

О.Б. Щенникова, А.А. Иозеп

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ. НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Учебное пособие

О.Б. Щенникова, А.А. Иозеп

**ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СУБСТАНЦИЙ.
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА**

Учебное пособие

Москва
2019

УДК 615.0(075.8)

ББК 52.81я73

Щ53

Авторы:

- О.Б. Щенникова**, доцент кафедры химической технологии лекарственных веществ Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, канд. хим. наук, доц.,
А.А. Иозеп, профессор кафедры химической технологии лекарственных веществ Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, д-р фарм. наук, проф.

Щенникова, Ольга Борисовна.

Щ53

Химическая технология лекарственных субстанций. Нейротропные средства : учебное пособие / О.Б. Щенникова, А.А. Иозеп. — Москва : РУСАЙНС, 2019. — 268 с.

ISBN 978-5-4365-3760-3

В учебном пособии изложены основы химической технологии лекарственных субстанций, выпускаемых в России и за рубежом. Приводятся химические схемы и основные технологические подходы к их получению. Рассматриваются современные, наиболее перспективные пути синтеза и вопросы выбора оптимальных схем получения лекарственных веществ с учетом отечественного и зарубежного опыта, а также отдельные вопросы, связанные с механизмом действия лекарств, и их применением в здравоохранении. Каждая глава учебного пособия заканчивается контрольными вопросами для закрепления изучаемого материала.

Материал пособия сформирован по основным фармакотерапевтическим группам лекарственных средств. В данном выпуске рассматриваются подходы к синтезу нейротропных препаратов.

Для магистров и бакалавров химико-технологических вузов, специализирующихся в области тонкого органического синтеза.

Ключевые слова: лекарственные субстанции, нейротропные средства, методы синтеза, механизм реакции, область применения, основы технологии.

УДК 615.0(075.8)

ББК 52.81я73

© Щенникова О.Б.,
Иозеп А.А., 2019

© ООО «РУСАЙНС», 2019

ISBN 978-5-4365-3760-3

ОГЛАВЛЕНИЕ

Нейротропные средства	7
Местные анестетики	7
Синтез гексилкаина	13
Синтез анестезина.....	14
Синтез новокаина	17
Синтез дикаина	18
Получение местных анестетиков из группы сложных эфиров с использованием хлорангидрида <i>m</i> -нитробензойной кислоты (ХА <i>m</i> -НБК)	20
Синтез лидокаина и тримекаина	25
Синтез пиромекаина	30
Синтезы мепивакаина и бупивакаина	33
Синтез ультракаина	38
Местнораздражающие средства	39
Синтез ментола	42
Средства для наркоза	48
Средства для ингаляционного наркоза	48
Средства для неингаляционного наркоза	52
Синтез гексснала.....	57
Синтез тиопентала натрия.....	62
Синтез метогекситала.....	66
Синтез натрия оксибутирата.....	67
Синтез кетамина	69
Синтез этомидата.....	71
Снотворные средства	73
Синтез бромизовала.....	81
Синтез клометиазола	82
Синтез золпидема	86
Синтез залеплона	88
Синтез зопиклона.....	90
Синтез лопразолама.....	91
Синтез бротизолама.....	94
Седативные средства	95
Синтез валидола.....	98
Синтез этилбромизовалерианата	99

Противоэпилептические средства	102
Синтез фенобарбитала.....	111
Синтез бензонала	114
Синтез гексамидина.....	115
Синтез дифенилгидантоина	117
Синтез хлоракона.....	121
Синтез триметина	123
Синтез этосуксимида.....	126
Синтез вальпроевой кислоты.....	127
Синтез карбамазепина	128
Синтез ацетазоламида	130
Анксиолитики (транквилизаторы)	131
Основные подходы к промышленному синтезу бензодиазепинов	139
Получение фенилантранилов и «аминобензофенонов»	140
Получение «аминобензофенонов» ацилированием <i>n</i> -Х-анилина.....	142
Циклизация 1,4-бензодиазепинов ацилированием аминогруппы на первом этапе	143
Синтез феназепама	145
Синтез сибазона	146
Синтез клоназепама.....	147
Синтез нитразепама	149
Синтез алпразолама	152
Циклизация 1,4-бензодиазепинов ацилированием оксимов и иминов «аминобензофенонов» на первом этапе	154
Синтез хлоспида.....	154
Синтез нозепама	157
Синтез лоразепама.....	160
Синтез дикалия клоразепата	163
Циклизация 1,4-бензодиазепинов образованием азометиновой связи на первом этапе	164
Синтез мезапама	164
Синтез мспротана	167
Синтез амизила	169
Синтез этифоксина	170
Синтез тетраметилтетраазабициклооктандиона	172

Антидепрессанты.....	172
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)	173
Трициклические антидепрессанты.....	174
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).....	175
Синтез изокарбоксазида	177
Синтез дибензазепинов	178
Синтез амитриптилина.....	179
Синтез доксефина.....	180
Синтез пипофезина.....	181
Синтез флуоксетина	182
Синтез сертралина	184
Синтез циталопрама	186
Нейролептики.....	187
Типичные или классические антипсихотики	189
Атипичные антипсихотики	197
Синтез производных фенотиазина	200
Промышленные схемы получения пропазина, аминазина.	
Технологические принципы организации производства препаратов этого ряда.....	201
Синтез пропазина	202
Синтез аминазина	205
Синтез этаперазина.....	207
Синтез трифтазина.....	209
Синтез хлорпротиксена	212
Синтез тиотиксена	214
Синтез локсапина.....	216
Синтез кветиапина.....	217
Синтез рисперидона	218
Синтез галоперидола	220
Синтез дроперидола	222
Синтез клозапина.....	223
Синтез сульпирида	224
Психомоторные стимуляторы.....	225
Синтез кофеина	228
Синтез сиднокарба.....	229

Ноотропы	236
Синтез аминалона.....	243
Синтез пантогама.....	244
Синтез пиридитола.....	245
Синтез пирацетама.....	248
Нормотимики	251
Получение лития оксibuтирата.....	252
Общетонизирующие средства и адаптогены	253
Синтез дибазола.....	254
Средства, влияющие на нервно-мышечную передачу	255
Синтез баклофена.....	257
Опиоиды, их аналоги и антагонисты	258
Опиоиды растительного происхождения.....	258
Полусинтетические опиоиды.....	259
Синтетические опиоиды.....	260
Синтез промедола.....	262
Предметный указатель	264
Список литературы	267

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В группу нейротропных объединены лекарственные средства, оказывающие действие на нервную систему — центральную и периферическую.

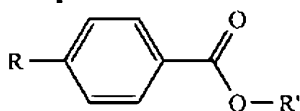
МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Местные анестетики — это препараты, используемые для временной и обратимой ликвидации болезненных ощущений в определенных областях тела путем блокирования передачи импульсов нервных волокон. Эти препараты, в отличие от общих анестетиков, вызывают потерю чувства в определенных областях, сохраняя при этом сознание пациента.

В зависимости от способа применения местного анестетика различают **терминальную анестезию** (анестетик наносят на поверхность, где он блокирует окончания чувствительных нервов), **инфильтрационную** (раствором анестетика последовательно «пропитывают» кожу и более глубокие ткани), **проводниковую** (анестетик вводят по ходу нерва, вследствие чего возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам), **спинномозговую анестезию** (введение местных анестетиков непосредственно в спинномозговую жидкость).

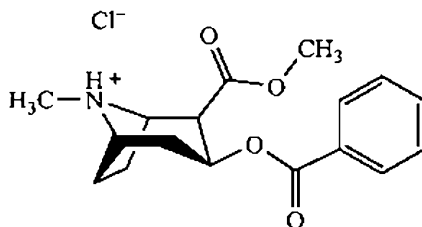
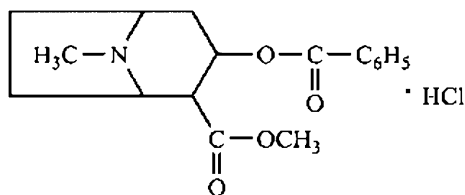
По химической структуре местные анестетики разделяют на следующие группы:

1. Производные бензойной кислоты



Первым примененным на практике местным анестетиком явился алкалоид кокаин (операции на глазах, 1886 г., Австро-Венгрия), содержащийся в листьях Соса (южноамериканский кустарник).

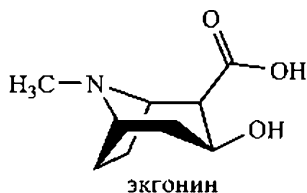
Кокаин



В медицинской практике применяют кокаина гидрохлорид, являющийся гидрохлоридом метилового эфира О-бензоилэкгонина.

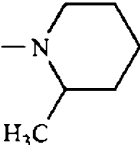
Однако кокаин имеет ряд недостатков — он слишком токсичен и при введении в больших дозах действует на ЦНС, вызывая эйфорию, возбуждение и затем угнетение, а при длительном применении развивается пристрастие, привыкание (кокаинизм). К тому же растворы кокаина неустойчивы при стерилизации.

Последующие исследования показали, что анестезирующее действие кокаина связано прежде всего с наличием в его структуре фрагмента бензойной кислоты, а остаток экгонина придаст ему характер азотистого основания, которое может быть заменено другими аминспиртами.

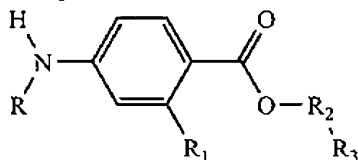


В соответствии с этой теорией был синтезирован ряд местных анестетиков — производных бензойной кислоты, которые, однако, не нашли широкого применения.

	R	R'
<i>Гексилкаин</i>	H	
<i>Меприлкаин</i>	H	
<i>Изобукаин</i>	H	
<i>Циклометикаин</i>		

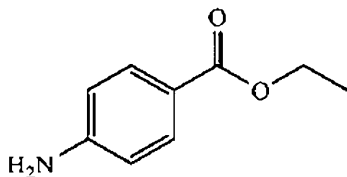
Пиперокаин	H	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N}$ 
------------	---	--

2. Производные *p*-аминобензойной кислоты



Основными представителями этой группы являются анестезин, новокаин и дикаин.

*Анестезин (бензокаин^{*1})* — 4-аминобензойной кислоты этиловый эфир

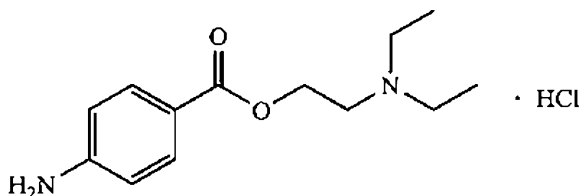


Анестезин — одно из самых первых синтетических соединений, применяемых в качестве местноанестезирующих средств. Несмотря на более чем 100-летнее существование (синтезирован в 1890 г., применяется с конца 90-х годов XIX века), он до сих пор относительно широко используется самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Анестезин — высокоактивный и малотоксичный анестетик. Однако он практически нерастворим в воде (растворимость составляет 1 г на 2500 литров воды), что не позволяет использовать его в инъекционных лекарственных формах. Поэтому его используют только для терминальной анестезии. Применяется местно в виде мазей, паст, присыпок, ректальных свечей, спиртовых растворов и внутрь в виде порошков и таблеток — при гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Новокаин (прокаин^{})* — 4-аминобензойной кислоты 2-(диэтиламино)этиловый эфир гидрохлорид

¹«*» отмечены МНН — международные непатентованные названия.

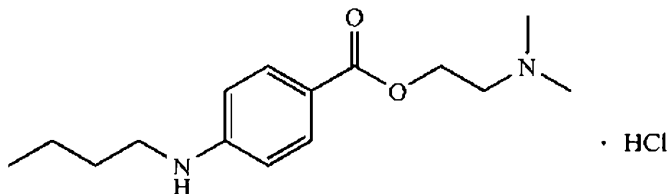


Длительное время новокаин являлся основным местным анестетиком, применявшимся в хирургической практике. По сравнению с современными местными анестетиками (лидокаином, бупивакаином и др.) обладает менее сильной анестезирующей активностью. Однако в связи с относительно малой токсичностью, большой терапевтической широтой и другими ценными фармакологическими свойствами, позволяющими использовать его в различных областях медицины, он до сих пор имеет широкое применение.

В организме новокаин относительно быстро гидролизуеться, образуя *p*-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол.

Новокаин по активности и токсичности в 4—5 раз уступает кокаину.

Дикаин (тетракаин)* — 4-бутиламинобензойной кислоты 2-(диметиламино)этиловый эфир гидрохлорид

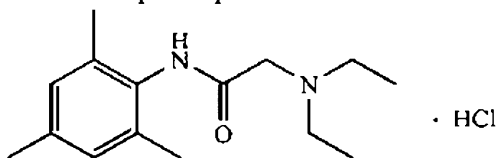


Дикаин высокоэффективное, но крайне токсичное анестезирующее средство. По силе действия превосходит кокаин в 10—12 раз, но при этом в 2—5 раз токсичнее. Поэтому тетракаин используется только для терминальной анестезии в офтальмологической практике.

3. Анилиды

Местные анестетики группы амидов в настоящее время используются чаще, т.к. более прочно взаимодействуют с рецепторами тканей, действуют быстрее, дают большую зону анестезии. Большинство препаратов этой группы (*лидокаин, ропивакаин, бупивакаин, мепивакаин*) являются производными 2,6-ксилидина.

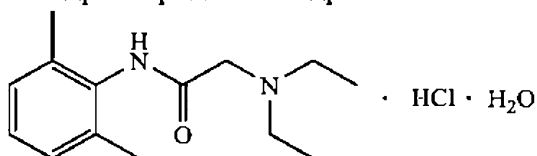
Тримекаин* — N-(2,4,6-триметилфенил)амид диэтиламиноуксусной кислоты гидрохлорид



Тримекаин в 2—3 раза активнее новокаина, действует быстрее и длительнее (не разрушается эстеразами крови).

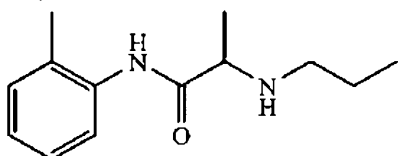
Используется для поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии, а также при тахикардии.

Лидокаин* — N-(2,6-триметилфенил)амид диэтиламиноуксусной кислоты гидрохлорид моногидрат



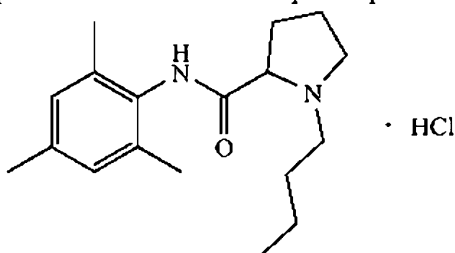
Лидокаин — анестетик третьего поколения, обычно хорошо переносится пациентами, он малотоксичен, имеет достаточно длительный эффект и не вызывает привыкания. Единственным недостатком лидокаина является то, что он медленно вступает в силу.

Прилокаин* — N-(2-метилфенил)амид 2-пропиламинопропановой кислоты



Прилокаин является анестетиком четвертого поколения, он имеет слабое анестезирующее действие, но при этом обладает минимальной токсичностью. Прилокаин продается под торговой маркой Цитонест.

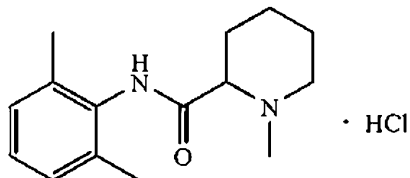
Пиромекаин (бумекаин*) — N-мезитиламид 1-бутил-2-пирролидинкарбоновой кислоты гидрохлорид



Пиромекаин отличается меньшей токсичностью и большей широкой терапевтического действия, чем кокаин и дикаин, раздражает ткани. Используется только для поверхностной анестезии.

В настоящее время пиромекаин практически не применяется в медицинской практике, вместо него используются его аналоги бупивакаин, ропивакаин и мепивакаин.

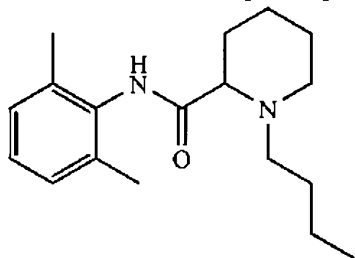
*Мепивакаин** — N-(2,6-диметилфенил)амид 1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид



Мепивакаин по действию близок к лидокаину, но не расширяет сосуды, что позволяет применять его у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой и эндокринной патологией.

Он плохо проникает в ткани и неэффективен для поверхностной анестезии. Редко дает аллергические реакции. Применяется для местной анестезии при вмешательствах в полости рта.

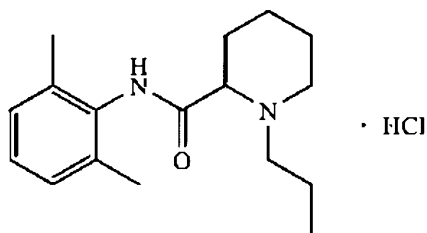
*Бупивакаин** — N-(2,6-диметилфенил)амид 1-бутилпиперидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид



Бупивакаин является бутиловым аналогом мепивакаина.

Эта структурная модификация приводит к четырехкратному увеличению эффективности и длительности анестезии. Обладает выраженным сосудорасширяющим действием, поэтому применяется с сосудосуживающими средствами. При передозировке возможно возникновение судорог и угнетение сердечной деятельности.

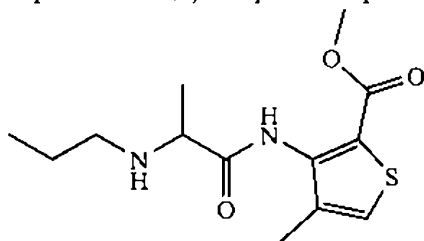
*Ропивакаин** — N-(2,6-диметилфенил)амид 1-пропилпиперидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид



Ропивакаин применяется для эпидуральной (в т. ч. при кесаревом сечении), проводниковой, инфильтрационной анестезии; для купирования острого болевого синдрома (в т. ч. послеоперационное обезбоживание и обезбоживание родов).

4. Производные тиофена

Ультракаин (артикаин)* — метиловый эфир 4-метил-3-(2-пропиламинопропанамидо)тиофен-2-карбоновой кислоты



Ультракаин — производное тиофена, один из наиболее активных местных анестетиков.

Был разработан в 1976 году и выпускался под торговыми марками Ультракаин, а после Септанест. Ультракаин и Септанест использовались фактически каждым третьим стоматологом в мире и заполнили 40—45 % Европейского рынка. Именно ультракаин можно считать анестетиком последнего поколения.

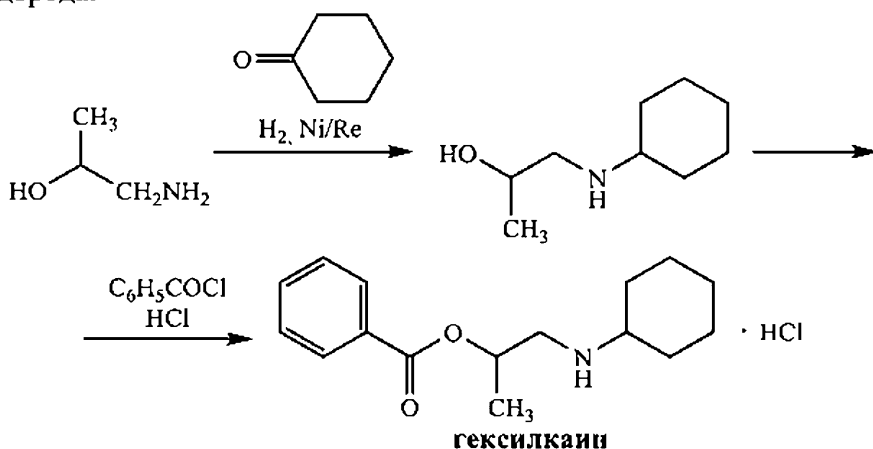
Препарат действует быстро, длительно, обладает высокой диффузионной способностью и низкой токсичностью. Ультракаин расширяет сосуды и применяется в сочетании с сосудосуживающими средствами. При его назначении аллергические реакции наблюдаются редко.

Применяется для инфильтрационной и проводниковой анестезии, в т. ч. при стоматологических операциях.

Синтез гексилкаина

Производные бензойной кислоты получают ацилированием бензоилхлоридом соответствующих спиртов. Общий подход к их синтезу рассмотрим на примере синтеза гексилкаина.

На первом этапе синтеза проводят восстановительное аминирование *ц*-гексанола 1-амино-2-пропанолом с одновременным гидрированием двойной связи на никеле Ренея. Затем полученный 1-(циклогексиламино)пропан-2-ол ацилируют бензоилхлоридом в присутствии хлороводорода.



Остальные препараты этой группы получают по такой же схеме.

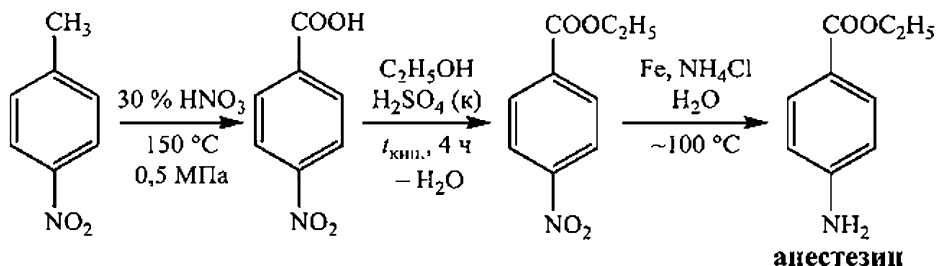
Вопросы:

1. Сделайте обоснованный выбор метода синтеза 1-амино-2-пропанола.
2. Приведите механизм реакции 1-амино-2-пропанола с циклогексаноном. Как получают 1-(циклогексиламино)пропан-2-ол?
3. Приведите механизм реакции 1-(циклогексиламино)пропан-2-ола с бензоилхлоридом. Роль хлороводорода. Предложите схему очистки и выделения гексилкаина.

Синтез анестезина

Анестезин получают из *п*-нитротолуола через *п*-нитробензойную кислоту (*п*-НБК), которую этерифицируют этанолом и восстанавливают железным порошком. В некоторых случаях сырьем является *п*-толуидин и *п*-ацетиламинобензойная кислота, при этом первая схема имеет больше преимуществ.

Химическая схема синтеза анестезина:



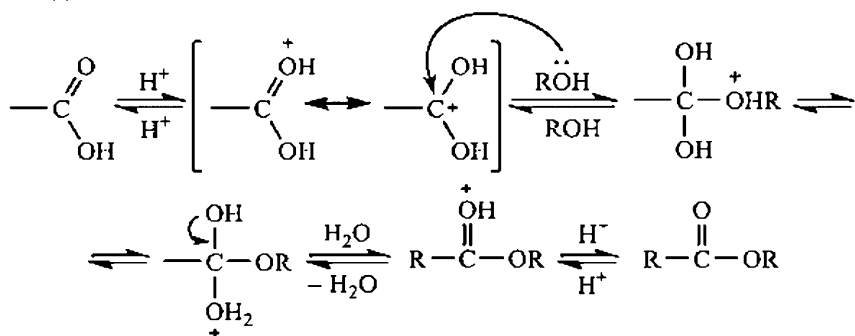
Химическая схема синтеза включает:

1. Окисление метильной группы.
2. Этерификацию карбоновой кислоты этанолом.
3. Восстановление нитрогруппы.

В разное время на химико-фармацевтических предприятиях для окисления *n*-нитротолуола применялись хромпик ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) в $\sim 75\%$ H_2SO_4 ; KMnO_4 в H_2O и $30\text{—}33\%$ HNO_3 . Кроме того, используется *n*-НБК, полученная на других предприятиях.

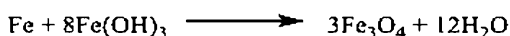
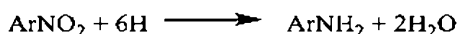
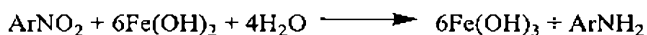
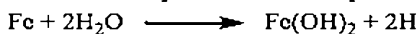
Этерификацию ведут обработкой кислоты этанолом в присутствии серной кислоты при температуре кипения реакционной массы в течение 4 ч.

Механизм реакции этерификации можно представить в следующем виде:



Сначала активируется (протонируется) карбоксильная группа, затем идет нуклеофильное присоединение спирта к атому углерода карбоксильной группы, образование хорошо уходящей группы и ее отщепление (вытеснение молекулы воды) и регенерация карбоксильной группы (механизм S_NAE).

Восстановление нитрогруппы ведут железом в среде электролита при 96—102 °С. При этом одновременно протекают четыре реакции:



Технология получения анестезина: см. [1], стр. 124.

Вопросы:

1. Сравните достоинства и недостатки промышленных методов окисления *n*-нитротолуола хромпиком ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) в ~75 % H_2SO_4 , KMnO_4 в H_2O и 30—33 % HNO_3 .

2. Какие возможны примеси и как от них избавляются при получении *n*-нитробензойной кислоты окислением нитротолуола KMnO_4 в H_2O и 30—33 % HNO_3 ?

3. При выделении этилового эфира *n*-НБК реакционную массу охлаждают до 25—30 °С и нейтрализуют ~10 % раствором Na_2CO_3 до рН 7,5—8,0. Осадок продукта отфильтровывают и промывают. С какой целью добавляют раствор соды и промывают осадок? Какой растворитель при этом используют? Как и с какой целью осуществляют переработку водно-спиртового маточника после отделения эфира *n*-НБК?

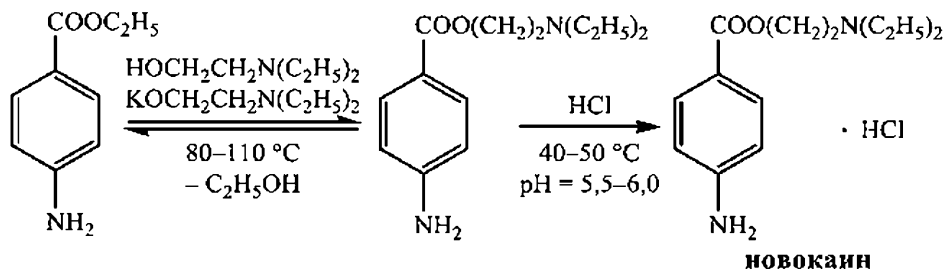
4. Перечислите достоинства и недостатки метода восстановления нитрогруппы железом в среде электролита. Какая стадия восстановления лимитирует скорость процесса? Что необходимо для ее ускорения? Зачем после завершения процесса восстановления добавляют соду? Приведите химизм процесса.

5. При выделении технического анестезина из реакционной массы сначала отделяют водный слой, а осадок трижды экстрагируют изопропиловым спиртом при 60—65 °С. Экстракт очищают углем и дитионитом натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Фармакопейный анестезин получают перекристаллизацией технического из 40—50 % ИПСа с осветлением углем и дитионитом натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Объясните температурный режим при экстракции, концентрацию ИПС при перекристаллизации и роль активированного угля и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ при очистке продукта.

6. Составьте технологическую схему производства анестезина.

Синтез новокаина

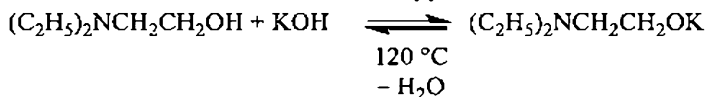
Химическая схема синтеза новокаина:



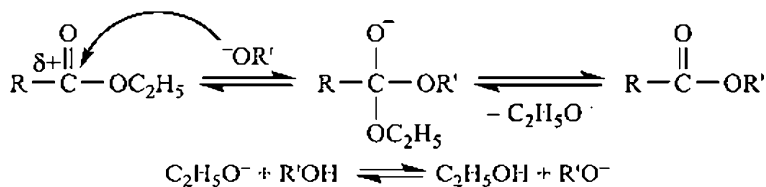
Химическая схема синтеза включает:

1. Переэтерификацию анестезина 2-диэтиламиноэтанолом.
2. Нейтрализацию амина соляной кислотой (получение гидрохлорида).

Переэтерификацию анестезина 2-диэтиламиноэтанолом (2-ДЭАЭ) ведут в присутствии ~1,6 % (мольных) его калиевой соли (2-диэтиламиноэтанолата калия) с отгонкой азеотропной смеси этанола с 2-ДЭАЭ при температуре от 80 до 110 °С под вакуумом. Алкоголят получают нагреванием избытка аминспирта с твердым КОН при температуре до 120 °С с отгонкой воды (под вакуумом):



Механизм реакции переэтерификации можно представить следующей схемой:



Технология получения новокаина: см. [1], стр. 126.

Вопросы:

1. Укажите недостатки реакции переэтерификации. Зачем во время синтеза новокаина реакционную массу нагревают под вакуумом до температуры 110 °С?
2. Укажите основные недостатки технологии получения новокаина из анестезина.
3. На каких основных принципах основана очистка новокаина от анестезина?

4. Зачем после окончания реакции переэтерификации остаток в реакторе нейтрализуют 5 % водным раствором HCl до pH 5,5—6,0? Что происходит при несоблюдении этой величины pH (понижении или повышении)?

5. Почему после добавления водной кислоты реакцию массу обрабатывают углем без отделения анестезина? Как выделяют «I-ое основание»? Назовите основную примесь в этом полупродукте.

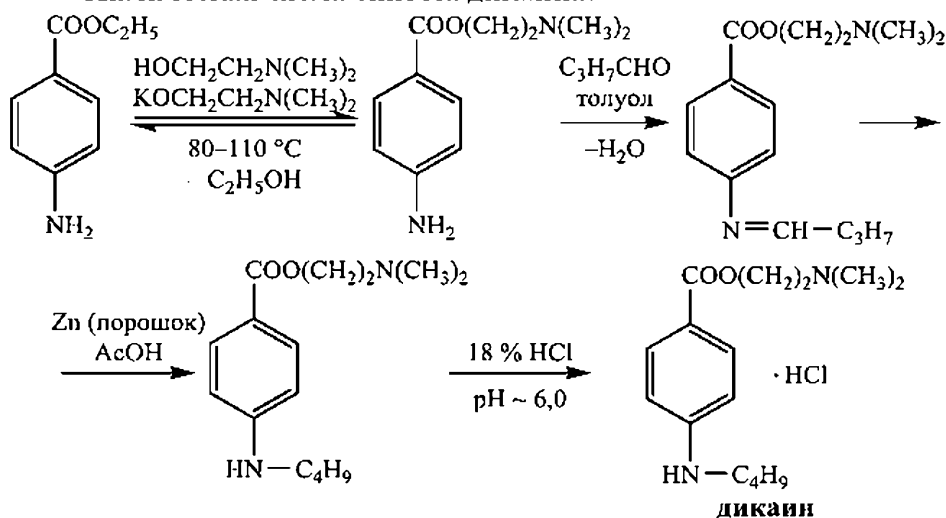
6. На чем основаны методы получения «II-го основания» новокаина и технического и фармакопейного новокаина. Почему при растворении «II-ого основания» новокаина в 18 % водном растворе HCl реакцию массу нагревают не более, чем до 50 °C и при величине pH 5,5—6,0? Какую роль играет насыщенный раствор NaCl в H₂O при получении технического новокаина? Почему технический новокаин кристаллизуют при температуре не ниже 10 °C?

7. Каким образом и с какой целью в производстве новокаина перерабатываются спиртовые и водные маточники?

8. Составьте технологическую схему производства новокаина.

Синтез дикаина

Химическая схема синтеза дикаина:



Химическая схема синтеза включает:

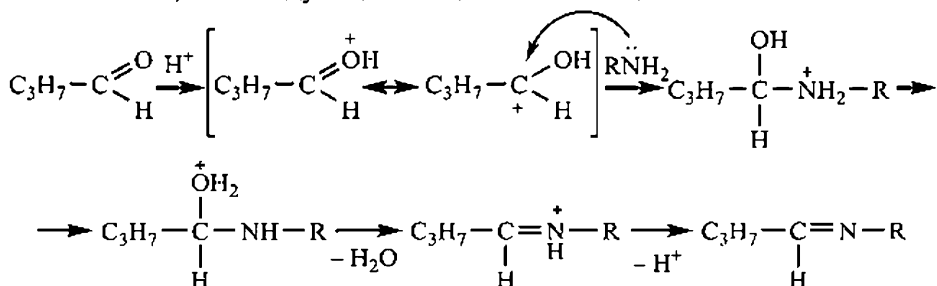
1. Переэтерификацию анестезина 2-диметиламиноэтанолом.
2. Синтез азометина.
3. Восстановление азометина.

4. Нейтрализацию амина соляной кислотой (получение гидрохлорида).

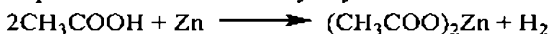
Механизм реакции переэтерификации и схема получения катализатора: см. получение новокаина.

Синтез азометина и его восстановление идут одновременно, поэтому к раствору «аминоэфира» в толуоле сразу загружают бутаналь, цинк и уксусную кислоту.

Получение азометина — классическая схема нуклеофильного присоединения амина по С=О группе бутаняля, катализируемое уксусной кислотой, с последующим отщеплением воды.



Образовавшийся азометин восстанавливается водородом, который выделяется при взаимодействии уксусной кислоты с цинком:



Технология получения дикаина: см. [1], стр. 128.

Вопросы:

1. Укажите недостатки реакции переэтерификации. Зачем во время синтеза дикаина реакционную массу нагревают под вакуумом до температуры 110 °С? Укажите основные недостатки технологии получения дикаина из анестезина.

2. На каких основных принципах основана очистка дикаина от анестезина? (см. вопросы 4—6 в разделе «Производство новокаина»).

3. Почему при бутилировании «аминоэфира» не разделяют процессы получения азометина и его восстановления, хотя известно, что цинком в кислоте восстанавливают альдегиды?

4. Зачем после окончания процесса бутилирования и отделения цинкового шлама к фильтрату добавляют 25 % водный NH₃ до pH 9—10?

5. Почему основание дикаина экстрагируют из толуольного слоя 18 % раствором соляной кислоты? Какую роль играет насыщенный водный раствор NaCl при выделении технического дикаина? Какую основную примесь отделяют при получении фармакопейного дикаина переэкстракцией из воды?

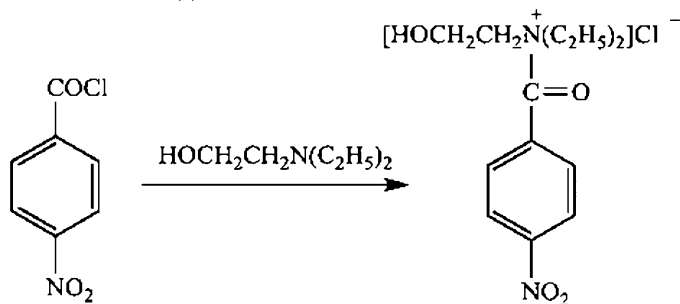
6. Каким образом и с какой целью в производстве дикаина перерабатываются спиртовые и водные маточки?

7. Составьте технологическую схему производства дикаина.

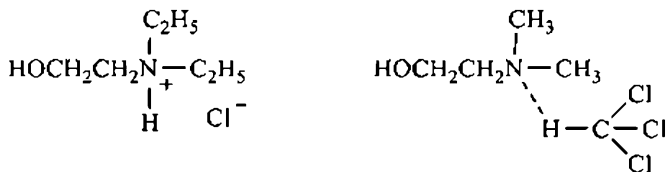
Получение местных анестетиков из группы сложных эфиров с использованием хлорангидрида *n*-нитробензойной кислоты (ХА *n*-НБК)

Основными недостатками рассмотренных методов получения новокаина и дикаина являются невысокий выход на стадии переэтерификации из-за низкой ацилирующей активности анестезина и трудность отделения продукта от анестезина.

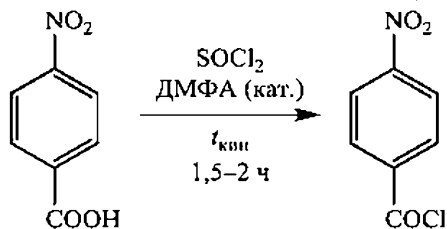
Более активным ацилирующим агентом является ХА *n*-НБК, однако при его использовании возможно образование комплекса ХА с третичным амином, расщепление и окисление которого приводит к образованию окрашенных соединений:



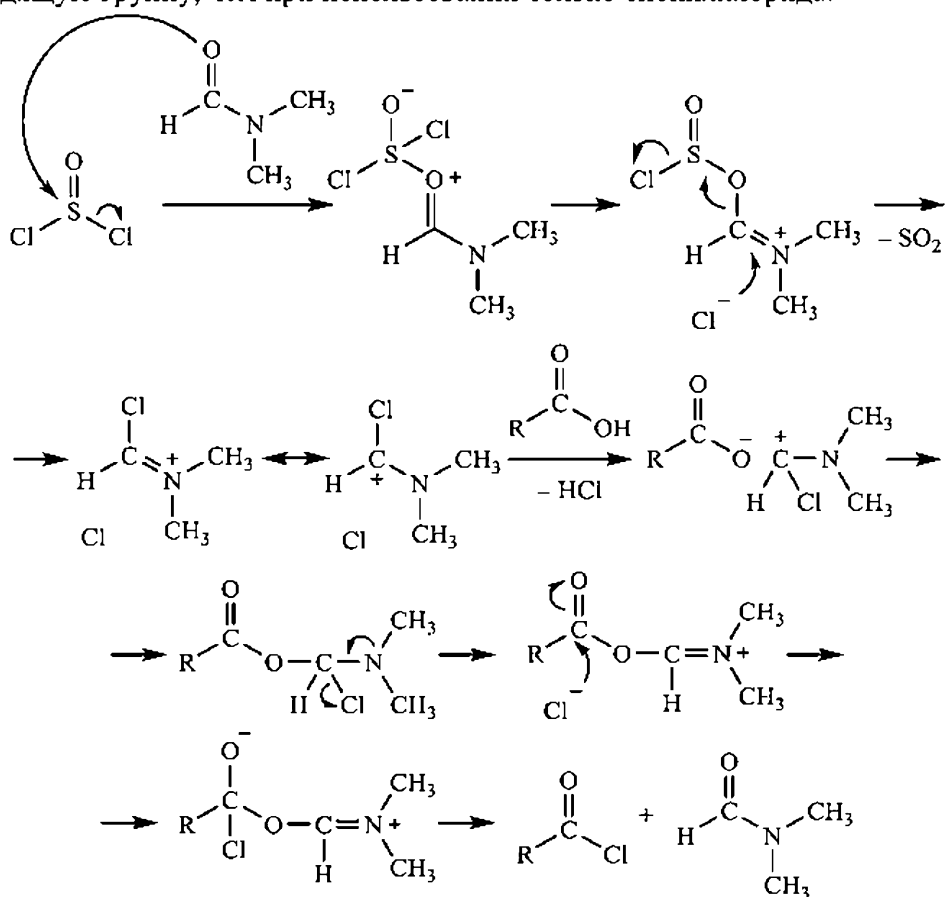
Чтобы избежать этого, реакцию ХА *n*-НБК с 2-диэтиламиноэтиламином можно проводить либо с солями аминов, либо в хлороформе, который блокирует третичную аминогруппу и препятствует ее реакции с ХА *n*-НБК:



Хлорангидрид *n*-НБК получают обработкой кислоты тионилхлоридом в присутствии каталитических количеств ДМФА.



При взаимодействии ДМФА с тионилхлоридом образуется эффективный реагент — диметилформаимидий хлорид, который легче реагирует с карбоксильной группой и образует при этом более хорошо уходящую группу, чем при использовании только тионилхлорида:



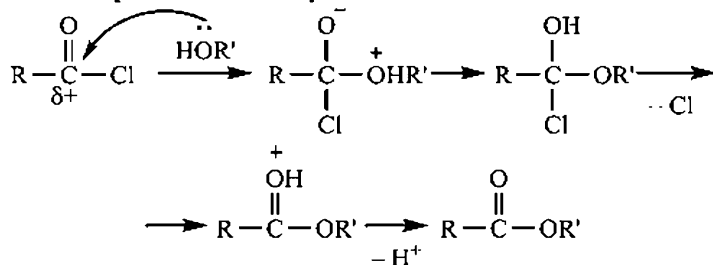
Это вещество можно выделить ($t_{пл}$ 138—142 °С), однако чаще его получают непосредственно в реакционной массе, добавляя к хлористому тионилу около 10 % диметилформаида. (Технологию получения ХА *n*-НБК см. [1], стр. 131).

После отгонки избытка хлористого тионила расплав ХА *n*-НБК используют для получения новокаина, дикаина, новокаиамида и анестезина.

Получение анестезина. Анестезин получают обработкой ХА *n*-НБК этиловым спиртом. Реакцию ведут при кипении реакционной массы. Химизм процесса можно представить следующим образом:



Механизм реакции ацилирования этанола:



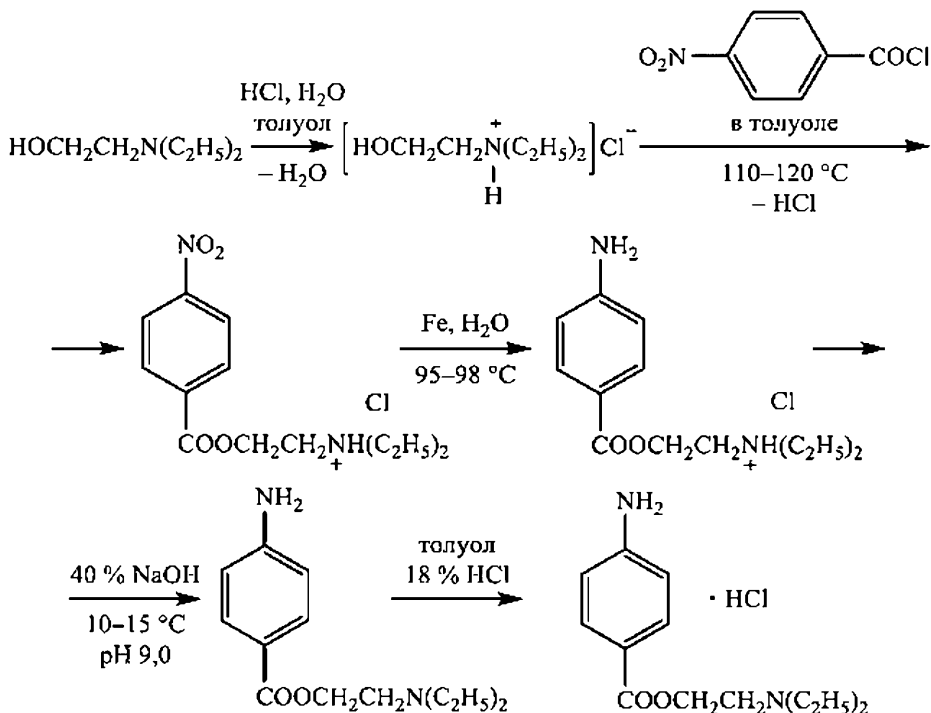
Реакционную массу сливают на холодную воду. Выпавший в осадок эфир *n*-НБК отфильтровывают.

Технология получения анестезина из хлорангидрида *n*-НБК: см. [1], стр. 132 и 125.

Метод не требует утилизации *n*-НБК, ректификации больших количеств спирта, сокращаются расходы спирта, соды, H_2SO_4 и других реагентов, а также производственный цикл.

Выход фармакопейного анестезина составляет 89 % на *n*-НБК (против 81 % по существующей технологии [1]).

Получение новокаина. Предварительно получают гидрохлорид 2-ДЭАЭ нагреванием амина с соляной кислотой в толуоле с азеотропной отгонкой воды.

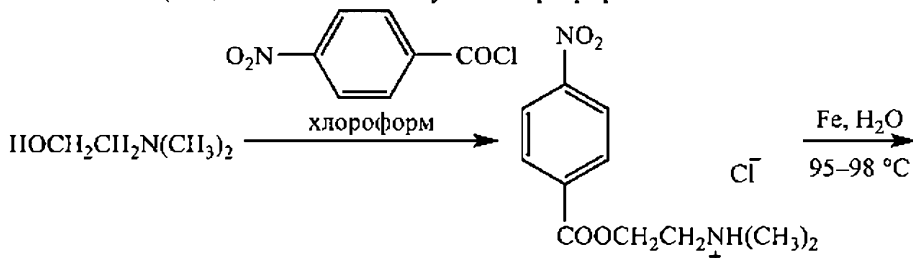


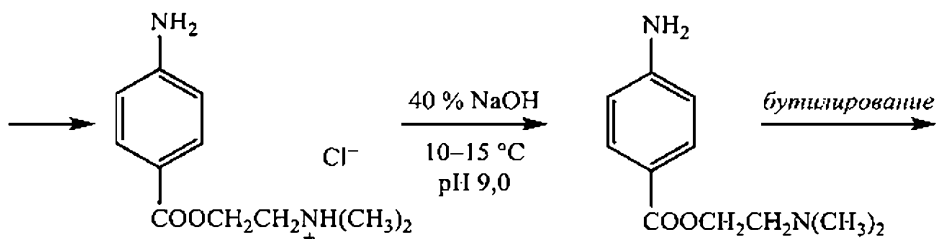
Технология получения новокаина из ХА *n*-НБК: см. [1], стр.

133.

Суммарный выход по схеме составляет 56—62 % на *n*-НБК (без учета регенерации целевого продукта из маточников стадий технического и фармакопейного новокаина, что может увеличить выход еще на ~10 % от теории).

Получение дикаина. Ацилирование 2-диметиламиноэтанола $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$ ХА *n*-НБК ведут в хлороформе.





Гидрохлорид нитроэфира экстрагируют водой и передают на восстановление и бутилирование.

Выход дикаина фармакопсийного — 52 % на *n*-НБК (без утилизации маточников), что более чем в 2 раза выше выхода в существующем производстве.

Технология получения дикаина: см. [1], стр. 135 и 129.

Вопросы:

1. Укажите достоинства и недостатки технологии получения ХА *n*-НБК. Какие побочные реакции возможны при ацилировании аминок спиртов ХА *n*-НБК? И какие существуют способы их устранения?

2. Укажите достоинства и недостатки технологии получения анестезина с использованием ХА *n*-НБК. Почему при выделении «нитроэфира» осадок промывают раствором соды и водой?

3. Укажите достоинства и недостатки технологии получения новокаина с использованием ХА *n*-НБК. Почему в синтезе новокаина реакционную массу греют до кипения, хотя известно, что реакции хлорангидридов со спиртами обычно идут с выделением большого количества тепла? Почему «нитроэфир» в производстве новокаина растворяется в воде, а в производстве анестезина — нет? Почему в производстве новокаина необходимо улавливать HCl, а анестезина — нет? Какой побочный процесс возможен при экстракции нитроэфира водой, и от каких побочных веществ он освобождается при этом? Почему восстановление в производстве новокаина ведут в воде, а в производстве анестезина в электролите? Сравните методы выделения анестезина и новокаина из реакционной массы после восстановления. Объясните, почему продукт в первом случае является осадком, а во втором — раствором? Почему при добавлении к этому раствору щелочи выпадает осадок?

4. Укажите достоинства и недостатки технологии получения дикаина с использованием ХА *n*-НБК. Чем она отличается от технологии получения новокаина?

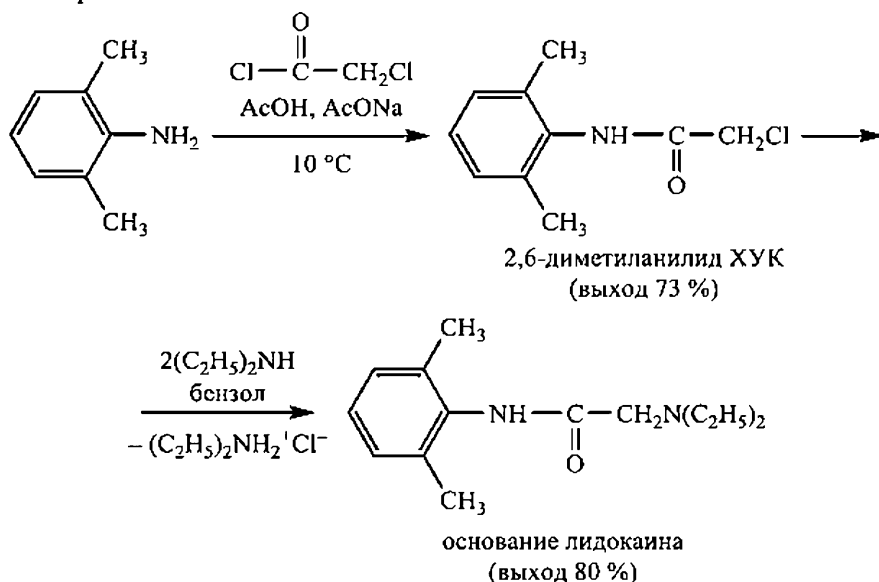
5. Каким образом и с какой целью в рассмотренных производствах перерабатываются органические и водные маточники?

6. Составьте технологические схемы производств анестезина, новокаина и дикаина с использованием ХА *n*-НБК.

Синтез лидокаина и тримекаина (см. [1], стр. 115)

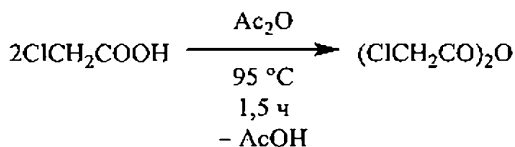
Химические схемы синтеза лидокаина:

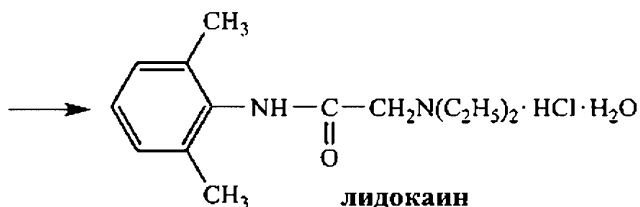
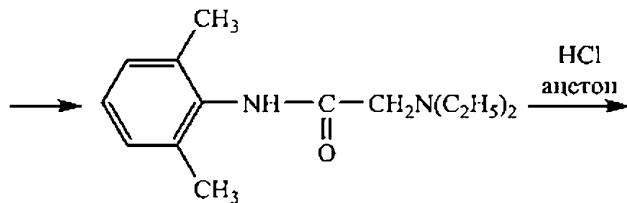
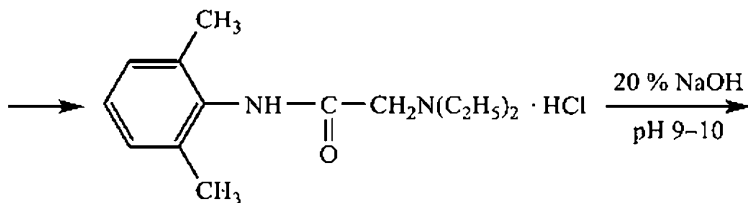
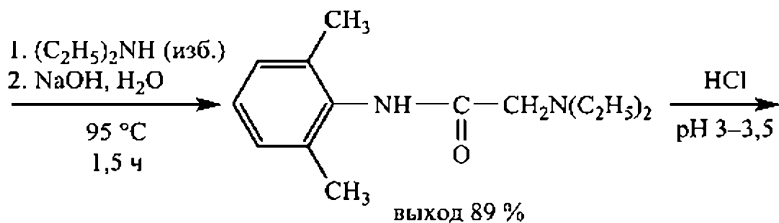
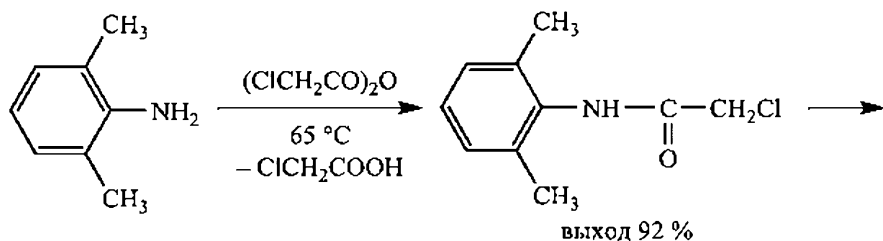
Первоначально схема синтеза лидокаина включала N-ацилирование 2,6-диметиланилина (2,6-ксилидина) хлорангидридом хлоруксусной кислоты (ХА ХУК) в уксусной кислоте (АсОН) в присутствии ацетата натрия:



Выход лидокаина около 52 %.

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



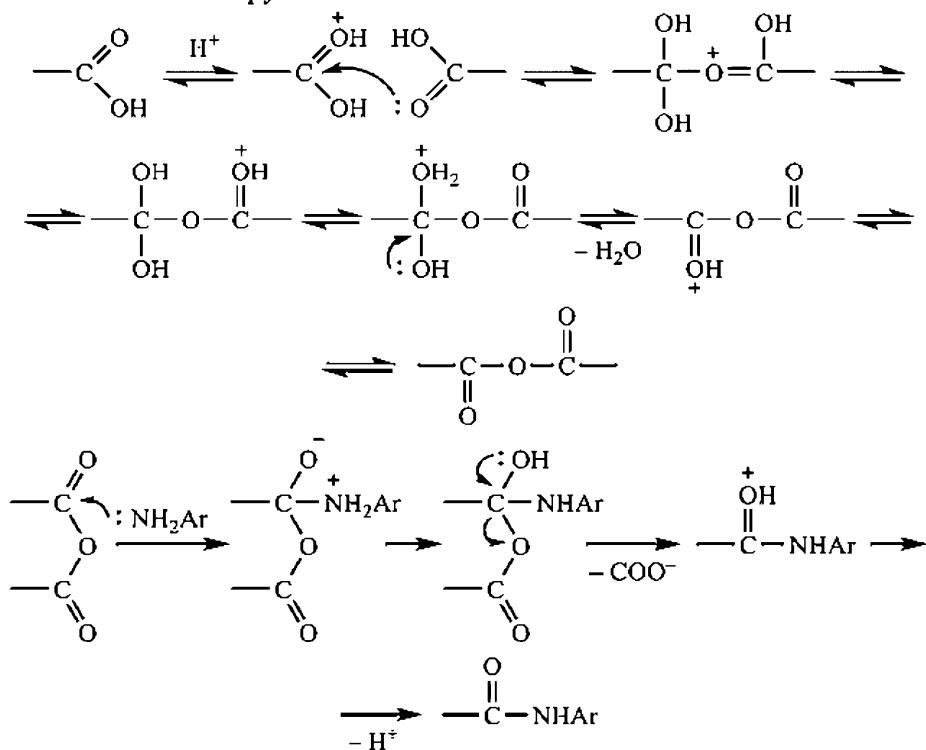


выход 82 % на основании
или 67 % на 2,6-ксилидин

Химические схемы синтеза включают:

1. Синтез ацилирующего агента.
2. Ацилирование 2,6-ксилидина.
3. Нуклеофильное замещение хлора диметиламином.
4. Очистку основания лидокаина.
5. Образование гидрохлорида.

Процессы образования ангидрида карбоновой кислоты и ацилирования 2,6-ксилидина ангидридом ХУК идут примерно по одному механизму: нуклеофильное присоединение-отщепление. Роль нуклеофила в первом случае выполняет кислород карбонильной группы, а во втором — азот аминогруппы.



При ацилировании амина хлорангидридом ХУК вероятны как S_NAE, так и S_NI механизмы, т. к. в среде уксусной кислоты возможно образование ацилий катиона.

Замена галогена на аминогруппу обычно идет по S_N2 механизму.

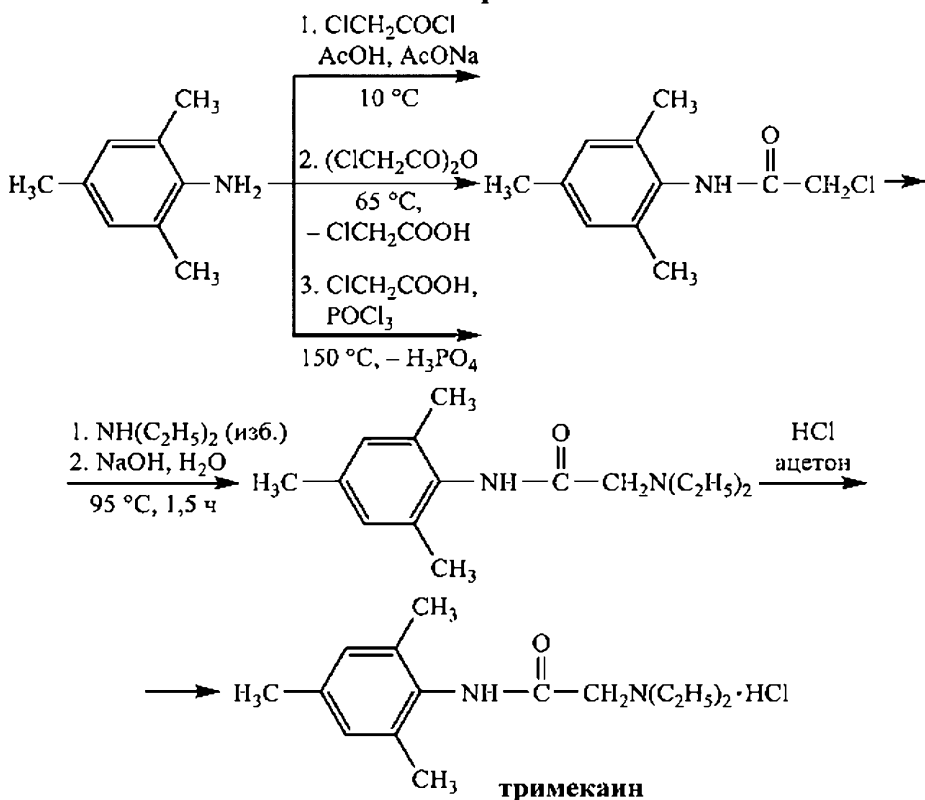
Очистку продукта осуществляют, используя разную растворимость лидокаина, его основания и примесей в воде и органических растворителях.

Технология получения лидокаина с использованием хлорангидрида: см. [1], стр. 115.

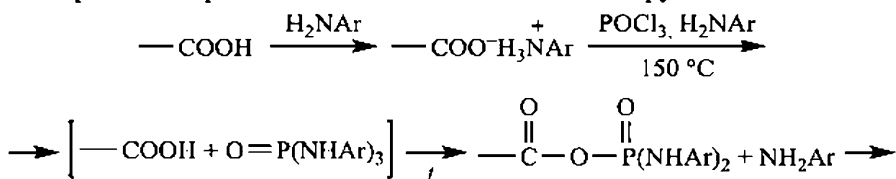
Технология получения лидокаина с использованием ангидрида: см. [1], стр. 116.

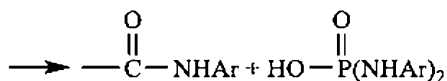
Промышленный синтез тримеканина из 2,4,6-триметиланилина аналогичен рассмотренной выше схеме синтеза лидокаина, но N-ацилирование ведут хлорангидридом и ангидридом хлоруксусной кислоты, а также смесью хлоруксусной кислоты и POCl_3 в толуоле.

Химические схемы синтеза тримеканина:



При использовании хлоруксусной кислоты в присутствии хлорокиси фосфора считают, что при смешении реагентов сначала образуется соль кислоты и амина, затем при высоких температурах эта соль распадается, а хлорокись фосфора реагирует с амином с образованием метиламида фосфорной кислоты. Далее карбоновая кислота и амид фосфорной кислоты образуют смешанный ангидрид, который по механизму нуклеофильное присоединение-отщепление ацилирует амин:





Вполне возможно, что в этом случае так же идет прямое ацилирование амина карбоновой кислотой, а хлорокись фосфора связывает реакционную воду и смещает равновесие в сторону продукта реакции.

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

Вопросы:

1. Сравните достоинства и недостатки хлорангидрида и ангидрида ХУК. Почему замена хлорангидрида на ангидрид ХУК повысило выход и технологичность процесса?

2. Используя механизм ацилирования 2,6-ксилидина ХУК, ее ангидридом и хлорангидридом, укажите факторы, влияющие на их реакционную способность.

3. Какие побочные реакции возможны при ацилировании 2,6-ксилидина ХА ХУК? Каким образом их удаляют из продукта? Почему при ацилировании 2,6-ксилидина ХА ХУК в уксусной кислоте добавляют водный раствор ацетата натрия и ведут реакцию при охлаждении? Почему ацилирование 2,6-ксилидина ангидридом ХУК, в отличие от реакции с хлорангидридом, можно вести при нагревании (до 70 °С)?

4. Используя механизмы реакции замены галогена на диэтиламиногруппу укажите факторы, влияющие на скорость и выход продукта. Какие побочные реакции возможны при этом? Объясните, почему выход лидокаина основания при алкилировании амина анилидом в водной суспензии примерно на 10 % выше, чем в бензоле.

5. На чем основана очистка лидокаина? Какова роль соляной кислоты и щелочи в процессе очистки. С какой целью применяют активированный уголь?

6. Укажите достоинства и недостатки разных методов ацилирования 2,4,6-триметиланилина в производстве тримекаина.

7. Предложите возможные механизмы процессов, протекающих при ацилировании 2,4,6-триметиланилина ХУК в присутствии хлорокиси фосфора.

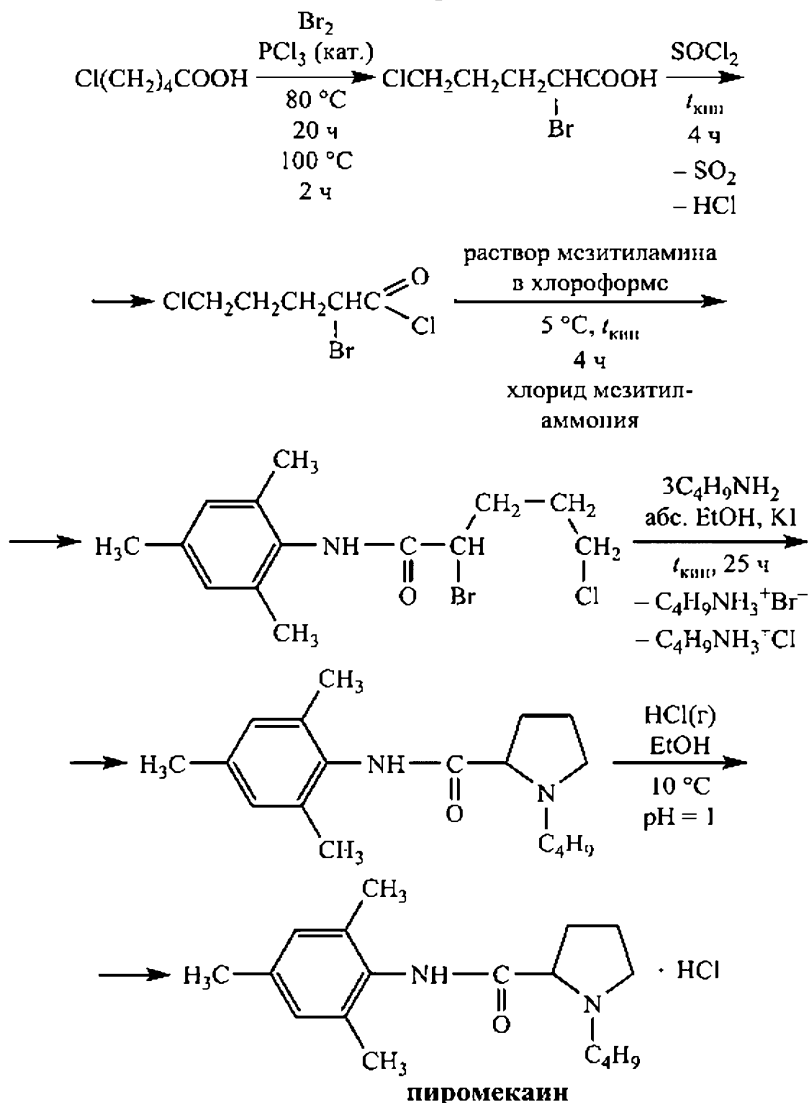
8. Каким образом и с какой целью в производстве лидокаина перерабатываются ацетоновые и водные маточники?

9. Составьте технологическую схему производства лидокаина.

Синтез пиромекаина (см. [1], стр. 117)

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

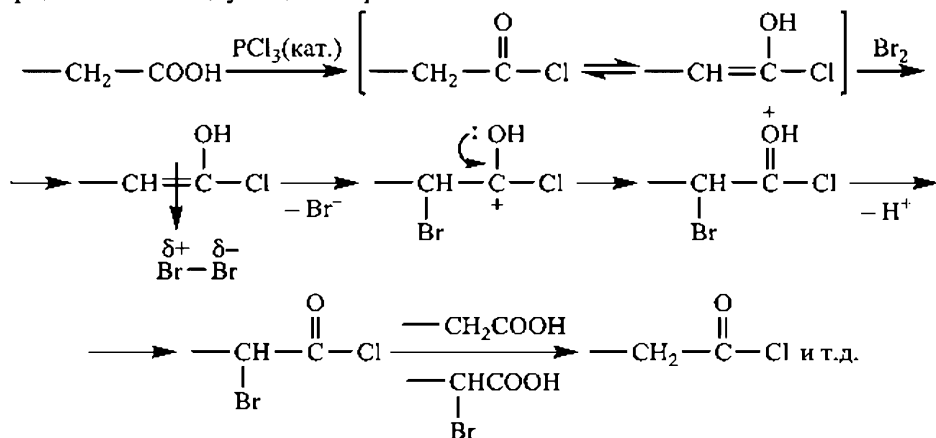
Химическая схема синтеза пиромекаина:



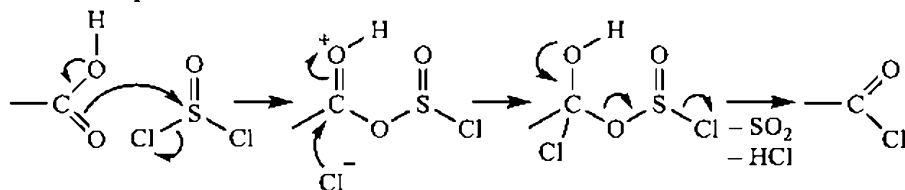
Химическая схема синтеза включает:

1. Бромирование 5-хлорпентановой кислоты.
2. Получение хлорангирида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.
3. Ацилирование 2,4,6-триметиланилина.
4. Циклизацию N-мезитиламида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.
5. Образование гидрохлорида.

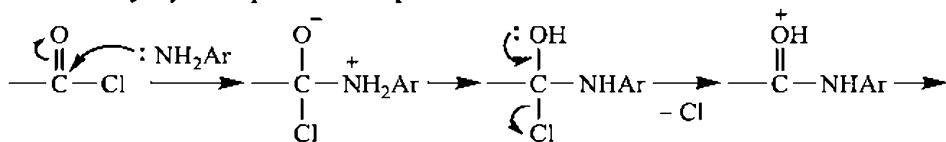
Бромирование карбоновых кислот в присутствии фосфора или его галогенидов — гетеролитический процесс, и механизм реакции можно представить следующим образом:

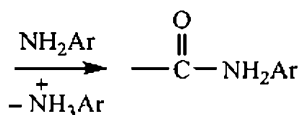


Синтез хлорангидридов карбоновых кислот с использованием избытка хлористого тионила начинается с образования хорошо уходящей группы, которая затем замещается хлорид-ионом по механизму нуклеофильного присоединения-отщепления:



Хлорангидриды, особенно α-галогенкарбоиновых кислот, являются одними из наиболее активных ацилирующих агентов и в малополярных растворителях, таких как хлороформ, реагируют с аминами по механизму нуклеофильного присоединения-отщепления:





Отщепление протона амином возможно и у других промежуточных структур.

При циклизации N-мезитиламида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты нуклеофил (бутиламин) сначала замещает наиболее доступную и хорошо уходящую группу. В присутствии KI этой группой может быть галоген в положении 5 (после замены хлора на иод). Затем полученный в результате реакции вторичный амин вытесняет второй галогенид-ион с образованием N-бутилпирролидинового цикла (третичного амина). Взаимодействие аминов с галогенидами обычно идет по S_N2 механизму. Однако, возможно циклизация идет в другой последовательности и по другому механизму.

Для повышения растворимости анестетика в воде его превращают в гидрохлорид.

Технология получения пиромекаина (см. [1], стр. 117) включает стадии:

1. Синтез 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.
2. Получение хлорангидрида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.
3. Синтез N-мезитиламида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты.
4. Получение основания пиромекаина.
5. Получение пиромекаина.

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

Вопросы:

1. Зачем в синтезе 2-бром-5-хлорпентановой кислоты используется хлорид фосфора (III)? Можно ли вести бромирование без этого катализатора или в присутствии хлороводорода?

2. При получении 2-бром-3-метилбутановой кислоты ([1], с. 66) используют избыток хлористого тионила. Можно ли эту химическую схему применить в синтезе пиромекаина? Какие технологические достоинства и недостатки можно ожидать при этом?

3. С какой целью в синтезе 2-бром-5-хлорпентановой кислоты реакционную массу промывают водой, а отработанные воды экстрагируют бензолом, и бензольные экстракты объединяют с продуктом реакции? Зачем объединенный органический слой промывают водой и сушат безводным CaCl₂, после чего соль отфильтровывают, а бензол отгоняют?

4. Для ацилирования аминов в ряде случаев с хорошими результатами используются карбоновые кислоты. Можно ли при ацилировании

мезитиламина хлорангидрид заменить 2-бром-5-хлорпентановой кислотой? Какие побочные процессы возможны при этом?

5. Почему при ацилировании мезитиламина хлорангидридом используется большой избыток мезитиламина и почему смешение реагентов ведут при 5 °С? Какие требования применяются к хлороформу при приготовлении раствора мезитиламина? С какой целью объединенный хлороформный раствор N-мезитиламида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты после удаления осадка соли амина промывают сначала 3 % соляной кислотой, затем водой? Можно ли изменить порядок промывки продукта? Каким образом очищают технический продукт?

6. Циклизация N-мезитиламида 2-бром-5-хлорпентановой кислоты — многостадийный процесс. Предложите и обоснуйте возможные схемы циклизации. Объясните каталитическое действие йодида калия. Зачем и какой необходим избыток бутиламина в синтезе основания пиромекаина? Почему в синтезе основания пиромекаина используют абсолютный спирт? Как выделяют основание пиромекаина из реакционной массы?

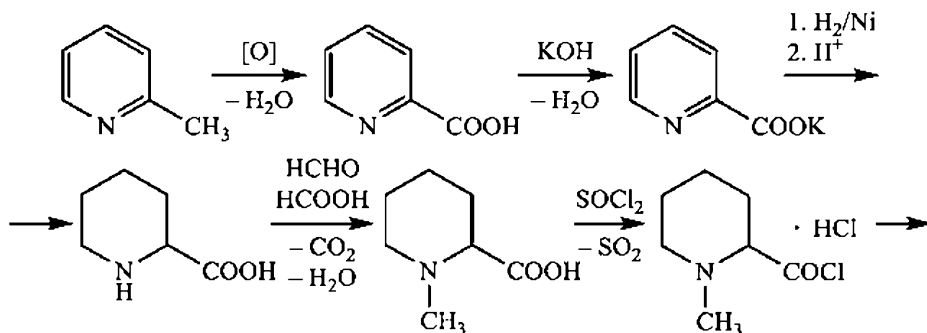
7. Зачем при получении пиромекаина раствор основания пиромекаина в бензоле «сушат»? Как получают раствор HCl в абсолютном этаноле? Как очищают пиромекаин?

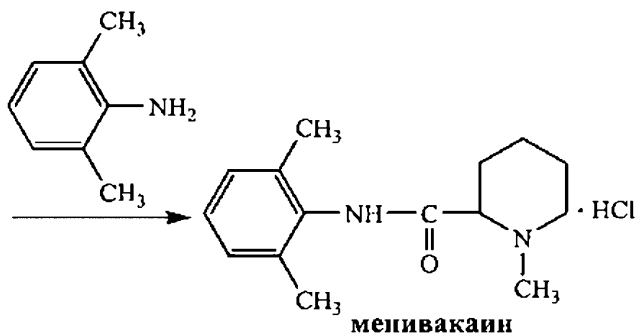
8. Составьте технологическую схему промышленного синтеза пиромекаина.

9. Напишите химическую схему синтеза пиромекаина, используя схему, применяемую в синтезе мепивакаина.

Синтезы мепивакаина и бупивакаина (см. [1], стр. 121)

Химическая схема синтеза мепивакаина:





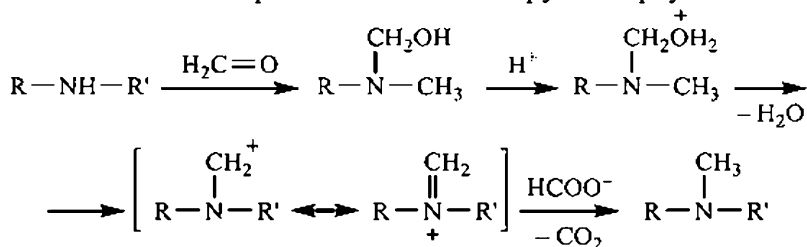
Химическая схема синтеза мепивакаина включает:

1. Окисление α -пиколина.
2. Гидрирование соли пиколиновой кислоты водородом на катализаторе.
3. Метилирование 2-пиперидинкарбоновой кислоты по Эшвайлеру—Кларку.
4. Синтез хлорангирида 1-метил-2-пиперидинкарбоновой кислоты.
5. Ацилирование 2,6-диметилаанилина (2,6-ксилидина).

Окисление пиколинов в промышленности обычно ведут $\sim 30\%$ азотной кислотой, особенно в многотоннажных производствах. При выпуске малых партий продукции в химико-фармацевтической промышленности для этих целей используется и перманганат калия ([2], стр. 232).

Пиколиновую кислоту восстанавливают в виде солей водородом на катализаторе никель Ренея при 150°C и давлении 7—10 МПа. Продукт выделяют из раствора кислотой и алкилируют по Эшвайлеру—Кларку.

Механизм метилирования по Эшвайлеру—Кларку:



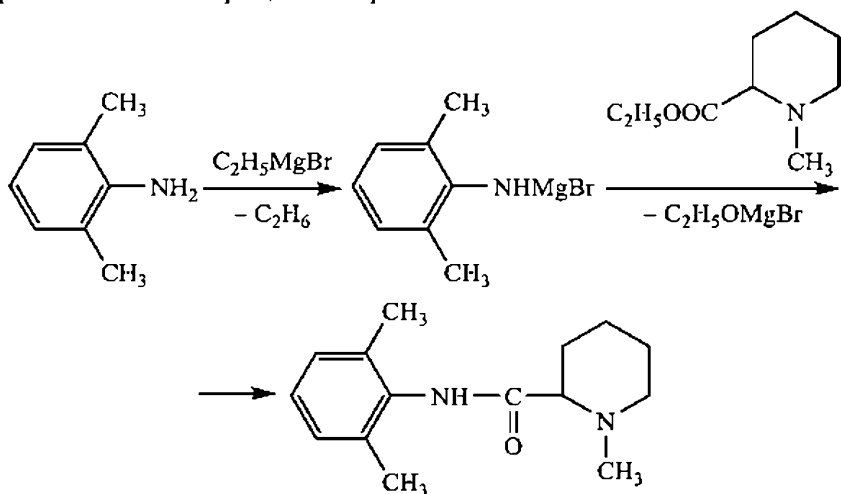
Процесс идет в два этапа. На первом образуется гидроксиметилпроизводное амина, на втором продукт взаимодействия вторичного амина с формальдегидом превращается в катион и восстанавливается муравьиной кислотой до третичного амина.

