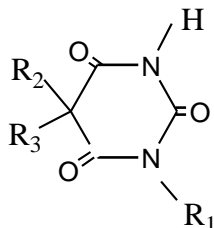


Снотворные средства.

Производные барбитуровой кислоты.

Барбитуровая кислота и ее производные могут быть представлены следующей общей формулой:



$R_1=H$; R_2, R_3 - Alk, Ar

Сама барбитуровая кислота не имеет лекарственного значения. Снотворное действие барбитуратов впервые было обнаружено в начале 20-ого века Э. Фишером и Ф. Мерингом. В 1904 году Э. Фишером получен барбитал (веронал). В последующие годы было синтезировано большое количество барбитуратов и установлен ряд закономерностей между их химической структурой и действием на организм.

1. Успокаивающим действием обладают производные барбитуровой кислоты, содержащие алкильные, арильные и другие радикалы в положении 5,5.

2. Сила и продолжительность действия барбитурата возрастает с увеличением цепи до пяти-шести углеродных атомов у алкильных заместителей в положении 5,5.

3. Разветвление углеродной цепи, наличие в ней непредельных связей, спиртового гидроксила, атома галогена (особенно брома) углубляет фармацевтический эффект.

4. Усиление действия барбитурата, как правило, сопровождается сокращением снотворного эффекта.

5. Наличие одного фенильного радикала в положении 5 усиливает действие, не меняя его продолжительности, а введение второго фенильного заместителя ослабляет снотворный эффект.

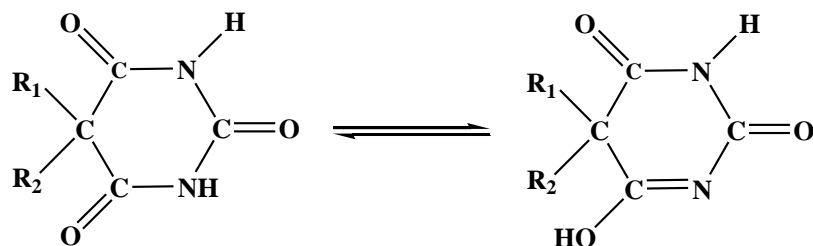
6. Введение алкильного радикала в одну из имидных групп (в положение 1,3) сокращает продолжительность действия препаратов.

7. Замещение водорода в положении 1 остатком ароматической (например, бензойной) кислоты придает препарату противоэпилептическое действие. На этой основе был создан препарат бензонал.

8. Производные тиобарбитуровой кислоты оказывают более сильное, но кратковременное действие по сравнению кислородными аналогами.

Структура молекул обуславливает особенности химических свойств барбитуратов.

Производные барбитуровой кислоты, ввиду наличия двух заместителей в положении 5,5, способны проявлять имино-имидольную таутомерию (за счет водородов имидных групп).



Применяемые в медицинской практике препараты, производные барбитуровой кислоты, можно разделить на две группы: барбитураты (имидная форма) и натриевые соли барбитуратов (имидольная форма).

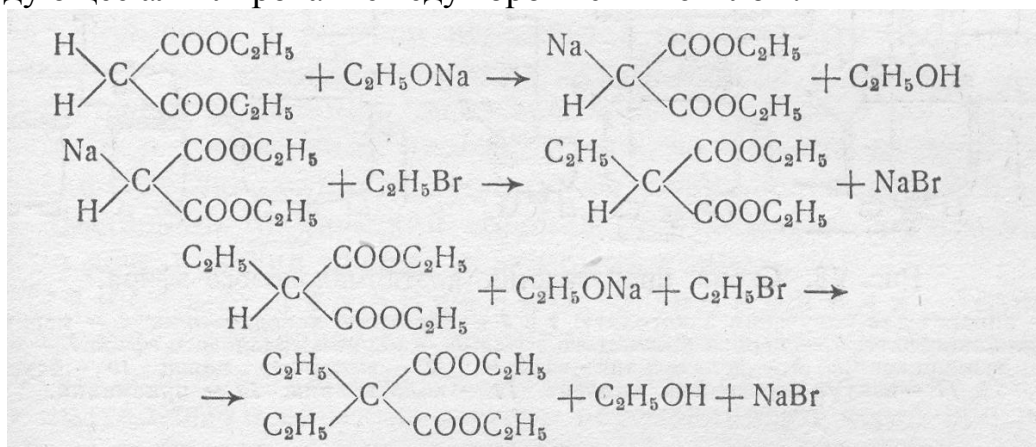
Синтез препаратов, производных барбитуровой кислоты, состоит из двух этапов. Вначале получают соответствующий эфир малоновой кислоты. На втором этапе синтеза осуществляют его конденсацию с мочевиной в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта.

Исходным сырьем для получения веронала и других барбитуратов является этиловый эфир малоновой кислоты — малоновый эфир, имеющий большое значение в синтезе органических соединений. Это бесцветная, мало растворимая в воде жидкость фруктового запаха; удельный вес 1,15; температура кипения 199°.

Первым этапом синтеза веронала является получение диэтилмалонowego эфира. Водородные атомы метиленовой группы малонowego эфира, располагающиеся между двумя карбонильными группами, могут замещаться последовательно атомами натрия, а затем на их место вводят два этильных радикала, с превращением малонowego эфира в диэтилмалонowego эфира.

Технологический процесс синтеза веронала осуществляется в три стадии.

1. Получение этилата натрия и диэтилмалонowego эфира. Вначале готовят этилат натрия, с помощью которого достигается введение натрия, а последующее алкилирование ведут бромистым этилом:



Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты — не смешивающаяся с водой жидкость. Удельный вес 1,004; температура кипения 212°.

Этилат натрия готовят в специальном изолированном отделении. В аппарат, снабженный двойной рубашкой для нагрева и охлаждения водой с промежуточным теплоносителем-маслом и обратным холодильником с рубашкой, охлаждаемым также промежуточным хладагентом-маслом, заполняющим межтрубное пространство, загружают абсолютный спирт и постепенно вносят нарезанный кусками металлический натрий. По окончании загрузки натрия содержимое аппарата доводят до кипения, которое должно быть равномерным. Выделяющийся водород удаляют по трубопроводу через огнепреградитель (гравийный фильтр) выше конька крыши. Полученный прозрачный спиртовой раствор этилата натрия с помощью небольшого вакуума передают в мерник.

