Проф. А. М. БЕРКЕНГЕЙМ
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ И ТЕХНИКИ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПРИ СОДЕЙСТВИИ:
ассистентов Т. Ф. ДАНКОВОЙ, Р. С. ЛИВШИЦ, С. И. ЛУРЬЕ, Н. Г. ЯРЦЕВОЙ и инженеров Г. В. КАГАН и А. Г. ЧЕБЫШЕВА

ДОПУЩЕН ГЛАВНЫМ УПРАВЛЕНИЕМ УЧЕБНЫМИ ЗАВЕДЕНИЯМИ НКТП СССР В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНИКА ДЛЯ ВТУЗОВ

НКТП
СССР

ОНТИ • ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА 1935

Книга представляет систематический курс химии и технологии синтетических лекарственных средств и состоит из трех разделов.

В первом разделе даются общие принципы действия лекарственных средств и систематическое изучение отдельных их групп с точки зрения теории действия и практических методов получения.

Второй раздел по своему содержанию является практическим руководством для лабораторных работ по синтезу важнейших лекарственных препаратов и органических полупродуктов, служащих для их приготовления.

В третьем разделе приведены описания технологии получения ряда препаратов, сопровождающиеся производственными данными и схемами.

Книга предназначена для учащихся специальных втузов и научных работников и ИТР химико-фармацевтической промышленности.

Редактор *М. Роберт-Нику.* Техредактор *П. В. Погудкин.*

Сдано в набор 15/II 1935 г. Подписано к печати 26/VI 1935 г.
Формат 62×94¹/₁₆. Изд. № 746. Бум. листов 20¹/₁₆. Тип. зн. в 1 бум. л. 106.848.
Уполном. Главлита № В-16692. Тираж 3000 экз. Учетно-авторских листов 53,75. Заказ № 216.

2-я типогр. ОНТИ имени Евгении Соколовой. Ленинград, просп. Красных Командиров, 29.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга является первой на русском языке по химии и технологии синтетических лекарственных средств, да и на иностранных языках такого рода книги стали появляться еще совсем недавно.

Книга состоит из трех разделов: в первом из них излагается теоретический курс химии синтетических органических медикаментов, представляющий собой тот курс, который автор в течение более 15 лет читал студентам Химико-фармацевтического факультета б. II МГУ, и в настоящее время читает студентам Московского института тонкой химической технологии.

В основу теоретического курса положена развиваемая автором электронная теория в применении к химии органических соединений. Почти 20-летний опыт использования этой теории при изложении труднейшей области химии, какой является химия лекарственных соединений, убедил автора в безусловной пользе введения этой теории в химический обиход. Автор убедился на тысячах своих учеников, что эта теория значительно облегчает студенту усвоение химии, помогая ему как в органической, так и в минеральной химии всегда отдавать себе отчет в причинной связи между явлениями, помогая ему не только понимать, почему должен происходить данный процесс и действительно происходит, но и научая его также предусматривать факты и их как бы предсказывать. Наконец, пользуясь электронной теорией, студент понимает значительно лучше связь химического строения лекарственного вещества с его действием и объясняет себе, так сказать, резоны этого действия. Для читателей, незнакомых с электронной теорией в применении к органической химии, автор счел нужным дать краткое изложение основ этой теории в отдельном введении, предшествующем изложению курса химии лекарственных соединений.

Второй раздел настоящей книги является руководством для практических занятий по синтезу лекарственных соединений. В этом разделе приведено описание методов получения 36 большей частью сложных фармацевтических соединений, осуществленных рядом студентов при практических занятиях в руководимой автором лаборатории. Для каждой промежуточной стадии даны те выхода, которых удалось достигнуть при лабораторном синтезе; методов, не осуществленных в лаборатории, почти не имеется вовсе. Приведена и главнейшая литература по синтезу каждого препарата.

Третий раздел книги представляет собой сборник технологи-

ческих методов производства ряда главнейших химико-фармацевтических соединений. Почти все описанные методы не только разработаны в лаборатории автора, но и сданы им в промышленность, а многие из них и фактически осуществлены на химико-фармацевтических заводах. Все эти методы разработаны применительно к тем конкретным условиям производства, какие имеются налицо в настоящее время в СССР как в отношении сырья, так и в отношении аппаратуры, а равным образом и в отношении использования побочных продуктов и отбросов данного производства. Эти методы выбраны как показательные с целью заинтересовать студента реальными возможностями, действительно имеющимися в настоящее время в советской промышленности; они имеют целью приучить будущего работника химико-фармацевтической промышленности практически рассуждать и технологически думать при постановке нового производства.

В работе по изложению второго раздела настоящей книги принял участие и оказал автору серьезную помощь ряд его бывших и настоящих сотрудников по кафедре, а именно: Н. Г. Ярцева, С. И. Лурье, Т. Ф. Данкова и Р. С. Лившиц; в составлении третьего раздела книги существенное содействие оказали автору инженеры Г. В. Каган и А. Г. Чебышев. Этим лицам автор выражает глубокую благодарность. Особенную признательность автор выражает доценту Московского института тонкой химической технологии М. Ц. Роберт-Нику, с большой тщательностью проредактировавшему всю книгу и давшему автору ряд ценных указаний, а также Н. Г. Ярцевой, оказавшей автору большую помощь во всем деле составления и издания настоящего труда.

Москва, июнь 1934 г.

Автор

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Предисловие 3
Сокращения названий журналов и книг 12
Введение 13
Основы электронной теории в химии органических соединений . . . . —
Образование молекул из разнородных атомов. Значение величины атомных радиусов. Образование молекул из однородных атомов. Молекулы органическнх соединений. Миогократные связи. Замкнутые циклы. Строение бензола. Диссоциация. Типы химических реакций

I. ХИМИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Общая часть 22

1. Исторический обзор . . . . . —
Введение. Древние и средние века. Растительные медикаменты. Выделение действующих начал. Значение химического строения и роль отдельных групп. Синтез лекарственных средств. Работы Эрлиха. Успехи последних лет

2. Развитие учения о сущности действия лекарственных средств 30
Связь между строением вещества и его действием. Значение фнзических факторов. Значение химических факторов. Взгляды Эрлиха. Вляяние физической и коллоидной химии. Адсорбция и селективное действие лекарственных средств. Новейшие воззрения

3. Значение отдельных групп, входящих в молекулу лекарственного вещества 36
Важность изучения влияния отдельных групп. Типы лекарственных средств. Различия в действии жирных и ароматических соединений. Влияние иакопления положительных зарядов. Направляющее действие отдельных групп. Строенне вещества и сила его действия

4. Изменения лекарственного вещества внутри организма 44
Цель изучения изменений лекарственных веществ в организме. Первые изменения принятого внутрь вещества. Условия, в которых протекают процессы в организме. Каталитические процессы. Окислительные процессы алифатических соединений. Окислительные процессы ароматических соединений. Восстановительные процессы. Ацетилирование, метилирование, деметилированне. Реакции конденсации

5. Общие методы изменения лекарственных средств с целью их улучшения 54
Принцип салола. Ацетилирование аминов. Алкилирование фенольиой группы. Алкилирование аминной группы. Сульфирование. Введение карбоксильной группы. Методы ослабления действия лекарственных средств. Усиление действия лекарственных средств

Специальная часть 60

1. Введение . . . . . —
Классификация. Порядок изучения отдельных групп лекарственных средств

Стр.

2. *Наркотические, гипнотические и седативные средства* 61
Общие понятия. Соп. Теория Мейера и Овертона. Сущность действия наркотических средств. Классификация снотворных средств. Влияние положительных зарядов. Группа углеводородов. Группа спиртов. Группа альдегидов и кетонов. Группа эфиров. Группа кислот и их производных. Группа уретанов, уреидов и пр. Группа сульфонала

3. *Методы получения общих анестетических, снотворных и седативных средств* 75
Эфир. Хлористый этил. Хлороформ. Хлоральгидрат. Гипнон. Неуронал. Адалии и бромурал. Уретаны. Веронал. Люминал. Сульфонал и аналогичные ему соединения

4. *Антипиретические, или жаропонижающие, средства* 86
Общие понятия о жаропонижающих средствах. История развития химии антипиретиков. Синтез фенацетина. Продукты гидрирования хинина и хинолина. Антипирин и пирамидон. Криогенины. Аспирин

5. *Методы получения главнейших жаропонижающих* 93
Метод получения фенацетина из фенола. Метод получения фенацетина из анилина. Метод получения фенацетина из хлорбензола. Метод получения антипирина. Метод получения пирамидона

6. *Местные анестетические средства* . . . . . .
Общее понятие об анестезии. Местная анестезия до применения кокаина. Кокаин. Строение кокаина. Синтез кокаина из лимонной кислоты. Изомеры кокаина. Синтетические вещества, заменяющие кокаин. Синтез эукаинов. Стоваин и алипин. Анестезин, ортоформ, новокаин и его гомологи. Местные анестетические из группы фенацетина и хинолина

7. *Методы получения местных анестетических средств* 11-
Полусинтез кокаина. Методы получения анестезина. Методы получения новокаина. Методы получения новортоформа. Метод получения перкаина

8. *Аналгетические средства* 121
Опий и морфий. Строение морфия. Значение его отдельных групп. Получение морфия из опия по методу Грегори. Метод Пацукова. Синтез производных морфия (кодеин, дионин, героин). Тебаин и эукодал. Папаверин. Пантопон и наркофин

9. *Возбуждающие и сердечные средства* 131
Сущность действия сердечных средств. Кофеин. Методы выделения естественного кофеина. Синтетические методы получения кофеина. Группа камфоры. Получение камфоры из скипидара. Гексетон. Группа стрихнина. Группа дигиталиса. Строфант. Адонидин. Конвалламарин. Кардиазол. Корамин

10. *Мочегонные и противоподагрические средства* 152
Сущность действия мочегонных средств. Характеристика мочегонных средств. Кофеин и теобромин. Теофиллин. Ртутные мочегонные средства. Противоподагрические средства. Методы получения пиперазина и лизидина. Атофан. Методы получения атофана

11. *Симпатомиметические средства* 161
Понятие о симпатической нервной системе. Адреналин. Синтетический адреналин. Влияние атомных группировок. Естественные вещества, заменяющие адреналин. Гидрастинин и котарнин. Синтетические вещества, заменяющие адреналин

12. *Слабительные средства* 173
Сущность действия слабительных средств и их классификация. Средства, действующие на весь кишечный канал. Средства, действующие на тонкие кишки. Сапонины. Слабительные, действующие на толстые кишки

13. *Антисептические средства* 178
Основные понятия. Хлор и его производные. Другие неорганические антисептики. Органические антисептики. Формалин и уротропин. Иодоформ и заменяющие его вещества. Бензойная кислота.

Стр.

11. *Антисептические средства из группы фенола и его гомологов* 189
Фенол. Крезолы и креолины. Тимол. Пирокатехин и гваякол. Эугенол. Нафтолы. Хинозол. Алициклические спирты. Галоидопроизводные фенолов. Сульфопроизводные фенолов. Созоиодол. Салициловая кислота, ее соли и эфиры. Параоксибензойная кислота и ее эфиры. Бензонафтол. Ихтиол и альбихтол

13. *Хемотерапевтические средства* 216
Общие понятия о хемотерапии. Мышьяковые соединения. Алифатические соединения мышьяка. Ароматические соединения мышьяка. Работы Эрлиха. Методы получения ароматических производных мышьяка. Метод Барта. Метод Окслена. Производные атоксила. Восстановление соединений мышьяка. Соединения типа $R-As'''=As'''-R$. Арсенофенилглицин. Сальварсан. Неосальварсан. Новые препараты сальварсана. Трипарсамид. Работы Фурно. Стоварсол. Строение вещества и его действие по Фурно. Электронные воззрения

16. *Хемотерапевтические средства, содержащие сурьму, висмут и ртуть* 237
Алифатические соединения сурьмы. Ароматические соединения сурьмы. Висмутовые препараты. Двойные соли висмута. Новейшие препараты и висмутотерапия. Неорганические ртутные препараты. Органические соединения ртути и их классификация. Характерные превращения ртутных соединений. Важнейшие ртутные препараты. Азуролы. Салирган и меркурозал. Соединения типа $R-Hg-R$

17. *Хемотерапевтические средства из группы органических красителей, группы хинолина, акридина и др.* . . . . . .
Хемотерапевтические средства из группы красителей. Трипанрот. Трипанблау и афридолвиолет. Теория красителей. Германин. Хемотерапевтические средства из группы хинолина. Хинин. Производство хинина. Производные хинина. Вопрос о синтезе хинина. Препараты, заменяющие хинин. Плазмохин. Выводы Фурно. Выводы на основе электронной теории. Эметин. Лоретин и иатрен. Строение антиплазмодийных и антиамёбных соединений. Моргенротовские основания. Производные акридина: трипафлавин, септакрол. Риванол. Атебрин

II. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ ПО СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. *Введение* 291
2. *Бромурал* 293
Стадии синтеза. Изовалериановая кислота. Бромангидрид-α-бромизовалериановой кислоты. Хлорангидрид-α-бром-изовалериановой кислоты. Уреид-α-бром-изовалериановой кислоты (бромурал)
3. *Адалин* 299
Стадии синтеза. Малоновой эфир. Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты. Диэтилмалоновая кислота. Диэтилуксусная кислота. Бромангидрид или хлорангидрид диэтилуксусной кислоты. Бромангидрид или хлораигидрид бромдиэтилуксусной кислсты. Бромдиэтилацетилмочевина (адалин) Вспомогательные продукты. Бромистый этил. Иодистый этил
4. *Веронал* 309
Синтез вероиала
5. *Люминал* 310
Стадии синтеза. Хлористый бензил. Цианистый бензил. Фенилуксусная кислота. Метиловый эфнр фенилуксусной кислоты. Диметиловый эфир щавелевой кислоты. Натриевое производное фенилуксусного и щавелевого эфиров. Фенилоксалилацетат. Фенилмалонат. Фенилэтилмалонат. Фенилэтилбарбитуровая кислота (люминал)
6. *Антифебрин* 319
Синтез антифебрина

Стр.

7. Фенацетин 319
Стадии синтеза из фенола. Паранитрофенол. Этиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты. Паранитрофенетол. Парафенетидин. Параэтоксиацетанилид (фенацетин)
Стадии синтеза из хлорбензола. Паранитрохлорбензол. Паранитрофенетол
8. Антипирин 328
Стадии синтеза. Фенилгидразин. Ацетоуксусный эфир. Фенилметилпиразолон. Метиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты. Фенилдиметилпиразолон (антипирин)
9. Пирамидон 336
Стадии синтеза. Нитрозоантипирин. Аминоантипирин. Диметиламиноантипирин (пирамидон)
10. Аспирин 339
Синтез аспирина
11. Атофан 341
Стадии синтеза. Пировиноградная кислота. Фенилцинхониновая кислота (атофан)
12. Уротропин-атофан 343
Стадии синтеза. Уротропин. Уротропин-атофан
13. Пиперазин 344
Стадии синтеза. Дибромэтилен. Дифенилпиперазин. Динитрозодифенилпиперазин. Солянокислый пиперазин. Основание пиперазина
14. Анестезин 349
Стадии синтеза из паратолуидина. Параацетотолуидин. Параацетоаминобензойная кислота. Этиловый эфир парааминобензойной кислоты (анестезин)
Стадии синтеза из паранитротолуола. Паранитробензойная кислота. Этиловый эфир паранитробензойной кислоты. Анестезин
15. Новокаин 355
Стадии синтеза из аминобензойной кислоты. Диэтиланилин. Диэтиламин. Диэтиламиноэтанол. Солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин)
Стадии синтеза из нитротолуола. Паранитробензойная кислота. Хлорангидрид паранитробензойной кислоты. Паранитробензоилдиэтиламиноэтанол. Новокаин
16. Новортоформ 365
Стадии синтеза. Метиловый эфир параоксибензойной кислоты. Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты. Метиловый эфир метааминопараоксибензойной кислоты (новортоформ)
17. Тирамин 37
Стадии синтеза. β-Фенилэтиламин. β-Бензоилфенилэтиламин. β-Паранитробензоилфенилэтиламин. β-Парааминобензоилфенилэтиламин. β-Параоксибензоилфенилэтиламин. β-Параоксифенилэтиламин (тирамин)
18. Стиптицин 375
Стадии синтеза. Котарнин. Солянокислый котарнин (стиптицин)
19. Солянокислый морфий 378
Стадии получения. Экстракция опия: получение опийной настойки. Выделение техиического осиования морфия. Очистка основания морфия. Получение хлоргидрата морфия
Методы анализа. Метод Дитриха. Метод определения морфина в опии Э. Ф. Штубера и В. Клячкиной
20. Дионин 387
Стадии синтеза. Этилморфин. Солянокислый этилморфин (дионин)
21. Героин 391
Стадии синтеза. Диацетилморфин. Солянокислый диацетилморфин (героин).
22. Солянокислый папаверин 395
Стадии получения. Выделение технического папаверина из опийной настойки. Очистка техиического папаверина. Получение солянокислого папаверина

23. *Пирокатехин* 398
Стадии синтеза. Ортохлорфеиол. Ортодиоксибеизол (пирокатехин)
24. *Гваякол* 402
Стадии синтеза из пирокатехина. Натриевая соль монометилсульфата. Ортометоксифенол (гваякол).
Стадии синтеза из ортоанизидина. Нитрофенол. Ортонитроанизол. Ортоанизидин. Гваякол.
25. *Тиокол* 408
Стадии синтеза. Сульфогваяколы. Калиевая соль мета- и парасульфогваякола (тиокол)
26. *Эугенол* 412
Стадии синтеза. Аллиловый спирт. Бромистый аллил. Гваяколкарбоновая кислота. Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты. Метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты. Оксиаллилгваяколкарбоповая кислота. Аллилгваякол (эугенол).
27. *Салол* 419
Синтез салола
28. *Саиодин* 421
Стадии синтеза. Эруковая кислота. Моноиодбегеновая кислота. Кальциевая соль моноиодбегеновой кислоты. Саиодин. Регенерирование иода
29. *Неосальварсан* 425
Стадии синтеза. Параоксифениларсиновая кислота. Метанитропараоксифениларсиновая кислота. 3,3-Диамино-4,4-диоксиарсенобензол (сальварсан). Неосальварсан
30. *Ксероформ* 430
Стадии синтеза. Трибромфенол. Висмутовая соль 2, 4, 6-трибромфенола (ксероформ)
31. *Новиформ* 432
Стадии синтеза. Тетрабромпирокатехин. Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ)
32. *Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин и диэтиламиноэтил-6-метокси-8-аминохинолин* 435
Стадии синтеза. Паранитроанизол. Параанизидии. Параацетоанизидин. Нитрофенацетин. Нитрофенетидин. 6-этокси (метокси)-8-нитрохинолин. 6-этокси-8-аминохинолин. Диэтиламиноэтанол. Хлоргидрат диэтиламиноэтилхлорида. Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин
33. *Хинозол* 443
Стадии синтеза. Ортонитрофенол. Ортоаминофенол. Ортооксихинолин. Ортооксихинолинсульфат (хинозол)
34. *Иатрен* . . . . . .
Стадии синтеза. Сульфоортооксихинолин. 7-иод-6-сульфоортооксихинолин (лоретин). Иатреи.
35. *Истицин* 450
Стадии синтеза. Натриевая соль 1-8-дисульфоантрахинона. 1-8-диоксиантрахинон (истицин). Разделение смеси диоксиантрахинонов
36. *Сигнолин* 452
Синтез сигнолина

III. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА ВАЖНЕЙШИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. *Введение* 454
2. *Производство бромурала* 455
Получение изовалериановой кислоты окислением перманганатом. Получение изовалериановой кислоты окислением хромпиком. Получение бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты. Конденсация бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты с мочевиной (получение бромурала)
3. *Производство веронала* 467
Получение малоната натрия. Получение диэтилового эфира малоновой кислоты. Получение иодистого этила. Обработка металлического

Стр.

цинка. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты: первый метод, второй метод. Получение технического веронала. Очистка веронала. Получение абсолютного спирта. Переработка отходов

4. Производство люминала 490

Получение цианистого бензила. Получение фенилуксусного эфира. Получение диэтилового эфира щавелевой кислоты. Получение фенилмалонового эфира. Получение фенилэтилмалонового эфира. Получение фенилэтилбарбитуровой кислоты (люминала). Дополнение — получение алкоголята

5. Производство фенацетина 504

Производство фенацетина из фенола

Нитрование фенола. Выделение паранитрофенола. Получение этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты. Этилирование нитрофенола этиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты. Восстановление паранитрофенетола сернистым натрием. Восстановление паранитрофенетола чугунными стружками. Получение ацетофенетидина (фенацетина).

Производство фенацетина из хлорбензола

Получение паранитрофенетола из паранитрохлорбензола

6. Производство антипирина 22

Диазотирование анилина. Получение солянокислого фенилгидразина. Получение фенилгидразина-основания. Очистка продажного уксусного эфира. Подготовка металлического натрия. Получение ацетоуксусного эфира. Получение фенилметилпиразолона. Получение метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты. Метилирование фенилметилпиразолона метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты. Метилирование фенилметилпиразолона бромистым метилом

7 Производство пирамидона 512

Получение нитрозоантипирина. Восстановление нитрозоантипирина цинковой пылью с бисульфитом натрия. Извлечение аминоантипирина из бензольного маточника. Восстановление нитрозоантипирина сероводородом. Получение диметиламиноантипирина (пирамидона)

8. Производство атофана 556

Получение бензальдегида. Получение пировиноградной кислоты. Получение фенилхинолинкарбоновой кислоты (атофана)

9. Производство анестезина 561

Получение параацетотолуидина. Получение параацетоаминобензойной кислоты. Получение этилового эфира парааминобензойной кислоты (анестезина)

10. Производство новокаина 564

Получение диэтиланилина. Получение диэтиламина. Получение диэтиламиноэтанола. Получение сернокислой соли парааминобензойной кислоты. Получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаина).

11. Производство сальварсана и неосальварсана 574

Диазотирование параамидофенола. Арсенирование диазо-производного. Получение технической натриевой соли оксифениларсиновой кислоты. Получение чистой натриевой соли оксифениларсиновой кислоты. Получение оксифениларсиновой кислоты. Получение нитрооксифениларсиновой кислоты. Получение средней натриевой соли нитрооксифениларсиновой кислоты. Получение диоксидиаминоарсенобензола. Получение хлоргидрата диоксидиаминоарсенобензола (сальварсан, „606“). Копуляция сальварсана с ронгалитом (неокислота). Получение натриевой соли неокислоты (неосальварсан, „914“)

12. Производство гваякола 591

Получение гваякола из ортохлорфенола

Хлорирование фенола. Омыление ортодихлорбензола. Получение пирокатехина. Получение натриевой соли монометилового эфира

Стр.

серной кислоты. Получение монометилового эфира пирокатехина (гваякола)
Получение гваякола из ортодихлорбензола
Сульфирование ортодихлорбензола. Омыление ортодихлорбензолсульфокислоты. Нейтрализация и отделение сульфатов. Отщепление сульфогруппы. Экстракция и очистка пирокатехина
Получение гваякола из ортонитрофенола
Получение ортонитроанизола. Получение ортоанизидина. Диазотирование ортоанизидина. Разложение диазо-соединения. Выделение технического гваякола. Очистка гваякола. Использование отходов медного купороса
Получение гваякола из ортохлорнитробензола
Метилирование ортохлорнитробензола

13. Производство углекислого гваякола (дуотала) 627
14. Производство гваяколсульфокислого калия (тиокола) 629

Предметный указатель 633
Указатель авторов 638
Указатель патентов 642

СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЖУРНАЛОВ И КНИГ

Ann.	— Liebigs Annalen der Chemie
Ann. Inst. Pasteur	— Annales de l'Institut Pasteur
Arch. exp. Path. u. Pharmak.	— Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Arch klin. Med.	— Deutsches Archiv für klinische Medizin
Arch Sch. u. Tr. Hyg.	— Archiv für Schiff und Tropen Hygiene, Pathologie und Terapie
Arch. Heilk.	— Archiv für Heilkunde
Arch. Pharm.	— Archiv der Pharmazie
B.	— Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft
Berl. klin. Wochensch.	— Berliner klinische Wochenschrift
Bull. Soc. Chim.	— Bulletin de la Société chimique de France
C.	— Chemisches Zentralblatt
C. R.	— Comptes rendus hebdomadaires des sèances de l'Academie des sciences. Paris.
C. R. Soc. Biol.	— Comptes rendus hebdomadaires des sèances de la Société de biologie.
Coll. trav. chim. Tchekoslovaques	— Collection des travaux chimiques Tchekoslovaques.
Fr.	— Friedlaender. Fortschritte der Teerfarbenfabrikation.
H. S.	— Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologishe Chemie
J. Am. Chem. Soc.	— Journal of the American chemical Society
J. Biol. Chem.	— Journal of biological Chemistry.
J. Chem. Soc.	— Journal of the chemical Society.
J. Soc. Chem. Ind.	— Journal of the Society of chemical Industrie
J. pr. Chem.	— Jonrnal für praktische Chemie
Jahr. Chem.	— Jahresberichte für Chemie
Ind. and eng. Ch.	— Industrial and engineering Chemistry
Med. Times a. Gazette	— Medical Times and Gazette.
Monatsh.	— Monatshefte für Chemie
Proc. Roy. Soc.	— Proceedings of the Royal society of London
Trans. Roy Soc. Edinb.	— Transactions of the Royal society Edinburgh.
Ullmann Enz.	— Ullmann Enzyklopädie der technischen Chemie
Zschr. ang. Chem.	— Zeitschrift für angewandte Chemie
Zschr. f. analyt. Chem.	— Zeitschrift für analytische Chemie
Zschr. klin. Med.	— Zeitschrift für klinische Medizin.
Док. Ак. наук	— Доклады Академии наук
Ж.	— Журнал Русского физико-химического общества
Ж. прикл. хим.	— Журнал прикладной химии
Ж. Хим.-фарм. инст.	— Журнал Научного химико-фармацевтического института, Москва.
Изв. Ак. наук	— Известия Академии наук
Труды 2 МГУ	— Труды второго Московского университета.

ВВЕДЕНИЕ

Основы электронной теории в химии органических соединений

Образование молекул из разнородных атомов

При взаимодействии двух электронейтральных атомов и образовании ими бинарной молекулы имеет место смещение одного или нескольких электронов с системы одного атома к системе другого; от менее устойчивой атомной системы электроны переходят к системе более устойчивой, причем более устойчивой следует считать ту атомную систему, которой присуще большее количество валентных электронов. Таким образом при взаимодействии атома натрия с атомом хлора электрон с атома Na переходит на атом Cl, ибо в системе атома Na имеется один валентный электрон, а в системе атома Cl их 7.

Если системы обоих реагирующих атомов резко отличаются одна от другой по своей устойчивости и имеет место прямой переход валентных электронов с образованием двух ионов: *положительного* из системы менее устойчивого атома и *отрицательного* из системы более устойчивого, то оба эти иона далее электростатически стягиваются между собою. В этом случае говорят о *гетерополярной* связи между обоими атомами.

Но если системы соединяющихся атомов не резко отличаются одна от другой по количеству валентных электронов и следовательно по своей устойчивости, то имеет место лишь перетяжка одного-, двух- или трехвалентных электронов с менее прочной атомной системы к более прочной (но не полный их переход от одного атома к другому), и в этом случае у с л о в н о говорят, что один атом по отношению к другому зарядился положительно, а другой отрицательно, хотя полного перехода валентных электронов от одного к другому и не произошло. Например: когда атом углерода соединяется с атомом хлора, электроны с атома углерода перетягиваются к атомам хлора и образуется молекула четыреххлористого углерода, формула которого изображается следующим образом: $C''''Cl_4'$. Аналогичное имеет место например при образовании молекулы перекиси марганца, которая изображается электронной формулой $Mn''''O_2''$.

В этих двух случаях полного перехода электронов с атомов C или Mn соответственно к атомам хлора или кислорода не происходит и поэтому связь между обоими соединяющимися атомами

считается *неполярной* в отличие от *полярной* или, точнее, *гетерополярной* в молекуле $Na^{\cdot}Cl'$.

Значение величины атомных радиусов

Важно отметить, что при суждении о большей или меньшей относительной прочности каждого из соединяющихся атомов кроме относительного количества валентных электронов, присущего атому, имеет значение и относительная величина их атомных радиусов или, если соединяются между собой уже два готовых иона, относительные размеры радиусов этих ионов. Если например соединяются атомы двух элементов, стоящих в одной вертикальной группе системы Менделеева, то валентный электрон отходит от того атома, радиус которого относительно больше к тому атому, радиус которого относительно меньше. Положение, что атомная система с меньшим радиусом прочнее, чем система с большим радиусом, касается тоже и отдельных ионов. Например при действии свободного хлора на ион $Sn^{\cdot\cdot}$ остающиеся в последнем два валентных электрона перетягиваются к двум атомам хлора. О размере радиуса атома или иона можно судить по таблицам соответствующих радиусов, которые уже установлены работами Гольдшмидта[1] (Goldschmidt), Паулинга[2] (Pauling) и др.

Все сказанное одинаково относится к атомам или ионам всех элементов периодической системы, в том числе и к атому углерода. Рассмотрим например случай взаимодействия атома углерода с атомами водорода. Так как в системе углерода имеются четыре валентных электрона, а в системах водорода лишь по одному, то электроны оттягиваются от атомов водорода к атомам углерода и поэтому мы теперь условимся изображать систему углеродного атома в молекуле метана через C'''', а атомов водорода через $H^{\cdot}$, т. е. в виде ионов (хотя полного перехода электронов и не происходило), а образующуюся молекулу в виде: $C''''H^{\cdot}_4$.

Как уже указано, при этом мы вовсе не разумеем, что электроны с водородов полностью переходят к системе атома углерода,— они лишь подходят ближе к последнему и удаляются от первого, причем все атомы поляризуются.

Образование молекул из однородных атомов

Если соединяются два совершенно одинаковых атома, например два атома водорода или два атома хлора и т. д., то ясно, что системы обоих атомов равноценны и следовательно, хотя электроны в обоих атомах и отходят от их нормального положения, но в одинаковой в обоих атомах степени; в этом случае полагают, что электроны с каждого атома, оттянувшись по направлению к другому, останавливаются посредине между обоими и таким образом связывают их между собой. Однако мы можем условиться изображать систему молекулы, например хлора, таким образом: $Cl'Cl^{\cdot}$ и именно на том основании, что если молекула хлора Cl_2 будет реагировать например с молекулой $K^{\cdot}(OH)'$, то произойдет разрыв молекулы Cl_2 на ионы Cl' и $Cl^{\cdot}$, причем каждый из образующихся ионов элек-

---

[1] V. M. Goldschmidt, B. **60**, 1263 (1927).
[2] L. Pauling, J. Am. Chem. Soc., **49**, 765 (1927).

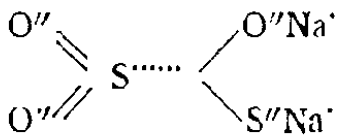
тростатически соединится с противоположно заряженным ионом молекулы $K^{\cdot}O''H^{\cdot}$:

$$Cl^{\cdot}Cl' + K^{\cdot}(OH)' \rightarrow K^{\cdot}Cl' + Cl^{\cdot}(OH)'.$$

Молекулы органических соединений

Переходя к молекулам органических соединений, мы должны указать, что конечно никакой принципиальной разницы между атомами углерода и атомами других элементов быть не может. Следовательно при образовании химического соединения между атомами углерода и атомами любого другого элемента имеет место, правда, не полный переход, но во всяком случае отход валентных электронов от атомов углерода или, наоборот, к атому углерода от атомной системы, с ним реагирующей. Таким образом метан, как мы уже указывали, должен быть изображен следующим образом: $C''''H_4^{\cdot}$, угольный ангидрид $C^{\cdot\cdot\cdot\cdot}O_2''$, четыреххлористый углерод $C^{\cdot\cdot\cdot\cdot}Cl_4'$ и т. д.

Но в отличие от других элементов в углероде, находящемся посредине первого ряда периодической системы, мы можем отметить особенно сильно выраженную способность его атома соединяться с другими атомами углерода. Мы подобное имеем и у некоторых других элементов, например у кремния, бора, в менее резкой форме у азота, серы. Так, в молекуле серноватистокислого натрия оба атома серы связаны между собой:



Рассмотрим, каким образом мы можем представить себе электронное строение например молекулы этана: $CH_3 — CH_3$. Конечно от каждого из атомов H перетягивается его электрон к тому атому углерода, к которому он примыкает, и следовательно мы условно можем эти атомы водорода считать ионами положительными, а по отношению к ним соответствующие атомы углерода — отрицательными. Но возникает вопрос, как представить себе связь обоих атомов углерода между собой?

Ясно, что ни от одного, ни от другого атома углерода соответствующие электроны перетянуться к соседнему атому не могут, и оба электрона останавливаются посредине между обоими атомами, как и в случаях $H^{\cdot}H'$ или $Cl^{\cdot}Cl'$. Однако молекулу этана можно условно изображать нижеследующей формулой:

$$H_3C'''' — C''''^{\cdot}H_3.$$

И в самом деле, если на молекулу этана мы подействуем молекулой хлора $Cl^{\cdot}Cl'$ и получим молекулу хлористого этила, то уже эту молекулу мы определенно можем изобразить следующим образом:

$$H^{\cdot}_3C'''' — C''''^{\cdot}H^{\cdot}_2Cl'.$$

Первый атом углерода по отношению ко второму будет отрицательным, а второй по отношению к первому — положительным

-оном. Не надо забывать, что в этом случае мы *условно* называем -оном заряженный или полярный атом.

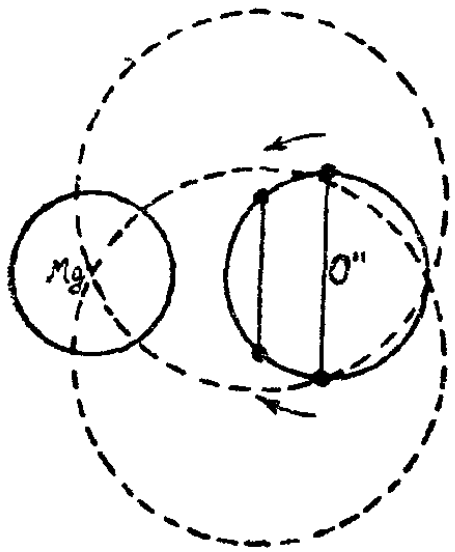
Молекулу уксусной кислоты CH_3COOH на этом же основании мы должны изобразить следующим образом:

$$C'''H_3 - C''''O''O''H',$$

что понятно без особого разъяснения.

Многократные связи

Особый интерес представляет собой вопрос о так называемых *двойных* и *тройных* связях в молекулах соединений как минеральных, так и органических, в особенности же в последних. Двойную связь и, естественно, тройную, следует себе представлять таким образом, что от системы одного атома оттянулись к системе другого два или три электрона. Можно понять свойства таких связей, если каждый атом или ион представлять себе в виде шара определенного радиуса. Когда с одного такого атомного шара два электрона перешли к другому, то они, взаимно отталкиваясь, должны разместиться на концах диаметра второго атома, так как они стремятся занять наиболее отдаленное положение один от другого. Так было бы, если бы мы могли предположить, что электроны с одного атома полностью переходят к другому атому. Но мы уже знаем, что имеет место только некоторое определенное смещение, а не полный переход электронов. В этом случае первый атом, с которого электроны отошли, еще тянет их к себе, следовательно к концам диаметра этого другого атомного шара электроны не переходят, а лишь как бы смещаются к концам определенной хорды его. На рисунке изображено как например мы можем себе представить молекулу $Mg''O''$.

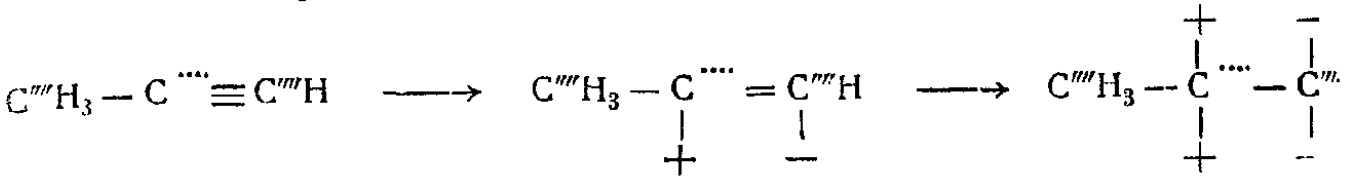


На этой хорде сблизившиеся электроны стремятся взаимно оттолкнуться, но оттолкнуться не могут и остаются в особом напряженном состоянии, это и есть так называемое *напряженное состояние* двойной связи („*Tension*" Ad. Bayer). Такое напряженное состояние приводит к сравнительно легкой способности двойной связи разрываться, т. е. как бы частично диссоциировать с образованием одной простой связи, свободного положительного заряда на одном атоме и свободного отрицательного на другом:

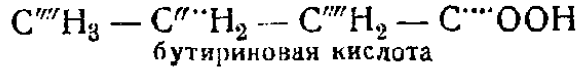
$$\begin{matrix} C'''H_3 \\ C'''H_3 \end{matrix}\!\!>\!C'''' = C'''H_2 \longrightarrow \begin{matrix} C'''H_3 \\ C'''H_3 \end{matrix}\!\!>\!C'''' \overset{+}{} - C'''H_2 \overset{-}{}$$

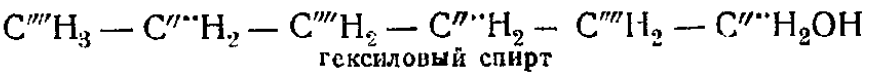
это делает понятной способность так называемых непредельных молекул к реакциям присоединения. Этим же напряженным состоянием электронов при двойной связи объясняется образование молекул окрашенных (так называемых *хромофорных*) групп красителей.

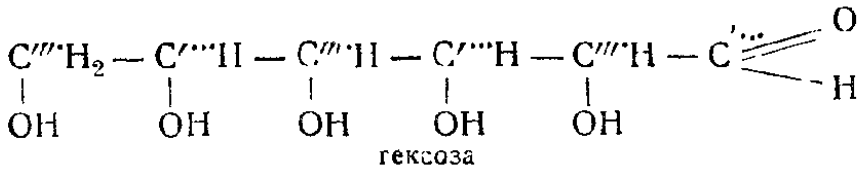
То же следует сказать и о тройной связи:



Когда между собою связывается цепь углеродных атомов, следует представлять себе чередование положительно заряженных углеродных ионов с отрицательно заряженными по отношению одного к другому:

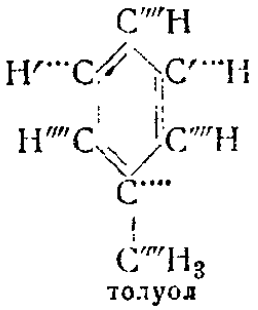


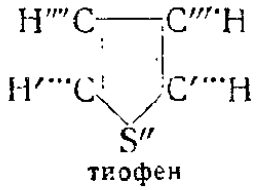




Замкнутые циклы. Строение бензола

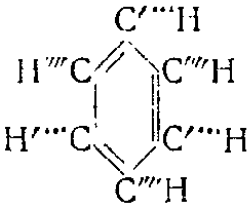
Особенно интересна способность органических молекул образовать вместо цепей замкнутые системы атомов в виде колец или циклов: бензольного, тиофенового, тетраметиленового, триметиленового и т. п. В этом случае, конечно, имеет место то же чередование противоположно заряженных углеродных атомов:





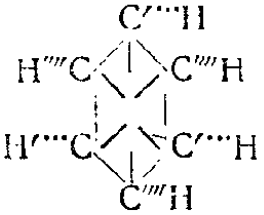


олекулу бензола надо представлять себе таким образом:



В этом случае мы только условно представляем себе чередование зарядов.

Может быть также речь о том, что между углеродными атомами бензола имеет место более тесное переплетение, как это изображается следующей формулой:



При этой формуле строения бензола (так называемой формуле Армстронга) более понятны отличия свойств молекулы бензола по сравнению со свойствами молекулы этилена: здесь мы имеем дело не с напряженным состоянием двойной связи, как в этилене, а с более устойчивым скелетом бензольного ядра, который характеризуется свойствами как-бы предельной молекулы.

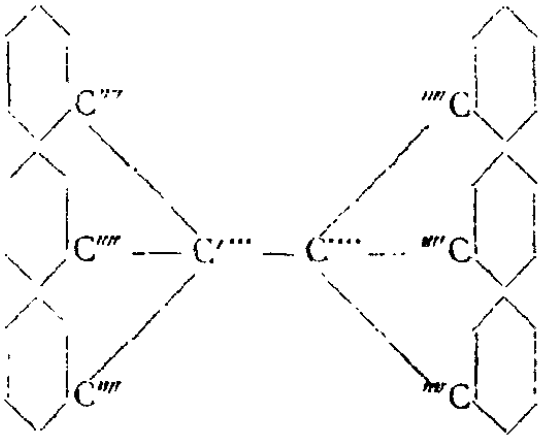
Диссоциация

Мы указали, как с точки зрения электронной теории следует представлять себе образование всякой, в том числе и органической, молекулы; это дает возможность понимать различные типы химических реакций, происходящих при взаимодействии атомов, образующих молекулу, и при взаимодействии двух готовых молекул. Прежде всего надо уяснить себе то положение, что взаимодействие между двумя молекулами немыслимо без предварительной полной или частичной диссоциации каждой из них, причем от молекул отрываются, диссоциируют либо отдельные ионы, либо группы или так называемые *радикалы*.

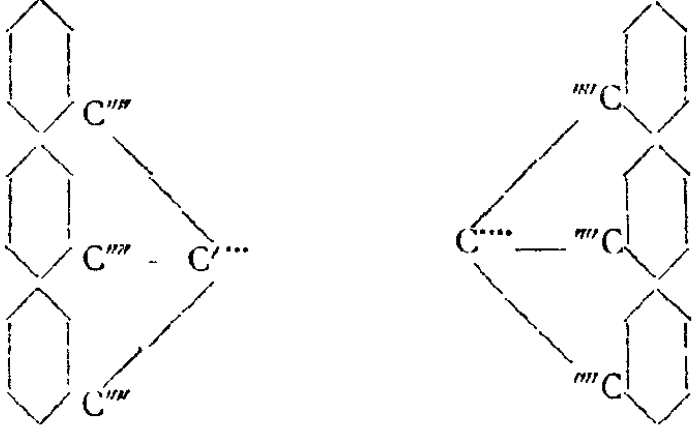
Такая диссоциация происходит как вследствие взаимного отталкивающего действия одноименных ионов, входящих в состав сложной молекулы, так и вследствие толчков или ударов со стороны молекул среды, в которой происходит взаимодействие. Например в молекуле уксусной кислоты $C'''H_3C''''OOH$ ион H' диссоциирует прежде всего вследствие отталкивающего действия на него положительного иона C'''', примыкающего к тому же иону O''. С другой стороны, эта диссоциация находится в зависимости от молекул воды, если имеется водный раствор уксусной кислоты. Удары молекул воды ведут к бо́льшим или меньшим отрывам, т. е. к большей или меньшей диссоциации ионов H' в водном растворе уксусной кислоты.

Легко понять, что в растворе трихлоруксусной кислоты $Cl'_3C''''C''''OOH$ диссоциация ионов водорода должна быть сильнее выражена, чем в растворе уксусной кислоты. В самом деле, в молекуле трихлоруксусной кислоты ион C''' отталкивает ион C'''', а этот последний вследствие этого более приближается к иону O'' и следовательно к связанному с ним иону H' и заставляет последний легче диссоциировать. И действительно, степень диссоциации трихлоруксусной кислоты весьма значительно превышает диссоциацию уксусной кислоты.

В молекуле гексафенилэтана



имеет место диссоциация обеих половин молекулы с образованием сложных ионов:



и это нам хорошо объясняет свойства этого соединения.

Нам понятно, что в молекуле метилового алкоголя $C'''H_3{}^{\cdot}O''H^{\cdot}$ легче может диссоциировать ион OH', а не ион $H^{\cdot}$ гидроксильной группы, в самом деле ион $C'''^{\cdot}$ отталкивает ион OH' больше, чем ион $H^{\cdot}$.

Итак, в большей или меньшей степени во всех органических молекулах тоже имеет место определенная диссоциация простых или более сложных ионов, как это происходит в минеральных молекулах. Конечно в молекулах органических соединений диссоциация слабее, чем в минеральных, уже потому, что ионы углерода, обладающие большим количеством положительных или отрицательных зарядов, связываются и между собой и с другими ионами, входящими в состав молекулы, крепче, чем это имеет место в неорганической молекуле, где ионы имеют соответственно меньшее количество зарядов. Но известную последовательность в степени диссоциации мы наблюдаем и в минеральных молекулах: ион $Na^{\cdot}$ в молекуле $Na^{\cdot}Cl'$ диссоциирует в большей степени, чем ион $Mg^{\cdot\cdot}$ в молекуле $Mg^{\cdot\cdot}Cl_2'$, и ион $Mg^{\cdot\cdot}$ больше, чем ион $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ в молекуле $Al^{\cdot\cdot\cdot}Cl_3'$; в молекуле $C^{\cdot\cdot\cdot\cdot}Cl_4'$ эта степень диссоциации выражена еще слабее, но обязательно имеет место.

Идею об обязательной диссоциации ионов как в минеральных, так и в органических молекулах мы можем усвоить при изучении процессов взаимодействия молекул между собой.

Типы химических реакций

При всяком химическом процессе мы должны различать два основных типа реакций: реакции *электростатические* и реакции *электродинамические*.

Первый тип реакций нам понятен из предыдущего. Как мы уже знаем, при взаимодействии двух различных молекул имеет место диссоциация с образованием двух сортов ионов. Далее происходит новая увязка ионов между собою, если только возможно образование из имеющихся ионов новых молекул, в которых эти ионы были бы более прочно увязаны, чем в исходных молекулах, т. е. если могут получиться типы молекул, менее диссоциированные. Это в одинаковой степени относится как к молекулам минеральных, так и органических соединений.

Пусть реагирует молекула уксусной кислоты с молекулой пятихлористого фосфора:

$$2C'''H_3C^{\cdot\cdot\cdot\cdot}OOH + P^{\cdot\cdot\cdot\cdot}Cl_5 \rightarrow 2C'''H_3C^{\cdot\cdot\cdot\cdot}\begin{matrix} O \\ \diagup\!\!\diagup \\ Cl \end{matrix} + P^{\cdot\cdot\cdot\cdot}OCl_3 + H_2O\,.$$

Здесь электростатический процесс происходит потому, что ион OH', который в молекуле уксусной кислоты был увязан с ионом $C^{\cdots}$, переходя к пятизарядному иону $P^{\cdots\cdot}$, увязывается с последним прочнее. Происходит электростатический процесс с выделением тепла, образуется система более прочная.

Но может происходить и иного типа электростатический процесс, а именно, когда из свободных ионов исходных молекул образуются новые *комплексные* ионы, в которых какой-либо многовалентный ион стягивается с ионами противоположного характера в количестве, превышающем число его собственных зарядов. Например ион $Pt^{\cdots\cdot}$ образует сложный ион $(Pt^{\cdots\cdot}Cl'_6)''$ или ион N''' образует комплексный ион $(N'''H'_4)'$. В этих случаях энергия электростатического притяжения противоположно заряженных ионов превышает энергию электростатического отталкивания одноименно заряженных, а образующийся комплекс имеет заряд, соответствующий избытку зарядов стянувшихся ионов.

При удалении растворителя комплексный ион стягивается с имеющимися в растворе противоположно заряженными ионами и образует нейтральную комплексную молекулу, например:

$$(Pt^{\cdots\cdot}Cl_6)'' + 2K' \longrightarrow K'_2Pt^{\cdots\cdot}Cl'_6$$
$$(N'''H'_4)' + Cl' \longrightarrow N'''H'_4Cl'.$$

Но при взаимодействии двух сортов молекул возможны и электродинамические процессы. В этом случае имеет место изменение самих зарядов ионов, составляющих исходные молекулы, происходит переход валентных электронов с одного, менее устойчивого, атома на другой, более устойчивый, что приводит к образованию свободных положительных и отрицательных ионов, которые затем электростатически стягиваются между собою, образуя либо так называемые полярные молекулы, либо сложную систему кристаллической решетки.

Например пусть реагируют между собой молекулы хлористого олова и хлорного железа:

$$Sn''Cl'_2 + 2Fe'''Cl'_3 \longrightarrow Sn^{\cdots\cdot}Cl'_4 + 2Fe''Cl'_2.$$

Ион Sn'', потеряв еще два присущих ему валентных электрона, образует ион $Sn^{\cdots\cdot}$, а оба иона Fe''' приобретают по одному электрону и дают два иона Fe''.

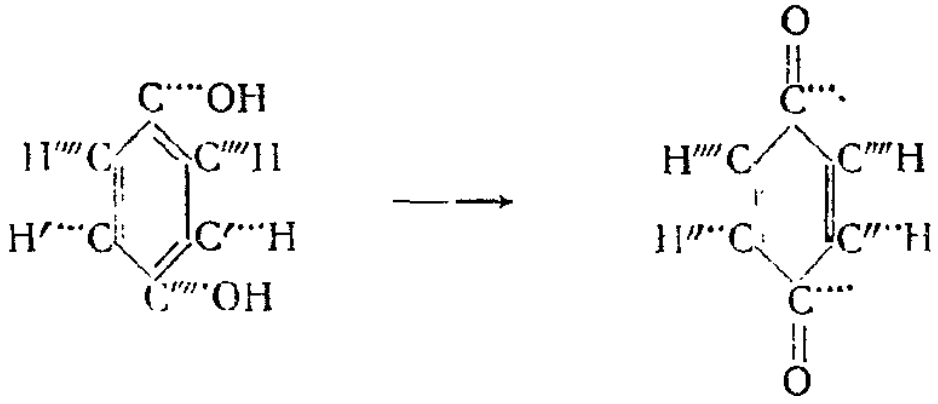
Совершенно то же самое мы имеем в случае взаимодействия например молекулы толуола $C_6H_5C''''H_3$ с молекулой перекиси марганца $Mn^{\cdots\cdot}O_2$:

$$C_6H_5C''''H_3 + Mn^{\cdots\cdot}O_2 \longrightarrow C_6H_5C'''\begin{matrix}\diagup\!\!\!\diagup O\\ \diagdown H\end{matrix} + Mn''O.$$

Процесс этот идет хорошо в присутствии серной кислоты, образующей с молекулой $Mn''O$ молекулу $Mn''SO_4$.

Другой пример: при действии окислителя на гидрохинон мы получаем молекулу хинона, при этом не только имеет место пере-

зарядка ионов, но и перегруппировка зарядов отдельных углерод
ных ионов в бензольном кольце:



I. ХИМИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1. Исторический обзор

Введение

Фармацевтическая химия представляет собой тот отдел прикладной химии, который занимается лекарственными веществами как минерального, так и органического происхождения.

Среди лекарственных средств (*Arzneimittel*) следует отличать прежде всего такие, которые являются действительно целебными средствами (*Heilmittel*), т. е. веществами, приносящими исцеления болезни. Такие вещества действуют непосредственно на причину болезни и устраняют ее. Примером их может служить хинин, действующий на плазмодий малярии, или сальварсан, убивающий спирохеты сифилиса и спириллы возвратного тифа. Подобные целебные вещества носят название *этиотропных* лекарственных средств.

Однако существует гораздо больше лекарственных средств, которые не устраняют причины заболевания, а только способствуют организму в его борьбе с болезнью. Эти так называемые *органотропные* вещества, как показывает само название, действуют на органы и отдельные ткани организма в определенном направлении, например вызывают подкрепляющий сон, понижают температуру тела или успокаивают боль и тем помогают организму самому одолеть причину, вызвавшую заболевание, или же задержать развитие болезни. К этой группе относятся такие лекарственные средства, как антипирин, фенацетин, морфий и др.

Древние и средние века

Хотя к различным лекарственным средствам человек стал прибегать с древнейших времен, но в ряды науки фармацевтическая химия встала немного более столетия тому назад. Первоначальное употребление различных трав в качестве лечебных средств повидимому носило почти инстинктивный характер, подобно тому как животные инстинктивно выбирают различные травы, чтобы очистить желудок или чтобы получить нужные организму витамины. Случайно подмеченное действие различных растений на животных могло быть причиной, заставившей и человека прибегать к использованию этих растений для целей лечения. Отсюда понятно, почему первыми как бы терапевтами человечества были пастухи. Их постоянные наблюдения над животными дали известный опыт, который в дальнейшем передавался из поколения в поколение. Но зачастую люди не находили лекарства от мучивших их недугов.

Отчаявшись они искали божественной помощи и в исцелении стали видеть проявление высшей силы. Этим, может быть, объясняется, почему в древности приписывали лекарственным средствам сверхестественное происхождение, и становится понятным, почему врачебное искусство сосредоточивалось в руках жрецов, как это было в древнем Египте или Греции.

В римскую эпоху сильное влияние на развитие врачебного искусства оказал Гален (Galen) (131—200 н. э.). В своих сочинениях он собрал все знания предшественников, согласовал их и подметил в них определенные закономерности. Проповедуя необходимость наблюдений и опыта, он все же базировался исключительно на принципах философии и на одних гипотезах построил целую систему, которая долгое время господствовала в медицинских науках. Его произведения высоко ценились и в дальнейшую эпоху средних веков. Из них был составлен как бы врачебный кодекс, который никто не смел оспаривать. Галеном описано такое большое число лекарственных средств, что и поныне врачебные средства, получаемые путем настаивания, вываривания, вытяжки, перегонки и т. п. из естественных продуктов растительного и животного происхождения, носят название *галеновых* препаратов.

В средние века слепо придерживались учения Галена и употребляли исключительно галеновые лекарственные средства. Но в эпоху возрождения авторитет Галена стал падать, чему не мало содействовало развитие алхими, так как алхимики, искавшие философский камень и жизненный элексир — панацею от всех болезней, считали, что алхимия представляет собой не только искусство делать золото, но и искусство врачевать болезни.

Особым нападкам учение Галена подвергалось со стороны Парацельса (1493—1541), впервые введшего в медицину химию. „Цель химии — писал он — состоит не в приготовлении золота, а приготовлении целебных средств". Парацельс сам составлял с большой тщательностью лекарственные средства, извлеченные из растений, и первый ввел в употребление минеральные препараты, содержащие железо, серу, ртуть, свинец, медь, сурьму и мышьяк. Он был наиболее ярким представителем *иатрохимического* периода, когда считалось, что главная задача химика состоит в том, чтобы открывать лекарства, приготовлять и исследовать их целебное действие. Этот период характеризуется взаимодействием химии и медицины, что и накладывает на него своеобразный отпечаток, отличающий его от последующих эпох. Приверженцы Парацельса образовали алхимико-медицинскую школу, выработавшую множество и ныне еще употребляемых медикаментов.

Расширению запаса лекарственных средств немало способствовали венецианцы, познакомившие Западную Европу еще в XVI в. с ост-индскими лекарствами. Главным же образом обогащению этого запаса содействовало открытие Америки. С этого времени в Европу стало привозиться большое количество разнообразных лечебных средств, как то: пилокарпин, подофиллин и др.

Растительные медикаменты. Выделение действующих начал

Настоящая химия лекарственных средств начала развиваться в первой половине XIX в., когда прочно утвердились основы естествознания и химия настолько продвинулась вперед, что явилась возможность изучать свойства отдельных лекарственных веществ. Растительные медикаменты и экстракты стали исследоваться химиками с целью выделения из них действующих начал. Эти исследования привели к открытию важнейших алкалоидов. В 1802 г. Дерозн (Derosne) выделил из экстракта опия действующее начало в виде кристаллической соли, а в 1804 г. Сегэн (Seguin) повидимому получил кристаллический морфий, но он не придал важного значения своему открытию и только дальнейшее исследование опия Сертюрнером (Sertürner) привело последнего к выделению наркотина и морфия. Сертюрнер показал, что эти вещества обладают основным характером и в опии находятся в виде солей меконовой кислоты.

В период 1817—1835 гг. французскими и немецкими химиками получены и другие алкалоиды из ряда растительных экстрактов, например эметин из ипекакуаны, пикротоксин из семян куколевана и пр.

Но особенно важное значение имели работы Пеллетье (Pelletier) и Кавенту (Caventou). В 1820 г. эти ученые выделили из хинной корки хинин, имеющий и в настоящее время громадное значение. Важность этого открытия была учтена современниками: Пелетье и Кавенту поставлен памятник на одной из площадей Парижа.

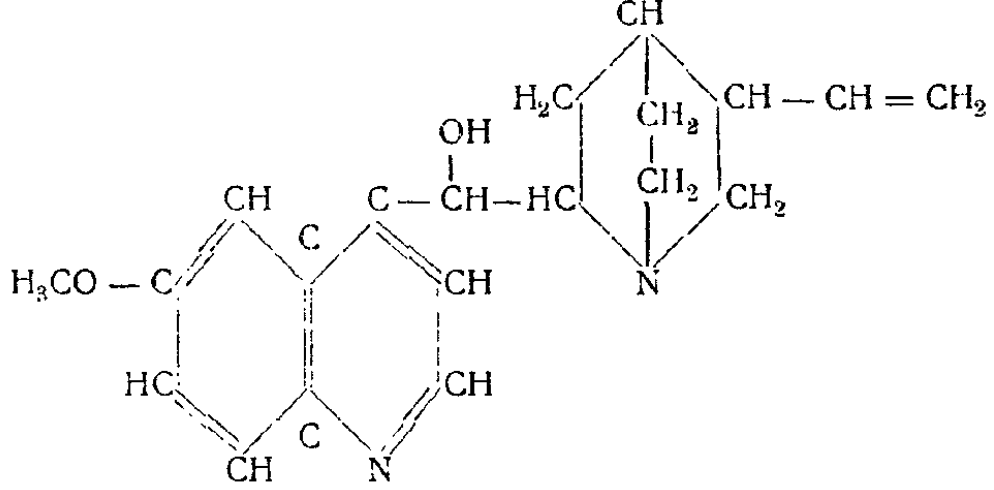
Среди алкалоидов, выделенных этими химиками, мы находим: стрихнин, бруцин, цинхонин, вератрин, курарин и много других.

Уже первые чистые алкалоиды показали, что лечебное действие чаще всего присуще индивидуальным телам, а не комбинациям их, каковыми являются экстракты, настойки и различные естественные лекарственные вещества. Оказалось, что экстракт опия содержит более 20 различных алкалоидов, а хинная корка—более 10; другие употребляющиеся в медицине продукты также оказались смесями многих химических соединений и процент действующего начала в них оказался колеблющемся в больших пределах. Так в зависимости от сорта опия в нем содержится от 4 до 20% морфия. Естественно что, давая больному опий, врач не мог знать количества вводимого в организм действующего начала. Извлечение чистых индивидуальных продуктов дало возможность правильно дозировать лекарственные средства.

Значение химического строения и роль отдельных групп

Дальнейшим этапом было изучение химического строения молекул отдельных представителей и исследование вопроса о том, какую роль играют отдельные группы, входящие в состав молекулы. На примерах хинина и кокаина мы можем проследить путь, по которому шли химики в этих исследованиях.

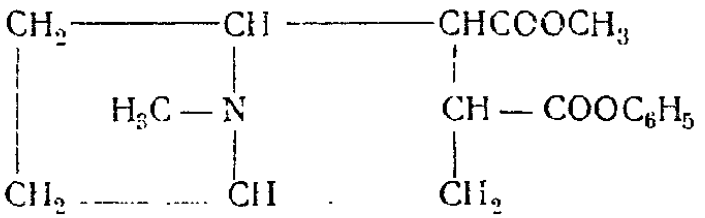
Изучая действие кислот, щелочей и других реагентов на хинин, удалось показать, что в его молекулу входит метоксилированное ядро хинолина и двойное пиперидиновое ядро:



Дальнейшее изучение самого хинолина показало, что и он подобно хинину действует жаропонижающе.

Наличие в хинине эфирной метоксильной группы весьма важно, но метоксил может быть заменен этоксилом или другой аналогичной группой. Наличие же боковой этиленовой цепи в двойном пиперидиновом кольце, в так называемой *лойпоновой* части хинина, необходимо, так как при удалении этой части молекулы действие хинина пропадает. Если же этиленовую группу подвергнуть гидрированию, то действие хинина значительно усиливается.

При изучении сложных молекул алкалоидов перед химиками встал вопрос: должна ли молекула лекарственного вещества быть такой сложной, какой она в действительности является в природных лекарственных веществах, для того чтобы наилучшим образом действовать на организм в определенном направлении. Ведь растение вырабатывает то или иное вещество конечно не для лечебных целей человека. Это вещество обычно представляет собой или необходимый растению продукт или отброс его жизнедеятельности. То же конечно следует сказать и о лекарственных веществах животного происхождения. Явилась мысль, что может быть только часть молекулы, определенные ее группы необходимы, остальные же не имеют значения и являются лишним баластом. Выяснилась необходимость разбираться, какие группы входят в состав данной молекулы и каково их значение. Так, изучение строения сложной молекулы кокаина:



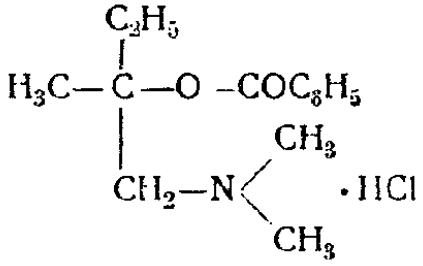
показало, что бензоильная группа в ней полезна, группа NCH_3 необходима, карбоксильная же бесполезна. Позднее в природе был найден особый вид кокаина, совсем не имеющий этой группы, и тем не менее действие его идентично действию обычного кокаина.

Синтез лекарственных средств

Одновременно с изучением химического строения лекарственных средств стали делаться попытки синтеза препаратов, идентичных природным веществам. Как увидим далее, для многих препаратов эта задача уже разрешена, и в настоящее время уже получены синте-

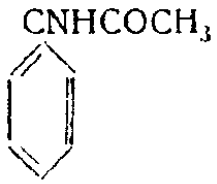
тический кокаин, кофеин, камфора и много других важнейших лекарственных веществ.

Но раз в молекулу природного лекарственного вещества входят зачастую и недеятельные группы, то явился вопрос: нельзя ли получить препарат с более простой молекулой, обладающий желаемыми свойствами, не подражая слепо природе, а только собрав воедино важные и нужные группы и отбросив недеятельные? Эта задача была блестяще разрешена Фурно (Fourneau) в 1904 г. Фурно собрал все важные группы, входящие в молекулу кокаина, и построил из них более простую молекулу нового препарата, названного стоваином:



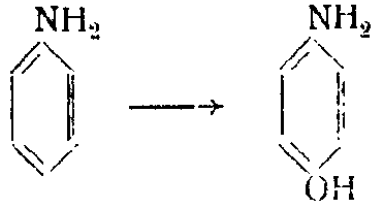
Так же, как кокаин, стоваин содержит третичный азот и бензоильную группу, но связаны они гораздо проще, чем в кокаине. Стоваин действует так же, как кокаин, но несколько слабее и обладает меньшей токсичностью.

В поисках синтетического хинина химики набрели на ряд чрезвычайно ценных препаратов, которые быстро завоевали себе главнейшие места в арсенале фармацевтических средств. Это уже не были продукты, встречаемые в природе, или продукты, при получении которых химик только подражал природе или несколько видоизменял природные вещества; эти новые лекарственные продукты явились результатом творческой мысли исследователей. Так, присутствие хинолинового кольца в молекуле хинина дало повод к изучению более простых азотсодержащих колец и в первую очередь анилина. Оказалось, что и анилин обладает жаропонижающими свойствами, но в то же время он чрезвычайно ядовит, так как разрушает красные кровяные шарики. Уменьшить его токсичность удалось простым ацетилированием аминной группы. Полученный таким путем антифебрин

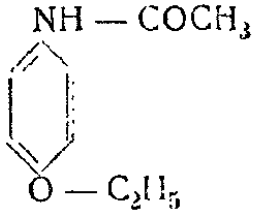


до сих пор находит применение в медицине.

Работы биохимиков показали, что в организме анилин переходит в парааминофенол

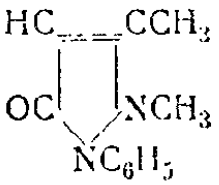


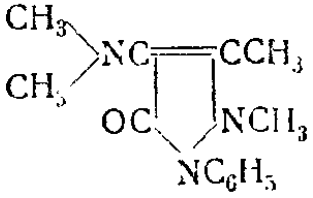
Этот факт натолкнул на мысль об использовании аминофенола в качестве лекарственного препарата. Сам аминофенол оказался менее ядовитым, чем анилин, а путем этерификации его гидроксила и ацетилирования аминной группы из него был получен один из главнейших синтетических препаратов — фенацетин:



Синтезу фенацетина много способствовало то обстоятельство, что к этому же времени на одном из германских заводов в качестве отброса от производства анилиновых красок скопилось большое количество паранитрофенола и требовалось найти способ его использования. Предпринятые в этом направлении работы фармакологов и заводских химиков дали блестящие результаты, и полученный фенацетин оказался выдающимся препаратом, значение которого не ослабело и до последнего времени.

То же стремление получить синтетический хинин привело к открытию и других важнейших фармацевтических препаратов: антипирина и пирамидона





о которых мы будем говорить дальше.

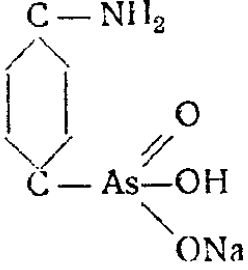
Работы Эрлиха

Особенно сильное влияние на развитие синтетической фармацевтической химии имели работы Эрлиха (Erlich), положившего начало *хемотерапии.*

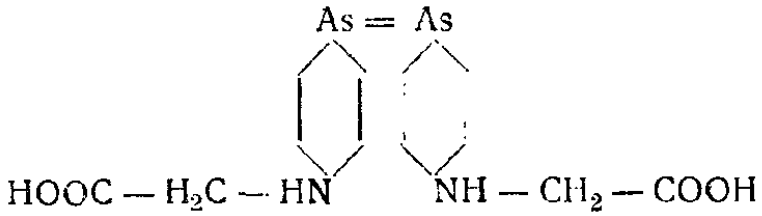
Задачей хемотерапии является нахождение такого лекарственного препарата, который, убивая возбудителя данной болезни, по возможности не затрагивал бы организма больного.

Эрлих занимался изучением инфекционных болезней, вызываемых трипанозомами и спирохетами, и пришел к мысли, что действие лекарственных средств аналогично специфическому сродству красок к определенным тканям организма. Эрлих испробовал тысячи красок и чисто опытным путем нашел некоторые закономерности в их действии на организм в зависимости от небольших изменений в их структуре. Он стремился найти вещество, убивающее возбудителя болезни, а затем путем химических преобразований молекулы этого вещества сделать его наименее токсичным по отношению к организму больного.

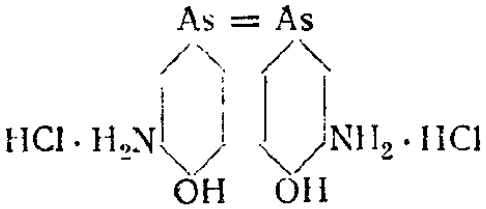
Эрлих работал сначала с красками, а затем с соединениями мышьяка. Он испробовал множество препаратов, содержащих мышьяк, и остановился на атоксиле:



Но атоксил оказался слишком ядовитым. Пришлось всячески видоизменять это соединение и только 418-й препарат дал желаемые результаты. Это был арсенофенилглицин:

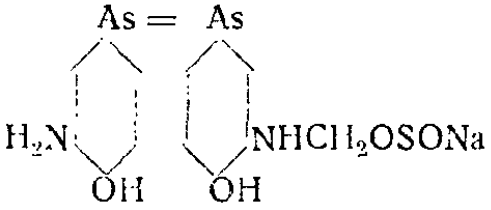


Однако опыт вскоре показал, что арсенофенилглицин оставлял желать много лучшего, и только когда были испробованы еще почти 200 препаратов, удалось достигнуть желаемой цели: Эрлихом в сотрудничестве с Хата (Hata) был получен 606-й препарат сальварсан



оказавшийся столь ценным при лечении сифилиса и некоторых других болезней, вызываемых спирохетами.

В настоящее время старый сальварсан заменяют неосальварсаном „914“



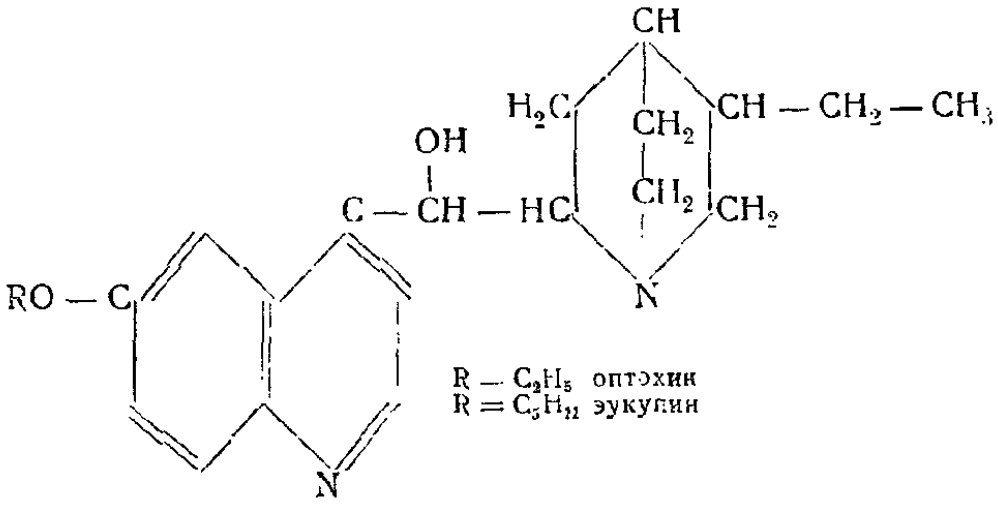
который более устойчив и лучше растворим, чем сальварсан.

Идеи Эрлиха были чрезвычайно плодотворны. Творческая мысль химиков стала искать новых лекарственных средств среди производных элементов, близких мышьяку; стали получать препараты сурьмы и висмута, а также большое значение в качестве лекарственных препаратов получил ряд синтетических красок.

Успехи последних лет

Говоря об успехах фармацевтической химии ближайших лет, нельзя не остановиться на работах Моргенрота (Morgenroth), занимавшегося производными гидрированного хинина. Ему удалось показать, что при гидрировании непредельной группы $-CH=CH_2$ молекулы хинина действие его значительно усиливается, а при замене метоксильной группы на другие радикалы получаются препараты, обладающие специфическим действием по отношению к различным возбудителям болезни.

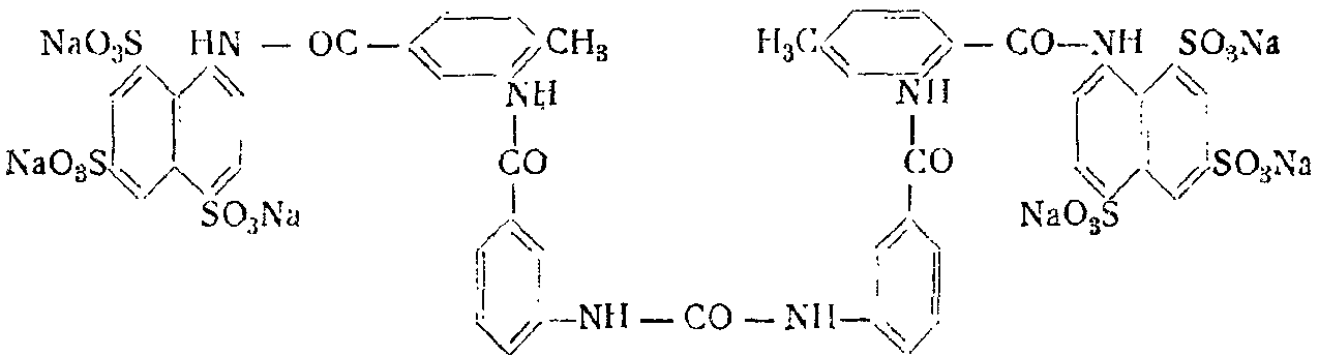
Так, оптохин оказался чрезвычайно ценным препаратом против пневмококков, эукупин — против стафилококков:



Эти препараты сыграли важную роль во время мировой войны.

Успехи синтетической фармацевтической химии дали повод к изучению и исследованию на животных всевозможных побочных продуктов и отбросов, главным образом красочного производства. Во Франции и Германии стали организовывать при химических заводах специальные лаборатории для исследования на животных фармакологического действия самых разнообразных вновь получаемых продуктов. Такого же рода задачами стали заниматься и многие научные учреждения, как например Институт Роберта Коха в Берлине и Пастеровский институт в Париже. Этим путем удалось найти ряд ценных препаратов, между которыми особенно интересен *„205-Байер“*, применяемый с большим успехом при лечении сонной болезни, свирепствующей в некоторых местностях Африки.

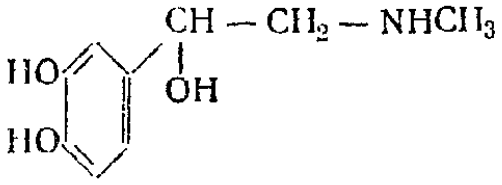
Метод получения этого препарата и его химическая формула тщательно скрывались, но благодаря работам Фурно удалось разгадать его строение, и французская фирма Poulenc Frères выпустила идентичный препарат, назвав его *„309-Фурно“*:

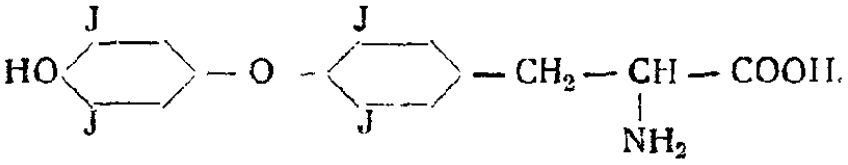


Наконец следует отметить еще одно направление современной фармацевтической химии.

Работы физиологов и биохимиков по вопросам о внутренней секреции, гормонах и витаминах не могли не привлечь внимания химиков, занимающихся лекарственными веществами. Несмотря на все трудности задачи в этой области не только удалось

выделить некоторые индивидуальные тела, но и синтезировать простейшие из них, как например адреналин и тироксин:





2. Развитие учения о сущности действия лекарственных средств

Связь между строением вещества и его действием

Не подлежит сомнению, что между строением лекарственного вещества и его действием на организм существует тесная связь.

Впервые на эту связь обратил внимание в 90-х годах прошлого столетия итальянский ученый Курчи[1] (Curci). Действие органических лекарственных средств по его мнению является суммарным результатом действия отдельных атомов, составляющих молекулу данного вещества. По его теории углерод влияет на организм успокаивающе, водород — возбуждающе, кислород и азот — индиферентно. Какого из этих элементов больше в составе молекулы, действие того и преобладает. Это объяснение конечно наивно, но мы его отмечаем как первую попытку к объяснению сущности действия лекарственных средств.

С точки зрения химика естественно было стремиться объяснить действие лекарственных средств химическим взаимодействием между лекарственным веществом и молекулами той или иной ткани организма. В этом направлении и шла мысль исследователей. Но вскоре стало ясно, что наряду с чисто химическими явлениями может иметь место и такое взаимодействие между лекарственными средствами и организмом, при котором не удается установить химического характера процесса.

Мы знаем, что животный организм представляет собой сложную коллоидную систему, находящуюся в определенном равновесии, и это равновесие может нарушаться под влиянием как химических, так и физических факторов. Отсюда понятно, почему в конце прошлого столетия на сущность действия лекарственных средств установились две точки зрения: одна действие лекарственных средств объясняла их физическими свойствами, другая же их химическими особенностями.

Значение физических факторов

Важное значение физических факторов особенно определенно выдвинул крупнейший фармаколог конца прошлого и начала нынешнего века Шмидеберг[2] (Schmiedeberg) показавший на опыте, что летучесть, растворимость, резорбция и т. п. имеют громадное значение в вопросе о действии лекарственных средств.

Так, низшие члены ряда алифатических углеводородов оказы-

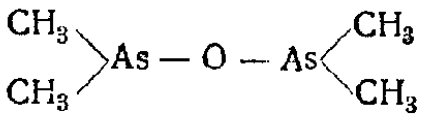
---

[1] Terapia moderna, 33 (1891), Gennajo; S. Fränkel, Die Arzneimittel-synthese 26, (1921).

[2] Arch. exp. Path. u. Pharmak., **20**, 201.

вают ясно выраженное наркотическое действие, тогда как жидкие и твердые парафины с большим числом углеродных атомов, нелетучие и нерастворимые в воде, этим свойством не обладают.

Но и отдельные группы, входящие в состав молекулы, по мнению, Шмидеберга, несомненно оказывают влияние на характер действия лекарственного вещества. Например наркотическое действие алкоголей падает при увеличении числа гидроксилов: гликоли действуют слабее, чем спирты, а глицерины и четырехатомные алкоголи уже вовсе не обладают наркотическими свойствами. Токсичность As_2O_3 падает при замене кислорода на метильные группы, и окись какодила:



значительно менее ядовита, чем мышьяковистый ангидрид. То же можно сказать об органических соединениях свинца и олова.

Значение химических факторов

Почти одновременно со Шмидебергом другой немецкий фармаколог Лёв[1] (O. Loew) выдвигал на первое место значение только химических факторов. Он обратил внимание на случаи несомненного существования химических взаимоотношений между лекарственными средствами и веществами, входящими в состав организма. Так, если лекарственное средство содержит альдегидную группу, то она должна реагировать с аминной группой белковой молекулы организма, если же в состав молекулы лекарственного средства входит аминная группа, то она должна реагировать с альдегидной группой углеводов (гликогена). Чем лабильнее молекула лекарственного средства, тем легче она будет вступать во взаимодействие с веществом клеток и тканей организма, тем сильнее будет ее действие и тем ядовитее будет данное лекарственное средство.

Дальнейшие исследователи пытались найти ряд обобщений, правил и закономерностей, указывающих на роль химических факторов в действии лекарственных средств. Так Броун (Brown) и Фрезер (Fraser)[2] нашли, что при обработке иодистым метилом ряда алкалоидов, различно влияющих на организм, каковы например стрихнин, тебаин, морфин, атропин, получаются четвертичные основания, обладающие аналогичным действием. Дюар (Dewar) показал, что фармакологическое действие аминов усиливается при их гидрогенизации. Ричардсон (Richardson)[3] установил правило, согласно которому активность алкоголей возрастает с увеличением числа углеродных атомов, входящих в состав молекулы, и пр. и пр. Все эти мелкие закономерности представляют собой пеструю картину, в которую весьма трудно внести какое-либо обобщение.

Взгляды Эрлиха

Следующим этапом в развитии учения о действии лекарственных средств были работы Эрлиха, которые еще более подчеркнули значение как физических, так и химических факторов. Мы уже указали, что Эрлихом была

[1] O. Loew, Natürliches System der Giftwirkung, München 1893; S. Fränkel, loc. cit., 33.

[2] Trans. Roy. Soc. Edinb., **25**, 707 (1869).

[3] Med. Times a. Gazette, **2**, 705 (1869). S. Fränkel, loc. cit., 51, 61.

высказана мысль о существовании аналогии между действием лекарственного вещества или яда и действием красителя, окрашивающего ткань. По теории Витта (Witt) окрашенная ткань представляет собой как бы твердый раствор красителя в веществе ткани. Растворитель, который лучше растворяет краситель, чем это делает ткань, может извлечь полностью весь впитанный тканью краситель. С этой точки зрения крашение можно рассматривать как физическое явление. Однако не всякая краска окрашивает любую ткань, но имеются специфические краски для различных тканей, а это указывает на наличие при крашении не только физического акта, но и химического процесса. Витт показал, что во всяком красителе имеются *хромофорные* группы $>C=C<$; $>C=O$; $>C=S$; $-N=N-$ и пр.; их присутствие характеризуется определенными полосами в спектре поглощения. Но кроме хромофорных групп краситель должен иметь еще и *ауксохромную* группу, увязывающую молекулу краски с молекулой вещества ткани. Чаще всего это бывают группы NH_2, OH, COOH и пр. Эрлих считал, что токсины и лекарственные вещества также обладают двумя родами групп: *токсофорными*, аналогичными хромофорным, от которых зависит действие лекарственных веществ, и *гаптофорными* (захватывающими), служащими для прикрепления их к молекулам вещества организма. В настоящее время С. Френкель (S. Fränkel)[1] соответствующие группы определяет как *wirkende* и *verankernde*, т. е. группу действующую и группу, служащую как бы якорем, с помощью которого лекарственное вещество увязывается, прицепляется к веществу клеток и тканей.

Изменяя гаптофорные группы, можно направлять лекарственное вещество к иным участкам организма и тем изменять его действие, не изменяя его активных групп. Например прометилировав один из гидроксилов, входящих в молекулу морфия, мы получаем метиловый эфир морфия — кодеин, действующий уже иначе, чем исходный морфий, так как кодеин направляется на иные участки организма. То же можно сказать и про ацетилированный морфий (героин).

С точки зрения аналогии между процессом крашения и действием лекарственного вещества приходится принимать, что либо лекарственный препарат растворяется в веществе ткани организма, либо он увязывается с последним химически. При этом может быть речь об образовании между молекулами ткани и молекулами лекарственного вещества обычного химического соединения или же об образовании сложных молекул типа комплексных соединений.

Влияние физической и коллоидной химии

Учение Эрлиха тесно сплелось с позднейшими воззрениями, явившимися результатом развития физической химии, каковы: учение о распределении вещества между двумя растворителями Бертело (Berthelot) и Юнгфлейша (Jungfleisch), учением о твердых растворах Вант-Гоффа (Vant-Hoff) и с теорией комплексных соединений Вернера (Werner).

Учение о распределении вещества между двумя растворителями послужило основой для теории действия наркотических средств

[1] S. Fränkel, loc. cit., 38.

одновременно предложенной Майером (Meyer)[1] и Овертоном (Overton)[2]. Эта теория объясняла действие наркотиков тем, что они лучше растворяются в липоидах, т. е. жироподобных веществах организма, чем в воде, вследствие чего, будучи введены в организм, они накопляются главным образом в определенных частях головного мозга, липоидные вещества которого особенно хорошо растворяют наркотические средства. Понятно, что не только липоиды головного мозга служат растворителями наркотиков, но и липоиды других тканей, как например липоиды красных кровяных шариков, что было подмечено Шмидебергом[3] и Полем (Pohl)[4].

Еще большее значение для распространения идей Эрлиха имели положения коллоидной химии, получившей особенное развитие в начале текущего столетия.

Теория Лёва указывала на химическую связь между альдегидными и аминными группами лекарственных средств и молекулами тканей организма, но как понять в таком случае, почему молекула лекарственного вещества увязывается лишь с определенными тканями, а не со всеми содержащими белковые или гликогеновые молекулы? Каким образом понять несомненную селективность каждого отдельного типа лекарственного вещества?

Адсорбция и селективное действие

Ответ на этот вопрос стали искать в положениях той же коллоидной химии, где к этому времени уже установилось понятие об адсорбции. Явилась мысль, что действие лекарственных средств следует объяснить именно адсорбцией.

Как известно, *адсорбцией* называется явление, при котором имеет место как бы прилипание молекул газообразного или растворенного вещества к поверхностному слою какого-либо твердого или жидкого тела, причем не наблюдается химической реакции между адсорбером и адсорбируемым веществом, а равным образом не происходит обычного растворения, так как нельзя установить того характерного состояния равновесия, которое известно для явления растворения и которое может быть выражено простым законом. Повторяем, что адсорбируемое вещество как бы прилипает к поверхности адсорбера, и напомним, что адсорбция всегда в большей или меньшей степени наблюдается в тех случаях, когда газообразное или растворенное тело встречается с твердым телом, имеющим большую поверхность соприкосновения, а также в случаях соприкосновения раствора с несмешивающейся жидкостью, в особенности если эта последняя находится в распыленном состоянии.

Адсорбция может быть выражена эмпирически установленной формулой:

$$\frac{a}{m} = KC^{\frac{1}{n}},$$

где a — количество адсорбированного вещества, m — количество

[1] H. Meyer, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **42**, 109 u. 119.
[2] E. Overton, Studien über Narcose, Jena (1901).
[3] Schmiedeberg, Arch. Heilk., 273 (1867).
[4] Pohl, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **28**, 239.

адсорбирующего вещества или адсорбера; $\frac{a}{m}$ — количество адсорбированного вещества на 1 *г* адсорбера; C — конечная концентрация раствора; K и $\frac{1}{n}$ — эмпирически найденные константы, имеющие различные значения для каждого адсорбера и адсорбируемого вещества. При изменении этих констант количество адсорбируемого вещества резко меняется.

С точки зрения адсорбции становится понятным селективное действие лекарственных средств, т. е. та их особенность, что относительно малые их количества зачастую производят весьма серьезные изменения в той или иной ткани организма.

Таким образом закон распределения и адсорбция дают некоторое объяснение сущности селективного действия лекарственных средств, но естественно возникает вопрос: физическое или химическое явление следует усматривать в явлении адсорбции, а следовательно и в действии лекарственного вещества.

Одни исследователи объясняют адсорбцию действием поверхностного натяжения и видят в этом проявление закона Джиббса (W. Gibbs), согласно которому вещества, способные понижать поверхностное натяжение какого-либо жидкого или аморфного[1] тела, стремятся увеличить свою концентрацию на поверхности этого последнего. Одновременно другие исследователи указывают, что ионы адсорбированного вещества, которые никоим образом не удается отмыть от адсорбера чистой водой, могут быть удалены промыванием раствором соединения, в состав которого входят ионы, по своему характеру и заряду аналогичные ионам адсорбированных молекул. Опыты Дево (Devaux) показали, что ионы $Ca^{\cdot\cdot}$ и $Fe^{\cdot\cdot}$ адсорбированного тела можно заменить ионами $K^{\cdot}$, действуя избытком поташа. Это с несомненностью подтверждает химическую природу адсорбции. Таким образом, с одной стороны, в явлении адсорбции мы имеем явление физическое, с другой же, как будто — химическое, и если в очень многих случаях действие лекарственных средств можно приписать адсорбции, то следовательно и в действии лекарственных веществ мы одновременно имеем явление и физического и химического порядка.

Новейшие воззрения

Как же однако примирить эти две, казалось бы, непримиримые точки зрения? Примирение их возможно, если исходить из современных воззрений на строение материи и на химические процессы.

В настоящее время в химических процессах усматривают проявление электрических сил и все процессы делят на электростатические и электродинамические (см. Введение). Образование же крупных коллоидных комплексов (гранул и мицелл) аналогично рассматриваемому выше образованию нейтральных комплексных молекул.

С этой точки зрения на явление адсорбции следует смотреть как на комплексообразование и следовательно относить его надо к типу обычных электростатических реакций.

---

[1] Аморфное тело можно рассматривать как жидкость, обладающую большим коэфициентом внутреннего трения.

Границы между физическими и химическими явлениями еще более стерты с тех пор, как стало развиваться учение о *диполях*. Сущность этого учения заключается в следующем.

По современным воззрениям между химическими молекулами следует различать, во-первых, уже знакомые нам молекулы *полярные* и, во-вторых, молекулы *неполярные*. К первым, как мы уже знаем, относятся молекулы, получающиеся при электростатическом стяжении противоположно заряженных ионов; причем эти ионы или могут быть взяты в реакцию уже готовыми или они образуются тут же из соответствующих электронейтральных атомов путем предварительной электродинамической реакции. В последнем случае один сорт атомов лишается всех или некоторых из своих валентных электронов (эти атомы заряжаются положительно), а другой сорт атомов получает лишние электроны сверх присущих их самим, и таким образом на этих атомах образуется отрицательный электрический заряд. К полярным молекулам прежде всего относятся молекулы минеральных соединений, каковы $Na^{\cdot}Cl'$, $Ca^{\cdot\cdot}F_2'$, $Ca^{\cdot\cdot}O''$ и т. п.

Неполярными называют молекулы, образовавшиеся из одинаковых электронейтральных атомов, причем валентные электроны одного, передвинувшись по направлению к другому, образуют пару электронов, которые располагаются на равном расстоянии от обоих атомных остатков (*Restatome*), и соединяют их между собой. Таковы например молекулы H_2, O_2, N_2, Cl_2 и т. п.

Между этими двумя главными типами находятся молекулы как бы промежуточного характера, при образовании которых ни один из взаимодействующих атомов не в силах передвинуть к себе полностью валентные электроны другого, и эти последние как бы застревают посередине между обоими остатками атомов, но не на равном расстоянии, а ближе к одному и дальше от другого. Мы получаем молекулы, которые нельзя считать ни полярными, ни неполярными. В этом случае оба центра действия, присущих молекуле положительных и отрицательных электрических зарядов, не совпадают в одной точке, и в молекуле появляются как бы два отдельных электрических полюса. Такую молекулу называют *дипольной*, или *диполем*.

К типу дипольных прежде всего относится большая часть органических молекул. Такие дипольные молекулы, и еще в большей степени молекулы неполярные, почти вовсе не образуют или, вернее, лишь с трудом образуют свободные ионы, т. е. почти не подвергаются электролитической диссоциации.

Если молекула составлена из нескольких или даже многих атомов, связанных между собой по типу диполей, и все ее атомы расположены симметрично между собой, так что центры действия положительных и отрицательных зарядов всех атомов совпадают в одной точке, то такую молекулу тоже считают полностью *неполярной*. Сюда относятся например молекулы метана, бензола и т. п.

Дипольные молекулы напоминают собой как бы магнитики, обладающие двумя полюсами. Как два магнитика стягиваются

между собой, так могут стянуться между собой дипольные молекулы. Еще легче их может притянуть к себе свободный ион, образовавшийся вследствие электролитической диссоциации какой-либо полярной молекулы. Две стянувшиеся между собой дипольные молекулы образуют двойные молекулы; притянувшиеся к свободному иону дипольные молекулы образуют так называемые *комплексы*, или *комплексные* молекулы.

Количественно о дипольных молекулах судят по их *дипольному* или *электрическому моменту*, представляющему собой произведение заряда каждого из полюсов молекулы на расстояние между ними.

Между структурой, химическим характером молекулы и ее электрическим моментом существует определенная зависимость.

Вот в этих новых, едва намечающихся воззрениях несомненно будет найден ключ к объяснению явления адсорбции, а следовательно и к пониманию сущности действия лекарственных средств.

3. Значение отдельных групп, входящих в молекулу лекарственного вещества

Важность изучения влияния отдельных групп

В настоящее время можно считать вполне установленным, что отдельные группы, входящие в состав молекулы лекарственного вещества, оказывают большое влияние на фармакологический и терапевтический эффект, вызываемый данным веществом.

Постепенно отщепляя ту или иную группу и наблюдая, как при этом меняется фармакологическое действие, можно выявить значение каждой отдельной группы.

Важность такого рода изучения лекарственных средств не подлежит сомнению, так как ряд факторов, установленных этим путем, приводит к различным обобщениям, на основании которых мы можем во многих случаях предвидеть, какого рода фармакологическое или терапевтическое действие следует ожидать от изучаемого нового химического соединения, а это дает нам возможность синтезировать лекарственные вещества, обладающие желательными свойствами.

Прежде чем перейти к изучению влияния отдельных групп, разберем, с какими типами лекарственных средств нам предстоит встречаться.

Типы лекарственных средств

Как впервые указал Освальд (Oswald) [1], можно подметить три основных типа лекарственных веществ.

1. Метановый тип — *наркофорные* вещества (соединения алифатического ряда), характеризующиеся наркотизирующим, успокаивающим, анестезирующим действием.

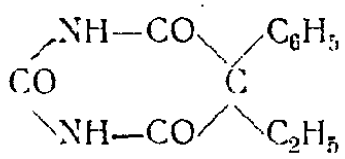
2. Вещества типа бензола — *антитермофорные*, возбуждающие двигательные центры как мозговые, так и периферические, действующие как жаропонижающие (антипиретики), а также как анти-

[1] Oswald, Chemische Konstitution und Pharmakologische Wirkung, 9 (1924); Hugounenq et Florence, Principes de pharmacodynamie, Paris (1928).

септические, так как они представляют собой протоплазматические яды.

3. Тип аммиака — *спазмофорные* вещества, соединения, раздражающие нервные центры и приводящие в движение гладкую мускулатуру. Эти вещества представляют собой яды, вызывающие судороги.

Однако тут же следует оговориться, что этими тремя типами не исчерпываются все известные до сих пор терапевтически действующие вещества. Многие из них не находят себе места в этой классификации или же не вполне ей соответствуют. Так, например амиды ароматических кислот или такой препарат, как люминал



обладают снотворным действием, хотя и представляют собою производные ароматического ряда.

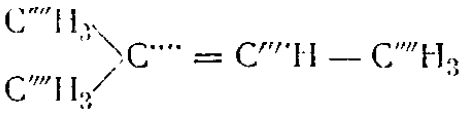
Различия в действии жирных и ароматических соединений

Тем не менее следует подтвердить, что все наиболее употребительные наркотические средства принадлежат к жирному ряду, а антипиретические к ароматическому. Уже для углеводородов обоих рядов можно с несомненностью констатировать резкое различие в физиологическом действии. Углеводороды жирного ряда влияют на чувствующие нервы, тогда как ароматические — на двигательные.

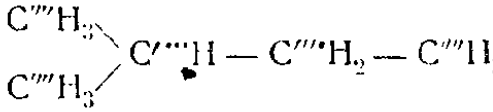
Причина действия для нас пока остается невыясненной, но есть много оснований объяснять действие углеводородов их способностью растворяться в липоидных веществах нервной ткани. Таково, как мы уже указывали, мнение Мейера и Овертона.

Для углеводородов Ричардсон установил значение длины цепи углеродных атомов: *чем длиннее углеродная цепь, тем интенсивнее действие.* Однако это заключение справедливо только до известной степени, так как углеводороды, имеющие более 8 — 10 углеродных атомов, уже неактивны. Это и понятно, потому что, будучи почти нерастворимы в воде, они не поступают в кровь и не могут достигать соответствующих центров, а потому и не вызывают надлежащего эффекта.

Другое важное обобщение, относящееся ко всем органическим соединениям, это— влияние непредельных связей. Опыт показал, что всегда *непредельные соединения значительно активнее предельных*, так триметилэтилен



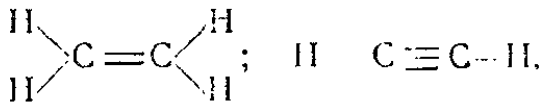
более сильное снотворное, чем пентан:



Но наряду со специфическим действием, например в качестве снотворных, непредельные соединения часто вызывают различные побочные явления, действуя как яды. Нам понятно, что как менее

устойчивые они легче подвергаются всякого рода изменениям внутри организма, а потому легко могут вызывать побочные эффекты.

Как пример, укажем на этилен и ацетилен



которые представляют собою довольно ядовитые соединения.

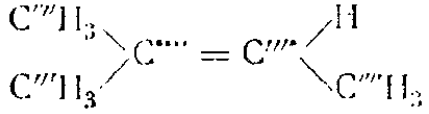
Разветвление углеродной цепи также является фактором, усиливающим физиологическое действие.

Влияние накопления положительных зарядов

С точки зрения электронной теории строения органических соединений все эти факты объясняются накоплением положительных зарядов при отдельных углеродных атомах: чем больше положительных зарядов при одном углероде в молекуле лекарственного вещества, тем ярче должно выражаться его действие, так как накопление положительных зарядов должно приводить к лучшей адсорбции лекарственного вещества липоидами организма. Эти последние содержат азот с тремя отрицательными зарядами N''', а следовательно между положительными многозарядными ионами лекарственного вещества и ионами азота должна иметь место электростатическое притяжение, подобно тому как это происходит при образовании комплексных соединений типа $Pt''''(6N'''H_3^{\bullet})Cl_4'$. Может быть образованием подобных комплексов и объясняется адсорбция лекарственного вещества тканями организма.

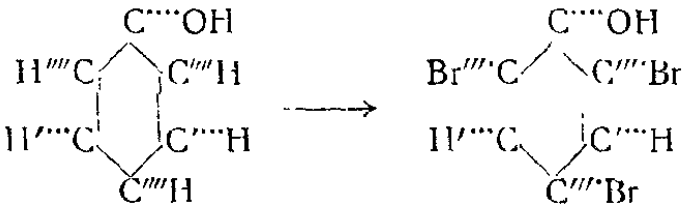
Вещества типа $\begin{matrix}C''' \\ C'''\end{matrix}\!\!>\!C'''' = C'''$ — всегда активнее, чем вещества типа $\begin{matrix}C''' \\ C'''\end{matrix}\!\!>\!CH'''' - C'''$, а эти последние активнее, чем $C''' \quad C'''H_2 \cdot C'''$.

Если сравнивать наркотическое действие метана $C'''H_4$, этилена $C'''H_2 = C'''H_2$ и пропилена $C'''H_3 - C'''H = C'''H_2$ с действием закиси азота, количество которой принять за 100, то для вызывания такого же эффекта метана потребуется 370 ч., этилена — 80 ч., а пропилена — 50 ч. Еще сильнее действует триметилэтилен:



Галоидопроизводные обладают более активным действием по сравнению с соответствующими углеводородами, что также может быть объяснено накоплением положительных зарядов. Метан $C''''H_4^{\bullet}$ почти не действует наркотически, хлористый метил $C''''H_3Cl'$ уже наркотик; еще большими наркотическими свойствами обладают хлористый этил $C''''H_3C'''H_2Cl'$ и хлороформ $C''''HCl_3'$ и наконец всего сильнее действуют четыреххлористый углерод $C''''Cl_4'$ и метилхлороформ $C''''H_3C''''Cl_3$. То же можно сказать и о бром- и иод-

производных. Эрлих и Беххольд (Bechhold) [1] показали, что введение брома усиливает антисептическое действие фенола:



Бромпроизводные крезолов также активнее самих крезолов.

Почти все, что было сказано относительно значения введения в молекулу лекарственного вещества галоидов, можно повторить и для гидроксильных групп. *Замена водорода на гидроксил* увеличивает количество положительных зарядов, а это *приводит к усилению физиологического действия.*

Так, наркотическое действие спиртов сильнее, чем действие соответствующих углеводородов

$$C'''H_3 - C'''H_3; \quad C'''H_3 - C'''H_2OH,$$

вторичные спирты действуют сильнее первичных, третичные сильнее вторичных; последнее понятно, так как соответственно растет и количество положительных зарядов при том же углеродном атоме.

Однако с увеличением числа гидроксилов в молекуле увеличивается и растворимость данного соединения в воде, а его растворимость в липоидах падает. Это обстоятельство часто маскирует значение накопления положительных зарядов. Так, полигидроксильные соединения, хорошо растворимые в воде, неактивны, ибо они не попадают в богатые липоидами клетки нервной ткани, а следовательно и не могут вызывать наркотического эффекта. При удлинении цепи углеродных атомов в молекуле гликоля или глицерина растворимость в воде падает, и в таком случае можно установить, что их физиологическое действие сильнее действия соответствующих спиртов или углеводородов.

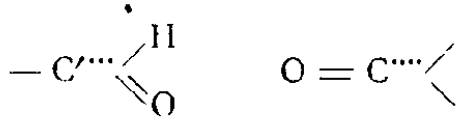
Что касается ароматических соединений, то и здесь влияние положительных зарядов выступает с достаточной яркостью. С введением гидроксила ничтожное антипиретическое действие бензола значительно усиливается, и фенол уже обладает ясно выраженным антипиретическим свойством. У двухосновных фенолов это свойство усиливается еще в большей степени. Так, антисептическое действие резорцина сильнее, чем фенола, а, как указано выше, трибромфенол — лучший антисептик, чем фенол. Крезолы также активнее в качестве антисептиков, чем фенолы. Возможно, что обилие положительных зарядов, которое всегда имеет место в молекуле ароматического соединения, и является причиной того, что эти соединения адсорбируются клетками нервной ткани легче, чем соединения жирного ряда.

Гидроароматические и другие циклические соединения в этом отношении занимают среднее место, приближаясь все же скорее к жирному ряду. Вероятно по этой же причине алифатические соединения отличаются меньшей токсичностью, чем ароматические, что можно проследить во всех группах органических соединений.

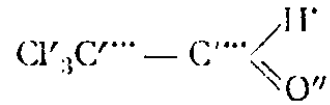
---

[1] H. Bechhold u. P. Ehrlich, H. S. **47**, 173 (1906).

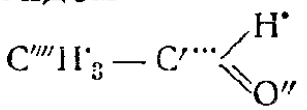
Карбонильная группа также усиливает физиологическое действие. Многочисленные примеры показывают, что *альдегиды и кетоны активнее соответствующих углеводородов.* Этого и следовало ожидать, так как в этих соединениях, с одной стороны, мы имеем двойную связь, а с другой — большое количество положительных зарядов



Как на пример можно указать на более сильное гипнотическое действие хлораля



по сравнению с ацетальдегидом



Хлораль имеет вдвое больше положительных зарядов, следовательно и действие его должно быть ярче выражено, что в действительности и наблюдается.

Перехоля от альдегидов к карбоновым кислотам R—C‴OOH, мы как будто встречаем противоречие в установленной нами роли роста количества положительных зарядов, так как никаким гипнотическим действием кислоты не обладают.

Направляющее действие отдельных групп

Однако это противоречие только кажущееся, так как в этом случае мы имеем то же, что и в многоатомных алкоголях. Кислоты всегда лучше растворимы в воде, чем соответствующие альдегиды, и это обстоятельство маскирует влияние положительных зарядов.

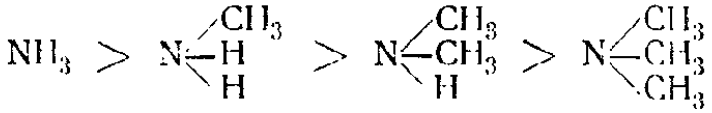
В самом деле, если заменить карбоксильный гидроксил группой NH_2 или вместо карбоксильного водорода поставить какую-либо алкильную группу, то получающиеся при этом амиды или эфиры кислот будут иметь повышенное гипнотическое действие по сравнению с соответствующими альдегидами. Здесь мы имеем яркий пример направляющего действия отдельных групп к определенным химическим веществам, входящим в состав организма.

Водородный ион кислоты направляет эту последнюю в кровь.

Заменив водород алкильной или аминной группой, мы получаем соединение, направляющееся уже не в кровь, а *к нервным тканям* организма.

Мы указали выше, что соединения типа аммиака, содержащие азот с тремя отрицательными зарядами N‴, раздражают нервные центры, приводят в движение гладкую мускулатуру и вызывают спазмы и судороги. *Присутствие аминной группы направляет вещество к нервным тканям.*

С увеличением числа алкильных групп, вводимых в аммиак, действие последнего ослабевает. Так, в ниже приведенном ряде соединений фармакологическое действие падает при переходе от аммиака к триметиламину:



Когда же в аммиак входит кислотный остаток, как мы это видим в амидах кислот, спазмофорный эффект его пропадает.

Роль аминной группы затушевана также и в молекуле аминоуксусной кислоты или гликоколе $N'''H_2 — C'''H_2 — COOH$, где карбоксил направляет это соединение не к нервной ткани, а в кровь.

Одновременное присутствие аминной группы и гидроксила, как мы увидим дальше, *часто придает молекуле анестезирующие свойства.*

Аминная группа, введенная в бензол, сообщает этому последнему *жаропонижающие свойства*: так, анилин, как было указано выше, ясный антипиретик. В нем еще сохранились свойства аммиака, но в ослабленной форме; он вызывает судороги, но не столь сильные, как аммиак.

Совершенно иначе действует *нитрогруппа* $N''''O_2''$. *Будучи введена в ароматическое соединение*, она *направляет его к центрам дыхания*. Изомерная ей *азотистая группа* $—O''N''''O''$ действует опять-таки иначе, — она *направляет вещество к нервам, расширяющим кровеносные сосуды*. Мы не имеем возможности останавливаться на всех группах, которые могут быть введены в молекулу лекарственного вещества. Собранный по этому вопросу фактический материал очень обширен, но еще мало обработан. Уже приведенные примеры показывают, что всякая новая группа, введенная в молекулу, имеет определенное значение и зачастую играет важную роль в физиологическом и терапевтическом действии лекарственного вещества, хотя эта роль не всегда еще для нас достаточно выяснена.

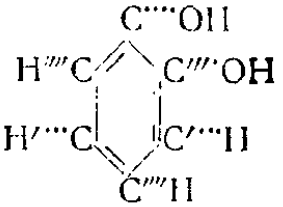
Строение вещества и сила его действия

Теперь следует остановиться на вопросе о связи между строением лекарственного вещества и силой его действия.

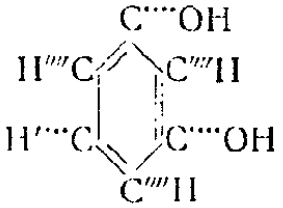
К сожалению, при современном состоянии наших знаний нам еще далеко не всегда ясно, какой из изомеров данного соединения должен действовать сильнее и почему. Фактический материал, собранный физиологами и фармакологами путем определения летальной дозы лекарственного вещества на опытных животных, еще недостаточно обработан, и мы не имеем возможности делать определенные обобщения и выводы; однако уже и теперь можно составить себе некоторые представления по этому вопросу, если исходить из электронных формул лекарственных веществ.

Прежде всего следует отметить, что зачастую более токсичными и следовательно более активными оказываются именно те соединения, молекулы которых наиболее *лабильны*. Выше мы видели, что непредельные соединения токсичнее соответствующих предельных, отличающихся большей *стабильностью*.

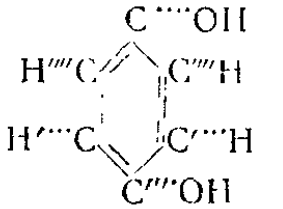
Для примера возьмем три изомерных диоксифенола: пирокатехин, зорцин и гидрохинон. Напишем их электронные формулы и попытаемся сделать заключения об относительной токсичности этих изомеров:



пирокатехин



резорцин



гидрохинон

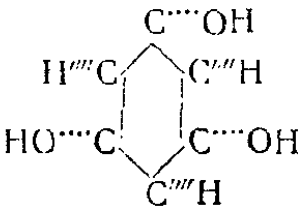
В молекуле резорцина оба гидроксила прочно связаны с положительными четырехзарядными ионами углерода $C^{\cdots\cdot}$, тогда как в пирокатехине и гидрохиноне одна из гидроксильных групп стоит при углероде со смешанными зарядами $C^{\cdots}$. Естественно, что связь отрицательной гидроксильной группы с таким углеродом не может быть прочна, а следовательно эти два изомера должны быть лабильнее и токсичнее резорцина.

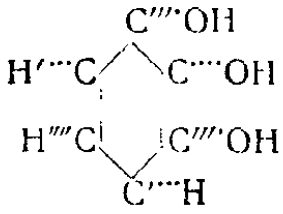
Опыты Джиббса (Gibbs) и Гаре (Hare) [1] показали, что летальные дозы равны:

для пирокатехин	. . . . .	0,06	*г*	на	1	*кг*	веса животного
„ гидрохинона	. . . . .	0,1	„	„	1	„	„ „
„ резорцина	. . . . .	1,0	„	„	1	„	„ „

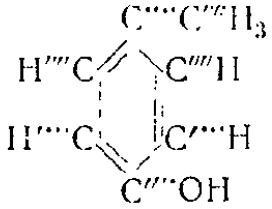
Мы видим, что опыты подтверждают наши теоретические выводы.

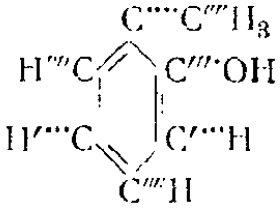
Подобного же рода рассуждения дают возможность предусмотреть, что флороглюцин менее токсичен, чем пирогаллол, молекула которого безусловно лабильнее:

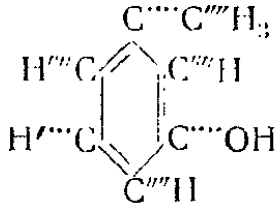

флороглюцин

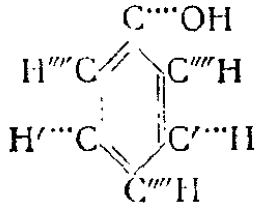

пирогаллол

Точно так же можно предугадать, что пара- и ортокрезолы токсичнее метакрезола и обычного фенола:

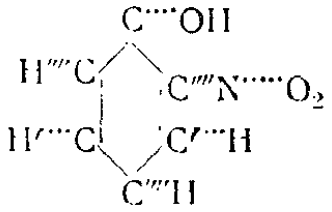


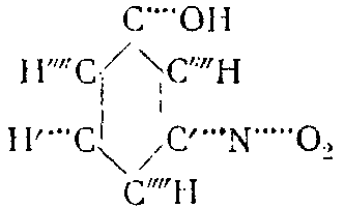






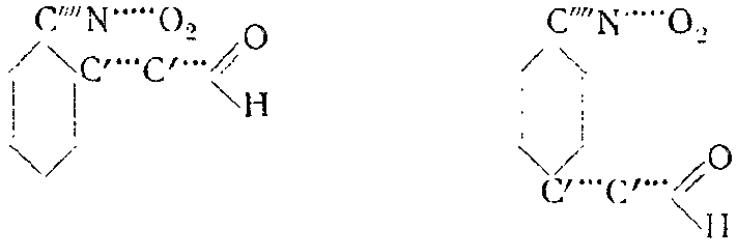
Из предыдущих рассуждений понятно, насколько ошибочны заключения некоторых фармакологов, что орто- и пара-изомеры всегда ядовитее мета-соединений. Несомненно, что возможны случаи, когда мета-соединение может быть лабильнее, а следовательно токсичнее соответствующего пара- или орто-соединения. Например метанитрофенол более ядовит, чем ортонитрофенол. В орто-изомере связь нитрогруппы с углеродом прочнее, чем в мета-, а потому его молекула стабильнее и менее ядовита:





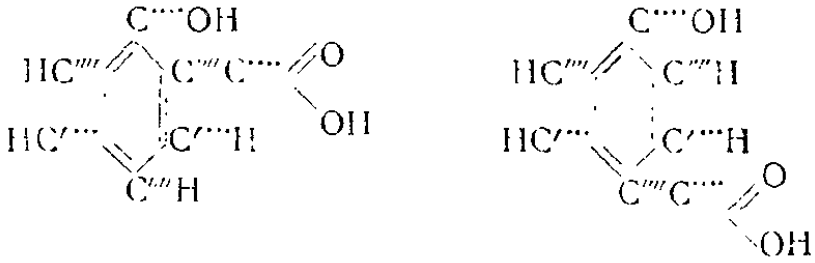
[1] S. Frankel, Die Arzneimittel-Synthese, 115.

В орто- и паранитробензальдегидах токсичнее более лабильный орто-изомер:



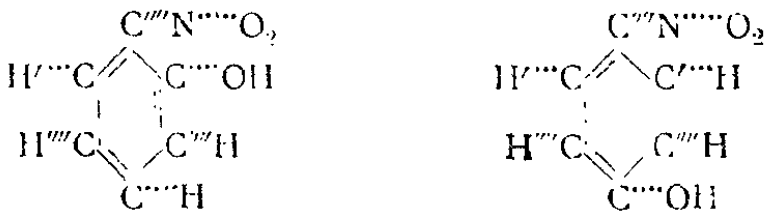
Здесь не может быть прочной связи между углеродом альдегидной группы C''' и связанным с ним таким же кольцевым углеродом C''''. Присутствие положительного пятизарядного азота еще усиливает взаимное отталкивание этих углеродов. Ясно, что в орто-положении влияние азота сильнее, чем пара-, а потому пара-изомер должен быть стабильнее и менее токсичен.

Приведем еще пример различного терапевтического действия изомеров. Тогда как салициловая кислота (ортооксибензойная) и ее производные являются прекрасными противоревматическими средствами, пара-изомер этими свойствами не обладает. Есть основание предполагать, что в этом случае немаловажную роль играет степень диссоциации этих кислот. В то время как для салициловой кислоты коэфициент диссоциации равен 0,102, для параоксибензойной он равен 0,00786. Из электронных формул можно предусмотреть, что степень диссоциации салициловой кислоты и должна быть больше, чем параоксибензойной. В самом деле, в салициловой кислоте ион C'''' и ион C''' сильнее отталкивают углерод C'''' карбоксила, чем углероды C''' и C''' в пара-кислоте, что влечет за собою и более сильное отталкивание иона водорода H' углеродом C'''' карбоксильной группы, т. е. большую диссоциацию салициловой кислоты:



Однако не всегда активность лекарственного вещества связана с малой устойчивостью. Несомненны факты, когда лекарственный препарат действует *всей своей молекулой целиком*, и в таком случае чем лабильнее молекула, тем ее действие слабее.

Бокорни (Bokorny) [1] показал, что паранитрофенол токсичнее по отношению к микроорганизмам, чем его орто-изомер, а формула показывает, что этот изомер стабильнее:

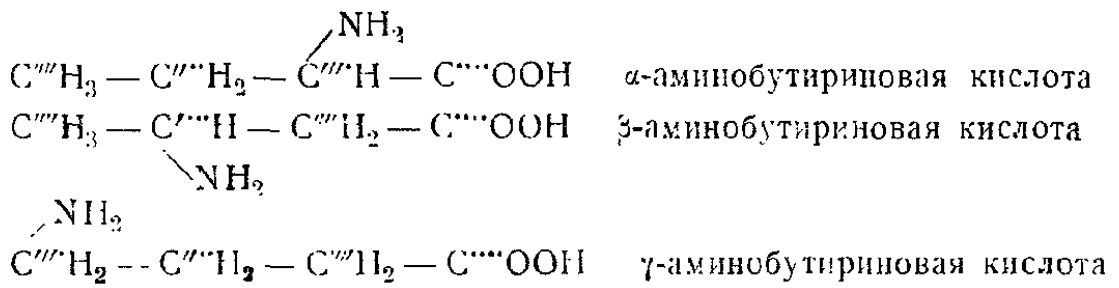


Совершенно аналогичное явление можно наблюдать в соеди-

[1] Bokorny, J. pr. Chem. **36**, 272 (1887).

нениях жирного ряда. Например резкое различие в терапевтических свойствах бутириновых аминокислот становится понятным, если подойти к ним с точки зрения электронного строения молекул.

Напишем электронные формулы аминобутириновых кислот:



Опыт показывает, что производные β-аминобутириновой кислоты отличаются определенными наркотическими свойствами, а сама кислота к тому же оказывает влияние на центры дыхания. Ничего подобного нельзя усмотреть ни для α-, ни для γ-изомеров. Электронные формулы указывают на аналогию в построении α- и γ-кислот. В этих изомерах группа $N'''H_2$ стоит у углерода C''', тогда как в β-изомере эта группа связана с углеродом C''''. В последнем случае связь аминной группы несомненно прочнее, чем в α- и γ-кислотах. При изучении наркотических средств мы увидим, что молекулы этих последних сравнительно прочны и действуют они повидимому всей своей массой. Отсюда понятно, что β-кислота и должна вызывать больший наркотический эффект.

К сожалению, подобного рода рассуждения имеют лишь качественный характер и до сих пор не поддаются количественным определениям. Правда, в самое последнее время появились работы физиков, подающие надежду найти решение подобного рода вопросов путем измерения электрических моментов молекул, но об этом еще слишком рано говорить.

4. Изменения лекарственного вещества внутри организма

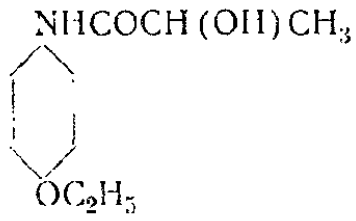
Цель изучения изменений лекарственных веществ в организме

Попытаемся теперь дать себе отчет в тех процессах, которые происходят внутри организма с веществом, в него введенным, т. е. пищей, ядами и лекарственными средствами. Такое исследование даст нам путеводную нить для изыскания лучше действующих и менее токсичных лекарственных препаратов, так как организм как бы сам стремится обезвредить попавший в него яд, подвергая его ряду химических превращений, причем эти превращения настолько рациональны, что химику при его попытках создать новые лекарственные средства зачастую остается лишь копировать природу.

Первые изменения принятого внутрь вещества

Изменение принятого вещества начинается в слабой степени уже в области рта и пищевода, где оно подвергается действию слюны, содержащей фермент птиалин, расщепляющий полисахариды (крахмал, декстрин). В желудке под влиянием желудочного сока, главными составными частями которого являются пепсин и соляная кислота (0,1 — 0,5%), происходят уже более глубокие изменения: вещества

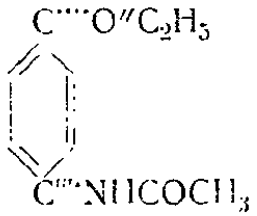
здесь могут образовать легкорастворимые солянокислые соли; под влиянием той же соляной кислоты могут отщепляться некоторые группы, например лактофенин отщепляет молочнокислую группу:



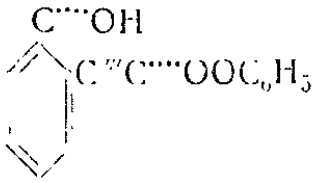
Что касается омыления эфиров, то в желудке оно происходит только в незначительной степени, например может иметь место расщепление эмульгированного жира. Пепсин же почти не оказывает никакого действия на употребительнейшие лекарственные вещества.

Условия, в которых протекают процессы в организме

Наибольшие изменения лекарственные вещества претерпевают в области кишечника. Здесь в щелочной среде, содержащей ряд энзим, под влиянием пищеварительных соков и в том числе выделений желчного пузыря и панкреатической железы поступающие вещества гидролизуются или омыляются. Например от молекулы фенацетина отщепляется ацетильная группа, салол распадается на молекулу фенола и молекулу салициловой кислоты:



фенацетин



салол

Соли тяжелых металлов в щелочной среде кишечника осаждаются, что препятствует их резорбции внутрь организма. Так, салициловый висмут образует салициловый натр и основной углекислый висмут или его гидрат, которые покрывают стенки кишечника и обволакивает возможные здесь язвы. Кроме того этот же гидрат висмута может подвергнуться действию освобождающегося внутри кишечника сероводорода и образовать с ним молекулы нерастворимого сернистого висмута.

В дальнейшем мы увидим, что многие синтетические лекарственные препараты умышленно изготовляются таким образом, чтобы они вовсе не изменялись в области желудка, дабы избежать резорбции продуктов распада ранее поступления их в кишечник. Например салол и подобные ему вещества проходят желудок неизмененными, а омыляются только в кишечнике, где продукты их распада останавливают брожение, вызываемое бесчисленными микроорганизмами, всегда в изобилии имеющимися в кишечнике. В области желудка микроорганизмы отсутствуют вследствие дезинфекционного действия соляной кислоты.

Проникнув через стенки кишечника, вещество подвергается всякого рода химическим процессам, причем эти процессы в организме идут в более совершенных условиях, чем это может быть осуществлено в наших химических лабораториях. Так, в организме

благодаря резорбции происходит постоянное удаление продуктов реакции, вследствие чего процесс может итти все дальше и дальше, тогда как химик лишь в редких случаях имеет возможность непрерывно отводить накопляющиеся продукты реакции. В организме процессы идут все время при строго определенной температуре и зачастую, например, в кишечнике, при постоянном взбалтывании, что так необходимо при многих химических реакциях. В организме мы имеем идеальную Schüttelmaschine (машину для встряхивания).

Каталитические процессы

Но что всего важнее, организм имеет в своем распоряжении множество превосходных *катализаторов* (ферментов и энзим), которыми мы не в силах пользоваться в лаборатории. О строении этих катализаторов мы еще знаем слишком мало и роль их нам достоверно не известна, но повидимому она сводится к процессам, аналогичным тем, которые мы имеем, например в реакции окисления иодистого калия бертолетовой солью в присутствии $Fe^{\cdots}Cl_3'$:

$$6K'J' + K'Cl^{\cdots\cdots}O_3 \longrightarrow K'Cl' + 3K_2O + 3J_2.$$

При этой реакции отрицательный ион $(Cl^{\cdots\cdots}O_3'')'$ должен окислить отрицательный ион J', но как одноименно заряженные они не могут подойти друг к другу. Вот тут-то и проявляется посредничество катализатора, в данном случае положительного иона $Fe^{\cdots}$. Этот последний легко притягивает к себе ионы J' и окисляет их в атомы J, образующие вслед затем молекулы J_2. Сам же $Fe^{\cdots}$ при этом раскисляется в двухзарядный ион $Fe^{\cdot\cdot}$, который, стягиваясь с отрицательными ионами $(Cl^{\cdots\cdots}O_3'')$, в свою очередь окисляется ионом $Cl^{\cdots\cdots}$ обратно в $Fe^{\cdots}$. Регенерирующийся таким образом ион $Fe^{\cdots}$ опять окисляет ион J' и т. д.

Надо полагать, что ряд подобных процессов имеет место и в организме.

Окислительные процессы алифатических соединений

Остановимся теперь на процессах окислительно-восстановительных, как наиболее важных и наиболее распространенных.

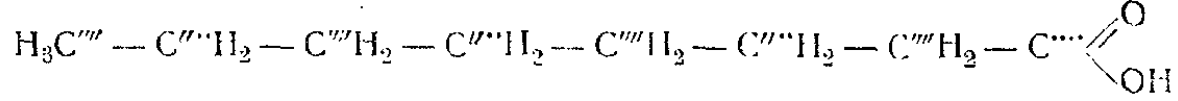
Окислительным процессам легче всего подвергаются питательные вещества, т. е. углеводы, жиры и белки, а также продукты их гидролиза или распада. Все они могут окисляться до конца, т. е. до углекислоты, воды и мочевины.

Лекарственные вещества, особенно циклического строения, окисляются гораздо труднее, и если окисление происходит, то в первую очередь оно направляется на боковые цепи.

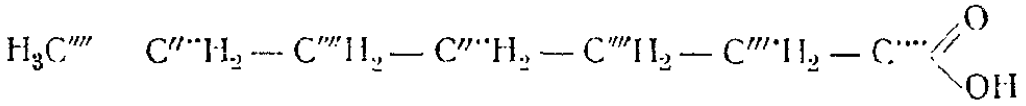
Из питательных веществ легче всего поддаются окислению углеводы. Как видно из электронной формулы глюкозы, все ее углеродные атомы имеют большое количество положительных зарядов, а следовательно окисление ее должно итти легко:

$$\begin{array}{cccccccccc} H_2C''' & - & C'''H & - & C'''H & - & C'''H & - & C'''H & - & C''' = O'' \\ | & & | & & | & & | & & | & & \\ OH & & OH & & OH & & OH & & OH & & H \end{array}$$

В молекулах жирных кислот ионы C''' чередуются с ионами смешанного характера C'''', и только последний ион, входящий в карбоксил, сполна положителен:

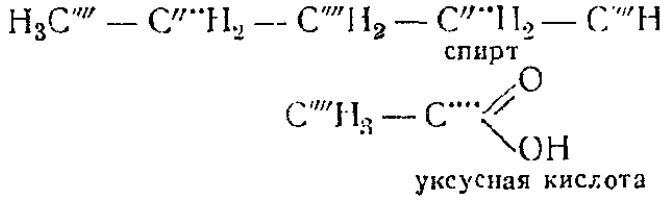


или



При окислении таких кислот имеет место последовательное отщепление пары ионов углерода, начиная с конца, а именно по месту C'''.

Повидимому предварительно жирные кислоты подвергаются своего рода гидролизу, при котором ион $H^{\cdot}$ молекулы воды присоединяется к отрицательному иону C''', а ион OH' — к соседнему с ним C''', причем образуется уксусная кислота и соответствующий спирт:



Спирт окисляется далее в кислоту, имеющую на 2 углерода менее, чем исходная кислота. Образовавшаяся кислота подвергается опять такому же процессу и т. д. и т. д., пока не получится ряд низших кислот, как-то: уксусная, муравьиная, щавелевая, которые внутри организма окисляются труднее и в довольно значительном количестве поступают в мочу.

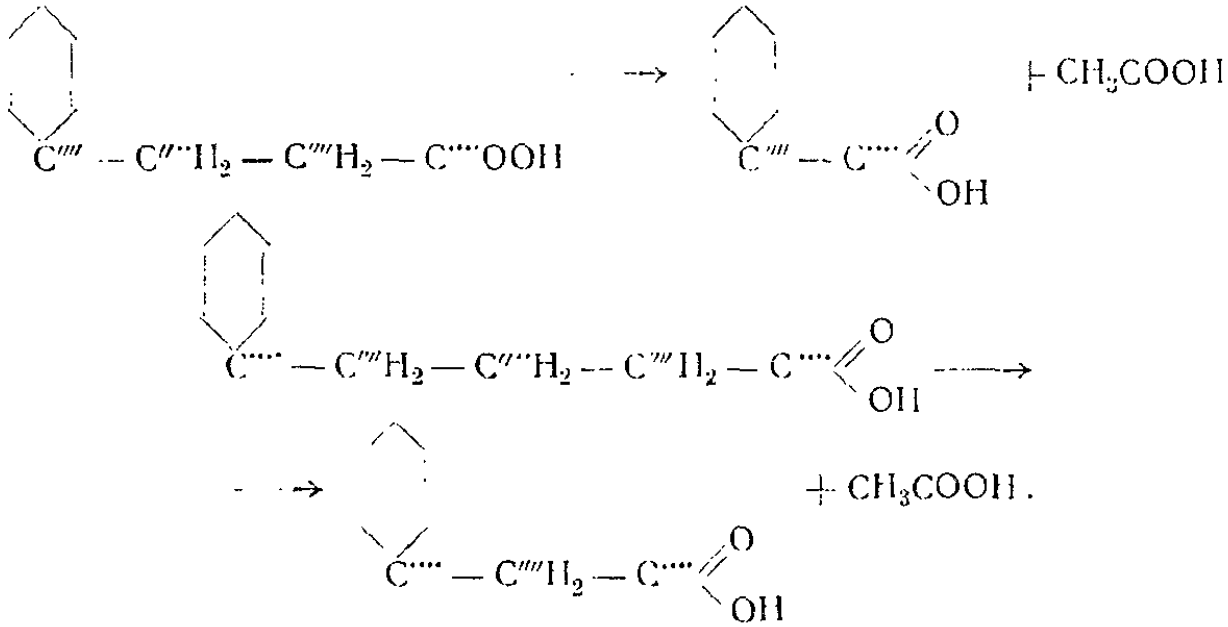
Возможно, что процесс распада богатых углеродом жирных кислот идет и иным путем, а именно прежде всего группа $C'''H_2$ окисляется в соответствующую оксигруппу $C'''HOH$ и далее в $C'''O$, давая кетокислоту $R-CO-CH_2-COOH$, молекула которой распадается двояко:

$$RCOCH_2 \cdot COOH \rightarrow RCOCH_3 + CO_2$$

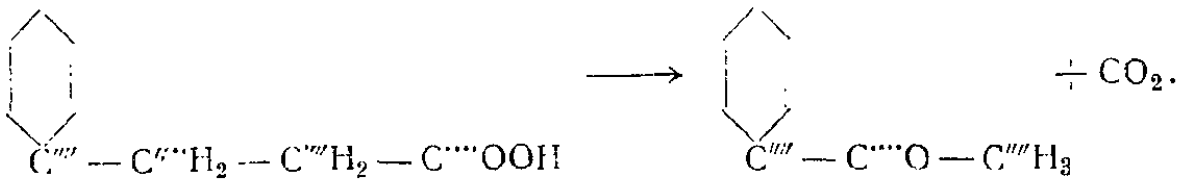
или

$$RCOCH_2COOH \rightarrow RCOOH + CH_3COOH.$$

Ароматические кислоты в результате окисления дают либо бензойную, либо фенилуксусную кислоту в зависимости от четного или нечетного числа углеродов в боковой цепи исходной кислоты:

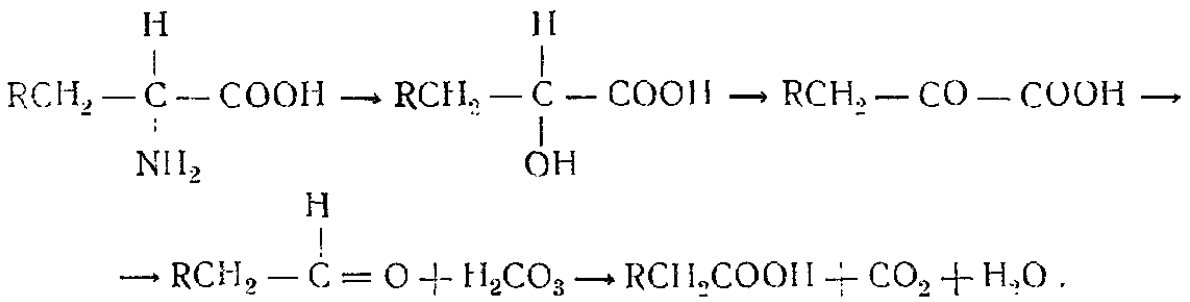


Декин (Dakin) [1] показал, что фенилпропионовая кислота в организме собаки изменяется и другим образом, а именно, отщепляя CO_2 и образуя ацетофенон:

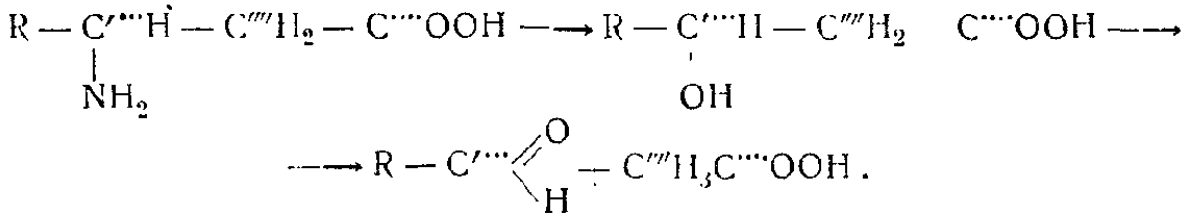


В случае аминокислот предварительно идет дезаминирование кислоты путем замены группы NH_2 на гидроксил. Далее ход окислительного процесса зависит от положения аминной группы:

α-аминокислоты переходят в кетокислоты, которые затем отщепляют CO_2, а их карбонильная группа переходит в карбоксил:



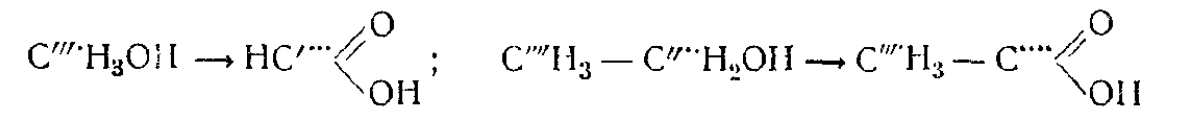
β-кислоты после дезаминирования дают молекулу уксусной кислоты и альдегида, который в свою очередь окисляется далее в кислоту, содержащую двумя углеродами меньше, чем исходная аминокислота:



Нетрудно предусмотреть, как должно итти окисление и γ-кислот.

Обратим внимание на то, что всякого рода аминокислоты поступают в организм в результате гидролитического расщепления белковых молекул.

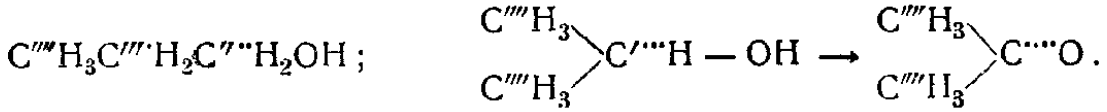
Переходя к алкоголям, мы видим, что чаще всего они окисляются до соответствующих кислот, причем не с одинаковой легкостью. Так, метиловый спирт дает муравьиную кислоту значительно труднее, чем этиловый — уксусную. Что метиловый спирт и должен окисляться труднее этилового, явствует из электронных формул этих спиртов:



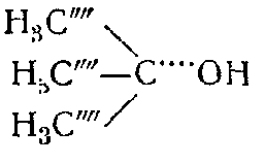
так как переход от C''' к C''' в первом случае требует затраты большего количества энергии, чем переход от C'' к C'' во вто-

[1] H. Dakin, Oxydations and reductions in the animal body, London (1913). S. Fränkel, Die Arzneimittel-synthese, 156.

ром [1]. На том же основании пропиловый спирт окисляется труднее изопропилового, причем последний зачастую окисляется лишь до ацетона:

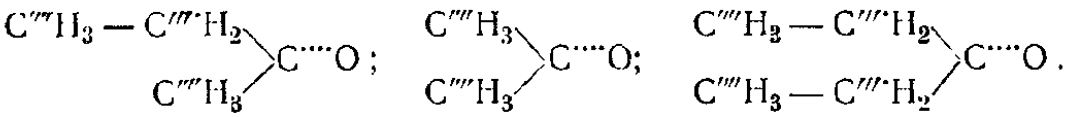


Из высших же спиртов легче поддаются окислению первичные и вторичные, чем третичные. В этих последних углерод (C''''), связанный с гидроксилом, уже вполне окислен и следовательно окислению могут подвергаться только группы: $C'''H_3$—, $C'''H_3C''''H_2$—, и т. п., требующие большей затраты энергии, чем группы: —$C''''H_2OH$ или $>C''''HOH$. Отсюда становится понятным, почему например третичный бутиловый спирт



в организме не окисляется, а этерифицируется глюкуроновой кислотой и вместе с нею выводится мочою из организма.

На основании вышесказанного легко понять, что альдегиды должны окисляться легче кетонов, а также нетрудно предусмотреть, который из последних будет легче окисляться. Так, сравнивая формулы ацетона, этилметилкетона и диэтилкетона, мы видим, что молекула метилэтилкетона должна окисляться легче ацетона, но труднее молекулы диэтилкетона, что и наблюдается в действительности:

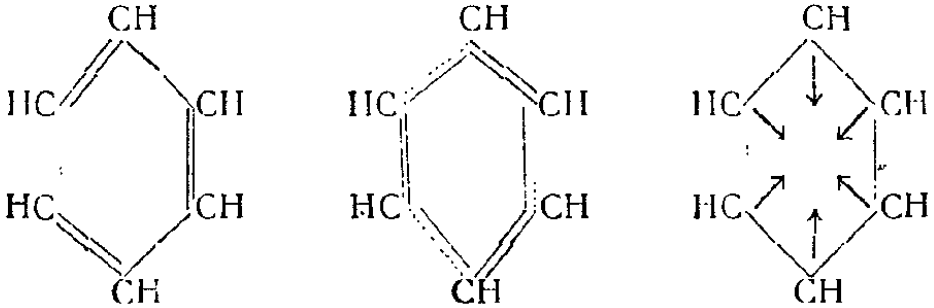


Аналогично можно без труда предусматривать, в каком направлении должен итти окислительный процесс и в более сложных молекулах жирного ряда.

Окислительные процессы ароматических соединений

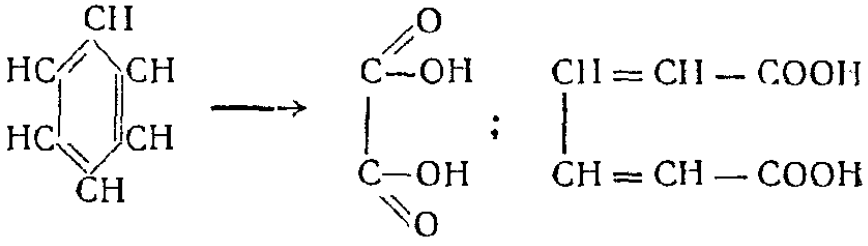
Что касается ароматических соединений, то здесь следует напомнить о значительной прочности их молекул по сравнению с молекулами соединений жирного ряда.

Как указывалось выше, для бензола предложен ряд формул строения: Кекуле, Армстронга-Бамбергера, Тиле и др. Наиболее наглядно прочность молекулы бензола выражена в формуле Армстронга-Бамбергера:



[1] См. таблицу тепловых эффектов. А. М. Беркенгейм, Основы теоретической химии, стр. 146 (1926).

Благодаря такой прочности связей ароматические соединения упорно удерживают свое кольцо от разрушения при разнообразных окислительных процессах, происходящих в организме. Правда, немецкий биохимик Яффе (Max Jaffé)[1] утверждает, что бензол может изменяться в организме до щавелевой и муконовой кислот, но другими исследователями это не наблюдалось:



муконовая кислота

На полное окисление бензольного кольца указывают также авторы, исследовавшие изменение в организме аминокислот ароматического ряда, имеющих боковую цепь из 3 атомов углерода, где аминогруппа стоит у среднего углеродного атома, каковы например фенил-α-аминопропионовая кислота $C_6H_5CH_2CH(NH_2)COOH$, α-аминокоричная $C_6H_5-CH=CH(NH_2)COOH$, оксифенил-α-аминопропионовая (паратирозин) $HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH$.

Установлено, что если вместо паратирозина вводить в организм мета- или орто-изомер, то полного сгорания не наблюдается. Точно так же установлено, что вещества, содержащие в ядре галоид, внутри организма полностью не сгорают. Во всяком случае не всякий животный организм действует одинаково на вещества, содержащие бензольное ядро. Так, ортофталевая кислота, по мнению исследователей Ювальта (Juvalta) и Прибрама (Pribram)[2], в организме собаки сгорает, а в организме кролика нет. Другие же исследователи, как например Поль (Julius Pohl)[2], доказали, что в организме собаки ортофталевая кислота вовсе не окисляется, а количественно в неизмененном виде переходит в мочу.

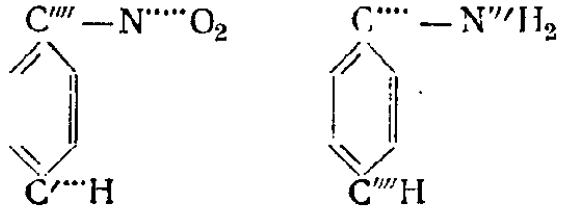
Таким образом сведения об окислении бензольного ядра противоречивы. Что касается окисления ароматических соединений с сохранением бензольного ядра, то с несомненностью доказано, что таковое действительно имеет место в организме.

Окислительный процесс может направляться или на боковые цепи или же на углероды бензольного ядра. В последнем случае происходит изменение зарядов углеродных ионов кольца и нередко наблюдается гидроксилирование в пара-положении к боковой цепи — правило Нельтинга (Nölting)[2]. Так, анилин образует параамидофенол, фенетол — оксифенетол, нафталин — нафтол и т. п.

Однако правило Нельтинга не всегда подтверждается. Подходя с электронной точки зрения, мы видим, что оно справедливо только в случаях, когда боковая цепь электроотрицательна. Объяснение этого факта в следующем: молекула кислорода O_2, поглощенная гемоглобином крови, расщепляется в организме на ионы O'' и $O^{\cdot\cdot}$, из которых последний окисляет углероды бензольного ядра и переходит в ион O'', образуя гидроксил. Окислению может подвергаться

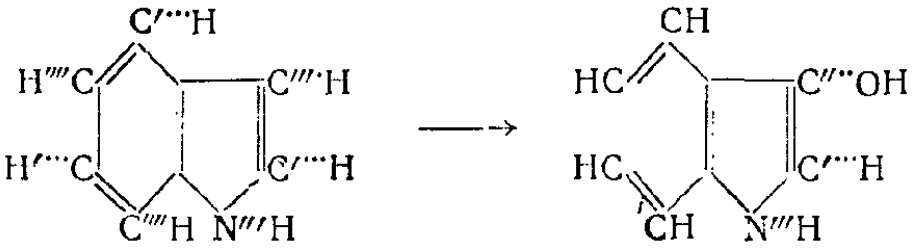
[1] Max Jaffé, H. S. **62**, 58 (1909).
[2] S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 169.

только ион C^{IV}, но отнюдь на C^{V}, так как положительно заряженный кислород O^{II} не имеет возможности подойти к этому последнему вследствие их взаимного отталкивания. Отрицательный же углерод C^{IV} в пара-положении имеется лишь в том случае, когда боковая цепь отрицательна, а потому и правило Нельтинга справедливо только при отрицательной боковой цепи:

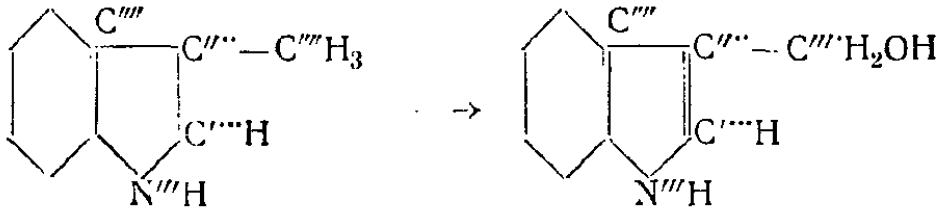


Если в бензольном ядре имеется одна или несколько боковых цепей, то обычно в первую очередь идет их окисление, ядро же остается нетронутым. Таким образом толуол образует бензойную кислоту, ксилол — толуиловую $CH_3C_6H_4COOH$, этилбензол — ацетофенон $CH_3COC_6H_5$, который в свою очередь далее окисляется до бензойной кислоты.

Как и в случае ацетофенона, боковая группа не всегда изменяется до карбоксила, но иногда происходит неполное окисление так: индол переходит в индоксил



скатол в соответствующее оксисоединение

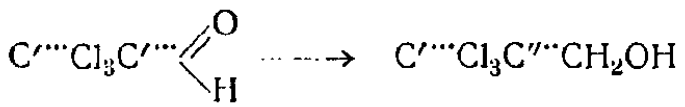


дифенилметан $C_6H_5CH_2C_6H_5$ — в дифенилкарбинол $(C_6H_5)_2CHOH$

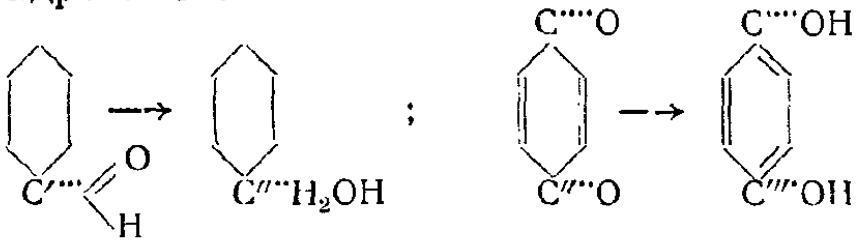
Восстановительные процессы

Итак, мы познакомились с рядом окислительных процессов, которым подвергаются лекарственные вещества в организме, но далеко не исчерпали всех известных и описанных случаев.

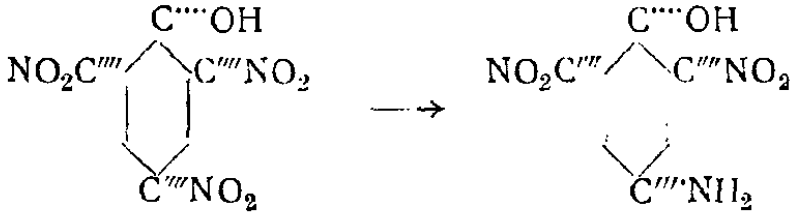
Если окислительные процессы, происходящие в организме, довольно хорошо изучены, то этого нельзя сказать о процессах противоположного характера, а именно восстановительных. Что лекарственное вещество может в организме восстанавливаться, с несомненностью доказано в ряде случаев. Однако восстановительные процессы и менее распространены и изучены значительно меньше окислительных. В жирном ряде укажем на восстановление трихлорацетальдегида в соответствующий трихлорэтиловый спирт:



Лучше изучены восстановительные процессы в ароматическом ряду. Доказано, что бензальдегид восстанавливается в бензиловый спирт, хинон дает гидрохинон:



Нитросоединения часто образуют аминопроизводные. Мета- и паранитробензальдегиды в организме окисляются в соответствующие кислоты и одновременно их нитрогруппа переходит в аминную, так что в результате мы наблюдаем образование мета- и параминобензойных кислот или, вернее, ацетиламинобензойных кислот, так как в дальнейшем происходит ацетилирование аминных групп. Отметим еще интересный случай восстановления пикриновой кислоты в пикраминовую



и переход хинной кислоты в бензойную

$$C_6H_7(OH)_4COOH \longrightarrow C_6H_5COOH + 4H_2O.$$

В этом последнем случае происходит отщепление 4 молекул воды, что может иметь место только при присоединении 2H, т. е. если предварительно произойдет восстановительный процесс.

Однако имеющиеся данные еще слишком малочисленны, чтобы на основании их делать обобщения. Например не всегда нитрогруппа восстанавливается до аминной: нитробензол не дает анилина и нитробензойная кислота — аминобензойной. Далее опыт показал, что метанитробензальдегид переходит в ацетиламинобензойную кислоту в организме кролика, но в организме собаки изменяется иначе.

Ацетилирование, метилирование, деметилирование

Выше было указано, что нитробензальдегид дает ацетиламинобензойную кислоту. Случаи подобного ацетилирования нередки, организм как бы стремится обезвредить действие аминогруппы, закрывая ее. Если ввести в организм параминобензойную кислоту, то она переходит в ацетиламинобензойную.

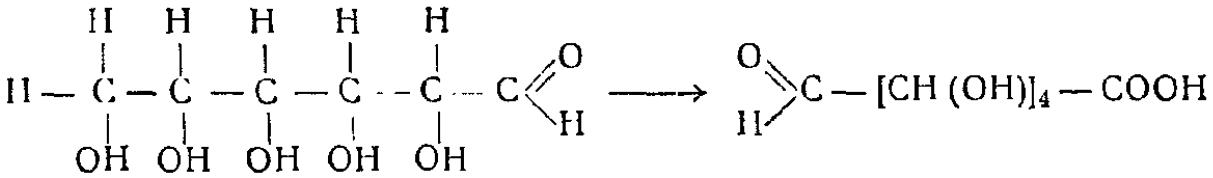
Наряду с ацетилированием наблюдается иногда и метилирование. Так, пиридин в организме собаки метилируется, а также происходит метилирование никотиновой кислоты и продуктов конденсации пиперидина с фенолами и формальдегидом. Тут же следует отметить, что известны также случаи, когда в организме происходит и обратный процесс деметилирования. Например кофеин переходит в ксантин, диметиламинотолуидин теряет метильную группу, а пирамидон теряет обе метильные группы связанные с азотом, тогда как метильная группа при углероде в нем сохраняется.

Реакции конденсации

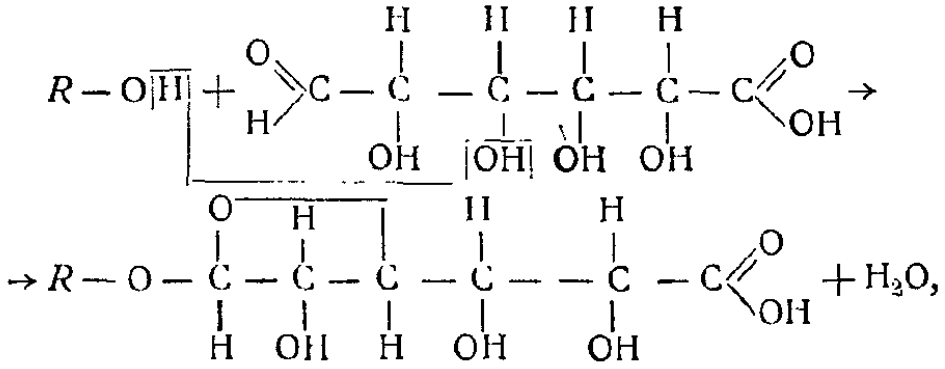
Но особенно распространены в организме всякого рода реакции конденсации молекул лекарственного вещества или яда и их продуктов распада с образующимися в организме вследствие метаболизма серной, глюкуроновой и амидоуксусной кислотами.

Самым простым и вместе с тем весьма часто встречающимся типом таких реакций (Paarungen, как их называют некоторые немецкие авторы) является образование эфиросерных кислот из серной кислоты и веществ, содержащих в своей молекуле гидроксил фенольного или спиртового характера, а также образование продуктов конденсации с глюкуроновой кислотой.

Глюкуроновая кислота представляет собой продукт окисления глюкозы. При окислении последней альдегидная группа переходит в карбоксил, а вторичная спиртовая дает новую альдегидную группу:

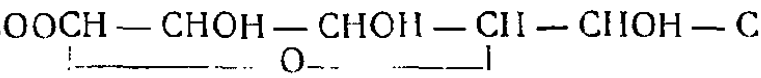


Эта кислота образует различные вещества глюкозидного характера, причем ион $H^{\cdot}$ фенола или спирта уходит с гидроксилом IV углерода, образуя молекулу воды, а фенольный остаток увязывается с I углеродом, кислород которого, в свою очередь, увязывается с освободившейся валентностью IV углерода, а затем уже происходит окисление до карбоксила:



где R — остаток фенола.

Вместо молекулы фенола в первой стадии процесса может вступить в реакцию с глюкозой например бензойная кислота. Образовавшаяся сложная молекула смешанного эфира далее окисляется до кислоты:



Еще более сложный пример такого рода конденсации мы имеем в случае введения в организм непредельных углеводородов, например триметилэтилена, который в организме предварительно подвергается гидратации, образуя спирт, а этот последний с глюкозой дает глюкозид, окисляющийся в соответствующую кислоту. Подобного рода синтезы весьма многочисленны, причем опять следует отметить, что в организмах различных животных они протекают неодинаково.

Наконец следует остановиться на реакциях конденсации с *гликоколем* (амидоуксусной кислотой). Этого рода конденсациям подвергаются в первую очередь молекулы бензойной кислоты, образующиеся в организме вследствие окисления различных ароматических соединений. При этом бензойная кислота переходит в гиппуровую:

$$C_6H_5COOH + NH_2CH_2COOH \longrightarrow C_6H_5CONHCH_2COOH,$$

фенилуксусная дает фенацетуровую кислоту:

$$C_6H_5CH_2COOH + NH_2CH_2COOH \longrightarrow C_6H_5CH_2CONHCH_2COOH,$$

а парахлорбензойная — хлоргиппуровую:

$$ClC_6H_4COOH + NH_2CH_2COOH \longrightarrow ClC_6H_4COONHCH_2COOH.$$

Сложные кислоты, образующиеся в результате вышеуказанных процессов, безвредны для организма и к тому же хорошо растворимы, а потому легко переходят в мочу и выводятся из организма. Отмечено, что чем ядовитее вещество, тем легче оно вступает в подобного рода реакции конденсации. Например из трех видов камфоры — правой, левой и рацемической — наиболее ядовита левая и она же легче всего образует продукты конденсации с глюкуроновой кислотой.

Таким образом организм сам как бы борется с введенным в него ядом, обезвреживая его путем образования продуктов конденсации, легко выводимых из организма.

5. Общие методы изменения лекарственных средств с целью их улучшения

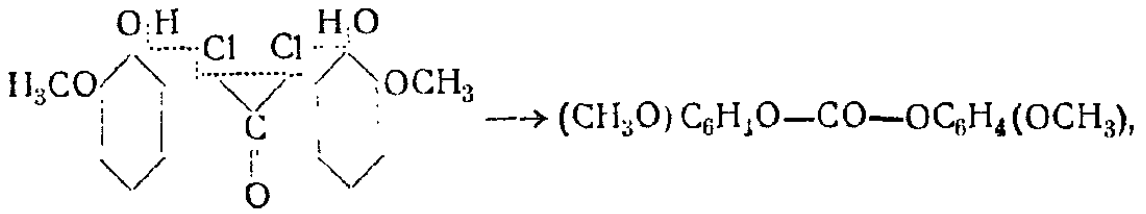
За последние 15 лет, в течение которых особенно сильно развивалась химия синтетических лекарственных средств, выработался ряд общих приемов, позволяющих усиливать и ослаблять действие лекарственных препаратов или же изменять в желательную сторону характер их действия. Эти приемы немногочисленны и в значительной мере копируют те естественные процессы, которым подвергается лекарственное вещество в организме. Мы рассмотрим здесь главнейшие из них, в специальной же части нашего курса нам неоднократно придется сталкиваться с применением этих методов в самых разнообразных случаях.

Принцип салола

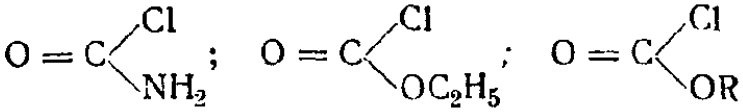
Первым таким методом следует считать принцип, впервые выдвинутый Ненцким при получении фенилового эфира салициловой кислоты — салола. Идея этого метода состоит в том, что фармакологически действующие кислоты и фенолы связываются в сложные эфиры, чем удается устранить как едкие свойства фенолов и ароматических кислот, так и неприятный вкус или запах многих лекарственных веществ, так как сложные эфиры представляют собою мало растворимые соединения, которые не изменяются в области пищевода и желудка. Только в кишечнике под влиянием щелочной среды и энзим происходит их медленное омыление и распад на действующие компо-

ненты. Поэтому принцип салола нашел широкое применение при синтезе лекарственных препаратов.

В описанном случае используется одновременно терапевтическое действие как фенола, так и салициловой кислоты, но зачастую важно лишь действие одного компонента. Если интересуются лишь действием фенола, то берут более дешевую кислоту, например угольную. Подобный случай мы имеем в дуотале — угольном эфире гваякола, который получают, действуя фосгеном на две молекулы гваякола.



Иногда фосгеном действуют на феноляты или на растворы фенолятов в каком-либо индиферентном растворителе, или же фосген заменяют амидом или эфиром хлоругольной кислоты:

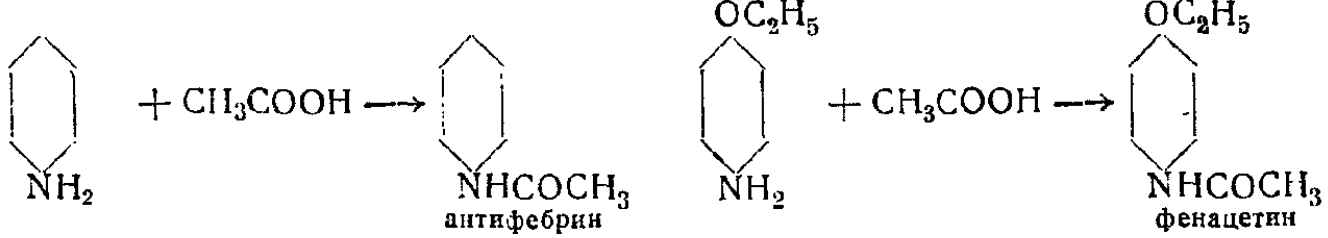


Путем образования сложных эфиров удается устранить жгучее действие фенола, неприятный вкус креозота, горечь хинина и т. д.

Ацетилирование аминов

Второй метод, очень часто применяемый для ослабления действия лекарственных средств, — ацетилирование аминов или вообще введение какой-либо кислотной группы вместо одного из водородных ионов $H^{\cdot}$ аминной группы. При этом ион азота N''' крепко связывается с кислотным остатком, всегда имеющим углерод с четырьмя положительными зарядами, и молекула амина становится более устойчивой, а потому менее ядовитой.

Обычно ацетилом замещают лишь один водород $H^{\cdot}$. Заменять и второй не имеет смысла уже потому, что вследствие взаимного отталкивания ионов $C^{''''}$ двух ацетильных групп даже вода легко производит их обратное омыление. Технически ацетилирование ведется простым нагреванием или даже только взбалтыванием свободного амина с уксусным ангидридом, хлористым ацетилом или со смесью ледяной уксусной кислоты и уксуснокислого натрия, причем ацетилирование зачастую проходит почти со 100%-ным выходом. Типичный пример ацетилирования мы имеем в производствах антифебрина и фенацетина:

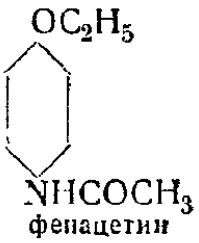


Иногда вместо ацетильной группы вводят и другие кислотные остатки, например бензоил, формил, лактил и пр. Остаток молочной кислоты связывается с ионом азота N''' слабее ацетильной группы, и соответствующее соединение омыляется уже в желудке,

тогда как омыление ацетильной группы происходит только в кишечнике. Бензоильный остаток, наоборот, чаще всего увязывается с ионом N''' слишком крепко и может не омылиться даже и в кишечнике; поэтому введение других кислот вместо уксусной не имеет никаких преимуществ.

Алкилирование фенольной группы

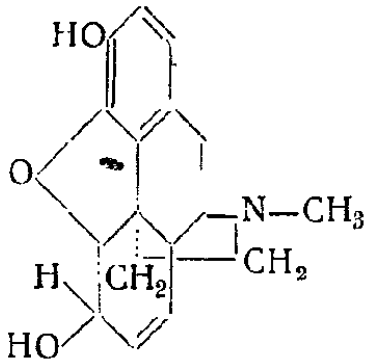
В синтезе фенацетина мы встречаемся с примером *третьего* метода, также часто применяемого в целях ослабления действия лекарственных веществ, а именно с алкилированием фенольной группы:



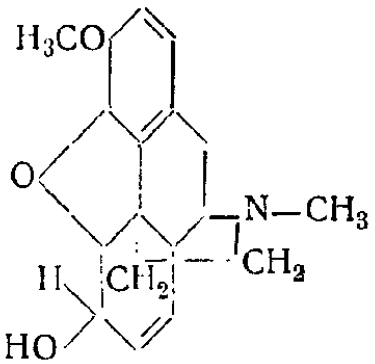
фенацетин

Чаще всего прибегают к метилированию или этилированию. При этом молекула становится более устойчивой и менее поддается реакции омыления внутри организма. Вместе с тем зачастую резко меняется характер ее действия вследствие изменения растворимости как в воде, так и в других растворителях организма, например в липоидах. Это последнее обстоятельство направляет действие лекарственного вещества уже по иному руслу: оно начинает реагировать с иными тканями организма и дает совершенно иной фармакологический эффект.

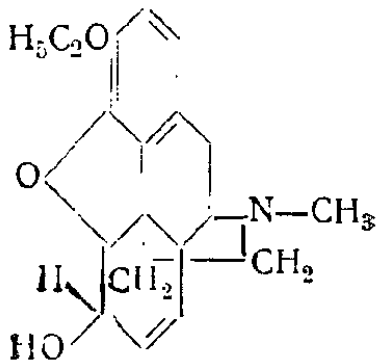
Яркий пример подобного случая мы видим в кодеине и дионине, из которых первый представляет собою метиловый, а второй этиловый эфир морфия. Оба они обладают иным действием, чем морфий, из которого их получают:



морфий



кодеин



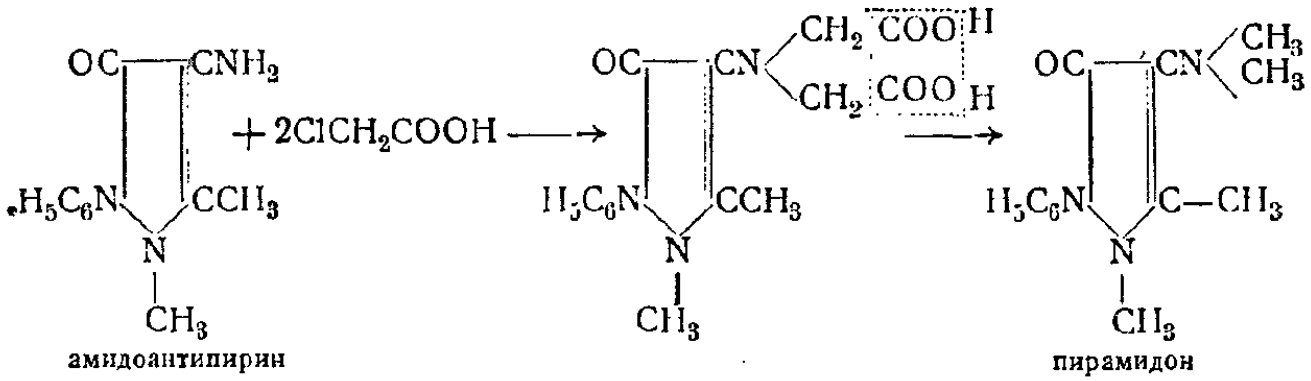
дионин

Алкилирование аминной группы

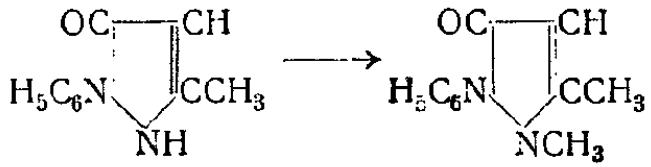
Метод алкилирования применяется также и для ослабления или вообще изменения действия различных аминов. Этот *четвертый* из рассматриваемых нами методов мало чем отличается от метода алкилирования фенолов. Чаще всего и здесь непосредственно действуют галоидоалкилами на свободный амин при обыкновенном давлении или в автоклаве. Так же как и в случае алкилирования фенолов, и здесь применяют диметилсульфат и эфиры серной кислоты или эфиры толуол- или бензолсульфокислот.

В редких случаях алкилируют особыми оригинальными методами. Так, например для получения пирамидона на амидоантипирин действуют двумя молекулами монохлоруксусной кислоты. При

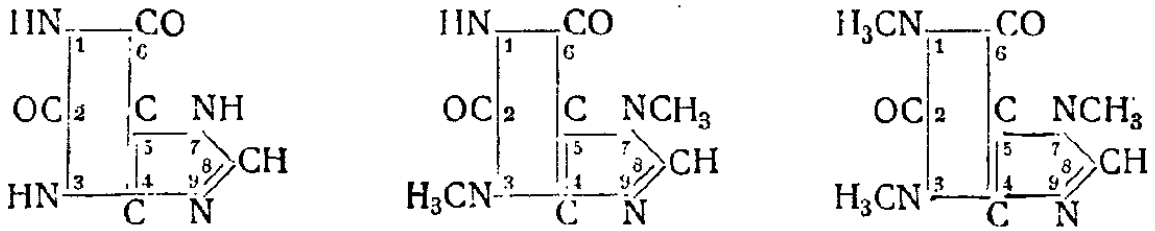
нагревании полученного соединения это последнее теряет две молекулы CO_2 и переходит в пирамидон;



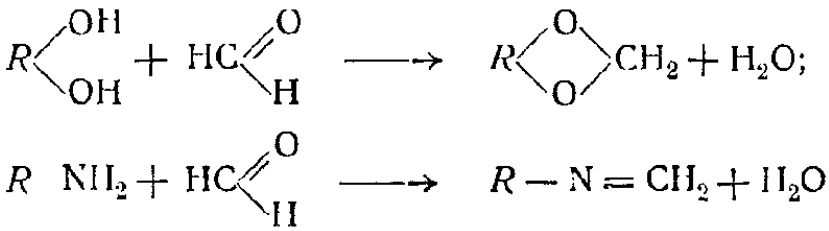
Алкилирование аминов, так же как и в случае фенолов, сильно изменяет их терапевтическое действие. Например малоактивный метилфенилпиразолон дает при метилировании прекрасный жаропонижающий препарат — антипирин:



В качестве другого примера можно указать на производные пурина. Тогда как действие ксантина на организм точно не выяснено, 3-7-диметилксантин, или теобромин, и 1-3-7-триметилксантин, кофеин обладают ярко выраженным действием и представляют собою важнейшие терапевтические препараты



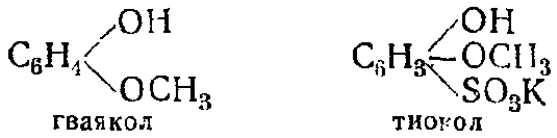
Иногда вместо алкилирования производят замещение водородных ионов двух гидроксильных групп фенола или двух водородов одной аминной группы метиленовой группой, действуя на данные фенол или амин формалином:



Сульфирование

Пятый метод — сульфирование — применяется в тех случаях, когда желательно придать лекарственному веществу лучшую растворимость в воде. При этом не следует забывать, что просульфированный продукт становится значительно менее растворимым в органических растворителях вообще и в липоидах в частности. Поэтому, сульфируя лекарственное вещество, мы неизбежно ослабляем силу его действия и, достигая лучшей растворимости в воде, понижаем его

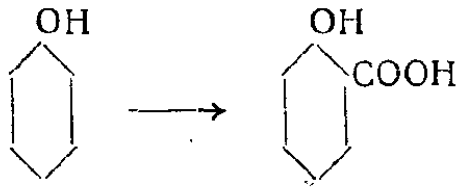
терапевтический эффект. Как пример можно указать на тиокол, который представляет собою калийную соль сульфогваякола. Действие тиокола на организм значительно слабее действия гваякола:



гваякол тиокол

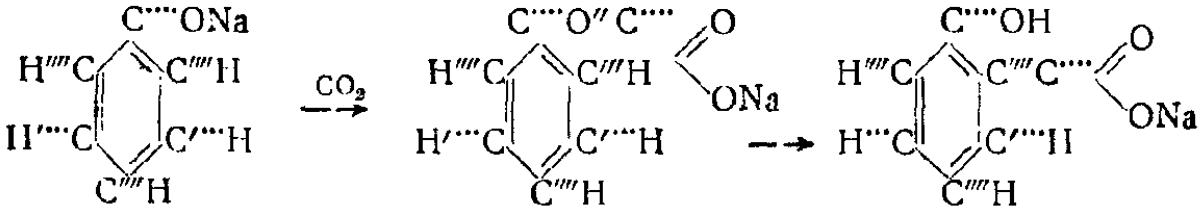
Введение карбоксильной группы

Увеличение растворимости лекарственного вещества в воде может быть также достигнуто введением в молекулу карбоксильной группы. Типичным случаем применения этого *шестого* метода мы встречаем в производстве салициловой кислоты:



Конечно действие салициловой кислоты на организм значительно ослаблено по сравнению с действием исходного фенола, но в данном случае такое ослабление и желательно, так как салициловая кислота, поражая микроорганизмы, являющиеся возбудителями болезни, сравнительно мало затрагивает сам организм.

Методы введения карбоксильной группы разнообразны. В случае получения салициловой кислоты применяют действие углекислого газа на сухой фенолят под давлением в автоклаве при нагревании и хорошем размешивании. При этом сначала образуется натронная соль угольного эфира, которая затем перегруппировывается в соль салициловой кислоты:



Такая перегруппировка вполне понятна, так как с перескоком группы $-C''''\begin{matrix}O\\ONa\end{matrix}$ к соседнему отрицательному иону углерода C'''' образуется более устойчивая молекула.

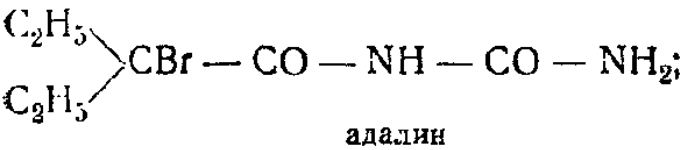
Методы ослабления действия лекарственных средств

В тех случаях, когда требуется уменьшить растворимость лекарственного вещества, например с целью ослабить горький вкус или едкое действие, а также с целью заставить данный препарат медленнее реагировать, чтобы его резорбция из желудка или кишечника происходила постепенно, прибегают к особой методике, сводящейся к увязыванию молекулы действующего вещества с каким-либо производным белков или углеводов. Как на пример такого рода препаратов можно указать на таннальбин, представляющий собою комбинацию таннина с белком. Особенно часто к этому *седьмому* методу прибегают при изготовлении препаратов

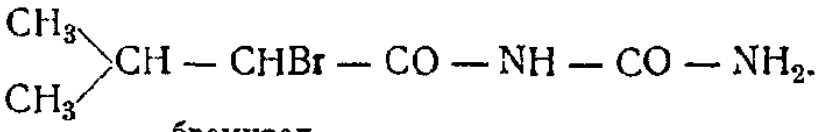
серебра, ртути, железа и других металлов, ионы которых при этом либо образуют комплексы с молекулами белка или углевода, или же просто адсорбируются последними. Такого рода препараты мало растворимы, медленно разлагаются и только постепенно действуют на организм.

Усиление действия лекарственных средств

Наконец остановимся еще и на *восьмом* методе, дающем возможность усиливать терапевтический эффект препарата, а именно на методе введения галоидов. Как мы уже указывали выше, говоря о наркотических и снотворных средствах, введение иона галоида приводит к усилению действия. Так, в адалине и бромурале бром введен именно с этой целью:



адалин



бромурал

Подобным же образом можно усилить антисептический эффект фенолов, нафтолов и пр., вводя в них бром или другие галоиды.

Укажем еще, что для усиления действия иногда прибегают к увязыванию химически двух аналогично действующих препаратов, например двух жаропонижающих или двух противоподагрических. Так, антипирин и салициловая кислота образуют салипирин, уротропин с атофаном дает уротропинатофан. На методах получения таких двойных препаратов мы останавливаться не будем, так как они слишком просты и по большей части сводятся к сплавлению или кристаллизации.

Таким образом мы познакомились с рядом методов, позволяющих изменять растворимость препарата и тем самым дающих возможность иначе направлять его действие, а также с методами, приводящими к усилению или ослаблению терапевтического эффекта. Как увидим в дальнейшем перечисленными методами почти исчерпывается весь арсенал приемов, которыми пользуется химик для улучшения лекарственных средств.

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Введение

Классификация

Вопрос о классификации лекарственных веществ следует признать одним из наиболее спорных. Если в основу классификации класть фармакологотерапевтические свойства, то в одной и той же группе могут оказаться соединения самого различного химического характера. Так, например к группе антисептиков придется отнести как ряд минеральных солей — сулему, перманганат, белильную известь, так и многие чисто органические соединения — фенол, нафтолы, формальдегид, тиофены и пр. Вместе с тем нередки вещества, обладающие одновременно несколькими фармакологическими свойствами, и они должны будут попасть в несколько различных групп, как это видно на примере пирамидона, являющегося одновременно и жаропонижающим и седативным (успокаивающим) средством. Если же за основу принять химический характер лекарственных веществ, то мы снова столкнемся с рядом затруднений, так как зачастую одно и то же вещество обладает несколькими химическими функциями, представляя собою одновременно и спирт, и сложный эфир, и амин, как мы это имеем например в кокаине. Или же в одной группе окажутся соединения родственного химического строения, но совершенно различные по своим терапевтическим свойствам. Так, среди пуриновых оснований мы встречаем и диуретические, и анестетические, и антиневралгические вещества.

Порядок изучения отдельных групп

Мы считаем наиболее рациональным соединить оба указанных принципа классификации и, группируя лекарственные вещества по их терапевтическим свойствам в пределах каждой намеченной группы, придерживаться порядка, принятого в классификации, основанной на химическом характере. Таким образом изучение например группы наркотических средств мы начнем с углеводородов, затем перейдем к галоидопроизводным, спиртам, альдегидам, кетонам и т. д.

Такой порядок поможет легче разбираться в химии одинаково действующих средств, легче установить связь между строением вещества и его фармакологическим действием, а также легче усвоить значение отдельных радикалов, входящих в состав молекулы лекарственных веществ, и понять, каким образом можно подойти к получению новых соединений, обладающих желательными нам фармакологическими свойствами.

Мы устанавливаем следующие фармаколого-терапевтические группы лекарственных средств:

1) наркотические или общие анестетические;
2) гипнотические (снотворные);
3) седативные (успокаивающие);
4) антипиретические, или жаропонижающие;
5) местные анестетические;
6) аналгетические;
7) возбуждающие и сердечные;
8) мочегонные, или диуретические;
9) противоподагрические;
10) симпатомиметические;
11) слабительные;
12) антисептические и хемотерапевтические;
13) рвотные;
14) глистогонные;
15) трофические;
16) Группу смешанную, куда входят средства, которые не могут быть отнесены ни к одной из перечисленных групп.

Мы рассмотрим главнейшие из этих групп, причем, приступая к изучению каждой из них, мы прежде всего будем знакомиться с их фармаколого-терапевтической сущностью и с теми гребованиями, которые следует предъявлять к соединениям, относящимся к данной группе. Затем мы изучим химический характер и строение главнейших представителей, укажем методы их получения и для наиболее важных соединений приведем и методы их заводского производства, причем более или менее подробно будем останавливаться на тех технических затруднениях и деталях, с которыми приходится сталкиваться в производстве как самих лекарственных препаратов, так и их промежуточных продуктов.

Как мы увидим далее, терапевтическое действие многих лекарственных средств было обнаружено совершенно *случайно*, как например снотворное действие сульфонала или некоторых производных барбитуровой кислоты (веронал и подобные ему соединения). С другой стороны, известны лекарственные вещества (антипирин), которые нашли широкое применение в терапии раньше, чем было установлено их химическое строение.

Но вместе с тем шла упорная работа творческой мысли исследователей, и на основе изучения строения молекул аналогично действующих веществ стало возможно подойти к получению новых лекарственных средств, обладающих теми или иными свойствами, уже не случайно, но путем определенных презумпций или соображений. Так, Фурно и Тиффено (Tiffeneau), после того как были установлены детали строения кокаина, получили синтетический препарат — стоваин, действующий подобно кокаину, а Эрлих, следуя по пути определенной теоретической идеи, пришел к сальварсану.

2. Наркотические, гипнотические и седативные средства

Группы наркотических, гипнотических и седативных средств мы рассмотрим вместе, так как они близки между собою по самой сущности своего фармакологического действия.

Общие понятия

Наркотическими, или *общими анестетическими*, мы называем такие вещества, которые вызывают постепенное замирание как внешних восприятий, так и болевых ощущений. При действии этих средств прекращаются произвольные движения и ряд рефлекторных и только почти в полной мере сохраняются движения дыхательных органов и сосудодвигательных нервов, обусловливающих работу сердца и крупных кровеносных сосудов. Очевидно, соответствующие центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный — наиболее упорно противостоят действию наркотиков; однако при слишком продолжительном действии последних или при сравнительно больших дозах, введенных в организм, наступает паралич и этих центров, следствием чего является остановка дыхания и сердечной деятельности, приводящая к смерти.

Так как наркоз всегда сопровождается сном, то ясно, что наркотические вещества в то же время являются и *гипнотическими* (снотворными). Последние отличаются от наркотических тем, что действие их соответствует лишь одной из первых стадий наркоза. Здесь также наблюдается ослабление внешних восприятий и болевых ощущений, но если сон был вызван введением в организм снотворного, то окриком или механическими раздражениями можно прекратить состояние сна, разбудить спящего. Ни дыхательный, ни сосудодвигательный центры при этом не ослабляют своей деятельности. Таким образом снотворные вещества отнюдь не являются наркотическими или, вернее, они могут действовать как наркотики только при особо больших дозах, опасных для жизни.

Еще в меньшей мере оказывают влияние на организм *седативные*, или успокаивающие, средства. Они лишь притупляют чувствующие функции головного мозга, но не вызывают сна, а если сон и наступает, то только вследствие устранения причины, вызывавшей бессонницу.

Часто к снотворным причисляют также *аналгетические*, или болеутоляющие вещества — как морфий и его производные, хотя эти препараты сами по себе не вызывают сна, но только, прекращая боль, устраняют причину бессонницы, а раз причина устранена, сон наступает почти немедленно.

Сон

Прежде чем приступить к систематическому изучению этой группы лекарственных средств, естественно было бы задать вопрос: отчего человек засыпает? Что является причиной сна?

Несомненно, что во время бодрствования в организме накопляются продукты его жизнедеятельности, вызывающие чувство усталости и приводящие ко сну. Эти вещества, вырабатываемые самим организмом, должны были бы быть идеальными снотворными, но их химический характер нам пока неизвестен и до сих пор еще изучить „химию сна“ и удовлетворительно объяснить его причину не удалось.

Теория Мейера и Овертоиа

В общей части мы уже несколько ознакомились с теориями действия наркотических средств, из которых наиболее обоснована теория Мейера и Овертона (стр. 33).

Что наркотические и гипнотические вещества действительно

лучше растворимы в жирах, чем в воде, Мейер доказал определением их *коэфициента распределения* между жиром и водой[1].

Очень интересный опыт был проделан Фурно: водные растворы различных снотворных и наркотических веществ он помещал в коллодийные мешочки, стенки которых содержали 8% касторового масла. В каждый мешочек он наливал по 10 $см^3$ раствора и каждый из них помещал в сосуд с чистой водой, таким образом чтобы жидкость в них была на одном уровне. Через определенные промежутки времени определялась концентрация растворенного вещества как в мешочке, так и во внешнем сосуде. При этом оказалось, что все взятые снотворные и наркотические вещества проходили через стенку мешочков, и количество прошедшего вещества было тем более, чем сильнее снотворное действие данного вещества. Тот же опыт, повторенный с лекарственными веществами из других групп, например с антипирином, аспирином и т. д., дал отрицательные результаты; эти вещества через промасленные стенки вовсе не проходили.

Сущность действия наркотических средств

Отсюда можно сделать заключение, что к снотворным и наркотическим веществам мы должны предъявлять не только требование, чтобы они растворялись в жироподобных веществах, но чтобы они обладали растворимостью и в воде, так как иначе они не будут попадать в липоиды нервных клеток мозга, куда они проникают из кровяного потока. Эффективно действующим снотворным может быть лишь вещество, обладающее достаточно высоким коэфициентом растворимости по отношению к жировому веществу, но все же обладающее некоторой растворимостью и в воде.

Указанные опыты, если и освещают вопрос о том, каким образом наркотические и гипнотические вещества попадают в клетки мозга, то все же не объясняют сущности наркотического действия. Происходит ли тут простое растворение, адсорбция или чисто химический процесс мы не знаем. За наличие чисто химических процессов говорят определенные экспериментальные данные. Так, метиленовая синь при инъекции в мозг нормальных животных восстанавливается до своего лейко-основания, но, как показали опыты Эрлиха, мозговая кора животных, подвергшихся эфирному наркозу, метиленовой сини не восстанавливает. Этих опытов конечно еще недостаточно, хотя они и указывают на ослабление окислительных процессов в мозгу во время действия наркотических средств. Против допущения чисто химических процессов говорит то обстоятельство, что молекулы всех наркотических и снотворных веществ, как мы увидим далее, очень стабильны и что каких-либо изменений в мозгу после наркоза установить не удается. Это дает повод объяснять действие снотворных простым растворением их в нервной ткани.

Однако вопрос так просто не разрешается, так как и сам факт растворения, без сомнения играющий колоссальную роль при всяком фармакологическом действии, также представляет собой сложный процесс, тесно связанный с явлением адсорбции и с измене-

[1] *Коэфициентом распределения* какого-либо вещества между двумя растворителями называется отношение растворимости его в одном растворителе (жире) к растворимости в другом (воде).

нием поверхностного натяжения тканей нервной клетки; значение адсорбции выступает особенно ярко, если принять во внимание, что в состав лецитинов мозговой ткани входит холин

$$HOCH_2 — CH_2 — N'''(C'''H_3)_2 \cdot C'''H_3OH$$

вещество, содержащее трехвалентный отрицательный азот[1], а молекулы наркотических и снотворных средств всегда содержат ионы углерода с большим числом положительных зарядов (C'''', C''''), в силу чего можно ожидать образования комплексов между веществами, входящими в состав нервной ткани, и снотворными средствами. Образование же комплексов сопряжено с изменением поверхностного натяжения.

Что касается ослабления окислительных процессов при наркозе и приеме снотворных, то следует отметить, что при этом наблюдается сужение кровеносных сосудов мозга, от чего уменьшается количество крови, питающей мозг. Наступает как бы мозговая анемия. Быть может это и является причиной ослабления окислительных процессов в мозговых центрах наркотизированных животных.

Классификация снотворных средств

Перейдем теперь к более детальному рассмотрению изучаемого нами отдела лекарственных средств.

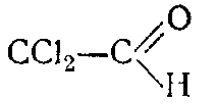
Френкель (Sigismund Fränkel)[2] делит этот отдел на три группы:

I вещества, содержащие галоиды.

II вещества, содержащие карбонильные группы.

III вещества, содержащие большое количество алкильных групп.

Но такая классификация не может считаться вполне удовлетворительной, так как некоторые снотворные одновременно приходится относить к нескольким группам, как например хлораль



Рассматриваемый нами отдел лекарственных средств не имеет характерной атомной группировки и представители наркотических и гипнотических средств встречаются во многих группах органических соединений.

Влияние положительных зарядов

Как видно из вышесказанного, вещество обладает наркотическими или снотворными свойствами в том случае, если оно способно накопляться, адсорбироваться липоидами нервной ткани, а чтобы хорошо адсорбироваться, оно должно содержать положительные многозарядные углероды (C'''', C''''). Чем ярче выражены положительные заряды, тем сильнее действие наркотического или снотворного средства. Можно сказать, что факт наличия большого количества положительных зарядов проходит красной нитью через все общеанесте-

---

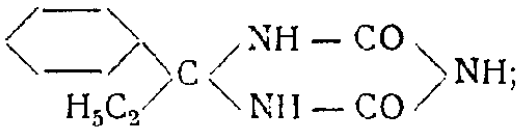
[1] Положительная группа $C'''H_3$, входящая в молекулу $C'''H_3OH$, присоединена в данном случае к молекуле $HOCH_2CH_2N'''(CH_3)_2$ в комплексном порядке, подобно тому как ион H· молекулы воды — H·OH· — присоединяется к молекуле аммиака $N'''H_3$, образуя гидрат окиси аммония NH_4OH.

[2] S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 470.

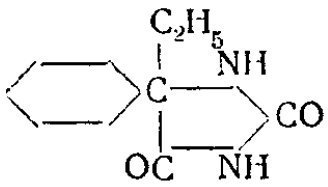
тические и снотворные вещества независимо от их принадлежности к той или иной группе химических соединений.

Только среди кислот мы не встречаем наркотических и снотворных средств, и это объясняется их хорошей растворимостью в воде. Они остаются в крови и не доходят до липоидов нервной ткани. Однако наркотическое действие кислот можно вызвать путем этерификации или амидирования карбоксильной группы.

Можно было бы задать вопрос, почему наркотические и снотворные вещества принадлежат главным образом к жирному ряду. Объясняется это чистой случайностью. Первые наркотики были найдены среди алифатических соединений, и дальнейшие исследования шли в том же ряду, но позднее были получены снотворные, имеющие в своей молекуле ароматическое ядро, как например



люминал



нирванол

Группа углеводородов

Итак, при изучении общеанестетических и снотворных средств, нам придется пересмотреть все главнейшие группы органических соединений. Начнем с *углеводородов.*

Выше было указано, что *метан* $C'''H'_4$ не обладает снотворными свойствами. Это вполне понятно; в его молекулу входит только отрицательно заряженный углерод, и нельзя ожидать адсорбции его липоидами мозга, азот которых сам имеет отрицательные заряды.

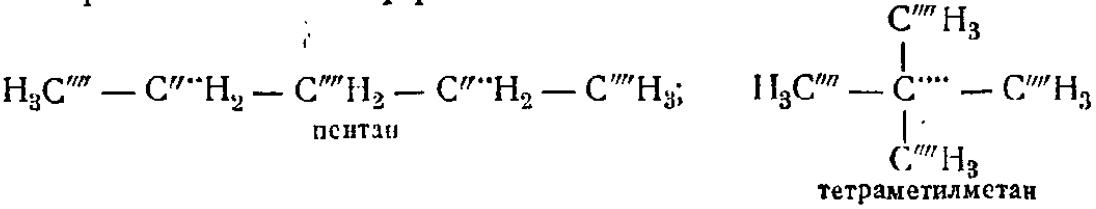
Низшие члены ряда предельных углеводородов C_nH_{2n+2} при ингаляции производят анестезию и вызывают сон. Действие их возрастает от этана к пропану, бутану и т. д.

$H_3C''' - C''H_3$; $H_3C''' - C''H_2 - C'''H_3$; $H_3C''' - C'''H_2 - C''H_2 - C'''H_3$

$H_3C''' - C''H_2 - C'''H_2 - C''H_2 - C'''H_3$,

т. е. по мере увеличения числа углеродных атомов, но до известного предела, обусловленного их растворимостью.

Сравнение нормальных углеводородов с углеводородами, имеющими разветвленную цепь, показывает, что последние дают более сильный наркотический эффект:



пентан

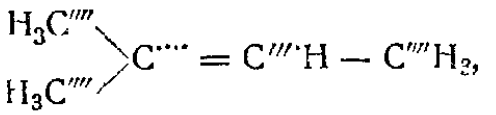
тетраметилметан

Углеводороды с многократной связью также всегда более активны:

$H_3C''' - C'''H_3$; $H_2C'' = C''H_2$.

Опыт показал, что все жирные углеводороды с темп. кип. 25 — 50° могут употребляться в качестве общеанестетических средств,

но понятно, что не все вошли в употребление. Наиболее употребителен триметилэтилен — *пентал*



получающийся путем дегидратации амилового спирта.

Пентал — жидкость с темп. кип. 36° и уд. в. $D_0 = 0{,}685$.

По исследованиям Л. Брунтона и Каша (Lauder Brunton и Cash) [1] углеводороды жирного ряда главным образом поражают нервные центры; что же касается ароматических, то и они также оказывают влияние на нервную систему, но их действие направлено в большей мере на двигательные центры, чем на чувствующие.

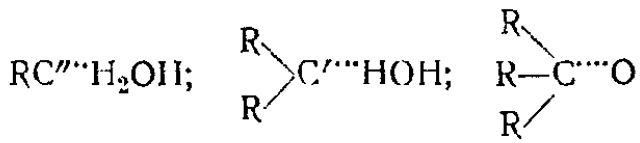
Действие гидроароматических углеводородов значительно слабее, чем ароматических.

Углеводороды не производят длительного действия, поэтому сами они реже применяются, чем их производные, из которых наиболее важны *галоидопроизводные*. Мы уже указывали, что и здесь наблюдается та же закономерность усиления действия с увеличением количества положительных зарядов.

Из группы галоидопроизводных чаще всего применяются: *хлороформ* $C'''HCl'_3$, *хлорэтил* $C''H_3C''H_2Cl$ и *бромэтил* $C''H_3 - C''H_2Br$.

Группа спиртов

На основании вышесказанного можно предвидеть, что третичные *спирты* обладают наиболее ярко выраженным действием:



Здесь алкильные группы, а не гидроксил являются главным фактором. Последний содействует растворимости тела в воде и следовательно должен уменьшать снотворное действие.

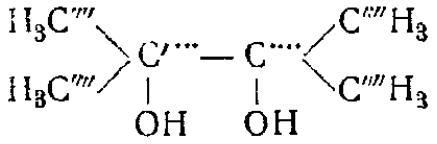
Величина молекулы также играет значительную роль: чем больше молекула, тем больше возможность к накоплению положительных зарядов. Но, как и в случае углеводородов, снотворное действие растет параллельно с увеличением молекулярного веса только до известного предела (оптимум — C_5), так как высшие спирты, хотя и обладают большим числом углеродных атомов, но неспособны растворяться в воде или растворимы в ней весьма слабо.

Как уже указывалось, существует как бы равновесие между общеанестетическим и снотворным действием вещества и его растворимостью: без растворимости в воде анестетическое и снотворное действие проявляться не может, но и слишком большая растворимость сводит на-нет это действие. Поэтому, хотя казалось бы, что гликоли и многоатомные спирты (глицерин, сахара), судя по количеству положительных зарядов, должны проявлять

---

[1] S. Fränkel, Die Arzneimittel-synthese, 52.

анестетическое и снотворное действие, однако их значительная растворимость в воде препятствует этому. Но *пинакон*

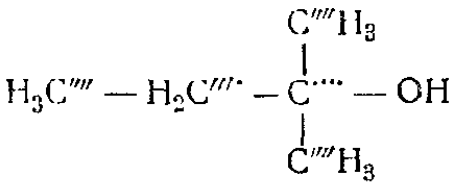


где гидроксил стоит при третичном углеродном атоме, оказывает довольно значительное снотворное действие.

Введение галоидов усиливает действие спиртов, так как при этом вводится новый фактор, способствующий накоплению положительных зарядов.

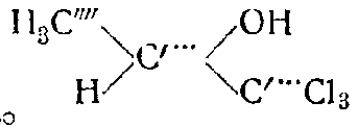
Из этой группы соединений особенно важны:

Амиленгидрат — третичный амиловый алкоголь



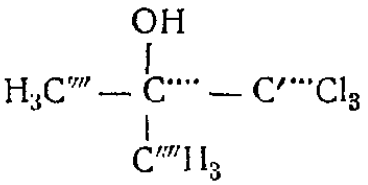
Жидкость с темп. кип. 102° и уд. в. $D_4^{20} = 0{,}812$.

Изопраль — трихлоризопропиловый алкоголь



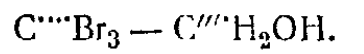
Кристаллы с темп. пл. 49,2°.

Хлорэтон — третичный трихлорбутиловый алкоголь



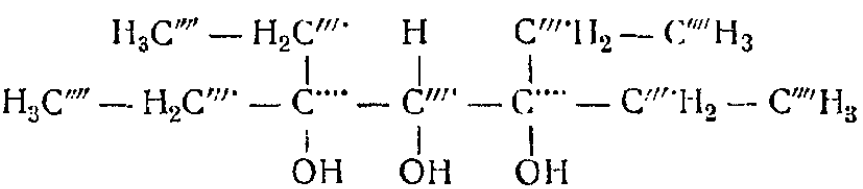
Прозрачные кристаллы с камфарным запахом, малорастворимые в воде, но хорошо растворяющиеся в алкоголе и органических растворителях. Точка плавления безводного хлорэтона 96°, но обычно он содержит некоторое количество воды и плавится в пределе 77 — 81°.

Авертин — трибромэтиловый спирт:



Белый порошок, плавящийся при 80°, кипящий при 10 *мм* в пределе 92 — 94°.

Усилить действие спирта путем увеличения числа его положительных зарядов можно не только вводя галоид, но и заменяя ионы водорода основной цепи различными группами, имеющими значительное число положительных зарядов. Так например, заменяя водороды крайних углеродных атомов глицерина на этильные группы, получаем хорошее снотворное, имеющее следующее строение:



В некоторых случаях удается усилить действие алкоголей, обладающих большой молекулой и нерастворимых в воде, простым способом, а именно применяя их в смеси с этиловым спиртом. Такие спирты часто имеют ассоциированные молекулы, не растворяющиеся в воде, а растворение в спирте с малым молекулярным весом может вызвать распад комплекса на более мелкие и легче растворимые части.

Группа альдегидов и кетонов

Среди представителей группы *альдегидов* и *кетонов* встречаются широко применяемые общеанестетические и снотворные средства, хотя альдегиды несомненно оказывают вредное действие на организм. По теории Оскара Лева мы уже знаем, что всякое соединение, легко реагирующее с веществом тканей организма, является для последнего ядом, и поскольку альдегидная группа реагирует с аминной группой белковых молекул, альдегиды не могут быть безвредны для организма.

О первом члене этой группы — *формальдегиде* говорить не приходится, так как его слишком энергичное реагирование с белковыми веществами затемняет всякое иное действие; мы встретимся с ним, когда будет итти речь о дезинфицирующих средствах.

Ацетальдегид $H_3C''' - C''' \begin{matrix} H \\ \diagup\!\!\diagup \\ O \end{matrix}$ и *паральдегид* — оба производят снотворное действие. При введении галоидов это действие конечно усиливается. Низшие одногалоидные альдегиды чрезвычайно едки и ядовиты. Трехгалоидные, из которых наиболее употребителен *хлораль* $Cl_3C''' - C''' \begin{matrix} O \\ \diagup\!\!\diagup \\ H \end{matrix}$, обладают способностью давать растворимые в воде гидраты

$$Cl_3C''' - C''' \begin{matrix} OH \\ \diagup \\ OH \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$$

Эти гидраты надо скорее считать двухатомными спиртами, в которых оба гидроксила стоят у одного углеродного атома. Обычно такие соединения неустойчивы, но как раз хлораль- и бромальгидраты представляют исключение. Это исключение становится понятным, если сравнить формулы ацетальдегида и хлораля:

$$H_3C''' - C''' \begin{matrix} O \\ \diagup\!\!\diagup \\ H \end{matrix}; \quad Cl_3C''' - C''' \begin{matrix} O \\ \diagup\!\!\diagup \\ H \end{matrix}.$$

Карбонильный углерод хлораля должен испытывать сильное отталкивание со стороны соседнего углерода, чего нет в ацетальдегиде. Расстояние между углеродами в хлорале должно быть больше, чем в ацетальдегиде, а влияние отрицательного поля соседнего углерода незначительно. Все это создает условия, благоприятные для притяжения второго гидроксила.

Хлоральгидрат представляет собою белые кристаллы с темп. пл. 57°, хорошо растворимые в воде, эфире и алкоголе.

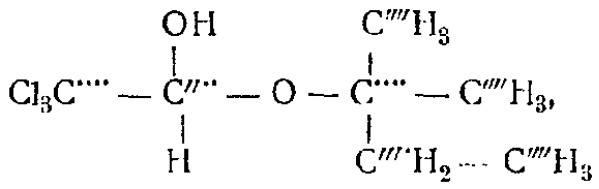
Любопытно отметить, что Либрейх (Liebreich), впервые применивший хлоральгидрат в качестве снотворного, предполагал, что

внутри организма этот препарат под влиянием слабой щелочности кишечника или крови сначала, теряя воду, переходит в хлораль, а затем отщепляет хлороформ, т. е. что в организме происходит такой же процесс, какой имеет место при производстве хлороформа. Либрейх приписывал снотворное действие хлоральгидрата именно образованию хлороформа. Это предположение впоследствии оказалось неверным, и выяснилось, что снотворным свойством обладает сам хлоральгидрат.

Вследствие своей сильной реакционной способности хлоральгидрат кроме снотворного действия вызывает сердечные и некоторые другие побочные явления. К тому же он обладает неприятным вкусом, вызывает жжение в пищеводе и желудке, а потому было сделано немало попыток сгладить его недостатки путем получения различных его производных. Эти попытки показали, что только те производные хлоральгидрата сохраняют гипнотическое действие, которые достаточно лабильны, чтобы регенерировать в организме хлораль. Стабильные же соединения, альдегидная группа которых крепко связана, как правило вовсе не дают гипнотического эффекта.

Из наиболее употребительных производных хлоральгидрата назовем:

Дормиоль — диметилэтилкарбинолхлораль



Получается при простом взаимодействии хлоральгидрата с амиленгидратом, представляет собою жидкость жгучего вкуса, растворимую в воде.

Гипналь — соединение хлоральгидрата с антипирином.

Кристаллический белый порошок; темп. пл. 67°; растворим в 10—11 ч. воды.

Хлоралоза — соединение хлоральгидрата с глюкозой.

Бесцветные кристаллические иголочки горького вкуса. Темп. пл. 184 — 185°.

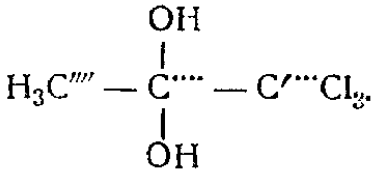
Что касается кетонов, то все они в большей или меньшей мере гипнотики. Уже метилэтилкетон — снотворное. С увеличением же молекулярного веса снотворное действие кетонов увеличивается, что и здесь может быть объяснено накоплением положительных зарядов.

Наиболее употребителен, особенно в Италии, метилфенилкетон — *ацетофенон* или *гипнон* $C_6H_5-C''''O-C''''H_3$.

Кристаллическое вещество с темп. пл. 20°; кипящее при 202°, обладающее запахом черемухи с уд. в. $D_{15} = 1{,}033$, малорастворимое в воде.

Если в молекуле кетона заменить водородные атомы на хлор, то, как и следовало ожидать, снотворное действие значительно усиливается. *Монохлорацетон* $C''''H_2Cl-C''''O-C''''H_3$ обладает раздражающим вкусом и запахом, вследствие чего не может употребляться в качестве снотворного. Если ввести в молекулу ацетона 3 атома хлора, то, как и в случае хлораля, образуется вещество, способное присоединять молекулу воды. Такой *гидрат трихлор-*

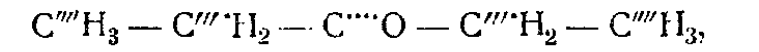
ацетона — твердое тело почти без запаха. Конечно он представляет собою хорошее снотворное, хотя в употребление и не вошел:



Группа эфиров

На основании вышесказанного можно предвидеть, что и *простые эфиры* представляют собою общеанестетические и снотворные вещества и даже в большей мере, чем соответствующие им спирты.

В этой группе важнейшее место занимает обычный диэтиловый или *серный эфир*:

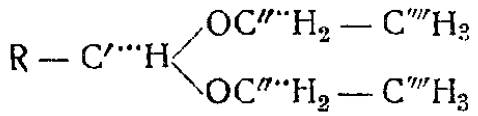


впервые примененный в качестве наркотика Мортоном (Morton) в 1846 г.

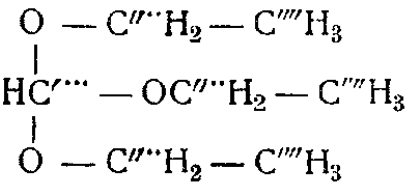
Чистый *эфир* кипит при 34,9° и не замерзает даже при охлаждении до — 100°: уд. в. $D_{15} = 0{,}717$. 100 ч. воды растворяют 9,6 *г* эфира при 10° и 7,5 *г* при 20°.

Как наиболее доступное соединение он находит широкое применение, но и гомологичные ему эфиры могли бы с успехом применяться в качестве общеанестезирующих средств, конечно в зависимости от их растворимости.

Хорошие гипнотики представляют собою также *ацетали*, которые можно рассматривать как производные гликолей, у которых два гидроксила стоят при одном и том же углеродном атоме:

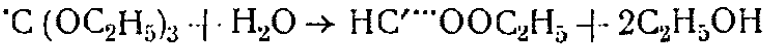


Сюда же следует отнести *ортомуравьиный эфир:*



который можно рассматривать как эфир такого спирта, у которого три гидроксила стоят у одного углеродного атома.

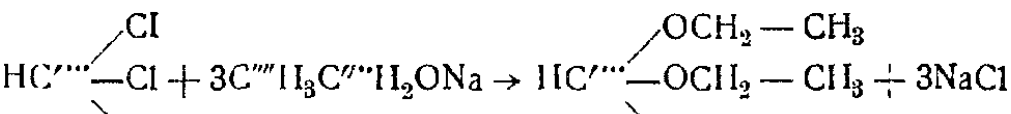
Он представляет собой жидкость приятного запаха, кипящую при 145°; в присутствии следов минеральной кислоты молекула ортомуравьиного эфира распадается с образованием этилового эфира муравьиной кислоты:



Ортомуравьиный эфир особенно широко применяется во Франции, где он известен под названием *этона*. Это — легкое снотворное, успокаивающее нервы, т. е. *седативное* средство. Его прописывают так же как успокаивающее кашель при коклюше.

---

[1] Ортомуравьиный эфир получается не прямой этерификацией муравьиной кислоты, а действием алкоголята натрия на хлороформ:



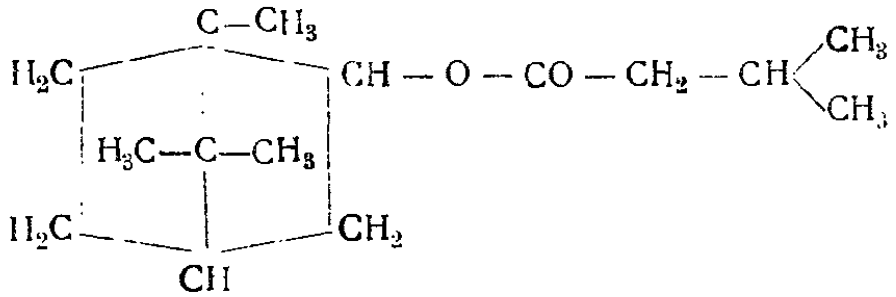
Группа кислот и их производных

Как указывалось выше, *кислоты*, хотя и имеют многозарядный положительный углерод в карбоксильной группе, однако вследствие способности к диссоциации не оказывают гипнотического действия. Если же кислоту этерифицировать спиртом или же вместо карбоксильного гидроксила поставить амидную или уреидную группу, то образующееся соединение (эфир, амид, уреид) проявляет себя как гипнотик или в худшем случае как седативное средство.

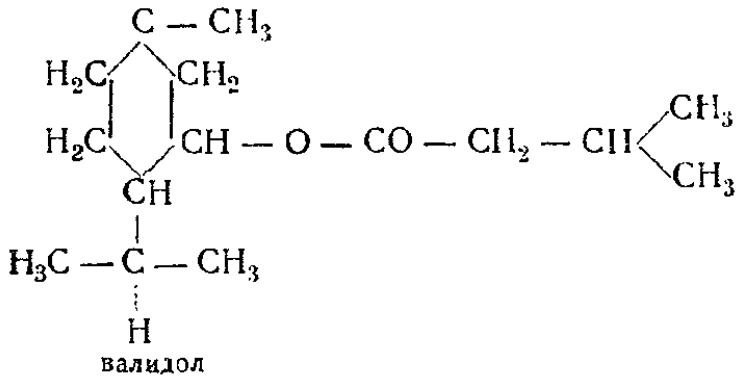
Гипнотическое действие сложного эфира благодаря присутствию четырехзарядного положительного углерода $C^{\cdots}$ значительно сильнее действия исходного спирта. Вторичные и третичные спирты образуют эфиры, дающие более сильный эффект, чем спирты первичные.

Кислоты с разветвленной цепью также дают более активные эфиры, чем кислоты с нормальной цепью. Введение галоида и здесь усиливает гипнотический эффект.

В качестве слабых снотворных или седативных средств особенно известны эфиры изовалериановой кислоты: эфир *борнеола — борниваль* и эфир *ментола — валидол:*



борниваль



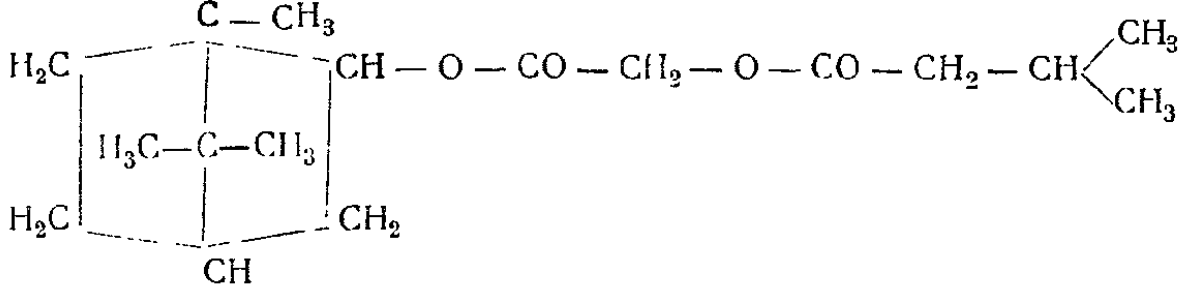
валидол

Валидол представляет собою бесцветную жидкость со специфическим эфирным запахом, вращающую плоскость поляризации влево: $[\alpha]_D = -54{,}4 \cdots 57{,}9$; его уд. в. 0,905.

Борниваль — тоже жидкость. Его темп. кип. 255 — 260° и уд. в. $D_{15} = 0{,}955$. Он почти нерастворим воде, но легко растворяется в эфире, алкоголе и ацетоне [1].

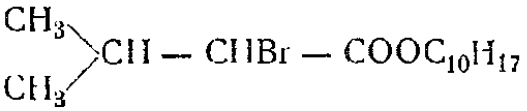
В последнее время появился ряд новых препаратов этого же типа: *необорниваль, эуборнил, адамон, корифин* и др. Все они представляют собою несколько более сложные эфиры тех же борнеола и ментола. Так *необорниваль* — эфир борнеола и хлоруксусной кислоты, в котором хлор заменен на остаток изовалериановой кислоты:

[1] Оба эти эфира получаются обычным путем, т. е. при нагревании изовалериановой кислоты с борнеолом или с ментолом в присутствии небольшого количества серной кислоты как катализатора.



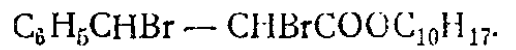
Необорниваль представляет собою бесцветную жидкость с уд. в. $D = 1{,}03$ и темп. кип. 284—286° (с разложением), вращающую плоскость поляризации вправо: $[\alpha]_D = +20{,}32$, не растворимую в воде, но легко растворяющуюся в органических растворителях и маслах.

Эуборнил — борниваль, в молекуле которого водород при углероде, стоящем в α-положении к карбоксилу, заменен бромом:



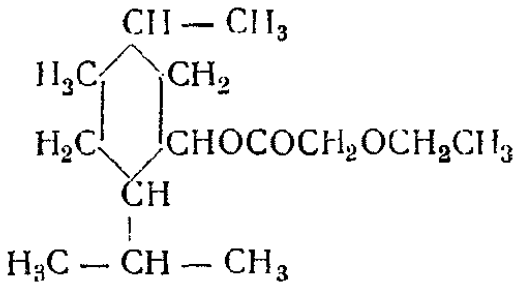
Темп. кип. при 13 *мм* 163°. Не растворим в воде, растворяется в эфире и спирте.

Адамон — борниловый эфир дибромкоричной кислоты



Кристаллический порошок. Темп. пл. 75°.

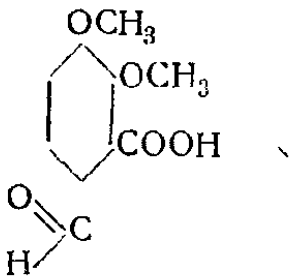
Корифин — хлоруксусный эфир ментола, в котором хлор заменен этоксильной группой:



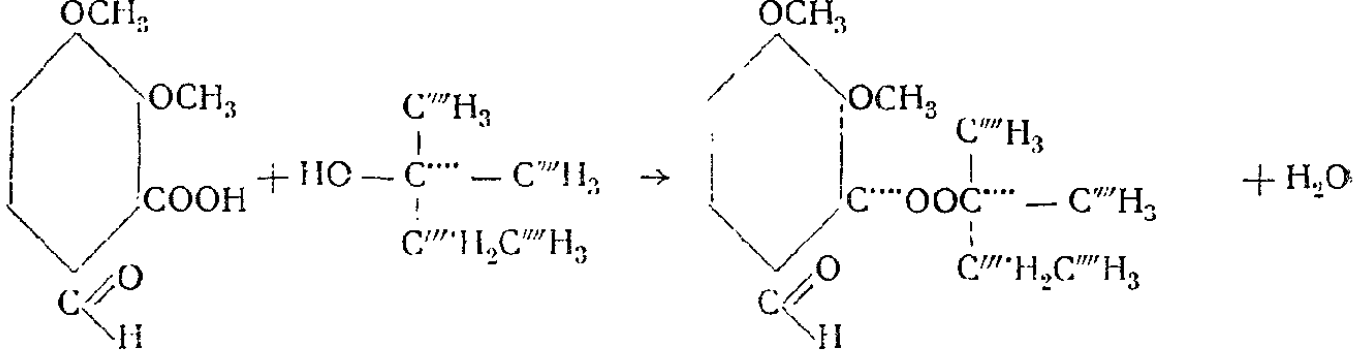
Бесцветная маслянистая жидкость. Темп. кип. при 20 *мм* 155°.

Все указанные эфиры действуют интенсивнее борниваля и валидола. У нас эти препараты совершенно неизвестны.

Рассматривая различные атомные группировки с точки зрения большего или меньшего количества положительных зарядов, мы можем судить о пригодности данного соединения для синтеза снотворных. Так, например при производстве алкалоидов опия остается как отброс опиановая кислота

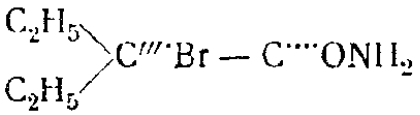


которая сама по себе проявляет слабое снотворное действие. Чтобы усилить это действие, как мы уже теперь знаем, ее достаточно этерифицировать, причем конечно следует выбрать для этерификации третичный спирт. И действительно опиановая кислота с диметилэтилкарбинолом дает хорошее снотворное:



Амиды кислот также обладают гипнотическими или седативными свойствами и даже в более сильной степени, чем эфиры. Низшие члены этих амидов — гомологи *ацетамида* $C'''H_3-C''''ON'''H_2$ весьма слабые снотворные. С увеличением же молекулярного веса снотворный эффект амидов кислот возрастает. Однако сами они не применяются в терапии вследствие различных побочных явлений, вызываемых ими.

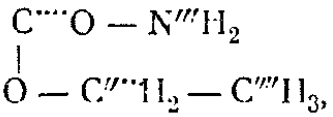
Введение галоида или разветвление цепи углеродных атомов и здесь дает усиленный эффект. Так, амид изовалериановой кислоты действует значительно сильнее, чем амид нормальной кислоты. Из этой группы соединений чаще всего применяется довольно сильное снотворное — *неуронал* — амид диэтилбромуксусной кислоты:



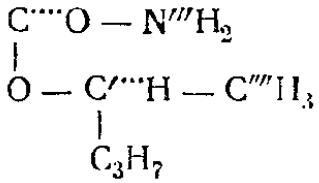
Белый кристаллический порошок с темп. пл. 66 — 67°, растворяющийся в воде в отношении 1 : 120 и разлагающийся при кипячении.

Группа уретанов, уреидов и пр.

Уретаны представляют особую группу снотворных, являясь одновременно и сложными эфирами и амидами угольной кислоты. Из большого количества уретанов в употребление вошли только *этилуретан* (темп. пл. 48,5°)

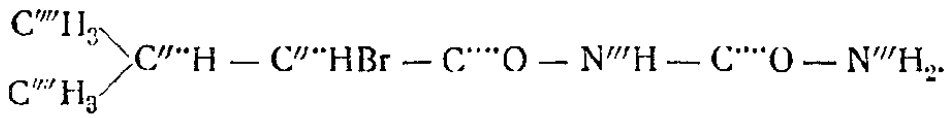


и метилпропилкарбинолуретан или *гедонал* (темп. пл. 76°)



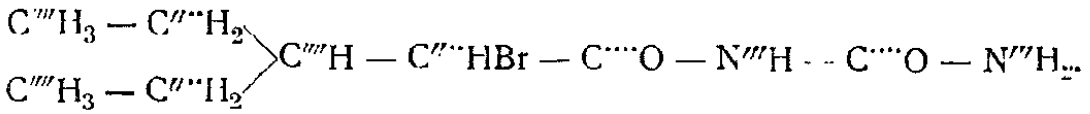
Если вместо группы OH в карбоксил кислоты вводить остаток мочевины, то образуются *уреиды*, которые, как можно было бы предвидеть заранее, также проявляют гипнотические и седативные свойства. К этой группе принадлежат такие важные снотворные, как бромурал и адалин.

Бромурал — уреид бромизовалериановой кислоты



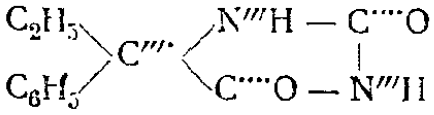
Бесцветные кристаллы с темп. пл. 149°.

Адалин — уреид бромдиэтилуксусной кислоты



Бесцветные кристаллы, плавящиеся в пределе 114 — 118°, малорастворимые в воде, петролейном эфире и лигроине, легко растворимые в спирте и ацетоне.

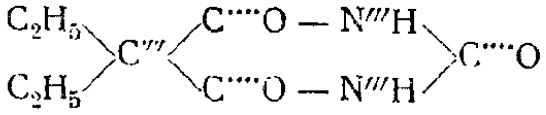
Из других производных мочевины следует отметить прекрасное снотворное — *нирванол*

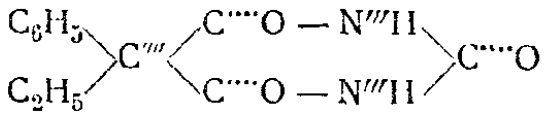


представляющее собою фенилэтилгидантоин.

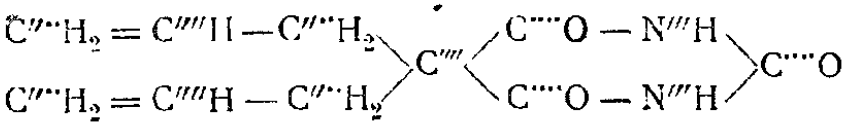
Блестящие иголочки, плавящиеся при 201 — 202°, растворимость которых в холодной воде 1 : 650, а в кипящей 1 : 110.

Остается еще указать на группу производных *барбитуровой* кислоты, к которой принадлежат главнейшие снотворные: *веронал, люминал*:





и наиболее сильно действующий препарат — *диал*



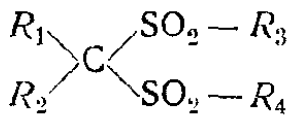
Веронал представляет собою белый кристаллический порошок слегка горьковатого вкуса. Плавится при 191°. Легко растворим в эфире. В воде при 20° растворяется в отношении 1 : 145, при 100° — 1 : 12.

Люминал — кристаллический порошок, плавящийся при 173 — 174°. В холодной воде растворим в отношении 1 : 1000, в горячей — 1 : 40. Легко растворим в ацетоне, уксусноэтиловом эфире и спирте.

Диал плавится при 170 — 171°, мало растворим в холодной воде, лучше в горячей, хорошо в ацетоне и уксусной кислоте.

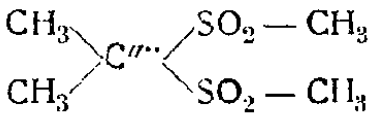
Группа сульфонала

Таким образом мы разобрали все главнейшие группы общих наркотических, снотворных и седативных средств. Нам остается только рассмотреть группу *сульфонала*, т. е. группу соединений следующего типа:

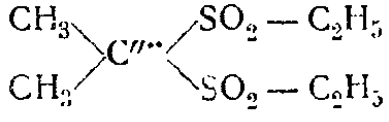


где R_1, R_2, R_3, R_4 — различные или одинаковые радикалы.

Снотворное действие этих соединений впервые заметил Баумаи (Baumann), который показал, что *диметилсульфондиметилметан*



не активен, но если метиловые группы, стоящие у серы, заменить на этиловые, то получается соединение с очень ярко выраженными снотворными свойствами:

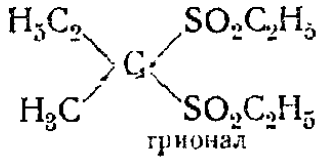


Этот препарат, названный *сульфоналом*, довольно долгое время был самым лучшим из всех известных снотворных средств.

Исследования большого числа соединений этого типа показали интересную зависимость между молекулярным строением последних и их фармакологическим действием. Результаты этих исследований могут быть вкратце представлены в следующей таблице:

Значение радикалов R	Снотворное действие
Два водорода и два каких-либо алкила	Отсутствует
Один водород и три каких-либо алкила	„
Четыре группы CH_3	„
Одна группа C_2H_5 и три CH_3, положение безразлично	Ясно выражено
Две группы C_2H_5 и две CH_3, положение безразлично	Сильно выражено
Три группы C_2H_5 и одна CH_3, положение безразлично	Выражено сильнее
Четыре группы C_2H_5	Выражено наиболее сильно

Таким образом если в сульфонале метильные группы заменить на этильные, то получаются соединения еще более активные, чем сам сульфонал. Такие препараты получены и известны под названием *трионал* и *тетронал*



трионал



тетронал

Все эти три препарата представляют собою бесцетные кристаллические порошки. Точка плавления *сульфонала* 125°, *трионала* 76°, а *тетронала* 85°.

Изучение группы сульфоналов блестяще подтвердило теорию Мейера и Овертона, показав существование соотношения между силой их гипнотического действия и коэфициентом распределения в липоидах.

