

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ (ЦНС)

Лекарственные средства, действующие на ЦНС, являются одной из важнейших фармакотерапевтических групп лекарственных веществ. Они включают такие важные лекарственные средства, как нейролептические, транквилизирующие и другие психотропные средства, средства, возбуждающие ЦНС, аналептические средства, противосудорожные средства, ненаркотические анальгетические, жаропонижающие и противовоспалительные средства и ряд других подгрупп.

Все они являются симптоматическими лекарственными средствами. Изучение этой обширной темы мы начинаем с лекарственных веществ снотворного действия.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

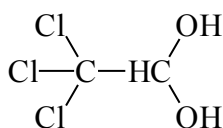
Общая характеристика, классификация по химическому строению.

К снотворным средствам относятся лекарственные вещества, механизм действия которых обычно сводится к затруднению межнейронной передачи нервного импульса в синапсах, осуществляемой с помощью химического передатчика (медиатора). Тем самым они способствуют развитию внутреннего торможения коры головного мозга, т.е. вызывают сон. В целом, эти вещества являются наркотическими: в малых дозах они обычно проявляют седативный эффект (т.е. действуют успокаивающе на нервную систему, способствуя, например, естественному сну), в средних дозах – выраженное снотворное действие различной глубины, в больших дозах вызывают состояние неуправляемого длительного наркоза, т.к. они медленно выводятся из организма.

По химическому строению снотворные средства очень разнообразны, включая представителей алифатического ряда, гетероциклических соединений сложного строения.

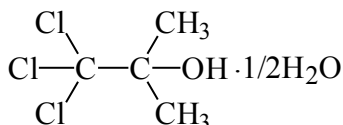
К снотворным средствам алифатического ряда относятся некоторые галогеноальдегиды и галогеноспирты:

- Хлоралгидрат (2,2,2-трихлорэтандиол-1,1):



Хлоралгидрат является устойчивой гидратной формой хлораля - трихлоруксусного альдегида Cl_3CCHO . Это одно из старейших лекарственных веществ, применяемое с 1869 г. в качестве успокаивающего, снотворного и анальгезирующего средства.

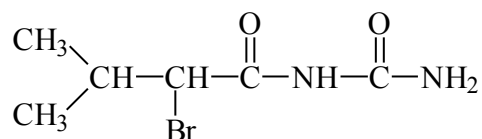
- Хлоробутанолгидрат (1,1,1-трихлор-2-метилпропанол-2), хлорэтан:



Является производным трет-бутанола. Оказывает успокаивающее, снотворное и легкое наркотическое действие, однако на практике в основном применяется в качестве антисептического и местноанестезирующего средства, например, для ингаляций при заболевании носоглотки и гортани, в виде комбинированных препаратов, а также для консервирования галеновых и других препаратов.

К этому же ряду следует отнести производные α -галогензамещенных карбоновых кислот, а также гидроксикарбоновых кислот:

- Бромизовал, бромурал - N-(α -бромизовалерианованил)-мочевина:

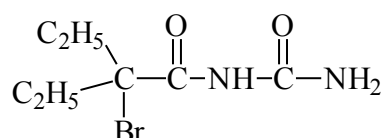


Бромизовал оказывает успокаивающее и умеренное снотворное действие.

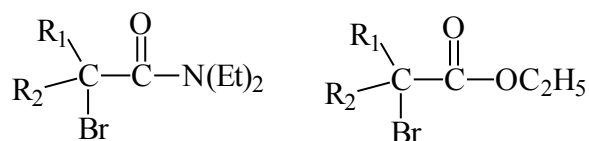
- Натрия оксибутират (натриевая соль γ -гидроксимасляной кислоты):
 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$

По химическому строению и фармакологическим свойствам натрия оксибутират близок к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК, аминалон), являющейся медиатором в процессах торможения в ЦНС, и поэтому относится также к группе ноотропных средств. Применяется, в основном, в качестве средства для неингаляционного наркоза и снотворного средства при нарушении засыпания.

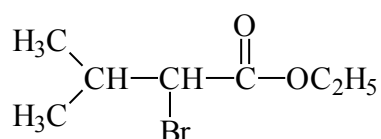
Следует отметить, что бромизовал является уреидом α -бромизовалериановой кислоты. Близкими фармакологическими свойствами обладают также другие уреиды, например, уреид диэтилбромуксусной кислоты,



выпускавшийся ранее под названием карбромал. В меньшей степени проявляют снотворные средства соответствующие амиды α -бромзамещенных карбоновых кислот и еще в меньшей степени – их эфиры общего строения:



Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты:

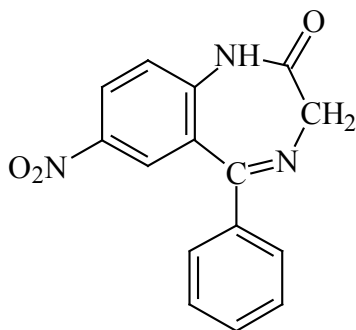


относится уже к подгруппе седативных лекарственных средств и входит в состав широко применяемого препарата – корвалола.

В то же время, переход от ациклических уреидов и амидов к уреидам циклического строения (в частности, к производным барбитуровой кислоты) приводит к резкому усилению снотворной активности.

В гораздо большей степени снотворные средства представлены производными различных гетероциклических систем, например, 1,4-бензодиазепина, 4-хиназолинона, барбитуровой и 2-тиобарбитуровой кислот.

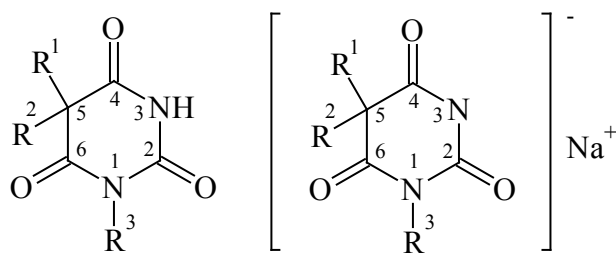
Среди производных 1,4-бензодиазепина, относящихся, в основном, к группе транквилизаторов, сильным снотворным действием выделяется нитразепам (эуноктин, радедорм) – 7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он:



Нитразепам применяют при нарушениях сна, неврозах и психопатиях, шизофрении, алкоголизме, эпилепсии и др. заболеваниях ЦНС.

Наиболее многочисленной по числу лекарственных веществ группой снотворных средств являются производные барбитуровой кислоты, которые могут проявлять разнообразное фармакотерапевтическое действие: снотворное, противосудорожное, гипотензивное, спазмолитическое, анальгетическое, нейролептическое и др. Одной из важнейших групп биологически активных веществ этого ряда являются 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты или их натриевые соли, проявляющие преимущественно снотворное действие. Ниже приводится обобщенная таблица, включающая строение основных лекарственных веществ этого ряда, их название и примеры химического номенклатурного названия.

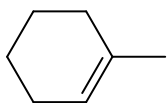
Общая химическая структура 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот:



кислотная форма

натриевая соль

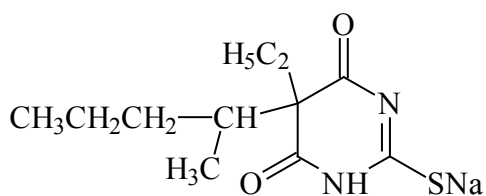
№ п/п	Заместители			Название препарата. Химическое номенклатурное название
	R ¹	R ²	R ³	
1.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Барбитал. 5,5-Диэтилбарбитуровая кислота
2.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Барбитал-натрий. 5,5-Диэтилбарбитурат натрия
3.	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	Фенобарбитал. 5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота
4.	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	H	Барбамил. 5-Этил-5-изопентилбарбитурат натрия (или – изоамил). Эстимал (кислотная форма)
5.	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Этаминал-натрий. 5-Этил-5-(2'-пентил)-барбитурат натрия.
6.	C ₂ H ₅		H	Циклобарбитал. 5-Этил-5-(1'-циклогексен-1'-ил)-барбитуровая кислота. Фанодорм.

№ п/п	Заместители			Название препарата. Химическое номенклатурное название
	R ¹	R ²	R ³	
7.	CH ₃		CH ₃	Гексенал. 1,5-Диметил-5-(1'-циклогексен-1'-ил)-барбитурат натрия.

Примечание. Циклобарбитал исключен из государственного реестра России, однако выпускается за рубежом под названием "Фанодорм", входит в состав польского снотворного препарата "Реладорм" вместе с реланиумом (транквилизатор сибазон – производное 1,4-бензодиазепина).

