

СРЕДСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ ЦНС

Лекарственные средства, возбуждающие или, точнее, стимулирующие ЦНС, применяются для активирования психической и физической деятельности организма. Их действие заключается в облегчении передачи межнейронных импульсов, активации биоэлектрической активности мозга, изменении метаболических процессов в нем, стимулировании центров продолговатого мозга (сосудистого, дыхательного). К этой большой группе относят также стимуляторы ЦНС, действующие преимущественно на спинной мозг (например, стрихнин), не относящиеся к психотропным препаратам.

Средства, стимулирующие ЦНС, подразделяют на две основные группы:

а) Психостимулирующие средства, стимулирующие прежде всего деятельность ЦНС (функции головного мозга, психическую и физическую деятельность организма). Быстрый стимулирующий эффект оказывают психомоторные стимуляторы (кофеин, фенамин и близкие к нему препараты). Эффект, развивающийся постепенно, оказывают ноотропные средства - относительно новая группа психостимуляторов.

б) Аналептические средства ("оживляющие" или "восстанавливающие" средства). Они стимулируют прежде всего сосудистый (центр кровообращения) и дыхательный центры продолговатого мозга, если их деятельность угнетена в результате заболевания, отравления наркотиками или ядами.

Группу средств, действующих преимущественно на спинной мозг, мы рассматривать не будем.

Рассматриваемая группа лекарственных средств, стимулирующих ЦНС, представлена веществами с самой различной химической структурой.

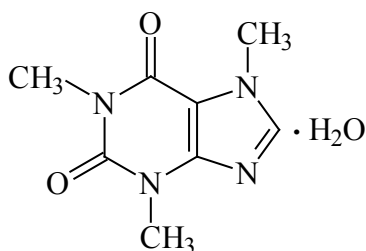
Психостимулирующие средства

Психомоторные стимуляторы

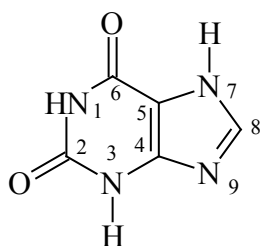
Психомоторные стимуляторы представлены следующими химическими структурами и их представителями.

Производные пурина:

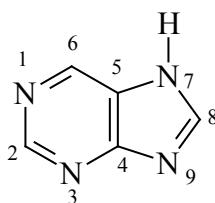
Кофеин - 1,3,7-триметилксантин гидрат:



Напомним, что ксантин является 2,6-диоксопурином, а также, что в пурине (7H-пурине) в качестве исключения применяется следующая нумерация:



Ксантин



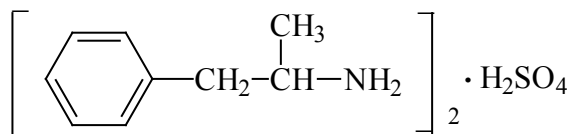
7H-Пурин (пурин)

Кофеин - природный алкалоид, который встречается в листьях чая (1,5-3,5%), семенах кофе (0,65-2,7%), некоторых других растительных источниках (орех кола).

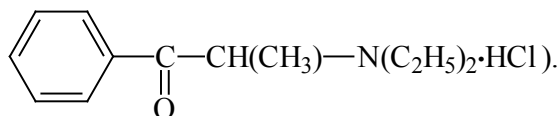
Применяют кофеин внутрь (в порошках, таблетках комбинированных препаратов - кофеин-бензоат натрия, аскофен, цитрамон П, теофедрин Н, томапирин, беналгин, пливалгин, седалгин и др.) при инфекционных, простудных и др. заболеваниях, сопровождающихся угнетением функций ЦНС, при отравлениях, спазмах сосудов головного мозга, для повышения психической и физической работоспособности. Установлено, что кофеин понижает агрегацию тромбоцитов.

Феналкиламины и их аналоги.

Фенамин - *d,l*-1-фенил-2-аминопропана сульфат или *d,l*-β-фенилизопропиламина сульфат (амфетамина сульфат, амфедрин, амфамин, бензидрин, психотон и др.):



Это один из наиболее известных психомоторных стимуляторов, имеющий строго ограниченное применение и только по медицинским показателям. Отнесен к группе наркотических веществ. В соответствующих правильных дозах мобилизует силы организма, улучшает настроение, повышает работоспособность, уменьшает потребность в сне и пище (анорексигенное действие для лечения ожирения связано с общим действием и мобилизацией усвоения жира из жировых депо организма; однако, применение фенамина в этом качестве опасно из-за возможности привыкания - поэтому применяют другие анорексигенные средства, например, фепранон

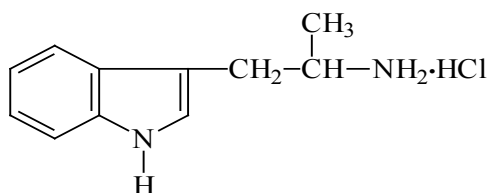


Фенамин имеет ограниченное применение при депрессиях, алкогольных депрессивных психозах, отравлениях наркотиками, физическом и умственном утомлении, в специальных целях, в акушерской практике.

Следует особо подчеркнуть недопустимость длительного бесконтрольного применения фенамина и тому подобных средств вследствие возможности кумуляции и пристрастия к препарату, тяжелейших нервно-психических расстройств, истощения нервных клеток и организма в целом.

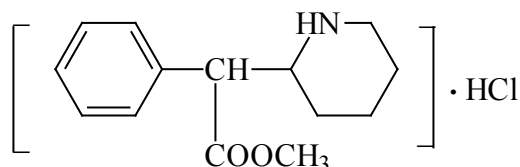
В связи с этим некоторые применявшиеся аналоги фенамина (первитин, фенатин) еще в начале 80-х г.г. были исключены из списка лекарств, разрешенных к применению в бывшем СССР. В то же время, созданы некоторые другие родственные препараты, лишенные ряда недостатков фенамина. Кроме того, на основе производных β-фенилизопропиламина созданы лекарственные средства, относящиеся к другим фармако-терапевтическим группам - к сердечно-сосудистым (коронтин, дифрил - последний разработан на кафедре ХТЛВ СПХФА), антигистаминным (фенкарол) средствам.

Индольным аналогом фенамина является препарат индопан - α-метилтриптамина гидрохлорид:



Возможности применения его при вялости, апатии, заторможенности, астениях, тяжелых депрессиях, в качестве нейкорректора весьма широки. Обычно хорошо переносится. Требуется осторожности при применении ингибиторов МАО, имизина, других антидепрессантов, а также в связи с гипертензивным действием индопана.

Близким к фенамину по влиянию на ЦНС является препарат меридил - метиловый эфир трео- α -фенил- α -(2-пиперидил)-уксусной кислоты гидрохлорид (центедрин - Венгрия, метилфенидата гидрохлорид, ритамин и др.):

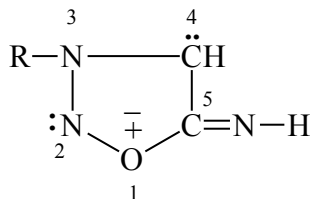


В его химической структуре легко проследить фрагмент β -фенилизопропиламина. Применяют в психиатрической практике, клинике нервных болезней, при астении, утомляемости. Вызывает привыкание.

Фенилалкилсиднонимины

Очень интересными препаратами, имеющими определенное химическое сходство с фенамином, являются 3-фенилалкиловые производные сиднонимина, имеющие в то же время существенные и принципиальные отличия от фенамина.

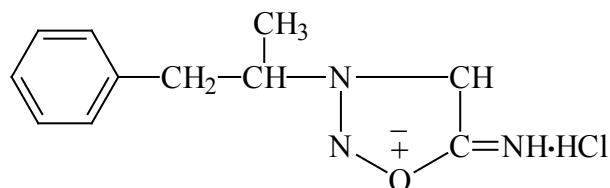
Предварительно подчеркнем некоторые особенности химической и электронной структуры 3-алкилсиднонимина - вещества, имеющего мезоионную структуру, изображаемую следующим образом:



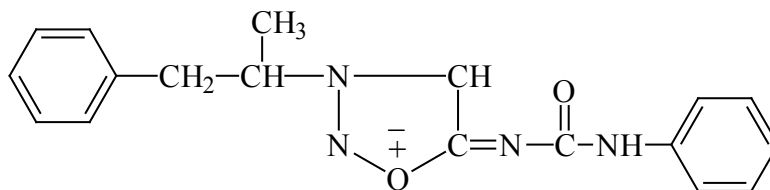
Наличие в собственном владении атома азота в положении 2 четырех электронов (вместо 5 для тригонального атома азота) обуславливает положительный заряд, частично делокализованный в N-O-N-фрагменте цикла; а наличие 5 электронов в собственном владении атома углерода в положении 4 (вместо четырех sp^3 -гибридизованных электронов) обуславливает отрицательный заряд, также частично делокализованный в экзоциклическом C-C=N-фрагменте структуры. Такая мезоионная структура сиднониминового цикла обуславливает его повышенную устойчивость и особые свойства.