3. Методы получения общих анестетических, снотворных и седативных средств

Перейдем к изучению методов получения общих анестетических, снотворных и седативных средств, причем остановимся только на главнейших.

Эфир

Эфир $C'''H_3C''''H_2-O''-C''''H_2C'''''H_3$; технический метод получения серного эфира дал Буллей (Boullay). Реакция протекает по следующему уравнению:

$$C_2H_5OH + H_2SO_4 \rightarrow C_2H_5OSO_2OH + H_2O;$$

$$C_2H_5OSO_2OH + C_2H_5OH \rightarrow (C_2H_5)_2O + H_2SO_4.$$

5 в. ч. 90%-ного спирта нагревают с 9 в. ч. концентрированной серной кислоты до 130—140°, причем образовавшийся эфир и вода отго-

няются. В течение хода процесса к реакционной смеси все время добавляется свежий спирт. Необходимо строго поддерживать температуру в указанном пределе, так как ниже 130° переходит много непрореагировавшего спирта, выше же 140° процесс идет в сторону образования этилена, что влечет за собою значительные потери выхода.

Реакцию ведут в больших медных или железных освинцованных аппаратах. Эфир конденсируется в холодильнике и затем подвергается очистке. С этой целью его вначале нейтрализуют, взбалтывая с раствором соды или известкового молока, промывают и, отделив от воды, перегоняют в колонном аппарате. Полученный таким образом *серный эфир* непригоден для целей наркоза, так как содержит ряд вредных примесей (например альдегиды) и спирт. Для получения *наркозного эфира* серный эфир промывают водой и обрабатывают раствором перманганата, затем снова промывают водой, сушат хлористым кальцием и фракционируют. Для успешного хода работы необходимо защищать эфир от солнечного света.

Хлористый этил

Хлористый этил $C''''H_3C'''H_2Cl'$. Смесь молекулярных количеств спирта и концентрированной соляной кислоты (22° Bé) осторожно нагревают до 110—120° в железном освинцованном автоклаве:

$$CH_3CH_2OH + HCl \rightarrow CH_3CH_2Cl + H_2O.$$

Когда реакция пройдет, поддерживают температуру еще 2—4 часа при 120—125°, а затем, дав реакционной смеси остыть до 60—70°, начинают отгонять хлористый этил, пропуская его для очистки от кислоты и спирта через сосуд с водой, а затем через колонку, где задерживаются более высококипящие примеси. Можно обойтись и без автоклава, если к реакционной смеси добавить хлористый кальций или хлористый цинк, которые здесь действуют в качестве водоотнимающих веществ.

Хлороформ

Хлороформ $C'''Cl'_3H'$. Из многочисленных методов получения хлороформа только очень немногие имеют техническое значение. В первую очередь надо назвать самый старый и до сих пор наиболее распространенный метод, предложенный еще *Либихом*. По этому методу хлороформ получается перегонкой спирта с белильной известью. Последняя окисляет спирт и через ряд промежуточных продуктов переводит его в хлороформ. Процесс может быть выражен следующим образом:

$$2C''''H_3C'''H_2OH + Ca''(O''Cl')_2 \rightarrow 2C''''H_3C'''HO + CaCl_2 + 2H_2O;$$

$$2C''''H_3C''' \langle \overset{O}{\underset{H}{}} + 3Ca''(O''Cl')_2 \rightarrow 2C'''Cl_3C''' \langle \overset{O}{\underset{H}{}} + 3H_2O;$$

$$2C'''Cl_3C''' \langle \overset{O}{\underset{H}{}} + 3Ca''(O''H')_2 \rightarrow 2C'''HCl_3 + Ca(HC'''O_2)_2.$$

Реакцию ведут в железном аппарате с механической мешалкой и холодильником. Опыт показал, что лучше всего брать на 3 в. ч. спирта (96°) 4 в. ч. хлорной извести, разболтанной в 13 в. ч. воды. Загрузив аппарат, пускают в ход мешалку и начинают подогревать паром. Когда смесь нагреется до 40°, прекращают нагревание

и, не переставая размешивать, дают температуре подняться до 45°, после чего останавливают мешалку. Реакция идет с выделением тепла, и температура самопроизвольно достигает 60°. В случае более высокого подъема температуры реагирующую смесь необходимо охлаждать. Когда в аппарате накопится достаточное количество хлороформа, включают холодильник и отгоняют полученный продукт. Первые фракции, состоящие из мутного хлороформа, собирают отдельно, следующие же промывают серной кислотой (66° Bé) и перегоняют в присутствии некоторого количества соды, чтобы связать кислоту. Полученный таким образом хлороформ достаточно чист и может употребляться для различных целей.

Более чистый хлороформ получается в случае, если исходят не из алкоголя, а из ацетона. При этой реакции как промежуточный продукт образуется трихлорацетон, который далее разлагается гидратом окиси кальция на хлороформ и уксусную кислоту:

$$C''''H_3C''''OC''''H_3 \longrightarrow C''''H_3C''''OC'''Cl_3$$

$$2C''''H_3C''''OC'''Cl_3 + Ca(OH)_2 \rightarrow Ca(C''''H_3C''''O_2)_2 + C'''HCl_3.$$

На 1 в. ч. ацетона берут 5 в. ч. хлорной извести и такое же количество воды. Хлорную известь предварительно хорошо разбалтывают в воде. Через 1—1/2 часа вводят ацетон и подвергают смесь такой же перегонке, как описано выше, в первом методе.

Наиболее чистый хлороформ получается при разложении хлораля щелочью

$$Cl_3C''' - C''' \begin{matrix} \diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown H \end{matrix} + NaOH \rightarrow C'''HCl_3 + HC'''OONa.$$

Хлораль растворяют в двойном (по весу) количестве 15%-ного раствора едкого натра и оставляют стоять при обыкновенной температуре. Хлороформ собирается на дне аппарата. Его отделяют, промывают декантацией, сушат хлористым кальцием и перегоняют.

Следует еще указать на способ получения хлороформа электрохимическим путем. При этом методе в качестве исходных продуктов берут также спирт или ацетон. Ацетон смешивают с водным раствором KCl или NaCl, смесь загружают в аппарат, нагревают до 60° и подвергают электролизу током в 3—4 А. Под действием тока KCl' переходит в K'O''Cl' и KOH, которые далее реагируют с ацетоном:

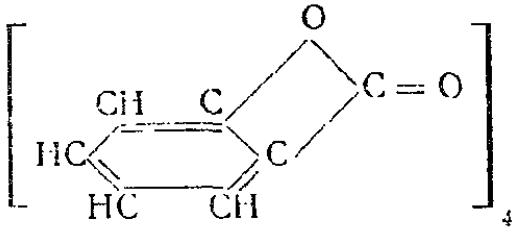
$$K'O''Cl' + C''''H_3C''''OC''''H_3 \longrightarrow C'''Cl_3C''''OC''''H_3;$$

$$C'''Cl_3C''''OC''''H_3 + KOH \longrightarrow C'''HCl_3 + C''''H_3C''''OOK.$$

Этот метод впервые был применен Шерингом. Выхода достигают 80—90%.

Для получения чистейшего хлороформа его очищают более тщательно, для чего либо подвергают фракционированной кристаллизации при —70° либо получают продукты с кристаллизационным хлороформом, которые уже при небольшом нагревании отдают

последний обратно. С этой целью часто применяют тетрасалицилид



Хлороформ представляет собою жидкость с сильным сладковатым запахом, кипящую при 62°, уд. в. $D_{15} = 1{,}198$.

При хранении он легко разлагается, чтобы избежать этого, к нему обычно добавляют 0,6—1% спирта.

Хлоральгидрат *Хлоральгидрат* $C'''Cl_3C'''(H)(OH)_2$ впервые был получен Либихом ровно 100 лет тому назад и еще в 1869 г. испытан им же в качестве снотворного. И поныне хлоральгидрат получается по его способу продолжительным хлорированием этилового спирта, сначала при охлаждении, а затем при постепенном повышении температуры реакционной смеси до 100°. При этом хлор сначала действует на углерод C''' (при котором стоит гидроксил), окисляя его до C'''

$$C'''H_3 - C'''H_2 - OH + Cl{\cdot}Cl' \longrightarrow C'''H_3C'''(Cl')(H)(OH) + HCl \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C'''H_3 - C'''(H)(=O) + 2HCl$$

Следующий положительный ион хлора направляется уже к метильной группе [1], от которой отщепляется ион водорода, образующий с отрицательным ионом Cl′ молекулу HCl. То же происходит и далее, пока все ионы водорода не заменятся на хлор, в результате чего образуется молекула *хлораля*:

$$C'''H_3 - C'''H_2OH \longrightarrow C'''H_3C'''HClOH \longrightarrow C'''H_3C'''(=O)(H) \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C'''Cl_3C'''(=O)(H)$$

С другой стороны, альдегид присоединяет 2 молекулы спирта, образуя ацеталь:

$$C'''H_3C'''(=O)(H) + 2C_2H_5OH \longrightarrow C'''H_3 - C'''H(OC_2H_5)_2 + H_2O,$$

который затем переходит в трихлорацеталь:

$$CCl_3 - CH - (O - C_2H_5)_2.$$

---

[1] Положительный ион хлора Cl· не может подойти к углероду C''' вследствие сильного отталкивания тремя положительными зарядами этого углерода.

Далее трихлорацеталь в особом кислотоупорном аппарате обрабатывается концентрированной серной кислотой (которая вводится лишь постепенно) и при нагревании до кипения (с обратным холодильником) постепенно омыляется, теряя 2 молекулы спирта и переходя в хлораль. Полученный продукт отгоняют, собирая все, что гонится ниже 100°, после чего хлораль подвергают вторичной ректификации. Фракции, кипящие выше 94°, содержат хлораль.

Хлораль представляет собою бесцветную, маслянистую жидкость, с резким запахом уд. в. D_{20} — 1,512, кипящую при 98°. При нагревании под давлением он легко полимеризуется, образуя метахлораль $(CCl_3CHO)_3$.

Если к хлоралю постепенно прибавлять теоретическое количество воды, происходит сильное разогревание и вся смесь затвердевает в кристаллическую массу — хлоральгидрат. Очищают хлоральгидрат перекристаллизацией из хлороформа, сероуглерода или бензола. Темп. пл. хлоральгидрата 57°. Хлоральгидрат представляет собою хорошее снотворное, вызывающее спокойный сон, однако его применение за последнее время вследствие появления лучших снотворных все более падает. Если он еще не вполне вышел из употребления, то только вследствие своей относительной дешевизны.

Гипнон

Гипнон или ацетофенон, $C_6H_5COCH_3$, получается лучше всего по методу Сендеренса при пропускании молекулярных количеств паров смеси уксусной и бензойной кислот через нагретую окись тория, которая при этом служит катализатором, или же по методу Фриделя и Крафтса при нагревании хлористого ацетила с бензолом в присутствии безводного хлористого алюминия:

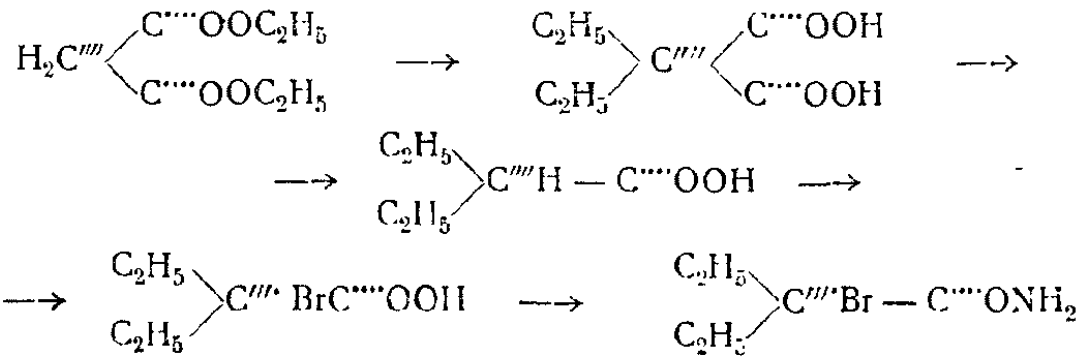
$$CH_3COCl + C_6H_6 \longrightarrow CH_3COC_6H_5 + HCl.$$

При этом смесь хлористого алюминия с бензолом хорошо охлаждают и при постоянном перемешивании прикапывают хлористый ацетил. Дав некоторое время постоять, выливают на лед, промывают полученный продукт слабым раствором соды, высушивают и фракционируют.

Ацетофенон представляет собой жидкость, кипящую при 202°, имеющую запах черемухи, вследствие чего он употребляется также и в парфюмерии.

Неуронал

Основным исходным продуктом для синтеза *неуронала* служит малоновый эфир. Последний переводят в диэтилмалоновую кислоту, которая при отщеплении CO_2 дает диэтилуксусную кислоту. Ее бромируют, а бромид обрабатывают аммиаком и получают неуронал:



Для получения малонового эфира $CH_2(COOC_2H_5)_2$ исходят из натриевой соли монохлоруксусной кислоты, которую постепенно нагревают от 74 до 100° с цианистым натрием:

$$ClCH_2-COONa + NaCN \longrightarrow CNCH_2-COONa + NaCl.$$

Образовавшийся цианоуксусный натрий кипятят с едкою щелочью до полного удаления аммиака, образующегося вследствие омыления группы CN. Затем для осаждения кальциевой соли малоновой кислоты реакционную смесь обрабатывают раствором $CaCl_2$. Отделив выпавшую соль, переводят последнюю в эфир путем нагревания с избытком спирта, насыщенного газообразным HCl:

$$CNCH_2COONa \xrightarrow{H_2O+NaOH} H_2C(COONa)_2 \xrightarrow{CaCl_2} H_2C\begin{matrix}COO\\COO\end{matrix}Ca \xrightarrow{C_2H_5OH+HCl} H_2C(COOC_2H_5)_2$$

Нейтрализовав раствор мелом, отгоняют избыток спирта под вакуумом и извлекают малоновый эфир органическим растворителем. По отгонке растворителя продукт очищают фракционированной перегонкой.

Переход от малонового эфира к эфиру диэтилмалоновой кислоты может быть осуществлен двумя путями:

1) действием металлического натрия и бромистого этила;

2) действием цинка и иодистого этила.

В первом случае в аппарат, снабженный хорошо действующей мешалкой и обратным холодильником, вводят спирт, к которому постепенно прибавляют металлический натрий. В образовавшийся алкоголят вливают все количество малонового эфира. При этом ион водорода $H^{\cdot}$ при среднем углеродном атоме молекулы малонового эфира заменяется на натрий. К образовавшемуся производному натрия прибавляют бромистый этил. Происходит замена иона $Na^{\cdot}$ на группу $C'''H_3-C''''H_2-$ с образованием эфира моноэтилмалоновой кислоты:

$$H_2C(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{Na} NaHC(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{C_2H_5Br} H(C_2H_5)C(COOC_2H_5)_2 + NaBr$$

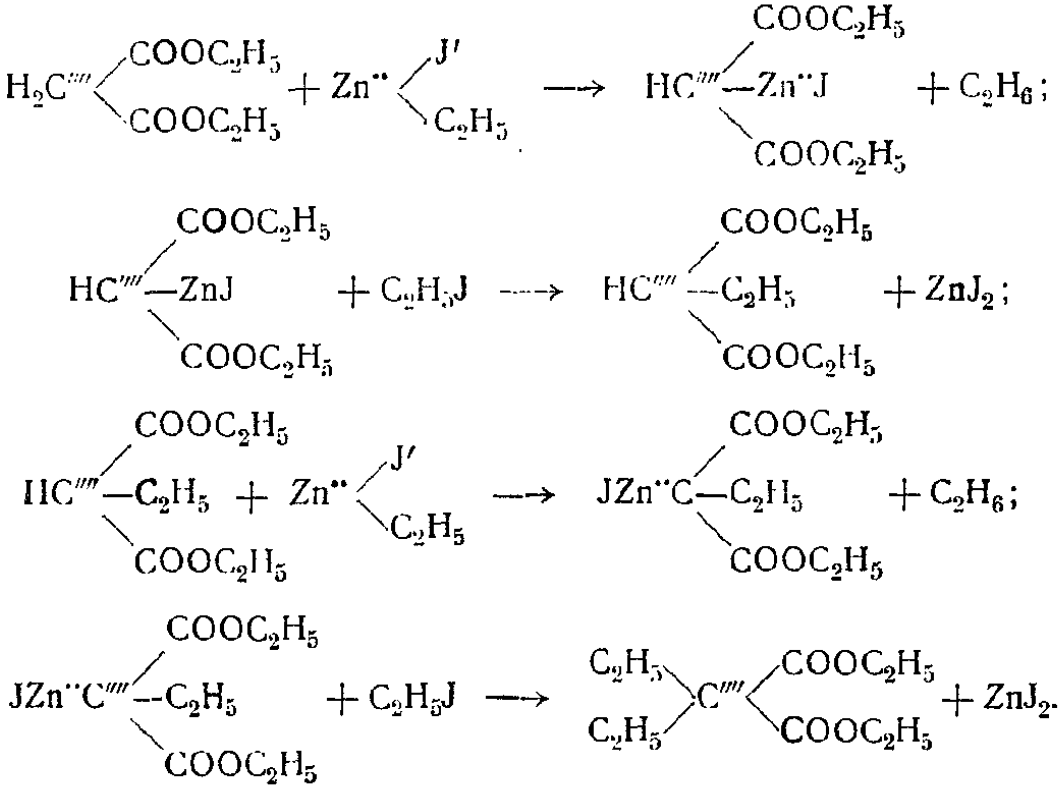
Повторяя те же операции с эфиром моноэтилмалоновой кислоты, можно получить диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты

$$(C_2H_5)_2C(COOC_2H_5)_2$$

Чтобы избежать работы с металлическим натрием, можно итти к эфиру диэтилмалоновой кислоты и иным путем, а именно заменяя металлический натрий цинком. В этом случае лучше вместо бромистого брать иодистый этил.

При взаимодействии иодистого этила и металлического цинка образуется цинкиодэтил, который, реагируя с малоновым эфиром

по следующей схеме, дает диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты:

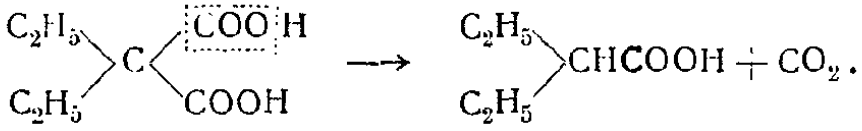


В качестве побочных продуктов при этом методе получаются этан и иодистый цинк. Обменным разложением поташом или содой иодистый цинк может быть переведен в углекислый цинк и иодистый калий или натрий. Потери иода при этом почти нет, углекислый же цинк может быть также использован.

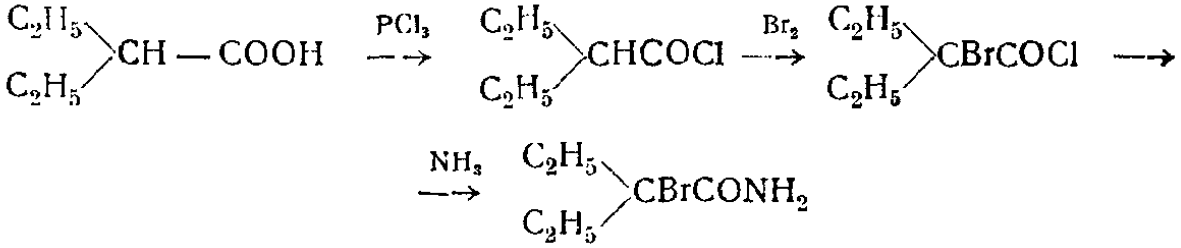
Выбор того или иного метода получения диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты зависит от условий, в которых находится данное производство.

Для получения диэтилмалоновой кислоты омыляют диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты едкой щелочью и, нейтрализовав раствор натриевой соли, осаждают его хлористым кальцием. Выпадает кальциевая соль, которую затем переводят в свободную кислоту.

При нагревании диэтилмалоновой кислоты до 190° от нее отщепляется молекула CO_2 и образуется диэтилуксусная кислота:



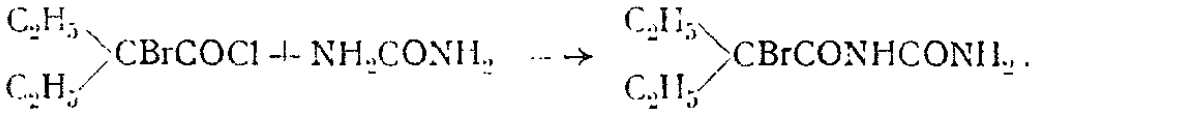
Для получения хлорангидрида этой кислоты ее нагревают до 100° с треххлористым фосфором. Хлорангидрид монобромдиэтилуксусной кислоты образуется путем простого нагревания со свободным бромом. Далее хлорангидрид при действии аммиака переводят в амид *неуронал*:



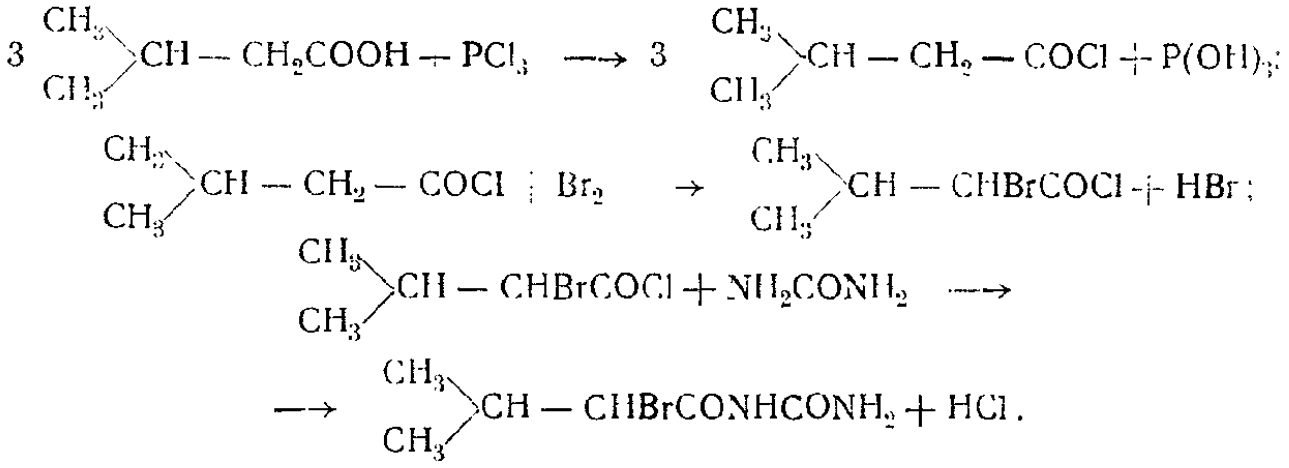
Можно и сразу действовать на диэтилуксусную кислоту бромом в присутствии красного фосфора и образовавшийся бромид бромангидрида перевести в амид.

Адалин и бромурал

Если вместо аммиака действовать на хлор- или бромангидрид бромуксусной кислоты мочевиной с последующим нагреванием реакционной смеси в течение нескольких часов на водяной бане, то образуется уреид *адалин*:

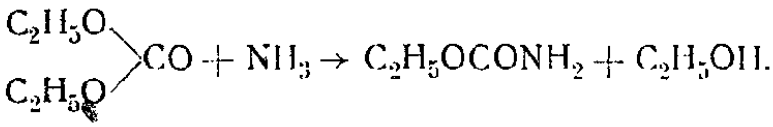


Другой уреид — *бромурал* — получается таким же образом, если вместо галоидоангидрида диэтилуксусной кислоты взять бром- или хлорангидрид монобромизовалериановой кислоты:

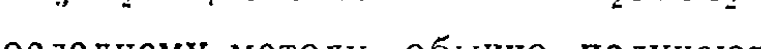


Уретаны

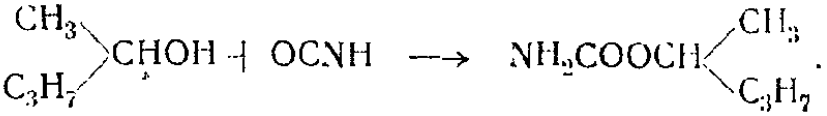
Обыкновенный *уретан*, или этилуретан $C_2H_5OCONH_2$, получается при взаимодействии этилового эфира, угольной кислоты и избытка аммиака в закрытом сосуде:



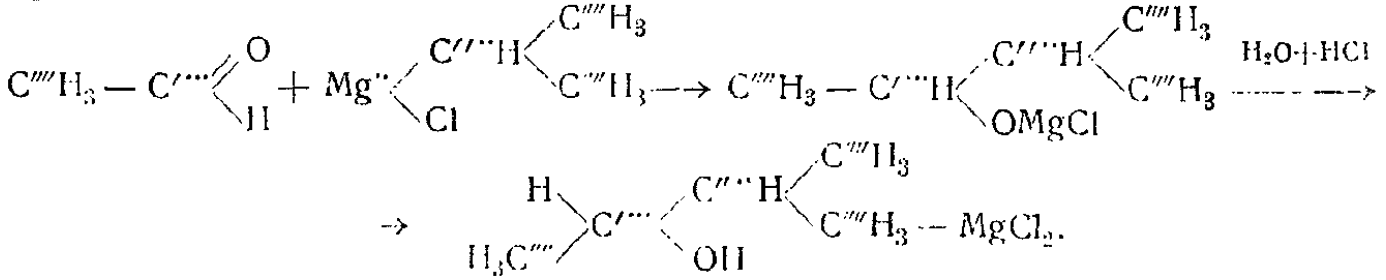
Можно получить этилуретан и иначе, а именно: конденсацией этилового спирта с изоциановой кислотой:



По этому последнему методу обычно получают *гедонал* — метилизопропилкарбинолуретан:



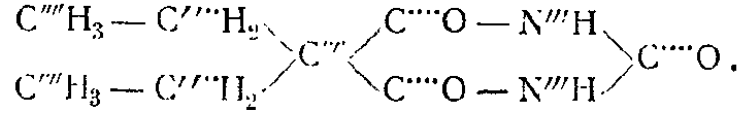
Нужный для синтеза гедонала спирт — метилизопропилкарбинол — получается конденсацией уксусного альдегида с магнийизопропилхлоридом:



В настоящее время эти уретаны не употребляются, хотя они и представляют собою очень хорошие снотворные и притом наиболее безвредные. У нас они никогда не пользовались вниманием врачей.

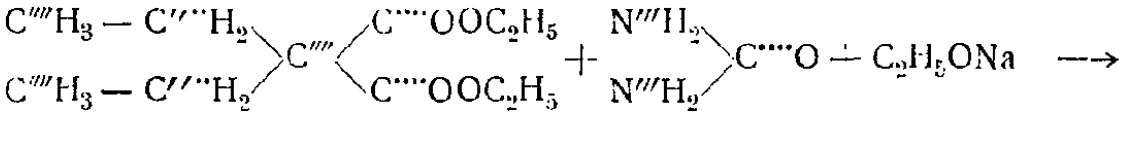
Верроная

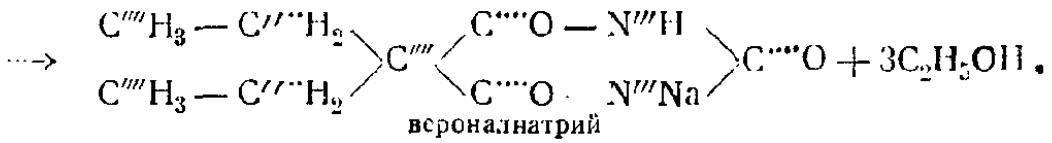
Наиболее употребительны снотворные из группы производных барбитуровой кислоты и среди них первое место занимает *веронал*, т. е. диэтилбарбитуровая кислота



Исходным продуктом для синтеза веронала служит диэтилмалоновая кислота, с методом получения которой мы уже познакомились выше. Диэтилмалоновая кислота конденсируется с мочевиной в присутствии этилата натрия.

Как показал Э. Фишер (E. Fischer), лучше брать не самую кислоту, а ее диэтиловый эфир, так как в этом случае выхода превышают 80%; процесс протекает по следующей схеме:





вероналнатрий

При обработке кислотой вероналнатрий переходит в веронал.

В молекулу веронала входят целых три положительных иона C'''', чем вероятно и объясняется его сильное снотворное действие.

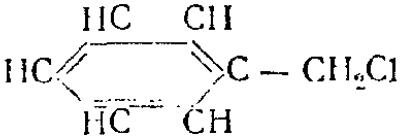
Люминал

Наиболее интересным соединением группы барбитуровой кислоты является *люминал*, который представляет собой не только сильное снотворное, но и превосходное средство против припадков эпилепсии. По своей структуре люминал весьма сходен с вероналом и отличается от последнего только тем, что одна из этильных групп заменена на бензольное ядро.

Выше было сказано, что прежде считали, что снотворным действием обладают исключительно соединения жирного ряда. На примере люминала мы видим обратное: введение фенильной группы сильно повышает активность люминала по сравнению с вероналом.

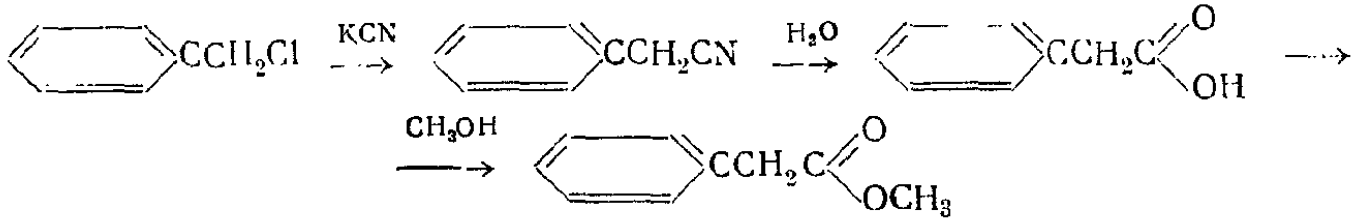
Метод получения люминала резко отличается от метода получения веронала. Ввести в молекулу малоновой кислоты фенильную группу весьма трудно, так как последняя содержит положительно заряженный ион C'''', а потому не может не испытывать сильного отталкивания со стороны положительных ионов C'''' малоновой кислоты.

Для получения фенилэтилмалонового эфира приходится итти значительно более сложным путем, беря за исходный продукт хлористый бензил



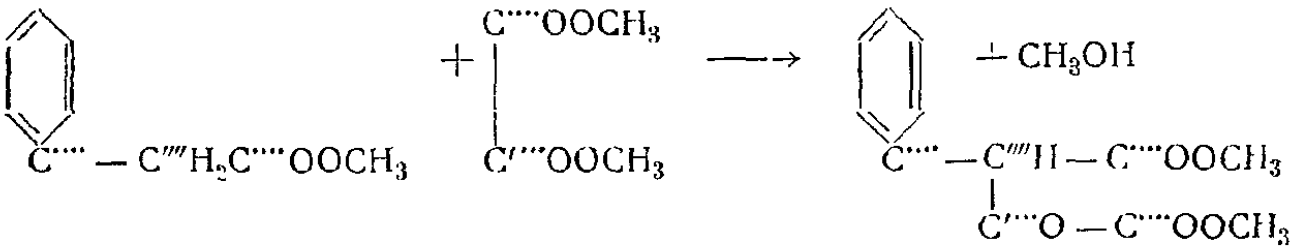
Последний получается при введении хлора в кипящий толуол, причем количество взятого хлора не должно превышать 50% теории, так как только этим путем удается почти полностью избежать одновременного образования ди- и трибензилхлоридов, которые обычно также получаются при этой реакции.

Действием цианистого калия или натрия хлористый бензил переводят в цианистый бензил, который под действием щелочей легко омыляется и дает фенилуксусную кислоту. Последняя при нагревании с метиловым или этиловым спиртом в присутствии серной кислоты образует соответствующий эфир:

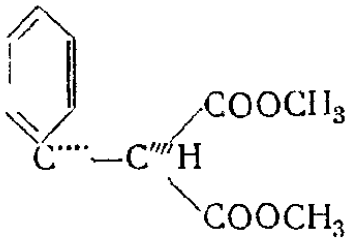


Казалось бы более целесообразным производить омыление цианистого бензила не щелочью, а кислотой и одновременно этерифицировать образующуюся фенилуксусную кислоту, однако так поступать не рекомендуется, так как в последнем случае всегда остается часть непрореагировавшего цианистого бензила, следы которого загрязняют фенилуксусный эфир, а очистить от них последний весьма трудно.

Далее, эфир фенилуксусной кислоты конденсируется с метиловым или этиловым эфиром щавелевой кислоты, причем образуется оксалилфенилацетат:



который при нагревании теряет группу $C'''O$ и дает фенилмалоновый эфир:

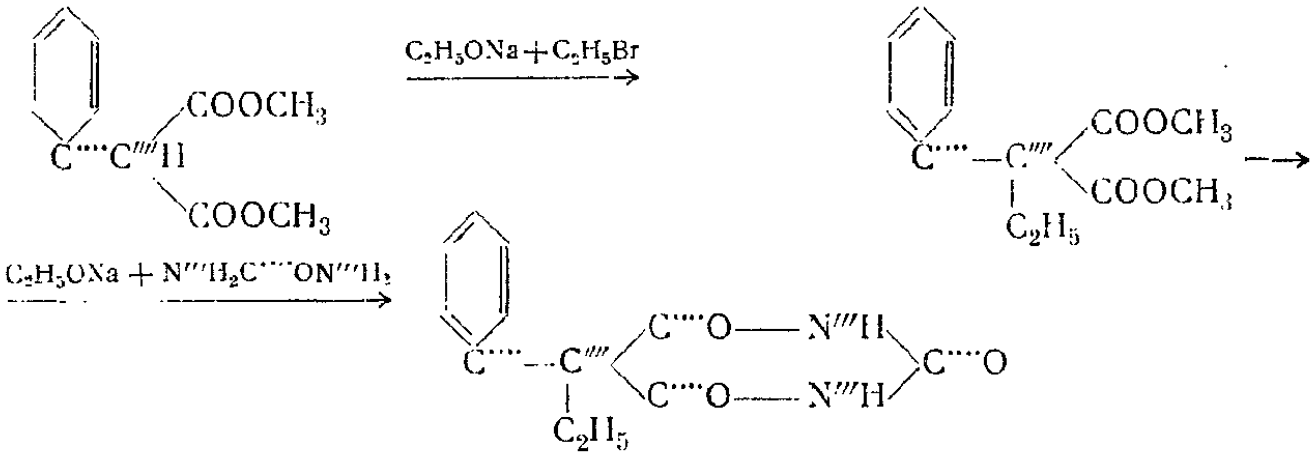


Нужный для этого процесса щавелевый эфир (лучше метиловый) получают обычной этерификацией обезвоженной щавелевой кислоты. Для обезвоживания последнюю нагревают с толуолом. При отгонке кристаллизационная вода щавелевой кислоты уходит с первыми погонами толуола.

Конденсацию двух вышеуказанных эфиров ведут в бензольной или толуольной среде при действии металлического натрия или, лучше, метилата или этилата натрия.

Диметилфенилмалоновый эфир далее переводится в диметилэтилфенилмалоновый эфир путем обработки бромистым этилом тоже в присутствии этилата или метилата натрия.

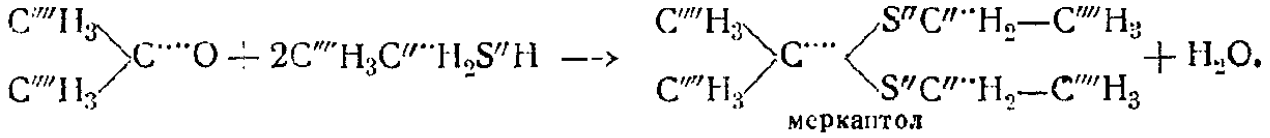
Наконец при нагревании с сухой мочевиной, опять-таки в присутствии этилата натрия, образуется *люминал*:



Следует указать, что при всех синтезах, происходящих под действием металлического натрия, очень большое значение имеет абсолютная сухость реагентов, так как иначе могут происходить вспышки и безусловные понижения выходов. В случае люминала небольшая примесь воды в мочевине, а в продажной мочевине влажность достигает 1%, ведет к образованию NaOH, разлагающего как мочевину, так и люминал. Аналогичное явление имеет место и при получении некоторых промежуточных продуктов при синтезе люминала, поэтому на просушивание исходных продуктов следует сбращать самое серьезное внимание.

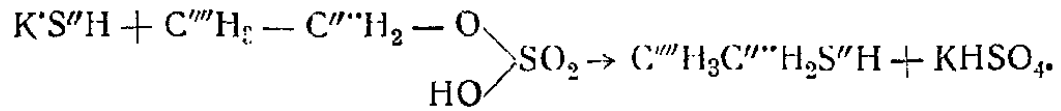
Сульфонал и аналогичные ему соединения

Для получения сульфонала насыщают при охлаждении сухим хлористоводородным газом смесь 1 вес. ч. ацетона или соответствующего иного кетона с 2 вес. ч. этилмеркаптана:

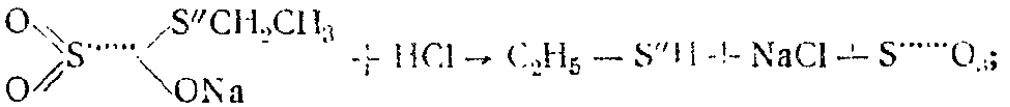


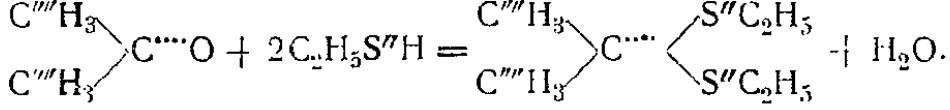
Смесь мутнеет от выделяющейся при реакции воды. Продукт промывают, сушат хлористым кальцием и перегоняют. Полученный таким образом меркаптол представляет собою легко подвижную жидкость с темп. кип. 80°.

Исходный меркаптан обычно получается при взаимодействии сульфгидрата калия с кислым серновинным эфиром или же с диэтилсульфатом в водном растворе:

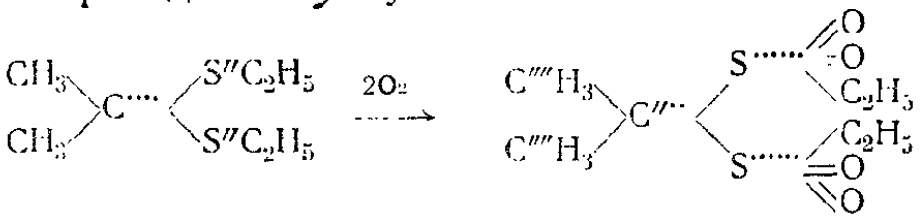


Отвратительный запах меркаптана долго служил препятствием для производства сульфонала, пока Байеру не удалось выработать метод, в котором это препятствие устранено. При действии сухого хлористого водорода на смесь ацетона с производным гипосульфита, в котором ион натрия заменен этильной группой, образуется меркаптан, в момент выделения конденсирующийся с ацетоном в меркаптол:

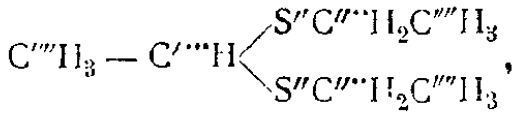




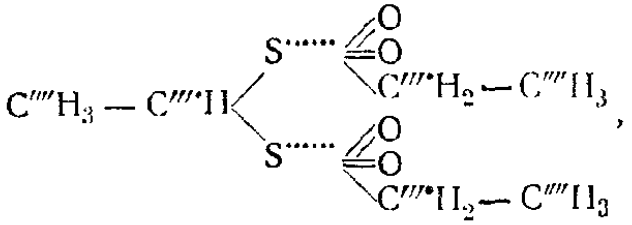
Полученный продукт далее окисляют 5%-ным раствором перманганата и переводят в *сульфонал*:



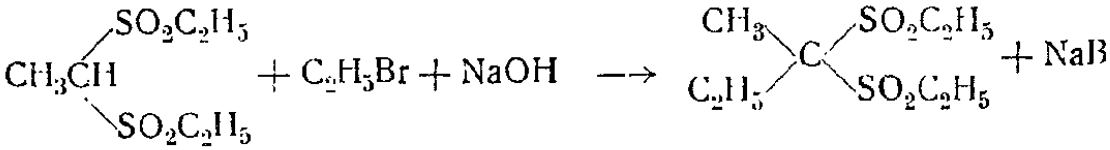
Для получения *триона́ла* и *тетрона́ла* можно итти этим же путем, беря вместо ацетона соответствующие кетоны: $CH_3COC_2H_5$ и $C_2H_5COC_2H_5$. Если же хотят избежать дорогих исходных продуктов, то к триналу можно подойти и через ацетальдегид. В последнем случае сухой хлористоводородный газ пропускают в смесь ацетальдегида и меркаптана. При этой реакции в качестве промежуточного продукта образуется так называемый сульфацеталь:



который при окислении переходит в диэтилсульфонметилметан



а уже этот последний при действии этилсульфата или бромистого этила в присутствии едкого натра дает *триона́л* [1]:



1. Антипиретические, или жаропонижающие, средства

Общие понятия о жаропонижающих средствах

К группе жаропонижающих средств относятся те химические соединения, которые при введении внутрь организма теплокровных животных вызывают понижение температуры тела.

Известно, что холоднокровные животные неспособны регулировать образование и отдачу тепла, вследствие чего температура их тела всецело зависит от температуры окружающей среды. Теплокровные же животные обладают особым аппаратом, регулирующим тепловой баланс. Аппарат этот весьма сложен и связан со многими центрами среднего и продолговатого мозга. Действие его сводится к изменению теплоотдачи, с одной стороны, и теплообразования — с другой. Громадную роль при этом играет система сосудорасши-

[1] B. **19**. 2808, 1886; герм. пат. 49073 (1888), 49366 (1888); Fr., II, 521 и 523.

ряющих и сосудосуживающих нервов. При расширении просвета капиллярных сосудов, целой сетью покрывающих поверхность тела, усиливается прилив крови к поверхности, вследствие чего увеличивается теплоотдача. При сужении же, наоборот, меньшее количество крови охлаждается внешней средой, а потому и теплоотдача становится меньше. В тесной связи с терморегуляцией находится также работа потоотделяющих желез, работа мышц и ряд окислительных процессов внутри организма, сопровождающихся большим или меньшим выделением тепла.

Работы многих исследователей — Барбура (Henri Gray Barbour) [1], Изеншмидта (Isenschmidt) [2] и др.—с достаточной точностью установили, что терморегулирующий центр находится в tuber cinereum близ infundibulum головного мозга. Раздражения этого участка мозга иглой или особым аппаратом (охлаждаемым или нагреваемым протекающей водой) всегда сопровождаются сначала понижением, а вслед за тем резким подъемом температуры на 2° и более выше нормы. Искусственное повышение температуры может быть также вызвано путем инъекции различных препаратов. В случае инфекционных заболеваний роль возбудителей терморегулирующих центров играют микробы, вызывающие болезнь, продукты их жизнедеятельности или же вещества, вырабатываемые организмом для борьбы с инфекцией.

Главнейшие антипиретики — фенацетин, антипирин, аспирин и пр. — принадлежат к ароматическому ряду, что объясняется преимущественным влиянием циклических соединений на двигательные нервы, которые играют важнейшую роль при терморегуляции, как это видно на примере расширения капиллярных сосудов поверхностных покровов, на что указывалось выше.

Жаропонижающие средства, имеющие в своей молекуле наряду с ароматическими алифатические группы, зачастую действуют одновременно и как успокаивающие, т. е. до некоторой степени как снотворные. Это обстоятельство объясняется тем, что терморегулирующие центры расположены поблизости от центров чувствующих нервов и жаропонижающие средства оказывают влияние как на те, так и на другие.

Известно, что *бензол* обладает определенно выраженным антипиретическим действием, еще в большей мере это же действие проявляют *фенол* и *анилин*.

Однако непосредственное применение этих соединений в качестве жаропонижающих невозможно вследствие их сильной токсичности. Тщательное изучение их производных и выяснение влияния отдельных вводимых в эти производные групп привело к синтезу многих превосходных жаропонижающих.

История развития химии антипиретиков

Любопытно отметить, что химия синтетических жаропонижающих получила свое начало в работах по исследованию молекулы *хинина*, который, в сущности говоря, представляет собою *антисептическое* вещество, а вовсе не типичное жаропонижающее. При терапевтических дозах

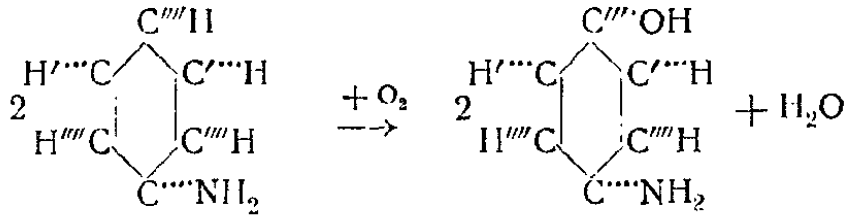
[1] Henri Gray Barbour, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **70**, 1 (1912).
[2] Isenschmidt, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **70**, 109 (1912).

хинин дает недостаточное понижение температуры, особенно если у больного нет лихорадочного состояния. Действие его сводится к уничтожению причины, вызвавшей поднятие температуры, т. е. к временному прекращению жизнедеятельности плазмодия малярии или же к окончательному его поражению, а влияние его на терморегулирующие центры незначительно. Изучение хинина показало, что это соединение представляет собою производное хинолина. Отсюда явилась мысль использовать хинолин в качестве жаропонижающего. Дона (J. Donath) показал, что хинолин, а также *параметоксихинолин* безусловно *обладают антипиретическими свойствами* и некоторое время эти препараты применялись в терапии, пока не выяснилось, что одновременно они проявляют и некоторые вредные для организма действия, а потому применение их было оставлено.

Когда работами Кенигса, Скраупа, Дейбнера, Мюллера (Königs, Scraup, Doebner, Müller) было доказано, что хинолин есть производное анилина, обратили внимание и на антипиретическое свойство последнего. Кан и Гепп (Cahn und Hepp) [1] показали, что *анилин* и особенно *ацетанилид* $C_6H_5NHCOCH_3$, названный затем *антифебрином*, несомненные жаропонижающие.

Однако анилин еще токсичнее хинолина, он действует разрушающим образом на красные кровяные шарики. Ацетилирование аминной группы значительно понижает его токсичность, сохраняя одновременно жаропонижающее действие, но все же и ацетанилид довольно ядовит, так как в организме ацетильная группа постепенно омыляется, регенерируя анилин. Как сравнительно дешевый препарат антифебрин и до сих пор находит сбыт на рынке, а у нас во время мировой войны применялся довольно широко. Однако применение его в качестве жаропонижающего следует признать нежелательным.

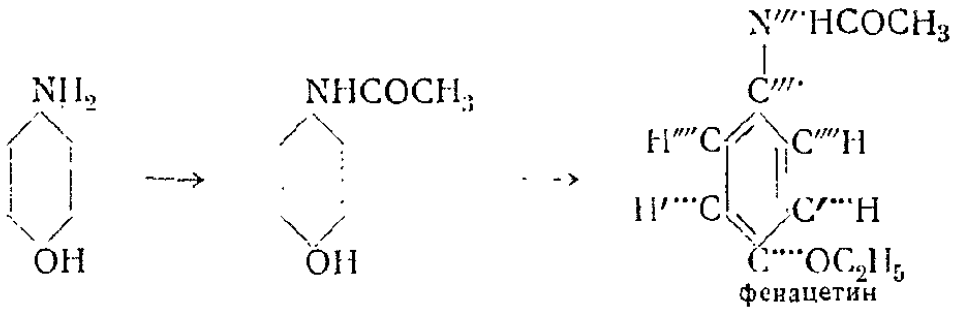
Приблизительно в то же время было выяснено, что в организме молекула анилина окисляется до параамидофенола:



Такое окисление является способом защиты организма от вредного действия яда, так как параамидофенол связывается с серной или гликуроновой кислотой, образуя соединения, хорошо растворимые, легко переходящие в мочу и таким путем выбрасываемые из организма. Параамидофенол безусловно менее ядовит, чем анилин. Были сделаны попытки испробовать его в качестве жаропонижающего. Сам амидофенол не оправдал возлагавшихся на него надежд, так как и он оказывает достаточно сильное разрушающее действие на кровяные шарики, но путем ацетилирования его аминной группы и этерификации

[1] I. Cahn u. P. Hepp, Ztschr. klin. Med. № 33 (1886).

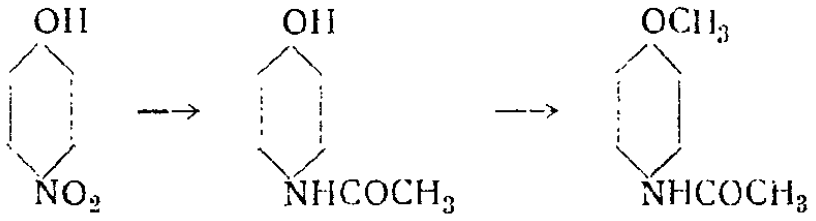
гидроксила из него был получен один из главнейших синтетических жаропонижающих препаратов — *фенацетин*:



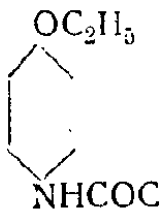
фенацетин

Синтез фенацетина

Однако, как указано выше, к производству фенацетина привели не только исследования биологов, изучавших продукты изменения анилина в организме, и синтетические работы химиков, но и соображения совершенно иного порядка. На заводе фирмы Bayer в Эльберфельде накопилось до 30 тыс. *кг паранитрофенола*, как побочного продукта при производстве ортонитрофенола, изготовлявшегося в значительном количестве для производства азокрасок. Директор заводской лаборатории Дюисберг (Duisberg) и химик Гинсберг (Hinsberg) были озабочены вопросом об использовании этого отброса. К этому времени (1887 г.) уже было выяснено преимущество антифебрина перед анилином, и этот факт дал им мысль использовать паранитрофенол для получения *параацетоамидофенола*, а затем и *параметоксиацетанилида*:



Последний оказался почти вовсе не действующим на красные кровяные шарики, а вместе с тем обладающим в сильной степени свойством понижать температуру тела.

Наконец, путем замены метильной группы на этильную был получен *фенацетин* 

, завоевавший себе твердое положение среди антипиретических средств. Присутствие этильной группы сообщает фенацетину отчасти и наркотические свойства, от чего увеличивается значение этого препарата как лекарственного вещества, так как его можно применять и как аналгетическое, притупляющее болевые ощущения.

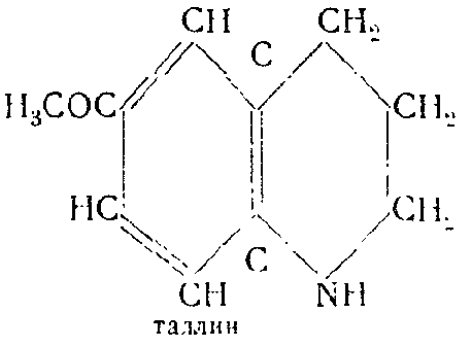
Фенацетин представляет собой кристаллический бесцветный порошок, плавящийся при 135°. В холодной воде он растворим в отношении 1 : 1 500, в горячей — 1 : 80; в алкоголе на холоду — 1 : 16, при нагревании — 1 : 2.

Таким образом синтез фенацетина был результатом ряда работ по изучению хинина. Эти работы продолжались почти 100 лет, так как впервые хинин был получен в чистом виде Пеллетье и Кавенту еще в 1820 г., строение же его молекулы окончательно выяснено работами Рабе (Rabe) только в 1920 г. Полный синтез хинина до настоящего времени еще не осуществлен.

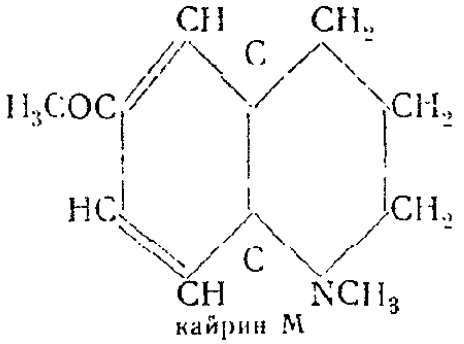
Продукты гидрирования хинина и хинолина

Изучение хинина шло и в другом направлении, а именно изучали продукты гидрогенизации как самого хинина, так и хинолина. Эти работы установили, что во многих случаях гидрогенизированные вещества оказывают более сильное физиологическое действие, чем соединения, из которых они получены.

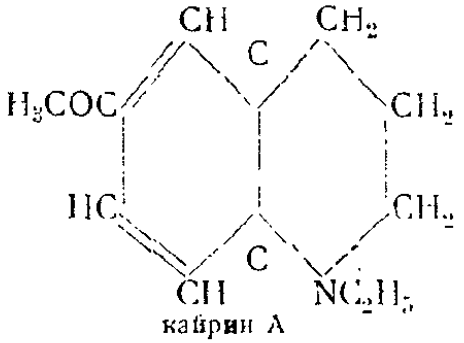
Скрауп, гидрогенизируя метоксихинолин, получил тетрагидропроизводное, так называемый *таллин*, который обладает значительно более сильным жаропонижающим действием, чем метоксихинолин. Производные таллина *кайрины* М и А, как и сам таллин, не вошли в терапевтическую практику вследствие своей значительной токсичности:



таллин



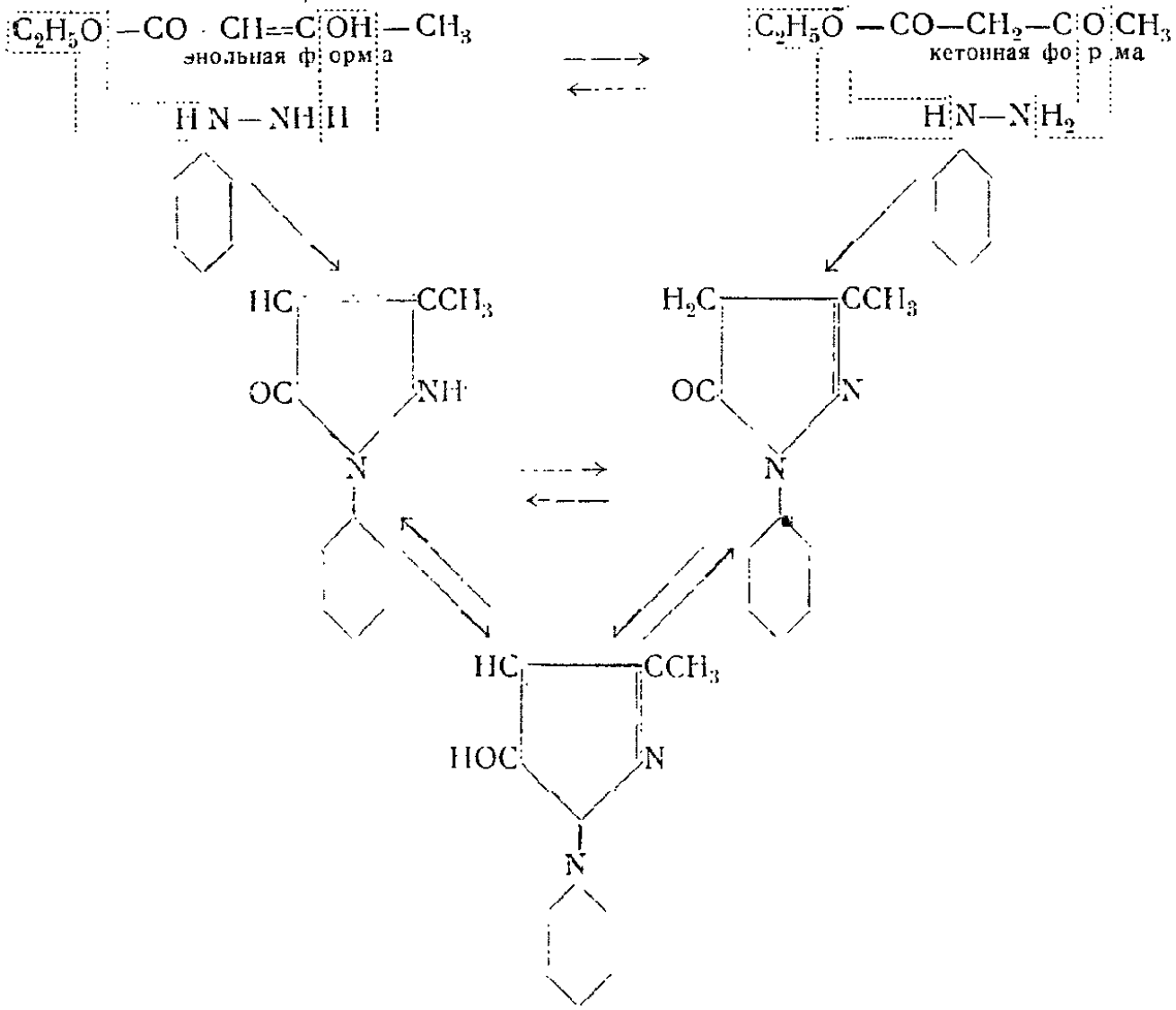
кайрин М



кайрин А

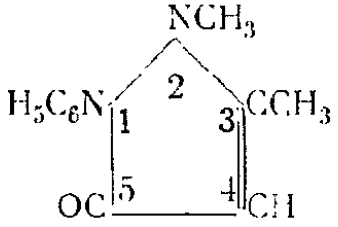
Антипирин и пирамидон

Несравненно интереснее и важнее оказались результаты работ Кнорра (Knorr), также пытавшегося получить производные тетрагидрохинолина путем конденсации фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром. Сначала Кнорр ошибочно представлял себе ход этой реакции, но вскоре он сам же выяснил, что схема взаимодействия ацетоуксусного эфира с фенилгидразином выражается двояким образом, в зависимости от того, из какой таутомерной формулы ацетоуксусного эфира исходить:



три десмотропные формы фенилметилпиразолона

Продукт этой реакции, названный Кнорром фенилметилпиразолоном, не растворялся в воде и не оказывал жаропонижающего действия, но путем метилирования из него был получен новый легкорастворимый продукт, отличный антипиретик, обладающий к тому же антиневралгическим действием — *антипирин*:



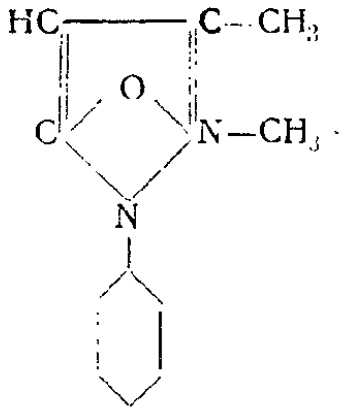
антипирин

Антипирин кристаллизуется в таблетчатых кристаллах, плавящихся при 113°. Под остаточным давлением в 10 *мм* кипит при 211—212°. Растворяется в воде в отношении 1 : 1, в спирте и хлороформе 1 : 1, в эфире 1 : 50.

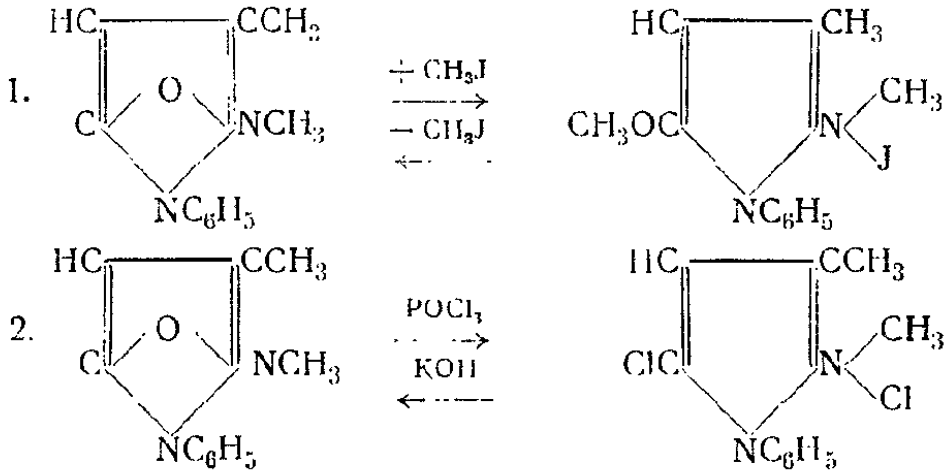
По своим терапевтическим свойствам антипирин значительно превосходит фенацетин.

Но формула антипирина, данная Кнорром, не объясняет некоторых его реакций и не дает ответа на вопрос, почему растворимость антипирина лучше, чем растворимость метилфенилпиразолона.

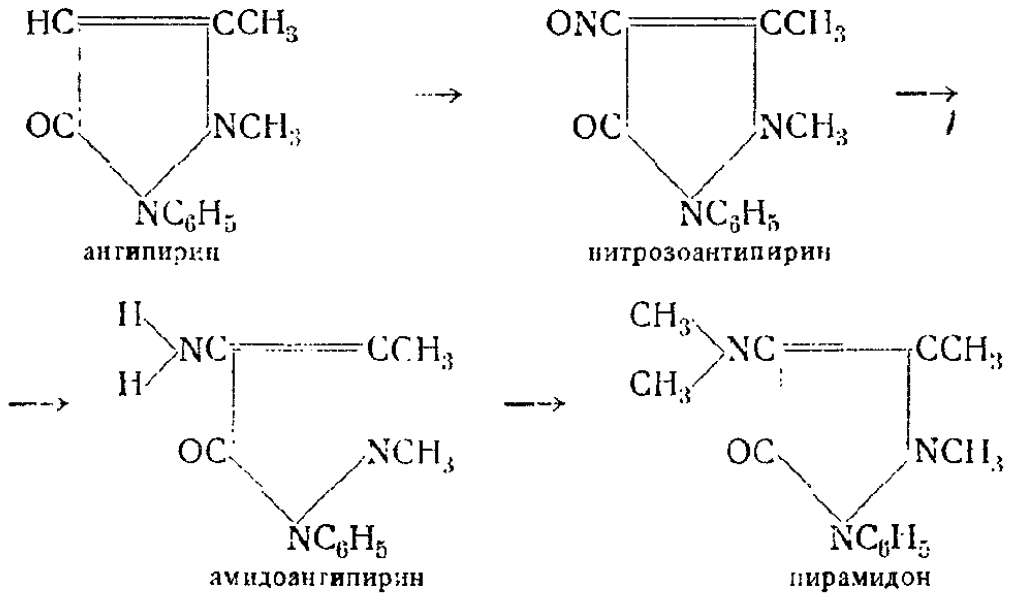
Михаэлис (Michaelis) предложил для антипирина формулу



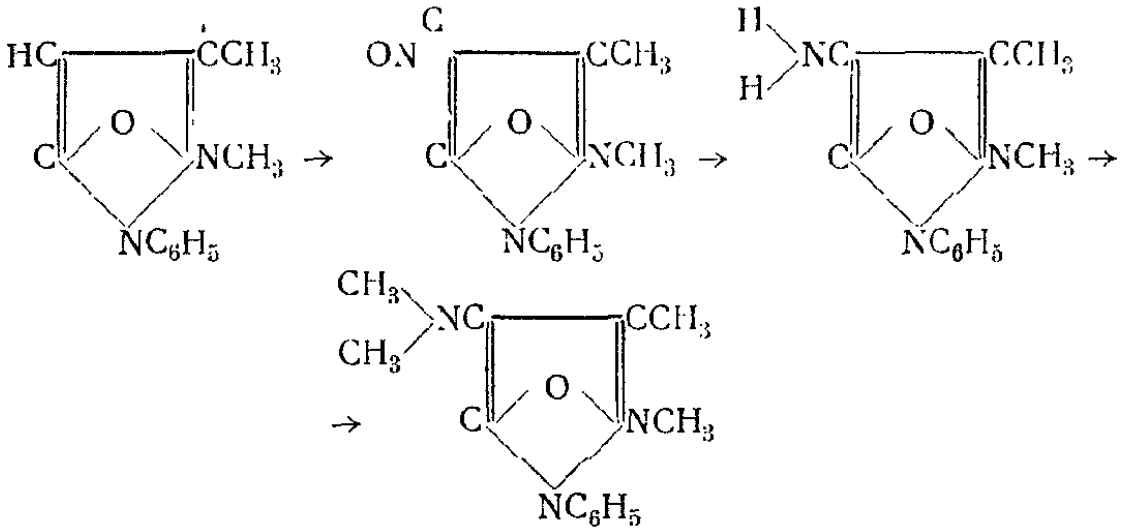
согласно которой антипирин представляет собой четвертичное основание. В таком случае, как и все четвертичные основания, он должен хорошо растворяться. Реакции присоединения иодистого метила (1) и образование дихлорида (2) при действии хлорокиси фосфора также легко объясняются, если принять формулу Михаэлиса:



Изучение антипирина показало, что это соединение легко нитрозируется. Восстановляя нитрозоантипирин и метилируя амидогруппу, можно получить препарат, обладающий еще большим физиологическим действием, чем антипирин. Последнее соединение, названное *пирамидоном*, несомненно лучшее из существующих в настоящее время жаропонижающих; одновременно оно оказывает и болеутоляющее действие:



или по Михаэлису соответственно:

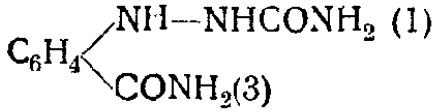


Пирамидон кристаллизуется в блестящих листочках, плавящихся при 108°. В воде растворим в отношении 1 : 20; легко растворим в спирте и бензоле.

Криогенины Из других антипиретических средств следует указать еще на производные семикарбазида $NH_2CONHNH_2$, на так называемые *криогенины*, которые довольно широко применялись во время мировой войны. Эти соединения представляют собою продукты конденсации ароматических гидразинов с изоциановой кислотой:

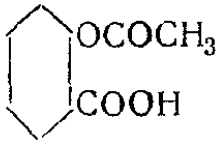
$$ArNH—NH_2 + OCNH \longrightarrow ArNHNHCONH_2.$$

Таковы например метатолусемикарбазид, или *маретин*, $CH_3C_6H_4—NHNHCONH_2$, а также бензамидосемикарбазид, или *криогенин*



Последний оказался наиболее активным из всех соединений группы семикарбазида.

Аспирин Остается еще сказать об *аспирине*, открытом почти одновременно с антифебрином, но вошедшем в терапию гораздо позже. Это соединение представляет собою ацетилсалициловую кислоту



Аспирин кристаллизуется в бесцветных блестящих иголках, плавящихся при 135°. Растворяется в воде в отношении 1 : 100 (при 37°); легко растворим в органических растворителях.

Аспирин обладает как антипиретическими, так и аналгетическими свойствами и наравне с фенацетином, антипирином и пирамидоном является наиболее часто применяемым средством. Мы еще встретимся с ним ниже, когда будем говорить о производных салициловой кислоты.

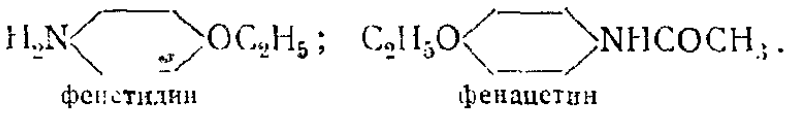
5. Методы получения главнейших жаропонижающих

Перейдем теперь к изучению методов синтеза главнейших жаропонижающих и в частности разберемся в том ходе химической

мысли, который приводит к изысканию наиболее подходящего для данных условий метода получения того или иного препарата.

Мы остановимся на методах получения фенацетина, антипирина, пирамидона и аспирина.

1. Фенацетин. Как мы уже знаем, фенацетин представляет собою ацетилированный фенетидин (параэтоксианилин)



фенетидин фенацетин

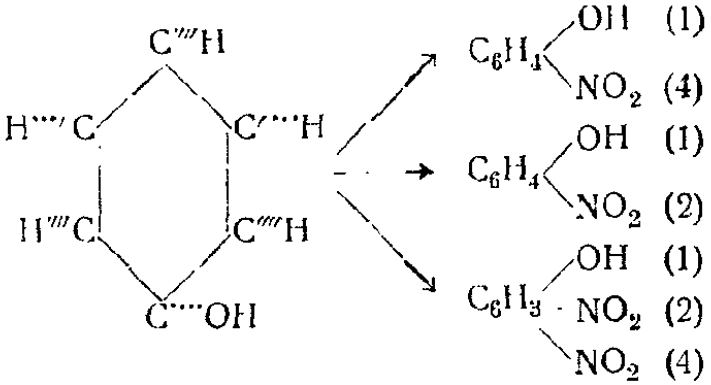
Для получения фенацетина можно исходить из фенола, анилина хлорбензола или нитробензола. В каждом отдельном случае вопрос о выборе метода должен решаться в зависимости от наибольшей доступности и дешевизны исходного сырья или полупродуктов, необходимых для получения отдельных промежуточных стадий производства. Немалую роль при этом играет также вопрос о необходимой аппаратуре.

Изучим в общих чертах каждый из главнейших методов получения фенацетина.

Метод получения фенацетина из фенола

Если исходить из *фенола*, то первой стадией синтеза будет нитрование. Нитрование фенола ведется в умеренных условиях с применением относительно слабой азотной кислоты (на 2 ч. азотной кислоты уд. в. 1,38 берут 3 ч. воды). Фенол вводят в раствор кислоты небольшими порциями, одновременно прибавляя кусочки льда и следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 35°. Вместо готовой азотной кислоты для удешевления можно брать раствор приблизительно полуторного количества натронной селитры в $2^1/_2$ ч. концентрированной серной кислоты.

При нитровании фенола, как мы это можем предвидеть из электронных соображений, одновременно получаются орто- и пара-изомеры, приблизительно в равных количествах (около 40%) и сверх того некоторое количество динитрофенола



Выход смеси обоих нитрофенолов из 1 *кг* фенола — приблизительно 1470 *г*.

Для разделения изомеров смесь перегоняют с водяным паром. Ортонитрофенол легко отгоняется. К оставшемуся пара-изомеру прибавляют едкую щелочь для перевода его в фенолят. Фенолят высаливают, отделяют от воды и действием кислоты переводят в паранитрофенол.

Ясно, что данный метод получения фенацетина пригоден для такого заводского предприятия, где можно найти применение и

для ортонитрофенола. Так, если завод, на котором ставится производство фенацетина, обслуживает химико-фармацевтическую промышленность, то ортонитрофенол может служить исходным продуктом для получения гваякола; если же это завод красителей, то ортонитрофенол может быть использован для производства ортоанизидина.

Полученный таким образом нитрофенол переводят вслед за тем в нитрофенетол:

$$NO_2 — C_6H_4 — OC_2H_5.$$

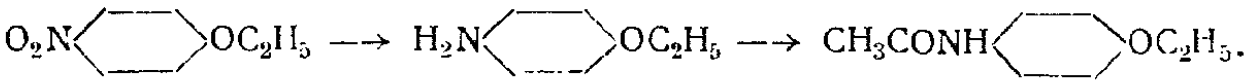
Для этилирования фенола можно применить любое из этилирующих средств: хлористый этил, моноэтиловый эфир серной кислоты, этиловый эфир паратолуолсульфокислоты и пр. Выбор алкилирующего агента будет зависеть от данных условий. Если имеется в распоряжении автоклав, снабженный мешалкой и хорошим сальником с охлаждением, то всего проще этилировать хлористым этилом, нагревая раствор нитрофенола в спирте с хлористым этилом и 50% натронной щелочью. Хлористый этил берется в количестве, равном приблизительно половине веса нитрофенола, нагревание производят при 100° под давлением в 4—5 *am* в течение 8—10 час.

Если же автоклава нет, но имеется доступный паратолуолсульфохлорид (как в случае, если на данном заводе налажено производство сахарина, при котором паратолуолсульфохлорид получается в качестве побочного продукта), безусловно следует предпочесть этилирование этиловым эфиром толуолсульфокислоты:

$$NO_2C_6H_4OH + CH_3C_6H_4SO_3C_2H_5 \rightarrow NO_2C_6H_4OC_2H_5 + CH_3C_6H_4SO_3H.$$

Этот способ дает хорошие выхода без применения высокого давления при нагревании на водяной бане.

Далее остается восстановить паранитрофенетол в парафенетидин и проацетилировать последний:



паранитрофенетол — парафенетидин — фенацетин.

И тот и другой процесс ничего сложного собой не представляют. Восстановление ведется приблизительно также, как при восстановлении нитробензола в анилин. Для проведения этой реакции берут техническую соляную кислоту (уд. в. 1,19, в количестве $^1/_7$ ч. от веса нитрофенетола) и железные стружки (в количестве приблизительно равном весу нитрофенетола). Восстановление заканчивается в течение 5—7 час.:

$$NO_2C_6H_4OC_2H_5 + 2Fe + 6H_2O = NH_2C_6H_4OC_2H_5 + 2Fe(OH)_3 + 2H_2O.$$

Последняя стадия — ацетилирование — протекает легко при нагревании парафенетидина с ледяной уксусной кислотой. Нагревание ведется с обратным холодильником и регулируется таким образом, чтобы выделяющаяся вода могла удаляться из аппарата. Выхода фенацетина очень хорошие:

$$C_2H_5OC_6H_4NH_2 + CH_3COOH \rightarrow C_2H_5OC_6H_4NHCOCH_3 + H_2O.$$

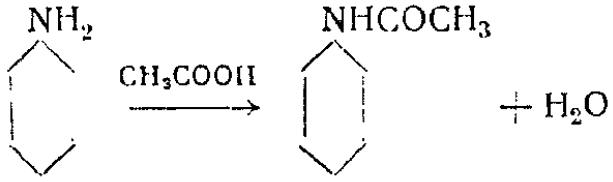
Мы видим, как прост описанный выше метод производства фенацетина. Однако простота и сравнительная дешевизна исход-

ного продукта — фенола — не являются достаточной предпосылкой для избрания именно этого метода, потому что при современной конъюнктуре, когда фенол является дефицитным продуктом, этот простой метод использован быть не может.

Метод получения фенацетина из анилина

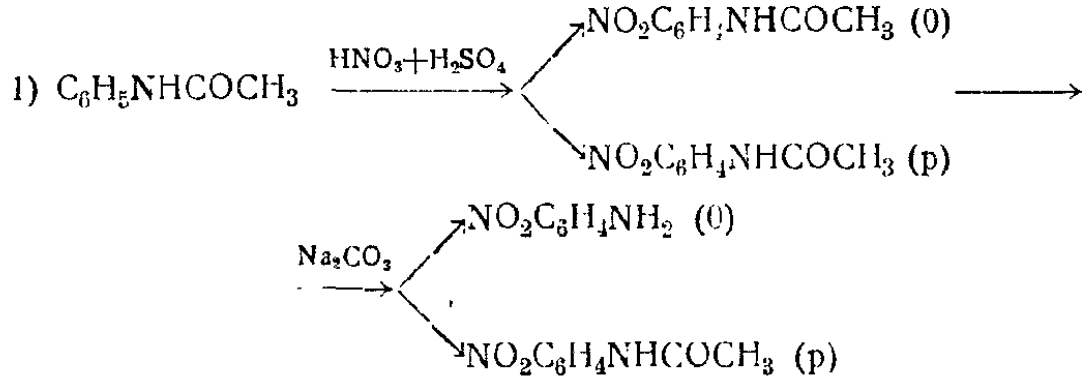
Разберем теперь другой метод, где исходным продуктом служит *анилин*. Об его применении может быть речь только в том случае, если в условиях данного завода именно анилин является доступным и относительно дешевым сырьем.

Из анилина прежде всего получают тот же нитрофенол. Такой переход к нитрофенолу осуществляется через нитроанилин, но так как при нитровании анилина аминогруппа могла бы сама окислиться, то предварительно ее защищают ацетилированием:



Ацетилирование ведется концентрированной уксусной кислотой в обычных условиях (см. выше), причем выхода получаются почти теоретические. Ацетанилид нитруют нитрующей смесью при температуре, не превышающей 40 — 50°. Как и в случае нитрофенола, получается смесь двух изомеров — орто- и пара-, но при указанной температуре пара-продукта образуется около 60%, а орто- всего около 25%. Относительные выхода отдельных изомеров зависят от условий нитрования. Для разделения полученных изомеров их обрабатывают содой до ясного посинения лакмусовой бумаги и нагревают до кипения. При этом ортонитроацетанилид омыляется. Его отфильтровывают при 50° и таким образом отделяют от парапродукта.

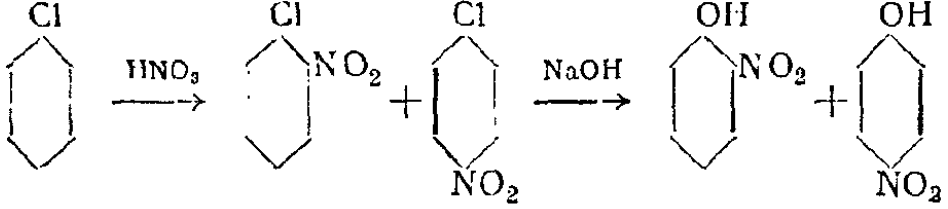
Паранитроацетанилид простым кипячением с едкой щелочью может быть переведен в паранитрофенол, который дальше перерабатывается в фенацетин по способу, описанному выше:



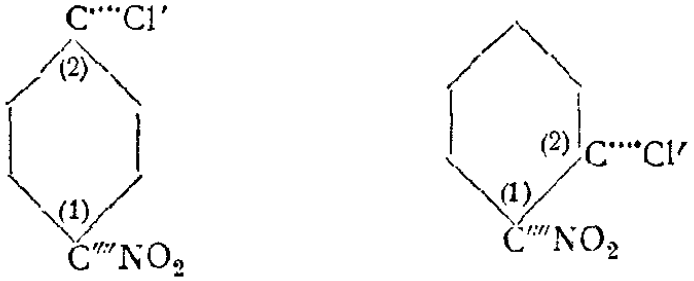
2) $NO_2C_6H_3NHCOCH_3 \xrightarrow{NaOH} NO_2C_6H_4OH$.

Метод получения фенацетина из хлорбензола

В последнее время при производстве фенацетина стали брать в качестве исходного продукта *хлорбензол*. При нитровании здесь, как и в других аналогичных случаях, получается смесь двух изомеров орто- и парахлорнитробензолов. Не разделяя их, обрабатывают смесь едкой щелочью, причем хлор заменяется на гидроксил:



Разделение изомеров и дальнейшие стадии этого синтеза проводятся так же, как описано выше. Отметим легкую подвижность иона Cl′ в хлорнитробензоле, которую следует приписать влиянию нитрогруппы. Присутствие последней усиливает отрицательное электрическое поле иона C′′′′ (1), что в свою очередь усиливает положительное поле иона C′′′′ (2):



Отсюда следует, что ион Cl′ в хлорнитробензоле связан крепче, чем в хлорбензоле. Поэтому, казалось бы, он должен труднее замещаться на гидроксил. Однако мы знаем, что та система прочнее, где данный многозарядный ион стянут с ионом большей противоположной зарядности. При действии едкой щелочи является возможность образования более прочной молекулярной системы, в которой ион C′′′′ связан уже не с однозарядным Cl′, а с двухзарядным O′′-ионом, а так как электрическое поле иона C′′′′ в хлорнитробензоле усилено по сравнению с его электрическим полем в хлорбензоле, то в данном случае замена на гидроксил идет еще легче, чем в случае хлорбензола.

На первый взгляд этому противоречит то обстоятельство, что группа OH′ может заменять аминогруппу, как мы это видели выше, но это последнее замещение идет значительно труднее и только при больших концентрациях гидроксилов (на основании закона действующих масс), при слабых концентрациях или при малых количествах реагирующей щелочи замещение группы NH_2 не удается или идет очень туго.

Следует прибавить, что если вместо едкой щелочи брать алкоголят натрия или даже просто спирто-водный раствор щелочи, то ион Cl′ легко замещается прямо этоксильной группой C_2H_5O-, так что сразу из хлорнитробензола получается паранитрофенетол, который обычным путем может быть переведен в фенацетин.

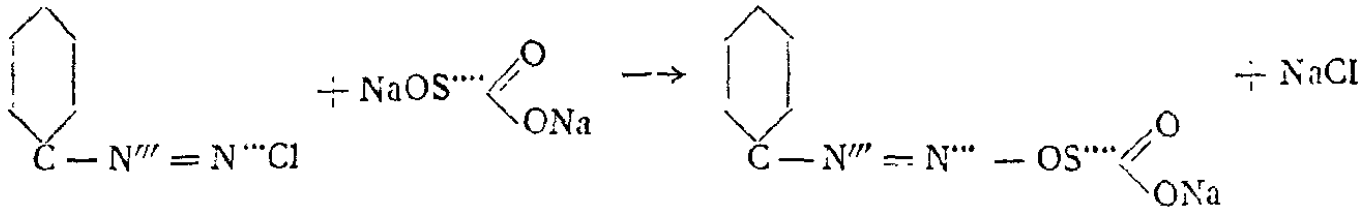
Этот последний метод следует признать наиболее выгодным, так как конечно хлорбензол доступнее и дешевле, чем фенол или анилин; в настоящее время сам фенол, а также анилин стремятся производить из хлорбензола.

Метод получения антипирина

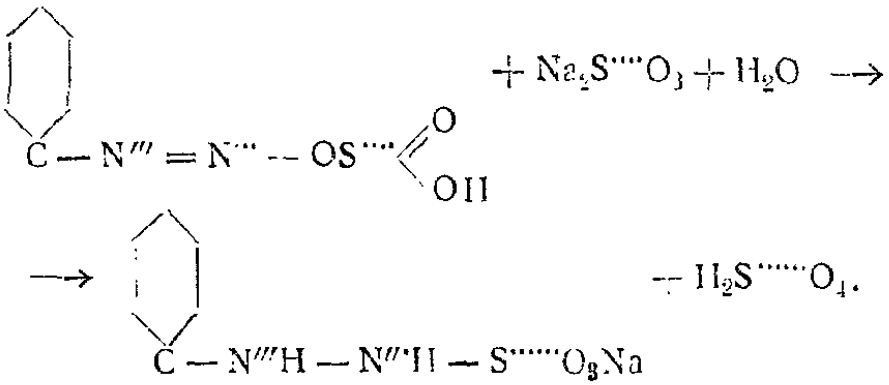
Основными исходными продуктами для синтеза *антипирина* служат фенилгидразин и ацетоуксусный эфир. Рассмотрим методы получения этих препаратов.

Фенилгидразин образуется при действии восстановителей на диазобензол. Проще всего брать для восстановления свежеприго-

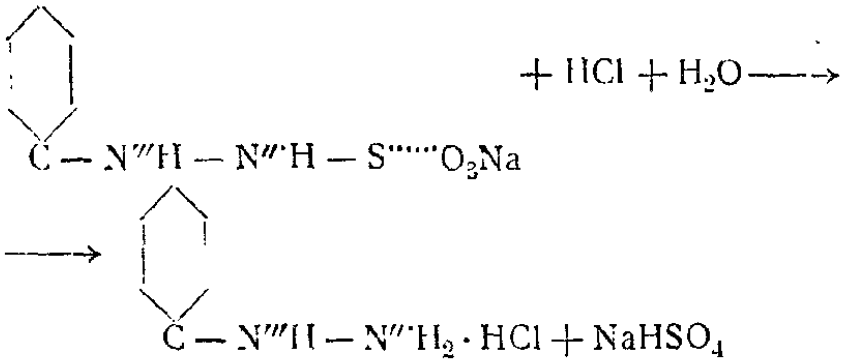
товленный раствор сернистокислого натрия. Реакцию следует вести при охлаждении льдом. Хлористый диазобензол переходит в сернистокислый диазобензол, который выпадает в виде желтого осадка:



Его растворяют, нагревая до $+6°$, а затем насыщают раствор сернистым газом и прибавляют еще 1 моль сернистокислого натрия. При этом сернистокислый диазобензол восстанавливается до фенилгидразинсульфоната:

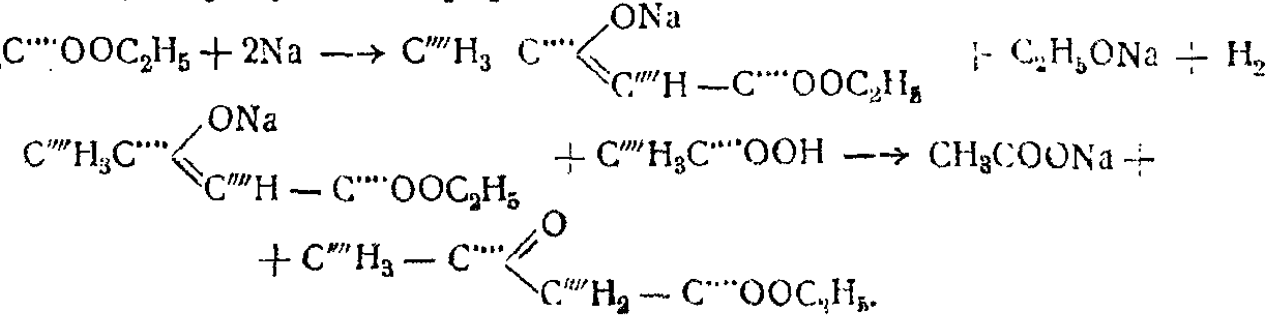


Восстановление происходит за счет серы, которая, отдавая электроны азоту, переходит из $S^{\cdots}$ в $S^{\cdots\cdots}$. Сульфонат при нагревании с технической соляной кислотой дает солянокислую соль фенилгидразина:



из которой раствором едкой щелочи или соды может быть выделено светложелтое масло, представляющее собою свободное основание фенилгидразина. Последнее очищают перегонкой при уменьшенном давлении. На холоду фенилгидразин легко закристаллизовывается.

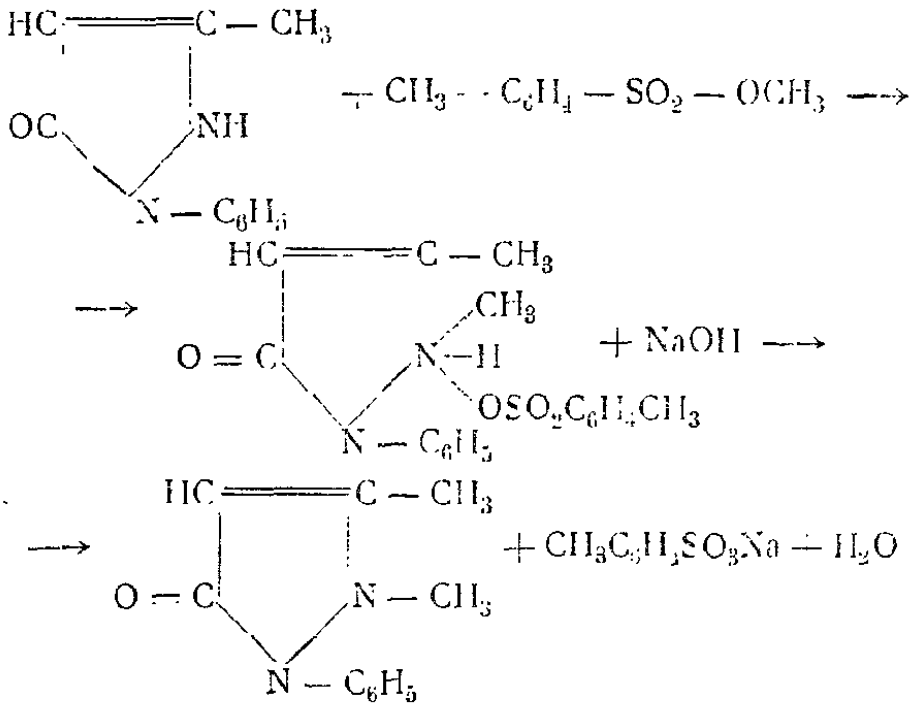
Второй продукт, служащий для получения антрипирина — *ацетоуксусный эфир* $CH_3 - CO - CH_2 - COOC_2H_5$, — получается при действии металлического натрия на сухой, совершенно не содержащий спирта уксусный эфир:



При взаимодействии фенилгидразина и ацетоуксусного эфира образуется промежуточный продукт синтеза антипирина *фенилметилпиразолон*. В реакцию берут свежеперегнанные продукты (моль на моль), причем ацетоуксусный эфир предварительно разбавляют спиртом. Смесь нагревают 4—6 час. на водяной бане, пока взятая проба не станет целиком застывать в кристаллическую массу. Полученный фенилметилпиразолон промывают спиртом и перекристаллизовывают.

Для получения антипирина фенилметилпиразолон должен быть прометилирован. Метилирование всего проще производить метиловым эфиром толуолсульфокислоты или же бромистым метилом.

В первом случае смесь фенилметилпиразолона с метиловым эфиром нагревают до 135—140° на масляной бане при обыкновенном давлении (в реакционном сосуде, снабженном мешалкой и обратным холодильником) в течение 40—45 час. Полученный паратолуолсульфонат фенилдиметилпиразолона промывают водой и сушат, а затем обрабатывают крепким раствором соды и извлекают выделившийся антипирин бензолом или хлороформом. После отгонки растворителя получают антипирин в виде слегка окрашенных кристаллов, которые очищают перекристаллизацией из воды:



При метилировании бромистым метилом реакцию приходится вести в автоклаве при 2—3 *ат* давления. В автоклав загружают фенилметилпиразолон, растворенный в метиловом спирте, и бромистый метил, который берут в количестве, приблизительно равном половине веса пиразолона. Смесь нагревают в течение 17 час. до 120—130°. По окончании нагревания выпускают образовавшийся при реакции бромистый водород, а бромметилат далее нагревают 5—6 час. с едкой щелочью и бензолом. Полученный антипирин переходит в бензольный раствор. Бензол отгоняют, а антипирин перекристаллизовывают из воды. По первому методу выход около 85%, по второму — около 90%.

Методы получения пирамидона

Для получения *пирамидона* на концентрированный раствор антипирина в соляной кислоте действуют при 0° раствором азотистокислого натрия. При этом

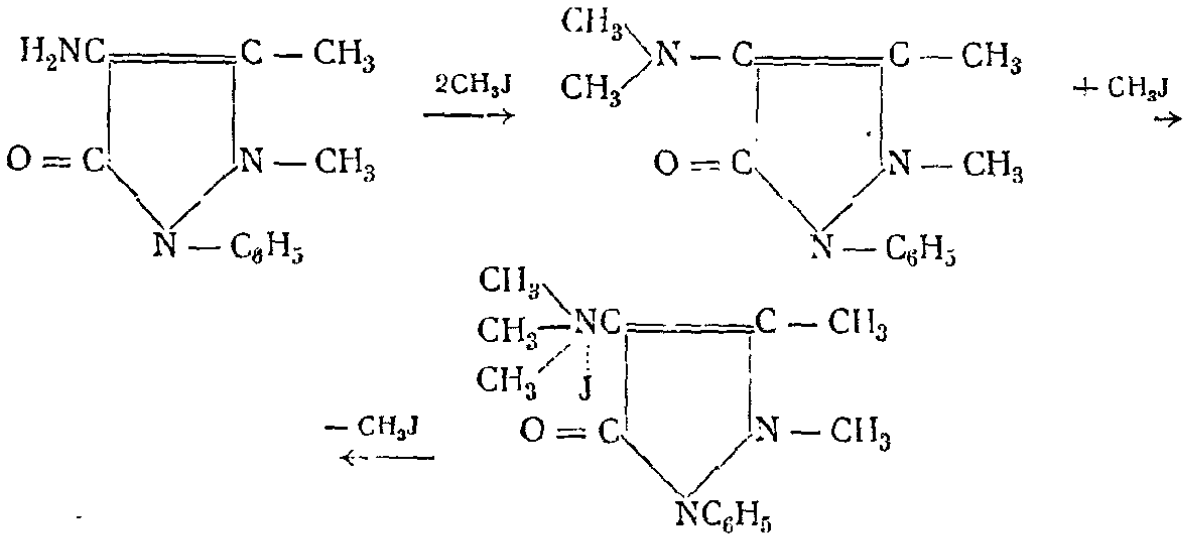
выпадает зеленый осадок *нитрозоантипирина*, который затем перекристаллизовывают из спирта. При действии любого восстановителя нитрозоантипирин легко удается перевести в *аминоантипирин*. Так, например эта реакция хорошо идет при действии цинковой пыли и уксусной кислоты в водно-спиртовом растворе. Еще лучше восстановлять нитрозоантипирин сероводородом.

Для очистки аминоантипирин переводят в бензилиденовое производное. С этой целью профильтрованный водно-спиртовый раствор сырого аминоантипирина смешивают с вычисленным количеством бензальдегида. Бензилиденовое основание промывают 50%-ным спиртом и перекристаллизовывают из спирта же, а затем разлагают при нагревании разбавленной соляной кислотой. Выделившийся обратно бензальдегид извлекают эфиром, а раствор солянокислого аминоантипирина обрабатывают щелочью для получения свободного основания. Последнее извлекают бензолом и по отгонке растворителя получают чистый аминоантипирин.

Для метилирования аминоантипирина предложен ряд методов, из которых мы укажем следующие:

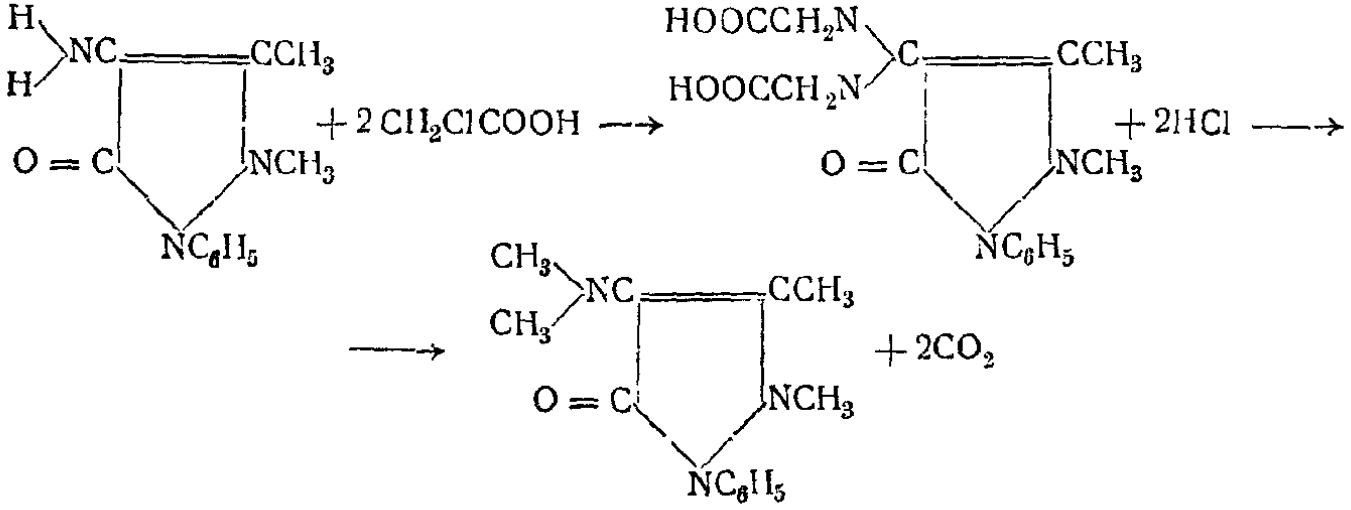
1. Нагревание с иодистым метилом.

При этом методе наряду с пирамидоном образуется и четвертичное основание (пирамидониодметилат), которое в водном или спиртовом растворе распадается с образованием пирамидона:



2. Нагревание с двумя молекулами монохлоруксусной кислоты.

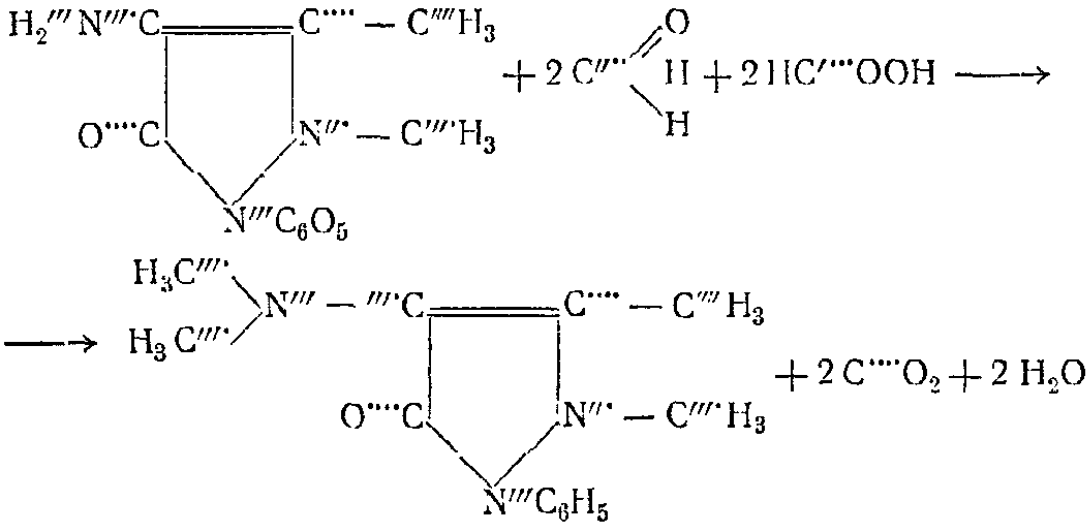
Образующаяся аминоантипириндиуксусная кислота при нагревании в автоклаве до 120° с соляной кислотой отщепляет 2 моля CO_2 и переходит в пирамидон:



3. Нагревание с формальдегидом в присутствии муравьиной кислоты.

Этот метод следует признать наиболее удобным, так как здесь исключена возможность образования четвертичного основания и выхода почти количественны.

Реакция может быть выражена следующим уравнением, из которого видно, что метилирование идет за счет углерода C'''' (формальдегида), переходящего в C'''. Нужные для этого электроны берутся у углерода C'''' (муравьиной кислоты), вследствие чего образуется $C''''O_2$:



6. Местные анестетические средства

Общее понятие об анестезии

Механизм чувственного восприятия состоит из трех частей: из *нервных окончаний*, на которые действуют внешние раздражения, из *чувствительного волокна*, передающего воспринятое раздражение нервной клетке и из *нервного центра*, перерабатывающего это раздражение в ощущение. Только при нормальном функционировании всех этих трех частей чувствующего механизма внешнее раздражение может вызвать то состояние сознания, которое называется ощущением. Если какая-либо из частей лишается свойственной ей функции, внешнее влияние не воспринимается, наступает потеря чувствительности — *анестезия*.

Мы уже познакомились с веществами, действующими на нервные центры и вызывающими общую анестезию, теперь рассмотрим главнейшие соединения, которые, нарушая функцию окончаний чувствующих нервов данного участка организма, притупляют чувство боли и вызывают потерю чувствительности. Такие вещества называются *местными анестетическими*.

Местная анестезия до применения кокаина

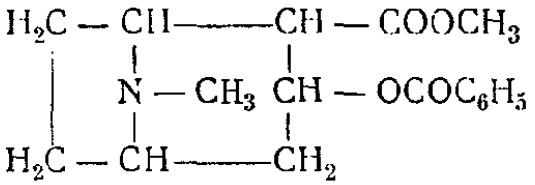
Около 75 лет тому назад местная анестезия достигалась исключительно чисто физическими методами, как-то: путем прижимания соответствующего нерва к прилегающей кости или путем наложения повязки на крупные кровеносные сосуды, питающие данный участок организма. Первое химическое соединение, которое стало применяться с целью вызвать местную анестезию, была вода. Если больное место подвергнуть действию воды, то сначала болевое ощущение

усиливается, так как вследствие нарушения осмотического равновесия происходит раздражение нервных окончаний, но затем это раздражение постепенно притупляется и боль замирает. Само собою понятно, что вода — весьма слабое анестезирующее средство и в более или менее серьезных случаях никакого эффекта не оказывает.

Позднее стали применять замораживание льдом или охладительными смесями. Ричардсон предложил пользоваться парами эфира, при испарении которого на коже достигается сильное охлаждение и замораживание нервных окончаний. Анестезирование путем испарения легколетучих жидкостей (эфира темп. кип. 35°, хлорэтила — темп. кип. 12,5°, или еще лучше, смеси последнего с хлорметилом — темп. кип. 0 — 2°) часто применяется и в настоящее время. Однако вызванная этим путем анестезия очень непродолжительна и пригодна только в случаях быстрых хирургических воздействий: уколах, надрезах и пр., при длительных же операциях этот метод анестезирования не достигает цели. Гораздо продолжительнее действие ряда химических соединений, обладающих свойством действовать на нервные окончания, не вызывая общей анестезии организма.

Кокаин

К такому типу соединений в первую очередь относится *кокаин*



Впервые *кокаин* был применен как местное анестезирующее в 1884 г. венским офтальмологом Коллером (Koller), но и до него (в 1868 г.) испанский ветеринар Морено-де-Пац (Moreno de Paz) с успехом испробовал его при хирургических операциях на животных, а русский профессор фон-Анреп (в 1880 г.) сделал над самим собою опыт, показавший, что после подкожного впрыскивания кокаина кожа теряет чувствительность к уколам острой иглы. Велер (Wöhler), впервые выделивший кокаин в чистом виде, описывая его свойства, указывает, что это вещество имеет горький вкус и оказывает на нервы языка своеобразное действие, а именно место, к которому прикоснулись раствором кокаина, временно теряет всякую чувствительность („die Berührungsstelle vorübergehend, wie betäubt, fast gefühllos wird").

Кокаин добывается из листьев растения Erythroxylon Coca — кустарника, весьма распространенного в различных областях Южной Америки (Перу, Боливия); за последнее десятилетие его стали культивировать на острове Яве, на Цейлоне, в Камеруне и на Вест-Индских островах. Туземцы Южной Америки с давних пор знают удивительные свойства этого растения, при жевании листьев которого замечается нарастание мышечной силы и притупление чувства голода.

В настоящее время известно, что свойства кокаина зависят от действия его на центральную нервную систему, а притупление чувства голода объясняется анестезирующим действием кокаина на окончания чувствующих нервов слизистой оболочки желудка. Злоупотребления кокаином приводят к тяжелым последствиям, вызывая

судороги, повышение кровяного давления, потерю сознания и в конце концов паралич дыхательных центров и смерть. Поэтому торговля кокаином не для лечебных целей преследуется законом.

Строение кокаина

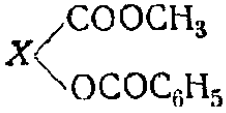
Уже вскоре после того как Велеру и его ученикам Ниману и Лоссену (Niemann и Lossen) удалось выделить кокаин в чистом виде, началась интенсивная работа ряда химиков по изучению химического строения этого соединения, по выяснению значения отдельных групп, входящих в его молекулу, а также по его синтезу. Нам станет понятно, каким образом постепенно было разгадано строение молекулы кокаина, если мы рассмотрим, как изменяется кокаин под влиянием различных химических реагентов. Так, при действии раствора HCl в метиловом спирте образуется метиловый эфир бензойной кислоты и остается вещество, обладающее алкогольной функцией:

$$X\text{OH} + \cdot C_6H_5COOCH_3.$$

Отсюда ясно, что в молекуле кокаина имеется бензоилированная алкогольная группа

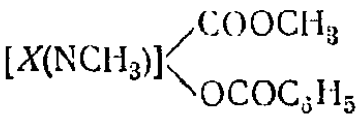
$$X — OCOC_6H_5.$$

Если же кокаин обрабатывать водным раствором сильной кислоты, то кроме бензоильной отщепляется еще и метильная группа и образуется соединение, содержащее спиртовую и карбоксильную группы, что указывает на присутствие в молекуле кокаина кроме бензоилированной спиртовой еще и метилированной карбоксильной группы



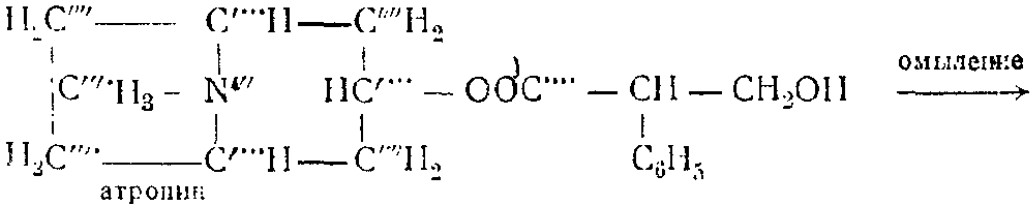
т. е. кокаин можно рассматривать как бензоилированную и метилированную оксикислоту. Эта оксикислота носит название *экгонина*.

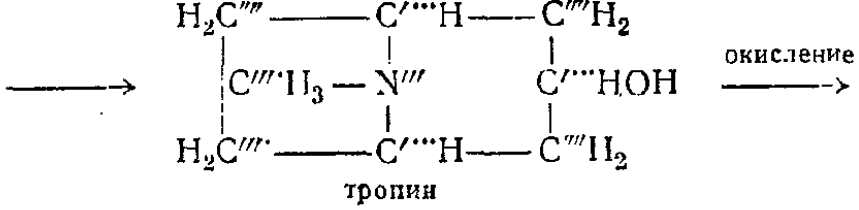
Далее элементарный анализ показал, что молекула кокаина содержит 1 атом азота. Если же обрабатывать кокаин иодистоводородной кислотой, то выделяется 1 молекула иодистого метила; следовательно, при азоте стоит лишь 1 метильная группа:



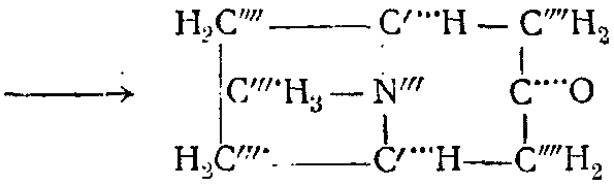
Таким образом было выяснено, что кокаин представляет собою амин и притом третичный амин, так как при действии иодистого метила к нему присоединяется всего лишь 1 метильная группа с образованием иодистоводородной соли четвертичного основания.

С другой стороны, при окислении экгонина образуется кетон *тропинон* — соединение, которое стало известно еще при изучении алкалоида *атропина*





тропин

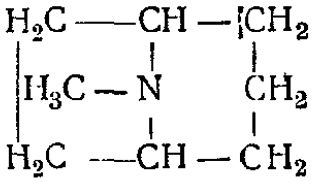


тропинон

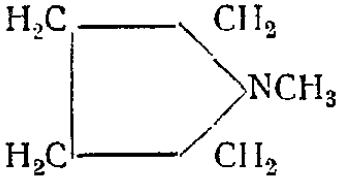
Последний факт указывает на тождество скелетов кокаина и атропина. Так как было известно, что в тропиноне карбонильная группа стоит между двумя метиленовыми группами, то и в экгонине положение углерода, у которого стоит гидроксил, должно быть такое же [1].

Таким образом было выяснено, что молекула кокаина имеет семичленное углеродное кольцо.

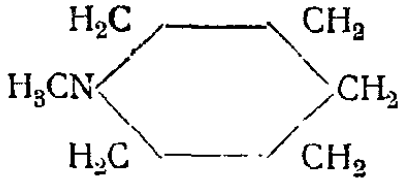
Вопрос о положении карбоксильной группы выяснен на основании следующих фактов: скелет кокаина, экгонина или равным образом тропина представляет собой как бы спаянные между собою пирролидиновое и пиперидиновое кольца:



скелет кокаина

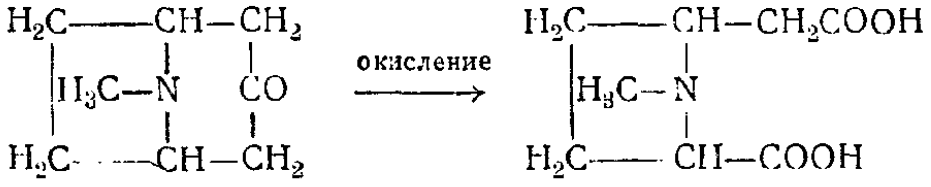


пирролидиновое кольцо



пиперидиновое кольцо

Если бы карбоксильная группа стояла в пирролидиновом кольце, то при окислении тропинона должна была бы получиться трехосновная кислота, но такое окисление дает двухосновную тропиновую кислоту, что и указывает на положение карбоксильной группы не в пирролидиновом, а в пиперидиновом кольце:

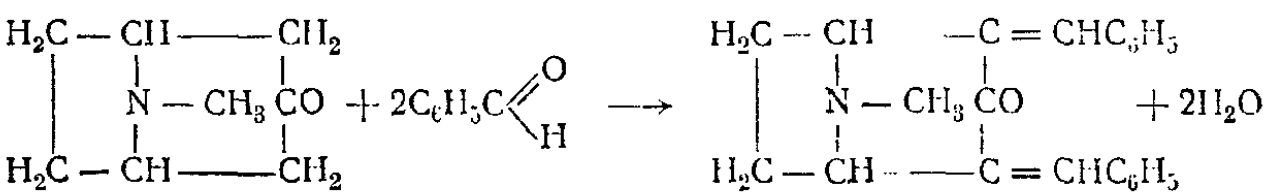


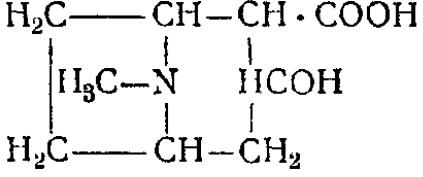
тропинон — тропиновая кислота

На основании вышеуказанных фактов экгонину и кокаину были даны следующие формулы, в дальнейшем подтвержденные синтезом кокаина:

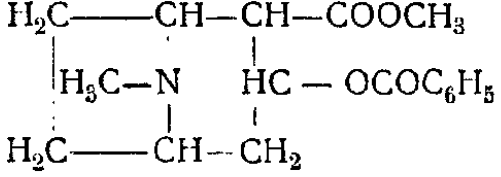
---

[1] Положение карбоксила между двумя метиленовыми группами подтверждается тем, что при действии на тропинон бензальдегида может быть получено дибензилиденовое производное:





экгонин

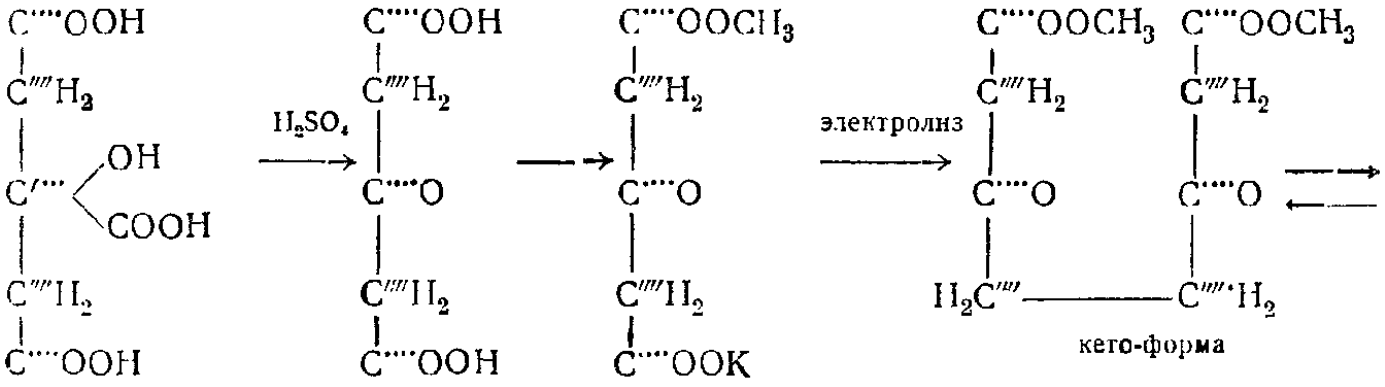


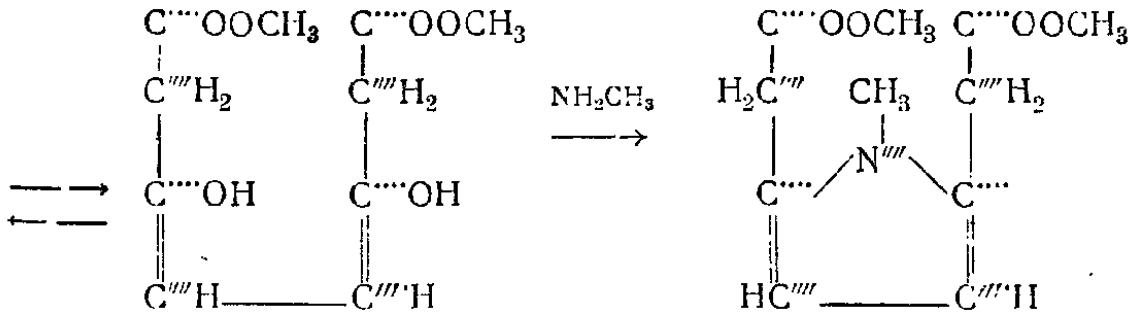
кокаин

Синтез кокаина считается одним из самых блестящих успехов синтетической химии. Он был осуществлен Вильштеттером (Willstätter) двумя методами: исходя из циклического кетона — *суберона* и из *лимонной кислоты*. Мы приведем здесь второй из них, наиболее простой и изящный.

Синтез кокаина из лимонной кислоты

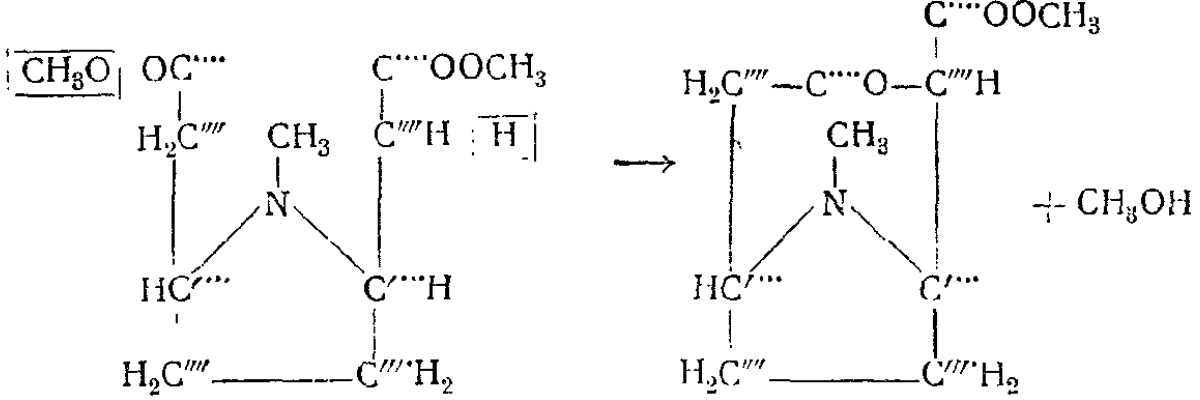
Лимонная кислота под действием серной кислоты переходит в ацетондикарбоновую кислоту. Калийная соль эфира этой кислоты может быть переведена путем электролиза в эфир сукцинилдиуксусной кислоты, энольная форма которого под действием метиламина дает эфир N-метилпиррол-α_1-α-диуксусной кислоты:





Гидрогенизацией Вильштеттер получил из этого соединения эфир N-метилпирролидин-α-α-диуксусной кислоты, а действуя Na в растворе тимола (при 160—170°) или просто алкоголятом натрия, перевел его в эфир тропинонмонокарбоновой кислоты. При последней реакции происходит внутренняя конденсация с отщеплением молекулы спирта [1]:

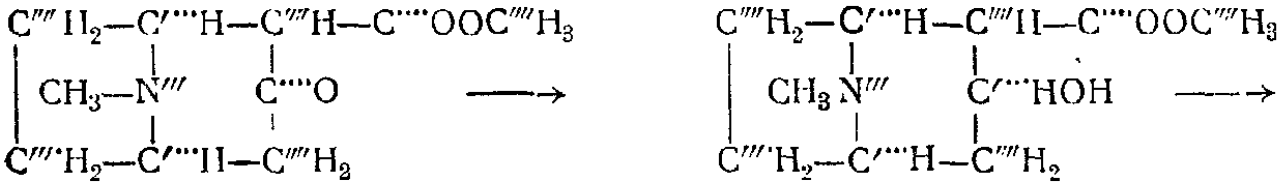
[1] Эта реакция конденсации эфиров двуосновных кислот, аналогичная синтезу ацетоуксусного эфира, была разработана Дикманом (Dieckmann). Она дает возможность получать циклические кетокислоты.



эфир N-метилпирролидин-α-α-диуксусной кислоты

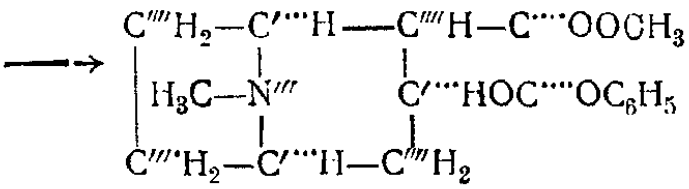
эфир тропинонмонокарбоновой кислоты

Полученный эфир при восстановлении электролизом дал метиловый эфир экгонина, который дальнейшим бензоилированием был переведен в кокаин:



метиловый эфир тропинонмонокарбоновой кислоты

метиловый эфир экгонина

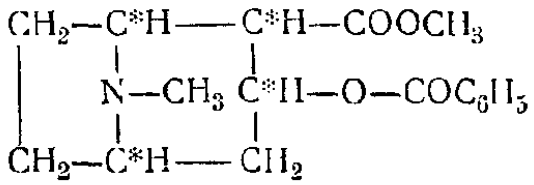


кокаин

Кокаин применяется обычно в виде хлористоводородной соли, представляющей собой бесцветные призмы или блестящие листочки, не содержащие кристаллизационной воды, плавящиеся при 183°, легко растворимые в воде и спирте. При перекристаллизации из воды кокаин выделяется с 2 молекулами кристаллизационной воды. Основание кокаина плавится при 98°.

Изомеры кокаина

В молекулу кокаина входят 4 асимметрических атома углерода



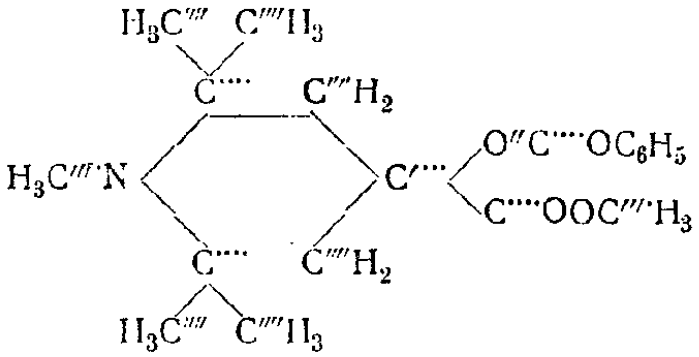
следовательно должно существовать 16 оптически деятельных и 8 рацемических форм, кроме того, в зависимости от относительного положения метильной группы, стоящей у азота, и группы $OCOC_6H_5$ возможно себе представить cis- и trans-изомеры. И действительно, для ряда производных кокаина эти изомеры известны. Так, естественный кокаин представляет собою левое производное тропина, но наряду с обычным тропином известен и ψ-тропин. Удалось также получить ψ-метиловый эфир экгонина, который при бензоилировании дает *d*,ψ-кокаин. Виннокаменная соль этого изомера носит название *псикаин*. Утверждают, что псикаин — наиболее сильнодействующий, и вместе с тем наименее вредный из всех

изомеров кокаина. Однако ввиду сложности его получения и разноречивых данных об его терапевтических свойствах псикаин еще мало применяется.

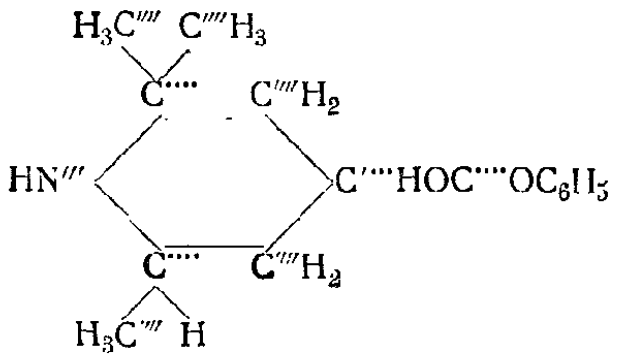
Синтетические вещества, заменяющие кокаин

Из вышеизложенного ясно, как важно и интересно было найти новые синтетические соединения, которые могли бы если не полностью, то хотя бы отчасти заменить естественный кокаин. Эта задача была решена рядом химиков, работа которых представляет собою одну из самых блестящих страниц в истории органической химии вообще и в истории химии лекарственных средств в частности.

Первыми синтетическими соединениями, обладающими анестезирующими свойствами и способными до известной степени заменять кокаин, были препараты, выпущенные на рынок германской фирмой Шеринг и названные *эукаином* А и *эукаином* В:



эукаин А

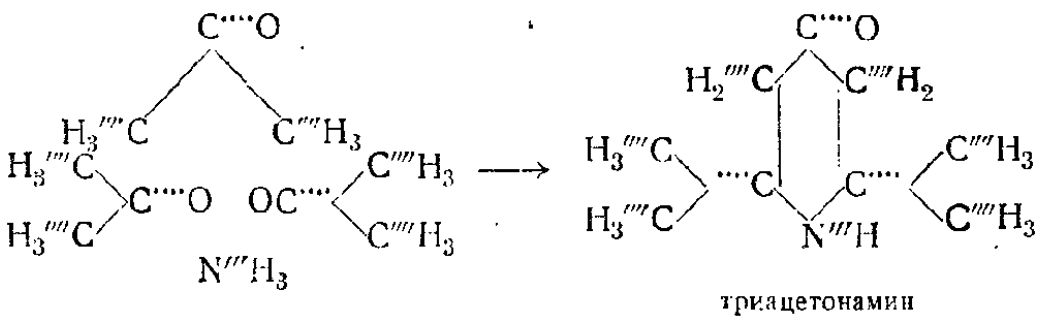


эукаин В

Синтез эукаинов

Исходными продуктами для синтеза эукаинов послужили так называемые ацетонамины, полученные Гейнцем (Heintz) лет на 20 ранее. Как указал Мерлинг (Merling), ацетонамины могут легко быть превращены в вещества, обладающие анестезирующими свойствами.

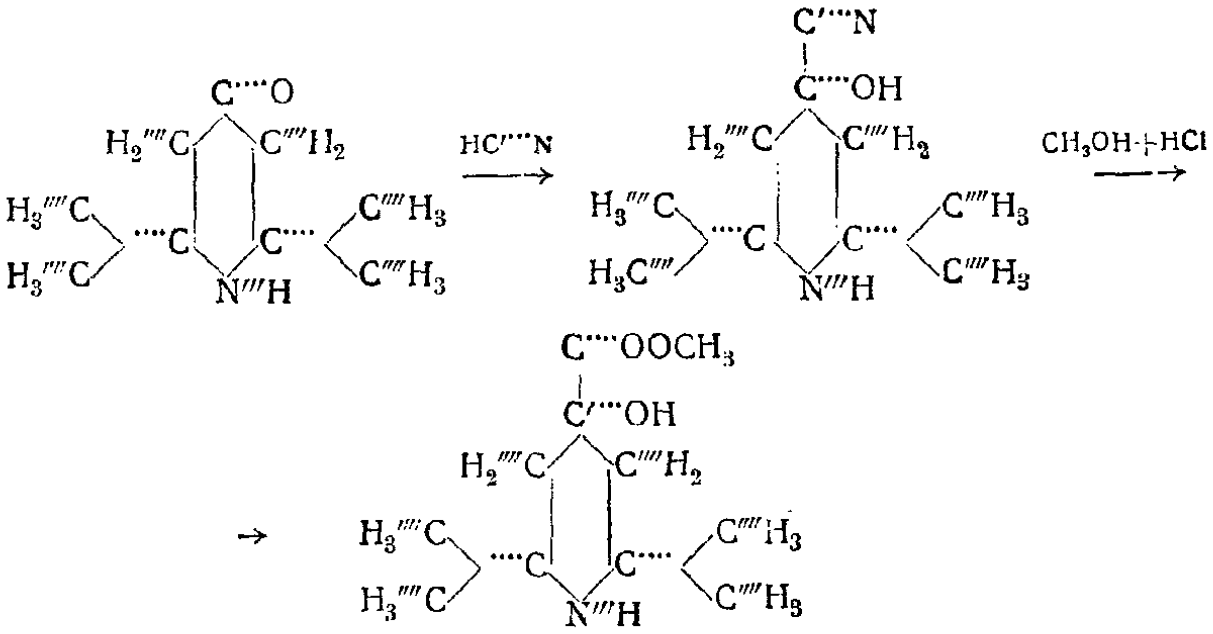
Ацетонамины получаются конденсацией аммиака с ацетоном:



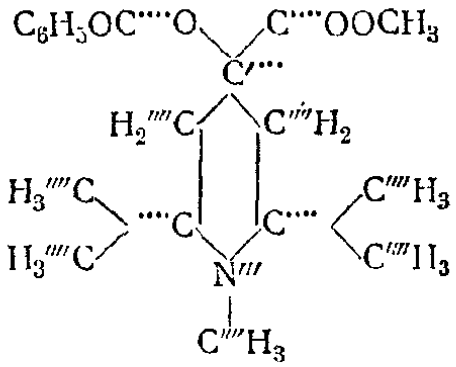
триацетонамин

Если на триацетонамин действовать синильной кислотой, то образуется соединение, содержащее одновременно гидроксильную и нитрильную группу — триацетонаминциангидрин, который при

омылении раствором хлористого водорода в метиловом спирте дает метиловый эфир соответствующей кислоты:

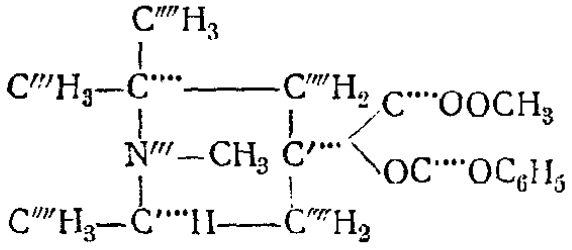


Бензоилировав гидроксил и метилировав аминную группу, получают эукаин А

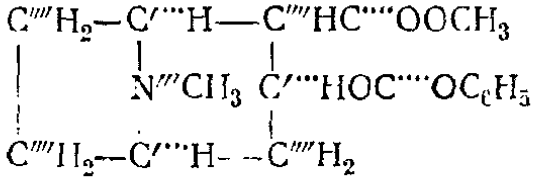


эукаин А

Молекулы эукаина и кокаина имеют много общего. Активные группы, от которых, как мы уже знаем, зависит анестезирующее действие кокаина, все входят и в молекулу эукаина, даже пиперидиновое кольцо сохраняется в молекуле последнего:

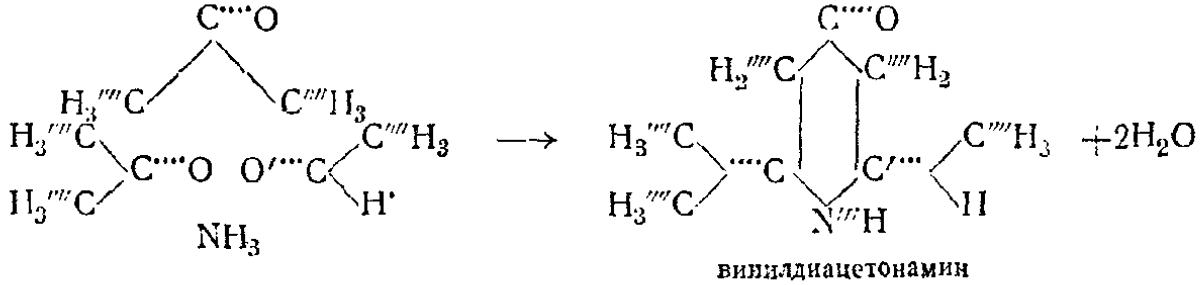


эукаин А



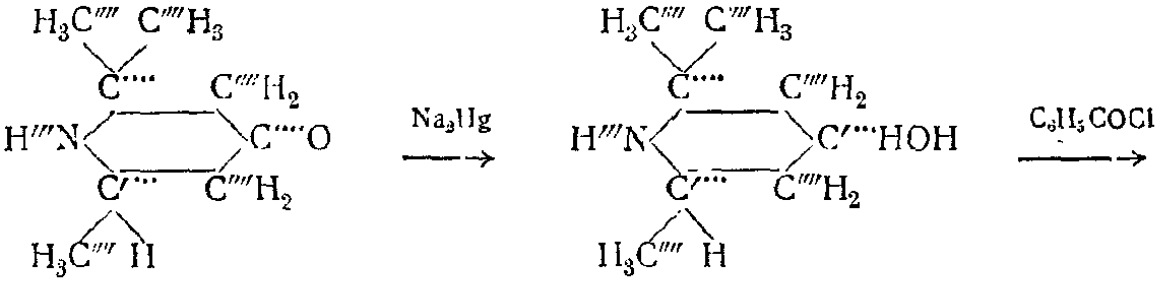
кокаин

Если при конденсации ацетона с аммиаком на молекулу аммиака брать 2 молекулы ацетона и 1 молекулу паральдегида, то образуется винилдиацетонамин:

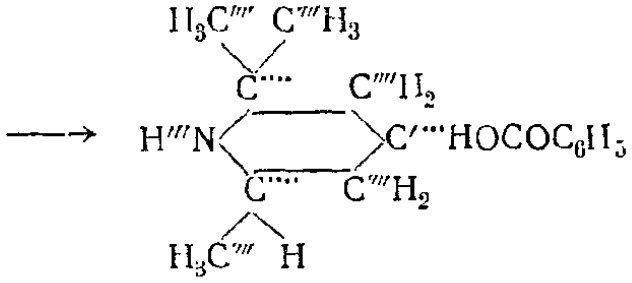


винилдиацетонамин

При восстановлении амальгамой натрия или алюминия этот кетон дает соответствующие изомерные cis-и trans-спирты — винилдиацетоналкамины. Из них стабильная форма (с темп. пл. 137—138°) путем бензоилирования легко дает эукаин В:



винилдиацетоналкамин

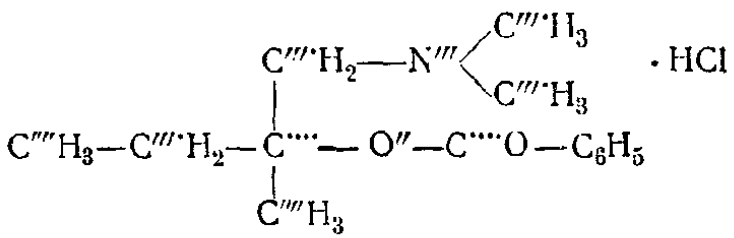


эукаин В

Хотя эукаин В имеет много общего с эукаином А, но он существенно отличается от последнего тем, что для него возможны cis- и trans-изомеры, чего нет у эукаина А, молекула которого вполне симметрична. Мы уже видели, что действие левых и правых, а также cis-и trans-изомеров зачастую различно. В случае эукаина В также наблюдается разница действия изомеров, один из которых подобно атропину обладает свойством расширять зрачок, другой же этого свойства не имеет. В настоящее время эукаины не применяются в медицинской практике, вследствие того что они вызывают некоторые нежелательные побочные явления. Интересны они теперь только с точки зрения истории химии анестетических средств.

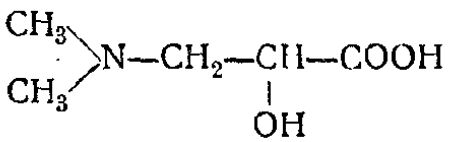
Стоваин и алипин

Гораздо большее значение имеет другой синтетический препарат, полученный Фурно, — *стоваин*:



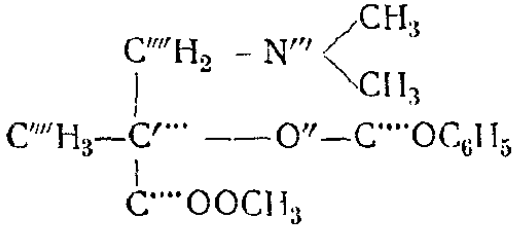
Фурно исходил из мысли, что для синтеза вещества, обладающего анестетическими свойствами, возможно отказаться от сложного и запутанного кольца, составляющего основу молекулы кокаина, но, собрав все активные группы последнего, связать их какой-либо несложной цепью из углеродных атомов.

Он остановился на диметиламин-молочной кислоте



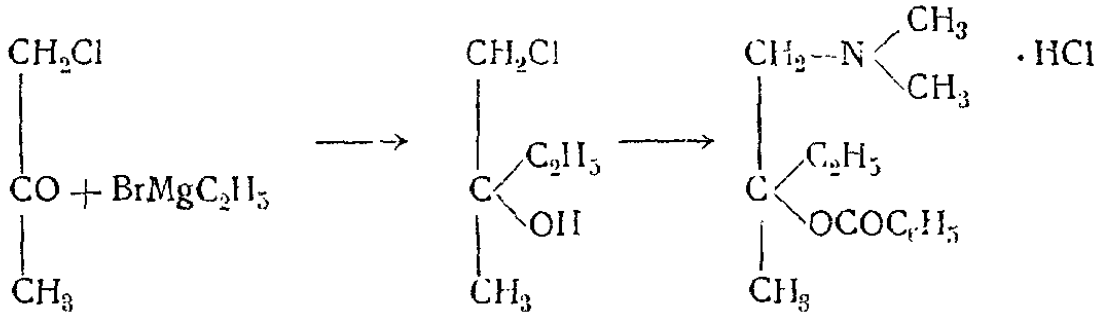
считая, что если получить ее метиловый эфир и бензоилировать гидроксил, то должно получиться соединение, обладающее анесте-

зирующими свойствами, так как в его молекуле будут содержаться все активные группы кокаина. Однако вследствие технических трудностей такого соединения получить не удалось, но Фурно синтезировал ближайший его гомолог — метиловый эфир диметиламинобензоилоксибутириновой кислоты



Солянокислая соль этого эфира действительно оказалась анестезирующим веществом. Применить его на практике не удалось, так как при введении под кожу оно вызывало сильное раздражение тканей.

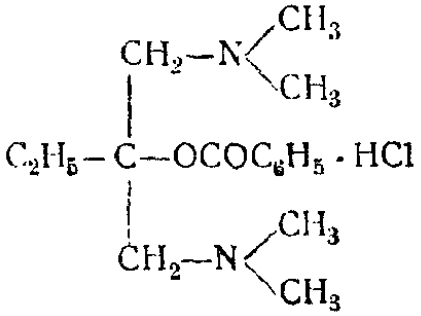
Продолжая работать в этом же направлении, Фурно в конце концов пришел к вышеуказанному *стоваину*, синтез которого был осуществлен следующим образом: за исходный продукт был взят монохлорацетон, при действии на который магнийбромэтилом был получен соответствующий спирт. Далее ион хлора был замещен на диметиламинную группу, а гидроксил бензоилирован:



стоваин

Основание *стоваина* представляет собою жидкость, кипящую в вакууме (25 *мм* рт. ст.) при 149°. Солянокислая соль *стоваина* — тонкие кристаллические иголки или пластинки, плавящиеся при 175°. *Стоваинхлоргидрат* легко растворим в воде и спирте, плохо растворим в ацетоне.

Укажем, что при синтезе *стоваина* впервые был применен в заводском масштабе метод Гриньяра. В настоящее время стоваин выпускается химико-фармацевтическим заводом Poulenc Frères близ Парижа. Во Франции он нашел широкое применение. В Германии одно время был спрос на близкий к стоваину препарат *алипин*, отличающийся от первого только тем, что и другая метильная группа исходного ацетона соединена с диметиламином:



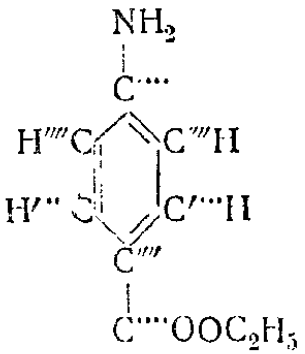
алипин

Белые кристаллы с темп. пл. 169°.

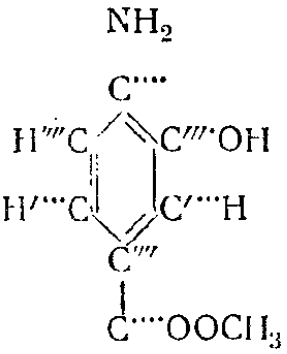
Алипин получен Фр. Гофманом (Fr. Hoffmann), очевидно, с целью обойти патент Фурно. Но это соединение оказалось несколько более токсичным и в настоящее время оно мало применяется.

Анестезин, ортоформ, новокаин и его гомологи

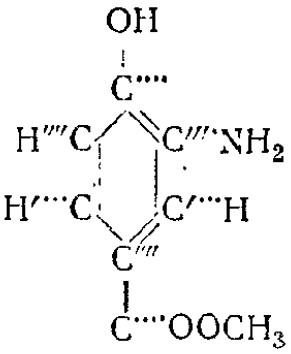
Перейдем теперь к ряду наиболее употребительных в настоящее время местных анестезирующих средств и рассмотрим *анестезин, ортоформы и новокаин:*



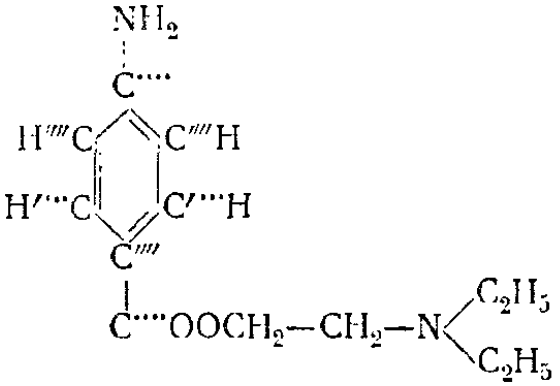
анестезин



ортоформ



новый ортоформ



новокаин

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что все эти соединения имеют бензольное кольцо, аминную и гидроксильную группы, т. е. те же группы, которые входят и в молекулу кокаина, но только они иначе расположены. Так, в *анестезине* только аминная группа непосредственно примыкает к бензольному кольцу, а в молекуле *ортоформа* и *нового ортоформа* с бензольным кольцом связаны и гидроксил и аминная группа. Несколько сложнее формула *новокаина*, где кроме первичной аминной группы имеется еще и третичная. Очевидно, что такое строение *новокаина* должно обусловливать более сильное анестезирующее действие; и действительно — *новокаин* наиболее активен из всех вышеназванных препаратов.

Все эти препараты представляют собой белые кристаллические порошки.

Основание *анестезина* плавится при 89—90° и кипит при 312—314°. Оно нерастворимо в воде, растворяется в спирте и эфире.

Хлоргидрат анестезина хорошо растворим в воде.

Ортоформ — кристаллические иголочки, плавящиеся при 120—122°; малорастворимые в воде, хорошо растворимые в спирте и эфире.

Новый ортоформ - диморфные кристаллы, плавящиеся при 110—111° и 142°, малорастворимые в воде, в спирте и эфире; хлоргидрат хорошо растворим в воде.

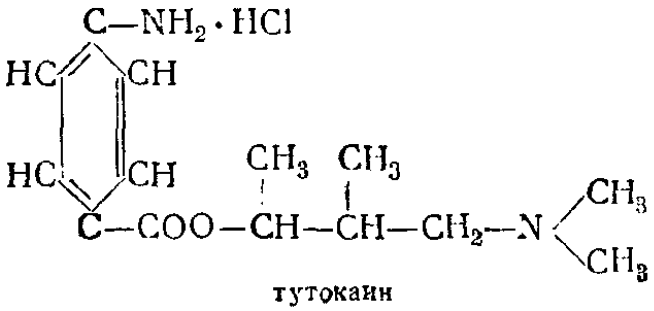
Основание *новокаина* кристаллизуется с 2 молекулами воды. Температура плавления водного основания 51°, безводного (кристаллизованного из лигроина) 58—60°. Оно малорастворимо в воде, хорошо в спирте, эфире и бензоле.

Хлоргидрат новокаина плавится при 156°, растворяется в воде в отношении 1 : 4, в спирте — в отношении 1 : 30.

Как *анестезин*, так и *ортоформы* и *новокаин* представляют собою производные параминобензойной кислоты. На методах получения как этой кислоты, так и самих вышеуказанных препаратов, мы остановимся в следующей главе, а теперь укажем, что из них шире всего применяется *новокаин*, представляющий собою параминобензойный эфир диэтиламиноэтанола.

В последнее время на рынке появилось много гомологов этого соединения, где в аминную группу вместо этила введены иные алкильные группы или вместо диэтиламиноэтанола взяты иные аминоспирты.

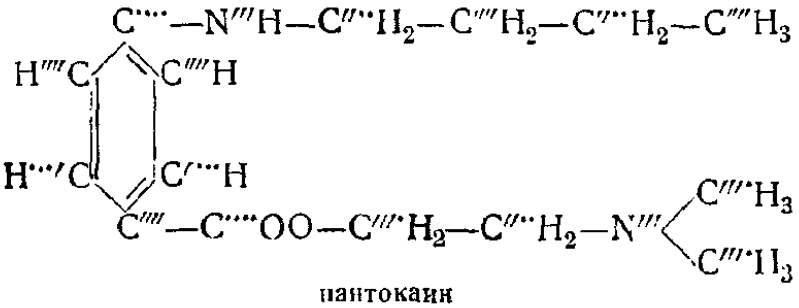
Особым успехом пользуются *тутокаин* и *пантокаин*. Первый отличается от новокаина тем, что для этерификации аминобензойной кислоты взят γ-диметиламино-α, β-диметилпропиловый спирт:



тутокаин

Тутокаин представляет собою белые кристаллические иголочки с темп. пл. 212—216°.

У второго же в аминную группу введён нормальный бутил, а для этерификации взят диметиламиноэтанол. Есть указания, что пантокаин в 10 раз активнее новокаина



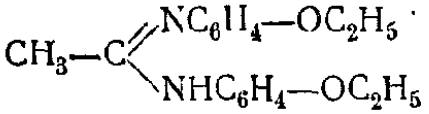
пантокаин

Пантокаин—белое кристаллическое вещество с темп. пл. 146—147°.

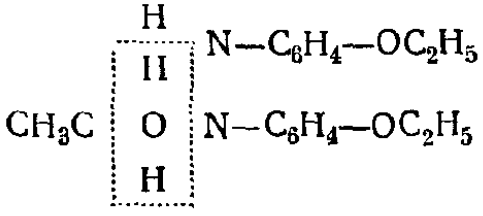
Местные анестетические из группы фенацетина и хинолина

Приведенными соединениями отнюдь не исчерпывается длинный ряд анестетических средств, выпущенных на рынок за последние 10—15 лет. Кроме соединений, близких к анестезину и новокаину, появилось множество препаратов, принадлежащих к совсем иным рядам органических соединений.

Укажем в первую очередь на *голокаин*



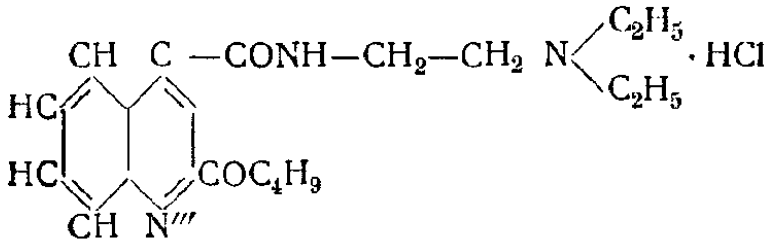
получающийся при конденсации фенетидина с фенацетином:



Это мощное анестетическое средство, но более токсичное, чем все препараты, приведенные выше. Голокаин и теперь еще применяется в глазной практике, хотя и относительно редко.

Голокаин — белые кристаллические иголочки, плавящиеся при 121°.

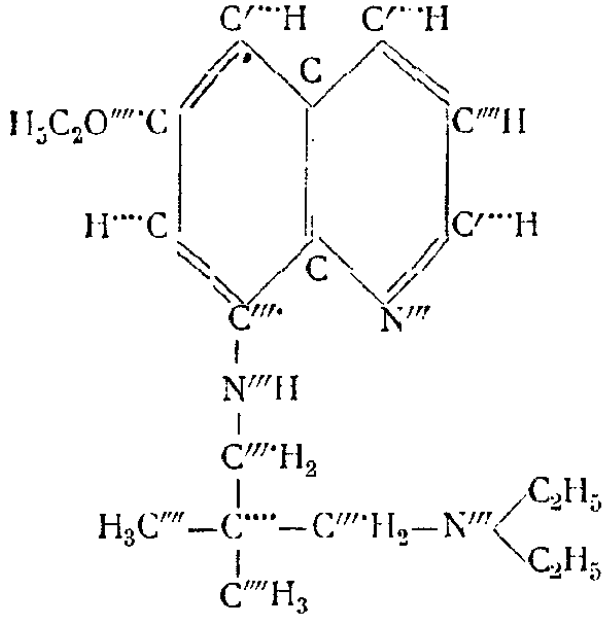
Новый ряд соединений, появившийся в самое последнее время, относится к производным хинолина. Самое интересное из них *перкаин* — бутоксицинхониновокислый диэтилэтилендиамин



Перкаин — бесцветные кристаллы, плавящиеся при 97°. Легко растворимы в воде. Раствор не разлагается при стерилизации.

В молекуле перкаина нет тех характерных групп, которыми отличаются кокаин и описанные выше препараты. Третичный амин представлен здесь ионом N‴ хинолинового кольца амида цинхониновой кислоты, заменяющей тут бензоильный остаток молекулы кокаина, один из водородов амидной группы которого замещен на диэтиламинэтил; вторичной спиртовой группы совсем не имеется. Это представитель совершенно нового типа местных анестетических и отнюдь не единственный.

Мы уже знаем, что к производным хинолина относится и хинин, который также обладает в значительной мере анестетическими свойствами. Еще сильнее это свойство выражено в *эукупине*, одном из производных хинина, о которых будет сказано ниже, но особенно ярко оно проявляется в ряде *антималярийных препаратов*, изученных в самое последнее время. Эти препараты также представляют собою производные хинолина. Мы с ними познакомимся позднее, когда будем изучать хемотерапевтические средства, а здесь укажем только на строение одного из них, так называемого „*665-Фурно*“ [1].



Это соединение еще более активно, чем перкаин, который в свою очередь действует в 10 раз сильнее кокаина.

[1] Ann. Inst. Pasteur, **46**, 514 (1931).

7. Методы получения местных анестетических средств

Полусинтез кокаина

Ознакомимся теперь с методами получения наиболее употребительных местных анестетических средств.

Мы уже видели, насколько сложны методы синтеза кокаина, и потому понятно, что нигде в настоящее время синтетического кокаина не производят. Зато надо считать почти общепринятым так называемый *полусинтез* его, который заключается в том, что смесь естественного кокаина с другими сопутствующими алкалоидами омыляется до экгонина, а последний затем снова метилируется и бензоилируется в кокаин.

Для получения экгонина грубый порошок из листьев кустарника Erythroxylon Coca обрабатывают серной кислотой (1 — 5%), полученный раствор сернокислых солей алкалоидов, содержащихся в этих листьях, точно нейтрализуют содой и выделившиеся основания извлекают толуолом, раствор упаривают в вакууме и продолжительно нагревают с 50%-ной серной кислотой. При этом алкалоиды омыляются до экгонина. Экгонин сначала этерифицируют при нагревании с метиловым спиртом в присутствии соляной кислоты, переводя его в метиловый эфир экгонина, а потом этот эфир, действием хлористого бензоила, бензоилируют и получают таким образом солянокислую соль кокаина.

Этот метод заменил собой прежде употреблявшийся, по которому смесь алкалоидов обрабатывали перманганатом и при котором обычно терялось до 10% ценных примесей кокаина, представляющих собою различные производные экгонина, содержащие вместо бензоильной другие кислотные группы, как-то: коричную (*циннамилкокаин*), труксиловую (*α- и β-труксилин*) [1], изотроповую (*изотропилэкгонин*) и т. д.

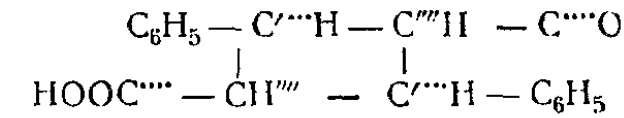
При действии перманганата эти вещества сгорали и соответствующее им количество экгонина терялось. Надо прибавить, что яванский Erythroxylon Coca содержит очень мало настоящего кокаина, а главным образом циннамил- и изотропилэкгонин. Так как значение листьев Coca, импортируемых в Европу с острова Ява, все более и более возрастает, то ясно, почему от старого перманганатного метода теперь всюду отказались и постепенно переходят к выше описанному, в котором предварительно выделяют всю смесь алкалоидов, а затем последние омыляют в экгонин.

Методы получения анестезина

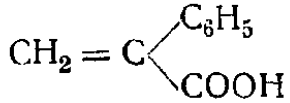
Переходим к методу получения *анестезина*, т. е этилового эфира парааминобензойной кислоты

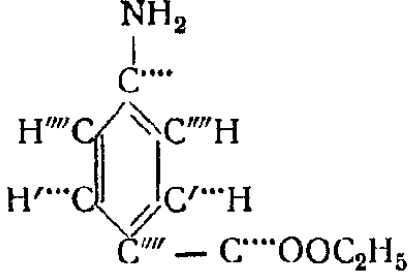
---

[1] Труксиловая кислота представляет собою димер коричной

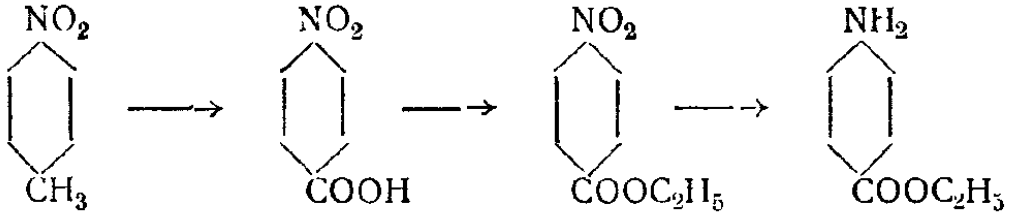


а изотроповая имеет следующее строение:

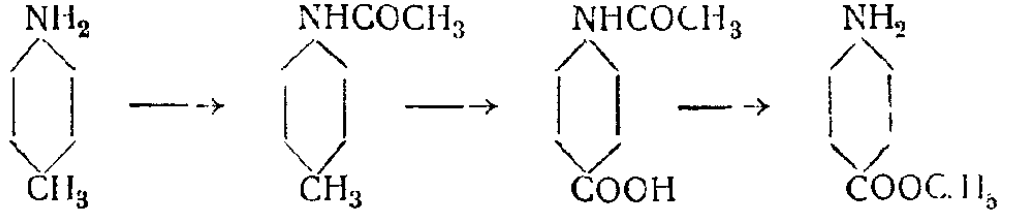




Тут прежде всего возникает вопрос: исходить ли из *паранитротолуола* и, окислив его в паранитробензойную кислоту, этерифицировать последнюю, а затем восстановить нитрогруппу в аминную



или же исходить из *паратолуидина*, который сначала ацетилировать (чтобы защитить аминную группу), а затем окислить в параацетиламинобензойную кислоту, которая при этерификации в кислой среде потеряет ацетильную группу и даст желаемый эфир парааминобензойной кислоты:



Следующий вопрос — это вопрос о доступности и чистоте того или другого исходного сырья (нитротолуола или толуидина) и наконец вопрос о доступности и цене возможных окислителей (бихромата или перманганата).

При выборе метода производства анестезина приходится учитывать все указанные вопросы и принимать во внимание следующие обстоятельства:

1) избрав первый путь, мы оставляем на самый конец процесс восстановления нитрогруппы, процесс, связанный с большими потерями уже почти готового продукта; если же итти вторым путем, то приходится ацетилировать аминную группу, так как иначе и она тоже подверглась бы окислению;

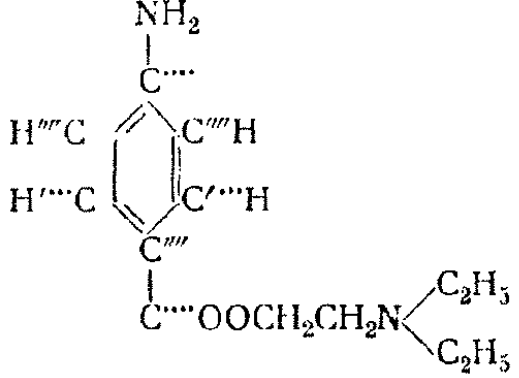
2) исходя из паранитротолуола, можно вести окисление как бихроматом, так и перманганатом, хотя в последнем случае выход больше;

3) исходя из паратолуидина, окислять приходится исключительно перманганатом в нейтральной среде, так как кислота омыляла бы и защитную ацетильную группу.

Принимая во внимание все вышеуказанные соображения, приходится предпочесть второй метод, т. е. из *паратолуидина*, тем более что выхода как параацетоаминобензойной кислоты, так и самого анестезина почти количественные.

Методы получения новокаиина

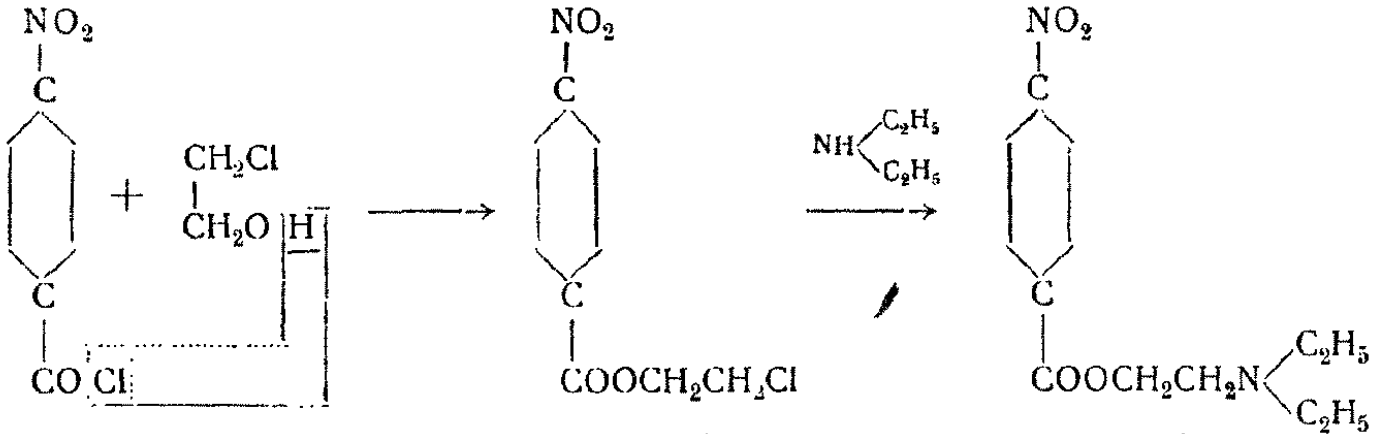
Переходим к методам получения *новокаина*, этого, как мы уже указывали, наиболее распространенного анестетического средства.



Все соображения, с которыми приходится считаться при выборе метода производства парааминобензойной кислоты в случае анестезина, конечно сохраняют свое значение и здесь. Но тут возникает ряд новых вопросов о методе этерификации паранитробензойной или парааминобензойной кислоты, так как приходится иметь дело не с этиловым спиртом, а с значительно более сложным алкоголем диэтиламиноэтанолом

$$(C_6H_5)_2N - CH_2 - CH_2 - OH.$$

Этерификация паранитробензойной кислоты проходит довольно легко. Всего лучше предварительно действием пятихлористого фосфора перевести кислоту в соответствующий хлорангидрид (выход 90%), а затем последний нагревать с хлоргидрином. При этом образуется паранитробензоилхлорэтанол, который при последующем нагревании с диэтиламином в автоклаве при 120° в течение 10 час. переходит в паранитробензойнокислый эфир диэтиламиноэтанола:



хлорангидрид паранитробензойной кислоты

паранитробензоилхлорэтанол

паранитробензоилдиэтиламиноэтанол

Можно впрочем получить последний и при нагревании хлорангидрида нитробензойной кислоты с готовым диэтиламиноэтанолом (выход 70%). Или же нагревать нитробензойную кислоту до 100° с хлоргидрином, а полученный при этом (почти с количественным выходом) нитробензоилхлорэтанол связать с диэтиламином, опять-таки нагревая в автоклаве (выхода около 80%).

Как наиболее простой из всех указанных методов следует предпочесть непосредственную увязку хлорангидрида с диэтиламиноэтанолом.

При восстановлении сернистым натрием полученного любым методом нитробензойнокислого эфира диэтиламиноэтанола выхода технического новокаина достигают 90%, а чистого 75%.

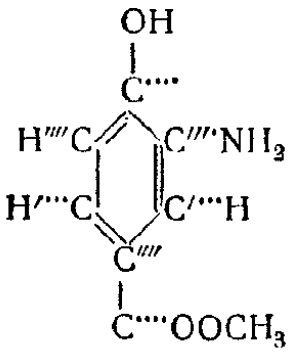
Гораздо сложнее идет процесс этерификации парааминобензойной кислоты. Переводить ее в соответствующий хлорангидрид нагреванием с пятихлористым фосфором или хлорокисью фосфора не удается. Успешнее получается хлорангидрид с тионилхлоридом. Последующие стадии (получение соответствующего хлорэтанола и увязка его с диэтиламином) идут несколько легче.

Все же лучшие выхода получаются при простой этерификации парааминобензойной кислоты готовым диэтиламиноэтанолом в присутствии серной кислоты в качестве катализатора. Выход около 40%.

Таким образом при выборе метода приходится считаться каждый раз, так сказать, с локальными условиями и прежде всего со степенью доступности того или иного исходного сырья.

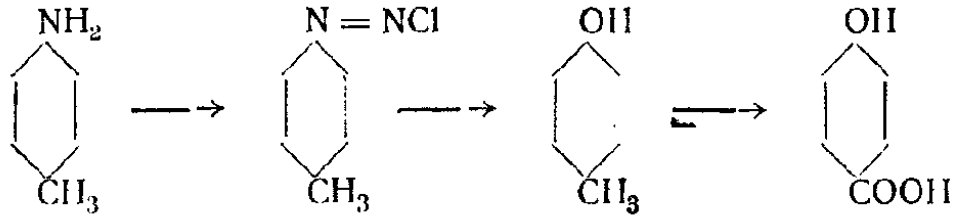
Методы получения новортоформа

Следующий препарат, с методами производства которого мы должны познакомиться, — это *новортоформ*[1] — метиловый эфир параоксиметааминобензойной кислоты, имеющий значение не только как вещество анестетическое, но еще и как слабо антисептическое:



И тут прежде всего возникает вопрос о том, какой путь следует избрать при синтезе этого соединения.

I. Можно исходить из паратолуидина, его диазотировать, диазопродукт перевести в паракрезол и окислением последнего получить параоксибензойную кислоту:



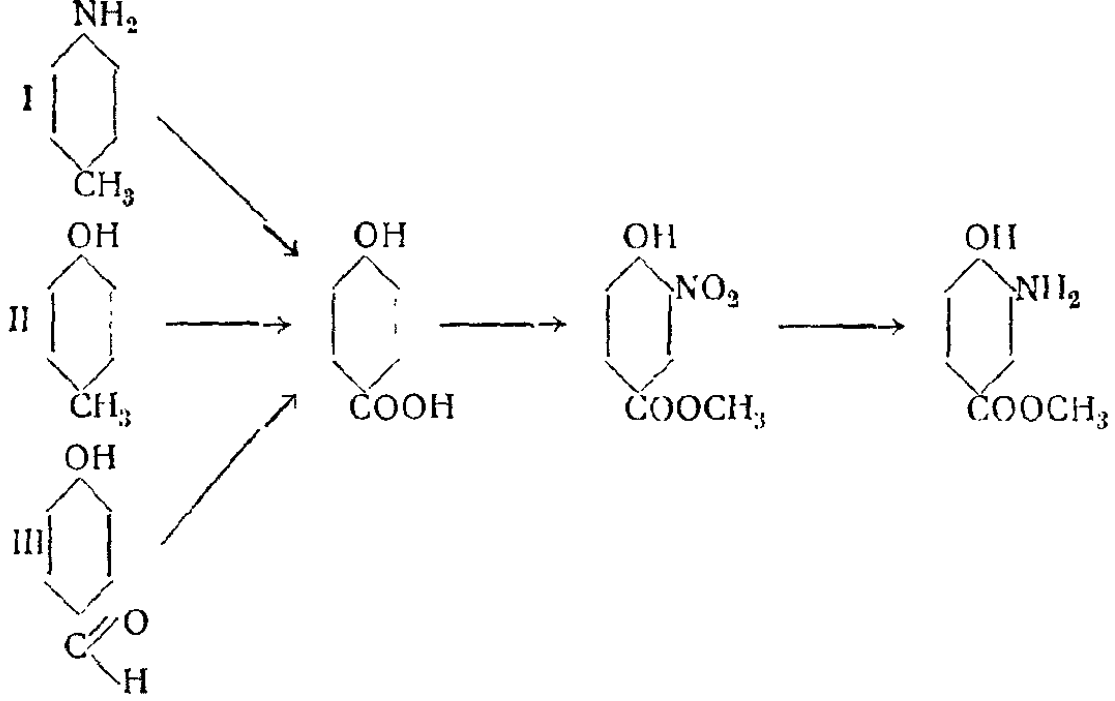
II и III. Можно и прямо исходить из паракрезола или же из параоксибензальдегида [2], окисляя их в параоксибензойную кислоту [3]. Наконец параоксибензойную кислоту можно непосредственно выделить из отбросов производства салициловой кислоты, в которых она всегда содержится в количестве 2—4%.

---

[1] Старый и новый ортоформы обладают почти одинаковым действием, но в настоящее время имеет значение только второй из этих препаратов, так как метод его получения значительно проще и дешевле.

[2] Следует указать, что хороших и доступных методов разделения смеси всех изомерных крезолов (трикрезола), получающихся из каменноугольной, торфяной и других смол, не имеется. Получают паракрезол нагреванием натриевой соли паратолуолсульфокислоты с едкой щелочью.

[3] Параоксибензальдегид получается в количестве до 10% в качестве побочного продукта при производстве салицилового альдегида.



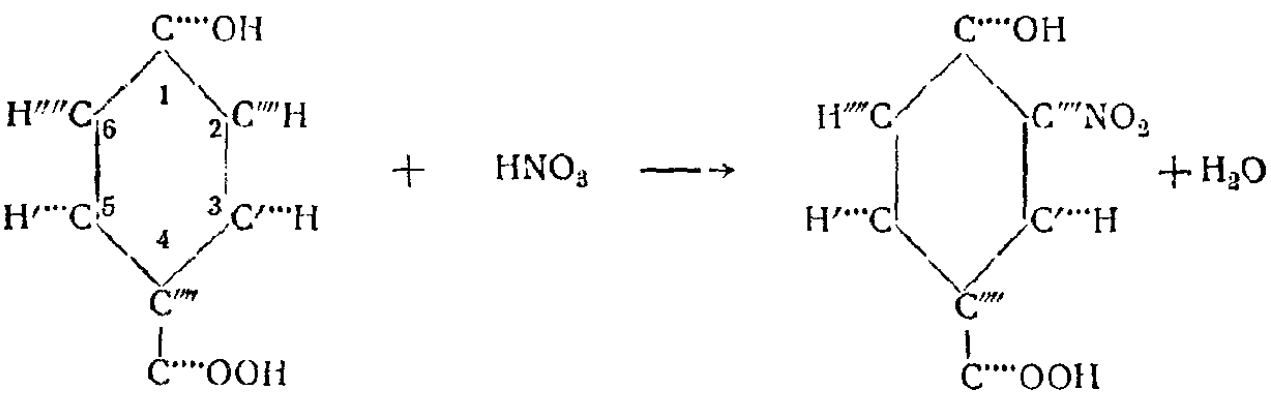
Ясно, что в этом случае вопрос о выборе сырья приходится решать в зависимости от наличных условий. Если там, где предполагается поставить производство новортоформа, уже имеется производство салициловой кислоты, то конечно следует наладить выделение параоксибензойной кислоты. Для этого упаривают растворы, содержащие параоксибензойную и остатки салициловой кислот, удаляют выкристаллизовывающийся при этом сернокислый натрий, а смесь кислот (около 40%) переводят в метиловые эфиры, которые затем разделяют фракционированной перегонкой. Метиловый эфир параоксибензойной кислоты идет для производства новортоформа, а метиловый эфир салициловой кислоты имеет не малый спрос на фармацевтическом рынке как таковой.

Если же производство новортоформа налаживается там, где имеется производство салицилового альдегида, конечно следует исходить из параоксибензальдегида, который легко переводится в параоксибензойную кислоту.

В случае же если на данном заводе имеется в качестве отброса паратолуолсульфокислый патрий (например на заводе, где производится кодеин, дионин или антипирин), то всего выгоднее превращать его в паракрезол и в производстве новортоформа исходить из последнего.

Наконец в крайнем случае, наименее выгодном, можно исходить и из паратолуидина.

Нитрование параоксибензойной кислоты или ее эфира при нагревании со слабой азотной кислотой происходит легко с выходом 92—94% от теории:



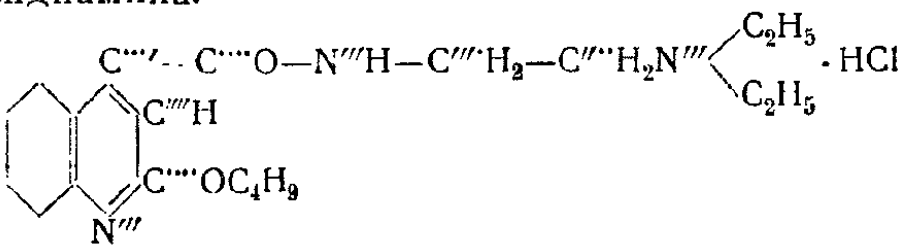
Как показывает электронная формула, в этом случае никаких изомеров быть не может, а потому и естественно, что реакция проходит гладко. Не следует только нагревать слишком сильно во избежание отщепления молекулы угольной кислоты, так как в этом случае к освободившемуся в пара-положении углероду $C''''(^4)$ может присоединиться и вторая нитрогруппа, причем образуется 1-окси-2,4-динитро-производное.

Значительно труднее идет восстановление нитрогруппы в аминную. Восстановление проводят железными опилками и соляной кислотой при нагревании до 40—60°. Выход около 60%.

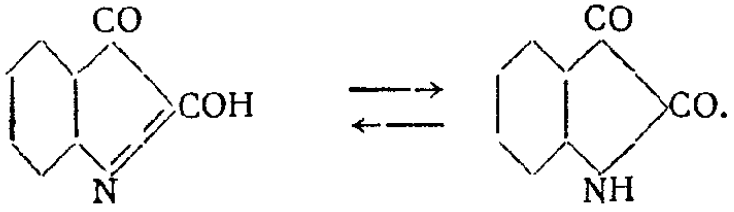
В литературе [1] дается метод восстановления амальгамой алюминия, но выхода при этом едва достигают 50% теории, а работа с амальгамой алюминия значительно сложнее.

Метод получения перкаина

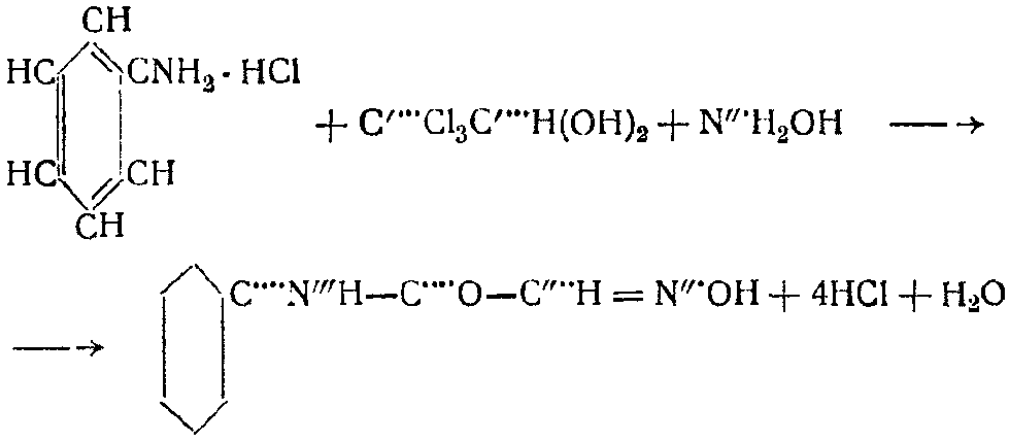
Из многочисленных новых местных анестетических средств, появившихся за последние 5—10 лет, мы остановимся только на методе получения *перкаина*. Как указано, выше этот препарат представляет собою хлористоводородную соль α-бутоксицинхонинового производного диэтилэтилендиамина:



Для его получения лучше всего исходить из изатина



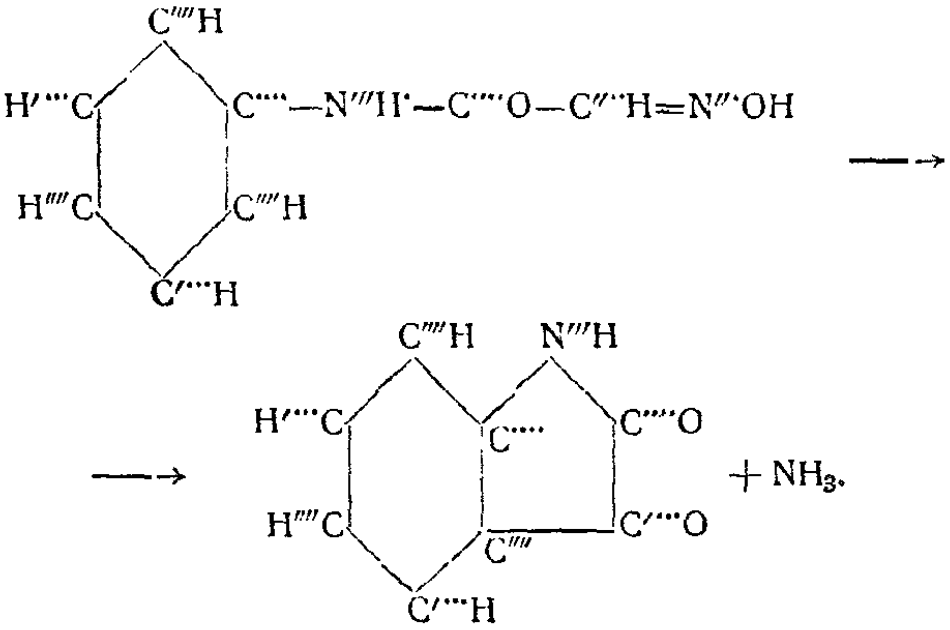
Существует много методов для получения изатина, из которых наиболее пригоден следующий: на хлористоводородную соль анилина одновременно действуют хлоральгидратом и гидроксиламином в присутствии безводного сульфата натрия:



При этом молекула хлоральгидрата увязывается с аминной группой анилина с выделением HCl и в то же время происходит

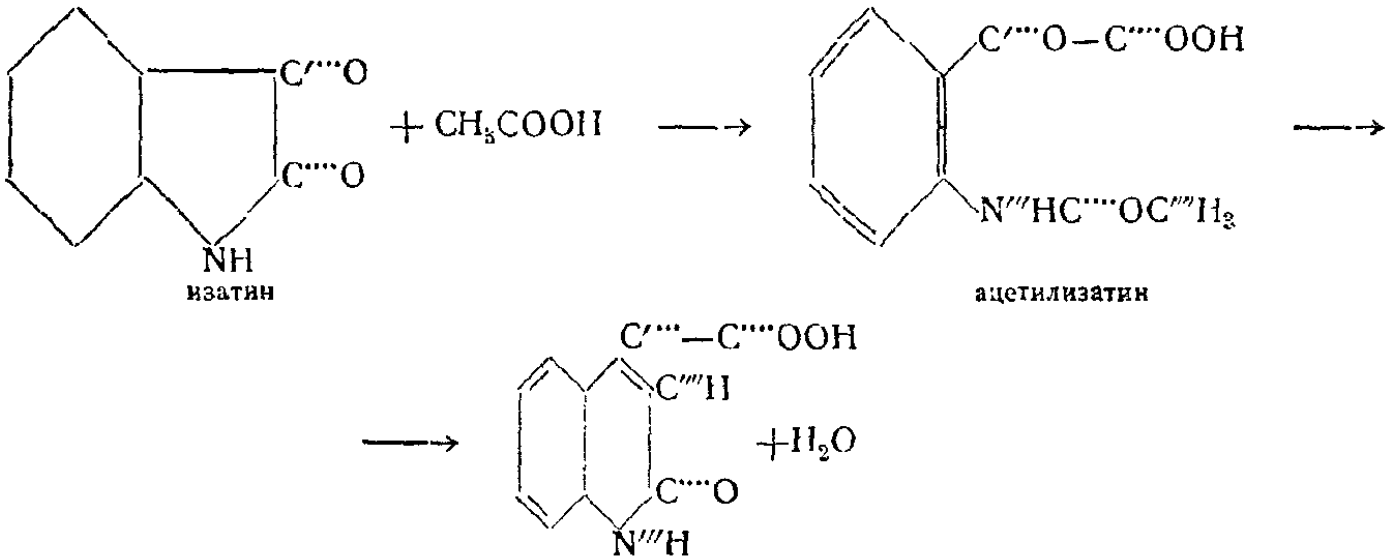
[1] Wislicenus u. Kaufmann, B., 28, 1325 (1895).

гидролиз и двух других ионов Cl' хлоральгидрата с образованием карбонильной группы. Далее идет замыкание пятичленного ядра изатина, причем происходит изменение зарядов отдельных ионов и выделение аммиака:



Реакция протекает при каталитическом действии серной кислоты.

При обработке изатина крепкой уксусной кислотой происходит разрыв пятичленного кольца и образуется ацетильное производное, которое далее переходит в 2-хинолон-4-карбоновую кислоту:

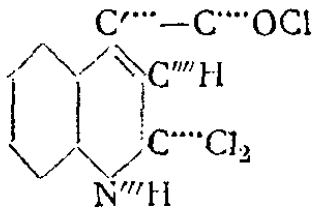


изатин

ацетилизатин

2-хинолон-4-карбоновая кислота

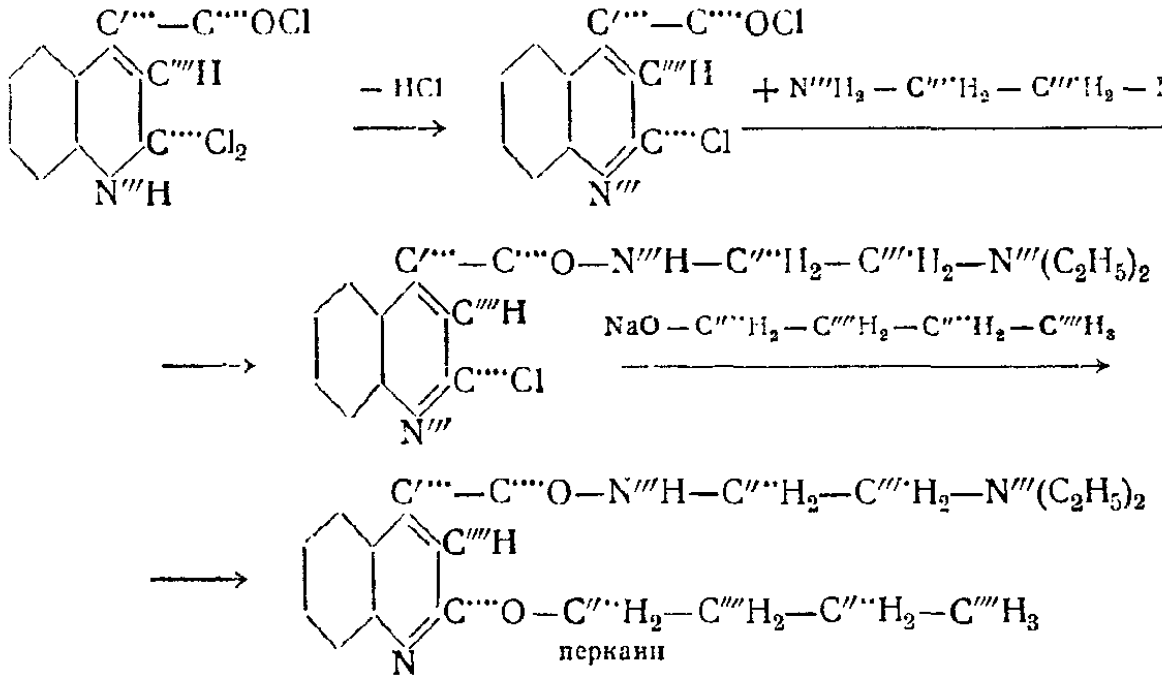
При действии пятихлористого фосфора на эту кислоту происходит замещение гидроксила карбоксильной группы и кислорода карбонильной на хлор, причем образуется следующее пройзводное:



Далее, отщепляя молекулу HCl, переходят к дихлориду, который затем увязывают с диэтилэтилендиамином

$$N'''H_2 - C''''H_2 - C'''''H_2 - N'''(C_2H_5)_2$$

и нагревают с бутилатом натрия, в результате чего образуется перкаин:



8. Аналгетические средства

Мы познакомились с двумя группами средств, прекращающих болевые ощущения, а именно с общими наркотическими веществами, действующими на центральную нервную систему, и с местными анестетическими, действующими на окончания чувствующих нервов. Нам остается еще рассмотреть особую группу так называемых *аналгетических* средств, к которым прежде всего относятся *морфий* и его производные. Морфий нередко причисляют к гипнотическим средствам, так как в результате его действия может наступить сон, но в главе о гипнотических средствах мы уже указывали, что причислять его к гипнотическим средствам неправильно, так как сон после действия морфия наступает лишь потому, что он успокаивает боль, которая была причиной бессоницы. Устранив эту причину, мы даем возможность наступить сну. Но если бессоница зависела от других причин, морфий может и не вызывать сна или его нужно брать настолько большие дозы, что они уже токсичны для организма. Таким образом морфий представляет собою лишь *болеутоляющее*, или *аналгетическое* средство.

Относительно ничтожные дозы морфия прекращают всякое ощущение боли, поэтому он и является главным представителем этой группы лекарственных средств. Но кроме того морфий действует и на центры дыхания и на центры, от которых зависит рефлекс кашля, и поэтому морфий и в особенности его производные (кодеин и дионин) — хорошие средства против кашля.

Опий и морфий

Морфий — один из самых важных алкалоидов опия, т. е. высушенного млечного сока незрелых плодов мака (Papaver somniferum). Путем надреза на головках мака из них выпускают млечный сок, который собирают в своеобразные массы, похожие на караваи хлеба или пироги, сушат и в таком виде выпускают на рынок. Опий главным обра-

зом поступает из Малой Азии, Балканских стран, а также из Персии, Индии и Китая. В СССР посевы мака и сбор опия налажены главным образом в Туркестане.

Опий содержит более 20 различных алкалоидов, причем относительные количества их сильно варьируют в зависимости от климата местности, где произрастал мак. Обычно морфия бывает не менее 50% общего количества всех алкалоидов и содержание его колеблется от 6—7 до 20%. Туркестанский опий в среднем содержит около 8% морфия. Процентное содержание других главнейших алкалоидов в среднем следующее:

наркотина	около	6%
папаверина	„	1%
нарцеина	„	0,2%
тебаина	„	0,15%
кодеина		0,5—1%

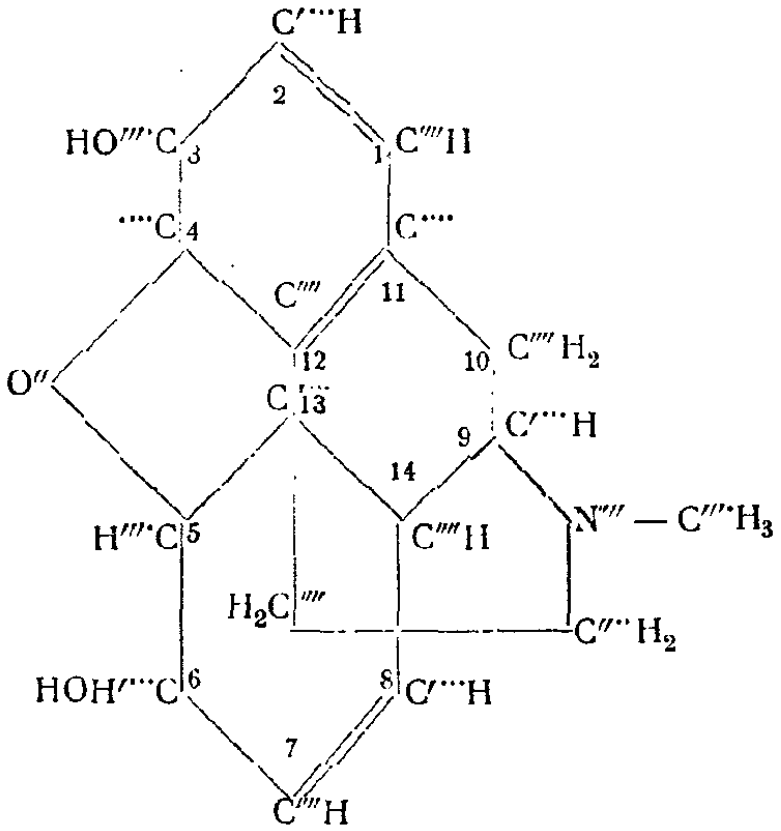
Количества остальных алкалоидов относительно ничтожны.

Безводное *основание морфия* плавится с разложением при 230°; оно малорастворимо в воде, еще меньше в эфире, уксусном эфире и бензоле; кристаллизуется с 1 молекулой воды.

Хлоргидрат морфия кристаллизуется с 3 молекулами воды, хорошо растворим в горячей воде, трудно в холодной. Морфий оптически деятелен: вращает влево.

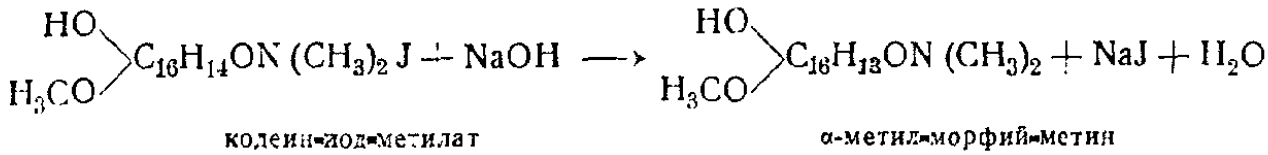
Строение морфия. Значение его отдельных групп

Состав и строение молекулы морфия можно ныне считать вполне установленными и вместо множества формул, предложенных раньше рядом крупных исследователей, как Фонгерихтен, Фрейнд, Пшорр, Кнорр (Von Gerichten, Freund, Pschorr, Knorr), можно принять формулу, предложенную Робинзоном (Robinson) и его учениками, а именно:



Эта формула установлена на основании исследований продуктов распада молекулы морфия и его производных. Основным таким

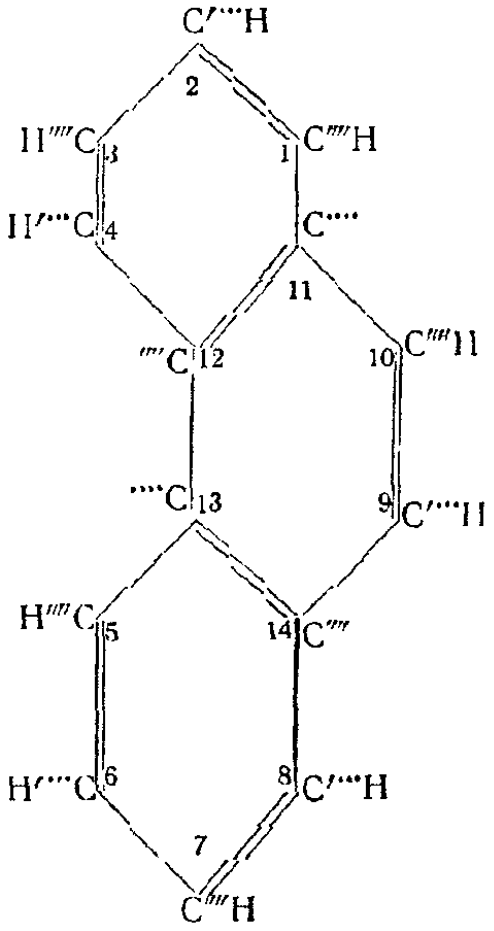
исследованием следует считать работу Гримо (Grimaux)[1], получившего при исчерпывающем метилировании морфия кодеин-иодметилат, который под действием едкой щелочи образует четвертичное основание, дающее при отщеплении молекулы воды новое основание α-метил-морфий-метин.



кодеин-иод-метилат — α-метил-морфий-метин

При дальнейшем нагревании этого последнего с едкой щелочью оно распадается на триметиламин и безазотистый остаток, представляющий собою дериват диоксифенантрена, при перегонке с цинковой пылью переходящий в фенантрен.

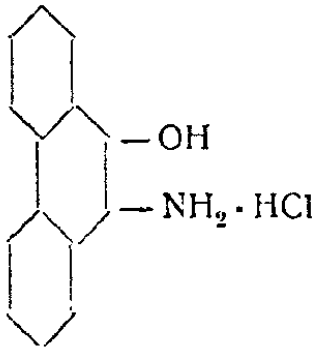
Отсюда мы видим, что в основе молекулы морфия лежит ядро фенантрена $C_{14}H_{10}$:



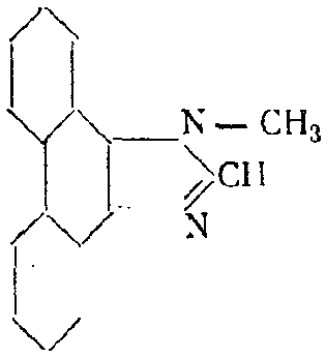
Фонгерихтеном и Шреттером (Schrötter)[2] фенантрен был выделен непосредственно из морфия при сухой перегонке с цинковой пылью. Именно эта основная часть молекулы морфия, содержащая фенантреновое ядро, и придает ему характерное свойство действовать седативно. Интересно отметить, что уже сам фенантрен, как показал Овертон, действует на холоднокровных животных, например на головастиков. Введение в молекулу фенантрена гидроксильной группы придает ему свойство возбуждать двигательные нервы аналогично обыкновенному фенолу; введение кроме гидроксильной

[1] Grimaux, C. R, 92, 1140 (1881).
[2] Von Gerichten und Schrötter, Ann., 210, 396 (1881).

еще аминной группы придает полученному аминооксифенантрену свойства, уже очень напоминающие свойства морфия. Такое соединение было получено Валеном (Vahlen)[1] и названо *морфигенином*:



Из этого соединения тот же Вален получил еще один препарат, представляющий собой продукт конденсации молекулы фенантрена с молекулой монометилированного имидазола



Соединение это, названное автором *эпиозином*[2], по своим свойствам весьма напоминает морфий: оно успокаивает боль и обладает определенным наркотическим действием. Правда, все эти свойства выражены значительно слабее, чем у морфия.

Для наркотического действия морфия повидимому кроме фенантренового ядра необходимо еще наличие азотсодержащей группы аминного характера. Группа эта представлена формулой:

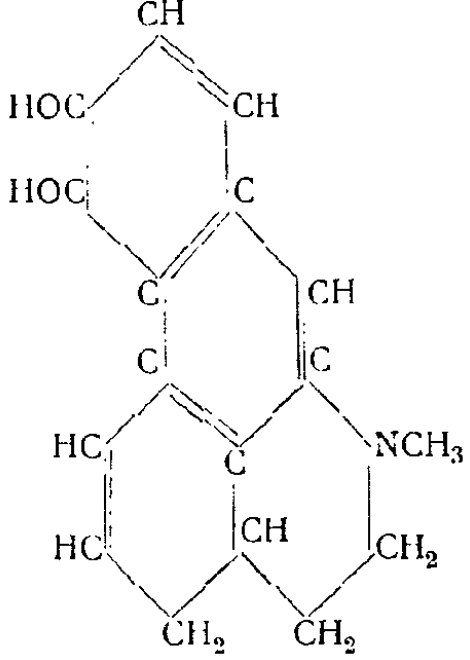
$$—CH_2—CH_2—\underset{|}{N}—CH_3.$$

Было много споров о месте прикрепления этой группы к фенантреновому ядру. Как мы видим из приведенной выше формулы морфия, данной Робинзоном, предполагается, что свободный заряд иона N‴ связывается с 9-м углеродом, а заряд группы CH_2 с 13-м углеродным ионом фенантренового ядра. Укажем, что при действии на морфий водуотнимающих веществ, например 35%-ной соляной кислоты (в запаянной трубке), молекула морфия несколько перегруппировывается и образует молекулу другого родственного морфию алкалоида — *апоморфина*, в которой указанная группа образует изохинолиновое ядро:

---

[1] Vahlen, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **47**, 368 (1902).

[2] *Эпиозин* получается при нагревании под давлением морфия с уксуснокислым натрием, спиртом и метиламином.



апоморфин

Мы увидим далее, что ряд других алкалоидов опия, не содержащих вовсе фенантренового ядра, но включающих изохинолиновое кольцо, обнаруживает наркотические и отчасти аналгетические свойства морфия.

Далее в молекуле морфия содержатся две оксигруппы, из них одна фенольного характера, другая — алкогольного, и наконец один кислород, имеющий характер кислорода простых эфиров или кислорода гидрофуранового кольца. Эти оксигруппы и эфирный или гидрофурановый кислород повидимому имеют значение лишь в качестве *гаптофорных* групп, т. е. групп, направляющих и связывающих молекулы морфия с молекулами определенных участков мозговой коры. И в самом деле, стоит закрыть одну из оксигрупп, а именно фенольную (заменив ее этоксильной или метоксильной), как болеутоляющие и наркотнческие свойства морфия пропадают, но в получающихся при этом производных лучше выражено действие на центры, с которыми связаны рефлексы, вызывающие кашель, т. е. алкильные группы очевидно направляют коренную молекулу морфия уже в другие, соседние участки мозговой коры, ведающие этими рефлексами.

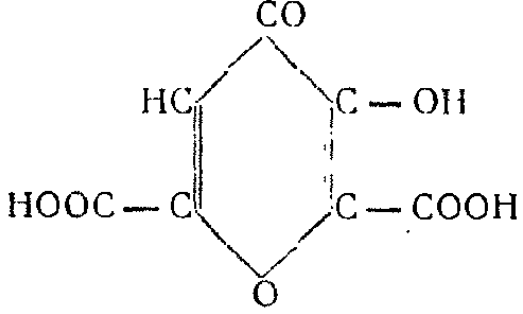
При замещении же обеих оксигрупп ацетильными усиливается основное действие морфия, вследствие чего диацетилморфин (*героин*) еще интенсивнее направляется к тем же участкам мозга, что и сам морфий.

Получение морфия из опия по методу Грегори

Предложено множество методов выделения морфия и других главнейших алкалоидов из опия.

Один из первых и притом достаточно хороших методов предложен Грегори (Gregory)[1] и улучшен позднее Робертсоном (Robertson). Он сводится к следующему: нарезанный на кусочки опий извлекается водой при 38°; все алкалоиды в опии связаны в соли с какими-нибудь кислотами, в частности с меконовой кислотой

[1] Ann., 7, 261 (1833).



меконовая кислота

и легко переходят в водный раствор. К водной вытяжке добавляется измельченный мрамор и она упаривается до консистенции сиропа. К сиропу прибавляется избыток хлористого кальция и смесь несколько минут кипятится. Основания алкалоидов при этом образуют хлористо-водородные соли: они растворяются в воде, а кальциевая соль меконовой кислоты вместе со смолами выпадает в осадок. При упаривании фильтрата выкристаллизовываются хлоргидраты морфия, кодеина и частично псевдоморфина (алкалоида, образующегося при окислении морфия кислородом воздуха); все же остальные алкалоиды остаются в растворе. Кристаллы очищают перекристаллизацией из воды или спирта: из водного раствора осаждают аммиаком основание морфия, а из маточника едким кали — основание кодеина.

Метод Пацукова

Другим таким методом выделения морфия из опия является метод Пацукова. И по этому методу из нарезанного на кусочки опия извлекают водой при 50—60° все соли алкалоидов: в полученном нерастворимом остатке, так называемом жмыхе, остается нерастворенной главная масса *наркотина*. Затем опийный экстракт упаривают при уменьшенном давлении и температуре, не превышающей 70°, до первоначального веса взятого опия, и в упаренный экстракт прибавляют этиловый спирт: при этом выделяется смесь белков и углеводов. Из раствора крепким аммиаком выделяют кристаллический осадок, состоящий из морфия, наркотина и отчасти меконовокислого аммония. Таким образом получают так называемое неочищенное техническое основание морфия. Из водно-спиртового аммиачного фильтрата бензолом экстрагируют *кодеин*, *папаверин* и *тебаин*. Техническое основание морфия очищается растворением его в 2%-ной уксусной кислоте, в которой растворяется как более сильное основание только морфий, наркотин же остается в остатке. Крепким аммиаком выделяют очищенное основание морфия, содержащее уже 86% чистого морфия. Его растворяют в соляной кислоте; образовавшийся хлоргидрат очищают действием животного угля и перекристаллизацией из воды [1].

Как уже указывалось, водно-спиртовый раствор, остающийся после выделения морфия и наркотина, извлекают бензолом. Полученная вытяжка, которая содержит кодеин, папаверин и тебаин, обрабатывается 5%-ной уксусной кислотой; в раствор переходят кодеин и тебаин как более сильные основания, дающие с уксусной

[1] Подробное описание этого метода дается во второй части.

кислотой более прочные соли. Аммиаком осаждают тебаин, а кодеин остается в растворе. Кодеин извлекают бензолом и переводят в хлоргидрат, тебаин очищают переводом его в тартрат. Оставшийся в первом бензольном растворе папаверин переводят в оксалат.

Синтез производных морфия

Значительно больший спрос, чем сам морфий, имеет *кодеин*, который, как мы видели, содержится в небольшом количестве в опии. Главная масса спроса покрывается полусинтетическим кодеином, получаемым метилированием морфия. Методов такого метилирования предложено множество, и все они сводятся к выбору того или другого метилирующего средства.

Гримо [1], впервые получивший синтетический кодеин, брал для метилирования иодистый метил с метилатом натрия в растворе метилового спирта и нагревал реакционную смесь до 60°.

Кнолль [2] нагревал смесь морфия с калийметилсульфатом в спиртовом растворе.

Родионов [3] дает метод метилирования морфия, основанный на действии четвертичного основания диметиланилина с метиловым эфиром толуолсульфокислоты. Предлагался и диметилсульфат и другие метилирующие средства. Понятно, что при таком выборе метилирующего средства следует в каждом отдельном случае считаться с местными условиями и возможностями.

Кодеинхлоргидрат кристаллизуется с 2 молекулами воды; растворяется в 3,5 ч. воды. Пикрат его плавится при 196—197°.

Все, что сказано о методах метилирования морфия для получения кодеина, в той же мере относится и к производству других производных морфия, и в первую очередь к *дионину*, т. е. к хлоргидрату этилового эфира морфия. Для производства дионина могут быть применены разные этилирующие средства; прекрасные выхода удается получать, этилируя этиловым эфиром паратолуолсульфокислоты. Метод этот разработан Ульманном (Ullmann) и Веннером (Wenner) [4], и применен был для этилирования морфия А. М. Беркенгеймом и С. И. Лурье [5].

Дионин, или хлоргидрат этилморфина, представляет собой кристаллический белый порошок горького вкуса, с темп. пл. 122—123°.

Из других производных морфия определенный интерес представляет *героин*, или солянокислая соль диацетилморфина, впервые полученный Бекетом (Beckett) и Райтом (Wright) [6], а затем Денквортом (Danckwortt) [7].

Метод получения основан на прямом действии уксусного ангидрида на морфий. Детали этого метода разработаны А. М. Беркен-

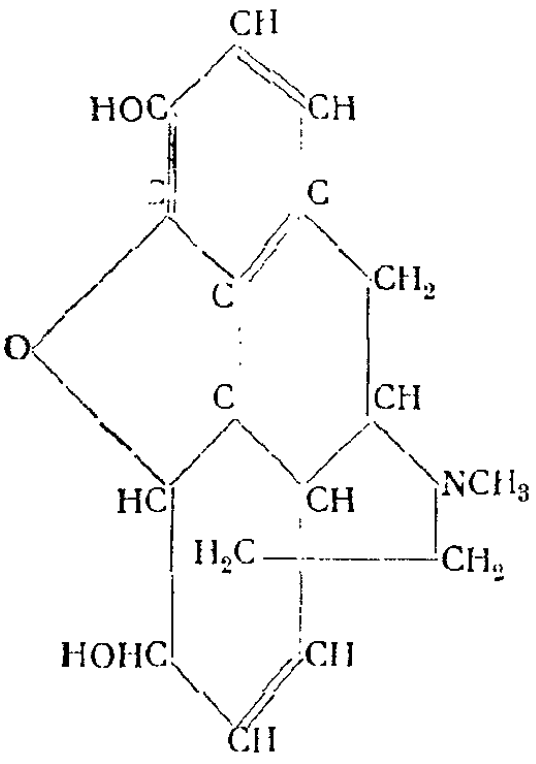
[1] Grimaux, loc. cit., 1140.
[2] Герм. пат. 39887; Fr, I, 582.
[3] Ж. Хим.-фарм. инст. (1921).
[4] Ann, 327, 120 (1903).
[5] Труды 2 МГУ, 99 (1928).
[6] J. Chem. Soc. 12, 1033.
[7] Arch. Pharm, 572 (1890).

геймом и Р. С. Лифшиц [1]. Выхода достигали 98—99% технического и около 96—97% чистого героина.

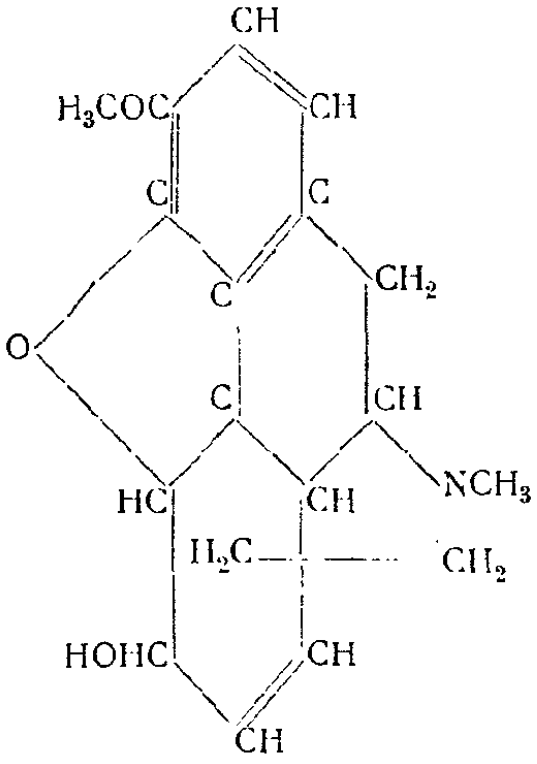
Героин представляет собою белый кристаллический порошок, плавящийся при 231—233°. Он растворяется в 2 ч. воды и в 11 ч. 90° алкоголя и не растворим в эфире и бензоле.

Тебаин и эукодал

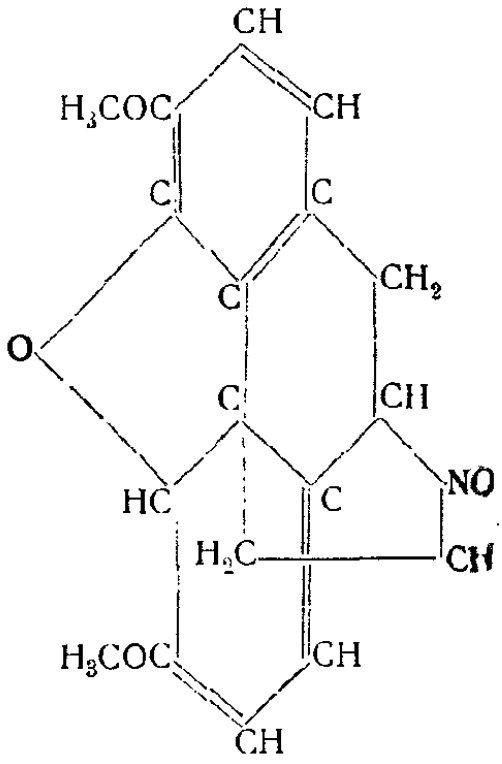
Из других алкалоидов опия по своему строению всего ближе к морфию и кодеину стоит *тебаин*



морфий



кодеин



тебаин

который представляет собой диметилированное производное морфия, но кроме того в основном ядре у него на 2 водорода меньше, чем у морфия или кодеина.

Тебаин кристаллизуется в листочках с темп. пл. 193°.

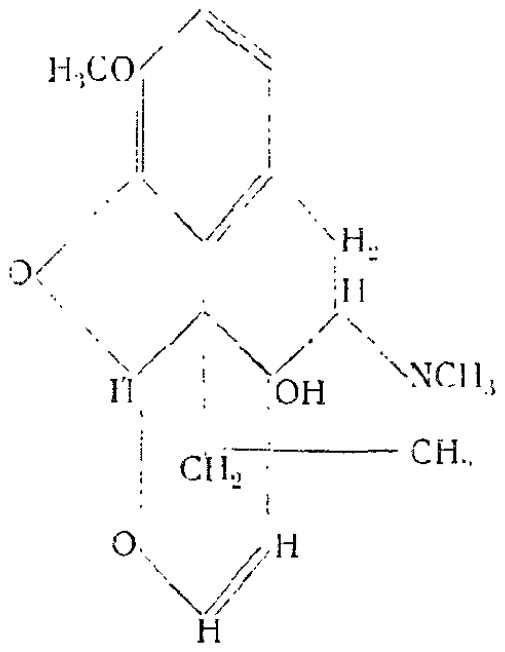
Он наиболее ядовит из всех алкалоидов опия, вызывает судороги (тетанус) и конвульсии, напоминая в этом отношении стрихнин. Его терапевтическое значение ничтожно. Путем несложных изменений молекулы тебаина удается превратить его в другие производные морфия, представляющие большой интерес. Наиболее важным из этих производных, с успехом заменяющий морфий, является *эукодал* [2], или хлоргидрат дигидрооксикодеинона.

Для получения эукодала окисляют тебаин в кислой среде перекисью водорода или двухромовокислым калием, причем обра-

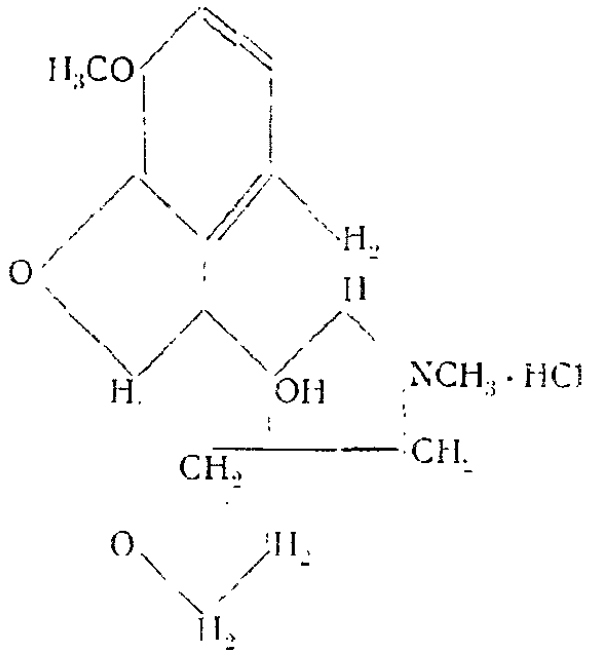
[1] Труды 2 МГУ, 89 (1928).

[2] Герм. пат. 286431; 296916, Fr, XIII, 880.
Freund u. Speyer, J. pr. Chem., 94, 136 (1916); Ztschr. ang. Ch., XXX, 530 (1917); B, 53, 2255 (1920).

зуется оксикодеинон, который затем подвергают гидрогенизации при помощи гидросульфита в солянокислой среде или газообразным водородом в присутствии коллоидального палладия:



оксикодеинон



эукодал

Эукодал представляет собою препарат, заменяющий *морфий* в качестве болеутоляющего, но менее токсичный, чем последний, в то же время он подобно кодеину успокаивает кашель.

Свободное основание *эукодала* плавится при 222°. Оно кристаллизуется в длинных призмах; нерастворимо в воде; легко растворяется в хлороформе. Хлоргидрат плавится при 268—270° и растворяется в воде в отношении 1 : 10.

Папаверин

Другим алкалоидом опия, который также характеризуется аналгетическими и прочими свойствами морфия, но выраженными, правда, в значительно более слабой степени, является *папаверин*. По силе своего аналгетического и наркотического действия он стоит между морфием и кодеином [1].

По процентному содержанию в опии папаверин третий из алкалоидов; он занимает следующее место после морфия и наркотина. В туркестанском опии его около 1%. При получении морфия из опия по методу Пацукова он остается в спиртово-аммиачной настойке после выделения морфия и наркотина [2].

Папаверин принадлежит уже к совершенно другой группе алкалоидов; в нем вовсе нет фенантренового ядра; он представляет собой один из алкалоидов с изохинолиновым ядром. Строение папаверина установлено вполне Гольдшмидтом (Goldschmidt) [3] и проверено его полным синтезом, осуществленным Пикте (Pictet) [4].

---

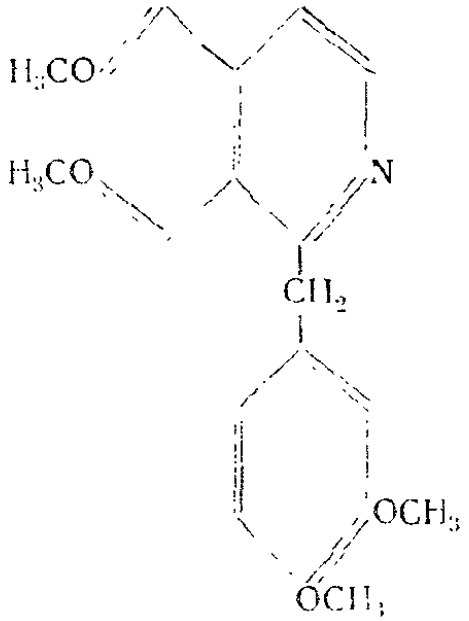
[1] Schröder, Arch. exp. Path. u. Pharmac., **17**, 96 (1883).

[2] Метод его очистки и перевод в солянокислую соль будет изложен во второй части.

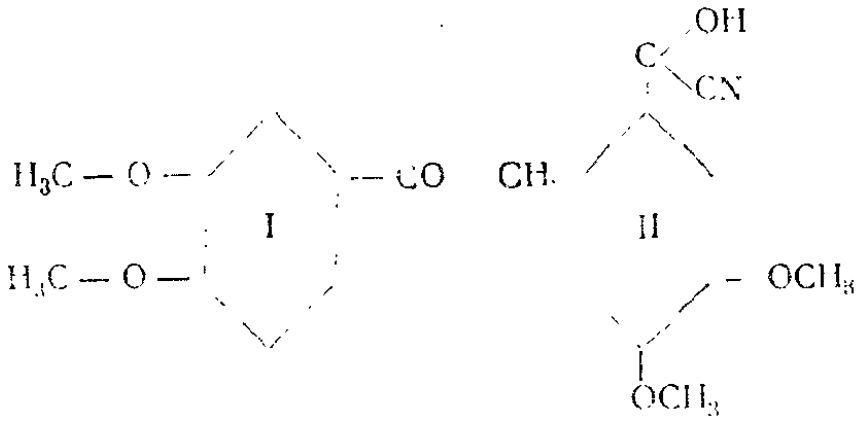
[3] Monatsh., **4**, 714; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 762; **10**, 156, 673, 692; **13**, 11; **17**, 491 (1883—1896).

[4] Pictet, Gams, B., **42**, 2943 (1909); C. R. **149**, 810 (1909).

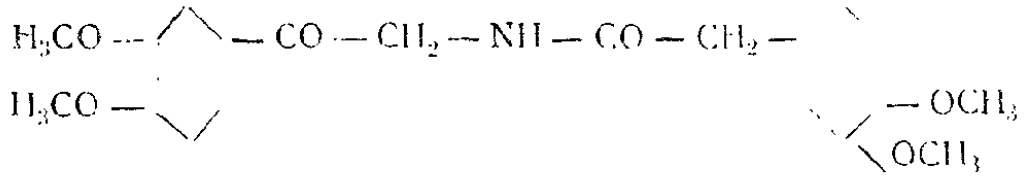
Формула его строения такова:



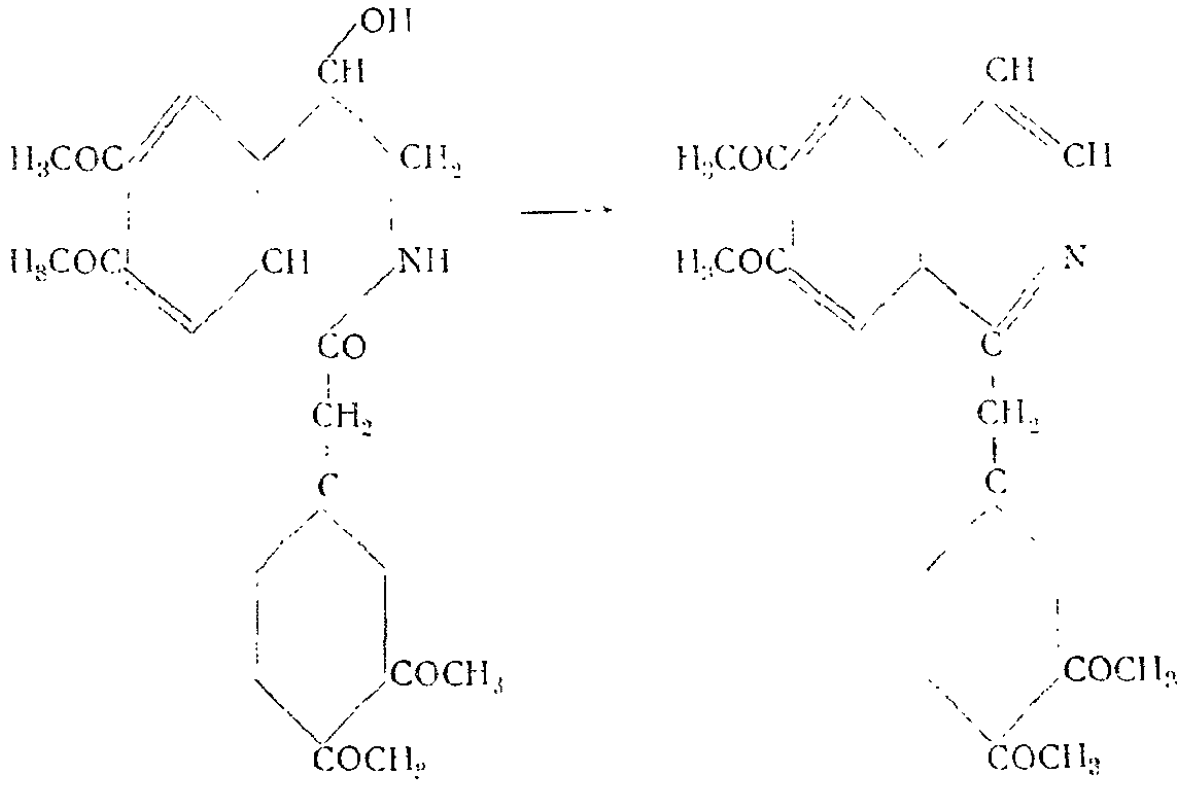
Исходя из ацетовератрона (I) и вератрового циангидрина (II)



Пикте получил следующее соединение:



которое после обработки натрием в алькогольном растворе и последующей дегидратации дало папаверин:



Папаверин представляет собою нерастворимые в воде призмы, плавящиеся при 147°.

Папаверин-хлоргидрат плавится при 210—211°, а его пикрат при 181—183°.

Пантопон и наркофин

В заключение настоящей главы укажем еще на препарат, пользующийся в настоящее время не малым спросом, а именно на так называемый *пантопон*. Он представляет собою смесь всех алкалоидов морфия в том же соотношении, в каком они находятся в опии, но в виде солянокислых солей. Эти соли лучше растворимы, а потому их действие проявляется быстрее.

Наблюдения показали, что в присутствии некоторых алкалоидов, например *наркотина*, интенсивность действия *морфия* повышается. Вследствие этого был предложен препарат, состоящий из смеси мекоповых солей, морфия и наркотина. Этот препарат, носящий название *наркофин* [1], так же как и пантопон, может применяться в тех случаях, где необходимо усилить действие морфия.

9. Возбуждающие и сердечные средства

Сущность действия сердечных средств

Чтобы понять сущность действия сердечных средств, мы должны уяснить себе, какие требования к ним следует предъявлять. Этим средствам мы даем задачу, с одной стороны, облегчать, а с другой — усиливать работу сердца, которое является насосом, снабжающим кровью как внутренние органы, так и периферию тела (кожу). Таким образом сердечные средства должны преследовать две цели: во-первых, поддерживать работу сердечного насоса и, во-вторых, содействовать кровоснабжению внутренних органов и периферии. Последнее достигается устранением препятствий, стоящих на пути продвижения крови, выбрасываемой сердцем. Трудно ожидать, чтобы все сердечные средства могли одновременно выполнять обе эти задачи. Если такие вещества возможны и на самом деле имеются, то между ними более многочисленны такие, которые или возбуждают деятельность только сердца или влияют лишь на продвижение крови в организме.

Немаловажное влияние на сердечную деятельность оказывает также работа почек, поэтому диуретические средства также могут содействовать регулированию работы сердца, но об них мы будем говорить далее.

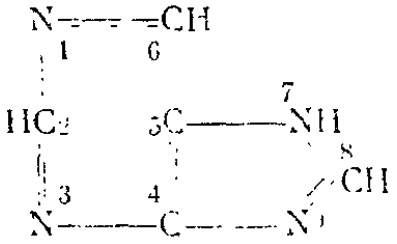
Средства, которые исполняют одновременно несколько функций и действуют возбуждающе и на сердце и например на почки, относятся к так называемым excitantia, т. е. к *общим возбуждающим* средствам. Те же, которые действуют только на сердце, вернее на нервно-мышечный аппарат сердца, называются cardiaca, т. е. *сердечными* средствами.

Мы познакомимся с главнейшими группами этих средств, а именно с группами *кофеина*, *камфоры*, *стрихнина*, *дигиталиса*, *строфанта* и наконец с группой новейших *синтетических* сердечных средств.