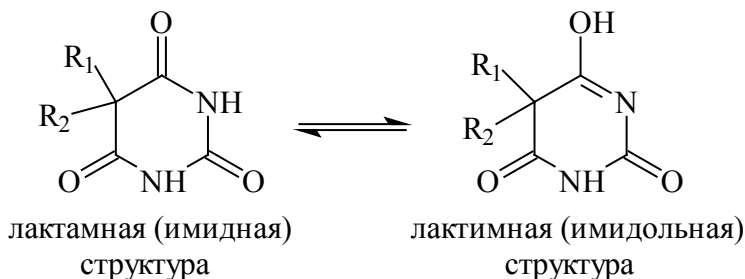
К снотворным средствам этого ряда можно также отнести и некоторые 5,5-дизамещенные 2-тиобарбитуровой кислоты, например:

- Тиопентал-натрий (неингаляционное наркотическое средство):



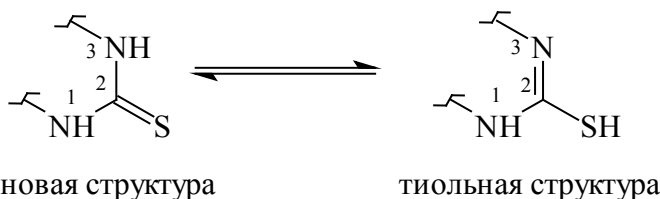
5-этил-5-(2'-пентил)-2-тиобарбитурат натрия.

К особенностям строения барбитуратов и 2-тиобарбитуратов следует отнести их способность к лактим-лактимной таутомерии:



Более устойчива лактамная структура, которая также хуже растворима в спиртах и воде по сравнению с лактимной структурой.

Натриевые соли в растворах существуют, преимущественно, в виде лактимной структуры. Для 2-тиобарбитуратов соответствующая тион-тиольная таутомерия может быть представлена следующим образом:



Препараты, приведенные в таблице, проявляют, в основном, снотворное и успокаивающее действие различной силы, иногда – противосудорожное действие (фенобарбитал, барбитамил).

Применяются при бессоннице, неврозах, невралгиях, нервно-психическом возбуждении, переутомлении. Фенобарбитал, барбитамил применяются также при эпилепсии, гипертонии, стенокардии и др. заболеваниях. Гексенал применяется также для внутривенного наркоза в хирургии и гинекологии.

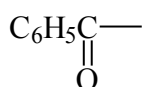
Длительное применение барбитуратов нежелательно вследствие развития привыкания к ним. В зависимости от скорости выведения данных препаратов из организма и их детоксикации (за счет увеличения гидрофильности продуктов их метаболизма в результате ферментативного гидроксилирования удлиненного или алициклического радикала в 5-положении) барбитураты подразделяют на:

- длительнодействующие (№№ 1-3 таблицы);
- средней продолжительности действия (№№ 4-6 таблицы);
- кратковременного действия (гексенал, тиопентал-натрий).

Синтезировано и изучено очень большое количество барбитуратов различного строения, многие из которых в России не производятся, но хорошо изучены в медицинской практике (например, секобарбитал – 5-(2'-пентил)-5-аллил-; апробарбитал – 5-аллил-5-изопропил; бутобарбитал – 5-этил-5-н-бутил; винбарбитал – 5-этил-5-(2'-пентил-ил-2'-); аллобарбитон – 5,5-диаллил-; квиэтал – 5-изопропил-5-(2'-бром-2'-пропен-ил-1'-)-барбитуровые кислоты).

Это позволило установить некоторые эмпирические закономерности изменения биологической активности (снотворной) от строения барбитуратов, имея ввиду также тот факт, что сама барбитуровая кислота снотворного действия не оказывает:

- максимальная снотворная активность наблюдается, когда суммарное количество атомов углерода в заместителях R₁ и R₂ в 5-положении находится в пределах 5-8; при этом один из заместителей должен быть коротким (C₂H₅-, CH₃-, изо-C₃H₇-, аллил-);
- введение в заместители R₁ и R₂ в 5-положении галогена, двойной связи или разветвление в них повышает активность и снижает длительность действия;
- замена в 5-положении этильного заместителя на фенильный усиливает снотворное действие и его продолжительность, увеличивает токсичность и сообщает противосудорожные свойства;
- введение по азоту в 1-положении цикла бензоильной группы



приводит к появлению ярковыраженной противосудорожной активности (препараты бензонал и бензобамил);

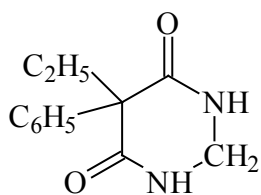
- метилирование по азотам в 1- и 3-положениях, особенно одновременное, по обоим атомам азота, сокращает длительность действия и существенно изменяет фармакологическую активность, вплоть до появления возбуждающей ЦНС активности и способности вызывать судороги;

- 2-тиобарбитураты обладают более сильным снотворным действием, но менее продолжительным по сравнению с соответствующими барбитуратами.

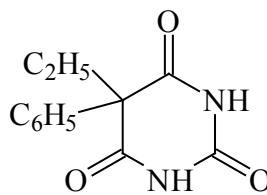
В общем, установлено влияние на снотворную активность прежде всего таких факторов, зависящих от химической структуры, как гидрофобность вещества, устойчивость его к реакциям гидролиза, эффективность взаимодействия с окислительными системами клетки (устойчивость к окислению в организме).

Очевидно также, что необходимо учитывать и старую, известную теорию стереохимического соответствия лекарственного вещества с определенными биохимическими структурами (рецепторами) клетки (теорию "замка-ключа" по Эрлиху) в попытках объяснить те или иные изменения фармакологической активности в зависимости от химической структуры соединений.

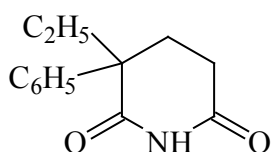
Вот, например, как может изменяться спектр фармакологической активности различных, но в принципе довольно близких по химической структуре лекарственных веществ, являющихся гетероцическими амидами или уреидами:



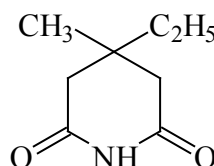
гексамидин - противосудорожная активность



фенобарбитал - снотворная и противосудорожная активность



ноксирон - снотворная активность



бемеград - выраженная аналептическая активность

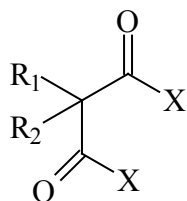
Особенно интересно изменение активности у бемеграда – аналептика, применяющегося в качестве противоядия (антагониста) при отравлениях снотворными средствами – барбитуратами, ноксироном, другими наркотическими средствами.

Подходы к синтезу барбитуратов.

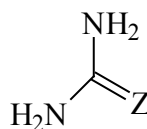
Выбор исходного сырья и промышленной технологии

Рассматривая общие подходы к синтезу барбитуратов, необходимо принять во внимание то, что они являются производными 2,4,6-триоксипиримидина (имея преимущественно лактамное строение) и для их синтеза применимы наиболее общие методы синтеза пиримидинов.

С учетом этого, для синтеза рассматриваемых барбитуратов могут быть применены две основные принципиальные схемы конденсации трехуглеродных фрагментов с фрагментом N-C-N, содержащих соответствующие функциональные группы:



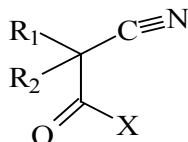
Трехуглеродный фрагмент, содержащий легкозамещаемую группу X (галоген, OR и др.)



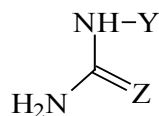
Фрагмент N-C-N, в котором Z = O, S, NH (O - мочевины, S - тиомочевины, NH - гуанидин)

Для реализации этой схемы наиболее дешевыми и доступными являются соответствующие диалкилпроизводные диэтилового эфира малоновой кислоты и мочевины.

Более сложна другая принципиальная схема конденсации трехуглеродного фрагмента с фрагментом N-C-N:



Треугольный фрагмент,
содержащий группу X
(галоген, OH, OR и др.)



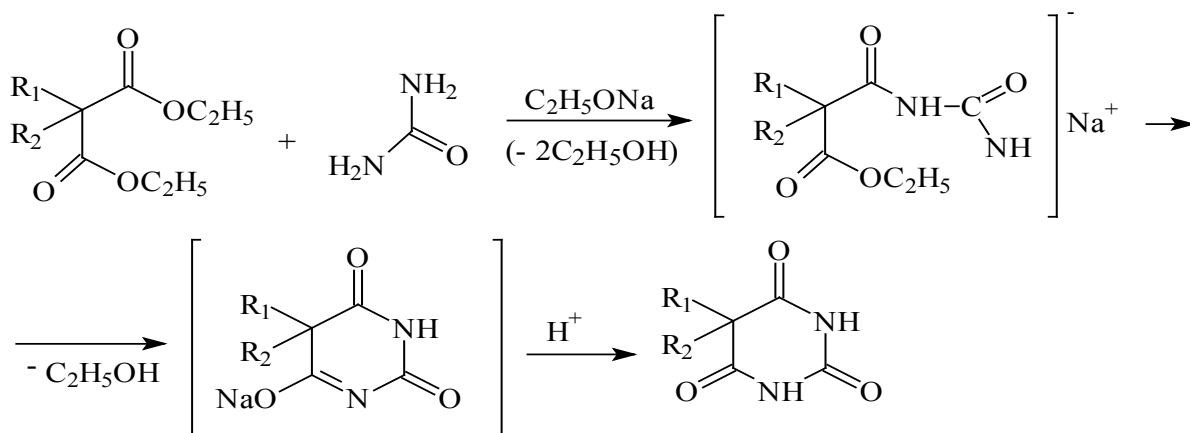
Фрагмент N-C-N,
в котором Z = O, S, NH;
Y = CN

Для реализации этой схемы наиболее дешевыми и доступными являются соответствующие диалкилпроизводные этилового эфира циануксусной кислоты и дициандиамида (цианогуанидин), однако возможны и другие комбинации. По этой схеме непосредственно получаемые продукты конденсации требуют дополнительной химической обработки для превращения в 5,5-дизамещенные барбитураты, что делает эту схему более сложной.

