C.

Технический изонафтазарин очищают растворением в 44%-ном водном растворе гидроксида натрия (в виде моно-«нафтолята») с последующим нагреванием с активированным углем при 82°C. После фильтрации от угля раствор охлаждают до 20°C и подкисляют 31%-ной соляной кислотой до pH 1–2. Ярко-красный осадок центрифугируют и сушат при 70°C.

Очищенный продукт передают на стадию окисления хлором.

Третье окисление ведут газообразным хлором, подавая его по барботеру в аппарат с суспензией изонафтазарина в воде, при температуре от 20 до 42°C (самопроизвольный разогрев) до исчезновения красной окраски и растворения осадка.



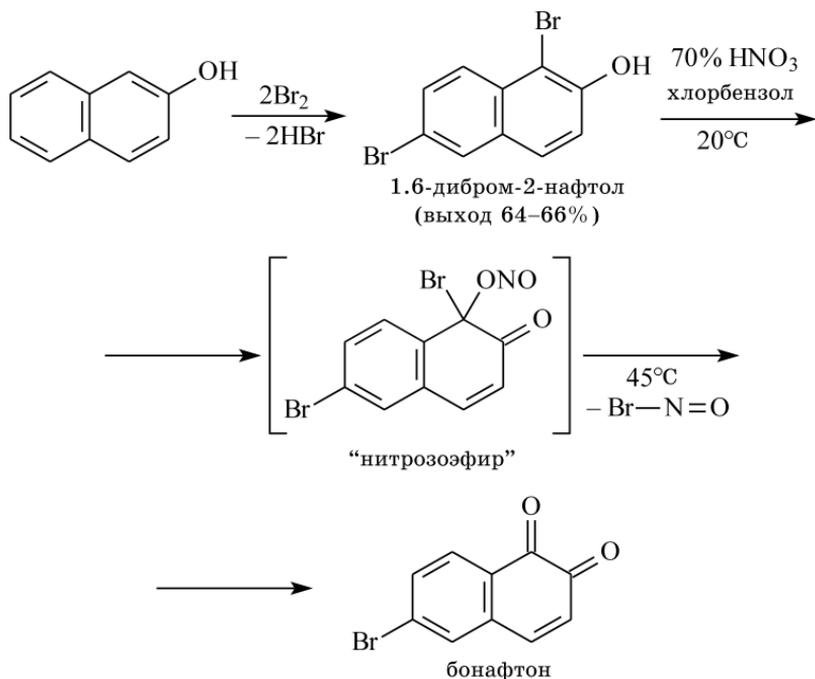
Массу осветляют активированным углем при 42°C, тетрагидрат оксолина кристаллизуют при 5°C, отфильтровывают и промывают водой.

Оксолин получают азеотропной сушкой тетрагидрата кипячением с хлористым метиленом при 42°C. Реакцию ведут до прекращения выделения воды, которую отделяют от метилхлорида в водоотделителе (отделяют только 2 моль воды).

Продукт кристаллизуют при 20°C, отфильтровывают, промывают хлористым метиленом и сушат. Выход 80% на изонафтазарин, суммарный выход до 25%.

ПРОМЫШЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БОНАФТОНА

Бонафтон — красновато-оранжевый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде.



2-Нафтол бромруют в дихлорэтано при 46°C, сливая бром под слой жидкости. Реакционную массу выдерживают 30 мин при 50°C до остаточного содержания 1-моно-

бромпроизводного не выше 5%, нагревают до 80°C и бромоводород и остатки брома «отдувают» азотом. Реакционную массу разбавляют дихлорэтаном, охлаждают, продукт кристаллизуют при 5°C. Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным дихлорэтаном и сушат при 50°C.

Дихлорэтановые маточники промывают водой, отгоняют дихлорэтан, из остатка дополнительно извлекают 8–15% 1,6-дибром-2-нафтола. Суммарный выход с учетом переработки маточников до 80%.

Окисление «дибромнафтола» ведут в два этапа. На первом этапе используют 70%-ную азотную кислоту.

1,6-Дибром-2-нафтол растворяют в хлорбензоле и сливают 70%-ную азотную кислоту, поддерживая температуру около 20°C. После завершения загрузки азотной кислоты и выдержки в течение 10 мин, реакционную массу отстаивают, хлорбензольный слой, содержащий «нитрозоэфир» — продукт окисления и O-нитрозирования, отделяют от отработанной азотной кислоты, промывают очищенной водой и сушат безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывают и промывают хлорбензолом.

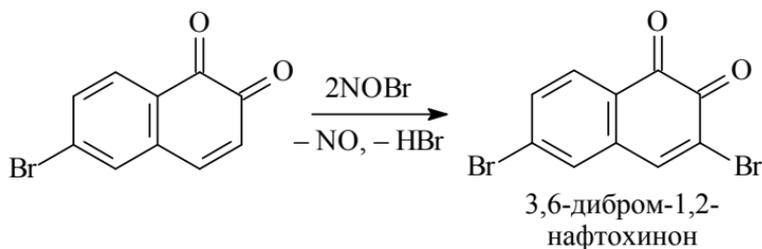
На втором этапе «нитрозоэфир» разлагают при 45°C под вакуумом (40–60 мм рт. ст.) с отгонкой отщепляющегося нитрозилбромида в течение 2–3 ч. Реакционную массу охлаждают до 20°C и кристаллизуют продукт. Технический бонафтон отфильтровывают и промывают дихлорэтаном.

Очистку проводят двукратной перекристаллизацией из дихлорэтана.

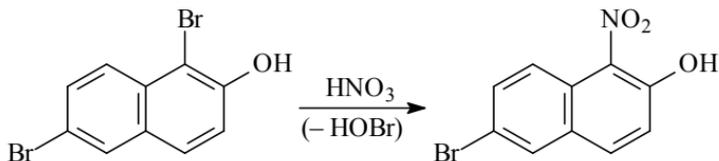
Выход 28% на дибромнафтол или ~ 19% на 2-нафтол.

При окислении дибромнафтола возможен ряд побочных процессов:

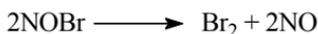
1) бромирование бонафтона нитрозилбромидом в третье положение с образованием 3,6-дибром-1,2-нафтохинона:



2) заместительное нитрование дибромнафтола в α -положение:



3) разложение нитрозилбромида с выделением брома и окислов азота:



Контрольные вопросы

1. Приведите химическую схему промышленного получения оксолина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему при восстановлении β -нафтолоранжа и окислении изонафтазарина хлором красная окраска раствора исчезает; технологически выгоднее вместо 1-амино-2-нафтола использовать β -нафтолоранж; окислять 1-амино-2-нафтола в оксолин в три этапа; после первого окисления производное нафталина выпадает из водного раствора в осадок, а после третьего — растворяется в воде?

2. Приведите химическую схему промышленного получения бонафтона, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Объясните направление бромирования 2-нафтола, сравнивая устойчивость возможных σ -комплексов.

Глава 3

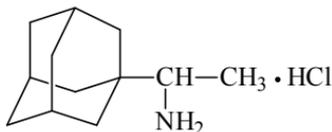
АМИНЫ

Среди многочисленных представителей аминокосодержащих лекарственных средств в этой главе рассматриваются технологии получения фенамина, ремантадина, мефенамовой кислоты, ортофена и парацетамола.

ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА

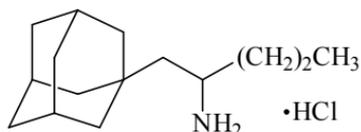
Среди производных адамантана большой интерес представляют ремантадин и адапромин, обладающие противовирусной активностью.

Ремантадин — 1-(1-адамантил)этанамин гидрохлорид:



Ремантадин — производное адамантана, оказывает профилактическое действие в отношении гриппозной инфекции, вызванной определенными штаммами вирусов (типа А2).

Адапромин — 1-(1-адамантил)-2-пентанамин гидрохлорид:



По химической структуре и противовирусной активности близок к ремантадину, эффективен в отношении вирусов гриппа А и В.

Получение ремантадина

Ремантадин представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в спирте и трудно — в воде.

Исходным сырьем для синтеза ремантадина является продукт нефтепереработки — адамантан — углеводород, состоящий из трех конденсированных циклогексановых колец в конформации «кресло».

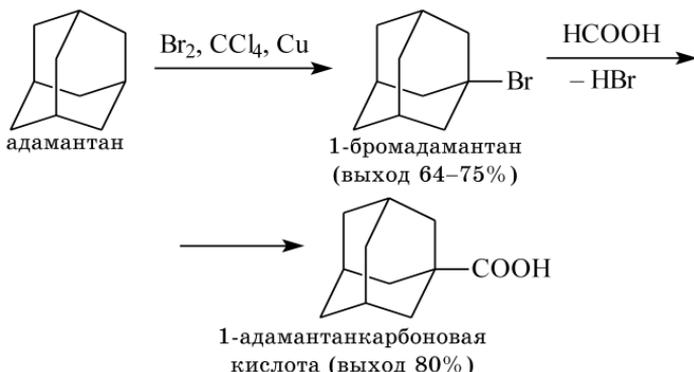
Получение 1-адамантанкарбоновой кислоты — первого основного полупродукта — можно осуществлять по двум схемам:

1) бромирование адамантана и карбоксилирование (карбонилирование) 1-бромадамантана муравьиной кислотой в присутствии сильнокислотных катализаторов;

2) прямое карбоксилирование адамантана муравьиной кислотой в присутствии сильнокислотных катализаторов.

В качестве таких сильнокислотных катализаторов используется олеум.

Схема 1.



Бромирование адамантана ведут в четыреххлористом углероде в присутствии медной стружки (катализатора), дозируя жидкий бром при 42°C и выдерживая затем реакционную массу при 60°C. Далее избыток брома и CCl₄ отгоняют, остаток обрабатывают метабисульфитом натрия и кристаллизуют из 2-пропанола при 10°C. Осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, водой, раствором трилона Б и сушат.

Карбонилирование ведут в примерно 30%-ном олеуме (который получают из 60% олеума и 98% серной кислоты), добавляя 1-бромадамантан при температуре 16°C, затем медленно сливая 85%-ную муравьиную кислоту при тем-

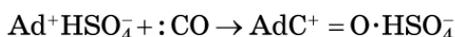
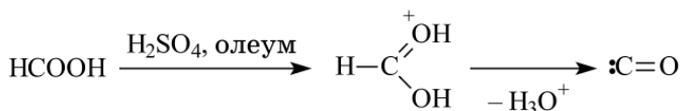
пературе 30°C. Реакционную массу выдерживают 1 ч, «отдувают» HBr и CO с воздухом и сливают на воду при температуре не выше 60°C. Продукт кристаллизуют при 20°C, отфильтровывают и промывают водой.

Реакционная способность адамантана в этих процессах определяется необычной стабильностью адамантилий-катиона, который легко образуется под действием кислот Льюиса или сильных окислителей.

Механизм карбонилирования, вероятно, следующий: под действием сильной кислоты происходит гетеролиз связи Ad-Br с образованием третичного карбокатиона Ad⁺:



который атакуется CO, образовавшимся из муравьиной кислоты в кислой среде:



Очищают 1-адамантанкарбоновую кислоту переосаждением из водной щелочи концентрированной HCl. Осадок отжимают, промывают на центрифуге водой при 45°C и сушат. Выход продукта примерно 80%.

Приведенная схема имеет ряд недостатков, таких как:

- 1) двухстадийность;
- 2) применение брома и необходимость его утилизации;
- 3) большое количество кислых стоков, так как используется избыток концентрированной серной кислоты и 60%-го олеума.

Схема 2.

В 1970 г. был разработан способ получения 1-адамантанкарбоновой кислоты непосредственно из адамантана:

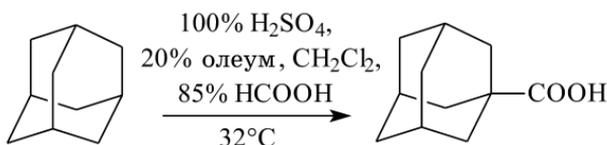
- в среде 5%-ного олеума действием муравьиной кислоты при 12°C (выход 80%);
- в среде 20%-ного олеума продуванием CO (выход 88%).

Показано, что добавление хлорсульфоновой кислоты, тионилхлорида или хлорокси фосфора, концентрированной азотной кислоты увеличивает выход до 98%.

Однако и эти синтезы имеют большое количество кислых стоков.

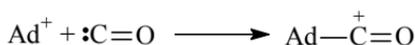
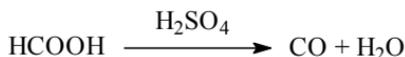
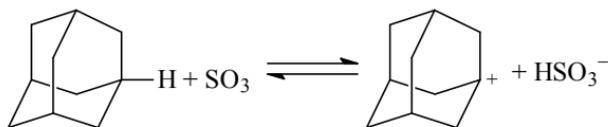
Проблема была решена частичной заменой олеума 100%-ной серной кислотой и хлористым метиленом, который хорошо растворяет адамантан и адамантанкарбоновую кислоты, но не смешивается с олеумом и водой. Количество олеума сократилось в 5 раз, но и выход уменьшился до 70% (по данным авторов, на полупромышленной установке — до 86%).

Данную схему получения адамантанкарбоновой кислоты можно представить следующим образом:

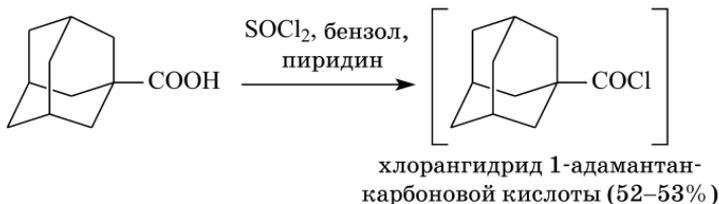


Адамантан растворяют в хлористом метиле, добавляют 100%-ную серную кислоту и 20%-ный олеум. К смеси медленно прибавляют 85%-ную муравьиную кислоту при температуре не выше 32°C. Затем реакционную массу выдерживают в течение 2 ч и сливают на воду (при 5°C). Для выделения адамантанкарбоновой кислоты метиленхлорид отгоняют, остаток разбавляют водой, продукт кристаллизуют, центрифугируют и очищают через натриевую соль, как указано выше.

Механизм реакции заключается, видимо, в отрыве гидрид-иона (H^-) от адамантана сульфотриоксидом или H_2SO_4 , с образованием устойчивого третичного карбокатиона:

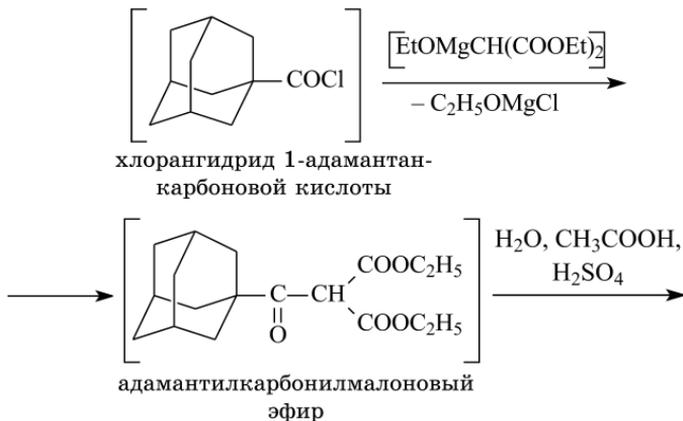
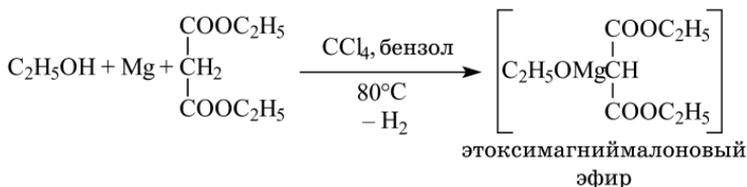


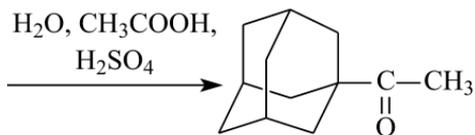
По литературным данным реакцию можно вести без олеума в присутствии трет-бутилового спирта, который в серной кислоте легко образует трет-бутилкатион, отрывающий гидрид-ион от адамантана.



Хлорангидрид адамантанкарбоновой кислоты получают, обрабатывая ее тионилхлоридом в среде бензола и пиридина, повышая температуру от 20°C в начале реакции до 80°C — в конце. Тионилхлорид и бензол отгоняют с добавлением последнего до полного удаления тионилхлорида и пиридина. Остаток растворяют в сухом бензоле.

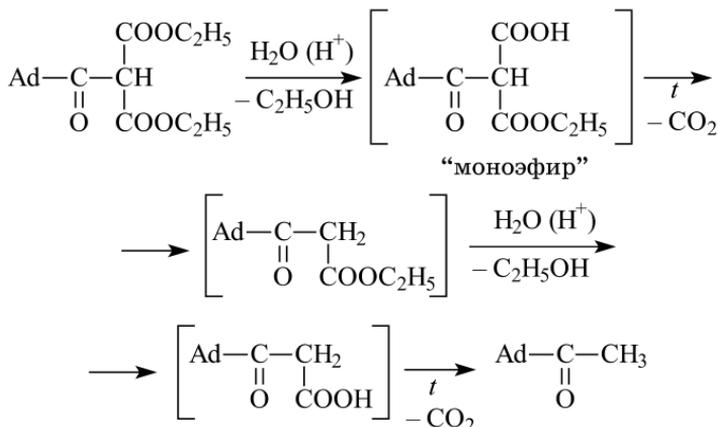
Полученный хлорангидрид передают на С-ацилирование этоксимагниемалонового эфира, который получают нагреванием малонового эфира, абсолютного этанола и магния в среде четыреххлористого углерода и бензола при температуре 80°C:





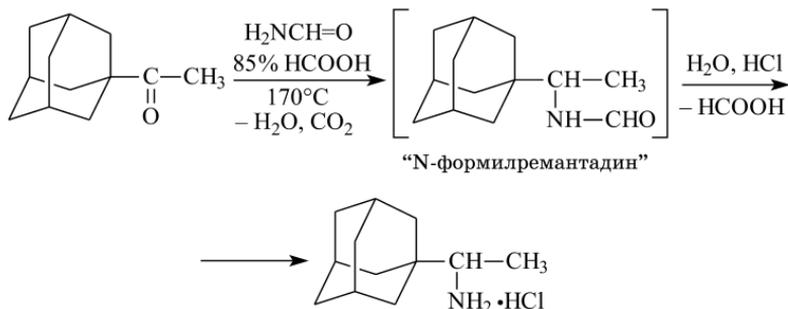
1-адамантилметилкетон

Гидролиз и декарбоксилирование адамантилкарбонил-малонового эфира ведут в два этапа. Сначала производное малонового эфира кипятят в водной уксусной кислоте, бензольный слой отделяют, водный — экстрагируют бензолом, бензольные растворы объединяют и отгоняют растворитель.



Затем к остатку добавляют водную серную кислоту и ведут гидролиз при температуре кипения. Продукт экстрагируют бензолом, экстракт промывают водой, бензол отгоняют и получают маслянистую жидкость — 1-адамантилметилкетон.

Восстановительное аминирование кетона ведут по методу Лейкарта — Валлаха. Адамантилметилкетон смешивают с формамидом в среде 85%-ной муравьиной кислоты и нагревают при 170°C в течение 6 ч. Реакционную массу охлаждают, и продукт дважды экстрагируют бензолом. Затем растворитель отгоняют и N-формильное производное кипятят с соляной кислотой 5 ч. После завершения гидролиза реакционную массу охлаждают и смешивают с бензолом. Выпавший осадок гидрохлорида (технический ремантадин) отфильтровывают, промывают бензолом и сушат при 45°C.



Реакция Лейкарта — Валлаха идет через стадии N-гидроксиалкилирования, отщепления воды, восстановления алкилиденового производного муравьиной кислотой и гидролиза замещенного формамида.

Бензольные маточники со стадии технического ремантадина содержат непрореагировавший адамантилметилкетон и N-формилремантадин, поэтому их направляют на стадию гидролиза и выделения кетона.

Очистку технического ремантадина ведут перекристаллизацией из 2-пропанола с предварительным осветлением активированным углем. Продукт кристаллизуют при -10°C , фильтруют и сушат при 50°C .

Маточники используют для дополнительного извлечения продукта с последующей очисткой.

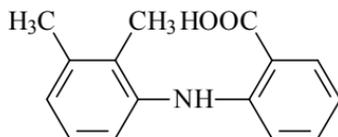
Суммарный выход до 20% на 1-бромадамантан (до 26% на адамантанкарбоновую кислоту).

Следует отметить, что технология получения ремантадина еще недостаточно отработана, аппаратурное оформление процесса несовременно, поэтому на ряде стадий низкие выходы полупродуктов.

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛАМИНА

Важнейшими препаратами этой группы являются мекфенамовая кислота и ортофен.

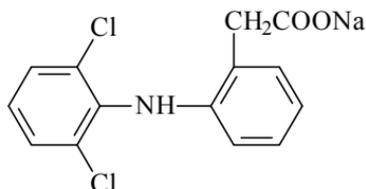
Кислота мекфенамовая — N-(2,3-диметилфенил)антрациливая кислота:



Имеет элементы структурного сходства с салициловой кислотой и ее производными.

Обладает анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активностью. Как противовоспалительное средство превосходит по активности салицилаты. По анальгезирующей эффективности мефенамовая кислота равноценна бутадиону и превосходит салицилаты, а по жаропонижающему действию равна этим препаратам.

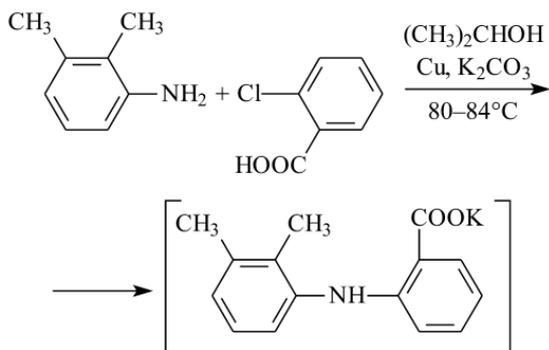
Ортофен — натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенилуксусной кислоты:



Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. По силе противовоспалительного и анальгетического действия превосходит ацетилсалициловую кислоту, бутадион и ибупрофен.

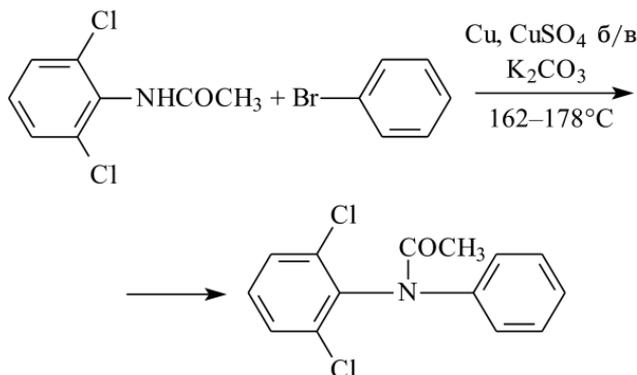
Оба препарата являются производными дифениламина, поэтому для создания структуры последнего применяется (на разных этапах синтеза) типичный метод получения дифениламинов — арилирование соответствующих производных анилина (ароматических аминов) *o*-галогенбензойной кислотой или галогенбензолом *по методу Ульмана* в присутствии меди или ее солей, который встречается и в синтезах производных фенотиазина.

В производстве мефенамовой кислоты:



описано применение в качестве катализатора медного порошка, хлорида меди, ацетата меди, оксида меди.

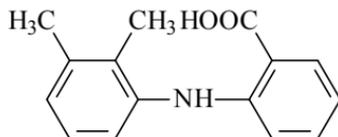
В производстве ортофена катализатором является смесь медного порошка и сульфата меди:



Однако, в целом, синтезы этих препаратов совершенно отличаются.

Получение мекфенамовой кислоты

Кислота мекфенамовая — N-(2,3-диметилфенил)антрацилиновая кислота:

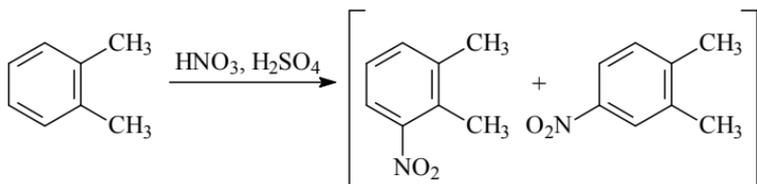


Кристаллический порошок серовато-белого цвета, практически нерастворимый в воде, малорастворимый в спирте.

Мекфенамовую кислоту синтезируют из 3-о-ксилидина (2,3-диметиланилина), который получают из о-ксилола, и товарной о-хлорбензойной кислоты.

Основные стадии производства мекфенамовой кислоты

Стадия 1. Синтез 3-нитро-о-ксилола нитрованием о-ксилола.

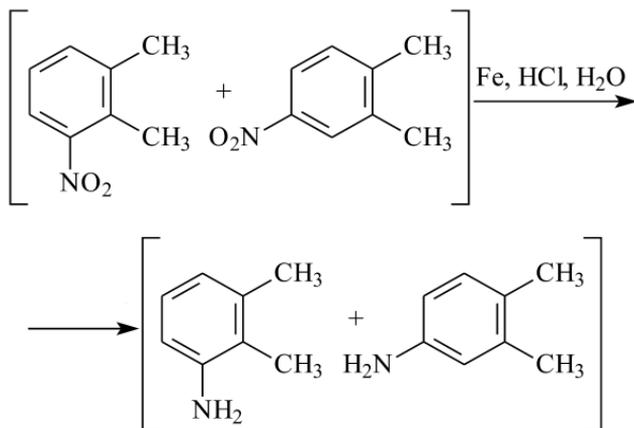


Нитрование ведут нитрующей смесью, которую готовят при 15°C из 65%-ной азотной и концентрированной серной кислот и добавляют к *o*-ксилолу при -5°C при перемешивании. После загрузки нитрующей смеси и последующей выдержки в течение 30 мин при 0°C нитромассу сливают на воду при температуре 10°C , отделяют верхний слой жидких нитроксилолов, смесь (примерно, 60% 3-нитро- и 40% 4-нитроизомера) промывают водой, затем 12%-ным водным раствором едкого натра.

Выход суммы нитроксилолов — до 84%.

Повышение температуры при нитровании приводит к увеличению количества побочных динитросоединений, что снижает выход и особенно качество 3-*орто*-ксилидина.

Стадия 2. Получение *o*-ксилидинов восстановлением нитроизомеров.



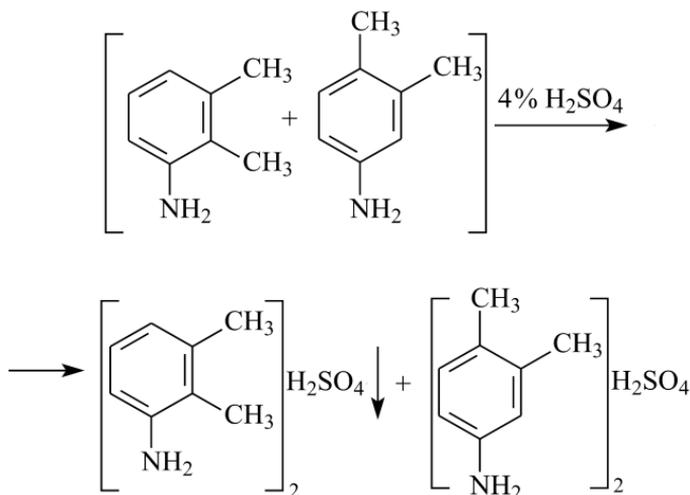
Восстановление нитроксилолов ведут железным порошком в воде в присутствии соляной кислоты, добавляя нитропродукт при перемешивании и температуре около 100°C . После выдержки реакционной массы в этих условиях в течение 3 ч, железный шлам отфильтровывают на друк-

фильтре и промывают его водой. Ксилидины высаливают при 20°C растворением поваренной соли с последующим отстаиванием и отделением верхнего слоя жидкого продукта.

Выход суммы ксилидинов (оснований) составляет до 60%.

Стадия 3. Разделение изомерных ксилидинов.

Разделение изомеров ксилидинов в данном производстве осуществляется переводом их в сульфаты 4%-ной серной кислотой при 98–100°C.

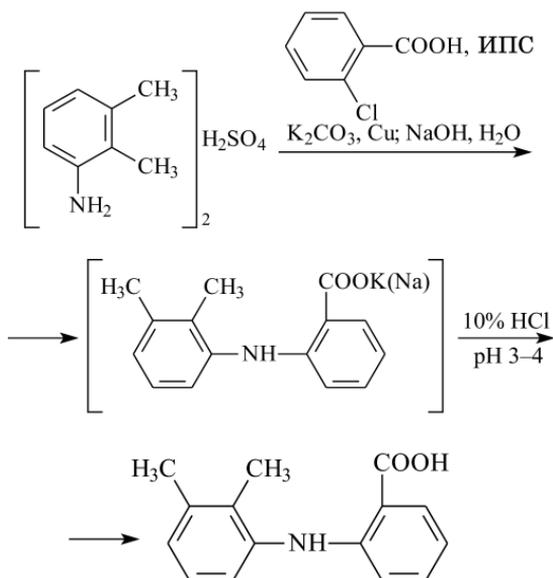


При охлаждении раствора до 20°C кристаллизуется хуже растворимый сульфат 3-*o*-ксилитина, который центрифугируют и промывают холодной водой. Из маточного раствора, содержащего основное количество побочного сульфата 4-*o*-ксилитина, выделяют и реализуют 4-*o*-ксилитин.

Выход сульфата 3-*o*-ксилитина составляет до 27%, считая на *o*-ксилитол.

Разделение изомеров 3- и 4-*орто*-ксилитинов указанным методом несовершенно. Целевой продукт загрязнен сульфатом 4-*орто*-ксилитина и имеет невысокий выход. На следующей стадии это приводит к образованию так называемой изомерфенамовой кислоты, и к необходимости сложной очистки мефенамовой кислоты от нее.

Стадия 4. Получение технической мефенамовой кислоты арилированием по Ульману.



В реактор загружают сульфат 3-*o*-ксилидина, *o*-хлорбензойную кислоту, абсолютный 2-пропанол, медный порошок и поташ, и смесь нагревают сначала до 60°C, затем до 84°C и выдерживают 5 ч. После завершения арилирования реакцию массу подщелачивают 30%-ным водным раствором NaOH и отгоняют изопропиловый спирт с острым паром. Далее массу разбавляют водой для растворения соли мекфенамической кислоты и дважды осветляют углем при 95°C, фильтруя уголь на друк-фильтре.

Мекфенамическую кислоту выделяют из раствора, подкисляя его 10%-ной соляной кислотой до pH 3–4 при температуре 20°C. Технический продукт отфильтровывают и промывают холодной водой.

Выход технического продукта составляет до 55% на сульфат 3-*o*-ксилидина.

Стадия 5. Получение фармакопейной мекфенамической кислоты.

Фармакопейный продукт получают осаждением мекфенамической кислоты из осветленного углем водно-щелочного раствора с последующей двукратной перекристаллизацией с осветлением углем из изопропилового спирта.

Продукт растворяют в спирте при 82°C, обрабатывают углем, фильтруют от угля на друк-фильтре и фильтрат кристаллизуют при 20°C в течение 2 ч. Осадок отфильтровывают на центрифуге и сушат при 60°C.

Выход на стадии очистки не превышает 60%.

Предложенная технология далека от совершенства, полупродукты получают с низким выходом и плохого качества, следствием чего является необходимость сложной очистки их и целевого продукта. Большим недостатком является малая селективность реакции нитрования *o*-ксилола. Требуется совершенствование и процесс арилирования по Ульману.

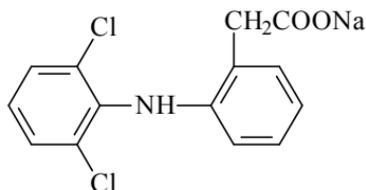
В то же время имеются сведения, что применение глубоковакуумной ректификации позволяет повысить чистоту 3-нитро-*o*-ксилола. Нитрокислоты можно восстанавливать каталитическими методами с выходом до 95%.

Арилирование по Ульману можно вести в избытке 3-*o*-ксилидина без органического растворителя, в присутствии небольшого количества воды, кальцинированной соды и медного порошка, с добавлением *o*-хлорбензойной кислоты при температуре от 60 до 100°C и выдержкой в течение 2 ч. Затем массу разбавляют водой, и избыток 3-*o*-ксилидина отгоняют полностью с острым паром с последующим возвратом в процесс. Изложенная технология позволяет сократить расход *o*-хлорбензойной кислоты почти вдвое.

Выход технической мекфенамовой кислоты по предложенной методике составляет до 86% на *o*-хлорбензойную кислоту или до 65% на 3-*o*-ксилидин. Качество полученной фармакопейной мекфенамовой кислоты после двух перекристаллизаций из изопропилового спирта отвечает требованиям фармакопеи.

Получение ортофена

Ортофен — натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилуксусной кислоты:

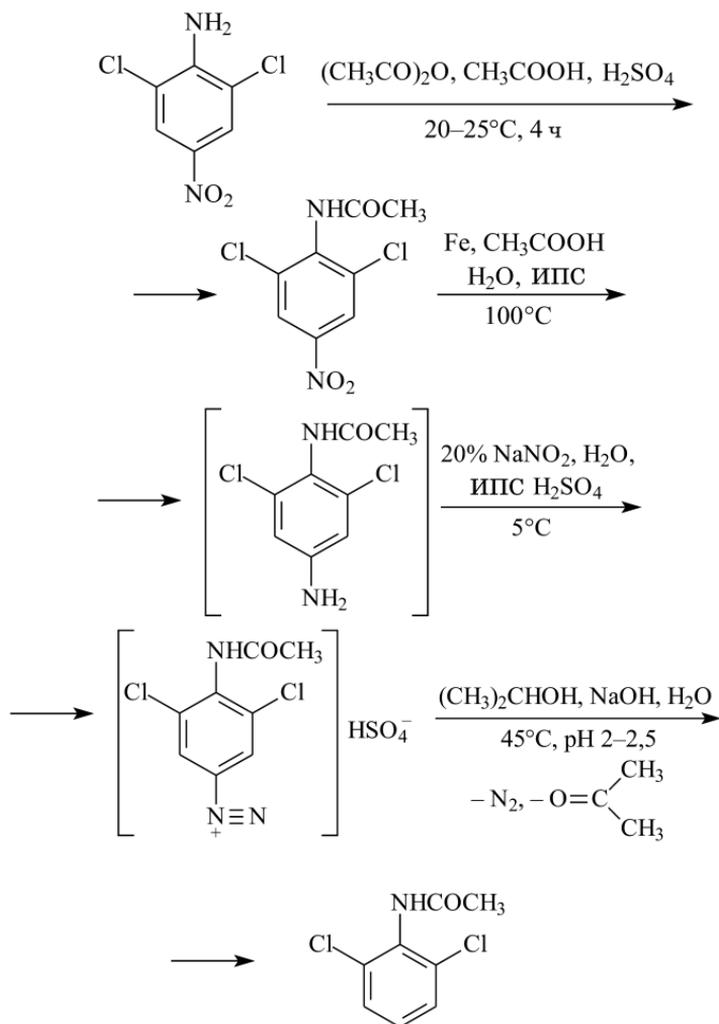


Представляет собой кристаллический порошок белого цвета.

Как и в случае мекфенамовой кислоты, одной из ключевых стадий получения ортофена является синтез диарил-

амина из легкодоступного бромбензола и N-ацетил-2,6-дихлоранилина. Использование N-ацетилпроизводного 2,6-дихлоранилина позволяет в щелочной среде получить соль амида и увеличить реакционную способность нуклеофила, что способствует реакции Ульмана.

N-ацетил-2,6-дихлоранилин получают из товарного 2,6-дихлоранилина, а при его отсутствии — многостадийным синтезом из 2,6-дихлор-4-нитроанилина по следующей химической схеме:



На стадии *ацетилирования* 2,6-дихлор-4-нитроацетанилид отфильтровывают при 20°C.

Выход составляет около 74% от теории.

Восстановление ведут добавлением суспензии нитросоединения в изопропиловом спирте (ИПС) к железному порошку, протравленному уксусной кислотой, при 100°C. После осаждения солей железа кальцинированной содой горячий раствор 2,6-дихлор-4-аминоацетанилида фильтруют от железного шлама и без выделения передают на стадию диазотирования и дезаминирования.

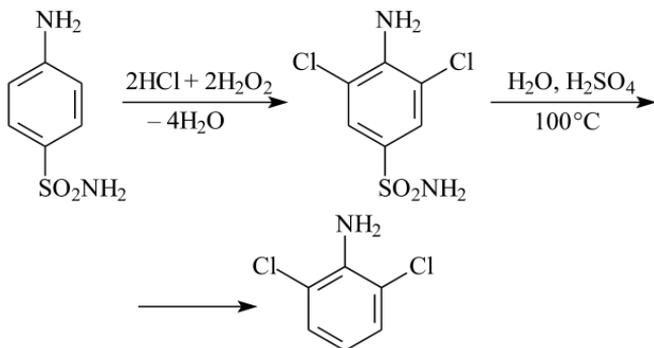
Диазотирование ведут 20%-ным водным раствором нитрита натрия после добавления концентрированной серной кислоты к раствору амина и охлаждения его до 5°C.

Полученную соль диазония *дезаминируют* изопропиловым спиртом. Для этого массу нейтрализуют 20%-ным водным раствором едкого натра до pH 2, добавляют спирт и осторожно нагревают до 45°C, при этом наблюдается выделение азота. После завершения реакции массу нейтрализуют раствором едкого натра до pH 5–6, отстаивают и отделяют верхний изопропиловый слой, содержащий продукт реакции.

Спиртовой слой частично упаривают и при охлаждении кристаллизуют 2,6-дихлор-N-ацетиланилин и побочный продукт разложения соли диазония — 2,6-дихлор-4-гидроксиацетанилид. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают 5%-ным водным раствором едкого натра от побочного продукта и затем водой до pH 7–8. Продукт сушат, так как на следующей стадии процесс ведут при отсутствии воды.

Выход N-ацетил-2,6-дихлоранилина составляет около 45% на 2,6-дихлор-4-нитроанилин.

В литературе описан способ получения 2,6-дихлоранилина из доступного сульфаниламида (стрептоцида) по схеме:



Галогенирование стрептоцида ведут в разбавленной 1:1 соляной кислоте. При активном перемешивании приливают 30%-ную перекись водорода и перемешивают 30 мин при температуре не выше 60°C.

Осадок 2,6-дихлор-4-аминобензолсульфамида отфильтровывают, промывают водой и далее *гидролизуют и десульфатируют* нагреванием в 70%-ной серной кислоте, отгоняя 2,6-дихлоранилин с водяным паром.

N-Ацетилирование 2,6-дихлоранилина возможно различными методами: уксусным ангидридом в уксусной кислоте при температуре до 60°C; уксусным ангидридом в органических растворителях (бензол, толуол и др.); в виде гидрохлорида, в водной среде, добавлением уксусного ангидрида при температуре не выше 50°C в течение 1–1,5 ч.

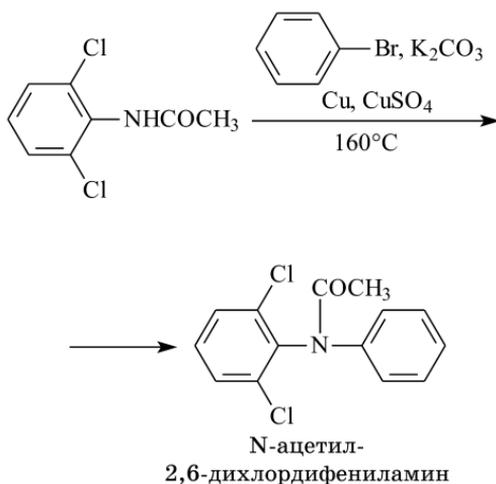
Полученный продукт растворяют в воде при нагревании, обрабатывают активированным углем и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют водным аммиаком или ацетатом натрия и продукт кристаллизуют при 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Выход 2,6-дихлорацетанилида — более 70%.

Производство ортофена

При наличии указанного выше сырья производство ортофена имеет следующие основные стадии.

Стадия 1. Синтез N-ацетил-2,6-дихлордифениламина арилированием по Ульману.



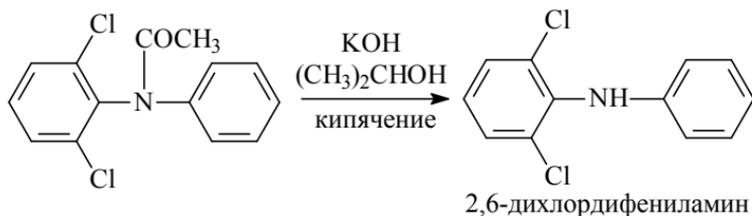
В реактор загружают дихлорацетанилид, бромбензол, поташ, медный порошок, безводный сульфат меди и подсушивают массу азеотропной отгонкой воды с бромбензолом при 150°C с возвратом последнего в реактор. Затем ведут арилирование при нагревании до 160°C с отгонкой реакционной воды в виде азеотропа в течение 30–33 ч. Конец реакции определяют методом ТСХ по остаточному количеству исходного вещества.

Реакционную массу охлаждают до 20°C, фильтруют от шлама и солей и промывают осадок бромбензолом. Фильтрат разбавляют водой, и бромбензол отгоняют с острым паром до его отсутствия в погоне. После охлаждения остатка до 10°C продукт кристаллизуется, образуя застывший осадок (плав), который после удаления воды с помощью вакуума дважды кристаллизуют из изопропилового спирта (ИПС).

Выход составляет до 70% от теории.

Отгоны бромбензола и изопропиловый спирт регенерируют и возвращают в производство.

Стадия 2. Синтез 2,6-дихлордифениламина гидролизом N-ацетильного производного.

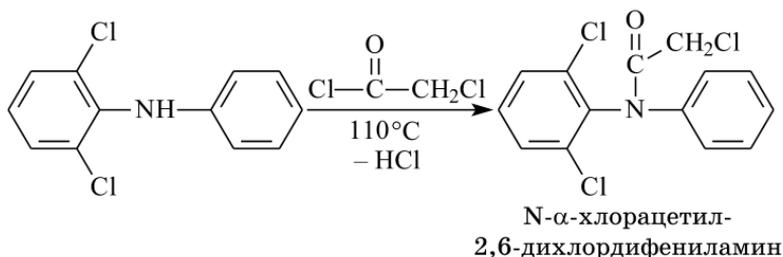


Предварительно готовят раствор гидроксида калия в метаноле и разбавляют его изопропиловым спиртом. В спиртовой раствор щелочи загружают полупродукт и амид гидролизуют при температуре кипения массы в аппарате с обратным теплообменником 3,5 ч (завершение процесса определяют по остаточному содержанию исходного полупродукта в массе). Затем реакционную массу кипятят с углем, фильтруют, отгоняют спирт при температуре не выше 86°C и остаток разбавляют водой. Продукт кристаллизуют при охлаждении раствора до 10°C.

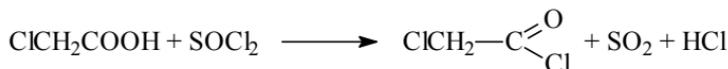
Осадок отфильтровывают, промывают «захоленной» водой до pH 7 в промывной воде и сушат 2,6-дихлордифениламин до остаточной влаги не выше 0,5%.

Выход достигает 93% от теории.

Стадия 3. Синтез N-хлорацетил-2,6-дихлордифениламина ацилированием 2,6-дихлордифениламина хлорангидридом хлоруксусной кислоты.



Используемый на стадии хлорацетилхлорид получают из кислоты и хлористого тионила нагреванием реакционной массы сначала до 52°C, а затем до 102°C и выдержкой при этой температуре в течение 1 ч. Продукт перегоняют при 105°C:



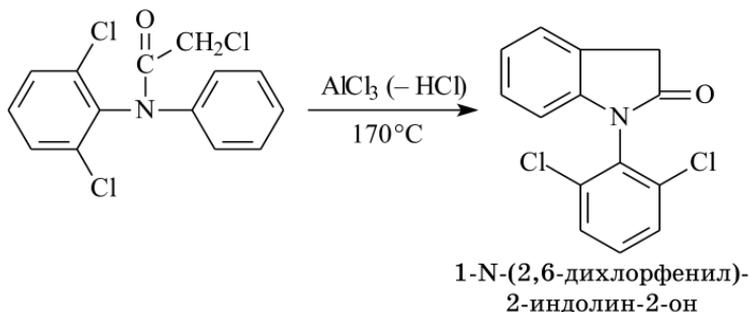
Хлорацетилхлорид растворяют в сухом толуоле и сливают в реактор, затем в реактор загружают 2,6-дихлордифениламин и реакционную массу кипятят при температуре 110°C. Выделяющийся хлороводород поглощают в щелочной ловушке или орошаемой водой колонне. После завершения реакции массу разбавляют толуолом, охлаждают до 80°C, и продукт осаждают 88%-ным изопропиловым спиртом с одновременным разложением избытка хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Кристаллизацию продукта завершают при 5°C. Осадок отфильтровывают, промывают абсолютным изопропиловым спиртом и очищают перекристаллизацией из ИПС с углем.

Содержание влаги в конечном продукте должно быть не более 0,1%, так как она разлагает катализатор на следующей стадии, а присутствие остаточного толуола может приводить к образованию побочных продуктов алкилирования толуола.

Выход продукта составляет до 84% от теории.

Стадия 4. Синтез 1-N-(2,6-дихлорфенил)-2-индолин-2-она («индолинона») циклизацией «хлорацетилдифениламина».

Циклизацию проводят внутримолекулярным алкилированием в *орто*-положение незамещенного бензольного кольца в присутствии хлористого алюминия по схеме:

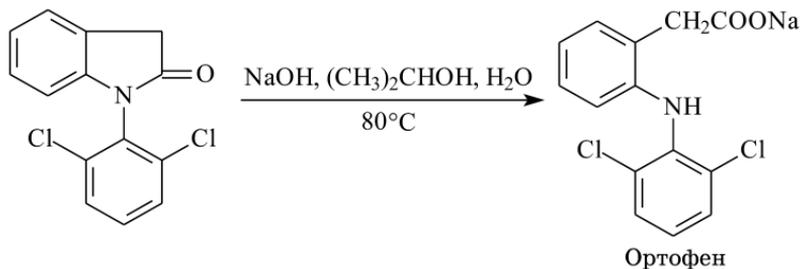


Алкилирование ведут без растворителя. Сначала «хлорацетилдифениламин» и катализатор нагревают до 110°C, затем включают мешалку и температуру повышают до 170°C. Выделяющийся хлороводород поглощают в щелочной ловушке или колонне, орошаемой водой. По окончании реакции реакцию массу охлаждают до 100°C, разбавляют толуолом и толуольную суспензию комплекса «индолинона» с хлористым алюминием осторожно сливают на 5%-ный раствор соляной кислоты, охлажденный до 6°C, для разложения комплекса и выделения осадка «индолинона». Выделяющийся хлороводород утилизируют (см. выше). Осадок фильтруют, тщательно промывают водой до pH 7 и сушат при 65°C до остаточной влаги менее 0,1%.

Очистку «индолинона» ведут перекристаллизацией из ИПС с использованием угля.

Выход на стадии достигает 80% от теории, считая на N-хлорацетил-2,6-дихлордифениламин, с учетом переработки маточников.

Стадия 5. Синтез ортофена.



В аппарат с обратным теплообменником загружают «индолинон», едкий натр, воду, 2-пропанол и смесь кипятят (при 80°C) в течение 3,5 ч. Окончание гидролиза контролируют методом ТСХ. После завершения реакции водный ИПС отгоняют, остаток разбавляют водой, охлаждают, и продукт кристаллизуют при 4°C. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно многократно промывают водой и сушат при 70°C.

Очистка технического ортофена проводится двукратной перекристаллизацией. Первая перекристаллизация проводится из тройной смеси растворителей (толуол, ИПС и очищенная вода), вторую перекристаллизацию ведут из очищенной воды с обработкой углем.

Выход фармакопейного ортофена достигает 60% от теории, считая на «индолинон», или не менее 16% от теории в расчете на исходный N-ацетил-2,6-дихлоранилин.

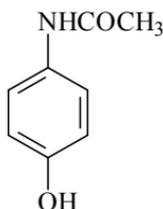
Производство ортофена характеризуется многостадийностью, сложностью технологии, применением токсичных видов сырья, энергоемкостью производства из-за высоких температур большинства процессов. Арилирование и циклизация проводятся в реакторах, обогреваемых высокотемпературным теплоносителем, подаваемым в рубашку. Нагрев теплоносителя осуществляется теплоэлектронагревателями, смонтированными в нижнюю часть рубашки стандартного аппарата.

ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-АМИНОФЕНОЛА

Важнейшими препаратами этой группы до недавнего времени являлись фенацетин и парацетамол. В свое время они заменили ацетанилид, применявшийся под названием антифебрин в качестве антипиретика, но в организме легко превращавшийся в кровяные яды. Введение гидроксигрупп в ацетанилид резко снизило токсичность синтезируемых лекарственных препаратов, особенно парацетамола. Тем не менее, в течение многих лет более токсичный фенацетин широко применялся в различных комбинированных препаратах, а его производство в бывшем СССР было одним из наиболее крупнотоннажных и эффективных производств.

Производство фенацетина в России прекращено в 1996 г. и фенацетин повсеместно заменен на менее токсичный парацетамол.

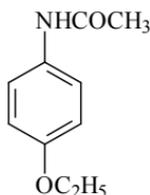
Парацетамол — *para*-ацетаминофенол:



Парацетамол — белый или белый с кремовым или розовым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в спирте, нерастворимый в воде, химически близок к фенацетину. Вместо этоксильной группы (OC_2H_5) в *para*-положении бензольного ядра он содержит гидроксильную группу (OH). Применяют парацетамол в качестве болеутоляющего средства при головной боли, невралгиях, миалгии, в качестве жаропонижающего средства — при простудных заболеваниях.

По сравнению с фенацетином парацетамол несколько менее токсичен, однако он также может вызывать свойственные фенацетину побочные явления: при длительном применении, особенно при больших дозах, не исключена возможность нефротоксического и гепатотоксического действия.

Фенацетин — *N*-(4-этоксифенил)этанамид — белый мелкокристаллический порошок, малорастворимый в воде, растворим в спирте.

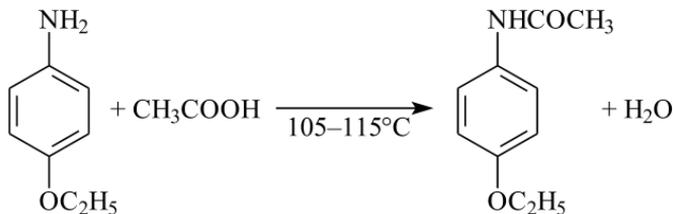


По анальгетической и жаропонижающей активности парацетамол и фенацетин существенно не отличаются. По современным представлениям фенацетин рассматривается как «пролекарство», в организме основным метаболитом его является парацетамол.

Производства этих препаратов имеют общую стадию синтеза — ацетилирование аминов. При этом в качестве ацетилирующего средства выбрана разбавленная уксусная кислота, что облегчает утилизацию ее отходов с возвратом

их в производство. Однако при этом уменьшается скорость ацетилирования и увеличивается энергоемкость производства из-за необходимости проведения процесса при относительно высоких температурах (свыше 100°C) в течение длительного времени. Увеличение концентрации уксусной кислоты может значительно интенсифицировать процесс.

Исходным сырьем в синтезе фенацетина являлся товарный *n*-фенетидин (*n*-этоксанилин).



n-Фенетидин ацилировали в аппарате с обратным теплообменником 50–55% уксусной кислотой, которую готовили из отгонов «слабой» (концентрация более 15%) уксусной кислоты и товарной (98%) кислоты, при 105°C в течение 2 ч. После этого из реакционной массы отгоняли воду в смеси с уксусной кислотой при температуре до 115°C сначала в виде «слабой» кислоты с концентрацией 15% и более, и направляли на укрепление, затем отгоняли кислоту с концентрацией менее 15%, которую нейтрализовали водным аммиаком.

Далее добавляли товарную уксусную кислоту и вели повторное ацетилирование (доацетилирование) при 115°C , до остаточной концентрации *n*-фенетидина не более 3%.

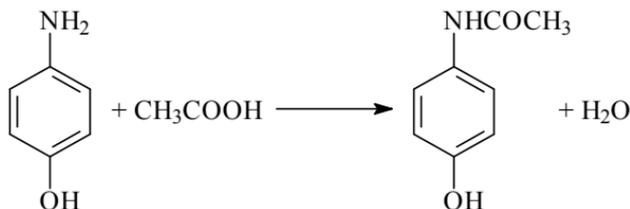
Остатки уксусной кислоты отгоняли при 115°C , конец отгонки вели с острым паром. Полученный плав сливали в горячую воду или маточный раствор, и после охлаждения до 90°C добавляли уксусный ангидрид и завершали ацетилирование.

Продукт кристаллизовали при 20°C , технический фенацетин отфильтровывали, промывали водой от уксусной кислоты и *n*-фенетидина и передавали на очистку.

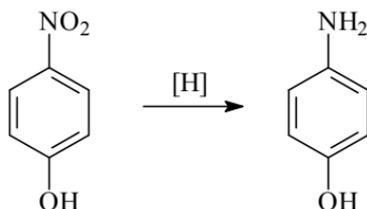
Выход технического фенацетина — 95% от теории.

Получение парацетамола

Парацетамол может быть получен аналогично фенацетину, т. е. ацетилированием *n*-аминофенола уксусной кислотой различных концентраций 50–98% с выходом до 90%:

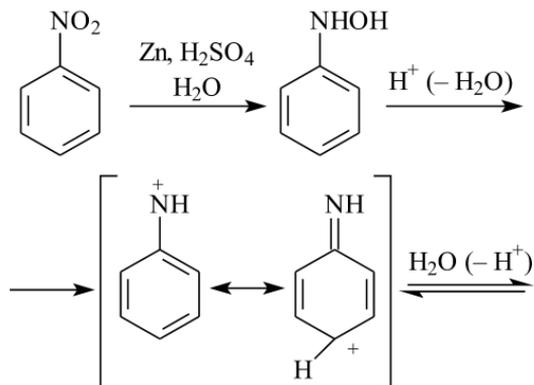


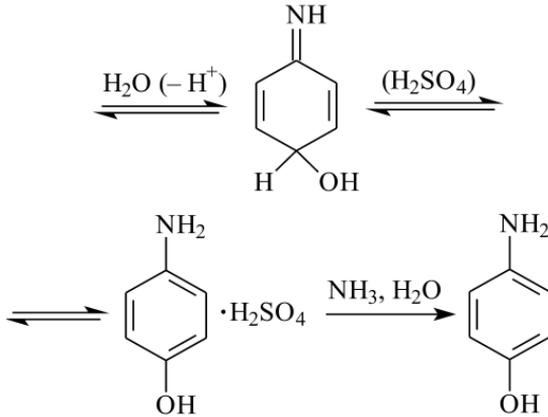
Принципиально технология мало отличается от технологии фенацетина. Однако существенно отличаются способы получения дефицитного *n*-аминофенола: восстановлением *n*-нитрофенола, *n*-нитрозофенола, кислотнo-катализируемой перегруппировкой *N*-фенилгидроксиламина, легко получаемого из нитробензола:



Восстановление n-нитрофенола может быть осуществлено типовыми методами (железом в водном растворе хлористого натрия, сульфидом натрия в воде, каталитическим восстановлением водородом над скелетным никелевым катализатором) с хорошими выходами.

Очень простой представляется схема получения *n*-аминофенола из доступного и дешевого нитробензола:





Восстановление нитробензола до N-фенилгидроксиламина может быть осуществлено электролизом в водной серной кислоте, цинковой пылью в водной серной кислоте или в водном растворе хлористого аммония. Восстановление цинковой пылью ведут при 60°C. Массу фильтруют в горячем виде от цинкового шлама, фильтрат кристаллизуют и полупродукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из бензола.

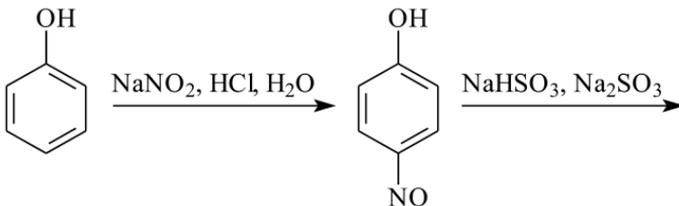
Выход N-фенилгидроксиламина составляет 70%.

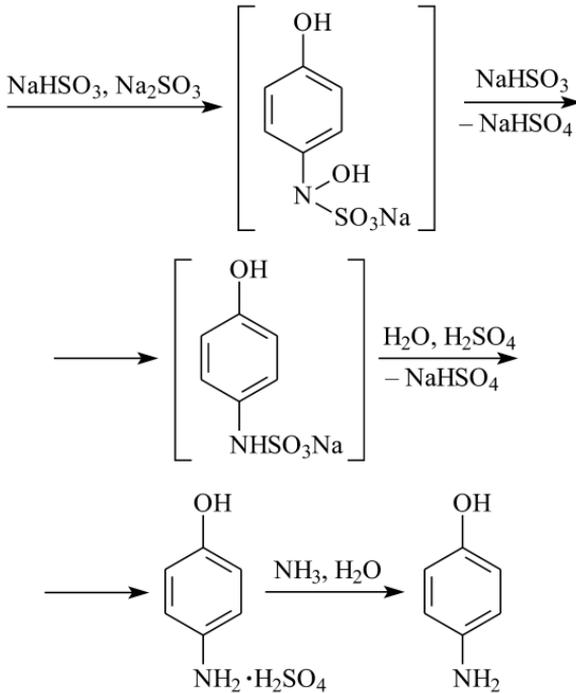
Перегруппировку осуществляют нагреванием N-фенилгидроксиламина при 100°C в 10%-ной серной кислоте в атмосфере азота. После нейтрализации серной кислоты водным аммиаком продукт выделяют кристаллизацией.

Выход *p*-аминофенола — около 90%.

Разработан процесс совмещенного восстановления нитробензола цинковым порошком в среде водной серной кислоты при температуре до 100°C с одновременной перегруппировкой образующегося N-фенилгидроксиламина и получением сразу *p*-аминофенола.

Не менее простой является схема синтеза *p*-аминофенола из фенола по схеме:





Синтез p-аминофенола и парацетамола из фенола через p-нитрозофенол нашел широкое применение.

Нитрозирование фенола ведут 30%-ным водным раствором нитрита натрия в разбавленной соляной кислоте при 5°C. Осадок *p*-нитрозофенола отфильтровывают и промывают водой.

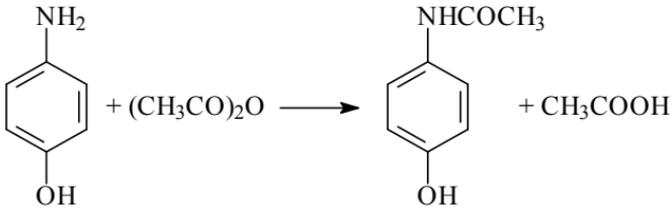
Выход составляет 95% от теории.

Нитрозофенол *восстанавливают* разными способами, например сульфит-гидросульфитной смесью (водным раствором сульфита и гидросульфита натрия или сульфита натрия с добавлением серной кислоты) при pH 5,1–5,5 и температуре от 20 до 65°C. В результате нуклеофильного присоединения гидросульфита (сульфита) натрия к нитрозогруппе образуется N-(*p*-гидроксифенил)-N-гидроксисульфаминат натрия, который далее восстанавливается до натриевой соли N-(*p*-гидроксифенил)сульфаминовой кислоты.

Затем массу подкисляют серной кислотой до pH 1 и гидролизуют сульфамид нагреванием до 100°C. После охлаждения реакционной массы и нейтрализации кислоты водным аммиаком выделяют *p*-аминофенол.

n-Аминофенол *ацилируют* уксусным ангидридом при 60°C. Образовавшуюся массу разбавляют водой при охлаждении, кристаллизуют и отфильтровывают технический парацетамол.

Технический продукт очищают перекристаллизацией из воды с обработкой углем и гидросульфитом натрия:



Выход достигает 90% на *n*-аминофенол.

Существуют более совершенные схемы синтеза парацетамола из фенола через *n*-нитрозофенол. Они имеют более высокий выход целевого продукта, большую селективность процессов, возможность переработки и утилизации отходов и могут быть организованы по непрерывной схеме.

Контрольные вопросы и задания

1. Приведите химические схемы промышленного получения ремантадина и объясните механизмы используемых реакций. Сравните механизмы карбоксилирования адамантана с применением брома и без него. Укажите достоинства и недостатки схем синтеза 1-адамантанкарбоновых кислот (с применением брома и без него). Объясните химизм реакции Лейкарта — Валлаха и укажите недостатки этого метода восстановительного аминирования.

2. Приведите химическую схему промышленного получения мефенамовой кислоты, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Укажите недостатки метода нитрования *o*-ксилола и способа выделения целевого полупродукта; роль меди и поташа в процессе арилирования ксилидина и пути уменьшения расхода арилирующего агента; недостатки производства мефенамовой кислоты и способы их устранения. Объясните, почему при получении фармакопейной мефенамовой кислоты недостаточно осаждения ее из очищенного щелочного раствора кислотой и необходима дополнительная перекристаллизация из изопропилового спирта.

3. Приведите химическую схему промышленного получения ортофена, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Напишите схемы синтеза 2,6-дихлорацетанилида, используемые в производстве ортофена, укажите механизмы используемых реакций, достоинства и недостатки схем; почему для гидролиза сульфида исполь-

зуют водную кислоту; какие еще реагенты, кроме 2-пропанола, можно использовать для дезаминирования солей диазония, почему побочный продукт дезаминирования (2,6-дихлор-4-гидроксиацетанилид) можно отделить от основного водной щелочью? Почему в реакции арилирования используют 2,6-дихлорацетанилид, а не более активный амин? Какова роль поташа в реакции? Можно ли в производстве ортофена с целью сокращения числа производственных стадий 2,6-дихлорацетанилид заменить 2,6-дихлорхлорацетанилидом? Почему для первой перекристаллизации технического ортофена выбрана тройная смесь растворителей (толуол, ИПС и очищенная вода)?

4. Приведите химические схемы промышленного получения фенацетина и парацетамола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Какой технологический прием в производствах фенацетина и парацетамола позволяет использовать 50–98% уксусную кислоту для ацетилирования ароматических аминов? Приведите методы получения *n*-аминофенола. Объясните механизм нитрозирования фенола нитритом натрия в кислой среде и разбавленной азотной кислотой. Укажите достоинства и недостатки методов ацилирования *n*-аминофенола уксусной кислотой и уксусным ангидридом.

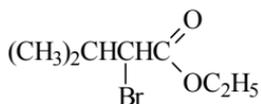
Глава 4

ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Карбоксильная группа и ее производные встречаются в большинстве лекарственных субстанций. В данном разделе приведены технологии получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты, хлоракона, пирацетама, пантогама, амизила, метацина, спазмолитина, арпенала, апрофена, циклозила, хлорозила и дипрофена, где описаны способы введения карбоксильных групп и ее производных в молекулу органических соединений.

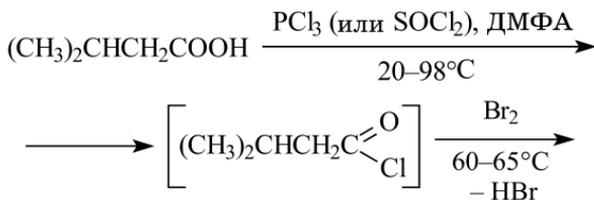
ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА α -БРОМИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ

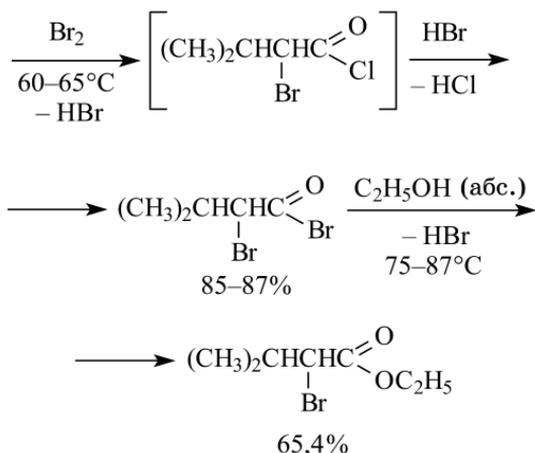
Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты



является седативным и спазмолитическим средством, действующим подобно экстракту валерианы, в больших дозах оказывает также легкое снотворное действие.

Из возможных методов синтеза этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты на практике применяются несколько вариантов приведенной ниже химической схемы:





Вариант 1. Получение хлорангидрида изовалериановой кислоты ведут в сухой аппаратуре в присутствии катализатора — диметилформамида (ДМФА) постепенным *добавлением* PCl_3 при 20°C , при этом наблюдается рост температуры до 98°C , при которой смесь выдерживают 7 ч.

После охлаждения реакционной массы до 65°C и отстаивания отделяют нижний слой фосфористой кислоты (H_3PO_3), а к верхнему слою постепенно приливают бром, поддерживая температуру в пределах $60-65^\circ\text{C}$. Общее время бромирования — до 24 ч. При этом помимо реакции замещения атома водорода в α -положении изовалериановой кислоты, идет реакция нуклеофильного замещения хлора выделяющимся бромоводородом с образованием бромангидрида α -бромизовалериановой кислоты («дибромид»).

После завершения процесса бромирования реакционную массу нагревают до 98°C для десорбции хлороводорода, примесей бромоводорода и остатков брома. Бром конденсируют в теплообменнике, охлаждаемом рассолом, и собирают в сборнике, а кислые газы улавливают в системе абсорберов, орошаемых водой, или в щелочной ловушке, заполненной раствором едкого натра и сульфита натрия.

Выход «дибромид» в среднем составляет 86% от теории, считая на изовалериановую кислоту, однако часто наблюдается снижение его из-за сложности технологии, нарушения сухости аппаратуры, режимов добавления брома и других причин.

Выход технического «дибромид», содержащего около 10% примесей, составляет 98%.

Ацилирование этанола ведут в аппарате с обратным теплообменником постепенным добавлением абсолютированного спирта к «дибромиду» с последующим кипячением 1,5 ч. Бромоводород поглощают, как указано выше. Затем отгоняют избыток спирта, завершая процесс под вакуумом. Технический продукт нейтрализуют промывкой 2%-ным раствором едкого натра или раствором бикарбоната натрия, затем промывают водой.

Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты очищают фракционной вакуумной перегонкой (остаточное давление 20–40 мм рт. ст.), собирая основную (вторую) фракцию при температуре в парах в пределах 85–116°C, с плотностью 1276–1283 кг/м³ и массовой долей основного вещества не менее 98%.

Выход составляет 65% на «дибромид» или 56% на изовалериановую кислоту.

Основными недостатками этого метода являются: низкие выходы, длительное время бромирования с добавлением брома в течение всего процесса, нестабильность выхода и качества продукта.

Вариант 2. *Использование хлористого тионила* для получения «хлорангидрида» в присутствии ДМФА несколько упрощает технологию, однако также требует утилизации отходов (SO₂, HCl, остатков брома) и удаления избытка хлористого тионила отгонкой.

По этому варианту «хлорангидрид» получают при температурах 50–92°C. Бромируют подачей брома при 50°C с последующим нагревом до 92°C и выдержкой при этой температуре. Остатки брома удаляют подачей азота. Массу охлаждают до 20°C и определяют конец бромирования методом ГЖХ.

Ацилирование этанола ведут добавлением к нему технического «дибромид» при 72°C и выдержкой в течение 4 ч. Массу фильтруют от нерастворимых примесей через патронный фильтр, промывают водой и 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия до pH 6–7.

Органический слой сушат азеотропной отгонкой воды с бензолом под вакуумом при 72°C до остаточной влаги не более 0,5%.

«Сухой» продукт фракционируют под вакуумом. Основную фракцию собирают в интервале температуры (в парах) от 72–74°C до достижения температуры в кубе 100–102°C. Предгоны собирают и перегоняют повторно.

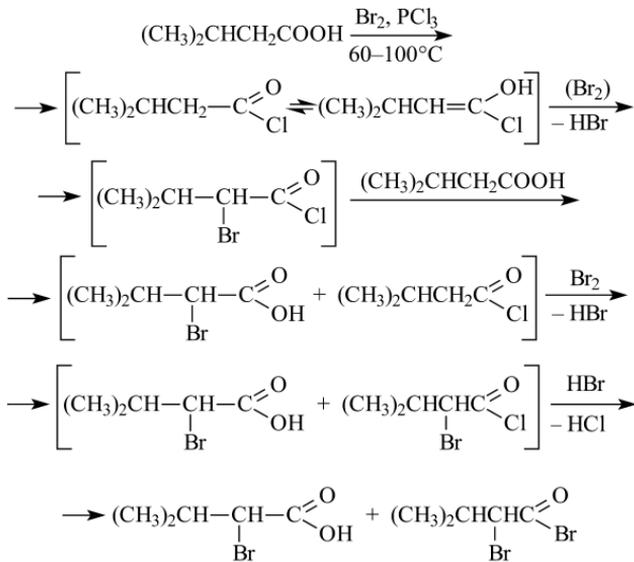
Готовый продукт фильтруют через нутч-фильтр с угольной подушкой.

Выход целевого продукта превышает 62%, считая на изовалериановую кислоту.

Вариант 3. Более простой, чем приведенные выше, является химическая схема получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты, с использованием видоизмененного метода Н. Д. Зелинского.

Технологическая схема синтеза

Стадия 1. Бромирование изовалериановой кислоты.



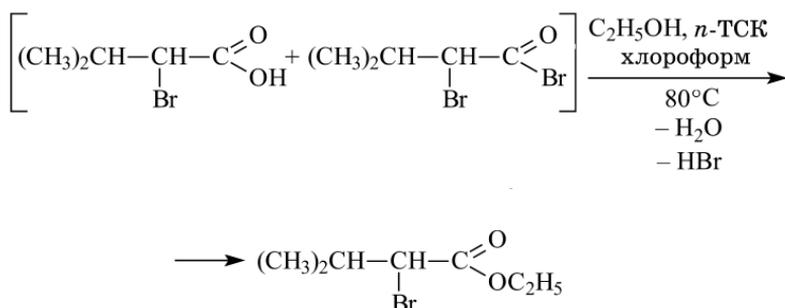
Под влиянием катализатора (PCl_3) из кислоты образуется изовалерилхлорид, который в условиях реакции енолизуется и взаимодействует с бромом, превращаясь в α -бромизовалерилхлорид. В присутствии изовалериановой кислоты хлор замещается на гидроксигруппу с образованием α -бромизовалериановой кислоты, что, вероятно, идет через образование промежуточного «смешанного» ангидрида двух кислот. После полного расходования изовалериановой кислоты бромоводород превращает промежуточный α -бромизовалерилхлорид в «дибромид».

В аппарат с обратным теплообменником загружают изовалериановую кислоту, весь бром и постепенно сливают

каталитическое количество PCl_3 . Реакционную массу нагревают в течение 10 ч сначала до 65°C , затем до 80°C , после чего температуру повышают до 100°C и выдерживают 1,5 ч. После завершения выдержки обратный теплообменник переключают на колонну поглощения газов и в течение до 4 ч при 100°C удаляют остатки бромоводорода и брома. Охлажденная до 20°C реакционная масса имеет плотность $1540\text{--}1580\text{ кг/м}^3$ и содержание основного вещества $98\text{--}99\%$.

Выход технической α -бромизовалериановой кислоты составляет $98\text{--}100\%$.

Стадия 2. Этерификация α -бромизовалериановой кислоты:



Этерификацию ведут в среде хлороформа с отгонкой реакционной воды в виде тройной азеотропной смеси (H_2O — $3,5\%$, хлороформ — $92,5\%$, этанол — 4%). Хлороформенный слой отделяют в водоотделителе и возвращают в реактор.

В реактор, снабженный теплообменником с рассольным охлаждением, загружают α -бромизовалериановую кислоту, этанол, хлороформ и небольшое количество катализатора (например, n -толуолсульфокислоту). Смесь доводят до кипения — 80°C и ведут процесс этерификации при перемешивании не менее 6 ч до прекращения увеличения количества воды в верхнем слое в водоотделителе. При этом вода с частью спирта и этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты собирается вверху, а хлороформ со спиртом и частью влаги — внизу водоотделителя. Хлороформный слой возвращают в реактор.

После окончания этерификации спирто-хлороформную смесь полностью отгоняют из реактора, сушат безводным сульфатом кальция и возвращают в цикл.

Остаток в реакторе охлаждают до 20°C, и технический этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты промывают и очищают как было указано выше для первого метода.

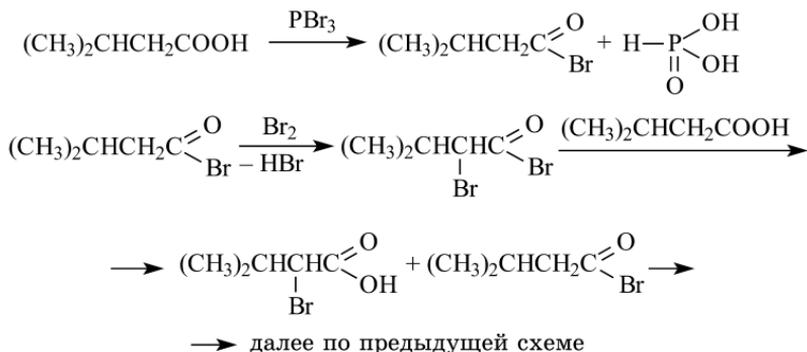
Выход технического продукта 82,5%, очищенного — 64% от теории, считая на изовалериановую кислоту, что на 8% выше, чем в первом методе и несколько выше, чем во втором.

Данный метод двухстадийен (исключается стадия хлорирования), имеет меньшую длительность цикла, позволяет одновременную загрузку брома, отличается более высокими выходами, стабильностью и качеством целевого продукта. В целом же, и этот метод технологически довольно сложен.

Вариант 4. Известно, что метод бромирования алифатических карбоновых кислот бромом по методу Н. Д. Зелинского можно вести в присутствии каталитических количеств *красного фосфора*. Сущность этого варианта заключается в образовании сначала бромида фосфора (III) по реакции:



Последний превращает изовалериановую кислоту в бромангидрид, который, в отличие от неактивной в реакции бромирования карбоновой кислоты, легко бромруется в α -положение:



Конечными продуктами процесса являются α -бромизовалериановая кислота и ее бромангидрид — «дибромид», образующийся в количестве, пропорциональном количеству загруженного красного фосфора. Побочными продуктами являются бромоводород и фосфористая кислота. Инте-

ресно, что классическому определению катализаторов в этом и подобных методах бромирования карбоновых кислот более соответствуют «дибромид» или бромангидрид карбоновой кислоты, нежели первоначально добавляемый красный фосфор (или PCl_3 , SOCl_2 , PBr_3).

Полученную в результате бромирования реакцию массу после удаления остатков брома и бромоводорода этерифицируют абсолютным этанолом при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты. Этерификацию ведут при температуре 70°C в течение 1,5 ч. Затем отгоняют этанол, остаток отмывают водой от серной кислоты и бромоводорода, затем раствором гидрокарбоната натрия и снова водой до $\text{pH} \sim 7$.

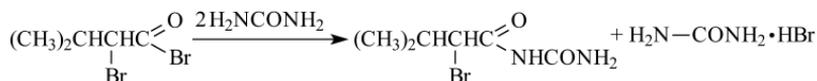
Органический слой фракционируют перегонкой под вакуумом.

Основную (вторую) фракцию обрабатывают активированным углем, фильтруют от угля на нутч-филт্রে и передают на получение корвалола.

Выход на бромировании обычно составляет 70–80% от теории, после этерификации достигает 65%, считая на карбоновую кислоту. Последний метод является, пожалуй, наиболее простым и нашел применение в промышленности.

Примечание. При получении этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты образуется некоторое количество этил-2-бром-2-метилбутаноата из всегда присутствующей в исходной кислоте примеси 2-метилбутановой кислоты.

Сравнивая изложенные методы, следует отметить, что первый и второй способы получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты (через «дибромид») позволяют организовать комплексное производство этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты и снотворного средства бромизовала, промышленный способ получения которого заключается в ацилировании мочевины предварительно полученным «дибромидом» в среде органических растворителей, например, в метиленхлориде или бензоле, при нагревании, по схеме:



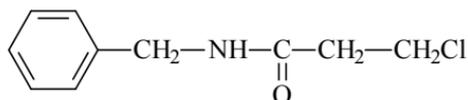
К суспензии мочевины в растворителе (например, хлористом метиле) приливают «дибромид» при температуре 45°C . Избыток мочевины связывает выделяющийся бромоводород с образованием соли.

После отгонки растворителя остаток разбавляют теплой водой и отфильтровывают, промывают 10%-ным раствором кальцинированной соды, водой и 2-пропанолом. Технический бромизовал перекристаллизовывают из 88% ИПС или маточника, полученного в предыдущей серии. Выход на «дибромид» около 65%, на изовалериановую кислоту — до 55%.

Последний метод получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты (через α -бромизовалериановую кислоту) этого преимущества лишен.

ПОЛУЧЕНИЕ ХЛОРАКОНА

Хлоракон — N-бензиламид 3-хлорпропановой кислоты (N-бензил-3-хлорпропанамид):

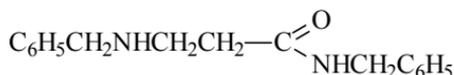


Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок либо блестящие листочки, практически нерастворимый в воде, растворимый в спирте.

Применяется при эпилепсии (больших судорожных припадках), психомоторном возбуждении эпилептического характера.

Согласно методам получения амидов карбоновых кислот, схема синтеза хлоракона включает следующие основные стадии: а) получение бензиламина (ацилируемого амина); б) получение ацилирующего агента; в) N-ацилирование бензиламина.

Выбор подходящего ацилирующего агента определяет параметры процесса N-ацилирования бензиламина. Так, применение β -хлорпропионовой кислоты, вследствие ее малой активности, требует высоких температур (до 160°C и выше), что приводит к образованию побочных продуктов, например, N-алкилирования бензиламина:



Использование эфира β -хлорпропионовой кислоты, который не образует соль с амином, позволяет снизить температуру процесса до 20°C, однако требует увеличения

длительности ацилирования до 2 сут. К тому же, в этих условиях бензиламин способствует протеканию реакций дегидрохлорирования с образованием соответствующих побочных акрилатов и продуктов их дальнейших превращений.

Наилучшие результаты дает метод Шоттена — Баумана (ацилирование амина хлорангидридом кислоты в присутствии водных растворов едкого натра), который обеспечивает быстрое проведение процесса при низких температурах. Этим методом хлоракон был впервые синтезирован в США. Его вариант использован и в отечественной промышленной схеме 1960 г. Однако в дальнейшем технология получения хлоракона претерпела существенные изменения.

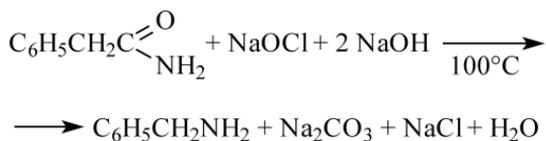
Промышленная схема получения хлоракона

Схема включает следующие основные технологические стадии производства.

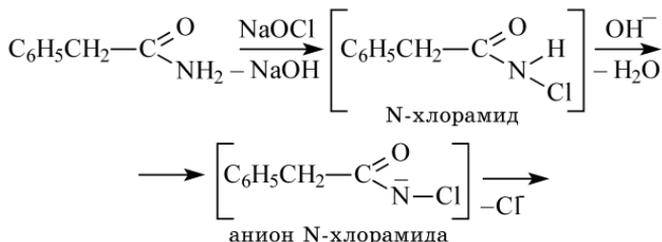
Стадия 1. Получение бензиламина.

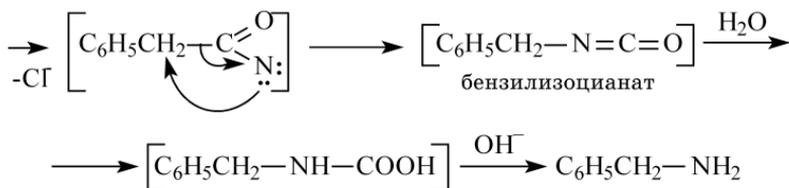
Бензиламин получают взаимодействием амида фенолуксусной кислоты с гипохлоритом натрия в водном растворе едкого натра при нагревании (*перегруппировкой Гофмана*). Следует отметить, что исходный амид легко получается гидратацией цианистого бензила 87% серной кислотой при нагревании до 80°C, с выходом до 87% от теории.

Перегруппировка протекает по уравнению:

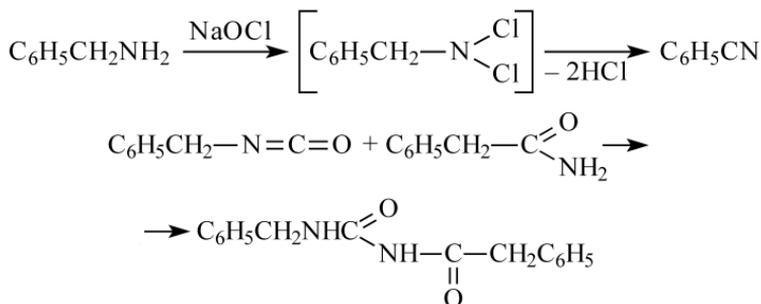


Она относится к «секстетным» перегруппировкам и протекает по схеме:





Установлена важность соблюдения регламентных соотношений реагирующих веществ и скорости загрузки реагентов. Так, при избытке гипохлорита возможно окисление бензиламина до нитрила бензойной кислоты, а при его недостатке — образование N-бензил-N'-фенилацетилмочевины:



Кроме того, возможно образование фенилуксусной кислоты.

В реактор загружают 28% -ный водный раствор едкого натра и при перемешивании и температуре 25°C быстро, под слой, сливают раствор гипохлорита натрия. Затем при остановленной мешалке, также быстро загружают амид фенилуксусной кислоты, подключают обратный холодильник и включают перемешивание.

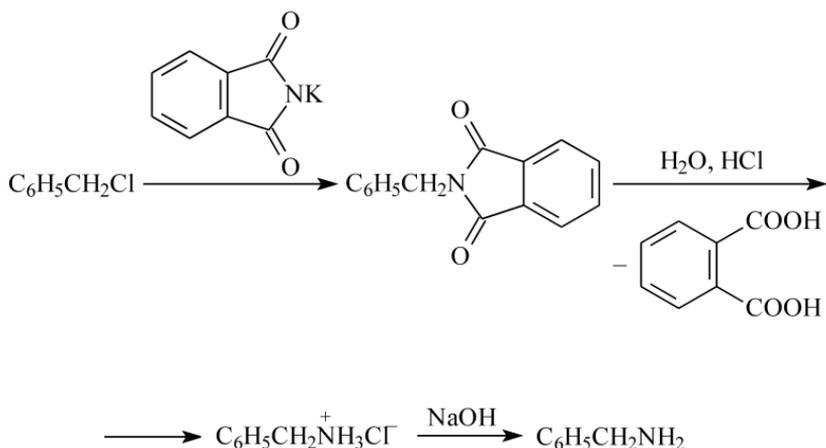
В результате экзотермической реакции наблюдается самопроизвольное повышение температуры (при его отсутствии массу нагревают через рубашку паром до начала реакции). После прекращения самопроизвольного разогрева реакционной массы ее нагревают до 100°C, выдерживают 10–15 мин, переключают холодильник на режим отгонки азеотропной смеси бензиламин — вода и подают острый пар в аппарат по барботеру. Водный погон бензиламина передают на стадию ацилирования.

Выход бензиламина составляет 74% от теории.

Вместо гипохлорита натрия в процессе можно использовать гипохлорит кальция.

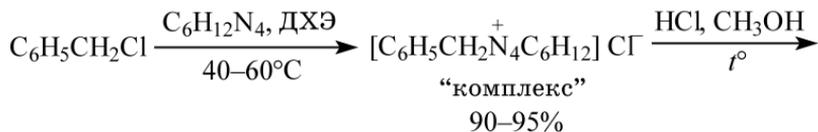
Описанный метод получения бензиламина является наиболее целесообразным с точки зрения экономических затрат, трудоемкости и безопасности процесса. Однако, если учесть схему получения исходного сырья — амида фенилуксусной кислоты (из хлористого бензила через цианистый бензил), выход бензиламина на хлористый бензил составит всего около 47%.

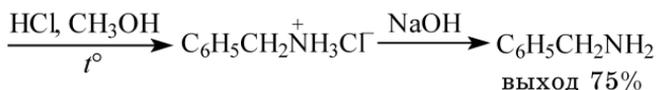
Получение бензиламина *по методу Габриэля* из хлористого бензила и фталимида калия имеет гораздо более высокий выход продукта:



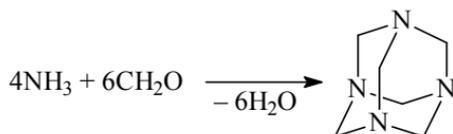
Общий выход по схеме составляет 80% от теории, однако она достаточно громоздка и к тому же должна включать схему регенерации отхода — фталевой кислоты — путем превращения ее во фталимид (сложный процесс, требующий высоких температур — до 220°C).

Более эффективен процесс аминирования хлористого бензила *по методу Делепина* уротропином (гексаметилентетраамином) с последующим гидролизом промежуточного уротропинового «комплекса» соляной кислотой по схеме:





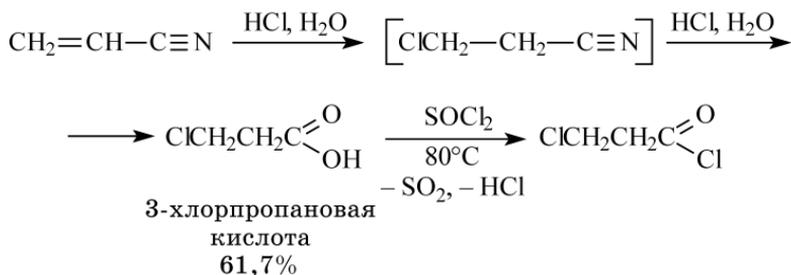
Уротропин получают взаимодействием формальдегида с аммиаком:



Выход по этой схеме составляет до 71% от теории, считая на хлористый бензил. Недостатком метода являются проблемы утилизации формальдегида.

Стадия 2. Получение хлорангирида 3-хлорпропановой кислоты.

Оптимальной схемой получения хлорангирида 3-хлорпропановой кислоты является гидрохлорирование и гидролиз доступного акрилонитрила с последующей реакцией промежуточной 3-хлорпропановой кислоты с хлористым тиониллом:



Гидрохлорирование и гидролиз нитрила акриловой кислоты ведут при перемешивании в реакторе с обратным холодильником путем постепенного добавления нитрила к соляной кислоте (концентрацией не ниже 32%) при температуре от 50°C в начале до 75°C к концу загрузки. Затем температуру доводят до 90°C и выдерживают 3 ч. Закачивают процесс нагреванием массы до 110°C и выдержкой при этой температуре в течение 1 ч.

Реакционную массу охлаждают до 20°C, выпавший осадок хлористого аммония отфильтровывают на друк-фильтре и промывают его толуолом. Фильтрат (раствор 3-хлорпропановой кислоты в соляной кислоте) передают на трех-

кратную экстракцию кислоты толуолом (до остаточного содержания в водном слое не более 10 г/л).

После завершения экстракции органический слой дополнительно отстаивают, отделяют воду и сушат азеотропной отгонкой воды с толуолом при температуре от 78 до 118°C. Отгонку толуола прекращают при содержании воды в погоне не более 0,2%.

Толуольный раствор 3-хлорпропановой кислоты охлаждают до 55°C, определяют содержание кислоты, влаги, плотность раствора и передают на получение хлорангидрида.

Выход кислоты составляет 62% от теории.

В реакторе с мешалкой и обратным теплообменником нагревают толуольный раствор 3-хлорпропановой кислоты до 55°C, и при этой температуре сливают хлористый тионил в течение нескольких часов. Затем реакционную массу нагревают до 80°C и выдерживают до прекращения выделения газов. Выделяющиеся кислые газы (диоксид серы и хлороводород) нейтрализуют аммиачной водой в специальной системе газоулавливания.

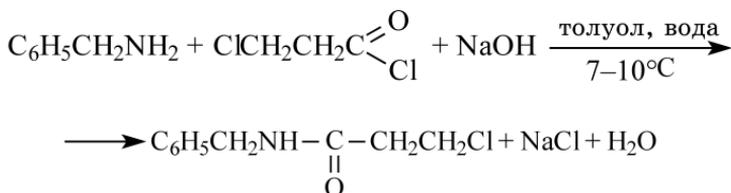
После охлаждения реакционной массы до 20°C определяют содержание хлорангидрида, остаточного хлористого тионила и плотность раствора и передают на стадию ацилирования.

При содержании хлористого тионила выше 100 г/л часть его отгоняют с толуолом с последующим повторным контролем.

Выход β-хлорпропионилхлорида составляет 90% от теории, считая на 3-хлорпропановую кислоту.

Стадия 3. Получение технического хлоракона.

Бензиламин ацилируют в среде толуола в присутствии водного раствора едкого натра добавлением толуольного раствора хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты:



В реактор загружают водный погон бензиламина и толуол, перемешивают и определяют содержание бензиламина в водном (4–6%) и толуольном (8–14%) слоях; затем

загружают и растворяют гидроксид натрия. После охлаждения реакционной массы рассолом до 7°C сливают толуольный раствор хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты при температуре не выше 10°C в течение нескольких часов. Температуру регулируют скоростью загрузки хлорангидрида и охлаждением реактора через рубашку.

После слива раствора ацилирующего агента рН среды в толуольном слое должен быть 7, в водном — 9. При необходимости величину рН корректируют добавлением раствора едкого натра.

Конец осаждения хлораконна определяют по отсутствию бензиламина в толуольном слое (помутнение толуольного раствора при добавлении хлорангидрида).

После завершения процесса осаждения продукта массу выдерживают при 10°C в течение двух часов, затем технический хлоракон центрифугируют, тщательно отжимают и промывают теплой водой (~ 40°C) до отсутствия запаха толуола.

