

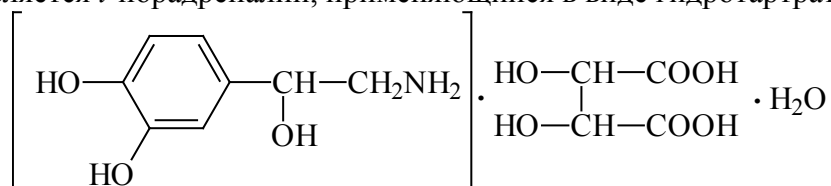
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ОКОНЧАНИЙ ЭФФЕРЕНТНЫХ НЕЙРОНОВ. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Большое число современных лекарственных средств оказывает специфическое влияние на передачу нервного возбуждения преимущественно в области окончаний эфферентных нейронов, передающих нервные импульсы от мозга и ЦНС к исполнительным органам. Они усиливают, ослабляют или блокируют передачу нервных импульсов, тем самым изменяя функциональное состояние соответствующих органов и систем.

Известно, что синаптическая передача возбуждения осуществляется при участии эндогенных (т.е. биогенных) химических веществ - нейромедиаторов, в частности ацетилхолина, норадреналина, дофамина, ГАМК и некоторых других.

В периферических нейромедиаторных процессах основную роль играют ацетилхолин и норадреналин. Их действие, а также действие синтетических лекарственных средств аналогичного или противоположного действия связано с влиянием преимущественно на вегетативную нервную систему, регулирующую обмен веществ и деятельность внутренних органов и систем (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, размножения и др.)

В симпатическом отделе вегетативной нервной системы основным нейромедиатором является *l*-норадреналин, применяющийся в виде гидротартрата:

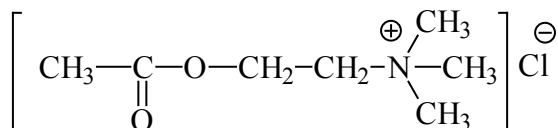


l-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат

Он освобождается под действием биопотенциала из т.н. адренергических нейронов и воздействует на адренорецепторы нейронов симпатической нервной системы.

Соответственно, вещества, которые усиливают норадренергические нейромедиаторные процессы (т.е. действующие подобно норадреналину) составляют группу адреномиметических препаратов, а ослабляющие или блокирующие норадренергическую иннервацию (т.е. действующие противоположно норадреналину) - группу адреноблокирующих (адренолитических) препаратов.

В парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы нейромедиатором является ацетилхолин, применяющийся, например, в виде ацетилхолин-хлорида:



N-(β-ацетоксиэтил)-триметиламмония хлорид

Он высвобождается также под воздействием биопотенциала из т.н. холинергических нейронов и воздействует, соответственно, на холинорецепторы нервных клеток парасимпатической нервной системы.

Соответственно, вещества, которые усиливают холинергические нейромедиаторные процессы (т.е. действующие подобно ацетилхолину) составляют группу холиномиметических препаратов, к которым относятся также антихолинэстеразные вещества. Вещества, ослабляющие или блокирующие холинергическую иннервацию (т.е. действующие

противоположно ацетилхолину), составляют группу антихолинергических или холинолитических лекарственных препаратов. К этой же группе относятся также курареподобные препараты, блокирующие холинергическую нейромедиацию. Нейромедиаторы претерпевают в тканях организма определенный цикл биохимических превращений с участием ферментов, представляющий определенный баланс процессов их образования и разрушения. Нарушение этого баланса может приводить к различным заболеваниям, а восстановление при воздействии соответствующих лекарственных веществ - к их излечению.

Известны также лекарственные вещества, избирательно влияющие на дофаминергические и серотонинергические системы организма, а также средства, влияющие на физиологические и патологические процессы (например, воспаления, аллергии), осуществляемые при участии ряда других биогенных химических соединений (в частности, гистамина, брадикинина и др.), которые также рассматриваются как медиаторные вещества в указанных процессах. Среди них важное место занимают, например, противогистаминные препараты.

Таким образом, существует большое число лекарственных средств, действующих преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы. Особенности их фармакологического действия и, соответственно, показания к применению в практической медицине и отнесение к той или иной фармакотерапевтической группе определяется влиянием препаратов на тот или иной тип рецепторов, причем одно и то же вещество может взаимодействовать не с одним, а с несколькими рецепторами.

Поскольку рассмотрение многочисленных отдельных представителей упомянутых выше групп лекарственных средств, методов их синтеза и технологии промышленного получения в рамках данного курса невозможно из-за огромного объема материала и не предусмотрено утвержденной Программой курса ХТБАВ, рассмотрим подробнее лишь группу холинолитических средств, с одним из представителей которых - амизилом (холинолитиком центральных и периферических холинореактивных систем) - мы познакомились ранее при изучении транквилизаторов.

Синтетические холинолитические средства

Кроме алкалоидов группы атропина и платифиллина, к холинолитическим средствам относятся также многочисленные синтетические химические соединения, среди которых можно выделить:

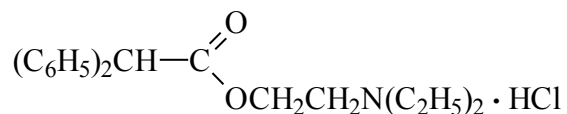
* синтетические холинолитики - сложные эфиры алкиламиноалканолов и некоторых карбоновых кислот (дифенилуксусной, 2,2-дифенилпропионовой, бензиловой, дифенилтиоуксусной);

* ганглиоблокирующие вещества - четвертичные аммониевые соли курареподобного действия.

Рассмотрим более подробно первую подгруппу.

Сложные эфиры алкиламиноалканолов и карбоновых и тиокарбоновых кислот.