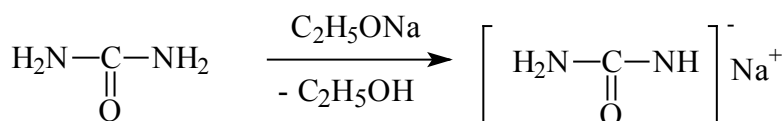
Интересно отметить, что близкие по существу методы циклизации применяются также в синтезе 5-членных гетероциклов (пирозолидиндионов, например, в синтезе бутадиона) и 4-иминоурацилов (в синтезе пуринов – теобромину, теофиллину).

Итак, рассмотрим приведенные принципиальные схемы более подробно.

Первая схема. Конденсация соответствующих 2,2-диалкилзамещенных диэтилмалонового эфира с мочевиной типа:



Конденсация идет в присутствии стехиометрического количества этилата натрия в среде абсолютного этанола при кипячении массы в аппарате с обратным теплообменником. Конденсация осуществляется путем межмолекулярного, а затем внутримолекулярного N-ацилирования аминогрупп мочевины, нуклеофильность которых увеличена за счет отрыва протона этоксид-анионом этилата натрия:



Типовая процессуальная (технологическая) схема включает обычно следующие дальнейшие операции: отгонку абсолютного этанола, растворение остатка, содержащего натриевую соль соответствующего вещества, в воде, отстаивание и отделение остатков исходного эфира, осветление водного раствора активированным углем, фильтрацию раствора от угля и выделение кислотной формы барбитурата подкислением до величины pH = 6,3-6,5 соляной или уксусной кислотой с последующей фильтрацией целевого продукта конденсации. Процесс конденсации ведут в сухой аппаратуре, для предотвращения разложения этилата натрия и дальнейшего щелочного гидролиза исходного эфира. Выход на конденсации достигает 85-90% от теории.

Натриевые соли барбитуратов получают далее обработкой свободных барбитуровых кислот в растворе в спиртах (метанол, этанол) стехиометрическим количеством едкого натрия или этилата натрия, или ацетата натрия. Продукт кристаллизуют при охлаждении, отфильтровывают, промывают спиртом и сушат. Выход достигает 95-96%.

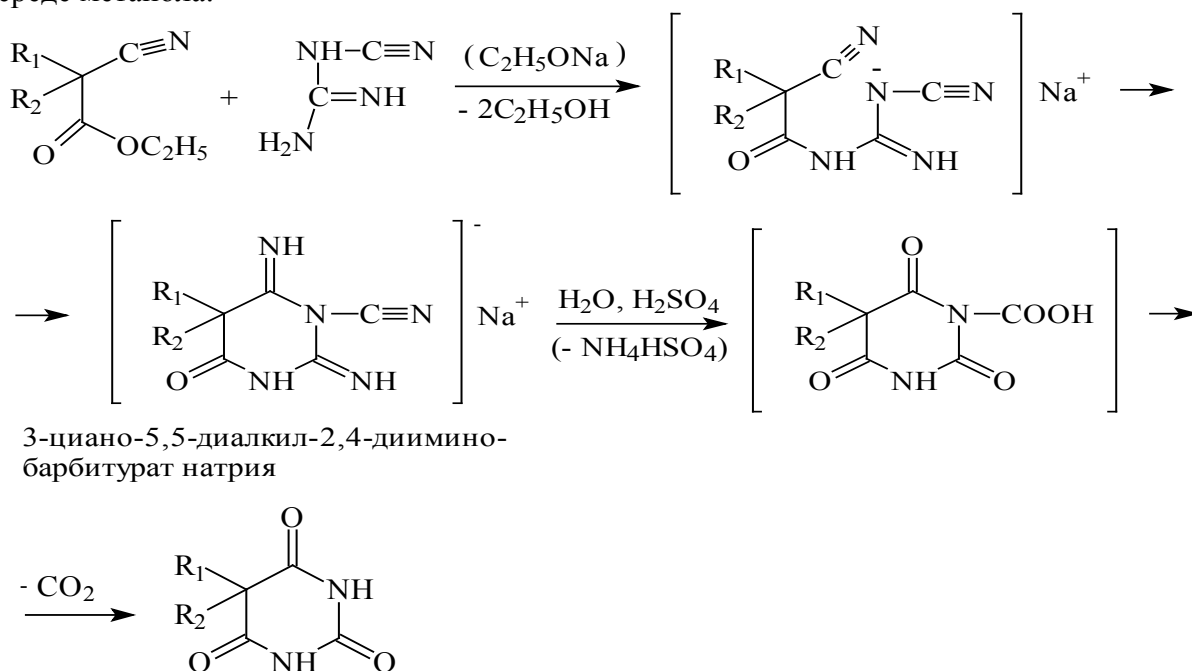
Данная схема обычно применяется в тех случаях, когда вполне доступны соответствующие 2,2-диалкил-диэтилмалоновые эфиры, получаемые простейшим путем - последовательным диалкилированием диэтилмалонового эфира соответствующими алкилбромидом, в присутствии этилата натрия в абсолютном этаноле, или в присутствии твердого гидроксида калия и катализаторов межфазного переноса (например, триэтилбензиламмония-хлорида) в среде ацетона. Соответствующие методы С-алкилирования малонового эфира рассматривались в курсе "Общие методы биоорганического синтеза".

Первая схема синтеза 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот применяется в производстве барбитала, барбамила, этаминала-натрия, обеспечивая хорошие экономические показатели вследствие простоты производства и применения дешевой мочевины (карбамида).

Эта же схема применяется и для синтеза 5,5-дизамещенных 2-тиобарбитуровой кислоты, например, тиопентала-натрия конденсацией диэтилового эфира этил-(2'-пентил)-малоновой кислоты с тиомочевиной.

Однако не во всех случаях 5,5-диалкилмалоновые эфиры (и тем более, например, диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты) доступны для синтеза из малонового эфира упомянутым выше способом. В частности, ввести таким образом фенил с помощью бромбензола практически невозможно вследствие его неактивности в реакциях нуклеофильной замены брома карбанионами. Также трудно получить таким образом и этил- или метил- (1-циклогексен-1-ил)-диэтилмалоновые эфиры, необходимые для синтеза по первой схеме циклобарбитала, гексенала.

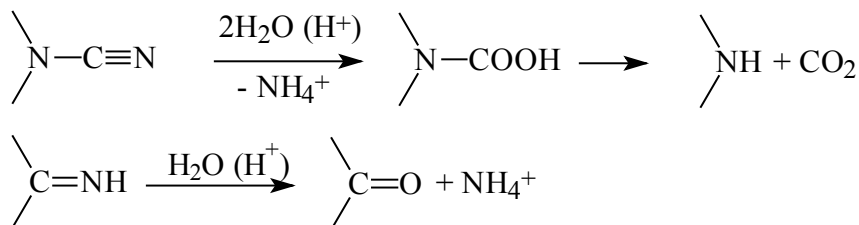
Вторая схема. Конденсация соответствующих дизамещенных производных этилциануксусного эфира с дициандамидом, также в присутствии этилата (или метилата) натрия в среде метанола:



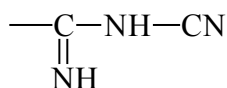
Конденсация идет по типу межмолекулярного N-ацилирования наиболее нуклеофильной аминогруппы дициандамида с последующей циклизацией путем внутримолекулярного нуклеофильного присоединения N-анионного центра к тройной связи нитрила. Образующуюся промежуточную соль 5,5-диалкил-3-циано-2,4-диминобарбитуровой ки-

слоты обрабатывают водным раствором серной кислоты при кипячении массы, получая конечные продукты.

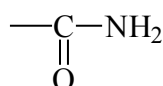
При этом происходит кислотный гидролиз нитрильной группы и иминогруппы, а также декарбосилирование образовавшейся карбоксигруппы:



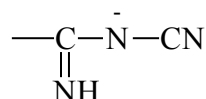
К особенностям конденсации во второй схеме следует отнести более мягкие условия реакции (температура может быть в пределах (8-12)^oC). Это объясняется более высокой нуклеофильностью аминогруппы дициандиамида по сравнению с мочевиной и большей легкостью протекания стадии циклизации в данном случае вследствие более высокой кислотности фрагмента



по сравнению с фрагментом



и, соответственно, более высокой концентрации нуклеофильного центра:



Другой особенностью является проведение конденсации не в этаноле, а в метаноле, в котором дициандиамид растворяется лучше.

Дальнейшая процессуальная схема может быть различной:

- без выделения продукта конденсации - в таком случае после отгонки метанола и реакционного этанола массу растворяют в воде, отделяют остатки исходного эфира и после добавления серной кислоты ведут процессы гидролиза и декарбосилирования при нагревании до 105^oC с последующей кристаллизацией целевого продукта при охлаждении;

- с выделением продукта 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 декарбосилирование ведут как указано выше.