Выход продукта высокий, иногда достигает 100 %. С помощью этого метода можно метилировать аминокислоты при температурах около 100 °С, при этом карбоксильная группа в реакции алкилирования не участвует. Однако процесс алкилирования по Эшвайлеру—Кларку длительный, для его завершения требуется до 10—15 часов, «дорогой», используется агрессивная среда и токсичные вещества.

Механизм ацилирования амина такой же, как и в синтезе пиромекаина. Подходы к очистке и синтезу мепивакаина такие же, как при получении аналогичных субстанций.

Недостатком приведенной схемы синтеза мепивакаина является необходимость использования высоких (до 150 °С) температур и давлений выше 7,0 МПа при восстановлении пиридинового кольца, что требует применения дорогих автоклавов.

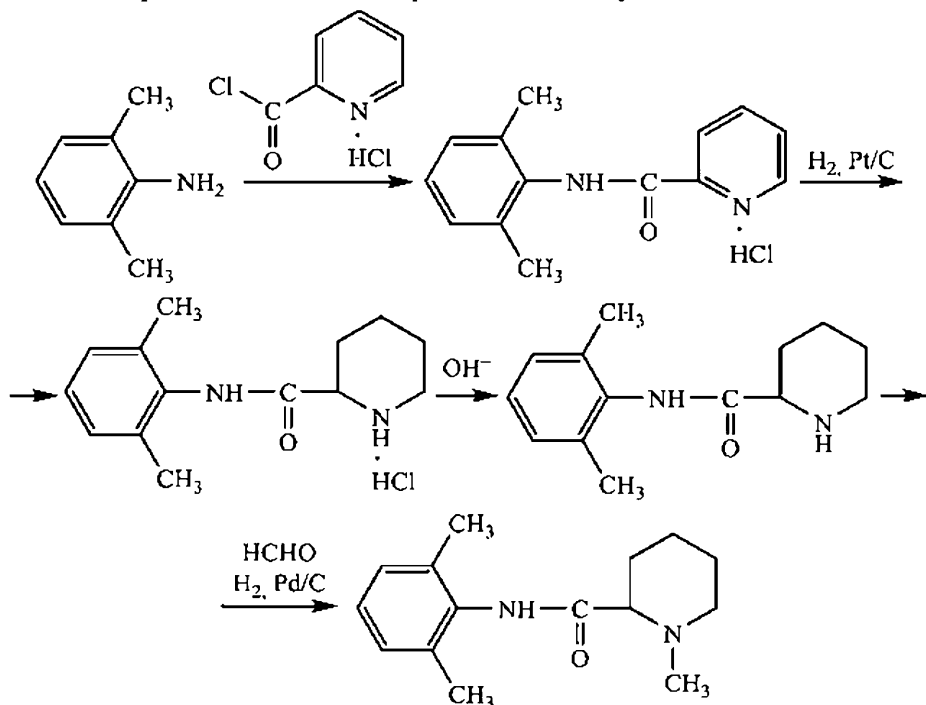
Возможны и другие подходы к синтезу мепивакаина и его отдельных полупродуктов. Например, для синтеза его основания предлагают использовать реакцию 2,6-диметиланилиномагнийбромида с этиловым эфиром 1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты:



Следует, однако, отметить, что использование магнийорганических соединений в органическом синтезе всегда связано с большой пожаро- и взрывоопасностью.

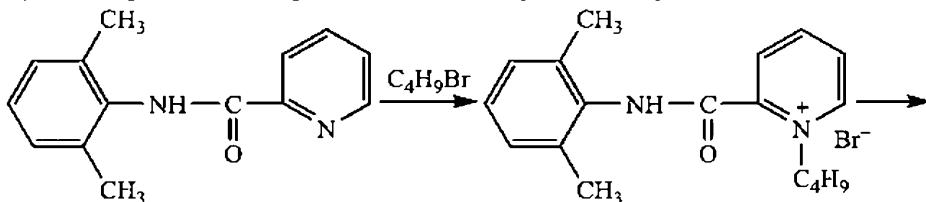
Согласно другому методу синтеза мепивакаина сначала ацилируют 2,6-ксилидин хлорангидридом α -пиколиновой кислоты, а затем восстанавливают пиридиновое кольцо водородом на катализаторе платина на угле, используя тот факт, что пиридин менее ароматическое соединение, чем бензол, и легче восстанавливается.

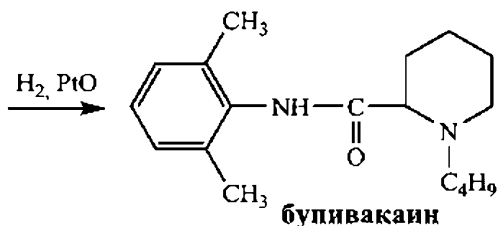
Полученный при этом 2,6-ксилид пиперидин-2-карбоновой кислоты метилируют формальдегидом при одновременном восстановлении водородом на катализаторе палладий на угле.



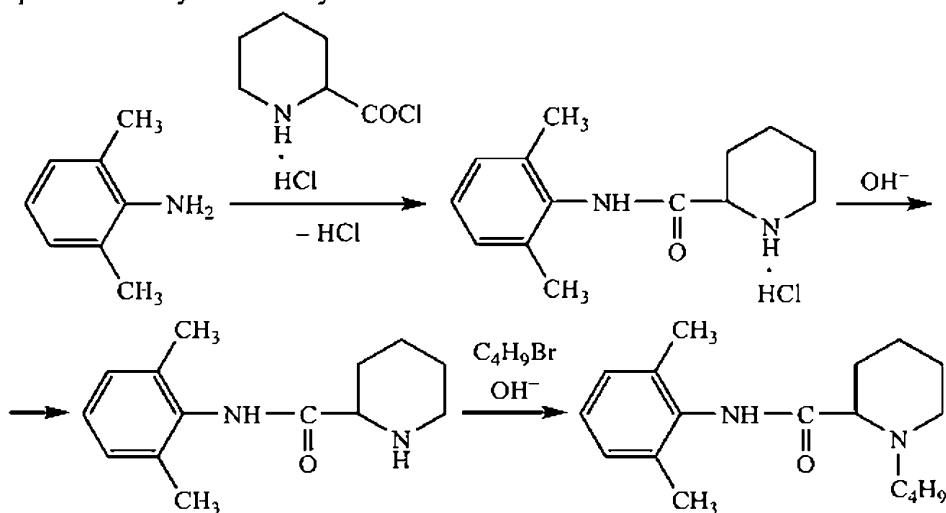
Бупивакаин по строению отличается от мепивакаина лишь заместителем в пиперидиновом кольце (имеет радикал бутил вместо метила). Поэтому его можно получать способами, аналогичными синтезу мепивакаина.

Например, алкилированием N-(2,6-ксилил)амида пиколиновой кислоты бромистым бутилом с последующим восстановлением образовавшейся соли пиридиния водородом на катализаторе оксид платины (II) в пиперидиновое производное с получением бупивакаина.





Второй способ исходит непосредственно из хлорангидрида пиперидин-2-карбоновой кислоты, которую вводят во взаимодействие с 2,6-диметиланилином. Образующийся при этом амид алкилируют далее бромистым бутилом в бупивакаин.



Вопросы:

1. Укажите достоинства и недостатки указанных химических схем синтеза мепивакаина и бупивакаина и предложите другие схемы синтеза этих средств. Сравните достоинства и недостатки методов получения «анилида» из 2,6-диметиланилина и этилового эфира и хлорангидрида 1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты, а также хлорангидрида пиколиновой кислоты (реакционную активность ацилирующих агентов, технологичность и опасность процесса).

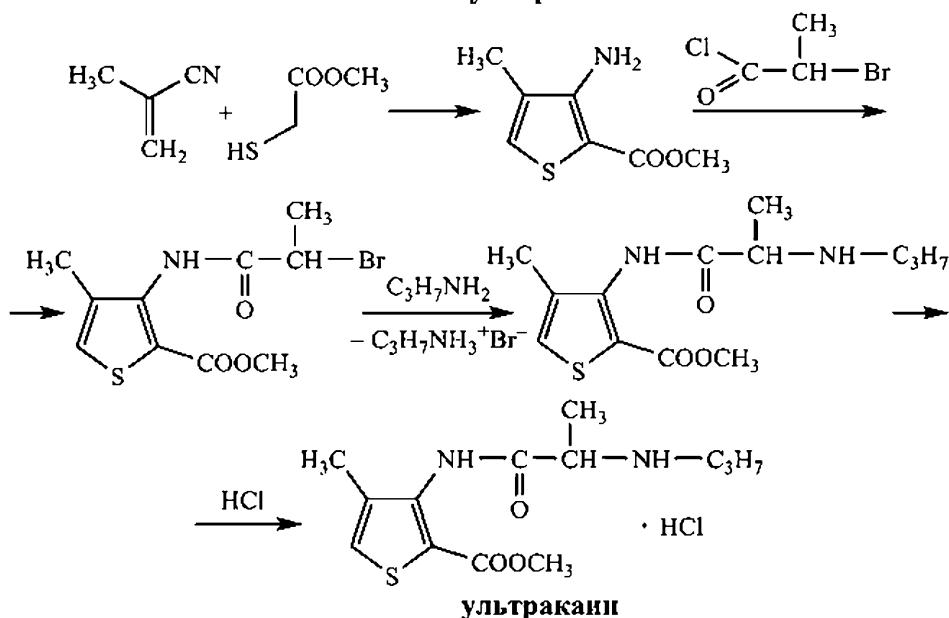
2. Почему, несмотря на то, что хлорангидрид наиболее активный ацилирующий агент, его предлагают заменить этиловым эфиром 1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты в синтезе «анилида»? Селективное восстановление пиридинового цикла в «анилидах» идет в присутствии дорогих катализаторов (платина, палладий). Укажите преимущества таких схем синтеза мепивакаина и бупивакаина.

3. Составьте технологические схемы синтеза мепивакаина и бупивакаина.

4. Предложите постадийную технологию получения мепивакаина и бупивакаина в соответствии с выбранными вами технологическими схемами, используя технологии других лекарственных субстанций и основные процессы химического синтеза БАВ.

Синтез ультракаина

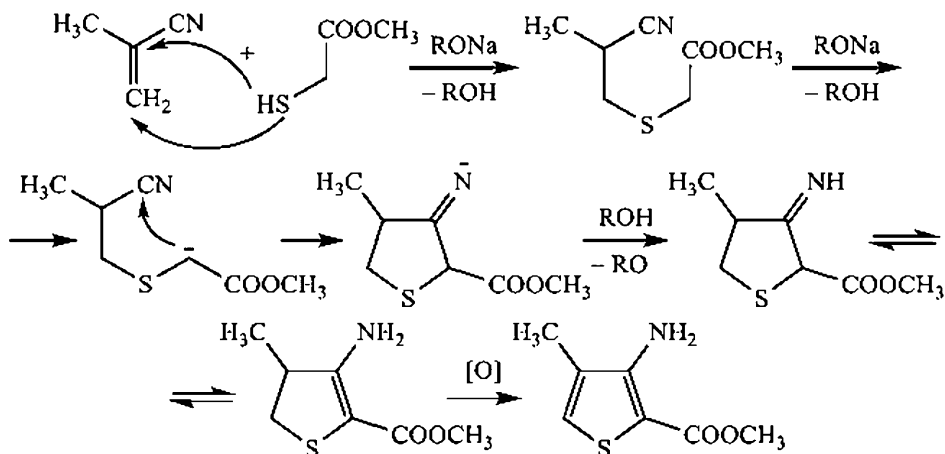
Химическая схема синтеза ультракаина:



Химическая схема синтеза ультракаина включает:

1. Циклизацию метакрилонитрила с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты.
2. Бромирование пропановой кислоты.
3. Синтез хлорангирида 2-бромпропановой кислоты.
4. Ацилирование 2-метоксикарбонил-3-амино-4-метилтиофена.
5. Алкилирование пропиламина.

Исходный метиловый эфир 3-амино-4-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты получают нуклеофильным присоединением метилового эфира меркаптоуксусной кислоты по двойной связи метакрилонитрила с последующей циклизацией полученного продукта по реакции Торпа-Циглера и ароматизацией производного дигидротиофена:



Суть реакции Торпа-Циглера заключается в образовании С-нуклеофила с помощью алкоголята натрия (за счет α -С-Н кислотности кислотного фрагмента) и нуклеофильной атаке карбаниона по углероду цианогруппы.

Бромирование пропановой кислоты и синтез галогенангирида 2-бромпропановой кислоты, ацилирование и алкилирование амина можно осуществить так же, как в синтезе пиромекаина.

Вопросы:

1. Укажите достоинства и недостатки указанной химической схемы синтеза ультракаина и предложите другие схемы синтеза этого средства.
2. Составьте технологическую схему получения ультракаина.
3. Предложите постадийную технологию получения ультракаина в соответствии с выбранной технологической схемой, используя технологии других лекарственных субстанций и основные процессы химического синтеза БАВ.

МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Местнораздражающие препараты возбуждают окончания чувствительных нервов. Их действие сопровождается расширением сосудов (улучшается трофика тканей и отток жидкости), ослаблением болевых ощущений, исходящих из этих же органов («отвлекающее» действие).

В качестве раздражающих средств используются:

1. *Аммиак* — бесцветный газ с резким, раздражающим запахом. Применяют в виде 10 % водного раствора (нашатырный спирт), представляющего собой бесцветную летучую жидкость с острым характерным запахом и сильной щелочной реакцией.

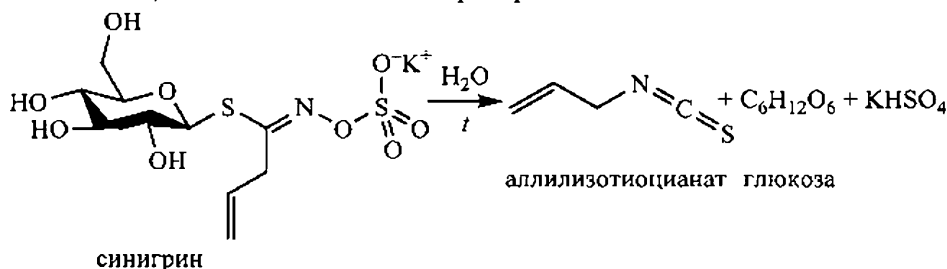
Применяется при обморочных состояниях (для возбуждения дыхания); для стимуляции рвоты; наружно при невралгиях, миозитах, укусах насекомых, при обработке рук хирурга.

2. *Бадяга* — препарат животного происхождения, обладающий местным раздражающим, противовоспалительным и анальгезирующим действием. Получают высушиванием колоний пресноводных губок из семейства бадяговых (*Spongillidae*).

Применяется при радикулите, артрите, ревматизме, кровоподтеках.

3. *Горчичники* — представляют собой лист плотной бумаги 8×12,5 см, покрытый слоем обезжиренного порошка семян горчицы сарептской или черной (толщиной 0,3—0,55 мм).

При смачивании теплой водой под воздействием фермента мирозина в присутствии тепла и влаги содержащийся в горчице гликозид синигрин гидролизуется с образованием аллилового масла (аллилизотиоцианата), обладающего местнораздражающим действием.



Применяют при острых респираторных заболеваниях, бронхите, пневмонии; миалгии, невралгии, люмбаишиалгии, артралгии, растяжении связок, остеохондрозе; кардиалгии; ушибе мягких тканей.

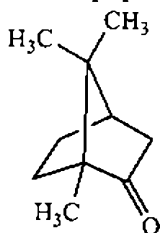
4. *Желчь* — препарат, содержащий натуральную желчь крупного рогатого скота или свиней.

Оказывает местнораздражающее, анальгезирующее, противовоспалительное и рассасывающее действие.

Применяют при остеоартрозе, хроническом артрите, вторичном радикулите, травматических повреждениях мягких тканей (ушибы, растяжения связок, подкожные кровоизлияния) без нарушения целостности костей и кожи, радикулите в комплексе с противовоспалительными лекарственными средствами.

Используют наружно, в виде компрессов.

5. Камфора — 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

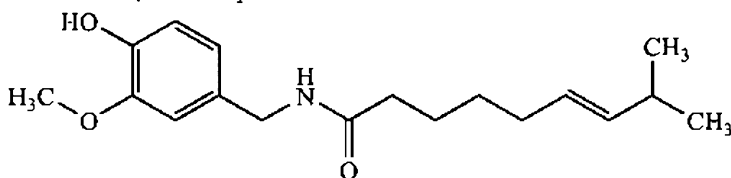


Оказывает антиагрегационное, аналептическое, антисептическое, местнораздражающее действие.

Рефлекторно возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, проявляя аналептическую активность. При подкожном введении стимулирует дыхание и повышает тонус сосудов. При местной аппликации проявляет отвлекающие свойства.

Используется в виде камфорного спирта (2 или 10 %), камфорной мази, камфорного масла.

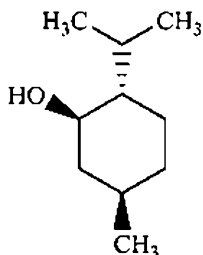
6. Капсаицин — транс-8-метил-N-ваннил-6-нонснамид



Синтетический аналог природного соединения, обнаруженного в горьком перце. Растворим в спирте, ацетоне и этилацетате, мало растворим в воде.

Применяется наружно в виде пластыря.

7. Левоментол* — (-)-(1R,3R,4S)-ментол



Ментол — спирт, представитель моноциклических терпенов. Бесцветные кристаллы с сильным запахом мяты перечной, малорастворимые в воде, легко — в спирте, эфире, уксусной кислоте. Он широко применяется в медицинской, парфюмерной и пищевой промышленности.

Ментол (от лат. *Menthe* — мята) обладает слабыми местноанестезирующими свойствами, стимулирует холодовые рецепторы кожи и слизистых, является слабым антисептиком.

Ментол является составной частью ряда комбинированных готовых лекарственных препаратов.

Применяется также в виде рацемата под названием *рацементол**.
8. *Муравьиная кислота*.

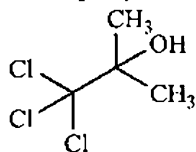
Органическая кислота, pK_a (20 °C) 3,75. Смешивается с водой, эфиром, метанолом, этанолом; с водой образует азеотропную смесь (77,5 %). В медицинской практике применяют в виде 1,4 % спиртового раствора (муравьиный спирт) — прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным резким запахом.

Оказывает противовоспалительное, местноанестезирующее, местнораздражающее, отвлекающее действие, улучшающее тканевой метаболизм.

Применяется наружно.

Используется в пищевой промышленности в качестве разрешенной к применению пищевой добавки E236.

9. *Хлоробутанол** — 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанол



При приеме внутрь оказывает успокаивающее и легкое наркотическое действие, а при наружном применении — умеренное отвлекающее, противовоспалительное и антисептическое действие.

Синтез ментола (см. [1], стр. 17)

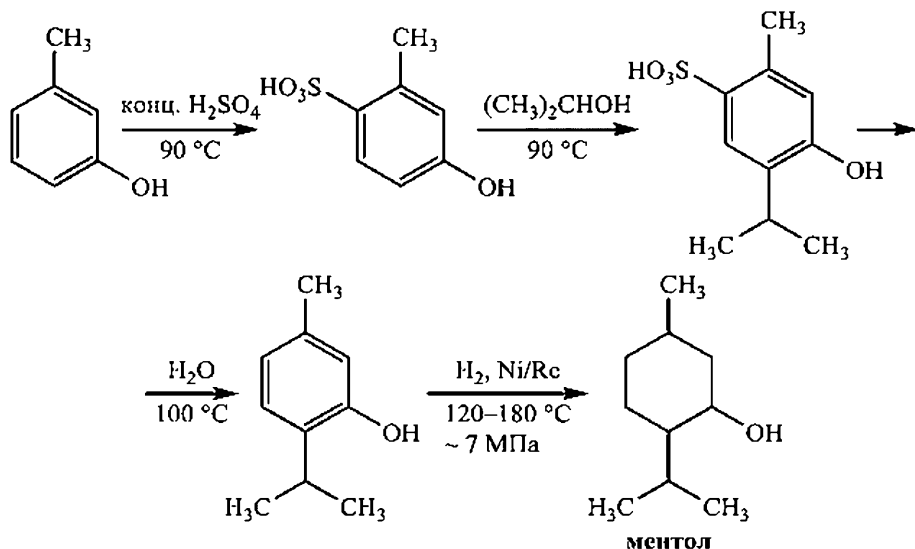
Природный *l*-ментол может быть получен из эфирных масел мяты перечной путем кристаллизации (вымораживания) с последующей очисткой глубоковакуумной ректификацией. Однако такой метод экономически неэффективен и не может обеспечить потребность населения и промышленности страны в ментоле, поэтому он получается синтетическим методом.

Химические способы получения ментола разнообразны. При этом используются различные виды химического сырья, которое, как правило, весьма дефицитное (см. [1], стр. 18).

Для промышленного синтеза ментола целесообразно применение более дешевого и доступного сырья. Так, синтетический *d,l*-ментол в

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

Химическая схема синтеза ментола:



Химическая схема синтеза включает:

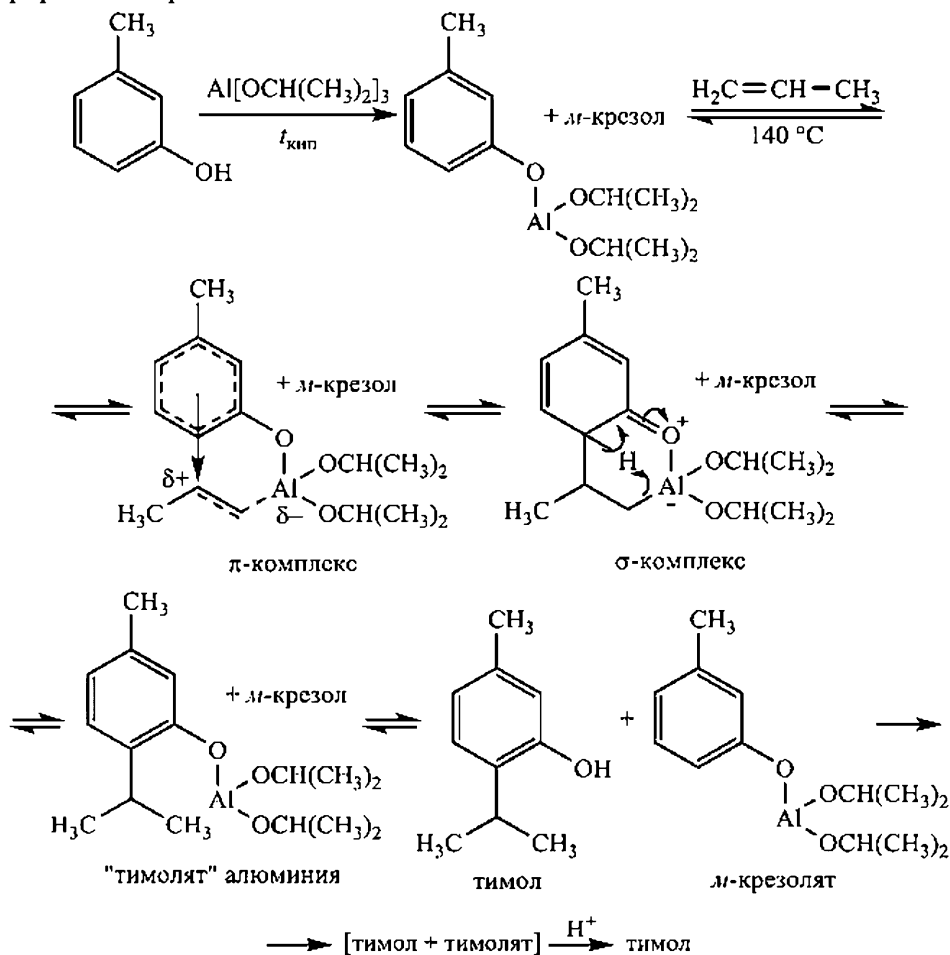
1. Сульфирование *m*-крезола (защита положения 4).
2. Алкилирование сульфокислоты изопропиловым спиртом.
3. Десульфирование продукта алкилирования (синтез тимола).
4. Гидрирование тимола.

Сульфирование *m*-крезола ведут для защиты положения 4 бензольного кольца на стадии алкилирования концентрированной серной кислотой при 90°C . Затем без выделения продукта добавляют изопропиловый спирт и алкилируют сульфокислоту при той же температуре. Для десульфирования продукта реакционную массу разбавляют водой и нагревают при 100°C . Тимоловое масло отделяют, очищают фракционированной вакуумной ректификацией и гидрируют в плаве водородом на скелетном никелевом катализаторе.

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

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

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



Химическая схема этого метода включает:

1. Получение каталитического количества крезолята алюминия (или «смешанного алкоголята-крезолята»).

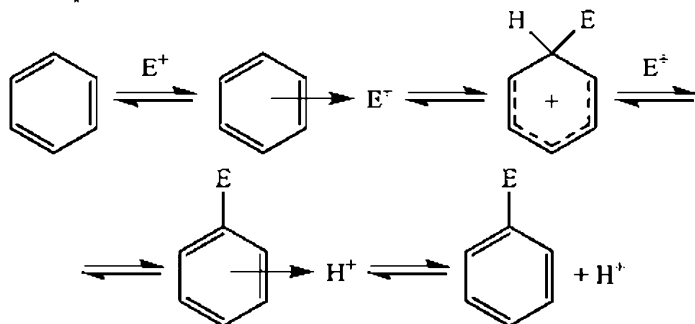
2. С-Алкилирование пропиленом при температуре до 140 °С.

3. Разложение образовавшегося «тимолята» алюминия и остатков крезольта алюминия разбавленной серной кислотой.

Отделение и очистку тимолового масла осуществляют, как в промышленном методе.

К сожалению, и в этом случае образуется *d,l*-ментол, а также продукт *пара*-алкилирования *м*-крезола, что, видимо, является следствием обратимости процесса алкилирования, т. к. установлено, что соотношение *орто*- и *пара*-продуктов зависит от температуры в процессе перегонки.

В методах получения ментола из *м*-крезола используются реакции электрофильного замещения: сульфирования, десульфирования и алкилирования, механизм которых в общем виде может быть представлен следующим образом:



В качестве электрофильных частиц могут быть как катионы, так и полярные молекулы (см. [2], разделы «Сульфирование» и «С-Алкилирование»).

Одним из существенных недостатков приведенных методов получения ментола является образование большого количества его стереоизомеров на стадии восстановления тимола. Благодаря наличию трех асимметрических атомов углерода, синтетический ментол может существовать в виде восьми оптических изомеров и четырех рацематов — *d,l*-ментол, *d,l*-нсоментол, *d,l*-изоментол и *d,l*-нсоизоментол, в которых циклогексановое кольцо имеет конформацию «кресло» (см. [1], стр. 18). Это в значительной степени усложняет технологию выделения синтетического *d,l*-ментола из продуктов восстановления тимола и требует использования специальных методов для разделения рацемата ментола в производстве *l*-ментола.

Для расщепления рацемата либо превращают антиподы (энантиомеры) в диастереоизомеры, имеющие разные физико-химические свойства, разделяют их, и затем выделяют из них *d* и *l*-изомеры, либо используют их очень незначительные отличия в физико-химических свойствах.

При разделении *d,l*-ментола на оптические изомеры эти отличия увеличивают через образование изомерных ментилвых эфиров бензойной кислоты и разделение ведут по схеме:



Согласно этой схеме рацемат ментола ацилируют бензойной кислотой. Смесь ментилбензоатов выделяют, готовят насыщенный раствор в подходящем растворителе (например, в этаноле) и добавляют «затравку» (например, правовращающий ментилбензоат). В определенных условиях она вызывает кристаллизацию того же изомера, при этом в большем количестве, чем был внесен в качестве «затравки». После отделения этого изомера получаемый маточник содержит большее количество левовращающего изомера ментилбензоата. Концентрацию раствора корректируют и вновь кристаллизуют внесением «затравки» противоположного изомера. Попеременной кристаллизацией (проводят большое число циклов) получают удовлетворительный выход каждого из изомеров.

Полученные в результате фракционирования эфиры гидролизуют щелочью и получают чистые *d*- и *l*-изомеры ментола.

Подобная схема разделения оптических изомеров применяется в промышленности и для разделения *D*- и *L*-треоаминов в крупнотоннажном производстве левомицетина с выходом свыше 90 % от теории.

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

Промышленная технология ментола: см. [1], стр. 17.

Вопросы:

1. Почему в большинстве предлагаемых методов синтеза ментола используется дефицитное сырье?

2. Почему активный субстрат *m*-крезол сульфатируют концентрированной серной кислотой при температуре до 90 °С. Назовите причины

(не менее 4), по которым *m*-крезол-4-сульфокислоту алкилируют изопропиловым спиртом без выделения из реакционной массы сульфирования. Зачем тимоловое масло тщательно промывают 25 % раствором кальцинированной соды?

3. Объясните, почему гидрирование тимола ведут в жестких условиях (никель Ренея, от 120 °С до 180 °С, давление водорода 6,5—7,5 МПа, 25—30 часов) и почему при этом образуется равновесная смесь состава: 57 % *d,l*-ментола, 29 % *d,l*-неоментола и около 14 % *d,l*-изоментола? От каких примесей очищают ментол глубоковакуумной ректификацией (остаточное давление 10—15 мм рт. ст.)?

4. Почему при алкилировании *m*-крезола пропиленом используется каталитическое количество алкоголята алюминия? Объясните, почему *m*-крезолат алюминия алкилируется быстрее, чем *m*-крезол, и почему *m*-крезол вытесняет тимол из его соли?

5. Какие частицы являются электрофилом в реакции сульфирования, десульфирования, *S*-алкилирования пропиленом и изопропиловым спиртом? Что общего в реакциях сульфирования и *S*-алкилирования? Какие побочные продукты можно ожидать при сульфировании и *S*-алкилировании *m*-крезола (4-*m*-крезолсульфокислоты)? Почему при его сульфировании серной кислотой образуется в основном 4-сульфокислота, а при алкилировании пропиленом — 2-изопропилпродукт? Почему при алкилировании 4-гидрокси-2-метилбензолсульфокислоты изопропиловым спиртом образуется в основном 5-изопропилпродукт?

6. Используя конформационные формулы стереоизомеров ментола, сравните устойчивость ментола, изоментола, неоментола и неоизоментола и объясните, почему они существуют в основном в виде конформации кресла и почему при восстановлении тимола выход *d,l*-ментола наибольший.

7. Методы расщепления рацематов, их достоинства и недостатки. Рацемат ментола расщепляют методом «спонтанной» кристаллизации, укажите его достоинства и недостатки. Как повысить выход *l*-ментола? Укажите наиболее рациональный метод утилизации *d*-ментола.

8. До какого соединения в промышленности окисляют *d*-ментол? Какие методы при этом можно использовать? Напишите формулу ментона и предложите методы восстановления его в ментол.

9. Приведите технологическую схему производства.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Средства для наркоза оказывают угнетающее влияние на центральную нервную систему, вызывают временную утрату сознания, угнетение всех видов чувствительности, снижение мышечного тонуса и рефлекторной активности при умеренном торможении жизненно важных центров продолговатого мозга.

Первые общий анестетик (*азота закись*) был применен Уэллсом в 1844 году при удалении зубов, но датой открытия наркоза считают 1886 год, когда Мортон публично продемонстрировал наркотическое действие эфира диэтилового. Известный хирург Н.И. Пирогов в том же году организовал массовое применение эфира перед операциями на поле боя.

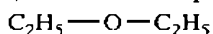
По способу введения в организм все наркозные средства можно разделить на средства для ингаляционного наркоза, вводимые в организм через дыхательные пути, и для неингаляционного наркоза, вводимые, как правило, внутривенно.

Средства для ингаляционного наркоза

Для ингаляционного наркоза используются летучие жидкости, а также газы. Ингаляционный наркоз легко управляем, так как ингаляционные наркозные средства быстро всасываются и также быстро выводятся через дыхательные пути.

1. Легколетучие жидкости

Диэтиловый эфир



Диэтиловый эфир (эфир для наркоза) первым нашел широкое применение в качестве средства для наркоза.

Эфир является клеточным ядом и при местном применении оказывает небольшое противомикробное и местноанестезирующее действие.

При температуре тела он быстро испаряется, охлаждая и подсушивая ткани, что позволяет использовать эфир как подсушивающее, дезинфицирующее и местноанестезирующее средство.

Препарат обладает выраженной наркотической активностью, большой широтой наркотического действия и сравнительно малой токсичностью.

Однако вдыхание эфира тягостно для пациента, наркоз развивается медленно (через 12—20 мин), что затрудняет введение в наркоз и

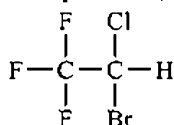
требует проведения премедикации (болеутоляющими, успокаивающими, миорелаксантами и м-холиноблокирующими средствами).

Пробуждение после эфирного наркоза наступает через 20—40 мин, и в течение нескольких часов наблюдается посленаркозный сон.

Следует помнить, что эфир легко воспламеняется, а в смеси с кислородом и азота закисью — взрывается, поэтому при таком наркозе не следует применять рентгено- и электроаппаратуру (бормашину, электроножи и т.д.).

Входит в перечень жизненно важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Фторотан (галотан)* — 2-бром-2,2-хлор-1,1,1-трифторэтан



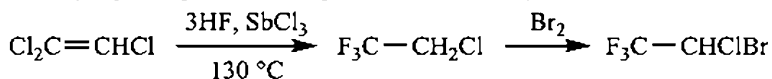
Фторотан — летучая невоспламеняющаяся жидкость, по силе действия в 3—4 раза превосходит эфир.

Фторотан имеет большую наркотическую широту действия, вызывает быстрое наступление стадии хирургического наркоза, практически без стадии возбуждения; обеспечивает хорошую релаксацию мышц; быстрый выход из наркоза.

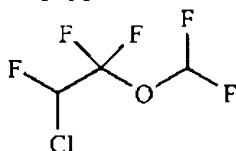
Фторотан применяют в смеси с кислородом или азота закисью и кислородом с помощью наркозных аппаратов. Наркоз наступает через 3—5 мин.

Входит в перечень ЖНВЛП.

Галотан получают добавлением фтороводорода к трихлорэтилену с одновременной заменой атомов хлора в присутствии хлорида сурьмы (III) при 130 °С. Полученный 2-хлор-1,1,1-трифторэтан подвергают дальнейшему бромированию при 450 °С с получением галотана.

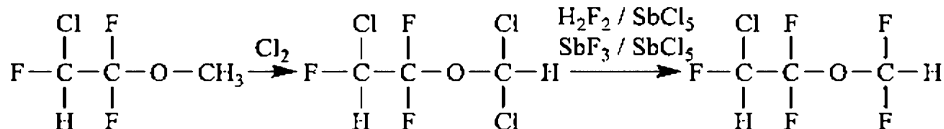


*Энфлуран** — 2-хлор-1,1,2-трифторэтилдиформетилловый эфир

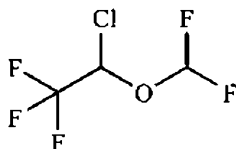


Энфлуран оказывает наркотизирующее, анальгетическое и выраженное миорелаксирующее действие. Используют для общего обезболивания при кратковременных хирургических вмешательствах, в акушерстве — при кесаревом сечении.

Энфлуран получают хлорированием на свету 2-хлор-1,1,2-трифторэтилметилового эфира в 2-хлор-1,1,2-трифторэтилдихлорметило-вый эфир с последующим замещением атомов хлора на фтор в дихлор-метильной группе фтористым водородом в присутствии хлорида сурьмы (V) или смесью фторида сурьмы (III) с хлоридом сурьмы (V)

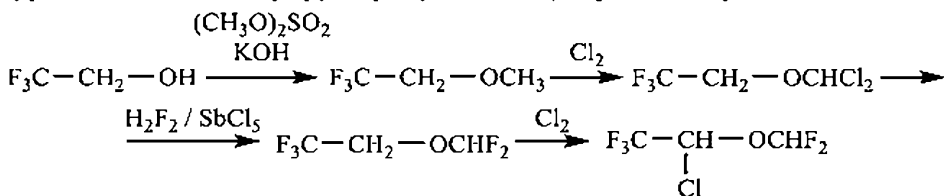


Изофлуран — 2-хлор-2-(диформетокси)-1,1,1-трифторэтан



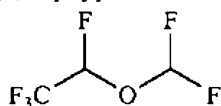
Изофлуран — ингаляционный анестетик второго поколения. Он выраженно угнетает дыхание, может вызывать умеренную тахикардию, артериальную гипотонию (уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление).

Изофлуран получают, последовательно метилируя 2,2,2-трифторэтанол диметилсульфатом, хлорируя полученный эфир молекулярным хлором, замещая атомы хлора в 2-(дихлорметокси)-1,1,1-трифторэтаноле на фтор (фтористым водородом в присутствии пятихлористой сурьмы) и вновь хлорируя продукт молекулярным хлором.



К ингаляционным анестетикам третьего поколения относят севофлуран и десфлуран. Анестетики данной группы отличаются высокой эффективностью, управляемостью и, следовательно, высокой безопасностью.

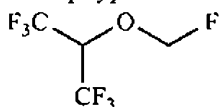
*Десфлуран** — 2-(дифторметокси)-1,1,1,2-тетрафторэтан



Это высокофторированное производное метилэтилового эфира. Вместе с севофлураном он постепенно замещает изофлуран.

Главное отличие десфлурана от севофлурана и изофлурана — наиболее короткий период пробуждения.

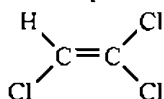
*Севофлуран** — 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(фторметокси)пропан



Севофлуран обеспечивает быстрое введение в анестезию и быстрый выход из нее. Глубина анестезии может быстро меняться в зависимости от изменения концентрации севофлурана во вдыхаемой смеси.

Входит в перечень ЖНВЛП.

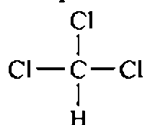
Трихлорэтилен — летучая жидкость, в обычных (для анестезиологии) концентрациях не воспламеняется и не взрывается.



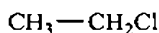
Мощное средство для наркоза. Дает быстрое введение в наркоз, хорошую анальгезию как при введении в наркоз, так и после пробуждения, быстрый выход из наркоза. Применяется для кратковременного наркоза при небольших хирургических вмешательствах или болезненных манипуляциях, для аутоанальгезии при сильных болях, не снимаемых наркотическими анальгетиками (инфаркт, травмы, невралгия тройничного нерва).

Хлороформ и *хлорэтил* являются мощными наркотическими средствами, но имеют малую широту наркотического действия и высокую токсичность, поэтому в настоящее время исключены из практики анестезиологии.

Хлороформ — вызывает раздражение тканей с последующим понижением их чувствительности, что позволяет назначать его для «отвлекающей терапии».



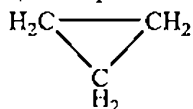
Хлорэтил — летучая жидкость, имеющая температуру кипения 12 °С.



При нанесении на кожу хлорэтил быстро испаряется, вызывая сильное охлаждение, ишемию тканей, понижение чувствительности. Это свойство хлорэтила можно использовать для кратковременного местного обезболивания (холодовая анестезия) при проведении небольших поверхностных операций.

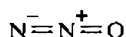
2. Газы

Циклопропан



Бесцветный газ, не раздражающий слизистые оболочки, обладающий высокой анальгетической и наркозной активностью.

Закись азота (дinitрогена оксид*)

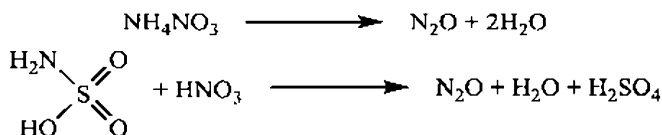


Бесцветный газ, не воспламеняется, но поддерживает горение. Иногда называется «веселящим газом» из-за производимого им опьяняющего эффекта.

Вдыхание азота закиси обеспечивает быстрое введение в наркоз и быстрое пробуждение. Но препарат обладает слабой наркозной активностью и не дает достаточного расслабления мышц, поэтому используют смесь 80 % азота закиси и 20 % кислорода, и перед наркозом проводят медикаментозную подготовку пациента.

Входит в перечень ЖНВЛП.

Закись азота получают либо термическим разложением нитрата аммония, либо окислением аминосульфоновой кислоты азотной кислотой.



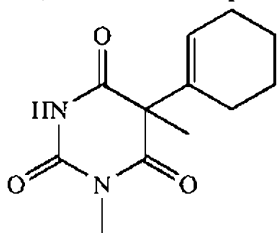
Средства для неингаляционного наркоза

В отличие от ингаляционного, неингаляционный наркоз труднее управляем. К преимуществам неингаляционного наркоза следует отнести отсутствие стадии возбуждения, возможность начинать наркотизацию прямо в палате. Средства для неингаляционного наркоза вводят

чаще всего внутривенно, иногда — внутримышечно, ректально или другими путями.

1. Барбитураты ультракороткого действия

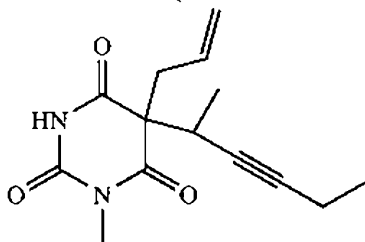
Гексенал (гексобарбитал)* — 5-(1-циклогексен-1-ил)-1,5-диметил-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-пиримидинтрион (в виде натриевой соли)



Гексенал оказывает снотворное и наркотическое действие.

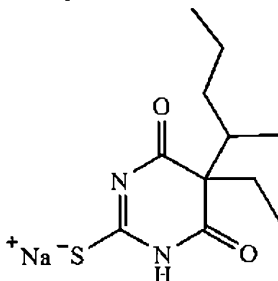
Применяют гексенал для внутривенного наркоза. После внутривенного введения водного раствора гексенала быстро наступает наркотическое действие, которое продолжается после однократной дозы около 30 мин.

*Метогекситал** — 1-метил-5-аллил-5-(1-метил-2-пентинил)барбитуровая кислота (в виде моноватриевой соли)



Средство для внутривенной общей анестезии ультракороткого действия (5—7 мин); обладает снотворной, миорелаксирующей и слабой анальгезирующей активностью.

*Тиопентал натрия** — 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-меркапто-4,6-(1*H*,5*H*)-пиримидиндиона моноватриевая соль



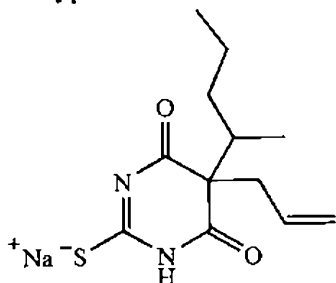
Средство для неингаляционного наркоза ультракороткого действия. Представляет собой смесь натриевой соли (RS)-5-(1-метилбутил)-5-этил-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным натрия карбонатом.

Сверхтерапевтические (летальные) дозы широко используются для усыпления животных, в США — для смертельной инъекции (смертная казнь).

Входит в перечень ЖНВЛП.

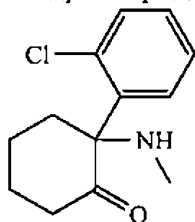
В художественных произведениях тиопентал натрия (пентотал) часто упоминается в роли «сыворотки правды» — вещества, под воздействием которого человек будто бы не может лгать.

*Тиамилал натрий** — натриевая соль 5-аллил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитуровой кислоты.



2. Арилциклогексиламины

*Кетамин** — (±)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанон (в виде гидрохлорида)

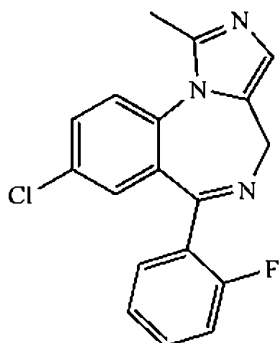


Применяется в качестве средства для наркоза в медицине и ветеринарии.

Входит в список II наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации и в перечень ЖНВЛП.

3. Бензодиазепины

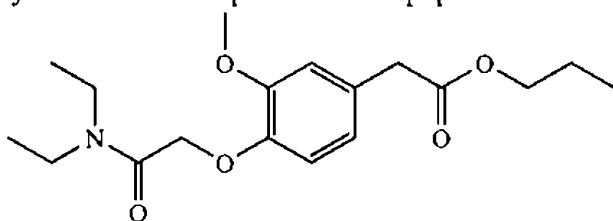
*Мидазолам** — 8-хлор-6-(2-фторфенил)-1-метил-4H-имидазо[1,5-a][1,4]бензодиазепин (в виде гидрохлорида или малеата)



Наркотное и снотворное средство.

4. Разные средства

*Пропанидид** — 4-(диэтиламинокарбонилметокси)-3-метоксифенилуксусной кислоты пропиловый эфир



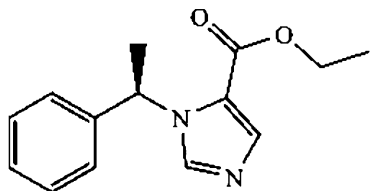
Пропанидид при внутривенном введении дает сверхкороткий эффект, что объясняется быстрым его гидролизом эстеразами крови.

Наркоз наступает через 30—40 с без стадии возбуждения и длится 3—5 мин. Удобен в амбулаторной практике для кратковременных операций, так как через 20—30 мин действие его полностью прекращается (без посленаркотической депрессии).

В России изъят из оборота в связи с серьезными побочными эффектами и высоким риском развития анафилактической реакции.

Входит в список II наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

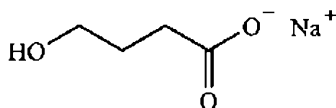
*Этомидат** — этиловый эфир 1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты



Наркотическое средство, ранее употреблявшееся для кратковременной внутривенной анестезии.

В России и Великобритании этомидат изъят из оборота в связи с тем, что его применение вызывает снижение уровня кортизола в сыворотке крови.

Натрия оксибутират — натриевая соль 4-гидроксимасляной кислоты



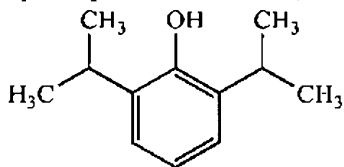
Натрия оксибутират по химической структуре и действию сходен с естественным метаболитом, являющимся медиатором торможения в центральной нервной системе — γ -аминомасляной кислотой.

В отличие от последней, натрия оксибутират хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает успокаивающее, снотворное и наркотическое действие.

Применяется в неврологии, а также анестезиологии и офтальмологии. В силу своих свойств используется также в рекреационных целях.

Входит в перечень ЖНВЛП.

*Пропофол** — 2,6-бис(1-метилэтил)фенол



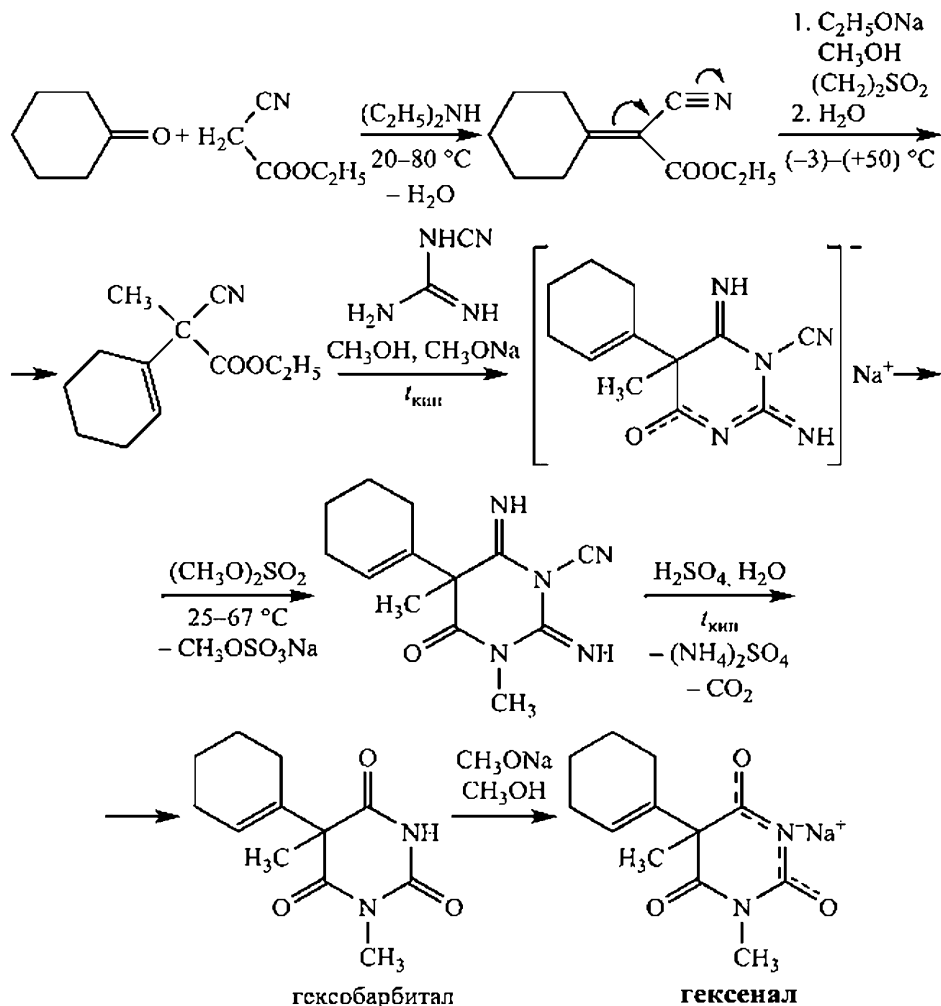
Применяется для вводной анестезии, поддержания общей анестезии; седации пациентов при проведении ИВЛ, хирургических и диагностических процедурах.

Входит в перечень ЖНВЛП.

Синтез гексенала

Особенности строения барбитуровой кислоты и основные пути синтеза барбитуратов: см. [1], стр. 258.

Химическая схема синтеза гексенала:



Химическая схема включает:

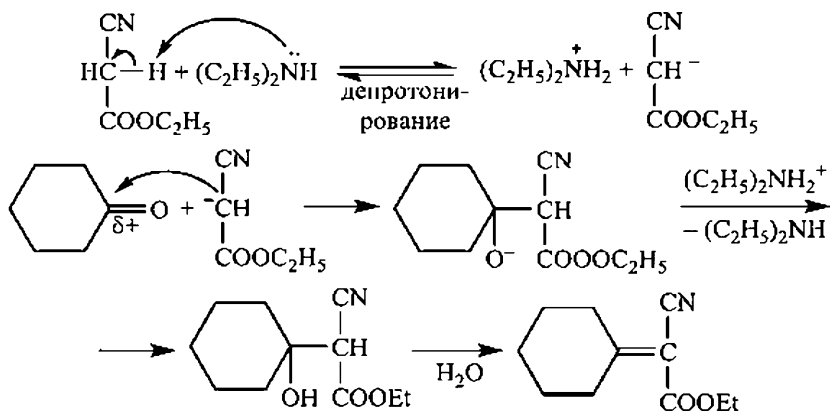
1. Конденсацию циклогексанона с циануксусным эфиром (ЦУЭ).
2. Алкилирование циклогексилиденциануксусного эфира диметилсульфатом.
3. Циклизацию метилциклогексилиденциануксусного эфира с дициандиамидом.

4. Метилирование продукта циклизации.
5. Гидролиз и декарбоксилирование метилированного продукта циклизации.
6. Получение натриевой соли циклобарбитала (получение гексена).

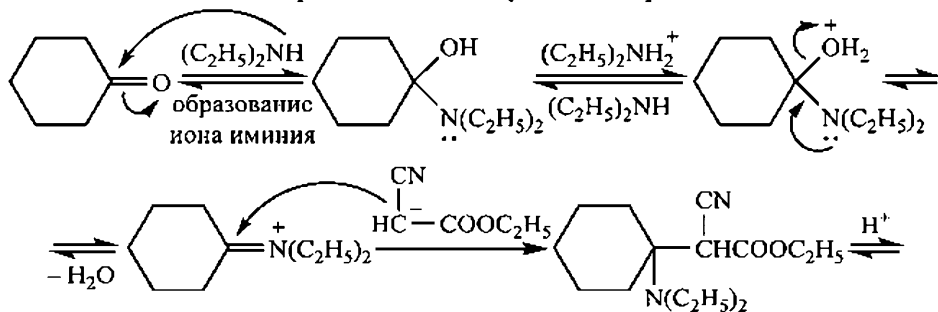
Описание химической схемы и химизм процесса:

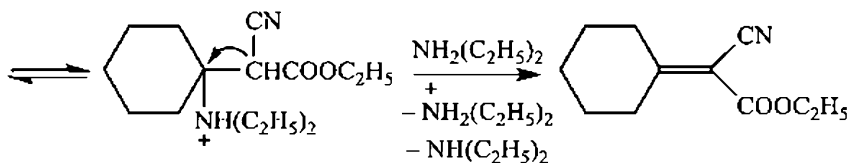
Конденсацию циклогексаноина с ЦУЭ ведут сначала при 20 °С, затем при 70—80 °С. Органический слой отделяют и перегоняют под вакуумом. Реакция Кневенагеля идет легко в присутствии аминов, пиридина, других азотистых оснований с хорошим выходом целевого продукта (до 76 %) и используется для синтеза α,β -непредельных кислот.

Механизм А_N:



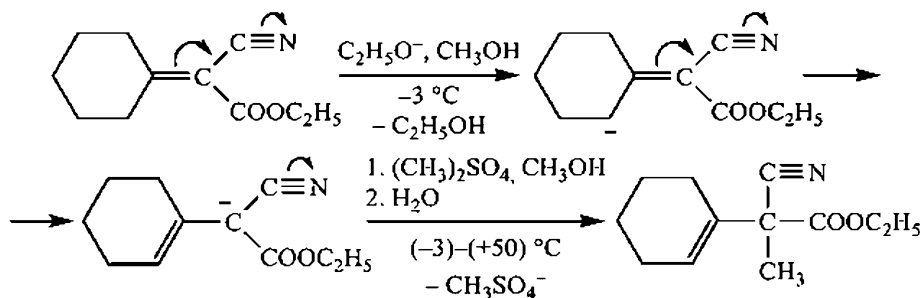
Под действием диэтиламина ЦУЭ образует сильный нуклеофил, который присоединяется по двойной связи С=О группы кетона, образуя эфир β -гидроксикислоты. β -Гидроксикислоты при нагревании неустойчивы и отщепляют воду с образованием α,β -непредельных кислот, в нашем случае — циклогексалиденциануксусный эфир. Возможно, что амин одновременно взаимодействует и с ЦУЭ и с циклогексаноном, тогда механизм можно представить следующим образом:



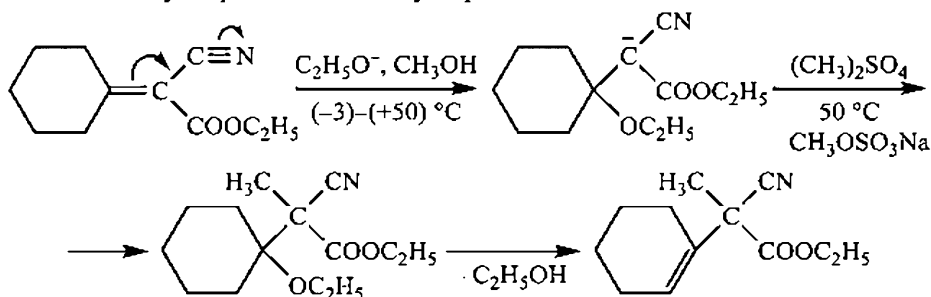


Алкилирование циклогексилиденциануксусного эфира диметилсульфатом проводят в сухом метаноле в присутствии этилата натрия при температуре от -3 до 50 °С. По окончании процесса метанол отгоняют, остаток разбавляют водой и делят слои. Органический слой перегоняют под вакуумом. Выход продукта до 90 %.

Механизм реакции алкилирования — S_N2 , при этом образование нуклеофила может протекать по-разному. Во-первых, за счет α -С-Н кислотности циклогексилиденового радикала. Образовавшийся анион изомеризуется в более устойчивый, который и реагирует с диметилсульфатом:



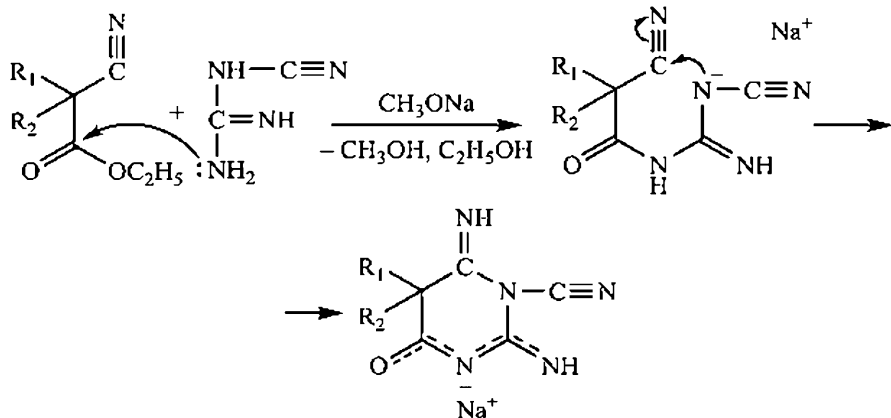
Во-вторых, α,β -непредельные кислоты и их производные легко присоединяют нуклеофил по двойной связи с образованием на первой стадии аниона, который может взаимодействовать с электронодефицитным атомом углерода диметилсульфата:



Однако трудно объяснить, каким образом осуществляется отщепление спирта с образованием производных β,γ -непредельных кислот.

Циклизацию метилциклогексилиденциануксусного эфира с дициандиамином ведут в кипящем метаноле в присутствии метилата

натрия. При этом идет ацилирование дициандиамида сложным эфиром и присоединение нуклеофила по π -связи CN-группы.

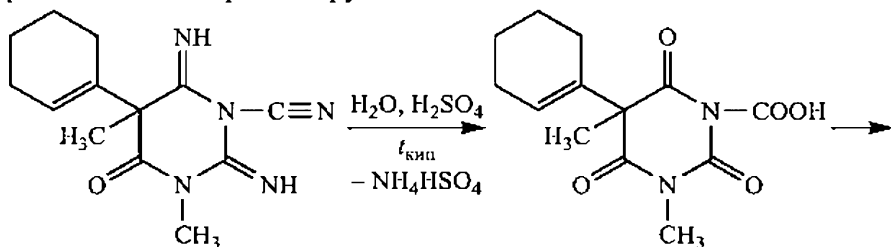


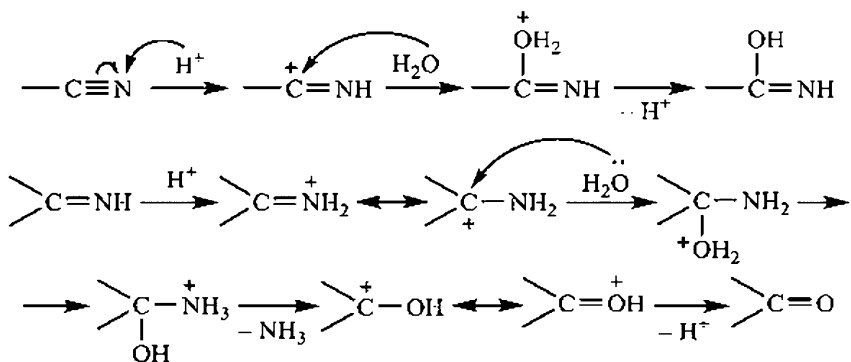
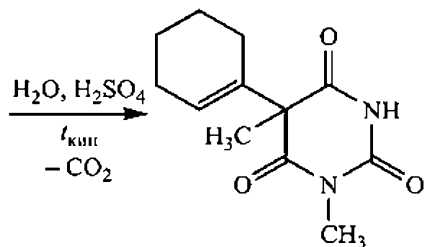
Межмолекулярное N-ацилирование идет либо по наиболее нуклеофильной аминогруппе дициандиамида (как показано на схеме), либо по аниону, образованному взаимодействием $-\text{NH}-\text{CN}$ -фрагмента с алкоголятом. Циклизация завершается внутримолекулярным нуклеофильным присоединением нуклеофила к тройной связи цианогруппы.

Метилирование продукта циклизации диметилсульфатом проводят без выделения его из реакционной массы при температуре 25—55 °С. Завершают метилирование при кипении массы с отгонкой метанола. N-Метилирование, так же как и C-алкилирование в синтезе замещенного ЦУЭ, идет по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму и облегчается тем, что при циклизации образуется анион с зарядом на азоте.

Для гидролиза и декарбоксилирования метилированного продукта циклизации остаток реакционной массы после отгонки метанола кипятят с 28—30 % серной кислотой. После завершения процесса гексобарбитал кристаллизуют и отфильтровывают.

При этом происходит кислотный гидролиз нитрильной группы и иминогруппы (по механизмам A_{E} и $\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$), а также декарбоксилирование образовавшейся карбоксигруппы:





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

Вопросы:

1. Напишите химические схемы двух основных методов получения барбитуратов для медицинских целей. Укажите, в каких случаях они применяются, достоинства и недостатки этих методов (сырье, его доступность, количество стадий, безопасность и экологичность производства, технологичность, экономичность).

2. Почему конденсацию циклогексанона с ЦУЭ ведут сначала при 20 °С, а затем при 70—80 °С? Роль азотистых оснований в реакции Кневенагеля?

3. Приведите химическую схему S_N2-механизма реакции алкилирования циклогексилиденцианукусного эфира диметилсульфатом и объясните, почему механизм S_N1 в данном случае маловероятен. Какие побочные продукты можно ожидать? Объясните температурный режим процесса (от -3 до +50 °С). Какую роль играет алкоголь натрия? Почему реакцию проводят в сухом растворителе? С какой целью реакционную массу разбавляют водой и органический слой отмывают водой?

4. Какую роль играет метилат натрия при циклизации метилциклогексилиденцианукусного эфира с дициандиамидом? Почему продукт образуется в виде соли? Напишите анион в виде граничных структур.

5. Приведите химические схемы гидролиза нитрильных и имино- групп по механизмам A_E и S_{NAE} и объясните, какую роль в этих реакциях играет протон.

6. Опишите технологию получения гексенала из гексобарбитала. Почему при этом используют токсичный метанол?

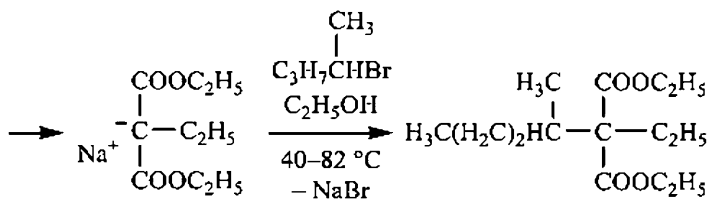
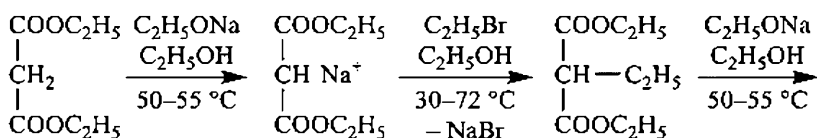
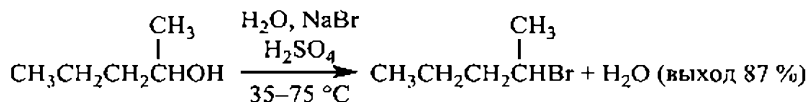
7. Составьте технологическую схему производства гексенала из ЦУЭ.

8. Используя данные по технологии получения барбитуратов в [1] предложите технологию гексенала из ЦУЭ по стадиям.

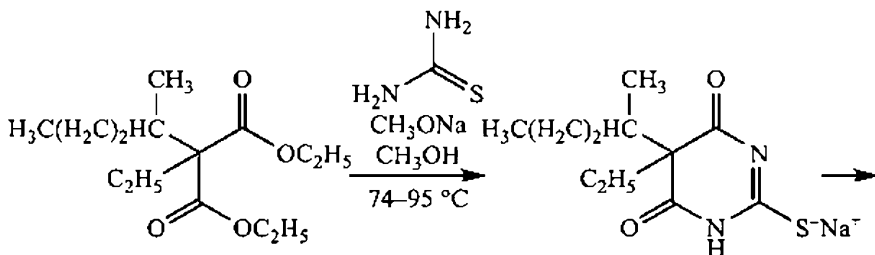
Синтез тиопентала натрия

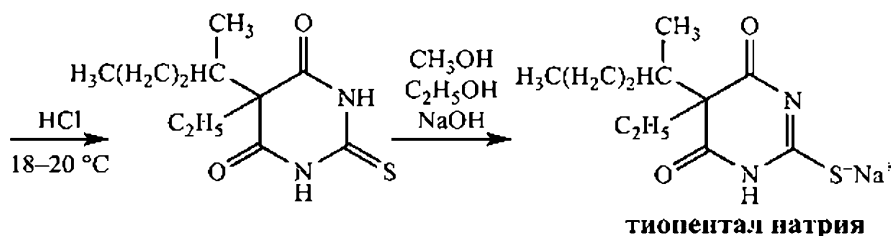
Химическая схема синтеза тиопентала натрия:

Тиопентал получают по наиболее простой схеме синтеза барбитуратов конденсацией этил-(1-метилбутил)малонового эфира (ЭМБМЭ) с тиомочевинной. Для алкилирования малонового эфира используют этилбромид и 2-бромпентан, который предварительно получают из 2-пентанола.



~ 33 % на малоновый эфир



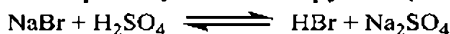


Химическая схема включает:

1. Синтез 2-бромпентана из 2-пентанола.
2. Алкилирование малонового эфира этилбромидом и 2-бромпентаном.
3. Циклизацию диалкилмалонового эфира с тиомочевинной.
4. Превращение тиопентал-кислоты в тиопентал мононатриевую соль.

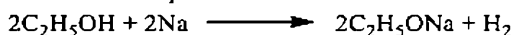
Описание химической схемы и химизм процесса:

2-Бромпентан получают по стандартной методике, нагреванием 2-пентанола с бромидом натрия в избытке водной серной кислоты до 75 °С. Механизм реакции S_N1 . Серная кислота способствует образованию бромоводорода и хорошо уходящей группы (воды):



Алкилирование малонового эфира этилбромидом и 2-бромпентаном. Малоновый эфир характеризуется повышенной С–Н-кислотностью метиленового фрагмента кислоты и в присутствии оснований (даже таких слабых типа пиридин, третичный амин) образует активный С-нуклеофил, который легко вступает в различные реакции.

Схема синтеза ЭМБМЭ включает последовательное алкилирование малонового эфира этилбромидом и затем 2-бромпентаном, при этом сначала получают этилат натрия:



Малоновый эфир более сильная кислота, чем этанол, поэтому добавление этилата натрия к малоновому эфиру приводит к образованию натрий-малонового эфира (натриевой соли МЭ), анион которой реагирует с алкилбромидом по S_N2 -механизму с образованием алкил и диалкилмалонового эфира. После выделения и очистки алкилмалоновый эфир вновь алкилируют по приведенной схеме.

Циклизацию этил-(1-метилбутил)малонового эфира с тиомочевинной ведут в метаноле в присутствии метилата натрия с последующим выделением тиопентал-кислоты подкислением соляной кислотой и перекристаллизацией ее из этанола. Циклизация включает межмолекулярное и внутримолекулярное ацилирование аминогрупп тиомочевинной

сложноэфирными группами малонового эфира по механизму нуклеофильного присоединения-отщепления (S_NAE).

Тиопентал натрия получают взаимодействием эквимольных количеств тиопентал-кислоты и химически чистого едкого натра в среде метанола с последующей вакуум-упаркой полученного раствора и кристаллизацией и сушкой продукта на вакуум-вальцово-сушилке. Выход составляет 94 %.

Технология получения тиопентала натрия:

В реактор сливают воду, 2-пентанол, загружают твердый NaBr и перемешивают до растворения соли. Затем при температуре не выше 40 °С в течение 5—6 часов сливают конц. H_2SO_4 . После чего смесь нагревают до 70 °С и ведут реакцию при перемешивании 25—30 ч. После завершения процесса реакцию массу разбавляют водой, отстаивают и нижний слой 2-бромпентана 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.

Этилат натрия получают, сливая в реактор с обратным теплообменником абсолютированный этанол, а затем при перемешивании и охлаждении (органическим теплоносителем) медленно загружают гранулированный или строганный металлический натрий. Реакцию ведут при слабом кипении спирта, контролируя скорость выделения водорода в промежуточной емкости, заполненной абс. спиртом (после обратного теплообменника). После прекращения выделения водорода полученный раствор этилата натрия в спирте азотом передавливают через небольшой друк-фильтр в реактор алкилирования.

В реактор алкилирования после загрузки раствора этилата натрия при 35 °С из мерника сливают малоновый эфир и перемешивают 1 ч. После чего медленно, при охлаждении и температуре не выше 35 °С, сливают алкилбромид и перемешивают 1 ч при 40 °С. Затем смесь нагревают до кипения (~70 °С) при работающем обратном теплообменнике и кипятят 4 ч. Окончание алкилирования контролируют по достижению рН 6—7. Алкилирование малонового эфира высококипящими галогенидами ведут при более высоких температурах (50—80 °С).

После завершения реакции этанол отгоняют, реакцию массу охлаждают, разбавляют водой, перемешивают до растворения бромида натрия и передают в делительную воронку. После отстаивания нижний водно-солевой слой направляют на регенерацию бромида натрия, а верхний — алкилмалоновый эфир — очищают вакуумной перегонкой.

Отгоны этанола возвращают в производство, бромид натрия возвращают на получение 2-бромпентана или реализуют как товарный продукт.

Для проведения циклизации в реактор сливают раствор метилата натрия в абс. метаноле, ЭМБМЭ и загружают тиомочевину. Смесь нагревают до кипения и ведут циклизацию 4—5 ч с отгонкой метанола. Заканчивают отгонку спирта под вакуумом.

Реакционную массу охлаждают, приливают воду и растворяют тиопентал натрия. Водный раствор отделяют от органических примесей (ЭМБМЭ), осветляют углем, отфильтровывают от угля на друк-филт্রে, и тиопентал-кислоту осаждают из раствора 10 % соляной кислотой при 20 °С (рН 6,3—6,5). Осадок центрифугируют, промывают водой от уксусной кислоты, перекристаллизовывают из спирта и сушат.

Выход тиопентал-кислоты составляет 29,2 % на малоновый эфир.

Тиопентал натрия получают взаимодействием эквимольных количеств тиопентал-кислоты и химически чистого едкого натра в среде метанола. В реактор сливают метанол, загружают твердый NaOH, и смесь перемешивают до полного растворения осадка (концентрация ~10 %). Затем в спиртовой раствор щелочи загружают тиопентал-кислоту и растворяют при перемешивании и нагревании. Раствор осветляют углем, метиловый спирт частично отгоняют под вакуумом, продукт кристаллизуют и продукт сушат на обогреваемой паром вакуум-вальцовой сушилке, а затем досушивают до полного удаления метанола в вакуумной сушилке и передают на фасовку. Выход составляет 94 %.

Вопросы:

1. Предложите схему синтеза тиопентала на основе циануксусного эфира, как в производстве гексенала. Укажите достоинства и недостатки этой схемы по сравнению с промышленной.

2. Предложите другие методы синтеза 2-бромпентала, сравните их достоинства и недостатки по сравнению с производственным. Почему при получении изопентил- и втор. пентилбромидов из соответствующих спиртов выход последнего выше? Почему в этом методе реакционная масса должна содержать воду? Почему конц. H_2SO_4 постепенно сливают в реакционную массу в течение 5—6 часов при температуре не выше 40 °С, хотя в дальнейшем смесь нагревают до 70 °С? Зачем водный слой после отделения галогенида обязательно пересрабатывают? Напишите схему замещения спиртовой группы на бром по механизму S_N1 .

3. Почему в отличие от синтеза барбамила при получении тиопентала натрия малоновый эфир сначала алкилируют этилбромидом, а затем — 2-бромпентаном? Напишите схему реакции натриймалонового

эфира с алкилбромидами по S_N2 -механизму и укажите, как на скорость реакции влияют пространственные факторы? Можно ли осуществить синтез без выделения моноалкилмалонового эфира?

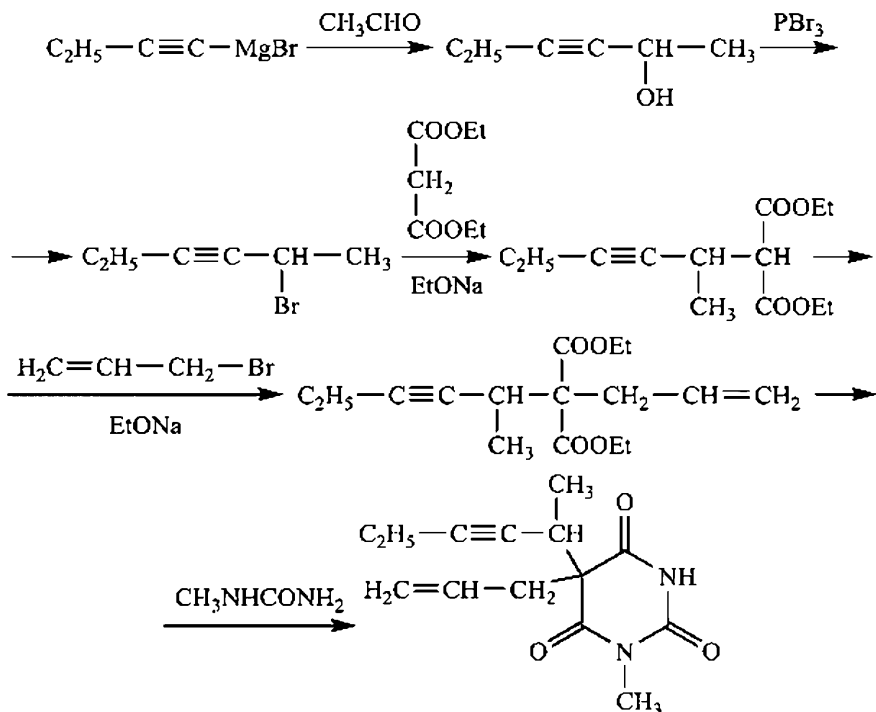
4. Напишите схему реакции ацилирования тиомочевины малоновым эфиром по механизму S_NAE . Почему барбитамил-кислоту выделяют из раствора уксусной кислотой, а тиопентал-кислоту — соляной?

5. Используя описания синтезов разных барбитуратов (см. [1]) предложите технологию получения тиопентала натрия.

Синтез метогекситаля

Метогекситаля синтезируют взаимодействием диалкилмалонового эфира с метилмочевиной. Исходный аллил-(1-метил-2-пентинил)малоновый эфир получают последовательным алкилированием малонового эфира сначала предварительно полученным 2-бром-3-гексином, а потом аллилбромидом.

Химическая схема синтеза:



Химическая схема включает:

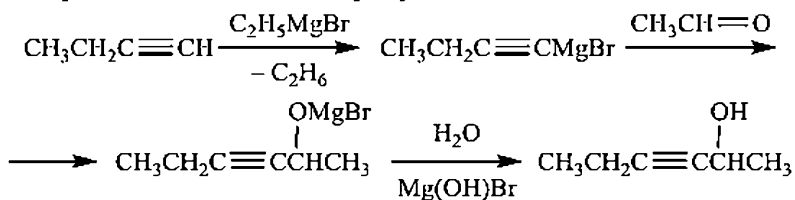
1. Синтез 3-гексин-2-ола.
2. Получение 2-бром-3-гексина.