Выход составляет около 74%, считая на хлорангидрид 3-хлорпропановой кислоты.

Стадия 4. Получение фармакопейного хлораконна.

Фармакопейный хлоракон получают перекристаллизацией технического продукта из изопропилового спирта, с осветлением активированным углем.

Растворение и осветление ведут при температуре кипения массы 78–80°C. Уголь отфильтровывают на прогретом друк-филт্রে, с предварительно подготовленной угольной подушкой, промывают изопропиловым спиртом, который подсоединяют к основному фильтрату.

После самоохлаждения раствора в кристаллизаторе до 50°C в массу постепенно, в течение нескольких часов, добавляют воду, затем смесь охлаждают до 20°C и выдерживают 30 мин. Осадок хлораконна центрифугируют и тщательно промывают водой от хлоридов.

Сушат фармакопейный хлоракон при температуре 60°C воздухом в «кипящем» слое сушилки СП-30.

Выход на очистке и сушке составляет 91% от теории. Суммарный выход хлораконна составляет около 41% на нитрил акриловой кислоты.

В производстве хлораконна вместо толуола можно применять бензол при сохранении всех режимов и параметров производства.

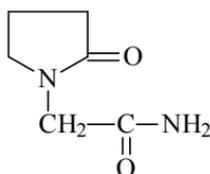
Все кислые отходы производства нейтрализуют водным раствором аммиака. Толуольные маточники после отстаив-

вания и отделения водных слоев направляют на регенерацию толуола отгонкой. Степень регенерации составляет около 85%.

Рассмотренная схема синтеза хлоракона является типовой схемой получения органических амидов (см. схемы получения сибазона, нозепама и хлозепада), которая широко применяется как для синтеза полупродуктов, так и лекарственных веществ — представителей сложных эфиров и амидов различного строения (новокаин, дикаин, полусинтетические пенициллины и др.).

ПИРАЦЕТАМ

Пирацетам — 2-оксо-1-пирролидин-ацетамид:



Белый или почти белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, растворимый в спирте.

Является основным представителем группы ноотропных препаратов. В настоящее время синтезирован целый ряд его непосредственных аналогов и гомологов (этирацетам, оксирацетам и др.), сходных с ним по действию, однако пирацетам продолжает оставаться основным препаратом этой группы.

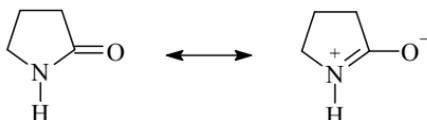
Пирацетам оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал организма, повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях.

Лечебные свойства пирацетама проявляются в его способности улучшать деятельность головного мозга, способствовать консолидации памяти, улучшать процессы обучения, восстанавливать и стабилизировать нарушенные функции мозга.

По химической структуре пирацетам имеет сходство с ГАМК и может рассматриваться как синтетический аналог этой аминокислоты, являющейся основным центральным тормозным нейромедиатором. Однако в организме пираце-

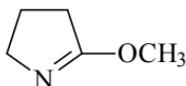
там в ГАМК не превращается, и содержание ГАМК в мозге после применения пиррацетама не повышается.

Наиболее подходящим исходным сырьем для синтеза пиррацетама является α -пирролидон, однако он с трудом алкилируется по атому азота, так как его неподеленная электронная пара сопряжена с кислородом и на атоме азота находится частичный положительный заряд:

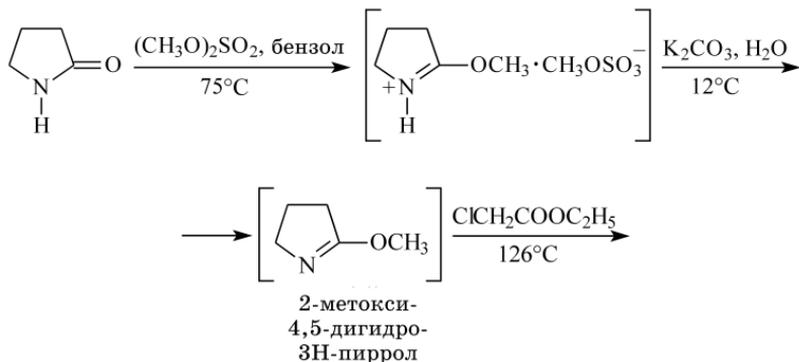


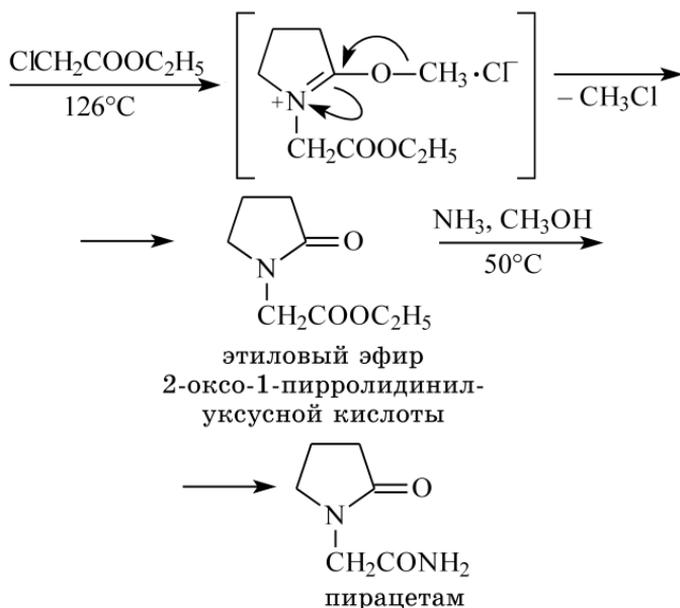
В связи с этим известны два подхода к синтезу пиррацетама.

1. Пирролидон предварительно переводят в лактимную структуру, в которой неподеленная электронная пара азота становится доступной для электрофильного присоединения.



Полученный 2-метокси-4,5-дигидро-3H-пиррол (О-метилбутиролактим), в отличие от α -пирролидона, алкилируется по атому азота. При взаимодействии с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты образуется промежуточная четвертичная соль, которая при нагревании легко отщепляет хлористый метил и восстанавливает лактамную структуру α -пирролидона. Таким образом, химическая схема синтеза пиррацетама может быть представлена следующим образом:





α -Пирролидон метилируют в среде бензола диметилсульфатом при температуре 75°C . После завершения алкилирования реакционную массу отстаивают, нижний слой метилсульфата 2-метокси-4,5-дигидро-3*H*-пирролия («О-метилбутиролактима») отделяют от бензольного слоя, охлаждают и для выделения основания (2-метокси-4,5-дигидро-3*H*-пиррола) добавляют 40%-ный водный раствор поташа при 12°C в присутствии бензола. Смесь отстаивают, отделяют верхний бензольный раствор «О-метилбутиролактима», смешивают с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты и отгоняют бензол.

Алкилирование и деметилирование ведут при температуре 126°C с фракционированием массы под вакуумом. После отгонки легколетучих продуктов (остатков бензола, хлористого метила) отбирают фракцию этилового эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты.

Выход продукта на α -пирролидон составляет около 50%.

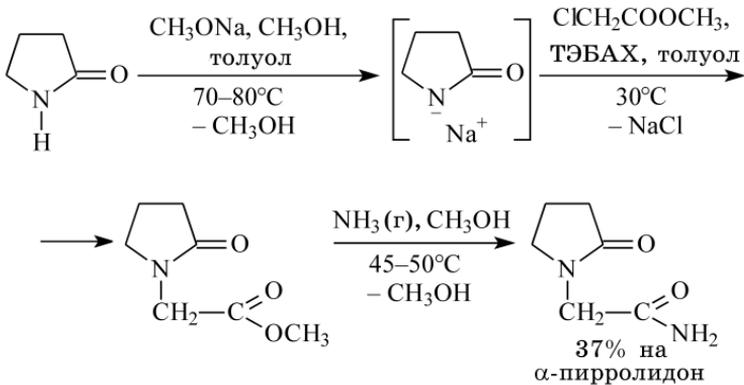
Пирацетам получают взаимодействием «этилового эфира» с насыщенным раствором аммиака в метаноле при температуре около 50°C . Технический пирацетам кристаллизуют при охлаждении до 5°C , отфильтровывают и тщательно «продувают» на фильтре азотом для удаления метанола.

Фармакопейный пирацетам получают перекристаллизацией из изопропилового спирта с осветлением активированным углем. После фильтрации от угля и кристаллизации продукт центрифугируют, промывают изопропиловым спиртом и сушат.

Выход технического пирацетама составляет около 82% от теории, считая на «этиловый эфир», фармакопейного — 71% на технический. Суммарный выход по схеме составляет около 29%, считая на α -пирролидон.

Метод получения пирацетама из α -пирролидона с предварительной защитой гидроксильной группы лактима сложен, так как включает дополнительно две стадии (О-метилирование и деметилирование) и требует высокой температуры на стадии N-алкилирования и разложения четвертичной соли.

2. В 1990-е гг. разработана более простая схема прямого N-алкилирование предварительно полученной натриевой соли α -пирролидона метиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии межфазного катализатора (триэтилбензиламмония хлорид — ТЭБАХ) при температуре 30°C в среде толуола:



К раствору α -пирролидона в сухом толуоле добавляют раствор метилата натрия в метаноле, нагревают до кипения и отгоняют спирт в виде азеотропной смеси с толуолом. Полученную суспензию охлаждают до 200°C, загружают кристаллический ТЭБАХ и сливают метиловый эфир хлоруксусной кислоты. Алкилирование ведут при 30°C в течение двух часов. Полученную массу охлаждают, фильтруют от хлорида натрия и после отгонки толуола целевой продукт («эфир») фракционируют под вакуумом.

Выход составляет около 57% от теории.

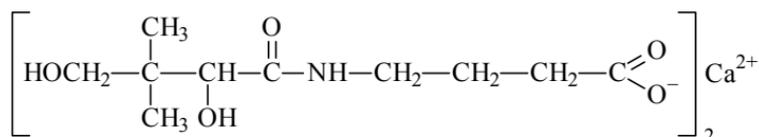
Пирацетам получают как описано выше взаимодействием «эфира» с насыщенным раствором аммиака в метаноле.

Выход (с учетом переработки маточника) составляет около 82%.

Фармакопейный пирацетам получают с выходом около 79% на технический продукт (при этом маточник 3–4 раза используют на перекристаллизации вместо товарного спирта). Суммарный выход составляет около 37%, считая на α -пирролидон, что выше, чем по изложенной выше первой схеме.

ПАНТОГАМ

Пантогам — кальциевая соль $D(+)$ -гомопантотеновой ($D(+)$ -2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутаноил-4-аминобутановой; $D(+)$ - α,γ -дигидрокси- β,β -диметилбутирил- γ -амино-масляной) кислоты:



Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, мало в спирте. По химической структуре пантогам можно рассматривать как видоизмененную молекулу пантотеновой кислоты, включающую остаток ГАМК, который заменяет фрагмент β -аланина.

По фармакологическим свойствам пантогам также имеет сходство с ГАМК и пантотеновой кислотой.

Препарат обладает элементами ноотропной активности, улучшает обменные процессы, повышает устойчивость организма к гипоксии, оказывает противосудорожное влияние, удлиняет действие барбитуратов, уменьшает реакции на болевые раздражения.

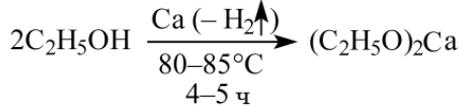
Отечественный синтез пантогама разработан в 1975 г. в НПО «Витамины» Т. Д. Мариевой, В. И. Гунаром, В. М. Копелевичем и включает следующие основные стадии:

1) получение кальциевой соли γ -аминомасляной кислоты из аминалона и этилата кальция;

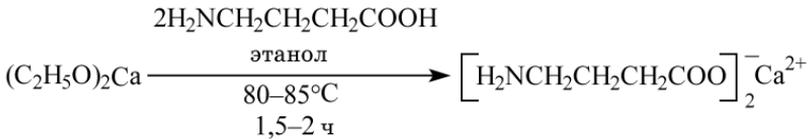
2) получение пантогама N -ацилированием кальциевой соли аминалона $D(-)$ -пантолактоном — лактоном $D(+)$ -пантоевой (α,γ -дигидрокси- β,β -диметилмасляной) кислоты.

Все процессы ведут в одном реакторе, снабженном обратным теплообменником, при кипении массы, без выделения промежуточных продуктов.

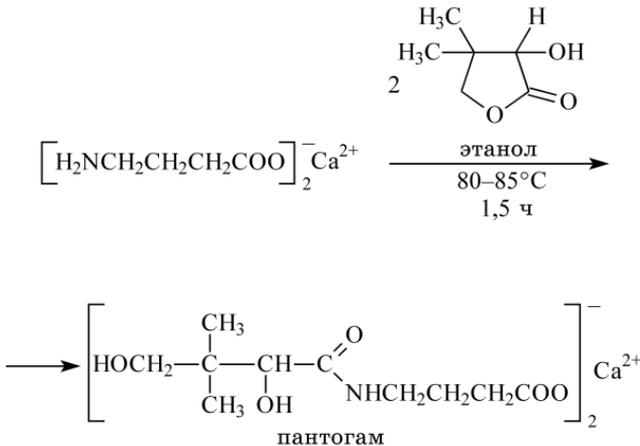
Сначала получают спиртовый раствор этилата кальция взаимодействием металлического кальция с кипящим абсолютированным этиловым спиртом.



К полученному полупродукту добавляют аминалон и смесь кипятят 1,5–2 ч до полного растворения аминалона.



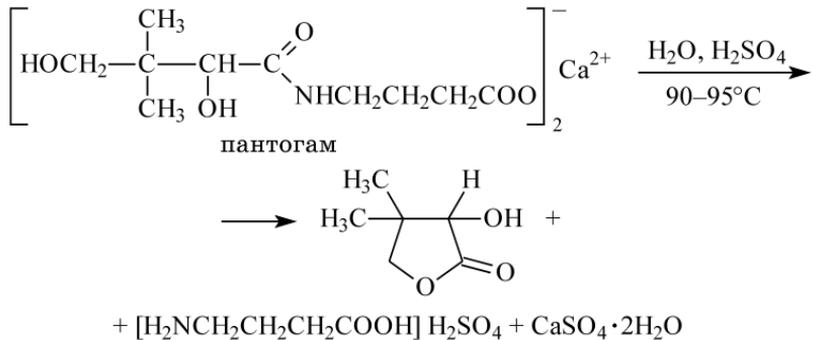
К полученному раствору кальциевой соли аминалона добавляют *D*(-)-пантолактон и кипятят массу в течение 1,5 ч.



Раствор разбавляют абсолютированным этиловым спиртом, осветляют углем при 50°C, фильтруют на прогретом друк-филт্রে при 45°C, продукт кристаллизуют в течение 3–4 сут при температуре 15°C с добавлением затравки готового продукта. Осадок отфильтровывают, промывают абсолютированным спиртом и сушат при 70±10°C в вакууме.

Выход составляет 52%, считая на аминалон.

Полученный спиртовой маточник и промывной спирт содержит до 8% аминалона, 22% пантолактона и 12% пантогама и требует специальной переработки. Для этого спирт отгоняют, полученный кубовый остаток разбавляют водой до концентрации «сухих» веществ 20%, добавляют концентрированную серную кислоту и нагревают при 90°C в течение 3 ч. При этом пантогам гидролизуется с образованием *D*(-)-пантолактона, гидросульфата аминалона и гипса:

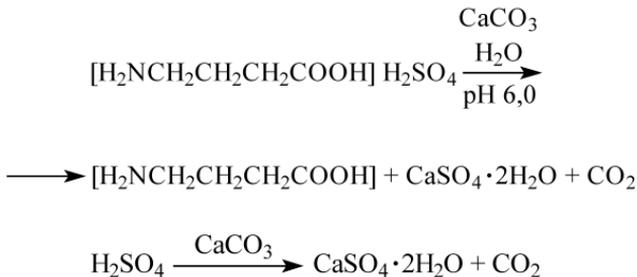


Полученную суспензию охлаждают и отфильтровывают гипс, а из водного маточника экстрагируют *D*(-)-пантолактон хлороформом.

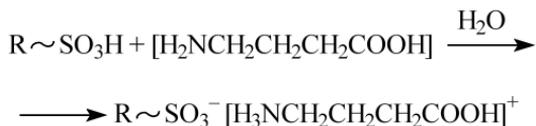
Из экстракта, после осветления углем, отгоняют хлороформ до концентрации лактона 70–73% и кристаллизуют *D*(-)-пантолактон при температуре ниже 0°C. Продукт отфильтровывают и сушат в вакууме при 70±10°C.

Выход *D*(-)-пантолактона составляет до 63% от теории, считая на сумму лактона и пантогама в маточнике.

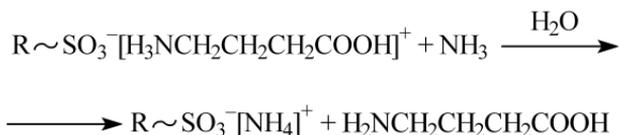
Водный раствор, полученный после экстракции лактона и содержащий гидросульфат аминалона и серную кислоту, осторожно нейтрализуют мелом до величины pH 6 и отфильтровывают осадок гипса.



Полученный раствор аминалона для очистки от примесей пропускают через колонну с катионитом КУ-2(H⁺), при этом происходит сорбция аминалона на катионите, а примеси удаляют с элюатом.



После промывки катионита водой аминалон десорбируют 5% -ным водным раствором аммиака, получая в элюате водный раствор аминалона.



Аминалон выделяют отгонкой воды досуха или как в промышленном методе его получения: из осветленного водного раствора осаждают добавлением абсолютированного этилового спирта до концентрации спирта в массе в пределах 93–96% (масс.). Осадок отделяют, промывают спиртом и сушат при 60°C в вакуум-сушилке.

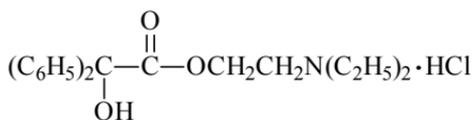
Выход аминалона составляет до 73% от теории, считая на сумму аминалона и пантогама в маточнике.

Полученные продукты возвращают в производство.

СЛОЖНЫЕ АЛКИЛАМИНОАЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ДИФЕНИЛ-, ДИФЕНИЛГИДРОКСИ-, ДИФЕНИЛМЕТИЛ-, ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТИЛГИДРОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ

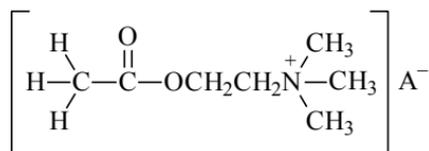
Сложные эфиры дифенилгидроксиуксусной кислоты и производных диалкиламиноалканолов, а также близкие к ним по строению аналогичные сложные эфиры дифенилуксусной, дифенилтиоуксусной и 2,2-дифенилпропановой кислот обладают разнообразной биологической активностью — транквилизирующей, холинолитической, спазмолитической, анальгезирующей и другими видами фармакологической активности.

К числу транквилизаторов, обладающих выраженным центральным холинолитическим действием, относят амизил:



амизил – гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты

Необходимо подчеркнуть, что он, как и другие препараты данной химической группы, синтезирован по принципу «утяжеления» ацильной части молекулы природного нейротрансмиттера парасимпатической нервной системы — ацетилхолина, т. е. методом химической модификации последнего:



ацетилхолин

В связи с этим амизил, кроме транквилизирующего эффекта, проявляет (как и другие вышеназванные препараты), выраженное центральное холинолитическое и спазмолитическое действие, а также антигистаминное, антисеротониновое и местноанестезирующее действие, усиливает действие анальгетиков и снотворных средств. Блокируя холинорецепторы он угнетает судорожное и токсическое действие антихолинэстеразных и холиномиметических веществ (например, боевых фосфорорганических отравляющих веществ, мускарина — токсичного холиномиметика, содержащегося в мухоморах). В связи с этим амизил применяют в качестве антидота при соответствующих отравлениях.

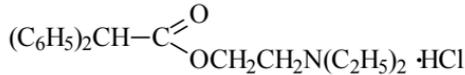
Ряд сложных алкаминоэфиров карбоновых кислот (дифенилуксусной и др.) относится к синтетическим холинолитикам. Имея структурное сходство с ацетилхолином, они блокируют рецепторы эндогенного ацетилхолина.

Третичные амины (спазмолитин, апрофен, арпенал и др.) проникают через гематоэнцефалический барьер и обладают периферической и центральной холинолитической активностью, а также (в той или иной степени) спазмолитическими, местно-анестезирующими и другими фармакологическими свойствами.

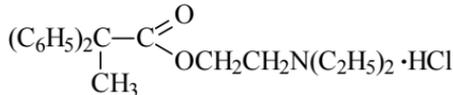
Четвертичные аммонийные соли (метацин, фубромеган, ипратропиум бромид, тровентол) плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и являются препаратами периферического антихолинергического действия.

Строение отдельных представителей приведено ниже.

Спазмолитин — β -диэтиламиноэтилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид:



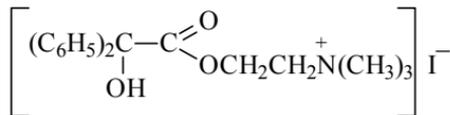
Апрофен — 2-диэтиламиноэтилового эфира 2,2-дифенилпропановой кислоты гидрохлорид (β -диэтиламиноэтилового эфира α,α -дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид):



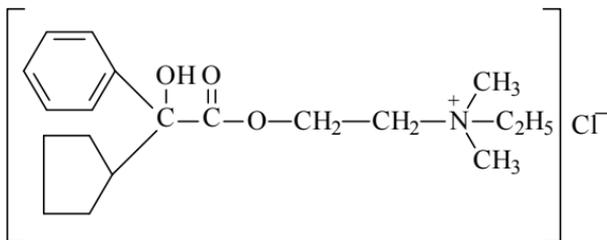
Арпенал — γ -диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид:



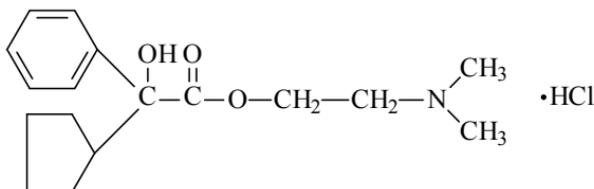
Метацин — β -диметиламиноэтилового эфира бензиловой (гидроксидифенилуксусной) кислоты йодметилат:



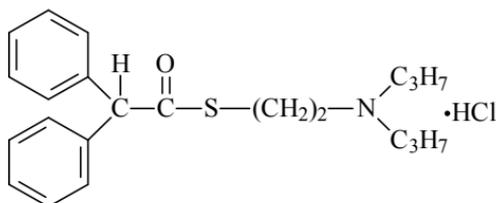
Хлорозил — β -диметиламиноэтилового эфира гидроксифенилциклопентилуксусной кислоты хлорэтилат:



Циклозил — β-диметиламиноэтилового эфира гидрокси-фенилциклопентилуксусной кислоты гидрохлорид (2-диметиламиноэтилового эфира 2-гидрокси-2-фенил-2-циклопентилэтановой кислоты гидрохлорид):

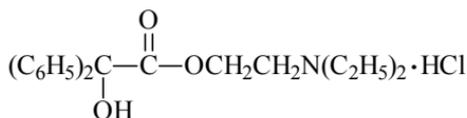


Дипрофен — β-дипропиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид:



ПРОМЫШЛЕННАЯ СХЕМА СИНТЕЗА АМИЗИЛА

Амизил — гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты:

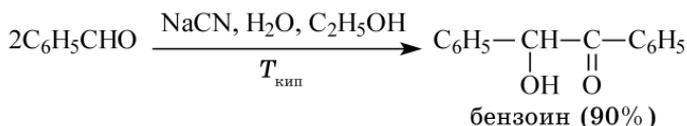


Белый кристаллический порошок, растворимый в воде, трудно в спирте. В принципе для синтеза амизила может быть использован любой из традиционных методов получения сложных эфиров. Однако, в промышленности применяют O-алкилирование карбоксильной группы бензиловой кислоты β-диэтиламиноэтилхлоридом, катализируемое диэтиламиногруппой.

Производство амизила включает следующие основные технологические стадии.

Стадия 1. Получение бензиловой кислоты.

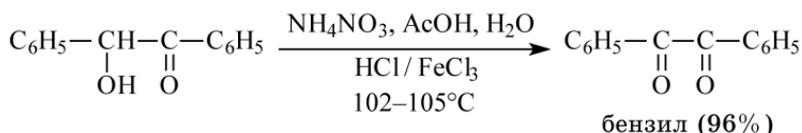
Бензиловую кислоту получают бензиловой перегруппировкой бензила. При отсутствии товарного бензила его синтезируют из бензальдегида в два этапа.

Синтез бензоина.

Бензоиновую конденсацию бензальдегида ведут при кипячении в водном этаноле в присутствии каталитических количеств цианистого натрия. Бензоин кристаллизуют при 10°C, отфильтровывают и промывают водным этанолом и водой.

Выход продукта при возврате маточников достигает 90%.

Загрязненные выводимые из цикла маточники после отгонки водного спирта направляют на обезвреживание от цианидов обработкой растворами FeSO₄ или гипохлорита кальция.

Синтез бензила.

Полученный бензоин окисляют нитратом аммония в присутствии хлорида железа (III) и соляной кислоты кипячением реакционной массы в 20%-ной уксусной кислоте. Конец окисления определяют методом ТСХ и по температуре плавления осадка в отжатой и высушенной пробе (не менее 94°C). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

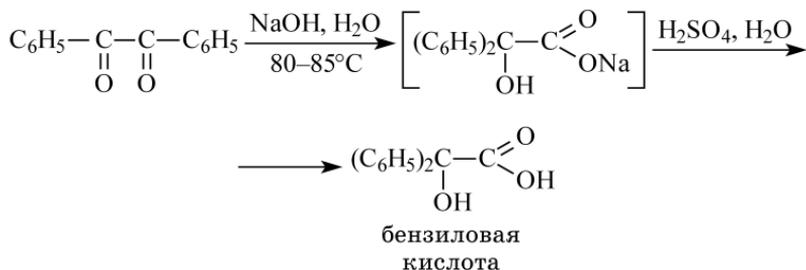
Выход бензила составляет около 95% от теории.

Известны многочисленные варианты окисления бензоина.

По одному из них окисление ведут в уксусной кислоте 71%-ной азотной кислотой при температуре около 100°C в течение 2 ч. После охлаждения массы, разбавления ее водой, продукт отфильтровывают и промывают водой. Выход продукта с $T_{\text{пл}} = 90-92^\circ\text{C}$ составляет до 98% от теории. Недостатком этого варианта является более низкая темпера-

тура плавления полученного бензила и выделение в ходе окисления окислов азота, в отличие от промышленной методики.

Бензиловую перегруппировку ведут в 10%-ном водном растворе едкого натра при активном перемешивании и температуре 80°C до растворения бензила.

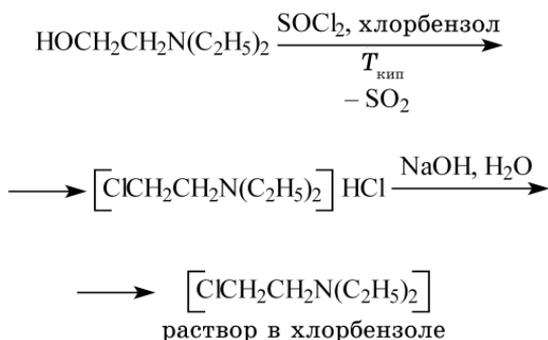


Полученный раствор натриевой соли бензиловой кислоты осветляют активированным углем, отфильтровывают уголь, бензиловую кислоту осаждают из щелочного маточника подкислением серной кислотой по конго; продукт центрифугируют, промывают водой и сушат.

Выход до 94% на бензил.

Стадия 2. Получение β-диэтиламиноэтилхлорида.

Алкилирующий агент получают кипячением 2-диэтиламиноэтанола с тионилхлоридом в среде органического растворителя (например, хлорбензола или толуола) по схеме:

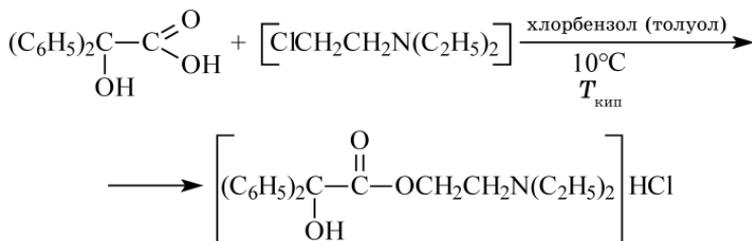


Выделение продукта ведут водным раствором едкого натра при температуре 45°C с последующим отделением растворителя.

Выход основания β-диэтиламиноэтилхлорида достигает 85% от теории.

Стадия 3. Получение технического и фармакопейного амизила.

К раствору бензиловой кислоты в хлорбензоле (или толуоле) при активном перемешивании и температуре не выше 10°C сливают раствор β -диэтиламиноэтилхлорида в том же растворителе:



Для завершения реакции О-алкилирования реакционную массу кипятят 4 ч, затем охлаждают до 15°C и кристаллизуют технический амизил. Осадок отфильтровывают и промывают хлорбензолом (или толуолом).

Фармакопейный продукт получают перекристаллизацией из этанола с осветлением активированным углем. После фильтрации угля продукт кристаллизуют при 0°C , отфильтровывают, промывают спиртом и сушат.

Практический выход фармакопейного амизила с учетом переработки маточников составляет около 55% на бензиловую кислоту. По литературным данным выход достигает 87%.

Известен вариант О-алкилирования бензиловой кислоты гидрохлоридом β -диэтиламиноэтилхлорида без выделения его основания. В этом случае процесс ведут в присутствии эквивалентного количества едкого натра в среде хлорбензола.

ОБЩАЯ СХЕМА СИНТЕЗА СПАЗМОЛИТИНА, АРПЕНАЛА И АПРОФЕНА

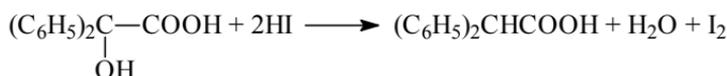
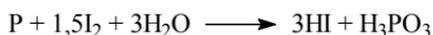
Спазмолитин, арпенал и апрофен (белые кристаллические порошки, легко растворимые в воде и спирте) имеют близкое химическое строение и получаются по общей схеме, состоящей из четырех основных стадий:

- 1) синтез кислоты;
- 2) синтез алкилирующего агента;
- 3) алкилирование кислоты;

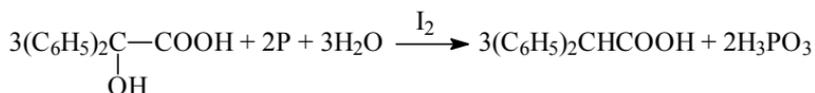
4) получение соответствующих гидрохлоридов и их очистка.

Стадия 1. Синтез дифенилуксусной и 2,2-дифенилпропановой кислот.

Дифенилуксусную кислоту получают восстановлением бензиловой кислоты йодистым водородом в ледяной уксусной кислоте. При этом йодоводород получают непосредственно в ходе процесса при взаимодействии красного фосфора с йодом в присутствии влаги растворителя и реакционной воды, образующейся при восстановлении бензиловой кислоты:



Для проведения процесса достаточно каталитического количества йода, так как он образуется по ходу реакции и вновь восстанавливается фосфором, поэтому суммарное уравнение процесса восстановления бензиловой кислоты может быть представлено следующим образом:

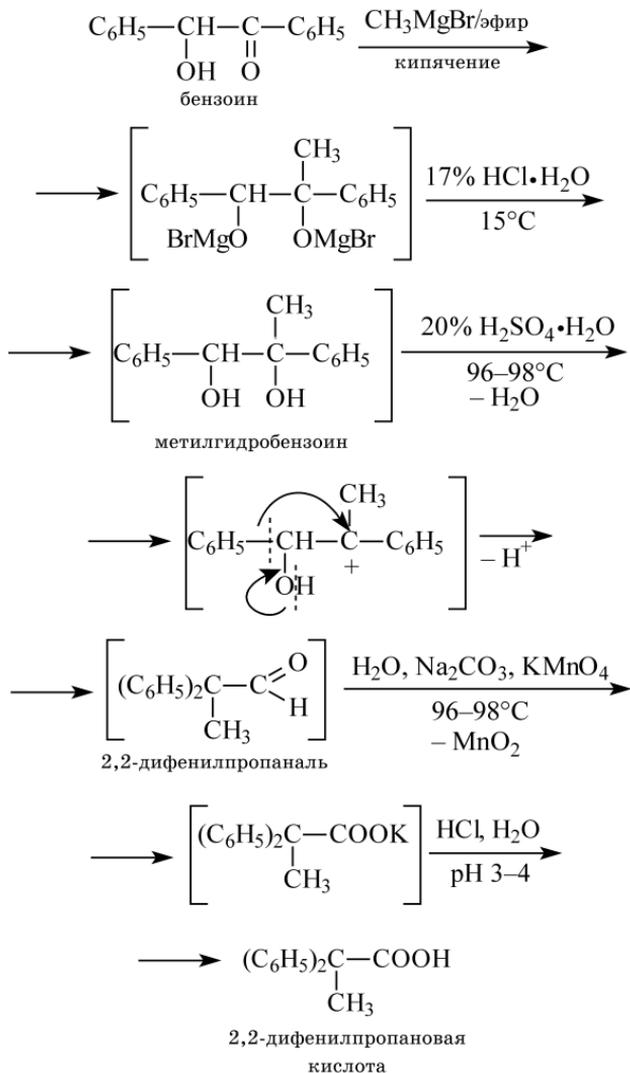


В реактор с обратным теплообменником загружают ледяную уксусную кислоту, фосфор, йод, смесь нагревают до кипения и добавляют бензиловую кислоту. После завершения реакции часть уксусной кислоты отгоняют, и горячую массу фильтруют в атмосфере азота от остатков фосфора на друк-фильтре. Фильтрат разбавляют водой и обесцвечивают от растворенного йода сульфитом натрия. Продукт кристаллизуют при охлаждении, центрифугируют, промывают «захоленной» водой и сушат. Выход продукта до 90%.

По литературным данным, предварительная выдержка смеси красного фосфора и йода в ледяной уксусной кислоте до завершения реакции йода с фосфором (~ 25 мин) с последующим добавлением бензиловой кислоты и кипячением в течение 2,5 ч позволяет увеличить выход продукта (с $t_{пл} = 141-144^\circ C$) до 94-97%.

2,2-Дифенилпропановую кислоту получают различными способами.

При наличии доступного бензоина, получаемого из бензальдегида бензоиновой конденсацией в присутствии цианистого натрия (см. синтез амизила), ее синтезируют по следующей схеме:



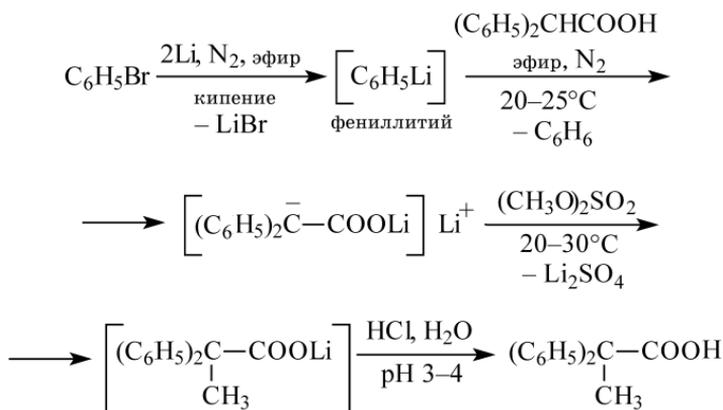
Из бензоина и метилмагнийбромида в сухом эфире получают метилгидробензоин, который в кислой среде превращают в 2,2-дифенилпропаналь (пинаколиновая перегруппировка).

пировка). Альдегид без выделения окисляют перманганатом калия в щелочной среде в целевой продукт.

Схема эта сложна, потенциально взрывоопасна, используются дорогие виды сырья (бромистый метил, перманганат калия), выход продукта менее 40% на бензоин.

В промышленности 2,2-дифенилпропановую кислоту получают метилированием литиевого производного дифенилуксусной кислоты диметилсульфатом. Литиевое производное получают реакцией дифенилуксусной кислоты с феноллитием, который в свою очередь получают из бромбензола и лития.

Химическая схема синтеза 2,2-дифенилпропановой кислоты:

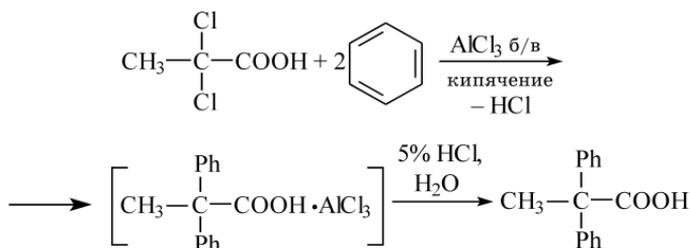


Фениллитий получают в сухом эфире в атмосфере азота при кипении реакционной массы, в эмалированном реакторе, снабженном обратным теплообменником. Азот применяют только для создания подушки, в самом начале, так как легкий литий всплывает и образует с азотом нитрид лития Li_3N . После завершения реакции массу фильтруют от лития с помощью азота через друк-фильтр, охлаждают до 20°C и в атмосфере азота добавляют раствор дифенилуксусной кислоты в сухом эфире. Процесс метилирования осуществляют при 30°C постепенным приливанием диметилсульфата к полученному раствору литиевого производного дифенилуксусной кислоты. Избыток диметилсульфата гидролизуют добавлением 25%-ного водного раствора аммиака при нагревании в атмосфере азота, смесь охлаждают, отстаивают и отделяют водный раствор литиевой соли

2,2-дифенилпропановой кислоты от органического слоя (смеси эфира с бензолом). Водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой до кислой реакции по конго, продукт кристаллизуют при 14°C, осадок центрифугируют, промывают охлажденной водой и сушат.

Выход продукта достигает 82% от теории на дифенилуксусную кислоту.

Очень перспективным представляется способ получения 2,2-дифенилпропановой кислоты алкилированием бензола 2,2-дихлорпропановой кислотой в присутствии безводного хлористого алюминия при кипении реакционной массы с последующей обработкой ее 5%-ной соляной кислотой. Выделяющийся в процессе реакции хлороводород улавливают в колонне, орошаемой водой.



Продукт кристаллизуют при охлаждении, центрифугируют, промывают водой и сушат. Выход почти количественный (более 95%). Этот метод имеет несомненные преимущества перед приведенными ранее, но его применение лимитируется труднодоступностью основного исходного сырья.

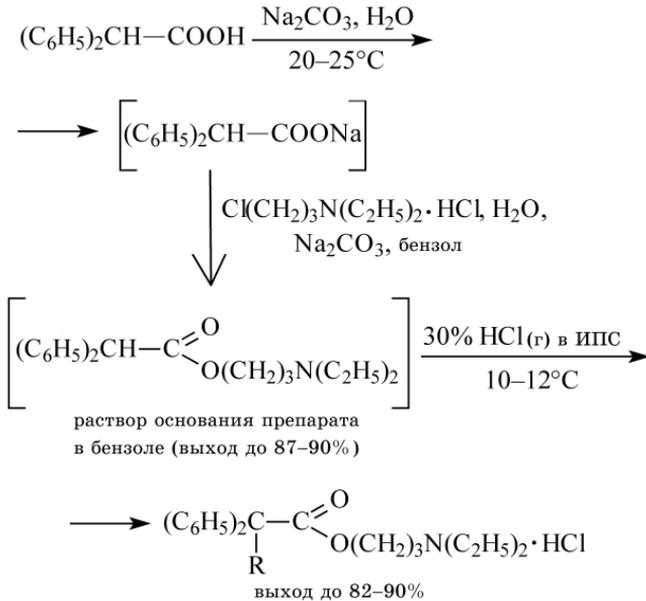
Стадия 2. Синтез диэтиламиноалкилхлоридов общего строения $[\text{Cl}(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]\text{HCl}$.

Подходы к синтезу этих веществ, включая варианты промышленного получения, приведены ранее и здесь не рассматриваются (см. синтез амизила).

Стадии 3 и 4. Типовая схема О-алкилирования дифенилуксусной и 2,2-дифенилпропановой кислот. Получение соответствующих гидрохлоридов и их очистка.

Типовые химические схемы О-алкилирования дифенилуксусной или 2,2-дифенилпропановой кислот, а также получения соответствующих гидрохлоридов и их очистки могут быть представлены на примере синтеза арпенала.

Химическая схема алкилирования дифенилуксусной кислоты и получения арпенала (γ -диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорида):



Натриевую соль карбоновой кислоты получают в воде, смешивая кислоту с избытком кальцинированной соды. *Алкилирование* кислоты ведут после добавления бензола к раствору соли, постепенно сливая раствор гидрохлорида диэтиламиноалкилхлорида в воде при температуре от 50 до 75°C с последующей выдержкой при температуре кипения (~ 75°C). Далее массу охлаждают до 20°C, отстаивают и разделяют слой. Водный слой дополнительно экстрагируют бензолом. Объединенный бензольный экстракт основания препарата сушат поташом, осветляют углем и фильтруют от угля. *Препараты получают* добавлением 30%-ного раствора хлороводорода в абсолютном изопропиловом спирте (ИПС) к бензольному раствору основания препарата при температуре не выше 30°C. Продукт кристаллизуют при 10°C, центрифугируют, промывают ИПС и ацетоном, затем сушат при 55±5°C.

Выходы фармакопейных препаратов достигают 90% на соответствующие основания или до 80% на исходные карбоновые кислоты, в зависимости от производимого препарата и некоторых особенностей технологии.

Так, в производстве спазмолитина (β-диэтиламиноэтилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорида) перед алкилированием кальцинированной содой обрабатывают не только кислоту в воде, но и гидрохлорид β-хлор-

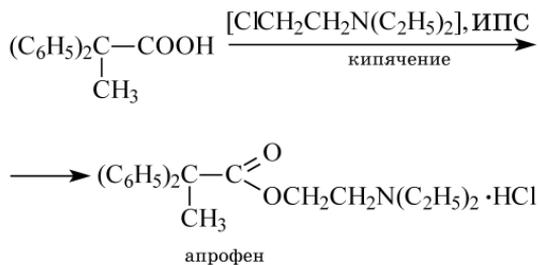
этилдиэтиламина в присутствии бензола. Поэтому к водному раствору натриевой соли дифенилуксусной кислоты добавляют бензольный раствор основания β -хлорэтилдиэтиламина и реакцию ведут при 75°C . После завершения реакции и охлаждения реакционной массы основание спазмолитина экстрагируют бензолом. Экстракт промывают 10%-ным раствором кальцинированной соды, сушат поташом и осветляют активированным углем. Осаждение и выделение гидрохлорида ведут, как указано выше.

Выход фармакопейного спазмолитина составляет около 72% от теории, считая на дифенилуксусную кислоту.

Описаны варианты О-алкилирования натриевой или калиевой солей кислот основаниями соответствующих β -диэтиламиноалкилхлоридов в кипящем ацетоне или 2-пропаноле. В некоторых случаях вместо соли используют кислоту и реакцию ведут в присутствии соды или поташа. После фильтрации от солей основание препарата выделяют отгонкой растворителя или даже последующей перегонкой технического основания под вакуумом.

Гидрохлориды осаждают 20%-ным раствором хлороводорода в ИПСе в среде различных растворителей (этилацетат, бензол). Выходы достигают 90% от теории, считая на соответствующие карбоновые кислоты.

Представляется перспективным описанный для апрофена (2-диэтиламиноэтилового эфира 2,2-дифенилпропановой кислоты гидрохлорида) способ О-алкилирования 2,2-дифенилпропановой кислоты путем добавления раствора β -хлорэтилдиэтиламина в ИПС с последующим кипячением массы в ИПС без добавления соды, приводящий сразу к синтезу гидрохлорида:



После охлаждения реакционной массы апрофен отфильтровывают, а маточник упаривают, отгоняя ИПС. Кубовый остаток и основной осадок апрофена растворяют в воде и после подщелачивания экстрагируют основание

этилацетатом или бензолом. Экстракт сушат поташом, осветляют углем и далее осаждают гидрохлорид обычным путем.

Выход апрофена составил 89% от теории, считая на 2,2-дифенилпропановую кислоту.

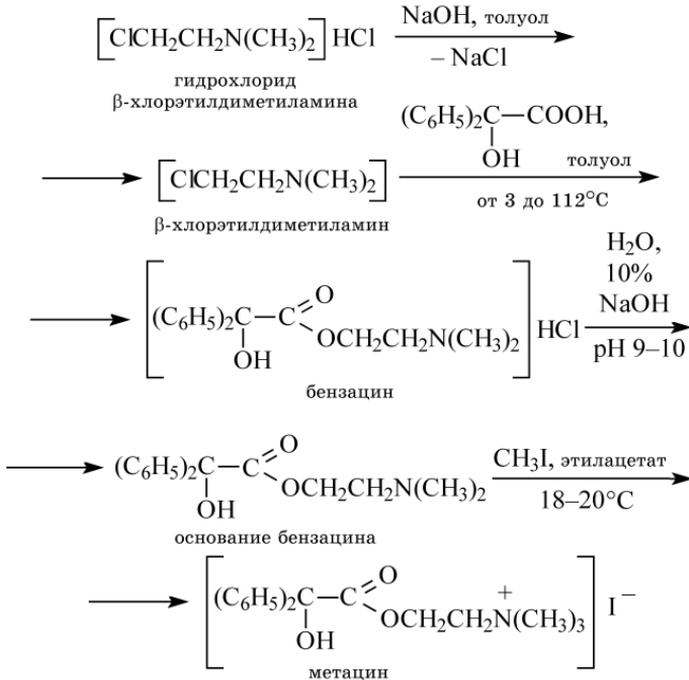
ПОЛУЧЕНИЕ МЕТАЦИНА

Метацин — β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой (гидроксидифенилуксусной) кислоты йодметилат.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, труднорастворимый в воде, растворим в спирте.

Метацин получают N-метилированием основания бензамина (β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты) йодистым метилом в сухом этилацетате. Основание бензамина получают O-алкилированием бензиловой кислоты толуольным раствором основания β-хлорэтилдиметил-амина по способу, описанному выше для апрофена.

Химическая схема синтеза метацина может быть представлена следующим образом:



О-Алкилирование бензиловой кислоты ведут в течение 3 ч, повышая температуру от 3 до 112°C. После завершения процесса массу охлаждают, отфильтровывают осадок бензамина и непрореагировавшей бензиловой кислоты. Суспензию осадка в воде подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра до pH 9–10 (при этом примеси бензиловой кислоты растворяются в виде натриевой соли) и осадок основания бензамина отфильтровывают, промывают водой и растворяют в этилацетате. Раствор сушат безводным сульфатом натрия и фильтруют.

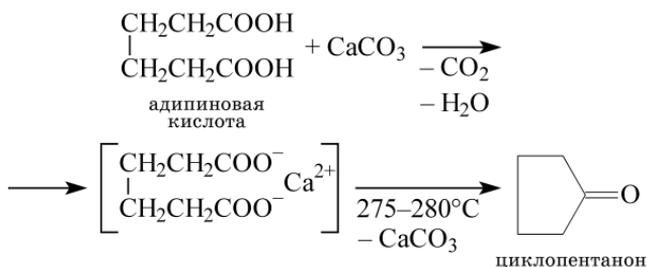
N-Метилирование бензамина проводят добавлением йодистого метила к раствору основания бензамина в этилацетате с последующим перемешиванием при 20°C в течение 18 ч. Осадок метацина отфильтровывают и дважды промывают этилацетатом.

Выход технического продукта на основе бензамина составляет до 99% от теории. Очищают метацин перекристаллизацией из этилового спирта. Выход фармакопейного метацина составляет около 81% от теории, считая на бензиловую кислоту.

СИНТЕЗ ЦИКЛОЗИЛА

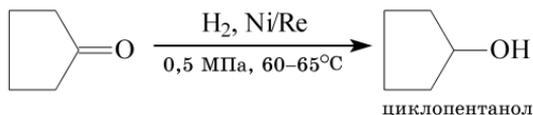
Циклозил — β-диметиламиноэтилового эфира гидроксифенилциклопентилуксусной кислоты, является сырьем для синтеза хлорозила. Одним из исходных веществ является адипиновая кислота.

Стадия 1. Синтез циклопентанона.



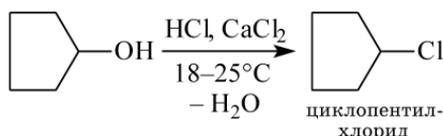
Циклизацию адипиновой кислоты ведут при 280°C. Образовавшуюся реакционную массу обрабатывают водным раствором гидроксида натрия и делят слои. Водно-щелочной слой направляют на утилизацию, а циклопентанон перегоняют.

Выход продукта на стадии ~ 84%.

Стадия 2. Синтез циклопентанола.

Циклопентанон гидрируют водородом в присутствии никеля Ренея.

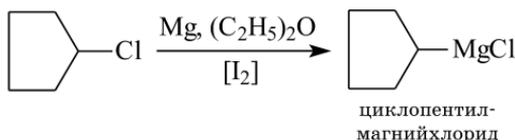
Выход циклопентанола на стадии 98%, считая на циклопентанон, или около 70%, считая на адипиновую кислоту.

Стадия 3. Синтез циклопентилхлорида.

Нуклеофильное замещение гидроксильной группы циклопентанола ведут концентрированной соляной кислотой в присутствии CaCl_2 при 20°C . По окончании процесса делают слои. Органический слой (циклопентилхлорид) сушат хлористым кальцием и перегоняют.

Выход на стадии 70%.

При необходимости циклопентилхлорид дополнительно очищают перегонкой. С учетом повторного фракционирования выход технического циклопентилхлорида составляет 57%, считая на циклопентанол, или 40% на адипиновую кислоту.

Стадия 4. Синтез магнийциклопентилхлорида.

Магнийциклопентилхлорид получают из циклопентилхлорида и магниевой стружки в среде диэтилового эфира.

В реактор, продуваемый азотом, загружают магниевую стружку, сухой диэтиловый эфир и йод (катализатор) и осторожно нагревают реакционную массу до 38°C . В кипящую реакционную массу, следя за температурой в ней, сливают циклопентилхлорид в течение 10–15 ч.

По окончании процесса массу охлаждают, отсасывают эфирный слой, содержащий продукт, а остаток (шлам) про-

мывают эфиром, растворяют в бензоле и после разложения водой, передают на утилизацию.

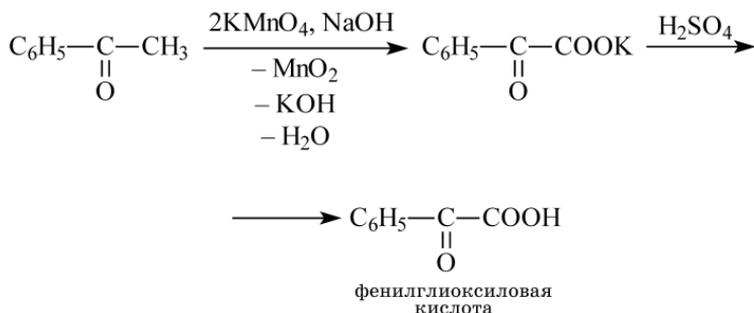
Выход на стадии 79%.

В качестве побочного продукта на этой стадии возможно образование дидиклопентила:



Параллельно получают этиловый эфир фенилглиоксидной кислоты из ацетофенона.

Стадия 5. Синтез фенилглиоксидной кислоты.

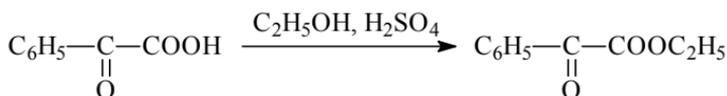


Ацетофенон окисляют перманганатом калия до фенилглиоксидной кислоты в водно-щелочном растворе при охлаждении рассолом.

Реакционную массу фильтруют от оксида марганца (IV), отгоняют остаток ацетофенона с водяным паром и нейтрализуют серной кислотой до кислой реакции по конго (рН 4). При этом выпадает в осадок побочный продукт окисления — бензойная кислота, которую отделяют фильтрованием. Фильтрат подкисляют серной кислотой до рН 1 и выделяют фенилглиоксидную кислоту. Продукт экстрагируют эфиром.

Выход на стадии 35%, считая на ацетофенон.

Стадия 6. Этерификация фенилглиоксидной кислоты.



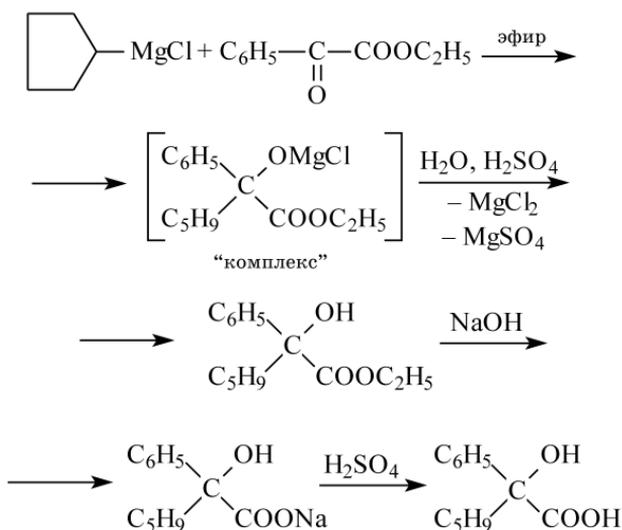
Этерификацию фенилглиоксидной кислоты ведут этиловым спиртом в присутствии серной кислоты в течение

3 ч при температуре кипения реакционной массы (80°C). Далее отгоняют спирт, разбавляют массу водой и делят слои.

Водный слой дополнительно экстрагируют эфиром и эфирный слой присоединяют к этиловому эфиру фенолглиоксиловой кислоты. Объединенный слой обрабатывают раствором поташа и снова делят слои. Из эфирного слоя отгоняют растворитель и продукт перегоняют под вакуумом.

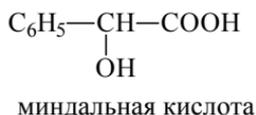
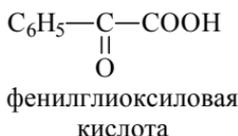
Выход на стадии около 70%, считая на фенолглиоксиловую кислоту.

Стадия 7. Конденсация циклопентилмагнийхлорида с этиловым эфиром фенолглиоксиловой кислоты с последующим гидролизом.



Конденсацию циклопентилмагнийхлорида с этиловым эфиром фенолглиоксиловой кислоты ведут в среде эфира при температуре 14°C в течение 4 ч.

Для разложения «комплекса» реакционную массу разбавляют охлажденной до 5°C водой и подкисляют 9%-ным раствором серной кислоты до pH 2–3 для растворения магниевых солей. После чего реакционную массу отстаивают и делят слои. Водный слой передают на нейтрализацию, а эфирный промывают 6%-ным раствором NaOH для удаления примесей фенолглиоксиловой и миндальной кислот:



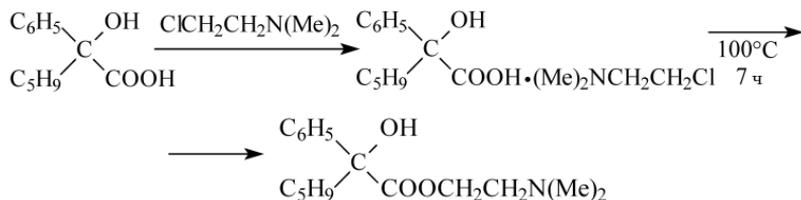
Затем эфир отгоняют, и этиловый эфир фенилциклопентилгликолевой кислоты омыляют в водно-щелочном растворе при кипении реакционной массы (98°C) в течение 3 ч.

Далее массу разбавляют водой, при необходимости нейтрализуют 20%-ным раствором серной кислоты до pH 8–9, осветляют активированным углем и подкисляют серной кислотой до pH 2–3 при температуре в реакционной массе не выше 25°C.

Выпавший осадок кислоты отфильтровывают, промывают водой и дихлорэтаном и передают на сушку.

Выход на стадии 18%, считая на этиловый эфир фенилглиоксиловой кислоты или около 5%, считая на адипиновую кислоту.

Стадия 8. Синтез основания циклозила.

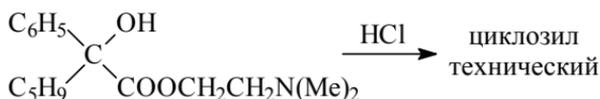


К фенилциклопентилгликолевой кислоте добавляют хлорбензольный раствор диметил-β-хлорэтиламина и выдерживают при 100°C в течение 7 ч.

Избыток диметил-β-хлорэтиламина отгоняют с хлорбензолом под вакуумом, к остатку добавляют водный раствор поташа и делают слои. Содержащий продукт хлорбензольный слой дополнительно промывают водой и раствором K₂CO₃, сушат K₂CO₃ и осветляют активированным углем.

Выход на стадии около 76%, считая на фенилциклопентилгликолевую кислоту.

Стадия 9. Синтез технического циклозила.



Технический циклозил получают обработкой хлорбензольного раствора основания циклозила раствором HCl в этаноле при температуре не выше 30°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат при температуре не выше 65°C.

Выход на стадии 93%, считая на основание циклозила.

Стадия 10. Получение фармакопейного циклозила.

Заключительная стадия получения фармакопейного циклозила включает следующие операции:

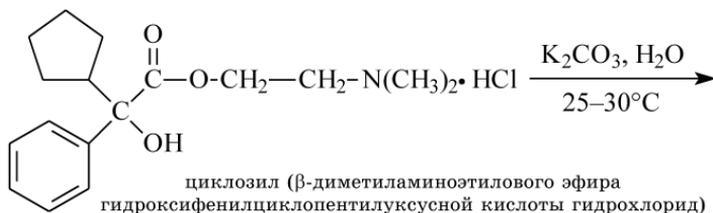
- растворение циклозила в эфире и выделение основания раствором K_2CO_3 (30°C);
- разделение слоев, экстракция основания из водного слоя эфиром, промывка объединенного эфирного раствора водой;
- сушка эфирного раствора K_2CO_3 ;
- очистка эфирного раствора углем;
- фильтрация от угля;
- осаждение циклозила раствором HCl в этаноле;
- кристаллизация, фильтрация, промывка фармакопейного циклозила эфиром;
- сушка фармакопейного циклозила при 40°C.

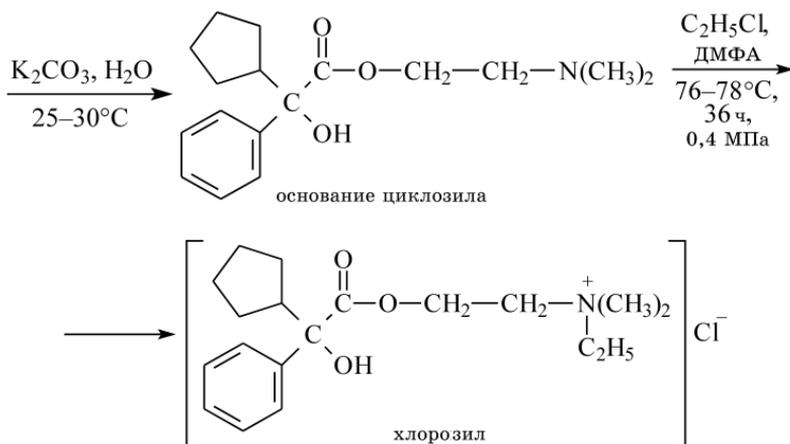
Выход продукта на стадии 85%, считая на технический циклозил, или около 3%, считая на адипиновую кислоту и ацетофенон.

СИНТЕЗ ХЛОРОЗИЛА

Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте.

Сырьем в синтезе хлорозила является циклозил, который на первой стадии превращают в основание с помощью 25%-ного водного раствора карбоната калия при температуре 30°C в присутствии диэтилового эфира.





Образующееся в результате реакции основание переходит в эфирный слой, который отделяют от водного слоя и сушат карбонатом калия. Эфир отгоняют, а полученное основание циклозила передают на следующую стадию.

Алкилирование основания циклозила ведут этилхлоридом в среде диметилформаида (ДМФА) при температуре 80°C и давлении $\sim 0,4$ МПа. По окончании процесса избыток этилхлорида отгоняют, раствор осветляют активированным углем, разбавляют ацетоном и хлорозил кристаллизуют при 0°C в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат при 75°C в течение 1 ч. Выход технического хлорозила около 62% от теории, считая на основание циклозила, или 56% на циклозил.

Фармакопейный хлорозил получают перекристаллизацией из диметилформаида с осветлением активированным углем при 80°C .

Выход на очистке 88%.

СХЕМА СИНТЕЗА ДИПРОФЕНА

В отличие от изложенных выше методов получения диалкиламиноалкиловых эфиров дифенилуксусной, 2,2-дифенилпропионовой и бензиловой кислот, синтез сложных эфиров дифенилтиоуксусной кислоты имеет специфические особенности. Типовым методом их получения является S-ацилирование соответствующих β -диалкиламиноэтилтиолов хлорангидридом дифенилуксусной кислоты в органических растворителях.

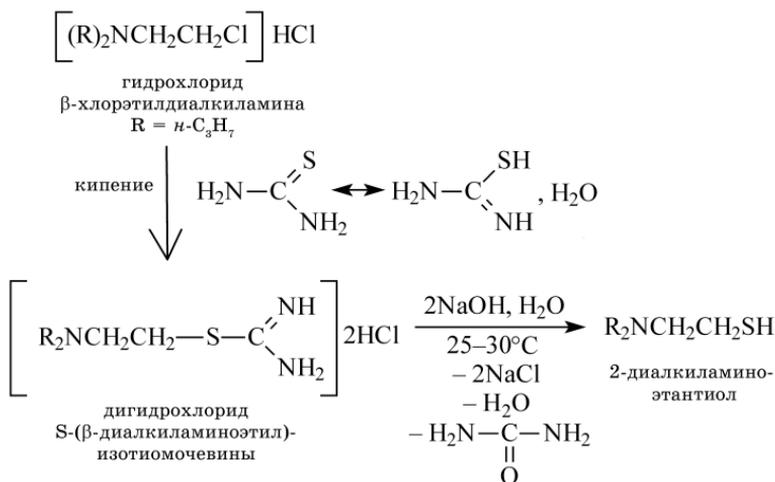
Типовая схема синтеза сложных эфиров дифенилтиоуксусной кислоты включает три стадии:

1) синтез соответствующего β-диалкиламиноэтилтиола строения $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$;

2) синтез хлорангидрида дифенилуксусной кислоты;

3) S-ацилирование тиоспирта с получением соответствующих препаратов.

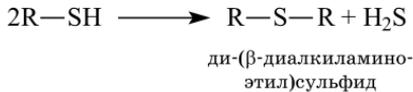
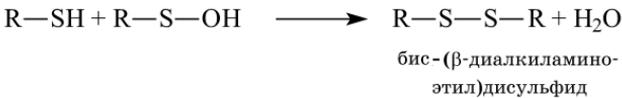
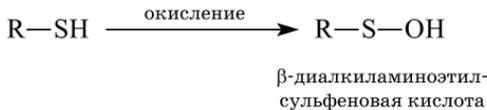
β-Диалкиламиноэтилтиолы могут быть получены из доступных соответствующих β-хлорэтилдиалкиламинов различными способами замещения атома хлора рядом серосодержащих нуклеофильных реагентов. В промышленности часто используется *тиомочевина*, что приводит к продуктам приемлемого качества с хорошим выходом:



К раствору гидрохлорида β-хлорэтилдиалкиламина в воде после продувки реактора азотом добавляют тиомочевину. Смесь нагревают до кипения (около 100°C), перемешивают в течение 6 ч, осветляют активированным углем и фильтруют азотом через друк-фильтр в реактор гидролиза соли S-(β-диалкиламиноэтил)изотиомочевины. Полученный раствор охлаждают до 20°C и при температуре не выше 30°C, в атмосфере азота, постепенно приливают 44%-ный водный раствор едкого натра. Массу перемешивают и продукт реакции (основание) экстрагируют хлороформом. Органический экстракт сушат безводным сульфатом натрия или магния и фильтруют от осушителя. Из фильтрата полностью отгоняют растворитель, и остаток перегоняют в вакууме.

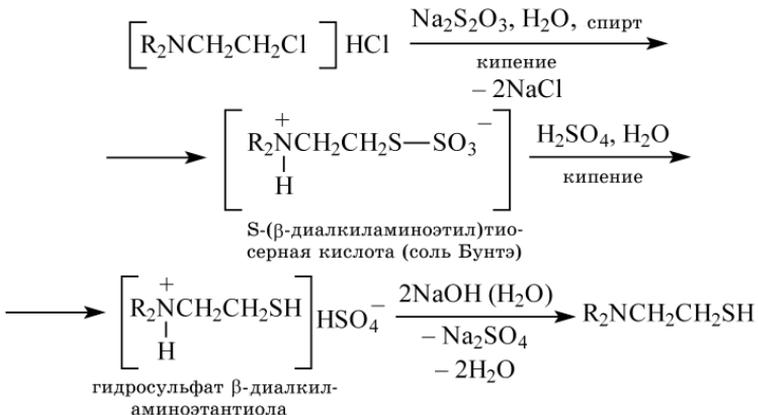
Выход β -диалкиламиноэтилтиолов составляет около 75% от теории.

Следует обратить внимание на необходимость проведения всех операций в атмосфере инертного газа (азота), недопустимость повышения значений pH и температуры выше указанных в регламенте в связи с протеканием ряда побочных реакций, некоторые из которых приведены ниже в общей форме:



Возможно образование и других побочных продуктов.

Вместо относительно дорогой тиомочевины гораздо дешевле использовать *тиосульфат натрия*:

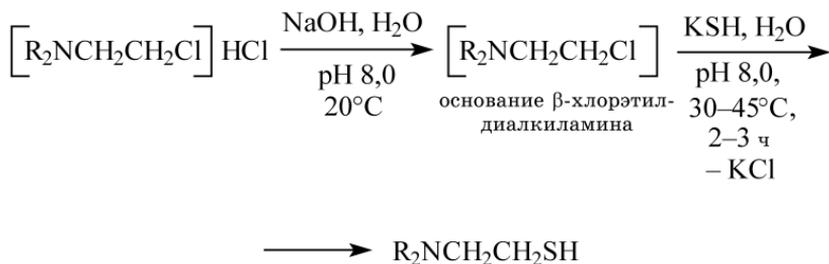


В этом случае нуклеофильное замещение хлора ведут при 110°C в воде или водном спирте в течение нескольких часов с образованием соответствующей соли Бунтэ, которую затем гидролизуют кипячением реакционной массы с серной кислотой. После охлаждения реакционной массы кислоту осторожно нейтрализуют водным раствором едкого натра, продукт экстрагируют и далее выделяют, как указано выше. Выход целевого продукта составляет до 80% от теории.

Подобный метод используется для получения β-аминоэтантиола (меркамина) в производстве цистамина дигидрохлорида — радиозащитного средства для профилактики и лечения острых лучевых поражений.

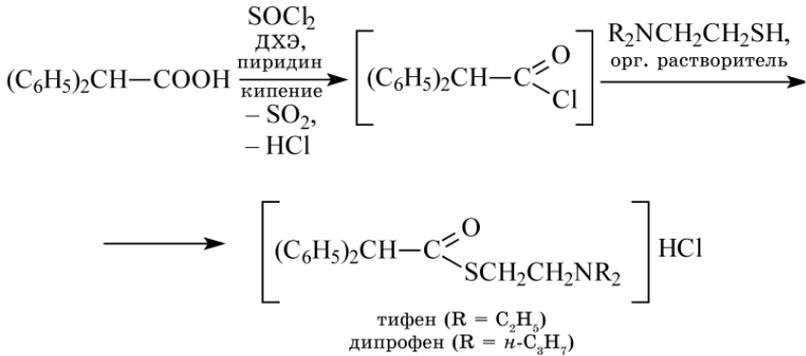
Однако и этот метод не лишен недостатков. Так, в ходе гидролиза соли Бунтэ серная кислота окисляет тиол (до дисульфида) с выделением диоксида серы, а при разложении избытка тиосульфата в кислой среде образуется сера и возникают трудности при выделении продукта.

Эти недостатки отсутствуют при использовании *гидросульфида калия или натрия* в воде при pH 8 по схеме:



К водному раствору гидрохлорида β-хлорэтилдиалкиламина при 20°C добавляют 15–20%-ный раствор едкого натра до pH 8, затем постепенно (в атмосфере азота) при 40°C приливают водный раствор гидросульфида калия и перемешивают в течение 2–3 ч. Образовавшуюся массу осторожно подкисляют разбавленной уксусной кислотой до кислой реакции по лакмусу и подачей азота по барботеру «отдувают» сероводород, который поглощают в ловушке водным раствором едкого кали. Выделение целевого продукта проводится, как описано выше. Выход также достигает 80% от теории.

Хлорангидрид дифенилуксусной кислоты получают, используя тионилхлорид, и в виде раствора в этилацетате передают на ацилирование тиола:

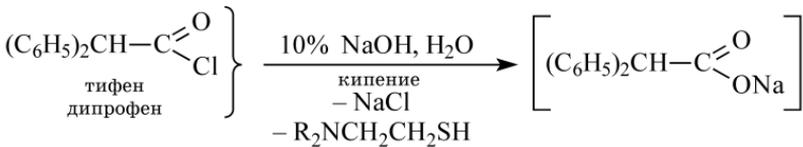


В сухом реакторе, снабженном обратным теплообменником, при перемешивании растворяют дифенилуксусную кислоту в безводном 1,2-дихлорэтане. Затем, после добавления небольшого количества пиридина в качестве катализатора, при температуре не выше 84°C из мерника постепенно приливают хлористый тионил, не допуская бурного выделения газов (диоксида серы и хлороводорода). Кислые газы улавливают в щелочной ловушке водным раствором едкого натра или гашеной известью. После завершения загрузки тионилхлорида реакционную массу выдерживают при температуре кипения 3–4 ч и отгоняют дихлорэтан (конец операции проводят под вакуумом). Оставшийся в реакторе хлорангидрид растворяют в безводном этилацетате и раствор передают в реактор S-ацилирования. Выход составляет до 96% от теории.

Раствор хлорангидрида дифенилуксусной кислоты охлаждают до 10°C, реактор продувают азотом и при энергичном перемешивании, поддерживая температуру не выше 12°C, постепенно сливают раствор β-диалкиламиноэтантиола в «сухом» растворителе. Затем массу перемешивают 3–4 ч при 20°C. Осадок технического продукта отфильтровывают, хорошо промывают растворителем и сушат.

Технический продукт перекристаллизовывают из дистиллированной воды с добавлением угля и небольшого количества концентрированной соляной кислоты. Прямой выход составляет около 80% на хлорангидрид дифенилуксусной кислоты.

Органические маточники, полученные после фильтрации технического продукта, направляют на отгонку растворителя, а кубовые остатки, содержащие непрореагировавший хлорангидрид дифенилуксусной кислоты и остатки дипрофена, направляют на щелочной гидролиз для утилизации дифенилуксусной кислоты. Для этого их кипятят с 10% -ным водным раствором едкого натра до полного растворения в результате щелочного гидролиза по следующей химической схеме:



Водно-щелочной раствор натриевой соли дифенилуксусной кислоты осветляют углем, фильтруют и из фильтрата при 14°C подкислением концентрированной соляной кислотой до pH 3–4 осаждают дифенилуксусную кислоту. Осадок отфильтровывают, промывают охлажденной водой, сушат и возвращают на стадию получения хлорангидрида.

Все процессы ведут в атмосфере азота для предотвращения загрязнения дифенилуксусной кислоты продуктами окисления и «уплотнения» β-диалкиламиноэтантолов.

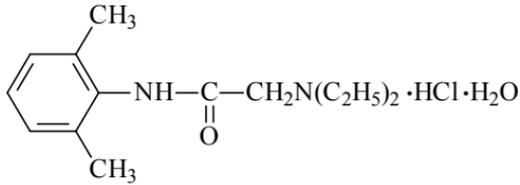
Выход дипрофена с учетом переработки маточника достигает 90%.

Остающиеся в водных маточниках соли β-диалкиламиноэтантолов не выделяют, хотя, в принципе, это возможно, после подщелачивания путем экстракции соответствующими растворителями.

В заключение надо отметить, что в связи с раздражающим действием следует избегать попадания дипрофена на кожу и слизистые оболочки, для чего в процессе производства необходимо строго соблюдать соответствующую культуру и правила безопасности производства и охраны труда.

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАМИДОВ N,N-ДИЭТИЛАМИНОУКСУСНОЙ И L-АЗАЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

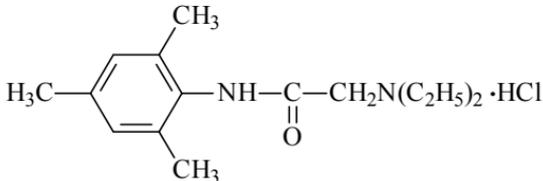
Лидокаина гидрохлорид — N-(2,6-диметилфенил)амид-диэтиламиноуксусной кислоты гидрохлорид моногидрат, или α-диэтиламино-о,о'-диметилацетанилида гидрохлорид, моногидрат:



Белый или почти белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, растворимый в спирте.

Лидокаин относится к местным анестетикам. В отличие от новокаина он не является сложным эфиром, медленнее метаболизируется в организме и действует более продолжительно, чем новокаин. В связи с тем, что при его метаболизме в организме не происходит образования *para*-аминобензойной кислоты, он не оказывает антисульфаниламидного действия и может применяться у больных, получающих сульфаниламидные препараты. К этой же группе местных анестетиков относятся тримекаин и пиромекаин.

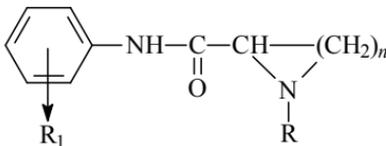
Тримекаин — α -диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид:



Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте.

Тримекаин предложен в 1958–1959 гг. в Институте фармакологии АМН СССР Н. Т. Прянишниковой в качестве аналога лидокаина, обладающего меньшей токсичностью.

В том же институте были проведены исследования оригинальных местных анестетиков — ариламидов *N*-замещенных *l*-азациклоалкан-2-карбоновых кислот общей структуры:

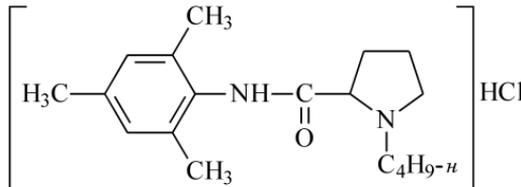


Активность возрастала при введении в 2-, 6- и 4-положения ароматического ядра метильных групп. Переход

от гексаметилениминовых ($n = 5$) к пиперидиновым ($n = 4$) и далее к пирролидиновым ($n = 3$) производным увеличивает активность при инфильтрационной анестезии и снижает ее при поверхностной анестезии. Удлинение алкильной цепи в R (от CH_3 до $n\text{-C}_4\text{H}_9$ — и далее) существенно усиливает местноанестезирующее действие, но ухудшает растворимость в воде и усиливает раздражающее действие.

На основании этих исследований разработан оригинальный местный анестетик — пиромекаин, освоенный промышленностью СССР.

Пиромекаин — 2,4,6-триметиланилид-1-бутил-пирролидинкарбоновой-2-кислоты гидрохлорид или N-(2,4,6-триметилфенил)амид-1-бутил-2-пирролидинкарбоновой кислоты гидрохлорид:

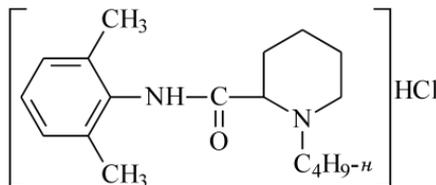


Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в спирте, растворимый в воде.

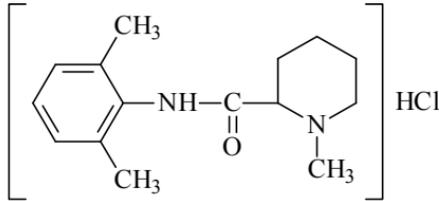
Пиромекаин отличается меньшей токсичностью и большей широтой терапевтического действия, чем кокаин и дикаин, применяется для поверхностной анестезии в оториноларингологии, хирургии, офтальмологии.

В разные годы создан также ряд близких зарубежных аналогов пиромекаина — ариламидов N-алкил-2-пиперидинкарбоновой кислоты.

Бупивакаина гидрохлорид — 1-бутил-N-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамид (1-бутил-N-(2,6-диметилфенил)амид-2-пиперидинкарбоновой кислоты), гидрохлорид, моногидрат — местный анестетик для различных видов анестезии:



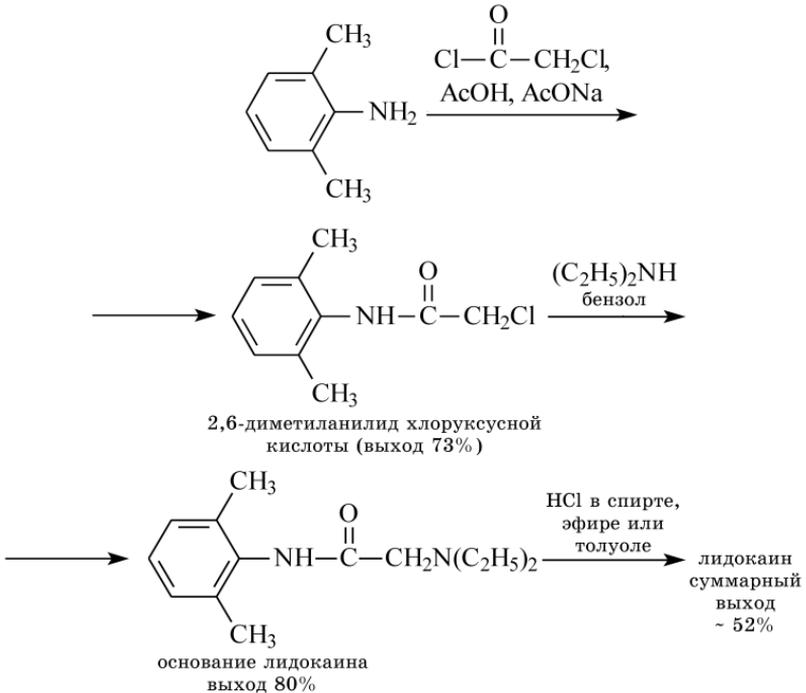
Мепивакаин — 1-метил-N-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамид гидрохлорид — применяется для различных видов анестезии:



Оба препарата отличаются более длительным действием.

Промышленная схема получения лидокаина и тримекаина

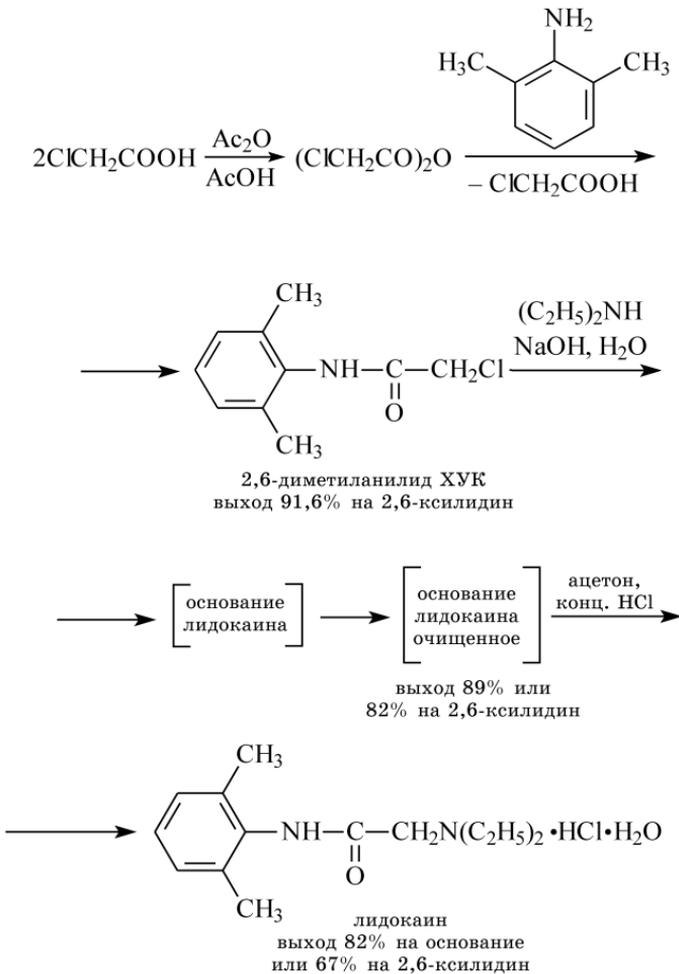
Первоначально *схема синтеза лидокаина* включала N-ацилирование 2,6-диметиланилина (2,6-ксилидина) хлорангидридом хлоруксусной кислоты (ХА ХУК) в ледяной уксусной кислоте (AcOH) в присутствии ацетата натрия:



2,6-Ксилидин растворяли в ледяной уксусной кислоте, добавляли ХА ХУК и раствор ацетата натрия в воде при 10°C, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

Нуклеофильное замещение хлора вели избытком бензольного раствора диэтиламина (ДЭА). После фильтрации гидрохлорида ДЭА и отгонки бензола основание лидокаина перегоняли в глубоком вакууме.

В дальнейшем для N-ацилирования 2,6-ксилидина использовали ангидрид ХУК, что повысило выход и технологичность процесса:



Ангидрид ХУК получают нагреванием кислоты с уксусным ангидридом при 95°C 1,5 ч, после чего отгоняют уксусную кислоту под вакуумом при 104°C, реакцию массу охлаждают до 20°C и сливают 2,6-ксилидин при 65°C. По окончании процесса ацилирования реакцию массу сливают на горячую (70°C) воду для разложения ангидрида, охлаждают до 20°C, образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой до pH 5–7 и сушат.

Для замены атома хлора на аминогруппу к водной суспензии анилида добавляют избыток диэтиламина при температуре до 80°C, смесь выдерживают 1 ч, добавляют 44%-ный раствор NaOH и отгоняют избыток ДЭА с водой при 90°C.

Очистку основания проводят переосаждением. Для этого к основанию добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 3–3,5, раствор обрабатывают углем при 75°C и осаждают основание 20%-ным раствором NaOH при pH 9–10. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат под вакуумом при 30±5°C.

Очищенное основание растворяют в ацетоне, обрабатывают углем и сливают стехиометрическое количество концентрированной соляной кислоты при температуре не выше 42°C (для полноты кристаллизации вносят затравку лидокаина). Кристаллизацию ведут при 20°C. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (два раза) и сушат при 30°C под вакуумом.

Из маточников регенерируют ацетон отгонкой, а из кубовых остатков можно дополнительно получить около 4% (теоретических) лидокаина. Недостатком является большой расход хлоруксусной кислоты и отсутствие ее регенерации.

Промышленный синтез *тримекаина* из 2,4,6-триметиланилина аналогичен рассмотренной схеме, но N-ацилирование вели как ХА и ангидридом ХУК, так и смесью ХУК и POCl₃ в толуоле.

Выход около 37% на 2,4,6-триметиланилин.

Схема синтеза пиромекаина

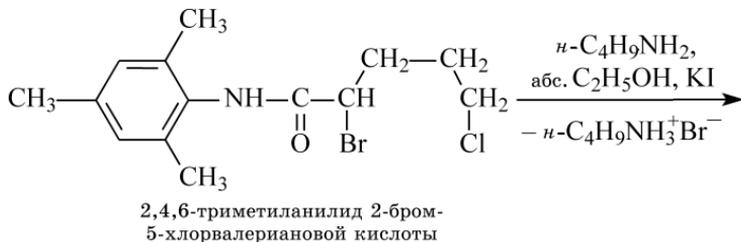
Технология синтеза пиромекаина из 5-хлорпентановой кислоты и 2,4,6-триметиланилина разработана в Институте фармакологии АМН СССР.

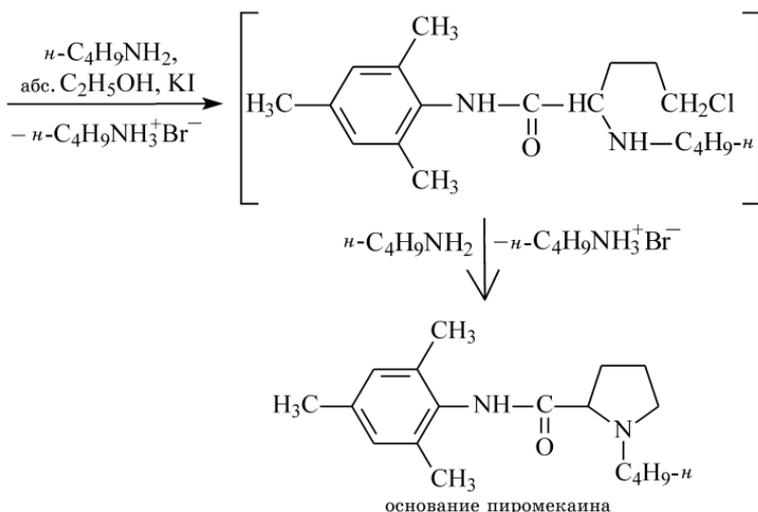


К раствору избытка 2,4,6-триметиланилина в хлороформе сливают хлороформный раствор хлорангидрида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты при 5°C, затем смесь нагревают до кипения и кипятят 4 ч. После завершения реакции ацилирования реакционную массу охлаждают, выпавший осадок гидрохлорида амина отфильтровывают и промывают хлороформом. Фильтрат (хлороформный раствор продукта) промывают от остатков амина 3%-ной соляной кислотой, затем водой. Далее хлороформ полностью отгоняют, и технический продукт кристаллизуют из изопропилового спирта (ИПС) с углем.

Стадия 4. Получение основания пиромекаина.

Циклизацию пирролидинового цикла ведут в абсолютном этаноле с избытком бутиламина в присутствии каталитического количества йодида калия (ускоряющего реакции нуклеофильного замещения галогена).

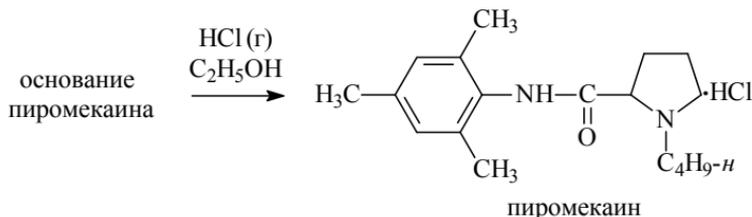




Триметиланилид 2-бром-5-хлорпентановой кислоты растворяют в абсолютном этаноле, добавляют раствор бутиламина в спирте и йодид калия. Реакционную массу нагревают и кипятят в течение 25 ч. После завершения реакции циклизации массу охлаждают, выпавшие в осадок гидрохлорид и гидробромид бутиламина фильтруют, фильтрат разбавляют водой, и основание пиромекаина кристаллизуют при 5°C. Осадок продукта фильтруют, промывают водой и сушат.

Стадия 5. Получение пиромекаина.

Пиромекаин осаждают из бензольного раствора раствором хлороводорода в абсолютном этаноле.



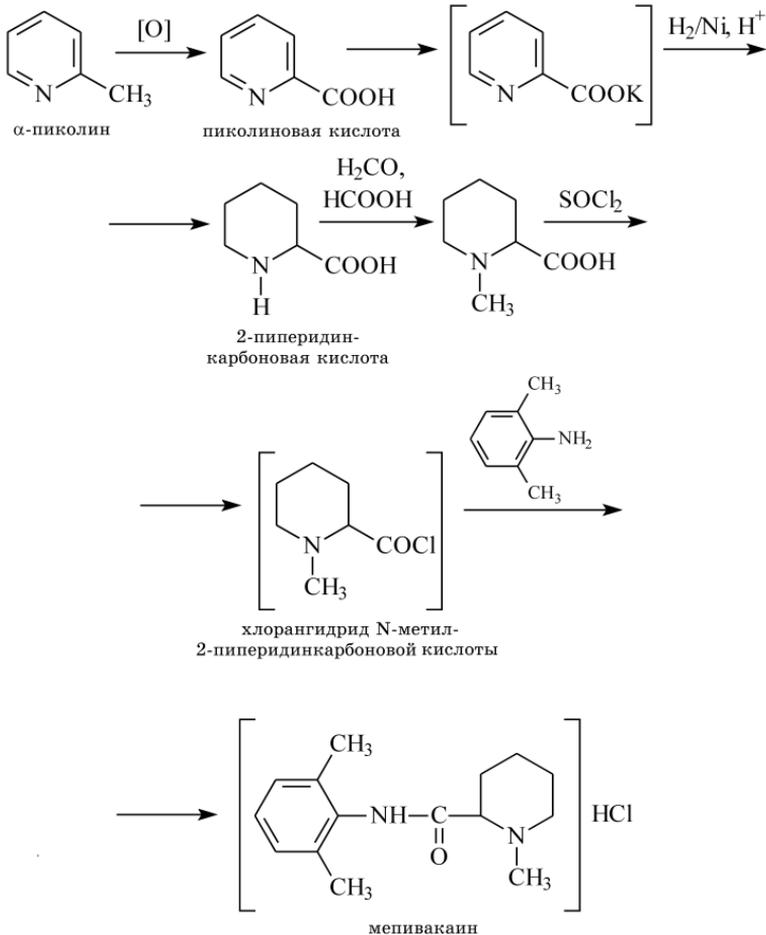
Основание пиромекаина растворяют в бензоле, раствор «сушат» безводным сульфатом магния, фильтруют от осушителя и добавляют раствор HCl в абсолютном этаноле при pH около 1 и температуре 10°C. Выпавший пиромекаин фильтруют и промывают спиртом.

Пиромекаин очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта, к которому добавляют небольшое коли-

чество раствора HCl в том же спирте, с осветлением углем. Продукт кристаллизуют при 10°C, осадок отфильтровывают на центрифуге, промывают 2-пропанолом и сушат.

Выход продукта на стадиях 4 и 5 составляет 48%. Суммарный выход по схеме — 16% в расчете на 5-хлорпентановую кислоту.

