

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Общая характеристика противосудорожных средств. Химическая классификация. Строение отдельных представителей

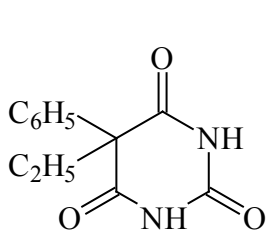
Противосудорожные средства являются основной группой препаратов для лечения различных форм эпилепсии. Как уже отмечалось ранее (см. Снотворные средства), при введении в 5-положение барбитуровой кислоты фенильной группы (фенобарбитал) появляется противосудорожное действие. В качестве противосудорожных средств применяются также хлоралгидрат, некоторые транквилизаторы группы 1,4-бензодиазепина, некоторые миорелаксанты (мепробамат). Однако все они оказывают сильное побочное угнетающее действие на ЦНС.

Противосудорожные средства, также как и снотворные, усиливают процессы торможения или ослабляют процессы возбуждения в ЦНС. Однако обычно к противосудорожным средствам относят лишь те лекарственные вещества, которые способны более избирательно подавлять судорожные реакции, не оказывая при этом общего угнетающего действия на ЦНС и не вызывая снотворного эффекта. Отсутствие последнего позволяет принимать их амбулаторно в течение длительного времени и в дозах, превышающих соответствующие дозы фенобарбитала.

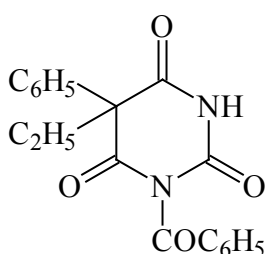
Противосудорожные средства сильно отличаются по химическому строению, хотя можно отметить, что, как правило, они являются амидами циклического или линейного строения.

К ним относятся, например, следующие химические группы и отдельные представители:

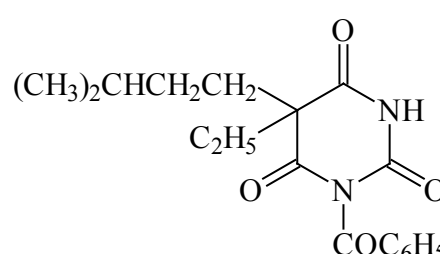
- производные барбитуровой кислоты - фенобарбитал, бензонал, бензобамил:



Фенобарбитал



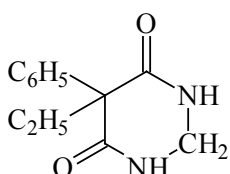
Бензонал - 1-бензоил-
-5-этил-5-фенил-
барбитуровая кислота



Бензобамил - 1-бензоил-
-5-этил-5-изоамил-
барбитуровая кислота

Бензобамил отличается меньшей токсичностью. Как видно, бензонал получен модификацией (бензоилированием) фенобарбитала, а бензобамил - модификацией эстимала.

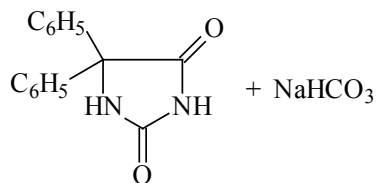
- производные гексагидропиримидиндиона-4,6 - гексамидин (пиримидон):



5-этил-5-фенилгексагидро-
пиримидиндион-4,6

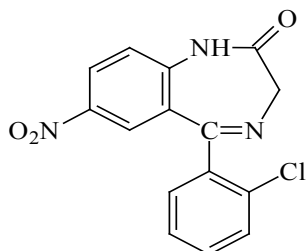
Заметно некоторое сходство гексамидина и фенобарбитала.

- производные гидантоина (имидазолидиндиона-2,4) - дифенин (смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия в соотношении 85:15):



И в данном случае очевидно сходство по химическому строению с барбитуратами и, в частности, с фенобарбиталом. Интересно отметить, что дифенин проявляет оригинальные седативное и транквилизирующее действие, а также антиаритмический эффект.

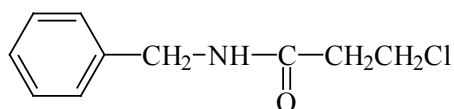
- производные 1,4-бензодиазепина - клоназепам (антелепсин):



Клоназепам оказывает, кроме противосудорожного, транквилизирующее, мышечно-расслабляющее, анксиолитическое действие, но применяется в основном для лечения судорожных состояний.

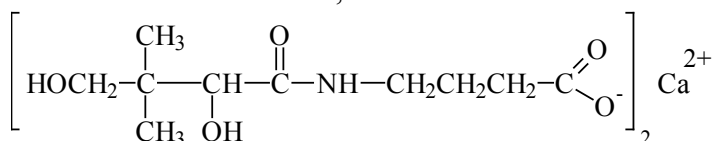
Химия и технология производства ряда производных 1,4-бензодиазепина рассмотрена ранее (см. Транквилизаторы).

- производные амидов β-хлорпропионовой и других органических кислот (хлоракон, пантогам):



Хлоракон - бензиламид
β-хлорпропионовой кислоты

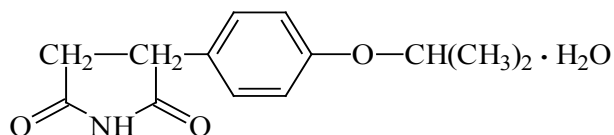
Ранее применявшийся β-фенилэтиламин β-хлорпропионовой кислоты (фенакон), обладая меньшей активностью, был исключен из ГосРеестра лекарственных средств.



Пантогам (гопатен) - кальциевая соль D-(+)-α,γ-дигидрокси-
β,β-диметилбутирил-γ-аминомасляной кислоты
или кальциевая соль D-(+)-гомопантотеновой кислоты

Пантогам является производным ГАМК и одновременно гомологом витамина В₃ (D-(+)-пантотената кальция) и сходен с ними по фармакологическим свойствам. Поэтому его относят к ноотропным препаратам, которые будут рассмотрены ниже. Однако он применяется и при эпилепсии у детей и взрослых с заторможенностью психических процессов.

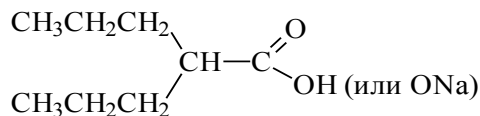
Из противосудорожных азотсодержащих средств гетероциклического ряда, не выпускающихся в России, можно назвать ряд производных 3-метил-пирролидин-2,5-диона (этосуксимид, морсуксимид), а также отечественный аналог этих препаратов - пуфемид - пара-изопропоксифенил-сукцинимид:



Пуфемид

Новую группу противосудорожных средств, отличающихся от большинства известных противосудорожных средств не только по химической структуре, но и по механизму действия, представляет зарубежный препарат депакин (ковулекс, апилексин, ацедипрол), получивший в России название вальпроевая кислота, вальпроат натрия.