3. Алкилирование малонового эфира 2-бром-3-гексином и аллилбромидом.

4. Циклизацию диалкилмалонового эфира с метилмочевинной.

Описание химической схемы и химизм процесса:

Синтез 3-гексин-2-ола осуществляют исходя из 1-бутина, этилмагнийбромида и уксусного альдегида. Используя С-Н кислотность алкина получают 1-бутинилмагний бромид, нуклеофильное присоединение которого по С=О группе и последующий гидролиз алкоголята приводит к образованию целевого продукта.



2-Бром-3-гексин получают из синтезированного спирта и бромида фосфора (III) по типовой методике.

Алкилирование малонового эфира идет по механизму S_N2 , поэтому в первую очередь реакцию ведут с 2-бром-3-гексином, а затем с аллилбромидом (подробнее см. «Синтез тиопентала натрия»).

Циклизацию диалкилмалонового эфира с метилмочевинной ведут по типовой методике синтеза барбитуратов (см. [1], стр. 264).

Вопросы:

1. Напишите схему механизма нуклеофильного присоединения магнийорганического соединения по С=О ацетальдегида. Укажите технологические особенности магнийорганического синтеза спиртов.

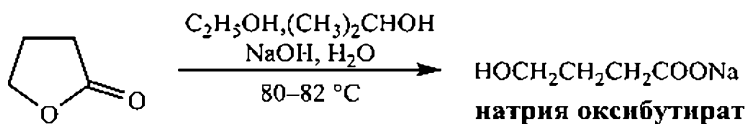
2. Напишите схему реакции 3-гексин-2-ола с PBr_3 . Какие побочные продукты возможны в этой реакции? В каком растворителе следует вести процесс, чтобы избежать их образования?

3. Почему малоновый эфир алкилируют сначала 2-бром-3-гексином, а затем аллилбромидом?

4. Напишите схему механизма циклизации метогекситала.

Синтез натрия оксибутирата

Натрия γ -оксибутират получают щелочным гидролизом товарного γ -бутиролактона в водном изопропиловом спирте в присутствии стехиометрического количества гидроксида натрия по схеме:



К раствору гидроксида натрия в смеси этанола, изопропилового спирта и воды, при температуре 80—82 °С постепенно добавляют γ -бутиролактон. Окончание щелочного гидролиза лактона контролируют по отсутствию щелочной реакции по фенолфталеину (рН не более 7,5). Реакционную массу осветляют при температуре кипения активированным углем, фильтруют от угля на прогретом друк-фильтре (с угольной «подушкой») и кристаллизуют при температуре 5—7 °С в течение 3—4 ч.

Продукт отфильтровывают на нутч-фильтре, промывают этиловым спиртом и сушат при температуре 50—70 °С в вакуум-сушилке.

Выход натрия оксибутирата составляет около 60 %, считая на γ -бутиролактон.

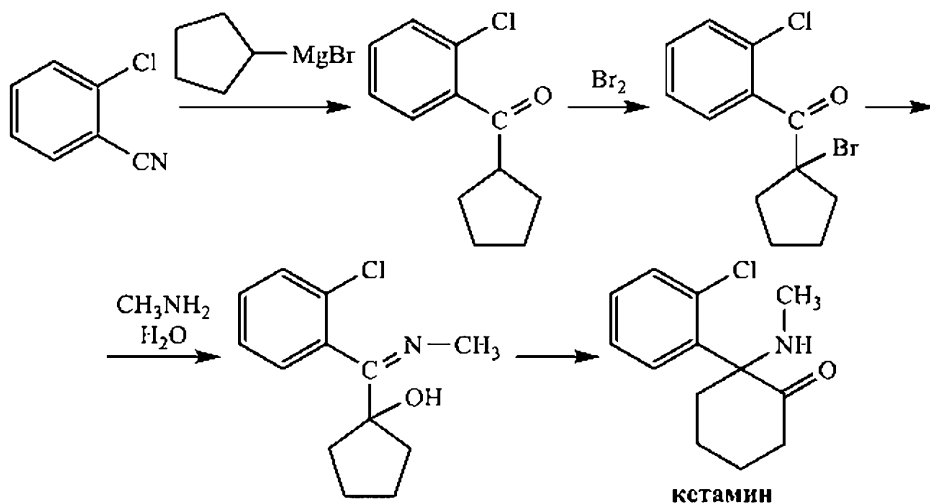
Маточный раствор направляют на утилизацию спиртов путем перегонки. Из кубового остатка возможна утилизация дополнительного количества натрия оксибутирата.

Вопросы:

1. Напишите механизм реакции щелочного гидролиза γ -бутиролактона. Почему для гидролиза используется смесь этанола, изопропилового спирта и воды?

Синтез кетамина

Химическая схема синтеза:

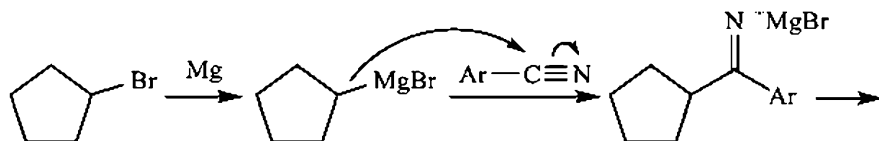


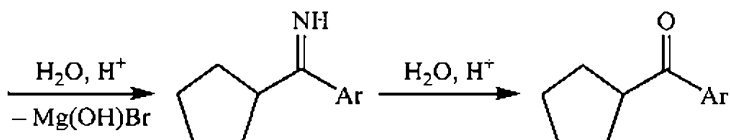
Химическая схема включает:

1. Синтез циклопентил-2-хлорфенилкетона.
2. Бромирование кетона.
3. Получение азометина (метилиминокетона).
4. Замещение брома на гидроксил.
5. Расширение цикла.

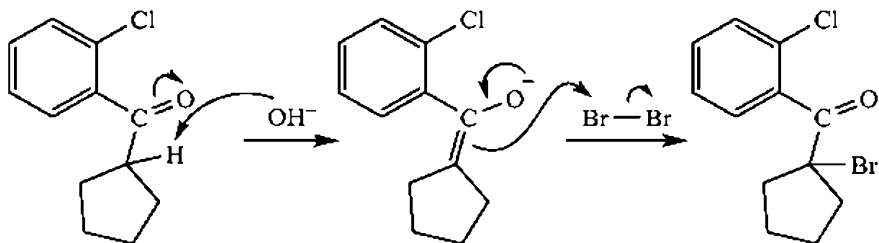
Описание химической схемы и химизм процесса:

Синтез циклопентил-2-хлорфенилкетона осуществляют реакцией 2-хлорбензонитрила с циклопентилмагнийбромидом, который получают из циклопентилбромидом и магния. Нуклеофильное присоединение магнийорганического соединения по π -связи CN-группы приводит к образованию соли имина кетона. Разложение ее водным раствором кислоты приводит к образованию имина, а затем после гидролиза имина — к кетону (реакция идет по механизму нуклеофильное присоединение-отщепление).

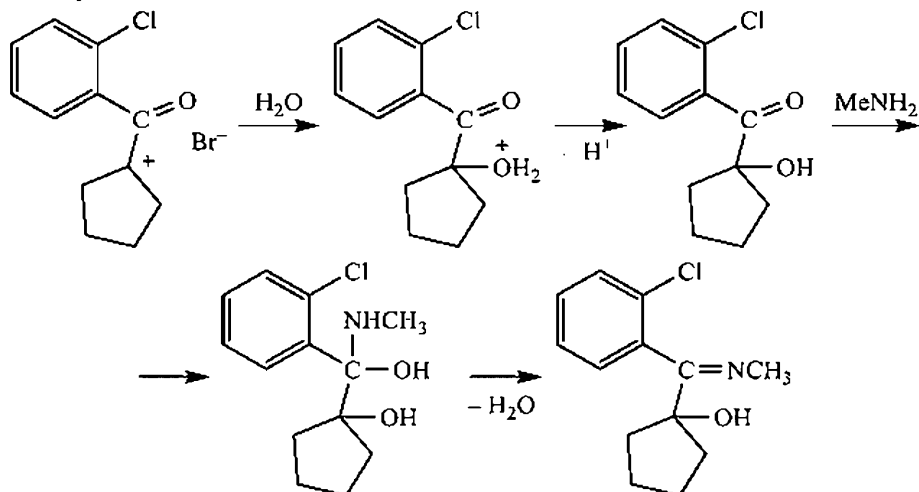




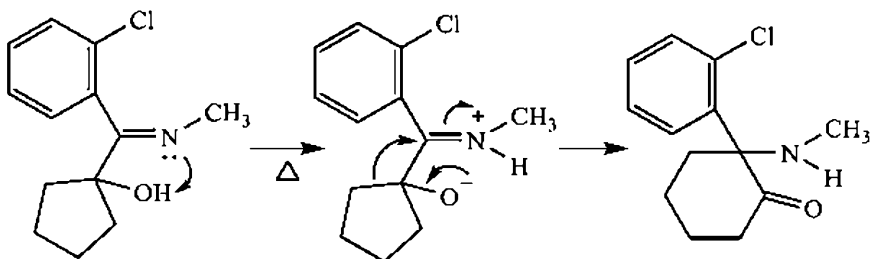
Бромирование кетона бромом в присутствии щелочи идет через стадии образования енолята и электрофильного присоединения брома по π-связи.



Замена атома брома на гидроксил (механизм S_N1) и **образование метилиминопроизводного** (по механизму «нуклеофильное присоединение-отщепление») идут при взаимодействии бромкетона с водным раствором метиламина.



Перегруппировка с расширением цикла (α -кетольная перегруппировка) происходит при дальнейшем кипячении продукта реакции в декалине, что приводит к образованию кстамина.



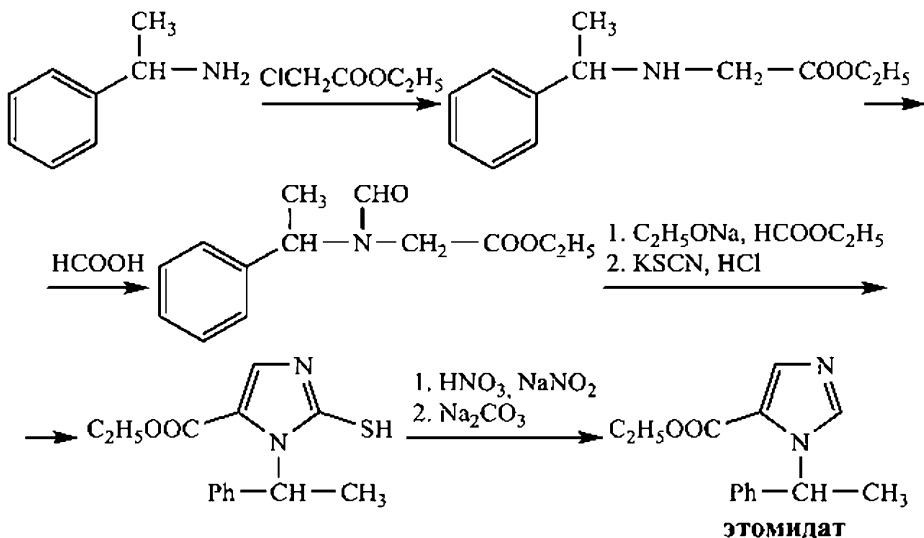
Предложены и другие объяснения реакции трансформации метилиминопроизводного в конечный продукт, в частности — через промежуточное образование эпоксисоединения, однако ни одно из них нельзя считать удачным и достоверно доказанным.

Вопросы:

1. Какие побочные продукты могут образовываться при синтезе циклопентилмагний бромида?
2. Как среда влияет на скорость бромирования кетона?

Синтез этомидата

Химическая схема синтеза:



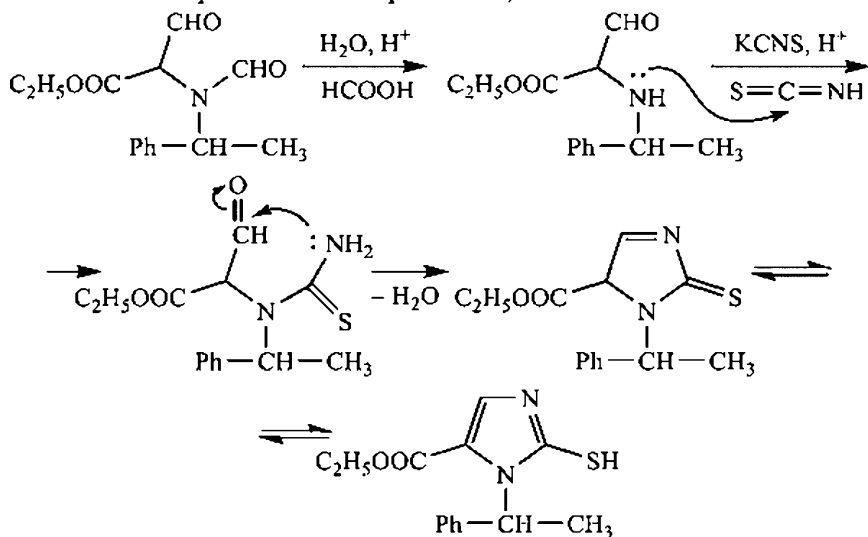
Химическая схема включает:

1. Алкилирование амина.
2. N-Формилирование амина.
3. C-Формилирование.
4. Циклизацию имидазольного цикла.

5. Удаление меркаптогруппы.

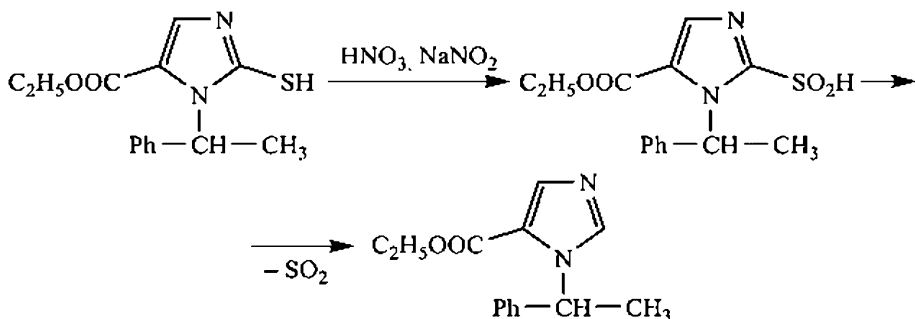
Алкилированием 1-фенилэтиламина этиловым эфиром хлоруксусной кислоты (S_N2 -механизм) получают этиловый эфир N-(1-фенилэтил)аминоуксусной кислоты, который для защиты аминогруппы **N-формилируют** муравьиной кислотой (по механизму S_N «присоединение-отщепление»). Полученный при этом N-этоксикарбонилметил-N-(1-фенилэтил)формаимид **C-формилируют** этилформиатом в присутствии этилата натрия (конденсация Кляйзена), и полученный продукт без выделения обрабатывают раствором тиоцианата калия в соляной кислоте.

Циклизация имидазольного цикла осуществляется в результате ряда одновременных и последовательных реакций. Во-первых, в кислой среде из тиоцианата (роданида) калия вытесняется тиоциановая кислота (роданистоводородная $H-N=C=S$) и гидролизуется N-формаимидная защита (удаляется защита аминогруппы), выделившийся амин нуклеофильно присоединяется по π -связи $C=NH$ группы тиоциановой кислоты. Во-вторых, аминогруппа образовавшейся дизамещенной тиомочевины реагирует с альдегидной группой, замыкая имидазольный цикл с получением этилового эфира 2-меркапто-1-(1-фенилэтил)5-имидазолкарбоновой кислоты. (Реакции аминокарбонильных соединений с тиоцианатами называются реакциями Марквальда).



Тиольную группу в полученном продукте удаляют окислительным **детионированием** смесью азотной и азотистой кислот (азотная кислота в присутствии нитрита натрия), которое, по-видимому, проте-

кает через стадию образования неустойчивой сульфоновой кислоты, которая чрезвычайно легко теряет SO_2 , что, в итоге, приводит к получению этомидата.



Вопросы:

1. Какие побочные продукты могут образовываться при: а) алкилировании амина этиловым эфиром хлоруксусной кислоты; б) N-ацилировании продукта алкилирования?

2. Напишите схемы механизмов реакций: а) алкилировании амина этиловым эфиром хлоруксусной кислоты; б) N-ацилирования продукта алкилирования; в) C-ацилирования (конденсации Кляйзена); г) кислотного гидролиза формамида; д) амина с тиоциановой кислотой; N,N-диалкилтиомочевины с альдегидной группой.

3. Почему при циклизации с аминогруппой N,N-диалкилтиомочевины реагирует альдегидная, а не сложноэфирная группа?

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Сон представляет собой процесс физиологического угнетения сознания, при котором повышается активность ответственных за сон структур.

Различают две фазы сна:

1) **медленный сон** (переднемозговой, синхронизированный); во время которого наблюдается медленное движение глазных яблок, остальные параметры тела мало меняются; в этой стадии сна были выделены эндогенные вещества, обладающие гипногенной активностью (пептид «дельта», серотонин, ГАМК);

2) **быстрый сон** (парадоксальный, десинхронизированный) сопровождается быстрыми движениями глазных яблок, богат сновидениями; повышен мозговой кровоток, колеблются частота пульса, артериальное давление и дыхание.

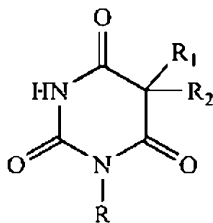
За медленным сном (90 мин) следует быстрый (20 мин), после чего цикл повторяется около четырех раз. Существует связь нарушений сна с проявлениями различных заболеваний. Оба вида сна необходимы; дефицит его приводит к изменению поведения, психозам.

Снотворные средства вызывают сон, близкий к физиологическому, ускоряют его наступление, нормализуют глубину и длительность. Они относятся к препаратам, угнетающим центральную нервную систему, по характеру близки к наркозным средствам, но менее активны, вводят их в основном внутрь, и эффект развивается медленно. В малых дозах снотворные действуют успокаивающе, в средних дают снотворный эффект, а в больших — наркозный и могут вызвать *паралич дыхательного центра*.

Снотворное средство должно быть безопасным для больных, не вызывать привыкания, физической и психической зависимости. Однако большинство снотворных нарушают нормальную цикличность сна и часто подавляют фазу быстрого сна. Отмена этих препаратов приводит к длительным ночным кошмарам (феномен «отдачи»).

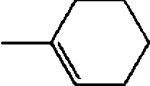
По химическому строению снотворные делят на производные барбитуровой кислоты, бензодиазепина и препараты разного химического строения. Долгое время основными средствами этой группы были барбитураты (снотворные с наркотическим действием).

1. Производные барбитуровой кислоты



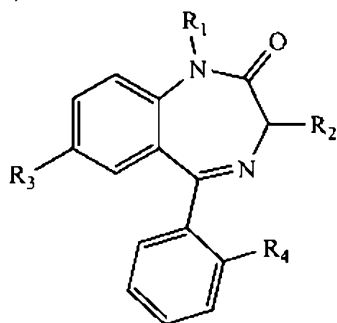
В настоящее время сфера их применения существенно ограничена, так как, во-первых, они имеют узкую терапевтическую широту, что может привести к передозировке и возникновению токсических эффектов, а во-вторых, при длительном приеме барбитуратов возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости.

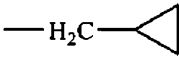
Всего было синтезировано более 2500 барбитуратов. Около 50 препаратов имелось в коммерческой продаже. В настоящее время их чуть более десяти.

	R	R ₁	R ₂
<i>Фенобарбитал</i>	H	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
<i>Амобарбитал</i>	H	C ₂ H ₅ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -
<i>Гексобарбитал</i>	CH ₃ -	CH ₃ -	
<i>Пентобарбитал</i>	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-

2. Производные бензодиазепина, обладая успокаивающим и анксиолитическим действием (снятие страха, тревоги и напряжения), дают хороший снотворный эффект. В отличие от других снотворных средств, они хорошо переносятся больными, меньше изменяют естественный сон, малотоксичны, обладают большей широтой терапевтического действия, при передозировке более безопасны.

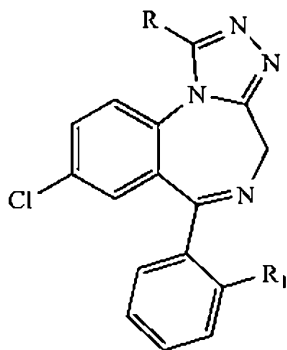
а) 1,4-Бензодиазепины



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
<i>Диазепам</i>	CH ₃	H	Cl	H
<i>Оксазепам</i>	H	OH	Cl	H
<i>Празепам</i>		H	Cl	H
<i>Лоразепам</i>	H	OH	Cl	Cl
<i>Темазепам</i>	CH ₃	OH	Cl	H
<i>Флуразепам</i>	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl	F
<i>Клоназепам</i>	H	H	NO ₂	Cl
<i>Нитразепам</i>	H	H	NO ₂	H
<i>Флунитразепам</i>	CH ₃	H	NO ₂	F

Нитразепам и флунитразепам входят в перечень ЖНВЛП.

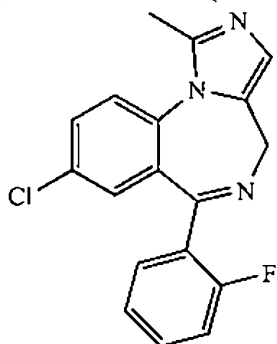
б) Триазолобензодиазепины



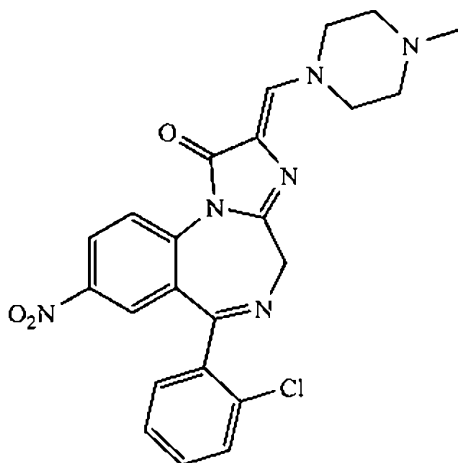
	R	R₁
<i>Алтразолам</i>	CH ₃	H
<i>Триазолам</i>	CH ₃	Cl
<i>Эстазолам</i>	H	H

в) Имидазобензодиазепины

*Мидазолам** — 8-хлор-6-(2-фторфенил)-1-метил-4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин (в виде гидрохлорида или малеата)

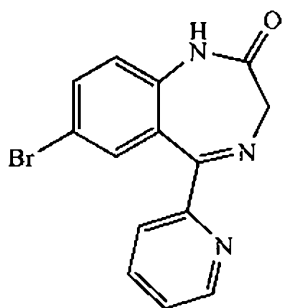


*Лопразолам** — 6-(2-хлорфенил)-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-8-нитро-2,4-дигидро-1*H*-бензо[*f*]имидазо[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1-он

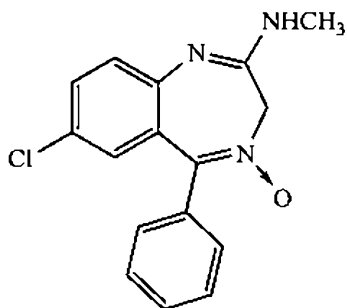


г) Другие представители

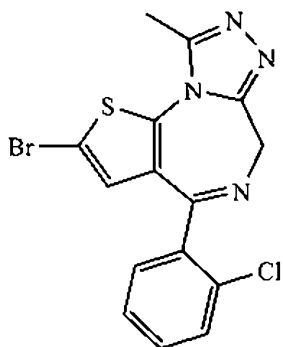
*Бромазепам** — 7-бром-1,3-дигидро-5-(2-пиридинил)-2H-1,4-бензодиазепин-2-он



Хлозепид (хлордiazепоксид)* — 7-хлор-N-метил-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин-2-амино-4-оксид (в виде гидрохлорида)

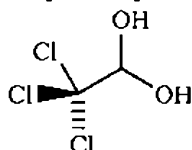


*Бротизолам** — 2-бром-4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин.



3. Производные различных химических групп

Хлоралгидрат — 2,2,2-трихлорэтандиол-1,1

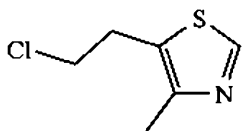


Хлоралгидрат — продукт гидратации хлорала. Впервые получен в 1832 г. Юстусом Либихом при хлорировании этанола.

Хлоралгидрат стал одним из первых синтетических снотворных и седативных средств: его физиологическое действие было описано в 1869 г., благодаря простоте синтеза и дешевизне он использовался в медицинской практике второй половины XIX — первой половины XX вв., после чего был в значительной степени вытеснен другими препаратами.

Вместе с тем, хлоралгидрат до сих пор используется в медицинской практике и входит в список препаратов Всемирной Организации Здравоохранения, использующихся при анестезии.

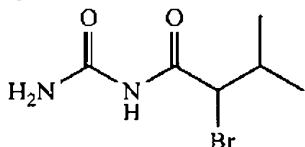
*Клометиазол** — 5-(2-хлорэтил)-4-метилтиазол (и в виде этандисульфоната)



По химической структуре может рассматриваться как часть молекулы тиамин (витамина В₁), но витаминными свойствами не обладает, а оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие.

Применяют при нарушениях сна, эпилептическом статусе, при состояниях острого возбуждения, а также для обезболивания родов. Является эффективным средством лечения абстинентного синдрома при алкоголизме.

*Бромизовал** — N-(аминокарбонил)-2-бром-3-метилбутанамид



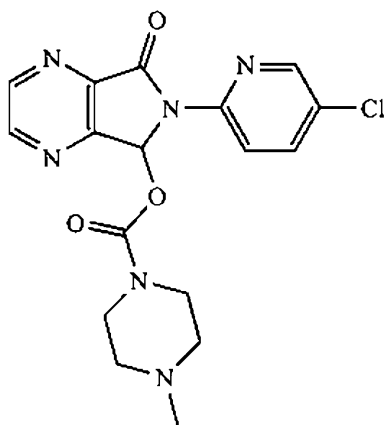
Снотворное средство, оказывает седативное действие. Хорошо переносится.

Применяют при бессоннице, возбуждении, хорее («пляска святого Вита»), синдром, характеризующийся беспорядочными, отрывистыми, нерегулярными движениями, сходными с нормальными мимическими движениями и жестами, но различные с ними по амплитуде и интенсивности, то есть более вычурные и гротескные, часто напоминающие танец), коклюше.

Новым поколением снотворных средств, или гипнотиков, считаются *Z-препараты*. Такое название они получили из-за того, что все начинаются на букву «З»: зопиклон, золпидем, залеплон.

На этом сходство заканчивается. Они имеют разное химическое строение и отличный друг от друга механизм действия.

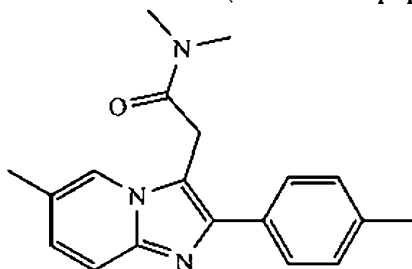
*Зопиклон** — 6-(5-хлор-2-пиридинил)-6,7-дигидро-7-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиазин-5-иловый эфир 4-метил-1-пипсразинкарбоновой кислоты



Зопиклон является агонистом бензодиазепиновых рецепторов.

Оказывает снотворное и седативное действие. Применяется при нарушениях сна, в т. ч. при ситуационной, кратковременной и хронической бессоннице; и нарушениях сна при психических расстройствах.

*Золпидем** — N,N,6-триметил-2-(4-метилфенил)имидазоло[1,2-*a*]пиримидин-3-ацетамид (и в виде тартрата)



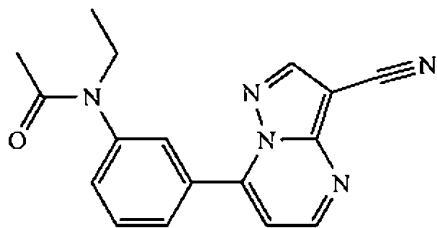
По эффективности является аналогом бензодиазепина, имеет очень короткий период полураспада (около 2 часов) и быстро поглощается организмом.

В настоящее время наиболее распространенное снотворное в США и в Европе, известное за рубежом под множеством различных коммерческих названий.

Входит в список III психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

Зопиклон и золпидем входят в перечень ЖНВЛП.

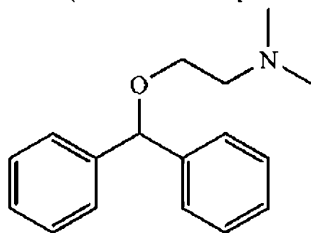
*Залеплон** — N-[3-(3-цианопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)фенил]-N-этилацетамид



Применяется для краткосрочного лечения бессонницы.

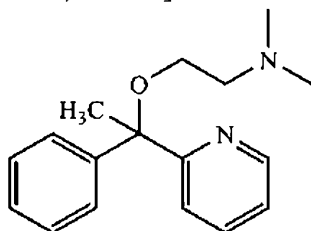
Некоторые антигистаминные средства — димедрол, доксиламин обладают снотворной активностью и могут иногда применяться при бессоннице.

Димедрол (дифенгидрамин*) — 2-(дифенилметокси)-N,N-димети-лэтанамин (и в виде гидрохлорида)



Доксиламин* —

N,N-диметил-2-[1-фенил-1-(2-пиридинил)этокси]этанамин



Основы технологии получения производных **барбитуровой кислоты** и **бензодиазепина** см. разделы «Средства для наркоза», «Противоэпилептические» и «Анксиолитики», а также [1], главы 8 и 9.

Синтез бромизвала

Химическая схема получения бромизвала включает ацилирование мочевины бромангидридом α -бромизовалериановой кислоты («дибромидом») (по механизму S_NAE) в среде органических растворителей, например, в метиленхлориде или бензоле, при нагревании по схеме:



К суспензии мочевины в растворителе (например, хлористом метиле) приливают «дибромид» при температуре 40—50 °С. Избыток мочевины связывает выделяющийся бромоводород с образованием соли.

После отгонки растворителя остаток разбавляют теплой водой и отфильтровывают, промывают 10 % раствором кальцинированной соды, водой и изопропиловым спиртом (ИПС). Технический бромизовал перекристаллизовывают из 88 % ИПС или маточника, полученного в предыдущей серии. Выход на «дибромид» около 65 %. Синтез «дибромид» см. раздел «Седативные средства».

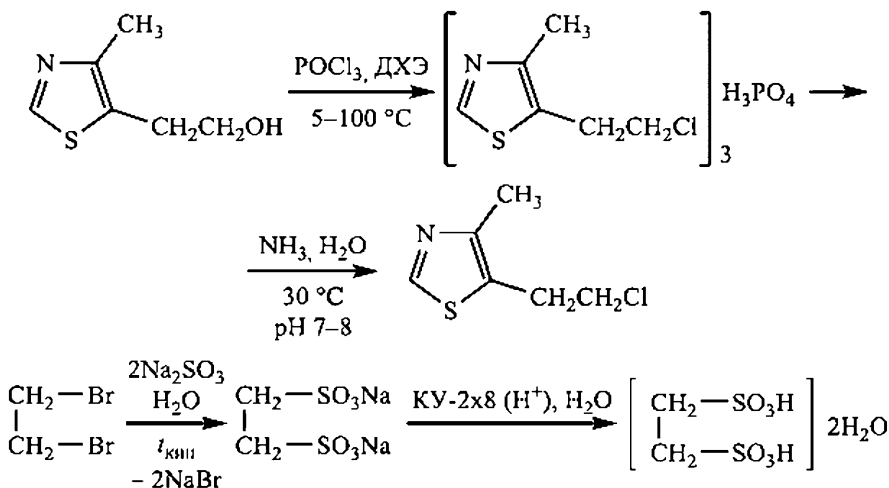
Вопросы:

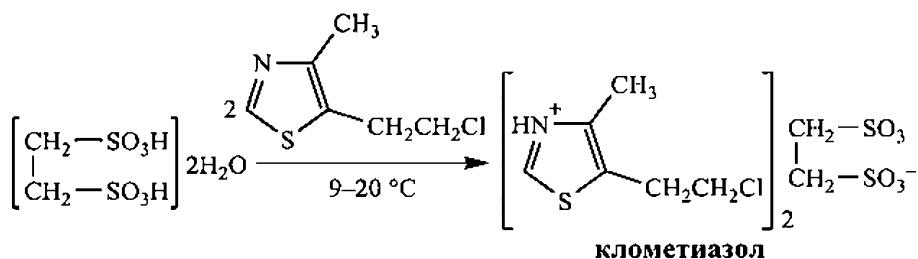
1. С какой целью остаток после отгонки растворителя, разбавления водой и фильтрации промывают 10 % раствором кальцинированной соды, водой и изопропиловым спиртом?

2. Приведите схему ацилирования мочевины по механизму S_NAE «присоединение-отщепление». Может ли в этом случае реализоваться механизм S_N1 ?

Синтез клометиазола

Химическая схема синтеза:



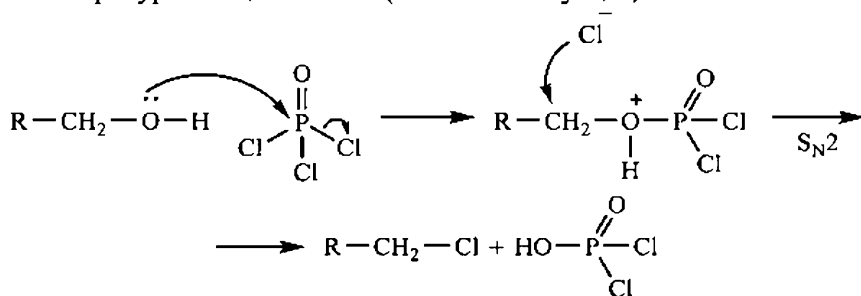


Химическая схема включает:

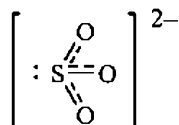
1. Замену спиртового гидроксила в 4-метил-(2-гидроксиэтил)тиазоле на хлор.
2. Замещение галогенов в 1,2-дибромэтано на сульфогруппу.
3. Нейтрализацию 1,2-этанedisульфокислоты 4-метил-(2-хлорэтил)тиазолом.

Практическая реализация разработанной химической схемы получения гемитиамина облегчается доступностью исходного сырья — 4-метил-(2-гидроксиэтил)тиазола (промежуточного продукта промышленного производства витамина В₁) и 1,2-дибромэтана или даже 1,2-дихлорэтана.

Замену спиртового гидроксила в 4-метил-(2-гидроксиэтил)тиазоле на хлор осуществляют хлорокисью фосфора в среде дихлорэтана при температуре от 5 до 100 °С (по механизму S_N2):



Замещение галогена на сульфогруппу проводят кипячением 1,2-дибромэтана с водным раствором сульфита натрия с последующим выделением кислоты из соли с помощью ионообменной смолы КУ-2-8(Н). Нуклеофильное замещение галогена идет по механизму S_N2. Сульфит натрия является источником активного нуклеофила — сульфит-иона SO₃²⁻, который имеет неподеленную электронную пару на атоме серы:



Нейтрализацию 1,2-этандисульфокислоты 4-метил-(2-хлорэтил)тиазолом ведут в безводном ИПС при 9—20 °С.

Технология получения гемитиамина:

К смеси хлорокиси фосфора (POCl_3) и 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) постепенно добавляют 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазол («окситиазол») при температуре от 5 до 20 °С с последующим нагреванием и выдержкой при 100 °С. Массу охлаждают до 20 °С, разлагают избыток хлорокиси фосфора водой при 20—30 °С, отстаивают и отделяют верхний водный слой — раствор фосфатов 4-метил-(2-хлорэтил)тиазолия («хлортиазола»). Дихлорэтановый слой дополнительно экстрагируют водой, и водный раствор присоединяют к основному, а ДХЭ направляют на регенерацию.

Водный раствор «хлортиазола» нейтрализуют до рН 7—8 25 % раствором аммиака при температуре не выше 30 °С, отстаивают и отделяют нижний органический слой «хлортиазола». Водный слой дополнительно дважды экстрагируют ДХЭ. Объединенный раствор «хлортиазола» в ДХЭ сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют от осушителя и направляют на отгонку ДХЭ под вакуумом при температуре не выше 65—70 °С. Остаток подвергают фракционированной вакуум-перегонке, собирая основную фракцию с температурой кипения 94—98 °С при остаточном давлении около 0,4 кПа.

Выход продукта с содержанием 2—4 % «окситиазола» составляет 85—87 %.

Параллельно получают 1,2-этандисульфокислоту по реакции Штреккера. Смесь насыщенного водного раствора сульфита натрия и 1,2-дибромэтана кипятят несколько часов, частично упаривают и остаток кристаллизуют при охлаждении до 0 °С.

Технический 1,2-этандисульфонат натрия с примесями сульфита и бромида натрия отфильтровывают, промывают охлажденной водой, а водный маточник используют на следующей серии при проведении реакции Штреккера. Продукт перекристаллизовывают из дистиллированной воды с осветлением активированным углем, получая очищенный этандисульфонат натрия (содержание не менее 90 %).

Дигидрат 1,2-этандисульфокислоты получают методом ионного обмена, пропуская водный раствор ее соли через колонну с сульфокатионитом КУ-2×8 в H^+ -форме, затем колонну промывают очищенной водой. Процесс контролируют по величине рН в элюате (рН не более 5,0). Объединенный элюат упаривают в вакууме (при 80 °С) досуха с последующей азеотропной подсушкой путем добавления и отгонки изопропилового спирта (ИПС).

Сухой остаток растворяют при кипении в абс. ИПС, фильтруют на друк-фильтре от нерастворимых примесей. Затем, после определения содержания 1,2-этандисульфокислоты-дигидрата (титрованием раствором едкого натра), которое должно быть 20—25 %, полученный раствор в ИПС передают на получение гемитиамина.

Нейтрализацию 1,2-этандисульфокислоты 4-метил-(2-хлорэтил)тиазолом ведут постепенным добавлением «хлортиазола» к раствору кислоты в абс. ИПС при 9—20 °С. Затем технический продукт кристаллизуют при 2—4 °С, отфильтровывают и промывают охлажденным ИПС.

Фармакопейный гемитиамин получают перекристаллизацией из абс. ИПС. Выход составляет до 70—72 %, считая на «окситиазол», или до 79—82,6 %, считая на 1,2-этандисульфонат натрия.

Разработан оригинальный способ получения 1,2-этандисульфокислоты из доступного и дешевого 1,2-дихлорэтана с применением метода межфазного катализа (катализатор — цетилпиридиний-хлорид), что в значительной степени упрощает технологию, делая ее экономичнее и снимая проблему утилизации отходов бромида натрия.

Вопросы:

1. Чем отличаются схемы механизмов S_N2 при замене гидроксила и брома на нуклеофил?

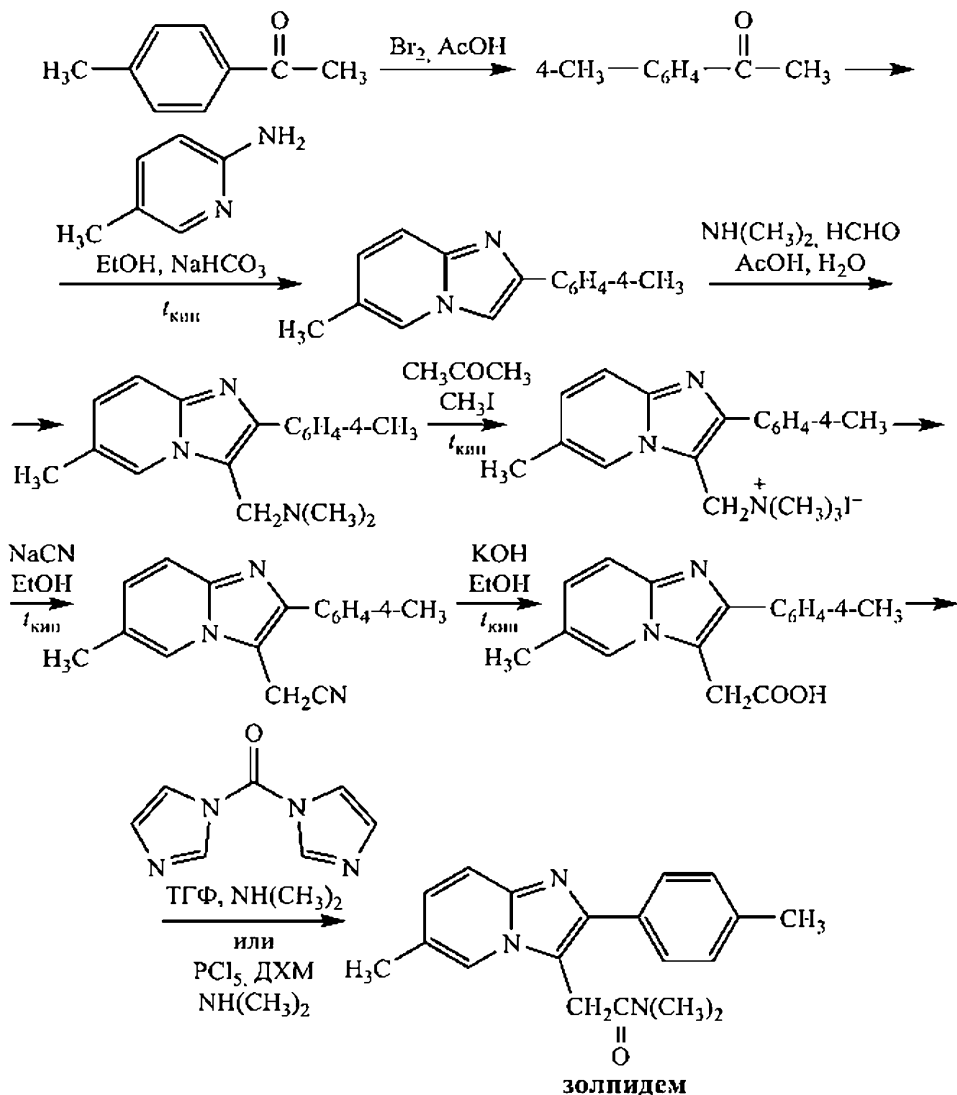
2. Объясните температурный режим реакции спирта с хлорокисью фосфора. Почему для разрушения соли «хлортиазола» используют раствор аммиака?

3. На чем основан процесс разделения смеси 1,2-этандисульфоната натрия, сульфита и бромида натрия при перекристаллизации из воды? На каких стадиях перекристаллизации выделяются эти вещества?

4. Объясните температурный режим процесса нейтрализации 1,2-этандисульфокислоты. От каких возможных примесей очищают фармакопейный гемитиамин перекристаллизацией из абс. ИПС?

Синтез золпидема

Химическая схема синтеза:

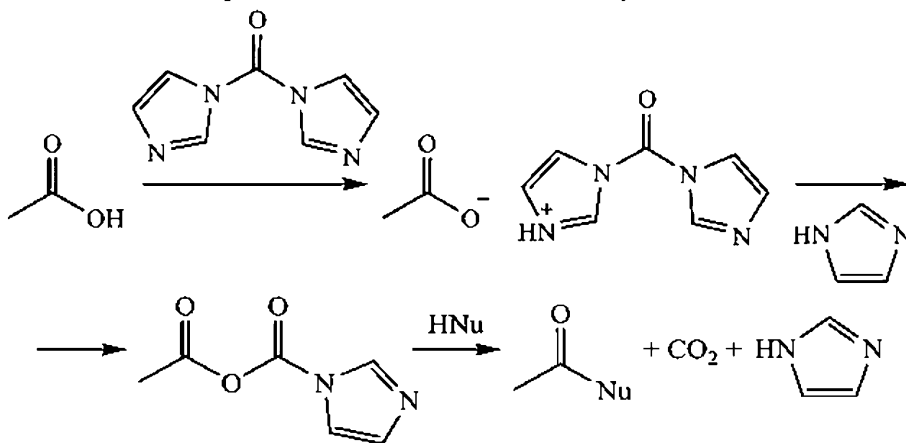


Синтез золпидема включает bromирование 4-метилацетофенона с последующей конденсацией бромпроизводного с 2-амино-5-метилпиридином с получением имидазопиридинового производного, которое вводят в реакцию Манниха с получением N,N-диметиламиноимидазопиридинового производного. Полученное производное далее обрабатывают метилиодидом с получением четвертичной соли и переводят в цианопроизводное взаимодействием с цианидом натрия, проводя нуклеофильную замену триметиламиногруппы на нитрильную.

Цианогруппу гидролизуют в щелочной среде и завершают синтез золпидема амидированием карбоксильной группы диметиламином в присутствии карбонилдиимидазола.

Карбонилдиимидазол — органическое соединение, диимидазолид угольной кислоты. В органическом синтезе применяется как реагент для активации карбоксильных групп в реакциях ацилирования.

Он легко переводит кислоты в соответствующие имидазолиды



которые под действием аминов или спиртов превращаются в амиды или эфиры.

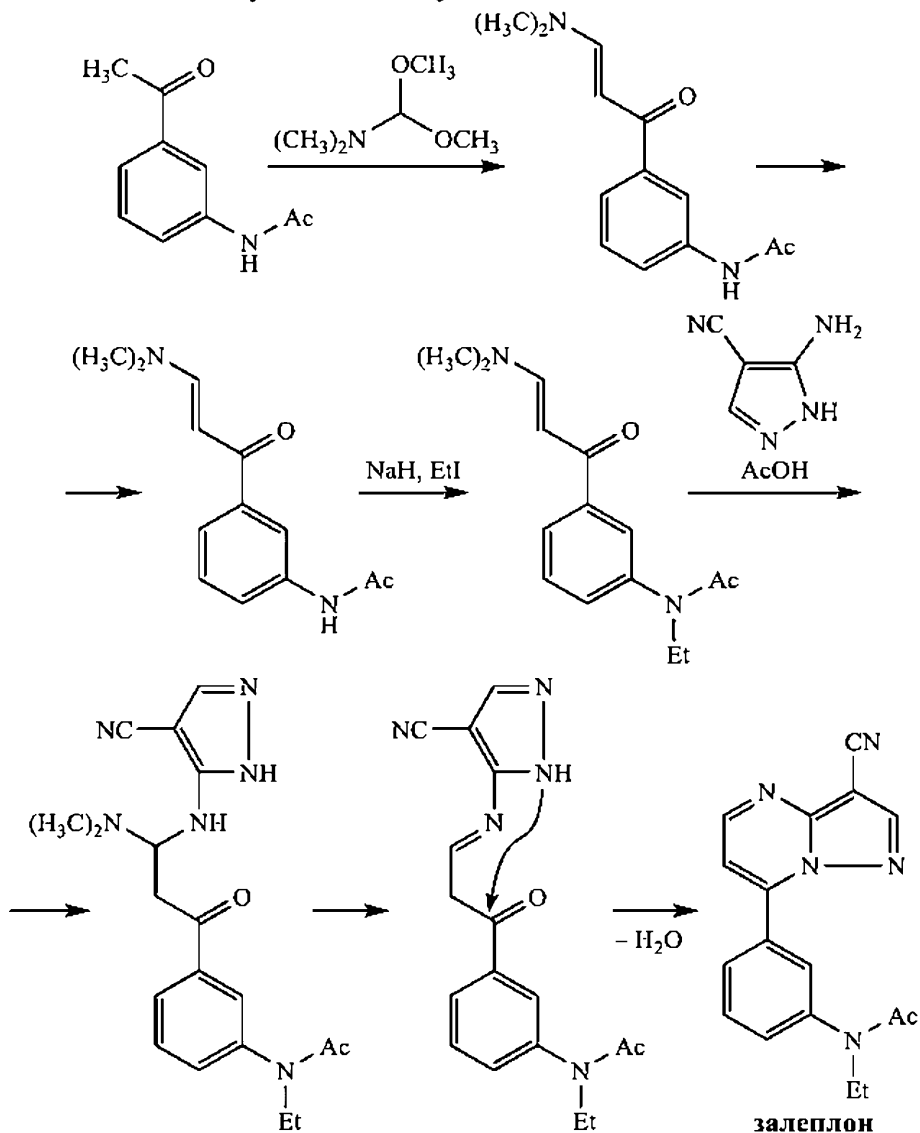
Вопросы:

1. Приведите механизмы реакций: а) bromирования 4-метилацетофенона bromом в уксусной кислоте; б) полученного бромпроизводного с 2-амино-5-метилпиридином и последующей циклизации (роль соды); в) 6-метил-2-(*n*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридина с метиламином и формальдегидом в среде уксусной кислоты; г) замены триметиламиногруппы на нитрильную группу (зачем диметиламиногруппу предварительно метилируют метилиодидом?); д) гидролиза нитрильной группы в этанольном растворе гидроксида калия (как выделяют продукт реакции?); е) 2-(6-метил-2-(*n*-толил)имидазол[1,2-*a*]пиридин-3-ил)уксусной

кислоты диметиламином в присутствии карбонилдиимдазола (роль карбонилдиимдазола).

Синтез залеплона

Залеплон получают по следующей схеме:



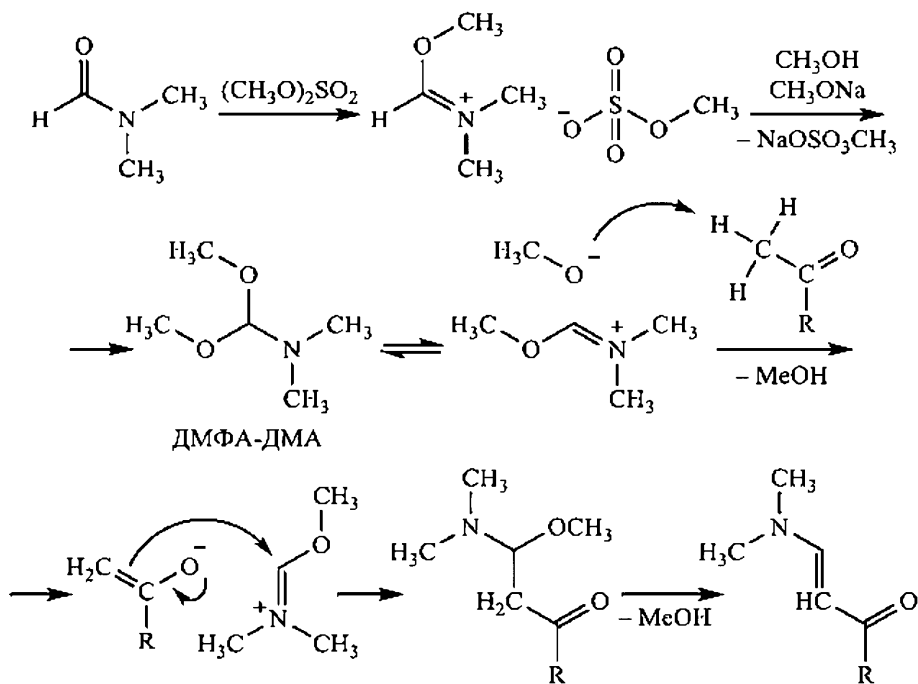
Сначала проводят конденсацию N-(3-ацетилфенил)ацетамида с диметилацеталь диметилформаида, которая используется для получения диметиламиноакролеинового фрагмента.

Далее N-алкилируют ацетамидный фрагмент этилиодидом в присутствии гидрида натрия, который способствует отрыву протона от атома азота, повышая тем самым его нуклеофильность.

При конденсации полученного соединения с 4-циано-5-аминопирозолом в среде уксусной кислоты идет самопроизвольное отщепление диметиламина с замыканием двойной связи и циклизация продукта с образованием залсплона.

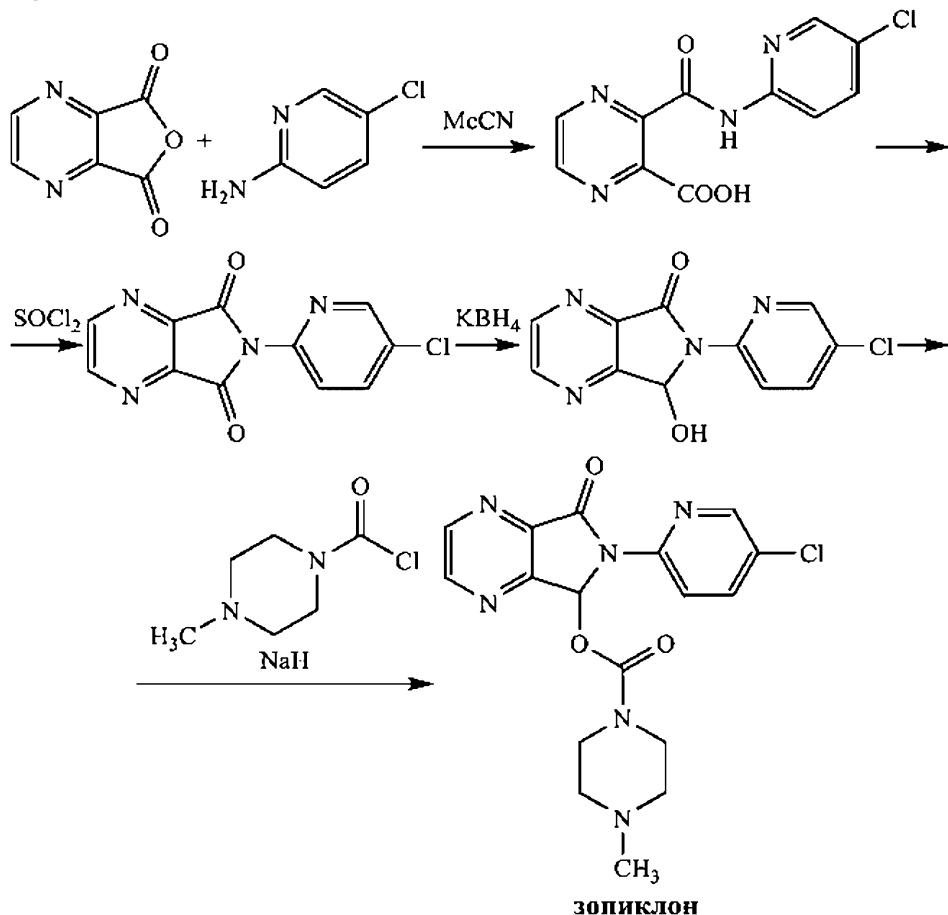
Диметилацеталь диметилформаида (ДМФА-ДМА) получают последовательной обработкой диметилформаида диметилсульфатом и метанольным раствором метилата натрия.

ДМФА-ДМА является очень неустойчивым соединением и легко отщепляет метоксигруппу, которая, отрывая протон от метильной группы кетона, выполняет функцию катализатора дальнейших реакций присоединения образовавшегося енолята и последующего отщепления метанола с замыканием двойной связи.



Синтез зопиклона

Исходным сырьем для синтеза зопиклона являются ангидрид 2,3-пиридазиндикарбоновой кислоты и 2-амино-5-хлорпиридин, которые в среде ацетонитрила образуют монозамещенный амид 2,3-пиридазиндикарбоновой кислоты.



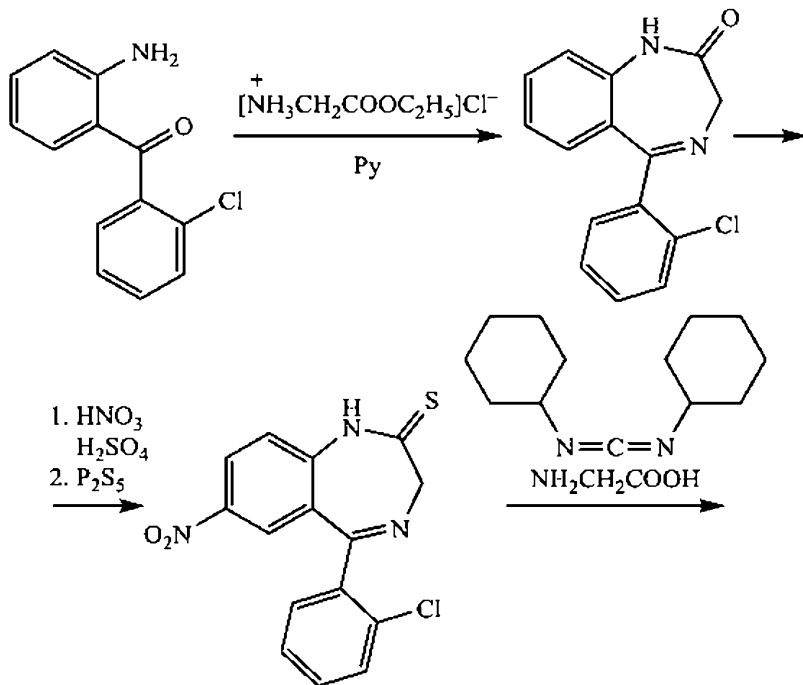
Полученное соединение в присутствии тионилхлорида циклизуется в замещенный имид и восстанавливают карбонильную группу боргидридом калия до гидроксильной. Затем гидроксильную группу активируют гидридом натрия и O-ацилируют 4-метилпиперазин-1-карбонилхлоридом.

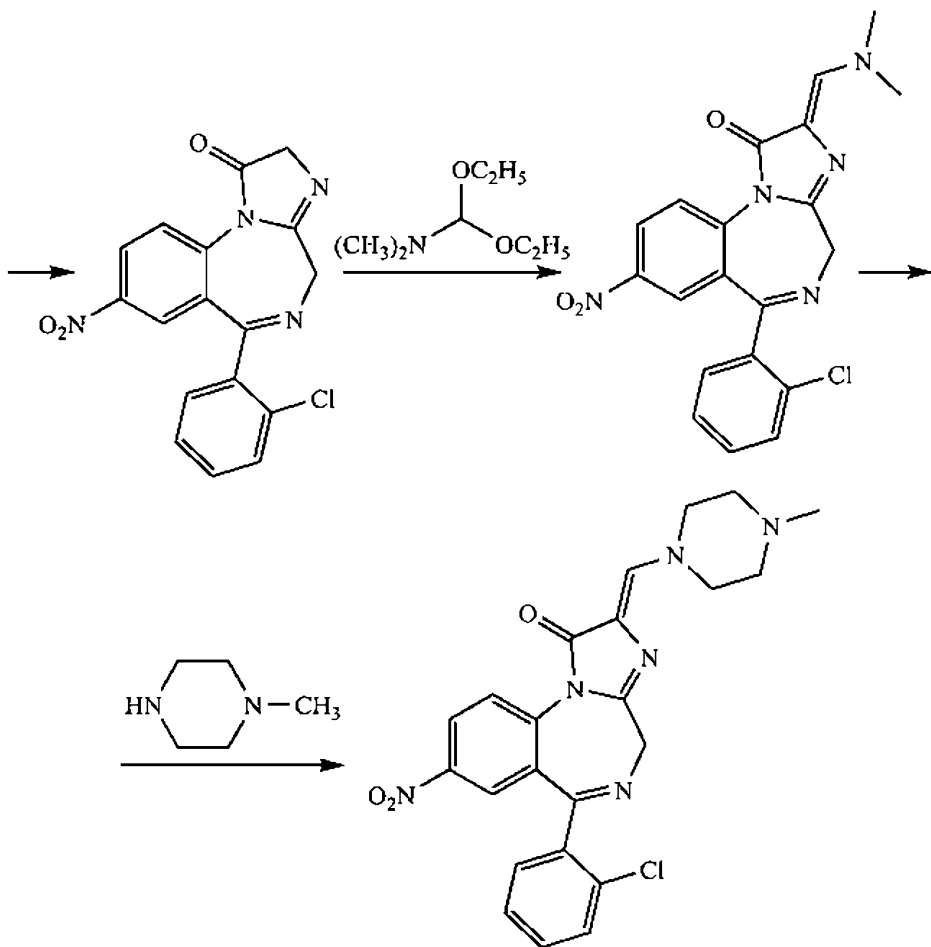
Вопросы:

1. Почему имид 2,3-пиридазиндикарбоновой кислоты образуется значительно сложнее, чем фталимид, а гидроксил значительно сложнее ацилируется, чем спирты?

Синтез лопразолама

Лопразолам получают по следующей схеме:





лопразолам

2-Амино-2'-хлорбензофенон обрабатывают этиловым эфиром аминокислоты в присутствии пиридина с образованием производного 1,4-бензодиазепина. Далее полученное соединение нитруют серно-азотной смесью в положение 7 и, используя пятисернистый фосфор, кислород в карбонильной группе замещают на атом серы.

При последующей обработке полученного продукта аминокислотой проходят нуклеофильная замена атома серы на азотистую группу (механизм $\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$) и N-ацилирование в присутствии дициклогексилкарбодиимида, что приводит к образованию имидазольного цикла.

Дициклогексилкарбодиимид повышает ацилирующую активность карбоксильной группы (образуется смешанный ангидрид) и способствует отщеплению воды за счет образования более хорошо уходящей группы.

Затем синтезированное производное 1,4-бенздиазепина обрабатывают диэтилацеталем диметилформамида (механизм см. синтез залеплона), замещают диметиламиногруппу на остаток N-метилпиперазина и получают искомый лопразолам. При добавлении N-метилпиперазина, вероятно, идет его присоединение по двойной связи с последующим отщеплением диметиламина.

Вопросы:

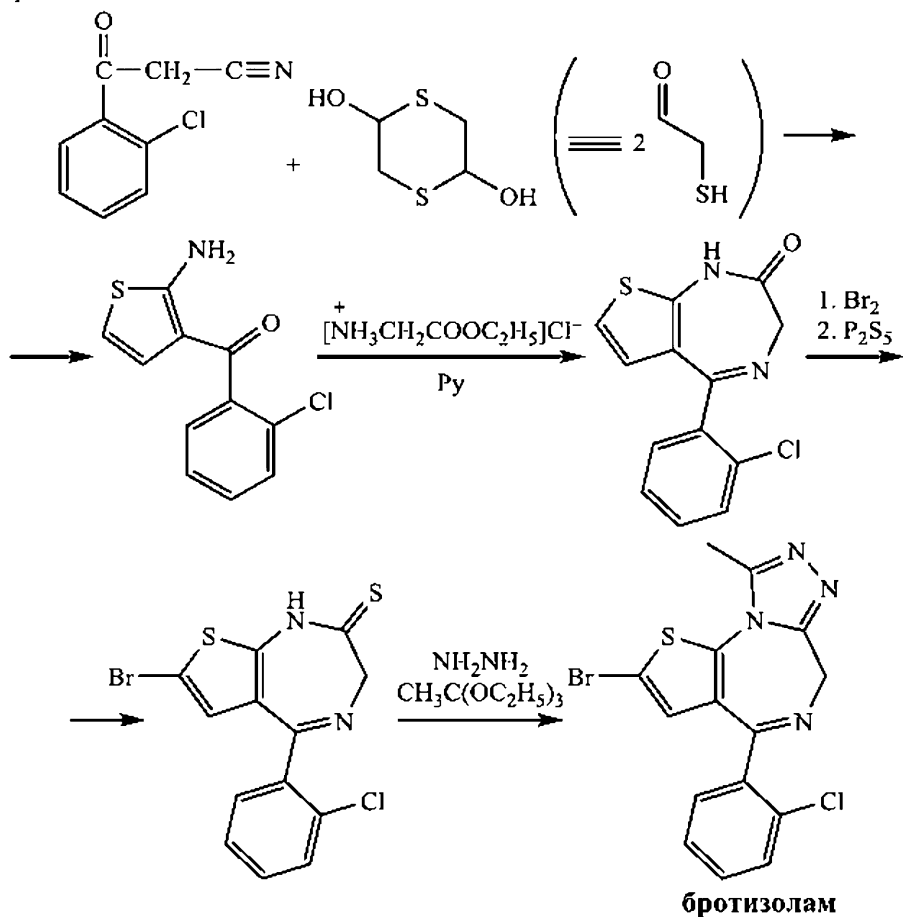
1. Приведите механизм реакции 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[1,4]дiazepин-2-она с серно-азотной нитрующей смесью и пятисернистым фосфором. С помощью граничных структур объясните, как взаимодействуют электронные облака заместителя и арена в исходной молекуле и направление реакции нитрования.

2. Приведите механизм реакций полученного выше полупродукта с аминоксусной кислотой. Роль дициклогексилкарбодиимида.

3. Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с диэтилацеталем диметилформамида.

Синтез бротизолама

Бротизолам получают конденсацией 2-хлорбензоилацетонитрила с 2,5-дигидрокси-1,4-дитианом. Дигидроксидитиан является димером 2-меркаптоацетальдегида.



Реакция начинается с присоединения тиольной группы по тройной связи нитрильной группы. Последующая внутримолекулярная альдольная конденсация с отщеплением воды приводит к замыканию тиофенового цикла.

Взаимодействие производного тиофена с этиловым эфиром аминоксусной кислоты в присутствии пиридина приводит к образованию 5-(2-хлорфенил)-1,4-тиофендиазепинового цикла. Полученное соедине-

ние бромруют бромом (реакция идет по наиболее реакционноспособному тиофеновому кольцу) и обрабатывают пятисернистым фосфором для замены кислорода на атом серы.

Бротизолам получают обработкой полученного соединения сначала гидразингидратом, а затем триэтилортоацетатом. Сначала происходит замена тиольной группы на остаток гидразина, а затем циклизация под действием триэтилортоацетата.

Механизм последней стадии похож на механизм реакции с диметилацеталем диметилформамида (см. синтез залеплона).

Вопросы:

1. Приведите механизм реакции 2-хлорбензоилацетонитрила с 2,5-дигидрокси-1,4-дитианом.

2. Приведите механизмы реакций 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2H-тиено[2,3-*e*][1,4]дiazепин-2-она с бромом и пятисернистым фосфором. Почему бромирование идет в тиофеновое кольцо, а не бензольное? С помощью граничных структур объясните направление реакции бромирования.

3. Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с гидразингидратом и триэтилортоацетатом.

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Седативные средства (от лат. *Sedatio* — успокоение) оказывают общее успокаивающее действие на ЦНС. Седативный (успокаивающий) эффект проявляется в снижении реакции на различные внешние раздражители и некотором уменьшении дневной активности.

Препараты этой группы регулируют функции ЦНС, усиливая процессы торможения или понижая процессы возбуждения. Как правило, они облегчают наступление и углубляют естественный сон, усиливают действие снотворных, анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС.

К седативным средствам относятся препараты брома — *натрия бромид* и *калия бромид*, препараты, изготовленные из лекарственных растений (*валерианы*, *пустырника*, *пассифлоры*, *пиона* и др.), а также имеются комбинированные препараты (*Валидол*, *Валокордин* и др.), которые содержат различные успокаивающие вещества. Ранее в качестве седативного средства применялся *магния сульфат*.

Бромиды начали применяться в медицине еще в XIX веке. Действующим компонентом натрия и калия бромидов является анион

брома. Органические соединения брома не обладают седативным влиянием. Влияние солей брома на высшую нервную деятельность было детально изучено И.П. Павловым и его учениками. Установлена зависимость величины терапевтических доз бромидов от типа нервной деятельности.

Следует учитывать, что соли брома медленно выводятся из организма (концентрация снижается наполовину примерно через 12 дней). Они накапливаются в организме и могут стать причиной хронического отравления.

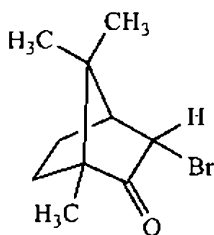
Действие средств растительного происхождения обусловлено входящими в их состав эфирными маслами, алкалоидами и др.

Препараты валерианы содержат эфирное масло, состоящее из сложных эфиров (в т. ч. спирта борнеола и изовалериановой кислоты), борнеол, органические кислоты (в т. ч. валериановую), а также некоторые алкалоиды (валерин и хатинин), дубильные вещества, сахара и др. Валериана оказывает умеренное успокаивающее действие, усиливает действие снотворных средств, обладает также спазмолитическими свойствами.

Основными биологически активными веществами, входящими в состав **препаратов пустырника**, являются флавоноловые гликозиды, эфирные масла, малотоксичные алкалоиды, сапонины, дубильные вещества.

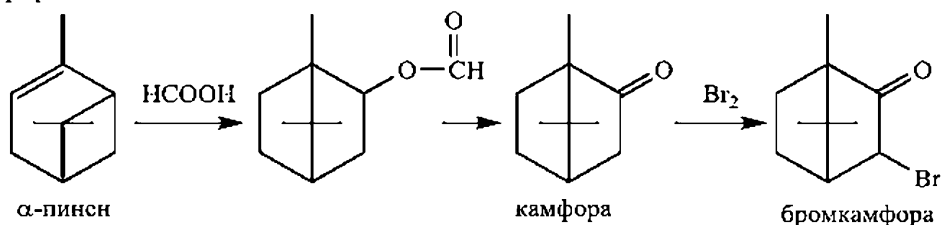
Несмотря на наличие современных транквилизаторов, седативные средства продолжают широко применяться в медицинской практике. По сравнению с другими, они (особенно растительного происхождения), оказывая менее выраженный успокаивающий эффект, хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных явлений.

Бромкамфора — 3-бром-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

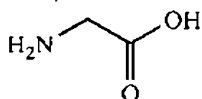


Бромкамфора — синтетический препарат. Помимо седативного действия, благоприятно влияет на функции сердечно-сосудистой системы.

Камфора относится к производным бициклопептана. Природную (+)-камфору получают из камфорного дерева (Китай, Япония) перегонкой с паром. Рацемическую камфору синтезируют из α -пинена через формиат.

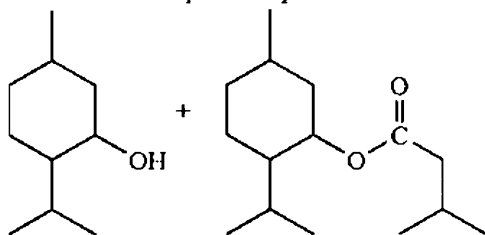


Глицин — аминокислота (аминоэтановая кислота)



Аминокислота названа «глицин» из-за сладковатого вкуса. Применяется в медицине также в качестве ноотропного лекарственного средства.

Левоментола раствор в ментилизовалерате

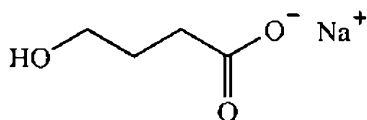


Выпускается под названием *Валидол*.

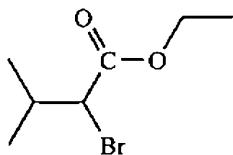
Валидол — 25 % раствор ментола в ментилом эфире изовалериановой кислоты.

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

Натрия оксипутират — натриевая соль 4-гидроксимасляной кислоты



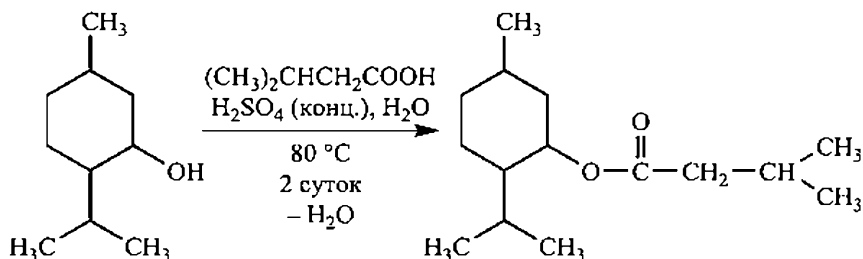
Этилбромизовалерианат — этил 2-бром-3-метилбутират



Этилбромизовалерианат является седативным и спазмолитическим средством, действующим подобно экстракту валерианы, в больших дозах оказывает также легкое снотворное действие. Он входит в состав многих лекарственных средств, таких как *Валокордин*, *Валосердин*, *Корвалол* и др.

Синтез валидола (см. также [1], стр. 24)

Химическая схема синтеза валидола:



Валидол получают прямой этерификацией изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии серной кислоты при нагревании до 80 °С (механизм реакции этерификации S_NAE). Выход фармакопейного валидола составляет до 93 % от теории на ментол.

Синтез *l*-ментола см. раздел «Синтез ментола».

Технология получения валидола: см. [1], стр. 24.

Вопросы:

1. Напишите схему механизма этерификации. Какую роль выполняет серная кислота?
2. Почему при этерификации в реакционную массу загружают воду и реакцию ведут в атмосфере азота? Зачем после завершения реакции и отделения органического слоя его промывают водой, 4 % раствором едкого натра и снова два раза водой, а после перегонки технического эфира в вакууме его также промывают 0,5 % и затем 9 % раствором едкого натра и два раза водой? С какой целью после очистки активированным углем эфир фильтруют через слой безводного сульфата натрия? Почему выход фармакопейного валидола составляет до 93 % от

теории на ментол и 80 %, считая на изовалериановую кислоту? В фармакопейном валидоле допускается не более 18 % примесей; предложите их состав; какая примесь при этом не учитывается в этих процентах?

Синтез этилбромизовалерианата (см. также [1], стр. 66)

Химические схемы синтеза этилбромизовалерианата:

На практике применяются несколько вариантов синтеза этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты:

Схема 1.

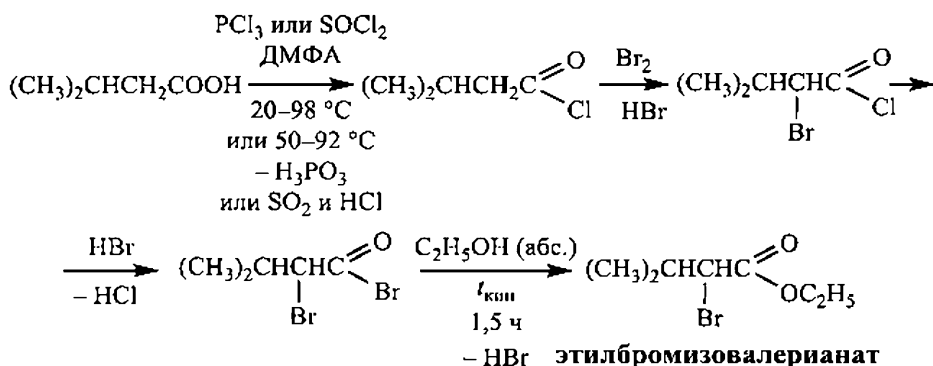
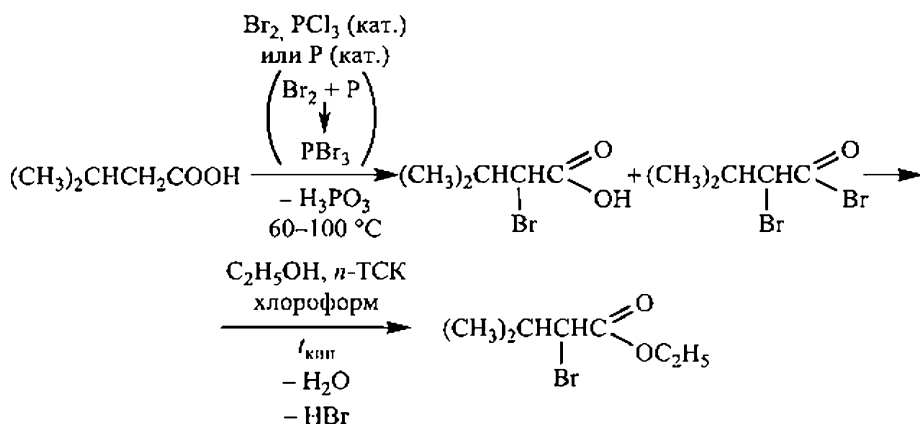


Схема 2.