В аппарат из нержавеющей стали (рис. 48) загружают раствор этилата натрия и после охлаждения приливают малоновый эфир. Полученный натрий-малоновый эфир размешивают в течение 30 минут и затем из мерника постепенно приливают бромэтил (температура 30—38°). После двухчасовой выдержки проверяют реакцию на фенолфталеин и в случае щелочности добавляют еще некоторое количество бромистого этила. По окончании этилирования (нейтральная реакция) обратный холодильник переключают на прямой и отгоняют избыток спирта и не вступившего в реакцию бромистого этила. Затем в аппарат загружают воду для растворения бромида натрия и содержимое аппарата передают в делительную воронку. После расслаивания нижний водный слой поступает на выделение бромида натрия, а верхний слой (диэтилмалоновый эфир) после просушки прокаленным сульфатом натрия поступает на фракционную вакуум-разгонку, которую ведут при остаточном давлении 30 мм ртутного столба. Отбирают следующие фракции: до 80° (малоновый эфир), от 80 до 90° (моноэтилмалоновый эфир) и от 90 до 135° (диэтилмалоновый эфир).

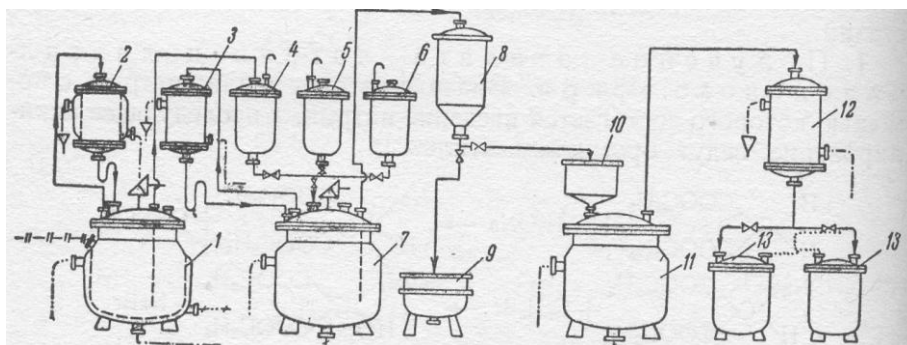
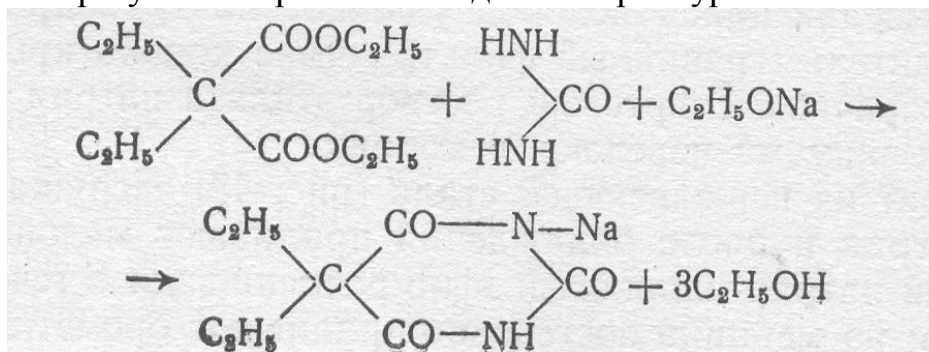


Рис. 48. Схема производства диэтилмалонового эфира.

1 — аппарат для получения алкоголята; 2 и 3 — обратные холодильники; 4 — мерник раствора алкоголята; 5 — мерник бромистого этила; 6 — мерник малонового эфира; 7 — аппарат для этилирования; 8 — делительная воронка; 9 — выпарная чаша; 10 — осушитель; // — вакуум-перегонный аппарат; 12 — холодильник; 13 — приемники.

Первые две фракции поступают на следующую загрузку этилирования, а диэтилмалоновый эфир передают на следующую стадию.

2. Получение диэтилбарбитуровой кислоты. Ее получают конденсацией диэтилмалонового эфира с мочевиной. Конденсирующим агентом является также этилат натрия. Мочевину нагревают с диэтилмалоновым эфиром, причем образуется натриевая соль диэтилбарбитуровой кислоты (мединал):



Полученный мединал после перекристаллизации может быть выпущен в виде готового продукта или после нейтрализации соляной кислотой — в виде веронала:

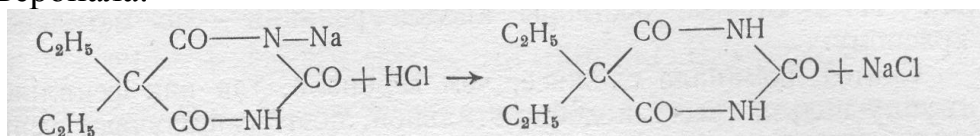
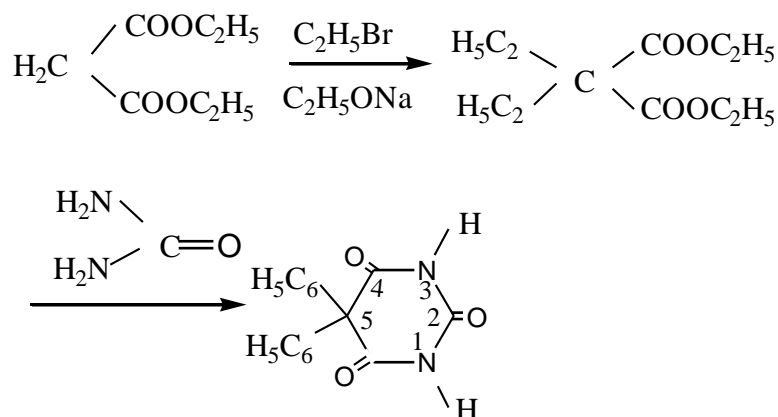


Схема синтеза барбитала



Выпавший трудно растворимый в воде веронал очищают перекристаллизацией из воды с применением осветляющего угля.