Вероятно, производные ариламинов циклоалканкарбоновых кислот более целесообразно получать по схеме, применяемой в синтезе мепивакаина:



Аналогично можно получить и бупивакаин.

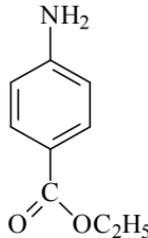
Недостатком этой схемы является необходимость использования высоких (до 150°C) температур и давлений до

5,0–7,0 МПа при восстановлении пиридинового кольца, что требует применения дорогих автоклавов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что вследствие очень широкого применения в медицинской практике местноанестезирующих лекарственных средств, их промышленное производство остается одним из важнейших в промышленной индустрии синтетических лекарственных субстанций.

ПРОИЗВОДНЫЕ *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

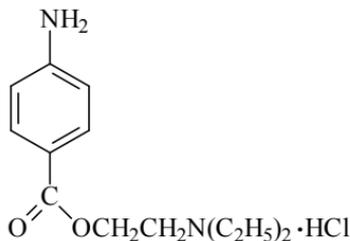
Анестезин — этиловый эфир *para*-аминобензойной кислоты:



Белый кристаллический порошок, очень малорастворимый в воде, легко в спирте. Анестезин — одно из самых первых синтетических соединений, применяемых в качестве местноанестезирующих средств. Несмотря на более чем 100-летнее существование (синтезирован в 1890 г., применяется с конца 1890-х гг.), его до сих пор относительно широко используют самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Анестезин и его лекарственные формы обычно хорошо переносятся. В отличие от кокаина анестезин не вызывает наркотическую зависимость.

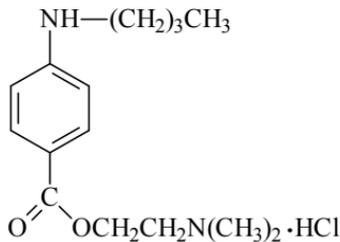
Новокаин — β -диэтиламиноэтилового эфира *para*-аминобензойной кислоты гидрохлорид:



Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте. Длительное время новокаин являлся основным местным анестетиком, применявшимся в хирургической практике. По сравнению с современными местными анестетиками (лидокаином, бупивакаином и др.) обладает менее сильной анестезирующей активностью. Однако в связи с относительно малой токсичностью, большой терапевтической широтой и другими ценными фармакологическими свойствами, позволяющими использовать его в различных областях медицины, он до сих пор имеет широкое применение. Как и анестезин, новокаин явлений наркомании не вызывает.

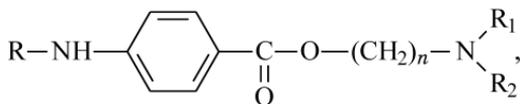
В организме новокаин относительно быстро гидролизуется, образуя *para*-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол.

Дикаин — 2-диметиламиноэтилового эфира *para*-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид:



Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте. По активности дикаин значительно превосходит новокаин, однако в два раза токсичнее кокаина и в 10 раз — новокаина, поэтому имеет ограниченное применение и используется только для поверхностной анестезии.

В строении приведенных выше местных анестетиков имеется определенное структурное сходство. Все они содержат анестезиоформную группу кокаина $-\text{N}-(\text{C})_n-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Ar}$, поэтому за прошедшие годы создано много аналогов общего строения:

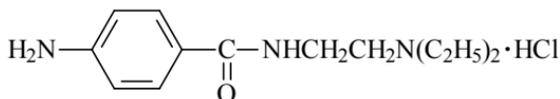


и изучена фармакологическая активность в зависимости от строения отдельных фрагментов структуры (ацильного фраг-

мента, строения алкильной цепочки с метиленовыми группами, диалкиламиногруппы).

Одним из недостатков анестетиков, производных *n*-АБК, является их относительно легкий гидролиз с образованием *n*-аминобензойной кислоты (фактора роста микроорганизмов), которая является антагонистом сульфаниламидных препаратов, подавляя их антибактериальное действие.

Новокаинамид — β -диэтиламиноэтиламида *n*-аминобензойной кислоты гидрохлорид:



Белый с желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте. По химическому строению новокаинамид отличается от новокаина лишь тем, что вместо эфирной группы ($-\text{CO}-\text{O}-$) содержит амидную ($-\text{CO}-\text{NH}-$).

По фармакологическим свойствам он также имеет сходство с новокаином и оказывает местноанестезирующее действие. Однако наиболее важной фармакологической особенностью новокаиамида является его способность понижать возбудимость и проводимость в миокарде и проводящей системе сердца и подавлять эктопические очаги автоматизма.

Получение анестезина

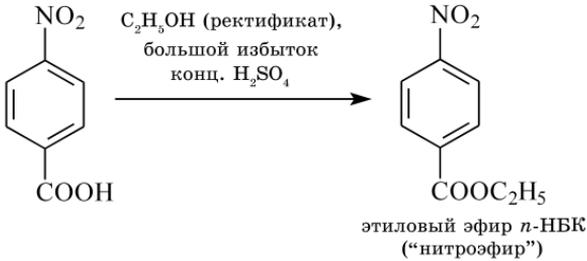
Анестезин получают из *n*-нитротолуола через *n*-нитробензойную кислоту (*n*-НБК) или из *n*-толуидина через *n*-ацетиламинобензойную кислоту, при этом первая схема имеет больше преимуществ. Кроме того, используется товарная *n*-НБК, получаемая на других предприятиях.

В разное время для окисления *n*-нитротолуола на предприятиях применялись следующие окислители:

- хромпик ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в $\sim 75\%$ H_2SO_4 при $60-70^\circ\text{C}$), выход 70% , метод дорогой, не решены проблемы с утилизацией отхода — оксидов или солей хрома;
- KMnO_4 в H_2O при $70-100^\circ\text{C}$, выход 71% , метод также дорогой, проблемы с утилизацией MnO_2 ;
- $30-33\%$ HNO_3 в автоклавах под давлением до $0,5$ МПа при $145-160^\circ\text{C}$, выход до $89-95\%$, очистка от *n*-нитротолуола осуществляется переводом *n*-НБК в натриевую соль и последующей фильтрацией.

Анестезин получают этерификацией *n*-НБК этанолом с последующим восстановлением железным порошком по следующей схеме.

Стадия 1. Этерификация *n*-НБК.

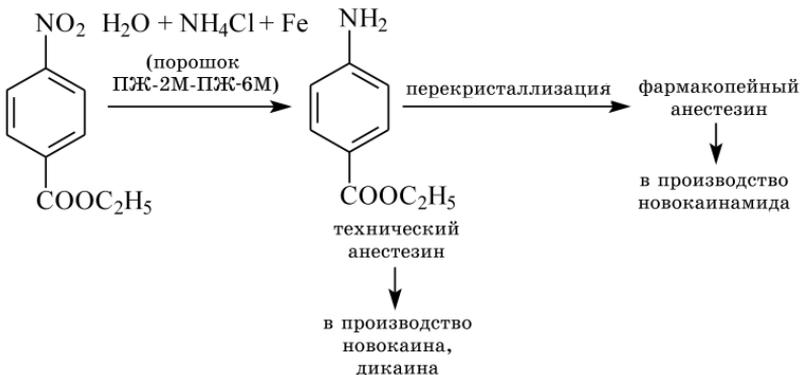


Этерификацию кислоты ведут кипячением смеси *n*-НБК, этанола и концентрированной серной кислоты в течение 4 ч. Далее массу охлаждают до 30°C, нейтрализуют ~ 10%-ным раствором Na₂CO₃ до pH 7,5–8, при этом *n*-НБК превращается в натриевую соль и остается в растворе. Осадок этилового эфира *n*-НБК отфильтровывают, промывают холодной и теплой водой. В ряде случаев этиловый эфир *n*-НБК отделяют в виде расплава ($t = 70^\circ\text{C}$) с последующим «гранулированием» путем слива его при сильном перемешивании на охлажденную воду.

Из водно-спиртового маточника (или слоя) отгоняют водный этанол, который далее ректифицируют, а из кубового остатка подкислением H₂SO₄ выделяют часть *n*-НБК.

Прямой выход — 87%, с учетом возвратов *n*-НБК — 95–96%, считая на *n*-НБК.

Стадия 2. Восстановление этилового эфира *n*-НБК.



В реактор загружают железо и активируют его водным раствором хлорида аммония при 100°C, далее постепенно добавляют «нитроэфир», поддерживая температуру около 100°C (возможна также последовательная загрузка «нитроэфира» и Fe-порошка — порциями в 4–5 приемов). После завершения процесса восстановления (определяют по отсутствию «нитроэфира» в пробе), реакционную массу выдерживают в течение 1 ч, охлаждают до 30°C, осаждают ионы железа содой, отстаивают и отделяют водный слой с помощью вакуума. Осадок 2–3 раза экстрагируют изопропиловым спиртом (ИПС) при 65°C, спиртовой раствор осветляют углем и дитионитом натрия (Na₂S₂O₄), продукт кристаллизуют при 5°C, отфильтровывают, промывают и сушат.

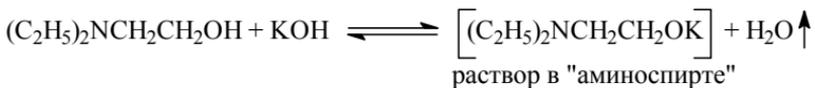
Выход технического продукта с учетом возвратов из маточников — до 95% (прямой выход 90%).

Очистка технического анестезина проводится перекристаллизацией из 40–50% ИПСа (или этанола), с осветлением углем и Na₂S₂O₄. Выход с учетом возвратов из маточников — до 90% на *n*-НБК.

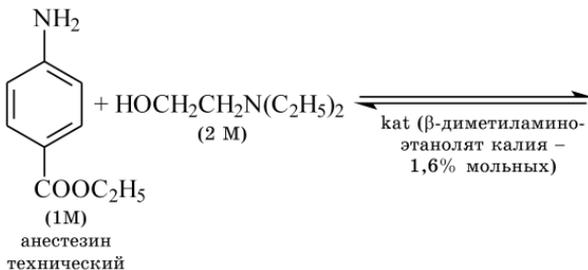
Производство новокаина

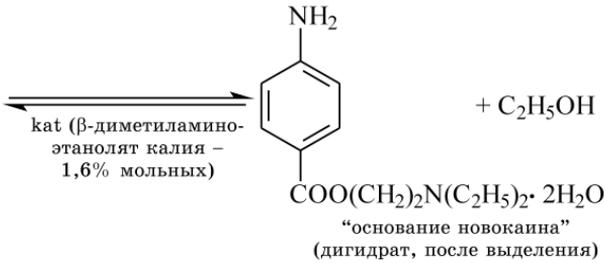
В отечественной промышленности новокаин получают переэтерификацией анестезина β-диэтиламиноэтанолом (β-ДЭАЭ) в присутствии ~ 1,6% (мольных) его калиевой соли (β-диэтиламиноэтанолата калия).

Алкоголят получают нагреванием избытка аминоспирта с твердым КОН при температуре до 120°C с отгонкой воды (под вакуумом):



Химическая схема:





Производство включает следующие технологические стадии:

- 1) получение I-го основания новокаина (неочищенного);
- 2) получение II-го основания новокаина (очищенного);
- 3) получение технического новокаина;
- 4) получение фармакопейного новокаина;
- 5) стадии по переработке маточников.

Для получения основания новокаина в реактор загружают технический анестезин и β -ДЭАЭ, и реакционную массу «подсушивают» отгонкой $\sim 20\%$ β -ДЭАЭ от загруженного количества в вакууме при 80°C . Затем добавляют раствор алкоголята и ведут переэтерификацию с отгонкой азеотропной смеси этанола с β -ДЭАЭ при температуре от 80 до 110°C под вакуумом.

После окончания реакции остаток в реакторе нейтрализуют 5% -ным водным раствором HCl до $\text{pH } 5,5\text{--}6$, при этом основание новокаина образует соль и растворяется в воде. Анестезин в этих условиях не образует гидрохлорид, но, как показали исследования, в большом количестве остается в растворе. Массу обрабатывают углем и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и отфильтровывают уголь с анестезином. (Из осадка после накопления извлекают анестезин.)

Фильтрат подщелачивают до $\text{pH } 9$ 20% -ным водным раствором NaOH , I-е основание новокаина отфильтровывают и промывают водой (по данным анализа в нем содержится до $15\text{--}20\%$ анестезина, поэтому при хранении его осадок расплавляется). Либо продукт отделяют в виде плава при 55°C с передачей его на очистку.

I-е основание новокаина очищают перекристаллизацией из $\sim 50\%$ ИПС с осветлением $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Продукт кристаллизуют при температуре не ниже 6°C (иначе соосаждается анестезин), образовавшийся осадок (II-е основание новокаина) отжимают на центрифуге и промывают водой.

Прямой выход $\sim 60\%$, с учетом возвратов до 70% , на технический анестезин.

Получение технического и фармакопейного новокаина



II-е основание новокаина растворяют в 18%-ном водном растворе HCl при 50°C (pH 5,5–6), осветляют углем и Na₂S₂O₄, фильтруют, разбавляют водными маточниками стадии фармакопейного новокаина и добавляют насыщенный раствор NaCl в H₂O. Далее технический новокаин медленно кристаллизуют при температуре не ниже 10°C (не допуская соосаждение NaCl), центрифугируют и тщательно промывают ИПС.

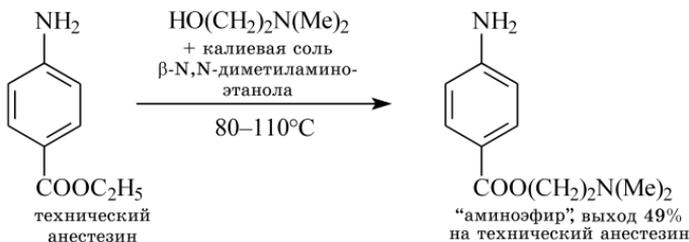
Фармакопейный новокаин получают кристаллизацией технического новокаина из дистиллированной воды. Технический новокаин растворяют в воде при 60°C, обрабатывают углем и Na₂S₂O₄, фильтруют в горячем виде и кристаллизуют при 0–2°C. Осадок центрифугируют, отжимают, тщательно промывают этанолом и сушат в пневматической сушилке при 120°C.

Выходы технического новокаина — 92% на II-е основание новокаина (с учетом возврата); фармакопейного — 85% на технический или 45% в пересчете на *n*-НБК.

Наиболее несовершенными в производстве новокаина являются метод получения I-го основания новокаина и способы его очистки (отделения) от анестезина. Отсюда вытекают и трудности очистки конечного продукта — новокаина.

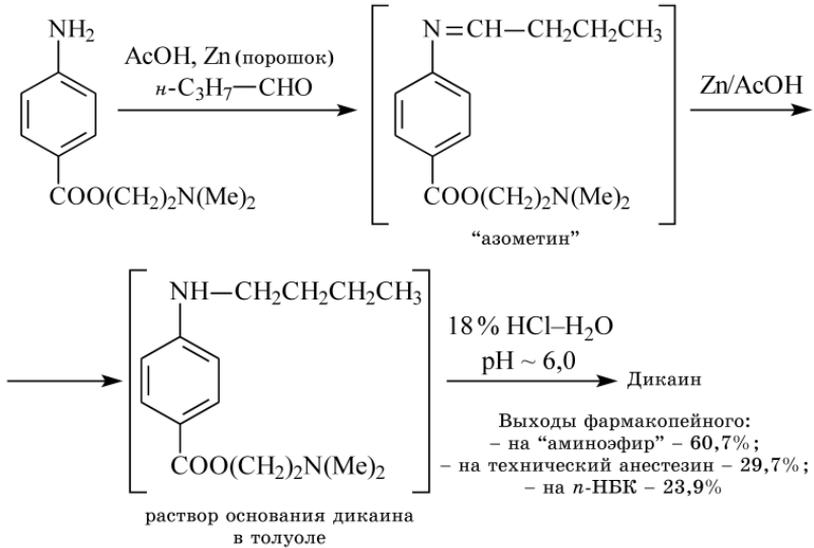
Получение дикаина

Стадия 1. Переэтерификация анестезина β-диметиламиноэтиловым спиртом.



Технология получения β -диалкиламиноэтиловых эфиров *n*-АБК из технического анестезина в синтезе дикаина и новокаина идентична, поэтому рассмотрим только стадию алкилирования.

Стадия 2. N-Бутилирование «аминоэфира».



Стадия алкилирования включает следующие основные операции:

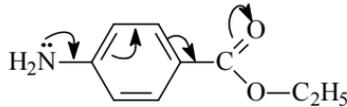
- растворение «аминоэфира» в толуоле и азеотропная отгонка воды при 90°C ;
- загрузка Zn-порошка и нагревание до кипения;
- добавление раствора бутанала в уксусной кислоте (в два приема с выдержкой по 20 мин после каждой порции) при кипении;
- фильтрование и промывка шлама толуолом;
- охлаждение фильтрата и нейтрализация 25%-ным водным NH_3 до pH 9–10;
- отстаивание, отделение и промывка водой толуольного раствора основания дикаина.

Из толуольного раствора основание дикаина экстрагируют 18%-ным раствором соляной кислоты, водный слой отделяют, доводят pH до 6, осветляют при 70°C $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и добавляют насыщенный водный раствор NaCl . Дикаин кристаллизуют при 5°C , осадок центрифугируют, промы-

вают водой и изопропиловым спиртом, затем перекристаллизовывают из небольшого количества воды с углем и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

В производстве осуществляется регенерация толуола и маточников.

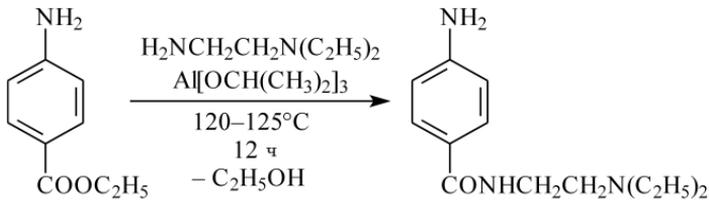
Как и в производстве новокаина, основной недостаток технологии — невысокий выход на стадии переэтерификации, основной причиной которого является низкая ацилирующая активность анестезина:



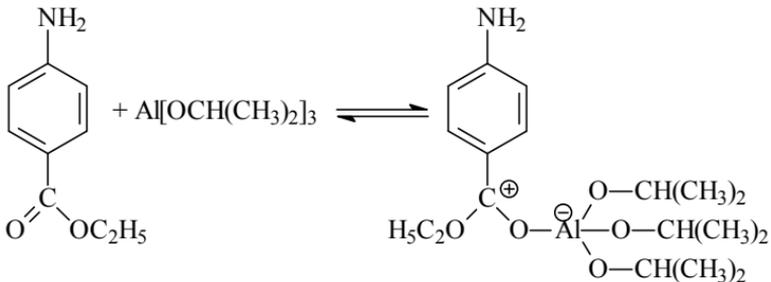
В связи с этим необходимо принципиальное изменение применяемой технологии.

Получение новокаинамида

Новокаинамид синтезируют аминированием фармакопейного анестезина β -диэтиламиноэтиламинем в присутствии изопропилата алюминия.



Роль катализатора — изопропилата алюминия — заключается в образовании активного ацилирующего комплекса. Однако, процесс все равно очень длительный (12 ч) и идет при относительно высокой температуре (до 125°C).



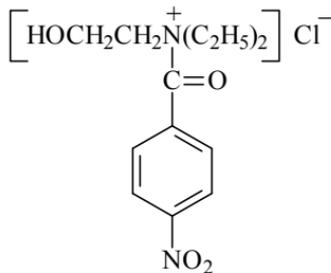
Основание новокаинамида экстрагируют дихлорэтаном после обработки реакционной массы водным раствором едкого натра и переводят в гидрохлорид, прибавляя раствор хлористого водорода в изопропиловом спирте. Выход фармакопейного новокаинамида, получаемого по данной схеме, составляет 60%, считая на анестезин.

**Схема получения
анестезина, новокаина, дикаина и новокаинамида
с использованием хлорангидрида *n*-НБК**

В 1980–1984 гг. на кафедре ХТЛВ СПХФА была разработана комплексная технология получения анестезина, новокаина, дикаина и новокаинамида из *n*-НБК через хлорангидрид *n*-НБК (ХА *n*-НБК). В этой технологии, основанной на известных химических схемах, удачно решены вопросы обеспечения качества получаемых продуктов путем блокирования третичной аминогруппы аминок спирта:

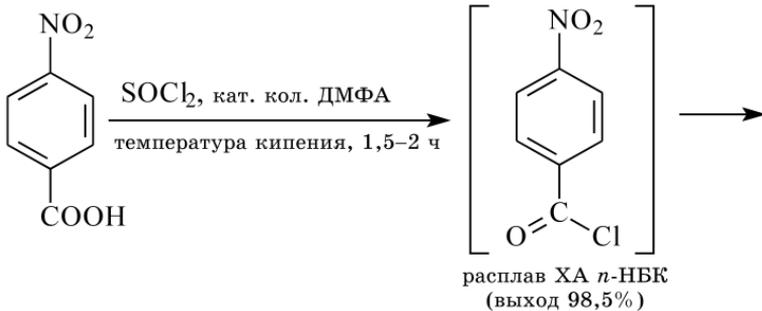


В результате предотвращается образование комплексов хлорангидрида *n*-НБК с третичной аминогруппой типа:



Высокая реакционная способность этих комплексов является основной причиной образования окрашенных продуктов, которые, по-видимому, не позволяли ранее внедрить эту схему в производство.

Схема получения хлорангирида *n*-НБК



Хлорангидрид *n*-нитробензойной кислоты (ХА *n*-НБК) получают в среде хлористого тионила в присутствии каталитических количеств ДМФА. Смесь нагревают до кипения и выдерживают в течение 1,5–2 ч. Избыток хлористого тионила отгоняют под вакуумом, а масло ХА *n*-НБК передают на следующую стадию. Выход ~ 98%.

Для получения новокаина ХА *n*-НБК используют в виде раствора в толуоле, дикаина и новокаинамида — в виде раствора в хлороформе (реже в дихлорэтаноле или толуоле). Синтез анестезина осуществляют в абсолютном спирте.

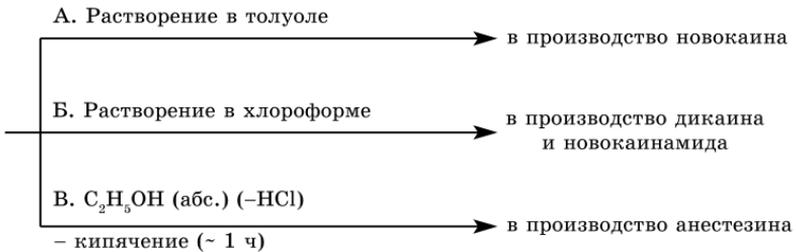
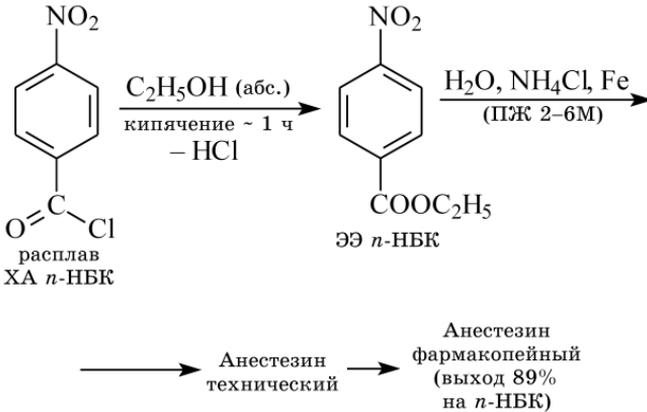


Схема получения анестезина с использованием хлорангирида *n*-НБК

Анестезин получают кипячением ХА *n*-НБК с абсолютным спиртом. После образования этилового эфира реакционную массу либо сразу передают на восстановление, либо при перемешивании сливают на холодную воду. Выпавший

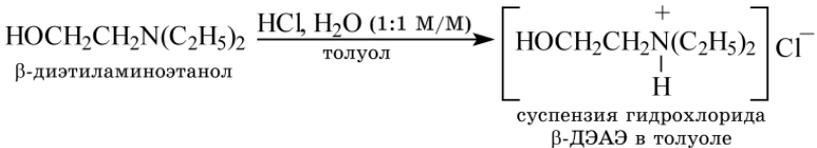
в осадок эфир *n*-НБК фильтруют, промывают водой или раствором соды и водой. Далее по заводской технологии, описанной выше.



Метод не требует утилизации *n*-НБК и ректификации спирта, сокращается производственный цикл, уменьшаются расходы спирта, соды, H_2SO_4 и других реагентов.

Схема получения новокаина с использованием хлорангирида *n*-НБК

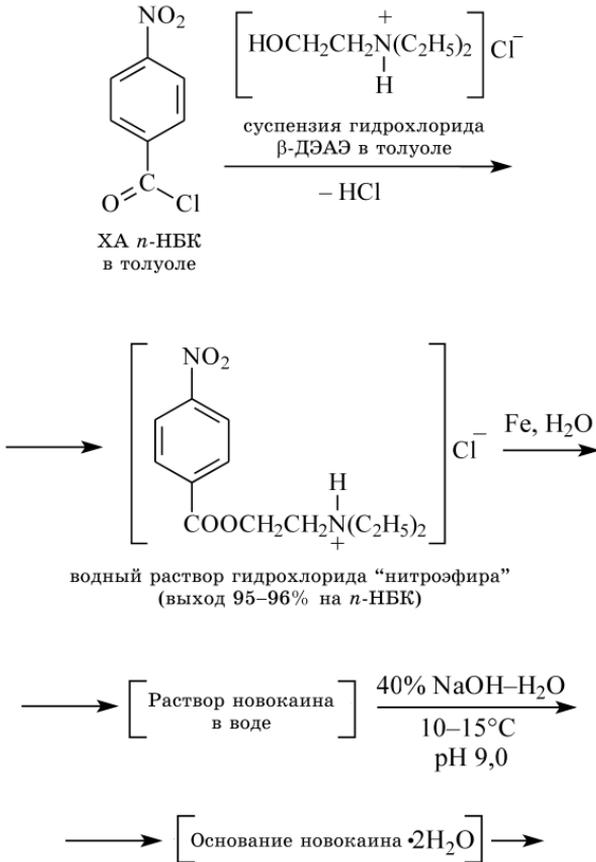
Предварительно получают гидрохлорид β -ДЭАЭ нагреванием амина с соляной кислотой в толуоле с азеотропной отгонкой воды.



К полученной суспензии гидрохлорида β -ДЭАЭ в толуоле сливают раствор ХА *n*-НБК в толуоле и реакционную массу кипятят при 120°C . Выделяющийся HCl направляют на улавливание. По окончании процесса ацилирования реакционную массу охлаждают до 20°C и гидрохлорид «нитроэфира» экстрагируют водой. При этом возможные примеси *n*-НБК или ХА *n*-НБК остаются в толуоле и решаются

проблема очистки новокаина после восстановления нитро-группы.

Выход гидрохлорида «нитроэфира» на *n*-НБК до 96%.



Восстановление ведут железным порошком в присутствии небольшого количества воды при 98°C. Шлам отфильтровывают, к фильтрату при 10–15°C добавляют 40%-ный раствор NaOH до pH 9. Выпавший осадок основания новокаина-дигидрата фильтруют и промывают водой.

Выход основания новокаина на *n*-НБК до 87%. Качество продукта высокое, хотя он и содержит немного оксидов железа.

Для получения технического новокаина его основание растворяют в толуоле при 65°C, фильтруют от примесей

шлама на обогреваемом друк-филт্রে, отстаивают и отделяют воду. Далее к толуольному раствору основания новокаина добавляют 18%-ный раствор соляной кислоты, экстрагируют гидрохлорид. Водный слой отделяют, доводят рН до 5,6–6 водным раствором NaOH, продукт высаливают насыщенным раствором NaCl и кристаллизуют при 10°C. Технический новокаин центрифугируют, промывают насыщенным раствором NaCl, затем ИПС.

Выход технического новокаина около 70% на *n*-НБК.

Очистку новокаина ведут по заводской технологии (см. выше). Суммарный выход по схеме составляет до 62% на *n*-НБК (без учета регенерации целевого продукта из маточников стадий технического и фармакопейного новокаина, что может увеличить выход еще на ~ 10% от теории).

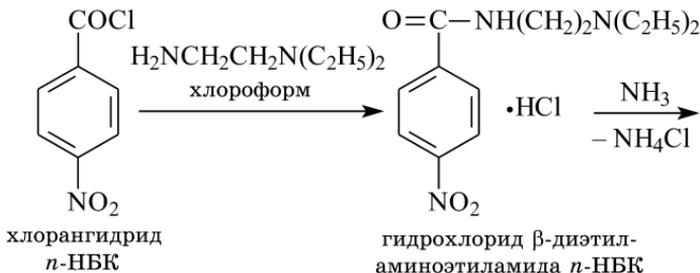
Получение дикаина с использованием хлорангирида *n*-НБК

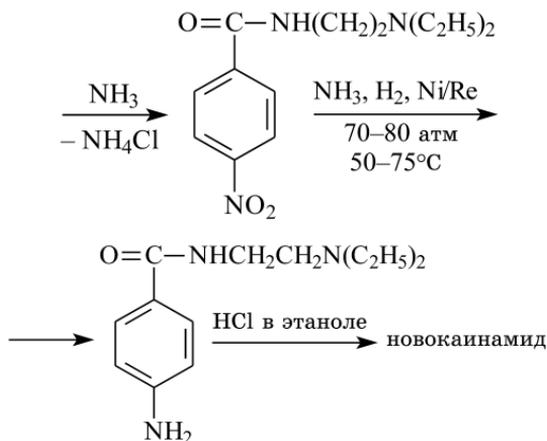
При получении дикаина ацилирование β-диметиламиноэтанола хлорангиридом *n*-НБК в хлороформе с выделением водного раствора гидрохлорида β-диметиламиноэтилового эфира *n*-НБК и восстановление нитрогруппы с выделением толуольного раствора β-диметиламиноэтилового эфира *n*-аминобензойной кислоты ведут примерно так же, как при получении новокаина. *N*-Бутирование ведут по схеме, изложенной ранее (см. получение дикаина).

Выход дикаина фармакопейного около 50% на *n*-НБК (без утилизации маточников), что более чем в 2 раза выше выхода в существующем производстве.

Получение новокаинамида с использованием хлорангирида *n*-НБК

Химическая схема получения новокаинамида:





ХА *n*-НБК растворяют в хлороформе (реже в дихлорэтаноле или толуоле) и приливают к раствору β-диэтиламиноэтиламина (β-ДЭАЭА) в том же растворителе с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 35°C. По окончании загрузки реакционную массу нагревают до кипения и выдерживают 1 ч, затем охлаждают до 5°C и кристаллизуют гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламина *n*-НБК. Осадок отфильтровывают, промывают растворителем и дважды перекристаллизовывают из этилового спирта.

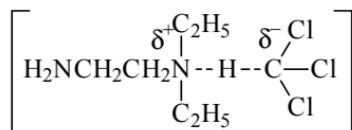
Выход целевого продукта 74% (в дихлорэтаноле) или 77% (в толуоле).

Для восстановления нитрогруппы гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламина *n*-НБК растворяют в спирте, который насыщают сухим газообразным аммиаком. Раствор охлаждают до 5°C, выделившийся хлористый аммоний отфильтровывают, осадок промывают спиртом и промывной спирт присоединяют к основному фильтрату. Спиртовой раствор и никель Ренея загружают в автоклав и гидрируют 1,5–2 ч при начальном давлении 7–8 МПа и температуре 75°C. Катализатор отфильтровывают, раствор продувают сухим воздухом для удаления избыточного аммиака, вновь фильтруют и нейтрализуют раствором хлороводорода в безводном этаноле до pH 6,5. Выделившиеся кристаллы технического новокаиnamида отфильтровывают и промывают спиртом. Маточный раствор и промывной спирт упаривают и получают дополнительное количество продукта.

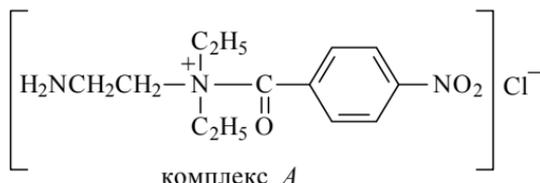
Выход на восстановлении 85%.

Для получения фармакопейного продукта технический новокаиамид дважды перекристаллизовывают из этанола.

Реакцию ХА *n*-НБК с β -диэтиламиноэтиламином лучше проводить в хлороформе, который блокирует третичную аминогруппу и препятствует ее реакции с ХА *n*-НБК:



В противном случае образуется лабильный комплекс (А), расщепление и окисление которого приводит к образованию окрашенных соединений:



Ацилирование в среде других растворителей (ДХЭ, ароматические углеводороды) сопровождается образованием такого комплекса и окрашенного технического новокаиамида, фармакопейный продукт из которого получить очень сложно.

В среде хлороформа (или толуола с добавлением уксусной кислоты) продукт ацилирования образуется без примеси окрашенных побочных продуктов.

Основные достоинства предложенного метода — значительное повышение выходов и резкое улучшение качества целевых продуктов, экономия всех видов сырья, сокращение производственных циклов и числа единиц оборудования, возможность получать препараты группы ПАБК по одной технологии.

Основные недостатки — применение SOCl_2 и необходимость утилизации HCl и SO_2 , некоторое усложнение схемы выделения анестезина.

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИОДБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Производные триодбензойной кислоты относятся к рентгеноконтрастным средствам.

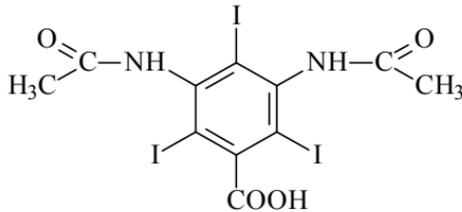
Они задерживают прохождение рентгеновских лучей, поэтому используются в рентгенодиагностике. Поступая в

полые органы, на рентгенограмме создают тени, по которым можно судить об их конфигурации и, следовательно, о тех или иных патологических изменениях. Так, например, при наличии опухоли имеет место дефект заполнения.

В качестве рентгеноконтрастных веществ применяют, как правило, органические соединения йода, легко растворимые в воде, а также сульфат бария.

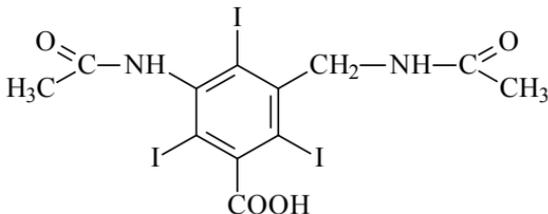
Из органических производных йода в качестве рентгеноконтрастных средств широко применяются ацилированные производные 2,4,6-трийод-3-амино- и 2,4,6-трийод-3,5-диамино-бензойных кислот.

Триомбрат для инъекций



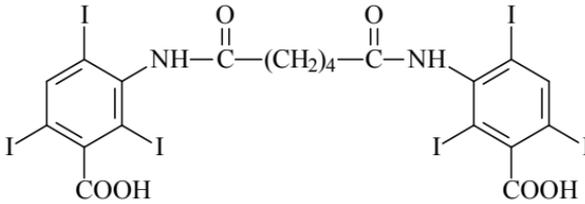
Триомбрат для инъекций — это водные растворы, содержащие смесь натриевой и N-метилглюкаминовой солей триомбраста (3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойной кислоты). Является одним из основных современных ионных йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, быстро выводится из организма почками.

Йодамид — 3-ацетамидометил-5-ацетамидо-2,4,6-трийодбензойная кислота:



Белый кристаллический порошок, очень малорастворимый в воде. По основной химической структуре близок к триомбрасту (кислоте).

Билигност — бис-(2,4,6-трийод-3-карбокснианилид) адипиновой кислоты:

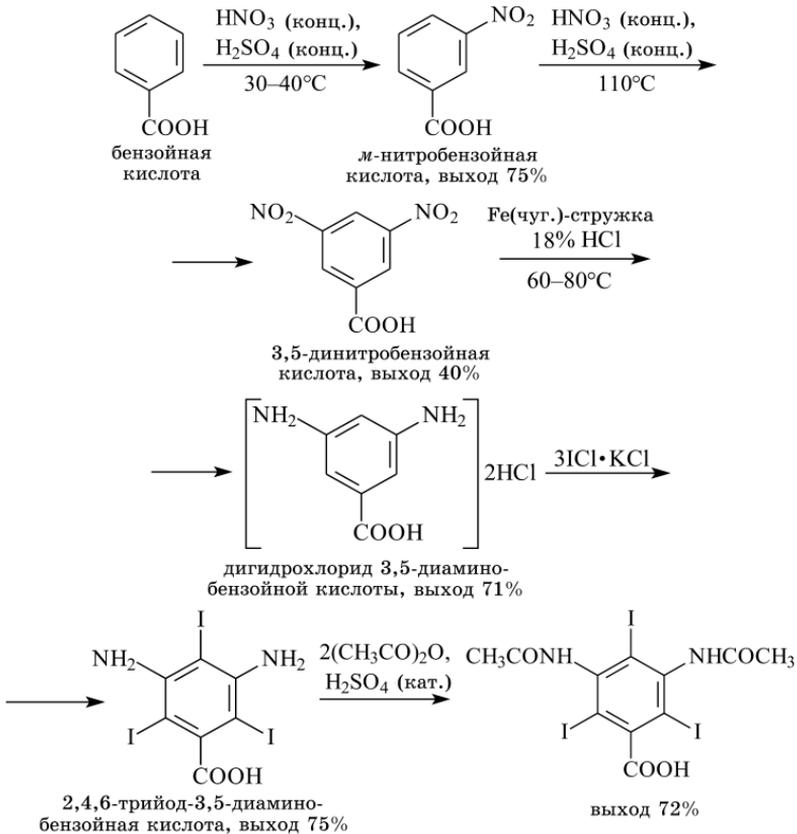


Белый или почти белый мелкокристаллический порошок, практически нерастворимый в воде и спирте.

Вследствие близости строения рентгеноконтрастных препаратов, методы их синтеза весьма близки.

Синтез триомбраста

Схема синтеза 3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойной кислоты, основного компонента триомбраста:



Теоретически нитрование можно вести смесью концентрированной азотной кислоты и олеума с получением сразу продукта динитрования, однако при этом получается продукт худшего качества, поэтому нитрогруппы вводят последовательно. Первую нитрогруппу вводят обработкой бензойной кислоты смесью концентрированных азотной и серной кислот при 40°C. Для выделения продукта массу разбавляют водой с последующей фильтрацией и отмывкой продукта в расплавленном виде. Выход *m*-нитробензойной кислоты 75%.

Второе нитрование ведут так же, как первое, но при температуре 110°C. Реакционную массу кипятят 12 ч, после чего сливают на воду, поддерживая температуру не выше 3°C. Осадок отфильтровывают, тщательно отмывают водой, сушат, и 3,5-динитробензойную кислоту кристаллизуют из 50% 2-пропанола. Выход 40%, считая на *m*-нитробензойную кислоту.

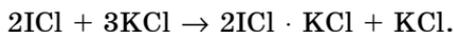
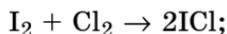
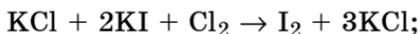
Восстанавливать нитрогруппы можно водородом на никеле Ренея, чугунной стружкой в кислой среде или в среде электролита, железной стружкой и цинковым порошком в соляной кислоте и др. Во всех случаях выходы продуктов высокие.

В промышленности динитробензойную кислоту восстанавливают чугунной стружкой в 18%-ной соляной кислоте при 70°C.

После восстановления реакцию массу нейтрализуют 40%-ным раствором едкого натра до pH 8–9, отфильтровывают шлам ($\text{Fe} + \text{Fe}(\text{OH})_2$), и раствор соли кислоты очищают активированным углем. После фильтрации угля раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой до слабокислой реакции и еще раз очищают активированным углем.

Диаминбензойную кислоту йодируют комплексом $\text{ICl} \times \text{KCl}$, который получают действием на раствор KI и KCl в воде газообразным хлором при перемешивании и температуре не выше 40°C во избежание сублимации выделяющегося йода.

Химизм представляется следующим образом:



По окончании процесса содержание свободного йода в массе должно быть в пределах 1–2%. Наличие хлора не допускается.

Полученный раствор йодирующего комплекса фильтруют на друк-филт্রে от остатков кристаллического йода и собирают в сборник. Выход 96% на KI.

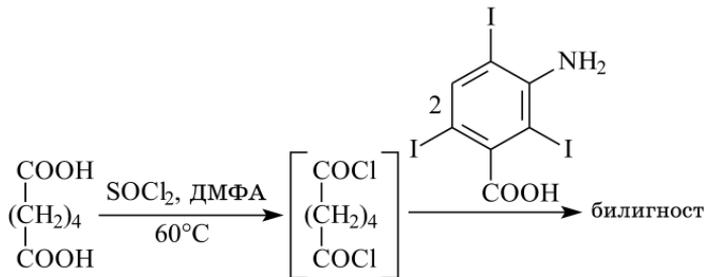
Йодирование проводят в воде при концентрации диаминобензойной кислоты ~ 2% и температуре 20°C. Массу фильтруют, продукт на филт্রে отмывают водой и сушат при 55°C. Выход на стадии 75%.

Ацетилирование ведут уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты при 65°C. После завершения реакции массу охлаждают до 2°C, продукт фильтруют, отмывают водой и сушат.

3,5-Диацетиламино-2,4,6-трийодбензойную кислоту растворяют в 2%-ном водном NH₃, очищают активированным углем и выделяют подкислением концентрированной соляной кислотой. Выход очищенного продукта 72%, считая на трийодаминобензойную кислоту.

Получение билигноста

Для синтеза билигноста исходным продуктом является 2,4,6-трийод-3-аминобензойная кислота (промежуточный продукт в синтезе триомбраста). Ее ацилируют дихлорангидридом адипиновой кислоты по следующей схеме:



Хлорангидрид адипиновой кислоты получают в сухом хлорбензоле, в котором растворяют кислоту и ДМФА, а затем при 60°C порциями загружают тионилхлорид. Смесь выдерживают при 60°C 2 ч и подогретым азотом при 40°C «отдувают» избыток тионилхлорида до остаточной концентрации не выше 0,5%. Выход 90%.

К раствору «йодаминокислоты» в сухом хлорбензоле загружают раствор хлорангидрида и кипятят в течение 3 ч при 130°C. Осадок продукта отфильтровывают, промывают хлорбензолом и метанолом и передают на очистку.

Продукт переводят в натриевую соль и очищают активированным углем в водном метаноле при 45°C. Билигност-кислоту выделяют добавлением 18% HCl до pH 1 при 45°C. Осадок отфильтровывают и промывают горячей водой. Таких очисток проводят две-три в зависимости от цветности растворов, их прозрачности, остаточного содержания веществ с неацилированной аминогруппой. Выход на очистке от 60 до 77%.

ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Производные салициловой кислоты оказывают специфическое противовоспалительное действие, которое сочетается с болеутоляющим и жаропонижающим эффектом, однако по сравнению с анальгетиками-антипиретиками противовоспалительный эффект является у них доминирующим.

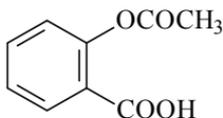
В 1827 г. из коры ивы (*Salix alba*), жаропонижающее действие которой было известно с давних времен, выделен гликозид салицин. В 1838 г. из салицина была получена салициловая кислота, а в 1860 г. осуществлен полный синтез этой кислоты и ее натриевой соли. В 1869 г. синтезируется ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Противовоспалительная активность салицилата натрия и его лечебная эффективность при ревматизме впервые обнаружены в 1875 г., а в 1899 г. получила распространение ацетилсалициловая кислота как препарат, сохраняющий лечебные свойства натрия салицилата, но менее токсичный. С 1879 г. салицилаты применяются при лечении подагры.

Салицилаты, особенно ацетилсалициловая кислота, получили широкое распространение в медицинской практике. Несмотря на появление новых нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловая кислота продолжает широко использоваться.

В последние годы область применения ацетилсалициловой кислоты значительно расширилась. Ею не только широко пользуются при лечении ревматоидного артрита, головной боли, мигрени, но и для профилактики и лечения тромбозов.

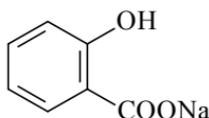
Кислота ацетилсалициловая — 2-ацетоксibenзойная кислота:



Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок, плохо растворимый в воде, легко в спирте и водных растворах щелочей и карбонатов.

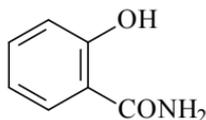
В последнее время появились сообщения о возможной опасности применения ацетилсалициловой кислоты у детей для снижения температуры тела при гриппе, острых респираторных и других лихорадочных заболеваниях в связи с наблюдавшимися случаями развития синдрома Рэя (гепатогенная энцефалопатия).

Натрия салицилат — натриевая соль *орто*-гидроксибензойной кислоты:



Белый кристаллический порошок или белые чешуйки, легко растворяется в воде, растворяется в спирте.

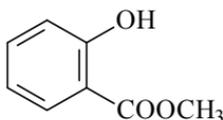
Салициламид — амид салициловой кислоты:



Белый кристаллический порошок, растворимый в спирте, очень мало в воде.

Ацетилсалициловая кислота в организме легко гидролизуеться с высвобождением салициловой кислоты, салициламид же устойчив к гидролизу и в значительных количествах выводится из организма в неизменном виде.

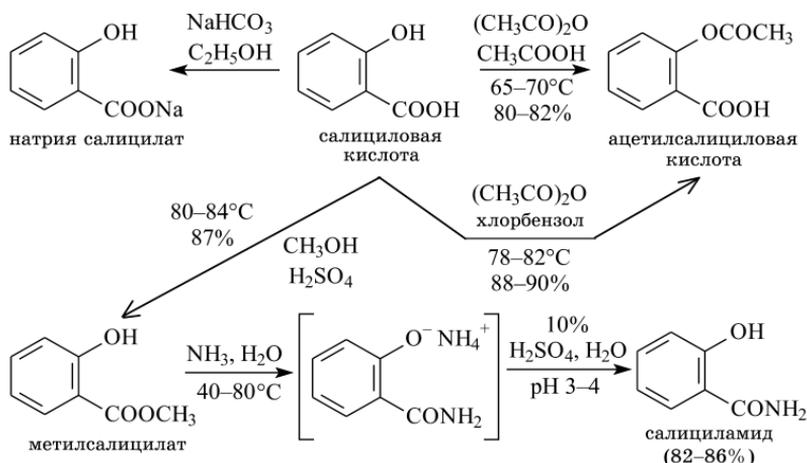
Метилсалицилат — метиловый эфир салициловой кислоты:



Бесцветная или желтоватая жидкость, очень мало растворимая в воде, со спиртом и эфиром смешивается во всех отношениях. Применяют наружно в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства.

Производства салицилатов тесно связаны: салициловая кислота является сырьем для получения салицилата натрия, ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, метилсалицилат — сырьем для синтеза салициламида. Кроме того, метилсалицилат можно получать из ряда отходов производства ацетилсалициловой кислоты.

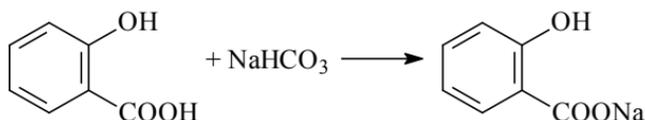
Комплексная химическая схема синтеза салицилатов:



В этой связи большое преимущество имеет организация производства салицилатов на одном предприятии. Это позволяет успешно решать вопросы утилизации и регенерации ряда отходов производства, в частности, маточников, содержащих уксусный ангидрид и уксусную кислоту, а также непрореагировавшую салициловую кислоту. Позволяет уменьшить расход основного сырья и количество не утилизируемых отходов производства, улучшить показатели экологической чистоты и сложности производства, сократить материальные расходы на производство.

Получение натрия салицилата

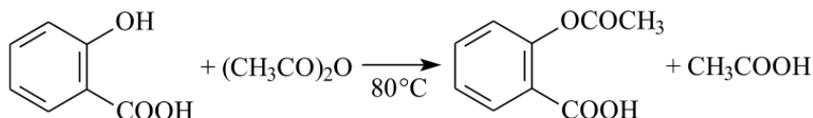
Натрия салицилат получают взаимодействием эквимольных количеств очищенной методом сублимации салициловой кислоты и бикарбоната натрия в этиловом спирте по схеме:



Осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход — до 88%. Этиловый спирт из маточников регенерируют отгонкой и возвращают в производство.

Получение ацетилсалициловой кислоты

Ацетилсалициловую кислоту получают ацетилированием технической салициловой кислоты *уксусным ангидридом в среде хлорбензола* или хлорбензола и уксусной кислоты (при работе на возвратных маточниках).



В реактор загружают хлорбензол или возвратный маточный раствор, салициловую кислоту или «кубовые остатки», получаемые из маточников стадии фармакопейного продукта, перемешивают, нагревают до 36°C, добавляют уксусный ангидрид при температуре до 80°C и смесь выдерживают до 2 ч при этой температуре. Далее технический продукт кристаллизуют при охлаждении реакционной массы до 20°C, отфильтровывают, промывают его холодной водой, и затем изопропиловым спиртом (ИПС).

Маточный раствор, содержащий хлорбензол, уксусную кислоту, уксусный ангидрид, ацетилсалициловую кислоту (до 20%), салициловую кислоту (до 1%), воду (до 1,5%) и смолы (до 5%), возвращают на следующую операцию ацетилирования (до 10–15 раз), после чего выводят из цикла и направляют на регенерацию.

Получение фармакопейного продукта ведут перекристаллизацией из 60% ИПС, с обработкой углем. Уголь отфильтровывают, продукт кристаллизуют, центрифугируют, промывают холодной водой, ИПС и сушат.

Производство ацетилсалициловой кислоты непрерывно совершенствуется, прежде всего, в направлении разработки безотходной или малоотходной технологии.

Маточный раствор и промывной ИПС отправляют на *регенерацию ИПС. Кубовый остаток* влажной салицило-

вой кислоты сушат до остаточной влаги не более 0,3% и возвращают на ацетилирование.

Выход составляет до 90% на салициловую кислоту.

Разработан метод ацетилирования влажных «кубовых остатков» (содержащих до 20% воды) при 60°C, в присутствии пиридина. Образующийся активный комплекс уксусный ангидрид-пиридин ускоряет процесс ацетилирования примерно в 4 раза, в связи с чем присутствующая в массе вода не успевает гидролизовать уксусный ангидрид, что препятствует «перерасходу» уксусного ангидрида.

Показано также, что *кальциевые соли оказывают каталитическое влияние* на ацетилирование салициловой кислоты в хлорбензоле или дихлорэтано. Они уменьшают возможность образования внутримолекулярной водородной связи в салициловой кислоте.

В результате повышается нуклеофильность гидроксильной группы, а выделяющийся при этом хлороводород активирует уксусный ангидрид, протонируя кислород карбонильной группы. Время процесса сокращается до 30 мин, а выход достигает 86%. Применение катализаторов ацетилирования позволяет разработать непрерывные варианты организации производства ацетилсалициловой кислоты, что имеет большое значение, учитывая крупнотоннажность этого производства.

Разработана *схема полной утилизации компонентов маточного раствора* (хлорбензола, уксусной кислоты, салициловой кислоты), выводимого из цикла вследствие накопления загрязнений. Предложенная схема включает:

- разбавление загрязненных маточников водой или водными отгонами;
- ректификацию с отгонкой хлорбензола и уксусной кислоты в виде водных азеотропных смесей при температуре до 90°C;
- выделение хлорбензола (отделение от воды, промывка водой и сушка);
- концентрирование (ректификация) водной уксусной кислоты до 98% с последующей реализацией в качестве товарного продукта;
- использование низкоконцентрированных водных отгонов уксусной кислоты для разбавления маточников или в качестве консерванта зеленых кормов;
- выделение салициловой кислоты после растворения и кипячения кубового остатка в воде, очистки раствора углем и трилоном Б от смол, кристаллизации кислоты.

После накопления кислоту передают на получение ацетилсалициловой кислоты.

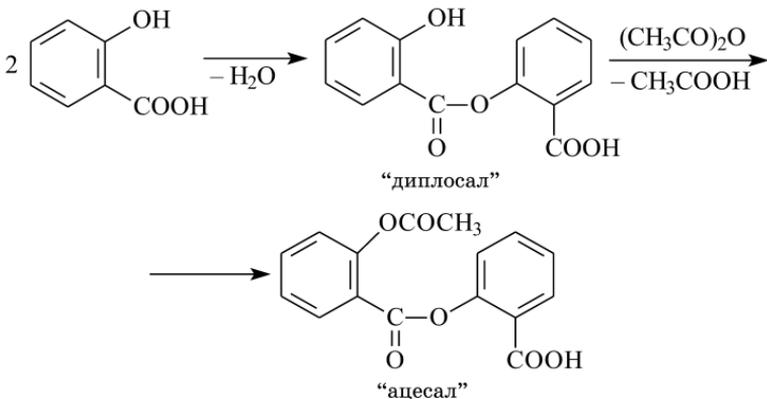
По данной схеме переработки в реальном производстве из 350 т отработанных маточников возвращают 68 т хлорбензола, 232 т уксусной кислоты и 41 т салициловой кислоты.

Кроме рассмотренного выше метода в промышленности применяется также *ацелирование* салициловой кислоты *уксусным ангидридом и его смесями с уксусной кислотой* (при работе на возвратных маточниках) при 75°C без использования растворителей.

Метод отличается образованием побочных продуктов, сложной схемой утилизации уксуснокислых маточников, большим расходом уксусного ангидрида. Однако, отсутствуют проблемы, связанные с применением больших количеств хлорбензола.

По этому способу к суспензии салициловой кислоты в уксусной кислоте при температуре от 45 до 70°C постепенно добавляют небольшое количество H_3PO_4 и весь уксусный ангидрид. Процесс ведут при 80°C в течение 7–8 ч до отсутствия салициловой кислоты в реакционной массе.

Следует отметить, что нагрев реакционной массы выше 80°C приводит к образованию «диплосала» и последующего ацелирования образовавшегося сложного эфира по схеме:



Побочные продукты при необходимости отделяют фильтрацией горячей реакционной массы на друк-филт্রে; маточник кристаллизуют при 20°C, ацетилсалициловую кислоту отфильтровывают на друк-филт্রে или центрифуге, промывают уксусной кислотой, затем холодной водой, сушат

при 65°C. Очищают ацетилсалициловую кислоту перекристаллизацией из водного ИПС с обработкой активированным углем.

Выход достигает 82%.

Утилизация компонентов маточных растворов

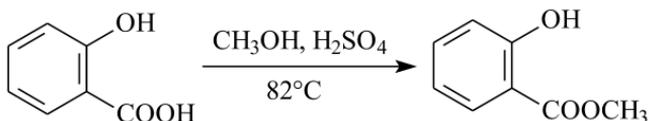
Из маточного раствора со стадии ацетилирования после концентрирования и кристаллизации выделяют дополнительное количество технического продукта.

Вторичные маточники стадии получения технического продукта (содержащие уксусный ангидрид, уксусную кислоту, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту) частью возвращают на стадию ацетилирования для разжижения реакционной массы, а частью направляют на отгонку уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Образовавшийся кубовый остаток, содержащий несколько загрязненную аспирином салициловую кислоту, используют в качестве исходного сырья в производстве метилсалицилата вместо технической салициловой кислоты. При этом качество метилсалицилата не изменяется, но выход несколько уменьшается (на 0,5% от теории). Однако экономический и «экологический» эффект этого мероприятия значителен.

Маточник со стадии очистки направляют на регенерацию водного ИПС, а кубовый остаток возвращают на ацетилирование либо на выделение дополнительного количества ацетилсалициловой кислоты.

Получение метилсалицилата

Метилсалицилат (метилловый эфир салициловой кислоты) получают этерификацией салициловой кислоты метанолом в присутствии концентрированной серной кислоты.



В реактор загружают метанол и осторожно сливают серную кислоту при температуре не выше 30°C и выдерживают 30 мин при 25°C (температуру поддерживают охлаждением водой через рубашку реактора). В аппарат-этерификатор загружают техническую салициловую кислоту, осто-

можно сливают раствор серной кислоты в метаноле при начальной температуре 70°C. Смесь перемешивают до растворения салициловой кислоты и разжижения массы, после чего повышают температуру и выдерживают ее при 82°C в течение 20 ч.

Реакционную массу охлаждают, отстаивают, отделяют нижний слой водной серной кислоты и отмывают технический метилсалицилат горячей водой (80°C) до pH водного слоя 2,5–3; остатки серной кислоты нейтрализуют 10%-ным раствором соды при 40°C до pH 7–7,5, затем повторно промывают горячей водой.

Технический продукт очищают глубоковакуумной фракционной перегонкой.

Выход 87% на салициловую кислоту, а при работе на возвратной (см. выше) салициловой кислоте — около 86% от теории.

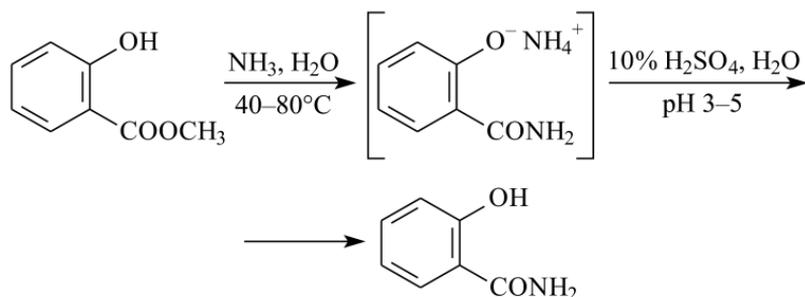
Получение салициламида

Амид салициловой кислоты получают амидированием метилсалицилата 25%-ным водным раствором аммиака в герметичном реакторе.

Технологическая схема включает две технологические стадии:

- 1) получение технического салициламида;
- 2) получение фармакопейного салициламида.

Химическая схема производства представлена ниже:



В реактор загружают водный раствор аммиака и метилсалицилата, герметизируют его и ведут амидирование при нагревании до 45°C, в течение 6 ч. Затем водный метанол с аммиаком отгоняют под вакуумом, кубовый остаток (аммонийной соли салициламида) растворяют в воде и осветляют дитионитом натрия Na₂S₂O₄ при 65°C, подкис-

ляют горячий раствор 10%-ным раствором серной кислоты до pH 3–5, и продукт кристаллизуют при 15°C. Осадок центрифугируют и промывают холодной водой.

Выход технического продукта до 92% на метилсалицилат.

Технический салициламид очищают перекристаллизацией из дистиллированной воды с осветлением углем и гидросульфитом натрия при pH 5. (Салициламид при pH < 3 начинает частично растворяться за счет протонирования амидной группы.) После отстаивания маточник отсасывают вакуумом, а остаток фильтруют на центрифуге. Продукт промывают холодной очищенной водой.

Маточки и промывные воды до 3–4 раз используют вместо воды на растворении при перекристаллизации последующих серий, затем выводят из цикла и утилизируют.

Выход фармакопейного продукта до 86% на метилсалицилат.

Контрольные вопросы

1. Приведите химические схемы промышленного получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты, объясните механизмы используемых реакций и укажите особенности технологий, их достоинства и недостатки. Объясните механизм получения хлорангидрида изовалериановой кислоты добавлением PCl_3 (или хлористого тионила) в присутствии диметилформамида (ДМФА). Укажите технологический прием, смещающий равновесие реакции этерификации α -бромизовалериановой кислоты в сторону образования эфира.

2. Приведите химическую схему промышленного получения хлоракона, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Перечислите ацилирующие агенты, которые могут быть использованы в производстве хлоракона и укажите их достоинства и недостатки. Приведите схемы побочных реакций, возможных на стадии получения бензиламина в производстве хлоракона. Напишите альтернативные схемы получения бензиламина по Габриэлю и по Делепину и укажите их достоинства и недостатки.

3. Приведите химические схемы промышленного получения парацетама, объясните механизмы используемых реакций и особенности используемых технологий, укажите их достоинства и недостатки.

4. Приведите химическую схему промышленного получения пантогама, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Технология переработки отходов производства пантогама.

5. Приведите химическую схему промышленного получения амизила, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Что является причиной бензиловой

перегруппировки? Напишите схемы возможных побочных процессов на стадиях получения алкилирующего агента и технического продукта.

6. Приведите химические схемы промышленного производства спазмолитина, арпенала и апрофена, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологий.

7. Напишите схемы синтеза 2,2-дифенилпропановой кислоты (раздел «Общая схема синтеза спазмолитина, арпенала и апрофена») и укажите их достоинства и недостатки.

8. Приведите схемы O-алкилирования дифенилуксусной и 2,2-дифенилпропановой кислот в производствах спазмолитина, арпенала и апрофена и укажите их особенности.

9. Сложные эфиры обычно получают, используя реакцию ацилирования спиртов, почему в синтезах амизила, спазмолитина, арпенала, апрофена, метацина, циклозила, хлорозила и циклозила кислоты алкилируют?

10. Приведите химическую схему промышленного получения метацина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

11. Приведите химическую схему промышленного производства циклозила, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Какова роль хлорида кальция при синтезе циклопентилхлорида? Основные недостатки производства циклозила. На чем основана очистка фенилглиоксиловой кислоты от бензойной? Напишите схемы возможных побочных реакций на стадии получения гидроксифенилциклопентилуксусной кислоты.

12. Приведите химическую схему промышленного получения хлорозила из циклозила, объясните механизм используемой реакции и особенности технологии.

13. Приведите химическую схему промышленного производства дипрофена, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Какова роль пиридина в синтезе хлорангирида дифенилуксусной кислоты? Почему в синтезе тиоэфира дифенилуксусной кислоты предпочитают использовать ацилирование диалкиламинотиола, а в синтезе сложного эфира — алкилирование этой кислоты? Методы утилизации дифенилуксусной кислоты из отходов производства.

14. Приведите химическую схему промышленного производства лидокаина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Какова роль ацетата натрия при ацилировании амина хлорангидридом кислоты? Почему использование ангидрида ХУК для ацилирования амина более технологично, чем хлорангирида?

15. Приведите химическую схему промышленного производства тримекаина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

16. Приведите химическую схему промышленного производства пиромекаина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Как удаляется галогеноводород при ацилировании амина и циклизации пирролидинового цикла?

17. Приведите химическую схему промышленного производства анестезина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Сравните достоинства и недостатки разных методов окисления *n*-нитротолуола. Почему этерификацию ведут до восстановления нитрогруппы? Какова роль концентрированной серной кислоты в реакции этерификации? Каким образом эфир очищают от непрореагировавшей кислоты?

18. Приведите химическую схему промышленного производства новокаина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Какова роль алкоголята и как смещают равновесие реакции перетерификации анестезина? В чем причина и как решается проблема очистки новокаина?

19. Приведите химическую схему промышленного производства дикаина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Основной недостаток метода.

20. Приведите химическую схему промышленного производства новокаиамида, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

21. Основные достоинства и недостатки получения анестезина, новокаина, дикаина и новокаиамида с использованием хлорангидрида *n*-НБК.

22. Приведите химическую схему промышленного производства 3,5-диацетиламино-2,4,6-тригидроксибензойной кислоты, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

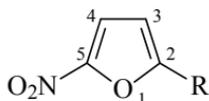
23. Приведите химическую схему промышленного производства билигноста, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

24. Приведите химические схемы промышленного получения салицилата натрия, ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата и салициламида, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологий. Технология утилизации отходов в производстве ацетилсалициловой кислоты.

Глава 5

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

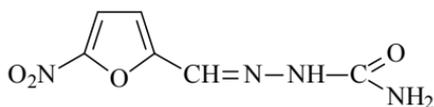
Среди лекарственных веществ антимикробного действия заметное место занимают производные фурана, содержащие нитрогруппу ($-\text{NO}_2$) в положении 5 и другие заместители в положении 2.



В зависимости от химического строения спектр антимикробного действия отдельных представителей этого ряда несколько отличается, но в целом они эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых крупных вирусов, трихомонад, лямблий. В ряде случаев они задерживают рост микроорганизмов, устойчивых к сульфаниламидам и антибиотикам.

В последнее время в связи с появлением антибиотиков широкого спектра действия и новых синтетических химиотерапевтических препаратов (хинолоны и др.), а также в связи различными побочными реакциями применение нитрофуранов ограничено. Вместе с тем фурацилин широко используют в качестве средства местного действия, в том числе в составе новых комбинированных препаратов (фулевил, клефурин, альгипор и др.).

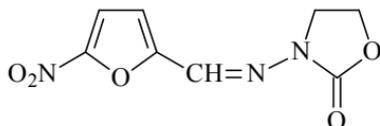
Фурацилин — 5-нитрофурфурола семикарбазон:



Желтый или зеленовато-желтый порошок, очень мало растворяется в воде, мало в спирте, растворим в щелочах.

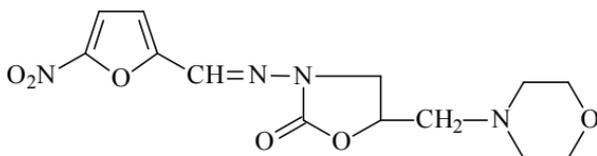
Назначают наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов.

Фуразолидон — 3-(5-нитрофурфурилиденамино)оксазолидон-2:



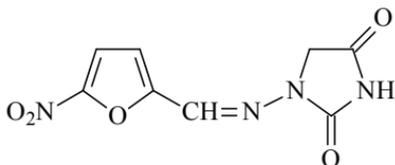
Желтый или зеленовато-желтый порошок, практически не растворяется в воде, очень мало в спирте. Одной из положительных особенностей фуразолидона является то, что устойчивость к нему микроорганизмов развивается медленно.

Фуразолин — 5-(4-морфолинилметил)-3-(5-нитрофурфурилиденамино)оксазолидон-2:



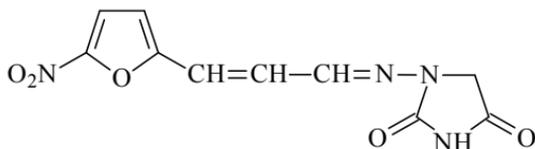
Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок, очень мало растворяется в воде и в спирте.

Фурадонин — 1-(5-нитро-2-фурфурилиденамино)гидантоин:



Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок, практически не растворяется в воде и спирте.

Фурагин — 1-[3-(5-нитро-2-фурил)аллилиденамино]гидантоин:



Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок, практически не растворяется в воде и спирте.

Наличие нитрогруппы в 5-м положении фуранового кольца является необходимым условием высокой антибактериальной активности. Ее удаление сильно снижает активность, а восстановление является одним из механизмов метаболизма и детоксикации таких антибактериальных препаратов.

По мнению ряда авторов, вмешательство нитрогруппы в процесс переноса электронов в патогенном организме (что приводит к ее восстановлению), является самым важным процессом в бактерицидном действии большинства препаратов данного ряда. Однако это не исключает и другие механизмы.

Считают, что боковая цепочка влияет преимущественно на транспорт лекарства в нужное место и на степень его гидролитической устойчивости в организме.

Производство фурациллина и фуразолидона

Фурацилин получают из фурфурола через 5-нитрофурфурол. Нитрование фурфурола из-за его неустойчивости в обычных серно-азотных смесях и склонности к окислению ведут ацетилнитратом в среде уксусного ангидрида.

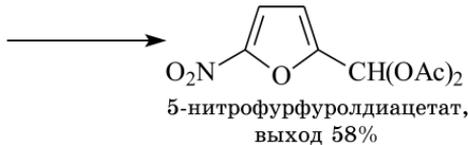
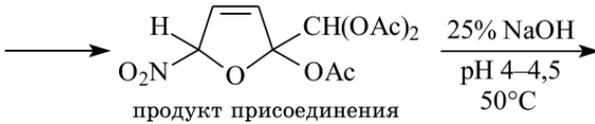
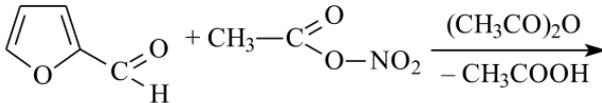
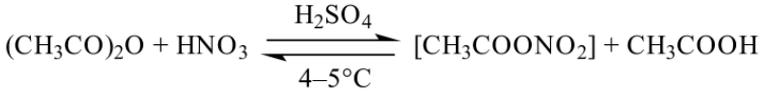
Ранее ацетилнитрат получали, добавляя концентрированную азотную кислоту, содержащую ~ 2–3% (мольных) серной кислоты, к смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты при охлаждении рассолом и температуре не выше 10°C. Избыток уксусного ангидрида способствует сдвигу равновесия в сторону ацетилнитрата. Затем к нитрующей смеси, охлажденной до 0°C, постепенно приливали фурфурол при температуре 0–5°C.

Однако ацетилнитрат малоустойчив, и такой метод очень опасен. Поэтому в настоящее время ацетилнитрат получают непосредственно в ходе нитрования.

К большому избытку охлажденного до -10°C уксусного ангидрида в нитраторе при температуре не выше 5°C одновременно приливают приготовленную заранее азотную кислоту с каталитическим количеством серной кислоты и фурфурол.

Загрузку реагентов осуществляют автоматически небольшими, строго определенными порциями из специального двухкамерного мерника. Образовавшийся ацетилнитрат не накапливается в реакторе, а сразу же реагирует с фурфуролом, загружаемым пропорционально его количеству, поэтому достигается большая безопасность процесса.

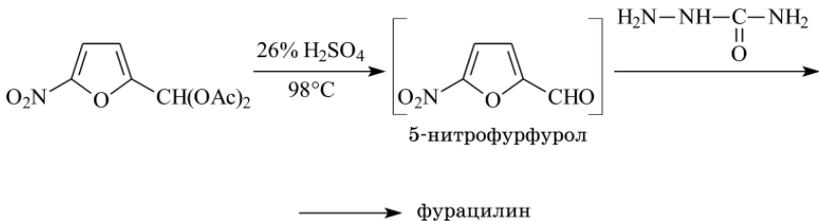
Помимо реакции фурфурола с ацетилнитратом, альдегидная группа взаимодействует с уксусным ангидридом, образуя фурфуролдиацетат, что предохраняет ее от окисления.



После 30 мин выдержки нитромассу разбавляют охлажденной водой и при 40°C частично нейтрализуют 25%-ным раствором едкого натра до pH 4–4,5. Затем, для завершения процесса нитрования, реакционную массу нагревают 1 ч при температуре около 50°C. Продукт кристаллизуют при 15°C, отфильтровывают и промывают водой.

Следует особо отметить опасность стадии нитрования ацетилнитратом из-за его крайней неустойчивости.

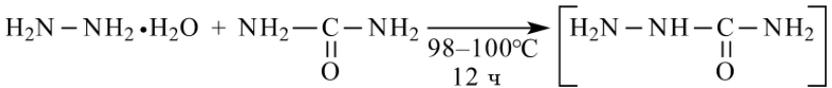
Дальнейшая схема синтеза выглядит следующим образом:



Диацетат гидролизуют кипячением с 26%-ным раствором серной кислоты (98°C) в течение 10 мин. Далее массу разбавляют водой, осветляют активированным углем и в горячем виде (70°C) смешивают с водным раствором семи-

карбазида. Затем реакционную массу охлаждают, семикарбазон кристаллизуют при 20°C, отфильтровывают, промывают водой и сушат.

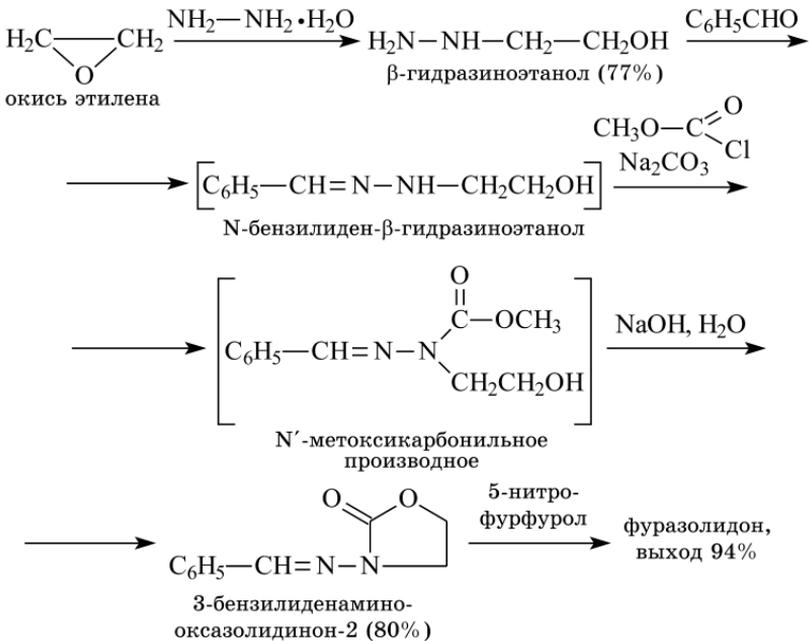
Семикарбазид синтезируют из гидразин-гидрата и карбамида:



Выход фурацилина 88%, считая на диацетат, или около 52% на фурфурол.

Рассмотренная схема синтеза является типовой и может быть использована для получения всех препаратов данного ряда.

Важной стадией является конденсация 5-нитрофурфуrolа с соответствующими гетероциклическими аминами. Однако в некоторых случаях, например, в производстве фуразолидона, в конденсацию вводят не свободный гидразид, а его N-бензилиденовое производное, что вызвано необходимостью предварительной защиты первичной NH₂-группы на одной из стадий синтеза этого гидразида.



Производство фурагина и фурадонина

Технологические схемы синтеза фурагина и фурадонина включают следующие стадии.

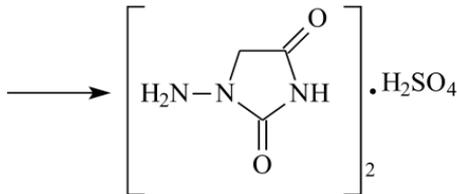
Стадия 1. Получение 5-нитрофурфурола (см. производство фурациллина).

Стадия 2. Получение 1-аминогидантоина.

1-Аминогидантоин синтезируют из хлоруксусной кислоты, гидразин-гидрата и цианата калия по схеме:



1-аминокарбонилгидразиноуксусная кислота (выход 26% на ХУК) +
побочный продукт –
семикарбазидоуксусная кислота

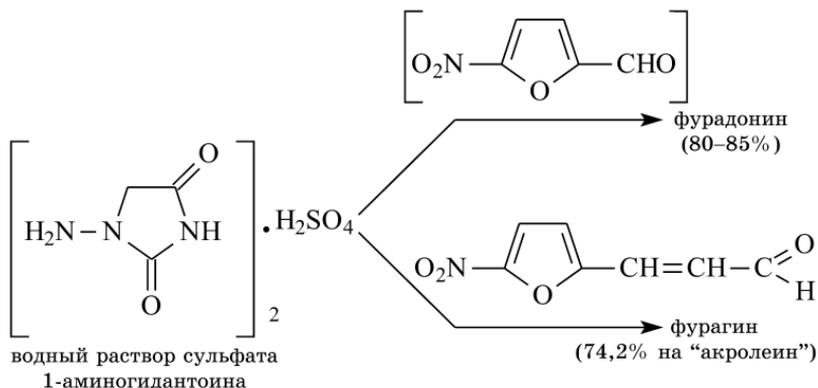


водный раствор сульфата
1-аминогидантоина

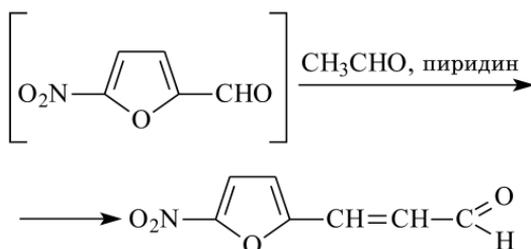
Циклизацию 1-аминокарбонилгидразиноуксусной кислоты в 1-аминогидантоин ведут в разбавленной серной кислоте при нагревании.

Стадия 3. Конденсация 1-аминогидантоина с 5-нитрофурфуролом и 3-(5-нитро-2-фурил)-2-пропенаlem.

Заключительной стадией в производстве фурадонина является реакция 1-аминогидантоина с 5-нитрофурфуролом, а в производстве фурагина реакция 1-аминогидантоина с 3-(5-нитро-2-фурил)-2-пропенаlem по схеме:



3-(5-Нитро-2-фурил)-2-пропеналь получают из 5-нитрофурфурола взаимодействием с ацетальдегидом в присутствии пиридина:



Контрольные вопросы

1. Приведите химические схемы промышленного получения фурациллина и фуразолидона, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологий. Каким образом достигается безопасность процесса нитрования фурфурола? Почему в синтезе фуразолидона бензальдегид замещается на 5-нитрофурфурол?

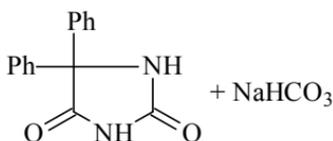
2. Приведите химические схемы промышленного получения фурагина и фурадонина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологий. Почему синтез 1-аминогидантоина из хлоруксусной кислоты сопровождается побочной реакцией?

Глава 6

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ И ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

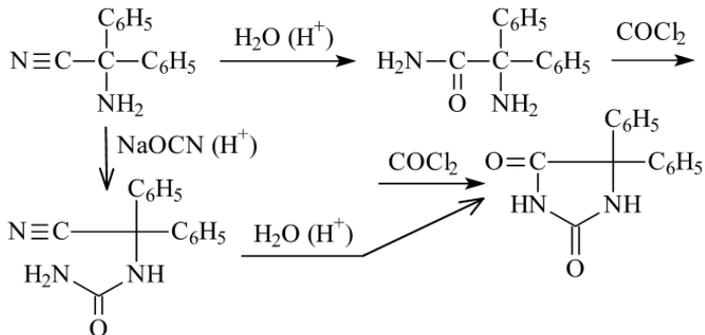
ПОЛУЧЕНИЕ 5,5-ДИФЕНИЛГИДАНТОИНА

Дифенилгидантоин входит в состав лекарственного средства «Дифенин», который представляет собой смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия и оказывает противосудорожное действие без выраженного спазмолитического эффекта.



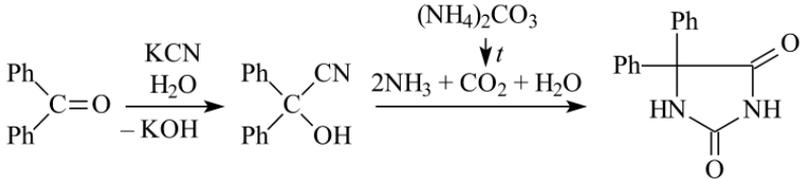
5,5-Дифенилгидантоин можно получить различными способами.

Первый способ заключается в получении 5,5-дифенилгидантоина из дифениламиноацетонитрила:



Подобные схемы использовались в синтезе 5-фенил-5-этилгидантоина (нирванола, одного из старых противосудорожных средств), однако дифениламиноацетонитрил труднодоступен.

Второй способ заключается во взаимодействии бензофенона с цианидом калия в присутствии карбоната аммония с одновременной циклизацией полученного продукта — карбоксиаминонитрила и его перегруппировкой в условиях реакции в дифенилгидантоин:

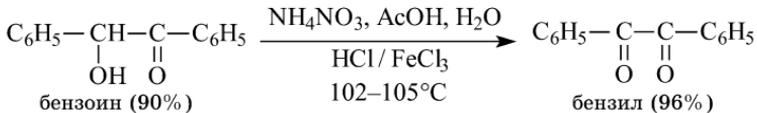


Бензофенон, в свою очередь, получают алкилированием бензола четыреххлористым углеродом в присутствии хлористого алюминия с последующим гидролизом дифенилдихлорметана водой.

Третий способ заключается в получении 5,5-дифенилгидантоина из бензила и мочевины.

Метод гораздо проще предыдущих. 5,5-Дифенилгидантоин синтезируют из доступных дифенилдикетона (бензила) и мочевины через гетероциклический «пинакол» и его перегруппировку по схеме, предложенной в 1947 г. французскими химиками.

Бензил получают окислением бензоина нитратом аммония в присутствии катализатора хлорида железа (III) и соляной кислоты кипячением массы в 20%-ной уксусной кислоте. Конец окисления определяют методом ТСХ и по температуре плавления осадка в отжатой и высушенной пробе (не менее 94°C).



После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

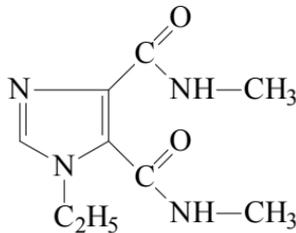
Выход бензила составляет 96% от теории.

Конденсацию бензила и мочевины ведут в водном растворе едкого натра при нагревании, с последующим выделением 5,5-дифенилгидантоина из раствора подкислением уксусной кислотой по схеме:

В то же время, увеличение температуры конденсации до 105°C способствует перегруппировке «пинакола» и увеличивает выход 5,5-дифенилгидантоина до 82% от теории с уменьшением количества побочных продуктов.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИМИЗОЛА

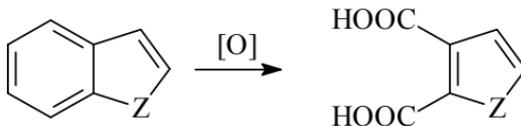
Этимизол — бис-метиламид 1-этилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты:



Белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде, растворим в спирте.

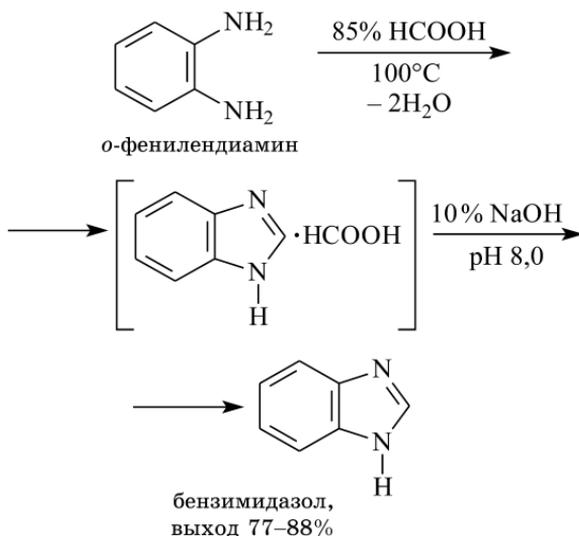
Этимизол стимулирует дыхательный центр, улучшает краткосрочную память и повышает умственную работоспособность. Его применяют также как противовоспалительное и антиаллергическое средство.

Ключевым полупродуктом в синтезе этимизола является 4,5-имидазолдикарбоновая кислота, однако прямое замещение атомов водорода у углерода имидазольного кольца очень затруднено. Поэтому для получения подобных дикарбоновых кислот пятичленных гетероароматических соединений используется окисление бензольного кольца в конденсированных гетероциклических системах по общей схеме:



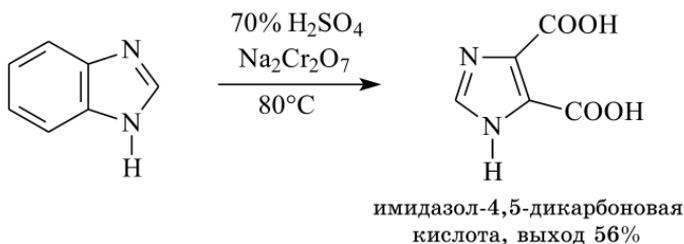
Этот способ используется в отечественном методе получения этимизола, разработанного в Институте экспериментальной медицины Н. В. Хромовым-Борисовым.

Производство этимизола включает следующие стадии.

Стадия 1. Синтез бензимидазола.

Конденсацию *o*-фенилендиамина и муравьиной кислоты ведут постепенным добавлением 85%-ной муравьиной кислоты к *o*-фенилендиамину при охлаждении и перемешивании с последующим нагреванием реагентов при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную массу охлаждают и нейтрализуют 10%-ным раствором щелочи до pH 7,5–8. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды с осветлением активированным углем.

Выход очищенного продукта около 80% на *o*-фенилендиамин.

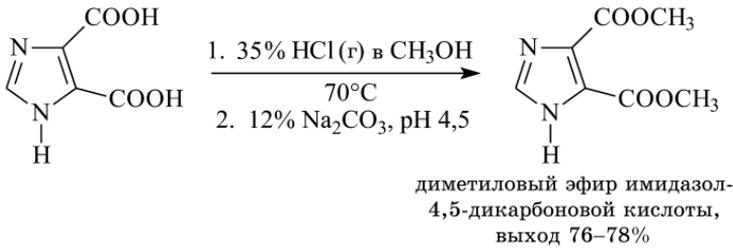
Стадия 2. Синтез имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

Бензимидазол растворяют в 70%-ной серной кислоте при температуре до 80°C. При этой температуре и перемешивании бензимидазол окисляют постепенным добавлением бихромата натрия. После окончания окисления смесь

охлаждают до 40°C, разбавляют холодной водой и кристаллизуют имидазол-4,5-дикарбоновую кислоту в течение нескольких часов. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой от серной кислоты и солей хрома (III).

Выход «дикислоты» до 56% от теории.

Стадия 3. Синтез метилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

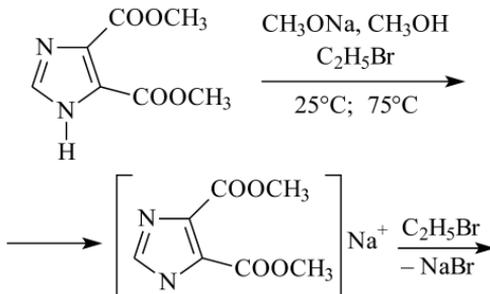


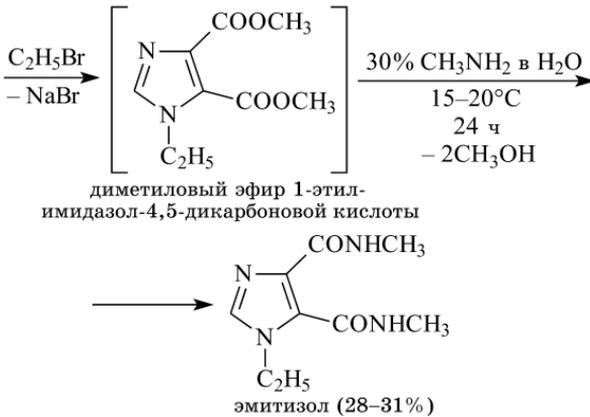
В аппарат с обратным теплообменником загружают кислоту, затем порциями (в три приема) — ранее приготовленный 35%-ный раствор хлороводорода в метаноле. После слива очередной порции массу выдерживают при 70°C в течение 1 ч. По завершении реакции смесь охлаждают рассолом до 5°C и нейтрализуют хлороводород, осторожно добавляя 12%-ный водный раствор кальцинированной соды до pH 4. Осадок технического метилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта, с обработкой активированным углем.

Выход эфира после очистки до 58%.

Из маточников после отгонки растворителей и кристаллизации дополнительно получают продукт до 20% от теории, требующий очистки перекристаллизацией. Выход с учетом переработки маточника достигает 78%.

Стадия 4. Синтез этимизола.





N-Алкилирование метилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты ведут после перевода его в натриевую соль.

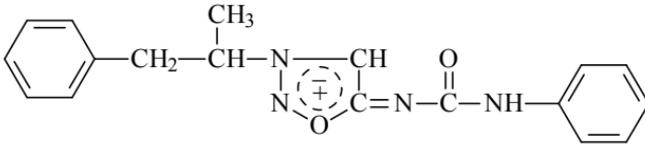
Эфир растворяют в метаноле при нагревании, раствор охлаждают до 25°C и сливают 10%-ный раствор метилата натрия в метаноле, а затем двукратное количество бромистого этила. Смесь кипятят 7 ч при температуре до 75°C в конце выдержки. После завершения выдержки и охлаждения реакционной массы до 25°C вновь приливают бромистый этил и продолжают алкилирование при $\sim 75^\circ\text{C}$ еще в течение 6–7 ч. По окончании реакции отгоняют бромистый этил с метанолом, а затем практически весь метанол под вакуумом. Остаток — технический метиловый эфир 1-этил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты — передают на стадию амидирования.

Амидирование эфира ведут 30%-ным водным раствором метиламина, который приливают к техническому продукту при перемешивании и охлаждении. Смесь выдерживают при охлаждении 3 ч и оставляют в герметичном аппарате на сутки. К образовавшейся суспензии эмитизола добавляют воду, 1,2-дихлорэтан, кипятят при перемешивании до растворения осадка, охлаждают и отделяют дихлорэтановый слой. Водный слой трижды экстрагируют дихлорэтаном. Из объединенного дихлорэтанового экстракта полностью отгоняют растворитель. Остаток последовательно дважды перекристаллизовывают из воды, с обработкой активированным углем. Чистый эмитизол после фильтрации промывают ледяной водой и сушат при 65°C .

Выход эмитизола около 30% от теории, считая на метиловый эфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

ПОЛУЧЕНИЕ СИДНОКАРБА

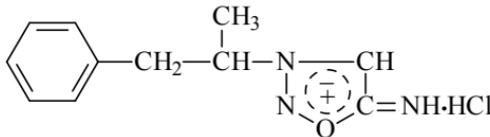
Сиднокарб — N-фенилкарбамоил-3-(β-фенилизопропил) сиднонимин или N-фениламинокарбонил-3-(1-метил-2-фенилэтил)сиднонимин:



Белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, трудно в спирте.

Оригинальный отечественный психостимулятор.

По химической структуре сиднокарб близок к **сиднофену** (3-(1-метил-2-фенилэтил)сиднонимина гидрохлорид):

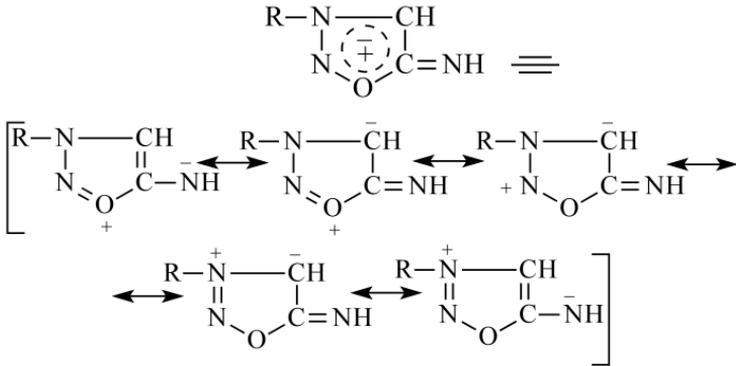


Сиднофен относится к антидепрессантам и является сырьем в синтезе сиднокарба.