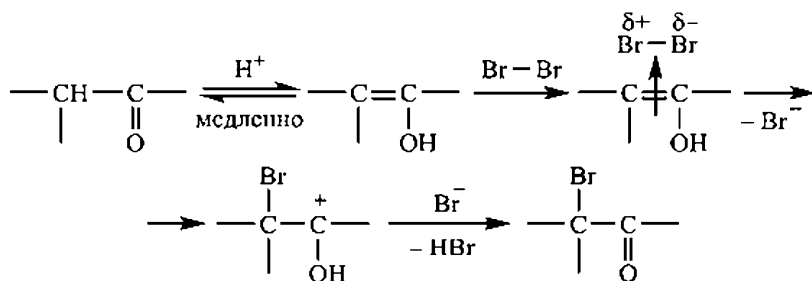
Первая химическая схема включает:

1. Синтез хлорангидрида изовалериановой кислоты.
2. Бромирование и получение «дибромида».
3. Ацилирование этанола.

По первому варианту изовалериановую кислоту предварительно превращают в хлорангидрид в присутствии катализатора — диметилформамида (ДМФА), постепенным добавлением PCl_3 или хлористого тионила. При этом наблюдается рост температуры до $98\text{ }^\circ\text{C}$. Использование хлористого тионила несколько упрощает технологию.

Диметилформаимид является активным катализатором. При его взаимодействии с тионилхлоридом и PCl_3 образуется эффективный реагент — диметилформамидий хлорид, который легче взаимодействует с карбоксильной группой, чем галогениды, и образует при этом более хорошо уходящую группу.

Бромирование хлорангидрида идет по гетеролитическому механизму (S_{E}) через образование енола, электрофильное присоединение брома по π -связи с образованием карбокатиона, отщепление протона и регенерацию $\text{C}=\text{O}$ группы:



Выделяющийся при этом бромоводород нуклеофильно вытесняет хлор, образуя бромангидрид α -бромизовалериановой кислоты («дибромида»). Выход «дибромида» в среднем составляет 86 %.

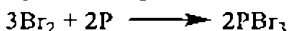
Ацилирование этанола (механизм реакции $\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$) ведут либо постепенным добавлением абсолютированного спирта к «дибромиду», либо добавлением к нему «дибромида» при $72\text{ }^\circ\text{C}$ и последующей выдержкой.

Вторая химическая схема включает:

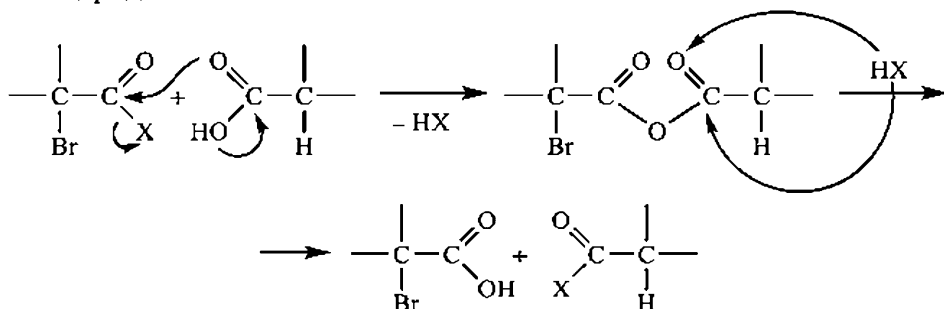
1. Бромирование изовалериановой кислоты.
2. Ацилирование этанола.

Этот вариант более простой, чем приведенный выше. Бромирование кислоты проводят по методу М.Д. Зелинского или его модификации. При этом отпадает необходимость в синтезе хлорангидрида кислоты. В

реакции используют изовалериановую кислоту и бром в присутствии каталитических количеств красного фосфора или хлорида фосфора (III). В первом случае каталитическое количество галогенида фосфора — бромид фосфора (III) — образуется по реакции:



Под влиянием галогенида фосфора (PCl_3 или PBr_3) образуется изовалерилгалогенид, который в условиях реакции енолизуется и взаимодействует с бромом, превращаясь в α -бромизовалерилгалогенид. Далее галогенангидрид α -бромизовалериановой кислоты и изовалериановая кислота, вероятно, через образование промежуточного «смешанного» ангидрида, превращаются в α -бромизовалериановую кислоту и галогенангидрид незамещенной кислоты:



После полного расходования изовалериановой кислоты бромоводород превращает промежуточный α -бромизовалерилхлорид в «дибромид».

Этерификацию продукта бромирования ведут в среде хлороформа в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) с отгонкой реакционной воды в виде тройной азеотропной смеси. В водоотделителе хлороформенный слой отделяют и возвращают в реактор.

Технология производства этилбромизовалерианата: см. [1], стр. 66.

Вопросы:

1. Напишите механизмы реакций: а) замещения хлора в α -бромизовалерилхлориде на бром; б) ацилирования этанола «дибромидом»; в) образования смешанного ангидрида изовалериановой и бромизовалериановой кислоты и объясните, почему из смешанного ангидрида образуется α -бромизовалериановая кислота.

2. Укажите преимущества технологии получения «хлорангидрида» с использованием хлористого тионила по сравнению с применением хлорида фосфора (III).

3. Почему при бромировании «хлорангидрида» строго контролируют слив брома? Почему бромирование «хлорангидрида», полученного с использованием хлорида фосфора (III), ведут дольше и выделять «дибромид» сложнее, чем в случае при использовании тионилхлорида? Почему при бромировании изовалериановой кислоты загружают весь бром, а затем постепенно сливают каталитическое количество PCl_3 ? Является ли PCl_3 катализатором? Почему процесс с использованием PCl_3 более технологичен, чем с применением фосфора? Укажите побочные продукты процесса бромирования по разным схемам.

4. Укажите достоинства и недостатки ацилирования этанола постепенным добавлением абсолютного спирта к «дибромиду» с последующим кипячением 1,5 часа и добавлением к нему «дибромид» при $72\text{ }^\circ\text{C}$ и выдержкой в течение 4-х часов. Зачем продукт ацилирования промывают 2 % раствором едкого натра или раствором бикарбоната натрия, а затем водой. От каких возможных примесей этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты очищают фракционной вакуумной перегонкой.

5. Укажите достоинства и недостатки этерификации «дибромид» в хлороформе в присутствии катализатора и в среде этанола в присутствии серной кислоты. Почему в первом случае применяется теплообменник с рассольным охлаждением, как контролируется завершение реакции и используется спирто-хлороформная смесь?

6. Укажите достоинства и недостатки методов получения этилбромизовалерианата.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэпилептические средства — лекарственные препараты, обладающие способностью предупреждать развитие припадков у больных эпилепсией. Эпилепсия (*epilepsia* — припадок) — хроническое заболевание центральной нервной системы сложного генеза, проявляющееся периодически возникающими судорожными приступами.

Исторически первыми для лечения эпилепсии были использованы бромиды (1853 г.). В течение XIX века, несмотря на малую эффективность даже в больших дозах, бромиды являлись основными средствами терапии этого заболевания.

1. Барбитураты и их производные

Производные барбитуровой кислоты и, прежде всего, фенобарбитал, до недавнего времени были основными в лечении эпилепсии, однако сейчас не относятся к препаратам первого ряда из-за выраженного

успокаивающего (седативного) действия. Тем не менее, данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

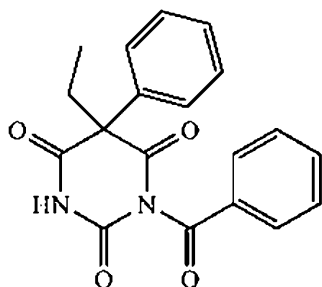
Фенобарбитал* — 5-этил-5-фенил-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)пиримидинтрион



Фенобарбитал является основной составляющей широко распространенных в странах бывшего СССР валокордина и корвалола.

Входит в список III психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

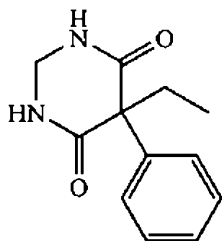
Бензонал (бензобарбитал*) — 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота



Достаточно посмотреть на структуру бензонала, чтобы убедиться, что он легко может трансформироваться в фенобарбитал — для этого должно произойти 1-дебензоилирование — процесс, легко протекающий в водных средах. Действительно, исследование фармакокинетики и метаболизма бензонала показало, что в организме он быстро метаболизируется, высвобождая фенобарбитал, который и оказывает противосудорожный эффект. Таким образом, бензонал является ничем иным, как пролекарством.

Бензонал входит в перечень ЖНВЛП.

Гексамидин (примидон*) — 5-этилдигидро-5-фенил-4,6(1H,5H)-пиримидиндион

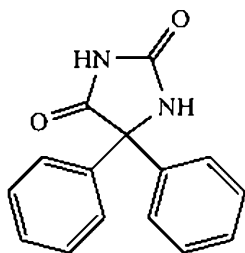


Определенным сходством с фенобарбиталом обладает и гексамидин. Он отличается лишь отсутствием кето-группы во 2 положении кольца. В организме человека частично метаболизируется до фенобарбитала, обладая его некоторыми фармакологическими свойствами. Побочные эффекты при этом наблюдаются чаще, чем у фенобарбитала.

2. Производные гидантоина

Одним из высокоактивных препаратов противосудорожного действия является дифенин — 5,5-дифенил-2,4-имидазолидиндион (в виде натриевой соли). Это производное гидантоина имеет определенное структурное сходство с барбитуратами.

Дифенин (фенитоин*) — 5,5-дифенил-2,4-имидазолидиндион (в виде натриевой соли)

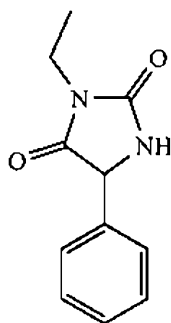


Фенитоин оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта, также используется как антиаритмическое средство и мышечный релаксант.

Эффективность препарата клинически апробирована, фенитоин входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

В готовых лекарственных формах используется смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия (в соотношении 85:15).

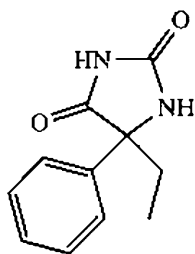
Этоптоин* — 3-этил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион



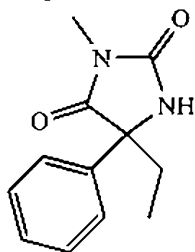
Оказывает противоэпилептический эффект, не вызывая общее угнетение центральной нервной системы.

Этоптоину не присущи побочные эффекты фенитоина, однако он менее эффективен. В сочетании с необходимостью регулярного приема это привело к тому, что этоптоин в данный момент широко не применяется.

Фенилэтилгидантоин — 5-этил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион



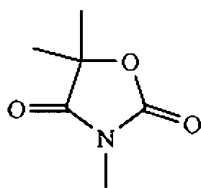
*Мефенптоин** — 5-этил-3-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион



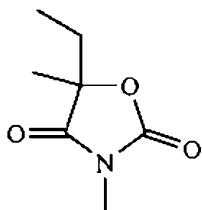
Фенилэтилгидантоин и мефенптоин отличаются от фенитоина тем, что одна фенильная группа замещена на этильную. В нашей стране эти препараты не применяются.

3. Производные оксазолидина

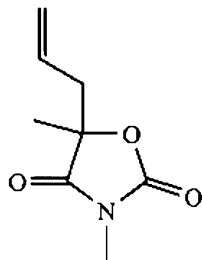
*Триметадион**



*Параметадион**



*Алоксидон**



Триметадион (торговая марка "Триметин") — 3,5,5-триметил-2,4-оксазолидиндион.

Противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных оксазолидина.

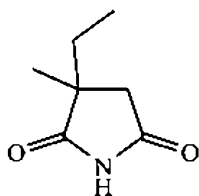
Эффективен при малых формах эпилепсии, однако из-за его токсичности применяется только в трудноизлечимых случаях, при устойчивости к терапии другими препаратами.

Имеются сведения о возможности тератогенного действия препарата. В связи с побочными эффектами и появлением новых, более эффективных препаратов триметин в настоящее время имеет ограниченное применение.

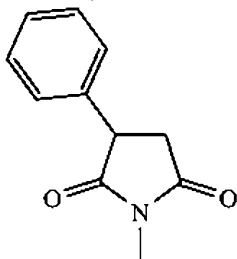
4. Производные сукцинимиды

Некоторое сходство с гидантоинами имеется в структуре производных сукцинимиды, которые угнетают моторные центры коры большого головного мозга и повышают судорожный порог.

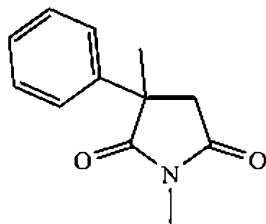
*Этосуксимид**



*Фенсуксимид**



*Метсуксимид**

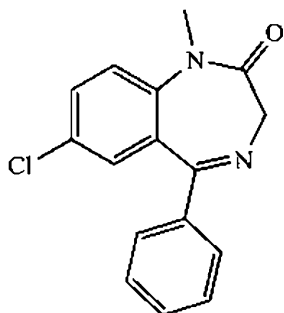


Противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных сукцинимиды — этосуксимид (3-этил-3-метил-2,5-пирролидиндион) — особенно эффективно при лечении абсансов (малых припадков), не сопровождающихся другими типами припадков.

Этосуксимид входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень ЖНВЛП.

5. Производные бензодиазепина

Сибазон (дiazepam*) — 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепин-2-он



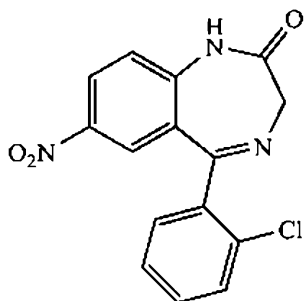
Диазепам обладает седативным, снотворным, прогнотрвожным, противосудорожным, миорелаксирующим (расслабляет мышцы) действием.

Прием диазепама длительное время может привести к зависимости от препарата.

Диазепам входит в составленный ВОЗ список необходимых лекарств, определяющий минимальный набор лекарств, необходимых в системе здравоохранения.

С 1 августа 2013 года диазепам внесен в Список III психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен.

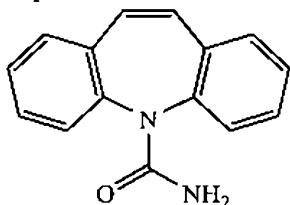
Клоназепам* — 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-7-нитро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он



Клоназепам входит в перечень ЖНВЛП и в список III психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

6. Производные карбоамида

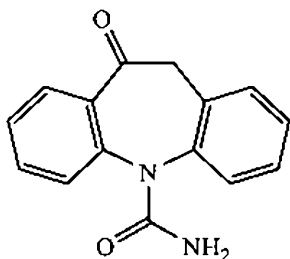
*Карбамазепин** — 5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид



В основном используется в качестве противосудорожного препарата при больших судорожных припадках. В умеренной степени оказывает нормотимическое действие.

Карбамазепин входит в перечень ЖНВЛП.

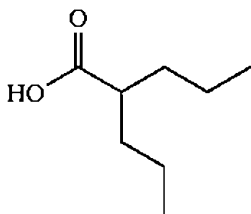
Окскарбазепин — 10,11-дигидро-10-оксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид



От карбамазепина структурно отличается наличием дополнительного атома кислорода у бензилкарбоксамидной группы. Данное отличие уменьшает воздействие метаболитов препарата на печень, а также предотвращает тяжелые формы анемии, иногда связанные с приемом карбамазепина. Не считая уменьшения количества побочных эффектов, в остальном препарат фармакологически аналогичен карбамазепину.

7. Производные жирных кислот

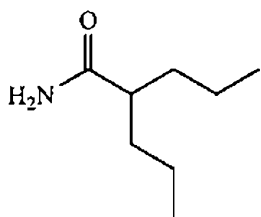
*Вальпроевая кислота** — 2-пропилвалериановая кислота



Вальпроевая кислота в основном используется как противоэпилептический препарат, а также для лечения биполярного расстройства и предотвращения мигрени.

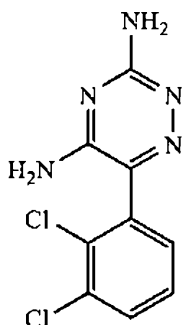
Вальпроевая кислота входит в перечень ЖНВЛП.

Вальпроамид — 2-пропилпентанамид



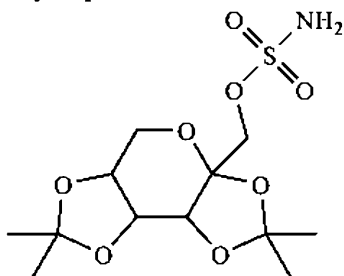
8. Представители других химических групп

*Ламотриджин** — 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин



Ламотриджин — противоэпилептическое лекарственное средство, применяемое при лечении эпилепсии и биполярных расстройств; обладает также нормотимической активностью. Входит в перечень ЖВНЛП.

*Топирамат** — 2,3:4,5-ди-О-изопропилиден-β-D-фруктопиранозы сульфамат



Топирамат — противоэпилептический препарат необычной структуры, является производным фруктозы.

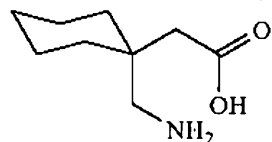
Также проводятся исследования по его применению при посттравматическом стрессе, алкоголизме, переедании, головных болях различного происхождения и нейропатии.

Входит в перечень ЖНВЛП.

Food and Drug Administration (FDA — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) одобрила использование

топирамата для профилактики мигрени, а также для применения в сочетании с фентермином для снижения веса.

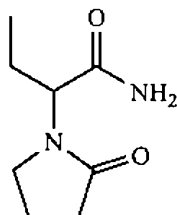
*Габапентин** — 1-(аминометил)циклогексануксусная кислота



Габапентин (нейронтин) — лекарственное средство, антиконвульсант (противоэпилептический препарат), использующийся для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли.

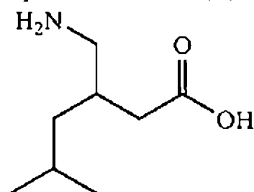
По строению сходен с ГАМК (англ. GABA), однако механизм его действия не связан с прямым воздействием на ГАМК-рецепторы и выяснен не полностью.

Леветирацетам — (αS)-α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид



Леветирацетам является производным пирацетама.

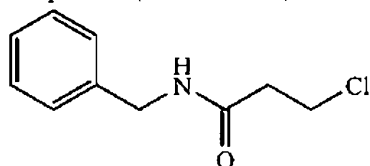
Прегабалин — (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота



Прегабалин (торговые названия «Лирика», «Габана», «Альгерика», «Неогабин», «Линбаг») — противоэпилептическое средство, производное гамма-аминомасляной кислоты.

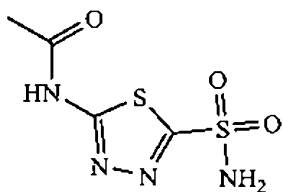
Применяется при нейропатических болях и тревожном расстройстве. Обладает анксиолитическим (противотревожным) эффектом.

Хлоракон (бекламид)* — 3-хлор-N-(фенилметил)пропанамид



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

*Ацетазоламид** — N-[5-(аминосульфонил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид



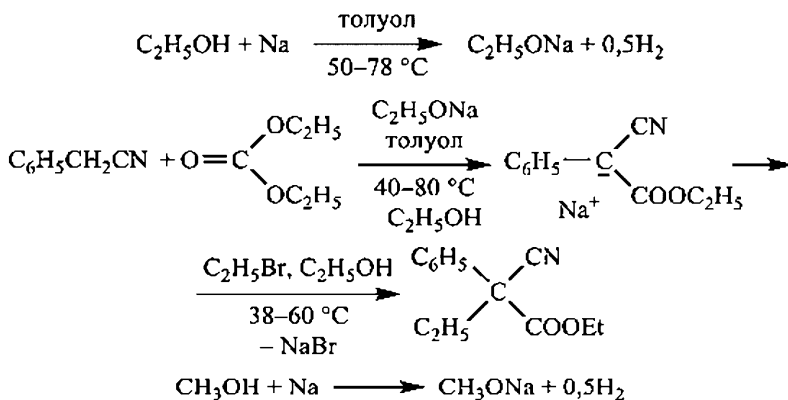
Ацетазоламид — диуретик (мочегонное средство).

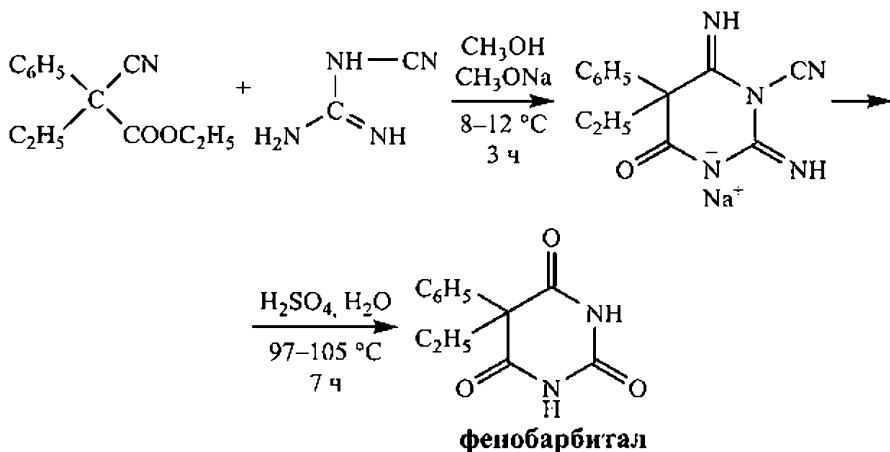
В качестве обычного диуретика ацетазоламид используют относительно редко, так как есть более эффективные препараты, но он хорошо подходит при отеках вследствие легочно-сердечной недостаточности, когда необходимо снижение повышенного уровня углекислого газа и бикарбонатов в крови (для восстановления нормального уровня рН и чувствительности к «петлевым» диуретикам типа фуросемида).

Синтез фенобарбитала (см. также [1], стр. 277)

Химическая схема синтеза фенобарбитала:

Синтез фенобарбитала осуществляют по второй схеме получения барбитуратов ([1], стр. 258), т. е. конденсацией фенилэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ) с дициандиамидом в метаноле в присутствии метилата натрия. Фенильный радикал очень сложно ввести в циануксусный эфир (ЦУЭ) реакцией нуклеофильного замещения, поэтому эфир получают из цианистого бензила конденсацией Кляйзена.



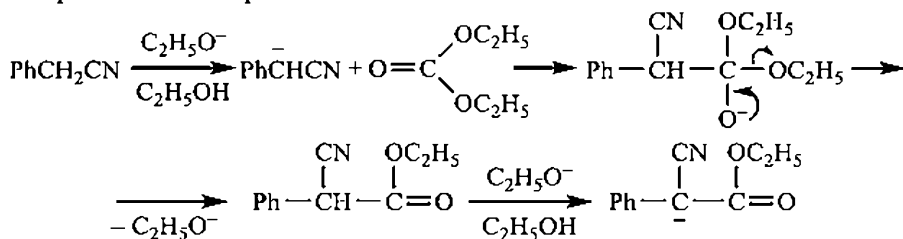


Химическая схема включает:

1. Получение этилата натрия.
2. Конденсацию Кляйзена.
3. Этилирование фенол-ЦУЭ.
4. Получение метилата натрия.
5. Синтез фенобарбитала конденсацией ФЭЦУЭ с дигидрофенобарбиталом.

Описание химической схемы и химизм процесса:

Этоксикарбонильную группу ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$) в молекулу цианистого бензила вводят сложноэфирной конденсацией (реакцией Кляйзена) с этиловым эфиром угольной кислоты (этилкарбонатом — торговое название «диатол») в присутствии этилата натрия, который получают непосредственно перед синтезом.



Полученную в результате конденсации натриевую соль фенилциануксусного эфира (ФЦУЭ-Na) *алкилируют этилбромидом* (механизм S_N2) после полной отгонки растворителей и растворения осадка в этаноле, либо после полного удаления этанола и части толуола, выделения соли фильтрацией и растворения осадка в спирте.

Технический фенобарбитал получают в присутствии метанольного раствора метилата натрия, который получают растворением металлического натрия в метаноле. Конденсацию ведут при 8—12 °С в течение 3 ч. Химизм процесса такой же, как в синтезе гексенала (см. раздел «Средства для наркоза»).

Технология производства фенобарбитала: см. [1], стр. 277.

Вопросы:

1. Какие меры безопасности необходимо соблюдать при подготовке к синтезу и получении алкоголятов при использовании металлического натрия? Как контролируют процесс?

2. Почему в технологии получения фенобарбитала часто предусмотрена постепенная загрузка реагентов и повышение температуры по ходу синтеза: при получении алкоголята загрузка этанола, от 50 до 78 °С; при конденсации Кляйзена слив бензилцианида, от 40 до 80 °С; алкилирование этилбромидом, от 38 до 60 °С.

3. Зачем в конце конденсации Кляйзена полностью отгоняют спирт? Укажите достоинства и недостатки метода выделения соли ФЦУЭ фильтрацией?

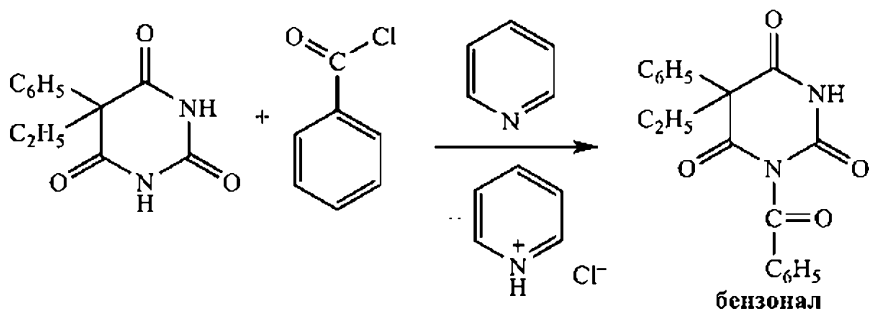
4. Зачем горячий раствор технического ФЭЦУЭ промывают водой?

5. Какие побочные процессы могут проходить при конденсации Кляйзена и конденсации ФЭЦУЭ с дициандиамином? Объясните, почему при наличии побочных процессов, тем не менее, целевые продукты образуются с высоким выходом?

6. Каким образом очищают продукт конденсации в синтезе технического фенобарбитала до гидролиза и после? Как очищают технический фенобарбитал для получения фармакопейного?

Синтез бензонала (см. также [1], стр. 285)

Химическая схема синтеза бензонала:



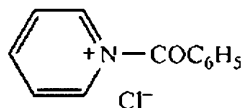
Химическая схема включает N-бензоилирование фармакопейного фенобарбитала бензоилхлоридом в среде пиридина.

Описание химической схемы и химизм процесса:

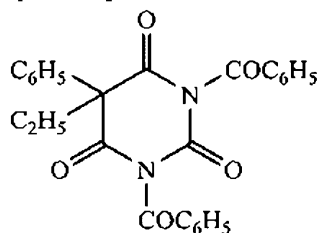
Ранс в промышленности бензонал получали *нагреванием смеси реагентов и пиридина при 120 °С*, однако оказалось, что *бензоилирование при 90 °С* приводит к лучшим результатам и значительно облегчает очистку продукта.

Наиболее вероятный механизм реакции S_N1 .

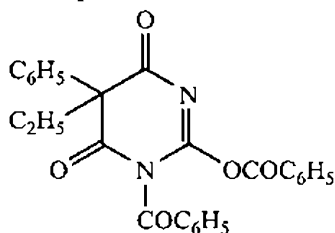
Пиридин одновременно является растворителем, особенно в начале процесса, связывает выделяющийся хлороводород, способствует ионизации NH-связи в фенобарбитале с отщеплением протона, а также активирует бензоилхлорид за счет кватернизации с образованием более активного ацилирующего агента.



Недостаток процесса — невысокая селективность. Кроме бензонала, образуются N,N-дibenзоильное, а также N,O-дibenзоильные производные фенобарбитала, что осложняет процесс очистки бензонала:

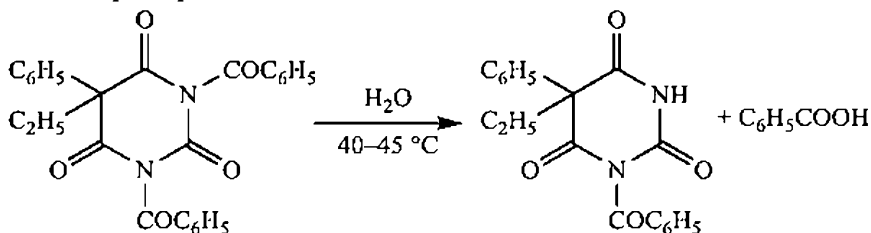


1,3-дibenзоилфенобарбитал



N,O-дibenзоилфенобарбитал

Метод бензоилирования фенобарбитала при более низкой температуре предусматривает такую технологию выделения целевого продукта, которая позволяет прогидролизовать побочные дибензоильные производные фенобарбитала с образованием целевого продукта — бензонала, например:



Технология производства фенобарбитала: см. [1], стр. 285.

Вопросы:

1. Напишите схему ацилирования фенобарбитала по механизму S_N1 ; схему механизма гидролиза дибензоильных производных фенобарбитала.

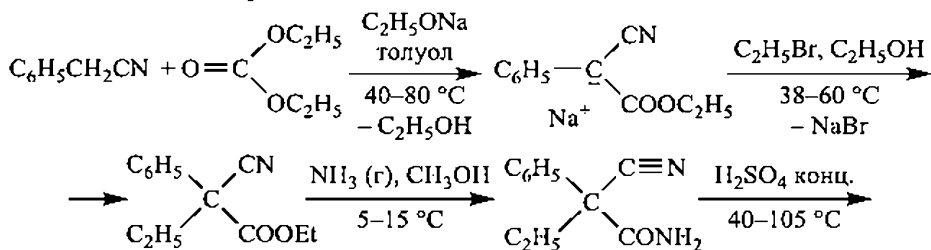
2. Какую роль играет пиридин в процессе бензоилирования? Какие присмы используются при очистке продукта от пиридина?

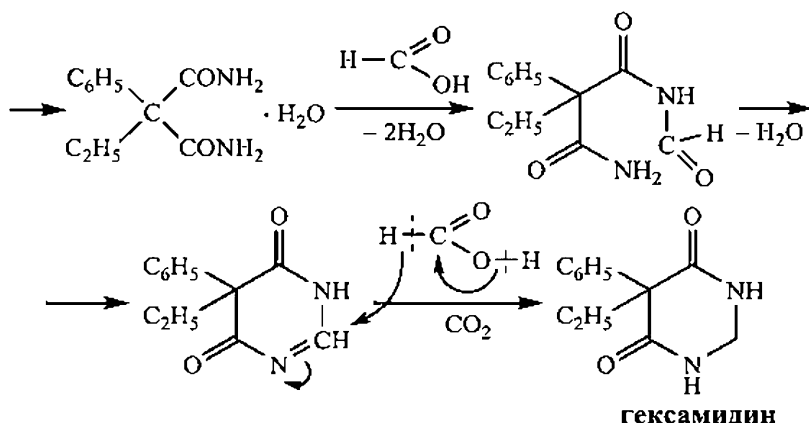
3. Почему при выделении продукта строго контролируется температура и время выдержки бензонала в изопропиловом спирте? В одном из методов выделения бензонала используется бензол. На чем основано разделение веществ в этом случае?

Синтез гексамидина (см. также [1], стр. 288)

Химическая схема синтеза гексамидина:

Существуют разные методы синтеза гексамидина (например, из фенобарбитала или соответствующей тиобарбитуровой кислоты и др.), однако промышленный подход основан на синтезе пиримидиндионного цикла из этилфенилмалонамида:





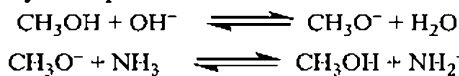
Химическая схема включает:

1. Синтез фенилэтилциануксусного эфира (ФЭЦУЭ) (см. «Производство фенобарбитала»).
2. Получение амида фенилэтилциануксусной кислоты (ФЭЦУК).
3. Синтез амида фенилэтилмалоновой кислоты (АФЭМК).
4. Циклизацию гексамидина.

Описание химической схемы и химизм процесса:

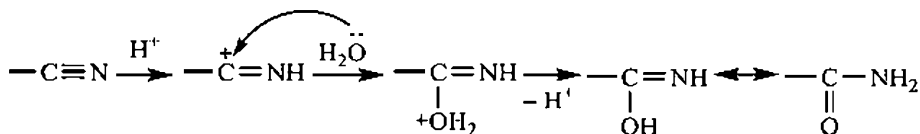
Фенилэтилциануксусный эфир синтезируют так же как в производстве фенобарбитала, но передают на следующую стадию без очистки.

Получение амида фенилэтилциануксусной кислоты осуществляют насыщением раствора ФЭЦУЭ в метаноле избытком газообразного аммиака при 5—15 °С более 2 суток. Для ускорения процесса амидирования можно использовать щелочной катализатор — гидроксид калия. При этом время реакции снижается примерно в 10 раз с сохранением выхода «амида». Это связано с образованием в массе более активного, чем аммиак, нуклеофила NH_2^- в соответствии с равновесием:



Синтез амида фенилэтилмалоновой кислоты ведут гидратацией цианогруппы амида ФЭЦУК добавлением к нему конц. H_2SO_4 . Реакция экзотермическая и реакционная масса практически без нагревания самопроизвольно разогревается с 40 до 105 °С.

Механизм A_E :



Циклизация гидрата АФЭМК с муравьиной кислотой является сложным химическим процессом, включающим последовательное N-формилирование, конденсацию с образованием циклической азометиновой связи $-\text{CH}=\text{N}-$ и восстановление последней муравьиной кислотой. Для смещения равновесия первых двух реакций в сторону образования целевого продукта из реакционной массы постоянно удаляют воду в виде азеотропной смеси $\text{HCOOH} - \text{вода}$.

Технология производства гексамидина: см. [1], стр. 288.

Вопросы:

1. Напишите механизмы реакций: а) амидирования сложного эфира; б) формилирования аминогруппы и образования азометина при циклизации молекулы в синтезе гексамидина.

2. Почему при амидировании сложного эфира ФЭЦУЭ, несмотря на высокую длительность процесса, температуру реакции поддерживают $10 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$? Укажите недостатки метода получения амида ФЭЦУК и пути их устранения.

3. Укажите недостатки метода получения технического гексамидина и пути их устранения.

4. Самопроизвольная экзотермическая реакция гидратации цианогруппы амида ФЭЦУК начинается при осторожном подогревании реакционной массы до $60 \text{ }^\circ\text{C}$, почему реакционная масса разогревается уже при смешении конц. H_2SO_4 и амида до $40-50 \text{ }^\circ\text{C}$?

5. Почему при выделении АФЭМК реакционную массу сливают в кристаллизатор на охлажденную до $2-5 \text{ }^\circ\text{C}$ воду, не допуская превышения температуры более $15 \text{ }^\circ\text{C}$? Почему кристаллический продукт тщательно промывают сначала водой, затем 5 % раствором соды и снова водой.

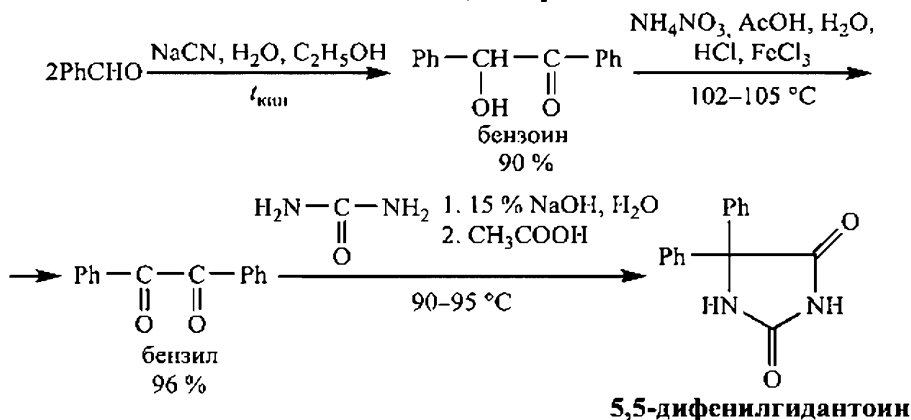
6. Объясните температурный режим реакции гидрата АФЭМК с муравьиной кислотой: 4 часа нагревают массу с $80 \text{ }^\circ\text{C}$ до $125 \text{ }^\circ\text{C}$; 6 часов повышают температуру до $180 \text{ }^\circ\text{C}$ и реакционную массу выдерживают 20 часов; 1 час при $190-200 \text{ }^\circ\text{C}$. Как при этом осуществляется контроль реакции?

Синтез дифенилгидантоина (см. также [1], стр. 160)

5,5-Дифенилгидантоин можно получить из дифениламиноацетонитрила, бензофенона с цианидом калия в присутствии карбоната аммония и др. методами, которые имеют свои достоинства и недостатки. Однако гораздо проще 5,5-дифенилгидантоин получается из доступных

дифенилдикетона (бензила) и мочевины через гетероциклический «пинакол» с последующей перегруппировкой последнего в 5,5-дифенилгидантоин.

Химическая схема синтеза 5,5-дифенилгидантоина:

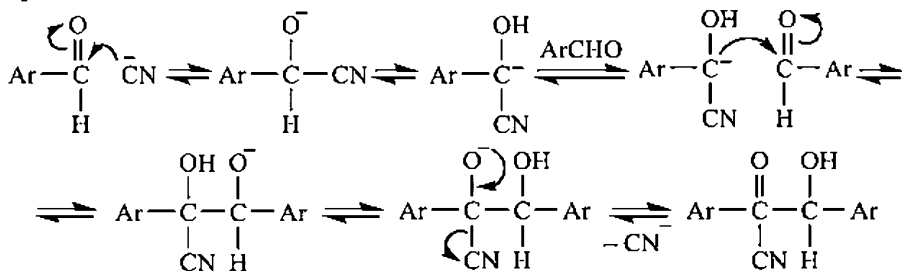


Химическая схема включает:

1. Бензоиновую конденсацию.
2. Окисление бензоина.
3. Конденсацию бензила и мочевины в 5,5-дифенилгидантоин.

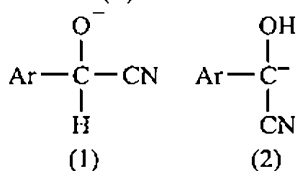
Описание химической схемы и химизм процесса:

При отсутствии товарного бензила его синтезируют из бензальдегида. *Бензоиновую конденсацию* бензальдегида ведут при кипячении в водном этаноле в присутствии каталитических количеств цианистого натрия. Считают, что бензоиновая конденсация — процесс обратимый и протекает по схеме:



Цианид-ион (CN⁻) взаимодействует с альдегидной группы с образованием карбаниона, который присоединяется к карбонильному атому углерода второй молекулы альдегида. Далее происходит перенос протона к более сильному основанию и быстрое отщепление хорошо уходящей группы CN⁻ с образованием гидроксикетона (бензоина).

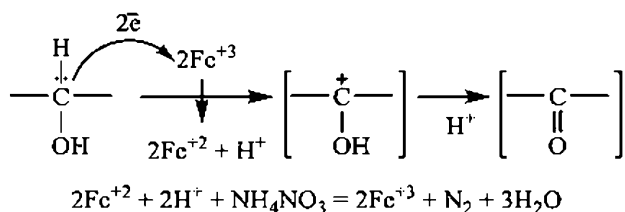
В этом процессе цианид-ион является нуклеофилом, уходящей группой и, благодаря электрооакцепторным свойствам, увеличивает кислотность связи С—Н в ионе (1) и стабилизирует карбанион (2):



Выход продукта достигает 90 %.

Известно много вариантов окисления бензоина, однако в промышленности этот процесс осуществляют нитратом аммония в присутствии хлорида железа (III) и соляной кислоты в 20 % уксусной кислоте при температуре кипения реакционной массы. Выход бензила составляет 94—96 % от теории.

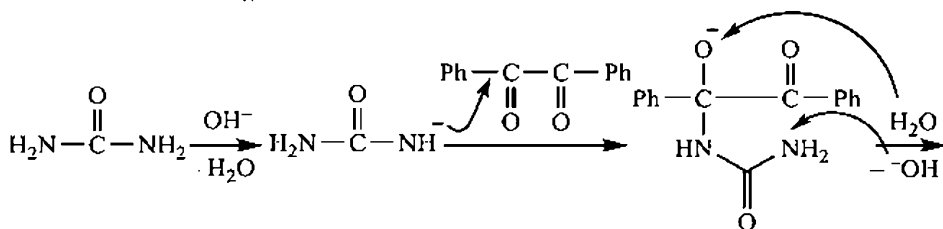
Механизм процесса окисления можно представить следующей схемой:

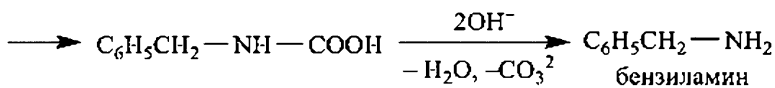


Конденсацию бензила и мочевины ведут в водном растворе едкого натра при нагревании до 90—95 °С, с последующим выделением 5,5-дифенилгидантоина из щелочного раствора его натриевой соли подкислением уксусной кислотой. Выход составляет до 78 %, считая на бензил.

При нагревании реагентов в водной щелочи сначала образуется (по механизму A_N) дигидроксисоединение («пинакол»), которое претерпевает «пинаколиновую» перегруппировку с миграцией фенолкарбаниона. Это приводит к образованию наиболее устойчивой структуры дианиона 5,5-дифенилгидантоина с максимально равномерным распределением электронного облака.

Механизм A_N :



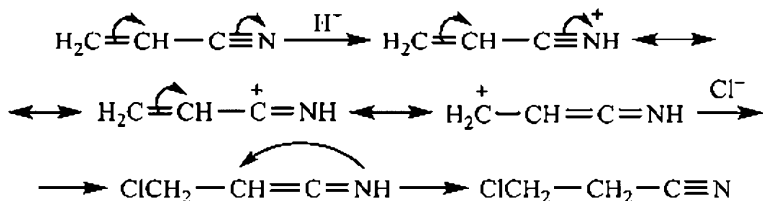


Синтез 3-хлорпропаноилхлорида включает гидрохлорирование π-связи и гидролиз цианогруппы акрилонитрила (реакции идут в одинаковых условиях, но при разных температурах), и превращение полученной кислоты в хлорангидрид.

При добавлении акрилонитрила к концентрированной соляной кислоте (не ниже 32 %) при 50 °С идет электрофильное присоединение хлороводорода по двойной связи и температура реакционной массы поднимается до 75 °С к концу загрузки. Для гидратации нитрила и гидролиза образующегося амида температуру повышают до 90 °С и завершают процесс при 110 °С. Выход кислоты 62 %.

Химизм этих процессов можно представить следующим образом:

Механизм А_Е:



3-хлорпропаноилхлорид получают постепенным добавлением к толуольному раствору кислоты хлористого тионила при 55 °С с завершением процесса при 80 °С. Выход хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты 90 %.

Ацилирование бензиламина ведут в среде толуола в присутствии водного раствора едкого натра путем добавления толуольного раствора хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты при температуре не выше 7—10 °С. Выход составляет около 74 %, считая на хлорангидрид β-хлорпропионовой кислоты.

Фармакопейный хлоракон получают перекристаллизацией технического продукта из изопропилового спирта, с осветлением активированным углем. Выход на очистке около 90 %. Суммарный выход хлоракона составляет около 41 % на нитрил акриловой кислоты.

Технология производства хлоракона: см. [1], стр. 73.

Вопросы:

1. Напишите схемы синтеза бензиламина из бензилхлорида по методам Габриэля и Делепина, укажите их достоинства и недостатки. Сравните выходы амина, получаемого этими методами и методом, при-

меняемым в производстве хлоракона, учитывая, что амид фенилуксусной кислоты получают из бензилхлорида через бензилцианид. Почему в синтезе бензиламина не используется аммиак?

2. Напишите схемы побочных реакций, протекающих при проведении перегруппировки Гофмана, и укажите их причину. Какие побочные реакции идут, если нарушить скорость загрузки гипохлорита натрия и амида в реакционную массу?

3. Почему электрофильное присоединение хлороводорода идет при более низких температурах и по 1,4-механизму, чем воды по тройной связи цианогруппы? Объясните температурный режим синтеза 3-хлорпропановой кислоты. Каким образом осушают толуольный экстракт кислоты?

4. Почему при синтезе хлорангирида 3-хлорпропановой кислоты тионилхлорид загружают постепенно при 55 °С, а выделяющиеся кислые газы улавливают и нейтрализуют водным раствором аммиака?

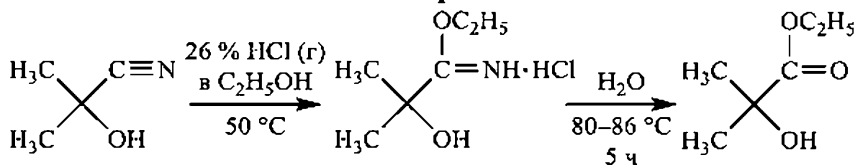
5. С какой целью при ацилировании бензиламина добавляют водный раствор щелочи, и какие побочные процессы могут иметь место при отсутствии и избытке щелочи? Объясните температурный режим процесса. Как распределяются реагенты между фазами реакционной массы по ходу ацилирования?

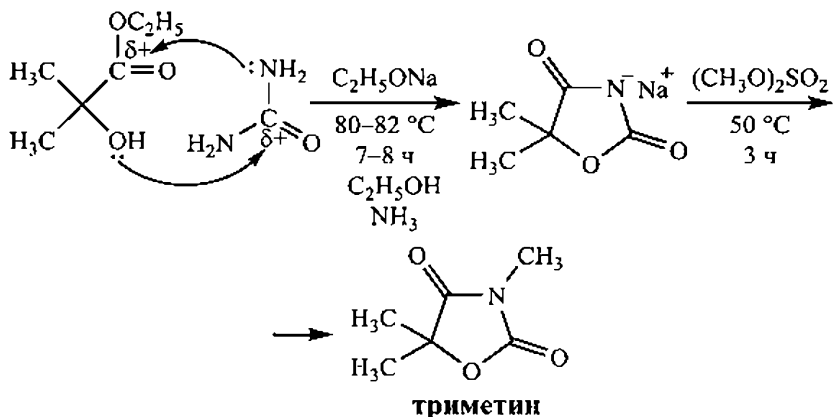
6. Перечислите возможные ацилирующие агенты в синтезе хлоракона и объясните, почему в промышленности используют хлорангидрид?

Синтез триметина

Триметин является производным оксазолидиндиона, поэтому его синтез может быть осуществлен конденсацией эфира диметилгликолевой кислоты с мочевиной (общим методом синтеза соединений этого типа) и последующим N-алкилированием.

Химическая схема синтеза триметина:





Химическая схема включает:

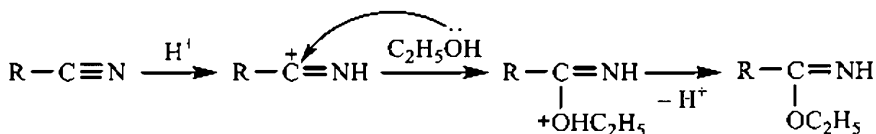
1. Присоединение спирта к ацетонциангидрину.
2. Гидролиз продукта присоединения.
3. Конденсацию сложного эфира диметилгликолевой кислоты с мочевиной.
4. Метилирование оксазолидиндиона.

Описание химической схемы и химизм процесса:

Электрофильное присоединение спирта ведут, приливая ацетонциангидрин к 26 % раствору газообразного HCl в этаноле при температуре не выше 50 °C (иначе возможен выброс из-за бурного выделения побочного C₂H₅Cl).

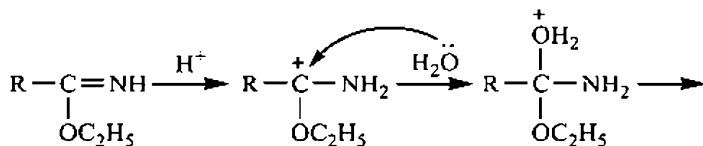
Газообразный HCl получают из концентрированных соляной и серной кислот. Насыщение этанола газообразным HCl ведут при температуре не выше 10—15 °C до концентрации HCl не менее 26 %.

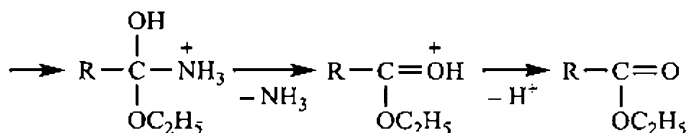
Механизм A_E:



Продукт присоединения гидролизуют без выделения из реакционной массы добавлением воды при 55—60 °C и нагреванием в течение 6 часов при 80—85 °C. Далее отгоняют спирт и остаток фракционируют под вакуумом.

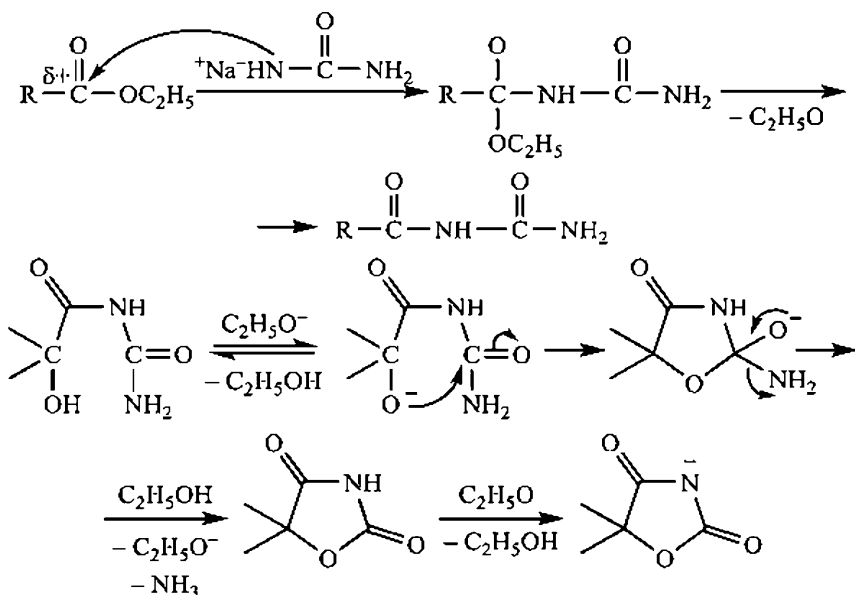
Механизм S_{NAE}:





Конденсацию сложного эфира с мочевиной осуществляют в присутствии этилата натрия при 80—82 °С в течение 7—8 ч до прекращения выделения аммиака. Полученный продукт без выделения передают на метилирование.

Механизм S_NAE:



Метилирование ведут диметилсульфатом (ДМС) при температуре не выше 50 °С в течение 3 ч. Механизм реакции S_N2. Остатки ДМС и натриевую соль метилсерной кислоты нейтрализуют 25 % раствором NH₄OH до щелочной реакции на фенолфталеин. Технический триметин отфильтровывают и передают на очистку.

Триметин очищают перекристаллизацией технического продукта из воды с осветлением активированным углем.

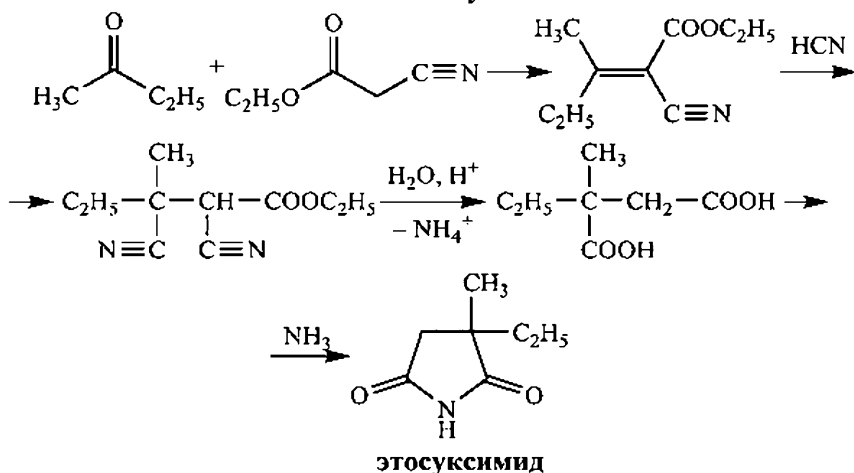
Выход технического триметина составляет 66 %, фармакопейного — 50 %.

Вопросы:

1. Предложите технологическую схему производства триметина.
2. Напишите схему метилирования оксазолидиндиона по механизму S_N2.

Синтез этосуксимида

Химическая схема синтеза этосуксимида:



Химическая схема включает:

1. Конденсацию Кневснагеля.
2. Нуклеофильное присоединение циановодорода.
3. Кислотный гидролиз нитрила и сложноэфирной групп.
4. Декарбоксилирование продукта гидролиза.
5. Синтез имина.

Описание химической схемы и химизм процесса:

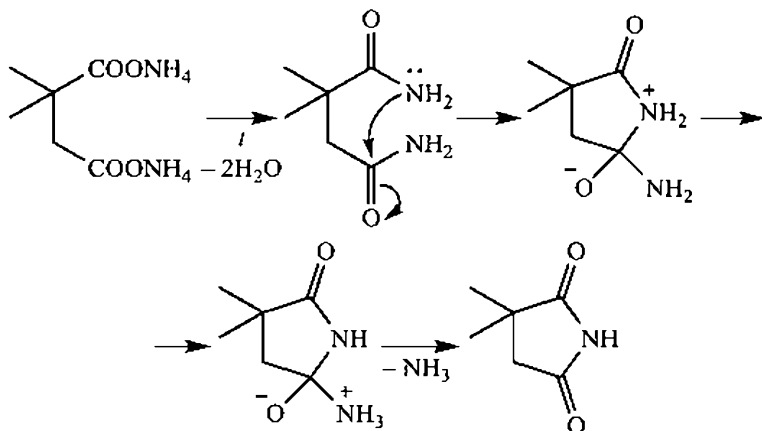
Конденсацию Кневснагеля метилэтилкетона и циануксусного эфира (ЦУЭ) проводят в присутствии основания (первичные или вторичные амины), которое отщепляет протон от активной метиленовой группы ЦУЭ. Образовавшийся карбанион реагирует с карбонильной группой кетона по механизму нуклеофильного присоединения. В результате чего в β -положении к двум сильным электроноакцепторным группам (циано- и сложноэфирной) появляется спиртовый гидроксил, который легко отщепляется в виде молекулы воды. Поэтому продуктом реакции является 1-метилпропилиденЦУЭ (α, β -сопряженный енон).

Нуклеофильное **присоединение циановодорода** к продукту конденсации идет легко по сильно поляризованной α, β -двойной связи.

После **кислотного гидролиза** циано- и сложноэфирных групп в синтезированном соединении образуется производное малоновой кислоты, которая при нагревании **декарбоксилируется** с образованием 2-метил-2-этилантарной кислоты.

Взаимодействием последней с аммиаком получают аммониевую соль, которая при последующем нагревании превращается сначала в амид, а затем циклизуется в имид.

Механизм циклизации:



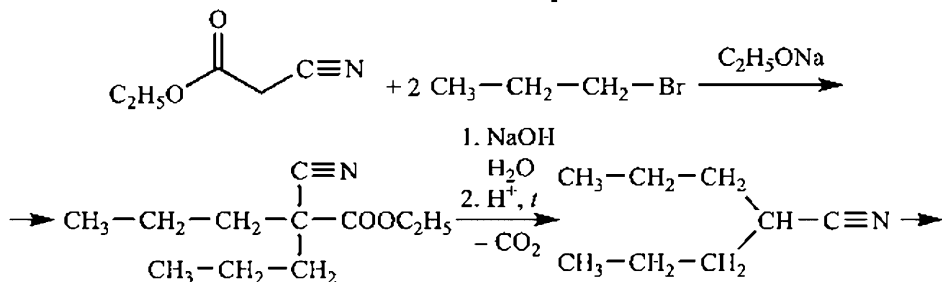
Вопросы:

1. Предложите технологическую схему производства этосукцимида.

2. Напишите схему механизма конденсации Кневенагеля, нуклеофильного присоединения циановодорода к продукту конденсации, кислотного гидролиза циано- и сложноэфирной групп, образования сукциамида.

Синтез вальпроевой кислоты

Химическая схема синтеза вальпроевой кислоты:





Химическая схема включает:

1. Алкилирование циануксусного эфира.
2. Гидролиз сложного эфира и декарбоксилирование циануксусной кислоты.
3. Гидролиз нитрила вальпроевой кислоты.

Описание химической схемы и химизм процесса:

Алкилирование циануксусного эфира двумя молями пропилбромида идет в присутствии алкоголята натрия по S_N2 механизму с получением дипропилциануксусного эфира.

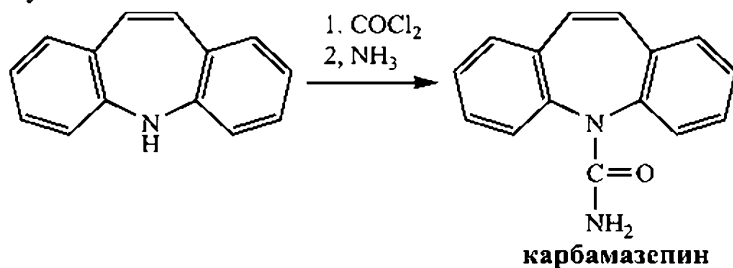
Щелочной *гидролиз* дипропилциануксусного эфира с последующей обработкой продукта минеральной кислотой приводит к образованию сначала соли, а затем самой дипропилциануксусной кислоты, которую при нагревании *декарбоксилируют*. Полученный дипропилацетонитрил *гидролизуют* водной щелочью и действием минеральной кислоты выделяют вальпроевую кислоту.

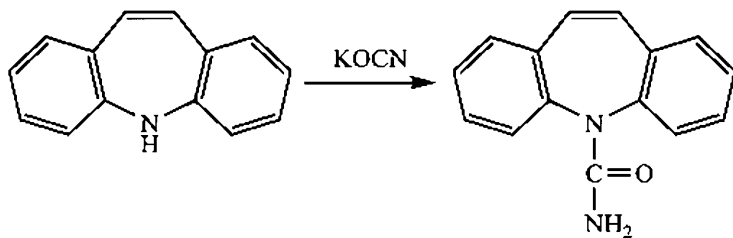
Вопросы:

1. Предложите технологическую схему производства вальпроевой кислоты.
2. Напишите схему механизма алкилирования ЦУЭ, щелочного гидролиза сложного эфира ЦУЭ и нитрила вальпроевой кислоты.

Синтез карбамазепина

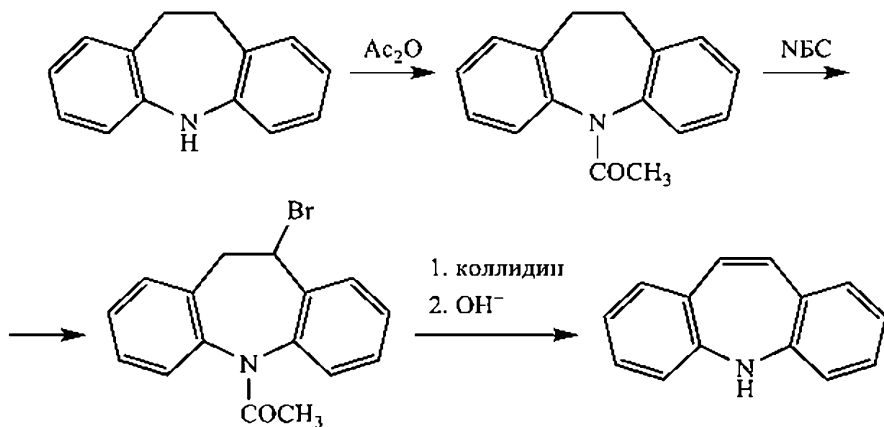
Карбамазепин синтезируют взаимодействием 5*H*-дибенз[*b,f*]азепина с фосгеном с образованием 5-хлоркарбоксо-5*H*-дибенз[*b,f*]азепина и последующим его взаимодействием с аммиаком с получением целевого продукта.



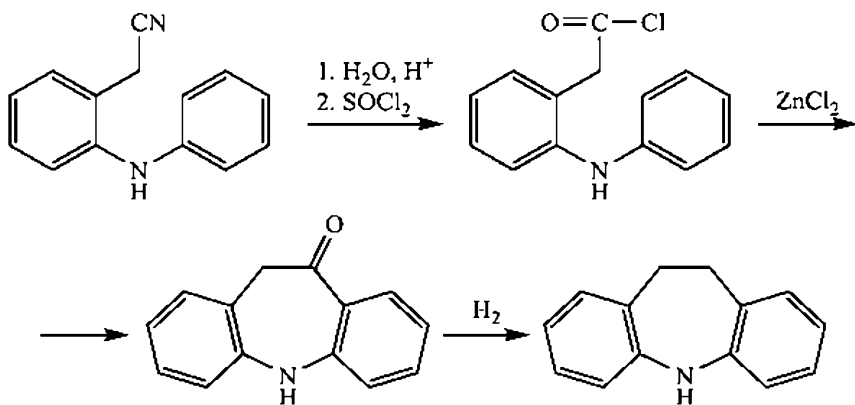


Альтернативным путем синтеза является непосредственное взаимодействие 5H-добенз[*b,f*]азепина с цианатом калия.

Исходный 5H-добенз[*b,f*]азепин получают путем последовательных реакций N-ацилирования, радикального бромирования N-бромсукцинимидом, дегидробромирования и дезацетилирования дигидробензазепина



Сам дигидробензазепин может быть получен по следующей схеме:



Вопросы:

1. Напишите химические схемы синтеза сырья и карбамазепина и укажите механизмы реакций.

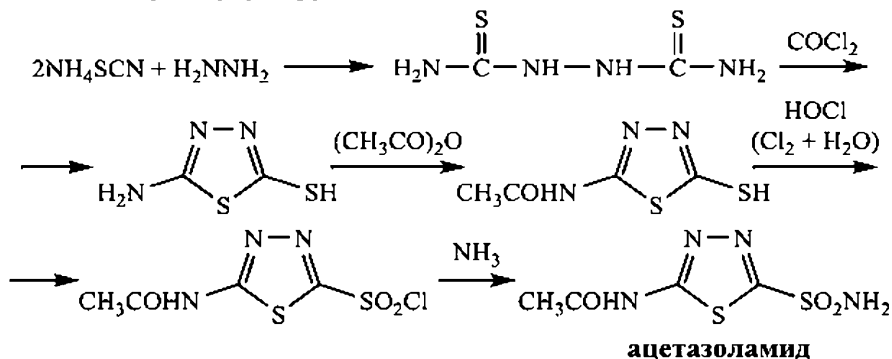
2. Приведите и назовите механизм реакции 5*H*-добенз[*b,f*]азепина с цианатом калия. В какой среде проводят эту реакцию?

3. Приведите и назовите механизмы реакций ацилированного 10,11-дигидро-5*H*-добензо[*b,f*]азепина с *N*-бромсукцинимидом и щелочью. Объясните, почему бромирование ведут не бромом, а *N*-бромсукцинимидом. Какие вещества инициируют реакцию?

4. Предложите технологические схемы производства карбамазепина двумя методами.

Синтез ацетазоламида

На первой стадии из тиоцианата аммония и гидразина синтезируют гидразино-*N,N'*-бис(тиомочевину), которая при взаимодействии с фосгеном циклизуется в тиадиазол. Последний ацилируют ангидридом уксусной кислоты и образовавшийся 2-ацетиламино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол окисляют хлором в воде в 2-ацетиламино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилхлорид. Сульфонилхлорид при взаимодействии с аммиаком трансформируется в ацетазоламид.



Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций синтеза ацетазоламида.
2. Предложите технологическую схему производства ацетазоламида.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

Анксиолитики (от лат. *anxietas* — тревожное состояние, страх + греч. *lytikos* — ослабляющий), или транквилизаторы (от лат. *tranquillo* — успокаивать), или атарактики (от греч. *ataraxia* — невозмутимость) — психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение.

Появление первых транквилизаторов относится к 50-м годам XX в. До этого для коррекции тревожных состояний использовались алкоголь, опиум, *бромиды* (с начала XIX в.), *барбитураты* (с начала XX в.) и др. средства.

В 1952 г. синтезирован *мепробамат*. В 60-х годах обнаружены анксиолитические свойства у *гидроксизина*. К первому поколению анксиолитиков относят также *триметозин*, *бенактизин*, *мебикар* и *бензоклидин*. Однако, широкое применение в медицинской практике анксиолитики получили с появлением первых транквилизаторов — производных бензодиазепаина: *хлордиазепоксид* (1960 г.) и *диазепам* (1962 г.).

Существует несколько классификаций лекарственных средств, относящихся к группе анксиолитиков: по химической структуре, механизму действия, фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям и др.

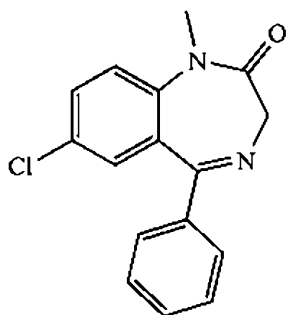
По классификации М.Д. Машковского анксиолитики представлены несколькими классами химических соединений.

1. Производные бензодиазепаина (бензодиазепины)

В настоящее время по широте применения среди анксиолитиков продолжают лидировать производные бензодиазепаина. Синтезировано и исследовано более 3 тысяч производных бензодиазепаина, из них несколько десятков зарегистрированы в различных странах в качестве лекарственных средств. В соответствии с заместителями в диазепиновом кольце бензодиазепины можно классифицировать следующим образом:

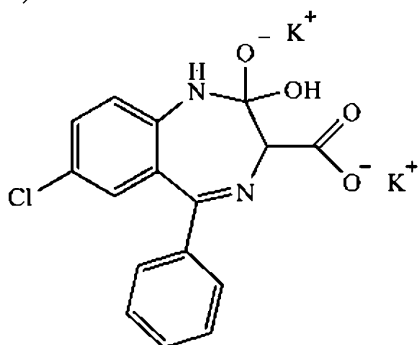
а) *2-Кето-бензодиазепины* — содержат кетогруппу при атоме углерода в позиции 2 (*диазепам*, *дикалия клоразепат*, *флуразепам* и др.).

Сибазон (диазепам)* — 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он

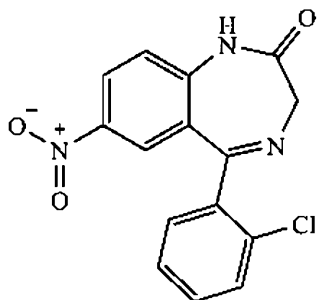


Входит в перечень ЖНВЛП.

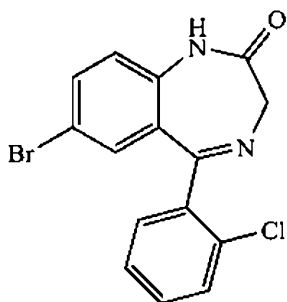
*Дикалия клоназепам** — комплекс 7-хлор-2,3-дигидро-2-оксо-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты с гидроксидом калия (1:1)



*Клоназепам** — 5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-7-нитро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он

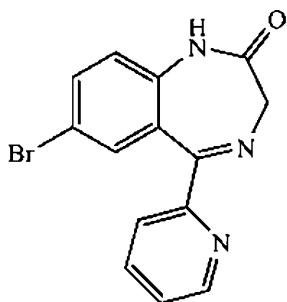


Феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)* — 7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



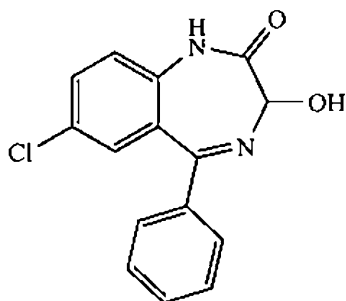
Входит в перечень ЖНВЛП.

*Бромазепам** — 7-бром-1,3-дигидро-5-(2-пиридинил)-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



б) 3-Гидроксибензодиазепины — содержат гидроксигруппу при атоме углерода в позиции 3 (*оксазепам, лоразепам, темазепам*).

Нозепам (оксазепам)* — 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



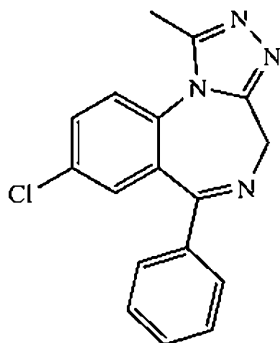
Входит в перечень ЖНВЛП.

*Лоразепам** — 7-хлор-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-3-гидрокси-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



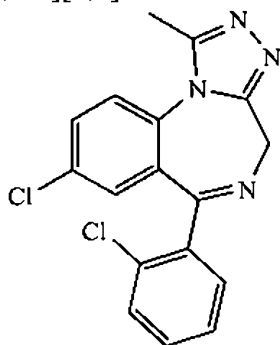
в) *Триазолобензодиазепины* содержат триазоловое кольцо, соединенное с диазепиновым кольцом через атом азота в положении 1 и атом углерода в положении 2 (*алпразолам, триазолам, эстазолам*).

*Алпразолам** — 8-хлор-1-метил-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепин



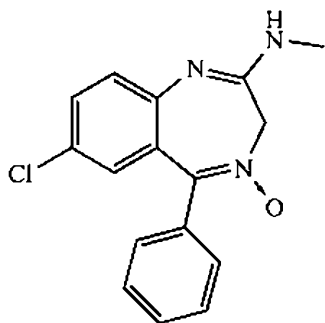
Входит в перечень ЖНВЛП.

Триазолам — 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепин

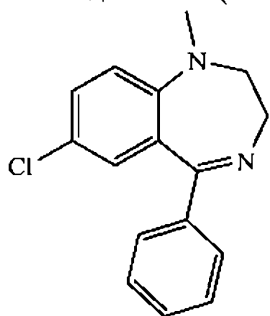


г) *Бензодиазепины с другими заместителями в структуре*

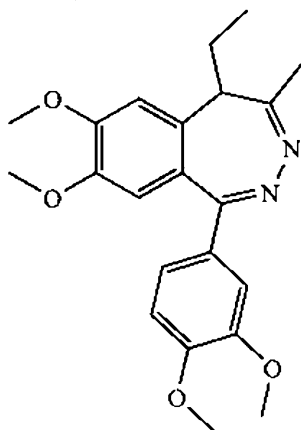
Хлозепид (хлордiazепеноксид)* — 7-хлор-*N*-метил-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-амино-4-оксид (в виде гидрохлорида)



Мезапам (медазепам)* — 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин (в виде гидрохлорида)



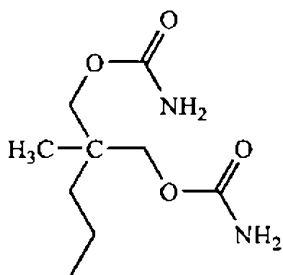
*Тофизопам** — 1-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-7,8-диметокси-4-метил-5*H*-2,3-бензодиазепин



Хлордiazепоксид, медазепам и тофизопам входят в перечень ЖНВЛП.

2. Карбаминные эфиры замещенного пропандиола

Мепротан (мепробамат)* — 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола дикарбамат



Мепробамат считается родоначальником транквилизаторов («малых» транквилизаторов). Был синтезирован при поиске центральных миорелаксантов.

Наряду с миорелаксирующим действием, он оказывает общее успокаивающее действие на ЦНС, усиливает эффект снотворных и обезболивающих средств, обладает противосудорожной активностью.

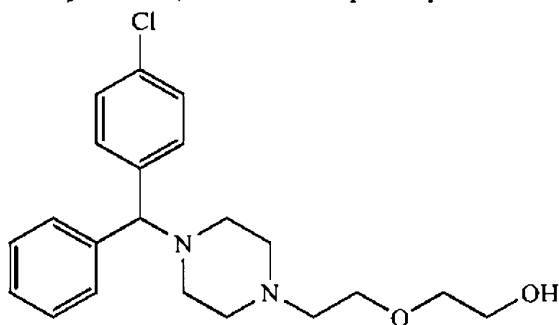
Применяют мепробамат при неврозах и неврозоподобных состояниях, протекающих с раздражительностью, возбуждением, тревогой, страхом, нарушениями сна, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом, при болезнях суставов со спазмами мышц.

Он менее эффективен, чем бензодиазепины, и в настоящее время имеет ограниченное применение.

Входит в список III психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

3. Производные дифенилметана

*Гидроксизин** — 2-[2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]этанол (в виде дигидрохлорида или эмбоната)

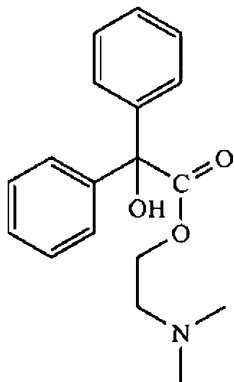


Возвращение интереса к гидроксизину связано с особенностями его фармакологического действия: достаточно быстрым развитием

анксиолитического действия, отсутствием амнестического эффекта, в отличие от бензодиазепинов, не вызывает привыкания и зависимости.

Входит в перечень ЖНВЛП.

Амизил (бенактизин)* — 2-(диэтиламино)этиловый эфир гидроксидифенилуксусной кислоты

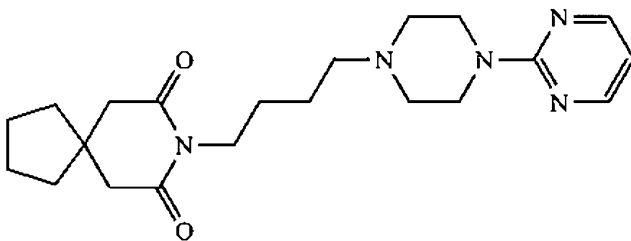


Бенактизин относят к группе центральных холинолитиков. Его влияние на ЦНС проявляется успокаивающим действием, угнетением судорожного и токсического действия антихолинэстеразных и холиномиметических веществ, усилением действия барбитуратов и др. снотворных средств, анальгетиков и др.

В настоящее время в связи с наличием эффективных транквилизаторов, а также в связи с нежелательными побочными эффектами, связанными с атропиноподобным действием (сухость в полости рта, тахикардия, миодриаз и др.), бенактизин практически не применяется в качестве анксиолитика.

4. Азаспиродекандионы

*Бупирон** — 8-[4-[4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил]бутил]-8-азаспиро[4.5]декан-7,9-дион (и в виде гидрохлорида)



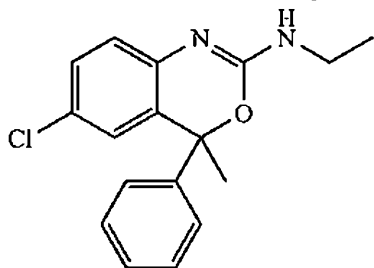
Анксиолитик третьего поколения.

Буспирон является весьма специфическим препаратом, который, возможно, является представителем нового химического класса анксиолитиков — азаспиранов.

Препарат проявляет равную бензодиазепинам активность в качестве анксиолитика, однако лишен противосудорожных и мышечно-расслабляющих свойств, характерных для бензодиазепинов. Кроме того, он не вызывает зависимости и привыкания.

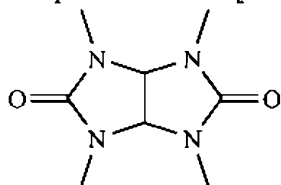
5. Транквилизаторы разных химических групп

*Этифоксин** — 6-хлор-N-этил-4-метил-4-фенил-4H-3,1-бензоксазин-2-амин (и в виде моногидрохлорида)



Этифоксин — высокоактивный транквилизатор, не является производным бензодиазепинов, однако превосходит большинство из них по степени выраженности эффекта. Также используется в качестве антиконвульсанта.