Очевидно, что технология по второй схеме более сложна, чем по первой; используются более токсичные виды сырья (метанол, органические цианистые соединения), наблюдается высокий расход кислоты на стадии гидролиза.

Второй метод менее экономичен по сравнению с первой схемой также вследствие более высокой стоимости как дициандиамида, так и соответствующих производных циануксусного эфира. Однако применение его оправдано доступностью соответствующих производных циануксусного эфира, для синтеза которых вместо последовательного диалкилирования, не всегда возможного, успешно применимы такие реакции, как конденсация

Кновенагеля циануксусного эфира с циклогексаноном или конденсация Кляйзена цианистого бензила с диэтилкарбонатом. Это, естественно, расширяет сырьевую базу.

Вторая схема получения барбитуратов применяется в производстве циклобарбитала, гексенала, фенобарбитала.

Другие возможные варианты получения 5,5-диалкилзамещенных барбитуровых кислот, например, путем введения соответствующих алкильных или других групп непосредственно в барбитуровую кислоту на практике не применяются вследствие невысоких выходов и побочных реакций.

Технологические принципы организации промышленных методов производства

Производство барбамила (натриевой соли 5-этил-5-изоамилбарбитуровой кислоты)

Синтез барбамила осуществляют по первой схеме, т.е. конденсацией диэтилового эфира этил-изоамил-малоновой кислоты ("диэфира") с мочевиной в абс. этаноле в присутствии этилата натрия.

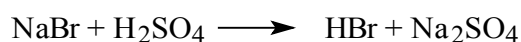
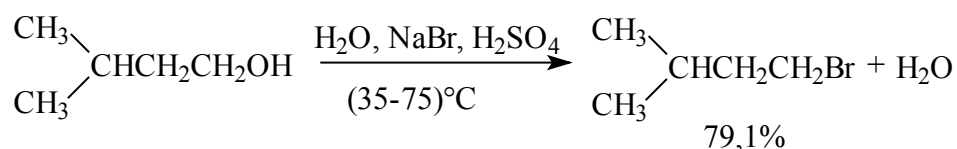
В связи с отсутствием товарного "диэфира" его получают в данном производстве, исходя из изоамилового спирта и малонового эфира. Схема синтеза "диэфира" близка к схеме получения диэтилмалоната (см. лекции по курсу "Общие методы биоорганического синтеза") и включает последовательное алкилирование малонового эфира соответствующими алкилбромидами. Следует обратить внимание, что обычно сначала вводят удлиненный изоамил-радикал (необходимый для этого изоамилбромид получают из изоамилового спирта).

С учетом вышесказанного очевидно, что технологическая схема получения барбамила должна включать следующие технологические стадии:

1. Получение изоамилбромида.
2. Получение изоамилмалонового эфира ("моноэфира").
3. Получение "диэфира".
4. Получение барбамила (кислотной формы или эстимала – "амитал-кислоты").
5. Получение барбамила.

Химическая и технологическая (процессуальная) схемы производства барбамила представлены ниже.

Стадия 1. Получение изоамилбромида.

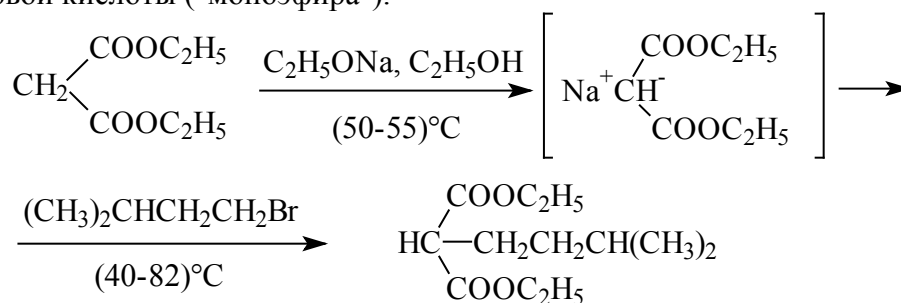


Технологическая схема (основные операции):

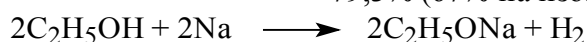
- * добавление основных реагентов и воды, растворение бромида натрия;
- * бромирование (добавление серной кислоты при температуре до (65-75)°C);
- * разбавление массы водой;
- * отстаивание и отделение нижнего слоя - изоамилбромида;
- * промывка изоамилбромида водой;
- * сушка изоамилбромида под вакуумом.

Водный слой и промывные воды направляют на утилизацию бромидов известными методами.

Стадия 2. Получение изоамилмалонового эфира - диэтилового эфира изоамилмалоновой кислоты ("моноэфира").



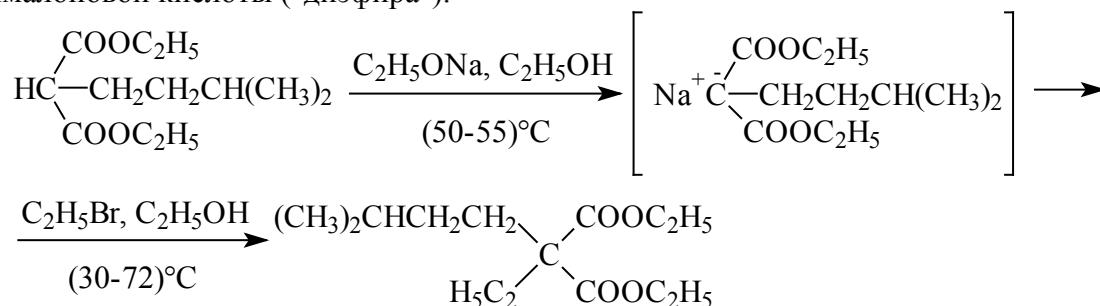
79,3% (67% на изоамилбромид)



Технологическая схема (основные операции):

- * получение этилата натрия;
- * загрузка малонового эфира и получение его натриевой соли;
- * алкилирование добавлением изоамилбромида;
- * отгонка спирта;
- * добавление воды для растворения бромистого натрия;
- * отделение водносолевого слоя (его направляют на регенерацию бромистого натрия);
- * очистка "моноэфира" путем вакуум-перегонки.

Стадия 3. Получение этилизоамилмалонового эфира - диэтилового эфира этилизоамилмалоновой кислоты ("диэфира").

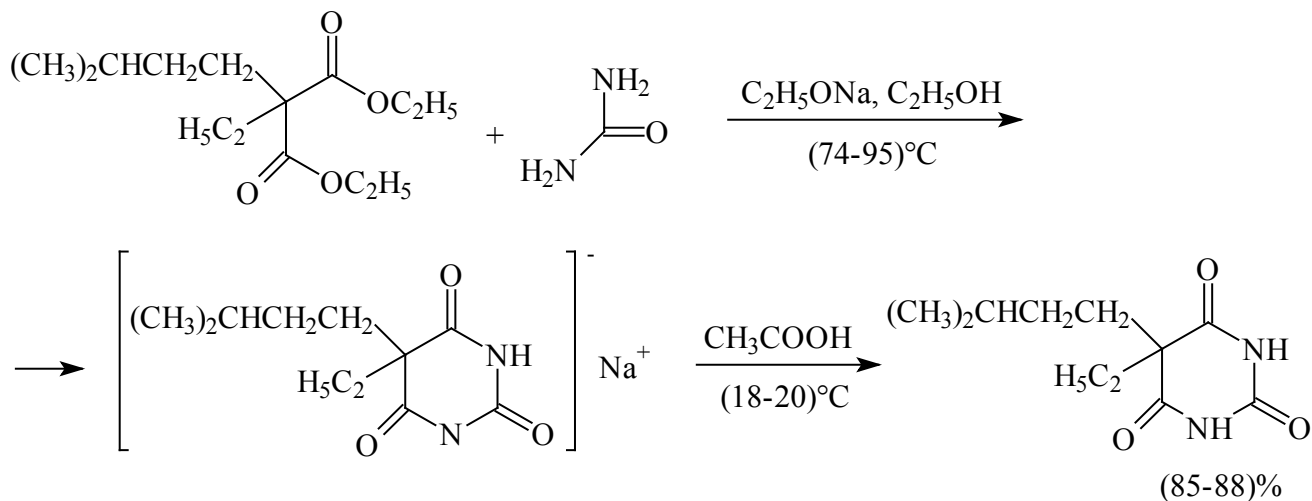


67,6% на малоновый эфир
(45,8% на изоамиловый эфир)

Технологическая схема (основные операции):

- * получение этилата натрия;
- * загрузка "моноэфира" и получение его натриевой соли;
- * загрузка отгонов этилбромида, товарного этилбромида и этилирование;
- * отгонка смеси спирта и избытка этилбромида (отгоны возвращают в производство);
- * отгонка спирта;
- * добавление воды для растворения бромистого натрия;
- * отделение водносолевого слоя (его направляют на регенерацию бромистого натрия);
- * отделение технического "диэфира" и очистка его путем вакуум-перегонки.