Сиднокарб является в настоящее время основным психостимулятором, применяемым в отечественной медицинской практике. Его стимулирующее действие развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект), не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением. Стимулирующий эффект не сопровождается тахикардией, резким повышением артериального давления и другими периферическими симпатомиметическими эффектами. В периоде последействия не отмечается общей слабости и сонливости.

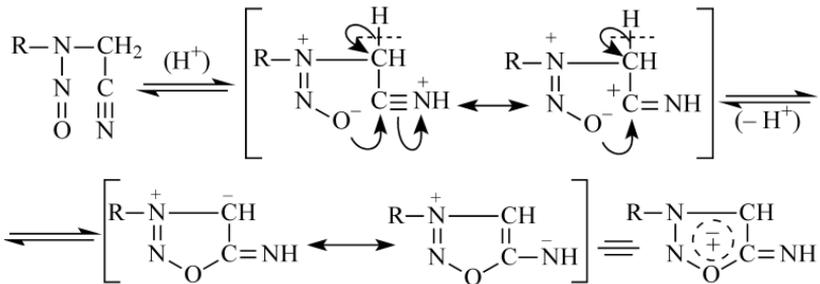
ПОЛУЧЕНИЕ СИДНОФЕНА И СИДНОКАРБА

3-Алкил-5-сиднонимин и его производные имеют особое строение (мезоионное) электронного облака гетероцикла, которое в виде структур (граничных и резонансной) изображается следующим образом:



Соблюдаются все признаки ароматичности. В циклической системе перекрывающихся р-орбиталей в сумме имеется 6 электронов. При этом положительный заряд делокализован на гетероатомах цикла (в $-\text{N}-\text{N}-\text{O}$ -фрагменте), а отрицательный — на атоме углерода в положении 4 и на атоме азота иминогруппы (в экзоциклическом $\text{C}-\text{C}-\text{N}$ -фрагменте). Такая мезоионная структура сиднониминового цикла определяет его повышенную устойчивость и особые, характерные для ароматических структур, свойства.

Типовым методом получения сиднониминол является циклизация N-нитрозо-аминоацетонитрилов в присутствии кислотных катализаторов:



Поэтому для синтеза сиднофена задача сводится к получению такого N-нитрозоаминоацетонитрила, в котором R — β -фенилизопропильная группа.

В качестве исходного сырья в таком случае наиболее перспективны: 1-фенил-2-пропанамин; замещенные ацетонитрилы, способные легко алкилировать аминогруппу, типа: $\text{X}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$, где $\text{X}=\text{Cl}-, \text{HO}-$.

Применение α -хлорацетонитрила ограничено его крайней токсичностью (отравляющее вещество удушающего действия) и законодательно. Поэтому применяют гидроксyacетонитрил (гликоленитрил), легко получаемый из формальдегида цианированием.

Таким образом, синтез сиднокарба сводится к следующим этапам:

- 1) получение β -фенилизопропиламина (ФИПА);
- 2) получение сиднофена;
- 3) получение сиднокарба.

Стадия 1. Получение ФИПА.

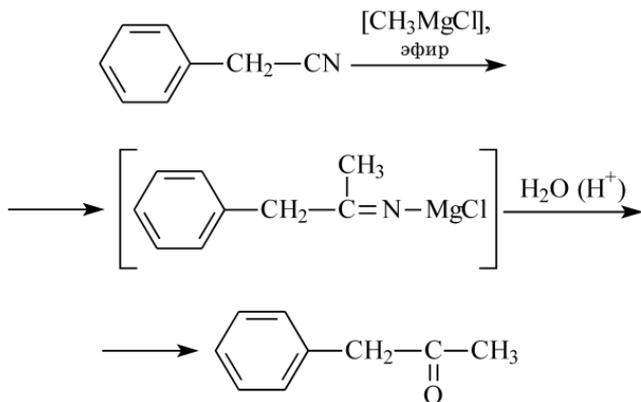
Существуют разные подходы к синтезу ФИПА. При этом ключевым промежуточным продуктом является метилбензилкетон.

1. Получение метилбензилкетона.

В качестве исходного сырья может с успехом применяться цианистый бензил. Для превращения его в метилбензилкетон необходимо создать новую углерод-углеродную связь. С этой целью используют металлоорганические соединения, различные конденсации, перегруппировки и другие реакции. Многие из них используются в синтезе метилбензилкетона.

Существуют следующие варианты синтеза метилбензилкетона.

С использованием металлоорганического синтеза.



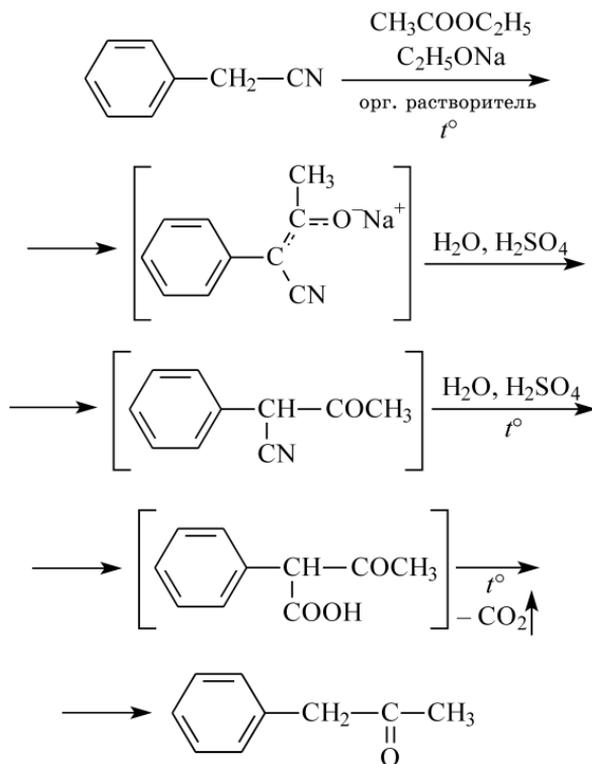
Реактив Гриньяра получают из метилхлорида и магния в среде эфира или тетрагидрофурана. При этом электрофильный центр на углероде ($\text{CH}_3^{\delta+}\text{Cl}^{\delta-}$) превращается в

нуклеофильный ($\text{CH}_3^{\delta-}\text{Mg}^{\delta+}\text{Cl}$), и метилмагнийхлорид присоединяется по тройной связи, после чего продукт гидролизуют в кислой среде до метилбензилкетона.

Данная схема особо взрывопожароопасна и нетехнологична.

С использованием конденсации Кляйзена.

Конденсация Кляйзена бензилцианида с этилацетатом в присутствии алкоголятов позволяет ввести в молекулу исходного вещества ацетильную группу:

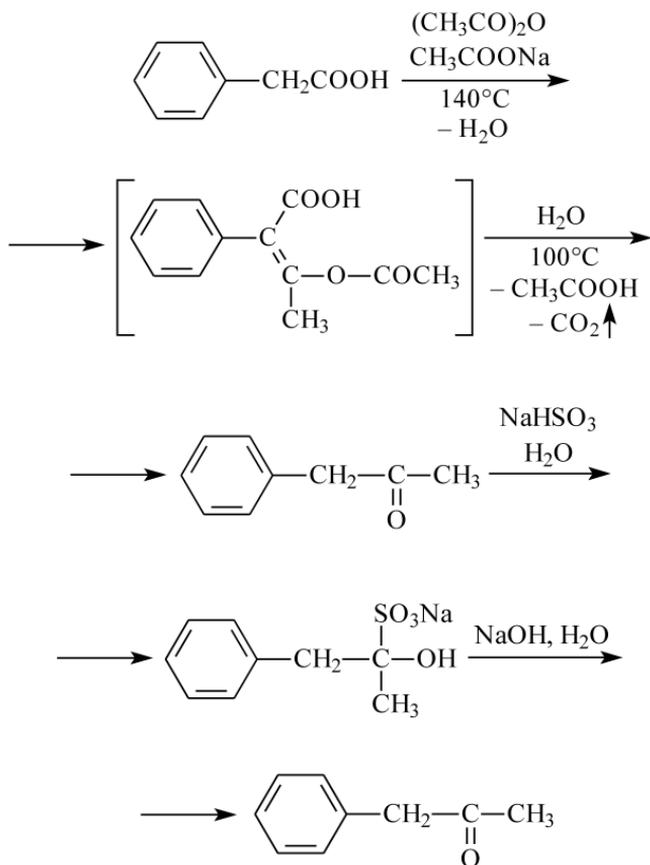


Конденсацию Кляйзена ведут в среде сухого толуола в присутствии алкоголята при температуре кипения. По окончании реакции продукт отфильтровывают и кипятят в разбавленной серной кислоте до прекращения выделения CO_2 . Метилбензилкетон экстрагируют хлороформом, который затем отгоняют, а остаток перегоняют под вакуумом.

Выход по схеме 43%.

Этот отечественный метод является достаточно экономичным и других недостатков, если не считать малый выход на стадии, препятствующих промышленному применению, не имеет.

В качестве исходного сырья может использоваться *фенилуксусная кислота*, которую часто получают из цианистого бензила щелочным или кислотным гидролизом:



В синтезе осуществляют конденсацию фенилуксусной кислоты с уксусным ангидридом в присутствии безводного ацетата натрия.

Избыток уксусного ангидрида и безводного ацетата натрия кипятят 2 ч, добавляют фенилуксусную кислоту и вновь кипятят (при 140°C) до 20 ч. Выделяющаяся вода связывается ангидридом.

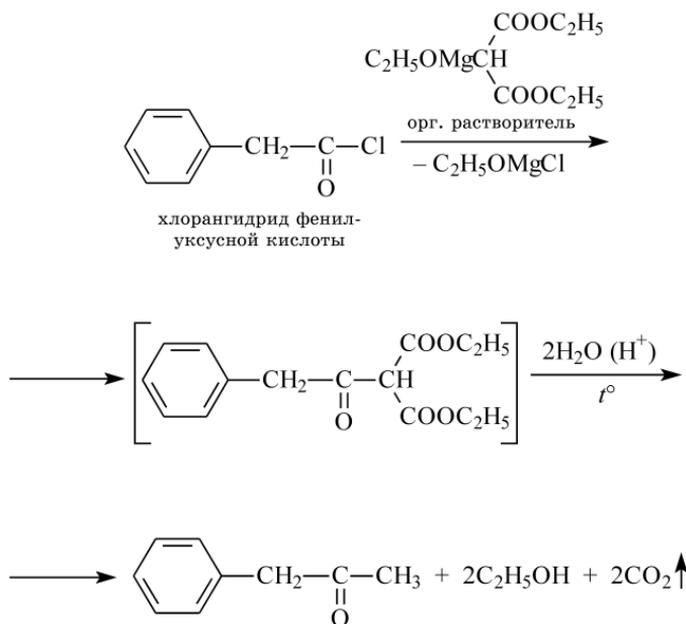
После отгонки уксусного ангидрида и уксусной кислоты в вакууме, остаток охлаждают до 60°C, разбавляют водой и кипятят при 100°C в течение 2 ч для гидролиза и декарбоксилирования промежуточного продукта (2-фенил-3-ацетокси-2-бутеновой кислоты).

Образовавшийся метилбензилкетон экстрагируют хлороформом, хлороформенный экстракт обрабатывают 35%-ным раствором гидросульфита натрия 6 ч при 16°C, кристаллизуют гидросульфитное производное, отфильтровывают и промывают хлороформом. Полученный продукт разлагают 10%-ным раствором гидроксида натрия при 60°C, отстаивают, верхний слой кетона отделяют и перегоняют в вакууме.

Выход составляет 29%.

По сравнению с предыдущим методом, этот имеет меньший выход, худшее качество продукта (требуется очистка через гидросульфитное производное). Кроме этого, необходимо получать фенилуксусную кислоту из цианистого бензила.

Из хлорангидрида фенилуксусной кислоты, который получают из фенилуксусной кислоты:



Хлорангидрид обрабатывают этоксимагниймалоновым эфиром в среде органического растворителя, полученный

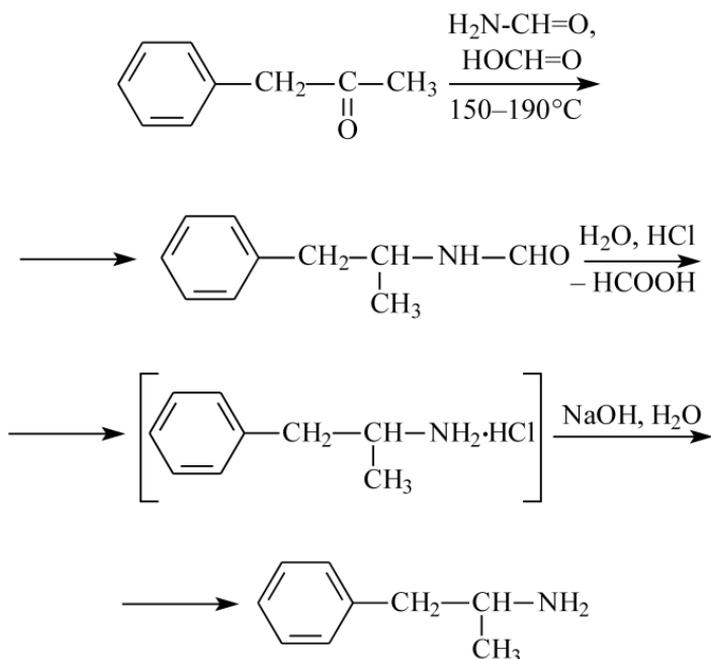
продукт гидролизуют и декарбоксилируют водной кислотой при нагревании.

Если учесть, что фенилацетилхлорид также получают из бензилцианида, то этот метод, имея недостатки магний-органического синтеза, в два раза сложнее и, следовательно, значительно менее экономичен.

2. Получение β-фенилизопропиламина (ФИПА).

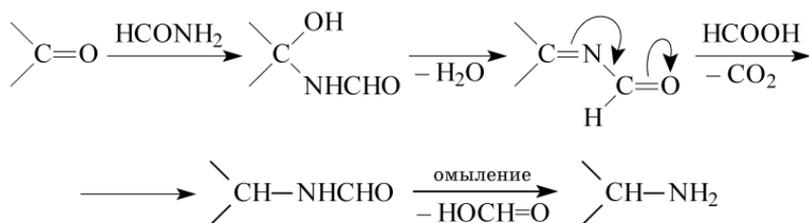
Из метилбензилкетона ФИПА может быть легко получен реакцией восстановительного аминирования, которую осуществляют несколькими способами.

Нагреванием *метилбензилкетона с формиатом аммония* (HCOONH_4) или формиатом в присутствии избытка муравьиной кислоты, которая является восстановителем, предоставляя гидрид-ион, с последующим гидролизом промежуточного N-формильного производного нагреванием с соляной кислотой по схеме (реакция Лейкарта — Валлаха):



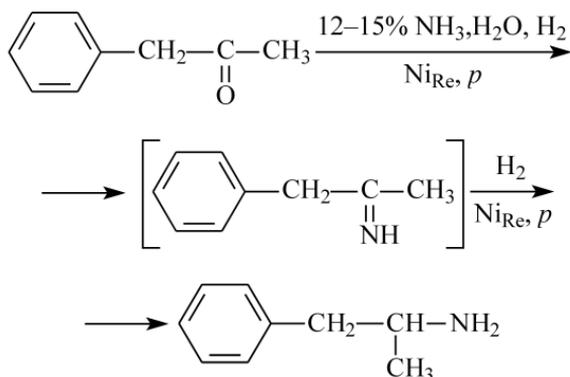
После подщелачивания основание фенамина обычно отгоняют с водяным паром.

Механизм реакции можно изобразить следующим образом:



Реакция проходит в жестких условиях и сопровождается побочными реакциями — конденсацией метилбензилкетона.

Восстановительное аминирование метилбензилкетона водородом над никелем Ренея в водном аммиаке под давлением является более эффективным методом:



Метилбензилкетон, 15%-ный водный аммиак и скелетный никелевый катализатор загружают в автоклав, нагревают до 50°C и подают водород под давлением 0,3–0,5 МПа при 60°C. После прекращения поглощения водорода и вытеснения его из аппарата азотом, массу фильтруют от катализатора на нутч-филтре, оставляя катализатор под слоем водного аммиака. Фильтрат упаривают под вакуумом, и техническое основание фенамина перегоняют под вакуумом.

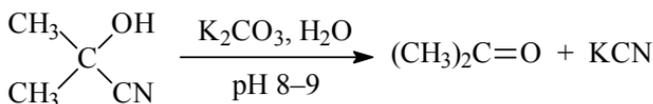
Выход составляет 90% на метилбензилкетон.

Полученный β-фенилизопропиламин используется в производстве коронтина (дифрила), фенкарола, сиднофена и других субстанций.

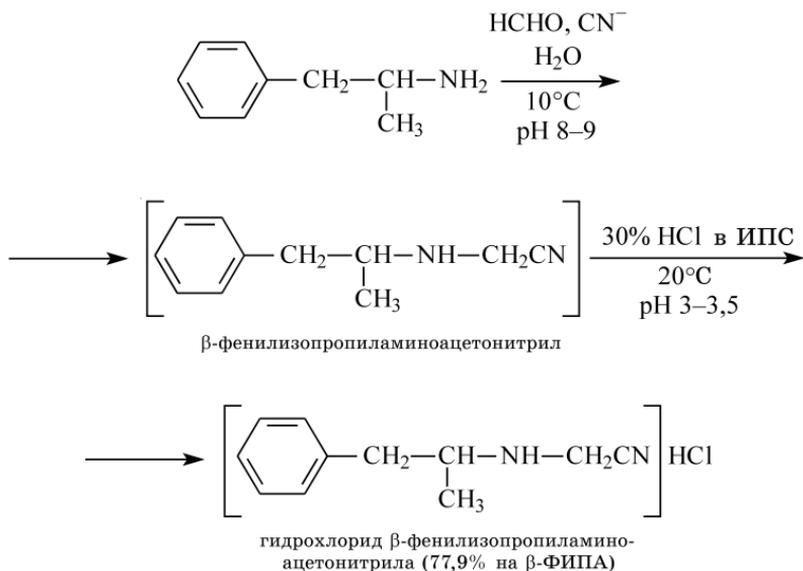
Стадия 2. Синтез сиднофена.

В реакторе готовят смесь ацетонциангидрина и формалина, затем сливают небольшое количество 10%-ного вод-

ного раствора поташа — щелочного катализатора, способствующего выделению цианид-аниона по схеме:



Реакцию ведут при pH 8–9 (периодически добавляют раствор поташа) при температуре 10°C. К полученной массе при 10°C постепенно приливают β-фенилизопропиламин.

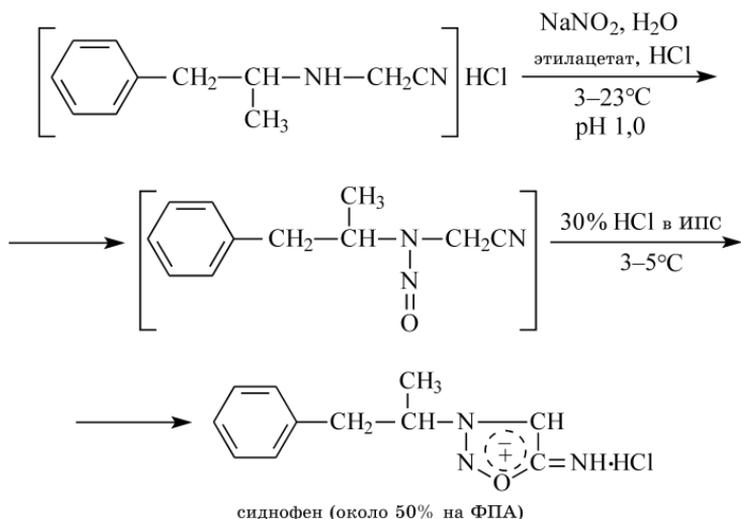


Выдерживают 2 ч, отстаивают и отделяют органический слой (содержит β-фенилизопропиламиноацетонитрил, ацетон, непрореагировавшие реагенты и другие примеси).

Его растворяют в абсолютном изопропанолe и осаждают гидрохлорид при 20°C постепенным добавлением 30%-ного раствора хлороводорода в абсолютном изопропанолe (до pH 3–3,5).

Осадок гидрохлорида β-фенилизопропиламиноацетонитрила отфильтровывают на друк-филтре, тщательно промывают абсолютным ИПС и сушат при температуре не выше 60°C.

Выход продукта 78% на ФИПА или 71% на ацетонциангидрин.



Гидрохлорид растворяют в воде, раствор смешивают с этилацетатом и охлаждают до 4°C. Затем при перемешивании и охлаждении рассолом через рубашку аппарата гидрохлорид нитрозируют постепенным добавлением 44%-ного водного раствора нитрита натрия и концентрированной соляной кислоты для поддержания pH 1.

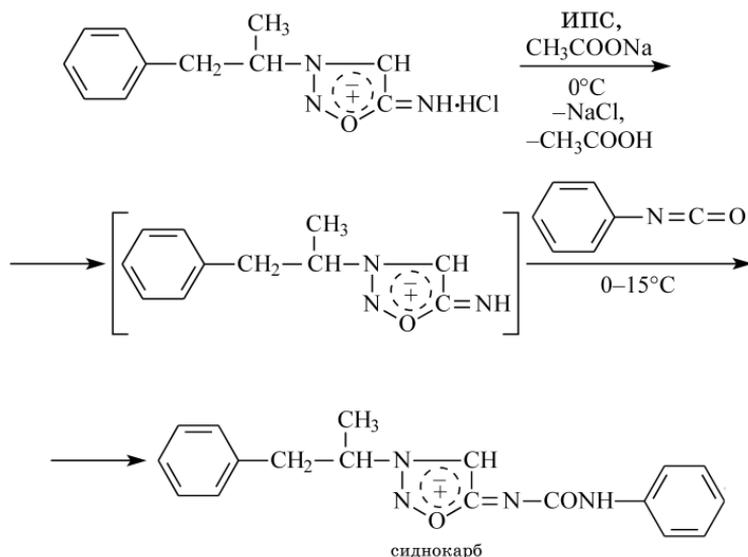
После добавления всего количества нитрита натрия массу перемешивают, постепенно повышая температуру до 23°C. Реакционную массу отстаивают, органический слой отделяют, а водный дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенный этилацетатный раствор N-нитрозосоединения сушат безводным сульфатом натрия и осветляют активированным углем.

К полученному раствору, охлажденному в реакторе до 4°C, приливают 30%-ный раствор хлороводорода в абсолютном ИПС в течение 2 ч и ведут циклизацию при 6°C в течение 2 ч. Осадок технического сиднофена отфильтровывают на друк-фильтре, тщательно промывают охлажденным до 10°C этилацетатом и сушат при 40°C.

Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютного ИПС и получают фармакопейный сиднофен с выходом около 50% на ФПА или около 60%, считая на гидрохлорид β-фенилизопропиламиноацетонитрила.

Стадия 3. Получение сиднокарба.

Сиднокарб получают реакцией сиднофена с фенилизотиоцианатом в абсолютном ИПС в присутствии ацетата натрия:



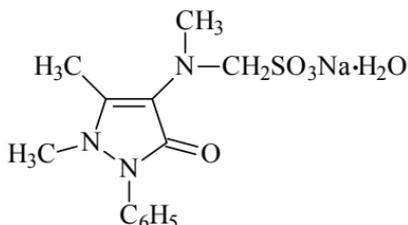
К суспензии технического сиднофена в абсолютном ИПС, охлажденной до 0°C, прибавляют ацетат натрия (для выделения основания сиднофена) и перемешивают до получения однородной массы. Затем постепенно, при температуре 0°C приливают фенилизотиоцианат и перемешивают в течение 1 ч при 12°C. При этом идет нуклеофильное присоединение атома азота иминогруппы к электрофильному атому углерода изоцианатной группы (N-ацилирование иминогруппы) с образованием N-фенилкарбамоильного производного. Осадок сиднокарба, хлорида натрия и остатка ацетата натрия отфильтровывают и дважды промывают абсолютным ИПС.

Сиднокарб очищают растворением в кипящем абсолютном ИПС с последующей фильтрацией плохо растворимых минеральных веществ на обогреваемом друк-филт্রে. Фильтрат собирают в кристаллизатор, где продукт кристаллизуют в течение 5–6 ч при 20°C. Осадок отфильтровывают на друк-филт্রে, промывают дважды абсолютным ИПС, затем этиловым эфиром и сушат на воздухе.

Выход сиднокарба около 70% от теории, считая на сиднофен.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛМЕТИЛПИРАЗОЛОНА

Анальгин — 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия:

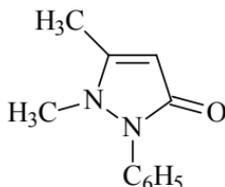


Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, разлагается в присутствии влаги, легко растворим в воде, трудно в спирте.

Обладает выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, легко всасывается и особенно удобен для быстрого создания в крови высокой концентрации препарата. Хорошая растворимость дает возможность пользоваться анальгином для парентерального введения.

Анальгин входит в состав многих комбинированных препаратов.

Антипирин — 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5:

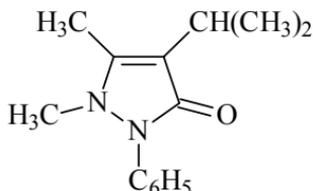


Бесцветные кристаллы, или белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте.

Антипирин был одним из первых синтетических анальгетиков, производных пиразолонa, нашедших применение в медицине (1884). С появлением других анальгетиков широкого применения он не имеет. Однако полностью значения не потерял и сохранился в номенклатуре лекарственных средств.

Антипирин оказывает умеренное анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. При местном применении проявляет некоторое кровоостанавливающее действие.

Пропифеназон — 1-фенил-2,3-диметил-4-изопропилпиразолон-5 — изопропилное производное антипирина (феназона):



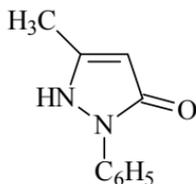
Анальгетическое и жаропонижающее средство, сходное по действию с антипирином, но более активное.

Используется в основном как составная часть комплексных ненаркотических анальгетиков-антипиретиков.

В промышленном синтезе производных 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (ФМП) большое значение имеет комплексный подход к организации производств основных препаратов — антипирина, анальгина и пропифеназона, что определяется общностью исходного сырья, близостью технологии, взаимосвязью технологии и качества промежуточных веществ и конечной продукции, особенностью утилизации отходов производства, взаимосвязью экономических показателей производства.

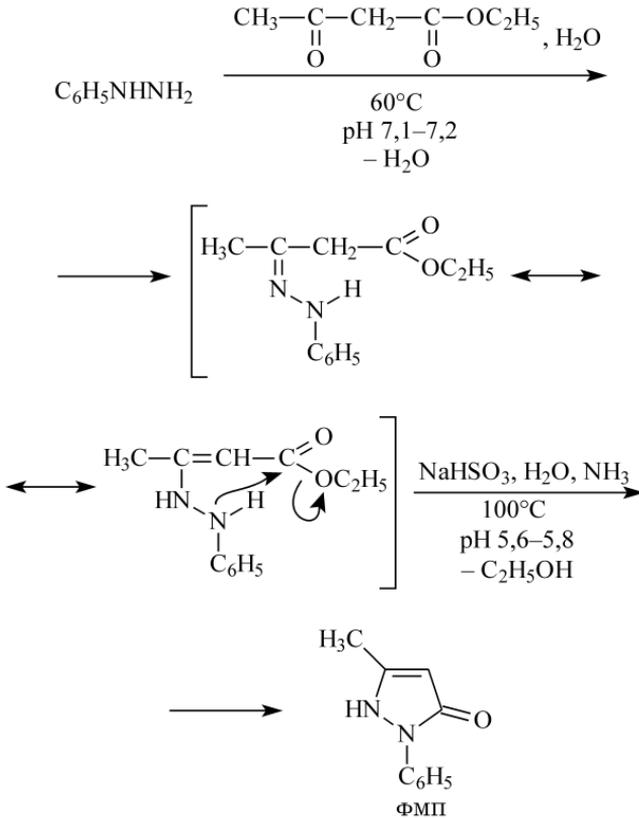
Получение 1-фенил-3-метил-5-пиразолон

В 1883 г. немецкий химик Кнорр осуществил конденсацию ацетоуксусного эфира и фенилгидразина и получил продукт, который был идентифицирован как 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (ФМП):



Химической модификацией ФМП были созданы антипирин (1883), анальгин (1922) и пропифеназон (1929).

В промышленности конденсацию фенолгидразина и ацетоуксусного эфира (АУЭ) осуществляют в две стадии без выделения промежуточного фенолгидразона ацетоуксусного эфира по схеме:



Фенолгидразин получают восстановлением сульфитом натрия солянокислого водного раствора хлористого бензолдиазония, полученного диазотированием анилина.

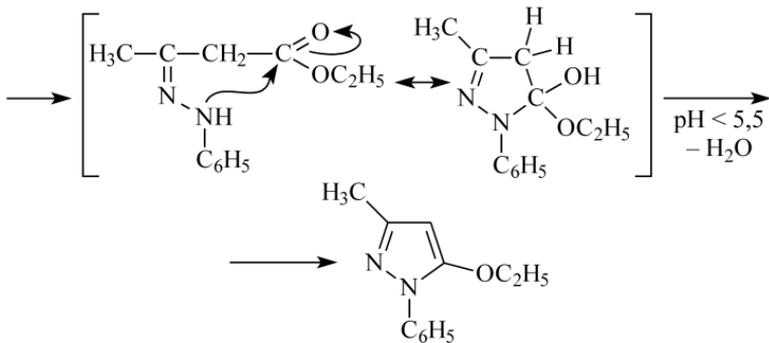
Водный раствор хлоргидрата фенолгидразина с температурой 55°C загружают в реактор, нейтрализуют водным раствором аммиака до pH 7, сливают АУЭ и смесь выдерживают 30 мин при 60°C .

Для циклизации фенолгидразона АУЭ (внутримолекулярного N-ацилирования) в реакционную массу добавляют водный раствор гидросульфита натрия, доводят величину

pH до 5,7, нагревают до 100°C и выдерживают в течение 1,5 ч. Контроль окончания процесса ведется по температуре кристаллизации пробы (78–84°C). Далее массу охлаждают холодной водой, кристаллизуют ФМП, осадок отфильтровывают на нутч-филт্রে и промывают водой. Продукт сушат горячим воздухом на нутч-филт্রে с перемешиванием мешалкой.

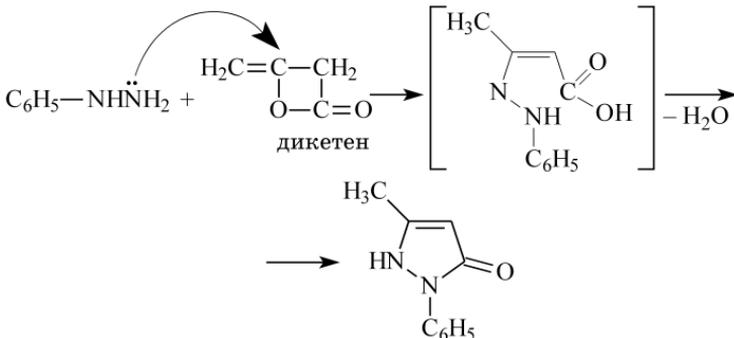
Выход ФМП составляет 88% от теории, считая на фенилгидразин.

Следует отметить влияние величины pH на результаты реакции. Так, при pH менее 5,5 образуется значительное количество побочного 1-фенил-3-метил-5-этоксипиразола в результате дегидратации промежуточного фенилгидразона по схеме:



Побочный продукт может быть превращен в ФМП длительным кипячением с соляной кислотой.

ФМП можно получить, используя фенилгидразин и дикетен по схеме:



Однако этот способ не получил широкого промышленного применения из-за токсичности и взрывоопасности ди-

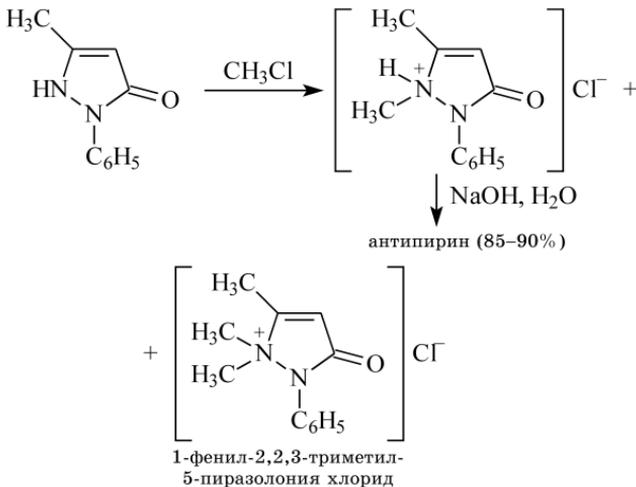
кетена и опасности его производства высокотемпературным каталитическим пиролизом ацетона, в то время как АУЭ легко получается конденсацией Кляйзена из этилацетата в присутствии этилата натрия.

ФМП можно получать как в рамках рассматриваемых производств, так и на других предприятиях, и приобретать как товарное сырье.

Получение антипирина

Антипирин получают метилированием ФМП по азоту цикла в 2-положение. При этом выбор метилирующего агента в значительной степени определяет технологические условия процесса, его селективность и экономические показатели.

Так, метилирование ФМП газообразным *метилхлоридом* для ускорения процесса проводят в дорогих и дефицитных автоклавах при давлении 6,5 МПа. Процесс недостаточно селективен, образовавшиеся побочные четвертичные аммониевые соли затрудняют очистку целевого продукта:



Использование более активного и технологичного в применении *метилбромида* (CH_3Br) позволяет снизить давление в аппарате до 1,8 МПа. Однако этот способ гораздо дороже и требует организации достаточно сложной системы утилизации брома из водных маточников, содержащих бромид натрия. Побочный продукт образуется и в этом случае.

Значительно большее практическое значение имеет алкилирование ФМП доступным и дешевым *диметилсульфатом*. С целью использования обеих метильных групп и снижения расхода диметилсульфата реакцию ведут при температуре 160°C в течение 6 ч. Действием оснований на промежуточный сульфат антипирина выделяют продукт с хорошим выходом (до 90%). Однако высокая токсичность диметилсульфата ограничивает применение его, особенно в крупнотоннажных производствах.

Этот метод применяется за рубежом и был проработан для применения в отечественной промышленности, как альтернативный существующему методу.

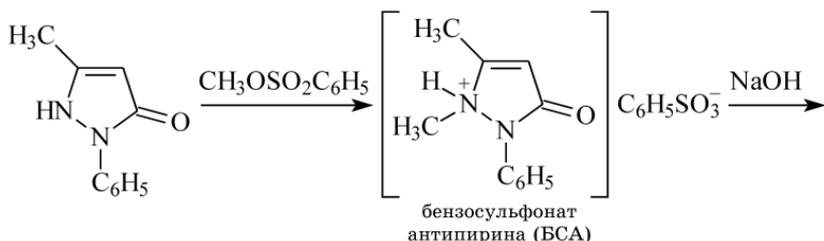
В связи с рядом существенных недостатков приведенных выше методов, в России применяется способ алкилирования ФМП *метиловым эфиром бензолсульфокислоты* (МЭБСК), отличающийся меньшей токсичностью по сравнению с диметилсульфатом и относительно невысоким коррозионным воздействием на аппаратуру. Но этот способ дороже и менее доступен.

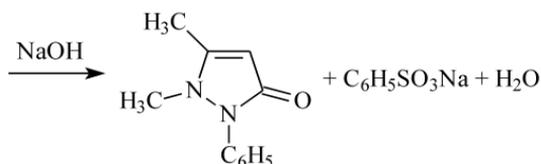
(МЭБСК получают из бензола через бензолсульфохлорид, используя хлорсульфоновую кислоту, поэтому, когда в конце 1980-х гг. в СССР возник ее дефицит, прекратилось производство метилового эфира бензолсульфокислоты, и выпуск препаратов рассматриваемой группы в стране был приостановлен.)

Хорошим алкилирующим агентом является также *метиловый эфир п-толуолсульфокислоты* (*метилтозилат*), но его использование требует применения растворителя, и масштабы его производства в России недостаточны.

Преимуществом двух последних вариантов метилирования является практическое отсутствие в продуктах метилирования побочных четвертичных аммониевых солей.

Химическая схема получения антипирина в промышленности может быть представлена следующим образом:





Следует иметь в виду, что присутствие влаги в реакционной массе и примесей в МЭБСК при высокой температуре приводит к быстрому разложению эфира бензолсульфокислоты, выделению метанола и сильному вспениванию реакционной массы. Поэтому в процессе используют только высушенное сырье, а МЭБСК дополнительно перегоняют.

Технологическая схема включает следующие основные стадии и операции.

Стадия 1. Получение бензолсульфонат антипирина (БСА).

В подготовленный реактор загружают ФМП, который может содержать до 4% влаги, и подсушивают его плавлением при температуре от 110 до 140°C в токе азота. Затем быстро сливают МЭБСК, предварительно нагретый до 45°C, при этом идет процесс метилирования с самопроизвольным подъемом температуры до 212°C (процесс ведут в токе азота). Реакционную массу (плав) выдерживают 0,5 ч, охлаждают до 130°C и сливают в кристаллизатор. Там ее разбавляют горячей водой (или маточниками со стадии получения 4-метиламиноантипирина производства анальгина) и БСА кристаллизуют в режиме самоохлаждения до 70°C, а затем при охлаждении рассолом до 8°C. Выпавший БСА центрифугируют или отфильтровывают на друк-фильтре и промывают захлажденной водой.

Дополнительной кристаллизацией маточников при 8°C получают дополнительное количество БСА.

Выход продукта составляет до 90% от теории, считая на ФМП.

Стадия 2. Выделение и очистка антипирина.

Антипирин выделяют подщелачиванием водного раствора бензолсульфоната антипирина до pH 8 при 20°C. Далее раствор осветляют углем при нагревании до 60°C, фильтруют от угля и некоторого количества смол через обогреваемый друк-фильтр, охлаждают и экстрагируют антипирин дихлорэтаном при 20°C. После отгонки дихлорэтана технический антипирин кристаллизуют из дистиллированной воды с осветлением гидросульфитом натрия при 10°C. Продукт отфильтровывают и промывают водой.

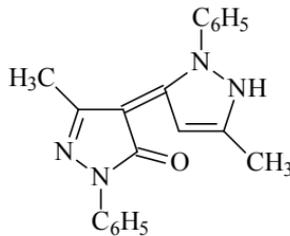
Очистка антипирина проводится перекристаллизацией из изопропилового спирта, с осветлением гидросульфитом

натрия. Осадок растворяют в кипящем ИПС, раствор фильтруют через угольную «подушку» на обогреваемом друк-филт্রে и кристаллизуют при охлаждении до 10°C. Осадок антипирина отфильтровывают, промывают охлажденным изопропиловым спиртом и сушат.

Выход антипирина около 85% на БСА.

Дихлорэтан и ИПС регенерируют и возвращают в производство. Избыток МЭБСК из аппарата метилирования полностью отгоняется в ходе процесса и улавливается водным раствором аммиака или едкого натра в щелочной ловушке.

При неправильном ведении метилирования (недостаток МЭБСК, перегрев) в реакционной массе может образовываться продукт конденсации двух молекул ФМП с выделением воды, так называемый «4,5-дипиразолон» строения:



Очень важно вести процесс в токе азота, так как при температурах выше 132°C начинается термическое разложение расплавленного ФМП, которое в атмосфере азота идет гораздо медленнее, чем в условиях контакта с воздухом. В лабораторных условиях использование азота повышает выход БСА до 97%.

В комплексном производстве синтезированный БСА используется также для получения амидопирина и анальгина.

Из водного раствора бензолсульфоната натрия, который образуется в большом количестве при получении антипирина, амидопирина и анальгина, можно выделять соль и через соответствующий бензолсульфохлорид получать метиловый эфир бензолсульфокислоты.

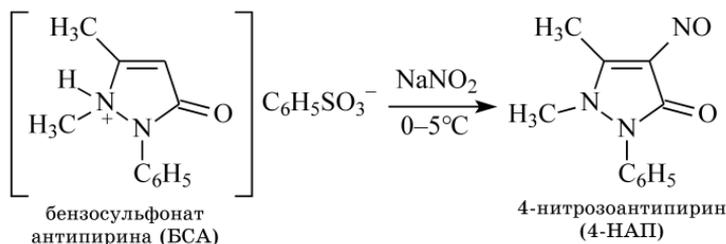
Получение анальгина

Синтез анальгина из бензолсульфоната антипирина (БСА) сводится к введению в положение 4 цикла метиламиногруппы, которую далее сульфометилируют формальдегид-гидросульфитной смесью.

При этом введение в молекулу аминогруппы нуклеофильным замещением галогена (Br, Cl) или восстановлением 4-нитропроизводного сильно ограничивается малой селективностью электрофильного замещения антипирина, в молекуле которого имеются пиразолоновый и бензольный циклы. В то же время, в отличие от бензола, пиразолоновый цикл антипирина легко нитрозируется, что позволяет реализовать следующую схему последовательных превращений: нитрозо- → amino- → метиламиногруппа.

Промышленное производство анальгина из БСА имеет следующие стадии.

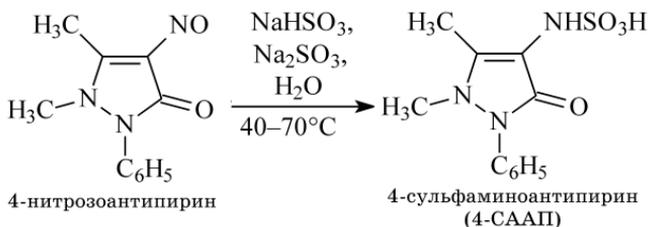
Стадия 1. Получение 4-нитрозоантипирина (4-НАП).



Процесс нитрозирования антипирина ведут постепенным сливом раствора NaNO_2 к суспензии бензолсульфоната антипирина в воде при температуре не выше 5°C . Для этого раствор нитрита натрия и суспензию БСА в воде предварительно охлаждают до 0°C . Окончание процесса контролируют по наличию избыточной азотистой кислоты (по йод-крахмальной бумаге). При необходимости добавляют соляную кислоту для поддержания кислой среды по «конго» или раствор NaNO_2 . Осадок 4-нитрозоантипирина (4-НАП) отфильтровывают и промывают водой.

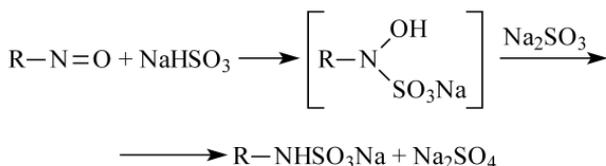
Выход продукта составляет 97% от теории в расчете на БСА.

Стадия 2. Получение 4-сульфаминоантипирина (4-СААП).



Восстановление нитрозогруппы 4-нитрозоантипирина (4-НАП) может быть проведено различными методами: металлами (Fe, Zn в кислой среде), сероводородом, сульфидами металлов или аммония, водородом над катализаторами, гидросульфитом натрия или его смесями с сульфитом натрия. Наиболее простым технологически и дешевым способом является последний, который и получил наибольшее распространение в промышленности. В то же время этот способ дает довольно большое количество сульфат- и сульфитсодержащих сточных вод, что является существенным недостатком.

Восстановление 4-НАП гидросульфит-сульфитной смесью включает нуклеофильное присоединение гидросульфит-аниона по π -связи с последующим восстановлением полученного производного гидроксиламина сульфитом или гидросульфитом натрия:



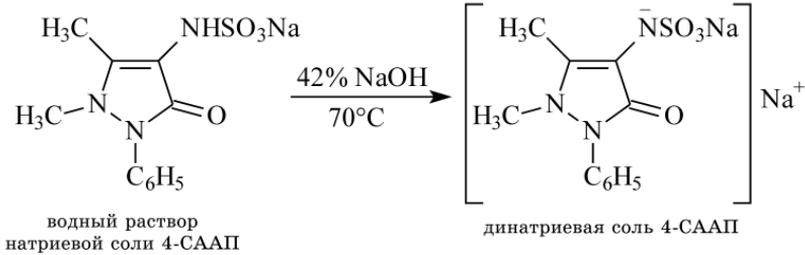
Процесс восстановления состоит из следующих основных операций.

В реакторе готовят гидросульфит-сульфитную смесь добавлением 45% NaOH к раствору гидросульфита натрия (вместо едкого натра можно применять кальцинированную соду). Раствор охлаждают до 20°C, постепенно (в течение 1–2 ч) загружают 4-НАП при температуре до 40°C и ведут так называемое «холодное» восстановление при температуре до 40°C в течение 3 ч, контролируя величину pH 5–6, содержание гидросульфита и сульфита, а также 4-аминоантипирина.

После завершения «холодного» восстановления температуру реакционной массы поднимают до 70°C и в течение 1–2 ч продолжают восстановление «горячим» методом, контролируя величину pH 4,5–5, содержание сульфитов и 4-аминоантипирина.

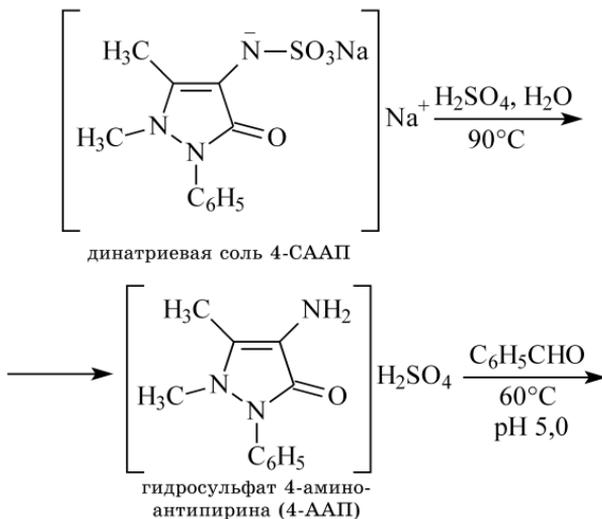
Полученную массу осветляют углем при 55°C в течение 2 ч и фильтруют от угля и небольшого количества твердых побочных продуктов. Маточный раствор натриевой соли сульфаминоантипирина (4-СААП) передают на следующую стадию.

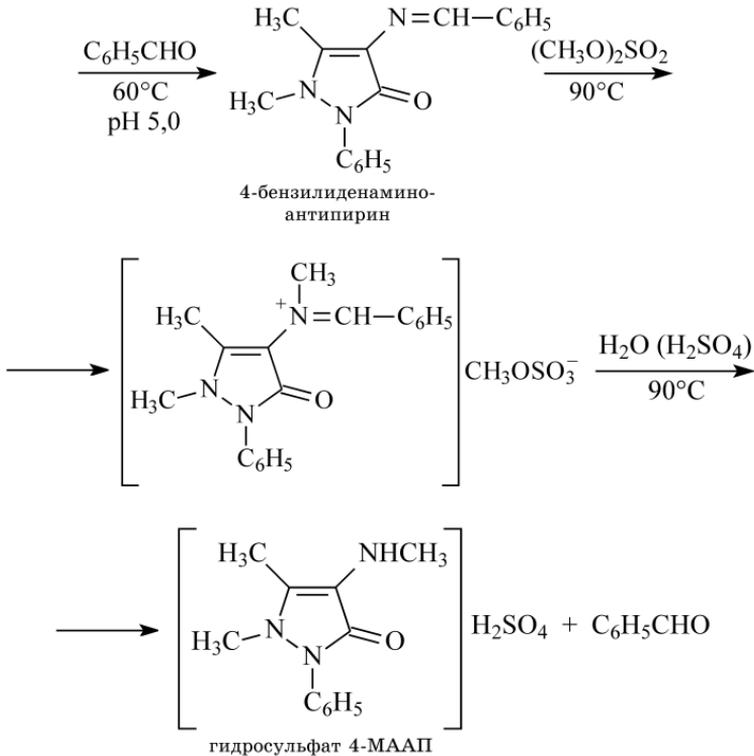
Для очистки и выделения целевого продукта его переводят в плохо растворимую в растворе NaOH динатриевую соль, образующуюся за счет кислотных свойств сульфамидной NH-группы по схеме:



Осаждение динатриевой соли 4-СААП ведут при 70°C добавлением избытка 42% NaOH. Осадок центрифугируют и отжимают от маточника при температуре 45°C . При более низких температурах происходит соосаждение кристаллогидрата сульфата натрия ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), что резко замедляет фильтрацию и затрудняет последующую промывку осадка от маточника. Затем осадок на центрифуге тщательно промывают 85%-ным ИПС от маточника и щелочи.

Щелочной маточник, содержащий значительное количество динатриевой соли 4-СААП, направляют на специальную переработку с целью утилизации целевого продукта по специальной схеме, химизм которой приведен ниже:





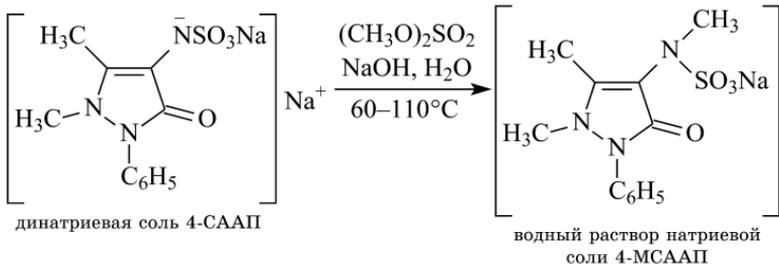
Динатриевую соль 4-СААП десульфировать нагреванием в кислой среде, полученный 4-аминоантипирин (4-ААП) осаждают в виде основания Шиффа с бензальдегидом при pH 5. Далее 4-бензилиденаминоантипирин (4-БААП) метилируют по азоту азометиновой связи диметилсульфатом с образованием четвертичного производного, которое гидролизуют нагреванием в кислой среде до гидросульфата 4-метиламиноантипирина (4-МАОП) с возвратом последнего в производство анальгина после подщелачивания.

Выделяющийся побочный бензальдегид отгоняют с водяным паром и возвращают в производство.

При совместном получении анальгина и амидопирина часть промежуточного сульфата 4-ААП направляли в производство амидопирина на стадию метилирования.

Стадия 4. Получение натриевой соли 4-(N-метилсульфамино)антипирина (4-МСААП).

Динатриевую соль 4-СААП метилируют диметилсульфатом в щелочной среде.

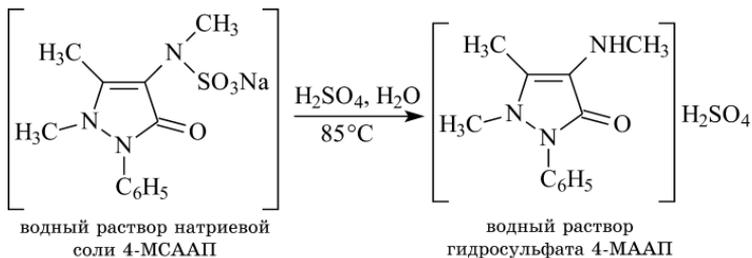


Динатриевую соль 4-СААП растворяют в водном растворе едкого натра при 60°C ($\text{pH} > 8$) и добавляют диметилсульфат, поднимая температуру до 110°C и поддерживая pH 8–10. Для поддержания pH в реактор периодически или непрерывно подают дополнительное количество раствора едкого натра, одновременно отгоняя часть воды для поддержания постоянного уровня заполнения реактора.

Процесс заканчивают выдержкой при 110°C с последующим охлаждением до 90°C . Далее избыток диметилсульфата разлагают добавлением 25%-ного водного аммиака, а полученный водный раствор натриевой соли 4-МСААП передают на десульфирование.

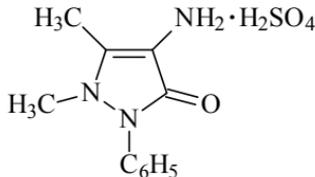
Стадия 5. Получение гидросульфата 4-метиламиноантипирина (4-МААП).

Натриевую соль 4-(N-метилсульфамино)антипирина (4-МСААП) десульфатируют серной кислотой с образованием гидросульфата 4-метиламиноантипирина (4-МААП):

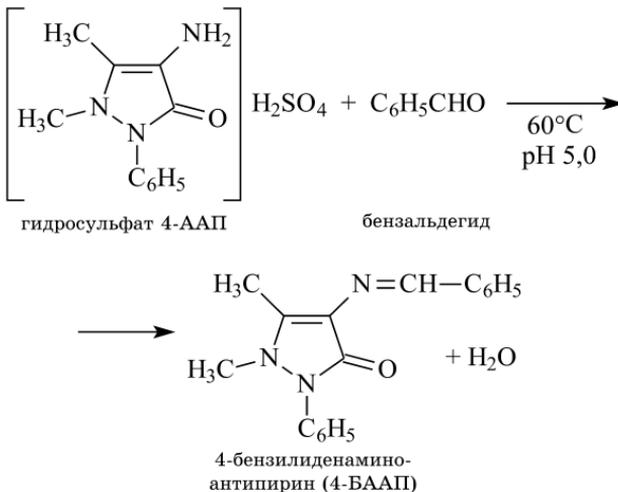


Водный раствор натриевой соли 4-МСААП подкисляют серной кислотой до pH менее 1,5 и гидролизуют (десульфатируют) сульфаминогруппу нагреванием при 85°C . Затем массу охлаждают до 60°C , подщелачивают до pH 4–4,5, осветляют углем, обрабатывают небольшим количеством цинкового порошка (для восстановления следовых количеств примеси — 4-нитрозоантипирина в 4-аминоантипирин) и фильтруют от угля и цинкового шлама.

На стадии метилирования за счет неполноты реакции в растворе остается некоторое количество динатриевой соли 4-СААП, которая в результате десульфирования образует побочный продукт — гидросульфат 4-аминоантипина:

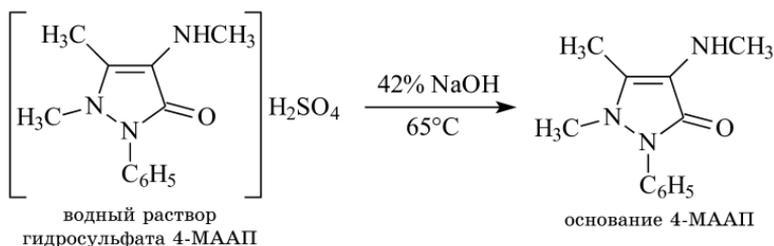


Присутствие 4-аминоантипина ухудшает качество анальгина, образуя на следующих стадиях побочные продукты — 4-аминоантипирин (4-ААП) и его N-сульфометильное производное. Поэтому до выделения основания 4-МААП побочный 4-аминоантипирин осаждают бензальдегидом при pH 5 в виде основания Шиффа (4-бензилиденаминоантипина) и после охлаждения отделяют фильтрацией:



Осадок 4-бензилиденаминоантипина накапливают и перерабатывают в анальгин по схеме, рассмотренной выше, а полученный водный раствор гидросульфата 4-МААП передают на выделение основания.

Стадия 6. Получение основания 4-метиламиноантипина (4-МААП).

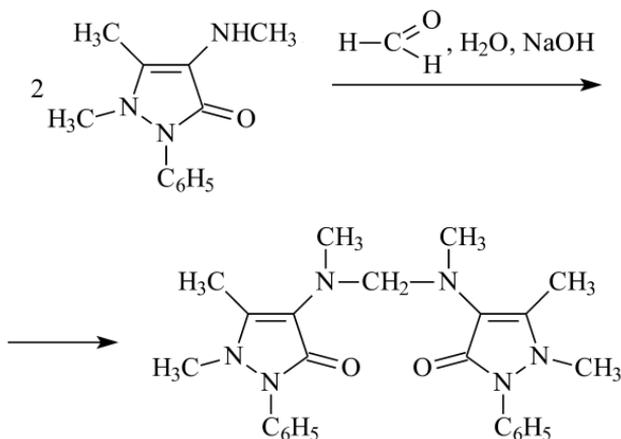


Основание 4-метиламиноантипирина выделяют нейтрализацией раствора гидросульфата 4-МААП щелочью до pH 7 при 65°C. Выделившееся «масло» (расплавленный 4-МААП) отделяют в обогреваемой делительной воронке и передают по обогреваемой линии на сульфометилирование (получение анальгина).

Выход 4-МААП до 78% на натриевую соль 4-СААП.

Маточники, образовавшиеся после отделения «масла», содержащие до 30% сульфата аммония, используют вместо воды для разбавления реакционной массы после метилирования ФМП для «высаливания» БСА.

Эти маточники содержат до 5 г/л основания 4-МААП, которое предложено осаждать добавлением 30% формалина в присутствии щелочи в виде труднорастворимого метилен-бис-(4-метиламиноантипирина) по схеме:



Осадок метилен-бис-(4-МААП) отделяют и промывают водой.

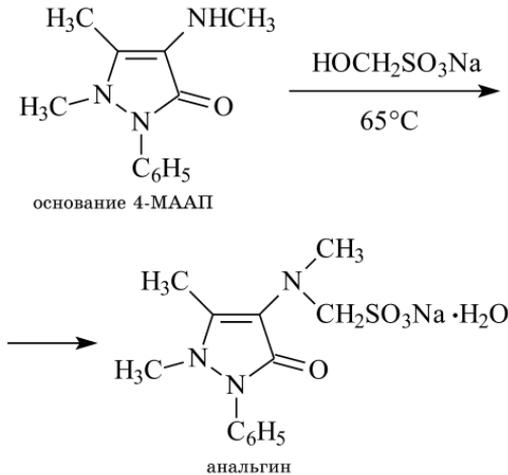
После накопления метилен-бис-(4-МААП) перерабатывают в 4-МААП кислотным гидролизом водной серной кисло-

той при нагревании с последующим выделением основания 4-МАОП подщелачиванием. По другому варианту возможна непосредственная переработка метилен-бис-(4-МАОП) в анальгин взаимодействием с водным раствором формальдегид-гидросульфитной смеси при нагревании.

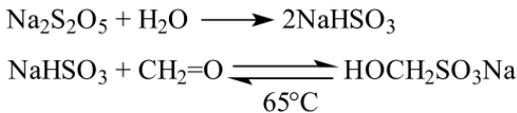
Метод позволяет регенерировать до 80% основания 4-МАОП, содержащегося в маточнике.

Стадия 7. Получение анальгина.

Анальгин получают сульфометилированием 4-метиламиноантипирина формальдегид-гидросульфитной смесью:



Формальдегид-гидросульфитную смесь получают по схеме:



Сначала получают *формальдегид-гидросульфитную смесь* добавлением к раствору пиросульфита натрия в воде 30%-ного раствора формалина (до pH 8–8,2) при 70°C. Раствор обрабатывают углем и после отделения угля и доведения pH раствора до 7 (серной кислотой) передают на сульфометилирование.

Сульфометилирование ведут, сливая формальдегид-гидросульфитную смесь на расплав 4-МАОП при перемешивании и температуре 65°C с последующей выдержкой при этой температуре в течение 1,5–2 ч.

К полученной массе добавляют хлористый натрий при 65°C для последующего «высаливания» анальгина при кристаллизации и осветляют горячий раствор углем с фильтрацией угля на обогреваемом друк-фильтре при 90°C. Кристаллизуют анальгин в режиме самоохладения до 50°C, а затем при охлаждении рассолом до 10°C.

Фармакопейный анальгин отфильтровывают, промывают 90%-ным ИПС и сушат в токе горячего воздуха при 65°C или в вакуум-барабанной сушилке.

Водно-солевой маточник и спиртовые промывки частично упаривают и кристаллизуют дополнительное количество анальгина. Выделенный дополнительно анальгин очищают перекристаллизацией из водного раствора хлористого натрия (с осветлением углем).

Выход фармакопейного анальгина (с учетом переработки всех маточных растворов) на 4-МААП до 86%; на 4-нитрозоантипирин — до 62%; на БСА — до 60%.

Анальгин для инъекций получают перекристаллизацией фармакопейного продукта из 65%-ного ИПС в присутствии небольшого количества муравьиной кислоты с осветлением углем.

Растворение ведут при 60–65°C, осветление — при 80–85°C; фильтрацию от угля проводят на обогреваемом друк-фильтре под азотом. Продукт кристаллизуют в режиме самоохладения до 50°C, затем при охлаждении рассолом до 10°C. Продукт центрифугируют, промывают 88%-ным ИПС, затем «замачивают» в 88%-ном ИПС и вновь отжимают на центрифуге.

При положительном анализе на соответствие требованиям фармакопеи анальгин выгружают, сушат в вакуум-сушилке при 70°C.

Спиртовые маточники и промывной спирт собирают, направляют на регенерацию ИПС отгонкой (собирают фракции концентрацией 85–87%, 75–80%, менее 75%; последнюю фракцию передают на сушку и укрепление, остальные используют вновь в производстве инъекционного и фармакопейного анальгина на промывке и растворении).

Оставшийся после отгонки основного количества спирта концентрат осветляют углем, кристаллизуют и выделяют технический анальгин.

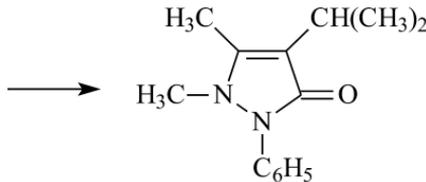
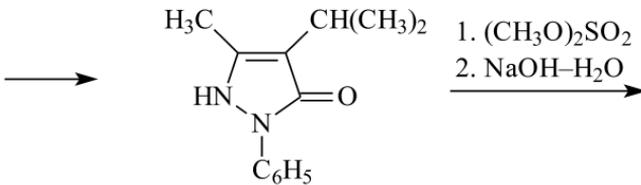
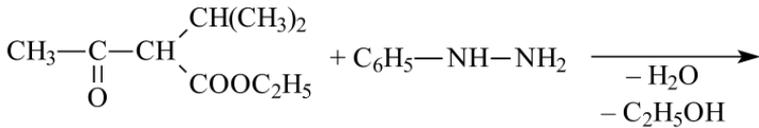
Перекристаллизацией его из раствора хлористого натрия получают фармакопейный продукт, а из 65%-ного ИПС — анальгин для инъекций.

Утилизация маточников стадии инъекционного анальгина позволяет увеличить выход фармакопейного продукта на 1,5% от теории, анальгина для инъекций — на 1,5–1,6% от теории.

Получение пропифеназона

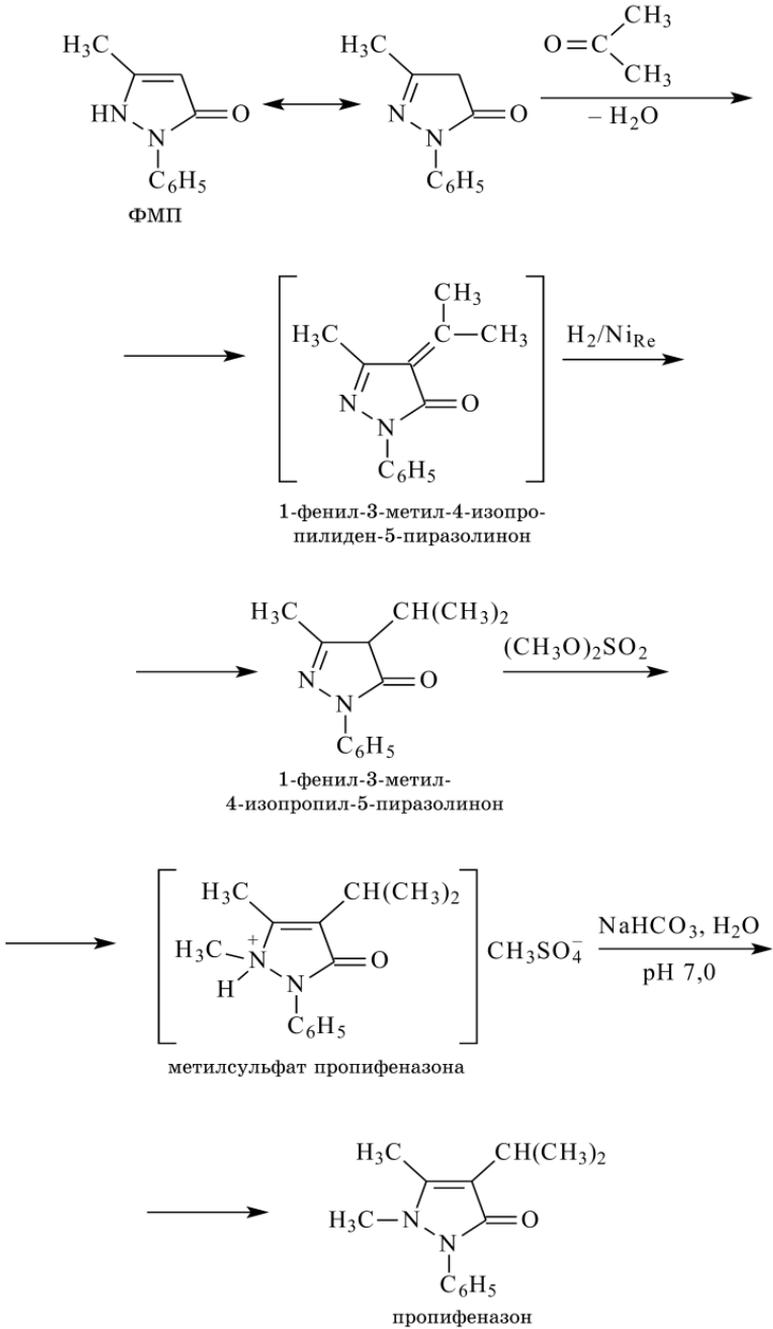
В России пропифеназон был получен и предложен в качестве сильного жаропонижающего средства в 1929 г. (М. Г. Вольпе, Л. А. Левина), однако в практику внедрен не был.

Он может быть получен аналогично синтезу антипирина, т. е. конденсацией фенолгидразина и изопропилацетоуксусного эфира с последующим N-метилированием по схеме:



При этом изопропилацетоуксусный эфир может быть получен различными методами, например, алкилированием ацетоуксусного эфира, ацетилированием этилового эфира изовалериановой кислоты (конденсацией Кляйзена с этилацетатом). Однако селективность указанных процессов недостаточно хорошая.

Лучшие результаты достигаются при синтезе пропифеназона из ФМП:



ФМП получают кипячением фенилгидразина и ацетоуксусного эфира в ксилоле с азеотропной отгонкой воды и этанола.

Образовавшийся ФМП алкилируют ацетоном с одновременным восстановлением водородом на катализаторе (Ni_{Re}) при $70^{\circ}C$ и давлении водорода $0,7$ МПа.

После отделения катализатора растворители (ксилол, ацетон) отгоняют и остаток метилируют диметилсульфатом при $130^{\circ}C$ в ксилоле.

После охлаждения реакционной массы ее разбавляют водой и нейтрализуют гидрокарбонатом натрия до pH 7.

Продукт экстрагируют бензолом или толуолом, растворитель отгоняют под вакуумом и остаток перекристаллизуют из водного метанола с активированным углем.

Выход продукта с $T_{пл}$ $110-111^{\circ}C$ составляет около 77% от теории, считая на технический ФМП.

На основе этой схемы разработан отечественный промышленный вариант синтеза пропифеназона из товарного ФМП с выходом до 90% от теории.

Контрольные вопросы

1. Приведите химическую схему промышленного получения 5,5-дифенилгидантоина из бензила и мочевины, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Сравните приведенные в разделе методы синтеза 5,5-дифенилгидантоина и укажите их достоинства и недостатки. Что общего в пинаколиновой и бензиловой перегруппировке?

2. Приведите химическую схему промышленного получения этимизола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Объясните низкий выход «дикислоты».

3. Приведите химические схемы промышленного получения сиднофена и сиднокарба, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологий. Почему «алкилирование» амина гликоленитрилом идет при низкой температуре?

4. Приведите химические схемы промышленного получения 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему на первом этапе циклизации процесс ведут при более низкой температуре, чем на втором? К чему приведет проведение циклизации при высокой температуре? Почему второй этап циклизации ведут при более низком значении pH, несмотря на то, что это может привести к образованию побочных продуктов?

5. Приведите химические схемы промышленного получения антипирина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Приведите схемы метилирования ФМП разными методами и укажите их достоинства и недостатки.

6. Приведите химическую схему промышленного получения анальгина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Схема утилизации 4-метиламиноантипирина из отходов производства.

7. Приведите химическую схему промышленного получения пропифеназона, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Сравните достоинства и недостатки разных методов получения 1-фенил-3-метил-4-изопропил-5-пиразолона.

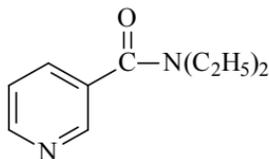
Глава 7

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

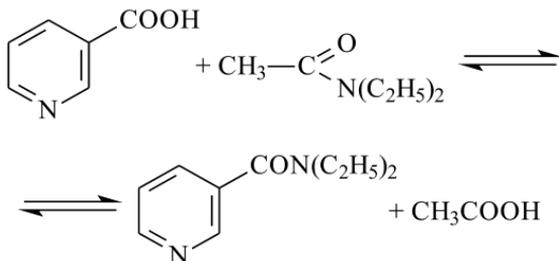
Получение кордиамина

Кордиамин — 25% -ный водный раствор N,N-диэтиламида никотиновой кислоты:



Основным исходным сырьем для синтеза N,N-диэтиламида никотиновой кислоты является никотиновая кислота (витамин РР), однако пути ее амидирования могут быть различными.

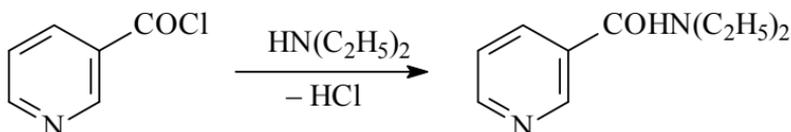
1. Амидирование никотиновой кислоты диэтилацетамидом при высокой температуре с отгонкой уксусной кислоты:



Однако диэтилацетамид дефицитен, а процесс обратим. Аналогичный в принципе способ предложен для получения никотинамида.

2. Амидирование никотиновой кислоты или ее сложного эфира диэтиламином под давлением, при высокой температуре. Вследствие обратимости реакции трудно ожидать хорошего выхода.

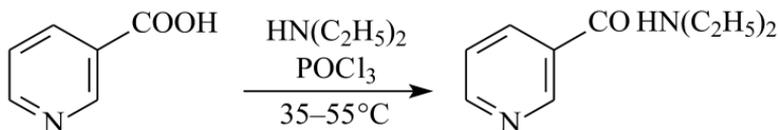
3. Амидирование хлорангирида никотиновой кислоты диэтиламином:



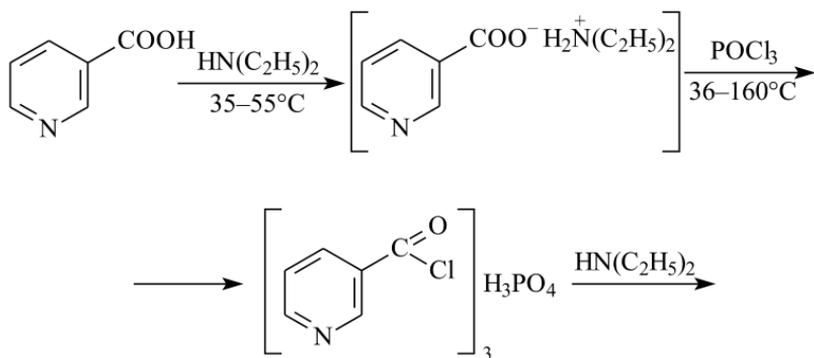
Недостатком этого метода является необходимость получения хлорангирида никотиновой кислоты.

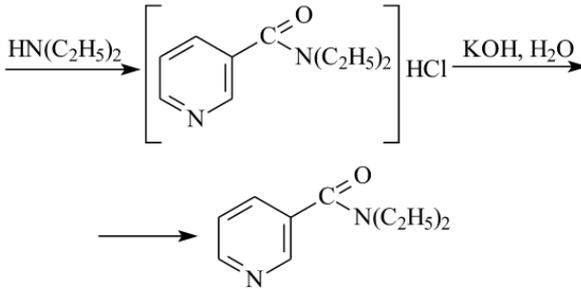
В промышленности синтез N,N-диэтиламида никотиновой кислоты осуществляют из никотиновой кислоты, диметиламина и хлорокиси фосфора в одну стадию.

Промышленный метод получения N,N-диэтиламида никотиновой кислоты.

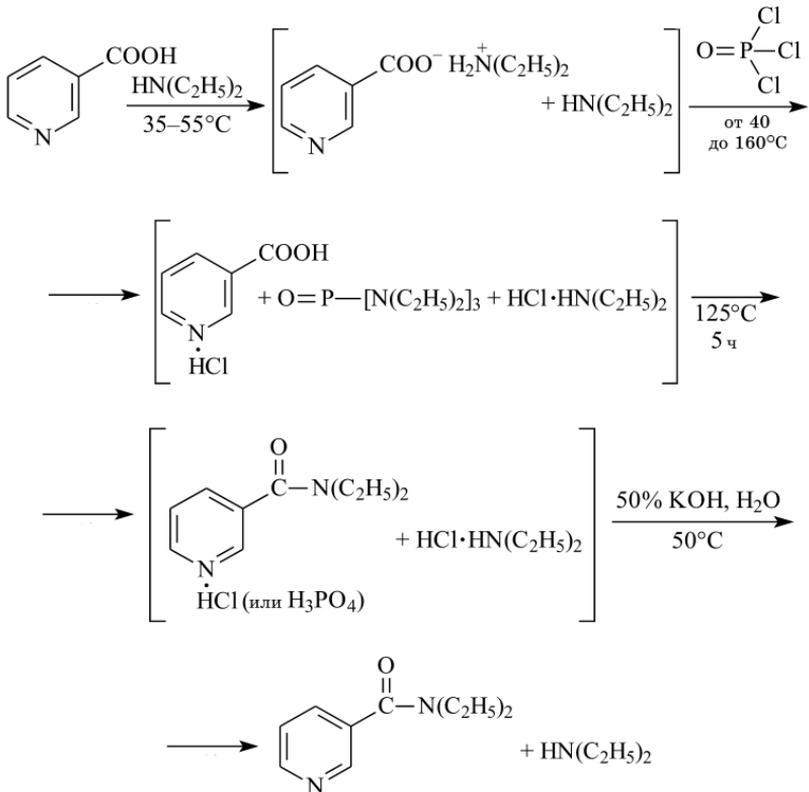


Химизм процесса объясняли следующей схемой:



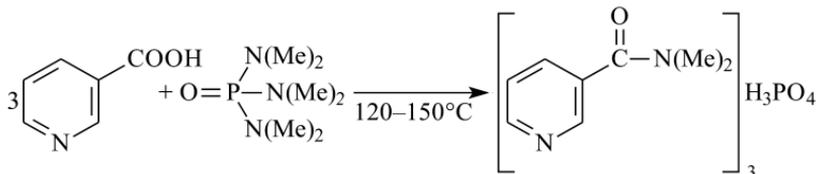


Однако промышленный метод получения кордиамина имеет другую последовательность протекающих химических реакций и может быть представлен следующей схемой:



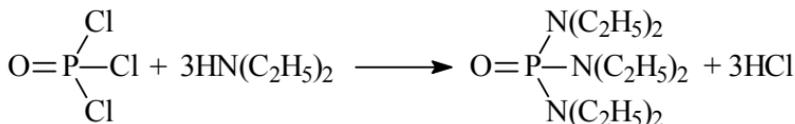
Это подтверждается также разработанным позже в НПО «Витамины» под руководством В. И. Гунара методом получения N,N-диметиламида никотиновой кислоты взаи-

модействием никотиновой кислоты с гексаметаполом (гексаметилтриамидом ортофосфорной кислоты) при 120–150°C:



Аналогично были получены и другие амиды никотиновой кислоты, включая и N,N-диэтиламид.

В герметичный реактор с обратным теплообменником загружают никотиновую кислоту и постепенно сливают избыток диэтиламина при 55°C. К полученной смеси диэтиламмониевой соли никотиновой кислоты и избытка диэтиламина при начальной температуре 40°C быстро сливают хлорокись фосфора (оксихлорен). При этом температура увеличивается до 160°C в результате быстрой и необратимой реакции оксихлорена с диэтиламином как наиболее нуклеофильным реагентом в системе:



Выделяющийся хлороводород связывается никотиновой кислотой и избытком диэтиламина. Амидирование никотиновой кислоты образовавшимся гексаэтиламидом ортофосфорной кислоты ведут 5 ч при 125°C.

Полученный плав охлаждают до 50°C и подщелачивают большим избытком 50%-ного водного раствора едкого кали, поддерживая температуру в пределах 50°C, для нейтрализации кислот и гидролиза остатка гексаэтиламида ортофосфорной кислоты. Массу передают в делительную воронку, отстаивают и отделяют верхний слой диэтиламида никотиновой кислоты.

После отгонки избытка диэтиламина перегоняют диэтиламид никотиновой кислоты сначала при атмосферном давлении, затем под небольшим вакуумом (остаточное давление 40–55 кПа). Из водно-щелочного слоя дополнительно продукт экстрагируют кипящим изопропиловым спиртом; из экстракта после отгонки спирта и остатков диэтиламина перегонкой получают дополнительное количество целевого продукта.

Очистку технического продукта ведут вакуумной перегонкой при остаточном давлении 0,3–1,3 кПа.

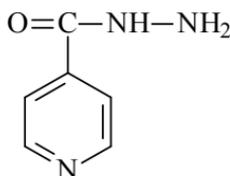
Выход амида около 90% от теории на никотиновую кислоту.

Чистый N,N-диэтиламид никотиновой кислоты растворяют в очищенной воде, получая 25%-ный раствор. Его осветляют активированным углем, фильтруют от угля, стерилизуют, анализируют и отправляют на фасовку. Выход кордиамина составляет более 99%.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

К производным изоникотиновой кислоты относятся, прежде всего, противотуберкулезные препараты.

Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты (тубазид) — является одним из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов.

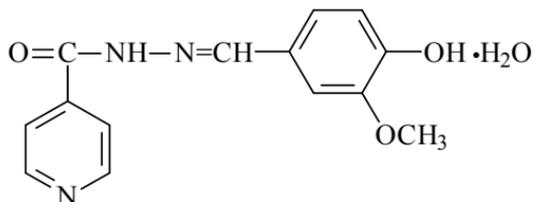


Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, трудно в спирте.

Изониазид обладает высокой бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза, подавляя синтез миконево́й кислоты в бактериальной стенке, а также разрушая цитоплазму и ее гранулярную субстанцию, состоящую из ДНК. На другие возбудители инфекционных заболеваний он выраженного химиотерапевтического действия не оказывает.

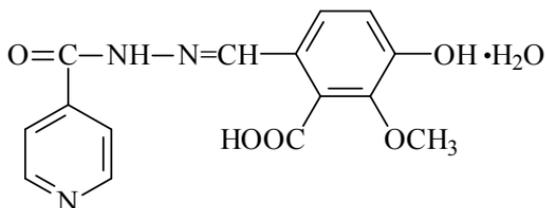
Изониазид — относительно токсичный препарат.

Фтивазид — 3-метокси-4-гидроксibenзилиденгидразид изоникотиновой кислоты:



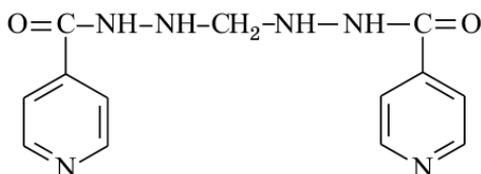
Получают из изониазида. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок, очень малорастворимый в воде, мало в спирте.

Салюзид — 2-карбокси-3-метокси-4-гидроксibenзилиденгидразид изоникотиновой кислоты:



Получают из изониазида. Желто-зеленый мелкокристаллический порошок, малорастворимый в воде, растворяется в щелочах и неорганических кислотах.

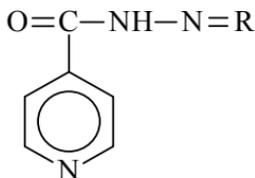
Метазид — 1,1-метилен-бис(изоникотиноилгидразид):



Получают из изониазида. Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде.

Изоникотиноилгидразоны. Изониазид является исходным сырьем для синтеза целой группы гидразонов, обладающих противотуберкулезной активностью.

Общая структура гидразонов изоникотиновой кислоты:



Все они содержат в своей структуре фрагмент, который можно рассматривать как «транспортный», способствующий проникновению лекарства через бактериальную оболочку микобактерий.

Действие всех гидразонов изоникотиновой кислоты основано на распаде в организме с освобождением действующего начала — гидразида изоникотиновой кислоты.

Гидразоны получают взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с соответствующими альдегидами (ванилин, формальдегид, опиановая кислота и др.), для этого нагретые до 80°C водные растворы реагентов смешивают, выдерживают 3 ч при 60°C и кристаллизуют при охлаждении. Осадок фильтруют, промывают горячей водой и сушат.

Если исходные продукты недостаточно хорошо растворимы в воде, в качестве среды используют водно-спиртовые растворители.

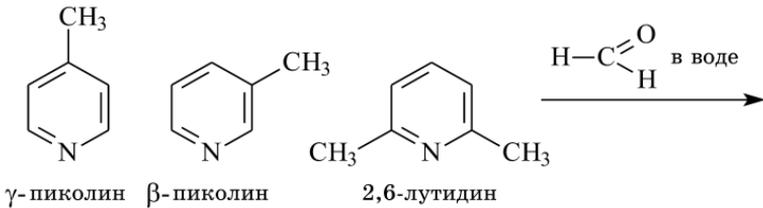
Выходы на стадии получения гидразонов высокие (90–98%).

Получение изониазида

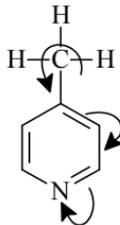
Изониазид получают из изоникотиновой (γ -пиридинкарбоновой) кислоты, которую, в свою очередь, — окислением γ -пиколина (γ -метилпиридина).

γ -Пиколин выделяют из β -пиколиновой фракции продуктов коксования каменного угля, в которой помимо γ -пиколина содержатся β -пиколин и 2,6-лутидин.

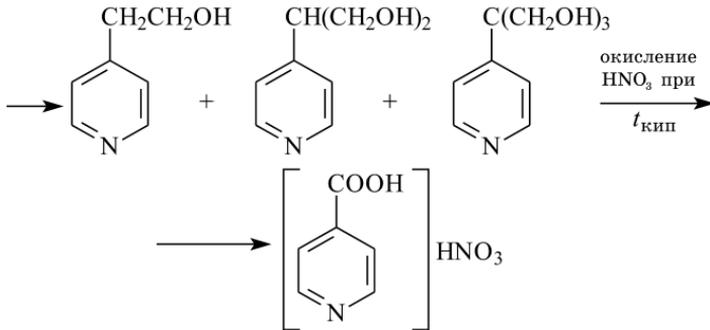
Разделение пиколиновой фракции проводят, обрабатывая ее водным раствором формальдегида.



При этом γ -пиколин, обладающий большей реакционной способностью за счет гиперконъюгации,



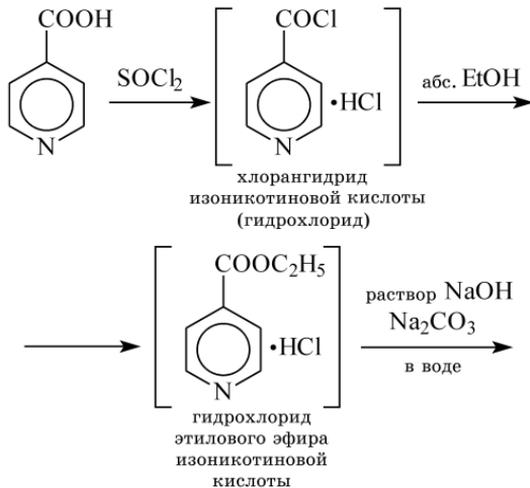
вступает в реакцию оксиметилирования, а непрореагировавшие β -пиколин и 2,6-лутидин отгоняют с водяным паром, разделяют и далее используют в производстве никотиновой кислоты (β -пиколин), димеколина и других препаратов (2,6-лутидин).

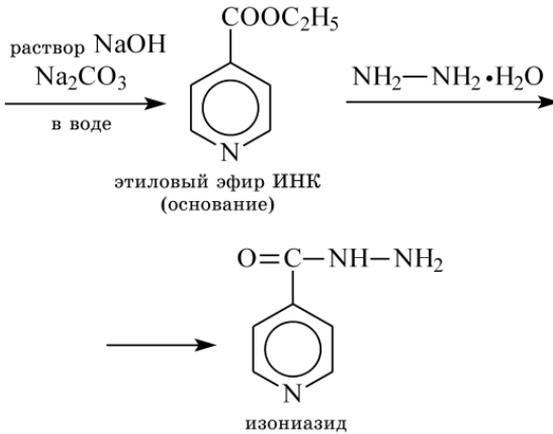


C-метилольные производные γ -пиколина остаются в кубовом остатке и их окисляют 60%-ной азотной кислотой при кипении реакционной массы. Нитрат изоникотиновой кислоты кристаллизуют, отфильтровывают и выделяют изоникотиновую кислоту (ИНК) подщелачиванием содой до pH 4–4,5.

Выход продукта до 85% на γ -пиколин.

Изониазид получают из изоникотиновой кислоты по следующей химической схеме:





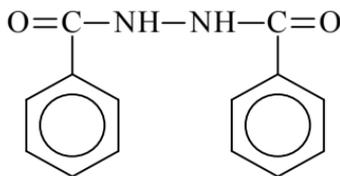
Изоникотиновую кислоту нагревают с тионилхлоридом в среде дихлорэтана при 75°C. Избыток тионилхлорида и дихлорэтана отгоняют под вакуумом. К остатку добавляют абсолютированный этиловый спирт и кипятят 1 ч. Реакционную массу охлаждают, осторожно при температуре не выше 20°C нейтрализуют раствором Na₂CO₃ до pH ~ 10, выделяя свободное основание этилового эфира ИНК.

Основание экстрагируют дихлорэтаном, экстракт сушат безводным сульфатом натрия, отгоняют дихлорэтан, и этиловый эфир изоникотиновой кислоты перегоняют под вакуумом.

Получение гидразида изоникотиновой кислоты ведут, приливая к основанию 85%-ный раствор гидразин-гидрата при температуре 70°C. Выдерживают 4 ч, добавляют этанол и кристаллизуют продукт. Изониазид отделяют и перекристаллизовывают из воды с осветлением активированным углем.

Все маточники перерабатываются дополнительно.

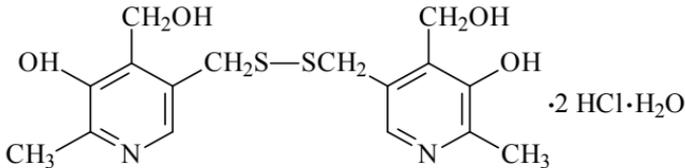
Выбор метода гидразинолиза кислоты связан с тем, что прямое ацилирование гидразин-гидрата изоникотиновой кислотой и, особенно, ее хлорангидридом, приводит к образованию диацильного производного:



Объясняется это тем, что гидразид изоникотиновой кислоты и гидразин-гидрат имеют близкую реакционную способность и взаимодействуют с кислотой и ее хлорангидридом примерно в одинаковых условиях, что приводит к образованию побочных продуктов. Этиловый эфир изоникотиновой кислоты менее активный ацилирующий агент, чем кислота и хлорангидрид, поэтому селективность реакции легко регулируется температурным режимом.

Получение пиридитола

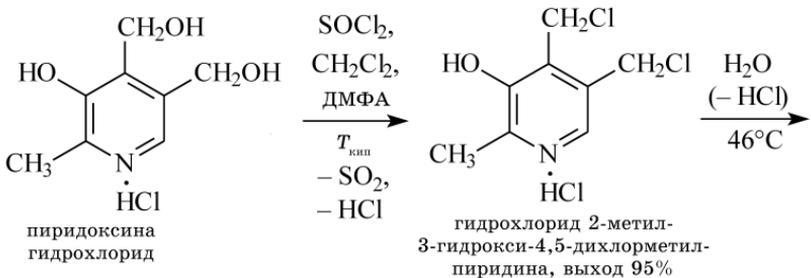
Пиридитол — бис-(2-метил-3-гидрокси-4-гидроксиметил-5-пиридилметил)дисульфида дигидрохлорид:

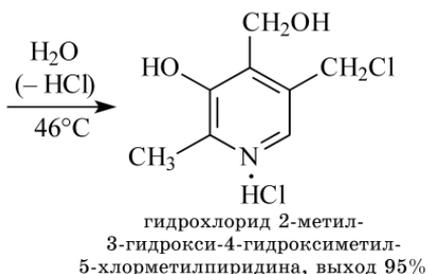


По структуре пиридитол отличается от ноотропных препаратов ГАМК-ергической природы. Он может рассматриваться как удвоенная молекула пиридоксина, содержащая дисульфидный «мостик» (дисульфид пиридоксина).

Метод синтеза пиридитола разработан в НПО «Витамины» в 1978 г. с использованием в качестве исходного сырья витамина В₆ — пиридоксина гидрохлорида (2-метил-3-гидрокси-4,5-дигидроксиметилпиридина дигидрохлорида) В. И. Гунаром и сотр.

Основные этапы получения пиридитола представлены ниже.

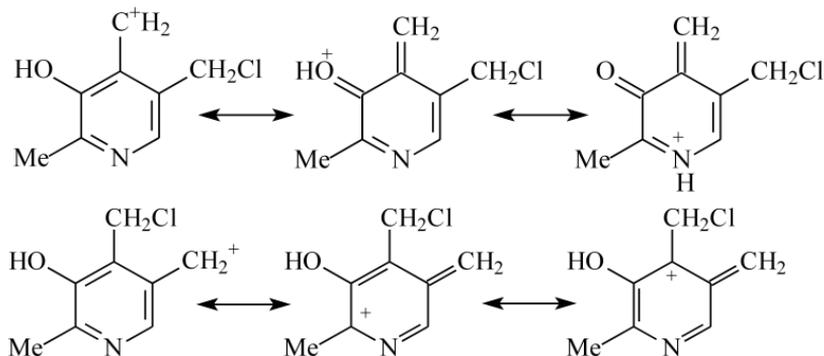




Синтез «дихлорида» — замещение спиртовых гидроксильных пиридоксина гидрохлорида на хлор — ведут тионилхлоридом в хлористом метиле с добавлением диметилформамида, при кипячении массы в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают хлористым метиле и высушивают при 50°C под вакуумом. Выход полупродукта 95%.