Тетраметилтетраазабициклооктандион — 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион



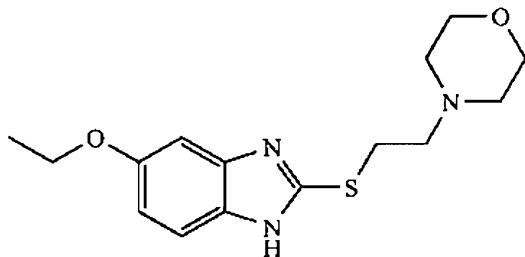
Мебикар — психотропный препарат, «дневной» транквилизатор.

Препарат был синтезирован в Лаборатории азотсодержащих соединений (заведующий — Л.И. Хмельницкий) Института органической химии имени Н.Д. Зелинского. Промышленный выпуск мебикара был налажен на фармакологическом заводе в Риге.

С 2000 года его выпускает казанский завод «Татхимфармпрепараты».

В 2002 году на Всероссийском конкурсе препарат получил диплом «100 лучших товаров России».

Морфолиноэтилтиоэтоксibenзимидазол — 5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио]бензимидазол



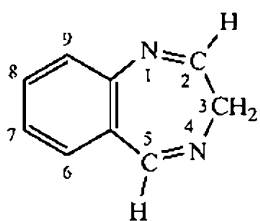
Анксиолитическое лекарственное средство, появившееся в России в начале 2000-х годов под торговым названием «Афобазол». В 2013 году препарату присвоено международное непатентованное наименование *фабомотизол*.

Препарат был разработан в НИИ фармакологии РАМН, став результатом поиска избирательно действующих анксиолитиков, которые были бы лишены побочных эффектов, характерных для основной группы противотревожных препаратов — бензодиазепинов.

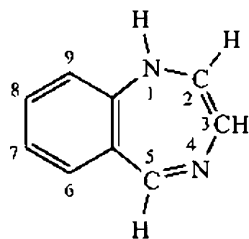
Входит в перечень ЖНВЛП.

Основные подходы к промышленному синтезу бензодиазепинов (см. также [1], стр. 300)

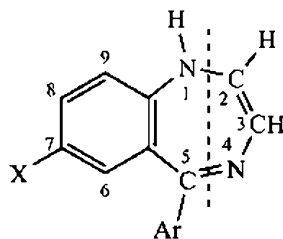
Основой данных лекарственных веществ являются структуры *3H*- и *1H*-1,4-бензодиазепина:



3H-1,4-бензодиазепин

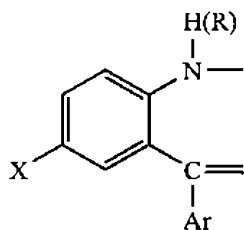


1H-1,4-бензодиазепин

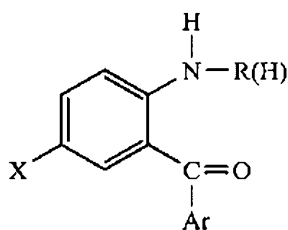


где Ag = фенил или
замещенный фенил,
X = Hlg или NO₂

Все они имеют второе бензольное кольцо в положении 5 и галоген или нитрогруппу в 7 положении, поэтому химические схемы синтеза большинства из них могут быть одинаковыми.



общий фрагмент
большинства
бенздиазепинов



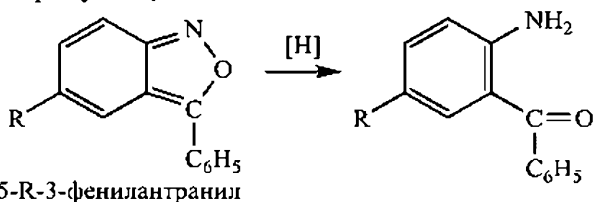
"аминобензофеноны"

Действительно, исходным сырьем для промышленного синтеза бенздиазепинов являются преимущественно соответствующие «аминобензофеноны», которые получают либо из производных 3-фенилантранила (представителей 2,1-бензизоксазолов) или из *para*-замещенного анилина.

Для синтеза бенздиазепинов, не имеющих заместителей в фенильном радикале, в основном, используется 5-хлорфенилантранил. Для получения бенздиазепинов с заместителями в фенильном радикале и в том случае, когда производные антранилов малодоступны, «аминобензофеноны» синтезируют из *para*-замещенного анилина, несмотря на большой расход хлорангидрида при их синтезе.

Получение фенилантранилов и «аминобензофенонов»

Синтез «аминобензофенонов» этим методом основан на способности антранилов легко восстанавливаться, например, железом (железным порошком) в уксусной кислоте при 80—110 °С, с высокими выходами целевого продукта (87—90 %).

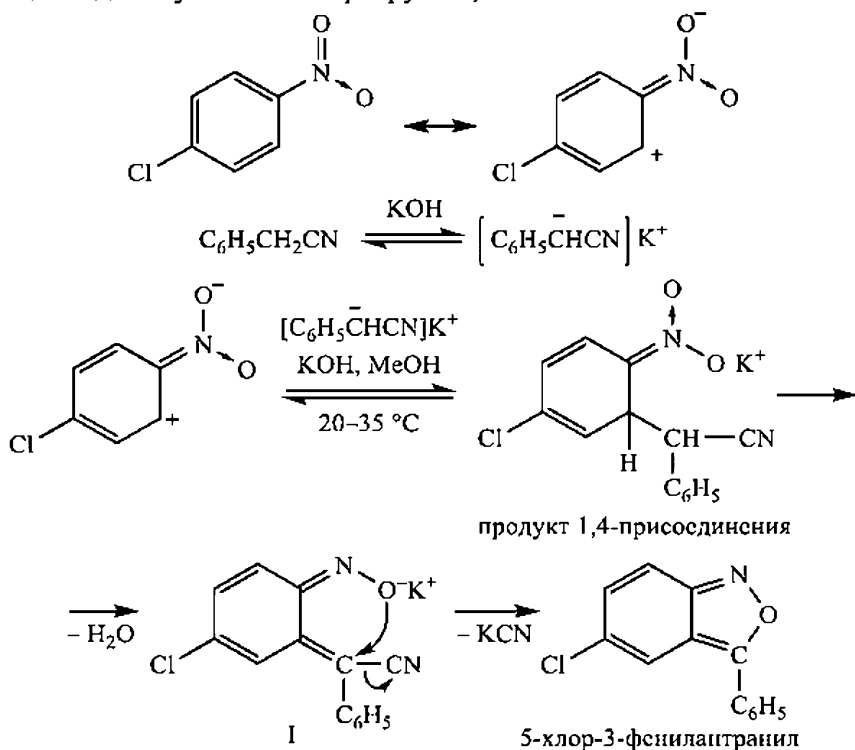


5-R-3-фенилантранил

Производные 3-фенилантранила получают взаимодействием соответствующих *para*-замещенных нитробензолов с цианистым бензолом и его замещенными производными.

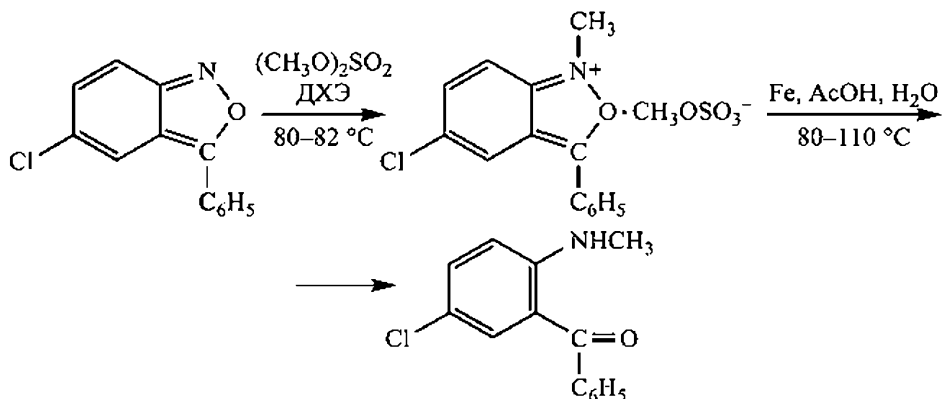
Реакция протекает достаточно легко под действием раствора KOH (или NaOH) в метаноле при 20—35 °С. При этом сначала имеет место

нуклеофильное «1,4-присоединение» образующегося карбаниона бензилцианида к сопряженной диеновой системе нитросоединения, включающей и двойную связь нитрогруппы, по схеме:



В результате последующих внутримолекулярных превращений (вероятно, окислительно-восстановительного характера) и дегидратации образуется промежуточная соль I, которая была выделена и охарактеризована (легко показать, что она является солью 1-(α -цианобензил)-5-хлор-2-нитрозобензола в изонитрозоформе). Однако, в условиях реакции в I проходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение цианогруппы с циклизацией в 2,1-бензизоксазол (в 5-хлор-3-фенилантранил).

N-Замещенные 2-аминобензофеноны, в частности, 5-хлор-2-метиламинобензофенон, получают обычно кватернизацией 5-хлор-3-фенилантранила (в данном случае N-метилированием диметилсульфатом) с последующим восстановлением четвертичной соли железом в уксусной кислоте, дитионитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в уксусной кислоте или боргидридом натрия:

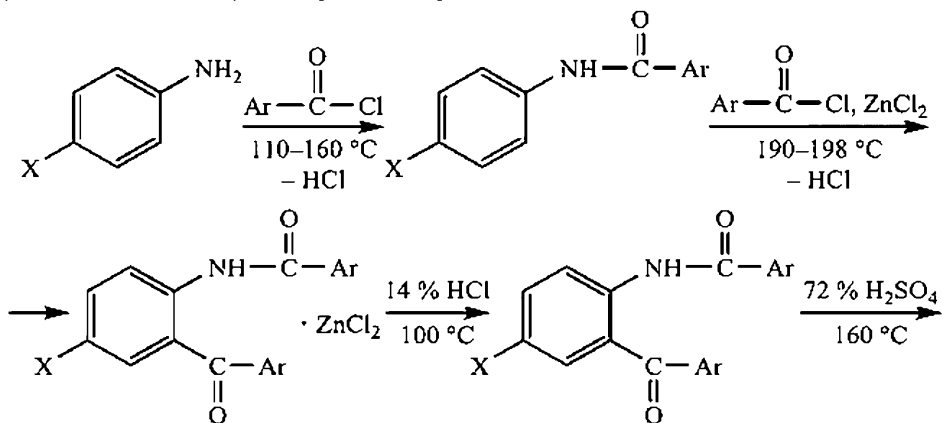


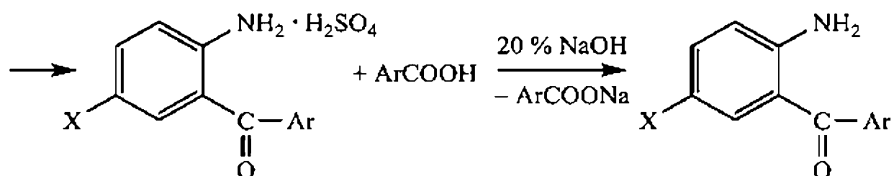
Эта схема реализуется в синтезе сибазона, мезапама, хлосепада и нозепама.

Получение «аминобензофенонов» ацилированием *n*-X-анилина

Недостатком данного метода является большой расход хлорангидрида кислоты, т. к. помимо основной реакции протекает побочная N-ацилирования анилина. Это требует двукратной загрузки ацилирующего агента, приводит к потере одного эквивалента его и необходимости утилизации отхода — кислоты.

Ацилирование *n*-X-анилина ведут нагреванием реагентов сначала при 100—160 °С, после чего добавляют катализатор С-ацилирования (безводный ZnCl_2) и нагревают при 190—198 °С.





К охлажденной массе добавляют 14 % соляную кислоту и нагревают при 100 °С для разрушения комплекса целевого продукта и катализатора, растворения остатков исходного ароматического амина и разложения избытка хлорангидрида. Амид без выделения гидролизуют 72 % серной кислотой при 160 °С.

Массу сливают на охлажденную воду. Выпавший осадок смеси целевого и побочного продуктов отфильтровывают и перемешивают с 20 % водным раствором NaOH для растворения и отделения кислоты.

Выход «аминобензофсона» до 45 %, считая на *n*-X-анилин.

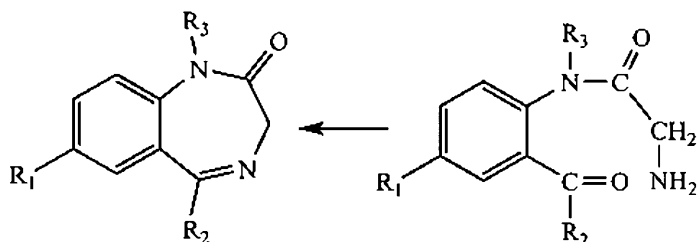
Из водного маточного раствора, содержащего натриевую соль кислоты, подкислением до pH 3—4 разбавленной соляной или серной кислотой осаждают аренкарбоновую кислоту, которую после выделения направляют на получение исходного хлорангидрида.

Эта схема реализуется в синтезе феназепам и нитразепам и других бензодиазепинов.

Циклизация 1,4-бензодиазепинов ацилированием аминогруппы на первом этапе

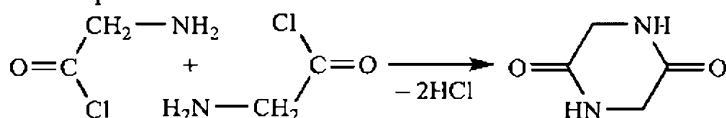
Диазепиновый цикл многих транквилизаторов-бензодиазепинов содержит амидную и азометиновую связь, следовательно, его циклизация из «аминобензофенонов» может проходить, начиная с реакций ацилирования аминогруппы, а затем завершаться образованием азометиновой связи с участием кетона, либо наоборот. Однако амиды карбоновых кислот химически более устойчивые, чем азометины, поэтому первый вариант более предпочтителен и используется в подавляющем большинстве синтезов. Эта схема циклизации осуществляется и при синтезе полупродуктов для получения бензодиазепинов, не содержащих амидной связи.

Основные методы синтеза 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов чаще всего сводятся в конечном счете к получению 2-[N-(аминоацил)амино]бензофенонов (содержащих соответствующие требуемой структуре заместители), легко циклизующихся далее в бензодиазепиноны с образованием азометиновой связи по схеме:

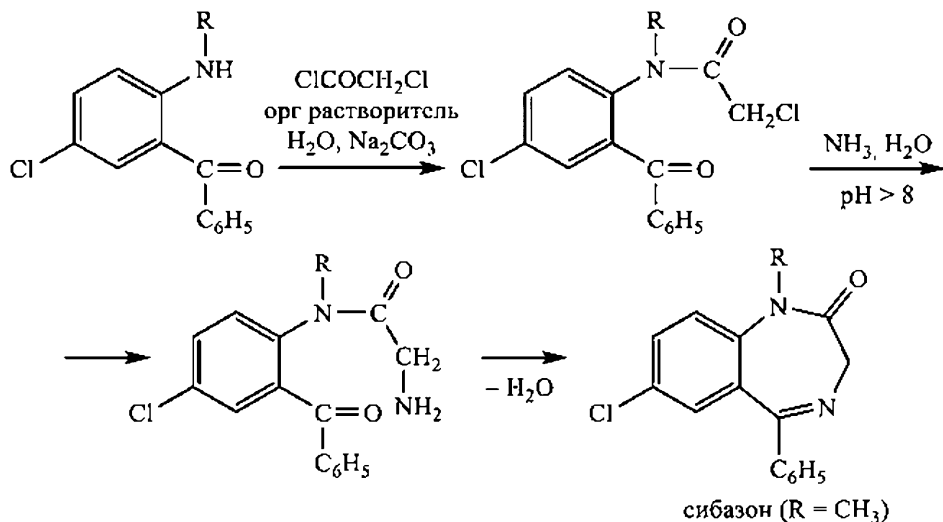


2-[N-(аминоацил)амино]бсизофены

Очевидно, что наиболее подходящим ацилирующим агентом является хлорангидрид аминокусной кислоты, однако при попытке выделить его в чистом виде идет конденсация двух молекул и образуется 2,5-дикетопиперазин:



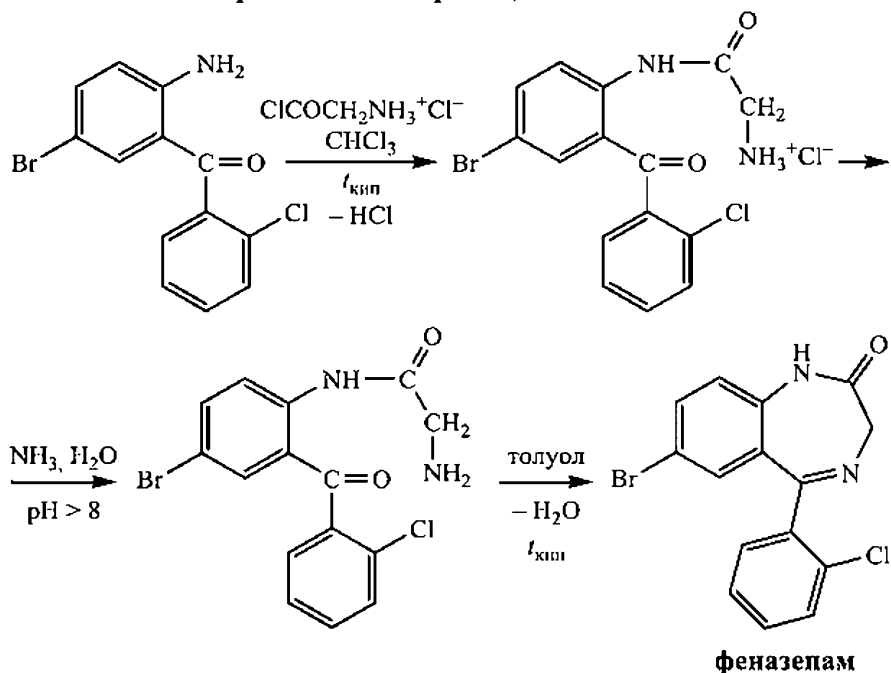
В связи с этим, аминогруппу необходимо либо защищать, либо вводить на следующей стадии, например, путем замены хлора аммиаком:



Способ защиты аминогруппы реализуется по-разному, поэтому рассмотрим ее на примере синтеза конкретных лекарственных препаратов.

Синтез феназепама (см. также [1], стр. 312)

Химическая схема синтеза феназепама (синтез соответствующего «аминобензофенона» см. стр. 140):



Основные этапы синтеза:

1. Ацилирование 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенона.
2. Выделение амина из соли.
3. Образование азометиновой связи (циклизация бенздиазепина).

Ключевой промежуточный продукт — 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенон, полученный ацилированием *n*-броманилина — растворяют в сухом хлороформе и ацилируют гидрохлоридом хлорангидрида аминокусусной кислоты (глицина) при температуре кипения.

Далее реакционную массу подщелачивают водным раствором аммиака до pH не менее 8,0, делят слои и из органического слоя отгоняют влажный хлороформ.

Полученный технический 2-[N-(α-аминоацетил)амино]-5-бром-2'-хлорбензофенон растворяют в толуоле и циклируют в феназепам при температуре кипения реакционной массы, отгоняя из реактора выделяющуюся в реакции воду в виде азеотропной смеси с толуолом.

Технический феназепам выделяют кристаллизацией при охлаждении и очищают перекристаллизацией из толуола. Выход феназепама составляет 26 % на технический (37,4 % на 100 %) 5-бром-2-амино-2'-хлорбензофенон.

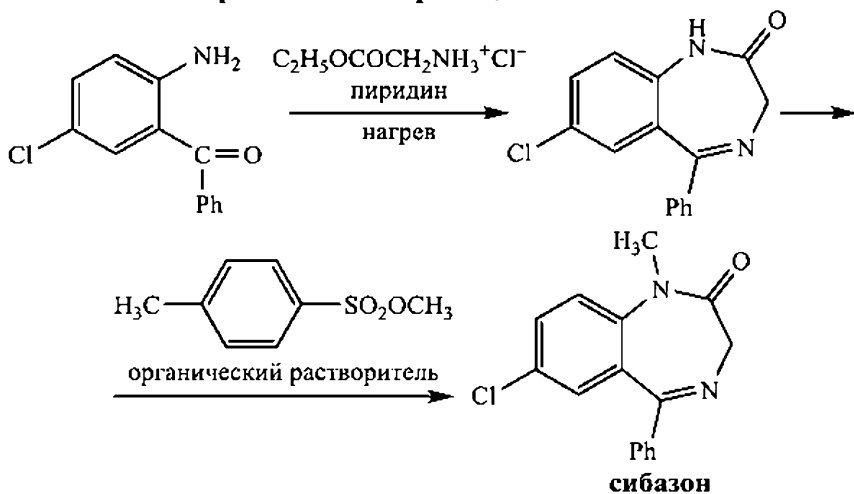
Промышленная технология получения феназепама: (см. [1], стр. 314).

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакции ацилирования «аминофенона» и образования азотетиновой связи.
2. Почему ацилирование «аминофенона» ведут в хлороформе, несмотря на то, что гетерогенные условия реакции сильно снижают выход целевого продукта и расход ацилирующего агента? Как утилизируют выделяющийся хлороводород?
3. Каким образом смещают равновесие в сторону целевого продукта в синтезе азотетина?
4. Предложите технологическую схему производства феназепама.

**Синтез сибазона
(см. также [1], стр. 314)**

Химическая схема синтеза сибазона (синтез соответствующего «аминобензофенона» см. стр. 138):



Химическая схема включает:

1. Циклизацию 2-амино-5-хлорбензофенона с гидрохлоридом этилового эфира аминокислоты.

2. Алкилирование 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она.

В синтезе диазепама (сибазона) используется одностадийная схема конденсации 2-амино-5-хлорбензофенона с гидрохлоридом этилового эфира аминокусусной кислоты нагреванием в пиридине (для связывания хлороводорода) с последующим метилированием промежуточного 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она метилтозилатом.

Следует отметить, что одностадийная схема конденсации представляет собой сложный химический процесс и включает ацилирование ароматической аминогруппы на первом этапе, вытеснение аминогруппы кислоты из ее соли пиридином и образование азометиновой связи. Такую последовательность химических реакций должны обеспечить условия проведения конденсации.

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакции ацилирования «аминофенона» сложным эфиром и алкилирования 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она метилтозилатом.

2. Какие побочные продукты возможны при образовании бенздиазепинового цикла по данной технологии? Какие условия необходимо соблюдать при проведении циклизации? Предложите другие методы синтеза бенздиазепинового цикла.

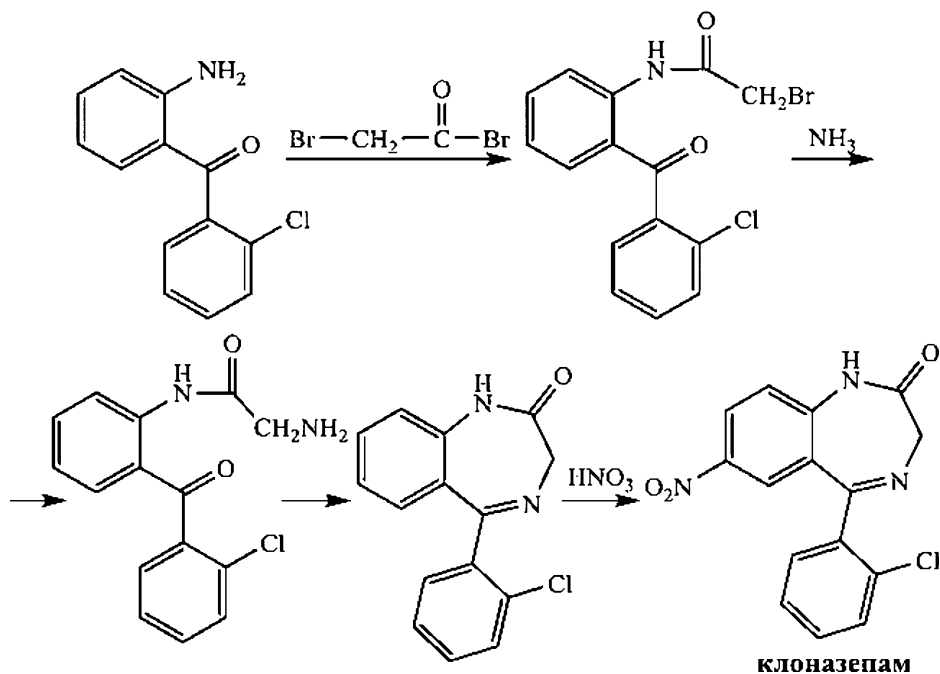
3. Укажите достоинства и недостатки предложенной технологии. Каковы экологические проблемы? Какие технологические трудности возникают при получении гидрохлорида этилового эфира аминокусусной кислоты и каковы проблемы при алкилировании?

4. Предложите технологическую схему производства сибазона.

Синтез клоназепама

Клоназепам можно получить по схеме синтеза феназепама, используя в качестве сырья *m*-нитроанилин. Однако приведенная ниже химическая схема оказалась более выгодной.

Химическая схема синтеза клоназепама:



Основные этапы синтеза:

1. Ацилирование «аминобензофенона» бромацетилбромидом.
2. Нуклеофильное замещение брома аминогруппой.
3. Циклизация бензодиазепина (образование азометиновой связи).
4. Нитрование бензодиазепина.

«Аминобензофенон» (2-хлор-2'-аминобензофенон) в этом случае получают восстановлением доступного (товарного) 2-хлор-2'-нитробензофенона водородом над никелем Ренея.

Далее используется стандартная схема синтеза производных 1,4-бензодиазепинов, с той разницей, что нитрогруппу при C_7 бензодиазепиновой системы вводят на последней стадии.

2-Хлор-2'-аминобензофенон ацилируют бромангидридом бромуксусной кислоты, бром в ацетильном радикале замещают на аминогруппу аммиаком, которая образует с кетоном азометин, завершая циклизацию 5-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-она. Нитрование полученного продукта в мягких условиях нитратом калия в серной кислоте приводит к клоназепаму.

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций: ацилирования «аминофенона» бромацетилбромидом; нуклеофильного замещения брома аммиаком; нитрования 5-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-она. Объясните направление реакции нитрования. Обычно для получения первичных аминов не используют алкилгалогениды и аммиак (почему?). Почему в синтезе клоназемапа эта реакция идет с высоким выходом?

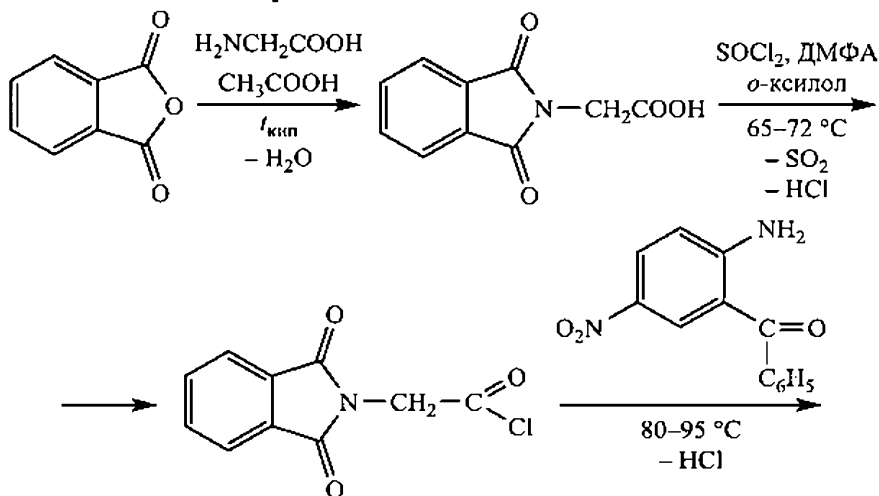
2. Укажите достоинства и недостатки предложенной технологии. Предложите другую схему синтеза клоназемапа.

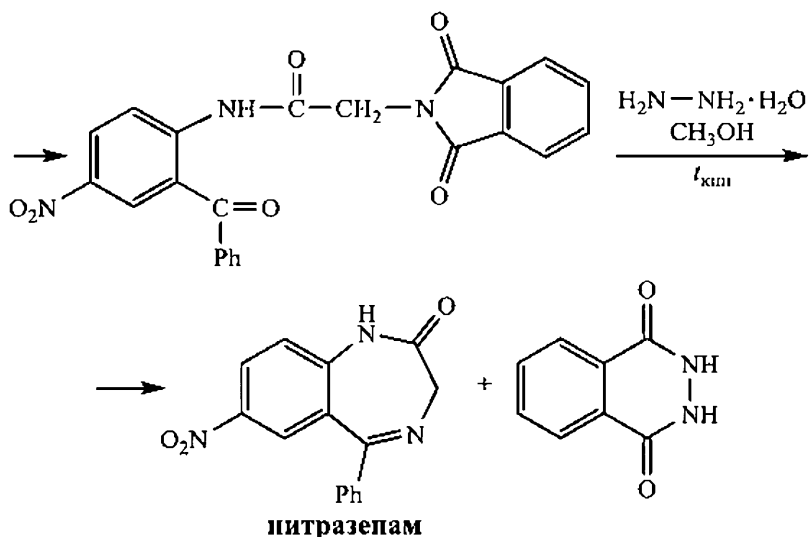
3. Предложите технологическую схему производства клоназемапа.

Синтез нитраземапа (см. также [1], стр. 314)

Нитраземап получают по схеме синтеза феназемапа, используя в качестве сырья *m*-нитроанилин, а при циклизации гидрохлорид аминокетилхлорида, который образуется взаимодействием аминокетилхлорида с PCl_5 в хлороформе. Однако применяются и другие методы защиты аминогруппы. Так, в ряде случаев для этой цели используют фталевый ангидрид.

Химическая схема синтеза нитраземапа с использованием фталимидоацетилхлорида:





Химическая схема включает:

1. Ацилирование аминокислоты фталевым ангидридом.
2. Получение фталимидаоацетилхлорида с использованием тионилхлорида.
3. Ацилирование 2-амино-5-нитробензофенона фталимидаоацетилхлоридом.
4. Удаление фталоильной защиты.
5. Образование азометиновой связи и циклизацию бензодиазепинового цикла.

Фталимидаоуксусную кислоту получают кипячением фталевого ангидрида и аминокислоты в уксусной кислоте. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 90 %.

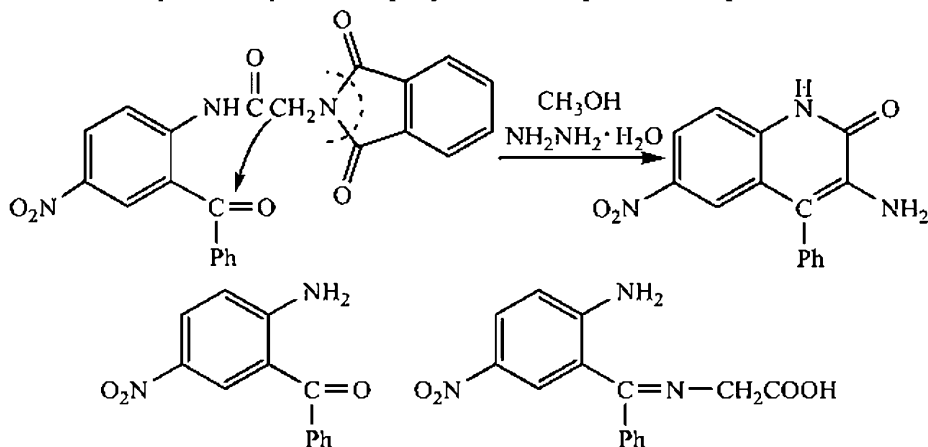
Синтез фталимидаоацетилхлорида проводят в *o*-ксилоле, обработкой фталимидаоуксусной кислоты тионилхлоридом в присутствии каталитических количеств ДМФА при температуре кипения реакционной массы.

По окончании процесса отгоняют избыток тионилхлорида с *o*-ксилолом, к полученному хлорангидриду добавляют 2-амино-5-нитробензофенон, нагревают до 80—85 °С и выдерживают при этой температуре в течение 2 часов. После охлаждения отфильтровывают осадок «фталоильного производного» и перекристаллизовывают его из уксусной кислоты с осветлением активированным углем.

Нитразепам получают, кипячением «фталоильного производного» с гидразин-гидратом в среде метанола в течение 3—3,5 часов. В ходе гидразинолиза N-фталоильной защиты образующаяся аминогруппа

сразу реагирует с кетогруппой, образуя нитразепам и побочный продукт — гидразид фталевой кислоты (1,4-дигидроксифталазин в лактамной форме). По окончании реакции частично отгоняют метанол, нитразепам кристаллизуют и отфильтровывают. Выход на стадии составляет 60 % на «фталоильное производное».

Причиной низкого выхода является образование большого количества побочных продуктов: 3-амино-4-фенил-6-нитро-2-хинолона в результате взаимодействия «фталоильного производного» с гидразин-гидратом, а также 2-амино-5-нитробензофенона и N-карбоксиметилимин-2-амино-5-нитробензофенона в результате гидролиза нитразепама водой.



К недостаткам этого метода также можно отнести отсутствие реального пути утилизации гидразида фталевой кислоты.

Фармакопейный нитразепам получают перекристаллизацией технического продукта из ацетона. Суммарный выход нитразепама составляет 23 % в пересчете на исходный *m*-нитроанилин и 33 %, считая на аминокусусную кислоту.

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций: ацилирования аминокусусной кислоты фталевым ангидридом; получения фталимидоацетилхлорида тионилхлоридом в присутствии ДМФА; снятия защиты гидразин-гидратом. Объясните образование производного хинолина при гидролизе.

2. Укажите достоинства и недостатки предложенной технологии получения бензодиазепинового цикла. Предложите другую схему синтеза нитразепама.

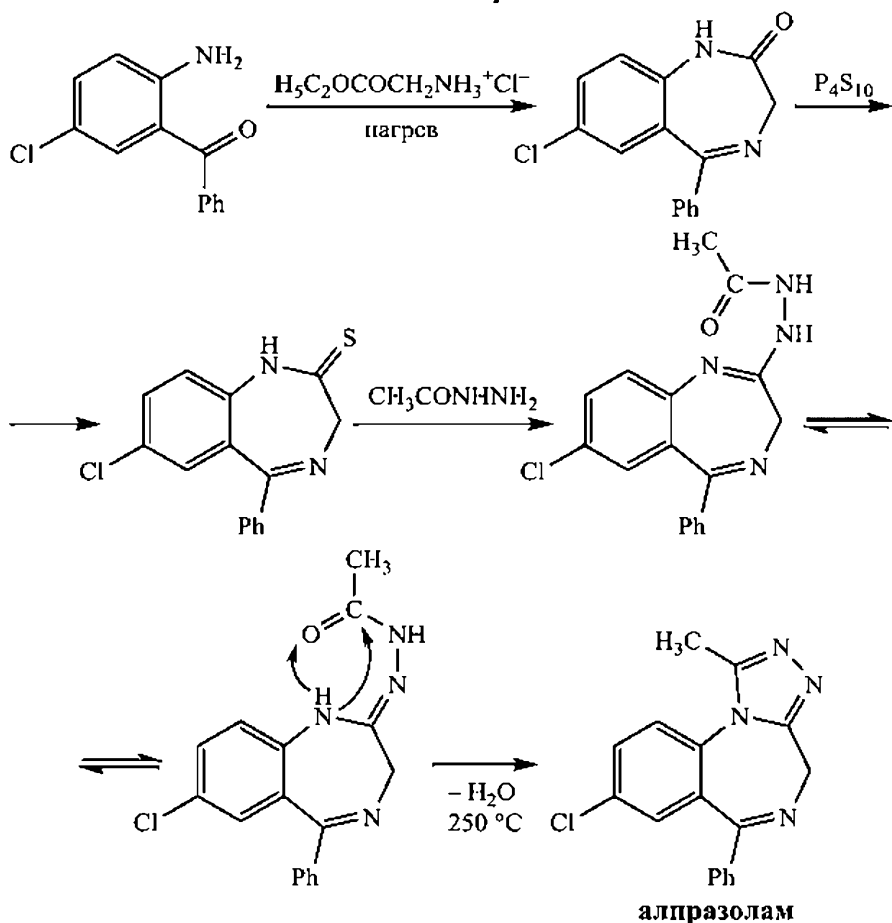
3. Напишите химические схемы синтеза 2-амино-5-нитробензофенона.

4. Предложите технологическую схему производства нитразепама.

Синтез алпразолама

Алпразолам является химическим аналогом триазолама и отличается от него отсутствием атома хлора в фенильном радикале бензодиазепина. Оба соединения получают по одной схеме, но для синтеза алпразолама используют 2-амино-5-хлорбензофенон, который циклизуют в соответствующий бензодиазепин, а затем на его основе синтезируют триазольный цикл.

Химическая схема синтеза алпразолама:



Основные этапы синтеза:

1. Циклизация 2-амино-5-хлорбензофенона с гидрохлоридом этилового эфира аминоксусной кислоты (как в синтезе сибазона).
2. Замещение карбонильного кислорода на серу.
3. Получение гидразона.
4. Циклизация 1,3,4-триазола.

Для синтеза алпразолама используется полупродукт в производстве сибазона (7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-он), который активируют заменой карбонильного кислорода на атом серы, получают ацетилгидразон 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она, который внутримолекулярно циклизуется с отщеплением воды и образованием конденсированной системы, состоящей из бензодиазепина и 1,3,4-триазола — алпразолама.

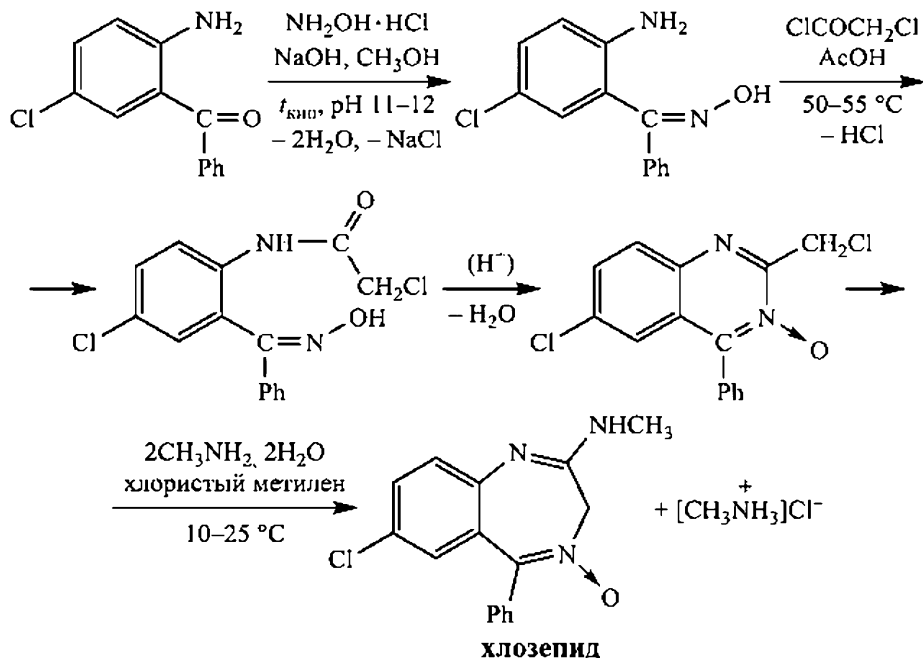
Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций получения ацетилгидразона 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она и его циклизации в триазол.
2. Напишите химические схемы синтеза 2-амино-5-нитробензофенона.
3. Предложите технологическую схему производства алпразолама.

Циклизация 1,4-бензодиазепинов ацилированием оксимов и иминов «аминобензофенонов» на первом этапе

Синтез хлзепида (см. также [1], стр. 315)

Химическая схема синтеза хлзепида:



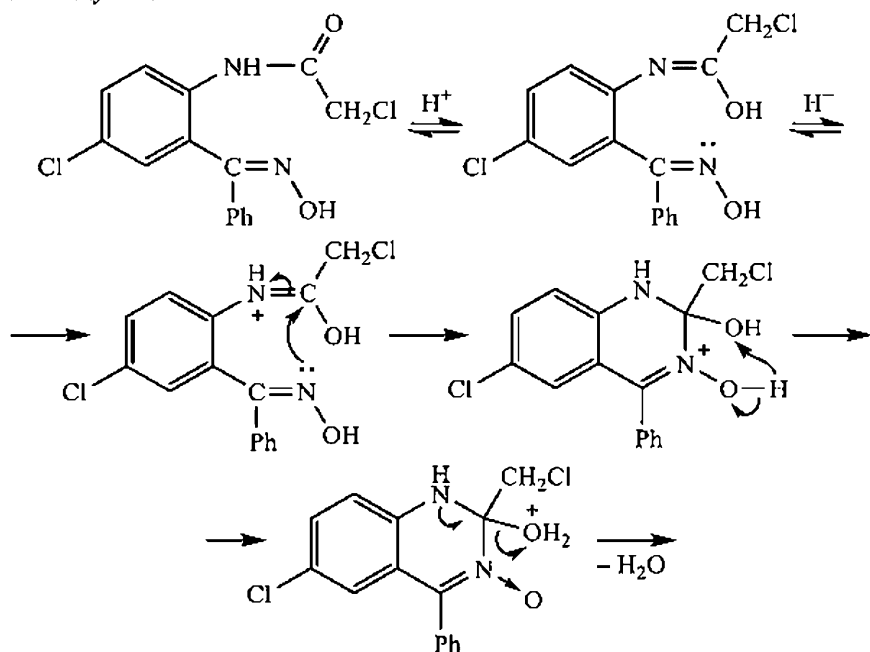
Химическая схема включает:

1. Синтез оксима «аминобензофенона».
2. Ацилирование «аминобензофенона» хлорацетилхлоридом в кислой среде.
3. Аминирование 3-N-окси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхинолина метиламином.

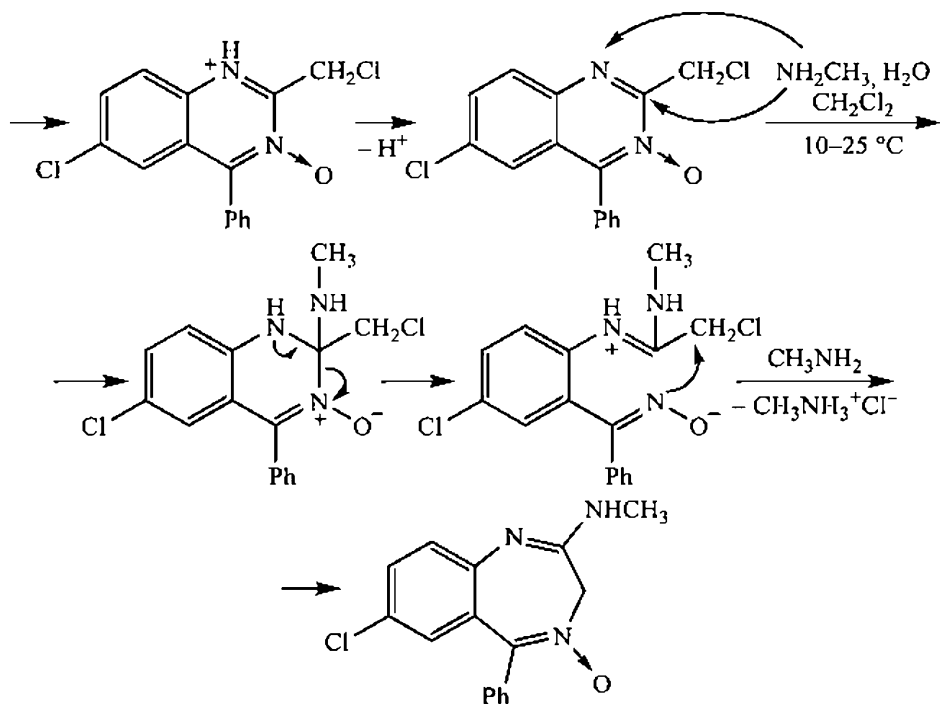
син-Оксим 2-амино-5-хлор-бензофенона получают кипячением 5-хлор-2-аминобензофенона с гидроксидом гидроксиламина в метаноле в присутствии едкого натра (pH 11—12).

«*син-Оксим*» ацилируют хлорацетилхлоридом в среде уксусной кислоты при 50—55 °С. Кислая среда способствует изомеризации обра-

зующегося амида (лактама) в лактимную (имидольную) структуру и замыканию ароматического цикла за счет внутримолекулярного взаимодействия азота оксима с углеродом имидной группы с образованием 3-N-окиси производного хиназолина. Вероятно, это можно представить в виде следующей химической схемы:



При аминировании 3-N-окиси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина в хлористом метиле водным раствором метиламина при 10—25 °С происходит сложная скелетная перегруппировка с расширением 6-членного пиримидинового цикла до 7-членного диазепинового. Метиламин (нуклеофил) имеет возможность атаковать электронодефицитные атомы углерода метиленовой группы и С2 пиримидинового цикла «N-окиси». Вероятно, пространственные препятствия затрудняют нуклеофилу возможность вытеснить хлорид-ион по S_N2 -механизму, поэтому метиламин взаимодействует с С2 по механизму S_NAr : идет присоединение по полярной 1,2-π-связи хиназолина с нарушением ароматичности пиримидинового цикла и образованием нестабильного продукта. Регенерация ароматичности (двойной связи) — один из путей повышения его устойчивости, для чего необходимо вытеснить уходящую группу. Среди трех возможных уходящих групп окись имина кетона является наиболее устойчивой, поэтому и происходит разрыв пиримидинового цикла. Эта же группа является одним из наиболее сильных нуклеофилов и вытесняет хлорид-ион, замыкая диазепиновый цикл.



Выход хлозепида на «син-оксим» составляет 56 %.

Технология получения хлозепида: (см. [1], стр. 315).

Вопросы:

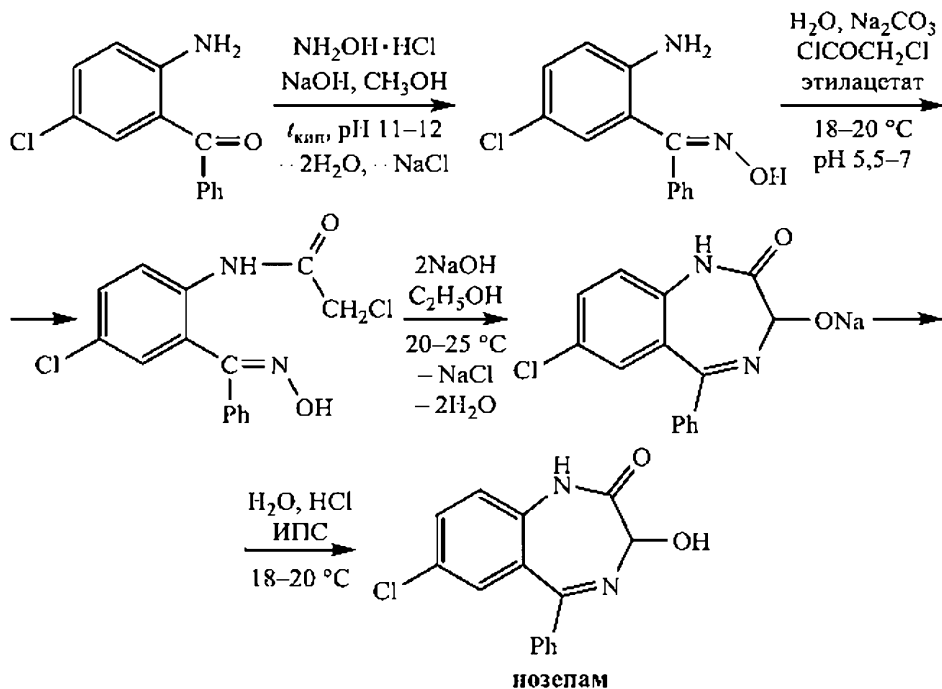
1. Напишите схемы механизмов реакций: получения «син-оксима» и его ацилирования хлорацетилхлоридом; циклизации диазепинового цикла.

2. Почему при кипячении 5-хлор-2-аминобензофенона с гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле в сильно щелочной среде основным продуктом реакции является «син-оксим», а не азометин, а при его ацилировании хлорацетилхлоридом в уксусной кислоте идет N-хлорацетилирование, а не ацетилирование?

3. Предложите технологическую схему производства хлозепида.

Синтез нозепама (см. также [1], стр. 315)

Химическая схема синтеза нозепама:



Основные этапы синтеза:

1. Синтез «*син*-оксима».
2. Ацилирование «*син*-оксима» хлорацетилхлоридом в щелочной среде.

3. Конденсация бензодиазепинового цикла.

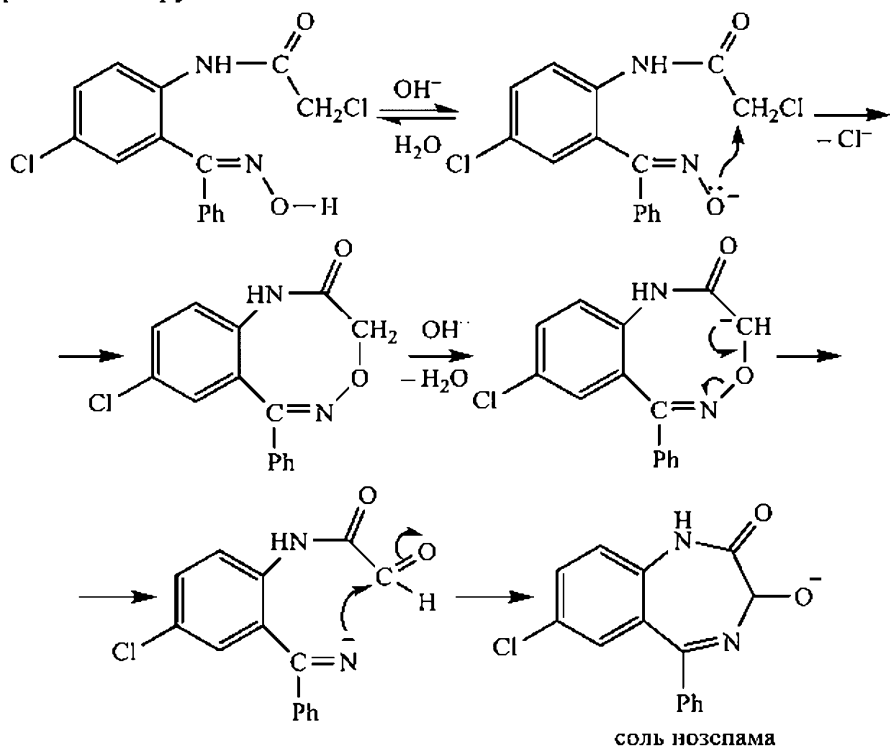
4. Выделение нозепама из соли.

Синтез «*син*-оксима» осуществляют так же, как в производстве хлоспида, поэтому, а также благодаря оригинальному методу получения нозепама, в отечественной промышленности производство этих двух важных транквилизаторов было совмещено.

Ацилирование «*син*-оксима» хлорацетилхлоридом в синтезе нозепама ведут по модифицированному методу Шоттена-Баумана в смеси воды и этилацетата в присутствии кальцинированной соды добавлением хлорацетилхлорида при $18\text{--}20^\circ\text{C}$.

Полученное N-хлорацетильное производное циклизуют в спиртовом растворе едкого натра при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в натриевую соль нозепама.

Предполагают, что процесс образования бензодиазепина идет через замыкание промежуточного неустойчивого 8-членного цикла в результате внутримолекулярного O-алкилирования оксима, гидроксил которого активируется щелочью.



Дальнейшее преобразование 8-членного цикла, вероятно, связано с повышенной C-H-кислотностью метиленовой группы, нуклеофильностью азота в группе C=N- и ее способностью «уходить», а также активностью альдегидной группы в реакциях с нуклеофилами.

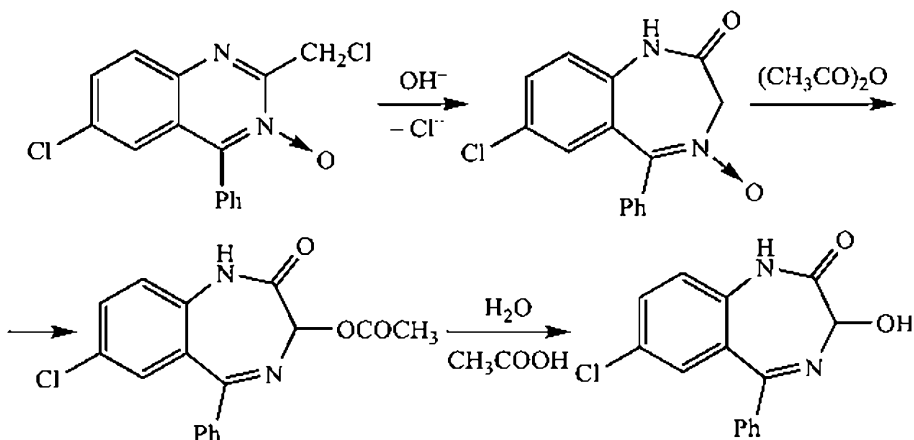
Из натриевой соли нозепама выделяют конц. соляной кислотой при 18—20 °С.

Выход нозепама на исходный аминобензофенон около 46 %.

Технология получения нозепама: (см. [1], стр. 315).

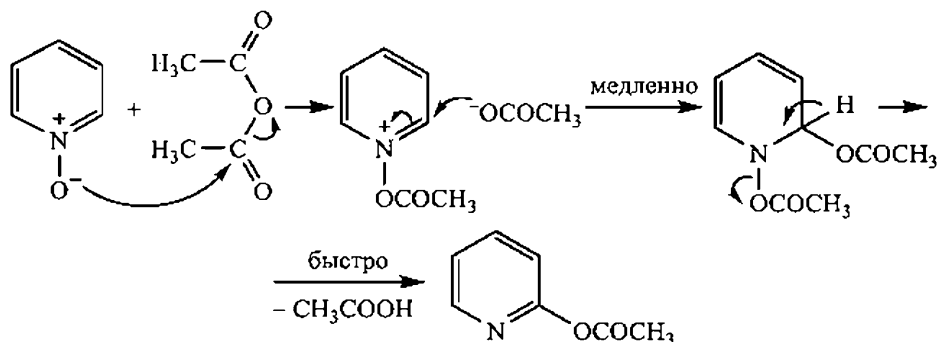
Возможны и другие варианты получения нозепама:

1. Избирательным химическим или ферментативным окислением 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она.
2. Аналогично способам получения хлозепада и лоразепама из 3-*N*-окси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина:



6-Хлор-2-хлорметил-4-фенилхиназолин-3-оксид обрабатывают гидроксидом натрия с получением 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-он-4-оксида. Последний подвергают ацетоксилированию ангидридом уксусной кислоты по третьему положению бензодиазепинового кольца с получением 7-хлор-1,3-дигидро-3-ацетокси-5-фенил-2*H*-бензодиазепин-2-она. Последующим гидролизом сложноэфирной группы получают нозепам.

Реакция *N*-окиси с ангидридами кислот, в процессе которой замещение в пиридиновом ядре сопровождается дезоксидированием, хорошо изучена на примере *N*-окиси пиридина. Эти результаты позволяют с достаточным основанием предполагать следующий механизм реакции:



Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций: а) которые реализуются при циклизации продукта ацилирования «*син*-оксима» спиртовой щелочью; б) гидролиза 7-хлор-1,3-дигидро-3-ацетокси-5-фенил-2*H*-бензодиазепин-2-она.

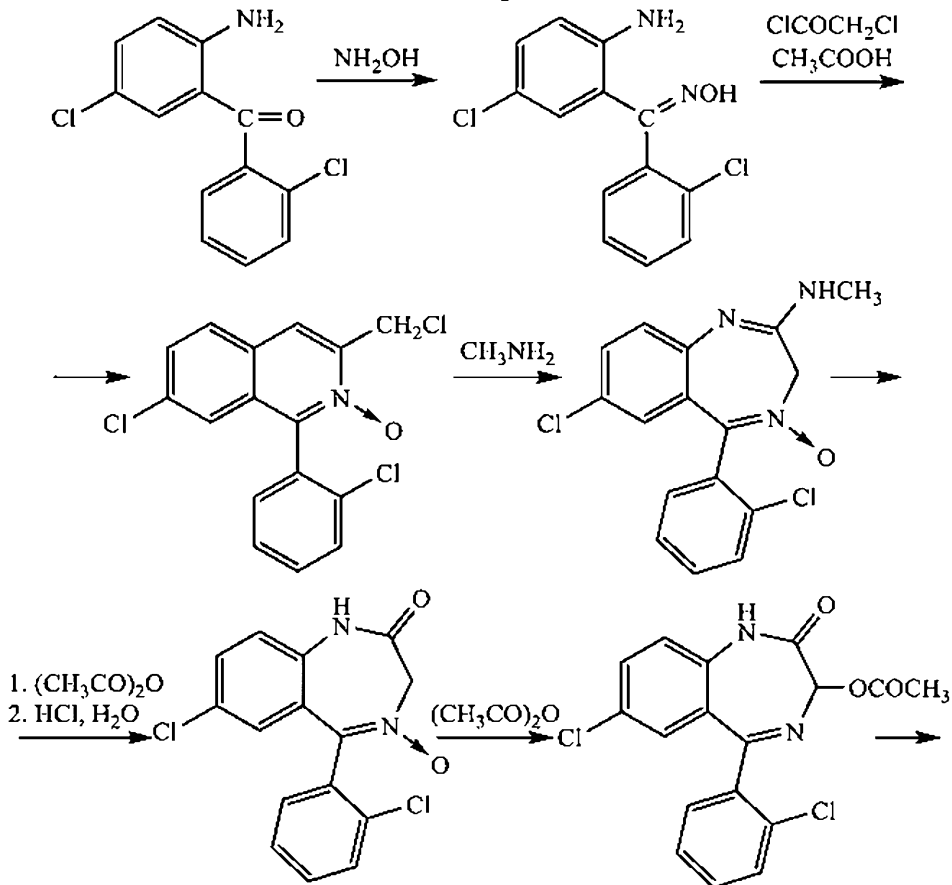
2. Напишите химическую схему циклизации бенздиазепина из 6-хлор-2-хлорметил-4-фенилхиназолин-3-оксида в присутствии щелочи.

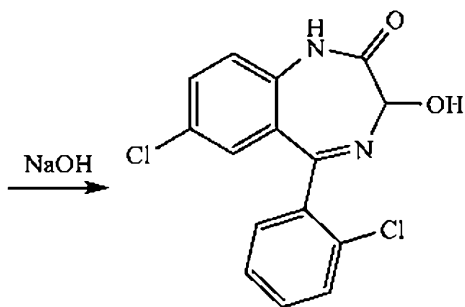
3. Предложите технологические схемы производства нозепама.

Синтез лоразепама

Лоразепам получают по схеме синтеза хлордiazепоксид (хлорзе-пида), после чего используются присмы, применяемые в производстве оксазепама (нозепама).

Химическая схема синтеза лоразепама:





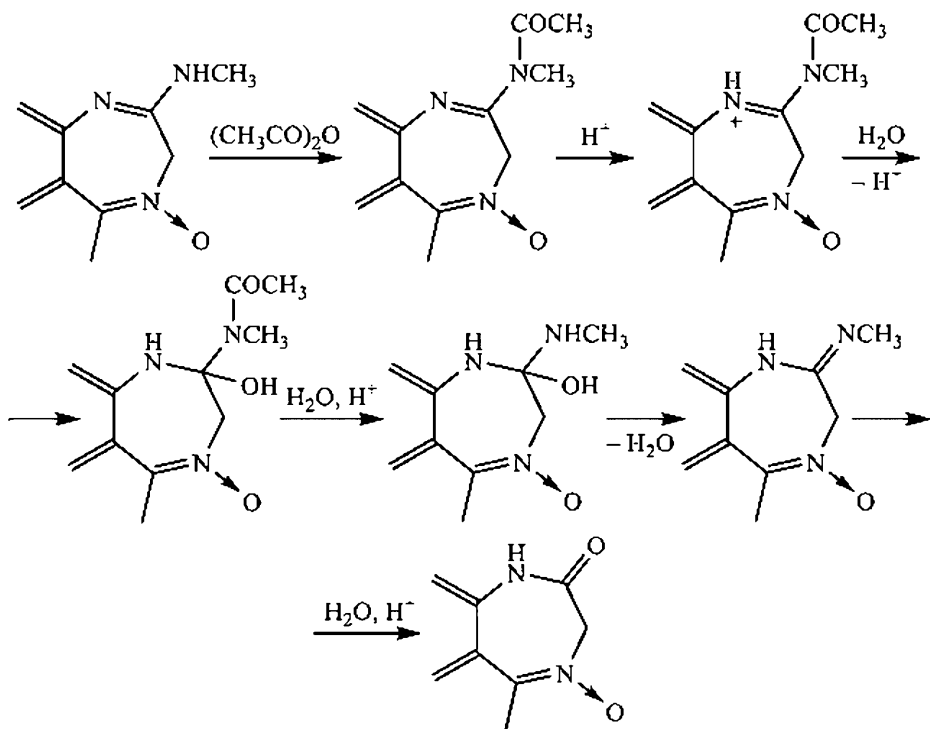
лоразепам

Взаимодействием 2-амино-2',5-дихлорбензофенона с гидроксиламином получают оксим, который ацилируют хлорацетилхлоридом в уксусной кислоте и получают 6-хлор-2-хлорметил-4-(2-хлорфенил)хиназолин-3-оксид. Реакция последнего с метиламином, как и в случае с хлордиазепоксидом, приводит к перегруппировке с расширением цикла с образованием 7-хлор-2-метиламино-5-(2'-хлорфенил)-3H-1,4-бензодиазепин-4-оксида. Полученный бензодиазепин-4-оксид ацилируют уксусным ангидридом по вторичному атому азота и далее гидролизуют соляной кислотой в 7-хлор-5-(2'-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-он-4-оксид. При взаимодействии последнего с ангидридом уксусной кислоты образуется 3-ацетоксибензодиазепин — 7-хлор-1,3-дигидро-3-ацетокси-5-(2'-хлорфенил)-2H-1,4-бензодиазепин-2-он, продуктом гидролиза которого является лоразепам.

Химическая схема включает:

1. Синтез оксима «аминобензофенона».
2. Ацилирование «аминобензофенона» хлорацетилхлоридом в кислой среде.
3. Аминирование 3-N-окси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина метиламином.
4. Ацилирование метиламиногруппы и замену ее на кетогруппу.
5. Ацетоксилирование в положение 3 уксусным ангидридом и дезоксидирование.
6. Гидролиз сложного эфира.

Замену метиламиногруппы на кетогруппу осуществляют кипящей соляной кислотой по следующей схеме:



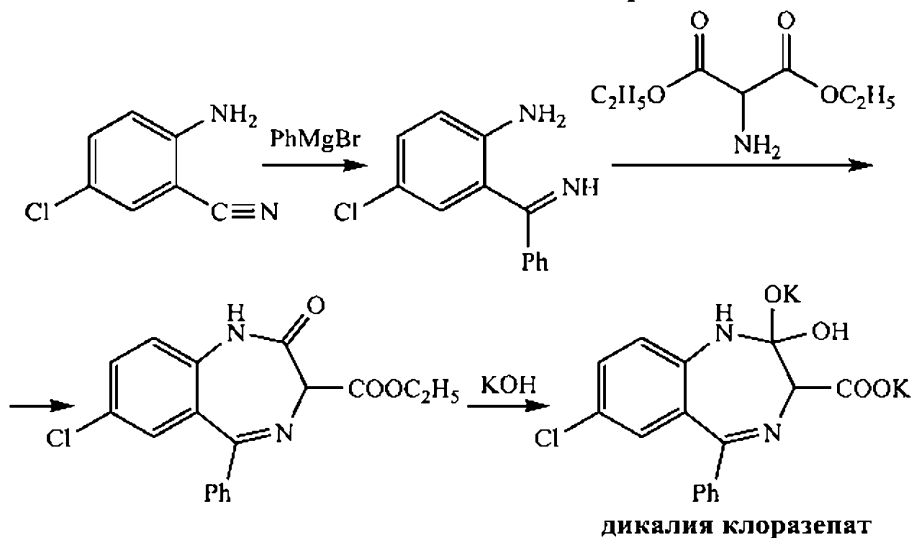
Сначала метиламиногруппу ацилируют, чтобы она не протонировалась в кислоте. При добавлении соляной кислоты протон присоединяется к азоту в положении 1, при этом сильно поляризуется двойная связь 1-2 и легко присоединяется молекула воды в положение 2. При этом идет гидролиз амида, и в положении 2 у атома углерода оказываются аминогруппа и гидроксил, поэтому сначала отщепляется вода и образуется азометин, который затем легко гидролизуется с отщеплением метиламина и образованием кетона.

Вопросы:

1. Предложите технологическую схему производства лоразепама.

Синтез дикалия клоразепата

Химическая схема синтеза дикалия клоразепата:



Основные этапы синтеза:

1. Присоединение фенилмагнибромид по CN-группе.
2. Циклизация бензодиазепина.
3. Гидролиз сложного эфира.

Отличием синтеза дикалия клоразепата от производств других бензодиазепинов является то, что при замыкании диазепинового цикла ацилируется имин «аминобензофенона», метод получения которого сильно отличается от приведенных ранее. Особые свойства ацилирующего агента позволяют не защищать его аминогруппу.

В качестве исходного соединения используется 2-амино-5-хлорбензонитрил, который, взаимодействуя с фенилмагнибромидом, образует имин 2-амино-5-хлорбензофенона. Реакцией последнего с аминокмалоновым эфиром получают продукт гетероциклизации — 7-хлор-1,3-дигидро-3-карбэтокси-5-фенил-2*H*-бензодиазепин-2-он. При гидролизе его сложноеэфирной группы спиртовым раствором гидроксида калия получают дикалиевую соль — клоразепат.

Вопросы:

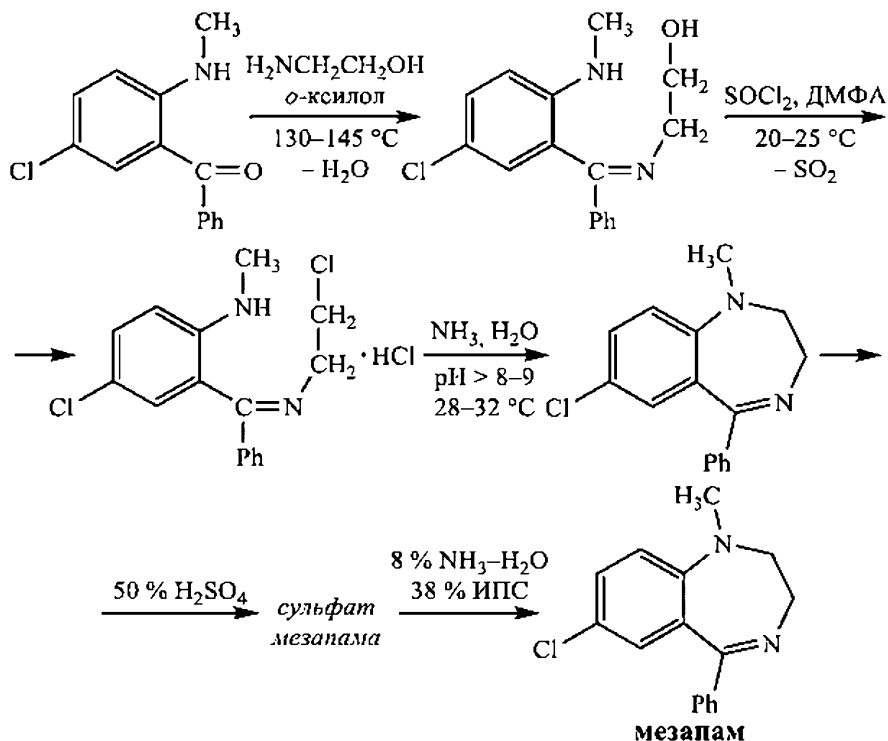
1. Укажите достоинства и недостатки метода синтеза клоразепата.
2. Предложите технологическую схему производства дикалия клоразепата.

Циклизация 1,4-бензодиазепинов образованием азометиновой связи на первом этапе

Синтез мезапама (см. также [1], стр. 309)

Во всех ранее обсужденных вариантах образования 1,4-бензодиазепиновой структуры, последней ступенью является образование азометиновой связи. В синтезе мезапама реализуется альтернативный путь, по которому, наоборот, соответствующий «азометин» 2-метиламино-5-хлорбензофена и 2-аминоэтанола (моноэтаноламина) получают на первом этапе синтеза.

Химическая схема синтеза мезапама:



Основные этапы синтеза:

1. Образование азометина.
2. Замена спиртового гидроксила на хлор.
3. Алкилирование амина.

«Азометин» 2-метиламино-5-хлорбензофенона и 2-аминоэтанола получают при 130—145 °С в *o*-ксилоле с отгонкой выделяющейся воды в виде азеотропной смеси. Выход продукта 90 %.

Гидроксильную группу «азометина» замещают на хлор избытком хлористого тионила в хлороформе в присутствии каталитических количеств диметилформаида.

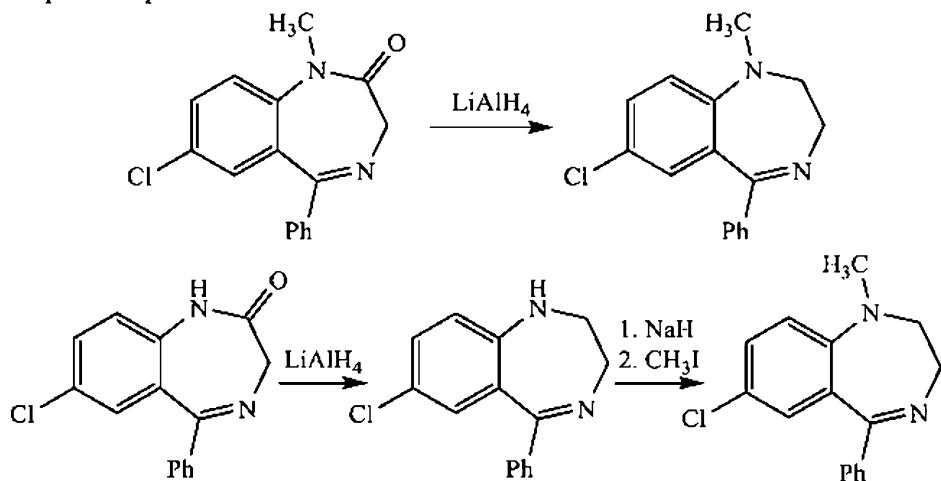
К полученной суспензии гидрохлорида азометина 2-хлорэтиламина и 2-метиламино-5-хлорбензофенона добавляют 25 % водный аммиак до pH ≥ 8—9, и ведут внутримолекулярное N-алкилирование (циклизацию) с образованием мезапама. Выход мезапама в растворе до 84 %.

Далее мезапам выделяют и очищают.

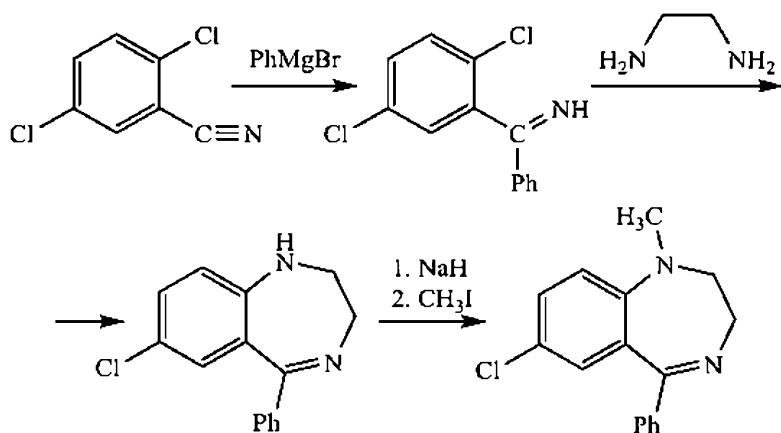
Технология получения мезапама: (см. [1], стр. 309).

Мезапам можно получать и другими способами:

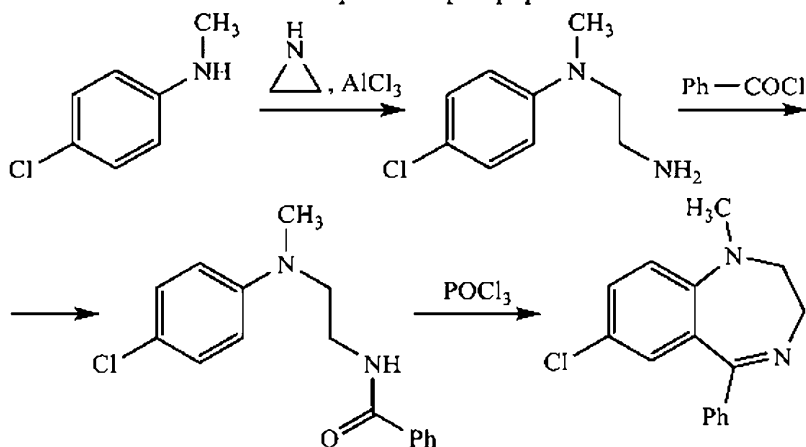
1. Восстановлением карбонильной группы в диазепаме либо в его циклическом полупродукте алюмогидридом лития. В последнем случае метилирование ведут метилиодидом, используя в качестве основания гидрид натрия.



2. С использованием нового метода получения 7-хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепина взаимодействием имина 2,5-дихлорбензофенона с этилендиамином. При этом исходный имин получают из 2,5-дихлорбензонитрила и фенилмагнибромидом по методу, который используется в производстве дикалия клоразепата.



3. Исходя из 4-хлор-N-метиланилина, который, взаимодействуя с этиленимином в присутствии хлористого алюминия, образует N-(4-хлорфенил)-N-метилэтилендиамин. Ацилированием последнего бензоилхлоридом получают соответствующий амид, который циклизуют в мезапам с использованием хлорокиси фосфора.



Вопросы:

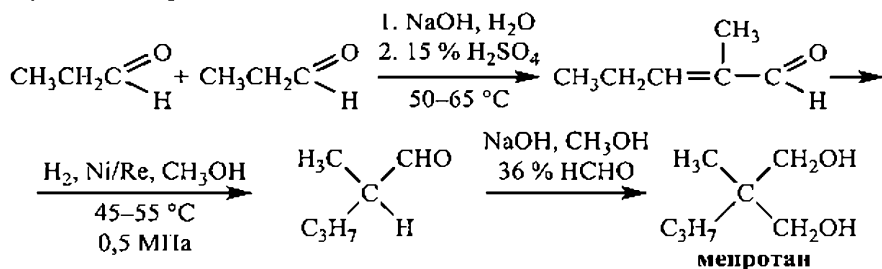
1. Укажите достоинства и недостатки приведенных методов синтеза мезапама. Какие побочные реакции и побочные продукты можно ожидать при реализации этих методов получения мезапама?

2. Предложите технологические схемы рассмотренных производств мезапама.