Строение наиболее известных препаратов этой подгруппы представлено ниже.

Сиднофен - 3-(β -фенилпропил)-сиднонимина гидрохлорид:



Сиднокарб - N-фенилкарбамоил-3-(β -фенилизопропил)-сиднонимин:

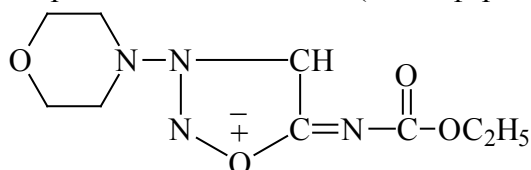


Сиднофен сочетает менее резкое, чем фенамин, но более продолжительное психостимулирующее действие с умеренной антидепрессивной активностью.

Сиднокарб - сильный психостимулятор, менее токсичен, чем фенамин; оказывает более продолжительное действие, не вызывает эйфории, вероятно, в связи с отличным от фенамина нейрхимическим механизмом действия. Отличается более широкими терапевтическими возможностями. По сообщению Российского института космической медицины (РТВ "Времечко", 19 февраля 1997 г.) сиднокарб входит в аптечку российских космонавтов в качестве психостимулятора.

Интересно отметить, что исключение β -фенилизопропильной группы в сиднониминовых препаратах и ряд других изменений структуры полностью исключает психостимулирующую активность.

Например, она полностью отсутствует у известного антиангинального сердечно-сосудистого средства молсидомина (сиднофарма, корватона):



Этиловый эфир N-карбокси-3-морфолино-сиднонимина

Молсидомина применяется при ИБС для предотвращения и купирования приступов стенокардии, улучшения коллатерального кровообращения, уменьшения агрегации тромбоцитов.

Получение кофеина

В относительно небольших объемах кофеин получают методами фитохимической технологии из отходов чайного производства или низкосортных кофейных зерен, при производстве кофе, лишенного кофеина.

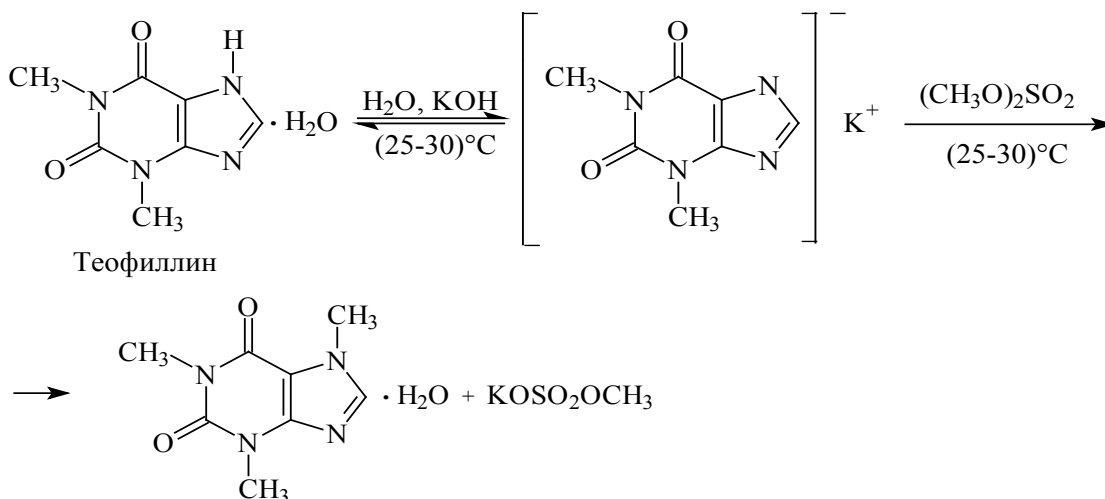
Однако, современные потребности в кофеине могут быть удовлетворены только промышленным химическим синтезом его.

Полусинтетический метод производства кофеина из природной мочевой кислоты ограничен труднодоступностью и высокой стоимостью исходного сырья.

Наиболее приемлемым для промышленного синтеза явился известный с 1900 г. метод Траубе для синтеза пуриновых алкалоидов (теофиллина, теобромина, 3-метилксантина и др.) из циануксусной кислоты или ее эфиров конденсацией с мочевиной, метилированием или 1,3-диметилмочевиной и рядом последующих превращений. В любом случае, кофеин может быть получен в рамках комплексного производства пуриновых алкалоидов - из 3-метилксантина - метилированием в положение 1 и 7, из теобромина - метилированием в положение 1, из теофиллина - метилированием в положение 7. В качестве метилирующего средства в промышленности обычно используют доступный, но токсичный диметилсульфат.

Полностью синтез теобромина из теофиллина будет рассмотрен позже в теме "Сердечно-сосудистые средства".

Наиболее простым способом получения кофеина является синтез его из фармакопейного теофиллина (1,3-диметилксантина гидрата) метилированием диметилсульфатом в водном растворе едкого кали по следующей химической схеме:



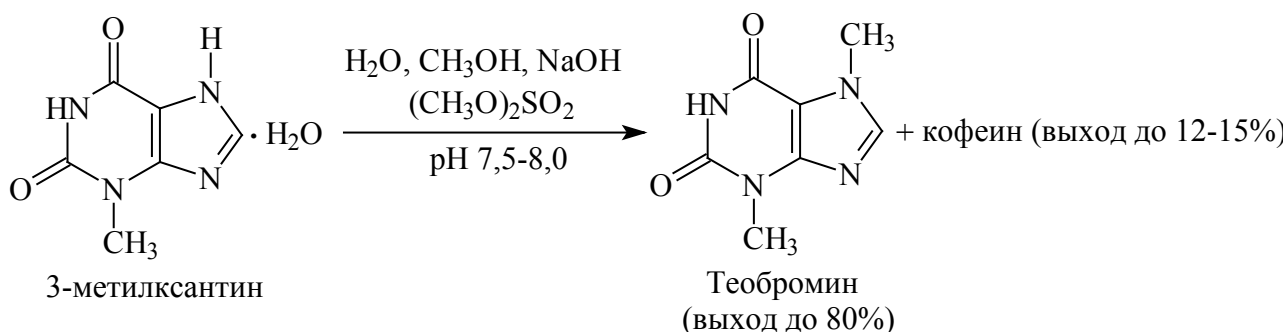
Процесс метилирования ведут следующим образом. Теофиллин растворяют при (25-30)°С в 6,9% водном растворе едкого кали, получая воднощелочной раствор малоустойчивой калиевой соли теофиллина. Затем при той же температуре постепенно приливают стехиометрическое количество диметилсульфата (время прибавления 1,5-2 ч), добавляют еще некоторое количество 44% водного раствора едкого кали и затем в течение около 1 ч - дополнительное (32%-й избыток) количество диметилсульфата. К концу процесса кристаллизуется основная масса кофеина. Через некоторое время едкое кали и калиевую соль метилсерной кислоты осторожно нейтрализуют 50%-м водным раствором серной кислоты до рН 7,0. Осадок кофеина растворяют при 80°С, массу осветляют активированным углем и фильтруют через обогреваемый друк-фильтр или патронный фильтр. Фильтрат кристаллизуют при 50°С, затем при 10°С.

Кофеин отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат. Из маточных растворов кофеин извлекают 1,2-дихлорэтаном, получая дополнительно до 8-10% кофеина.

Суммарный выход достигает 93-95%, считая на теофиллин. В пересчете на монохлоруксусную кислоту - исходное сырье первой стадии производства теофиллина - выход кофеина достигает 42-43% от теории.

Полученные маточники в данном производстве могут объединяться с маточниками производства теобромина, содержащими значительное количество кофеина, и поступать на экстракционное выделение кофеина дихлорэтаном по специально разработанной технологии.