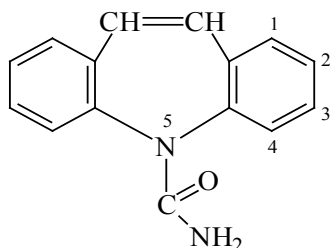
Она является безазотистым соединением и имеет строение:



Вальпроевая кислота - 2-(н-пропил)-валериановая,
2-(н-пропил)-пентановая, ди-(н-пропил)-уксусная кислота

В отличие от большинства противосудорожных средств, оказывающих влияние на электролитный обмен и повышающих содержание ГАМК в клетках головного мозга, вальпроевая кислота непосредственно влияет на метаболизм ГАМК, ингибируя фермент, обуславливающий ферментативное превращение и инактивацию ГАМК.

Близким механизмом действия (ГАМКергической активностью) обладает другой зарубежный препарат - карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин), являющийся производным дибензазепина строения:



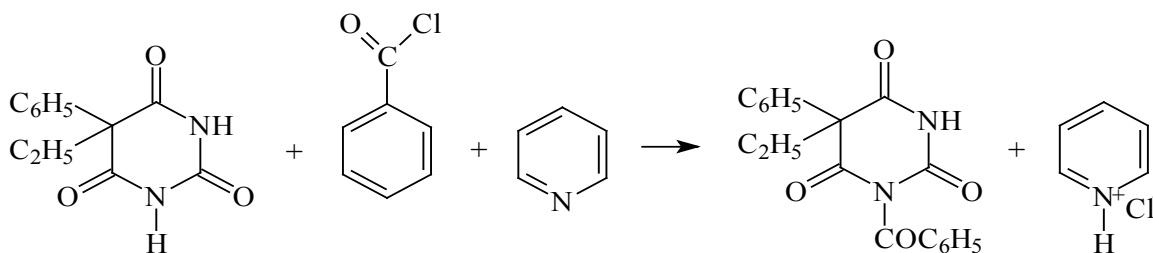
5-Карбамоил-5H-добенз(b, f)азепин

Препарат применяется при лечении эпилепсии, невралгии тройничкового, языко-глоточного нерва, несахарного диабета, синдрома алкогольной абстиненции, для профилактики рецидивов маниакально-депрессивного психоза.

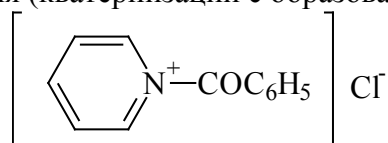
1.5.2. Промышленный синтез отдельных представителей.

Получение бензонала

Бензонал получают N-бензоилированием фармакопейного фенобарбитала очень активным реагентом - бензоилхлоридом в среде пиридина по следующей схеме:

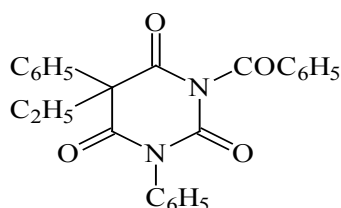


Пиридин является одновременно растворителем, особенно в начале процесса, связывает выделяющийся хлороводород, активирует бензоилхлорид за счет комплексообразования (кватернизации с образованием более активного ацилирующего агента,

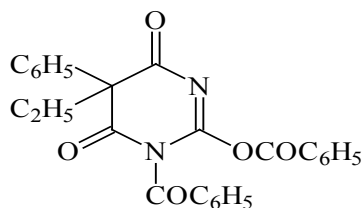


а также способствует ионизации NH-связи в фенобарбитале с отщеплением протона.

Особенностью данного процесса является его невысокая селективность, т.к. кроме бензонала, образуется N,N-дibenзоильное производное, а также N,O-дibenзоильные производные фенобарбитала (лактимной структуры), что в конечном итоге может осложнять процессы очистки бензонала:



1,3-дibenзоил-фенобарбитал



N,O-дibenзоилфенобарбитал

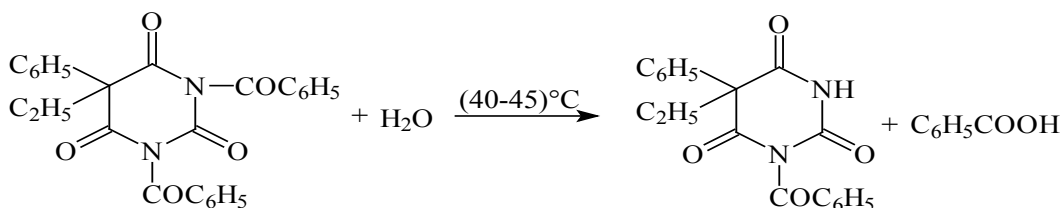
По ранее применявшемуся промышленному методу смесь реагентов и пиридина с мольным соотношением 1:1:1 нагревали при (120-122)^oC в течение 6-8 часов. Продукт экстрагировали кипящим бензолом и при (60-65)^oC экстракт фильтровали от непрореагировавшего фенобарбитала и солянокислого пиридина.

После длительной (48 ч) кристаллизации, фильтрации и тщательной промывки бензонала бензолом его сушили и далее тщательно промывали холодной водой в реакторе для отмывки пиридина-гидрохлорида.

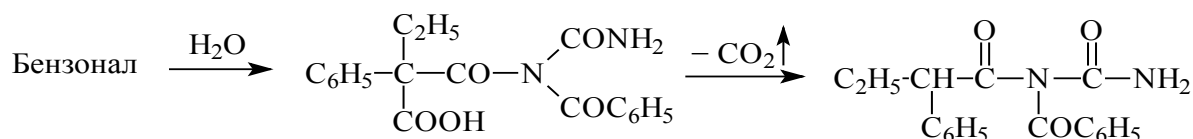
Продукт отфильтровывали, тщательно промывали водой до отсутствия запаха пиридина. После сушки продукт дважды перекристаллизовывали - сначала из бензола; затем из этанола или изопропанола.

Такая сложная схема очистки связана с необходимостью очистки от побочных продуктов. Выход не превышал 40-46%, считая на фенобарбитал.

Более совершенным является процесс бензоилирования при более низкой температуре и с иной технологией выделения целевого продукта. Сначала готовят раствор фармакопейного фенобарбитала в сухом пиридине (мольное соотношение 1:1,9) при (90-95)^oC и затем сливают при этой температуре бензоилхлорид. Массу перемешивают при (90-95)^oC в течение 1 часа и разбавляют определенным количеством товарного изопропилового спирта с быстрым охлаждением до (40-45)^oC и выдержкой в течение 1 часа. При этом влага, присутствующая в товарном изопропаноле, гидролизует побочные дibenзоильные производные фенобарбитала с образованием целевого продукта - бензонала, например:



При более высокой температуре бензонал способен к дальнейшему гидролизу по схеме:



При этом в конечном итоге образуется несимметричный N-бензоилуреид 2-фенил-масляной кислоты.