«Дихлорид» гидролизуют в воде при 46°C . В этих условиях реагирует только галоген в 4-хлорметильной группе, и образуется гидрохлорид 2-метил-3-гидрокси-4-гидрокси-метил-5-хлорметилпиридина. Раствор осветляют активированным углем и фильтруют при 40°C .

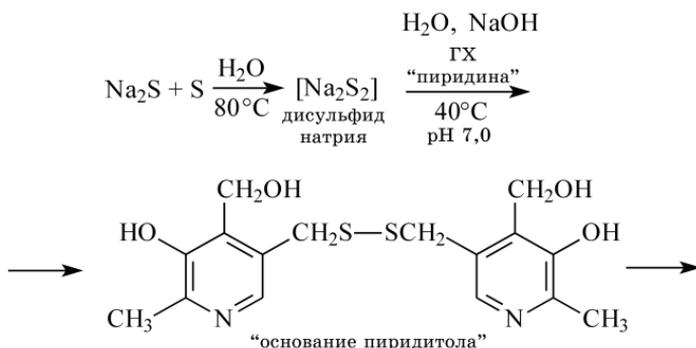
Селективность реакции гидролиза, вероятно, можно объяснить протеканием ее по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму, который очень легко реализуется с бензилгалогенидами с участием слабых нуклеофилов, и большей устойчивостью карбокатиона, образующегося при отщеплении хлорид-аниона от CH_2Cl -группы в положении 4 за счет участия атомов кислорода и азота в распределении положительного заряда, чем аналогичного карбокатиона в положении 3:



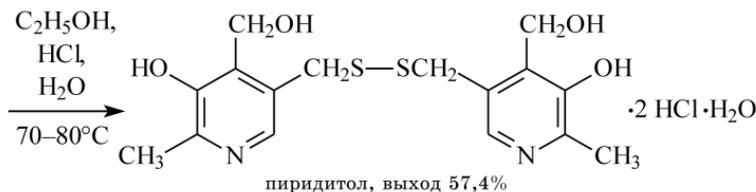
Поэтому скорость нуклеофильного замещения атома хлора в 4-хлорметильной группе существенно выше, чем в 3-хлорметильной группе.

Водный раствор дисульфида натрия готовят из сульфида натрия и серы при 80°C и охлаждают его до 40°C .

Основание пиридитола получают смешиванием растворов дисульфида и 5-хлорметильного производного при 40°C и добавлением 10%-ного раствора NaOH до pH 7. При этом идет нуклеофильное замещение хлора дисульфид-ионом и выделение пиридина из его гидрохлорида:



Осадок основания пиридитола отфильтровывают, превращают в гидрохлорид 10%-ной соляной кислотой и после осветления углем вновь осаждают водным раствором едкого натра при pH 7. Очищенное основание после фильтрации, промывки водой и сушки переводят в пиридитол в этиловом спирте концентрированной соляной кислотой. Раствор осветляют углем при 80°C и после фильтрации от угля пиридитол кристаллизуют, охлаждая раствор до 5°C .



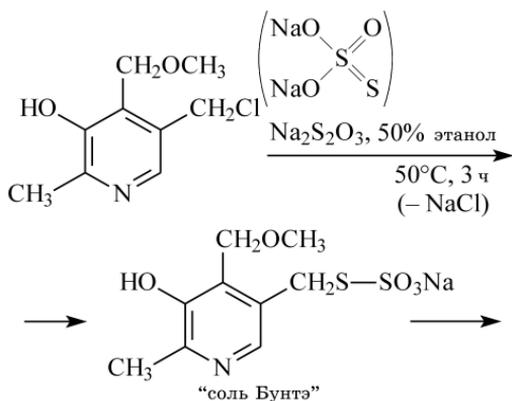
Продукт отфильтровывают, промывают охлажденным абсолютным этиловым спиртом и сушат при 50°C под вакуумом. Из маточников, после уменьшения объема отгонкой спирта в 10 раз, выделяют дополнительное количество технического продукта.

Пиридитол очищают перекристаллизацией из 10%-ной соляной кислоты, с осветлением углем. После фильтрации от угля раствор охлаждают и продукт кристаллизуют при -6°C . Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным до -4°C абсолютным этиловым спиртом и сушат при 50°C под вакуумом.

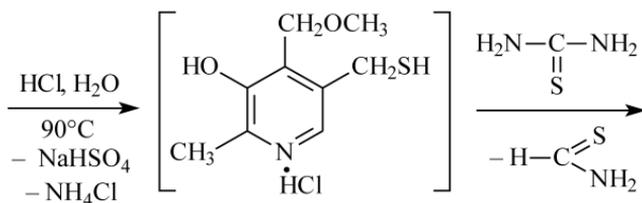
Выход составляет около 57% от теории на «дихлорметильное» производное.

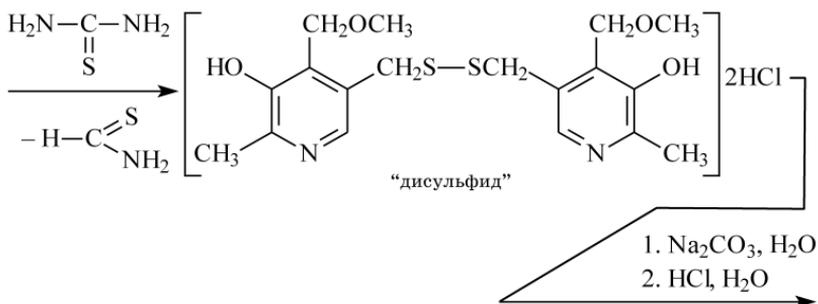
Существенным недостатком данного метода является образование полисульфидов в реакции 5-хлорметильного производного с дисульфидом натрия.

Чтобы избежать этого, предлагают в синтезе «дисульфида» использовать тиосульфат натрия, как описано ниже на примере 4-метоксиметильного производного:



Раствор 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-хлорметилпиридина в 50%-ном этаноле нагревают с тиосульфатом натрия при 50°C в течение 3 ч. Осадок так называемой «соли Бунтэ» (S-(2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-пиридил-5-метил)тиосульфата натрия) отфильтровывают и далее гидролизуют нагреванием при 90°C в 1 N растворе соляной кислоты в присутствии тиомочевины (мягкого окислителя).





После гидролиза «соли Бунтэ» и окисления промежуточного тиольного аналога метилового эфира пиридоксина раствор осветляли углем, фильтровали и после подщелачивания насыщенным раствором кальцинированной соды отфильтровывали основание «дисульфида»; последнее растворяли в 10%-ной соляной кислоте и упаривали досуха.

Схема получения пиридитола, исходя из пиридоксина гидрохлорида с использованием тиосульфата натрия, разработана на кафедре ХТЛВ СПХФА (А. Д. Булат, Б. В. Пассет и др.). При этом на стадии гидролиза соответствующей «соли Бунтэ» вместо дорогой тиомочевины предложено использовать дешевую 30%-ную перекись водорода. В целом видоизмененный метод получения пиридитола с применением тиосульфата натрия и перекиси водорода позволил увеличить выход пиридитола до 70% на пиридоксина гидрохлорид (вместо 54% по методу с применением дисульфида натрия).

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНА

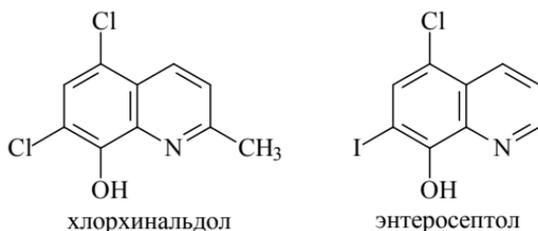
Многие производные 8-гидроксихинолина обладают антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью, поэтому применяются в качестве химиотерапевтических и антисептических препаратов. Так, давно известный препарат хинозол представляет собой соль 8-оксихинолина (8-гидроксихинолиний сульфат).

С середины 1950-х гг. в качестве пероральных антибактериальных и антипротозойных препаратов стали широко использовать производные 8-гидроксихинолина, содержащие галоген (хлор, бром, йод) в положениях 5 и 7. Широкую известность получил препарат энтеросептол (5-хлор-7-йод-8-гидроксихинолин).

К сожалению, было установлено, что производные 8-гидроксихинолина (особенно при длительном применении) могут вызывать нарушения функций печени, почек и другие побочные явления. В связи с этим препараты данной группы стали использовать весьма ограниченно.

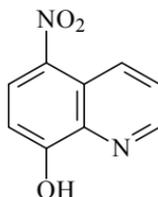
При кишечных инфекциях применяют также хлорхинальдол, при урогенитальных инфекциях — нитроксолин.

Хлорхинальдол — 5,7-дихлор-2-метил-8-оксихинолин:



По химической структуре и механизму действия хлорхинальдол близок к выпускавшемуся ранее препарату энтеросептолу.

Нитроксолин (5-НОК) — 5-нитро-8-гидроксихинолин:



Желто-зеленый порошок, практически нерастворимый в воде.

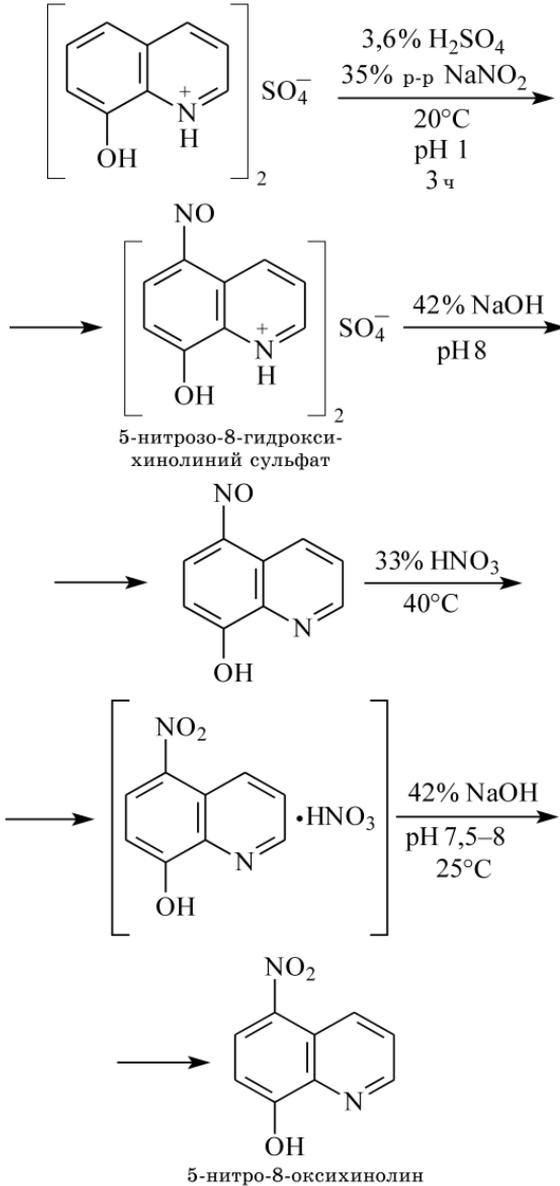
В отличие от других производных 8-гидроксихинолина, нитроксолин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется в неизменном виде почками. В связи с высокой концентрацией препарата в моче его применяют при инфекциях мочеполовых путей.

Получение нитроксолина

Нитроксолин получают нитрозированием 8-оксихинолина нитритом натрия в присутствии разбавленной серной кислоты (рН 1–2) с последующим окислением 5-нитрозо-

8-оксихинолина. При отсутствии исходного сырья — 8-оксихинолина — процесс ведут, исходя из хинозола.

Наиболее рациональным методом является следующая схема:

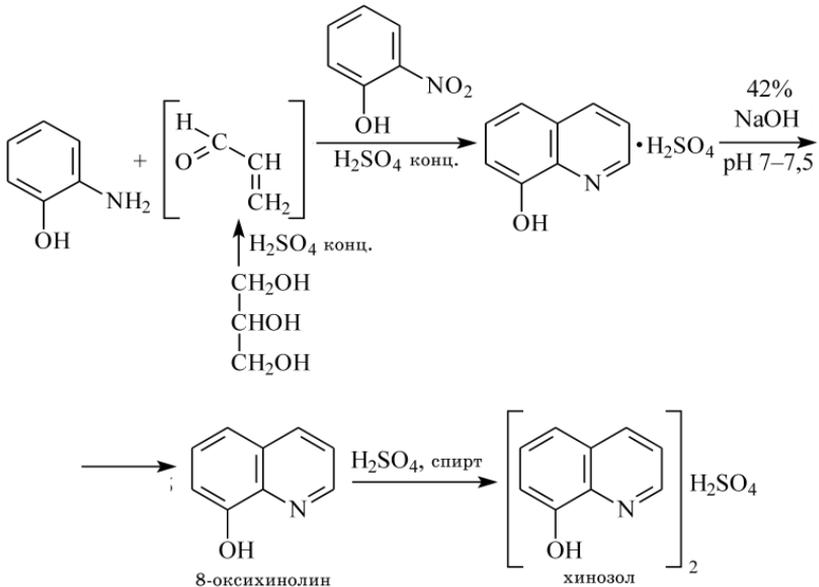


Нитрозирование ведут, добавляя 35%-ный раствор нитрита натрия к раствору хинозола в 3,6%-ной серной кислоте при 20°C. Реакционную массу выдерживают 3 ч, нейтрализуют 42%-ным раствором NaOH (до pH 8), а затем уксусной кислотой доводят pH до 3,5–4. Основание 5-нитрозо-8-гидроксихинолина отфильтровывают, суспендируют в воде и передают на окисление.

Окисление ведут постепенным добавлением к суспензии 5-нитрозо-8-оксихинолина 33%-ной азотной кислоты при температуре 40°C в течение 2 ч. После анализа реакционной массы на содержание 5-НОК ее охлаждают до 20°C, нейтрализуют 42%-ным раствором NaOH до pH 7,5–8 и подкисляют уксусной кислотой до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывают и тщательно отмывают водой. Выход технического нитроксолина составляет 83% считая на хинозол.

Очистку 5-НОК ведут двукратной перекристаллизацией из ацетона с осветлением активированным углем. Выход после сушки — около 63% на хинозол.

Исходное сырье — хинозол — получают по методу *Скраупа*, взаимодействием *о*-аминофенола с глицерином в присутствии концентрированной серной кислоты. В качестве окислителя используют *о*-нитрофенол.



К смеси *o*-аминофенола с глицерином и *o*-нитрофенолом загружают серную кислоту при температуре не выше 80°C. Затем температуру поднимают до 115°C и отгоняют воду. Реакцию завершают при 135°C и отгоняют *o*-нитрофенол с острым паром.

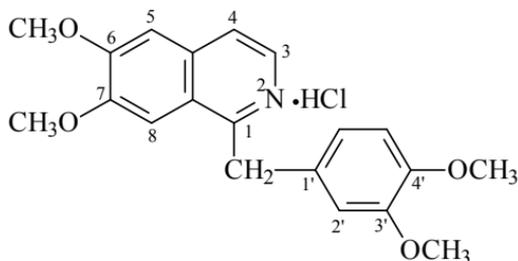
Остаток подщелачивают 42%-ным раствором NaOH до pH 7–7,5. Осадок 8-оксихинолина отфильтровывают, промывают, перегоняют под вакуумом и перекристаллизовывают из ИПС с углем.

Для получения сульфата 8-оксихинолиния к спиртовому раствору 8-оксихинолина добавляют раствор серной кислоты в спирте. Осадок отфильтровывают и промывают спиртом.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

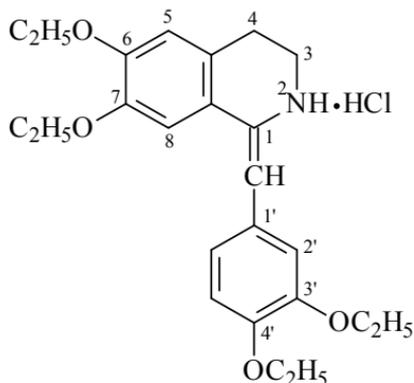
Среди производных изохинолина будут рассмотрены только спазмолитические (миотропные) препараты папаверина и но-шпа.

Папаверин — алкалоид, содержащийся в опиоиде. В настоящее время его получают синтетическим путем. По химическому строению является гидрохлоридом 6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)изохинолина:



Белый кристаллический порошок, медленно растворяется в воде, мало в спирте. Папаверин понижает тонус и уменьшает сократительную активность гладких мышц различных внутренних органов и сосудов и оказывает в связи с этим сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость, а также проявляет седативный эффект.

Но-шпа (дротаверин) — 1-(3',4'-диэтоксibenзиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид:



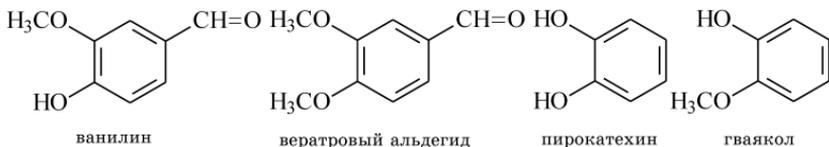
Кристаллический порошок светло-желтого цвета, растворяется в воде и в спирте. По химическому строению является 3,4-дигидропроизводным (восстановленной формой) папаверина, у которого метильные радикалы заменены на этильные.

По фармакологическим свойствам препарат весьма близок к папаверину, но обладает более выраженным и более продолжительным миотропным спазмолитическим действием.

Основные схемы синтеза папаверина

Целенаправленное введение заместителей в молекулу изохинолина затруднено, поэтому они (или их предшественники) должны присутствовать в структуре исходного сырья, из которого конденсируют изохинолин.

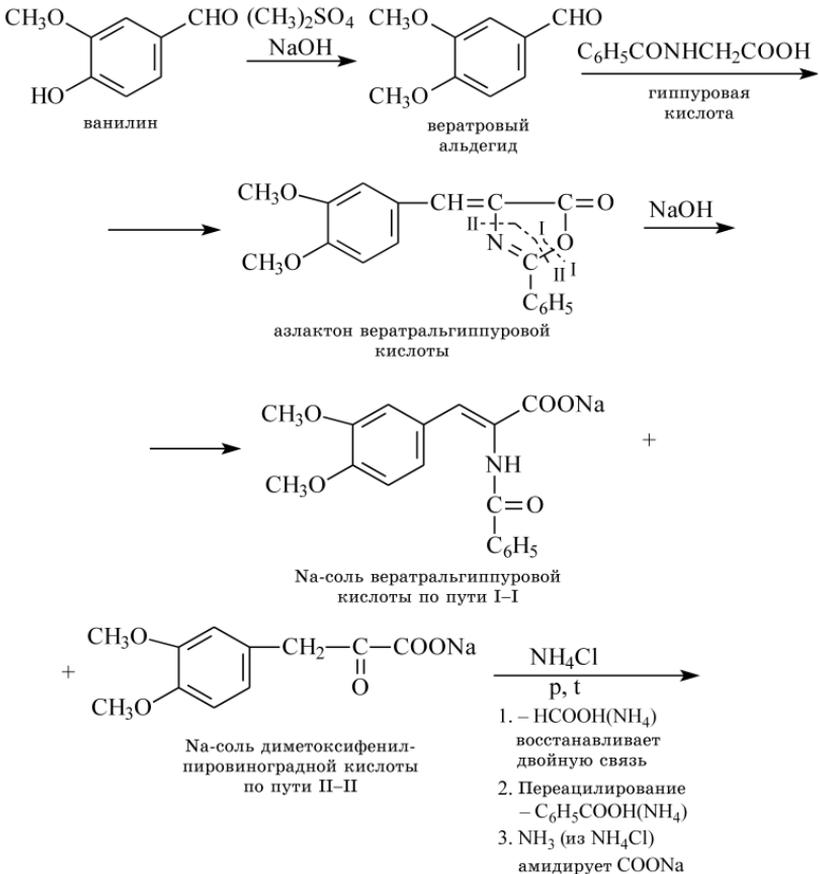
Исследовано большое число химических схем синтеза папаверина, исходя, как правило, из ванилина или вератрового альдегида (их принято считать дефицитным и дорогостоящим сырьем) и более дешевых и доступных пирокатехина и гваякола:

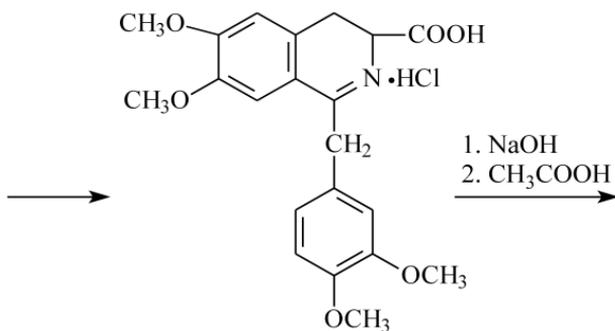
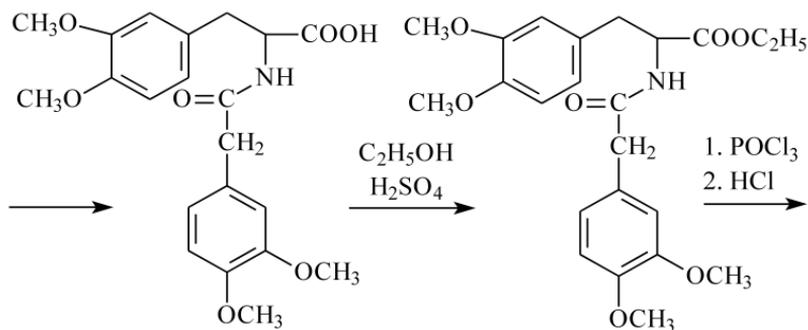
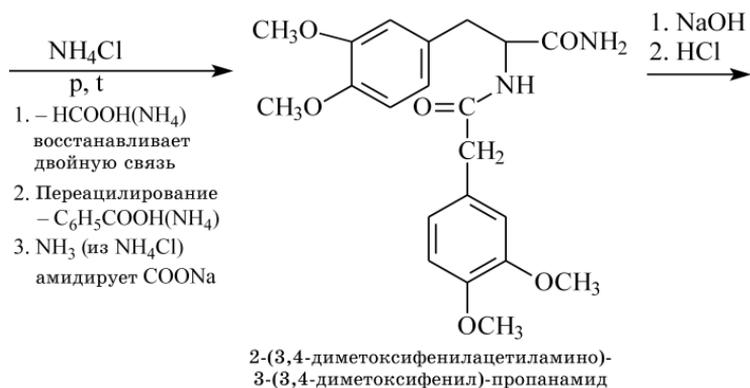


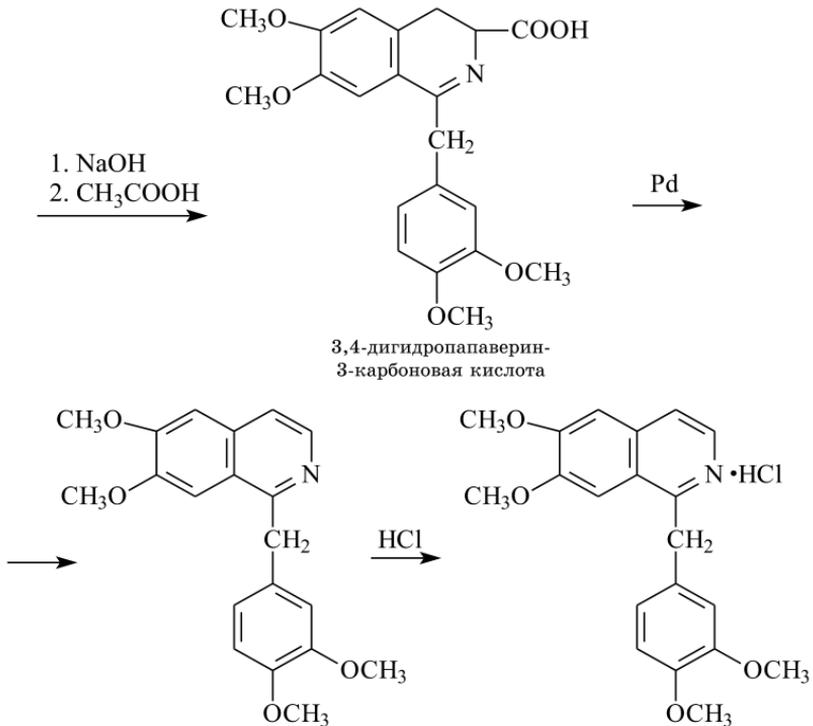
В отечественной промышленности долгое время применялся «азлактонный» метод синтеза папаверина. Из ванилина через вератровый альдегид и его конденсацию с гип-

пуровой (N-бензоиламиноуксусной) кислотой получали азлактон вератральгипсуровой кислоты. Щелочная перегруппировка азлактона с последующим нагреванием образовавшихся солей вератральгипсуровой и 3,4-диметоксифенилпировиноградной кислот с аммиаком при высокой температуре под давлением позволяла получить один из ключевых полупродуктов для построения изохинолинового цикла — 2-(3,4-диметоксифенилацетиламино)-3-(3,4-диметоксифенил)пропанамид.

После гидролиза амида образовавшуюся 2-(3,4-диметоксифенилацетиламино)-3-(3,4-диметоксифенил)пропановую кислоту циклизовали в 3,4-дигидропапаверин-3-карбоновую кислоту, которую затем дегидрировали с одновременным декарбокислированием:



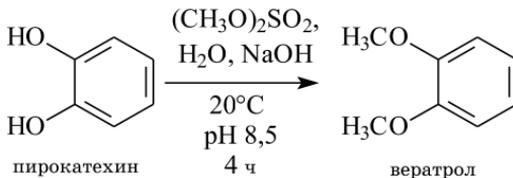




Этот метод, разработанный в СССР Н. А. Преображенским, экономически уступает другим способам получения папаверина. Поэтому в настоящее время от него отказались, внедрив в производство «пирокатехиновую» схему синтеза, исходным сырьем которой является пирокатехин.

Производство папаверина

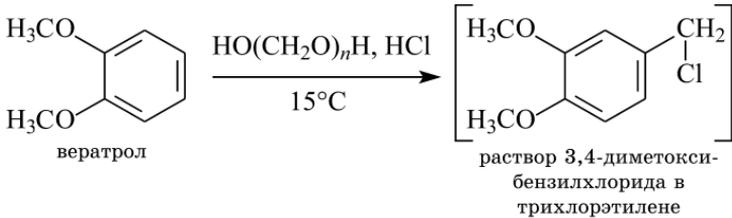
Стадия 1. Метилирование пирокатехина.



Пирокатехин метилируют диметилсульфатом (ДМС) при pH 8,5 и температуре 20°C, с последующим нагреванием реакционной массы до 90°C для завершения процесса и разложения ДМС. Вератрол отгоняют с острым паром, отделяют

от воды и сушат при 100°C под вакуумом. Выход продукта около 85%.

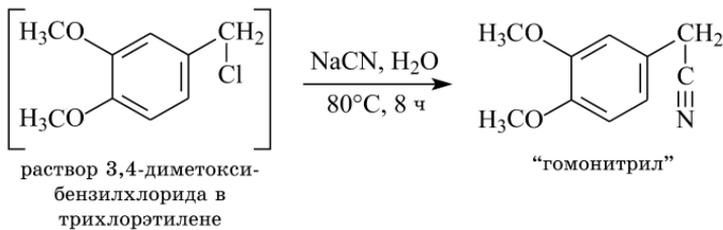
Стадия 2. Хлорметилирование вератрола.



Хлорметилирование ведут пропусканием хлористого водорода через смесь вератрола и параформа в трихлорэтилене при температуре не выше 15°C. После окончания процесса органический слой отмывают от HCl и формальдегида 10%-ным раствором хлорида натрия. Выход продукта до 70%.

Низкий выход реакции объясняется образованием 2,3-диметоксibenзилхлорида и продуктов дихлорметилирования, расщеплением простой эфирной связи с образованием фенольного гидроксила и его алкилированием конечным продуктом и т. д.

Стадия 3. Замена галогена на нитрильную группу.

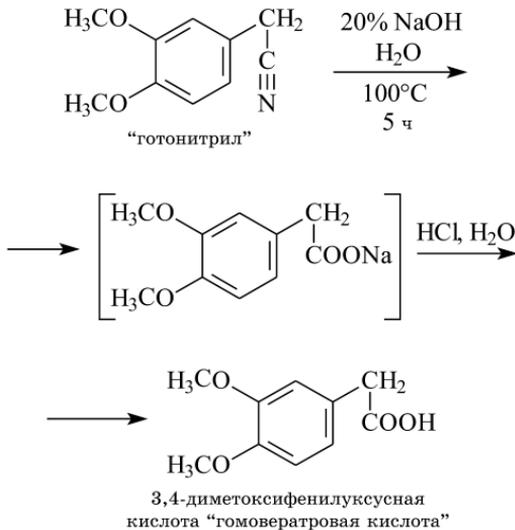


К раствору 3,4-диметоксibenзилхлорида добавляют раствор цианистого натрия, и смесь перемешивают 8 ч при 80°C. По окончании выдержки органический слой последовательно промывают растворами сульфата железа (II), соды и воды, отгоняют растворитель, и остаток «разгоняют» в вакууме. Первую фракцию возвращают на хлорметилирование. Выход «гомонитрила» 46% на вератрол с учетом возврата.

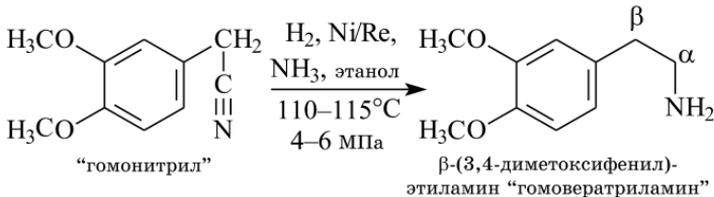
Стадия 4. Получение «гомовератровой кислоты» и «гомовератриламина».

«Гомонитрил» используют для синтеза «гомовератровой» кислоты и «гомовератрилами́на».

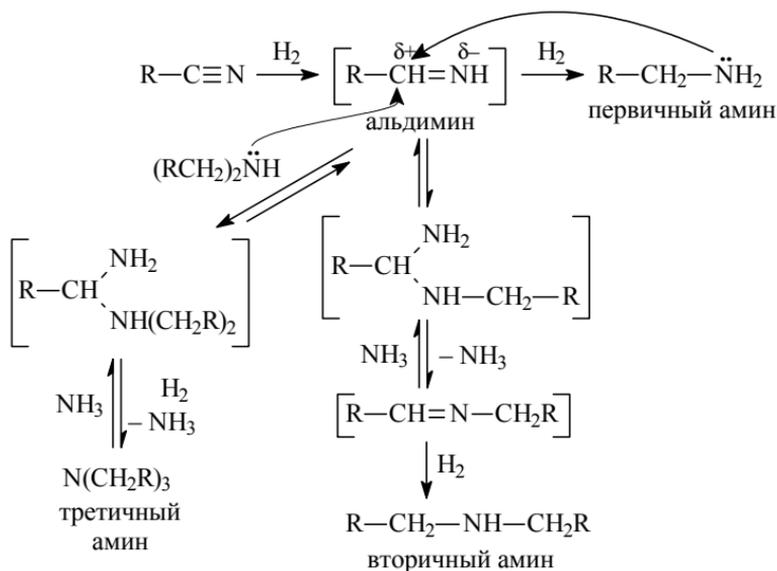
«Гомовератровую» кислоту получают гидролизом «гомонитрила» 20%-ным раствором NaOH при 100°C в течение 5 ч. Образовавшийся раствор сначала нейтрализуют 30%-ной соляной кислотой до pH 7–7,5 и очищают углем, а затем подкисляют до pH 3–3,5 для выделения продукта. Осадок фильтруют и промывают водой. Выход кислоты до 90%.



«Гомовератриламин» получают восстановлением «гомонитрила» водородом в присутствии никеля Ренея. По окончании гидрирования водород вытесняют азотом, реакционную массу фильтруют от катализатора, отгоняют спирт с аммиаком, и продукт перегоняют под вакуумом. Выход амина до 94%.

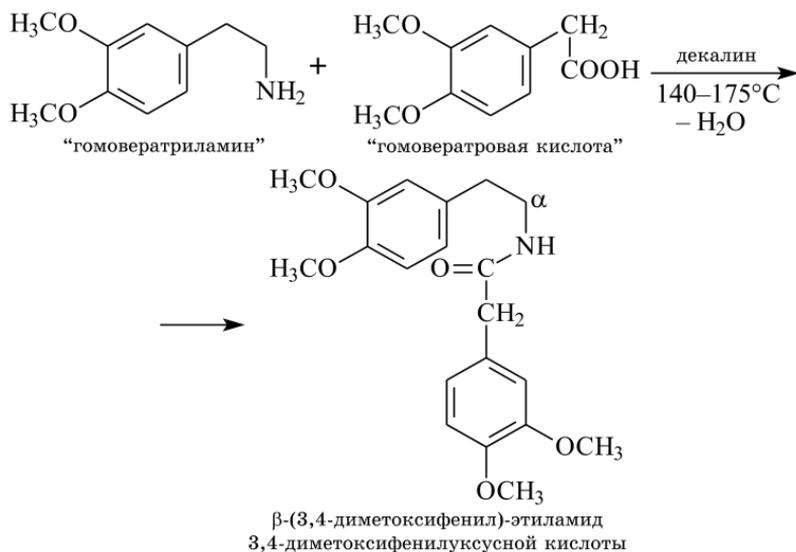


Нитрилы обычно гидрируют в присутствии избытка NH_3 для предотвращения образования заметных количеств вторичных и третичных аминов:



Мольное соотношение аммиака и нитрила должно быть не меньше 30:1, чтобы сместить равновесие в сторону альдимины.

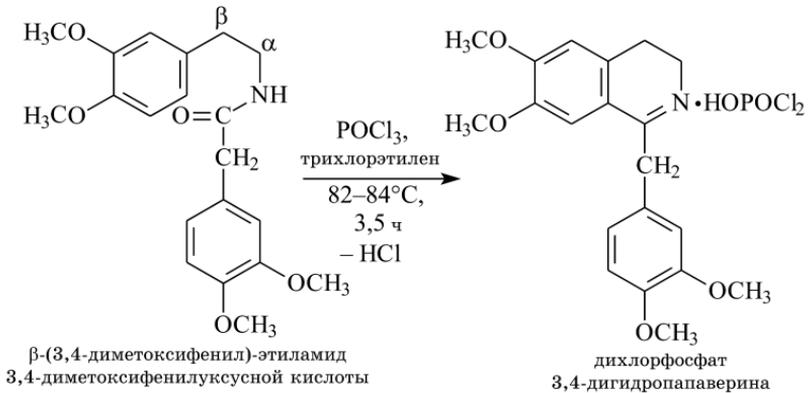
Стадия 5. N-Ацилирование «гомовератриламина» «гомовератровой кислотой».



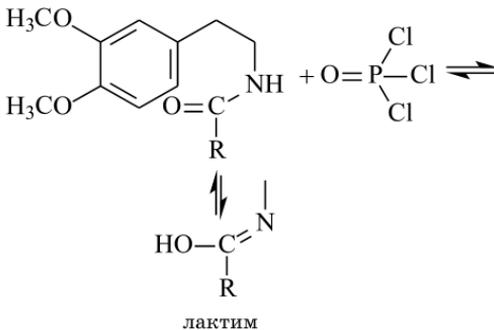
N-ацилирование ведут в декалине (декагидронафталине) при 140–175°C до полной отгонки воды. Далее растворитель отгоняют под вакуумом, кубовый остаток кристаллизуют из спирта, осадок фильтруют, промывают и сушат. Выход амида 86%.

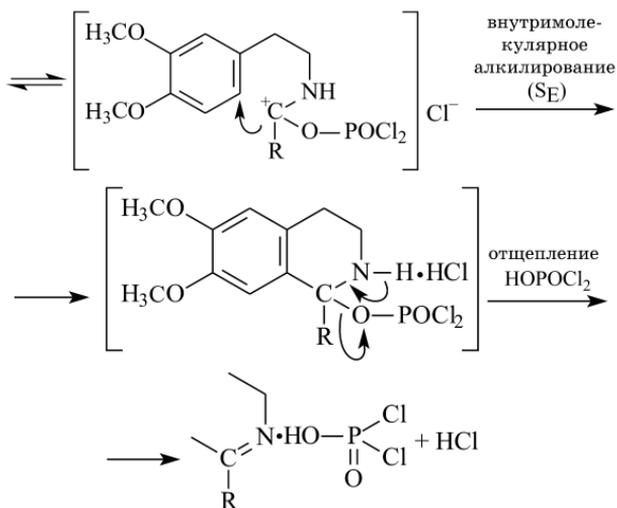
Стадия 6. Циклизация дигидрохинолина.

Изохинолиновый цикл получают по реакции Бишлера — Напиральского в присутствии хлорокиси фосфора. По окончании процесса реакционную массу охлаждают и кристаллизуют при 20°C, осадок отфильтровывают, промывают ТХЭ или ДХЭ, затем ацетоном. Выход 92%.

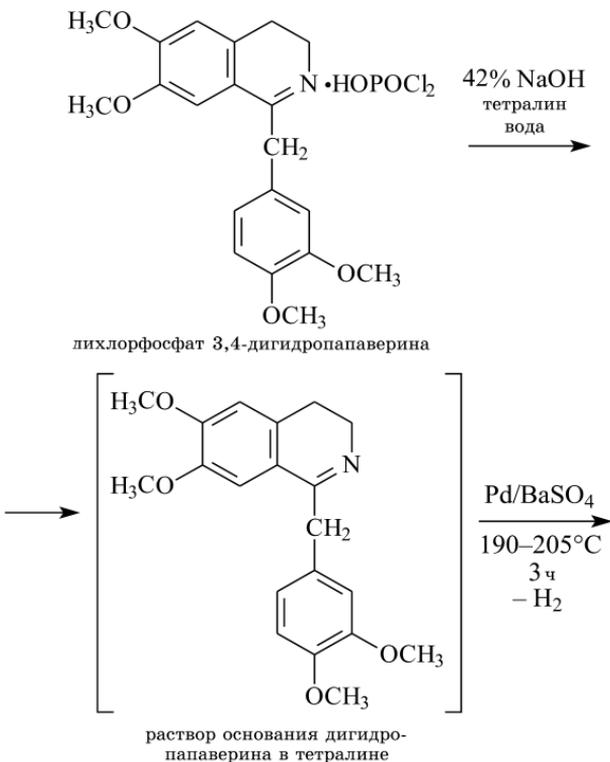


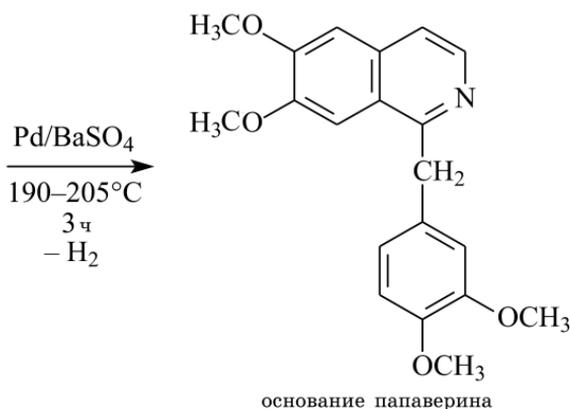
Циклизация представляет собой внутримолекулярное алкилирование, которое идет по механизму электрофильного замещения. Хлорокись фосфора, взаимодействуя с $\text{C}=\text{O}$ группой амида повышает электрофильность атома углерода:





Стадия 7. Ароматизация изохинолинового цикла.

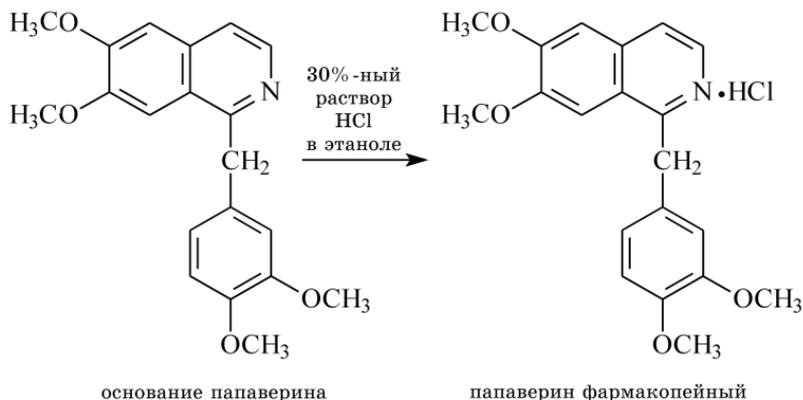




Сначала выделяют основание дигидропапаверина добавлением 42% -ного раствора гидроксида натрия до pH 9–10. Органический слой промывают раствором хлорида натрия до pH 6,1–6,5, «сушат» под вакуумом в токе азота или углекислого газа и передают на дегидрирование. «Ароматизацию» изохинолинового цикла осуществляют при 200°C в течение 3 ч в присутствии палладия на сульфате бария. После этого реакционную массу фильтруют от катализатора в горячем виде, охлаждают и продукт кристаллизуют при 18°C. Выпавший осадок отфильтровывают под азотом, промывают эфиром, этанолом и сушат. Выход продукта до 85%.

Стадия 8. Получение папаверина гидрохлорида.

Папаверина гидрохлорид получают по следующей схеме:

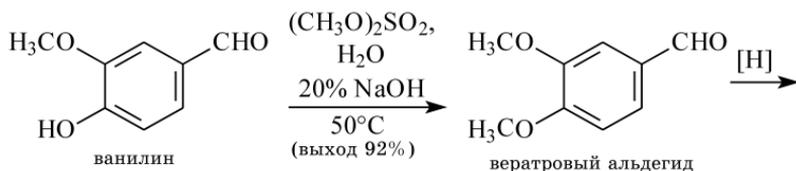


Осадок растворяют в «сухом» ДХЭ, раствор обрабатывают оксидом алюминия, фильтруют и продукт осаждают 30%-ным раствором HCl в этаноле при 15–20°C. Гидрохлорид папаверина отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Из маточников отгоняют растворитель (ДХЭ, спирт), подщелачивают водным аммиаком (в атмосфере азота), и выделившееся основание папаверина вновь направляют на получение гидрохлорида. Выход гидрохлорида папаверина до 80%.

Изложенный метод производства также не лишен серьезных *недостатков*:

- дефицит пирокатехина;
- гидрирование под высоким давлением;
- каталитическое дегидрирование при высокой температуре;
- невысокие выходы на ряде стадий (хлорметилирование, цианирование), образование побочных продуктов;
- применение весьма токсичных видов сырья и полупродуктов.

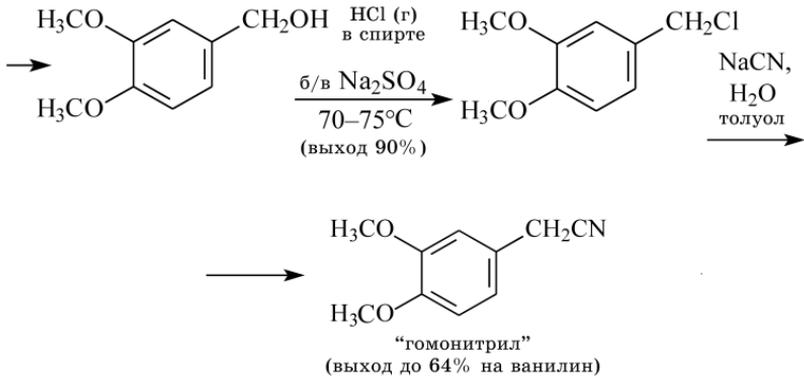
В связи с этим российскими учеными из ОАО «Пурин» и ВНИХФИ были разработаны несколько химических схем и технология синтеза «гомонитрила» из ванилина через вератровый альдегид с выходами до 57–65%, считая на ванилин, лишённые большинства указанных недостатков. Однако эти схемы будут экономически целесообразны только при снижении стоимости ванилина.



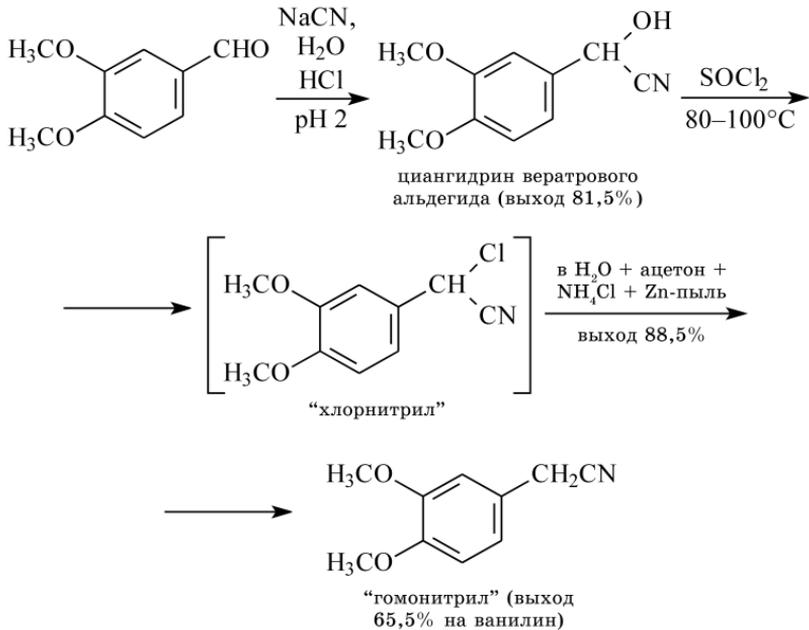
Вератровый альдегид получают метилированием ванилина диметилсульфатом в щелочной среде при 50°C. Осадок отфильтровывают, промывают и передают на восстановление альдегидной группы, которое может осуществляться по двум вариантам:

- по реакции Канницаро — водным раствором формальдегида при температуре кипения реакционной массы (выход свыше 80%);
- каталитическое восстановление водородом на никеле Ренея в водно-спиртовом растворе при давлении до 10 МПа (выход 90%).

Далее по схеме:

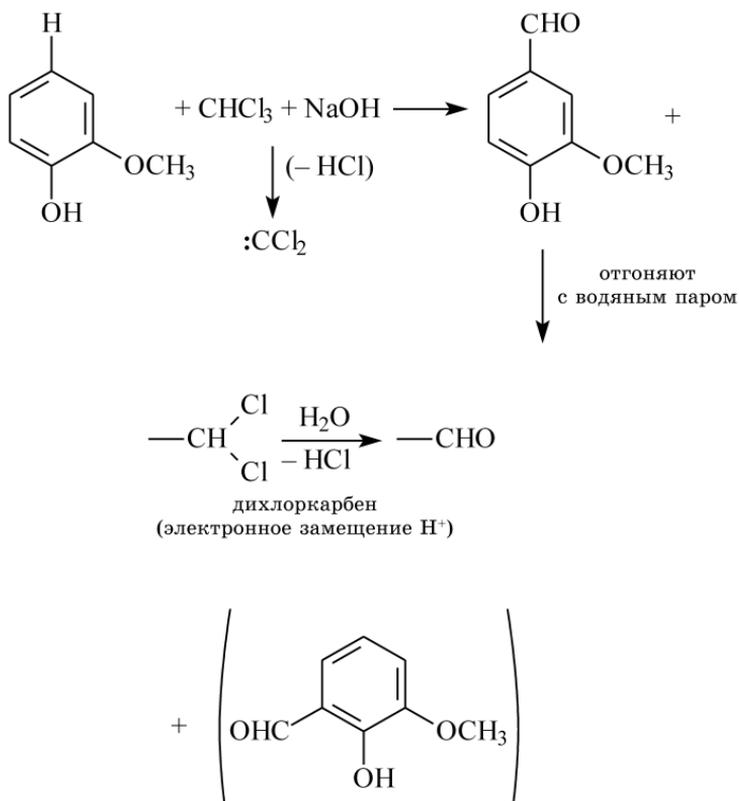


Возможен и другой подход к получению «гомонитрила» из вератрового альдегида:

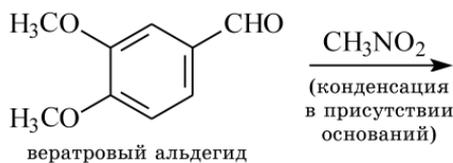


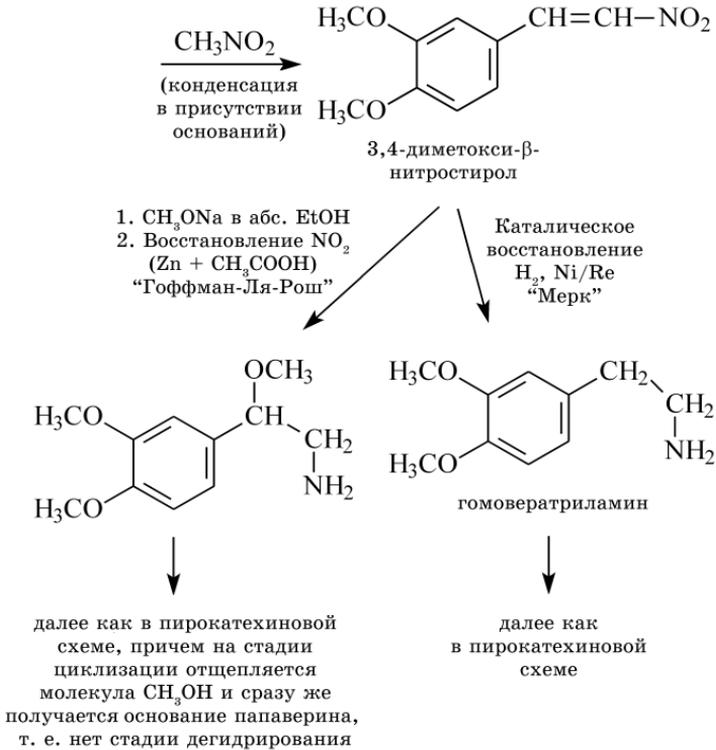
К недостаткам этого метода можно отнести работу с цианидом натрия, тионилхлоридом и цинковой пылью.

Что касается синтеза ванилина, то он наиболее легко получается из гваякола по реакции Раймера — Тимана с хлороформом в присутствии NaOH:



По зарубежным данным известны многочисленные варианты синтеза папаверина из вератрового альдегида, например, через 3,4-диметокси- β -нитростирол с выходом на гомовератриламид и пирокатехиновую схему («Мерк», Германия) или на β -(3,4-диметоксифенил)- β -метоксиэтиламин и далее по пирокатехиновой схеме (фирма «Гофман-Ля-Рош»). В последнем варианте вместо дегидрирования на стадии ароматизации используется деметоксилирование:

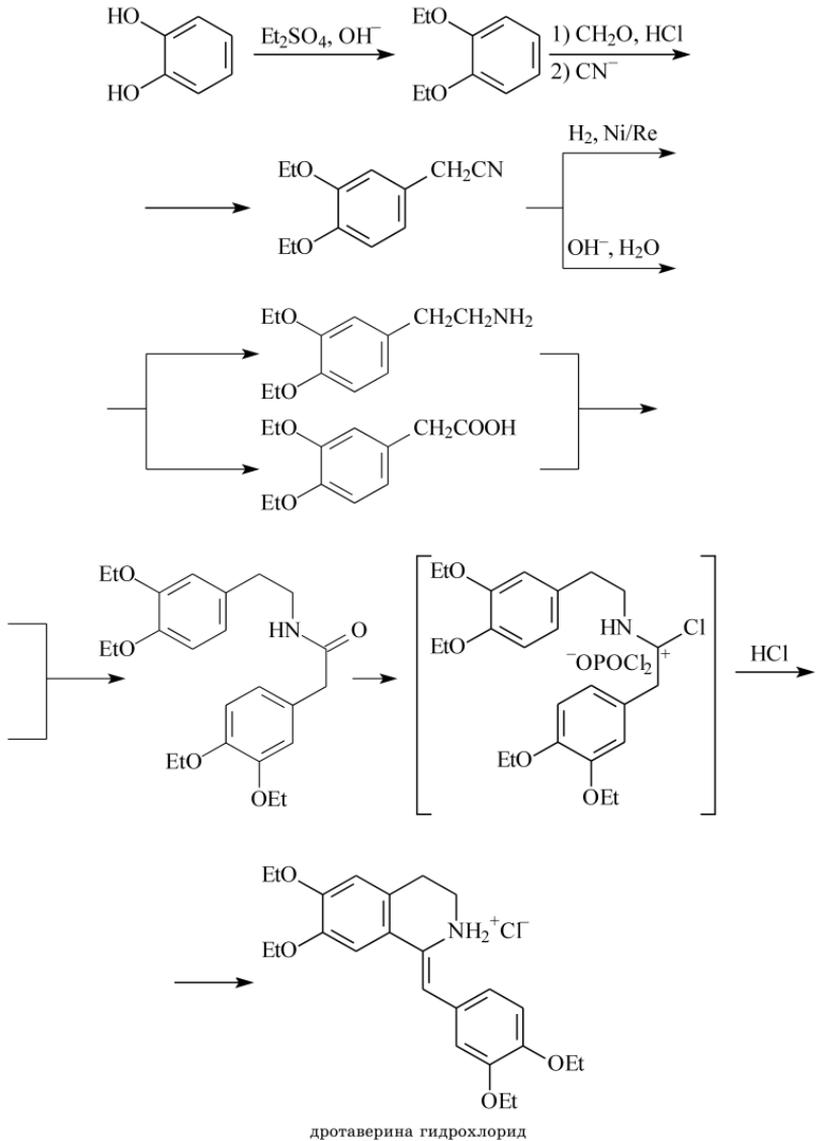




Синтез дротаверина

Основы производства очень важного препарата дротаверина близки к технологии папаверина при синтезе из тех же видов исходного сырья.

Получение дротаверина из пирокатехина начинают *О*-этилизацией пирокатехина диэтилсульфатом с последующим оксиметилированием *о*-диэтоксibenзола, заменой гидроксигруппы на цианогруппу и образованием 3,4-диэтоксibenзилцианида. Это соединение расходуется по двум направлениям — гидрированием из него получают β-(3,4-диэтоксifenил)этиламин, а омылением цианогруппы — 3,4-диэтоксifenилуксусную кислоту. Нагревание этих двух продуктов приводит к *N*-(β-3,4-диэтоксifenилэтил)амиду 3,4-диэтоксifenилуксусной кислоты. Нагревание последнего с хлорокисью фосфора приводит к циклизации изохинолинового цикла и образованию дротаверина.



Контрольные вопросы

1. Приведите химические схемы промышленного получения N,N-диэтиламида никотиновой кислоты, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Методы амидирования никотиновой кислоты, их достоинства и недостатки.

2. Приведите химические схемы промышленного получения изониазида, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

3. Приведите химические схемы промышленного получения пиридитола, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Основные недостатки производства и пути их устранения.

4. Приведите химические схемы промышленного получения нитроксолина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Синтез хинозола по Скраупу.

5. Приведите химические схемы промышленного получения папаверина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. «Азлактонный» метод синтеза папаверина. Недостатки методов синтеза папаверина и пути их устранения.

6. Приведите химические схемы промышленного получения дротаверина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

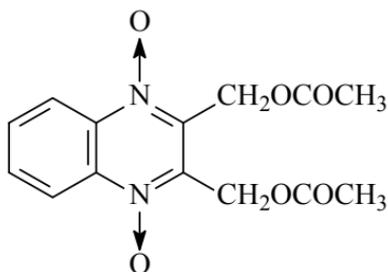
Глава 8

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

Производные 1,4-ди-N-окиси хиноксалина (хиноксидин, диоксидин) обладают высокой антибактериальной активностью. Ими лечат тяжелые формы гнойно-воспалительных процессов (холецистит, абсцессы легких, кишечные дисбактериозы, тяжелые септические состояния), а также инфекции, вызванные бактериями, устойчивыми к антибиотикам и другим химиотерапевтическим средствам, и часто применяют, когда лечение не удается провести с помощью других противомикробных лекарств.

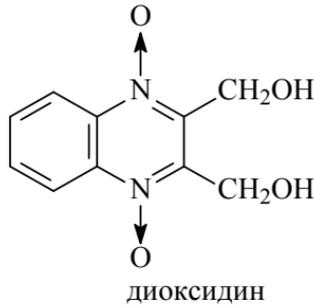
Хиноксидин — 1,4-ди-N-окись 2,3-бис-(ацетоксиметил)-хиноксалина



хиноксидин

Зеленовато-желтый кристаллический порошок, очень мало растворимый в воде и спирте.

Диоксидин — 1,4-ди-N-окись 2,3-бис-(оксиметил)-хиноксалина

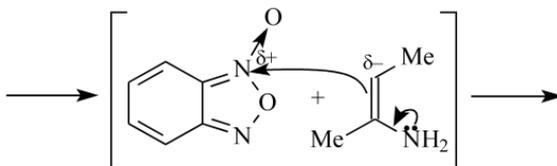
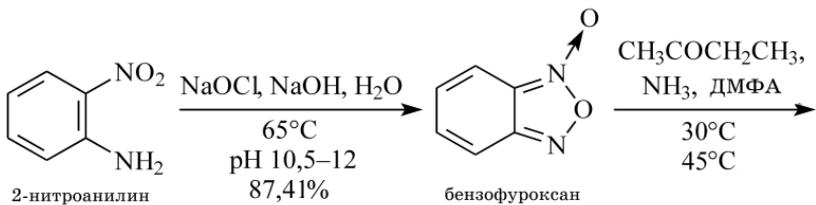


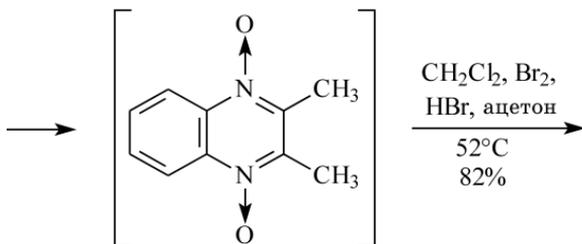
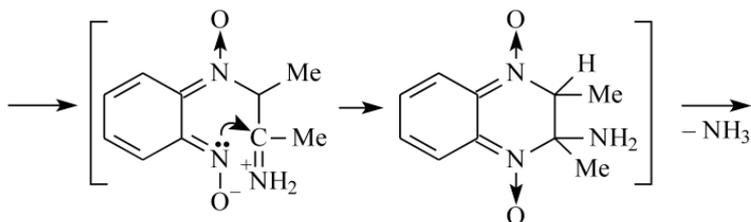
Зеленовато-желтый кристаллический порошок, мало-растворимый в воде и спирте.

Получение хиноксидина

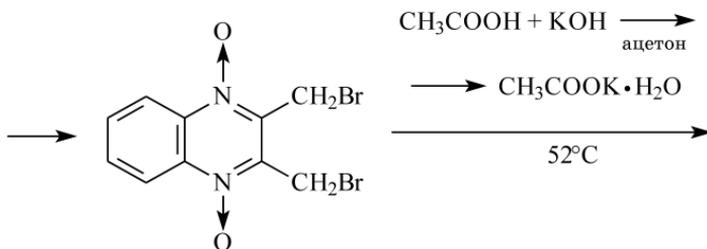
Синтез хиноксидина включает промежуточное получение следующих полупродуктов: а) бензофуруксана окислением *o*-нитроанилина гипохлоритом кальция; б) 1,4-ди-*N*-окиси 2,3-диметилхиноксалина конденсацией бензофуруксана с метилэтилкетонем в присутствии аммиака; в) 1,4-ди-*N*-окиси 2,3-дибромметилхиноксалина бромированием 1,4-ди-*N*-окиси диметилхиноксалина; г) реакцию дибромпроизводного с ацетат-ионом, приводящую к образованию 1,4-ди-*N*-окиси 2,3-диацетоксиметилхиноксалина — целевого продукта производства.

Химическая схема получения хиноксидина:

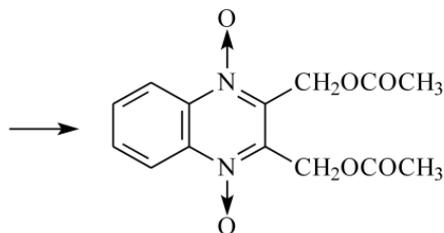




1,4-ди-N-окись 2,3-диметил-
хиноксалина



1,4-ди-N-окись 2,3-ди(бромметил)-
хиноксалина



1,4-ди-N-окись-2,3-бис(ацетоксиметил)-
хиноксалина (хиноксидин)

Синтез бензофуроксана. В аппарат загружают воду и очищенный 2-нитроанилин, массу нагревают до 70°C для расплавления нитроанилина, загружают гидроксид натрия до рН 10,5–12 и в течение 40 мин сливают водный раствор гипохлорита натрия. Реакционную массу выдерживают при 65°C 30 мин, после чего охлаждают и кристаллизуют продукт при 20°C в течение 1 ч. Выпавший осадок бензофуроксана отфильтровывают, промывают водой и сушат в вытяжном шкафу до влаги не более 2%. Выход 87%, считая на 2-нитроанилин.

Получение 1,4-ди-N-окиси 2,3-диметилхиноксалина и его бромирование. В реактор загружают ДМФА, метилэтилкетон и 25%-ный водный раствор аммиака, смесь перемешивают 15 мин до завершения образования енамина метилэтилкетона, и к раствору образовавшегося «енамина» в течение 8 ч при 30°C сливают раствор бензофуроксана в ДМФА, после чего массу выдерживают 3 ч при 40°C и еще 3 ч при 45°C.

Далее массу охлаждают до 20°C, загружают бромоводородную кислоту, хлористый метилен, нагревают раствор до 52°C, и сливают бром в течение 1,5–2 ч. Во время бромирования поддерживают слабое кипение реакционной массы, регулируя его скоростью загрузки брома и охлаждением через рубашку. По окончании слива дают выдержку при 52°C в течение 5 ч, а затем продукт кристаллизуют при 10°C в течение 1 ч. Выпавший осадок 1,4-ди-N-окиси 2,3-ди(бромметил)хиноксалина («бромметила») отфильтровывают, промывают хлористым метиленом, водой, ацетоном и сушат.

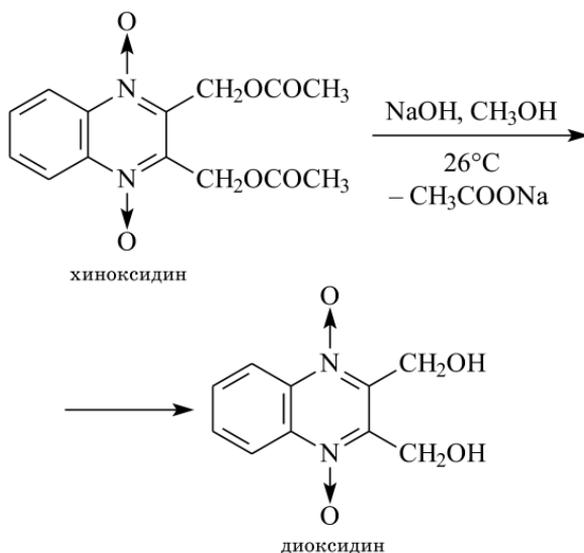
Замещение брома ведут гидратом ацетата калия, который предварительно получают из уксусной кислоты и гидроксида калия в среде ацетона. К полученному раствору загружают «бромметил», смесь нагревают до 52°C и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. Далее реакционную массу охлаждают, выпавший хиноксидин отфильтровывают и промывают водой. Выход на стадии составляет около 84%, считая на «бромметил».

Фармакопейный хиноксидин получают перекристаллизацией технического продукта из 80%-ного изопропилового спирта при 82°C с осветлением активированным углем.

Выход фармакопейного хиноксидина составляет 91%, считая на технический хиноксидин, или 53%, считая на 2-нитроанилин.

Синтез диоксидина

Диоксидин получают гидролизом сложноэфирных групп хиноксидина в щелочной среде:

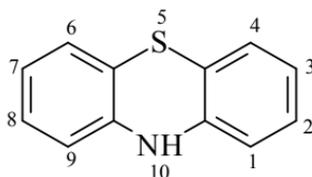


Хиноксидин растворяют в метаноле и при температуре не выше 26°C сливают раствор гидроксида натрия в метаноле. Массу выдерживают 3 ч, охлаждают до 20°C и вновь выдерживают 1 ч для полноты кристаллизации диоксидина. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают очищенной водой и передают на очистку.

Фармакопейный диоксидин получают перекристаллизацией технического продукта с осветлением активированным углем из маточного раствора со стадии получения технического диоксидина.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

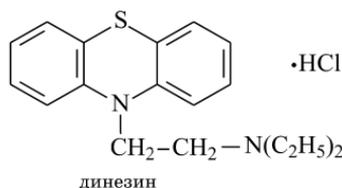
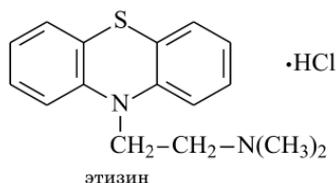
Фенотиазин — дибензо-1,4-тиазин:



Фенотиазин в прошлом применялся в медицинской практике как антигельминтный препарат и антисептик. С введением в практику более эффективных и менее токсичных препаратов он больше не применяется в медицине, но в ветеринарии он используется при глистных инвазиях у рогатого скота, свиней, лошадей. Технический фенотиазин применяют для уничтожения личинок комара. К производным фенотиазина относится метиленовый синий.

В середине прошлого века было установлено, что при замещении водорода при атоме азота фенотиазинового цикла алкиламиноалкильными радикалами общего строения $-(CH_2)_xN(R)_2$ образуются соединения, обладающие сильной противогистаминной активностью, холинолитическими и другими важными фармакологическими свойствами.

Первым в ряду алкиламинопроизводных фенотиазина, нашедших применение в качестве противогистаминных средств, был гидрохлорид 10-(2-диметиламиноэтил)фенотиазина, который применялся под названием этизин.

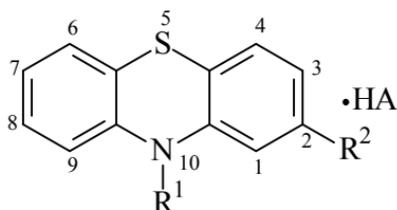


Диэтильный аналог этизина, получивший название динезин, оказался веществом с холинолитической активностью и нашел применение в качестве средства для лечения паркинсонизма.

При более подробном изучении этих и других аналогичных производных фенотиазина было установлено, что они оказывают многогранное влияние на центральную и периферическую нервную систему.

В поисках веществ, оказывающих более активное и избирательное влияние на функции ЦНС, были синтезированы производные фенотиазина с хлором и другими заместителями.

телями в положении С₂. Одним из наиболее активных оказался гидрохлорид 2-хлор-10-(3-диметиламинопропил)фенотиазина, или аминазин. В дальнейшем были синтезированы другие производные фенотиазина общей структуры:



где НА — кислота, образующая соль.

Нейролептики фенотиазинового ряда в зависимости от особенностей их химического строения принято делить на три группы:

1) соединения, содержащие при атоме азота фенотиазинового цикла диалкиламиноалкильный заместитель, так называемые алифатические производные (аминазин, пропазин, левомепромазин и др.);

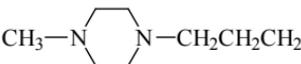
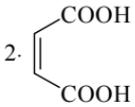
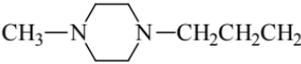
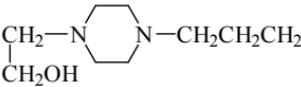
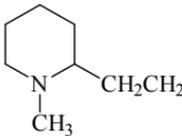
2) соединения, содержащие в боковой цепи производные пиперазина (метеразин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин и др.);

3) соединения, содержащие в боковой цепи производные пиперидина (тиоридазин, перициазин и др.).

Наиболее важные представители этого ряда приведены в таблице.

№ п/п	Заместители		НА	Название. Химическое номенклатурное название
	R ¹	R ²		
1	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	HCl	<i>Пропазин</i> — 10-(3'-диметил- аминопропил)фе- нотиазина гидрохлорид
2	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	Cl	HCl	<i>Аминазин</i> — 2-хлор-10- (3'-диметил- аминопропил)фе- нотиазина гидрохлорид

Продолжение табл.

№ п/п	Заместители		НА	Название. Химическое номенклатурное название
	R ¹	R ²		
3		Cl		<i>Метеразин</i> — 2-хлор-10- [3-(4-метил-1-пи- перазинил)про- пил]-феноти- азина дималеат
4		CF ₃	2HCl	<i>Трифтазин</i> — 2-трифторметил- 10-[3-(4-метил- 1-пиперази- нил)пропил]- фенотиазина дигидрохлорид
5		Cl	2HCl	<i>Этаперазин</i> — 2-хлор-10- {3-[4-(β-гидро- ксиэтил)- 1-пиперази- нил]-пропил]- фенотиазина дигидрохлорид
6		SCH ₃	HCl	<i>Тиоридазин</i> — 2-метилтио- 10-[2-(1-метил- 2-пипери- дил)этил]- фенотиазина гидрохлорид

Лекарственные средства, приведенные в таблице, представляют собой белые или белые со слабым кремовым (желтоватым и др.) оттенком мелкокристаллические порошки, очень легко растворимые в воде, мало в спирте, за исключением метеразина, который практически нерастворим в воде.

Препараты первой подгруппы (с алифатической боковой цепью) наряду с выраженным антипсихотическим действием отличаются способностью вызывать заторможенность, вялость, интеллектуальную заторможенность. Седативное действие этих препаратов превосходит активность других препаратов фенотиазинового ряда.

Пиперазиновым производным присуще наличие стимулирующего компонента.

Препараты пиперидинового ряда обладают более слабой психотической активностью, но не имеют седативной компоненты.

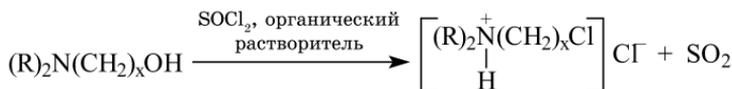
Весьма существенное влияние на активность этих соединений оказывает заместитель в бензольном кольце. Введение $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CN}$ и других заместителей в положение C_2 бензольного кольца во всех случаях усиливает нейротропную активность в целом по сравнению с незамещенными аналогами, при этом предпочтительнее иметь электроноакцепторную группу.

Общие подходы к синтезу производных фенотиазина

Общность химического строения производных фенотиазина определяет общие подходы к их синтезу и структуру их производств, которые должны иметь следующие основные технологические стадии.

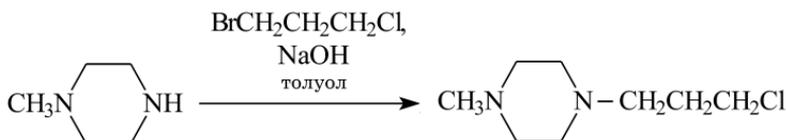
1. Получение алкилирующего агента.

Алкилирующий агент строения $\text{Cl}(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R})_2$ (в основном, в виде гидрохлорида) чаще всего получают реакцией соответствующих спиртов с хлористым тиоилом по схеме:



Процесс ведут в толуоле или смеси толуола с хлорбензолом при кипении ($98-116^\circ\text{C}$). Обычно гидрохлорид диалкиламиноалкилхлорида не выделяют и полученную суспензию сразу направляют на стадию N-алкилирования. Такой подход используется в производстве пропазина и аминазина. Выход продукта достигает 97%.

В производстве метеразина и трифтазина реагент 3-(1-метилпиперазинил-4)-1-хлорпропан получают реакцией алкилирования по схеме:

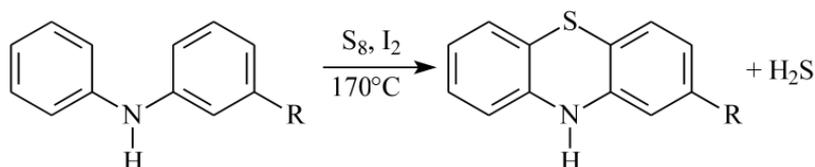


N-Алкилирование 1-метилпиперазина 1-бром-3-хлорпропаном ведут кипячением в толуоле в присутствии избытка мелкоизмельченного едкого натра, с азеотропной отгонкой реакционной воды и возвратом толуола в реактор. Бромид натрия отделяют фильтрованием на друк-фильтре или отмывают водой. После отгонки толуола продукт перегоняют под вакуумом. Выход продукта до 91%.

Аналогичная схема получения алкилирующих компонентов применяется в производствах этаперазина для N-алкилирования 1-(2-гидроксиэтил)- или 1-бензоилпиперазинов 1-бром-3-хлорпропаном.

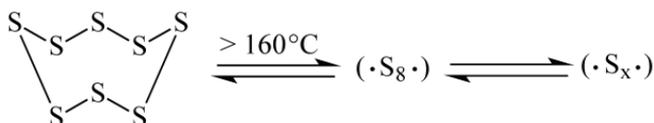
2. Получение фенотиазина и его 2-замещенных производных.

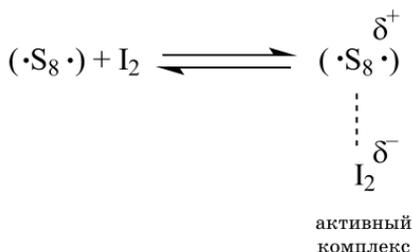
Фенотиазин и его 2-замещенные производные синтезируют из дифениламина или из соответствующих 3-R-замещенных дифениламинов сплавлением с серой:



R = H, Cl, CF₃, NHCOOC₂H₅ и др.

Циклизацию ведут при температурах не менее 170°C в присутствии каталитических количеств иода до прекращения выделения сероводорода. Вероятно, реакция протекает по механизму электрофильного (ион-радикального) замещения водорода. При температурах выше 160°C в результате гомолитического разрыва S-S-связи и полимеризации циклических молекул ромбической или моноклинной серы S₈, образуется равновесная смесь циклических молекул (S₈) и ациклических макромолекул серы с неспаренными электронами общего строения (S_(x)) (x = 8(n + 1)). Последние, взаимодействуя с иодом — кислотой Льюиса — образуют устойчивые комплексы с электрофильной активностью по схеме:



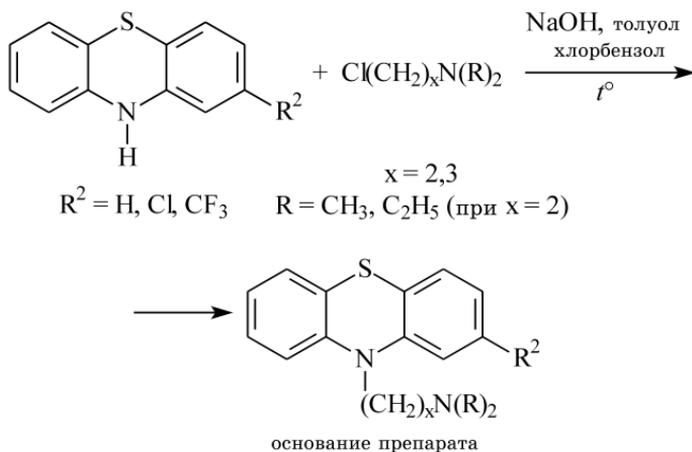


Целевой продукт экстрагируют кипящим хлорбензолом, очищают углем и кристаллизуют. С оборотом маточников выход продукта достигает 80% от теории (на 10–12% больше, чем без их использования).

3. N-Алкилирование фенотиазина и его производных.

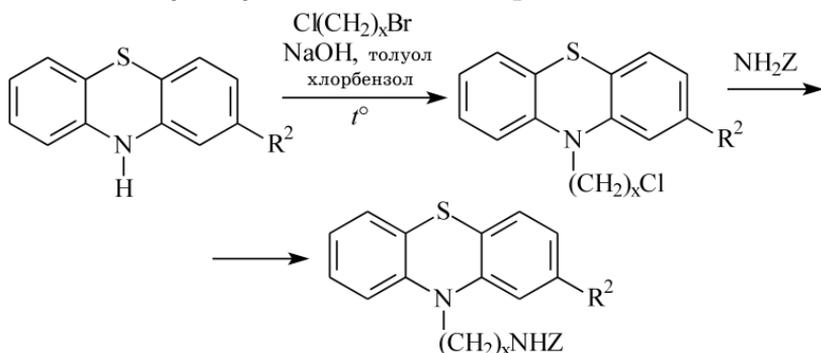
Алкилирование производных фенотиазина осуществляют двумя путями, в зависимости от доступности промежуточных продуктов, выходов на химических стадиях их синтеза и нуклеофильной активности NH-группы фенотиазина.

Схема одноступенчатого алкилирования:



Одноступенчатое алкилирование фенотиазинового цикла используется при высокой реакционной способности – NH-группы и алкилирующего агента. Метод применяется в промышленных производствах динезина, аминазина, пропазина, метеразина, а также для синтеза трифтазина, этаперазина, других препаратов. Выходы продукта на алкилировании достигают 90%.

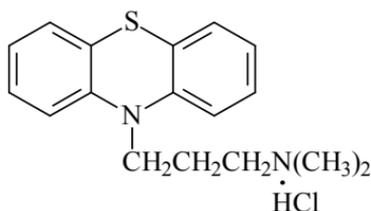
Схема двухступенчатого алкилирования:



Двухступенчатое алкилирование заключается в введении радикала R_1 в молекулу фенотиазина по частям (например, производство этаперазина, трифтазина). Применяется значительно реже, обычно, когда заместители в положении 2 фенотиазинового цикла уменьшают нуклеофильность NH-группы и малой активности алкилирующего агента.

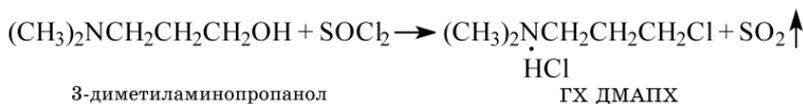
Производство пропазина

Пропазин — 10-(3'-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид:



Пропазин получают алкилированием фенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропилхлорида в присутствии измельченного едкого натра. В связи с отсутствием товарного ГХ ДМАПХ его получают из 3-диметиламинопропанола-1 реакцией с хлористым тионилем.

Стадия 1. Получение гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида (ГХ ДМАПХ).

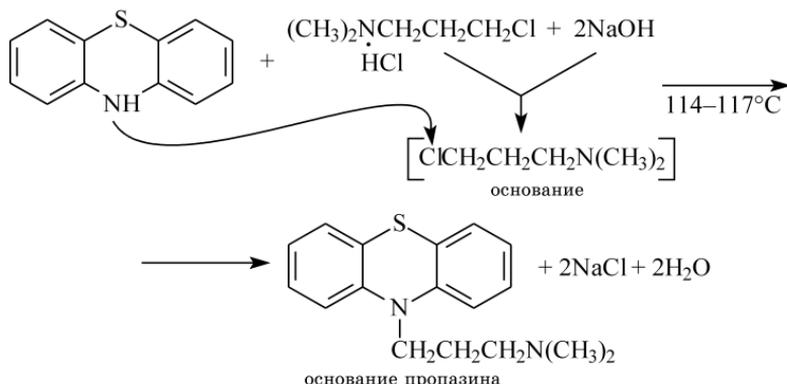


Галогенид получают постепенным добавлением тионил-хлорида (6–7 ч) к раствору 3-диметиламинопропанола в смеси сухих растворителей (толуола и хлорбензола) при температуре 28°C. Выделяющийся диоксид серы через теплообменник и ловушку, заполненную смесью тех же растворителей, поступает в колонну, непрерывно орошаемую водой, на абсорбцию.

Далее реакционную массу нагревают до кипения (116°C) в течение 1,5–2 ч и кипятят 3 ч для окончания реакции. Полученную массу охлаждают до 70°C, и полученную суспензию передают на алкилирование.

Аппарат промывают смесью растворителей, которую также передают на следующую стадию.

Стадия 2. Получение основания пропазина.



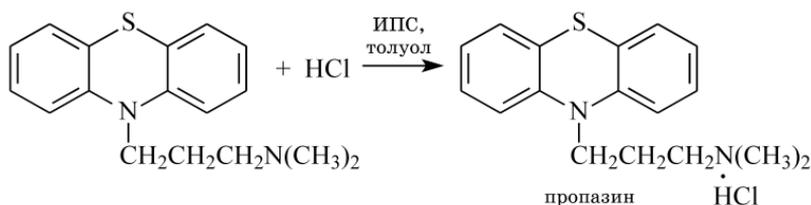
В реактор загружают нагретую суспензию алкилирующего агента, фенотиазин и едкий натр, нагревают смесь до кипения (117°C), ведут алкилирование при этой температуре.

Реакционная вода, образующаяся при нейтрализации хлороводорода едким натром, азеотропно отгоняется в разделительную емкость (колонну, флорентину), где отделяется. Органический растворитель возвращается в реактор. Контроль процесса ведут по количеству отогнанной воды.

После завершения алкилирования реакционную массу отстаивают, отделяют верхний органический слой и отгоняют растворители под вакуумом до прекращения погона.

Техническое основание пропазина перегоняют под вакуумом при 0,13–0,26 кПа: первая фракция собирается с температурой в парах до 195°C, вторая — основная — при 195–220°C. Окончание разгонки определяют по падению температуры в парах и ее росту в массе.

Стадия 3. Получение технического пропазина.



Толуольный раствор основания пропазина предварительно промывают дистиллированной водой до отсутствия в промывной воде растворимых аминов, охлаждают до 10°C, и пропазин осаждают раствором хлороводорода в абсолютном изопропиловом спирте до слабокислой реакции по конго при температуре 20°C. Осадок отфильтровывают, промывают сухим толуолом, маточник и «промывки» передают на регенерацию. При этом часть смеси растворителей отгоняют под вакуумом (толуол, ИПС, влага) при температуре не выше 95°C, а кубовый остаток охлаждают и дополнительно кристаллизуют технический пропазин при 20°C.

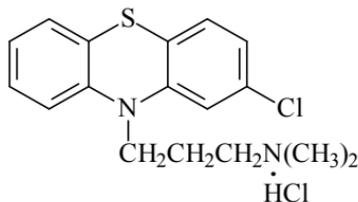
Стадия 4. Получение фармакопейного пропазина.

Фармакопейный пропазин получают перекристаллизацией технического продукта из смеси толуола и ИПС или из хлорбензола.

Выход пропазина 57% на фенотиазин или 42% на 3-диметиламинопропанол-1.

Производство аминазина

Аминазин — 2-хлор-10-(3'-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид:



Аминазин получают алкилированием 2-хлорфенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропил-1-хлорида в присутствии едкого натра, аналогично синтезу пропазина.

2-Хлорфенотиазин получают циклизацией 3-хлордифениламина сплавлением с серой в присутствии каталитических количеств иода.

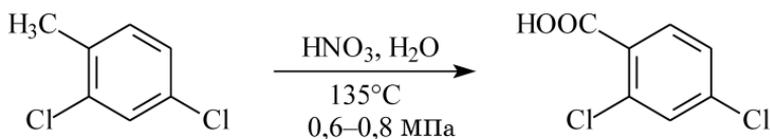
Вследствие отсутствия товарного 3-хлордифениламина, его получают в этом же производстве из 2,4-дихлортолуола, который, в свою очередь, синтезируют диазотированием 2,4-диаминотолуола с последующим разложением соли диазосоединения по Зандмейеру в присутствии хлорида меди (I) с выходом до 80% на диамин.

2,4-Дихлортолуол окисляют в 2,4-дихлорбензойную кислоту, которую далее конденсируют с анилином. Полученную при этом 3-хлордифениламино-6-карбоновую кислоту декарбоксилируют с образованием 3-хлордифениламина.

Технологическая схема производства аминазина включает следующие стадии.

Стадия 1. Получение гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида (ГХ ДМАПХ) (см. производство пропазина).

Стадия 2. Получение 2,4-дихлорбензойной кислоты.

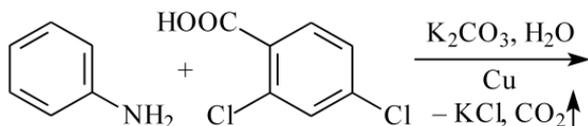


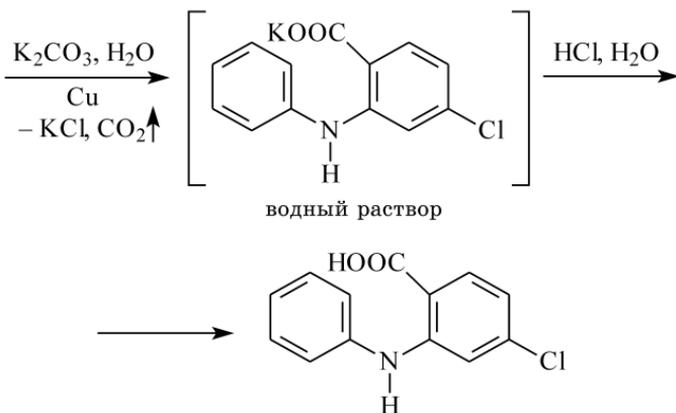
2,4-Дихлортолуол окисляют до 2,4-дихлорбензойной кислоты разбавленной (30–33%) азотной кислотой. Окисление ведут при 135°C и давлении 0,6–0,8 МПа в течение 7–8 ч. Остатки 2,4-дихлортолуола отгоняют и продукт кристаллизуют при 20°C. Осадок отфильтровывают и промывают водой.

Выход продукта составляет около 80% или до 95% (с учетом возврата 2,4-дихлортолуола).

Стадия 3. Получение 3-хлор-6-карбоксидифениламина.

Механизм арилирования ароматических аминов до конца не выяснен, но предполагают образование промежуточных медь-органических соединений. Известно также, что реакционная способность арилгалогенидов уменьшается в ряду $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$, электроноакцепторные заместители в бензольном кольце арилгалогенида резко активируют атом галогена (особенно в *орто*-положении).





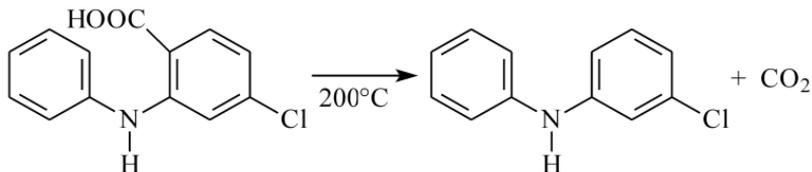
В реакторе готовят водный раствор поташа (~ 47%), загружают 2,4-дихлорбензойную кислоту и получают калиевую соль при 80°C (до прекращения выделения CO₂).

Далее загружают анилин, катализатор (свежеосажденную медь, смесь кипятят 5–6 ч при 110°C. После завершения процесса реакцию массу разбавляют водой, фильтруют от меди на друк-фильтре, осветляют раствор активированным углем при кипячении (10–20 мин), фильтруют от угля и продукт осаждают подкислением маточного раствора при 80°C соляной кислотой до pH 4,3–4,5.

Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячей (100°C) водой до нейтральной реакции и сушат при 110°C до остаточной влажности не выше 5%.

Выход продукта до 84%.

Стадия 4. Получение 3-хлордифениламина.



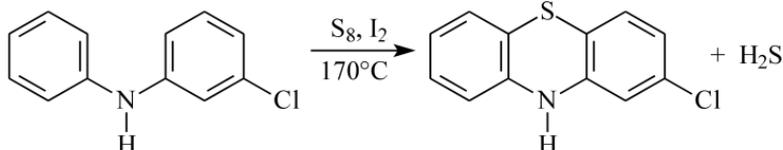
Полученную кислоту загружают в реактор, расплавляют при 200°C (при перемешивании) и декарбоксилируют нагреванием при 215°C в течение 2–3 ч при небольшом разряжении (остаточное давление 86–91 кПа).

Образовавшийся 3-хлордифениламин перегоняют под вакуумом при давлении 0,4–0,5 кПа ($T_{\text{кип}} = 165\text{--}170^\circ\text{C}$ при 0,6 кПа), фильтруют от примесей исходной кислоты,

попадающих в начальный момент перегонки из теплообменника, и снова перегоняют под вакуумом.

Выход продукта до 90% от теории.

Стадия 5. Синтез 2-хлорфенотиазина.



Фенотиазин получают сплавлением 3-хлордифениламина с серой в присутствии катализатора (йода) при температуре 170°C в течение 1–2 ч; контроль процесса осуществляется по прекращению выделения сероводорода (в контрольной емкости с хлорбензолом).

Выделяющийся сероводород поглощают в специальной системе улавливания раствором едкого натра или гипохлоритов.

Продукт растворяют в хлорбензоле при кипячении, раствор осветляют активированным углем, фильтруют от угля и остатков серы на друк-фильтре, охлаждают и кристаллизуют продукт при 5°C.

Осадок отфильтровывают, промывают хлорбензолом и этиловым или изопропиловым спиртом и сушат при 100°C.

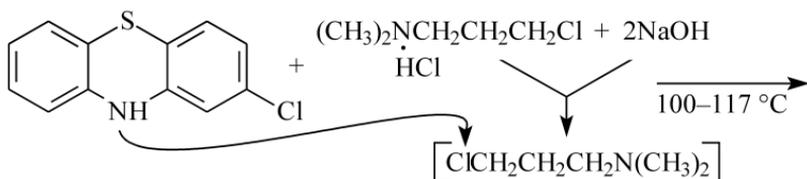
Выход 2-хлорфенотиазина составляет 68% от теории.

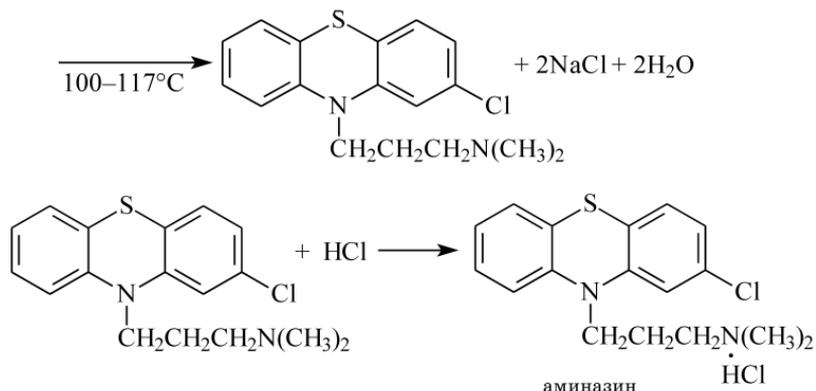
Из маточного раствора отгоняют спирт и хлорбензол, затем к остатку (содержащему 3-хлордифениламин, 2-хлорфенотиазин и серу) добавляют исходные реагенты и проводят следующий цикл плавления, как описано выше.