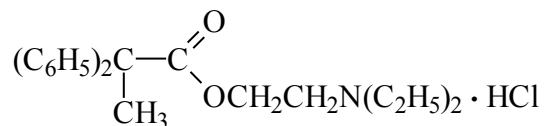
Строение отдельных представителей приведено ниже:



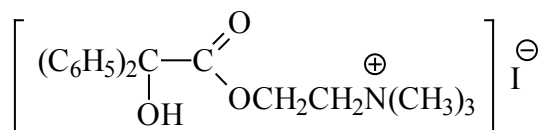
Спазмолитин (дифацил, тразентин) - β-диэтиламиноэтилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид



Арпенал - γ -диэтиламинопропилового эфира
дифенилуксусной кислоты гидрохлорид



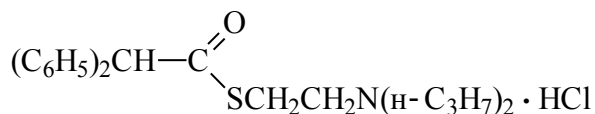
Апрофен - β -диэтиламинопропилового эфира
2,2-дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид



Метацин - β -диметиламиноэтилового эфира
бензиловой кислоты иодметилат



Тифен (троцинат) - β -диэтиламиноэтилового эфира
дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид



Дипрофен - β -ди-(n -пропил)аминоэтилового эфира
дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид

Соединения этого ряда наряду с периферической холинолитической активностью проявляют также спазмолитическое и местноанестезирующее действие различной силы. Первые четыре представителя применяют в основном при лечении язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, холециститов, колитов, при бронхоспазмах, при отравлениях холиномиметиками и антихолинэстеразными веществами, при стенокардии и спазмах сосудов мозга. Арпенал применяют при лечении болезни Паркинсона, а апрофен - в акушерской практике для стимулирования родов. Сложные тиоэфиры применяются в основном в качестве сердечно-сосудистых (спазмолитических) лекарственных средств при спазмах кровеносных сосудов, стенокардии, гипертонической болезни и относятся обычно к сердечно-сосудистым препаратам.

Большинство холинолитиков вследствие ряда побочных эффектов (головокружение, чувство опьянения и др.) нельзя принимать до и во время работы, требующей быстрой психической и физической реакции.

Отметим также, что арпенал, апрофен, метацин, дипрофен являются оригинальными отечественными препаратами.

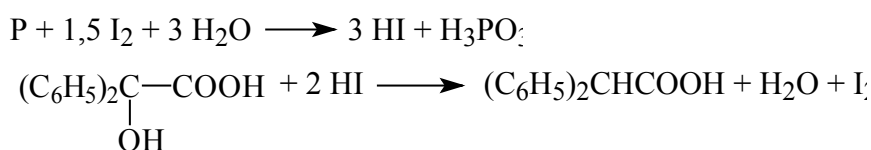
2.1. ОБЩАЯ СХЕМА СИНТЕЗА СПАЗМОЛИТИНА, АРПЕНАЛА И АПРОФЕНА.

Вследствие близости химического строения, оптимальная схема их синтеза имеет много общего и включает следующие стадии:

- 1) Синтез дифенилуксусной (спазмолитин, арпенал) или 2,2-дифенилуксусной (апрофен) кислот;
- 2) Синтез диэтиламиноалкилхлоридов - гидрохлоридов общего строения $[\text{Cl}(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]\text{HCl}$, подходы к которому, включая варианты промышленного процесса, изучались ранее и потому здесь не рассматриваются;
- 3) Получение оснований сложного эфира О-алкилированием соответствующих карбоновых кислот диэтиламиноалканхлоридами;
- 4) Получение соответствующих гидрохлоридов и их очистка.

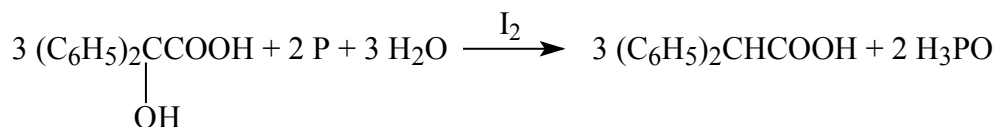
Синтез дифенилуксусной и 2,2-дифенилпропионовой кислот

Дифенилуксусную кислоту получают восстановлением бензиловой кислоты иодистым водородом в ледяной уксусной кислоте. При этом иодоводород получают непосредственно в ходе процесса при взаимодействии красного фосфора с иодом в присутствии влаги растворителя и реакционной воды, образующейся при восстановлении бензиловой кислоты. Протекающие химические реакции представлены ниже:



Образующийся в реакции иод вновь восстанавливается фосфором, поэтому в процессе используют каталитическое количество иода.

Суммарное уравнение процесса восстановления бензиловой кислоты может быть представлено следующим образом:



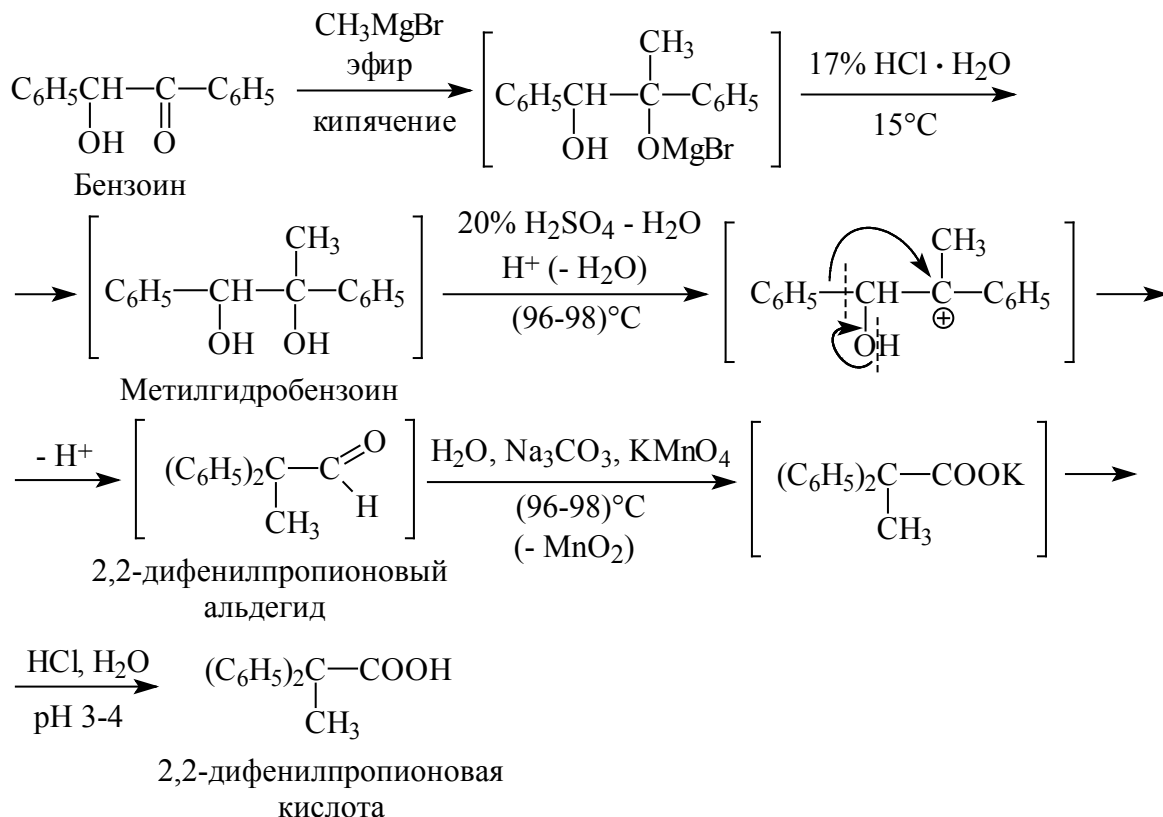
Процесс ведут в реакторе с обратным теплообменником добавлением бензиловой кислоты к смеси фосфора и иода в ледяной уксусной кислоте при кипении массы (110-115°C). Затем отгоняют часть уксусной кислоты, горячую массу фильтруют под азотом от остатков фосфора на друк-фильтре. Фильтрат разбавляют водой, обесцвечивают от растворенного иода сульфитом натрия, продукт кристаллизуют при охлаждении, отфуговыывают, промывают захлажденной водой и сушат. Выход составляет до 85-90%.

По литературным данным, наиболее эффективный метод заключается в предварительном выдерживании смеси красного фосфора и иода в соотношении: на 0,48 моль фосфора 0,0025 моль иода в ледяной уксусной кислоте в течение до 25 мин для завершения реакции иода с фосфором с последующим добавлением 0,44 моль бензиловой кислоты (избыток фосфора 64% к стехиометрическому) и кипячением в течение 2,5 часов. Массу фильтровали от избытка фосфора и фильтрат выливали на (2-2,4)%-й раствор бисульфита натрия (0,19-0,24 моль) в воде для удаления избытка иода и осаждения дифенилуксусной кислоты.

Выход продукта с Тпл. (141-144)°С составил (94-97)%.

2,2-Дифенилпропионовая кислота может быть получена различными способами.

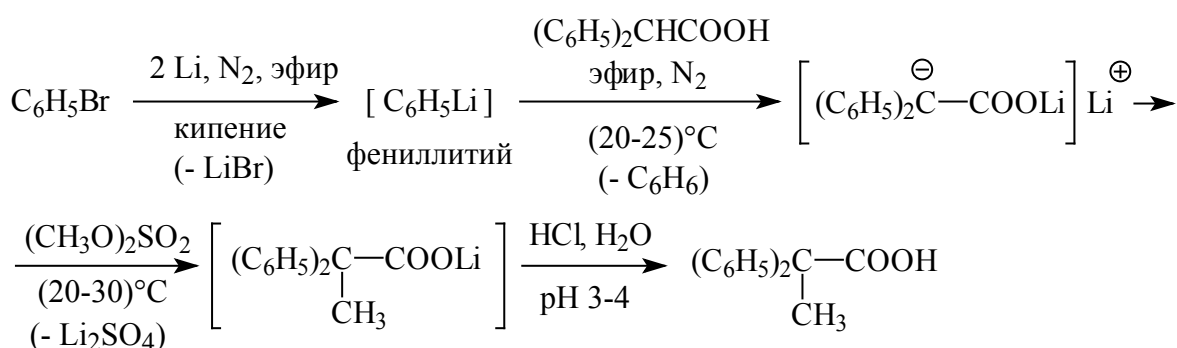
Так, при наличии доступного бензоина, получаемого из бензальдегида бензоиновой конденсацией в присутствии цианистого натрия (см. синтез амизила), она может быть получена по следующей схеме:



Бензоин метилируют магнийметилбромидом в сухом эфире (магнийорганический синтез) до метилгидробензоина, который пинаколиновой перегруппировкой в кислой среде превращают в 2,2-дифенилпропионовый альдегид; последний без выделения окисляют перманганатом калия в щелочной среде в целевой продукт. Схема эта слишком сложна, потенциально взрывоопасна; используются дорогие виды сырья - бромистый метил, перманганат калия. Выход невысокий и составляет всего (33-40)% на бензоин.