После выдержки в массу добавляют конц.соляную кислоту для полного связывания пиридина в виде гидрохлорида, разбавляют водой до концентрации изопропанола (40-45)% и кристаллизуют бензонал при (3-5)°С. Продукт отфильтровывают и промывают 30% изопропанолом до полной отмывки пиридина. Для устранения запаха пиридина продукт “замешивают” в разбавленной соляной кислоте, отфильтровывают, тщательно промывают охлажденной водой и сушат при температуре не выше (30-35)°С в вакуум-сушилке (при более высокой температуре возможен частичный гидролиз бензонала).

Сухой продукт перекристаллизовывают из изопропилового спирта с осветлением активированным углем. Продукт сушат в тех же условиях. Выход фармакопейного бензонала составляет около 74% на фенобарбитал (с учетом дополнительной переработки изопропанольного маточника).

Принципиальной и примечательной особенностью данного варианта производства бензонала является процесс гидролиза дибензоильных производных в целевой продукт, что увеличивает выход и упрощает очистку продукта. В первом же варианте предпринимались различные варианты очистки от побочных продуктов, что только уменьшало выход из-за увеличения потерь.

Описан способ получения бензонала из солей (натриевой, калиевой) фенобарбитала и бензоилхлорида, однако он не имеет преимуществ по сравнению с описанным выше.

Принципы синтеза бензобамила

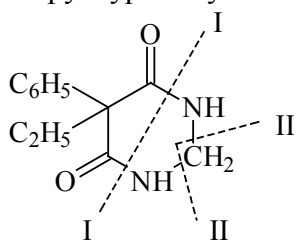
Следует отметить, что бензобаAMIL получают принципиально таким же методом, т.е. N-бензоилированием эстимала бензоилхлоридом в сухом пиридине. Однако в данном случае процесс N-ацилирования идет с гораздо меньшим выходом целевого продукта на эстимал.

Это приводит к необходимости введения стадии выделения непрореагировавшего эстимала с целью его возврата в производство. Однако реально удастся вернуть лишь около 30% эстимала от загруженного на реакцию.

В результате прямой выход бензобаAMIL после двух очисток составляет около 21% на эстимал или около 30%, считая на эстимал, вступивший в реакцию.

Получение гексамидина

Исходя из строения гексамидина, возможны, казалось бы, два подхода к построению его структуры - путь I-I и путь II-II:

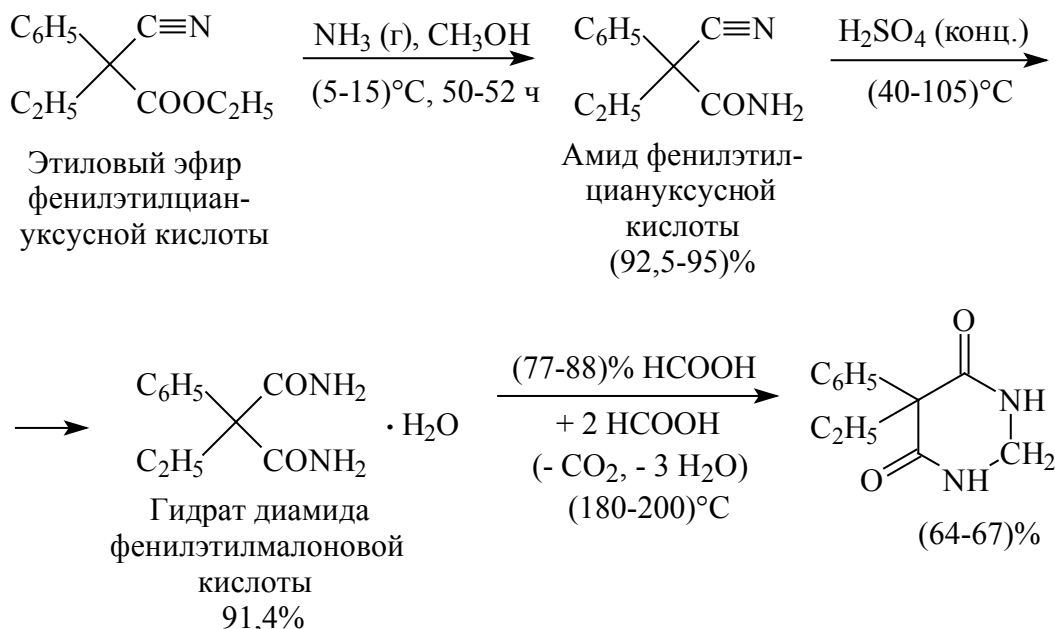


Однако путь I-I, в сущности аналогичный одному из типовых способов синтеза барбитуратов (см.снотворные средства), в данном случае невозможен, т.к. необходимый 1,1-диаминометан не существует. Поэтому применяется путь II-II, исходя из диамида фенилэтилмалоновой кислоты. Последний же может быть получен разными методами.

Так, впервые в России гексамидин был получен из диэтилового эфира фенилэтилмалоновой кислоты по следующей схеме:

эфир - гидрохлорид с гидролизом последнего соляной кислотой, однако нижеприведенная схема явно предпочтительнее.

Химическая схема получения гексамидина

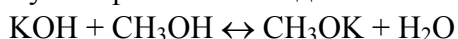


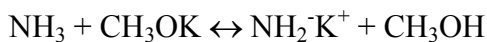
Производство гексамидина включает стадии получения этилового эфира фенилэтилциануксусной кислоты (см. производство фенобарбитала), амида фенилэтилциануксусной кислоты, гидрата диамида фенилэтилмалоновой кислоты, технического и фармацевтического гексамидина.