В литературе указывают возможность до 10 циклов без вывода маточников. Однако на практике удается осуществить без заметного снижения качества продукта до 5–6 циклов, причем продукты, полученные после 4-го и последующих циклов возврата маточников, обычно дополнительно кристаллизуют из хлорбензола.

Этот прием позволяет повысить выход продукта до 80%.

Стадия 6. Получение технического аминазина.





Технологическая схема получения основания аминазина и технического аминазина в основном аналогична соответствующим стадиям производства пропазина (см. выше) и поэтому не приводится.

К особенностям этой стадии относится более сложная очистка основания аминазина.

Основную фракцию вакуум-перегонки технического основания аминазина, собранную при температуре в парах 210–226°C (0,13 кПа), дополнительно очищают через гидроклорид.

Для этого основание аминазина растворяют в толуоле, промывают водой и экстрагируют 2,5%-ным раствором соляной кислоты при pH не менее 3–3,5.

Нижний водный слой (раствор аминазина) отделяют, подщелачивают кальцинированной содой до pH 8,5–9 и основание аминазина экстрагируют толуолом. Толуольный раствор основания аминазина далее передают на осаждение технического аминазина.

Выход перегнанного основания аминазина составляет 91%, а технического аминазина 73% от теории, считая на 2-хлорфенотиазин или 53%, считая на 3-диметиламинопропанол-1. По литературным данным, выход технического аминазина составляет до 77%, считая на 2-хлорфенотиазин.

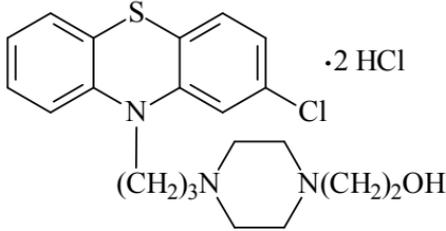
Стадия 7. Получение фармакопейного аминазина.

Фармакопейный аминазин получают перекристаллизацией технического продукта из смеси толуола и ИПС по технологии, аналогичной технологии очистки пропазина.

Выход на очистке составляет до 90% (с учетом возвратов).

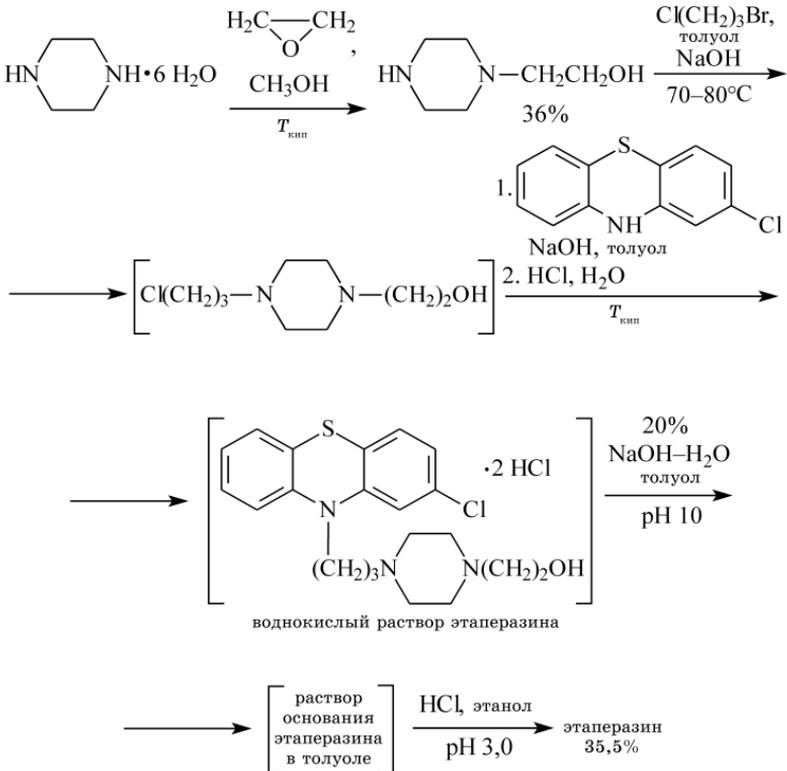
Производство этаперазина

Этаперазин — 2-хлор-10-{3-[4-(β-гидроксиэтил)-1-пиперазил]-пропил}-фенотиазина дигидрохлорид:



Существует два подхода к синтезу этаперазина: одноступенчатое алкилирование и двухступенчатое алкилирование.

Схема одноступенчатого алкилирования, рекомендованная для промышленного получения этаперазина:



Алкилирующий агент — 3-[4'-(β-гидроксиэтил)пиперазинил-1']-пропилхлорид — получают из гексагидрата пиперазина сначала реакцией с окисью этилена в метаноле, затем N-алкилированием полученного N-(2-гидроксиэтил)пиперазина 1-бром-3-хлорпропаном в толуоле. N-Алкилирование 2-хлорфенотиазина ведут в кипящем толуоле в присутствии едкого натра с азеотропной отгонкой реакционной воды.

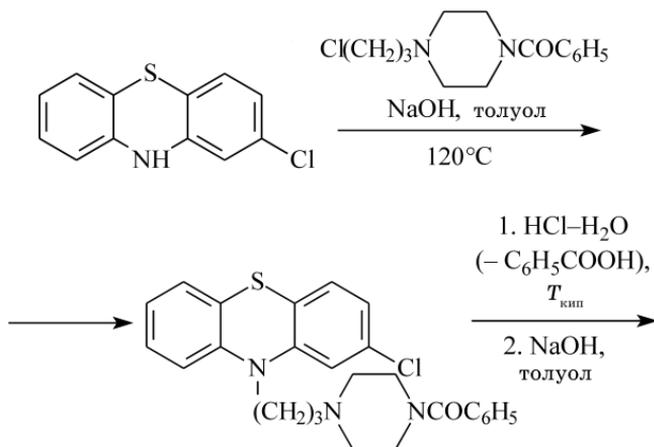
После завершения реакции массу фильтруют или отмывают водой от минеральных веществ, после чего этаперазин-основание извлекают из толуольного раствора экстракцией 5%-ной соляной кислотой.

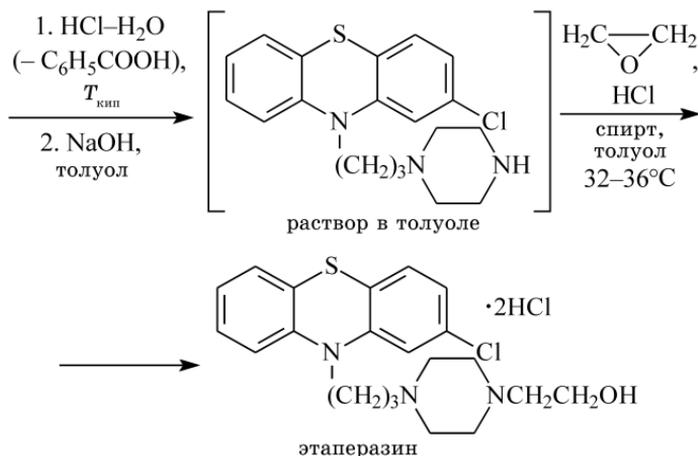
К полученному раствору этаперазина в воде добавляют толуол и действуем 20%-ного водного раствора едкого натра вновь получают раствор основания этаперазина в толуоле.

После сушки раствора и осветления углем этаперазин осаждают в толуольном растворе спиртовым раствором хлороводорода. Выделенный продукт перекристаллизовывают из этанола.

Суммарный выход по этой схеме составляет около 12% от теории, считая на пиперазина-гексагидрат.

Схема двухступенчатого алкилирования получила меньшее распространение. Сущность ее заключается в двухстадийном построении заместителя в положении 10 фенотиазинового цикла. Сначала 2-хлорфенотиазин алкилируют полученным из пиперазина-гексагидрата 3-(4'-бензоил-1'-пиперазинил)пропилхлоридом:



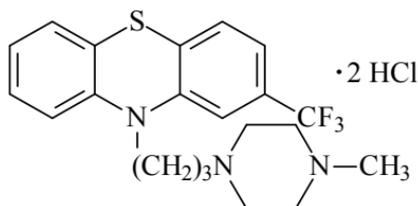


После гидролиза промежуточного бензоиламинопроизводного полученный 2-хлор-10-[3'-(1-пиперазинилпропил)-фенотиазин β-оксиэтилируют (вторая ступень алкилирования) этиленоксидом с последующим осаждением этаперазина раствором хлороводорода в этаноле.

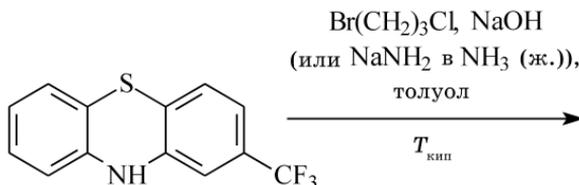
Выход этаперазина на пиперазина-гексагидрат составляет 13–14%.

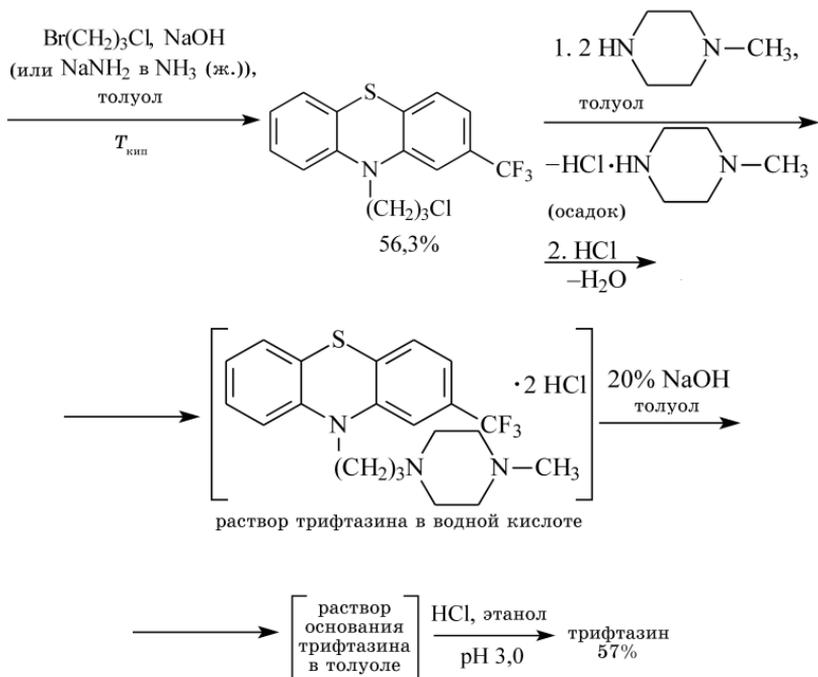
Производство трифтазина

Трифтазин — 2-трифторметил-10-[3-(1-метилпиперазинил-4)пропил]-фенотиазина дигидрохлорид:

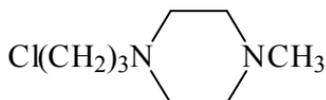


Для получения трифтазина может быть применена схема двухступенчатого алкилирования:





Она предназначена облегчить реакцию N-алкилирования 2-трифторметилфенотиазина, у которого нуклеофильность $-\text{NH}$ -группы понижена за счет влияния электрофильной CF_3 -группы, применением более реакционноспособного 1-бром-3-хлорпропана по сравнению с алкилирующим агентом строения:



который используют в схеме получения трифтазина с одноступенчатым алкилированием.

Однако, несмотря на увеличение активности реагентов в двухступенчатом алкилировании, выход трифтазина по этой схеме синтеза 32% от теории, считая на 2-трифторметил-фенотиазин. Это значительно меньше, чем в синтезе трифтазина с использованием одноступенчатого алкилирования при практически одинаковой дальнейшей технологии обработки, выделения и очистки продукта (44%).

БАРБИТУРАТЫ

Барбитураты используются в медицинской практике с 1903 г. Первым успокоительным и снотворным препаратом был «Веронал» (барбитал). До 1960-х гг. применение барбитуратов в медицине возрастало, но в последующие годы, с созданием более эффективных и менее токсичных лекарственных средств, заметно снизилось.

Основные недостатки барбитуратов:

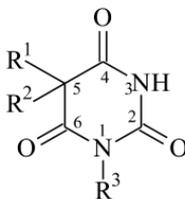
- они облегчают засыпание, но меняют соотношение фаз быстрого и медленного сна; могут вызывать обилие сновидений, кошмары, прерывистый сон, угнетение дыхания; в некоторых случаях вызывают вместо успокоения и сна возбуждение, а при прекращении приема может наблюдаться полная бессонница; возможна «барбитуромания», толерантность;
- после сна могут наблюдаться продолжительная сонливость, разбитость, нарушение координации движений и другие нежелательные явления.

Все это требует регламентированного хранения, отпуска и назначения этих препаратов и объясняет причину сокращения их номенклатуры и стремления заменить их более безопасными средствами.

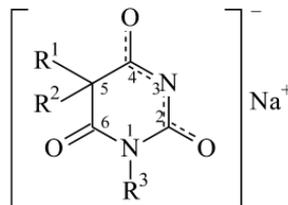
Из номенклатуры лекарственных средств в нашей стране исключены барбамил, циклобарбитал, барбитал и другие препараты. Хотя некоторые из них применяются в составе комбинированных средств.

Сохранился лишь фенобарбитал, являющийся одним из основных противосудорожных препаратов, а за рубежом — барбитал, пентабарбитал, бутабарбитал и некоторые другие, которые применяются в основном как вспомогательное средство при общей анестезии, при судорожных состояниях и других случаях.

Общая химическая структура барбитуратов (производных 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот):



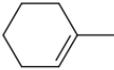
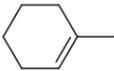
кислотная форма



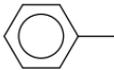
натриевая соль

Ниже приведены формулы и названия барбитуратов и близкого к ним гексамидина, производство которых, в той или иной степени будет рассмотрено в этом разделе.

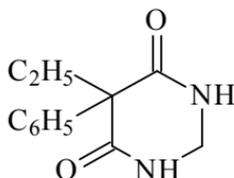
Барбитураты

№ п/п	Заместители			Название препарата	Фармаколо- гическое действие
	R ¹	R ²	R ³		
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	<i>Барбитал</i> (<i>веронал</i>) — 5,5-диэтил- барбитуровая кислота	Вспомога- тельное средство при общей анестезии
2	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH— CH ₃	H	<i>Пента- барбитал</i> — 5-этил-5- (2'-пентил)- барбитуровая кислота	Вспомога- тельное средство при общей анестезии
3	C ₂ H ₅	CH ₃ —CH ₂ —CH— CH ₃	H	<i>Бута- барбитал</i> — 5-этил-5- (2'-бутил)- барбитуровая кислота	Вспомога- тельное средство при общей анестезии
4	C ₂ H ₅		H	<i>Фенобар- битал</i> — 5-этил-5- фенилбарбиту- ровая кислота	Противо- судорожное средство
5	C ₂ H ₅	CH ₃ CHCH ₂ CH ₂ — CH ₃	H	<i>Барбамил</i> — 5-этил- 5-изопентил- барбитурат натрия	Исходное сырье для синтеза бензобамила
6	C ₂ H ₅		H	<i>Цикло- барбитал</i> — 5-этил-5- (1'-циклогек- сенил)- барбитуровая кислота	В составе комбини- рованного снотворного препарат реладорм
7	CH ₃		CH ₃	<i>Гексенал</i> — 1,5-диметил-5- (1'-циклогек- сенил)- барбитурат натрия	Средство для неинга- ляционного наркоза

Продолжение табл.

№ п/п	Заместители			Название препарата	Фармаколо- гическое действие
	R ¹	R ²	R ³		
9	C ₂ H ₅	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	H	<i>Тиопентал-натрий</i> — 5-этил-5-(2'-пентил)-2-тиобарбитурат натрия	Средство для неингаляционного наркоза
10	C ₂ H ₅		$\text{Ph}-\underset{\text{O}}{\text{C}}$	<i>Бензонал</i> — 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота	Противосудорожное средство
11	C ₂ H ₅	$\text{CH}_3\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{Ph}-\underset{\text{O}}{\text{C}}$	<i>Бензобамил</i> — 1-бензоил-5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота	Противосудорожное и седативное средство

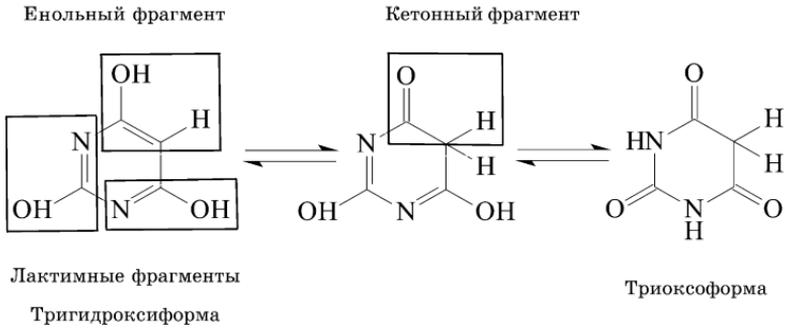
Гексамидин — 5-этил-5-фенилгексагидропириимидиндион-4,6:



По химической структуре гексамидин отличается от фенобарбитала заменой карбонильной группы в положении 2 метиленовой, что привело к сильному противосудорожному действию препарата с меньшим снотворным эффектом.

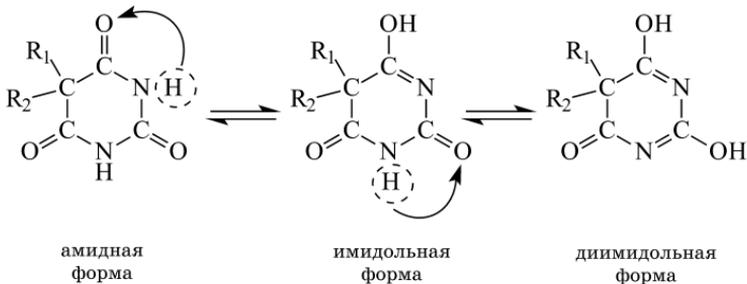
Барбитуровая кислота — кристаллическое вещество с температурой плавления 245°C. Растворяется в холодной воде и особенно легко в горячей. Кристаллизуется из воды в виде кристаллов, по форме напоминающих лиру (лира по-гречески барбитос).

В водных растворах *барбитуровая кислота* и ее производные существуют в нескольких таутомерных формах (кето-енольная и лактим-лактамина таутомерия):



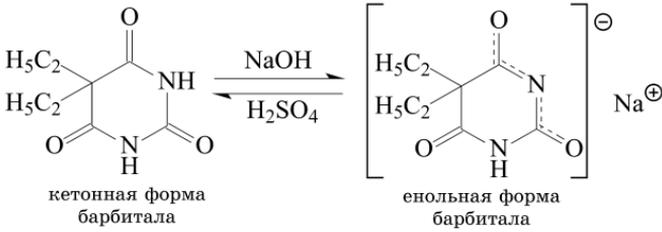
При определенных условиях все три карбонильные группы в барбитуровой кислоте могут быть превращены в енольные. Следовательно, структуру барбитуровой кислоты можно представить и как 2,4,6-тригидроксипиримидин (тригидроксиформа) и как пиримидинтрион-2,4,6 (триоксоформа). Преобладающий таутомер барбитуровой кислоты представляет собой триоксоформу.

Наличие таутомерных форм в растворе зависит от значения pH среды. Так, при pH 1 все барбитураты находятся в водном растворе в виде кетонной формы; при pH 9,8–10,5 — в виде моноимидольной формы и при pH 13–14 — в виде диимидольной формы.

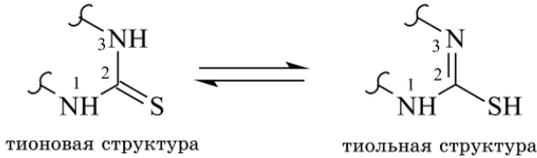


Группа OH в ациформе напоминает по своим свойствам фенольный гидроксил, поэтому барбитуровая кислота и в несколько меньшей степени ее производные *обладают кислотными свойствами*.

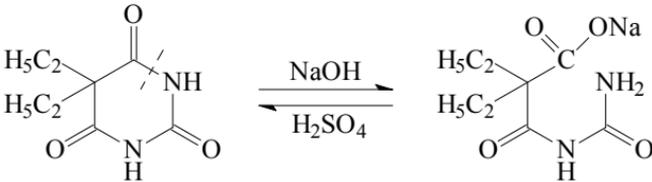
Натриевые соли в растворах существуют, преимущественно, в виде солей лактимной структуры и, в отличие от исходной кислоты, хорошо растворяются в воде и плохо в органических растворителях:



Для 2-тиобарбитуратов соответствующая тион-тиольная таутомерия может быть представлена следующим образом:



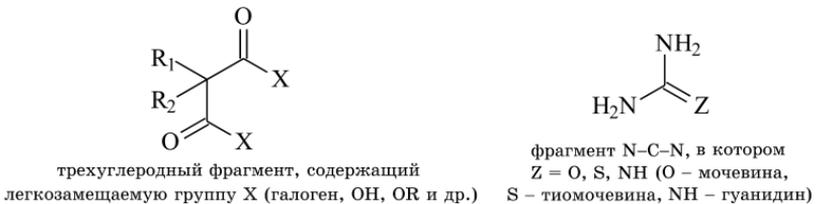
При нагревании натриевых производных барбитуровой кислоты и даже просто при длительном стоянии этих растворов может произойти разрыв кольца и *разрушение барбитурата*:



По физическим свойствам барбитураты являются твердыми, в большинстве случаев кристаллическими порошками без запаха и горького вкуса.

Для синтеза барбитуратов применимы общие методы синтеза пиримидинов. Из них наибольшее значение имеют две ниже приведенные схемы конденсации трехуглеродных фрагментов с фрагментом N-C-N, содержащих соответствующие функциональные группы.

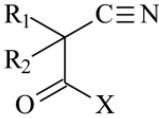
Схема 1.



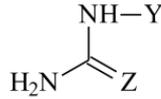
Для реализации этой схемы наиболее дешевыми и доступными являются соответствующие диалкилпроизводные этилового эфира малоновой кислоты (МЭ) и мочевина.

Схема 2.

Эта схема конденсации — более сложная:



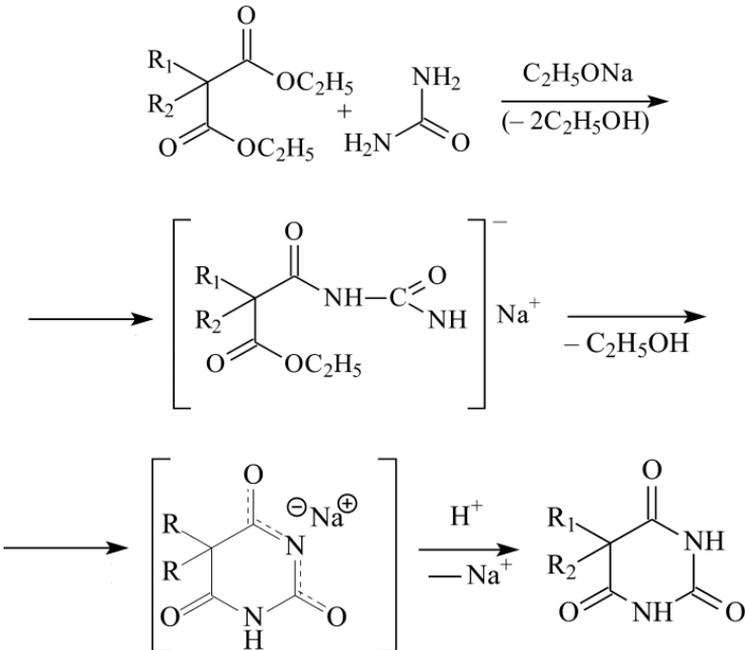
трехуглеродный фрагмент,
содержащий группу X
(галоген, OH, OR и др.)



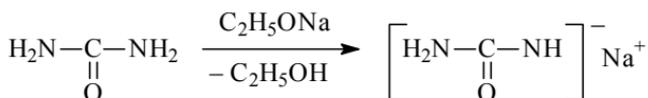
фрагмент N-C-N.
в котором Z = O, S, NH; Y = CN
(цианогруппа, усиливающая
кислотность NH-Y-фрагмента
и затем удаляемая)

Для реализации ее наиболее дешевыми и доступными являются соответствующие диалкилпроизводные этилового эфира циануксусной кислоты (ЦУЭ) и дициандиаמיד (цианогуанидин), однако возможны и другие комбинации.

Схема 1. Конденсация соответствующих 2,2-диалкилзамещенных диэтилмалонového эфира с мочевиной идет по следующей химической схеме:



При этом осуществляется межмолекулярное и внутримолекулярное N-ацилирование аминогрупп мочевины, нуклеофильность которых увеличивается этилатом натрия:



Циклизацию ведут в сухом аппарате для предотвращения разложения этилата натрия и дальнейшего щелочного гидролиза исходного эфира. Реакционную массу кипятят в среде абсолютированного этанола в присутствии этилата натрия.

Типовая технологическая схема обычно включает следующие операции выделения продукта:

- отгонка абсолютированного этанола;
- растворение остатка, содержащего натриевую соль барбитурата, в воде;
- отстаивание и отделение остатков исходного эфира;
- осветление водного раствора активированным углем;
- фильтрация раствора от угля;
- выделение кислотной формы барбитурата подкислением до величины рН 6,5 соляной или уксусной кислотой с последующей фильтрацией целевого продукта конденсации.

Выход на конденсации достигает 85–90% от теории.

Соли барбитуратов получают обработкой спиртовых (метанольных, этанольных) растворов кислот гидроксидом или этилатом натрия либо ацетатом натрия. Продукт кристаллизуют при охлаждении, отфильтровывают, промывают спиртом и сушат. Выход достигает 95–96%.

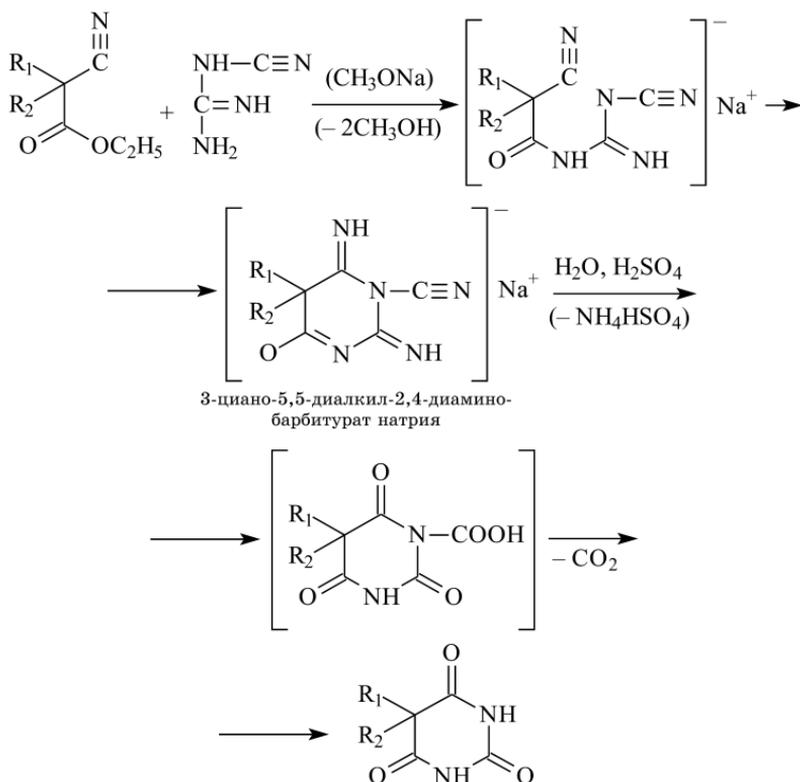
Данная схема обычно применяется в тех случаях, когда доступны соответствующие диалкилмалоновые эфиры, получаемые последовательным алкилированием МЭ соответствующими алкилбромидами, в абсолютированном этаноле в присутствии этилата натрия или в присутствии твердого гидроксида калия и катализаторов межфазного переноса (например, триэтилбензиламмония хлорида) в среде ацетона.

Первая схема синтеза 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот применялась в производстве барбитала, барбамила, этаминала-натрия, обеспечивая хорошие экономические показатели вследствие простоты производства и применения дешевой мочевины (карбамида).

Эта же схема применялась и для синтеза 5,5-дизамещенных 2-тиобарбитуровой кислоты, например, тиопента-ла-натрия конденсацией этилового эфира этил-(2'-пентил)-малоновой кислоты с тиомочевиной.

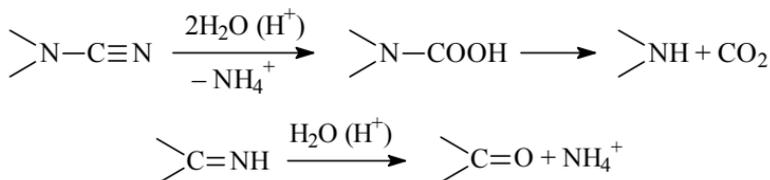
Однако не во всех случаях диалкил- и, тем более, алкиларилмалоновые эфиры можно получить алкилированием МЭ. Практически невозможно таким образом ввести радикалы фенил- и 1-этил-(или 1-метил)циклогексенил в МЭ, вследствие малой активности соответствующих галогенидов в реакциях нуклеофильного замещения.

Схема 2. Конденсацию соответствующих дизамещенных производных этилциануксусного эфира с дициандиамидом (циангуанидином) также ведут в присутствии этилата (или метилата) натрия в среде метанола:

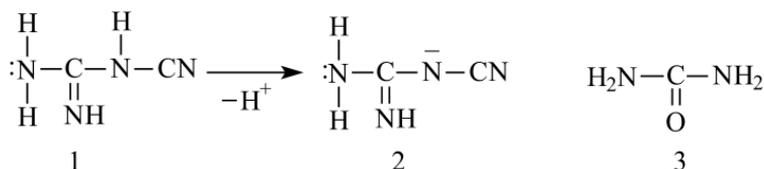


В этом случае межмолекулярное N-ацилирование идет либо по наиболее нуклеофильной аминогруппе дициандиамида (как показано на схеме), либо по аниону, образованно-

му взаимодействием -NH-CN -фрагмента с алкоголятом. Циклизация завершается внутримолекулярным нуклеофильным присоединением нуклеофила к тройной связи цианогруппы. Гидролиз и декарбоксилирование образующихся полупродуктов кипячением с водным раствором серной кислоты приводит к образованию целевого продукта:



Циклизация по второй схеме идет в более мягких условиях (температура в пределах $8\text{--}12^\circ\text{C}$), что объясняется более высокой нуклеофильностью аминогруппы и N-H -кислотностью дициандиамида (1) и, соответственно, более высокой концентрацией нуклеофильного центра (2) по сравнению с мочевиной (3):



Реакцию проводят обычно в метаноле, в котором дициандиамида растворяется лучше.

Дальнейшая технологическая схема может быть:

- без выделения полупродукта конденсации — в таком случае после отгонки метанола и реакционного этанола массу растворяют в воде, отделяют остатки исходного эфира и после добавления серной кислоты полупродукт гидролизуют и декарбоксилируют при нагревании до 105°C с последующей кристаллизацией целевого продукта при охлаждении;
- с выделением полупродукта конденсации в кислотной форме — в этом случае после отгонки спиртов и растворения остатка в воде промежуточную «1-циано-2,6-дииминобарбитуровую кислоту» выделяют осторожным подкислением серной кислотой с последующей фильтрацией и промывкой водой. Далее гидролиз и декарбоксилирование ведут, как указано выше.

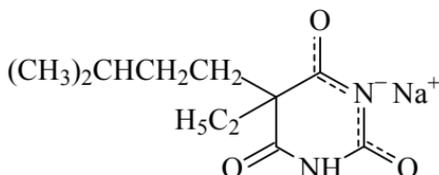
Очевидно, что вторая схема синтеза барбитуратов более сложна, чем первая: две химических стадии, используются более токсичные виды сырья (метанол, органические цианистые соединения), наблюдается высокий расход кислоты на стадии гидролиза и большое количество кислотных отходов производства.

Она менее экономична по сравнению с первой вследствие более высокой стоимости как дициандиамида, так и соответствующих производных циануксусного эфира. Однако применение ее оправдано доступностью соответствующих производных циануксусного эфира, для синтеза которых успешно применяются конденсации Кновенагеля и Кляйзена, что расширяет сырьевую базу.

Вторая схема получения барбитуратов применяется в производстве циклобарбитала, гексенала, фенобарбитала.

Производство барбамила

Барбамил — 5-этил-5-изопентилбарбитурат натрия — исходное сырье для синтеза противосудорожного препарата бензобамила.



Синтез барбамила осуществляют конденсацией этилового эфира этилизопентилмалоновой кислоты (ЭИМЭ) с мочевиной.

В связи с отсутствием товарного ЭИМЭ его получают в данном производстве, исходя из изопентилового спирта и МЭ.

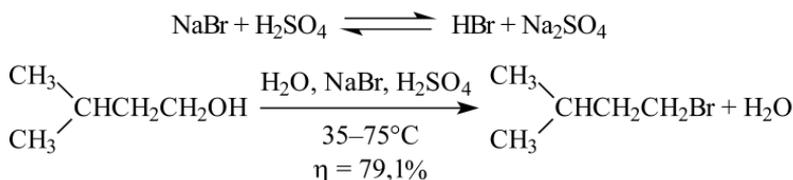
1,3-Дикарбонильные соединения характеризуются повышенной С-Н-кислотностью связи, находящейся между двумя С=О группами. Она способствует образованию аниона (даже под действием слабых оснований типа пиридина, третичных аминов), который легко вступает в реакции нуклеофильного замещения с алкил- и ацилгалогенидами.

Схема синтеза ЭИМЭ включает последовательное алкилирование МЭ соответствующими алкилбромидами, при этом обычно сначала вводят более сложный изопентилрадикал (необходимый для этого изопентилбромид получают из изопентилового спирта).

В связи с этим, технологическая схема получения барбамила включает следующие стадии.

Стадия 1. Получение изопентилбромида.

Изопентилбромид получают реакцией изопентилового спирта с бромоводородом, который получают непосредственно в реакционной массе из бромида натрия в кислой среде:



Реакцию ведут в избытке серной кислоты, которая способствует образованию бромоводорода и хорошо уходящей группы (воды).

В реактор сливают воду, изопентильный спирт, загружают твердый NaBr и перемешивают до растворения соли. Затем при температуре не выше 35°C в течение 5–6 ч сливают концентрированную H_2SO_4 и смесь нагревают до 75°C . Реакцию ведут при этой температуре и перемешивании в течение 25–30 ч. После завершения процесса реакционную массу разбавляют водой, отстаивают и нижний слой изопентилбромида сливают в сборник, а затем передают в реактор сушки под вакуумом. Водный слой, содержащий сульфат натрия, часть бромида натрия, бромоводорода, серной кислоты передают на регенерацию брома или бромидов.

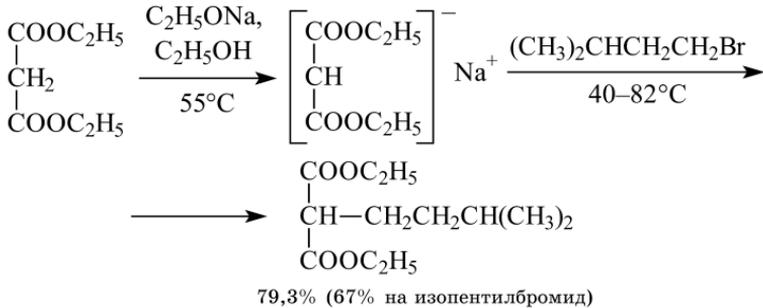
Стадия 2. Получение изопентилмалонового эфира (ИМЭ).

Предварительно получают этилат натрия:



Для этого в реактор с обратным теплообменником сливают абсолютированный этанол, затем при перемешивании и охлаждении (органическим теплоносителем) медленно загружают гранулированный или строганный металлический натрий. Реакцию ведут при слабом кипении спирта, контролируя скорость выделения водорода в промежуточной емкости, заполненной абс. спиртом (после обратного теплообменника). После прекращения выделения водорода и полного растворения натрия полученный раствор этилата

натрия в спирте азотом передавливают через небольшой друк-фильтр в реактор алкилирования.

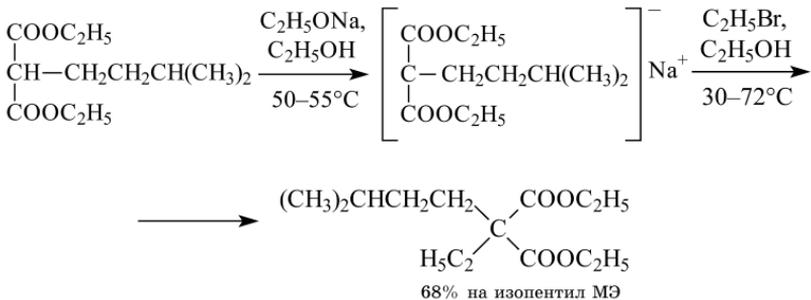


В реактор алкилирования, после загрузки раствора этилата натрия, при 55°C из мерника сливают малоновый эфир и перемешивают 1 ч. После чего медленно, при охлаждении и температуре не выше 60°C , сливают изопентилбромид и перемешивают 1 ч при 40°C . Затем смесь нагревают до кипения (82°C) при работающем обратном теплообменнике и кипятят 4 ч. Окончание алкилирования контролируют по достижению рН 6–7.

После завершения реакции этанол отгоняют (в конце отгонки температура в реакторе до 110°C), реакцию массу охлаждают, разбавляют водой, перемешивают до растворения бромида натрия и передают в делительную воронку. После отстаивания нижний водно-солевой слой направляют на регенерацию бромида натрия, верхний — изопентилмалоновый эфир — очищают вакуумной перегонкой.

Отгоны этанола возвращают в производство, бромид натрия возвращают на получение изопентилбромида или реализуют как товарный продукт.

Стадия 3. Получение этилизопентилмалонового эфира (ЭИМЭ).



Этилат натрия получают, как описано выше.

В сухой реактор алкилирования загружают раствор этилата натрия и ИМЭ, затем при температуре не выше 30°C при включенном обратном теплообменнике постепенно сливают этилбромид и отгоны спирта и этилбромида с предыдущей операции. Этилирование ведут кипячением массы (72°C) в течение 4–5 ч. Величина рН в конце процесса должна быть 6–7.

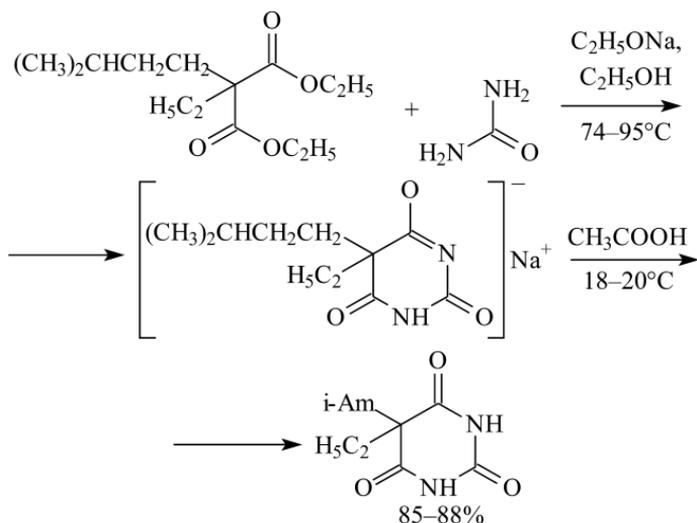
По окончании реакции отгоняют смесь избытка этилбромида со спиртом, затем спирт (температура в массе в конце отгонки до 108°C).

Продукт выделяют, как на стадии 2.

Выход ЭИМЭ до 68% на ИМЭ.

Стадия 4. Получение кислотной формы барбамила (эстимала).

Конденсацию барбамила ведут по схеме:



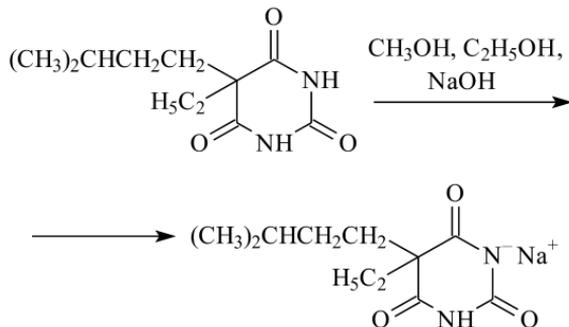
В реактор сливают раствор этилата натрия в абсолютном этаноле, ЭИМЭ, загружают мочевины, смесь нагревают до кипения (76°C) и ведут циклизацию 4–5 ч при 74–95°C с отгонкой этанола. Заканчивают отгонку спирта под вакуумом при температуре в массе не выше 100°C.

Реакционную массу охлаждают, приливают воду и растворяют барбабил (соль). Водный раствор отделяют от органических примесей (ЭИМЭ), осветляют углем, отфильтровывают от угля на друк-филт্রে, и эстимал осаждают из осветленного раствора 10%-ной уксусной кислотой при

20°C (рН 6,3–6,5). Осадок центрифугируют, промывают водой от уксусной кислоты и сушат.

Выход продукта до 88%.

Стадия 5. Получение барбамила.



В реактор сливают метанол и этанол, загружают твердый NaOH, смесь перемешивают до полного растворения осадка (концентрация ~ 10%). Затем в спиртовой раствор щелочи загружают эстимал и растворяют при перемешивании и нагревании.

Раствор барбамила осветляют углем, продукт кристаллизуют и сушат на обогреваемой паром вакуум-вальцовой сушилке, а затем досушивают до полного удаления метанола в вакуумной сушилке и передают на фасовку.

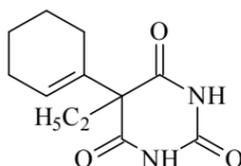
Выход эстимала 85% на ЭИМЭ, барбамила 96% на «амитал-кислоту».

Отгоны спиртов после контроля состава используют на следующих операциях.

Рассмотренные выше технологические принципы, химическая схема и организация промышленного производства применялись в производстве ряда других снотворных средств: барбитала и барбитала-натрия, этаминала-натрия.

Производство циклобарбитала

Циклобарбитал — 5-этил-5-(1'-циклогексенил)барбитуровая кислота — компонент комбинированного снотворного препарат реладорм.



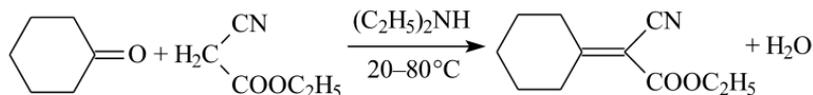
Синтез циклобарбитала осуществляют конденсацией этилового эфира этил-1-циклогексенилциануксусной кислоты (ЭГЦУЭ) с дициандиамидом в метаноле в присутствии метилата натрия. Соответствующий циануксусный эфир (ЦУЭ) получают в данном производстве, используя конденсацию Кновенагеля *ц*-гексанона и ЦУЭ с последующим этилированием продукта (*ц*-гексилиденциануксусного эфира).

С учетом сказанного, технологическая схема получения циклобарбитала должна включать следующие стадии.

Стадия 1. Получение гексилиденциануксусного эфира.

Реакция Кновенагеля — взаимодействие альдегидов и кетонов с β -дикарбонильными соединениями или их производными — идет в присутствии азотистых оснований (аминов, пиридина и др.) с отщеплением воды и используется для синтеза α,β -непредельных кислот.

Химическая схема синтеза *ц*-гексилиден-ЦУЭ:

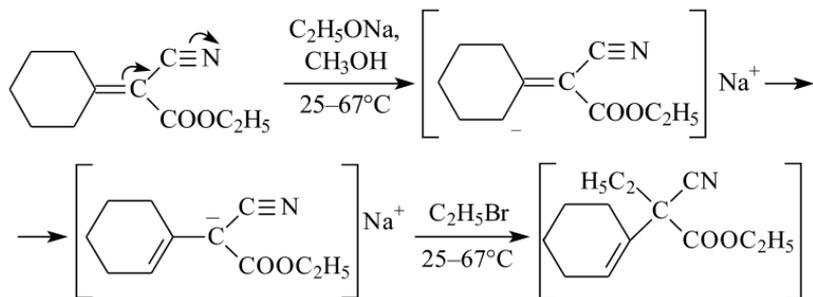


73–76% на циануксусный эфир

Готовят смесь *ц*-гексанона и циануксусного эфира, при 20°C добавляют диэтиламин (катализатор). Конденсацию ведут сначала при 20°C, затем при 80°C. Далее реакционную массу охлаждают до 25°C, добавляют сульфат натрия для высаливания *ц*-гексилиден-ЦУЭ, отстаивают и отделяют водный раствор сульфата натрия.

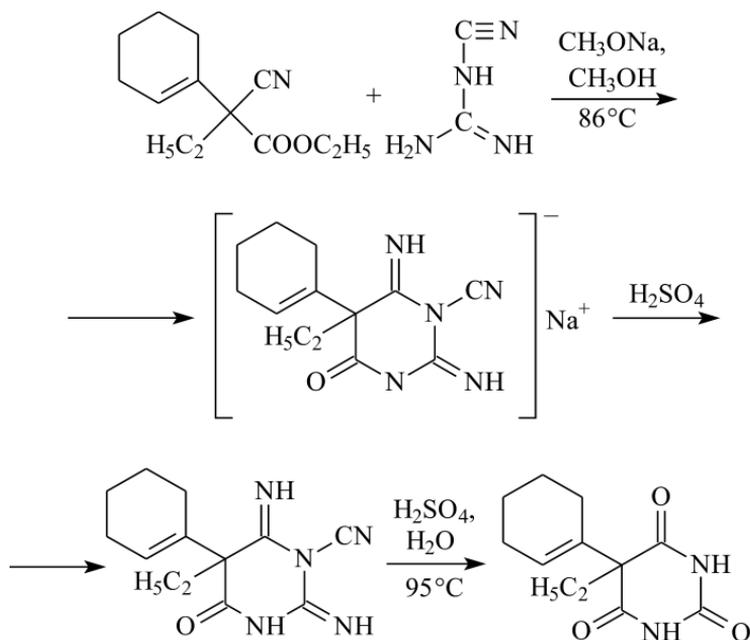
ц-Гексилиден-ЦУЭ сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют соль на друк-фильтре и продукт очищают вакуум-перегонкой ($T_{\text{кип}} = 131\text{--}133^\circ\text{C}$ при 10 мм рт. ст.).

Стадия 2. Получение этил-(1-циклогексенил)циануксусного эфира (ЭГЦУЭ).



К смеси *ц*-гексилиден-ЦУЭ и этилбромидом добавляют раствор этилата натрия в сухом метаноле и реакционную массу выдерживают при температуре от 25 до 67°C (кипение массы). По окончании процесса алкилирования отгоняют избыток этилбромидом и спирты, загружают воду, перемешивают и подкисляют небольшим количеством концентрированной серной кислоты. Продукт экстрагируют толуолом, толуольный раствор промывают водным раствором серной кислоты, водой, 20%-ным раствором гидросульфита натрия (для отмычки остатков *ц*-гексилиден-ЦУЭ) и снова водой. Затем отгоняют толуол и этил-1-циклогексенилцианукусный эфир перегоняют под вакуумом.

Стадия 3. Получение технического циклобарбитала.



Конденсацию дициандиамида с ЭГЦУЭ ведут при температуре кипения реакционной массы. После завершения циклизации отгоняют метанол и этанол при температуре в массе до 86°C , остаток растворяют в воде и подкисляют концентрированную H_2SO_4 для выделения промежуточной 2,6-димино-1-циано-5-(1'-циклогексенил)-5-этилбарбитуровой кислоты (нитрида «диминокислоты»), которую отфильтровывают и промывают водой.

Нитрил «дииминокислоты» гидролизуют и декарбоксилируют 20%-ной серной кислотой при нагревании до 95°C. После завершения реакции массу охлаждают и технический циклобарбитал кристаллизуют. Осадок отфильтровывают, промывают трихлорэтиленом, растворяют в кипящей воде с последующей кристаллизацией и фильтрацией технического продукта.

Стадия 4. Получение медицинского циклобарбитала.

Медицинский циклобарбитал получают перекристаллизацией технического продукта из воды.

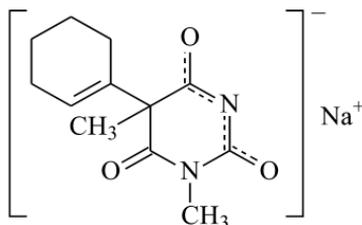
Технический циклобарбитал растворяют в воде при 98°C, осветляют углем и осветленный раствор охлаждают в кристаллизаторе до 10°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденной водой. Влажный осадок медицинского циклобарбитала передают на сушку и далее на фасовку.

Выход продукта 30%, считая на ЭГЦУЭ. В литературе указан выход до 68%.

Рассмотренные выше технологические принципы, химическая схема и организация промышленного производства циклобарбитала применяются (с небольшими изменениями) в производстве гексенала, фенобарбитала (в последнем случае, начиная со стадии конденсации производного ЦУЭ и дициандиамида).

Производство гексенала

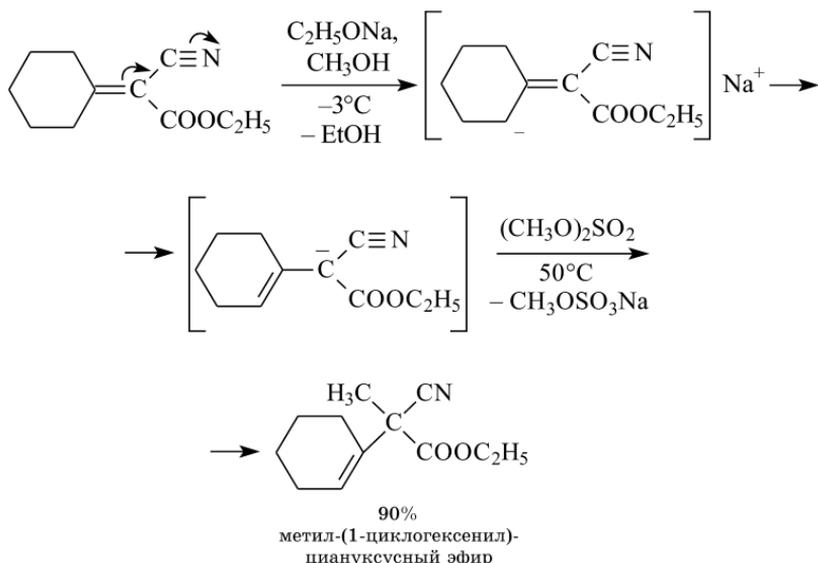
Гексенал — 1,5-диметил-5-(1'-циклогексенил)барбитурат натрия — средство для неингаляционного наркоза:



74,3%
гексенал

Химическая схема получения гексенала, представленная ниже, имеет специфическую особенность, связанную с необходимостью введения метильной группы по атому азота цикла.

Стадия 1. Получение метилциклогексенил-ЦУЭ.



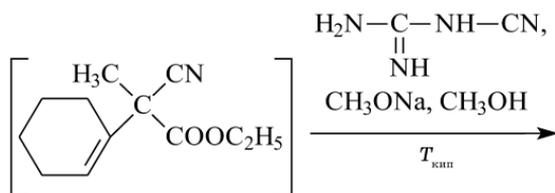
В соответствии с этой схемой, циклогексилиденциануксусный эфир метилируют диметилсульфатом в сухом метаноле в присутствии этилата натрия.

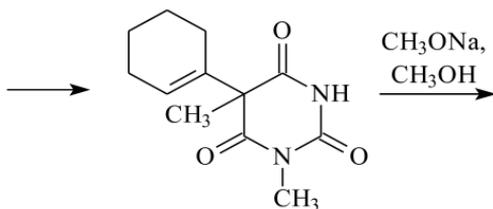
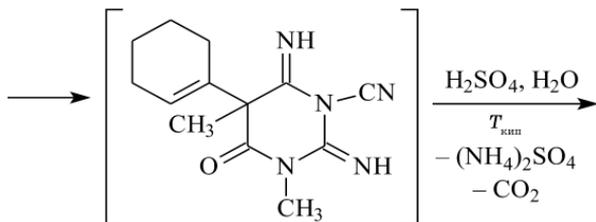
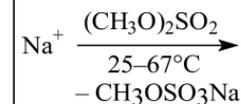
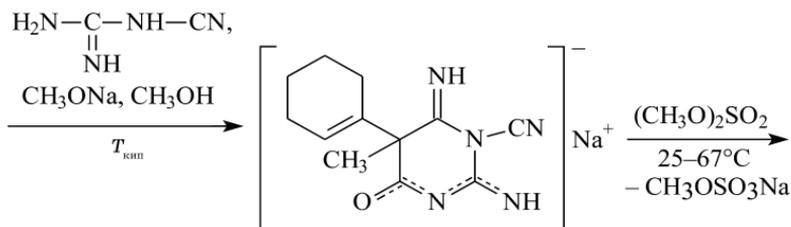
Процесс ведут при температуре от -3 до 50°C .

После отгонки метанола в вакууме остаток разбавляют водой, перемешивают, водный слой отделяют, органический промывают водой до pH 7. После отделения промывной воды полученный метилциклогексенилциануксусный эфир перегоняют в вакууме.

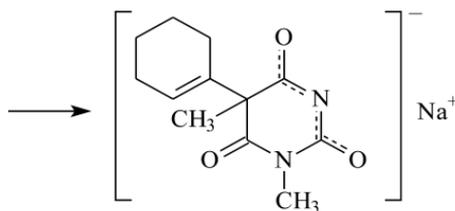
Фракцию циклогексилиденциануксусного эфира возвращают вновь в процесс, что увеличивает выход до 90%.

Стадия 2. Синтез гексенала.





67%
гексобарбитал



74%
гексенал

Конденсацию с дициандиамидом ведут в метаноле в присутствии метилата натрия при кипении массы. Продукт конденсации без выделения метилируют диметилсульфатом в том же реакторе при температуре в пределах 25–55°C. Завершают метилирование кипячением массы с отгонкой метанола.

Остаток смешивают с 30%-ной серной кислотой, кипятят для гидролиза и декарбоксилирования. Осадок кислот-

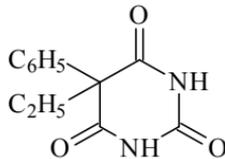
ной формы (гексобарбитала) кристаллизуют при охлаждении, отфильтровывают, промывают водой и трихлорэтиленом.

После дополнительного кипячения в воде и охлаждения гексобарбитал центрифугируют и очищают перекристаллизацией из этанола.

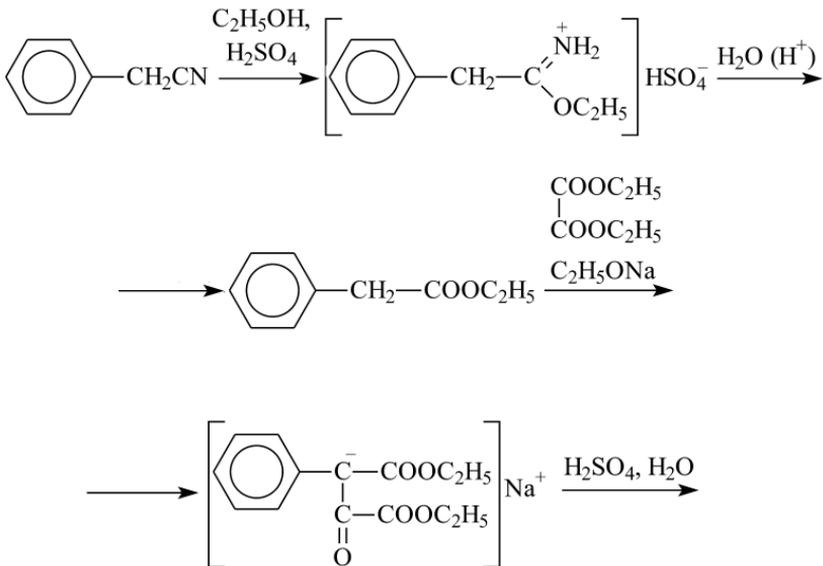
Гексенал получают из гексобарбитала в метаноле взаимодействием с метилатом натрия по типовой технологии с выходом 74% на гексобарбитал.

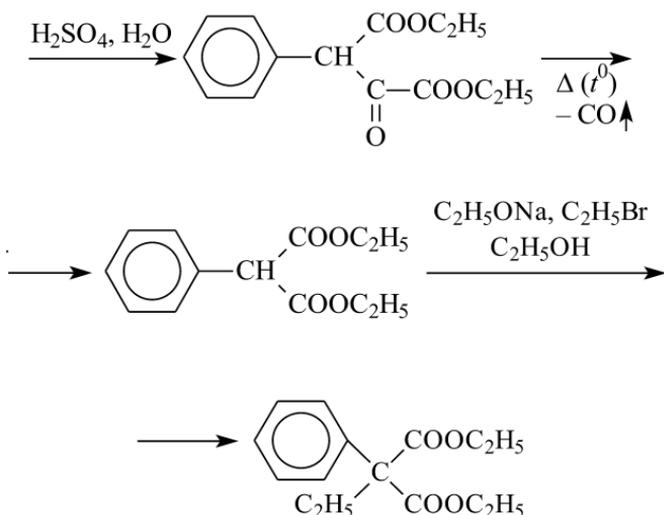
Производство фенобарбитала

Фенобарбитал — 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота — противосудорожное средство:

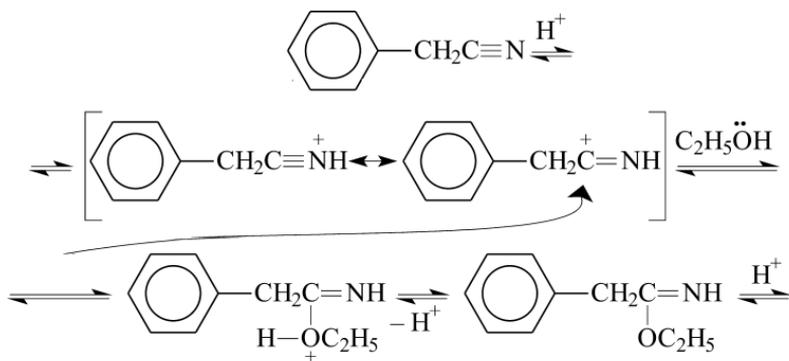


Первоначально фенобарбитал синтезировали из фенилэтилмалонового эфира (ФЭМЭ) и мочевины. При этом ФЭМЭ получали из цианистого бензила по следующей химической схеме:

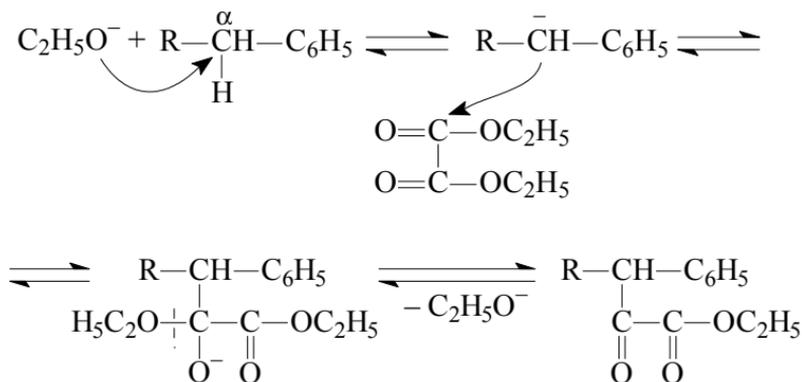




На первой стадии идет этерификация цианистого бензила этанолом в присутствии серной кислоты. Кислота, протонируя атом азота, увеличивает электрофильность карбонильного углерода и облегчает присоединение слабого нуклеофила — спирта.



Далее полученный полупродукт гидролизуют до этилового эфира фенилуксусной кислоты, конденсация которого по Кляйзену с этиловым эфиром щавелевой кислоты (в присутствии этилата натрия) с последующим отщеплением оксида углерода (II) позволяет получить фенилмалоновый эфир.

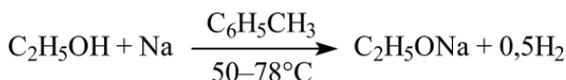


Данная схема громоздкая и требует дефицитного и дорогого сырья (этилоксалат).

Между тем, из цианистого бензила гораздо проще синтезировать фенилэтилциануксусный эфир (ФЭЦУЭ) конденсацией бензилцианида с этилкарбонатом с последующим алкилированием этилбромидом (аналогично синтез ФЭЦУЭ ведут в производстве гексамидина). Далее фенобарбитал получают циклизацией ФЭЦУЭ с дициандиамидом в метаноле в присутствии метилата натрия.

Технологическая схема получения фенобарбитала включает следующие стадии.

Стадия 1. Получение этилата натрия.



Предварительно получают этилат натрия непосредственно в аппарате конденсации.

В «опрессованный» азотом (для вытеснения воздуха) реактор загружают сухой толуол, гранулированный металлический натрий и ведут получение этилата натрия добавлением абсолютного этанола (влаги не выше 0,5%) при температуре от 50°C в начале процесса до 78°C в конце. Процесс контролируют по растворению натрия и прекращению выделения водорода — отсутствию пузырьков в контрольной емкости с сухим толуолом.

Стадия 2. Получение фенилэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ).

спирта, $T_{\text{кип}} = 77,6^\circ\text{C}$) до начала отгонки толуола ($T_{\text{кип}} = 110,6^\circ\text{C}$). Удаление этанола сдвигает равновесие реакции в сторону целевого продукта. После завершения реакции толуол отгоняют полностью или частично.

При частичной отгонке толуола натриевую соль ФЦУЭ фильтруют, сушат и передают на этилирование. При этом ряд примесей удаляется с толуолом, и качество целевого продукта значительно улучшается (разработка кафедры ХТЛВ СПХФА).

Азеотропную смесь используют на следующей операции получения этилата натрия вместо товарного этанола.

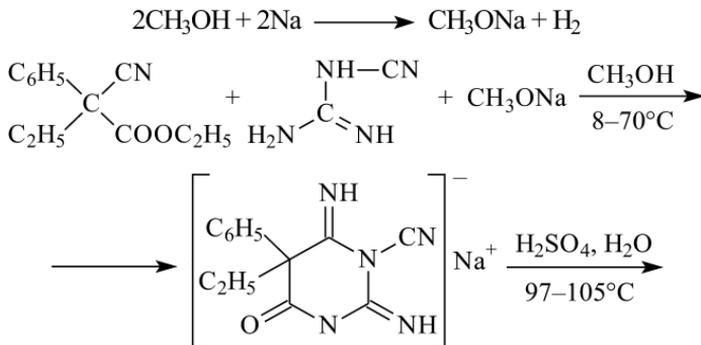
Этилирование натриевой соли ФЦУЭ ведут в абсолютном этаноле добавлением этилбромиды и отгонов этилбромида с этанолом (от предыдущей операции) при температуре от 38 до 62°C (кипение массы). Избыток этилбромида с этанолом отгоняют при температуре до 80°C , завершают операцию под вакуумом.

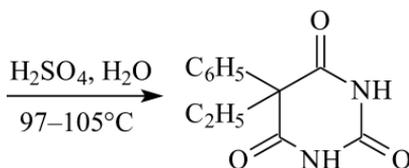
Горячий раствор технического ФЭЦУЭ фильтруют от бромида натрия на друк-фильтре (вариант СПХФА) или отмывают соль водой с последующим делением слоев в делительной воронке. Технический продукт сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют от осушителя и очищают ФЭЦУЭ фракционной перегонкой в вакуум-выпарном аппарате при 150°C ($12\text{--}17$ мм рт. ст.).

Выход ФЭЦУЭ до 84% на цианистый бензил.

Примечание. При выделении промежуточной натриевой соли ФЦУЭ фильтрацией с промывкой толуолом, полученный после этилирования ФЭЦУЭ содержит до $98\text{--}99\%$ основного вещества и не требует фракционной вакуум-перегонки.

Стадия 4. Получение технического фенобарбитала.





Технический фенобарбитал получают в присутствии метанольного раствора метилата натрия, который получают по технологии, изложенной выше, взаимодействием металлического натрия и метанола в сухом реакторе.

В сухой реактор загружают раствор метилата натрия, ФЭЦУЭ и измельченный сухой дициандиаמיד и ведут конденсацию при 8°C в течение 3 ч. Затем реакцию массу нагревают до 70°C и отгоняют метанол и выделяющийся в реакции этанол до прекращения погона.

Остаток растворяют в воде, отстаивают, отделяют нижний слой раствора натриевой соли «дииминоцианофенобарбитала» от так называемого «масла фенобарбитала» (фенил(этил)ацетонитрила, остатка ФЭЦУЭ, смолистых примесей и др.) и водный раствор «натриевой соли» передают на гидролиз и декарбоксилирование.

В реакторе гидролиза предварительно готовят 25% -ный водный раствор серной кислоты, загружают водный раствор продукта конденсации («натриевой соли»), смесь нагревают до кипения (105°C) и выдерживают 7 ч с одновременной отгонкой воды с остатками метанола и этанола (отгонку завешают под вакуумом), при этом проходит гидролиз и декарбоксилирование.

К реакционной массе добавляют воду и фенобарбитал кристаллизуют при охлаждении до 20°C . Осадок фильтруют и промывают охлажденной водой.

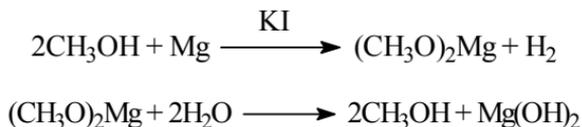
Выход технического фенобарбитала составляет 72% от теории, считая на ФЭЦУЭ.

Стадия 5. Получение фармакопейного фенобарбитала.

Технический продукт очищают перекристаллизацией из воды или смеси растворителей ацетон — вода (1:3 по объему), с промежуточной очисткой активированным углем, по типовой методике. Влажный продукт сушат при 80°C и передают на просев и фасовку.

Выход медицинского фенобарбитала до 70% на ФЭЦУЭ.

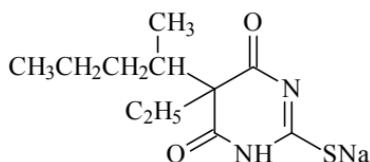
Для обезвоживания метанола можно использовать метилат магния, который образуется при нагревании магниевой стружки с метанолом в присутствии йодистого калия:



«Масло фенобарбитала» накапливают и используют как исходное сырье в производстве гипохолестеринемического средства цетамифена (β -этаноламинной соли фенил(этил)-уксусной кислоты), так как в нем содержится значительное количество фенил(этил)ацетонитрила.

Принципы синтеза 2-тиобарбитуратов

5,5-Диалкилпроизводные 2-тиобарбитуровой кислоты получают аналогично соответствующим 5,5-диалкилбарбитуратам из производных малонового эфира. Так, тиопенталнатрия (5-этил-5(2'-пентил)-2-тиобарбитурат натрия)



получают конденсацией этилового эфира этил-(2-пентил)-малоновой кислоты с тиомочевиной в метаноле в присутствии метилата натрия с последующим выделением тиопентал-кислоты подкислением соляной кислотой и перекристаллизацией ее из этанола. Соответствующее производное МЭ получают его алкилированием сначала этилбромидом, а затем 2-бромпентаном, получаемым с выходом 87% из вторичного амилового спирта аналогично синтезу изоамилбромид (см. синтез барбамила).

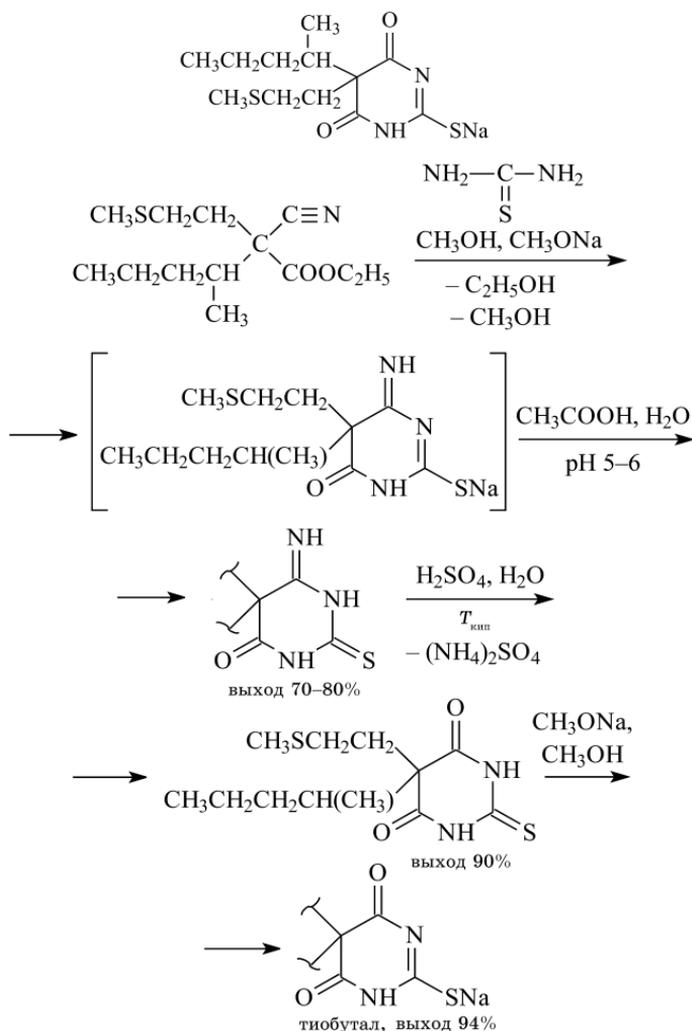
Выход тиопентал-кислоты составляет 52% на диалкил-МЭ.

Тиопентал-натрий получают взаимодействием тиопентал-кислоты и химически чистого едкого натра в среде метанола с последующей отгонкой части растворителя из полученного раствора в вакууме, кристаллизацией, фильтрацией и сушкой продукта на вакуум-вальцовый сушилке. Выход составляет 94%.

Химическая схема и основы технологии синтеза тиопентала-натрия аналогичны схеме и технологии получения барбамила.

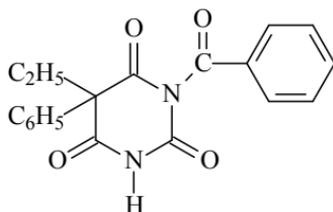
Для синтеза 2-тиобарбитуратов с успехом может применяться конденсация соответствующих диалкилциануксусных эфиров с тиомочевиной в спиртах — например, в метаноле в присутствии метилата натрия. Полученное промежуточное 4-иминопроизводное затем гидролизуют в 5,5-диалкил-2-тиобарбитуровую кислоту. Суть метода понятна из схемы синтеза тиобутала, разработанной в СПХФА.

Тиобутал — 5-(2'пентил)-5-метилтиоэтил-2-тиобарбитурат натрия:

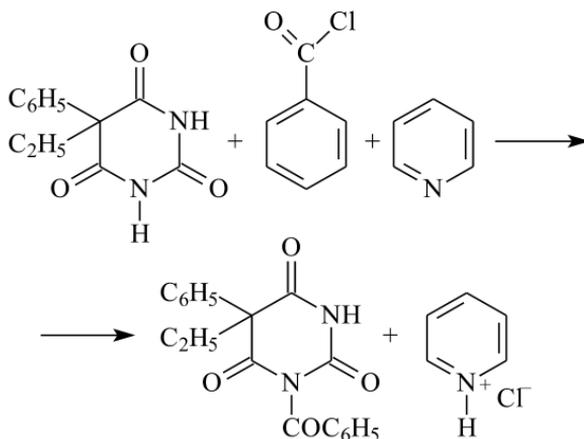


Получение бензонала

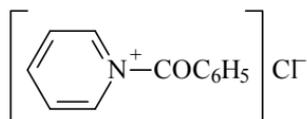
Бензонал — 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота:



Бензонал получают N-бензоилированием фармакопейного фенобарбитала бензоилхлоридом в среде пиридина:

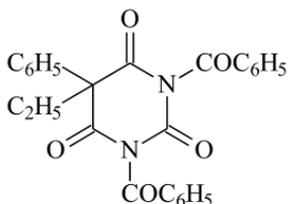


Пиридин является растворителем, особенно в начале процесса, связывает выделяющийся хлороводород, активирует бензоилхлорид за счет кватернизации с образованием более активного ацилирующего агента:

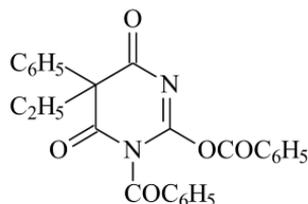


а также способствует ионизации NH-связи в фенобарбитале.

Недостаток процесса — невысокая селективность. Кроме бензонала, образуются N,N- и N,O-дibenзоильные производные фенобарбитала, что осложняет процесс очистки бензонала:



1,3-дibenзоилфенобарбитал



N,O-дibenзоилфенобарбитал

Ранее в промышленности бензонал получали *нагреванием смеси реагентов и пиридина* при 120°C в течение 6–8 ч. Затем продукт экстрагировали кипящим бензолом и при 65°C экстракт фильтровали от непрореагировавшего фенобарбитала и солянокислого пиридина.

После длительной (48 ч) кристаллизации с последующей фильтрацией и промывкой бензонала бензолом его сушили и далее тщательно промывали холодной водой в реакторе для отмывки пиридина гидрохлорида. Продукт отфильтровывали, промывали водой до отсутствия запаха пиридина.

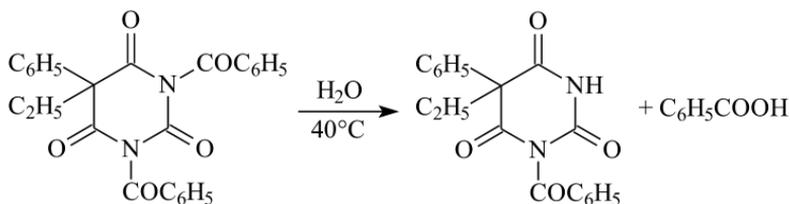
После сушки продукт дважды перекристаллизовывали — сначала из бензола, затем из этанола или изопропилового спирта.

Такая сложная схема очистки необходима для удаления побочных продуктов. Выход не превышал 46%, считая на фенобарбитал.

Бензоилирование при более низкой температуре с иной технологией выделения целевого продукта является более совершенным процессом.

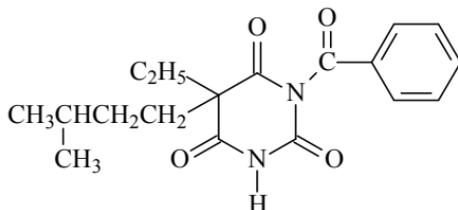
Сначала готовят раствор фармакопейного фенобарбитала в сухом пиридине при нагревании, затем при 95°C сливают бензоилхлорид, и перемешивают массу при этой температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную массу разбавляют изопропиловым спиртом с быстрым охлаждением до 40°C и выдержкой в течение 1 ч.

При этом влага, присутствующая в ИПС, гидролизует побочные дибензоильные производные фенобарбитала с образованием целевого продукта — бензонала, например:



Принципы синтеза бензобамила

Бензобамил — 1-бензоил-5-этил-5-изопентилбарбитуровая кислота:



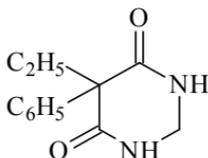
Бензобамил получают так же, как и бензонал, N-бензоилированием Н-формы барбитамила (эстимала) бензоилхлоридом в сухом пиридине. Однако в данном случае процесс ацилирования идет с гораздо меньшим выходом целевого продукта.

Это приводит к необходимости введения стадии выделения непрореагировавшего эстимала для возврата в производство. Однако реально удается вернуть лишь около 30% эстимала от загруженного на реакцию.

В результате прямой выход бензобамила (после двух очисток) около 21% на эстимал или около 30%, считая на эстимал, вступивший в реакцию.

Получение гексамидина

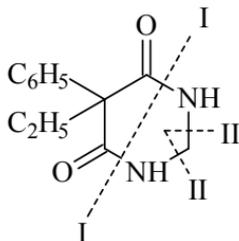
Гексамидин — 5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6:



Гексамидин по химическому строению близок к фенобарбиталу с тем отличием, что карбонильная группа в положении C₂ заменена на метиленовую. Поэтому теоретически гексамидин можно получить электролитическим восстановлением фенобарбитала или каталитическим восстановлением соответствующей 2-тиобарбитуровой кислоты.

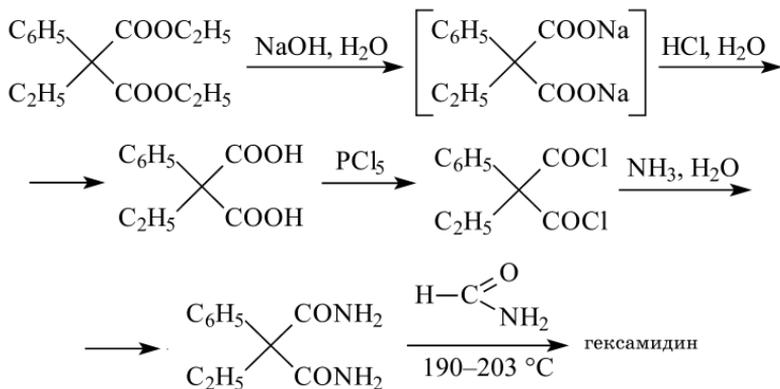
Однако в промышленности используется другой подход, основанный на синтезе пиримидиндионного цикла.

Исходя из строения гексамидина, возможны два подхода к построению его структуры — пути I–I и II–II:



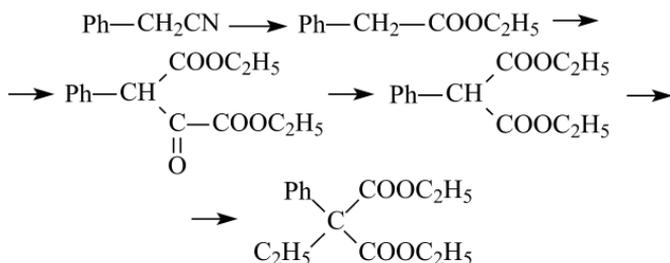
Однако путь I–I, в сущности аналогичный одному из типовых способов синтеза барбитуратов, в данном случае невозможен, так как необходимый 1,1-диаминометан не существует. Поэтому применяется путь II–II, исходя из диамида фенолэтилмалоновой кислоты.

Так, впервые в России гексамидин был получен из диэтилового эфира фенолэтилмалоновой кислоты по следующей схеме:



В ряде старых германских патентов конденсацию диамида фенолэтилмалоновой кислоты вели с формальдегидом в условиях мягкого восстановления.

Однако для крупнотоннажного производства эта схема оказалась нетехнологичной (например, вследствие применения пятихлористого фосфора), громоздкой, дорогой (исходный фенолэтилмалоновый эфир весьма труднодоступен и потому дорог). Для получения исходного эфира необходим дорогой этилоксалат (подробную схему его получения см. «Производство фенобарбитала»):



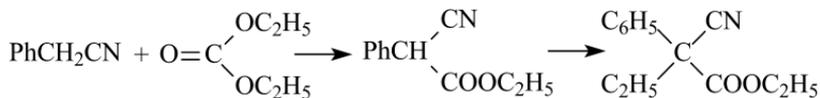
Суммарный выход фенолэтилмалонового эфира составляет 49%, считая на цианистый бензил.

Конечно, фенолэтилмалоновый эфир может быть также получен из этилового эфира фенолэтилциануксусной кислоты, например, через соответствующий этиловый иминоэфир гидрохлорид с гидролизом последнего соляной кислотой, однако схема получения гексамидина — из этилового эфира фенолэтилциануксусной кислоты (его синтез из цианистого бензила и этилкарбоната см. «Производство фенобарбитала») предпочтительнее и была внедрена в промышленное производство.

Производство гексамидина включает следующие стадии.

Стадия 1. Получение фенолэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ).

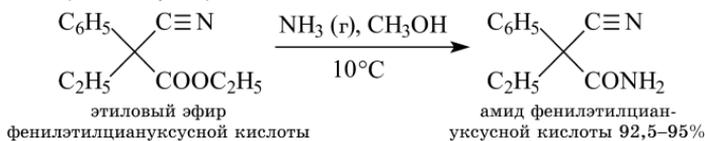
(Подробную химическую схему и описание технологического процесса см. «Производство фенобарбитала».)



В производстве гексамидина ФЭЦУЭ не осаждают, а полностью отгоняют толуол, и остаток передают на этилирование.

Горячий раствор технического ФЭЦУЭ отмывают от брома натрия водой, сушат безводным сульфатом натрия и передают (без очистки) на следующую стадию.

Стадия 2. Получение амида фенолэтилциануксусной кислоты (АФЭЦУК).



Аминирование этилового эфира фенолэтилциануксусной кислоты ведут в реакторе насыщением газообразным

аммиаком раствора исходного эфира в метаноле при температуре 10°C в течение 50 ч (давление аммиака избыточное — около 0,07 МПа). Затем определяют содержание исходного ФЭЦУЭ в реакционной массе (не более 1% масс.) и осторожным нагреванием до 50°C отгоняют аммиак, который поступает на предварительное насыщение реакционной массы следующей серии.

После удаления аммиака отгоняют сначала метанол при температуре в массе до 80°C (отгонку завершают под вакуумом), затем — смесь метанола и выделившегося в реакции этанола до прекращения перегонки.

К остатку добавляют толуол, смесь охлаждают до 25°C и кристаллический амид фенилэтилцианукусной кислоты центрифугируют, промывают толуолом, хорошо отжимают и передают на стадию гидратации.

Толуольный маточник и промывной толуол передают на стадию регенерации. Кубовые остатки после отгонки толуола содержат амид, который, в зависимости от показателей качества, либо направляют в производство сразу, либо после перекристаллизации из толуола.

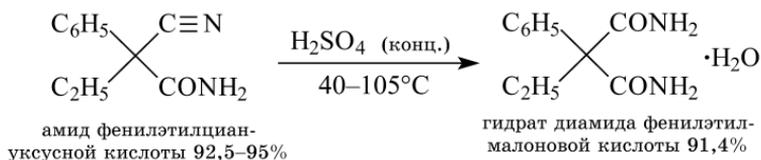
В результате выход достигает 95% от теории.

В 1986–1987 гг. в работах кафедры ХТЛВ СПХФА была показана возможность ускорения процесса амидирования примерно в 10 раз введением щелочного катализатора — едкого кали с сохранением выхода «амида» на уровне 94% от теории.

Ускорение связано с появлением в массе более реакционноспособного, чем аммиак, высококонулеофильного амид-аниона NH_2^- в соответствии с равновесием:



Стадия 3. Получение гидрата амида фенилэтилмалоновой кислоты (Г-АФЭМК).



Для гидратации (гидролиза) цианогруппы фенилэтилцианукусной кислоты добавляют концентрированную H_2SO_4 при

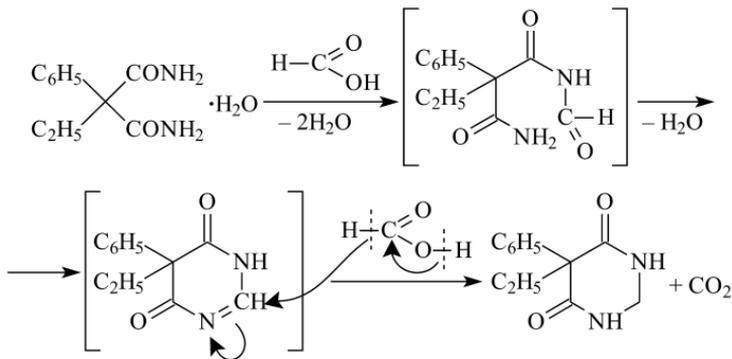
температуре до 40°C, и реакционную массу осторожно подогреть до 60°C, после чего начинается ее самопроизвольный разогрев. По окончании роста температуры массу нагревают до 105°C и выдерживают в течение 3 ч (в работах кафедры ХТЛВ показано, что при 105°C процесс гидратации заканчивается в течение 10–15 мин). Затем массу охлаждают до 55°C и сливают в кристаллизатор на охлажденную до 2°C воду, не допуская превышения температуры более 15°C.

Продукт кристаллизуют 4–5 ч при 5°C, центрифугируют, тщательно отжимают и отмывают от сульфат-анионов и кислоты сначала водой, затем 5%-ным раствором соды и снова водой (до pH 6–7 в промывной воде) и передают на стадию получения технического гексамидина.

Выход гидрата амида фенолэтилмалоновой кислоты составляет 91% от теории.

Стадия 4. Получение технического гексамидина.

Циклизации гидрата АФЭМК с муравьиной кислотой является сложной реакцией, включающей последовательно N-формилирование, конденсацию с образованием циклической азометиновой связи –CH=N– и восстановление последней муравьиной кислотой по схеме:



Муравьиная кислота на последней стадии является источником гидрид-иона.

Вместо муравьиной кислоты можно применять формид, который тоже берут в избытке. Процесс также ведут в начале при температуре от 190 до 203°C в конце в течение 6–7 ч.

В связи с обратимостью реакций формилирования и образования азометина удаление реакционной воды в виде азеотропной смеси (77,5% HCOOH и 22,5% воды) смещает равновесие в сторону конечного продукта, поэтому в производ-

стве процесс ведут в условиях отгонки разбавленной муравьиной кислоты и подпитки массы свежей муравьиной кислотой.

Недостатками этой технологии является высокая температура и длительность процесса, а также большой расход муравьиной кислоты.

В реактор загружают гидрат амида фенилэтилмалоновой кислоты и муравьиную кислоту и нагревают до 80°C. Далее включают мешалку и в течение 3–4 ч нагревают массу до 125°C, отгоняя воду. Затем в течение 5–6 ч повышают температуру до 180°C, загружая свежую муравьиную кислоту с одновременной отгонкой слабой кислоты из аппарата.

При 180°C реакционную массу выдерживают 18–22 ч, продолжая сливать и отгонять муравьиную кислоту, контролируя ее концентрацию в отгоне. Реакцию считают законченной при концентрации муравьиной кислоты в отгоне не менее 82%, после чего массу выдерживают в течение часа при 200°C и отключают обогрев реактора.

После завершения реакции в реактор осторожно сливают воду, одновременно отгоняя кислую воду за счет теплоты реакционной массы, до достижения температуры 120°C. После чего слив воды прекращают и дают массе самоохладиться до 100°C за счет отгоняющейся воды.

После этого в аппарат сливают изопропиловый спирт, нагревают массу до кипения 85°C, после небольшой выдержки, раствор передают в кристаллизатор. После самоохладения массы до 50°C ее охлаждают рассолом до 20°C и продукт кристаллизуют при этой температуре в течение 2 ч.

Технический гексамидин центрифугируют, промывают изопропиловым спиртом, затем водой (до отсутствия сульфатов и муравьиной кислоты) и снова ИПС.

Выход технического продукта составляет около 70% от теории.

Слабую муравьиную кислоту регенерируют. При содержании муравьиной кислоты в отгоне 75% и выше его собирают отдельно и используют вместо товарной 88%-ной кислоты в первой половине процесса. Изопропиловый спирт также регенерируют и возвращают в производство.

Стадия 5. Получение фармакопейного гексамидина.

Фармакопейный гексамидин получают перекристаллизацией технического продукта из водного изопропилового спирта. Для этого технический гексамидин растворяют в смеси небольшого количества воды, ИПС и маточного раствора от предыдущей серии крепостью не менее 55% (объемных) при 80°C.

При этой температуре раствор обрабатывают активированным углем и фильтруют через обогреваемый, предварительно «забитый» углем друк-фильтр в кристаллизатор. После самоохлаждения раствора до 50°C его охлаждают рассолом до 10°C , и продукт кристаллизуют в течение 3 ч.

Гексамидин центрифугируют, промывают ИПС, затем водой и, после положительного анализа, сушат горячим воздухом (130°C) в пневмосушилке.

Выход на очистке составляет 91% от теории.

Суммарный выход по схеме, считая на цианистый бензил, составляет 46% от теории.

Существенными недостатками рассмотренной выше конденсации являются:

- использование большого избытка муравьиной кислоты (до 18 моль на 1 моль гидрата «диамида» вместо 2 моль по реакции);
- большое количество отходов муравьиной кислоты с концентрацией до 75–76% (до 5 т на 1 т фармакопейного гексамидина).

«Укрепление» отгонов проводят добавлением концентрированной серной кислоты с последующей отгонкой крепкой муравьиной кислоты в вакууме. Это требует специальной аппаратурной схемы, больших затрат труда, нейтрализации едким натром до 3,5 т кислых отходов (в пересчете на 100%-ную серную кислоту) на 1 т гексамидина. При этом потери муравьиной кислоты достигают 20%.

Для сокращения расхода муравьиной кислоты предложен и проверен в заводских условиях (ОАО «Фармакон») метод конденсации в реакторе с ректификационной колонной. При этом кислая вода с содержанием муравьиной кислоты в пределах 0,3–6% отгоняется из верхней части колонны, а азеотропная смесь $\text{НСООН}-\text{H}_2\text{O}$ ($T_{\text{кип}} = 107^{\circ}\text{C}$; 77,5% НСООН и 22,5% воды) возвращается в реактор. Процесс ведут при периодическом добавлении свежей муравьиной кислоты (77–78%), при температуре в реакторе от 120 до 180°C и переменном флегмовом числе (от 2–3 в начале до 13–15 в конце процесса).

При этом становится возможным исключить необходимость регенерации муравьиной кислоты, в 3 раза уменьшить общий расход ее, улучшить состав сточных вод и увеличить выход технического гексамидина до 73% против 70% по заводской технологии.

Контрольные вопросы

1. Приведите химические схемы промышленного получения хиноксидина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему при синтезе сложного эфира выбран метод алкилирования кислоты?

2. Приведите химические схемы промышленного получения диоксидина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

3. Приведите химические схемы промышленного получения пропазина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

4. Приведите химические схемы промышленного получения аминазина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Схема получения 2-хлорфенотиазина и исходных веществ.