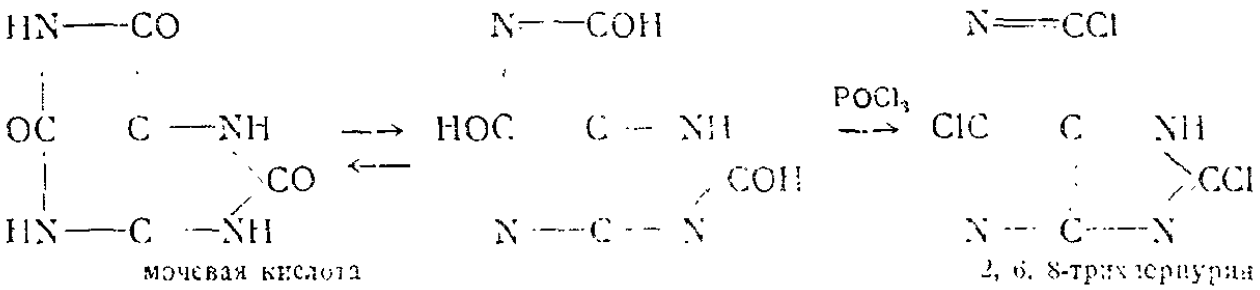
[1] Герм. пат. 270575, Fr., XI, 955.

Кофеин

Кофеин и родственные ему препараты *теобромин* и *теофиллин* представляют собою производные соединения, названного Э. Фишером *пурином*:



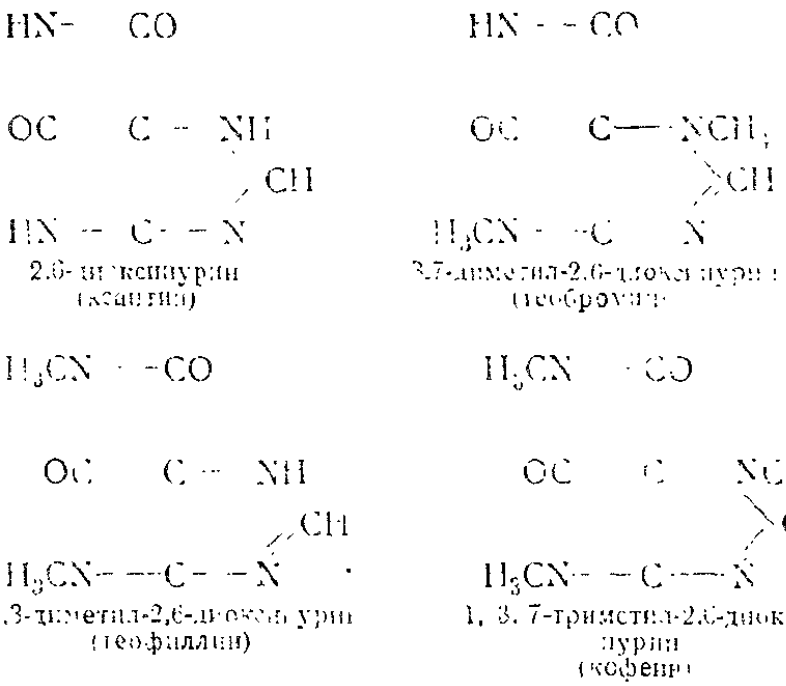
Сам пурин получается восстановлением одного из его производных, а именно, 2, 6, 8-трихлорпурина, который, в свою очередь, получается действием хлорокиси фосфора на мочевую кислоту (триоксипурин):



мочевая кислота

2, 6, 8-трихлорпурин

Препараты этой группы представляют собой производные диоксипурина, называемого *ксантином*:



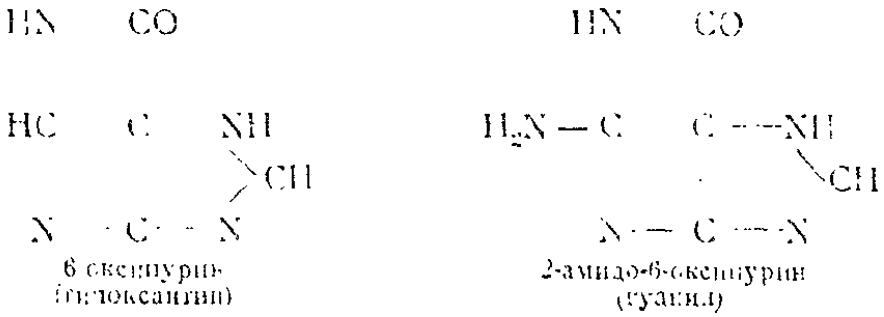
2,6-диоксипурин (ксантин)

3,7-диметил-2,6-диоксипурин (теобромин)

1,3-диметил-2,6-диоксипурин (теофиллин)

1, 3, 7-триметил-2,6-диоксипурин (кофеин)

Приведем еще формулы *гипоксантина* и *гуанина*, из которых последний интересен как возможный исходный продукт для синтеза кофеина:



6-оксипурин (гипоксантин)

2-амидо-6-оксипурин (гуанин)

Из всех приведенных производных пурина в качестве возбуждающего средства интересен только кофеин; другие же производные (как теобромин и теофиллин) являются прежде всего мочегонными веществами, и мы на них остановимся ниже.

Кофеин, называемый также теином и гуаренином, был открыт в зернах кофе Рунге (Runge) и Робике (Robiquet) еще в 1820 г., а затем в 1828 г. Пеллетье и Кавенту. Много позднее он был также найден в парагвайском чае „матэ" и в орехах кола.

К кофе его содержится 1—2%, в китайском чае 1—3%, в парагвайском чае 1—4%, в сухих орехах кола до 2%. Недавно он был (в количестве от 1 до 2%) найден еще в одном растении, произрастающем в Колумбии, так называемом Yoссо.

В терапевтических дозах кофеин регулирует и укрепляет сердечную деятельность, увеличивает артериальное давление и, действуя на серую кору мозга, возбуждает центральную нервную систему, повышая интенсивность умственной работы. О влиянии кофеина на работу почек еще будет речь в главе о мочегонных.

Кофеин представляет собою белые шелковистые иглы, кристаллизующиеся с одной молекулой воды. Он плавится при 234°. Кипит при 384° и сублимируется уже при температуре немного выше 100°, но всего лучше при 180°.

Он употребляется в виде растворов для подкожных впрыскиваний, причем обыкновенно для этих целей берутся растворы двойных солей кофеина с бензойнокислым или салициловокислым натрием, которые хорошо растворимы в воде.

Методы выделения естественного кофеина

До сравнительно недавнего времени кофеин добывался из чайной пыли или из пыли и сажи, получаемой при обжиге кофейных зерен. Но в последнее время его получают прямым извлечением кофейных зерен бензолом при производстве так называемого кофе Haag, или кофе, не содержащего кофеина, которое получило весьма большое распространение в Германии; при этом бензолом обычно извлекают более $^2/_3$ всего содержащегося в кофе кофеина.

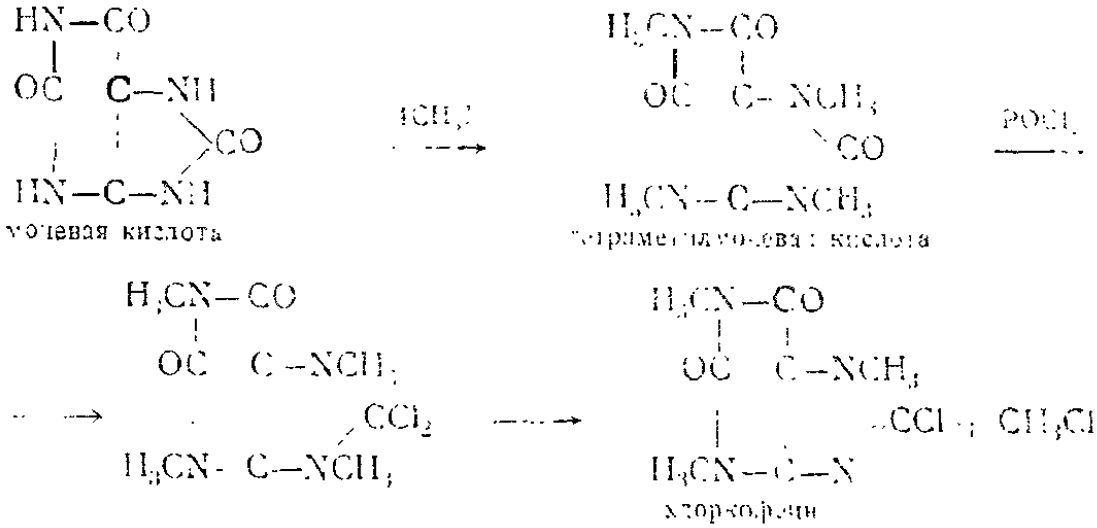
Приведем метод извлечения кофеина из чайной пыли. Чайную пыль смешивают с половинным по весу количеством извести и подвергают экстракции хлороформом или толуолом; из экстракта после отгонки растворителя выкристаллизовывается кофеин. Можно впрочем экстракцию проводить и просто горячей водой. К водной вытяжке прибавляют уксуснокислый свинец, отфильтровывают осадок, свинец удаляют сероводородом, раствор кипятят для удаления избытка H_2S, снова фильтруют и упаривают до небольшого объема. При охлаждении выкристаллизовывается кофеин. Но полученный таким образом кофеин значительно менее чист, чем выделенный при извлечении органическими растворителями, поэтому его приходится снова растворять в горячей воде или хлороформе, обесцвечивать углем, отфильтровывать и фильтрат подвергать кристаллизации.

Из кофе и чая кофеин добывается в количестве, вполне достаточном для потребностей мирового рынка, поэтому в синтезе его в настоящее время надобности не встречается. Но раньше его получали и синтетически из теобромина и теофиллина. Методы синтеза имеют теперь поэтому лишь теоретический интерес; однако например у нас при настоящих условиях в видах желательного

ограничения импорта и за отсутствием в СССР собственных кофейных плантаций и дефицитности чая может итти речь о временном налаживании производства синтетического кофеина.

Синтетические методы получения кофеина

Таких методов синтеза имеется несколько. Лучший из них метод Фишера из мочевой кислоты. Переход от мочевой кислоты к кофеину весьма прост: при взбалтывании мочевой кислоты в водно-щелочном растворе с иодистым метилом все четыре иона водорода молекулы мочевой кислоты замещаются метильными группами, образуя тетраметилмочевую кислоту. Если эту кислоту нагревать с хлорокисью фосфора, она переходит в хлоркофеин:



Полученный таким образом хлоркофеин при восстановлении дает кофеин [1].

Производство по этому методу полностью зависит от наличия мочевой кислоты.

Свыше 100 лет тому назад мочевая кислота была обнаружена Шееле (Scheele) в моче и мочевых камнях человека и выделена Фуркруа (Fourcroy) и Вокленом (Voquelin) из экскрементов птиц. Ее содержится до 25% в так называемом гуано, т. е. экскрементах птиц, собираемых на островах Тихого океана (мочевая кислота получена также из экскрементов змей).

Но нам конечно незачем рассчитывать на американское гуано, ибо немало птичьих „базаров", откуда можно добывать гуано, имеется и в СССР, например на островах Баренцова моря.

Есть и еще интересный естественный продукт, могущий служить источником получения кофеина, а именно гуанин $C_5H_5N_5O$ [2], который у нас в СССР стали получать на рыбных промыслах близ Астрахани путем гидролиза рыбьей чешуи [3]. Обычно в техническом

---

[1] E. Fischer, B., **30**, 3010 (1897).

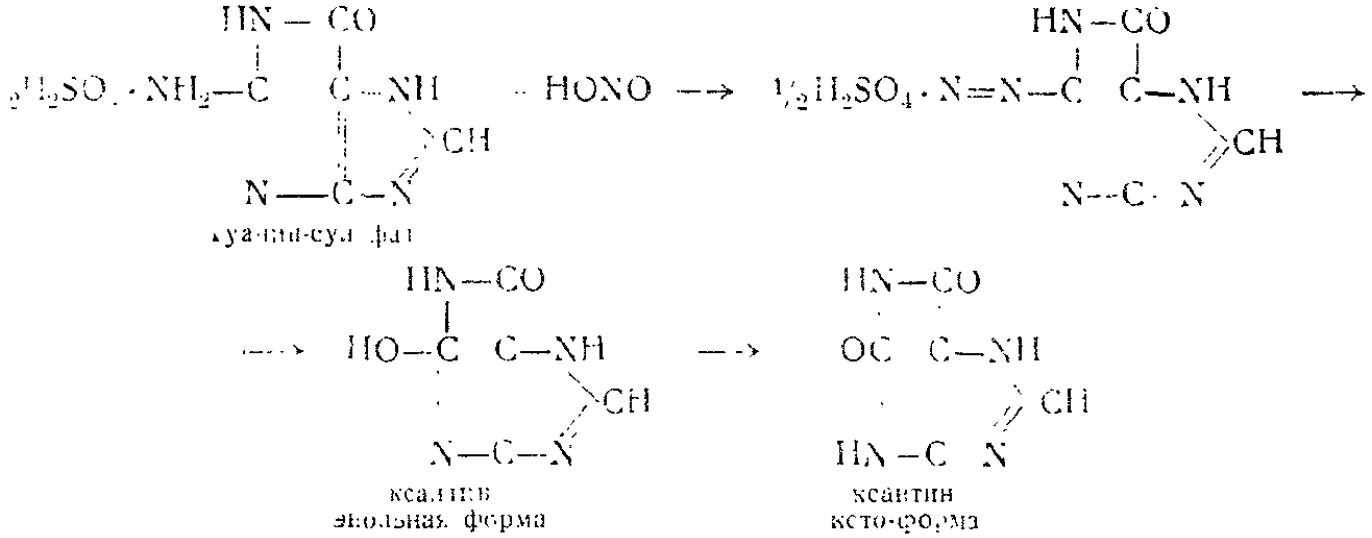
[2] Формулу строения см. стр. 132.

[3] В чешуе рыб гуанин залегает в виде тончайшего слоя, защищенного слоем эпидермиса. Из чешуи гуанин, выделяемый механическими способами, получается в кристаллическом или в аморфном виде (интересно отметить, что гуанин у глубоководных рыб отлагается в аморфном виде, а у мелководных в кристаллическом).

Гуанин не растворяется в воде, спирте, эфире, уксусной кислоте и других органических растворителях. Будучи амфотерным соединением, он соединяется и с сильными минеральными кислотами и с сильными основаниями, обра-

продукте вместе с гуанином содержится примесь других производных пурина, эти производные сходны по свойствам с гуанином и также пригодны для производства кофеина.

Метод, выработанный для синтеза кофеина из гуанина, состоит из следующих стадий. Гуанин-сульфат вводят при нагревании острым паром в водный раствор серной кислоты, причем берут почти двойное по весу количество серной кислоты (уд. в. 1,84) и 14-, 15-кратное количество воды по сравнению с количеством взятого гуанина. После того как последний весь растворится, медленно вводят также почти удвоенное против веса гуанина количество водного раствора азотистокислого натрия (приблизительно 40%-ного). При тщательном перемешивании и при температуре около 80° уже через $^1/_2$—$^3/_4$ часа начинает выпадать ксантин, который промывают водой и сушат. Выход ксантина превосходит 90% теории.



Полученный ксантин подвергают метилированию, для чего его растворяют в большом количестве разбавленной едкой щелочи, затем при температуре не свыше 30° тонкой струей медленно приливают тройное (по весу взятого ксантина) количество диметилсульфата и следят, чтобы температура реакционной смеси оставалась постоянной (30—35°), для чего реакционный котел по мере надобности охлаждают водой. После введения всего количества диметилсульфата перемешивают еще в течение около 1 часа, отфильтровывают от мути реакционную смесь, сделавшуюся щелочной, подкисляют уксусной кислотой и отфильтровывают первую порцию выделившегося кофеина. После упаривания маточника выделяют вторую порцию; новый маточник опять упаривают и из него прибавлением спирта осаждают метилсернокислый натрий, а из спиртового фильтрата после отгонки спирта выкристаллизовывают третью порцию кофеина. Все три порции очищают животным углем с прибавлением небольшого количества серной кислоты и перекристаллизовывают.

Следует обратить внимание на то, что за последнее время отмечаются частые случаи токсичности поступающих на рынок препа-

---

зуя соли; при их разрушении гуанин выделяется в виде белого аморфного порошка. Гуанин применяется главным образом для получения так называемого *жемчужного лака*, идущего для производства искусственного жемчуга.

ратов кофеина, что объясняется наличием примесей, остающихся в нем при недостаточной очистке [1].

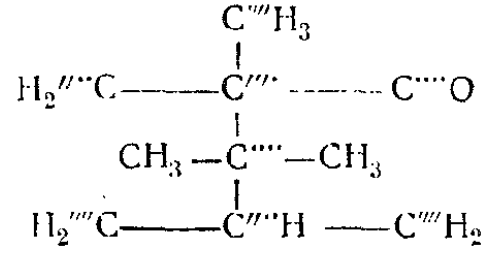
Группа камфоры

Другая важная группа сердечных средств — это группа *камфоры*. Камфора употребляется при патологических нарушениях деятельности сердца, обобщаемых под названием *острой слабости сердца*. Такая слабость может быть вызвана действием наркотических ядов или ядов, накопляющихся в организме в результате инфекционных заболеваний, и может привести к „коллапсу" сердца, т. е. к полной остановке его. И вот в таких случаях камфора хорошо возбуждает работу сердца.

В природе камфора, иногда называемая *лавровой камфорой*, встречается в камфарном дереве (Laurus camphora) из семейства лавровых, произрастающем в Японии, Китае и на островах Малайского архипелага. В относительно недавнее время камфарное дерево стали культивировать в США и некоторых английских колониях. На родине это гигантское вечно зеленое дерево достигает 100 *м* и более высоты и 9 *м* в обхвате. Чем старее дерево, тем больше в нем камфоры. Камфора находится во всех частях дерева, в особенности в древесине, в сердцевинных пучках и в особых мешковидных клетках, где она растворена в камфарном эфирном масле, из которого постепенно по мере окисления этого масла воздухом выделяется в виде кристаллов. Обычно камфора получается путем перегонки с паром мелкораздробленных кусков камфарного дерева. Сырая камфора отжимается от воды и эфирного масла прессованием и в таком виде вывозится в Европу. Очищают ее путем возгонки, причем возгонка производится главным образом уже в Германии, Англии и Голландии. Были проделаны серьезные опыты извлечения камфоры не из стволов, а из листьев и цветов. Опыты эти привели к благоприятным результатам, и ныне считается установленным, что камфору можно добывать и из листьев, но так как наблюдается возрастающая миграция камфоры из листьев в ствол, то выхода камфоры из листьев должны из года в год падать. Мировая потребность в камфоре не покрывается ее продукцией из камфарного дерева, что заставило искать синтетических или полусинтетических методов получения камфоры. В последнее время лишь треть спроса покрывается естественным продуктом, две трети же добываются путем полусинтеза.

Раньше чем перейти к изучению методов синтетического или полусинтетического получения камфоры, познакомимся с ее химией.

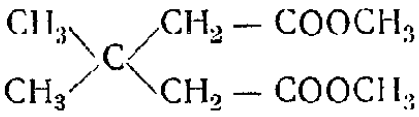
В настоящее время можно считать общепринятой следующую формулу строения молекулы камфоры, впервые предложенную Бредтом (Bredt) [2]:



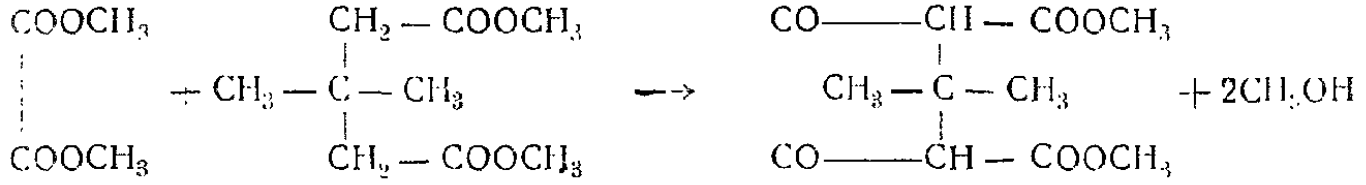
[1] Desgrez, These, Paris (1925).
[2] Bredt u. Rosenberg, Ann., 289, 1 (1896).

Эта формула долгое время оспаривалась, пока правильность ее не была доказана полным синтезом камфоры, осуществленным в 1903—1909 гг. Комппа (Kompra) [1].

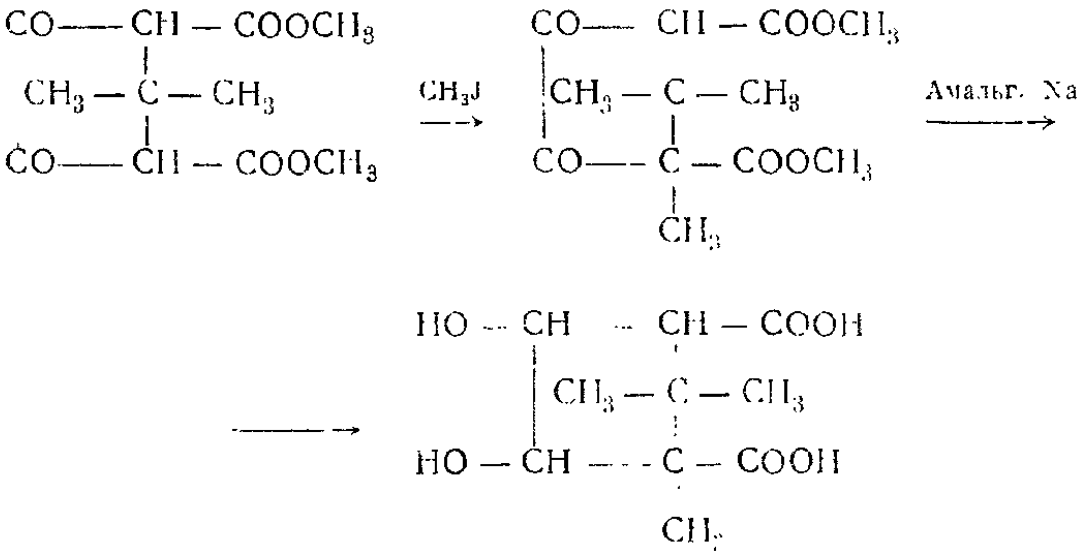
Комппа исходил из диметилового эфира β, β-диметилглутаровой кислоты



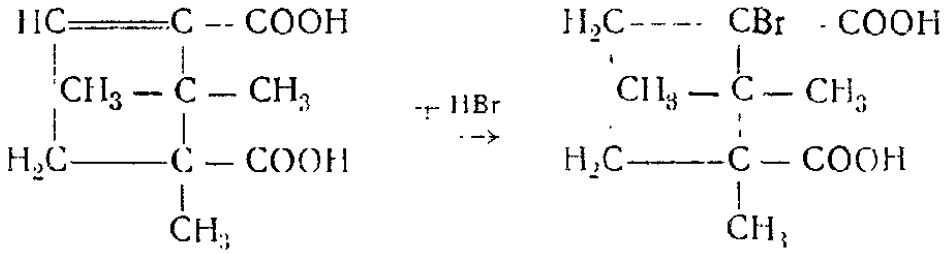
и щавелевого эфира; при действии на смесь этих эфиров этилата натрия происходит конденсация с образованием диметилового эфира дикетоапокамфарной кислоты:



При действии иодистого метила в присутствии алкоголята натрия в спиртовом растворе образуется диметиловый эфир дикетокамфарной кислоты, который при восстановлении амальгамой натрия и одновременном омылении превращается в диоксикамфарную кислоту:

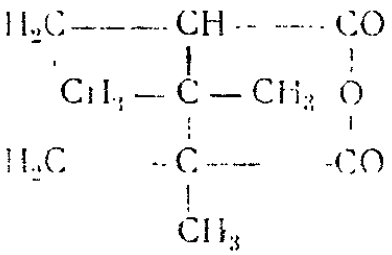


При действии иодистоводородной кислоты в присутствии небольшого количества фосфора эта диоксикислота переходит в дигидрокамфарную кислоту, а при последующем присоединении молекулы бромистого водорода в уксуснокислом растворе в бромкамфарную кислоту:

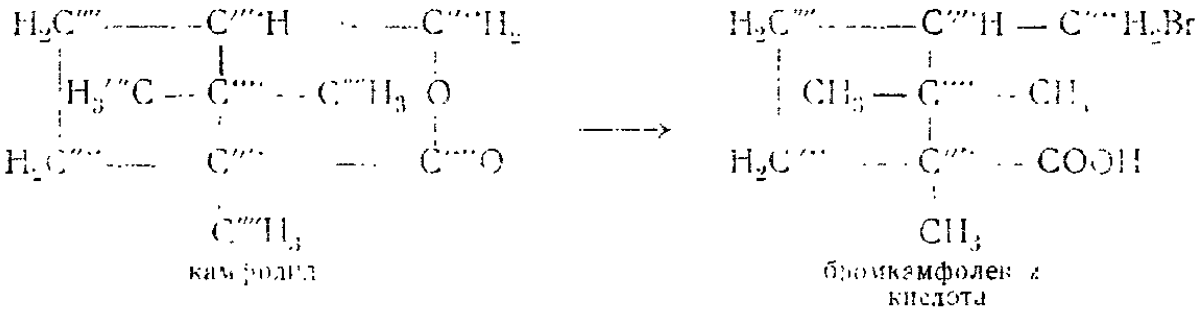


[1] Kompra, B., **36**, 4332 (1903); B., **41**, 4470, (1908); Ann., 370, 209 (1909).

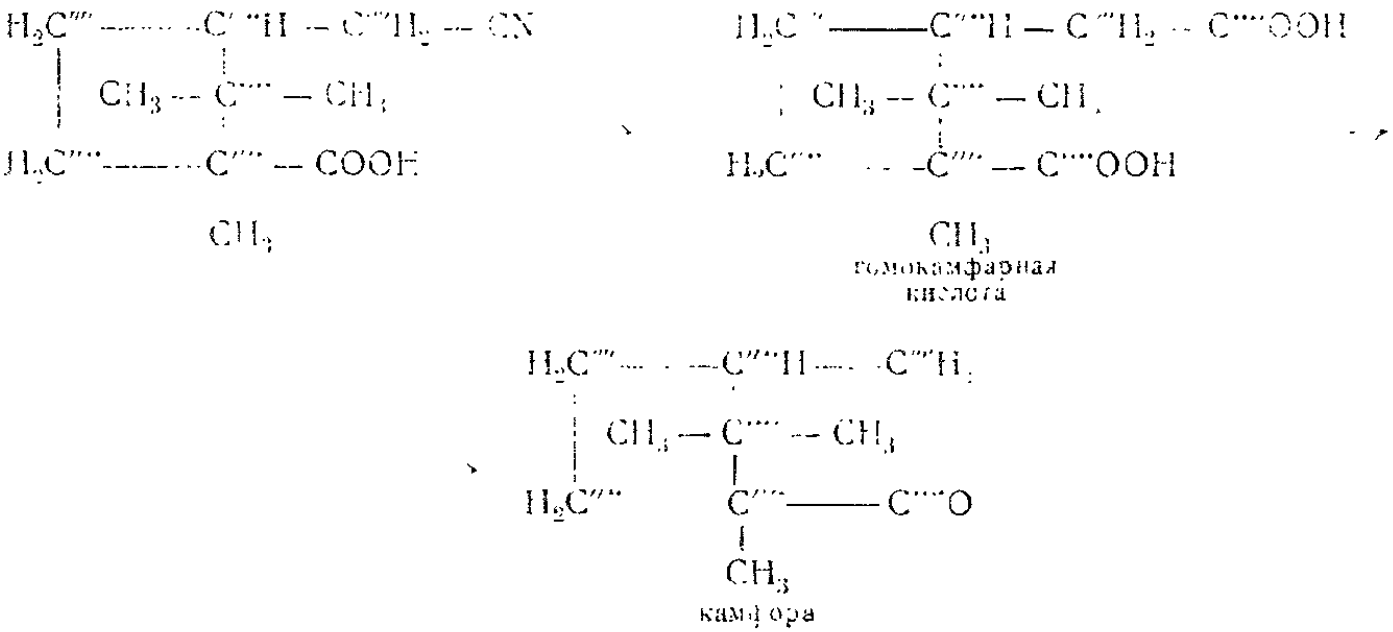
При восстановлении цинковой пылью в присутствии уксусной кислоты и последующем действии хлористого ацетила получается ангидрид камфарной кислоты:



который далее каталитическим восстановлением водородом при никелевом катализаторе переводится в так называемый *камфолид*. Камфолид действием бромистоводородной кислоты превращается в бромкамфолевую кислоту:



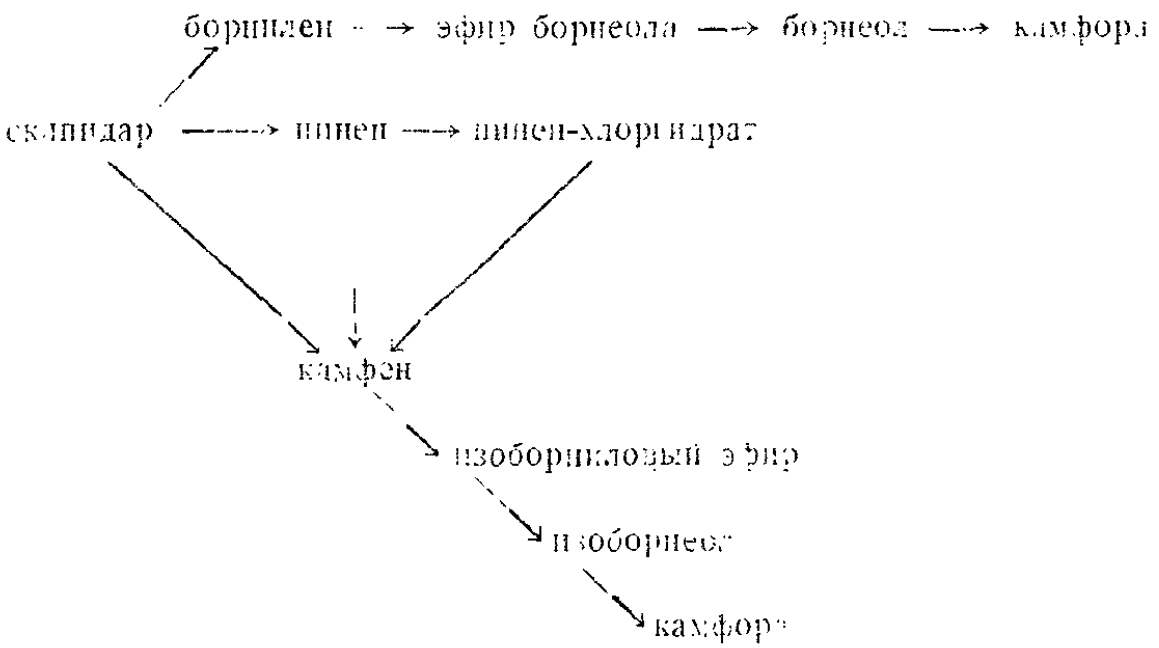
В молекуле последней ион Br' действием цианистого калия замещается цианом $C''''N'''$, образуя цианкамфолевую кислоту, которая при омылении едким кали дает гомокамфарную кислоту. При сухой перегонке кальциевой соли этой кислоты образуется камфора:



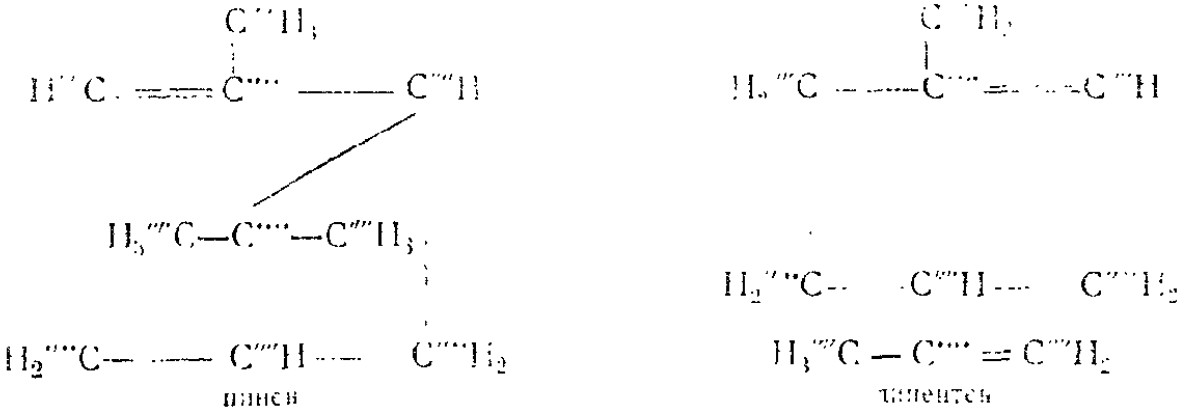
Этот полный синтез камфоры имеет конечно лишь теоретическое значение, так как гораздо скорее и проще можно получить камфору путем полусинтеза из *скипидара*, богатого одним из основных и наиболее распространенных в природе терпенов, именно *пиненом*, а еще лучше из *пихтового* масла, в котором содержится большое количество *ацетата борнеола*. Рассмотрим оба эти метода производства камфоры, получивших важное практическое значение.

Получение камфоры из скипидара

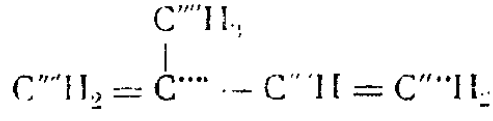
Методы получения камфоры из скипидара сводятся к следующей схеме:



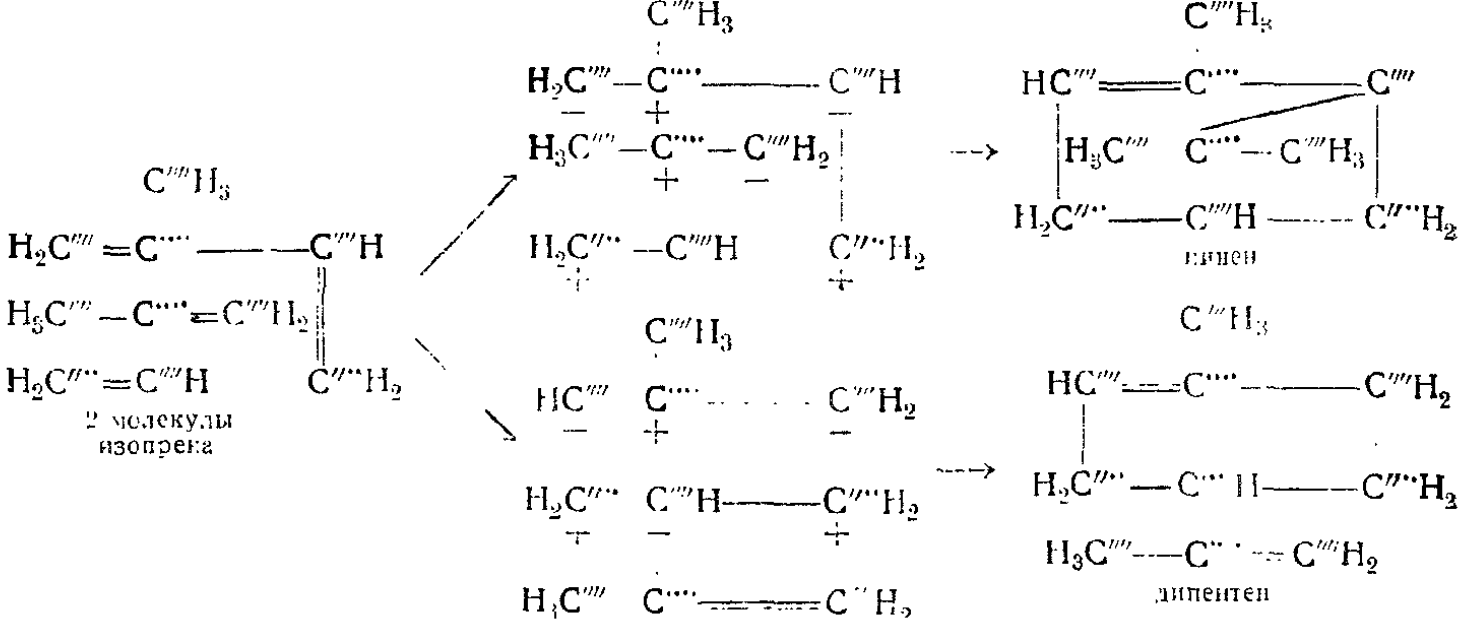
Качество и количество пинена в скипидаре зависит от источников и от методов получения. Скипидар из *живицы*, получающийся при подсочке сосны, состоит почти исключительно из пинена; скипидар из так называемого *осмола*, т. е. пней, оставшихся после вырубки сосен, содержит относительно мало пинена, главная же часть этого скипидара состоит из другого терпенового углеводорода — дипентена, имеющего тот же состав $C_{10}H_{16}$, но иное строение:



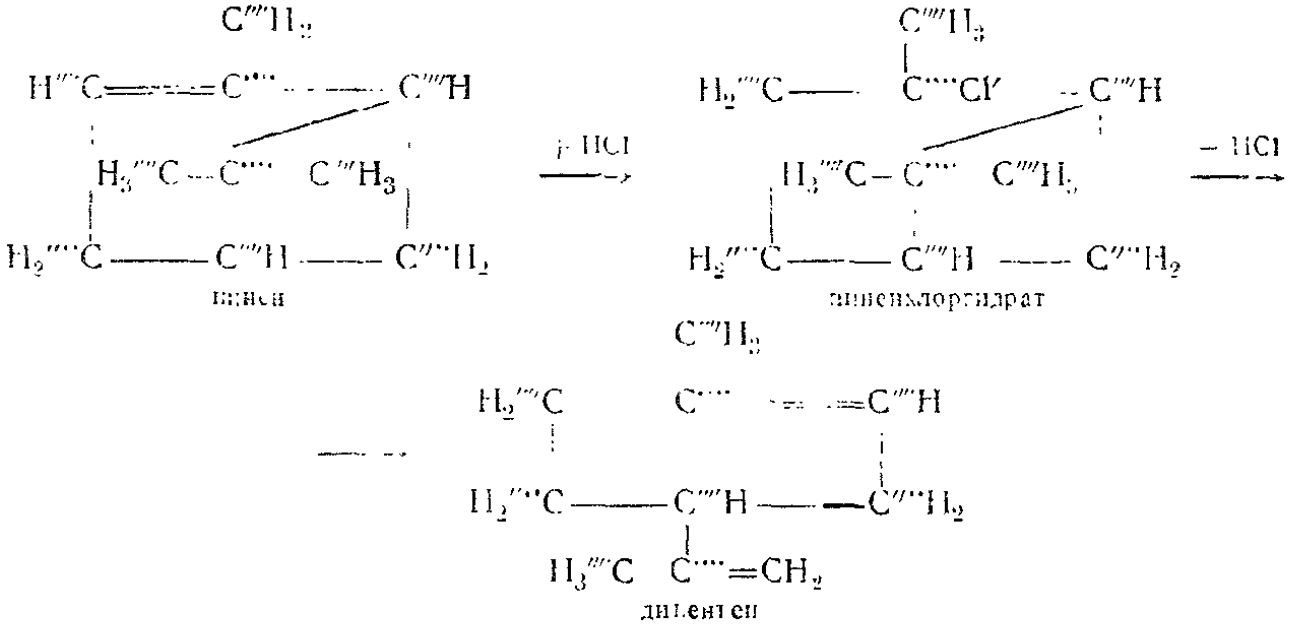
Молекулы приведенных изомеров, как и всех других терпенов, можно считать образованными из двух молекул изопрена:



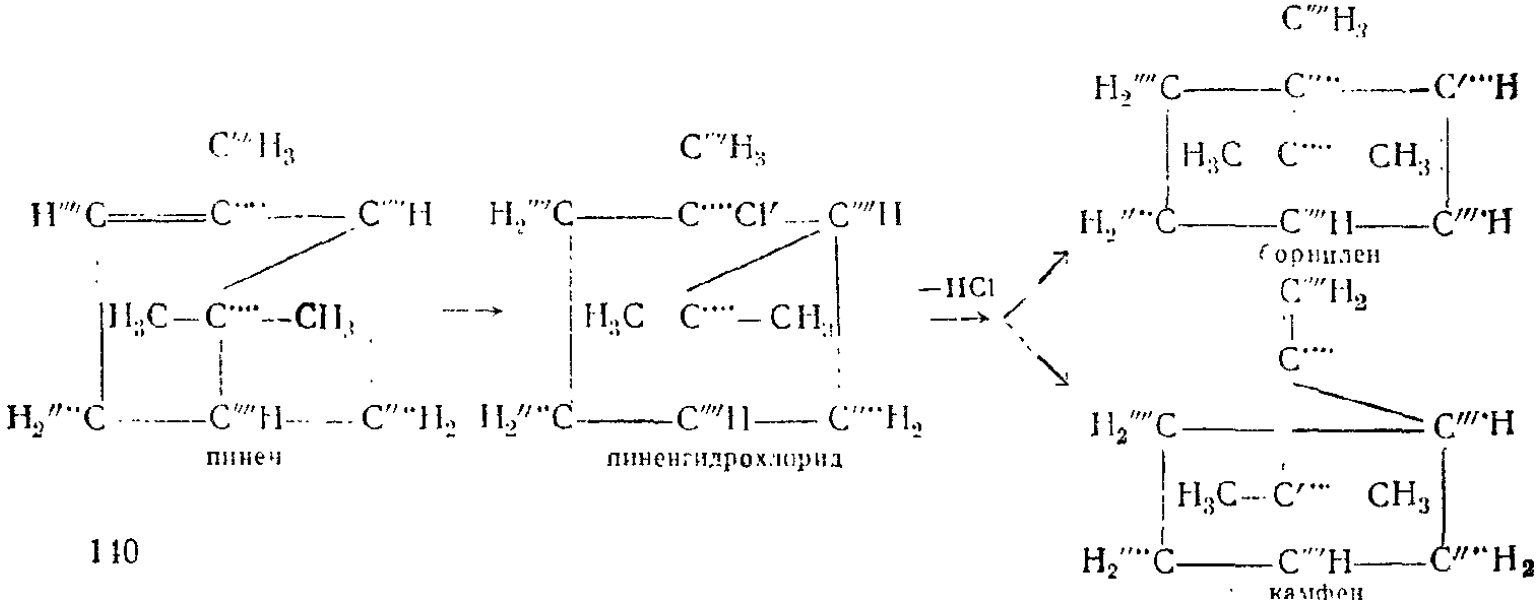
При этом двойные связи молекулы изопрена разрываются, а освободившиеся положительные и отрицательные заряды взаимно стягиваются с противоположными зарядами другой молекулы в новом порядке. Образование молекул пинена и дипентена можно выразить следующей схемой:



Если к молекуле пинена по месту двойной связи присоединить молекулу хлористого водорода, а затем от полученного хлоргидрата снова отщепить хлористый водород, то может произойти изомеризация пинена в дипентен:

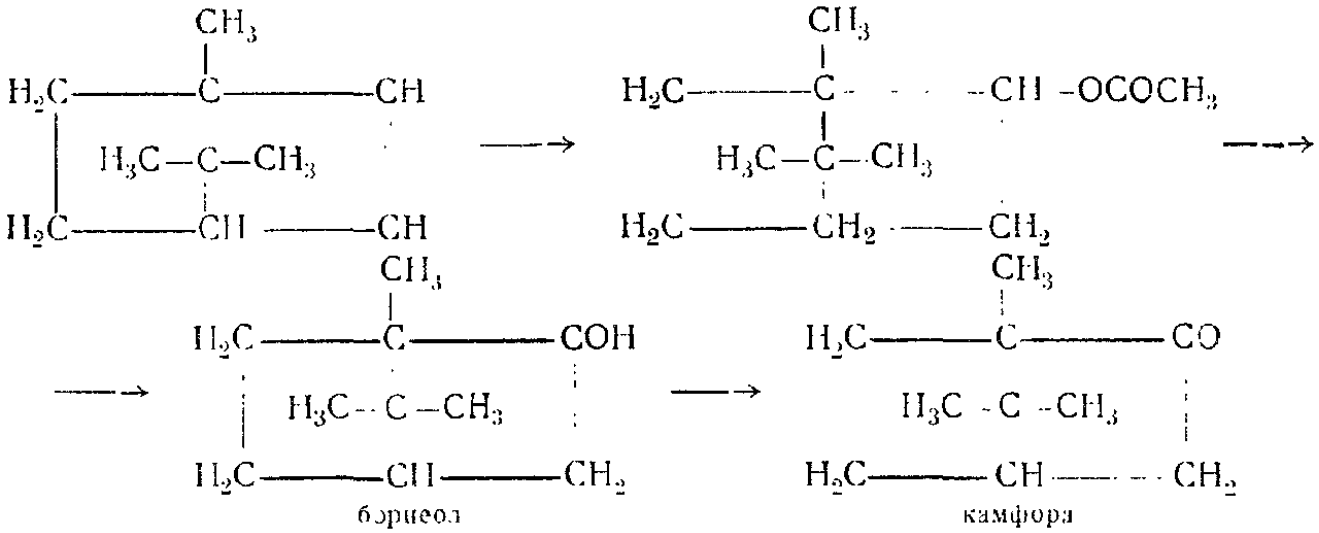


Пинен легко изомеризуется не только в дипентен, но и в другие терпеновые углеводороды. Так, возможна и иного рода изомеризация, при которой изопропиловая группа не отрывается, а увязывается с углеродным ионом C****, несущим метильную группу, причем получается борнилен, или же может образоваться камфен:

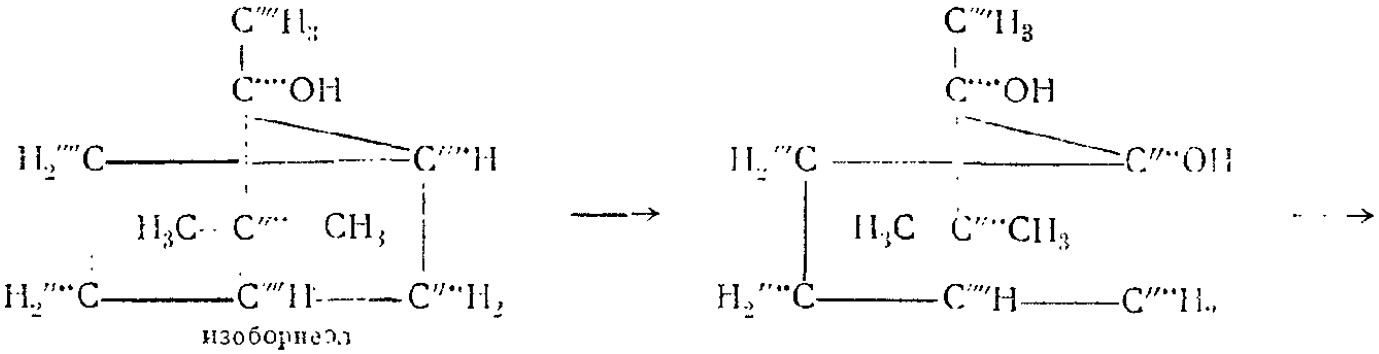


Почему при отщеплении хлористого водорода от пиненхлоргидрата происходят такого рода перегруппировки и перезарядки углеродных ионов, пока объяснить не удается, но во всяком случае возможность таких изомеризаций до некоторой степени обусловлена тем, что вместо системы из шести- и четырехчленных ядер образуются более прочные системы из двух связанных между собой пятичленных ядер.

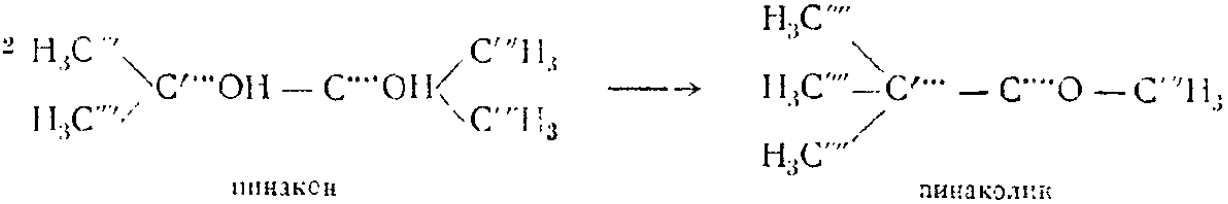
Борнилен является основой скелета борнеола и камфоры. При действии на него кислот (муравьиной, уксусной, щавелевой, арилсульфоновых и пр.) в присутствии катализаторов (P_2O_5, H_2SO_4, HCl) он образует соответствующие эфиры борнеола. Так, например уксусная кислота в присутствии серной дает борнилацетат. При омылении последний переходит в один из изомерных борнеолов [1], который при окислении например азотной кислотой легко и с хорошим выходом (85% теории) дает камфору:

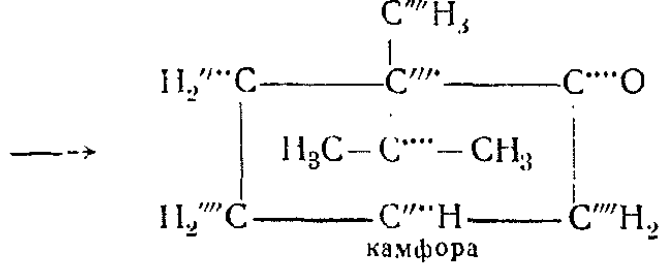


Камфен, присоединяя по Вагнеру молекулу воды, переходит в третичный спирт — изоборнеол, который при действии окислителей также дает камфору. Надо полагать, что первоначально в качестве промежуточного продукта получается гликоль, который далее по мнению Вагнера претерпевает так называемую пинаколиновую перегруппировку [2] и уже затем переходит в камфору:



[1] Ахматович, O nowym szeregu α-pochodnych bornylenu (О новом ряде α-производных борнилена). Диссертация, Wilno (1928).

[2]




камфора

Мы видим, что с точки зрения электронной теории много неясного во всех этих перегруппировках, и вопрос об образовании камфоры из пинена через изоборнеол следует считать и поныне не вполне разрешенным. Однако возможность перехода от пинена через камфен и изоборнеол к камфоре остается фактом, и этот метод в настоящее время самый важный из всех методов синтеза камфоры.

В самое последнее время возник и заинтересовал химиков и производственников новый метод получения камфена из пинена, предложенный проф. В. Е. Тищенко [1] и основанный на старом еще наблюдении Л. Гурвича [2], что изомеризация пинена в камфен может быть вызвана каталитическим действием глины: Тищенко и Рудаков пришли к выводу, что особенно хорошо действуют активированные глины, а именно глины, обработанные соляной кислотой, от действия которой увеличивается степень их дисперсности. Глина при этом действует подобно кислотам и одновременно с изомеризацией в камфен (отчасти и в дипентен) происходит также и полимеризация всех этих терпенов. Но реакция образования камфена идет быстрее, и поэтому при проведении ее в определенных условиях в полученном продукте преобладает именно камфен.

Вместо чистого пинена можно брать неразогнанный скипидар, что еще более упрощает этот метод получения камфена. Тищенко и Рудаков также изучили вновь стадии получения уксусного и муравьиного эфиров изоборнеола из камфена, причем убедились, что уже при 15° этерификация камфена муравьиной кислотой происходит почти в 20 раз скорее, чем уксусной.

Мы уже указывали, что работа Тищенко заинтересовала химиков и, надо полагать, она явится основой для заводского метода производства камфоры в ближайшем будущем.

В условиях СССР очень интересным исходным продуктом для производства *камфоры* служит также *пихтовое масло*, получающееся у нас в Сибири и других районах из хвои пихты (Abies sibirica) и экспортируемое из СССР за границу. Обычно для получения масла отрубаются концы веток, так называемая лапка, 30—40 *см* длиной и в таком виде поступают на завод, где они подвергаются перегонке с водяным паром. Свежая зеленая лапка дает до 1—1½% пихтового масла.

П. Г. Голубев [3] первым исследовал пихтовое масло; далее работа эта продолжалась А. М. Беркенгеймом и его учениками [4]. В резуль-

[1] Ж. прикл. хим., VI, № 4, 691 (1933); VII, № 3, 370 (193
[2] Ж., 47, 827 (1915) и 48, 837 (1916).
[3] Ж., 586, (1888); 1005 (1903); 1096 (1904); 1004 (1909).
[4] Не опубликовано.

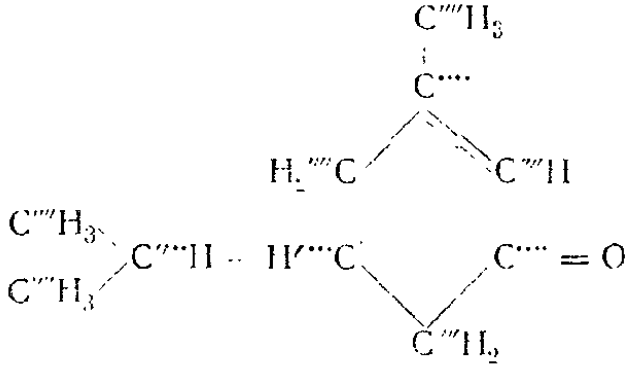
тате установлено, что в пихтовом масле имеется около 40% *уксусного эфира борнеола* и около 40—45% терпеновых углеводородов. Затем оказалось, что нагреванием углеводородной фракции с ледяной уксусной кислотой в присутствии небольшого количества серной кислоты уд. в. 1,84 в качестве катализатора до 45—55° в течение 4—5 час. получается еще некоторое количество того же уксуснокислого эфира борнеола. Таким образом 1 *кг* пихтового масла может дать более 800—850 *г* уксусного эфира, при омылении которого получается более 80% теоретического выхода борнеола, а при окислении последнего до 90% теоретического выхода камфоры. Словом, из 1 *кг* сырого пихтового масла можно получить около 600 *г* камфоры.

Камфора, получаемая из пихтового масла, вращает плоскость поляризации влево; японская камфора вращает вправо $[\alpha]_D = +44°$; а из пинена синтетически получается рацемическая камфора.

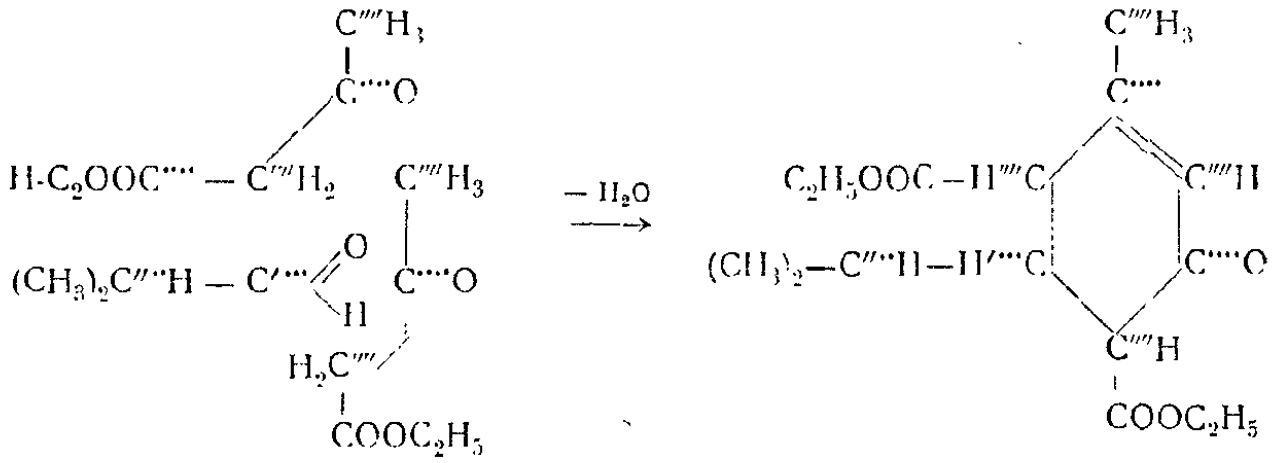
Камфора плавится при 175—176°, кипит при 204° и легко возгоняется уже при обычной температуре.

Гексетон

В относительно недавнее время появился сильный конкурент камфоре, а именно *гексетон*, или 3-метил-5-изопропил-Δ2-3-гексенон:

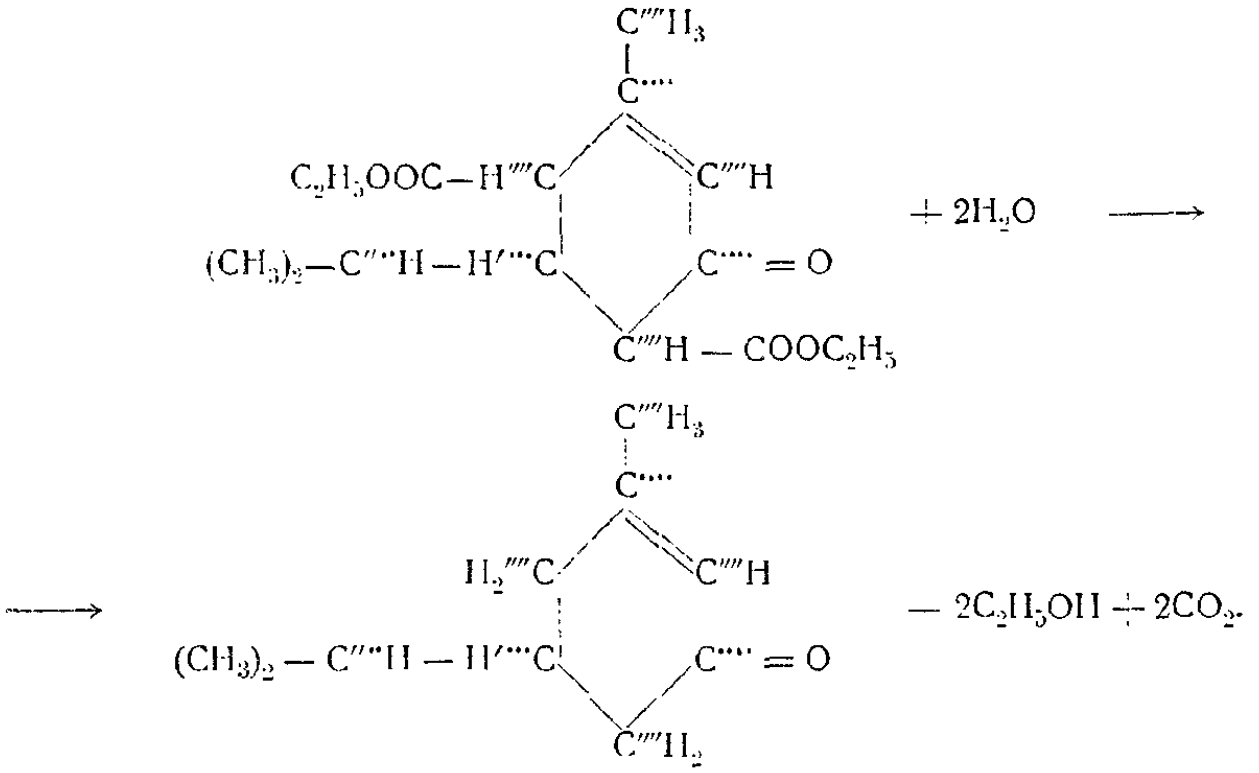


Это соединение было получено Кневенагелем (Knoevenagel)[1] еще около 40 лет тому назад, но только в относительно недавнее время установлено, что оно действует подобно камфоре, и еще раза в четыре сильнее. *Гексетон* — синтетический препарат и в природе он найден не был. Для его получения действуют изобутиловым альдегидом на 2 молекулы ацетоуксусного эфира в присутствии органических оснований, причем получается изобутилидендиацетоуксусный эфир. Этот последний при действии щелочей или кислот омыляется, образуя гексетондикарбоновый эфир:



[1] Ann., 288, 323 (1895).

а при кипячении со щелочами или кислотами от последнего отщепляются две молекулы CO_2 и 2 молекулы этилового алкоголя и образуется *гексетон*:



Гексетон — маслянистая жидкость со своеобразным запахом, кипящая при 127—128° (18 *мм*), малорастворимая в воде, но легко растворяющаяся (1 : 10) в водном растворе салицилата натрия (25%).

Группа стрихнина

Переходим теперь к третьей группе возбуждающих и сердечных средств, играющей немалую роль при лечении болезней сердца, к группе *стрихнина*. Сюда прежде всего относится сам *стрихнин* и его диметоксипроизводное, носящее название *бруцин*; оба эти алкалоида получаются путем экстракции из так называемого *рвотного ореха* (strychnos nux vomica) или из *бобов св. Игнатия*, плодов растения (strychnos Ignatii), встречающегося на острове Цейлоне. Всего обоих алкалоидов в рвотном орехе содержится до 7%, в бобах св. Игнатия — до 2%.

Извлечение этих алкалоидов можно проводить спиртом, водой или же органическими растворителями. Спиртовой способ применен был впервые для этой цели Пелетье и Кавенту, имена которых мы уже упоминали несколько раз в связи с работами по получению в чистом виде различных алкалоидов.

Оба алкалоида извлекают продолжительным кипячением со спиртом, бо́льшую часть спирта отгоняют на водяной бане, а остаток обрабатывают уксуснокислым свинцом, осаждающим примеси (жиры, краски, органические кислоты).

Избыток свинца из фильтрата осаждают сероводородом, затем упаривают до $^1/_3$ или $^1/_2$ первоначального объема и из остатка осаждают алкалоиды известью или магнезией. Осадок отфильтровывают, сушат и вновь извлекают спиртом. При отгонке спирта прежде всего выпадает стрихнин с небольшим количеством бруцина, а все остальное количество бруцина остается в спиртовом растворе.

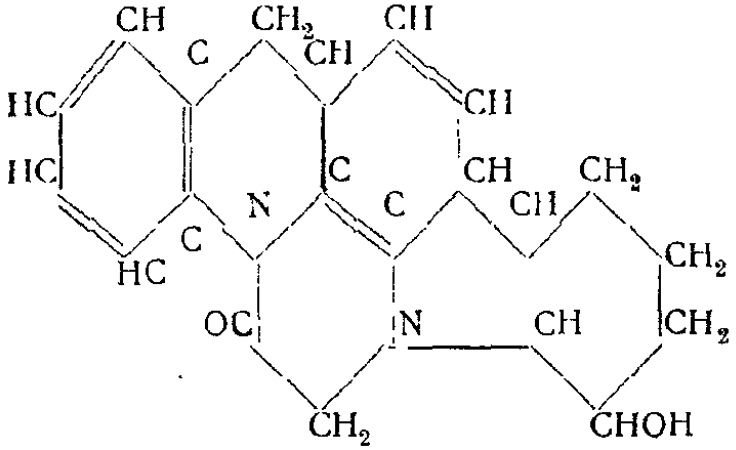
Технический стрихнин очищают от примеси бруцина переведением его в азотнокислую соль, которая хорошо кристаллизуется, в то время как азотнокислая соль бруцина кристаллизуется очень трудно. Из азотнокислой соли аммиаком выделяется совершенно чистый стрихнин.

Стрихнин кристаллизуется в бесцветных небольших ромбических призмах без запаха, но с очень горьким вкусом. Темп. пл. 268°, при остаточном давлении в 5 *мм* он перегоняется почти без разложения при 270°; вращает плоскость поляризации влево. Стрихнин — один из самых сильных растительных ядов, поэтому работа с ним крайне опасна.

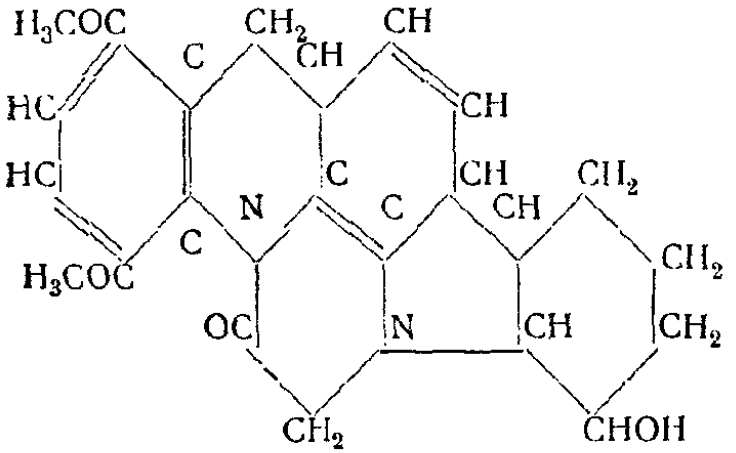
Бруцин несколько менее ядовит. Он кристаллизуется с 4 молекулами воды. Безводный плавится при 178°.

Стрихнин имеет молекулярный состав $C_{21}H_{22}N_2O_2$, а *бруцин* $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 4H_2O$.

Предполагаемые формулы строения, предложенные в недавних работах Перкина (Perkin) и Робинзона, таковы:



стрихнин



бруцин (диметокси-стрихнин)

В самое последнее время тот же Робинзон [1] с сотрудниками и Лейх (Leuchs) [2] предложили и другие формулы; но ни одну из них нельзя признать общепринятой.

Стрихнин и в более слабой степени *бруцин* возбуждают центральную нервную систему; в малых дозах их действие сводится к обострению функций органов чувств, к возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров; очень повышается рефлекторная возбудимость. Сердце под влиянием стрихнина усиливает свою

[1] Perkin u. Robinson, J. Chem. Soc. (1910- 1920).
[2] Leuchs, B. (1908—1930).

работу, увеличивая амплитуду сокращения; под влиянием стрихнина расширенное сердце постепенно сокращается.

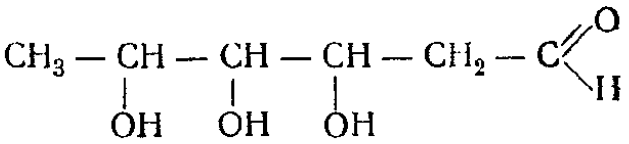
Группа дигиталиса

Остановимся теперь несколько на группе препаратов, добываемых из наперстянки или дигиталиса (Digitalis purpurea) и издавна считающихся важными сердечными средствами. Действующие начала находятся в них в виде *глюкозидов.*

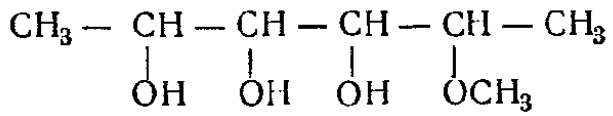
Под названием глюкозидов объединяется большое количество соединений растительного происхождения, которые при гидролизе распадаются на простой углевод (*d*-глюкозу, галактозу, рамнозу, фруктозу, метилпентозу и пр.) [1] и более или менее сложное органическое соединение, содержащее зачастую гидроксильную группу (спирт, фенол, кислоту), которому дают общее название *аглюконовой* части глюкозида, или *генина,* добавляя к последнему название исходного глюкозида, например: дигитоксигенин, дигитонингенин и т. д.

Аглюконовая часть глюкозидов наперстянки содержит более 22 атомов углерода, а из сахаров в них входят *d*-глюкоза, галактоза, *d*-ксилоза и одна из пентоз, а также специфические сахара — дигитоксоза и дигиталоза.

Килиани (Kiliani) [2] дает дигитоксозе формулу $C_6H_{12}O_4$, а Михеель (Micheel) [3] следующее строение диоксиметилпентозы:



Дигиталозу же Килиани считает метоксиметилпентозой



Обычно в состав глюкозидов входит лишь один сахар, но встречаются и такие глюкозиды, которые содержат несколько различных сахаров.

Далее даем таблицу, в которой сведены эмпирические формулы глюкозидов дигиталиса, их аглюконовые части и входящие в эти глюкозиды сахара [4] (стр. 147).

Изолированные глюкозиды представляют собой твердые, нелетучие, иногда кристаллические вещества, обычно нейтральной реакции. Они мало растворимы в воде, хорошо в водном спирте и хлороформе, хуже в крепком спирте и, как правило, вовсе не растворяются в простом и петролейном эфирах.

Гидролиз глюкозидов происходит как при нагревании с водой или со слабыми щелочами и кислотами, так и под влиянием различных энзим. Некоторые из них гидролизуются легко, другие же весьма стойки. Многие из них настолько неустойчивы, что разла-

---

[1] *l*-Глюкоза в глюкозидах не встречается.
[2] B., **38**, 4040, (1905); Arch. Pharm., **254** (1916); B., **49**, 709 (1916).
[3] B., 68, 347 (1930).
[4] E. Armstrong a. K Armstrong, The glycosides, p. 52, London 1931.

Глюкозиды	Аглюконовая часть	Сахара
Дигитоксин $C_{41}H_{64}O_{13}$	Дигитоксигенин $C_{23}H_{34}O_4$	Дигитоксоза
Гитоксин $C_{41}H_{64}O_{14}$	Гитоксигенин $C_{23}H_{34}O_5$	Дигитоксоза
Дигиталин $C_{35}H_{58}O_{15}$	Дигиталигенин $C_{23}H_{30}O_3$	Дигиталоза и глюкоза
Гиталин $C_{28}H_{48}O_{10}$	Ангидрогиталигенин $C_{22}H_{34}O_5$	Дигитоксоза
Дигитонин $C_{54}H_{92}O_{28}$	Дигитогенин $C_{26}H_{42}O_5$	Глюкоза, галактоза и ксилоза
Гитанин $C_{49}H_{80}O_{23}$	Гитогенин $C_{26}H_{42}O_5$	Галактоза и пентоза

гаются уже при нагревании или даже просто при высушивании. Каких-либо определенных соединений с обычными химическими реагентами они не дают.

Методы разделения глюкозидов основаны на некоторой разнице в их растворимости в различных растворителях, причем эта разница часто очень невелика и изменчива в зависимости от присутствия других глюкозидов. Отсюда ясно, насколько затруднительно разделение и выделение в чистом виде отдельных глюкозидов и понятна та путаница, которая до сих пор царит в результатах посвященных им работ. Даже по вопросу о молекулярном составе глюкозидов существуют разногласия, и одному и тому же глюкозиду разные авторы приписывают различные эмпирические формулы. Например *дигитоксину* Клоетта (Cloetta), один из наиболее упорных исследователей глюкозидов дигиталиса, дает формулу $C_{34}H_{54}O_{11}$, Виндаус (Windaus) $C_{42}H_{66}O_{13}$, Армстронг (Armstrong) $C_{41}H_{64}O_{13}$. Таким же образом *гитоксину* Клоетта приписывает формулу $C_{40}H_{64}O_{14}$, Армстронг $C_{41}H_{64}O_{14}$, а Виндаус $C_{42}H_{66}O_{14}$.

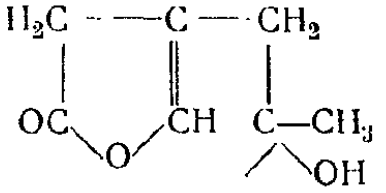
Рассматриваемые нами глюкозиды наперстянки обладают горьким вкусом и более или менее сильным физиологическим действием. Особенно характерно их влияние на деятельность сердца, почти не затрагивающее функций других органов. Уже в малых дозах они усиливают работу сердца, вызывая более сильное его наполнение и более энергичное сжатие. При больших дозах ритм сердца нарушается, чрезмерные же дозы вызывают остановку сердца, влекущую за собою смерть.

Точное количественное определение отдельных глюкозидов, содержащихся в различных препаратах наперстянки, путем химического анализа невозможно как вследствие вышеуказанных затруднений, встречающихся при их разделении и выделении в чистом виде, так и вследствие того, что свойства их мало изучены, но специфическое физиологическое действие дает возможность по сердечному эффекту оценивать концентрации действующих начал этих препаратов. Наиболее удобным объектом для таких опреде-

лений является лягушка. Опыт показал, что при испытании различных концентраций глюкозидов на лягушках среднего веса в 30 *г* не только получаются сравнимые относительные результаты, но есть возможность установить абсолютную единицу действия, как бы эталон, так называемую *лягушечью единицу*. За лягушечью единицу принимают то количество препарата, которое при введении в лимфатические мешки задних лапок лягушки останавливает ее сердце в течение 1 часа. Для сравнения силы действия различных препаратов высчитывают количество лягушечьих единиц в 1 *г*.

Познакомимся несколько подробнее с главнейшими из препаратов дигиталиса, встречающихся на химико-фармацевтическом рынке. Наиболее сильно действующий из этих препаратов *дигитоксин*, или *дигиталин французский кристаллический*, $C_{41}H_{64}O_{13}$.

При гидролизе он дает *дигитоксигенин* и глюкозу. Дигитоксигенин представляет собою дигидроксилактон, содержащий следующую группировку:



Дигиталин добывается из листьев верхней части растений наперстянки. Листья собирают в период цветения, быстро высушивают и нагреванием до 105° в течение 10 мин. освобождают от энзим, вызывающих брожение (так как при брожении глюкозиды разрушаются). Сухие листья измельчают в порошок, смачивают равным количеством (по весу) воды и смешивают с уксуснокислым свинцом. Полученную влажную массу просеивают через волосяное сито и через 24 часа повторно извлекают 5—6 в. ч. спирта при 50°, пока новая порция спирта не будет больше иметь горького вкуса. Вытяжку нейтрализуют двууглекислой содой и затем отгоняют спирт в вакууме. Остаток разбавляют водой и оставляют в покое. Через два-три дня образуется осадок серого цвета, содержащий все количество глюкозидов, находившихся в листьях. Верхний водный слой отделяют, а осадок отжимают и извлекают спиртом, к которому прибавляют небольшое количество концентрированного раствора уксуснокислого свинца, после чего несколько минут нагревают на водяной бане. Спиртовый раствор обесцвечивают животным углем и упаривают. Остаток извлекают хлороформом, после отгонки которого получается сырой дигиталин.

Очищенный *дигиталин* представляет собою кристаллы, мало растворимые в воде, несколько лучше в кипящем бензоле и очень хорошо в хлороформе. Плавится при 243° (французская фармакопея)[1].

Другой препарат дигиталиса, пользующийся широким применением, — *дигиталин немецкий*. Он приготовляется из семян дигиталиса и содержит смесь почти равных количеств *дигитонина*, *гиталина* и так называемого *дигиталина настоящего* (Digitalinum verum), но не содержит дигитоксина.

[1] По литературным данным темп. пл. от 243 до 255°.

Семена наперстянки экстрагируют спиртом при 50°. Экстракт очищают от примесей действием уксуснокислого свинца, а избыток свинца осаждают содой. После фильтрования спиртовый раствор упаривают до сиропа и осаждают глюкозид таннином. Таннат промывают, отжимают, смешивают с окисью цинка и высушивают при 70—80°, после чего извлекают глюкозид горячим (90°) спиртом. Раствор обесцвечивают животным углем и упаривают в вакууме досуха.

Германский дигиталин представляет собой аморфный желтовато-белый порошок горького вкуса, хорошо растворимый в воде и спирте, плохо в эфире и хлороформе.

Прекрасным препаратом следует признать *дигален*, полученный Клоетта из листьев наперстянки. Его эмпирическая формула $C_{14}H_{28}O_5$. Он легко растворим в хлороформе, а также в воде в присутствии глицерина или алкоголя. Это — белый аморфный порошок, обладающий горьким вкусом. Он имеет преимущество быстрого действия и точности дозировки.

Препарат *дигинорм*, выпускавшийся московским алкалоидным заводом, содержит *дигитоксин*, *дигитогенин*, и *ангидрогиталин*, а выпускаемый этим же заводом *гитален* — главным образом *гиталин*.

Кроме указанных препаратов на фармацевтическом рынке имеется еще несколько десятков препаратов глюкозидов дигиталиса, но мы на них останавливаться не будем.

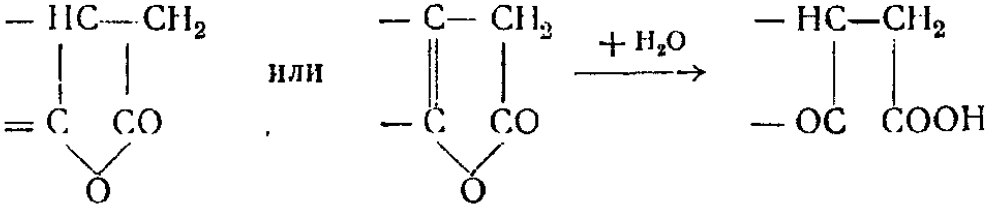
Строфант

Другую важную группу составляют глюкозиды *строфанта*. Наилучшим материалом для выделения этих глюкозидов служат растения: Strophantus Kombé и Strophantus hispidus. После 10—15 лет упорного труда Фрезеру (Fraser) удалось выделить из растения кристаллический *строфантин* и он приписывал ему эмпирическую формулу $C_{20}H_{34}O_{10}$. Затем целым рядом исследователей (Виндаус [1], Якобс и Гофман [2], Фейст [3]) было выделено множество глюкозидов строфанта, но данные, приводимые о них в литературе, зачастую противоречивы.

Как оказалось позднее, повидимому и твердо установленный индивидуальный глюкозид — кристаллический строфантин представляет собой смесь двух глюкозидов: *цимарина* и кристаллического *строфантина*. При гидролизе *цимарин* распадается и дает *строфантидин* состава $C_{23}H_{32}O_6$ и сахар — *цимарозу* $C_7H_{14}O_4$, а *строфантин* — тот же *цимарин и глюкозу*. Таким образом состав строфантина может быть выражен следующей формулой:

$$C_{23}H_{32}O_5 - O - C_7H_{12}O_2 - O - C_6H_{12}O_5.$$

Что касается строфантидина, то он оказался лактоном энолизированной γ-кетокислоты, содержащей группу:



[1] Windaus u. Hermann, B. **48**, 979 (1911).
[2] Jacobs a. Hoffmann, J. Biol. Chem. **67**, 609; **68**, 53; **89**, 531.
[3] Feist, B. **31**, 534 (1898).

Строфантин — главное действующее начало строфанта — получается экстракцией абсолютным спиртом семян, освобожденных от жиров петролейным эфиром. После отгонки спирта остаток извлекают водой и обрабатывают уксуснокислым свинцом для удаления примесей. Свинец же удаляют сероводородом, а строфантин осаждают сернистым аммонием. Он выпадает в виде кристаллической массы.

Кристаллический строфантин представляет собой белый порошок с темп. пл. 180—183°, легко растворимый в воде и спирте, но почти вовсе не растворимый в других растворителях.

Различные исследователи дают для строфантина следующие эмпирические формулы:

Фразер — $C_{20}H_{34}O_{10}$; Броун — $C_{40}H_{56}O_{15}$;
Арно — $C_{34}H_{43}O_{12}$; Виндаус — $C_{36}H_{54}O_{15}$;
Фейст — $C_{40}H_{66}O_{19}$; Якобс — $C_{31}H_{46}O_{11}$.

Мы видим, что в химии всех этих глюкозидов еще предстоит много работы и можно сказать, что она еще только едва началась. Что касается терапевтического действия глюкозидов строфанта, в частности строфантина, то их влияние на сердце подобно дигиталину, но они почти не обладают сосудосуживающим действием.

Адонидин

Кроме глюкозидов дигиталиса и строфанта аналогичным, но значительно более слабым действием обладает ряд глюкозидов и из некоторых других растений. Укажем прежде всего на глюкозид из Adonis vernalis, называемый *адонидин*.

Исследователь этого глюкозида Фукельман (Fuckelmann) [1] показал, что надо различать два адонидина — *нейтральный* и *кислый*. Первый растворяется в воде, в слабо нагретом алкоголе и нерастворим в эфире; наоборот, кислый адонидин почти нерастворим в воде. По некоторым своим свойствам адонидин напоминает дигитоксин. Судя по более новым работам Гейль, Гарта и Шмидта (Heyl, Hart u. Schmidt) [2], в молекуле адонидина имеется лактонная группа и двойная связь, как это констатировано и в глюкозидах дигиталиса.

Глюкозид из Adonis vernalis извлекают спиртом, осаждают примеси уксуснокислым свинцом, а последний затем удаляют сероводородом; далее спирт отгоняют и образовавшийся сироп обрабатывают таннином с небольшим количеством аммиака. Промытый водой таннат смешивают с окисью цинка и освобождающийся при этом глюкозид извлекают спиртом. Из спиртового раствора адонидин осаждают эфиром.

Адонидин представляет собой желтый аморфный порошок горького вкуса, почти не растворимый в воде, эфире, но растворимый в спирте.

Конваллама-рин

Укажем наконец еще глюкозид *конвалламарин* $C_{23}H_{44}O_{12}$, выделенный в середине прошлого столетия Вальцем (Walz) [3] из ландыша.

Методы его приготовления почти такие же, как и применяемые

---

[1] Fuckelmann, диссертация, Rostok (1911).
[2] Heyl, Hart u. Schmidt, J. Am. Chem. Soc., XL 436 (1918).
[3] Walz, Jahr. Chem., 518 (1858).

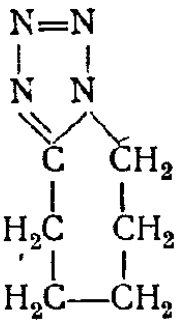
для выделения других глюкозидов. Ландыш извлекают водой, уксуснокислым свинцом удаляют примеси, свинец осаждают сероводородом, а глюкозид выделяют в виде таннata. Промытый таннат обрабатывают окисью свинца и освобожденный глюкозид извлекают спиртом. Спиртовой раствор опять обрабатывают сероводородом для осаждения свинца; далее отгоняют спирт, промывают остаток эфиром; опять обрабатывают таннином для очистки и вновь извлекают спиртом. После отгонки спирта выкристаллизовывается глюкозид в виде белого порошка.

Конвалламарин имеет сладкий вкус, переходящий в горечь. Он вращает плоскость поляризации влево $[\alpha]_D = -55°$. Конвалламарин заменяет до известной степени глюкозиды дигиталиса, но он действует значительно слабее, тонизирует сердце, регулирует пульс.

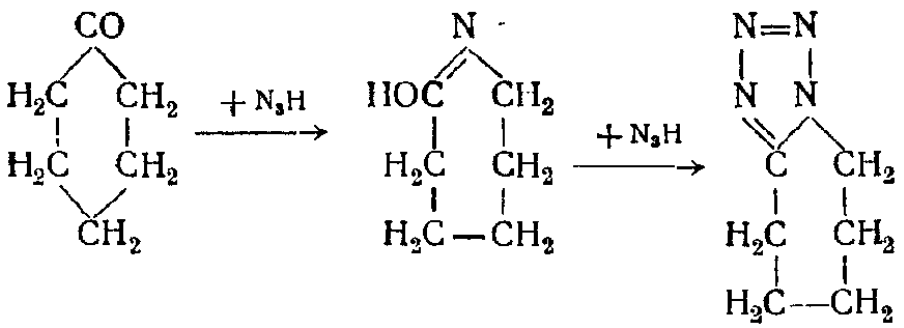
Ряд перечисленных глюкозидов готовится и в СССР в виде препаратов так называемой новой галеники, т. е. препаратов, приготовляющихся почти по методам галеновых препаратов, но потом стандартизируемых до определенного содержания действующего начала [1]. Таковы *гитален*, *адонилен*, *строфален*, *конваллен* и т. д.

Кардиазол

Вернемся теперь к синтетическим средствам, оказывающим определенное действие на сердце. Относительно недавно фирмой Knoll в Людвигсгафене получено новое совершенно оригинальное сердечное средство, могущее заменить и камфору и кофеин, а именно — *кардиазол* [2], или пентаметилентетразол:



Для его получения действуют при охлаждении азотисто-водородной кислотой  в бензольном или эфирном растворе на циклогексанон в присутствии таких водуотнимающих средств, как P_2O_5, $ZnCl_2$, газообразный хлороводород и т. п. При этом получается промежуточный продукт, к которому далее присоединяется еще одна молекула N_3H с образованием молекулы *кардиазола*:



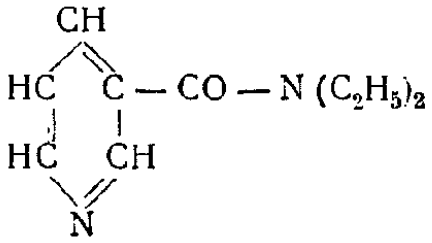
[1] В лягушечьих единицах.

[2] Walbe, Arch. Pharm., CCLXIII, 532 (1925); H. Schmidt, B., **57**, 704 (1924); герм. пат. 427858, Fr., XV, 1634 и 439041; XV, 1634.

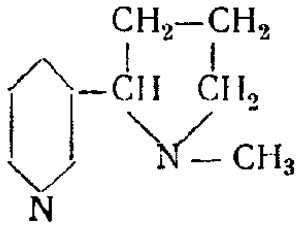
Кардиазол обладает свойствами, весьма напоминающими свойства камфоры; он повышает кровяное давление, возбуждая сосудодвигательный центр и кроме того действует подобно кофеину, правда несколько слабее, чем последний.

Кардиазол представляет собой белый кристаллический порошок, плавящийся при 175°, труднорастворимый в воде.

Корамин. Мы закончим настоящую главу указанием на еще один синтетический, вернее полусинтетический препарат, полученный всего лет 10—12 назад, именно на *корамин*[1]:



Исходным продуктом для получения *корамина* служит алкалоид *никотин*, содержащийся в табаке



Никотин окисляют азотной кислотой в никотиновую кислоту, которую переводят в хлорангидрид, действуя на нее тионилхлоридом. Если затем хлорангидрид нагревать на масляной бане 2—3 часа до 160° с хлоргидратом диэтиламина, то получается диэтиламиноникотиновая кислота. Это и есть *корамин*. Действие его напоминает действие как камфоры, так и кофеина, но оно значительно слабее.

Корамин представляет собою светлое масло, кипящее при 280° (175° при остаточном давлении 25 *мм*), легкорастворимое в воде и органических растворителях.

10. Мочегонные и противоподагрические средства

Сущность действия мочегонных средств В основе отделения мочи лежит фильтрация жидких частей крови в полость мальпигиевых клубочков и мочевых канальцев, а также активная выделительная деятельность эпителия последних. Такого рода фильтрация находится в тесной связи с колебаниями кровяного давления. Как это было показано Штарлингом (Starling), осмотическое давление коллоидов крови равно 25—30 *мм* и если гидростатическое давление сердца или, иначе говоря, артериальное давление не ниже 30—40 *мм*, то фильтрация и следовательно секреция мочи имеет место; если же давление ниже этого предела, то мочеотделение совершенно прекращается. В этом случае следует ввести в организм или сердечные средства, повышающие кровяное давление,

[1] Герм. пат. 351085 (1922), Fr., XIV, 531.

или же средства, которые могли бы уменьшить концентрацию и осмотическое давление коллоидных белков (протеинов) крови. Для этого иногда достаточно вызвать *гидрэмию*, т. е. простое разбавление крови водой, что может быть достигнуто путем вливания в кровеносные сосуды достаточного количества изотонического с кровью солевого раствора, или же путем введения в вены гипертонического раствора, способного отнимать воду у тканей. Уже такие растворы могут быть названы мочегонными средствами.

Но настоящими мочегонными являются средства, способные более энергично вызвать *диурез*, т. е. мочеотделение. Одни из них действуют непосредственно на коллоиды крови, уменьшая степень их дисперсности и следовательно их осмотическое или, точнее, онкометрическое давление, другие действуют на коллоиды крови путем изменения их заряда [1]. При действии таких средств вода отходит от коллоидов крови (из связанной делается свободной), и следовательно и в этом случае имеет место гидрэмия. Наконец имеются и такие мочегонные средства, которые действуют различным образом на самые почки. Эти мочегонные влияют либо на почечный эпителий, в клетках которого они ослабляют набухание белковых молекул, от чего увеличиваются поры или просветы клеток и они делаются способными легче пропускать воду, т. е. увеличивается их так называемая Permeabilität (проницаемость), либо эти мочегонные уменьшают способность клеток почек к обратному всасыванию воды и других составных частей мочи, пока она проходит через почки в мочеточники и в мочевой пузырь; либо они расширяют просветы сосудов, питающих почки, и этим облегчают прохождение через них крови, из которой уходит вода в мочу, и таким путем ослабляется сопротивление, испытываемое кровью, выталкиваемой сердцем.

Характеристика мочегонных средств

Мы видим, насколько разнообразны функции, выполняемые мочегонными средствами. Отсюда понятно, что они сами могут резко различаться между собой по химическому характеру. В самом деле, среди мочегонных средств имеются самые разнообразные соединения: минеральные соли, особенно многовалентные, соли органических кислот, например муравьиной кислоты, а равно их эфиры, например этиловый эфир муравьиной кислоты $H-C\begin{matrix}=O\\ \diagdown OC_2H_5\end{matrix}$; далее спирт, мочевина, соединения пуриновой группы, в частности кофеин, знакомый нам в качестве сердечного средства; далее те же глюкозиды дигиталиса, почти все противоподагрические средства, одновременно являющиеся мочегонными, и наконец ряд новых, сравнительно недавно найденных соединений ртути, с которыми мы познакомимся при изучении группы хемотерапевтических средств.

Кофеин и теобромин

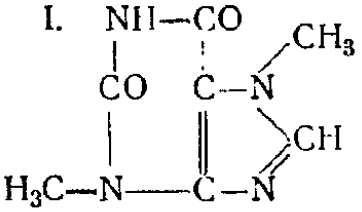
Из всех перечисленных мочегонных средств в настоящее время в терапии наиболее видную роль играют соединения пурина, а затем соединения ртути. О диуретических свойствах *кофеина* была уже речь в главе о сердечных

[1] От заряда зависит способность коллоидов увязывать воду путем образования комплексов с водой или путем набухания.

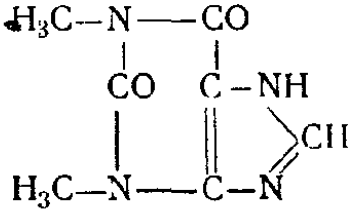
средствах и, как мы видели, являясь общим возбуждающим средством, кофеин действует непосредственно на кровь и на почки, а не только на сердце. Работами Эллингера, Геймана, Клейна (Ellinger, Heymann, Klein) [1] установлено, что кофеин уменьшает степень дисперсности коллоидов крови и тем изменяет их осмотическое давление, вследствие чего облегчается ультрафильтрация и усиливается мочеотделение. Еще ранее работами Шредера (Schröder) [2] было экспериментально доказано, что диурез, вызываемый кофеином, весьма существенно зависит от непосредственного воздействия кофеина на самые почки, в которых он производит определенные специфические изменения. Позднее Рост (Rost) показал, что только тогда наступает диуретическое действие кофеина, когда он вступает в самую паренхиму почек. Далее с несомненностью доказано, что действие кофеина вызывает усиленную пропускную способность крови в области почек и прекращение обратной резорбции жидкости в почечных канальцах. Это усиление пропускной способности, вызываемое кофеином и всеми другими родственными с ним соединениями, объясняется общим расширением почечных сосудов, приводящим к некоторому увеличению объема самих почек.

Диуретически значительно сильнее чем кофеин действуют *теобромин* (I) и *теофиллин* (II):

I.



II.



Теобромин первоначально был найден в бобах какао (Theobroma cacao), из которых, как известно, приготовляется шоколад. В этих бобах его бывает 1—3%. В небольшом количестве он находится также в чае и в орехах Kola. Обычно для производства теобромина употребляются не самые бобы, а лишь их шелуха, которая собирается на шоколадных фабриках в качестве отброса производства. Она содержит свыше 1% теобромина.

Для получения теобромина немолотую шелуху смачивают известковым молоком (на 2 *кг* шелухи 200 *г* известкового молока), хорошо перемешивают, заливают водой (7 *л*) и оставляют стоять на сутки. Отфильтрованный жмых опять обрабатывают известковым молоком, которого берут теперь раз в 10 меньше, опять заливают водой и снова оставляют стоять на сутки. Это же повторяют третий раз. Первые два экстракта идут непосредственно в дальнейшую переработку, а третий на заливку новой порции шелухи.

Водные экстракты упаривают в вакууме до половины первоначального объема и к упаренному раствору опять прибавляют известковое молоко (150 *г* извести на 450 $см^3$ воды). После 2-часового стояния осадок отсасывают на нутче и дважды промывают водой. Из фильтратов и промывных вод после их упаривания в вакууме осаждают сырой теобромин технической соляной кислотой. Для очистки осадок размешивают с семикратным количеством

[1] Eleinger, Heymann, Klein, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **91**, 1 (1920).
[2] Schröder, Arch. exp. Path. u. Pharmak., **22**, 39 (1887).

воды и растворяют в 10%-ном едком натре, который прибавляют постепенно до полного растворения осадка и до появления слабощелочной реакции. Из полученного раствора током углекислого газа осаждают теобромин, который через день отсасывают и промывают холодной водой. Такую очистку повторяют два раза, причем во второй раз осаждается чистый белый теобромин, который отсасывают и высушивают при 40—50°.

Теобромин представляет собою белый кристаллический порошок горького вкуса. Сублимируется при 260°. Растворим в 1 700 ч. холодной и 150 ч. горячей воды; в водном спирте растворяется довольно хорошо, в хлороформе плохо и вовсе нерастворим в эфире.

С едким натром теобромин образует соль, которая в свою очередь дает двойные соли с салициловокислым, бензойнокислым и уксуснокислым натрием.

Двойная соль теобромина с салициловокислым натрием $C_7H_7N_4Na + C_6H_4(OH)COONa$ известна под названием *диуретина*.

Диуретин представляет собою белый порошок, прекрасно растворимый в теплой воде. Он содержит 49 ч. теобромина и 44 ч. салициловокислого натрия.

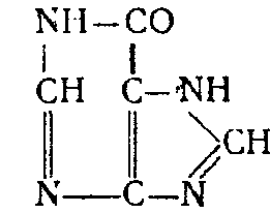
Теофиллин

Еще более сильными диуретическими свойствами характеризуется *теофиллин*, или 1-3-диметилксантин.

Он содержится, правда в очень ничтожных количествах, в чае, откуда впервые был извлечен Косселем-отцом (Kossel)[1] следующим образом: чай был экстрагирован спиртом, раствор сконцентрирован и из него прежде всего выкристаллизовался кофеин. Маточник после отделения кофеина был разбавлен водой, подкислен серной кислотой и после стояния в течение нескольких часов вновь отфильтрован. Затем к раствору был прибавлен аммиак до слабощелочной реакции и раствор азотнокислого серебра. Смесь была оставлена на 24 часа, после чего выпал осадок, который был отфильтрован и растворен в слабой азотной кислоте. По охлаждении выкристаллизовалась серебряная соль *гипоксантина* и *аденина*; после их удаления из фильтрата была осаждена серебряная соль теофиллина. Из этой соли сероводородом было выделено сернистое серебро, после чего из фильтрата выкристаллизовался сначала *ксантин*, а затем *теофиллин*.

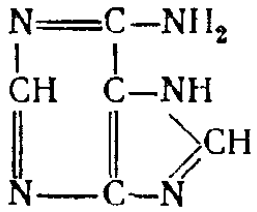
Приведем формулы всех указанных оснований:

I.



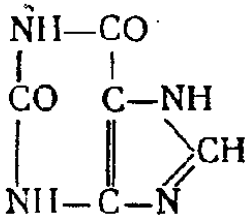
гипоксантин

II.



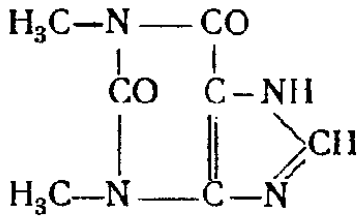
аденин

III.



ксантин

VI.

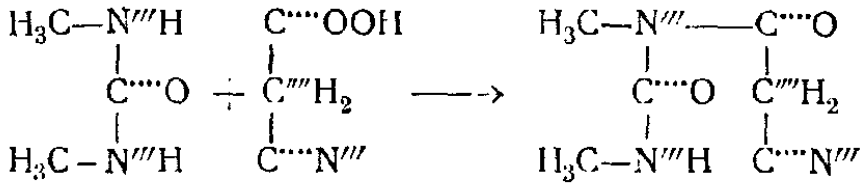


теофиллин

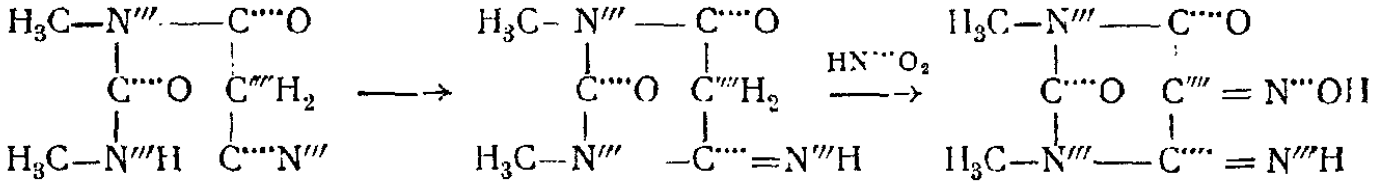
[1] H. S., **13**, 298 (1889).

Однако таким образом *теофиллин* не получают, он является единственным пуриновым основанием, изготовляемым в заводских условиях синтетически.

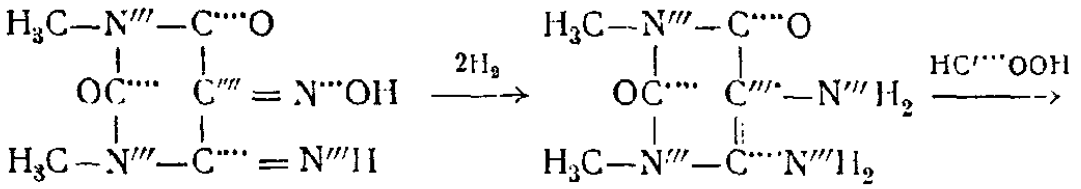
Существует несколько методов синтетического получения теофиллина; обычно пользуются методом Траубе (Traube)[1], который заключается в следующем: на диметилмочевину действуют циан-уксусной кислотой, причем образуется циан-ацетил-диметилмочевина:

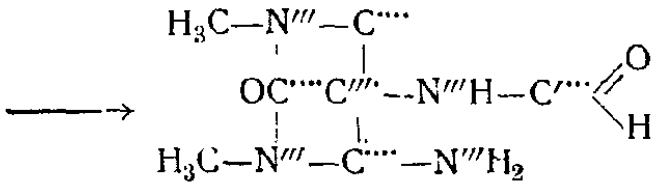


Далее при обработке едкой щелочью происходит перегруппировка и замыкание цепи в кольцо соответствующего пиримидинового производного, которое вслед за этим подвергают нитрозированию:

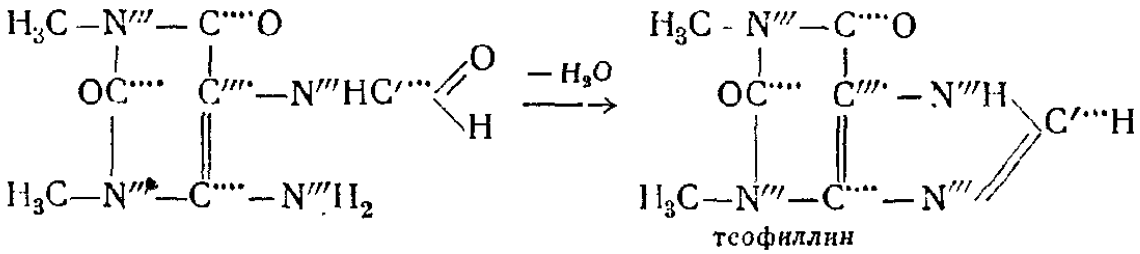


Это соединение восстанавливают, а полученный продукт обрабатывают муравьиной кислотой:





Полученное формилпроизводное при обработке водоотнимающими средствами дает *теофиллин*:



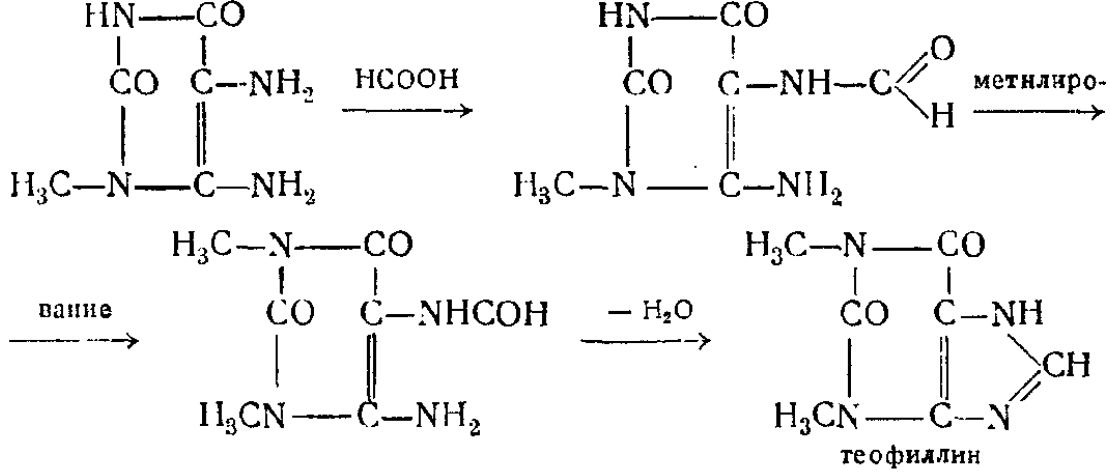
теофиллин

Чтобы избежать получения диметилмочевины[2], представляющего некоторые технические трудности, можно исходить из монометилмочевины. В этом случае сначала приходится метилировать формильное производное, а затем уже отщеплять воду:

---

[1] Traube, B. **33**, 3035 (1900), Ann. **331**, 46 (1904).

[2] Диметилмочевина получается действием фосгена на метиламин.



Теофиллин представляет собою белые игольчатые кристаллы, плавящиеся при 265°. Его растворимость в воде 1 : 180.

Монометилмочевина получается весьма оригинальным способом, основанным на *гоффманской перегруппировке* галоидоамидов. Из ацетамида действием брома и концентрированного едкого натра получают натриевую соль ацетомонобромамида

$$H_3C'''C''''ON'''Na^{\cdot}Br^{\cdot},$$

содержащего положительный ион брома или, точнее, aci-форму этого амида

$$H_3C'''-C''''-O''Na^{\cdot}$$
$$\|$$
$$Br^{\cdot}-N'''$$

Далее, повидимому положительный ион $Br^{\cdot}$ окисляет ион C''' метильной группы и происходит перегруппировка:

$$H_3C'''-C''''-O''Na^{\cdot} \longrightarrow Br'-C''''-O''Na^{\cdot}$$
$$\| \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \|$$
$$Br^{\cdot}-N''' \qquad\qquad H_3C'''^{\cdot}-N'''$$

При дальнейшем действии едкой щелочи происходит отщепление молекулы $Na^{\cdot}Br'$ и образование молекулы метилизоцианата:

$$Br'-C''''-ONa \longrightarrow NaBr + C'''' = O$$
$$\| \qquad\qquad\qquad\quad \|$$
$$H_3C-N''' \qquad\qquad H_3C-N'''$$

Метилизоцианат с ацетамидом легко образует N-метил-N′-ацетилмочевину:

$$CH_3N = CO + NH_2COCH_3 \longrightarrow CH_3NH - CO - NH - COCH_3.$$

Можно и прямо нагревать молекулярные количества ацетамида и ацетмонобромамида с едкой щелочью, причем сразу образуется то же ацетильное производное монометилмочевины, омылением которого получают монометилмочевину.

Ртутные мочегонные средства

Следующую важную группу мочегонных средств составляют ртутные соединения.

Уже *каломель* представляет собою хорошее диуретическое средство, вызывающее прежде всего *гидремию*. Очагом действия каломеля является главным образом эпителий мочевых канальцев и мальпигиевых клубочков, небольшие дозы его вызывают повышение их функций [1], вследствие чего начинается усиленное отделение мочи.

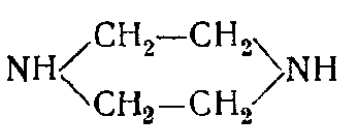
[1] Schmiedeberg, Основы фармакологии, 2-е изд., стр. 524.

В одном из опытов Констина (Cohnstin), впрыснувшего в кровь кролика 10 *мг* каломеля, растворенного при посредстве сернова-тистокислого натрия, количество мочи увеличилось в 60 раз. Но от действия каломеля почки постепенно подвергаются гиперемическому и воспалительному состоянию, в моче показывается белок, цистиды, иногда даже кровь.

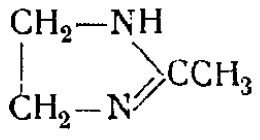
Отсюда понятно стремление исследователей заменить каломель другими, менее резко действующими производными ртути. И действительно получен целый ряд таких соединений, как то: салирган, азурол, новоазурол и другие, но так как все они в то же время представляют собою хемотерапевтические средства и прежде всего антисифилитические, то мы с ними подробнее ознакомимся ниже. Прибавим только, что эти новые органические соединения действуют в качестве мочегонных чрезвычайно быстро и энергично и в то же время повидимому действие их не столь вредно отражается на самих почках.

Противоподагрические средства

В тесной связи с мочегонными средствами стоят *противоподагрические средства*, назначение которых прежде всего — борьба с мочевой кислотой, в значительной степени накопляющейся при подагре в организме, в особенности в суставах конечностей. Причина, приводящая к этому накоплению мочевой кислоты, как следует не выяснена. Методы, предложенные для лечения подагры, сводятся к применению средств, которые или предупреждали бы такое накопление, или, будучи введены в организм, растворяли бы накопившуюся в нем мочевую кислоту, или наконец химически реагировали бы с мочевой кислотой, изменяя ее химически таким образом, чтобы она превращалась в растворимые соединения. Однако многие средства, предложенные с этой целью, не оправдали возлагавшихся на них надежд и быстро утратили свое значение. Так, было замечено, что *хинная кислота* $C_6H_7(OH)_4 — COOH$ растворяет мочевую кислоту [1] или во всяком случае, будучи введена в организм, уменьшает ее количество. Интересно отметить, что то же наблюдалось при введении не самой хинной кислоты, а ее солей, например литиевой соли, носящей название *урозина* или соли с органическими основаниями, как *пиперазин* или *лизидин*:



пиперазин



лизидин

Хиннокислый пиперазин одно время пользовался известностью под названием *сидонала*. Соли лизидина как таковые на химико-фармацевтический рынок не поступали, но довольно распространен был препарат, носящий название *уродонала*, в состав которого входил и лизидин. В настоящее время все эти препараты потеряли свою репутацию. И в самом деле, непонятно, каким образом могут получаться растворимые мочекислые соли лития, пиперазина или лизидина, раз в организме всегда имеется достаточное количество натриевых солей, из которых должен тотчас же обратно

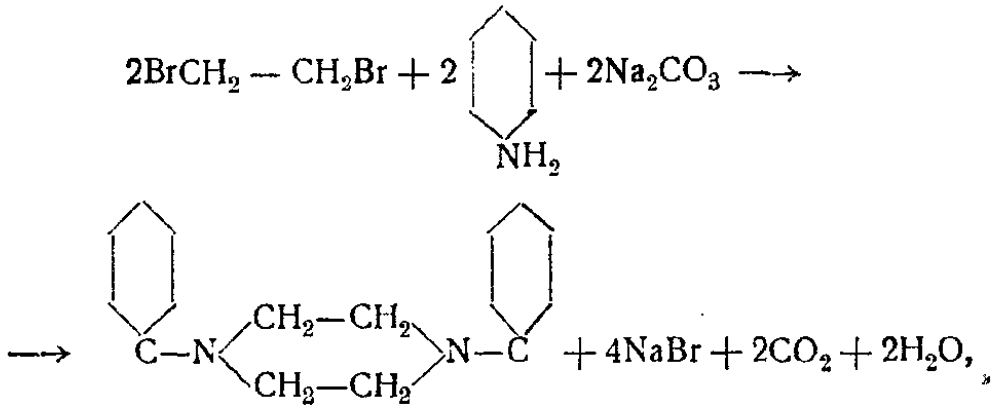
[1] Weiss, Berl. klin. Wochensch., № 14 (1899).

получаться малорастворимый мочекислый натрий, который именно и накопляется в суставах при подагре.

Методы получения пиперазина и лизидина

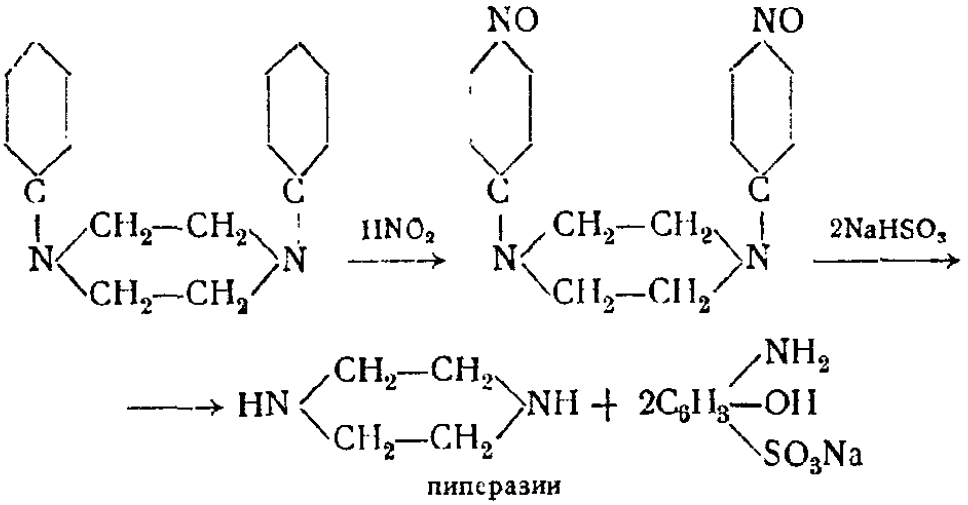
Познакомимся теперь вкратце с методами получения *пиперазина* и *лизидина*, так как эти препараты у нас еще не совсем изъяты из употребления и представляют некоторый интерес.

Исходным продуктом для производства *пиперазина* служит этилендибромид. При действии на него анилина получается дифенилпиперазин



дифенилпиперазин

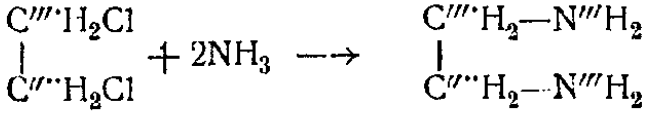
который нитрозируют, и полученный динитрозодифенилпиперазин обрабатывают раствором бисульфита. При этом обе нитрозогруппы восстанавливаются до аминогруппы, а сернистокислые группы бисульфита окисляются до сульфогрупп, которые и присоединяются в орто-положение к двум анилиновым группам. Образовавшийся промежуточный продукт омыляется действием едкой щелочи в пиперазин, который отгоняют с перегретым водяным паром:



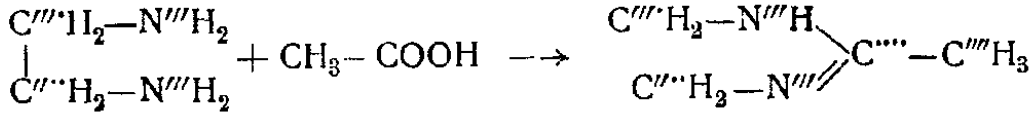
пиперазин

Подробное описание метода получения пиперазина дано во второй части.

Для получения *лизидина* исходят из дихлорэтилена и аммиака, причем получается этилендиамин:



При перегонке этилендиамина с уксусной кислотой образуется лизидин:



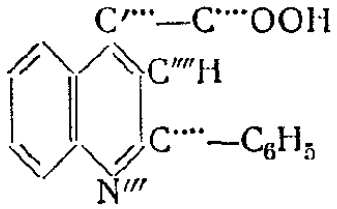
Оба эти основания представляют собой хорошо растворимые в воде и спирте соединения.

Пиперазин плавится при 104° и кипит при 145—146°, растворим в хлороформе, нерастворим в эфире.

Лизидин плавится при 105°, кипит при 198°, растворим в хлороформе, в эфире

Атофан

Значительно лучшие лечебные результаты получены с другим препаратом, введенным в терапию для лечения подагры, а именно с *атофаном*, представляющим собой фенилхинолинкарбоновую кислоту:



а равным образом и с рядом его производных, как например *новоатофаном*, представляющим собой этиловый эфир параметилатофана, *ацитрином* — этиловым эфиром атофана, *гексафаном* — оксифенилхинолиндикарбоновой кислотой, *уротропинатофаном* — двойным соединением атофана с уротропином и т. п.

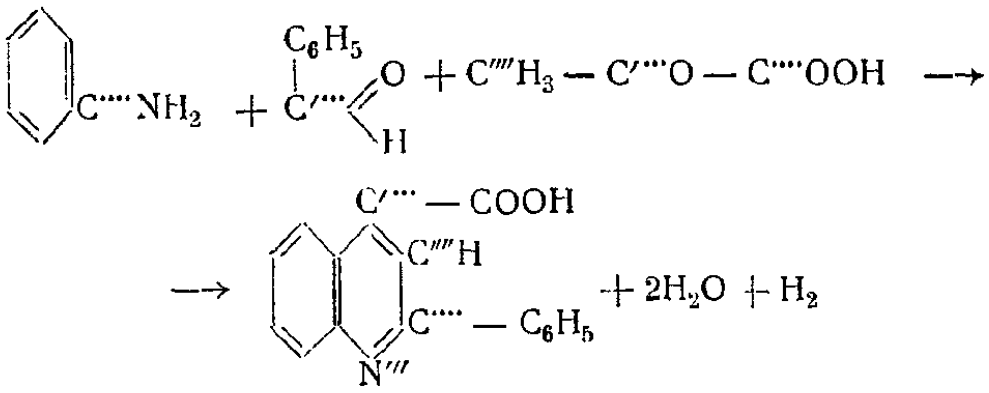
Атофан впервые введен в терапию Николайером (Nicolaier) и Дорном (Dohrn) [1] около 25 лет назад. Предполагается, что атофан образует с мочевой кислотой какие-то легкорастворимые комплексные соединения [2], которые уходят в мочу. Следует прибавить, что атофан одновременно действует и как *антипиретическое* и *анальгетическое* средство и употребляется при лечении подагры, ревматизма и в ряде других случаев.

Атофан представляет собой мелкие иголочки, плавящиеся при 212—213°, почти нерастворимые в холодной и горячей воде; в горячем абсолютном спирте растворяется в отношении 1 : 20, легкорастворим в щелочах.

Методы получения атофана

Для получения *атофана* можно исходить по Дёбнеру (Doebner) [3] из анилина, бензальдегида и пировиноградной кислоты или же по Пфицингеру (Pfitzinger) [4] из изатина и ацетофенона.

Процесс по Дёбнеру идет по следующей схеме:



---

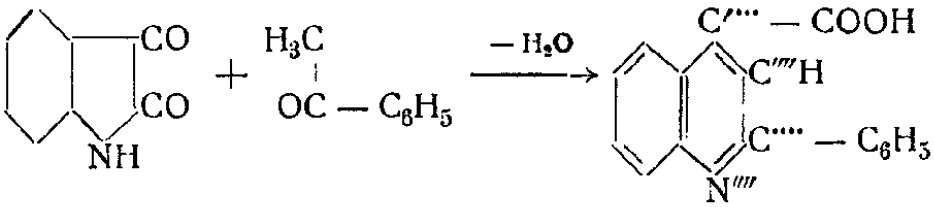
[1] Nicolaier u. Dohrn, Arch. klin. Med., **93**, 33, (1908).

[2] Dohrn, Ztschr. klin. Med. **74**, 5—6 (1912). Minkowski, Ztschr. phys. Chem. B. **88**, H. 2, (1913).

[3] Döbner, Ann., 242, 265 (1887).

[4] Pfitzinger, J. pr. Chem., [2], **38**, 583 (1888).

По Пфицингеру по уравнению:



Из этих методов преимущество следует отдать второму, т. е. методу Пфицингера, так как он дает атофан без примесей изомеров, которые неизбежно получаются по методу Дёбнера. Фирма Schuckert в Берлине, впервые выпустившая на рынок атофан, работает по методу Пфицингера. К сожалению, в условиях СССР, вследствие отсутствия производства изатина, пока приходится пользоваться методом Дёбнера, по которому одновременно с атофаном получаются изомеры, как это выяснили Борше (Borsché) [1], Гарзаролли (Garzarolli) [2] и др. В последнее время вопросом о ходе процесса при получении атофана по методу Дёбнера занимались А. М. Беркенгейм и Е. Л. Смирнов [3], далее Л. М. Беркенгейм и Н. Антропова [4]. В результате этих работ найдены условия получения атофана с наилучшей очисткой продукта от возможных изомеров. Методы эти даны во второй и третьей частях настоящего труда. Во второй части приведен и метод получения *уротропинатофана*, представляющего то преимущество перед атофаном, что, во-первых, в нем мы имеем комбинированное действие *атофана* и *уротропина* а во-вторых, получаемый из готового чистого атофана, он пред, ставляет лишнюю гарантию в очистке последнего от изомеров, так как уротропинатофан может соответствовать установленным для него физическим свойствам, только если исходить из чистого атофана.

11. Симпатомиметические средства

Понятие о симпатической нервной системе

Симпатической нервной системой называется автономная группа нервов, составляющая часть вегетативной нервной системы, т. е. той системы, которая направляет всякого рода непроизвольные проявления деятельности животного организма, как то: биение сердца, распределение крови, функцию желез, работу пищеварительных органов и т. п. Она отнюдь не представляет собою чего-либо совершенно обособленного от центральной нервной системы головного мозга. Нервы этой системы содержат в себе чувствительные и двигательные волокна центральной системы, которые идут не непрерывной нитью вплоть до различных органов, выполняющих ту или иную функцию, но прерываются нервными узлами (ганглиями), которые также сообщаются с центральными массами головного и спинного мозга. Импульс, направляемый центральной нервной системой по отходящему от нее нервному волокну, достигнув нервного узла, здесь как бы переключается и уже дальше направляется по новому волокну, отходящему от данного узла.

[1] Borsché, B., 41, 3884 (1908).
[2] Garzarolli, B., 42, 2275 (1909).
[3] Труды 2 МГУ (1928), 70.
[4] Не опубликовано.

Но параллельно с этим нервы и ганглии вегетативной системы, а следовательно и симпатической, способны возбуждаться и *помимо центральной системы* различными веществами, поступающими из желез внутренней секреции в кровь, питающую нервное окончание или же нервный узел. Эта способность возбуждать и управлять проявлениями деятельности различных органов независимо от центральной нервной системы позволяет считать симпатическую нервную систему автономной. Различные *вещества, действующие возбуждающе на симпатическую нервную систему,* называются *симпатомиметическими.*

Еще остается нерешенным вопрос: действуют ли эти вещества непосредственно на тот или иной орган или же через нервы, а также, действуют ли они на весь орган в целом или же только на его гладкую мускулатуру, например на мускулатуру сосудов, питающих этот орган. Повидимому имеет место и то и другое.

Адреналин

Около 75 лет тому назад Вульпиан (Vulpian) обнаружил в так называемой мозговой или паренхиматозной части *надпочечной железы* вещество, окрашивающееся от хлорного железа в зеленый цвет с фиолетовым оттенком и от иода в розовый. Это вещество уже в начале текущего столетия было выделено в чистом кристаллическом виде Такамином (Takamine), назвавшим его *адреналином.*

В настоящее время установлен ряд чрезвычайно чувствительных реакций, позволяющих обнаруживать адреналин даже при минимальных его концентрациях. Так, 0,1%-ный раствор персульфата натрия дает розовое окрашивание в присутствии 1/5000000 *г* адреналина. При помощи этих реакций удается довольно точно установить колориметрическим путем количественное содержание адреналина [1]. Присутствие адреналина обнаруживается также некоторыми физиологическими методами, как то: по расширению зрачка вылущенного глаза лягушки, по сокращению мускулатуры отрезка артерии, по сокращению матки кролика и др.

Что железы животного организма вырабатывают вещества, имеющие важное физиологическое значение или обладающие высокими терапевтическими свойствами, было известно с давних пор. К этим-то веществам и относится *адреналин*, который был первым гормоном, полученным в химически чистом виде.

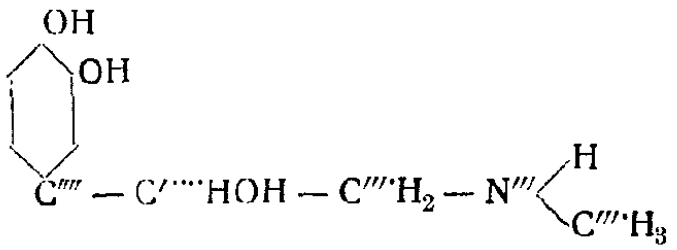
Главнейшее физиологическое значение адреналина заключается в его способности повышать кровяное давление (при интравенозной инъекции кровяное давление увеличивается с 40 до 60 *мм*). Возбуждая деятельность сердца, *адреналин* одновременно действует на окончания симпатического нерва в стенках мельчайших артерий, что приводит к чрезвычайному сужению последних. В способности адреналина вызывать сужение сосудов можно легко убедиться на опыте. Если например пропускать физиологический раствор через кровеносные сосуды изолированного кроличьего уха, а затем ввести в этот раствор некоторое количество адреналина, то количество протекающего в единицу времени раствора резко падает. Сужение сосудов пищеварительного тракта, производимое

[1] Iohannessohn, Bioch. Ztg., 76, 376 (1916).

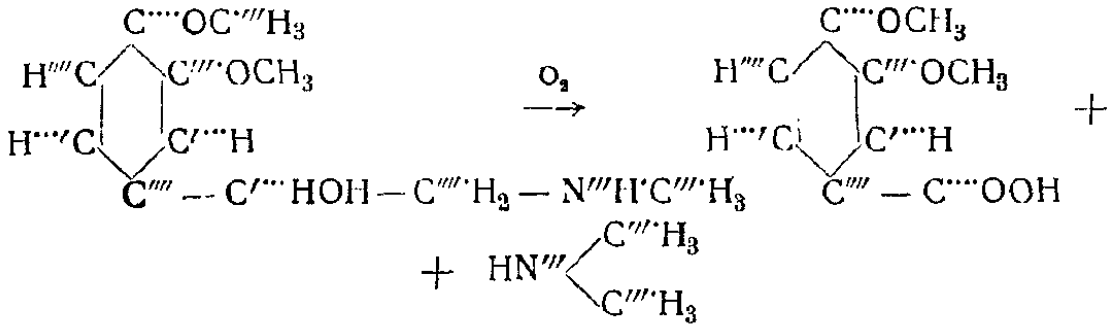
адреналином, настолько сильно, что проглоченный яд не может проникнуть далее желудка, если своевременно впрыснуть адреналин. Такое впрыскивание рекомендуется в некоторых случаях, чтобы предупредить отравление. Часто адреналин применяют при впрыскивании местных анестетических средств, чтобы путем сужения сосудов локализовать данное анестезирующее вещество и не дать ему уйти в кровь.

До сих пор адреналин получается экстракцией из надпочечников. Экстракцию производят слабой соляной кислотой, затем раствор обрабатывают аммиаком и сырой адреналин очищают через оксалат.

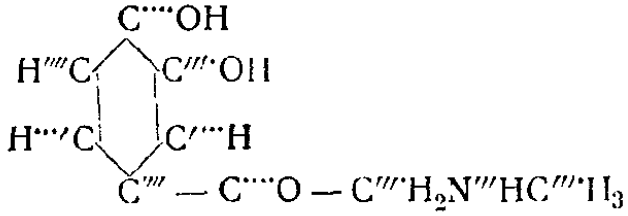
После того как адреналин был выделен в химически чистом виде, удалось изучить его строение, а также получить *синтетический адреналин.* Он оказался производным пирокатехина, имеющим боковую цепь из 2 углеродных атомов и метилированной аминной группы в β-положении. Таким образом он представляет собою диоксифенилметиламиноэтанол:



При сплавлении адреналина со щелочью частично образуется пирокатехин, частично же пирокатеховая кислота и метиламин. Если же сначала прометилировать адреналин, а затем полученное диметильное производное подвергнуть окислению, то образуются вератровая кислота и диметиламин:



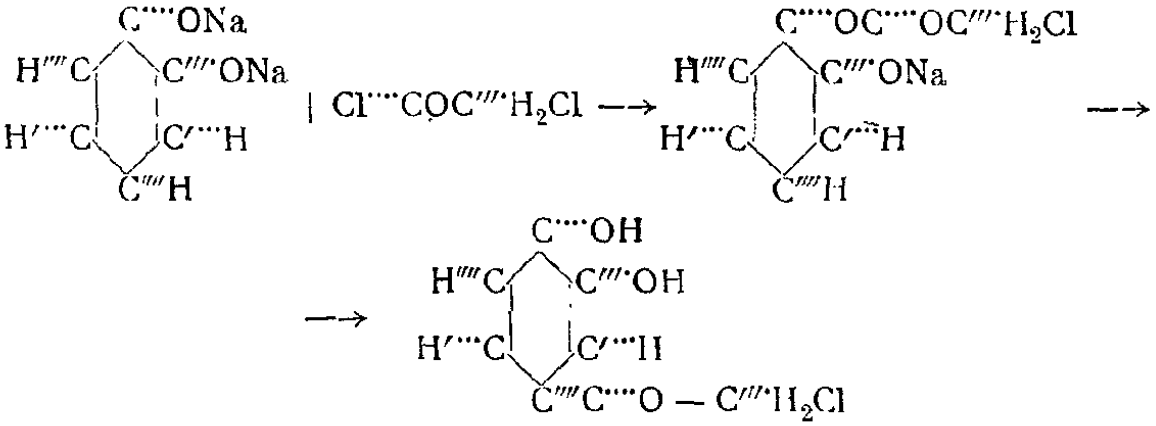
При окислении сульфобензойнокислого эфира адреналина получается эфир, содержащий кетонную группу, при омылении которого образуется кетон адреналон



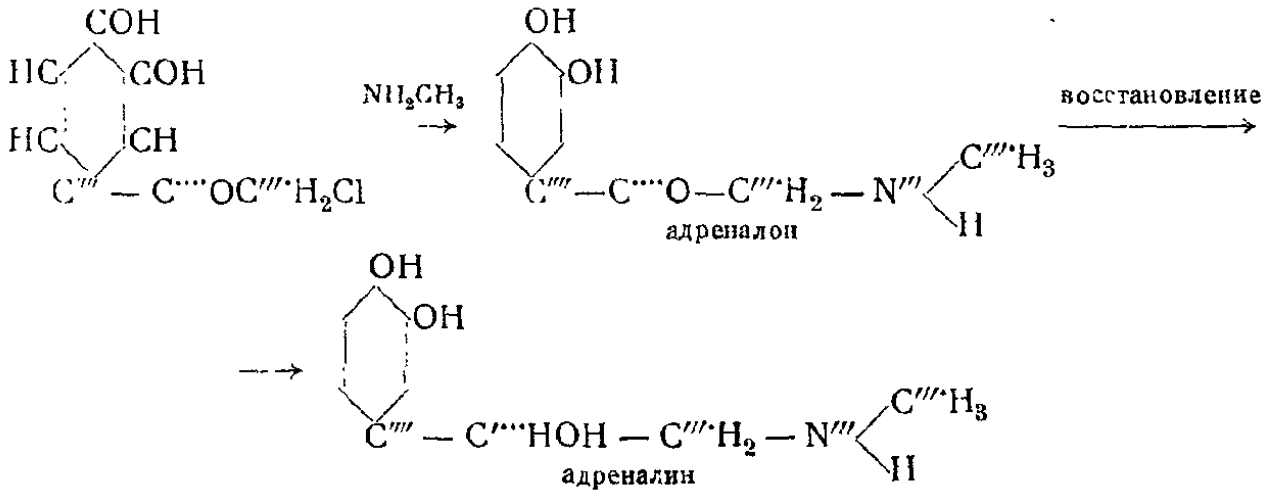
Эти реакции выявили наличие в молекуле адреналина бензольного ядра с двумя гидроксилами в орто-положении один к другому и боковой цепи, имеющей вторичную алкогольную и аминную группы. Впоследствии все это было подтверждено синтезом адреналина.

Синтетический адреналин

Для получения *синтетического адреналина* обычно пользуются методом Штольца (Stolz)[1]. Исходным продуктом служит пирокатехин, который нагревают под давлением с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в присутствии едкой щелочи до 190°:



Образующийся при этом хлорацето-пирокатехин при нагревании в водно-алкогольном растворе метиламина дает *адреналон*. Восстановление адреналона в адреналин ведут электролитическим путем или же газообразным водородом в присутствии металлической платины или палладия или, наконец, амальгамой натрия:



Адреналин кристаллизуется в пластинках, плавящихся при 263°. В воде при 20° он растворяется всего лишь в количестве 0,0268%, при кипении несколько больше. Малорастворим в спирте и других нейтральных органических растворителях. Легко растворим в кислотах, образуя соли.

Хлоргидрат адреналина плавится при 140°, хорошо растворим в воде.

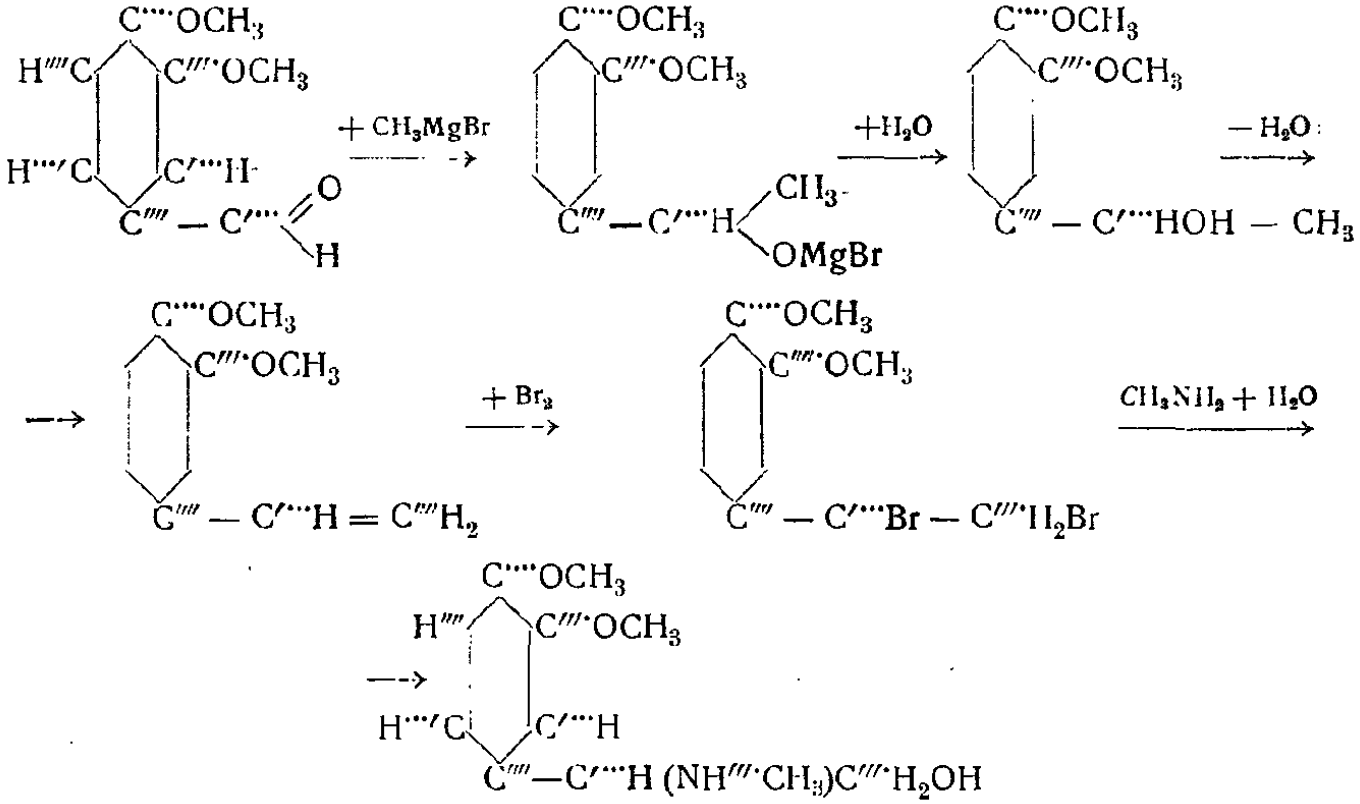
Синтетический адреналин представляет собою *рацемат*, но его можно разделить на оптически деятельные изомеры, переводя например в соль винной кислоты, так как правая и левая винно-кислые соли адреналина имеют различную растворимость в метиловом спирте.

d-Адреналин действует в 15 раз слабее и значительно ядовитее левого. *Левый* же изомер с углом вращения —53,3° оказался вполне идентичным *естественному адреналину*. При нагревании *d*-винно-каменной соли адреналина происходит его рацемизация, а полученный рацемат снова может быть разделен на оптически деятельные изомеры. Таким образом можно постепенно весь *d*-изомер превратить в левый.

[1] F. Stolz, B. 37, 4143 (1904).

Однако приведенный нами классический метод синтеза адреналина дает плохие выхода, вследствие того что при восстановлении адреналина легко отщепляется метиламинная группа [1]; поэтому естественно, что был проведен длинный ряд работ в поисках других методов синтеза адреналина, но до сих пор лучших результатов не достигнуто.

Из этих работ интересно отметить метод Баргера (Barger), позднее переработанный Меннихом (Mennich), хотя он и дает не самый адреналин, а только его изомер. Исходным продуктом служит метилванилин, который образуется в качестве побочного продукта при получении алкалоида котарнина. При действии магнийиодметила (или магнийбромметила) метилванилин переходит в соответствующий вторичный спирт, который затем переводят в дибромид и при действии водного раствора метиламина замещают ионы брома на метиламинную группу и гидроксил. Образуется диметилизоадреналин:



Другой изомер диметиладреналина или вовсе не получается или же лишь в ничтожном количестве. Согласно электронной теории этого и следовало ожидать, так как отрицательный ион Br′ должен становиться легче к иону C′′′′, чем к иону C′′′. К тому же диметиладреналин легко гидролитически распадается, образуя диметиламин и очевидно исходный метилванилин.

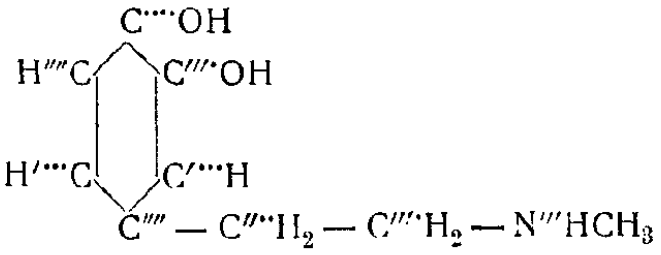
Влияние атомных группировок

Что касается изоадреналина, то оказалось, что это соединение совсем не обладает симпатомиметическими свойствами. Повидимому приходится притти к выводу, что в молекуле симпатомиметического средства обязательно должна присутствовать аминная группа и притом она должна стоять у углерода с наибольшим числом отрицательных зарядов, т. е. в этих соединениях аминная группа должна быть неустойчива.

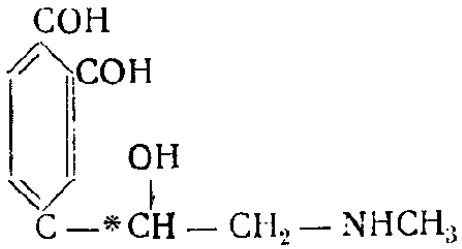
[1] Замена одного из положительных зарядов C′′′′ на отрицательный усиливает и без того значительное отталкивание группы $NHCH_3$ от соседнего углерода C′′′.

Несомненно, что группа NH_2 вообще играет роль возбудителя сердца и сосудистой системы или обслуживающих их нервов. Так, при отравлении аммиаком или солями аммония наблюдается усиленная работа сердца и повышенное кровяное давление. При замещении аминных водородов алифатическими радикалами действие аминов ослабляется, однако удлинение цепи усиливает их действие. Например в то время как для обнаруживания влияния метиламина нужна доза в 2 *г* (на 1 *кг* веса животного), бутиламин активен уже при 0,72 *г* на 1 *кг*. Если вместо алифатических радикалов ввести в метиламин бензольное ядро, то действие ослабляется; так, анилин не оказывает никакого влияния на симпатическую нервную систему, но аминная группа, введенная в боковую цепь, вызывает активность. Бензиламин — типичный представитель группы веществ, действующих на вазомоторные центры. Максимальное действие проявляется при β-положении аминной группы по отношению к бензольному ядру.

Присутствие гидроксильной группы в боковой цепи повидимому не имеет большого значения для симпатомиметических свойств, так как адреналон и соединение, имеющее нижеследующее строение:



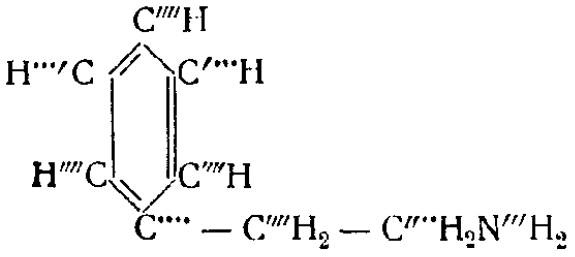
обладают активностью, хотя и в ослабленной мере. Значение же группы CHOH вероятно заключается в том, что благодаря ее присутствию молекула адреналина становится оптически активной,



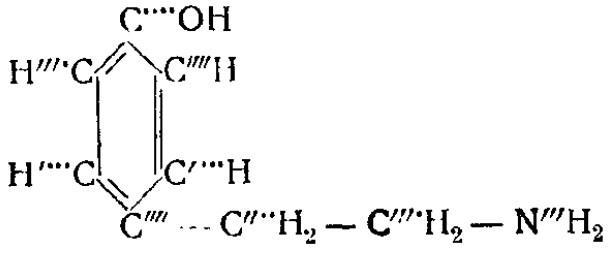
а мы уже знаем, что левый изомер в 15 раз сильнее действует, чем правый.

Естественные вещества, заменяющие адреналин

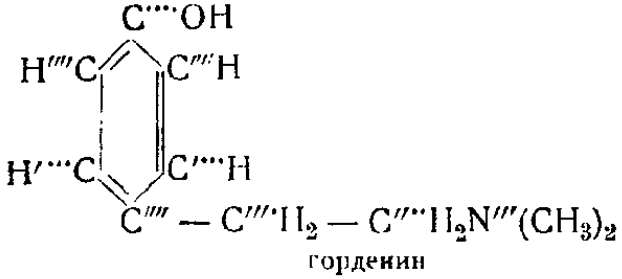
Рассмотрим теперь ряд *естественных симпатомиметических средств*, действующих аналогично адреналину, хотя и не столь интенсивно, как последний, а именно *фенилэтиламин*, *тирамин*, *гординин* и *эфедрин*:



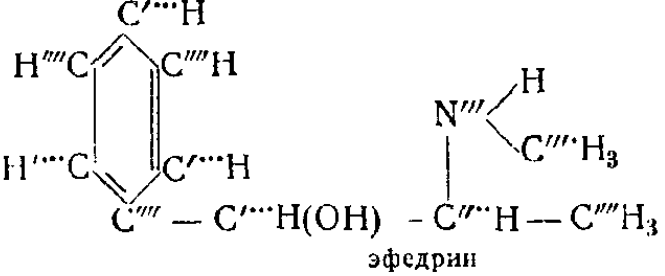
β-фенилэтиламин



тирамин



горденин



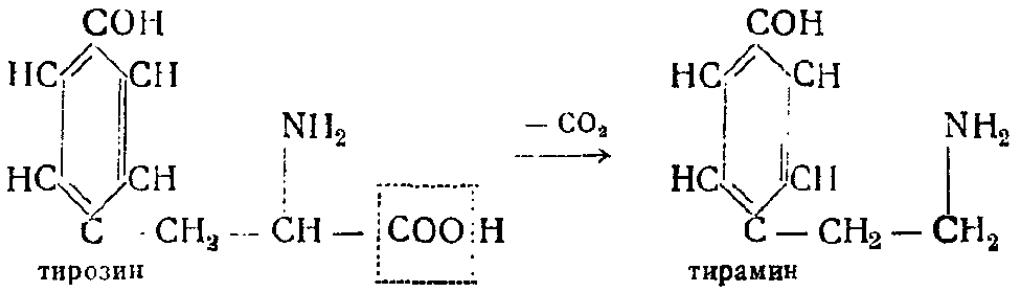
эфедрин

Простейший из них, *β-фенилэтиламин* найден еще Ненцким в продуктах гниения мяса, где он повидимому образуется в результате декарбонизации соответствующей аминокислоты $C_6H_5 — CH_2 — CHNH_2 — COOH$. Его относительно легко можно получить синтетически восстановлением цианистого бензила.

β-фенилэтиламин наименее активен из всего вышеуказанного ряда препаратов.

Он представляет собой жидкость, кипящую при 197°.

Следующее соединение — *тирамин* — действует значительно сильнее. Оно также встречается в продуктах гниения мяса и подобно β-фенилэтиламину образуется путем декарбонизации соответствующей аминокислоты — тирозина:

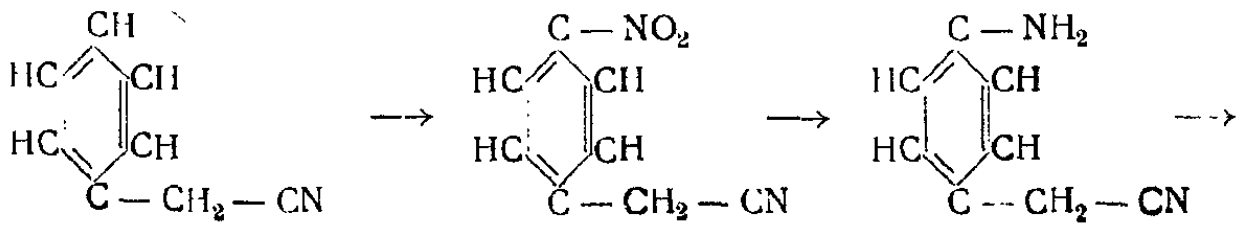


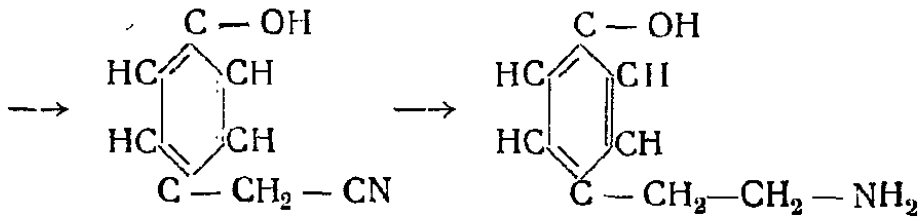
тирозин

тирамин

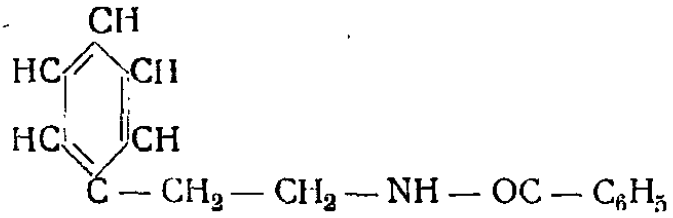
Тирозин в изобилии может быть получен из отбросов шелка. При нагревании тирозина до 280 — 290° с каким-либо высококипящим, индиферентным веществом (хинолин, дифениламин, дифенилметан, флуорен) он выделяет CO_2 и образует тирамин почти с количественным выходом. В настоящее время это — наиболее часто применяемый метод получения тирамина.

Однако *тирамин* без особого труда может быть получен и синтетически. Исходными продуктами могут служить цианистый бензил или β-фенилэтиламин. Цианистый бензил сначала нитруют азотной кислотой уд. в. 1,52; полученный нитро-продукт восстанавливают оловом и крепкой соляной кислотой, амин переводят через диазосоединение в параоксибензилцианид и, наконец, последний восстанавливают действием металлического натрия в абсолютном спирте:





Несложно и получение тирамина из β-фенилэтиламина. При этом прежде всего необходимо закрыть аминную группу, что достигается бензоилированием:



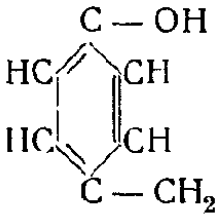
Путем нитрования смесью азотной кислоты (уд. в. 1,4) с серной это соединение переводят в нитропродукт, который затем восстанавливают сернистым натрием в соответствующий амин и через диазосоединение переводят в окси-продукт. Наконец омылением освобождаются от бензоильной группы.

Тирамин кристаллизуется в игольчатых кристаллах, плавящихся при 164—165°. При остаточном давлении в 8 *мм* он кипит при 175—181°. Малорастворим в холодной и горячей воде. В кипящем спирте растворяется в отношении 1 : 10. Растворим в бензоле и ксилоле.

Хлоргидрат тирамина кристаллизуется в длинных иглах, плавящихся при 270—272°. Легкорастворим в воде, спирте, хлороформе и бензоле, нерастворим в эфире.

Третье соединение — *горденин*, как это видно из его формулы строения, отличается от тирамина только тем, что в нем водороды аминной группы заменены на метилы. Действие горденина на организм слабее, чем действие тирамина, как этого и следовало ожидать, так как мы уже указывали, что введение алифатических радикалов в амины понижает их активность.

Впервые *горденин* был выделен Леже (Léger) из мальцэкстракта. Синтетически же его лучше всего получать из тирамина, метилируя последний иодистым метилом в алкогольном растворе алкоголята натрия. При этом образуется четвертичное основание

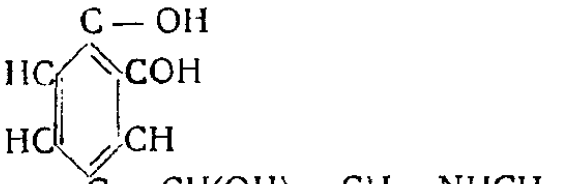


которое при обработке хлористым свинцом переходит в хлорметилат. Последний при перегонке под уменьшенным давлением теряет хлористый метил, образуя горденин.

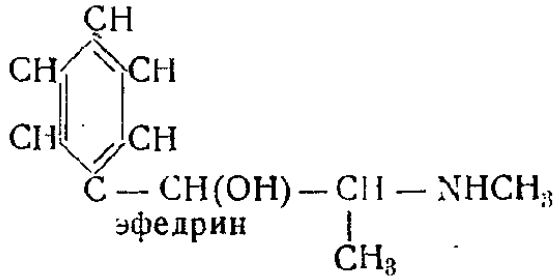
Горденин кристаллизуется в призмах, плавящихся при 117,8°. При 140—150° возгоняется. Растворим в воде, спирте и эфире, плохо растворяется в бензоле и четыреххлористом углероде. Легко обесцвечивает раствор перманганата, а при нагревании восстанавливает аммиачный раствор серебра.

Гораздо более важное значение имеет *эфедрин*, который за последнее время возбудил большой интерес в терапии и все чаще заменяет адреналин. Впервые в химически чистом виде он был

выделен японским химиком Нагаи (Nagaï). По своему строению молекула эфедрина весьма близка к *адреналину*:



адреналин

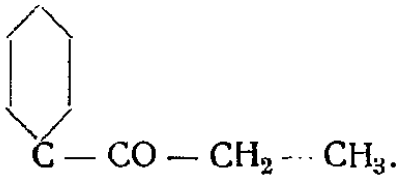


эфедрин

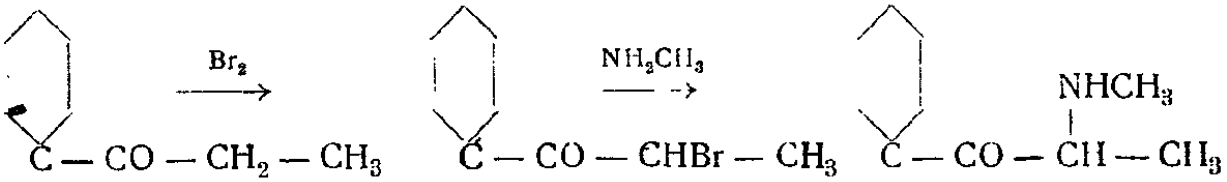
Действие его в 100 раз слабее адреналина, но зато он гораздо устойчивее.

Эфедрин раньше добывался исключительно из растения Ephedra vulgaris и других видов Ephedra. В Китае распространен один вид Ephedra, который содержит 1—2% эфедрина. В Европе в настоящее время уже производится синтетический эфедрин, носящий название *эфетонина.*

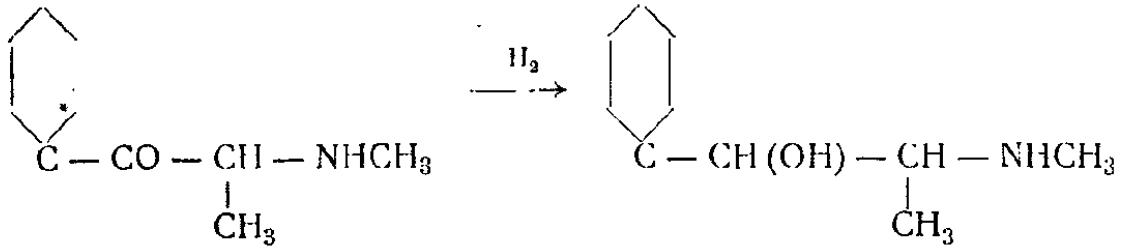
Из многих методов получения этого препарата укажем на сравнительно простой метод фирмы Merck. По Фриделю и Крафтсу получают этилфенилкетон, который и служит исходным продуктом:



Один из водородов группы CH_2 замещают на бром, а затем обрабатывают раствором метиламина, причем образуется соответствующий амин:



При каталитическом восстановлении газообразным водородом в присутствии металлической платины или палладия сразу получается рацемический *эфетонин*:



Естественный эфедрин представляет собой бесцветные кристаллы, плавящиеся при 39°. Хорошо растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Оптически активен $[\alpha]_D = -6{,}6°$.

Хлоргидрат плавится при 215°, вращает также влево $[\alpha]_D = -36{,}6°$.

Хлоргидрат рацемического эфедрина плавится при 186—188°. Растворим в 2 ч. воды, в спирте растворяется в отношении 1 : 40.

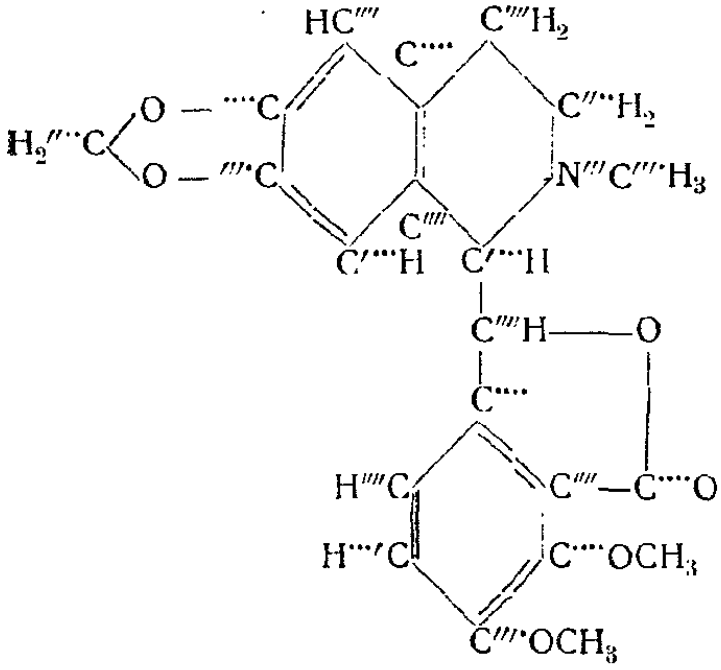
Гидрастинин и котарнин

Познакомимся теперь с двумя полусинтетическими веществами, обладающими весьма сильными сосудосуживающими свойствами, а именно с *гидрастинином* и *котарнином* [1], которые имеют большое применение в гинекологи-

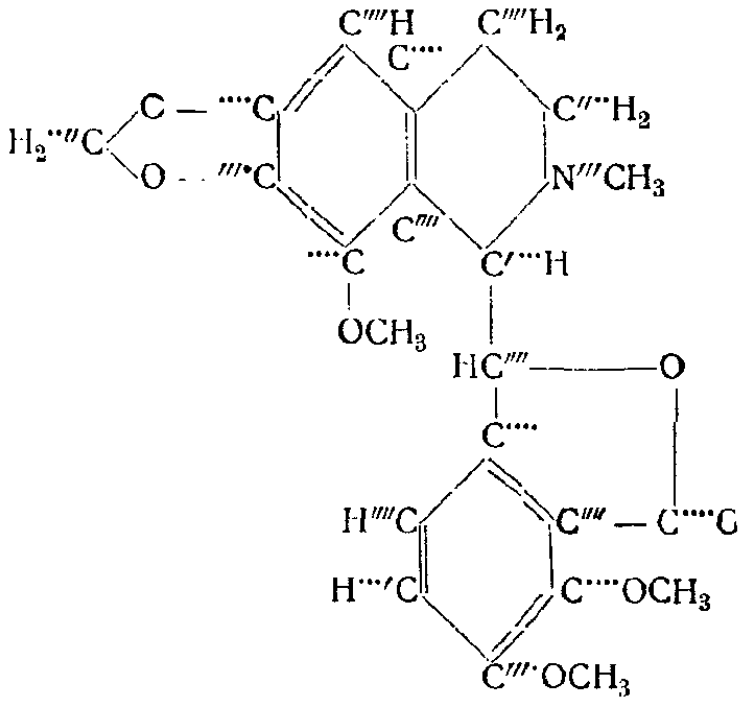
[1] Солянокислая соль котарнина называется *стиптицином.*

ческой практике. Они не являются естественными продуктами, но получаются из естественных алкалоидов *гидрастина* и *наркотина*.

Гидрастин выделяют из корня растения Hydrastis canadensis; *наркотин* же представляет собою один из алкалоидов опия. Оба эти алкалоида близки по своему строению:

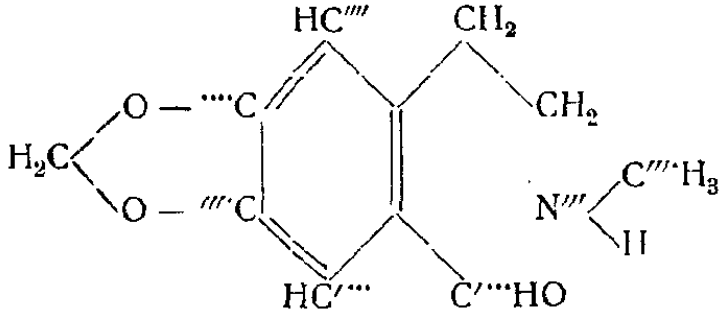


гидрастин

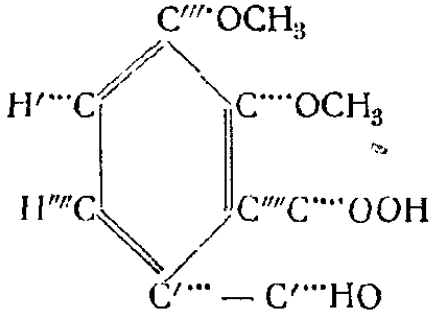


наркотин

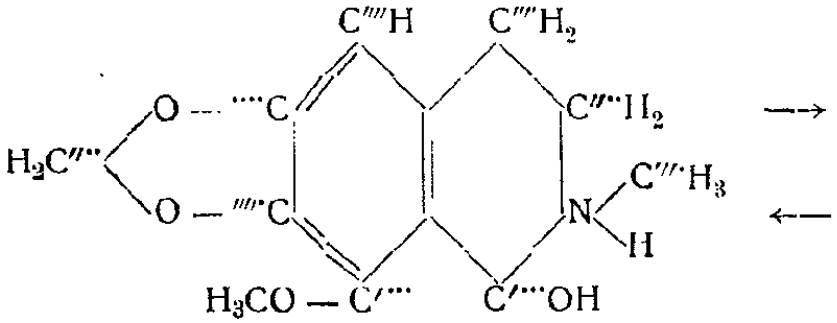
Если их подвергнуть гидролизу, а затем окислить азотной кислотой при 50—60° и далее обработать горячим раствором едкой щелочи, то они соответственно переходят в гидрастинин и котарнин, а в качестве побочного продукта дают натриевую соль опиановой кислоты:



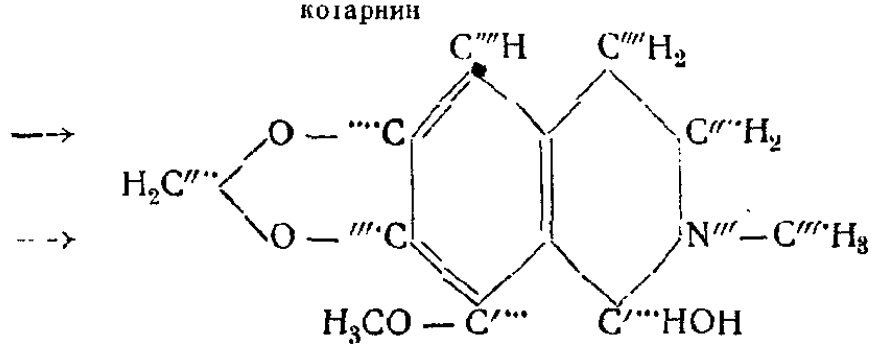
гидрастинин



опиановая кислота



котарнин

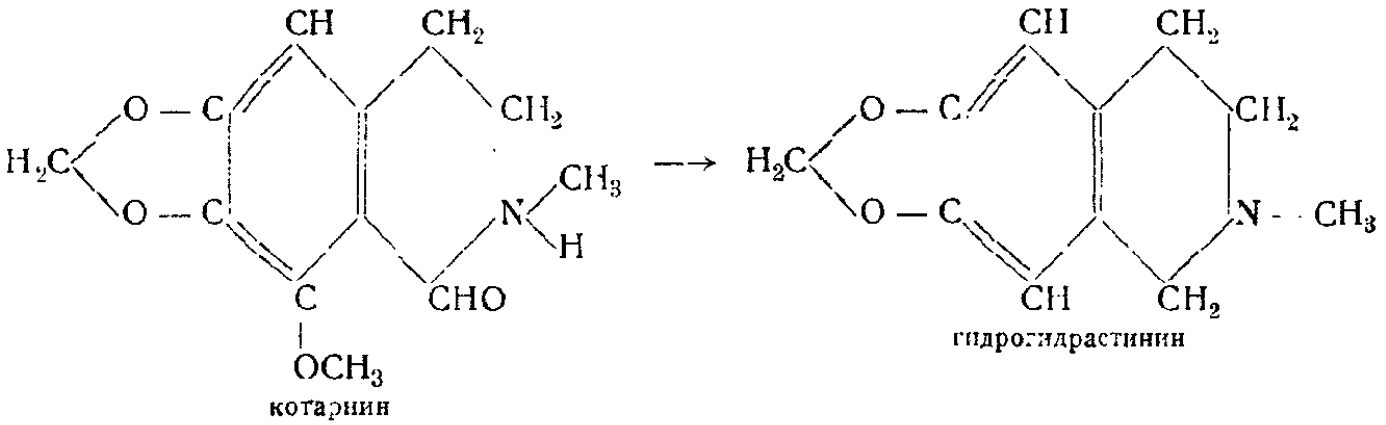


котарнин

Из формул строения гидрастинина и котарнина[1] видно, что метиламинная группа стоит в них в β-положении к бензольному ядру, следовательно здесь соблюдено главное условие, нужное для того, чтобы данный амин обладал симпатомиметическими свойствами. И в самом деле, солянокислый гидрастинин и стиптицин (солянокислый котарнин) — сильно действующие кровоостанавливающие средства. Под их влиянием резко суживается просвет капиллярных сосудов.

Действие *гидрастинина* значительно сильнее действия *стиптицина*, но последний получают из дешевого наркотина, остающегося в количестве 6—8% в отходах от опия, тогда как гидрастинин представляет собою значительно более дорогой продукт.

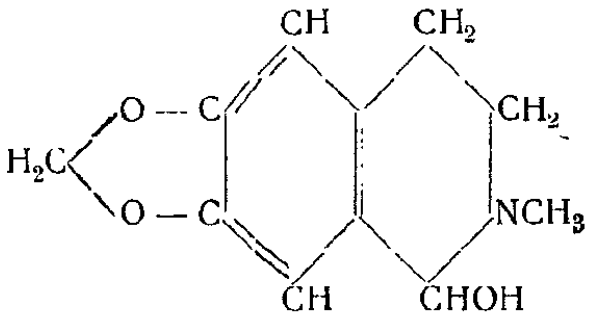
Отсюда понятны стремления химиков „облагородить" котарнин, переводя его в гидрастинин. С этой целью восстанавливают металлическим натрием в алкогольном растворе или гранулированным цинком и серной кислотой котарнин в гидрокотарнин[2]. Как показали Пиман (Pyman) и Ремфри (Remfry), кроме гидрокатарнина при этом образуется до 40% теоретического количества гидрогидрастинина, т. е. одновременно с восстановлением идет омыление метоксильной группы. Этот же гидрогидрастинин получается при восстановлении готового гидрокотарнина металлическим натрием в амиловом спирте, причем открытая цепь котарнина замыкается, образуя изохинолиновое кольцо:



котарнин

гидрогидрастинин

Гидрогидрастинин при действии окислителей (бихромата калия в серной кислоте, или лучше иода в спиртовом растворе) в присутствии уксусного калия или натрия переходит в гидрастинин:



гидрастинин

Таким образом малоценный *наркотин* превращается в весьма ценный *гидрастинин*. О методах синтетического получения гидрастинина, как имеющих малый практический интерес, мы говорить не будем.

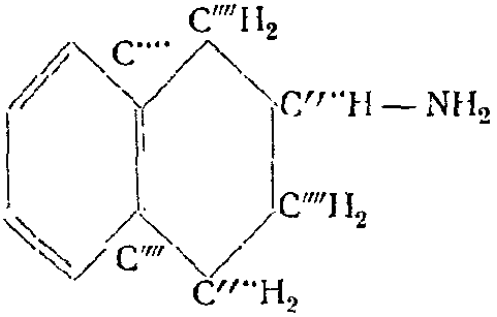
---

[1] Котарнину приписывают две таутомерные формы: альдегидную и алкогольную.

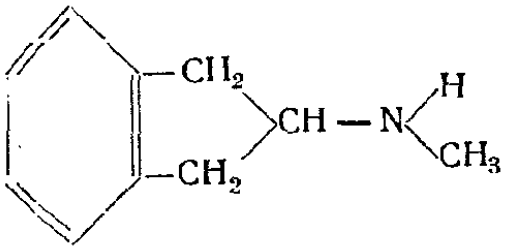
[2] 6,7-метилендиокси-8-метокси-2-метилизохинолинтетрагидрид-1, 2, 3, 4.

Синтетические вещества, заменяющие адреналин

Перейдем теперь к изучению некоторых *синтетических симпатомиметических средств*. В поисках веществ этого типа химики исходили из отмеченных уже нами положений, а именно, что искомое вещество должно быть ароматическим амином и притом аминная группа должна стоять в β-положении по отношению к бензольному кольцу. Таким синтетическим веществом является *тетрагидронафтиламин*

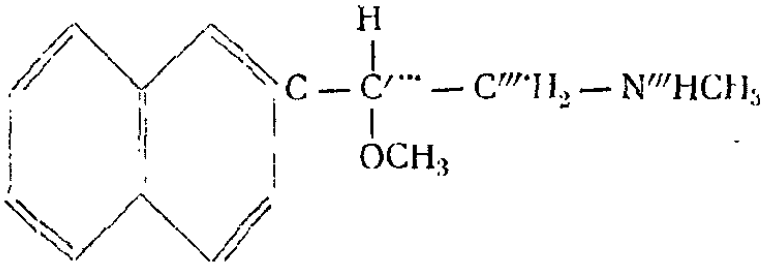


который обладает несомненными симпатомиметическими свойствами (сужение сосудов и пр.). Еще ярче эти свойства выступают в *метиламингидроиндене*, полученном Брауном (Braun)



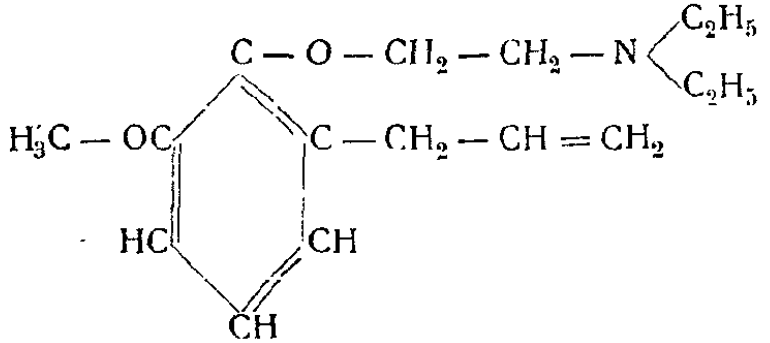
В этом соединении метиламинная группа, так сказать „дважды" стоит в β-положении к бензольному ядру.

Не менее интересно вещество, полученное мадридским химиком Мадинавейтиа (Madinaveitia), которое также представляет собою производное нафталина:

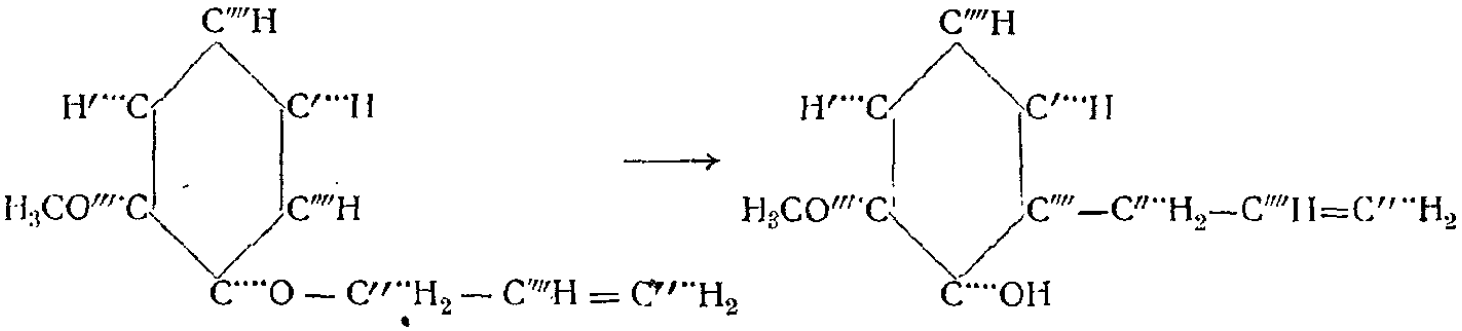


И здесь метиламинная группа стоит в β-положении к циклическому ядру.

В заключение остановимся на новом соединении, резко отличающемся от всех рассмотренных нами соединений данной группы тем, что этиленовая группа $CH_2 = CH_2$, при которой стоит аминная группа, не примыкает непосредственно к бензольному ядру, а связана с ним через кислород. Это соединение носит название *гравитола*

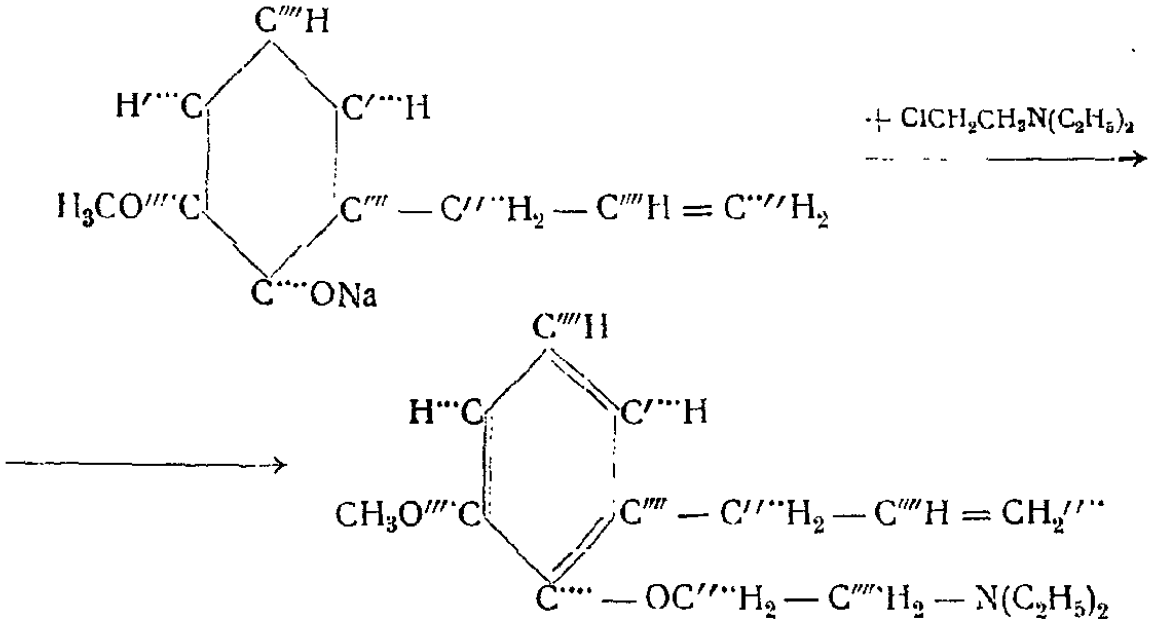


Метод получения *гравитола* довольно прост. Исходным продуктом служит гваякол. При действии бромистым аллилом на гваяколят натрия заменяют ион натрия на аллиловую группу. Получающееся при этом соединение при нагревании в бензоле претерпевает перегруппировку, при которой аллильная группа переходит в мета-положение к метоксилу (и в орто- — к гидроксилу):



Возможность такой перегруппировки вполне понятна, так как группа $-CH_2''''-C''''H=C''''H_2$, несущая положительный заряд, направляется от двузарядного иона O'' к четырехзарядному C''''.

Далее снова получают натриевое производное, а затем замещают ион натрия на группу $-CH_2-CH_2N(C_2H_5)_2$:



12. Слабительные средства

Сущность действия слабительных средств и их классификация

Слабительными средствами называются такие средства, которые способствуют более энергичному продвижению и более быстрому удалению содержимого кишечного канала. Эти средства вызывают механическое [1] или химическое раздражение кишечных стенок, в частности обслуживающих их нервов, ослабляют нормальную резорбцию из кишечника или повышают секрецию желез внутрь его, вследствие чего усиливается *перистальтика* [2]. Перистальтика прямой кишки сопровождается ослаблением

[1] Например при введении больших количеств воды (клизмы).

[2] Перистальтическим движением называется попеременное и последовательное сжатие определенного участка кишечника и расширение соседнего.

мускула, запирающего сфинктор (выходное отверстие), что и приводит к быстрому освобождению кишечника.

Все слабительные средства могут быть разделены на следующие три группы: 1) средства, действующие на весь кишечный канал, 2) на тонкие кишки, 3) на толстые кишки.

Средства, действующие на весь кишечный канал

К первой группе относятся прежде всего так называемые *слабительные соли*. Их главное назначение — задерживать поступающую в кишечник воду, ослаблять ее резорбцию и, так сказать, втягивать ее из соседних областей организма внутрь кишечника. Отсюда ясно, что слабительное действие оказывают те соли, которые мало способны к электролитической диссоциации и к резорбции. Поэтому обыкновенная поваренная соль не проявляет слабительного действия, так как диссоциирует на легко подвижные ионы $Na^{\cdot}$ и Cl', которые быстро уходят из кишечника в кровь, а повышение концентрации солей в крови влечет за собой, наоборот, оттягивание воды из кишечника. Но *глауберова соль* $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ или $Na_2SO_4 \cdot H_2O$ и так называемая *горькая соль* $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ употребляются в качестве слабительных средств, так как они менее способны к электролитической диссоциации и хуже резорбируются. В то время как 0,1*N* раствор поваренной соли диссоциирует на 90%, такой же раствор сернокислого натрия диссоциирует всего на 72%, сернокислого магния на 45%, а диссоциация такой органической соли, как лимоннокислый магний, и еще значительно меньше, слабительное же действие этих солей возрастает от поваренной соли к лимоннокислому магнию.

Слабительные соли не только плохо резорбируются, но, оставаясь в кишечнике, осмотически привлекают в него воду из соседних областей организма и рефлекторно влияют на усиление секреций соответствующих желез, что также содействует накоплению жидкости в кишечнике.

Подобным же образом действуют и разнообразные естественные слабительные минеральные воды, как например знаменитая *карлсбадская*, *гунияди-янос*, *аппента*, наша *баталинская* и др. Все они содержат или глауберову или горькую соль или обе эти соли вместе.

Не следует думать, что слабительными свойствами обладают только сернокислые соли. Они доступнее и дешевле других щелочных и щелочноземельные солей, а потому и чаще применяются, но слабительными свойствами обладают и другие соли двух- и даже трехосновных кислот как минеральных, так и органических. Таким образом например *фосфорнонатриевая соль* $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, *сегнетова соль* $KNaC_4H_4O_6$, *виннокаменная соль* $KHC_4H_4O_6$, вышеупомянутая *лимоннокислая магнезия* и даже просто *жженая магнезия* MgO (Magnesia usta) производят слабительное действие.

Совершенно аналогично действие таких плохо диффундирующих веществ, как *маннит*, или легко набухающих, как *агар-агар*. Особый интерес представляет *каломель* Hg_2Cl_2, действие которой прежде всего сводится к специфическому усилению секреции как слюны, так и некоторых других желез, ослаблению резорбции и быстрому опорожнению кишечника.

Каломель — прекрасное, безобидное слабительное, применяемое

даже в детской практике, особенно в тех случаях, когда сам кишечник является очагом заболевания, как например при брюшном тифе.

Средства, действующие на тонкие кишки

Перейдем теперь к слабительным средствам, действующим по преимуществу на тонкие кишки. Главнейшие из них *касторовое* или *кротоновое* масла. Эти масла не изменяются в желудке, а только в тонких кишках под влиянием щелочной среды, желчного и панкреатического сока частично распадаются на свободные жирные кислоты и глицерин, частично же превращаются в эмульсию, обволакивают слизистую оболочку тонких кишок и вызывают общее раздражение их стенок, вследствие чего усиливается перистальтика.

Касторовое масло состоит из глицерида, рицинолевой кислоты с примесью глицеридов пальмитиновой и стеариновой кислот. Оно добывается из семян клещевины (Ricinus communis). В этих семенах кроме того содержится еще мало изученное вещество, называемое *рицин*, обладающее большой токсичностью. Выделить его в чистом виде не удается. Его относят к типу белковых соединений, ферментов или энзим. При выжимании масла рицин остается в жмыхах и в масло не переходит.

Кротоновое масло добывается из семян Croton tiglium и действует подобно касторовому маслу, но более сильно. Кроме глицеридов кротоновой и метилкротоновой (тиглиновой) кислот в нем установлено также присутствие глицеридов многих других кислот как предельного (пальмитиновой, стеариновой), так и непредельного ряда (ряда олеиновой кислоты), но сильнейшее раздражающее действие не только на слизистую оболочку тонких кишок, но даже вообще на кожу оказывает именно свободная кротоновая кислота или ее соли. В семенах Croton tiglium также найдено белковое вещество *кротин*, близкое к рицину, но менее ядовитое.

В сущности еще и поныне весьма мало выяснено, какие именно составные части этих масел являются действующими. Однако надо полагать, что прежде всего действуют соли соответствующих кислот или же сами свободные кислоты: *рицинолевое мыло*, или *рицинолевая кислота* $C_{18}H_{34}O_3$ в случае касторового масла и *кротоновая кислота* $C_4H_6O_2$ и ее соли в случае кротонового масла.

Сапонины

Аналогично касторовому и кротоновому маслу действует ряд смол экстрактов и тинктур, получаемых из клубней и корней многих растений, как то: Convolvulus, Scammonia, Jalapa, Exodinium purga и т. д. Все эти средства содержат вещества, относящиеся к сапониновым глюкозидам. Различного рода сапонины вообще весьма распространены в природе и найдены более чем в 400 растениях приблизительно из 70 различных родов. Все они характеризуются прежде всего тем, что с водою дают мыльную пену. Они представляют собою белые или кремового цвета порошки, очень трудно подвергающиеся диализу; чаще всего они коллоидальны, хотя встречаются и кристаллические сапонины. Обычно они не растворимы в эфире, бензоле, хлороформе, холодном спирте, но легко растворяются в горячем спирте. С маслами и смолами дают эмульсии, а при гидролизе распадаются

на молекулы нескольких различных углеводов и молекулу вещества, носящего общее название *сапогенина*.

Сапонин *конвольвулин*, выделяемый из растения Ipomoea purga (из семейства Convolvulacee), при гидролизе дает углевод эпирамнозу и нерастворимую в воде рамноконвольвулиновую кислоту $C_{52}H_{92}O_{32} \cdot 7H_2O$, которая в свою очередь распадается на 4 молекулы глюкозы, 2 — рамнозы и 1 молекулу конвольвулиновой кислоты (2, 11 — дигидроксипальмитиновой) [1].

Конвольвулин представляет собою белый аморфный порошок без вкуса и запаха, плавящийся при 150°. Оптически активен, вращает влево. Легко растворяется в алкоголе, нерастворим в воде и эфире.

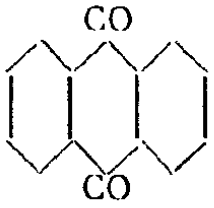
Ялапин, добываемый из корней растения Convolvulus Scammonia, при гидролизе образует глюкозу, рамнозу, радсозу [2] и *d*-ялапиновую кислоту [3], которая была получена Девисом (Davies) и Адамсом [4] (Adams) и оказалась 1,1-гидроксигексадекановой кислотой.

Ялапин по своим свойствам близок к конвольвулину. Это — аморфный белый порошок, плавящийся при 140°, оптически активен, вращает влево. Как и конвольвулин, он обладает слабительным свойством.

Из приведенных примеров мы видим, что в состав сапонинов входят различные высокомолекулярные кислоты, напоминающие рицинолевую кислоту касторового масла; это делает нам понятным характер их слабительного действия.

Слабительные, действующие на толстые кишки

С точки зрения синтетической химии гораздо больший интерес представляет третья группа слабительных средств, действующих на толстые кишки. Сюда относится ряд естественных глюкозидов, которые при гидролизе дают различные производные антрахинона

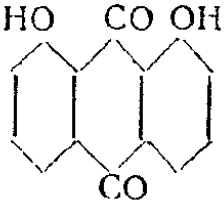


Следует указать, что все хиноны — сильные протоплазматические яды, действующие на красные кровяные шарики, на слизистые оболочки и на кожу. Бриссморе (Brissemoret) [5] хорошо изучил их действие. Ни обычный хинон, ни его гомологи — толухинон, тимохинон, а также нафтахинон — не употребляются в терапии вследствие их едкого действия, но если в молекулу хинона ввести еще хотя бы одну гидроксильную группу, то характер образующегося оксихинона резко меняется. Так называемый *юглон* 5-оксинафтохинон уже обладает значительно ослабленным действием на кожу. При переходе к окси-производным антрахинона мы встречаемся с веществами, уже весьма умеренно действующими даже и на слизистые оболочки кишечника. Например *истицин* 1,8-дио-

---

[1] Votoček и Prebog, Coll. Trav. Chim. Tchekoslovaques, I, 55 (1929).
[2] Votoček и Prebog, loc. cit., 602.
[3] Power a. Rogerson, J. Chem. Soc., **101**, 1 (1912).
[4] Davies и Adams, J. Am. Chem. Soc., **50**, 749 (1928).
[5] Brissemoret, C. R. Soc. Biol., **60**, 175 (1906).

ксиантрахинон — хорошее средство, действующее на толстые кишки

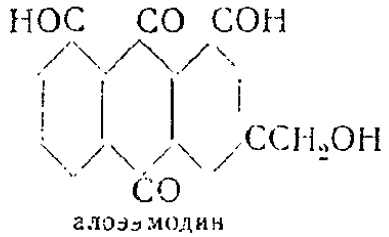


Во второй части этой книги приводится метод синтеза этого препарата, производство которого тесно связано с производством близкого ему соединения *сигнолина*, применяемого в дерматологии.

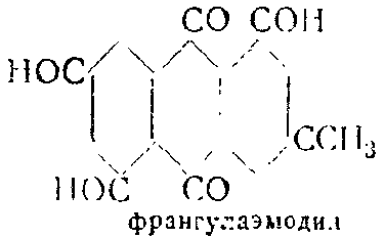
Многие из оксиантрахинонов встречаются в корнях растений как в свободном виде, так и в виде глюкозидов. Приведем состав некоторых из наиболее типичных глюкозидов этого рода. *Полигонин* состоит из 1 молекулы глюкозы и молекулы эмодина, представляющего собою 1, 6, 8-тригидроксиметилантрахинон. *Франгулин* состоит из 1 молекулы рамнозы и молекулы того же эмодина. *Реохридин* — из 1 молекулы глюкозы и метилового эфира эмодина. *Хризофенин* — из 1 молекулы глюкозы и 1,8-дигидрокси-8-метилантрахинона.

Различают несколько групп таких естественных слабительных средств, из которых наиболее применяются группы слабительных, выделяемых из растений: Senna (александрийский лист), Rhamnus (крушина), Cascara sagrada, Rheum (ревень) и Aloe (сабур).

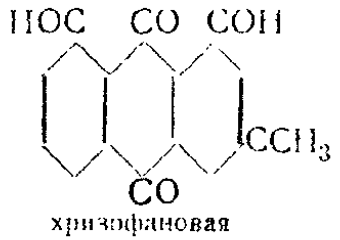
Приведем формулы строения наиболее известных антрахиноновых производных, выделяемых из этих растений:



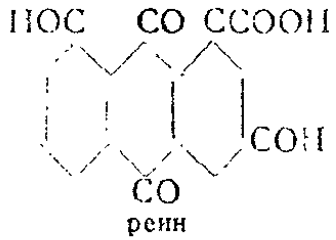
алоээмодин



франгулаэмодин

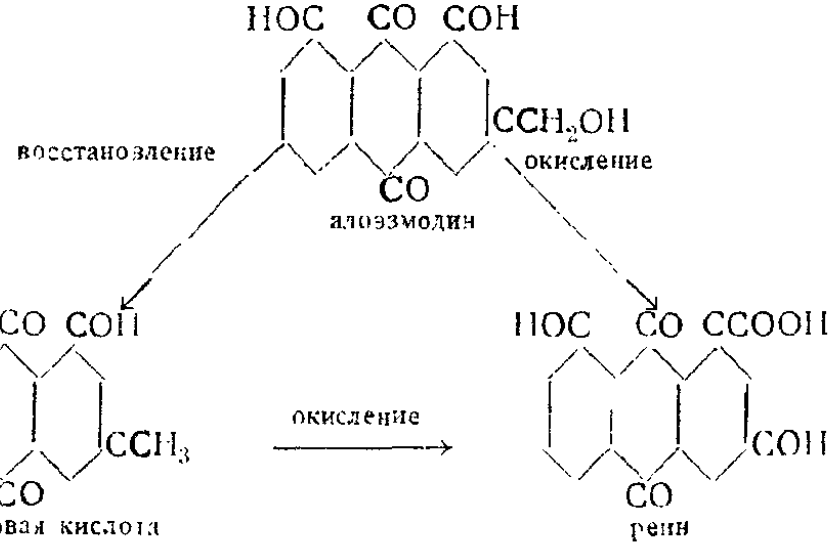


хризофановая кислота



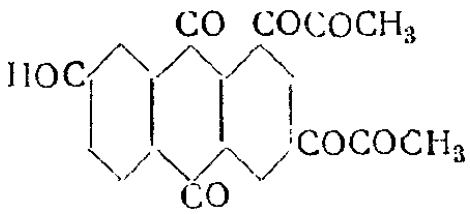
реин

Нетрудно подметить, что между отдельными представителями этих производных антрахинона существует определенная связь:



Мы уже указывали, что на фармацевтическом рынке имеются и некоторые синтетические антрахиноновые производные, обладающие слабительными свойствами, например *пургатин*, *пурген*, вышеназванный *истицин*.

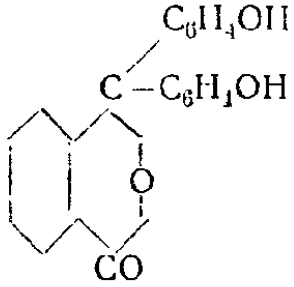
Пургатин — диацетат антропурпурина:



Желтый кристаллический порошок, не растворимый в воде, но растворяющийся в щелочах. Темп. пл. 175°.

Этот препарат обладает слабым действием и кроме того дает некоторые побочные явления, а потому имеет малое значение.

Гораздо интереснее *пурген* (фенолфталеин), слабительное действие которого было обнаружено совершенно случайно. Хотя это соединение и не относится к производным антрахинона, но здесь мы также имеем дикетонную группировку, в которой один из кислородов кетонной группы замещен двумя остатками фенола. Пурген получается конденсацией фталевого ангидрида с фенолом в присутствии хлористого цинка, четыреххлористого олова или серной кислоты:



Он представляет собою желтовато-белый порошок, плавится при 250—253° сублимируется в вакууме; очень трудно растворим в воде, легко в алкоголе; с щелочами дает красное окрашивание.

13. Антисептические средства

Основные понятия

Лекарственные вещества, изученные нами в предыдущих главах, служат для целей борьбы с определенными симптомами болезни. Действие их состоит в изменении в желаемую нам сторону функций определенных органов больного организма. В отличие от них *антисептические* средства оказывают влияние на самую причину, вызвавшую заболевание.

Возбудителями болезни могут быть как яды, так и микроорганизмы растительного (бактерии) или животного (protozoa) происхождения, а кроме того различного рода паразиты (глисты, клещи и т. п.) Как известно, чтобы пресечь действие яда, применяют различные *противоядия*, т. е. вещества, при помощи которых возможно химически превратить яд в безвредное соединение. Так, при отравлении фосфором в качестве противоядия применяют медный купорос, при отравлении мышьяком — жженую магнезию и т. п. С паразитами борются различными *антипаразитическими* и *глисто-*

гонными средствами. *Антисептическими* же мы называем средства, предназначающиеся для борьбы с микроорганизмами.

Среди этих средств мы различаем две группы: 1) средства, при помощи которых мы боремся с микроорганизмами, находящимися *на поверхности* тела высшего животного, как то: в поверхностных язвах, на слизистых оболочках открытых полостей и т. п., 2) средства, при помощи которых мы боремся с микроорганизмами, находящимися *внутри* организма и являющимися причиной так называемых инфекционных заболеваний. К первой группе относятся *общие антисептические* или просто *антисептические* средства, ко второй же — *хемотерапевтические*. Конечно объекты действия как антисептических, так и хемотерапевтических средств могут находиться и вне животного организма, во внешней среде (в воздухе, воде, в экскрементах, на белье и платье больного и т. д.)

Укажем, что средства, применяющиеся для борьбы с микроорганизмами внешней среды, обычно называют *дезинфекционными*. В общежитии часто неправильно называют дезинфекционными средства, применяемые например для истребления клопов, моли, вшей и т. п., которые в сущности следует называть *дезинсекционными*. Говоря об антисептических средствах, мы должны различать такие средства, которые только препятствуют размножению и следовательно дальнейшему распространению микроорганизмов, чаще всего бактерий (т. е. микроорганизмов растительного происхождения), от *бактерицидных* средств, убивающих данные микроорганизмы. Так например для обезвреживания разного рода сточных вод, богатых микроорганизмами, иногда применяют алюминиевые квасцы, сернокислый алюминий или соли железа. Ионы этих солей ($Al^{\cdots}$, $Fe^{\cdot\cdot}$, $Fe^{\cdots}$) только как бы арестовывают микроорганизмы, электростатически стягивая их вокруг себя, и не дают им размножаться, но не уничтожают их окончательно. Иное дело настоящие бактерицидные средства (белильная известь, сулема, хлор и др.): они полностью уничтожают микроорганизмы. Однако чаще всего эти оба понятия объединяют, и мы в последующем изложении будем называть антисептическими все средства, применяемые для борьбы с микроорганизмами, безразлично, уничтожают ли они последние окончательно или только препятствуют их дальнейшему развитию и распространению.

Наши представления о действии лекарственных средств вообще и антисептических в частности базируются на основном учении физической и коллоидной химии об явлениях, имеющих место в поверхностном слое. В поверхностном слое живой клетки происходит как восприятие, так и выделение различного рода веществ. Здесь-то и имеет место обмен веществ в живом организме. Эту функцию поверхностного слоя называют его полупроницаемостью (Permeabilität). Так называемая восприимчивость клетки к ядам (Giftempfindlichkeit) зависит от адсорбционной способности поверхностного слоя к данному яду, а о факторе интенсивности этой восприимчивости (Intensitätsfactor) судят по количественной доле яда, приходящейся на ткань, включающую данную клетку, из всего того количества яда, которое следует ввести в организм животного, чтобы вызвать определенный эффект.

Яд, поступающий на поверхность клетки, проходит внутрь и действует на протоплазму. По современным коллоидно-химическим представлениям мы считаем протоплазму смешанным коллоидом (Mischkolloid) в том же смысле, как мы говорим о смешанных кристаллах (Mischkrystalle). Этот смешанный коллоид построен из мицелл, состоящих из смеси белков, липоидов, холестерина, гормонов, ферментов, различных ионов и воды и имеющих определенную структуру. В основе физиологических и фармакологических изменений как отдельных мицелл, так и всей протоплазмы и клетки в целом, лежит воздействие на структуру мицелл всякого рода физических и химических факторов.

В клетке микроорганизма, например бактерии, мы имеем дело с протоплазмой, в которой происходят явления ассимиляции, роста, размножения, присущие живой клетке, и притом эти явления в разных микроорганизмах происходят при определенных концентрациях воды и солей. Всякое изменение в химическом составе протоплазмы неизбежно приводит к определенному повреждению клеток микроорганизма. Уже изменение концентрации солей в протоплазме может привести к плазмолизу, т. е. к тому, что вследствие осмотического вступления в клетку дополнительного количества воды из окружающей среды поверхностный слой растягивается, разрывается и содержимое клетки выходит наружу. Если полностью высушить бактерию, жизнь ее прекращается; при неполном высушивании жизнь бактерий делается латентной. Всякое постороннее вещество, вступающее в химическую или физико-химическую реакцию с какой-либо из составных частей протоплазмы, является ядом для микроорганизма. Так как главные составные части протоплазмы всякой живой клетки одинаковы, то все общие протоплазматические яды являются ядами и для микроорганизмов и, наоборот, яды, действующие на микроорганизмы, действуют и на всякую протоплазму. Разница здесь только количественная, а не качественная.

Различные клетки, характеризующиеся своеобразием поверхностного слоя, по-разному относятся к действию ядов, что зависит от степени полупроницаемости этого поверхностного слоя (мембраны). Наиболее хорошо защищены своей мембраной от внедрения внешних ядов бактерии и особенно их споры.

В чем состоят те химические процессы, которые происходят в протоплазме под действием ядов, в точности неизвестно; одно только ясно, что одни из ядов действуют на белки, входящие в состав протоплазмы, таковы кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов; другие действуют на липоиды протоплазмы, причем изменяются соотношения между ними и другими веществами, составляющими смешанный коллоид. Особенно сильно действуют яды, изменяющие протоплазму путем окисления. Наконец некоторые яды уничтожают гормоны или ферменты и пресекают возможность возникновения окислительно-восстановительных процессов в протоплазме.

Из вышеизложенного мы можем составить себе представление о том разнообразии антисептических веществ, которые могут применяться в борьбе с микроорганизмами как вне, так и внутри организма, причем антисептические вещества могут действовать

или всей молекулой в целом или же отдельными своими ионами. В последнем случае важно считаться со степенью диссоциации молекулы данного антисептика.

Приступая к детальному изучению антисептических средств, мы прежде всего остановимся на тех из них, которые относятся к области минеральной химии. Мы не станем касаться методов получения этих соединений, так как это является предметом общей химии минеральных веществ, но остановимся на их значении как антисептических и главным образом дезинфекционных средств.

Хлор и его производные

Хлор — наиболее сильное дезинфицирующее и антисептическое средство. При концентрации его в воздухе 3 : 1000 он уже убивает почти все бактерии и их споры. Но действие его на все органические вещества настолько интенсивно, что применение его с целью дезинфекции помещений и предметов обихода не всегда возможно, для обеззараживания же питьевой воды, воды бассейнов и пр. он часто применяется. Хлорная вода, содержащая 0,4% хлора, иногда рекомендуется для промывания наружных язв и слизистых оболочек.

Гораздо чаще употребляются так называемые *белильная известь* и *жавелевая вода*. Они получаются при действии хлора на $Ca(OH)_2$ или NaOH:

$$Ca''(OH)'_2 + 2Cl'Cl' \longrightarrow Ca''Cl'_2 + 2Cl'OH';$$

$$2Cl'OH' + Ca''(OH)'_2 \longrightarrow Ca''(O''Cl')'_2 + 2H_2O;$$

$$Na'OH' + Cl'Cl' \longrightarrow Na'Cl' + Cl'OH';$$

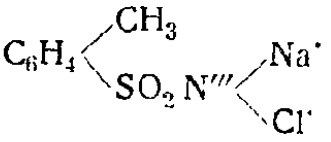
$$Cl'OH' + Na'OH' \longrightarrow Na'O''Cl' + H_2O.$$

Белильная известь служит обычно для обеззараживания отхожих мест, помойных и мусорных ям и т. п., жавелевая же вода $Na'O''Cl' + NaCl$ употребляется для промывания запущенных ран.

Химический процесс, происходящий при действии жавелевой воды, мы должны объяснить себе следующим образом: прежде всего происходит гидролиз с образованием молекулы NaOH и молекулы Cl'OH. Антисептическое действие следует приписать положительно заряженному иону хлора Cl' молекулы Cl'OH. К сожалению, одновременно с полезным действием этого иона имеет место разрушающее действие на ткани организма молекулы NaOH. Поэтому возник вопрос о нейтрализации этой щелочи. Во время последней мировой войны было предложено прибавлять к 0,5%-ной $Na'O''Cl'$ некоторое количество борной кислоты или буры. Эта смесь получила название *жидкости Дакина* по имени врача, с большим успехом впервые применявшего ее в полевых госпиталях на фронте. Позднее однако вспомнили про старые работы Шаттевея (Chattaway) и Орнтона (Ornton). Эти исследователи при действии хлорноватистой кислоты на амид толуолсульфокислоты получили соединения, в которых один или оба водорода амидной группы были замещены положительным ионом хлора Cl' — *хлорамины*:

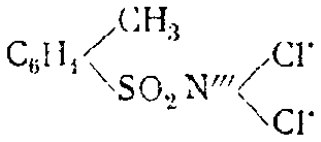
$$CH_3 - C_6H_4SO_2NH_2 + Cl'OH \longrightarrow CH_3C_6H_4SO_2N\begin{matrix}Cl'\\H'\end{matrix}$$

Если при получении хлорамина вместо $Cl^{\cdot}OH$ брать жавелеву воду, то второй ион водорода $H^{\cdot}$ амидной группы замещается ионом Na. Это соединение, представляющее собою натриевую соль хлортолуолсульфамида, получило название *хлорамина* Т



Крепким раствором поваренной соли этот хлорамин может быть выделен и получен в кристаллическом виде. Он кристаллизуется с 3 молекулами воды и очень легко растворяется в воде.

Несколько иначе получается *дихлорамин*



Смесь 1 ч. толуолсульфамида, 2 ч. уксусного натрия и 2 ч. хлороформа взбалтывают с 10 ч. воды и насыщают хлором. По окончании действия хлора дихлорамин собирается в хлороформе и по отгонке последнего получается в достаточно чистом виде.

Дихлорамин представляет собой кристаллическое тело, плавящееся при 83°, малорастворимое в воде, растворяющееся в маслах. Применяется в виде 5%-ного раствора в хлорированном эвкалиптовом или парафиновом масле.

Конечно вместо толуолсульфамида можно с тем же успехом брать бензолсульфамид. Получающееся при этом соединение носит название *хлорамина* Б.

Легко понять преимущества хлораминов перед жавелевой водой. При действии хлораминов тоже очевидно в первую очередь происходит гидролиз с выделением активной хлорноватистой кислоты, но вместо едкой щелочи в этом случае образуется толуол- или бензолсульфамид, которые не разрушают тканей.

Хлорноватокислый калий $KCl^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}O_3$ (бертолетова соль) также применяется в качестве антисептика, но он действует значительно слабее жавелевой воды. Молекула $H^{\cdot}O''Cl^{\cdot}$ представляет собою слабую кислоту, в которой ион $Cl^{\cdot}$ диссоциирует почти с такой же легкостью, как и ион $H^{\cdot}$. А как мы видели раньше, именно ион положительного хлора действует окисляющим образом. В молекуле же бертолетовой соли $KCl^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}O''_3$ ион $Cl^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}O''_3$ связан гораздо прочнее. В ней пятизарядный положительный ион хлора окружен тремя двухзарядными ионами кислорода, а потому и трудно диссоциирует. Свое окислительное действие бертолетова соль может проявлять только в присутствии ионов $H^{\cdot}$, в организме же, где преобладает слабощелочная реакция, она почти не меняется и более 90% ее выделяется в неизмененном виде с мочой. Даже в крепких растворах $KClO_3$ жизнь бактерий не прекращается. Обычно это соединение применяют для полоскания горла, но вряд ли с большим успехом. Попадая в желудок, бертолетова соль становится прямо вредной, так как в кислой среде желудка возможно проявление окислительного действия этой соли.

Бертолетова соль кристаллизуется в виде прозрачных блестящих пластинок. Она труднорастворима в спирте; растворяется в 17 ч. холодной и 2 ч. кипящей воды. Плавится без разложения при 334°, выше этой температуры выделяет кислород.

Другие неорганические антисептики

Из других галоидов широко применяется *иод* в виде тинктуры, т. е. 10%-ного раствора в спирте. Его действие довольно слабо, вследствие того что окислительный потенциал иода невелик.

Из соединений, действие которых также состоит в окислении, укажем на *перекись водорода*, *марганцевокислый калий* и соли тяжелых металлов, например ртути—*сулема* ($HgCl_2$), серебра—*ляпис* ($AgNO_3$) и пр.

Перекись водорода H_2O_2 раньше получалась исключительно действием серной кислоты на перекись бария в виде 3%-ного раствора. Теперь этот метод сохранился только на тех производствах, где есть возможность использовать сернокислый барий, образующийся в качестве побочного продукта. В настоящее время предпочитают получать так называемый perhydrol, т. е. 30%-ный раствор перекиси в воде. Исходными продуктами служат персульфат или перборат натрия, которые обрабатывают серной кислотой. Перекись водорода также слабый окислитель. Она применяется для полоскания рта и горла и для промывания гноящихся ран.

Перекись водорода — бесцветная жидкость со слабокислой реакцией, обладающая вяжущим, металлическим вкусом. В воде растворяется во всех отношениях. Растворима в эфире. Уд. в. при 20° равен 1,112—1,116.

Марганцевокислый калий (*перманганат*) $KMn^{\cdots\cdots}O_4$ это — мощный окислитель, поэтому для антисептических и дезинфекционных целей он применяется в весьма слабых растворах. Так, для промывания ран или слизистых оболочек берут 0,1%-ный раствор. Марганцевокислый калий получают электролитическим окислением марганцевистокислого калия, который образуется при прокаливании пиролюзита MnO_2 с едкой щелочью в присутствии кислорода воздуха.

Перманганат—темнопурпуровые кристаллы с металлическим блеском. Растворимы в 16 ч. воды при 20° и 3 ч. при кипении. Растворы окрашены в пурпурно-красный цвет.

Сулема $HgCl_2$ получается по одному из следующих методов: 1) действием свободного хлора на металлическую ртуть, 2) растворением ртути в царской водке, 3) растворением окиси ртути в соляной кислоте и 4) возгонкой сернокислой ртути с поваренной солью. Обычно в технике пользуются последним методом.

Сулема как дезинфекционное и антисептическое средство действует не всей своей молекулой, а лишь ионом $Hg^{\cdot\cdot}$. Это доказывается тем, что при прибавлении к раствору сулемы раствора поваренной соли (соединения, имеющего те же ионы Cl', как и сулема) дезинфекционная способность сулемы падает, что конечно объясняется соответственным падением диссоциации молекулы сулемы $Hg^{\cdot\cdot}Cl'_2$.

Сулема — бесцветное кристаллическое вещество. Она легко сублимируется и плавится при 265°. 100 ч. воды при 20° растворяют 7,39 ч. сулемы и 53,9 ч. при кипении. Растворима в спирте (33 ч. в 100 ч.), эфире (25 ч. в 100 ч.) и глицерине.

Ляпис, или азотнокислое серебро $AgNO_3$, получают кристаллизацией из очищенного от примесей раствора металлического серебра в азотной кислоте. Азотнокислое серебро применяется в 2—4%-ных растворах для дезинфекции на поверхностях слизистых оболочек. Введение внутрь бесполезно, так как оно реагирует с белками и хлористыми солями, образуя с ними прочные осадки. Антисептическое действие этого соединения основано на его способности окислять.

Ляпис кристаллизуется в бесцветных, безводных кристаллах. Плавится при 218° и застывает при охлаждении в лучистую кристаллическую массу. В воде легко растворим: 100 ч. при 20° растворяют 228 ч. ляписа. Растворяется в спирте в отношении 1 : 4.

За последние 2—3 десятилетия стали широко применять различные препараты коллоидного серебра, как то: *колларгол, протаргол, электрargол.*

Колларгол представляет собою зеленоватые или синевато-черные мелкие пластинки с металлическим отливом, образующие с водой непрозрачный коллоидный раствор. Этот препарат получается при обработке свежеосажденной окиси серебра восстановительной смесью, состоящей из натриевых солей лизальбиновой и протальбиновой кислот, которые получаются при щелочном гидролизе яичного белка. Содержит до 70% серебра.

Из прочих тяжелых металлов употребляются также соли меди, цинка и олова, но эти соли скорее играют роль вяжущих средств, а не антисептических. Однако раствору уксусного алюминия приписывают действие мягкого антисептика и его применяют для промывания ран, язв и т. п. (*буровская жидкость*).

С этой же целью применяют *борную кислоту* и *буру*. Они действуют слабой концентрацией своих водородных ионов. Употребляются для полоскания и промывания горла, желудка, матки и т. п.

В качестве грубых дезинфекционных средств применяют *минеральные кислоты* или обычную *негашеную известь*. Действие последней зависит как от ее способности обезвоживать все, с чем она соприкасается, так и от разъедающего действия образующегося при этом гидрата.

Органические антисептики

Перейдем к органическим антисептическим веществам. Без большой погрешности можно сказать, что все органические вещества в большей или меньшей степени обладают антисептическими свойствами, так как они или растворяют отдельные составные части протоплазмы или же сами в ней растворяются, вследствие чего нарушается равновесие в системе протоплазмы клеток, что неизбежно приводит к повреждению протоплазмы или к полному прекращению ее жизнедеятельности. Многими органическими веществами мы постоянно пользуемся в обыденной жизни с антисептическими и дезинфекционными целями; таковы например спирт, уксусная кислота, карболовая кислота и пр. Мы изучим лишь те из них, которые являются продуктами химико-фармацевтической промышленности.

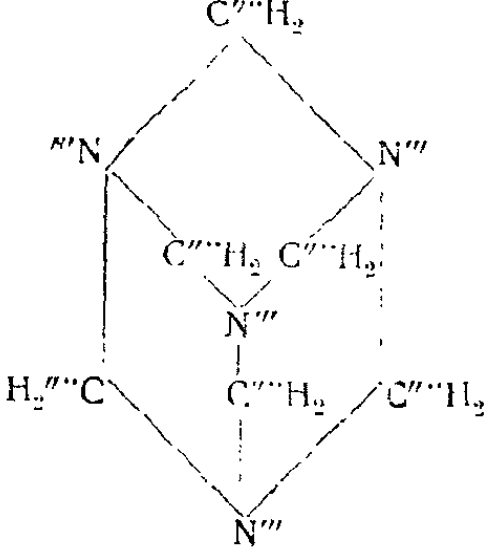
Формалин и уротропин

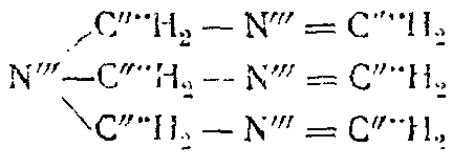
Одним из наиболее распространенных органических антисептиков является *формалин*, представляющий собою водный раствор формальдегида. Формальдегид получается при окислении метилового спирта кислородом воздуха. Реакцию ведут в особом аппарате, состоящем из испарителя и окислителя. Первый из них представляет собою медный цилиндрический сосуд, снабженный термометром, предохранительным клапаном и паровым змеевиком для испарения вводимого в аппарат метилового спирта. Температура, давление, а также поступление метилового спирта регулируются специальными приспособлениями. В образовавшиеся пары метилового спирта, также при помощи особого регулятора, вводят через медный змеевик с отверстиями равномерный ток воздуха, и смесь паров метилового спирта с воздухом поступает в окислитель. Окислитель состоит из ряда отдельных звеньев, представляющих собою чугунные трубки, в которые вставлены пробки из сетки красной меди. Каждое звено имеет крышку со слюдяным оконцем. При помощи наружного электрического обогрева медную пробку нагревают до темнокрасного каления, за которым можно следить через слюдяное оконце. Так как воздух вводится в количестве недостаточном для полного сгорания паров метилового спирта, то в результате получается смесь, состоящая из формалина, неокислившихся паров метилового спирта, воды и азота (из воздуха). Эта смесь через сборную трубу поступает в конденсатор. Полученный таким образом водный растор формалина содержит некоторое количество метилового спирта. Для получения чистого медицинского формалина технический продукт подвергают ректификации на колонне и получают раствор, содержащий 39—40% формалина. Чистый водный формалин, свободный от метилового спирта, можно также получить нагреванием параформа и пропусканием образующихся при этом паров формалина в воду.

Формалин представляет собою бесцветную жидкость со своеобразным резким запахом. Удельный вес при 20° 1,081—1,086, 40%-ный формалин легко полимеризуется, особенно в холодное зимнее время, образуя *параформ*, поэтому обычно употребляют 36,5%-ный формалин, содержащий 8—10% метилового спирта для предохранения от полимеризации. Параформ особенно часто применяется для дезинфекции помещений, для чего его нагревают в особом аппарате, называемом формолятором.

Формалин — сильно дезинфицирующее средство, действующее сильнее сулемы. Вследствие удушливого запаха и раздражающего слизистые оболочки вкуса формалин не употребляют для внутренних дезинфекций, но с этой целью служит ряд его производных, в которых он связан с различными индиферентными веществами, как то: крахмалом, декстрином и пр.

Особенно широко применяется соединение формалина с аммиаком, носящее название *уротропина*, впервые полученное в 1860 г. А. М. Бутлеровым и введенное в терапию 35 лет спустя Николайером. Его получают упариванием в вакууме смеси водного формалина с аммиаком и последующей перекристаллизацией из спирта получающегося при этом кристаллического продукта. Строение уротропина строго не установлено. Ему приписывают одну из следующих формул:





Уротропин —белый кристаллический порошок, без запаха, слегка горьковатого вкуса. Сублимируется в вакууме уже при обычной температуре; при 100° сублимация идет быстро и сопровождается частичным разложением. Очень хорошо растворим в воде (167 ч. в 100 ч. воды). При упаривании водного раствора также частично разлагается на аммиак и формальдегид.

Уротропин интересен еще тем, что образует двойные или комплексные соединения с рядом медикаментов. Так, с атофаном он дает великолепное противоподагрическое средство — *уротропин-атофан*, с салициловой кислотой — *салиформин*, с ангидрометилен-лимонной кислотой — *гельминтол* и пр.

Иодоформ и заменяющие его вещества

Исходным продуктом для получения *иодоформа* служит этиловый спирт или ацетон, аналогично тому как это имеет место в производстве хлороформа. Как мы видели выше, для получения хлороформа спирт или ацетон обрабатываются белильной известью, т. е. хлорноватистокислым кальцием, в производстве же иодоформа этой же цели служит иодноватистокислый калий или натрий. Вследствие нестойкости иодноватистых солей при обычной температуре они не берутся готовые, а получаются тут же в реакционном аппарате путем действия свободного электронейтрального иода на едкую щелочь:

$$J'J' + Na'O''H' \longrightarrow J'O''H' + Na'J';$$
$$J'O''H + Na'O''H \longrightarrow J'O''Na' + H_2O''.$$

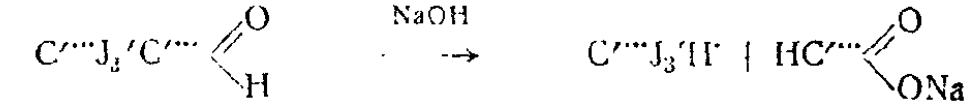
или действием хлорноватистого натрия на иодистый калий

$$Na'O''Cl' + Na'J' \longrightarrow Na'O''J' + Na'Cl'$$

или же наконец действием электрического тока на Na'J; этот последний метод мы ниже рассмотрим особо.

Самый процесс образования иодоформа аналогичен уже рассмотренному нами процессу образования хлороформа. Если исходить из этилового спирта, то прежде всего имеет место окисление группы — $C'''H_2OH$ в альдегидную — $C''''\begin{matrix}O\\ \diagdown\\ \diagup\\ H\end{matrix}$, далее положительный ион J' заменяет водороды в группе — $C'''H_3$, в результате чего образуется молекула $C''''J_3'C''''\begin{matrix}O\\ \diagdown\\ \diagup\\ H\end{matrix}$. Под действием едкой щелочи этот

альдегид распадается с образованием иодоформа и соли муравьиной кислоты:



Еще проще и понятнее идет процесс, когда исходным продуктом служит ацетон:

$$C'''H_3C''''OC'''H_3 + 3Na'O''J' \longrightarrow C'''H_3C''''OC''''J_3' + 3Na'O''H';$$

$$C'''H_3C''''OC''''J_3 + Na'O''H \longrightarrow C'''H_3C''''OONa' + C''''HJ_3'.$$

В последнем случае получается 97% теоретического выхода.

Так как в реакцию берется не готовый $Na'O''J'$, а свободный иод и едкая щелочь, то, как мы знаем, одновременно с $Na'O''J'$ образуется $Na'J'$, поэтому приходится принимать меры к окислению иона J' в ион J', для чего прибавляют раствор хлорноватистокислого натрия $Na'O''Cl'$, таким образом в конце концов весь иод используется для получения иодоформа.

Всего лучше для производства иодоформа употреблять растворы иодистых солей, например маточные растворы, остающиеся от перекристаллизации иодистых солей калия или натрия.

Еще проще и изящнее электролитический метод производства иодоформа. Исходным продуктом служит при этом смесь этилового спирта, иодистого калия или натрия, соды и воды. Процесс идет таким образом, что на аноде образуется смесь иодоформа и иодистоводородной кислоты и выделяется $C''''O_2$, а на катоде — едкая щелочь и водород. Таким образом главный процесс происходит на аноде и носит окислительный характер. Он сводится к потере углеродными ионами спиртовой молекулы присущих им электронов. Легко подсчитать, что молекула $C'''H_3C'''H_2O''H'$ теряет и передает аноду всего 10 электронов (ион C''' метиловой группы, превращаясь в ион C'''' молекулы иодоформа, теряет всего 6 электронов, а ион C''' группы $C'''H_2O''H'$ — 4 электрона, переходя в ион C'''' молекулы $C''''O_2$), т. е. граммолекула спирта теряет всего 10 F электричества.

Буквой F в честь Фарадея обозначается то количество электричества, которое теряет 1 граммэквивалент всякого иона или атома, превращаясь из однозарядного отрицательного иона в электронейтральный атом или из атома в положительный однозарядный ион.

Таким образом процесс, происходящий на аноде, можно выразить следующим равенством:

$$C'''H_3C'''H_2OH + 10J' + H_2O - 10F = C''''J_3'H + C''''O_2 + 7H'J'$$

одновременно на катоде имеет место восстановительный процесс, сопровождающийся поглощением такого же количества (т. е. 10 F) электричества

$$10K' + 10H_2O - 10F = 10K'O''H' + 5H_2.$$

Таким образом, чтобы из 1 моля этилового спирта получить 1 моль иодоформа (т. е. 394 *г*), надо с анода увести и одновременно ввести в катод 10 F электричества. Наоборот, если мы затратим 10 F электричества, то из 1 моля этилового спирта можем получить 1 моль иодоформа.

Чистый, перекристаллизованный из спирта, *иодоформ* представляет собою кристаллы желтого цвета, плавящиеся при 119°, обладающие характерным неприятным запахом. Продажный иодоформ менее чист: это — порошок, полученный просеиванием через сито промытого, но неперекристаллизованного иодоформа.

Иодоформ — хорошее дезинфекционное средство. Его применяют для засыпания ран при хирургических перевязках. Отчасти он обладает и аналгетическими, т. е. болеутоляющими свойствами. Главный *недостаток* иодоформа это — его весьма *неприятный запах*. Неоднократно пытались устранить этот недостаток и с этой целью прибавляли к иодоформу другие более или менее пахучие соединения, как ментол, или же химически связывали иодоформ с белком, с уротропином и др. Но все эти попытки оказались бесполезными, так как или получались слишком устойчивые химические комбинации, в которых пропадали дезинфекционные свойства иодоформа, или же, наоборот, получались настолько слабо связанные компоненты, что они быстро распадались, снова выделяя дурно пахнущий иодоформ.

Ввиду этого явилась мысль заменить иодоформ другими богатыми иодом соединениями, которые обладали бы такими же дезинфицирующими и антисептическими свойствами. Самым интересным из множества препаратов, предложенных вместо иодоформа, является *иодол* или тетраиодпиррол, полученный Чиамичианом и Зильбером (Ciamician, Silber) [1].

Иодол получается при действии свободного иода на щелочной раствор пиррола или при действии алкогольного раствора иода на пиррол в присутствии окиси ртути. Сам же пиррол есть один из продуктов костеобжигательной промышленности и получается при сухой перегонке костей. Впрочем еще 100 лет тому назад пиррол был найден Рунге (Runge) в каменноугольном дегте, но после систематического изучения Андерсоном (Andersen) так называемого костяного масла удалось получить его из последнего в чистом виде, и это масло постоянно служит главным источником получения пиррола и следовательно иодола:



пиррол иодол

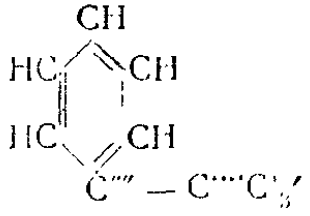
Иодол кристаллизуется из спирта в виде коричневато-желтых призм. Почти нерастворим в воде, хорошо растворим в маслах. В хлороформе растворяется в отношении 1 : 105. При нагревании до 100° не изменяется, при 150° разлагается с выделением паров иода.

Из других иодсодержащих препаратов следует упомянуть об *аристоле* (дииодтимоле) и *созоиодолах*, т. е. дииод-производных парафенолсульфокислого натрия. С ними мы познакомимся после того, как разберем методы получения тимола и фенолсульфокислот.

[1] Ciamician, B., **15**, 2582 (1882), герм. пат. 35130 и 38429, Fr. I, 222 и 223.

Бензойная кислота

Из кислот в качестве антисептиков чаще всего употребляется *бензойная кислота*, особенно как консервирующее средство при приготовлении консервов. У нас спрос на эту кислоту уже превышает 100 тыс. *кг* в год и с развитием консервной промышленности вероятно возрастет еще более. Ее обычно получают окислением толуола различными окислителями (марганцевокислым калием, хромовой смесью и др.) или же из продуктов охлорения толуола, путем омыления бензолтрихлорида:



Однако все продукты охлорения толуола (хлористый бензил, хлористый бензаль и бензотрихлорид) всегда неизбежно содержат примесь соединения, в котором хлор находится в ядре. Поэтому для получения чистой бензойной кислоты следует выбирать иные методы.