Аминирование этилового эфира фенилэтилциануксусной кислоты ведут в реакторе путем пропускания (насыщения) избытка газообразного аммиака в раствор исходного эфира в метаноле при температуре (5-15)°C в течение 48-52 ч. Давление аммиака избыточное около 0,07 МПа. После контроля остаточного содержания исходного продукта (не более 1% масс.) реакционную массу перекачивают в реактор отгонки, в котором осторожным нагреванием до 50°C ведут отгонку аммиака, который поступает в предыдущий реактор на предварительное насыщение реакционной массы следующей партии. После отгонки аммиака ведут отгонку сначала метанола при температуре в массе до 80°C (к концу отгонки - под вакуумом), затем - смеси метанола и выделившегося в реакции этанола до прекращения отделения погона. К остатку добавляют толуол, охлаждают до (25-30)°C и кристаллический амид фенилэтилциануксусной кислоты отфильтровывают, промывают толуолом, хорошо отжимают и передают на стадию гидратации. Толуольный маточник и промывной толуол передают на стадию регенерации, а смесь метанола и этанола - на уничтожение. Кубовые остатки после отгонки толуола на стадии регенерации содержат регенерированный 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 1986-87 г.г. в работах кафедры ХТЛВ СПХФА была показана возможность ускорения процесса аминирования, путем введения щелочного катализатора (едкого кали в количестве 1,5-2% мольных), примерно в 10 раз при контроле процесса методом ТСХ с сохранением выхода "амида" на уровне 93-94% от теории.

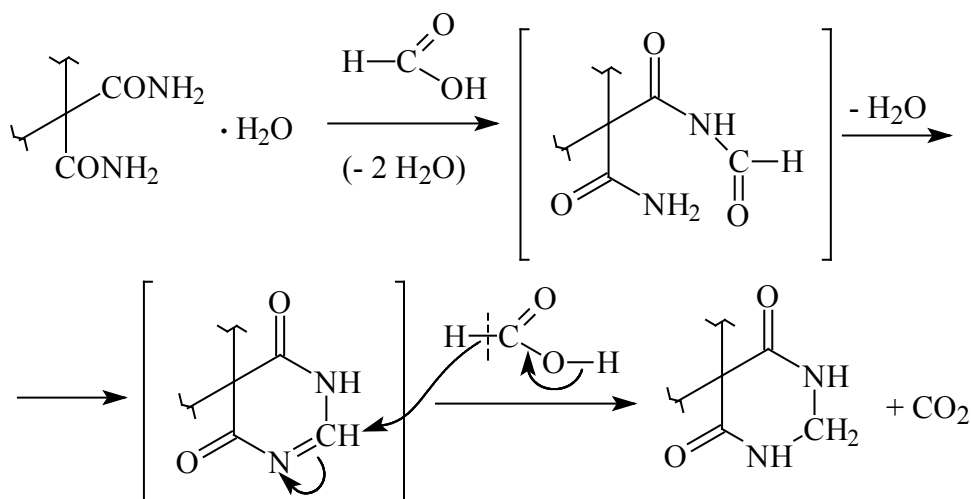
Ускорение связано с появлением в массе более реакционноспособного чем аммиак, высококонульффильного амид-аниона NH₂⁻ в соответствии с равновесием:





На следующей стадии гидратацию (гидролиз) амида фенилэтилциануксусной кислоты ведут в реакторе путем осторожного добавления определенного количества конц. H_2SO_4 к амиду при температуре до $(40-50)^\circ\text{C}$ (самопроизвольный разогрев). После осторожного подогрева массы до 60°C начинается самопроизвольный разогрев ее вследствие энергичной экзотермической реакции. После окончания роста температуры осторожно нагревают массу до $(100-105)^\circ\text{C}$ и выдерживают в течение 3-х часов (в работах кафедры ХТЛВ показано, что при лабораторных загрузках процесс гидратации заканчивается при $(100-105)^\circ\text{C}$ в течение 10-15 минут). Затем массу охлаждают до $(50-60)^\circ\text{C}$ и осторожно сливают в реактор-кристаллизатор на охлажденную до $(2-5)^\circ\text{C}$ воду, не допуская превышения температуры 15°C . После слива продукт кристаллизуют 4-5 часов при $(5-10)^\circ\text{C}$, отфуговывают, тщательно отжимают и затем отмывают сначала водой от сульфат-анионов и кислоты, затем 5% раствором соды и снова водой (до pH 6-7 в промывной воде). Тщательно отжимают и проанализированный продукт (Тпл. $114-120^\circ\text{C}$, сухих не менее 75%) передают на конденсацию - стадию получения технического гексамидина. Выход гидрата диамида фенилэтилциануксусной кислоты составляет 91,4% от теории.

Очевидно, что реакция конденсации или циклизации при взаимодействии гидрата «диамида» с муравьиной кислотой является сложной реакцией, включающей, вероятно, последовательные стадии N-формилирования, конденсации с образованием циклической азометиновой связи $-\text{CH}=\text{N}-$ и восстановление последней муравьиной кислотой по примерной схеме:



Муравьиная кислота на последней стадии является источником гидрид-аниона.

Исходя из этой схемы и обратимости реакций формилирования и образования азометина, можно утверждать, что удаление реакционной воды из массы (в виде отгона с муравьиной кислотой, лучше всего в виде азеотропной смеси - 77,5% HCOOH и 22,5% воды) будет способствовать смещению равновесия в сторону конечного продукта.

Именно поэтому в производстве процесс ведут в условиях отгонки разбавленной муравьиной кислоты и подпитки массы свежей (товарной, отгонами или регенерированной) муравьиной кислотой.

К сожалению, органическим недостатком этой технологии является высокая температура процесса, длительное время и большой расход муравьиной кислоты.

Конденсацию ведут в реакторе, обогреваемом дитоллилметаном, температура которого регулируется автоматически. В реактор загружают гидрат диамида фенилэтилмалоновой кислоты и муравьиную кислоту (товарную - 88%, или регенерированную или крепкие отгоны с концентрацией более 75%), нагревают до 80°C , включают мешалку и нагревают в течение 3-4 часов до $120-125^\circ\text{C}$, отгоняют определенное количество кислой воды.

Затем начинают слив свежей муравьиной кислоты с одновременной отгонкой из реактора слабой муравьиной кислоты при повышении температуры до (178-180)°С в течение 5-6 часов. Слабую муравьиновую кислоту передают на регенерацию. При содержании муравьиной кислоты в отгоне 75% и выше его собирают отдельно и используют вместо товарной кислоты в первой половине процесса. Слив муравьиной кислоты и ее отгонку ведут при (175-182)°С 18-22 часа, при постоянном (периодическом) контроле содержания муравьиной кислоты в отгоне. Реакцию считают законченной при концентрации муравьиной кислоты в отгоне не менее 82%, после чего массу выдерживают в течение часа при (190-200)°С и отключают обогрев дитолилметаном.

В реактор осторожно начинают слив воды, одновременно за счет теплоты массы отгоняя кислую воду, до достижения температуры 120°С. Затем слив воды прекращают и дают массе самоохладиться до (100-110)°С за счет отгоняющейся воды. После этого сливают изопропанол товарный или регенерированный, доводят дитолилметаном массу до кипения (82-85°С) и после небольшой выдержки раствор передают в кристаллизатор.