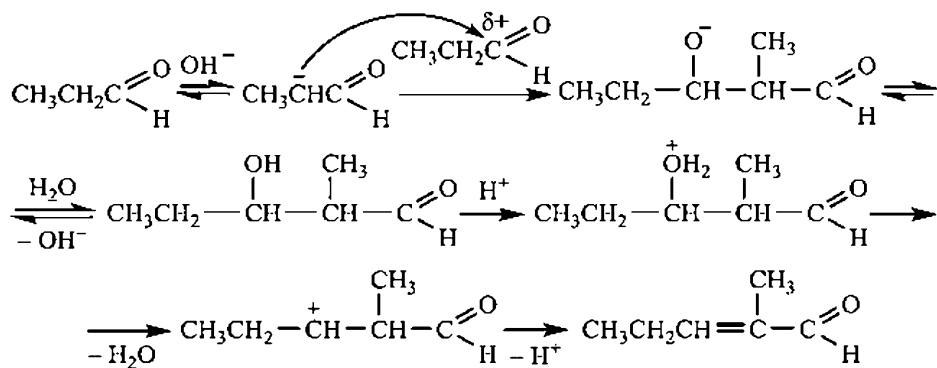
Синтез мепротана (см. также [1], стр. 13)

Химическая схема синтеза мепротана:

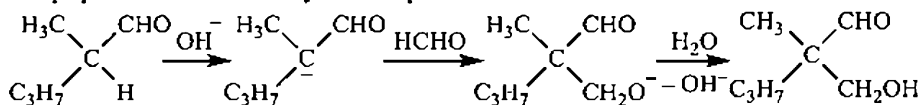
Известные промышленные методы синтеза мепротана, в основном, отличаются конечной стадией — ацилированием 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола, который получают из пропионового альдегида следующим образом:

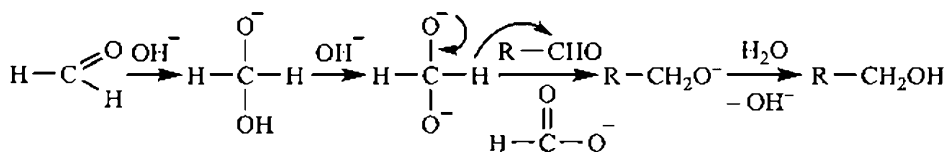


Синтез диола включает кротоновую конденсацию пропаналя (механизм A_N) с образованием 2-метил-2-пентенала, который восстанавливают водородом на никеле Ренея в 2-метилвалериановый альдегид.



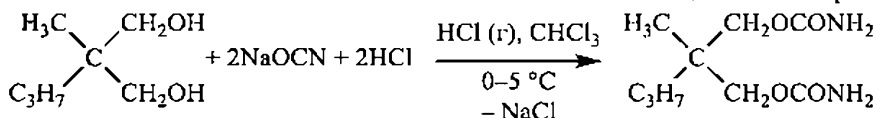
Далее одновременно идут две реакции: оксиметилирование 2-метилвалерианового альдегида и перекрестная реакция Канниццаро с формальдегидом без выделения промежуточного продукта. На второй стадии формальдегид выступает в роли восстановителя.





Выход 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола по рассматриваемой схеме составляет 31 %, считая на пропионовый альдегид.

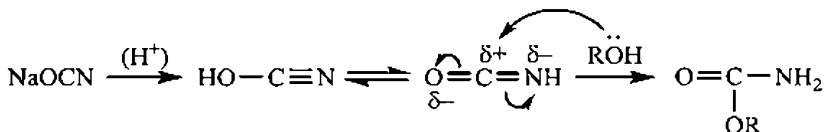
Для получения сложного эфира можно использовать фосген, метилкарбамат, но наиболее простым методом синтеза мепротана является оригинальная отечественная схема с использованием цианата натрия:



Реакцию ведут в сухом хлороформе, пропуская через суспензию при активном перемешивании до 30 часов сухой хлороводород при температуре 0—5 °С. Выход мепротана 62 %, считая на диол.

Механизм А_N:

Роль хлороводорода заключается в выделении из соли свободной циановой кислоты, которая в свободном виде существует в виде изоциановой кислоты:

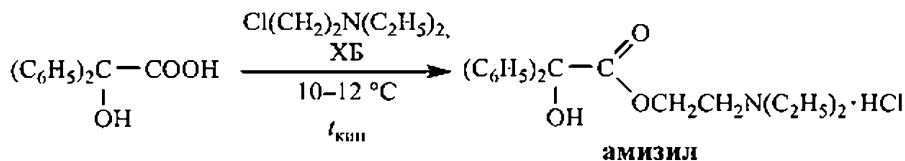


Вопросы:

1. Напишите технологическую схему производства мепротана.
2. Объясните, почему реакция Каннищаро завершается окислением формальдегида, а не наоборот? Перечислите операции, выполняемые при выделении технического мепротана из реакционной массы. Предложите синтез 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола из малонового эфира.
3. Перечислите достоинства и недостатки применяемых в промышленности методов получения карбаматов из 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиола. Напишите механизм реакции ацилирования диола метилкарбаматом в присутствии хлорида алюминия и схему синтеза метилкарбамата.

Синтез амизила (см. также [1], стр. 90)

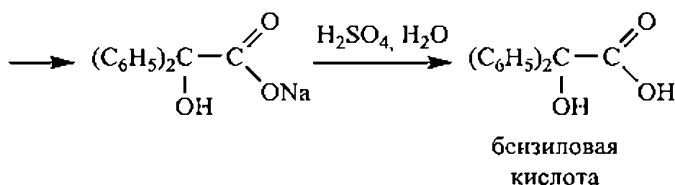
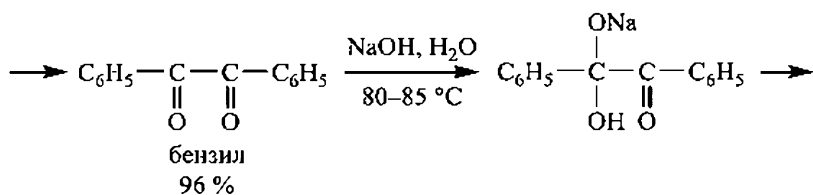
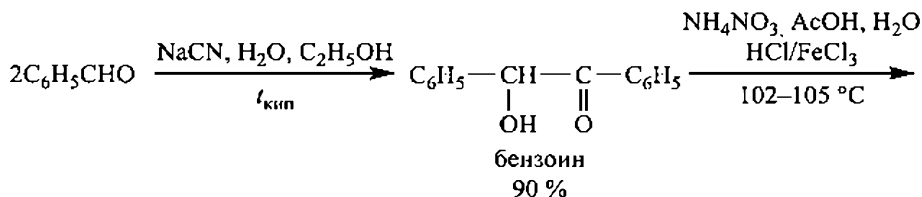
Химическая схема синтеза амизила:



Амизил получают О-алкилированием карбоксильной группы бензиловой кислоты добавлением раствора 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида к раствору кислоты при активном перемешивании и температуре не выше 10—12 °С с последующим нагреванием реакционной массы до кипения.

Выход фармакопейного амизила с учетом переработки маточников составляет около 55 % па бензиловую кислоту или 27,7 %, считая на гидрохлорид 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида.

Химическая схема синтеза бензиловой кислоты:

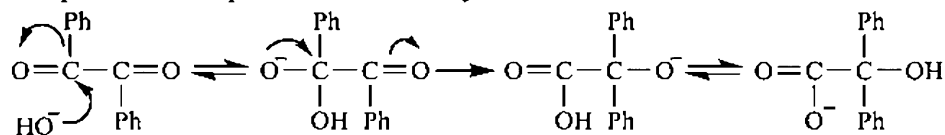


Бензоиновую конденсацию бензальдегида ведут в кипящем водном этаноле в присутствии каталитических количеств цианистого натрия. Выход бензоина достигает 90 %. Механизм конденсации см. раздел «Синтез дифенилгидантоина».

Окисление бензоина осуществляют нитратом аммония в присутствии хлорного железа (катализатор) и соляной кислоты в кипящей 20 % уксусной кислоте. Выход бензила до 96 %. Механизм процесса см. раздел «Синтез дифенилгидантоина».

Бензиловую перегруппировку ведут нагреванием бензила в 10 % водном растворе едкого натра при активном перемешивании и температуре 80—85 °С до растворения бензила. Выход бензиловой кислоты до 94 % на бензил.

В щелочной среде бензил, как и другие не способные к енолизации 1,2-дикетоны, претерпевает перегруппировку, химическую схему которой можно представить в следующем виде:



Считают, что медленной, скоростью лимитирующей стадией, является миграция фенила в первоначальном ⁻ОН-аддукте.

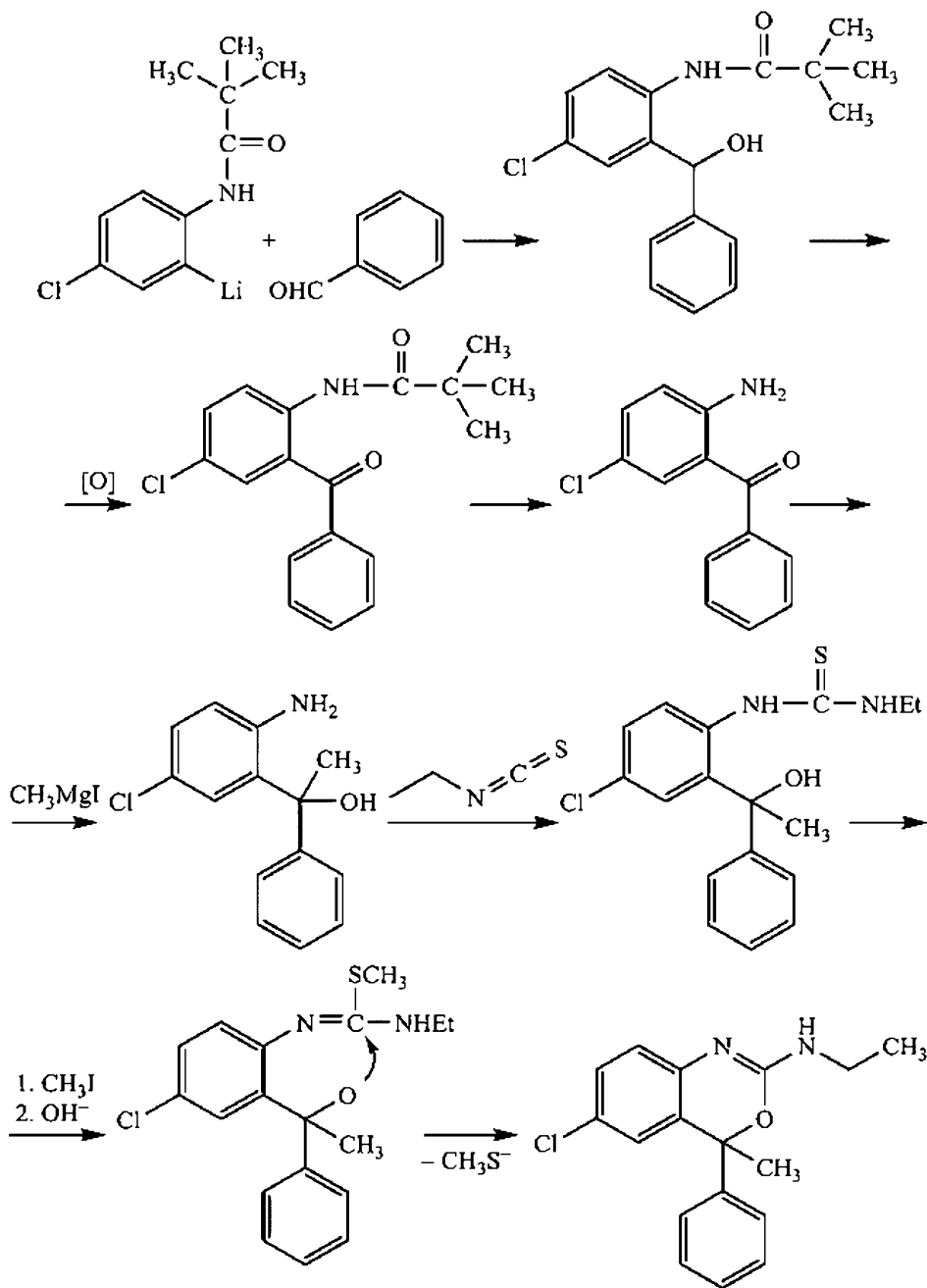
Технология получения амизила: (см. [1], стр. 90).

Вопросы:

1. Объясните, почему при алкилировании бензиловой кислоты основным продуктом является сложный эфир, а не алкилируется спиртовый гидроксил?
2. Почему выход амизила, считая на гидрохлорид 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида, в 2 раза меньше, чем на бензиловую кислоту?
3. Предложите схему синтеза 2-диэтиламиноэтилхлорида.
4. Напишите технологическую схему производства амизила.

Синтез этифоксина

В синтезе этифоксина предложен необычный метод синтеза такого тривиального соединения, как 2-амино-5-хлорбензофенон, конденсацией бензальдегида с «пивоиламидом», который представляет собой N-(2-литий-4-хлорфенил)амид триметилуксусной кислоты, с последующим окислением спиртового гидроксила до кетона и гидролизом полученного соединения до 5-хлор-2-аминобензофенона.



этифоксин

Затем к бензофенону добавляют метилмагниййодид, а к образовавшемуся 5- хлор- 2- амино- α- метил- α- фенилбензиловому

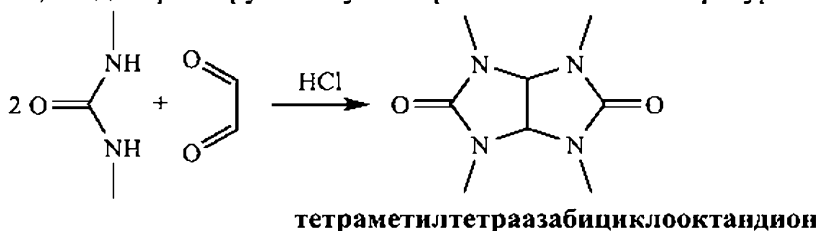
спирту — этилтиоизоцианат. Продукт присоединения амина к этилтиоизоцианату метилируют, создавая хорошо уходящую группу, которая далее в щелочной среде отщепляется при замыкании 1,3-оксазинового цикла, что приводит к образованию 6-хлор-2-(этиламино)-4-метил-4-фенил-4*H*-3,1-бензоксазина — этифоксина.

Вопросы:

1. Приведите механизм реакции бензальдегида с «пивоиламидом». Как выделяют продукт реакции?
2. Приведите механизм реакции 5-хлор-2-аминобензофенона с метилмагниййодидом. Как выделяют продукт реакции?
3. Назовите механизм реакции 1-(2-амино-5-хлорфенил)-1-фенилэтанол-1-ола с этилизоцианатом и приведите механизм реакции циклизации полученного продукта.

Синтез тетраметилтетраазабициклооктандиона

Мсбикар получают из *N,N'*-диметилмочевины и водного раствора глиоксаля в присутствии соляной кислоты с последующей нейтрализацией реакционной массы, смешением ее с диэтиловым эфиром и отделением водной фазы. Затем добавляют хлороформ, отделяют органическую фазу и отгоняют хлороформ. Остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, осадок фильтруют и сушат при комнатной температуре.



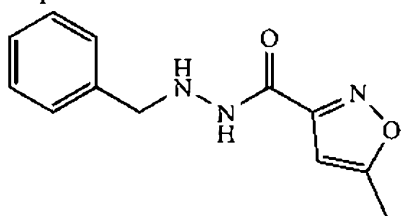
АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Лекарственные препараты, специфически снимающие депрессию, появились в конце 1950-х годов. В 1957 г. были открыты *ипрониазид*, ставший родоначальником группы антидепрессантов — ингибиторов МАО, и *имипрамин*, на основе которого получены трициклические антидепрессанты.

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)

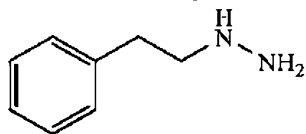
Ингибиторы моноаминооксидазы — биологически активные вещества, способные ингибировать фермент моноаминооксидазу, содержащуюся в нервных окончаниях, препятствуя тем самым разрушению этим ферментом различных моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина, фенилэтиламина, триптамина, октопамина) и тем самым способствуя повышению их концентрации в синаптической щели.

*Изокарбосазид** — N'-бензил-5-метилизоксазол-3-карбогидразид



Изокарбосазид используется для лечения депрессии у людей, которым не помогли другие антидепрессанты.

*Фенелзин** — фенэтилгидразин



Несмотря на то, что фенелзин — это не самый современный антидепрессант, многие научные исследования показывают, что он имеет глубокий потенциал в лечении социальной фобии. Фенелзин оказывает воздействие на уровень серотонина и дофамина, а также гамма-аминомасляной кислоты, что, как правило, способно решить все проблемы, касающиеся социальной тревожности.

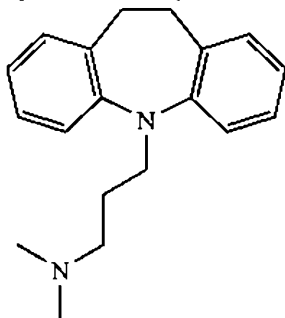
Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты получили название из-за наличия характерной трехциклической структуры.

1. Производные дибензазепина

Основным представителем этой группы является имипрамин.

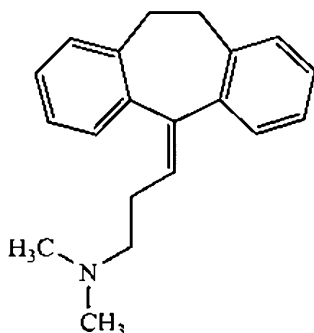
*Имипрамин** — 10,11-дигидро-N,N-диметил-5H-добенз[b,f]азепин-5-пропанамин (в основном, моногидрохлорид)



Исторически это один из первых антидепрессантов — разработан в конце 1950-х годов компанией Novartis — однако в связи с высокой эффективностью и клинической ценностью он применяется до сих пор. Входит в перечень ЖНВЛП.

2. Производные дбензоциклогептана

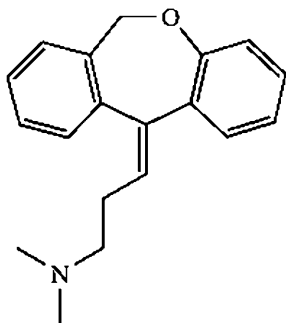
*Амитриптилин** — 3-(10,11-дигидро-5H-добенз[a,d]циклогептен-5-илиден)-N,N-диметил-1-пропанамин (в виде гидрохлорида или эмбоната)



На данный момент считается самым надежным и очень доступным в плане стоимости трициклическим антидепрессантом. Входит в перечень ЖНВЛП.

3. Производные дибензоксепина

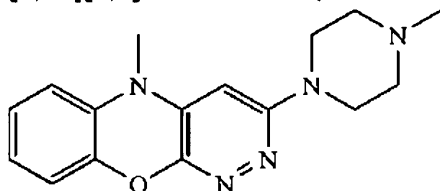
*Доксепин** — 3-дибенз[*b,e*]оксепин-11(6*H*)-илиден-*N,N*-диметил-1-пропанамин (выпускается в виде гидрохлорида)



Антидепрессант с анксиолитическими и седативными свойствами.

4. Производные диазафеноксазина

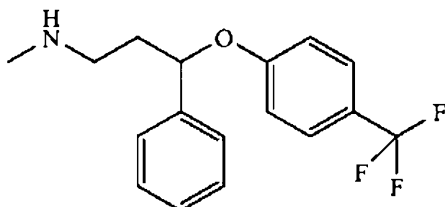
*Пипофезин** — 5-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-5*H*-пиридазино[3,4*b*][1,4]бензоксазин (в виде гидрохлорида)



Приказом Минздрава России от 23.01.1998 № 17 включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

*Флуоксетин** — (\pm)-*N*-метил- γ -[4-(трифторметил)фенокси]бензолпропанамин (и в виде гидрохлорида); рацемическая (50/50) смесь *R*- и *S*-энантиомеров



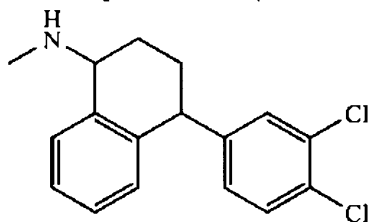
Флуоксетин один из основных представителей группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Антидепрессивное

действие сочетается у него со стимулирующим. Улучшает настроение, снижает напряженность, тревожность и чувство страха. Не вызывает седативного эффекта, не кардиотоксичен. Обладает анорексигенным свойством.

Флуоксетин был впервые зарегистрирован в 1974 году.

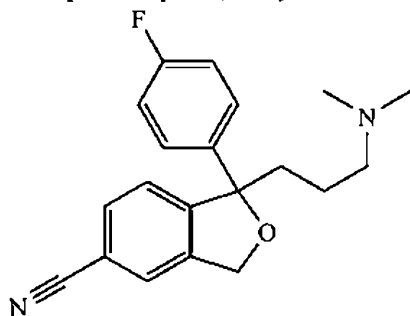
К 2011 году, несмотря на то, что на фармакологическом рынке появилось много антидепрессантов, флуоксетин занимал лидирующие позиции. Так, в США в 2010 году было выписано свыше 24,4 миллионов рецептов на флуоксетин, что сделало его третьим по популярности антидепрессантом после сертралина и циталопрама. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Сертралин** — (1*S*,4*S*)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафтиламина (в виде гидрохлорида)



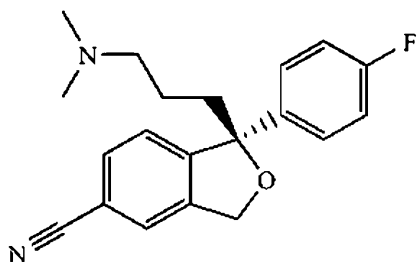
Имеет стимулирующее и седативное действие и используется для лечения больных с депрессией, сопровождающейся как заторможенностью, апатией и тоской, так и при тревожной депрессии, беспокойстве, плохом сне, раздражительности. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Циталопрам** — 1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(*n*-фторфенил)-5-фталанкарбонитрил (выпускается в виде гидробромида)



До появления эсциталопрама считался наиболее селективным из всех СИОЗС.

*Эсциталопрам** — S-(+)-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(*n*-фторфенил)-5-фталанкарбонитрил (выпускается в виде оксалата)



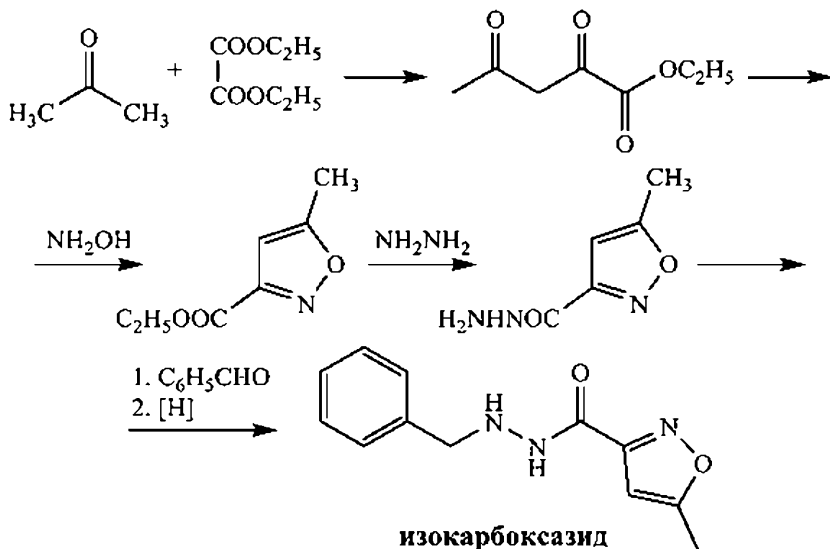
В отличие от рацемата циталопрама, эсциталопрам представлен только *S*-изомером (*R*-изомер не имеет терапевтического эффекта), что и отражено в названии данного препарата. При этом эсциталопрам, как утверждается, превосходит предшественника по показателям эффективности и переносимости, хотя критики оспаривают это утверждение.

Ряд независимых обзоров показал отсутствие преимуществ эсциталопрама перед циталопрамом.

Эсциталопрам, как и циталопрам, входит в перечень ЖНВЛП.

Синтез изокарбоксазида

На первой стадии синтеза изокарбоксазида осуществляют сложную конденсацию диэтилоксалата с ацетоном. Полученное соединение обрабатывают гидроксиламином, что приводит к образованию оксима и циклизации изоксазольного кольца.



Затем взаимодействием этилового эфира 5-метил-3-изоксазолкарбоновой кислоты с гидразиогидратом получают гидразид кислоты, конденсируют его с бенальдегидом и восстанавливают двойную связь гидразона.

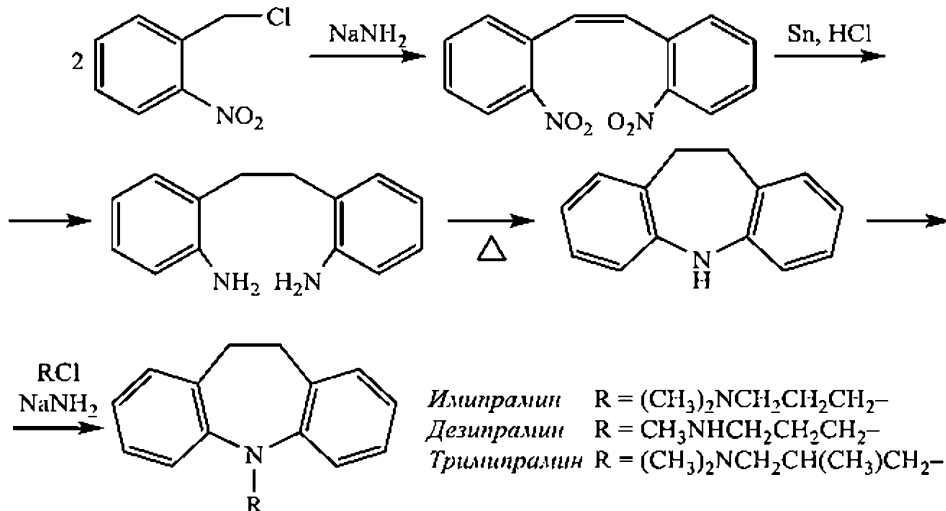
Вопросы:

1. Приведите механизм реакции ацетона с диэтилоксалатом. В какой среде желательнее вести эту реакцию?
2. Приведите механизмы реакций этил-2,4-диоксопентаноата с гидроксиламином и гидразином.
3. Приведите механизм реакции 5-метилизоксазол-3-карбогидразида с бенальдегидом.

Синтез дибензазепинов

Ниже приведен общий метод получения представителей этой группы, так как синтезы отдельных представителей отличаются только последней стадией.

Исходным сырьем для синтеза дибензазепинов является *o*-нитробензилхлорид, который конденсируют в присутствии амида натрия. На первом этапе происходит алкилирование одной молекулы другой с последующим дегидрохлорированием и замыканием двойной связи. Нитрогруппы и двойную связь восстанавливают одновременно оловом в кислой среде. Затем полученное соединение циклизуют при нагревании и алкилируют алкилхлоридом в присутствии амида натрия.

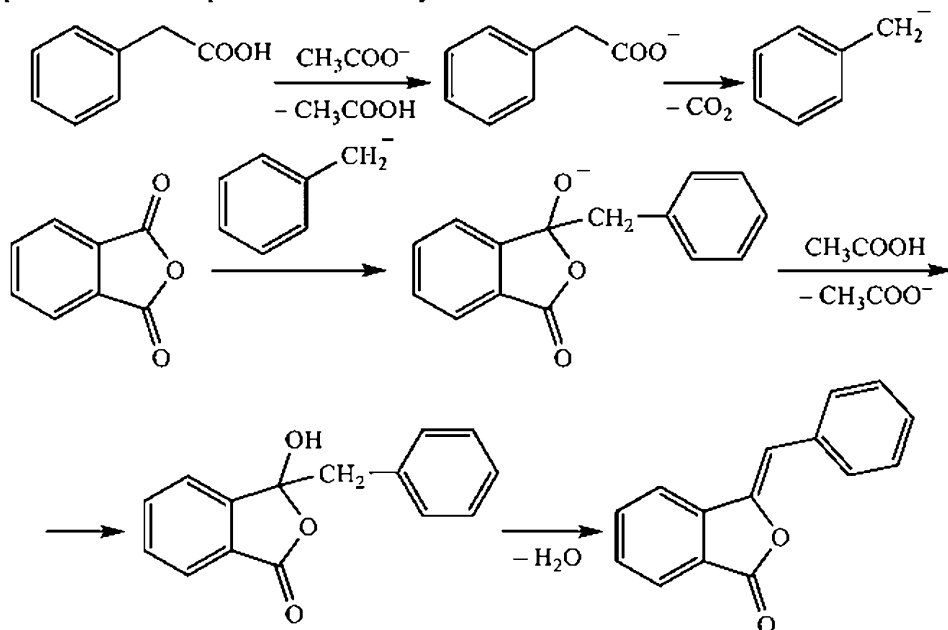


Вопросы:

На первом этапе синтеза осуществляют конденсацию фталевого ангидрида и фенилуксусной кислоты или фталида (лактон *o*-(гидроксиметил)бензойной к-ты) с бензальдегидом. Затем полученное соединение восстанавливают и циклизируют в присутствии полифосфорной кислоты.

К дибензциклогептанону добавляют магниорганическое соединение и проводят дегидратацию промежуточного спирта с образованием экзоциклической двойной связи.

Химизм конденсации фенилуксусной кислоты с фталевым ангидридом можно представить следующей схемой:



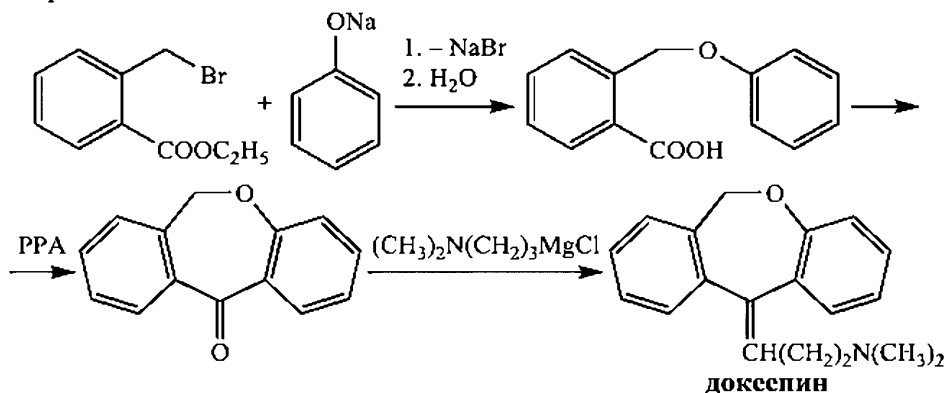
Вопросы:

1. Выделите основные этапы синтеза амитриптилина. Какие побочные реакции и продукты возможны при получении амитриптилина по предложенной схеме? Предложите механизмы конденсации фталида с бензальдегидом в присутствии оснований и циклизации дибензциклогептанона.

Синтез доксепина

Схема синтеза доксепина включает следующие химические реакции: а) алкилирование фенолята натрия этиловым эфиром 2-бромметилбензойной кислоты; б) гидролиз сложноэфирной группы до кар-

боксильной; в) циклизацию полученного соединения в присутствии полифосфорной кислоты; г) обработку циклического кетона диметиламинопропилмагнийхлоридом и дегидратацию образующегося третичного спирта.

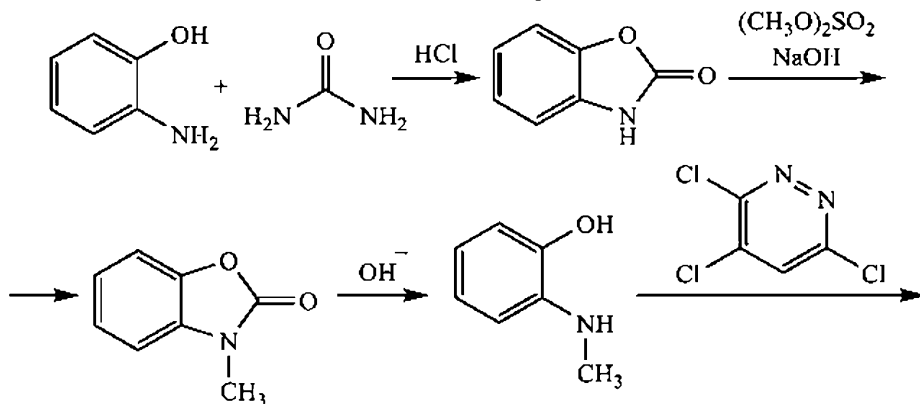


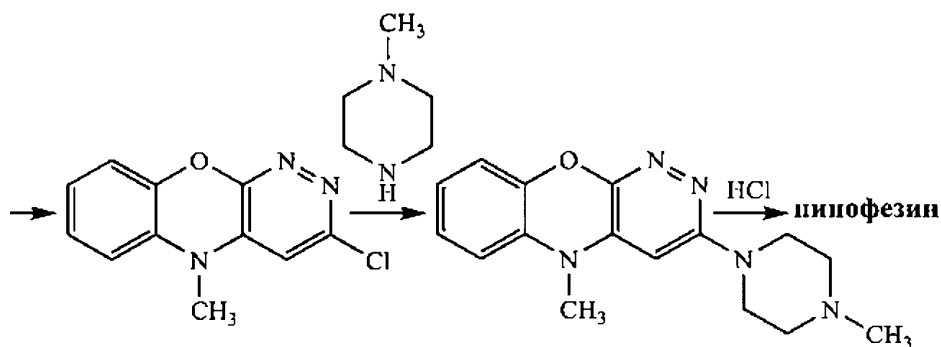
Вопросы:

1. Приведите механизмы реакции этилового эфира 2-бромметилбензойной кислоты с фенолятом натрия и последующего гидролиза сложнэфирной группы.
2. Приведите механизм реакции циклизации 2-(феноксиметил)бензойной кислоты в присутствии полифосфорной кислоты.
3. Приведите механизм реакции дибензоксепинона с диметиламинопропилмагнийхлоридом и последующего гидролиза полученного соединения. Почему продукт реакции неустойчив и легко отщепляет воду?

Синтез пипофезина

Химическая схема синтеза пипофезина:





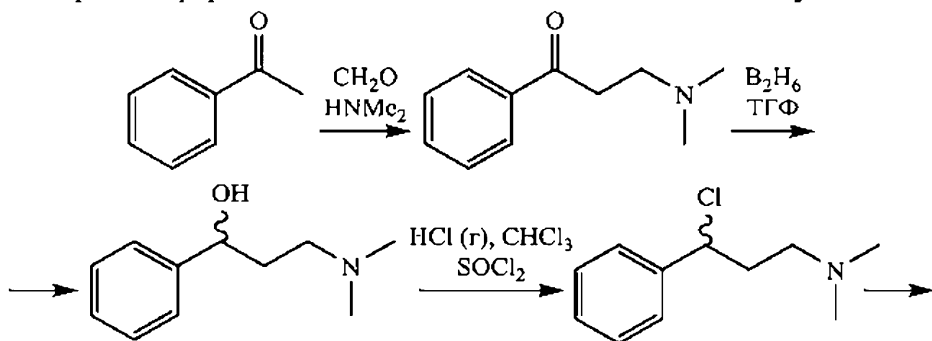
Исходное сырье для синтеза пипофезина — *o*-аминофенол и мочевины — конденсируют в присутствии HCl. Образовавшийся бензоксазолон метилируют ДМС, разрушают оксазолоновый цикл щелочью и *o*-метиламинофенол циклизуют с 3,4,6-трихлорпиридазином. Далее в синтезированном продукте замещают хлор на остаток N-метилпиперазина и получают основание пипофезина, которое обработкой HCl переводят в гидрохлорид.

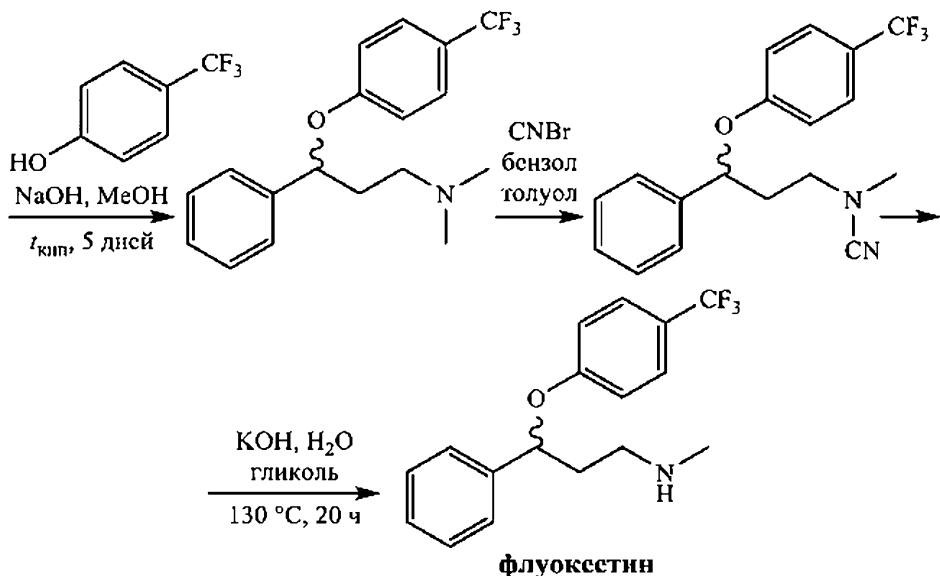
Вопросы:

1. Выделите основные этапы синтеза пипофезина. Напишите схемы механизмов реакций, используемых в синтезе пипофезина. Какую роль выполняет мочевины? Какие побочные реакции и продукты возможны при получении пипофезина по предложенной схеме?

Синтез флуоксетина

Синтез флуоксетина начинается реакцией аминоалкилирования ацетофенона формальдегидом и диметиламином по Манниху.





Затем, после восстановления кетогруппы до гидроксильной комплексом диборана с тетрагидрофураном, спиртовый гидроксил замещают на хлор нагреванием с тионилхлоридом, и галогенид используют для алкилирования *п*-(трифторметил)фенола в присутствии щелочи.

Для удаления одной из метильных групп у атома азота в полученном соединении используют реакцию Брауна (расщепление третичных аминов бромистым цианом с образованием цианамидов и алкилбромидов; алифатические амины расщепляют в инертном растворителе при охлаждении; арилдиалкил- и особенно диарилалкиламинами реагируют в значительно более жестких условиях).

Реакция Брауна включает промежуточное образование нестойкой четвертичной соли аммония в результате присоединения бромциана по атому азота и последующее нуклеофильное замещение метильной группы бромид-ионом с образованием метилбромида. Механизм реакции S_N2 .

Вопросы:

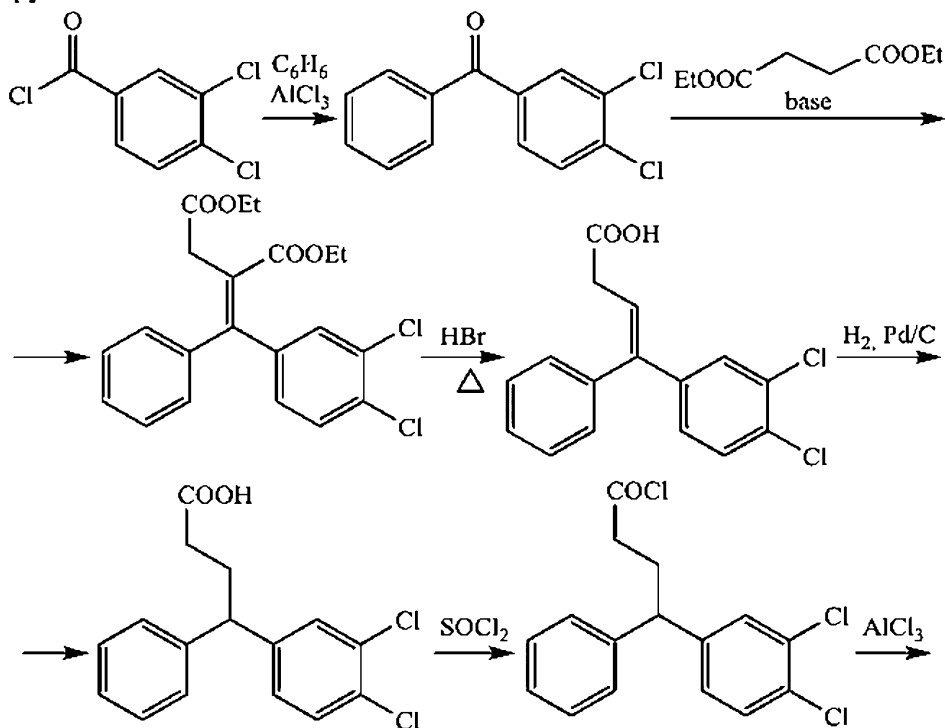
1. Приведите механизм реакции ацетофенона с формальдегидом и диметиламином. В какой среде следует вести эту реакцию и почему?
2. Приведите механизм реакции восстановления кетогруппы в полученном соединении комплексом диборана с тетрагидрофураном.
3. Приведите механизм реакции 3-(диметиламино)-1-фенилпропанола-1 с тионилхлоридом. Почему эту реакцию ведут в присутствии хлороводорода?

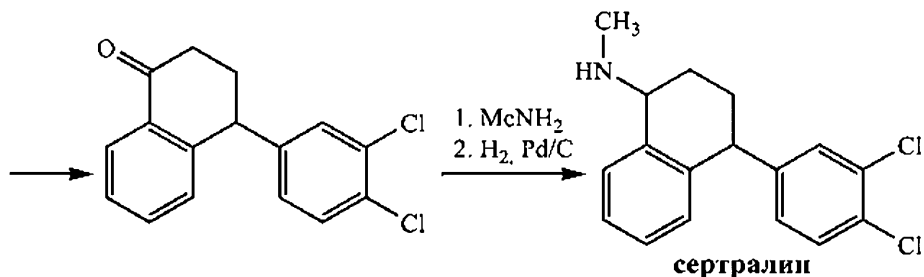
4. Приведите механизм реакции нуклеофильной замены хлора на остаток 4-трифторметилфенола.

5. Приведите механизмы реакции Брауна, гидролиза нитрильной группы и последующего декарбоксилирования в щелочной среде.

Синтез сертралина

На первом этапе синтеза сертралина ацилируют бензол хлорангидридом 3,4-дихлорбензойной кислоты в присутствии хлорида алюминия. Реакция идет по механизму S_E . Хлорид алюминия способствует появлению положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы.





Затем полученный бензофенон конденсируют с диэтилсукцинатом в присутствии основания, которое способствует отрыву протона от атома углерода в диэтилсукцинате и образованию аниона, который и атакует бензофенон по атому углерода карбонильной группы. Реакция идет по механизму альдольной конденсации. Затем происходит отщепление воды и замыкание двойной связи (кетоновая конденсация).

Синтезированный эфир дикарбоновой кислоты гидролизуют и декарбоксилируют при нагревании в кислой среде. Двойную связь гидрируют в присутствии палладия на угле, карбоксильную группу превращают в хлорангидрид нагреванием с тионилхлоридом и проводят внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу в присутствии хлорида алюминия. Циклизация идет по механизму электрофильного замещения.

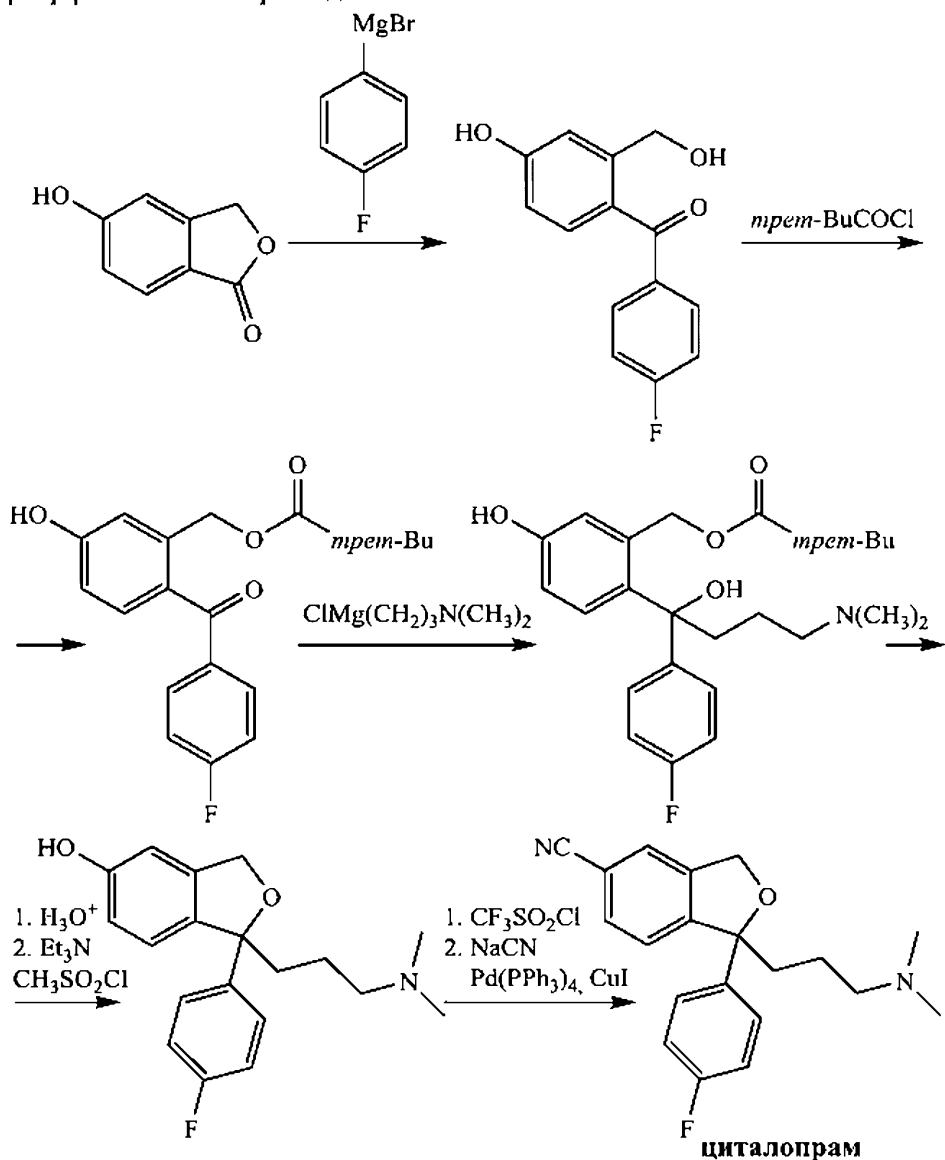
На последнем этапе кетогруппу замещают на метиламиногруппу восстановительным аминированием, используя метиламин с одновременным восстановлением водородом в присутствии палладия на угле.

Вопросы:

1. Приведите механизм реакции 3,4-дихлорбензоилхлорида с бензолом. Роль хлорида алюминия.
2. Приведите механизм реакции 3,4-дихлорбензофенона с диэтилсукцинатом. В какой среде следует вести эту реакцию?
3. Приведите механизм реакции 4-(3,4-дихлорфенил)-4-фенилбутановой кислоты с тионилхлоридом и последующей циклизации. Роль хлорида алюминия.
4. Приведите механизм реакции 4-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она с метиламином. Что обозначает буква «*H*» в названии соединения?

Синтез циталопрама

Получение циталопрама начинается с синтеза 2-гидроксиметил-4-гидрокси-4'-фторбензофенона из гидроксиизобензофуранона и *p*-фторфенилмагнибромид.



Затем защищают гидроксильную группу ацилированием пивалоилхлоридом (хлорацгидридом триметилуксусной кислоты) и обрабатывают кетогруппу диметиламинопропилмагнийхлоридом с последующим разложением алкоголята разбавленной кислотой.

После гидролиза сложного эфира в кислой среде (удаления защиты с гидроксильной группы), ведут циклизацию тетрагидрофурана в присутствии метансульфонилхлорида (мезилхлорида). Мезилхлорид используют для активации гидроксильной группы спиртов к реакциям нуклеофильного замещения. При этом первичные гидроксильные группы реагируют быстрее, чем вторичные. Остаток сульфокислоты является превосходной уходящей группой и легко замещается в мягких условиях. Иногда мезилаты используют как защитные группы для спиртов, устойчивые в кислой среде и удаляемые под действием амальгамы натрия. Метансульфонилхлорид получают действием тионилхлорида на метансульфокислоту.

На завершающем этапе синтеза циталопрама проводят нуклеофильную замену гидроксильной группы на циано. Для этого ее сначала активируют, превращая плохо уходящую гидроксильную группу в хорошо уходящий трифлат, обработкой трифторметансульфохлоридом (трифлатхлоридом, TfCl). Затем добавляют смесь цианистого натрия с *тетраakis*-(трифенилфосфин)палладием и иодидом меди, которые выполняют функции катализатора (металлокомплексный катализ).

Вопросы:

1. Приведите механизм реакции 4'-фторфенил-4-гидрокси-2-гидроксиметилфенилкетона с хлорацгидридом пивалево́й кислоты.
2. Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с диметиламинопропилмагнийхлоридом и последующей циклизации. Роль метансульфохлорида и триэтиламина.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Нейролептики или антипсихотики — психотропные препараты, предназначенные в основном для терапии психотических расстройств.

До открытия нейролептиков при купировании психозов применялись в основном препараты растительного происхождения (красавка, белена, опиаты), бромиды, внутривенное введение кальция и наркотический сон.

Кроме того, применялись электросудорожная терапия, а также лоботомия.

Самым первым антипсихотиком являлся *хлорпромазин* (*аминазин*), который синтезировался как антигистаминный препарат в 1950; его эффективность была обнаружена в 1952 году при проведении предварительных испытаний. Аминазин вышел на рынок и широко применялся с 1953 года для усиления наркоза и как успокаивающее средство, в том числе при шизофрении. В качестве нейролептического препарата применялся также алкалоид резерпин, который затем уступил место более эффективным препаратам в связи с его относительно низкой антипсихотической активностью. В 1958 году появились другие антипсихотики первого поколения: *галоперидол*, *трифлуоперазин* (*трифтазин*), *тиопроперазин* (*мажептил*) и др.

Термин «нейролептики» (др.-греч. νευρον — нерв, нервная система; др.-греч. ληψη — удержание) часто используют как название антипсихотических препаратов первого поколения — так называемых типичных (классических) антипсихотиков. Предложен был термин «нейролептики» в 1967 году, когда разрабатывалась классификация первых психотропных средств, и относился главным образом к препаратам, которые не только имеют выраженное антипсихотическое действие, но и способны часто вызывать характерные для них неврологические (экстрапирамидные) расстройства (депрессия, выраженный страх и тревога).

Первоначально даже считалось, что развитие антипсихотического эффекта невозможно без появления экстрапирамидных расстройств и что терапевтический эффект можно соотносить и измерять по выраженности этих неврологических побочных действий.

Однако впоследствии появились препараты нового ряда: *клозапин*, *рисперидон* — которые вызывают характерные для типичных нейролептиков побочные действия (прежде всего в неврологической сфере) значительно реже. Появление этих препаратов, называемых атипичными антипсихотиками (атипичными нейролептиками), поставило под сомнение сам термин «нейролептик» в его прежнем понимании. Вместо этого термина в отношении данных препаратов часто употребляется термин «антипсихотики».

Типичные или классические антипсихотики

1. Производные фенотиазина

Нейролептики фенотиазинового ряда в зависимости от особенностей их химического строения принято делить на три группы:

1) с простой алифатической связью (*хлорпромазин*, *промазин*) — обладают выраженным седативным действием и умеренной способностью вызывать экстрапирамидные расстройства;

2) с пиперидиновым ядром (*перциазин*, *тиоридазин*) — обладают средним антипсихотическим действием и умеренно экстрапирамидными побочными эффектами;

3) с пиперазиновым ядром (*трифлуоперазин*, *перфеназин*, *флуфеназин*) — слабо выраженное седативное действие, сильно выраженная способность вызывать экстрапирамидные побочные эффекты.

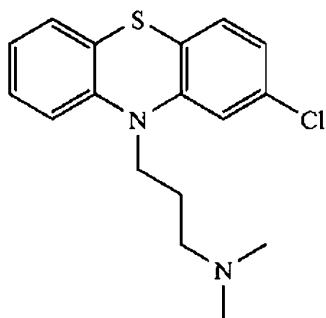
Препараты первой подгруппы (с алифатической боковой цепью) наряду с выраженным антипсихотическим действием отличаются способностью вызывать заторможенность, вялость, интеллектуальную заторможенность. Седативное действие этих препаратов превосходит активность других препаратов фенотиазинового ряда.

Пиперазиновым производным присуще наличие стимулирующего компонента.

Препараты пиперидинового ряда обладают более слабой психотической активностью, но не имеют седативной компоненты.

Весьма существенное влияние на активность этих соединений оказывает природа заместителя во втором положении фенотиазинового кольца, в качестве которого предпочтительнее иметь акцепторную группу. Введение подобного рода заместителей ($-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CN}$ и др.) в положение С-2 бензольного кольца во всех случаях приводит к усилению в целом нейротропной активности по сравнению с незамещенными по углероду аналогами.

Аминазин (*хлорпромазин**) — N,N-диметил-2-хлор-10H-фенотиазин-10-пропанамин (в виде гидрохлорида)



Хлорпромазин, торговое наименование «Аминазин», — первый синтезированный нейролептик (1950 г.), один из основных и наиболее типичных препаратов этого класса.

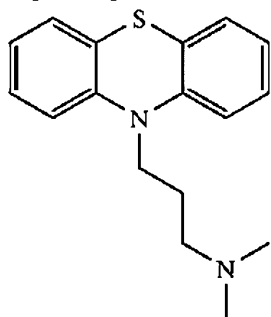
Аминазин входит в перечень ЖНВЛП.

Препарат был синтезирован как производное от фенотиазина (противопаразитарное средство).

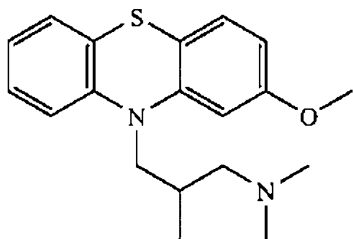
До настоящего дня остается одним из основных представителей этого класса препаратов. Несмотря на появление многочисленных новых нейролептических препаратов, он продолжает широко применяться в российской медицинской практике.

В странах ЕС (Швеция, Дания и т. д.) его применение де-факто прекращено с середины девяностых годов XX века из-за высокой нейротоксичности и огромного числа побочных эффектов.

*Промазин** — N,N-диметил-10H-фенотиазин-10-пропанамин (и в виде гидрохлорида или эмбоната)

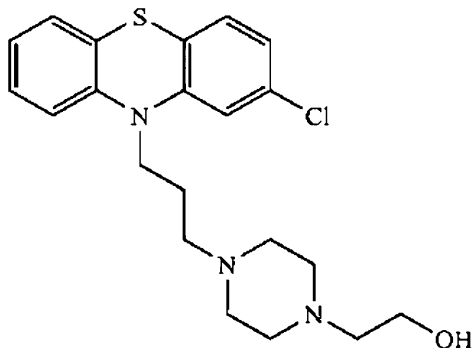


*Левомепромазин** — (R)-N,N,бета-триметил-2-метокси-10H-фенотиазин-10-пропанамиин (в виде малеата (1:1) или гидрохлорида)



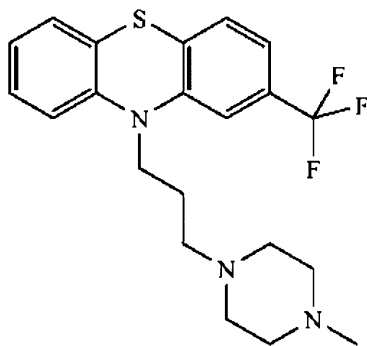
Левомепромазин близок по эффектам к аминазину, но обладает мощным анальгетическим и антигистаминным действием. Входит в перечень ЖНВЛП.

Этаперазин (перфеназин)* — 4-[3-(2-хлор-10H-фенотиазин-10-ил)пропил]-1-пиперазинэтанол



Этаперазин по выраженности антипсихотического эффекта превосходит аминазин, приближаясь в этом отношении к трифтазину. Обладает мощным противорвотным действием.

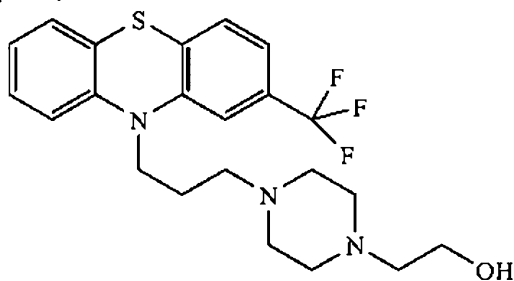
Трифтазин (трифлуоперазин)* — 10-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-2-(трифторметил)-10H-фенотиазин (и в виде гидрохлорида)



Трифтазин — один из наиболее активных антипсихотиков. Из традиционных препаратов этого ряда он несколько уступает по антипсихотической активности лишь галоперидолу и трифлуперидолу.

Антипсихотический эффект сочетается у него с умеренным стимулирующим и растормаживающим эффектом. При галлюцинаторных и галлюцинаторно-бредовых состояниях проявляет седативное действие. Противорвотное действие примерно в 20 раз сильнее, чем у аминазина. Входит в перечень ЖНВЛП.

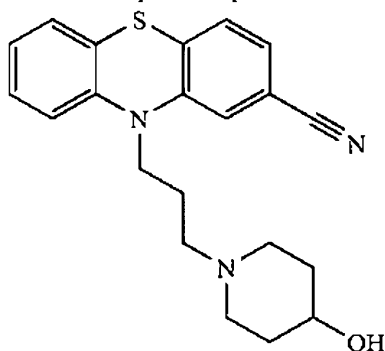
*Флуфеназин** — 4-[3-(2-трифторметил-10H-фенотиазин-10-ил)пропил]-1-пиперазинэтанол (и в виде капроата, десканоата или дигидрохлорида)



Флуфеназин — мощный нейролептик с дополнительным психоактивирующим и некоторым седативным эффектом.

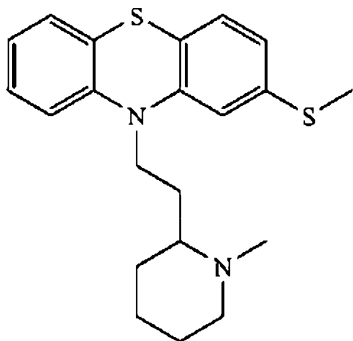
Входит в перечень ЖНВЛП. Является мощным и эффективным нейролептиком, но обладает весьма значительными побочными эффектами, и поэтому другие антипсихотические препараты могут оказаться предпочтительнее.

*Перициазин** — 10-[3-(4-гидрокси-1-пиперидинил)пропил]-10H-фенотиазин-2-карбонитрил



Перициазин обладает мягким успокаивающим действием («корректор поведения»). Входит в перечень ЖНВЛП.

Тиоридазин* — 10-[2-(1-метил-2-пиперидинил)этил]-2-(метилтио)-10H-фенотиазин (и в виде гидрохлорида или тартрата)



Тиоридазин — антипсихотический препарат «сбалансированного» спектра. Наряду с антипсихотическим отмечается и умеренный тимолептический (антидепрессивный) эффект.

Наиболее эффективен при психических и эмоциональных расстройствах, сопровождающихся страхом, напряжением, возбуждением.

По антипсихотической активности тиоридазин уступает аминазину, левомепромазину.

На фоне приема тиоридазина возможно развитие смертельно опасных сердечных аритмий, что существенно ограничивает его применение.

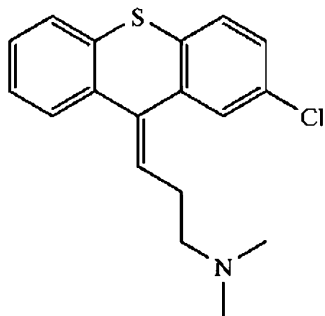
FDA рекомендует применять тиоридазин только при неэффективности любых других нейролептиков. В ряде стран этот препарат исключен из обращения.

Входит в перечень ЖНВЛП.

2. Производные тиоксантена

Структурно тиоксантены отличаются от фенотиазинов тем, что в центральном кольце трициклической системы атом азота замещен на углеродный, соединенный с боковой цепью двойной связью. Их фармакологическое действие практически сходно с соответствующими фенотиазиновыми аналогами с пиперидиновым ядром. Они имеют тот же механизм действия и аналогичное влияние на ЦНС.

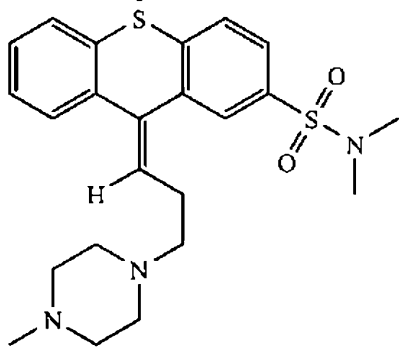
*Хлорпротиксен** — (Z)-3-(2-хлор-9H-тиоксантен-9-илиден)-N,N-диметил-1-пропанамин (и в виде гидрохлорида)



Высокоактивный и в то же время относительно мягкий нейролептик.

По химическому строению близок к аминазину; отличается тем, что вместо атома азота в центральной части трициклического ядра содержит углерод, соединенный двойной связью с боковой цепью. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Тиотиксен** — (9Z)-N,N-диметил-9-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропилидено]-9H-тиоксантено-2-сульфонамид



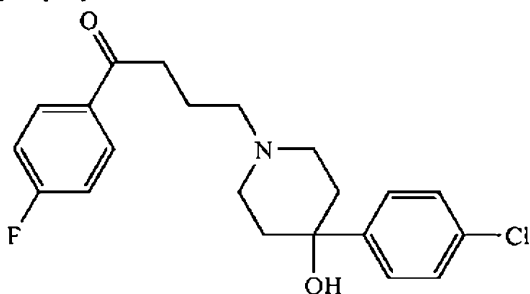
Типичное антипсихотическое лекарственное средство из группы производных тиоксантена. Является мощным нейролептиком с сильным активирующим и слабым седативным действием. Вызывает умеренные экстрапирамидные нарушения. По сравнению с другими препаратами данного химического класса имеет ограниченное применение в клинической практике.

3. Производные бутирофенона

Производные бутирофенона (*бешперидол*, *галоперидол*, *дроперидол*, *трифлуперидол*), действуют примерно аналогично фенотиазинам с пиперазиновым ядром.

Они оказывают сильное блокирующее действие на дофаминовые рецепторы, и, в отличие от многих фенотиазиновых препаратов не оказывают седативного действия, а, наоборот, обладают стимулирующим компонентом.

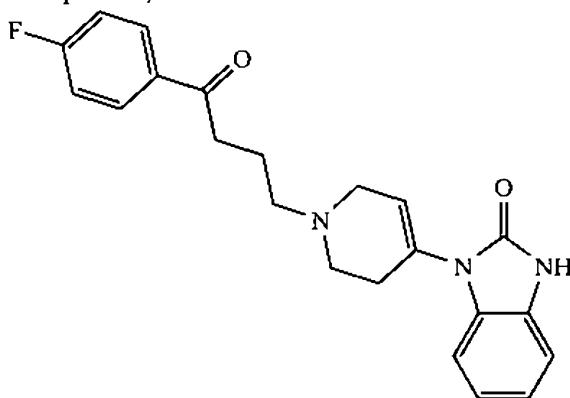
*Галоперидол** — 4-[4-(*п*-хлорфенил)-4-гидроксипиперидино]-4'-фторбутирофенон



Разработан и испытан в 1957 году в бельгийской компании Janssen Pharmaceutica.

Галоперидол является одним из наиболее активных современных нейролептиков. Его высокая антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом. Применяют при шизофренических психозах, маниакальных, параноидных бредовых состояниях, при депрессиях, при психомоторных возбуждениях различного генезиса, при бреде и галлюцинациях различного происхождения.

*Дроперидол** — 1-{1-[3-*п*-фторбензоил)пропил]-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил}2-бензимидазолинон



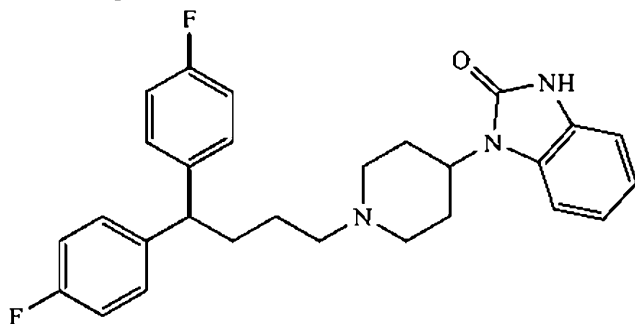
Препарат потенцирует действие анальгетических и снотворных средств. Обладает протившоковым и противорвотным свойствами. Оказывает α -адренолитическое действие. Понижает артериальное давление, оказывает антиаритмический эффект.

В психиатрической практике дроперидол применяют при психомоторном возбуждении, галлюцинациях. В основном применяется в анестезиологической практике для нейролептаналгезии (метод общей анестезии, при котором пациент находится в сознании, но не испытывает эмоций) обычно в сочетании с фентанилом или другими анальгетиками.

Галоперидол и дроперидол входят в перечень ЖНВЛП.

4. Дифенилбутилпиперидины

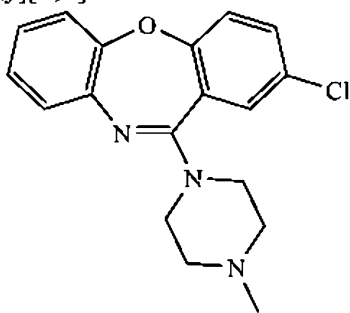
*Пимозид** — 1-[1-[4,4-бис(4-фторофенил)бутил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



По спектру действия близок к галоперидолу, оказывает выраженное антипсихотическое действие. Особенностью препарата является относительно продолжительный эффект при приеме внутрь. Действие наступает быстро, максимальный эффект развивается обычно через 2 часа, длится около 6 часов и проходит через 24 часа.

5. Дибензоксазепины

*Локсапин** — 2-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-дибенз[b,f][1,4]оксазепин

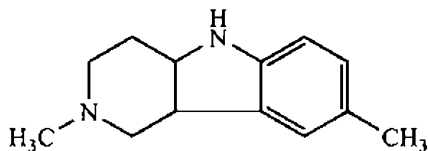


Локсапин более выраженный активный антипсихотик, чем хлорпромазин, но его седативный эффект уступает эффекту хлорпромазина. Показания к применению и побочные эффекты соответствуют таковым

у производных фенотиазинов. Локсапин используется для лечения проявлений психотических нарушений и, в частности, случаев хронической и острой шизофрении.

6. Производные дигидроиндола

*Дикарбин** — 2,3,4,4a,5,9b-гексагидро-2,8-диметил-1H-пиридо[4,3-b]индол

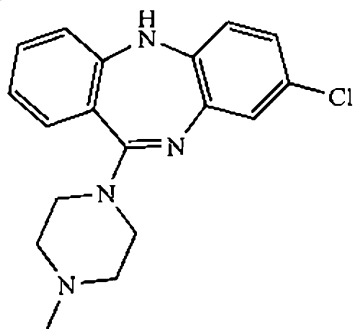


Дикарбин (карбидин) — нейрорептик, обладает антипсихотической активностью. При употреблении параллельно с наркотиками и анальгетиками усиливает их действие.

Применяют для лечения шизофрении, а также для лечения алкоголизма и алкогольных психозов.

Атипичные антипсихотики

*Клозапин** — 8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5H-дибензо[b,e][1,4]-дiazепин

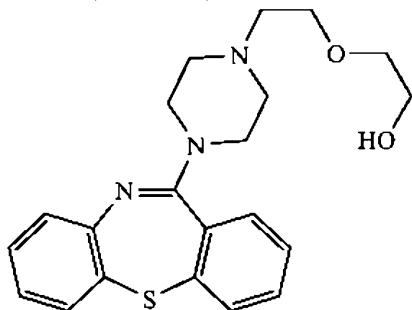


Клозапин является исторически первым представителем класса так называемых «атипичных антипсихотиков». Эти антипсихотики отличаются от традиционных малой вероятностью экстрапирамидных побочных явлений, лучшей переносимостью и меньшим влиянием на секрецию пролактина (начал применяться в 1971 году, одобрен FDA в 1989).

Распространенное название — азалептин.

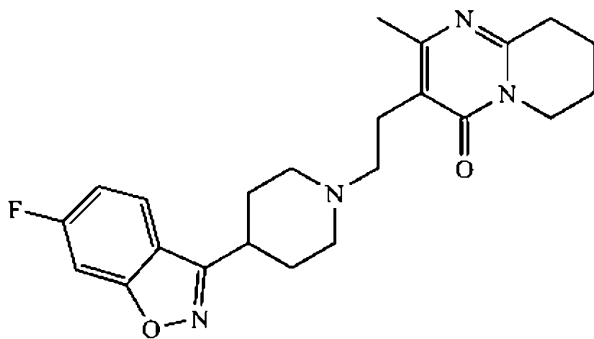
Клозапин синтезирован в 1960-х гг., но был запрещен, и поступил в продажу в 1990 г. только при выяснении его эффективности при шизофренических психозах. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Кветиапин** — 2-(2-(4-добензо[*b,f*][1,4]тиазепин-1-ил-1-пиперазинил)этокси)этанол (в том числе в виде соли — fumarata (2:1)).



Кветиапин — атипичный нейролептик, применяется для лечения хронической и острой шизофрении. Кветиапин не менее эффективен в лечении продуктивной симптоматики, чем типичные нейролептики, при этом он вызывает гораздо меньше побочных эффектов (таких как, в частности, экстрапирамидные расстройства и повышение уровня пролактина). Антипсихотическая активность данного препарата сопоставима с галоперидолом. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Рисперидон** — 3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидино]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он

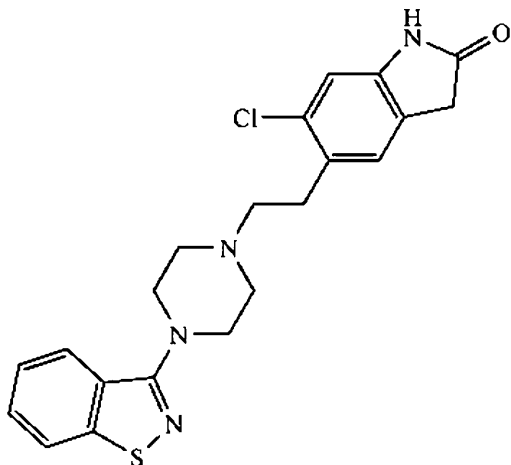


Рисперидон — атипичное антипсихотическое средство, производное бензизоксазола, разработанное компанией Janssen Pharmaceutica и впервые одобренное к применению в 1993 году.

Применяется чаще всего для лечения психозов: при шизофрении, а также в терапии некоторых форм биполярного расстройства и психотической депрессии. Входит в перечень ЖНВЛП.

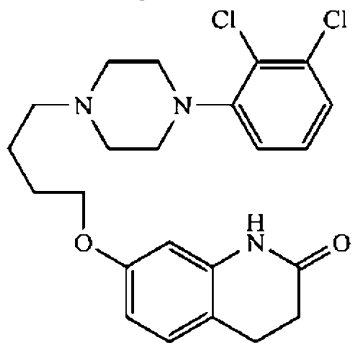
29 декабря 2007 года закончился срок патентной защиты на рисперидон, что привело к появлению на рынке более дешевых версий препарата (дженериков).

*Зипрасидон** — 5-[2-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]этил]-6-хлор-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он (в виде гидрохлорида)



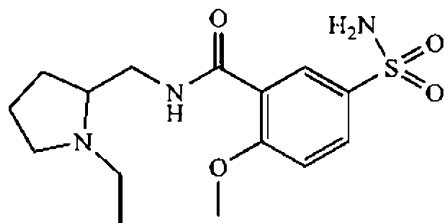
Применяется при лечении шизофрении и подобных ей психических расстройств.

*Арипипразол** — 7-[4-[4-(2,3-дихлорофенил)пиперазин-1-ил]бутокси]-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-он



Арипипразол — относительно новый (допущен FDA в 2002 году) препарат класса атипичных антипсихотиков.

*Сульприд** — *N*-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(аминосульфонил)-2-метоксибензамид



Сульпирид — атипичный нейролептик с «регулирующим» влиянием на ЦНС. Умеренное антипсихотическое действие у него сочетается со слабым антидепрессивным и даже психостимулирующим эффектом.

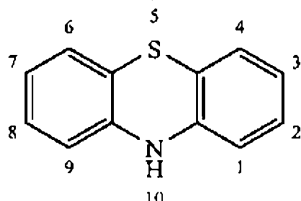
По химической структуре сульпирид является замещенным бензамидом. Эти средства в той или иной степени блокируют дофаминовые D_2 рецепторы.

С блокадой этих рецепторов связано и антипсихотическое действие сульпирида, и его противорвотное действие (как и у других нейролептиков).

Входит в персчснь ЖНВЛП.

Синтез производных фенотиазина (см. также [1], стр. 239)

Фенотиазин представляет собой гетероциклическую систему с двумя гетероатомами и тремя аннелированными циклами (тиазиновый и два бензольных):



В 1945 г. французскими исследователями было установлено, что при введении в положение N-10 фенотиазина N,N-диалкиламиноалкильных радикалов общего строения $-(CH_2)_xN(R)_2$ получают вещества, обладающие антигистаминной и другими видами фармакологической активности, в том числе, как было установлено при дальнейших исследованиях, и нейролептической активностью.

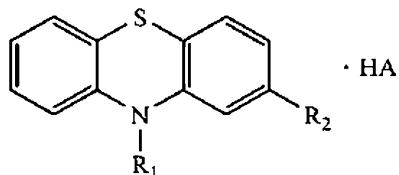
Так были получены гидрохлориды 10-(2-диметиламиноэтил)фенотиазина (этизин — слабос антигистаминное средство), 10-(2-диэтиламиноэтил)- и 10-(2-диметиламинопропил)фенотиазина, названные динезином и дипразином, соответственно.

Динезин нашел применение в качестве н-холинолитика при лечении болезни Паркинсона, а дипразин широко применяется в качестве антигистаминного средства. Оба они обладают и нейролептической активностью.

Дальнейший поиск веществ с избирательной нейролептической активностью шел в направлении вариации заместителей в положениях N-10 и C-2. Были синтезированы многие тысячи подобных производных

фенотиазина, изучены их фармакологические свойства и в результате найдены десятки новых лекарственных средств данной и других фармакологических групп. Были выявлены также некоторые закономерности в изменении фармакологической активности в зависимости от химической структуры.

Общая химическая структура нейролептиков — производных фенотиазина, как и ряда представителей других фармакологических групп близкого строения, может быть представлена следующим образом:



где HA — кислота, образующая соль.