В заранее высушенный и охлажденный аппарат передают свежеприготовленный этилат натрия и сухой диэтилмалоновый эфир, а спустя 25—30 минут — и сухую измельченную мочевины. Содержимое аппарата медленно доводят до кипения, отгоняя при этом спирт по возможности более полно. Последние 5—10 л спирта отгоняют под вакуумом. Во время отгонки спирта реакционная масса в аппарате загустевает и под конец рассыпается в порошок. После этого в охлажденную массу загружают воду для растворения мединала. Полученный раствор передают в аппарат для выделения веронала, причем вначале на поверхность раствора всплывает слой не вступившего в реакцию диэтилмалонового эфира. Слой эфира снимают, а в прозрачный раствор мединала подают из мерника химически чистую соляную кислоту до

слабокислой реакции на конго. Выпавший технический веронал отфуговывают, промывают водой до исчезновения кислой реакции на конго.

3. Очистка технического веронала. Технический веронал растворяют в дистиллированной воде и маточнике от предыдущей кристаллизации с добавлением осветляющего угля. После получасового кипения раствор передевливают через обогреваемый друк-фильтр в кристаллизатор. При охлаждении и работающей мешалке выпадают белые блестящие кристаллы веронала, которые фугуют и сушат. Маточники после пятикратного использования упаривают, выделяя технический веронал. Отработанный уголь, снятый с друк-фильтра, кипятят с маточником и извлекают адсорбированный углем веронал.

Для получения натриевых солей соответствующие барбитураты растворяют в эквивалентном количестве гидроксида натрия (спиртовой раствор), затем натриевую соль осаждают эфиром. Так, в частности, можно получить из барбитала барбитал-натрий.

Люминал

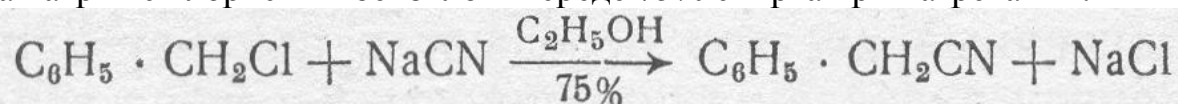
Люминал получен в 1911 г. От веронала он отличается тем, что в положении 5 у барбитуровой кислоты одна из этильных групп замещена фенильной: растворим в ацетоне, спирте, эфире, жирах и жирных маслах, растворах едких и углекислых щелочей (с образованием солей). Температура плавления высушенного при 100—105° люминала 174—177°. Водные растворы кислой реакции — по метиловому красному.

Синтез люминала сложнее, чем веронала, так как фенильную группу нельзя ввести подобно этильной, поэтому получают фенилмалоновую кислоту, в которую затем вводят этильную группу.

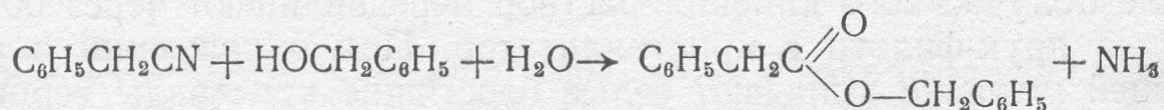
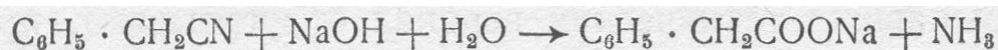
Основным сырьем для производства люминала служит хлористый бензил $C_6H_5CH_2Cl$. Это — слезоточивая жидкость с резким раздражающим запахом. Удельный вес 1,10; температура кипения 179,4 ; температура застывания — 39°; легко воспламеняется.

Технологический процесс производства люминала осуществляется в шесть стадий.

1. Получение цианистого бензила. Его получают взаимодействием цианида натрия с хлористым бензилом в среде 75% спирта при нагревании:



Применяемый технический цианид натрия содержит некоторое количество едкого натра и соды, что влечет за собой побочные реакции:



Реакции эти протекают параллельно с основной, усиливаясь с температурой и щелочностью среды.

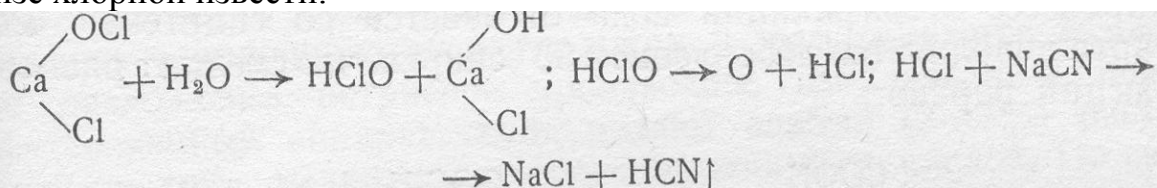
В стальной аппарат с рубашкой, якорной мешалкой и холодильником (переключающимся на прямой и обратный) загружают 75% спирт, цианид натрия (с избытком 15%) и хлористый бензил. При плотно закрытом люке, работающей мешалке и обратном холодильнике реакционную массу медленно нагревают до 40°. Перегрев может привести к выбросу, так как за счет экзотермической реакции реакционная масса разогревается до 80° и закипает. При этих условиях ее выдерживают в течение 4 часов, после чего, переключив холодильник на прямой, отгоняют спирт, который после обезвреживания перегонкой с добавкой железного купороса и едкого натра возвращают в цикл.