После самоохладения массы до 50°С ее кристаллизуют путем охлаждения рассолом и выдержки при (15-20)°С в течение 2-х часов.

Технический гексамидин отфуговывают, промывают спиртом изопропиловым (товарным или регенерированным), затем водой (до отсутствия сульфатов и муравьиной кислоты) и снова изопропанолом. Выход технического продукта составляет около 70,0% от теории.

Фармакопейный гексамидин получают путем перекристаллизации технического продукта из водного изопропилового спирта. Технический продукт растворяют при (80-82)°С в смеси определенного небольшого количества воды и товарного или регенерированного изопропанола и маточного раствора от предыдущей серии крепостью не менее 55% (объемных).

Раствор обрабатывают активированным углем при (80-82)°С, фильтруют через обогреваемый, предварительно заправленный и “забитый” углем друк-фильтр в кристаллизатор. После самоохладения до 50°С раствор кристаллизуют после охлаждения рассолом при (8-10)°С в течение 3 часов. Гексамидин отфуговывают, промывают изопропанолом, затем водой. После положительного анализа фармакопейный продукт сушат горячим воздухом (120-140)°С в пневмосушилке. Выход на очистке составляет 90,7% от теории. Суммарный выход по схеме, считая на цианистый бензил, составляет 46% от теории.

В производстве осуществляют водо- и спиртооборот по определенной схеме. Маточный раствор стадии фармакопейного продукта, полученный из качественного технического гексамидина, используют вместо товарного спирта на следующей стадии. При неудовлетворительном качестве технического гексамидина маточник направляют на регенерацию спирта и переработку отхода.

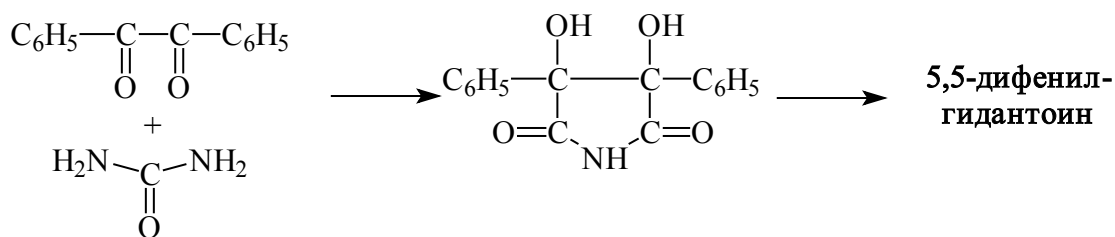
Существенными недостатками рассмотренной выше конденсации являются:

- * использование большого избытка муравьиной кислоты (до 18 Моль на 1 моль гидрата “диамида” вместо 2 Моль по стехиометрии);

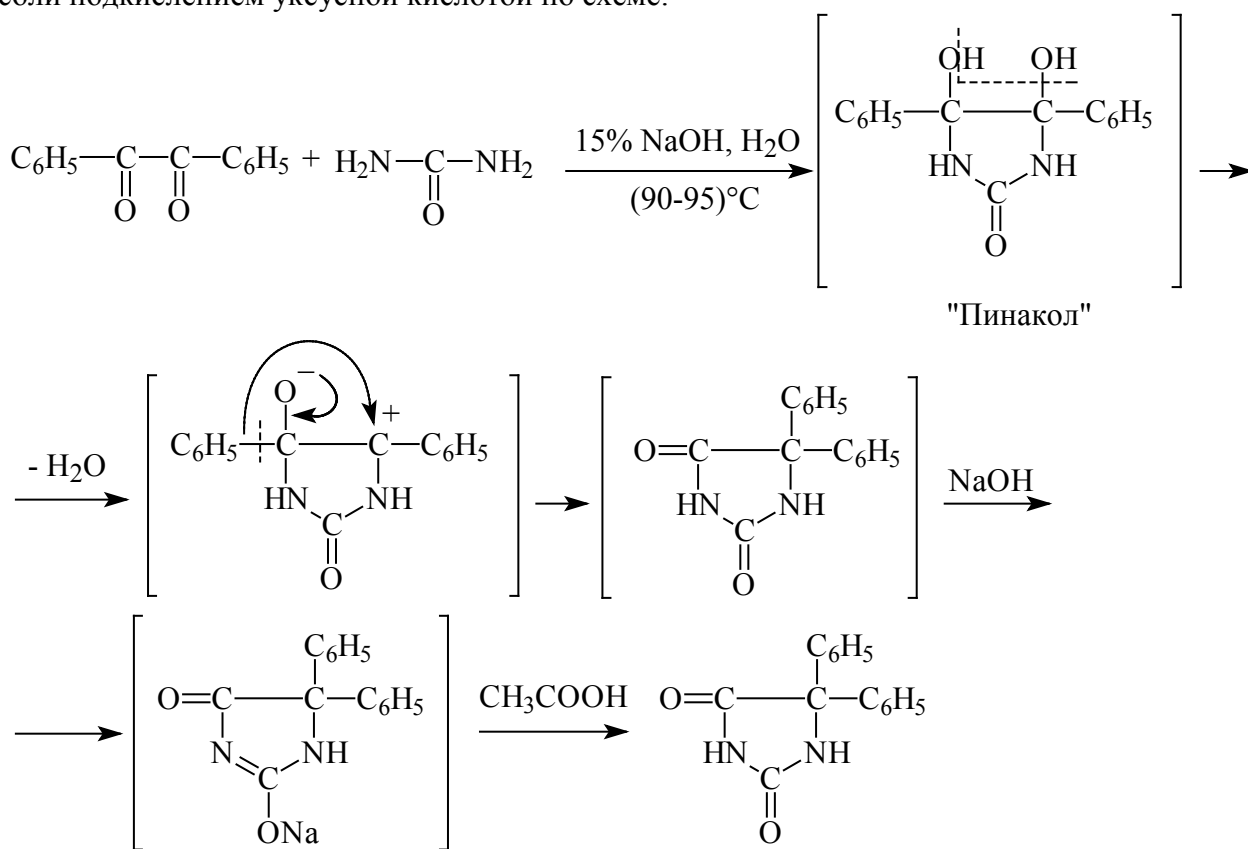
- * большое количество отходов муравьиной кислоты с концентрацией до 75-76% (до 5 т на 1 т фармакопейного гексамидина).

Укрепление отгонов проводят добавлением конц.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%.