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

Химическая схема представлена ниже:

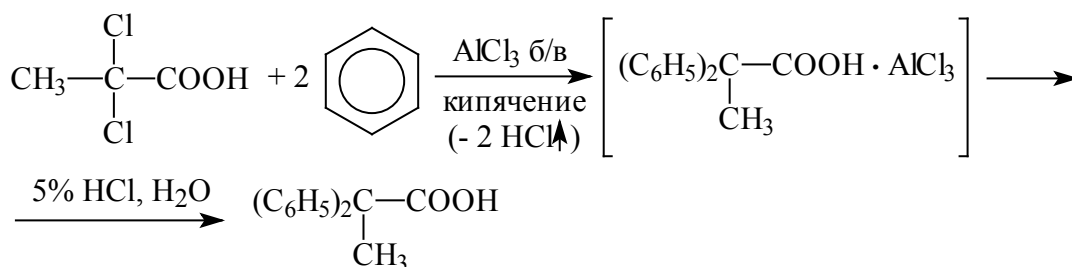


Фениллитий получают в сухом эфире над азотом, в сухом эмалированном реакторе, снабженном обратным теплообменником, при кипении эфира. Массу фильтруют от лития с помощью азота через друк-фильтр. К раствору фениллития приливают при (20-25)°C раствор дифенилуксусной кислоты в сухом эфире, процесс ведут также под азотом. К по-

лученному раствору литиевого производного дифенилуксусной кислоты постепенно приливают при (20-30)°С диметилсульфат и ведут метилирование. Избыток диметилсульфата гидролизуют добавлением 25% водного раствора аммиака при нагревании, охлаждают, отстаивают и отделяют водный раствор литиевой соли 2,2-дифенилпропионовой кислоты от органического слоя (смеси эфира с бензолом). Водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой до кислой реакции по конго, кристаллизуют продукт при (13-15)°С, отфиговывают, промывают охлажденной водой и сушат.

Выход достигает 80-82% от теории на дифенилуксусную кислоту.

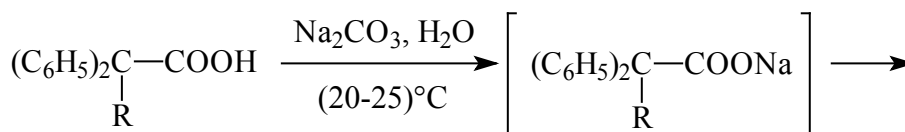
Очень перспективным представляется способ получения 2,2-дифенилпропионовой кислоты арилированием 2,2-дихлорпропионовой кислоты бензолом в присутствии безводного хлористого алюминия при кипении массы с последующей обработкой ее 5% соляной кислотой. Выделяющийся хлороводород улавливают в колонне, орошаемой водой.



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

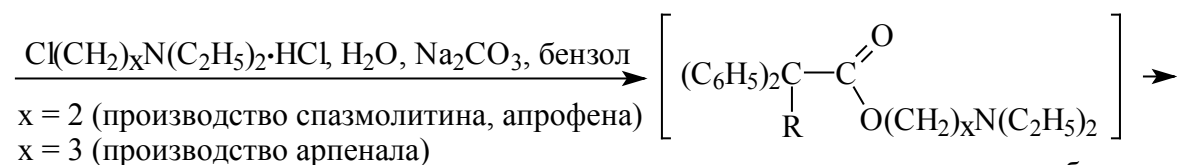
Типовая схема О-алкилирования дифенилуксусной и 2,2-дифенилпропионовой кислот

Типовая схема О-алкилирования дифенилуксусной или 2,2-дифенилпропионовой кислот с получением спазмолитина, арпенала или апрофена может быть представлена следующим образом:

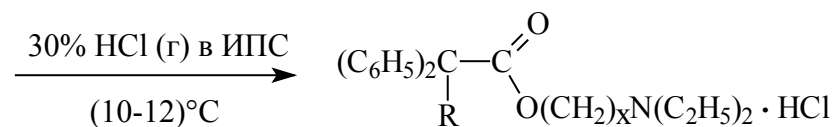


R = H (производство спазмолитина, арпенала)

R = CH₃ (производство апрофена)



раствор основания препарата в бензоле
Выход до (87-90)%



Выход до (82-90)%

Сначала взаимодействием карбоновой кислоты в воде с избытком кальцинированной соды получают водный раствор натриевой соли, к которому добавляют бензол и по-

степенно сливают раствор гидрохлорида диэтиламиноалкилхлорида в воде при температуре от 50°C до (70-75)°C с последующей выдержкой при температуре кипения (70-75°C). Далее массу охлаждают до 20°C, отстаивают и разделяют слои. Водный слой дополнительно экстрагируют бензолом и объединенный бензольный экстракт сушат поташом. Бензольный раствор основания препарата осветляют углем, фильтруют от угля и при температуре на выше 30°C осаждают гидрохлорид добавлением соответствующего количества 30% раствора хлороводорода в абс. изопропиловом спирте. Продукт кристаллизуют при (10-12)°C, отфуговывают и промывают ИПС и ацетоном, затем сушат при (50-60)°C. Выходы фармакопейных препаратов достигают (82-90)% на соответствующие основания или до (62,5-80)% на исходные карбоновые кислоты, в зависимости от производимого препарата и некоторых особенностей технологии.