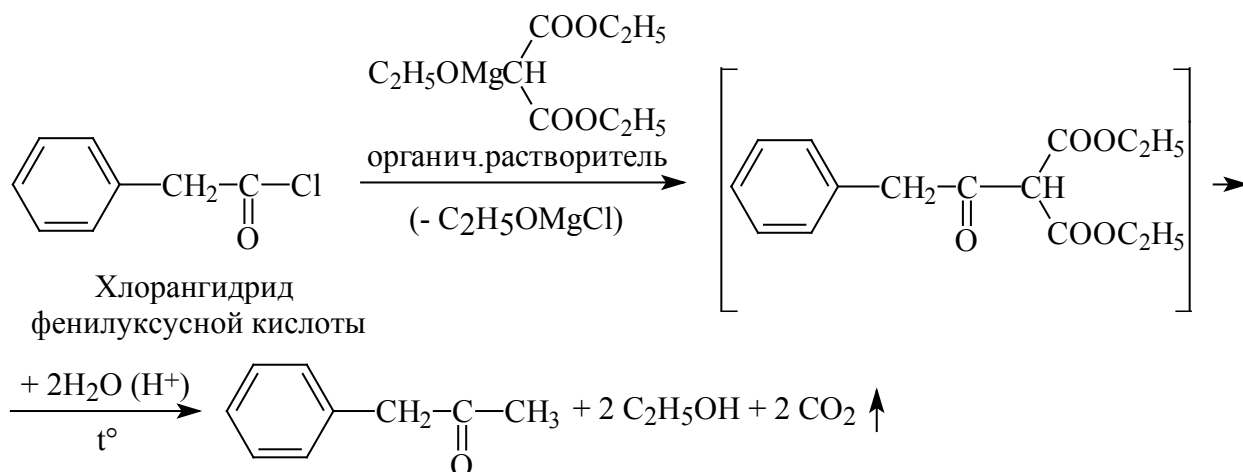
Кофеин в производстве теобромина образуется в результате побочной реакции N-метилирования 3-метилксантина-гидрата и конечного теобромина в 1-N-положение:



После окончания метилирования и нейтрализации реакционной массы водным раствором серной кислоты кристаллизуют и отфильтровывают теобромин, а маточный раствор, содержащий кофеин, направляют на переработку для извлечения кофеина. Эти технологии будут рассмотрены при изучении синтеза теобромина.

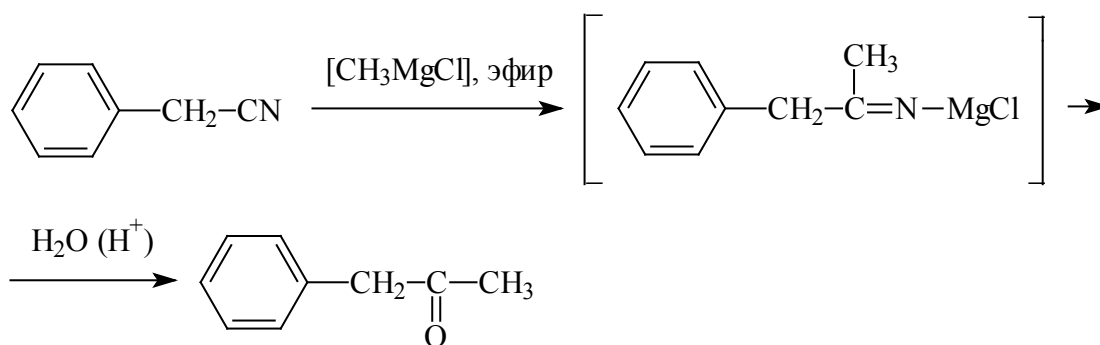
Получение фенамина

В большинстве способов получения фенамина - его основы β -фенилизопропиламина - ключевым промежуточным продуктом является метилбензилкетон, весьма простой для синтеза различными методами продукт, ряд схем которых дан ниже:



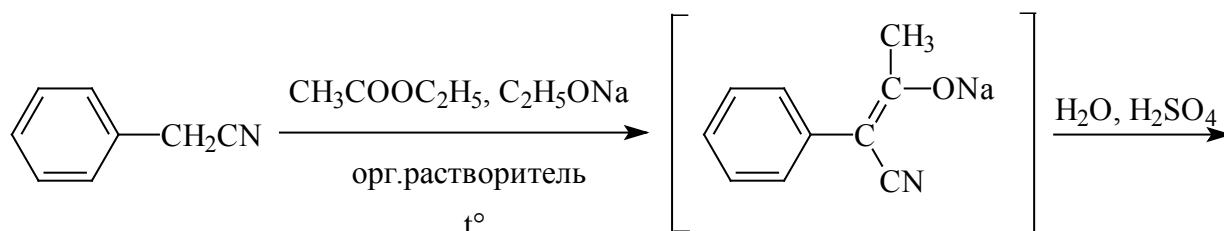
Этот традиционный путь явно не экономичен.

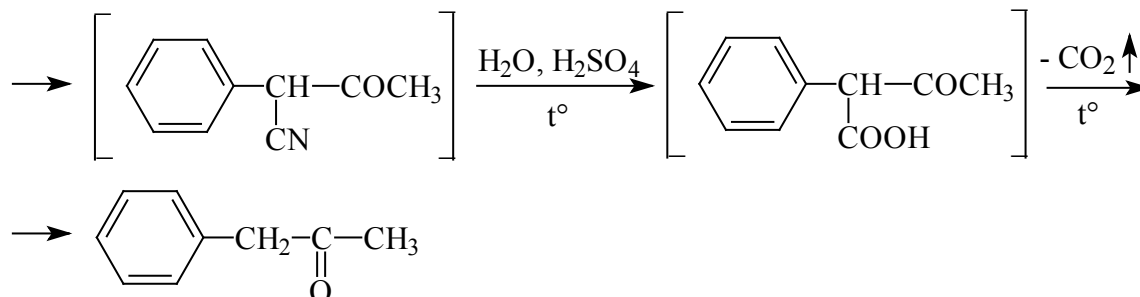
В качестве исходного сырья может с успехом применяться цианистый бензил:



Данная схема потенциально особо взрывопожароопасна, нетехнологична.

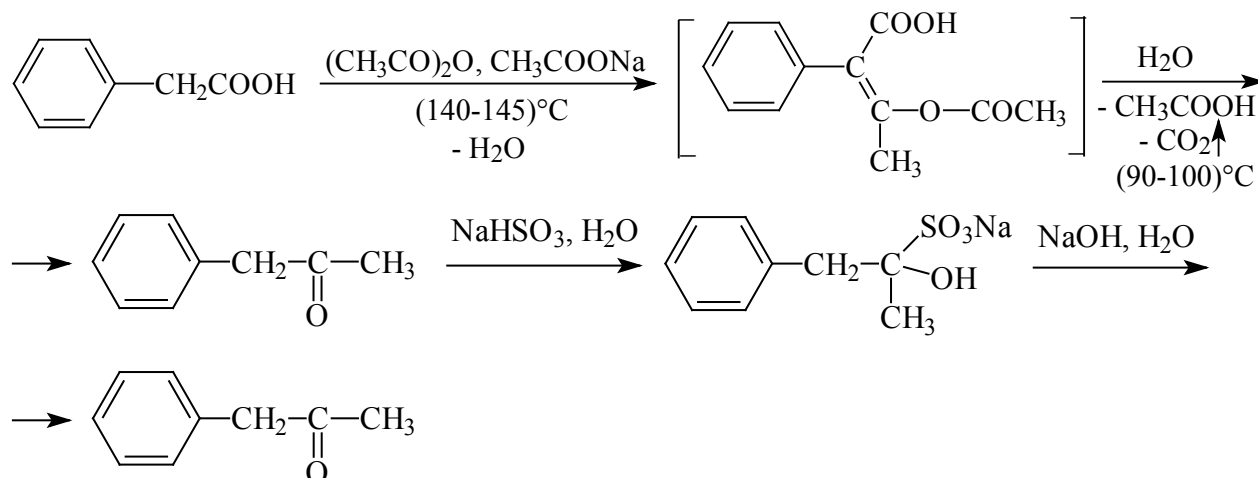
По другому способу для введения ацетильной группы в цианистый бензил используют конденсацию Кляйзена с этилацетатом в присутствии алкоголятов по схеме:





Принципиальных недостатков, препятствующих промышленному применению этой схемы, не видно.