Работниками АОТ “Фармакон” разработан и проверен на установке метод конденсации в реакторе с установленной ректификационной колонной, в которой происходит ректификация водного погона муравьиной кислоты. При этом кислая вода с содержанием



Бензил получают окислением бензоина нитратом аммония в присутствии каталитических количеств солей железа (см. тему “Транквилизаторы”). Найдено, что конденсацию бензила и мочевины следует вести в водном растворе едкого натра при нагревании, с последующим выделением 5,5-дифенилгидантоина из щелочного раствора его натриевой соли подкислением уксусной кислотой по схеме:



натриевая соль
5,5-дифенилгидантоина

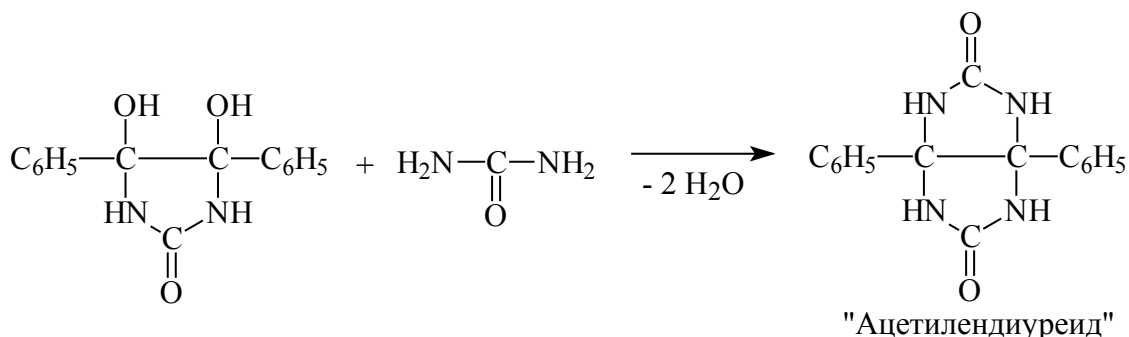
В реакторе нагревают 15% водный раствор едкого натра до $(90-95)^\circ\text{C}$, загружают сначала мочевины и только потом бензил (при обратном порядке загрузки до 5% бензила превращается в бензиловую кислоту, уменьшая выход и ухудшая качество продукта). Нагревают массу при $(90-95)^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, добавляют в регламентном количестве дополнительно твердый едкий натр и продолжают реакцию еще 0,5 ч. Массу разбавляют водой, фильтруют от плохо растворимых побочных продуктов (“пинакола” и “ацетилендиуреида” - строение см. ниже), тщательно промывают 1% водным раствором едкого натра.

Полученный фильтрат осветляют активированным углем при $(40-50)^\circ\text{C}$, фильтруют от угля.

Из очищенного раствора натриевой соли выделяют 5,5-дифенилгидантоин подкислением уксусной кислотой до исчезновения щелочной реакции по фенолфталеину.

Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при (100-105)°С. Выход составляет 65-78%, считая на бензил. При необходимости очищают переосаждением из щелочного раствора.

В работах кафедры ХТЛВ было показано, что при проведении конденсации при температуре ниже 90°С количество побочного “ацетилендиуреида” резко возрастает. Образуется он, вероятно, в результате параллельной конденсации “пинакола” с мочевиной по схеме:

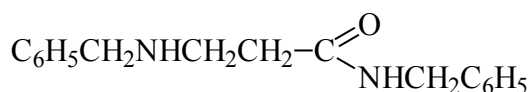


В то же время, увеличение температуры конденсации до (103-105)°С способствует перегруппировке “пинакола” и увеличивает выход 5,5-дифенилгидантоина до 82% от теории с сокращением количества побочных продуктов.

Получение хлоракона

Исходя из общеизвестных методов получения амидов органических кислот, возможные схемы синтеза хлоракона могут включать следующие типовые стадии: получение бензиламина (ацилируемого амина), получением ацилирующего агента и собственно N-ацилирование бензиламина.

Представляется особенно важным выбор подходящего ацилирующего агента, т.к. он определяет и основные параметры процесса N-ацилирования бензиламина. Так, применение β-хлорпропионовой кислоты, вследствие ее малой активности, требует высоких (до 160°С и выше) температур, что приводит к побочным реакциям N-алкилирования бензиламина с образованием, например, продукта строения:



Использование более высокореакционноспособного эфира β-хлорпропионовой кислоты позволяет снизить температуру процесса до (20-30)°С, однако требует увеличения длительности ацилирования до 1-2 суток. К тому же, в этих условиях бензиламин способствует протеканию реакций дегидрохлорирования с образованием соответствующих побочных акрилатов и продуктов их дальнейших превращений.

Таким образом, ацилирующий агент для N-ацилирования бензиламина должен быть активным и обеспечивать возможность быстрого проведения процесса при низких температурах. Этому условию полностью отвечает метод N-ацилирования хлорангидридом соответствующей кислоты в присутствии водных растворов едкого натра по Шоттену-Бауманну. Этим методом хлоракон был впервые синтезирован в США в 1951 г. Вариант этого метода использован и в отечественной промышленной схеме получения, предложенной НИИ фармакологии и химиотерапии АМН СССР и внедренной с рядом изменений на ХФЗ “Фармакон” (ныне АООТ) впервые в 1960 г. В дальнейшем технология претерпела существенные изменения.

Таким образом, промышленная схема получения хлоракона включает следующие основные технологические стадии производства:

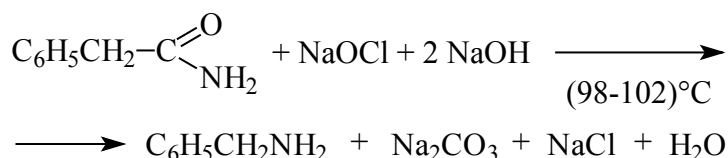
- 1) Получение бензиламина.
- 2) Получение хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты.
- 3) Получение хлоракона.

Рассмотрим промышленную схему по основным стадиям.

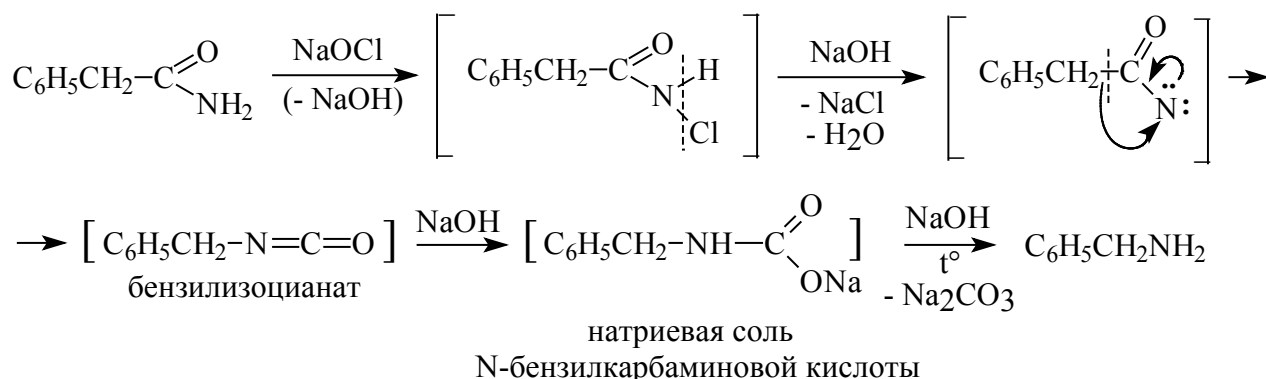
Стадия 1. Получение бензиламина.