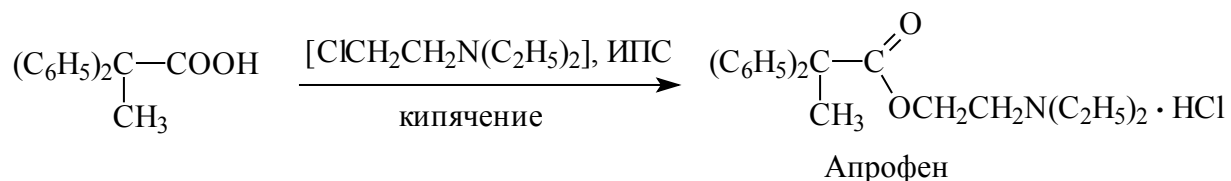
Так, в производстве спазмолитина, перед алкилированием, реакцией с кальцинированной содой в присутствии бензола сначала выделяют бензольный раствор основания β-хлорэтилдиэтиламина, с последующим добавлением его к водному раствору натриевой соли дифенилуксусной кислоты и алкилированием при (70-75)°C. После охлаждения основание спазмолитина экстрагируют бензолом; экстракт промывают 10% раствором кальцинированной соды, затем сушат поташом и после фильтрации 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 дифенилуксусной или 2,2-дифенилпропионовой кислот основаниями соответствующих β-диэтиламиноалкилхлоридов, получаемых предварительно из их гидрохлоридов в ацетоне или изопропанолем с фильтрацией твердых натрия или калия хлорида. О-Алкилирование в этих вариантах ведут также в ацетоне или изопропиловом спирте при температуре кипения в присутствии соды или поташа. Основание препарата выделяют после фильтрации от солей отгонкой растворителя или даже последующей перегонкой технического основания под вакуумом.

Гидрохлориды осаждают (17-26)% раствором хлороводорода в абс. изопропанолем в среде различных растворителей (ИПС, этилацетат, бензол). Выходы достигали (78-90)% от теории, считая на соответствующие карбоновые кислоты.

Очень перспективен описанный для апрофена способ О-алкилирования 2,2-дифенилпропионовой кислоты путем добавления раствора β-хлорэтилдиэтиламина в ИПС с последующим кипячением массы в ИПС без добавления соды, приводящий сразу к синтезу гидрохлорида:

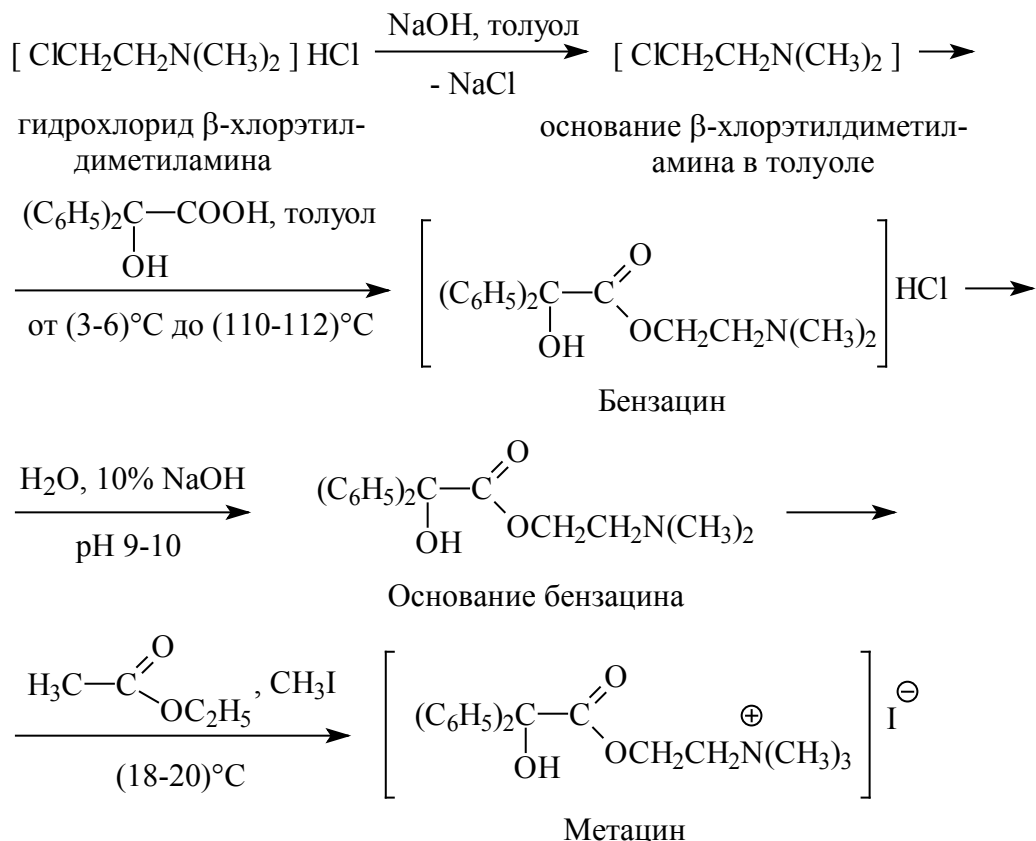


После охлаждения апрофен отфильтровывали, а маточник упаривали, отгоняя ИПС. Кубовый остаток и основной осадок апрофена растворяли в воде и после подщелачивания экстрагировали основание этилацетатом или бензолом. Экстракт сушили поташом, осветляли углем и далее осаждали гидрохлорид обычным путем. Выход составил 89,5% от теории, считая на 2,2-дифенилпропионовую кислоту.

Получение метацина

Метацин получают N-метилированием β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты (основания бензацина) иодистым метилом в сухом этилацетате. Основание бензацина получают O-алкилированием бензиловой кислоты толуольным раствором основания β-хлорэтил-диметиламина по способу, описанному выше для апрофена.