Реакционную массу, содержащую цианистый бензил, хлорид натрия и некоторый избыток не вошедшего в реакцию цианида натрия, охлаждают до 60° и добавляют воду для полного растворения солевого осадка, отстаивают для отделения основной массы, а затем передают содержимое аппарата в делительную воронку для окончательного расслаивания. Нижний водно-солевой слой содержит 3,5—4% цианида натрия, который переводят в щелочной среде в «белое тесто» (менее ядовитое):



При нагревании «белого теста» с серной кислотой, хлоридом калия и раствором хлорного железа образуется осадок железной лазури, который отфильтровывают от раствора, промывают водой, сушат, измельчают и просеивают. Выход товарной железной лазури, по данным Г. С. Клебанова и Д. Л. Цырюльниковой, достигает 91 кг/т цианистого бензила.¹

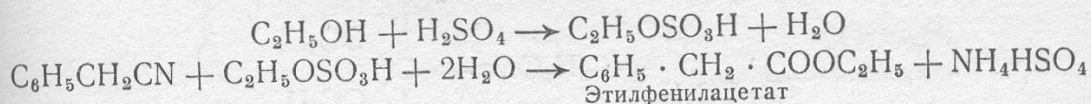
Обезвреживать раствор цианида хлорной известью нельзя во избежание выделения цианистого водорода, который образуется при гидролизе хлорной извести:



Средний эмульсионный слой вновь разделяют после фильтрации. Верхний слой цианистого бензила после отстаивания очищают вакуум-ректификацией при остаточном давлении не выше 40 мм ртутного столба и после отгонки I фракции, подвергаемой повторной вакуум-ректификации, отбирают II

фракцию чистого 97% цианистого бензила в пределах температуры 125—135° и при удельном весе 1,015—1,016. Выход его составляет 81% от теоретического на хлористый бензил.

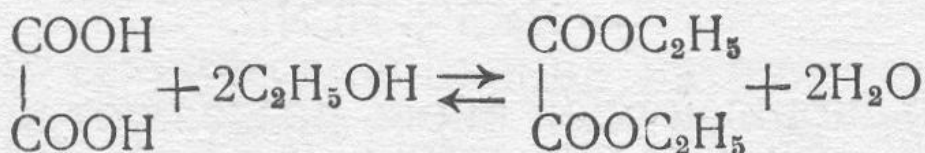
2. Получение фенилуксусного эфира. Этиловый эфир фенилуксусной кислоты получают взаимодействием цианистого бензила и этилсерной кислоты в спиртовой среде:



Этиловый эфир фенилуксусной кислоты — не смешивающаяся с водой жидкость. Удельный вес 1,033; температура кипения 227°. Выход на данной стадии 84,18%.

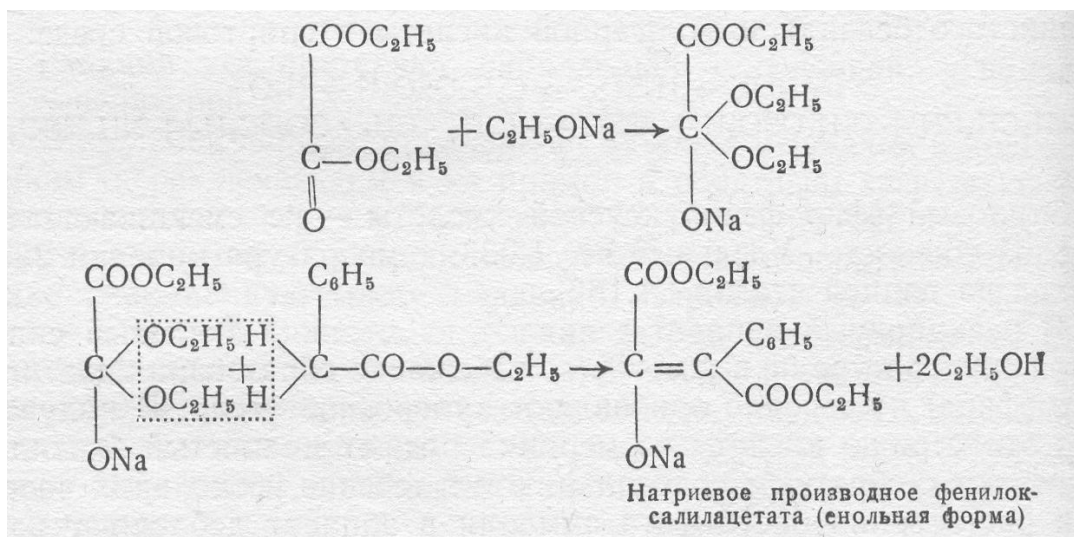
В реакционный аппарат заливают из мерника этиловый спирт и при температуре не выше 40° (во избежание образования диэтилового эфира) постепенно прибавляют купоросное масло. В полученную этилсерную кислоту из мерника подают цианистый бензил и нагревают с обратным холодильником в течение нескольких часов. Для растворения бисульфата аммония в аппарат добавляют воду и после перемешивания реакционную массу подают на делительную воронку. Нижний водно-спиртовой слой (20% спирта) после нейтрализации поступает на отгонку спирта. Верхний слой технического фенилуксусного эфира промывают 10% раствором соды для освобождения от серной кислоты и небольшого количества образовавшейся фенилуксусной кислоты, сушат прокаленным хлоридом кальция и перегоняют в вакууме при остаточном давлении 20—30 мм ртутного столба и температуре ПО—120°. Фенилуксусную кислоту выделяют из содового раствора подкислением и фильтрацией и очищают перекристаллизацией из воды 1 : 15 с осветляющим углем.