Бензиламин получают перегруппировкой Гофмана из α -фенилацетамида при взаимодействии с гипохлоритом натрия в воднощелочном растворе (едкого натра) при нагревании (отметим, что α -фенилацетамид легко получается из цианистого бензила гидратацией при нагревании ($55-60^\circ\text{C}$) с 85-87% серной кислотой с выходом до 65-70% от теории).

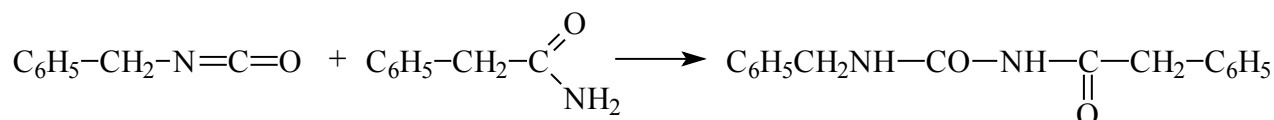
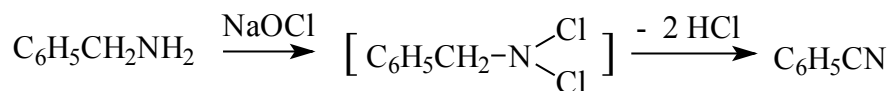
Перегруппировка протекает по следующему суммарному уравнению:



Известно, что перегруппировка Гофмана относится к “секстетным” перегруппировкам и протекает по схеме:



Установлено, что в процессе очень важно соблюдать регламентные соотношения реагирующих веществ и быструю загрузку раствора гипохлорита и затем α -фенилацетамида. Так, при избытке гипохлорита возможно образование нитрила бензойной кислоты, а при его недостатке - N-бензил-N'-фенилацетилмочевины:



В реактор загружают 28% водный раствор едкого натра и при перемешивании и температуре ($24-28^\circ\text{C}$) быстро, под слой, сливают раствор гипохлорита натрия. Затем при остановленной мешалке, также быстро загружают α -фенилацетамид, подключают обратный холодильник и включают перемешивание. В результате экзотермической реакции наблюдается самопроизвольный подъем температуры (при его отсутствии массу нагревают через рубашку паром до начала подъема температуры). После окончания подъема температуры массу нагревают до ($98-102^\circ\text{C}$), выдерживают 10-15 минут и после появления по-

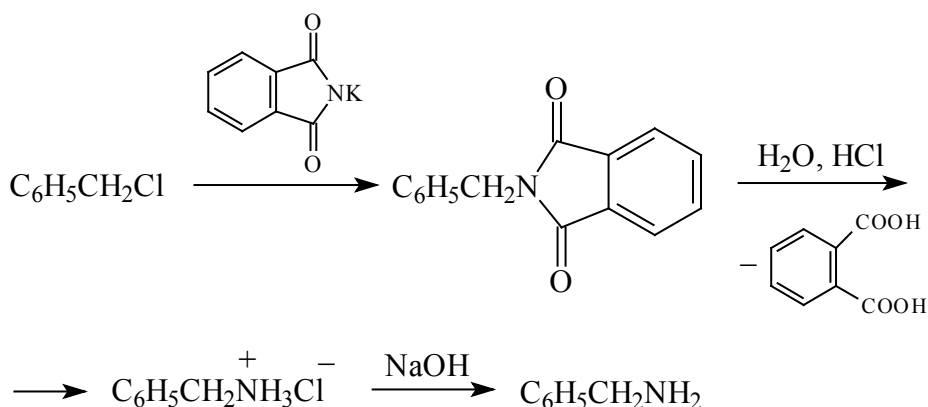
гона на обратной линии переключают холодильник на режим отгонки в сборник азеотропной смеси бензиламин-вода. Для отгонки бензиламина с водяным паром в аппарат по барботеру подают острый пар. По прекращении отгонки водный погон бензиламина передают на стадию ацилирования. Выход бензиламина составляет 74,4% 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.

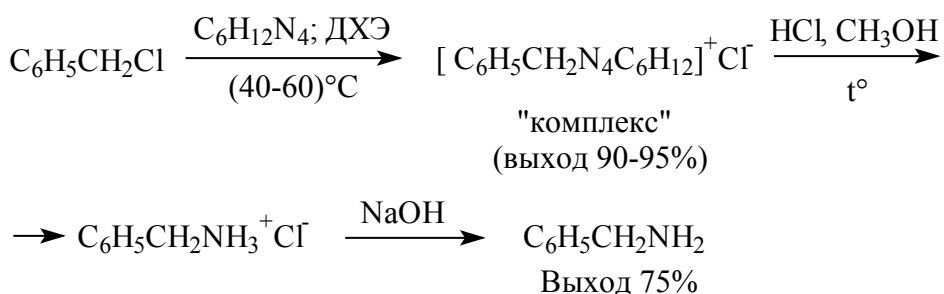
Однако, если учесть схему получения исходного сырья - α -фенилацетамида - из хлористого бензила через цианистый бензил, выход бензиламина на хлористый бензил составит всего около 47%.

Гораздо более высокий выход дает схема получения бензиламина из хлористого бензила и фталимида калия по методу Габриэля:



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 200-220°C).