5. Приведите химические схемы промышленного получения этаперазина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Схемы одно- и двухступенчатого алкилирования, их достоинства и недостатки.

6. Приведите химические схемы промышленного получения трифтазина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

7. Приведите химические схемы промышленного получения метеразина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

8. Приведите химическую схему промышленного получения барбамила, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Таутомерные формы барбамила, синтеза исходных веществ.

9. Приведите химическую схему промышленного получения циклобарбитала, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Таутомерные формы, синтеза исходных веществ.

10. Приведите химическую схему промышленного получения гексенала, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Таутомерные формы, синтеза исходных веществ.

11. Приведите химическую схему промышленного получения фенобарбитала, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Таутомерные формы, синтеза исходных веществ. Схема синтеза фенобарбитала из фенилэтилмалонового эфира и мочевины.

12. Приведите химические схемы промышленного получения тиопентала натрия и тиобутала, объясните механизмы используемых реакций. Таутомерные формы.

13. Приведите химическую схему промышленного получения бензонала, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

14. Приведите химическую схему промышленного получения барбамила, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

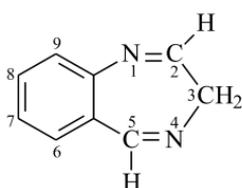
15. Приведите химическую схему промышленного получения гексамидина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Недостатки технологии и пути их устранения.

Глава 9

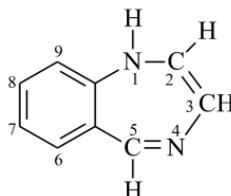
СЕМИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Основой данных лекарственных веществ являются структуры *3H*- и *1H*-1,4-бензодиазепина:

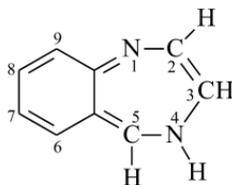


3H-1,4-бензодиазепин

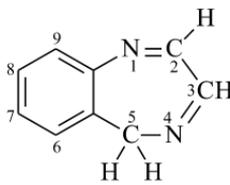


1H-1,4-бензодиазепин

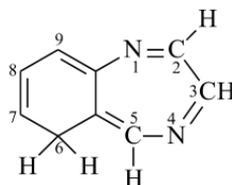
Это пример циклических соединений с так называемым «обозначенным водородом», в которых после распределения максимального числа сопряженных двойных связей остаются звенья $-\text{CH}_2-$ или $-\text{NH}-$ с «лишним» («обозначенным») водородом, символ которого в их названии изображается курсивом. Для незамещенных структур обозначение типа *1H*- или *3H*- носит, в основном, условный характер, однако для замещенных соединений указанные структуры становятся реальными изомерами, которые необходимо различать. Так, кроме *1H*- и *3H*-1,4-бензодиазепинов, возможны *4H*-, *5H*- и другие изомеры:



4H-1,4-бензодиазепин

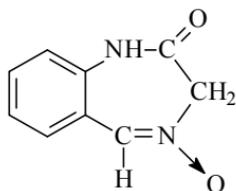


5H-1,4-бензодиазепин

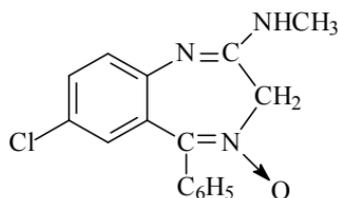


6H-1,4-бензодиазепин

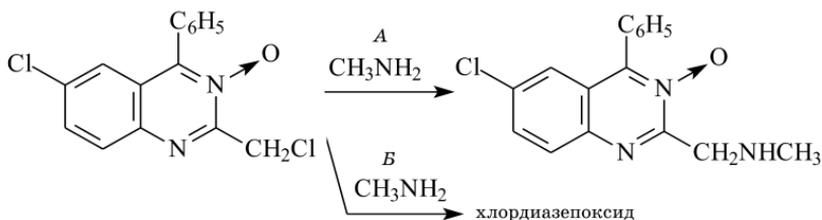
Первым из производных 1,4-бензодиазепина, полученным в 1926 г., явился 1*H*-1,4-бензодиазепин-4-*N*-оксид, однако его строение было установлено лишь в 1968 г. Л. Штернбахом:



Расцвет химии 1,4-бензодиазепинов начинается с созданием исследователями фирмы «Гоффман ля Рош» (Л. Ронделл, Л. Штернбах и др.) первого высокоэффективного транквилизатора данной группы — хлордiazепоксид (элениума, хлзепида) (1960-е гг.):

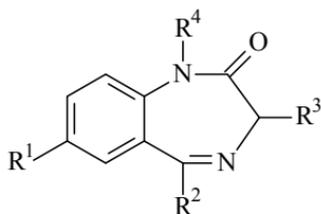


Последний был получен при попытке синтеза 2-алкиламинометильных производных 4-фенил-6-хлорхиназолин-3-*N*-окси по схеме А:



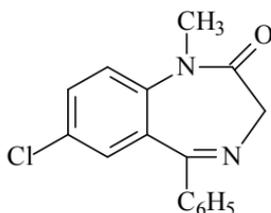
Однако реакция привела к образованию хлордiazепоксид (схема В) в результате ряда сложных химических превращений, приведших к перегруппировке с расширением 6-членного пиримидинового цикла до 7-членного 1,4-бензодиазепинового.

Вслед за хлордiazепоксидом были синтезированы и нашли применение более активные и интересные в фармакологическом отношении препараты общей структуры:



Важнейшие представители, применяемые в России, приведены ниже.

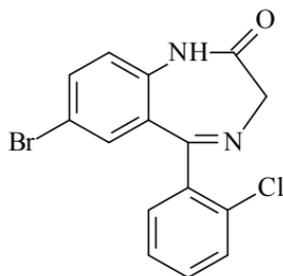
Сибазон — 7-хлор-1,2-дигидро-1-метил-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:



Сибазон является одним из основных бензодиазепиновых транквилизаторов, нашедших широкое применение в медицинской практике.

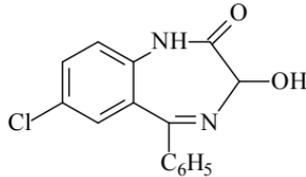
Препарат снимает эмоциональное напряжение, уменьшает чувство тревоги, страха, беспокойства; оказывает миорелаксантное, противосудорожное и умеренное снотворное действие.

Феназепам — 7-бром-5-(*o*-хлорфенил)-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:



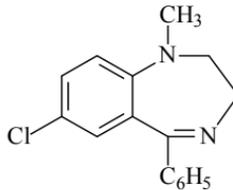
Феназепам является отечественным высокоактивным транквилизатором. По силе транквилизирующего и анксиолитического действия превосходит другие транквилизаторы; оказывает также выраженное противосудорожное, миорелаксантное и снотворное действие.

Нозепам — 7-хлор-2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:

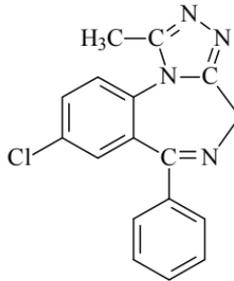


По строению и фармакологическим свойствам сходен с хлорзепидом и сибазоном, однако оказывает менее резкое действие, чем последний, и в некоторых случаях переносится лучше.

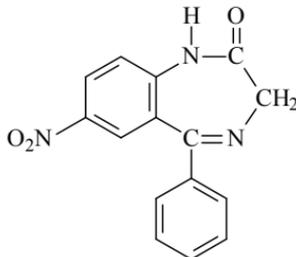
Мезапам — 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин:



Альпрозолам — 8-хлор-1-метил-4*H*-[1,2,4]-триазоло[4,3*a*]-[1,4]бензодиазепин:



Нитразепам — 7-нитро-1,3-дигидро-5-фенил-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:

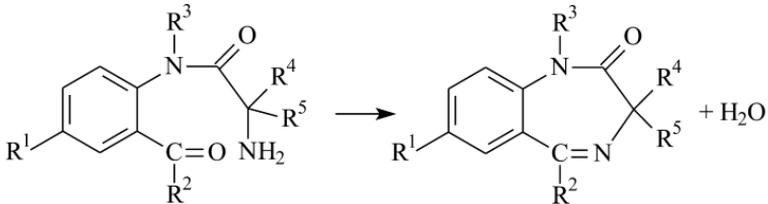


Как и другие производные бензодиазепина, нитразепам оказывает транквилизирующее, анксиолитическое (противотревожное), миорелаксантное (мышечно-расслабляющее), противосудорожное действие, угнетает условные рефлексы, подавляет полисинаптические спинномозговые рефлексы.

Отличительной особенностью нитразепама является его выраженное снотворное действие. Под влиянием нитразепама увеличиваются глубина и продолжительность сна. Сон обычно наступает через 20–45 мин после приема препарата и длится 6–8 ч.

Подходы к синтезу diaзепинов и производных 2-аминобензофенона

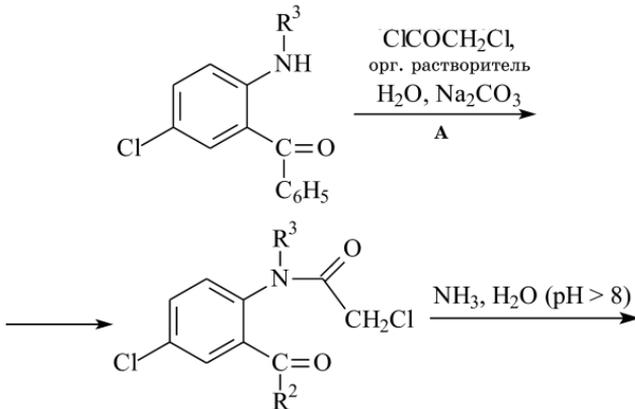
Методы синтеза дигидро-5-арил-1,4-бензодиазепин-2-онов чаще всего сводятся к введению в положение 2 соответствующего производного бензофенона N-(аминоацил)аминогруппы, которая легко образует азометиновую связь с замыканием цикла по схеме:

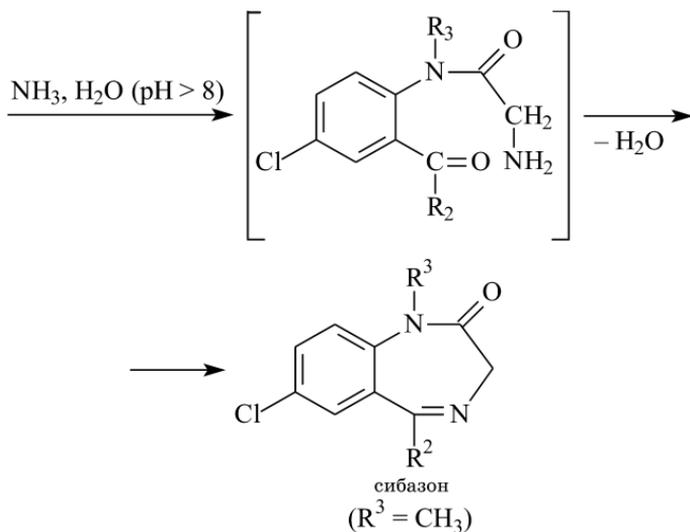


2-[N-(аминоацил)амино]бензофеноны

2-[N-(Аминоацил)амино]бензофеноны обычно получают из производных 2-аминобензофенона двумя путями.

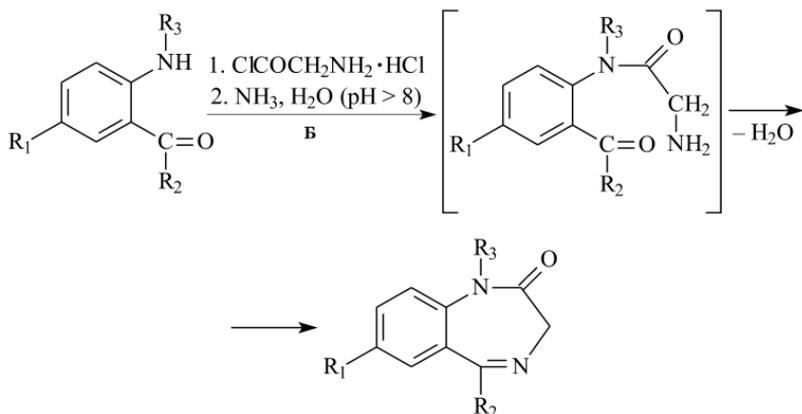
Схема А.





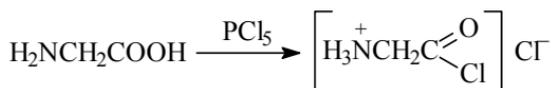
Этот путь реализуется в синтезе сибазона, нозепама и хлозепада.

Схема Б.

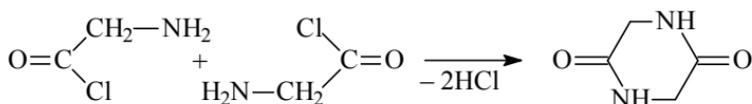


Несмотря на то, что путь Б короче, хлорацетилхлорид значительно устойчивее, доступнее и дешевле гидрохлорида хлорангидрида аминокислоты. К тому же путь А более технологичен, так как органический растворитель и вода на стадии ацилирования по методу Шоттена — Баумана обеспечивают гомогенность реакционной массы в соответствующих фазах и высокую скорость процесса в мягких условиях.

Тем не менее, путь Б также нашел применение, например, в синтезе феназепама или нитразепама (в модифицированном варианте). При этом гидрохлорид хлорангидрида аминокислоты получают взаимодействием глицина с хлоридом фосфора (V) в сухом хлороформе:



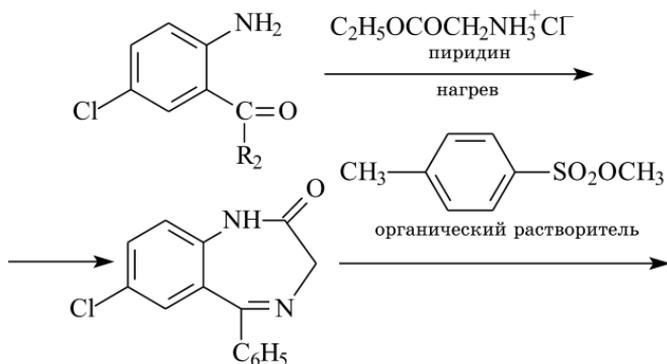
Соль не растворяется в хлороформе и других органических растворителях, что осложняет последующее N-ацилирование. Попытки же выделения основания хлорангидрида аминокислоты предварительно или в ходе N-ацилирования приводят к побочным реакциям, например, к образованию 2,5-дикетопиперазина в результате легкой конденсации двух молекул основания:

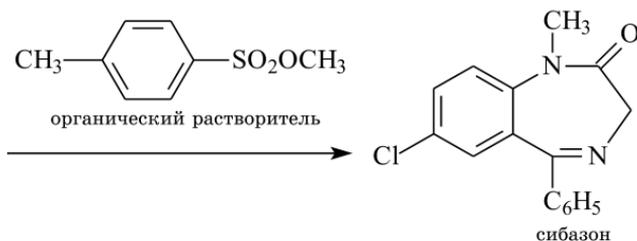


В связи с этим более предпочтительным является путь А.

Кроме хлорангидридов соответствующих карбоновых кислот для N-ацилирования 2-аминобензофенонов используют и их сложные эфиры.

Так, сибазон получают нагреванием гидрохлорида этилового эфира аминокислоты с 2-аминобензофеноном в пиридине с последующим метилированием промежуточного 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин-2-она метилтозилатом по схеме:





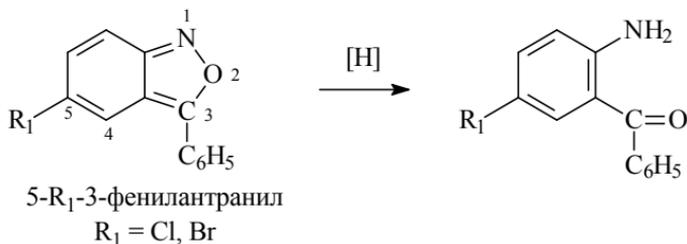
К недостаткам приведенной технологии следует отнести серьезные экологические проблемы применения пиридина, значительные технологические трудности получения гидрохлорида этилового эфира аминокислоты, а на стадии метилирования — проблемы регенерации *para*-толуолсульфокислоты.

Для устранения недостатков схемы Б аминогруппу кислоты «защищают» N-ацилированием фталевым ангидридом, что устраняет сложности, связанные с дальнейшим получением хлорангидрида. Этот вариант реализован в производстве нитразепама.

Синтез 5-замещенных производных 2-аминобензофенона

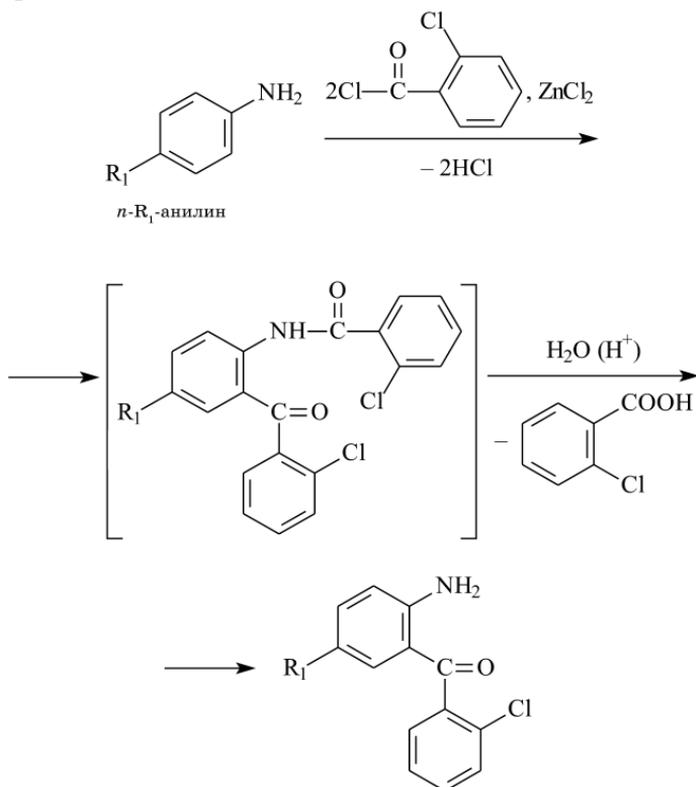
Среди известных методов получения соответствующих 5-замещенных 2-амино- или 2-метиламинобензофенонов наибольшее значение имеют их синтезы из соответствующих 5-замещенных производных 3-фенил(*o*-хлорфенил)антралина и из соответствующих *para*-замещенных производных анилина.

Первый способ из-за меньшей доступности 3-(*o*-хлорфенил)антралинов применяется, прежде всего, в синтезах бензофенонов с незамещенным фенильным радикалом:



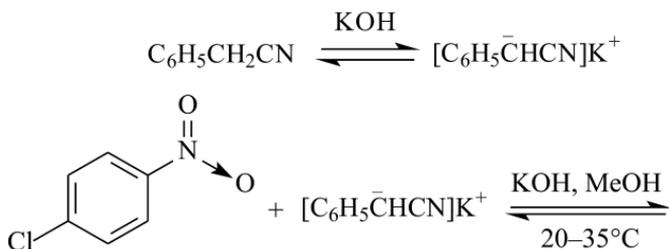
Второй способ, несмотря на двукратный расход хлорангидрида *o*-хлорбензойной кислоты на первой стадии, более

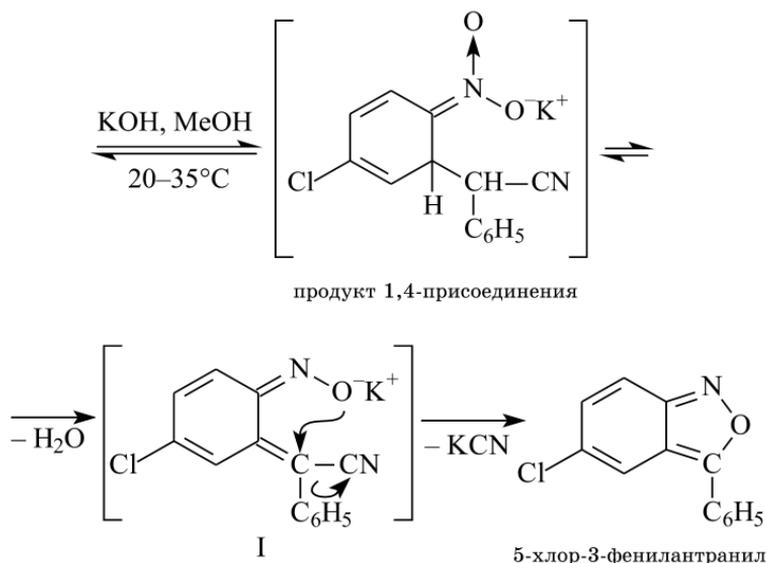
приемлем для получения 5- R_1 -замещенных 2'-хлор-2-амино-бензофенона:



Производные 3-фенилантрила получают из соответствующих *para*-замещенных нитробензолов с цианистым бензилом (реже с его замещенными производными, доступность которых ограничена).

Реакция протекает в метанольном растворе KOH (или NaOH) при 20–35°C по схеме:



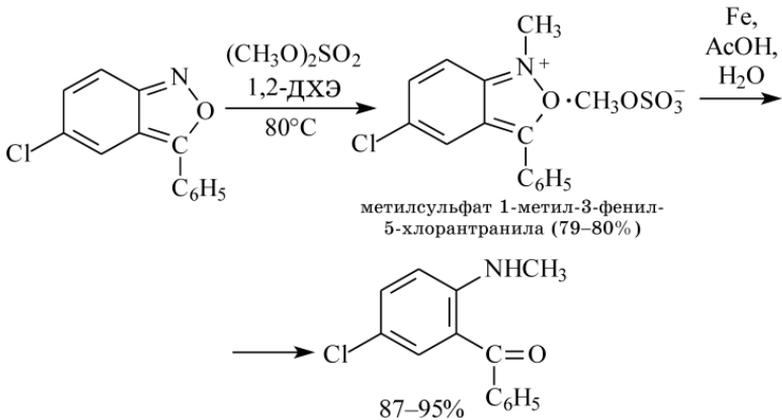


Взаимодействие бензилцианида со щелочью приводит к образованию сильного нуклеофила — карбаниона, который атакует нитросоединение с образованием устойчивого σ -комплекса (можно рассматривать как нуклеофильное «1,4-присоединение» к сопряженной диеновой системе, включающей двойную связь нитрогруппы).

Стабилизация σ -комплекса осуществляется не за счет отщепления гидрид-иона (очень плохо уходящей группы) с завершением нуклеофильного замещения, а вероятно, в результате внутримолекулярных окислительно-восстановительных превращений и дегидратации с образованием устойчивой ароматической промежуточной соли I, которая была выделена и охарактеризована (легко показать, что она является солью 1-(α -цианобензил)-5-хлор-2-нитрозобензола в изонитрозоформе).

В условиях реакции происходит дальнейшая стабилизация соли I внутримолекулярным нуклеофильным замещением цианогруппы с циклизацией 5-хлор-3-фенилантранила.

N-Замещенные 2-аминобензофеноны получают обычно кватернизацией 5-хлор-3-фенилантранила *N*-алкилированием (например, диметилсульфатом), с последующим восстановлением четвертичной соли:



Восстановление антралилов ведут железом (железным порошком) в уксусной кислоте при 110°C с выходом продукта до 90%.

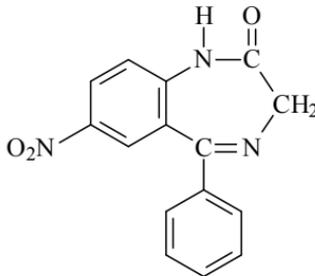
Могут быть использованы и другие восстановители.

Так, 5-хлор-3-фенилантралил восстанавливают железом в водной уксусной кислоте при 85°C , затем смесь нейтрализуют содой до щелочной реакции по фенолфталеину, добавляют изопропиловый спирт и растворяют целевой продукт при кипении, фильтруют от железа и оксидов железа и кристаллизуют продукт.

По другому способу его восстанавливают сульфатом железа (II) в водном ИПС или дитионитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в 25%-ном ИПС при 30°C . Осадок продукта отфильтровывают и промывают горячей — 40°C — водой. Выход до 95% от теории.

Химическая схема синтеза нитразепама

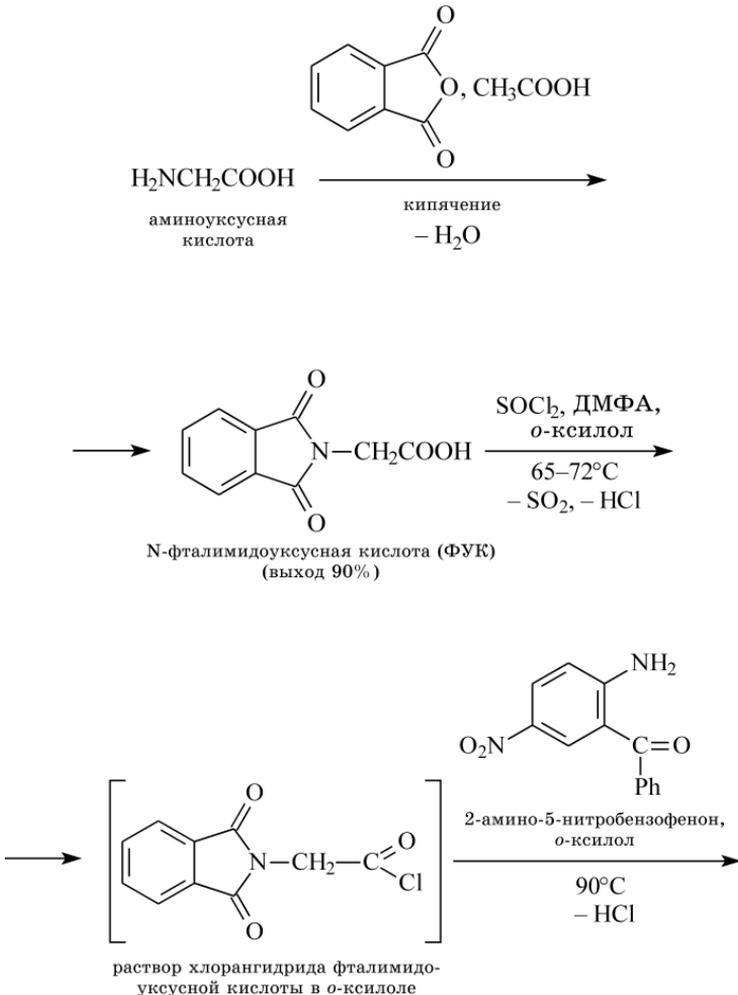
Нитразепам — 7-нитро-1,3-дигидро-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:

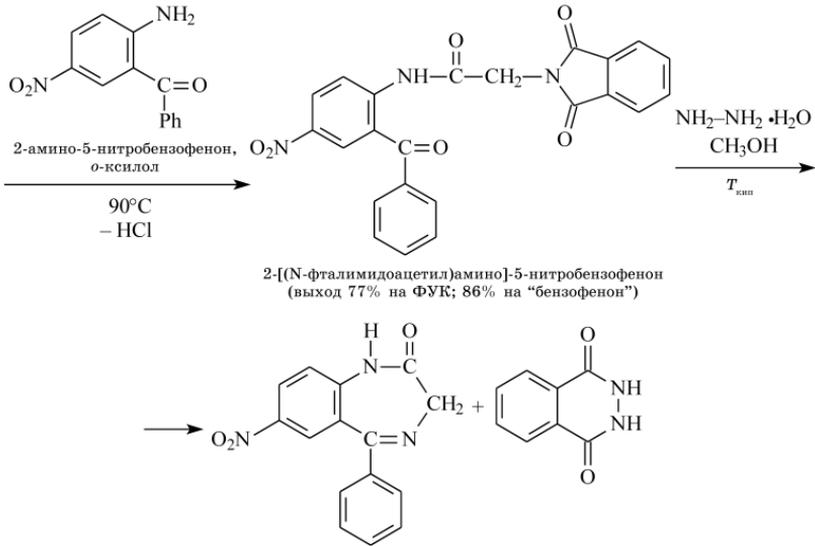


Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, трудно — в спирте.

Очень интересен путь, в котором аминогруппу аминокислоты предварительно «защищают» путем N-ацилирования фталевым ангидридом. Этот вариант реализован в реальном производстве нитразепама.

В этом методе в качестве ацилирующего агента используют хлорангидрид фталимидоуксусной кислоты, который получают из фталевого ангидрида и аминокислоты.





Фталимидуксусную кислоту отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 90%.

Замену гидроксильной группы на хлор проводят в *o*-ксилоле, обработкой фталимидуксусной кислоты тионилхлоридом в присутствии каталитических количеств ДМФА при температуре кипения реакционной массы.

По окончании процесса отгоняют избыток тионилхлорида с *o*-ксилолом, к полученному хлорангидриду фталимидуксусной кислоты добавляют 2-амино-5-нитробензофенон, нагревают до 90°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч.

Что касается исходного 2-амино-5-нитробензофенона, то его получают из *p*-нитроанилина аналогично синтезу феназема.

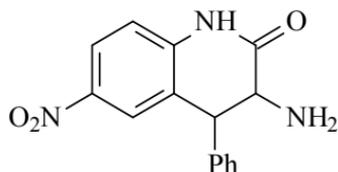
После охлаждения отфильтровывают осадок «фталоильного производного» и перекристаллизовывают его из уксусной кислоты с осветлением активированным углем.

Нитразепам получают действием на «фталоильное производное» гидразин-гидрата в среде метанола при кипении реакционной массы в течение 3–3,5 ч.

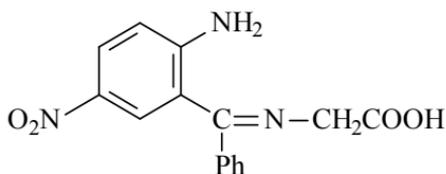
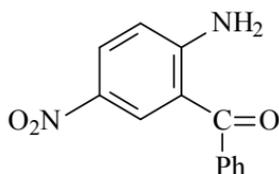
В ходе удаления N-фталоильной защиты путем гидразинолиза образующаяся аминогруппа сразу вступает в реакцию конденсации с карбонильной группой; при этом образуется нитразепам и побочный продукт — гидразид фталевой кислоты (1,4-дигидроксифталазин в лактамной форме).

По окончании реакции частично отгоняют метанол, нитразепам кристаллизуют и отфильтровывают. Выход на стадии составляет 60% на «фталоильное производное».

Причиной низкого выхода является образование большого количества побочных продуктов: 3-амино-4-фенил-6-нитро-2-хинолона в результате взаимодействия «фталоильного производного» с гидразин-гидратом



и 2-амино-5-нитробензофенона и N-карбоксиметилимин-2-амино-5-нитробензофенона



в результате гидролиза нитразепама водой.

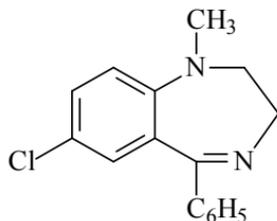
К недостаткам этого метода также можно отнести отсутствие реального пути утилизации гидрозида фталевой кислоты.

Фармакопейный нитразепам получают перекристаллизацией технического продукта из ацетона.

Суммарный выход нитразепама составляет 22,7% в пересчете на исходный *n*-нитроанилин и 33,3%, считая на аминокусусную кислоту.

Синтез мезапама

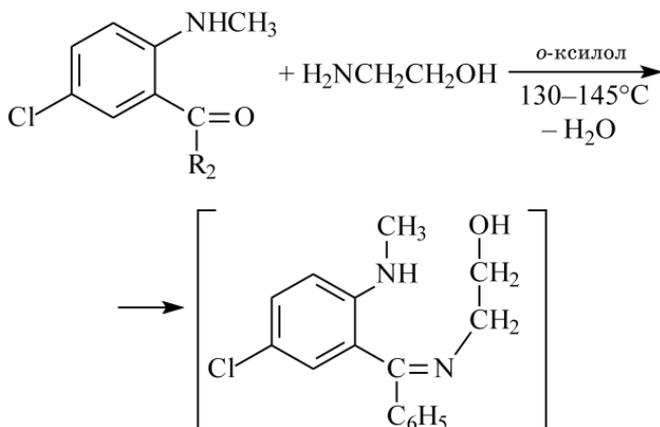
Мезапам — 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин:



Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, легко в спирте.

Во всех обсужденных вариантах синтеза 1,4-бензодиазепиновой структуры последней ступенью является образование азометиновой связи.

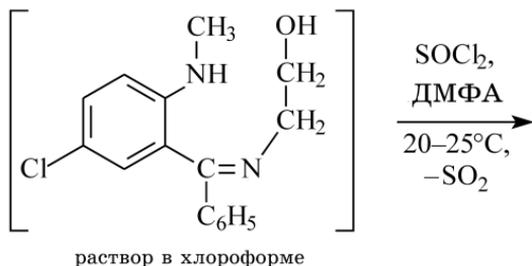
Однако в синтезе мезапама реализуется альтернативный путь, по которому, наоборот, соответствующий «азометин» 2-метиламино-5-хлорбензофенона и 2-аминоэтанола получают на первой стадии:

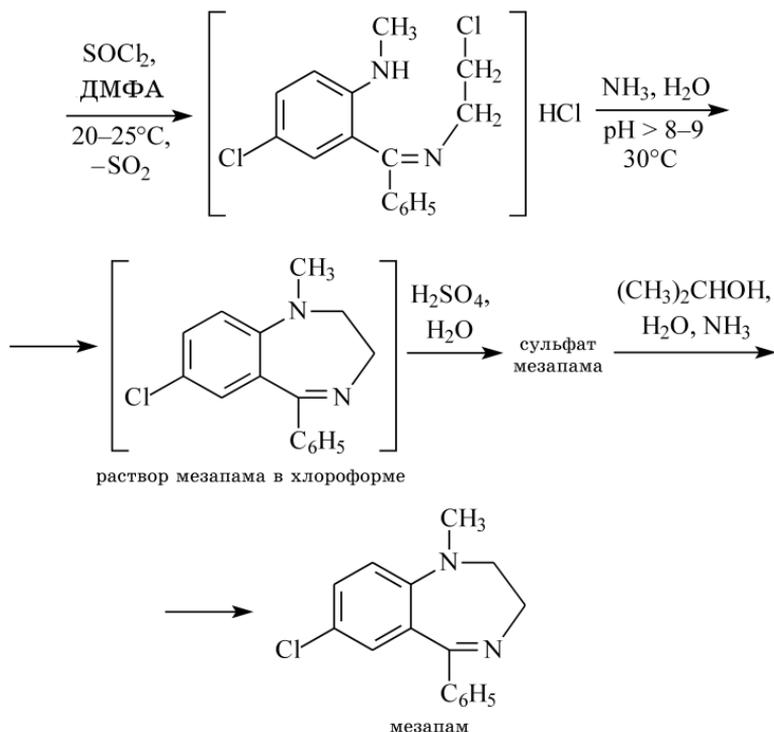


«Азометин» получают при 130–145°C в *o*-ксилоле с отгонкой выделяющейся воды в виде тройной азеотропной смеси (*o*-ксилол — моноэтаноламин — вода) до прекращения водоотделения. После отгонки *o*-ксилола полученный вполне устойчивый «азометин» растворяют в сухом хлороформе и передают на следующую стадию.

Выход продукта 90% от теории.

Дальнейшая схема промышленного получения мезапама представлена ниже:





Гидроксильную группу «азометина» превращают в галогенид избытком хлористого тионила в хлороформе в присутствии каталитических количеств диметилформаида.

К полученной суспензии гидрохлорида «галогенида» (азометина 2-хлорэтиламина и 2-метиламино-5-хлор-бензофенона) добавляют 25%-ный водный аммиак до pH $\geq 8-9$, ведут внутримолекулярное N-алкилирование (циклизацию) с образованием мезапама. Осадок хлористого аммония отфильтровывают. Выход мезапама в растворе до 84% от теории.

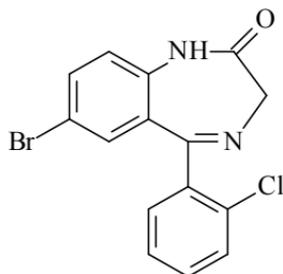
Далее действием 50%-ной серной кислоты осаждают сульфат мезапама и центрифугируют (выход на стадии около 73%).

Сульфат мезапама растворяют в 40%-ном изопропиловом спирте, нейтрализуют 8,5%-ным водным аммиаком, кристаллизуют и центрифугируют технический мезапам с выходом около 88%.

Фармакопейный мезапам получают перекристаллизацией технического продукта из 70%-ного ИПС с выходом до 68% от теории.

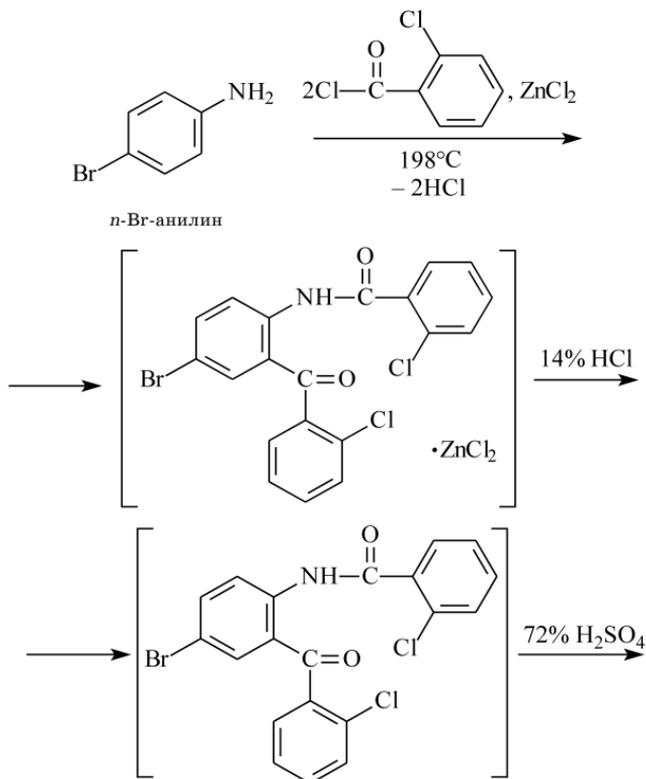
Промышленное производство феназепама

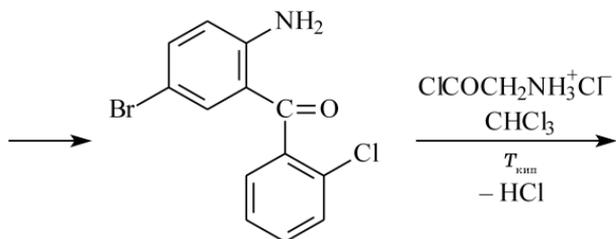
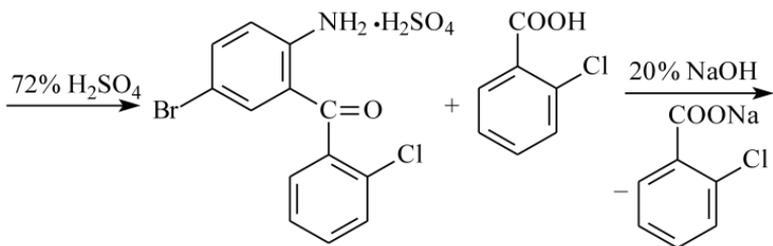
Феназепам — 7-бром-5-(*o*-хлорфенил)-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:



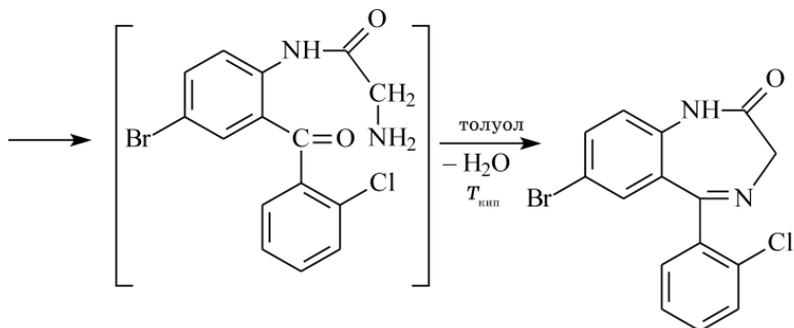
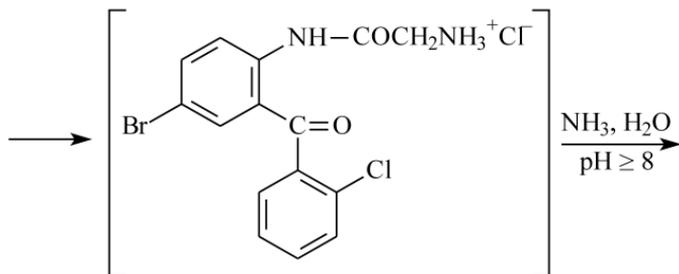
Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, нерастворим в воде, мало в спирте.

Химическая схема промышленного получения феназепама:





2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенон



Технология получения

n-Броманилин сначала N-ацилируют нагреванием реагентов при температуре от 100°C в начале реакции до 160°C в конце. После этого прибавляют катализатор C-ацилирования в бензольное кольцо (безводный $ZnCl_2$), и реакционную массу нагревают при 198°C.

По завершении процесса к охлажденной массе, содержащей комплекс целевого продукта и катализатора, добавляют 14%-ную соляную кислоту, нагревают до 100°C для растворения остатков исходного ароматического амина и разложения избытка хлорангирида, затем отстаивают и отделяют водный слой.

Для лучшей очистки 2-(*o*-хлорбензоиламино)-5-бром-2'-хлорбензофенона органический слой в аппарате последовательно 4 раза промывают кипящей водой.

Полупродукт без выделения гидролизуют 72%-ной серной кислотой при 160°C. Затем массу сливают на охлажденную воду, осадок смеси целевого и побочного продуктов отфильтровывают и промывают водой.

Для растворения и отделения *o*-хлорбензойной кислоты осадок перемешивают с 20%-ным водным раствором NaOH, целевой продукт отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и сушат.

Выход 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенона составляет 45%, считая на *n*-броманилин.

Из водного маточного раствора, содержащего натриевую соль *o*-хлорбензойной кислоты, подкислением до pH 3–4 разбавленной соляной или серной кислотой осаждают *o*-хлорбензойную кислоту, которую после выделения направляют на получение хлорангирида с возвратом в производство.

2-Амино-5-бром-2'-хлорбензофенон растворяют в хлороформе, подсушивают азеотропной отгонкой влаги с частью растворителя и ацилируют аминогруппу кипячением с гидрхлоридом хлорангирида аминокислоты.

Выделяющийся хлороводород, так же, как и на первой стадии N-ацилирования, направляют в орошаемую водой насадочную колонну на поглощение.

Реакционную массу охлаждают и подщелачивают водным раствором аммиака до pH не менее 8. Органический раствор после отделения водного слоя промывают водой и отгоняют влажный хлороформ.

Циклизацию феназепама ведут растворением полученного технического 2-[N-(аминоацетил)амино]-5-бром-2'-хлорбензофенона в толуоле и кипячением реакционной массы с отгонкой реакционной воды в виде азеотропной смеси с толуолом. Толуол отделяют и возвращают в реактор.

Технический феназепам кристаллизуется при охлаждении реакционной массы. Осадок отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из толуола, промывают толуолом, этиловым спиртом и сушат при 105°C.

Выход феназепама составляет 37% на 5-бром-2-амино-2'-хлорбензофенон.

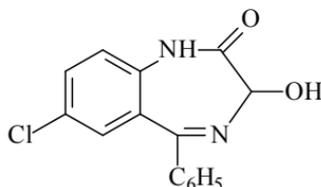
Недостатки производства феназепама:

- требуется большой избыток хлорангирида *o*-хлорбензойной кислоты, который используется как на основную реакцию с бензольным кольцом, так и на ацилирование аминогруппы (побочную реакцию), половина его количества теряется и возникает необходимость утилизировать *o*-хлорбензойную кислоту;
- ацилирование аминогруппы бензофенона гидрохлоридом хлорангирида аминуксусной кислоты в хлороформе идет в гетерогенных условиях, что существенно снижает выход целевого продукта и увеличивает расход ацилирующего агента (избыток которого составляет 40%).

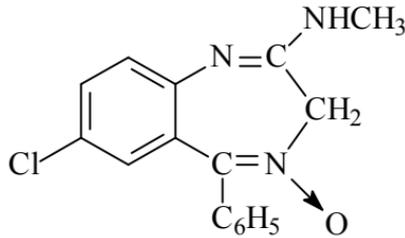
Модифицированный метод Шоттена — Баумана является более удобным и технологичным методом N-ацилирования аминобензофенонов и используется в синтезе некоторых бензодиазепинов.

Комплексная промышленная схема производства нозепама и хлозепада

Нозепам — 7-хлор-2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:



Хлозепид — 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепино-4-окись:

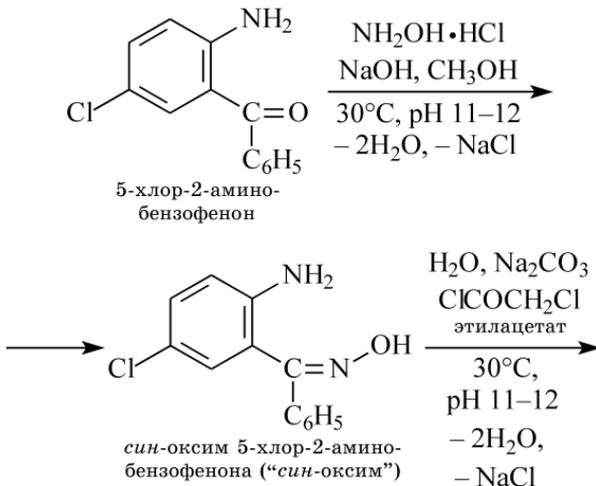


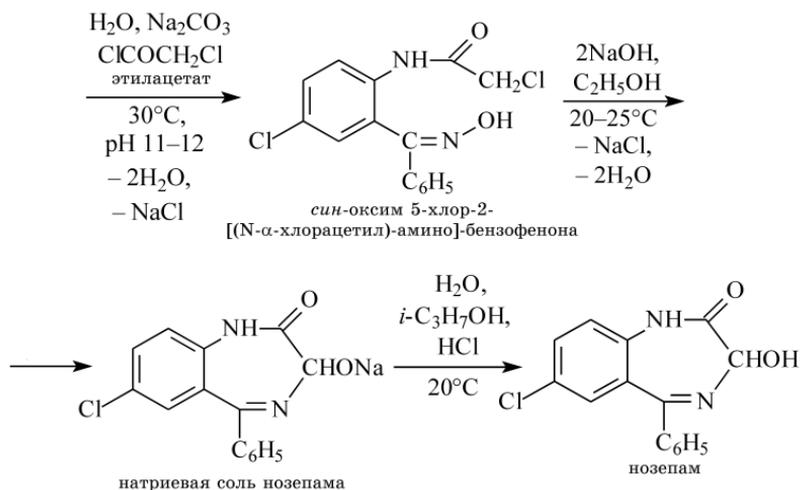
Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок, нерастворимый в воде, трудно в спирте.

В отечественной промышленности применяется оригинальный метод получения нозепама, позволяющий совместить производство сразу двух важных транквилизаторов этой группы — нозепама и хлосепада.

При этом первые две химические стадии их синтеза одинаковые — получение *син*-оксима 5-хлор-2-аминобензофенона и N-ацилирование его с образованием N-хлорацетильного производного. В синтезе нозепама N-ацилирование ведут модифицированным методом Шоттена — Баумана (в присутствии соды), а в синтезе хлосепада эту реакцию ведут в среде уксусной кислоты при нагревании, результатом чего является циклизация N-хлорацетильного производного с образованием хиназолиновой структуры.

Получение нозепама

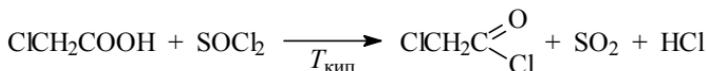




син-Оксим 2-амино-5-хлорбензофенона получают кипячением 5-хлор-2-аминобензофенона с гидроклоридом гидроксиламина в метаноле в присутствии едкого натра (pH 11–12). После охлаждения и нейтрализации реакционной массы водным раствором серной кислоты (до pH 7) продукт отфильтровывают, промывают теплой водой и сушат.

Полученный оксим *ацилируют* по Шоттену — Бауману в смеси воды и этилацетата в присутствии кальцинированной соды добавлением хлорацетилхлорида при 20°C. При завершении процесса величина pH должна быть 5,5–7. После отгонки влажного этилацетата массу разбавляют водой, осадок *син-оксима* 2-(N-хлорацетил)амино-5-хлорбензофенона отфильтровывают, промывают водным ИПС и сушат.

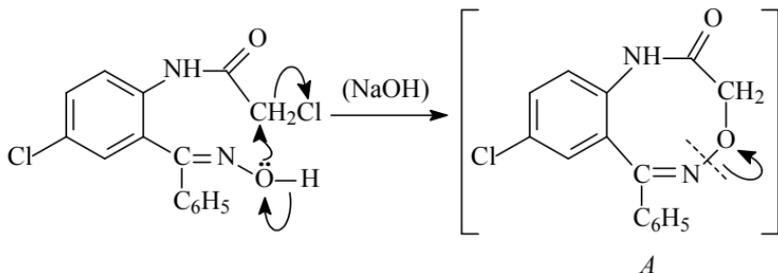
Хлорацетилхлорид получают кипячением хлоруксусной кислоты с хлористым тионилом в сухом этилацетате:



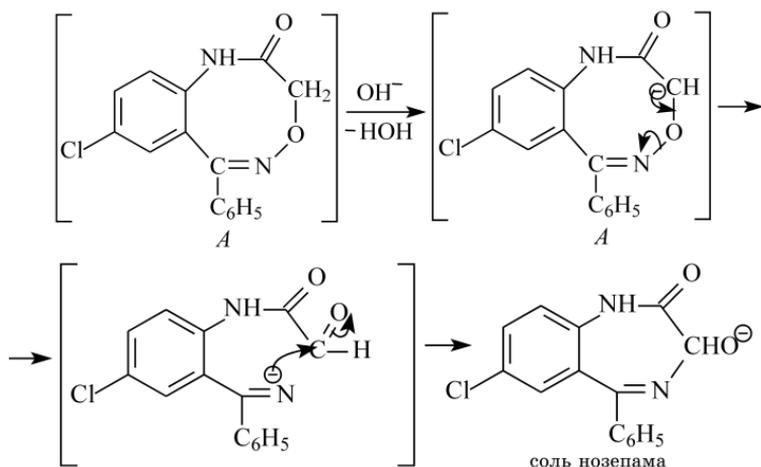
По окончании процесса растворитель и избыток тионилхлорида отгоняют, а остаток очищают фракционной перегонкой под вакуумом.

Натриевую соль нозепама получают *циклизацией N-хлор-ацетильного производного* в спиртовом растворе едкого натра при 20°C. После охлаждения массы рассолом и кристаллизации ее отфильтровывают.

Можно предположить, что циклизация соли нозепама идет через образование промежуточного неустойчивого 8-членного цикла (структура *A*) в результате внутримолекулярного *O*-алкилирования по гидроксилу оксима.



В сильнощелочной среде эта структура перегруппировывается в устойчивый 1,4-бензодиазепиновый цикл с разрывом *N*-*O*-связи и образованием новой *N*-*C*-связи:



Перегруппировке, вероятно, способствует повышенная кислотность *C*-*H*-связи метиленовой группы и повышенная нуклеофильность атомов азота и кислорода фрагмента =*N*-*O*.

Перегруппировка *A* может идти синхронно или с разрывом связи =*N*-*O*.

Вероятно, возможны и другие варианты перегруппировки.

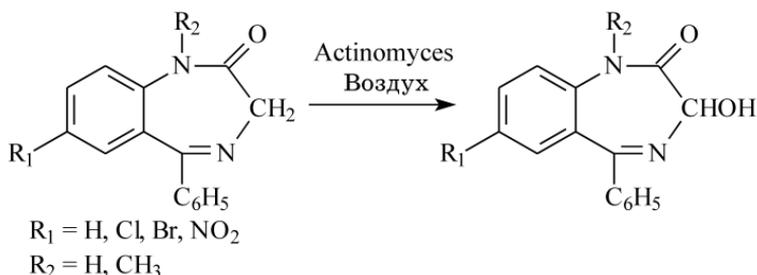
Нозепам выделяют из раствора натриевой соли в водном ИПС концентрированной соляной кислотой при 20°C с

последующей кристаллизацией при охлаждении рассолом, фильтрацией и промывкой осадка водой.

Очищают продукт перекристаллизацией из водного изопропилового спирта.

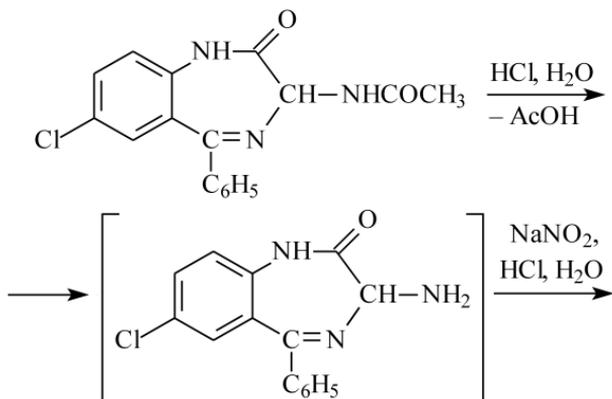
Выход нозепама составляет около 46% на исходный аминобензофенон.

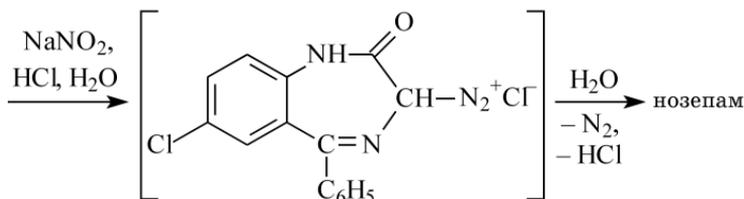
Следует отметить, что гидроксильную группу в 3-гидроксипроизводных 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она можно ввести прямым окислением метиленовой группы. При этом, несомненно, более перспективным является ферментативно-катализируемый синтез по схеме:



В перспективе возможна разработка комбинированного (химическо-микробиологического) синтеза нозепама из того же исходного сырья.

Описана схема синтеза нозепама из 2-амино-5-хлорбензофенона через промежуточный 7-хлор-3-ацетиламино-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-он, который после гидролиза ацетиламиногруппы с последующим диазотированием и разложением соли диазония превращают в нозепам по схеме:

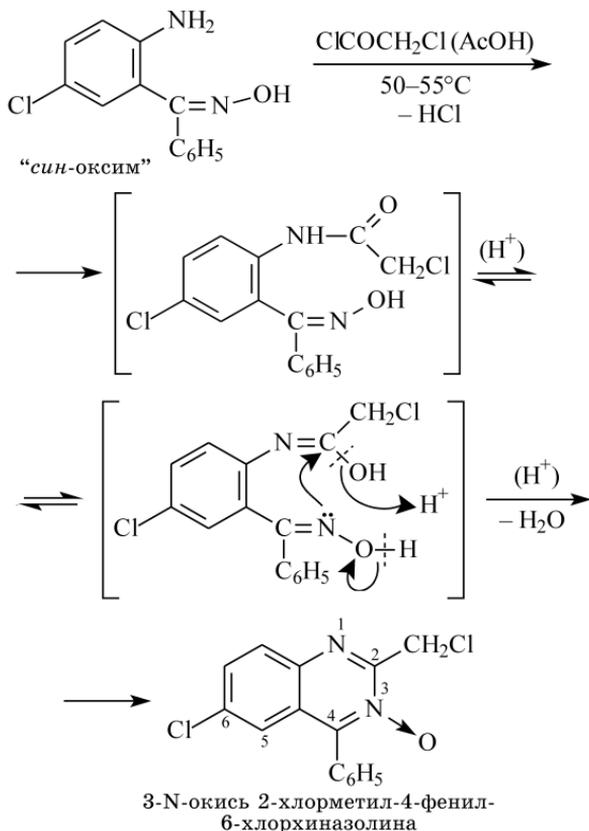




Однако эта схема представляется громоздкой, а исходное 3-ацетиламинопроизводное весьма труднодоступно.

Синтез хлозепида

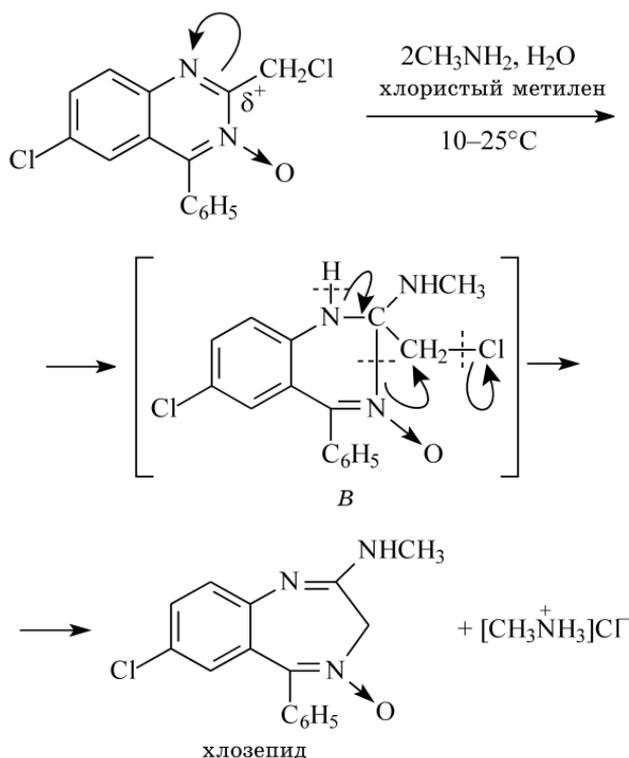
Хлозепид (элениум) получают из «син-оксима» конденсацией с хлорацетилхлоридом в среде уксусной кислоты:



Окончание процесса контролируют по отсутствию N-хлор-ацетильного производного методом ТСХ. По завершении

циклизации и образования 3-N-окиси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина влажную уксусную кислоту отгоняют под вакуумом и технический продукт растворяют в хлористом метиле.

При дальнейшей обработке N-окиси водным раствором метиламина при 10–25°C происходит перегруппировка с расширением 6-членного пиримидинового цикла до диазепинового, вероятно, с промежуточным образованием неустойчивого продукта нуклеофильного присоединения метиламина к двойной 1,2-связи хиначолина, т. е. продукта В по схеме:



Неустойчивая структура «1,2-дигидрохиназолина» (В) стабилизируется переалкилированием N-оксидного азота с образованием стабильного 1,4-бензодиазепина.

По окончании реакции в массу добавляют дополнительно хлористый метилен для растворения смолистых примесей, центрифугируют технический хлосепид, промывают его

хлористым метиленом и дистиллированной теплой водой. Очистку хлозепада осуществляют перекристаллизацией (с осветлением углем) из ИПС. Выход хлозепада на «син-оксим» составляет 56% от теоретического.

Производства нозепама и хлозепада являются примером рационального совмещения производств двух препаратов. Степень совмещения и комплексности может быть увеличена, если принять во внимание, что и другие препараты этой группы — сибазон, мезапам, лоразепам могут быть получены из того же исходного сырья — 5-хлор-2-аминобензофенона.

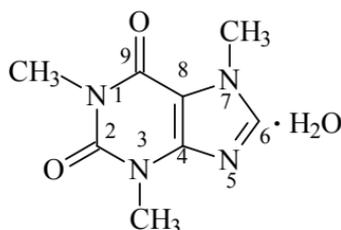
Контрольные вопросы

1. Бенздиазепины, изомерия, подходы к синтезу диазепинов и производных 2-аминобензофенона.
2. Приведите химическую схему промышленного получения нитразепама, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
3. Приведите химическую схему промышленного получения мезапама, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
4. Приведите химическую схему промышленного получения феназепама, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
5. Приведите химическую схему промышленного получения нозепама, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
6. Приведите химическую схему промышленного получения хлозепада, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

Глава 10

ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

Кофеин — 1,3,7-триметилксантин:

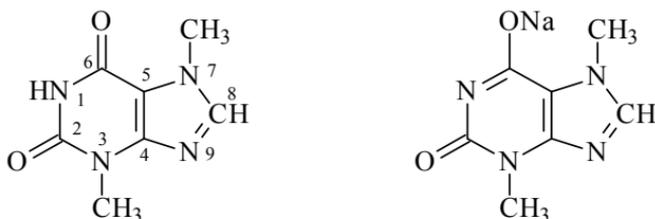


Алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1–2%), орехах кола. Получают также синтетическим путем.

По строению и фармакологическим свойствам кофеин близок к теобромину и теофиллину; все три алкалоида относятся к группе метилксантинов.

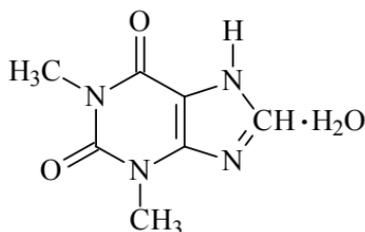
Из этих алкалоидов наиболее сильное возбуждающее влияние на ЦНС оказывает кофеин. Меньшее действие производит теофиллин, еще меньшее — теобромин; теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность и диурез, меньше действует теобромин, затем кофеин. В связи с этими различиями в силе действия кофеин используется преимущественно как стимулятор ЦНС, а теофиллин и теобромин — в качестве сердечно-сосудистых средств.

Кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает усталость и сонливость. Большие дозы, однако, могут привести к истощению нервных клеток. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических средств, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры.

Теобромин — 3,7-диметилксантин:

Алкалоид добывают из шелухи семян какао (*Semina Cacao*), а также получают синтетическим путем.

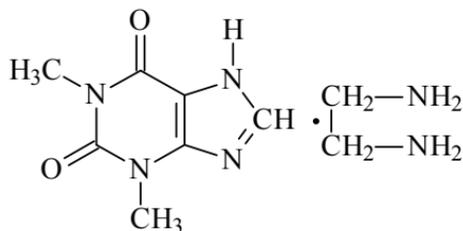
Применяют главным образом при слабо выраженных спазмах сосудов головного мозга, иногда при отеках вследствие сердечной и почечной недостаточности.

Теofilлин — 1,3-диметилксантин:

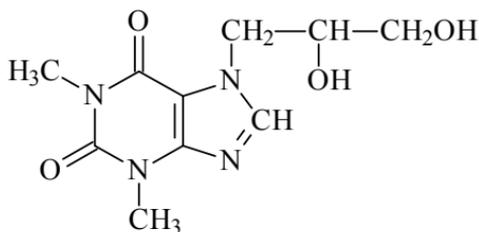
Алкалоид содержится в чайных листьях и в кофе. Получают также синтетическим путем.

Теofilлин в чистом виде используют в настоящее время ограниченно. В основном применяют как бронхолитическое средство, а также как умеренно действующее кардиотоническое и диуретическое средство при застойных явлениях сердечного и почечного происхождения.

Эуфилин — теofilлин с 1,2-этандиамином (этилендиамином). Содержание теofilлина составляет около 80%, этилендиамина — 20%:

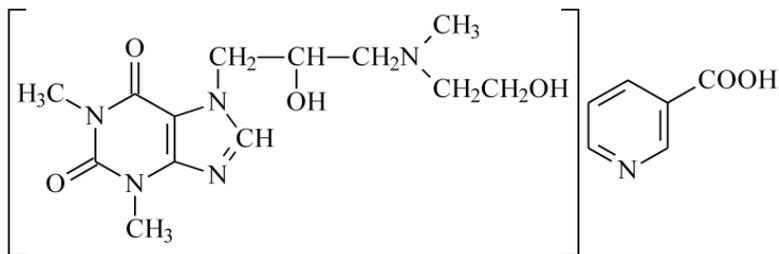


Дипрофиллин — 7-(2,3-дигидроксипропил)теофиллин:



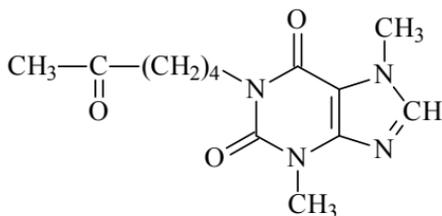
По фармакологическим свойствам близок к теофиллину и эуфиллину.

Ксантинола никотинат — 7-[2-гидрокси-3-N-метил-N-(2-гидроксиэтил)аминопропил]теофиллина никотинат:



Препарат сочетает свойства веществ группы теофиллина и никотиновой кислоты.

Пентоксифиллин — 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин, или 1-(5-оксогексил)теобромин:



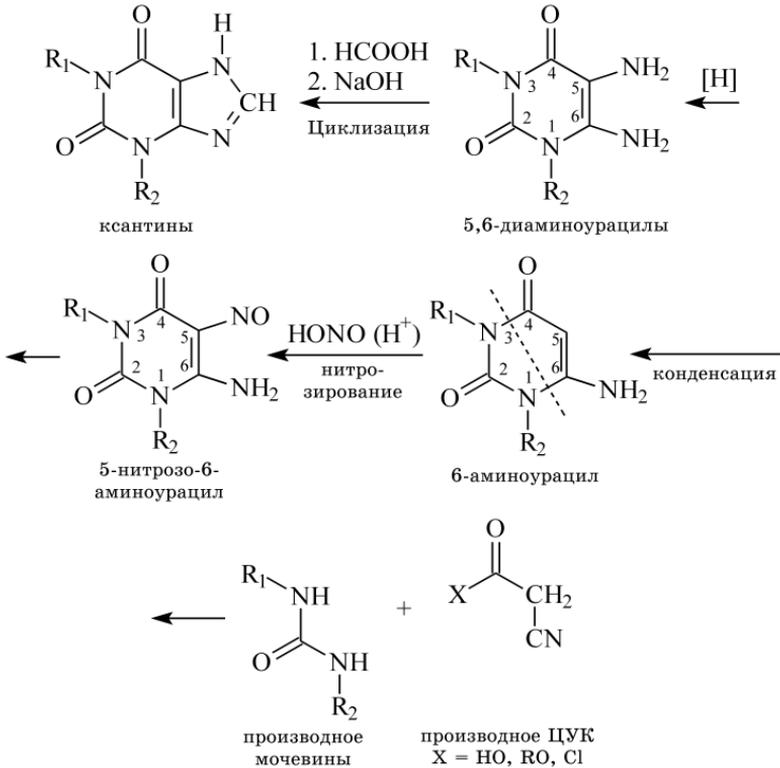
По химической структуре близок к теофиллину и теобромину.

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА

Так как природные растительные ресурсы не могут удовлетворить потребности в теобромине, теофиллине, их, как правило, производят химическим синтезом, обычно в

рамках комплексного производства кофеина, теобромина, теофиллина и других средств этого ряда.

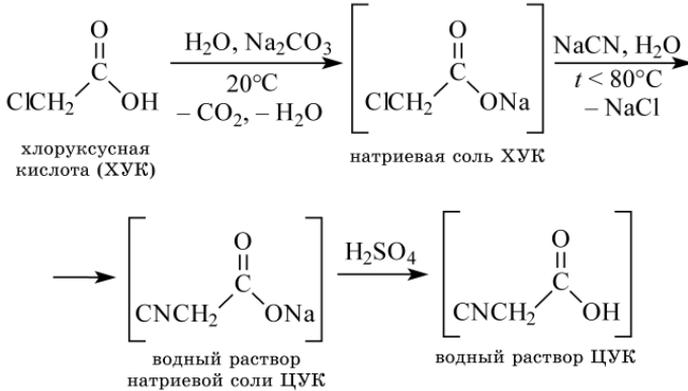
Стратегия синтеза пуринов (планирование от конечного продукта) может быть отображена следующей схемой:



Ключевым полупродуктом является производное урацила, а исходными продуктами — соответствующие производные мочевины и циануксусной кислоты. При этом возможны различные варианты, но в отечественной промышленности теобромин получают из метилмочевины и циануксусной кислоты (ЦУК), теофиллин — из 1,3-диметилмочевины и ЦУК.

Кроме того, теофиллин получают из побочного продукта производства теобромина (стадия цианацетилирования метилмочевины) с выходом на основную схему, а в рамках производства теобромина получают также некоторое количество кофеина. Другие синтетические производные пурина получают, как правило, из теобромина или теофиллина.

Получение теобромина

Стадия 1. Получение циануксусной кислоты (ЦУК).

Исходным сырьем является хлоруксусная кислота. На первой стадии проводят нуклеофильную замену галогена на CN-группу. Для этого растворяют хлоруксусную кислоту в водном растворе соды и при температуре не выше 80°C приливают водный раствор цианистого натрия. По окончании процесса проводят дегазацию раствора от HCN, для этого добавляют 50%-ную серную кислоту до pH 6,6 при 30°C и реакционную массу нагревают до 95°C. Выделяют циануксусную кислоту (ЦУК) добавлением 50%-ной серной кислоты до pH 1-3 при температуре не выше 30°C.

Выход циануксусной кислоты составляет 60% на хлоруксусную кислоту.

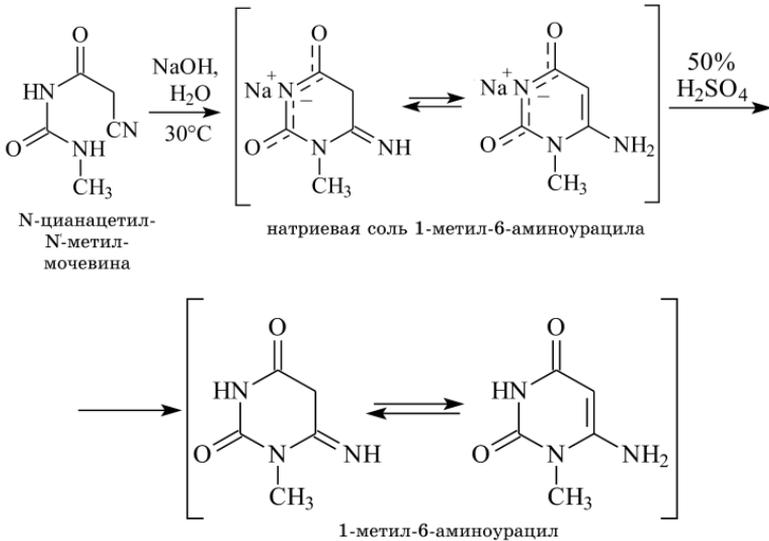
Стадия 2. Конденсация ЦУК с метилмочевинной.

В реактор загружают водные растворы ЦУК и метилмочевины и отгоняют воду до содержания влаги не более 1,3%. К остатку добавляют уксусный ангидрид и проводят

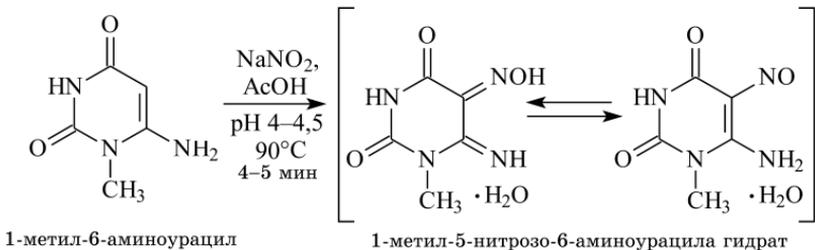
N-цианацетилирование при 70°C. Затем влажную уксусную кислоту с избытком уксусного ангидрида отгоняют при 65°C под вакуумом и, после разбавления реакционной массы водой, целевой продукт отфильтровывают и промывают водой.

Выход продукта на стадии 80%. Фильтрат, содержащий побочный продукт с небольшим содержанием целевого, передают на производство теофиллина.

Стадия 3. Циклизация и нитрозирование.

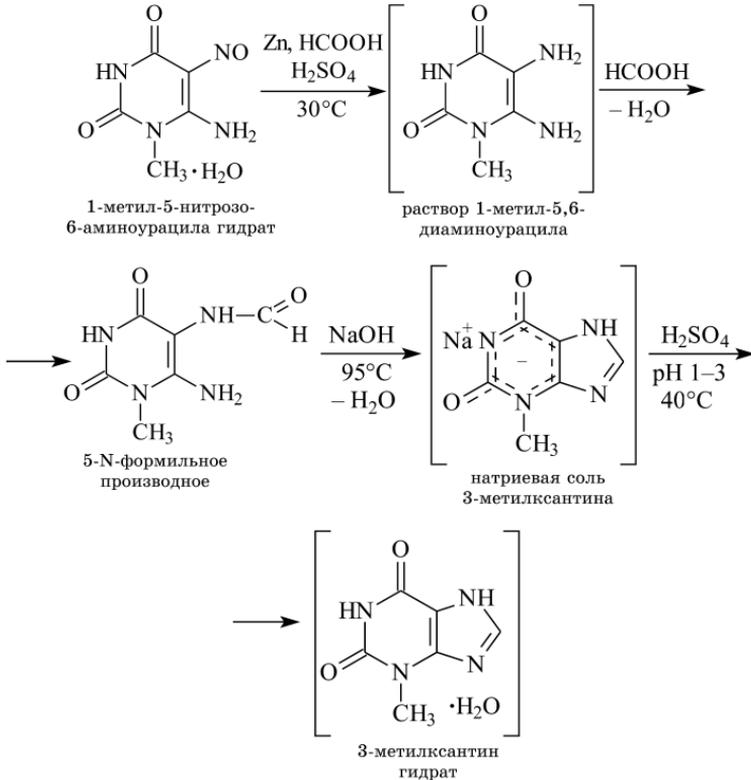


Циклизацию сим-цианацетилметилмочевины ведут в растворе едкого натра при температуре 30°C. Полученный раствор натриевой соли подкисляют 50%-ной серной кислотой до pH 5,5–6, выпавший осадок растворяют нагреванием смеси до 90°C, и горячий водный раствор 1-метил-6-аминоурацила передают на нитрозирование.



Нитрозирование ведут в уксусной кислоте (рН 4–4,5) при 90°C в течение 4–5 мин. Выпавший пурпурно-красный осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход «нитрозопроизводного» до 92% на *сим*-цианоацетилметилмочевину.

Стадия 4. Получение 3-метилксантина гидрата.



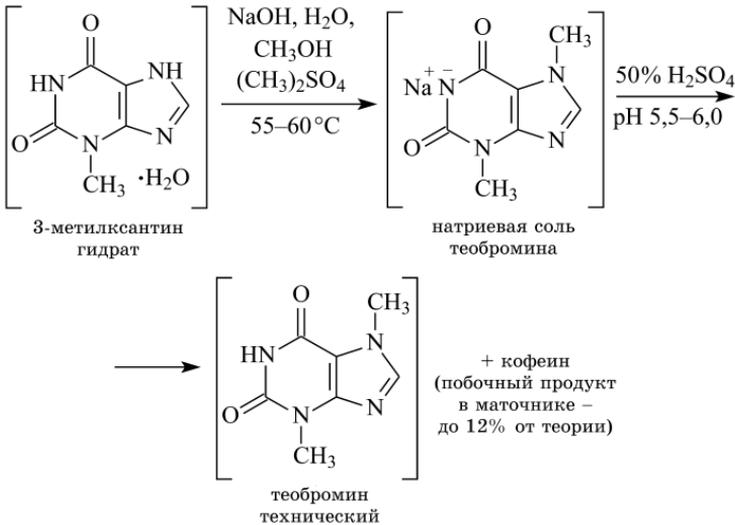
Для *восстановления* «нитрозопроизводного» его суспендируют в 86%-ной муравьиной кислоте и при 30°C порциями прибавляют цинковый порошок и 58%-ную серную кислоту до обесцвечивания реакционной массы.

Для завершения восстановления и *формилирования* реакционную массу нагревают до 72°C, отгоняют воду с муравьиной кислотой под вакуумом (5–7% HCOOH), остаток разбавляют водой и выпавший осадок 5-N-формильного производного отфильтровывают и промывают водой.

К осадку 5-N-формильного производного добавляют 40%-ный водный раствор NaOH до рН 7. Полученный раствор

осветляют углем при 80°C, подщелачивают до pH 9, нагревают до 95°C и ведут *циклизацию* 3-метилксантина. Затем реакционную массу подкисляют 58%-ной серной кислотой до pH 1–3 и кристаллизуют 3-метилксантина гидрат при 40°C. Осадок отфильтровывают в горячем виде, промывают водой и передают на метилирование.

Стадия 5. Метилирование.



Метилирование 3-метилксантина ведут при pH не выше 8, приливая одновременно диметилсульфат (ДМС) и раствор гидроксида натрия в воде (при pH выше 8 образуется много кофеина, так как увеличивается концентрация N₁-аниона). Избыток ДМС разлагают 25%-ным аммиаком при 60°C и добавляют 50%-ную серную кислоту до pH 5,5–6. Осадок теобромина отфильтровывают, промывают теплой (30°C) водой. Маточник передают на выделение кофеина.

Теобромин технический очищают переосаждением из водного раствора NaOH, с осветлением дитионитом натрия и углем. Продукт осаждают уксусной кислотой при pH 5,5–6.

Выход фармакопейного теобромина около 70% на 3-метилксантин или 32% в пересчете на хлоруксусную кислоту.

Маточник стадии технического теобромина и промывные воды передают на выделение кофеина совместно с маточниками из производства кофеина из теофиллина.

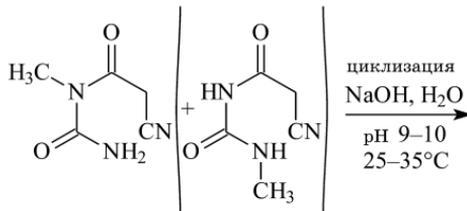
Серьезным недостатком производства теобромина является использование цинка на стадии восстановления из-за

необходимости утилизации его отходов. Для его устранения разработан каталитический метод восстановления нитрозоаминоурацила водородом в воде при 50°C и давлении до $0,25\text{--}0,3$ МПа (катализаторы — никель Ренея, палладий на сульфате бария). Однако он был внедрен лишь в производстве теофиллина из-за некоторых проблем с качеством теобромина.

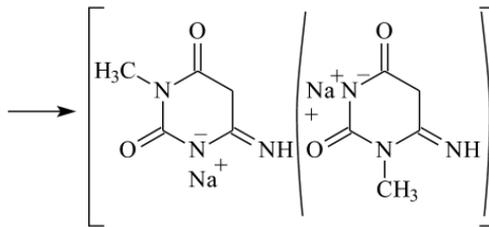
Получение теофиллина

В отечественной промышленности теофиллин получали:

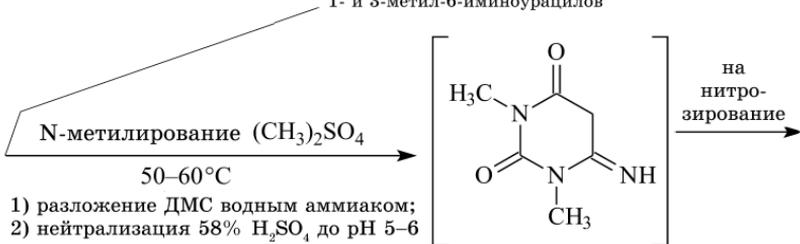
1) используя отход производства теобромина — побочный продукт стадии цианацетилирования метилмочевины (ММ):



маточный раствор со стадии
цианацетилирования ММ



раствор натриевых солей
1- и 3-метил-6-иминоурацилов

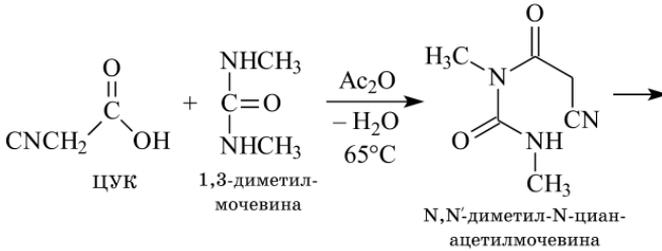


- 1) разложение ДМС водным аммиаком;
2) нейтрализация 58% H_2SO_4 до pH 5-6

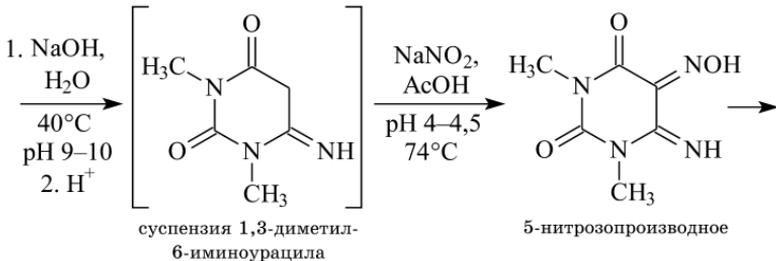
1,1-диметил-6-иминоурацил

Полученную массу передают на нитрозирование по схеме основного производства теофиллина, приведенной ниже;

2) из 1,3-диметилмочевины и ЦУК, по схеме производства теобрмина:

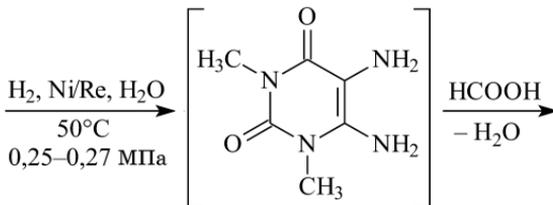


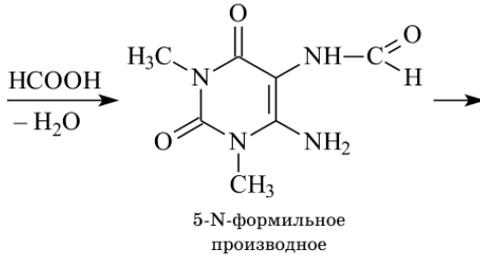
N-цианацетилирование *сим*-диметилмочевины ведут с отгонкой уксусной кислоты, воды и уксусного ангидрида при 65°C под вакуумом. Образовавшуюся реакцию массу разбавляют водой, и осадок продукта отфильтровывают. Выход до 95%.



N,N'-Диметил-N-цианацетилмочевину циклизуют в водно-щелочном растворе при pH 9–10 и температуре около 40°C. По окончании процесса проводят нейтрализацию до pH 5–6.

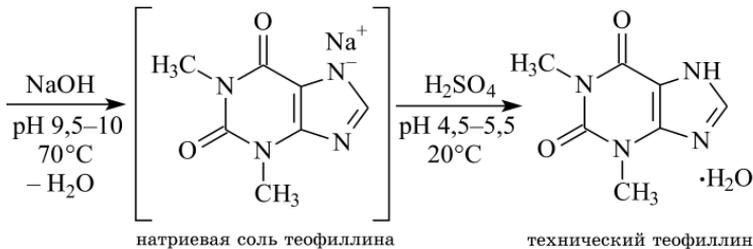
Для нитрозирования суспензию 1,3-диметил-6-иминоурацила смешивают с раствором нитрита натрия в воде и добавляют уксусную кислоту (или 58%-ную серную кислоту) до pH 4–4,5 при 74°C. Выпавший осадок пурпурно-красного цвета отфильтровывают и промывают водой. Выход продукта до 95%, считая на иминопроизводное, или 88% на ЦУК.





Нитрозосоединение восстанавливают водородом в присутствии никеля Ренея. По окончании реакции реакционную массу фильтруют на друк-филт্রে и передают в реактор с 88%-ной муравьиной кислотой на формилирование.

Процесс формилирования ведут при 70°C с отгонкой воды под вакуумом; затем массу разбавляют водой и фильтруют 5-N-формильное производное. Выход продукта 84%, считая на диаминопроизводное, или 74% на ЦУК.



N-Формильное производное циклизуют добавлением раствора гидроксида натрия в воде до pH 9,5–10 при 70°C.

Теофиллин выделяют из реакционной массы, подкислением ее 50%-ной серной кислотой до pH 4,5–5, кристаллизуют при 20°C, фильтруют и промывают водой.

Очистка теофиллина проводится перекристаллизацией из дистиллированной воды, с обработкой активированным углем и дитионитом натрия. Выход на N-формильное производное составляет 74% или в пересчете на ЦУК до 56%.

Полученный теофиллин далее применяется в производстве кофеина, эуфиллина, дипрофиллина и ксантинола никотината.

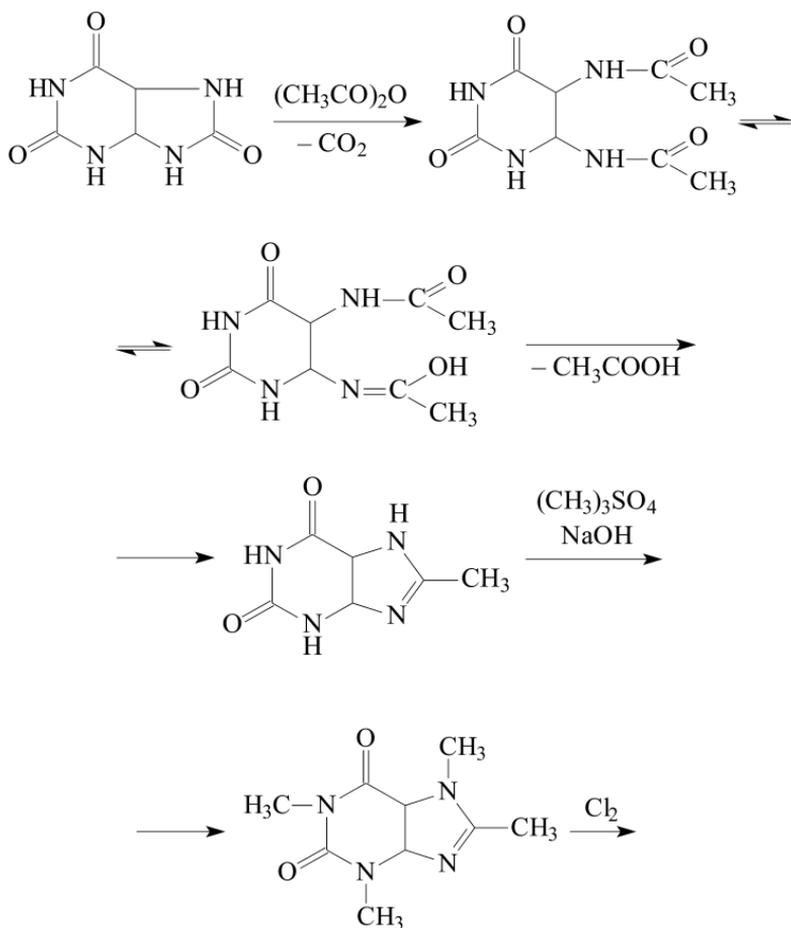
Получение кофеина

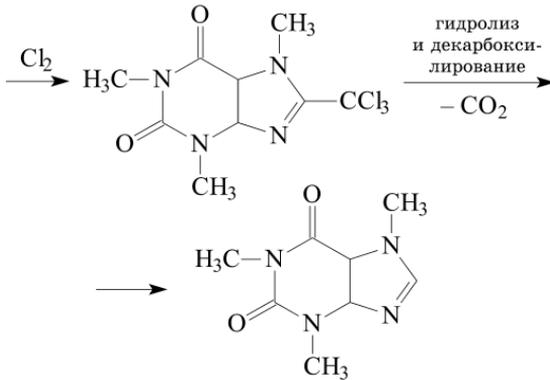
Наряду с выделением кофеина из отходов чайного производства и низкосортных кофейных зерен, его синтезируют в промышленном масштабе из мочевой кислоты

(2,6,8-триоксипурина), которую, в свою очередь, выделяют из птичьего помета.

Взаимодействием мочевой кислоты с уксусным ангидридом, в результате сложного химического процесса, гидроксильную группу имидазольного цикла мочевой кислоты замещают на метильную.

Полученный 8-метилксантин алкилируют диметилсульфатом по всем атомам азота с образованием тетраметилксантина. Для удаления метильной группы в положении 8, ее селективно исчерпывающе хлорируют, трихлорметильное производное гидролизуют и образовавшуюся карбоновую кислоту декарбоксилируют.

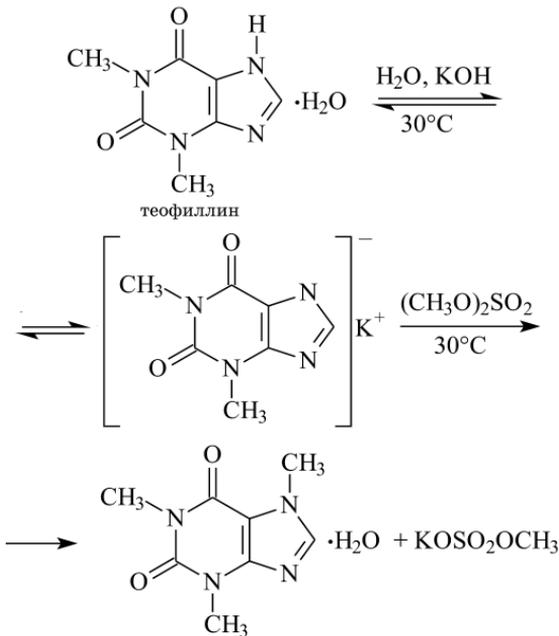




Однако полусинтетический метод производства кофеина из природной мочевой кислоты ограничен труднодоступностью и высокой стоимостью исходного сырья.

Современные потребности в кофеине могут быть удовлетворены только промышленным химическим синтезом.

Наиболее простым способом получения кофеина является метилирование фармакопейного теофиллина (1,3-диметилксантина гидрата) диметилсульфатом в водном растворе едкого кали по следующей химической схеме:



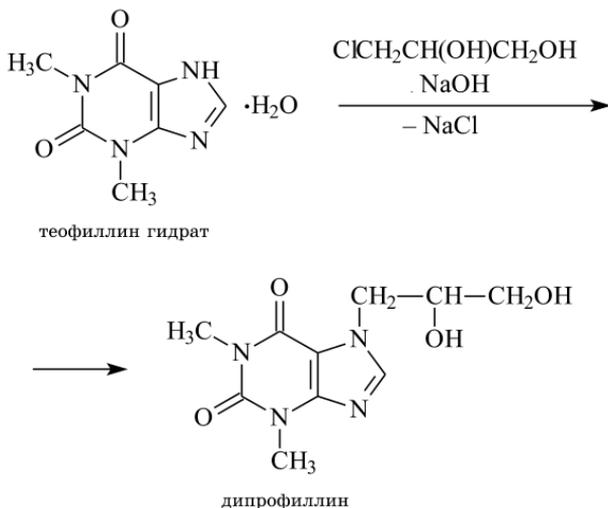
вор, содержащий кофеин, направляют на переработку для извлечения кофеина.