3. Получение фенилмалонового эфира. Сначала получают диэтиловый эфир щавелевой кислоты, для чего в аппарат загружают обезвоженную щавелевую кислоту и 96° спирт и при включенной мешалке нагревают до кипения. Образующаяся в процессе этерификации вода отгоняется со спиртом. Убыль спирта пополняется добавлением 96° спирта, что смещает равновесие реакции вправо:

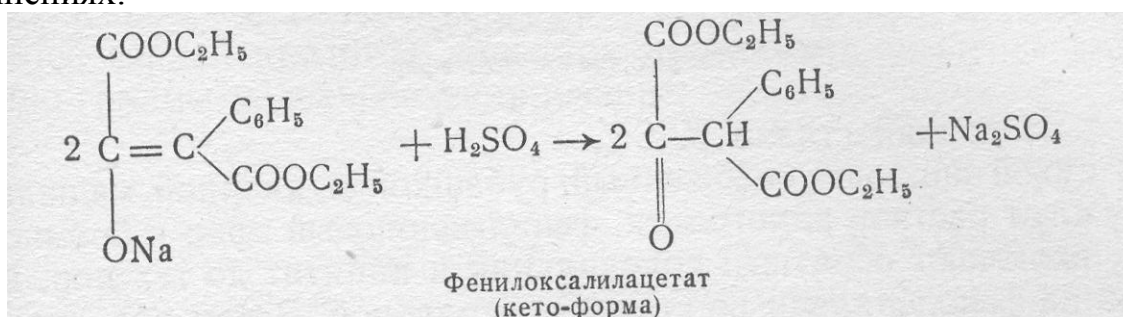


Выход на данной стадии 83,6%. Когда крепость отгоняемого спирта достигает 94°, его отгоняют из аппарата полностью, причем остаток спирта удаляют в вакууме.

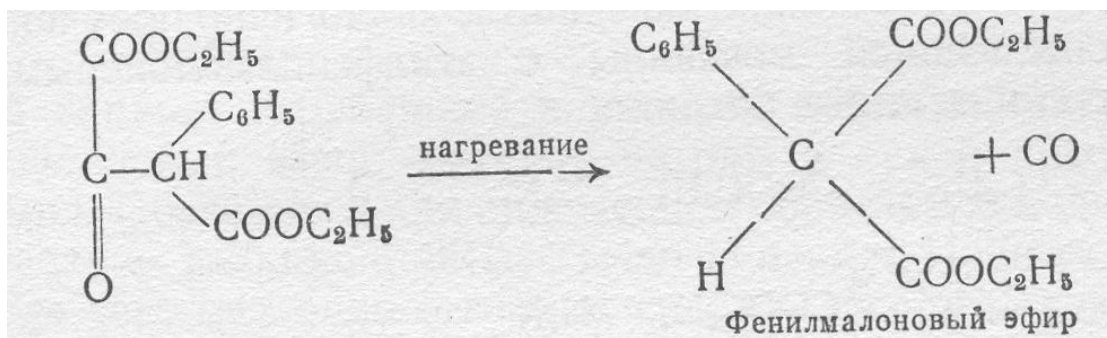
Затем получают фенилоксалилацетат конденсацией фенилуксусного эфира с алкоголем неполного ортощавелевого эфира, получаемого действием алкоголята натрия на диэтиловый эфир щавелевой кислоты:



Полученное твердое натриевое производное фенилксалилацетата при обработке слабым раствором серной кислоты превращается в кето-форму, представляющую собой желтоватую маслянистую жидкость с удельным весом 1,098, не смешивающуюся с водой, растворимую в органических соединениях:

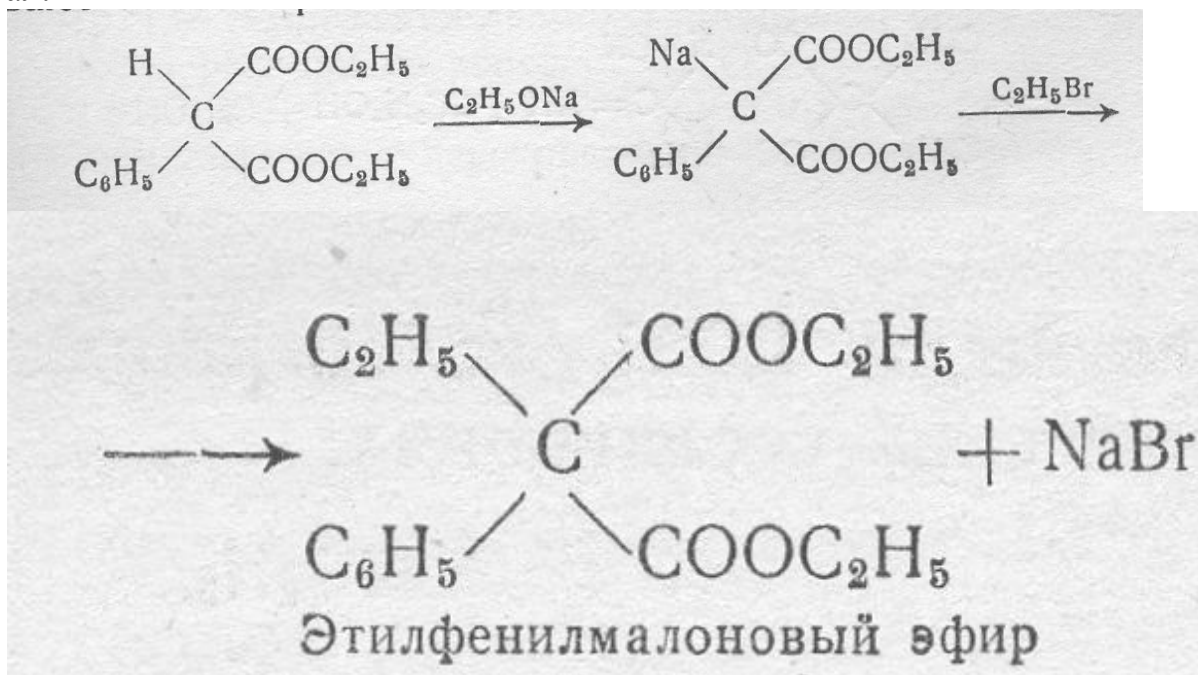


Получение фенилксалилацетата ведут в предварительно высушенном аппарате с мешалкой, куда загружают щавелевый и фенилуксусный эфиры и прибавляют раствор алкоголята натрия. Реакционная масса постепенно густеет и разогревается. После охлаждения она застывает в сплошную твердую массу и выдерживается 8 часов. Для разложения натриевое производное измельчают и вносят в футерованный аппарат, куда подают слабый (2—3%) раствор серной кислоты. Реакционная среда должна быть кислой. По окончании разложения реакционную массу передают на делительную воронку. После отстаивания нижний слой фенилксалилацетата передают в вакуум-перегонный аппарат с электрообогревом, а верхний водно-спиртовой слой идет на разгонку и укрепление. Фенилксалилацетат осторожно нагревают в вакуум-аппарате до 100° при остаточном давлении 50 мм ртутного столба, при этом отщепляется карбонильная группа в виде окиси углерода



и происходит сильное вспенивание реакционной массы. По окончании выделения газа повышают температуру и при остаточном давлении 10—12 мм начинают перегонку. Фенилмалоновый эфир перегоняют при температуре 150°. Это — жидкость с удельным весом 1,065 и температурой кипения 200°. Выход на данной стадии 70,2%.