Суммарная химическая схема может быть представлена следующим образом:



O-Алкилирование бензиловой кислоты ведут в течение 3-х часов, массу охлаждают и отфильтровывают осадок бензацина и непрореагировавшей бензиловой кислоты. Суспензию осадка в воде подщелачивают 10% раствором едкого натра до pH 9-10 (при этом примеси бензиловой кислоты остаются в растворе в виде натриевой соли) и осадок основания бензацина отфильтровывают, промывают водой и растворяют в этилацетате. Раствор сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и передают на N-метилирование: добавляют с небольшим избытком (2% мольных) иодистый метил и перемешивают при (18-20)°C в течение 18 часов. Осадок метацина отфильтровывают и промывают дважды этилацетатом. Выход технического продукта на основание бензацина составляет 99,3% от теории. Очищают метацин перекристаллизацией из этилового спирта. Выход фармакопейного метацина составляет около 81% от теории, считая на бензиловую кислоту.

2.2. ОБЩАЯ СХЕМА СИНТЕЗА ТИФЕНА И ДИПРОФЕНА

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

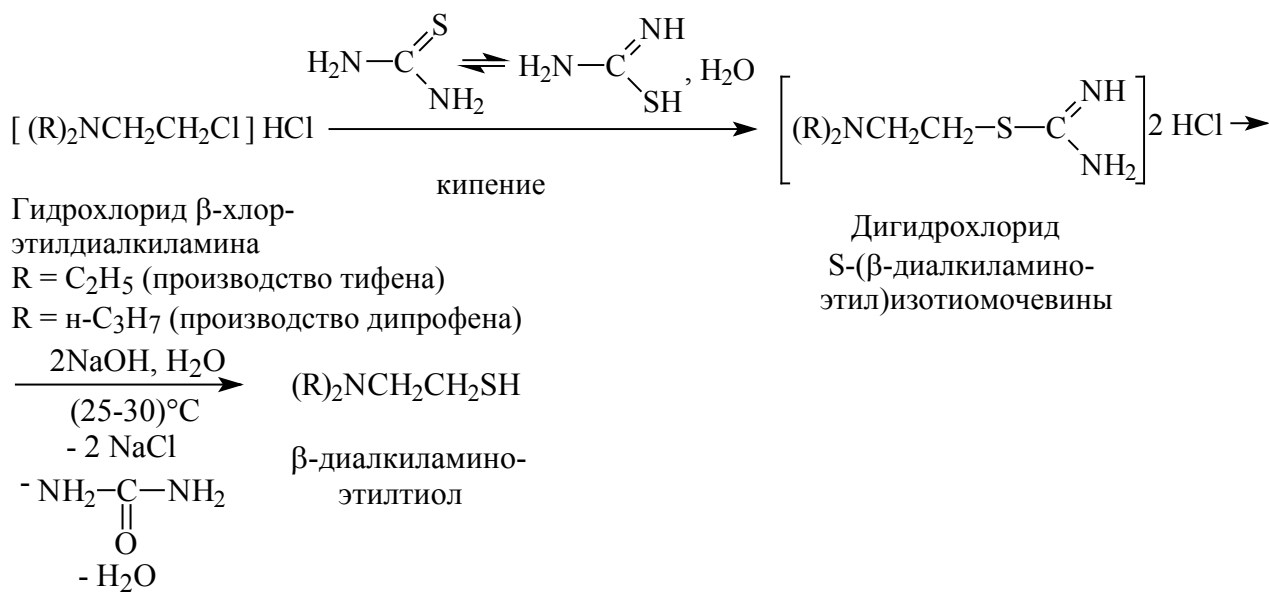
Поэтому типовая схема их синтеза включает три стадии:

- 1) Синтез соответствующего β-диалкиламиноэтилтиола строения $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$;
- 2) Синтез хлорангирида дифенилуксусной кислоты (ацилирующей компоненты);
- 3) S-Ацилирование тиоспирта с получением соответствующих препаратов.

Синтез β-диэтиламиноэтилтиола и β-ди-(н-пропил)аминоэтилтиола

Указанные β-диэтиламиноэтилтиолы могут быть получены из доступных соответствующих β-хлорэтилдиалкиламинов различными способами путем нуклеофильного замещения атома хлора рядом серосодержащих нуклеофильных реагентов.

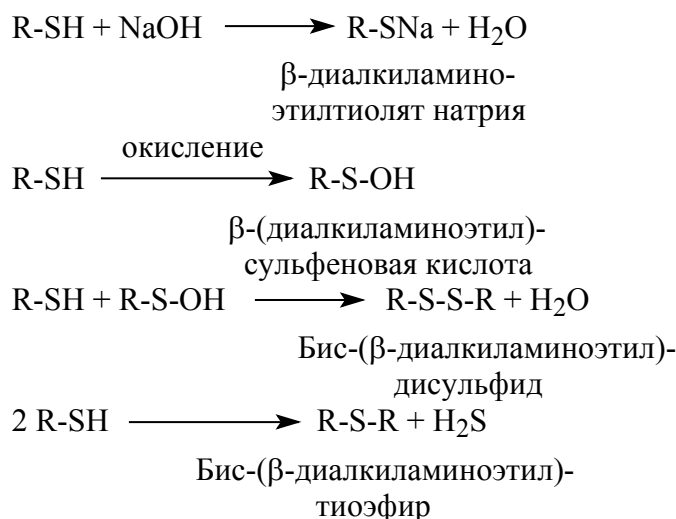
В промышленности нашла применение схема с применением тиомочевины, приводящая к получению продуктов приемлемого качества с хорошим выходом:



К раствору гидрохлорида β-хлорэтилдиалкиламина в воде после продувки реактора азотом добавляют тиомочевину (избыток 7,58% мольных), нагревают до кипения (около 100°C) и перемешивают в течение 6 часов. Полученный раствор осветляют активированным углем, фильтруют азотом через друк-фильтр в реактор гидролиза соли S-(β-диалкиламиноэтил)-изотиомочевины. Раствор охлаждают до 20°C и при температуре не выше (25-30)°C, под азотом, постепенно приливают (42-44)% (производство дипрофена) или 28% водный раствор едкого натра в количестве, рассчитанном на исходный гидрохлорид. Массу перемешивают под азотом, продукт реакции (основание) экстрагируют бензолом или толуолом (получение тифена) или хлороформом (получение дипрофена). Органический экстракт сушат безводным сульфатом натрия или магния, фильтруют от осушителя. Из фильтрата растворитель полностью отгоняют и остаток перегоняют в вакууме.