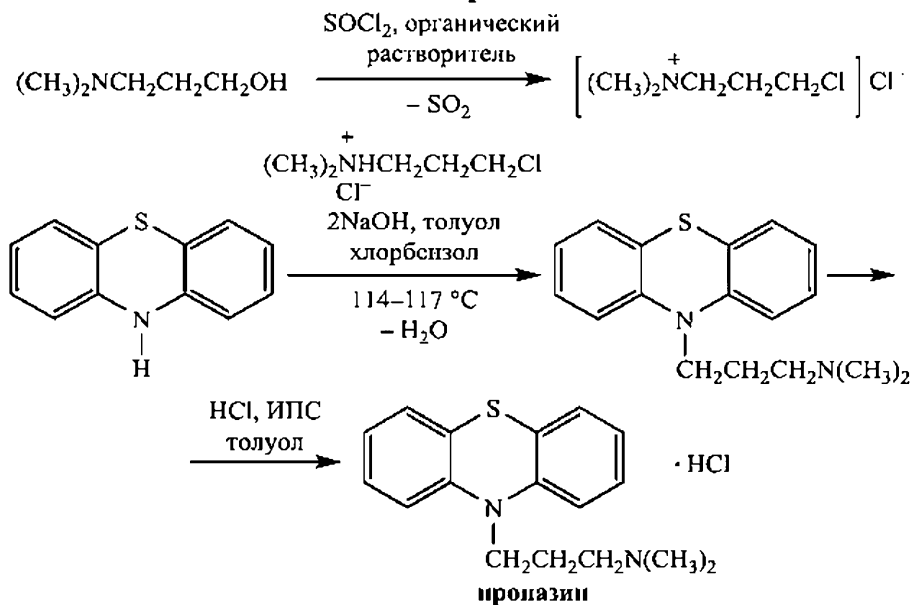
Первым из препаратов фенотиазинового ряда широкое применение получил аминазин. Уже через 10 лет после начала его применения им лечилось около 50 млн. человек.

Промышленные схемы получения пропазина, аминазина. Технологические принципы организации производства препаратов этого ряда

Одним из важнейших технологических принципов в данных производствах является следующий: диалкиламиноалкильные или аминоалкильные заместители в положение N-10 фенотиазина (пропазин) или его 2-замещенных производных (aminaзин, трифтазин, метеразин и др.) вводятся реакцией N-алкилирования аминоалкилгалогенидами (обычно хлоридами) соответствующего строения. Поэтому технология стадии алкилирования, применяемое оборудование, условия проведения процессов однотипны. Это диктует экономическую и техническую целесообразность организации их производства в рамках одного цеха (производства) на одном предприятии.

Синтез пропазина

Химическая схема синтеза пропазина:



Пропазин получают алкилированием фенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропилхлорида (ГХ ДМАПХ) в присутствии измельченного едкого натра (механизм S_N2). При отсутствии товарного ГХ ДМАПХ его получают из 3-диметиламинопропанола-1 с помощью хлористого тионила.

Технологическая схема получения пропазина включает следующие стадии:

1. Синтез ГХ ДМАПХ.
2. Получение технического пропазина:
 - а) синтез основания пропазина;
 - б) нейтрализация основания пропазина.
3. Получение фармакопейного пропазина.

Технология производства пропазина:

1 стадия — синтез ГХ ДМАПХ.

Технологический процесс стадии включает следующие *основные операции*:

- заполнение мерников реагентами: 3-диметиламино-1-пропанолом (3-ДМАП), тионилхлоридом и смесью толуола и хлорбензола (безводных);

- загрузка 3-ДМАП и смеси растворителей в сухой реактор, снабженный обратным теплообменником;
- постепенное добавление в реактор тионилхлорида (6—7 ч) при 20—28 °С (выделяющийся диоксид серы через теплообменник и ловушку, заполненную смесью растворителей, поступает в колонну, непрерывно орошаемую водой, на абсорбцию);
- постепенное нагревание реакционной массы (1,5—2 ч) до кипения (98—116 °С) и выдержка в течение 3 ч для завершения процесса замещения гидроксила на хлор;
- самоохладение массы до 70—75 °С и передача полученной суспензии вакуумом в сухой аппарат на алкилирование. Промывка реактора смесью растворителей, которую также передают на алкилирование.

2 стадия — получение технического пропазина.

а) основные операции синтеза основания пропазина:

- догрузка (при необходимости) смеси растворителей (толуола и хлорбензола) в реактор алкилирования;
- загрузка фенотиазина и едкого натра при 50—70 °С;
- нагревание массы до кипения (114—117 °С) и выдержка до прекращения выделения реакционной воды. Образовавшаяся вода отгоняется азеотропно с растворителем через теплообменник в разделительную емкость (колонну, флорентину), где отделяется и сливается в сборник, а органический растворитель возвращается в реактор. Контроль процесса ведут также по количеству отогнанной воды;
- отстаивание реакционной массы, отделение органического слоя от осадка вакуумом в аппарат для отгонки растворителя. Остаток щелочи и хлорид натрия в реакторе растворяют в воде и после отделения органической фазы водный раствор передают в канализацию химически загрязненных стоков на ОБО;
- отгонка растворителей под вакуумом до прекращения погона и отправка их на регенерацию; остаток передают в вакуум-выпарной аппарат;
- фракционированная вакуум-перегонка технического основания пропазина при 0,13—0,26 кПа (основная фракция его собирается при температуре в парах 195—220 °С). Окончание разгонки определяют по падению температуры в парах и ее росту в кубовом остатке;
- приготовление раствора основания пропазина в толуоле и отправка его на нейтрализацию.

Примечание: 1 фракцию, отработанное масло из вакуум-насосов, «дихлорэтановую промывку» аппарата разгонки засасывают вакуумом в контейнер и передают на сжигание.

б) основные операции нейтрализации основания пропазина:

- загрузка толуольного раствора основания пропазина и промывка раствора очищенной водой до отсутствия в промывной воде растворимых аминов;
- охлаждение промытого раствора в реакторе для осаждения пропазина до 10 °С;
- добавление раствора хлороводорода в абс. изопропиловом спирте до слабокислой реакции по «конго»;
- отгонка части смеси растворителей (толуола, ИПС, влаги) под вакуумом при температуре не выше 95 °С. Отгоны направляют на сжигание;
- охлаждение и кристаллизация технического пропазина при 20 °С;
- центрифугирование и промывка пропазина сухим толуолом (маточник и «промывки» передают на регенерацию).

3 стадия — получение фармакопейного пропазина.

Фармакопейный пропазин получают перекристаллизацией технического продукта из смеси толуола и ИПС или из хлорбензола.

Технологический процесс включает следующие *основные операции:*

- растворение технического пропазина в смеси растворителей в реакторе, снабженном обратным теплообменником при 85—90 °С;
- фильтрование на друк-фильтр, обогреться водяным паром, от нерастворимых примесей и передача в кристаллизатор;
- кристаллизация самоохлаждением (до 45—50 °С), затем при охлаждении рассолом до 0÷(-5) °С;
- центрифугирование осадка, промывка его дихлорэтаном, а затем охлажденным ИПС (загружаемым через кристаллизатор). Маточник и «промывки» передают на дальнейшую переработку для выделения дополнительного количества пропазина;
- сушка пропазина в вакуум-сушилке при 70—80 °С;
- фасовка фармакопейного пропазина.

Выход пропазина до 57 % на фенотиазин или 41,8 % на 3-диметиламинопропанол-1.

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций получения ГХ ДМАПХ и алкилирования фенотиазина.

2. Приведите технологическую схему получения пропазина.

3. Почему при получении ГХ ДМАПХ: используется сухая аппаратура; тионилхлорид загружают постепенно при 20—28 °С, а затем реакционную массу кипятят; конечная реакционная масса представляет собой суспензию? Почему при алкилировании технического пропазина фенотиазин и щелочь загружают при 50—70 °С? Какую роль играет щелочь?

4. Приведите химическую схему получения фенотиазина.

Синтез аминазина (см. также [1], стр. 241, 248)

Аминазин получают алкилированием 2-хлорфенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропилхлорида (ГХ ДМАПХ) в присутствии едкого натра, аналогично синтезу пропазина (см. «Производство пропазина»).

В отличие от производства пропазина основную фракцию перегнанного основания аминазина дополнительно очищают через гидрохлорид. Для этого основание аминазина растворяют в толуоле и экстрагируют раствором соляной кислоты. После разделения слоев водный слой (раствор аминазина) подщелачивают кальцинированной содой, и из образовавшейся реакционной массы основание аминазина экстрагируют толуолом. Толуольный раствор основания далее передают на осаждение технического аминазина добавлением раствора хлороводорода в абс. ИПС до слабокислой реакции по «конго» при температуре 20—25 °С.

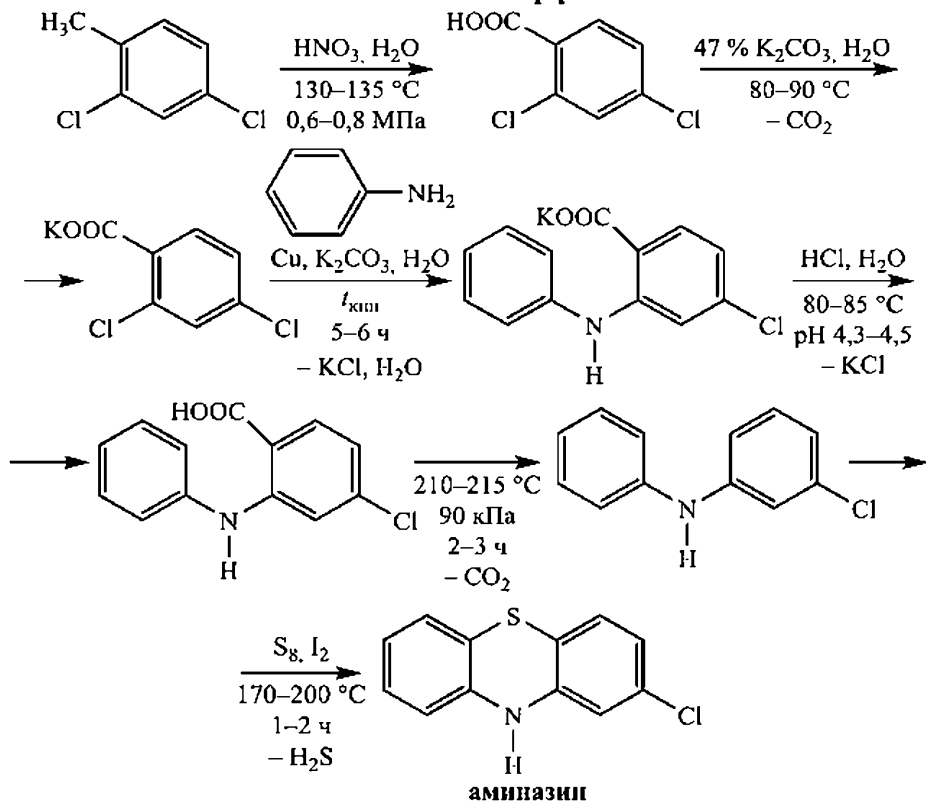
Выход перегнанного основания аминазина составляет 91 %, а технического аминазина — 73 % от теории, считая на 2-хлорфенотиазин.

Фармакопейный аминазин получают перекристаллизацией технического продукта из смеси толуола и ИПС.

Выход на очистке составляет до 88—90 % суммарно (с учетом возвратов).

Другим отличием технологии аминазина от производства пропазина является необходимость организации производства 2-хлор-10*H*-фенотиазина и 3-хлордифениламина, который используется в его синтезе, отсутствующих на рынке сырья.

Химическая схема синтеза 2-хлорфенотиазина:



Исходным сырьем в синтезе 2-хлорфенотиазина является 2,4-дихлортолуол. Его окисляют 30 % азотной кислотой в 2,4-дихлорбензойную кислоту, которую конденсируют с анилином в присутствии меди (реакция Ульмана). Полученную при этом 3-хлордифениламино-6-карбоновую кислоту декарбоксилируют с образованием 3-хлордифениламина. Последний циклизуют в 2-хлорфенотиазин сплавлением с серой в присутствии каталитических количеств иода. Технологию получения 2-хлорфенотиазина см. [1], стр. 249.

Технологическая схема производства аминазина включает следующие стадии:

1. Синтез ГХ ДМАПХ (см. «Производство пропазина»).
2. Получение 2,4-дихлорбензойной кислоты.
3. Синтез 5-хлор-2-дифениламинкарбоновой кислоты.
4. Получение 3-хлордифениламина.
5. Циклизация 3-хлордифениламина в 2-хлорфенотиазин.
6. Синтез технического аминазина.
7. Получение фармакопейного аминазина.

Технология получения аминазина: (см. [1], стр. 239, 248).

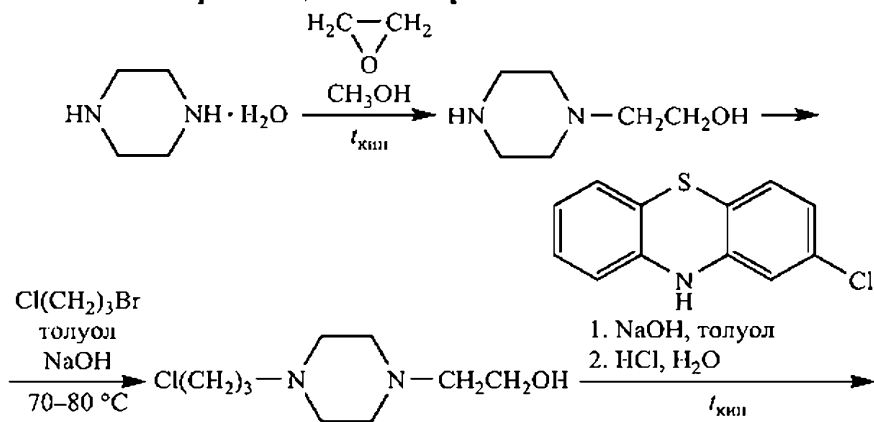
Вопросы:

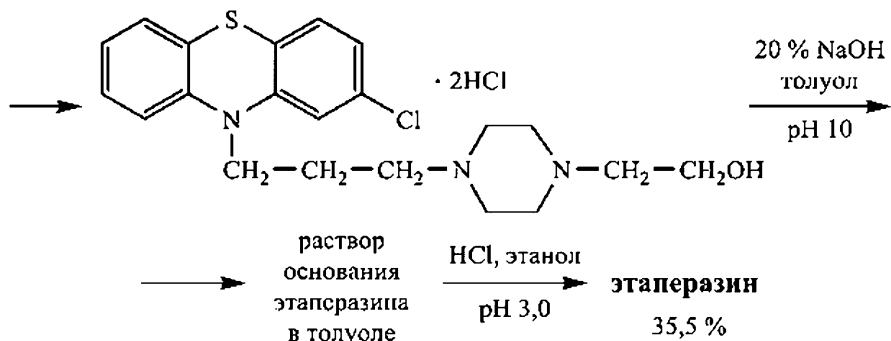
1. Напишите химическую схему синтеза аминазина.
2. С какой целью основание аминазина дополнительно очищают?
3. Почему 2,4-дихлортолуол получают из 2,4-диаминотолуола диазотированием с последующим разложением диазосоединения по реакции Зандмейера в присутствии однохлористой меди с выходом до 80 % на диамин (см. [2] «Процессы диазотирования»), а не прямым хлорированием толуола? Почему окисление 2,4-дихлортолуола ведут азотной кислотой, а не другими химическими окислителями (соединениями марганца, хрома и др.)? Сделайте предположение о механизме арилирования ароматических аминов и объясните реакционную активность арилйодидов, бромидов и хлоридов. Какова роль поташа и меди в синтезе 5-хлор-2-дифенилкарбонной кислоты?
4. Приведите технологическую схему получения аминазина.

Синтез этаперазина (см. также [1], стр. 239, 253)

В промышленном синтезе этаперазина используют одноступенчатое и двухступенчатое алкилирование.

Химическая схема одноступенчатого алкилирования 2-хлорфенотиазина в производстве этаперазина:





Сначала получают 3-[4'-(β-гидроксиэтил)пиперазинил-1']-пропил-1-хлорид обработкой гексагидрата пиперазина окисью этилена с последующей реакцией полученного 2-(пиперазин-1-ил)этанола с 3-хлор-1-бромпропаном. Затем 2-хлорфенотиазин N-алкилируют полученным галогенспиртом в присутствии едкого натра кипячением с азотропной отгонкой реакционной воды. Механизмы всех трех реакций S_N2.

Суммарный выход по этой схеме составляет 13 % от теории, считая на пиперазина гексагидрат.

Технология получения этапerezина по данной схеме: см. [1], стр. 253.

Химическая схема двухступенчатого алкилирования 2-хлорфенотиазина в производстве этапerezина:

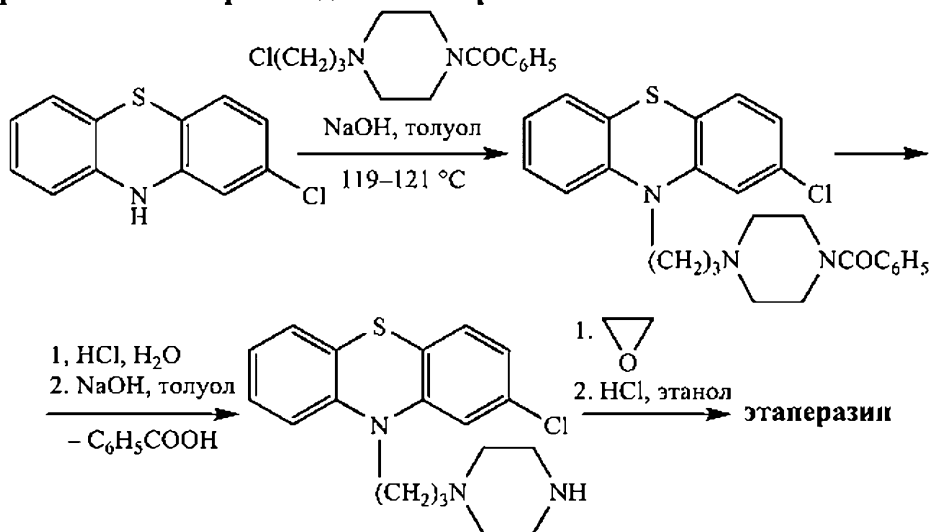


Схема получила меньшее распространение. Сущность ее заключается в двухстадийном построении заместителя в положении 10 фено-

тиазина. Сначала 2-хлорфенотиазин N-алкилируют 3-(4-бензоилпиперазин-1-ил)пропилхлоридом, предварительно полученным из пиперазина гексагидрата.

После снятия бензоильной защиты гидролизом, полученный 2-хлор-10-[3-(пиперазин-1-ил)пропил]фенотиазин гидроксиэтилируют этиленоксидом (вторая ступень алкилирования) с последующим выделением этаперазина раствором хлороводорода в этаноле.

Выход этаперазина на пиперазина гексагидрат составляет 13—14 %.

Технология получения этаперазина по данной схеме: см. [1], стр. 254.

Вопросы:

1. Напишите схемы механизмов реакций синтеза 3-[4'-(β-гидроксиэтил)пиперазинил-1']пропил-1-хлорида из пиперазина и алкилирования им 2-хлорфенотиазина, а также реакции снятия бензоильной защиты. Почему при алкилировании необходима щелочь и азетропная отгонка воды?

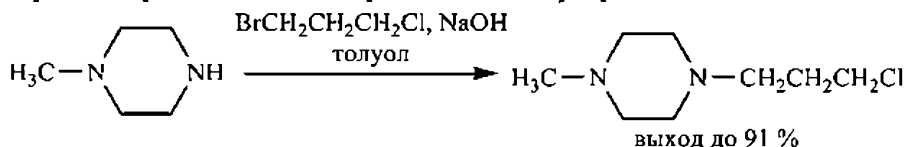
2. Этаперазин является дигидрохлоридом. Какие атомы молекулы реагируют с соляной кислотой, и почему не образуется тригидрохлорид?

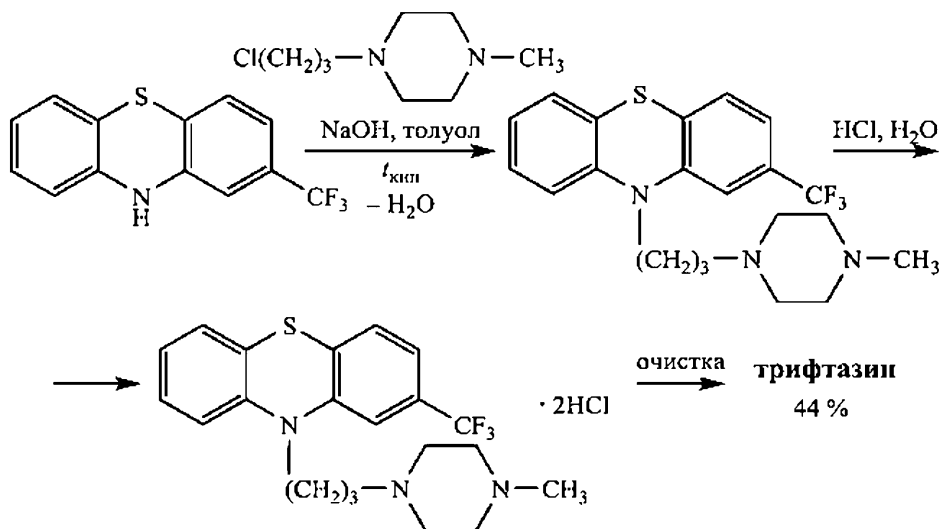
3. Почему схема синтеза этаперазина с двухступенчатым алкилированием 2-хлорфенотиазина реже применяется, хотя выход продукта в ней несколько выше, чем в «одноступенчатом» производстве?

Синтез трифтазина

В промышленном синтезе трифтазина используют только одноступенчатое алкилирование, хотя, также, как и в производстве этаперазина, разработана технология с использованием и «двухступенчатого алкилирования». Однако выход продукта по второй технологии значительно ниже (32 %), чем по первой (44 %), считая на 2-трифторметилфенотиазин.

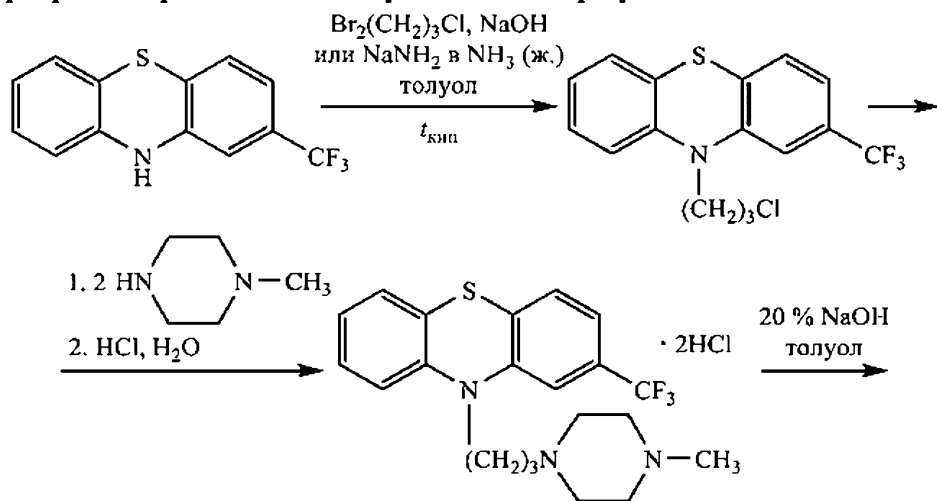
Химическая схема одноступенчатого алкилирования 2-трифторметилфенотиазина в производстве трифтазина:

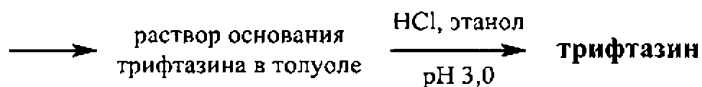




N-Алкилирование 1-метилпиперазина ведут 3-хлор-1-бромпропаном кипячением реагентов в толуоле в присутствии избытка мелкоизмельченного едкого натра, с азеотропной отгонкой реакционной воды и возвратом толуола в реактор. Полученный галогенид используют для алкилирования 2-трифторметилфенотиазина в тех же условиях. Продукт экстрагируют из толуольного раствора соляной кислотой и трифтазин очищают от примесей.

Химическая схема двухступенчатого алкилирования 2-трифторметилфенотиазина в производстве трифтазина имеет вид:

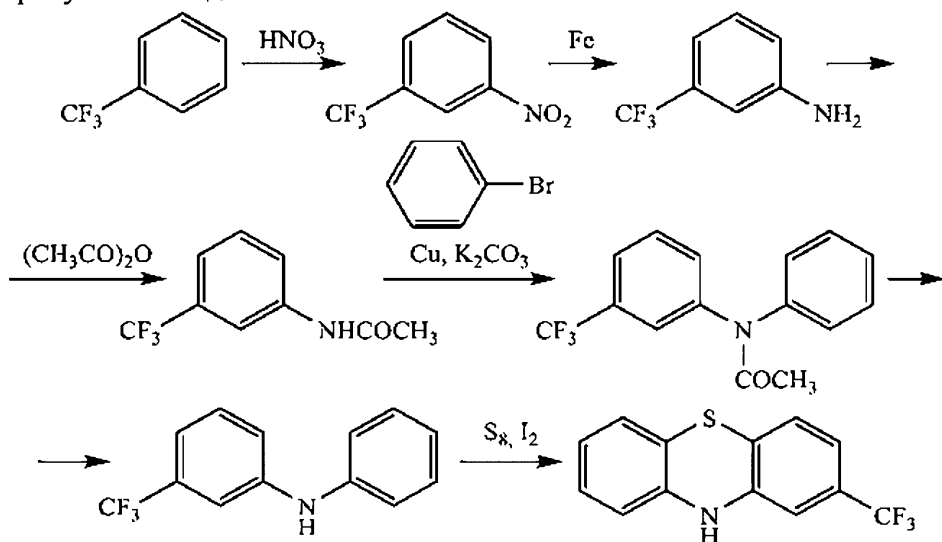




Разработка этой схемы имела цель повысить выход реакции N-алкилирования 2-трифторметилфенотиазина, нуклеофильность NH-группы которого понижена за счет влияния электрофильной CF₃-группы. Предполагалось, что это произойдет за счет использования более активного 1-хлор-3-бромпропана, чем 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-хлорпропан.

Однако оказалось, что алкилирование N-метилпиперазина 1-хлор-3-бромпропаном идет значительно легче (выход до 91 %), чем 2-трифторметил-10-(3-хлорпропил)фенотиозином.

Исходный 2-трифторметилфенотиазин получают из трифторметилбензола путем последовательных реакций нитрования, восстановления нитрогруппы, арилирования амина бромбензолом, после предварительного ацилирования ее, и последующей циклизации фенотиозиона в присутствии йода:



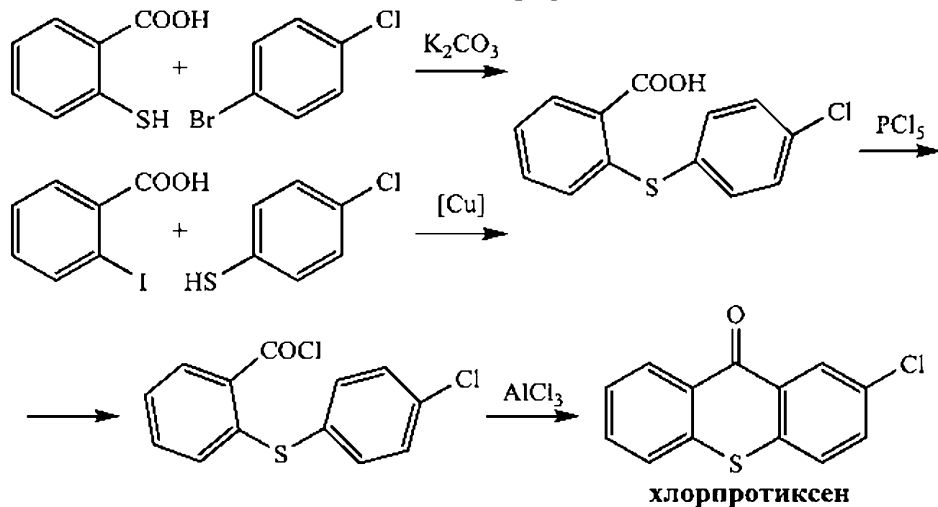
Вопросы:

1. Объясните, почему алкилирование N-метилпиперазина 1-хлор-3-бромпропаном идет значительно легче (выход до 91 %), чем 2-трифторметил-10-(3-хлорпропил)фенотиозином?

2. Используя дополнительную литературу ([2] и др.) предложите более подробную химическую схему синтеза 2-трифторметилфенотиозиона и укажите механизмы реакций. Почему перед реакцией N-арилирования амина по Ульману в данном случае его ацилируют?

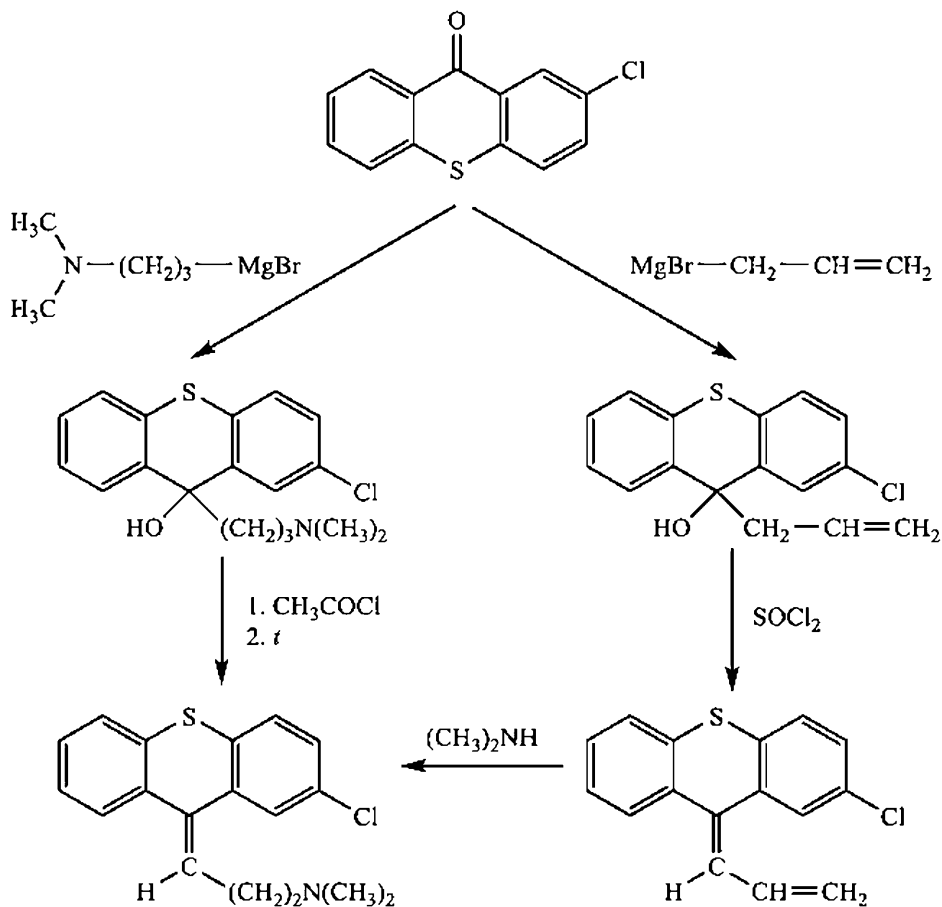
Синтез хлорпротиксена

Химическая схема синтеза хлорпротиксена:



Хлорпротиксен получают из **2-хлортиоксанта**, который синтезируют взаимодействием 2-меркаптобензойной кислоты в присутствии поташа с 1-бром-4-хлорбензолом с последующим превращением полученной 2-(4-хлорфенилтио)бензойной кислоты в хлорангидрид (реакцией с пятихлористым фосфором) и циклизацией хлорангидрида в присутствии треххлористого алюминия в 2-хлортиоксантон.

Альтернативным способом получения 2-(4-хлорфенилтио)бензойной кислоты является *S*-арилрование 4-хлортиофенола 2-йодбензойной кислотой в присутствии меди (аналогично арилрованию аминов по Ульману).



Для замены в 2-хлортиоксантоне кислорода на алкильный радикал используют магнийорганические соединения: 3-диметиламинопропилмагнийбромид либо аллилмагнийбромид. Полученный аминотретичный спирт дегидратируют ацилированием хлорангидридом уксусной кислоты с последующим пиरोлизом образовавшегося ацетата и получают искомый хлорпротиксен.

Для дегидратации третичного спирта (при использовании аллилмагнийбромида) используют реакцию спиртовой группы с хлористым тионилем, при этом образуется диен — 2-хлор-9-(3-пропен-1-илиден)тиоксантен, присоединение к которому при высокой температуре диметиламина приводит к получению хлорпротиксена.

Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемых в синтезе тиоксантона из 2-мерkapто- и хлорбензойных кислот. Какова роль поташа в синтезе 2-(4-хлорфенилтио)бензойной кислоты из 2-меркаптобензойной

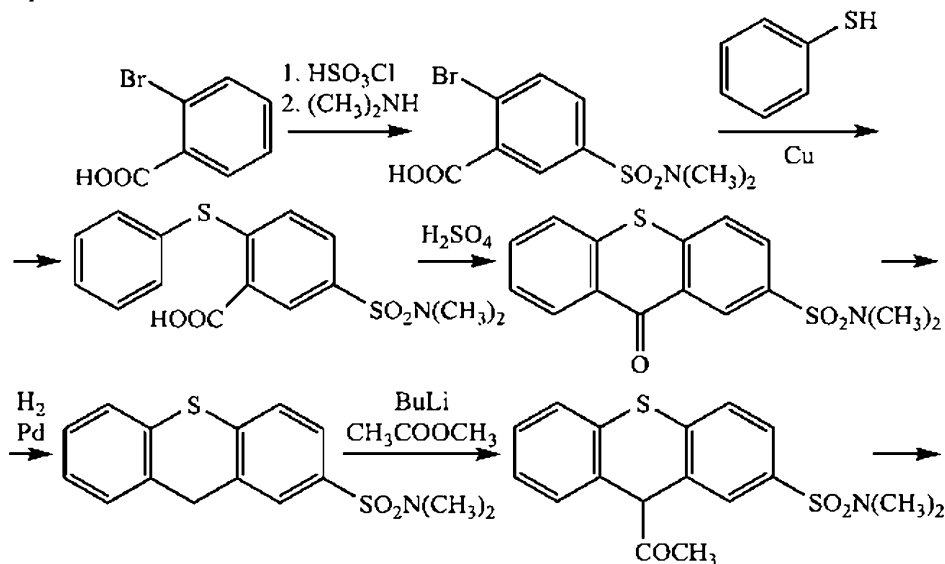
кислоты и 1-бром-4-хлорбензола; почему в основном замещается атом брома? Какова роль поташа и меди при использовании 2-хлорбензойной кислоты и *m*-хлортиофенола? Укажите возможные побочные продукты в этих синтезах.

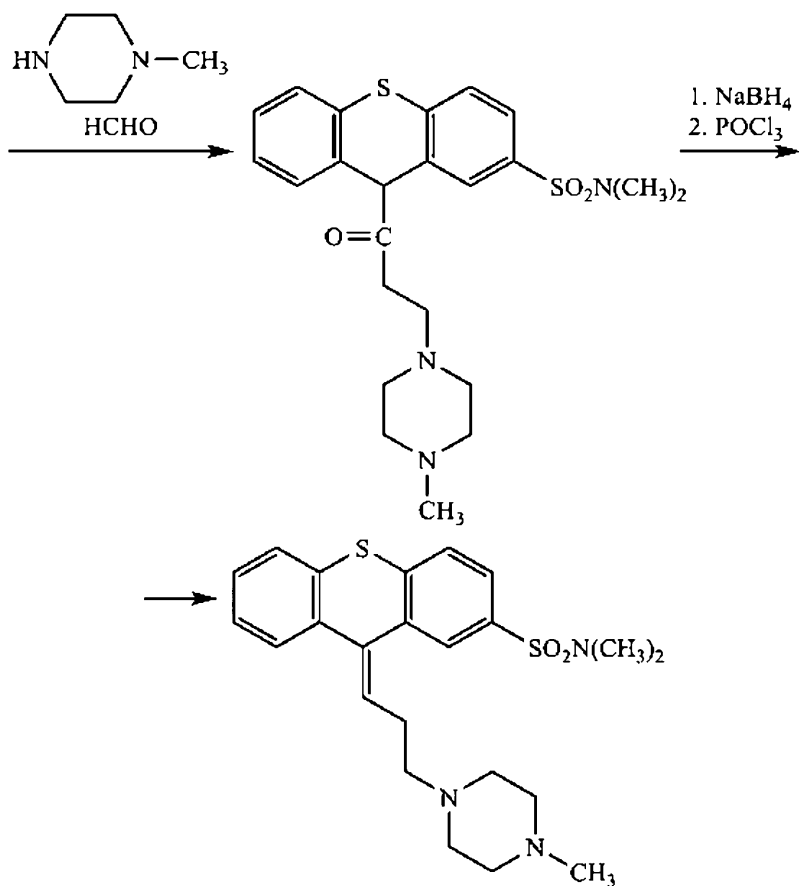
2. Используя дополнительную литературу ([2] и др.) предложите более подробную химическую схему синтеза хлорпротиксена. Укажите механизмы реакций, используемые в синтезе хлорпротиксена. Объясните выбор реагентов при дегидратации спиртов.

3. Предложите технологические схемы синтеза тиоксантона и хлорпротиксена.

Синтез тиотиксена

В синтезе тиотиксена реализован альтернативный вариант построения тиоксантонового цикла.





На первом этапе 2-бромбензойную кислоту обрабатывают избытком хлорсульфоновой кислоты с получением аренсульфонилхлорида, который, реагируя с диметиламином, образует N,N-диметиларенсульфониламид. Полученное соединение конденсируют с бензолтиолом по Ульману в присутствии меди.

Затем получают шестичленный цикл с атомом серы внутримолекулярным ацилированием по Фриделю—Крафтсу в присутствии серной кислоты, удаляют кетогруппу водородом на палладии, и ацилируют продукт гидрирования метилацетатом с использованием бутиллития.

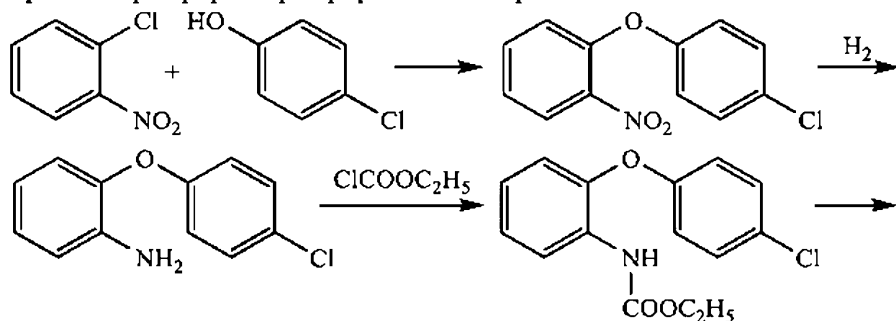
С полученным соединением, формальдегидом и N-метилпиперазином проводят реакцию Манниха, восстанавливают кетогруппу до гидроксильной и под действием хлорокиси фосфора, которая способствует дегидратации за счет образования хорошо уходящей группы, отщепляют воду.

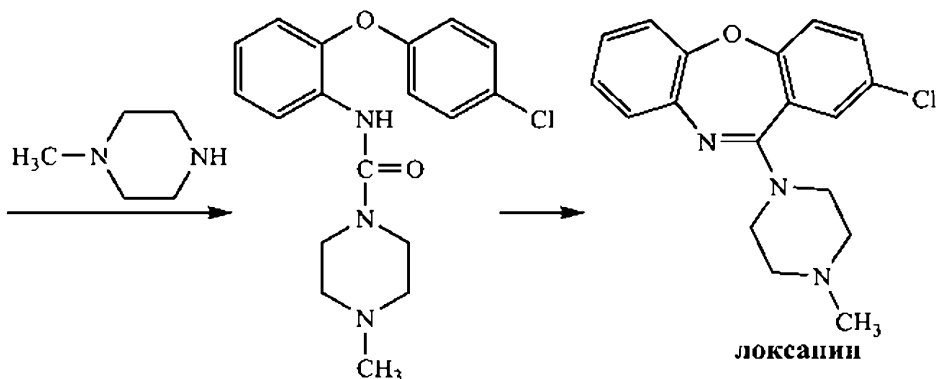
Вопросы:

1. Приведите механизмы реакций 2-бромбензойной кислоты с хлорсульфоновой кислотой и диметиламином.
2. Приведите механизм реакции 2-бром-5-(*N,N*-диметилсульфамоил)бензойной кислоты с бензолтиолом.
3. Приведите механизм реакции циклизации 5-(*N,N*-диметилсульфамоил)-2-(фенилтио)бензойной кислоты в присутствии серной кислоты.
4. Приведите механизм реакции *N,N*-диметил-9*H*-тиоксантен-2-сульфонамида с метилацетатом в присутствии бутиллития.
5. Приведите механизм реакции полученного выше полупродукта с метилпиперазином и формальдегидом. В какой среде желательно вести эту реакцию?
6. Приведите механизмы реакций полученного выше полупродукта с боргидридом натрия и хлорокисью фосфора.

Синтез локсапина

Локсапин получают: а) конденсацией *o*-хлорнитробензола с *p*-хлорфенолом в присутствии оснований с последующим восстановлением нитрогруппы водородом на катализаторе; б) ацилированием 2-(4-хлорфенокси)анилина хлоругольным эфиром, в) аминолизом образовавшегося *N*-этоксикарбонил-2-(4-хлорфенокси)анилина *N*-метилпиперазином с последующей обработкой синтезированного уреида смесью хлорокиси фосфора и фосфорного ангидрида.



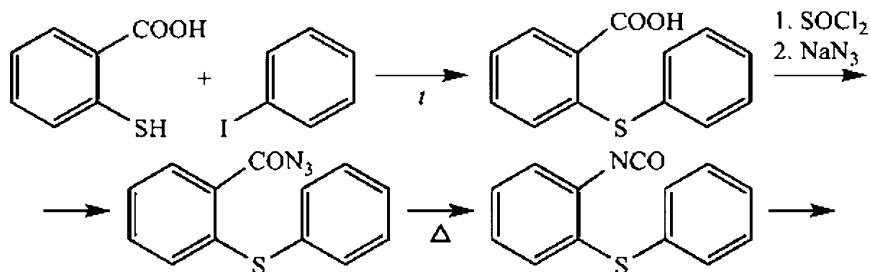


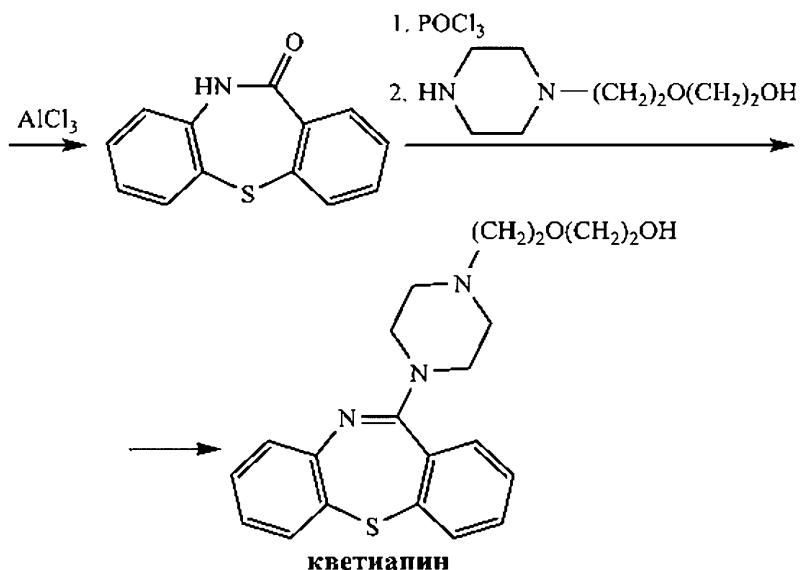
Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемые в производстве локсапина: а) реакции с участием хлоругольного эфира и объясните, почему замещается хлор, а не этокси группа; возникнут ли проблемы для дальнейшего синтеза, если в реакции будут участвовать обс группы? б) реакции аммонолиза; в) циклизации дибензоксазепина.

Синтез кветиапина

Схема получения кветиапина включает следующие химические реакции: а) алкилирование 2-меркаптобензойной кислоты йодбензолом в присутствии меди и нагревании по Ульману; б) синтез хлорангирида карбоновой кислоты с использованием тионилхлорида и синтез азида карбоновой кислоты взаимодействием хлорангирида с азидом натрия; в) изомеризация азида кислоты в изоцианат при нагревании (перегруппировка Курциуса); г) циклизация семичленного цикла в присутствии хлорида алюминия; д) превращение кето-группы в хлорпроизводное хлорокисью фосфора; е) нуклеофильная замена хлора на остаток 2-(2-пиперазин-1-ил)этокси)этан-1-ола с получением кветиапина.



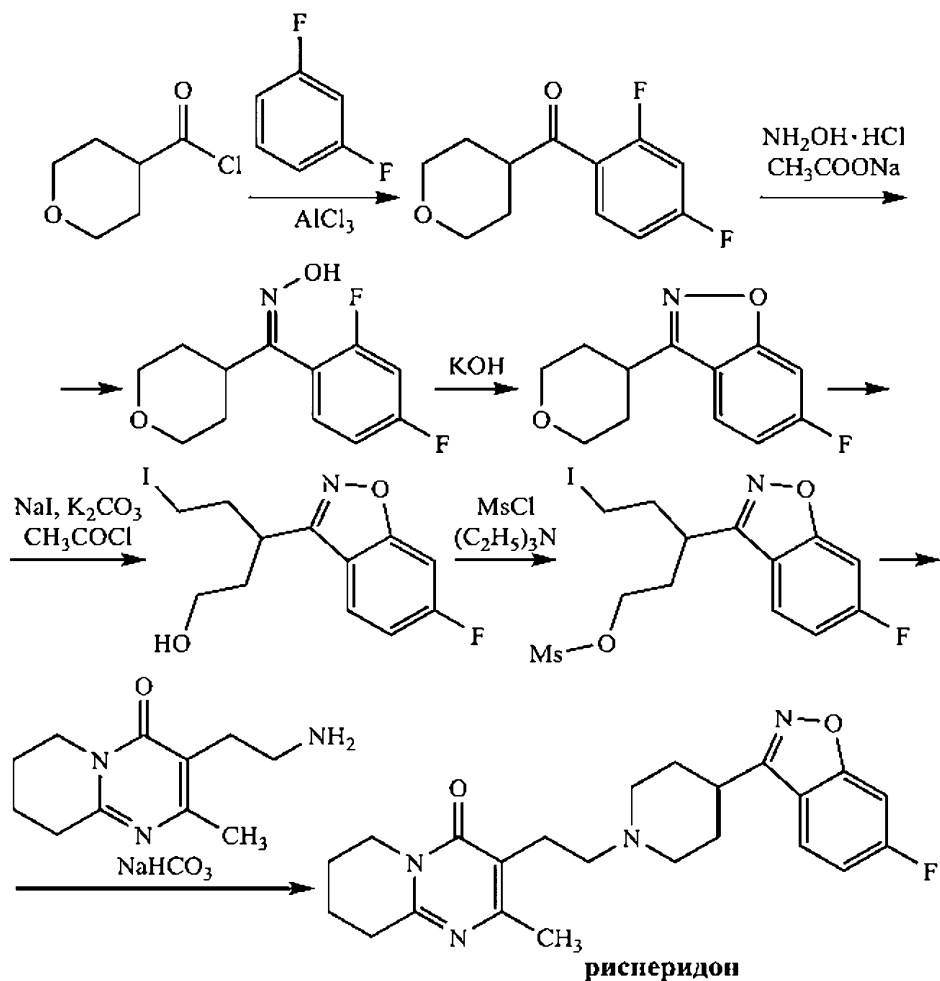


Вопросы:

1. Приведите механизм реакции 2-меркаптобензойной кислоты с йодбензолом.
2. Приведите механизмы реакций 2-фенилтиобензойной кислоты с хлорокисью фосфора и азидом натрия.
3. Приведите механизм перегруппировки Курциуса и циклизации полученного продукта в присутствии хлорида алюминия.
4. Приведите механизмы реакций дибензотиазепинона с хлорокисью фосфора и пиперазинилэтоксиэтанолом.

Синтез рисперидона

Синтез рисперидона включает следующие реакции: а) ацилирование 1,3-дифторбензола хлорангидридом 4-тетрагидропиранкарбоновой кислоты; б) образование оксима полученного кетона; в) циклизация изоксазолового цикла из оксима; г) расщепление тетрагидропиранового цикла; д) ацилирование спиртового гидроксила мезилхлоридом (метансульфохлоридом); е) получение рисперидона с использованием 3-(2-аминоэтил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она.



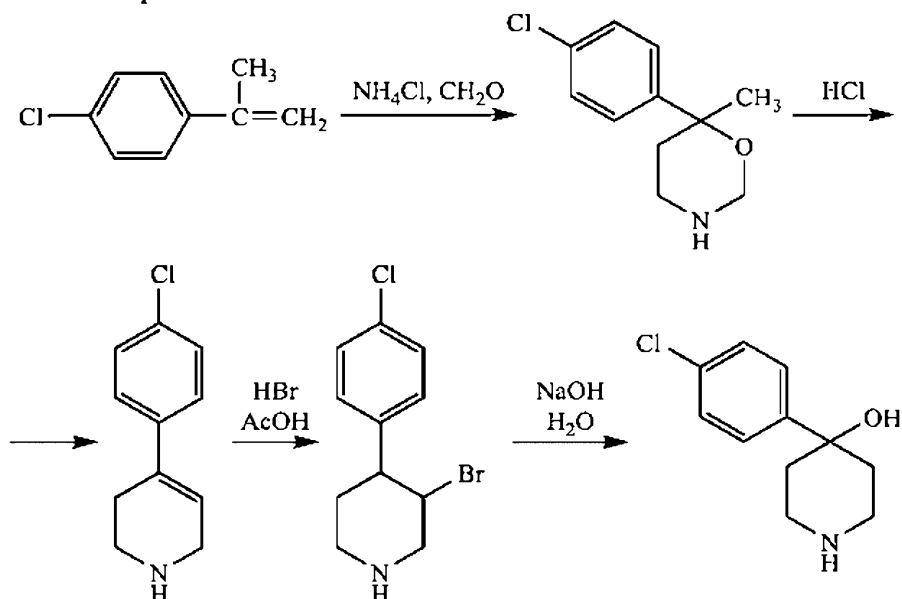
Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемые в производстве рисперидона: а) ацилирования 1,3-дифторбензола хлорангидридом 4-тетрагидропиранкарбоновой кислоты; б) образования оксима полученного кетона; в) циклизации изоксазолового цикла из оксима; в) расщепления тетрагидропиранового цикла; г) взаимодействия спиртового гидроксила с мезилхлоридом; д) реакций получения рисперидона с использованием 3-(2-аминоэтил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она: алкилирования амина и циклизации пиперидинового цикла.

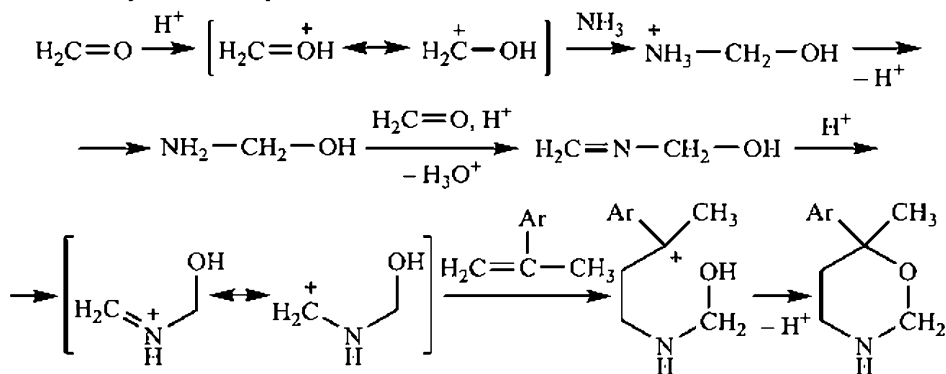
Синтез галоперидола

Синтез галоперидола проводят в три этапа.

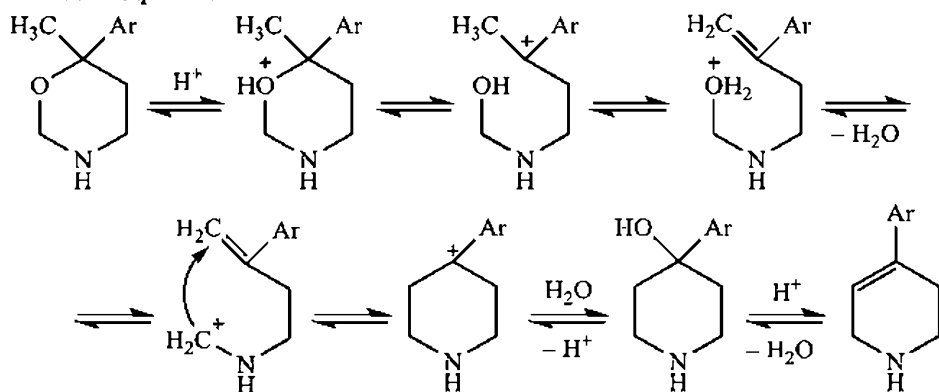
Сначала осуществляют синтез *4-п-хлорфенил-4-гидроксипиперидина* взаимодействием *2-п-хлорфенилпропена* с формальдегидом и хлоридом аммония, обработкой полученного промежуточного *4-метил-4-п-хлорфенил-1,3-оксазина* соляной кислотой, присоединением к двойной связи образовавшегося *4-п-хлорфенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина* бромистого водорода и последующим щелочным гидролизом синтезированного при этом галогенида.



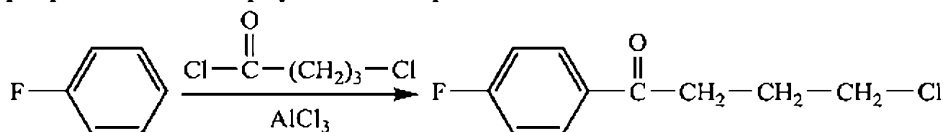
Механизмы протекающих реакций, возможно, можно представить следующим образом:



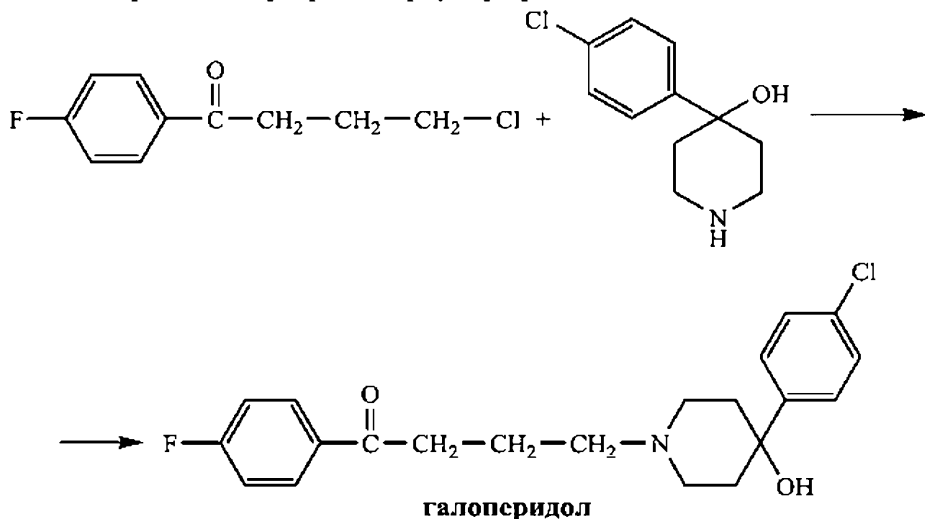
Обработка 6-метил-6-(4-хлорфенил)-1,3-оксазина соляной кислотой (сильнокислая среда) приводит к протоциированию и раскрытию гидрированного 1,3-оксазинового цикла (т. к. образуется очень устойчивый третичный бензильный катион), дегидратации и рециклизации, гидратации и дегидратации.



Затем получают *n*-фтор-4-хлорбутирофенон ацилированием фторбензола 4-хлорбутаноилхлоридом



Галоперидол получают алкилированием 4-*n*-хлорфенил-4-гидроксипиперидина *n*-фтор-4-хлорбутирофеноном:

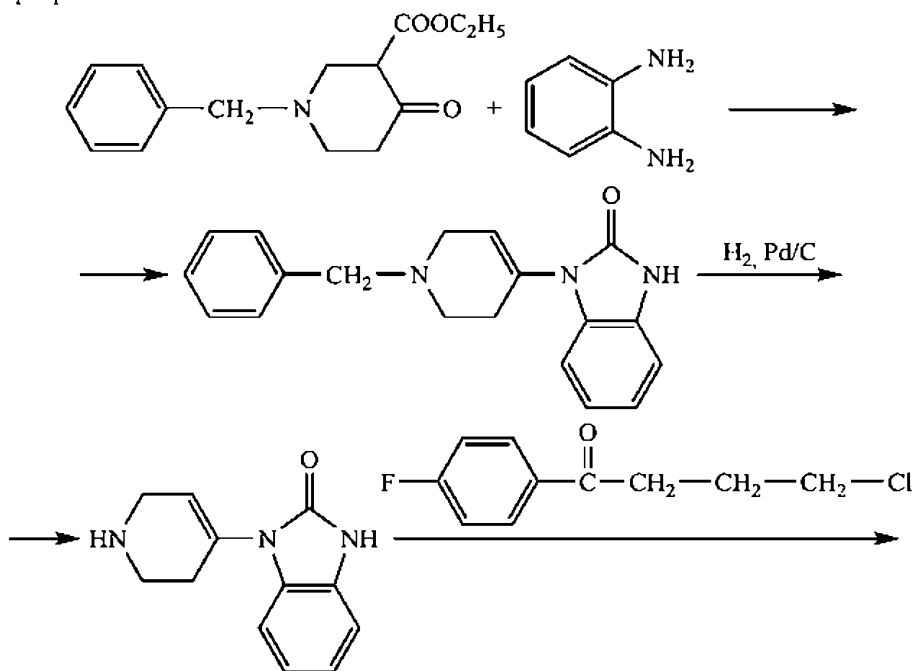


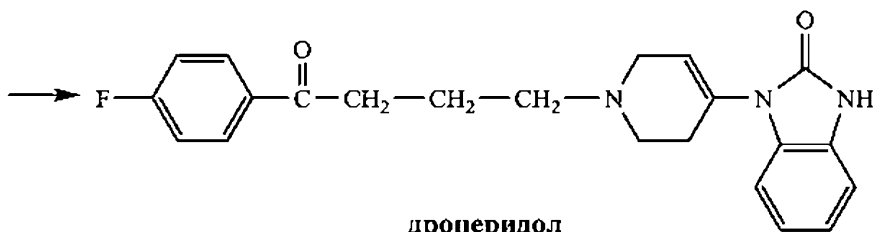
Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемые в производстве галоперидола: а) алкилирования 4-*n*-хлорфенил-4-гидроксипиперидина *n*-фтор-4-хлорбутирофеноном и объясните, почему идет N-, а не O-алкилирование; б) образования 6-метил-6-*n*-хлорфенил-тетрагидро-1,3-оксазина и объясните, почему при взаимодействии с π -связью алкена формирина не образуется азетиновый цикл или реакция не завершается присоединением хлорид-иона; в) синтеза 4-*n*-хлорфенил-4-гидроксипиперидина.

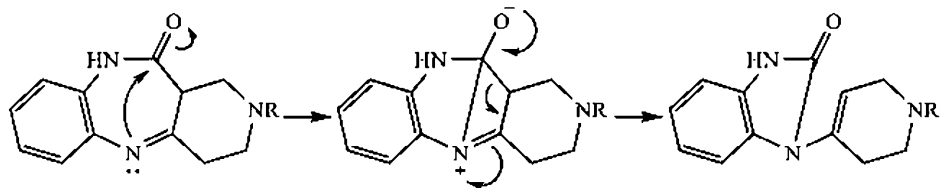
Синтез дроперидола

Дроперидол синтезируют циклизацией 1-бензил-3-карбэтоксипиперидин-4-она с *o*-фенилендиамином, снятием бензильной защиты у образовавшегося 1-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил)-2-бензимидазолна водородом над палладиевым катализатором и алкилированием 1-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил)-2-бензимидазолна 4'-хлор-4-фтор-бутирофеноном.





Очевидно, первоначально образующееся в условиях циклизации производное 1,4-бензодиазепина перегруппировывается в 1-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил)-2-бензимидазолон по схеме:

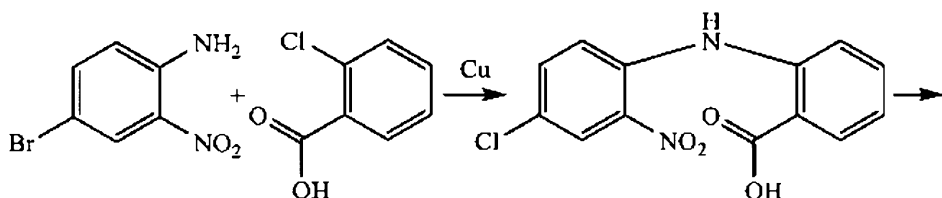


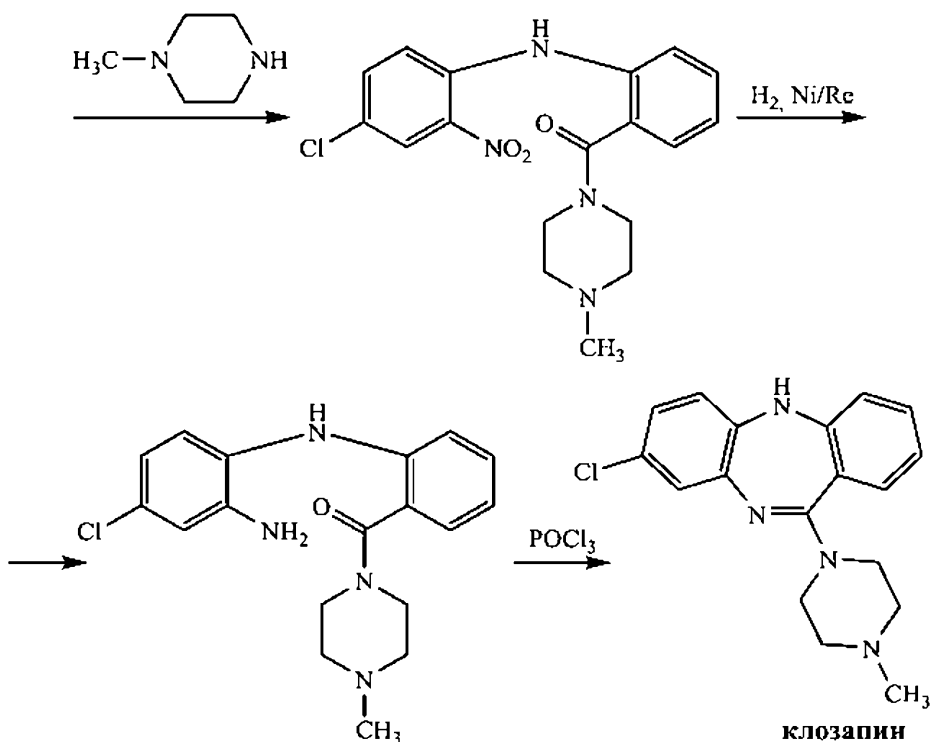
Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемые в производстве дроперидола: а) алкилирования 1-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил)-2-бензимидазолон *n*-фтор-4-хлорбутирофеноном и объясните, почему не идет N-алкилирование бензимидазольного цикла; б) циклизации бензодиазепина и объясните, почему он перегруппировывается в бензимидазолон.

Синтез клозапина

Клозапин получают в результате реакций, включающих: а) арилирование 4-бром-2-нитроанилина *o*-хлорбензойной кислотой в присутствии медных опилок с получением соответствующего дифениламина; б) ацилирование N-метилпиперазина полученной кислотой; в) восстановление нитрогруппы водородом в присутствии никеля Ренея до аминной; г) гетероциклизацию полученного продукта с хлорокисью фосфора в дибензодиазепин.



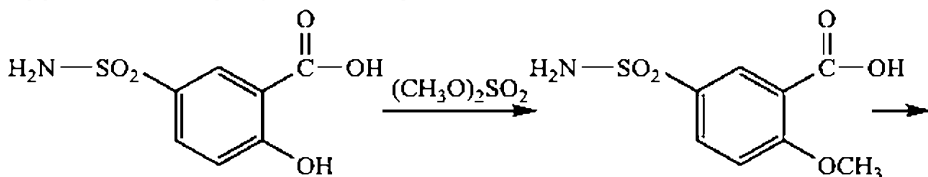


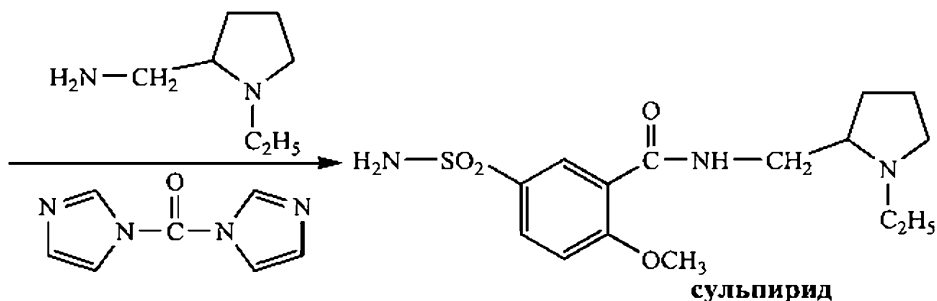
Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемых в производстве клозапина: а) реакции арилирования 4-хлор-2-нитроанилина *o*-хлорбензойной кислотой в присутствии медных опилок; б) реакции ацилирования N-метилпиперазина; в) циклизации полупродукта в дибензодиазепин в присутствии хлорокиси фосфора.

Синтез сульпирида

Сульпирид получают метилированием 5-аминсульфосалициловой кислоты диметилсульфатом, используя затем 2-метокси-5-аминсульфонилбензойную кислоту для ацилирования 2-аминометил-1-этилпирролидина в присутствии карбонил-1,1'-бис-имидазола.





Вопросы:

1. Укажите механизмы реакций, используемые в производстве сульпирида: а) алкилирования диметилсульфатом; б) ацилирования 2-аминометил-1-этилпирролидина в присутствии карбонил-1,1'-бис-имидазола.

ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы — группа психотропных препаратов, повышающих умственную и физическую работоспособность, улучшающих способность к восприятию внешних раздражителей (обостряют зрение, слух и др., ускоряют ответные реакции), повышающих настроение, снимающих усталость, взбадривающих и временно снижающих потребность во сне.

1. Амфетамины

Впервые амфетамины (амфетамин, декстроамфетамин и метамфетамин) были синтезированы в конце XIX в.

Их медицинское применение началось в 20-х годах XX в. и было связано с лечением простудных симптомов, ожирения, нарколепсии, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания у детей.

Эти средства использовались как стимуляторы во время Второй мировой войны по обе стороны фронта. В Америке до 60-х годов назначались для лечения героиновой зависимости, что привело к всплеску злоупотребления амфетаминами. В СССР амфетамины производились начиная с 40-х годов, в медицинской сфере применялись ограниченно и были малодоступны.

В настоящее время амфетамины практически не применяются в клинической практике из-за выраженных побочных явлений и высокого риска развития лекарственной зависимости.

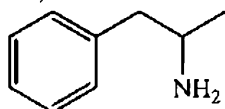
По классификации Всемирной Организации Здравоохранения амфетамины относятся к наркотическим средствам.

Их делят на две группы:

- производные арилалкиламина (фенилалкиламина): амфетамин.
- производные фенилалкилпиперидина: метилфенидат, Пемолин

(в России не зарегистрированы).

Амфетамин — (\pm)- α -метилбензолэтанамин (в виде фосфата и сульфата)



Амфетамин — стимулятор центральной нервной системы и анорексигенное средство, производное фенилэтиламина. Механизм действия основан на выбросе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина и серотонина).

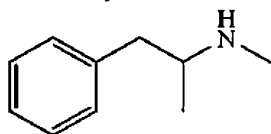
Амфетамин является рекреационным психоактивным веществом, способным вызывать психическую зависимость. Во многих странах также ограниченно применяется в медицине при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и нарколепсии.

Оборот амфетамина ограничен международным и национальными законодательствами.

Входит в список I наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

В настоящее время в западных странах в клинической практике отдельно используется только правовращающий изомер амфетамина — декстроамфетамин («декседрин»), действующий мощнее левовращающего.

Метамфетамин — N-метил-1-фенилпропан-2-амин

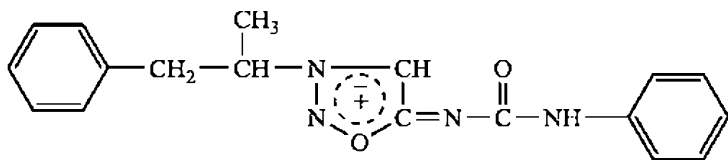


Метамфетамин является психостимулятором с высоким потенциалом к формированию зависимости, в связи с чем отнесен к наркотическим веществам. На западе ограниченно применяется в медицине.

Входит в список I наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

2. Сиднонимны

Мезокарб* — 3-(α -метилфенетил)-N-фенилкарбамоилсиднони-
мин



Мезокарб — психостимулятор, созданный в СССР в 1971-м году М.Д. Машковским. В странах Запада практически неизвестен.

По химическому строению он имеет некоторое сходство с амфетамином, так как содержит фенилизопропильный радикал; вместе с тем он существенно отличается от амфетамина тем, что не имеет свободной аминогруппы; атом азота, соответствующий азоту аминогруппы у амфетамина, является у мезокарба частью гетероциклической системы — сиднонимина, замещенной в аминогруппе фенилкарбамоильным радикалом.

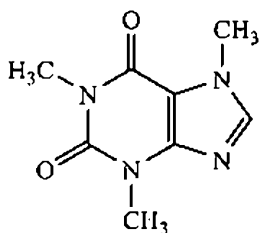
Мезокарб долгое время являлся основным психостимулятором, применяемым в российской медицинской практике. Считалось, что по сравнению с амфетамином он значительно менее токсичен и не оказывает выраженного периферического симпатомиметического влияния. Его стимулирующее действие развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект), по сравнению с амфетамином оно более длительно и обычно не сопровождается выраженной эйфорией и двигательным возбуждением. Хотя препарат и не повышает настроение, тем не менее дает ощущение прилива энергии, состояние бодрости, повышает работоспособность. Стимулирующий эффект обычно не сопровождается тахикардией, резким повышением артериального давления и другими периферическими симпатомиметическими эффектами. В периоде последействия не отмечается общей слабости и сонливости.

Входит в список III психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации.

Действие мезокарба связано с его способностью генерировать в живом организме NO.

3. Производные ксантина

Кофеин — 1,3,7-триметилксантин (и в виде натрия бензоата)



Кофеин (также матеин (от мате), теин, гуаранин) — алкалоид пуринового ряда, содержится в растениях, таких, как кофейное дерево, чай, какао, мате, гуарана, кола и некоторых других.

Он синтезируется растениями для защиты от насекомых, поедающих листья, стебли и зерна, а также для поощрения опылителей.

У животных и человека он стимулирует центральную нервную систему, усиливает сердечную деятельность, ускоряет пульс, вызывает расширение кровеносных сосудов.

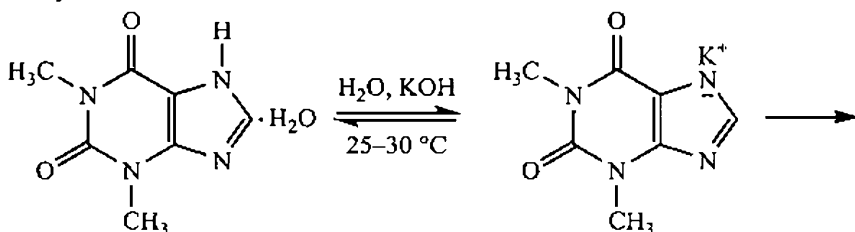
В медицине кофеин применяется в составе средств от головной боли, при мигрени, как стимулятор дыхания и сердечной деятельности при простудных заболеваниях, для повышения умственной и физической работоспособности, для устранения сонливости.

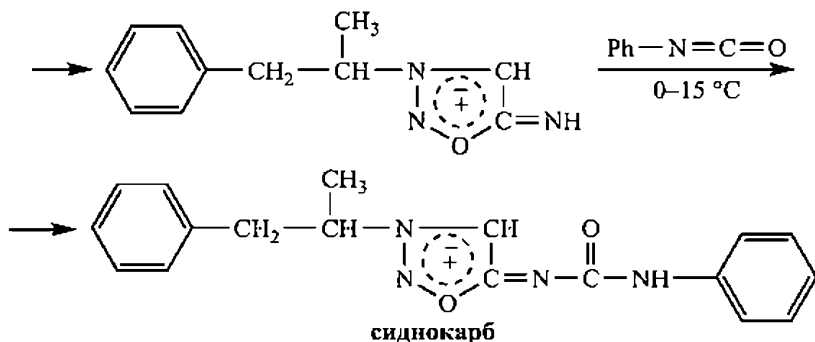
Входит в перечень ЖНВЛП.

Синтез кофеина

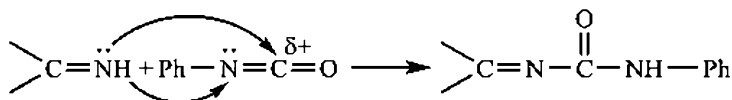
В относительно небольших объемах кофеин получают методами фитохимической технологии из отходов чайного производства или низкосортных кофейных зерен, при производстве кофе, лишенного кофеина. Однако, современные потребности в кофеине могут быть удовлетворены только промышленным химическим синтезом.

Наиболее простым способом получения кофеина является синтез его из фармакопейного теофиллина (1,3-диметилксантина гидрата), который метилируют диметилсульфатом в водном растворе едкого кали по следующей химической схеме:





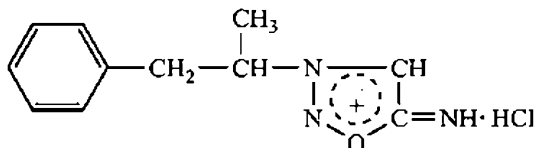
Механизм A_N (нуклеофильное присоединение по двойной $C=N$ -связи):



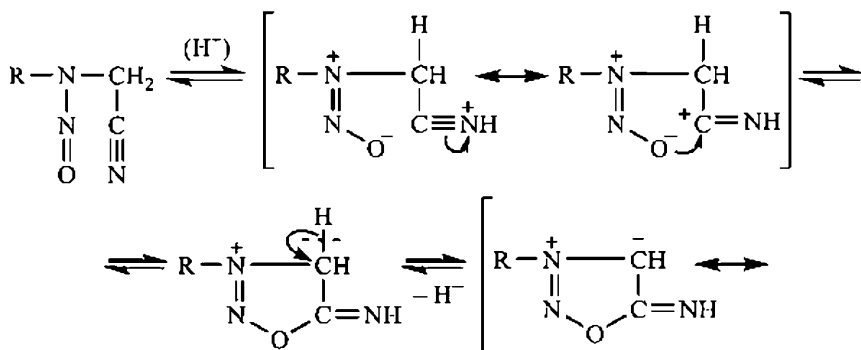
Выход достигает 69,2—71,1 % от теории, считая на сиднофен.

Технология получения сиднокарба: см. [1], с. 178.

Сиднофен представляет собой гидрохлорид 3-β-фенилизопропил-сиднонимина.