4. Получение этилфенилмалонового эфира. Действием алкоголята натрия получают натриевое производное фенилмалонового эфира, а затем при помощи бромистого этила обменивают атом натрия на этильный радикал:

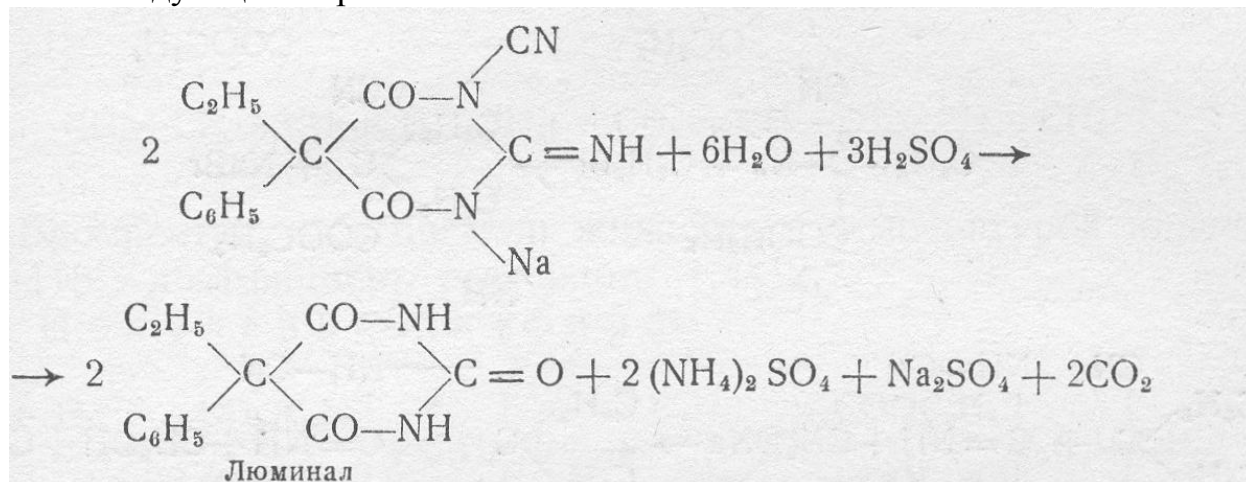


Выход на данной стадии 82,6%.

В сухой аппарат, снабженный рубашкой и якорной мешалкой, загружают раствор алкоголята, фенилмалоновый эфир и бромистый этил, включают обратный холодильник и кипятят до тех пор, пока проба на фенолфталеин не станет нейтральной. Затем холодильник переключают на прямой и отгоняют спирт с примесью бромистого этила. После отгонки ведут доэтилирование, добавляя примерно $\frac{1}{10}$ часть первоначального количества алкоголята и спирта с бромистым этилом. Доэтилирование вызвано тем, что одновременно протекает реакция между алкогольатом натрия и бромистым этилом.

После доэтилирования вторично отгоняют спирт с бромистым этилом (остаток спирта отгоняют под вакуумом) и в аппарат заливают воду для растворения выпавшего бромида натрия. Затем реакционную массу передают

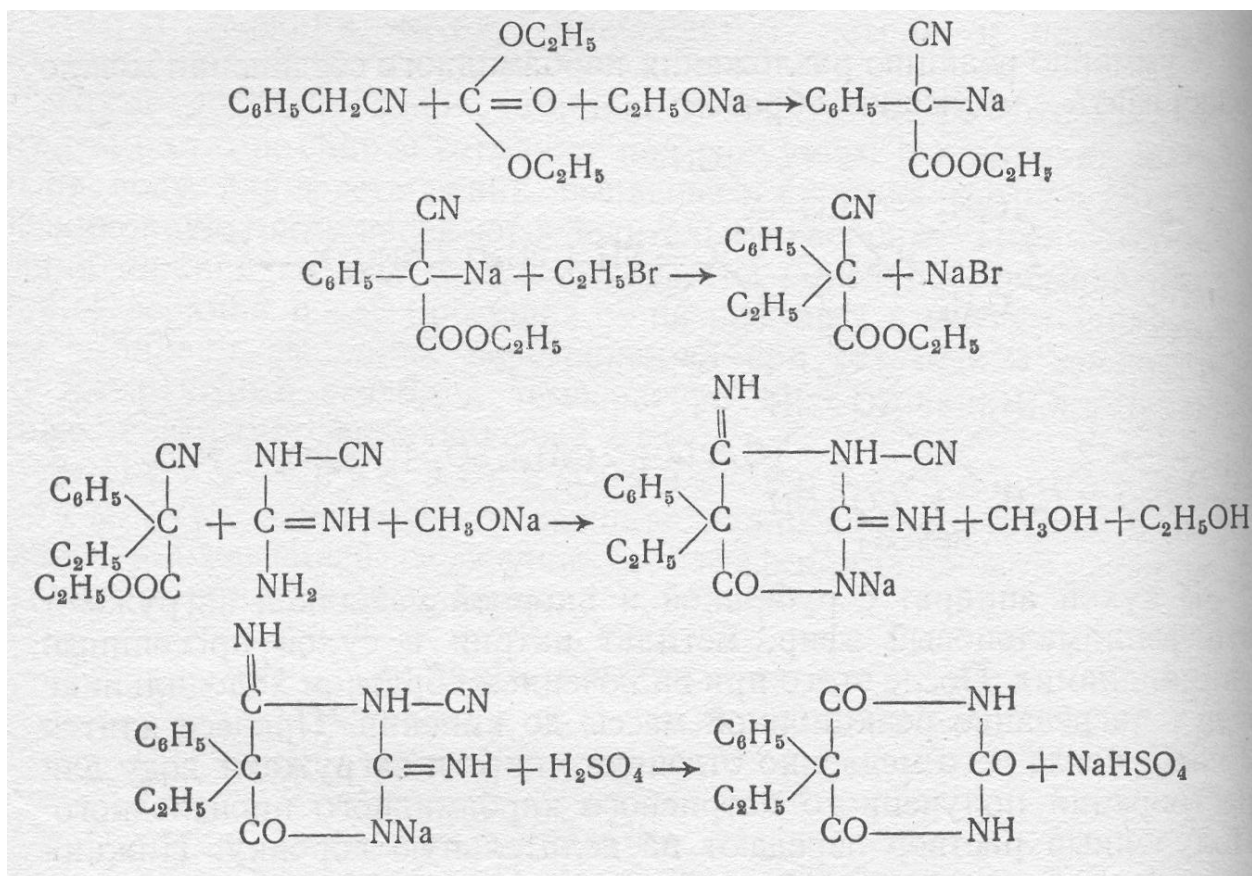
Суммарно реакцию разложения карбамидного соединения можно изобразить следующим образом:



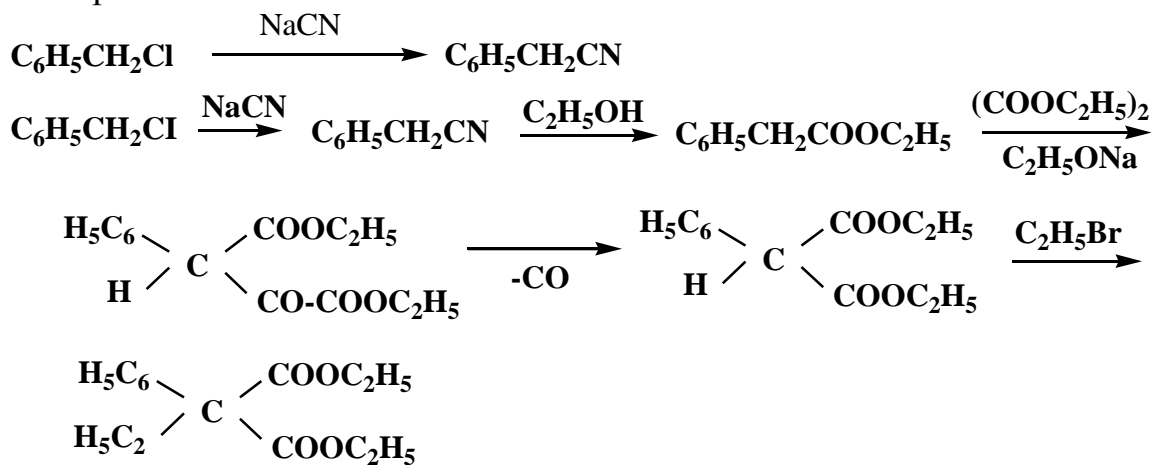
В сухой аппарат с рубашкой и якорной мешалкой загружают этилфенилмалоновый эфир, метилат натрия и сухой просеянный дициандиамид. После этого при включенном обратном холодильнике ведут нагревание реакционной массы до кипения. Процесс длится 3 часа, после чего медленно отгоняют спирт и загружают воду для растворения полученного натриевого карбамидного производного. Полученный раствор передают на делительную воронку. Нижний водный слой тщательно отделяют от верхнего маслянистого, содержащего побочные продукты, и передают на выделение технического люминала, которое производят 30% серной кислотой в освинцованном аппарате при медленном нагревании до 100°. Процесс сопровождается выделением двуокиси углерода; при неосторожном и быстром его проведении может произойти выброс реакционной массы. Во время нагревания холодильник работает как прямой; через него отгоняют водный метанол. По окончании операции охлажденную реакционную массу разбавляют водой и передают на вакуум-фильтр, где технический люминал промывают водой до исчезновения кислой реакции на конго.

6. Получение чистого люминала. Очистку технического люминала ведут перекристаллизацией из воды с применением осветляющего угля. Горячий раствор фильтруют через вакуум-фильтр закрытого типа в кристаллизатор. Выпавшие кристаллы отфиговывают, промывают до нейтральной реакции (отсутствие ионов SO_4^{2-}), сушат при 40°, просеивают в вытяжном шкафу и фасуют.