Выход β-диалкиламиноэтилтиолов составляет 74-75% от теории.

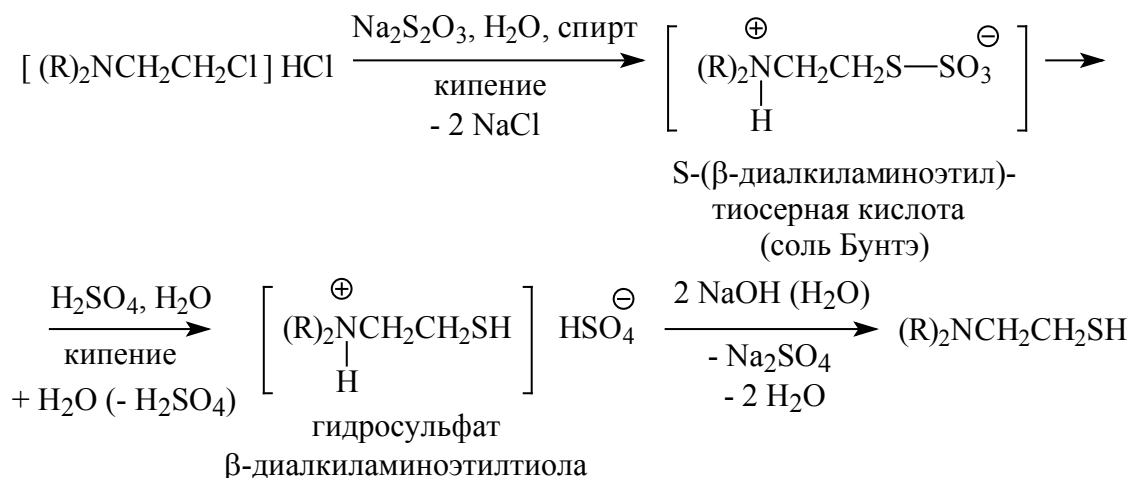
Следует обратить внимание на необходимость проведения всех операций в атмосфере инертного газа (азота), недопустимость перещелачивания при гидролизе, а также перегревов в связи с протеканием ряда окислительных реакций соответствующих тиолов, а также других побочных реакций, некоторые из которых приведены ниже в общей форме:



Возможно образование и других продуктов окисления.

Вместо относительно дорогой тиомочевины гораздо дешевле использовать тиосульфат натрия. Реакцию нуклеофильного замещения хлора ведут при кипячении (температура до 105-110°C) реагентов в воде или водном спирте в течение нескольких часов с образованием соответствующей соли Бунтэ. Последнюю гидролизуют кипячением водного или водно-спиртового раствора в кислой среде после подкисления серной кислотой. После охлаждения серную кислоту осторожно нейтрализуют водным раствором едкого натра и соответствующий тиол экстрагируют и далее выделяют как указано выше.

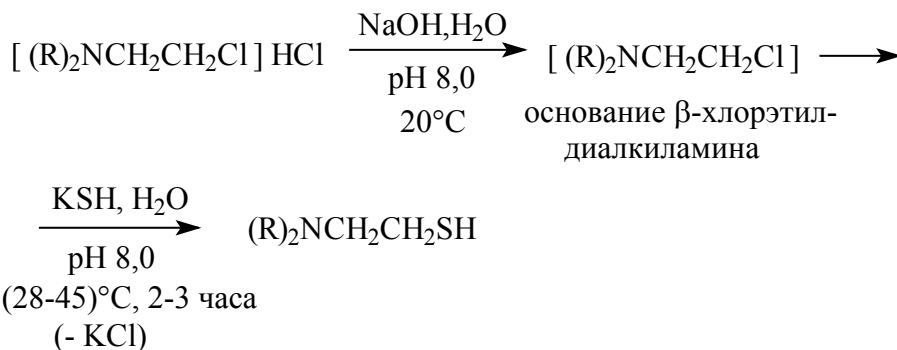
Химическая схема представлена ниже:



Выход целевого продукта составляет до 80% от теории. Подобный метод используется для получения β-аминоэтилтиола (меркамина) в производстве цистамина дигидрохлорида - радиозащитного профилактического средства для профилактики и лечения острых лучевых поражений.

Однако он также не лишен недостатков, связанных с побочными процессами окисления тиола (до дисульфида), непосредственно серной кислотой в ходе гидролиза соли Бунтэ с выделением диоксида серы, а также с разложением избытка тиосульфата в кислой среде с образованием серы и возникающими некоторыми трудностями при выделении продукта.