По опубликованным данным, наилучшие результаты дает схема на основе фенилуксусной кислоты, уксусного ангидрида и безводного ацетата натрия, приведенная ниже:

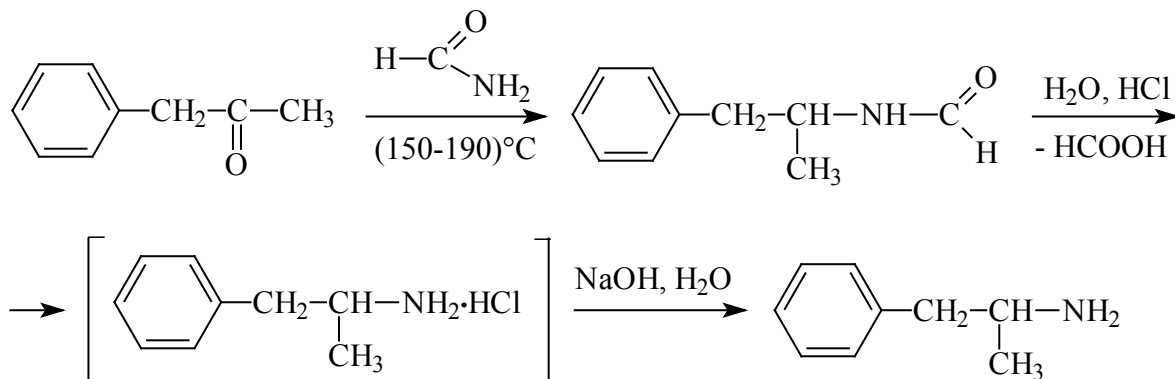


По этой схеме избыток уксусного ангидрида и безводного ацетата натрия нагревают при кипении 2 часа, затем добавляют фенилуксусную кислоту и кипятят (при 140-145°C) в течение до 20 ч. Выделяющаяся вода связывается ангидридом. После отгонки уксусного ангидрида и уксусной кислоты в вакууме массу охлаждают до 60°C, разбавляют водой и гидролизуют и декарбоксилируют промежуточную 2-фенил-3-ацетоксипропановую кислоту кипячением при (90-100)°С в течение 2-х часов. Образовавшийся метилбензилкетон экстрагируют хлороформом и с целью очистки от побочных продуктов переводят в бисульфитное производное реакцией с 32-26% водным раствором бисульфита натрия, которое кристаллизуют при (15-17)°С, отфильтровывают и промывают хлороформом. Бисульфитное производное разлагают нагреванием в 11-11,7% водном растворе едкого натра при (55-60)°С. После отстаивания отделяют верхний слой целевого продукта и перегоняют в вакууме (Ткип. 110-114°C при 20 мм рт.ст.). Выход составляет 29%, что слишком мало. Известны многочисленные варианты подобной конденсации и декарбоксирования в кипящем пиридине, в присутствии ряда других катализаторов (оксид марганца, фтористый калий, фторсульфоновая кислота, смесь оксидов тория и алюминия и др.).

Указывается о большом промышленном значении парофазного метода осуществления реакции фенилуксусной кислоты (1 моль) и уксусной кислоты (2 моль) над окисью тория при (430-450)°С в парах с выходом бензилметилкетона 55-65% на фенилуксусную кислоту. Механизм этого процесса, вероятно, неоднозначен.

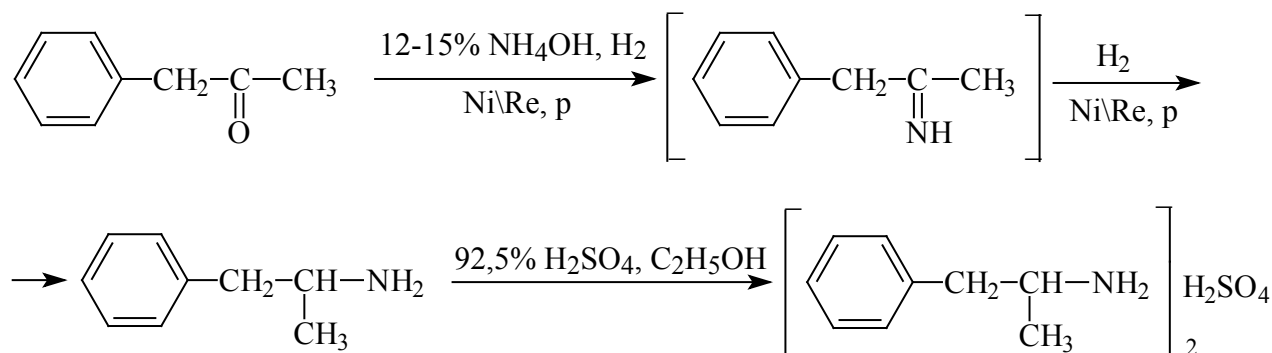
Во всех вариантах использования фенилуксусной кислоты, на наш взгляд, следует иметь в виду, что обычно ее получают из цианистого бензила.

Из метилбензилкетона фенамин может быть легко получен по реакции Лейкарта нагреванием с формиатом аммония или формамидом с последующим гидролизом промежуточного N-формильного производного нагреванием с соляной кислотой по схеме:



После подщелачивания основание фенамина может быть извлечено перегонкой с водяным паром.

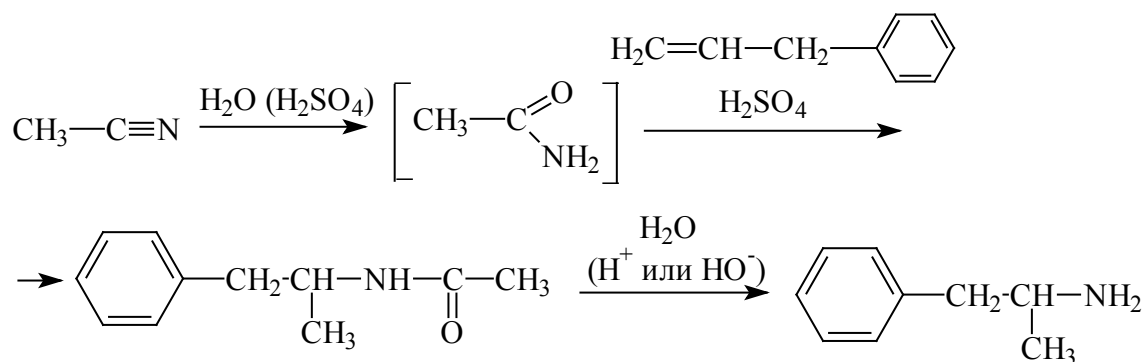
Более эффективным, однако, является метод восстановительного аминирования метилбензилкетона водородом над никелем Ренея в водном аммиаке под давлением:



Метилбензилкетон, 12-15% водный аммиак и скелетный никелевый катализатор загружают в автоклав и нагревают до $(50-55)^\circ\text{C}$. Затем ведут гидрирование водородом под давлением 0,3-0,5 МПа при $(60-65)^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. После вытеснения водорода азотом массу фильтруют от катализатора на нутч-фильтре, оставляя катализатор под слоем водного аммиака. Фильтрат упаривают под вакуумом и техническое основание фенамина перегоняют под вакуумом при остаточном давлении 15-25 мм рт.ст. Выход составляет 90-91% на метилбензилкетон.

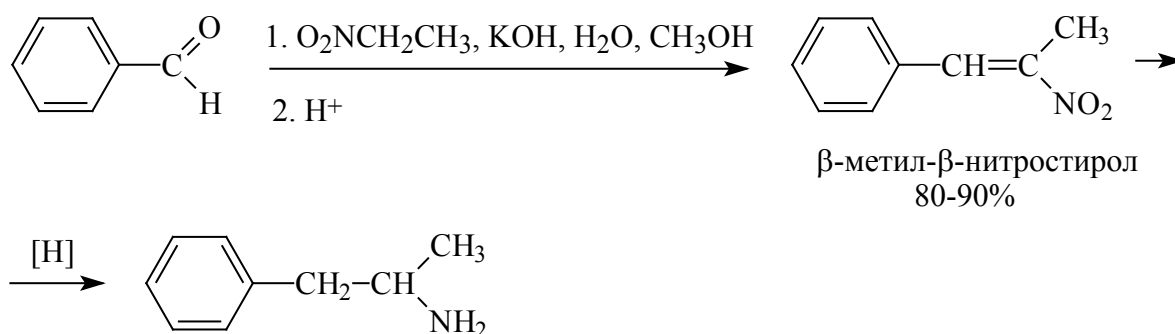
Фенамин получают осторожным добавлением основания фенамина, растворенного в этаноле, к приготовленному раствору конц. серной кислоты в этаноле до достижения величины рН 7,5-8,0. После кристаллизации осадок фенамина отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход составляет в пределах 92,7-95% от теории, считая на основание фенамина. В соответствии со схемой образуется рацемат, обладающий одинаковой физиологической активностью с оптическими изомерами фенамина.

По старым американским данным в промышленности фенамин получают также кислотнo-катализируемой конденсацией аллилбензола с ацетонитрилом в конц.серной кислоте, промежуточной стадией которого является, очевидно, образование ацетамида с последующим присоединением его к двойной связи в условиях кислотного катализа и образованием β -фенилизопропилацетамида в качестве промежуточного продукта:



Соответствующий амид далее гидролизуют в кислой или щелочной среде. Однако, аллилбензол вряд ли можно считать доступным исходным сырьем.