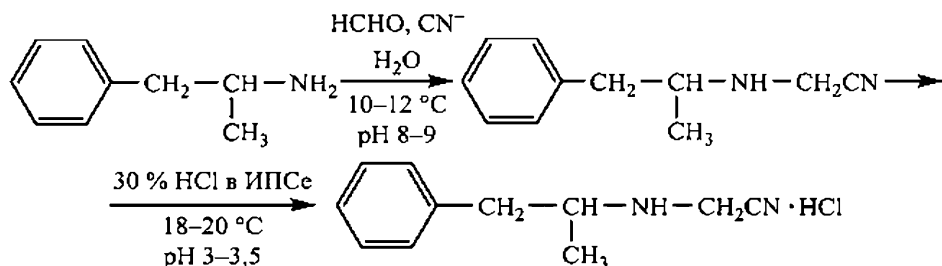
Типовым методом получения сиднонимина является циклизация N -нитрозоаминоацетонитрилов в присутствии кислотных катализаторов (механизм A_E), приводящая к образованию устойчивой структуры сиднонимина:



Технология получения сиднофена: см. [1], с. 177.

Гидрохлорид N-β-фенилизопропиламиноацетонитрила предварительно получают из основания фенамина (β-фенилизопропиламина) и ацетонциангидрина.

Химическая схема синтеза гидрохлорида N-β-фенилизопропиламиноацетонитрила:

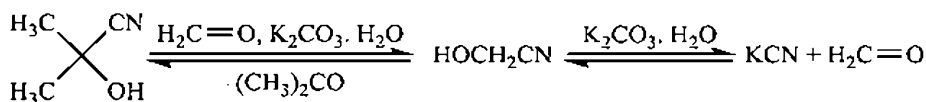


К смеси ацетонциангидрина и формалина сливают небольшое количество водного раствора поташа и при охлаждении постепенно приливают β-фенилизопропиламин (β-ФИПА) при pH 8—9 (поддерживают раствором поташа) и 10—12 °С.

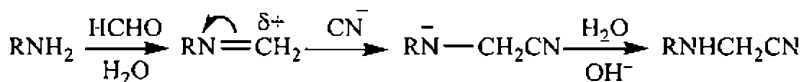
После завершения реакции органический слой отделяют, растворяют в абс. ИПС и продукт осаждают в виде соли добавлением раствора хлороводорода в абс. ИПС.

Выход гидрохлорида N-β-фенилизопропиламиноацетонитрила 77,9 % на β-ФИПА или 71 % на ацетонциангидрин.

Процесс сложный и включает следующие реакции: а) выделение HCN; б) образование азометина; в) присоединение HCN по π-связи азометина:



Приведенное равновесие смещается вправо за счет реакции формальдегида с амином и присоединения цианид-иона к π-связи азометина (обе реакции A_N):



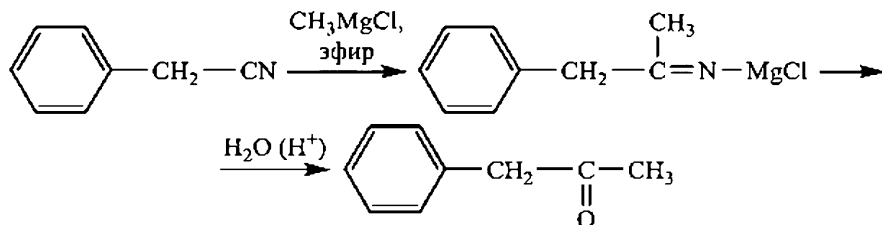
Технология получения гидрохлорида N-β-фенилизопропил-аминоацетонитрила: см. [1], с. 176.

В конечном счете, исходным сырьем для синтеза сиднокарба является β-фенилизопропиламин.

Существуют разные подходы к синтезу β-ФИПА. При этом ключевым промежуточным продуктом является метилбензилкетон, для синтеза которого с успехом применяют цианистый бензил.

Химические схемы получение метилбензилкетона:

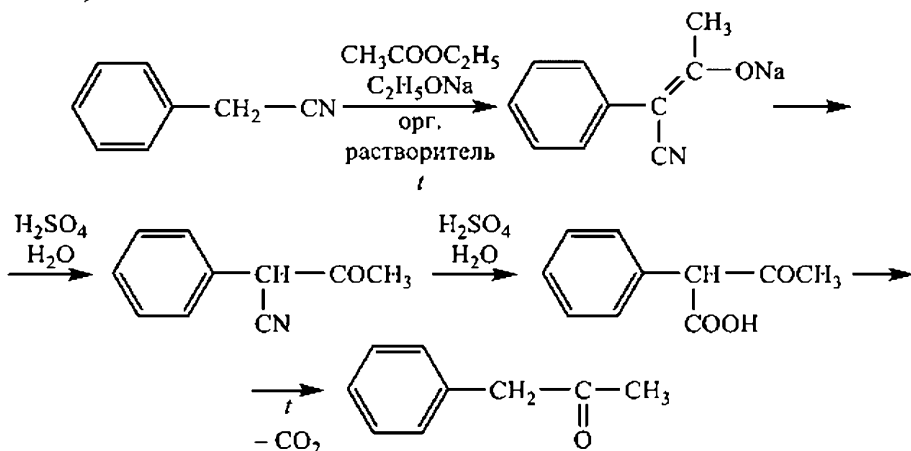
1) С использованием металлоорганического синтеза.



Метод включает нуклеофильное присоединение метилмагнийхлорида по тройной связи, после чего полученное производное гидролизуют в кислой среде до метилбензилкетона.

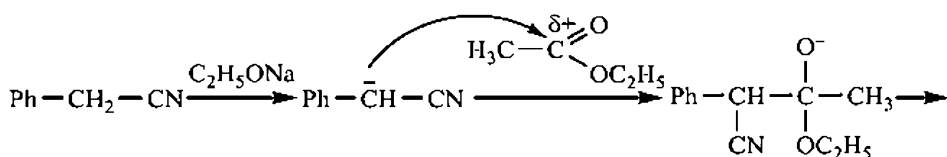
Данная схема особо взрывопожароопасна и нетехнологична.

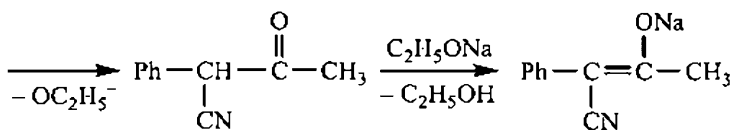
2) С использованием конденсации Кляйзена.



Конденсация Кляйзена цианистого бензила с этилацетатом в присутствии алкоголятов приводит к С-ацетилированию бензильного радикала, а последующий кислотный гидролиз и декарбоксилирование — к образованию метилбензилкетона.

Механизм S_NAE (конденсация Кляйзена):

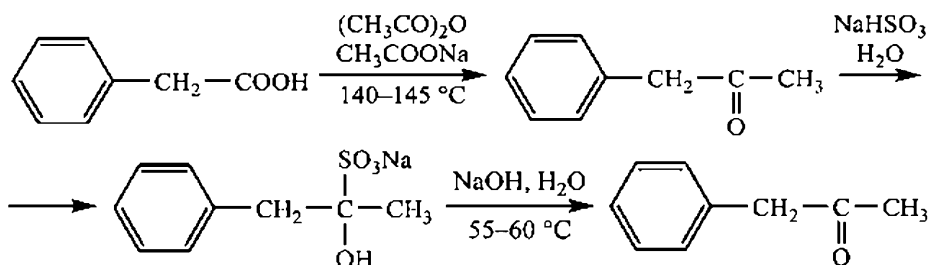




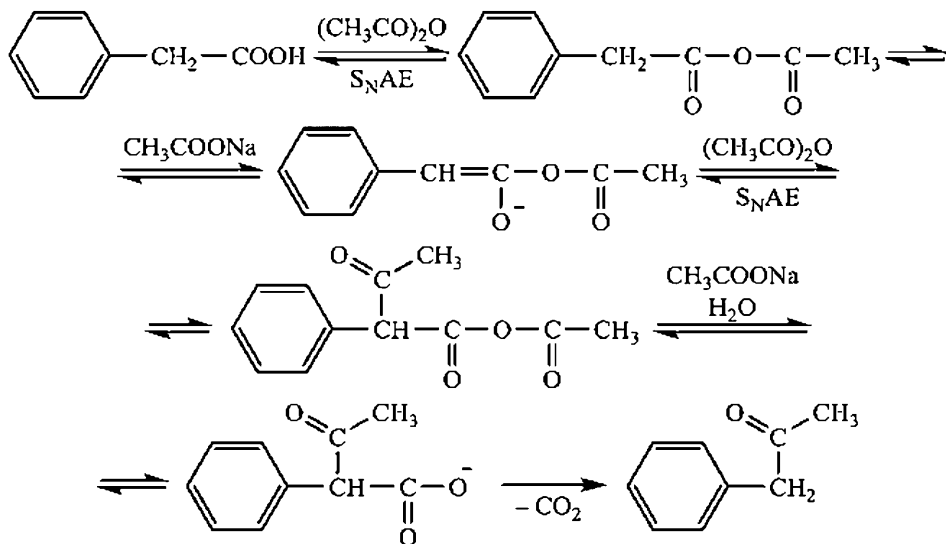
Этот отечественный метод достаточно технологичный, безопасный и экономичный для промышленного применения.

Выход метилбензилкетона по схеме 43 %.

3) Схема синтеза метилбензилкетона из фенилуксусной кислоты с использованием уксусного ангидрида. Основным недостатком метода является необходимость очистки кетона через гидросульфитное производное.



Механизм реакции, вероятно, можно изобразить следующей схемой:

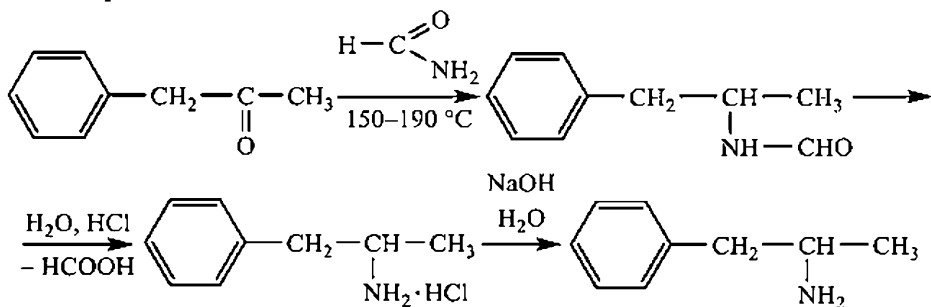


Химические схемы синтеза β-ФИПА:

Наиболее легко β-ФИПА получается из метилбензилкетона восстановительным аминированием.

Здесь тоже можно выделить несколько путей проведения реакции:

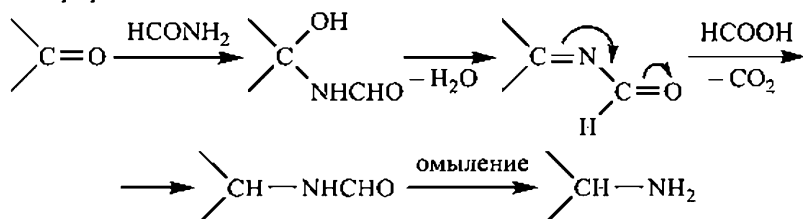
1) По реакции Лейкарта-Валлаха нагреванием с формиатом аммония (HCOONH_4) или формамидом в присутствии избытка муравьиной кислоты, которая является восстановителем, предоставляя гидрид-ион с последующим гидролизом промежуточного N-формильного производного нагреванием с соляной кислотой по схеме:



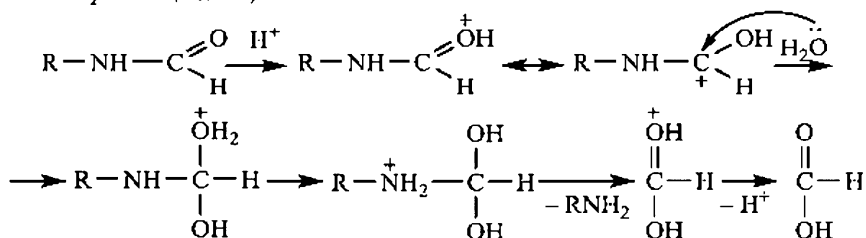
После подщелачивания основание фенамина может быть извлечено перегонкой с водяным паром.

Реакция проходит в жестких условиях и сопровождается побочными реакциями — альдольной конденсацией карбонильных соединений.

Можно предположить, что реакция Лейкарта-Валлаха идет через стадии N-гидроксиалкилирования, отщепления воды, восстановления алкилиденного производного муравьиной кислотой и гидролиза замещенного формамида:

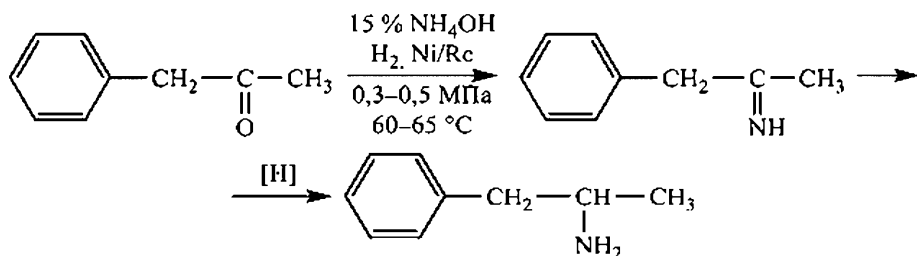


Гидролиз (S_NAE):



2) Более эффективным является метод восстановительного аминирования метилбензилкетона водородом над никельсм Ренсея в водном аммиаке под давлением.

Метилбензилкетон, 12—15 % водный аммиак и скелетный никелевый катализатор загружают в автоклав и нагревают до 50—55 °С; затем ведут гидрирование водородом под давлением 0,3—0,5 МПа при 60—65 °С.



Массу фильтруют от катализатора; фильтрат упаривают под вакуумом и техническое основание фенилизопропиламина перегоняют под вакуумом.

Выход составляет 90—91 % на метилбензилкетон.

Технологии получения метилбензилкетона и β-ФИПА: см. [1], с. 170.

Вопросы:

1. Напишите граничные структуры 3-алкил-5-сидномина и укажите, какие из них ароматические и наиболее устойчивые.
2. Почему синтез сиднокарба, а в производстве сиднофена нитрозирование и циклизацию ведут при низких температурах; с какой целью синтез сиднофена завершают образованием соли с HCl; в синтезе метилбензилкетона из бензилцианида и этилацетата ацетилирование идет бензилцианида, а не этилацетата?
3. Приведите технологические схемы получения сиднокарба, сиднофена и полупродуктов в их синтезе.

Ноотропы

Ноотропы (греч. *noos* — мышление, разум; *tropos* — направление) — средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга.

Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам, в т.ч. к экстремальным нагрузкам и гипоксии.

Концепция ноотропных средств возникла в 1963 году, когда бельгийскими фармакологами был синтезирован и применен в клинике первый препарат этой группы — пирацетам. Последующие исследования

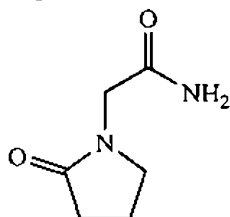
показали, что пирацетам облегчает процессы обучения и улучшает память. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих им побочных эффектов.

В 1972 году был предложен термин «ноотропы» для обозначения класса препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные функции мозга.

Существующие ноотропные препараты могут быть классифицированы следующим образом:

1. Производные пирролидина

*Пирацетам** — 2-оксо-1-пирролидинацетамид



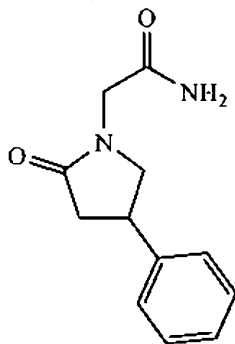
Химически представляет собой производное пирролидона и является родоначальником семейства так называемых «рацетамов».

В большинстве стран мира, включая США и страны Западной Европы, пирацетам и другие ноотропы не зарегистрированы в качестве лекарственных препаратов, так как их эффективность при лечении деменции и нейродегенеративных заболеваний не была доказана в контролируемых исследованиях.

Несмотря на это, в России и некоторых других странах пирацетам широко применяется в клинической практике для лечения множества неврологических, психиатрических и других заболеваний.

Входит в перечень ЖНВЛП.

*Фонтурацетам** — 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид



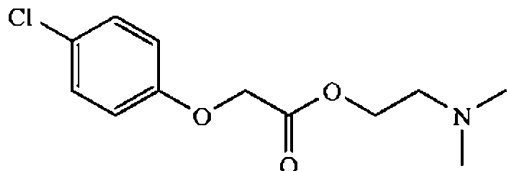
Фонтурацетам («фенотропил») — оказывает ноотропное, стимулирующее, анксиолитическое, антиастеническое, противосудорожное и нейромодуляторное действие.

Фенотропил способен оказывать выраженный стимулирующий эффект в отношении двигательных реакций и повышении физической работоспособности, поэтому ранее использовался спортсменами в качестве допинга, в связи с чем включен Всемирным антидопинговым агентством в список запрещенных средств в период спортивных состязаний.

Входит в перечень ЖНВЛП.

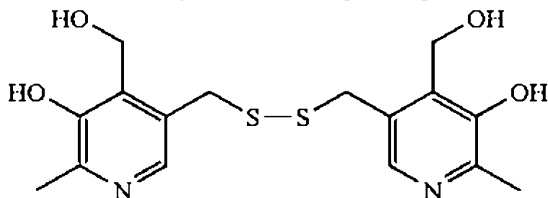
2. Производные диметиламиноэтанола

*Меклофеноксат** — 2-диметиламиноэтиловый эфир (4-хлорфенокси)уксусной кислоты (в виде гидрохлорида)



3. Производные пиридоксина

*Пиритинол** — 3,3'-[дистиобис(метилен)]бис[5-гидрокси-6-метил-4-пиридинметанол (и в виде гидрохлорида моногидрата)

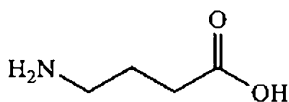


По структуре пиритинол (пиридитол) отличается от ноотропных препаратов ГАМКергической природы. Он может рассматриваться как удвоенная молекула пиридоксина, содержащая дисульфидный «мостик» (полисульфид пиридоксина).

Пиритинол используют для комплексной терапии при неглубоких депрессиях с явлениями заторможенности, остаточных явлениях после перенесенных нейроинфекций и нарушений мозгового кровообращения, при церебральном атеросклерозе, при мигрени. У детей применяют при задержке психического развития, олигофрении, энцефалопатиях.

4. Производные и аналоги ГАМК

Аминалон (гамма-аминомасляная кислота)



Гамма-аминомасляная кислота (аминалон) — одно из первых ноотропных средств.

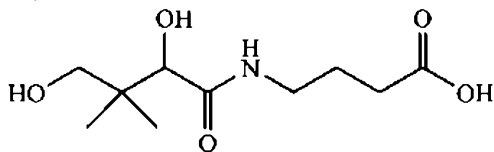
Гамма-аминомасляную кислоту открыли в 1950 году. Впервые она стала продаваться в 1960-е годы в Японии в качестве лекарственного средства под названием гаммалон. Предполагалось, что данный препарат способен улучшать мозговые метаболические процессы, оказывать седативный эффект, способствовать восстановлению функций мозга после нарушений мозгового кровообращения и травм. В СССР препарат появился в 1970-е годы под названием аминалон.

Изначально аминалон широко применялся при умственной отсталости и в геронтологической практике, однако впоследствии оказалось, что данный препарат не обладает высокой эффективностью (предположительно из-за плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер).

Применяется при сосудистой патологии головного мозга с целью повышения психической и двигательной активности, алкогольных энцефалопатиях и полиневритах, умственной отсталости.

Применяется при умственной отсталости и снижении психической активности у детей.

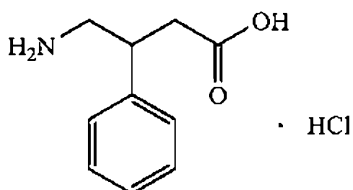
Пантогам (гопантеновая кислота)* — (R)-4-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметил-1-оксобутил)амино]бутановая кислота (и в виде кальциевой соли)



Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсичных веществ, обладает противосудорожным действием. Повышает умственную и физическую работоспособность.

Применяют у детей при умственной недостаточности, олигофрении, при задержке развития речи, а также (в комплексной терапии, а иногда самостоятельно) при эпилепсии, особенно при полиморфных приступах или малых эпилептических припадках. Входит в перечень ЖНВЛП.

Аминофенилмасляная кислота — γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид

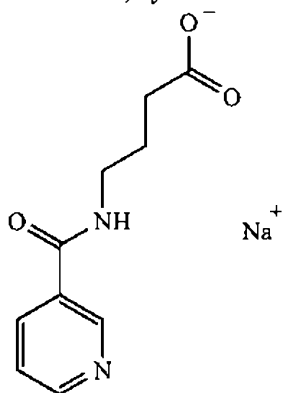


Фенибут был синтезирован в Ленинградском педагогическом институте им. Герцена.

В 1975 году препарат фенибут был включен в аптечку космонавтов, участвовавших в экспериментальном полете «Союз — Аполлон».

Обычные транквилизаторы плохо понижали высокий уровень стресса космонавтов, поскольку помимо успокаивающего эффекта они оказывали и расслабляющее действие. При приеме фенибута работоспособность космонавтов оставалась на том же уровне.

Никотиноил γ-аминомасляная кислота — натрия 4-(пиридин-3-карбониламино)бутаноат



Препарат синтезирован в 1970 году во Всесоюзном научно-исследовательском институте витаминов (Москва, СССР). Введен в медицинскую практику в 1986 году. Является первым оригинальным отечественным ноотропом.

В химическом отношении может рассматриваться как сочетание молекулы ГАМК и никотиновой кислоты. Фармакологически препарат также сочетает в основном свойства этих двух компонентов.

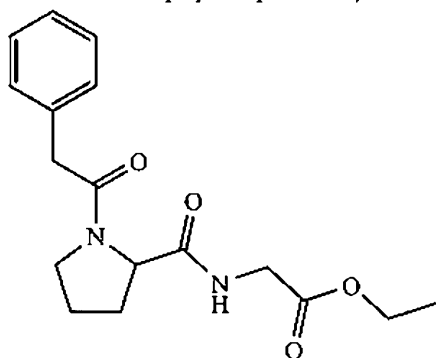
Препарат стимулирует окислительно-восстановительные процессы, повышает потребление нервной тканью кислорода и глюкозы, после ишемии способствует восстановлению процессов утилизации энергетических субстратов, предотвращает нарастание концентрации молочной кислоты в ткани мозга.

Входит в перечень ЖНВЛП.

5. Нейропептиды и их аналоги

Нейропептиды — это пептиды, образующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма человека и животных.

Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина



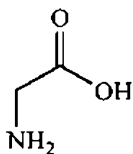
Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина (ноопепт) помимо нейротропного оказывает также нейропротекторное, вегетостабилизирующее, противотревожное действие. В отличие от остальных ноотропов, ноопепт воздействует на все основные элементы памяти: начальную обработку, хранение и извлечение информации, при этом не оказывает психостимулирующего действия. Препарат разрешен к безрецептурному отпуску.

Разработан сотрудниками НИИ фармакологии в 1992 году.

Входит в перечень ЖНВЛП.

6. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот

Глицин — аминокислотная кислота



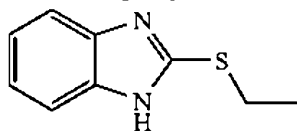
Глицин — простейшая алифатическая аминокислота, единственная протеиногенная аминокислота, не имеющая оптических изомеров.

Название глицина происходит от др.-греч. *glycys* — сладкий, из-за сладковатого вкуса аминокислоты.

Применяется в медицине в качестве ноотропного лекарственного средства.

7. Производные 2-меркаптобензимидазола

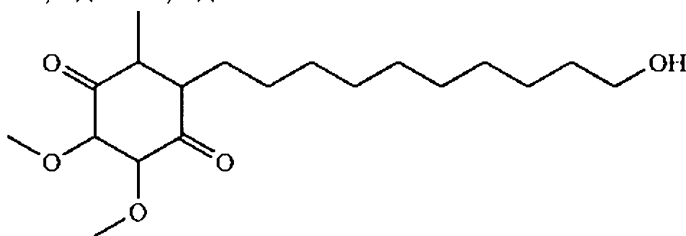
Бемитил (этилтиобензимидазола гидробромид) — 2-этилтиобензимидазола гидробромид



Бемитил — обладает ноотропной, регенеративной, антигипоксической активностью. Связывает молочную кислоту в мышцах, которые работают, и переносит ее в обратный цикл выработки глюкозы.

8. Витаминоподобные средства

Идебенон — 2-(10-гидроксидецил)-5,6-диметокси-3-метил-циклогекса-2,5-диен-1,4-дион



Идебенон — препарат, разработанный для лечения болезни Альцгеймера.

Имеет структурное сходство с коферментом Q. Улучшает кровоснабжение тканей мозга и доставку к ним кислорода.

9. Полипептиды и органические композиты

Кортексин — фармакопсийный полипептидный биорегулятор с биологической активностью, получаемый из коры головного мозга особей крупного рогатого скота и свиней.

Препарат был разработан сотрудниками Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в Санкт-Петербурге.

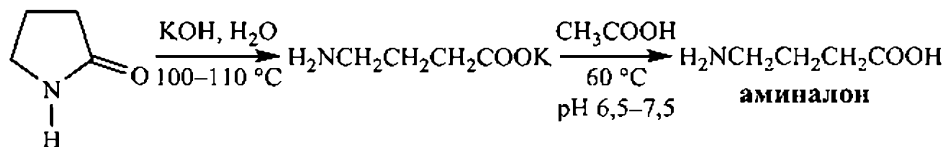
Применяется в России и некоторых странах СНГ.

Церебролизин — препарат мозга свиней, позиционируемый производителем в качестве лекарственного средства.

Препарат производится и изучается с начала 1970-х годов, является главным продуктом австрийской фармацевтической компании EVER Neuro Pharma. Входит в перечень ЖНВЛП.

Синтез аминалона

Из различных возможных способов получения аминалона простейшим является метод щелочного гидролиза α -пирролидона (доступного исходного сырья, получаемого химической промышленностью) по схеме:



Щелочной гидролиз α -пирролидона ведут стехиометрическим количеством раствора гидроксида калия при 100—110 °С и перемешивании.

По окончании реакции массу разбавляют спиртовыми маточниками со стадии перекристаллизации технического аминалона и полученный раствор калиевой соли γ -аминомасляной кислоты нейтрализуют ледяной уксусной кислотой при температуре около 60 °С до величины рН 6,5—7,5; затем при охлаждении рассолом кристаллизуют технический продукт при 0—5 °С.

Технический продукт центрифугируют и промывают этиловым спиртом.

Для получения фармакопейного продукта технический аминалон растворяют при 70 °С в очищенной воде, осветляют при 70 °С активированным углем, фильтруют от угля на прогревом друк-филт্রে.

Из осветленного водного раствора аминалон осаждают добавлением абсолютированного этанола до концентрации спирта в массе 93—96 % (масс.).

Осадок аминалона отделяют, промывают спиртом и сушат при 50—70 °С в вакуум-сушилке.

Спиртовой маточник и промывной спирт используют для разбавления реакционной массы после завершения реакции гидролиза.

Выход фармакопейного продукта 89—91 %, считая на α -пирролидон.

Вопросы:

1. Напишите механизм щелочного гидролиза α -пирролидона. Почему в синтезе аминалона используется щелочной, а не кислотный гидролиз.

2. Предложите технологическую схему получения аминалона.

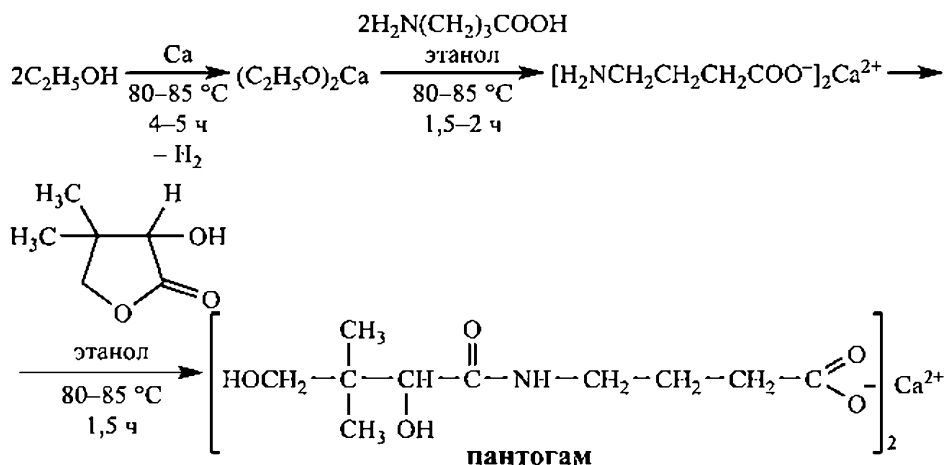
Синтез пантогама

Отечественный синтез пантогама (1975 г.) включает следующие основные стадии:

1. Получение соли γ -аминомасляной кислоты из аминалона и этилата кальция.

2. N-Ацилирование кальциевой соли аминалона *D*(-)-пантолактоном — лактоном *D*(+)-пантовой (α,γ -дигидрокси- β,β -диметилмасляной) кислоты.

Химическая схема синтеза пантогама:



Металлический кальций растворяют в кипящем абсолютированном этиловом спирте, добавляют аминалон и смесь кипятят до полного его растворения. Затем в раствор кальциевой соли аминалона загружают *D*(-)-пантолактон и кипятят массу до завершения реакции N-ацилирования.

Продукт отфильтровывают, промывают абсолютированным спиртом и сушат.

Выход составляет около 52 %, считая на аминалон.

Смесь спиртового маточника и промывного спирта содержит до 7—8 % аминалона, 20—22 % пантолактона и 10—12 % пантогама. После отгонки спирта и гидролиза пантогама *D*(-)-пантолактон экстрагируют хлороформом и очищают кристаллизацией, а аминалон выделяют и очищают от примесей пропусканием через колонку с катионитом КУ-2(H⁺), при этом происходит сорбция аминалона на катионите, а примеси удаляют с элюатом.

Полученные вещества возвращают в производство.

Технология получения пантогама: см. [1], с. 84.

Вопросы:

1. Приведите механизм N-ацилирования аминалона, почему аминалон используется в виде соли?

2. Приведите технологическую схему синтеза пантогама и обработки маточных растворов в производстве пантогама.

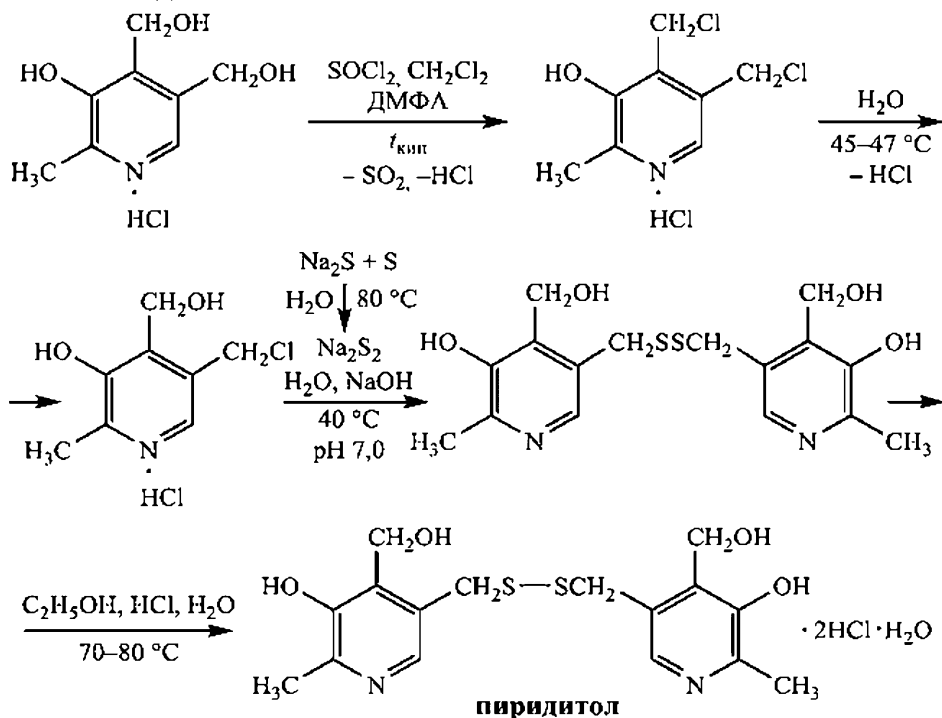
Синтез пиридитола

В российском методе синтеза пиридитола (1978 г.) в качестве исходного сырья используется витамин В₆ — пиридоксина гидрохлорид (2-метил-3-гидрокси-4,5-дигидрокси-метилпиридина гидрохлорид).

Химическая схема синтеза пиридитола:

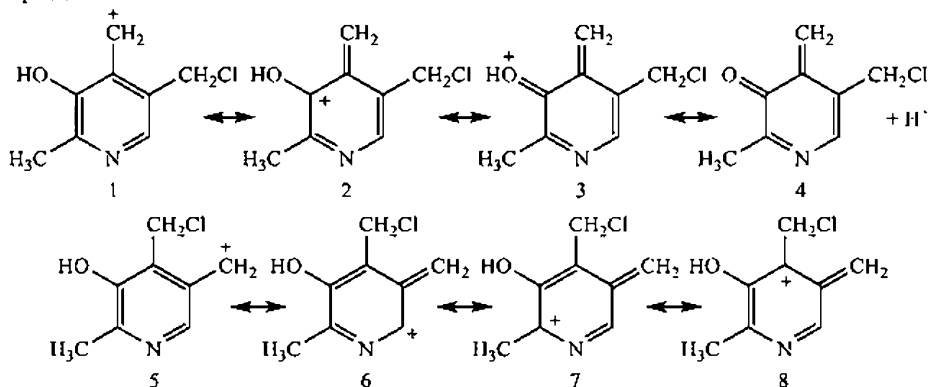
Замену спиртовых гидроксильных групп в пиридоксине гидрохлориде на хлор ведут тионилхлоридом в кипящем хлористом метиле с добавлением диметилформамида. Продукт («дихлорид» пиридоксина гидрохлорида) отфильтровывают, промывают хлористым метилом и высушивают.

Выход — 95 %.



Полученный «дихлорид» гидролизуют водой при 45—47 °С в гидрoхлорид 2-метил-3-гидрокси-4-гидрокси-метил-5-хлорметилпиридина («моноклорид» пиридоксина гидрохлорида).

Считают, что реакция протекает по S_N1-механизму, причем «бензильный» карбокатион в положении 4 стабилизирован резонансом лучше, чем карбокатион в положении 3, т. к. образуется устойчивая «орто-хиноидная» структура с участием атома кислорода. Структуры 3 и 4 устойчивее структур 5—8, т. к. положительный заряд несут либо атом кислорода, либо протон, что энергетически выгоднее структур с зарядом на атоме углерода:



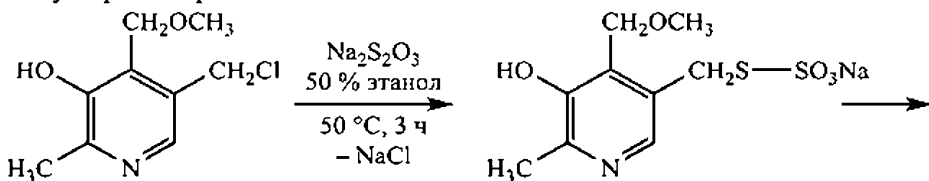
Поэтому скорость нуклеофильного замещения атома хлора в 4-положении существенно выше, чем в 3-хлорметильной группе.

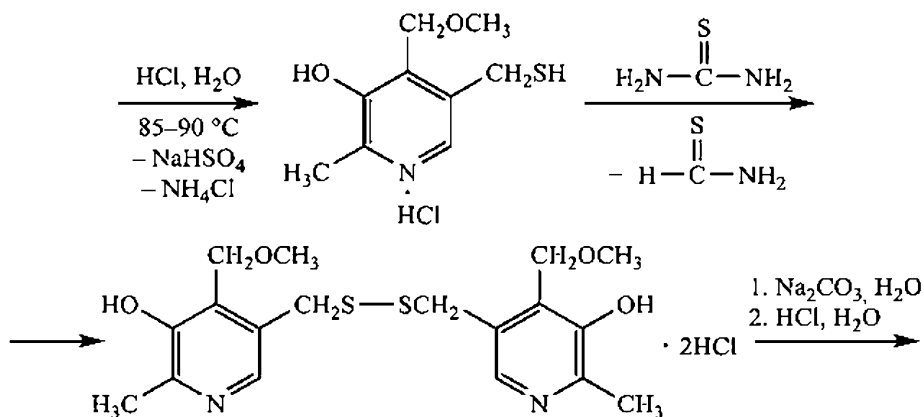
Для получения «дисульфида» предварительно готовят раствор дисульфида натрия из сульфида натрия и серы. Реакцию нуклеофильного замещения хлора в «моноклориде» на атом серы ведут при 40—42 °С, с добавлением NaOH до pH реакционной массы 7,0.

Осадок основания пиридитола отфильтровывают, очищают и переводят в пиридитол добавлением конц. соляной кислоты в этиловом спирте.

Выход пиридитола составляет около 57 % на «дихлорметильное» производное.

Для повышения выхода и препятствия образованию побочных полисульфидов, в синтезе диметилового эфира пиридитола используют тиосульфат натрия:





«Дисульфид» диметилового эфира пиридитола получают реакцией 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-хлорметилпиридина с тиосульфатом натрия в водном этаноле. Осадок «соли Бунте» отфильтровывают и гидролизуют нагреванием в соляной кислоте в присутствии мягкого окислителя тиомочевины.

В работах кафедры ХТЛВ СПХФУ (А.Д. Булат, Б.В. Пассет и др.) аналогичная схема была проработана для получения пиридитола. При этом на стадии гидролиза «соли Бунте» вместо дорогой тиомочевины использована перекись водорода. Видоизмененный метод позволил увеличить выход пиридитола до 70 % на пиридоксина гидрохлорид (вместо 54 % по ранее разработанному методу с применением дисульфида натрия).

Технология получения пиридитола: см. [1], с. 210.

Вопросы:

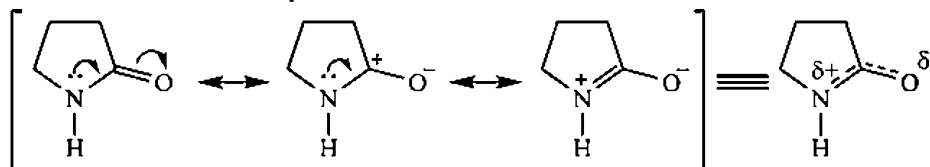
1. Приведите механизм реакции пиридоксина гидрохлорида с тионилхлоридом с добавлением диметилформамида. Какова роль ДМФА? Какое влияние на выход целевого продукта окажет повышение температуры реакции «дихлорида» с водой выше 50 °С или замена воды на раствор щелочи? Напишите механизм реакции «моноклорида» с дисульфидом натрия. Почему реакцию ведут при pH = 7? Какие побочные процессы возможны в кислой среде? Какие приемы используются для очистки пиридитола и его основания?

2. Напишите механизмы реакций в производстве диметилового эфира пиридитола: «моноклорида» с тиосульфатом натрия; гидролиза «соли Бунте». Какие побочные реакции возможны при гидролизе «соли Бунте» в производстве пиридитола.

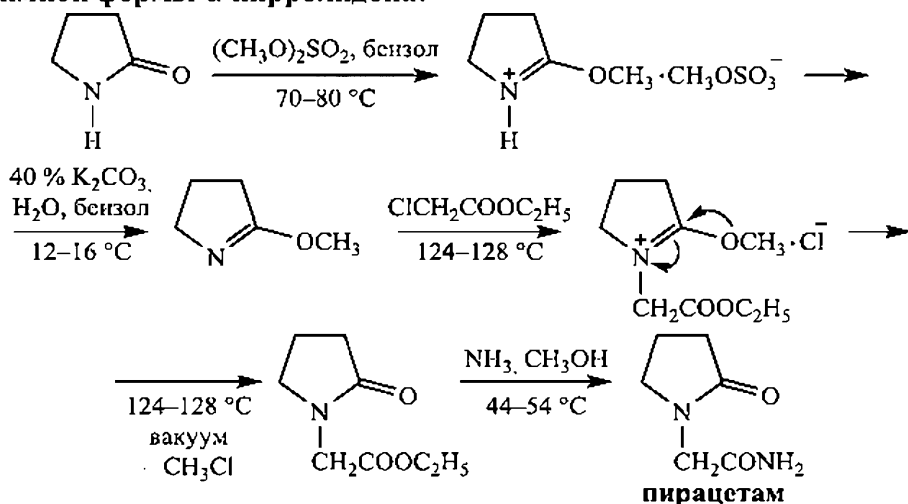
3. Приведите технологическую схему синтеза пиридитола.

Синтез пиррацетама

α -Пирролидон является фрагментом молекулы пиррацетама, поэтому может использоваться в качестве сырья для его синтеза. Однако за счет эффекта сопряжения электронная пара атома азота пирролидона смещена в сторону кислорода и на атоме азота находится частичный положительный заряд, поэтому для N-алкилирования необходимо использовать специальные приемы:



Химическая схема синтеза пиррацетама алкилированием лактимной формы α -пирролидона:

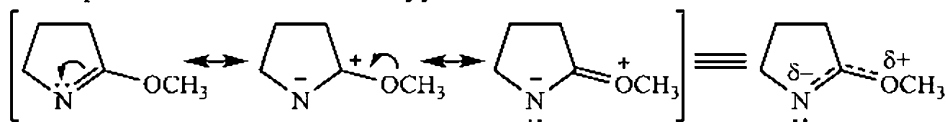


Пирролидон предварительно переводят в лактимную структуру, в которой неподеленная электронная пара азота становится доступной для электрофильного реагента.

С этой целью α -пирролидон O-метируют в среде бензола диметилсульфатом при нагревании (S_N2). Затем реакционную массу отстаивают, нижний слой метилсульфата 2-метокси-4,5-дигидро-3H-пирролия отделяют от бензольного слоя и из соли выделяют основание («O-метилбутиролактим») 40 % водным раствором поташа. Процесс ведут при охлаждении в присутствии органического растворителя (бензола), в котором растворяется основание. После отстаивания отделяют верхний

бензольный раствор «О-метилбутиролактима» и передают на стадию N-алкилирования.

После добавления этилового эфира хлоруксусной кислоты к бензольному раствору «О-метилбутиролактима» отгоняют бензол и ведут алкилирование и деметилирование при температуре 124—128 °С с фракционированием массы под вакуумом.



Полученный 2-метокси-4,5-дигидро-3H-пиррол (О-метилбутиролактим), в отличие от α -пирролидона, алкилируется по атому азота. При взаимодействии с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты образуется промежуточная четвертичная соль, которая при нагревании легко деметилируется с отщеплением хлористого метила и восстановлением лактамной структуры, характерной для α -пирролидона.

После отгонки легколетучих продуктов (остатков бензола, хлористого метила) отбирают фракцию этилового эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты.

Выход его на α -пирролидон составляет около 50 %.

Синтез пирацетама завершают превращением этилового эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты в соответствующий амид. Для этого аммиак ацилируют «этиловым эфиром» в метаноле при температуре около 50 °С. Технический пирацетам кристаллизуется при охлаждении реакционной массы.

Фармакопейный пирацетам получают перекристаллизацией из ИПС с осветлением активированным углем.

Выход технического пирацетама составляет около 82 % от теории, считая на «этиловый эфир», фармакопейного — 71 % на технический. Таким образом, суммарный выход по схеме составляет около 30 %, считая на α -пирролидон.

Метод получения пирацетама из α -пирролидона с предварительной защитой гидроксила лактима сложен, т. к. включает дополнительно 2 стадии (О-метилирование и деметилирование) и требует высокой температуры на стадии N-алкилирования и разложения четвертичной соли.

Химическая схема синтеза пирацетама методом межфазного катализа:

В 90-е годы разработана схема прямого N-алкилирования α -пирролидона метиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии межфазного катализатора (ТЭБАХ, триэтилбензиламмония хлорид) при температуре около 30 °С в среде толуола.

органическом растворителе) катионов. Их роль заключается в образовании липофильных ионных пар «катион катализатора — реагирующий анион», способных мигрировать внутрь органической фазы, где и происходит реакция.

Технология получения пирецетама: см. [1], с. 80.

Вопросы:

1. Приведите механизм реакции этилового эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты с аммиаком. При каких условиях эту реакцию можно вести в кипящем метаноле (а не при 50 °С)?

2. Анион натрисвой соли α -пирролидона имеет 2 граничные структуры: напишите их формулы, укажите, какая из них более устойчивая и более сильный нуклеофил. Объясните, почему N-алкилирование в условиях МФК идет при 30 °С, а в случае «О-метилбутиролактима» — выше 120 °С? Можно ли N-алкилирование в условиях МФК провести при 100 °С?

3. Приведите технологические схемы синтеза пирецетама.

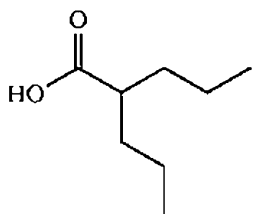
НОРМОТИМИКИ

Нормотимики (тимоизолептики) — лекарственные средства, способные сглаживать циркулярные расстройства аффективной сферы (колебания настроения), а при профилактическом применении предотвращать развитие депрессивной и маниакальной симптоматики в рамках шизоаффективного расстройства, биполярного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства и хронических расстройств настроения. Все нормотимики обладают также выраженным антиманиакальным эффектом и применяются для лечения маниакальных состояний. К препаратам нормотимического действия относятся соли лития, «малыс» антиконвульсанты (производные карбамазепина и вальпроевой кислоты).

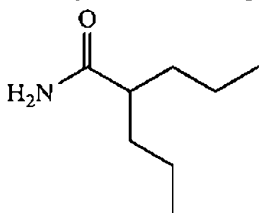
*Карбамазепин** — 5Н-дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид



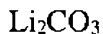
*Вальпроевая кислота** — 2-пропилвалериановая кислота



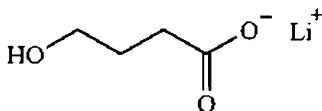
Вальпроамид — 2-пропилвалерамид



Лития карбонат

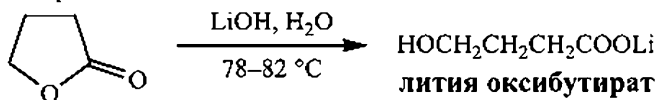


Лития оксибат — лития оксибутират



Получение лития оксибутирата

Лития γ -оксибутират получают щелочным гидролизом товарного γ -бутиролактона в очищенной воде в присутствии стехиометрического количества гидроксида лития по схеме:



Процесс ведут при 78—82 °С в аппарате с обратным теплообменником постепенным добавлением γ -бутиролактона к суспензии щелочного реагента в очищенной воде, с последующей выдержкой до отсутствия щелочной реакции по фенолфталеину (конечная величина рН 6,0—7,5). При необходимости реакционную массу осветляют активированным углем и фильтруют от угля через прогретый друк-фильтр. Затем добавляют изопропиловый спирт, и продукт осаждают в кристаллизаторе при охлаждении рассолом до 3—5 °С. Осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат под вакуумом при 50—55 °С. Выходы составляют 65—70 %.

Известен процесс гидролиза γ -бутиролактона карбонатом лития в водном этаноле при кипении массы.

ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА И АДАПТОГЕНЫ

Адаптогены — фармакологическая группа препаратов природного или искусственного происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы.

В зависимости от происхождения различают адаптогены:

- растительного происхождения: родиола розовая, женьшень, элеутерококк, аралия, астрагал, золототысячник, лимонник, облепиха, имбирь и др.;

- полезные ископаемые растительного происхождения: гуминовые вещества;

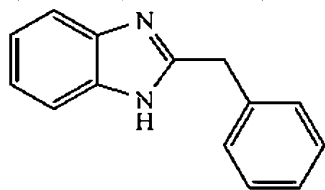
- минерального происхождения: мумие;

- животного происхождения (в том числе препараты продуктов жизнедеятельности животных): панты северного оленя (цыгапан, пантокрин), продукты жизнедеятельности пчел (апилак и др.);

- синтетическис.

Из синтетических адаптогенов можно упомянуть бендазол (дибазол).

Дибазол (бендазол*) — 2-(фенилметил)-1H-бензимидазол



Бендазол — вазодилатирующее средство. Обладает гипотензивным, сосудорасширяющим действием, стимулирует функцию спинного мозга.

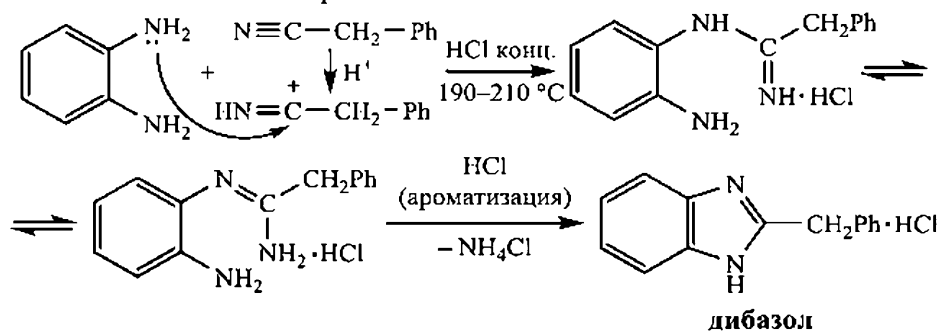
Также используется как иммуностимулирующее средство.

Синтез дибазола

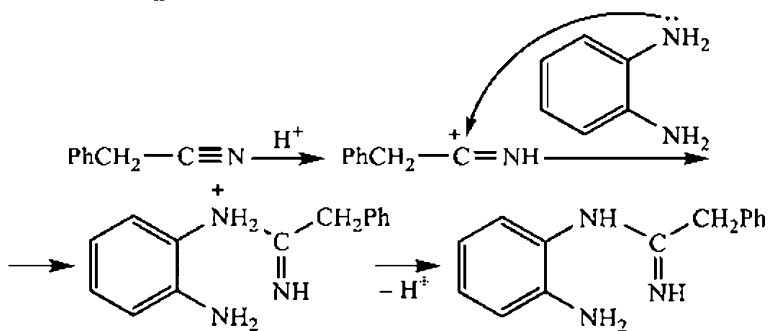
Это оригинальный отечественный препарат широко применяется в комбинированных средствах, а также для профилактики гриппа.

Оказывает миотропное, спазмолитическое, сосудорасширяющее и гипотензивное действие, а также стимулирующее влияние на функции спинного мозга.

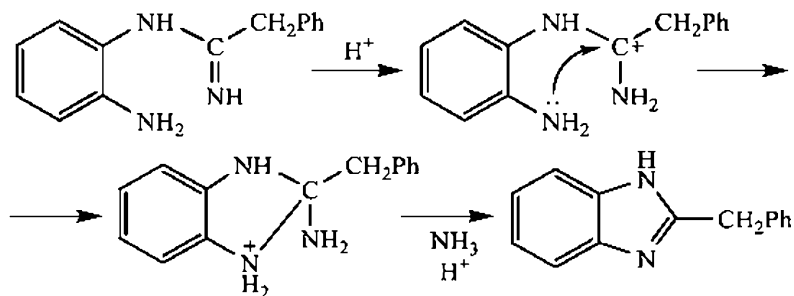
В настоящее время дибазол получают в промышленности прямой конденсацией *o*-фенилендиамина и цианистого бензила в присутствии 32 % соляной кислоты при 190—210 °С.



Механизм АЕ:



Механизм S_NAE:



Смесь сливают на горячую воду, обрабатывают углем, фильтруют от угля, кристаллизуют технический дибазол при 30 °С, отфильтровывают и промывают 3 % соляной кислотой.

Очистка проводится перекристаллизацией из очищенной воды с обработкой углем.

Выход до 69—70 % на *o*-фенилендиамин.

Вопрос:

1. Почему в синтезе дибазола используют нитрил кислоты, хотя известно, что циклизация с карбоновыми кислотами идет при значительно меньших температурах?

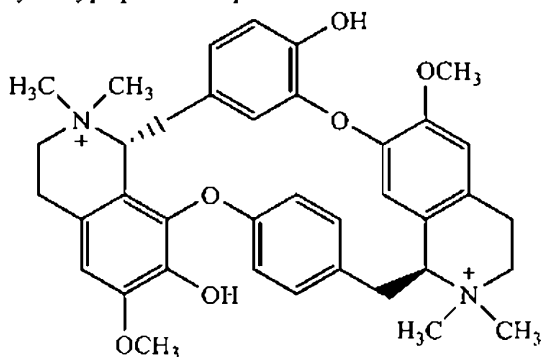
СРЕДСТВА

ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ

Миорелаксанты — лекарственные средства, снижающие тонус скелетной мускулатуры с уменьшением двигательной активности вплоть до полного обездвиживания.

Первым представителем этой группы является тубокурарин, который был выделен в 1935 г. из кураре.

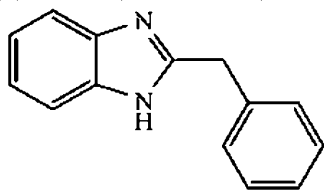
Тубокурарина хлорид



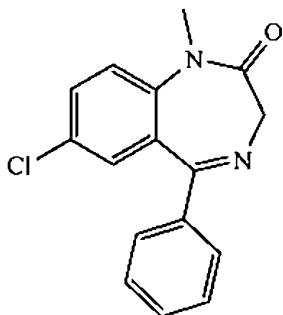
Кураре представляет собой смесь сгущенных экстрактов из южноамериканских растений; он с давних пор использовался аборигенами в качестве яда для стрел (вызывает обездвиживание или смерть животного в результате асфиксии, обусловленной прекращением сокращений дыхательной мускулатуры).

Кураре и курареподобные препараты применяют в медицине для расслабления скелетной мускулатуры, главным образом, при хирургических операциях.

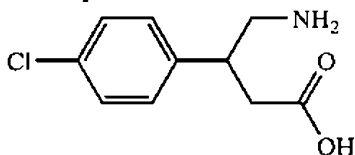
Дибазол (бендазол*) — 2-(фенилметил)-1H-бензимидазол



Сибазон (дiazepam*) — 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепин-2-он



Баклофен* — 4-амино-3-*n*-хлорфенилбутановая кислота

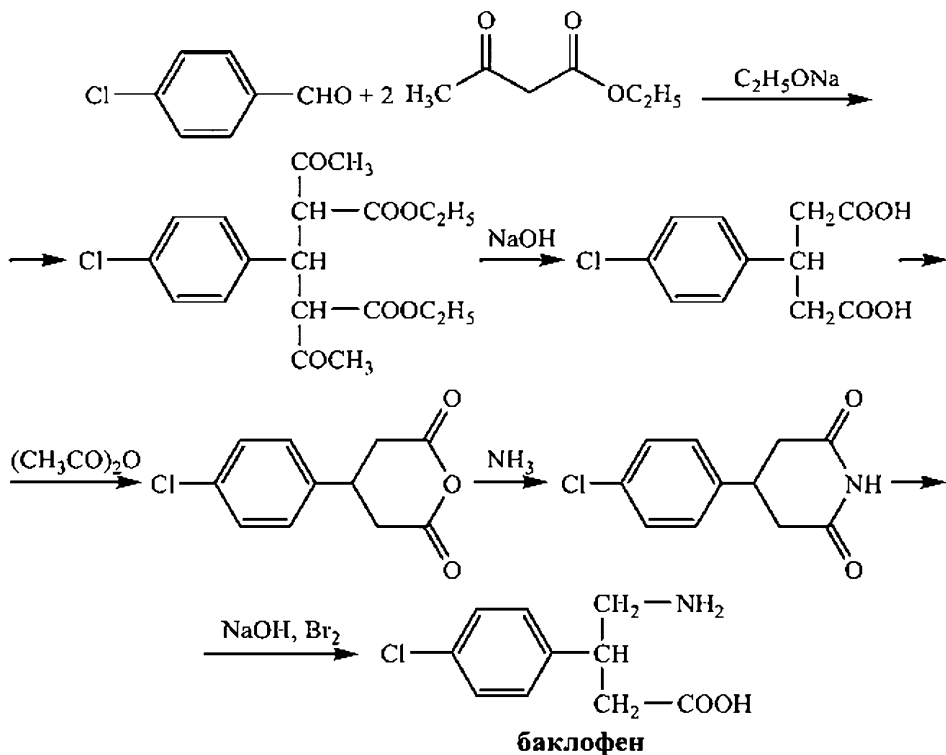


Баклофен — миорелаксант центрального действия, производное гамма-аминомасляной кислоты.

По структуре баклофен сходен с производными γ -аминомасляной кислоты: аминалоном и фенибутом. От последнего отличается наличием атома хлора в *m*-положении фенильного ядра.

Применяется при рассеянном склерозе, инсультах, черепно-мозговых травмах, менингите, спинальных заболеваниях (инфекционного, дегенеративного, опухолевого и травматического генеза), при детском церебральном параличе. Входит в перечень ЖНВЛП.

Синтез баклофена



4-Хлорбензальдегид конденсируют с двумя молями ацетоуксусного эфира с получением продукта, расщепление которого щелочью приводит к образованию 3-(4-хлорфенил)глутаровой кислоты. Нагреванием синтезированной кислоты получают сначала ангидрид 3-(4-хлорфенил)глутаровой кислоты, а затем в присутствии аммиака — соответствующий глутаримид. Затем имид по Гофману с использованием гипохлорита натрия превращают в баклофен.

Вопросы:

1. Напишите механизмы реакций: а) бензальдегида с АУЭ и этиловым эфиром уксусной кислоты и объясните, какая из них будет идти легче; б) получения 3-(4-хлорфенил)глутаровой кислоты и объясните, какая щелочь (разбавленная или концентрированная) используется в этом случае; в) получения ангидрида и имида 3-(4-хлорфенил)глутаровой кислоты и объясните, почему в этих случаях образуются циклические производные пирана.

2. Предложите технологическую схему получения баклофена.

ОПИОИДЫ, ИХ АНАЛОГИ И АНТАГОНИСТЫ

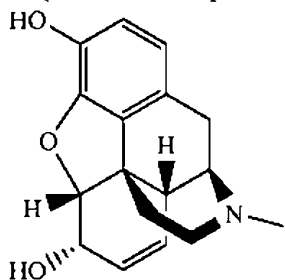
Опиоиды — вещества, способные связываться с опиоидными рецепторами организма, расположенными преимущественно в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте. Опиоиды, обладающие структурным сходством с морфином, называют также опиатами.

Действие опиоидов на организм связывают с анальгетическим и седативным эффектами, угнетением дыхательного и кашлевого центров, ослаблением перистальтики кишечника. Опиоиды находят широкое применение в медицине в качестве мощных анальгетиков. Способность вызывать эйфорию может привести к зависимости и абстинентному синдрому.

Опиоиды растительного происхождения

Классическим представителем наркотических анальгетиков является *морфин*. Он вызывает угнетение центральной нервной системы, снимает боли разного генеза. Назван в честь сына древнегреческого бога сна Морфея.

Морфин — (5 α ,6 α)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфинан-3,6-диол (и в виде гидрохлорида или сульфата)



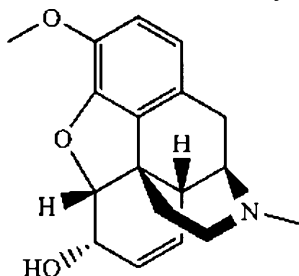
Опий (застывший млечный сок незрелых головок сонного мака) — основной источник морфина, с доисторических времен применялся в медицинской практике.

В китайской, арабской, индийской медицине уже в XV—XVI веках его использовали как противопоносное и одурманивающее средство. Опий содержит более 20 алкалоидов, которые по химическому строению являются либо производными пиперидинфенантрена — обладают свойствами наркотических анальгетиков (морфин, кодеин), либо изохинолина (папаверин и др.) — оказывают миотропное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и кровеносных сосудов.

Почти все эффекты наркотических анальгетиков, кроме болеутоляющего, являются нежелательными, особенно такие, как привыкание, лекарственная зависимость и угнетение дыхания, которые и ограничивают применение морфиноподобных средств. Развитие лекарственной зависимости (психическая и физическая) является главным недостатком лечения наркотическими анальгетиками и морфином в частности. При зависимости к морфину абстинентный синдром начинается через 6—12 ч после введения препарата, протекает очень тяжело и может закончиться летально.

Морфина гидрохлорид входит в перечень ЖНВЛП.

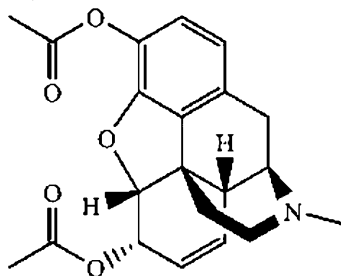
Кодеин — (5 α ,6 α)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол (в виде гидрохлорида или фосфата)



Кодеин (метилморфин) — алкалоид опия. Обладает всеми фармакологическими свойствами морфина, но менее выраженными. Применяется как противокашлевое средство и при слабых болях часто в комбинациях с ненаркотическими анальгетиками.

Полусинтетические опиоиды

Героин — 3,6-диацетильное производное морфина



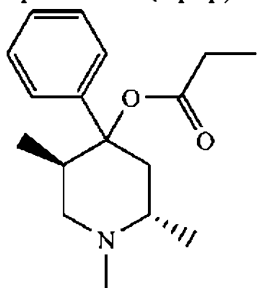
Полусинтетический опиоидный наркотик, в конце XIX века — начале XX применявшийся как лекарственное средство.

В настоящее время большая часть опиоидных наркоманов употребляет именно героин, это связано с его выраженным наркотическим

действием, относительной дешевизной и быстро развивающейся физической и психологической зависимостью.

Синтетические опиоиды

Промедол (тримеперидин)* — 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пиперидинол пропаноат (эфир)



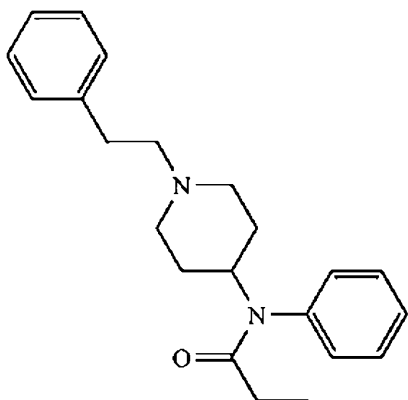
Промедол является синтетическим производным 4-фенилпиперидина и по химическому строению может рассматриваться как аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина.

Он обладает сильной анальгезирующей активностью, быстро всасывается и действует как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении.

Применяют промедол как болеутоляющее средство при серьезных травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями, при подготовке к операциям и в послеоперационном периоде и т. п.

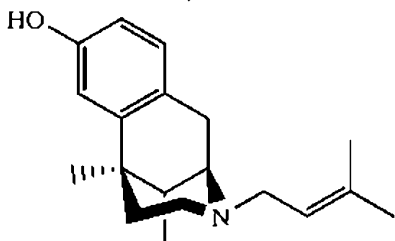
Входит в список II наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации и в перечень ЖНВЛП.

*Фентанил** — N-фенил-N-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил]пропанамид (и в виде цитрата)



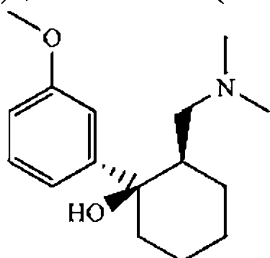
Фентанил по анальгетическому действию во много раз превосходит морфин, действуя быстро (через 1—2 мин) и очень коротко (15—30 мин). Быстрое и сильное болеутоляющее действие объясняется высокой липофильностью и легкой проходимостью через гематоэнцефалический барьер. Входит в перечень ЖНВЛП.

*Пентазоцин** — (2 α ,6 α ,11R*)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-6,11-диметил-3-(3-метил-2-бутенил)-2,6-метано-3-бензаоцин-8-ол (в виде гидрохлорида или лактата)



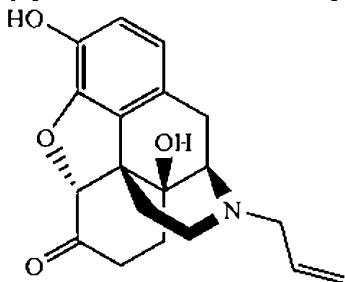
Пентазоцин (фортрал) — относится к группе агонистов-антагонистов. Уступает морфину по силе и длительности анальгетического эффекта, но в меньшей степени угнетает дыхание.

*Трамадол** — *транс*-(\pm)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексанол (в виде гидрохлорида)



Трамадол (трамал) уступает морфину по болеутоляющей активности, действует быстро и более длительно; мало угнетает дыхание.

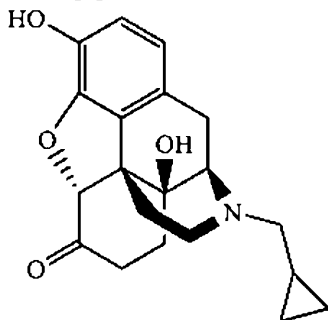
*Налоксон** — (5 α)-4,5-эпокси-3,14-дигидрокси-17-(2-пропен-ил)морфинан-6-он (в виде гидрохлорида)



Налоксон — «чистый» конкурентный антагонист наркотических анальгетиков. Снимает действие морфиноподобных средств на опиатные рецепторы. Длительность эффекта налоксона около 1—3 ч, и его надо вводить повторно, так как наркотические анальгетики действуют продолжительно. На фоне передозировки наркотических анальгетиков внутривенное введение налоксона нормализует дыхание через 1—2 мин.

К антагонистам морфиноподобных средств относятся *налтрексон* и *налорфин*.

*Налтрексон** — (5 α)-17-(циклопропилметил)-4,5-эпокси-3,14-дигидросиморфинан-6-он (и в виде гидрохлорида)

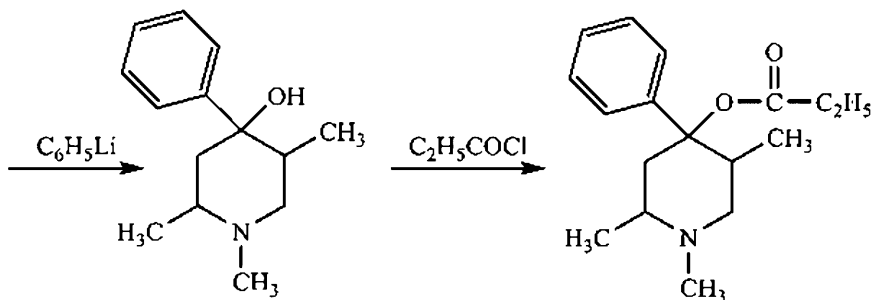
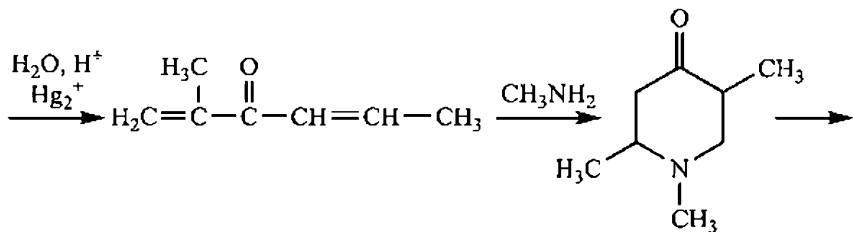
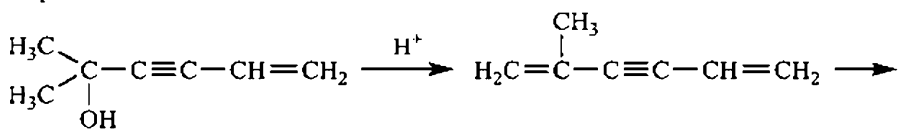


Налтрексон действует подобно налоксону, но более продолжительно — до 24—40 ч, применяют внутрь, в таблетках, эффект наступает через 1—2 ч.

Синтез промедола

Сырьем синтеза промедола является диметилвинилэтинилкарбинол, продукт конденсации винилацетилена с ацетоном по реакции Фаворского. Диметилвинилэтинилкарбинол дегидратируют и тройную связь в винилизопропенилацетилене гидратируют разбавленной серной кислотой в метаноле в присутствии солей двухвалентной ртути (реакция

Кучерова). Полученный винилизопропенилкетон, в основном в виде продуктов присоединения метанола к активированным двойным связям, циклизуют в присутствии метиламина с образованием 1,2,5-триметилпиперидин-4-она.



промедол

Затем реакцией замещенного 4-пиперидинона с фениллитием получают 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ол и ацилируют его хлорангидридом пропионовой кислоты.

Вопросы:

1. Напишите механизм реакции получения винилизопропенилкетона; циклизации 1,2,5-триметилпиперидин-4-она.
2. Предложите технологическую схему получения промедола.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Алоксидон, 106
Алпразолам, 76, 134, 152
Амизил, 137, 169
Аминазин, 189, 205
Аминалон, 238, 243
Аминофенилмасляная кислота, 239
Амигриптилин, 174, 179
Амобарбитал, 75
Амфегамин, 226
Анестезин, 9, 14, 22
Арипипразол, 199
Артикаин, 13
Ацетазоламид, 111, 130
Баклофен, 256, 257
Бекламид, 110
Бсмитил, 242
Бенактизин, 137
Бендазол, 253, 256
Бензобарбитал, 103
Бензокаин, 9
Бензонал, 103, 114
Бромазпам, 77, 133
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 132
Бромизовал, 79, 81
Бромкамфора, 96
Бротизолам, 77, 94
Бумекаин, 11
Бупивакаин, 12, 36
Буспирон, 137
Валидол, 98
Вальпроевая кислота, 108, 127, 251
Вальпромид, 108, 252
Габалентин, 110
Галопридол, 195, 220
Галотан, 49
Гамма-аминомасляная кислота, 238
Гексамидин, 104, 115
Гексенал, 53, 57
Гексилкаин, 8, 13
Гексобарбитал, 53, 75
Героин, 259
Гидроксизин, 136
Глицин, 97, 241
Гопантеновая кислота, 239
Дезипрамин, 178
Десфлуран, 51
Диазепам, 75, 107, 131, 256
Дибазол, 253, 254, 256
Дикаин, 10, 18, 23
Дикалия клоразепат, 132, 163
Дикарбин, 197
Димедрол, 81
Дифенгидрамин, 81
Дифенилгидантоин, 117
Дифенин, 104
Доксепин, 175, 180
Доксиламин, 81
Дроперидол, 195, 222
Залеплон, 80, 88
Зипрасидон, 199
Золпидем, 80, 86
Зопиклон, 79, 90
Идебенон, 242
Изобукаин, 8
Изокарбоксазид, 173, 177
Изофлуран, 50
Имипрамин, 174, 178
Карбамазепин, 108, 128, 251
Кветиапин, 198, 217
Кетамин, 54, 69
Клозапин, 197, 223
Клометиазол, 79, 82
Клоназепам, 75, 107, 132, 147

Кодеин, 259
Кокаин, 7
Кофеин, 227, 228
Ламотриджин, 109
Леветирацетам, 110
Левоментол, 41
Левоментола раствор в ментил
изовалерате, 97
Лидокаин, 11, 25
Лития оксидат, 252
Лития оксидбутират, 252
Локсапин, 196, 216
Лопразолам, 76, 91
Лоразепам, 75, 133, 160
Мебикар, 138
Медазепам, 135
Мезапам, 135, 164
Мезокарб, 227
Меклофеноксат, 238
Ментол, 41, 42
Мепивакаин, 12, 33
Меприлкаин, 8
Мепробамат, 135
Мепротан, 135, 167
Метамфетамин, 226
Метогексигал, 53, 66
Метсуксимид, 106
Мефентонин, 105
Мидазолам, 54, 76
Морфин, 258
Налоксон, 262
Налтрексон, 262
Натрия оксидбутират, 56, 67, 97
Никотиноил γ -аминомасляная
кислота, 240
Нитразепам, 75, 149
Новокаин, 9, 17, 22
Нозепам, 133, 157
Оксазепам, 75, 133
Окскарбазепин, 108
Пантогам, 239, 244
Параметадион, 106
Пентазоцин, 261
Пентобарбитал, 75
Перициазин, 192
Перфеназин, 191
Пимозид, 196
Пиперокаин, 9
Пипофезин, 175, 181
Пирацетам, 237, 248
Пиридитол, 245
Пиритинол, 238
Пиромекаин, 11, 30
Празепам, 75
Прегабалин, 110
Прилокаин, 11
Примидон, 104
Прокаин, 9
Промазин, 190
Промедол, 260, 262
Пропазин, 202
Пропанидид, 55
Пропофол, 56
Рисперидон, 198, 218
Ропивакаин, 12
Сертралин, 176, 184
Сибазон, 107, 131, 146, 256
Сиднокарб, 229
Сульпирид, 199, 224
Темазепам, 75
Тетракаин, 10
Тетраметилтетраазабициклоокта
ндион, 138, 172
Тиамилал натрий, 54
Тиопентал натрия, 53, 62
Тиоридазин, 193
Тиотиксен, 194, 214
Топирамат, 109
Трамадол, 261
Триазолам, 76, 134
Тримекаин, 11, 28
Тримеперидин, 260
Триметадион, 106
Триметин, 106, 123

Тримипрамин, 178
Трифлуоперазин, 191
Трифтазин, 191, 209
Тубокурарина хлорид, 255
Ультракаин, 13, 38
Феназепам, 132, 145
Фенелзин, 173
Фенилэтилгидантоин, 105
Фенитоин, 104
Фенобарбитал, 75, 103, 111
Фенсуксимид, 106
Фентанил, 260
Флуоксетин, 175, 182
Флуразепам, 75
Флуфеназин, 192
Фонтурацетам, 237
Фторотан, 49
Хлосепид, 77, 134, 154
Хлоракон, 110, 121
Хлоралгидрат, 78

Хлордиазепоксид, 77, 134
Хлоробутанол, 42
Хлорпромазин, 189
Хлорпротиксен, 194, 212
Циклометикаин, 8
Циталопрам, 176, 186
Энфлуран, 49
Эстазолам, 76
Эсциталопрам, 176
Этаперазин, 191, 207
Этилбромизовалерианат, 97, 99
Этиловый эфир N-фенилацетил-
L-пролилглицина, 241
Этилтиобензимидазола
гидробромид, 242
Этифоксин, 138, 170
Этомидат, 56, 71
Этосуксимид, 106, 126
Этотоин, 104

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иозеп, А.А. Химическая технология фармацевтических субстанций. Учебное пособие / А.А. Иозеп, Б.В. Пассет, В.Я. Самаренко, О.Б. Щенникова. – СПб.: Издательство «Лань». — 2016. — 384 с.
2. Иозеп, А.А. Химическая технология лекарственных веществ. Основные процессы химического синтеза биологических активных веществ. Учебное пособие / А.А. Иозеп, Б.В. Пассет, В.Я. Самаренко, О.Б. Щенникова. – СПб.: Издательство «Лань». — 2016. — 356 с.
3. Вартамян, Р. С. Синтез основных лекарственных средств / М.: Мед. информ. агентство. — 2005. — 845 с.
4. Граник В.Г. Основы медицинской хими. — М.: Вузовская книга, 2001. — 384 с.
5. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик // Москва: Химия. — 2001. — 192 с.
6. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. — М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.