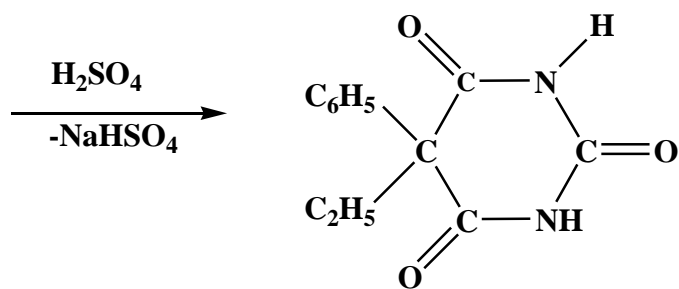
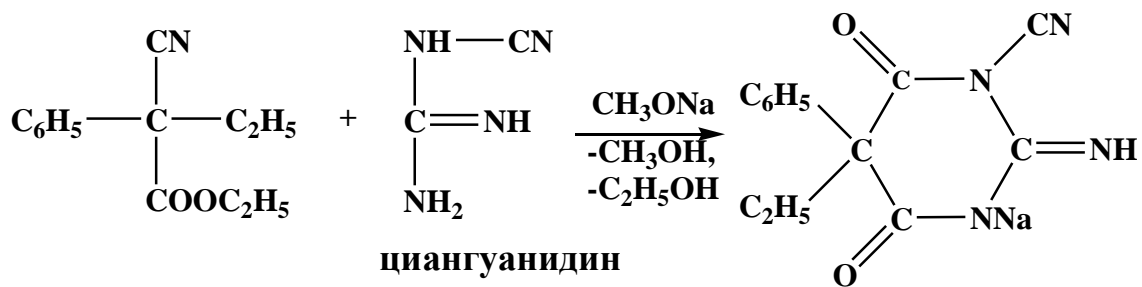
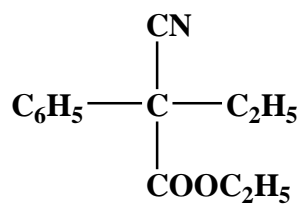
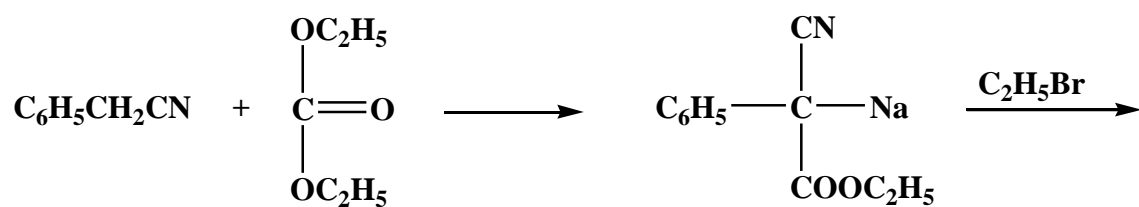
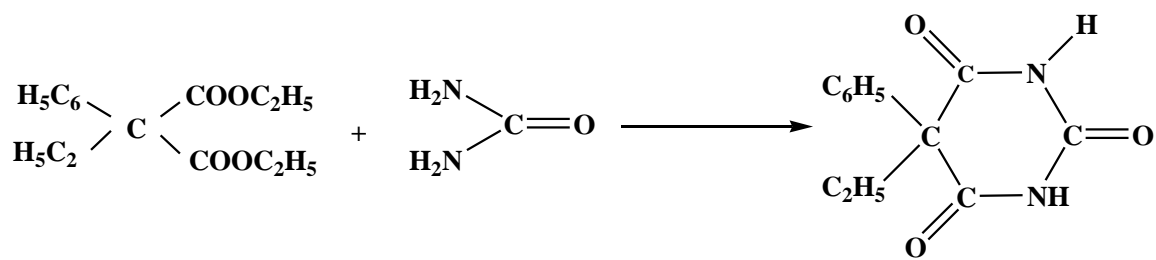
Недостатком обычного технического метода получения люминала является продолжительность и многостадийность его процесса. В зарубежной литературе описаны другие методы получения люминала. Приводим один из них, изучаемый в настоящее время нашей промышленностью. Для получения люминала по этому методу служат следующие основные полупродукты: цианистый бензил, диэтиловый эфир угольной кислоты и циангуанидин. Последовательность химических превращений производства люминала поэтому методу можно изобразить следующей схемой:



Для получения фенобарбитала в качестве исходного продукта берут бензилхлорид, затем бензилцианамид из которого синтезируют этиловый эфир фенилуксусной кислоты. Последний далее при взаимодействии с диэтилоксалатом в присутствии конденсирующего агента - этилата натрия, образует диэтиловый эфир оксалилфенилуксусной кислоты. При его нагревании происходит отщепление монооксида углерода и образование диэтилового эфира фенилэтилмалоновой кислоты. Диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты алкилируют бромистым этилом и конденсируют с мочевиной в присутствии конденсирующего агента - этилата натрия.



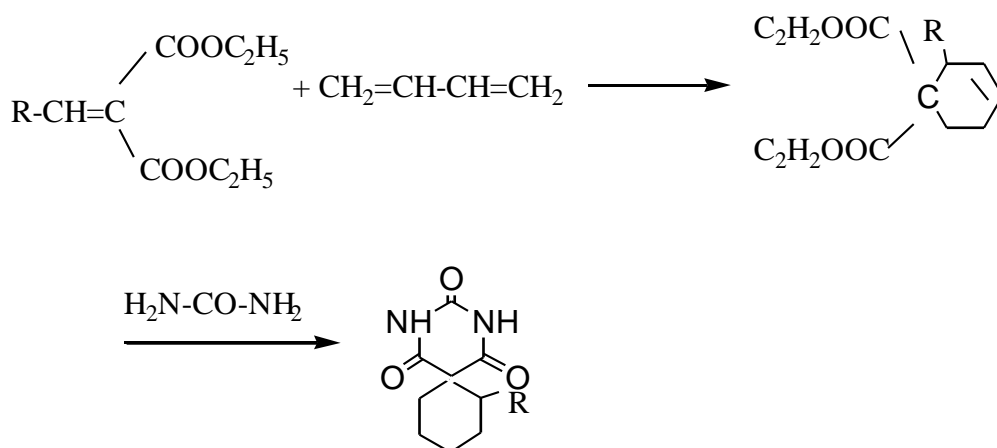
Последний затем конденсируют с мочевиной:



Следует отметить, что барбитураты лишены анальгезирующих свойств и поэтому они бесполезны при лечении бессонницы, вызванной болями. При таких обстоятельствах весьма популярным является комбинация барбитуратов с амидопирином.

Швейцарские ученые показали, что 5-спироциклопентановые производные барбитуровой кислоты являются весьма действенными снотворными средствами. Синтез их заключается в конденсации бутадиена с моноалкилиденмалоновым эфиром, приводящий к спиромалоновому эфиру. Последний может быть восстановлен по C=C и конденсирован с мочевиной:

Если R – н-пропил, то получается весьма активный продукт с высоким терапевтическим действием.



Соединения, у которых в положении 5 пиримидинового кольца один заместитель является алкильным с тремя атомами углерода, а другой –1-этоксигруппой, оказались высокоэффективными снотворными средствами. Такие соединения особенно подходят для внутривенного применения.