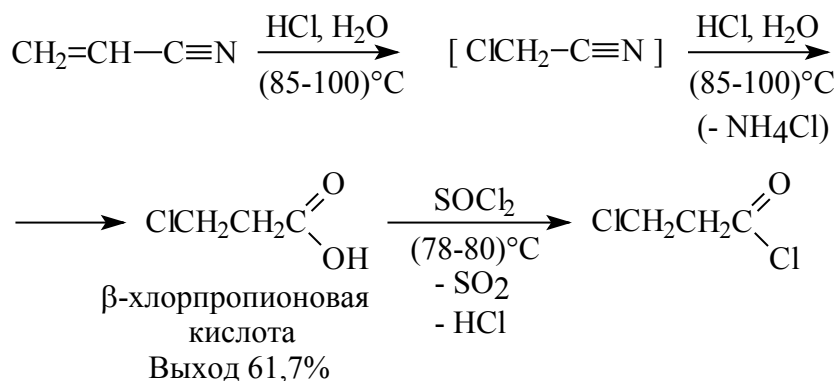
Более эффективен процесс аминирования хлористого бензила по методу Делепина уротропином с последующим гидролизом промежуточного уротропинового "комплекса" соляной кислотой по схеме:



Выход по этой схеме составляет 67,5-71,2% от теории, считая на хлористый бензил. Недостатком является загрязнение отходов производства формальдегидом, не до конца связываемом метанолом в виде диметилформалия, а также отходы последнего.

Стадия 2. Получение хлорангирида β -хлорпропионовой кислоты.

Оптимальной схемой получения хлорангирида β -хлорпропионовой кислоты является схема синтеза из доступного нитрила акриловой кислоты путем его гидрохлорирования и гидролиза и последующего хлорирования хлористым тиоилом промежуточной β -хлорпропионовой кислоты:



Гидрохлорирование и гидролиз нитрила акриловой кислоты ведут путем постепенного добавления его к соляной кислоте (концентрацией не ниже 31,5%) при температуре в пределах: в начале - (50-60) $^\circ\text{C}$, к концу прилива - до (70-75) $^\circ\text{C}$. Процесс ведут в реакторе, при перемешивании, с обратным холодильником. Затем температуру доводят до (85-90) $^\circ\text{C}$ и выдерживают 3 часа. Заканчивают процесс нагреванием до (105-110) $^\circ\text{C}$ с выдержкой в течение 1 часа.

После охлаждения реакционной массы до 20 $^\circ\text{C}$ отфильтровывают на друк-фильтре осадок хлористого аммония, промывают его толуолом.

Фильтрат (солянокислый раствор β -хлорпропионовой кислоты) передают на трехкратную экстракцию β -хлорпропионовой кислоты толуолом (до остаточного содержания не более 10 г/л. После дополнительного отстаивания и отделения воды органический раствор сушат путем азеотропной отгонки воды с толуолом при температуре от (78-80) $^\circ\text{C}$ до (110-118) $^\circ\text{C}$. Отгонку толуола прекращают при содержании воды в погоне не более 0,2%.

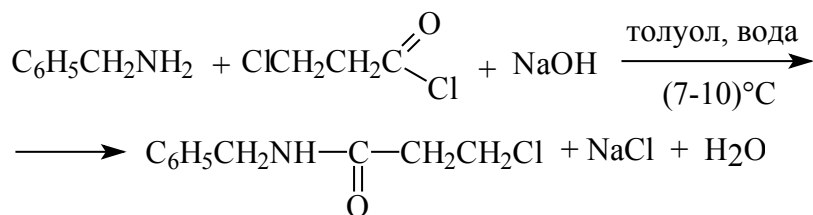
После охлаждения раствора β -хлорпропионовой кислоты до (50-60) $^\circ\text{C}$ и определения содержания кислоты, влаги и плотности толуольного раствора его передают на получение хлорангидрида. Выход (по расчету) составляет 61,7% от теории.

В реакторе-хлораторе, с мешалкой и обратным теплообменником, нагревают толуольный раствор β -хлорпропионовой кислоты до (50-60) $^\circ\text{C}$ и сливают хлористый тионил при этой температуре в течение нескольких часов. Выделяющиеся кислые газы (диоксид серы и хлороводород) нейтрализуют аммиачной водой в специальной системе газоулавливания. Затем реакционную массу нагревают до (78-80) $^\circ\text{C}$ и выдерживают до прекращения выделения газов. После охлаждения до (20-25) $^\circ\text{C}$ раствор хлорангидрида анализируют (определяют содержание хлорангидрида, остаточного хлористого тионила и плотность раствора) и при положительных результатах анализа передают на стадию ацилирования. При содержании хлористого тионила выше 100 г/л часть его отгоняют с толуолом с последующим повторным контролем.

Выход хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты (по расчету, исходя из содержания) составляет 90,2% от теории, считая на β -хлорпропионовую кислоту.

Стадия 3. Получение технического и фармакопейного хлоракона.

Ацилирование бензиламина ведут в среде толуола в присутствии водного раствора едкого натра путем добавления толуольного раствора хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты по уравнению:



Мольное соотношение бензиламина и хлорангидрида близко к стехиометрическому.

В реактор загружают водный погон бензиламина и толуол, перемешивают и определяют содержание бензиламина в водном (3,5-6%) и толуольном (8-14%) слоях. Затем загружают и растворяют определенное количество едкого натра. После охлаждения раствором до (7-8)°С в течение нескольких часов сливают расчетное количество толуольного раствора хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты, при температуре не выше 10°С (регулируют скоростью слива и охлаждением реактора через рубашку). После слива рН среды (по универсальному индикатору) в толуольном слое должна быть 7,0, а в водном - 9,0. При необходимости величину рН корректируют добавлением раствора едкого натра. Затем определяют конец осаждения хлоракон (отсутствие бензиламина в пробе толуольного слоя после фильтрации, по отсутствию помутнения при добавлении хлорангидрида). Если процесс осаждения закончен, массу выдерживают при (9-12)°С в течение двух часов, затем технический хлоракон отфуговывают, тщательно отжимают и промывают теплой (35-40)°С водой до отсутствия запаха толуола. Выход составляет около 74%, считая на хлорангидрид β-хлорпропионовой кислоты.

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

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

После самоохлаждения раствора в кристаллизаторе до 50°С в массу постепенно, в течение нескольких часов, добавляют воду, затем охлаждают до (18-20)°С, выдерживают 30 минут, отфуговывают хлоракон и тщательно промывают водой от хлоридов.

Сушат фармакопейный хлоракон при температуре (56-60)°С воздухом в «кипящем» слое сушилки СП-30. Выход на очистке и сушке составляет 90,7% от теории. Суммарный выход хлоракон составляет около 41% на нитрил акриловой кислоты.

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

Все кислые отходы производства нейтрализуются водным раствором аммиака. Толуольные маточники после отстаивания и отделения водных слоев направляют на регенерацию толуола отгонкой. Степень регенерации составляет около 85%.

Рассмотренная схема синтеза хлоракон как представителя органических амидов является типовой схемой (сравните схемы получения сибазона, нозепама и хлосепада), которая широко применяется как для синтеза и других амидов (например, ароматического амида - новокаинамида), так и в схемах получения лекарственных веществ - представителей сложных эфиров различного строения (новокаин, дикаин, полусинтетические пенициллины и др.).