Оказалось, что она легко может быть получена окислением толуола перекисью марганца и серной кислотой[1]. При этом можно использовать так называемую „*грязь*" — остаток от производства перманганата калия, которая обычно содержит около 40% гидратированной перекиси марганца $Mn(OH)_4$; это последнее соединение особенно активно. Высушенную грязь постепенно вводят в реакционный котел, в который помещают все количество толуола и восьмикратное количество 50%-ной серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до 70° в течение 10 час. Выход до 60%.

В зависимости от условий концентрации серной кислоты, количества взятой грязи и от температуры, при которой ведется процесс, одновременно с *бензойной кислотой* получается и *бензальдегид*. Процесс можно регулировать таким образом, чтобы получать любые относительные количества бензальдегида и бензойной кислоты в зависимости от рыночного спроса на тот и другой продукт. Получающийся при этом *сернокислый марганец* также может быть использован.

При кристаллизации из спирта *бензойная кислота* выпадает в виде игол, плавящихся при 121,5°. Она легко сублимируется, образуя белые пластинки. Пары ее имеют своеобразный запах; они сильно раздражают слизистые оболочки и вызывают кашель.

14. Антисептические средства из группы фенола и его гомологов

Фенол

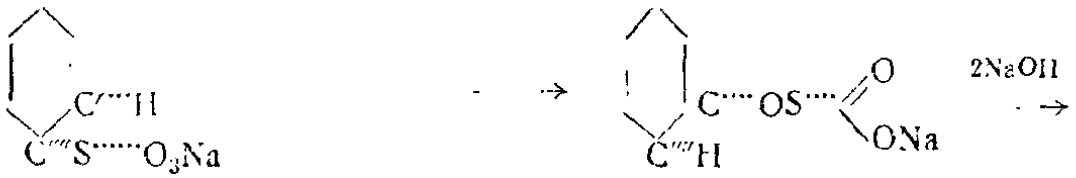
Перейдем теперь к *фенолу* и его гомологам, которые с давних пор являются наиболее употребительными антисептическими и дезинфекционными средствами, хотя имеют существенные недостатки, как например обладают едкими свойствами, вредно действующими на кожные покровы.

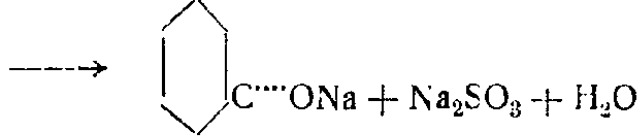
[1] Беркенгейм, Яворская и др., Ж. прикл. хим. (1935).

Прежде они добывались почти исключительно из так называемого *среднего* масла, получаемого при разгонке каменноугольного дегтя. Среднее масло составляет примерно 10—12% от сырого дегтя и перегоняется в пределах 200—250°. Обычно среднее масло содержит примеси как легкого, так и тяжелого масел, из которых первое представляет собою смесь наиболее легколетучих продуктов перегонки каменного угля, а второе — смесь высококипящих соединений, главным образом нафталина и других углеводородов. Главной составной частью среднего масла являются так называемые *кислые* масла, получающиеся после вымораживания нафталина и содержащие 20—30% фенола, причем около трети состоит из обычного *фенола* (бензофенола) и около двух третей из трех изомерных *крезолов*; наконец в нем имеется незначительное количество *ксиленола*. Вся фракция среднего масла, кипящая от 180 до 220°, содержащая смесь фенолов, называется *карболовым маслом*.

Простой *фенол* считается наиболее ценным продуктом карболового масла, и поэтому разработан ряд методов для его выделения из смеси с крезолами. Выделение можно до известной степени осуществить уже простым выщелачиванием карболового масла, если брать при этом недостаточное количество щелочи. Так как наиболее кислым характером обладает фенол, то он первый образует фенолят; далее если щелочи взято несколько больше и в ней частично растворились и крезолы, то при прибавлении новой порции карболового масла фенол вытесняет крезол из крезолята натрия. Гораздо проще выделение фенола из смеси крезолов и ксиленолов достигается ректификацией. Для очистки от неизбежно имеющихся в полученном таким образом феноле примесей его переводят в фенолят, от которого затем водяным паром отгоняют примеси, состоящие главным образом из углеводородов и пиридина, а затем снова выделяют свободный сырой фенол действием серной кислоты или еще лучше углекислого газа. Сырой фенол подвергают перегонке, после чего ему дают закристаллизоваться, и затем отфуговывают; маточник снова перегоняют и т. д. до полного разделения исходного продукта на кристаллический фенол и жидкую смесь крезолов, называющуюся *жидкой карболовой кислотой*.

В очень большом количестве фенол в настоящее время получается синтетически из бензола. Последний сульфируется при нагревании с купоросным маслом или же олеумом; в последнем случае сульфирование проходит даже и при обыкновенной температуре. К растворенной в воде просульфированной массе прибавляют поваренную соль; при этом сульфокислота переходит в натронную соль, которая выделяется в виде блестящих кристаллов. При сплавлении бензолсульфокислой соли с едким натром при температуре примерно в 320—330° получается фенолят натрия, из которого серной или даже угольной кислотой выделяют свободный фенол:





В последнее время ввиду все возрастающей потребности в серной кислоте для самых разнообразных процессов возникла проблема изменить метод производства фенола в том отношении, чтобы исходить не из бензолсульфокислоты, а из хлорбензола. Таким образом, с одной стороны, удалось бы не тратить на это производство серной кислоты, а с другой — найти применение хлору, имеющемуся в избытке. Опыт показал, что для получения фенола из хлорбензола требуется применять нагревание хлорбензола со щелочью при весьма высоком давлении (200 *am* и более). Надо полагать, что это новое производство будет налажено в ближайшем будущем.

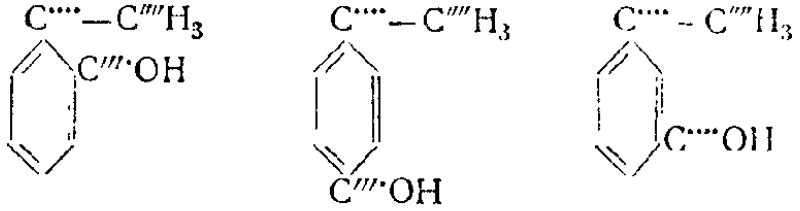
Молекула фенола хотя и слабо, но диссоциирует на ионы C_6H_5O' и $H^{\cdot}$, однако антисептическое действие его следует приписывать не ионам, а целой недиссоциированной молекуле. Это следует из того, что при введении в раствор фенола какой-нибудь соли, например поваренной, действие фенола усиливается, так как он постепенно высаливается из раствора и следовательно концентрация недиссоциированных молекул увеличивается. Недиссоциированные молекулы фенола C_6H_5OH растворяются в липоидах, входящих в состав протоплазмы, и этим объясняются бактерицидные свойства фенола. Но по причине растворимости фенола в липоидах он не только губителен для микроорганизмов, но при достаточно больших концентрациях вреден и для самого организма-хозяина, в котором бактерии или другие микроорганизмы были распространены. Уже доза в 0,1 *г* токсична при внутреннем употреблении, а доза в 3—10 *г* большей частью убивает организм даже крупного животного.

Фенол был введен в хирургическую практику Листером (J. Lister) в 1867 г., но теперь для этой цели он большой роли уже не играет, так как вообще идея антисептики заменилась идеей асептического проведения хирургических операций.

Фенол кристаллизуется в иглах, плавящихся при 41°. Он кипит при 182°; обладает характерным запахом. Растворим в 19,6 ч. воды и во многих растворителях. Дает ряд цветных реакций.

Крезолы и креолины

Мы указали, что одновременно с фенолом из средней фракции каменноугольного дегтя получаются и *крезолы*, и притом в виде смеси всех трех изомеров. В общей части мы видели, что из электронных представлений мы можем отдать себе отчет в вопросе, какой из трех изомеров должен быть более сильным антисептическим средством:



В то время как в орто- и пара-изомерах ион OH' стоит при ионе C'''', в метакрезоле он стоит при C''''; отсюда ясно, что мо-

лекула последнего более устойчива и менее диссоциирует. Выше мы уже видели, что фенол действует всей своей молекулой, а не каким-либо ионом; того же следует ожидать и в случае крезолов. Следовательно сильнее должен действовать метакрезол, что и подтверждается опытом. Однако ввиду большой сложности разделения изомерных крезолов обычно для дезинфекционных целей употребляется их общая смесь, или так называемый *трикрезол*.

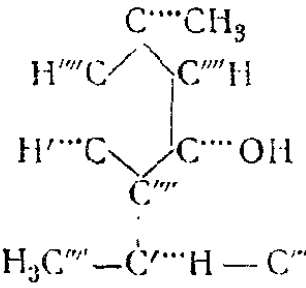
Трикрезол — представляет собой жидкость, кипящую в пределе 190—210° и обычно содержащую 35—40% ортокрезола, 25% паракрезола и 40—35% метакрезола. Физические константы чистых изомеров следующие:

	Орто-	Мета-	Пара-
Темп. пл. . . .	30°	10—12°	34—36°
Темп. кип. . .	190—191°	202—202,8°	201,8—202°
Уд. вес при 15°	1,051	1,039	1,039

Антисептическое действие крезолов сильнее, чем фенола, но они очень малорастворимы в воде, а это затрудняет их использование. Отсюда понятно, что крайне желательно увеличить растворимость крезолов. Это достигается, во-первых, введением в молекулу крезола сульфогруппы, что конечно ослабляет его действие, но повышает растворимость; во-вторых, растворением крезола не в чистой воде, а в воде, содержащей какое-либо мыло, а именно или обыкновенное мыло, т. е. щелочную соль высшей жирной кислоты, или канифольное мыло, т. е. смесь щелочных солей смоляных кислот канифоли, или, наконец, мыло, полученное из сульфокислот, например из просульфированных погонов сланцевой смолы, содержащих высшие гомологи тиофена. При этом получается эмульсия крезолов, которая действует так же, как настоящий раствор. Такие эмульсии известны под разными названиями, например *лизол*, *креолин*, *сальвеол*, *сапокарбол* и т. п. Потребность в таких эмульсиях, особенно в ветеринарной практике, чрезвычайно велика[1].

Тимол

Рассмотренные нами гомологи фенола относятся, так сказать, к грубым антисептическим и дезинфекционным средствам. Наряду с ними на рынке имеют не малый спрос и другие более редкие гомологи фенола, представляющие собою более слабые антисептики, годные для дезинфекции, например, полости рта. Они применяются поэтому в ряде косметических средств, например для зубных порошков и паст. Из них в первую очередь следует назвать *тимол* — 6-изопропилметакрезол



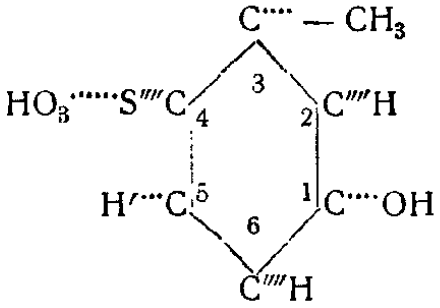
$$H_3C''' - C''' H - C''' H_3$$

Тимол встречается в природе в свободном виде и входит в состав различных эфирных масел; например в масле Thymus vulgaris он содержится в количестве 20—30%, а в айовановом масле

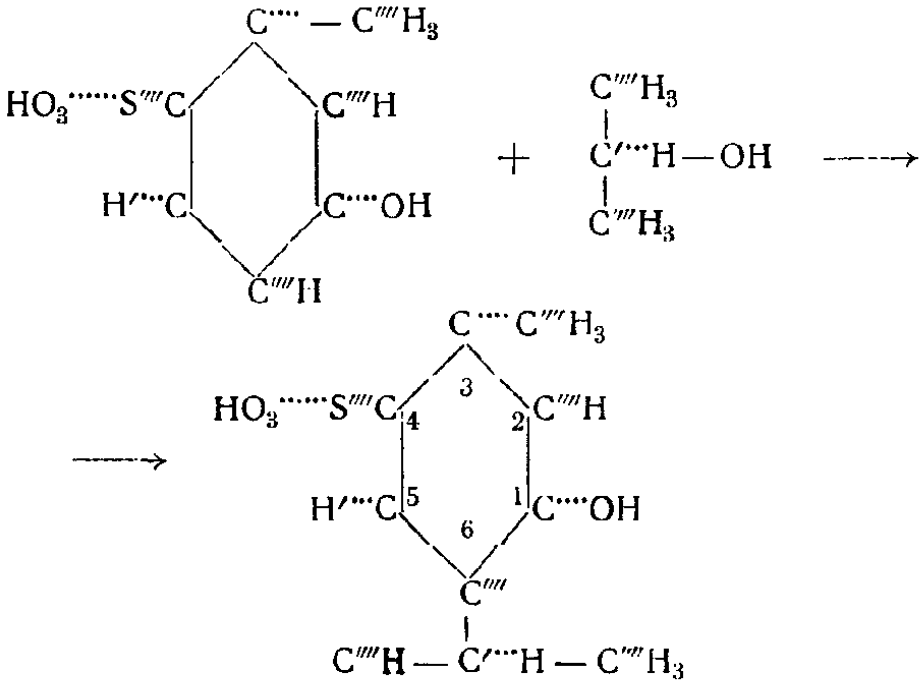
[1] Беркенгейм, Полунина и Чухина, Сборник „Горючие сланцы" (1935).

(Carum ajowan) в количестве 57% и т. д. Его извлекают из эфирных масел едкой щелочью. В настоящее время значительное количество тимола готовится синтетическим путем. Мы приведем лишь главнейшие методы получения тимола.

По методу Гюнтера (Günter) исходят из метакрезола, при сульфировании которого получается следующая сульфокислота [1]:



На полученное сульфосоединение действуют изопропиловым спиртом и моногидратом серной кислоты, причем ион $C'^{\cdots}$ изопропилового спирта $C''''H_3 — HC'^{\cdots}OH — C''''H_3$ соединяется с ионом C'''' на 6-м месте, так как ион C'''' на 2-м месте стоит между двумя ионами $C^{\cdots}$, которые затрудняют доступ к нему иона $C'^{\cdots}$ изопропиловой группы. В результате получается молекула сульфированного тимола:



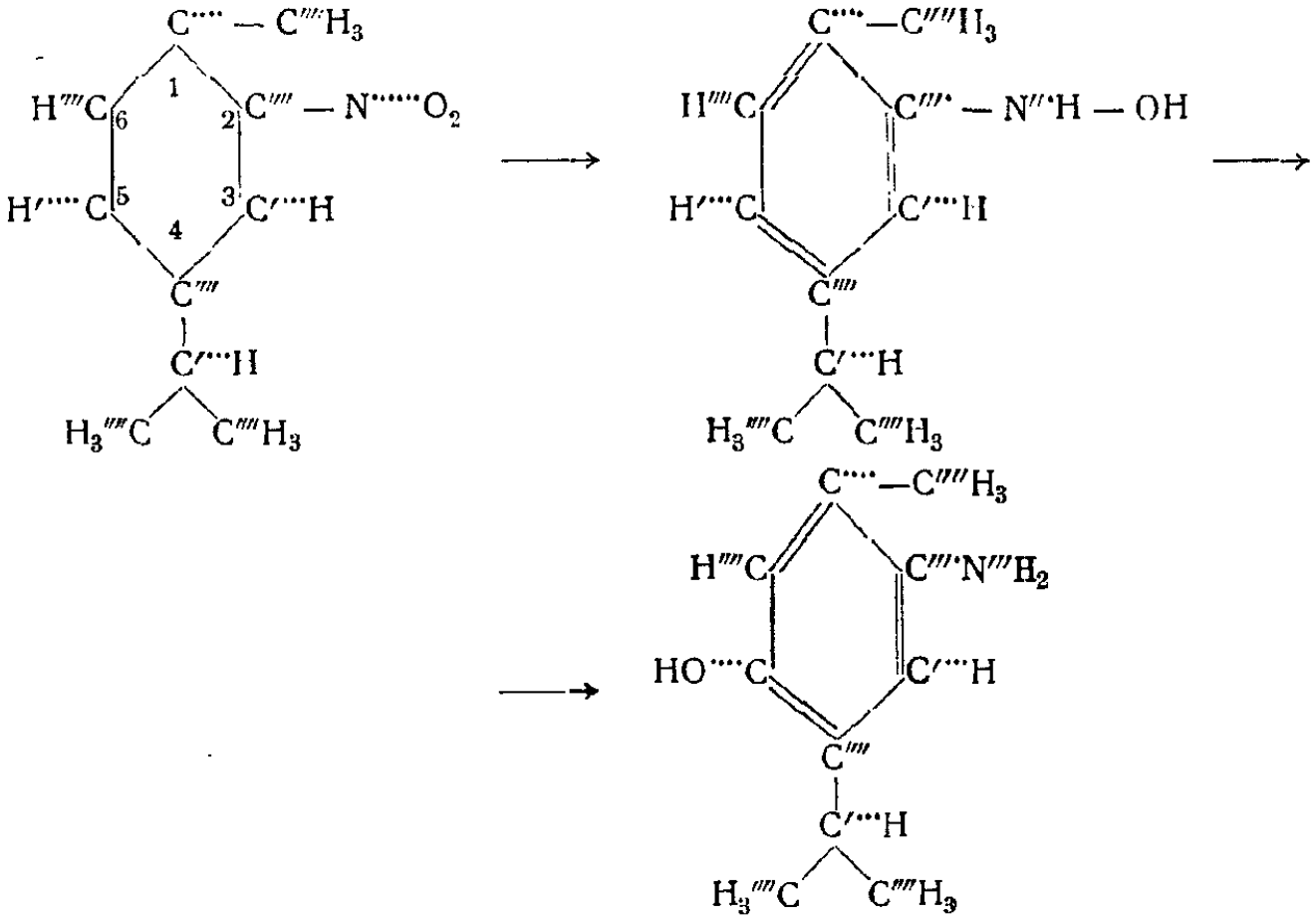
которая действием перегретого пара переводится в молекулу тимола.

По второму методу Коле (Cole) исходным продуктом является парацимол, который в свою очередь может быть получен действие. P_2O_5 на камфору, или же из скипидара при действии на последний хлором в присутствии 4% PCl_5: цимол может быть также получен из отбросов производства терпинеола или из так называемого сульфитного скипидара, образующегося в больших количествах при производстве сульфитной целлюлозы. Цимол нитруют, причем получается 2-нитроцимол [2]; последний в среде серной кислоты под-

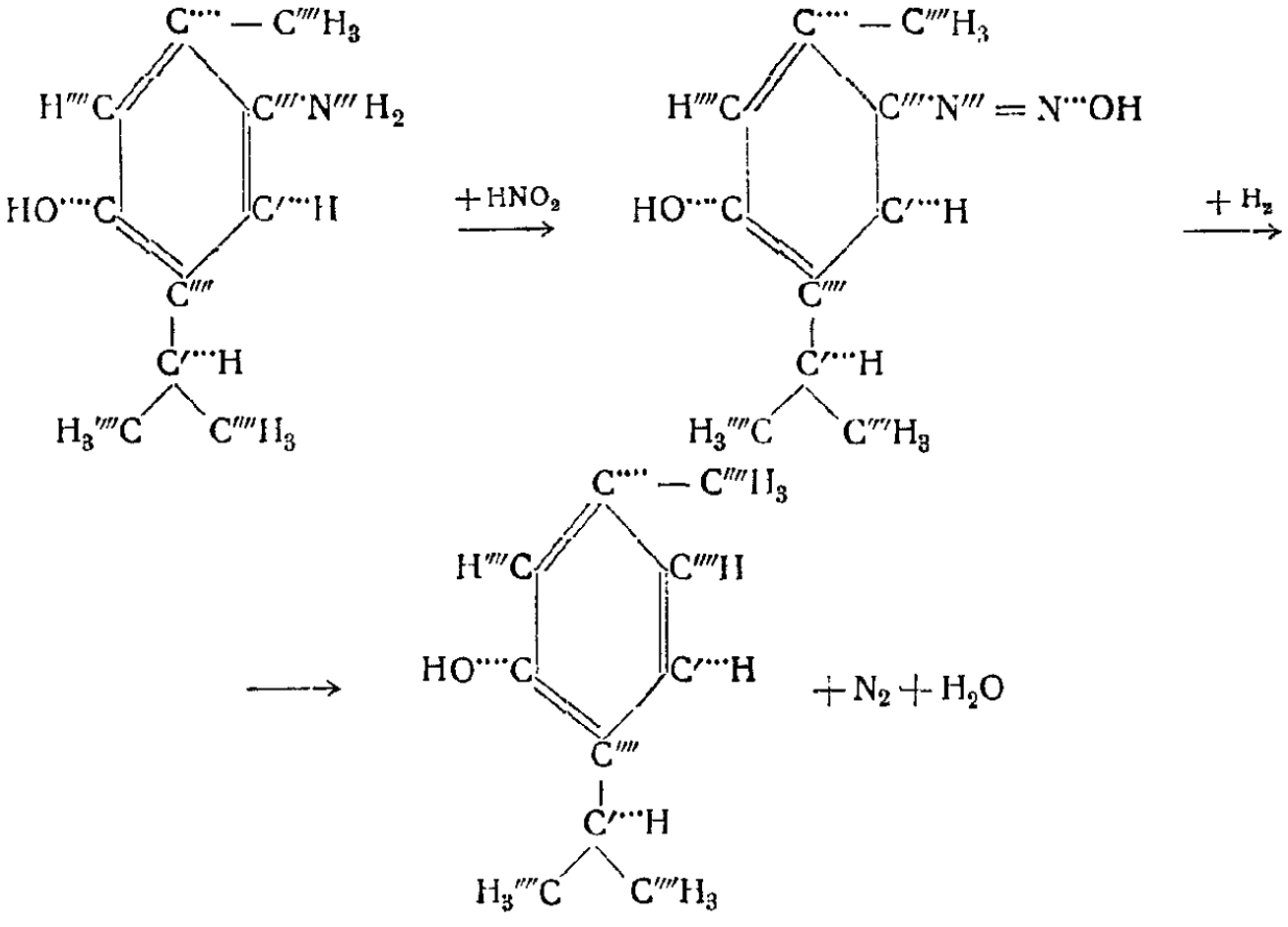
[1] Сульфогруппа становится к углероду C'''', так как в этом положении ион $S^{\cdots\cdots}$ испытывает наименьшее отталкивание со стороны соседних углеродных атомов.

[2] Или 6-нитроцимол, что с электронной точки зрения безразлично.

вергается электролитическому восстановлению, но не до амина, а только до гидроксиламинового производного, которое сейчас же перегруппировывается в 5-окси-2-аминоцимол:



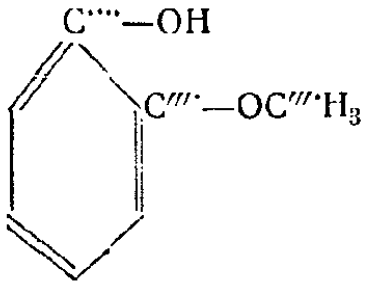
Полученный амин диазотируют и диазопродукт путем восстановления (например $SnCl_2$) превращают в тимол



Тимол кристаллизуется в табличках или ромбических призмах, плавящихся при 51,5°. Кипит при 232°. Малорастворим в воде, очень легко в спирте, эфире и хлороформе. Обладает характерным запахом.

Пирокатехин и гваякол

Из производных фенолов наибольшим спросом в терапии внутренних болезней с давних пор пользуется *гваякол,* представляющий собою метиловый эфир пирокатехина



Гваякол входит в состав так называемого *креозота,* т. е. смеси фенолов, извлекаемых из разных сортов древесного дегтя. В буковом дегте, производство которого особенно распространено в горах Шварцвальда в Германии, содержится до 90% гваякола, правда не чистого, а смешанного с его гомологами и другими фенолами. Его выделяют фракционированной перегонкой. В настоящее время значительные количества гваякола получаются синтетическим путем. Существует ряд методов получения гваякола. Мы приведем из них два: из *пирокатехина* и из *ортоанизидина.*

При наших условиях надо считать особенно подходящим первый из этих методов по той причине, что сам пирокатехин легко получается из ортодихлорбензола, входящего в состав полихлоридов, которые в свою очередь являются отбросами при получении хлорбензола. Производство последнего путем прямого хлорирования бензола достигло в СССР таких колоссальных размеров, что одних полихлоридов, т. е. отбросов, при этом получается не менее 1 000 *т* в год. Кроме того в последнее время появился громадный спрос на парадихлорбензол, представляющий собою прекрасное инсектицидное средство. При выделении парадихлорбензола фракционированной перегонкой и отчасти вымораживанием ожидается выход ортодихлорбензола в количестве не менее 400—500 *т*; с внедрением метода производства фенола из хлорбензола количество полихлоридов, а следовательно и ортодихлорбензола должно значительно увеличиться.

Переход от ортодихлорбензола к пирокатехину достигается прямым омылением вначале спиртовой щелочью при давлении 30—40 *ат* и температуре 200° в присутствии катализатора[1] (выход ортохлорфенола 60% теории), а затем водной щелочью при 195° и 16 *ат* давления (при этом образуется не менее 70% пирокатехина).

Для получения *гваякола* смесь пирокатехина с натриевой солью метилового эфира серной кислоты и с пятикратным по весу коли-

[1] Подробности получения ортохлорфенола см. стр. 204.

чеством ксилола нагревают при постепенном прибавлении двууглекислой соды, отгоняют полученный продукт вместе с ксилолом с водяным паром и обрабатывают отгон едкой щелочью, чтобы отделить гваякол от ксилола. Щелочный раствор подкисляют соляной кислотой и гваякол извлекают бензолом. После отгонки бензола гваякол перегоняют под уменьшенным давлением. Выход 80% от теории.

При замене метилсерной кислоты этилсерной кислотой таким же образом получают *гюэтол*, т. е. этиловый эфир пирокатехина.

При втором методе получения гваякола исходным продуктом служит ортоанизидин. Последний диазотируют и затем разлагают диазосоединение в присутствии медного купороса, причем сразу выделяется гваякол. Этот метод также несложен, а выход при нем достигает 70—75% теории. Но ортоанизидин, который готовят из ортохлорнитробензола, является постоянно дефицитным. Встречаются и затруднения в разделении ортохлорнитробензола от изомерного ему парахлорнитробензола, одновременно с ним получающегося. Вследствие этого следует предпочесть первый способ получения гваякола как, во-первых — основанный на отбросах другого производства и, во-вторых, как менее сложный.

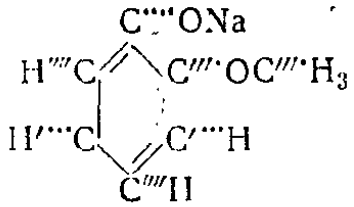
Конечно гваякол может быть получен и из ортонитрофенола, который в свою очередь получается в смеси с пара-изомером при нитровании фенола. В зависимости от рыночной цены фенола может быть речь и об этом методе, в особенности если на том же заводе имеется производство фенацетина. В последнем случае оба изомерные нитрофенола могут быть использованы. Путем метилирования ортонитрофенола и восстановления нитрогруппы получают ортоанизидин. Нечего говорить о том, что этот последний метод следует считать менее приемлемым, чем оба предыдущие.

Гваякол плавится при 28°, кипит при 205°. При 15° растворяется в воде в отношении 1 : 60; легкорастворим в органических растворителях.

Эугенол

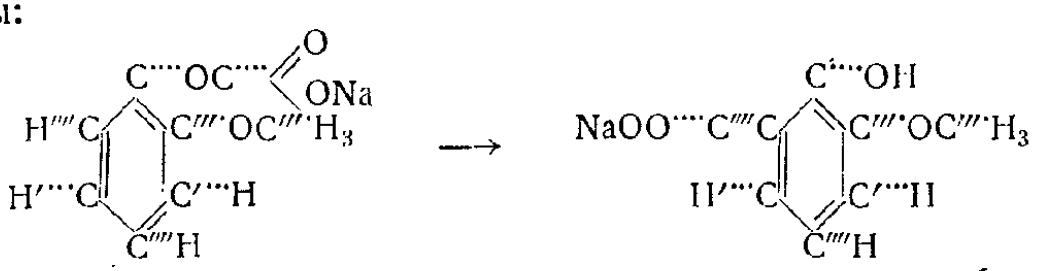
Еще один гомолог фенола, *эугенол*, находит применение как в зубоврачебной практике, так и в парфюмерно-косметической промышленности. Под действием щелочи он легко изомеризуется в изоэугенол, а этот последний в большом количестве требуется для производства ванилина. Эугенол входит в состав некоторых эфирных масел, главным образом гвоздичного, в котором он содержится в количестве 70—80%. Из этого масла его и добывают путем извлечения 5%-ной щелочью.

Нетрудно осуществить и синтез эугенола. Исходным продуктом для этого синтеза служит гваяколят натрия



При нагревании в автоклаве под давлением в 6—8 *ат* на гваяколят действуют углекислым газом, причем образуется натронная

соль угольного эфира гваякола, перегруппировывающаяся при дальнейшем нагревании в натронную соль гваяколкарбоновой кислоты:

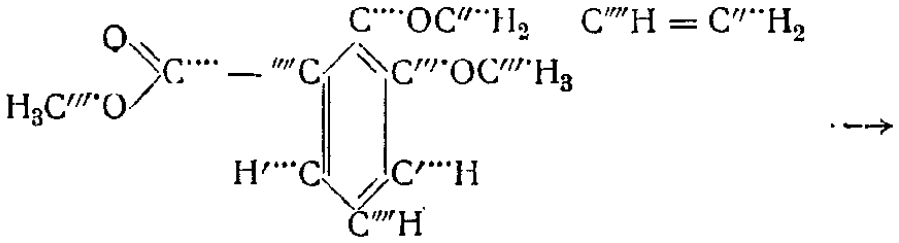


натронная соль угольного эфира гваякола

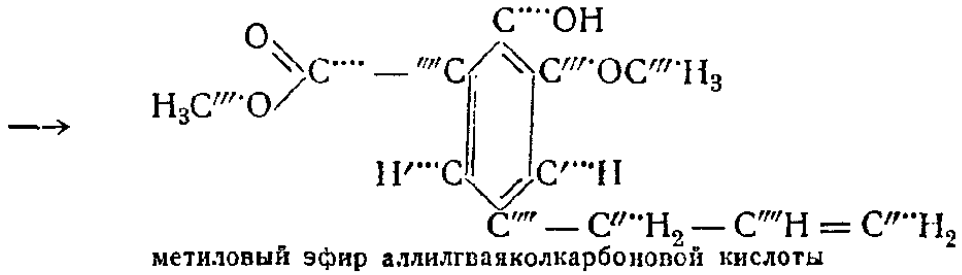
натронная соль гваяколкарбоновой кислоты

Эту соль переводят в метиловый эфир, на который затем действуют бромистым аллилом в присутствии поташа и небольшого количества иодистого калия в качестве катализатора.

Сначала образуется соответствующий аллиловый эфир, который при дальнейшей перегонке под уменьшенным давлением перегруппировывается в метиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты:

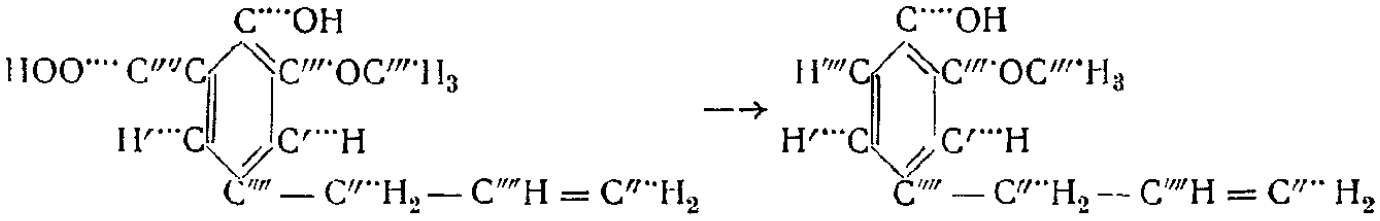


аллиловый эфир гваяколкарбонового эфира метилового спирта



метиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты

Полученный эфир омыляют раствором едкой щелочи в метиловом спирте. Образуется свободная аллилгваяколкарбоновая кислота, которая при нагревании отщепляет молекулу CO_2 и переходит в эугенол:



аллилгваяколкарбоновая кислота

эугенол

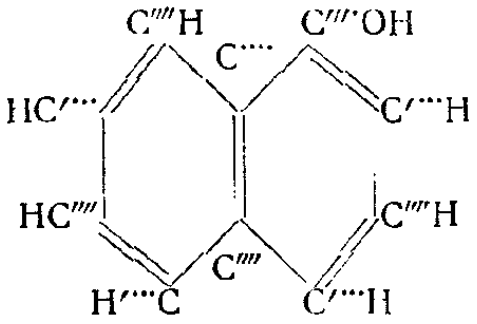
Однако эугенол, полученный по приведенному методу Клайзена и Кремерса (Claisen и Kremers)[1] не вполне чист и, по выражению парфюмеров, „пахнет аптекой". О методе его очистки будет сказано дальше, во второй части.

Эугенол представляет собой жидкость с запахом гвоздики, кипящую при 250°. Он почти нерастворим в воде, растворим в спирте, эфире и маслах.

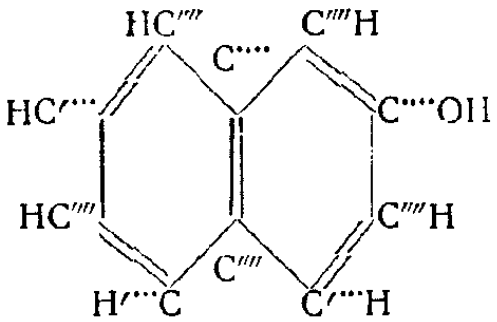
Нафтолы Из двух изомерных *нафтолов* β-изомер применяют в дерматологической практике, а также в качестве антисептика при желудочных заболеваниях, а α-нафтол

[1] Ann. **418**, 113, (1919).

вовсе не употребляется. Причиной этого Френкель[1] считает большую токсичность α-изомера по сравнению с β и находит удивительным (merkwürdig), что два вещества, столь близкие по своему строению, выказывают такое большое различие как в свойствах, так и в действии на организм. С точки зрения электронной теории этот факт быть может следует объяснить тем, что в *α-нафтоле* гидроксил стоит при углероде с большим числом отрицательных зарядов

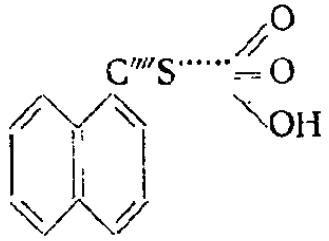


вследствие чего α-нафтол должен диссоциировать в организме с выделением иона OH. При этом остаток от молекулы нафтола может действовать как окислитель на ткани организма. В *β-нафтоле* связь гидроксила с углеродом более прочна:

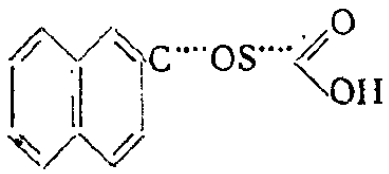


и подобно фенолу нафтол не диссоциирует, а действует целиком всей своей молекулой. Таким образом ясно, что действие обоих нафтолов и должно быть неодинаково, понятны также все различия в свойствах обоих нафтолов, как-то:

1. α-нафтол при нагревании с аммиаком с трудом переходит в α-нафтиламин, в то время как с β-нафтолом эта реакция идет совсем легко.
2. β-нафтол этерифицируется значительно легче, чем α-нафтол.
3. α-сульфокислота



в воде легче диссоциирует и легче растворяется, чем β-сульфокислота



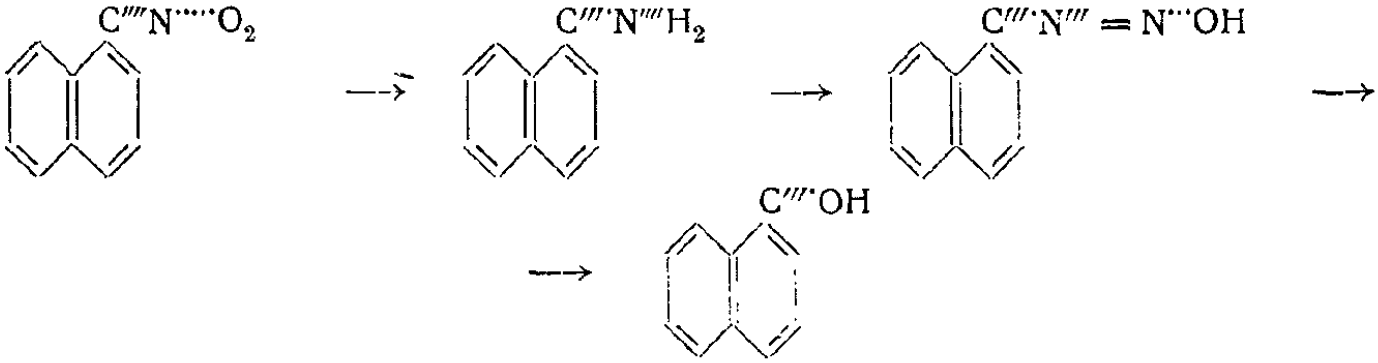
[1] S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 550.

Последний факт объясняется тем, что в первом случае ион H· испытывает более сильное отталкивание со стороны иона $S^{\cdots\cdots}$, чем во втором, где имеется лишь четырехзарядный ион серы $S^{\cdots\cdot}$.

4. При нагревании с соляной кислотой α-моносульфокислота легко подвергается гидролизу и обратно дает нафталин и серную кислоту, тогда как β-моносульфокислота при этом не распадается.

К получению нафтолов можно итти тем же путем, каким пользуются для получения фенола, а именно — через сульфосоединение. При нагревании нафталина с купоросным маслом не свыше 80° образуется α-моносульфонафталин, при повышении же температуры до 160° получается β-сульфокислота. При повышении температуры ион $S^{\cdots\cdots}$ сульфогруппы α-моносульфонафталина окисляет соседний ион $C'^{\cdots\cdot}$ и сам переходит в $S^{\cdots\cdot}$[1], образуя сернистокислый эфир, который при последующем омылении едкой щелочью дает β-нафтол.

К получению α-нафтола идут и иным путем: нитруют нафталин, нитронафталин восстанавливают в α-нафтиламин, а последний через диазо-соединение переводят в α-нафтол



Технический метод получения *β-нафтола* состоит из стадии сульфирования нафталина и дальнейшего омыления полученной сульфокислоты (или, вернее, сернистокислого эфира) до β-нафтола. Сульфирование ведется в чугунных котлах вместимостью до 2000 *л*, обогреваемых паром, или же непосредственно огнем. Интересно отметить, что, так как всегда можно ожидать наличия α-моносульфокислоты, то вместо продолжительного нагревания, при котором все количество α-кислоты перешло бы в β-кислоту, в технике принято после нескольких часов обогрева до 160° пропускать в реакционную смесь пар; тогда вся α-кислота, как уже указывалось выше, распадается на нафталин и серную кислоту, а β-кислота при этом не изменяется. Нафталин уносится струей пара и остается только β-кислота и избыток серной кислоты.

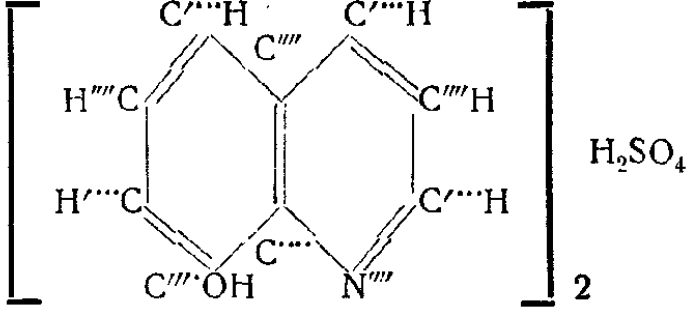
Реакционную массу обрабатывают дальше аналогично тому, как было описано при получении фенола.

β-Нафтол представляет собой ромбические призмы со слабым запахом и жгучим вкусом, плавящиеся при 123°. Кипит при 290°. Легко сублимируется и перегоняется с водяным паром. В холодной воде почти нерастворим, в горячей растворяется в отношении 1 : 75.

Хинозол

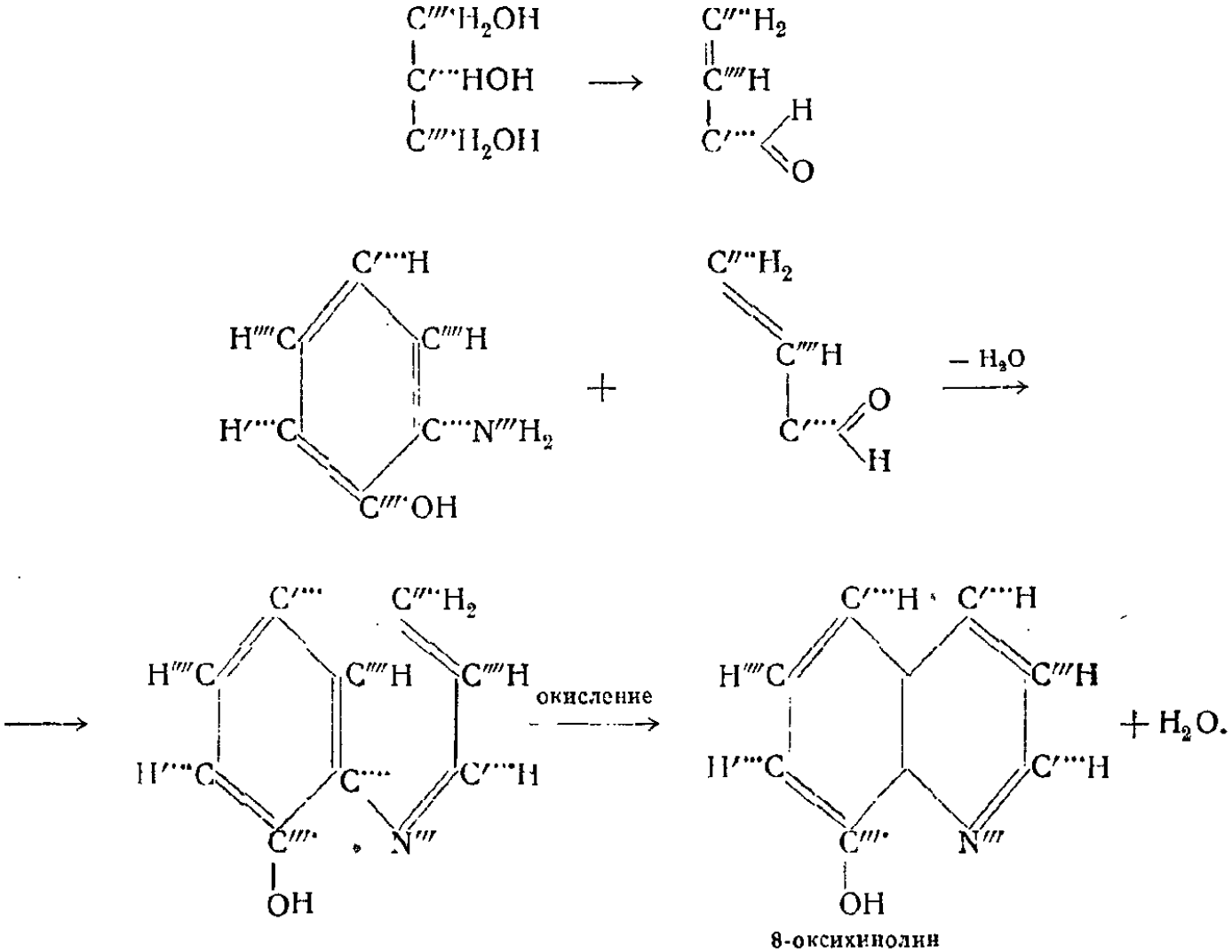
Нам следует рассмотреть еще один препарат, близкий к фенолам, а именно *хинозол*, представляющий собою сернокислую соль 8-оксихинолина:

[1] Беркенгейм и Ченцова, Ж. общ. хим., 2 (1933).



Это вполне безобидное антисептическое и дезинфекционное средство, которое однако и в очень малых концентрациях хорошо предохраняет от порчи всякого рода сыворотки. Его предлагают, между прочим, и как противозачаточное средство. Кроме того, как мы увидим далее, хинозол является промежуточной стадией к синтезу некоторых весьма важных хемотерапевтических препаратов (иатрен).

При синтезе *хинозола* исходным продуктом служит ортонитрофенол. Последний восстанавливают до ортоаминофенола, лучше всего действием сернистого натрия при 125—130°. От аминофенола переходят к 8-оксихинолину по методу Скраупа, одновременно действуя на аминофенол глицерином, серной кислотой и в качестве окислителя мышьяковой кислотой или, еще лучше, ортонитрофенолом. Прежде всего при действии H_2SO_4 на глицерин образуется акролеин, который далее конденсируется с ортоаминофенолом, и наконец при действии окислителя происходит замыкание кольца:



Полученную смесь нейтрализуют[1] и отгоняют 8-оксихинолин с водяным паром. Выход до 80% теории.

Хинозол, т. е. сернокислая соль 8-оксихинолина, легко получается при действии серной кислоты на спиртовой раствор 8-оксихинолина. При этом следует следить за тем, чтобы хинозол выкристаллизовывался тут же без всякого упаривания.

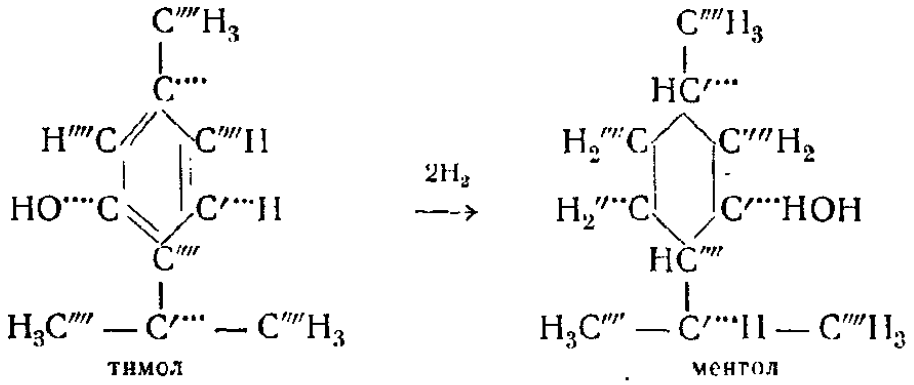
Хинозол представляет собою желтые кристаллы, плавящиеся при 177°, легкорастворим в воде, мало в алкоголе и нерастворим в эфире.

Алициклические спирты

Приведенными соединениями далеко не исчерпывается ряд антисептических средств фенольного характера; мы ограничимся однако только ими и познакомимся еще лишь с несколькими представителями алициклических спиртов, которые встречаются в природе в эфирных маслах или получаются полусинтетически из углеводородов терпенового ряда, выделяемых из эфирных масел. По своему характеру и строению эти спирты несколько близки к фенолам.

При современном состоянии химии эфирных масел многие из этих спиртов, а также углеводородов терпенового ряда были великолепно и всесторонне изучены и получены синтетически, но добываются они конечно прежде всего из естественных эфирных масел. Мы остановимся на *ментоле, терпинеоле и терпингидрате.*

Ментол представляет собою гексагидротимол. Для синтетического получения ментола достаточно гидрогенизировать тимол, с синтезом которого мы уже познакомились выше:



Гидрогенизацию тимола обычно проводят действием газообразного водорода в присутствии катализаторов, порошкообразных металлических платины, никеля и кобальта. Всего лучше вести этот процесс при 130—160° и при давлении в несколько атмосфер. При этом получается смесь твердого рацемического ментола с темп. пл. 49° с жидким изоментолом. Если изоментол сначала окислить в кетон изоментон, а последний восстановить, то образуется тот же кристаллический ментол с темп. пл. 49°. Таким образом весь исходный тимол может быть использован.

Однако для фармацевтических целей предпочитают применять *естественный ментол*, который представляет собою главную составную часть мятного масла, добываемого из растения Mentha

[1] При этом важно следить, чтобы реакционная жидкость была строго нейтральна, так как в противном случае со щелочью может образоваться „хинозолят", а с кислотой — соль амина, что влечет за собой уменьшение выхода.

piperita. Лучшие сорта этого масла — японские. Они содержат 65—90% ментола. Из таких сортов ментол выкристаллизовывается даже при обыкновенной температуре. В европейских, и в частности в русских, а также американских сортах процент ментола сильно колеблется в зависимости от климатических условий той местности, где выращивалась Mentha piperita, росла ли она в диком состоянии или культивировалась. По утвержденному стандарту для русского мятного масла в нем должно быть не менее 75% ментола, 4% его эфиров и не более 20% ментона.

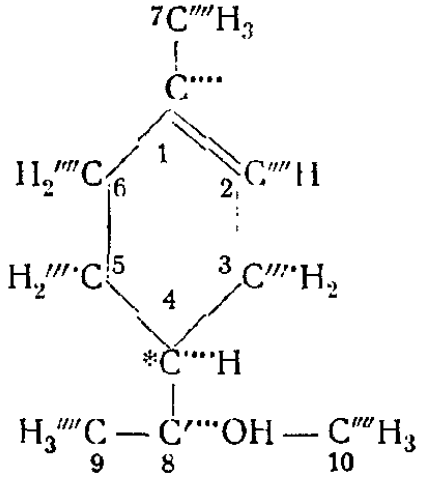
Лучшим способом выделения чистого ментола следует считать метод, основанный на предварительном омылении ментиловых эфиров мятного масла. Последующее выделение и очистка ментола производятся путем перевода его в борнокислый эфир. Ментон и остальные составные части мятного масла отгоняются затем с водяным паром, а омылением борнокислого эфира получают свободный ментол. Ментон при восстановлении металлическим натрием тоже дает ментол, но, правда, жидкий.

Первый жидкий ментол был выделен А. М. Беркенгеймом при полусинтезе его из скипидара, точнее, из терпингидрата [1].

Естественный *ментол* плавится при 42,5° и вращает плоскость поляризации влево, но имеется ряд изомеров ментола как жидких, так и кристаллических, оптически активных и недеятельных.

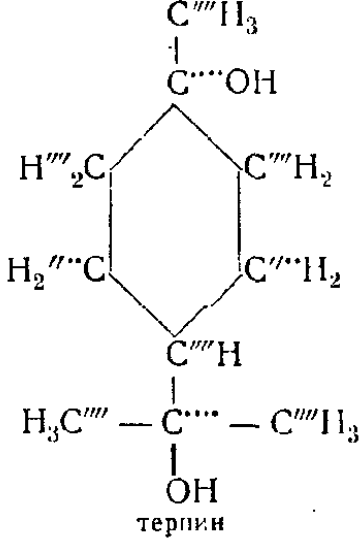
Все виды ментола употребляются как безобидные антисептики в зубной практике.

Терпинеолы представляют собою продукты присоединения молекулы воды к терпенам $C_{10}H_{16}$. Так как терпеновых углеводородов имеется множество, то конечно и изомерных терпинеолов, встречающихся в естественных эфирных маслах, известно немало. Так, например в цейлонском кардамоновом масле (Oleum cardamoni) или в майорановом масле (Oleum majoranae) содержится оптически деятельный терпинеол: 1-метил-4-иозопропилциклогексен (8)-ол:

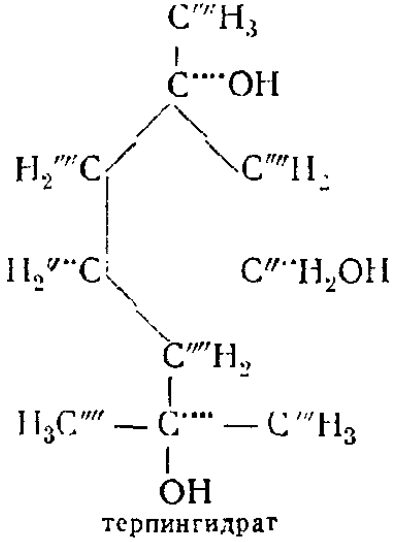


Однако большая часть терпинеолов получается полусинтетически из различных углеводородов терпенового ряда путем гидратации последних. Так, при гидратации обыкновенного скипидара, содержащего терпеновые углеводороды, пинен и дипентен, образуется полный гидрат терпенов, как бы терпеновый гликоль, называющийся *терпином*, который кристаллизуется с 1 молекулой кристаллизационной воды, образуя *терпингидрат*:

[1] Berkenheim, B. (1892).



терпин

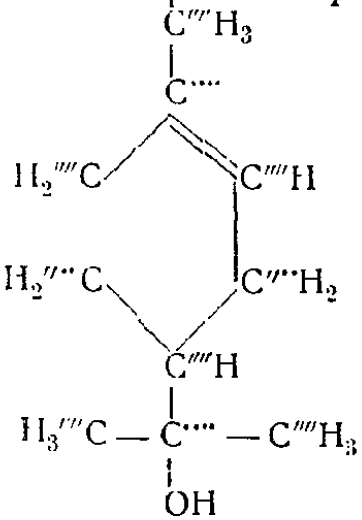


терпингидрат

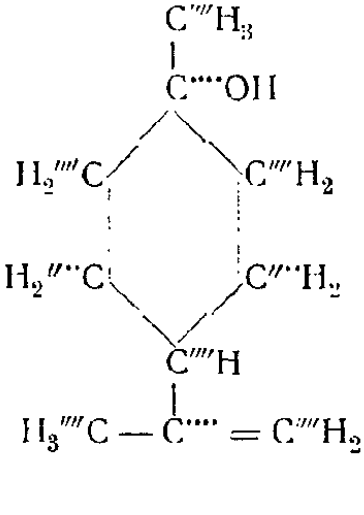
Терпингидрат получается из скипидара при стоянии с разведенными кислотами. По Кнолю (Knoll) смесь из 420 *кг* скипидара, 200 *кг* еловых опилок, 200 *кг* серной кислоты и 550 *л* воды оставляют стоять в освинцованном чане в течение 10—14 дней при 30°, далее сливают кислоту и избыток неизменившегося масла: остаток вместе с опилками вываривают водой под давлением и из водной вытяжки при охлаждении выкристаллизовывают терпингидрат. Еще лучше взбалтывать в течение 90 час. 1 в. ч. скипидара с 2 ч. 23%-ной серной кислоты в атмосфере индиферентного газа (азота или CO_2). По Ашану (Aschan) уже после 10 час. перемешивания при 0° с 45%-ной серной кислотой получается выход в 53% теории [1].

Терпингидрат образует ромбические кристаллы, плавящиеся при 116—117°, причем происходит выделение воды и образуется белая кристаллическая масса, плавящаяся при 102—103° и перегоняющаяся без разложения при 258° (безводный терпин). Он растворяется в 250 ч. холодной и 32 ч. горячей воды, в 10 ч. спирта и 100 ч. эфира.

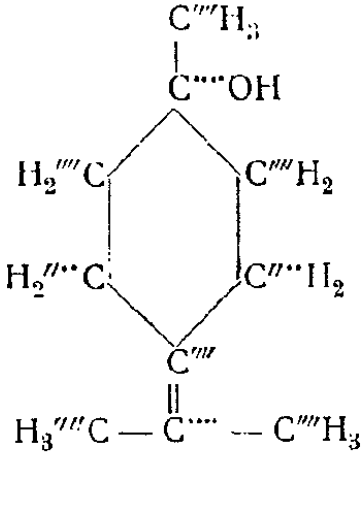
Из *терпингидрата* при кипячении с 50%-ной H_2SO_4 получается смесь *терпинеолов* с регенерированными и частично изомеризовавшимися терпенами (терпиненом, терпиноленом). При нагревании терпингидрата с 20%-ной фосфорной кислотой или с ледяной уксусной кислотой образуется главным образом смесь следующих изомерных *терпинеолов*:



α-терпинеол
темп. пл. 35°
темп. кип. 220°



β-терпинеол
темп. пл. 32°
темп. кип. 210°



γ-терпинеол
темп. кип. 217°

[1] Aschan, J. pr. Chem., **20**, 390 (1919).

Галоидо-производные фенолов

Как мы уже знаем из общей части, всякий раз, когда в молекулу лекарственного вещества вводится ион какого-либо галоида, сила его действия увеличивается. Особенно наглядно мы можем это видеть на антисептических веществах и прежде всего на фенолах.

При введении иона хлора в молекулу фенола, как это имеет место в обыкновенном орто- и парахлорфеноле, мы получаем весьма сильно действующие антисептические вещества. Еще не установлены концентрации и вообще условия для использования их ни в терапии, ни в ветеринарии.

Несколько лучше изучены монохлорпроизводные крезолов. Смесь из парахлорметакрезола и парахлорксиленола, растворенных или, точнее, диспергированных в растворе мыла, носит название *сарготана.* Это очень сильное антисептическое вещество, раз в 10 превышающее по силе своего действия обыкновенный крезол. Уже в 0,25—1% концентрации оно годно для дезинфекции рук, инструментов и пр.

К получению *ортохлорфенола* можно итти двумя путями: 1) хлорированием фенола и 2) путем замены одного из хлоров в ортодихлорбензоле гидроксильной группой, что происходит под действием спиртовой щелочи при нагревании под давлением в 30—40 *ат.*

Интересно отметить, что хлорирование фенола можно вести в бензольном растворе, так как при этом хлор становится исключительно к фенолу, а не к бензолу. Электронно такое направление реакции хлорирования объясняется тем, что гидроксильная группа фенола усиливает положительное поле углерода C''', при котором она стоит, что в свою очередь, влечет за собою усиление отрицательного поля ионов C'''', стоящих в орто- и пара-положении, и следовательно более энергичное притяжение к ним ионов хлора, чем в бензоле.

При этом методе в бензольный раствор фенола вводят такое количество просушенного путем пропускания через серную кислоту хлора, которое соответствует монохлориду. О количестве вошедшего в реакцию хлора судят по увеличению веса поглотительного сосуда с водой, куда проводят выделяющийся при реакции хлороводород. Температуру поддерживают на уровне 3—5°, причем повышение температуры ведет к ухудшению выхода. Обработанную содой реакционную смесь отделяют от выделившегося NaCl, бензол отгоняют и остаток подвергают фракционированной перегонке; при этом получается не менее 50% теоретического количества ортохлорфенола, кипящего при 170—180°; вышекипящие фракции представляют собой смесь орто- и парахлорфенолов.

Как указывалось, еще проще получается ортохлорфенол из ортодихлорбензола. В медный (или стальной с медным вкладышем) автоклав помещают 1 в. ч. ортодихлорбензола, $1^1/_4$ в. ч. мелко измельченного едкого натра, 3 в. ч. 96°-ного этилового спирта и $^1/_3$ в. ч. воды; в качестве катализатора прибавляют еще небольшое количество медного купороса (2% от веса дихлорида). Автоклав со смесью нагревают в течение 20—25 час. при 198—200°; давление в автоклаве достигает 30—35 *ат,* а к концу реакции

возрастает до 40 *ат*. Непрореагировавший дихлорид и получающийся в качестве побочного продукта хлорфенетол отгоняют из реакционной массы острым паром. Остаток обрабатывают 50%-ной серной кислотой, причем выделяется чистый ортохлорфенол. Выход равен 60% теории, считая на ортодихлорбензол, вошедший в реакцию.

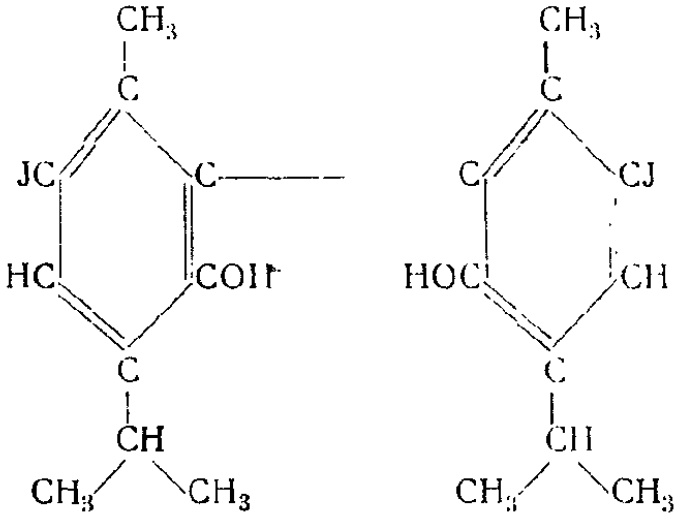
Ортохлорфенол существует в трех полиморфных модификациях, плавящихся при 0, —4 и +7°. Кипит при 176°.

Особенный интерес как антисептические средства представляют собою галоидопроизводные нафтола. Они изучены подробно Эрлихом и Беххольдом (Bechhold)[1], которые показали, что особенно сильными антисептическими свойствами характеризуются бромпроизводные нафтола, в частности трибромнафтол, называемый *провидоформом*. Этот препарат получается при действии бромной воды на β-нафтол.

Провидоформ — сероватый порошок, нерастворимый в воде. Темп. пл. 155°. Содержит 63% брома.

Следует отметить, что бромпроизводные нафтола обладают как бы специфичностью по отношению к отдельным видам микроорганизмов; например указанный выше трибромнафтол специфичен по отношению к бациллам дифтерита и стафилококкам, а дибромнафтол — к бациллам Coli.

Иодопроизводные некоторых фенолов могут заменять для дезинфекционных целей иодоформ. Мы разумеем иодид тимола, вернее дииодид дитимола, известный под названием *аристола*[2]:



Аристол получается прямым действием иода на тимол и представляет собой аморфный порошок светложелтого цвета, растворимый в воде, легкорастворяющийся в эфире и хлороформе. Содержит 46% иода, разлагается от действия света, выделяя иод.

Сульфо-производные фенолов

Познакомимся теперь с другим не менее важным типом производных фенолов, а именно с их сульфо-производными. В отличие от галоидо-производных, которые характеризуются усилением антисептического действия, — сульфо-производные фенолов характеризуются значительно ослабленными дезинфекционными и антисеп-

[1] P. Erlich u. Bechhold H. S., **47**, 182 (1906).
[2] Bougault, J. pr. Chem., **17**, 22, (1918).

тическими свойствами по сравнению с соответствующими фенолами. Мы уже знаем, что с введением сульфогруппы в молекулу фенола увеличивается растворимость полученного производного в воде и уменьшается его растворимость в липоидах.

Из обыкновенного фенола C_6H_5OH при сульфировании получается фенолсульфокислота, называемая *асептолом*, имеющая некоторое значение как антисептик.

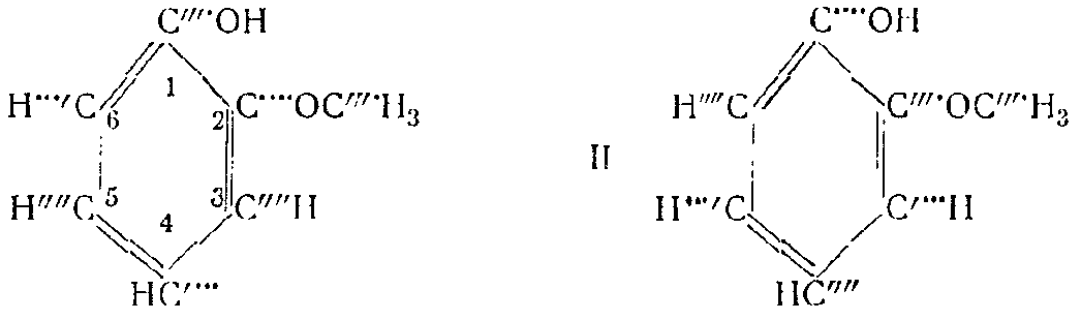
Асептол представляет собой смесь орто- и парасульфокислот. Применяется в 2 — 5%-ном водном растворе.

Значительно интереснее так называемый *тиокол*, или калийная соль сульфо-производного гваякола $H_3CO — C_6H_3 — (OH)(SO_3K)$. Этот препарат заменяет чистый гваякол при лечении туберкулеза легких и других заболеваний органов дыхания.

Тиокол представляет собой белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, обладающий слабым запахом гваякола; растворим в 5 ч. холодной воды и в 350 ч. абсолютного спирта. Он состоит из смеси изомеров, а потому его температура плавления различна и колеблется в пределе 205—220° в зависимости от данного образца.

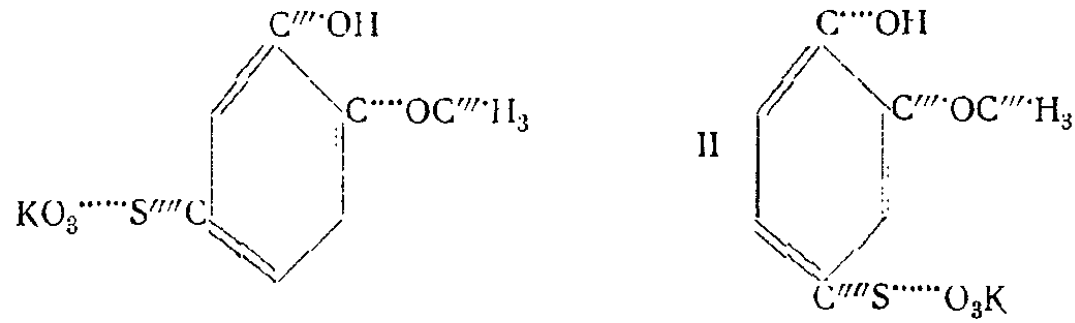
Тиокол получается прямым сульфированием гваякола. Имеется большая литература в связи с вопросом, какое положение (мета или пара) занимает сульфогруппа в тиоколе. Этот вопрос хорошо решается на основании выводов электронной теории.

Электронная формула гваякола показывает, что возможны два электроизомера:



надо полагать, что оба существуют и что электроизомер (I) более устойчив, чем (II), так как в последнем между ионом C''' ядра и таким же ионом C''' метоксильной группы более сильное отталкивание, чем между ионом C''' ядра и гидроксилом в первом изомере.

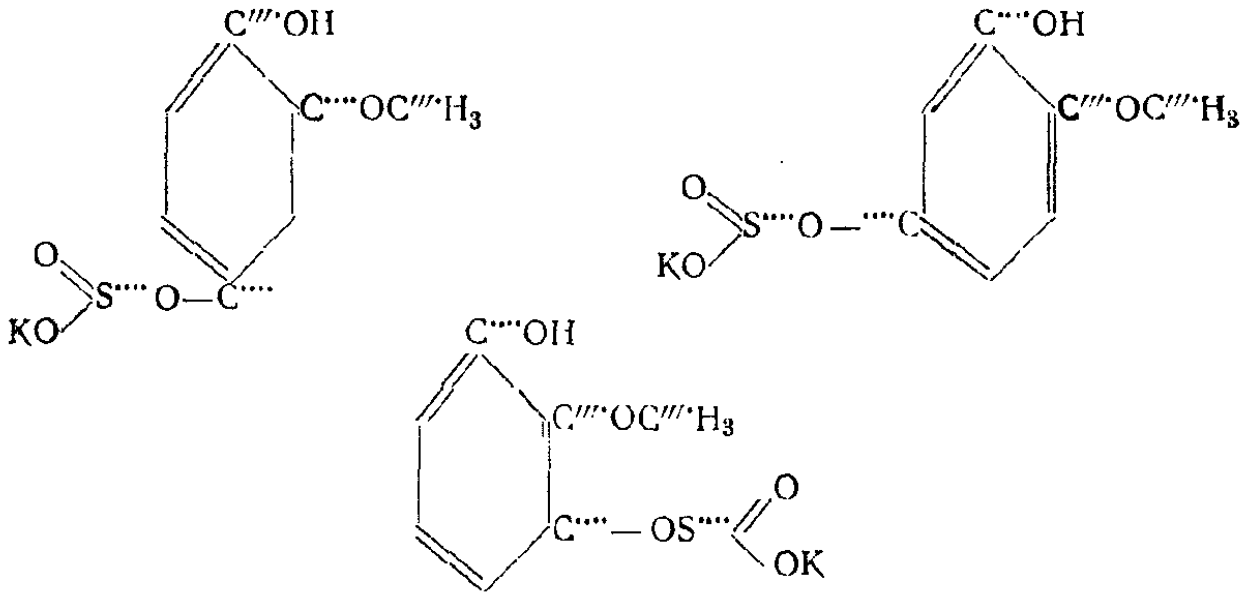
При сульфировании первого электроизомера сульфогруппа будет становиться в положение 5, при сульфировании же второго — в положение 4[1]:



[1] Вследствие того, что в этом положении ион S'''' испытывает меньшее отталкивание со стороны соседних углеродных ионов C''', чем в положении 3, где он находился бы между ионами C'''' и C'''.

Таким образом должна получиться смесь мета, и парасолей, как это и доказано на опыте работами Пауля (Paul)[1], Ризинга (Riesing)[2], А. Беркенгейма и Альбицкой[3] и другими.

Однако можно предусмотреть образование и иных изомеров. Если сульфирование вести при слишком высокой температуре, то возможен внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс, при котором сульфогруппа $S^{\cdots\cdots}O_3H$ перейдет в группу $-OS^{\cdots\cdots}\overset{O}{\underset{OH}{<}}$ за счет соседнего иона $C'^{\cdots}$, причем эта новая группа при соединится к образовавшемуся иону $C^{\cdots\cdots}$, ион же водорода перейдет к углероду C'''', при котором ранее стояла сульфогруппа. В этом случае мета-сульфо-производное (I) перегруппируется в сернистокислый эфир с группой $-OS^{\cdots\cdots}\overset{O}{\underset{OH}{<}}$ в положении 4, а пара-сульфо-производное (II) в сернистокислый эфир с такой же группой в положении 3 или 5:



Легко предвидеть, что соли этих трех сернистокислых эфиров должны резко отличаться по своим свойствам от мета- и пара-изомерных сульфопродуктов, и в самом деле в то время как первые омыляются липазой кишечника, отщепляя молекулу кислого сернистокислого калия, который вызывает расстройство кишечника, при применении сульфопродуктов такого явления не наблюдается.

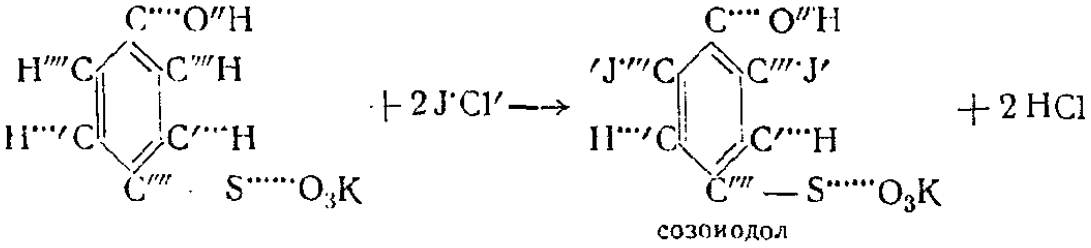
Таким образом мы видим, что соображения, основанные на выводах электронной теории, помогают нам критически относиться к каждому возможному изомеру и побуждают нас изыскивать условия, при которых вернее должен получаться желательный изомер. В случае тиокола условия эти прежде всего связаны с определенной температурой реакции: при температуре, не превышающей 70—80°, получаются сульфопродукты, при более высокой же частично сернистокислые эфиры.

Созоиодол

Мы можем себе далее представить производные фенолов, в молекулу которых одновременно введен галоид и сульфогруппа. Таким препаратом является так называемый

[1] B. **39**, 2733 (1906).
[2] B. **39**, 3685 (1906).
[3] Ж. Общ. хим. 104 (1935).

созоиодол, или парасульфокислота ортодииодфенола, и ее соли: цинковая, ртутная и натриевая. *Созоиодол* получают действием на калийную или натриевую соль парафенолсульфокислоты хлориодом [1]:



созоиодол

Свободную же кислоту выделяют действием серной кислоты на ее баритовую соль.

Интересно отметить, что антисептическими свойствами обладает и свободная *созоиодоловая кислота* и ее соли, в особенности ее ртутная и цинковая соли. Надо полагать, что сама кислота действует антисептически благодаря наличию фенольной группы, сульфогруппа же лишь ослабляет действие последней — ртутные и цинковые соли действуют по преимуществу своими металлическими ионами. Вряд ли в действии созоиодола или его солей играет существенную роль наличие иода и вряд ли правильно считать соли созоиодола способными заменять иодоформ. Наличие галоида, безразлично иода, брома или хлора, лишь несколько усиливает ослабленное действие фенольной группы, вызываемое введением сульфогруппы.

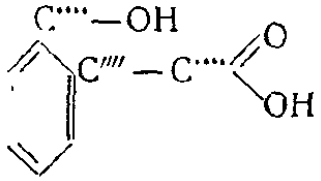
Созоиодол кристаллизуется в бесцветных призмах, хорошо растворимых в воде, спирте и глицерине. При нагревании выделяет иод.

Цинковая соль — белые кристаллы, растворимые в 20 ч. воды и 2 ч. спирта.

Ртутная соль — желтого цвета, мало растворима в воде (1 : 500).

Салициловая кислота, ее соли и эфиры

Из производных фенола особенно большую роль играет *салициловая* кислота



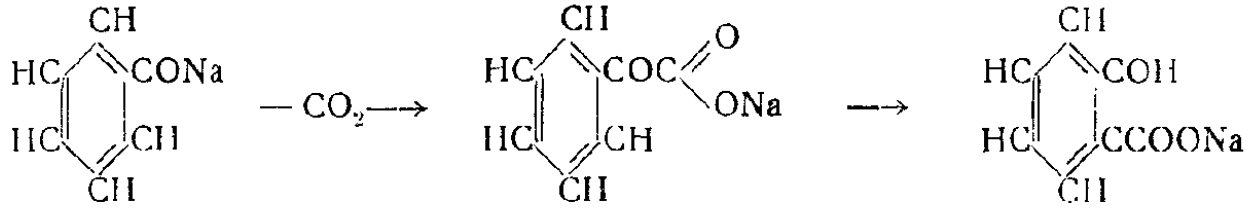
Мы в этом случае должны усмотреть дальнейшее развитие того принципа, какой мы установили для сульфо-производных фенола, а именно, что введением сульфогруппы неизбежно ослабляется сила действия. В салициловой кислоте роль сульфогруппы играет карбоксильная группа. Но так как ион H· последней должен диссоциировать меньше, чем тот же ион H· сульфогруппы (в карбоксильной группе ион H· отталкивается ионом C····, в сульфогруппе — ионом S·····), то соответственно растворимость салициловых соединений в воде меньше, чем сульфо-производных, и, надо полагать, вследствие этого сила действия фенольной группы менее ослаблена, чем в случае сульфо-производных.

Салициловая кислота является прекрасным средством при суставном ревматизме, при этом она действует также и антипиретически. Так как возбудитель ревматизма еще неизвестен, то часто салициловую кислоту и ее производные причисляют к антипире-

[1] Герм. пат. 45226, Fr. II, 510.

тическим средствам, но это неправильно. Салициловая кислота и ее производные должны считаться средствами типа антисептических, а также средствами, противодействующими процессам брожения, как известно вызываемым жизнедеятельностью микроорганизмов растительного происхождения (грибков).

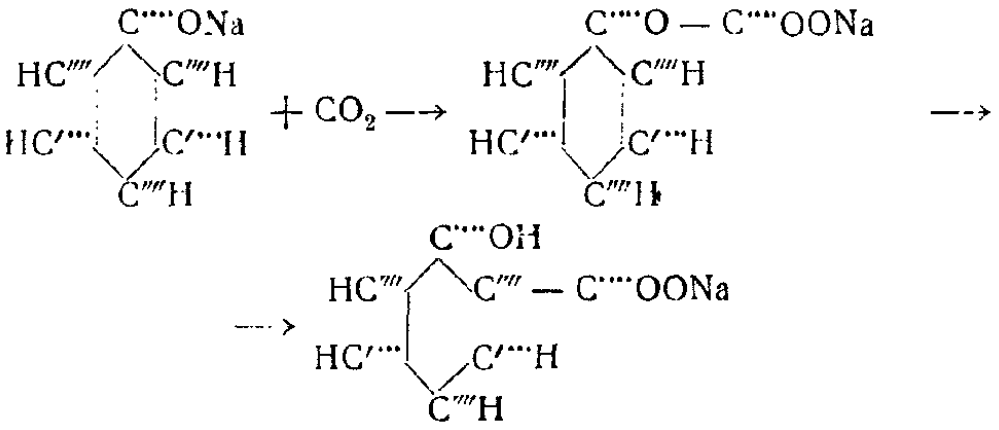
Салициловая кислота встречается в природе в виде метилового эфира в некоторых эфирных маслах (Wintergrünöl), но почти все количество ее, которое идет для медицинских целей, производится синтетически и именно почти полностью по старому методу, данному около 60-ти лет назад Кольбе (Kolbe). Метод Кольбе состоит в том, что фенолят натрия нагревают до 180—200° в токе CO_2; при этом протекает следующий процесс:

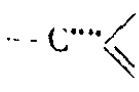


По усовершенствованному методу Шмитта сухой фенолят подвергают действию углекислого газа в автоклаве. Фенол растворяют в едкой щелочи и полученный раствор фенолята натрия упаривают досуха. Далее фенолят измельчается в мельчайший порошок и нагревается для удаления последних следов влаги.

Затем в автоклав впускают углекислый газ, который жадно поглощается фенолятом. Давление регулируется током углекислого газа и доводится до 7 *am* при 120—140°. Когда поглощение углекислого газа прекращается, продолжают нагревание при том же давлении и температуре еще часа три. Далее аппарат охлаждают, растворяют продукт в воде и серной кислотой выделяют техническую салициловую кислоту.

Процесс получения салициловой кислоты надо понимать следующим образом; сначала фенолят натрия, поглощая углекислый газ, образует фенолкарбоновокислый натрий:



После насыщения фенолята угольной кислотой при дальнейшем нагревании происходит перескок положительной группы  от иона O'' к иону C'''' в орто-положение и частично в пара-положение, а ион $H^{\cdot}$, стоявший при этом отрицательном ионе C'''', перескакивает к иону O'' на место карбоксильной группы. Этот факт понятен с точки зрения электронной теории; понятно

и то, что при этом должно выделяться определенное количество тепла. „Скачок", как прозвали это внезапное повышение температуры работники салициловых заводов, действительно всегда и наблюдается.

От полученного таким образом салицилата натрия отгоняется возможный остаток фенола и затем серной кислотой осаждается техническая салициловая кислота, которая отфильтровывается, промывается водой от сульфата натрия, и далее очищается или сублимированием при осторожном нагревании в токе нагретого воздуха, или же перегонкой с перегретым паром. При этом техническая кислота очищается от примеси смолистых продуктов окисления. Полезно в целях уменьшения этих продуктов окисления прибавлять в фенолят натрия до его высушивания некоторое количество сульфита натрия.

Предложены и другие чисто химические методы очистки технической салициловой кислоты, сводящиеся к восстановлению двухлористым оловом смолистых продуктов ее окисления, образующихся как в техническом продукте, так и в растворе первоначального фенолята. При этом загрязнения, надо полагать, адсорбируются образующимися тут производными четырехзарядного олова и оседают в виде масла. Из очищенного таким образом раствора фенолята салициловая кислота затем выделяется при действии серной кислоты. Однако продукт не получается такой безусловной чистоты, как при сублимировании.

Салициловая кислота образует бесцветные призмы, труднорастворимые в холодной воде, легко — в горячей. Темп. пл. 159°. Возгоняется, но при быстром нагревании разлагается на CO_2 и фенол.

Сама *салициловая кислота* для лечебных целей не употребляется вследствие ее неприятного вкуса и вызываемого ощущения жжения в пищеводе и желудке; обычно при суставном ревматизме применяется ее *натронная*, а иногда и *литиевая* соль, которые получаются насыщением салициловой кислоты соответствующим основанием. В большом ходу эфиры салициловой кислоты, каковы *аспирин*, или уксусный эфир салициловой кислоты, с которым мы познакомились при изучении жаропонижающих средств, далее метиловый эфир салициловой кислоты и так называемый *салол*, или фениловый эфир салициловой кислоты, а также *мезотан*, получающийся действием на салициловую кислоту монохлорметиловым эфиром $ClCH_2OCH_3$.

Употреблялись и разные другие производные салициловой кислоты (*салофен*, *спирозал* и др.), но они в настоящее время или уже вышли или постепенно выходят из употребления.

Аспирин, или уксусный эфир салициловой кислоты, $C_6H_4(OCOCH_3)COOH$ получается при нагревании салициловой кислоты с небольшим (против теоретического количества) избытком уксусного ангидрида или хлористого ацетила. Температура, при которой идет нагревание смеси, должна быть возможно ниже; сначала ее доводят до 50—60° и затем медленно повышают до 80—90°, далее снова охлаждают при продолжающемся сильном перемешивании. Полученный аспирин отделяют, а из маточника отгоняют избыток уксусного ангидрида (или хлористого ацетила) и

образовавшуюся уксусную кислоту, причем получают еще некоторое количество продукта. Если при получении аспирина брать избыток уксусного ангидрида (или хлористого ацетила) и нагревать при более высокой температуре, то частично образуется вместо аспирина салициловый эфир салициловой кислоты

$$HO - C_6H_4 - CO - O - C_6O_4COOH.$$

Хороший аспирин не должен содержать следов салициловой кислоты, не должен содержать и следов железа, придающего ему желтый оттенок.

Аспирин кристаллизуется в бесцветных, блестящих игольчатых кристаллах, плавящихся при 135°. Легко растворим в органических растворителях, в воде растворим в отношении 1 : 100 (при 37°).

Метиловый эфир салициловой кислоты встречается в природе в эфирном масле растения Gaulteria procumbens. Синтетически его готовят нагреванием салициловой кислоты с метиловым спиртом в присутствии серной кислоты:

$$C_6H_4(COOH)(OH) + CH_3OH = H_2O + C_6H_4(COOCH_3)(OH).$$

Метилсалицилат — масло, обладающее характерным запахом, кипящее при 224°.

Весьма распространенным производным салициловой кислоты является *салол*, впервые полученный Ненцким. Мы уже в общей части познакомились с идеей так называемого *принципа салола*, (которую впервые стал развивать Ненцкий), заключающейся в том, что в целях дезинфекции кишечника берут вместо фенола и салициловой кислоты порознь их смешанный эфир, который без изменения проходит область пищевода и желудка и омыляется постепенно только в области тонких кишок под влиянием щелочной среды этих последних.

Для производства салола предложено множество разных методов, так как при всей простоте реакции образования салола, выхода при его получении далеко не всегда удовлетворительны.

Всего лучше получать салол действием хлорокиси фосфора или фосгена на смесь натронной соли салициловой кислоты с фенолятом натрия:

$$C_6H_4\begin{cases}OH\\COONa\end{cases} + C_6H_5ONa + COCl_2 \longrightarrow C_6H_4\begin{cases}OH\\COOC_6H_5\end{cases} + 2NaCl + CO_2.$$

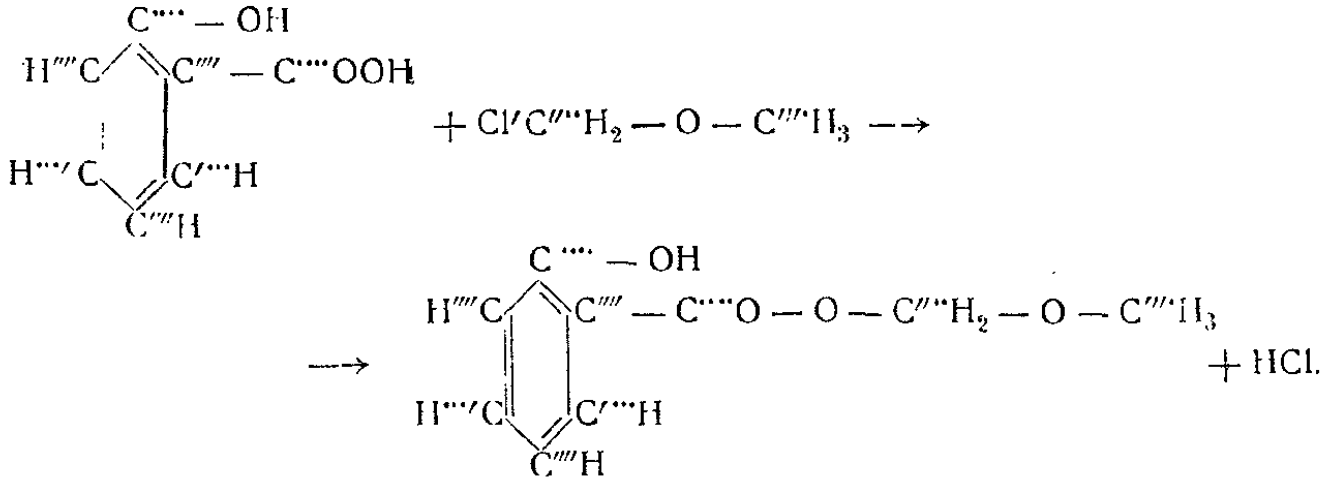
В смесь сухой соли салициловой кислоты и фенолята натрия постепенно вводят хлорокись фосфора или фосген. Происходит бурная реакция с обильным выделением тепла. Когда реакция успокаивается, ее доводят до конца подогреванием реакционной массы. Салол отгоняют с водяным паром и перекристаллизовывают из алкоголя.

С хорошим выходом салол получается, если к смеси чистой салициловой кислоты и свободного фенола при комнатной температуре постепенно прибавлять хлорокись фосфора. Когда пройдет бурная первоначальная реакция, нагревают часа 3—4 до 120—125°, пока не прекратится выделение хлороводорода. По охлаждении реакционной смеси до 50—60° ее вливают в холодную воду. При этом салол оседает на дно в виде желтого масла, которое промывают несколько раз водой. После перекристаллизации из

спирта получается 93—95%-ный выход, считая на салициловую кислоту, вступившую в реакцию.

Салол кристаллизуется в ромбических пластинках, плавящихся при 42—43°. Кипит при остаточном давлении в 12 *мм* при 172—173°.

В некотором спросе в настоящее время еще один продукт, в котором также соблюдается принцип салола, это уже упомянутый нами *мезотан*. Мы указывали, что он получается действием на салициловую кислоту монохлорметиловым эфиром:



Монохлорметиловый эфир получают действием хлористоводородного газа на триоксиметилен в метиловом спирте.

Мезотан представляет собой маслянистую жидкость, кипящую при остаточном давлении в 32 *мм* при 153°.

Ряд других производных салициловой кислоты, как уже вышедших или выходящих из употребления, мы рассматривать не станем.

Параоксибензойная кислота и ее эфиры

До последнего времени всегда считалось, что антисептическими свойствами обладает лишь салициловая, или ортооксибензойная, кислота, а что изомеры ее никакими антисептическими свойствами не обладают. Если это верно, то только по отношению к неизвестному возбудителю суставного ревматизма, но не по отношению к общему антисептическому действию. Указывалось, что в то время как коэфициент диссоциации салицилово-кислого натрия равен 0,102, коэфициент для натриевой соли параоксибензойной кислоты равен 0,00286, т. е. значительно меньше, и этим пробовали объяснить резкое различие в свойствах этих двух кислот. За последние годы однако благодаря работам Сабаличка (Sabalitschka)[1] взгляд на параоксибензойную кислоту резко изменился. Теперь пришли к убеждению, что и сама пара-кислота и ее соли, а в особенности ее эфиры (метиловый, пропиловый) являются очень хорошими консервирующими и антисептическими средствами, которые в последнее время стали играть немалую роль, в особенности в современной парфюмерии.

Параоксибензойная кислота в количестве 1—4% всегда получается в качестве отброса в производстве салициловой кислоты и после выделения последней остается вместе с сернокислым натрием в маточниках, которые до сих пор выбрасывались. Но при упаривании этих маточников можно получить смесь остатков салици-

[1] Sabalitschka, Arch. Pharm. (1929).

ловой кислоты с параоксибензойной. Отделять их одну от другой всего лучше переведением в метиловые эфиры. Для этого смесь обеих кислот нагревают в течение $1-1^1/_2$ час. до 40° с равным количеством метилового спирта при одновременном пропускании в получившийся раствор газообразного хлороводорода до насыщения. Из смеси полученных таким образом эфиров метиловый эфир салициловой кислоты отгоняется с водяным паром, а эфир параоксибензойной кислоты остается вместе с избытком непрореагировавших кислот. Последние легкорастворимы в воде, и потому их легко отмыть от кристаллического эфира паракислоты.

Можно еще получать параоксибензойную кислоту из парааминобензойной, а также окислением параоксибензальдегида, образующегося в качестве побочного продукта при получении салицилового альдегида в производстве важного душистого вещества — кумарина, и наконец параоксибензойную кислоту легко получить окислением паракрезола.

Параоксибензойная кислота плавится при 210°.

Бензонафтол

Остановимся теперь несколько на *бензонафтоле*, препарате вполне аналогичном салолу; для его получения вместо фенола берется β-нафтол, а вместо салициловой кислоты — бензойная. Надо сказать, что бензойная кислота сама обладает, хотя слабыми, но все же антисептическими и консервирующими свойствами.

Что касается *бензонафтола*, то он пользуется относительно большим спросом, так как применяется в качестве медикамента при желудочно-кишечных заболеваниях, при расстройстве мочеполовой системы и т. д.

Производство бензонафтола сходно с производством салола. Еще недавно и даже в некоторых производствах и по настоящее время на смесь бензойной кислоты и β-нафтола действовали треххлористым фосфором. При этом, сначала происходят реакции между треххлористым фосфором и β-нафтолом с образованием фосфористокислого эфира β-нафтола. Затем этот эфир реагирует с бензойной кислотой, которая переводит фосфористокислый эфир в бензойнокислый. Оба эти процесса вместе могут быть представлены следующим уравнением:

$$3C_{10}H_7OH + 3C_6H_5COOH + PCl_3 = C_6H_5COOC_{10}H_7 + H_3PO_3 + 3HCl.$$

Однако этот способ имеет ряд недостатков. Для того чтобы проходила реакция между β-нафтолом и треххлористым фосфором, приходится брать большой избыток β-нафтола (двойное весовое количество), и кроме того необходимо брать двойное количество по весу бензойной кислоты, чтобы она могла вытеснить фосфористую кислоту. Далее, так как удельный вес фосфористой кислоты почти равен удельному весу плава бензонафтола и избытков β-нафтола и бензойной кислоты, то продукт, т. е. бензонафтол, остается взвешенным в фосфористой кислоте, вместе с ней затвердевает и очень трудно от нее отмывается. Все вышеуказанное приводит к очень небольшому выходу, едва достигающему 60—65% теоретического. Ясно, что разумнее действовать не треххлористым фос-

фором, а или пятихлористым фосфором или же хлорокисью фосфора. При этом в первую очередь должен получаться хлорангидрид бензойной кислоты, который затем реагирует с β-нафтолом и дает бензонафтол:

$$C_6H_5COOH + PCl_5 \longrightarrow HCl + C_6H_5COCl + POCl_3;$$

$$C_6H_5COCl + C_{10}H_7OH \longrightarrow C_6H_5CO - OC_{10}H_7 + HCl.$$

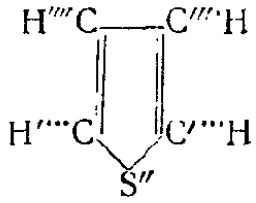
С точки зрения электронной теории понятно, что с $POCl_3$ и PCl_5 процесс должен итти легче и лучше, чем с PCl_3. Кроме того фосфорная кислота как имеющая большой удельный вес выпадает в виде отдельного слоя, увлекая с собой всякого рода примеси, а основной продукт, т. е. бензонафтол, легко отмывается и выделяется в чистом виде почти с теоретическим выходом.

В последнее время предложено вместо PCl_3, а также вместо PCl_5 брать смесь их обоих, а именно 85—90% треххлористого и 10—15% пятихлористого фосфора. Производственники утверждают, что при этой комбинации получаются выхода, близкие к выходу с хлорокисью фосфора, и качество технического продукта настолько высокое, что достаточно одной кристаллизации из спирта, чтобы получался вполне чистый продукт. Само это предложение объясняется нелюбовью производственников к хлорокиси фосфора или пятихлористому фосфору ввиду несколько сложного их получения.

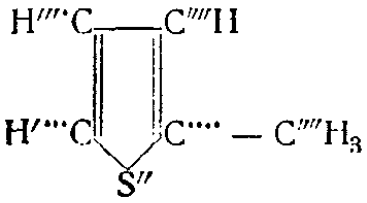
Бензонафтол представляет собой белые кристаллические иголки, плавящиеся при 110°. Он малорастворим в воде, растворим в 257 ч. 90°-ного спирта и 3,4 ч. хлороформа.

Ихтиол и альбихтол

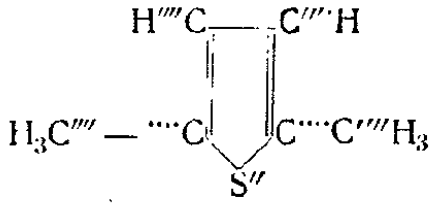
Прежде чем закончить настоящую главу, мы остановимся несколько на некоторых продуктах, отнюдь не относящихся к группе фенолов и их производных, но обладающих аналогичными с ними антисептическими свойствами. Мы разумеем производные *тиофена* и его гомологов



тиофен



метилтиофен



диметилтиофен

Эти тиофены составляют главную частью погонов сланцевой смолы, получаемой путем сухой перегонки горючих сланцев. Надо сказать, что сланцы отнюдь не всех месторождений характеризуются относительно богатым содержанием отрицательных ионов серы. Например сланцевая смола знаменитых шотландских и эстонских сланцев и советских сланцев Ленинградского района (гдовских сланцев) почти не содержит ионов серы; но тирольские сланцы, а равным образом наши средневолжские, так называемые кашпирские, или савельевские, сланцы дают при сухой перегонке смолу, отдельные погоны которой содержат 10% и более ионов S″.

Тиофен и его гомологи являются безусловно антисептическими веществами. Очищенная от других примесей смесь тиофенов с предельными углеводородами составляет препарат, названный А. М. Беркенгеймом — *альбихтолом*. Для его получения погоны сланцевой смолы кашпирских сланцев, перегоняющиеся примерно

при 110—190°, предварительно освобождаются слабой серной кислотой от пиридинов и пирролов и слабым раствором едкой щелочи (до 20%) от фенолов, меркаптанов и кислот, а затем подвергаются действию перманганата до прекращения обесцвечивания последнего; при этом удаляются непредельные углеводороды, еще не удаленные щелочью меркаптаны и другие примеси и остаются тиофены и предельные углеводороды. Общее содержание ионов, S″ не меньше 8—10%.

Альбихтол представляет собою слабожелтоватую жидкость с характерным, скорее приятным запахом. Его применяют в виде растворов в винном спирте, в вазелине, ланолине, масле какао, оливковом и других маслах, а также в виде эмульсий в глицерине, в воде, содержащей растворимое мыло или иные эмульгаторы.

Альбихтолу суждено в будущем заменить давно известный *ихтиол*, представляющий собой продукт сульфирования погонов сланцевой смолы, освобожденных перегонкой от пека и обработкой щелочью и кислотой от пиридиновых оснований, фенолов и кислот. Сульфирование лучше всего производится следующим образом: при 55—60° и сильном перемешивании медленно вводится полуторное по весу количество серной кислоты, содержащей от $1^1/_2$ до $2^1/_2$% серного ангидрида, после чего реакционная смесь вносится в холодную воду, при этом количество воды берут равное по весу взятой серной кислоте и следят, чтобы температура не поднималась выше 55—60°. Затем отделяют нижний кислотный слой и верхний, содержащий непрореагировавшее масло и продукты его полимеризации. Средний слой содержит сульфопродукт с примесью некоторого количества непрореагировавшего масла, продуктов его полимеризации и осмоления. Полученый сульфо-продукт действием аммиака переводят в аммонийную соль, которая затем извлекается спиртом и таким путем освобождается хоть частично от продуктов осмоления и полимеризации тиофенов и от сернокислого аммония. Получающаяся таким образом аммониевая соль сульфокислот тиофенов носит название ammonium sulfoichthyolicum. Соль эта обладает большой эмульгирующей способностью и в ихтиоле, содержащем 45% воды, она эмульгирует и задерживает часть тиофенов, еще не просульфировавшихся, а также часть смолы, вероятно некоторое количество меркаптанов, тиоэфиров и других отвратительно пахнущих тел. Для усиления действия к ammonium sulfoichthyolicum прибавляют еще 7—8% непросульфированного масла. Благодаря содержанию дурно пахнущих примесей ихтиол имеет чрезвычайно неприятный запах. Он представляет собой препарат почти черного цвета, консистенции густого сиропа, при употреблении он пачкает белье и причиняет больным немало неприятностей своим запахом, а введенный под кожу, он вызывает сильное повышение температуры.

Легко поэтому понять преимущества нового препарата *альбихтола*, содержащего действующее начало *ихтиола* и не обладающего недостатками последнего. Альбихтол дает очень хорошие результаты при лечении целого ряда дерматологических, гинекологических и других заболеваний.

В последнее время А. М. Беркенгеймом введен в употребление

альбихтол, полученный окислением не перманганатом, а белильной известью. Препарат содержит до 5% хлора. Оказалось, что, как и в случае фенолов, присутствие в молекулах тиофенов, входящих в состав альбихтола, ионов Cl′ в значительной степени увеличивает силу его терапевтического действия и в то же время вполне хорошо переносится больными даже в концентрации до 50%.

15. Хемотерапевтические средства

Общие понятия о хемотерапии

Мы уже знаем, что *хемотерапевтическими* средствами называются вещества, способные производить внутреннюю антисептику, т. е. вещества, которые действуют на патогенные микроорганизмы, находящиеся внутри животного организма и являющиеся возбудителями определенных инфекционных болезней.

Изучая общие антисептические вещества, т. е. вещества, действующие на микроорганизмы во всякой среде или на микроорганизмы, развившиеся на внешних покровах и слизистых оболочках открытых полостей животного организма, мы в сущности уже имели дело с веществами, которые можно было бы считать хемотерапевтическими средствами, ибо некоторые из них до последнего времени применялись и еще поныне применяются в терапии разных внутренних инфекционных заболеваний и вводятся внутрь организма. Предполагалось, что они действуют на патогенные микроорганизмы внутри организма, не причиняя при этом вреда ни крови, ни тканям больного.

Например при продолжительном приеме внутрь туберкулезными больными *гваякола* общее состояние больных улучшается, повышается вес, ослабевает кашель, улучшается аппетит и т. д. И вот предполагалось, что гваякол, это безусловно антисептическое вещество, может привести к постепенному уничтожению туберкулезных бацилл внутри организма. Но это совершенно невероятно, ибо не может быть и речи, чтобы без общей интоксикации всего организма можно было постепенно довести концентрацию гваякола в крови и тканях до той степени, какая необходима для полного уничтожения в организме всех бацилл, в нем развившихся. Маловероятно даже, чтоб то количество гваякола, которое введено в организм, могло сократить рост бацилл. И если гваякол все-таки производит полезное действие на туберкулезного больного, то это должно объясняться косвенным благотворным действием, а не хемотерапевтическим действием гваякола. По мнению Мейера и Готлиба (Gottlieb) весьма вероятно, что гваякол в этом случае действует подобно так называемым *горьким* веществам (Amara), которые улучшают пищеварение в желудке и кишечнике; может быть впрочем, что он действует даже антисептически, но лишь в пределах кишечника и именно вследствие своего влияния на флору последнего.

Хемотерапевтическими же называются лишь те вещества, которые в тех относительно чрезвычайно малых дозах, в которых они вводятся внутрь организма, полностью уничтожают, вернее умерщвляют, патогенные микроорганизмы, являющиеся причиной

данного заболевания, и в то же время в этих концентрациях отнюдь не убивают организма-хозяина. Идеальным хемотерапевтическим средством следует считать такое, которое в концентрациях, достаточных для излечения от данной инфекционной болезни, вовсе не причиняет вреда крови, тканям или отдельным органам больного. Отсюда не следует однако делать вывод, что такое вещество, введенное в иных, значительно больших, концентрациях, не могло бы повредить организму или даже убить его. Понятно, что в этих случаях важное значение имеет соотношение концентраций целебной дозы (dosa curativa) к такой максимальной дозе, какую организм может перенести без вреда (dosa tolerata). Это соотношение обыкновенно обозначается $\frac{C}{T}$.

Широкое развитие учения о хемотерапевтических средствах началось лишь с того момента, когда П. Эрлих опубликовал результаты своей знаменитой работы о сальварсане.

Открытие сальварсана, безусловно излечивающего человека от сифилиса, произвело целый переполох. Стало ясно, что Эрлих не увлекался, стремясь, как он выражался, „найти пулю, которая поразила бы микроорганизм внутри организма-хозяина". Составилось убеждение, что против каждой инфекционной болезни, т. е. против каждого вида микроорганизмов, можно найти специфическое средство, поражающее именно этот вид микроорганизмов или по крайней мере несколько родственных видов и не затрагивающее вовсе других видов, и в особенности, не затрагивающее организма больного.

Мы далее познакомимся с главнейшими такими веществами, к которым привело учение о хемотерапии за истекшие 20 — 25 лет. Но тут же укажем, что однако в настоящее время взгляды на такие специфические средства сильно изменились. Выяснилось, что одно и то же вещество действует на ряд самых разнообразных микроорганизмов, например тот же сальварсан, являясь превосходным средством против сифилиса, одновременно полезен и при лечении малярии и возвратного тифа.

С другой стороны, выяснилось, что одно и то же вещество, как например органическая краска трипанрот, уничтожает определенный вид микроорганизмов, так называемых трипанозом в крысе, но не в организме морской свинки, собаки или кошки. Алкалоид эметин уничтожает дизентерийные амебы в организме человека, но не в организме кошки. Таким образом о полной специфичности данного хемотерапевтического средства говорить уже не приходится. И следовательно имеет значение также и то, каким образом данное вещество действует на организм самого животного.

Мышьяковые соединения

Изучение хемотерапевтических средств мы начнем с соединений *мышьяка*.

О том, что ядовитый мышьяк можно с большой пользой вводить внутрь организма, конечно в небольших дозах, было известно давно. В чем заключается сущность действия мышьяка, почему он в малых дозах действует стимулирующим образом на обмен веществ в организме, в больших же отравляет и даже убивает организм, непонятно и поныне. Наиболее вероятное объясне-

ние этому дает Бинц (Bintz), который указывает, что при введении трехзарядного мышьяка $As^{'''}$ в виде например солей мышьяковистой кислоты в организме можно констатировать появление и пятизарядного $As^{'''''}$, т. е. солей мышьяковой кислоты, и, наоборот, при введении этих последних можно обнаружить наличие в организме солей мышьяковистой кислоты с трехзарядным $As^{'''}$. Из этого можно сделать заключение, что мышьяк является как бы катализатором для окислительно-восстановительных процессов, как бы дополнительным переносчиком кислорода в организме, и в этом можно усматривать причину благотворного влияния небольших доз мышьяка на обмен веществ, на преобладающее развитие процессов *ассимиляции* (усвоения внутри организма) по сравнению с процессами *диссимиляции* (распада). Под влиянием мышьяка стимулируется кроветворение в костном мозгу, увеличивается количество красных кровяных шариков; животное лучше растет, толстеет и жиреет. Доказано, что количество выводимого из организма азота уменьшается, а наоборот имеет место накопление как белковых веществ, так и безазотистых.

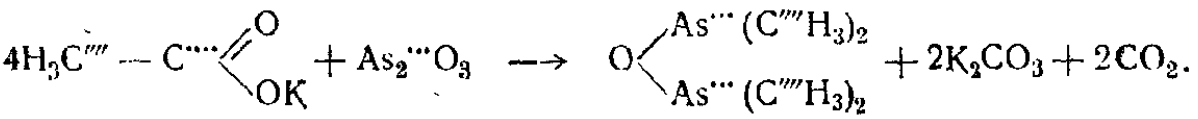
При введении в организм более крупных доз быть может имеет место уже чересчур сильное развитие окислительно-восстановительных процессов, приводящее к повышению распада белковых молекул.

Мышьяковые соединения, как известно, весьма ядовиты для многих микроорганизмов, в особенности для микроорганизмов животного мира. Ядовитое действие мышьяка и именно мышьяковой кислоты впервые было обнаружено Лавераном и Меснилем (Laveran, Mesnil) на трипанозомах; необходимые для уничтожения последних дозы были явно отравляющими и для организма-носителя этих трипанозом. Отсюда явилось стремление обезвредить мышьяк. Это стремление привело в конце концов к сальварсану и неосальварсану.

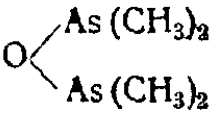
Алифатические соединения мышьяка

Раньше чем перейти к этим ароматическим соединениям мышьяка, мы остановимся несколько на соединениях мышьяка, относящихся к жирному ряду, причем познакомимся прежде всего с производными так называемой *какодиловой* кислоты и *метиларсиновой*.

Еще 175 лет назад французский аптекарь Каде (L. Cadet), нагревая мышьяковистую кислоту с уксуснокислым калием, получил воспламеняющуюся на воздухе жидкость с отвратительным запахом, в честь него названную *жидкостью Каде*. Она была подробно изучена французским химиком Тенаром (Thenard) и знаменитым немецким химиком Бунзеном (Bunsen). Как мы теперь понимаем, процесс в опыте Каде идет следующим образом:



Группа $(CH_3)_2As$ — была Берцелиусом названа *какодилом*, а соединение



окисью какодила.

В процессе, имевшем место у Каде, кроме окиси какодила, получался еще так называемый *дикакодил*

$$(H_3C'''')_2As''' — As''' (C''''H_3)_2.$$

Здесь, надо полагать, ионы мышьяка одних молекул восстанавливаются до ионов As''' или As'' за счет ионов $As^{\cdot\cdot\cdot}$ других молекул, которые одновременно окисляются до пятизарядных ионов $As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$. Образующийся при этом дикакодил, окисляясь на воздухе, воспламеняется. Но если на дикакодил или на окись какодила действовать таким умеренным окислителем, как окись ртути $Hg^{\cdot\cdot}O''$, получается исключительно высший окисел мышьяка, который при гидролизе образует *какодиловую кислоту*[1] $(C''''H_3)_2As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}\langle^{O}_{OH}$. Ион $As^{\cdot\cdot\cdot}$ при этом полностью окисляется до иона $As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$.

Какодиловая кислота представляет собою очень слабую кислоту и скорее характеризуется амфотерными свойствами. С основаниями она дает щелочные соли, с соляной кислотой дает соединение $(C''''H_3)_2As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}Cl'_3$. На фенолфталеин она дает кислую реакцию, на гелиантин — нейтральную. Какодиловая кислота чрезвычайно устойчива по отношению к окислителям. Это совершенно понятно с точки зрения электронной теории, так как мышьяк в ее молекуле представлен уже пятизарядным положительным ионом $As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$ и дальше окисляться не может. Восстановление этого иона $As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$, связанного с двумя ионами C'''', тоже идет далеко не так легко, как в молекуле мышьяковой кислоты и следовательно понятно, что соли какодиловой кислоты не могут быть столь ядовиты, как соли мышьяковой или мышьяковистой кислоты, вместо которых они употребляются в терапии. В употребление вошли натриевая, кальциевая, висмутовая и ртутная соли какодиловой кислоты.

Кроме солей какодиловой кислоты известны и употребляются в терапии еще и соли *метиларсиновой* кислоты, получающейся действием мышьяковистого ангидрида на иодистый метил (или на диметилсульфат) в присутствии едкой щелочи:

$$As_2'''O''_3 + 2C''''H_3J' + 6Na'O''H \longrightarrow 2C''''H_3As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}\langle^{O''}_{O''Na} + 2Na'J' + 3H_2O.$$
$$O''Na$$

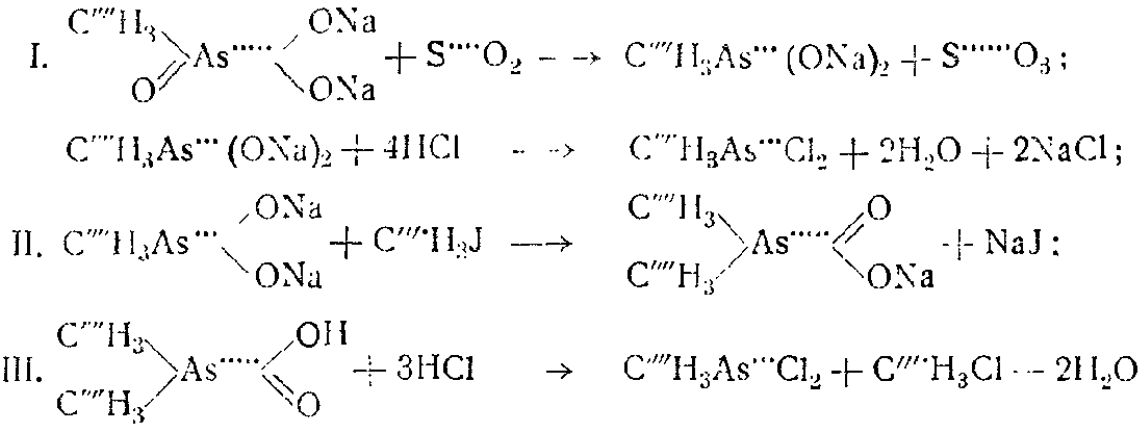
Мы видим, что при этом имеет место окислительно-восстановительный процесс, при котором оба иона $As^{\cdot\cdot\cdot}$ превращаются в ионы $As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$, а ионы C'''' в ионы C''''. Этот, такой простой с точки зрения электронной теории процесс, чрезвычайно путанно объясняется старыми теориями строения органических соединений.

С электронной точки зрения понятны все установленные поныне переходы от метиларсиновой кислоты к какодиловой и обратно; понятен и факт образования из метиларсиновой кислоты соответствующей метилмышьяковистой кислоты; понятен переход от какодиловой кислоты $(C''''H_3)_2As^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}\langle^{O''}_{O''H}$ к соединению $C''''H_3As^{\cdot\cdot\cdot}Cl_2'$ и т. д.

---

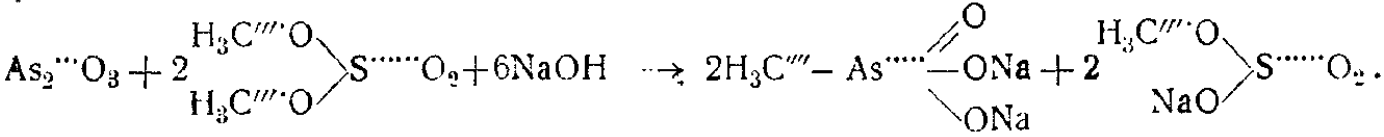
[1] Диметиларсиновую.

Приведем уравнения некоторых из подобных переходов:



Во всех этих случаях происходит либо восстановление мышьяка из иона $As^{\cdots\cdots}$ до иона $As^{\cdots}$, либо окисление последнего в ион $As^{\cdots\cdots}$, при одновременном соответствующем окислении или восстановлении иона реагента.

Двунатриевая соль метиларсиновой кислоты носит название *аррената*. Она и в настоящее время в относительно больших количествах употребляется во Франции. Ее получают в заводском масштабе действием на мышьяковистый ангидрид диметилсульфатом:



Как видно, окислителем в этом случае является ион $C^{\prime\prime\prime\cdot}$, переходящий в ион $C^{\prime\prime\prime\prime}$.

Арренал представляет собою мелкие белые кристаллы, растворимые в воде и легкорастворимые в спирте. Кристаллизуется с 5 молекулами воды.

В относительно недавнее время на химико-фармацевтическом рынке появились некоторые новые препараты — *эларсон* и *соларсон*, содержащие мышьяк, которые имеют определенное преимущество перед какодиловыми и метиларсиновыми солями в том отношении, что они и менее ядовиты и лучше переносятся больными, так как после их употребления не наблюдается отрыжки и запаха чеснока, от которого страдают пользующиеся, например, какодиловой кислотой.

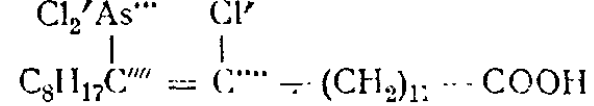
Эларсон представляет собой хлорарсино-бегеноловокислый стронций и содержит 13% мышьяка, в то время как какодилово-кислый натрий содержит около 54% мышьяка. Получают его из сурепного масла, содержащего значительный процент эруковой кислоты, которая после омыления выделяется в виде натриевой соли:

$$C_8H_{17}CH = CH(CH_2)_{11}COONa.$$

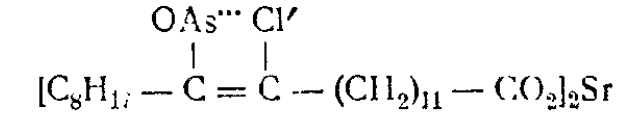
Эруковую кислоту бромируют и полученное дибром-производное обрабатывают алкогольной щелочью. При этом получается бегеноловая кислота:

$$C_8H_{17}C \equiv C(CH_2)_{11}COOH.$$

При нагревании этой кислоты с треххлористым мышьяком имеет место реакция присоединения молекулы последнего и образуется следующее соединение:

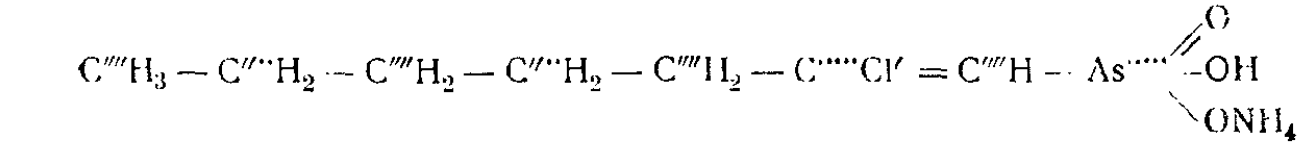


При действии щелочи оба иона Cl′, стоящие при ионе As‴, сначала заменяются гидроксилами, а затем происходит отщепление молекулы воды и получается производное мышьяковистой кислоты. Стронциева соль этой кислоты и есть *эларсон*:

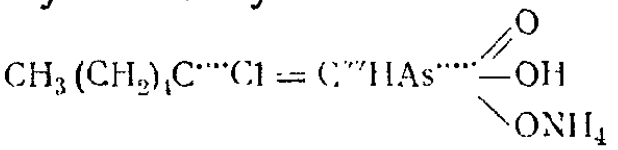


Эларсон представляет собою белый порошок, нерастворяющийся в воде и мало растворимый в алкоголе эфире и маслах.

Аналогично получается *соларсон*, который представляет собой моноаммониевую соль гептинхлорарсиновой кислоты:



К молекуле гептина $C'''H_3(CH_2)_4C''''\equiv C'''H$ присоединяют молекулу $As'''Cl_3'$; полученный продукт при нагревании с водой переводится в гептинхлорарсеноксид $CH_3(CH_2)_4C''''Cl=C'''HAs''''O$, который затем при окислении перекисью водорода переводится в гептинхлорарсиновую кислоту:



Как аммониевая соль производного арсиновой кислоты, этот препарат лучше диссоциирует и лучше растворяется, чем эларсон, и поэтому соларсон более пригоден для подкожных впрыскиваний.

Соларсон представляет собою белый порошок, растворимый в воде. Он содержит 27% мышьяка.

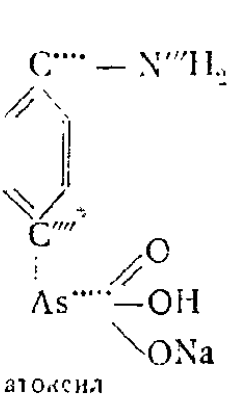
Ароматические соединения мышьяка

Соединения мышьяка жирного ряда, с некоторыми из которых мы познакомились, не сыграли большой роли в химии лекарственных средств. Мы уже знаем, что они несомненно с пользой употребляются в целях стимуляции обмена веществ в организме, т. е. в качестве как бы подкрепляющих веществ. Но когда пытались использовать те же соли какодиловой и метиларсиновой кислоты в целях лечения инфекционных болезней, большого толка не выходило и ими в общем интересовались весьма мало. И вот англичанин Томас (Thomas)[1] решил обратиться к соединениям мышьяка ароматического ряда для лечения сонной болезни, испробовав упоминавшийся уже нами атоксил. Результаты оказались обнадеживающими.

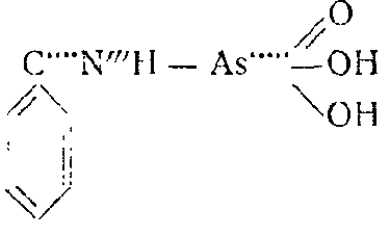
Атоксил был известен давно; его еще в 60-х годах прошлого века получил Бешан (Béchamp), но неправильно считал его анилидом мышьяковой кислоты:

---

[1] H. W. Thomas, The experim. treatment of trypanosomiasis, Proc. Roy. Soc. Sér. B, 1761, 513 (1905).



атоксил



анилид мышьяковой кислоты

После Томаса тем же атоксилом интересовался целый ряд исследователей, а в первую очередь знаменитый Р. Кох (Robert Koch), который решился предпринять целую экспедицию в Центральную Африку, где сделал опыт лечения атоксилом на тысячах больных сонной болезнью. Результаты оказались не особенно утешительными; если больные быть может и излечивались от сонной болезни, они заболевали от последствий самого лечения, так как или сам атоксил или продукты его изменения внутри организма пагубно влияли на кишечник, почки и в особенности на нервную систему больного. Нередко наблюдалось появление полной или временной слепоты. Такие же результаты оказались и при введении в организм больного вместо атоксила других, близких к нему по строению соединений, с которыми мы познакомимся далее, но слепота никогда не наблюдалась при введении в организм простых неорганических соединений мышьяка. Опыты ряда исследователей над животными давали еще более печальные результаты. И вот в это-то время выступил со своими работами Пауль Эрлих.

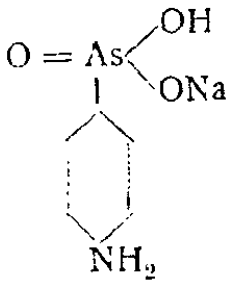
Работы Эрлиха

Еще в 1902 г., т. е. на 3 года раньше, чем Томас и Брениль (Brenil) предприняли в Ливерпульском тропическом институте первые опыты лечения атоксилом болезней, возбудителями которых являются трипанозомы, Эрлих и Шига испробовали с этой же целью ряд химических соединений, в том числе и атоксил. Но в их институте был другой вид трипанозом, как выражаются другой штамм, т. е. трипанозомы другой генерации, чем у Томаса, особенно устойчивой против мышьяка и его производных.

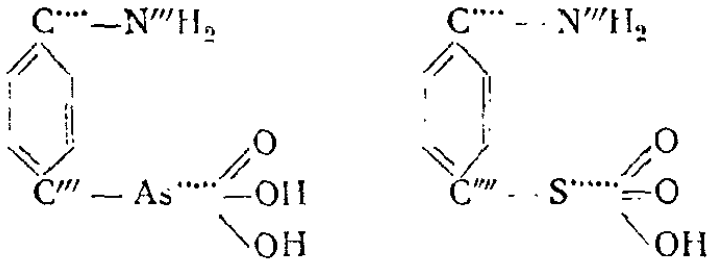
Когда Эрлих снова обратился в 1905 г. (уже после опытов Томаса) к атоксилу, он сделал поразительное для того времени открытие, что *атоксил* реагирует с азотистой кислотой и при этом получает способность сочетаться с ароматическими соединениями, содержащими группы OH и NH_2. Иными словами, Эрлих обнаружил, что *атоксил* способен образовывать диазосоединения. *Атоксил* не мог бы давать такой реакции, если считать правильным то строение, которое ему приписывали со времен Бешана, а именно — анилида метамышьяковой кислоты.

Эрлих сразу понял все значение подмеченного им факта и, пригласив к себе на помощь химика Бертгейма (Bertheim), уже в следующем (1906) году вместе с ним установил, во-первых, что атоксил не есть анилид, а представляет собой мононатриевую соль кислоты и, во-вторых, что эта кислота содержит группу мышьяковой кислоты и первичную аминную группу, причем обе эти группы

примыкают к бензольному ядру и притом в пара-положении одна к другой, т. е. что это соединение представляет собою соль параминофениларсиновой кислоты:



Значение этого факта оказалось колоссальным. При прежнем взгляде на атоксил, как на анилид мышьяковой кислоты, следовало опасаться, что он, как все анилиды, должен легко омыляться внутри организма и выделять свободную мышьяковую кислоту. Теперь, когда атоксил был признан натриевой солью параминофенилларсиновой кислоты, следовало предполагать, что свойства его должны быть похожи на свойства например сульфаниловой кислоты, т. е. параминофенилсульфокислоты, имеющей аналогичное строение:



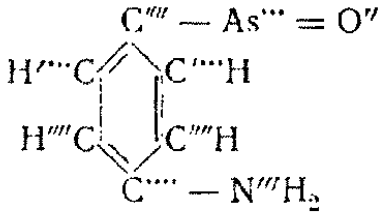
Как в этой последней ион $S^{\cdots\cdots}$ сульфогруппы прочно связан с углеродом C'''' фенильной группы, в атоксиле с этим же ионом C'''' должен быть прочно связан ион $As^{\cdots\cdots}$ арсиновой группы, т. е. омыление атоксила внутри организма или вовсе не должно происходить или же происходит лишь с трудом. Кроме того при новом взгляде на строение атоксила открывался путь для самых разнообразных синтезов, впоследствии действительно осуществленных Эрлихом и его школой. Было проделано много сотен разных комбинаций реакций замещения и были получены разные производные как атоксила, так и множества других соединений, содержащих мышьяк.

Так как в институте во Франкфурте-на-Майне, в котором работал Эрлих, было для этой цели основано превосходно обставленное биологическое отделение, Эрлих мог проверять с помощью биологического эксперимента действие каждого из полученных им и его сотрудниками соединений. Впервые в истории химии работами химиков непосредственно руководил биологический эксперимент. Одновременно Эрлих в клинике устанавливал, какие соединения представляют терапевтический интерес и какие нет, и в результате колоссального ряда систематических химических, биологических и клинических опытов Эрлиху и Хата (Hata) наконец посчастливилось получить знаменитый *сальварсан*.

Ход химической мысли Эрлиха был таков: убедившись первоначально, что атоксил дает обнадеживающие результаты при лечении сонной болезни человека, возбудителем которой является одна из трипанозом, а именно Tripanozoma gambiense, Эрлих стал испытывать действие атоксила при других болезнях, возбудителями

которых являются микроорганизмы типа спирилл, в частности он стал испытывать действие его на возбудителя сифилиса Treponema pallidum Schaudin. И вот когда при этом пришлось вводить в организм человека несколько большие дозы атоксила, Эрлих убедился, что последний производит весьма вредное для организма побочное действие и что он нередко ослепляет больного. Вскоре он выяснил, что и при сонной болезни результаты не так уж блестящи, как они казались ему раньше, ибо оказалось, что после лечения атоксилом нередки рецидивы. Особенное внимание Эрлих обратил на тот факт, что в пробирке (in vitro) атоксил вовсе не действует на трипанозом, даже 1—2%-ный раствор не убивает их, так как целыми часами он мог наблюдать под микроскопом их непрекращающиеся движения. Между тем в крови человека уже после 5—6 час. действия атоксила в концентрации 1:120000 паразит погибает.

Эти наблюдения привели Эрлиха к мысли, что все это следует объяснять тем обстоятельством, что на трипанозом не действует пятизарядный мышьяк, в организме же пятизарядный переходит в трехзарядный и из атоксила получается парааминофениларсиноксид



содержащий трехзарядный мышьяк (по выражению Эрлиха, ненасыщенный), который и связывается с „арсеноцептором" (Arsenoceptor) трипанозом и их уничтожает, т. е. в переводе на современный язык реагирует с каким-нибудь противоположно заряженным ионом, который входит в состав молекул, составляющих тельце трипанозомы, например, ее протоплазмы. Эта-то мысль и привела в конце концов Эрлиха к решению получить ряд производных, содержащих трехвалентный положительный ион мышьяка, что и имеет, как мы увидим, место в молекуле сальварсана.

Немалую роль сыграло еще одно наблюдение Эрлиха, а именно, он убедился, что атоксил при стерилизации его продолжительным кипячением в воде отчасти гидролитически расщепляется, выделяя при этом молекулу мышьяковой кислоты.

Методы получения ароматических производных мышьяка

Существует два основных типа методов получения ароматических производных мышьяка:

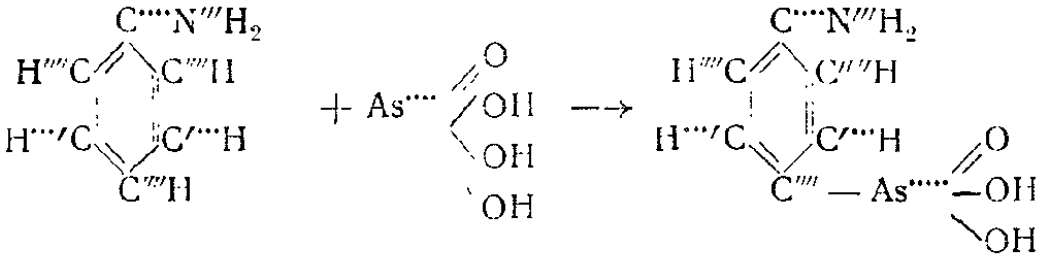
1. Методы, при которых получаются производные мышьяковой кислоты, т. е. производные пятизарядного мышьяка, и уже из этих последних могут быть получены любые другие соединения мышьяка, например производные трехзарядного отрицательного иона As'''.

2. Методы, при которых получаются сначала производные трехзарядного положительного мышьяка и уже из них путем окисления могут быть получены производные пятизарядного положительного мышьяка.

Каждый из этих двух типов состоит в свою очередь из многих отдельных методов.

Мы изучим главнейшие из существующих методов, а именно только те, которые представляют производственный интерес.

Первым по времени методом получения ароматического производного, содержащего остаток мышьяковой кислоты, был метод получения *атоксила*, данный Бешаном (Béchamp). Он состоял в нагревании анилина с мышьяковой кислотой:

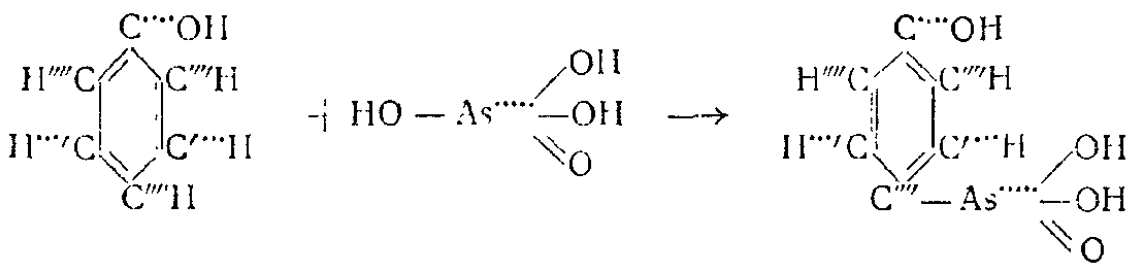


Процесс и в настоящее время проводят так, как его впервые проводил Бешан. Хорошо высушенную мышьяковую кислоту постепенно смешивают с анилином. Смесь сначала загустевает, потом затвердевает; ее постепенно нагревают до 180—185°. При этом часть взятого анилина и образовавшаяся при реакции вода отгоняются. Реакционная масса получает фиолетовый оттенок и делается тягучей. Ее продолжают нагревать еще, доводя постепенно температуру до 210°. Рядом с аминоарсиновой кислотой при этом получается и смола. Чтобы отделить кислоту, смесь обрабатывают раствором едкой или углекислой щелочи, фильтруют и осаждают арсаниловую кислоту азотной кислотой в виде белого кристаллического порошка, почти нерастворимого в воде. Полученную кристаллическую кислоту нейтрализуют строго рассчитанным количеством соды и дают образующемуся при этом *атоксилу* выкристаллизоваться.

Атоксил кристаллизуется с 4 молекулами воды. Он представляет собой белый кристаллический порошок, почти нерастворимый в спирте; в воде при 17° он растворяется в отношении 1:6. Безводный атоксил растворим в метиловом алкоголе.

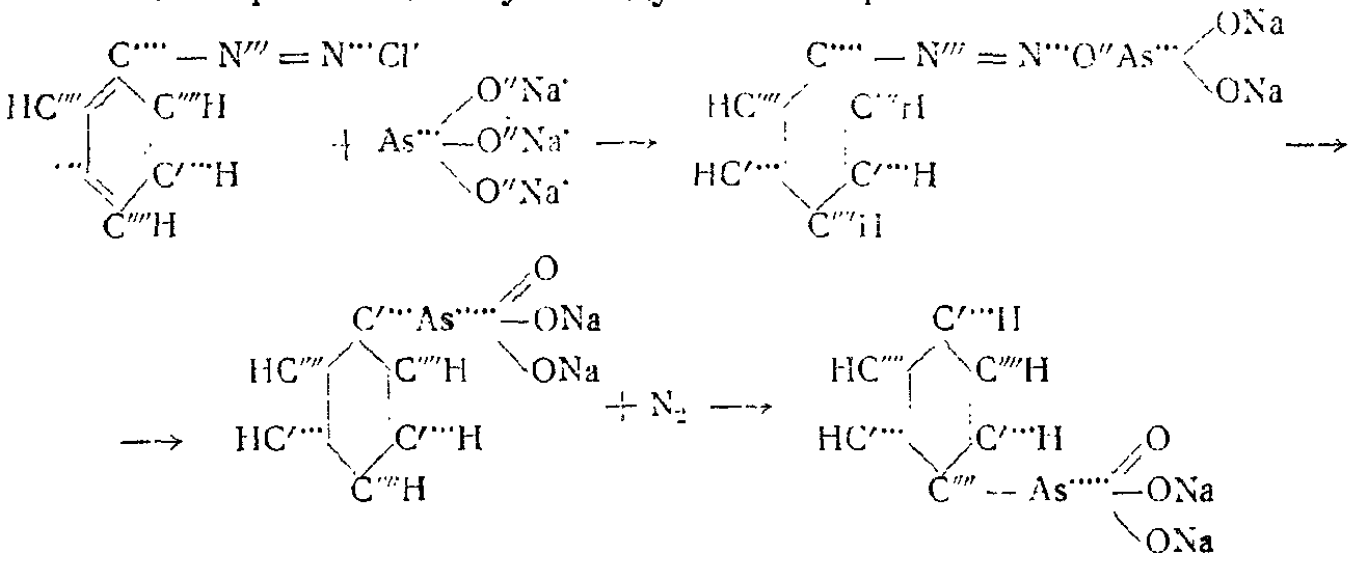
Оксиариларсиновые кислоты и в частности *фениларсиновая* кислота, которые могут служить промежуточными продуктами при производстве сальварсана, получаются путем прямого арсенирования, т. е. прямого действия мышьяковой кислоты на соответствующий фенол.

Фенол нагревают с сухой мышьяковой кислотой и из получаемого сплава обычным путем, прибавляя раствор соды, выделяют соль оксиариларсиновой кислоты. Арсиновая группа становится при этом в пара-положение к оксигруппе. Это доказывается тем, что получаемая кислота идентична с кислотой, которая может быть получена из арсаниловой кислоты путем ее диазотирования. Что арсиновая группа и должна преимущественно становиться в пара-положение, мы могли бы предвидеть на основании требований электронной теории:



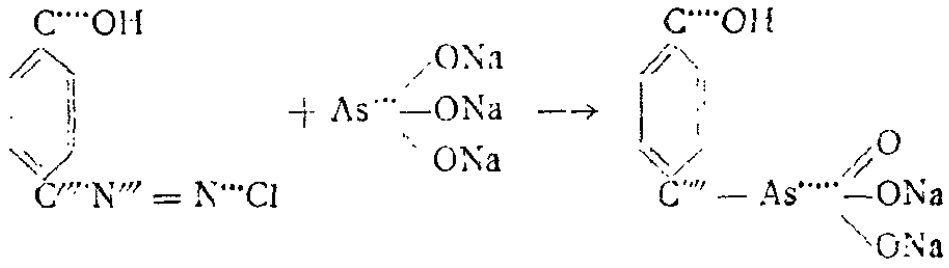
Метод Барта Гораздо интереснее и практически важнее метод получения ароматических арсиновых соединений, данный Бартом (H. Bart)[1] и основанный на действии мышьяковистой кислоты (или мышьяковистокислого натрия) на любое диазопроизводное, всего лучше в присутствии меди или ее солей. Таким путем Барт получил с большой легкостью целый ряд ароматических производных мышьяковой кислоты. Почему при этом методе получаются производные мышьяковой кислоты, когда в реакцию берется мышьяковистая кислота или ее соль, очень хорошо объясняет электронная теория.

Реакция происходит тут следующим образом:



т. е. сначала ион Cl' диазосоединения заменяется остатком мышьяковистой кислоты; далее идет отщепление молекулы азота при одновременном окислении иона As''' в ион As''''. Два электрона, ушедшие с иона As''', восстанавливают ион C'''' до иона C''' и к последнему примыкает группа $-As''''(=O)(ONa)ONa$. Далее происходит перегруппировка, при которой положительная группа $-As''''(=O)(ONa)ONa$ переходит от иона C''' к иону C'''', стоящему в пара-положении. Такого рода перегруппировки встречаются весьма часто в органическом синтезе и объясняются несомненно значительно более устойчивым стяжением соответствующих положительного и отрицательного ионов.

Особенно понятна эта реакция арсенирования, если речь идет о действии мышьяковистокислого натрия на диазотированный парааминофенол, который, как мы увидим, тоже представляет собою хороший исходный продукт для получения сальварсана:



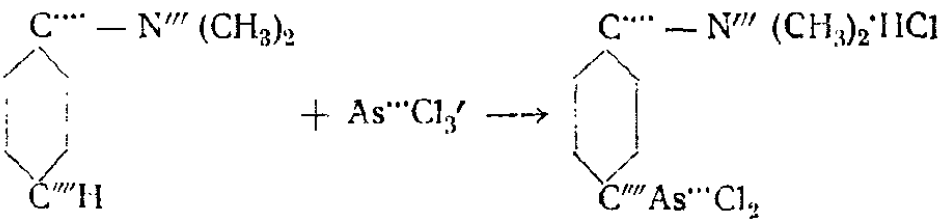
[1] Герм. пат. 250264, Fr, X, 1254.

В этом случае реакция между молекулой мышьяковистой кислоты $As{<}^{ONa}_{ONa}$ и молекулой диазо-производного происходит не по электростатическим основаниям, а по электродинамическим, так как ион C''' переходит в ион C'''', т. е. в данном случае ион C''' окисляет ион As''' в ион As'''''. Естественно, что положительному заряду иона C''', к которому примыкает группа $—N''=N'''—Cl'$, при его переходе в ион C'''' должен соответствовать тепловой эффект больший или равный, но отнюдь не меньший, чем требуется для перехода иона As''' в ион As'''''.

Метод Окслена

Приведем теперь один из многочисленных методов получения ароматических арсиновых соединений второго типа, т. е. методов, основанных на предварительном получении промежуточного производного с трехзарядным ионом As''', а именно метод Окслена (Ochslin), который с успехом применяется при производстве сальварсана на заводе Poulenc Frères [1] во Франции.

На диметиланилин действуют треххлористым мышьяком, причем легко получается соединение $HCl \cdot (CH_3)_2N—C_6H_4—As'''Cl_2'$, т. е. диметиламино-дихлорарсин-хлоргидрат



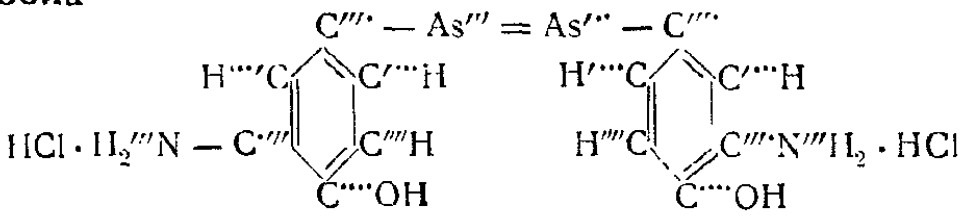
При действии едкой или углекислой щелочи это соединение легко переходит в соответствующий арсиноксид, который далее при окислении любым окислителем образует диметиламино-фениларсиновую кислоту. Мы увидим далее, что из этой последней получается почти количественный выход сальварсана. Окслен в качестве исходного продукта берет диметиланилин именно потому, что вступление отрицательной группы $—N'''(CH_3''')_2$ усиливает положительное электрическое поле иона C'''', к которому она примыкает, а вслед за этим усиливается отрицательное поле иона C''', стоящего в пара-положении. Почему группа $—As'''Cl_2$ направляется в пара-, а не в орто-положение, тоже легко понять из требований электронной теории.

Производные атоксила

Приведенные нами методы арсенирования легко приводят к получению ароматических арсиновых соединений и в частности *атоксила*. Но мы уже знаем, насколько последний разочаровал Эрлиха при его использовании для лечения сонной и других болезней. Попытки улучшить терапевтическое действие атоксила заключались в стремлении уменьшить его ядовитость. Эрлих в этом случае шел обычными путями, уже знакомыми нам из изучения других групп лекарственных средств, а именно он подверг атоксил ацетилированию и при

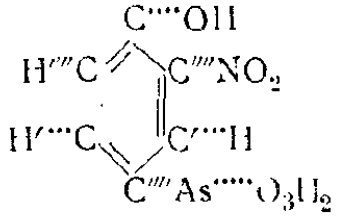
[1] Фр. пат. 451078.

вляет собою хлористоводородную соль 3-3-диамино-4-4-диокси-арсенобензола



Для его получения в настоящее время запатентовано громадное множество методов, различающихся между собою как по исходному сырью, так и по промежуточным продуктам, и в особенности по способу восстановления. Мы приведем лишь главнейшие из наиболее применяемых.

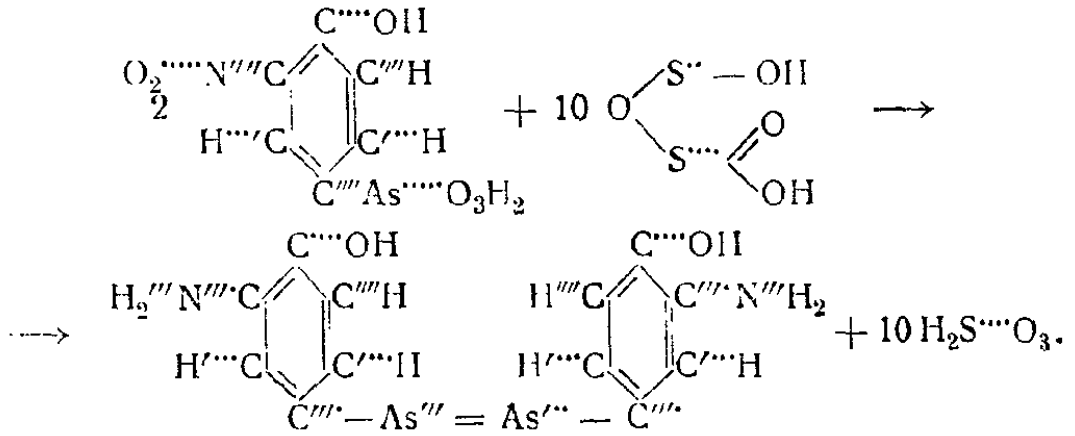
Исходными продуктами производства сальварсана могут служить: анилин, фенол, нитроанилин или аминофенол. С методами арсенирования как анилина, так и фенола и аминофенола мы уже знакомы. Паранитроанилин обычно арсенируется также по методу Барта, т. е. действием на него азотистокислым натрием и последующим переводом получающегося при этом диазо-производного в арсиновое. Из любого вышеуказанного продукта в первую очередь получают оксифениларсиновую кислоту, которая далее подвергается нитрованию. Нитрогруппа становится в мета-положение к арсиновой и в орто- к оксигруппе, т. е.



т. е. процесс идет строго согласно требованиям электронной теории.

Теперь далее можно в зависимости от восстановителя или сразу перейти к диоксидиаминоарсенобензолу, т. е. сальварсану, если в качестве восстановителя брать гидросульфит натрия, восстанавливающий одновременно и арсиновую и нитрогруппу; либо можно сначала восстановить одну нитрогруппу, например действием амальгамы натрия в щелочном растворе, до 3-амино-4-оксифенил-арсиновой кислоты и уже эту последнюю тем же гидросульфитом в присутствии $MgCl_2$ восстановить до сальварсана. Обычно, понятно, предпочитают сразу восстанавливать нитрооксиарсиновую кислоту прямо до диоксидиаминоарсенобензола.

Действие гидросульфита на нитрооксифениларсиновую кислоту проходит следующим образом:



Так как диоксидиаминоарсенобензол очень неустойчив и на воздухе легко окисляется, образуя значительно более ядовитый уже знакомый нам арсеноксид, то его обычно переводят в дихлоргидрат, который поступает в продажу под названием *сальварсана*. Для его получения на спиртовый раствор диоксидиаминоарсенобензола действуют соляной кислотой.

Сальварсан представляет собою светложелтый порошок, обладающий слабым чесночным запахом. Он легко разлагается на воздухе, образуя весьма токсичные продукты окисления.

Перед употреблением для подкожных впрыскиваний к водной эмульсии сальварсана прибавляют теоретическое количество едкой щелочи для перевода его в свободное основание, которое сперва выпадает в виде осадка, но при дальнейшем прибавлении щелочи снова растворяется, образуя фенолят со слабой щелочной реакцией.

Приведем некоторые подробности еще одного метода производства сальварсана, о котором мы упоминали, говоря о методах арсенирования, а именно методе Окслена. Мы уже указывали, что Окслен исходит из диметиланилина, арсенирует его действием $As'''Cl_3'$, полученный продукт $(CH_3)_2N'''C_6H_4As'''Cl_2$ он обрабатывает содой, окисляет и получает соответствующую арсиновую кислоту. Эту последнюю он нитрует, причем и в этом случае нитрогруппа становится в мета-положение к арсиновой, как то следует из электронной теории. Интересно, что наличие двух положительных групп $As''''''O_3H_2$ и $N''''''O_2$ увеличивает полярность всех углеродных ионов молекулы, а это делает неустойчивым положение отрицательной группы $N'''(CH_3)_2$: при нагревании диметиламинонитрофениларсиновой кислоты с едким кали группа $N'''(CH_3)_2$ отрывается и заменяется группой OH, т. е. получается нитрооксифениларсиновая кислота, служащая для дальнейшего получения сальварсана. Надо отметить, что выхода при этом методе получаются почти количественные, но для этого необходимо строгое соблюдение ряда выработанных Окслеком технологических условий, иначе получается динитро- и даже нитрозо-производное[1].

Получением сальварсана завершился долгий и сложный ряд работ Эрлиха и его сотрудников: это действительно был 606-й препарат по журналу института, в котором производились эти работы.

В *сальварсане* мы имеем в самом деле целебное *паразитотропное* средство, а не *органотропное*. Однако всегда можно ожидать, что любое целебное средство при неправильном употреблении или при неправильном приготовлении или хранении окажется до известной степени вредным. Следует лишь стремиться, чтобы такое побочное действие могло быть доведено до возможного минимума. Отсюда понятно, как важно, чтобы отношение дозы, переносимой без вреда, к целебной дозе, т. е. $\frac{T}{C}$, было максимальным. Эрлих этого добился в сальварсане. В то время как например в атоксиле это отношение равно 3:1, в случае сальварсана оно равно 33:1. Мы уже знаем, что успех сальварсана был колоссальный: в 90%

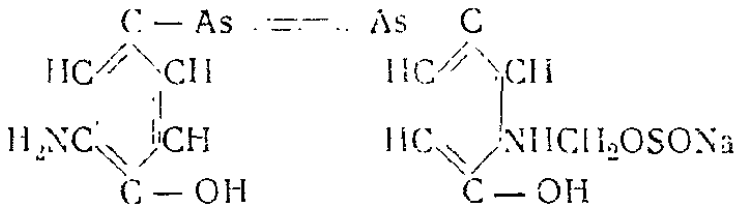
[1] В этом случае одна из метильных групп заменяется нитрозо-группой.

случаев сальварсан полностью излечивает сифилис и именно в первой его так называемой первичной стадии.

Неосальварсан

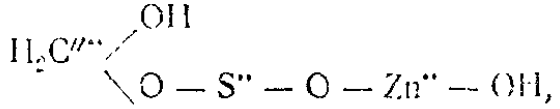
И все-таки сальварсан не удовлетворял самого Эрлиха. Он конечно первый разглядел его недостатки при всех важных терапевтических достоинствах. Уже одно то обстоятельство, что для рядового практикующего врача манипуляции с сальварсаном при инъекциях слишком сложны, является серьезным дефектом: врачу приходится добывать сальварсан из запаянной ампулки, растворять его в воде, прибавлять рассчитанное количество щелочи, чтоб превратить сальварсан в соответствующий растворимый фенолят, причем неизбежно препарат получает слишком щелочную реакцию. Понятно поэтому, что Эрлих пошел дальше в поисках путей к улучшению своего сальварсана и только 914-й препарат, названный им *неосальварсаном*, удовлетворил его уже потому, что последний, сохраняя полностью все целебные качества сальварсана и будучи более устойчивым на воздухе, легко растворим в воде и при этом раствор его имеет вполне нейтральную реакцию.

Неосальварсан представляет собою соединение молекулы *сальварсана* с молекулой *ронгалита*, т. е. формальдегидсульфоксилового натрия — продукта присоединения формалина к гидросульфиту:



Производство неосальварсана весьма просто: к спиртовому раствору сальварсана [1] прибавляют ронгалит, т. е. заранее приготовленный сульфоксилат формальдегида (0,92 ч. ронгалита на 1 ч. сухого сальварсана); полученный ком неосальварсановой кислоты тщательно разминается со спиртом и превращается в мелкий порошок. Эту так называемую *неокислоту* обрабатывают едким натром, в количестве, определяемом в отдельной пробе по полной растворимости получающейся натриевой соли. Продукт растворяют в воде и *неосальварсан* осаждают спиртом. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакуум-сушилке.

Потребный для производства неосальварсана *ронгалит* (формальдегидсульфоксилат натрия) получается путем восстановления цинковой пылью продукта присоединения кислого сернистокислого натрия к формальдегиду. Укажем, что Матвеевым и Титовым запатентован метод, при котором сульфоксилат натрия получается особенно хорошего качества с очень большим выходом. Метод этот сводится к получению промежуточного продукта, особой модификации сульфоксилата цинка, кристаллизующегося в виде ромбов состава



которую далее обрабатывают только содой.

[1] Хлоргидрата.

Особенно чистый неосальварсан получается, если весь процесс вести не в спиртовых растворах, а в растворе этиленгликоля.

На раствор *сальварсана* в гликоле действуют раствором (в гликоле же) ронгалита, далее берут раствор метилата натрия в метиловом спирте и осаждают неосальварсан спиртово-эфирной смесью.

Продажный *неосальварсан* представляет собою 59—62%-ный продукт. Это — светложелтый порошок, легкорастворимый в воде и других растворителях. Он содержит 14—21% мышьяка (теория требует 32,16%)[1].

Одчако же, хотя неосальварсан является в настоящее время общепризнанным во всем мире противосифилитическим средством, действительно обладающим большими преимуществами по сравнению с сальварсаном, но и на нем не успокаивается творческая мысль химиков; по сию пору не прекращается работа, во-первых, в направлении, так сказать, исправления молекулы неосальварсана, как Эрлих исправлял молекулу сальварсана, и, во-вторых, идут работы по пересмотру основных положений Эрлиха о преимуществах соединений трехзарядного мышьяка перед пятизарядным.

Новые препараты сальварсана

Работы по исправлению молекулы неосальварсана привели к получению ряда новых препаратов, обладающих большей стойкостью по отношению к действию кислорода воздуха. Этими работами уже после кончины Эрлиха занялся один из его же сотрудников Машман (E. Maschmann), ныне работающий в Georg Speyers Haus, т. е. в институте, созданном Шпейером во Франкфурте на Майне для Эрлиха.

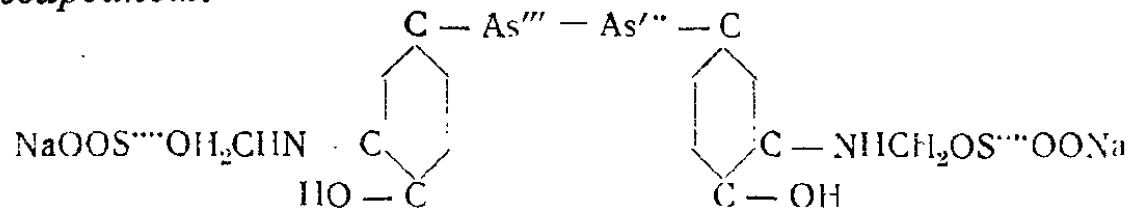
Машман прежде всего показал, что сухие сальварсановые препараты только адсорбируют кислород из воздуха, не связывая его химически; далее, вопреки мнению Эрлиха, утверждавшего, что под действием кислорода воздуха арсено-производные переходят в арсеноксиды и что этим объясняется их увеличивающаяся на воздухе токсичность, Машман [2] показал, что увеличение токсичности зависит не от изменения арсеногрупп, а от легкой окисляемости ортоаминоокси-группировки. Он доказал, что именно аминометиленсульфоксильная группа NH_2CH_2OSONa в неосальварсане больше всего подвержена окислительному действию кислорода воздуха и что поэтому неосальварсан в растворе легче окисляется, чем сальварсан.

Окисление арсеногруппы As'' в As''' тоже имеет место, но как бы во второй фазе после нарушения нормального состояния молекулы, вызванного окислением ортоаминоокси-группировки. Машман доказал, что можно выделить до 7% 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты при действии воздуха на сальварсан, причем промежуточной стадии образования соответствующего арсеноксида ему обнаружить не удалось. Если вместо формальдегидсульфоксилатной группы $—CH_2O''S''O''Na$ взять группу $CH_2OS''''O''O''Na'$, т. е. вместо двухзарядного положительного иона S'' ввести в молекулу четырехзарядный ион S'''', то можно получить препарат, который назван

[1] Главнейшие примеси в продажных препаратах составляют: ронгалит, сода, поваренная соль и др.

[2] B. 59, 1142, 1148 (1926).

сульфитсальварсаном. Этот препарат гораздо более стоек на воздухе, чем неосальварсан. Если же ввести две таких группы $CH_2OS^{\cdots}OONa$, т. е. закрыть этими группами обе аминных группы сальварсана, то получается еще более стойкий препарат, названный *миосальварсаном*:



Сульфитсальварсан и *миосальварсан* получаются при действии соответствующих количеств формальдегида и бисульфита натрия на основание сальварсана.

Сульфитсальварсан — красно-коричневый порошок, который легко растворяется в воде, образуя стойкий раствор. При нагревании разлагается, не плавясь.

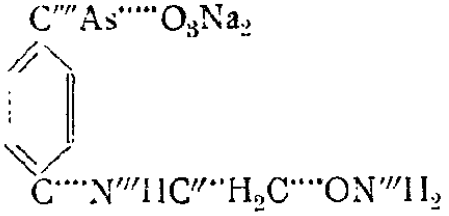
Миосальварсан — светложелтый порошок, хорошо растворимый в воде. Растворы его очень стойки. Он значительно менее токсичен, чем сальварсан.

В целях усиления действия молекулы сальварсана предложен еще ряд новых его видоизменений, например получен препарат, названный *зильберсальварсаном*, в молекуле которого к одному из ионов мышьяка (который будто делается при этом пятизарядным) примыкает ион $Ag^{\cdot}$. Строение его молекулы еще как следует не установлено. Наконец предложен препарат, названный *сульфоксилсальварсаном*, представляющий комбинацию сальварсана с антипирином, но на нем мы останавливаться не будем.

Трипарсамид

Мы уже указывали, что после кончины Эрлиха предпринят был и другой ряд работ, в которых мысль исследователей была направлена на пересмотр основного положения Эрлиха о большой токсичности арсиновых производных, т. е. препаратов, содержащих пятизарядный ион.

Работы в этом направлении предприняты были еще в начале мировой войны в Институте Рокфеллера в США и в Институте Пастера в Париже. После длинного ряда разных новых производных пятизарядного мышьяка, полученных опять исходя из атоксила, американские химики Джэкобс (Jacobs) и Гейдельбергер (Heidelberger)[1] получили препарат, названный ими *трипарсамидом* и представляющий собой натриевую соль фенилглицинамидарсиновой кислоты



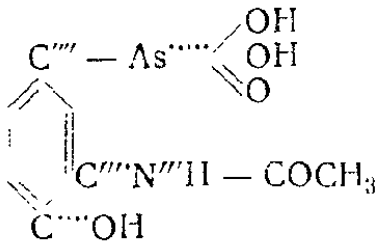
Трипарсамид получается действием амида хлоруксусной кислоты на водный раствор атоксила. Испытанный сначала на животных трипарсамид дал вполне удовлетворительные результаты, но при попытке применять его на людях для лечения первых стадий заболевания сифилисом он подобно атоксилу и другим производным пятизарядного мышьяка оказывал вредное действие на зрение.

[1] J. Am. Chem. Soc., 41, 1590, (1919).

Трипарсамид представляет собой белый гигроскопический порошок, содержащий 25,3% мышьяка, растворимый в 3 ч. воды.

Работы Фурно. Стоварсол

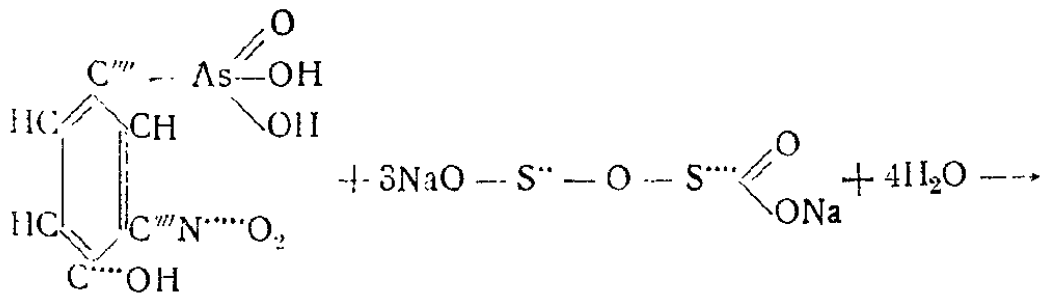
Интереснее оказались работы, проводившиеся в Институте Пастера под руководством Фурно. Более сотни разных производных пятизарядного мышьяка были получены Фурно и его сотрудниками, причем оказалось, что многие из этих соединений совершенно не действуют на нервную систему животного, а вместе с тем характеризуются хемотерапевтическим коэфициентом не менее высоким, чем аналогичные арсено-производные (например в случаях Nagana у крыс и мышей). Фурно обратил особое внимание между прочим на препарат, уже в свое время полученный Эрлихом, а именно 3-ацетамино-4-оксифениларсиновую кислоту, названную им *стоварсолом*



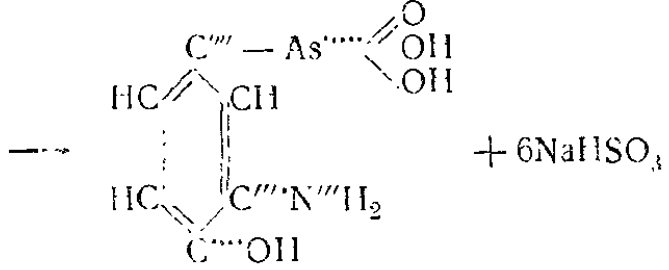
Препарат этот оказался терапевтически весьма ценным; он представляет собою прекрасное средство при первичном сифилисе и, что особенно интересно, при третичном. Любопытно, что его можно принимать внутрь через рот, а не путем интравенозных инъекций. Стоварсол был выпущен фирмой Poulenc Frères в 1922 г., а в настоящее время под разными названиями его получают во всех странах Европы. У нас в СССР его уже лет 10 производят под названием *осарсол.*

Стоварсол представляет собою бесцветные иглы, которые разлагаются, не плавясь, при 208—210°. Растворимость в холодной воде 0,3 : 100, в горячей 1 : 100, в спирте 0,6 : 100. Содержит 27,27% мышьяка.

Легко видеть, что этот препарат можно получать прямо из 3-нитро-4-оксифениларсиновой кислоты, знакомой нам в качестве промежуточного продукта при производстве сальварсана; приходится только соответственно изменять количество гидросульфита, чтобы восстановление ограничивалось только нитрогруппой и не затрагивало арсиновой. Что в первую очередь должна восстановляться именно нитрогруппа, легко понять из тепловых эффектов [1], соответствующих отдельным зарядам ионов $N^{\cdots\cdots}$ и $As^{\cdots\cdots}$. Для восстановления нитрооксифениларсиновой кислоты гидросульфитом последнего надо брать только 3 молекулы:



[1] Беркенгейм, Основы теоретической химии, стр. 146, (1926).

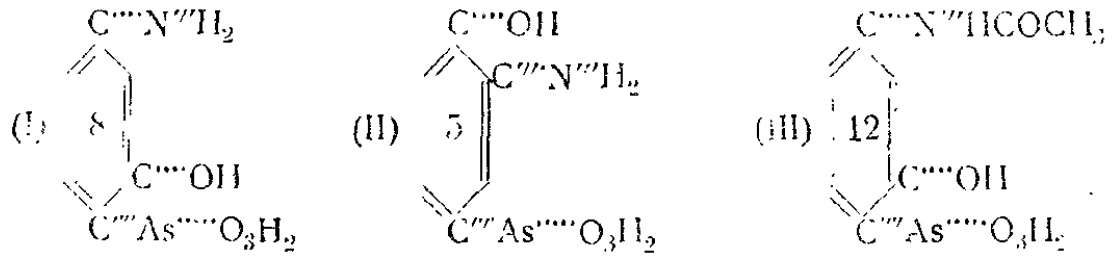


Вместо гидросульфита в данном случае можно применять и другие восстановители, например $Fe''SO''_4$ в водно-щелочной среде (метод Джэкобса, Гейдельбергера и Рольфа (Rolf) [1], железо в солянокислой среде (метод Г. А. Кирхгофа) [2], электролитическое восстановление (метод Мунейрат) [3] и др.

Строение вещества и его действие по Фурно

В этих новых работах Фурно представляет особый интерес вывод, к которому он пришел о связи между строением лекарственного вещества и его терапевтическим действием. Фурно приводит таблицу формул ряда производных мышьяковой кислоты, которая с особенной ясностью иллюстрирует эту связь. В этой таблице он при каждой формуле дает отношение $\frac{T}{C}$, т. е. цифру, показывающую, во сколько раз токсическая доза для данного соединения больше терапевтической. Если например при формуле поставлена цифра 1, это обозначает, что для излечения от наганы (сонная болезнь) крысы надо ей вспрыснуть количество данного медикамента, равное дозе, которую она только может переносить (dosa tolerata): если стоит цифра 8, это обозначает, что терпимая доза в 8 раз больше целебной (dosa curativa).

И вот оказывается, что введение ацетильной группы приводит к уменьшению как токсичности, так и целебной силы данного вещества за исключением впрочем случаев, когда аминогруппа стоит в пара-положении к арсиновой. В этом случае терапевтическая доза скорее увеличивается при введении ацетильной группы. Фурно обращает особое внимание на три соединения этой таблицы, для которых эти цифры особенно велики, а именно на парааминоортооксифениларсиновую (I), метааминопараоксифениларсиновую (II) и ацетилпарааминоортооксифениларсиновую кислоты (III):



Первое из этих соединений, впрыснутое мыши больной наганой, не дало хороших результатов, но оказалось пригодным при лечении первичного сифилиса у людей. Отсюда Фурно делает вывод, что далеко не всегда по опытам над лабораторными мел-

[1] Jacobs, Heidelberger, Rolf, J. Am. Chem. Soc., 1590, (1918).
[2] Личное сообщение.
[3] Mouneyrat, Ам. пат. 1232, 373.

кими животными можно судить о действии данного препарата при лечении им человека. Более углубленных выводов Фурно не делает.

Электронные воззрения

Между тем некоторые интересные заключения можно было бы сделать, если взглянуть на электронные формулы этих соединений. Мы видим, что из этих трех кислот та обладает большим терапевтическим эффектом (о чем можно судить по соответствующей цифре 12), которая с точки зрения электронной теории является более прочным соединением, так сказать, более прочно сшитым. Это именно ацетилпараминоортооксифениларсиновая кислота (III). Помимо наличия в ней ацетильной группы, которая, как мы это видели при изучении других лекарственных групп, всегда делает аминогруппу более устойчивой, все боковые группы в ее молекуле стянуты с соответствующими углеродными ионами весьма прочно. В молекуле параминоортооксифениларсиновой (I) кислоты обе боковые группы, также стоят при углеродных ионах $C^{\cdots\cdot}$, но устойчивость молекулы уже несколько ослаблена (ей уже соответствует цифра 8). В формуле последнего из приведенных соединений (II), а именно метааминопараоксифениларсиновой кислоты (цифра 5) устойчивость, конечно, должна быть еще более пониженной, так как в ней уже трехзарядный ион N''' стоит при ионе C'''.

Возможно, что изучение с этой точки зрения соединений пятизарядного мышьяка приведет к весьма интересным выводам.

16. Хемотерапевтические средства, содержащие сурьму, висмут и ртуть

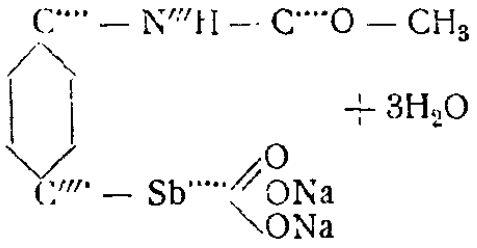
Алифатические соединения сурьмы

Естественно было ожидать, что огромный успех соединений мышьяка обратит внимание химиков на другие элементы той вертикальной группы периодической системы, к которой относится мышьяк. И в самом деле очень скоро стали делаться попытки к получению соединений сурьмы, висмута и даже фосфора и ванадия и стали изучаться их токсические и терапевтические свойства. Исследователи прежде всего обратились к *сурьме*, т. е. к ближайшей соседке мышьяка в системе элементов.

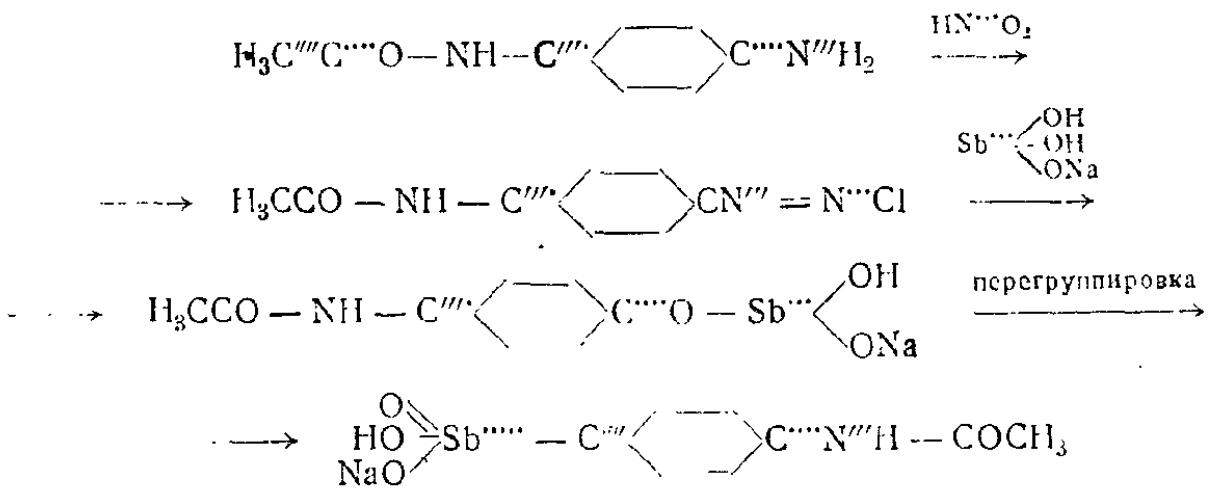
Сурьмяные руды были известны еще древним грекам и римлянам. Уже в XV столетии бенедектинский монах Василий Валентин (Basilius Valentinus) в специальном труде, посвященном сурьме, под названием „Триумфальная колесница сурьмы", описывает известные в его время соединения сурьмы, а также метод получения металлической сурьмы и ее соединений и все виды их применения.

В иатрохимический период препараты сурьмы принадлежали к любимейшим лекарственным средствам, и причем особым успехом пользовались так называемые *вечные пилюли* из металлической сурьмы. Один из ближайших последователей Парацельса, основателя иатрохимической школы, Adrian von Mynsicht уже в первой половине XVII века описывал так называемый *рвотный камень*, часто употребляемый и поныне в качестве рвотного сред-

Антимонилатоксил, как оказалось, в самом деле убивает трипанозом и спирохет, но Уленхут показал, что и токсичность этого препарата для организма-держателя этих трипанозом или спирохет — весьма велика. Пришлось опять, как это в свое время проделал Эрлих с атоксилом, попытаться ослабить токсичность препарата введением ацетильной группы. Таким образом аналогично арсацетину был получен *стибацетин*, иначе называющийся *стибенилом* (параацетаминфенилстибиновокислый натрий:



Стибацетин получается совершенно так же, как арсацетин, т. е. ацетилированием парааминофенилстибиновой кислоты. Можно получить его и иначе, а именно исходя из моноацетилпарафенилендиамина, который диазотируют, а диазопроизводное обрабатывают раствором сурьмянистокислого натрия:



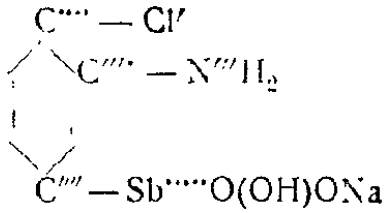
Стибацетин представляет собою светложелтый порошок, содержащий 33% сурьмы, растворимый в воде в отношении 10:100. Его растворы нестойки при нагревании.

При лечении *трипаномиаз*, т. е. болезней, вызываемых трипанозомами (биларциоза, кала-азар, бутон востока и т. п.) интравенозное вспрыскивание стибацетина повидимому дает очень хорошие результаты.

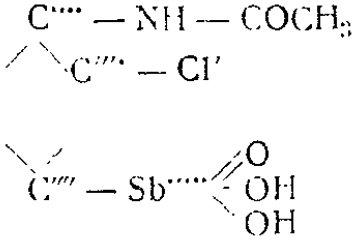
Следует указать, что гидроксильная группа, введенная в молекулу фенилстибиновой кислоты, еще в большей степени ослабляет действие последней, чем аминогруппа. Поэтому если ввести одновременно аминную и гидроксильную группы, то соответствующее производное уже вовсе не обладает хемотерапевтическими свойствами. Пример этому — метааминопараоксифенилстибиновокислый натрий[1]. Почти без всякого действия оказывается и соединение,

[1] Вспомним, что метааминопараоксифенилларсиновокислый натрий является, как раз наоборот, одним из наиболее действующих арсиновых производных, изученных Фурно.

в котором в пара-положении поставлен ион Cl′, например метаамино-парахлорфенилстибиновокислый натрий

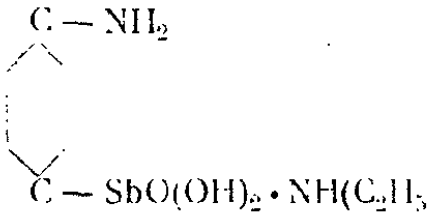


Но если ион Cl′ поставить в мета-положение, а в пара-положение ввести группу NH_2 и к тому же закрыть эту последнюю ацетильной группой, то мы получим препарат, названный *хлорстибенилом*, или *стибозаном*, который уже явно убивает спирилл в организме крысы. В организме человека *стибозан* оказался энергичным средством против сонной и ряда других тропических болезней:



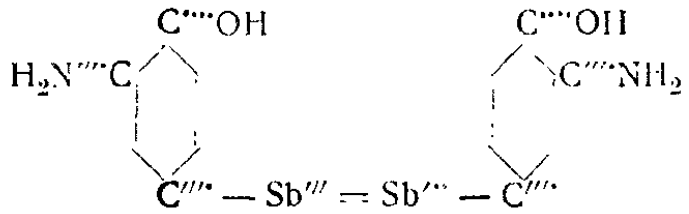
Стибозан — порошок темнокоричневого или серо-оранжевого цвета, содержащий около 30% сурьмы, очень хорошо растворимый в воде.

Предложен еще другой метод для сообщения большей устойчивости молекуле парааминофенилстибиновой кислоты, а именно берут ее комплексную соль с диэтиламином. Получающееся соединение



названное *неостибозаном*, является лучшим лекарственным средством из группы стибиновых производных, прежде всего против весьма опасной тропической болезни Kala-azar. Этот препарат представляет некоторые технические трудности при его приготовлении, и с этим приходится считаться.

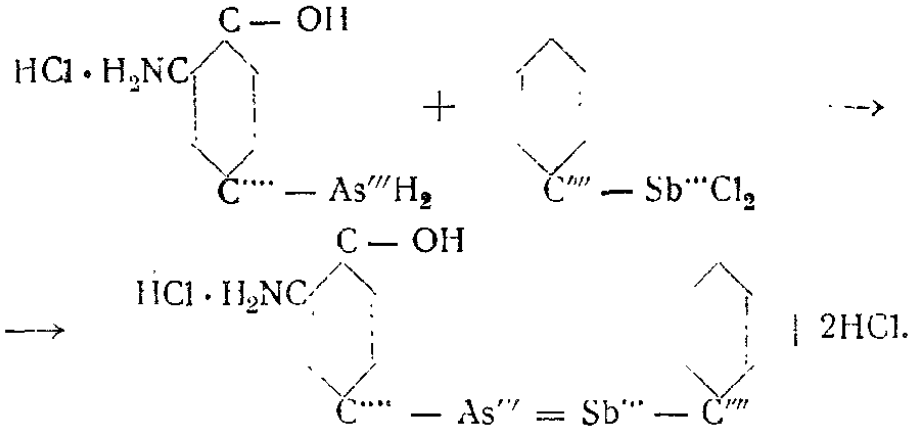
Остановимся теперь несколько на попытках исследователей получить производное сурьмы, соответствующее сальварсану, т. е. диаминодиоксистибиобензол:



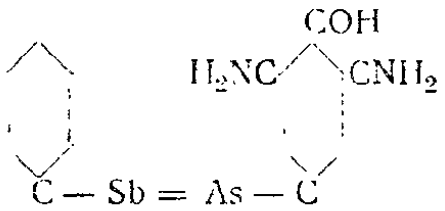
Методика его получения аналогична методике получения сальварсана. Но опыт показал, что это соединение действует лишь очень слабо, во всяком случае несравненно слабее сальварсана. Как мы видим, из электронной формулы этого соединения следует принимать, что ион сурьмы в нем является ионом отрицательным, но сурьма значительно менее металлоид, чем мышьяк, и, наоборот, обладает уже достаточно ярко выраженными металлическими свойствами: следовательно отрицательные заряды иона

Sb''' значительно менее прочны, чем у мышьяка. Может быть в этом заключается причина, почему стибиосальварсан действует значительно слабее, чем сальварсан.

Надо прибавить, что еще Эрлих и ученик его Каррер (Karrer)[1] в 1913 г. получили смешанное соединение мышьяка и сурьмы. Они действовали параоксиметааминофениларсином на фенилстибинхлорид или оксид и получили реакцию следующего порядка:

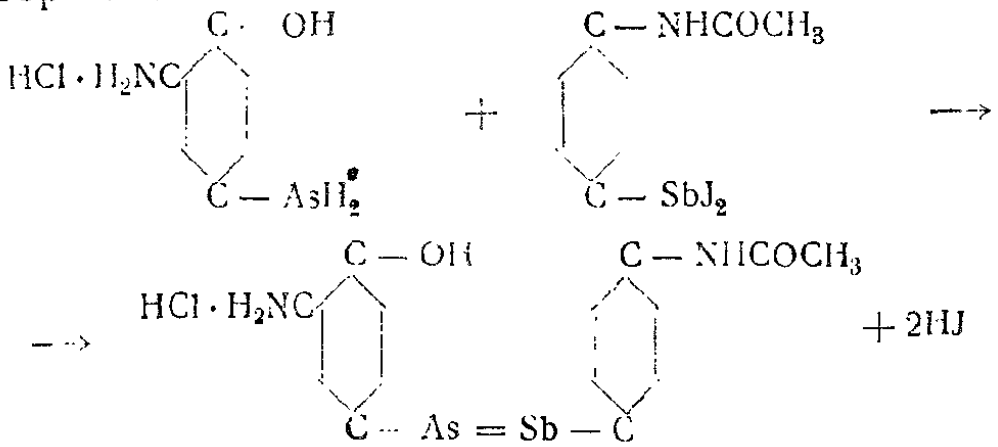


Хемотерапевтическое действие этого препарата оказалось тоже значительно ниже, чем соответствующего соединения одного мышьяка. Уленхут, повторив эту старую работу Эрлиха и Каррера, получил ряд аналогичных соединений, между прочим *метадиамино-параокси-арсено-стибиобензол*



Это соединение оказалось довольно сильным антиспирильным средством.

Еще энергичнее действует на трипанозомы *метаамино-параокси-арсено-параацетамино-стибиобензолхлоргидрат*, получаемый следующим образом:

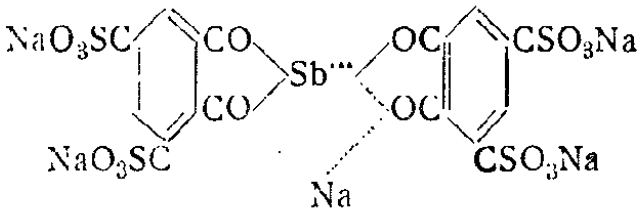


Мы видим, что и в соединениях сурьмы установлен ряд фактов, свидетельствующих о том, что с изменением положения отдельных групп резко меняется сила действия полученного производного. Надо полагать, что это обстоятельство находится в тесной связи с зарядами тех ионов углерода, с которыми эти группы связаны. Мы

[1] B., 46, 3564 (1913)

встретимся с этим и при изучении других хемотерапевтических средств. Надо надеяться, что некоторый свет на все эти вопросы прольет электронная теория органических соединений.

Сводку данных о хемотерапевтических производных сурьмы мы закончим указанием еще одного соединения, полученного в совсем недавнее время, а именно так называемого *ветеринарного антимозана*, который является представителем новой группы производных трехзарядной положительной сурьмы:

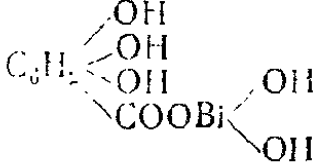


а именно, производным дисульфопирокатехина. Это совершенно оригинальное соединение сурьмы оказалось не только хорошим средством против наганы у лошадей и рогатого скота и против piroplasmosis, очень распространенной болезни скота, но пригодным для лечения тропической болезни людей, так называемой Bilharziosis. Для людей оно предлагается под названием *фуадина*. Антимозан получается следующим образом: щелочной раствор натриевой соли дисульфопирокатехина нагревают со свежеосажденной окисью сурьмы. Полученный щелочной раствор, отфильтрованный от избытка окиси, осаждают спиртом.

Таковы главнейшие производные сурьмы. Как мы видели, они дают ряд интересных препаратов, уже нашедших себе применение в терапии и ветеринарии. Однако надо сказать, что надежды, которые возлагались на сурьму в многочисленных работах, посвященных ей, не оправдались. Особенно интересных и важных хемотерапевтических средств между производными сурьмы пока не найдено.

Висмутовые препараты

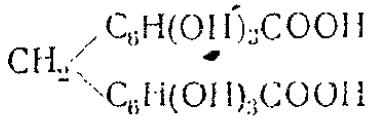
Прошло всего не более 15 лет, как соединения висмута впервые были предложены в качестве хемотерапевтических средств для борьбы с сифилисом и другими болезнями, и теперь они все более и более конкурируют в этом отношении и с мышьяком и со ртутью. Висмут известен уже ровно 400 лет, а в терапию его более 200 лет назад ввел Лемери (Lemery) в виде так называемого magisterium bismuthi, или основной азотнокислой соли висмута $Bi(OH)_2NO_3$, которая употребляется и поныне при язвах желудка и кишечника. Полезно указать, что эта основная соль, образующая внутри организма гидрат окиси висмута, адсорбируется поверхностью язв или вообще слизистой оболочки кишечника и покрывает их тончайшим слоем, предохраняя от раздражения при воздействии внешней среды. По этой же причине основная соль азотнокислого висмута употребляется вместо сернокислого бария для рентгеноскопических целей. Именно эта способность висмутовых солей образовывать тончайшие порошки и лежит в основе применения их в качестве антисептических порошков для покрывания наружных ран и язв. В этом отношении ряд солей висмута заменяет иодоформ. Таковы прежде всего основная соль галловой кислоты, называемая *дерматолом*



и комбинация дерматола с формалином, или метилендигалловокислый висмут, называемый *бисмалем*.

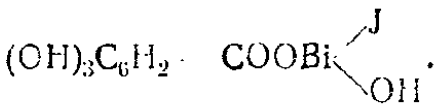
Дерматол желтый порошок, нерастворимый в воде, алкоголе и эфире, легко растворяющийся в NaOH, образуя желтый раствор, быстро переходящий в красный.

Бисмаль представляет собою серый порошок, нерастворимый в воде. В его состав входят 4 молекулы метилендигалловой кислоты



и 3 молекулы окиси висмута.

Иодированный дерматол называется *айролом*



Он получается, если обработать галловую кислоту иодокисью висмута или если раствор галловой кислоты и иодистого калия обработать гидратом висмута в присутствии достаточного количества уксуснокислого натрия и нагревать эту смесь, пока образующийся осадок не получит зеленоватого оттенка.

Айрол — зеленовато-серый порошок, дающий с водой и глицерином эмульсию. При взбалтывании с водой окрашивается в красный цвет. Растворим в щелочах. Содержит около 20% иода.

Наконец большое распространение получил *ксероформ*, или трибромфенолят висмута, а в глазной практике так называемый *новиформ*.

Ксероформ — желтый порошок, разлагающийся при нагревании до 120°. Содержит 50% Bi_2O_3.

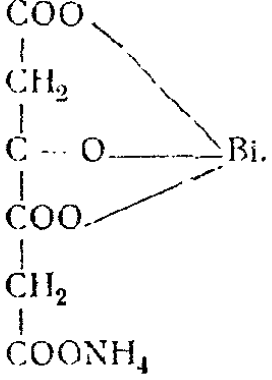
Новиформ — соединение тетрабромпирокатехина $C_6Br_4(OH)_2$ с окисью висмута, тоже желтый порошок, содержащий около 32% Bi_2O_3.

Любопытно отметить, что успехом у врачей пользуются больше всего дерматол и ксероформ и притом не потому, что они активнее других содержащих висмут соединений, а лишь потому, что они имеют желтый цвет, напоминающий цвет иодоформа. Надо сказать, что эти соединения висмута вовсе не обладают антисептическими свойствами (можно наблюдать например ксероформ, покрытый плесенью); они, только покрывая рану тонким слоем, предохраняют ее от заражения микроорганизмами внешней среды.

Двойные соли висмута

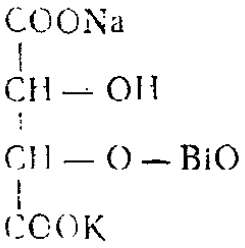
Гораздо больший интерес представляют соединения висмута в качестве хемотерапевтических средств. Идея об использовании их для целей лечения сифилиса принадлежит Бальзеру (Balzer) [1], который еще в 1889 г. сделал опыт введения в организм человека раствора двойной лимоннокислой соли висмута и аммония:

[1] C. R. Soc. Biol. 27/VI (1889).



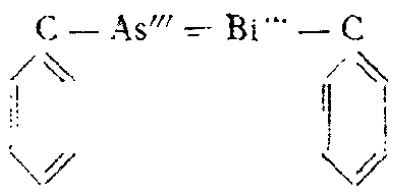
Опыт был крайне неудачным, так как лимоннокислая соль оказалась чрезвычайно ядовитой и кроме того при инъекции больной испытывал сильнейшую боль.

Только через 25 лет после этого неудачного опыта два французских исследователя Сантон и Робер (Santon et Robert) [1] начали испытывать действие двойной виннокаменной соли висмута калия и натрия



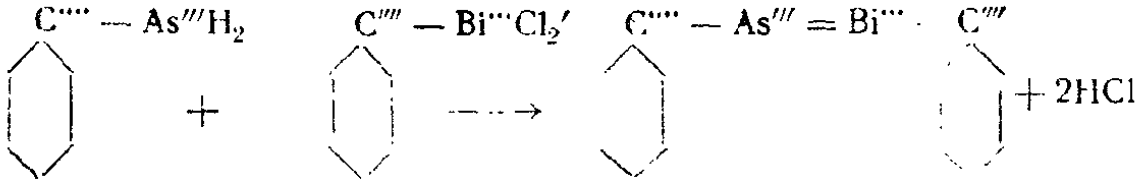
на животных, зараженных трипанозомами и спирохетами. Опыты оказались весьма обнадеживающими. Сантон погиб во время мировой войны, но другие два французских исследователя Левадити (Levaditi) и Сазерак (Sazerac) возобновили эту работу и в 1921 г. обнародовали свои успешные результаты лечения сифилиса этой же двойной виннокаменнокислой солью висмута с калием и натрием. Вслед за ними в том же году еще более успешные опыты были проделаны Фурнье (Fournier) и Жиено (Guénot). С тех пор висмут вошел в терапевтический обиход.

Характерная особенность соединений висмута, оказавшихся годными для хемотерапевтических целей, заключается в том, что среди них мы не встречаем каких-либо сложных металлоорганических соединений. Еще Эрлих и Каррер пытались получить соединение, напоминающее арсенобензол, и действительно они получили соединение следующего типа [2]:



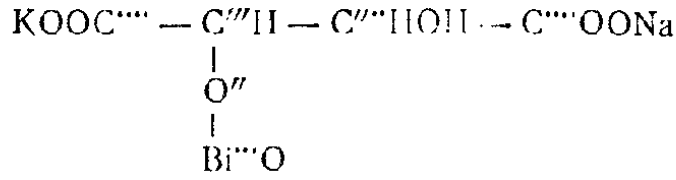
[1] Ann. Inst. Pasteur, XXX, 261 (1916).

[2] Это соединение образуется при действии фениларсином на вещество, в котором к иону C''' бензольного радикала примыкает группа $Bi'''Cl_2$



Но этот препарат оказался весьма неустойчивым, весьма быстро разлагающимся и от него пришлось отказаться. Привились в терапии только соединения несложные, в которые висмут входит в виде относительно легко диссоциирующего иона [Bi‴″O], [Bi‴J′OH′] и т. п.

Особенно интересной оказалась виннокаменная соль висмута, вернее комбинация окиси висмута с двойной солью K и Na виннокаменной кислоты:

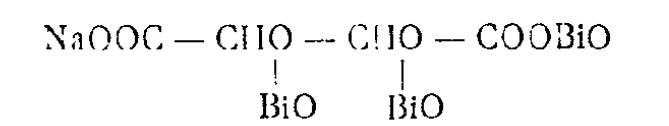


о которой упоминалось выше.

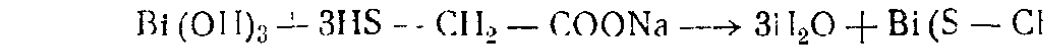
Как видно из приведенной формулы, группа Bi‴O″ образует с молекулой виннокаменной кислоты соединение не типа соли, а скорее ее эфира. Это объясняется тем, что ион Bi‴ с тремя положительными зарядами сильнее отталкивался бы ионом C‴″, если бы группа Bi‴O был связан с карбоксилом, чем он отталкивается ионом C‴′, когда эта группа замещает ион H′ в гидроксиле. Предположение об эфироподобной связи висмута (а не солеобразной) высказал впервые еще Юнгфлейш.

Это соединение висмута и применялось Левадити и Сазараком. Оно растворяется в воде в присутствии небольшого количества щелочи, но при инъекции вызывало такие болезненные ощущения у больного, что пришлось его оставить. В конце концов явилась мысль брать не водный раствор этой соли в присутствии щелочи, а ее суспензию в масле. Этот-то препарат, названный *трепполом*, и дал великолепные результаты: в течение 24—48 час. трепонемы сифилиса исчезали.

Предложен ряд и других масляных суспензий, отличающихся тем, что к ним прибавляют небольшие количества фенола (luotol), гвякола или камфоры (tarbisol). Гидрат висмута в виде суспензии в масле носит название *касписа*; основная висмутовая соль монометилового эфира диоксибензойной кислоты называется *мезуролом*, салицилат висмута,—*бисмогенолом*. Употребляется еще соль состава:



представляющая собою виннокаменнокислый тривисмутилнатрий. Она получается при обработке избытком гидроокиси висмута двунатриевой соли винной кислоты. В Америке пользуется успехом еще тринатриевая соль висмут-тиогликолевой кислоты, называемая *тиобисмолом*. Этот препарат получают действием гидрата висмута натиогликоловокислый натрий:



Новейшие препараты и висмутотерапия

Очень интересным новым соединением висмута является *бисмарсен*, представляющий собою висмутовое производное динатриевой соли 3,3′-диамино-4,4′-дигидроокси-арсенобензола-N-N′-диметиленбисульфита.

Точная формула *бисмарсена* еще не установлена. Соединение это содержит 13% мышьяка и 24% висмута. Его получают действием раствора двойной соли виннокаменнокислого висмута и калия на раствор указанного производного сальварсана и растворением полученного осадка в достаточном для этого количестве едкого натра. Полученный раствор осаждают смесью эфира и метилового спирта.

Бисмарсен представляет собой коричнево-желтый порошок, растворимый в воде.

Упомянем еще соединение *хинби*; это двойное иодистое соединение хинина и висмута; состав его соответствует формуле:

$$(BiJ_3)_2C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HJ.$$

В заключение нам следует ознакомиться с теми новыми идеями в области хемотерапевтических средств, содержащих как висмут, так и сурьму и мышьяк, которые возникли при изучении действия производных висмута.

Левадити и Николо (Nicolau) [1], изучая хемотерапевтическое действие разных производных висмута, нашли что оно сильно возрастает после тех изменений, которым эти препараты подвергаются уже внутри самого организма. Еще И. И. Остромысленский много лет тому назад пришел к мысли, что в конце концов вовсе несущественно, какое именно соединение мышьяка брать для лечения сифилиса. Важно, во-первых, наличие коллоидального состояния препарата и, во-вторых, относительное содержание самого мышьяка в его молекуле. И. И. Остромысленский утверждал, что может привести к излечению просто свободный металлический мышьяк, но только в коллоидальном состоянии, ибо в самом организме металлический мышьяк изменяется и дает определенное производное, способное действовать на микроорганизмы. К такой же в сущности мысли пришли еще около 30 лет назад Левадити и Яманучи (Jamanuchi) [2], показавшие, что уже в пробирке *атоксил*, обработанный экстрактом из печени кролика, дает производное, названное ими *трипанатоксилом*, обладающее особенно сильным трипаноцидным действием.

Вслед затем Левадити и Николо испытали действие экстрактов из разных органов и тканей, в частности экстрактов из печени, на разные соли висмута, взмученные в физиологическом растворе, и получили препарат, названный ими *бисмоксилом*, который обладал особенно сильной активностью. На основании очень тщательно проделанных определений висмута во внутренностях, тканях, моче и т. д. по методам, разработанным Фурно и Жираром (Girard) [3] Левадити и его сотрудники установили, что количество висмута, собирающееся в отдельных тканях организма, бесконечно мало, но что ничтожные следы его действуют каталитически на распадение основных веществ, входящих в состав тельца сифилитической трепонемы. Больше того, эти следы висмута предохраняют организм животного в течение 3—6 мес. от нового заражения, т. е. по выра-

[1] Ann. Inst. Past., XXXVIII, 179.
[2] C. R. Soc. Biol., 65, 23 (1907).
[3] C. R., CLXXXI, 610 (1925); Bull Soc. Chim. XXXVII, 1669 (1925).

жению Левадити придают организму животного как бы химический иммунитет.

Неорганические ртутные препараты

Ртуть как лечебное средство против сифилиса пришла к нам с Востока, причем сначала она употреблялась лишь как наружное средство в виде мази для втирания, но уже в 1500 г. ее стали употреблять и как внутреннее средство. Те осложнения, которые наблюдаются и в настоящее время при неумеренном пользовании ртутью (в виде воспаления полости рта, почек и т. д.) уже в XVI веке разделили врачей на два лагеря *меркуриолистов* и *антимеркуриолистов*. Только тогда не стало противников ртутного лечения, когда врачи нашли, какие предосторожности следует рекомендовать больным при этом лечении. Ртутное лечение против сифилиса считалось наиболее действительным, пока в лечебную практику не был введен знакомый нам сальварсан. Казалось, что с введением сальварсана о ртути забудут, и роль ее сойдет на-нет. Однако действительность показала, что именно появление сальварсана стимулировало рост исследований в области соединений ртути. И в самом деле, что ртуть безусловно является специфическим средством против сифилиса, было установлено прочно, так как симптомы сифилиса исчезали при ртутном лечении независимо от того, в каком виде ртуть вводилась в организм. Кроме того было твердо установлено, что от людей, подвергшихся ртутному лечению, рождались здоровые дети, в то время как у не подвергавшихся этому лечению болезнь передавалась по наследству и детям. Стали думать, что если применить к ртути те же идеи, которые были осуществлены в поисках сальварсана, то быть может удастся отыскать новые соединения ртути, более активные и лишенные недостатков, которыми характеризуется ртутная мазь (unguentum cinereum) или те несложные соединения ртути, которые до времени появления сальварсана были в употреблении, а именно раствор сулемы, вводившейся в виде подкожных инъекций (0,01 *г* в день в течение 20—40 дней), каломель, салициловокислая ртуть и тому подобные соли, вводившиеся в виде взвесей в оливковом или в вазелиновом масле при интрамускулярных инъекциях.

Понятно поэтому, что исследования в области ртутных соединений были направлены приблизительно по тому же руслу, по которому шли исследования в области мышьяка, а именно были сделаны попытки получить такие органические соединения, которые включали бы ион ртути, но в которых определенные органические группы ослабляли бы степень диссоциации ртутного иона. Исследователи стремились найти связь между действием вещества и строением молекулы и притом в такой мере, чтобы можно было установить для каждого соединения определенное отношение целебной дозы к токсичной, т. е. определенное $\frac{C}{T}$, как это делалось для соединений мышьяка. Надо сказать, что до сих пор эта цель не достигнута. Исследователи не овладели еще синтезом органических соединений ртути в такой мере, чтоб введение каждой отдельной группы определенным образом влияло на величину $\frac{C}{T}$. Однако и теперь уже удается сделать не-

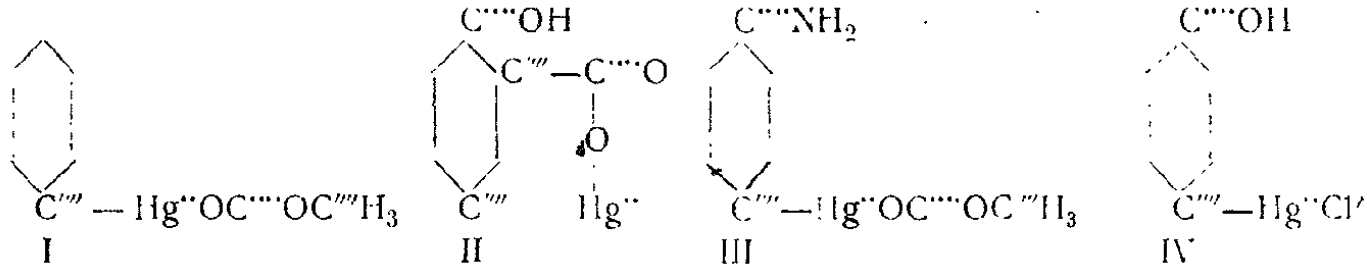
которые обобщения из многочисленных работ по синтезу таких органических соединений ртути.

Органические соединения ртути и их классификация

Райзис, Кольмер и Гаврон (Reiziss, Kolmer, Gavron) предложили разделить все органические соединения ртути на три категории.

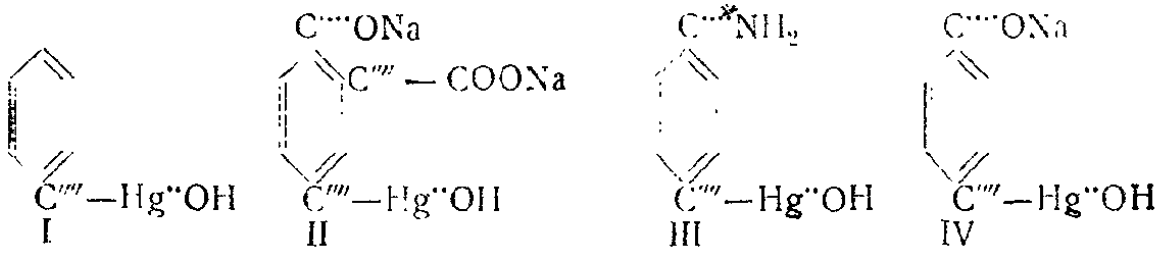
1. Соединения, из которых при действии сильным основанием ион ртути осаждается полностью в виде окиси ртути или при действии сернистой щелочи в виде сернистой ртути. Сюда относятся все ртутные соли органических кислот, которые могут быть получены действием органической кислоты на гидрат окиси или окись ртути. Таковы уксуснокислые, бензойнокислые и тому подобные соли ртути. Все такие соли очень ядовиты.

2. Соединения, в которых ион ртути $Hg^{\cdot\cdot}$ одним из своих зарядов связан с ароматическим радикалом, а другим с кислотным остатком органической кислоты (чаще всего кислоты жирного ряда). Примерами таких соединений могут служить уксуснокислый меркурфенил (I), салициловокислая ртуть (II), уксуснокислый меркураниlин (III), хлористый меркурфенол (IV) и т. д.:



I II III IV

В отличие от соединений предыдущей категории соединения второй категории при действии едких щелочей не дают осадка гидрата окиси ртути, так как на гидроксил замещается лишь кислотная группа CH_3COO-, Cl', J', а ион $Hg^{\cdot\cdot}$ лишь одним своим зарядом связывается с группой OH, а другим остается связанным с ароматическим радикалом; таким образом при действии щелочи, например NaOH, соответственно получаются



I II III IV

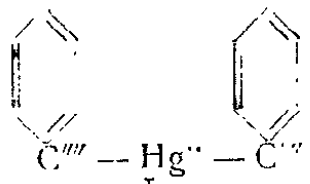
Легко понять, что эти соединения образуются либо в виде осадков, нерастворимых в воде, либо в виде растворов, в зависимости от того, содержится ли в исходной молекуле группа OH или группа COOH, в которых ионы $H^{\cdot}$ замещаются ионом $Na^{\cdot}$.

При действии сернистых щелочей полного осаждения иона $Hg^{\cdot\cdot}$ в виде HgS не происходит.

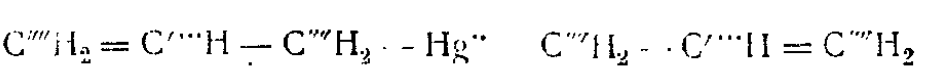
Все соединения этого типа тоже токсичны, так как в них легко освобождается один из положительных зарядов иона $Hg^{\cdot\cdot}$, однако токсичность эта не так велика, как в соединениях первой категории.

3. Соединения, в которых ион $Hg^{\cdot\cdot}$ обоими своими зарядами свя-

зан с ароматическими или жирными органическими радикалами. Примером может служить дифенилмеркур (I), диаллилмеркур (II) и т. п.



I

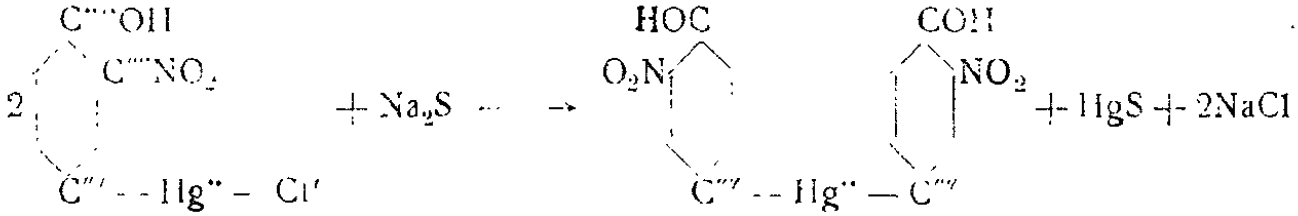


II

Соединения эти не реагируют вовсе ни с едкими, ни с сернистыми щелочами. И в самом деле, так как в них ион $Hg^{\cdot\cdot}$ обоими своими положительными зарядами связан с четырехзарядными ионами, то и нет никакого энергетического основания, чтобы ион $Hg^{\cdot\cdot}$ оторвался от иона $C^{\prime\prime\prime\prime}$ и связался с двухзарядным ионом $O^{\prime\prime}$ гидроксила или с ионом $S^{\prime\prime}$ сернистой щелочи. Соединения этой категории не токсичны вовсе, если не токсичны те органические радикалы, с которыми ион $Hg^{\cdot\cdot}$ связан. Если же эти радикалы или токсичны или крайне неустойчивы и легко разлагаются внутри организма с выделением иона $Hg^{\cdot\cdot}$, то соединения третьей категории тоже делаются токсичными, как мы это выясним далее.

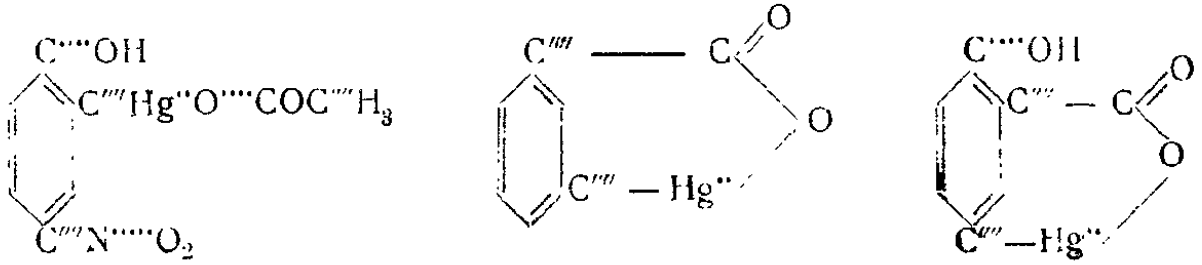
Характерные превращения ртутных соединений

Интересно отметить, что соединения третьей категории могут быть получены из соединений второй при действии сернистых щелочей. Мы уже указывали, что при этом полного осаждения сернистой ртути $Hg^{\cdot\cdot}S^{\prime\prime}$ не происходит, а имеет место частичное образование сернистой ртути и частичное образование нового ртутного соединения третьей категории. Приведем пример:



Укажем, что введение ртути в любое ароматическое соединение происходит очень легко, во всяком случае не труднее, чем введение нитро- или сульфогруппы. Любое ароматическое соединение при нагревании с уксуснокислой окисью ртути в слабокислом растворе замещает ион $H^{\cdot}$ на группу $-HgOC^{\cdots\cdot}OC^{\prime\prime\prime\prime}H_3$. Точно так же при нагревании ртутной соли любой ароматической кислоты, например бензойной (при 160—175°), ион $Hg^{\cdot\cdot}$ одним своим зарядом остается связанным с карбоксильной группой, а другим зарядом связывается с ионом $C^{\prime\prime\prime\prime}$ бензольного ядра; то же имеет место при нагревании салициловокислой ртути до 120°.

Таким образом мы легко получаем например следующего вида соединения:

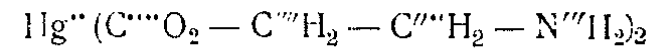


Особенно часто применяются в терапии ртутные производные фенолов, в которых к гидроксилу примыкает остаток хлоруксусной кислоты. Они получаются при действии молекулы $ClCH_2-COOH$ на соответствующий фенолят.

Важнейшие ртутные препараты. Азуролы

Рассмотрим теперь наиболее интересные соединения ртути, применяемые в настоящее время в терапии.

Из соединений, принадлежащих к первой из приведенных нами выше категорий, укажем *аминопропионовокислую ртуть.*

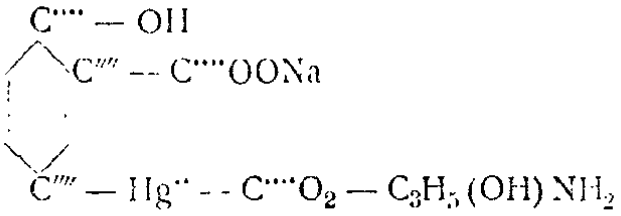


$$Hg''(C''''O_2-C'''H_2-C''''H_2-N'''H_2)_2$$

Получить ее можно, действуя аланином, т. е. β-аминопропионовой кислотой на гидрат окиси ртути.

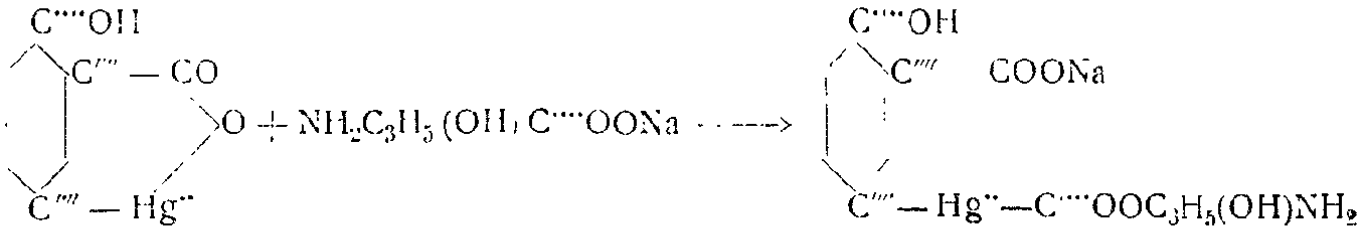
Но гораздо интереснее соединения второй категории, в которых с ароматическим радикалом связаны остатки $-Hg''OH$, $-HgOCOCH_3$ и т. п. Укажем из этих соединений на *азурол, новоазурол, салирган* и *меркурозал.* Все эти соединения, с одной стороны, являются противосифилитическими средствами, с другой — диуретическими.

Азуролом называется соединение:

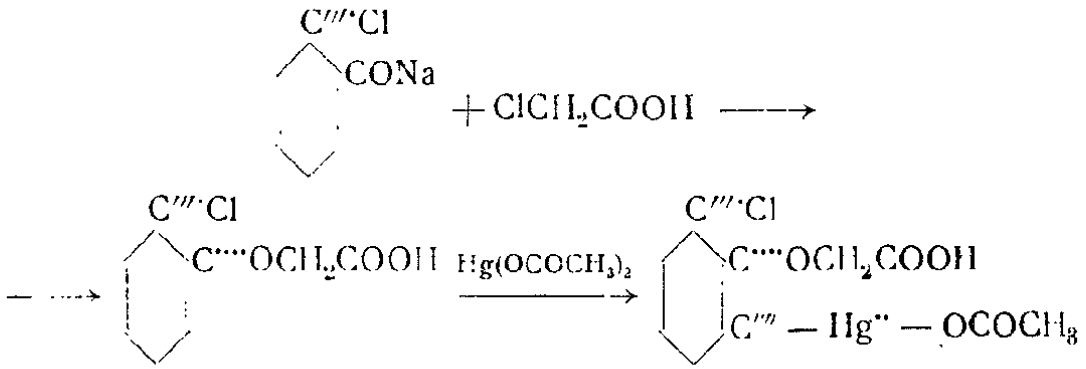


т. е. салицилмеркуриаминобутириновокислый натрий.

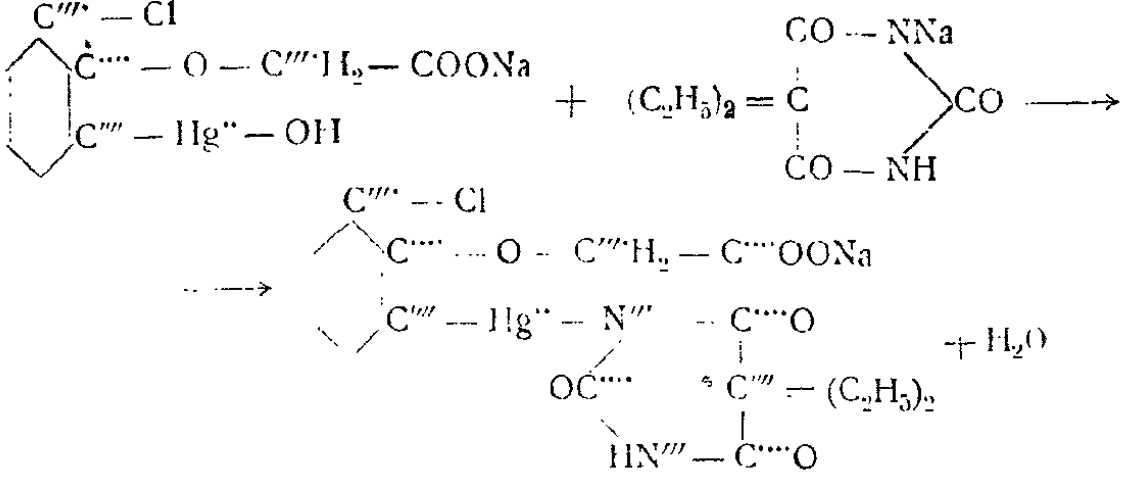
Его получают конденсацией основной салициловокислой соли ртути с аминобутириновокислым натрием:



Новазурол, или меркури-хлорфенокси-ацетат-натрийверонал, представляет собой комбинацию меркури-хлорфенокси-ацетата натрия с вероналом. Для его получения исходят из ортохлорфенолята натрия, на который действуют хлоруксусной кислотой, а на полученное соединение уксуснокислой ртутью:



Затем щелочью заменяют уксуснокислый остаток на гидроксильную группу и нагревают полученный продукт с диэтилбарбитуровокислым натрием:



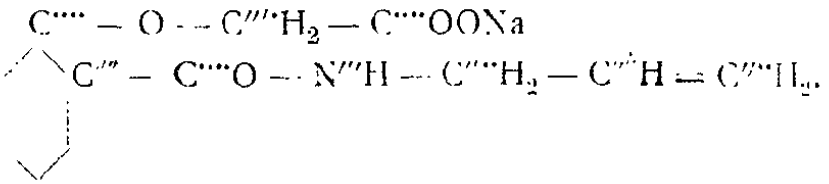
Этот препарат употребляется как антисифилитическое средство, а также как хорошее мочегонное при отеках у больных сердцем.

Оба *азурола* представляют собой белые порошки, растворимые в воде, нерастворимые в спирте и эфире.

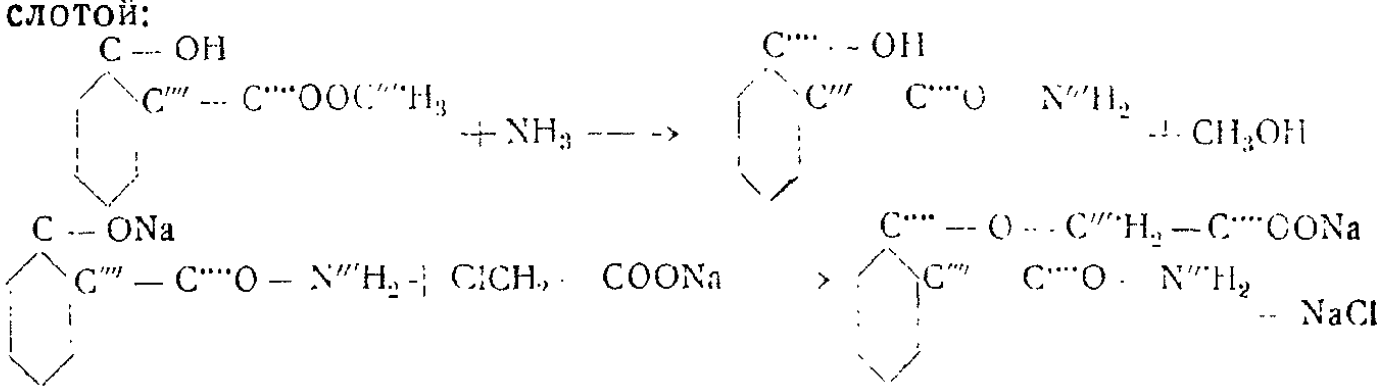
Новазурол содержит около 31% ртути. Его водный раствор не осаждает белка.

Салирган и меркурозал

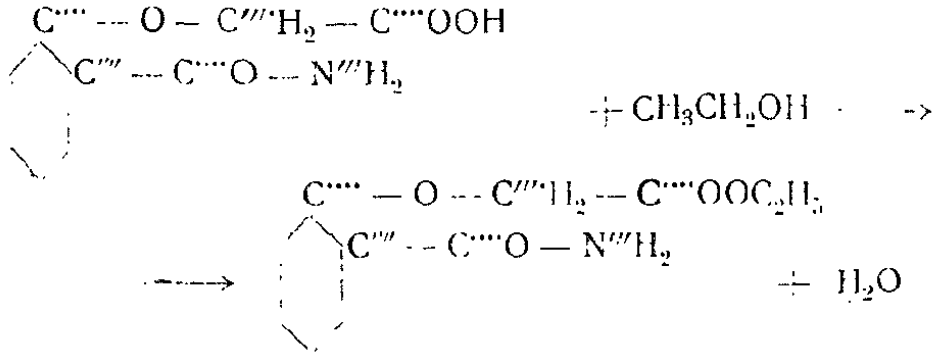
Гораздо более активным средством следует считать *салирган*. Так назван продукт конденсации молекулы уксуснокислой ртути $Hg''(OOC-CH_3)_2$ с молекулой салицил-аллиламидо-ацетата натрия:

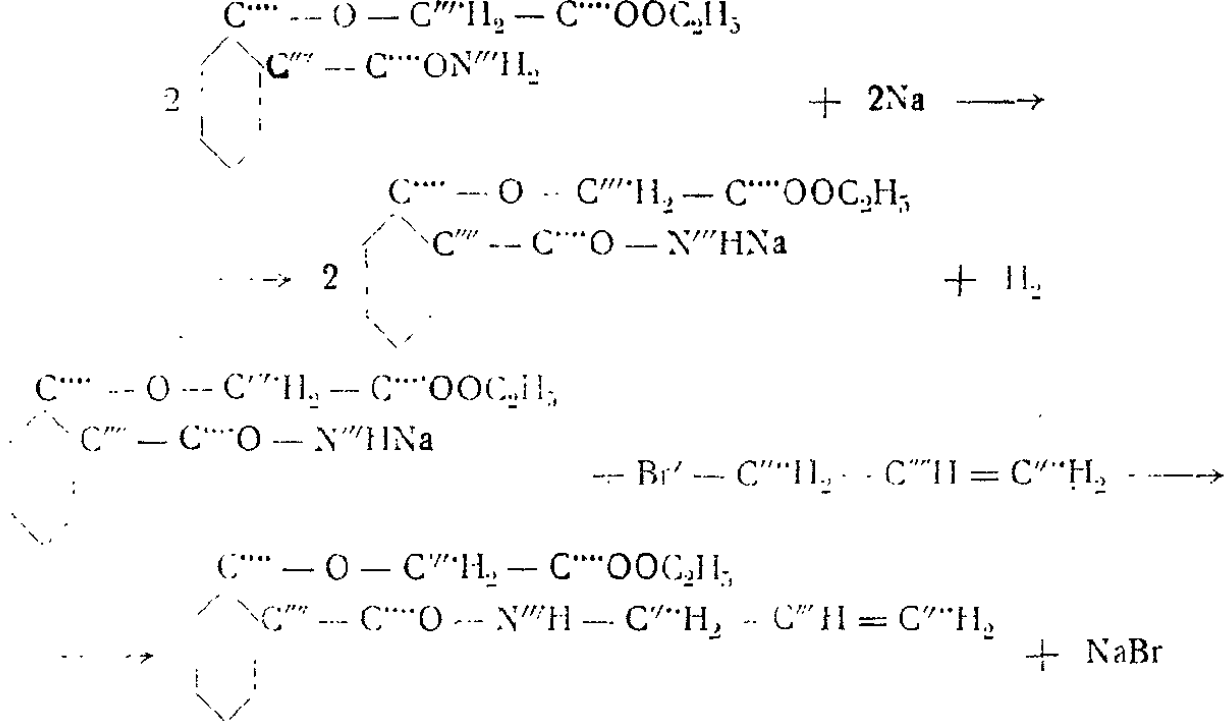


Для получения салиргана исходят из метилового эфира салициловой кислоты, который переводят аммиаком в амид: далее на натриевое производное этого амида действуют хлоруксусной кислотой:

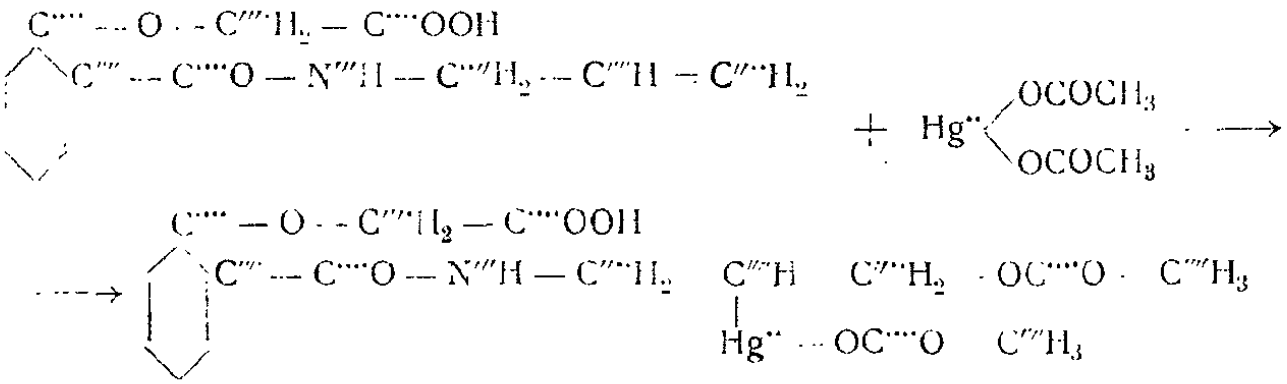


Чтоб связать полученный амид с аллильной группой, необходимо прежде этерифицировать карбоксильную группу например этиловым спиртом и потом, действуя металлическим натрием, заменить ионом $Na^{\cdot}$ один из водородных ионов амидной группы, и наконец на полученное натриевое производное подействовать бромистым аллилом:





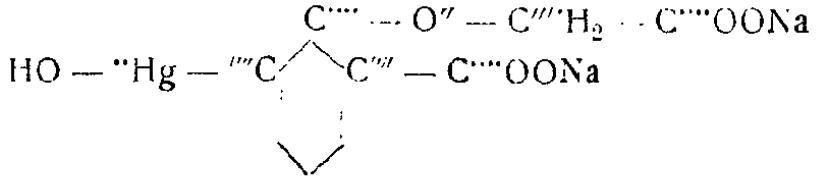
Полученный эфир омыляется едкой щелочью и свободная кислота выделяется подкислением минеральной кислотой. К раствору кислоты в метиловом спирте медленно прибавляют раствор уксуснокислой ртути и растирают образующуюся клееобразную массу, которая при этом переходит в кристаллический продукт присоединения молекулы уксуснокислой ртути к полученной ранее кислоте



Для получения натриевой соли этой сложной кислоты, т. е. самого *салиргана*, сухую кислоту обрабатывают метилатом натрия, растворенным в метиловом же спирте, раствор осаждают эфиром; полученный салирган отсасывают и сушат в вакууме.