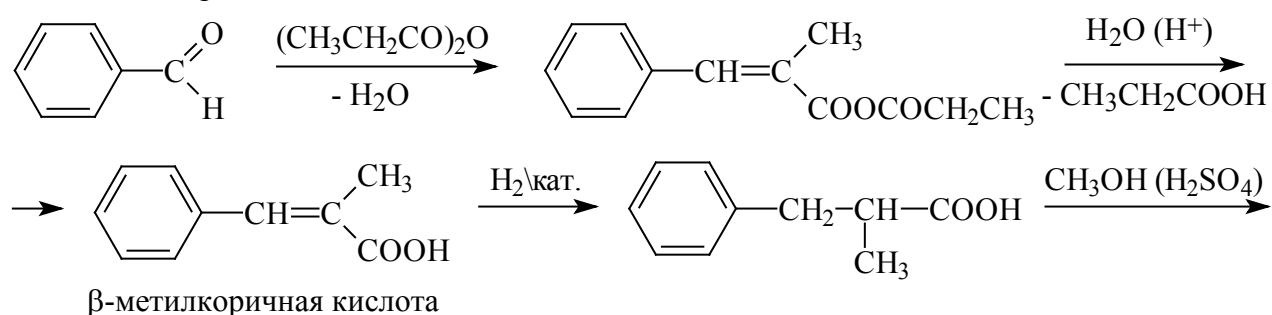
По косвенным данным, для синтеза фенамина также применялась простая схема конденсации бензальдегида и нитроэтана в водноспиртовой среде в присутствии едкого кали с последующим подкислением и образованием доступного β-метил-β-нитростирола. Последний легко восстанавливается до насыщенного фенилалкиламина в различных условиях - гидрированием водородом над родиевым или рутениевым катализатором; или электрокаталитическим восстановлением в присутствии меди и скелетного никеля при (30-50)°С в 55-65% изопропиловом спирте, с хлористым аммонием и водным аммиаком при pH 7,5-7,8:

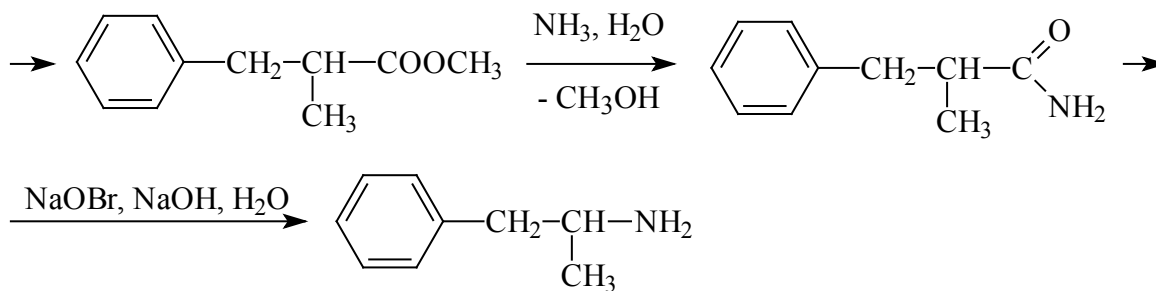


Однако, в данной схеме применяются дорогие бензальдегид и нитроэтан, а также сложное восстановление, что должно ограничить ее конкурентные возможности.

Описан метод получения фенамина из бензальдегида и пропионового ангидрида через смешанный ангидрид β-метилкоричной и пропионовой кислот и далее (после гидролиза) - через β-метилкоричную кислоту с последующим ее восстановлением, амидированием через промежуточный метиловый эфир в амид 2-бензилпропионовой кислоты. Реакцией Гофмана из последнего фенамин (амфетамин) был синтезирован впервые еще в 1887 г.

Схема приведена ниже:





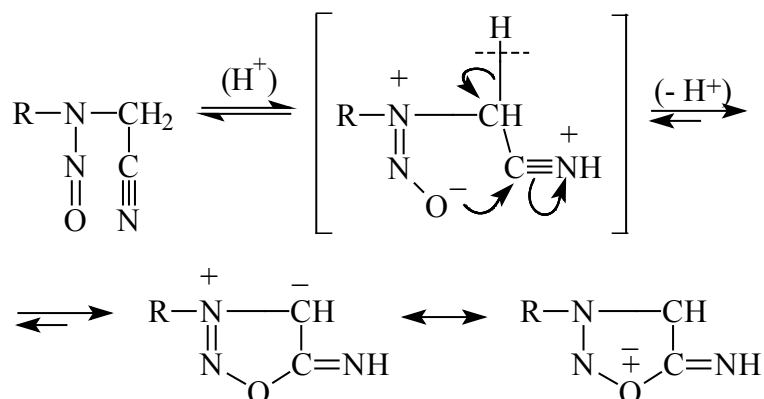
β-фенилизопропиламин

Однако при любых вариантах получения амида 2-бензилпропионовой кислоты метод представляется слишком многостадийным и дорогим.

Даже более тщательное сравнение приведенных схем синтеза β-фенилизопропиламина (основания фенамина), вероятно, покажет преимущество схемы на основе цианистого бензила через метилбензилкетон.

Получение сиднофена

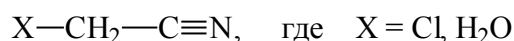
Типовым методом получения сиднониминов является циклизация α-(N-нитрозо-амино)-ацетонитрилов в присутствии кислотных катализаторов, приводящая к образованию устойчивой структуры сиднонимина:



Поэтому, для синтеза сиднофена задача сводится к получению такого строения исходного α-(N-нитрозо-амино)-ацетонитрила, когда R - β-фенилизопропильная группа.

Достаточно очевидно, что в качестве исходного сырья в таком случае наиболее перспективны:

- 1) β-фенилизопропиламин (β-ФИПА),
- 2) α-замещенные ацетонитрилы, способные легко алкилировать аминогруппу, типа:

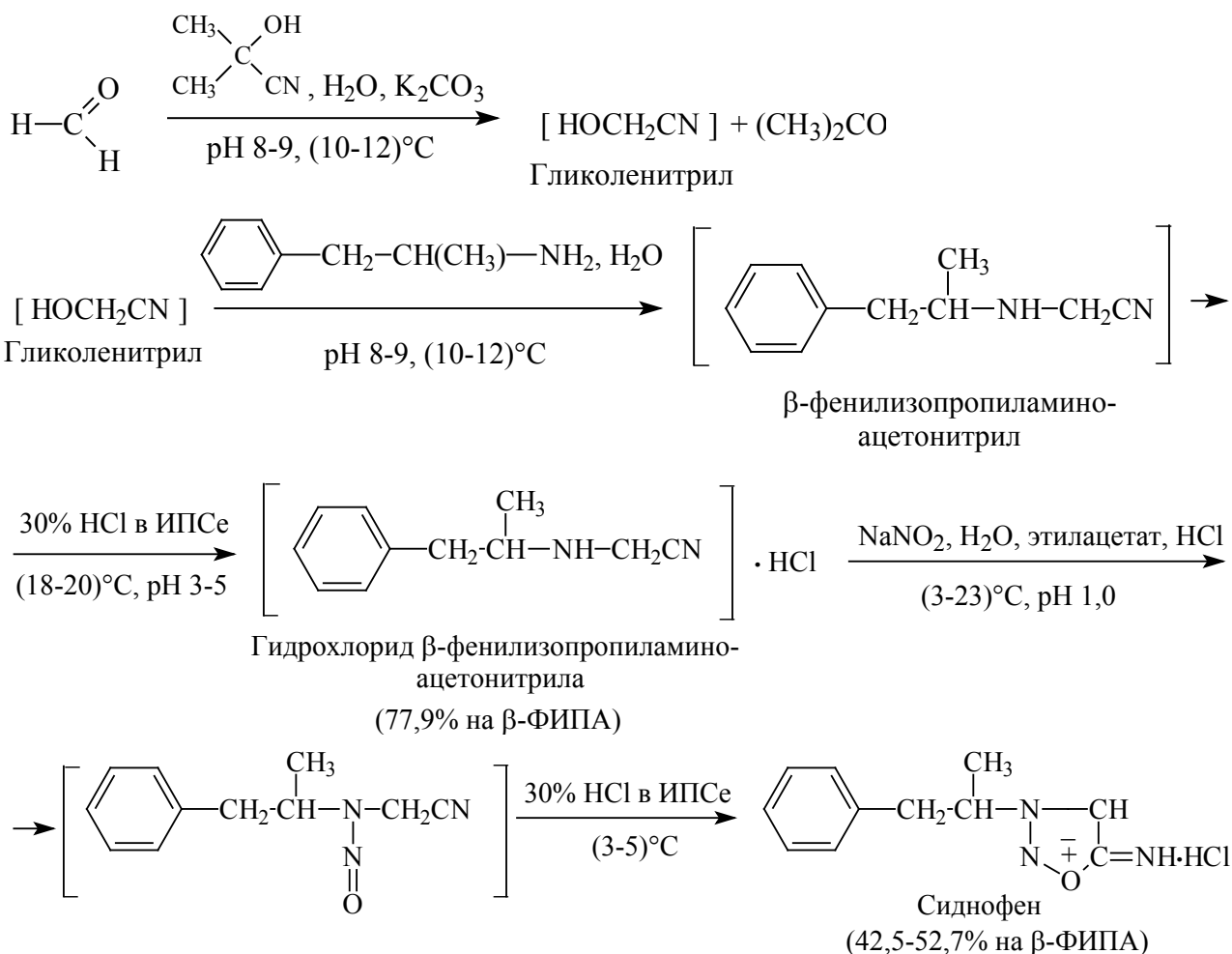


Применение α-хлорацетонитрила ограничено его крайней токсичностью (ОВ удушающего действия) и законодательно. Поэтому применяют α-гидроксиацетонитрил (гликоленитрил), легко получаемый из формальдегида цианированием.