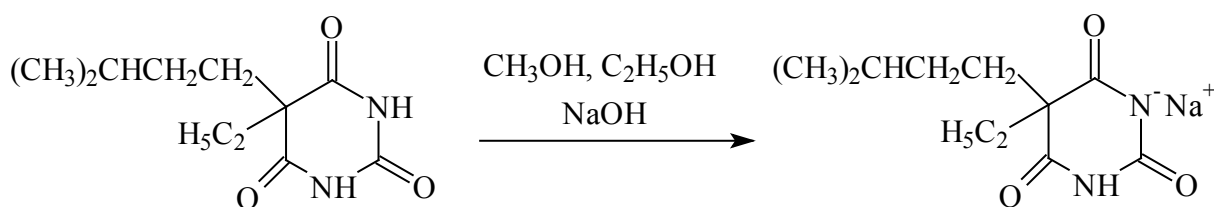
Стадия 4. Получение 5-этил-5-изоамил-барбитуровой кислоты ("амитал-кислоты" или эстимала).



Технологическая схема (основные операции):

- * загрузка реагентов (спиртового раствора этилата натрия, "диэфира" и мочевины);
- * конденсация с отгонкой спирта;
- * загрузка воды и растворение натриевой соли (барбамила);
- * отстаивание и отделение водного раствора от органических примесей ("диэфира");
- * обработка водного раствора активированным углем и фильтрация от угля;
- * осаждение продукта ("амитал-кислоты") подкислением 10% уксусной кислотой до pH 6,3-6,5;
- * фильтрация осадка, промывка водой;
- * сушка "амитал-кислоты".

Стадия 5. Получение барбамила.



Технологическая схема (основные операции):

- * приготовление раствора едкого натра в смеси метанола и этанола;
- * получение барбамила (загрузка "амитал-кислоты" и растворение);
- * обработка массы углем;
- * фильтрация угля на друк-филт্রে;
- * выделение барбамила кристаллизацией и сушкой на вакуум-вальцовый сушилке;
- * окончательная сушка барбамила до полного удаления метанола;
- * фасовка барбамила.

Выход барбамила 55-58%, считая на малоновый эфир, 37-40%, считая на изоамиловый спирт. Выход "амитал-кислоты" 85-88% на "диэфир", барбамила - 96% на "амитал-кислоту".

Описание технологического процесса производства барбамила.

Стадия 1. Получение изоамилбромида.

В реактор бромирования сливают воду, изоамиловый спирт, загружают твердый NaBr, перемешивают для растворения соли. При 35-40°C в течение 5-6 часов сливают конц. H₂SO₄. Бромирование ведут при перемешивании и нагревании до 68-72°C в течение

25-30 ч. Массу разбавляют водой, отстаивают и нижний слой изоамилбромида 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. (Методы регенерации изучались в курсе "Общие методы биоорганического синтеза").

Стадия 2. Получение изоамилмалонового эфира ("моноэфира").

Получение этилата натрия. В реактор, скоммуницированный с обратным теплообменником, сливают абс.этанол, затем при перемешивании и охлаждении (керосиново-масляной смесью или дитоллилметаном, подаваемым в рубашку реактора и в теплообменник) медленно через люк с помощью специального устройства загружают подготовленный (гранулированный или строганный) металлический натрий (при этом наблюдается выделение водорода). 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 (контроль визуально) полученный раствор этилата натрия в спирте азотом перекачивают через небольшой коммуникационный друк-фильтр в реактор алкилирования.

В реактор алкилирования из мерника сливают малоновый эфир при 50-55°C, перемешивают 1 ч. Затем медленно, при охлаждении и температуре не выше 60°C, сливают изоамилбромид, перемешивают 1 ч при 35-40°C, затем нагревают до кипения (80-82°C) при работающем обратном теплообменнике и кипятят 4 ч. Окончание алкилирования контролируют по достижению рН 6-7. Этанол отгоняют (температура в массе до 105-110°C) через теплообменник в сборник. Массу в реакторе охлаждают, сливают воду, перемешивают до растворения бромида натрия и передают в делительную воронку. Нижний водно-солевой слой направляют на регенерацию бромида натрия. Верхний слой "моноэфира" очищают вакуумной перегонкой в вакуум-перегонном аппарате. Этанол-отгон возвращают в производство. Бромид натрия возвращают на получение изоамилбромида или реализуют как товарный продукт.

Стадия 3. Получение этил-изоамилмалонового эфира ("диэфира").

Получение этилата натрия ведут аналогично описанному выше. Раствор этилата натрия через фильтр передают в сухой реактор алкилирования, загружают в реактор из мерника "моноэфир", затем при включенном обратном теплообменнике сливают постепенно отгон этилбромида и товарный этилбромид при температуре не выше 35°C. Этилирование ведут при кипении массы (70-72°C) в течение 4-5 ч. Величина рН в конце процесса должна быть 6-7 (по фенолфталеиновой индикаторной бумажке). По окончании отгоняют смесь избытка этилбромида со спиртом, затем спирт (температура в массе до 105-108°C). Добавляют воду, растворяют бромид натрия. Водно-солевой слой отделяют в делительной воронке (или в реакторе) и передают на регенерацию бромида натрия. Верхний слой "диэфира" после промывки водой направляют на очистку путем вакуумной перегонки в вакуум-выпарном аппарате.

Стадия 4. Получение барбамила ("амитал-кислоты" или эстимала).

В реактор конденсации сливают раствор этилата натрия в абс. этаноле, "диэфир", загружают мочевины, нагревают до кипения (74-78°C) и ведут конденсацию с отгонкой этанола через прямой теплообменник в сборник (4-5 ч при 74-95°C). Заканчивают отгонку спирта под вакуумом при температуре в массе не выше 100°C. Массу в реакторе охлаждают, заливают воду и растворяют барбамил (соль). Водный раствор отделяют от органических примесей ("диэфира"), осветляют углем, отфильтровывают от угля на друк-фильтре. "Амитал-кислоту" осаждают из осветленного раствора 10% уксусной кислотой при 18-20°C (рН 6,3-6,5). Осадок отфуговывают, промывают водой от уксусной кислоты и сушат.

Стадия 5. Получение барбамила.

В реактор сливают из мерников рассчитанные количества метанола и этанола, загружают твердый NaOH, перемешивают до полного растворения (концентрация 9-10%). Затем загружают стехиометрическое количество "амитал-кислоты", перемешивают при нагревании до растворения. Раствор осветляют углем (15-20 мин.), отфильтровывают уголь на друк-фильтре и осветленный раствор кристаллизуют и сушат на обогреваемой паром вакуум-вальцовой сушилке. Отгоны спиртов после контроля состава используют на следующих операциях. Барбитал досушивают до полного удаления метанола в вакуумной сушилке периодического действия, затем передают на фасовку.

Рассмотренные выше технологические принципы, химическая схема и организация промышленного производства являются типовыми для синтеза 5,5-дизамещенных производных барбитуровой кислоты по первой схеме и применяются в производстве ряда других снотворных средств: барбитала и барбитала-натрия, этаминала-натрия.

Производство циклобарбитала (5-этил-5-(1'-циклогексен-1'-ил)-барбитуровой кислоты)

Синтез циклобарбитала осуществляют по второй схеме (см. выше), т.е. конденсацией этилового эфира этил-циклогексенилциануксусной кислоты с дициандиамидом в метаноле в присутствии метилата натрия. Соответствующий этил-(ц-гексенил)-циануксусный эфир (ЭГЦУЭ) получают в данном производстве по схеме, включающей конденсацию Кновенагеля ц-гексанона и циануксусноэтилового эфира (ЦУЭ) с последующим этилированием продукта конденсации (ц-гексилиденциануксусного эфира).

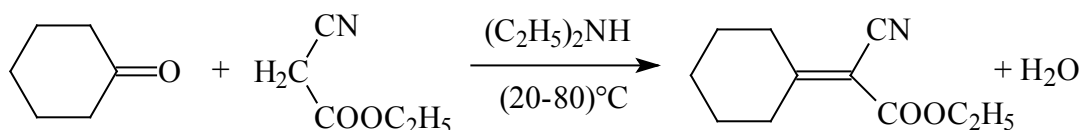
С учетом сказанного, технологическая схема получения циклобарбитала должна включать следующие технологические стадии:

1. Получение этил-(1-циклогексен-1-ил)-циануксусного эфира.
2. Получение технического циклобарбитала.
3. Получение медицинского циклобарбитала.

Химическая и технологическая (процессуальная) схемы производства циклобарбитала представлены ниже.

Стадия 1. Получение этил-(1-циклогексен-1-ил)-циануксусного эфира.