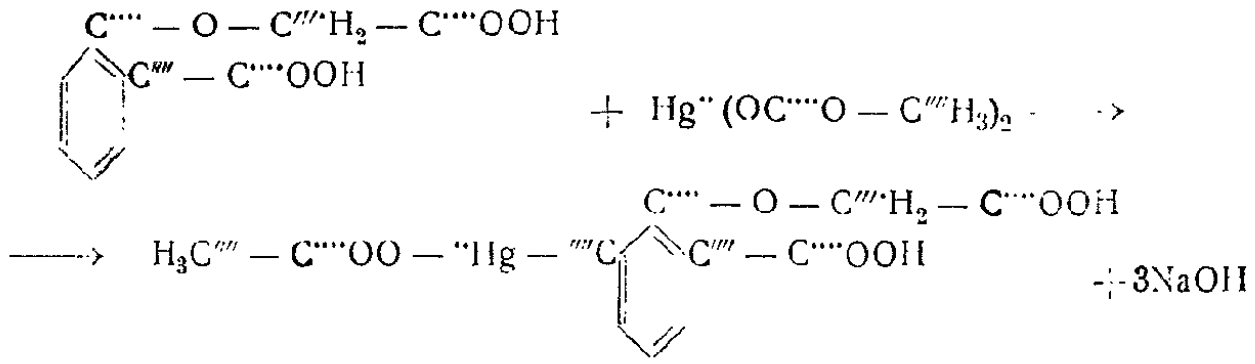
Салирган представляет собою мелкокристаллический белый порошок, горького вкуса, очень хорошо растворимый в воде и спирте, нерастворимый в эфире. Его раствор дает щелочную реакцию. Применяется для интравенозных и интрамускулярных инъекций при лечении сифилиса и как сильное диуретическое средство.

Гораздо проще строение *меркурозала*, применяемого для тех же антисифилитических целей,



Для получения *меркурозала* исходят тоже из салициловой кислоты или из ее метилового эфира; их переводят в амид кислоты и последний обрабатывают натриевой солью хлоруксусной кислоты.

Полученный продукт кипятят со щелочью и таким образом получают салицилуксусную кислоту. При ее нагревании до 140—160° в течение получаса с уксуснокислой ртутью происходит присоединение группы — Hg — OOC — CH_3



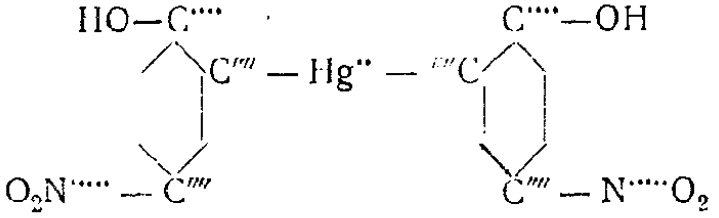
Продукт тщательно очищают от примесей, для чего осаждают из щелочного раствора углекислым газом и отфильтровывают возможное здесь димеркурированное соединение. Оставшийся растворенным продукт осаждают спиртом, опять растворяют в щелочи и опять осаждают и т. д. несколько раз. Одновременно при этом происходит замещение уксуснокислого остатка гидроксильной группой с образованием меркурозал.

Меркурозал значительно менее ядовит, чем другие аналогичные производные ртути, так что его можно вводить путем интрамускулярных инъекций или вводить в вену. Его применяют при вторичных и третичных формах сифилиса.

Меркурозал представляет собой белый порошок, растворимый в воде. Он содержит около 44% ртути.

Соединения типа $Hg\langle^{R}_{R}$

В заключение остановимся несколько на ртутных соединениях третьей категории, в которых, как мы уже знаем, ион ртути обоими своими зарядами связан с жирными или ароматическими радикалами. Мы уже указали, что ртуть в этих соединениях весьма устойчива и поэтому соединения эти токсичностью и следовательно и целебными свойствами не обладают, так как проходят через организм, вовсе не выделяя ионов $Hg^{\cdot\cdot}$. Фурно и Вила (Vila) сделали ряд интересных наблюдений над соединениями этой категории. Они вводили в дифенилмеркур разного рода группы, например в обе фенильные группы по гидроксилу, а в пара-положение по одной нитрогруппе. Полученный продукт



динитродифенолмеркур оказался совершенно не токсичным, разве только постольку, поскольку токсична нитрогруппа. Ртутного отравления он не вызывал, на сифилис совсем не действовал, но стоило восстановить нитрогруппу в аминогруппу, как получилось производное аминофенола, весьма нестойкое. Это соединение оказалось сильно токсичным. При ацетилировании аминогруппы полу-

чилось соединение значительно более стойкое. Это новое производное действует очень сильно на трепонемы экспериментального сифилиса кролика. Однако опыты над человеком оказались неудачными.

Дальнейшие опыты с такого рода соединениями ртути, надо полагать, должны в будущем привести к весьма важным результатам.

17. Хемотерапевтические средства из группы органических красителей, группы хинолина, акридина и др.

Хемотерапевтические средства из группы красителей

Другой весьма важной группой хемотерапевтических средств после группы мышьяка, сурьмы, висмута и ртути является ряд органических красителей.

Из гистологии хорошо известно, что подобно тому, как эти красители окрашивают хлопчатобумажные, шерстяные, шелковые и т. п. ткани, они окрашивают и ткани растительного и животного организма и равным образом всякого рода микроорганизмы как из мира простейших животных (protozoa), так и из мира низших растений (бактерии, грибки). Кроме того, как выражается Гюгоненк (Hugounenq) [1], имеются *„банальные красители"*, окрашивающие безразлично разные ткани, разные клетки ткани и чуть ли не все микроорганизмы, и такие, которые обладают *избирательным* сродством к одной определенной ткани или к одному определенному виду микробов. Это лежит в основе всего современного прогресса бактериологии, и только наличие такого избирательного сродства красителя к определенному микробу и дало возможность Роберту Коху открыть свою „коховскую туберкулезную палочку", Шаудину (Schaudinn) возбудителя сифилиса Treponema pallidum и т. д.

Ряд наблюдений показал, что органические краски большей частью обладают громадными дезинфицирующими свойствами и, следовательно, их можно употреблять специально для антисептических целей.

Явилась надежда найти такие красители, которые не только окрашивали бы, но и убивали определенные виды микроорганизмов, не затрагивая тканей организма их носителя. Многие исследователи с энтузиазмом принялись испытывать действие самых разнообразных красителей и еще вначале 90-х годов прошлого столетия Шиллинг (Stilling) указал на антисептические свойства ди- и трифенилметановых красок, Мозетиг (Mosetig) рекомендовал метилвиолет для борьбы с злокачественными опухолями, Пенцольд (Penzoldt) показал, что ряд красок, как-то: малахитовая зелень, фуксин, эозин, конго-рот и др., задерживают развитие разнообразнейших микроорганизмов [2].

Но только Эрлиху принадлежит честь строго научного подхода к вопросу о причинах действия красителей и систематического изыскания специфических средств для борьбы с определенными микроорганизмами. Работы Эрлиха по использованию красителей

---

[1] Principes de pharmacodynamie, p. 250, Paris (1928).
[2] S. Frankel, Arzneimittelsynthese, 637, Berlin (1921).

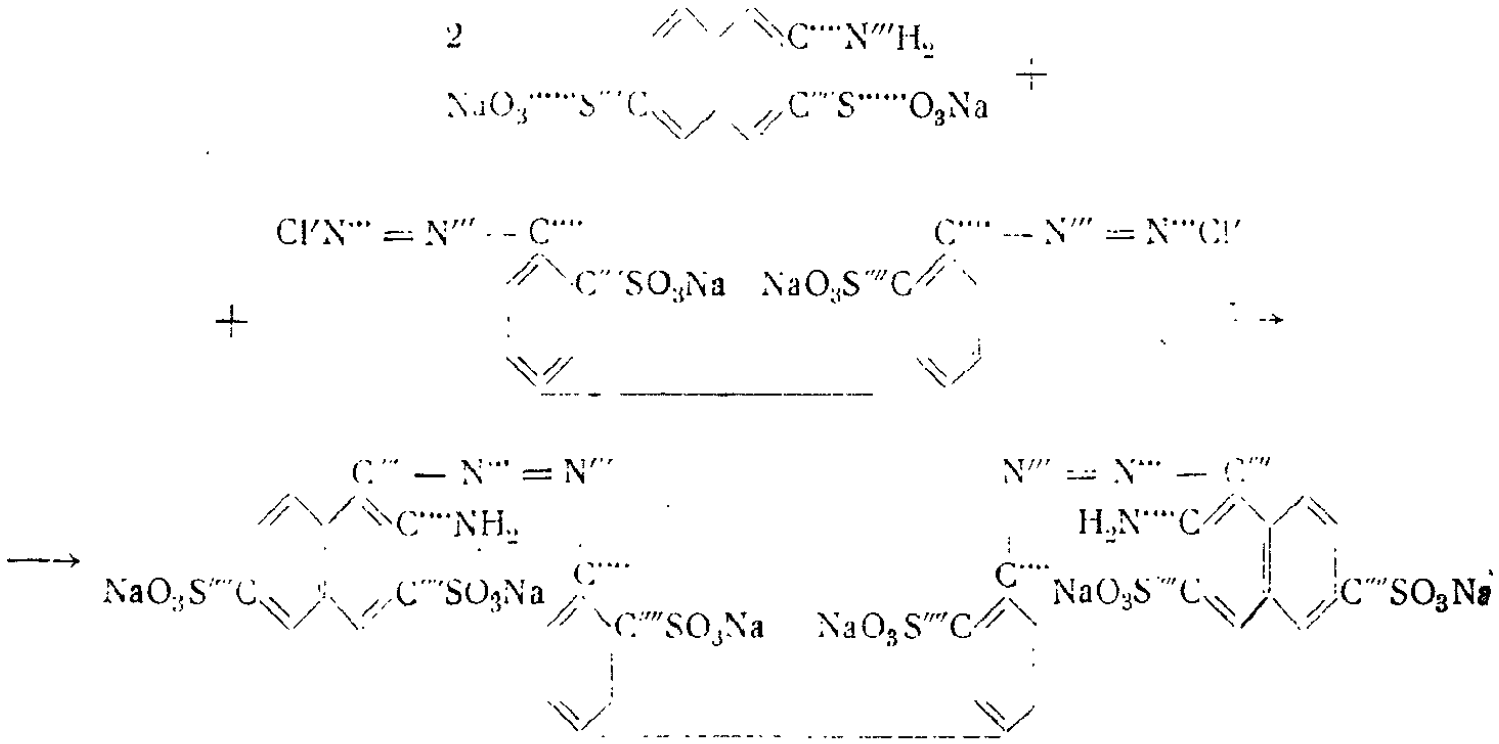
в качестве хемотерапевтических средств начались еще в конце 90-х годов. Эрлих прежде всего установил, что каждый вид микробов, представляющий собой несомненно комплекс химических соединений, характеризуется определенными свойствами и определенными реакциями, которые он дает с различными химическими реагентами. Легко понять, что это и есть основное положение хемотерапии.

Трипанрот

Уже в 1904 г. Эрлих и Шига (Shiga) опубликовали работу о красителе *трипанрот* из ряда бензидина, которым они вылечивали крыс, зараженных трипанозомами, вызывающими распространенную в Америке болезнь животных Mal de Caderas [1].

Для излечения мыши весом в 20 *г* было достаточно одного вспрыскивания 0,5 *г* трипанрота.

Краситель этот получается при сочетании одной из дисульфокислот β-нафтиламина, а именно так называемой амино-*R*-кислоты (3,6-дисульфокислоты) с диазо-производным 3-3-дисульфобензидина:



Бензидин 3-3′-дисульфокислота получается из бензидинсульфата, если его обработать слабой серной кислотой, образующуюся соль упарить до образования тонкой кристаллической корочки и нагревать в течение 25 час. до 175°.

Трипанблау и афридольвиолет

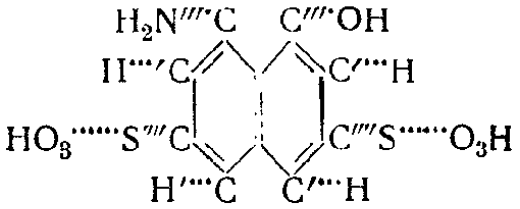
Через 2 года после опубликования работы Эрлиха и Шига появилась интересная работа Николь и Месниля (Nicolle, Mesnil) из Института Пастера в Париже, посвященная азокраскам того же бензидинового ряда, а именно красителю *трипанблау*. Вместо амино-*R*-кислоты эти исследователи взяли весьма распространенную в химии красителей *H*-кислоту [2], которую они сочетали с толидином. Возникает вопрос,

[1] Ber. klin. Wochensch. (1904) (март и апр.).

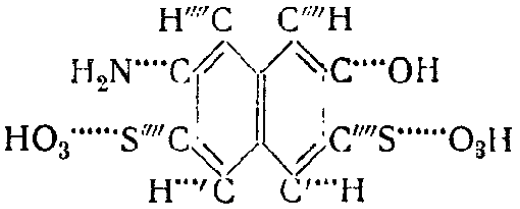
[2] 1-8-аминоокси-3-6-дисульфокислота.

как следует представлять себе строение *H*-кислоты. Здесь возможны три разных формулы:

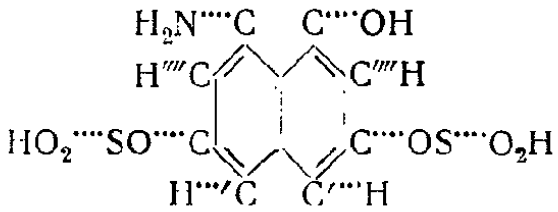
I



II

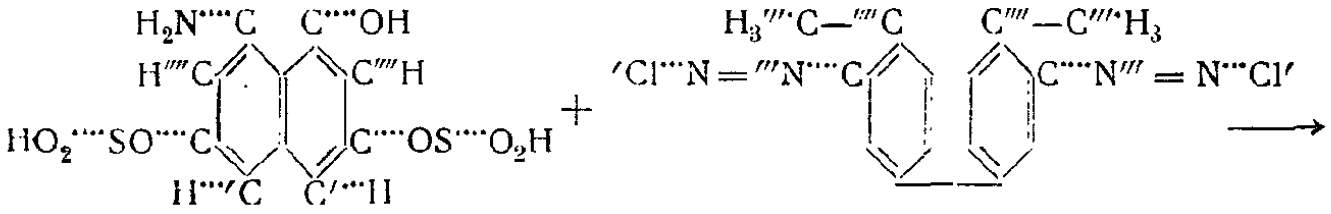


III



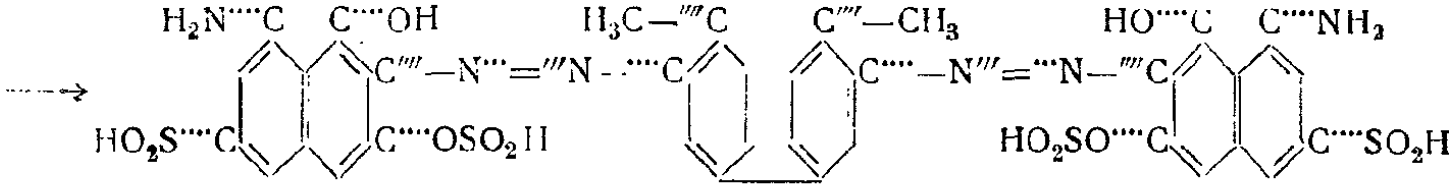
Только, если принять вторую или третью из этих формул строения, понятна возможность сочетания ее с толидином, т. е. понятна возможность образования *трипанблау*:

2



H-кислота

диазотированный толидин

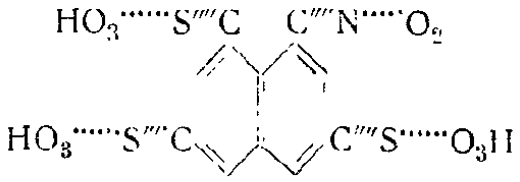


трипанблау

И в самом деле трехзарядный положительный ион азогруппы в этом случае связывается с отрицательным ионом C‴, стоящим между двумя положительными ионами молекулы *H*-кислоты. Если же принять формулу I, то иону N‴ азогруппы приходится связываться с ионом C‴, что маловероятно.

Спрашивается, можно ли допустить строение II и III для *H*-кислоты, если принять во внимание метод ее синтеза? Этот метод состоит в следующем: сначала получают трисульфокислоту, причем сульфирование ведут моногидратом серной кислоты, постепенно повышая температуру до 145°, а затем 65%-ным олеумом при 40—60° и под конец в течение 3 час. при 152—156°. Трисульфокислоту не выделяют в свободном виде, а после сульфирования в реакцион-

ную смесь непосредственно прибавляют азотную кислоту. Полученный продукт



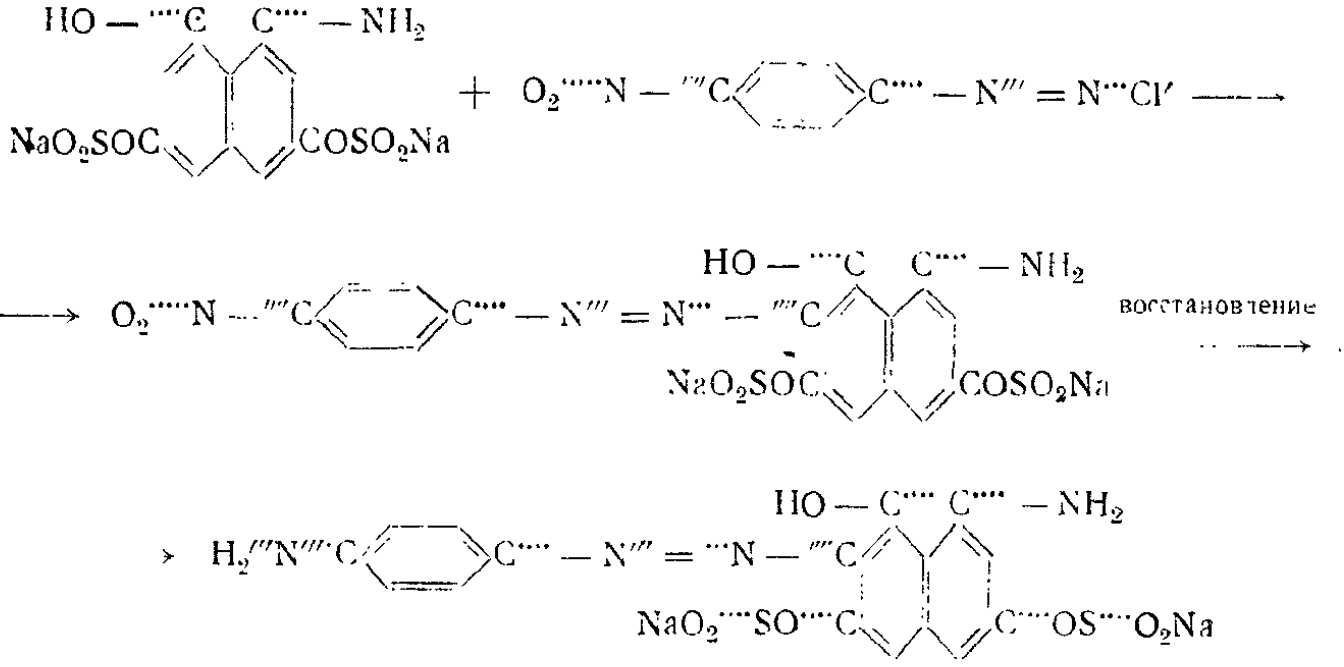
восстановляют железными стружками с соляной кислотой при температуре кипения, а затем сплавляют со щелочью в автоклаве при 178—184°.

Отсюда видно, что условия получения *H*-кислоты безусловно жесткие. Надо предполагать, что при этих условиях раскисление группы $-S^{\cdots}O_3H$ в группу $-O-S^{\cdots}O_2H$ и перескоки отдельных групп вполне допустимы и следовательно строения II и III для *H*-кислоты возможны. А если так, то понятно и образование трипанблау. Интересно было бы подробно исследовать строение *H*-кислоты, и в первую очередь выяснить вопрос о наличии в ее молекуле сульфитных групп. Возможно впрочем, что в продажной *H*-кислоте мы имеем смесь указанных выше изомеров и этим и объясняется, почему так трудно получить чистую кислоту, а еще труднее ее производные вроде того же трипанблау.

Этот краситель, как показали Николь и Месниль [1], хорошо действует против весьма распространенной болезни животных — *пироплазмозиса.*

Но в своем систематическом исследовании красителей в качестве хемотерапевтических средств Николь и Месниль пошли и далее.

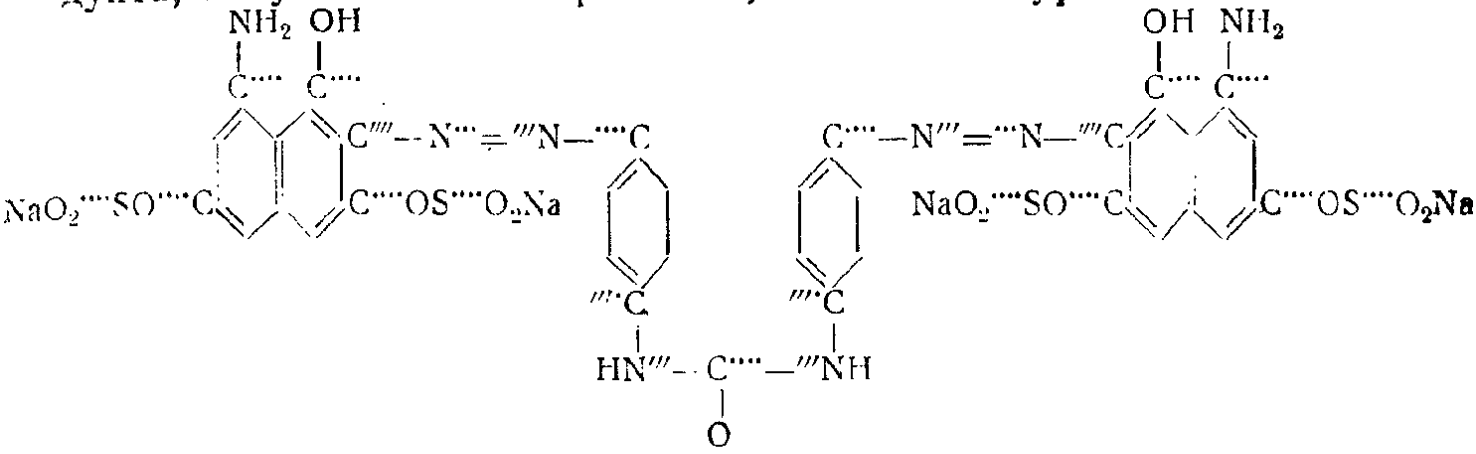
Исходя из той же *H*-кислоты, они копулировали ее с нитранилином в щелочной среде, в полученном азосоединении восстановили нитрогруппу [2]



[1] Ann. Inst. Pasteur, XX, 417 (1906).

[2] И в этом случае сочетание диазопроизводного с *H*-кислотой возможно только, если принять строение последней по указанной формуле II.

и при действии $COCl_2$, связав 2 молекулы восстановленного продукта, получили новый краситель, названный *афридоль-виолетом*:

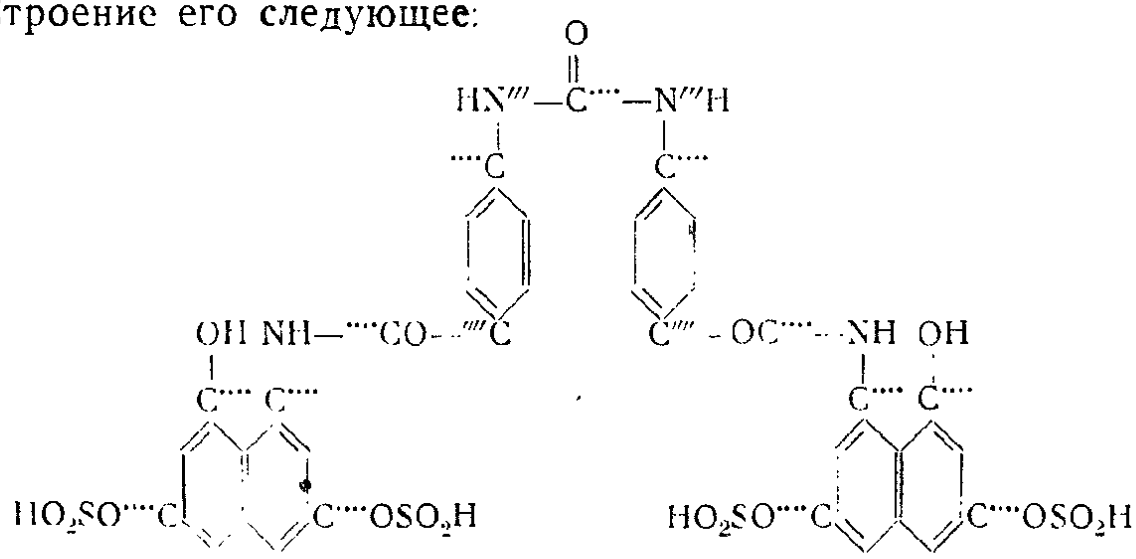


который оказался хорошим средством против nagana gambiense, одной из распространенных болезней животных в Африке; но он бессилен против trypanosoma nagana у человека.

Теория красителей

Мы видим, что во всех трех приведенных нами красителях имеются *хромофорная* группа, а именно азогруппа $-N''=N'''-$, придающая молекуле цветность и *ауксохромная* (NH_2, OH, SO_3H), с помощью которой молекула красителя связывается с какой-нибудь противоположно заряженной группой или ионом, входящим в состав вещества клетки микроорганизма. Таким образом молекулы всех этих трех веществ являются типичными молекулами красителей, которые по Витту и характеризуются хромофорной группой. Но ведь для того чтобы вещество действовало хемотерапевтически, необходима ауксохромная группа, с помощью которой оно связывается с веществом микроба, но вовсе нет необходимости, чтоб обязательно имелась хромофорная группа. Мы можем себе представить молекулу, вполне аналогичную например тому же *афридоль-виолету*, в которую однако вместо хромофорной группы $-N''=N'''-$, входила бы другая группа, например группа $-N''H-C''''O$. Такое вещество не было бы красителем, но отсюда не следует еще, чтобы это вещество не могло действовать хемотерапевтически. Мы в таком веществе имели бы что-то вроде „бесцветного красителя". Вещество такое действительно было синтезировано, оно оказалось не окрашенным, но обладало хемотерапевтическими свойствами против разных трипанозом.

Строение его следующее:



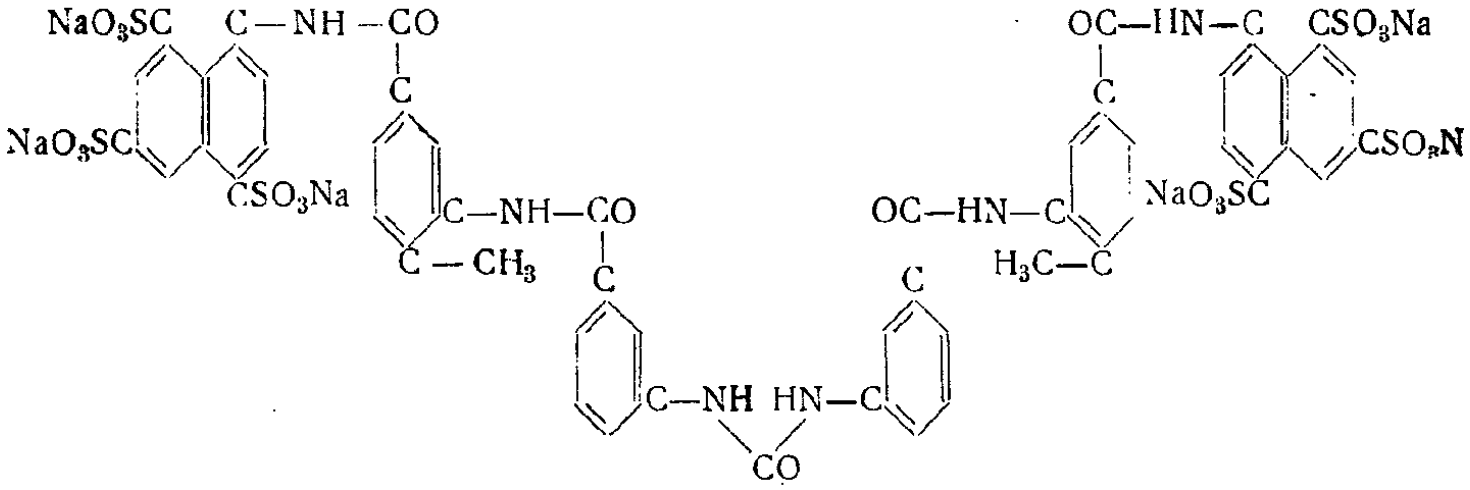
Оно было получено как раз накануне мировой войны, когда мысль германских химиков и, пожалуй химиков всего мира, была занята не тем, чтоб дальше развивать химию лекарственных и в частности хемотерапевтических средств.

Германин

Только года через два после окончания войны Байерские заводы анилиновых красителей в Эльберфельде выпустили новый препарат такого же типа, который, как оказалось, превзошел все ранее известные средства против разных видов трипанозом. Работа химиков фирмы Байер, начатая еще за 2—3 года до войны, затихла во время войны, но затем вновь продолжалась. Более 2000 препаратов было приготовлено и испытано против трипанозом, пока наконец не было получено это новое вещество, названное авторами сначала „205 Bayer", а позднее *германином*. Оно дало превосходные результаты при лечении ряда болезней животных, вызываемых трипанозомами. Например, одна инъекция германина излечивает быка от так называемой trypanosoma kongolense. Мышь излечивается от этой трипанозомы при инъекции всего от 1/160 до 1/360 *г*. Даже сыворотка крови излеченного животного является трипаноцидной. Наконец, что особенно важно, *германин* оказался действительным средством при первой стадии сонной болезни человека, также вызываемой определенным видом трипанозом; однако этот препарат вредно действует на почки больного.

Ни точный состав этого препарата, ни метод его получения до сих пор авторами германина не опубликованы, только работам Фурно мы обязаны тем, что все-таки и то и другое, так сказать, рассекречено и сделалось общим достоянием. Во всяком случае вещество, полученное Фурно и названное *„309 Fourneau"*, должно быть очень близким к германину, так как обладает всеми его свойствами.

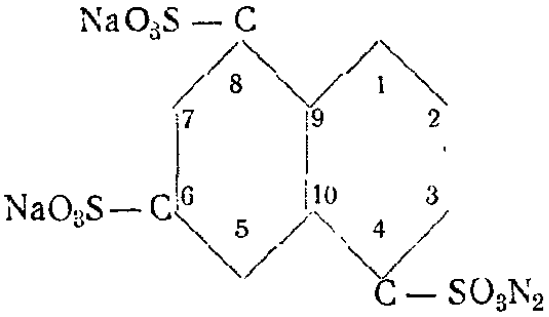
Вот какова формула строения *„309 Фурно"*, как ее дает автор:



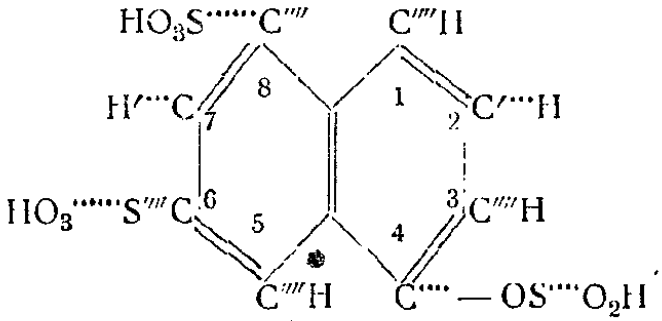
Молекулярный вес этого соединения равен 1448, т. е. является наиболее крупным из молекулярных весов всех известных поныне органических медикаментов. Молекула *германина* напоминает молекулу белков: тут также как бы скопление соединенных между собой аминокислот. С другой стороны, *германин* до некоторой степени походит и на молекулу *афридоль-виолета* и приведенного

нами выше соединения, содержащего вместо хромофорной группы $-N=N-$ группу $-NH-CO-$.

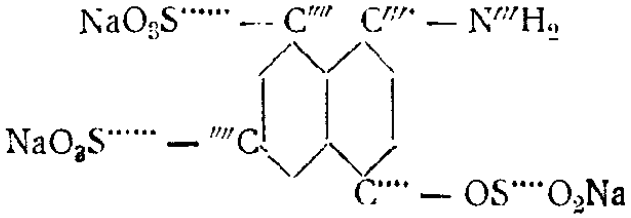
Для получения *германина* по Фурно следует исходить из натронной соли 4-6-8-трисульфокислоты нафталина



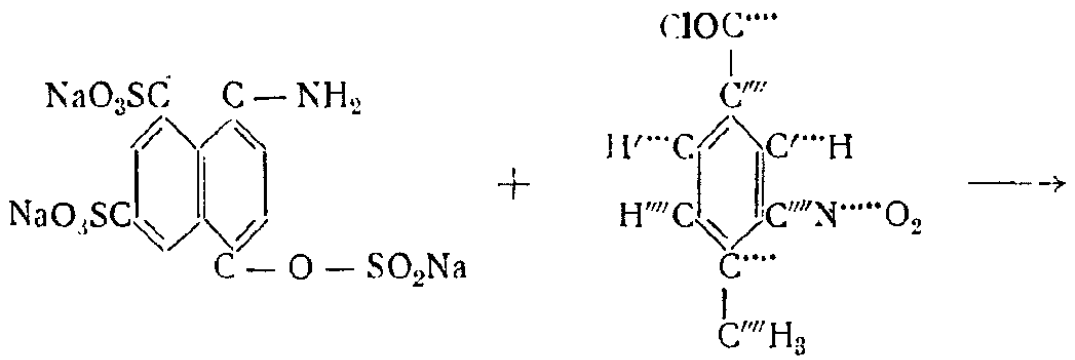
Надо полагать, что при ионах углерода 6 и 8 действительно стоят сульфогруппы, при углероде же, занимающем положение **4**, стоит не сульфогруппа $S^{\cdots\cdots}O_3H$, а сульфитная $-OS^{\cdots\cdots}O_2H$, так как ион углерода в положении 4 должен быть положительным. Следовательно электронное строение этой кислоты таково:

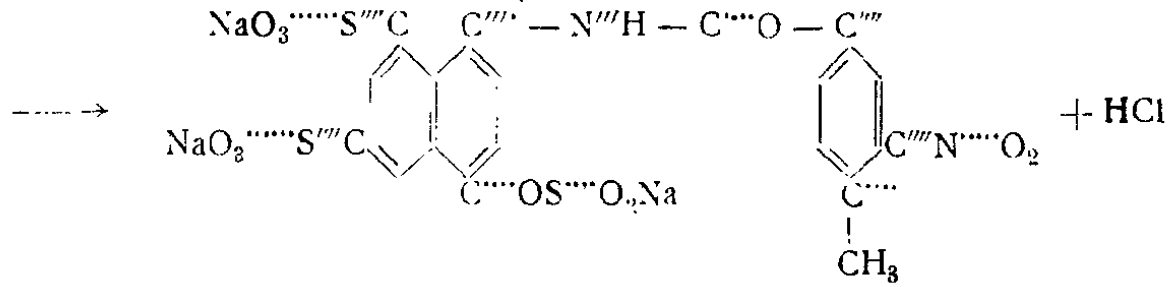


Ион углерода в положении 1 должен быть отрицательным; чтобы поставить сюда аминную группу, необходимо сначала нитровать трисульфокислоту и потом восстановить любым восстановителем. Таким образом в конце концов получается нафтиламинтрисульфокислота следующего строения:

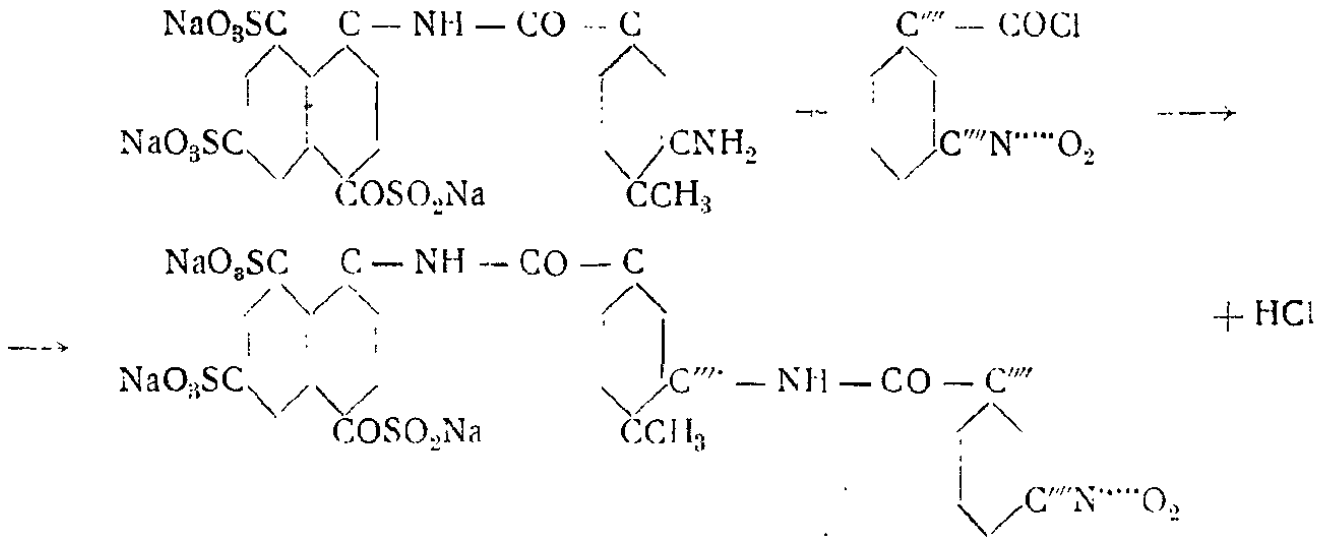


На соль этой кислоты действуют хлорангидридом параметилметанитробензойной кислоты в присутствии уксуснокислого натрия. Происходит конденсация молекул, причем образуется нитроамид, который высаливают поваренной солью:

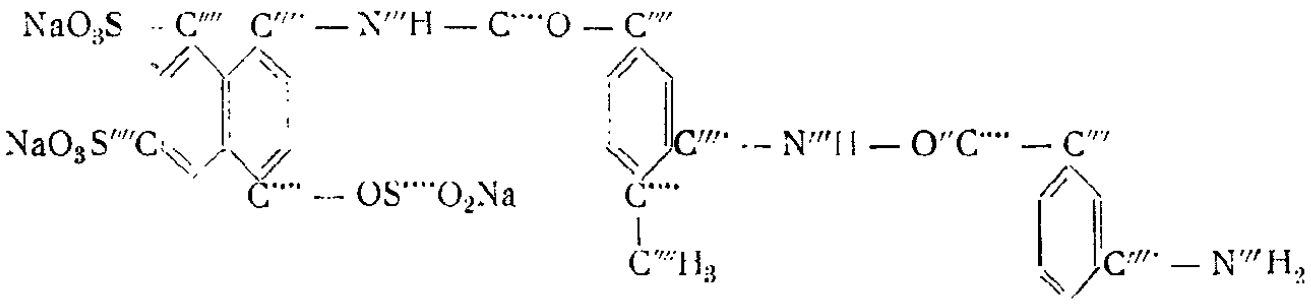




Далее нитро-продукт восстанавливают железными опилками в уксусной кислоте, полученный аминоамид также выделяют высаливанием, после чего на него действуют хлорангидридом нитробензойной кислоты:



Новую нитрогруппу опять восстанавливают железными опилками в уксусной кислоте и получают соединение следующего строения:



Если на две таких молекулы подействовать фосгеном, то обе молекулы связываются группой —CO—, образуя молекулу германина, формула строения которого была приведена выше.

Германин — белый порошок, хорошо растворимый в воде. Его растворы дают нейтральную реакцию. Они настолько стойки, что их можно стерилизовать.

Изучая молекулу *германина*, мы видим, что он резко отличается от всех других хемотерапевтических соединений из группы красителей или „бесцветных красителей", с которыми мы познакомились. В то время как связи между ионами, составляющими молекулы этих соединений, везде прочны и нормальны, в молекуле *германина* мы имеем целый ряд, так сказать, слабых мест, где ионы связаны далеко непрочно. Все амидные группы связаны с ионами C'''. Такая связь отнюдь не может быть прочной. Может быть в этом обстоятельстве и лежит причина особо сильного трипаноцидного действия германина. Возможно, что в организме жи-

вотного идет гидролитический распад сложной молекулы *германина* по местам этих слабых связей, причем группы $N'''H_2$ остаются при группах $C''''O$, а при ионах C''' циклических радикалов становятся ионы OH воды.

Полученные после распада молекулы *германина* нафтолтрисульфокислота и амиды метаокситолуиловой и метаоксибензойной кислот быть может и действуют на трипанозом и притом действуют в качестве окислителей своими ионами C''', которые оголяются при отрыве от них оксигрупп. В высокой степени интересно было бы все это проверить экспериментально.

Хемотерапевтические средства из группы хинолина. Хинин

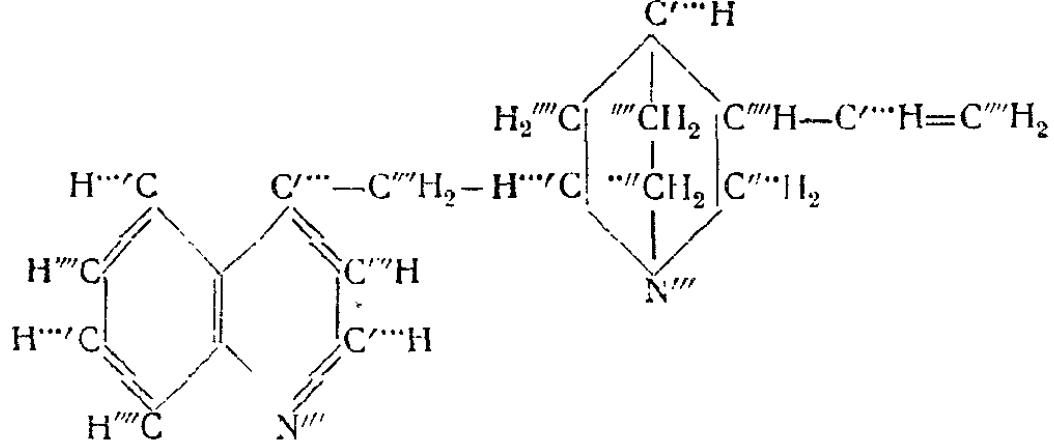
Важной группой хемотерапевтических средств является группа производных хинолина и из них в первую очередь естественное производное его — *хинин*. В главе о жаропонижающих средствах мы уже указывали, что *хинин* долгое время считался антипиретическим средством, в общежитии он таким считается и поныне. Но это неправильно, так как действие *хинина* прежде всего сводится к уничтожению возбудителя малярии — малярийного плазмодия, относящегося к простейшим (Protozoa), а уже с уничтожением плазмодий исчезает причина, вызывавшая повышение температуры. Известны два цикла развития и размножения плазмодия малярии — бесполый и половой, причем в организме человека имеет место только бесполое размножение. Хинин действует главным образом на споры, проникающие внутрь красных кровяных шариков. Красный кровяной шарик под действием хинина коагулирует, разрывается; споры в нем образовавшиеся становятся нежизнедеятельными и неспособными к дальнейшему внедрению в новые красные шарики.

Мысль о том, что хинин является ядом для микроорганизмов и в частности для возбудителя малярии, была высказана еще в 1867 г. Бинцем, но только в 1880 г. этот возбудитель был открыт Лавераном (Laveran).

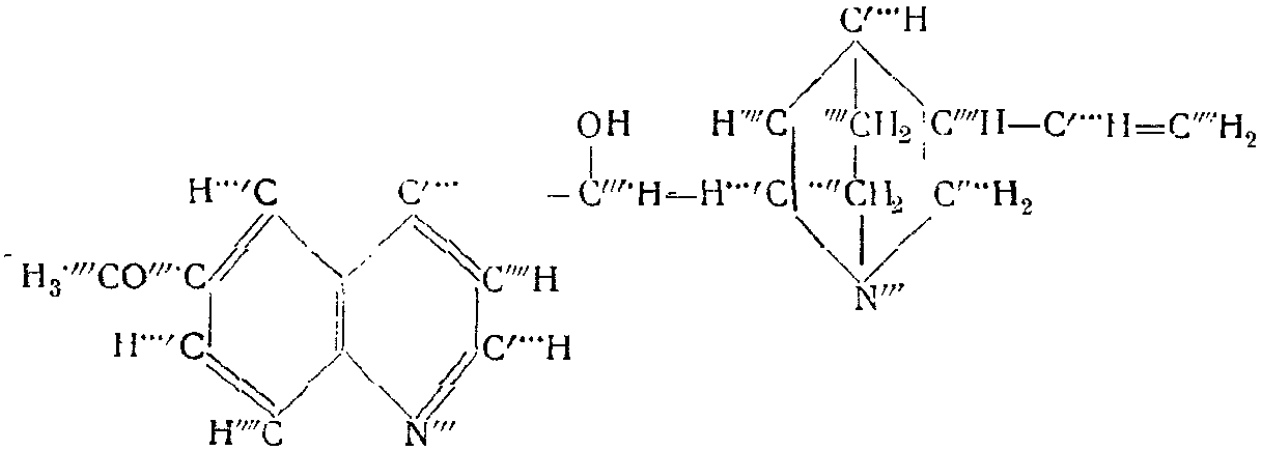
Хинин принадлежит к группе алкалоидов, известных под общим названием цинхониновых, и добывается из коры разных видов Cinchona и Remijia. Но вместе с *хинином* в коре содержится больше 10 других, близких к нему алкалоидов; общее содержание всех их вместе доходит до 10%. До самого почти последнего времени интересовались только *хинином*, но в настоящее время следует отметить тот важный прогресс в использовании цинхониновых алкалоидов, что все они признаны имеющими терапевтическое значение, в особенности *цинхонин* $C_{19}H_{22}ON_2$, *хинидин* $C_{20}H_{24}O_2N_2$ и *купреин* $C_{19}H_{22}O_2N_2$. Это конечно сделало хининовые алкалоиды более доступными и дешевыми.

Хинная корка впервые была привезена в Европу из Перу еще в XVII столетии, но позднее плантации кустов Cinchona были разведены и в иных частях света, в частности на острове Яве и в Индии; в настоящее время больше всего хинной корки добывается именно на Яве.

Основным, так сказать материнским веществом, из молекулы которого выводятся все хинные алкалоиды, является так называемый *рубан*:



Как теперь можно считать вполне установленным, строение хинина таково:



Таким образом *хинин* представляет собою 6-метокси-3-винил-9-рубинол; *хинидин* — его оптический изомер; *гидрохинин* и *гидрохинидин* — гидрированные хинин и хинидин, а *цинхонин* и *цинхонидин* отличаются от хинина и хинидина тем, что не имеют метоксигрупп. В *купреине* вместо метоксигруппы стоит гидроксил. В последнее время вошли в употребление препараты *тотохин* и *хинетум*, представляющие собой смесь всех естественных алкалоидов хинной корки, выделенных в кристаллическом виде. *Тотохин* содержит 70% кристаллических алкалоидов, в числе которых не менее одной пятой части — хинина. *Хинетум* же состоит из смеси равных частей хинина, цинхонина и цинхонидина. Другая смесь хинных алкалоидов, широко употребляемая в разных странах, в частности в Индии, имеет следующий состав:

8,5%	хинина
7,0%	цинхонидина
28,3	цинхонина
8,6%	хинидина
44,7%	смеси аморфных алкалоидов.

Эта смесь носит название *противолихорадочной цинхоны.*

Производство хинина

Остановимся несколько подробнее на производстве самого главного из цинхониновых алкалоидов — *хинина.* Корка хинного дерева растирается в порошок и высушивается на солнце. Порошок этот перемешивается с известью и раствором каустической соды и получающиеся при этом свободные основания извлекаются керосином или бензолом при нагревании до 60—65°. Извлечение керосином повторяется несколько раз и соединенные вместе керосиновые вытяжки

обрабатываются разведенной серной кислотой; после полного выделения сернокислых солей оснований керосин снова пускают в дело для извлечения следующей порции. Сернокислый раствор несколько упаривают; свободную серную кислоту нейтрализуют и затем образовавшимся сернокислым солям алкалоидов дают выкристаллизоваться. Полученный продукт представляет собою технический *сернокислый хинин* с примесью сернокислых солей цинхонидина и цинхонина, а также красящих веществ. Технический сернокислый хинин растворяется в воде, обрабатывается животным углем и перекристаллизовывается, причем количество солей цинхонидина и цинхонина доводится до допустимой процентной нормы: надо заметить, что эти соли примерно в 10 раз менее растворимы, чем сернокислый хинин.

Свободное основание хинина получается из сернокислой соли осаждением щелочью из водного раствора; его промывают водой и высушивают.

Основание хинина кристаллизуется с 3 молекулами кристаллизационной воды, которые на воздухе легко выветриваются. Над серной кислотой выветриваются только 2 молекулы воды, а одна остается. При 110° теряется и эта последняя, и получается безводное основание, плавящееся при 177°, в то время как продукт с 3 молекулами воды плавится при 57°.

Наибольшее применение имеют *сернокислый* и *солянокислый хинин*. Первый из них соответствует формуле: $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 8H_2O$. Он образует тонкие белые иголочки, легко выветривающиеся на воздухе, плавящиеся при 205°. Растворяется в 800 ч. воды при 15° и в 25 ч. при 100°.

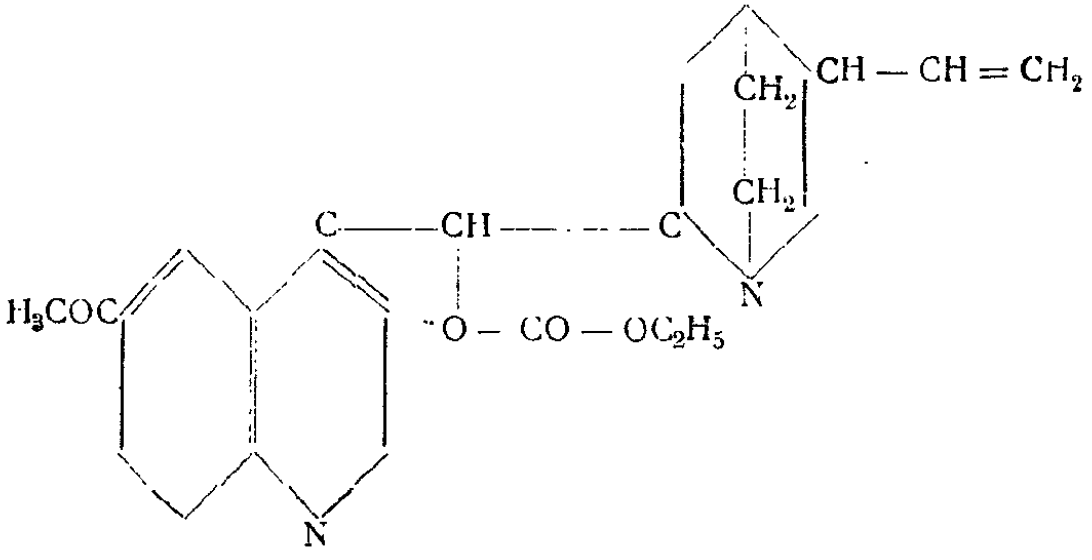
Солянокислый хинин $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + 2H_2O$ растворим в 34 ч. холодной воды и очень легко растворим в кипящей воде. Плавится при 156°.

Часто в медицинской практике употребляется *дигидрохлорид хинина* $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (ввиду значительно большей его растворимости), а также и ряд других солей, как *гидробромид, фосфат, салицилат* и пр. Существует до 100 различных солей хинина, выпускаемых разными фабриками.

Производные хинина

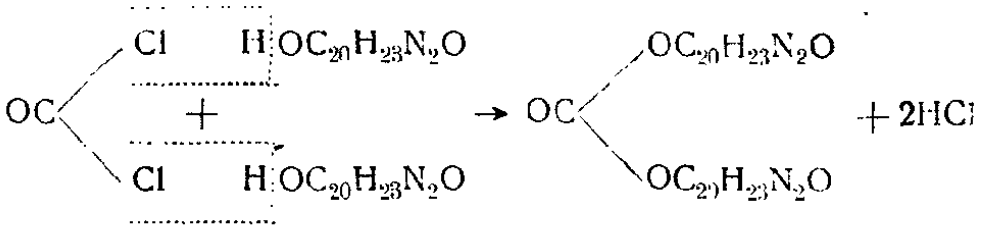
Особый интерес представляют производные хинина, введенные в практику в целях ослабления его горького вкуса: *эухинин* и *аристохин*.

Эухинин получается нагреванием хинина с хлормуравьиным эфиром этилового спирта. Образовавшийся эухинин извлекают соляной кислотой и осаждают аммиаком. Формула его такова:



Эухинин представляет собою шелковистые, белые, игольчатые кристаллы, плавящиеся при 95°. Он не обладает горьким вкусом. В воде малорастворим, но легко растворяется в алкоголе, эфире и хлороформе.

Аристохин получается из хинина при обработке последнего фосгеном. Две молекулы хинина соединяются вместе группой C⋯O фосгена, оба же иона хлора с водородом оксигруппы выделяются в виде HCl.



Понятно, что эти 2 молекулы HCl соединяются с другими молекулами хинина и уменьшают выход аристохина. Вследствие этого часто вместо фосгена берут дифенилкарбонат, нагревают смесь в вакууме и отгоняют образовавшийся фенол. Продукт извлекают хлороформом и после отгонки последнего перекристаллизовывают из спирта.

Аристохин не растворим в воде, но растворяется в алкоголе и хлороформе. Он представляет собою белый порошок, плавящийся при 189°. Не имеет горького вкуса. Менее токсичен, чем хинин.

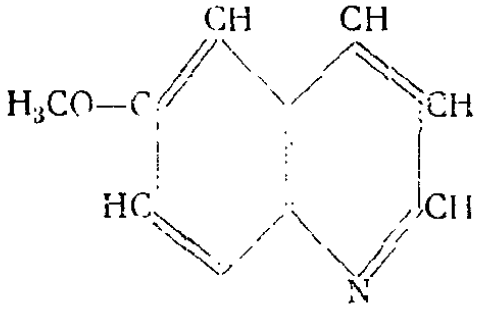
Оба указанные продукта, как вещества весьма малорастворимые в воде, не имеют того горького вкуса, который характеризует хинин и его соли, и поэтому их считают как бы облагороженными производными хинина.

Остановимся теперь на вопросе о синтезе хинина.

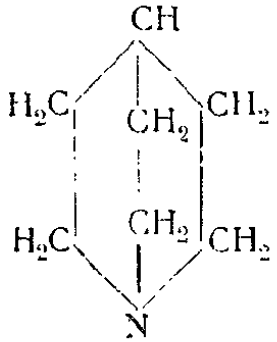
Вопрос о синтезе хинина

Впервые выделенный в сыром виде еще в 1792 г. Фуркруа *хинин*, как мы уже знаем, получен в 1820 г. в чистом виде двумя профессорами École de Pharmacie в Париже Пеллетье и Кавенту. С тех пор, т. е. около 125 лет подряд, идет его изучение в целях синтеза. Лучшие работы, имевшие целью изучение его молекулы, принадлежат Скраупу и Кёнигсу (Scraup, Königs); в наше время весьма интересные работы, имеющие своей конечной целью синтез хинина, принадлежат Рабе.

Можно смело сказать, что мы накануне полного синтеза *хинина*, так как все главное, все существенное в строении его молекулы можно считать прочно установленным. Как видим из формулы *хинина*, молекула его содержит прежде всего метоксилированное хинолиновое ядро и затем бициклическое ядро, представляющее собой спаренное ядро из двух молекул пиперидина, названное *хинуклидином*:



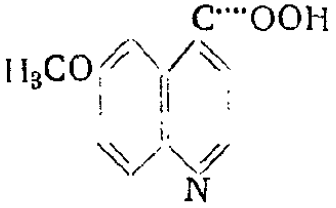
метоксихинолин



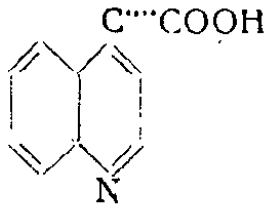
хинуклидин

Если *хинин*, а также *цинхонин* подвергнуть окислению хромо-

вой кислотой, то легко получается так называемая *хининовая* и соответственно *цинхониновая* кислоты:



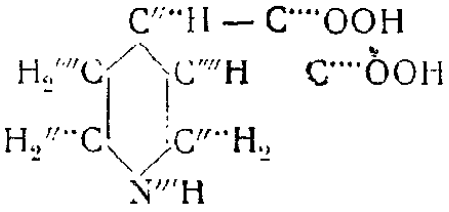
хининовая кислота



цинхониновая кислота

Обе эти кислоты получены синтетически, и теперь, когда мы уже знаем строение хинина и цинхонина, образование их при окислении нам совершенно понятно.

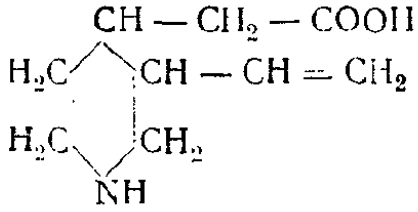
Одновременно с ними получается еще так называемая *лойпоновая* кислота



Очевидно она образуется из хинуклидиновой части молекулы хинина или цинхонина: происходит гидролиз по месту связи иона N''' и группы $C''''H_2$, к нему примыкающей, и затем серединная цепь $—C'''H_2—C''''H_2—$ окисляется в карбоксильную группу. Винильный остаток $—C'''H=C''''H_2$ тоже окисляется при этом в карбоксильную группу.

Возможно получить и ряд промежуточных продуктов окисления молекул хинина или цинхонина. Например серединную вторичную спиртовую группу $—CH\cdot OH—$ служащую перемычкой, соединяющей оба цикла в молекуле хинина или цинхонина, можно окислить до кетонной группы $—C''''O—$, и это было осуществлено Рабе, который получил кетоны *хининон* и *цинхонинон*.

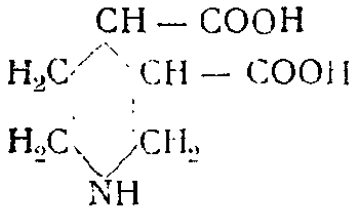
Были получены последовательно и все продукты неполного окисления хинуклидинового кольца, а именно следующие кислоты



мероxинная кислота



цинхолойпоновая кислота



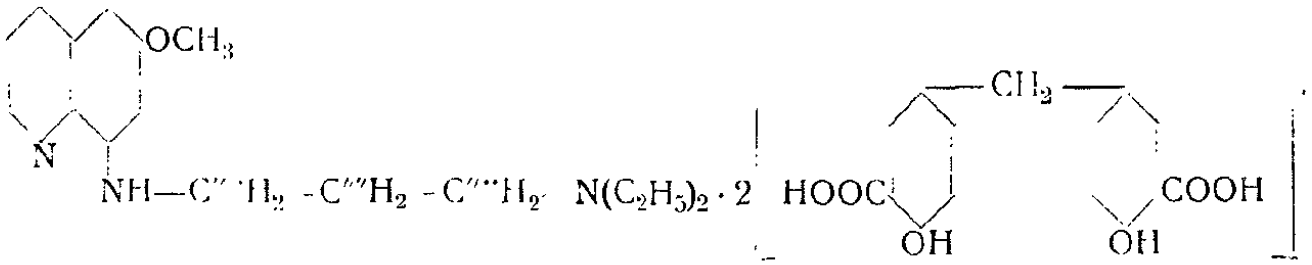
лойпоновая кислота

Еще раньше сплавлением со щелочами Скраупу удалось из хинина получить хинолин, а также 6-метоксихинолин. Наконец, изучены, особенно благодаря работам Рабе, продукты восстановления хинина, и все это завершено было синтезом соединения, совпадающего по строению с хинином и цинхонином, но только не содержащего винильной группы. Отсюда видно, что мы в самом деле накануне полного синтеза хинина.

Препараты, заменяющие хинин

Одновременно начались работы и в направлении отыскания препаратов, заменяющих хинин, так как было обращено внимание на его недостатки: пациенты, пользующиеся хинином, жалуются весьма часто на шум в ушах, на тошноту, на усиленное биение сердца,

из 3 углеродных атомов, а основание плазмоцида связано с 2 молекулами метиленбиссалициловой кислоты:



Плазмоцид представляет собою желтый порошок, разлагающийся при нагревании.

Нечего сомневаться в том, что Шулеман и его сотрудники, проработавшие много лет подряд над *плазмохином*, прежде чем выпустить его в хемотерапевтическую практику, конечно испробовали самые разнообразные группы, раньше чем остановились на изопентиловой. Но Шулеман, как мы уже знаем, не опубликовал своих работ, как не опубликовали поныне своих работ Гейман и его сотрудники, подарившие миру свой знаменитый *германин* или *„205 Bayer"*. И вот опять, как в случае с *германином*, за разгадку того, чего не пожелали опубликовать авторы плазмохина, берется Фурно. Как он в свое время разгадал тайну Геймана и его сотрудников, так и теперь Фурно опубликовал несколько работ по плазмохину и плазмохиноподобным веществам, на этот раз под предлогом, что желает изучить местные анестетические свойства, которыми плазмохин и ему подобные соединения в самом деле обладают, как мы это в свое время указывали в главе о местных анестетических средствах.

Выводы Фурно

В результате этих работ, Фурно приходит к следующим выводам [1]:

1. Метоксильная группа — OCH_3 необязательна, и например его препарат *„728"*-й, совсем не содержащий никакой группы вместо метоксильной группы плазмохина, хорошо действует уже при $^1/_{40}$ dosa tolerata (т. е. при дозе в 0,00002 *г*). Наоборот, замена метоксильной группы этоксильной всегда приводит к ослаблению действия.

2. Удлинение цепи углеродных атомов, разделяющих оба азота в боковой цепи, имеет значение.

3. Замена диэтиламинной группы диметиламинной в некоторых изученных автором случаях (*„695"* — *„696"*) понижает терапевтический эффект в 10 раз.

4. Введение эфирной группы в боковую цепь, несущую на концах по аминной группе, явно неблагоприятно отражается на терапевтическом эффекте получающегося соединения.

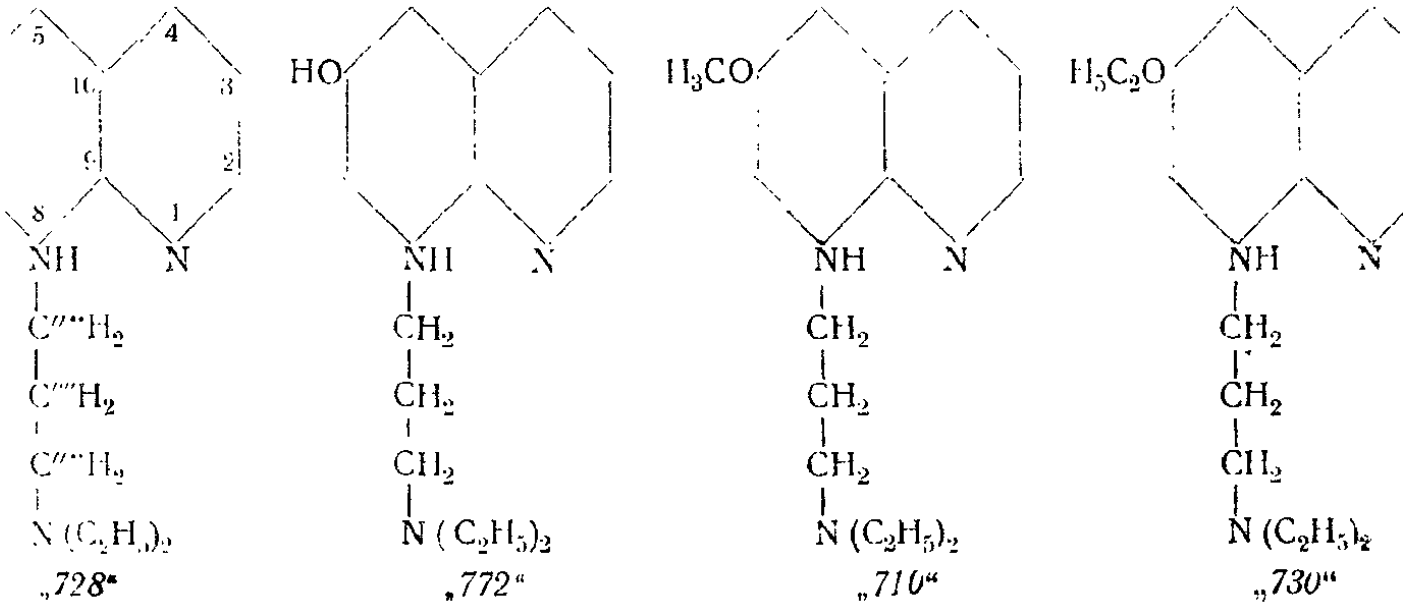
Таковы заключения Фурно, которые он делает на основании изученного им действия плазмохиноподобных соединений. Он приводит около 40 различных препаратов, испытанных большей частью на птицах (канарейках), а частично и на людях.

[1] Fourneau, Ann. Inst. Pasteur. (1931 и 1933).

Выводы на основе электронной теории

К более ясным обобщениям мы можем притти, если будем исходить из соображений электронной теории.

1. По сравнению со всеми его производными, изученными Фурно и другими авторами, 8-аминохинолин обладает наименьшей токсичностью, так как его dosa maxima tolerata равна для канарейки 0,004. Введение метоксигруппы на место 6 увеличивает токсичность, и токсичная доза падает до 0,0025. Надо полагать, что метоксильная группа в организме легко омыляется, ибо ее углеродный ион C''' имеет три отрицательных и лишь один положительный заряд, а эта группа примыкает к такому же иону C''' хинолинового ядра. Поэтому связь метоксигруппы с ядром не может быть прочной. При омылении должен получаться 6-окси-8-аминохинолин. Но введение гидроксила в хинолиновое кольцо вместо иона H' увеличивает токсичность в значительной степени. Например в 8-диэтиламино-проциламинохинолине („*728*“)[1] токсичная доза равна 0,0008, если же вместо иона H' ввести гидроксильную группу в положение 6, то токсичность получающегося соединения увеличивается вдвое и токсичная доза уже равна 0,0004 („*772*“). Если же эту оксигруппу закрыть метильной или этильной группой, токсичность опять уменьшается в полтора раза и токсичная доза уже возрастает до 0,0006 („*710*“ и „*730*“)[2]:



„*728*“ „*772*“ „*710*“ „*730*“

2. Все, что в производном 8-аминохинолина может содействовать легкости омыления аминной группы с заменой ее на гидроксильную, увеличивает токсичность; надо полагать, что такое омыление внутри организма действительно происходит, причем образуется производное 8-оксихинолина.

Омылению этих производных 8-аминохинолина содействует длина боковой цепи. Чем длиннее эта цепь, тем больше расстояние между ионами N''', тем слабее их взаимное отталкивание, тем больше шансов за то, что при гидролизе аминная группа останется у боковой цепи, образуя диамин, а гидроксил, становясь к хинолино-

[1] Цифры означают номер соответствующего препарата Фурно.
[2] Ann. Inst. Pasteur, XLVI, 514 (1931).

вому ядру, даст 8-оксихинолин. В этом же направлении влияет и увеличение количества положительных зарядов на первом ионе углерода боковой цепи, примыкающем к аминной группе 8-аминохинолина. Если этот ион несет 3 положительных заряда и 1 отрицательный, он крепче удерживает аминную группу. Если это ион C''', содержащий 2 положительных и 2 отрицательных заряда, то он уже сравнительно слабее удерживает аминогруппу, но все-таки удерживает, так как она, с другой стороны, примыкает к иону C''' хинолинового ядра и с ним связана менее прочно. Наконец, если этот углеродный ион имеет три отрицательных и один положительный заряд C''', он вовсе не в состоянии удержать аминную группу и при гидролизе она остается при хинолиновом ядре, а гидроксил воды примыкает к боковой цепи, образуя соответственно диэтиламиноалкоголь.

Таким образом соединение „*692*“

$$H_3C'''O - Ch^1 - N'''H - C'''H_2 - C''H_2 - N'''(C_2H_5)_2$$

характеризуется токсичной дозой 0,0016; соединение „*710*“

$$H_3C'''O - Ch - N'''H - C''H_2 - C'''H_2 - C''H - N'''(C_2H_5)_2$$

уже токсично при дозе 0,0006. Соединение „*735*“

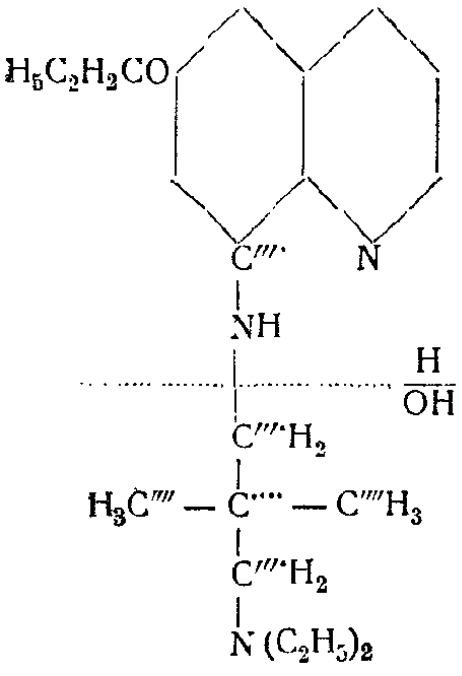
$$H_3CO - Ch - NH(CH_2)_5N(C_2H_5)_2$$

токсично при дозе 0,0004, а „*747*“

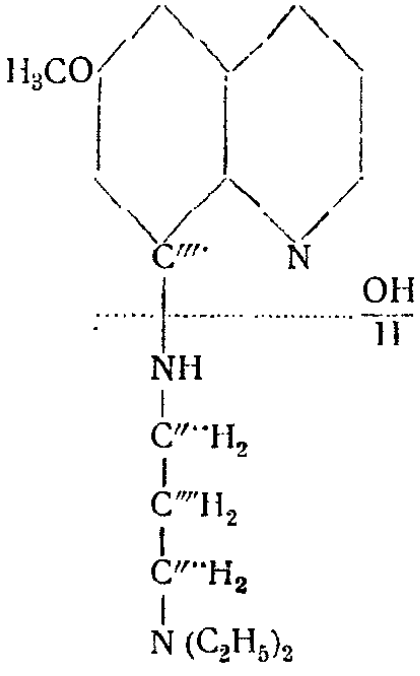
$$H_3CO - Ch - NH(CH_2)_6N(C_2H_5)_2$$

при дозе 0,006.

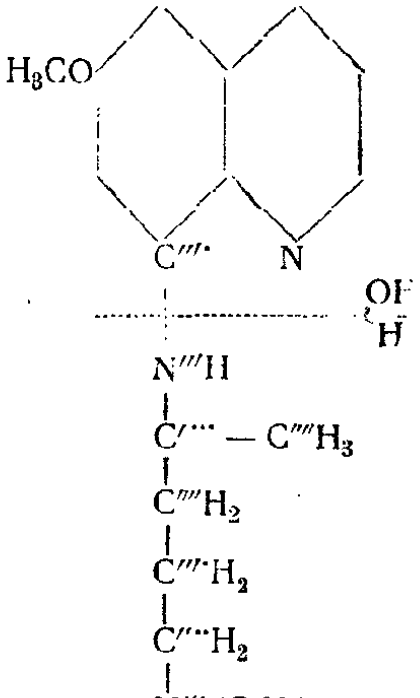
Соединения „*694*“ и „*735*“ гидролизуясь должны дать 8-аминохинолин, а „*710*“ только 8-оксихинолин:



„*694*“



„*710*“

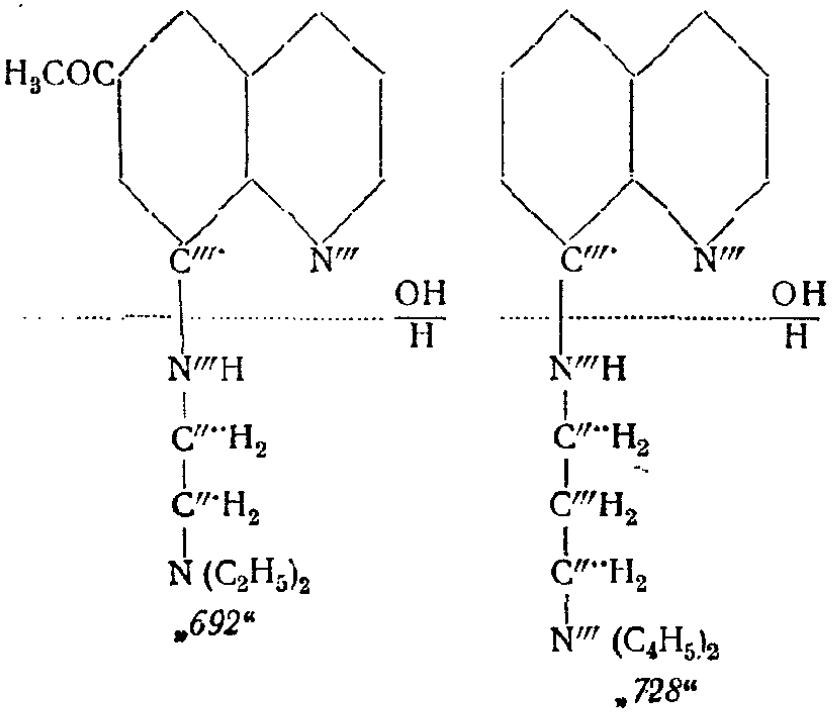


плазмохин

[1] Ch обозначает хинолиновое ядро.

В плазмохине к NH примыкает ион [1] C''', и гидролиз должен итти в сторону образования оксихинолина. Токсичная доза равна 0,00016.

Присматриваясь к электронному строению наиболее активных соединений, полученных Фурно и его сотрудниками, мы видим, что препараты, для которых индекс [2] не ниже $^1/_{40}$, как например „*710*“ „*692*“, „*728*“, должны давать при гидролизе 6-метокси-8-оксихинолин



Было бы интересно проверить приведенную мысль экспериментально. Для этого следовало бы исходить прежде всего из готового 8-оксихинолина [3], присоединить ту же изопентиловую боковую цепь, какая имеется в плазмохине, и проследить, обнаружится ли антималярийный эффект или нет. Полезно было бы также изучить, насколько легко экспериментально вызывается в плазмохине гидролиз этой боковой цепи. Что этот гидролиз должен итти относительно легко, можно предполагать на том основании, во-первых, что в плазмохине ион N''' связан с ионом C''' (хинолинового ядра) и, во-вторых, что привязать изопентиловую группу к 6-метокси-8-аминохинолину на опыте является делом, пожалуй, наиболее трудным во всем синтезе плазмохина.

Эметин

Об антиплазмодийном действии оксихинолина можно составить себе представление и по другому соединению, являющемуся превосходным средством против другой группы Protozoa, а именно против дизентерийной амебы. Амебная дизентерия чрезвычайно злая и весьма распространенная болезнь в местностях с субтропическим климатом, например в среднеазиатских республиках — Туркменистане, Таджикистане, Да-

---

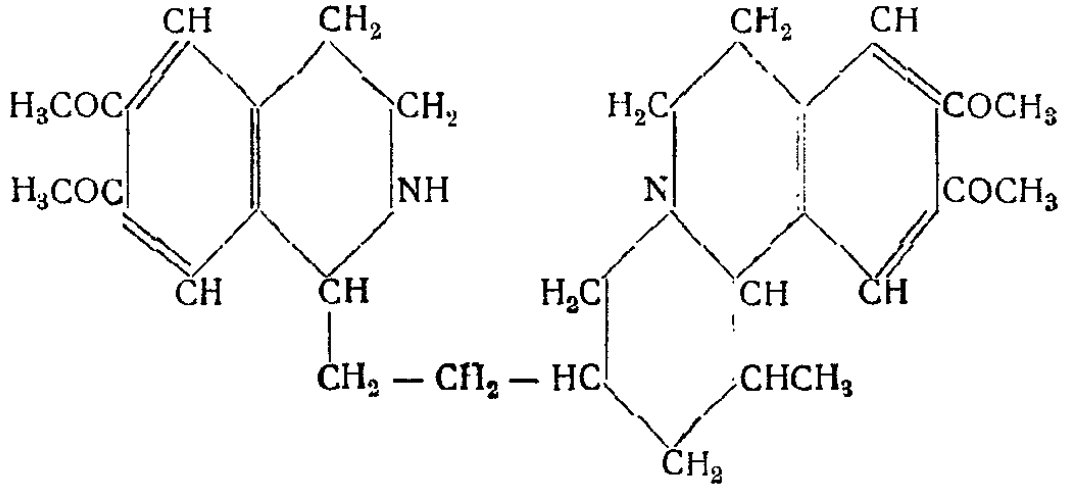
[1] Боковой цепи.

[2] Отношение активной дозы к переносимой $\left(\frac{C}{T}\right)$.

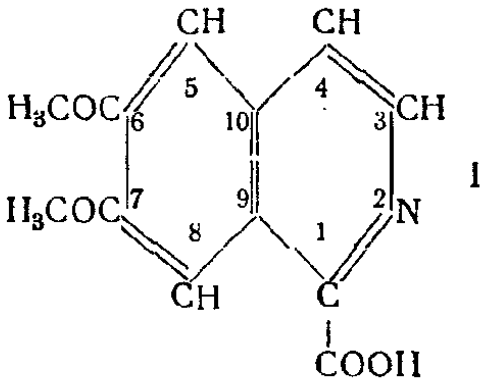
[3] Судя по соединениям, полученным Фурно, наличие метоксильной группы в положении 6 при углероде C''' большого значения не имеет, так как повидимому и она легко подвергается гидролитическому расщеплению; если же вместо CH_3O брать группу $C''''H_3 — C''''H_2O—$, крепче увязывающуюся с ионом C''' хинолинового ядра, терапевтический индекс препарата снижается.

гестане и др. Единственным средством против возбудителей амебной дизентерии раньше считался алкалоид *эметин*, $C_{29}H_{40}N_2O_4$, в особенности же его двойное соединение с иодокисью висмута (эметин обладает значительными рвотными свойствами, а связь его с иодокисью висмута дает ему возможность проникать в кишечник без того, чтоб вызывать рвоту).

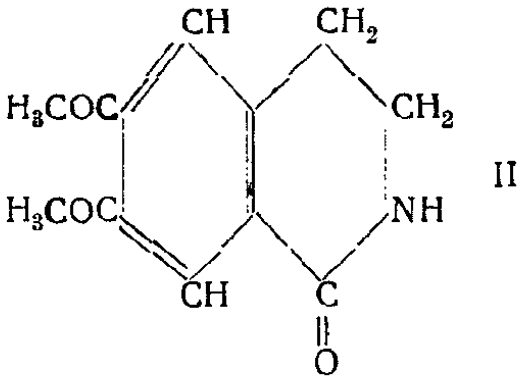
Эметин добывается из корня ипекакуаны, а именно из растения Psychotria ipecacuahna, растущего в Бразилии. Он был выделен еще в 1817 г. Пеллетье и Маженди (Magendie), но только в 1895 г. Пауль (Paul) и Коунлей (Cownley) получили его в чистом виде и лишь почти через 100 лет после его открытия Карр (Carr) и Пиман[1] принялись за изучение строения его молекулы. После этого его исследовали Шпет (Späth) и Лейз (Leithe)[2] и одновременно Бриндлей (Brindley) и Пиман[3], которые в 1927 г. предложили для него следующую формулу строения:



При окислении *эметина* перманганатом получается 6, 7-диметоксиизохинолин-1-карбоновая кислота (I), а при окислении тем же перманганатом в слабощелочном растворе: 1-кето-6-7-диметокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (II):



I



II

Таким образом в молекуле эметина содержатся два изохинолиновых ядра. Как указано выше, против амебной дизентерии главным образом применяется двойное соединение эметина и иодокиси висмута, носящее название *бисметина* и имеющее следующий состав: $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HJ \cdot 1{,}5BiJ_3$.

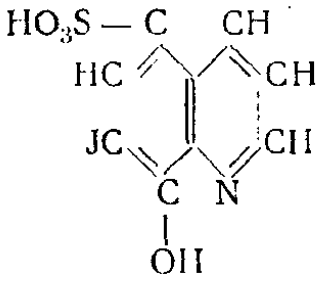
Бисметин — гигроскопический кирпично-красный порошок, выдерживающий без разложения нагревание до 100°, мало растворимый в воде, спирте и эфире и хорошо растворяющийся в ацетоне.

[1] J. Chem. Soc., **104**, 29 (1913); **105**, 159 (1914).
[2] B., **60**, [3], 688 (1927).
[3] J. Chem. Soc., 1067 (1927).

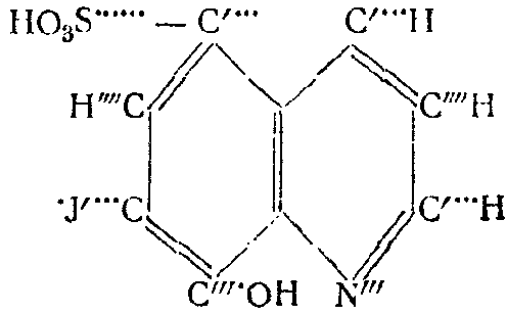
Лоретин и иатрен

В недавнее время установлено, что такими же прекрасными средствами против амебной дизентерии являются производные 8-оксихинолина *лоретин* и *иатрен*.

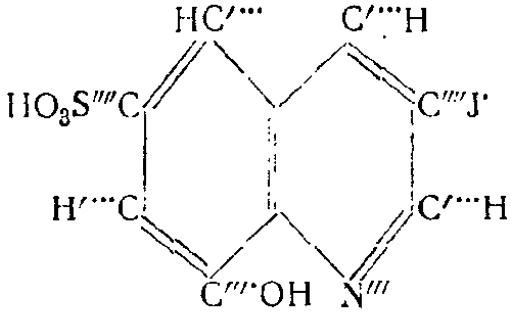
Лоретин представляет собой сульфо-производное 7-иод-8-оксихинолина. В литературе дается следующая формула строения *лоретина*:



Но если рассматривать эту формулу с точки зрения электронной теории, то в ее правильности приходится усомниться: вряд ли сульфогруппа стоит в пара-положении к гидроксилу, а иод в положении 7. Напишем ту же формулу на электронный лад:



Сомнительно, чтобы сульфогруппа, содержащая ион $S^{\cdots\cdots}$, могла присоединиться к иону $C'^{\cdots}$. Точно так же приходится сомневаться в том, что при иодировании[1] ион J' мог направиться к иону $C'^{\cdots}$, более вероятно, что ион иода J' направляется к иону C'''' пиридинового кольца, а сульфогруппа к иону C'''' бензольного кольца оксихинолина. Следовательно строение лоретина должно быть таково:



Лоретин представляет собою желтый порошок, плавящийся с разложением и выделением паров иода при 270°. Он почти нерастворим в воде и спирте. Для придания лучшей растворимости его смешивают с бикарбонатом (20% $NaHCO_3$). Эта смесь носит название *иатрена*.

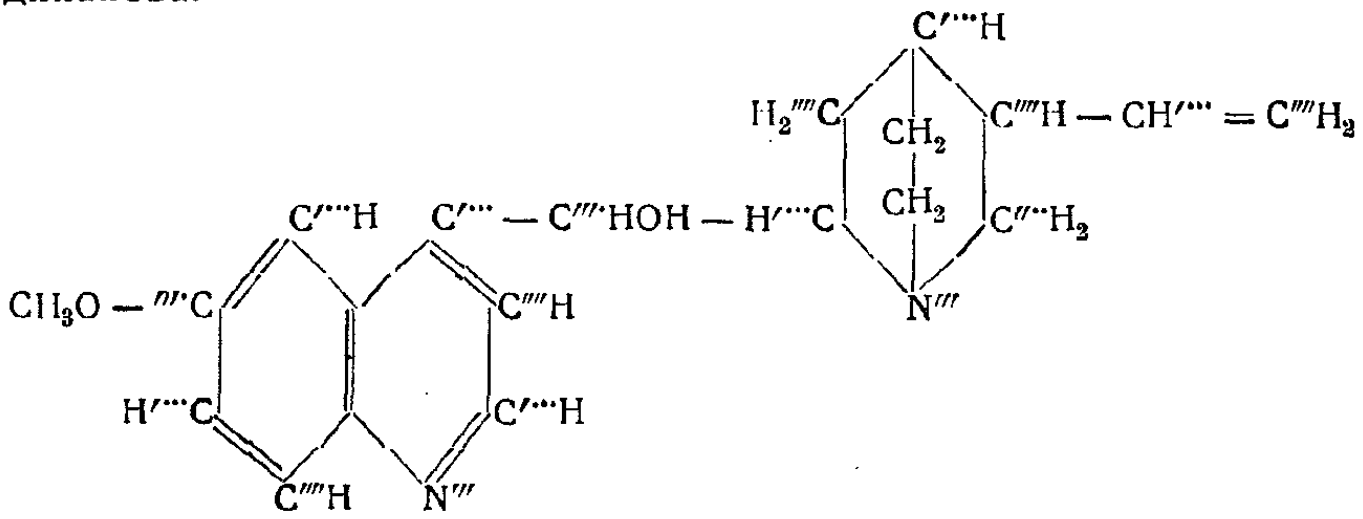
Строение антиплазмодийных и антиамебных соединений

Надо полагать, что в антималярийных и в антиамебных средствах, какими являются *лоретин* и *иатрен*, мы имеем действие того же 8-оксихинолина. В *лоретине* действие усиливается введением в его молекулу галоидного иона J', как усиливается действие вся-

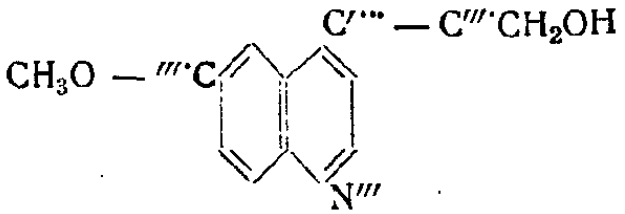
[1] Иодирование производят смесью KJ и белильной извести, причем образуются ионы J', которые и замещают ионы водорода в хинолиновом ядре.

кого фенола при введении любого галоида. Направляющей или гаптофорной группой на языке Эрлиха и Френкеля в *антималярийных средствах* служит боковая цепь, в *лоретине* и *иатрене* — сульфогруппа.

Отметим, что в молекуле самого *хинина* мы имеем нечто аналогичное. Как мы уже указывали, в его молекулу входит то же хинолиновое кольцо, имеется здесь и оксигруппа, стоящая также при ионе C''', но не в положении 8, как в оксихинолине, а в том мостике, который соединяет хинолиновое кольцо с двойным пиперидиновым. Роль обоих C''' в 8-оксихинолине и в хинине вероятно одинакова:

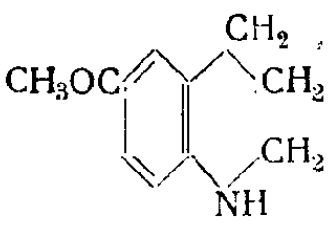


В хинине мы действующей частью должны считать 6-метоксихинолинкарбинол

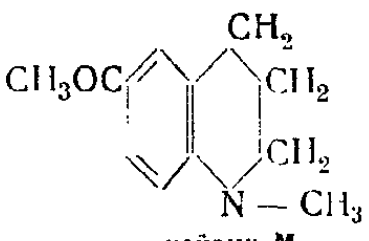


Таким образом, как мы это видели в других группах лекарственных средств, например в группе местных антисептических, мы и в случае антиплазмодийных или антиамебных средств приходим к заключению, что для фармакологического действия важно наличие определенных простых групп со строго определенными электрическими зарядами ионов их составляющих; относительное же расположение этих групп в молекуле действующего вещества имеет лишь второстепенное значение.

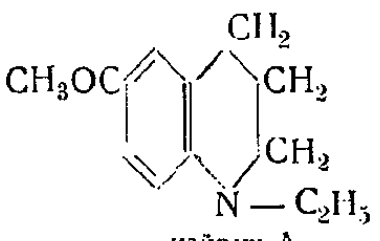
Для антималярийного действия, надо полагать, необходимо наличие оксигруппы, стоящей при ионе C''' или по крайней мере при ионе C''''. Понятно поэтому, что такие препараты, как *таллин*, *кайрин* М, *кайрин* А, не могут обладать антималярийными свойствами, раз в них не имеется оксигруппы:



таллин



кайрин М



кайрин А

а ими пытались заменить хинин. Если же *плазмохин* может заменить *хинин*, то, надо полагать, потому, что при гидролизе его аминная группа заменяется оксигруппой.

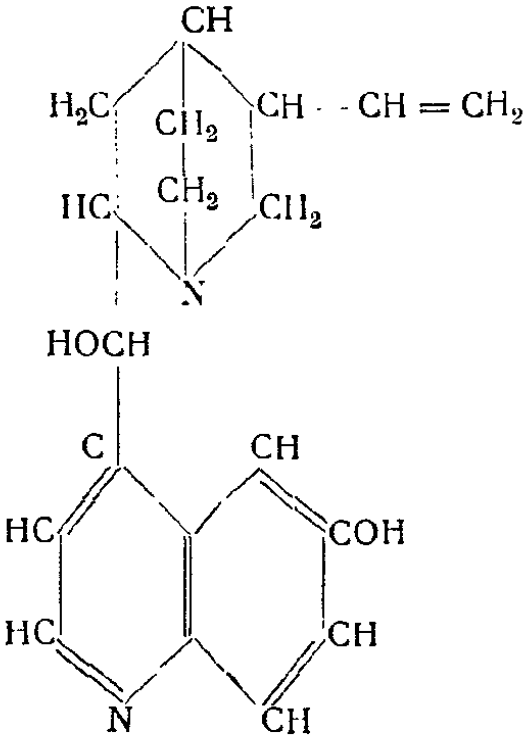
Но рядом с действующими группами в молекуле антималярийного вещества должны быть и такие группы, которые имеют своим назначением направлять действующую часть молекулы по определенному руслу. Эту роль в молекуле *хинина* играет его хинуклидиновая часть, а в *плазмохине* — его изопентиловая группа с аминной и диэтиламинной группами по концам. Конечно строение этих направляющих групп имеет значение; всякого рода изменения в этих группах влияют на прочность всей молекулы данного антималярийного вещества и на растворимость его в воде, в липоидах, протоплазме и т. д.

Моргенротовские основания

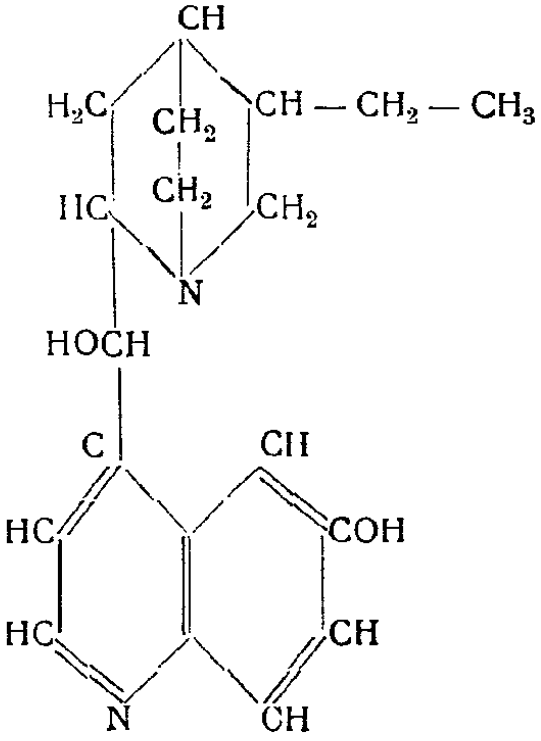
Все вышесказанное отлично подтверждается на ряде производных хинина, полученных еще Гримо, в которых вместо метоксильной группы стоят этоксильная и другие. Но эти *гомологи хинина* оказались более ядовитыми, чем сам *хинин*; *купреин* же, который, как мы знаем, содержит вместо метоксильной группы хинина простую гидроксильную группу, действует значительно слабее. Очень интересны в этом отношении работы Моргенрота, проведенные им еще в 1911 г. Он подобно Гримо заменил в молекуле хинина метоксильную группу этоксильной, изоамиловой, изооктиловой группами и кроме того подвергнул винильную группу $CH_2=CH-$ хинина гидрогенизации; в результате был получен ряд оснований, так называемых *моргенротовских оснований*, которые, как оказалось, обладают чрезвычайно высокими бактерицидными свойствами. Моргенрот получил следующие производные: *гидрокупреин*, *гидрохинин*, *оптохин*, *эукупин* и *вузин*. *Гидрокупреин* и *гидрохинин* отличаются соответственно от *купреина* и *хинина* только тем, что группа $-CH=CH_2$ заменена в них этильной группой $-CH_2-CH_3$; в молекуле *оптохина* вместо метоксильной группы имеется группа этоксильная, в *эукупине* — изоамилоксидная, а в *вузине* изооктилоксидная. Для всех этих оснований особенно характерно то, что каждое из них обладает хемотерапевтическим действием по отношению к определенному виду микроорганизмов. Так, *гидрохинин* значительно более сильное антималярийное средство, чем хинин; *оптохин* действует на так называемых пневмококков, которых он убивает при его концентрации в 1:500 000 (другие бактерии он убивает лишь при концентрации 1:500). *Эукупин* является превосходным средством против микробов дифтерита, а *вузин* — против стафилококков, бактерий, вызывающих фурункулез. Мы таким образом впервые встречаемся в этих соединениях со средствами чисто бактерицидными, т. е. уничтожающими микроорганизмы растительного мира, в то время как до сих пор мы рассматривали лишь вещества, действующие против микроорганизмов животного мира (антиплазмодийных, антиамебных и т. д.). Мы уже указывали, что зачастую на границе растительного и животного мира различия настолько сглаживаются, что нередко идут споры о том, следует ли относить данный микроорганизм к животному или растительному миру. Такие споры идут например по поводу Treponema pallidum — возбудителя сифилиса.

Имеются хемотерапевтические средства, действующие и против определенных микробов растительного мира и одновременно против других микроорганизмов животного мира.

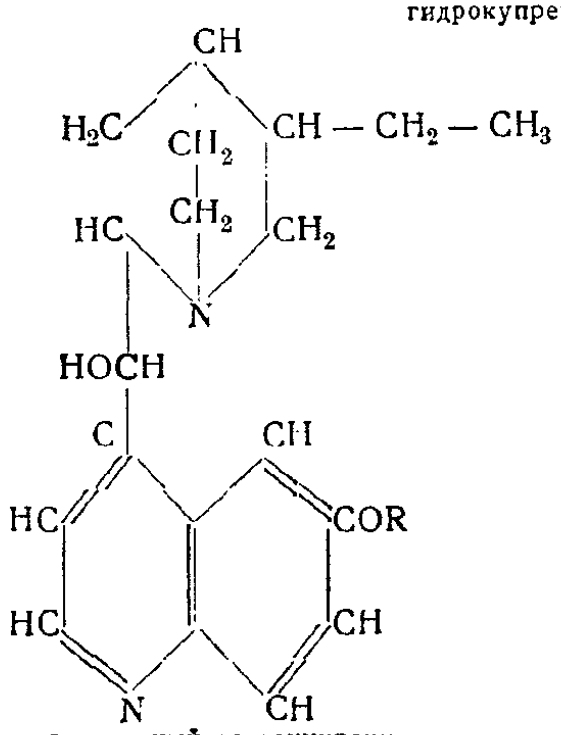
Что касается методов получения *моргенротовских оснований*, то они сводятся к предварительному получению *гидрокупреина* при действии на хинин газообразного водорода в присутствии катализаторов из благородных металлов (платина, палладий) или окиси никеля и к последующему отщеплению от полученного гидрохинина метильной группы (нагреванием его в автоклаве с концентрированной соляной кислотой в течение 6 — 8 час. при 140 — 150°). Полученный гидрокупреин далее нагревают с соответствующими бромалкилами (бромэтилом, бромизоамилом, бромизооктилом). Открытые Моргенротом накануне мировой войны, все эти основания (особенно вузин) сыграли большую роль в деле лечения запущенных ран. Вузин получил свое названне по французскому городу Vouziers, в лазаретах которого он впервые был с большим успехом применен.



купреин



гидрокупреин



алкилированный гидрокупреин

Оптохин — этилгидрокупреин $R = C_2H_5$.
Эукупин — изоамилгидрокупреин $R = C_5H_{11}$.
Вузин — изооктилгидрокупреин $R = C_8H_{17}$.

Оптохин — белый порошок, горького вкуса, малорастворим в воде. Его хлоргидрат плавится при 252 — 254°.

Эукупин — основание, нерастворим в воде. Дихлоргидрат кристаллизуется с одной молекулой воды, растворяется в воде в отношении 1 : 15.

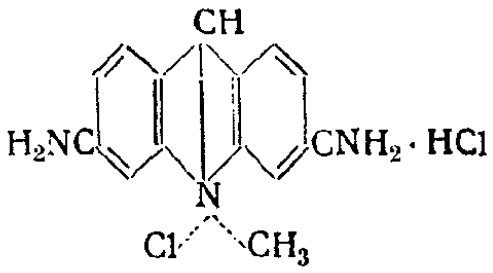
Вузин — бесцветные кристаллы, растворимые в воде и алкоголе.

Производные акридина: трипафлавин и септакрол

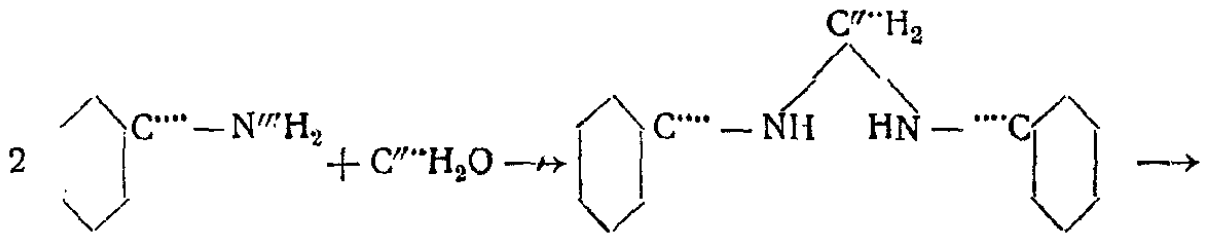
Подобно тому как в свое время химики, создавшие химию красящих веществ, начав с производных бензола, перешли к производным нафталина, а от этого последнего к производным антрацена, так и в химии хемотерапевтических средств исследователи производных хинолина естественно должны были вскоре заинтересоваться и производными акридина.

Эрлих, Шига и далее Гондер (Gonder), Бенда (Benda) и др. стали делать попытки использовать для борьбы с трипанозомами так называемый *трипафлавин*, который позднее, а именно уже во время мировой войны, оказался могучим антисептическим средством, превышающим по силе своего действия уже знакомые нам производные *гидрокупреина*.

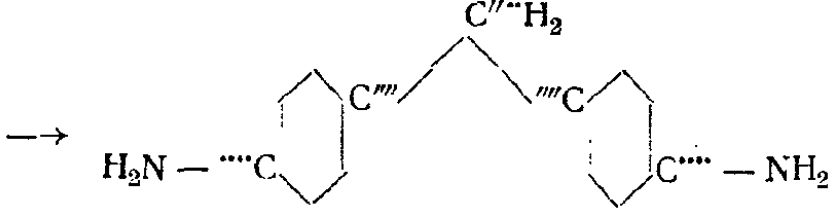
Трипафлавин имеет следующее строение:



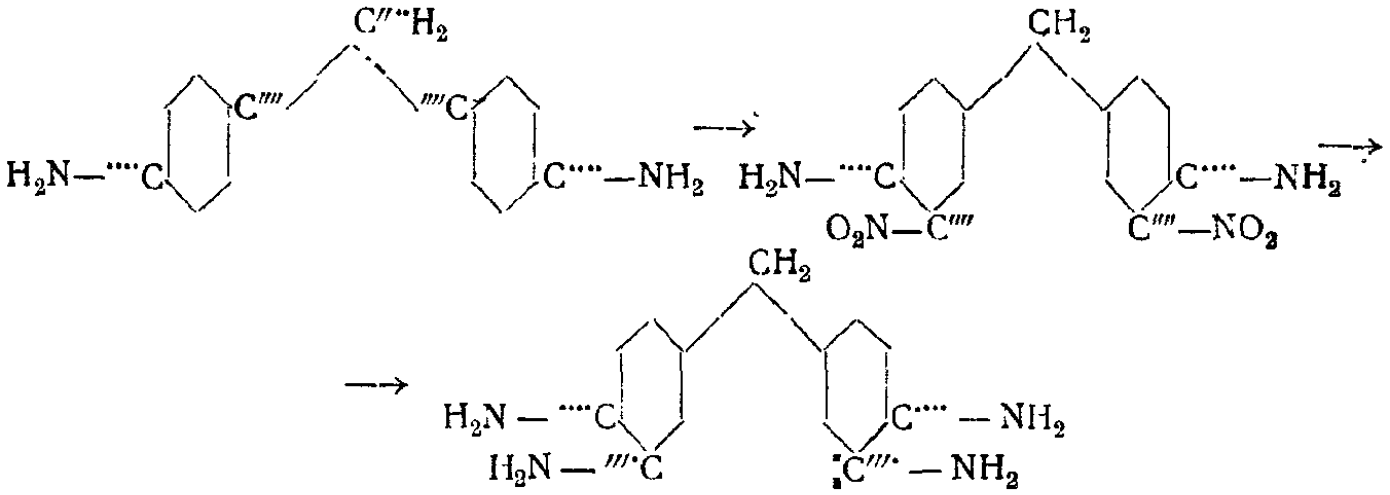
Для его получения были предложены разные методы, например Шёпф (Schöpf) [1] получал его восстановлением диаминоакридона амальгамой натрия; Грам (Gram)[2] предложил получать его нагреванием в запаянной трубке тетрааминодифенилметана с соляной кислотой при 170°. И только Бенда [3] дал практический метод получения диаминоакридина. По этому методу исходным продуктом служит дипарадиаминодифенилметан, который легко получают при действии формальдегида на анилин. При этом сперва образуется ангидроформальдегиданилин, который затем перегруппировывается в дипарадиаминодифенилметан:



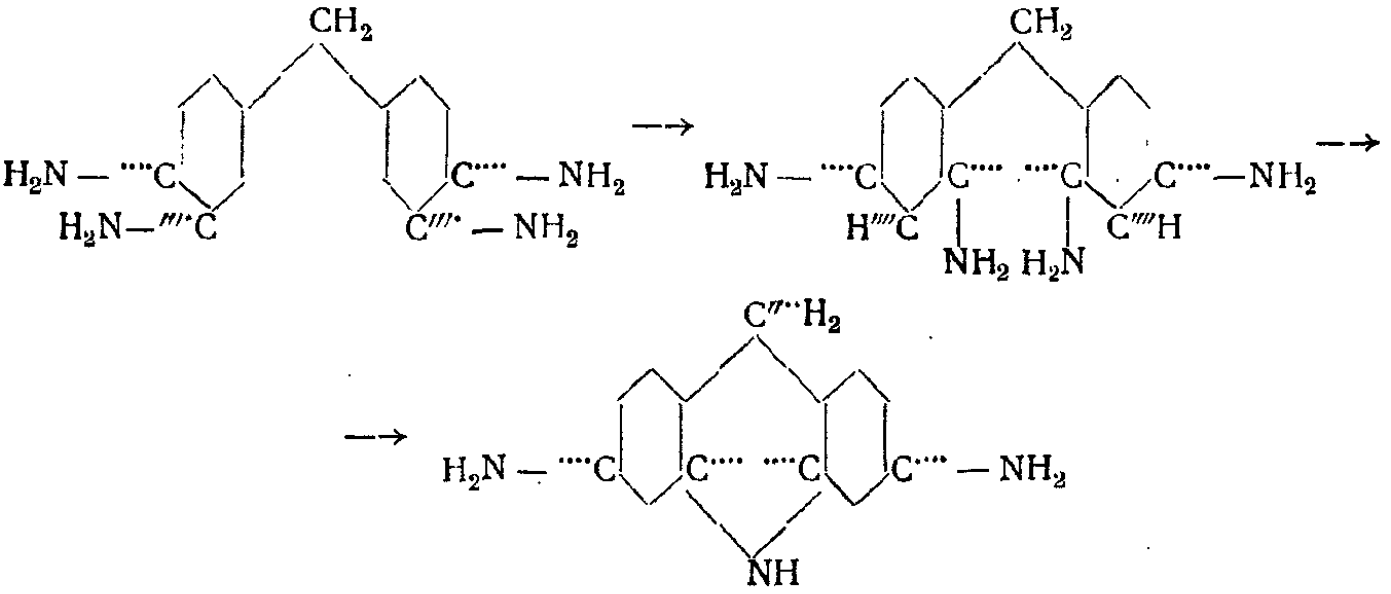
[1] Schöpf, B. **27**, 2320 (1894).
[2] Gram, Dissert. (1892).
[3] Benda, B. **45**, 1787, 1912; Герм. пат. 230412 (1911), Fr. X, 286; 243085 (1912), Fr. X, 1314.



Как показал Шнитцшпан (Schnitzspahn)[1], дипарадиаминодифенилметан растворяется в крепкой серной кислоте; на этот раствор действуют постепенно на холоду нитрующей смесью и получают диортодинитродипарадиаминодифенилметан. Оловом и соляной кислотой этот динитро-продукт восстанавливают в тетраамин:



Полученную таким образом смесь тетрааминодифенилметана с остающейся оловянной солью нагревают в автоклаве до 115°; очевидно имеет место перегруппировка двух аминных групп в более прочное метаположение по отношению к двум первым аминным группам и далее происходит отщепление молекулы аммиака и конденсация с образованием диаминодигидроакридина:

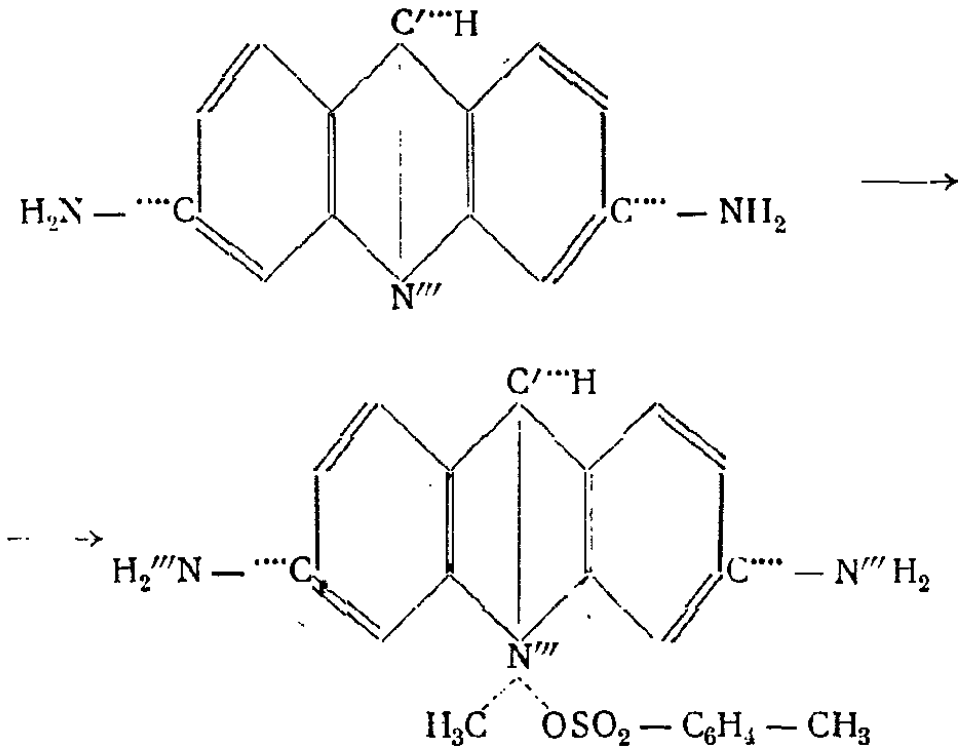


Для перевода полученного диаминодигидроакридина в диаминоакридин очевидно надо, действуя окислителями, отщепить два серединных иона водорода. Опыт показал, что окисление происходит, повидимому, уже от действия кислорода воздуха при самом получении дигидропродукта.

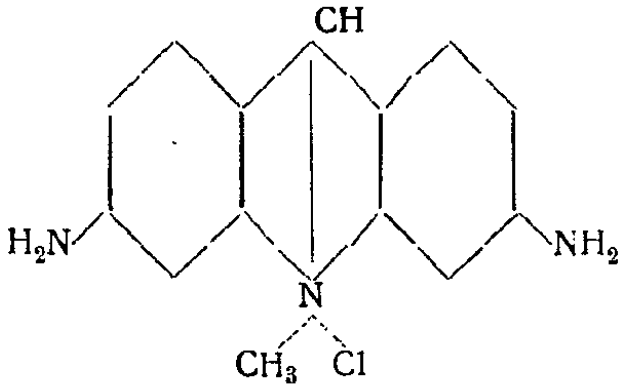
Затем диаминоакридин при посредстве уксусного ангидрида

[1] Schnitzspahn, J. pr. Chem., (2), **65**, 318, (1902).

в присутствии уксуснокислого натрия переводят в диацетильное производное, а из него, действуя метиловым эфиром толуолсульфокислоты, получают соответствующее четвертичное основание [1]:



При действии же крепкой соляной кислоты толуолсульфогруппа заменяется ионом хлора, образуя 3-6-диаминоакридохлорметилат, называющийся *нейтральным трипафлавином*:

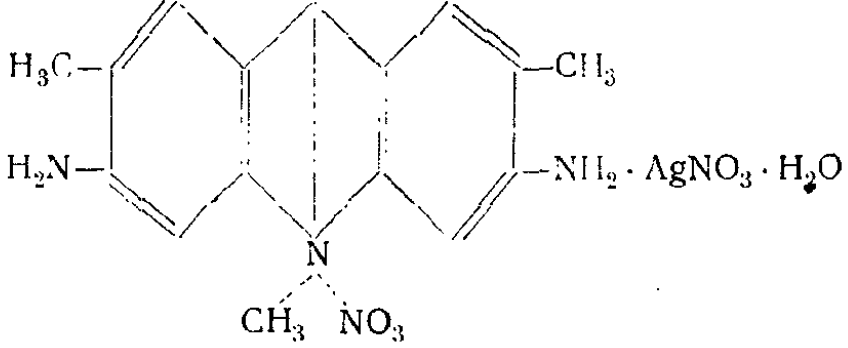


Нейтральный трипафлавин представляет собою коричнево-красный порошок горького вкуса, растворяющийся в воде в отношении 1:5. Его растворы флуоресцируют, особенно раствор в крепкой серной кислоте.

Кроме сильных дезинфекционных свойств *трипафлавин* обладает и определенными трипаноцидными свойствами, отсюда и самое его название. Он является хорошим стерилизатором всякого рода кокков как in vitro, так и внутри организма, например пневмококков, стрептококков, менингококков, гонококков. Для борьбы с гонококками его даже вводят интравенозно, причем получаются неплохие результаты.

Против септической инфекции предложен препарат, так называемый *септакрол*

[1] Ullmann u. Wagner, Ann., 355, 354 (1901).

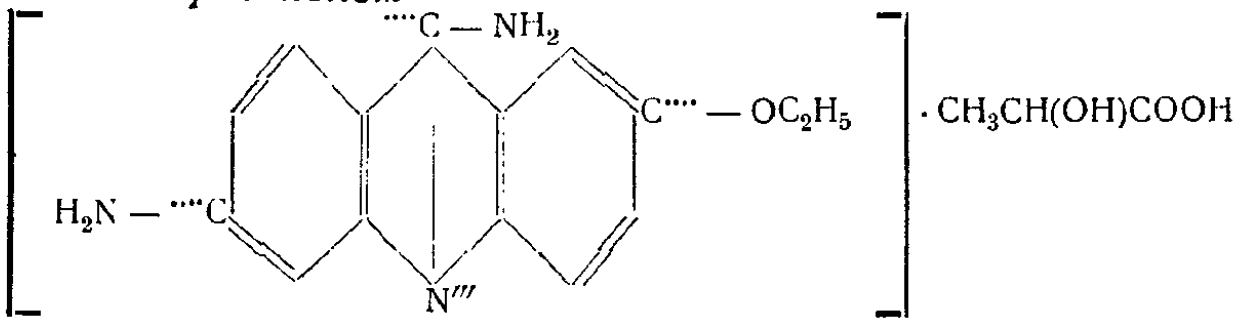


представляющий собой комплекс аналогичного с трипафлавином препарата с азотнокислым серебром.

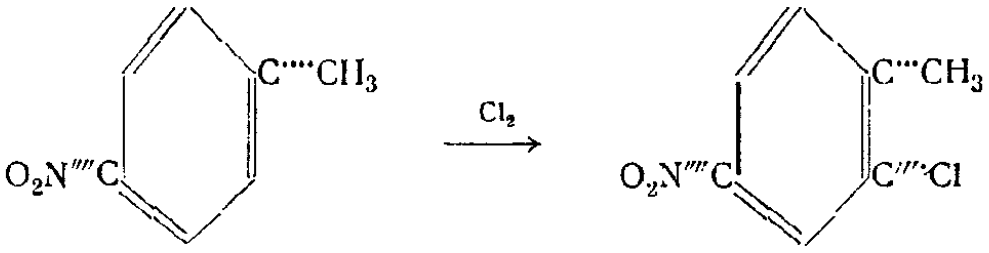
Септакрол — коричнево-красный порошок, содержащий около 22% серебра. Он растворяется в 200 ч. воды, давая желтый раствор с зеленой флуоресценцией. Применяется в качестве бактерицидного средства.

Риванол

Гораздо важнее и интереснее препарат, предложенный в начале 20-х годов Моргенротом, называемый *риванолом*

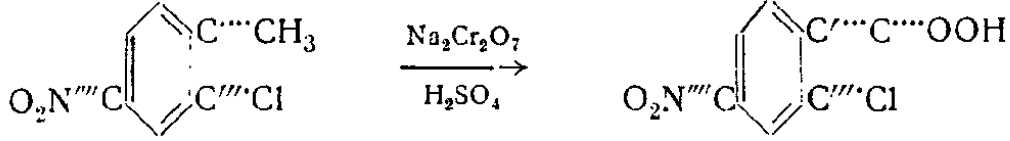


Он представляет собою молочнокислую соль 3-9-диамино-7-этоксиакридина. Исходными продуктами для его получения служат паранитротолуол и фенетидин. Паранитротолуол подвергают хлорированию прямым действием сухого хлора при 60—70°, причем катализатором, направляющим хлор в ядро, служит железо [1]:

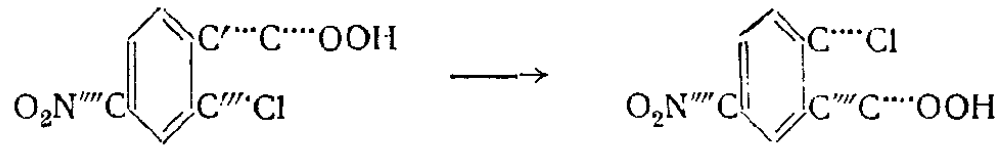


Нужная температура в 60—70° поддерживается путем регулирования скорости реакции, так как выделяющейся теплоты для этого вполне достаточно (временами требуется даже охлаждение). Скорость же реакции определяется количеством хлора, введенного в единицу времени, количеством катализатора (мелких кусочков железа) и наконец скоростью перемешивания реакционной массы. Далее, кристаллы хлорнитротолуола, промытые и отфугованные от жидких побочных продуктов хлорирования, подвергаются окислению. Наиболее приемлемым окислителем считается хромовая смесь (т. е. смесь хромпика с серной кислотой), причем хромпик прибавляется медленно равномерными порциями. Окисление ведется при 65°, эта температура тоже поддерживается теплотой реакции:

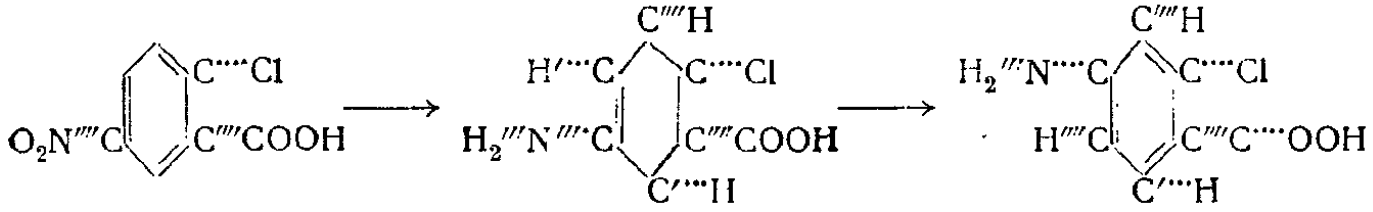
[1] Хлорирование ведут в железных аппаратах.



Однако по воззрениям электронной теории полученный таким образом нитро-продукт не может быть устойчивым и вероятно перегруппировывается в более стабильный изомер:



Если бы непосредственно после нитрования проводилась стадия восстановления этого нитро-продукта, должна была бы происходить новая перегруппировка уже аминогруппы и в конце концов образовалась бы нужная 2-хлор-4-аминобензойная кислота:



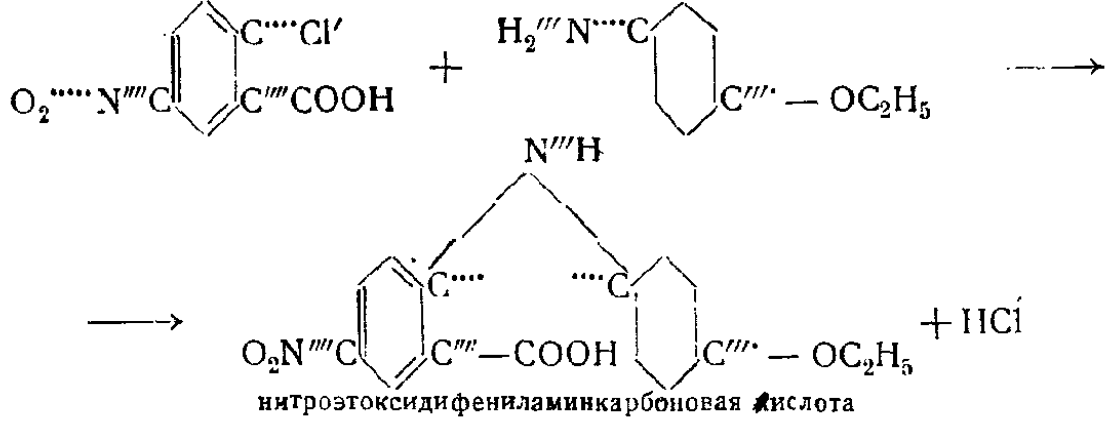
Но обычно в производстве такое восстановление непосредственно после нитрования не имеет места, а сначала проводится ряд других промежуточных стадий и только в последней стадии производится восстановление нитрогруппы в аминную и, вероятно, только тогда имеет место указанная нами перегруппировка аминогруппы. Но суть дела, как мы увидим далее, от этого не меняется.

Надо сказать, что выхода после окисления хромовой смесью невелики и едва ли достигают 50% теории; лучшие выхода получаются, если в качестве окислителя брать слабую (30%-ную) азотную кислоту и вести окисление под давлением.

Продукт, выделенный холодной водой из реакционной смеси, отмывают горячей водой на нутче от хромовых квасцов и серной кислоты и переводят слабым раствором кальцинированной соды в натриевую соль, при этом он очищается от непрореагировавшего хлорнитротолуола. Из натриевой соли, опять действием соляной кислоты, выделяют свободную кристаллическую кислоту. Кислота промывается на нутче горячей водой и высушивается в паровой сушилке.

Предложен и другой метод выделения свободной кислоты, а именно обрабатывают натриевую соль нитрохлорбензойной кислоты не соляной кислотой, а солянокислой солью фенетидина в количестве, вычисленном для следующей стадии, в которой нитрохлорбензойная кислота конденсируется с фенетидином. В результате по этому методу получается сразу нужная смесь нитрохлорбензойной кислоты с фенетидином. Смесь эта позже промывается горячей водой и сушится, как в предыдущем методе.

Стадию конденсации с фенетидином надо представлять себе следующим образом:

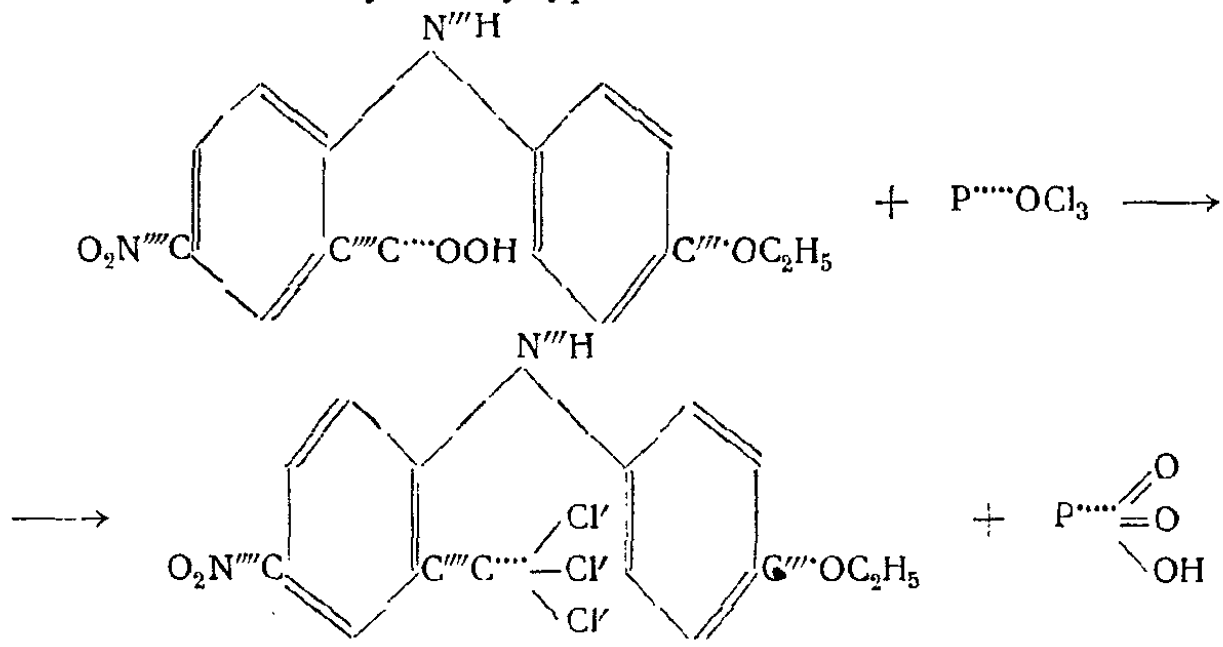


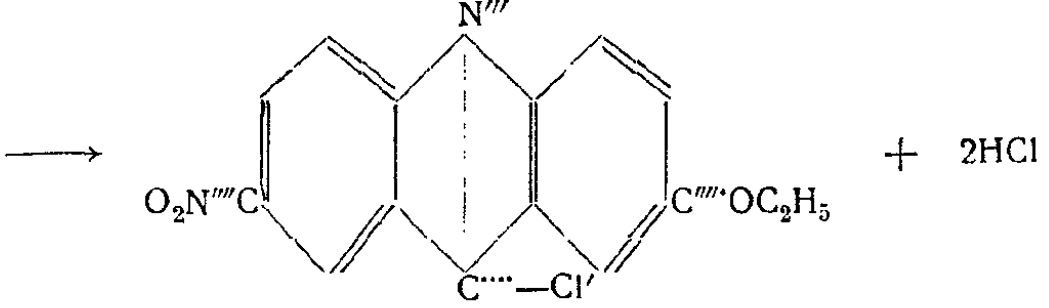
нитроэтоксидифениламинкарбоновая кислота

Конденсация эта проводится в растворе этилового или амилового спирта. Если брать этиловый спирт, необходимо подогревать до 130° в автоклаве при 7—10 *ат* давления. С амиловым же спиртом процесс ведут обычно следующим образом: на холоду растворяют нитрохлорбензойную кислоту, а затем при сильном перемешивании вводят сразу весь фенетидин или же прямо растворяют заготовленную смесь хлоргидрата фенетидина с хлорнитробензойной кислотой. К раствору прибавляют в качестве катализатора медные или латунные стружки (20 *г* на 1 *кг* хлорнитрокислоты), затем поташ и уксуснокислый калий и постепенно нагревают реакционную смесь до 130°.

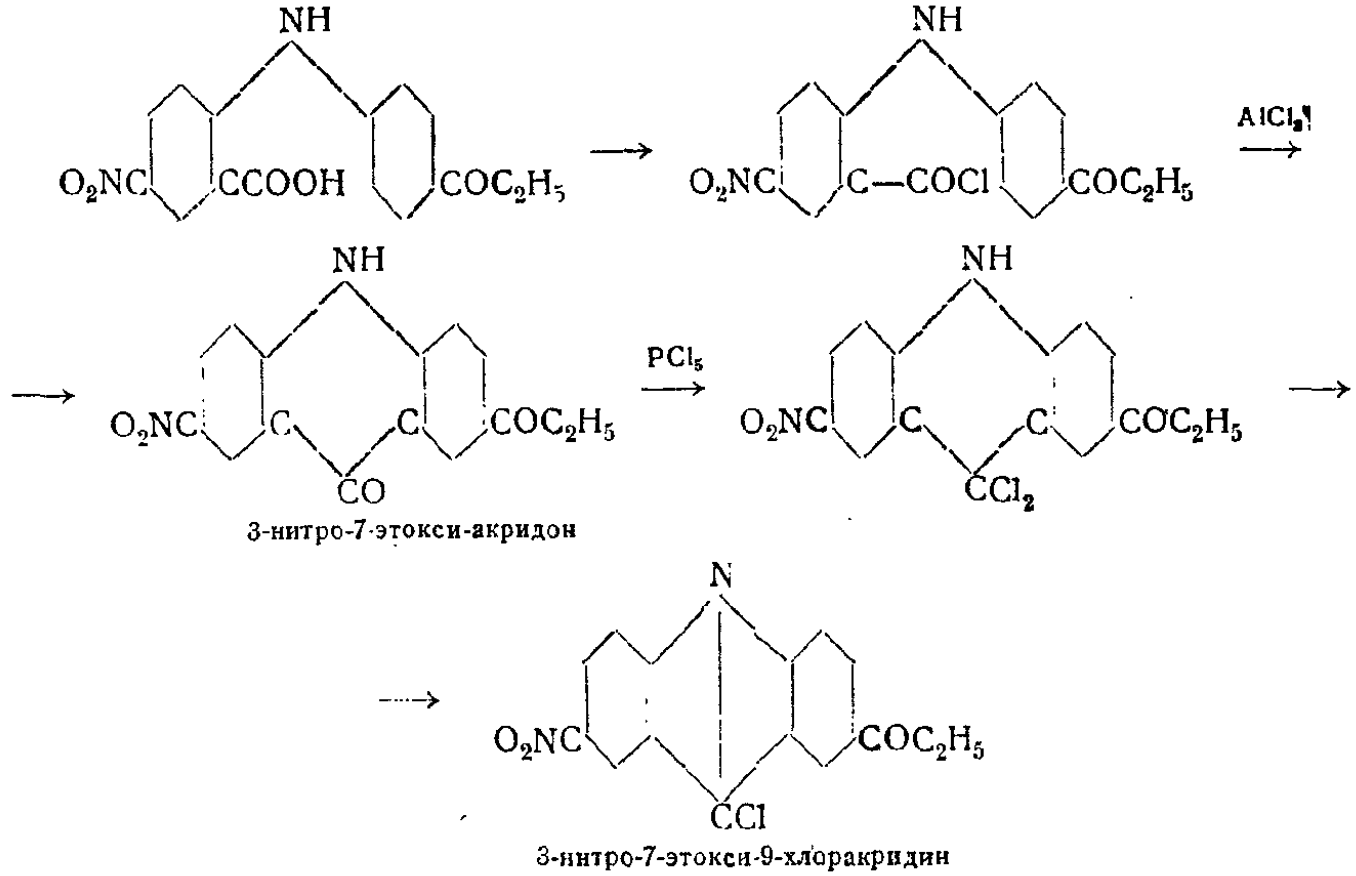
В остатке после отгона амилового спирта острым паром выкристаллизовывается нитроэтоксидифениламинкарбоновая кислота, которую можно иначе назвать этоксифенилнитроантраниловой кислотой. Ее очищают переводом в натриевую соль и далее соляной кислотой выделяют свободную этоксифенилнитроантраниловую кислоту.

Следующая стадия состоит в замыкании молекулы полученной кислоты в этоксинитрохлоракридин, для чего достаточно обработать ее большим избытком хлорокиси фосфора или пятихлористого фосфора. Здесь происходит сложный комбинированный процесс, в котором в конечном итоге ион кислорода O'' и ион OH' карбоксильной группы замещаются тремя ионами хлора; далее один из трех ионов хлора уходит с ионом H' остатка фенетидина, другой с ионом H' из группы $N'''H$, а третий остается в молекуле. Процесс идет по следующему уравнению:





Эту стадию можно разделить на три промежуточные, а именно: можно сначала получить хлорангидрид кислоты, далее отщепить 1 молекулу HCl и получить 3-нитро-7-этоксиакридон. Эта последняя реакция проходит всего лучше при действии хлористого алюминия. Наконец, действуя пятихлористым фосфором на акридон, можно заменить кислород кетогруппы на 2 иона хлора, из которых один с ионом водорода (стоящим при группе N‴H) отрывается в виде второй молекулы HCl, образуя тот же 3-нитро-7-этокси-9-хлоракридин. Конечно, проще сразу получать этот хлорид, что, как мы видим, достигается избытком (пятерным) реагента, т. е. хлорокиси фосфора:



3-нитро-7-этокси-акридон

3-нитро-7-этокси-9-хлоракридин

Дальнейшая стадия получения 3-нитро-7-этокси-9-аминоакридина проводится различными методами:

1) действуют алкогольным раствором аммиака в присутствии небольшого количества уксуснокислой меди или медных стружек и заменяют ион Cl′ на группу N‴H;

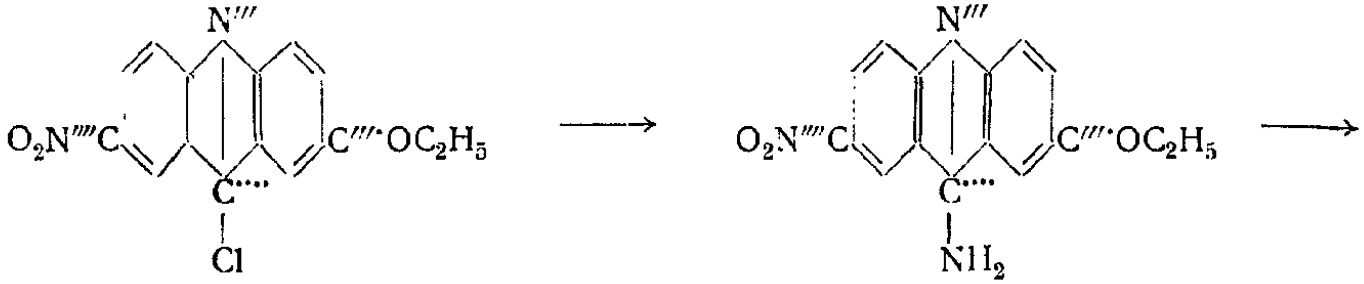
2) предварительно заменяют ион Cl′ на феноксигруппу, нагревая в автоклаве на водяной бане 3-нитро-7-этокси-9-хлоракридин с аминофенолом; и далее, при дальнейшем нагревании полученное фенокси-производное переводят в соответствующее амино-производное;

3) нагревают нитроэтилхлоракридин в растворе амилового

спирта с фенилгидразином и получают 3-нитро-7-этокси-9-фенилгидразиноакридин.

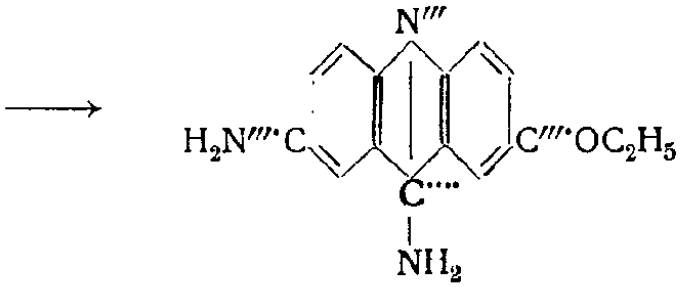
Все таким образом полученные продукты в конце концов восстанавливают с целью замены нитрогруппы на аминную. Обычно восстановление ведут действием хлористого олова и соляной кислоты в спиртовом растворе, при этом получают диаминоэтоксиакридин, т. е. *риванол*. Но проще брать в качестве восстановителя железо с соляной кислотой; в этом случае получается до 70% выхода.

В этой-то последней стадии вероятно одновременно имеет место перегруппировка аминогруппы, о которой мы говорили выше. Напишем уравнения всех изложенных процессов:

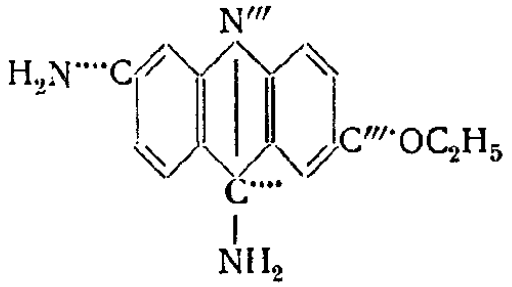


3-нитро-7-этокси-9-хлоракридин

3-нитро-7-этокси-9-аминоакридин



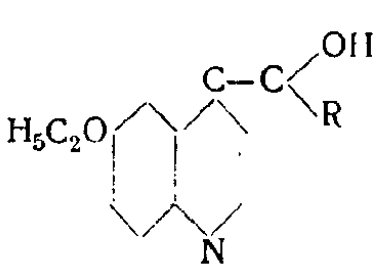
3-амино-7-этокси-9-аминоакридин



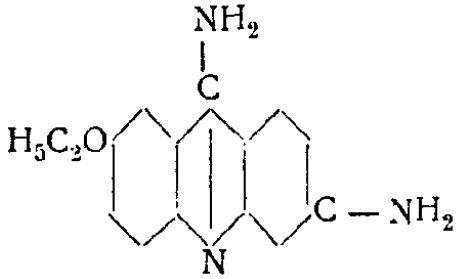
риванол-основание

Риванол представляет собою светложелтый порошок, содержащий 3 молекулы воды, растворимый в 260 ч. воды и 280 ч. алкоголя. Растворы его флуоресцируют. Плавится при 300°. Употребляется обычно в виде лактата, так как эта соль лучше растворима (1 : 20).

Риванол превосходное антисептическое средство и одновременно сильнейшее хемотерапевтическое, т. е. он действует как на микроорганизмы в наружных ранах, так и на те же микроорганизмы внутри организма. О нем, пожалуй, можно сказать, что он удовлетворяет тому идеальному антисептическому средству, которое должно действовать на наружную зараженную микроорганизмами рану изнутри организма, т. е. стерилизуя рану через питающую ее кровь и не оказывая при этом никакого вредного действия на самую кровь или ее сыворотку. Фурно обращает внимание на безусловное сходство между строением молекулы *риванола* и молекулой *оптохина* (т. е. этилгидрокупреина):



ядро оптохина

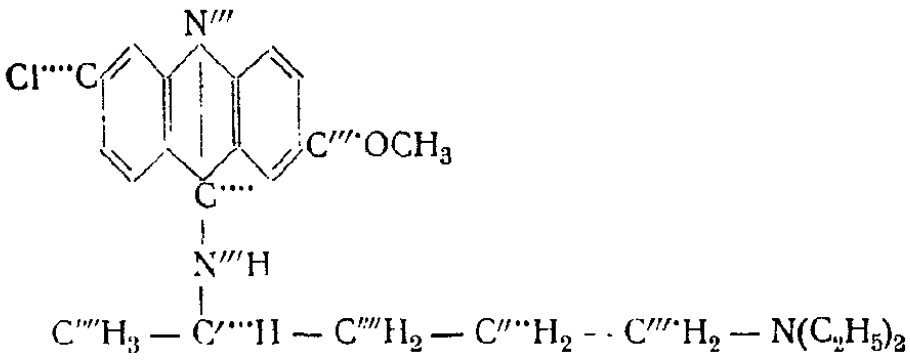


ядро риванола

Атебрин

Это бросающееся в глаза сходство между производными хинина и производными акридина естественно вскоре навело исследователей на мысль, нельзя ли в таком случае найти среди производных акридина такие вещества, которые обладали бы антималярийными свойствами, характеризующими как самый хинин, так и хинолиновые производные вроде плазмохина и ему подобных. И вот в самое недавнее время такое вещество удалось получить химикам германской фирмы объединенных химических заводов I. G. Farbenindustrie Митшу и Мауссу (Mitzsch, Mauss)[1], назвавших этот новый препарат *атебрином*. Кикут, Сиоли и Петер (Kikuth, Sioli u. Peter), исследовавшие атебрин фармакологически, показали, что он действует против всех форм малярии, т. е. что он по своим антималярийным свойствам оставляет далеко позади все другие препараты, в том числе и хинин. Как это было и в случае *„205 Байера"* и в случае *плазмохина*, оригинальные работы немецких авторов по понятным основаниям опубликованы не были. На этот раз разгадка тайны состава этого препарата и первые шаги к его синтезу принадлежат группе молодых химиков с И. И. Кнунянцем во главе[2].

Приведем прежде всего формулу строения *атебрина*, установленную и в самое недавнее время опубликованную Кнунянцем и его товарищами:



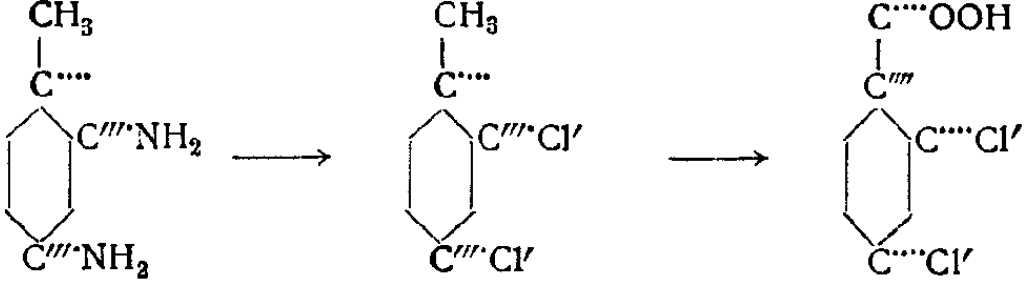
Дихлоргидрат *атебрина* — кристаллические иголочки с темп. плавл. 248—250° (с разложением). Основание — золотисто-желтое масло.

Остановимся теперь несколько подробнее на методе получения атебрина. Исходя из метатолуилендиамина или из так называемой меховой Т, одного из распространенных урзолов (меховых красителей), Кнунянц с товарищами получили (через соответствующее диазо-производное) 2-4-дихлортолуол с выходом 70—77%, применив диазотирование горячего раствора солянокислого метатолуилендиамина в присутствии катализатора Cu_2Cl_2. После отгонки с водяным паром дихлортолуол подвергался окислению перманганатом в нейтральном или щелочном растворе, причем получалась 2-4-дихлорбензойная кислота с выходом 65—75% теории

---

[1] Герм. пат. 553072; Klinische Wochenschrift, **12**, 1276, (1933).

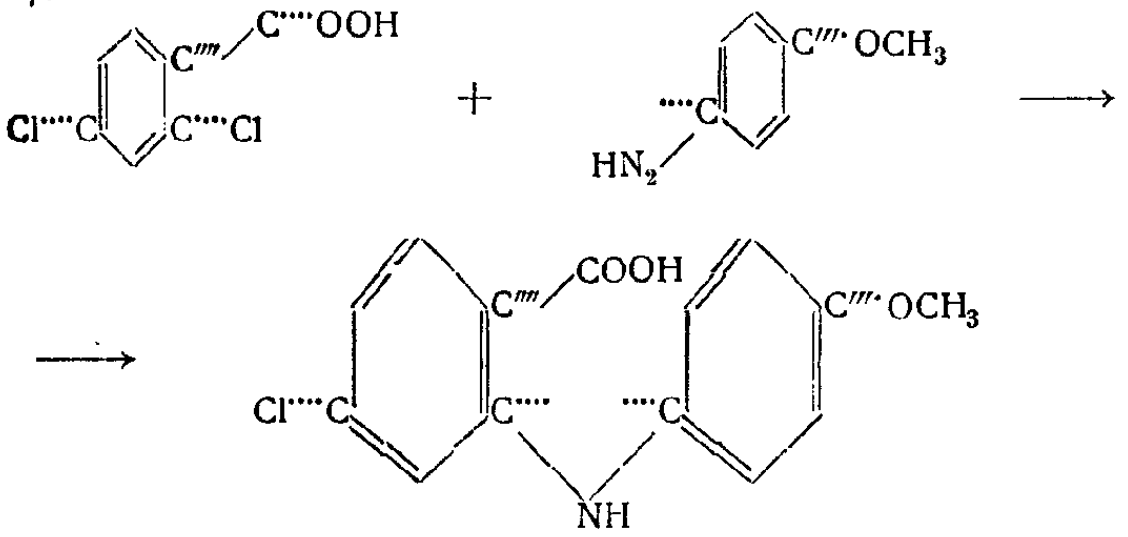
[2] Кнунянц, Челинцев, Беневоленская, Осетрова и Курсанов, Докл. Ак. наук, I, № 2, 63 (1934); Изв. Ак. наук (1933 и 1934).



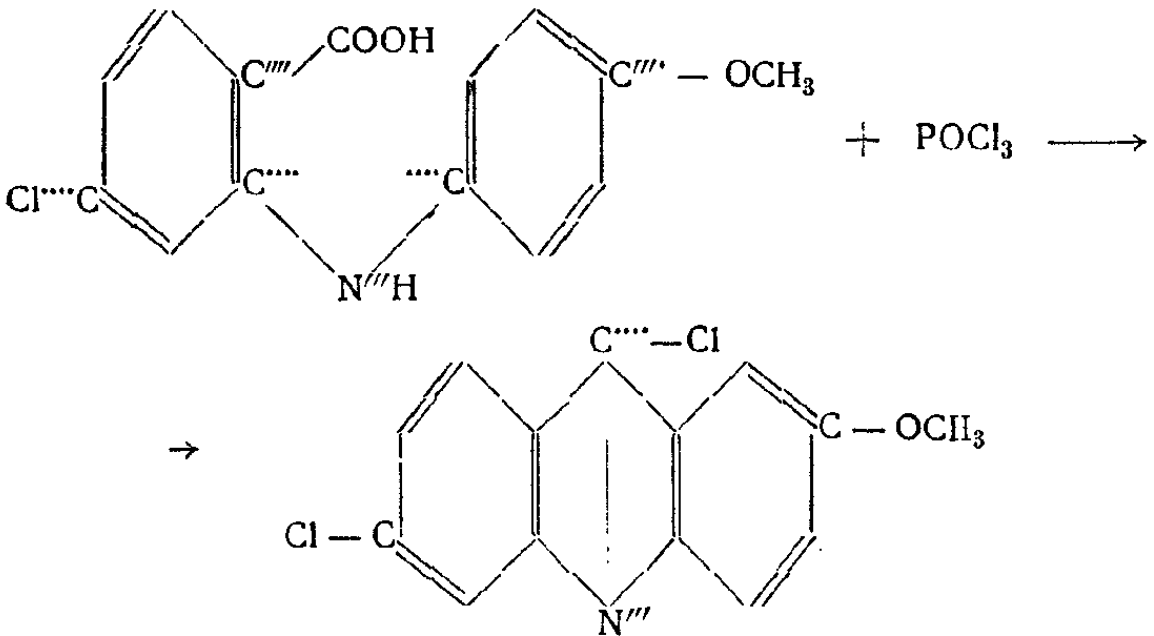
Происходящая при этом перезарядка ионов углерода с электронной точки зрения вполне допустима.

При действии безводного поташа в растворе амилового спирта и в присутствии катализатора (медь) 2-4-дихлорбензойная кислота конденсировалась с параанизидином.

Выход 4-метокси-3-хлордифениламин-6-карбоновой кислоты достигал 80%:

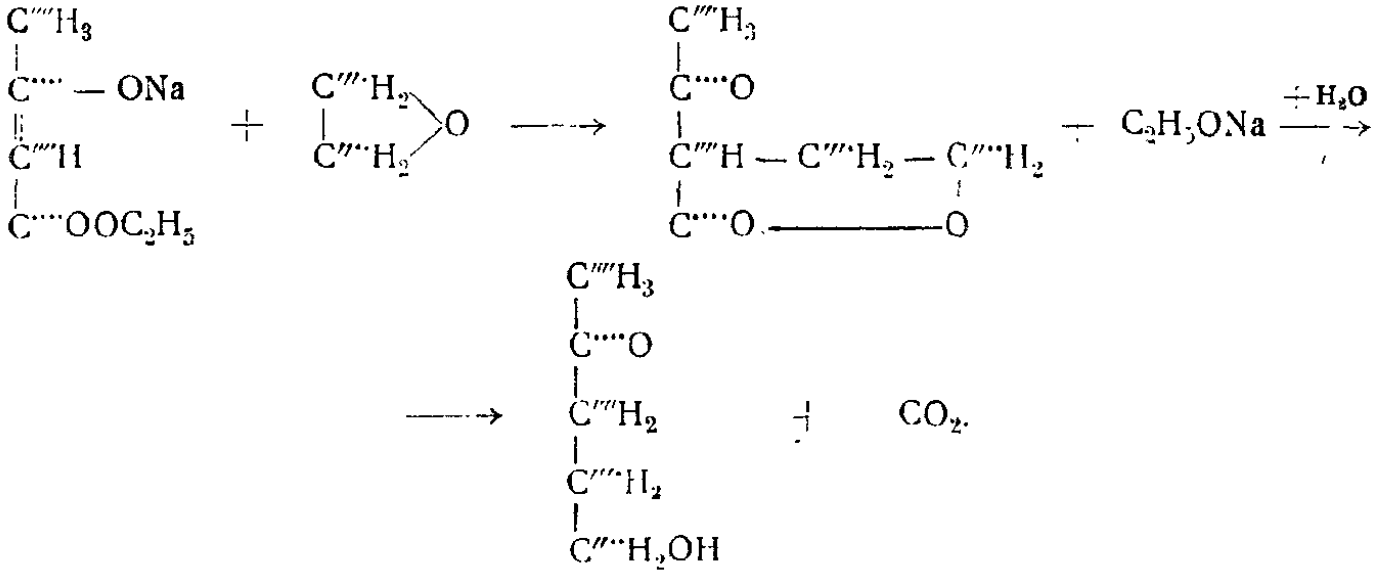


Дальнейшая реакция замыкания акридинового кольца производится совершенно так же, как и в синтезе риванола, т. е. или нагреванием с большим избытком хлорокиси фосфора, причем получается сразу 2-метокси-6-9-дихлоракридин, или же нагреванием в бензольном растворе сначала с эквимолекулярным количеством пятихлористого фосфора с целью получения хлорангидрида, который затем нагреванием с хлористым аммонием переводится в 2-метокси-6-хлоракридон и уже этот последний, при дальнейшем нагревании с PCl_5 переходит в 2-метокси-6,9-дихлоракридин:

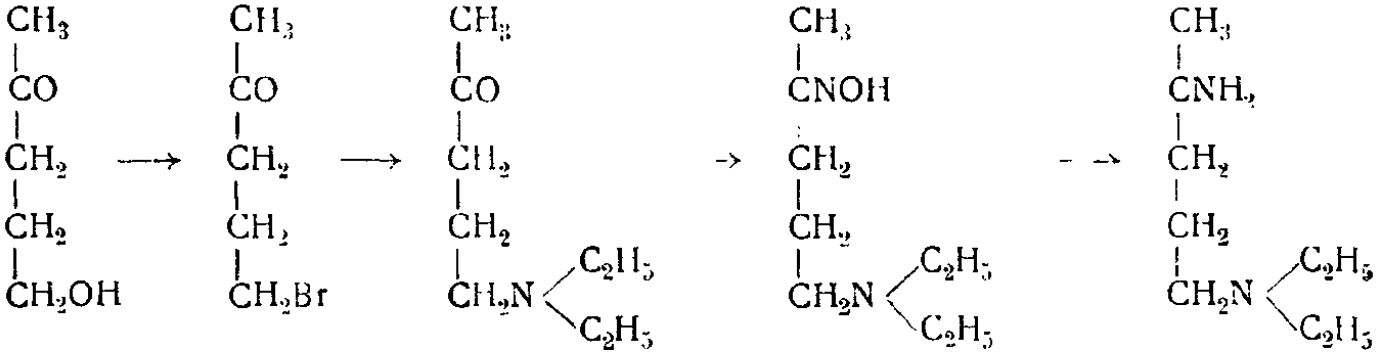


И тут получаются 85% выхода (от теории). Таким образом Кунянц и его товарищи получили ядро атебрина с вполне хорошими выходами во всех стадиях.

Оригинально они подходят и к реакции присоединения к этому ядру изопентиловой группы. В отличие от описанных нами методов присоединения этих боковых цепей в плазмохине и ему подобных соединениях, в которых предварительно получают молекулы 6-метокси-8-аминохинолина и их далее связывают с соответствующим галоидо-производным, здесь, наоборот, получают диаминную цепь (а именно 2-амино-5-диэтиламинопентан) и связывают ее с 2-метокси-6,9-дихлоракридином, что происходит значительно легче, чем это имеет место в случае плазмохина. Авторы убедились, что всего легче этот диамин получать из ацетопропилового спирта, для производства которого ими разработан прекрасный способ, основанный на конденсации натрацетоуксусного эфира с окисью этилена с последующим омылением продукта конденсации. Выход достигает 50% теории. Схема реакции такова:



Этот спирт при действии бромистоводородной кислотой переводят в бромид, который соединяют с диэтиламином, причем образуется 1-диэтиламинпентанон-4. Этот пентанон переводится в оксим, а последний гидрогенизируется металлическим натрием в спиртовом растворе в 5-диэтиламино-2-аминопентан. Все стадии этого синтеза проходят очень хорошо, притом почти все при комнатной температуре и с вполне приемлемыми выходами:



Увязка полученного таким образом 5-диэтиламино-2-аминопентана с 2-метокси-6,9-дихлор-акридином также проходит очень хорошо с 72%-ным выходом.

Легко можно усмотреть в молекуле *атебрина* как бы комбинацию *риванола* с *плазмохином*. Мы тут видим прежде всего все группы молекулы плазмохина и ему подобных хинолиновых производных, которые, как указано выше, играют роль в антималярийных свойствах плазмохина. Имеется изопентиловая группа, две аминные группы, первичная и третичная, как и в плазмохине, и та же метоксигруппа. Обратим внимание на то, что в боковой цепи, содержащей 5 углеродов, ион углерода C'''', который примыкает к группе $N'''H$, несет такие же заряды, 3 положительных и 1 отрицательный, как и в плазмохине; метоксильная группа примыкает к C''' акридинового кольца, т. е. к такому же иону, к какому примыкает метоксильная группа в молекуле плазмохина. Впрочем имеются два отличия между молекулами атебрина и плазмохина: во-первых, что аминная группа атебрина примыкает к иону C'''' акридинового кольца, в то время как такая же аминная группа в плазмохине примыкает к иону C''' хинолинового кольца, и, во-вторых, что в молекулу атебрина входит ион Cl', которого нет в плазмохине. Что касается первого из этих отличий, то возможно, что, если бы аминная группа стояла, как в плазмохине, при углероде C''' акридинового кольца, гидролиз такого соединения шел бы легче, чем в атебрине, и действие такого продукта было бы сильнее. Синтез такого соединения был бы очень интересен.

Что же касается иона Cl', то мы из всего предыдущего знаем, что каждый раз, когда ион галоида вступает в молекулу любого антисептического вещества, сила его действия возрастает. Мы полагаем, что все нами изложенное по поводу *плазмохина* вполне применимо и по отношению к *атебрину*. Например надо полагать, что в несколько сложной изопентильной цепи надобности не имеется и что она может быть заменена разными другими, более простыми и доступными цепями.

II. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ ПО СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Введение

Приступая к практическим работам по *синтезу* химико-фармацевтических средств, а равным образом и по их так называемому *полусинтезу*, т. е. получению из продуктов, выделенных из естественного сырья растительного или животного происхождения, химик должен усвоить ряд общих положений, всегда полезных не только при лабораторной работе, но и при работе на производстве.

Первым и главным таким положением является то, что всякий химик при выборе метода получения какого-либо вещества должен прежде всего основательно ознакомиться с литературой по данному препарату, отнюдь не ограничиваясь при этом учебниками или руководствами, как бы хороши они ни были, так как по таким хрестоматиям невозможно достаточно основательно ознакомиться с вопросом. Эту литературу следует всего лучше изучать по оригинальным работам, обычно помещаемым авторами в специальных журналах, или по крайней мере по специальным монографиям, посвященным данному вопросу, причем следует обязательно знакомиться с литературой в журналах как русских, так и в особенности немецких; весьма желательно, чтобы химик разыскивал литературу и на французском и на английском языках, а когда это необходимо, и на итальянском. Химик должен использовать все находящиеся в его распоряжении возможности, чтобы найти помощь среди лиц, знающих тот язык, на котором напечатана интересующая его работа. При этом он должен всегда помнить, что много потребных ему сведений он сумеет найти в патентной литературе и поэтому он должен уметь пользоваться такими изданиями, как P. Friedländer, Fortschritte der Theerfarbenfarbrikation; J. Houbin, Fortschritte der Heilstoffchemie; A. Bräuer und J. d'Ans, Fortschritte in der anorganischen Industrie; Thoms, Handbuch der Pharmacie и т. п.

Вторым основным положением является то, что при всяком синтезе тонкого органического соединения в громадном большинстве случаев, если не всегда, следует исходить из возможно более

чистых исходных продуктов. Чем чище исходное вещество, тем чище будет полученный продукт и тем лучше будет выход. Это касается в одинаковой мере каждой отдельной стадии всякого сложного синтеза, так как чем чище продукт, полученный в одной какой-либо стадии, тем чище будет и продукт, полученный в результате следующей стадии. Поэтому не следует труд по очистке препарата относить на конец, т. е. на последнюю стадию производства сложного препарата, а всегда, за редкими лишь исключениями, разумнее вести тщательную очистку продукта в каждой отдельной стадии.

При разработке метода получения какого-либо сложного препарата химик должен считаться с возможностью достать на рынке исходное сырье и всегда помнить, что следует предпочесть такой метод, для которого исходные продукты доступнее. Никогда не следует держаться политики: „дай мне птичье молоко, и я получу птичьи сливки". Вместе с тем не надо и впадать в панику, в случае если нельзя добыть необходимое сырье, так как химик должен знать, что в конце концов он сам может себе приготовить нужный ему продукт или же так изменить самый метод, чтобы обойтись без этого недоступного продукта.

Получая какой-либо химико-фармацевтический препарат, химик не должен свысока относиться к требованиям фармакопеи, требованиям которой препарат обязательно должен удовлетворять.

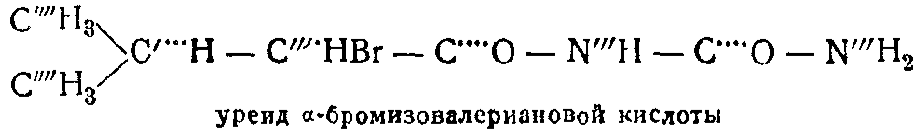
Приступая к синтезу сложного препарата, химик должен отдавать себе отчет по литературным данным о тех выходах в каждой отдельной стадии, какие он может надеяться получить, и на этом основании предварительно сосчитать, из какого количества исходного вещества ему следует исходить и какие количества промежуточных продуктов ему нужно получить, чтобы в конечном счете иметь определенное минимальное количество интересующего его препарата; при этом все расчеты будут проще и ясней, если он эти количества высчитает в долях моля.

Химик, работающий по синтезу химико-фармацевтического вещества, должен поставить себе за правило работать не только опрятно, но даже и изящно. Не говоря уже о том, что он должен во всей своей работе стремиться к чистоте, он должен научиться изящно собирать потребные ему установки, не брезгая ни одной деталью, причем всякую установку он должен собирать основательно, чтобы например приемник при перегонке стоял как следует, а не с разными неестественными наклонами, холодильник был укреплен прочно, вакуум был установлен хорошо и т. д. Несоблюдение всех таких иногда на вид мелких условий и подробностей нередко ведет к крушению всей установки, к авариям, потерям, плохим выходам и т. д.

Химик не должен пренебрегать подробностями, указанными в описании выбранного им метода, как то: чтобы исходный препарат или продукт был высушен, как следует и как указано в методике; он должен часто проверять свои измерительные приборы, свой термометр, манометр и т. д.

При соблюдении всех этих по виду мелочей химик может быть уверен, что работа его пройдет удачно и даст хорошие выхода.

2. Бромурал



уреид α-бромизовалериановой кислоты

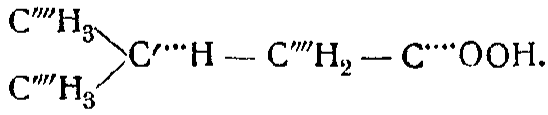
Стадии синтеза

1) Изовалериановая кислота.

2) Бромангидрид или хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты.

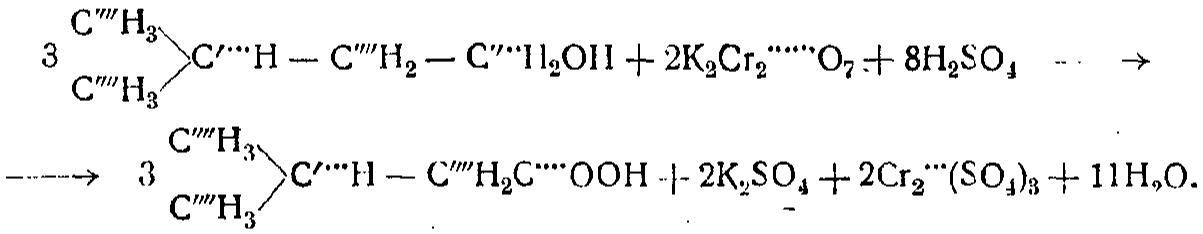
3) Уреид α-бромизовалериановой кислоты (бромурал).

1) Изовалериановая кислота



Изовалериановую кислоту получают окислением изоамилового спирта: а) бихроматом калия в присутствии серной кислоты, б) перманганатом в щелочной среде.

а) Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	79 *г* (0,9 моля)
Бихромат калия	212 „ (0,72 „)
Серная кислота (уд. в. 1,84)	270 „
Сода	100 „

В широкогорлую банку емкостью в 1,5 *л*, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, термометром и двумя капельными воронками, помещают 212 *г* бихромата калия и 310 *см*^{3} воды. Смесь нагревают до 40—50° на водяной бане, причем растворяется лишь незначительная часть бихромата. При этой температуре постепенно при хорошем размешивании вводят из капельных воронок в течение $1^1/_2$—2 час. 270 *г* серной кислоты и 79 *г* свежеперегнанного (фракция 129—131°) изоамилового спирта. Регулирование температуры достигается постепенным добавлением холодной воды и кусочков льда в баню, в которой находится реакционный сосуд. После прибавления спирта и кислоты реакционную массу размешивают 2 часа без нагревания и затем при перемешивании мешалкой нагревают в течение 5—6 час. на кипящей водяной бане при 103—105° (достигается прибавлением в баню поваренной соли).

По окончании нагревания полученную темнозеленую жидкость перегоняют с водяным паром до исчезновения кислой реакции дестиллята (проба на лакмус).

Отгон (4—5 *л*) состоит из двух слоев: верхнего — маслянистого, слегка окрашенного в зеленый цвет и нижнего — водного. Верх-

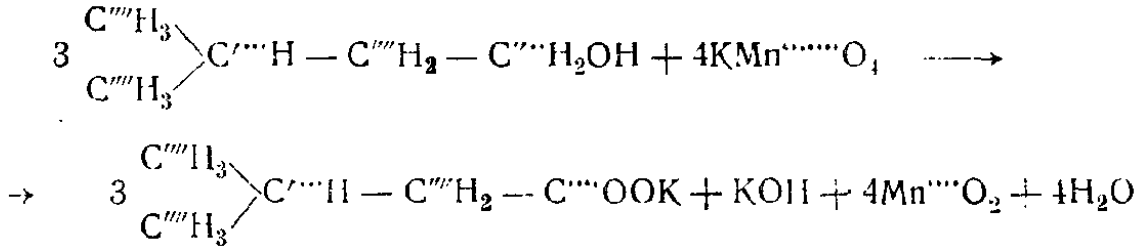
ний маслянистый слой, состоящий главным образом из амилового эфира изовалериановой кислоты, отделяют в делительной воронке от водного слоя, промывают 10%-ным раствором соды (примерно 75—100 *г*) для удаления из него изовалериановой кислоты, высушивают прокаленной глауберовой солью и затем фракционируют. Температура кипения эфира 190—191°. Выход 30—32 *г* (40—41% теории).

Нижний водный слой, содержащий изовалериановую кислоту, нейтрализуют содой (около 35—40 *г*), причем кислота переходит в хорошо растворимую в воде натриевую соль. Раствор натриевой соли изовалериановой кислоты (сюда же прибавляют и содовый раствор, полученный после промывания эфира) упаривают до сиропообразной консистенции и для выделения изовалериановой кислоты обрабатывают технической соляной кислотой до появления реакции на тропеолиновую бумажку. Выделившуюся изовалериановую кислоту отделяют в делительной воронке от раствора поваренной соли. Последний для полного извлечения кислоты обрабатывают 50—100 *см*³ эфира. Эфирную вытяжку прибавляют к выделенной кислоте, сушат прокаленной глауберовой солью и по отгонке эфира перегоняют.

Температура кипения изовалериановой кислоты 172—175°.

Выход 33—38 *г* (36—40% теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	43 *г* (0,49 моля)
Перманганат калия	101 „ (0,64 „)
33%-ный раствор едкого натра .	55,3 „
Лед	215 „

В стеклянную банку емкостью в 500 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 55,3 *г* 33%-ного раствора NaOH (содержит 18,2 *г* NaOH), 215 *г* мелкораздробленного льда и 101 *г* мелкокристаллического перманганата калия. Реакционную банку погружают в баню с ледяной водой и при хорошем перемешивании мешалкой из капельной воронки медленной струей вводят 43 *г* свежеперегнанного изоамилового спирта (фракция 129—131°). Температура реакционной массы не должна превышать 21°, что достигается прибавлением в реакционный сосуд мелких кусочков льда.

После того как весь спирт введен, продолжают перемешивание еще 1—2 часа при той же температуре. По окончании реакции выделившуюся перекись марганца отфильтровывают на бюхнеровской

воронке и тщательно промывают водой до исчезновения в промывных водах следов изовалериановой кислоты [1].

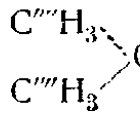
Фильтрат, содержащий водный раствор соли изовалериановой кислоты, переносят в фарфоровую чашку и упаривают на водяной бане до одной трети первоначального объема. Для выделения свободной изовалериановой кислоты сконцентрированный раствор соли обрабатывают технической соляной кислотой до появления реакции на тропеолиновую бумажку. Выделившуюся кислоту в делительной воронке отделяют от раствора неорганических солей, который для полноты выделения кислоты экстрагируют 75—100 *см*³ эфира. Эфирную вытяжку прибавляют к полученной кислоте, сушат прокаленной глауберовой солью и по отгонке эфира кислоту фракционируют. Главная фракция перегоняется при 172—173° и представляет собою водную изовалериановую кислоту. Эту фракцию еще раз обрабатывают небольшим количеством эфира (50—60 *см*³) и сушат прокаленной глауберовой солью. По отгонке растворителя отгоняется фракция 173—177°, которая представляет собою чистую изовалериановую кислоту.

Выход 34—36 *г* (68 - 72% теории).

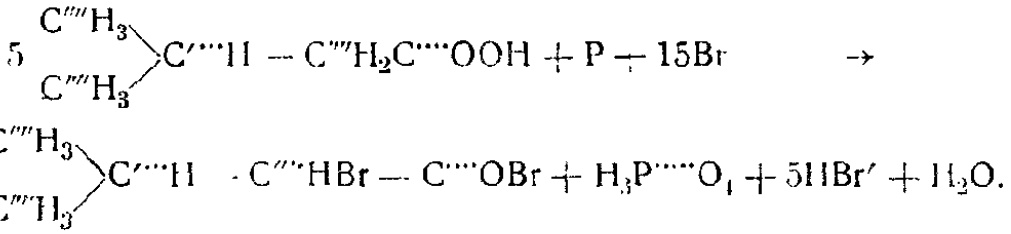
Литература

Jazukowitsch, Jahr. Chem., 337 (1864).
Erlenmeyer, Hell, Ann., **160**, 275 (1871).
J. Schwyzer, Die Fabricat. pharm. und chem. Producte.

2A) Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Изовалериановая кислота	31 *г* (0,3 моля)
Красный фосфор	4 „ (0,13 „)
Бром	83 „
Абсолютный эфир	

К бромангидриду α-бромизовалериановой кислоты можно притти в две стадии: вначале действием брома на изовалериановую кислоту в присутствии красного фосфора получить бромангидрид изовалериановой кислоты, а затем действием брома на него получить бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты.

---

[1] Проба: в пробирку берут 5—10 *см*³ промывной воды, прибавляют туда несколько капель H_2SO_4 и 3—5 *см*³ эфира, эфирную вытяжку отделяют на часовое стекло. После испарения эфира на часовом стекле не должно оставаться изовалериановой кислоты, которая легко обнаруживается по запаху.

Однако практичнее и проще сразу получить бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты в одну стадию, при этом продукт получается с хорошим выходом и дает удовлетворительные результаты в следующей стадии конденсации его с мочевиной.

В круглодонную колбу емкостью в 250—300 *см*³, снабженную капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 4 *г* хорошо высушенного в эксикаторе над серной кислотой красного фосфора и 31 *г* свежеперегнанной в интервале 173—175° изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно вводят бром; если реакция идет очень бурно, реакционную колбу охлаждают погружением в баню с холодной водой. Скорость приливания брома регулируется так, чтобы бром не улетал через холодильник вместе с выделяющимся при реакции HBr (реакцию ведут под тягой). После того как весь бром введен, реакционную смесь нагревают на водяной бане при 35—40° в течение 3 час., затем температуру повышают до 70° и при этой температуре нагревание продолжают еще 3 часа. Наконец водяную баню доводят до кипения и на кипящей водяной бане нагревают реакционную массу в течение 5—6 час. до прекращения выделения HBr и исчезновения паров брома в холодильнике.

По окончании реакции содержимое колбы обрабатывают абсолютным эфиром (примерно 100—125 *см*³), отделяют эфирный раствор полученного бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты от желтоватой стеклообразной массы фосфорной кислоты и небольшого количества непрореагировавшего фосфора, быстро фильтруют через складчатый фильтр (по возможности в сухих условиях) и отгоняют эфир на водяной бане.

Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты получают в виде сильно дымящей на воздухе жидкости темнокрасного цвета с резким неприятным запахом.

Выход технического продукта 73 — 74 *г*, что составляет несколько более 100% вследствие того, что продукт содержит свободный бром [1].

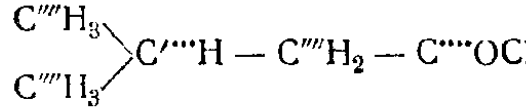
2Б) Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты

Получение хлорангидрида α-бромизовалериановой кислоты проводится в две стадии:

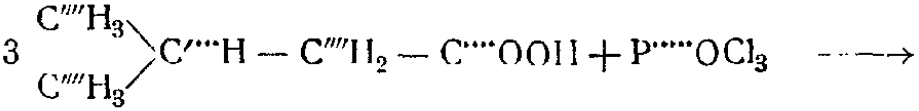
а) получение хлорангидрида изовалериановой кислоты,

б) получение хлорангидрида α-бромизовалериановой кислоты.

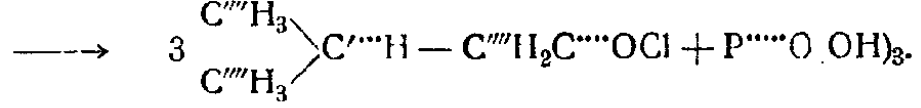
а) Хлорангидрид изовалериановой кислоты



Химический процесс



[1] Легко разлагается, — хранить на холоде в темной, хорошо защищенной от влаги воздуха склянке. Во избежание разложения полученный бромангидрид без дальнейшей очистки употребляют для получения бромурала.



Исходные продукты

Изовалериановая кислота	34 *г* (0,33 моля)
Хлорокись фосфора	51 „ (0,33 „)

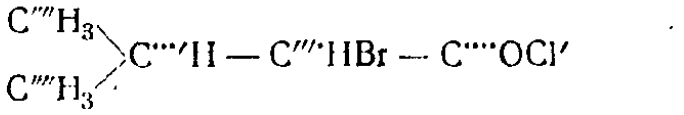
В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную термометром, капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 34 *г* свежеперегнанной в интервале 173—175° изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно в течение $1^1/_2$—2 час. вводят 51 *г* хлорокиси фосфора, поддерживая температуру реакционной массы 18—20°.

После введения всего количества хлорокиси фосфора реакционную смесь нагревают на водяной бане при 65—70° 2 часа, затем температуру медленно поднимают до 95° и при этой температуре продолжают нагревание 1 час.

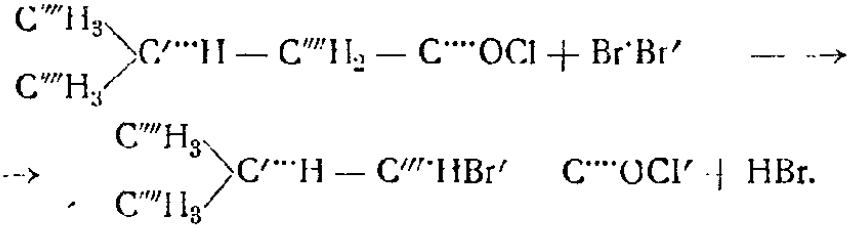
Полученную в результате реакции жидкость темнокоричневого цвета фракционируют. Фракция 112—115° представляет собой хлорангидрид изовалериановой кислоты.

Выход 34 *г* (85% теории).

б) Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

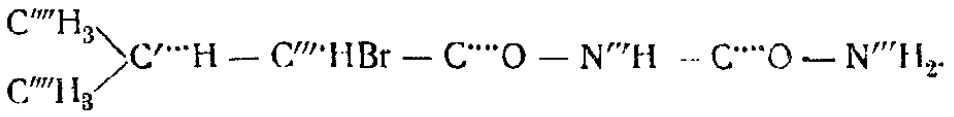
Хлорангидрид изовалериановой кислоты	34 *г* (0,28 моля)
Бром	46 „ (0,58 „)

В круглодонную колбу емкостью в 150—200 *см*³, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, верхний конец которого соединен при помощи изогнутой трубки с колбой, наполненной водой для поглощения выделяющегося при реакции HBr (конец трубки должен быть над водой), помещают 34 *г* хлорангидрида изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно в течение $2^1/_2$—3 час. вводят 46 *г* брома при нагревании реакционной смеси на водяной бане до 60°. После введения всего брома продолжают нагревание при той же температуре до прекращения выделения HBr, на что требуется 12—14 час.

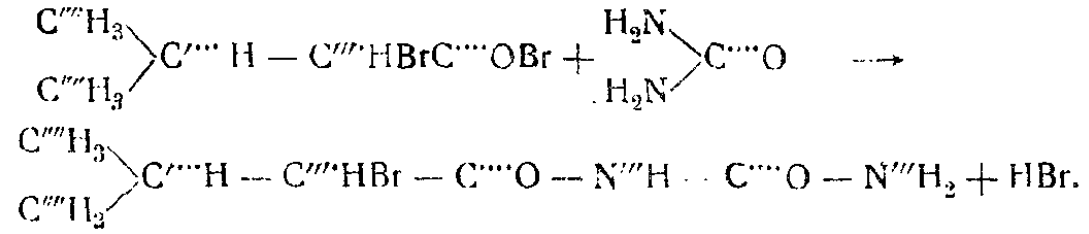
По окончании реакции продукт перегоняют в вакууме. Фракция 72—76° представляет собою хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты.

Выход 54—56 *г* (98—100% теории).

3) Уреид α-бромизовалериановой кислоты (бромурал)



а) Химический процесс



Исходные продукты

Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты . . .	73 *г* (0,3 моля)
Мочевина	50,7 „ (0,84 „)
5%-ный раствор соды	300 *см*³

В круглодонную колбу емкостью в 150—200 *см*³, снабженную термометром и соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, вносят 73 *г* свежеполученного бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты и 50,7 *г* хорошо высушенной и тонко измельченной мочевины. Реакция конденсации протекает с выделением тепла, температура реакционной массы поднимается до 50—60°, твердая сначала масса постепенно делается жидкой; при этом происходит заметное выделение пузырьков HBr. Реакционную массу нагревают на водяной бане при 70° в течение 6—7 час. до тех пор, пока она снова не затвердеет и исчезнет запах бромангидрида.

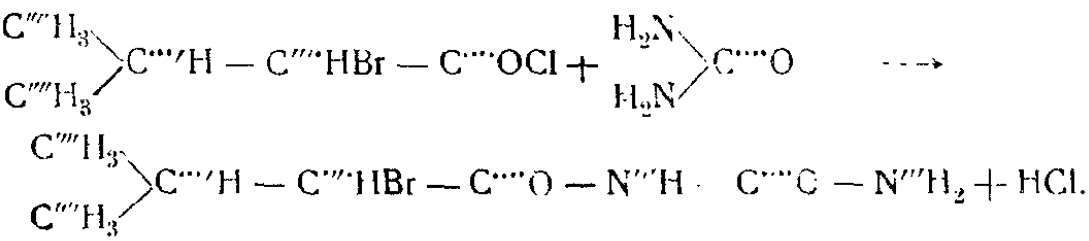
По окончании реакции содержимое колбы тщательно обрабатывают 5%-ным раствором соды (примерно 250—300 *см*³) для удаления HBr и растворения непрореагировавшей мочевины. Кристаллы полученного бромурала отфильтровывают на бюхнеровской воронке и сушат фильтровальной бумагой.

Технический продукт плавится при 145—147°, его перекристаллизовывают из 50%-ного спирта или толуола. Бромурал получается в виде белых игол, плавящихся при 151°.

Выход 52—55 *г* (77—85% теории).

Из спиртового маточника упариванием получают еще около 5—6% продукта с темп. пл. 147—149°.

б) Химический процесс



Исходные продукты

Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты . . .	54 *г* (0,27 моля)
Мочевина	37,5 *г* (0,62 моля)

В прибор, описанный выше, помещают 54 *г* хлорангидрида α-бромизовалериановой кислоты и 37,5 *г* высушенной и измельченной мочевины. При этом температура реакционной смеси поднимается до 50—55°. Нагреванием на водяной бане ее поддерживают при 60° в течение 12 час., затем температуру повышают до 80° и нагревание продолжают еще 2 часа.

По окончании реакции продукт выделяют и очищают вышеуказанным способом.

Выход 42—44 *г* (70—73% теории).

Примечание. Недостаточная сухость взятых в реакцию веществ и перегрев реакционной массы уменьшают выход бромурала, так как под влиянием влаги происходит разложение бромангидрида (или хлорангидрида) бромизовалериановой кислоты; при более высокой температуре мочевина может дать биурет и далее цианурову кислоту:

$$H_2NCONH_2 + H_2NCONH_2 \longrightarrow H_2NCONHCONH_2 + NH_3$$

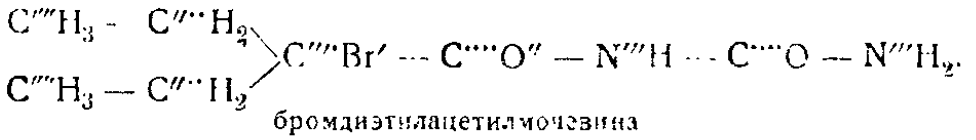
$$H_2NCONHCONH_2 + H_2NCONH_2 \longrightarrow HNCONHCONH + 2NH_3$$

$$\text{—CO—}$$

Литература

F. Sestini, Bull. Soc. Chim. (2) **11**, 470 (1869).
Fittig, Clark, Ann., **139**, 199 (1866).
Zey, Popow, Ann., **174**, 63, (1874).
Fischer, Schenkel, Ann. **354**, 13 (1907).
Michael, B. **34**, 4055 (1901).
F. Zernik, Apoth. Ztg., **22**, 960 (1907).
Герм. пат. 185962, Fr. VIII, 1217.
Магидсон и Меньшиков, Сов. пат. 10432 (1929).

3. Адалин

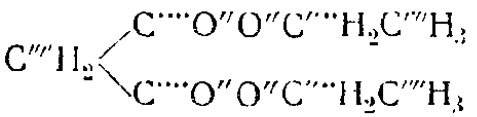


бромдиэтилацетилмочевина

Стадии синтеза

1) Малоновый эфир.
2) Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты.
3) Диэтилмалоновая кислота.
4) Диэтилуксусная кислота.
5) Бромангидрид или хлорангидрид диэтилуксусной кислоты.
6) Бромангидрид или хлорангидрид бромдиэтилуксусной кислоты.
7) Бромдиэтилацетилмочевина (адалин).

1) Малоновый эфир



Химический процесс

$$ClC'''H_2C''''OOH + NaOH \rightarrow ClC'''H_2C''''OONa + H_2O;$$

$$ClC'''H_2C''''OONa + KC'''N''' \rightarrow C''''N'''C'''H_2C''''OONa + KCl;$$

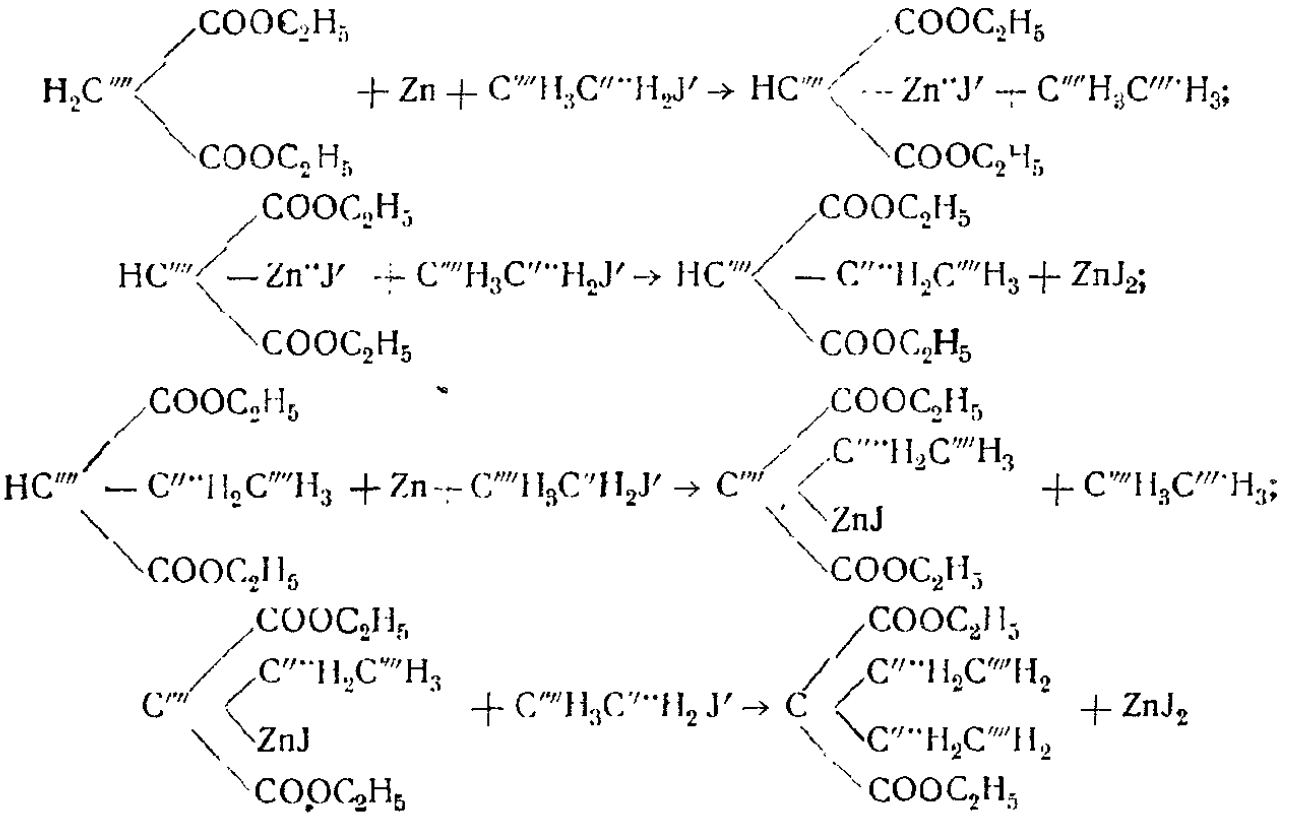
Когда реакция закончена, отгоняют спирт и избыток непрореагировавшего бромистого этила на водяной бане (к которой прибавляют соль) и к остатку приливают 100—150 *см*³ воды для растворения выпавшего бромистого натрия. Всплывший маслянистый слой диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты отделяют, а водный слой извлекают эфиром (около 140 *г*). Эфирную вытяжку соединяют с главным продуктом и высушивают прокаленным сульфатом. По отгонке эфира продукт фракционируют, собирая главную фракцию в пределе 218—224°.

Выход 105—107 *г* (57%).

Кроме эфира диэтилмалоновой кислоты всегда получается еще 15—17% эфира моноэтилмалоновой кислоты, кипящего при 205—208°.

Второй метод

Химический процесс



Исходные продукты

Малоновый эфир	80 *г* (0,5 моля)
Иодистый этил[1]	360 „
Металлический цинк	120 „
Сода или поташ	120 „
Лед	200 „

В круглодонную колбу емкостью в 1 *л*, соединенную с обратным холодильником, от верхнего конца которого проведена газоотводная трубка в газометр, вносят цинк, иодистый этил и малоновый эфир. Нагревают на водяной бане, постепенно доводя последнюю до кипения. Обычно через час начинается реакция, за ходом которой можно следить по количеству выделяющегося этана, соответственно регулируя нагревание. Когда выделение газа

[1] Стр. 308.

прекратится, реакционную смесь обрабатывают водой со льдом (150—200 *см*^{3}), вводя воду небольшими порциями, так как вследствие выделения тепла, наблюдаемого при разложении водой цинкорганического соединения, может произойти потеря иодистого этила.

Избыток иодистого этила отгоняют с водяным паром, собирая его под водою, а затем перегоняют и эфир диэтилмалоновой кислоты. Отделив главную массу продукта, водный слой высаливают и извлекают эфиром или бензолом. Соединив эфирную вытяжку с главной массой продукта, сушат прокаленным сернокислым натрием и по отгонке эфира фракционируют.

Выход эфира диэтилмалоновой кислоты, кипящего при 218—220°, 97 *г* (90—96%).

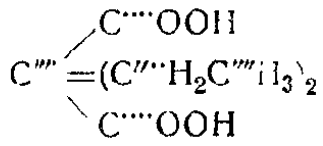
Фракция 208—218° содержит эфир моноэтилмалоновой кислоты. Выход последнего 1—2%.

Использование остальных продуктов реакции

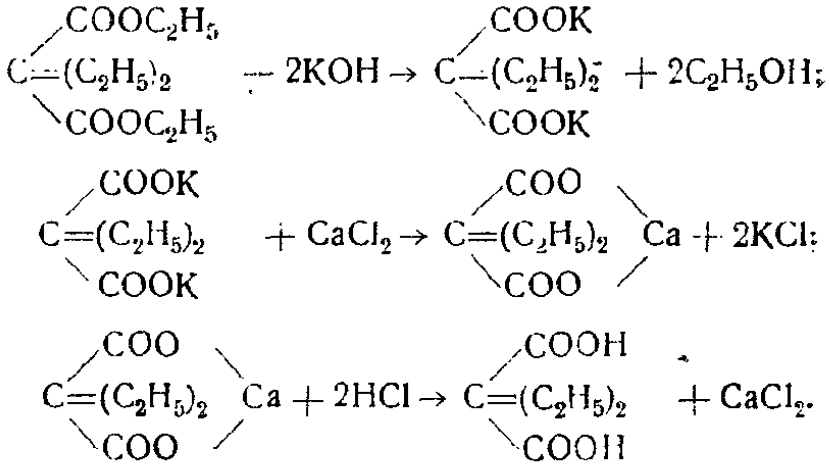
После отгонки непрореагировавшего иодистого этила и эфира диэтилмалоновой кислоты водный раствор отфильтровывают. На фильтре остается цинк, который промывают и высушивают, после чего он снова может быть применен для той же реакции. Возвращается около 40% взятого в реакцию цинка.

Фильтрат осаждают раствором соды или поташа. (Проба на полноту осаждения.) Отсасывают выпавший углекислый цинк и высушивают его. Раствор упаривают. Из него выкристаллизовывается иодистый натрий (или калий).

3) Диэтилмалоновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты	106 *г* (0,49 моля)
Спирт 96°-ный	176 „
Едкий кали	75 „
Серная кислота уд. в. 1,84	70 „
Хлористый кальций (водный)	70 „
Соляная кислота уд. в. 1,19	176 „
Эфир	176 „

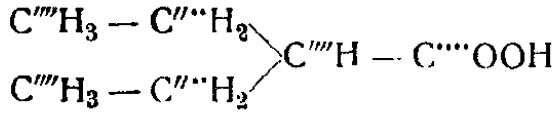
В колбе емкостью в 1 *л*, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, смешивают эфир диэтилмалоновой кислоты (106 *г*) и спирт (176 *г*) и приливают раствор едкого кали (75 *г* в 75 *см*^{3} воды). Хорошо перемешивают и оставляют на 12 час. Затем нагревают 4 часа на водяной бане при беспрерывном перемешивании, после чего отгоняют спирт.

Прибавив 50 *см*^{3} воды, нейтрализуют раствор разбавленной серной кислотой (70 *г* H_2SO_4 уд. в. 1,84 на 70 *см*^{3} воды), отсасывают выпавшие кристаллы сернокислого калия[1], а фильтрат осаждают хлористым кальцием (около 70 *г* водного $CaCl_2$ в возможно меньшем количестве воды). Испытав полноту осаждения, дают осадку отстояться 1—2 часа, отсасывают его, промывают водой и взмучивают в 100—150 *см*^{3} воды. Для выделения свободной кислоты прибавляют небольшими порциями крепкую соляную кислоту (около 176 *г*) и извлекают эфиром (около 176 *г*). Эфирную вытяжку высушивают прокаленным сульфатом. По отгонке эфира получают белые кристаллы диэтилмалоновой кислоты. Остаток эфира можно удалить в вакуум-эксикаторе.

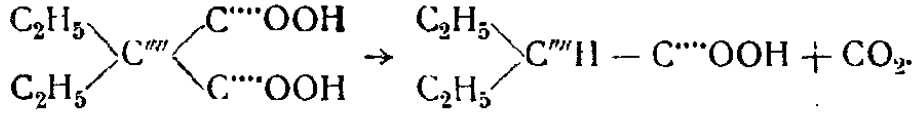
Температура плавления диэтилмалоновой кислоты 123°.

Выход 58 *г* (75%).

4) Диэтилуксусная кислота



Химический процесс получения из диэтилмалоновой кислоты



Исходные продукты

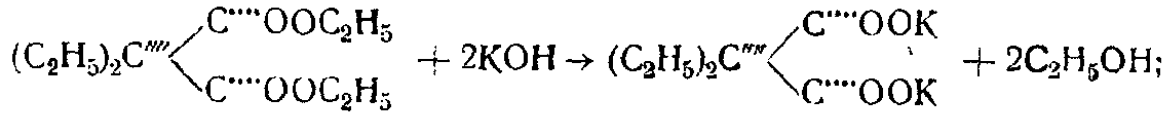
Диэтилмалоновая кислота . . . . . 53 *г* (0,33 моля).

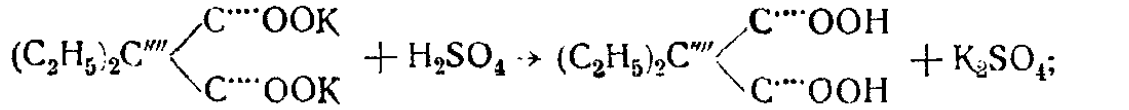
В реторту емкостью в 100 *см*^{3} помещают 53 *г* диэтилмалоновой кислоты и нагревают четверть часа на масляной бане до 190° (термометр в масляной бане), подняв конец реторты вверх. Затем опускают реторту, отгоняют образовавшуюся диэтилуксусную кислоту и фракционируют ее.

Температура кипения диэтилуксусной кислоты 192°.

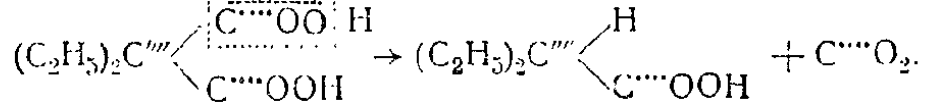
Выход 30 *г* (80%).

Химический процесс получения из эфира диэтилмалоновой кислоты





[1] Кристаллы сернокислого калия следует промыть 10—15 *см*^{3} спирта и прибавить этот спирт к главиому раствору.



Исходные продукты

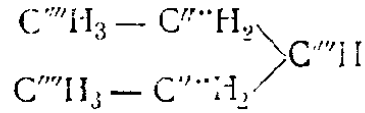
Эфир диэтилмалоновой кислоты	81 *г* (0,37 моля)
Едкий кали	58 „
Спирт 96°-ный	135 + 15 *г*
Серная кислота уд. в. 1,84	55 *г*

В колбе емкостью в 500 *см*³, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, смешивают этиловый эфир диэтилмалоновой кислоты (81 *г*), раствор едкого кали (58 *г* в 58 *см*³ воды) и спирт (135 *г*). Смесь кипятят при помешивании в течение 8 час. Дают остыть и прибавляют $^5/_6$ того количества серной кислоты, которое нужно для нейтрализации получившегося продукта (45 *г* серной кислоты уд. в. 1,84 и 40 *см*³ воды). Отсасывают выпавшие кристаллы сернокислого калия, промывают их на фильтре небольшим количеством спирта (10—15 *см*³) и промывной спирт присоединяют к главному фильтрату, от которого затем отгоняют спирт. Когда останется приблизительно треть первоначального объема, прибавляют 20 *г* разбавленной серной кислоты (10 *г* серной кислоты уд. в. 1,84 и 10 *см*³ воды) и, не отделяя выпавших кристаллов сернокислого калия, перегоняют на масляной бане. Сначала гонится вода, остатки неразложившегося эфира диэтилмалоновой кислоты и небольшое количество диэтилуксусной кислоты, затем при 160° начинается бурное выделение CO_2 и переходит главная масса диэтилуксусной кислоты, которую собирают отдельно и подвергают фракционированной перегонке.

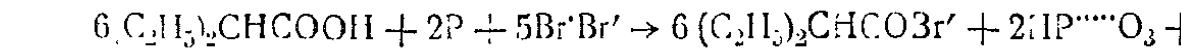
Температура кипения диэтилуксусной кислоты 192°.

Выход, считая на диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты, около 80%.

5а) Бромангидрид диэтилуксусной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтилуксусная кислота	23,2 *г* (0,2 моля)
Красный фосфор	4 *г*
Бром	32 „

В круглодонную колбу емкостью в 100 *см*³, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают хорошо высушенный красный фосфор[1] (4 *г*) и диэтилуксусную кислоту (23,2 *г*). За-

[1] Нужные для реакции красный фосфор и бром должны быть сухие. Фосфор высушивают в эксикаторе над P_2O_5 не менее 2 суток, а бром сушат прокаленным Na_2SO_4 и перегоняют на водяной бане, собирая в закрытый хлоркальциевой трубкой приемник. При перегонке брома следует по возможности избегать пробок. Лучше всего перегонять его из реторты с притертым холодильником, если же такового не имеется, то горло реторты следует возможно глубже вставить в холодильник и замазать замазкой. Температура кипения брома 58,7°.

тем по каплям прибавляют бром (32 *г*). Смесь разогревается и идет выделение бромистого водорода. Не следует поднимать температуру смеси выше 40°.

Когда весь бром прибавлен, оставляют в покое не менее чем на 12 час., после чего медленно нагревают на водяной бане, пока не прекратится выделение бромистого водорода. Образовавшийся бромангидрид сливают с остатков фосфора и фосфорной кислоты и перегоняют. Лучше перегонку производить в вакууме.

Температура кипения бромангидрида уксусной кислоты 153—158°.

Выход 29 *г* (85%) .

5б) Хлорангидрид диэтилуксусной кислоты

$$(C_2H_5)_2C'''HC''''OCl'$$

Вместо бромангидрида бромдиэтилуксусной кислоты можно брать более дешевый хлорангидрид. Метод его получения следующий.

Химический процесс

$$2\,(C_2H_5)_2CH-COOH + P''''OCl_3 \longrightarrow 2\,(C_2H_5)_2C'''H-COCl' + HP''''O_3 + HCl$$

Исходные продукты

Диэтилуксусная кислота	116 *г* (1 моль)
Хлорокись фосфора	98,60 „ (около 20% избытка против теории)

В круглодонную колбу на 500 *см*³, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают диэтилуксусную кислоту и постепенно прикапывают хлорокись фосфора, нагревая до кипения. Кипячение продолжают до прекращения выделения HCl. Затем образовавшийся продукт сливают с фосфорной кислоты, осевшей на дно колбы, и перегоняют в вакууме.

Темп. кип. 70—78° при 30 *мм*.

Выход 103—105 *г* (77%).

6а) Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты

$$(C'''H_3-C''H_2)(C'''H_3-C''H_2)C'''Br-C''''OBr.$$

Химический процесс

$$(C_2H_5)_2C'''HC''''OBr' + Br'Br' \rightarrow (C_2H_5)_2C'''Br'C''''OBr' + HBr.$$

Исходные продукты

Бромангидрид диэтилуксусной кислоты .	25 *г* (0,14 моля)
Бром	22 „

В колбу емкостью в 75—100 *см*³, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, наливают бромангидрид (25 *г*) и осторожно прикапывают высушенный бром (22 *г*), постепенно подогре-

вая смесь на водяной бане и следя за тем, чтобы выделялся только бромистый водород, но не улетал бром. По введении всего брома нагревают еще 1 час при 100°. Полученный продукт перегоняют в вакууме. Температура кипения:

при	8— 9	*мм*	рт.	ст.	80 85°
„	13—15	„	„	„	86— 89°
„	20—26	„	„	„	98—105°
„	27	„	„	„	105—110°

Выход около 75% теории.

6б) Хлорангидрид бромдиэтилуксусной кислоты

$$(C_2H_5)_2C'''Br'C''''OCl'$$

Химический процесс

$$(C_2H_5)_2C'''HC''''OCl' + Br'Br' \rightarrow (C_2H_5)_2C'''Br'C''''OCl' + HBr'.$$

Исходные продукты

Хлорангидрид диэтилуксусной кислоты	13,4 *г* (0,1 моля)
Бром	16 „

Реакция проводится в том же приборе, в котором приготовляется хлорангидрид. Бром прикапывают в течение приблизительно 10 час., следя за обесцвечиванием раствора реагирующей смеси. Затем кипятят до прекращения выделения бромистого водорода (еще около 12 час.), после чего перегоняют продукт в вакууме.

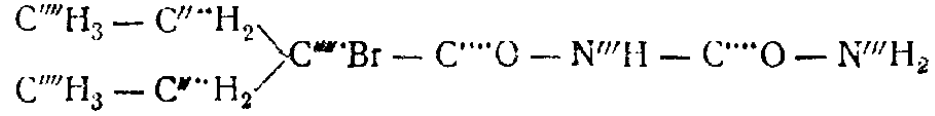
Темп. кип. 100° при 19 *мм*.

Выход 40%.

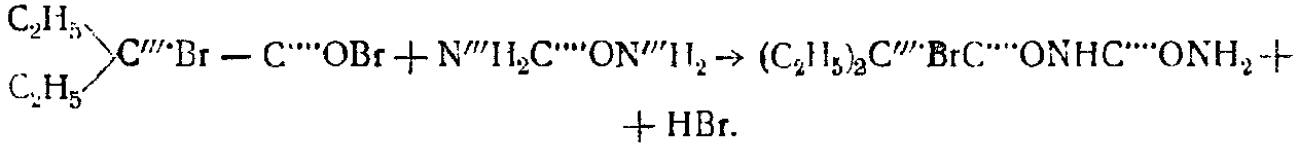
Литература

Fischer, Dilthey. B, 35, 854 (1902).

7) Бромдиэтилацетилмочевина (адалин)



Химический процесс



Исходные продукты

Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты . . .	25,8 *г* (0,1 моля)
Мочевина	6 „

В небольшой чашке смешивают бромангидрид с мочевиной и нагревают на водяной бане, не переставая размешивать, пока масса не затвердеет. Работу ведут под тягой, так как во время реакции выделяется HBr. Затем дают охладиться, промывают образовавшийся продукт водой, к которой прибавлено 1—2 *г* соды. Высушивают и перекристаллизовывают из четырехкратного по весу

количества кипящего спирта, к которому понемногу прибавляют двойной объем воды.

Темп. пл. 114—118°.

Выход около 60%.

Литература

Герм. пат. 225710, Fr. X, 1160 (1910).
C., II, 1008 (1910).
Apoth. Ztg., 885 (1910).

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ

Бромистый этил

$$C''''H_3 - C''''H_2Br'$$

Химический процесс

$$C''''H_3 - C''''H_2OH + KBr + H_2SO_4 \rightarrow C''''H_3 - C''''H_2Br' + KHSO_4 + H_2O.$$

Исходные продукты

Бромистый калий	119 *г* (1 моль)
Спирт 96°-ный	130 *см*³
Серная кислота	238 *г*
3%-ный раствор поташа	180 *см*³

В колбе емкостью в 1½ *л*, снабженной нисходящим холодильником, смешивают серную кислоту со спиртом (кислоту льют в спирт). Дают стоять 3 часа. Прибавляют раствор бромистого калия (119 *г* в 80 *см*³ воды) и быстро нагревают на водяной бане. При этом в приемник наливают 50 *см*³ воды и погружают в нее конец аллонжа. Приемник хорошо охлаждают. Отгон отделяют от воды, промывают 3%-ным раствором поташа (около 180 *см*³) и сушат хлористым кальцием.

Температура кипения бромистого этила 38—39°.

Выход около 85%.

Литература

Герм. пат. 52982, Fr. II, 551.
Holt, J. Chem. Soc., **107**, 1489 (1915).
Weston, J. Chem. Soc., **109**, 1 (1916).

Иодистый этил

$$C''''H_3C''''H_2J'$$

Химический процесс

$$5C_2H_5OH + P + 5J \rightarrow 5C_2H_5J' + H_3P''''''O_4 + H_2O.$$

Исходные продукты

Иод	127 *г* (1 моль)
Спирт 96°-ный	110 „
Красный фосфор	12 „
Хлористый кальций сплавленный	12 „
Лед	4 *кг*

В трехгорлую колбу емкостью в 750 *см*³, снабженную обратным змеевиковым холодильником и механической мешалкой, помещают иод и спирт, а когда иод растворится, вносят небольшими порциями в течение $1^1/_2$ час. красный фосфор, хорошо охлаждая колбу льдом и перемешивая реакционную смесь.

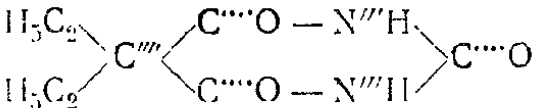
После прибавления всего фосфора размешивание продолжают еще 1 час, а затем оставляют на 24 часа в покое. Полученный иодистый этил отгоняют на водяной бане, собирая его в приемник с холодной водой, промывают, отделяют от воды и высушивают сплавленным хлористым кальцием, после чего перегоняют на водяной бане, собирая фракцию 70—73°. Температура кипения иодистого этила 72,5°. Удельный вес при 0° — 1,975.

Выход около 93%.

Литература

Personna, C. R., **52**, 468 (1861).
Beilstein, Ann., **126**, 250, 250 (1863).
Walker, J. Chem. Soc., **61**, 717 (1892).

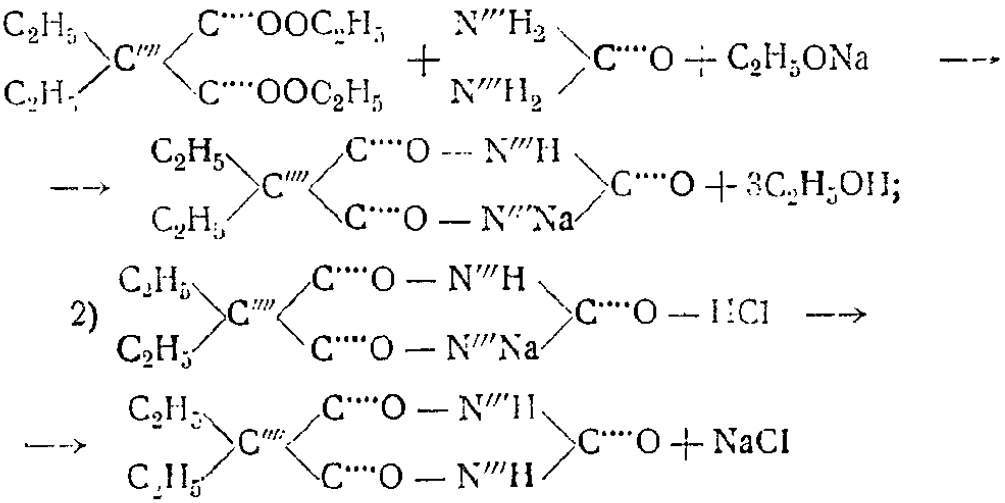
4. Веронал



диэтилбарбитуровая кислота

Веронал обычно получают путем конденсации диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты с мочевиной [1].

Химический процесс



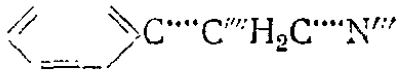
Исходные продукты

Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты	21,6 *г* (0,1 моля)
Мочевина	6 „ (0,1 „)
Натрий металлический	5 „
Спирт абсолютный	110 + 10 *см*³
Спирт 80%-ный	20 *г*

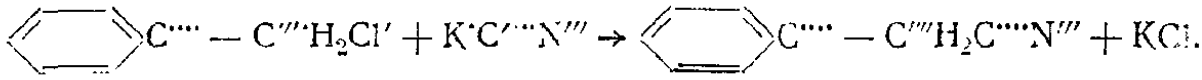
В колбе емкостью в 100 *см*³, соединенной с трехколенчатым форштоссом и обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой

[1] Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты см. при адалине (стр. 301).

2) Цианистый бензил



Химический процесс



Исходные продукты

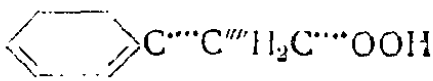
Хлористый бензил (кипящий в пределе 174—182°) . .	315 *г*
Цианистый калий	190 „ (2,92 моля)
Спирт 96°-ный	315 „

Реакция проводится в круглодонной колбе емкостью в $1^1/_2$ *л*, снабженной обратным холодильником, механической мешалкой и капельной воронкой. В колбу помещают 190 *г* измельченного цианистого калия и 175 *г* воды и, приведя в действие мешалку, нагревают на водяной бане при 60° до растворения осадка. Затем дают охладиться до 35° и, не переставая размешивать, из капельной воронки медленной струей приливают раствор 315 *г* хлористого бензила в 315 *г* 96°-ного спирта и нагревают до 80° в течение 12 час., после чего, охладив до 25—30°, переносят реакционную смесь в стакан, дают осесть осадку хлористого калия (осадок содержит и непрореагировавший KCN), осторожно сливают жидкость в делительную воронку и отделяют спиртовой раствор цианистого бензила от водного слоя.

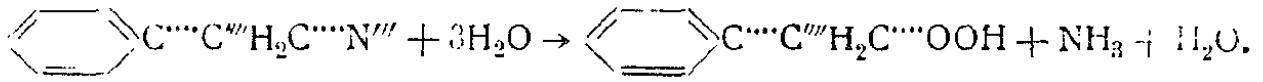
Спиртовой раствор цианистого бензила сушат прокаленным сульфатом натрия и отгоняют спирт. Остаток подвергают перегонке в вакууме. При 40 *мм* главная масса цианистого бензила гонится при 135—140°. Фракция, кипящая до 135° (40 *мм*), подвергается повторной фракционировке.

Выход цианистого бензила 60—70% теории, в зависимости от качества цианистого калия.

3) Фенилуксусная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Цианистый бензил	270 *г* (2,25 моля)
30%-ный раствор едкого натра	450 „
Бензол	20 „
Разбавленная серная кислота (16%-ная) .	240 „

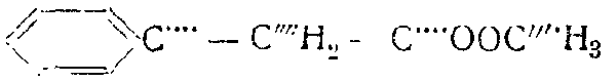
В круглодонную колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещают 270 *г* цианистого бензила и 450 *г* 30%-ного раствора едкого натра. Смесь нагревают в течение 10 час. до 100—110°. Затем добавляют 350 *г* воды и снова нагревают при помешивании до прекращения выделения аммиака из трубки холодильника. Раствор натриевой соли фенилуксусной кислоты переносят в дели-

тельную воронку и обрабатывают 15—20 *см*³ бензола для удаления следов цианистого бензила. По отстаивании бензольный слой отделяют, а водный переносят в фарфоровую чашку (на $1^1/_2$ - 2 *л*), где и обрабатывают при помешивании разбавленной серной кислотой (41 *г* 96%-ной кислоты на 200 *см*³ воды) до кислой реакции на конго. Выпавшую кислоту отсасывают и, промыв на фильтре водою, высушивают при 40°.

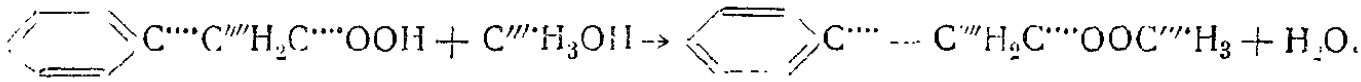
Темп. пл. 76,5°.

Выход около 90%.

4) Метиловый эфир фенилуксусной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

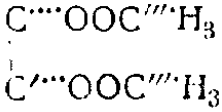
Фенилуксусная кислота	204 *г* (1,5 моля)
Метиловый спирт 99%-ный	400 „
Серная кислота уд. в. 1,84	10,5 *г*

В круглодонную колбу емкостью в 1 *л* наливают 400 *г* метилового спирта и постепенно, небольшими порциями, вносят при взбалтывании 204 *г* фенилуксусной кислоты. Когда вся кислота растворится, колбу закрывают пробкой, в которую вставлены: механическая мешалка, капельная воронка и обратный холодильник. Пустив в ход мешалку, прикапывают из капельной воронки 10,5 *г* серной кислоты (уд. в. 1,84). Когда вся кислота прибавлена, останавливают мешалку и нагревают реакционную смесь до кипения на водяной бане в течение 5 час. Затем еще горячий продукт выливают в делительную воронку, где находится трехкратное (по объему) количество дестиллированной воды. По отстаивании отделяют водный слой, а метиловый эфир фенилуксусной кислоты промывают 5%-ным раствором соды и затем водой до нейтральной реакции на лакмус. Сушат прокаленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме.

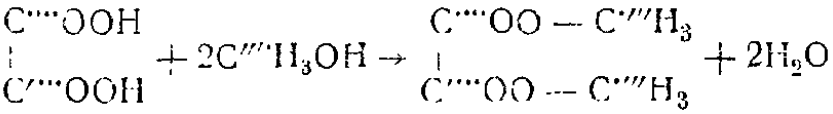
Температура кипения метилового эфира фенилуксусной кислоты 112—113° при 20 *мм* давления.

Выход 200 *г* (90%).

5) Диметиловый эфир щавелевой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Щавелевая кислота ($C_2O_4H_2 + 2H_2O$) . . .	126 *г* (1 моль)
Метиловый спирт (высушенный)	200 „
Толуол сухой	500 „

Диметиловый эфир щавелевой кислоты получается простым нагреванием безводной щавелевой кислоты с высушенным метиловым спиртом. Обезвоживание щавелевой кислоты производится в той же колбе, где предполагается вести реакцию этерификации.

В круглодонную колбу емкостью на 1 *л* помещают 126 *г* продажной щавелевой кислоты и 500 *г* толуола, предварительно хорошо просушенного хлористым кальцием.

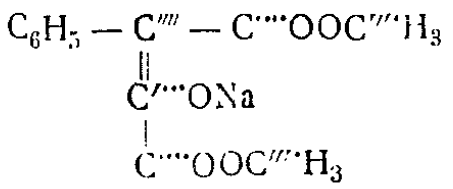
Колбу снабжают прямым холодильником, капельной воронкой и механической мешалкой с ртутным затвором. При постоянном помешивании отгоняют толуол на масляной бане, причем он увлекает за собой кристаллизационную воду щавелевой кислоты. Отгон собирают в мерный цилиндр, при помощи которого можно судить о количестве отогнавшейся воды и толуола. Во время процесса отгонки количество толуола постоянно пополняется из капельной воронки. Когда начнет гнаться совершенно прозрачный толуол, прекращают нагревание, берут пробу щавелевой кислоты и определяют ее температуру плавления. Обезвоженная щавелевая кислота плавится при 189°. Когда обезвоживание закончено, отгоняют весь толуол, соединяют колбу с вакуум-насосом и остатки толуола отгоняют в вакууме.

К обезвоженной вышеописанным образом кислоте приливают 200 *г* высушенного метилового спирта (99%-ного), соединяют колбу с обратным холодильником и кипятят на водяной бане в течение 4 час., после чего отгоняют 130 *г* спирта, а остаток еще горячим фильтруют, если это требуется, с отсасыванием, выливают в стакан и охлаждают до 0°. Выкристаллизовавшийся эфир отсасывают и высушивают при 40°. Маточник снова охлаждают до 0°. Из него выделяется еще вторая порция кристаллов.

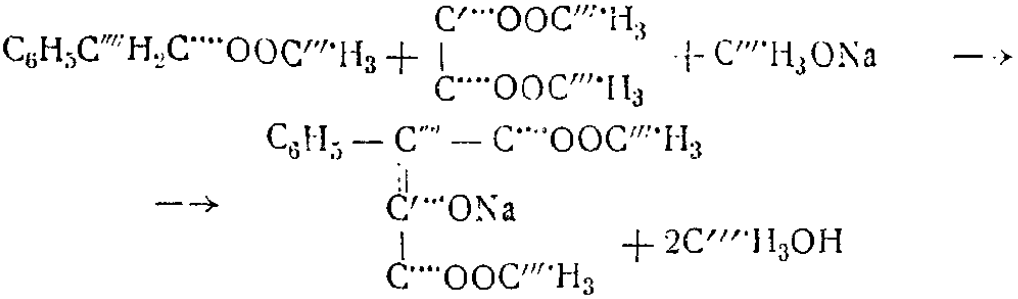
Темп. пл. 54°.

Выход 94 *г* (около 80%).

6) Натриевое производное фенилуксусного и щавелевого эфиров



Химический процесс



Исходные продукты

Бензол	1 *кг*	
Ксилол	100 *см*³	
Натрий металлический	19,2 *г*	
Метиловый эфир фенилуксусной кислоты	100 „	(0,66 моля)
Диметилщавелевый эфир	78 „	(0,66 „)

Предварительные процессы

Высушивание бензола

Реакция конденсации фенилуксусного и диметилщавелевого эфира проводится в бензольной среде под действием металлического натрия. Так как продажный бензол всегда содержит некоторое количество влаги, то его следует предварительно высушить. На 1 *кг* бензола берут 50 *г* хлористого кальция и оставляют стоять 24 часа, изредка взбалтывая. Затем возможно быстрее сливают бензол в перегонную колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, соединенную с холодильником, и перегоняют на водяной бане. Первые мутные капли собирают отдельно, а затем холодильник соединяют с приемником, в качестве которого служит отсасывательная колба, закрытая хлоркальциевой трубкой, и собирают главный погон. В перегнанный бензол всыпают небольшими порциями 2 *г* мелко нарезанного металлического натрия, закрывают колбу пробкой с хлоркальциевой трубкой и оставляют стоять 12 час., изредка осторожно взбалтывая. Быстро сливают бензол с металлического натрия в вюрцевскую колбу, соединенную с холодильником и приемником, закрытым хлоркальциевой трубкой, и снова перегоняют бензол на водяной бане.

Размельчение натрия

В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную мешалкой и обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 100 *г* хорошо высушенного ксилола и вводят кусками 17,2 *г* металлического натрия. Натрий расплавляют, нагревая колбу на водяной бане до 80—90°, после чего пускают в ход мешалку. Баню удаляют и ведут размешивание до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру [1]. Приготовленный таким образом натрий оставляют стоять до употребления.

Конденсация эфиров

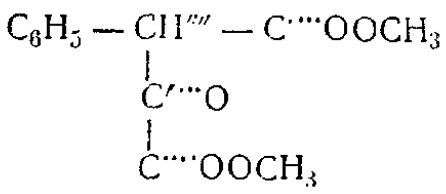
В круглодонную колбу емкостью в 1 *л*, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и хорошей механической мешалкой с ртутным затвором, вводят 400 *г* высушенного бензола и 78 *г* диметилового эфира щавелевой кислоты. После 10-минутного перемешивания прибавляют 17,2 *г* размельченного металлического натрия (предварительно слив с него ксилол и разболтав в 100 *см*^{3} высушенного бензола) и постепенно приливают из капельной воронки 100 *г* метилового эфира фенилуксусной кислоты, к которому прибавлено 20 капель абсолютного метилового спирта. Фенилуксусный эфир вводят настолько медленно, чтобы температура не поднималась. Через несколько минут смесь начинает мутнеть от выделения кристаллического натриевого производного. Через 4—5 час. реакция идет бурно. В случае сильного разогревания колбу следует охлаждать. Через 14—18 час., когда появятся желтые кристаллы, подогревают до 30° и ведут реакцию

[1] Натрий должен превратиться в мелкий порошок; если почему-либо это сразу не удается, надо снова расплавить натрий и повторить размельчение.