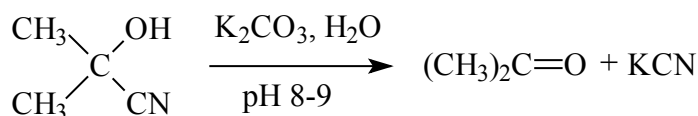
Метод синтеза сиднофена разработан в 1971 г. в бывшем ВНИИХФИ. Реакцией формальдегида с ацетонциангидрином в воде при pH 8-9 получают гликоленитрил (нитрил гликолевой кислоты), который вводят в реакцию N-алкилирования с β-

фенилизопропиламин. Образовавшийся β -фенилизопропиламиноацетонитрил выделяют в виде гидрохлорида. Последний нитрозируют водным раствором нитрита натрия при pH 1. Полученное N-нитрозосоединение выделяют в органическом растворе и циклизуют действием раствора хлороводорода в изопропанол в сиднофен.

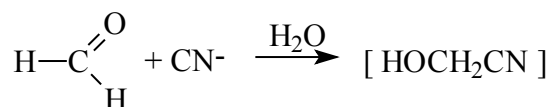
Химическая схема синтеза сиднофена представлена ниже:



В реакторе готовят смесь ацетоангидрина и формамин, затем сливают небольшое количество 10% водного раствора поташа - щелочного катализатора, способствующего выделению цианиданиона по схеме:



Реакцию ведут при pH 8-9 (периодически добавляют раствор поташа) при температуре 10-12°C. Выделяющийся цианиданион нуклеофильно присоединяется к карбоксильной группе формальдегида с образованием гликоленитрила:



К полученной массе при (10-12)°C постепенно приливают β -фенилизопропиламин, выдерживают 2 ч, отстаивают и отделяют органический слой (содержит β -фенилизопропиламиноацетонитрил, ацетон, непрореагировавшие реагенты и др. примеси). Его растворяют в абс. изопропанол и осаждают гидрохлорид при (18-20)°C постепенным добавлением 30% раствора хлороводорода в абс. изопропанол (до pH 3-3,5). После вы-

держки при (18-20)°С и контроля величины рН осадок гидрохлорида β-фенилизопропиламиноацетонитрила отфильтровывают на друк-филт্রে, тщательно промывают абс.изопропанолом и сушат при температуре не выше 60°С. Выход 77,9% на β-ФИПА или 71% на ацетонциангидрин.

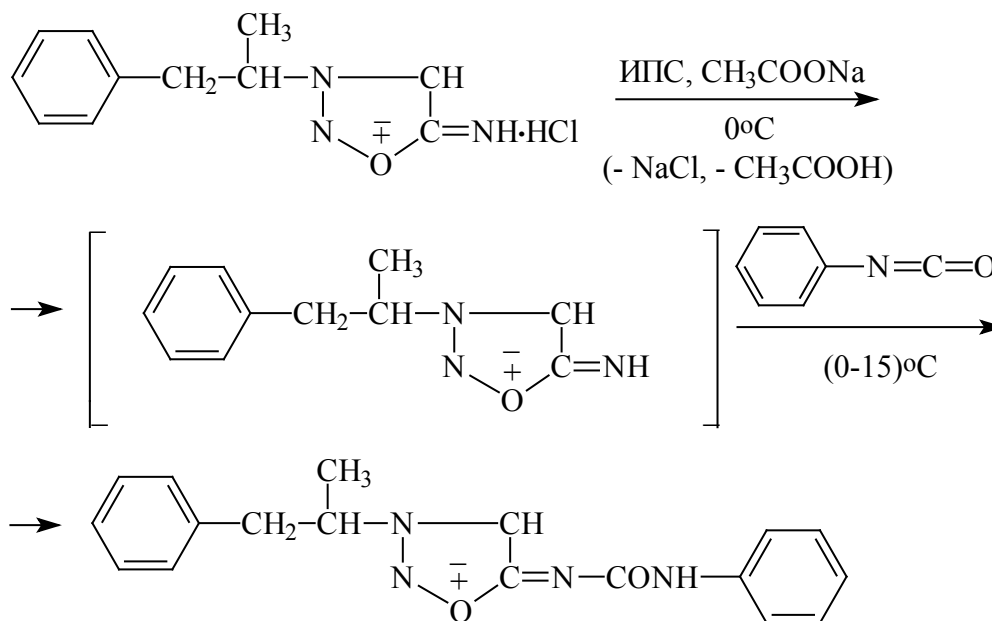
Полученный гидрохлорид растворяют в воде, раствор смешивают с этилацетатом, охлаждают до (3-5)°С и диазотируют (при перемешивании массы и охлаждении рассолом через рубашку аппарата) путем постепенного добавления 43,6%-го водного раствора нитрита натрия и концентрированной соляной кислоты для поддержания рН 1,0. После добавления всего количества нитрита натрия массу перемешивают при постепенном повышении температуры до (22-23)°С. После отстаивания органический слой отделяют, а водный дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический (этилацетатный) раствор N-нитрозосоединения сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают осушитель, а раствор осветляют активированным углем.

К осветленному раствору, охлажденному в реакторе до (3-5)°С, в течение 1,5-2-х часов приливают необходимое количество 30%-го раствора хлороводорода в абс.изопропанол и ведут циклизацию при (6-8)°С в течение 2-х часов. Осадок технического сиднофена отфильтровывают на друк-филт্রে, тщательно промывают охлажденным до (8-10)°С этилацетатом. Высушенный при 40°С технический продукт перекристаллизовывают из абс.изопропанола и получают фармакопейный сиднофен с выходом 42,5-52,7% на β-ФИПА или около 54,5-67,7%, считая на гидрохлорид β-фенилизопропиламиноацетонитрила.

Получение сиднокарба

Исходным сырьем в производстве сиднокарба является технический сиднофен, который ацилируют в абс.изопропанол в присутствии ацетата натрия фенилизоцианатом на холоду.

Схема, приведенная ниже, также разработана в бывшем ВНИХФИ:



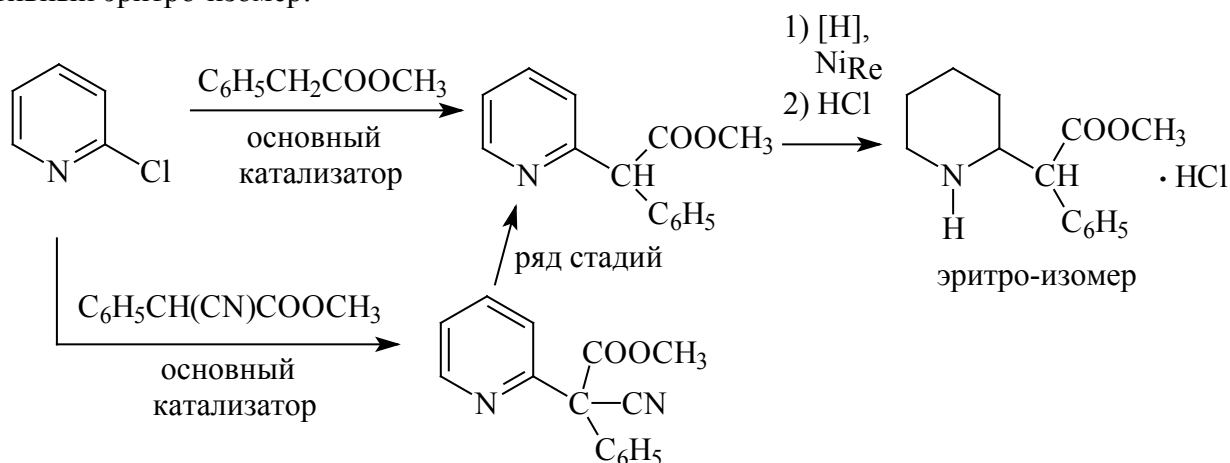
Сиднокарб

К суспензии технического сиднофена в абс.изопропанол, охлажденной до 0°C, прибавляют ацетат натрия (для мягкой нейтрализации хлороводорода и выделения основного сиднофена), перемешивают до получения однородной массы. Затем постепенно, при температуре (0-5)°C приливают необходимое количество фенилизоцианата и перемешивают в течение 1 ч при (12-15)°C. При этом протекает реакция нуклеофильного присоединения атома азота иминогруппы к электрофильному атому углерода изоцианатной группы (N-ацилирование иминогруппы) с образованием N-фенилкарбамоильного производного. Осадок сиднокарба, хлорида натрия и ацетата натрия отфильтровывают и промывают дважды абс.изопропанолом. Полученный продукт очищают путем растворения сиднокарба в избытке кипящего абс.изопропанола с последующей фильтрацией плохо растворимых хлорида натрия и ацетата натрия на обогреваемом друк-фильтре. Фильтрат собирают в кристаллизатор, где при (18-20)°C кристаллизуют сиднокарб в течение 5-6 ч; осадок отфильтровывают на друк-фильтре, промывают дважды абс.изопропанолом, затем этиловым эфиром и сушат на воздухе. Выход достигает 69,2-71,1% от теории, считая на сиднофен.

Схема синтеза меридила

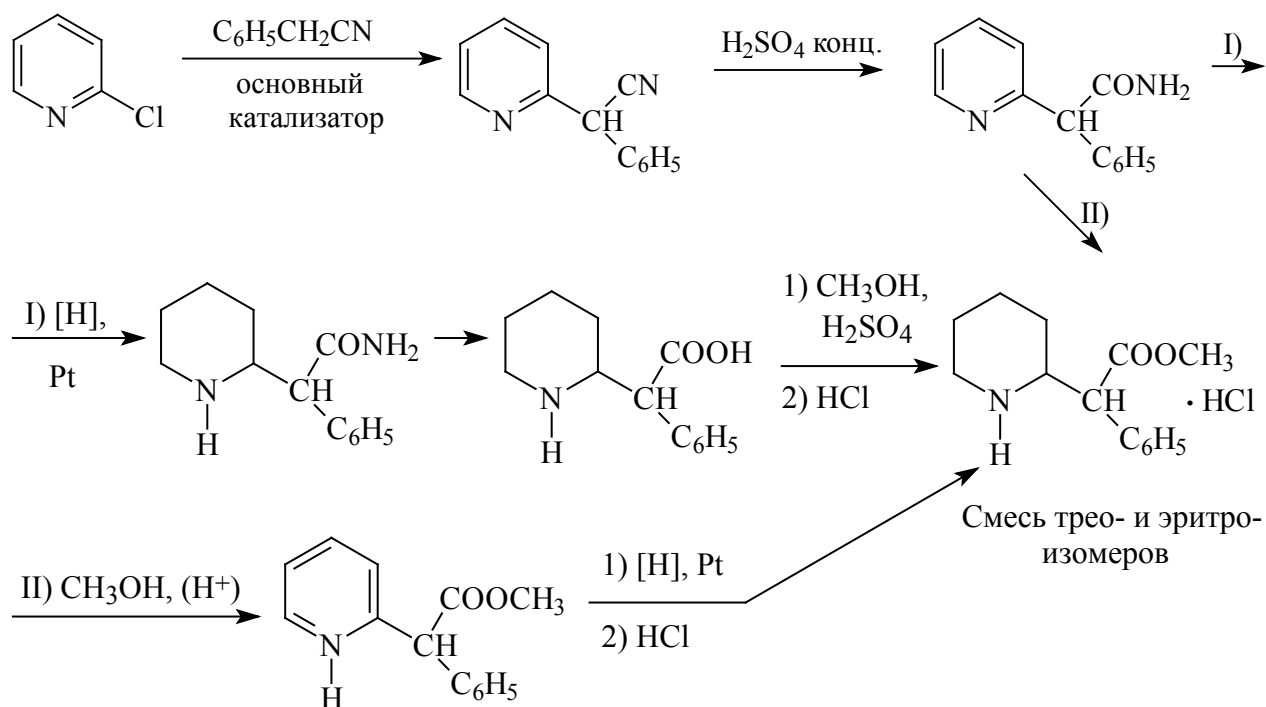
Одной из трудностей при выборе метода синтеза меридила и, соответственно, исходного химического сырья, является необходимость получения трео-изомера, т.к. диастереоизомерная эритро-форма в отношении ЦНС малоактивна.

Так, простейшие схемы на основе 2-хлорпиридина и доступных метиловых эфиров фенилуксусной или α -цианфенилуксусной кислот не дали положительных результатов, т.к. основной в подобных схемах промежуточный продукт - метиловый эфир α -фенил- α -(пиридил-2)-уксусной кислоты при гидрировании на никеле Ренея образует только неактивный эритро-изомер:



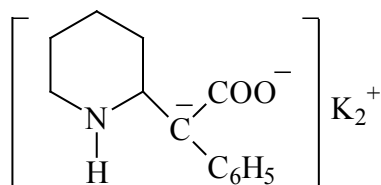
Поэтому в промышленности, в частности, и в зарубежной, были предложены различные схемы на основе 2-хлорпиридина и доступного цианистого бензила с выходом на тот же метиловый эфир α -фенил- α -(пиридил-2)-уксусной кислоты, который, однако, восстанавливали до смеси трео- и эритро-изомеров над платиновым катализатором, либо процесс восстановления пиридинового цикла, также над платиновым катализатором, переносили на более раннюю стадию - стадию восстановления α -фенил- α -(пиридил-2)-ацетамида с дальнейшим омылением полученного α -фенил- α -(пиперидил-2)-ацетамида до свободной кислоты и ее последующей этерификацией метанолом в целевой продукт. При этом, к сожалению, также образуется смесь трео- и эритро-изомеров с соотношением, как и в первом варианте, в широких пределах.

Принципиальные схемы этих вариантов показаны ниже:



Применение платины слишком дорого, к тому же селективность гидрирования при этом невысокая и образуются побочные продукты восстановления и фенильного кольца (с-гексильные производные).

В качестве катализатора (основания) при замещении хлора в 2-хлорпиридине при этом использовали небезопасный амид натрия, с выходами целевого продукта замещения всего до 65-68%. Применение других известных сильноосновных катализаторов (фениллития, этилата калия или натрия, трет-бутилата калия и др.) приводило к снижению выхода. Однако, применение в работах ВНИХФИ гидридов лития или натрия (вместо амида натрия) не только на 20% увеличило выход продукта замещения, но и сделало процесс существенно более безопасным. Еще более существенным достижением в этой работе явилось изменение химической схемы - полученный α -фенил- α -(пиридил-2)-ацетонитрил сразу гидролизовали в калиевую соль α -фенил- α -(пиридил-2)-уксусной кислоты, которую без выделения гидрировали водородом под давлением 5 МПа над скелетным никелевым катализатором. После отделения катализатора и побочного продукта декарбоксилирования (2-бензилпиперидина) к полученному водному раствору добавляли избыток едкого кали и частично упаривали. При этом происходит частичная изомеризация эритро-формы полученного продукта (из смеси диастереомеров) в требуемую трео-форму, очевидно, за счет равновесного образования дианиона типа и особенностей его пространственного строения:

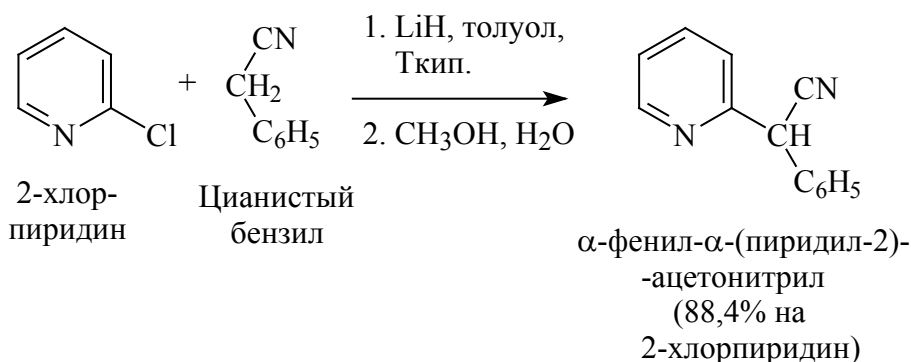


При последующем подкислении соляной кислотой, осаждается преимущественно трео- α -фенил- α -(пиперидил-2)-уксусная кислота, которую отфильтровывают. Фильтрат вновь подщелачивают едким кали и повторяют цикл изомеризации и выделения "трео-кислоты" вышеуказанного строения. Из полученного следующего фильтрата, содержаще-

го загрязненную эритро-форму, после ряда операций выделяют (для очистки) эритро-форму в виде метилового эфира, получаемого реакцией с метанолом в присутствии конц.серной кислоты.