Обработка маточников и промывных вод производства кофеина и теобромина производится по следующей схеме:

- смешение маточников, их усреднение и корректировка pH до 5–5,5 (концентрация кофеина в усредненных маточниках около 18–20 г/л);
- частичное «упаривание» растворов;
- экстракция кофеина ДХЭ на непрерывной экстракционной колонне с пульсирующими тарелками, противоточного типа, до остаточной концентрации кофеина не более 3 г/л;
- отгонка ДХЭ на РПИ;
- отгонка остатков ДХЭ с водяным паром при 100°C;
- обработка водной суспензии небольшим количеством цинкового порошка и 58%-ной серной кислоты, при нагревании;
- фильтрование и промывка водой (в горячем виде);
- кристаллизация кофеина при 10°C;
- центрифугирование и промывка осадка охлажденной водой.

Выход технического кофеина составил 82% от теории, считая на кофеин в маточниках. Далее его передают на очистку перекристаллизацией из воды.

Синтез дипрофиллина



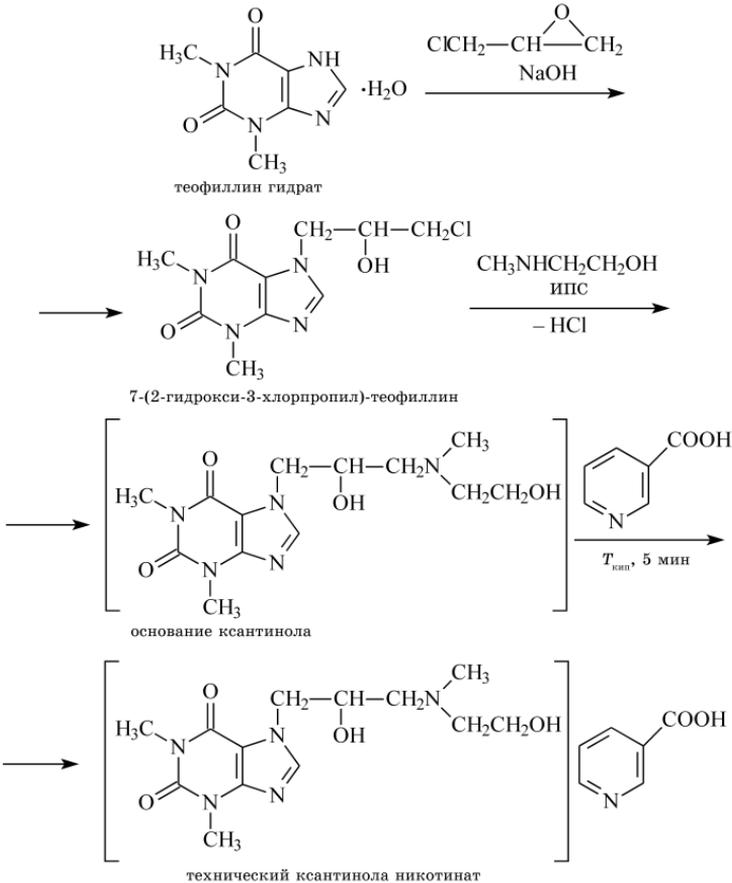
Дипрофиллин получают N-алкилированием теофиллина 3-хлор-1,2-пропандиолом.

Теофиллина гидрат растворяют в 6,5%-ном водном растворе гидроксида натрия при 60°C, сливают 3-хлор-1,2-пропандиол и смесь нагревают при 90°C 2–3 ч (до pH 7). Конец реакции определяют по отсутствию теофиллина. Полностью отгоняют воду (в конце — с бензолом) и остаток кристаллизуют из спирта (до 2–3 раз).

Выход около 56% от теории.

Синтез ксантинола никотината

Ксантинола никотинат получают из теофиллина гидрата, используя эпихлоргидрин (3-хлор-1,2-эпоксипропан).



Теофиллина гидрат растворяют в воде с небольшим количеством 4% -ного раствора гидроксида натрия при 60°C и сливают эпихлоргидрин при 60°C. Реакционную массу охлаждают, продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход продукта до 86%.

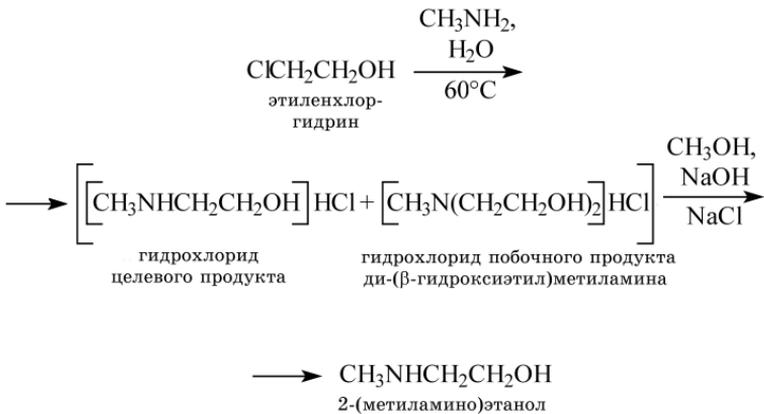
Осадок растворяют в ИПС, добавляют 2-(метиламино)-этанол и добавляют концентрированный раствор гидроксида натрия до pH 8–9. Смесь нагревают до кипения, выдерживают 1 ч и осветляют активированным углем при 80°C.

К раствору основания ксантинола в ИПС загружают никотиновую кислоту (1:1 моль/моль) и кипятят 5 мин. Затем продукт кристаллизуют при 6°C в течение 3 ч, отфильтровывают и промывают охлажденным ИПС.

Фармакопейный продукт получают перекристаллизацией технического ксантинола никотината из ИПС, с обработкой углем. Продукт кристаллизуют при 6°C, отфильтровывают, промывают охлажденным ИПС и сушат.

Выход ксантинола фармакопейного 72%, считая на технический продукт, или 62% на теофиллин фармакопейный.

В рамках производства получают также 2-(метиламино)-этанол из этиленхлоргидрина и метиламина по схеме:



Гидроксиэтирование ведут в герметичном реакторе, добавляя к этиленхлоргидрину 33% -ный водный раствор метиламина при 60°C, после чего реакционную массу «упаривают» досуха. Осадок растворяют в 20% -ном растворе гидроксида натрия в метаноле, выпавшие соли отфильтровывают, и фильтрат «разгоняют» под вакуумом с

применением насадочной колонны. Основную фракцию отбирают при температуре паров 60–96 °С при 5 мм рт. ст. Выход 33–38% на этиленхлоргидрин.

Контрольные вопросы

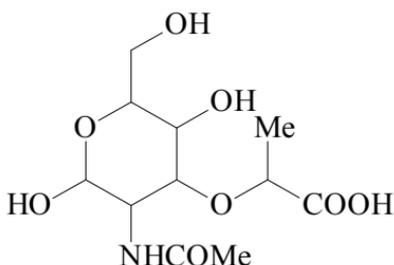
1. Приведите химическую схему промышленного получения теобромина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему синтез ЦУК осуществляют в водном растворе соды? Какой изомер «нитропроизводного» отвечает за его окраску? Недостатки метода и их устранение.
2. Приведите химические схемы промышленного получения теофиллина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
3. Приведите химическую схему промышленного получения кофеина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Технология выделения кофеина из маточников производств кофеина, теофиллина и теобромина.
4. Приведите химические схемы промышленного получения дипрофиллина и ксантинола никотината, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

Глава 11

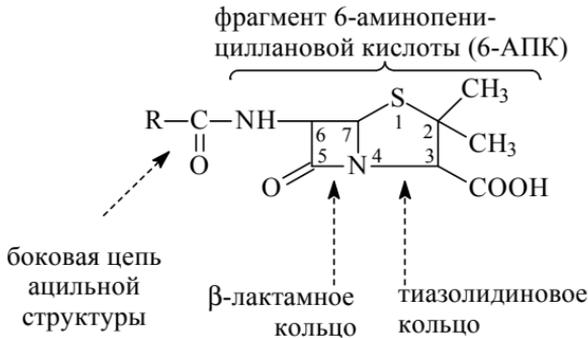
ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНА

Пенициллин является антимикробным веществом, продуцируемым различными видами плесневого гриба пенициллиума (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium notatum* и др.). В результате жизнедеятельности этих грибов образуются различные виды пенициллина.

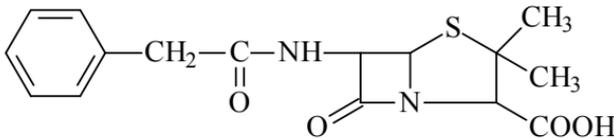
Пенициллины оказывают выраженный эффект в отношении растущих микроорганизмов (бактерицидное действие), они поражают бактерии в фазе роста, ослабляя их клеточные стенки, а учитывая, что для бактерий характерно необычайно высокое внутреннее давление, это приводит к разрыву клеточной стенки и уничтожению бактерии. Следует отметить, что бактерии резко отличаются от всех живых организмов, в частности, необычным составом клеточных стенок, основным компонентом которых является ацетилмурамовая кислота.



Структура пенициллинов в общем виде отвечает следующей формуле:



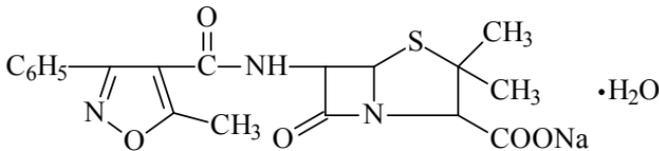
Родоначальником ряда является природный бензилпенициллин.



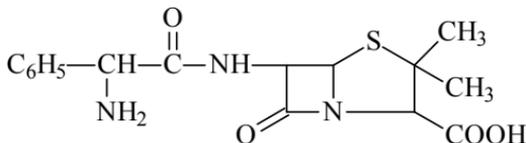
Он же является наиболее активным в ряду. Его применяют в виде солей (калиевой, натриевой, новокаиновой, N,N-дибензилэтилендиаминовой).

Типичными представителями полусинтетических пеницилинов являются:

- **оксациллина натриевая соль (моногидрат)** — натриевая соль 3-фенил-5-метил-4-изоксазолилпенициллина моногидрат (6-АПК, ацилированная 3-фенил-5-метил-4-изоксазолкарбоновой кислотой):



- **ампициллин** — 6-(D(-)- α -аминофенилацетоамидо)пенициллановая кислота (6-АПК, ацилированная D(-)- α -фенилглицином):

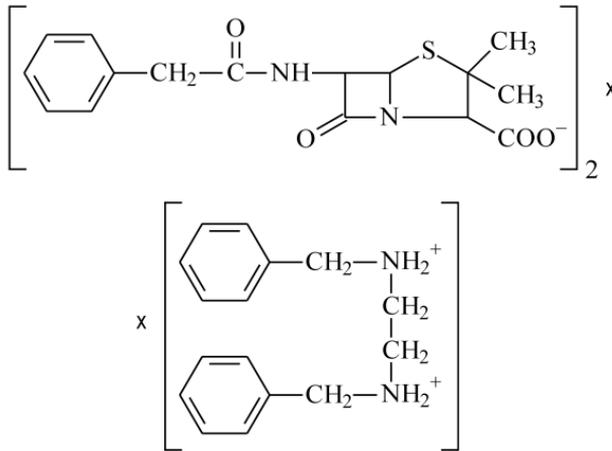


Применяется в виде кислотной формы, тригидрата и натриевой соли.

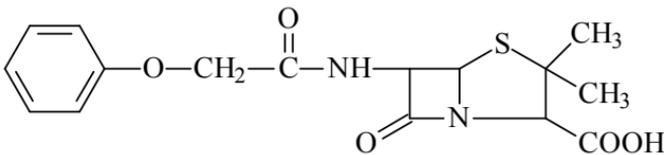
Широко применяются также комбинированные препараты указанных антибиотиков — смесь ампициллина тригидрата и оксациллина натриевой соли или их натриевых солей.

Из других, наиболее важных в истекшие годы следует отметить:

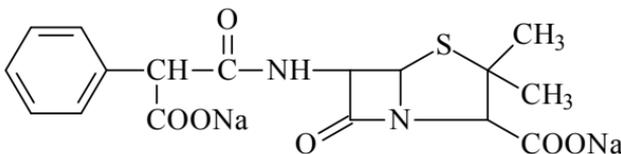
- **бициллин** — N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина:



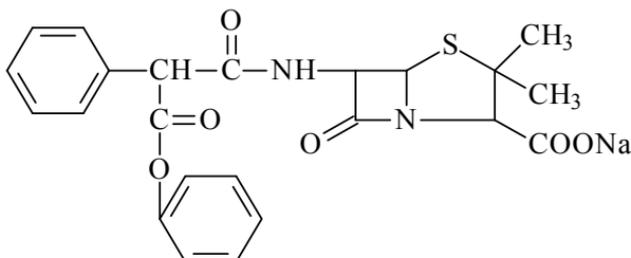
- **феноксиметилпенициллин** — 6-(N-феноксиацетиламино)пенициллановая кислота:



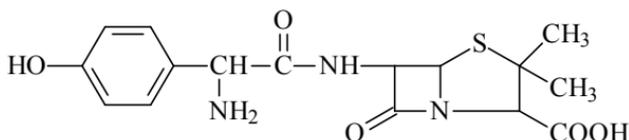
- **карбенициллина динатриевая соль** — натриевая соль 6-(2-карбоксо-2-фенилэтанойламино)пенициллановой кислоты:



- **карфециллин** — фениловый эфир карбенициллина, натриевая соль 6-(2-феноксикарбонил-2-фенилэтанойл-амино)пенициллановой кислоты:



- **амоксициллин** — 6-(2-амино-2-*n*-гидроксифенилэтанойламино)пенициллановая кислота:



ОБЩИЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Все пенициллины представляют собой N-ацилпроизводные 6-АПК, поэтому их синтез сводится к N-ацилированию 6-аминопенициллановой кислоты. 6-АПК малоустойчивое соединение и легко раскрывает β -лактамный цикл, поэтому ацилирование ее необходимо проводить в мягких условиях, исключающих возможность гидролитического разложения 6-АПК. В связи с этим в производстве используются активные ацилирующие агенты: хлорангидриды соответствующих карбоновых кислот (например, в производстве оксациллина) или смешанные ангидриды (например, в производстве ампициллина используется смешанный ангидрид производного *D*(-)- α -фенилглицина и монометилового эфира угольной кислоты).

Общая структура производства полусинтетических антибиотиков включает следующие стадии.

Стадия 1. Получение 6-АПК.

6-АПК получают кислотным или ферментативным гидролизом природного бензилпенициллина в условиях, исключающих разрушение β -лактамного цикла. Она является

исходным сырьем в производстве полусинтетических пенициллинов на предприятиях по химическому синтезу лекарственных субстанций и закупается на предприятиях биотехнологического профиля.

Стадия 2. Получение ацилирующих агентов из соответствующих карбоновых кислот.

Стадия 3. Получение целевых продуктов N-ацилированием 6-АПК соответствующими ацилирующими агентами.

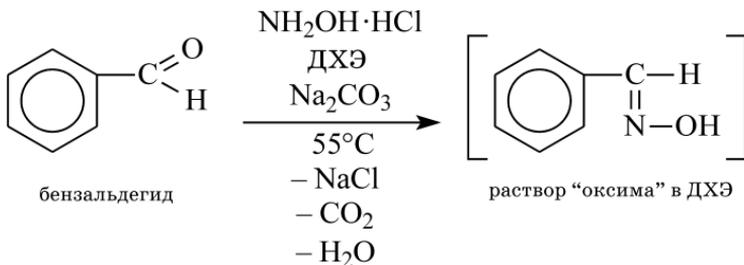
Кроме этих основных стадий возможен ряд дополнительных химических стадий, связанных с необходимостью предварительной защиты аминогрупп и последующего снятия защитной функции (например, в производстве ампициллина) или связанных с необходимостью последующей химической модификации полученных после N-ацилирования соединений с целью построения конечной требуемой химической структуры (в производстве азлоциллина, карфециллина и др.).

Получение оксациллина натриевой соли

Метод, применяемый в отечественной промышленности, включает синтез 3-фенил-5-метил-4-изоксазолкарбоновой кислоты и ее хлорангидрида и последующее N-ацилирование 6-АПК с получением оксациллина натриевой соли. Технический продукт очищают, осаждая в виде кислоты с последующим получением натриевой соли. Описан метод прямого «высаливания» натриевой соли фармакопейного качества раствором хлористого натрия.

Технологическая схема производства

Стадия 1. Получение оксима бензальдегида.

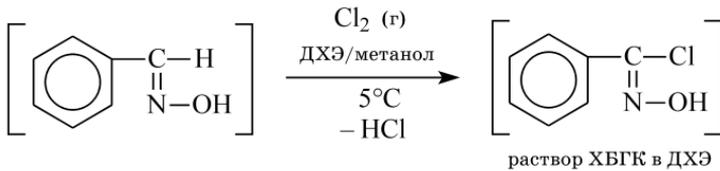


Оксим бензальдегида получают нагреванием бензальдегида с гидрохлоридом гидросиламина в присутствии каль-

цинированной соды в небольшом количестве 1,2-дихлорэтана. Выход продукта около 94%.

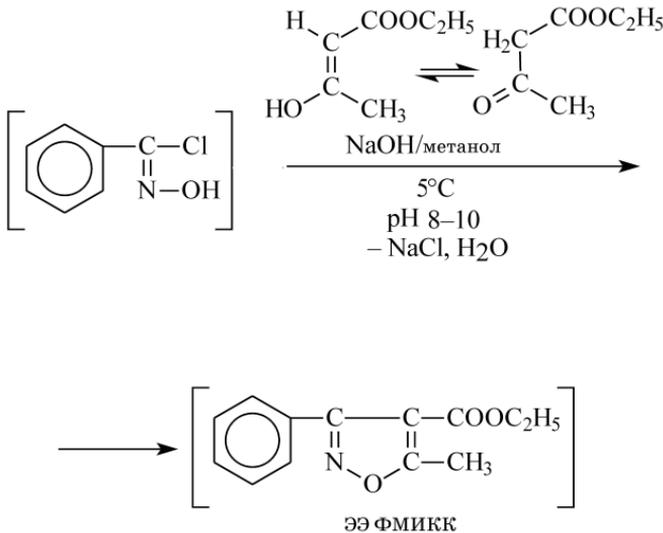
Стадия 2. Хлорирование бензальдегида.

Дихлорэтановый раствор оксима разбавляют метанолом, охлаждают и хлорируют в реакторе-хлораторе газообразным хлором, подаваемым по барботеру, при 0°C в течение 8 ч.



После прекращения выделения хлороводорода (окончания хлорирования) остатки хлора и хлороводорода «отдувают» азотом. Затем массу сливают в охлаждаемую делительную воронку на воду при температуре не выше 5°C, перемешивают, отстаивают и отделяют дихлорэтановый слой. Водно-метанольный слой дополнительно дважды экстрагируют дихлорэтаном. Объединенный дихлорэтановый раствор хлорида бензгидроксамовой кислоты (ХБГК) трижды промывают водой и передают на стадию циклизации. Выход продукта 71%.

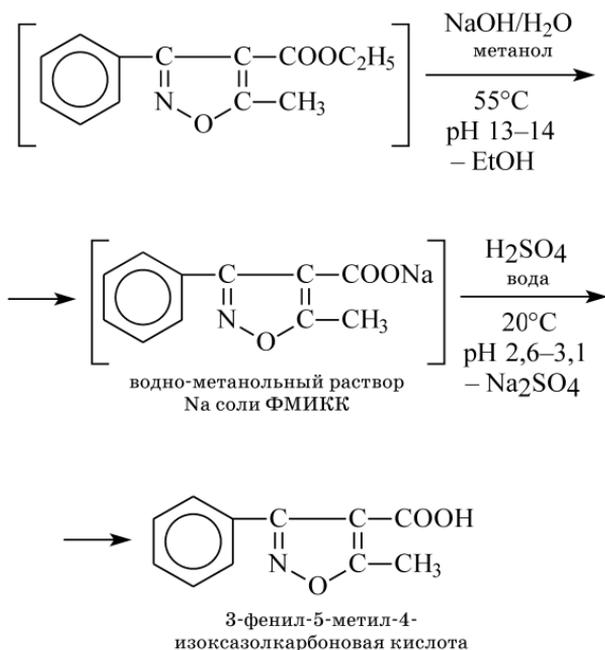
Стадия 3. Циклизация изоксазолового цикла.



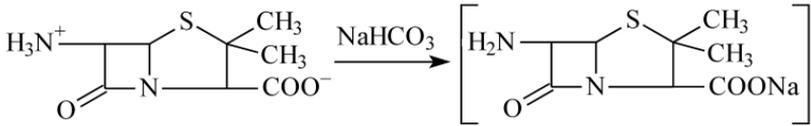
В реактор сливают дихлорэтановый раствор ХБГК, а затем при температуре 0°C загружают ацетоуксусный эфир. Смесь охлаждают до -5°C и порциями при температуре не выше 5°C и pH 7,3–7,5 сливают раствор едкого натра в метаноле, контролируя величину pH после каждой порции. После загрузки всей щелочи величина pH не должна превышать 11.

Дихлорэтановый слой, содержащий этиловый эфир 3-фенил-5-метил-4-изоксазолкарбоновой кислоты (этиловый эфир ФМИКК), отделяют от водного и передают на стадию щелочного гидролиза.

Стадия 4. Щелочной гидролиз этилового эфира ФМИКК.



Эфир ФМИКК гидролизуют водно-метанольным раствором щелочи при 55°C . После окончания реакции водный раствор натриевой соли кислоты отделяют от дихлорэтанового слоя, обрабатывают активированным углем, фильтруют от угля и 3-фенил-5-метил-4-изоксазолкарбоновую кислоту осаждают раствором серной кислоты при pH 2,3–3,1 и температуре 20°C . Полупродукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход продукта 45% на исходный бензальдегид.



Ацилирование 6-АПК ведут видоизмененным методом Шоттена — Баумана, добавлением хлорангидрида ФМИКК при температуре 20°C. Полученную массу экстрагируют бутилацетатом для извлечения остатков хлорангидрида и других растворимых в нем примесей. Водный раствор натриевой соли осветляют углем, фильтруют от угля и передают на выделение продукта.

Из водного раствора *продукт выделяют* 10%-ным водным раствором серной кислоты в среде бутилацетата. После отстаивания реакционной массы бутилацетатный раствор оксациллин-кислоты отделяют, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют на друк-фильтре и передают на осаждение натриевой соли. Осаждение ведут в бутилацетате при 0°C ацетатом натрия.

Осадок оксациллина натриевой соли отфильтровывают на друк-фильтре, промывают бутилацетатом, затем ацетоном и сушат.

Выход оксациллина натриевой соли составляет до 76%, считая на 6-АПК, или до 65%, считая на 3-фенил-5-метил-4-изоксазолкарбоную кислоту, или 23%, считая на исходное сырье первой стадии — бензальдегид.

Возможен и более простой способ выделения натриевой соли оксациллина, согласно которому к полученному после N-ацилирования 6-АПК и «осветленному» раствору натриевой соли оксациллина добавляют теплый насыщенный раствор хлористого натрия, небольшое количество дихлорэтана и затравку оксациллина натриевой соли для начала кристаллизации. Продукт кристаллизуют при 25°C, центрифугируют, промывают ацетоном и дополнительно замачивают в ацетоне. После отжима от ацетона продукт сушат в сушилке кипящего слоя при температуре греющей воды не более 60°C.

Выход фармакопейного продукта около 80% на хлорангидрид ФМИКК, 78% на ФМИКК или 41% на бензальдегид.

Приведенная схема синтеза полусинтетических пенициллинов на примере оксациллина натриевой соли является типовой и применяется в производстве других субстанций с использованием хлорангидридов соответствующих

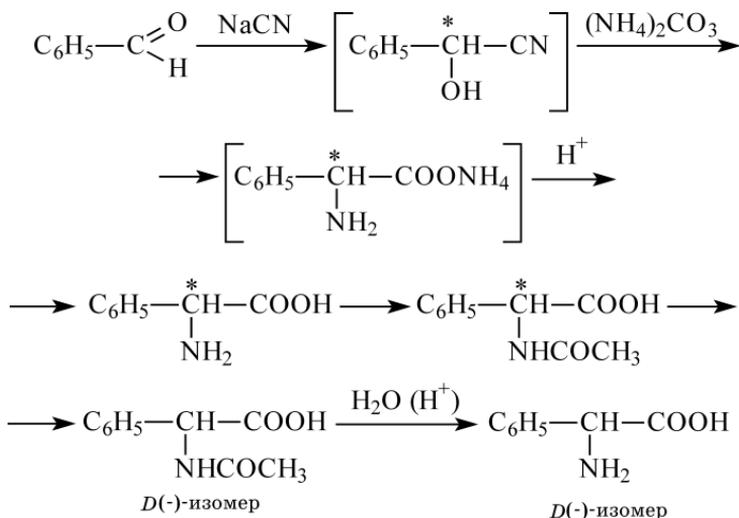
карбоновых кислот и 6-АПК (например, метациллина, карбенициллина, клоксациллина и диклоксациллина, карфенициллина и др.).

Однако, в синтезе ряда других полусинтетических пенициллинов (ампициллина, карфенициллина) предложены другие схемы N-ацилирования. Рассмотрим их на примере производства ампициллина.

Получение ампициллина

Синтез ампициллина в нашей стране был освоен в конце 1960-х гг. Однако промышленное производство *D(-)*-фенилглицина, необходимого для получения нужного для страны количества ампициллина, появилось только в середине 1970-х гг., где *D*-изомер получали химическим или ферментативным расщеплением рацемата.

Рацемат фенилглицина синтезируют классическим циангидриновым методом из бензальдегида, цианида натрия и карбоната аммония по схеме:



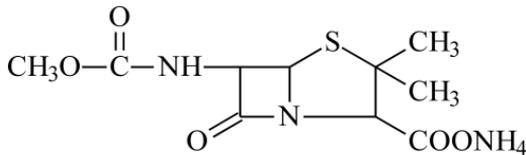
Рацемат фенилглицина ацетируют и расщепляют на антиподы. Полученный *N*-ацетил-*D(-)*-фенилглицин гидролизуют нагреванием с соляной кислотой с выделением свободного *D(-)*-фенилглицина. Выход продукта 35%.

Позже была предложена более эффективная схема получения *D(-)*-фенилглицина (А. С. Мезенцев и сотр., 1981),



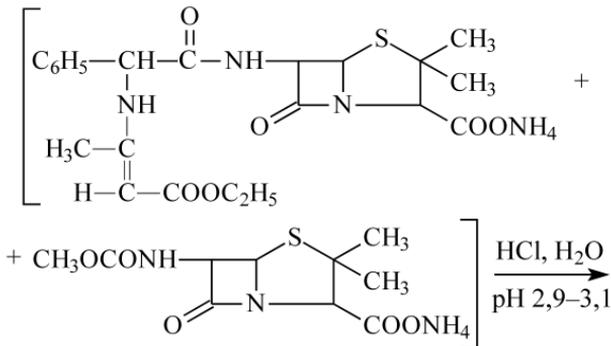
Выделяющийся метилгидрокарбонат сразу же разлагается с образованием «нейтральных» в отношении целевого продукта соединений — метанола и оксида углерода (IV).

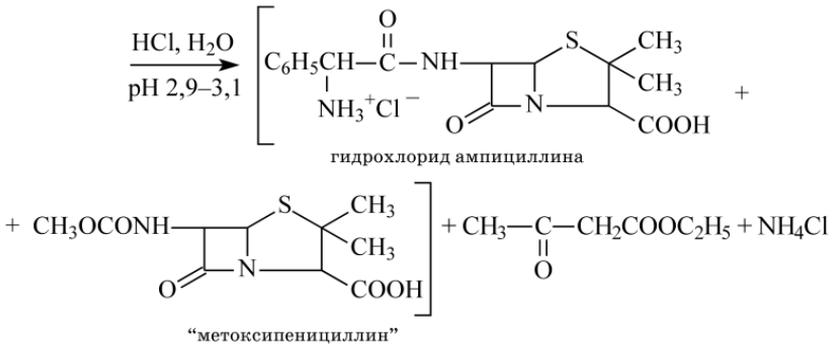
Серьезнейшим недостатком стадии ацилирования является ее малая селективность (вследствие наличия двух нуклеофильных центров в «смешанном ангидриде»), что приводит к образованию побочного продукта, так называемого «метоксипенициллина», в количестве до 10% от теории, считая на 6-АПК, и, соответственно, к уменьшению выхода ампициллина:



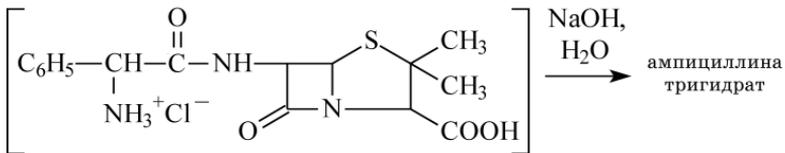
аммонийная соль «метоксипенициллина»

Гидрохлорид ампициллина образуется при добавлении к полученной смеси аммонийных солей ампициллина и «метоксипенициллина» разбавленной соляной кислоты до pH 2,9–3,1:



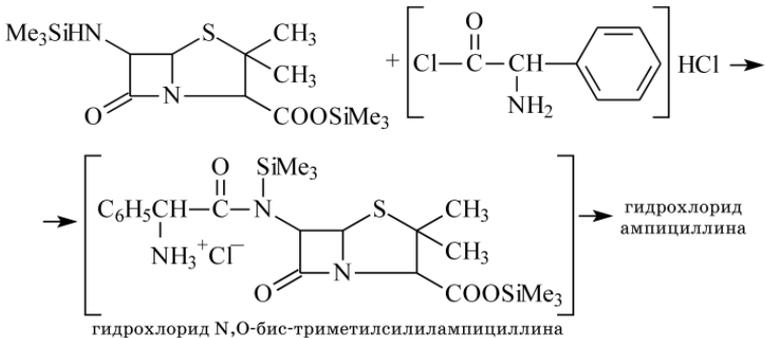


Реакционную массу экстрагируют метиленхлоридом для удаления ацетоуксусного эфира и побочного «метоксипенициллина», и водный слой передают на осаждение ампициллина тригидрата водным раствором едкого натра или водным аммиаком:



Основным недостатком данного метода, помимо малой селективности стадии ацилирования, является большое количество стадий, длительность производственного цикла и громоздкость аппаратного оформления. Выход конечного продукта — до 80%, считая на 6-АПК.

Гораздо проще схема получения ампициллина на основе гидрохлорида хлорангидрида *D*(-)-фенилглицина и *N*,*O*-бис-триметилсилильного производного 6-АПК, разработанная в 1980-х гг. отечественными учеными (А. С. Мезенцев и др.):



Синтез гидрохлорида хлорангидрида *D*(-)-фенилглицина вели путем последовательного добавления к суспензии хлорида фосфора (V) в метиленхлориде небольшого количества концентрированной соляной кислоты и *D*(-)-фенилглицина. В результате чего с выходом, близким к количественному, образуется гидрохлорид хлорангидрида.

Силилирование 6-АПК проводили гексаметилдисилазаном (ГМДС) $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$ в метиленхлориде в присутствии каталитического количества серной кислоты или сульфата аммония.

Ацилирование полученного раствора *N*,*O*-бис-триметилсилильного производного 6-АПК хлорангидридом проводили в присутствии диалкиланилинов для связывания выделяющего хлористого водорода. Выпавший осадок хлоргидрата ампициллина отфильтровывали, растворяли в водно-спиртовой смеси и нейтрализовали раствор до изоэлектрической точки. Выход на стадии ацилирования составил около 95%.

Дальнейшие исследования показали, что вместо дорогого гексаметилдисилазана на стадии получения бисилильного производного 6-АПК можно применять более доступный триметилхлорсилан.

Разработанный метод апробирован в опытно-промышленных условиях и показано, что выход антибиотика увеличивается более чем на 8% по сравнению с традиционным методом, материальный индекс снижается примерно на 30%, общая продолжительность технологического процесса сокращается почти в 10 раз, а съём готового продукта с единицы оборудования увеличивается более чем в 2 раза.

В заключение следует отметить, что рассмотренные схемы синтеза оксациллина и ампициллина лежат в основе способов получения и современных цефалоспоринов — антибиотиков широкого спектра действия.

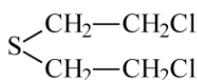
Контрольные вопросы

1. Приведите химическую схему промышленного получения оксациллина натриевой соли, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.
2. Приведите химическую схему промышленного получения ампициллина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Недостатки технологии и пути их устранения.

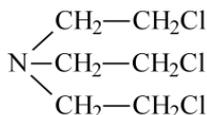
Глава 12

ПРОИЗВОДНЫЕ БИС-(β-ХЛОРЕТИЛ)АМИНА

Производные бис-(β-хлорэтил)амина являются азотистыми аналогами иприта (бис-β-хлорэтилсульфида):

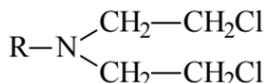


бис-(β-хлорэтил)-
сульфид (иприт)



трихлорэтиламин
(азотистый иприт)

Общая структура этих соединений может быть представлена следующим образом:



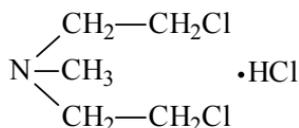
Заместитель R в основном выполняет транспортные функции и определяет специфическое действие препарата, а также его токсичность.

Существенную роль в механизме противоопухолевого действия этих соединений играют их алкилирующие свойства. Они способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК (в меньшей степени РНК), в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток опухолевой и лимфоидной ткани. Одновременно бис-(β-хлорэтил)амины легко взаимодействуют с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вследствие чего они угнетают процесс кроветворения.

Хлорэтиламины обладают высокой токсичностью и в дозах, близких к лечебным, могут вызывать побочные явления, выражающиеся в сильном угнетении костно-мозгового кроветворения и нарушениях функции желудочно-кишечного тракта. При попадании на кожу и слизистые оболочки они действуют раздражающе и вызывают абсцессы; при введении растворов под кожу происходит некроз тканей. При работе с препаратами этого ряда необходимо соблюдать большую осторожность.

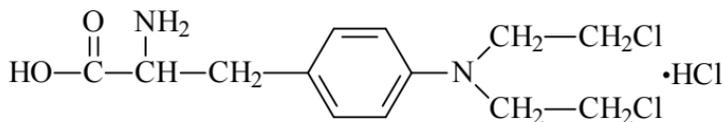
Первым из соединений этой группы, предложенным для применения в медицинской практике, был гидрохлорид метил-бис-(β-хлорэтил)амин, получивший название «Эмбихин». В дальнейшем был получен ряд других соединений этого ряда, нашедших применение в качестве противоопухолевых препаратов, которые, в связи с особенностями их физико-химических свойств, распределения в тканях, метаболизма и др., частично различаются как по характеру действия, так и по переносимости.

Эмбихин — метил-бис-(β-хлорэтил)амин гидрохлорид:



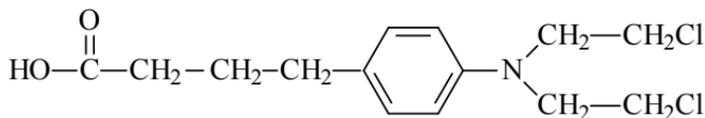
В настоящее время препарат широкого применения не имеет, используют его в основном в комплексной терапии лимфогранулематоза.

Сарколизин — *D,L*-α-амино-β-[*para*-бис-(β-хлорэтил)аминофенил]пропионовой кислоты гидрохлорид:

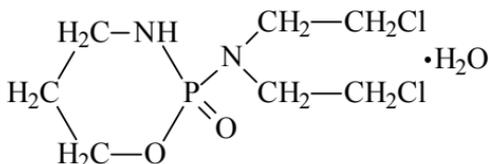


Является производным бис-(β-хлорэтил)амин и аминокислоты фенилаланина.

Хлорбутин — 4-(*para*-бис-β-хлорэтиламинофенил)бутановая кислота:

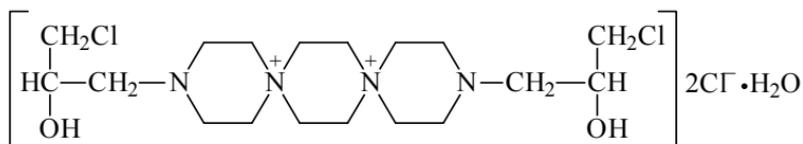


Циклофосфан — N' -бис-(β -хлорэтил)- N' - O -триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты:



Молекула циклофосфана синтезирована с таким расчетом, чтобы препарат был неактивным, находясь в крови, но при проникновении в опухолевые клетки быстро разлагался фосфатазами (фосфамидазами) с освобождением бис-(β -хлорэтил)аминa. Поэтому препарат может рассматриваться как пролекарство с «транспортной» функцией, доставляющее активное цитостатическое вещество в опухолевые клетки.

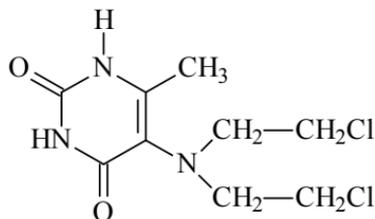
Проспидин — N, N'' -бис-(2-гидрокси-3-хлорпропил)- N, N'' -диспиротрипиперазиния дихлорид моногидрат:



По химическому строению проспидин имеет некоторое сходство с бис-(β -хлорэтил)аминами, однако существенно отличается наличием сложной гетероциклической части и хлоргидроксипропильной группы вместо хлорэтильных радикалов.

Проспидин, в отличие от других цитостатических препаратов, не оказывает в лечебных дозах выраженного угнетающего действия на кроветворение.

Допан — 5-[бис-(β -хлорэтил)амино]-6-метилурацил:

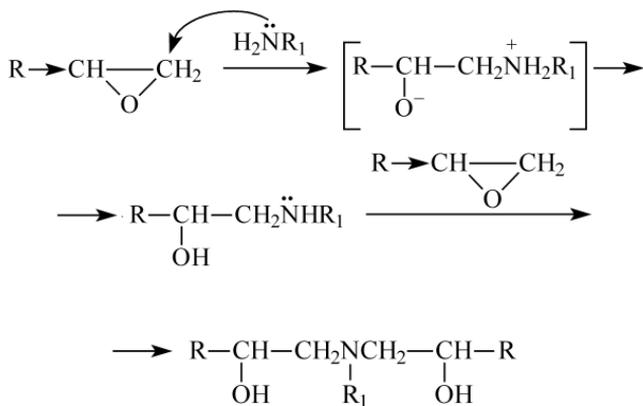


По химическому строению и действию близок к эмбинину.

Основные подходы к синтезу производных бис-β-хлорэтиламина

При получении производных бис-β-хлорэтиламина чаще всего применяются две схемы синтеза. Самая распространенная из них включает следующие стадии:

- 1) синтез соответствующего амина RNH_2 ;
- 2) алкилирование амина окисью этилена:



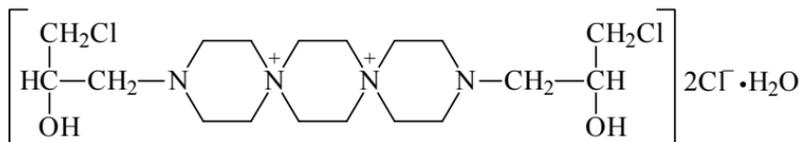
- 3) замена спиртовых групп на хлор (SOCl_2 , POCl_3 и др.)

Второй путь синтеза применяется реже и основан на использовании промышленного полупродукта диэтанолamina или получаемого из него бис-β-хлорэтиламина. И тот и другой являются сильными нуклеофилами и легко реагируют с алкилгалогенидами:



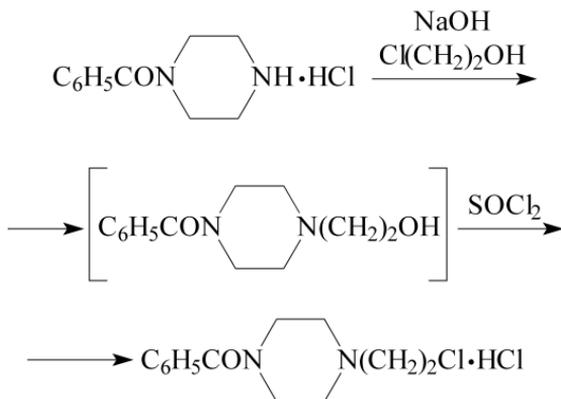
Получение проспидина

Проспидин — N,N'''-бис-(2-гидрокси-β-хлорпропил)-N,N''-диспиротрипиперазиния дихлорид моногидрат:



Стадия 1. Синтез 1-бензоил-4-(β-хлорэтил)пиперазина гидрохлорида.

1-Бензоил-4-(β-хлорэтил)пиперазина гидрохлорид получают из N-бензоилпиперазина гидрохлорида. Для этого превращают его в основание, которое без выделения алкилируют этиленхлоридгидрином до 1-бензоил-4-(β-оксиэтил)пиперазина и замещают гидроксильную группу на хлор тионилхлоридом.

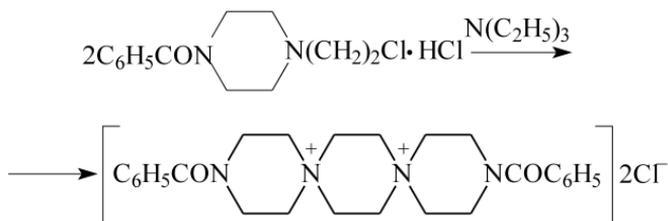


К раствору N-бензоилпиперазина гидрохлорида в воде приливают раствор едкого натра, поддерживая температуру 20°C. После чего прибавляют этиленхлоридгидрин и постепенно, в течение 10–12 ч, при той же температуре и перемешивании, вновь приливают раствор щелочи, постоянно контролируя pH среды, которая должна быть в интервале 9–11, а в конце процесса — до 11,5. После завершения загрузки едкого натра реакционную массу выдерживают 10–11 ч в тех же условиях, контролируя содержание N-бензоилпиперазина. При его значении менее 0,6% продукт экстрагируют дихлорэтаном.

Дихлорэтановый раствор сушат поташом до содержания влаги не более 0,2%, приливают тионилхлорид при температуре не выше 40°C, реакционную массу постепенно, в течение 2,5–3 ч, нагревают до 83°C и выдерживают при этой температуре 3 ч до прекращения выделения газов. Образовавшуюся массу охлаждают до 6°C, и продукт кристаллизуют 2 ч. Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным до 6°C дихлорэтаном и сушат при 100°C.

Выход 1-бензоил-4-(β-хлорэтил)пиперазина гидрохлорида 68%.

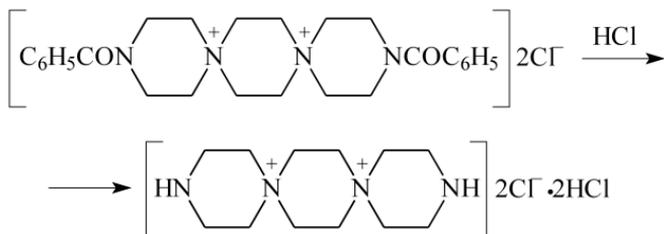
Стадия 2. Циклизация N,N'''-дibenзоил-N',N''-диспиротрипиперазиния дихлорида.



К бензольному раствору гидрохлорида 1-бензоил-4-(β-хлорэтил)пиперазина при температуре не выше 40°C (процесс экзотермичен) прибавляют триэтиламин, после чего массу кипятят 30 мин, охлаждают до 50°C, добавляют уголь и фильтруют. Бензол отгоняют, к остатку прибавляют этиленгликоль и массу нагревают 8 ч при 105°C. Затем ее охлаждают до 25°C, разбавляют ацетоном и продукт кристаллизуют 6 ч при 4°C. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденным до 4°C ацетоном и сушат при 75±5°C.

Выход продукта на стадии 50%.

Стадия 3. Гидролиз «дibenзоильного производного» (синтез N',N''-диспиротрипиперазиния дихлорида дигидрохлорида).

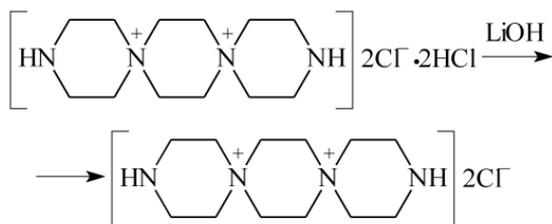


«Дibenзоильное производное» кипятят 2 ч с 13%-ной соляной кислотой, охлаждают до 90°C и для удаления бензойной кислоты прибавляют толуол. Смесь перемешивают 5 мин и при температуре не ниже 75°C (при более низкой температуре начинают выделяться кристаллы бензойной кислоты), водный слой отделяют, охлаждают до 2°C и дают выдержку при этой температуре 15 ч.

Кристаллы отделяют центрифугированием, промывают 2 раза абсолютным изопропиловым спиртом (для удаления остатков бензойной кислоты) и высушивают при 55°C.

Выход продукта в виде дигидрата 90%.

Стадия 4. Синтез N',N''-диспиротрипиперазиния дихлорида.

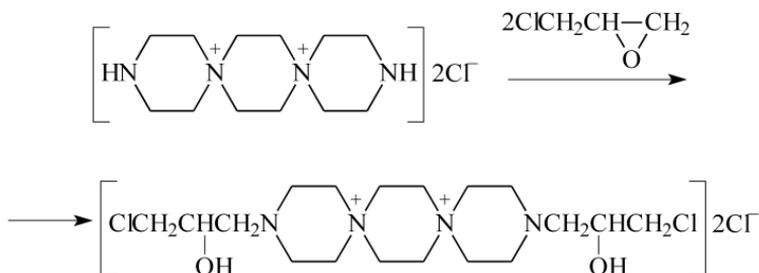


К раствору дигидрата N',N'' -диспиротрипиперазиния дихлорида дигидрохлорида в воде в течение 15–20 мин прибавляют моногидрат гидроксида лития и, после проверки pH среды (8,5–9) через 10–15 мин, обрабатывают нейтральным углем и фильтруют.

Фильтрат выливают в охлажденный до 10°C метанол и продукт кристаллизуют при этой температуре и перемешивании 5 ч. Осадок отделяют, промывают охлажденным до 10°C метанолом и высушивают без обогрева.

Выход «дихлорида» 81%.

Стадия 5. Алкилирование «дихлорида» (синтез проспидина).

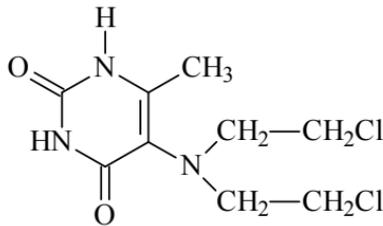


«Дихлорид» растворяют в воде и, поддерживая температуру реакционной массы 26°C охлаждением и скоростью слива реагента, приливают эпихлоргидрин. (При более высокой температуре образуется β,γ -эпоксипропильное производное.) Смесь выдерживают 3 ч при этой температуре, прибавляют этиловый спирт, уголь, выдерживают еще 30 мин и фильтруют через «угольную подушку». Полученный раствор медленно выливают в ацетон, выдерживают 2 ч при 20°C и 7–10 ч при 5°C с периодическим перемешиванием. Осадок отделяют центрифугированием, промывают охлажденным до 5°C ацетоном и сушат при 45°C.

Выход продукта на стадии 65%.

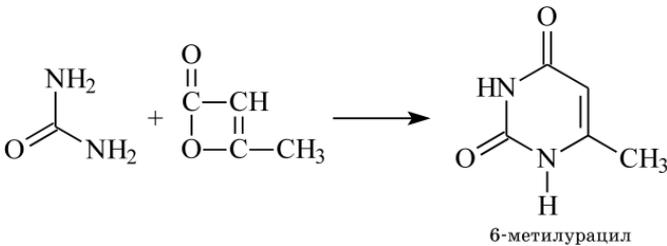
Синтез допана

Допан — 5-[бис-(β-хлорэтил)амино]-6-метилурацил:

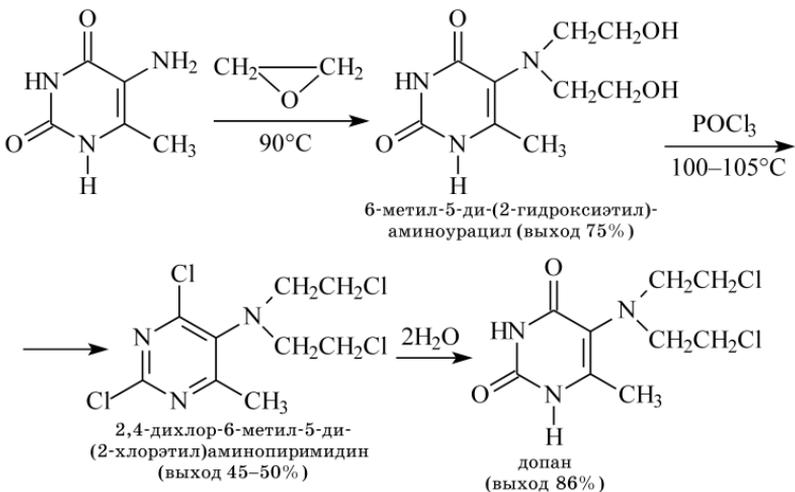


Исходным сырьем в синтезе допана является 6-метил-5-аминоурацил, который получают из 6-метилурацила нитрованием серно-азотной нитрующей смесью с последующим восстановлением водородом на никеле Ренея.

6-метилурацил, в свою очередь, получают конденсацией мочевины с дикетеном (или АУЭ):



Химическая схема синтеза допана:



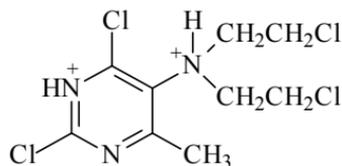
Гидроксиэтилирование ведут в воде при 90°C, насыщая раствор 5-амино-6-метилурацила окисью этилена. Массу фильтруют, упаривают и продукт кристаллизуют из спирта.

Реакционная способность (нуклеофильность) аминогруппы 5-амино-6-метилурацила низкая, поэтому условия реакции достаточно жесткие. Нуклеофильность гетероатомов цикла меньше нуклеофильности аминогруппы, поэтому в этих условиях они не реагируют.

Замену гидроксильных групп на хлор ведут в избытке хлорокиси фосфора, которую загружают при 60°C, далее реакционную массу нагревают до 105°C и выдерживают 2 ч. Избыток хлорокиси фосфора отгоняют под вакуумом, остаток разбавляют водой при охлаждении. Продукт отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта.

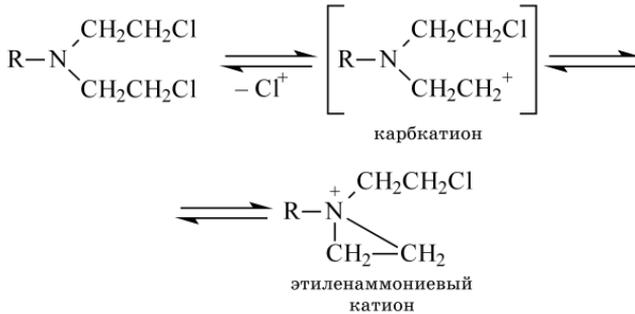
Атомы хлора во 2 и 4 положениях гетероцикла гидролизуют кипячением с концентрированной соляной кислотой до получения гомогенного раствора (~ 50 мин). Затем кислоту отгоняют, остаток разбавляют спиртом, продукт отфильтровывают и кристаллизуют из спирта.

Роль кислоты заключается в протонировании атомов азота



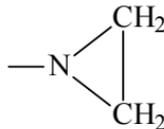
что облегчает нуклеофильное замещение галогена, при этом атомы хлора находятся по отношению к активирующим заместителям в *o*- и *p*-положении. Алифатические галогениды в этих условиях не реагируют из-за малой активности воды.

Примерно аналогично вводят β-дихлорэтильные группы и при синтезе других препаратов этого ряда, исходя из соответствующих аминсоединений. Иногда это делают на конечных стадиях синтеза, иногда — на начальных. Следует однако учитывать, что бис-(β-хлорэтил)аминовая группа неустойчива в щелочной среде, в том числе и в раковых клетках, так как легко гидролизует по схеме:



Образующиеся при этом карбокатионы — очень активные алкилирующие агенты — очевидно, именно этим обстоятельством объясняется их противоопухолевое действие.

Это же натолкнуло исследователей на мысль, что производные этиленимина — циклического соединения

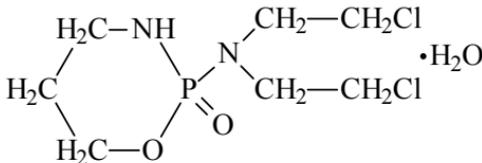


также должны проявлять противоопухолевое действие.

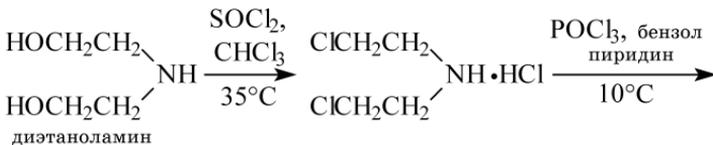
Экспериментальные исследования показали, что соединения этого типа по активности даже превосходят β-хлорэтиламины, являясь в то же время менее токсичными.

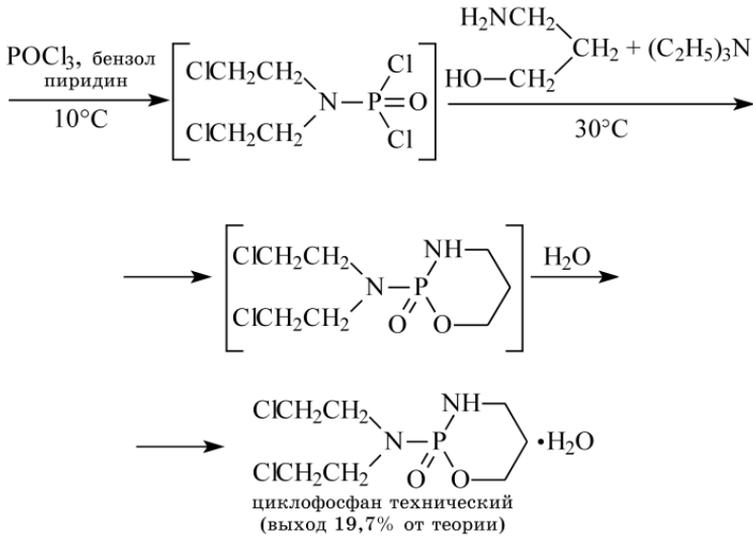
Производство циклофосфана

Циклофосфан — N'-бис-(β-хлорэтил)-N'-O-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты:



Циклофосфан получают по следующей схеме:





Синтез бис-(β-хлорэтил)амин. К раствору диэтанолamina в хлороформе в течение 4–5 ч при температуре не выше 35°C приливают избыток тионилхлорида в хлороформе. Смесь выдерживают 1 ч при 35°C, и отгоняют избыток тионилхлорида и хлороформ под вакуумом при температуре в массе до 63°C.

Остаток разбавляют этилацетатом, и продукт кристаллизуют при 0°C. Осадок отфильтровывают на друк-фильтре и сушат при комнатной температуре до остаточной влаги не выше 1%.

Фосфорилирование ди-(2-хлорэтил)амин гидрохлорида ведут в смеси бензола и пиридина при 10°C, медленно добавляя хлорокись фосфора в два приема в течение 1,5 ч. Затем смесь выдерживают при 15°C 3 ч, и отфильтровывают гидрохлорид пиридина на друк-фильтре. Бензольный раствор осветляют активированным углем, полностью отгоняют бензол при 40°C под вакуумом, остаток растворяют в этилацетате и передают на следующую стадию.

Процесс циклизации осуществляют постепенным добавлением в течение 3–5 ч при 30°C к раствору «фосфор-амин» раствора 3-аминопропанола и триметиламина в этилацетате. Конечная pH реакционной массы — 8–8,5. После завершения загрузки реакционную массу выдерживают 1 ч, затем корректируют значение pH раствором 3-аминопропанола и триметиламина и вновь выдерживают 2 ч. Гидро-

хлорид триэтиламина отфильтровывают на друк-фильтре, фильтрат осветляют активированным углем, и этилацетат отгоняют при 30°C под вакуумом. Полученное «масло» сливают на очищенную воду и при работающей быстросходной мешалке кристаллизуют продукт.

Осадок отфильтровывают на нутч-фильтре, отжимают на центрифуге с промывкой охлажденной до 10°C водой и сушат 24 ч при 20°C.

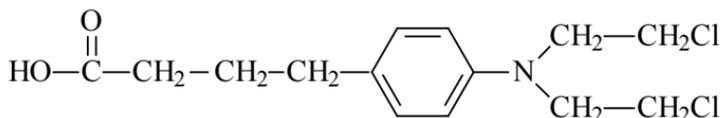
Выход технического продукта около 20%.

Циклофосфан очищают растворением в этилацетате при 35°C, осветлением активированным углем с последующей кристаллизацией при 0°C 24 ч. Осадок фильтруют на нутч-фильтре с промывкой охлажденным до -50°C этилацетатом, который охлаждают в специальной холодильной термокамере, затем так же охлажденным до -50°C этанолом. Продукт сушат при комнатной температуре в боксе (24–30 ч), затем просеивают и вновь сушат 4–5 сут.

Выход циклофосфана на очистке 56%.

Синтез хлорбутина

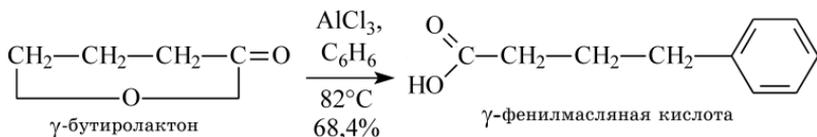
Хлорбутин — 4-(*пара*-бис-β-хлорэтиламинофенил)бутановая кислота:

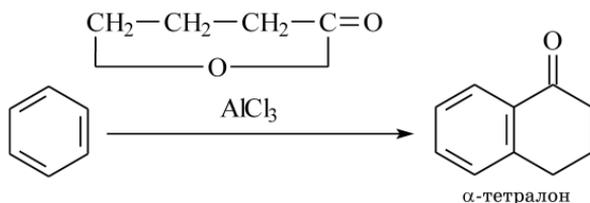


Синтез хлорбутина включает следующие стадии.

Стадия 1. Алкилирование бензола γ-бутиролактоном.

Алкилирование ведут по реакции Фриделя — Крафтса в присутствии хлорида алюминия при 82°C. Наряду с γ-фенилмасляной кислотой получается побочный продукт α-тетралон, который образуется в наименьшем количестве лишь при использовании 1,25 моль хлористого алюминия на 1 моль γ-бутиролактона.





Нагрев реакционной массы ведут медленно (в течение 1,5–2 ч) во избежание бурного течения реакции и выброса массы из аппарата. Более длительное кипячение приводит к уменьшению выхода γ -фенилмасляной кислоты и увеличению выхода α -тетралона.

Образующийся в результате реакции алюминиевый комплекс разлагают, выливая реакционную массу на соляную кислоту, затем проводят экстракцию продукта бензолом. Бензольный слой, содержащий γ -фенилмасляную кислоту и α -тетралон, промывают раствором соды, в результате чего γ -фенилмасляная кислота переходит в раствор, а α -тетралон и смолы остаются в бензоле. Из водного раствора γ -фенилмасляную кислоту выделяют соляной кислотой.

Выход γ -фенилмасляной кислоты составляет 68%, считая на γ -бутиролактон.

Стадия 2. Нитрование γ -фенилмасляной кислоты.

Нитрование ведут смесью концентрированных азотной и серной кислот с содержанием воды до 26–28% в течение 6 ч при температуре не выше 25°C. По окончании выдержки реакционную массу сливают на охлажденную воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 35°C 24 ч.



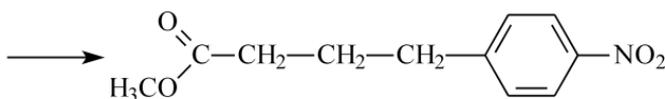
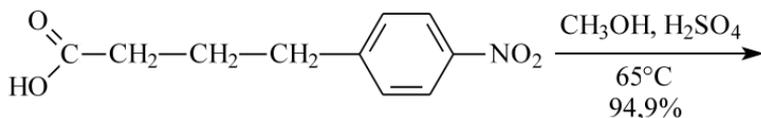
Техническую γ -(*n*-нитрофенил)масляную кислоту, содержащую смесь *пара*- и *орто*-изомеров, очищают пере-

кристаллизацией из ИПСа с осветлением активированным углем. В результате получают *para*-изомер с очень незначительной примесью других изомеров.

Выход чистой γ -(*n*-нитрофенил)масляной кислоты составляет 18%, считая на γ -бутиролактон или 21%, считая на γ -фенилмасляную кислоту.

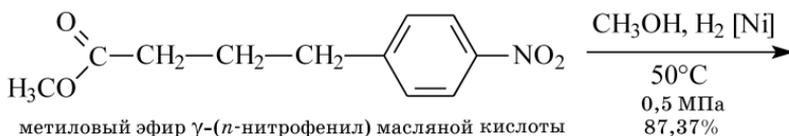
Стадия 3. Этерификация кислоты.

Реакцию этерификации ведут нагреванием γ -(*n*-нитрофенил)масляной кислоты с метиловым спиртом в присутствии серной кислоты. Для удаления серной и непрореагировавшей кислот реакциюнную массу обрабатывают кальцинированной содой.

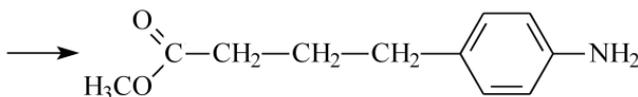


метиловый эфир γ -(*n*-нитрофенил)масляной кислоты

Стадия 4. Восстановление нитрогруппы.



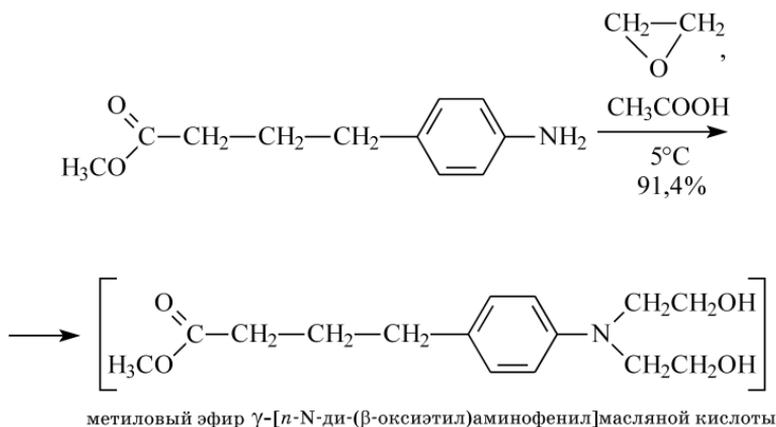
метиловый эфир γ -(*n*-нитрофенил) масляной кислоты



метиловый эфир γ -(*n*-аминофенил)масляной кислоты

Метиловый эфир γ -(*n*-нитрофенил)масляной кислоты восстанавливают водородом в присутствии никеля Ренея при температуре 50°C и давлении 0,5 МПа в среде метанола. После окончания реакции катализатор отфильтровывают, и метиловый спирт отгоняют под вакуумом. Кубовый остаток — маслообразное вещество — растворяют в 25%-ном растворе уксусной кислоты, осветляют активированным углем и передают на гидроксиприлизацию.

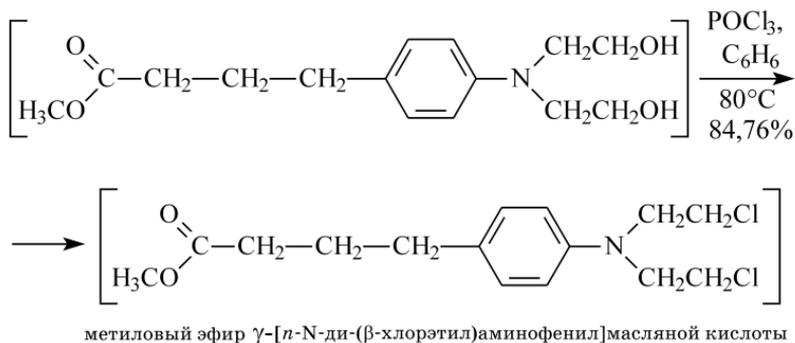
Стадия 5. Гидроксиэтилирование амина.



Гидроксиэтилирование метилового эфира γ -(*n*-аминофенил)масляной кислоты ведут окисью этилена в среде уксусной кислоты при температуре 5°C в токе азота в течение 2 ч. Затем температуру реакционной массы доводят до 20°C и дают выдержку еще 6–7 ч. К полученной массе добавляют бензол и 20%-ный раствор кальцинированной соды (до pH 8,5–9). Массу перемешивают и делят слои. Водный слой дополнительно экстрагируют бензолом, объединенный бензольный слой промывают водой, осветляют активированным углем и удаляют воду азеотропной отгонкой с бензолом. По окончании видимого отделения воды в системе создают вакуум и отгоняют остатки воды с бензолом.

Стадия 6. Замещение гидроксильных групп на хлор.

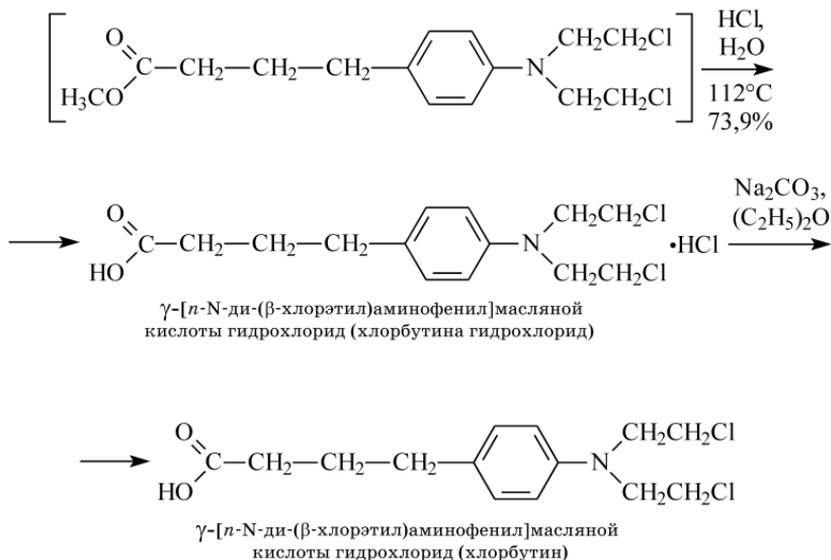
Замещение гидроксильных групп осуществляют с помощью хлорокиси фосфора.



К бензольному раствору метилового эфира γ -[*n*-ди-(β -оксиэтил)аминофенил]масляной кислоты при перемешивании и работающей системе газозулавливания в течение 40–50 мин сливают хлорокись фосфора. Температура во время слива должна быть не выше 20°C. Затем медленно, в течение 1 ч, реакционную массу нагревают до кипения (80°C) и проводят выдержку при этой температуре в течение 1 ч.

По окончании выдержки бензол с хлорокисью фосфора отгоняют под вакуумом. При необходимости реакционную массу охлаждают, загружают бензол и вновь отгоняют бензол с остатками хлорокиси фосфора под вакуумом.

Стадия 7. Получение технического хлорбутина



К охлажденному кубовому остатку — метилового эфиру γ -[*n*-ди-(β -хлорэтил)аминофенил]масляной кислоты — приливают соляную кислоту при температуре не выше 25°C. Далее массу нагревают до 112°C и кипятят 2 ч с обратным холодильником, затем ее охлаждают и выдерживают при 20°C 6 ч. Выпавший осадок — гидрохлорид хлорбутина — отфильтровывают на центрифуге и промывают соляной кислотой.

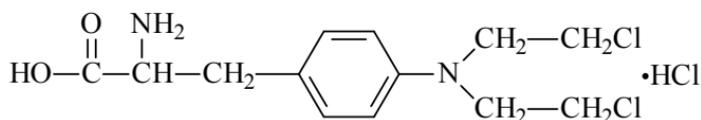
Для выделения хлорбутина из его соли в аппарат заливают воду, диэтиловый эфир, загружают осадок гидрохлорида хлорбутина и при перемешивании подщелачивают смесь карбонатом натрия до pH водного слоя 4–4,5.

Образовавшийся хлорбутин переходит в эфирный слой, который отделяют от воды. Водный слой дополнительно экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенный эфирный экстракт промывают водой до $\text{pH} < 6$, сушат безводным сульфатом натрия, осветляют активированным углем и передают на отгонку эфира. Отгонку ведут под вакуумом при температуре в массе не более 35°C до полного прекращения погона. Кубовый остаток растворяют в петролейном эфире, и хлорбутин кристаллизуют при 0°C . Выпавший осадок отфильтровывают и сушат до остаточной влажности не более $0,5\%$.

Очистку хлорбутина проводят перекристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира с осветлением активированным углем. Выход на очистке 75% , суммарный выход — $3,5\%$ на γ -бутиролактон.

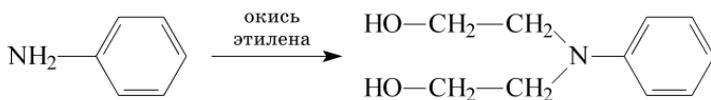
Синтез сарколизина

Сарколизин — *D,L*- α -амино- β -[пара-бис-(β -хлорэтил)аминофенил]пропионовой кислоты гидрохлорид:



Синтез сарколизина включает: гидроксиэтилирование анилина, замещение гидроксильных групп на хлор, формилирование ди-(2-хлорэтил)анилина по Вильсмайеру, конденсацию *n*-ди-(2-хлорэтил)аминобензальдегида с гиппуровой кислотой, восстановление азлактона и гидролиз бензоилсарколизина.

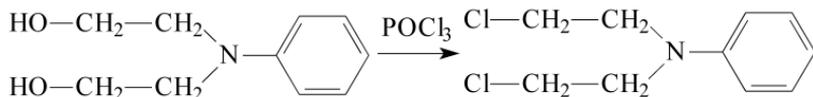
Стадия 1. Гидроксиэтилирование анилина.



Смесь анилина и 4% -ного раствора уксусной кислоты охлаждают до 15°C и в течение 3 ч подают газообразную окись этилена с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 25°C . Затем реакционную массу выдерживают при 25°C 2 ч, загружают бензол и удаляют воду азеотропной отгонкой до тех пор, пока в по-

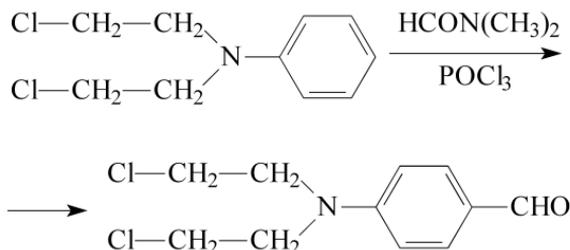
гоне не будет следов воды. Сухой бензольный раствор передают на следующую стадию.

Стадия 2. Замещение гидроксильных групп на хлор.



Замещение гидроксильных групп ведут, сливая бензольный раствор *N,N*-бис-(β -гидроксиэтил)анилина, подогретый до 40°C, к хлорокиси фосфора, поддерживая температуру не выше 40°C. После слива всего раствора реакционную массу нагревают до кипения (85°C), выдерживают при этой температуре в течение 1 ч, охлаждают и отстаивают в реакторе.

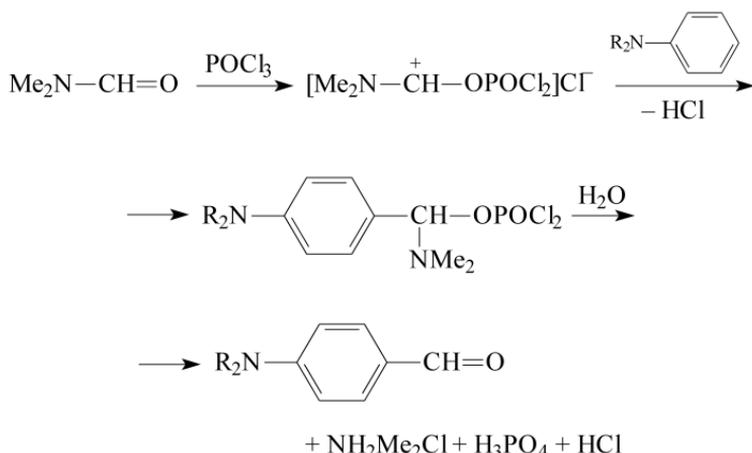
Стадия 3. Формилирование по Вильсмайеру.



К охлажденному бензольному раствору *N,N*-ди-(2-хлорэтил)анилина добавляют хлорокись фосфора и осторожно, при перемешивании, сливают ДМФА. Реакция экзотермичная, поэтому температуру реакционной массы во время слива ДМФА поддерживают в пределах 20°C (при этом идет выделение газообразного диметиламина). Далее массу нагревают до 40°C, выдерживают 4 ч, охлаждают и сливают на воду для разложения избыточной хлорокиси фосфора. Разложение ведут при температуре не выше 40°C.

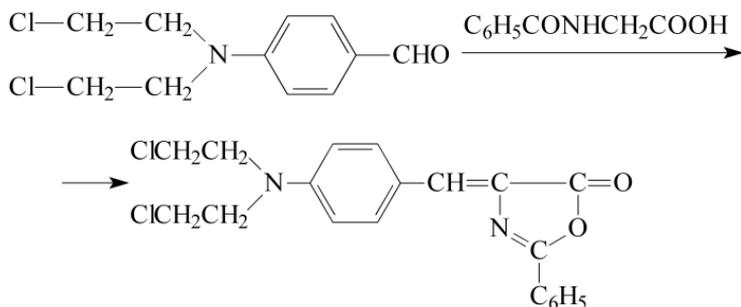
Образовавшуюся массу трижды экстрагируют бензолом. Бензольный раствор обрабатывают углем и, для обезвоживания, отгоняют часть растворителя. Полученный раствор без выделения *n*-ди-(β -хлорэтил)аминобензальдегида передают на следующую стадию.

Механизм реакции Вильсмайера можно изобразить следующей схемой:



В качестве ацилирующего агента выступает диметилформамид. Хлорокись фосфора является катализатором.

Стадия 4. Получение «азлактона».

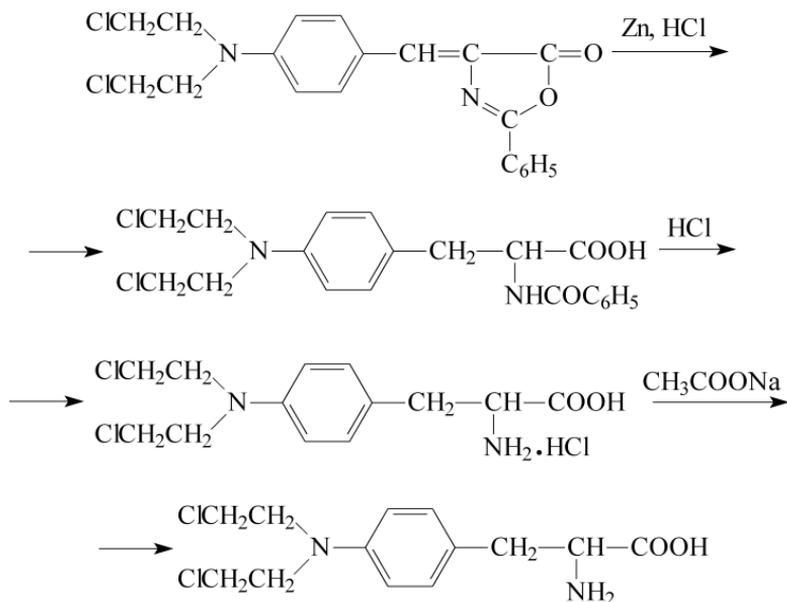


Конденсацию *n*-ди-(2-хлорэтил)аминобензальдегида с гиппуровой кислотой, в результате которой образуется «азлактон» — 2-фенил-4-(*n*-ди-(β-хлорэтил)аминобензилиден)-оксазолон-5, ведут при 85°C (кипение) в присутствии ацетата натрия и уксусного ангидрида. Уксусный ангидрид используется для связывания воды, выделяющейся в ходе реакции, а ацетат натрия — для создания буферной смеси с образующейся уксусной кислотой, которая препятствует осмолению «азлактона». По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до 20°C и выдерживают 2 ч для кристаллизации осадка. Выпавший «азлактон» (вместе с ацетатом натрия) отфильтровывают, промывают бензолом и перекристаллизовывают из бензола при температуре 85°C

для освобождения от органических примесей, а затем промывают теплой водой.

Выход «азлактона» с учетом переработки маточников 44%, считая на анилин.

Стадия 5. Получение основания сарколизина.

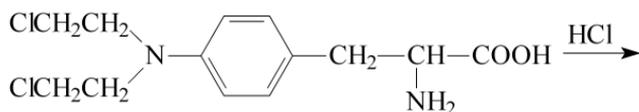


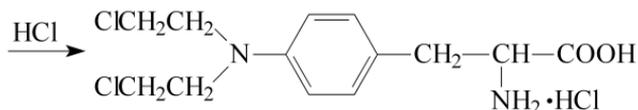
«Азлактон» восстанавливают цинковой пылью в солянокислой среде. Образующейся бензоилсарколизин гидролизуют раствором соляной кислоты при температуре 110°C в течение 6 ч.

По окончании выдержки массу осветляют активированным углем, охлаждают, отфильтровывают уголь с выделившейся бензойной кислотой, а из раствора выделяют основание сарколизина водным раствором ацетата натрия при pH 4–4,5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и этиловым спиртом.

Выход основания сарколизина 28%, считая на анилин, или 64%, считая на «азлактон».

Стадия 6. Получение технического сарколизина.





К смеси эфира и спирта, насыщенного HCl, при 20°C загружают основание сарколизина, массу выдерживают 15 мин и проверяют pH. При pH 3–4 смесь выдерживают в течение 3 ч, охлаждают до 10°C и выдерживают еще 3 ч. Выпавший осадок сарколизина отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром.

Выход технического сарколизина 70%, считая на основание сарколизина.

Очистку технического сарколизина проводят перекристаллизацией из этилового спирта при температуре 80°C с осветлением активированным углем.

Выход 10%, считая на анилин, или 56%, считая на технический сарколизин.

Контрольные вопросы

1. Приведите химическую схему промышленного получения проспидина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему при алкилировании N-бензоилпиперазина этиленхлоргидрином величина pH должна быть 9–11?

2. Приведите химическую схему промышленного получения допана, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

3. Приведите химическую схему промышленного получения циклофосфана, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

4. Приведите химическую схему промышленного получения хлорбутина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии. Почему при взаимодействии бензола с γ -бутиролактоном в первую очередь идет алкилирование, а не ацилирование?

5. Приведите химическую схему промышленного получения сарколизина, объясните механизмы используемых реакций и особенности технологии.

УКАЗАТЕЛЬ

- Адапромин 39
Альпрозолам 299
Амидопирин 189
Амизил 87, 90
Аминазин 241, 248
Амоксициллин 344
Ампициллин 342, 350
Анальгин 179, 186
Анестезин 122, 124, 132
Антипирин 179, 183
Апрофен 89, 99
Арпенал 89, 97
Ацетилсалициловая кислота
145
- Барбамил 259, 267
Барбитал 259
Барбитураты 258
Барбитуровая кислота 260
Бензилпенициллин 342
Бензобамил 260, 288
Бензодиазепин 296
Бензонал 260, 285
Билигност 138, 141
Бициллин 343
Бонафтон 36
Бромизовал 72
Бупивакаина гидрохлорид 114
Бутабарбитал 259
- Валидол 24
Веронал 259
- Гексамидин 260, 288
Гексенал 259, 274
Гексобарбитал 277
- Дикаин 123, 128, 135
Димедрол 26
- Динезин 240
Диоксидин 235, 239
Дипрофен 90, 107
Дипрофиллин 325, 337
Дифенилгидантоин 160
Допан 358, 363
Дротаверин 218, 232
- Изониазид 205, 207
- Йодамид 138
- Карбенициллина динатриевая
соль 343
Карфециллин 344
Кислота ацетилсалициловая
143
Кислота мефенамовая 45, 47
Кордиамин 201
Кофеин 323, 333
Ксантинола никотинат 325,
338
- Лидокаина гидрохлорид 112,
115
- Мезапам 299, 309
Ментол 17
Мепивакаин 115
Мепротан 13
Метазид 206
Метацин 89, 100
Метеразин 242
Метилсалицилат 143, 148
- Натрия салицилат 143, 144
Нитразепам 299, 306
Нитроксилин 215
Новокаин 122, 126, 133

- Новокаинамид *124, 130, 135*
Нозепам, *299 315, 316*
Но-шпа *218*
- Оксациллина натриевая соль
342, 345
Оксалин *33*
Ортофен *46, 51*
- Пантогам *84*
Папаверин *218, 219, 222*
Парацетамол *59, 60*
Пентабарбитал *259*
Пентоксифиллин *325*
Пирацетам *80*
Пиридитол *210*
Пиромекаин *114, 117*
Пропазин *241, 246*
Пропифеназон *180, 197*
Проспидин *358, 359*
- Ремантадин *39, 40*
- Салициламид *143, 149*
Салюзид *206*
Сарколизин *357, 372*
Сибазон *298*
Сиднокарб *168*
Сиднофен *168*
Спазмолитин *89, 98*
- Теобромин *324, 327*
Теофиллин *324, 331*
Тимол *20*
Тиобутал *284*
Тиопентал-натрий *260, 283*
Тиоридазин *242*
- Тримекаин *113, 115*
Триомбраз *138, 139*
Трифтазин *242, 255*
- Феназепам *298, 312*
Фенацетин *59*
Фенобарбитал *259, 277*
Феноксиметилпенициллин *343*
Фенотиазин *239*
Фтивазид *205*
Фурагин *154, 158*
Фурадонин *154, 158*
Фуразолидон *154*
Фуразолин *154*
Фурацилин *153, 155*
- Хиноксидин *235, 236*
Хлзепид *297, 315, 320*
Хлоракон *73*
Хлорбутин *357, 367*
Хлордиазепоксид *297*
Хлорозил *89, 106*
Хлорхинальдол *215*
- Циклобарбитал *259, 271*
Циклозил *90, 101*
Циклофосфан *358, 365*
- Элениум *297, 320*
Эмбихин *357*
Эстимал *270*
Этаперазин *242, 253*
Этизин *240*
Этиловый эфир а-бромизовале-
риановой кислоты *66*
Этимизол *164*
Эуфиллин *324*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Введение	7
<i>Глава 1</i>	
Спирты. Простые и сложные эфиры	13
Производство мепротана	13
Производство ментола	17
Основные стадии промышленного получения ментола	19
Принципы разделения синтетического <i>d,l</i> -ментола на оптические изомеры	22
Получение валидола	24
Производство димедрола	26
Контрольные вопросы и задания	32
<i>Глава 2</i>	
Кетоны	33
Производство оксолина	33
Промышленный синтез бонафтона	36
Контрольные вопросы	38
<i>Глава 3</i>	
Амины	39
Производные адамантана	39
Получение ремантадина	40
Производные дифениламина	45
Получение мефенамовой кислоты	47
Основные стадии производства мефенамовой кислоты	47
Получение ортофена	51
Производство ортофена	54
Производные <i>n</i> -аминофенола	58
Получение парацетамола	60
Контрольные вопросы и задания	64

Глава 4

Производные карбоновых кислот	66
Получение этилового эфира	
α -бромизовалериановой кислоты	66
Технологическая схема синтеза	69
Получение хлоракона	73
Промышленная схема получения хлоракона	74
Пирацетам	80
Пантогам	84
Сложные алкиламиноалкиловые эфиры	
дифенил-, дифенилгидрокси-, дифенилметил-,	
фенилциклопентилгидроксиуксусных кислот	87
Промышленная схема синтеза амизила	90
Общая схема синтеза спазмолитина,	
арпенала и апрофена	93
Получение метацина	100
Синтез циклозила	101
Синтез хлорозила	106
Схема синтеза дипрофена	107
Производные ариламидов N,N-диэтиламиноуксусной	
и L-азациклоалканкарбоновых кислот	112
Промышленная схема получения	
лидокаина и тримекаина	115
Схема синтеза пиромекаина	117
Производные <i>n</i> -аминобензойной кислоты	122
Получение анестезина	124
Производство новокаина	126
Получение технического	
и фармакопейного новокаина	128
Получение дикаина	128
Получение новокаинамида	130
Схема получения анестезина, новокаина, дикаина	
и новокаинамида с использованием	
хлорангидрида <i>n</i> -НБК	131
Схема получения хлорангидрида <i>n</i> -НБК	132
Схема получения анестезина с использованием	
хлорангидрида <i>n</i> -НБК	132
Схема получения новокаина с использованием	
хлорангидрида <i>n</i> -НБК	133
Получение дикаина с использованием	
хлорангидрида <i>n</i> -НБК	135
Получение новокаинамида с использованием	
хлорангидрида <i>n</i> -НБК	135
Производные триодбензойной кислоты	137
Синтез триомбраста	139
Получение билигноста	141
Производные салициловой кислоты	142
Получение натрия салицилата	144
Получение ацетилсалициловой кислоты	145

Утилизация компонентов маточных растворов	148
Получение метилсалицилата	148
Получение салициламида	149
Контрольные вопросы	150
<i>Глава 5</i>	
Производные нитрофурана	153
Производство фурациллина и фуразолидона	155
Производство фурагина и фурадонина	158
Контрольные вопросы	159
<i>Глава 6</i>	
Пятичленные гетероциклические соединения с двумя и тремя гетероатомами	160
Получение 5,5-дифенилгидантоина	160
Получение этимизола	164
Получение сиднокарба	168
Получение сиднофена и сиднокарба	168
Производные фенилметилпиразолонa	179
Получение 1-фенил-3-метил-5-пиразолонa	180
Получение антипирина	183
Получение анальгина	186
Получение пропифеназона	197
Контрольные вопросы	199
<i>Глава 7</i>	
Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом	201
Производные никотиновой кислоты	201
Получение кордиамина	201
Производные изоникотиновой кислоты	205
Получение изониазида	207
Получение пиридитола	210
Производные 8-гидроксихинолина	214
Получение нитроксолина	215
Производные изохинолина	218
Основные схемы синтеза папаверина	219
Производство папаверина	222
Синтез дротаверина	232
Контрольные вопросы	233
<i>Глава 8</i>	
Шестичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами	235
Производные хиноксалина	235
Получение хиноксидина	236
Синтез бензофуруксана	238
Синтез диоксидина	239

Производные фенотиазина	239
Общие подходы к синтезу производных фенотиазина . .	243
Производство пропазина	246
Производство аминазина	248
Производство этаперазина	253
Производство трифтазина	255
Барбитураты	258
Производство барбамила	267
Производство циклобарбитала	271
Производство гексенала	274
Производство фенобарбитала	277
Принципы синтеза 2-тиобарбитуратов	283
Получение бензонала	285
Принципы синтеза бензобамила	288
Получение гексамидина	288
Контрольные вопросы	295
 <i>Глава 9</i>	
Семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	296
Производные 1,4-бензодиазепина	296
Подходы к синтезу diaзепинов и производных	
2-аминобензофенона	300
Синтез 5-замещенных производных	
2-аминобензофенона	303
Химическая схема синтеза нитразепама	306
Синтез мезапама	309
Промышленное производство феназепама	312
Комплексная промышленная схема производства	
нозепама и хлозепада	315
Получение нозепама	316
Синтез хлозепада	320
Контрольные вопросы	322
 <i>Глава 10</i>	
Производные пурина	323
Промышленное получение производных пурина	325
Получение теобромина	327
Получение теофиллина	331
Получение кофеина	333
Синтез дипрофиллина	337
Синтез ксантинола никотината	338
Контрольные вопросы	340
 <i>Глава 11</i>	
Препараты группы пенициллина	341
Общий подход к получению полусинтетических	
пенициллинов	344

Получение оксациллина натриевой соли	345
Получение ампициллина	350
Контрольные вопросы	355
<i>Глава 12</i>	
Производные бис-(β -хлорэтил)амин	356
Основные подходы к синтезу производных бис- β -хлорэтиламина	359
Получение проспирина	359
Синтез допана	363
Производство циклофосфана	365
Синтез хлорбутина	367
Синтез сарколизина	372
Контрольные вопросы	376
Указатель	377

*Анатолий Альбертович ИОЗЕП
Борис Викторович ПАССЕТ
Валентин Яковлевич САМАРЕНКО
Ольга Борисовна ЩЕННИКОВА*

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Учебное пособие

Зав. редакцией
естественнонаучной литературы *М. В. Рудкевич*
Ответственный редактор *Н. В. Черезова*
Верстка *Е. Е. Егорова*
Выпускающие *Н. А. Крылова, Е. П. Королькова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»

lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А.
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

ГДЕ КУПИТЬ

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ:

Для того, чтобы заказать необходимые Вам книги, достаточно обратиться в любую из торговых компаний Издательского Дома «ЛАНЬ»:

по России и зарубежью

«ЛАНЬ-ТРЕЙД». 192029, Санкт-Петербург, ул. Крупской, 13
тел.: (812) 412-85-78, 412-14-45, 412-85-82; тел./факс: (812) 412-54-93
e-mail: trade@lanbook.ru; ICQ: 446-869-967
www.lanpbl.spb.ru/price.htm

в Москве и в Московской области

«ЛАНЬ-ПРЕСС». 109263, Москва, 7-я ул. Текстильщиков, д. 6/19
тел.: (499) 178-65-85; e-mail: lanpress@lanbook.ru

в Краснодаре и в Краснодарском крае

«ЛАНЬ-ЮГ». 350901, Краснодар, ул. Жлобы, д. 1/1
тел.: (861) 274-10-35; e-mail: lankrd98@mail.ru

ДЛЯ РОЗНИЧНЫХ ПОКУПАТЕЛЕЙ:

*интернет-магазин: Издательство «Лань»: <http://www.lanbook.com>
магазин электронных книг: Global F5: <http://globalf5.com/>*

Подписано в печать 04.08.16.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108^{1/32}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 20,16. Тираж 100 экз.

Заказ № 226-16.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета.
в ПАО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.