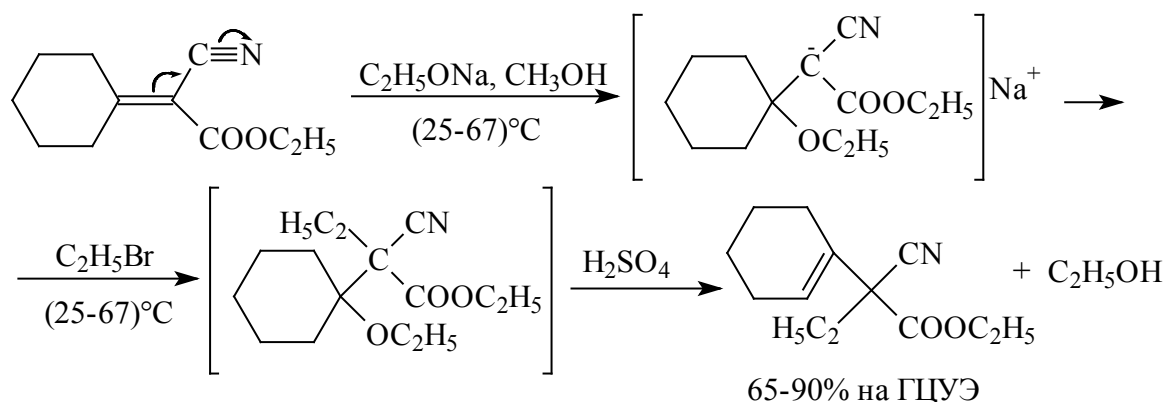
1. Получение циклогексилиден-циануксусного эфира (ГЦУЭ).



73-76% на циануксусный эфир

Технологическая схема (основные операции):

- * приготовление смеси ц-гексанона и циануксусного эфира;
 - * добавление диэтиламина (катализатора) при 20°C и конденсация при 20°C, затем при 70-80°C;
 - * охлаждение до 25°C, добавление сульфата натрия и его растворение (высаливание ГЦУЭ);
 - * отстаивание и отделение водного раствора сульфата натрия;
 - * сушка ГЦУЭ безводным сульфатом натрия, фильтрация соли на друк-фильтре;
 - * очистка ГЦУЭ вакуум-перегонкой ($T_{\text{кип}}=131-133^\circ\text{C}$ при 10 мм рт. ст.).
2. Получение ЭГЦУЭ.

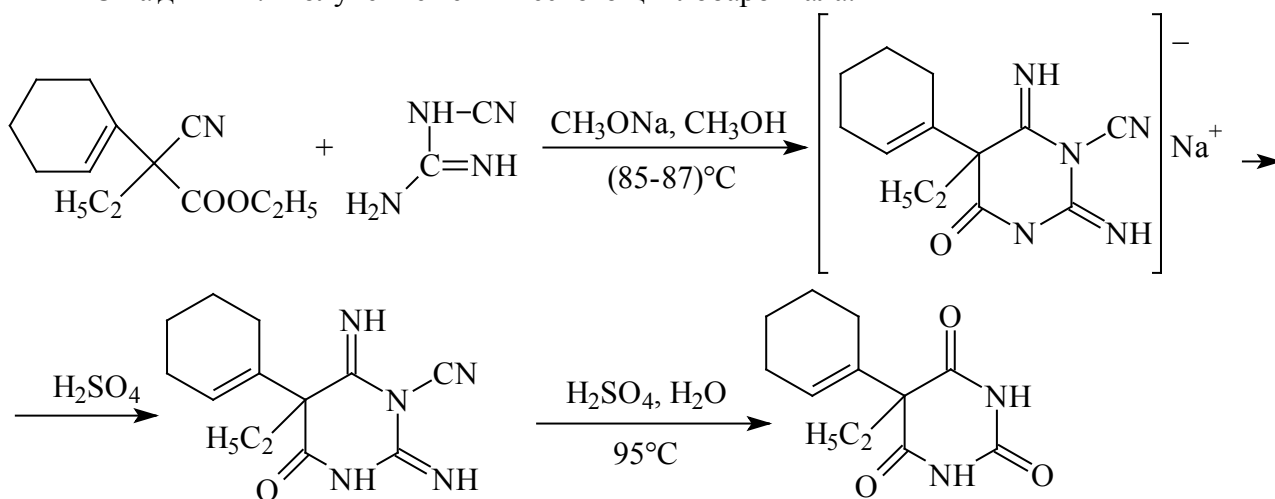


Алкилирование циклогексилиденциануксусного эфира идет через стадию нуклеофильного присоединения этилата натрия к активированной двойной связи с последующим С-алкилированием образующейся натриевой соли - соответствующего карбаниона. Последующим подкислением осуществляют кислотнo-катализируемое отщепление молекулы спирта с образованием двойной связи.

Технологическая схема (основные операции):

- * загрузка ГЦУЭ и этилбромидом, приготовление смеси при 25°C;
- * приготовление раствора этилата натрия в сухом метаноле;
- * алкилирование добавлением раствора этилата натрия при температуре от 25°C до 65-57°C (кипение массы);
- * отгонка метанола, этилбромидом (избытка) и этанола;
- * загрузка воды, перемешивание и подкисление небольшим количеством конц. серной кислоты;
- * экстракция ЭГЦУЭ толуолом;
- * промывки толуольного раствора водным раствором серной кислоты, водой, 20% раствором бисульфита натрия (для отмывки остатков ГЦУЭ), снова водой;
- * отгонка толуола;
- * вакуумная перегонка продукта - ЭГЦУЭ.

Стадия 2. Получение технического циклобарбитала.



Технологическая схема (основные операции):

- * загрузка реагентов (раствора метилата натрия в метаноле, дициандиамид и ЭГЦУЭ);
- * конденсация при кипячении массы;
- * отгонка метанола и этанола при температуре в массе до 85-87°C;

- * растворение остатка в воде и подкисление конц. H_2SO_4 (выделение промежуточной 2,6-диимино-1-циан-5-(Δ -1',2'-циклогексенил-1')-5-этилбарбитуровой кислоты - нитрила "дииминокислоты");
- * фильтрация нитрила "дииминокислоты", промывка водой;
- * загрузка нитрила "дииминокислоты", 20% серной кислоты и гидролиз и декарбоксилирование при температуре до 95°C ;
- * охлаждение и кристаллизация циклобарбитала технического;
- * фильтрация осадка, промывка трихлорэтиленом;
- * кипячение осадка в воде с последующей кристаллизацией и фильтрацией технического продукта.

Стадия 3. Получение медицинского циклобарбитала.

Технический продукт растворяют при нагревании (95 - 98°C) в воде, осветляют углем. Уголь отфильтровывают. Осветленный раствор охлаждают в кристаллизаторе до 10 - 15°C . Выпавший в осадок продукт отфильтровывают, промывают охлажденной водой. Влажный осадок медицинского циклобарбитала передают на сушку и далее на фасовку. Выход продукта 30%, считая на ЭГЦУЭ. В литературе описан выход до 67,8% на ЭГЦУЭ.

Рассмотренные выше технологические принципы, химическая схема и организация промышленного производства циклобарбитала являются, в основном, типовыми для синтеза 5,5-дизамещенных производных барбитуровой кислоты по второй схеме (см. выше) и применяются (с небольшими изменениями) в производстве гексенала, фенобарбитала (в последнем случае, начиная со стадии конденсации производного ЦУЭ и дициандиамида).

Производство фенобарбитала (5-фенил-5-этил-барбитуровой кислоты)

Как отмечалось выше, синтез фенобарбитала осуществляют по второй схеме, т.е. конденсацией фенилэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ) с дициандиамидом в метаноле в присутствии метилата натрия. Необходимо обратить особое внимание на способ введения (в данном случае) в требуемую структуру фенильного радикала. Реализация в данном случае алкилирования малонового эфира бромбензолом невозможна вследствие малой способности атома брома в последнем к нуклеофильному замещению С-анионом малонового эфира.

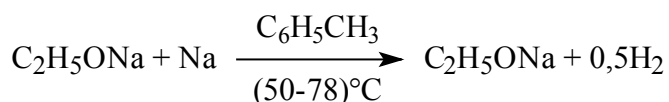
Поэтому фенильный радикал должен присутствовать изначально в структуре одного из видов исходного сырья (цианистого бензила). Карбокси-этил группу ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$) в молекулу цианистого бензила вводят сложноэфирной конденсацией (реакцией Кляйзена) с диэтиловым эфиром угольной кислоты (диэтилкарбонатом - торговое название "диатол"). Полученное по реакции конденсации Кляйзена промежуточное натриевое производное этилового эфира фенилциануксусной кислоты (ЭЭФЦУК) этилируют этилбромидом обычным способом с использованием ФЭЦУЭ. Аналогично получают ФЭЦУЭ в производстве противосудорожного лекарственного средства гексамидина.