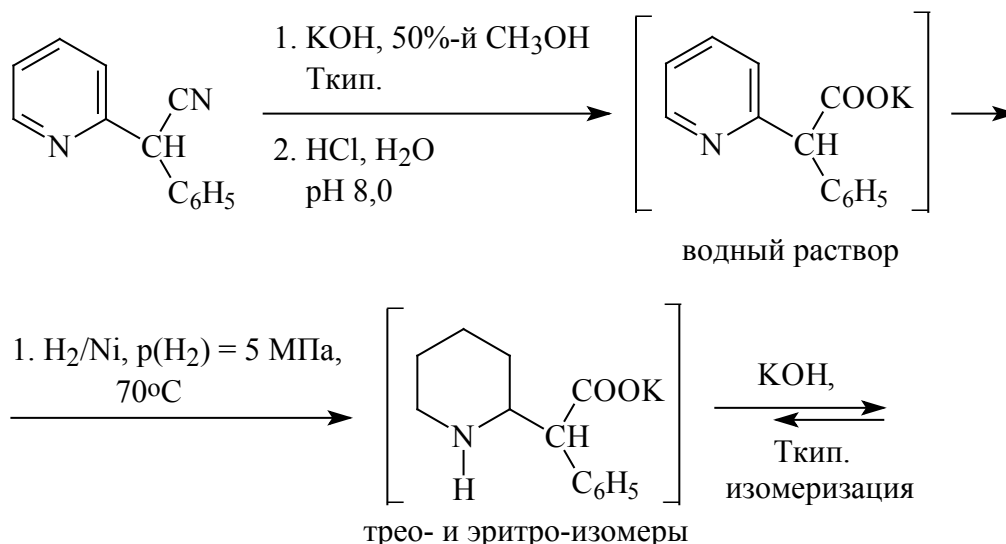
Последний вновь гидролизуют и изомеризуют в сильно щелочной среде и вновь выделяют “трео-кислоту”. Очередной маточный раствор вновь изомеризуют в присутствии избытка едкого кали в воде и выделяют дополнительное количество “трео-кислоты”. Все порции “трео-кислоты” объединяют и далее перерабатывают по схеме в целевой продукт - меридил. Разработанная технология, при всей ее громоздкости, позволяет получить индивидуальный трео-изомер конечного продукта, избегая более сложных схем разделения трео- и эритро-изомеров.

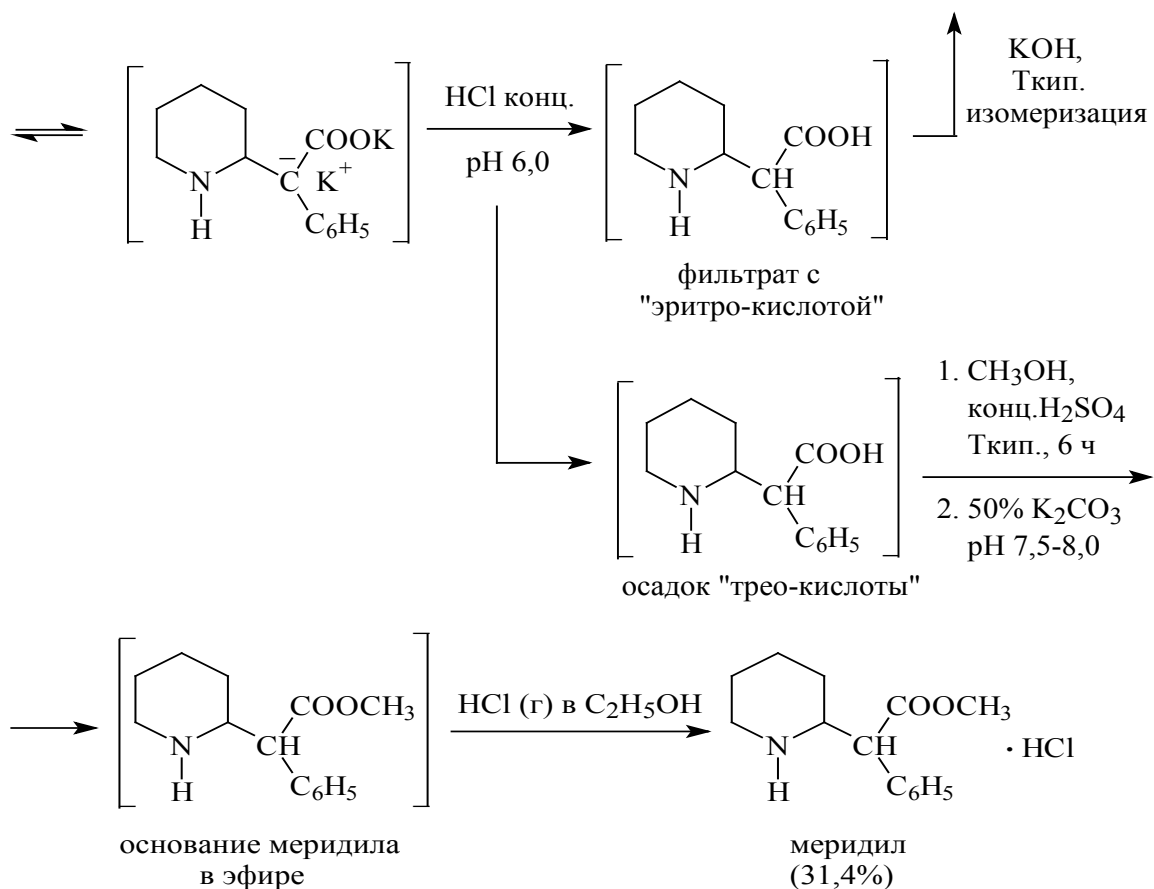
В целом разработанная в бывшем ВНИХФИ схема получения меридила представлена ниже:



Конденсацию (замещение хлора) ведут в кипящем толуоле с 55%-м избытком цианистого бензила и 200%-м избытком измельченного гидрида лития в течение до 10-11 часов. После разложения гидрида лития кипячением с метанолом и добавлением воды промежуточный продукт экстрагируют несколько раз толуолом. После отгонки толуола промежуточный продукт фракционируют в вакууме (Ткип. 150-160°C, 3-4 мм рт.ст.), не допуская кристаллизации его в холодильнике (Тпл. 89°C). Выход, с учетом возвратов I и II фракций, 88,4% от теории, считая на 2-хлорпиридин.

Полученный α -фенил- α -(пиридил-2)-ацетонитрил перерабатывают по схеме:





Производные фенилацетонитрила гидролизуют избытком едкого кали в 50%-м метаноле при кипячении, упаривают до определенного объема, избыток КОН нейтрализуют конц.соляной кислотой до pH 8,0 и передают на гидрирование. Гидрируют в автоклаве при 70°C под давлением 5 МПа, как указано выше. После окончания процесса и отделения катализатора (скелетного никеля) из фильтрата хлороформом извлекают побочный продукт декарбоксилирования, а водный раствор поступает в первый цикл щелочной изомеризации. Далее перерабатывают материальные потоки как уже описано выше, последовательно выделяя осадок “трео-кислоты” и передавая фильтрат в очередной цикл щелочной изомеризации.

Объединенный осадок “трео-кислоты” этерифицируют метанолом в присутствии конц.серной кислоты при кипении массы в течение 6 ч, затем охлаждают массу до (2-5)°C и 50% водным раствором поташа осторожно нейтрализуют серную кислоту (pH 7,5-8,0). Основание меридила экстрагируют хлороформом, сушат поташом; после фильтрации хлороформ отгоняют, а остаток растворяют в диэтиловом эфире. Эфирный раствор обесцвечивают активированным углем, фильтруют и осаждают меридил раствором хлороформа в абс.этаноле. Технический меридил после фильтрации перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход составляет 31,4% от теории, считая на α-фенил-α-(пиридил-2)-ацетонитрил.

Разработанный метод обеспечивает высокое качество меридила. По данным ТСХ, примеси эритро-изомера, а также продукта перегидрирования (метилового эфира α-циклогексил-α-(пиридил-2)-уксусной кислоты) в полученном препарате отсутствуют. В то же время, разработанная схема отличается сложностью и многочисленностью проводимых процессов, применением нескольких различных растворителей, в т.ч. особо пожароопасного эфира, очевидно большим количеством водноминеральных отходов производства.