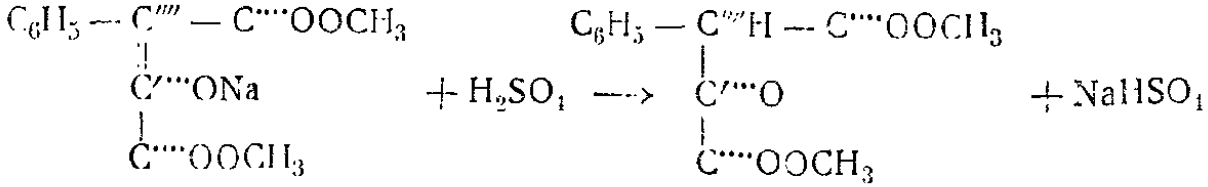
при этой температуре, пока смесь настолько загустеет, что мешалка перестанет работать.

Оставляют стоять 6 час., пока реакционная смесь не станет совершенно твердой. Весь процесс занимает не менее 48 час.

7) Фенилоксалилацетат



Химический процесс

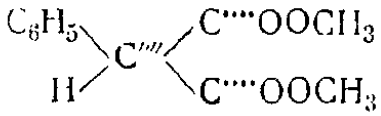


Исходные продукты

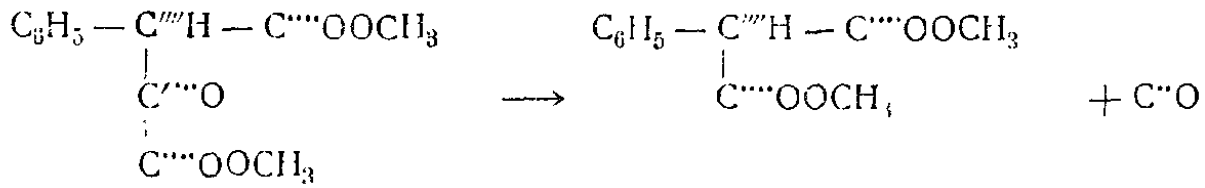
Натриевое производное фенилуксусного и щавелевого эфиров.
Раствор серной кислоты: 60 *г* H_2SO_4 (уд. в. 1,84) на 200 *г* воды.

Полученное вышеуказанным методом натриевое производное вносится небольшими порциями в раствор серной кислоты. Всплывший раствор фенилоксалилацетата в бензоле отделяют, промывают водой до нейтральной реакции на лакмус, сушат прокаленным сульфатом и отгоняют бензол на водяной бане из клайзеновской колбы емкостью в 150 *см*³, приливая бензольный раствор через капельную воронку. По отгонке бензола фенилоксалилацетат остается в виде густого красного масла.

8) Фенилмалонат



Химический процесс



Исходные продукты

Фенилоксалилацетат (после отгона бензола)
Спирт 98%-ный . . . . . 50 *г*

Клайзеновскую колбу, в которой находится фенилоксалилацетат, через небольшой холодильник и вюрцевскую колбу (на 100—150 *см*³) соединяют с вакуум-насосом, доводят давление до 20 *мм*, и осторожно подогревают до 90—95°. Сначала гонится остаток непрореагировавшего щавелевого эфира, а затем начинается выделение CO,

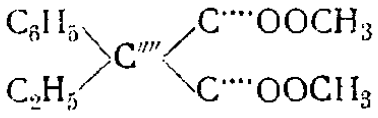
за которым легко можно наблюдать по вспениванию продукта и поднятию ртути в вакуометре.

Одновременно при этом перегоняется некоторое количество непрореагировавшего фенилуксусного эфира. Температуру поддерживают не выше 90—95° (при 20 *мм*), так как иначе продукт легко перебрасывается. Когда выделение CO прекратится, температуру поднимают и при 116° собирают первую фракцию, состоящую из непрореагировавшего фенилуксусного эфира. Следующая фракция 116 – 136° представляет собой смесь фенилуксусного эфира и фенилмалоната. От 136° гонится главный продукт (темп. кип. при 20 *мм* 155—160°). Уже при собирании второй фракции в муфту холодильника пускают горячую воду, чтобы воспрепятствовать кристаллизации фенилмалоната в трубке холодильника. Еще горячий продукт выливают в стакан и дают закристаллизоваться. Полученный фенилмалонат перекристаллизовывают из 98%-ного спирта.

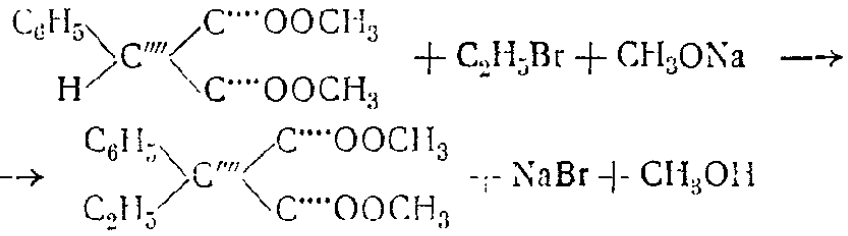
Темп. пл. 50°.

Выход 50—55%.

9) Фенилэтилмалонат



Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый спирт (абсолютный)	60 *г*	
Натрий металлический	5 „	
Бромистый этил	60 „	
Фенилмалонат	50 „	(0,21 моля)

В круглодонную колбу емкостью в 250 *см*³, снабженную обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, помещают 60 *г* абсолютного метилового спирта (99,5%-ного) и небольшими кусочками вносят 5 *г* металлического натрия.

Когда весь натрий растворится, прибавляют небольшими порциями 50 *г* (около ¼ моля) фенилмалоната. При этом образуется густая белая масса натрийфенилмалоната.

Пускают в ход мешалку и, дав хорошо размешаться в течение 10 мин., прибавляют через капельную воронку быстрой струей 50 *г* сухого бромистого этила. Перемешивают еще 10 мин., а затем мешалку останавливают и начинают подогревать реакционную смесь на водяной бане. Через 10—12 час. от начала кипения белый осадок натрийфенилмалоната исчезает и в колбе остается густая маслянистая масса.

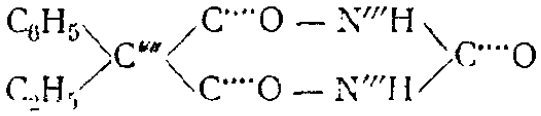
Избыток бромистого этила и метилового спирта отгоняют. Остатки спирта удаляют в вакууме.

Полученное густое масло взбалтывают со слабым раствором серной кислоты и извлекают эфиром. Эфирную вытяжку промывают водой, сушат сернокислым натрием и по отгонке эфира продукт перегоняют в вакууме. Собирают фракцию фенилэтилмалоната, кипящую при 153—175° (30 *мм*). При охлаждении он закристаллизовывается.

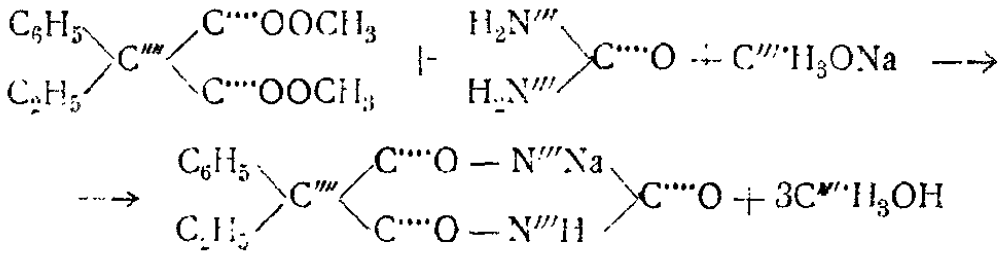
Темп. пл. 35—37°.

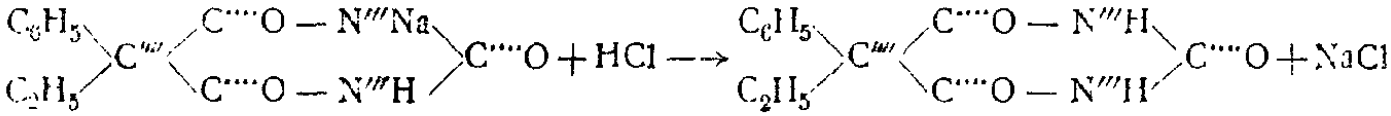
Выход 56% теории.

10) Фенилэтилбарбитуровая кислота (люминал)



Химический процесс





Исходные продукты

Фенилэтилмалонат	23 *г* (около 0,1 моля)
Мочевина	9,2 „
Натрий металлический	4,6 „
Метиловый спирт (абсолютный) .	75 *см*³

В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, наливают 75 *см*³ абсолютного метилового спирта и прибавляют небольшими кусочками 4,6 *г* металлического натрия. Когда весь натрий растворится, вводят 9,2 *г* высушенной при 100° мочевины и 23 *г* фенилэтилмалоната. Пускают в ход мешалку и нагревают реагирующую смесь в течение 10 час. до 90°. Затем отгоняют спирт досуха, а к остатку прибавляют 30 *см*³ воды, доводят раствор натриевой соли люминала до кипения и нейтрализуют соляной кислотой. Оставляют на 20 час. Выпавший люминал отсасывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из горячей воды.

Темп. пл. 174°.

Выход 30% теории.

Литература

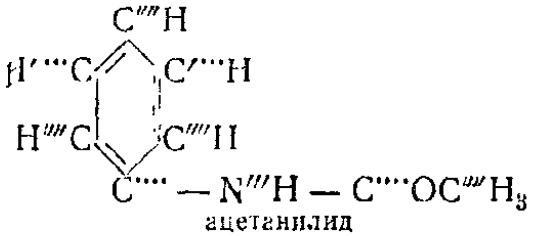
Wislicenus, B., **27**, 1093 (1894); Ann., **246**, 315 (1888).

Rising and Stieglitz, J. Am. Chem. Soc., **40**, 723, (1918).

Rising and Tsoh-Wu-Zee, J. Am. Chem. Soc., **49**, 541 (1927); **50**, 1208 (1928).

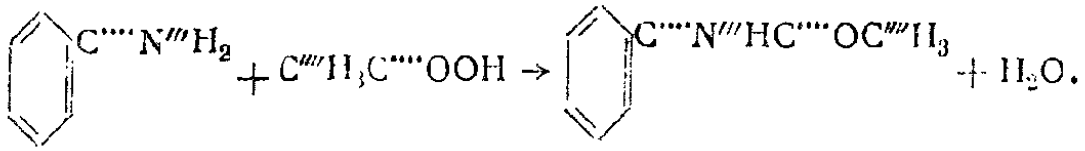
Герм. пат. 249722 Fr XI, 928; 247952 Fr, XI, 926.

6. Антифебрин



ацетанилид

Химический процесс



Исходные продукты

Анилин (свежеперегнанный)	25 *г* (0,26 моля)
Уксусная кислота 80%-ная	60 „

В круглодонную колбу емкостью в 250 *см*³ помещают 25 *г* свежеперегнанного анилина и 60 *г* 80%-ной уксусной кислоты. Колбу закрывают пробкой, в которую вставлена трубка диаметром около 1 *см*, изогнутая на конце дугою (высота трубки около 60 *см*, дуга около 2 *см*). Изогнутый конец трубки опускают в пустую колбочку.

Реакционную смесь кипятят на сетке с такой интенсивностью, чтобы анилин успевал конденсироваться в трубке, а в колбочке собиралась бы только образующаяся при реакции вода.

Реакцию ведут до тех пор, пока проба при охлаждении не будет кристаллизоваться.

Еще горячую реакционную смесь выливают в 500 *см*³ горячей воды, разбалтывают, добавляют немного животного угля, кипятят несколько минут и фильтруют через складчатый фильтр, пользуясь воронкой для горячего фильтрования. При охлаждении выпадают кристаллы антифебрина. Кристаллы отсасывают, промывают холодной водой и высушивают между листами фильтровальной бумаги.

Темп. пл. 114°.

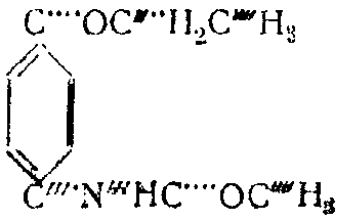
Выход около 76%.

При работе с ледяной уксусной кислотой выход повышается до 90%.

Литература

Gerhardt, Ann., **87**, 164 (1853).
Williams, Ann., **136**, 288.
Pinnow, B., **33**, 419 (1900).

7. Фенацетин



параэтоксиацетанилид

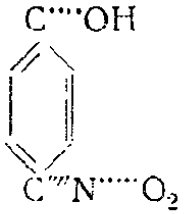
Наиболее приемлемы следующие два метода получения фенацетина: первый—из фенола; второй—из хлорбензола

Первый метод

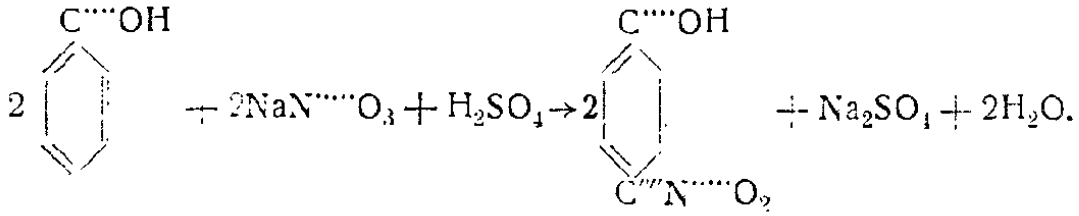
Стадии синтеза

1) Паранитрофенол.
2) Паранитрофенетол.
3) Парафенетидин.
4) Параэтоксиацетанилид (фенацетин).

1) Паранитрофенол



Химический процесс



Исходные продукты

Фенол	80 *г* (0,85 моля)	
Азотнокислый натрий	130 „	или соответствующее количество азотнокислого калия
Серная кислота (65° Bé)	220 „	

В стеклянную 2-литровую банку, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают предварительно приготовленный раствор из 130 *г* азотнокислого натрия в 350 *см*³ воды. Банку охлаждают снаружи льдом. При постоянном перемешивании в этот раствор вводят через капельную воронку 220 *г* серной кислоты 66° Bé. Прибавление серной кислоты регулируют таким образом, чтобы температура раствора не поднималась выше 15—20°. Затем раствор охлаждают до 5° и, не переставая перемешивать, медленно прибавляют смесь из 80 *г* фенола и 17 *см*³ воды. При этом температуру реакционной смеси поддерживают не выше 15°. Прибавление фенола продолжается примерно 1—1½ часа. После введения фенола перемешивание продолжают еще в течение 2 час. По окончании реакции отделяют декантацией верхний водный раствор от нижнего слоя масла, вводят в банку 300 *см*³ воды, тщательно размешивают, дают отстояться и снова отделяют водный раствор. Затем вторично вводят 300 *см*³ воды и нейтрализуют смесь мелом. Осадок отжимают на бюхнеровской воронке от маточного раствора и подвергают перегонке с водяным паром, причем отгоняется ортонитрофенол, а паранитрофенол остается в перегонной колбе. Перегонку с водяным паром продолжают до тех пор, пока из взятой пробы дестиллата по охлаждении не перестанут выде-

ляться кристаллы. Во время перегонки нужно следить, чтобы температура воды в холодильнике была не ниже 40—45°, иначе ортонитрофенол затвердевает в форштоссе. По охлаждении дестиллата выкристаллизовывается ортонитрофенол, который тщательно отжимают на бюхнеровской воронке и сушат в эксикаторе.

Темп. пл. 45°.

Выход ортонитрофенола 35 *г*.

В перегонной колбе после отгонки ортонитрофенола остается смолистый темный осадок паранитрофенола. По охлаждении смеси осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и вносят в 800 *см*^{3} 2%-ной соляной кислоты. Раствор кипятят полчаса с животным или активированным углем и фильтруют через горячую воронку. По охлаждении выкристаллизовывается паранитрофенол в виде светлых длинных игольчатых кристаллов. Кристаллы отсасывают на бюхнеровской воронке и сушат в водяном шкафу при 40°. При насыщении маточного раствора хлористым натрием можно выделить еще небольшое количество продукта. Если выделяются темные кристаллы, осадок подвергают вторичной перекристаллизации из 2%-ного раствора соляной кислоты.

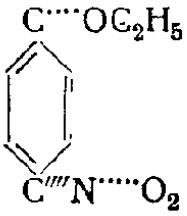
Темп. пл. 111—113°.

Выход паранитрофенола 27—35 *г*.

Литература

Goldstein, B., **11**, 1943, (1878).
Hart, J. Am. Chem. Soc. **32**, 1105 (1910).

2) Паранитрофенетол



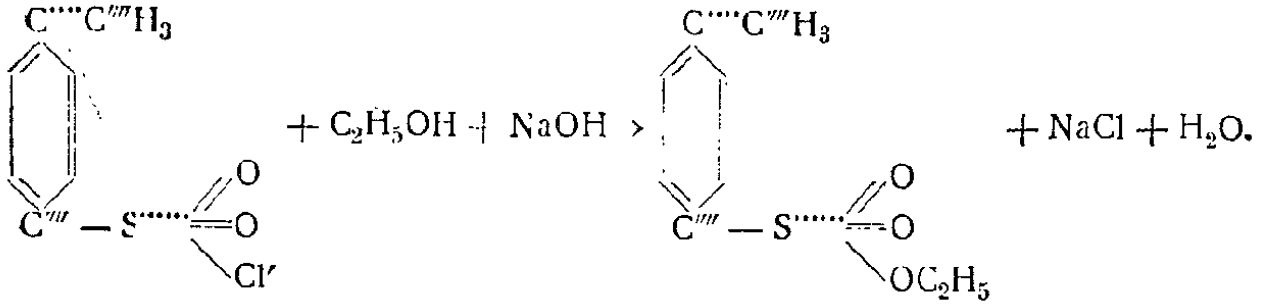
Метод этилирования паранитрофенола этиловым эфиром пара толуолсульфоновой кислоты состоит из двух фаз:

а) получение этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты;

б) этилирование паранитрофенола.

а) Получение этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Очищенный паратолуолсульфохлорид	65 *г* (0,34 моля)
Этиловый спирт (96°-ный)	85 „
Едкий натр	16 „

Технический паратолуолсульфохлорид большей частью бывает загрязнен серной кислотой и другими примесями; для очистки его обрабатывают 5%-ным раствором соды до нейтральной или слабощелочной реакции, затем отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают несколько раз водой. После этого влажный паратолуолсульфохлорид переносят в стакан с водой и нагревают на водяной бане до тех пор, пока он не расплавится. По охлаждении сливают водный слой, осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и сушат в вакуум-эксикаторе или в сушильном шкафу при 30—35°. Температура плавления чистого паратолуолсульфохлорида 69°.

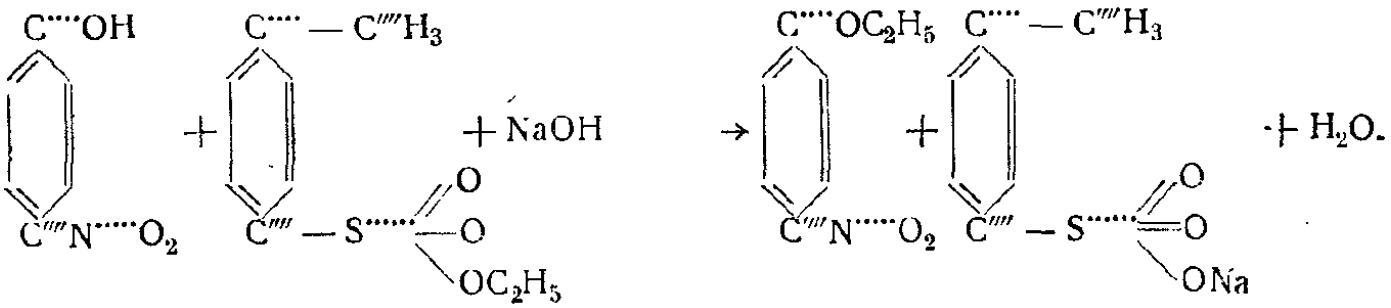
В стеклянную банку на 350 *см*³, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружают 85 *г* этилового спирта и 65 *г* очищенного паратолуолсульфохлорида. Из капельной воронки вводят медленно при постоянном перемешивании и наружном охлаждении раствор из 16 *г* едкого натра в 48 *см*³ воды. Температуру реакционной смеси поддерживают от 6 до 10°. После введения раствора едкого натра реакционная смесь должна быть слабощелочной (проба на фенолфталеин). Реакцию проводят в течение приблизительно 2 час., после чего перемешивание продолжают еще 3 часа. Продукт реакции выливают в 400 *см*³ холодной воды; выделяется осадок этилового эфира паратолуолсульфокислоты; его отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают холодной водой и переносят в стакан. Нагревают на водяной бане до 45° и фильтруют на бюхнеровской воронке (предварительно воронку нагревают). По охлаждении этиловый эфир паратолуолсульфокислоты сушат в вакуум-эксикаторе.

Темп. пл. 32°.

Получают 58 *г* продукта, что составляет 85% теории. Если работать с совершенно чистым паратолуолсульфохлоридом, выход эфира достигает 95% теории.

б) Этилирование паранитрофенола этиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

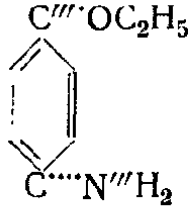
Паранитрофенол	30 *г* (около 0,21 моля)
Этиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты	54 „
Едкий натр	14 „

В круглодонной колбочке емкостью в 150 *см*³, снабженной трехколенчатым форштоссом, через одно отверстие которого проходит мешалка, через второе—обратный холодильник и через третье — капельная воронка, нагревают на водяной бане 30 *г* паранитрофенола и 54 *г* этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты. По расплавлении смеси при температуре бани в 80° пускают мешалку и начинают вводить из капельной воронки раствор 14 *г* едкого натра в 35 *см*³ воды. Щелочь вводят следующим образом: 70% раствора в течение 1½ час. при 80°, а остальные 30% в продолжение 2½ час. при температуре бани в 95—100°. После введения всей щелочи нагревание продолжают еще 2 или 3 часа, не прерывая размешивания. Затем при тщательном помешивании стеклянной палочкой реакционную массу выливают в 250 *см*³ холодной воды. Выделяется масло, которое быстро закристаллизовывается. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 35°.

Темп. пл. 59—60°.

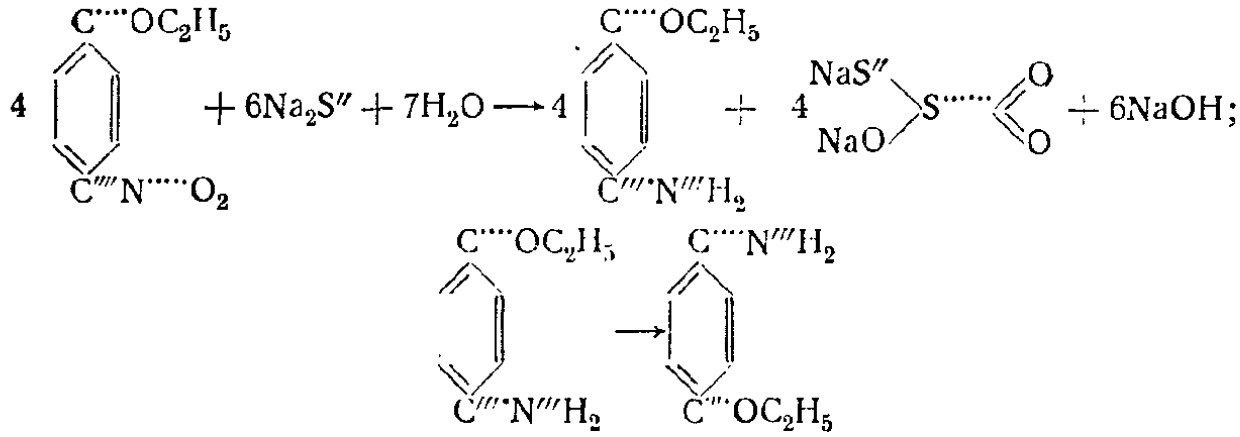
Получают 32 *г* паранитрофенетола в виде мелких кристаллов светложелтого цвета (90% теории). При тщательной работе с совершенно чистыми веществами выход паранитрофенетола достигает 97% теории.

3) Парафенетидин



а) Восстановление сернистым натрием

Химический процесс



Исходные продукты

Паранитрофенетол	32 *г* (около 0,19 моля)
Сернистый натрий	85 „
Эфир или бензол	около 300 *см*³

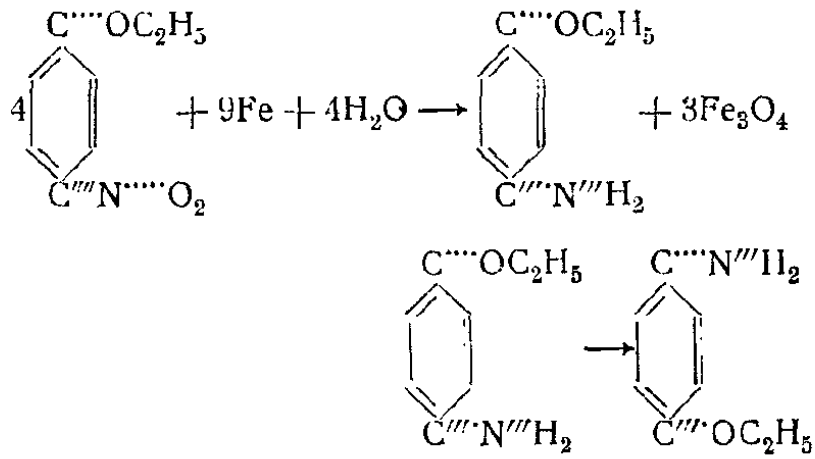
В круглодонную колбочку емкостью в 150 *см*³, снабженную пробкой с тремя отверстиями для двухколенчатого форштосса (через одно отверстие которого проходит механическая мешалка, а через другое обратный холодильник), термометра и стеклянной трубочки, загружают 85 *г* измельченного сернистого натрия и 25 *см*³ воды.

Колбу нагревают на масляной бане. По растворении сернистого натрия пускают мешалку и при 130° вводят маленькими порциями через стеклянную трубочку 32 *г* паранитрофенетола. Прибавление последнего регулируют таким образом, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 130—135°. Введение паранитрофенетола продолжается 1½—2 часа, после чего реакционную смесь нагревают в продолжение 6 час. до 135° при постоянном перемешивании. По охлаждении до 90° содержимое колбы выливают в 250 *см*³ воды. Выделяется масло фенетидина, которое экстрагируют в делительной воронке бензолом или эфиром (около 300 *см*³). Вытяжку сушат прокаленным поташом. Остаток после отгонки бензола (или эфира) перегоняют при уменьшенном давлении. При остаточном давлении в 18 *мм* парафенетидин гонится при 132—134°.

Выход 21 *г*, что составляет 80% теории.

б) Восстановление железными опилками

Химический процесс



Исходные продукты

Паранитрофенетол	32 *г* (0,19 моля)
Обезжиренные железные опилки	38 „
Хлорное железо	3 „
Эфир или бензол	300 *см*³

Для обезжиривания железные опилки (предварительно измельченные в ступке и отсеянные от мелкой пыли) промывают 2 раза небольшими количествами спирта и воды, а затем несколько раз 2%-ным раствором соляной кислоты, водой, 5%-ным раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Далее опилки отсасывают на бюхнеровской воронке и высушивают.

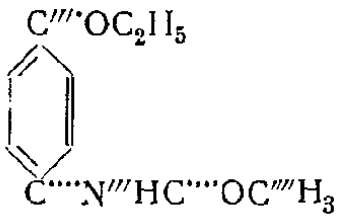
В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой, термометром и стеклянной трубочкой, загружают 65 *см*³ воды. Колбу нагревают на водяной бане. При 60° и постоянном перемешивании вводят через стеклянную трубочку небольшими порциями 32 *г* паранитрофенетола и 38 *г* обезжиренных железных опилок. Одновременно из капельной воронки постепенно прибавляют 5 *г* технической соляной кислоты. Введение паранитрофенетола и железных опилок продолжают примерно в течение 2 час., после чего в реакционную смесь вводят раствор 3 *г* хлористого железа в 15 *см*³

воды. Реакцию продолжают в течение 10—15 час. при нагревании до 60—70° и при постоянном перемешивании. О конце реакции судят следующим образом: фильтровальная бумага, смоченная раствором красной кровяной соли, не должна синеть от прибавления нескольких капель, взятых из реакционной колбы. По окончании процесса реакционной массе дают отстояться, осторожно сливают водный слой, остаток смешивают с березовыми опилками и экстрагируют бензолом или эфиром (около 300 *см*³). Бензольный (или эфирный) раствор фенетидина сушат прокаленным поташом. После отгонки бензола (или эфира) остаток перегоняют при уменьшенном давлении.

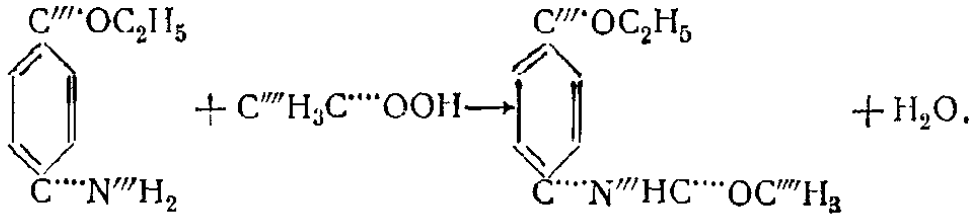
Темп. кип. 132—134° при остаточном давлении 18 *мм*.

Выход 18 *г*, что составляет 70% теории.

4) Параэтоксиацетанилид (фенацетин)



Химический процесс



Исходные продукты

Парафенетидин	18 *г* (0,13 моля)
Уксусная кислота 80%-ная	27 „

В круглодонную колбочку емкостью в 50 *см*³, снабженную дефлегматором с термометром и прямым холодильником, загружают 27 *г* 80%-ной уксусной кислоты и 18 *г* фенетидина. Колбу нагревают на масляной бане до температуры кипения смеси и медленно отгоняют воду, которая частично гонится с уксусной кислотой при 102—105°. Процесс продолжается от 6 до 8 час. Температуру масляной бани к концу реакции поднимают до 135—140°. По окончании реакции содержимое колбы выливают при тщательном помешивании стеклянной палочкой в 50 *см*³ холодной воды. Выделяется осадок фенацетина, который отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат. Технический фенацетин получается в виде бледнолиловых мелких кристаллов.

Выход 21 *г*, что составляет 90% теории.

Для очистки технический фенацетин растворяют в 80-кратном количестве кипящей дестиллированной воды, раствор обесцвечивают активированным углем и филвтруют через горячую воронку. Получают совершенно бесцветный раствор, из которого по охлаждении выкристаллизовывается фенацетин в виде листочков. Выделившиеся

кристаллы отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Темп. пл. 135°.

Выход 19 *г* чистого фенацетина, что составляет 80% теории.

Водный маточный раствор после выделения фенацетина может быть употреблен для растворения другой порции технического фенацетина, так как в нем содержится еще некоторое количество продукта.

Литература

Kraft u. Roos, B., **25**, 2259 (1892); **26**, 2823, (1893).
Ullmann u. Wenner, Ann., **327**, 120 (1903).
Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст., № 2 (1921).
Paul, Zschr. ang. Chem., **10**, 172 (1897).
Hofmann, Ann., **103**, 351 (1857).
Hinsberg, Ann., 305, 278 (1899).

Второй метод

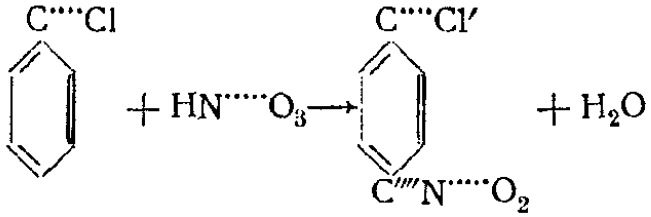
Стадии синтеза

1) Паранитрохлорбензол.
2) Паранитрофенетол.
3) Парафенетидин.
4) Фенацетин.

1) Паранитрохлорбензол



Химический процесс



Исходные продукты

Хлорбензол	35 *г* (0,31 моля)
Азотная кислота уд. в. 1,5	21,9 „
Серная кислота 66° Bé	44 „

В стеклянную банку емкостью в 150 *см*³, снабженную термометром и трехколенчатым форштоссом, через одно отверстие которого проходит капельная воронка, через второе — механическая мешалка, а через третье — отводная трубка или обратный холодильник, загружают 35 *г* хлорбензола и нагревают на водяной бане. При температуре в 25—35° вводят из капельной воронки постепенно при постоянном перемешивании предварительно приготовленную смесь из 21,9 *г* азотной кислоты уд. в. 1,5 и 44 *г* серной кислоты 66° Bé. Реакцию продолжают в течение 3 час. Затем поднимают темпера-

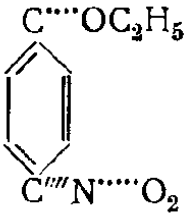
туру до 50° и продолжают перемешивание еще 2 часа. По охлаждении реакционную массу отсасывают на бюхнеровской воронке, сливают маточник и промывают осадок небольшим количеством ледяной воды. Осадок представляет собой технический паранитрохлорбензол, а маточник—раствор ортонитрохлорбензола с примесью некоторого количества пара-изомера. Из раствора вымораживанием выделяют паранитрохлорбензол. Эту операцию приходится повторять несколько раз.

Технический паранитрохлорбензол тщательно размешивают в стакане с 50 *см*³ воды, нагретой до 60°; при этом продукт полностью расплавляется; помешивание стеклянной палочкой продолжают до тех пор, пока паранитрохлорбензол не закристаллизуется. Он выделяется в виде мелких кристаллов, которые по охлаждении отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают небольшим количеством ледяной воды. Для очистки продукта указанную операцию приходится повторять 3—4 раза.

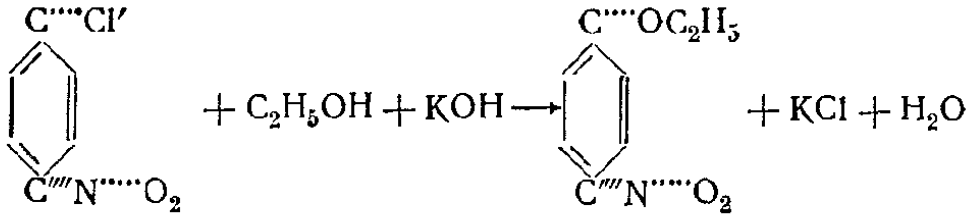
Выход 26,5 *г* паранитрохлорбензола, что составляет 55% теории, и 17 *г* ортонитрохлорбензола (35% теории).

Более тщательного отделения паранитрохлорбензола от примеси орто-изомера можно достигнуть фракционированной перегонкой в аппарате с высокой колонкой, что удобнее проводить, когда работают с большими количествами вещества.

2) Паранитрофенетол



Химический процесс



Исходные продукты

Паранитрохлорбензол	26 *г*	(0,16 моля)
Едкий кали 94%-ный	11,5 „	
Спирт 96°-ный	175 „	
Сернистокислый калий	4,8 „	

В круглодонную колбу емкостью в 350 *см*³, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и небольшой стеклянной трубкой для введения сернистокислого калия, загружают 175 *г* 96°-ного этилового спирта, 11,5 *г* едкого кали (не ниже 94%) и 26 *г* паранитрохлорбензола. Смесь нагревают на водяной бане. При 50° (в реакционной смеси) вводят через стеклянную трубку 1 *г* сернистокислого калия. При постоянном перемешивании поддерживают указанную температуру в течение 6 час. Затем вводят еще 0,3 *г* сернистокислого калия и при 55° продолжают перемешивание также в течение 6 час. Снова добавляют 0,3 *г* сернисто-

кислого калия и, подняв температуру на 5° выше, продолжают перемешивание еще 6 час. Эту операцию повторяют каждые 6 час., поднимая каждый раз температуру на 5°. При введении новой порции сернистокислого калия пробуют щелочность реакции. В случае надобности прибавляют некоторое количество едкого кали. Когда температура достигнет 80°, вводят в колбу 0,5 *г* сернистокислого калия и перемешивание продолжают еще в течение 12 час. при нагревании до 85°. По охлаждении отсасывают осадок от спиртового раствора, переносят обратно раствор в реакционную колбу, вводят 1,5 *г* сернистокислого калия, нагревают до 85° и при этой температуре продолжают перемешивание в течение 3—4 час. Последнюю операцию проводят для более полного прохождения реакции, так как образующийся хлористый калий примешивается к сернистокислому калию и тем самым к концу замедляет реакцию. По отгонке спирта выкристаллизовывается паранитрофенетол, загрязненный неорганическими солями. Его (а также осадок, отфильтрованный от спиртового раствора) смешивают с водой для отделения от неорганических солей, отсасывают на бюхнеровской воронке и перекристаллизовывают из 75%-ного спирта.

Темп. пл. 59—60°.

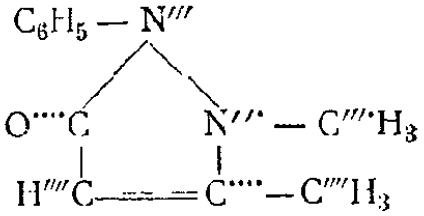
Выход 24,5 *г*, что составляет 89% теории.

Следующие две стадии синтеза фенацетина, восстановление паранитрофенетола и ацетилирование фенетидина, проводят, как и в первом методе.

Литература

Hollemann, C., I, 458 (1906).
Brand, J. pr. Chem., [2], **67**, 161 (1903).
Willgerodt, B., **15**, 1003 (1882).
J. Schwyzer, Fabrik. pharm. u. chem. Prod., 211.

8. Антипирин

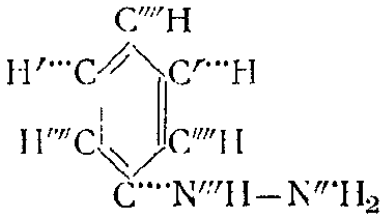


1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон

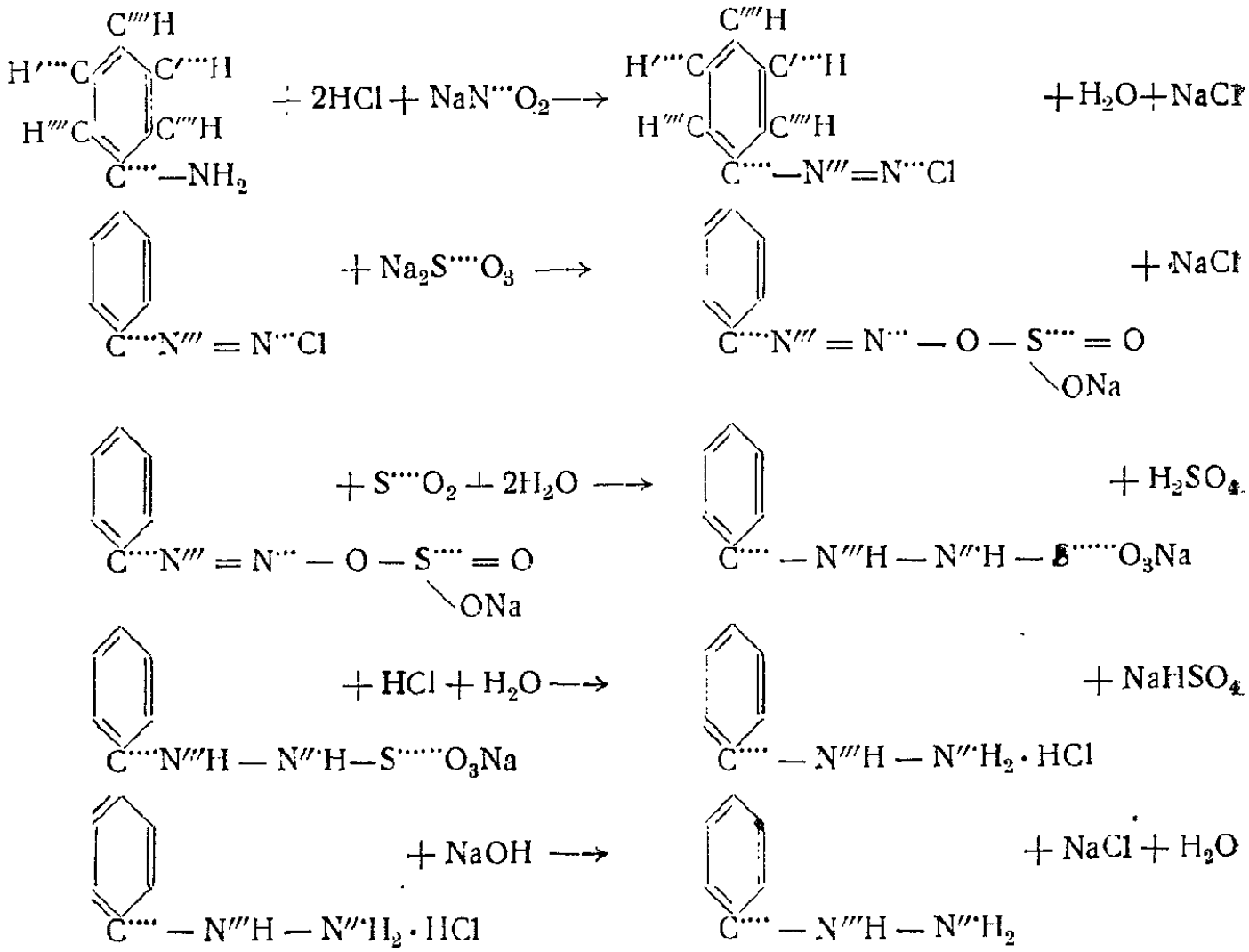
Стадии синтеза

1) Фенилгидразин.
2) Ацетоуксусный эфир.
3) Фенилметилпиразолон.
4) Фенилдиметилпиразолон (антипирин).

1) Фенилгидразин



Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	93 *г*	(1 моль)
Соляная кислота 28%-ная техническая	286	„
Лед	140	„
Нитрит натрия	72	„
Едкий натр технический	280	„
Сернистый газ	приблизительно 300	„
Соляная кислота 28%-ная техническая	600	„
25%-ный раствор едкого натра	375	„
Бензол	приблизительно 250	„

В стеклянную банку емкостью в 3 *л*, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, вносят 93 *г* свежеперегнанного анилина, 286 *г* технической соляной кислоты и 90 *г* льда. Реакционную смесь охлаждают смесью льда и поваренной соли до 0—5° и медленно при хорошем перемешивании приливают из капельной воронки водный раствор нитрита натрия (72 *г* нитрита в 110 *см*³ воды). Температуру реакционной массы поддерживают на нуле и во всяком случае не выше 3—5°. По мере хода реакции прибавляют еще около 100 *г* льда. О конце реакции судят по посинению иод-крахмальной бумажки.

Пока идет процесс диазотирования, а еще лучше до начала его, заготовляют водный раствор сернистокислого натрия.

В колбе емкостью в 3 *л* растворяют 280 *г* технического едкого натра в 640 *см*³ воды и в полученный раствор пропускают при охлаждении ток сернистого ангидрида до появления нейтральной ре-

акции на фенолфталеин, причем нейтральность устанавливают в отдельной пробе, предварительно разбавленной водой; окраска должна быть слаборозовая.

После установления нейтральности пропускают сернистый ангидрид в течение еще 2—3 мин.

Полученный раствор сернистокислого натрия охлаждают до —2° и к нему приливают при хорошем перемешивании возможно быстрее раствор хлористого диазобензола. В реакционную смесь во время хода реакции прибавляют 60 *г* льда. Выпадает сернистокислая соль диазобензола в виде объемистого желтого осадка. Реакционную массу начинают медленно нагревать, доводят до 60° и эту температуру поддерживают в течение 1 часа. После этого пропускают в жидкость при той же температуре ток сернистого ангидрида до полного растворения осадка и оставляют стоять на несколько часов. Полученный таким образом раствор сульфоната фенилгидразина фильтруют, нагревают до 50—55° и при помешивании прибавляют к нему 600 *г* технической соляной кислоты. Снова нагревают в течение получаса и затем охлаждают до 0°. Выпадают бледнорозовые кристаллы солянокислого фенилгидразина. Их отсасывают на бюхнеровской воронке.

Полученную соль фенилгидразина помещают в колбу емкостью в 1 *л*, прибавляют 375 *г* 25%-ного раствора едкого натра или раствора кристаллической соды (270 *г* соды на 400 *см*³ воды); выделяется светложелтое масло—основание фенилгидразина. Его отделяют в делительной воронке от слоя воды; водный слой экстрагируют дважды бензолом и вытяжку соединяют с основной массой фенилгидразина, отделенной от воды.

Бензольный раствор сушат твердым едким натром. Отгоняют бензол на водяной бане при обыкновенном давлении, а фенилгидразин перегоняют в вакууме при 10 *мм* давления.

Температура кипения при 10 *мм* 116—118°, при 18 *мм* 137—138°.

При охлаждении фенилгидразин закристаллизовывается. Температура плавления кристаллического фенилгидразина 23°.

Выход 77 *г*, что составляет 71,5—72,5% теории.

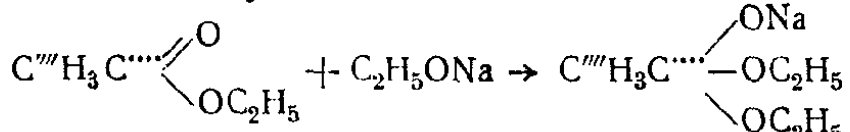
Литература

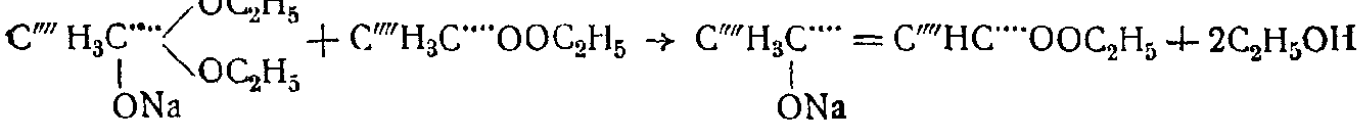
Путохин, Изв. Инст. чист. реакт., IV, 70 (1927).
Meyer u. Lecco, B., **16**, 2976 (1883).
Reychler, B., **20**, 2463 (1887).
Fischer, Ann., **190**, 71, (1877); **236**, 198 (1886).

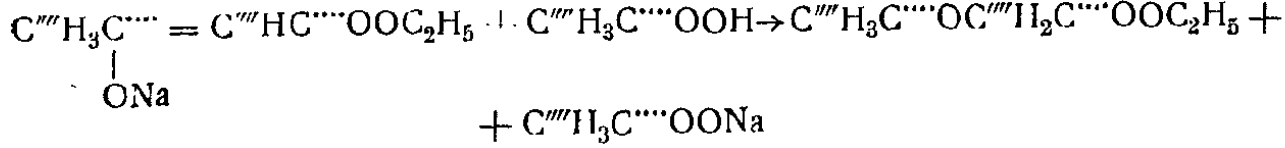
2) Ацетоуксусный эфир

$$C'''H_3 - C''''O - C'''H_2 - C''''OOC_2H_5$$

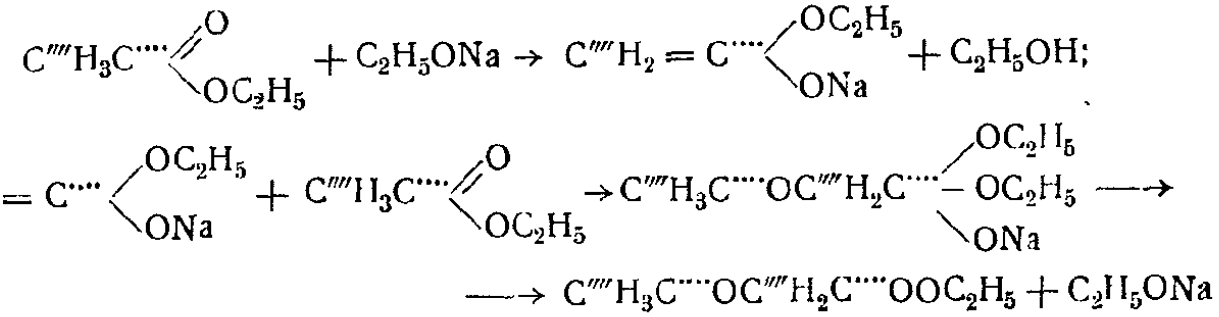
Синтез по Клайзену







Синтез по Шейблеру



Исходные продукты

Этиловый эфир уксусной кислоты (перегнанный, сухой)	385 *г*
Ксилол	130 „
Металлический натрий	26 „
Уксусная кислота	52 „

В колбу емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой, обратным холодильником и вводной трубкой для CO_2, загружают 130 *г* ксилола предварительно высушенного над хлористым кальцием и перегнанного, и 26 *г* металлического натрия. Колбу нагревают до 80—90°, причем металлический натрий расплавляется; понизив температуру до 50°, пускают мешалку; натрий раздробляется в пыль [1]. С раздробленного натрия сливают почти весь ксилол, вводят CO_2 и вливают через холодильник уксусный эфир. Уксусноэтиловый эфир предварительно нейтрализуют содой, промывают водой, сушат в течение 2 суток над хлористым кальцием и перегоняют. После введения эфира реакционную смесь слегка нагревают. Металлический натрий успевает прореагировать приблизительно в течение 1 часа. Затем реакционную массу охлаждают до 20° и вводят смесь уксусной кислоты с водой (52 *г* кислоты и 140 *г* воды); прибавляют равный объем насыщенного на холоду раствора поваренной соли и разделяют образовавшиеся два слоя в делительной воронке. Верхний слой, состоящий из ацетоуксусного эфира и уксусного эфира, промывают небольшим количеством воды и отгоняют уксусноэтиловый эфир при нормальном давлении (до 80–90°), а затем остаток перегоняют в вакууме.

Температура кипения ацетоуксусного эфира при различном остаточном давлении:

Давление	Темп. кип.
12,5 *мм*	71°
14 „	74°
18 „	79°
29 „	88°
59 „	97°
80 „	110°
754 „	181°

Выход ацетоуксусного эфира 92,6 *г*, т. е. 32% теории.

[1] См. стр. 315.

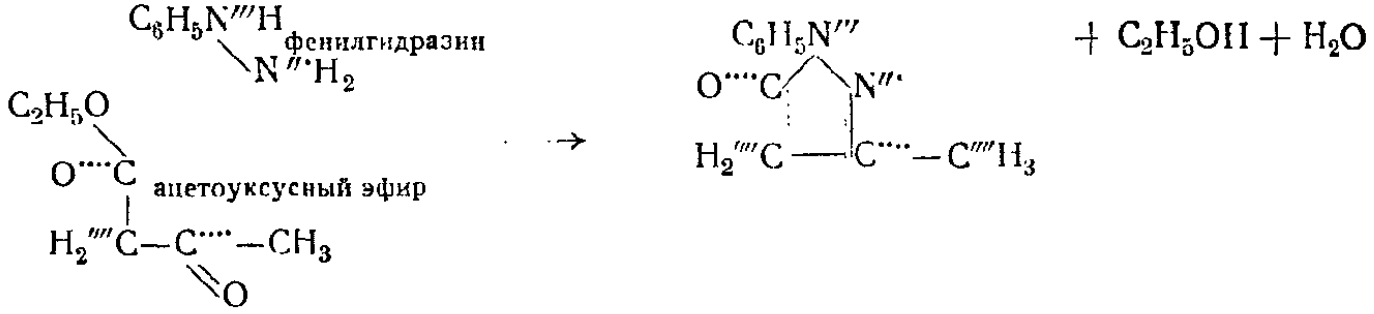
Литература

Claisen, Ann., **297**, 92 (1897).
Scheibler u. Ziegner, B., **55**, 789 (1922).
Scheibler u. Ziegner, B., **59**, 1022 (1926).
Knorr, B., **44**, 1138 1911).
Hantsch, B., **43**, 3049 (1910).

3) Фенилметилпиразолон



Химический процесс:



Исходные продукты

Фенилгидразин	77	*г* (0,71 моля)
Ацетоуксусный эфир	92,6	„ (0,71 „)
Этиловый спирт 96°-ный	100	„

В колбу емкостью в 350 *см*³, снабженную обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, загружают 77 *г* свежеперегнанного фенилгидразина и при хорошем перемешивании добавляют из капельной воронки 92,6 *г* свежеперегнанного ацетоуксусного эфира, предварительно разбавленного 10 *г* 96°-ного этилового спирта.

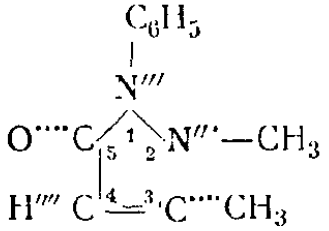
Реакционную смесь нагревают на водяной бане, пока взятая проба не будет целиком застывать в кристаллическую массу, что достигается после нагревания приблизительно в течение 4—6 час. Далее, содержимое колбы выливают в фарфоровую чашку; при охлаждении полученный фенилметилпиразолон закристаллизовывается. Кристаллическую массу отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают 96° ным этиловым спиртом до белого цвета. Если фенилметилпиразолон остается окрашенным, его перекристаллизовывают из спирта же, причем на каждые 10 вес. ч. продукта берут 6 вес. ч. спирта.

Из маточников отгоняют спирт и полученное дополнительное количество фенилметилпиразолона снова перекристаллизовывают.

Белые кристаллы, плавятся при 127°.

Выход 87 *г*, что соответствует 90% от теории.

4) Фенилдиметилпиразолон (антипирин)



Метилирование фенилметилпиразолона производят или а) метиловым эфиром паратолуолсульфокислоты или б) бромистым метилом.

а) Метилирование метиловым эфиром паратолуолсульфокислоты

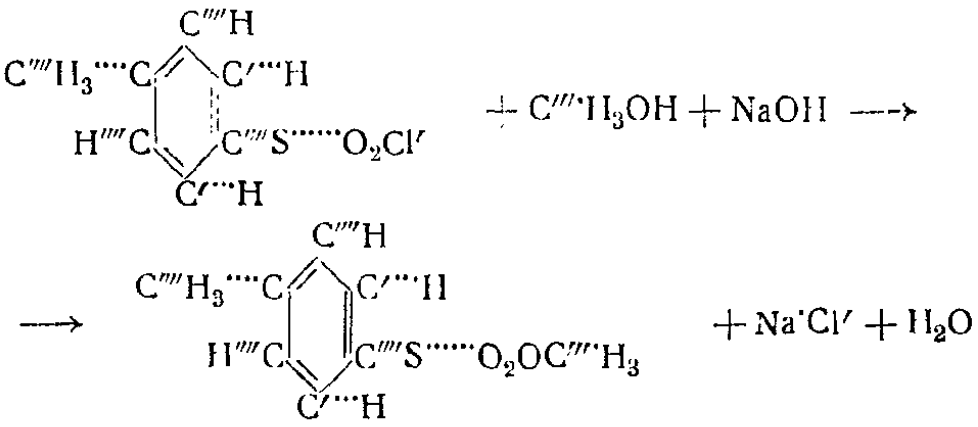
Стадия метилирования фенилметилпиразолона состоит из следующих двух фаз:

1) Получение метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты.

2) Действие метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты на фенилметилпиразолон.

1) Получение метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Толуолсульфохлорид	118 *г* (0,62 моля)
Метиловый спирт.	65 „
25%-ный раствор едкого натра	105 „
Сода	10—20 *г*

В колбу или стакан емкостью в 1 *л*, снабженные мешалкой и капельной воронкой, загружают 118 *г* предварительно отмытого и высушенного паратолуолсульфохлорида [1]; к толуолсульфохлориду приливают 65 *г* метилового спирта и при хорошем помешивании и охлаждении до 5—7° приливают из капельной воронки 25%-ный раствор едкого натра (105 *г*). После прибавления всей щелочи смесь продолжают размешивать в течение 2—3 час. Далее реакционную массу охлаждают до 0°. Спустя несколько часов метиловый эфир паратолуолсульфокислоты выпадает в виде мелких кристаллов. Их отсасывают на бюхнеровской воронке, нагревают до расплавления и фильтруют. На фильтре остается поваренная соль и непрореагировавшие кристаллы толуолсульфохлорида.

Для получения эфира в кристаллическом виде фильтрат снова замораживают.

Выход 93—95 *г*, что соответствует 80—85% теории.

Литература

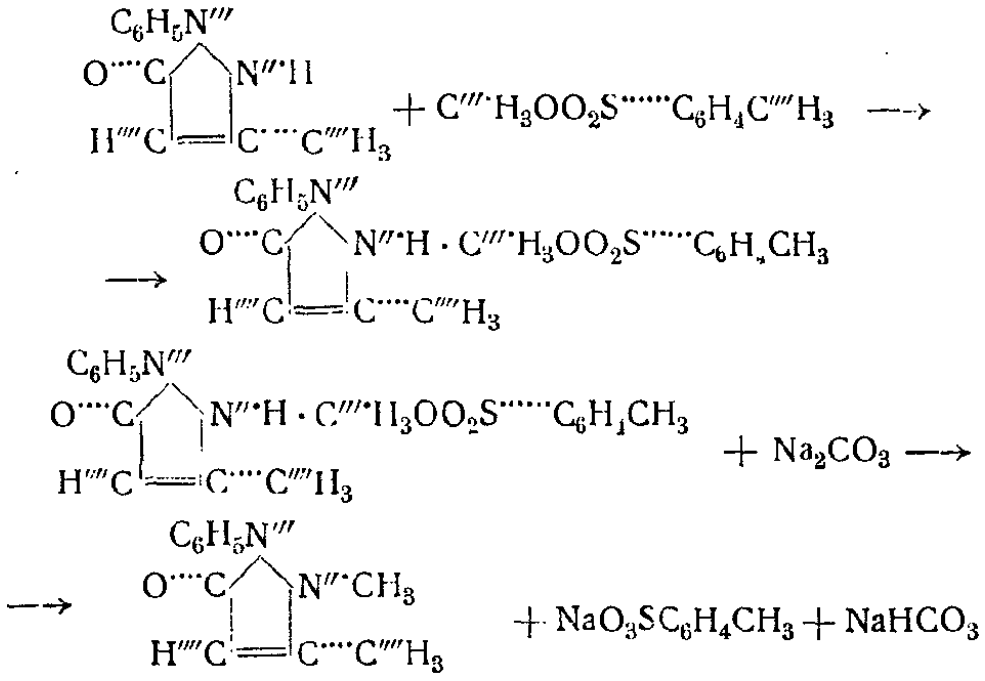
Ullman u. Werner, Ann., **327**, 120, 1903.

Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст., **2**, 54, 1921.

[1] См. стр. 322.

2) Метилирование фенилметилпиразолона

Химический процесс



Исходные продукты

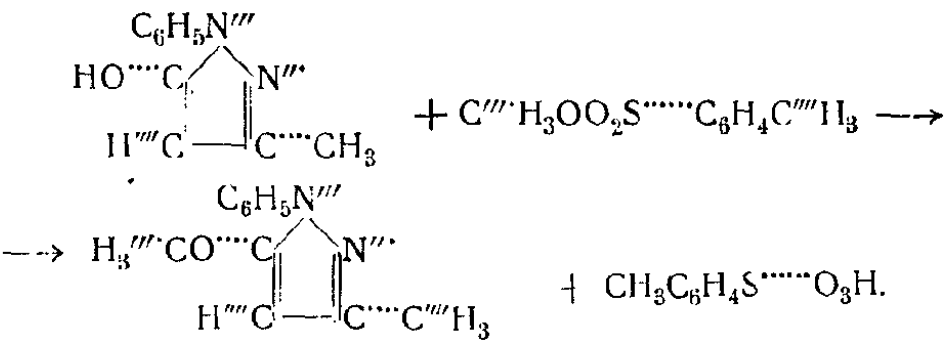
Фенилметилпиразолон	87 *г* (0,5 моля)
Метиловый эфир паратолуолсульфокислоты .	93 „
Кристаллическая сода	70 „
Бензол	1250 *см*³

В круглодонную колбу емкостью в 350 *см*³, снабженную мешалкой и холодильником, загружают 87 *г* фенилметилпиразолона и 93 *г* метилового эфира паратолуолсульфокислоты и нагревают на масляной бане при хорошем размешивании до 135—140° в течение 40—45 час. Затем реакционную массу охлаждают до 95—100° и при этой температуре прибавляют около 100 *см*³ воды и снова перемешивают в течение получаса, после чего выливают в фарфоровую чашку; паратолуолсульфонат фенилметилпиразолона на холоду закристаллизовывается. Его отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают дважды водой[1] и сушат при 40—50°.

К полученному сульфонату фенилметилпиразолона приливают 100 *г* воды и постепенно вносят раствор кристаллической соды

---

[1] В фильтрате и промывных водах содержится побочный продукт реакции метоксифенилметилпиразолон:



Для выделения этого продукта промывные воды упаривают до трети объема, обрабатывают концентрированным раствором щелочи (около 75 *г* 50%-ной) и нагревают в течение 2 час. на кипящей бане.

По охлаждении отделяют слой масла, содержащий метоксифенилметилпиразолон.

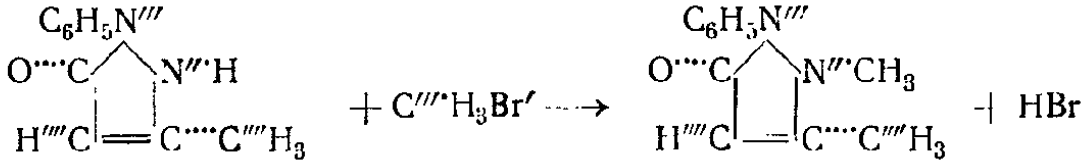
(70 *г* соды в 100 *см*³ воды). Полученный раствор антипирина и натриевой соли паратолуолсульфоновой кислоты фильтруют и далее многократно экстрагируют бензолом (бензола расходуется приблизительно $1-1^1/_4$ *кг*). Вытяжки соединяют вместе и почти полностью отгоняют растворитель до получения весьма концентрированного раствора антипирина, который по охлаждении закристаллизовывается в виде мелких, слегка окрашенных кристаллов. Их перекристаллизовывают из воды (на каждую весовую часть антипирина берут 0,5 ч. воды), к которой добавляют небольшое количество бисульфита (несколько кубических сантиметров) и животного угля. Полученные кристаллы отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Антипирин, полученный из маточника, перекристаллизовывают 2—3 раза.

Выход 75 *г*, что составляет 80% теории.

Антипирин может быть перекристаллизован также из спирта, причем на 1 вес. ч. антипирина берут 0,3 вес. ч. спирта. Кристаллизацию ведут медленно.

б) Метилирование бромистым метилом

Химический процесс



Исходные продукты

Фенилметилпиразолон	87	*г* (0,5 моля)
Метиловый спирт	30	„
Бромистый метил	48	„
40%-ный раствор едкого натра	50	„
Бензол	около 1,5	*кг*

Реакцию ведут в эмалированном автоклаве емкостью в 1 *л*, в который загружают 87 *г* фенилметилпиразолона, 30 *г* метилового спирта и 48 *г* бромистого метила и нагревают до 118–130° в течение 17 час., причем давление доходит до 2,5 *ат*. Затем автоклав охлаждают, осторожно выпускают образовавшийся HBr, который поглощают в промывалках со щелочью. Далее реакционную массу переносят в колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, и нагревают около 3 час. при температуре 115°. После нагревания переставляют обратный холодильник на прямой и отгоняют спирт. По окончании перегонки реакционную массу охлаждают примерно до 50°, прибавляют щелочь до щелочной реакции (около 50 *г* 40%-ного едкого натра) и около 500—1000 *г* бензола и снова нагревают до 50° в течение 5 час.

Образовавшиеся два слоя разделяют в делительной воронке. Нижний водный слой снова экстрагируют бензолом (500 *г*). Бензольные вытяжки соединяют и отгоняют бензол. Полученный антипирин перекристаллизовывают из воды или спирта.

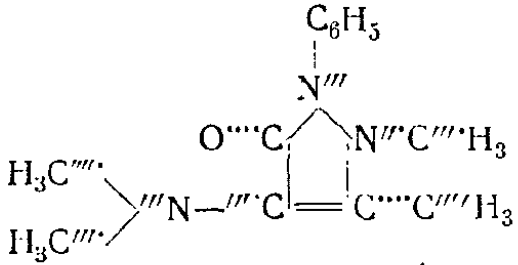
Белый кристаллический порошок; темп. пл. 113°, темп. кип. 211—212° при 10 *мм*.

Выход около 84 *г*, что соответствует 90% теории.

Литература

Knorr, B., **16**, 2597 (1883). **17**, 549 (1884). Ann., **238**, 147 и 203 (1887).
E. Fischer, B., **8**, 589 (1875). Ann., **190**, 67 (1877).
Герм. пат. 40377, Fr. I, 210; 72824, Fr. III, 936; 84142, Fr. IV, 1192; 26429, Fr. I, 208; 69883, Fr. III, 933.

9. Пирамидон

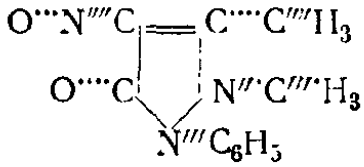


диметиламиноантипирин; фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон

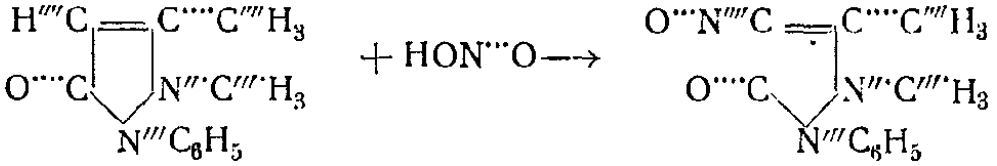
Стадии синтеза

1) Нитрозоантипирин.
2) Аминоантипирин.
3) Диметиламиноантипирин (пирамидон).

1) Нитрозоантипирин



Химический процесс



Исходные продукты

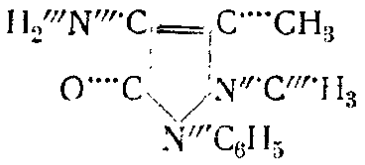
Антипирин	73 *г* (0,38 моля)
Серная кислота уд. в. 1,84 .	22 „
Лед	160 „
Нитрит натрия	28 „

В стеклянную банку емкостью в 750 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают раствор 73 *г* антипирина в 80 *см*³ воды, вводят 22 *г* серной кислоты уд. в. 1,84, предварительно разбавленной 42 *см*³ воды, и прибавляют 160 *г* мелко истолченного льда. Реакционный сосуд помещают в баню с охлаждающей смесью, при работе мешалки доводят температуру до 0° и затем медленно из капельной воронки прибавляют раствор 28 *г* нитрита в 100 *см*³ воды, так чтобы температура жидкости не превышала 2—3°. При прибавлении нитрита светложелтый раствор принимает зеленую окраску и из него выпадает кристаллический осадок изумрудно-зеленого цвета. Конец реакции нитрозирования определяют пробой

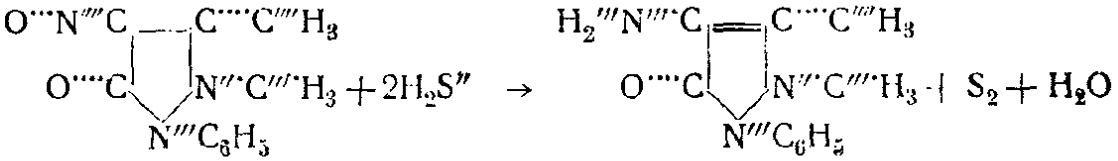
на иодкрахмальную бумажку (капля раствора должна давать на бумаге слабое посинение, не изменяющееся в течение 10—15 мин.) и отрицательной реакцией на свободный антипирин (проба, нейтрализованная содой, не должна давать с раствором хлорного железа красного окрашивания). Полученный осадок отфильтровывают на бюхнеровской воронке, промывают небольшим количеством воды, хорошо отжимают и сушат в водяном шкафу при 40—45°.

Выход 80—82 *г* (95—97% теории).

2) Аминоантипирин



Химический процесс



Исходные продукты

Нитрозоантипирин	80 *г*	(0,36 моля)
Бензальдегид	42 „	
Спирт 96°-ный	100 *см*³	
Бензол	200 „	
10%-ная соляная кислота	100 *г*	
15%-ный раствор едкого натра	100 *см*³	
Сероводород		

В эрленмейеровскую колбу емкостью в 700—750 *см*³, снабженную термометром и согнутой стеклянной трубкой для пропускания сероводорода, доходящей почти до дна, помещают 80 *г* нитрозоантипирина и 370 *см*³ воды. При хорошем охлаждении реакционной колбы пропускают ток сероводорода, так чтобы вся смесь хорошо перемешивалась; температура реакционной смеси не должна быть выше 16—20°. Раствор, окрашенный вначале в интенсивно-зеленый цвет, при пропускании сероводорода желтеет, происходит постепенное растворение зеленого осадка нитрозоантипирина и выпадение осадка серы. Сероводород пропускают до полного исчезновения зеленого окрашивания реакционной жидкости, на что требуется около 10—13 час., после чего серу отфильтровывают, а осадок промывают небольшим количеством воды (75—100 *см*³). В фильтрат, к которому присоединяют промывную воду, пропускают в течение 30 мин. ток воздуха для удаления сероводорода, после чего кипятят 15—20 мин. с 1—2 *г* животного угля и отфильтровывают. Раствор концентрируют в вакууме до объема в 60—70 *см*³. Для очистки полученный продукт переводят в бензилиденовое основание, для чего прибавляют 100 *см*³ 96°-ного спирта и медленно при помешивании и охлаждении до 3—4° прибавляют 42 *г* бензальдегида и оставляют стоять часа 2—3. Выделившееся бензилиденовое основание быстро отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного спирта, хорошо отжимают и сушат

в эксикаторе. Получают продукт в виде светложелтых блестящих кристаллов, плавящихся при 172—173°.

Выход 96 *г* (90% теории).

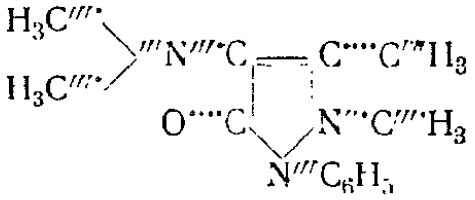
Для выделения аминоантипирина полученное бензилиденовое основание помещают в делительную воронку, куда прибавляют 100 *г* 10%-ной соляной кислоты и 200 *см*³ бензола, и хорошо встряхивают. Кристаллы быстро растворяются и в воронке образуется два слоя: верхний бензольный, содержащий выделившийся при разложении бензальдегид, и нижний — водный, представляющий собой раствор солянокислого аминоантипирина. Бензольный слой отделяют от водного и бензол отгоняют почти целиком (185—190 *г*). Оставшийся бензальдегид перегоняется при 177—179°. Его получают 40 *г*.

Из водного раствора солянокислого аминоантипирина выделяют амин прибавлением 15%-ного раствора едкого натра (около 100 *г*) до щелочной реакции. Выделившийся в виде красного масла амин экстрагируют эфиром, по отгонке которого амин остается в виде красно-желтого густого масла, закристаллизовывающегося при стоянии в эксикаторе над серной кислотой.

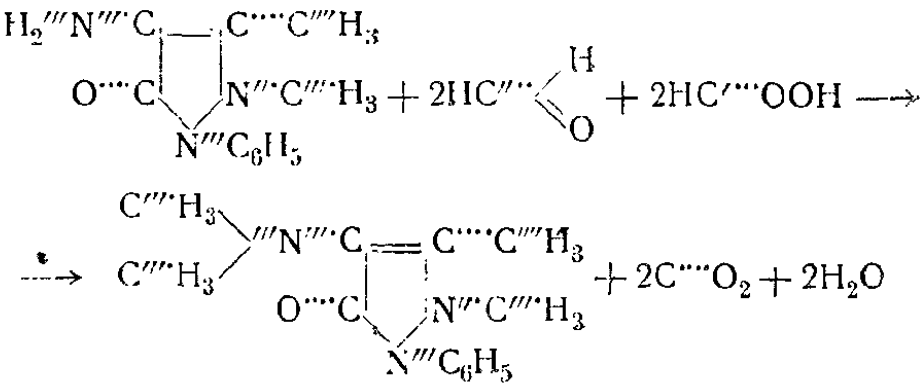
Аминоантипирин представляет собой кристаллы желтого цвета, плавящиеся при 108—109°.

Выход 63—64 *г* (84—85% теории).

3) Диметиламиноантипирин (пирамидон)



Химический процесс



Исходные продукты

Аминоантипирин	63 *г*	(0,31 моля)
Формалин 39%-ный	72 *см*³	
Муравьиная кислота уд. в. 1,19 . . .	78	»
Бензол	300	»
40%-ный раствор едкого натра	185	» (или 70 *г* соды)

В круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и соединенную с обратным холодильником, вносят 78 *см*³ муравьиной кислоты (уд. в. 1,19), прибавляют 53 *см*³ воды и 72 *см*³

формалина (39%-ный, уд. в. 1,083). Смесь при размешивании мешалкой нагревают на водяной бане и, когда температура достигнет 80—85°, медленно из капельной воронки прибавляют по каплям раствор 63 *г* аминоантипирина в 30 *см*³ воды. Сразу наступает реакция с выделением CO_2; по пузырькам выделяющегося газа судят о ходе процесса; температуру поддерживают 80—85°. После введения всего раствора аминоантипирина, на что требуется около 2—3 час., реакционную массу размешивают при нагревании на кипящей водяной бане еще в течение 5 час. Конец реакции определяют пробой на полноту метилирования: 5—10 *см*³ реакционной жидкости нейтрализуют содой, подкисляют разбавленной уксусной кислотой и прибавляют несколько капель бензальдегида; отсутствие желтых кристаллов бензилиденового основания указывает на отсутствие непрореагировавшего аминоантипирина. Окрашенный в красноватый цвет раствор муравьинокислого пирамидона промывают многократным встряхиванием с 300 *см*³ бензола. Бензол отделяют, промывают его 30—50 *см*³ воды и промывную воду прибавляют к основному раствору пирамидона. Бензол отгоняют — в остатке около 3—4 *г* формильного производного, которое также присоединяют к основному раствору. Муравьинокислый раствор пирамидона для очистки от смолистых загрязнений нагревают полчаса на кипящей водяной бане с 3—4 *г* животного угля, уголь отфильтровывают, промывают 50—70 *см*³ воды, промывную воду присоединяют к фильтрату и раствор муравьинокислого пирамидона разлагают концентрированным раствором едкого натра (40%) или сухой содой (требуется около 180—185 *см*³ щелочи или около 70 *г* соды) до щелочной реакции. Нейтрализацию ведут при охлаждении и постепенном прибавлении щелочи, чтобы избежать бурного выделения CO_2. К концу разложения постепенно начинает выпадать кристаллический осадок пирамидона. Выпавший продукт отфильтровывают на бюхнеровской воронке, слегка промывают ледяной водой и сушат в водяном шкафу при 40—45°.

Темп. пл. 105—106°.

Выход 58 *г* (80% теории).

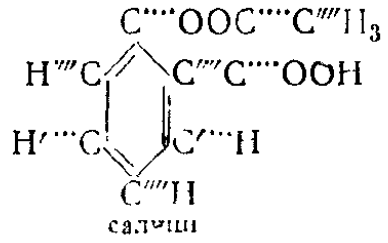
Полученный таким образом пирамидон часто бывает окрашен в бледножелтый цвет и плавится на 3—4° ниже указанной температуры. Его очищают перекристаллизацией из кипящей воды с прибавлением животного угля и получают продукт в виде белых блестящих кристаллов, плавящихся при 107—108°.

Литература

Knorr, B. **17**, 2039 (1884). Ann., **293**, 58 и 66 (1896).

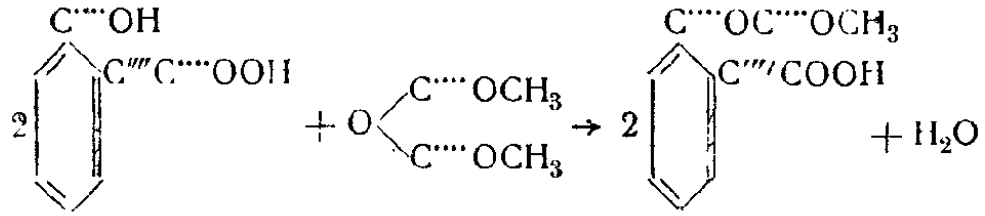
Герм. пат. 71261, Fr. III, 934; 360423, Fr. XIV, 1251; 144393, Fr. VII, 633; 909 Fr. IV, 1194.

10. Аспирин



салици

Химический процесс



Исходные продукты

Салициловая кислота	37,5 *г*	(0,27 моля)
Уксусный ангидрид	35 „	(0,34 „)
Ледяная уксусная кислота	37 „	

В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, соединенную с обратным холодильником и снабженную термометром и механической мешалкой, помещают 35 *г* уксусного ангидрида и при работе мешалки прибавляют 37,5 *г* салициловой кислоты. Кислоту прибавляют небольшими порциями в течение примерно 1 часа через специально сделанное для этого отверстие в пробке, закрывающей колбу. Реакционную смесь осторожно нагревают на водяной бане так, чтобы температура внутри колбы не превышала 85—88° (реакция экзотермическая, перегрев реакционной массы ведет к уменьшению выхода и загрязнению аспирина побочными продуктами реакции). После прибавления всей салициловой кислоты продолжают размешивание при 85—90° в течение 2—2½ час., затем нагревание прекращают и, не вынимая колбы из бани, дают реакционной массе медленно остыть. Когда температура упадет до 65—70°, прибавляют 35—37 *г* ледяной уксусной кислоты, и при размешивании мешалкой оставляют массу до полного охлаждения при комнатной температуре, пока не выкристаллизуется образовавшийся при реакции аспирин, который затем отсасывают на бюхнеровской воронке и хорошо отжимают; берут пробу для определения чистоты продукта, для чего около 0,1 *г* аспирина растворяют в 15 *см*³ спирта, добавляют 10—12 *см*³ воды и 1—2 капли раствора хлорного железа (цвет раствора не должен иметь фиолетовой окраски, появление которой указывает на присутствие непрореагировавшей салициловой кислоты). Появление мути при добавлении воды к спиртовому раствору аспирина говорит за перегрев реакционной массы с образованием соединений, нерастворимых в воде и в виде хлопьев, осаждающихся из раствора. Обычно аспирин получается совершенно чистым и не требует дальнейшей очистки.

Аспирин хорошо отжатый на воронке содержит в виде примеси следы уксусной кислоты, которая легко удаляется при сушке в водяном сушильном шкафу при 35—40°.

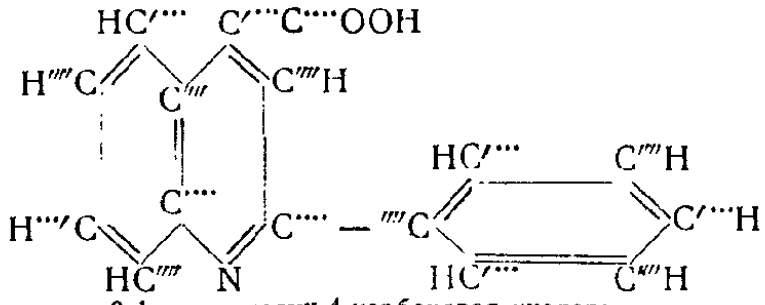
Темп. пл. 135°.

Выход 45—46 *г* (92—94% от теории).

Литература

Kaufmann, B., **42**, 3481 (1909).
Kraut, Ann., **150**, 9 (1869).
Gilm, Ann., **112**, 181 (1859).
Герм. пат. 253024, Fr. XI, 8990.

11. Атофан

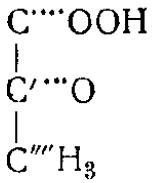


2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота
или 2-фенилцинхониновая кислота

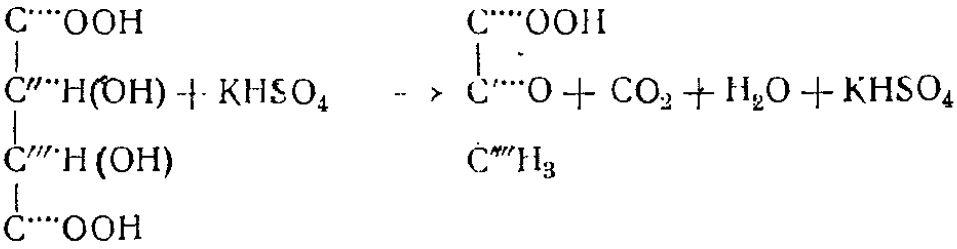
Стадии синтеза

1) Пировиноградная кислота.
2) Фенилцинхониновая кислота (атофан).

1) Пировиноградная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Виннокаменная кислота	230 *г*
Кислый сернокислый натрий или калий	75 „
Песок речной	75 „

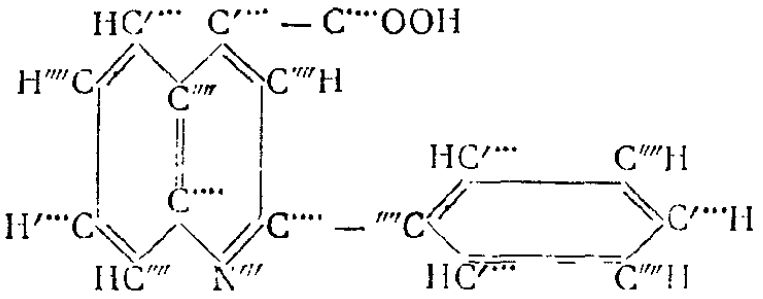
В реторту емкостью в 2 *л*, помещенную в масляную баню, загружают 230 *г* виннокаменной кислоты, 75 *г* бисульфата калия или натрия и 75 *г промытого и хорошо высушенного или даже прокаленного песка.* Реторту нагревают на масляной бане. При 180° начинается реакция и в приемнике собирается светло-желтая жидкость — водная пировиноградная кислота. В конце реакции масляную баню нагревают до 260—280°. Водной пировиноградной кислоты отгоняется 125 *г*. Ее фракционируют в вакууме, причем при 60 *мм* давления пировиноградная кислота гонится в пределах 60—90°.

Выход чистой пировиноградной кислоты 85—88 *г* (60—65% теории).

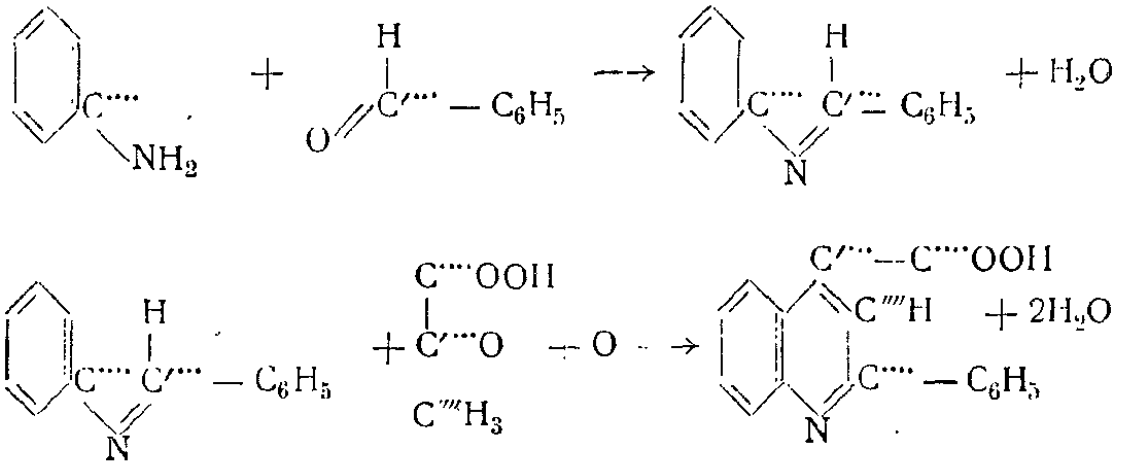
Литература

Böttinger, Ann., **188**, 293 (1877). **172**, 240 (1874).
Wohl u. Maag, B., **43**, 2188 (1910).
Erlenmeyer, B., **14**, 321 (1881).

2) Фенилцинхониновая кислота (атофан)



Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	93 *г* (1 моль)
Бензальдегид	106 „ (1 „)
Пировиноградная кислота	88 „ (1 „)
Спирт 96°-ный	546 + 88 *г*
5%-ный раствор едкого натра	около 1 *кг*
Соляная кислота химически чистая (разведенная 10%-ная)	около 400 *г*
Углекислый газ	

В колбу емкостью в 2 *л*, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и стеклянной трубкой для ввода углекислоты, загружают 546 *г* 96°-ного спирта, 93 *г* свежеперегнанного анилина и 106 *г* бензальдегида. Смесь нагревают на водяной бане в течение получаса, затем охлаждают до комнатной температуры, пускают ток CO_2 и начинают медленно из капельной воронки приливать 88 *г* пировиноградной кислоты, разбавленной 88 *г* этилового спирта. После прибавления всей пировиноградной кислоты прекращают пропускание CO_2 и нагревают до кипения в течение 3 час., стараясь держать температуру не выше 78—79°. Затем реакционную массу переливают в стакан (лучше фарфоровый) и оставляют на ночь. На следующий день отфильтровывают выпавшую смесь атофана и побочных продуктов, растворяют, примерно, в 1 *кг* 5%-ной щелочи (едкий кали или натр) и щелочный раствор фильтруют. На фильтре остается побочный продукт, нерастворимый в щелочи, а в фильтрате — натриевая (или калиевая) соль фенилцинхониновой кислоты. Свободную кислоту выделяют слабым раствором соляной кислоты (на 1 ч. кислоты уд. в. 1,19

берут 3 ч. воды). Атофан отфильтровывают, промывают хорошо водой и сушат при 40—50°.

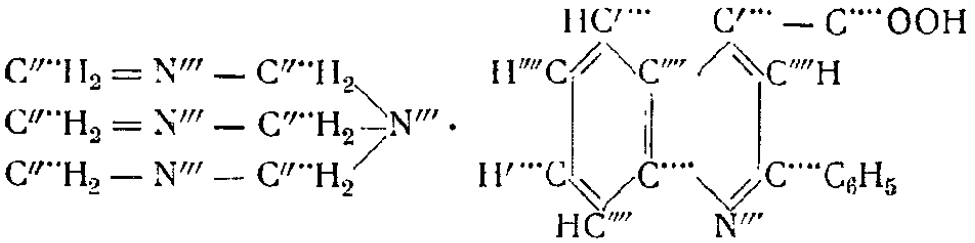
Светложелтый порошок, темп. пл. 212—213°.

Выход 93—100 *г* (32—39% от теории).

Литература

Doebner u. Gieseck, B., **32**, 2276 (1899).
Garzarolli, B., **32**, 2275 (1899).
Pfitzinger, J. pr. Chem. (2) **38**, 582 (1888).
Bodforss, Ann., **455**, 41 (1927).
Skita u. Wulff, Ann, **455**, 17 (1927).
Borsche, B., **41**, 3884 (1908).
Беркенгейм и Смирнов, Труды 2 МГУ (1930).

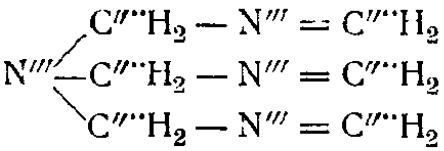
12. Уротропин-атофан



Стадии синтеза

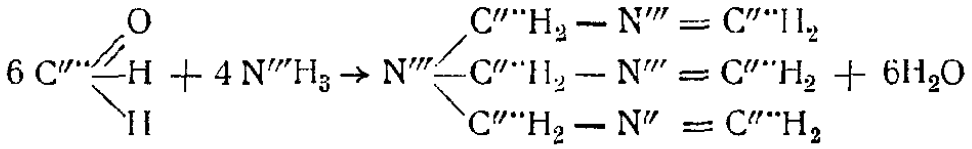
1) Уротропин.
2) Уротропин-атофан.

1) Уротропин



гексаметилентетрамин

Химический процесс



Исходные продукты

Формалин 40%-ный (или соответствующее количество параформа)	50 *г*
Аммиак 25%-ный	35 „

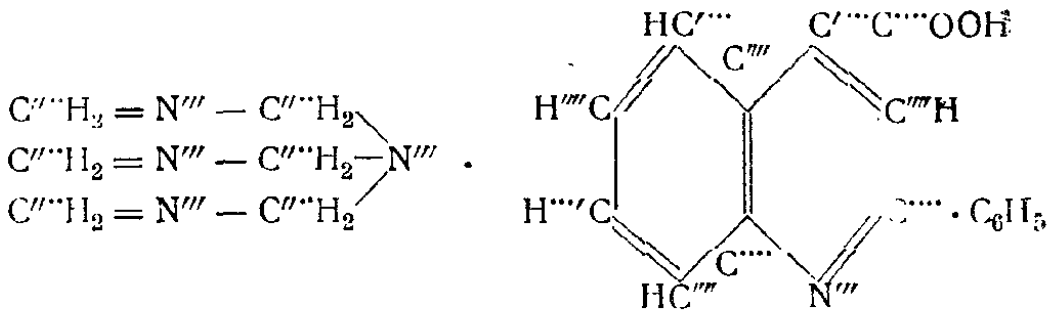
В колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную мешалкой и капельной воронкой, загружают 50 *г* 40%-ного формалина и при охлаждении и помешивании приливают медленно 37 *г* 25%-ного аммиака. По прибавлении всего аммиака колбу закрывают пробкой и оставляют стоять несколько часов. Затем раствор, имеющий еще легкий запах аммиака, отфильтровывают и упаривают в вакууме (при давлении 10—15 *мм* и температуре 25—35°) до появления значительного количества кристаллов. Кристаллы отфильтровывают и сушат в эксикаторе. Маточник снова упаривают в вакууме.

Выход 13—14 *г* (90% теории).

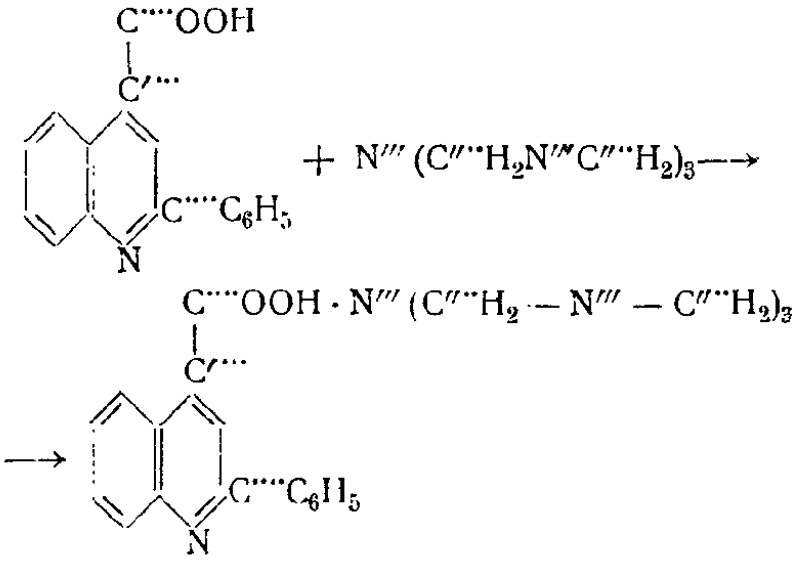
Литература

Butlerow, Ann., **115**, 322 (1860). B., **2**, 152 (1860).

2) Уротропин-атофан



Химический процесс



Исходные продукты

Уротропин	14 *г* (0,1 моля)
Атофан	25 „ (0,1 „)
Спирт	185 „
Спирт абсолютный	195 „

В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную трехколенчатым форштоссом и холодильником, загружают 14 *г* уротропина и 195 *г* абсолютного спирта. При 60° уротропин растворяется. К раствору небольшими порциями через форштосс присыпают 25 *г* атофана, причем спиртовой раствор окрашивается в желтый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 4—5 час.

По окончании реакции раствор охлаждают, причем выпадают светложелтые кристаллы. Их отфильтровывают и из маточника отгоняют спирт в вакууме.

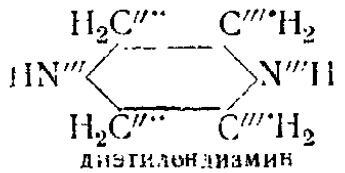
Уротропин-атофан — светложелтые кристаллы с темп. пл. 164°

Выход уротропина-атофана около 27 *г* (около 70% теории).

Литература

L. Vanino u. Mussgnug, Arch. Pharm., **6**, 487 (1929).

13. Пиперазин



диэтилендиамин

Стадии синтеза

1) Дибромэтилен.
2) Дифенилпиперазин.
3) Динитрозодифенилпиперазин.
4) Солянокислый пиперазин.
5) Основание пиперазина.

1) Дибромэтилен

$$Br'C'''H_2 - C''''H_2Br'$$

Химический процесс

$$C'''H_3C''''H_2OH \xrightarrow{-H_2O} C'''H_2 = C''''H_2$$

$$C'''H_2 = C''''H_2 + Br_2 \longrightarrow \underset{\underset{Br'}{|}}{C'''H_2} - \underset{\underset{Br'}{|}}{C''''H_2} \longrightarrow Br'C'''H_2 - C''''H_2Br'$$

Исходные продукты

Спирт	100 *г*
Каолин	100—150 *г*
Бром	40 *г* (0,5 моля)

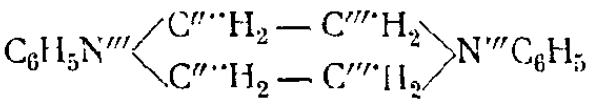
Прибор для получения бромистого этилена состоит из медной реторты (с электрообогревом), в тубус которой входит капельная воронка с длинным изогнутым концом. Реторта соединена с прибором для каталитического расщепления спирта, состоящим из внутренней медной трубки в 75 *см* длины диаметром в 3 *см*, снабженной электрообогревом и вставленной в другую трубку, служащую для защиты проводов от внешних воздействий и для уменьшения излучения тепла. К другому концу внутренней трубки присоединены один за другим холодильник, приемник для конденсации непрореагировавшего спирта (со следами эфира и альдегида), промывалка с серной кислотой, предохранительная промывалка, две промывалки с бромом, пустая промывалка и наконец промывалка со щелочью. В реторту загружается сухой речной песок, а в трубку для катализа — шарики из каолина.

Реторту нагревают до 200° и приливают небольшими порциями спирт. Образующиеся пары спирта попадают в трубку для катализа, нагретую до 400—420°. Здесь спирт разлагается на воду и этилен. Этилен вместе с непрореагировавшим спиртом попадает через холодильник в первый приемник, где оставляет спирт, и дальше проходит через промывные склянки и поступает в склянки с бромом. Этилен пропускают до полного обесцвечивания брома. Полученный дибромэтилен промывают водой, сушат хлористым кальцием и перегоняют.

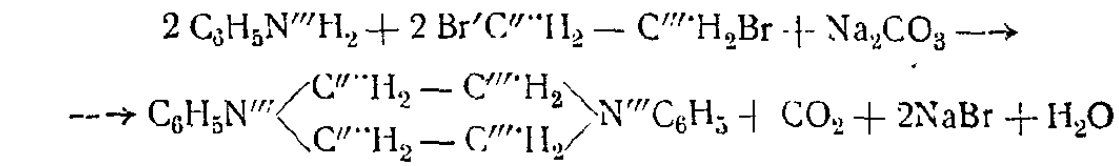
Темп. кип. 131,6°.

Выход 40 *г* (85% теории).

2) Дифенилпиперазин



Химический процесс



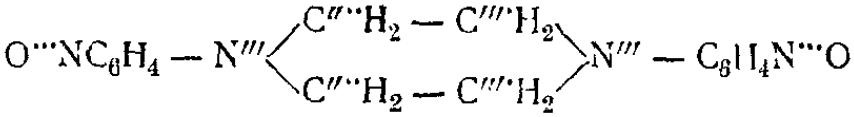
Исходные продукты

Анилин	20 *г* (0,21 моля)
Дибромэтилен	40 „ (0,21 „)
Сода	18 „

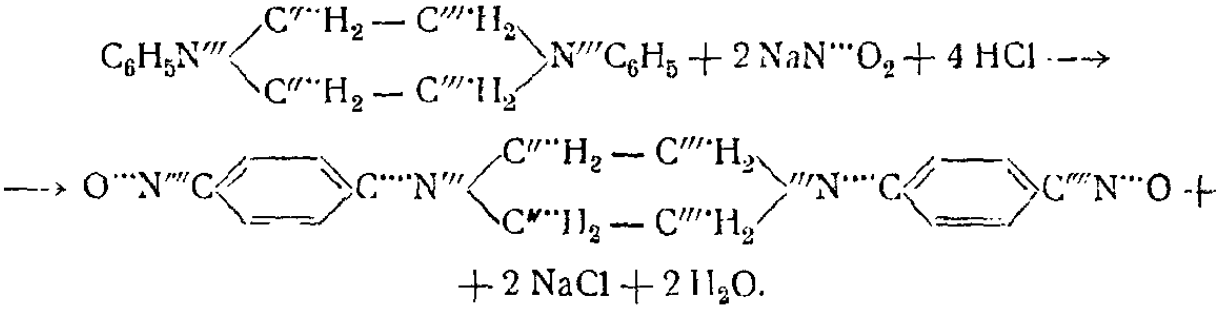
В круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником, загружают 20 *г* анилина, 40 *г* дибромэтилена и 18 *г* соды. Реакционную смесь нагревают на масляной бане в течение 5 час. при хорошем перемешивании, причем первые 2 часа поддерживают температуру в 120—130°, а последние 3 часа в 150—160°. По окончании реакции полученный продукт кипятят с пятикратным количеством воды до тех пор, пока осадок не сделается мелкокристаллическим. Отфильтровывают, промывают водой и сушат. Дифенилпиперазин можно очистить, для чего его растворяют в хлороформе, а затем к хлороформенному раствору прибавляют спирт. Прибегать к такой чистке приходится очень редко, так как продукт получается без очистки с хорошей температурой плавления (163°).

Выход 25 *г* (96—97% теории).

3) Динитрозодифенилпиперазин



Химический процесс



Исходные продукты

Дифенилпиперазин	25 *г* (0,1 моля)
Нитрит натрия	20 „
Соляная кислота	100 „

В стеклянную банку емкостью в 500 *см*³, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружают 25 *г* дифенилпиперазина и 100 *г* концентрированной химически чистой соляной кислоты. Реакционную смесь хорошо перемешивают, охлаждают

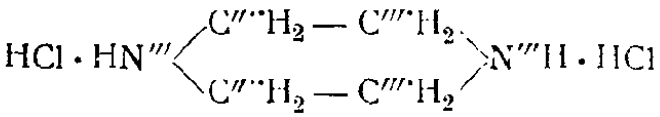
до 0° и медленно приливают из капельной воронки раствор нитрита натрия (20 *г* в 30 *см*³ воды). Температура реакционной массы не должна быть выше 3 -5°. По мере прибавления раствора азотистокислого натрия реакционная масса постепенно меняет свою окраску и к концу приливания раствора нитрита выпадают кристаллы солянокислого динитрозодифенилпиперазина красновато-коричневого цвета. Их быстро отфильтровывают на бюхнеровской воронке, один раз промывают ледяной водой и во влажном состоянии пускают тотчас же в дальнейшую реакцию, так как нитрозопродукт очень легко разлагается на воздухе.

Выход влажного продукта 40—50 *г*.

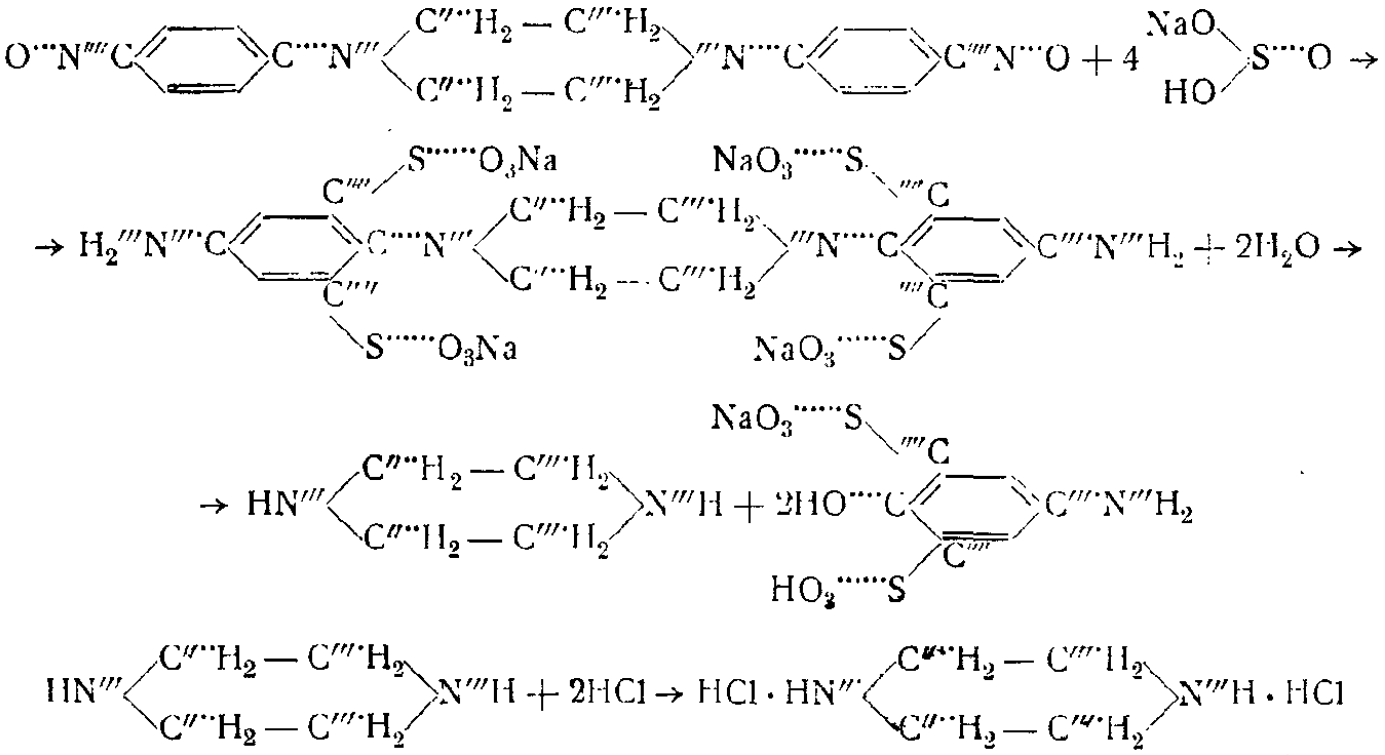
Динитрозодифенилпиперазин плавится разлагаясь при 160—165°.

Полученный продукт можно очистить по способу Морлея (Morley): хорошо отжатый нитрозопродукт растворяют в ацетоне, к полученному желтому раствору прибавляют двойное количество (по отношению к ацетону) спирта. Смесь растворителей отгоняют до трети первоначального веса; из раствора выпадают черные игольчатые кристаллы динитрозодифенилпиперазина.

4) Солянокислый пиперазин



Химический процесс



Исходные продукты

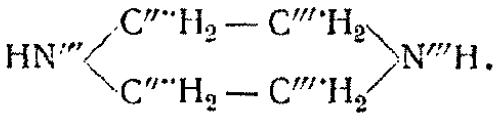
Солянокислая соль динитрозодифенилпиперазина (влажная) .	40—50 *г*
Бисульфит натрия 38° Bé	230 *г*
Соляная кислота химически чистая . . . . . около	25 „
50%-ный раствор едкого кали	120 „

В колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружают 40—50 *г* солянокислой соли динитрозо-

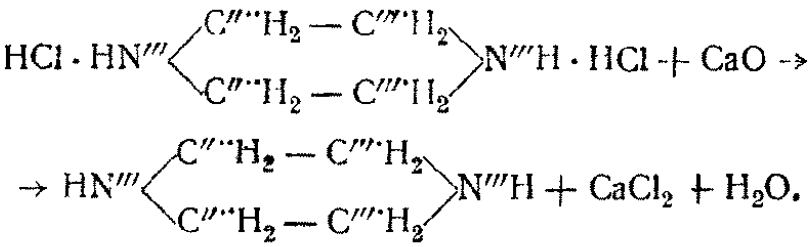
дифенилпиперазина и 230 *г* раствора бисульфита натрия 38° Bé. Реакционную массу нагревают при хорошем перемешивании на водяной бане при температуре бани 85—90° в течение 6 час., после чего красновато-коричневый раствор отфильтровывают от осадка, образовавшегося во время реакции; к фильтрату прибавляют около 120 *г* 50%-ного раствора едкого кали до сильнощелочной реакции и отгоняют пиперазин. Вначале пиперазин отгоняется с водяным паром легко, а под конец отгонку приходится вести перегретым паром. О конце перегонки судят по пробе с раствором пикриновой кислоты; последняя с пиперазином дает желтый кристаллический осадок. Водный отгон, содержащий пиперазин, подкисляют соляной кислотой, нагревают с животным углем, отфильтровывают и упаривают в вакууме почти досуха.

Выход 7,5 *г* (54% теории).

5) Основание пиперазина



Химический процесс



Исходные продукты

Солянокислый пиперазин	7,5 *г*
Окись кальция	3 „

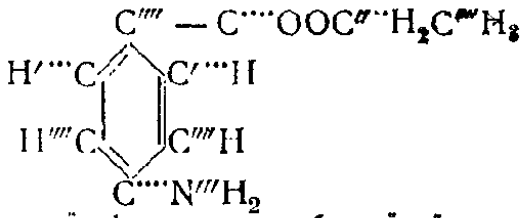
В вюрцевскую колбу емкостью в 100 $см^3$ загружают солянокислый пиперазин и окись кальция, хорошо растертую в мелкий порошок. Смесь нагревают на сетке. Пиперазин отгоняется при 144—146° в виде светложелтого масла, быстро закристаллизовывающегося. Полученные кристаллы хранятся в эксикаторе над едким натром.

Основание пиперазина образует кристаллы, плавящиеся при 104°. Темп. кип. 145—146°. Пиперазин очень гигроскопичен, расплывается на воздухе, а потому обычно его получают в виде солянокислой или углекислой соли.

Литература

Ipatiew, B., **34**, 3579 (1901).
Ипатьев, Ж., **34**, 351 (1902).
Sabatier, Die Katalyse in org. Chem. 7, 48.
Hoffmann, B., **23**, 3297 (1890).
Bischler, B., **24**, 717 (1891).
Bischoff, B., **22**, 1778 (1889).
Morley, B., **12**, 1795 (1879).
Pratta, J. Am. Soc., **40**, 1428 (1918).
Герм. пат. 59222, Fr. III, 946; 60547, Fr. III, 948; 74628, Fr. III, 957; 66461, Fr. III, 951; 67811, Fr, III, 954.

14. Анестезин



этиловый эфир парааминобензойной кислоты

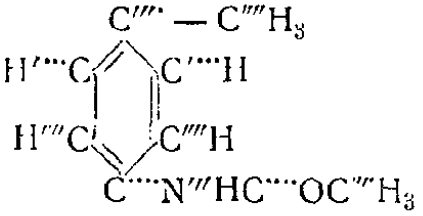
Анестезин можно получать двумя методами: из паратолуидина или из паранитротолуола.

Первый метод

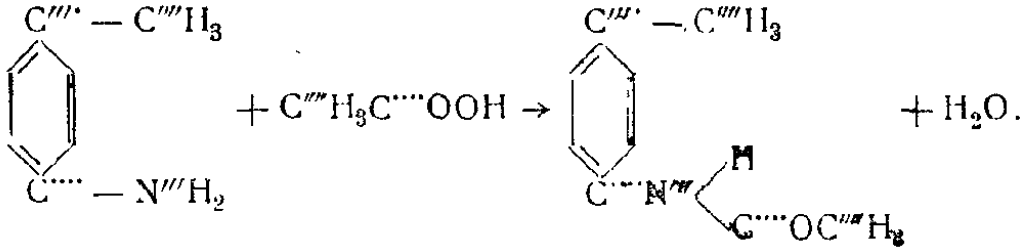
Стадии синтеза

1) Параацетотолуидин.
2) Параацетоаминобензойная кислота.
3) Этиловый эфир парааминобензойной кислоты (анестезин).

1) Параацетотолуидин



Химический процесс



Исходные продукты

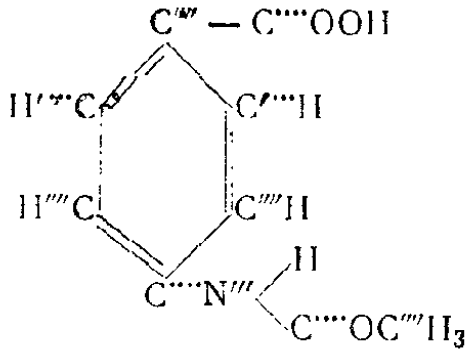
Паратолуидин темп. пл. 44—45°	34 *г*	(около 0,32 моля)
Уксусная кислота 80%-ная	51 „	

В круглодонную колбу емкостью в 150 *см*³, снабженную дефлегматором и прямым холодильником, загружают 34 *г* паратолуидина и 51 *г* 80%-ной уксусной кислоты. Колбу нагревают на масляной бане до температуры кипения реакционной массы и медленно отгоняют воду, которая частично гонится с уксусной кислотой. К концу реакции температуру масляной бани поднимают до 140°. Процесс продолжается от 6 до 8 час. Отгон равен примерно 25 *г*. Затем содержимое колбы выливают при тщательном помешивании стеклянной палочкой в 200 *см*³ воды. Из водного раствора выделяется параацетотолуидин в виде мелкокристаллического осадка сероватого цвета. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат.

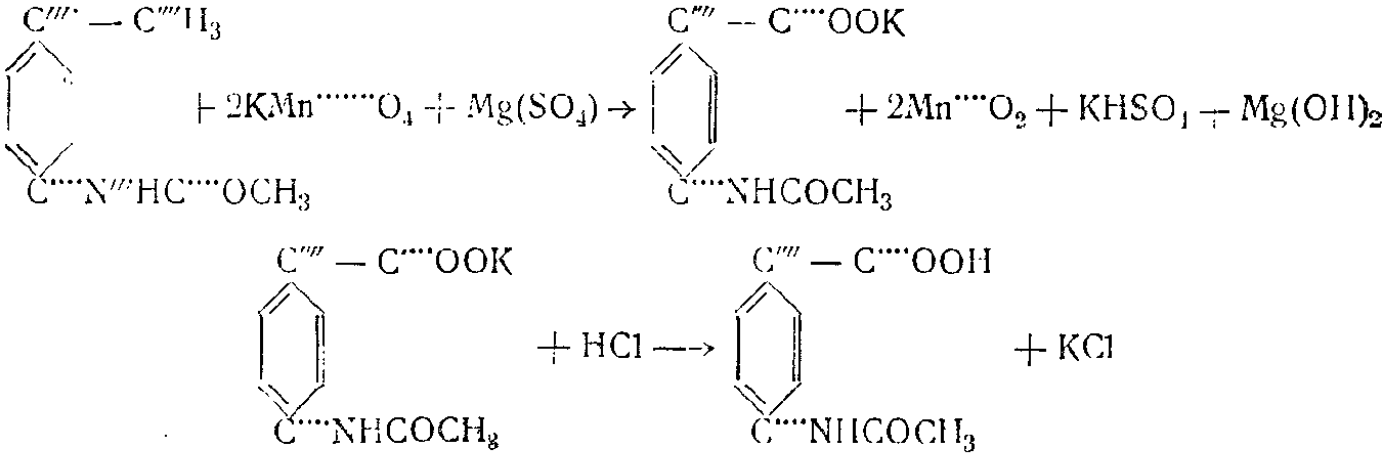
Темп. пл. 147°.

Выход 43 *г* параацетотолуидина, что составляет 91% от теории.

2) Параацетоаминобензойная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

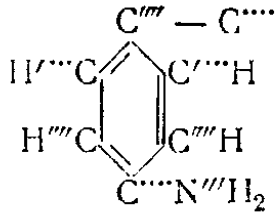
Параацетотолуидин	43 *г*	(0,29 моля)
Марганцовокислый калий	136 „	
Уксуснокислый натрий	43 „	
Сернокислый магний	43 „	
Техническая соляная кислота	около 140 „	

В керамиковую банку емкостью в 2 *л*, снабженную механической мешалкой и термометром, загружают 860 *см*³ воды, 43 *г* сернокислого магния и 43 *г* уксуснокислого натрия и нагревают на водяной бане. В нагретый до 70° раствор при перемешивании вводят 43 *г* тщательно измельченного параацетотолуидина, а затем при 75—80° небольшими порциями вносят 136 *г* марганцовокислого калия. Прибавление марганцовокислого калия регулируют таким образом, чтобы в растворе не было большого избытка последнего: фильтровальная бумага, смоченная несколькими каплями раствора, должна окрашиваться в бледнолиловый цвет. Реакция продолжается около 6 час. После введения всего количества марганцовокислого калия перемешивание продолжают еще некоторое время до полного обесцвечивания раствора. Горячий раствор отфильтровывают на бюхнеровской воронке от образовавшейся перекиси марганца; последнюю промывают несколько раз горячей водой до полного отделения калийной соли параацетоаминобензойной кислоты. Водные растворы обрабатывают технической соляной кислотой до слабокислой реакции на конго (приблизительно 140 *г*) Выделяется белый осадок параацетоаминобензойной кислоты, который отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат.

Темп. пл. 250°.

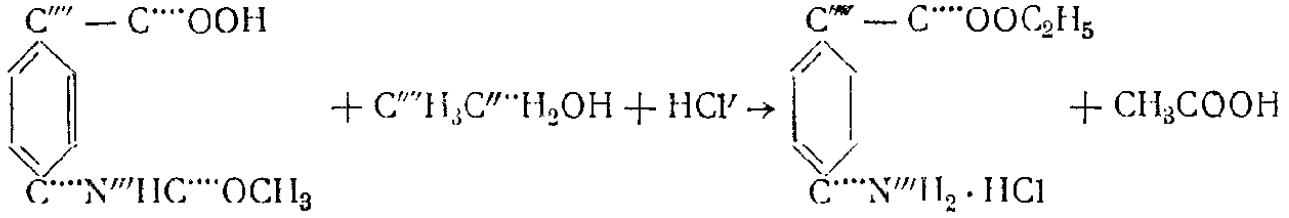
Выход 44 *г* параацетоаминобензойной кислоты, что составляет 85% теории.

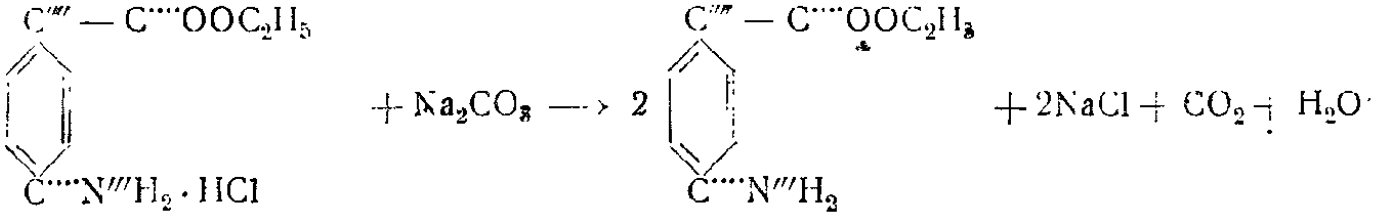
3) Этиловый эфир параминобензойной кислоты (анестезин)



Этилирование и омыление параацетоаминобензойной кислоты можно провести: а) спиртовым раствором хлористого водорода, б) при помощи спирта и серной кислоты.

а) Химический процесс





Исходные продукты

Параацетоаминобензойная кислота	44 *г* (0,24 моля)
Спирт 96°-ный	132 „
Хлористый водород для насыщения спирта	

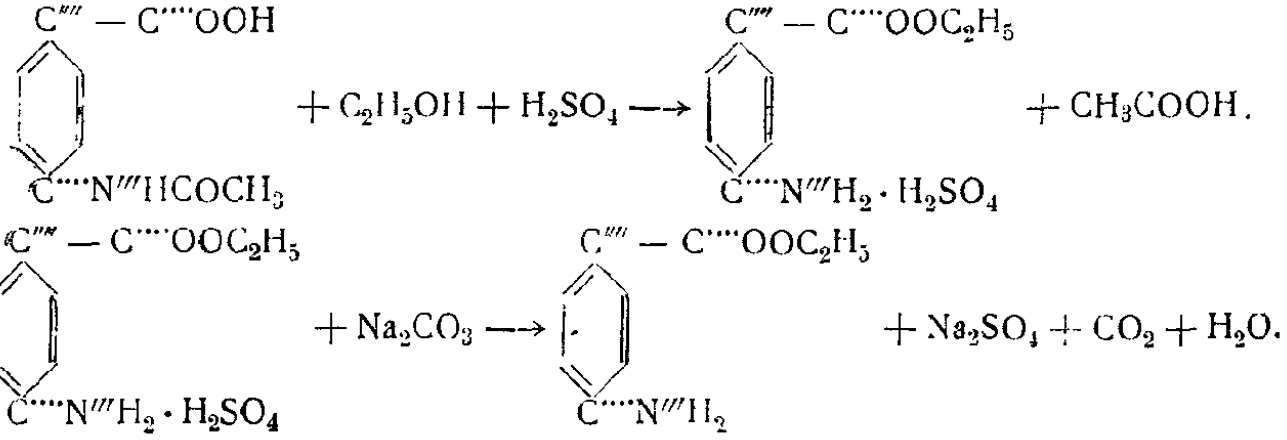
В круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, загружают 132 *г* 96°-ного этилового спирта, предварительно насыщенного на холоду сухим хлористым водородом [1], и 44 *г* параацетоаминобензойной кислоты.

Реакционную смесь нагревают на водяной бане до кипения при перемешивании в течение 4 час., а затем переносят в стакан. По охлаждении выкристаллизовывается солянокислая соль анестезина. Последнюю отсасывают на бюхнеровской воронке от спиртового маточного раствора. После отгонки спирта из маточника выкристаллизовывается еще некоторое количество солянокислой соли анестезина. Солянокислую соль растворяют в пятикратном количестве воды и обрабатывают 20%-ным раствором соды до полного выделения свободного основания анестезина, которое отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°. Основание анестезина представляет собою осадок кремового или светложелтого цвета. После одной кристаллизации из трехкратного количества 50%-ного спирта при обесцвечивании спиртового раствора активированным углем анестезин получается в виде совершенно белого кристаллического порошка.

[1] Хлористый водород получают действием серной кислоты на сухой хлористый натрий, смоченный концентрированной соляной кислотой. В реакционную колбу его пропускают через две склянки с химически чистой концентрированной серной кислотой.

Темп. пл. 90—91°.
Выход 33 *г* (81% от теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

Параацетоаминобензойная кислота	21 *г*	(0,12 моля)
Спирт 96°-ный	18 „	
Серная кислота 66° Bé	17 „	

В круглодонную колбу емкостью в 150 *см*³, снабженную обратным холодильником, загружают 21 *г* параацетоаминобензойной кислоты и 48 *г* 96°-ного этилового спирта. Затем медленно вводят 17 *г* серной кислоты 66° Bé. Колбу со смесью нагревают на кипящей водяной бане в течение часа. Затем реакционную массу выливают в 300 *см*³ холодной воды и раствор обрабатывают содой до слабощелочной реакции на фенолфталеин. Выделившийся анестезин отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°. Для очистки анестезин перегоняют при уменьшенном давлении или переводят в солянокислую соль. В последнем случае его смешивают с 10-кратным количеством дестиллированной воды и прибавляют химически чистой соляной кислоты до растворения осадка; затем раствор при нагревании обесцвечивают животным или активированным углем и отфильтровывают. По охлаждении раствора выделяют основание анестезина содой. В зависимости от окраски технического анестезина подобную очистку приходится повторять несколько раз. Для получения совершенно бесцветного анестезина его перекристаллизовывают из 50%-ного спирта.

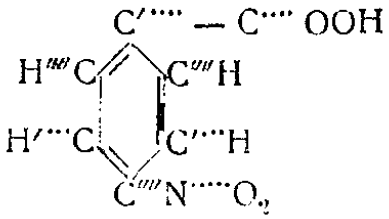
Выход 16,5 *г* (85% теории).

Второй метод

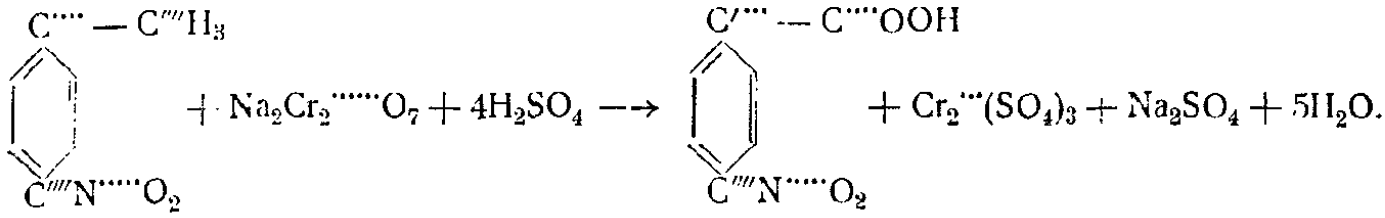
Стадии синтеза

1) Паранитробензойная кислота.
2) Этиловый эфир паранитробензойной кислоты.
3) Этиловый эфир парааминобензойной кислоты (анестезин).

1) Паранитробензойная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

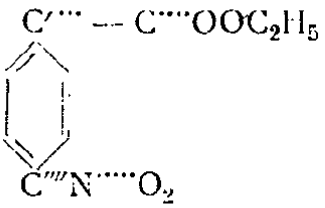
Паранитротолуол	31 *г* (0,22 моля)
Двухромовокислый натрий или соответствующее количество двухромовокислого калия	92 „
Серная кислота концентрированная	46 „
5%-ная серная кислота	150 *см*³
5%-ный раствор едкого натра	около 200 „
10%-ная серная кислота	„ 100 „

В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 92 *г* двухромовокислого натрия, 200 *см*³ воды и 31 *г* паранитротолуола. При перемешивании вводят из капельной воронки в течение получаса 23 *г* концентрированной серной кислоты. Вследствие разбавления серной кислоты водой температура смеси поднимается, паранитротолуол расплавляется и начинается энергичная реакция окисления. Затем вводят из капельной воронки еще 23 *г* концентрированной серной кислоты, причем скорость введения кислоты регулируют таким образом, чтобы избежать слишком бурной реакции. После введения всего количества серной кислоты и окончания саморазогревания, смесь нагревают до слабого кипения в течение одного часа. По охлаждении в реакционную смесь вливают 300 *см*³ воды, отфильтровывают осадок на бюхнеровской воронке через полотняный фильтр и промывают примерно 150 *см*³ воды. Для более тщательного отделения от хромовых солей осадок паранитробензойной кислоты взбалтывают с 150 *см*³ 5%-ной серной кислоты при нагревании на водяной бане, отсасывают и промывают водой, а затем растворяют в 5%-ном растворе едкого натра (около 200 *см*³), отфильтровывают от непрореагировавшего паранитротолуола и незначительного количества гидроокиси хрома. По охлаждении в водный раствор приливают при тщательном размешивании 10%-ную серную кислоту до слабокислой реакции на конго (около 100 *см*³). (Более чистая паранитробензойная кислота получается, если щелочной раствор соли прибавляют к серной кислоте.) Выделившуюся паранитробензойную кислоту отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

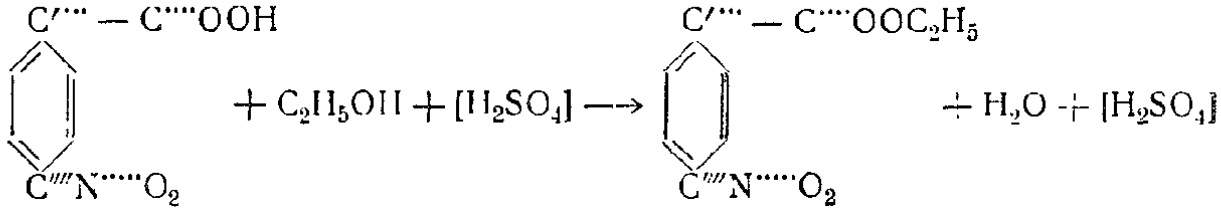
Выход 30 *г* паранитробензойной кислоты светлолимонного цвета, что составляет 80% теории.

Для получения бесцветного продукта его перекристаллизовывают из бензола. Темп. пл. 238°.

2) Этиловый эфир паранитробензойной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Паранитробензойная кислота	30 *г*	(0,18 моля)
Этиловый спирт 96°-ный	120 „	
Серная кислота 66° Bé	15 „	

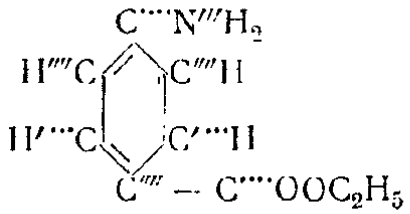
В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную обратным холодильником, загружают 30 *г* паранитробензойной кислоты и 120 *г* 96°-ного этилового спирта. Затем медленно вводят 38 *г* серной кислоты 66° Bé и реакционную массу кипятят в течение 8 час. на водяной бане. По охлаждении нейтрализуют осторожно 20%-ным раствором соды. Далее заменяют обратный холодильник на прямой и отгоняют около 70 *г* спирта. Остаток разбавляют 150 *см*³ воды. По охлаждении выпадает этиловый эфир паранитробензойной кислоты, который отсасывают от маточника, промывают водой и сушат при 40°.

Темп. пл. 56°.

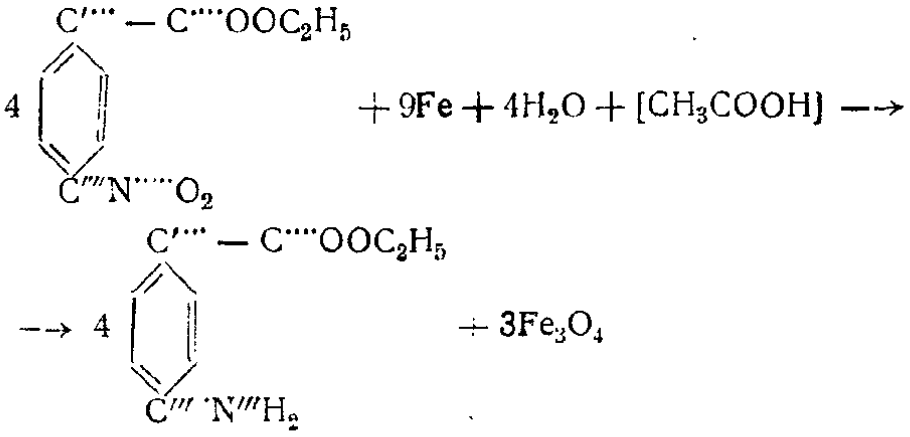
Выход 30 *г* этилового эфира паранитробензойной кислоты (85—86% теории).

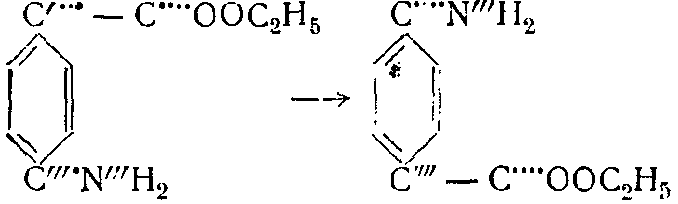
Из маточного раствора соляной кислотой выделяют невошедшую в реакцию паранитробензойную кислоту (около 3 *г*).

3) Этиловый эфир парааминобензойной кислоты (анестезин)



Химический процесс





Исходные продукты

Этиловый эфир паранитробензойной кислоты . . .	24 *г* (около 0,12 моля)
Обезжиренные железные опилки	30 „
Уксусная кислота 80%-ная	6 „
Бензол или дихлорэтан	около 200 *см*^{3}

В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*^{3}, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и трубкой для введения эфира, загружают 30 *г* обезжиренных железных опилок и 15 *г* воды. Колбу со смесью нагревают на водяной бане до 70° и затем вводят 6 *г* 80%-ной уксусной кислоты. Далее прекращают нагревание и при 45—50° вводят медленно небольшими порциями 24 *г* этилового эфира паранитробензойной кислоты. Прибавление эфира продолжается 1$^1/_2$—2 часа. Температуру реакции поддерживают постоянной, около 50°. После введения всего количества эфира добавляют 8 *см*^{3} воды и нагревание (при той же температуре) с перемешиванием продолжают еще 4 часа. Реакция закончена, если фильтровальная бумага, смоченная раствором соды, не окрашивается от нескольких капель раствора. По охлаждении реакционную смесь нейтрализуют 20%-ным раствором соды до щелочной реакции на лакмус и далее экстрагируют бензолом (или дихлорэтаном) при 60°. Экстрагирование повторяют 3 раза. Бензольные растворы сушат сплавленным поташом, затем отгоняют бензол, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении. Перегонку прекращают, как только появляются окрашенные капли. Перегнанный анестезин перекристаллизовывают из 50%-ного спирта; он представляет собой белый кристаллический порошок.

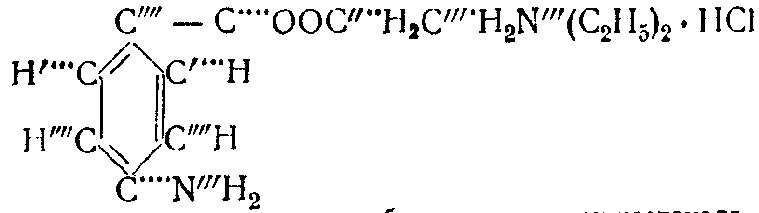
Выход 16,5 *г* анестезина (81% теории).

Темп. пл. 90—91°.

Литература

J. Schwyzer, Fabrik pharm. und chemisch-techn. Prod., 161.
Ullmann u. Uzbachian, B., **36**, 1801 (1903).
Kaiser., C., II, 283 (1903); B., **18**, 2942 (1885).
Beilstein u. Kühlberg, Ann. **156**, 74 (1870).
Герм. пат. 94629, Fr. IV, 146; 98070, Fr. V, 752.

15. Новокаин



солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола

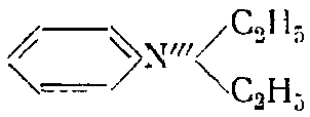
Для получения новокаина можно исходить из аминобензойной кислоты или из паранитротолуола.

Первый метод

Стадии синтеза

1) Диэтиланилин.
2) Диэтиламин.
3) Диэтиламиноэтанол.
4) Солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин).

1) Диэтиланилин



Диэтиланилин может быть получен: а) действием бромистого этила на анилин, или б) нагреванием спирта с солянокислым анилином в автоклаве в присутствии катализаторов.

а) Химический процесс

$$C_6H_5N'''H_2 + C_2H_5Br' \longrightarrow C_6H_5N'''HC_2H_5 \cdot HBr \xrightarrow{NaOH} C_6H_5NHC_2H_5 + NaBr + H_2O$$

$$C_6H_5NH \cdot C_2H_5 + C_2H_5Br \longrightarrow C_6H_5N'''\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix} \cdot HBr \xrightarrow{NaOH}$$

$$\longrightarrow C_6H_5N'''\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix} + NaBr + H_2O.$$

Исходные продукты

Анилин	186 *г* (2 моля)
Бромистый этил	480 „
25%-ный раствор едкого натра	1 *кг*

В колбу емкостью в 1 *л*, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают 186 *г* свежеперегнанного анилина и 240 *г* бромистого этила и очень осторожно подогревают. Реакция протекает очень быстро и через 1—1½ часа в колбе образуется твердая масса, состоящая из бромистоводородной соли моноэтиланилина.

По охлаждении приливают 500 *г* 25%-ного раствора едкого натра, причем образуются два слоя: верхний — моноэтиланилин, а нижний — водный раствор бромистого и едкого натра, их разделяют делительной воронкой.

Полученный моноэтиланилин загружают в ту же колбу, приливают 240 *г* бромистого этила и нагревают до тех пор, пока вся реакционная масса не закристаллизуется, после чего к охлажденному продукту прибавляют 50 *см*³ воды и отгоняют непрореагировавший бромистый этил. Затем приливают 500 *г* 25%-ного едкого натра и отделяют верхний маслянистый слой, представляющий собою диэтиланилин. Для определения процентного содержания диэтиланилина из полученного продукта отгоняют непрореагировавший бромистый этил и анилин и определяют удельный вес. По таблице Фирц-Давида узнают процентное содержание моно- и диэтиланилина.

Таблица Фирц-Давида

Удельный вес	Диэтиланилин %	Удельный вес	Диэтиланилин %	Удельный вес	Диэтиланилин %
0,9646	0,0	0,9565	33,2	0,9470	70,0
0,9643	1,0	0,9560	35,2	0,9465	71,9
0,9640	2,3	0,9555	37,2	0,9460	73,8
0,9637	3,7	0,9550	29,1	0,9455	75,6
0,9634	4,8	0,9545	41,0	0,9450	77,5
0,9630	6,4	0,9540	43,0	0,9445	79,4
0,9626	8,2	0,9535	45,0	0,9440	81,3
0,9622	9,8	0,9530	47,0	0,9435	83,2
0,9618	11,6	0,9525	48,9	0,9430	85,0
0,9614	13,3	0,9520	50,8	0,9425	86,7
0,9610	15,0	0,9515	52,7	0,9420	88,4
0,9605	17,0	0,9510	54,7	0,9415	90,2
0,9600	19,1	0,9505	56,7	0,9410	92,1
0,9595	21,2	0,9500	58,6	0,9405	93,9
0,9590	23,3	0,9495	60,4	0,9400	95,6
0,9585	25,3	0,9490	62,3	0,9395	97,4
0,9580	27,3	0,9485	64,2	0,9390	99,2
0,9575	29,2	0,9480	66,1	0,93875	100,0
0,9570	31,2	0,9475	68,0		

Технический диэтиланилин обычно содержит 75% диэтиланилина и 25% моноэтиланилина.

Выход диэтиланилина около 250—260 *г*, что составляет 85% теории.

б) Химический процесс

$$C_6H_5N'''H_2 \cdot HCl + 2C_2H_5OH \longrightarrow C_6H_5N'''(C_2H_5)_2 \cdot HCl + 2H_2O;$$

$$C_6H_5N'''(C_2H_5)_2 \cdot HCl + NaOH \longrightarrow C_6H_5N'''(C_2H_5)_2 + NaCl + H_2O.$$

Исходные продукты

Анилин	93 *г* (1 моль)
Соляная кислота техническая	100 „
Бромистый натрий сухой	9 „
Полухлористая медь	4 „
Хлористый кальций сплавленный	4 „
Спирт	375 „
Едкий натр	около 300 „

Необходимую для проведения реакции солянокислую соль анилина приготовляют следующим образом: в стеклянный стакан емкостью в 250 *см*³ загружают 100 *г* технической соляной кислоты и постепенно из капельной воронки при помешивании приливают 93 *г* свежеперегнанного анилина.

По введении всего анилина реакционную смесь оставляют стоять в течение 2 час., затем отфильтровывают солянокислую соль анилина на бюхнеровской воронке и сушат в сушильном шкафу. Выход почти теоретический (108—110 *г*).

Солянокислую соль анилина (108—110 *г*) загружают в кислото-

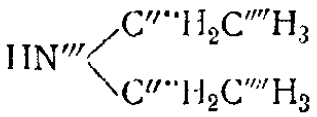
упорный автоклав емкостью в 1 *л*, рассчитанный на 50 *ат* давления, сюда же вливают 350 *г* этилового спирта и добавляют в качестве катализаторов 9 *г* сухого бромистого натрия, 4 *г* сплавленного хлористого кальция и 4 *г* полухлористой меди.

Автоклав нагревают в течение 8 час. при 175—180°, давление при этом поднимается до 28 *ат*. Затем реакционную массу переносят в колбу и отгоняют спирт и эфир, образующийся при этой реакции в качестве побочного продукта.

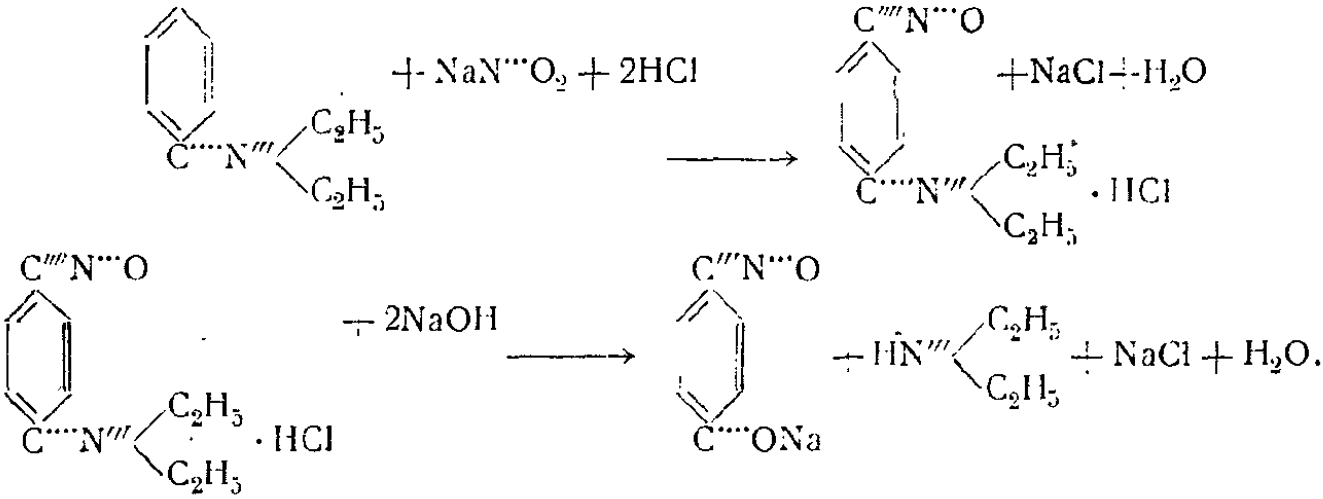
Оставшуюся массу обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра и выделяют технический диэтиланилин. Содержание диэтиланилина в этом техническом продукте колеблется от 75 до 85%.

Выход около 93 *г*.

2) Диэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиланилин (75—85%-ный)	255 *г*
Соляная кислота уд. в. 1,19	370 „
Нитрит натрия	68 „
Едкий натр	360 + 25 *г*

В стеклянную банку емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой загружают 250 *г* диэтиланилина и 370 *г* соляной кислоты. Смесь охлаждают до 0° и постепенно вводят из капельной воронки при хорошем перемешивании раствор 68 *г* нитрита в 130 *см*³ воды. Температура реакционной массы не должна быть выше 7°.

После прибавления всего нитрита продолжают перемешивать реакционную массу в течение 1 часа и затем оставляют стоять до следующего дня. Солянокислая соль паранитрозодиэтиланилина выкристаллизовывается в виде желтых кристаллов, ее отфильтровывают (выход 460—480 *г*) и подвергают гидролитическому расщеплению.

Прибор для гидролитического расщепления состоит из железного котелка емкостью в 10—12 *л*, снабженного делительной воронкой для приливания раствора нитрозодиэтиланилина и отводной трубкой, которая соединена с колбой, служащей приемником для

отгоняющейся при реакции воды и высококипящих продуктов реакции. Колба с другой стороны соединяется с длинным холодильником, а этот последний — с главным приемником для сбора технического диэтиламина. Приемник снабжен обратным холодильником для конденсации паров диэтиламина и с одной или двумя предохранительными склянками со слабой соляной кислотой. Как приемник, так и предохранительные склянки снаружи хорошо охлаждаются льдом.

В котелок загружают 360 *г* технического едкого натра и 2 400 *см*^{3} воды. Раствор щелочи доводят до кипения, а затем отставляют горелку, приливают раствор солянокислой соли паранитрозодиэтиланилина (460 *г* в 3 680 *см*^{3} воды) порциями в 200—250 *см*^{3}. Каждую новую порцию вводят только тогда, когда закончилось гидролитическое расщепление предыдущей, о чем судят по появлению мути в жидкости, стекающей в приемник. Когда весь раствор солянокислой соли паранитрозодиэтиланилина введен, реакционную смесь еще раз нагревают до кипения в течение $^1/_4$ часа, а затем током воздуха вытесняют из аппарата остатки диэтиламина.

Выход около 200 *г*.

Технический диэтиламин очищают перегонкой над твердым едким натром. В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную делительной воронкой и отводной трубкой, загружают 25 *г* технического едкого натра; отводную трубку соединяют с вюрцевской колбой, которую, в свою очередь, соединяют с холодильником. В первую колбу наливают водный диэтиламин и слегка нагревают. Диэтиламин вначале перегоняется в вюрцевскую колбу, из которой он далее перегоняется при температуре 56—60°, и собирается в хорошо охлаждаемый приемник.

Температура кипения диэтиламина 56—57°. Уд. в. 0,712.

Выход около 80—84 *г*, что составляет 85% теории.

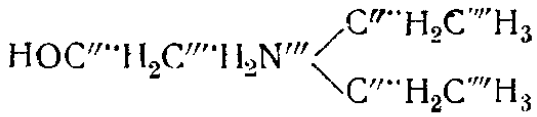
Литература

Hinsberg, B., **23**, 2963; **24**, 416 (1891).

Салонина, Ж., **29**, 404 (1897). Ind. a. eng. Chem., **12**, 634 (1920). J. Soc. chem. Ind., **35**, 147 (1916).

Герм. пат. 21241, Fr. I, 21; 250230, Fr. XI, 156.

3) Диэтиламиноэтанол



Химический процесс

$$ClC'''H_2C''H_2OH + N'''H(C_2H_5)_2 \longrightarrow HOC''H_2C'''H_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

Исходные продукты

Хлоргидрин	50 *г*
Диэтиламин	80 „
50%-ный раствор едкого натра	50 „

В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, загружают 80 *г* диэтиламина и сюда же медленно из капельной воронки приливают 50 *г* хлоргидрина, кипящего в пределах 128—134°. После введения всего хлоргидрина реакционную массу нагревают на во-

дяной бане при 60—70° в течение 10 час. и затем оставляют стоять до следующего утра. На следующий день к реакционной массе приливают 50 *г* 50%-ного раствора едкого натра и отгоняют избыточный диэтиламин (в количестве около 50% от взятого, т. е. около 40 *г*). После отгонки диэтиламина образуются два слоя: верхний, состоящий из дсэтиламиноэтанола, диэтиламина, хлоргидрина, и нижний водный слой, содержащий хлористый натрий и едкий натр. Их разделяют в делительной воронке. Верхний слой — технический диэтиламин — фракционируют.

Первая фракция (до 120°) содержит диэтиламин, воду и часть хлоргидрина.

Вторая фракция (от 120 до 159°) содержит хлоргидрин и диэтиламиноэтанол.

Третья фракция (от 159 до 162°) содержит диэтиламиноэтанол.

При повторной перегонке второй фракции можно получить еще и некоторое количество диэтиламиноэтанола.

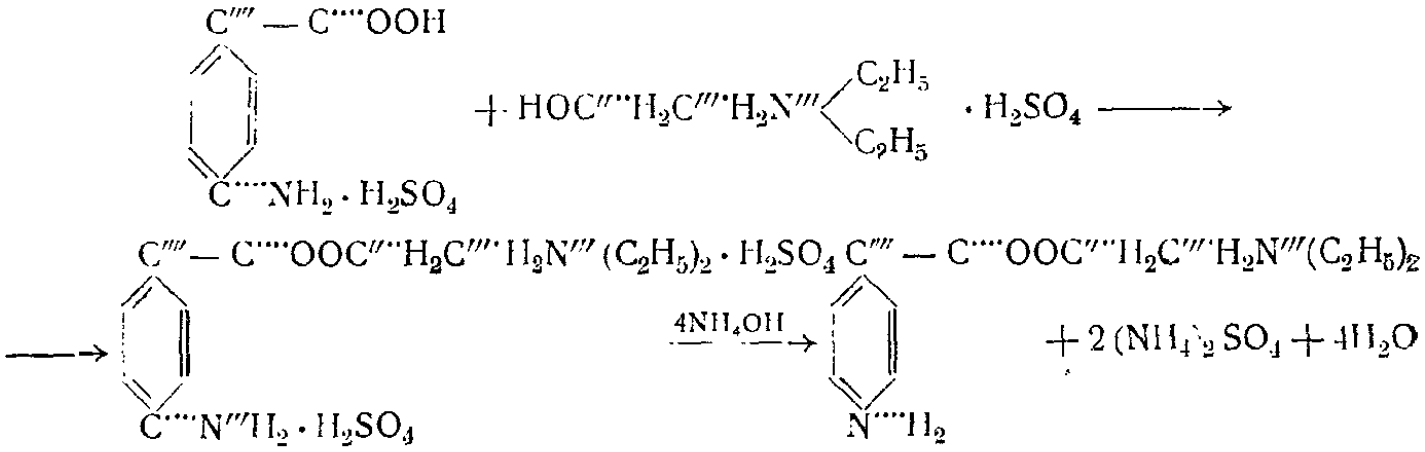
Общий выход диэтиламиноэтанола 50 *г*, что составляет 70% теории.

Литература

Ladenburg, B., **16**, 1407 (1883).
Ostenberg u. Kendal, J. Am. Chem. Soc., **43**, 1370 (1920).
Sondermann a. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **47**, 1390 (1925).
Bouchardat, C. R., **100**, 453 (1885).

4) Солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин)

Химический процесс



Исходные продукты

Параацетоаминобензойная кислота [1]	220	*г*
25%-ная серная кислота	110 + 125	*г*
Серная кислота (95%-ная)	440	*г*
Диэтиламиноэтанол	50 „	(0,43 моля)
Спирт 98—100%-ный	100 „	
10%-ная соляная кислота . . . . . около	200	*см*³
Аммиак . . . . . „	100 „	

Для получения новокаина предварительно переводят параацетоаминобензойную кислоту в сернокислую соль парааминобензойной кислоты; одновременно переводят также в сернокислую соль и диэтиламиноэтанол.

[1] Получение см. стр. 350.

В круглодонную колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, снабженную отводной трубкой, загружают приблизительно 220 *г* ацетоаминобензойной кислоты и 110 *г* 25%-ной серной кислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 4 час. на асбестовой сетке. По окончании нагревания выливают содержимое колбы в фарфоровую чашу и охлаждают. Вся масса закристаллизовывается, ее отфильтровывают, слегка промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 60—70°.

Сернокислую же соль диэтиламиноэтанола получают, действуя 25%-ным раствором серной кислоты (125 *г*) на водный раствор диэтиламиноэтанола (1:1). Полученный раствор упаривают на водяной бане до консистенции сиропа.

В колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, снабженную мешалкой и капельной воронкой, загружают 220 *г* сернокислой соли парааминобензойной кислоты и 440 *г* 96%-ной серной кислоты. Нагревают до растворения и из капельной воронки приливают к раствору при хорошем помешивании сернокислую соль диэтиламиноэтанола. После введения всего диэтиламиноэтанола реакционную массу нагревают при хорошем перемешивании на масляной бане в течение 10 час. при 130°. Затем реакционную массу охлаждают, выливают на лед и нейтрализуют, вначале кристаллической содой, а потом аммиаком. Аммиак прибавляют до полноты осаждения. На поверхность воды всплывает маслянистый слой желтого цвета. Всю массу экстрагируют эфиром 2—3 раза. Отделяют в делительной воронке эфирный слой и взбалтывают его с углем, фильтруют и отгоняют эфир. К оставшемуся после отгонки эфира основанию новокаина прибавляют небольшое количество воды, фильтруют, промывают водой и сушат в эксикаторе.

Высушенный новокаин-основание растворяют в двукратном количестве 98—100%-ного спирта и на холоду прибавляют 10%-ный раствор соляной кислоты; количество потребной кислоты предварительно высчитывают [1], но все же необходимо проверять реакцию на конго. По прибавлении кислоты спиртовой раствор новокаина нагревают с углем, фильтруют и охлаждают. Выпавшие кристаллы солянокислого новокаина отфильтровывают и слегка промывают холодным спиртом.

Если в реакцию были взяты чистые продукты, то перекристаллизовывать новокаин не приходится.

Маточный спиртовой раствор отгоняют; после отгонки спирта выпадает еще некоторое количество кристаллов новокаина.

Выход новокаина 37—38 *г*, что составляет 32% теории.

Второй метод

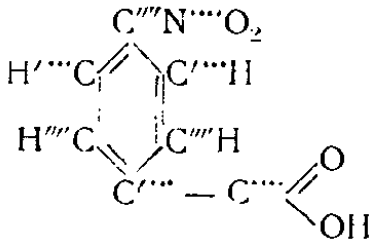
Стадии синтеза

1) Паранитробензойная кислота.
2) Хлорангидрид паранитробензойной кислоты.
3) Диэтиламиноэтанол.
4) Паранитробензоилдиэтиламиноэтанол.
5) Солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин).

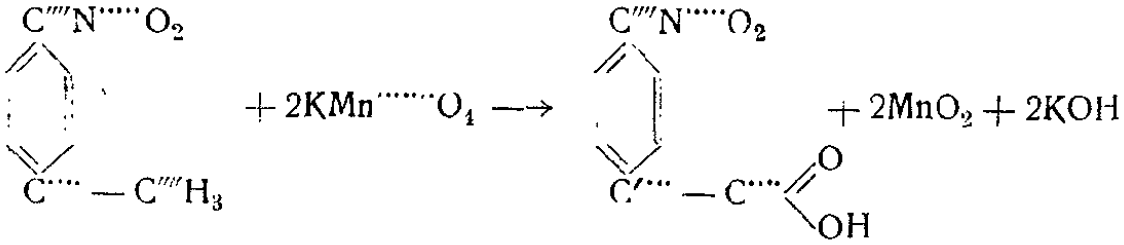
---

[1] Уравнение реакции см. стр. 364.

1) Паранитробензойная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Нитротолуол	137 *г* (1 моль)
Марганцовокислый калий	395 „
Соляная кислота	около 200 *см*³

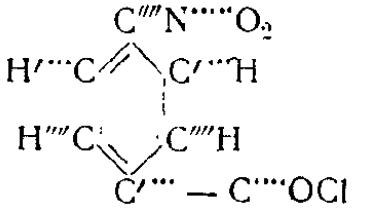
В керамиковую банку емкостью в 8 *л*, снабженную мешалкой и термометром, загружают 137 *г* нитротолуола и 5,5 *л* воды, нагревают смесь на водяной бане до 70° и вносят 395 *г* марганцовокислого калия порциями по 10 *г*.

Каждую новую порцию прибавляют после обесцвечивания раствора. Реакцию ведут примерно 4 часа. После прибавления всего перманганата нагревают реакционную массу в течение 2 час. при 85°, а затем в горячем виде фильтруют. На фильтре остается перекись марганца, которую промывают горячей водой для извлечения абсорбированной нитробензойной кислоты. Промывные воды присоединяют к основному фильтрату и осаждают из него нитробензойную кислоту соляной кислотой (в количестве около 200 *см*³). Выпавшую паранитробензойную кислоту отфильтровывают и сушат.

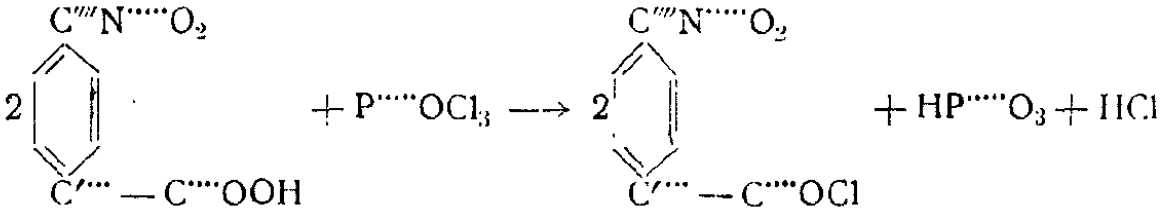
Белые или слегка кремовые кристаллы, плавятся при 138°.

Выход 137—140 *г* (82—84% теории).

2) Хлорангидрид паранитробензойной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Нитробензойная кислота	140 *г* (0,83 моля)
Хлорокись фосфора	70 „
Лигроин или петролейный эфир	около 300 *см*³

В колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, которая соединена с отводной трубкой, помещенной над сосудом с водой для отвода HCl, загружают 140 *г* сухой нитробензойной кислоты и 70 *г* хлорокиси фосфора. Колбу нагревают на водяной бане в течение 24—30 час. до прекращения выделения хлорводорода.

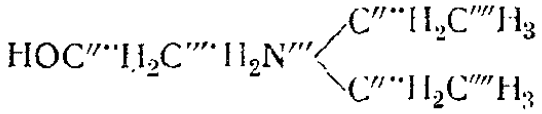
По окончании реакции получают два слоя: верхний после охлаждения кристаллический — хлорангидрид нитробензойной кислоты, и нижний стекловидный — фосфорная кислота. Хлорангидрид экстрагируют лигроином или петролейным эфиром.

Отгоняют $^3/_4$ объема растворителя, а оставшийся раствор переносят в кристаллизатор.

Хлорангидрид паранитробензойной кислоты выпадает в виде светложелтых иголочек темп. пл. 75°.

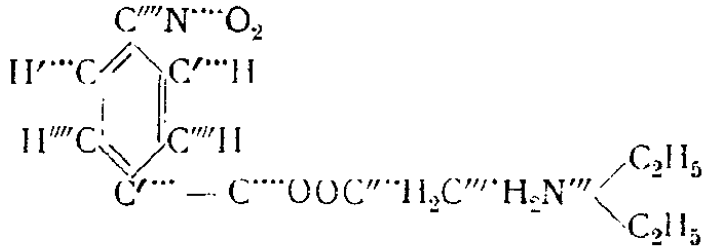
Выход 127—128 *г* (82—83% теории).

3) Диэтиламиноэтанол

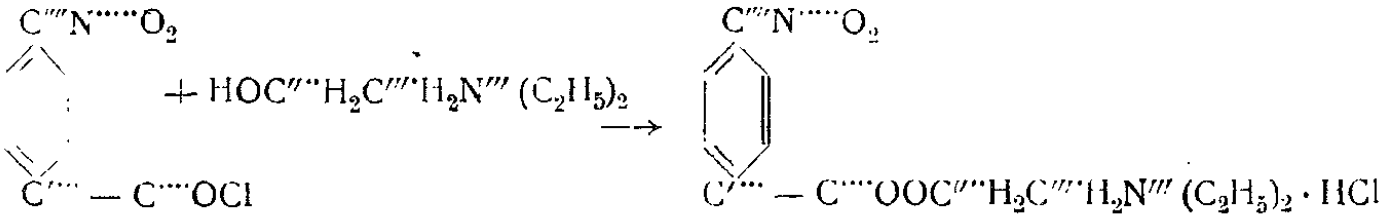


Способ получения см. выше, стр. 359.

4) Паранитробензоилдиэтиламиноэтанол



Химический процесс



Исходные продукты

Хлорангидрид паранитробензойной кислоты	127 *г* (0,7 моля)	
Диэтиламиноэтанол	127	„
Поташ	около 150	„
Эфир	„	500 *см*³

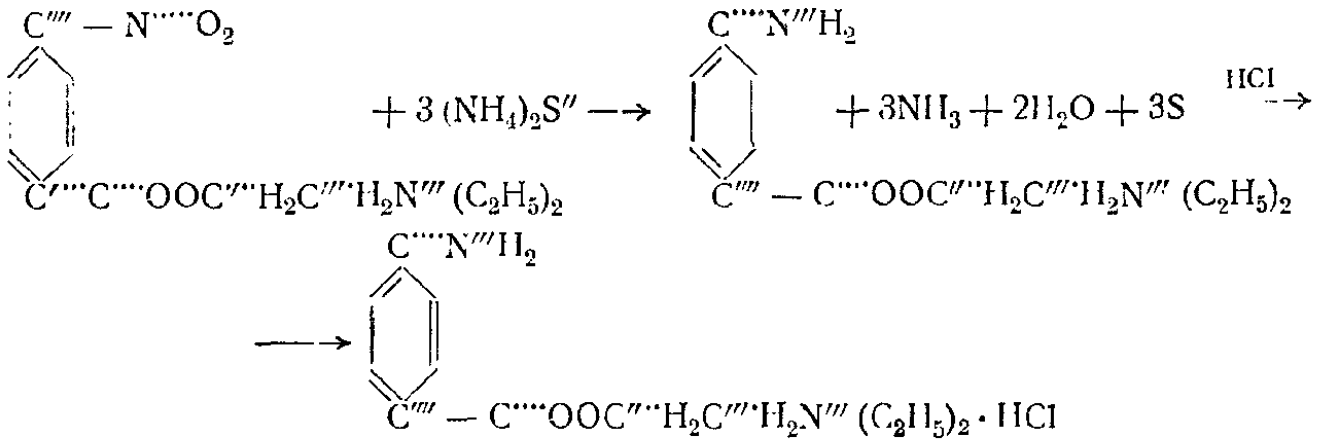
В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 127 *г* хлорангидрида паранитробензойной кислоты и при наружном охлаждении осторожно из капельной воронки приливают 127 *г* диэтиламиноэтанола. Реакционную массу нагревают на масляной бане при температуре бани 120—125° в течение 2 час., затем охлаждают, выливают в 500 *см*³ холодной воды и нейтрализуют поташом, причем выпадает желтое масло, которое экстрагируют эфиром.

Эфир отгоняют. Остающееся масло для очистки растворяют в слабой соляной кислоте, фильтруют и раствор нейтрализуют поташом. Продукт экстрагируют снова эфиром и эфир отгоняют. Получается красноватое масло, которое при длительном стоянии закристаллизовывается.

Выход 158—160 *г*, что составляет 70% теории.

5) Солянокислая соль парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин) [1]

Химический процесс



Исходные продукты

Паранитробензоилдиэтиламиноэтанол . .	160 *г* (0,6 моля)
Спирт 96°-ный	750 + 320 *г*
Аммиак (газообразный)	75 *г*
Сероводород	75 „
Соляная кислота	200 „
Аммиак (водный раствор)	около 150 *см*³

В эрленмейеровскую колбу емкостью в 1 *л*, снабженную трубками для ввода и отвода газа (последняя с хлоркальциевой трубкой), загружают 750 *г* 96°-ного спирта, охлаждают и на холоду же пропускают 75 *г* сухого аммиака, затем в аммиачно-спиртовой раствор также на холоду пропускают 75 *г* сероводорода.

К полученному раствору [иногда выпадает небольшой осадок $(NH_4)_2S$] приливают спиртовой раствор паранитробензоиламиноэтанола (на 160 *г* паранитробензоиламиноэтанола 320 *г* спирта). Температура реакционной смеси поднимается до 36—40° и при этом появляется сильный запах аммиака. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 2—3 часа. Затем спирт отгоняют до половины объема. Выпавшую серу отфильтровывают, фильтрат разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой (около 200 *г*) до сильнокислой реакции.

Раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют аммиака до щелочной реакции, причем выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают водой. Если осадок окрашен, его снова растворяют в разбавленной соляной кислоте и, прибавив немного гипосульфита, фильтруют и осаждают аммиаком или поташом.

---

[1] Формулу см. выше, стр. 355.

Полученное основание новокаина переводят в солянокислую соль [1].

Температура плавления хлористоводородной соли 156°.

Выход 114 *г*, что составляет 70% теории.

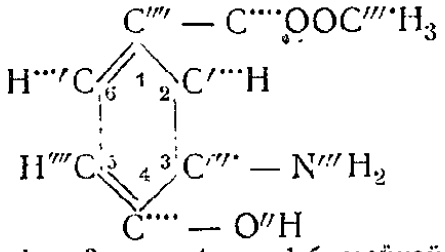
Литература

Einhorn, Ann., **371**, 125 (1909).

Master u. Ahmann, J. Am. Chem. Soc., **50**, 145 (1928).

Герм. пат. 179627, Fr. VIII, 993; 194748, Fr. VIII, 1000; 180291, Fr. VIII, 997.

16. Новортоформ



метиловый эфир 3-амино-4-окси-1-бензойной кислоты

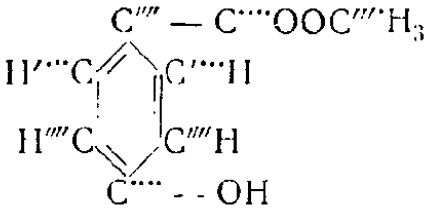
Стадии синтеза

1) Метиловый эфир параоксибензойной кислоты.

2) Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты.

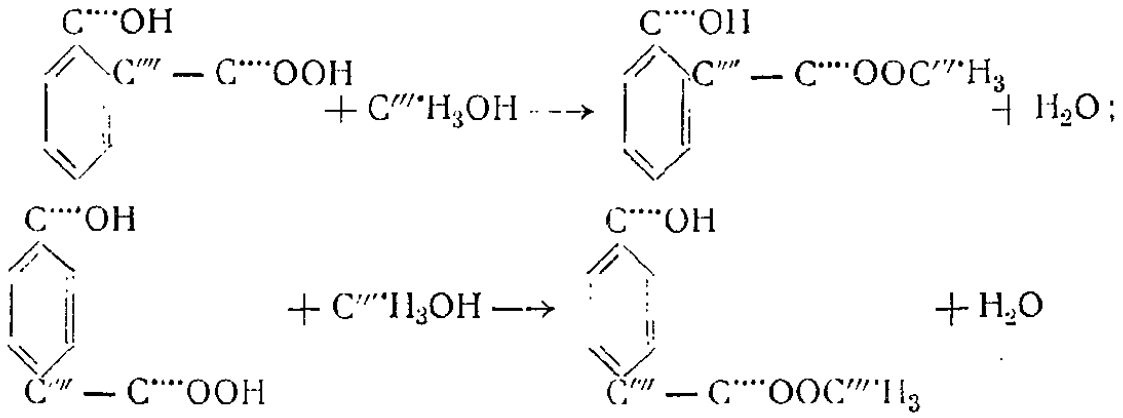
3) Метиловый эфир метааминопараоксибензойной кислоты (новортоформ).

1) Метиловый эфир параоксибензойной кислоты



Метиловый эфир параоксибензойной кислоты можно получить: а) из смеси салициловой кислоты (ортооксибензойной) и параоксибензойной кислоты и б) из аминобензойной кислоты.

а) Химический процесс



При упаривании маточников, получающихся в производстве салициловой кислоты, после выделения главной массы ее остается

[1] См. стр. 361.

смесь ортооксибензойной и параоксибензойной кислот. Эти кислоты всего лучше отделяются одна от другой в виде их метиловых эфиров. При перегонке эфиров с водяным паром переходит один лишь эфир салициловой кислоты, а эфир параоксибензойной кислоты остается в виде не перегоняющегося кристаллического осадка.

Исходные продукты

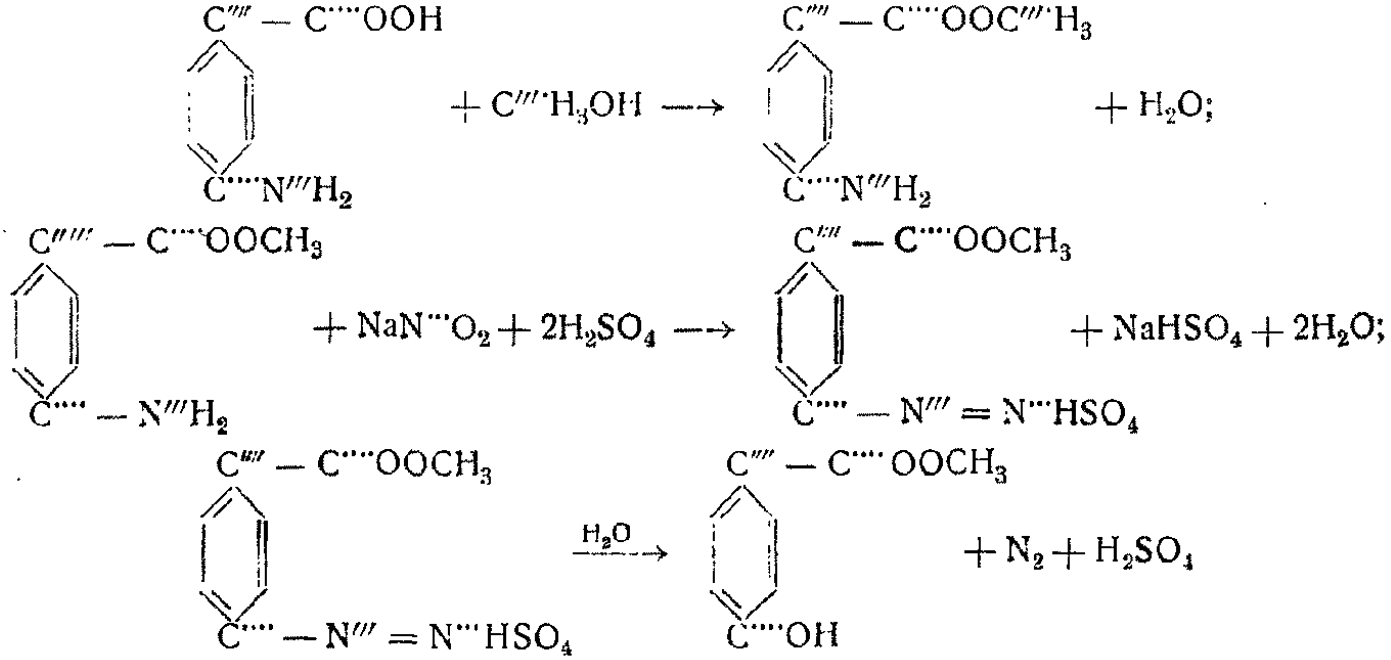
Смесь орто- и параоксибензойных кислот	500 *г*
Метиловый спирт	500 „
Сода кальцинированная	около 200 „
Сухой хлористоводородный газ	

В колбу емкостью в 2 *л*, снабженную холодильником и стеклянной трубкой, доходящей почти до дна, помещают 500 *г* смеси салициловой и параоксибензойных кислот и 500 *г* метилового спирта. Смесь нагревают до 40° и при этой температуре пропускают ток сухого хлороводорода до насыщения, т. е. до начала заметного выделения HCl из холодильника. Далее реакционную смесь нагревают до кипения в течение 1—$1^1/_2$ час. По охлаждении выливают на лед (около 0,5 *кг*) и нейтрализуют кальцинированной содой (в количестве примерно 200 *г*); при этом выпадает смесь эфиров обеих кислот. Эту смесь подвергают перегонке с водяным паром. Метиловый эфир ортооксибензойной кислоты нацело отгоняется, а эфир параоксибензойной кислоты остается вместе с солями непрореагировавших кислот. Смесь охлаждают, причем эфир параоксибензойной кислоты выпадает в виде кристаллической массы; в растворе же остается натриевая соль пара- и ортооксибензойных кислот. Эфир отфильтровывают и перекристаллизовывают из горячей воды.

Из 500 *г* смеси получают около 200 *г* эфира параоксибензойной кислоты, 100—125 *г* эфира ортооксибензойной кислоты (салициловой) и 70—80 *г* непрореагировавших кислот.

Непрореагировавшие кислоты выделяют подкислением маточника, полученного после отделения эфира параоксибензойной кислоты; их можно снова этерифицировать.

б) Химический процесс



Исходные продукты

Парааминобензойная кислота	68,5 *г*	(0,5 моля)
Метиловый спирт	200 „	
Серная кислота	25 „	
Едкий натр	около 20 „	
Азотистокислый натрий	36 „	
50%-ная серная кислота	120 „	
Медный купорос	35 „	

В колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную обратным холодильником, загружают 68,5 *г* парааминобензойной кислоты и смесь 200 *г* метилового спирта с 25 *г* серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до температуры кипения на водяной бане в течение 7 час., а затем отгоняют 40—50% взятого количества спирта, а оставшуюся массу выливают на лед. Обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра или аммиаком до слабощелочной реакции. Выпавший метиловый эфир парааминобензойной кислоты отфильтровывают и сушат.

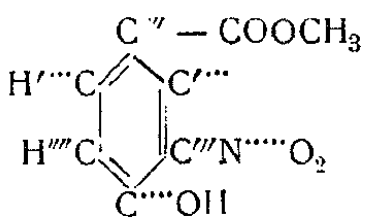
Выход около 65 *г*, что составляет 85% теории.

Полученный эфир загружают в стеклянную банку емкостью в 1 *л*, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, сюда же прибавляют 120 *г* 50%-ной серной кислоты и 300 *г* воды. Охлаждают реакционную смесь до 0° и начинают приливать из капельной воронки раствор 36 *г* нитрита в 40 *см*³ воды. Температура реакции должна быть не выше 5°. Одновременно в колбе на 2 *л* растворяют при нагревании 35 *г* медного купороса в 300 *см*³ воды. К моменту окончания диазотирования раствор медного купороса доводят до кипения и к кипящему раствору приливают быстро при очень осторожном помешивании диазораствор. Тут же начинается выделение азота. По окончании выделения пузырьков газа колбу слегка нагревают до появления слоя масла, а затем смесь охлаждают; при этом закристаллизовывается метиловый эфир параоксибензойной кислоты. Фильтруют и перекристаллизовывают из трехкратного количества воды.

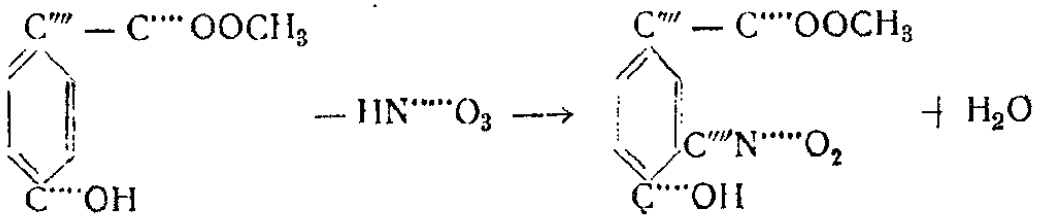
Белые кристаллы, плавящиеся при 131°.

Выход 42—43 *г*, что соответствует 75% теории.

2) Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты



Химический процесс



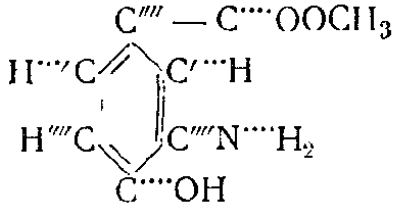
Исходные продукты

Метиловый эфир параоксибензойной кислоты .	42 *г* (0,28 моля)
Азотная кислота уд. в. 1,4	42 „
Спирт 60%-ный	около 200 „

В колбу емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой, загружают 42 *г* эфира парааминобензойной кислоты, 336 *г* воды и 42 *г* азотной кислоты. Смесь нагревают при хорошем перемешивании при 60—70° в течение 7 час., затем охлаждают; при этом закристаллизовывается метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты. Его отфильтровывают и перекристаллизовывают из пятикратного количества 60%-ного спирта (около 200 *г*).

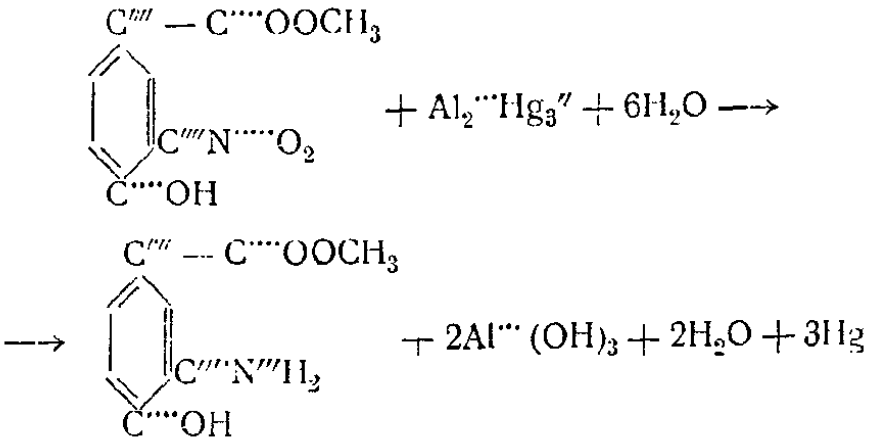
Светложелтые игольчатые кристаллы, плавящиеся при 75—76°. Выход 46—49 *г*, что составляет 85—90% теории.

3) Метиловый эфир метааминопараоксибензойной кислоты (новортоформ)



Метиловый эфир метааминопараоксибензоиной кислоты можно получить восстановлением метилового эфира метанитропараоксибензойной кислоты: а) амальгамой алюминия или б) железом с соляной кислотой.

а) Химический процесс



Исходные продукты

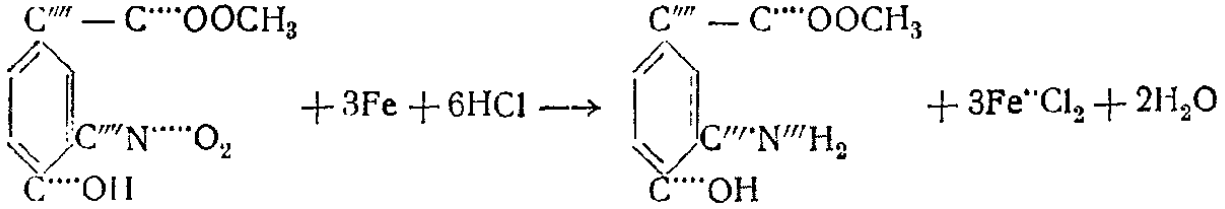
Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты .	49 *г* (0,24 моля)
Спирт 80%-ный	600 „
Алюминий в пластинках	50 „
0,2%-ный раствор сулемы	50—70 *г*
30%-ный раствор едкого натра	50—60 „
Углекислый аммоний	10—15 „
Соляная кислота 15%-ная	40 *см*³
Спирт 96°-ный	около 300 „

Мелко нарезанные металлические пластинки алюминия (50 *г*) обливают 50—60 *г* раствора 30%-ного едкого натра. Когда начинается

бурное выделение водорода, быстро смывают щелочь водой и погружают отмытый от щелочи алюминий на 10—15 мин. в 0,2%-ный раствор сулемы (50—75 г). Затем отмывают от сулемы на бюхнеровской воронке спиртом и наконец сухим эфиром. В круглодонную колбу емкостью в 2 л, снабженную двухколенчатым форштоссом и длинным холодильником, загружают 49 г метилового эфира метанитропараоксибензойной кислоты, 600 г 80%-ного спирта и, нагрев до 50°, прибавляют 25 г амальгамы алюминия, приготовленной вышеуказанным способом; при этом реакционная смесь сильно разогревается и вскипает, поэтому приходится слегка охлаждать колбу. По прекращении вскипания прибавляют еще 15 г этой же амальгамы алюминия и затем реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 8 час. По охлаждении отфильтровывают от гидрата окиси алюминия, в котором остаются абсорбированными продукты восстановления, промежуточные и исходные продукты. Все это извлекают спиртом (около 200 $см^3$) в аппарате Сокслета. Спиртовую вытяжку присоединяют к основной массе и отгоняют спирт. Остаток после отгонки растворяют в слабой соляной кислоте (40 $см^3$ 15%-ной HCl) и фильтруют. Из солянокислого раствора основание осаждают углекислым аммонием или поташом. Полученный продукт перекристаллизовывают из двухкратного количества спирта (около 100 г).

Выход 22 г, что составляет 50% теории.

б) Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты	49 г (0,24 моля)
Железные опилки	49 „
5N соляная кислота	500 $см^3$
5%-ный раствор соды	150 „
Бензол	50 „
Насыщенный раствор поваренной соли	200—300 $см^3$
Углекислый аммоний	10—15 г

В банку емкостью в $1^1/_2$ л, снабженную мешалкой, загружают 49 г метилового эфира метанитропараоксибензойной кислоты и 500 $см^3$ 5N соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают до 40° и при этой температуре прибавляют небольшими порциями приблизительно 49 г железных опилок, предварительно промытых 5%-ным раствором соды, а затем горячим бензолом. Когда все железо прибавлено, повышают температуру реакционной массы до 60° и продолжают перемешивание при этой же температуре в течение 2—$2^1/_2$ час. (проба на полную растворимость в воде). По охлаждении реакционной массы закристаллизовывается солянокислый новортоформ, который отфильтровывают. Осадок растворяют в двухкратном количестве воды, отфильтровывают от железа и из водного раствора выделяют солянокислую соль новортоформа

насыщенным раствором поваренной соли. Осадок отфильтровывают, снова растворяют в воде и осаждают основание новортоформа углекислым аммонием или содой.

Выход 26 *г*, что составляет 60% теории.

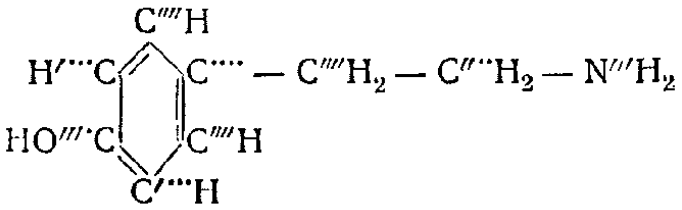
При восстановлении амальгамой и при восстановлении железом получаются разные модификации одного и того же продукта. Кристаллы, полученные при восстановлении амальгамой, имеют темп. пл. 110—112°, кристаллы же, полученные при восстановлении железом, плавятся при 142°.

Если в раствор кристаллов, плавящихся при 110—112°, внести кристаллик вещества, плавящегося при 142°, вся масса кристаллов переходит в модификацию, плавящуюся при 142°.

Литература

Anwers u. Röhrig, B., **30**, 989 (1897).
Einhorn, Ann., **325**, 305 (1902).
Wislicenus u. Kauffmann, B., **28**, 1326 (1895).
Wislicenus, J. pr. Chem., **54**, 60 (1896); B., **24**, 3416 (1891).
Thiele u. Mira, Ann., **415**, 225 (1916).
Schall, B., **12**, 816 (1879).
Barth, J. pr. Chem., **100** 368.
Griess, B., **20**, 408 (1887).
Diepolder, B., **29**, 1757 (1897).
Герм. пат. 48356, Fr. II, 132; 258887 Fr. XI, 208.
Ам. пат. 288116, 407906, Fr. XII, 159.

17. Тирамин

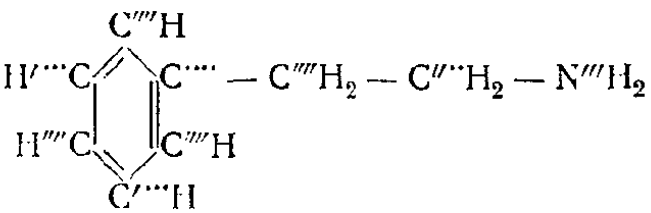


β-параоксифенилэтиламин

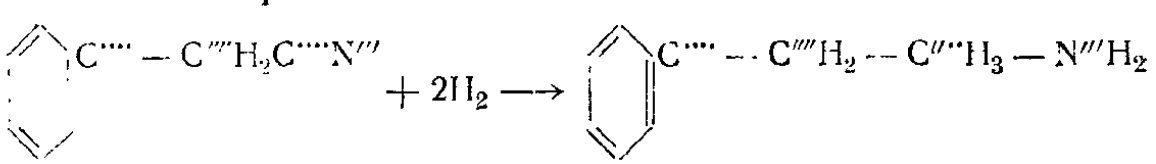
Стадии синтеза

1) β-Фенилэтиламин.
2) β-Бензоилфенилэтиламин.
3) β-Паранитробензоилфенилэтиламин.
4) β-Парааминобензоилфенилэтиламин.
5) β-Параоксибензоилфенилэтиламин.
6) β-Параоксифенилэтиламин (**тирамин**).

1) β-Фенилэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

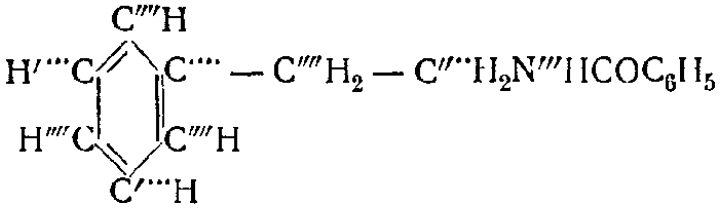
Цианистый бензил [1]	100 *г* (0,9 моля)
Металлический натрий	80 „
Абсолютный спирт	1000 *см*³
Соляная кислота концентрированная	около 25 *г*
Эфир	100 *см*³

Смесь 100 *г* свежеперегнанного в вакууме цианистого бензила и 1000 *см*³ абсолютного спирта подогревают в колбе емкостью в 2 *л*, соединенной при помощи трехколенчатого форштосса с обратным холодильником, и постепенно прибавляют 80 *г* металлического натрия. Реакция экзотермична, и чтобы поддерживать кипение реакционной смеси достаточно слабого нагревания. По окончании прибавления металлического натрия, которое продолжается около 4 час., жидкость нагревают еще 1 час. Затем реакционную смесь подвергают отгонке с водяным паром, причем по мере отгонки спирта происходит разделение смеси на два слоя — нижний водный и верхний маслянистый. По окончании отгонки спирта гонится β-фенилэтиламин. Отгон нейтрализуют соляной кислотой, дважды извлекают эфиром для удаления побочных продуктов и упаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха.

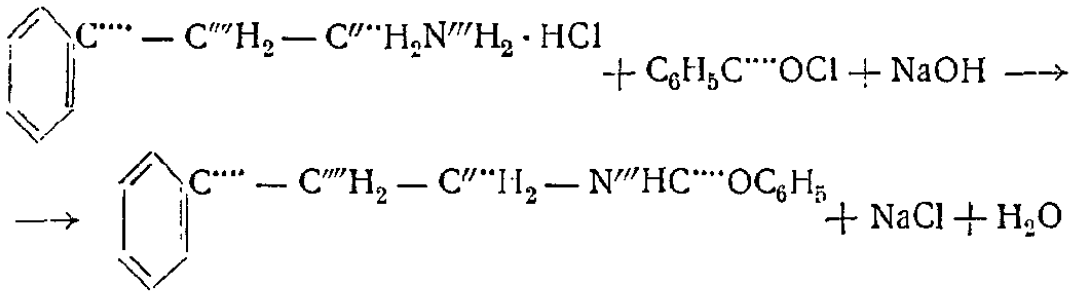
Темп. пл. солянокислого β-фенилэтиламина 215—216°.

Выход 36 *г*, или 27% теории.

2) β-Бензоилфенилэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

Солянокислый β-фенилэтиламин	36 *г* (0,23 моля)
Хлористый бензоил	32 „
Едкий натр 10%-ный	200 „

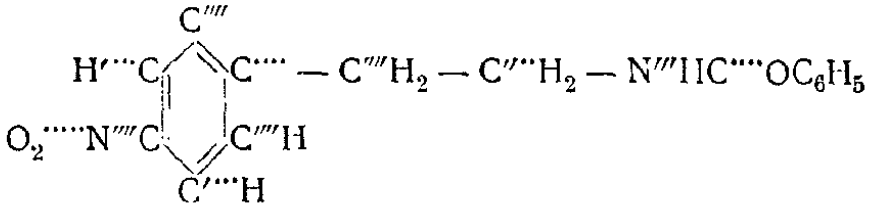
В колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и мешалкой с ртутным затвором, помещают 36 *г* солянокислого β-фенилэтиламина и 200 *г* 10%-ного раствора едкого натра. Смесь подогревают до 50° и при постоянном перемешивании по каплям приливают хлористый бензоил в тече-

[1] Получение см. стр. 312.

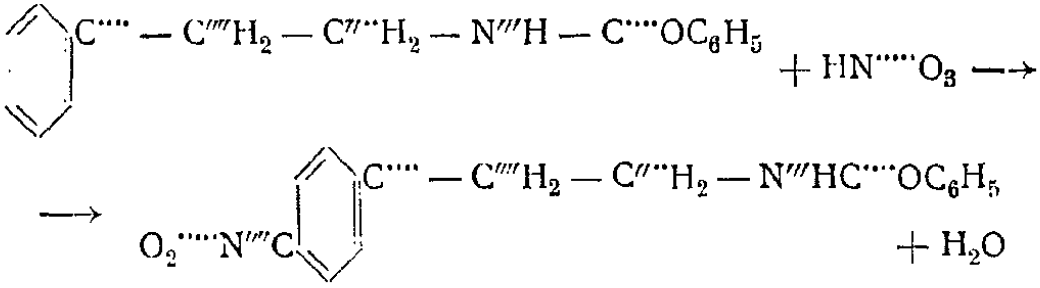
ние $1^1/_2$—2 час., после чего перемешивание при той же температуре продолжают еще полчаса. По охлаждении образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают два раза водой и высушивают при 80°.

Выход 42 *г*, или 82% теории.

3) β-Паранитробензоилфенилэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

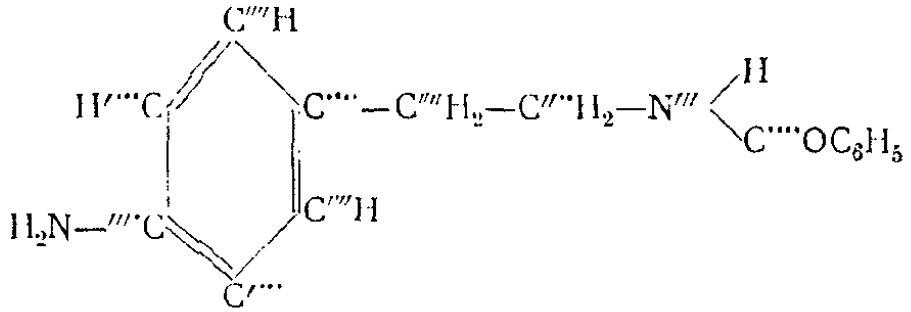
β-Бензоилфенилэтиламин	42 *г* (0,18 моля)
Азотная кислота уд. в. 1,38	84 „
Серная кислота уд. в. 1,83	168 „
Спирт 99%-ный	300 *см*³

В стеклянную банку емкостью в 500 *см*³, снабженную термометром и воронкой для присыпания β-бензоилфенилэтиламина, наливают смесь из 84 *г* азотной кислоты уд. в. 1,38 и 168 *г* серной кислоты уд. в. 183 и, охладив до +3—4°, понемногу, при постоянном перемешивании в течение 3 час. присыпают 42 *г* β-бензоилфенилэтиламина, а затем еще продолжают перемешивание при той же температуре в течение 1 часа, после чего раствор выливают на лед и выделившиеся слегка маслянистые кристаллы β-паранитробензоилфенилэтиламина дважды перекристаллизовывают из спирта.

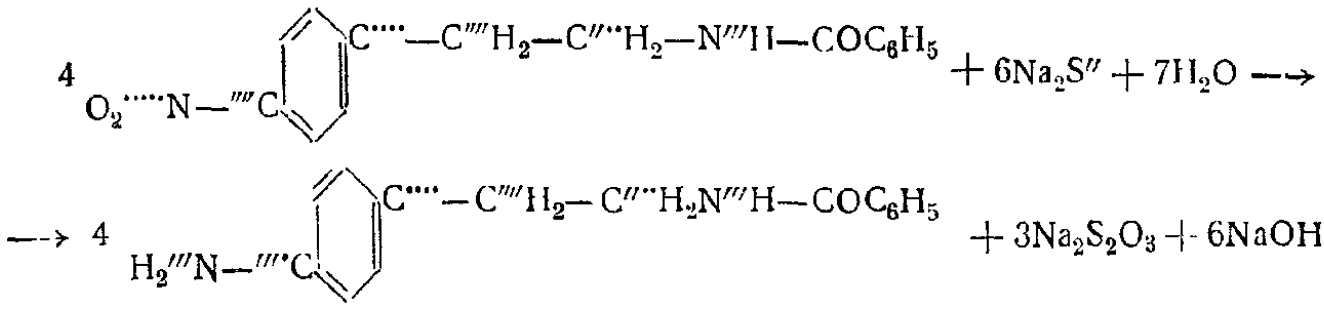
Темп. пл. 159—160°.

Выход 26 *г*, что составляет 52% теории.

4) β-Парааминобензоилфенилэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

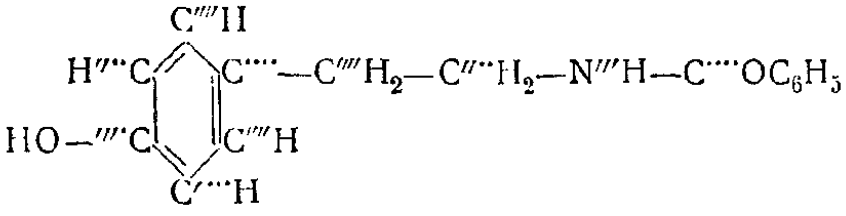
β-Паранитробензоилфенилэтиламин	26 *г* (0,09 моля)
Кристаллический сернистый натрий	36 „
Спирт	130 „
Соляная кислота концентрированная	около 15 „

26 *г* β-паранитробензоилфенилэтиламина и 130 *г* спирта помещают в колбу емкостью в 500 *см*^{3}, соединенную при помощи трехколенчатого форштосса с обратным холодильником, и нагревают до кипения. Затем туда же приливают водный раствор сернистого натрия (36 *г* кристаллического сернистого натрия в 60 *см*^{3} воды). Температура при этом падает, а затем, так как реакция экзотермична, снова начинается кипение, которое поддерживают нагреванием еще в течение получаса. По окончании реакции из смеси отгоняют спирт и выпадающий красноватый осадок амина прибавлением соляной кислоты (около 15 *г*) переводят в соль, которую перекристаллизовывают из воды с прибавлением животного угля.

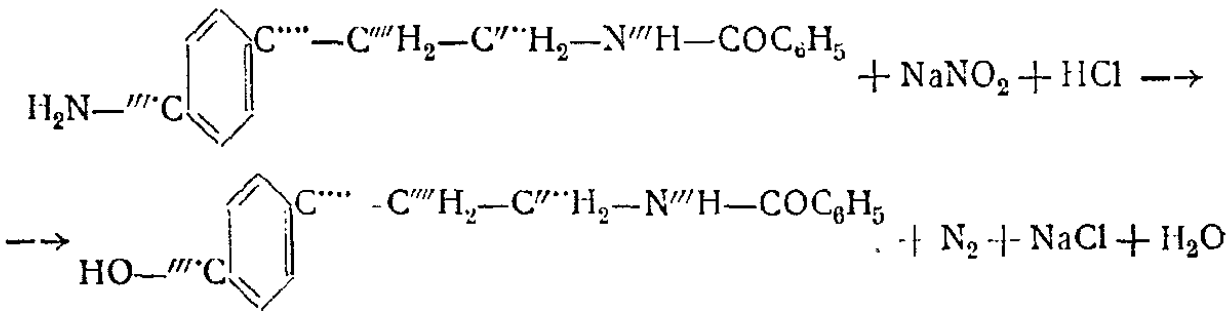
Выход солянокислой соли 16 *г*, или 69% теории.

Свободный амин в количестве 13,8 *г* выделяют, прибавляя аммиак.

5) β-Параоксибензоилфенилэтиламин



Химический процесс



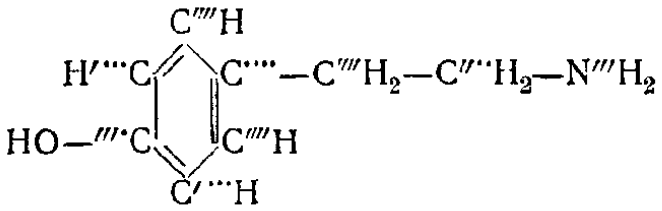
Исходные продукты

β-Парааминобензоилфенилэтиламин	13,8 *г* (0,06 моля)
Нитрит натрия	6 „
Серная кислота уд. в. 1,83	78 „
Эфир	200 *см*^{3}

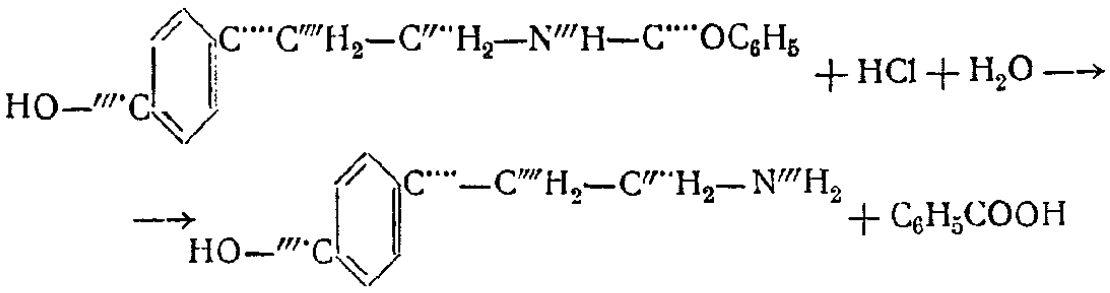
В колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 13,8 *г* β-парааминобензоилфенилэтиламина и серную кислоту (78 *г* H_2SO_4 уд. в. 1,83 в 780 *см*^{3} воды). Раствор нагревают до 80° и к нему постепенно в течение часа приливают раствор нитрита натрия (6 *г* в 60 *см*^{3} воды), после чего реакционную смесь нагревают до 100°. По охлаждении извлекают несколько раз эфиром. Эфирную вытяжку сушат сплавленным Na_2SO_4. По отгонке эфира получается β-параоксибензоилфенилэтиламин с темп. пл. 160°.

Выход 5,5 *г*, или 40% теории.

6) β-Параоксифенилэтиламин (тирамин)



Химический процесс



Исходные продукты

β-Параоксибензоилфенилэтиламин		5,5 *г* (0,02 моля)
Эфир		20 *см*^{3}
20%-ная соляная кислота		55 *г*
Сода двууглекислая	около	25 „
Амиловый спирт		100 *см*^{3}
5%-ная соляная кислота		120 „
Спирт		10 „

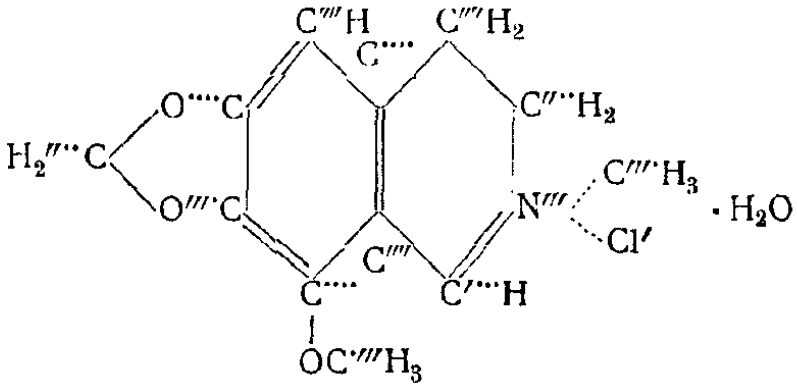
В колбе емкостью в 100 *см*^{3}, снабженной обратным холодильником, нагревают 5,5 *г* β-параоксибензоилфенилэтиламина с 55 *г* 20%-ной соляной кислоты в течение 10 час. при 115°. По окончании реакции выделившиеся кристаллы бензойной кислоты извлекают эфиром, а раствор нейтрализуют содой и извлекают два раза амиловым спиртом. Раствор тирамина в амиловом спирте взбалтывают со сплавленным поташом, фильтруют и извлекают 3 раза 5%-ной соляной кислотой (120 *см*^{3}), а затем водой. Кислый раствор упаривают в вакууме. Полученные кристаллы солянокислого тирамина перекристаллизовывают из спирта.

Выход 1 *г*, или 32% теории.

Литература

H. Decker, P. Becker, B., **45**, 2405 (1912).
Bischler, Napieralski, B., **26**, 1907 (1893).
Barger, Walpole, J. Chem. Soc., **95**, 1720 (1909).

18. Стиптицин

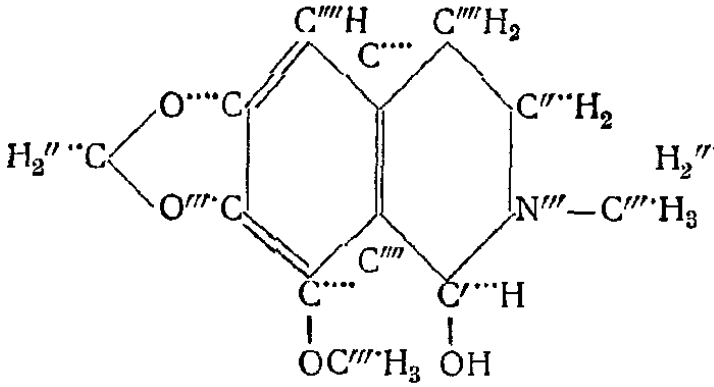


хлористоводородная соль котарнина

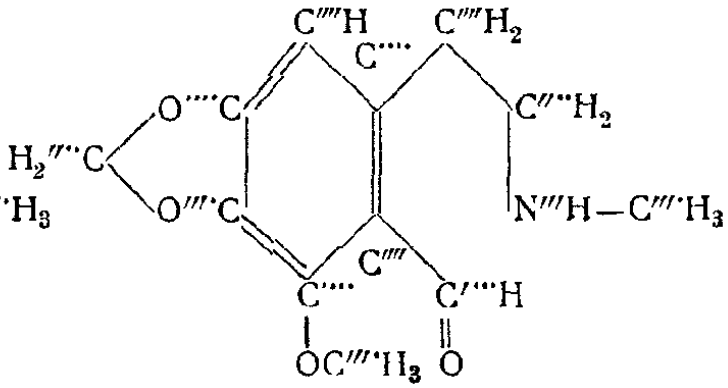
Стадии синтеза

1) Котарнин.
2) Солянокислый котарнин (стиптицин).

1) Котарнин

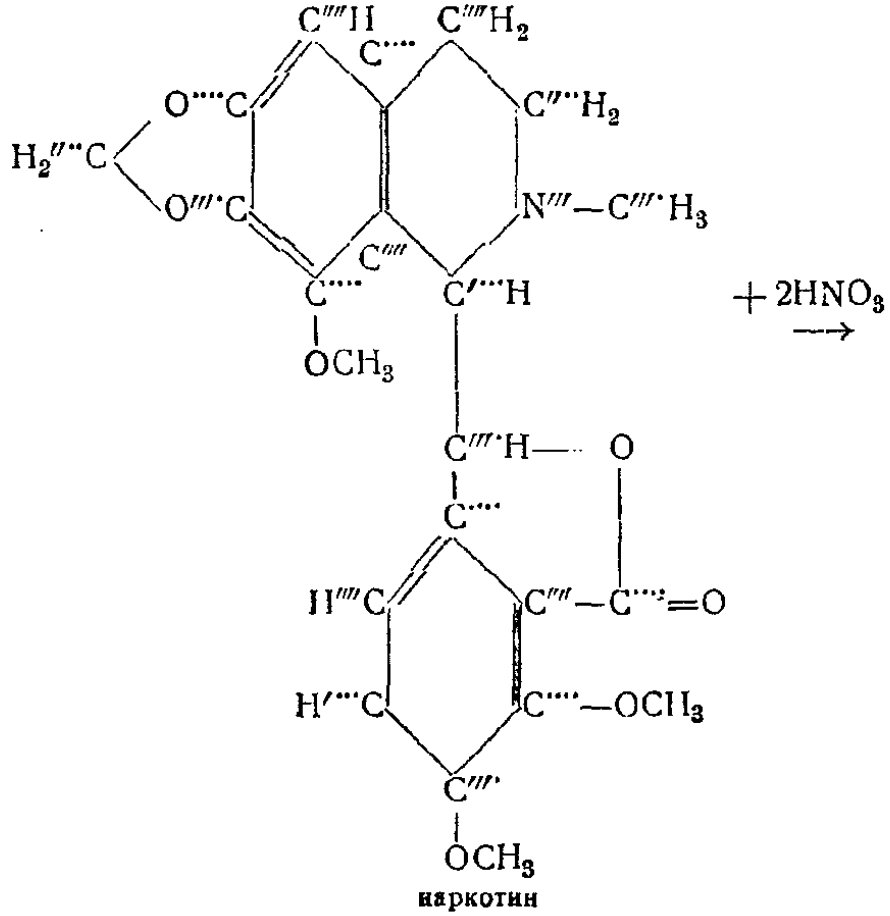


энольная форма котарнина

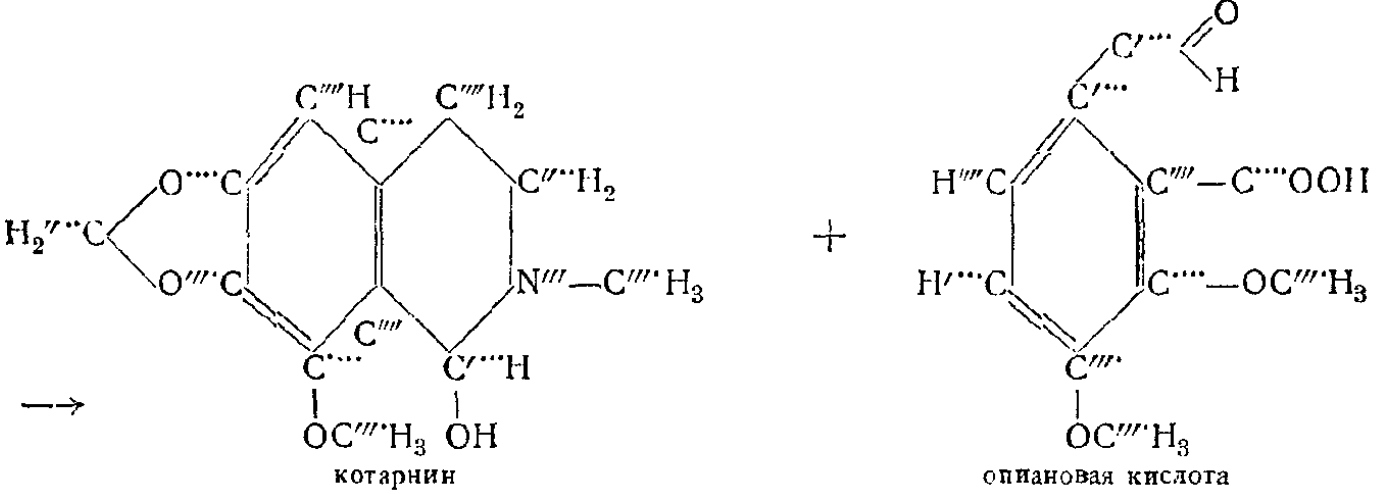


альдегидная форма котарнина

Химический процесс



наркотин



котарнин опиановая кислота

Исходные продукты

Наркотин	41 *г* (0,1 моля)
Азотная кислота уд. в. 1,4	115 „
Сода кристаллическая	около 140 „
25%-ный раствор едкого натра	40 „

В литровый стеклянный стакан, снабженный мешалкой, загружают 328 *см*³ воды и 115 *г* азотной кислоты уд. в. 1,4. Смесь нагревают на водяной бане до 48° и при этой температуре и при хорошем перемешивании небольшими порциями вносят наркотин, причем каждую новую порцию прибавляют после растворения предыдущей. Когда весь наркотин прибавлен, реакционную массу нагревают при 48—50° в течение 3 час. при хорошем перемешивании, а затем оставляют на холоду на двое суток. Выпадает кристаллический осадок опиановой кислоты. Ее отфильтровывают через двойной фильтр из полотна и бумаги. Фильтрат нейтрализуют содой до нейтральной реакции, и при охлаждении осаждают котарнин 25%-ным раствором химически чистого едкого натра. Выпадают светложелтые кристаллы котарнина, их отфильтровывают, промывают водой и сушат при комнатной температуре. Температура плавления колеблется от 119 до 132°. Такие колебания в точках плавления объясняются наличием смеси обеих таутомерных форм — энольной и альдегидной.

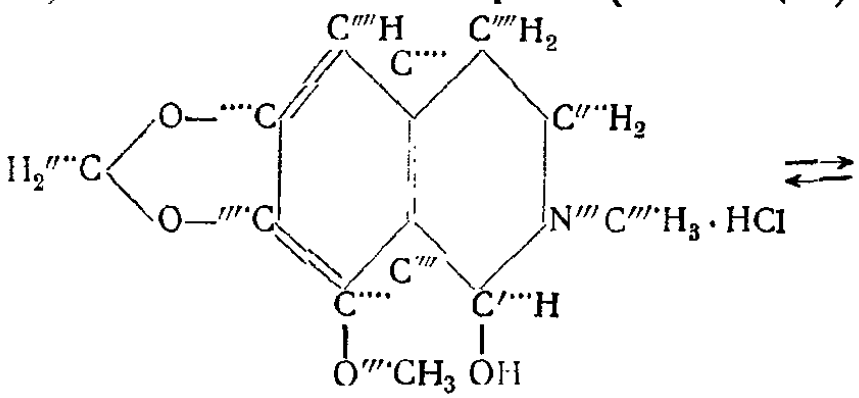
Выход котарнина 20 *г*, что составляет 83,3% теории.

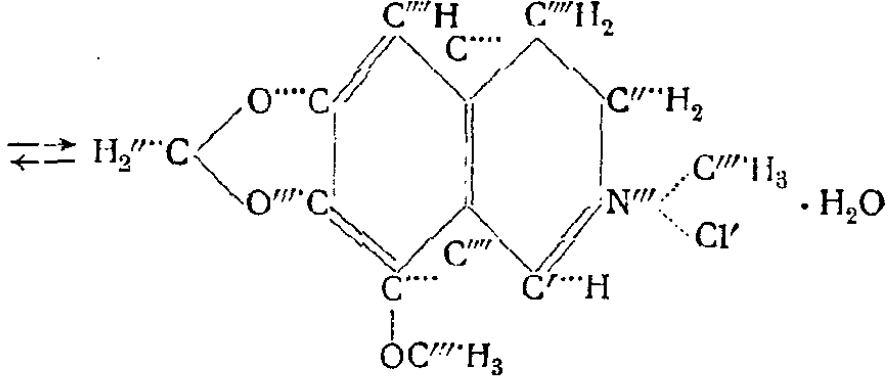
Выход опиановой кислоты 8—10 *г*, т. е. около 50% теории.

Литература

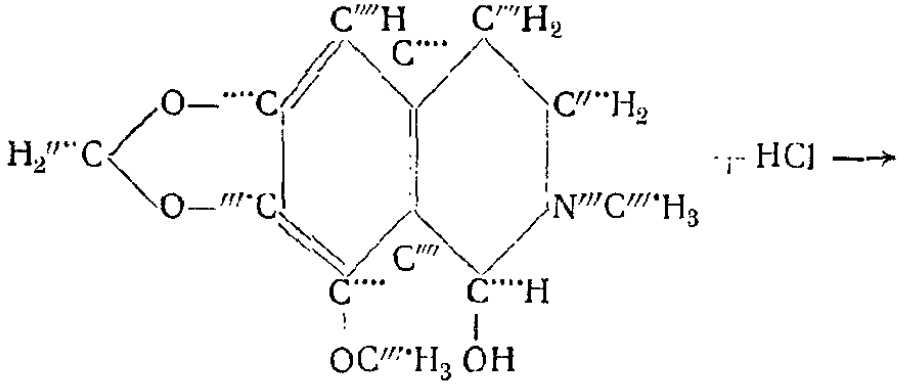
Wöhler, Ann., **50**, 19 (1844).
Roser, Ann., **272**, 156 (1892).
Anderson, Ann., **86**, 189 (1853).
Beckett Wrigt, J. Chem. Soc., **29**, 170.

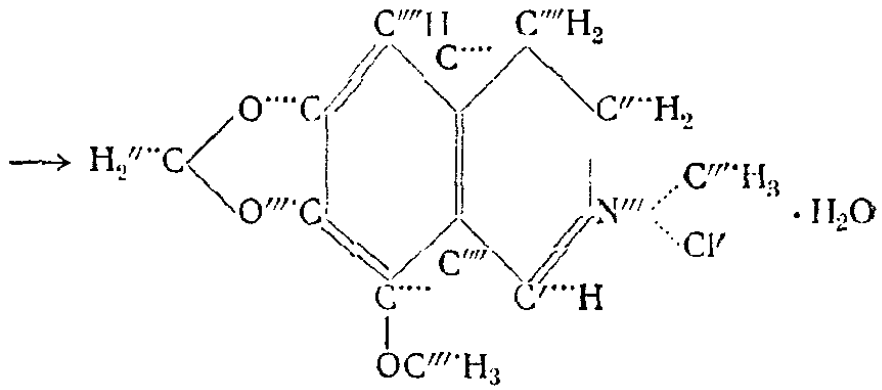
2) Солянокислый котарнин (стиптицин)





Химический процесс





Исходные продукты

Котарнин	20 *г*
Спирт абсолютный	20 „
Хлороводород газообразный	около 3 „
Эфир	200 „

В взвешенную эрленмейеровскую колбу емкостью в 300—350 *см*³ снабженную трубкой для ввода газа и отводной трубкой с хлоркальциевой трубкой, загружают 20 *г* сухого котарнина и 20 *г* абсолютного спирта. Сюда же пропускают ток сухого хлористого водорода в количестве 3—3,5 *г*[1]. Реакцию ведут при наружном охлаждении. Котарнин при пропускании хлористоводородного газа постепенно переходит в раствор, но к концу насыщения хлористым водородом получающийся стиптицин обычно начинает кристаллизоваться в виде шелковистых игол. По окончании реакции содержимое колбы выливают в стакан и приливают 100—150 *г* сухого эфира до полноты осаждения. Быстро отфильтровывают, слегка промывают стиптицин эфиром и сушат.

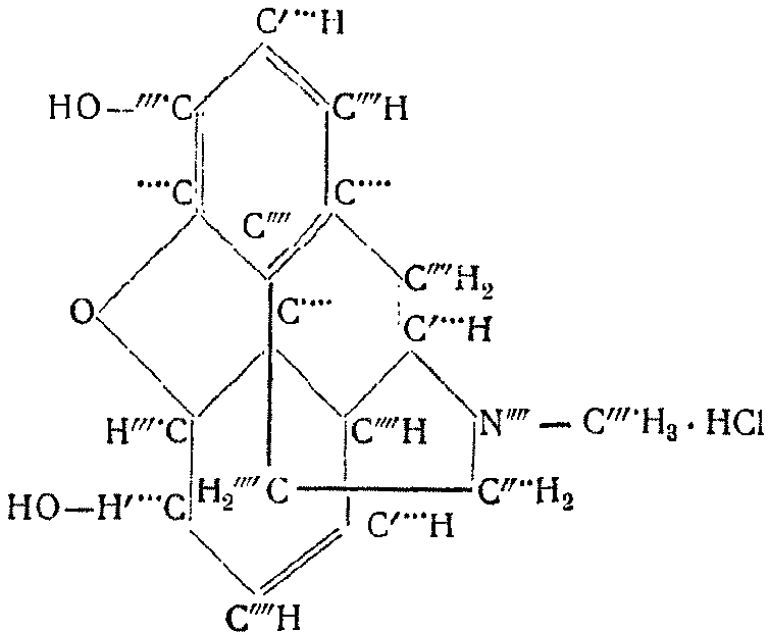
[1] Реакцию ведут на весах.

Темп. пл. 198° (с разложением).
Выход 20—21 *г*, т. е. 88—90% теории.

Литература

Герм. пат. 175079, Fr. VIII, 1168; 180395, Fr. VIII, 1169.

19. Солянокислый морфий



хлоргидрат морфия

Стадии получения

1) Экстракция опия: получение опийной настойки.
2) Выделение технического основания морфия.
3) Очистка основания морфия.
4) Получение хлоргидрата морфия.

1) Экстракция опия: получение опийной настойки

Исходные продукты

Опий (с 8,5%-ным содержанием морфия) . . . . . 500 *г*

Перед экстракцией опий должен быть по возможности очищен от упаковки и разрезан или разбит на мелкие куски примерно в 50 *г*. Еще до резки берут среднюю пробу опия для анализа[1]. Затем опий вносят в 3,5 *л* нагретой до 50° дестиллированной воды, находящейся в 5-литровой керамиковой банке, снабженной механической мешалкой. При постоянном перемешивании нагревают в течение 2 час. при 50—60°. Еще горячую жидкость отфильтровывают через полотняный мешок. Нерастворившийся остаток экстрагируют при тех же условиях еще два раза семикратным количеством дестиллированной воды. Фильтрат после каждой экстракции, так называемая опийная настойка, подвергается анализу для определения количества содержащегося в ней морфия[2].

---

[1] См. в конце этой главы стр. 381.
[2] См. ниже, стр. 382.

Выход экстрагируемого морфия составляет 97—99% от количества его в опии.

Нерастворимый остаток после экстракций, так называемый жмых опия, сушат при 40°. Обработкой соляной кислотой из него извлекают наркотин.

2) Выделение технического основания морфия

Исходные продукты

Опийная настойка, полученная при экстракции . .	500 *г* опия
Спирт	300 *см*³
Аммиак, примерно 28%-ный	42 *г*

Опийную настойку концентрируют в вакууме до веса взятого опия, т. е. до 500 *г*. В начале упаривания жидкость пенится и во избежание перебрасывания приходится часто впускать через капилляр воздух в перегонную колбу. Температура при упаривании должна быть не выше 70°, так как при более высокой температуре настойка осмоляется. Упаренную опийную настойку разбавляют 300 *см*³ спирта. Медленно выделяется осадок, который представляет собой смесь белков и углеводов. Спиртово-опийному раствору дают отстояться до следующего дня. Бóльшая часть жидкости сливается прозрачной и лишь небольшое количество раствора приходится отфильтровать от осадка. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают спиртом. В настойку после фильтрования вводят при помешивании 42 *г* крепкого аммиака (аммиак прибавляют в количестве, равном весу морфия в настойке). При этом выделяется основание морфия, наркотин и частично меконовокислый аммоний в виде кристаллического осадка. Для более полного выделения осадка смесь оставляют стоять до следующего дня. Затем осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают 2—3 раза спиртом, а под конец теплой водой. Промывка водой проводится для растворения меконовокислого аммония. Осадок сушат при 40°.

Получают 58 *г* 70%-ного кристаллического технического основания морфия светлокоричневого цвета, т. е. 97% от количества морфия в настойке.

Из водно-спиртового аммиачного фильтрата бензольной экстракцией выделяют папаверин, кодеин и тебаин.

3) Очистка основания морфия

Исходные продукты

Техническое основание морфия	58 *г*
2%-ная уксусная кислота	580 „
Раствор бисульфита (приблизительно 40%-ный) . .	20 *см*³
Крепкий аммиак	40 *г*

В керамиковую банку емкостью в 1 *л*, снабженную механической мешалкой, загружают 580 *г* 2%-ной уксусной кислоты и нагревают на водяной бане до 50°. При постоянном перемешивании вводят 58 *г* технического основания морфия и продолжают нагревание

при той же температуре в течение 1 часа. Морфий как более сильное основание, чем наркотин, переходит в уксуснокислый раствор, наркотин же остается в осадке. По охлаждении сливают прозрачную жидкость с осадка, который затем отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают водой. Осадок наркотина сушат при 40°. Уксуснокислый раствор морфия нагревают до кипения, вводят при помешивании 20 *см*³ раствора бисульфита (приблизительно 40%-ного) и отфильтровывают через полотняный мешок. В горячий фильтрат приливают при помешивании стеклянной палочкой около 40 *г* крепкого аммиака до полного выделения основания морфия. По охлаждении отсасывают осадок на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Получают 46,3 *г* 86%-ного мелкокристаллического очищенного основания морфия светлопесочного цвета, что составляет 98% от количества морфия в неочищенном техническом основании.