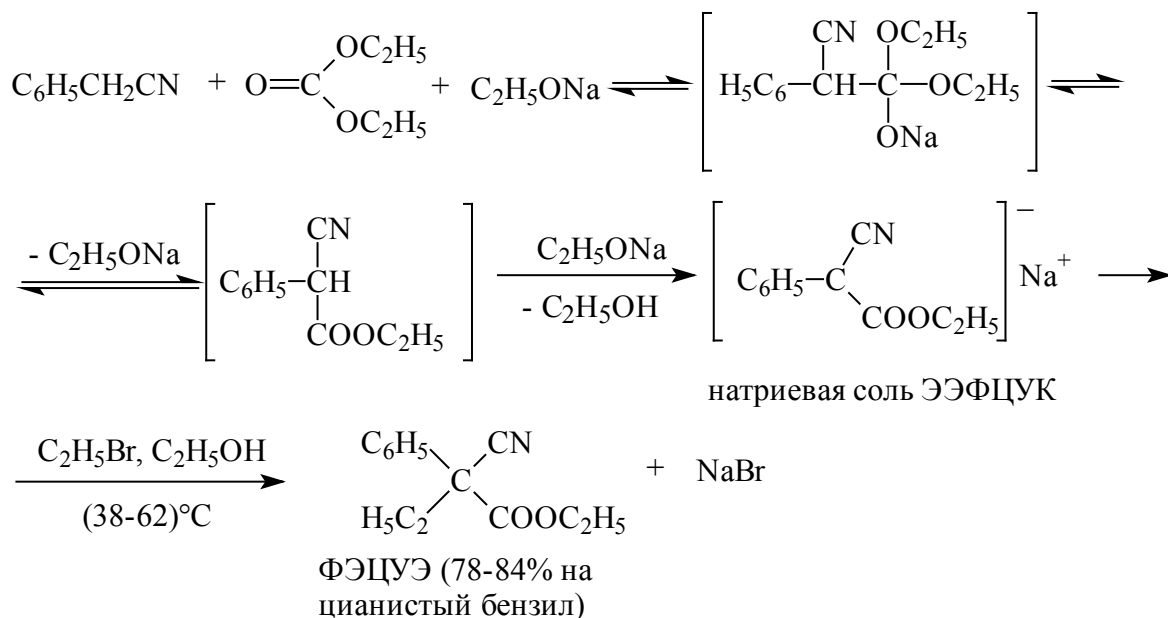
С учетом изложенного, технологическая схема получения фенобарбитала должна включать следующие технологические стадии:

1. Получение ФЭЦУЭ.
2. Получение фенобарбитала технического.
3. Получение медицинского фенобарбитала.

Химическая и технологическая (процессуальная) схемы производства фенобарбитала представлены ниже:

Стадия 1. Получение фенилэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ)





Технологическая схема включает предварительное получение этилата натрия непосредственно в аппарате конденсации.

1. Получение этилата натрия.

Основные операции:

- * проверка и опрессовка реактора азотом (для вытеснения воздуха);
- * загрузка сухого толуола, гранулированного металлического натрия;
- * получение этилата натрия добавлением абс. этанола (влаги не выше 0,5%) при 50-78°C (контроль окончания - до растворения натрия и прекращения выделения водорода по отсутствию пузырьков в контрольной емкости с сухим толуолом);
- * охлаждение до 40-50°C.

Примечание: процесс можно вести в сухом бензоле при 68-70°C, как и последующие реакции получения ФЭЦУЭ (так его получают в производстве противосудорожного препарата гексамидина). Однако бензол токсичнее толуола.

2. Получение натриевой соли фенилциануксусного эфира (ФЦУЭ или ЭЭФЦУК).

Основные операции:

- * загрузка диэтилкарбоната;
- * конденсация путем постепенного добавления из мерника цианистого бензила при 40-80°C (кипение массы в конце добавления);
- * отгонка этанола (включая реакционный) в виде азеотропной смеси с толуолом (69,2% вес. спирта, $T_{\text{кип}}=77,6^\circ\text{C}$) до прекращения погона азеотропной смеси и начала отгонки толуола ($T_{\text{кип}}=110,6^\circ\text{C}$). Удаление этанола сдвигает равновесие в конденсации Кляйзена. Отгон азеотропной смеси используют на следующей операции получения этилата натрия вместо товарного этанола;
- * отгонка толуола (полная или частичная).

Примечание: возможна фильтрация натриевой соли ФЦУЭ на друк-фильтре от толуола с последующей передачей соли на этилирование после сушки. При таком варианте улучшается качество целевого продукта, т.к. ряд примесей при этом удаляется с толуолом.

3. Получение ФЭЦУЭ (этилирование).

Основные операции:

- * растворение натриевой соли ФЦУЭ в абс. этаноле;
- * этилирование после добавления отгонов этилбромидом с этанолом (от предыдущей операции) и товарного этилбромидом при температуре от 38-40°C до 60-62°C (кипение массы);

- * отгонка избытка этилбромида с этанолом при температуре до 80°C (в конце - под вакуумом);
- * фильтрация горячего раствора технического ФЭЦУЭ от бромида натрия на друк-фильтре;
- * сушка продукта безводным сульфатом натрия, фильтрация от осушителя;
- * очистка ФЭЦУЭ фракционной перегонкой в вакуум-выпарном аппарате при 148-152°C (12-17 мм рт. ст.).

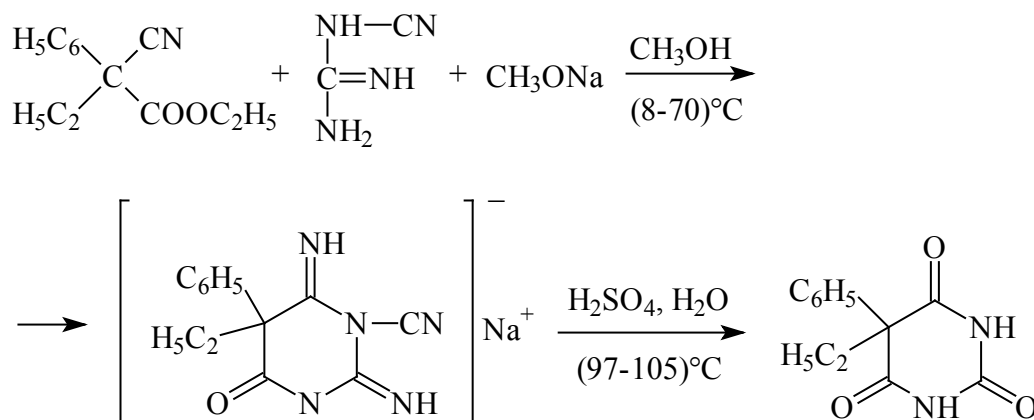
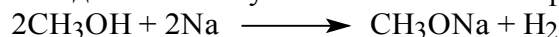
Выход ФЭЦУЭ 78-84% на цианистый бензил.

Примечание: а) Отделение от бромида натрия может осуществляться путем растворения последнего в воде с последующим делением слоев в делительной воронке;

б) В производстве гексамидина (см. замечание выше) ФЭЦУЭ используют без очистки, перегонкой в виде технического продукта.

в) При условии выделения промежуточной натриевой соли ФЦУЭ фильтрацией с промывкой толуолом полученный после этилирования ФЭЦУЭ содержит до 98-99% основного вещества и не требует фракционной вакуум-перегонки.

Стадия 2. Получение технического фенобарбитала.



Технологическая схема (основные операции):

- * получение метилата натрия в метаноле взаимодействием металлического натрия и метанола в сухом реакторе (технология аналогична изложенной для получения этанолята натрия в этаноле в учетом примечания ниже о методе обезвреживания метанола);
- * загрузка реагентов на конденсацию в сухой реактор-конденсатор (раствора метилата натрия, ФЭЦУЭ, измельченного дициандиамида);
- * конденсация при 8-12°C в течение 3 ч;
- * нагрев до 68-70°C и отгонка метанола и выделяющегося в реакции этанола (до прекращения погона);
- * растворение массы в воде и отделение от органических примесей (ФЭЦУЭ, смол и др.) с последующей передачей раствора в реактор гидролиза и декарбоксилирования;
- * приготовление в реакторе гидролиза 22-26% водного раствора серной кислоты;
- * загрузка в реактор гидролиза водного раствора продукта конденсации;
- * нагрев массы до 97-105°C, выдержка 7 ч с одновременной отгонкой воды с остатками метанола и этанола (конец отгонки - под вакуумом), при этом проходит гидролиз и декарбоксилирование;
- * добавление воды и кристаллизация фенобарбитала при охлаждении;

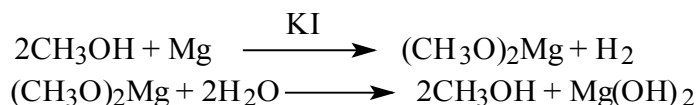
* фуговка осадка технического фенобарбитала, промывка охлажденной водой и отжим.

Стадия 3. Получение медицинского фенобарбитала.

Очистка технического продукта производится перекристаллизацией из смеси растворителей ацетон-вода (1:3 по объему), с промежуточным осветлением (очисткой) активированным углем, по типовой методике. Влажный продукт сушат и передают на фасовку.

Выход медицинского фенобарбитала 65-70% на ФЭЦУЭ (перегнанный).