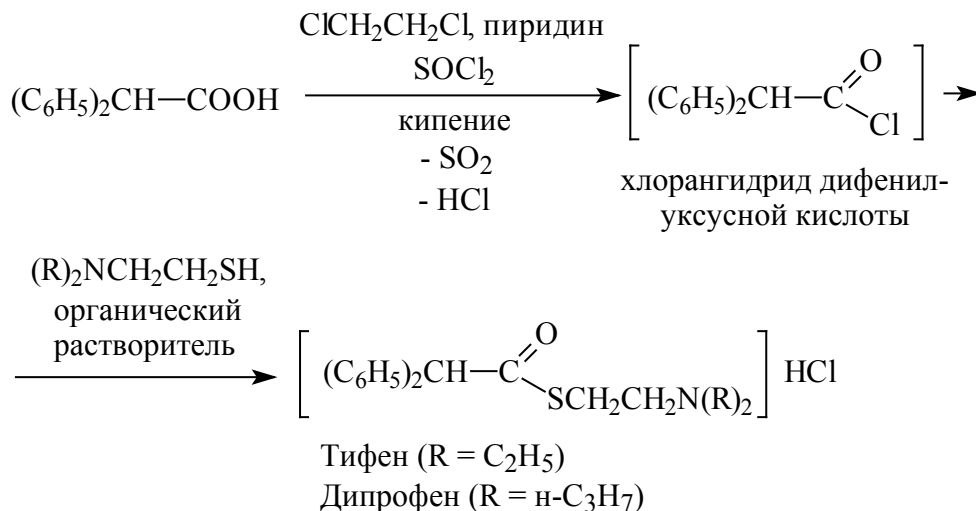
Этих недостатков лишен вариант, связанный в прямом замещении хлора взаимодействием с сульфгидратом (гидросульфидом) калия или натрия в воде при pH 8,0 по схеме:



К водному раствору гидрохлорида β -хлорэтилдиалкиламина добавляют при 20°C 15-20% раствор едкого натра до pH 8,0, затем постепенно (в атмосфере азота) приливают при температуре $(28-45)^\circ\text{C}$ водный раствор сульфгидрата калия, взятый с избытком (10-20)%, и перемешивают в течение 2-3 часов. Затем 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 аналогично описанному выше. Выход также достигает 80% от теории.

Синтез хлорангида дифенилуксусной кислоты, тифена и дипрофена

Дальнейшая химическая схема синтеза тифена и дипрофена, включая стадию получения хлорангида дифенилуксусной кислоты, представлена ниже:



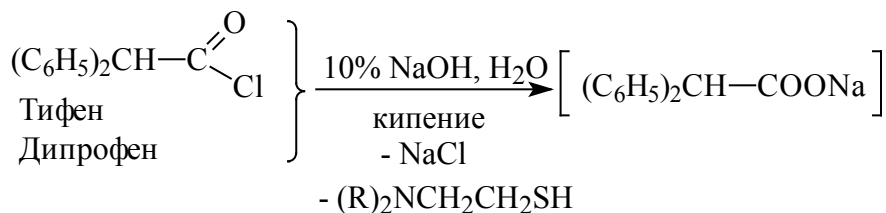
В сухой реактор, снабженный обратным теплообменником, загружают сухой 1,2-дихлорэтан, дифенилуксусную кислоту, растворяют ее при перемешивании и добавляют небольшое количество пиридина (катализатор хлорирования хлористым тиоилом). Затем из мерника постепенно, при температуре не выше $(80-84)^\circ\text{C}$, 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. Массу в реакторе выдерживают при температуре кипения в течение 3-4-х часов. Затем отгоняют дихлорэтан (конец отгонки проводят под вакуумом), остаток хлорангида растворяют в сухом бензоле или толуоле (получение тифена) или безводном этилацетате (получение дипрофена) и после определения количества хлорангида передают в реактор S-ацилирования. Выход составляет до 95-96% от теории.

Раствор хлорангида дифенилуксусной кислоты охлаждают до $(3-6)^\circ\text{C}$ (получение тифена) или $(10-12)^\circ\text{C}$ (получение дипрофена), продувают реактор азотом и при энер-

гичном перемешивании постепенно сливают раствор соответствующего β-диалкиламиноэтилтиола в сухом органическом растворителе (бензол или толуол для тифена, этилацетат для дипрофена), поддерживая температуру не выше 7°C (получение тифена) или (10-12)°C (получение дипрофена). Затем массу перемешивают 3-4 часа при (15-20)°C. Осадок технического продукта отфильтровывают, хорошо промывают соответствующим растворителем и сушат.

Технические продукты перекристаллизовывают из дистиллированной воды с добавлением угля и небольшого количества конц.соляной кислоты. Прямой выход составляет около 60% (тифен) или (79,3-80)% (дипрофен) на хлорангидрид дифенилуксусной кислоты.

Органические маточники, полученные после фильтрации технических продуктов, направляют на отгонку растворителей, а кубовые остатки, содержащие непрореагировавший хлорангидрид дифенилуксусной кислоты, остатки тифена или дипрофена, направляют на щелочной гидролиз для утилизации дифенилуксусной кислоты. Для этого остаток кипятят с 10% водным раствором едкого натра до полного растворения в результате щелочного гидролиза по следующей обобщенной химической схеме:



Воднощелочной раствор натриевой соли осветляют углем, фильтруют от угля и из фильтрата подкислением конц.соляной кислотой до pH 3-4 осаждают при (13-15)°C дифенилуксусную кислоту, отфильтровывают, промывают охлажденной водой, сушат и возвращают на стадию получения хлорангирида.

Все процессы ведут в атмосфере азота для предотвращения загрязнения продуктами окисления и уплотнения β-диалкиламиноэтилтиолов.

Таким образом удается выделить в производстве тифена до 25% от взятой на хлорирование дифенилуксусной кислоты, что увеличивает выход тифена до 83% от теории, в расчете на хлорангидрид. При получении дипрофена выход с учетом переработки маточника достигает 90-91%.

Что касается β-диалкиламиноэтилтиолов, остающихся в водных маточниках в виде солей, то их 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 тифена и дипрофена на кожу и слизистые оболочки, для чего в процессе производства необходимо строго соблюдать соответствующую культуру и правила безопасности производства и охраны труда.