4) Получение хлоргидрата морфия

Исходные продукты

Очищенное основание морфия	46,3 *г*
Химически чистая соляная кислота уд. в. 1,19 . . .	15 *г*
Активированный уголь . . . . . около	5 „

В керамиковую банку емкостью в 500 *см*³ загружают 185 *см*³ дестиллированной воды и 15 *г* соляной кислоты уд. в. 1,19 и нагревают на водяной бане. В горячий солянокислый раствор вносят 46,3 *г* очищенного основания морфия. По растворении осадка нагревают еще полчаса с активированным углем (не содержащим железа) при частом помешивании стеклянной палочкой. Реакция раствора должна быть слабокислой; в случае надобности приливают еще соляной кислоты. Раствор отфильтровывают от угля через горячую воронку. По охлаждении выкристаллизовывается хлоргидрат морфия, который отсасывают на бюхнеровской воронке от маточника и промывают два раза небольшим количеством холодной воды. Отжатый осадок растворяют в двухкратном количестве горячей дестиллированной воды, добавляют несколько кубических сантиметров соляной кислоты (до слабокислой реакции) и вторично обесцвечивают раствор активированным углем. По охлаждении раствора тщательно отсасывают осадок хлоргидрата морфия от маточного раствора, промывают небольшим количеством дестиллированной воды, затем спиртом, а под конец эфиром и сушат при 40°. Водные маточные растворы упаривают на водяной бане до небольшого объема. Хлоргидрат морфия, выделившийся из маточных растворов, в зависимости от его чистоты перекристаллизовывают один или два раза.

Из последних маточных растворов выделяют аммиаком морфий в виде основания, которое вновь подвергается очистке уксусной кислотой и осаждением аммиаком. Уголь, которым обесцвечивали растворы, а также использованные фильтры содержат небольшое количество морфия. Для выделения последнего нагревают уголь

и фильтры с дестиллированной водой и из водного раствора осаждают аммиаком основание морфия.

Выход морфия составляет 97% от количества его в очищенном основании.

Литература

E. Merk, Ann., **18**, 79 (1836).
F. Mohr, Ann., **35**, 119 (1840).
C. Schöpf, Ann., **452**, 220 (1927).
Каневская, J. pr. Chem. [2], 108, 250 (1924).

Методы анализа

А) Метод количественного определения морфия по Дитриху

1) Анализ опия

От каждого куска опия берут на кончике ножа по небольшому кусочку, тщательно перемешивают и в двух склянках с притертыми пробками емкостью по 250 *см*³ отвешивают по 7 *г* опия с точностью до 0,01, добавляют по 56 *см*³ дестиллированной воды и после трехчасового взбалтывания оставляют стоять до следующего дня. Затем содержимое каждой склянки обрабатывают в отдельности следующим образом: фильтруют через складчатый фильтр; к 42 *г* фильтрата добавляют из бюретки 2 *см*³ 1 *N* раствора аммиака, размешивают и снова быстро фильтруют через другой складчатый фильтр; отвешивают в склянку с притертой пробкой (на 200 *см*³) 36 *г* фильтрата, которые соответствуют 4 *г* опия, добавляют 15 *см*³ уксусноэтилового эфира, тщательно взбалтывают и вводят из бюретки 1 *N* раствор аммиака до щелочной реакции (проба на лакмус); добавляют снова 10 *см*³ уксусноэтилового эфира, взбалтывают до появления кристалликов и оставляют стоять до следующего дня. Осевшее основание морфия отжимают на маленькой воронке с фарфоровым кружком, промывают 2—3 раза небольшим количеством уксусноэтилового эфира и затем водой, которой предварительно промывают склянку. Осадок вместе с фильтрами переносят обратно в склянку, обрабатывают избытком 0,1 *N* соляной кислоты (кислоту приливают из бюретки), добавляют небольшое количество эфира, примерно 25—30 *см*³, 10 капель раствора иод-эозина [1], который служит индикатором, и титруют избыток соляной кислоты 0,1 *N* раствором едкого натра.

Для контроля проводят два параллельных анализа.

Расчет анализа

Молекулярный вес безводного морфия 285, следовательно 1 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты соответствует:

$$\frac{285 \cdot 0{,}00365}{36{,}5} = 0{,}0285 \text{ } г \text{ морфия.}$$

[1] В кислой среде эфирный слой иод-эозина окрашен в желтый цвет, в щелочной среде — в розовый. При титровании нужно следить за переходом желтого цвета в бледнорозовый.

Пример:

Для растворения осадка основания морфия ушло 25,05 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты; для обратного титрования избытка соляной кислоты ушло 13,12 *см*³ 0,1 *N* раствора едкого натра. Количество соляной кислоты, вступившее в реакцию с основанием морфия:

$$25{,}05 - 13{,}12 = 11{,}93 \text{ см}^3.$$

Количество морфия, находящееся в 4 *г* опия:

$$0{,}0285 \cdot 11{,}93 = 0{,}34 \text{ г}.$$

Содержание морфия в опии:

$$\frac{0{,}34 \cdot 100}{4} = 8{,}5\%.$$

Примечание. Если принять во внимание на осиовании работ Э. Ф. Штубера и В. Клячкиной [1], что в фильтрате после отделения морфия остается около 1,3 *мг* морфия иа 1 *г* жидкости, то фактическое содержание морфия (*M*) будет несколько больше:

$$M = m + (a + N) \cdot 0{,}0013 \text{ г},$$

где *m* — вычисленное количество морфия в граммах;
a — количество жидкости, взятое для выделенiя морфия;
N — количество 1 *N* раствора аммиака, взятое для выделения морфия.

2) Анализ опийной настойки

В эрленмейеровскую колбочку на 150 *см*³ помещают 25 *см*³ опийной настойки, отмеренной пипеткой, вводят из бюретки раствора нормального аммиака до нейтральной реакции (проба на лакмус) и быстро фильтруют через складчатый фильтр. Затем к 50 *см*³ настойки добавляют двойное количество аммиака и фильтруют через тот же фильтр. Пипеткой берут по 20 *см*³ фильтрата в две склянки с притертой пробкой, вводят в каждую по 15 *см*³ уксусноэтилового эфира, тщательно взбалтывают, прибавляют 1 *N* аммиак до щелочной реакции (проба на лакмус), приливают еще по 10 *см*³ уксусноэтилового эфира, взбалтывают до появления кристалликов и оставляют стоять до следующего дня. В дальнейшем анализ продолжают так же, как при определении содержания морфия в средней пробе опия.

Расчет анализа

На 50 *см*³ настойки ушло 2,1 *см*³ аммиака. Для растворения осадка основания морфия ушло 21,3 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты. Для обратного титрования избытка соляной кислоты ушло 15,18 *см*³ 0,1 *N* раствора едкого натра.

Количество соляной кислоты, вступившее в реакцию с основанием морфия:

$$21{,}3 - 15{,}18 = 6{,}12 \text{ см}^3.$$

[1] Arch. Pharm., 209 (1930).

Содержание основания морфия в настойке:

$$\frac{0{,}0285 \cdot 6{,}12 \cdot 52{,}1 \cdot 100}{20 \cdot 50} = 0{,}909\%.$$

Можно употреблять для анализа не точно 0,1 *N* растворы соляной кислоты и едкого натра, но тогда требуется соответствующая поправка.

3) Анализ технического основания морфия

Навеску технического основания морфия, около 3 *г*, взятую на аналитических весах, растворяют в эрленмейеровской колбе при нагревании примерно в 100 *см*³ раствора 1 *N* соляной кислоты, переносят раствор в мерную колбу на 200 *см*³, доливают раствор дестиллированной водой и фильтруют через складчатый фильтр. В дальнейшем раствор подвергается анализу подобно раствору опийной настойки.

Расчет анализа

На 50 *см*³ раствора морфия ушло 24,2 *см*³ раствора 1 *N* аммиака. Для растворения осадка основания морфия ушло 22,5 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты. Для обратного титрования избытка соляной кислоты ушло 17,51 *см*³ 0,1 *N* раствора едкого натра. Навеска технического основания морфия 3,0160 *г*.

Количество соляной кислоты, вступившее в реакцию с основанием морфия:

$$22{,}5 - 17{,}51 = 4{,}99 \text{ } см^3 \text{ } 0{,}1\,N \text{ раствора.}$$

Содержание морфия в техническом основании:

$$\frac{0{,}0285 \cdot 4{,}99 \cdot 74{,}2 \cdot 200 \cdot 100}{20 \cdot 50 \cdot 3{,}0160} = 69{,}98\%.$$

4) Анализ очищенного основания морфия

Точную навеску очищенного основания морфия (около 3 *г*) растворяют при нагревании в растворе 1 *N* соляной кислоты, как при анализе технического основания, переносят раствор в мерную колбу на 200 *см*³, доливают раствор дестиллированной водой и фильтруют через складчатый фильтр. Пипеткой берут по 20 *см*³ фильтрата в две склянки с притертой пробкой, вводят 15 *см*³ уксусноэтилового эфира, взбалтывают, вводят из бюретки 1 *N* аммиак до щелочной реакции (проба на лакмус), прибавляют еще 10 *см*³ уксусноэтилового эфира, взбалтывают до появления осадка и оставляют стоять на ночь. В дальнейшем продолжают анализ, как при определении содержания морфия в настойке.

Расчет анализа

Навеска очищенного основания морфия 3,0070 *г*.

Для растворения осадка основания морфия ушло 21,45 *см*³ 0,1 *N*

раствора соляной кислоты. Для обратного титрования избытка соляной кислоты ушло 12,38 *см*³ 0,1 *N* раствора едкого натра.

Количество соляной кислоты, вступившее в реакцию с основанием морфия:

$$21{,}45 - 12{,}38 = 9{,}07 \text{ } см^3 \text{ } 0{,}1\,N \text{ раствора.}$$

Содержание морфия в очищенном основании:

$$\frac{0{,}0285 \cdot 9{,}07 \cdot 200 \cdot 100}{20 \cdot 3{,}0070} = 85{,}96\%$$

Литература

E. Dieterich, Zschr. f. analyt. Chem. R. Fresenius, **29**, 484 (1890).

Б) Метод количественного определения морфия в опии Э. Ф. Штубера и В. Клячкиной

(принят советской фармакопеей 1934 г.)

В зависимости от влажности опия берут следующие навески:

фармакопейного порошка (с содержанием около 8% влаги)	25 *г*
опия для экспорта (около 15% влаги) . .	30 „
опия-сырца (около 30% влаги)	35 „

Воды для экстрагирования взятых навесок берут:

для фармакопейного порошка	8-кратное колич.
„ экспортного опия.	7-кратное „
„ опия-сырца.	6-кратное „

Извлечение производится следующим образом.

Навеску в фарфоровой ступке обливают небольшим количеством теплой (55 — 60°) воды и растирают до получения вполне однородной массы. Если опий содержит трудно растираемые кусочки или пленки, ступку ставят на несколько часов в теплое место, пока указанные частицы не набухнут и не будут легко растираться. Растертую массу при помощи теплой (55°) воды переводят в тарированную склянку и на весах добавляют воду до получения вышеуказанного веса. Склянку закрывают пробкой и ставят на 3 часа в теплое (55°) место, время от времени сильно взбалтывая, и затем оставляют стоять при комнатной температуре до следующего дня. Содержимое склянки сильно взбалтывают, дают отстояться и фильтруют через складчатый фильтр. В полученном таким путем фильтрате производят следующие определения.

1) Определение экстрактивных веществ

В фарфоровой чашке отвешивают 5 — 10 *г* вытяжки, выпаривают на водяной бане и сушат при 100° до постоянного веса. Вычисляют процент экстрактивных веществ во взятой навеске.

2) Определение кислотности вытяжки

Отвешивают 10—15 *г* вытяжки и титруют 0,1 *N* раствором едкого натра. Щелочь прибавляется сначала по 1 *см*³, потом по 0,5 *см*³. После каждого прибавления проверяют реакцию раствора. Для этого при помощи стеклянной палочки переносят маленькую каплю жидкости на синюю лакмусовую бумажку, а под конец титрования и на красную. Титруют до нейтральной или амфотерной реакции.

3) Определение морфия

а) Осаждение наркотина и смол

Отвешивают 3 порции вытяжки по 45 *г* каждая. На основании определенной по предыдущему пункту кислотности вычисляют, сколько требуется щелочи для нейтрализации одной порции. Соответствующее количество 1 *N* аммиака прибавляют в каждую порцию, слегка перемешивают (осторожным вращательным движением, не взбалтывая) и тотчас фильтруют через заранее приготовленные складчатые фильтры (диаметром 8 *см*).

б) Осаждение морфия

Из полученных от осаждения наркотина трех фильтратов отвешивают в склянки или эрленмейеровские колбы с притертыми пробками 3 порции по 36 *г* каждая. В колбочки прибавляют по 20 *см*³ серного эфира и осаждают морфий в одной колбочке 5 *см*³, в другой 6 *см*³ и в третьей 7 *см*³ 1 *N* раствора аммиака. Аммиак лучше прибавлять не сразу, а по кубикам (из бюретки), взбалтывая после каждого прибавления. После прибавления аммиака взбалтывают и оставляют стоять до следующего дня.

в) Промывка осадков

Выпавшие осадки морфия отфильтровывают через бумажные фильтры (лучше стеклянные фильтры Шотта или Гуча), промывают склянку и фильтр каждой порции 10 *см*³ эфира, потом не менее шести раз водой, насыщенной эфиром, беря каждый раз по 5 *см*³ воды. Фильтры и склянки (с частью осадка) сушат при 60°. Высушенные осадки промывают четыре раза бензолом, беря каждый раз по 10 *см*³ бензола (до исчезновения реакции на побочные алкалоиды с реактивом Meyer или с NH_3) и вновь сушат при 60° до исчезновения запаха бензола.

г) Титрование осадков

Полученные из отдельных порций осадки морфия (на фильтре и в склянке) растворяют в 30 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты, фильтруют и промывают водой под насосом до нейтральной реакции, доводя объем раствора приблизительно до 100 *см*³.

Избыток взятой соляной кислоты оттитровывают 0,1 *N* раствором едкого натра при индикаторе метилрот. Связанную с морфием кислоту перечисляют на безводный морфий. 1 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты соответствует 0,02852 *г* безводного морфия.

Если растворы морфия сильно окрашены и переход окраски при титровании недостаточно ясен, то прибавляют некоторый избы-

ток щелочи (0,5 — 1 *см*³ 0,1 *N* NaOH), слегка нагревают на водяной бане, чтобы выпадающие в осадок загрязнения свернулись и собрались хлопьями, дают отстояться на холоду, фильтруют через складчатый фильтр, промывают до исчезновения реакции на алкалоиды, к фильтрату добавляют 2 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты до кислой реакции и титруют до конца 0,1 *N* раствором едкого натра.

Расчет анализа

Из полученных результатов правилен наиболее высокий, но окончательным его можно считать только в том случае, если разница между двумя титрованиями не превышает 0,3 — 0,5 *см*³. В противном случае анализ следует повторить, беря для осаждения морфия другие количества аммиака (4 и 5 *см*³ или 6 и 7 *см*³).

Для повторного анализа следует приготовить свежую вытяжку.

Из всех полученных результатов самым правильным следует считать самый высокий, но и он не дает всего количества морфия в вытяжке. Даже при самых благоприятных для осаждения морфия условиях в фильтрате остается еще около 1,3 *мг* морфия на 1 *г* жидкости, так что фактическое содержание морфия в 36 *г* жидкости от наркотина следует вычислить по следующей формуле:

$$\text{I.}\quad M = m + (36 + N) \cdot 0{,}0013,$$

где m — самый высокий из полученных результатов (в граммах);

N — взятое для осаждения морфия количество кубических сантиметров 1 N раствора аммиака.

Для вычисления процентного содержания морфия в опии требуется знать, какому количеству опия (O) соответствуют взятые для осаждения морфия 36 *г* фильтрата от наркотина. Это количество вычисляется по следующей формуле:

$$\text{II.}\quad O = \frac{100 - E}{100 \cdot T + W} \cdot \frac{45}{45 + K - 0{,}4} \cdot 36,$$

где E — процент экстрактивных веществ в вытяжке;

T — число, показывающее, во сколько раз взято для экстракции опия воды больше, чем навески (кратное отношение воды к навеске);

W — процент влаги в опии (определяется высушиванием в вакууме при 100°);

K — количество кубических сантиметров 1 N раствора аммиака, взятых для осаждения наркотина и смол;

0,4 — приблизительный вес выпадающих наркотина и смол;

36 — количество фильтрата от наркотина, взятое для осаждения морфия (если были взяты другие количества, то в формулу следует вставить соответствующие взятые количества).

Процентное содержание морфия в исследуемом опии:

$$\text{III.}\quad P = \frac{M}{O} \cdot 100.$$

Процентное содержание морфия в безводном опии:

$$\text{IV.}\quad P_{безв.} = \frac{P \cdot 100}{100 - W}.$$

Пример

Навеска опия для анализа 30 *г*. Содержание влаги в опии 17,4%.

Для экстрагирования взято семикратное количество воды ($T = 7$). Экстрактивных веществ в полученной вытяжке найдено 8,3% ($E = 8{,}3$).

Для осаждения наркотина и смол из 45 *г* вытяжки взято было 2,1 *см*³ 1 *N* раствора аммиака.

Согласно формуле (II) 36 *г* фильтрата после удаления наркотина и смол соответствуют количеству взятого для анализа опия:

$$\frac{100 - 8{,}3}{100 \cdot 7 - 17{,}4} \cdot \frac{45}{45 + 2{,}1 - 0{,}4} \cdot 36 = 4{,}43 \text{ г}.$$

Для осаждения морфия взято 6 *см*³ 1 *N* NH_3.

Для растворения выделившегося морфия взято 30 *см*³ 0,1 *N* раствора соляной кислоты, а на титрование избытка взятой кислоты пошло в одном случае 16 *см*³, а в другом 15,5 *см*³ 0,1 *N* NaOH.

Фактическое содержание морфия в 43 *г* опия равно:

$$0{,}2852\ (30 - 15{,}5) + (36 + 6) \cdot 0{,}0013 = 0{,}468 \text{ г}.$$

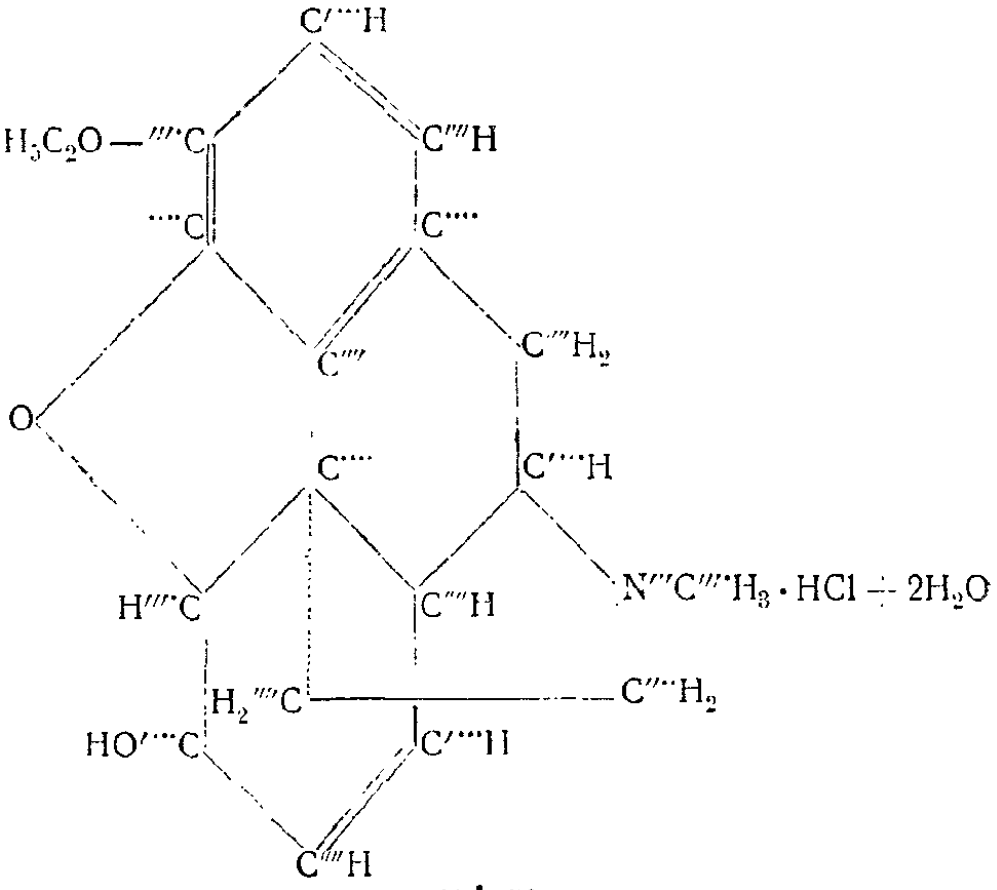
Отсюда содержание безводного морфия во взятом для анализа образце будет:

$$\frac{0{,}468 \cdot 100}{4{,}43} = 10{,}56\%.$$

В безводном опии морфия будет:

$$\frac{10 \cdot 10{,}56}{100 - 17{,}4} = 12{,}78\%.$$

20. Дионин



хлоргидрат этилморфина

Стадии синтеза

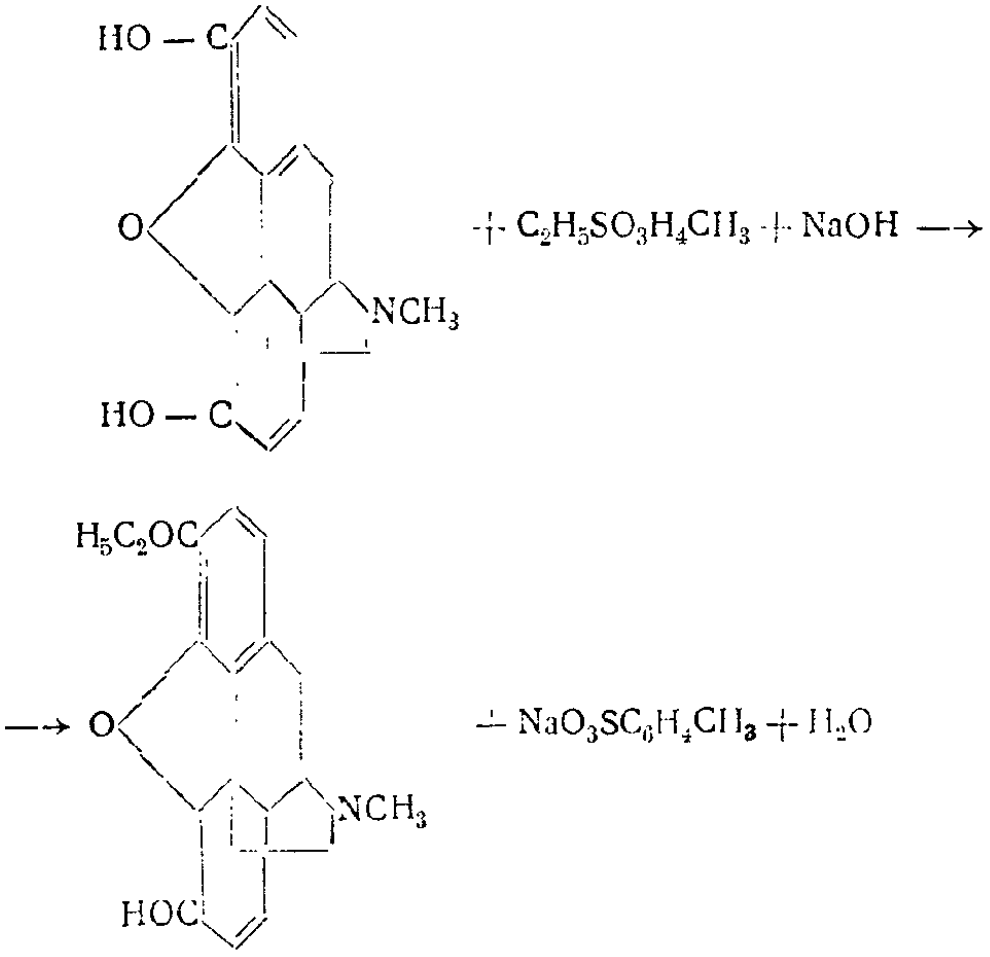
1) Этилморфин.
2) Солянокислый этилморфин (дионин).

1) Этилморфин

Для получения этилморфина морфий этилируют: а) этиловым эфиром паратолуолсульфокислоты или б) бромистым этилом.

а) Этилирование морфия этиловым эфиром паратолуолсульфокислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Морфий 100%-ный	50 г
Спирт 96°-ный	200 „
10%-ный раствор едкого натра	20—30 „
Едкий натр твердый	6,5 „
Этиловый эфир паратолуолсульфокислоты . . .	33 „
Хлористый аммоний	75—100 „

В колбе емкостью в 500 *см*³ растворяют 65 *г* мелкорастертого едкого натра в 200 *г* этилового спирта. К полученному раствору прибавляют 50 *г* 100%-ного морфия[1]; морфий тотчас же растворяется, образуя морфинат. Сюда же прибавляют 33 *г* чистого этилового эфира паратолуолсульфокислоты. Колбу плотно закрывают

[1] С содержанием 5,94% кристаллизационной воды.

пробкой и взбалтывают на качалке в течение 24 час. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтруют, причем на фильтре остается натриевая соль паратолуолсульфокислоты, а в фильтрате — образовавшийся этилморфин, непрореагировавший морфий и продукты его осмоления. Спирт из фильтрата отгоняется с водяным паром, после чего смесь охлаждают и прибавляют к ней 20—30 *см*³ 10%-ного раствора едкого натра для растворения морфия. Этилморфин выпадает в кристаллическом виде, его отфильтровывают, промывают слегка 10%-ным раствором щелочи, а затем водой, выход 47 *г*.

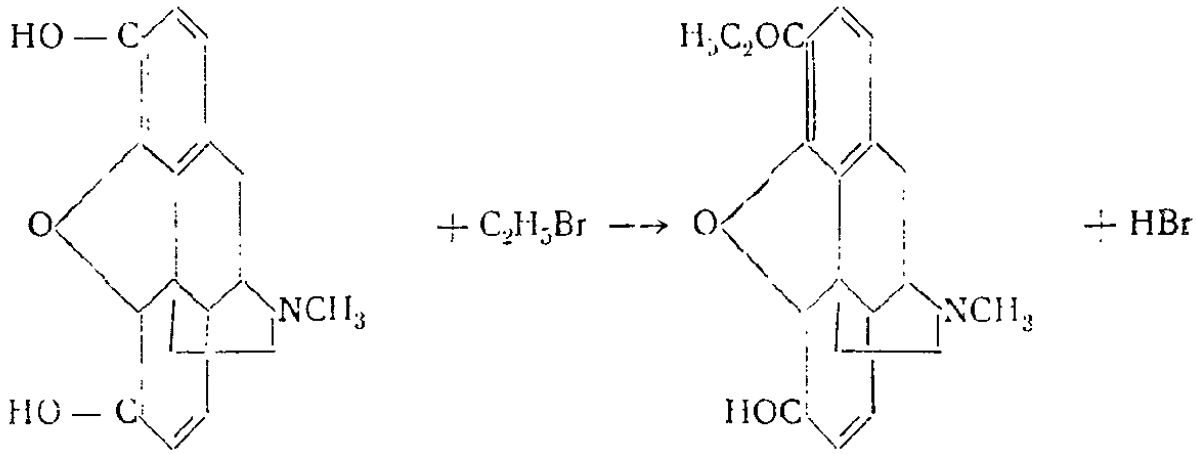
Маточник после отделения главной массы этилморфина экстрагируют бензолом. Бензол отгоняют, остается 2—3 *г* этилморфина, который очищают следующим образом: растворяют в 10%-ном растворе соляной кислоты, фильтруют и к раствору прибавляют аммиак до полноты осаждения.

Маточник после экстракции бензолом обрабатывают хлористым аммонием в количестве 75—100 *г*, причем выпадает основание морфия темного цвета в количестве примерно 2—3 *г*.

Общий выход этилморфина 48—49 *г*, что составляет 87—90% теории.

б) Этилирование морфия бромистым этилом

Химический процесс



Исходные продукты

Морфий 100%-ный	50 *г*
Спирт 96°-ный	200 „
Едкое кали	15 „
Бромистый этил	35 „
10%-ный раствор едкого натра	100 „
Бензол	около 150 *см*³
Хлористый аммоний	75—100 *г*

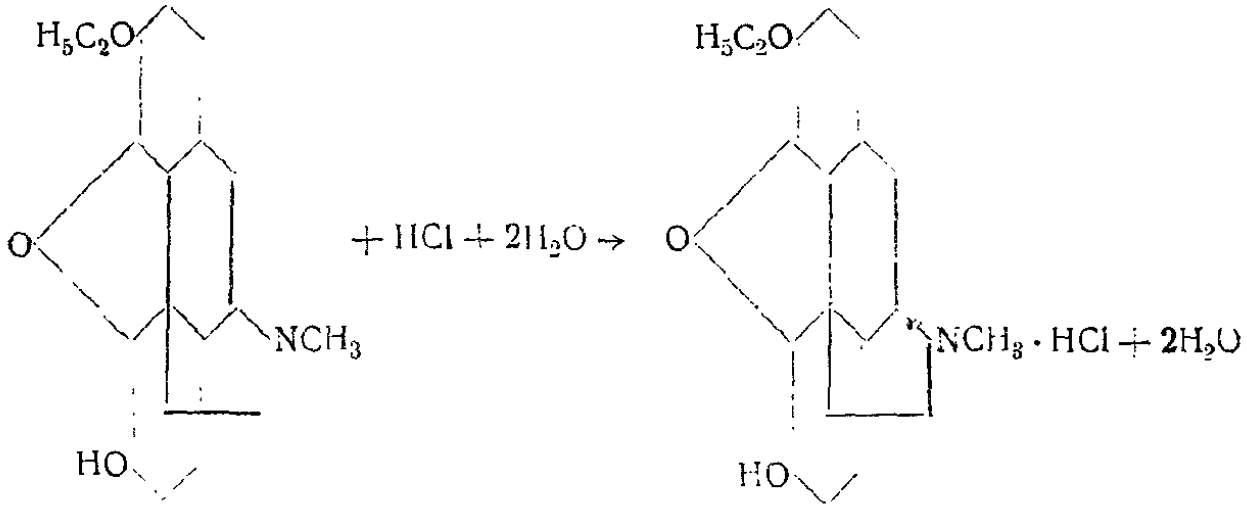
В колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, загружают спиртовой раствор едкого кали (15 *г* едкого кали в 200 *г* спирта). Сюда же вносят 50 *г* 100%-ного морфия. Далее из капельной воронки приливают 35 *г* бромистого этила, причем первую половину вносят быстро, а вторую прибавляют по каплям. После прибавления всего бромистого этила реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 6 час. при 48—50° (температура внутри колбы) и оставляют до следующего дня. На следующий день отфильтровывают от бромистого калия, затем с водяным паром отгоняют спирт в количестве

примерно 200 *г* (крепость 80—83%). После отгонки спирта прибавляют к оставшейся охлажденной массе 10%-ный раствор едкого натра в количестве приблизительно 100 *см*³ для разрушения образующегося здесь четвертичного основания и для полноты осаждения этилморфина. Полученный этилморфин отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-сушилке. Маточник после отделения этилморфина экстрагируют бензолом. Морфий из щелочного раствора выделяют так же, как и в предыдущем опыте, хлористым аммонием.

Выход 52 *г* этилморфина, что составляет 96% теории.

2) Солянокислый этилморфин (дионин)

Химический процесс



Исходные продукты

Этилморфин	50 *г*
Спирт 96°-ный	150 „
Соляная кислота уд. в. 1,19	18 „
Эфир (сухой)	200—300 „
Активированный уголь	0,25 „

В колбу емкостью в 500 *см*³ помещают 50 *г* этилморфина, 150 *г* 96°-ного спирта и 0,25 *г* активированного или животного угля, взбалтывают, фильтруют и к раствору при взбалтывании осторожно прибавляют спиртовой раствор соляной кислоты (18 *г* HCl уд. в. 1,19 в 160 *г* спирта) до появления реакции на конго. Выпадает дионин, который отфильтровывают. Оставшийся в маточнике дионин осаждают сухим эфиром. Полученный продукт перекристаллизовывают из трехкратного количества спирта.

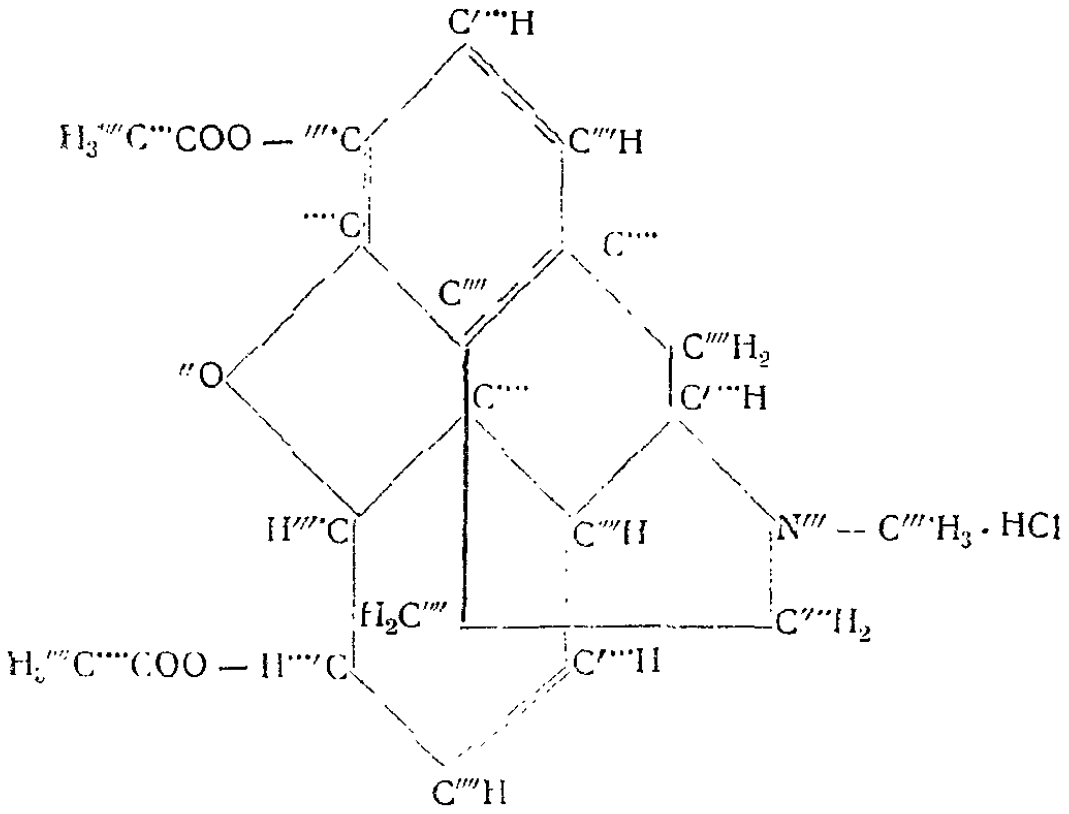
Темп. пл. 120—122°.

Выход 55—56 *г*, что составляет 91—92% теории.

Литература

Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст. (1921).
Grimaux, Ann. Chim. Phys., (5), **27**, 274.
А. Беркенгейм и С. Лурье, Труды 2 МГУ, 44 (1928).
Герм. пат. 33887, Fr. I, 582; 107225, Fr. V, 808; 92789, Fr. IV, 1247.

21. Героин



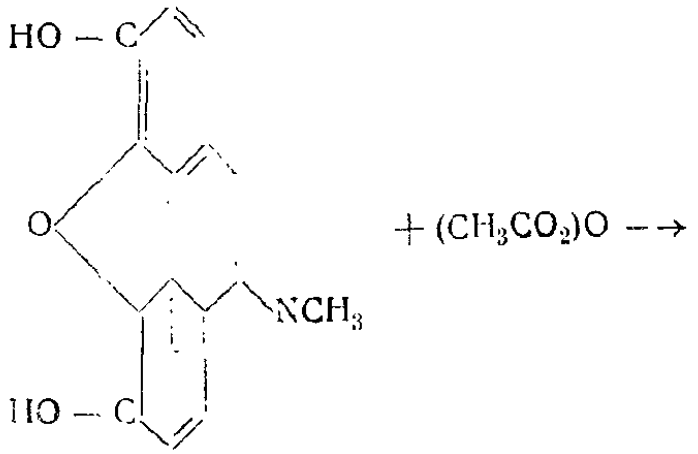
солянокислый диацетилморфин

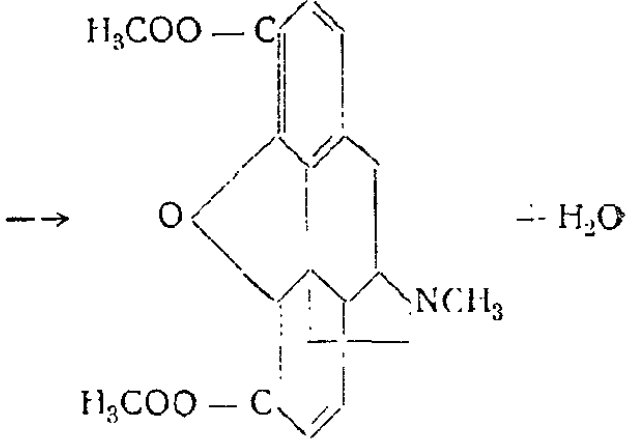
Стадии синтеза

1) Диацетилморфин.
2) Солянокислый диацетилморфин (героин).

1) Диацетилморфин

Химический процесс





Исходные продукты

Основание морфия (100%-ное), содержащее 6% кристаллизационной воды	33 *г* (около 0,11 моля)
Уксусный ангидрид 98%-ный	66 „
Спирт 96°-ный	150 „

В круглодонную колбу емкостью в 200 *см*³, снабженную отводной трубкой, в верхний конец которой вставлена хлоркальциевая трубка, загружают 66 *г* уксусного ангидрида. При наружном охлаждении и частом взбалтывании вводят постепенно маленькими порциями 33 *г* 100%-ного основания морфия. Затем нагревают на водяной бане при 70° в течение 6 час. По охлаждении реакционную массу выливают в стеклянную банку емкостью в 1 *л*, содержащую 300 *г* мелко истолченного льда и при тщательном перемешивании стеклянной палочкой вводят медленно из капельной воронки водный раствор аммиака до полного выделения осадка. Диацетилморфин выделяется в начале приливания аммиака в виде масла, которое быстро закристаллизовывается; его отжимают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Выход 39 *г* светложелтого продукта, что составляет 97% теории.

Для очистки технический диацетилморфин перекристаллизовывают из 96°-ного спирта (около — 130 *г*).

В круглодонную колбу с обратным холодильником загружают технический диацетилморфин и трехкратное количество спирта. Колбу со смесью нагревают на водяной бане до растворения осадка, затем спиртовой раствор кипятят с животным или активированным углем полчаса и далее фильтруют через горячую воронку. Горячий раствор помешивают стеклянной палочкой для выделения диацетилморфина в виде мелких кристаллов. По охлаждении осадок тщательно отжимают на бюхнеровской воронке, промывают несколько раз небольшим количеством спирта и сушат при 40°.

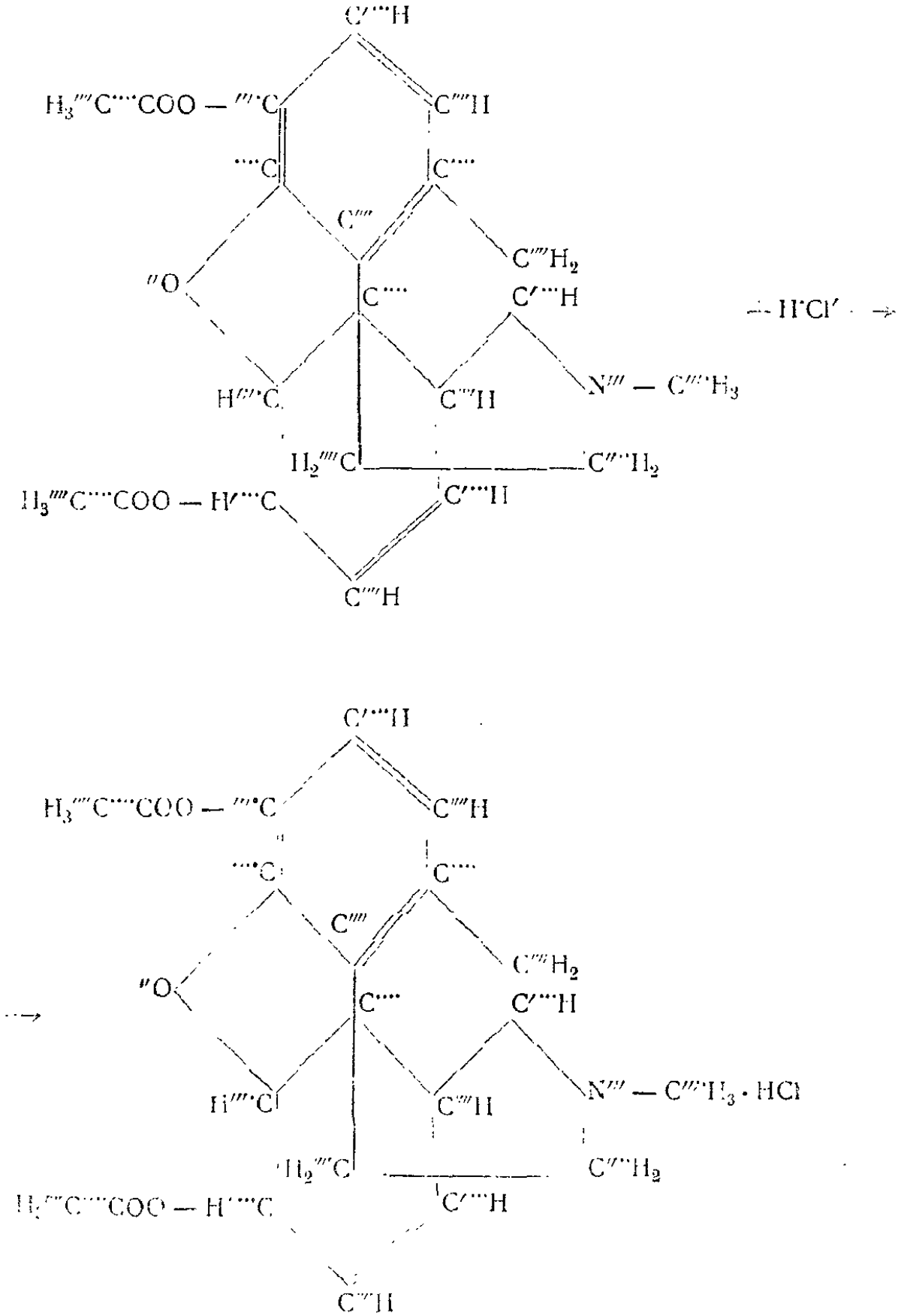
Из спиртового маточного раствора отгоняют спирт, отсасывают по охлаждении выделившийся диацетилморфин на бюхнеровской воронке и снова перекристаллизовывают из спирта.

Диацетилморфин представляет собой кристаллический порошок белого цвета; темп. пл. 171°.

Общий выход 37 *г* (92% теории).

2) Солянокислый диацетилморфин (героин)

Химический процесс



Исходные продукты.

Диацетилморфин	37 *г* (около 0,1 моля)
Смесь 96%-ного этилового спирта и химически чистой соляной кислоты уд. в. 1,19, содержащая 0,0428 *г* хлористого водорода в 1 *г* .	85 „
Эфир	около 300 *см*³

В стеклянную банку емкостью в 500 *см*³ загружают 37 *г* диацетилморфина и вводят небольшими порциями при тщательном размешивании 85 *г* смеси спирта и соляной кислоты. Температура реакционной смеси не должна повышаться, поэтому банку время от времени охлаждают ледяной водой. После введения всего количества спирта реакция смеси должна быть слабокислой. Во время реакции диацетилморфин постепенно переходит в хлоргидрат, который выделяется в виде мелких белых кристаллов. Так как героин частично растворим в спирту, то для полного выделения продукта прибавляют в банку с реакционной смесью примерно трехкратное количество (по объему смеси) серного эфира и тщательно размешивают, дают осадку отстояться, затем отфильтровывают его на бюхнеровской воронке от спирто-эфирного раствора, промывают несколько раз небольшим количеством эфира и сушат при 40°.

Темп. пл. 230°.

Выход 40,6 *г* (100% теории).

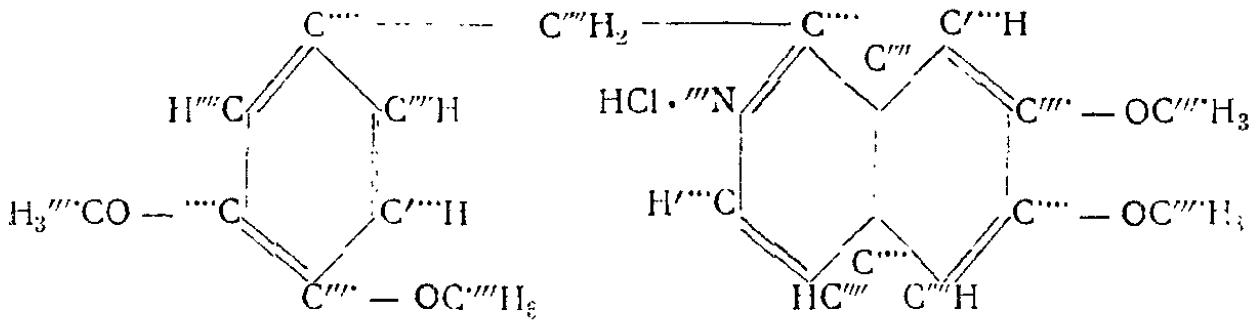
При растворении героина в дестиллированной воде не должно оставаться нерастворимого осадка. Если же обнаруживается примесь побочного нерастворимого в воде продукта, то от него можно освободиться взбалтыванием героина с уксусноэтиловым эфиром. Побочный продукт представляет собой моноацетильное производное морфия, которое легко растворяется в уксусноэтиловом эфире, героин же в уксусноэтиловом эфире мало растворим.

Героин легко омыляется соляной кислотой до моноацетильного производного и даже до морфия. Поэтому при обработке диацетилморфина смесью спирта и соляной кислоты не следует брать избытка соляной кислоты против теоретического, для чего нужно точно устанавливать титр смеси. Смесь предварительно готовят с таким расчетом, что теоретическое количество химически чистой соляной кислоты уд. в. 1,19, необходимое для 1 ч. диацетилморфина, смешивают с 2,5-кратным количеством 96°-ного этилового спирта. После установления титра диацетилморфин обрабатывают вычисленным количеством титрованного раствора.

Литература

Wright u. Beckett, J. Chem. Soc., 12, 1033 (1860).
Danckwortt, Arch. Pharm., 574, (1890).
O. Hesse, Ann., 222, 205 (1884).
А. М. Беркенгейм и Р. С. Лившиц, Труды 2 МГУ, 49, (1928).

22. Солянокислый папаверин



хлоргидрат папаверина

Стадии получения

1) Выделение технического папаверина из опийной настойки.
2) Очистка технического папаверина.
3) Получение солянокислого папаверина.

1) Выделение технического папаверина из опийной настойки

Спиртово-аммиачную настойку опия после выделения морфия и наркотина[1] экстрагируют три раза равным по весу количеством бензола.

Следует обратить внимание на качество бензола. При обработке настойки бензолом с большим содержанием непредельных соединений значительное количество смолы переходит в бензольный раствор и в таком случае при дальнейшей очистке папаверина трудно освободиться от смолы, поэтому следует брать бензол, не содержащий непредельных соединений.

Одна экстракция продолжается от 3 до 5 час. Каждый раз дают бензольному раствору отстояться продолжительное время, лучше ночь. Верхний бензольный слой отделяют от нижнего аммиачного. Если в нижней части бензольного слоя образуется эмульсия, следует прибавить небольшое количество спирта.

Бензол извлекает папаверин, кодеин и тебаин. Для отделения первого от двух последних алкалоидов бензольный раствор взбалтывают в делительной воронке с 5%-ным раствором уксусной кислоты до слабокислой реакции. Эту операцию повторяют два раза. Кодеин и тебаин как более сильные основания переходят в уксуснокислый раствор, папаверин же остается в бензольном растворе. Бензольный раствор папаверина промывают 2—3 раза водой. По отгонке бензола выкристаллизовывается технический папаверин в виде желтого кристаллического осадка. Последний отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают небольшим количеством спирта и сушат при 40°.

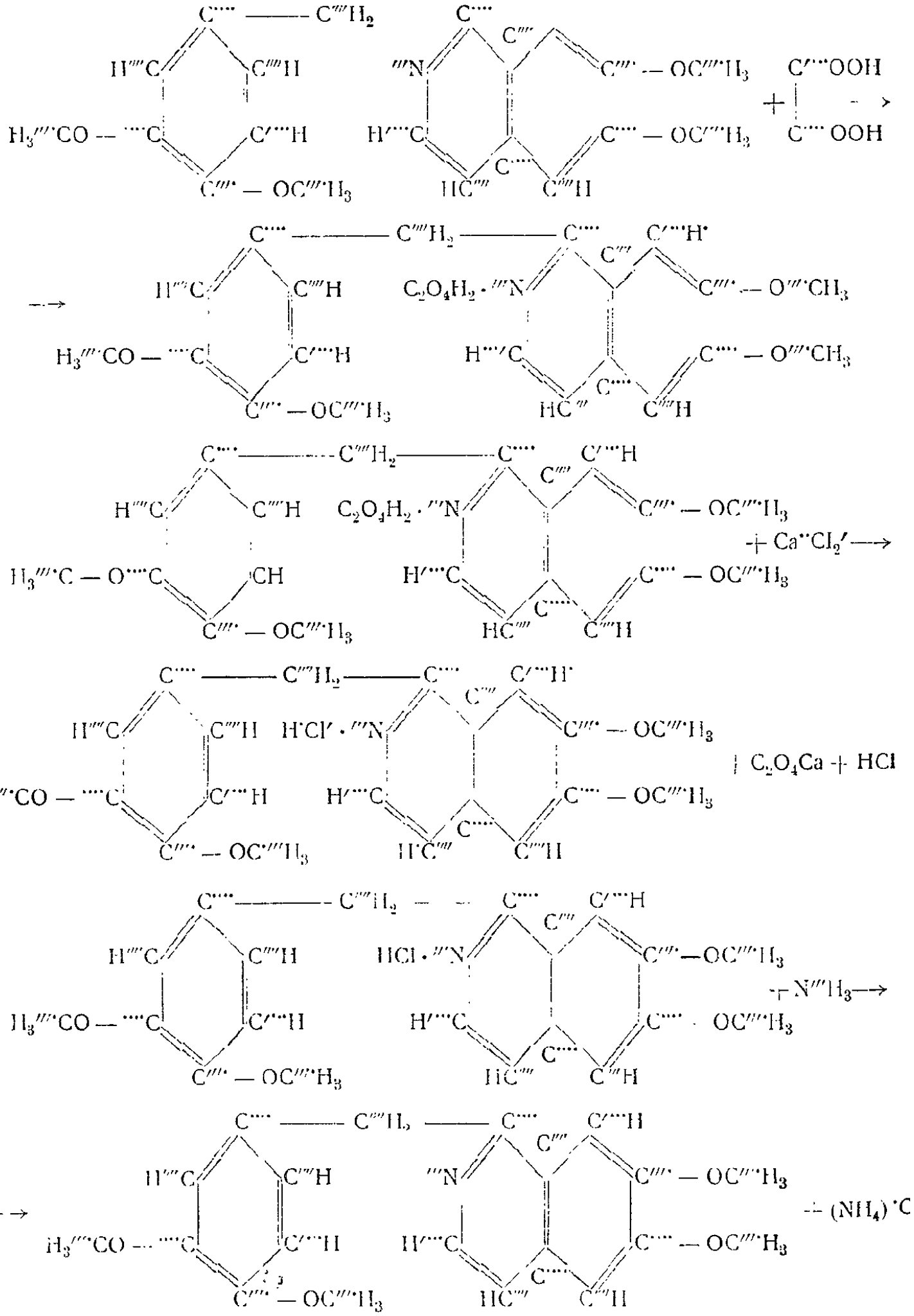
Выход технического папаверина равен примерно 1% от веса опия, взятого для получения опийной настойки.

---

[1] См. стр. 379.

2) Очистка технического папаверина

Химический процесс



Исходные продукты

Технический папаверин	20 *г* (0,05 моля)
Щавелевая кислота	10 „
40%-ный раствор хлористого кальция	около 30 „
Аммиак (крепкий 25—28%-ный)	„ 10 „
Спирт 96°-ный	„ 70 „

В круглодонную колбу емкостью в 750 *см*³ загружают 400 *см*³ воды и 10 *г* щавелевой кислоты. Раствор нагревают до кипения и вводят небольшими частями 20 *г* технического основания папаверина. Нагревание продолжают при слабом кипении до растворения осадка. Далее раствор переносят в фарфоровый стакан. По охлаждении выделяется осадок оксалата папаверина, который отсасывают на бюхнеровской воронке от маточника и промывают небольшим количеством холодной дестиллированной воды. Влажный, но хорошо отжатый оксалат папаверина перекристаллизовывают из воды. Для этого его растворяют в 10- или 15-кратном количестве кипящей воды, кипятят полчаса с активированным углем и фильтруют через горячую воронку. По охлаждении раствора выделяют оксалат папаверина по предыдущему. Осадок снова растворяют в 20-кратном количестве кипящей дестиллированной воды и обрабатывают горячим 40%-ным раствором хлористого кальция до полного выделения щавелевокислого кальция. По охлаждении отсасывают оксалат кальция на бюхнеровской воронке от водного раствора солянокислого папаверина. Из раствора выделяют аммиаком основание папаверина. Аммиак прибавляют из капельной воронки медленно при наружном охлаждении и тщательном помешивании. Основание папаверина выпадает вначале в виде масла, которое быстро переходит в кристаллическое состояние. Осадок отжимают на бюхнеровской воронке от аммиачного водного раствора, промывают водой и сушат при 45°.

Сухой осадок папаверина растворяют при нагревании в 4-кратном количестве 96°-ного винного спирта, кипятят спиртовый раствор с активированным углем в течение получаса и фильтруют через горячую воронку. Горячий спиртовый раствор папаверина помешивают стеклянной палочкой для выделения папаверина в виде мелких кристаллов. По охлаждении отжимают выкристаллизовавшийся папаверин на бюхнеровской воронке, промывают несколько раз спиртом и сушат при 40°.

Темп. пл. 147°.

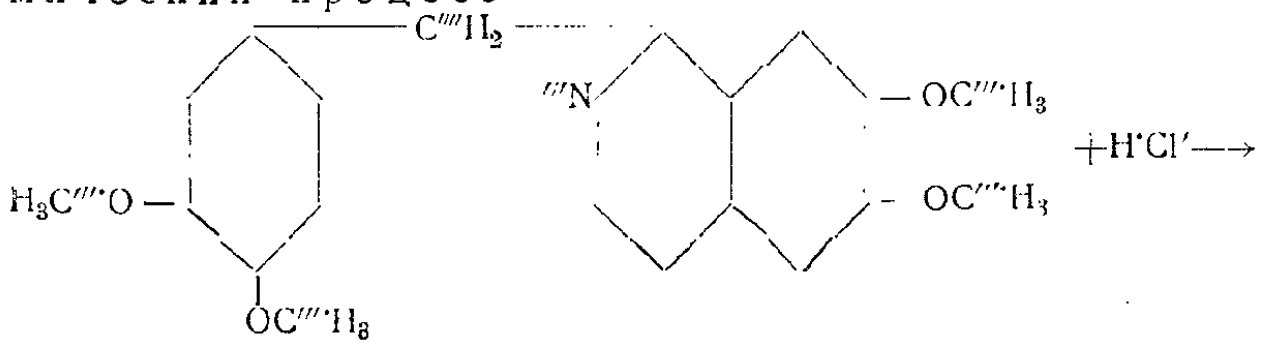
Выход 15 *г* в виде бесцветных мелких кристаллов.

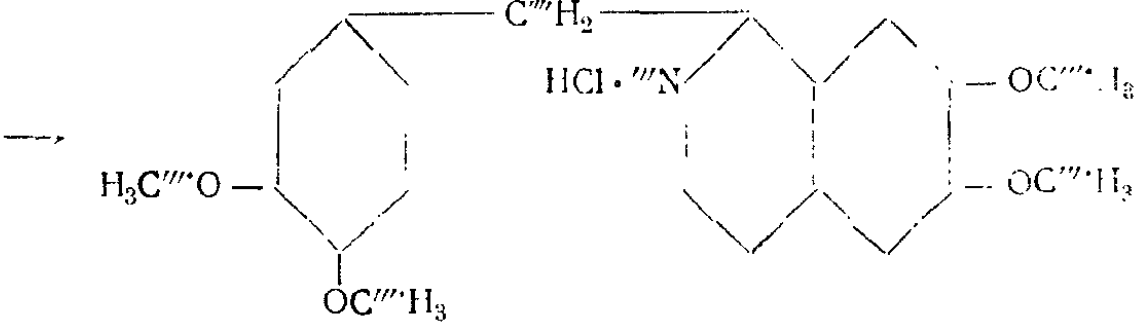
После отгонки спирта из маточника еще выделяется небольшое количество папаверина.

Общий выход составляет 75% от веса технического папаверина.

3) Получение солянокислого папаверина

Химический процесс





Исходные продукты

Основание папаверина	15 *г*
Смесь 96°-ного этилового спирта и химически чистой соляной чистоты уд. в. 1,19, содержащая 0,0428 *г* хлористого водорода в 1 *г*	40 „
Эфир . . . . . около	200 „

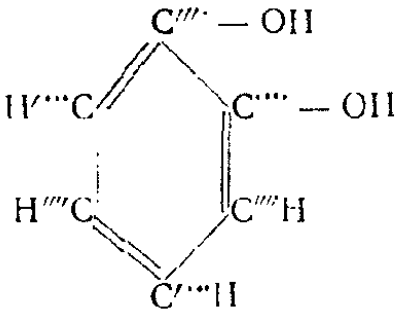
В коническую колбу емкостью в 500 *см*^{3} загружают 15 *г* основания папаверина, предварительно хорошо измельченного в фарфоровой ступке. При тщательном размешивании вводят небольшими порциями 40 *г* смеси из спирта и соляной кислоты. Содержание соляной кислоты в смеси определяют предварительно титрованием.[1] После введения всего количества смеси реакция должна быть слабо кислой, причем основание папаверина постепенно переходит в хлоргидрат. Для полного выделения хлоргидрата папаверина прибавляют в спиртовый раствор примерно трехкратное количество по объему серного эфира и тщательно размешивают. Солянокислый папаверин отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают эфиром и сушат при 40°.

Выход хлоргидрата папаверина 16,2 *г*, что составляет 98% теории.

Литература

P. C. Plugge, Arch. d. Pharm., 343 (1887).
E. Schmidt, Pharmaz. Chemie, II, 1864.
Hesse, Ann., **153**, 75 (1870).

23. Пирокатехин



ортодиоксибензол

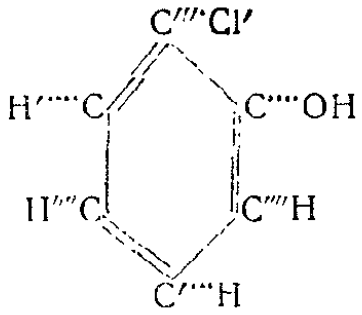
Стадии синтеза

1) Ортохлорфенол.
2) Ортодиоксибензол (пирокатехин)

---

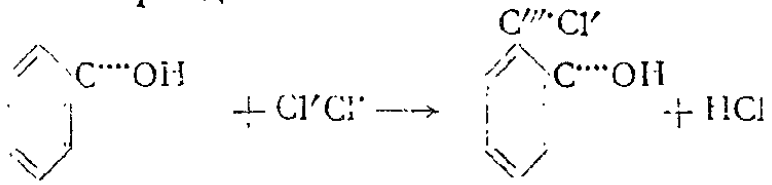
[1] Приготовление смеси см. стр. 394.

1) Ортохлорфенол



Из существующих методов получения ортохлорфенола наиболее важны два: а) из фенола путем хлорирования и б) из ортодихлорбензола.

а) Химический процесс



Исходные продукты

Фенол	94 *г*	(1 моль)
Бензол	235 „	
Хлор	71 „	
Сода кальцинированная	около 50 „	

В стеклянную банку емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой с ртутным затвором, термометром, трубкой для введения хлора, не доходящей до дна бани на 2—3 *см*³, и отводной трубкой для выхода хлористого водорода, загружают смесь из 235 *г* бензола и 71 *г* фенола [1] и охлаждают при постоянном перемешивании в бане с охладительной смесью (льдом с солью). При —5° пропускают медленно 71 *г* хлора. Поступающий из бомбы хлор предварительно пропускают через две склянки с крепкой серной кислотой. Между склянкой с серной кислотой и реакционной банкой ставят пустую склянку. Хлористый водород по выходе из реакционной банки пропускают через склянку с хлористым кальцием, затем через пустую склянку и далее собирают во взвешенной склянке с водой. Вес прореагировавшего хлора определяют по привесу реакционной банки и склянки с водой. Пропускание хлора регулируют таким образом, чтобы температура смеси была не выше 3°. После введения всего количества хлора в реакционную смесь прибавляют осторожно при перемешивании сухую кальцинированную соду (около 50 *г*) до слабощелочной реакции и отсасывают на бюхнеровской воронке выделившийся хлористый натрий. Остаток по отгонке бензола подвергают фракционированной перегонке. Первую фракцию собирают до 170°, а последующие — через каждые 10°.

После нескольких фракционных перегонок (от 3 до 5) выделяют 64 *г* ортохлорфенола с темп. кип. 170—180°, что составляет 50% теории.

Остальные фракции содержат смесь орто- и параизомеров.

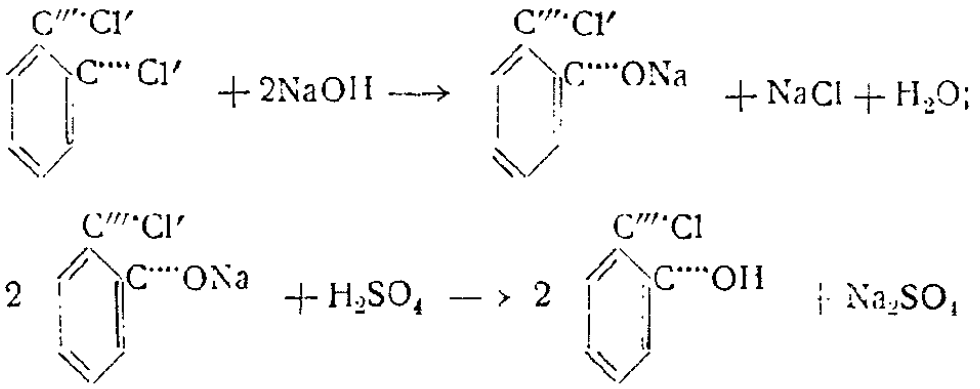
---

[1] Смесь предварительно готовят следующим образом: к бензолу прибавляют расплавленный фенол и при постоянном помешивании стеклянной палочкой выкристаллизовывают фенол в виде мелких кристаллов.

Литература

Faust u. Müller, Ann., **173**, 303 (1874).
Герм. пат. 155631, Fr. VII, 89.

б) Химический процесс



Исходные продукты

Ортодихлорбензол (темп. кип. 177—179°)	100 *г* (0.68 моля)
Спирт 96°-ный	300 „
Едкий натр (не содержащий железа)	125 „
Медный купорос	2 „
50%-ная серная кислота	

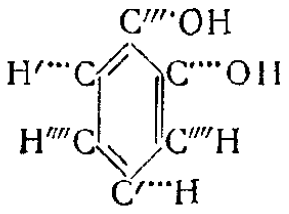
Для получения ортохлорфенола можно использовать технический ортодихлорбензол, который получается как побочный продукт при хлорировании бензола. Технический ортодихлорбензол загрязнен монохлорбензолом и главным образом парадихлоробензолом, который отделяют вымораживанием при —15°. Процесс вымораживания повторяют 2—3 раза. После отделения парадихлорбензола ортодихлорбензол подвергают фракционированной перегонке. Первую фракцию собирают до 140°. Она представляет собой монохлорбензол. Следующие фракции собирают в пределах 10°. После пятикратной фракционированной перегонки фракцию от 170 до 180° подвергают снова вымораживанию при —15° для отделения остатков парадихлорбензола. Выделившийся парадихлорбензол отсасывают на бюхнеровской воронке, а раствор перегоняют, выделяя фракцию в пределах от 177 до 179°.

В медный или стальной с медным вкладышем автоклав емкостью в 750 *см*³—1 *л*, снабженный якорной мешалкой, манометром и гильзой для термометра, загружают 125 *г* мелкоизмельченного едкого натра, 300 *г* 96°-ного этилового спирта, 100 *г* ортодихлорбензола, 30 *см*³ воды и 2 *г* медного купороса. Автоклав нагревают на масляной бане при 195—200° (электрический обогрев бани) в течение 20—25 час. (с перерывом на ночь). Давление в автоклаве в начале реакции устанавливается в 30—35 *ат*, к концу же оно поднимается до 40—45 *ат*. По охлаждении автоклава остается давление в 5—7 *ат*, которое до разгрузки спускают через предохранительный клапан. Реакционную смесь переносят в круглодонную колбу емкостью в 1 *л* и перегоняют с водяным паром. Сперва отгоняется спирт, а затем гонится бесцветное масло (около 25%) с приятным запахом, представляющее смесь непрореагировавшего дихлорбензола с хлорфенетолом. Остаток после перегонки с водяным паром выгружают в керамиковую банку на 1 *л* и при наружном охлаждении нейтра-

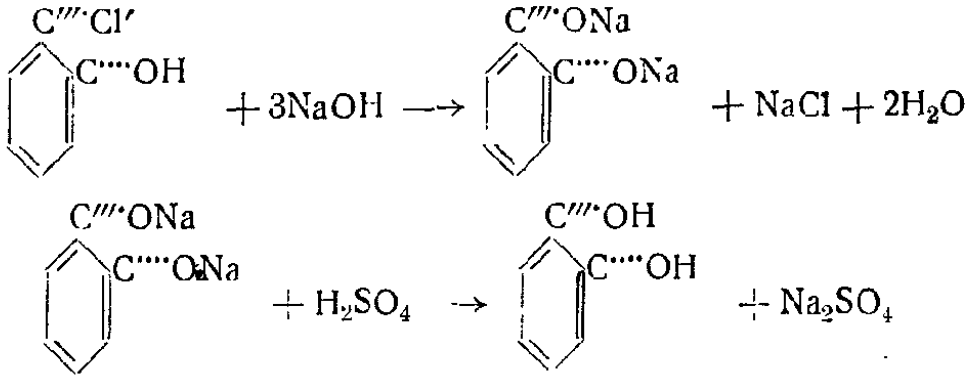
лизуют 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 25—30°. После отстаивания отделяют верхний слой ортохлорфенола от водного раствора неорганических солей и перегоняют его с водяным паром. Ортохлорфенол получается в виде бесцветного масла, которое после одной перегонки может быть употреблено для следующей стадии получения пирокатехина.

Выход 40 *г*, что составляет 60% теории на ортодихлорбензол, вошедший в реакцию.

2) Ортодиоксибензол (пирокатехин)



Химический процесс



Исходные продукты

Ортохлорфенол	40 *г* (0,31 моля)
Едкий натр	40 „
Медный купорос	0,5 „
50%-ная серная кислота	около 80 „
Спирт 96°-ный	100 „

В медный автоклав (тот же самый, в котором проводилась реакция получения ортохлорфенола), загружают 40 *г* ортохлорфенола, 360 *см*³ воды, 40 *г* сухого едкого натра и 0,5 *г* медного купороса. Автоклав со смесью нагревают при 195° и 16 *ат* давления в течение 10 час. По охлаждении автоклава спускают давление, реакционную смесь выгружают в литровую керамиковую банку и при наружном охлаждении нейтрализуют 50%-ной серной кислотой до слабо-кислой реакции. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 20—25°. Водный раствор пирокатехина и сернокислого натрия охлаждают до —5° для выделения последнего. Сернокислый натрий отсасывают на бюхнеровской воронке, а водный раствор упаривают при уменьшенном давлении. Воды отгоняют примерно 0,8 взятого объема. Остаток разбавляют 100 *см*³ 96°-ного спирта для более полного выделения сернокислого натрия. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают небольшим количеством спирта, который присоединяют к фильтрату. Затем фильтрат перегоняют при уменьшенном давлении. Сперва отгоня-

ются спирт и вода, а затем переходит пирокатехин. После отгонки остатков спирта и воды меняют холодильник на короткий форштосс. При 20 *мм* остаточного давления пирокатехин перегоняется при 131—135°.

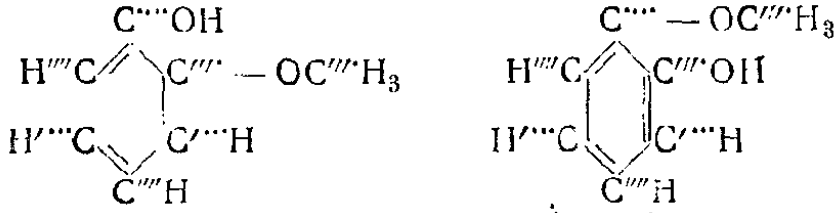
Темп. кип. 245°, темп. пл. 104°.

Выход пирокатехина 24 *г* (70% теории).

Литература

Герм, пат, 284533, Fr. XII, 157; 281175, Fr. XII, 155; 249939, Fr. XI, 1330; 269544, Fr. XI, 190; 284533, Fr. XII, 157.

24. Гваякол



электроизомеры ортометоксифенола[1]

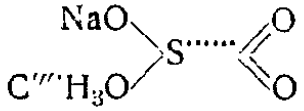
Из существующих методов синтеза гваякола наиболее приемлемы два: первый — из пирокатехина; второй — из ортоанизидина.

Первый метод

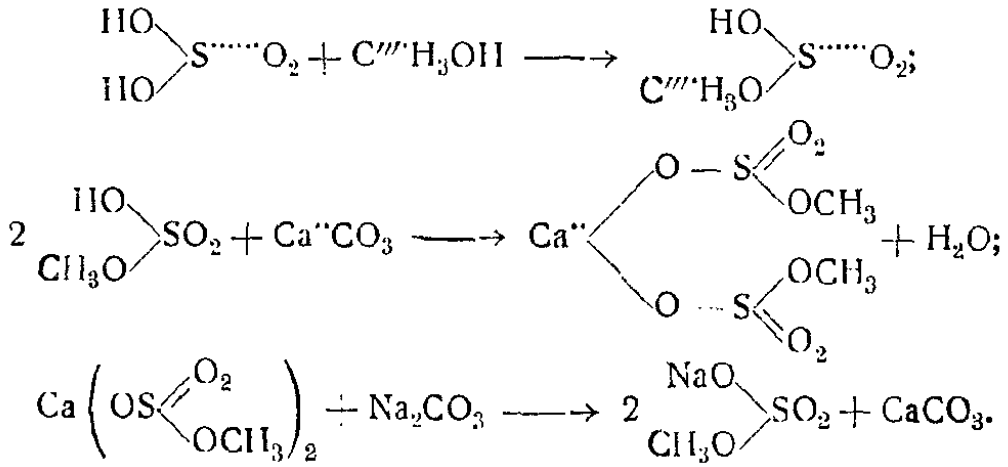
Стадии синтеза

1) Натриевая соль монометилсульфата.
2) Ортометоксифенол (гваякол).

1) Натриевая соль монометилсульфата



Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый спирт 98%	24 *г*	(0,75 моля)
Олеум (10% SO_3)	90 „	
Мел	около 85 „	
40%-ный раствор соды	„ 110 „	

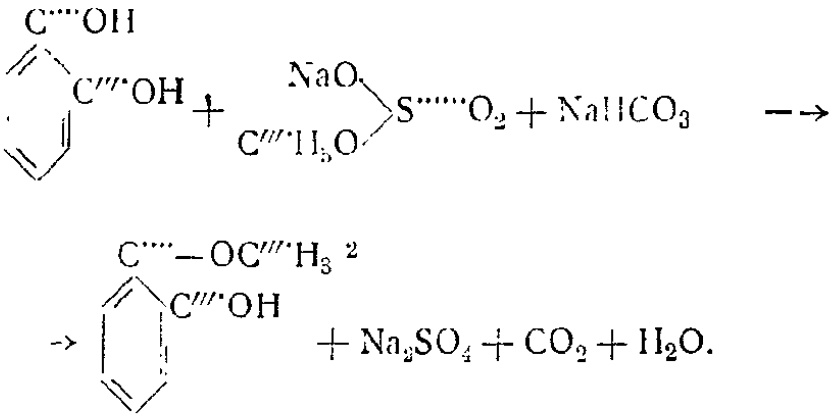
[1] См. стр. 206.

В стеклянную банку емкостью в 200 *см*³, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, термометром, капельной воронкой и отводной трубкой, свободный конец которой соединен с хлоркальциевой трубкой, загружают 24 *г* метилового спирта и охлаждают смесью льда с солью до 0°. При постоянном перемешивании вводят из капельной воронки по каплям 90 *г* олеума. Приливание олеума регулируют таким образом, чтобы температура реакционной смеси была не выше 15—20°. После введения всего количества олеума перемешивание продолжают еще в течение 2 час. Затем содержимое банки выливают в 500 *см*³ воды со льдом и раствор обрабатывают мелом до прекращения выделения углекислоты. Выделившийся гипс отсасывают на бюхнеровской воронке от водного раствора кальциевой соли монометилового эфира серной кислоты и промывают несколько раз водой. Водный раствор соли вместе с промывной водой нагревают в колбе до кипения и обрабатывают горячим 40%-ным раствором соды, при этом кальциевая соль эфира переходит в натриевую соль [1] и выделяется мел. Мел отсасывается на бюхнеровской воронке и промывается несколько раз водой. Раствор и промывную воду упаривают при уменьшенном давлении или на водяной бане (только не на голом огне). Когда раствор соли становится концентрированным, для быстроты упаривания помешивают стеклянной палочкой. Остаток сушат в шкафу при 50°. Ввиду гигроскопичности натриевой соли монометилового эфира серной кислоты ее сохраняют в хорошо закрытой банке или в эксикаторе.

Выход 67 *г*, что составляет 80% теории.

2) Ортометоксифенол (гваякол)

Химический процесс



[1] Во избежание загрязнения конечного продукта не следует брать избытка соды.

[2] Или электроизомер: 

Исходные продукты

Пирокатехин	24 *г* (около 0,22 моля)
Натриевая соль монометилового эфира серной кислоты	48 „
Ксилол	72 „
Сода двууглекислая	48 „
30%-ный раствор едкого натра	35 „
40%-ный раствор бисульфита натрия	30 *см*³
20%-ная соляная кислота	около 110 *г*
36%-ная „ „	„ 30 „

Реакцию проводят в колбе емкостью в 200 *см*³, снабженной двухколенчатым форштоссом, через один конец которого проходит мешалка с ртутным затвором, а через другой — обратный холодильник, а также термометром и стеклянной трубкой для введения соды. Стеклянная трубка и термометр должны быть погружены в жидкость. В колбу помещают 72 *г* ксилола и тонкоизмельченную смесь из 24 *г* пирокатехина и 48 *г* натриевой соли монометилового эфира серной кислоты и при постоянном перемешивании нагревают смесь на масляной бане. При 136° вводят через стеклянную трубку в течение 2 час. маленькими порциями 48 *г* предварительно высушенной двууглекислой соды. После введения всего количества соды продолжают нагревание при постоянном перемешивании в течение 3 часов. По охлаждении переносят реакционную массу в литровую колбу, нейтрализуют осторожно 20%-ной соляной кислотой (около 110 *г*) и перегоняют с водяным паром. Отгоняются: ксилол, гваякол и частично образовавшийся при реакции вератрол, в перегонной колбе остается не вошедший в реакцию пирокатехин и сернокислый натрий. В дестиллат прибавляют 35 *г* 30%-ного раствора едкого натра и тщательно взбалтывают несколько раз. По отстаивании образуются два слоя: нижний — водный раствор гваяколята натрия, верхний — ксилол с примесью вератрола. Водный раствор гваяколята натрия упаривают при уменьшенном давлении или на водяной бане до $^1/_5$ объема. По охлаждении к раствору прибавляют 30 *см*³ раствора бисульфита и нейтрализуют крепкой соляной кислотой (около 30 *г*) до полного выделения гваякола. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 40°. Гваякол выделяется в виде светло-желтого масла. Масло отделяют от водного раствора, а последний экстрагируют бензолом. По отгонке бензола остаток прибавляют к главной массе гваякола и перегоняют при уменьшенном давлении. При 20 *мм* остаточного давления гваякол переходит при 103° и при прибавлении затравки целиком переходит в большие бесцветные кристаллы призматической формы.

Выход гваякола 21,5 *г*, что составляет 80% теории.

После отгонки ксилола можно выделить 2—3 *г* вератрола, а из водного раствора, после отгонки с водяным паром ксилола и гваякола, при помощи экстракции эфиром можно выделить еще от 3 до 5% технического пирокатехина.

Литература

E. Garup-Besanez, Ann., **147**, 248, (1868).
Герм. пат. 305281, Fr. XIII, 252; 133542, VI, 18; 193830, IX, 30; 77278, IV, 117.

Второй метод

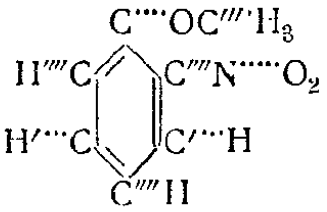
Стадии синтеза

1) Нитрофенол.
2) Ортонитроанизол.
3) Ортоанизидин.
4) Гваякол.

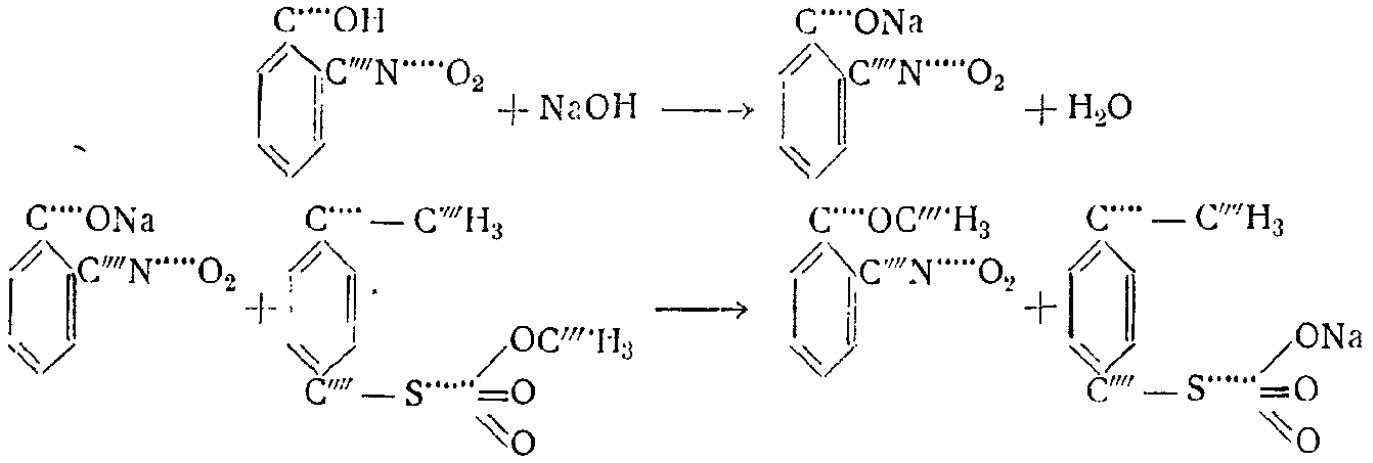
1) Нитрофенол

Отронитрофенол получается по методу, описанному в синтезе фенацетина (см. стр. 320).

2) Ортонитроанизол



Химический процесс



Исходные продукты

Ортонитрофенол	52 *г*
Едкий натр химически чистый	17 „
Этиловый спирт 96°-ный	156 „
Метиловый эфир толуолсульфоновой кислоты[1]	77 „
Бензол или дихлорэтан	150 *см*³

В круглодонную колбу емкостью в 500 *см*³ загружают предварительно приготовленный спиртовый раствор щелочи из 17 *г* едкого натра в 156 *г* этилового спирта. К раствору прибавляют постепенно 52 *г* ортонитрофенола. Температура смеси не должна подниматься выше 9—10°, для чего колбу охлаждают снаружи водой со льдом. После прибавления всего количества ортонитрофенола реакция должна быть слабощелочной. Затем вводят 77 *г* метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты, соединяют колбу с обратным холодильником и нагревают на водяной бане при температуре кипения спирта в течение 4 час. Во время реакции кристаллы ортонитрофенолята исчезают, а выделяются чешуйчатые кристаллы натриевой соли толуолсульфоновой кислоты. По окончании реакции отгоняют под уменьшенным давле-

[1] Метод очистки толуолсульфохлорида и метод получения метилового эфира толуолсульфоновой кислоты даны при синтезах фенацетина и антипирина (см. стр. 322 и 333).

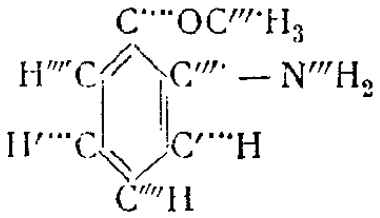
нием (60 *мм* рт. ст.) около 125 *г* спирта и содержимое колбы выливают в 200 *см*³ холодной воды. Ортонитроанизол выпадает в виде масла, которое отделяют в делительной воронке от водного раствора и промывают один раз слабой щелочью (3%-ной), а затем водой. Водный раствор экстрагируют бензолом или дихлорэтаном. Вытяжку соединяют с маслом и сушат прокаленным сульфатом. Затем растворитель отгоняют на водяной бане, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении.

Выход ортонитроанизола (с темп. кип. 129—131° при 9—11 *мм* остаточного давления)[1] 48,5 *г*, что составляет 85% теории.

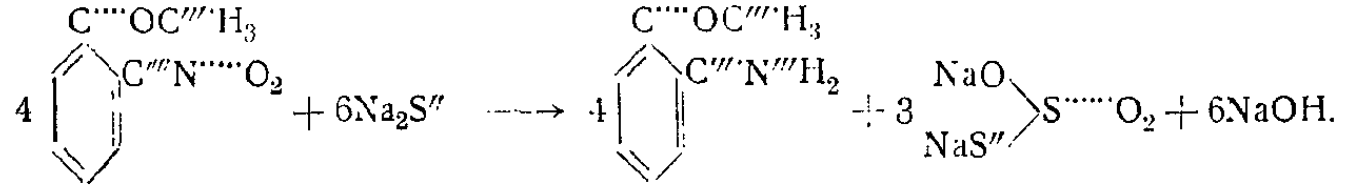
Литература

O. Mühlhäuser, Ann. **207,** 237 (1881).
C. Willgerodt u. M. Ferko, J. pr. Ch. (2) **33,** 153 (1186).
F. Krafft u. A. Roos, B. **25,** 2259 (1892); **26,** 2823 (1893).
F. Ullmann u. P. Wenner, Ann. **327,** 120 (1903).
В. М. Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст. № 2 (1921).

3) Ортоанизидин



Химический процесс[2]



Исходные продукты

Ортонитроанизол	48 *г* (0,31 моля)
Сернистый натрий ($Na_2S \cdot 9H_2O$)	125 „
Вода	30 *см*³
Бензол	около 400 „

В круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 125 *г* сернистого натрия и 30 *см*³ воды и нагревают на масляной бане. После расплавления сернистого натрия пускают в ход мешалку. При 125° (термометр должен быть погружен в сплав) вводят постепенно через капельную воронку 48,5 *г* ортонитроанизола. Температуру смеси поддерживают при 130—135°. Прибавление ортонитроанизола продолжается примерно 1½—2 часа. Затем продолжают нагревание при той же температуре и при помешивании еще в течение 6 час. По окончании реакции содержимое колбы выливают в 500 *см*³ холодной воды. Из водного

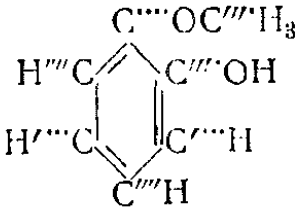
[1] Ортонитроанизол можно перегонять и при обыкновенном давлении; темп. кип. 277°.

[2] Восстановление ортонитроанизола железными опилками производится по методу восстановления парапитрофенетола (смотреть в синтезе фенацетина, стр. 324).

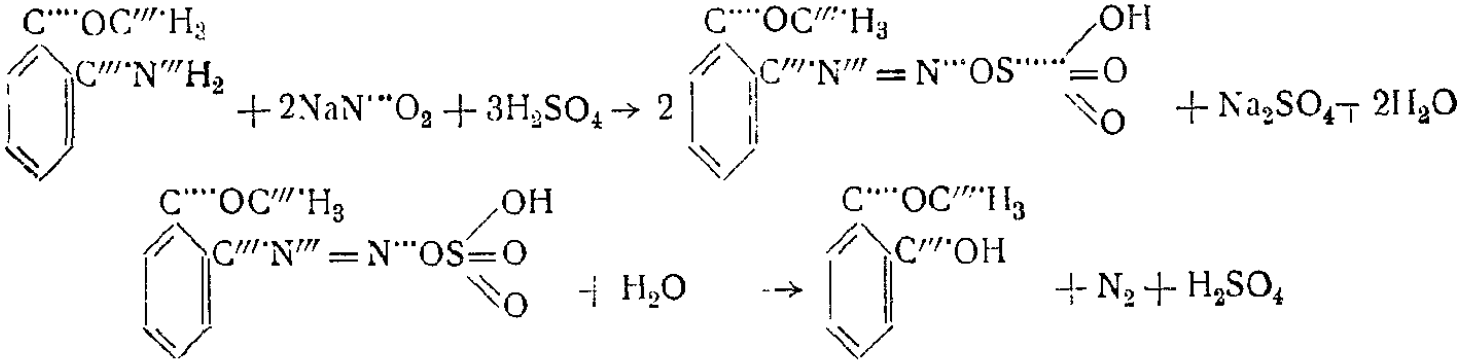
раствора выделяется темного цвета масло ортоанизидина, которое экстрагируют 3—4 раза бензолом. Бензол отгоняют на водяной бане, а остаток подвергают перегонке при обыкновенном давлении.

Выход ортоанизидина (с темп. кип. 218°) 31 *г*, что составляет 80% теории.

4) Гваякол



Химический процесс



Исходные продукты

Диазотирование

Ортоанизидин	31 *г*
Азотистокислый натрий	18 „
50%-ная серная кислота	70 „

Разложение диазо-соединения

50%-ная серная кислота	10 + 30 *г*
Медный купорос	75 *г*
30%-ный раствор едкого натра	около 35 „
40%-ный бисульфит	25 *см*³

Диазотирование

В стеклянную литровую банку, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 100 *см*³ воды и 70 *г* 50%-ной серной кислоты. При постоянном помешивании вводят медленно через капельную воронку 31 *г* ортоанизидина. Температура смеси не должна подниматься выше 8—9°. Реакционную банку охлаждают снаружи льдом и для лучшего регулирования температуры прибавляют лед также и в реакционную смесь. Затем в раствор сернокислого ортоанизидина вводят через капельную воронку при помешивании раствор из 18 *г* азотистокислого натрия в 54 *см*³ воды. Температуру во время реакции диазотирования поддерживают от 5 до 9°. Реакция продолжается около 1 часа. Конец реакции проверяют по иодкрахмальной бумаге. Избыток азотистокислого натрия уменьшает выход гваякола.

Разложение диазо-соединения

В литровую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, термометром, отводной трубкой и трубкой для пропускания

водяного пара, загружают 75 *г* кристаллического медного купороса, 65 *см*³ воды и 10 *г* 50%-ной серной кислоты. Колбу нагревают на масляной бане до кипения раствора, затем постепенно вводят через капельную воронку раствор диазо-соединения и одновременно пропускают водяной пар. Образующийся гваякол тотчас же отгоняется с паром. Прибавление раствора диазо-соединения регулируют таким образом, что в одно и то же время прибавляют столько раствора, сколько успевает отгоняться. После введения всего количества раствора диазо-соединения перегонку с водяным паром продолжают до тех пор, пока не отгонится весь гваякол.

Очистка сырого гваякола

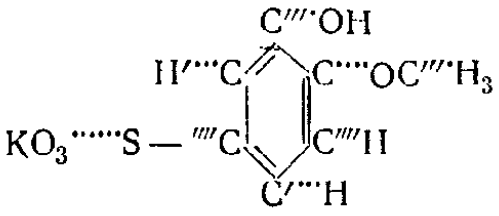
В дестиллат прибавляют 30%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции для получения гваяколята натрия. При разложении диазо-соединения образуется в качестве побочного продукта небольшое количество анизола, который отгоняют с водяным паром из раствора гваяколята. Затем раствор концентрируют до трети объема в фарфоровой чашке на водяной бане или отгоняют избыток воды при уменьшенном давлении. В концентрированный раствор гваяколята натрия по охлаждении прибавляют 25 *см*³ раствора бисульфита и обрабатывают раствор 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции; температура не должна превышать 45°. Гваякол выделяется в виде светложелтого масла. Масло отделяют в делительной воронке, а водный раствор экстрагируют 2 раза бензолом. Бензольную вытяжку соединяют с маслом и бензол отгоняют на водяной бане. Остаток после отгонки бензола перегоняют при уменьшенном давлении. Гваякол гонится при 20 *мм* остаточного давления при 103° (темп. кип. при нормальном давлении 205°), в виде бесцветного масла, которое на холоду быстро кристаллизуется, образуя бесцветные ромбоэдрические кристаллы. Темп. плавления 33°.

Выход гваякола 23,5 *г*, что составляет 75,5% теории.

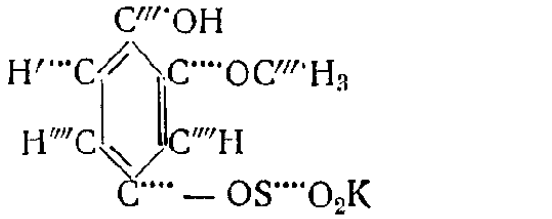
Литература

Kalle et Co, C. **1898**, I, 542.
Watson Smith, C. **1898**, II, 31.
Герм. пат. 95339, Fr. IV, 124; 167211, Fr. VIII, 128.

25. Тиокол [1]



калиевая соль метасульфогваякола



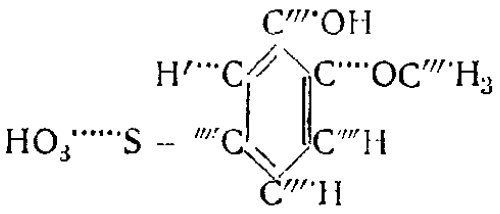
калиевая соль парасернистокислого эфира гваякола

Стадии синтеза

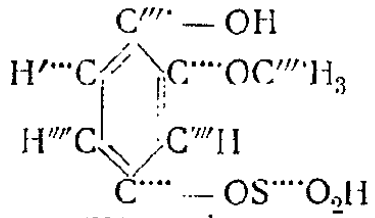
1) Сульфогваякол.
2) Калиевые соли сульфогваякола (тиокол).

[1] Об электроизомерах тиокола см. стр. 206.

1) Сульфогваяколы

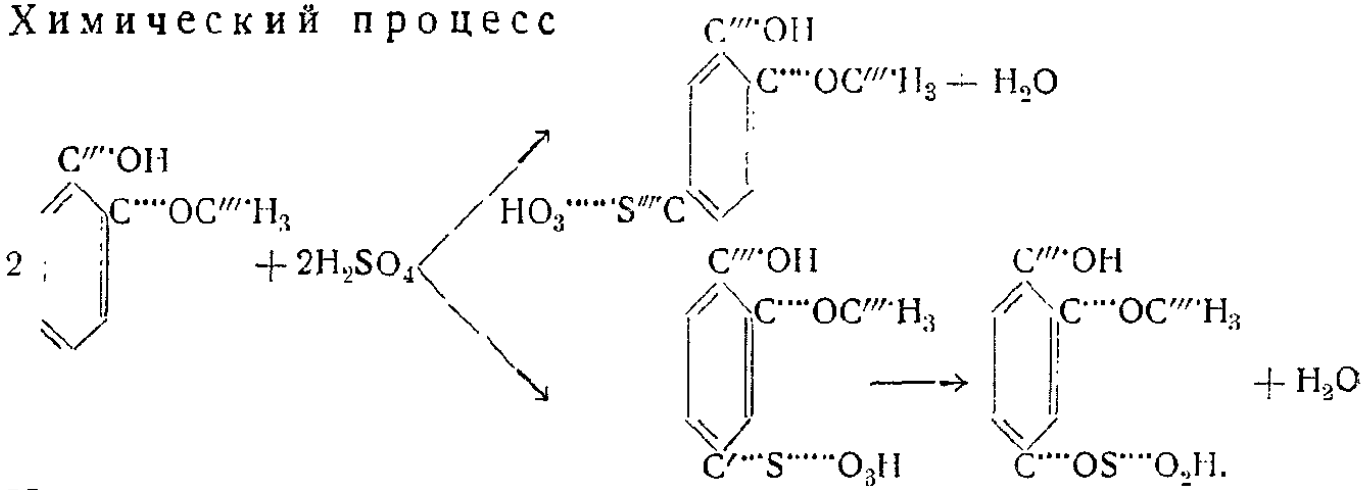


метасульфогваякол



парасульфогваякол
(сернистокислый эфир гваякола)

Химический процесс



Исходные продукты

Гваякол	124 *г* (1 моль)
Химически чистая серная кислота (уд. в. 1,84) . . .	124 „ (1,21 моля)
Углекислый барий	45—47 *г*

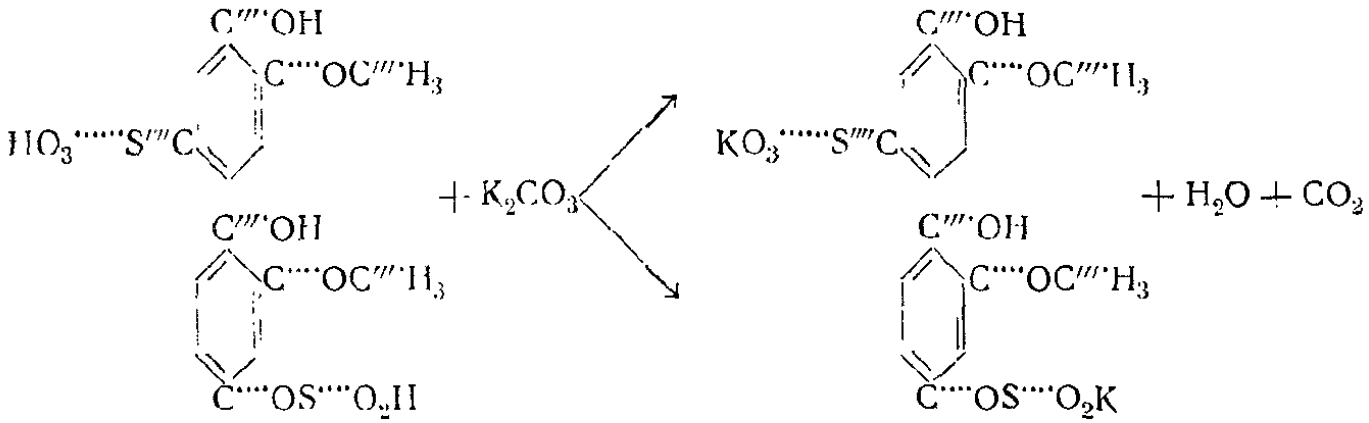
В стеклянную банку емкостью в 500 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 124 *г* гваякола. При хорошем размешивании постепенно вводят из капельной воронки 124 *г* химически чистой серной кислоты уд. в. 1,84 (95,6%), при этом температура реакционной смеси не должна быть выше 50°. После прибавления всего количества серной кислоты реакционную массу при размешивании нагревают на водяной бане в течение 8 час. при 60—70°. Конец сульфирования устанавливают пробой на растворение в воде: берут в пробирку 5—10 *см*³ реакционной жидкости и прибавляют 15—20 *см*³ воды; если растворение происходит без образования мути — реакция кончена. По окончании сульфирования реакционную массу оставляют стоять до следующего дня. Затем продукт реакции, представляющий собою густую сиропообразную жидкость вишневого цвета, выливают при помешивании в 1 250 *см*³ воды (пятикратное количество от веса реакционной массы). Избыток серной кислоты нейтрализуют углекислым барием. Теоретически требуемое для этого количество $BaCO_3$ — 41 *г*, при нейтрализации же расходуется 45—47 *г*, так как при сульфировании незначительная часть гваякола (2—3%) остается непрореагировавшей. Конец нейтрализации избытка серной кислоты точно устанавливают в отдельной пробе с хлористым барием. Следует избегать прибавления избытка углекислого бария, так как образующаяся при этом бариевая соль сульфогваякола в дальнейшем может загрязнить тиокол.

Когда вся серная кислота осаждена, раствор сульфогваякола отфильтровывают на бюхнеровской воронке от сернокислого бария, последний тщательно промывают несколько раз водой до полного

извлечения из него сульфогваякола (проба промывной воды с раствором $FeCl_3$ — появление синей окраски говорит за присутствие сульфогваякола). Промывную воду присоединяют к отфильтрованному раствору сульфогваякола и затем уже получают калиевую соль сульфогваякола — тиокол.

2) Калиевая соль мета- и парасульфогваякола (тиокол)

Химический процесс



Исходные продукты

Раствор сульфогваякола, полученный в первой стадии.

Углекислый калий	65—66 *г*
Спирт	50 *см*³

В профильтрованный раствор сульфогваякола постепенно вводят раствор (1 : 1) поташа до точной нейтрализации (проба на лакмус). Конец нейтрализации может быть довольно точно установлен по реакции с раствором хлорного железа: при малейшем избытке K_2CO_3 реакционная жидкость с раствором $FeCl_3$ дает вместо чисто синего цвета, характерного для тиокола, грязнофиолетовый цвет. Нормально на нейтрализацию идет теоретическое количество поташа — около 65—66 *г* (0,48—0,49 *моля*). Полученный таким образом раствор тиокола упаривают в вакууме примерно до трети первоначального объема, а затем горячим сливают в стеклянную банку и оставляют стоять ночь. Выделившиеся кристаллы тиокола отфильтровывают, хорошо отжимают на бюхнеровской воронке и сушат.

Выход тиокола первой фракции около 93—96 *г* (65% общего количества).

Отфильтрованный маточник вторично упаривают в вакууме примерно до половины его объема, выливают в банку и снова оставляют кристаллизоваться на ночь. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, отжимают на воронке и сушат.

Выход тиокола второй фракции 32—33 *г* (около 22% общего количества).

Маточник от второй фракции третий раз упаривают в вакууме примерно до четверти его объема, сливают горячим в стакан и после стояния в течение ночи отфильтровывают третью фракцию тиокола, значительно окрашенную смолистыми загрязнениями.

Выход тиокола третьей фракции 18—20 *г* (около 12—13% всего количества тиокола).

После выделения всех фракций тиокола остается смолистая темная масса в количестве 23—28 *г* (15—20% общего веса тиокола).

Выход технического тиокола всех трех фракций 143—149 *г* (59—61% теории).

Полученный технический продукт очищают перекристаллизацией из воды с прибавлением животного угля. Первая фракция кристаллов, представляющая собой смесь калиевых солей сульфогваяколов и сернистокислых эфиров, выделяется достаточно чистой и требует лишь одной перекристаллизации из воды. 93—96 *г* продукта растворяют в 232—240 *см*^{3} (1 : 2,5) горячей воды, прибавляют 0,9—1 *г* (1)% животного угля и кипятят минут 15—20, затем горячий раствор быстро отфильтровывают от животного угля в кристаллизатор, охлаждаемый снегом или ледяной водой, и при непрерывном помешивании быстро охлаждают раствор. При этом выпадает белый мелкокристаллический тиокол. Выделившийся продукт отфильтровывают на бюхнеровской воронке, слегка промывают 96°-ным спиртом и сушат.

Выход совершенно чистого тиокола из первой фракции 57—60 *г* (около 60% от взятого для перекристаллизации).

Вторая фракция кристаллов — также смесь калиевых солей сульфогваяколов, но с меньшим содержанием сернистокислых эфиров, — обычно несколько загрязнена, часто бывает слегка окрашена в розоватый цвет, поэтому ее сначала промывают небольшим количеством (10—15 *см*^{3}) 96°-ного спирта, а затем уже перекристаллизовывают из воды. 32—33 *г* продукта растворяют в 64—66 *см*^{3} (1 : 2) горячей воды, прибавляют 0,3—0,4 *г* (1%) животного угля и в дальнейшем поступают так же, как указано выше.

Выход чистого тиокола из второй фракции 18—20 *г* (около 50% от взятого).

Третья фракция тиокола, содержащая калиевую соль почти исключительно сульфогваяколов без сернистокислых эфиров значительно загрязнена смолой и окрашена. Ее тщательно промывают 96°-ным спиртом и только после этого перекристаллизовывают из горячей воды (1 : 1) с прибавлением животного угля (1%). При сильном загрязнении третьей фракции иногда требуется и вторичная перекристаллизация ее из воды или из 60%-ного спирта (спирт берут 1 : 1,5).

Выход чистого тиокола из третьей фракции 10—12 *г* (около 50% от взятого).

Маточники от перекристаллизации всех фракций упаривают в вакууме, и выделившийся при этом продукт после одной-двух перекристаллизаций из воды с животным углем дает еще около 21—25 *г* чистого тиокола.

Оставшуюся после выделения технического тиокола смолистую массу в количестве 22—28 *г* обрабатывают 70—80 *г* 96°-ного спирта, после тщательного перемешивания дают отстояться и фильтруют. На фильтре остается глинисто-серого цвета продукт в количестве 10—12 *г*. Его перекристаллизовывают сначала из 60%-ного спирта (1 : 1,5), затем из горячей воды (1 : 1) с прибавлением животного угля (1—1,5%). Чистого тиокола из смолы выделяют 6—7 *г* (5—6% общего веса полученного чистого продукта),

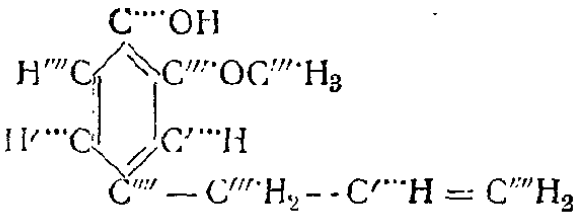
он представляет собой, как и тиокол третьей фракции, почти исключительно калиевую соль метасульфогваякола. Спирт, взятый для обработки смолы, почти весь отгоняют обратно.

Общий выход чистого тиокола 112—124 *г* (46—51% теории).

Литература

Tiemann-Koppe, B. **14**, 2019 (1881).
Hezzig-Pollak, Monatsh, **25**, 808 (1896).
Will, B., **21**, 606 (1888).
Riesing Ad., ., B., **39**, 3635 (1906).
Paul, B., **39**, 2773 (1906).
Герм. пат. 109789, Fr. V, 738; 188506, VIII, 936; 105052, V, 737; 212389, IX, 914 248155, X, 1095.

26. Эугенол



аллилгваякол [1]

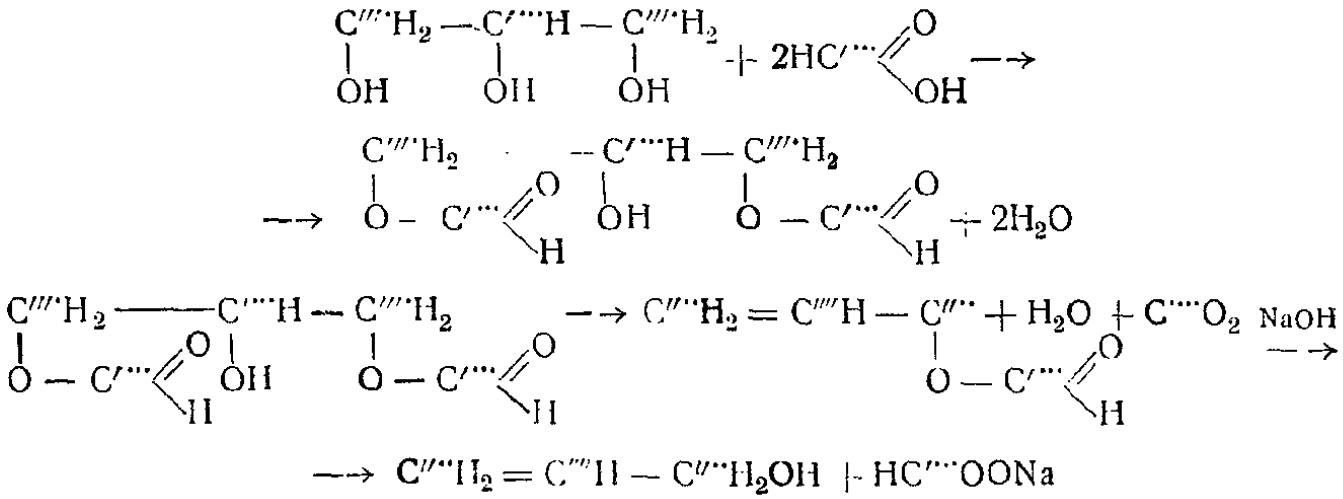
Стадии синтеза

1) Аллиловый спирт.
2) Бромистый аллил.
3) Гваяколкарбоновая кислота.
4) Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты.
5) Метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты.
6) Оксиаллилгваяколкарбоновая кислота.
7) Аллилгваякол (эугенол).

1) Аллиловый спирт

$$C'''H_2 = C''H - C'''H_2OH.$$

Химический процесс



Исходные продукты

Муравьиная кислота 82—85%-ная	260 + 175 *г*
Глицерин 97—98%-ный	170 *г*
50%-ный раствор едкого натра	175 „

[1] О формуле эугенола см. стр. 197.

Аппарат для получения аллилового спирта состоит из медной реторты емкостью в 1 *л* с тубусом, в который вставлены капилляр и термометр, доходящий почти до дна реторты. Реторта соединена с холодильником, который в свою очередь присоединен к склянке Вульфа, служащей приемником, и второй склянке Вульфа со щелочью; последняя присоединена к вакуум-насосу. В реторту загружают 170 *г* 97—98%-ного глицерина. Глицерин нагревают для обезвоживания при 150—160° и давлении 40—50 *мм* в течение 1—2 час. По обезвоживании глицерина его охлаждают до 55° и при этой температуре в реторту вносят 260 *г* муравьиной кислоты и, установив давление в приборе 110—120 *мм*, нагревают реакционную смесь и при 63—70° отгоняют большую часть непрореагировавшей муравьиной кислоты. Но так как по мере отгонки муравьиной кислоты температура кипения смеси повышается, то для сохранения этой температуры давление понижают до 40 *мм*. К концу реакции температуру смеси повышают до 114—115° и при 40 *мм* давлении поддерживают эту температуру в течение четверти часа. Далее смесь охлаждают и приливают еще 175 *г* муравьиной кислоты. Вторую стадию этерификации ведут при тех же условиях, как и первую. Всего избыточной муравьиной кислоты при этерификации глицерина отгоняют около 300 *г* со средней крепостью в 60—70%.

После отгонки муравьиной кислоты реакционную смесь подвергают в том же аппарате пирогенетическому разложению, нагревая ее до 175—180°, но уже без вакуума. Реакция разложения протекает обычно в температурных пределах 180—215°, причем отгоняется смесь продуктов, состоящая из муравьиноаллилового эфира, аллилового спирта, муравьиной кислоты и воды. Если реакцию вести в стеклянном приборе, то разложение протекает при более высокой температуре 250—260° и не вошедший в реакцию глицерин осмоляется и не может быть снова взят в реакцию; при применении же медной реторты оставшийся глицерин вполне годен для новой загрузки.

Смесь продуктов (в количестве 125 *г*), полученных при пирогенетическом разложении, помещают в стеклянную колбу емкостью в 1—1½ *л*, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. При хорошем помешивании к смеси приливают из капельной воронки 175 *г* 50%-ного раствора едкого натра. После введения всего едкого натра смесь кипятят в течение 1 часа и отгоняют образующийся аллиловый спирт при 89—103°.

Крепость аллилового спирта определяют титрованием раствором брома в четыреххлористом углероде[1].

Выход аллилового спирта крепостью в 77—80% 80 *г*, т. е. 62% теории.

2) Бромистый аллил

$$C'''H_2 = C'''H - C'''H_2Br.$$

Химический процесс

$$H_2S'''O_3 + Br_2 + H_2O \longrightarrow 2HBr + H_2SO_4;$$

$$C'''H_2 = C'''H - C'''H_2OH + HBr \longrightarrow C'''H_2 = C'''H - C'''H_2Br + H_2O.$$

[1] Monatsh., **39**, 617 (1918).

Исходные продукты

Аллиловый спирт . . . . . 80 *г*
Бром . . . . . 140 „
Сернистый газ

В стеклянную или керамиковую банку емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой, капельной воронкой и двумя трубками — одной для ввода газа, другой, соединенной с промывалкой для поглощения увлеченного брома и сернистого газа, загружают 175 *г* воды. В охлажденную воду из капельной воронки приливают бром в количестве 140 *г* и одновременно пропускают ток сернистого газа [1].

Реакция протекает быстро и с большим выделением тепла, поэтому реакционную массу все время охлаждают льдом. По прибавлении всего брома ток SO_2 пропускают еще в течение нескольких минут до полного обесцвечивания реакционной массы.

В полученную таким образом смесь бромистоводородной и серной кислот вносят из капельной воронки в течение 10—15 мин. 80 *г* аллилового спирта крепостью 78—80%. Холодильник прибора из обратного переставляют на прямой, выключают мешалку и начинают нагревать реакционную массу на масляной бане. Образовавшийся бромистый аллил отгоняют вместе с водой и собирают в виде тяжелого масла. В делительной воронке отделяют бромистый аллил от воды, промывают 2%-ным раствором соды, сушат над хлористым кальцием и перегоняют. Температура кипения бромистого аллила 71°, уд. в. 1,436.

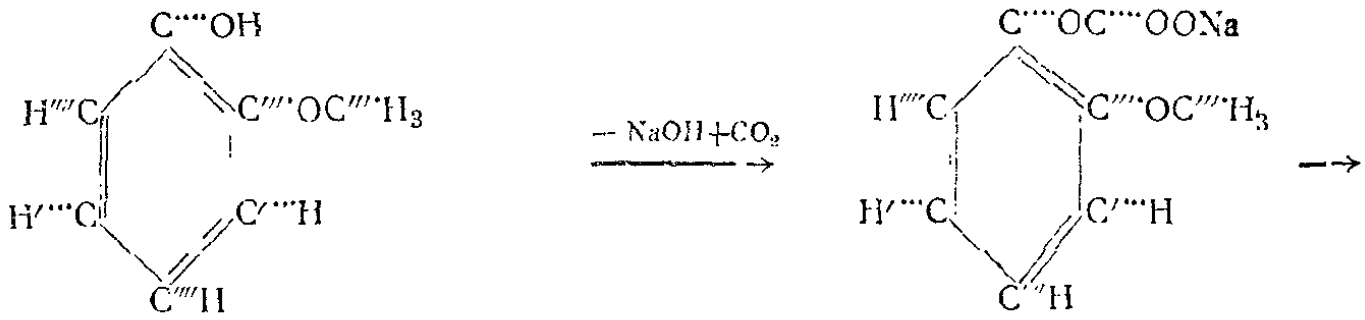
Выход 80 *г*, т. е. 82% теории.

Литература

Breckpot, Bull. Belg., **11**, 462, (1930).
Tollens, Ann. **156**, 152 (1870).
Brühl, Ann. **200**, 179 (1880).
Kanonnikow u. Saytzew, Ann. **185**, 191 (1877).
Delaby-Dubois, C. R., **188**, 710 (1920); Bull. Soc. Chim., [4], 565; Bull. Belg., **1**, 40 (1930).

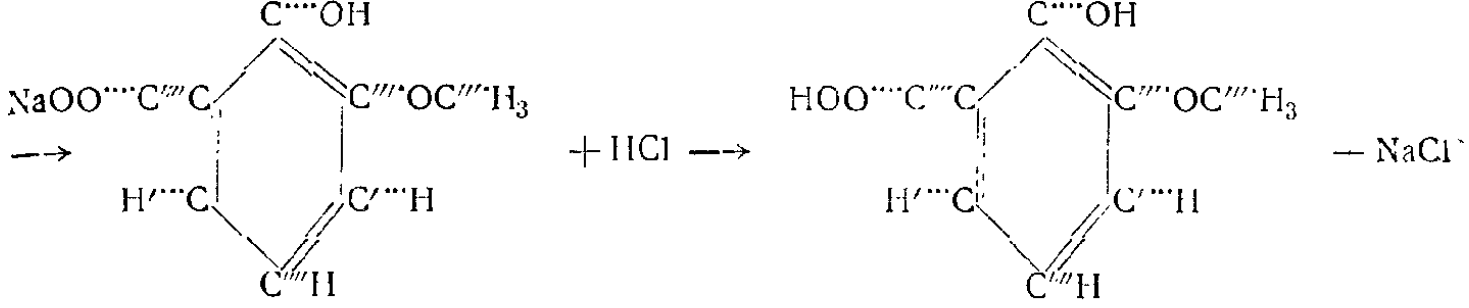
3) Гваяколкарбоновая кислота

Химический процесс [2]



[1] Обычно, в лаборатории SO_2 получается действием серной кислоты на раствор бисульфита натрия.

[2] Можно было бы думать о возможности образования эугенола из второго электроизомера гваякола (см. стр. 402), однако в этом случае положительная группа — COONa должна была бы встать к иону C''', что мало вероятно.



Исходные продукты

Гваякол	124 *г* (1 моль)
Едкий натр химически чистый	40 „
Спирт	250 + 60 *г*
Сода (бикарбонат)	около 50 *г*
Соляная кислота	около 250 + 160 *г*
Бензол	200 *г*

В чугунный автоклав на 20 *ат* давления емкостью в 1 *л* с масляным обогревом, снабженный мешалкой, термометром и двумя отверстиями, загружают спиртовой раствор едкого натра, полученного предварительно при нагревании 40 *г* едкого натра с 250 *г* спирта. Сюда же при хорошем перемешивании вносят 124 *г* гваякола, растворенного в 60 *г* спирта. Из полученного спиртового раствора гваяколята отгоняют спирт под уменьшенным давлением, для чего к автоклаву присоединяют холодильник и два приемника (колбы Вульфа), вторая колба Вульфа соединена с вакуум-насосом. Отгонка спирта от гваяколята и последующая его сушка (сушка производится при 160° в наружной бане) тоже в вакууме продолжается приблизительно 8—10 час. Сушку гваяколята прекращают, когда на стенках трубки, соединяющей холодильник с автоклавом, исчезают капли влаги и появляется сухой порошок. По окончании сушки удаляют холодильник и в отверстие автоклава вместо холодильника вставляют металлическую трубку для введения CO_2, доходящую почти до дна автоклава. Начинают нагревать автоклав при одновременном пропускании CO_2 из бомбы. Реакцию карбонизации ведут в течение 10 час. при температурах и давлениях, указанных в нижеследующей таблице:

Время в часах	Давление в *ат*	Температура	Время в часах	Давление в *ат*	Температура
1-й час	0 —2	110—120°	6-й час	7	155—157°
2-й „	2 —3,5	120—130°	7-й „	7	157—160°
3-й „	3,5—5	130—136°	8-й „	7	160°
4-й „	5 —6	136—150°	9-й „	6	160—150°
5-й „	6 —7	150—155°	10-й „	6	150°

Первые 6 час. повышают постепенно давление и температуру, следующие 2—3 часа поддерживают установившиеся давление и температуру, а затем постепенно начинают уменьшать давление и

температуру. Между 5-м и и 7-м часом нагревания иногда наблюдается температурный скачок в 10—15°. По окончании нагревания содержимое автоклава выгружают, растворяют в двухкратном количестве воды, к раствору прибавляют примерно 100 *г* соляной кислоты до кислой реакции (на конго), и кислый раствор нейтрализуют содой с целью переведения гваяколкарбоновой кислоты в легкорастворимую ее натриевую соль, причем непрореагировавший гваякол выделяется в виде масла.

Реакционную массу экстрагируют бензолом. В делительной воронке разделяют два слоя: бензольный, содержащий гваякол, и водный, содержащий натриевую соль гваяколкарбоновой кислоты. Водный раствор натриевой соли гваяколкарбоновой кислоты нейтрализуют соляной кислотой (примерно ее требуется 50—60 *г*) до кислой реакции на лакмус. Всю реакционную массу нагревают до растворения гваяколкарбоновой кислоты, прибавляют 2—3 *г* угля и кипятят в течение нескольких минут; фильтруют и охлаждают раствор. Из раствора выпадает гваяколкарбоновая кислота, ее фильтруют и сушат. Темп. пл. 151—152°.

Выход 60—65 *г*, т. е. 55—59% теории, считая на вошедший в реакцию гваякол.

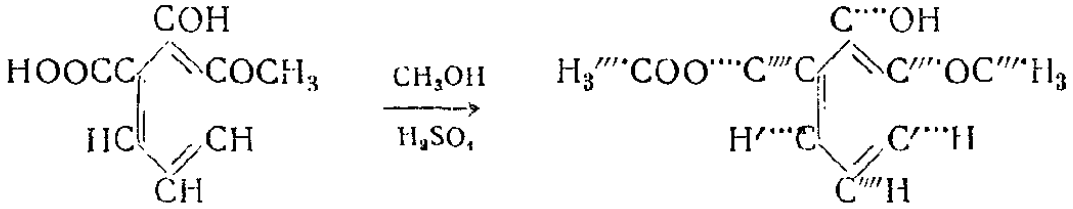
Из бензольной вытяжки отгоняют сначала бензол, а потом гваякол. Гваякола возвращают обратно 43 *г*.

Литература

Fritsch, Ann. **301**, 353 (1898).
Heyden, B. **23**, 418 (1890).
Kolbe, J. pr. Chem. [2], **10**, 89; [2], **27**, 39; Ann. **113**, 115 (1860).
Герм. пат. 29939, Fr. I, 233; 51381, II, 132.

4) Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Гваяколкарбоновая кислота	60 *г*
Метиловый спирт	180 „
Серная кислота	20 „

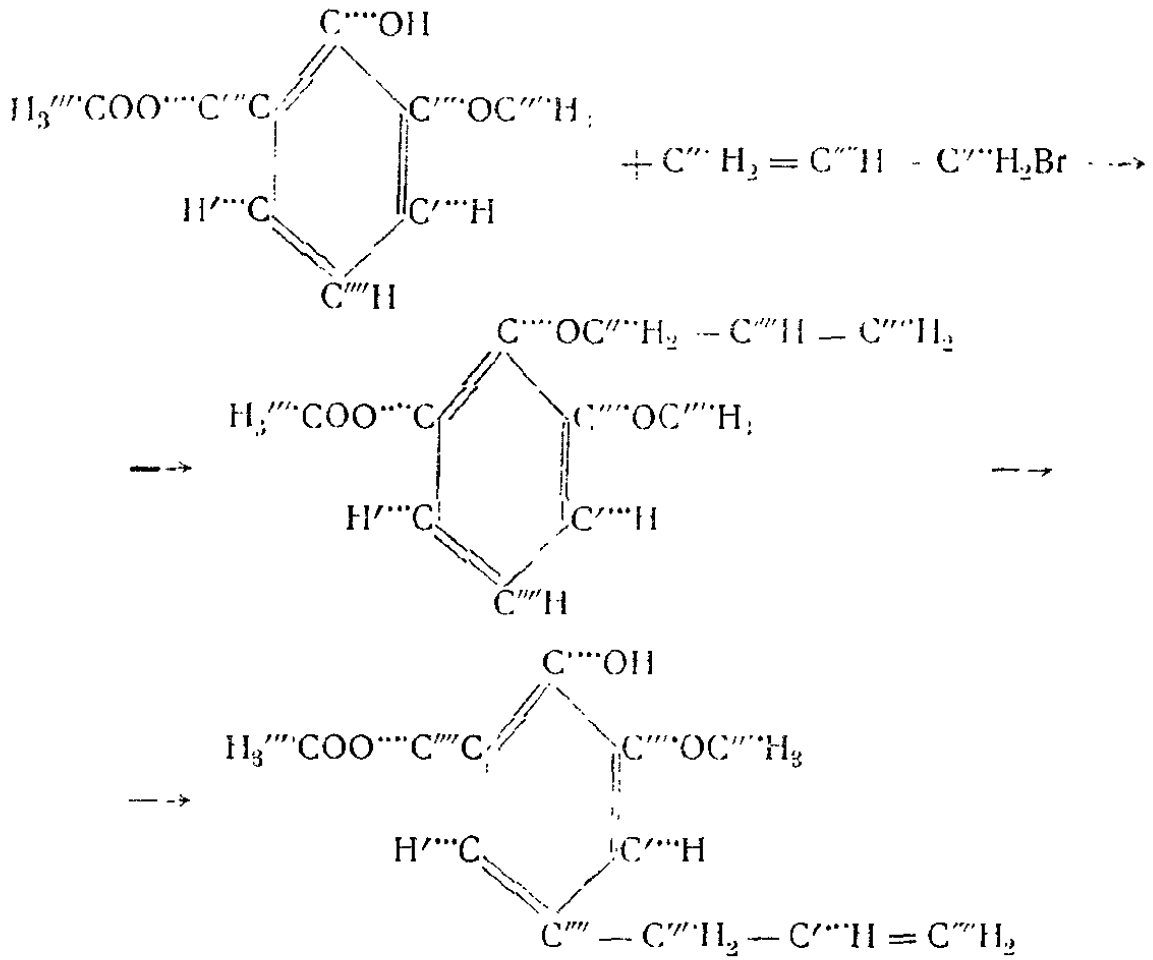
В колбу емкостью в 500 *см*³, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают 60 *г* гваяколкарбоновой кислоты и заранее приготовленную смесь из 180 *г* метилового спирта и 20 *г* серной кислоты. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 10 час. По охлаждении выпадает 55 *г* метилового эфира гваяколкарбоновой кислоты. Из маточника же, остающегося по отфильтровании главной массы эфира, отгоняют спирт (половину от взятого по весу спирта) и остаток выливают в воду; получают еще 6—7 *г* эфира гваяколкарбоновой кислоты.

Темп. пл. 64—65°.

Общий выход гваяколкарбоновой кислоты 61—62 *г*, т. е. 95—96% теории.

5) Метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты	60 *г*
Бромистый аллил	75 „
Бензол	180 + 75 *г*
Поташ	60 *г*
Иодистый калий	3 „
2%-ный раствор едкого натра	около 500 „

В колбу емкостью в 1 *л*, снабженную длинным холодильником, капельной воронкой и мешалкой, загружают 60 *г* метилового эфира гваяколкарбоновой кислоты, 180 *г* бензола, 60 *г* безводного поташа и 3 *г* иодистого калия. В реакционную смесь из капельной воронки вводят 75 *г* бромистого аллила, растворенного в 75 *г* бензола. По введении всего бромистого аллила реакционную массу нагревают на водяной бане до кипения и поддерживают кипение в течение 7 час. По охлаждении приливают 500 *г* воды для растворения поташа и образовавшегося бромистого калия. Отделяют в делительной воронке бензольный раствор, содержащий метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты и метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты, от водного раствора, содержащего поташ и KBr. Бензольный раствор промывают 2%-ным раствором едкого натра для удаления метилового эфира гваяколкарбоновой

кислоты до тех пор, пока проба не перестанет окрашиваться от прибавления капли $FeCl_3$. Далее бензольный раствор сушат поташом и бензол отгоняют. Оставшееся масло — метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты для изомеризации нагревают в колбе с обратным холодильником, присоединенным к вакуум-насосу, в течение $1^1/_2$ — 2 час. при 210° (температура масляной бани) и давлении 60 *мм*. По охлаждении вся масса закристаллизовывается. Темп. пл. метилового эфира оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты 55,5°.

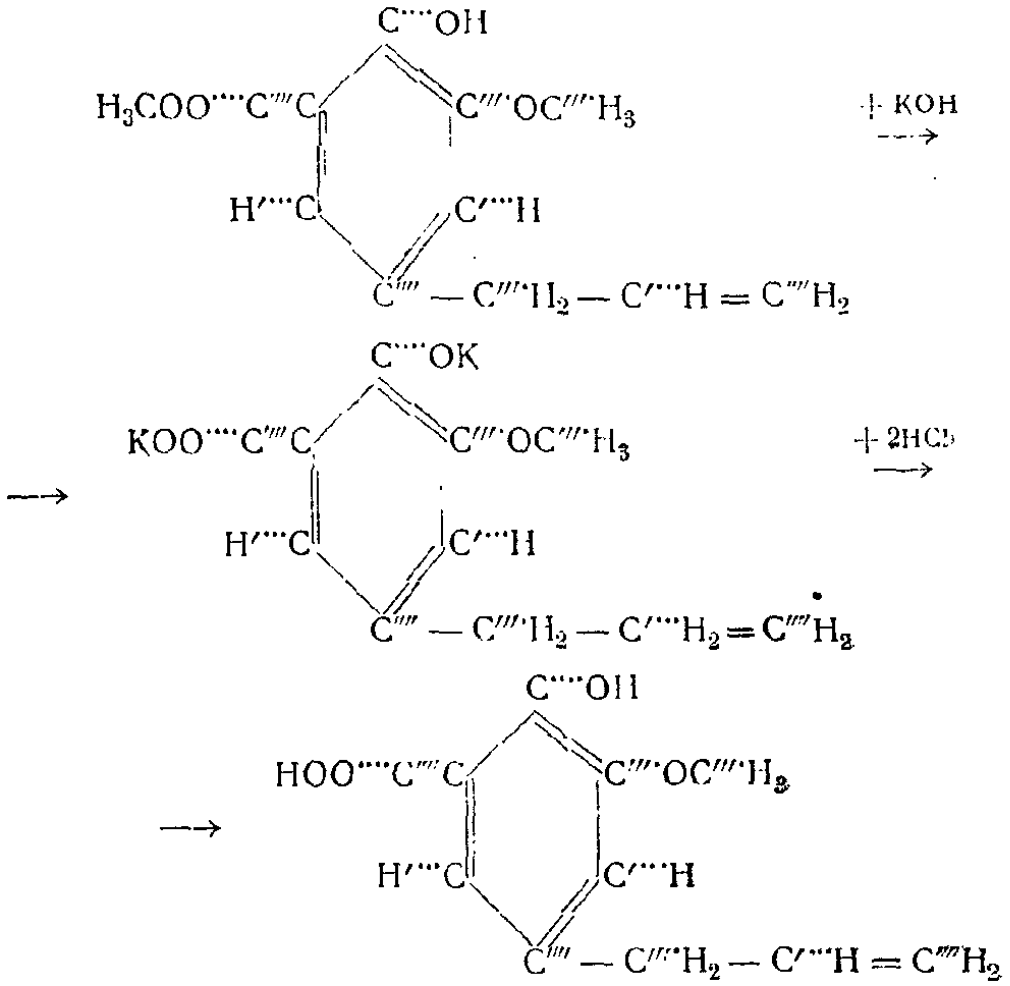
Выход 50 — 55 *г*, т. е. 70 — 75% теории.

Литература

Claisen u. Kremers, Ann. **401**, 21 (1913).
Hard, Crungard, Pilgrin, J. Am, Soc., **52**, 1700 (1930).
Герм. пат. 71162, Fr. III, 899; 72600, III, 899.

6) Оксиаллилгваяколкарбоновая кислота

Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты . .	50 *г*
Едкое кали	60 „
Метиловый спирт	140 „
Соляная кислота химически чистая	около 200—225 *г*

В колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную обратным холодильником, загружают 50 *г* метилового эфира оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты, 30%-ный спиртовой раствор щелочи (60 *г* KOH

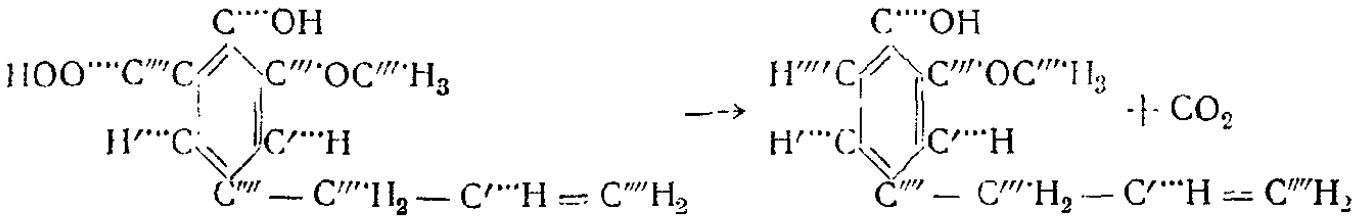
в 140 *г* метилового спирта и 10 *см*^{3} H_2O). Смесь нагревают в течение 1½—2 час. на водяной бане. Затем отгоняют спирт (примерно 50% от взятого). Оставшуюся массу выливают в 200 *см*^{3} воды и при 30—35° нейтрализуют 10%-ной соляной кислотой. Оксиаллилгваяколкарбоновую кислоту перекристаллизовывают из 60%-ного спирта или из бензола.

Темп. пл. кислоты (с кристаллизационной водой) 85—87°. Темп. пл. безводной кислоты 125°.

Выход перекристаллизованной кислоты 33 *г*, т. е. 70% теории.

7) Аллилгваякол (эугенол)

Химический процесс



В колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную холодильником, приемником и предохранительной склянкой Вульфа с раствором $Ca(OH)_2$, присоединенной к вакуум-насосу, загружают 33 *г* оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты и нагревают при 40 *мм* давления и 140°. При этих условиях происходит отщепление CO_2. Об окончании реакции судят по прекращению помутнения свежего раствора $Ca(OH)_2$. После прекращения выделения CO_2 начинают вести перегонку образовавшегося эугенола; эугенол перегоняется при 153° при 25—30 *мм* давления. Иногда эугенол приходится перегонять вторично.

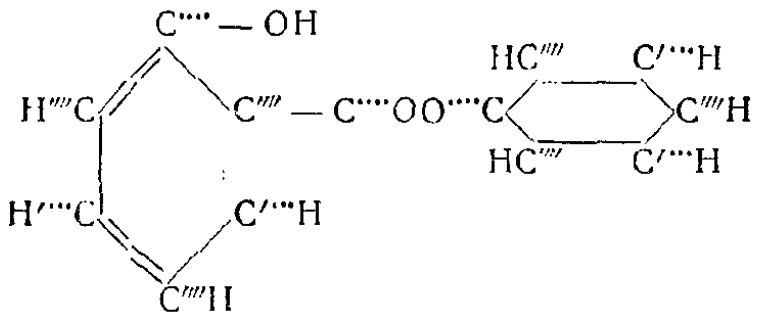
Температура кипения эугенола 254°.

Выход 18 *г*, т. е. 70% теории.

Литература

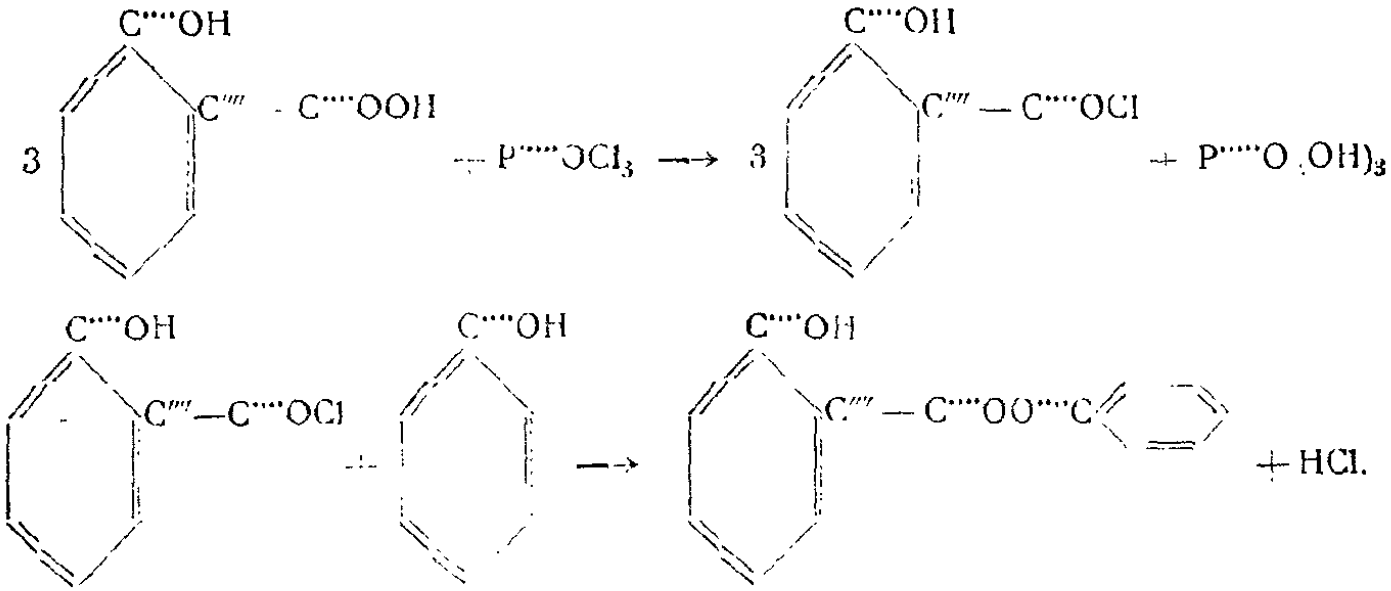
Ettling, Ann. **9**, 68 (1834).
Tiemann, B., **14**, 2021 (1881).
Wöhler, Ann., **47**, 236 (1843).
Stenhouse, Ann., **95**, 102 (1855).
Oescrdlöb, Ann., **131**, 277 (1864).
Claisen, Ann., **418**, 117 (1919).
Герм. пат. Fr. 100418 V, 153; 65937 III, 897; 76982 III, 863; 82924 IV, 1273.

27. Салол



фенилсалициловый эфир

Химический процесс



Исходные продукты

Салициловая кислота	75 *г* (0,54 моля)
Фенол	50 „ (0,53 „)
Хлорокись фосфора	34 „ (0,35 „)
3 — 4%-ный раствор соды	500 *см*³

Прибор для получения салола состоит из круглодонной колбы емкостью в 250 — 300 *см*³, снабженной механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и соединенной с обратным холодильником, верхний конец которого закрыт хлоркальциевой трубкой с проходящей через нее отводной стеклянной трубкой; конец этой последней находится в колбе над водой, служащей для улавливания выделяющегося при реакции хлористоводородного газа. В колбу помещают 75 *г* салициловой кислоты и 50 *г* кристаллического фенола, предварительно хорошо перемешанных в ступке. Из капельной воронки медленно при комнатной температуре прибавляют по каплям 34 *г* хлорокиси фосфора. Когда вся хлорокись фосфора прибавлена, пускают мешалку и реакционную колбу начинают нагревать на масляной бане до температуры реакционной массы в 120—125°; нагревание при этой температуре продолжают 3—4 часа до полного прекращения выделения HCl (проба на влажную синюю лакмусовую бумажку).

По окончании реакции нагревание прекращают и при работе мешалки дают реакционной массе охладиться до 50 — 60° и затем еще теплой выливают в холодную воду (около 500 *см*³). Образовавшийся салол оседает на дно в виде желтого масла. Промывную воду сливают с масла, последнее заливают новой порцией воды, хорошо перемешивают и декантируют. Эту операцию повторяют 3 — 4 раза, чтобы продукт хорошо отмыть от соединений фосфора соляной кислоты и следов фенола. Закристаллизовавшийся при промывании водой салол обрабатывают 3 — 4%-ным раствором соды до нейтральной реакции (проба на лакмус) для удаления непрореагировавшей салициловой кислоты и следов HCl, еще 2 раза промывают водой и отсасывают кристаллический продукт на бюхнеровской воронке, хорошо отжимают и сушат на фильтровальной

бумаге. Технический салол получают в виде белых крупных кристаллов с темп. пл. 38—39°.

Выход 114—115 *г* (около 100% теории).

Для очистки полученный продукт перекристаллизовывают из 96°-ного спирта, для чего на 115 *г* салола берут 100 *г* спирта, слабо нагревают (35—40°) на водяной бане, фильтруют и оставляют полученный раствор медленно кристаллизоваться. Чистый салол выделяется в виде крупных белых блестящих кристаллов с темп. пл. 41,5—42°.

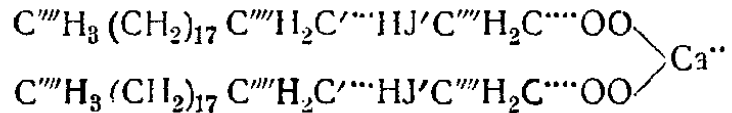
Из промывного содового раствора подкислением серной кислотой выделяют не вошедшую в реакцию салициловую кислоту в количестве 3—4 *г* (около 3% от взятой в реакцию кислоты).

Выход чистого салола 106—107 *г* (90—92% теории).

Литература

Seifert, J. pr. Chem. [2], 31, 467 (1885).
Герм. пат. 34973, Fr. I, 237; 39184, I, 249; 43713, II, 134; 73452, III, 835.

28. Саиодин



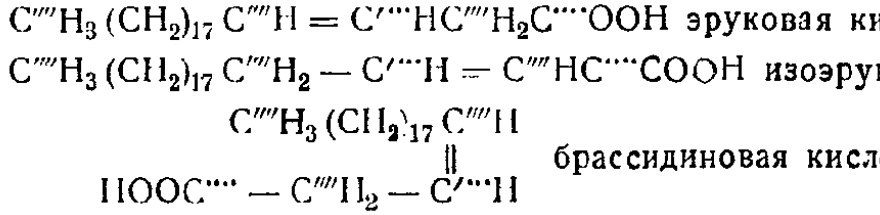
кальциевая соль моноиодбегеновой кислоты

Стадии синтеза

1) Эруковая кислота.
2) Моноиодбегеновая кислота.
3) Кальциевая соль моноиодбегеновой кислоты (саиодин).

1) Эруковая кислота

Эруковую кислоту и ее изомеры можно получать из сурепного или горчичного масла.



эруковая кислота

изоэруковая кислота

брассидиновая кислота

Выделение эруковых кислот производится омылением сурепного масла: а) едкой щелочью или же б) окисью свинца.

а) Выделение эруковых кислот омылением едкой щелочью

Исходные продукты

Сурепное масло	350 *г*
16%-ный раствор едкого натра	220 „
20%-ный раствор едкого натра	220 „
Спирт 95°-ный	35—50 *г*
Хлористый натрий	75 *г*
Метиловый спирт технический с содержанием 20% ацетона	300—350 *г*
Этиловый 96°-ный спирт	300 *г*
25%-ная серная кислота	1 *кг*

В керамиковую или стеклянную банку емкостью в 2 *л*, снабженную мешалкой и капельной воронкой, загружают 350 *г* сурепного масла, нагревают до 60° и вводят при помешивании из капельной воронки 220 *г* нагретого тоже до 60° 16%-ного раствора едкого натра, а затем еще столько же (т. е. 220 *г*) едкого натра, но 20%-ного. После прибавления щелочи реакционную массу продолжают перемешивать в течение 1 часа при той же температуре. Для полноты омыления прибавляют около 35 *г* 95°-ного спирта и делают пробу на полноту омыления: небольшое количество омыленного сурепного масла должно растворяться в воде с легкой опалесценцией; если же останутся капельки масла, то прибавляют еще 15 *г* спирта и продолжают перемешивать. По окончании омыления оставляют реакционную смесь стоять несколько часов, а еще лучше — ночь. На следующий день к нагретой до 60—70° реакционной массе прибавляют 650 $см^3$ воды, тоже нагретой до 60°, и 75 *г* поваренной соли, растворенной в 328 $см^3$ воды. Образуется корка мыла. Этому мылу дают застыть, а затем отделяют на полотне от нижнего водного слоя, содержащего поваренную соль и глицерин.

Мыло затем нагревают в фарфоровой чашке с 1 *кг* 25%-ной серной или соляной кислоты; при этом жирные кислоты всплывают на поверхность; нижний — водный слой, содержащий серную кислоту и сернокислый натрий, отделяют сифоном от жирных кислот. Эти последние отмывают от минеральной кислоты водой, предварительно нагретой до 60°. В делительной воронке отделяют жирные кислоты от промывной воды. Промытые кислоты оставляют день-другой стоять; при этом выпадает осадок, главным образом состоящий из предельных жирных кислот в количестве примерно 5—10 *г*. Их отделяют от осадка фильтрованием на бюхнеровской воронке. Жидких жирных кислот получают 300—350 *г*.

Жирные кислоты растворяют в толстостенном стакане емкостью в 1½ *л* в равном по весу количестве (350 *г*) технического метилового спирта, содержащего до 20% ацетона. Раствор подвергают дробному вымораживанию. Первое вымораживание проводят при 0°. Выпадает около 5% жирных килот, состоящих почти целиком из предельных кислот, их отфильтровывают. Второе вымораживание производят при —20 или —25° (в лаборатории такой температуры достигают посредством смеси льда и кристаллического хлористого кальция).

При этом вымораживании выкристаллизовываются твердые жирные кислоты, главную часть которых составляет эруковая кислота. Твердые кислоты отфильтровывают на бюхнеровской воронке, к которой приспособлена наружная обкладка для охлаждения. На воронке остаются твердые жирные кислоты, а в фильтрате — смесь непредельных жирных кислот. Всего твердых кислот выделяют около 200 *г*.

В круглодонной колбе емкостью в 2 *л*, снабженной обратным холодильником, нагревают в течение 3 час. 200 *г* твердых непредельных кислот с 300 *г* этилового спирта; при этом эруковая кислота, плавящаяся при 34°, изомеризуется в выше плавящуюся (примерно при 55°) изоэруковую кислоту. По окончании нагревания спиртовой раствор кислот сперва фильтруют на воронке для горя-

чего фильтрования, а затем вымораживают при 20°. Выпавшие кристаллические кислоты отфильтровывают на бюхнеровской воронке с наружной обкладкой для льда. Далее твердые кислоты переносят в фарфоровую чашку, расплавляют на водяной бане, нагревают до полного удаления спирта, после чего эти кислоты легко закристаллизовываются.

Эруковая кислота плавится при 34°, изоэруковая кислота — при 55°.

Выход смеси эруковой и изоэруковой кислот 64 *г*, т. е. 19% от взятого в реакцию сурепного масла.

Эруковая кислота переходит при действии окислителей в свой trans-изомер — брассидиновую кислоту, плавящуюся при 65°. При выделении твердой эруковой кислоты из смеси жирных кислот в спиртовом маточнике остаются жидкие жирные непредельные кислоты, главным образом рапиновая кислота.

б) Омыление сурепного масла окисью свинца

Исходные продукты

Сурепное масло	110 *г*
Окись свинца	60 „
Бензол	250 „
25%-ная серная кислота	около 800 *см*³

В фарфоровый стакан емкостью в 1—2 *л*, снабженный мешалкой, загружают 110 *г* сурепного масла, подогревают до 60—70° и небольшими порциями приливают хорошо взмученную смесь окиси свинца 60 *г* в 50—60 *см*³ воды. Реакционную смесь подогревают на голом огне до тех пор, пока вся масса не станет однородной. Свинцовое мыло представляет собой светложелтую липкую массу. Для освобождения мыла от глицерина его промывают несколько раз теплой водой. Всего мыла получается 160 *г*.

В двухлитровую колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 160 *г* свинцового мыла и 250 *г* бензола. Колбу нагревают на водяной бане до растворения мыла. Затем отфильтровывают на воронке для горячего фильтрования, отгоняют бензол и разлагают свинцовые соли жирных кислот минеральной кислотой (серной или соляной). Далее дробным вымораживанием из спиртового раствора вышеописанным способом выделяют из смеси жирных кислот эруковую кислоту и ее изомеры.

Литература

Darby, Ann., **69**, 1 (1849).
Städeler, Ann., **87**, 133 (1853).
Otto, Ann., **127**, 182 (1863).
Зайцев, Ж. **24**, 504 (1892).
Haufsknecht, Ann, **143**, 41 (1867).
Fitz, B., **4**, 442 (1871).

2) Моноиодбегеновая кислота

$C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C''''HJC'''H_2C''''OOH$.

Химический процесс

$$C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C''''H{=}C'''HC''''OOH + NaJ' + HCl \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C''''HJ \cdot C'''H_2COOH + NaCl'$$

или

$$C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H = C'''HC'''H_2C''''OOH + NaJ' + HCl \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2 \cdot C'''HJC'''H_2C''''OOH + NaCl.$$

Исходные продукты

Эруковые кислоты	64 *г*
Иодистый натрий	50 „
Эфир	100 „
Ледяная уксусная кислота, содержащая 9% HCl	85 „

В круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³, снабженную мешалкой, загружают 64 *г* смеси эруковой и изоэруковой кислот, 50 *г* иодистого натрия, предварительно высушенного, и 85 *г* уксусной кислоты, содержащей 9% хлористого водорода. Всю смесь нагревают при хорошем перемешивании в течение 40 час. при 48—50°. По окончании нагревания реакционную массу охлаждают и выливают в двойное по весу взятой ледяной уксусной кислоты количество воды (около 150 *г*) и приливают туда же около 100 *г* эфира. Эфир извлекает моноиодбегеновую кислоту. Эфирную вытяжку промывают водой, содержащей небольшое количество сернистой кислоты, а затем чистой водой до полного удаления SO_2. Эфирную вытяжку сушат над сплавленным сульфатом.

После отгона эфира в вакууме (без нагрева) остается 87—88 *г* масла — иодбегеновой кислоты, что составляет 80—85% теории.

3) Кальциевая соль моноиодбегеновой кислоты (саиодин)

$$Ca\begin{matrix}\diagup OOC''''C'''H_2C'''HJC'''H_2(CH_2)_{17}C'''H_3 \\ \diagdown OOC''''C'''H_2C'''HJC'''H_2(CH_2)_{17}C'''H_3\end{matrix}$$

Химический процесс

$$2C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C'''HJC'''H_2C''''OOH + Ca''(OH)_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \begin{matrix}C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C'''HJC'''H_2C''''OO\diagdown \\ C'''H_3(CH_2)_{17}C'''H_2C'''HJC'''H_2C''''OO\diagup\end{matrix}Ca'' + 2H_2O$$

Исходные продукты

Этиловый спирт	260 + 150 *г*
Хлористый кальций (кристаллический)	52 *г*
Газообразный аммиак	27 „
Моноиодбегеновая кислота	87 „

Для получения кальциевой соли моноиодбегеновой кислоты приготовляют спиртовой раствор гидрата окиси кальция:

$$CaCl_2 \cdot 6H_2O + 2NH_3 \longrightarrow Ca(OH)_2 + 2NH_4Cl + 4H_2O.$$

В колбе емкостью в 1 *л*, снабженной трубкой для введения газа и отводной трубкой, растворяют 52 *г* хлористого кальция в 260 *г* этилового спирта и при охлаждении пропускают газообразный аммиак в количестве 27 *г*.

Раствор оставляют сутки стоят, после чего его отфильтровывают от выпавшего хлопьевидного осадка.

К аммиачно-спиртовому раствору гидрата окиси кальция, помещенному в стеклянную банку, снабженную мешалкой, приливают из капельной воронки раствор 87 *г* иодбегеновой кислоты в 150 *г* спирта.

После введения всей моноиодбегеновой кислоты продолжают перемешивать реакционную массу в течение 1½ час. Полученный твердый продукт отфильтровывают и промывают спиртом до исчезновения щелочи в промывном спирте (проба на фенолфталеин).

Затем продукт промывают водой до полного удаления следов хлора (проба с $AgNO_3$) и высушивают в водяном шкафу при 50°.

Выход кальциевой соли моноиодбегеновой кислоты 75 *г*, что составляет 80% теории.

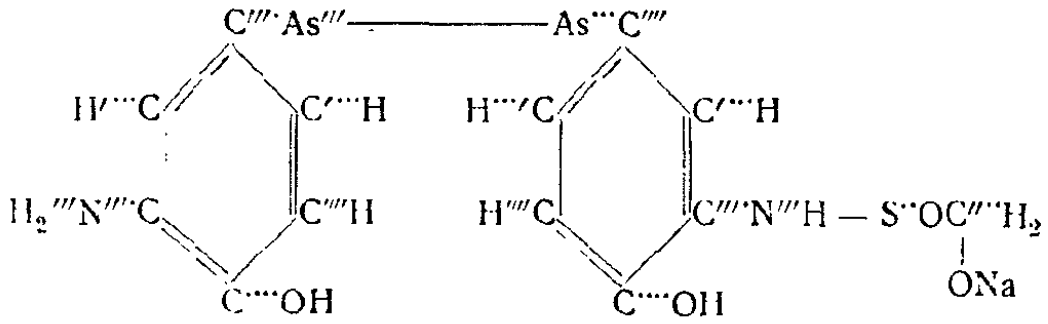
Регенерирование иода

В кислый водный раствор, оставшийся после извлечения моноиодбегеновой кислоты эфиром, при хорошем помешивании осторожно прибавляют раствор нитрита натрия в воде. При этом происходит окисление J′ из KJ′ в J_2 и выпадает осадок кристаллического иода. Его отфильтровывают, промывают водой и слегка сушат на воздухе. Технического иода получают 15—16 *г*.

Литература

Fischer u. Merling, C., I, 953 (1906).
E. Fischer, Chem. Ztschr., 5, 434 (1906).
Герм. пат. 187822, Fr. VIII, 968; 180622, VIII, 964; 186214, VIII, 963; 180087, VIII, 962.

29. Неосальварсан

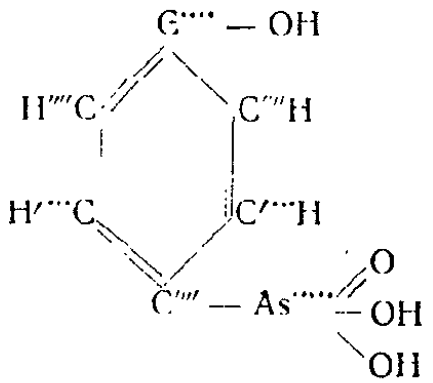


3,3′-диамино-4,4′-диоксиарсенобензол-формальдегидсульфоксиловокислый натрий

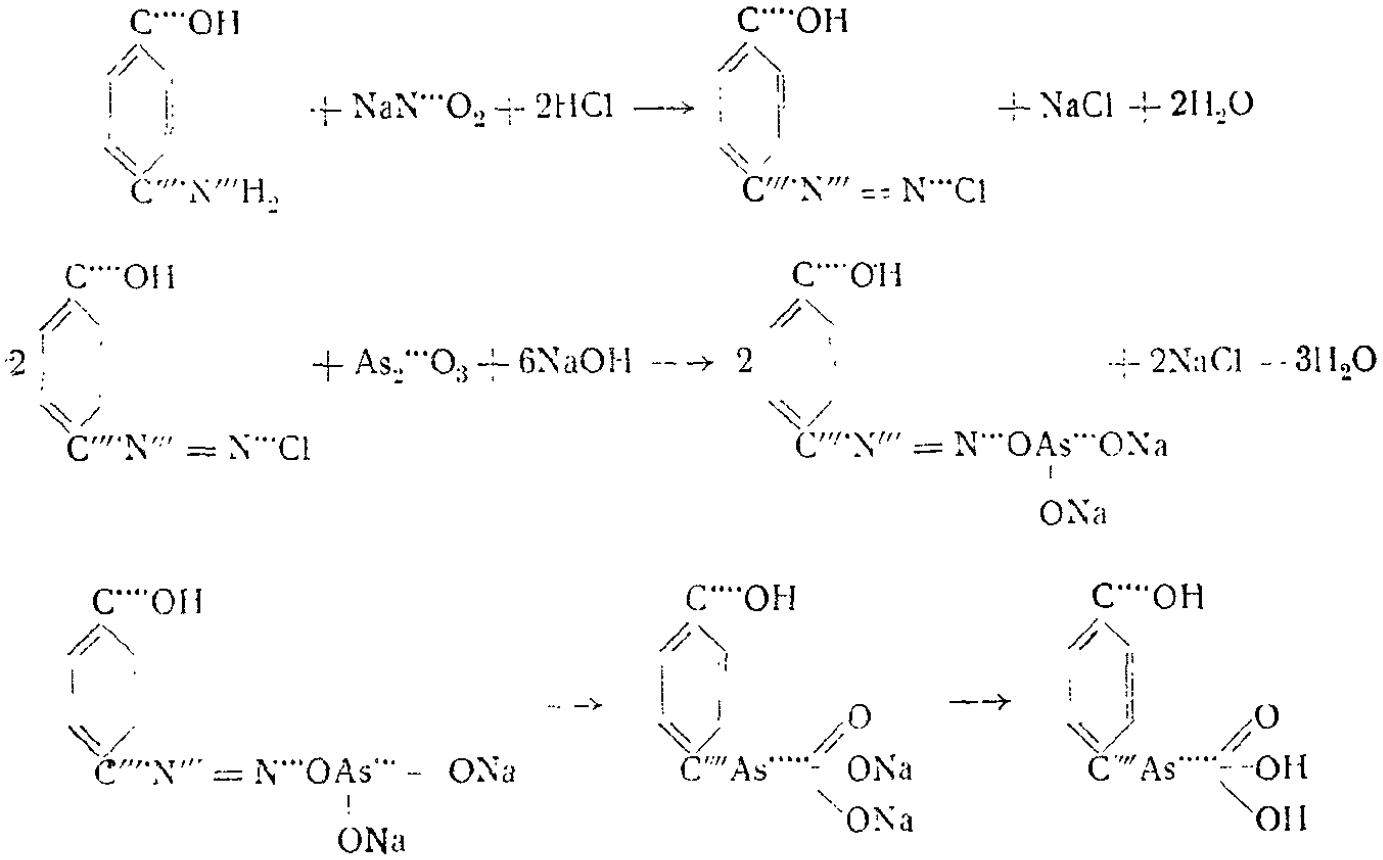
Стадии синтеза

1) Параоксифениларсиновая кислота.
2) Метанитропараоксифениларсиновая кислота.
3) 3,3′-Диамино-4,4′-диоксиарсенобензол (сальварсан).
4) Неосальварсан.

1) Параоксифениларсиновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Параамидофенол солянокислый	145	г (1 моль)
Соляная кислота техническая	140	„
Нитрит натрия	69	„
Лед	500	„
Мышьяковистый ангидрид	120	„
Едкий натр	77,5	„
Соляная кислота чистая	157	+ 115 г
30%-ный раствор едкого натра	185	г
Активированный уголь	62	„

В стеклянную банку емкостью в 2 *л*, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, загружают 145 *г* солянокислого параамидофенола, 140 *г* технической соляной кислоты и 260 *см*³ воды. Раствор охлаждают до 0°, в реакционную смесь постепенно вносят около 500 *г* льда и начинают медленно вводить при хорошем перемешивании раствор нитрита натрия (69 *г* в 130 *см*³ воды). Температура реакционной смеси не должна быть выше 0—5°. О конце реакции судят по посинению иодкрахмальной бумажки.

Одновременно с диазотированием параамидофенола приготовляют раствор мышьяковистокислого натрия следующим образом: в колбу емкостью в 5 *л*, снабженную мешалкой и делительной воронкой, загружают 900 *см*³ воды и 77,5 *г* едкого натра. В раствор едкого натра вносят 120 *г* мышьяковистого ангидрида, нагревают реакционную смесь до 65—70° и тонкой струей из капельной воронки, конец которой доходит до уровня жидкости в колбе, вводят раствор хлористого диазооксибензола. Реакция к концу прибавления раствора диазооксибензола должна оставаться щелочной. По прибавлении всего раствора реакционную массу продолжают пере-

мешивать до полного удаления азота (прекращение выделения пузырьков).

Полученный раствор натриевой соли оксифениларсиновой кислоты подкисляют соляной кислотой до кислой реакции (на конго). Соляной кислоты для нейтрализации требуется примерно 155 *г*. Выделяющиеся при этом смолистые вещества отстаиваются в течение суток, после чего их отфильтровывают на бюхнеровской воронке. Фильтрат нейтрализуют 180—185 *г* 30%-ного раствора едкого натра до щелочной реакции на лакмус и упаривают в вакууме. Упаренный раствор выливают в кристаллизатор и охлаждают. Выпавшие кристаллы натриевой соли параоксифениларсиновой кислоты на следующий день отфильтровывают на бюхнеровской воронке и перекристаллизовывают дважды из горячей воды с углем, причем на 1 в. ч. соли берут 1 ч. воды.

Чистые кристаллы натриевой соли параоксифениларсиновой кислоты, примерно 124 *г*, растворяют в 130 *см*^{3} воды. Раствор кипятят с 62 *г* активированного угля, фильтруют и к фильтрату прибавляют 110—115 *г* 30%-ной соляной кислоты (чистой) для осаждения свободной параоксифениларсиновой кислоты. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из горячей воды.

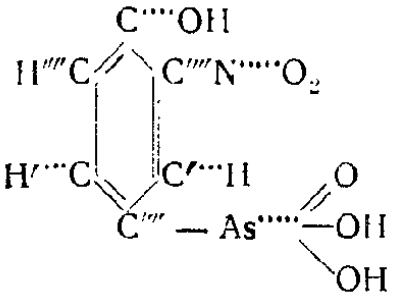
Выход 77 *г*, что составляет 35,5% теории.

Параоксифениларсиновая кислота кристаллизуется из ледяной уксусной кислоты в виде желтоватых призм с темп. пл. 173—174°.

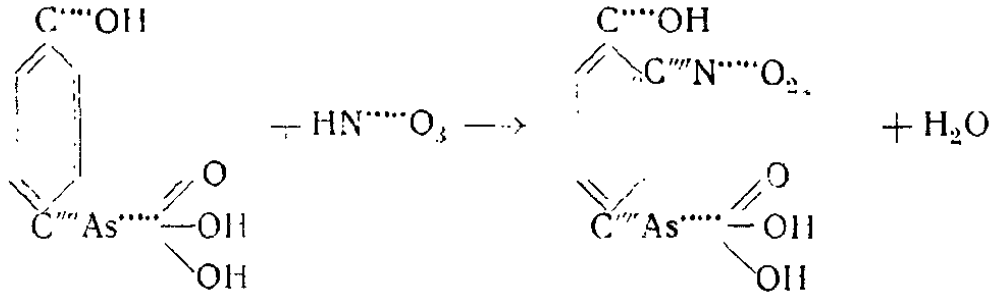
Литература

Ehrlich, B., **40**, 3292 (1907).
Klinger u. Krantz, Ann, **249**, 147 (1888).
Landsberger, B., **23**, 1454 (1890).
Кирхгоф, Карузина, Шевелкина, Заяв. свид. 23361 (1931).
Герм. пат. 250264, Fr. X, 1254; 205616, IX, 1040; 219210, IX, 1033.
Англ. пат. 142947 (1919).
Ам. пат. 1704106 (1929).

2) Метанитропараоксифениларсиновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

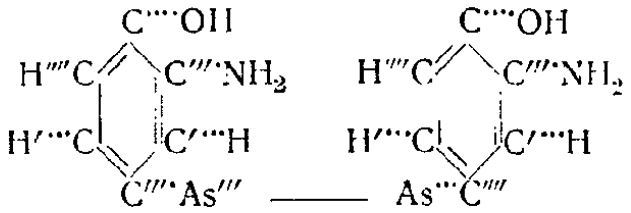
Параоксифениларсиновая кислота	77 г
Серная кислота 66° Bé	140 + 32,5 г
Азотная кислота уд. в. 1,4	36,6 г

В фарфоровый или стеклянный стакан емкостью в 750 *см*³, снабженный мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 140 *г* купоросного масла и 77 *г* предварительно хорошо растертой оксифениларсиновой кислоты. Температура смеси при растворении должна быть не выше 25°. Затем раствор охлаждают и к нему приливают смесь 32,5 *г* серной и 36,5 *г* азотной кислоты. Нитрование ведут при 15°. По окончании нитрования реакционную смесь выливают при хорошем перемешивании в 1 400 *см*³ воды и оставляют двое суток кристаллизоваться. Выпавшие кристаллы метанитропараоксифениларсиновой кислоты отфильтровывают, промывают слегка водой и сушат.

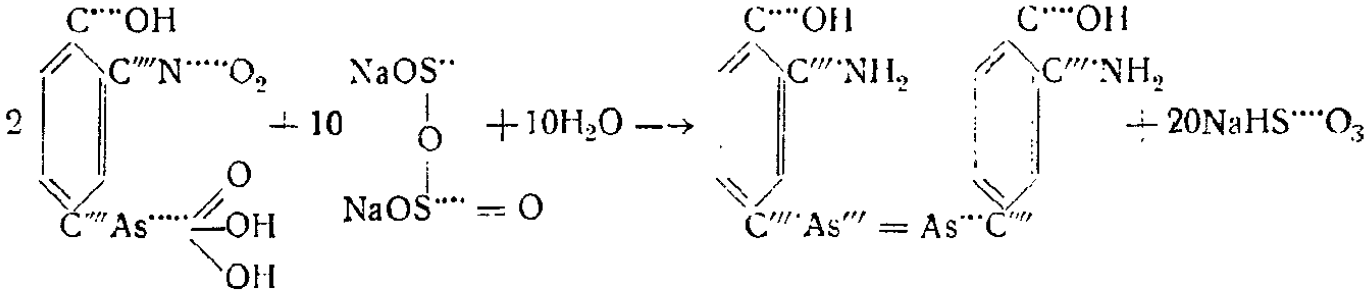
Метанитропараоксифениларсиновая кислота — кристаллы светло-желтого цвета, плавится со вспышкой.

Выход 51 *г*, т. е. 55% теории.

3) 3,3-Диамино-4,4-диоксиарсенобензол (сальварсан)



Химический процесс



Исходные продукты

Нитрооксифениларсиновая кислота	51 г
8%-ный раствор едкого натра	192 „
Гидросульфит натрия	688 „
Толуол	15 „
Спирт 96°-ный	40 „
Спирт для спиртового раствора соляной кислоты	38 „
Соляная кислота химически чистая	25 „

688 *г* гидросульфита растворяют в 318 *г* воды, к которой предварительно прибавлено 15 *г* толуола; раствор быстро фильтруют и вместе с толуолом загружают в колбу емкостью в 5 *л*, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой. Сюда же при помешивании прибавляется 51 *г* нитрофениларсиновой кислоты,

растворенной в 192 *г* 8%-ного едкого натра. Реакционную массу нагревают в течение 3 час. при хорошем помешивании и при температуре 55—60°. По окончании нагревания реакционную колбу оставляют стоять на ночь. На следующий день отстоявшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и загружают в стеклянную банку с мешалкой, куда прибавляют 40 *г* спирта. Смесь хорошо перемешивают и к ней прибавляют 5*N* спиртовой раствор соляной кислоты до слабокислой реакции (на конго), примерно 65 *г*, и фильтруют. Количество сальварсана определяют титрованием иодом.

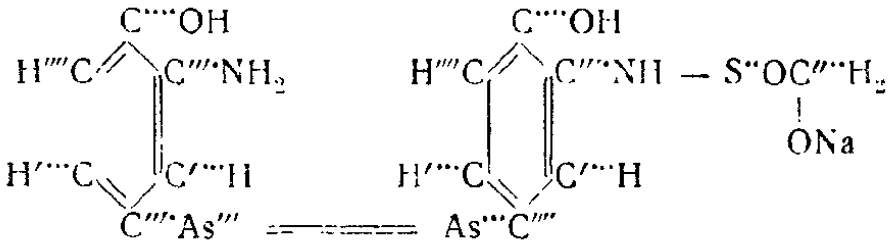
Выход 32 *г*, т. е. 91% теории.

Для выделения солянокислого сальварсана к профильтрованному спиртовому раствору прибавляют сильно охлажденный сухой эфир; при этом выпадают бледножелтые мелкие кристаллы солянокислого 3,3′-диамино-4,4′-диоксиарсенобензола. Кристаллы отсасывают, промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Солянокислый сальварсан сохраняют в запаянных эвакуированных трубках.

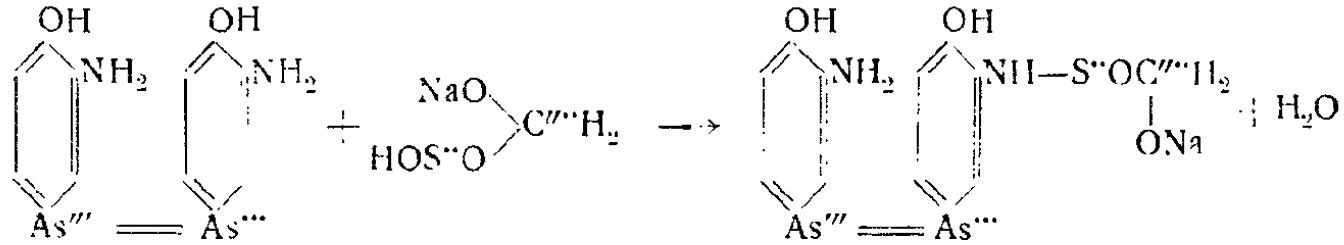
Литература

Ehrlich u. Bertheim, B., **45**, 756 (1912).
Fargher u. Pyman, J. Chem. Soc., **117**, 375 (1920).
Kober, J. Am. Chem. Soc., **41**, 445 (1919).
Raiziss a. Gavron, J. Am. Chem. Soc., **43**, 584 (1921).

4) Неосальварсан



Химический процесс



Исходные продукты

Сальварсан-основание	32 *г*
Спирт 95°-ный	400+800 *г*
Ронгалит	29,4 *г*
8%-ный раствор едкого натра	25,3 „
Эфир абсолютный	47—50 *г*

В стеклянную банку емкостью в 1 *л*, снабженную мешалкой и термометром, загружают спиртовой раствор солянокислого сальварсана, полученного в предыдущей стадии. Сюда прибавляют 400 *г* спирта, реакционную смесь нагревают на водяной бане до 30° и при этой температуре прибавляют 29,4 *г* ронгалита. Прибли-

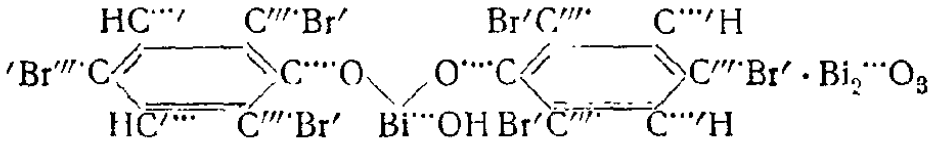
зительно в течение часа происходит свертывание неосальварсановой кислоты в ком. Последний разминают в ступке со спиртом и превращают в порошок. К этому порошку прибавляют 25 *г* 8%-ного раствора едкого натра. Прибавляют 32 *см*³ воды для растворения осадка и 3 *г* NaCl. Раствор фильтруют и тонкой струйкой вливают в 800 *г* 96°-ного спирта; при этом выпадает натриевая соль неосальварсана. Ее отсасывают, промывают спиртом и эфиром (вся работа ведется в токе CO_2) и затем сушат в вакууме. Соль неосальварсана малорастворима в воде, нерастворима в спирте и эфире.

Выход неокислоты 26,4 *г*, т. е. 67,7% теории. Выход натриевой соли неосальварсана 27,7 *г*.

Литература

Б. Залькинд, C., **1929**, 727.
Герм. пат. 245756, Fr. X, 1249.
Ам. пат. 13848.
Rober, C., **1926**, I, 1211.

30. Ксероформ

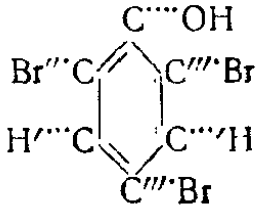


висмутовая соль 2, 4, 6-трибромфенола

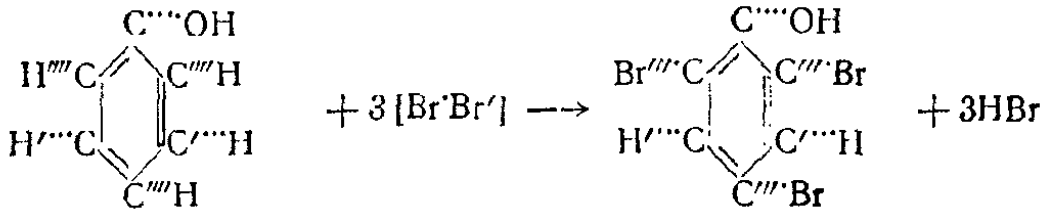
Стадии синтеза

1) 2, 4, 6-Трибромфенол
2) Висмутовая соль 2, 4, 6-трибромфенола (ксероформ).

1) 2,4,6-трибромфенол



Химический процесс



Исходные продукты

Фенол	12 *г* (0,15 моля)
Бром	62 „ (0,77 „)

В стеклянную банку емкостью в 200 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 12 *г* фенола и 60 *см*³ воды.

При размешивании и охлаждении ледяной водой из капельной воронки медленно вводят 62 *г* брома так, чтобы весь вводимый бром успевал входить в реакцию, на что указывает отсутствие желтых паров в банке над реакционной массой. Температура реакционной смеси не должна быть выше 10—15°. После введения всего брома (на что требуется 3—4 часа) перемешивание продолжают еще 1 час при комнатной температуре и реакцию заканчивают нагреванием реакционной массы на водяной бане при 35—40° в течение 15—20 мин., после чего продукт реакции оставляют до следующего дня.

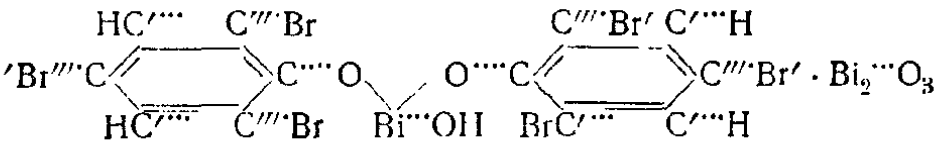
Трибромфенол выделяется в виде желтого осадка, который отфильтровывают на бюхнеровской воронке и промывают 2—3 раза водой для удаления бромистоводородной кислоты и следов не вошедшего в реакцию фенола. Технический трибромфенол слегка окрашен в желтый цвет, плавится при 86—88°.

Выход 38 *г* (90% теории). Полученный продукт очищают перекристаллизацией из 96°-ного спирта, сушат сначала между листами фильтровальной бумаги, затем в водяном шкафу при 35—40°. Чистый трибромфенол получают в виде игол белого цвета с темп. пл. 93—94°.

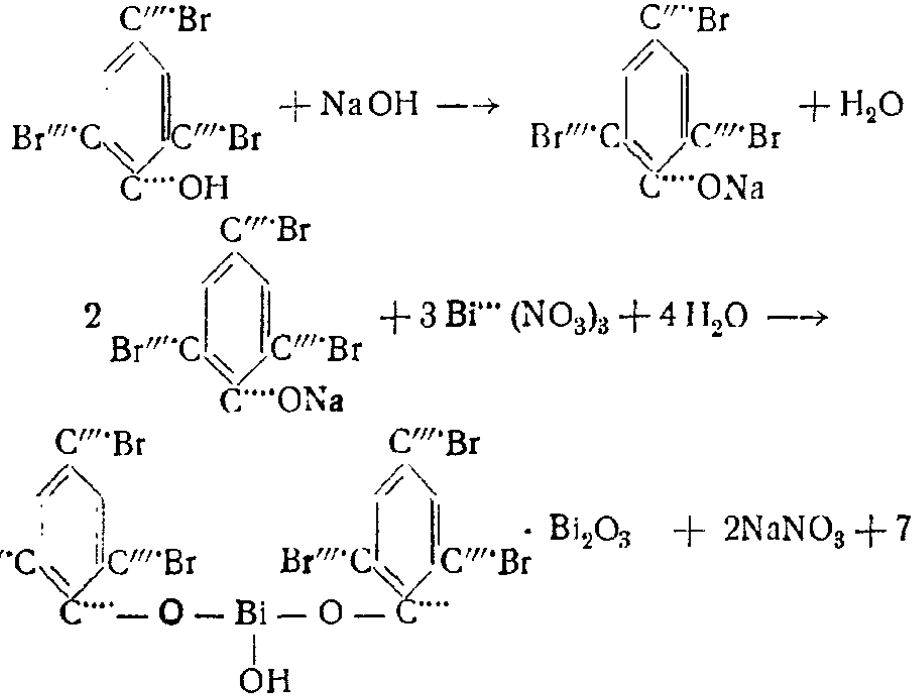
Выход 33—35 *г* (80—82% теории).

Из спиртового маточника прибавлением воды выделяют еще около 1 *г* (2—3%) трибромфенола с темп. пл. 91—92°.

2) Ксероформ



Химический процесс



Исходные продукты

2, 4, 6-трибромфенол	33 *г* (0,1 моля)
12%-ный раствор едкого натра	37,5 + 37,5 *г*
Азотнокислый висмут $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ . .	72,5 *г*
или $Bi(NO_3)_3 \cdot 2H_2O$	64,5 „ (0,15 моля)
Глицерин	145 „

В стеклянную банку емкостью в 750 *см*³, снабженную механической мешалкой, термометром и двумя капельными воронками, вносят 33 *г* трибромфенола и помещают банку на водяную баню. При размешивании и температуре 28—30° вводят тонкой струей из капельной воронки 33 *г* 12%-ного раствора едкого натра (4,5 *г* NaOH + 33 *см*³ H_2O), когда весь трибромфенол растворится, из другой капельной воронки при той же температуре и хорошем размешивании начинают вводить заранее приготовленный раствор 72,5 *г* $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ [или 64,5 *г* $Bi(NO_3)_3 \cdot 2H_2O$] в 290 *см*³ 50%-ного водного глицерина (145 *г* глицерина + 145 *см*³ воды).

При растворении азотнокислого висмута в водном глицерине иногда замечается значительная муть основной соли висмута; в этом случае следует прибавить к раствору несколько капель крепкой азотной кислоты до полного растворения висмутовой соли. Во время введения раствора азотнокислого висмута в реакционную смесь необходимо тщательно следить за тем, чтобы смесь оставалась нейтральной или слабощелочной (проба на лакмус). По мере того как получаемая смесь начинает приобретать кислую реакцию, вводят по каплям из воронки 12%-ный раствор едкого натра. Несоблюдение указанной предосторожности ведет к заметному уменьшению выхода ксероформа, так как в кислой среде образующийся ксероформ и не успевший еще прореагировать фенолят трибромфенола разлагаются с выделением свободного трибромфенола; в сильнощелочной среде ксероформ разлагается с выделением $Bi(OH)_3$. Образующийся при реакции ксероформ выпадает в виде бледножелтого осадка. После введения всего раствора азотнокислого висмута, на что требуется примерно 1—1½ часа, реакционную смесь при непрерывном размешивании нагревают на водяной бане при 55—60° еще 4 часа, затем полученный продукт яркожелтого цвета отфильтровывают на бюхнеровской воронке и очень тщательно промывают дестиллированной водой до тех пор, пока промывные воды не будут давать окраски с дифениламином, что указывает на полное отсутствие азотной кислоты в полученном продукте. После этого ксероформ на воронке промывают 2—3 раза спиртом и 1—2 раза эфиром для полного удаления из него непрореагировавшего трибромфенола. Полученный продукт сушат в сушильном водяном шкафу при 60°.

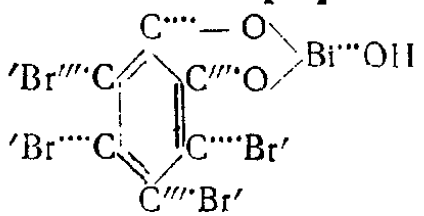
Выход 58—59 *г* (86—87% теории).

Из промывного спирта прибавлением воды выделяют не вошедший в реакцию трибромфенол в количестве около 2 *г* (около 6% от взятого в реакцию трибромфенола).

Литература

Körner, Ann., **137**, 208 (1866).
Герм. пат. 78889, Fr. III, 861.

31. Новиформ

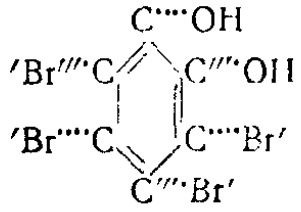


висмутовая соль тетрабромпирокатехина

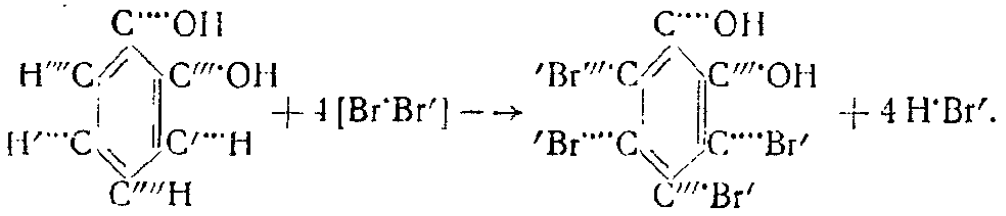
Стадии синтеза

1) Тетрабромпирокатехин.
2) Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ).

1) Тетрабромпирокатехин



Химический процесс



Исходные продукты

Пирокатехин	16 *г* (0,15 моля)
Бром	96 „ (1,2 моля)
Хлороформ	360 „
12%-ный раствор гипосульфита	200 *см*³

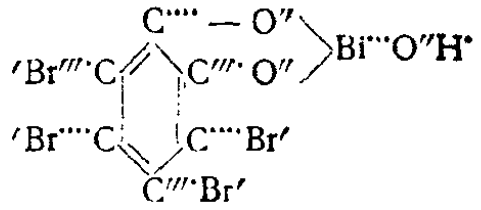
В круглодонную колбу емкостью на 500 *см*³, снабженную мешалкой, капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, через верхний конец которого проходит изогнутая, погруженная в колбу с водой стеклянная трубка (конец трубки над водой), помещают 16 *г* пирокатехина, растворенного в 160 *г* хлороформа. Из капельной воронки медленно в течение 1—1½ часа при работе мешалки вводят раствор 96 *г* брома в 96 *г* хлороформа. После введения всего количества брома продолжают перемешивание реакционной массы без подогрева 2 часа и заканчивают реакцию нагреванием реакционной колбы на водяной бане в течение 15—20 мин. при 45—50°. Образующийся при реакции тетрабромпирокатехин выпадает в виде осадка желтого цвета. По окончании перемешивания реакционную массу оставляют в покое до следующего дня, затем отфильтровывают выделившийся продукт, хорошо отжимают его на бюхнеровской воронке и промывают хлороформом до тех пор, пока желтые кристаллы тетрабромпирокатехина примут белый цвет (требуется около 100 *г* хлороформа).

Отфильтрованный продукт сушат сначала на воздухе, затем в эксикаторе.

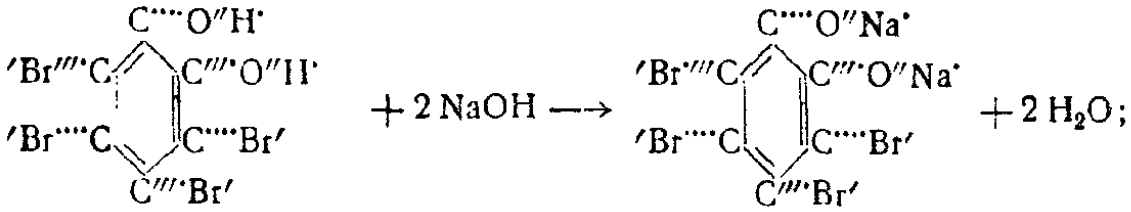
Выход тетрабромпирокатехина 49—50 *г* (80—82% теории) в виде белых кристаллов с темп. пл. 186—187°.

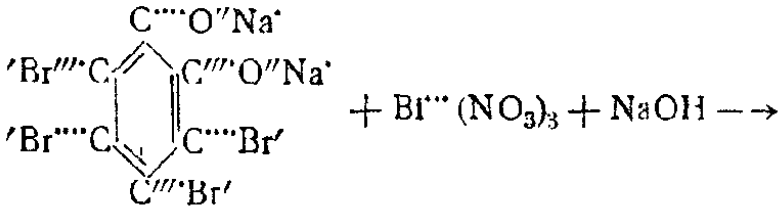
Отработанный хлороформ, окрашенный содержащимся в нем бромом в красно-желтый цвет, промывают 10—12%-ным раствором гипосульфита до обесцвечивания (требуется около 150—200 *см*³), отделяют в делительной воронке и перегоняют на водяной бане. Таким образом почти весь хлороформ, взятый в реакцию (около 360 *г*), возвращается обратно (около 310 *г*).

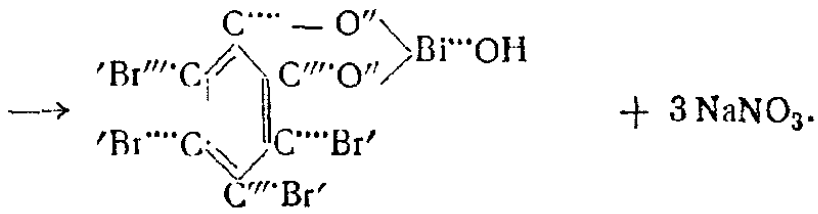
2) Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ)



Химический процесс







Исходные продукты

Тетрабромпирокатехин	49 *г* (0,15 моля)
3%-ный раствор едкого натра	650 „
Азотнокислый висмут $Bi(NO_3)_3\ 5H_2O$ . .	57 „ (0,12 моля)
Глицерин	68 „
Вода	68 *см*³

В стеклянную банку емкостью в 1 *л*, снабженную двумя капельными воронками и мешалкой, помещают 49 *г* тетрабромпирокатехина и 333 *г* 3%-ного раствора едкого натра (10 *г* NaOH в 323 *см*³ воды), смесь хорошо перемешивают до полного растворения тетрабромпирокатехина. Реакционную банку погружают в водяную баню и при температуре бани 40—45° и хорошем размешивании из капельной воронки медленно в течение 40—45 мин. вводят раствор 57 *г* $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ в 136 *г* 50%-ного глицерина.

Раствор азотнокислого висмута готовят следующим образом: измельченную в ступке кристаллическую азотнокислую соль висмута помещают в стакан, смачивают 5—6 *см*³ разбавленной HNO_3 (1 : 1) и прибавляют 136 *г* водного глицерина (86 *г* глицерина и 86 *см*³ воды), полученный раствор профильтровывают и вводят, как указано выше, в реакцию.

Ввиду того что в кислой среде образующийся новиформ или не успевший еще прореагировать фенолят тетрабромпирокатехина разлагаются с выделением свободного тетрабромпирокатехина, а в сильнощелочной среде новиформ разлагается с выделением $Bi(OH)_3$, необходимо тщательно следить за тем, чтобы во все время реакции среда была нейтральной или слабощелочной. Для этого, по мере того как при введении азотнокислого висмута начинает появляться кислая реакция (проба на лакмус), из другой капельной

воронки вводят заранее приготовленный 3%-ный раствор едкого натра (его требуется около 300—320 *см*³).

Образующийся при реакции новиформ выпадает в виде зеленовато-желтого очень мелкого осадка. После прибавления всего раствора азотнокислого висмута размешивание продолжают еще 2 часа при той же температуре 40—45°. Затем полученный продукт отфильтровывают на бюхнеровской воронке, хорошо промывают дестиллированной водой (промывные воды не должны давать окраски с дифениламином — проба на отсутствие следов азотной кислоты), затем эфиром, хорошо отжимают на воронке и сушат в водяном сушильном шкафу при 50—60°.

Выход 65—67 *г* (87—90% теории).

Содержание висмута в виде Bi_2O_3 — 32%.

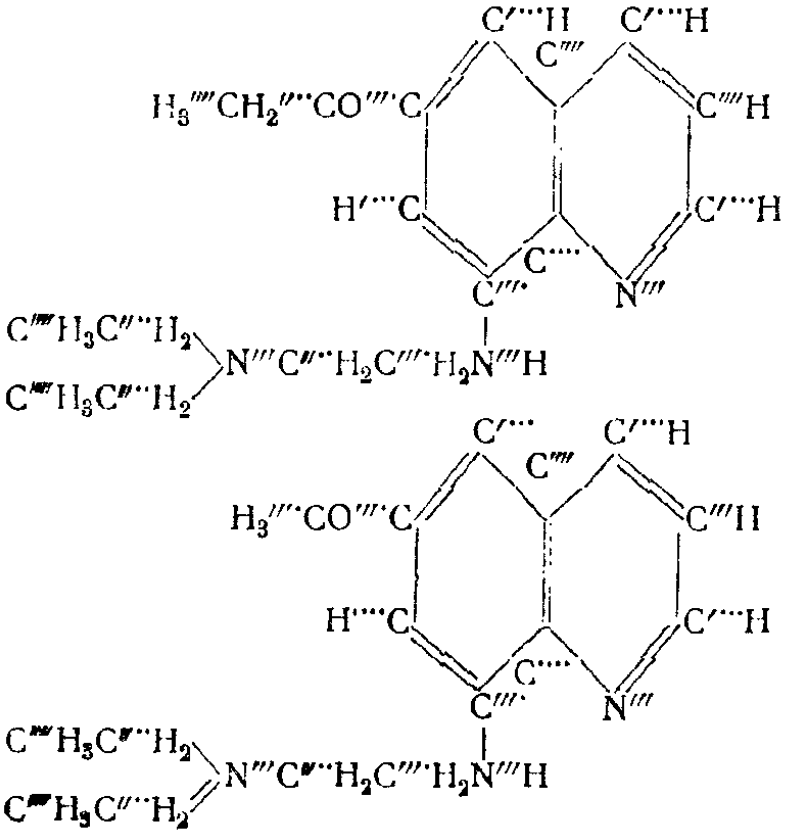
Определение содержания висмута в новиформе

Точную навеску новиформа (около 1 *г*) нагревают в стакане с небольшим количеством 30%-ного раствора едкого натра до кипения. Раствор разбавляют водой и фильтруют. Оставшийся осадок еще раз нагревают с раствором щелочи, переносят на фильтр и промывают горячей водой. Фильтр с осадком окиси висмута высушивают и прокаливают в фарфоровом тигле. Остаток смачивают разведенной азотной кислотой, удаляют избыток HNO_3 осторожным нагреванием, снова прокаливают и взвешивают.

Литература

Hlasiwetz, Ann., **142**, 251 (1867).
Герм. пат. 207544, Fr., IX, 912.

32. Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин и диэтиламиноэтил-6-метокси-8-аминохинолин



Исходными продуктами для получения диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолина и аналогичного продукта с метоксильной группой служат фенацетин и соответственно ацетоанизидин.

Стадии синтеза

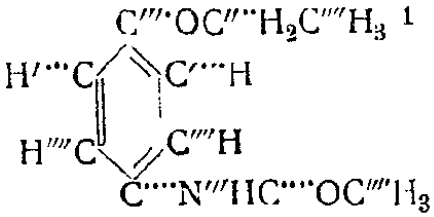
1) Фенацетин (соответственно параацетоанизидин).
2) Нитрофенацетин (соответственно нитроацетоанизидин).
3) Нитрофенетидин (соответственно нитроанизидин).
4) 6-Этокси-(метокси-)-8-нитрохинолин.
5) 6-Этокси-8-аминохинолин.

} хинолиновое кольцо

6) Диэтиламиноэтанол.
7) Хлоргидратдиэтиламиноэтилхлорида.
8) Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин.

} боковая цепь

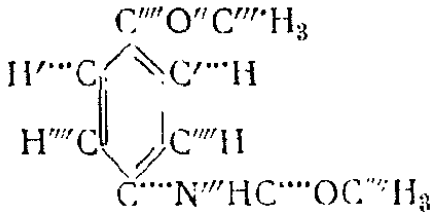
1. А) Фенацетин



параэтоксиацетанилид

Метод получения фенацетина, см. стр. 319 и след.

1. Б) Параацетоанизидин



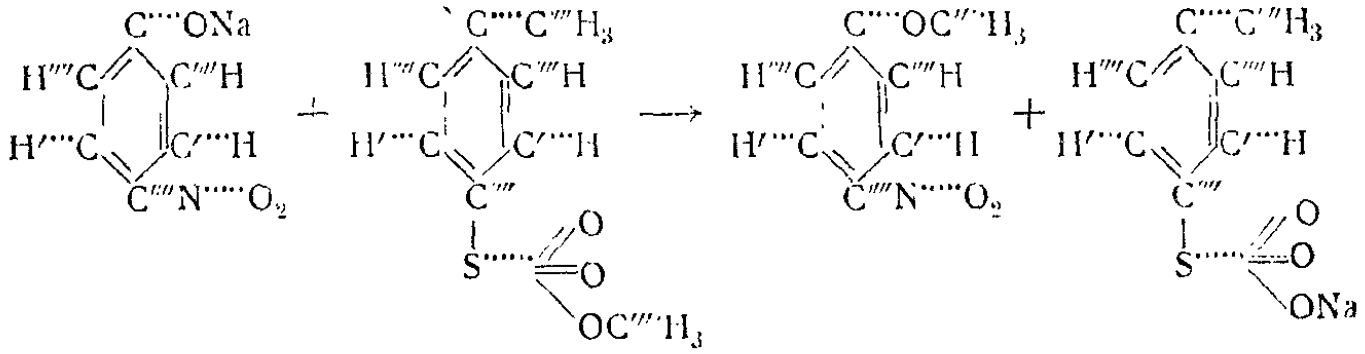
параметоксиацетанилид

Метод получения параацетоанизидина состоит из следующих стадий:

а) паранитроанизол;
б) парааанизидин;
в) параметоксиацетанилид (параацетоанизидин).

а) Паранитроанизол

Химический процесс



[1] Другой возможный электроизомер фенацетина (формула на стр. 319) не является исходным продуктом для получения хинолинового основания.

Исходные продукты

Нитрофенол (пара)	220 *г* (1,58 моля)
Едкий натр	63,5 *г*
Этиловый спирт	880 *см*³
Метиловый эфир толуолсульфоновой кислоты [1]	295 *г*

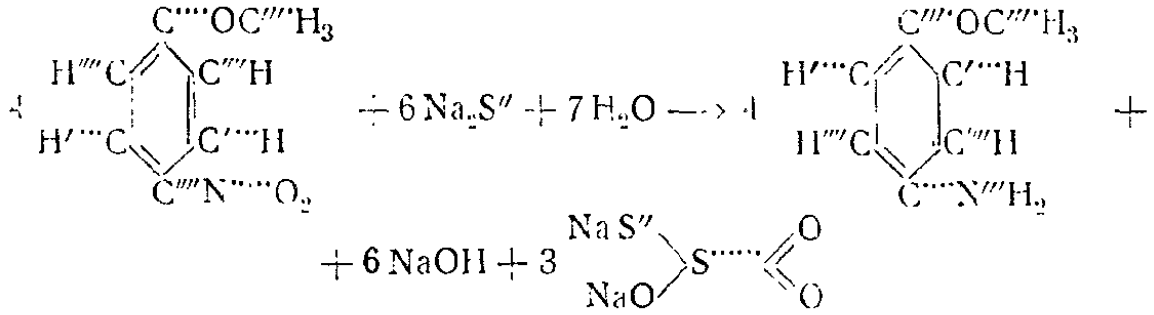
Получение паранитроанизола проводится в среде спиртовой щелочи действием метилового эфира паратолуолсульфокислоты. Все компоненты загружаются в теоретических количествах. Для получения нитрофенолята в колбе на 2 *л*, снабженной мешалкой, размешивается 220 *г* (1,58 моля) нитрофенола в среде спиртовой щелочи (63,5 *г* едкого натра на 880 *см*³ спирта). Затем в колбу добавляется 295 *г* метилового эфира паратолуолсульфокислоты и реакция ведется при кипячении в течение $1^1/_2$ часа. Масса, густеющая в начале реакции, вновь делается жидкой, яркооранжевая окраска нитрофенолята исчезает, зеленая окраска раствора заменяется светлокоричневой и появляются кристаллы натриевой соли паратолуолсульфокислоты. Масса по охлаждении отфильтровывается от спиртового раствора, спирт отгоняется почти полностью и оставшийся после отгонки нитроанизол, отжатый от спиртового маточника, присоединяется к осадку от первой фильтрации. Кристаллы промываются 5%-ным раствором щелочи, затем водой и сушатся.

Темп. пл. 53—54°.

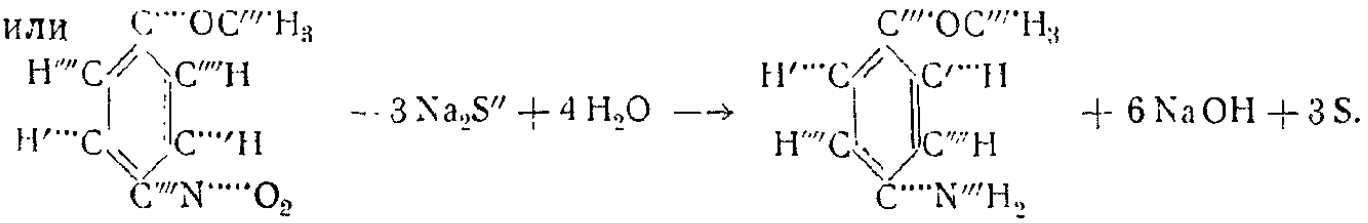
Выход нитроанизола 210 *г* (86—87% теории).

б) Параанизидин

Химический процесс



или



Исходные продукты

Сернистый натрий кристаллический	700 *г*
Паранитроанизол	210 „ (1,37 моля)

В колбу, снабженную обратным холодильником, помещается смесь 700 *г* кристаллического сернистого натрия и 350 *см*³ воды и нагревается на масляной бане до полного сплавления. Затем в течение часа небольшими порциями при встряхивании от руки вводится 210 *г* паранитроанизола. Реакция идет бурно, с разогре-

[1] Метод очистки толуолсульфохлорида и метод получения метилового эфира толуолсульфоновой кислоты см. стр. 322 и 333.

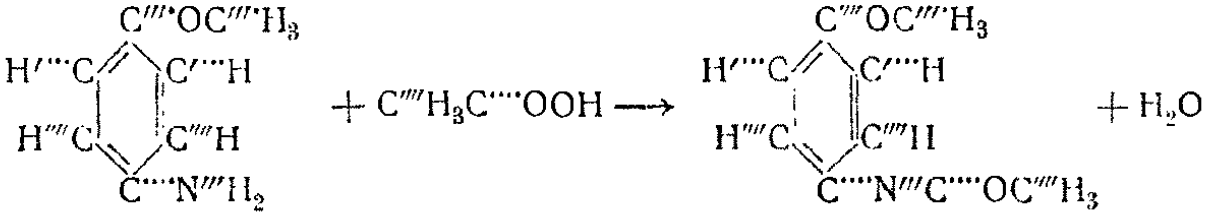
ванием; температура поддерживается в пределах 132—135° и после введения всего количества паранитроанизола еще в течение 4 час. При этом зеленоватая окраска раствора переходит в темнокоричневую. По охлаждении реакционной массы анизидин экстрагируется эфиром. После отгонки эфира получается загрязненный анизидин. Очистка производится переведением через соль, — растворением анизидина в разведенной соляной кислоте и обратным выделением содой. Поваренной солью высаливается дополнительное количество анизидина.

Темп. пл. 52—53°.

Выход 123 *г* (73% теории).

в) Параметоксиацетанилид (параацетоанизидин)

Химический процесс



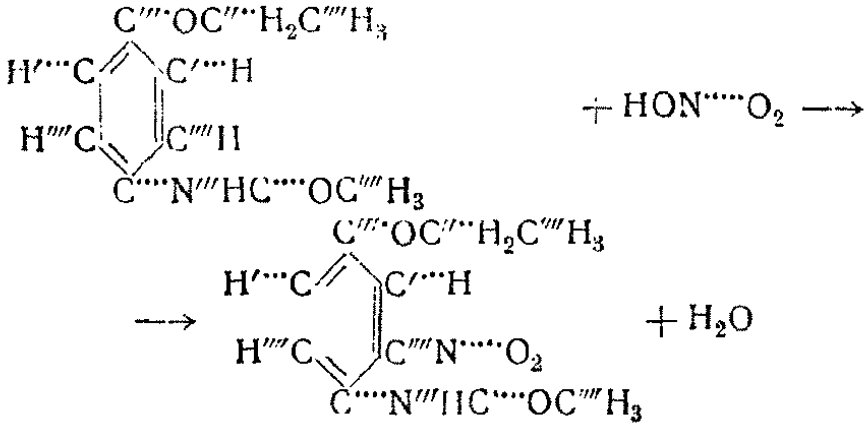
Ацетилирование анизидина проводится аналогично фенетидину (см. метод получения фенацетина, стр. 325).

Темп. пл. 128—130°.

Выход 83%.

2) Нитрофенацетин [1]

Химический процесс



Исходные продукты

Фенацетин	242 *г* (1,35 моля)
Ледяная уксусная кислота	550 „
Азотная кислота уд. в. 1,4	150 „
Серная кислота уд. в. 1,84	150 „

В колбу емкостью в 1,5 *л* помещают 242 *г* фенацетина и 550 *г* ледяной уксусной кислоты. Из капельной воронки в течение часа при непрерывном размешивании приливают нитрующую смесь, содержащую 150 *г* азотной кислоты уд. в. 1,4 (15% избытка) и 150 *г* 93%-ной серной кислоты. Температура реакции поддерживается в пределах 9—11° (охлаждающая смесь). По окончании нитрования

[1] Нитроацетоанизидин получается аналогично.

массу выливают в большой объем воды (2,5 *л*), и нитрофенацетин выпадает в виде яркожелтого осадка, который отфильтровывают и промывают водой.

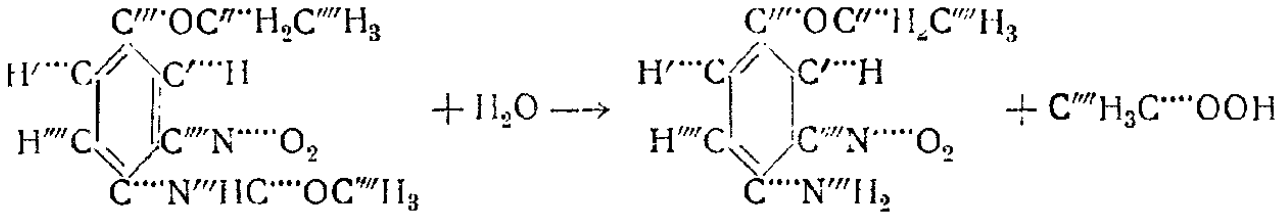
Темп. пл. 101—103°.

Выход 282 *г* (93—94% теории).

Выход нитроацетоанизидина (темп. пл. 113—115°) при аналогичном нитровании ацетоанизидина 95% теории.

3) Нитрофенетидин [1]

Химический процесс



Исходные продукты

Нитрофенацетин	282 *г* (1,26 моля)
18%-ная соляная кислота	600 *см*³

В колбу емкостью в 2½ *л*, снабженную обратным холодильником, помещают 282 *г* нитрофенацетина и 600 *см*³ 18%-ной соляной кислоты. Омыление проводится при нагревании до кипения в течение 10 мин. К концу омыления продукт полностью переходит в раствор, и окраска раствора становится темнокрасной. Раствор выливается в большой (2½ *л*) объем воды, где нитрофенетидин выпадает в виде кирпично-красных кристаллов. Кристаллы отфильтровывают и промывают водой.

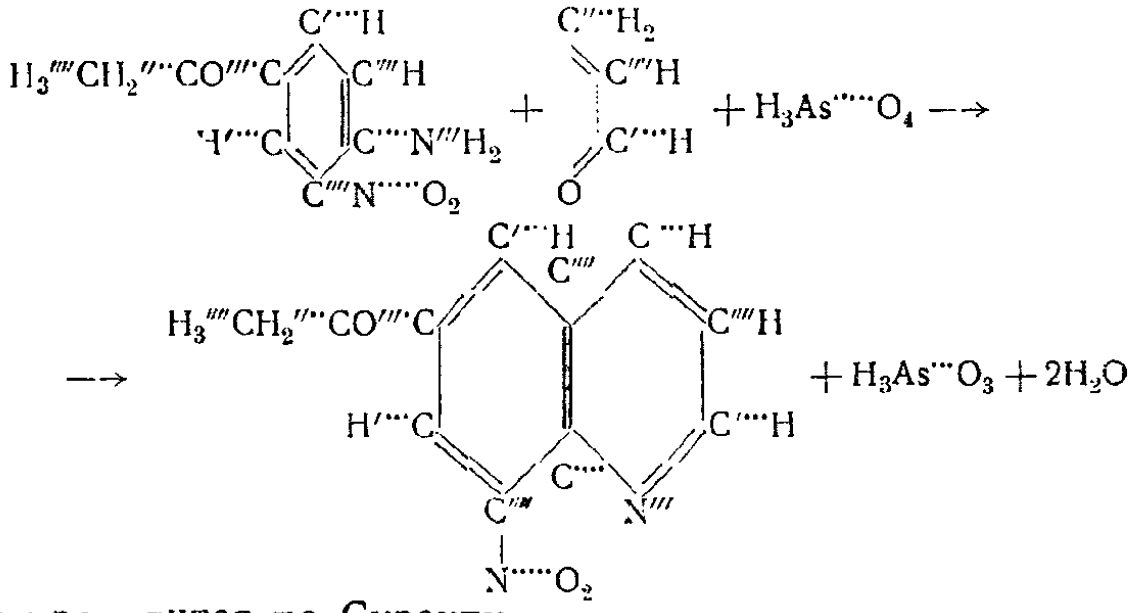
Темп. пл. 111—113°.

Выход 184 *г* (80% теории).

Выход нитроанизидина (темп. пл. 121—123°) при аналогичном получении 81—82% теории.

4) 6-Этокси-8-нитрохинолин [2]

Химический процесс



Реакция проводится по Скраупу.

---

[1] Нитроанизидин получается аналогично.

[2] 6-Метокси-8-нитрохинолин получается аналогично.

Исходные продукты

Нитрофенетидин	184 *г* (1 моль)
Мышьяковая кислота	143 „
Глицерин	237 „
Серная кислота 96%-ная	267 „
12%-ный водный аммиак	300 *см*³
Бензол	около 2 *л*
5%-ная соляная кислота	„ 2 „

В колбу емкостью в 2 *л*, снабженную обратным холодильником, загружают 184 *г* нитрофенетидина, 143 *г* мышьяковой кислоты, 237 *г* глицерина и 267 *г* 96%-ной серной кислоты.

Реакция проводится на песчаной бане. Когда температура бани достигает 130—140°, температура реакционной смеси поднимается скачком с 90° до 140—145°, после чего реакция продолжается еще в течение 6—7 час. при температуре кипения массы (около 140°). По окончании реакции массу выливают в 3 *л* ледяной воды, где выпадает смолистый осадок. Осадку дают отстояться, после чего его отфильтровывают, а раствор нейтрализуют 12%-ным раствором аммиака, причем выпадает 6-этокси-8-нитрохинолин. Полученный таким образом технический продукт экстрагируется бензолом при кипячении, из бензольной вытяжки извлекается 5%-ной соляной кислотой и осаждается 12%-ным раствором аммиака.

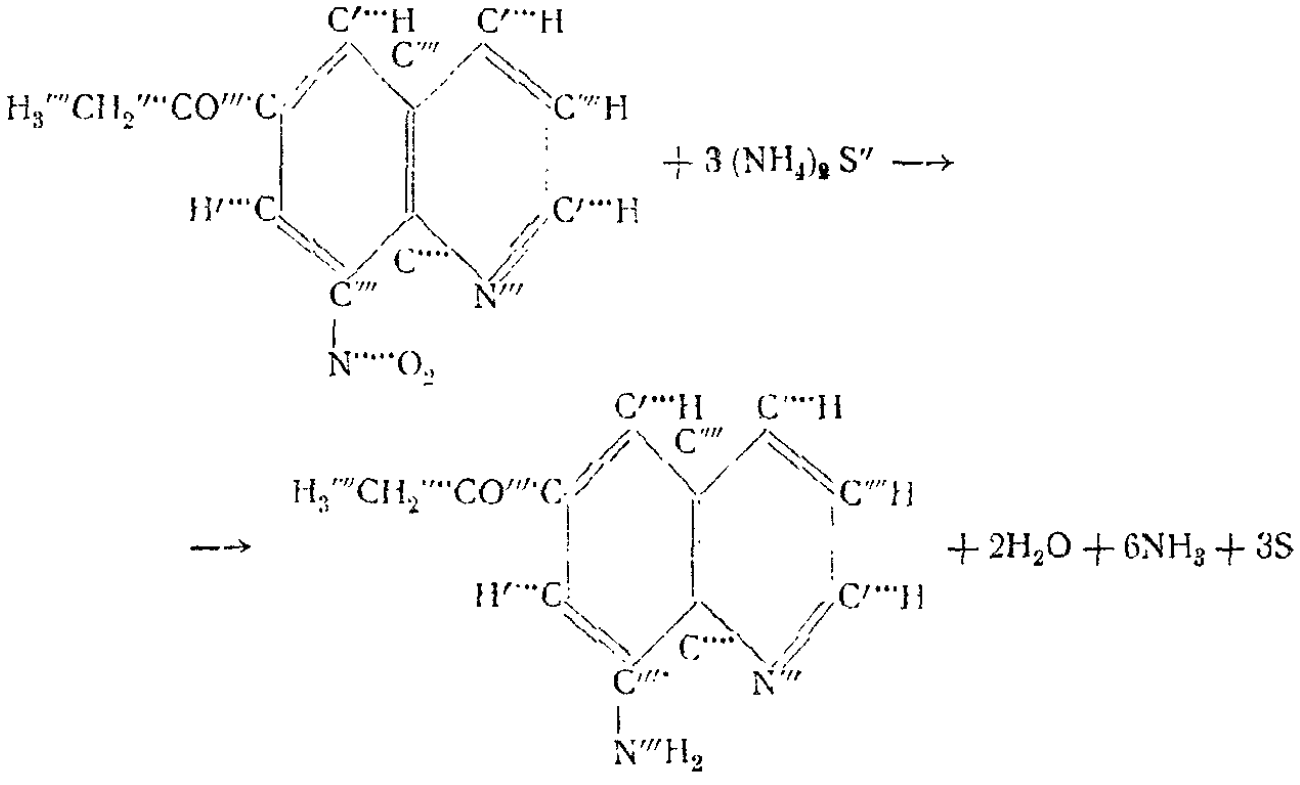
Темп. пл. 156—157°.

Выход 64,5 *г* (29—30% теории).

Выход 6-метокси-8-нитрохинолина (темп. пл. 158—159°) при аналогичном получении также 29—30% теории [1].

5) 6-Этокси-8-аминохинолин

Химический процесс



[1] По методике получения плазмоцита, принятой на заводе Вохимфарма № 12, синтез Скраупа должен давать выход 46% теории, если исходным продуктом является нитроацетоанизидин.

Восстановление 6-этокси-8-нитрохинолина проводится сернистым аммонием в спиртовой среде.

Исходные продукты

6-Этокси-8-нитрохинолин	64,5 *г* (0,29 моля)
Спирт	425 *см*³
Аммиак газообразный	45 *г*
Сероводород	38 „
Соляная кислота концентрированная	около 30 „

Во взвешенную колбу емкостью в 1 *л* помещают 425 *см*³ 96°-ного спирта и при охлаждении до 0° пропускают газообразный аммиак до привеса в 45 *г*, а затем, также при 0° — сероводород до привеса в 38 *г*. При этом частично выкристаллизовывается сернистый аммоний. К приготовленному таким образом восстановителю постепенно прибавляют 64,5 *г* 6-этокси-8-нитрохинолина, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 15—20°.

По окончании реакции отгоняют $^2/_3$ объема спирта. Раствор отфильтровывают от серы (которую затем промывают спиртом) и подкисляют концентрированной соляной кислотой. По охлаждении отсасывают выпавшую при этом солянокислую соль и обрабатывают ее при нагревании крепкой щелочью, причем свободное основание, получаемое при этом в виде масла, вскоре закристаллизовывается.

Выход технического продукта 80—82% теории.

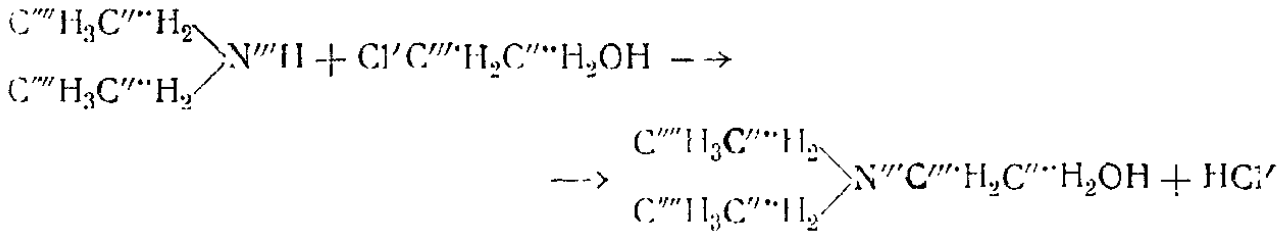
Очистка 6-этокси-8-аминохинолина производится переведением через соль.

Темп. пл. 59—61°.

Выход чистого продукта 37,5 *г* (70% теории [1]).

6) Диэтиламиноэтанол

Химический процесс



Метод получения см. стр. 359.

---

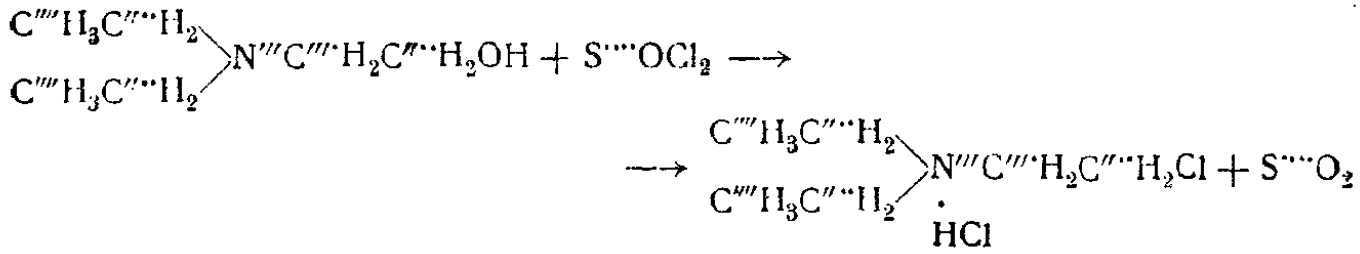
[1] Если очистку производить переведением через ссль (растворение технического этоксиаминохинолина в эфире, выделение соли газообразным хлористым водородом, растворение хлоргидрата в воде и выделение основания аммиаком), выход чистого 6-этокси-8-аминохинолина с темп. пл. 60—61° составляет 56—57% теории.

Если очистку производить перегонкой в вакууме (темп. кип. 200 — 205° при давлении 18 *мм*) выход чистого 6-этокси-8-аминохинолина составляет 70% теории).

По методике получения плазмоцита, принятой на заводе Вохимфарма № 12, восстановление 6-метокси-8-нитрохинолина производится железными опилками в солянокислой среде, причем выход 6-метокси-8-аминохинолина (86—87%-ного) составляет 58,6% теории.

7) Хлоргидрат диэтиламиноэтилхлорида

Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиламиноэтанол	29 *г* (0,25 моля)
Абсолютный бензол	80 „
Тионилхлорид	30,5 „ (0,257 моля)

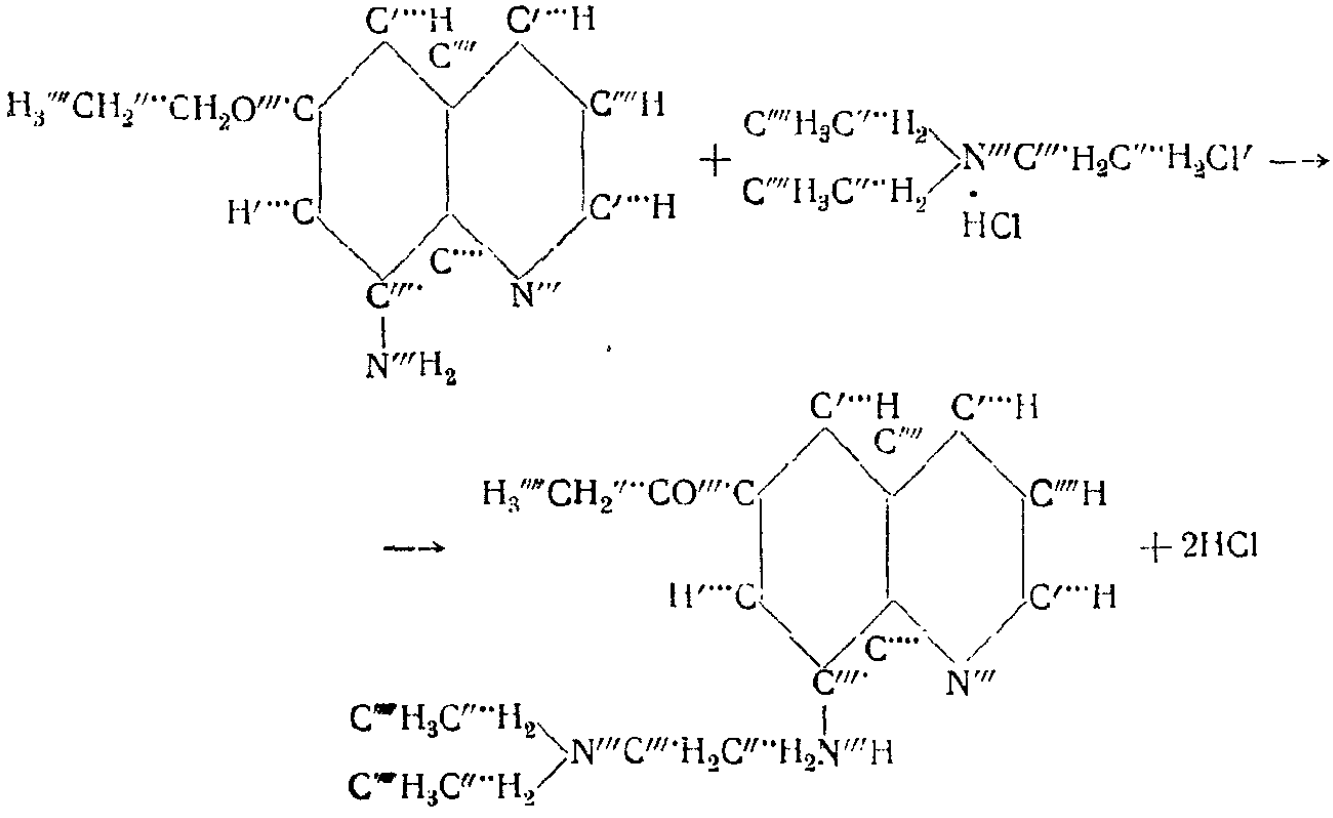
В колбу емкостью в 400 *см*^{3}, снабженную обратным холодильником, помещается 29 *г* (0,25 моля) диэтиламиноэтанола и 80 *г* абсолютного бензола. Тионилхлорид в количестве 30,5 *г* (3% избытка) приливается при 5—10° (охлаждающая смесь) и при непрерывном встряхивании колбы в течение 4 час., после чего масса нагревается 3 часа до кипения на водяной бане. По охлаждении масса застывает. Кристаллы хлоргидрата диэтиламиноэтилхлорида отжимаются, промываются на фильтре абсолютным бензолом и высушиваются в вакуум-эксикаторе. После промывки темная окраска кристаллов переходит в бледнорозовую.