Примечание: Для получения метилата натрия используют абс. метанол. Обезвоживание метанола можно проводить метилатом магния (образуется при взаимодействии магниевой стружки с метанолом в присутствии йодистого калия по схеме):

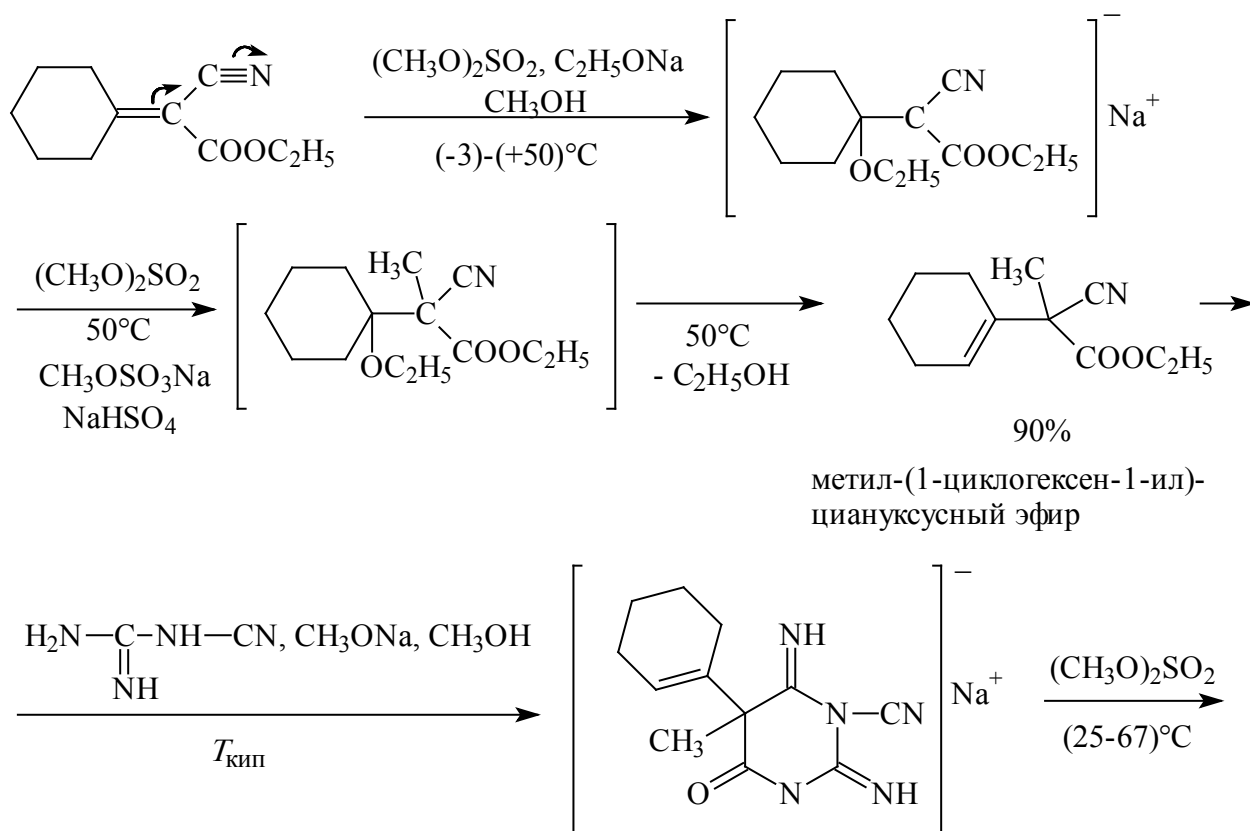


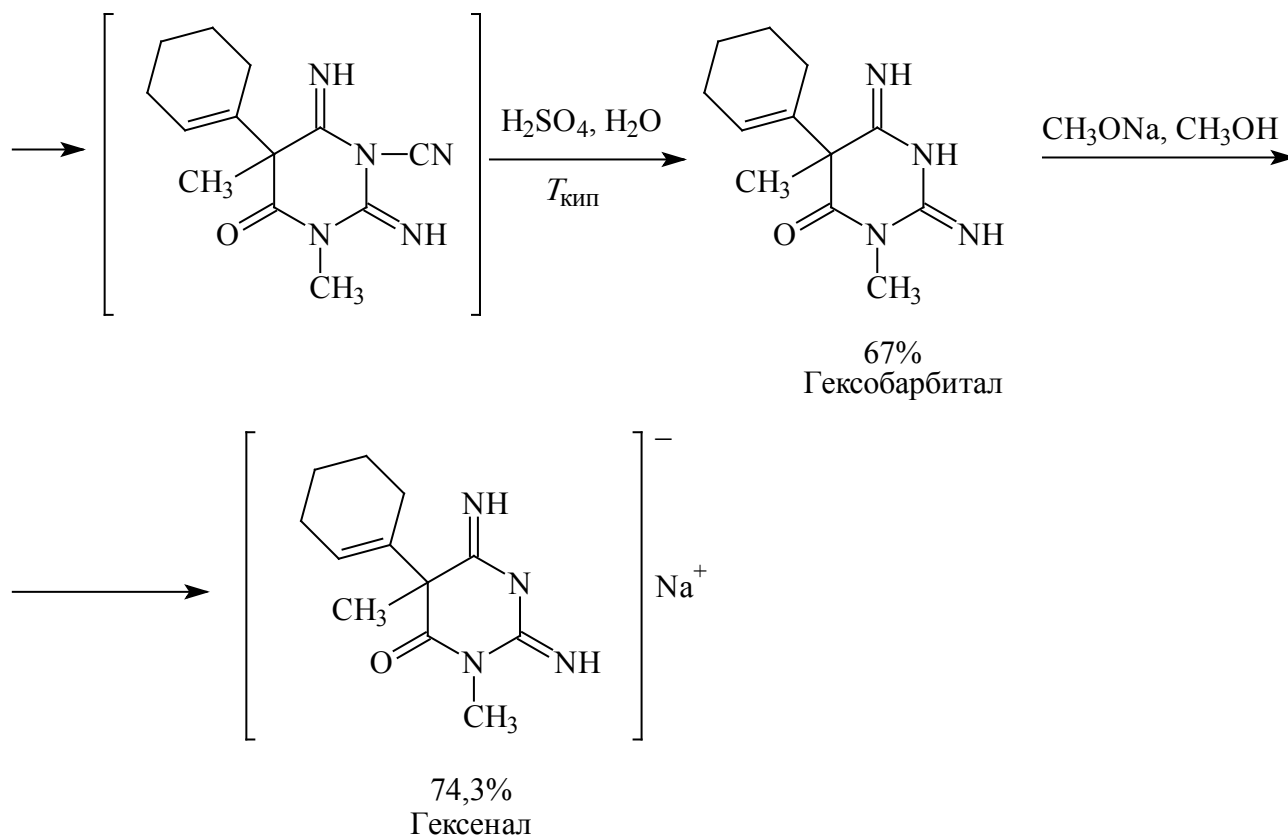
Получение гексенала

Как было указано, рассмотренные выше технологии производства барбитала, циклобарбитала и фенобарбитала являются типовыми.

В то же время, химическая схема получения гексенала, представленная ниже, имеет специфическую особенность, связанную с необходимостью введения метильной группы по атому азота цикла.

Химическая схема получения гексенала:





В соответствии с этой схемой, циклогексилиденциануксусный эфир метилируют диметилсульфатом в сухом метаноле в присутствии этилата натрия. Процесс ведут при температуре от $(-3) \div (-5)^\circ\text{C}$ до 50°C . После отгонки метанола в вакууме остаток разбавляют водой, перемешивают, водный слой отделяют, а органический - промывают водой до pH 7,0 и после отделения промывной воды полученный метилциклогексенилциануксусный эфир перегоняют в вакууме.

Фракцию неметилированного циклогексилиденциануксусного эфира возвращают вновь в процесс, что увеличивает выход до 90%.

Конденсацию с дициандиамидом ведут в метаноле в присутствии метилата натрия при кипении массы и без выделения продукта конденсации его сразу метилируют диметилсульфатом в том же реакторе при температуре в пределах $(25-55)^\circ\text{C}$. Завершают метилирование при кипении массы с отгонкой метанола. Остаток смешивают с 28-30% серной кислотой и кипятят с целью гидролиза и декарбоксилирования. Осадок кислотной формы (гексобарбитала) кристаллизуют при охлаждении, отфильтровывают, промывают водой и трихлорэтиленом. После дополнительного кипячения в воде и охлаждения гексобарбитал отфиговывают и затем очищают перекристаллизацией из этанола.

Гексенал получают из гексобарбитала в метаноле взаимодействием со стехиометрическим количеством метилата натрия по типовой технологии с выходом 74,3% на гексобарбитал.

Принципы синтеза 2-тиобарбитуратов

Что касается синтеза 5,5-диалкилпроизводных 2-тиобарбитуровой кислоты, например, тиопентала-натрия, то их получают аналогично соответствующим 5,5-диалкилбарбитуратам по первой схеме. Так, тиопентал-натрия получают конденсацией диэтилового эфира этил-(2'-амил)-малоновой кислоты с тиомочевинной в метаноле в присутствии метилата натрия с последующим выделением тиопентал-кислоты подкислением соляной кислотой и перекристаллизацией ее из этанола. Соответствующий исходный "ди-

эфир" получают последовательным алкилированием малонового эфира сначала этилбромидом, а затем - 2-бромпентаном (получаемым с выходом 86,9% из вторичного амилового спирта аналогично синтезу изоамилбромида - см. выше синтез барбамила).

Выход тиопентал-кислоты составляет 52% на "диэфир", 35,4% на 2-бромпентан, 29,2% на малоновый эфир.

Тиопентал-натрий получают взаимодействием эквимольных количеств тиопентал-кислоты и едкого натра в среде метанола с последующей вакуум-упаркой полученного раствора. Выход составляет 94%.

Химическая схема синтеза тиопентала-натрия, как с очевидностью следует из приведенного выше описания, также как и основы технологии практически аналогичны схеме и технологии получения барбамила (см. выше) и вполне может быть написана студентами самостоятельно с последующим контролем на практических занятиях.