Темп. пл. 202—203°.

Выход 41—42 *г* (96—97% теории).

8) Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин

Химический процесс



Исходные продукты

6-Этокси-8-аминохинолин	37 *г* (0,2 моля)
Хлоргидрат диэтиламиноэтилхлорида	41 „ (0,24 „)
Метиловый спирт	265 *см*³
50%-ный раствор поташа	50—60 *г*
Эфир	2 *л*

В эрленмейеровскую колбу емкостью в 200 *см*³ помещается смесь 6-этокси-8-аминохинолина и хлоргидрата диэтиламиноэтилхлорида в указанных количествах. Смесь нагревается в течение 4 час. на масляной бане до 120—130°. По окончании реакции застывшая масса растворяется в 265 *см*³ метилового спирта при кипении. По охлаждении выпадают кристаллы солянокислой соли 6-этокси-8-аминохинолина, которые отфильтровывают.

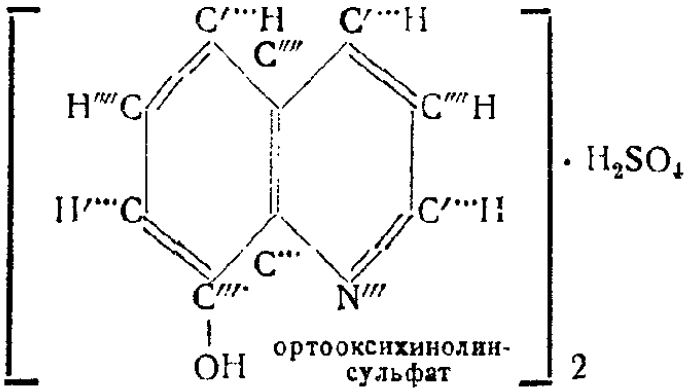
От раствора отгоняют 150 *см*³ спирта и вновь отфильтровывают выпавшую по охлаждении солянокислую соль 6-этокси-8-аминохинолина. От фильтрата спирт отгоняют полностью и из остатка, представляющего собой солянокислую соль продукта конденсации, по нейтрализации его 50%-ным раствором поташа, диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин экстрагируют эфиром. Эфир отгоняют и продукт конденсации перегоняют при 6 *мм* давления при 232—236°.

Выход 26—29 *г* (45—50% теории).

Литература

Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст., II, 54 (1921).
Autenrieth u. Hinsberg, C., II, 699 (1891).
Werner, Schulemann, C., I, 414 (1928).
Магидсон и Струков, Журн. общ. хим., III, в. 7 (1933).
Кнунянц и др., Изв. Акад. наук., I, № 2 (1934).
Герм. пат. 451730, Fr. XV, 1428.
Швейц. пат. 138198, 138200 C., **1930**, II, 1615; 134094 C., **1930**, I, 1369.

33. Хинозол



ортооксихинолинсульфат

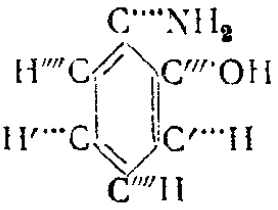
Стадии синтеза

1) Ортонитрофенол.
2) Ортоаминофенол.
3) Ортооксихинолин.
4) Ортооксихинолинсульфат (хинозол).

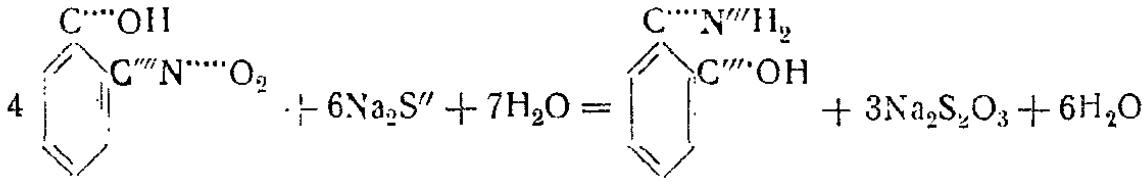
1) Ортонитрофенол

Метод получения см. стр. 320.

2) Ортоаминофенол



Химический процесс



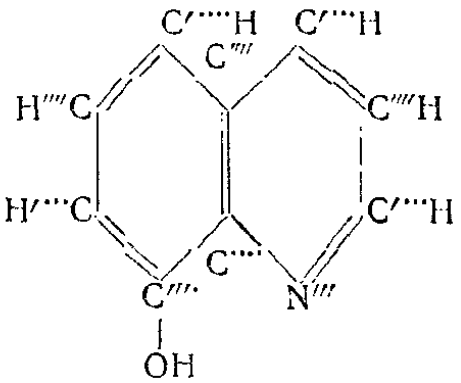
Исходные продукты

Ортонитрофенол	20 *г*
Сернистый натрий	80 „
30%-ный раствор бисульфита натрия	250 *см*³
Эфир	300 „

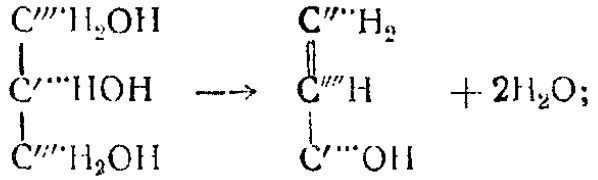
80 *г* сернистого натрия, смоченного 50 *см*³ воды, помещают в круглодонную колбу емкостью в 300 *см*³ и расплавляют при нагревании на масляной бане до 110—115°. В расплавленную смесь небольшими порциями при помешивании вносят ортонитрофенол (20 *г*), причем происходит саморазогревание смеси и температура повышается до 120°. После введения всего нитрофенола нагревают еще в течение 3 час. до 120—125°. Затем охладив, разбавляют водой (80 *см*³) и отфильтровывают от не вошедшего в реакцию сернистого натрия. К фильтрату прибавляют раствор бисульфита натрия до слабокислой реакции на лакмус. При этом выпадает осадок аминофенола вместе с большим количеством неорганических солей. Аминофенол извлекают из осадка эфиром.

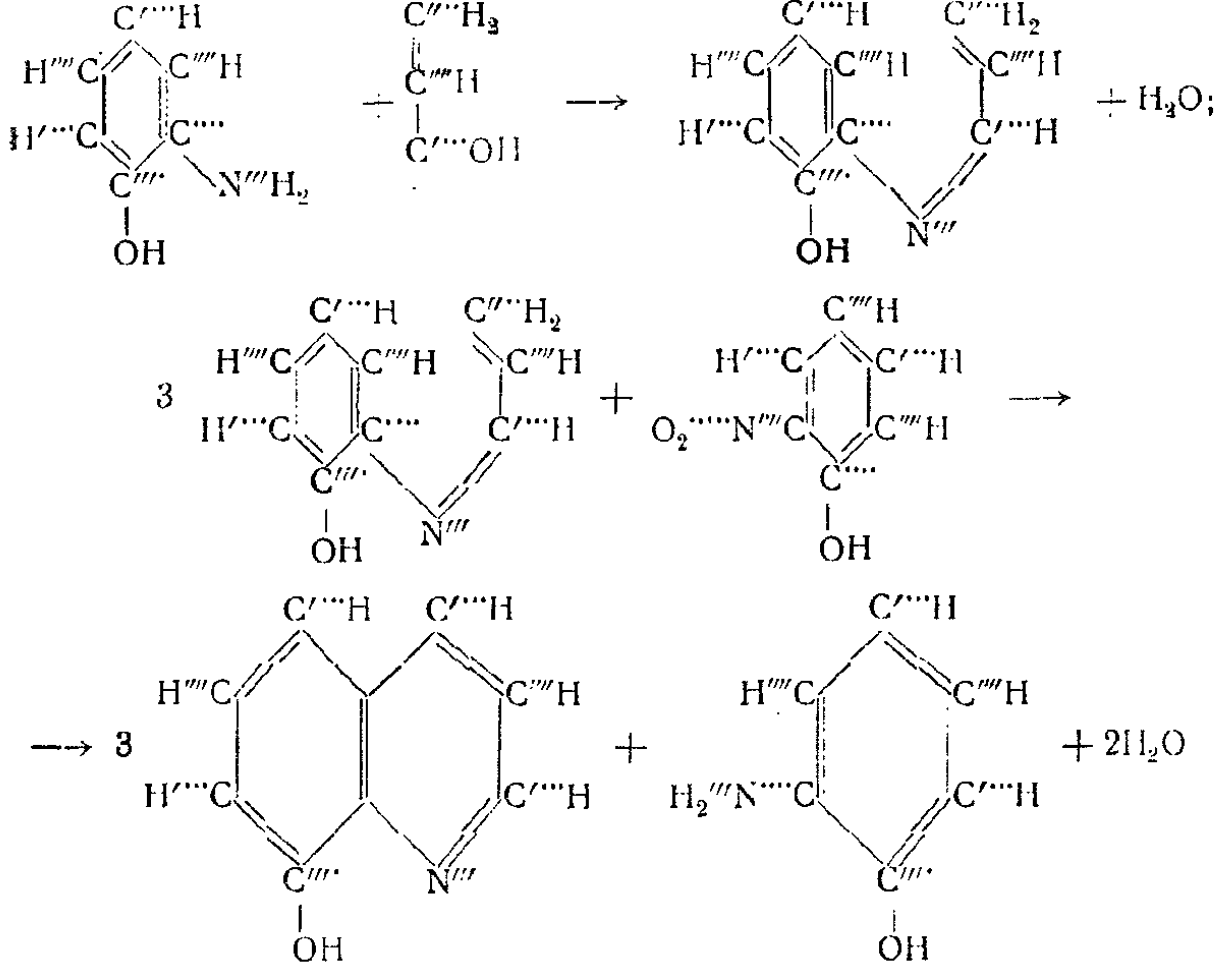
Выход 13 *г* (80% теории).

3) Ортооксихинолин



Химический процесс





Исходные продукты

Ортоаминофенол	15 *г*
Глицерин	42 „
Ортонитрофенол	10 „
Серная кислота (96%-ная)	30 „
Едкий натр	около 30 „
Сода (кальцинированная)	„ 10 „

42 *г* глицерина, 10 *г* ортонитрофенола, 30 *г* серной кислоты и 15 *г* ортоаминофенола помещают в круглодонную колбу емкостью в 500 *см*^{3}, снабженную холодильником с широкой внутренней трубкой для быстрого стекания конденсирующихся паров и мешалкой, и осторожно нагревают на песчаной бане до 135°. При этой температуре начинается бурное кипение реакционной смеси и температура быстро поднимается до 160—165° (баню следует отставить). Через 15 мин. реакция замедляется, температура падает и для окончания процесса необходимо поддерживать ее нагреванием при 135—140° еще в течение 3 час. После охлаждения не вошедший в реакцию нитрофенол отгоняют с водяным паром. Затем кислую реакционную смесь нейтрализуют, сначала едким натром до слабокислой реакции (около 25 *г* NaOH), а под конец содой до нейтральной (около 10 *г*). Нейтрализованная смесь снова подвергается перегонке с водяным паром. При этом отгоняется полученный ортооксихинолин [1]. Можно вести нейтрализацию одним едким натром, но при этом следует избегать избытка NaOH, так как оксихинолин дает с ним соль, не перегоняющуюся с водяным паром, что может уменьшить выход.

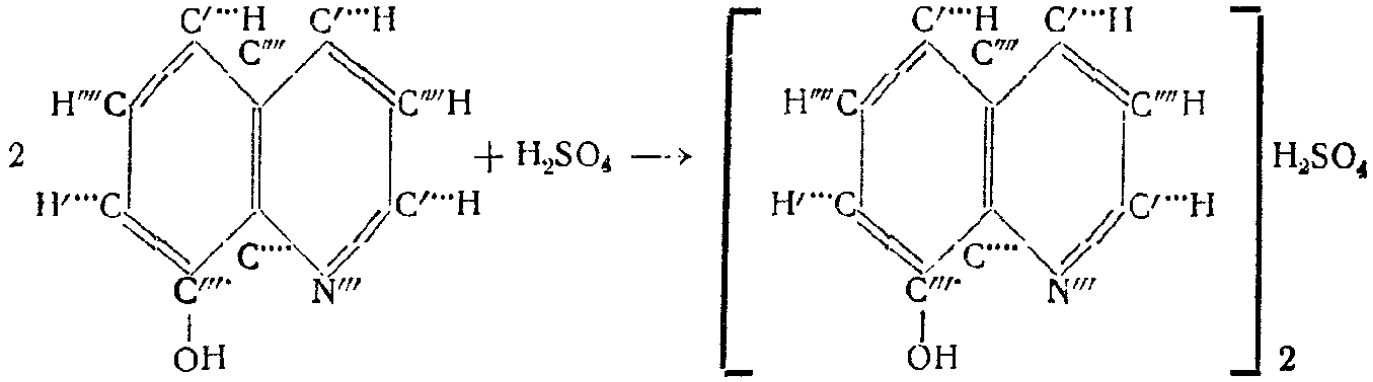
[1] Кристаллы ортооксихинолина легко забивают форштосс холодильника, поэтому рекомендуется время от времени пускать в муфту последнего горячую воду.

Оксихинолин образует белые игольчатые кристаллы. Темп пл. 74°.

Выход 16,9 *г* (77% теории).

4) Ортооксихинолинсульфат (хинозол)

Химический процесс



Исходные продукты

Ортооксихинолин	15 *г*
Спирт этиловый 96°-ный	60 *см*³
Серная кислота (93%-ная)	5,5 *г*

15 *г* оксихинолина помещают в коническую колбу емкостью в 150 *см*³ и растворяют в спирте при нагревании. В охлажденный раствор при встряхивании вводят 5,5 *г* серной кислоты по каплям, причем жидкость сильно разогревается. После охлаждения выпадают желтые кристаллы оксихинолинсульфата, или хинозола; их отфильтровывают и сушат в водяном шкафу. Темп. пл. 177°.

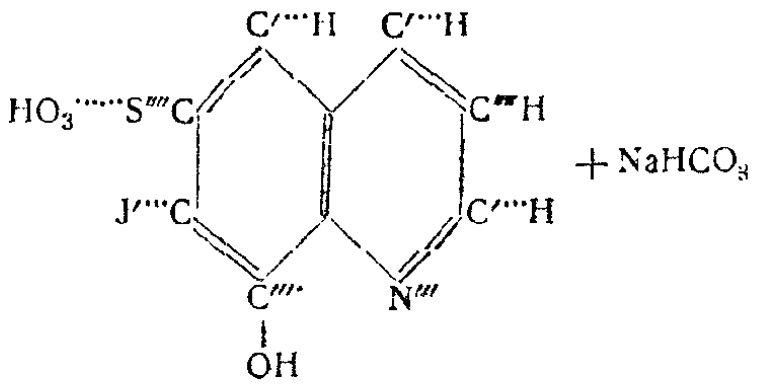
Выход теоретический 19,9 *г*.

Если взять избыток серной кислоты, то образуется кислая соль ортооксихинолина состава $C_9H_6(OH)N \cdot H_2SO_4$.

Литература

Skraup., Monatsh., 536 (1882).
Hofmann, Ann., **103**, 351, (1857).
Герм. пат. 14976, Fr. I, 176; 187943, VIII, 1198.

34. Иатрен



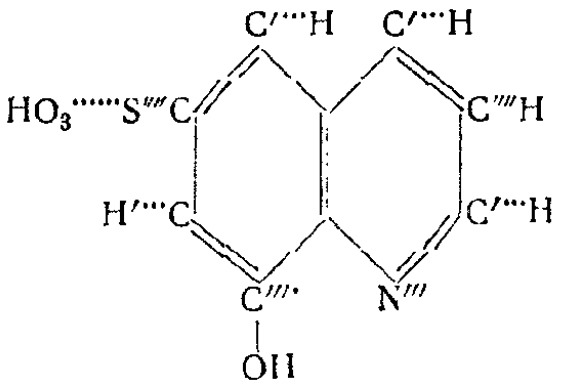
Стадии синтеза

1) Ортонитрофенол.
2) Ортоаминофенол.

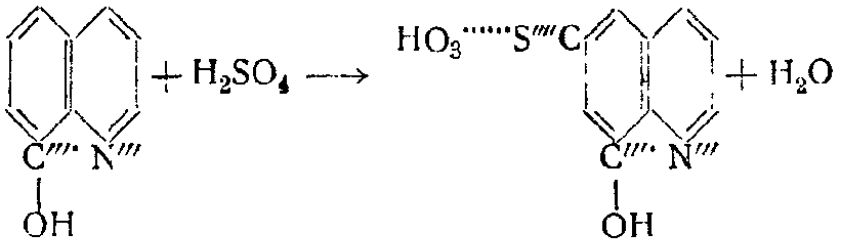
3) Ортооксихинолин.
4) Сульфоортооксихинолин.
5) 7-Иод-6-сульфоортооксихинолин (лоретин).
6) Иатрен.

Первая, вторая и третья стадии были описаны при получении хинозола, поэтому здесь приводятся только последние три.

4) Сульфоортооксихинолин



Химический процесс



Исходные продукты

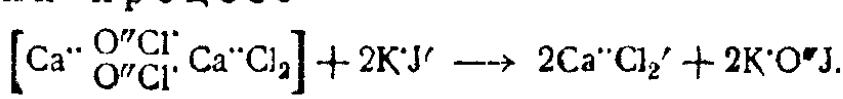
Ортооксихинолин	12 *г*
Олеум (10%-ный)	85 „

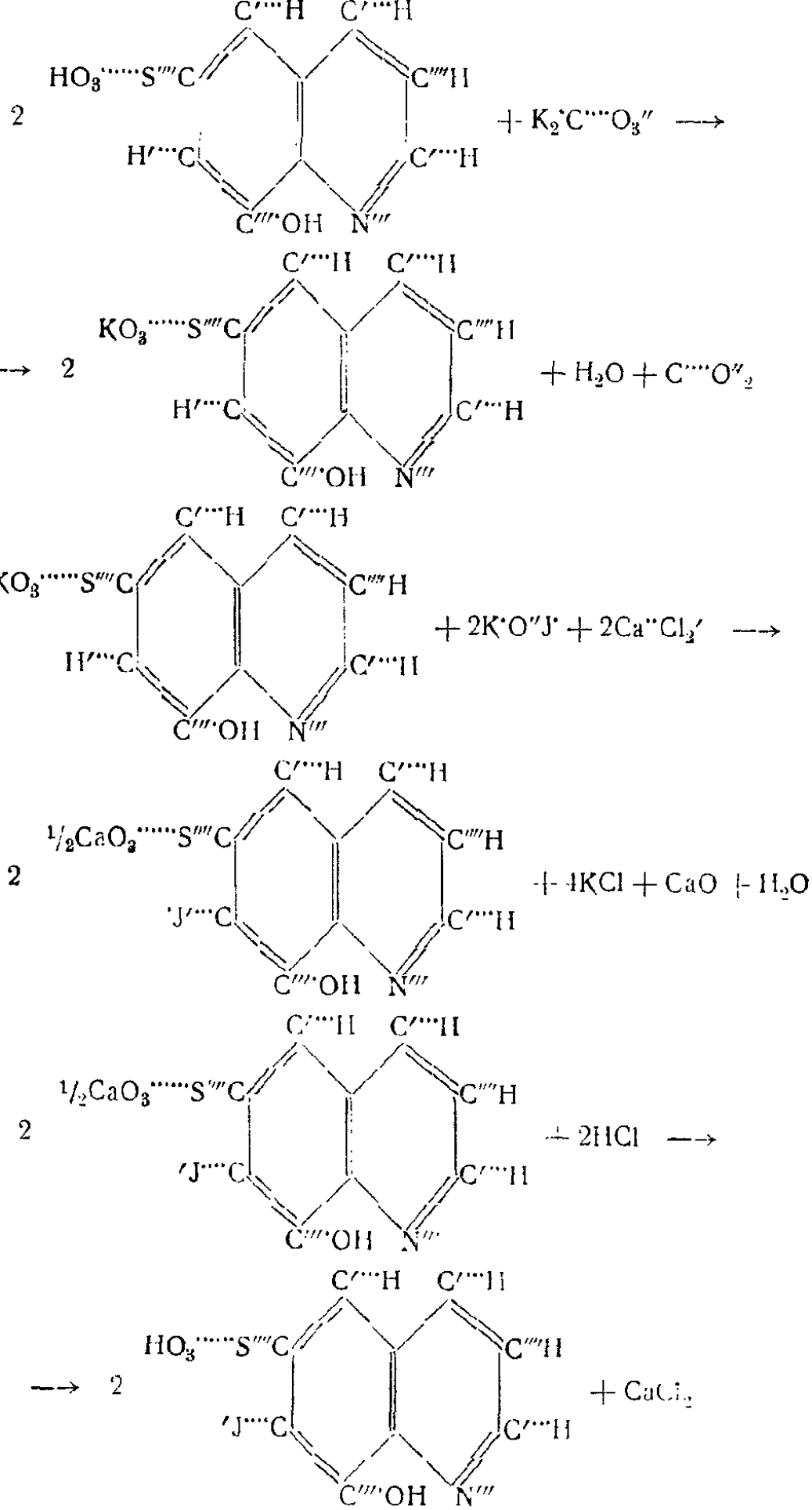
В банку емкостью в 200 *см*³, снабженную мешалкой, наливают 85 *г* олеума и вносят 12 *г* ортооксихинолина небольшими порциями (по 0,5 *г*) при тщательном размешивании и охлаждении реакционной смеси. Температура не должна превышать +5°. Введение оксихинолина заканчивается в течение часа, после чего смесь перемешивают еще около 3 час. и оставляют на ночь. Затем смесь, имеющую вид густой прозрачной жидкости коричневого цвета, выливают в четырехкратное количество воды со льдом (350 *см*³) и выпавший осадок сульфокислоты после тщательного охлаждения отфильтровывают. Ортооксихинолинсульфокислота представляет собой светло-желтый порошок, темнеющий при 270—290° и плавящийся при 311°. Содержит 1 молекулу кристаллизационной воды.

Выход около 17,6 *г* (90% теории).

5) 7-Иод-6-сульфоортооксихинолин (лоретин)

Химический процесс





Исходные продукты

Ортооксихинолинсульфокислота	15 *г*
Поташ	4,6 + 15 *г*
Иодистый калий	10,5 *г*
Белильная известь (27%-ная)	17 *г*
10%-ная соляная кислота	35 *см*³
20%-ная соляная кислота	50 + 115 *см*³

15 *г* ортооксихинолинсульфокислоты помещают в круглодонную колбу емкостью в 1 *л* и растворяют при нагревании в растворе 4,6 *г* поташа в 150 *см*^{3} воды. Всыпают 10,5 *г* иодистого калия и при бурном кипении реакционной смеси вносят в несколько приемов 17 *г* белильной извести. При этом замечается сильное вспенивание смеси, которую необходимо перемешивать потряхиванием или же при помощи мешалки, не прерывая кипячения. После того как вся белильная известь присыпана, кипятят еще 15—20 мин., а затем переносят в фарфоровую чашку. К охлажденной до 40—50° смеси приливают соляную кислоту, сперва 10%-ную, а потом 20%-ную. Вначале соляную кислоту приливают очень медленно, по каплям, при тщательном размешивании смеси фарфоровым пестиком, затем приливание ускоряют, прибавляя по 0,5—1 *см*^{3} за раз. При остывании смесь подогревают на водяной бане, но не выше 50°. Необходимо следить, чтобы не было сильного выделения паров иода; реакционная смесь должна все время быть светло-окрашенной. После приливания соляной кислоты она должна иметь слабокислую реакцию и яркий оранжево-красный цвет кальциевой соли иодоксихинолинсульфокислоты. Для этого необходимо прибавить 35 *см*^{3} 10%-ной HCl и около 25 *см*^{3} 20%-ной. Кальциевую соль оставляют стоять в течение 12 час., после чего отфильтровывают и промывают водой. Еще влажный осадок переносят в фарфоровую чашку, растирают с небольшим количеством воды так, чтобы получилась масса консистенции сметаны и обрабатывают 20%-ной соляной кислотой (25 *см*^{3}). При этом кальциевая соль переходит в свободную иодоксихинолинсульфокислоту, образуя осадок светложелтого цвета. Отфильтрованный и промытый осадок для очистки снова переводят в соль растворением его в двойном против теории количестве поташа (около 15 *г*) и выделением из раствора свободной сульфокислоты действием 20%-ной HCl. Растворение в щелочи можно производить при нагревании, но не выше 80°, так как при кипячении продукт разлагается с выделением иода. При действии соляной кислоты иодоксихинолинсульфокислота выпадает в красивых, блестящих, пластинчатых кристаллах.

Выход чистого продукта 15 *г* (70% теории).

6) Иатрен

Исходные продукты

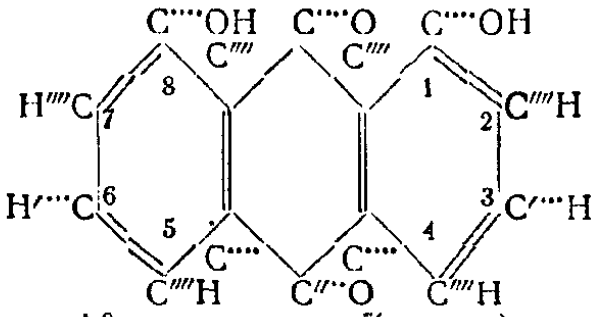
Иодоксихинолинсульфокислота	15 *г*
Бикарбонат натрия	3,8 „

Для получения иатрена 15 *г* иодоксихинолинсульфокислоты тщательно смешивают в ступке с 3,8 *г* бикарбоната натрия.

Литература

Claus u. Posselt, J. pr. Chem. [2], 41, 32 (1890).
Claus u. Baumann, J. pr. Chem. [2], 55, 470 (1897).
Герм. пат. 187869, Fr. VIII, 1200; 72942, III, 964.

35. Истицин



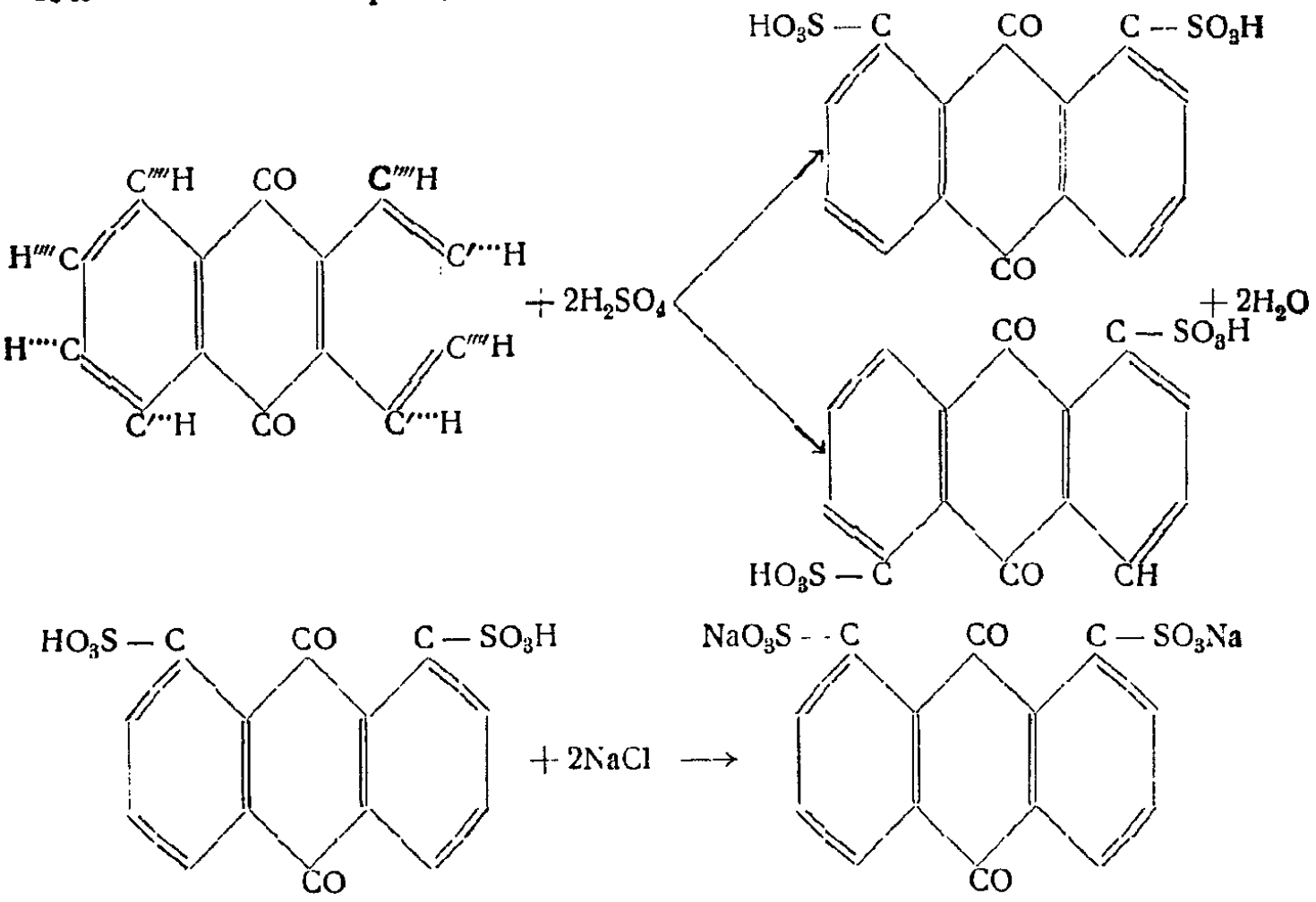
1-8-диоксиантрахинон (хризазин)

Стадии синтеза

1) Натриевая соль 1-8-дисульфоантрахинона.
2) 1-8-Диоксиантрахинон.

1) Натриевая соль 1-8-дисульфоантрахинона

Химический процесс



Исходные материалы

Антрахинон	100 *г*
Сернокислая окись ртути	1 „
Олеум 40%-ный	200 „
Серная кислота 66° Bé	75 „
Поваренная соль	90 „

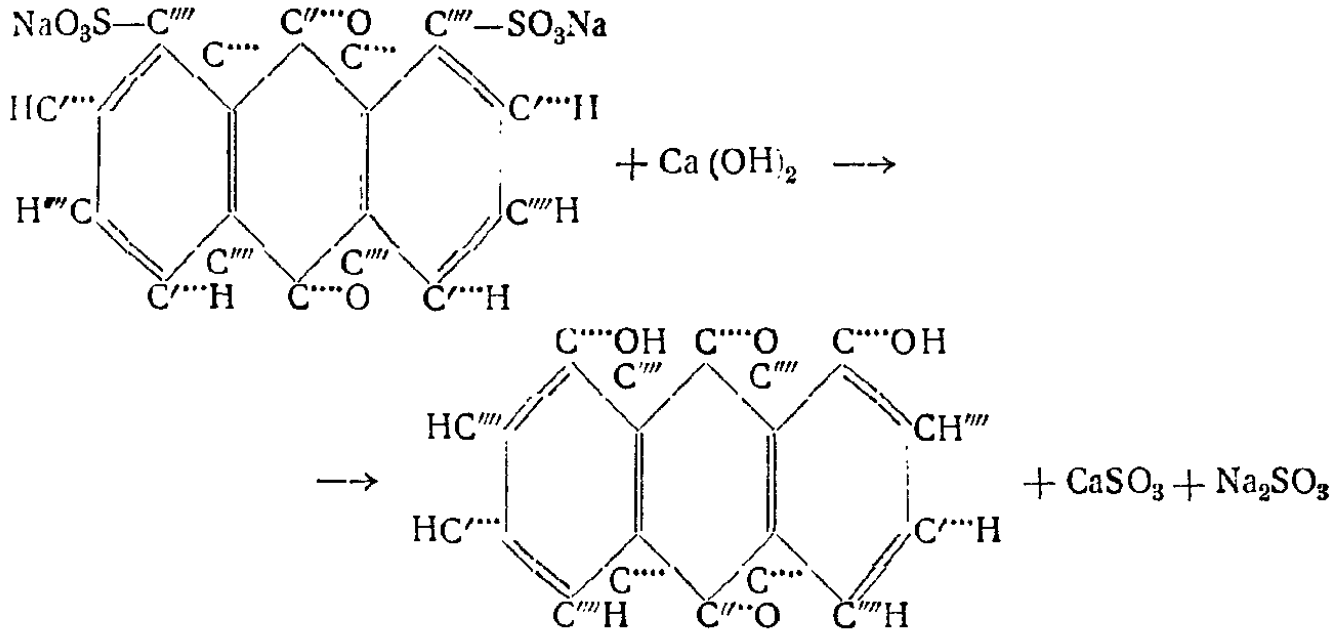
В круглодонную колбу емкостью в $1^1/_2$ *л* помещают 200 *г* олеума и 1 *г* сернокислой ртути (окись). При помешивании постепенно вносят 100 *г* антрахинона. Работу ведут под хорошо действующей

тягой. Когда весь антрахинон внесен, начинают медленно подогревать. При 130° (иногда и раньше) начинается реакция, которая идет с выделением тепла. Нагревание тотчас же прекращают, так как не следует допускать повышения температуры выше 150—160°. Когда реакция замедляется и температура станет спадать, снова подогревают реагирующую смесь до 150° и поддерживают эту температуру, пока не перестанет выделяться SO_2, а вылитая в воду проба не даст совершенно прозрачного раствора. Затем, охладив смесь до 50°, приливают к ней 75 *г* купоросного масла и через асбест отсасывают кристаллы 1-5-дисульфокислоты, которые начинают выпадать еще во время нагревания. К фильтрату прибавляют 90 *г* поваренной соли и оставляют в покое на несколько часов, из него выкристаллизовывается натриевая соль 1-8-дисульфоантрахинона.

Выход 40%.

2) 1-8-Диоксиантрахинон

Химический процесс



Исходные продукты

Натриевая соль 1-8-дисульфоантрахинона . . .	90 *г*	(около 1/8 моля)
Негашеная известь	90 „	
Селитра натронная	26 „	
Хлористый кальций водный	18 „	
Соляная кислота уд. в. 1,19	200 „	
Ледяная уксусная кислота	120 „	

В автоклав, снабженный мешалкой, загружают 90 *г* натриевой соли 1-8-дисульфоантрахинона, 26 *г* селитры и 18 *г* хлористого кальция. Затем гасят 90 *г* извести 300 $см^3$ воды и вносят туда же. Смесь хорошо размешивают и добавляют еще 700 $см^3$ воды. Нагревают, не переставая размешивать, медленно поднимая температуру до 205—210° и доводя давление до 19—20 *ат*. Нагревание продолжают 10 час. По окончании плавки массу переносят в 1 *л* воды, нагревают до кипения, хорошо разбалтывают и фильтруют. Фильтрат доводят до кипения и подкисляют соляной кислотой (уд. в. 1,19), прибавляя ее до появления реакции на бумажку конго (около 200 *г*).

По охлаждении отсасывают выпавший 1-8-диоксиантрахинон, промывают его водой и сушат при 80°. Перекристаллизовывают из десятикратного количества (по весу) ледяной уксусной кислоты.

Темп. пл. 191 — 192°.

Выход 40%.

Разделение смеси диоксиантрахинонов

Диоксиантрахиноны представляют собою полуфабрикаты красочной промышленности. Чистый 1-8-диоксиантрахинон можно выделить из продажной смеси этих изомеров следующим образом.

Исходные продукты

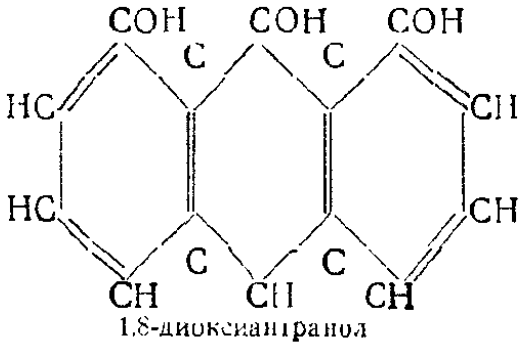
Смесь 1-8- и 1-5-диоксиантрахинонов . . . . . 200 *г*
Уксусная кислота 98%-ная . . . . . 1 *кг*

В колбу емкостью в 2 *л*, соединенную с обратным холодильником, помещают смесь диоксиантрахинонов и приливают уксусную кислоту. После тщательного размешивания нагревают до кипения и кипятят в течение 1 часа. Горячий раствор фильтруют через воронку для горячего фильтрования и дают фильтрату охладиться. На фильтре остается осадок неразложенных солей оксиантрахинонов, которые всегда присутствуют в продажной смеси, а в фильтрат переходят 1-8- и 1-5-диоксиантрахиноны. Из еще горячего фильтрата выпадают красные кристаллы изомера 1-5. Их отфильтровывают также через воронку для горячего фильтрования. Из остывшего раствора выкристаллизовывается 1-8-изомер в виде красно-желтых кристаллов с темп. пл. 190 — 192°.

Литература

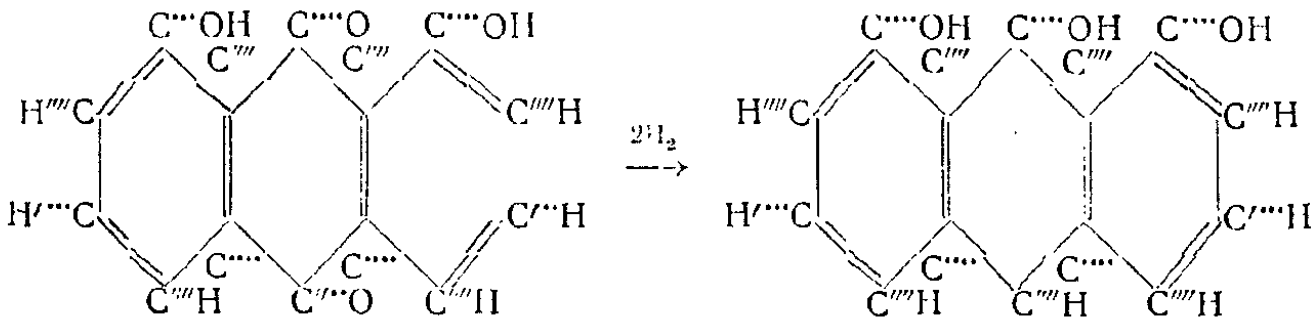
Schmidt. B., **37**, 68 (1901); **45**, 2480 (1912).
Герм. пат. 305886, Fr. XIII, 394; 301452, 296091, XII, 391.

36. Сигнолин



1.8-диоксиантранол

Химический процесс



Исходные продукты

1-8-Диоксиантрахинон[1]	25 *г*
Ледяная уксусная кислота	500 „
Цинк металлический	40 „
Соляная кислота уд. в. 1,14	75 „
4%-ная соляная кислота	200 *см*³
Спирт 96°-ный	200 „

В колбу емкостью в $1^1/_2$ *л*, соединенную с обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 25 *г* 1-8-диоксиантрахинона и 500 *г* ледяной уксусной кислоты. Кипятят до полного растворения и к кипящему раствору прибавляют 40 *г* металлического цинка (предварительно обработанного 4%-ной соляной кислотой и высушенного в токе CO_2), поддерживая температуру в 115 — 120°. Через 15 - 20 мин. начинается бурная реакция. Через 2—$2^1/_2$ часа процесс затихает, тогда из капельной воронки по каплям добавляют 75 *г* соляной кислоты уд. в. 1,14 в течение 1—$1^1/_2$ часа, при температуре 115—120°. Когда вся соляная кислота прибавлена и реакция начинает опять замирать, поднимают температуру до 130°. Конец реакции узнается по пробе, которая в крепкой серной кислоте должна давать совершенно прозрачный раствор.

Общая продолжительность процесса 9 час.

Прозрачный раствор отфильтровывают от непрореагировавшего цинка через воронку для горячего фильтрования и вливают в 1 *л* кипящей воды. Выпавшему желтому осадку сигнолина дают осесть, воду сливают, снова взмучивают сигнолин в чистой дестиллированной воде, дают отстояться 12 час., отфильтровывают, промывают горячей водой и высушивают. Перекристаллизовывают из спирта, которого берут в 4 раза больше, чем сигнолина.

Темп. пл. 178°.

Выход около 80%.

Литература

Schmidt, B., **45**, 2480 (1912).
Герм. пат. 305886, Fr. XIII, 393; 296091, XII, 391.

[1] Получение 1-8-диоксиантрахинона см. истицин, стр. 450.

III. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА ВАЖНЕЙШИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Введение

При разработке технологического метода производства химико-фармацевтического препарата прежде всего следует иметь в виду, что всегда должен быть выбран наиболее реальный метод, т. е. такой, для которого имеется на рынке потребное сырье и, быть может, даже и разные промежуточные продукты. При этом следует всегда обращать внимание на то, является ли наличие на рынке этого сырья или полупродукта случайным или постоянным и вполне обеспеченным. Нередко приходится отдавать предпочтение худшему методу перед лучшим, если для первого сырье обеспечено, а для второго оно лишь случайно. Кроме того иногда можно не останавливаться перед несущественными изменениями в самой молекуле предположенного к производству препарата, если то или другое сырье, необходимое при точном сохранении строения данного препарата, дефицитно, или вовсе отсутствует. Например, если для производства *гваякола* встречаются затруднения в снабжении этого производства метиловым спиртом, можно заменить последний этиловым спиртом и предложить заменить производство гваякола производством *гюэтола*, который ни в каком случае не является препаратом, хуже действующим, чем гваякол; то же может быть предложено например при синтетическом производстве *анисового альдегида*, который с успехом может быть заменен соответствующим этиловым гомологом. Уксусная кислота для целей ацетилирования может быть нередко заменена муравьиной кислотой, т. е. *ацетилирование* заменено *формилированием*.

Но всякий раз подобного рода замены должны быть обдуманы со всех точек зрения и прежде всего с точки зрения возможного влияния этой замены на фармакологическое действие препарата. Например при синтезе плазмохиноподобных препаратов замена метоксильной группы на этоксильную недопустима, ибо такая замена определенно отражается на силе действия ожидаемого препарата.

При выборе подсобных материалов, например растворителей, часто приходится выбирать не те из них, которые указаны в литературе, а выбирать не только более доступные на рынке, но главным образом более надежные в пожарном отношении, так как всегда нужно считаться с возможными случайностями. То же самое

надо иметь в виду и при самом выборе метода для каждой отдельной стадии производства данного препарата. Например при установлении производства веронала или адалина для стадии получения диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты предпочтительно выбрать метод, основанный на замене металлического натрия металлическим цинком. При этом надо иметь в виду, что при такой замене кроме возможности избежать всяких неприятных случайностей с металлическим натрием имеется возможность полного использования отбросов производства, например углекислого цинка.

Весьма внимательно следует относиться ко всякого рода деталям, указанным в методе, например к степени сухости употребляемых продуктов, в том числе растворителей. В производстве люминала или веронала недостаточная безводность спирта может привести к весьма существенному падению выходов этих сложных и ценных препаратов.

До осуществления какого-либо метода в производстве прежде всего следует проверить его не только лабораторно, но обязательно и в полузаводском масштабе на запасной аппаратуре, уже имеющейся на заводе, либо на аппаратуре другого аналогичного производства. Таким путем удается предусмотреть всякого рода технологические осложнения, которые всегда возможны.

При проектировании аппаратуры для нового производства конечно следует стремиться к возможной механизации процессов, но при этом не следует, так сказать, пересаливать, ибо нельзя забывать о малотоннажности производства лекарственных средств, при которой чрезмерная механизация нередко даже смешна. Но вместе с тем никакие усилия не излишни, когда речь идет о мерах к предохранению здоровья работающего персонала от нередко весьма ядовитых продуктов, газов и т. д., всегда возможных в производстве лекарственных средств.

Следует избегать особенно громоздких аппаратов (реакционные котлы, перегонные аппараты и т. д.), а предпочтительнее заменять один громадный аппарат двумя или даже несколькими более мелкими. В особенности это необходимо делать в тех случаях, когда процесс продолжается слишком долго, иногда несколько дней. При замене одного аппарата несколькими легче в этом случае достигнуть безостановочного хода процесса производства.

Всегда необходимо наладить точный учет выхода продукта, и притом по возможности для каждой отдельной стадии, и контроль качества продуктов каждой стадии. Не лишне наладить контроль и по отдельным побочным продуктам и по отбросам производства

2. Производство бромурала

(Уреид α-бромизовалериановой кислоты)

Производство бромурала состоит из трех стадий:

1) Получение изовалериановой кислоты (12 *кг*) [1].

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

2) Получение бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты (28,3 *кг*).

3) Конденсация бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты с мочевиной (получение бромурала) (20 *кг*).

1) Получение изовалериановой кислоты

Изовалериановая кислота получается окислением изоамилового спирта: а) перманганатом калия в щелочной среде или б) бихроматом натрия (или калия) в сернокислой среде.

а) Получение изовалериановой кислоты окислением перманганатом калия

(рис. 1)

В железный котел *1*, снабженный мешалкой, змеевиком для рассола от холодильной машины, гильзой для термометра, загрузочным люком и трубкой для передавливания, из мерника *2* зали-

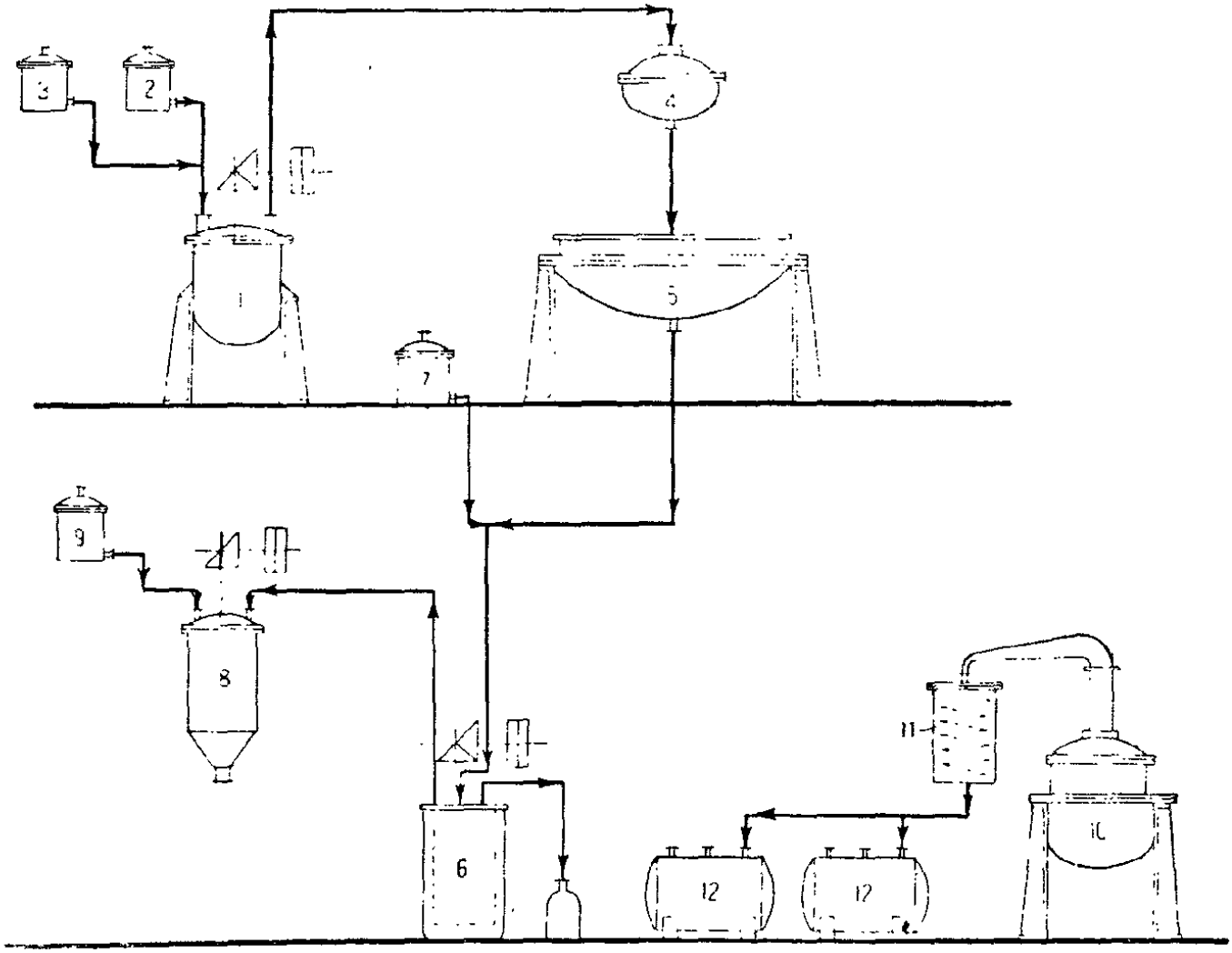


Рис. 1. Схема получения изовалериановой кислоты окислением перманганатом калия.

1—реактор, *2*—мерник для щелочи, *3*—мерник для изоамилового спирта, *4*—друкфильтр, *5*—выпарная чаша, *6*—чан для подкисления, *7*—мерник для соляной кислоты, *8*—перфоратор, *9*—мерник для серного эфира, *10*—вакуум-аппарат, *11*—холодильник, *12*—приемники.

вают 33%-ный раствор едкого натра, пускают в змеевик рассол из холодильной машины и загружают перманганат калия, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала 21°. К смеси указан-

ной температуры медленно в течение 4—5 час. из мерника *3* приливают свежеперегнанный изоамиловый спирт, регулируя температуру охлаждением. После окончания всей загрузки дают выдержку при той же температуре в течение 2-х час., после чего массу передавливают через друкфильтр *4* в выпарную чашу *5*; оставшуюся на фильтре перекись марганца тщательно промывают водой, которая прибавляется к фильтрату. Фильтрат упаривают вместе с промывными водами до $^1/_3$ первоначального объема и спускают в чан *6*, куда из мерника *7* приливают техническую соляную кислоту (для выделения изовалериановой кислоты) до появления реакции на тропеолиновую бумажку. Мешалку останавливают и массу оставляют стоять на ночь.

Слой изовалериановой кислоты сифонируют в бутыли, где происходит сушка ее прокаленной глауберовой солью. Высушенную кислоту засасывают из бутылей в вакуум-перегонный аппарат *10* для фракционирования. Первый погон из холодильника *11* поступает в один из двух приемников *12*, а в другой собирают чистую фракцию изовалериановой кислоты. Водный раствор неорганических солей, содержащий также часть изовалериановой кислоты, засасывается в перфоратор *8*, через линзу которого из мерника *9* поступает серный эфир, извлекающий изовалериановую кислоту из ее водного раствора.

Раствор неорганических солей выливается, а эфирный раствор изовалериановой кислоты идет на отгонку эфира в аппарат *10*.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, змеевиком для охлаждения, загрузочным люком, штуцером для соединения с мерниками, трубкой для передавливания и гильзой для термометра . . .	железо	150	650	580	1
2	Мерник для щелочи (бутыль)	стекло	20	—	—	1
3	Мерник для изоамилового спирта (бутыль)	стекло	20	—	—	1
4	Друкфильтр	железо	—	600	—	1
5	Выпарная чаша	чугун	500	1 500	500	1
6	Чан для выделения изовалериановой кислоты . .	железо	125	400	1 000	1
7	Мерник для соляной кислоты	железо гуммиров.	30	300	400	1
8	Перфоратор	медь лужен.	200	500	1 000	1
9	Мерник для серного эфира. .	„	30	300	400	1
10	Вакуум-аппарат	„	250	700	650	1
11	Холодильник	„	—	—	—	1
12	Приемник	„	—	—	—	2

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 12 *кг*
1	Изоамиловый спирт, включая 5% на потерю при перегонке	1,285	15,42
2	Едкий натр	0,514	6,17
3	Перманганат калия	2,886	34,63
4	Эфир	2,857	34,28
5	Прокаленная глауберова соль.	0,250	3,00

Продолжительность операций

1. Спуск едкого натра и охлаждение	0,50 час.
2. Загрузка перманганата	0,10 „
3. Перегонка изоамилового спирта	1,00 „
4. Засасывание изоамилового спирта в мерник	0,10 „
5. Спуск изоамилового спирта в реактор	4—5,00 „
6. Выдержка	2,00 „
7. Передавливание через друкфильтр	1,00 „
8. Промывка перекиси	1,00 „
9. Выпаривание	4,00 „
10. Спуск соляной кислоты	0,20 „
11. Отстаивание	на ночь
12. Сифонирование изовалериановой кислоты	0,20 „
13. Засасывание водного раствора в перфоратор	0,15 „
14. Экстрагирование	2,00 „
15. Спуск водного раствора	0,10 „
16. Спуск эфирного раствора	0,10 „
17. Отгонка эфира	2,00 „
18. Фракционирование и получение чистой изовалериановой кислоты	4,00 „

б) Получение изовалериановой кислоты окислением хромпиком

(рис. 2)

В железный освинцованный аппарат *1*, снабженный паровой рубашкой, холодильным змеевиком, мешалкой, обратным холодильником *2*, переключающимся на прямой, барботером для острого пара, загрузочным люком и спускным краном, производят загрузку следующим образом: в сборнике-монжю с мешалкой *15* приготовляют раствор хромпика; его передавливают в мерник *3*, из которого раствор хромпика сливают в аппарат *1*, куда в случае надобности из мерника *4* добавляют воду. Затем из мерника *5* туда же спускают свежеперегнанный изоамиловый спирт, который передавливают из монжю *16*. Мешалку пускают в ход и смесь подогревают до 40—50°. При этой температуре реакционной массы из мерника *6* понемногу в течение 6 час. спускают в аппарат *1* серную кислоту, регулируя температуру рассолом, поступающим от холодильной машины в свинцовый змеевик, установленный в аппарате.

По окончании всей загрузки реакционная масса подвергается выдержке без нагревания в течение 2 час. и затем при продолжающейся работе мешалки и температуре 100—105° в течение 5—6 час. По окончании выдержки в аппарат *1* вводят острый пар и начинают отгонку,

переключив предварительно обратный холодильник *2* на прямой. Отгон из холодильника *2* стекает в одну из двух делительных воронок *7*, в то время как в другой происходит расслаивание отгона на нижний слой водного раствора изовалериановой кислоты и верхний, состоящий главным образом из изоамилового эфира изовалериановой кислоты. Нижний слой сливается самотеком в нейтрализатор *8*. В последний из бачка *9* самотеком сливается раствор соды до

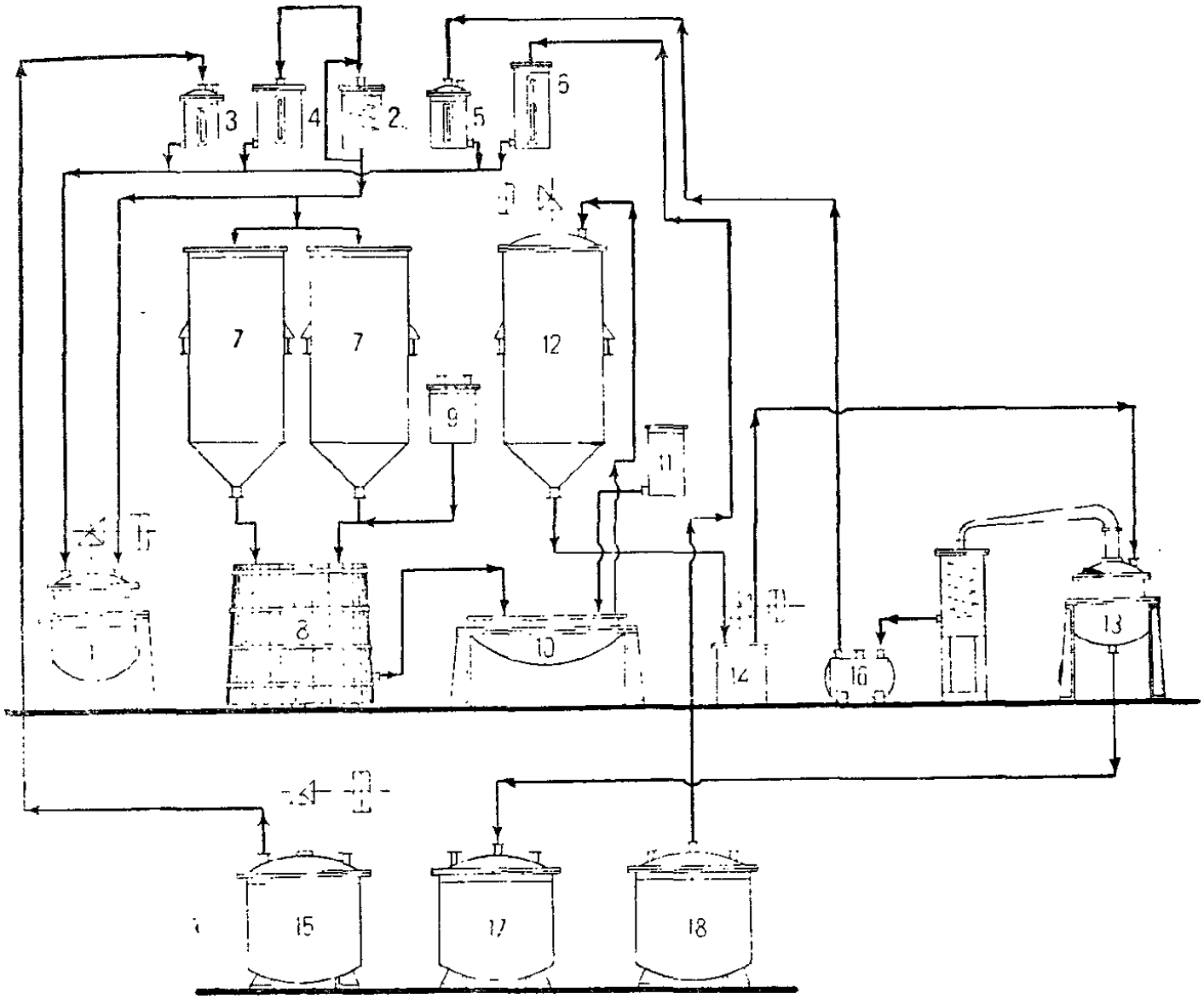


Рис. 2. Схема получения изовалериановой кислоты окислением хромпиком.

1—реактор, *2*—холодильник, *3*—мерник для раствора хромпика, *4*—мерник для воды, *5*—мерник для изоамилового спирта, *6*—мерник для серной кислоты, *7*—делительная воронка, *8*—нейтрализатор, *9* - бачок для содового раствора, *10*—выпарная чаша, *11*—мерник для соляной кислоты, *12*—делительная воронка, *13*—перегонный аппарат, *14* -бачок для промывки, *15*—монжю для раствора хромпика, *16*—монжю для изоамилового спирта, *17*—монжю для остатков, *18*—монжю для серной кислоты.

нейтральной реакции на метилоранж. Полученный водный раствор натриевой соли изовалериановой кислоты поступает на упарку в эмалированную выпарную чашу *10*, снабженную паровой рубашкой. К упаренному до сиропообразной консистенции раствору из мерника *11* прибавляют техническую соляную кислоту до появления реакции на тропеолиновую бумажку. Из чаши *10* масса затем поступает в экстрактор *12*, имеющий форму делительной воронки, где выделившуюся изовалериановую кислоту отделяют от раствора поваренной соли. Из последнего остаток изовалериановой кислоты экстрагируется эфиром. Эфир поступает в воронку *12* через

полую ось, оканчивающуюся линзой (перфоратор). Эфирный раствор изовалериановой кислоты передается в перегонный аппарат *13*, где эфир отгоняется, а остающуюся в аппарате кислоту спускают в сборник-монжю *17* и по мере накопления подвергают очистке, как и главную массу кислоты.

Оставшийся в делительной воронке *7* верхний маслянистый слой, состоящий главным образом из изоамилового эфира изовалериановой кислоты, промывают в бачке с мешалкой *14* 10%-ным раствором соды, пересасывают затем в вакуум-перегонный аппарат *13* и подвергают фракционированной перегонке. Получающаяся при промывке эфира натриевая соль изовалериановой кислоты присоединяется к основному раствору этой соли.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	на 1 *кг*	на 12 *кг*
1	Спирт изоамиловый свежеперегнанный	2,29	27,48
1а	Спирт изоамиловый для перегонки	2,40	28,80
2	Хромпик натриевый	6,22	74,64
2а	Хромпик калиевый	6,14	73,68
3	Серная кислота уд. в. 1,84 . .	7,82	93,84
4	Вода для натриевого хромпика.	8,00	96,00
4а	Вода для калиевого хромпика.	9,00	108,00
5	Сода кальцинированная . . .	1,45	17,40
6	Сульфат натрия безводный .	1,16	13,92
7	Эфир серный	2,17	25,04
	Отходы		
1	Изоамиловый эфир изовалериановой кислоты	0,89	10,68
2	Серный эфир (обратный) . . .	1,74	20,88

Продолжительность операций

1.	Приготовление раствора хромпика	ночь
2.	Подача хромпика в мерник	0,10 час.
3.	„ „ в реактор	0,10 „
4.	Подача изоамилов. спирта в мерник	0,10 „
5.	„ „ „ в реактор	0,10 „
6.	Подача серной кислоты в мерник	0,10 „
7.	„ „ „ в реактор.	4,00 „
8.	Выдержка без подогревания	2,00 „
9.	„ при подогревании	6,00 „
10.	Перегонка с водяным паром	7,00 „
11.	Расслаивание отгона	ночь
12.	Спуск нижнего слоя в нейтрализатор	0,20 час.
13.	Спуск верхнего слоя на промывку	0,10 „
14.	Промывка эфира изовалериан. кислоты . . .	0,50 „
15.	Спуск промытого эфира в бутыли и щелочной промывки в нейтрализатор	0,30 „
16.	Сушка эфира сульфатом	на ночь
17.	Нейтрализация водного слоя	0,30 час.
18.	Передача на упарку	0,10 „
19.	Упарка.	6,00 „

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с паровой рубашкой, мешалкой, барботером для острого пара, загрузочным люком и спускным краном . .	железо освинц.	400	900	700	1
2	Холодильник змеевиковый обратный, переключающийся на прямой	железо, змеевик алюминиевый		400	600	1
3	Мерник для раствора хромпика	железо	40	300	570	1
4	Мерник для воды	„	120	400	625	1
5	Мерник для изоамилового спирта	медь лужен.	40	300	530	1
6	Мерник для серной кислоты .	железо освинц.	60	300	850	1
7	Делительная воронка	медь лужен.	1 500	800	3 000	2
8	Нейтрализатор-чан с мешалкой	дерево	2 000	1 300	1 500	1
9	Бачок для раствора соды . .	железо	100	500	600	1
10	Выпарная чаша	чугун эмалир.	500	1 500	500	2
11	Мерник для соляной кислоты.	керамика	50	300	750	1
12	Экстрактор (перфоратор) . .	медь лужен.	1 200	1 000	1 600	1
13	Перегонный аппарат для отгонки эфира от изовалериановой кислоты и фракционирования эфира изовалериановой кислоты	медь лужен.	200	700	650	1
14	Бачок для промывки эфира изовалериановой кислоты . .	медь лужен.	100	500	600	1
15	Сборник-монжю для раствора хромпика	железо	1 250	1 200	1 100	1
16	Сборник-монжю для свежеперегнанного изоамилового спирта	медь лужен.	40	300	530	1
17	Сборник-монжю для остатка кислоты из перегнанного аппарата	„	1 250	1 200	1 100	1
18	Сборник-монжю для серной кислоты	железо освинц.	1 250	1 200	1 100	1

2) Получение бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты (рис. 3)

Бром, получаемый в бутылях по 3 *кг*, сливается через стеклянную воронку в вульфову стклянку *1*, снабженную спускным

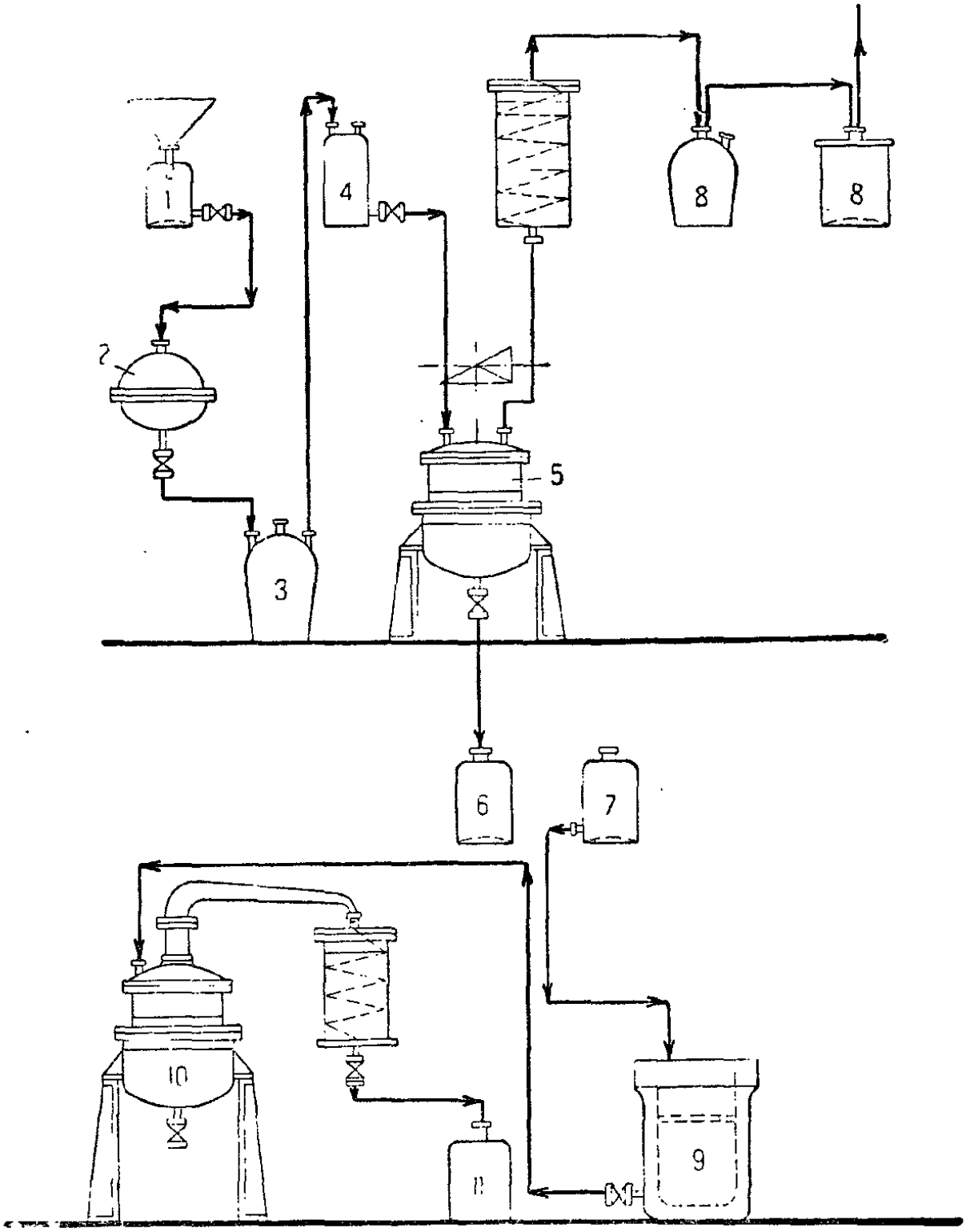


Рис. 3. Схема получения бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты.

1—вульфова склянка для отстаивания брома, *2*—друкфильтр, *3*—турилла для хранения брома, *4*—мерник для брома, *5* реакционный аппарат, *6—7*—приемные бутыли, *8*—поглотители для бромистого водорода, *9*—нутч-фильтр, *10*—перегонный аппарат, *11*—приемник эфира.

краном для отстаивания. Отстоявшийся от воды бром сливается в друкфильтр *2*, где бром фильтруется от загрязнений через стеклянную вату. Из друкфильтра бром самотеком поступает в туриллу *3* для хранения и передавливания в мерник *4*. Из последнего

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 28,3 *кг*
1	Изовалериановая кислота . .	0,424	12,00
2	Фосфор красный	0,055	1,56
3	Бром	1,137	32,18

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Вульфова стклянка для отделения брома от воды . .	стекло	—	—	—	1
2	Друкфильтр для фильтрования брома через стеклянную вату	керамика	—	40	—	1
3	Турилла для хранения и передавливания брома . . .	„	60	—	—	1
4	Мерник для брома с капельным спускным краном (бутыль Мариотта)	„	40	—	—	1
5	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой, загрузочным люком, спускным краном, термометром внутри аппарата, манометром на рубашке и с обратным холодильником	медь высеребр.	50	425	425	1
6	Сборник для фосфорной кислоты (бутыль)	стекло	—	—	—	—
7	Сборник для бромангидрида.	„	—	—	—	—
8	Турилла для поглощения бромистоводородного газа . .	керамика	50	—	—	1
9	Нутч-фильтр	„		600	750	1
10	Перегонный аппарат	медь лужен.	50	—	—	1
11	Приемник для эфира (бутыль)	стекло	—	—	—	1

бром сливается в реакционный аппарат *5*, куда предварительно загружают всю изовалериановую кислоту и весь фосфор, загрузка которых происходит вручную через стеклянную воронку, вставленную в загрузочный люк. Образующийся бромистоводородный газ, пройдя обратный холодильник, отводится в туриллы *8*, где он поглощается водой. Трубка для выхода газа после туриллы выводится наружу. Реакционный аппарат *5* снабжен паровой рубашкой, допускающей также охлаждение водой для возможности регулирования хода реакции, не изменяя количества притекающего брома.

Когда весь бром загружен, смесь нагревают при 35—40° в те-

чение 3 час., затем температуру повышают до 70° и при этой температуре нагревание продолжают еще 3 часа. Наконец температуру доводят до 100° и продолжают нагревание при этой температуре в течение 6 час. до прекращения выделения бромистоводородного газа и исчезновения паров брома в обратном холодильнике.

По окончании реакции и охлаждении реакционного аппарата в последний заливают абсолютный эфир для более полного отделения бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты от фосфорной кислоты и остатка непрореагировавшего фосфора. Сначала спускают в бутыль *6* нижний слой, а затем в бутыль *7* верхний эфирный раствор, который фильтруют через керамиковый нутч *9* и затем переводят в перегонный аппарат *10* для отгонки эфира. Бромангидрид же немедленно идет на конденсацию с мочевиной.

3) Конденсация бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты с мочевиной (получение бромурала)

(рис. 4)

Высушенная в обыкновенной рамной сушилке *1* мочевина перемалывается на шаровой мельнице *2* и сохраняется в герметически закрытых стеклянных или керамиковых банках. Реакционный аппарат *3*, снабженный мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком и спускным краном, высушивается подогретым и фильтрованным воздухом. В сухой и чистый аппарат *3* из мерника *4* спускают через загрузочный люк небольшое количество бромангидрида α-бромизовалериановой кислоты и при хорошем перемешивании загружают несколько сухой мочевины.

Когда мешалка пойдет хорошо и масса станет однородна, приливают следующее (меньшее) количество бромангидрида и добавляют соответствующее количество мочевины.

Так работа продолжается, пока не загрузят всю мочевину и весь бромангидрид.

Загрузку следует производить так, чтобы температура не поднималась выше 35—40°, чтобы масса была однородной и не превращалась в комки. Если температура поднимается выше 40°, осторожно охлаждают аппарат водой, пускаемой в рубашку.

По окончании загрузки перемешивание продолжают еще 1 час без подогревания, а затем еще 2 часа с подогревом до 65°, после чего к охлажденной до 50° массе из мерника *5* прибавляют подогретую до 35° воду, перемешивают еще 1 час и всю массу спускают на центрофугу *6*. Весь процесс конденсации продолжается около 10 час.

Отфугованный технический бромурал переносят вручную в аппарат для растворения *7*, снабженный обратным холодильником, загрузочным люком и спускным краном, из мерника *8* заливают спирт, кипятят до растворения технического бромурала, добавляют активированный уголь для обесцвечивания раствора и продолжают кипятить еще минут 10. Горячий раствор спускают через друкфильтр *9* в кристаллизатор *10*. Из последнего кристаллы переносят на центрофугу *11*, откуда бромурал снова поступает в аппарат *7*, в котором он подвергается вторичной очистке.

Из аппарата *7* раствор снова проходит через друкфильтр *9а*

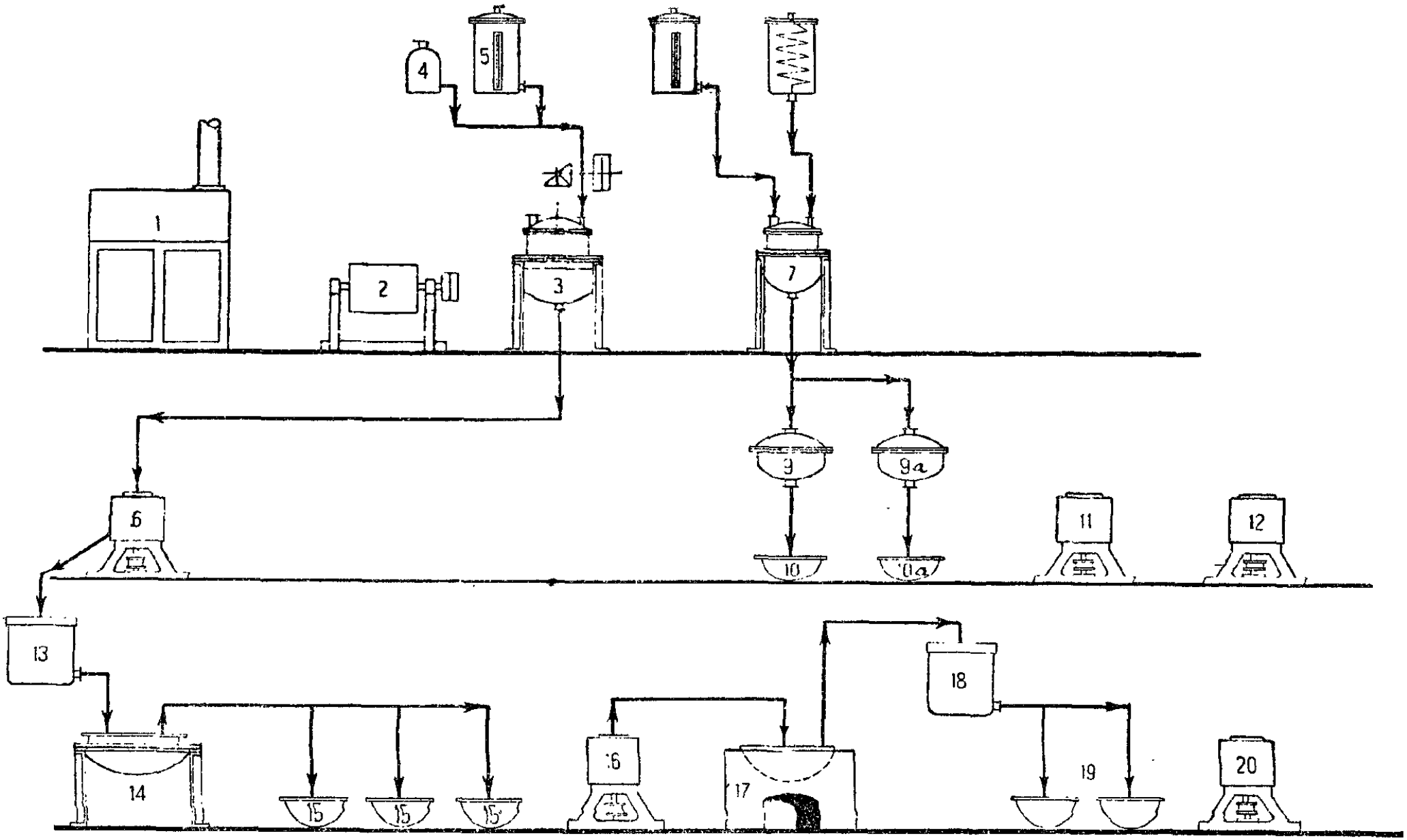


Рис. 4. Смема получения уреида α-бромизовалериановой кислоты (бромурала).

1—сушилка для мочевины, *2*—шаровая мельница, *3*- реакционный аппарат, *4*—мерник для бромида. *5*—мерник для воды, *6*—центрофуга, *7*—аппарат для растворения, *8*—мерник для спирта, *9 9а*—друкфильтры, *10—10а*—кристаллизаторы, *11—12*—центрофуги для бромурала, *13*—нейтрализатор, *14*—выпарная чаша, *15*—кристаллизаторы, *16*—центрофуга для бромистых солей, *17*—печь для прокалки бромистых солей, *18*—растворитель, *19*—кристаллизаторы, *20*—центрофуга.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Сушилка рамная	дерево	—	750 × 2 000 × 2 500		1
2	Шаровая мельница	фарфор	—	—	—	1
3	Реакционный аппарат с рубашкой, мешалкой и гильзой для термометра, загрузочным люком и спускным краном	серебро (рубашка медная)	100	550	520	1
4	Мерник для бромангидрида (бутыль с тубусом)	стекло	20	250	400	1
5	Мерник для воды со змеевиком для подогрева	медь лужен.	40	300	600	1
6	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	500	—	1
7	Аппарат для растворения технического бромурала с обратным холодильником, загрузочным люком и спускным краном	медь посеребр.	50	425	425	1
8	Мерник для спирта	медь лужен.	40	30	600	1
9	Друкфильтр	„	—	500	—	1
10	Кристаллизатор	чугун эмалир.	50	425	425	2
10а						
11						
12	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	500	—	1
13	Нейтрализатор	керамика	100	550	520	1
14	Выпарительная чаша	чугун эмалир.	75	800	280	1
15	Кристаллизатор для бромистых солей	чугун эмалир.	50	425	425	2
16	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	500	—	1
17	Прокалочная печь	—	—	—	—	1
18	Бачок для растворения . . .	чугун эмалир.	150	500	765	1
19	Кристаллизатор	„	50	425	425	2
20	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	500	—	1

в кристаллизатор *10а*, откуда чистый бромурал поступает на центрофугу *12*, а из нее идет на сушку.

Маточник технического бромурала, содержащий бромистоводородную кислоту, нейтрализуют содой или поташом в нейтрализаторе *13*, упаривают в выпарной чаше *14*, откуда массу сливают в кристаллизаторы *15*, полученные кристаллы бромистого натрия или калия фугуют на центрофуге *16*, прокаливают в газовой печи *17* для уничтожения органических примесей и подвергают перекристаллизации из воды путем растворения прокаленного продукта в горячей воде в бачке *18* и охлаждения раствора в кристаллизаторах *19*. Полученные кристаллы отфуговывают на центрофуге *20*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 20 *кг*
1	Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты	1,415	28,3
2	Мочевина	0,98	19,6
3	Вода	1,825	36,5

3. Производство веронала

(Диэтилбарбитуровая кислота)

Производство веронала делится на 3 стадии:

1) Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты (30 *кг*).

2) Конденсация диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты с мочевиной (получение веронала) (30 *кг*).

3) Переработка отходов.

1) Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты

Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты включает следующие процессы:

А) Получение диэтилового эфира малоновой кислоты (40 *кг*).

Б) Получение иодистого этила (108 *кг*).

В) Обработка металлического цинка (36 *кг*).

Г) Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты (30 *кг*).

А) Получение диэтилового эфира малоновой кислоты [1]

Производство диэтилового эфира малоновой кислоты может быть разделено на стадии:

а) Получение малоната натрия.

б) Получение диэтилового эфира малоновой кислоты (этерификация).

[1] Учитывая общую продолжительность производственного процесса, описываемая аппаратура рассчитана на получение 120 *кг* диэтилового эфира малоновой кислоты за одну загрузку.

а) Получение малоната натрия

(рис. 5)

В деревянный чан *1* с мешалкой заливают из мерника *2* воду, пускают в ход мешалку и загружают монохлоруксусную кислоту, которую затем нейтрализуют кальцинированной содой, следя за тем, чтобы температура была не выше 18—20°. По окончании нейтрализации раствор пересасывают в железный аппарат *3*, снабженный мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком, трубкой для передавливания и холодильником. В аппарат *3* при работе мешалки загружают цианистый натрий[1]. Температура при этом поднимается и доходит до 80°. Затем при продолжающемся перемешивании и при температуре 93—95° дают выдержку в течение 3—4 час. По окончании выдержки массу охлаждают до 50—60° и приступают к омылению полученного таким образом цианксуснокислого натрия, для чего при работе мешалки из мерника *4* медленно приливают в аппарат *3* 38%-ный раствор едкого натра. Температуру при этом держат в 95°. Процесс омыления продолжается около 7 час. Затем температуру поднимают до 103° и производят отгонку аммиака (через холодильник), который поглощают водой в поглотительной системе *5*. Горячую массу передавливают затем через друк-фильтр *6* в нейтрализатор *7*, где избыток щелочи нейтрализуют технической со-

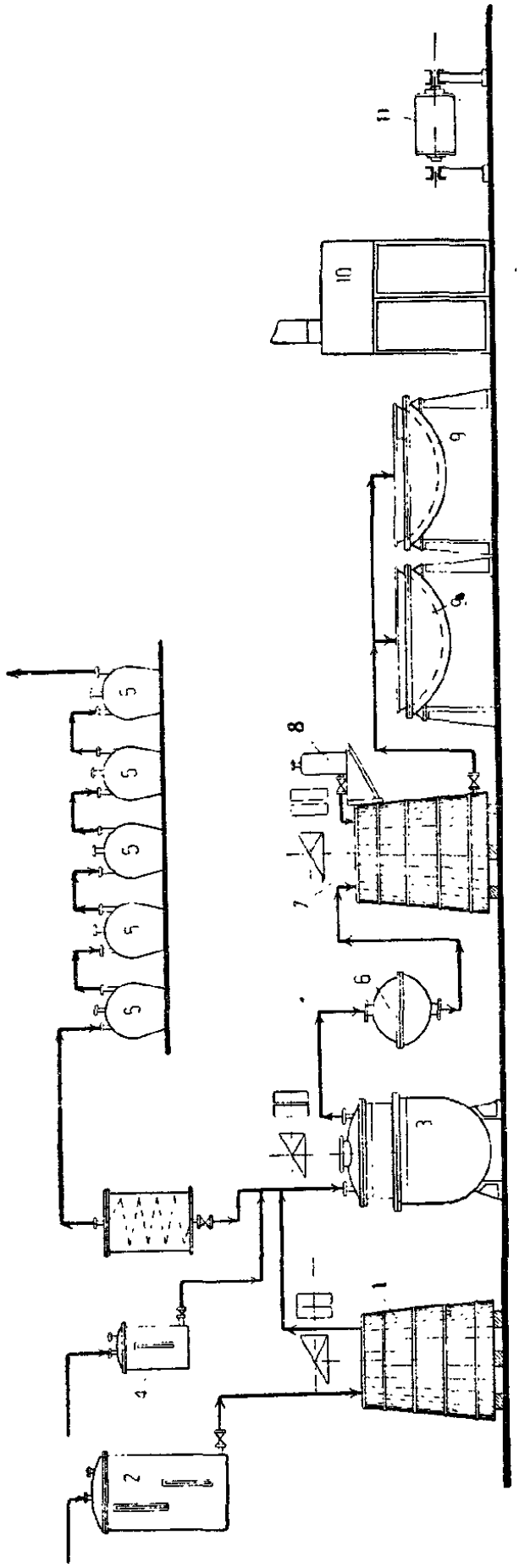


Рис. 5. Схема получения малоната натрия.

1—нейтрализатор, *2*—мерник для воды, *3*—реакционный аппарат, *4*—мерник для щелочи, *5*—поглотители для аммиака, *6*—друкфильтр, *7*—нейтрализатор, *8*—мерник для соляной кислоты, *9*—выпарные чаши, *10*—сушилка, *11*—паровая мельница.

[1] Загрузочный люк для предохранения от возможности отравления обслуживающих аппарат должен быть заключен в шкафчик с хорошей вытяжкой.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 120 *кг*
1	Монохлоруксусная кислота техническая 90—96%-ная (в пересчете на 100%) . .	1,04	124,8
2	Сода кальцинированная техническая . . .	0,78	93,6
3	Цианистый натрий	0,582	69,9
4	Едкий натр (в пересчете на 100%)	0,467	56,1
5	Соляная кислота техническая (25—27%-ная).	0,145	17,4
6	Вода для растворения (1, 2, 3)	4,416	530

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан с мешалкой для нейтрализации монохлоруксусной кислоты	дерево	1 100	1 000	1 400	1
2	Мерник для воды	железо	550	750	1 300	1
3	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком, трубкой для передавливания холодильником и штуцерами для присоединения к вакууму и компрессии	„	1 000	1 000	1 350	1
4	Мерник для раствора едкого натра	„	100	450	665	1
5	Поглотительная система для аммиака (турилли)	керамика	50	—	—	5
6	Друкфильтр	чугун	—	1 000	—	1
7	Чан с мешалкой	дерево	1 100	1 000	1 400	1
8	Мерник для соляной кислоты	стекло	20	—	—	1
9	Выпарная чаша с паровой рубашкой	чугун эмалир.	500	1 300	425	2
10	Сушилка	дерево	1 000 × 2 000 × 2 000			1
11	Шаровая мельница	керамика	60	400	550	1

ляной кислотой из мерника *8*. Нейтрализованный раствор малоната натрия из аппарата *7* переливают в выпарные чугунные эмалиро-

ванные чаши *9*, в которых и упаривают досуха. Полученный таким образом малонат натрия из чаши *9* в гранулированном виде поступает в сушилку *10*. Высушенный малонат натрия перемалывают на шаровой мельнице *11* и измельченный подвергают вторичной сушке в той же сушилке *10*.

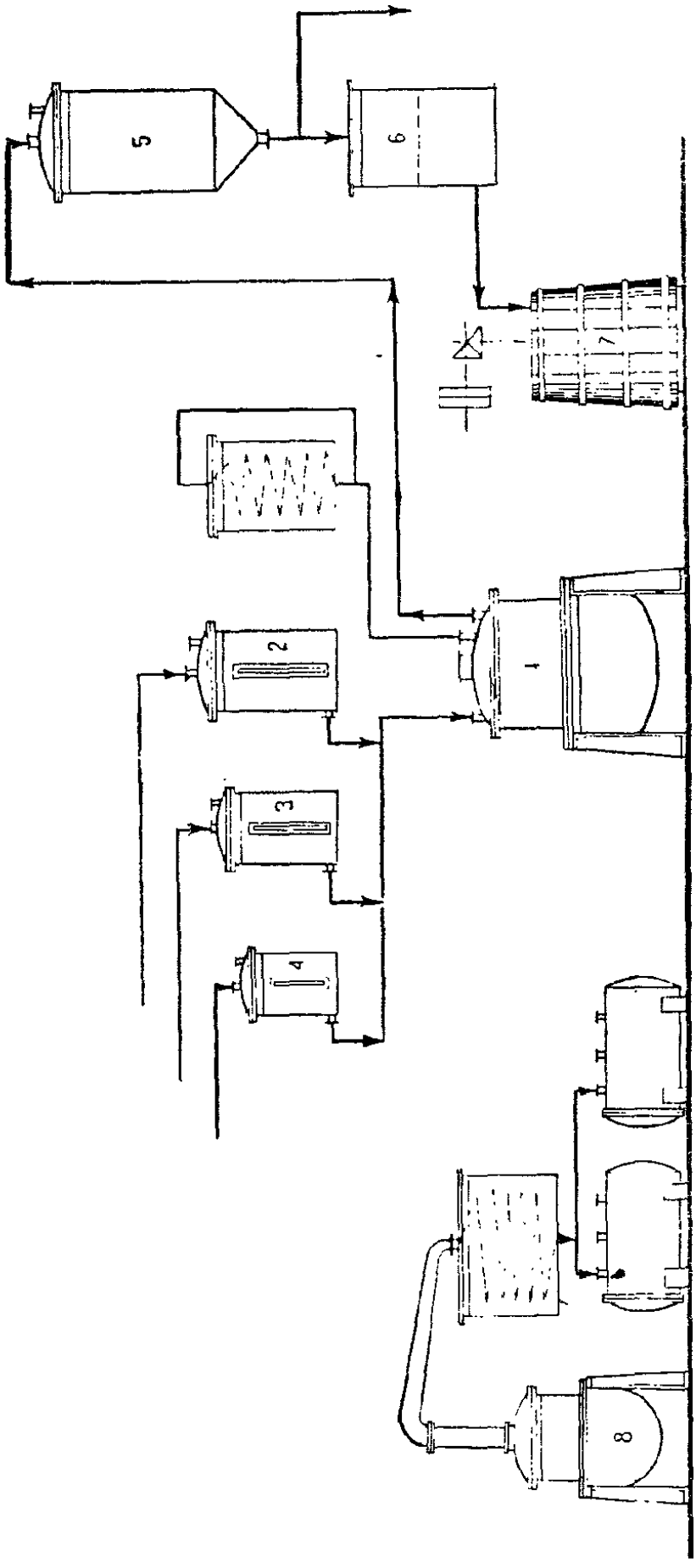


Рис. 6. Схема получения диэтилового эфира малоновой кислоты.
1—реакционный аппарат (с мешалкой), *2*—мерник для спирта, *3*—мерник для олеума, *4*—мерник для толуола, *5*—делительная воронка, *6*—нутч-фильтр, *7*—промыватель, *8*—вакуумперегонный аппарат.

б) Получение диэтилового эфира малоновой кислоты (этерификация) (рис. 6)

В чугунный эмалированный котел *1* с мешалкой, паровой рубашкой, обратным холодильником, переключающимся на прямой, загрузочным люком и трубкой для передавливания из мерника *2* заливают этиловый спирт и из мерника *3* медленно в течение 3½ час. спускают олеум, следя за тем, чтобы температура внутри аппарата держалась в пределах 25—40°. Затем загружают сухой малонат натрия, причем температура сама доходит до 60°. После этого из мерника *4* прибавляют толуол и массу нагревают до 80°. Продолжая все время перемешивание, дают выдержку при этой температуре в течение 4 час. По окончании выдержки массу охлаждают до 30° и добавляют воду для ее расслоения. Мешалке дают работать еще около 15 мин., после чего массу передавливают в делительную воронку *5*. Дают отстояться в течение примерно 5 час., отделяют отстоявшийся толуольный

Расход материалов

№	Наименование	На 1 *кг*	На 120 *кг*
1	Спирт этиловый 96°-ный	2,01	240,9
2	Олеум 17—20%-ный	2,51	301,2
3	Толуол технический (уд. в. 0,8656)	0,60	72,0
4	Соль поваренная	0,38	45,6
5	Хлористый кальций	0,02	2,4

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком, обратным холодильником, трубкой для передавливания и необходимыми штуцерами.	чугун эмалир.	800	950	1 300	1
2	Мерник для спирта	железо	350	650	1 000	1
3	„ „ олеума	„	200	550	865	1
4	„ „ толуола	„	100	450	665	1
5	Делительная воронка	железо	600	800	1 200	1
6	Нутч-фильтр	освинц.	400 × 100	750	1 170	1
7	Промыватель-чан с мешалкой и барботером	дерево	500	750	1 170	1
8	Вакуум-перегонный аппарат с холодильником (алюминиевым) и 2 приемниками . . .	чугун эмалир.	300	650	1 000	1

Продолжительность операции

а) Получение малоната натрия

1. Растворение и нейтрализация монохлоруксусной кислоты . .	$2^1/_2$	час.
2. Цианирование:		
загрузка цианистого натрия	$1^1/_2$	„
растворение цианистого натрия	1	„
выдержка при 93—95°	3—4	„
охлаждение до 50—60°	$1—1^1/_2$	„
3. Омыление:		
прибавление раствора едкого натра	7	„
отгонка аммиака	10	„
1. Передавливание и фильтрование через друкфильтр	$1—1^1/_2$	„
5. Нейтрализация соляной кислотой	$^1/_2$	„
6. Упаривание	50—55	„
7. Грануляция	8—10	„
8. Сушка	4—5	„
9. Помол	15	„
10. 2-я сушка	4	„

б) Этерификация

1. Получение этилсерной кислоты	$3^1/_2$	час.
2. Загрузка малоната натрия	$1^1/_2$—2	»
3. Прибавление толуола и нагревание до 80°	$^1/_2$	»
4. Выдержка	4	»
5. Охлаждение до 30°	1	»
6. Добавление воды для расслоения	$^1/_2$	»
7. Перемешивание	$^1/_4$	»
8. Передавливание в делительную воронку	$^1/_4$	»
9. Отстаивание в делительной воронке	5	»
10. Разделение и фильтрование	2—3	»
11. Две промывки и нейтрализация	$2^1/_2$	»
12. Сушка хлористым кальцием	4	»
13. Разгонка	3—4	»

раствор эфира, фильтруют его от грязи на нутче *6* и промывают два раза водой, насыщенной поваренной солью в промывателе *7*, нейтрализуют раствором соды и сушат в бутылях с хлористым кальцием. Высушенный раствор эфира в толуоле засасывают из бутылей в вакуум-перегонный аппарат *8*, где и производят его разгонку. При 75° и 80 *мм* остаточного давления отгоняется толуол, от 75 до 105° и 30 *мм* остаточного давления — промежуточная фракция, а от 105 до 112° и 30—20 *мм* собирают малоновый эфир.

Б) Получение иодистого этила (рис. 7)

В сухой реакционный аппарат *1* загружают технический кристаллический иод, наливают спирт из мерника *2*, куда он подается из сборника *3*, затем небольшими порциями прибавляют красный фосфор при работе мешалки и охлаждении льдом обратного холодильника *4*. По окончании загрузки перемешивание продолжается еще 1 час, после чего дают выдержку в течение 4 час. и подогревают в течение 3 час. при 72—73°. Затем переключают обратный холодильник *4* на прямой, соединенный с приемником *5*, и отгоняют иодистый этил, который из приемника поступает в делительную воронку *6*, где отделяется от воды, отмывается водой от спирта и сушится хлористым кальцием. Сухой иодистый этил спускается в сборник-монжю *7*. Оставшийся в аппарате *1* фосфор

Расход материалов

№	Наименование материалов	На 1 *кг*	На 108 *кг*
1	Иод кристаллический	0,88	95,04
2	Спирт этиловый 95°-ный	0,71	76,68
3	Фосфор красный	0,083	9,50
4	Лед	27,77	3,000
5	Вода для промывки иодистого этила	0,81	88,0
	Вода для растворения фосфористой кислоты	0,37	—
	Вода для промывки оставшегося фосфора	0,07	—
	Отходы		
1	Фосфор красный	0,040	4,32
2	Фосфористая кислота	незнач. количество	

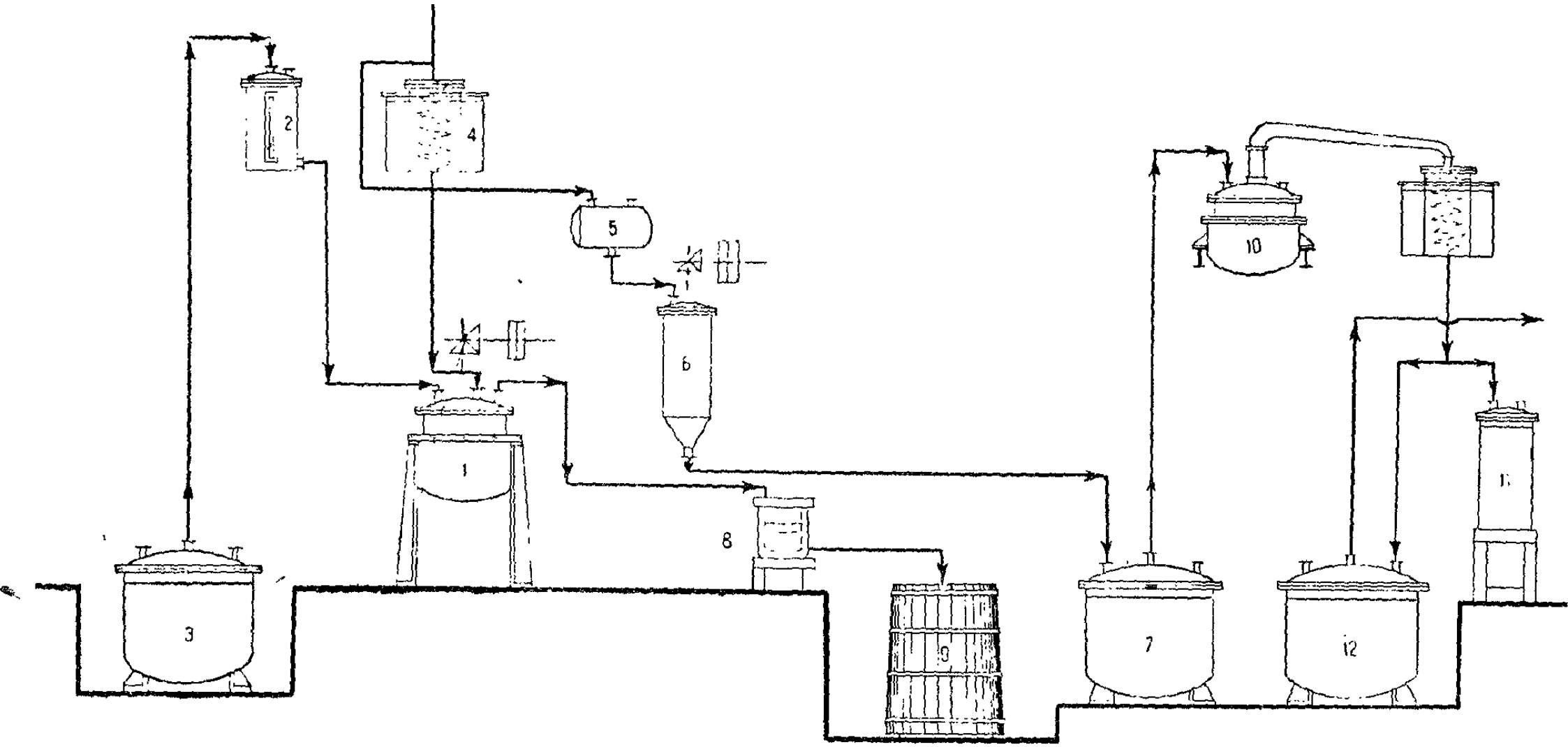


Рис. 7. Схема получения иодистого этила.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3*—монжю для спирта, *4*—холодильник, *5*—приемник, *6*—делительная воронка, *7*—монжю для иодистого этила, *8*—нутч-фильтр, *9*—сборник, *10*—перегонный аппарат, *11*—приемник, *12*—монжю.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Котел с мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком с трубкой для передавливания массы и штуцером к прямому и обратному холодильникам . .	чугун эмалир.	200	700	650	1
2	Мерник для спирта	железо	100	400	800	1
3	Сборник-монжю для спирта .	„	1 250	1 200	1 100	1
4	Холодильники — прямой и обратный змеевиковый	медь лужен.	—	400	800	
5	Приемник для иодистого этила, охлаждаемый льдом . .	„	125	400	1 000	
6	Делительная воронка с мешалкой для отделения иодистого этила от воды, промывки его и сушки хлористым кальцием	„	120	400	1 000	1
7	Сборник-монжю для сухого иодистого этила	„	1 250	1 200	1 100	1
8	Нутч-фильтр для фосфора . .	керамика	50	400	500	1
9	Сборник-чан для фосфористой кислоты, выложенный свинцом	дерево	1 000	1 000	1 400	1
10	Перегонный аппарат для иодистого этила	алюминий	150	650	580	1
11	Приемник для чистого иодистого этила	медь лужен.	125	400	1 000	2
12	Сборник-монжю	„	1 250	1 200	1 100	1

Продолжительность операций

1. Загрузка иода и спирта	0,5	час.
2. „ фосфора	3,0	„
3. Перемешивание	1,0	„
4. Выдержка	4,0	„
5. Нагревание при 72—73°	3,0	„
6. Отгонка иодистого этила	10,0	„
7. Вторая перегонка	2,0	„
8. Спуск фосфористой кислоты	0,5	„

и фосфористая кислота разбавляются водой, перемешиваются и передаются через нутч *8* в сборник *9*. Сухой иодистый этил из монжю *7* передавливается в перегонный аппарат *10*, где отгоняется чистый иодистый этил, который поступает в приемник *11* или сборник-

монжю *12*; отсюда он может быть передавлен в реакционный аппарат для производства диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты, пройдя предварительно через мерник.

В) Обработка металлического цинка (рис. 8)

Цинк расплавляют в котелке *1* и сливают тонким слоем на противни *2*. Остывшие листы разрезают ножницами *3* на небольшие пластинки в 1—2 *см*. Последние помещают в аппарат *4*, где их обливают 4%-ной соляной кислотой из туриллы *5*. Дают выдержку на 10 мин. и производят затравку вторично, промывают водой и переносят на нутч *6*. После отсасывания на нутче цинк сушат на масляной бане *7* в токе сухой углекислоты. Активированный таким образом сухой цинк помещают затем в банки с хорошо притертыми пробками.

Продолжительность всей операции — около одной смены.

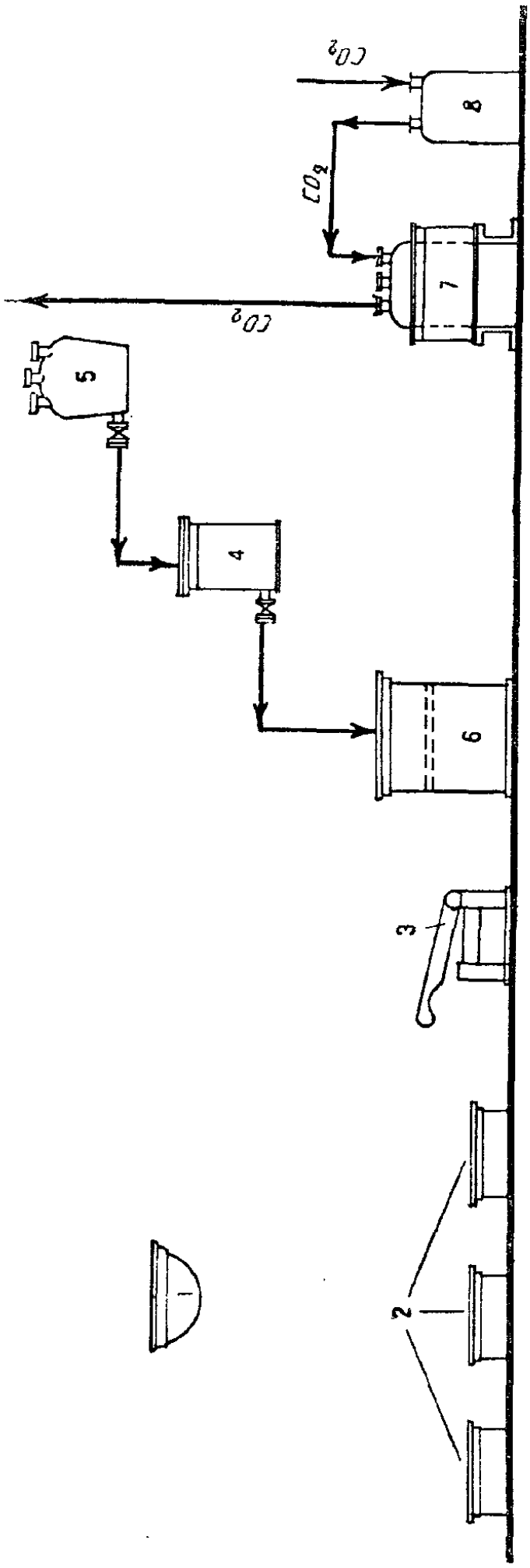


Рис. 8. Схема обработки металлического цинка.

1—котелок, *2*—противни, *3*—ножницы, *4*—аппарат для програвки, *5*—турилла для соляной кислоты, *6*—нутч-фильтр, *7*—сушилка, *8*—склянка для просушки CO_2.

Расход материалов

№	Наименование	На 1 *кг*	На 30 *кг*
1	Цинк металлический	1,2	36
2	Соляная кислота 4%-ная . . .	1,3	39

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Котелок для плавки цинка . .	чугун	8—10	—	—	1
2	Противни	железо	—	—	—	6
3	Ножницы для резки цинковых пластин	сталь	—	—	—	1
4	Сосуд со спускным краном для затравки цинковых пластинок	керамика	50	—	—	1
5	Сосуд для соляной кислоты .	„	40	—	—	
6	Нутч	„	50	—	—	1
7	Бидон для сушки цинка на масляной бане, с трубками для спуска и выпуска CO_2 и паров воды	железо оцинков.	10	—	—	1
8	Вульфова склянка для сушки CO_2	стекло	2	—	—	1

Г) Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты

Первый метод (рис. 9)

В реакционный аппарат *1* загружают отмытый и высушенный цинк, спускают малоновый эфир из мерника *2*, иодистый этил из мерника *3*. Малоновый эфир передается из сборника-монжю *4*, а иодистый этил из монжю[1] *12*. Смесь нагревается до температуры кипения иодистого этила (68—72°). Образующийся при кипении этан, пройдя обратный холодильник *5* и контрольный прибор *6*, выпускается наружу и не утилизируется. Для уменьшения бурного хода реакции температуру понижают до 50—52° после первого появления пузырьков этана в контрольном приборе. Когда затем наступает заметное ослабление хода реакции, пускают в ход мешалку. По прекращении выделения пузырьков этана масса оставляется стоять на ночь. На следующий день масса снова нагревается при перемешивании в течение 3 час. Если выделения этана не происходит, реакция считается законченной. Массу охлаждают до 45—40° и прибавляют холодную воду (сначала осторожно без перемешивания) для разложения остатка цинкорганического соединения, после чего при размешивании прибавляют остаток воды в расчете на растворение образовавшегося иодистого цинка, температуру в рубашке поднимают до 100° и продолжают размешивание около 1 часа, после чего дают выдержку в течение 4 час. Массу перепускают затем в перегонный аппарат *7*, где сначала отгоняют иодистый этил в приемник *8*, а затем массу подвергают обработке острым паром, собирая дестиллат

[1] См. рис. 7.

в отстойники—делительные воронки *9*. Отстоявшийся водный слой и эфир сливаются в соответствующие сборники *10, 11*. Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты подвергается сушке сплавленным

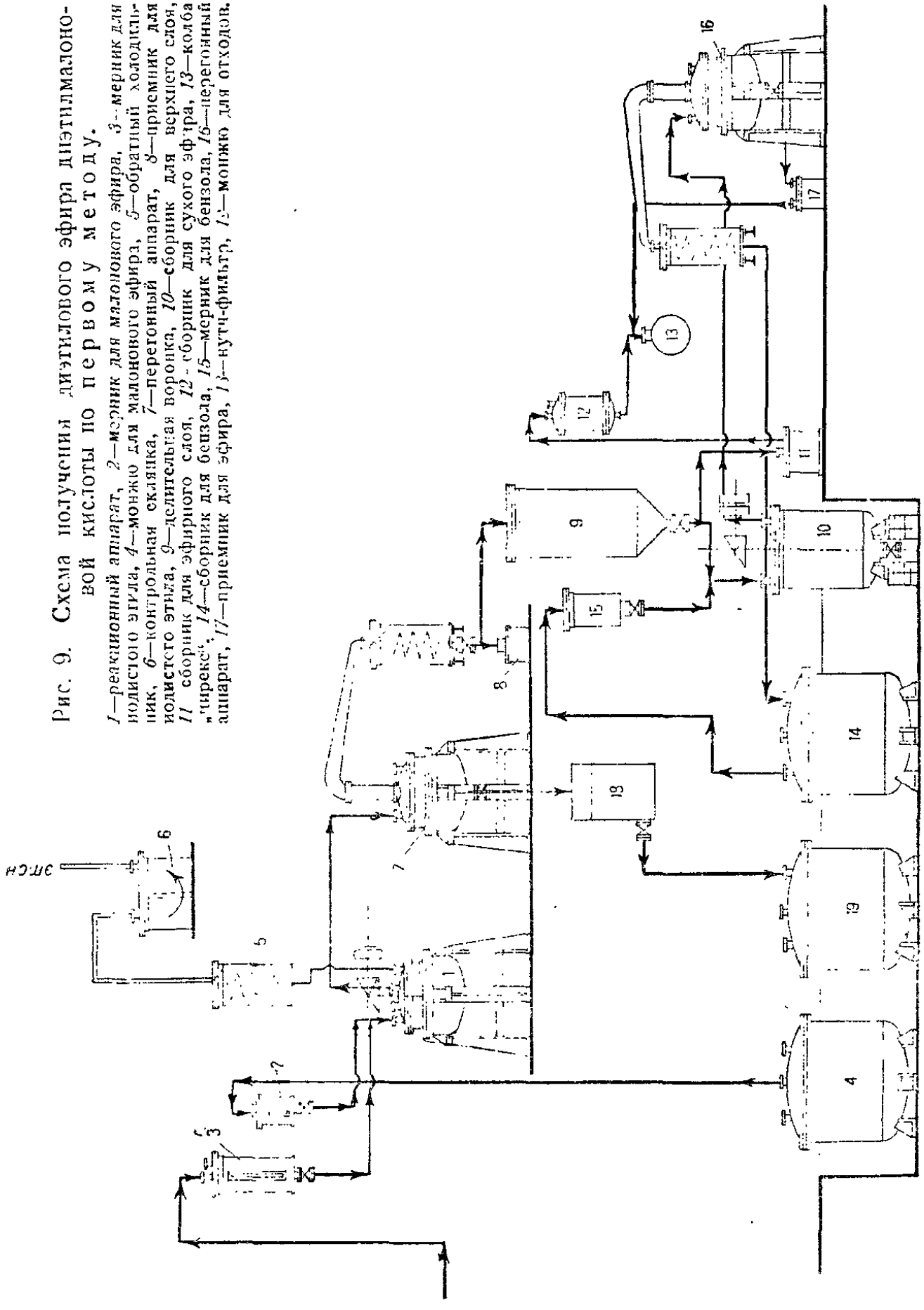


Рис. 9. Схема получения диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты по первому методу.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для малонового эфира, *3*—мерник для иодистого этила, *4*—монжю для малонового эфира, *5*—обратный холодильник, *6*—контрольная склянка, *7*—перегонный аппарат, *8*—приемник для иодистого этила, *9*—делительная воронка, *10*—сборник для верхнего слоя, *11*—сборник для эфирного слоя, *12*—сборник для сухого эфира, *13*—колба „пирекс", *14*—сборник для бензола, *15*—мерник для бензола, *16*—перегонный аппарат, *17*—приемник для эфира, *18*—нутч-фильтр, *19*—монжю для отходов.

сульфатом натрия и засасывается в сборник *12*, откуда сливается в колбы „пирекс" *13* для окончательной фракционировки. Чистый эфир собирается в бутыли. Для высаливания водного рас-

вора и экстрагирования остатков эфира в сборник *10* загружают поваренную соль и перемешивают до растворения, затем из сборника для бензола *14* через мерник *15* спускают в сборник *10* бензол, перемешивают и затем дают отстояться. Бензольный раствор засасывается в перегонный аппарат *16*, откуда бензол отгоняется в сборник *14*, а оставшийся эфир сливается в приемник *17* и поступает на очистку в колбы *13*. Масса, состоящая главным образом из раствора иодистого цинка, спускается через нутч *18* в сборник-монжю *19*, откуда идет на переработку отходов. На нутче остается не вступивший в реакцию избыток цинка.

Расход материалов

№	Наименование	На 1 *кг*	На 30 *кг*
1	Малоновый эфир (уд. в. 1,156)	0,80	24,0
2	Иодистый этил (уд. в. 1,934)	3,60	108,0
3	Цинк металлический	1,20	36,0
4	Бензол (уд. в. 0,879)	1,00	30,0
5	Поташ	1,50	45,0
6	Поваренная соль	3,20	96,0
7	Вода	5,60	168,0
8	Лед для холодильников	240	7 200,0
9	Поташ для переработки отхода	2,12	63,6
	Отходы		
1	Иодистый этил	0,20	6,0
2	„ калий	3,36	100,8
3	Цинк металлический	0,20	6,0
4	Бензол	0,50	15,0
5	Цинк углекислый	1,36	40,8

Продолжительность операций

1. Загрузка материалов в аппарат (*1*)	0,5	час.
2. Подогревание аппарата до 68—72°	1,0	»
3. Ход реакции	12,0—14,0	»
4. Выдержка	ночь	
5. Нагревание массы	3,0	»
6. Прибавление воды	1,5— 2,0	»
7. Доведение бани до кипа и перемешивание	1 — 1,5	»
8. Выдержка	4,0	»
9. Спуск массы в перегонный аппарат	0,5	»
10. Отгонка непрореагировавшего иодистого этила	2 — 3,0	»
11. Перегонка с водяным паром	9 —12,0	»
12. Отслаивание	2 — 3,0	»
13. Спуск отстоявшихся слоев	1,0	»
14. Высаливание диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты из воды	1,0	»
15. Экстракция бензолом	1,0	»
16. Спуск водного и бензольного раствора соли	0,5	»
17. Фракционная перегонка сырого диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты	4 — 5	»
18. Сушка сырого эфира сплавленным сульфатом натрия	ночь	

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с рубашкой, мешалкой, штуцерами для обратного холодильника и впуска воды в аппарат, гильзой для термометра, загрузочным люком и предохранительной пробкой на штуцере	чугун эмалир.	200	710	500	2
2	Мерник для малонового эфира	медь лужен.	22	300	310	1
3	„ для иодистого этила .	„	60	300	850	1
4	Сборник-моижю для малонового эфира	„	1 250	1 200	1 100	1
5	Обратный ходильник змеевиковый	железо, змеевик медный луженый	—	400	800	1
6	Контрольный прибор	стекло	—	—	—	1
7	Перегонный аппарат с трубкой для острого пара, гильзой для термометра, штуцером для приемки массы, со спускным краном и холодильником	медь лужен.	200	710	500	1
8	Приемник для иодистого этила с коробкой для охлаждения льдом	алюминий	5	—	—	3
9	Отстойник (делительная воронка) со спускным краном и фонарем	медь лужен.	500	700	1 300	2
10	Сборник для водного раствора диэтилмалоиового эфира, его высаливания и экстрагирования бензолом, с мешалкой, спускным краном и сифоном	железо	600	800	1 200	1
11	Сборник для сырого диэтилмалонового эфира	алюминий	35—40	400	420	2
12	Сборник для сухого диэтилмалонового эфира	медь лужен.	40	400	420	1
13	Колбы „пирекс“	стекло	20	—	—	3

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
14	Сборник для бензола	железо	1 250	1 200	1 100	1
15	Мерник	„	10	300	570	1
16	Перегонный аппарат для бензольного раствора диэтилмалонового эфира	„	200	600	715	1
17	Приемник для экстрагированного диэтилмалонового эфира	алюминий	20	—	—	2
18	Нутч-фильтр	керамика	40	—	—	1
19	Сборник-монжю для раствора иодистого цинка	железо	1 250	1 200	1 100	1

Второй метод (рис. 10)

В аппарат *1* заливается из мерника *2* абсолютный спирт, который передавливается в него из монжю *3*, и на холоду начинается загрузка металлического натрия, прибавлением которого и охлаждением реакционной массы регулируется скорость реакции, о чем судят по выделяющемуся водороду. По прибавлении всего натрия аппарат нагревают до легкого кипения спирта в течение 4 час. Затем аппарату дают охладиться до 40—35°, передавливают полученный алкоголят натрия в реакционный аппарат *4*, в который из бидона *5* вводят затем диэтиловой эфир малоновой кислоты. Перемешивают 30 мин. и прибавляют бромистый этил из взвешенного бидона *6*, через кран внизу бидона, и держат температуру в 35—40° в течение 1 ч. 40 м. По введении всего бромистого этила массу нагревают на легком кипу, начинающемся при 68°, в течение 8 час. Берут пробы, которые испытывают на лакмус для определения конца реакции с алкоголятом натрия, и продолжают нагревание еще около 6 час. По окончании реакции переключают обратный холодильник на прямой и отгоняют спирт в сборник *7*. После отгонки спирта в аппарат наливают воду для растворения бромистого натрия. Раствор вместе с эфиром спускают в одну из трех делительных воронок *8* для отстаивания. Отстоявшийся сырой эфир спускают в бидоны *9*, откуда его заливают в перегонный аппарат *10* с тремя приемниками для диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты. Фракция 204—219° присоединяется к следующей загрузке. Раствор бромистого натрия сливается в сборник-монжю *11*, откуда передавливается в выпарной котел *12*. Из последнего горячий раствор самотеком сливается в кристаллизаторы *13*, из которых кристаллы вместе с маточником поступают на центрофугу *14*. Из

последней маточник сливается в сборник-монжю *15*, откуда по накоплении снова передавливается в *12* для вторичного упаривания и получения вторых кристаллов.

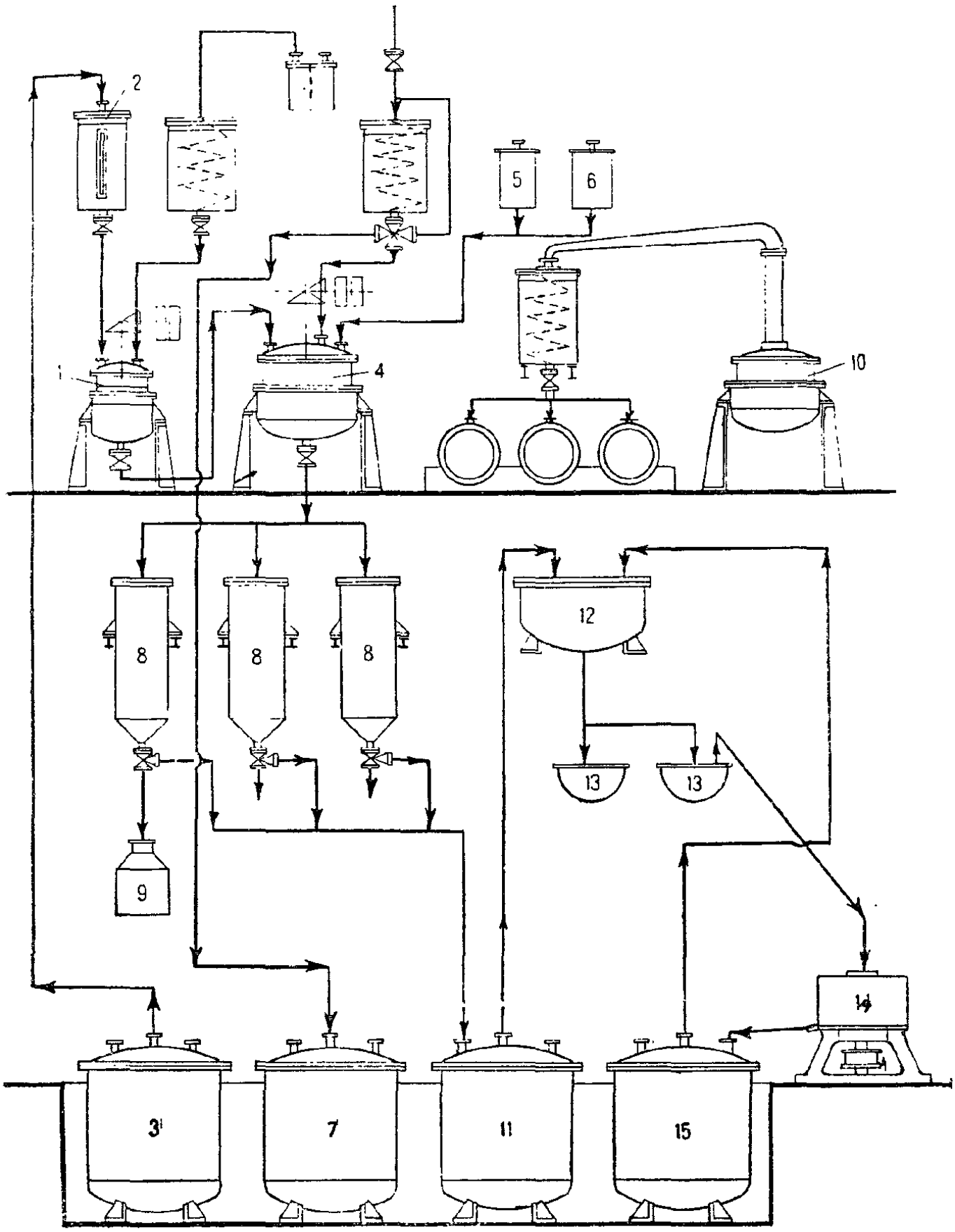


Рис. 10. Схема получения диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты по второму методу.

1—аппарат для получения алкоголята, *2*—мерник для спирта, *3*—монжю для спирта, *4*—реакционный аппарат, *5* бидон для малонового эфира, *6*—бидон для бромистого этила, *7*—сборник для спирта, *8*—делительная воронка, *9*—бидон для эфира, *10*—перегонный аппарат, *11*—монжю для раствора бромистого натрия, *12*—выпарной котел, *13*—кристаллизаторы, *14*—центрофуга, *15*—монжю для маточника.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат для приготовления этилата натрия	железо	75	450	500	2
2	Мерник для абсолютного спирта	медь лужен.	100	400	800	1
3	Сборник-монжю для абсолютного спирта	железо	1 200	1 200	1 100	1
4	Реакционный аппарат с пропеллерной мешалкой, рубашкой, термометром, с двумя загрузочными отверстиями, смотровыми стеклами, спускным краном и обратным холодильником, переключающимся на прямой (змеевик медный луженый).	„	225	750	500	2
5	Бидон для малонового эфира .	белая жесть	35	300	500	2
6	Бидон для бромэтила	„ „	31– 32	300	450	2
7	Сборник-монжю для отгонного спирта	медь лужен.	1 200	1 200	1 100	1
8	Делительная воронка для разделения диэтилмалонового эфира и раствора бромистого натрия	„	150	400	1 200	3
9	Бидоны для сырого диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты	белая жесть	—	—	—	—
10	Перегонный аппарат с тремя приемниками для диэтилмалонового эфира с дефлегматором и холодильником . .	медь	150	650	580	1
11	Сборник-монжю для раствора бромистого натрия	медь лужен.	1 250	1 200	1 100	1
12	Выпарной котел для бромистого натрия с змеевиком .	железо	—	750	750	1
13	Кристаллизатор	„	—	600	400	2
14	Центрофуга	„	—	600	—	1
15	Сборник-монжю для маточника от первой кристаллизации	„	1 250	1 200	1 100	1

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 30 *кг*
1	Малоновый эфир (уд. в. 1,135)	1,113	33,39
2	Натрий металлический	0,280	8,40
3	Бромэтил 94%-ный (уд. в. 1,47)	1,511	45,33
4	Абсолютный спирт 99,8%-ный	2,075	60,88
5	Вода для растворения бромистого натрия . .	3,54	106,2
	Отходы		
1	Спирт, загрязненный бромистым этилом . .	2,35*л*	70,5*л*
2	Бромистый натрий	1,67	50,1

2) Конденсация диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты с мочевиной (получение веронала)

Получение веронала распадается на стадии:
А) Получение технического веронала.
Б) Очистка технического веронала.
В) Получение абсолютного спирта.

А) Получение технического веронала

(рис. 11)

В железный аппарат *1*, соединенный с обратным холодильником *2* и предварительно хорошо высушенный, заливают абсолютный спирт из мерника *3* и постепенно небольшими кусками, предварительно очищенными, загружают металлический натрий через приспособленный для этой цели штуцер. Скорость прибавления натрия регулируется по скорости стекания спирта с обратного холодильника. Когда весь натрий загружен, пускают в ход мешалку, нагревают до кипа и кипятят полчаса, после чего выключают обратный холодильник и по обогреваемой трубе массу передавливают собственными парами спирта в железный реакционный аппарат *4*, в котором проводят реакцию конденсации. В аппарате *4* этилат натрия охлаждается водой до 40°. В охлажденный раствор этилата натрия из мерника *5* спускают диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты, который засасывается в *5* из бутылей. Пускают в ход мешалку и вручную засыпают сухую молотую мочевину. Подогревают до кипа, причем ход процесса регулируют по скорости стекания спирта из холодильника *6*. Дают выдержку на кипу — 4 часа. По окончании конденсации отгоняют спирт в приемник *7* через тот же холодильник *6*, переключенный на прямой. Аппарат и холодильник должны быть хорошо изолированы от проникновения углекислоты и влаги воздуха[1]. Отгонка спирта ведется при работе мешалки.

[1] Трубка холодильника для этой цели соединяется с адсорбером *8*, наполненным абсолютным спиртом для поглощения влаги воздуха и углекислоты.

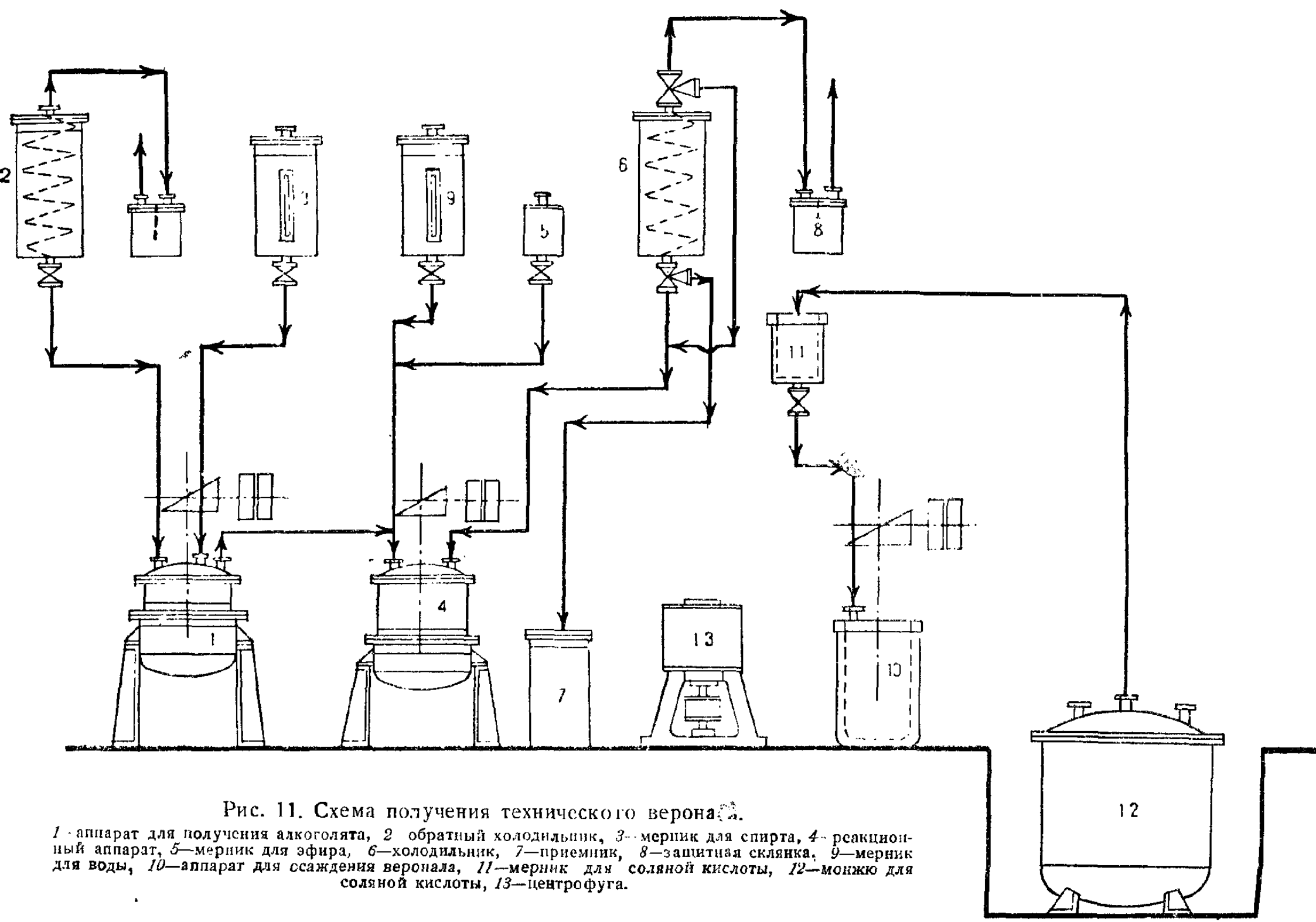


Рис. 11. Схема получения технического веронала.

1 - аппарат для получения алкоголята, *2* обратный холодильник, *3*- мерник для спирта, *4*- реакционный аппарат, *5*—мерник для эфира, *6*—холодильник, *7*—приемник, *8*—защитная склянка, *9*—мерник для воды, *10*—аппарат для ссаждения веронала, *11*—мерник для соляной кислоты, *12*—монжю для соляной кислоты, *13*—центрофуга.

В конце отгонки масса загустевает и мешалка останавливается. Массе дают затем охладиться до 30°, после чего из мерника *9* в аппарат заливают дестиллированную воду, и при работе мешалки затвердевшая масса переходит в раствор. Приставшие к стенкам нерастворившиеся части соскабливаются и растворяются добавлением воды.

Раствор передается в керамиковый аппарат *10* с мешалкой, в который при работе мешалки заливается соляная кислота из керамикового мерника *11*, куда она поступает из железного гуммированного монжю *12*. Размешивание должно быть тщательное ввиду возможности вспучивания всплывающего веронала от образующихся газов.

Для получения слабокислой среды прибавляют соляную кислоту сверх рассчитанного количества. Массе дают затем остыть и передают на эбонитовую центрофугу *13*, где она отфуговывается. Полученный маточник спускается в канализацию, а веронал промывается на центрофуге дестиллированной водой до исчезновения реакции на хлор.

Б) Очистка технического веронала

(рис. 12)

В аппарат *1*, снабженный мешалкой и паровой рубашкой, из мерника *2* заливается дестиллированная вода, необходимая для растворения веронала, доводится до кипа и загружается половина полученного технического веронала; кипение продолжают до полного растворения веронала, прибавляют активированный уголь и снова кипятят 10 мин. и фильтруют через обогреваемый друкфильтр *3*. Из последнего раствор стекает в охлаждаемый кристаллизатор *4* с мешалкой. Из кристаллизатора *4* кристаллы передаются на центрофугу *5*, где они тщательно промываются и фугуются. Из центрофуги *5* очищенный веронал поступает в сушилку *6*, где он сушится при 100°.

Продолжительность операций

1. Сушка аппарата	0,5	час.
2. Заливание спирта и загрузка металлического натрия	3,0	„
3. Нагрев до кипа	1,0	„
4. Передавливание массы	0,25	„
5. Охлаждение этилата натрия до 40°	0,5	„
6. Спуск диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты, загрузка мочевины и нагрев до кипа	1,0	„
7. Кипячение	4,0	„
8. Отгонка спирта	8,0	„
9. Растворение при работе мешалки	1,0	„
10. Сборка и сушка аппарата	2,0	„
11. Спуск раствора натриевого соединения веронала	0,5	„
12. Прибавление соляной кислоты	0,5	„
13. Спуск на центрофугу, фуговка и промывка	2,0	„
14. Растворение технического веронала	0,5	„
15. Фильтрование через друкфильтр	0,5	„
16. Кристаллизация	4— 6,0	„
17. Спуск и фуговка	2,0	„

Маточник и промывные воды от кристаллизации веронала и центрофуги самотеком поступают в сборник-монжю *7*, откуда передавливаются в аппарат *1* для перекристаллизации второй половины технического веронала, очистка которого ведется затем так же, как и первой половины. Маточник от перекристаллизации

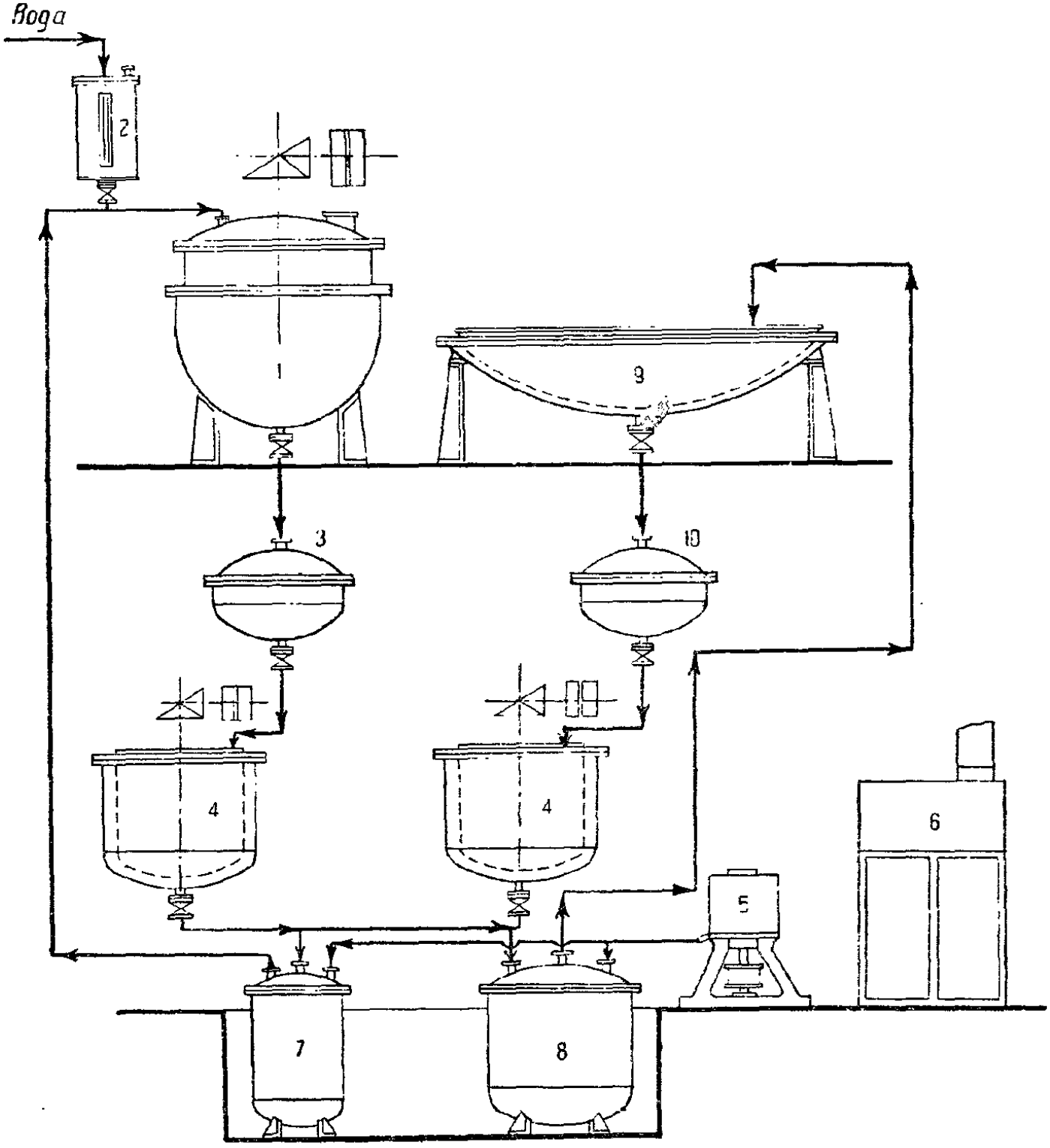


Рис. 12. Схема очистки технического веронала.

1—растворитель, *2*—мерник для воды, *3*—друкфильтр, *4*—кристаллизатор, *5*—центрофуга, *6*—сушилка, *7*—монжю для первого маточника, *8*—монжю для второго маточника, *9*—выпарная чаша, *10*—друкфильтр.

второй половины технического веронала и промывные воды скопляются в сборнике *8*. Оставшиеся на фильтре небольшие количества веронала растворяются в горячем маточнике. К полученному раствору добавляется маточник и промывные воды от 2-й перекристаллизации и весь раствор упаривается в чугунной эмалированной

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры *мм*		Количество
				D	*H*	
	А. Получение технического веронала					
1	Реакционный аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, трубкой для передавливания	железо	150	600	700	1
2	Обратный холодильник, переключающийся на прямой . .	медь лужен.	—	400	1 000	1
3	Мерник для абсолютного спирта	„ „	100	400	800	1
4	Реакционный аппарат с рубашкой на $^1/_3$ высоты, обратным холодильником, загрузочным люком, спускным краном и 2 смотровыми стеклами . .	железо	150	600	700	1
5	Мерник для диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты	белая жесть	30	300	430	1
6	Холодильник	железо, трубки медн. лужен.	—	400	1 000	1
7	Приемник для спирта	железо	100	400	800	1
8	Адсорбер в форме колбы Тищенко	„	10	225	255	1
9	Мерник для дестиллированной воды	медь лужен.	—	—	—	1
10	Аппарат с деревянной мешалкой для осаждения веронала	керамика	175	500	920	1
11	Мерник для соляной кислоты .	„	30	300	430	1
12	Сборник-монжю для соляной кислоты	железо гуммир.	300	—	—	1
13	Центрофуга для фуговки технического веронала	гуммиров.	—	500	—	1
	Б. Очистка технического веронала					
1	Аппарат для растворения технического веронала с мешалкой, паровой рубашкой и спускным краном	медь лужен.	2 000	1 400	1 200	1
2	Мериик для дестиллированной воды	„ „	—	—	—	1
3	Друкфильтр с паровым обогревом	„ „	—	1 000	—	1
4	Кристаллизатор с мешалкой и рубашкой для охлаждения .	„ „	1 000	1 200	1 000	2
5	Центрофуга для чистого веронала	„ „	—	500	—	1
6	Сушилка рамочная	дерево	—	—	—	—
7	Сборник-монжю для маточников от 1-й кристаллизации .	медь лужен.	500	750	1 100	1
8	Сборник-монжю для отработанных маточников	„ „	1 250	1 200	1 100	1
9	Чугунная эмалированная чаша для упаривания маточников	чугун эмалир.	1 000	—	—	1
10	Друкфильтр с обогревом для упаренных маточников . . .	„ „	—	1 000	—	1

чаше *9*, фильтруется через горячий чугунно-эмалированный друкфильтр[1] *10* во второй охлаждаемый кристаллизатор. Полученные кристаллы фугуются на цетрофуге *5*, промываются и идут на перекристаллизацию, как и основная масса. Маточники от этих кристаллов выливаются в канализацию.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 20 *кг*
1	Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты	1,334	26,68
2	Натрий металлический	0,287	5,74
3	Спирт этиловый абсолютный	3,442	68,84
4	Мочевина	0,534	10,68
5	Кислота соляная уд. в. 1,152	1,592	31,84
6	Уголь животный	0,020	0,40
	Отход		
1	Спирт абсолютный	3,663	73,26

В) Получение абсолютного спирта (рис. 13)

В железный автоклав *1*, снабженный мешалкой, загрузочным люком, гильзой для термометра и манометром, загружается 120 *л* этилового спирта 94—96°-ного и 30 *кг* 94%-ной окиси кальция мелкими кусочками.

При постоянном помешивании масса нагревается в течение 6 час. при 130° и давлении 5—5,2 *ат*. Автоклав нагревается непосредственно газом. После охлаждения автоклава к нему присоединяют прямой холодильник *2* с приемником *3* и спирт отгоняют.

Отгон спирта продолжается 7 час.

При отгонке спирта мешалка должна находиться в покое, так как в противном случае спирт гонится мутным. При быстрой перегонке спирт также гонится мутным.

Выход спирта крепостью 99,9% составляет 97,4% теории.

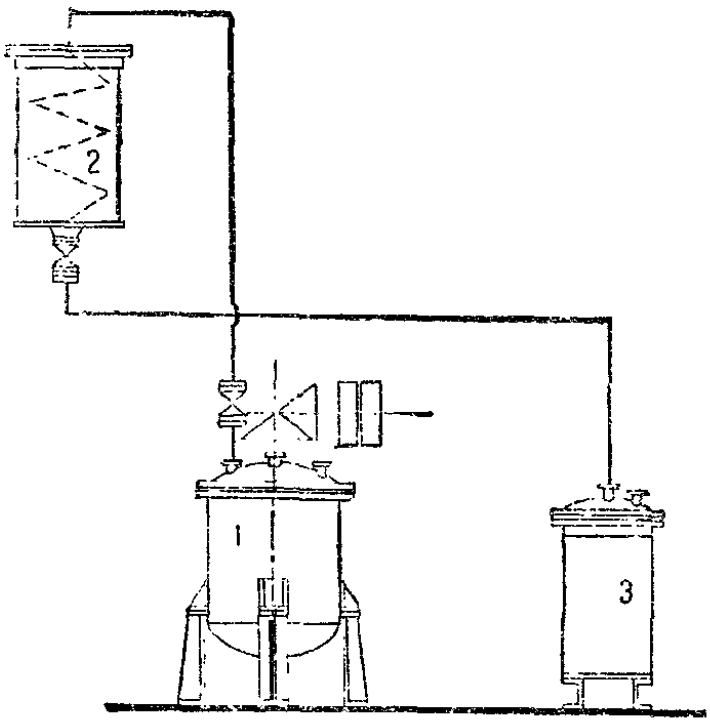


Рис. 13. Схема получения абсолютного спирта.
1—автоклав, *2*—холодильник, *3*—приемник.

[1] Жидкость сливается в друкфильтр самотеком, затем спускной кран из чаши закрывается и в друкфильтр дается давление (воздух).

№	Наименование	Материал	Емкость *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав на 10 *ат* давления с мешалкой, загрузочным люком, гильзой для термометра, манометром и штуцером для холодильника . .	железо	300	700	1 000	1
2	Холодильник змеевиковый . .	железо, трубки медн. лужен.	—	400	1 000	1
3	Приемник	медь лужен.	120	400	1 000	1

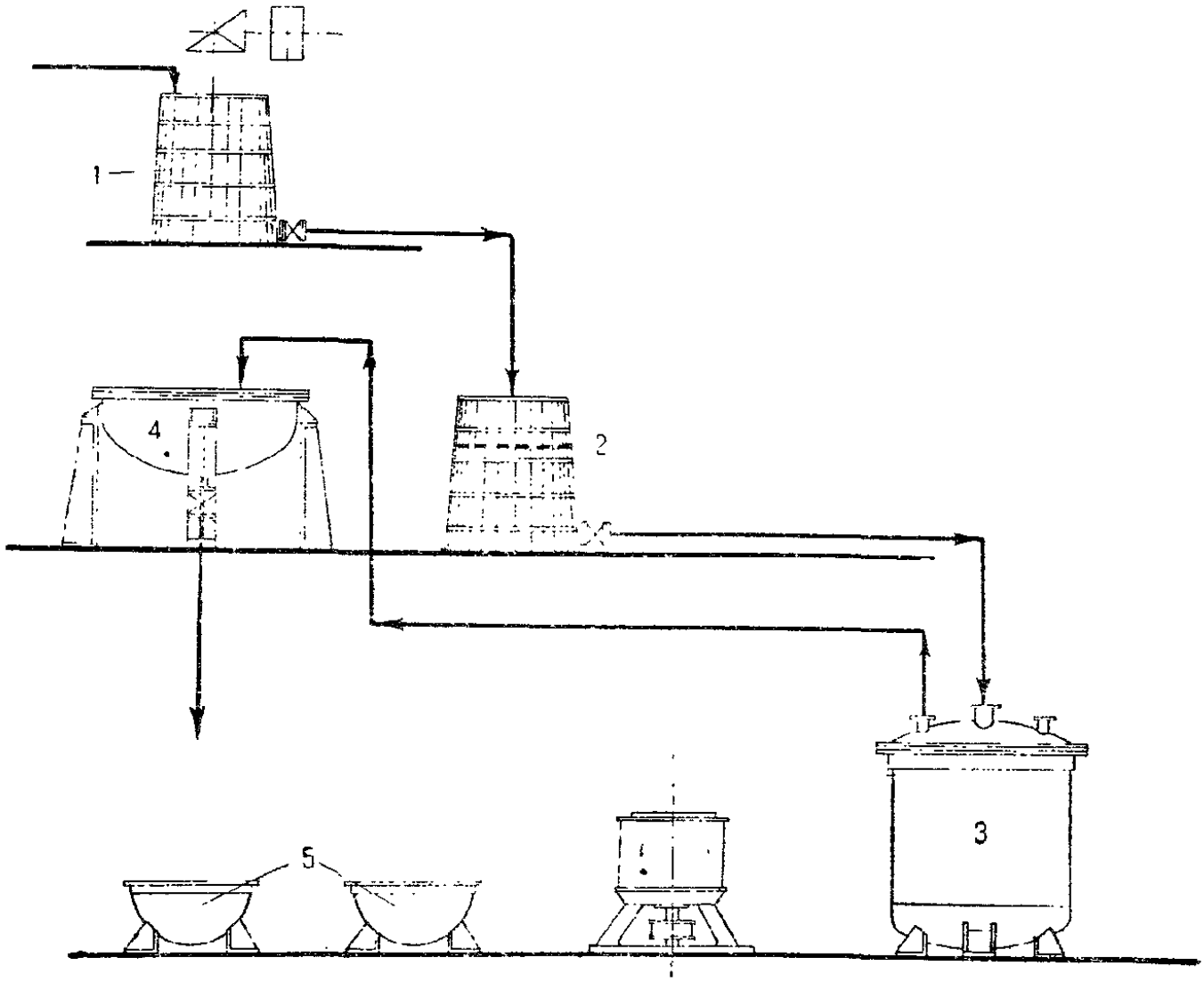


Рис. 14. Схема переработки отходов.

1—чан для обменного разложения, *2*—нутч-фильтр, *3*—монжю, *4*—выпарная чаша, *5*—кристаллизаторы, *6*—центрофуга.

3) Переработка отходов
(рис. 14)

Раствор иодистого цинка передавливается из монжю *19* [1] в чан *1*, куда при постоянном перемешивании и понемногу загру-

[1] См. рис. 9.

жают поташ до полного осаждения цинка. Перемешивание продолжают еще около 3 час. Массу спускают на нутч *2*, отсасывают, промывают на нутче при хорошем перемешивании. Полученный углекислый цинк идет в сушку. Раствор иодистого калия вместе с первыми промывными водами самотеком сливается в сборник-монжю *3*, откуда он передавливается в выпарную чашу *4*, из которой спускается в кристаллизаторы *5*.

Кристаллы вручную переносятся на центрофугу *6*. Отфугованные кристаллы передаются в сушку или подвергаются легкой прокалке. Маточник от первых кристаллов снова подпаривается в чаше *4* и поступает в кристаллизаторы *5*. Вторые кристаллы фугуют и сушат или прокаливают.

Расход материалов

1) Полученный как отход раствор иодистого цинка . . . около 180 *кг*
2) Поташ технический . . . . . „ 46,8 „

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан с мешалкой	дерево	300	650	1 000	1
2	Нутч-фильтр	„	300	650	1 000	1
3	Сборник-монжю	железо	1 250	1 200	1 100	1
4	Выпарная чаша	чугун эмалир.	300	1 200	450	1
5	Кристаллизатор	„ „	100	875	320	2
6	Центрофуга	медь	—	—	—	1

4. Производство люминала

(фенилэтилбарбитуровая кислота)

Производство люминала распадается на 6 стадий:

1) Получение цианистого бензила (24 *кг*) [1].
2) Получение фенилуксусного эфира (30 *кг*).
3) Получение диэтилового эфира щавелевой кислоты (27 *кг*).
4) Получение фенилмалонового эфира (33 *кг*).
5) Получение фенилэтилмалонового эфира (26,4 *кг*).
6) Получение фенилэтилбарбитуровой кислоты (люминала) (10 *кг*).

1) Получение цианистого бензила

(рис. 15)

Цианистый натрий загружают вручную в реакционный аппарат *1*, заливают из мерника *2* воду и при 60° и действующей мешалке ведут растворение. Далее наполняют смеситель *5* из мерника *3*

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	Расход на 1 *кг*	Расход на 24 *кг*
1	Хлористый бензил	1,18	28,3
2	Цианистый натрий	0,59	14,6
3	Спирт этиловый 96°-ный	1,17	28,1
4	Вода	0,53	12,7
	Ценные отходы		
1	Спирт (в пересчете на 96°-ный)	0,8	19,2

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой и паровой рубашкой	железо	150	620	500	1
2	Мерник для воды	„	25	250	500	1
3	Мерник для спирта	„	50	320	630	1
4	Мерник для хлористого бензила	„	50	320	630	1
5	Смеситель с мешалкой	„	100	450	630	1
6	Холодильник	„	—	—	—	1
7	Отстойник	„	110	360	1 000	2
8	Бак для отходов	„	50	380	450	1
9	Аппарат для отгонки спирта	„	100	480	570	1
10	Холодильник	„	—	—	—	1
11	Приемник для спирта	„	50	320	630	1
12	Вакуум-аппарат с колонкой	„	50	430	520	1
13	Холодильник	„	—	—	—	1
14	Приемники	„	25	250	500	2

Продолжительность процесса

1. Растворение цианистого натрия и приливание спиртового раствора хлористого бензила . . . . . 3 час.
2. Реакция цианирования . . . . . 7 „
3. Отстаивание . . . . . 20 „
4. Отгонка спирта . . . . . 5 „
5. Перегонка цианистого бензила . . . . . 8 „

спиртом и из мерника *4* хлористым бензилом. Хорошо смешанные спирт и хлористый бензил спускают медленной струей в реакционный аппарат к охлажденному раствору цианистого натрия. Реакционную смесь при действующем обратном холодильнике *6* нагре-

вают в течение 7 час. при 80—82°. Охлажденную реакционную массу передавливают в отстойник *7*. После 15—20 час. отстаивания образуются два слоя. Нижний слой спускают сначала в бак *8*, а затем после обезвреживания в канализацию. Верхний же слой спускают в аппарат *9*, где через холодильник *10* отгоняют спирт в приемник *11*. Оставшийся после отгонки спирта цианистый бензил засасывают в вакуум-аппарат *12* для фракционированной перегонки. Перегонку ведут на электрообогреве, собирая фракции в приемники *14*. Первые фракции, собранные от нескольких перегонок, перегоняются еще раз.

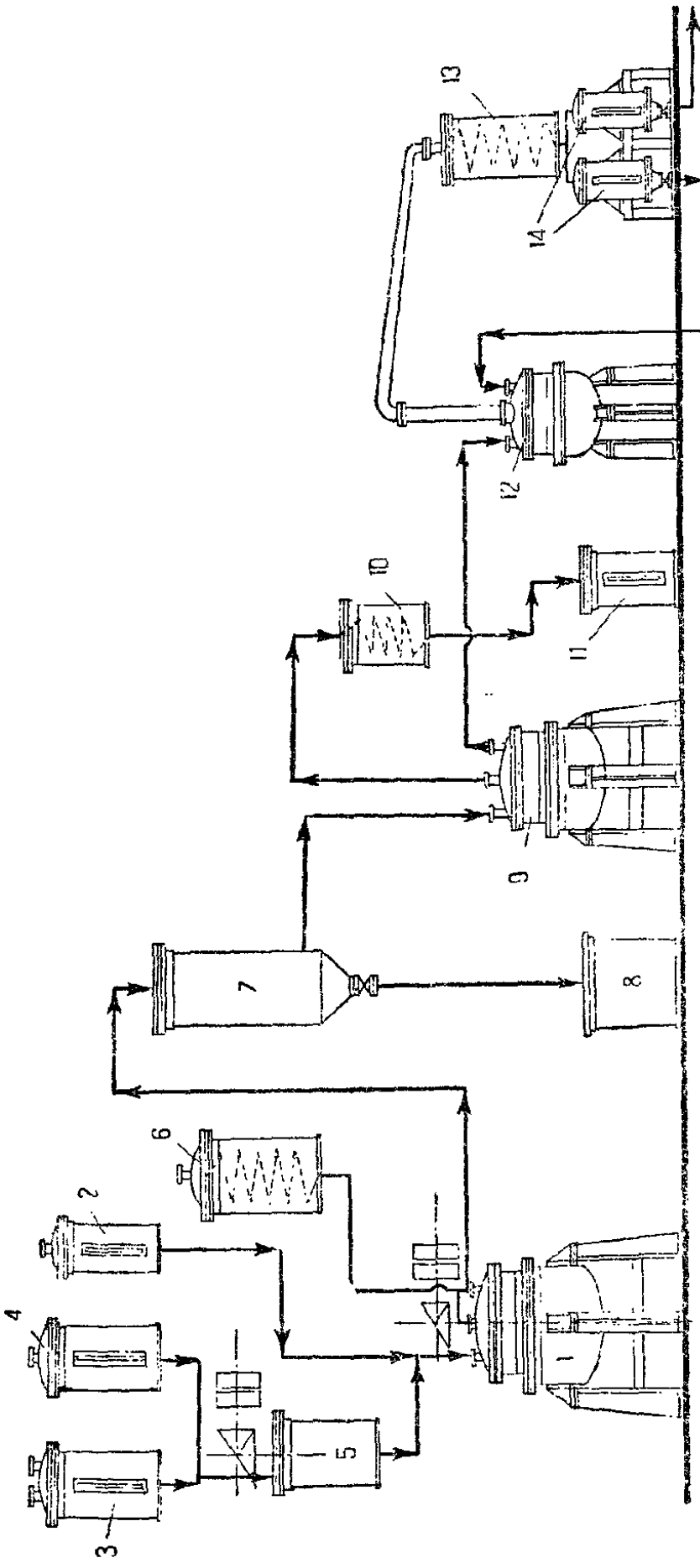


Рис. 15. Схема получения цианистого бензила.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для спирта, *4*—мерник для хлористого бензила, *5*—смеситель, *6*—обратный холодильник, *7*—отстойник, *8*—бак для обезвреживания, *9*—аппарат для отгонки спирта, *10*—холодильник, *11*—приемник, *12*—вакуум-аппарат, *13*—холодильник, *14*—приемники.

2) Получение фенилуксусного эфира (рис. 16)

В реакционный аппарат с мешалкой *1* из мерника *2* заливают спирт, из мерника *3* серную кислоту и из мерника *4* цианистый бензил. Реакционную смесь при действующем обратном холодильнике *5* нагревают *7* час., затем хорошо охлаждают и разбавляют водой из мерника *6*. Разбавленную водою смесь передавливают через друкфильтр *7* в отстойник — делительную воронку *8*. Из делительной воронки нижний слой спускается самотеком в спиртоперегонное отделение, а оставшийся эфир промывается в воронке поступающим из мерника *9* содовым раствором и по разделении

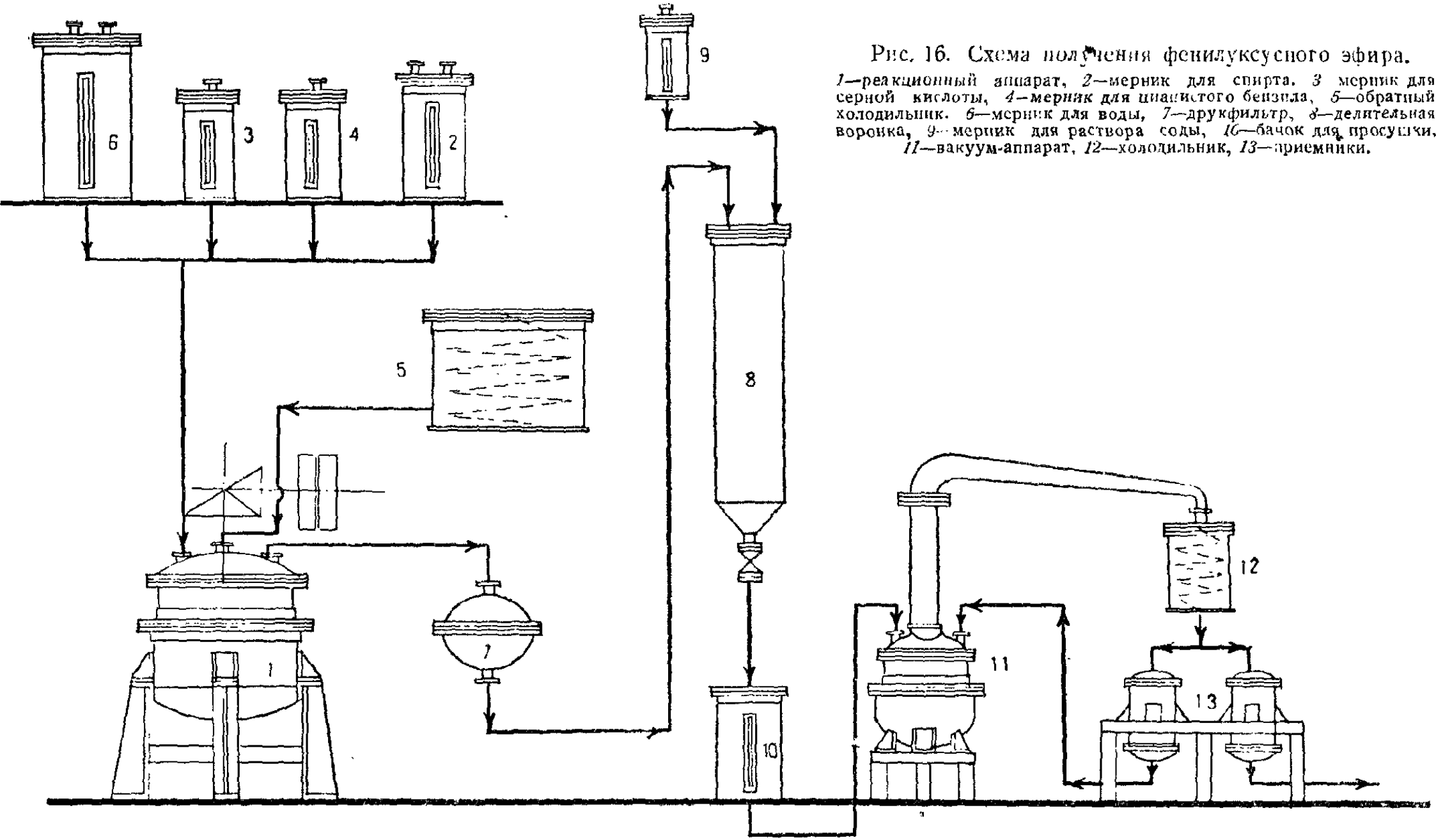


Рис. 16. Схема получения фенилуксусного эфира.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3* мерник для серной кислоты, *4*—мерник для цианистого бензила, *5*—обратный холодильник, *6*—мерник для воды, *7*—друкфильтр, *8*—делительная воронка, *9*—мерник для раствора соды, *10*—бачок для просушки, *11*—вакуум-аппарат, *12*—холодильник, *13*—приемники.

спускается в баки *10* для просушки прокаленным сульфатом. Обезвоженный эфир из баков засасывается через сетку в вакуум-аппарат *11* для перегонки. Перегоняемый эфир собирается в приемники *13*. Первая фракция подвергается повторной перегонке.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 30 *кг*
1	Спирт 96°-ный	1,4	42
2	Серная кислота 66° Bé	1,4	42,0
3	Цианистый бензил	0,8	24
4	Прокаленный сернокислый натрий	0,08	2,4
5	Сода кальцинированная	0,02	0,6
6	Вода	40	120
	Отход		
1	Спирт (в пересчете на 96°-ный)	0,886	27,8

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой	чугун эмалир.	350	910	550	1
2	Мерник для спирта	железо	75	340	840	1
3	Мерник для серной кислоты	железо освинц.	50	300	730	1
4	Мерник для цианистого бензила	железо	50	300	730	1
5	Холодильник	чугун эмалир.	—	—	—	—
6	Мерник для воды	железо	150	420	1 000	1
7	Друкфильтр	чугун эмалир.	—	—	—	1
8	Отстойник — делительная воронка	железо освинц.	250	480	1 450	1
9	Мерник для содового раствора	железо	10	170	430	1
10	Баки для просушки эфира	„	50	320	630	2
11	Вакуум-аппарат	медь	60	—	—	1
12	Холодильник	„	—	—	—	1
13	Приемники	„	25	250	500	2

Продолжительность процесса

1. Реакция получения эфира . . . . . 7 час.
2. Отстаивание в делительной воронке . . . . . 8 „
3. Сушка эфира над сульфатом . . . . . 24 часа
4. Перегонка в вакууме . . . . . 7 час.

3) Получение диэтилового эфира щавелевой кислоты

(рис. 17)

В аппарат *1* загружают вручную щавелевую кислоту, из мерника *2* заливают толуол и нагревают до кипения. Кипящий толуол,

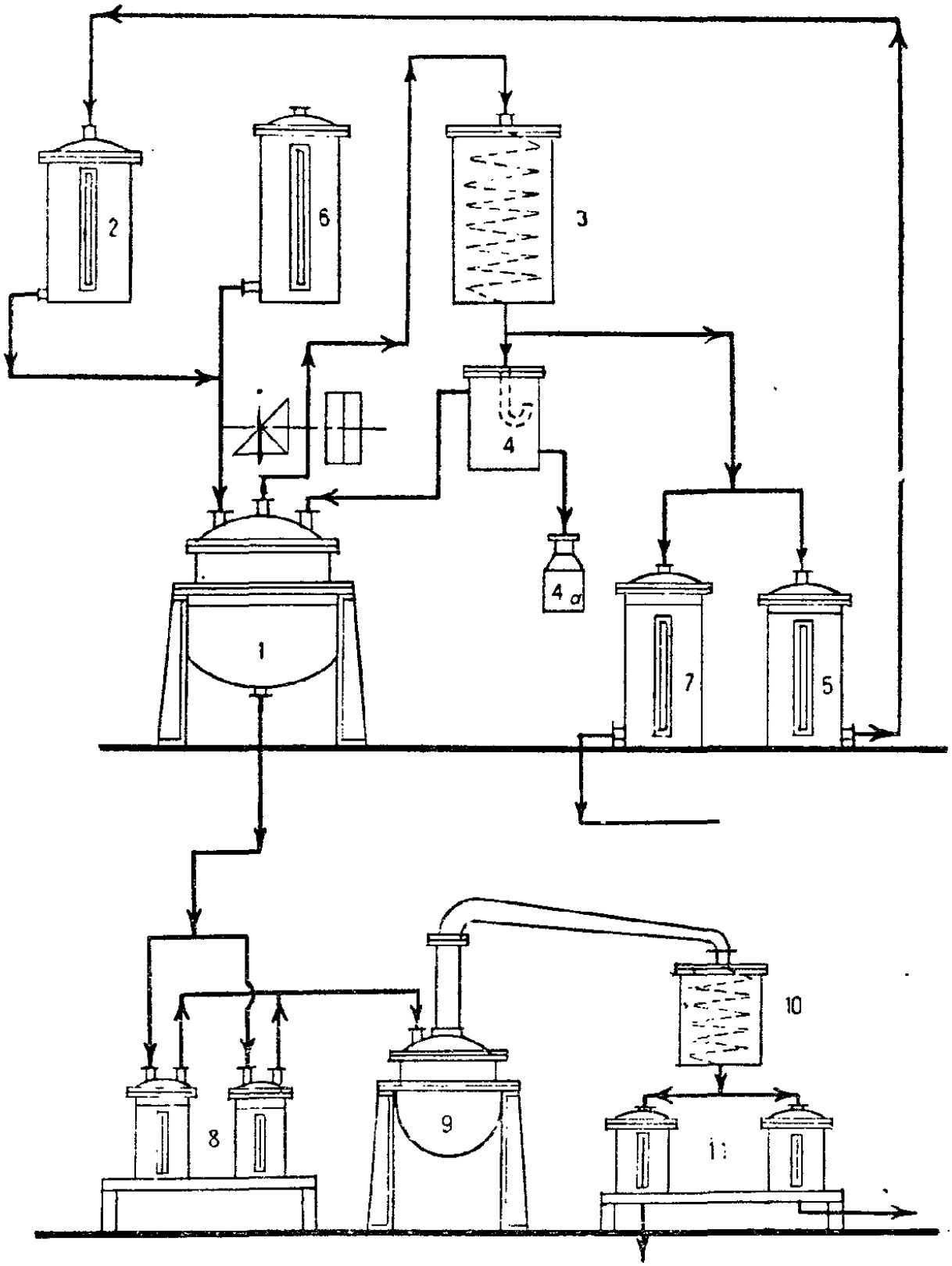


Рис. 17. Схема получения диэтилового эфира щавелевой кислоты.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для толуола, *3*—холодильник, *4*—флорентийский сосуд, *4а*—приемник для воды, *5*—приемник для толуола, *6*—мерник для спирта, *7*—приемник для спирта, *8*—бачки для просушки, *9*—вакуум-аппарат, *10*—холодильник, *11*—приемники.

увлекая за собою кристаллизационную воду щавелевой кислоты, проходит через холодильник *3* и вместе с водой в приемник типа флорентийской склянки *4*, где отделяется от воды. Толуол снова

идет в аппарат, а вода спускается в градуированную бутыль *4а*. Когда путем такой циркуляции толуола вся вода отогнана, толуол отгоняют нацело в приемник *5*. Из приемника толуол подают в мерник *2* и снова пускают в дело при следующей загрузке. К оставшейся в аппарате после отгонки толуола сухой кислоте заливают из мерника *6* абсолютный спирт, нагревают его до кипе-

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 27 *кг*
1	Щавелевая кислота	1,05	28
2	Спирт этиловый абсолютный	7,89	213
3	Толуол	1,5	41
4	Прокаленный сернокислый натрий	0,03	0,81
	Отходы		
1	Спирт крепостью 97°	7,2	195
2	Толуол	1,35	36,5

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой	чугун эмалир.	250	800	480	1
2	Мерник для толуола	железо	75	340	840	1
3	Холодильник	чугун эмалир.	—	—	—	1
4	Приемник	железо	25	280	500	1
4а	Градуированная бутыль . . .	стекло	20	—	—	1
5	Приемник для толуола	железо	75	340	810	1
6	Мерник для абсолютного спирта	„	100	370	920	1
7	Приемник для отгоняемого спирта	„	100	370	920	1
8	Баки для просушки эфира . .	„	35	270	550	2
9	Вакуум-аппарат для перегонки эфира	„	50	—	—	1
10	Холодильник	„	—	—	—	1
11	Приемники	„	25	250	500	2

Продолжительность процесса

1. Нагревание с толуолом . . . . . 12 час.
2. Отгонка толуола . . . . . 4 „
3. Реакция получения эфира . . . . . 12 „
4. Разгонка эфира под вакуумом . . . . . 6 „

ния и начинают отгонять через холодильник *3* в приемник *7*. При отгонке спирт увлекает за собою реакционную воду и таким образом выводит ее по мере накопления из сферы реакции. Вместо отгоняющегося спирта во все время реакции из мерника *6* добавляют свежий спирт. Как только крепость отгоняемого спирта установится в 99°, добавление спирта прекращают, а спирт из реакционного аппарата отгоняют нацело. Продолжительность реакции 10—12 час. После отгонки спирта эфир из аппарата передают в баки *8* для окончательного обезвоживания, а оттуда в вакуум-аппарат *9* для перегонки. Перегоняемый эфир проходит холодильник *10* и собирается в приемники *11*.

4) Получение фенилмалонового эфира
(рис. 18)

В аппарат *1* с мешалкой особого устройства загружают из мерника *2* этиловый эфир фенилуксусной кислоты и из мерника *3* диэтиловый эфир щавелевой кислоты, эфиры хорошо перемешивают, затем засасывают алкоголят [1] и опять тщательно перемешивают. Через 15 мин. после введения алкоголята реакционная масса застывает; ее оставляют стоять в течение 10 час. Далее из мерника *4* заливают приготовленный и охлажденный в баке *5* раствор серной кислоты и перемешивают до полного растворения всей массы. Раствор передают в отстойник—делительную воронку *6*, где отстаивание продолжается 10—12 час. По истечении этого времени отделяют нижний слой фенилоксалилацетата и сливают его для обезвоживания прокаленным сульфатом в баки *7*. Верхний слой передают в спиртоперегонное отделение. Высушенный продукт из баков передают в вакуум-аппарат *8*. В вакуум-аппарате сначала отщепляют группу CO, а затем перегоняют эфир, тщательно отделяя фракции в приемники *10*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 33 *кг*
1	Этиловый эфир фенилуксусной кислоты	0,91	30
2	Диэтиловый эфир щавелевой кислоты	0,81	26,7
3	Спирт абсолютный	2,21	73
4	Натрий металлический	0,148	4,9
5	Серная кислота техническая 66° Bé	0,333	11,0
6	Вода	8,33	275
7	Прокаленный сернокислый натрий	0,06	1,9
	Отход		
1	Спирт (в пересчете на 96°-ный)	1,7	56,2

[1] См. дополнение, стр. 503

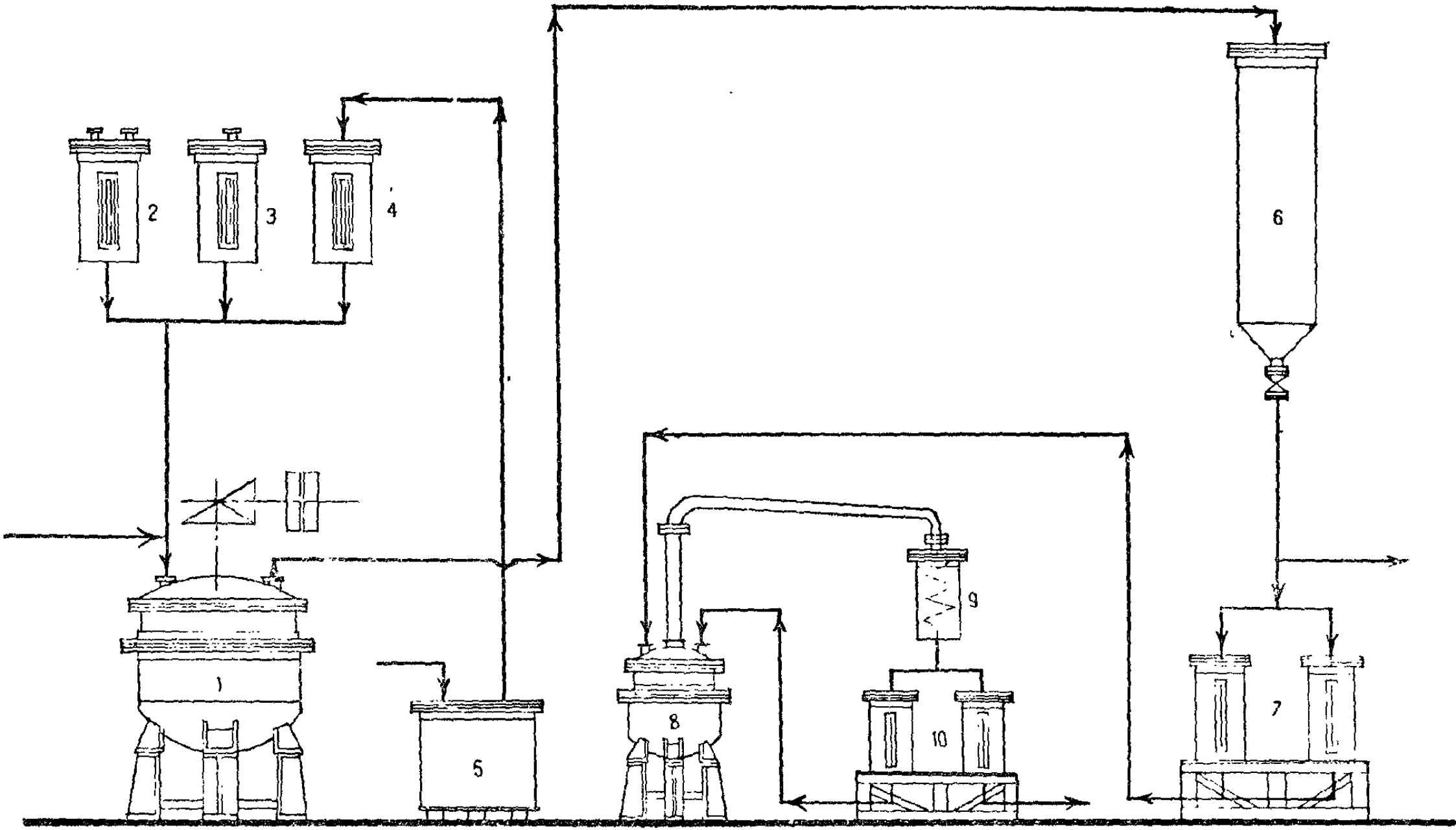


Рис. 18. Схема получения фенилмалонового эфира.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для фенилуксусного эфира, *3*—мерник для щавелевого эфира, *4*—мерник для разведенной серной кислоты, *5*—бак для разведения кислоты, *6*—делительная воронка, *7*—бачки для просушки, *8*—вакуум-аппарат, *9*—холодильник, *10*—приемники.

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой	чугун эмалир.	550	960	770	1
2	Мерник для фенилуксусного эфира	медь лужен.	40	270	680	1
3	Мерник для щавелевого эфира	чугун эмалир.	40	270	680	1
4	Мерник для разведенной серной кислоты	железо освинц.	100	370	920	1
5	Бак для разведения кислоты	»	300	725	725	1
6	Отстойник	»	500	600	1 790	1
7	Баки для просушки фенилоксалилацетата	железо	50	320	630	2
8	Вакуум-аппарат	медь	60	—	—	1
9	Холодильник	»	—	—	—	1
10	Приемник	»	25	250	500	2

Продолжительность процесса

1. Реакция конденсации эфиров . . . . . 10 час.
2. Обработка серной кислотой . . . . . 2 „
3. Отстаивание . . . . . 12 „
4. Отщепление CO и разгонка в вакууме . . . . 10 „

5) Получение фенилэтилмалонового эфира

(рис. 19)

В аппарат *1* с мешалкой загружают при помощи вакуума из переносных бидонов этилат натрия [1], затем из мерника *2* приливают фенилмалоновый эфир, пускают мешалку и спустя 25—30 мин. приливают из мерника *3* бромэтил. Реакционную смесь нагревают до 50—52° в течение 10—12 час., холодильник *4* работает как обратный. Затем холодильник переключают на прямой и в приемник *5* отгоняют избыток бромэтила, а в приемник *6* спирт. Оставшийся в аппарате после отгонки бромэтила и спирта фенилэтилмалоновый эфир содержит значительный процент невступившего в реакцию фенилмалонового эфира, поэтому производят повторное этилирование, технологически ничем не отличающееся от первого. После повторного этилирования и отгонки бромэтила и спирта к оставшейся в аппарате массе приливают из мерника *7* воду для растворения бромистого натрия. Раствор бромистого натрия и эфир передают в отстойник—делительную воронку *8*. После отстаивания раствор бромистого натрия спускают в приемник *9*, а эфир сливают в баки *10* для просушки прокаленным сульфатом натрия. Просушенный эфир из баков засасывают в вакуум-аппарат *11* и перегоняют, тщательно собирая фракции в приемники *13*.

[1] См. дополнение, стр. 503

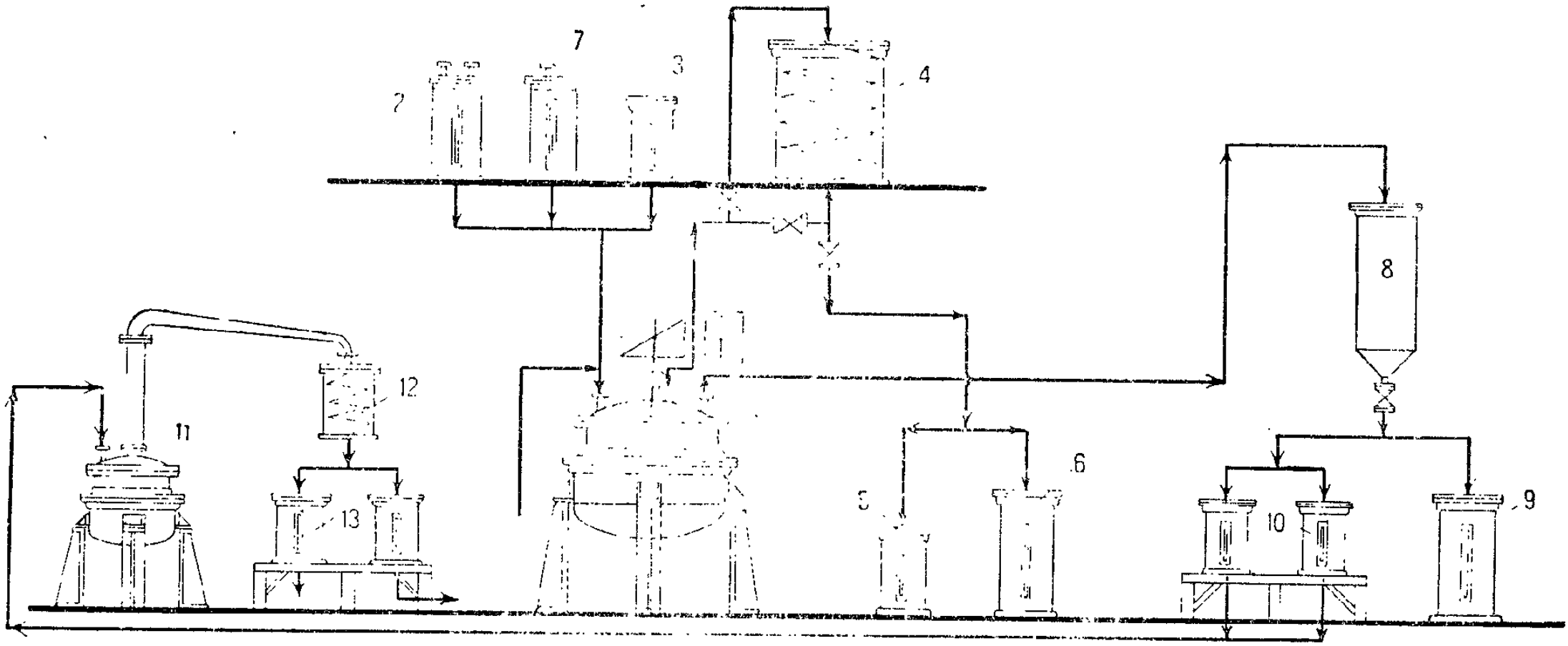


Рис. 19. Схема получения фенилэтилмалонового эфира.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для фенилмалонового эфира, *3*—мерник для бромэтила, *4*—холодильник, *5*—приемник для бромэтила, *6*—приемник для спирта, *7*—мерник для воды, *8*—делительная воронка, *9*—приемник для раствора бромистого натрия, *10*—бачки для просушки, *11*—вакуум-аппарат, *12*—холодильник, *13*—приемники.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 26,4 *кг*
1	Фенилмалоновый эфир	1,242	32,7
2	Спирт абсолютный	2,2	58
3	Натрий металлический	0,133	3,5
4	Бромистый этил	0,763	20,0
5	Прокаленный сернокислый натрий	0,05	1,32
	Отходы		
1	Бромистый натрий	0,5	13,2
2	Спирт этиловый 96°-ный	1,45	38,3

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой	чугун эмалир.	350	910	550	1
2	Мерник для фенилмалонового эфира	медь луженая	50	300	730	1
3	Мерник для бромэтила	железо	25	280	580	1
4	Холодильник	чугун эмалир.	—	—	—	1
	Приемник для бромэтила	железо	25	230	580	1
5	Приемник для спирта	»	75	340	840	1
6	Мерник для воды	»	50	300	780	1
7	Отстойник—воронка	»	100	350	1 050	1
8	Приемник для раствора бромистого					
9	натрия	»	75	340	840	1
10	Баки для просушки эфира	»	35	270	550	2
11	Вакуум-аппарат	медь	65	—	—	1
12	Холодильник	»	—	—	—	1
13	Приемники	»	25	250	500	2

Продолжительность процесса

1. Этилирование	12 час.
2. Отгонка бромэтила и спирта	6 »
3. Повторное этилирование	12 »
4. Отгонка бромэтила и спирта	3 »
5. Отстаивание	12 »
6. Перегонка под вакуумом	8 »

6) Получение фенилэтилбарбитуровой кислоты (люминала) (рис. 20)

В реакционный аппарат *1* засасывают из переносных бидонов алкоголят [1], затем загружают вручную мочевину, пускают в ход мешалку и после 15—20 мин. энергичного размешивания заливают вручную фенилэтилмалоновый эфир. Реакционную смесь нагревают

[1] См. дополнение стр. 503

до кипения и начинают медленно отгонять спирт через холодильник *2* в приемник *3*. Отгонка спирта продолжается все время реакции. Конец отгонки спирта совпадает обычно с концом реакции. Оставшуюся в аппарате после отгонки спирта массу растворяют в воде, поступающей из мерника *4*, и передают раствор через друкфильтр *5* в отстойник—делительную воронку *6*. В делительной воронке раствор отделяют от всплывшего наверх маслянистого слоя и спускают в открытый аппарат 7. В аппарате при нейтрализации соляной кислотой, поступающей из мерника *8*, из раствора выпадает технический люминал, его отфуговывают на центрофуге *9* и переносят в аппарат *10* для перекристаллизации из воды. Воду в аппарат подают через мерник *11*; холодильник *12* во время кипячения работает как прямой; конденсат спускают в канализацию. Из аппарата *10* раствор люминала по обогреваемым трубам передают через друкфильтр с обогревом *13* в кристаллизатор *14*. Выкристаллизовавшийся люминал отфуговывают на центрофуге *15* и высушивают в сушилке *16*. Маточник собирают и употребляют при следующей кристаллизации. После двух кристаллизаций его упаривают и выпавший люминал перекристаллизовывают со следующей очередной загрузкой.

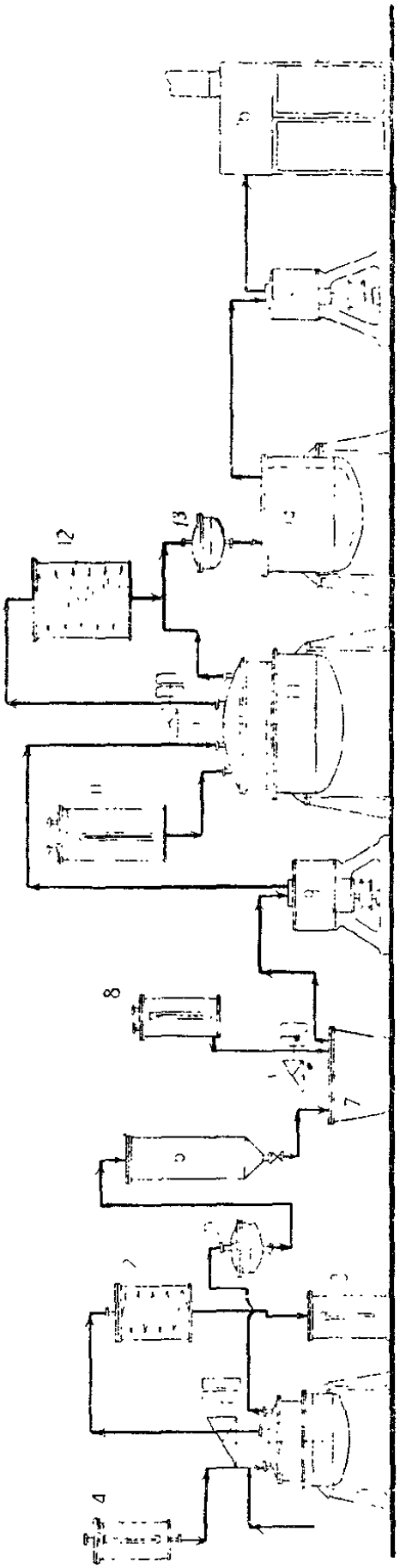


Рис. 20. Схема получения фенилэтилбарбитуровой кислоты (люминала).

1- реакционный аппарат, *2*—холодильник, *3*—приемник, *4*—мерник для воды, *5* друкфильтр, *6*—делительная воронка, *7*—котел для охлаждения, *8*—мерник для соляной кислоты, *9*—центрофуга, *10*—аппарат для перекристаллизации, *11*—мерник для воды, *12*—холодильник, *13*—друкфильтр, *14*—кристаллизатор, *15*—центрофуга, *16*—сушилка.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 10 *кг*
1	Спирт абсолютный . .	8,04	80,4
2	Металлический натрий	0,46	4,6
3	Мочевина	0,9	9,0
4	Фенилэтилмалоновый эфир	2,64	26,4
5	Соляная кислота химически чистая . .	2,00	20,0
6	Вода водопроводная .	8,0	80,0
7	Вода дестиллированная	8,0	800,0
8	Уголь актизированный	0,02	0,2
	Отход		
1	Возвращающийся абсолютный спирт .	8,0	80,0

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат	чугун эмалир.	250	800	480	1
2	Холодильник	железо	—	—	—	1
3	Приемник для спирта	„	100	370	920	1
4	Мерник для воды	„	75	340	840	1
5	Друкфильтр	„	—	—	—	1
6	Отстойник—воронка	„	150	400	1 200	1
7	Котел для осаждения люминала . .	керамика	400	860	690	1
8	Мерник для соляной кислоты . . .	железо гуммир.	50	290	730	1
9	Центрофуга эбонитовая	—	—	—	—	1
10	Аппарат для растворения технического люминала	чугун эмалир.	1 000	1 300	780	1
11	Мерник для дистиляированной воды	медь лужен.	200	470	1 150	1
12	Холодильник	железо	—	—	—	1
13	Друкфильтр с обогревом	чугун эмалир.	—	—	—	1
11	Кристаллизатор	чугун эмалир.	500	930	750	2
15	Центрофуга эбонитовая	—	—	—	—	1
16	Сушильный шкаф	дерево	—	—	—	1

Продолжительность процесса

1. Конденсация с мочевиной	8 час.
2. Растворение продукта реакции в воде и отстаивание	4 „
3. Осаждение	4 „
4. Перекристаллизация	— „

Дополнение

Получение алкоголята (рис. 21)

В реакционный аппарат *1* с мешалкой и холодильником *2* из мерника *3* загружают абсолютный спирт и постепенно, небольшими кусками, вручную забрасывают металлический натрий. В конце операции реакционную смесь нагревают до кипения, а затем охладив, передают ее для приготовления фенилмалонового эфира, фенилэтилмалонового эфира и фенилэтилбарбитуровой кислоты.

Выпуск производят через нижний штуцер, снабженный предохранительной металлической сеткой.

Обогрев производят маслом, подогреваемым паром через змеевик.

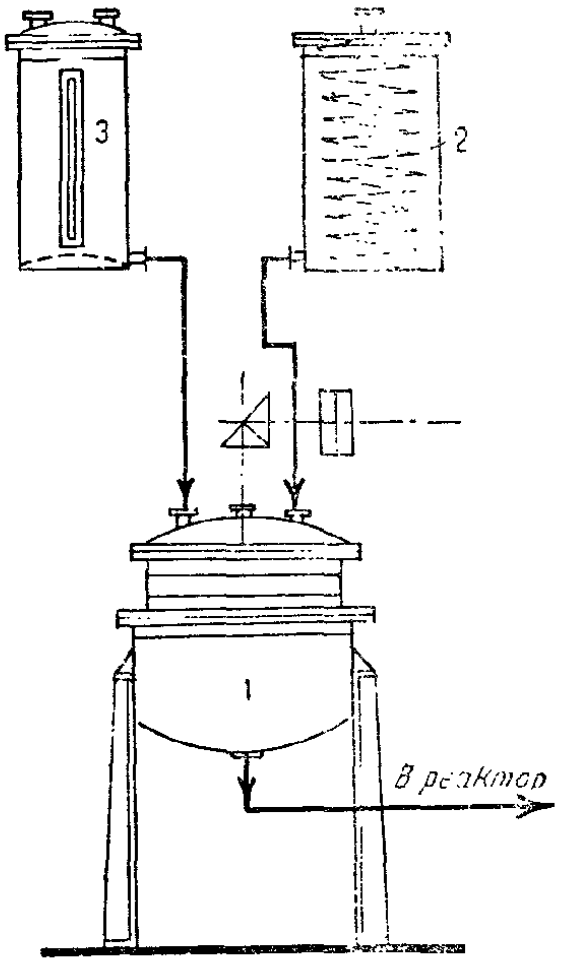


Рис. 21. Схема получения алкоголята.

1—реакционный аппарат, *2*—холодильник, *3*—мерник.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	Полный расход
	Для получения фенилмалонового эфира (33 *кг*)		
1	Спирт абсолютный	2,2	73,0
2	Натрий металлический	0,148	4,9
	Для получения фенилэтилмалонового эфира (26,4 *кг*)		
1	Спирт абсолютный	2,2	58,0
2	Натрий металлический	0,133	3,5
	Для получения фенилэтилбарбитуровой кислоты (10 *кг*)		
1	Спирт абсолютный	8,04	80,4
2	Натрий металлический	0,46	4,6

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат.	железо	150	575	575	2
2	Холодильник	„	—	—	—	2
3	Мерник для абсолютного спирта . .	„	100	171	425	1

5. Производство фенацетина

В качестве исходного сырья для производства фенацетина наиболее приемлемыми являются фенол и хлорбензол.

ПРОИЗВОДСТВО ФЕНАЦЕТИНА ИЗ ФЕНОЛА

Это производство распадается на следующие стадии:
1) Получение паранитрофенола (100 *кг*)[1].
2) Получение паранитрофенетола (125 *кг*).
3) Получение фенетидина (75 *кг*).
4) Получение ацетфенетидина (фенацетина) (80 *кг*).

1) Получение паранитрофенола[2]

Получение паранитрофенола состоит из двух фаз:

[1] В скобках указаны суточные количества продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

[2] При нитровании фенола обычно получаются два изомера (орто- и паранитрофенол) в отношениях, колеблющихся в зависимости от условий работы (температуры, концентрации и пр.). Имея в виду, что и ортонитрофенол может найти себе звачительное применение, как например в производстве гваякола, хинозола, здесь описан метод, при котором оба изомера получаются приблизительно в равных количествах.

а) нитрование фенола,
б) выделение паранитрофенола.

а) Нитрование фенола
(рис. 22)

В реакционный аппарат *1* из мерника *2* наливают воду, загружают азотнокислый натрий и из мерника *3* спускают серную кислоту, которая передавливается из сборника-монжю *4*. В то же время в баке *5* сплавляют фенол с водой и медленно при хорошем перемешивании приливают в реакционный аппарат *1*. Фенол предварительно плавят в особом закрытом плавителе *6* и засасывают в обогреваемый мерник *7*, откуда уже спускают в бак *5*. При сливании раствора в реакционный аппарат *1* необходимо следить за тем, чтобы температура была ниже 20°, что регулируется также прибавлением льда. После выделения всего количества фенола перемешивание продолжают еще в течение 2 час. и затем прибавляют воду для разбавления реакционной массы. Нитрофенолы вместе с образующимися смолами садятся в виде масла на дно. Кислую жидкость удаляют сифонированием в отстойники *8*[1], а масло промывают водой при хорошем перемешивании и нейтрализуют мелом. Затем масло спускают в аппарат *9*, где его подвергают вторичной промывке и дают отстояться. Промывную воду выливают, а сырую смесь нитрофенолов передают в перегонный аппарат *10* или в запасный приемник *12*, снабженный змеевиком для расплавления смеси нитрофенолов в случае их затвердевания к моменту спуска в перегонный аппарат *10*. В последний прибавляют воду и дают пар в рубашку. Когда температура приблизится к 100°, пускают в ход холодильник *11* и начинают отгонку острым паром. Холодильник *11* во избежание его закупорки ортонитрофенолом охлаждают не холодной водой, а нагретой до 40°, которая, пройдя холодильник, поступает в бачок *13* со змеевиком для нового охлаждения до 40° и снова поступает в холодильник *11*. Ор-

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 100 *кг*
1	Фенол	2,325	232,5
2	Вода для сплавления фенола	0,500	50,0
3	Азотнокислый натрий	3,760	376,0
4	Вода для растворения селитры	10,00	1 000,0
5	Серная кислота 66° Bé (уд. в. 1,84) или 52° (при соответствующем уменьшении количества воды)	6,250	625,0
6	Вода для разбавления реакционной массы	12,50	1 250,0
7	Мел для нейтрализации	1,00	100,0

[1] Для улавливания уносимых водою частичек нитрофенола и нейтрализации кислой жидкости до спуска в канализацию.

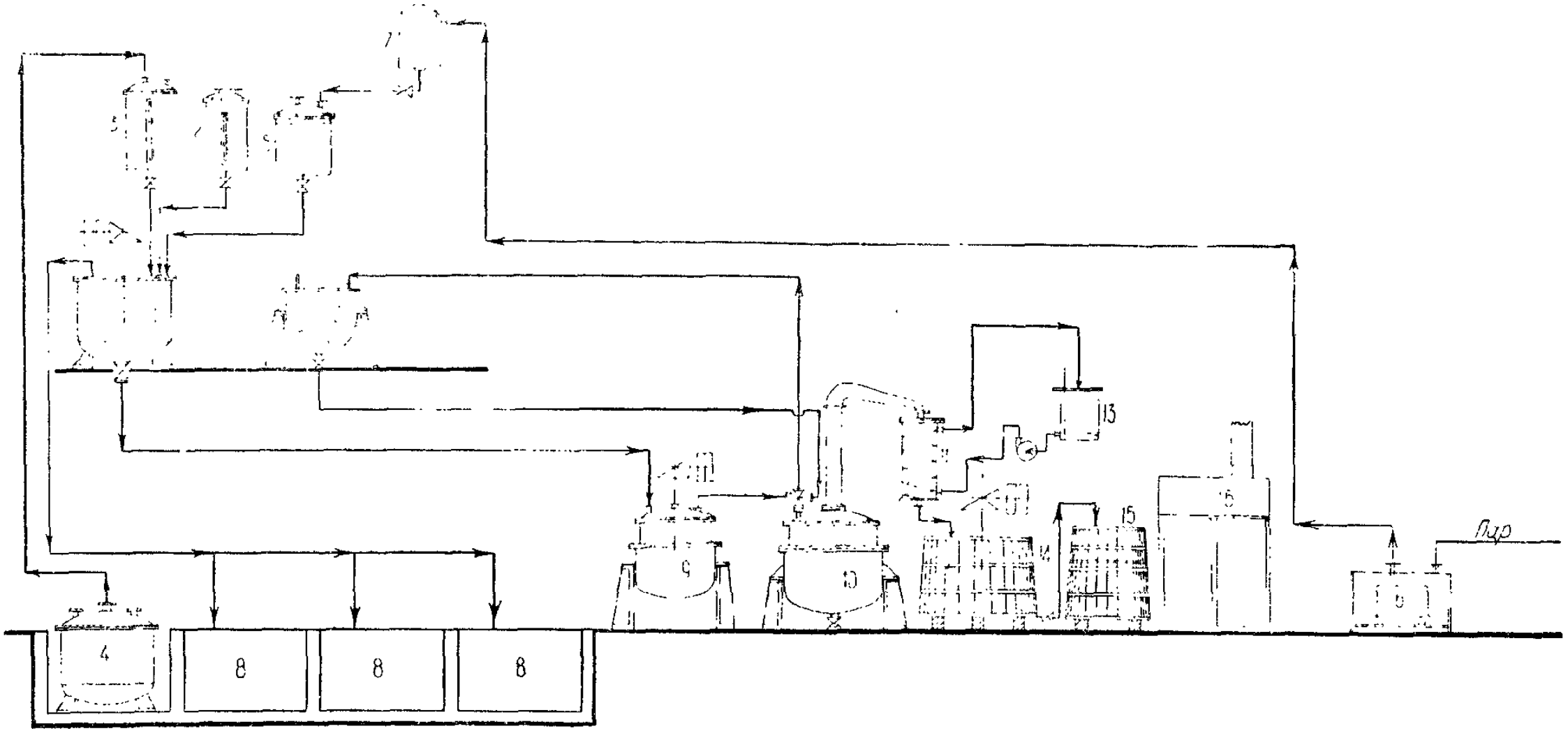


Рис. 22. Схема нитрования фенола.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для серной кислоты, *4*—моечю для серной кислоты, *5*—бак для смешения фенола с водой, *6*—плавитель фенола, *7*—мерник для фенола, *8* отстойники, *9*—аппарат для промывки, *10* перегонный аппарат, *11*—холодильник, *12*- запасной приемник, *13*—бачок для охлаждения воды, *14*—приемник для ортонитрофенола, *15*—нутч-фильтр, *16*—сушилка.

тонитрофенол вместе с конденсатом стекает из холодильника *13* в приемник *14*, снабженный мешалкой, действием которой препятствуют образованию сплошной массы застывшего ортонитрофенола. Полученный таким образом чистый ортонитрофенол передают на нутч *15*, откуда он поступает в воздушную сушилку *16* и идет на другие производства.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Колич.
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой .	чугун эмалир.	1 000	1 200	1 100	1
2	Мерник для воды	железо	250	500	1 050	1
3	Мерник для серной кислоты	железо освинц.	350	600	1 200	1
4	Сборник-монжю	„	1 250	1 200	1 100	1
5	Бак для сплавления фенола	железо	300	700	800	1
6	Плавитель фенола	„	—	—	—	1
7	Мерник для фенола	„	220	500	925	1
8	Отстойники	бетон и кислотоупорн. плитки	4 000	1 000×2 000×2 000		3
10	Аппарат для вторичной промывки с мешалкой и змеевиком, штуцерами для вакуума и трубы для выдавливания	железо	500	950	880	1
	Перегонный аппарат для нитрофенолов с паровой рубашкой, трубкой для острого пара, спускным краном	„	1 000	1 200	1 100	1
11	Холодильник для охлаждения теплой водой с термометром у конца змеевика	„	—	—	—	1
12	Запасный приемник для смеси сырых нитрофенолов	„	500	950	880	1
13	Бачок для воды	„	500	800	1 000	1
14	Приемник с мешалкой	дерево	3 000	1 750	1 275	1
15	Нутч-фильтр	„		1 000	1 500	1
16	Сушилка	„	1 000×2 000×2 000			1

б) Выделение паранитрофенола (рис. 23)

Остаток после отгонки ортонитрофенола из аппарата *10* (рис. 22) поступает в приемник *1*, снабженный змеевиком для охлаждения. Затем массу фильтруют на нутче *2*. Маточник выливают, а осадок загружают в котел *3*, где его обрабатывают 2%-ной соляной кислотой при постоянном перемешивании и затем спускают на нутч-фильтр *4*. Горячий фильтрат сливают в кристаллизатор *5*, откуда кристаллы поступают на центрофугу *6* и затем в воздушную сушилку *16* (рис. 22). Смола, оставшаяся на нутче и содержащая динитро-продукты, не утилизируется.

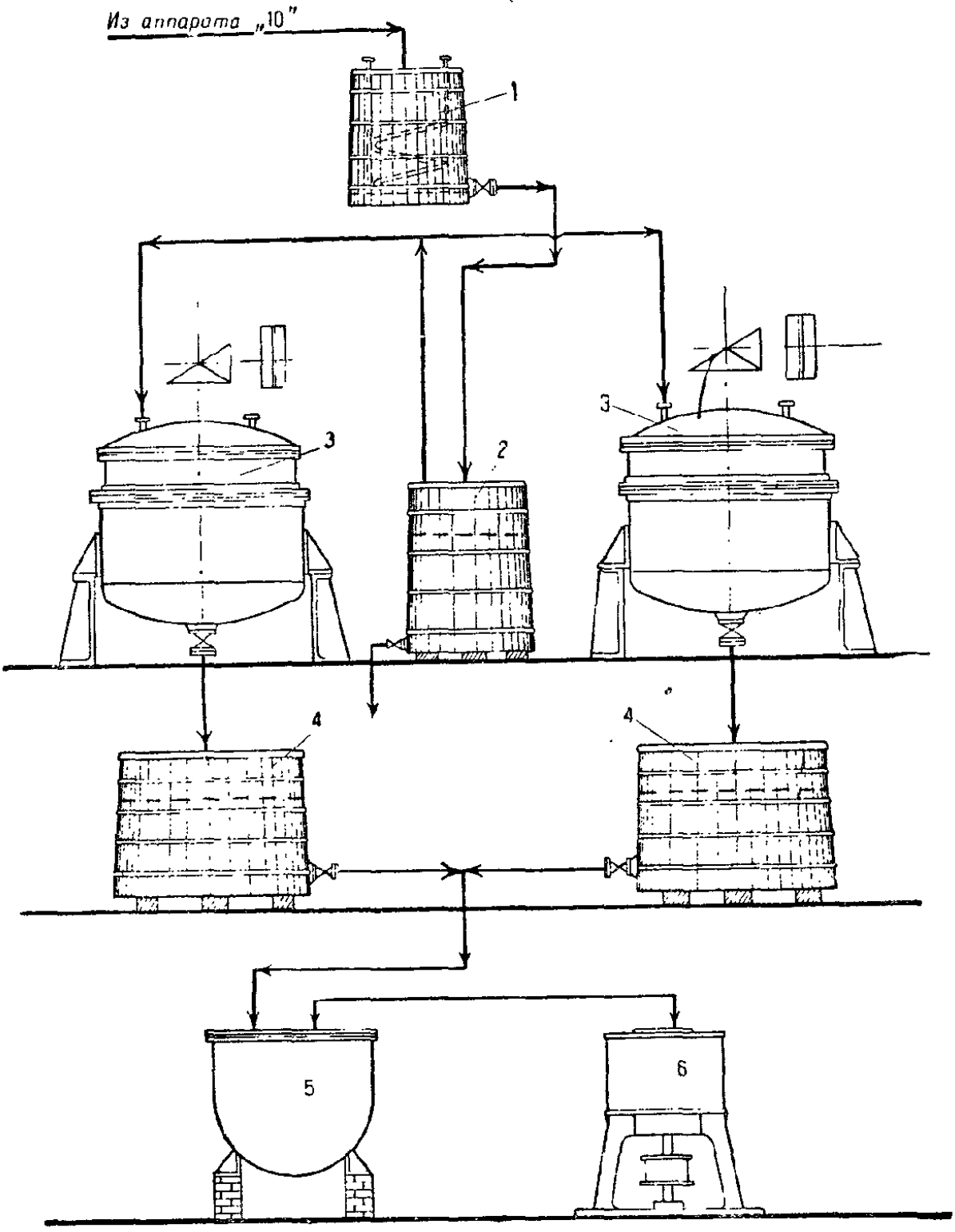


Рис. 23. Схема выделения паранитрофенола.

1—приемник, *2*—нутч-фильтр, *3*—варочный котел, *4*—нутч-фильтр, *5*—кристаллизатор, *6*—центрофуга.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 100 *кг*
1	Сырой паранитрофенол, смола и вода (приблизительно)	6	600
2	Соляная кислота 2%-ная	25	2 500

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Приемник для сырого паранитрофенола с железным змеевиком для охлаждения .	дерево	700	900	11 200	1
2	Нутч-фильтр	»	800	900	1 440	1
3	Варочный котел с мешалкой и паровой рубашкой	чугун эмалир.	2 000	1 500	1 400	2
4	Нутч-фильтр	дерево	2 000	1 500	1 150	2
5	Кристаллизатор	чугун эмалир.	500	950	880	8
6	Центрофуга	медь лужен.	—	1 000	—	1

2) Получение паранитрофенетола

Производство паранитрофенетола состоит из двух фаз:

а) получение этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты (200 *кг*);

б) этилирование паранитрофенола.

а) Получение этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты

(рис. 24)

В аппарат *1*, снабженный мешалкой, загружают технический паратолуолсульфохлорид и из мерника *2* при работе мешалки заливают 5%-ный раствор соды, который готовится в сборнике-монжю *3*, также снабженном мешалкой, откуда он передавливается в мерник *2*. Массу спускают на нутч *4*, где ее отсасывают и промывают несколько раз водой. Промытый сульфохлорид переносят в котел *5* с паровой рубашкой и мешалкой, наливают воду и при перемешивании нагревают массу до 70°. Расплавленный таким образом сульфохлорид охлаждают, отжимают на центрофуге *6* и сушат в сушилке *7* при 30—35°. В реакционный аппарат *8*, снабженный мешалкой, водяной рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком и необходимыми штуцерами, из мерника *9* заливают 96°-ный этиловый спирт и загружают паратолуолсульфохлорид. Пускают в ход мешалку и при охлаждении медленно спускают из мерника *10* раствор едкого натра. Последний готовится в сборнике-монжю *11*, откуда отстоявшийся раствор передавливается в мерник *10*. Температуру реакционной массы держат в пределах 6—10°. Реакция продолжается 3—4 часа, после чего дают выдержку при перемешивании в течение 3 час. Реакционную массу затем спускают в чан *12* в холодную воду. Выделяющийся при этом этиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты отсасывают на нутче *13* и промывают холодной водой. Полученный эфир паратолуолсульфокислоты сушат затем в вакумм-сушилке *14*.

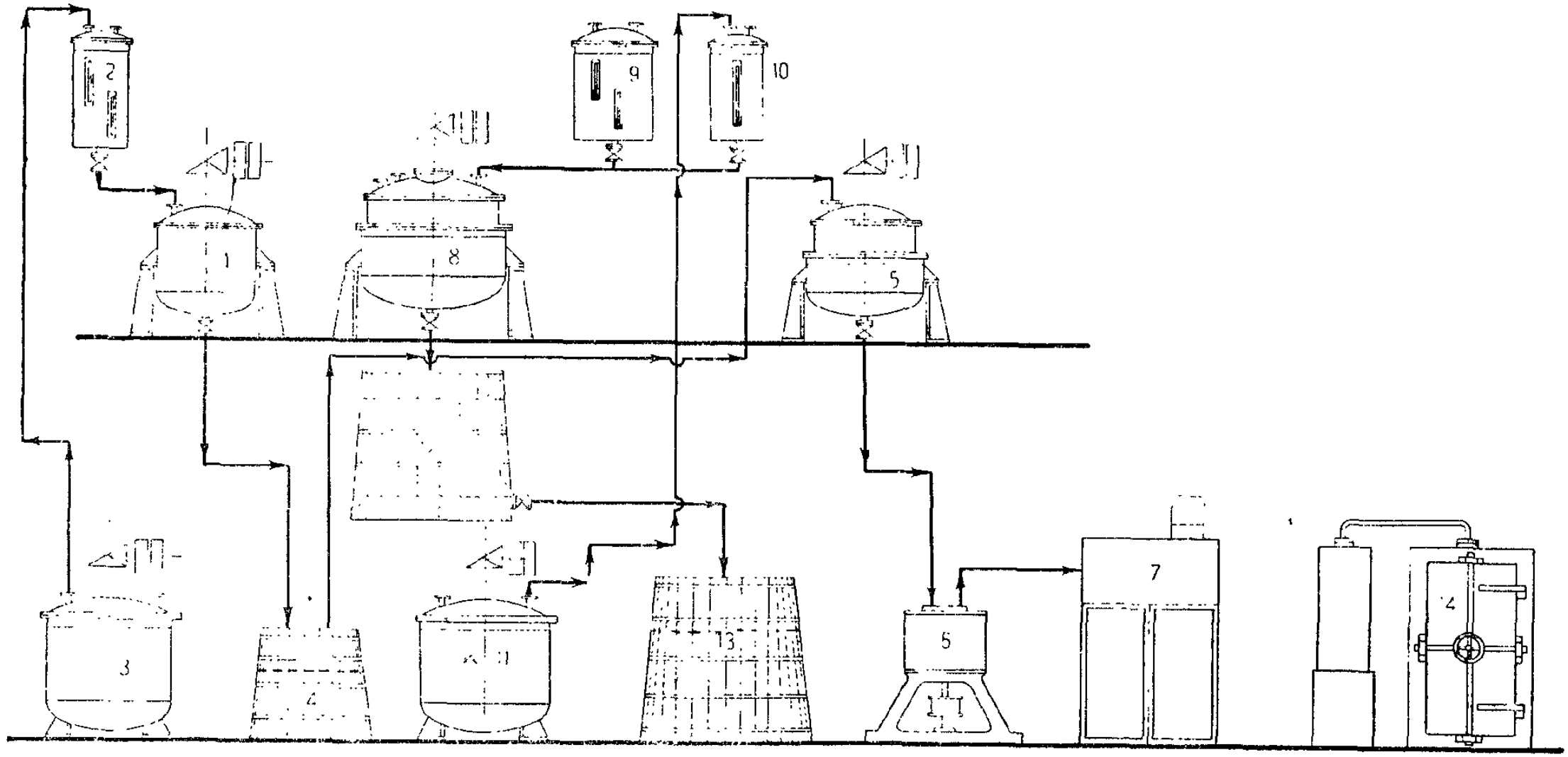


Рис. 24. Схема получения этилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты.

1—нейтрализатор, *2*—мерник для раствора соды, *3* монжю для растворения соды, *4*—нутч-фильтр, *5*—плавитель, *6* центрофуга, *7*—сушилка, *8*—реакционный аппарат, *9*- мерник для спирта, *10*- мерник для щелочи, *11*—монжю для приготовления раствора щелочи, *12*—осадительный чан, *13*—нутч-фильтр, *14*—вакуум-сушилка.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 200 *кг*
1	Паратолуолсульфохлорид очищенный . . .	1,111	222,2
2	Этиловый спирт	1,616	323,2
3	Едкий натр	0,263	52,6
4	Вода	0,808	161,6
5	Вода для осаждения	10,101	2 020,2

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан с мешалкой	чугун	600	900	950	1
2	Мерник для соды	железо	200	500	1 050	1
3	Сборник-монжю	„	1 250	1 200	1 100	1
4	Нутч-фильтр	дерево	700	900	1 120	1
5	Котел с паровой рубашкой и мешалкой	чугун. эмалир.	600	1 000	940	1
6	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	1 000	—	
7	Сушилка	дерево	1 000×1 000×2 000			1
8	Реакционный аппарат с паровой рубашкой, мешалкой, гильзой для термометра, загрузочным люком, обратным холодильником и штуцерами	чугун эмалир.	1 250	1 300	1 170	1
9	Мерник для спирта	медь	500	800	1 000	1
10	Мерник для едкого натра . . .	железо	200	500	1 050	1
11	Сборник-монжю	„	1 250	1 200	1 100	1
12	Чан для осаждения эфира . .	дерево	3 000	1 420	1 500	1
13	Нутч-фильтр	„	3 000	1 420	1 500	1
14	Вакуум-сушилка Нассбурга . .	железо	—	1 200	2 000	1

б) Этилирование паранитрофенола этиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты (рис. 25)

В реакционный аппарат *1*, снабженный мешалкой, паровой рубашкой, обратным холодильником, гильзой для термометра, загрузочным люком и трубкой для передавливания, загружают паранитрофенол и этиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты. Смесь нагревают приблизительно до 100° до полного расплавления реакционной массы, пускают в ход мешалку и из мерника *2* начинают спуск раствора едкого натра. Раствор едкого натра готовят в аппарате *3*, откуда отстоявшийся раствор передается в мерник *2*. В течение первых $1^1/_2$ час. спускают 70% всего потребного

количества щелочи, остальные 30% — в продолжение следующих $2^1/_2$ час. По окончании ввода всей щелочи продолжают нагревание при постоянной работе мешалки в течение 3 час. После этой выдержки реакционную массу передавливают в чан *4* с мешалкой, куда предварительно налита вода. Передавливание производят при непрерывной работе мешалки. Выделившееся масло при этом быстро закристаллизовывается. Кристаллы отжимают на центрофуге *5* и сушат при 35° в сушилке *6*.

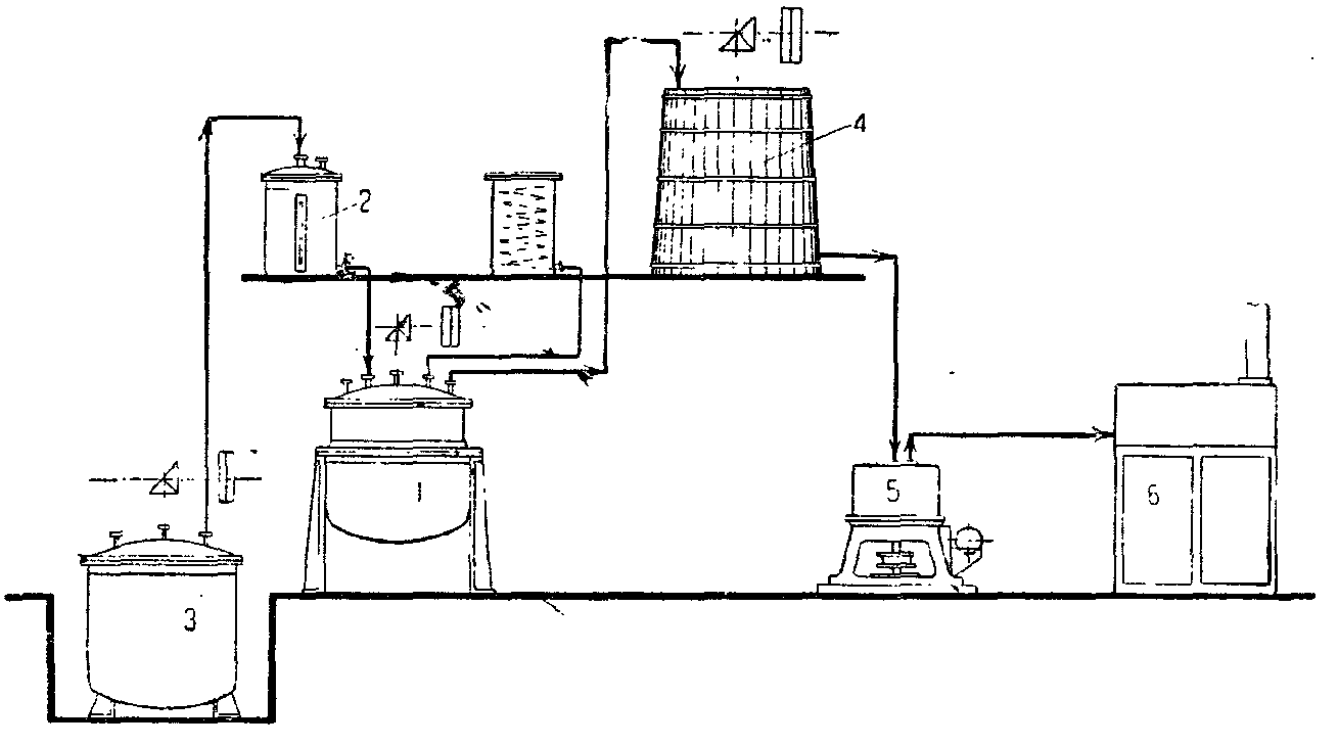


Рис. 25. Схема этилирования паранитрофенола этиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для щелочи, *3*—монжю для приготовления раствора щелочи, *4*—осадительный чан, *5*—центрофуга, *6*—сушилка.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционной аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, загрузочным люком, гильзой для термометра, трубкой для передавливания, штуцерами для соединения с мерником и обратным холодильником .	железо	600	1 000	940	1
2	Мерник для раствора едкого натра	"	140	500	735	1
3	Аппарат для растворения едкого натра	"	1 250	1 200	1 100	1
4	Чан с мешалкой	дерево	1 600	1 200	1 420	1
5	Центрофуга	железо	—	1 000	—	1
6	Сушилка	дерево	1 000×1 000×2 000			1

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 125 *кг*
1	Паранитрофенол	0,868	107,9
2	Этиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты	1,553	194,1
3	Едкий натр	0,369	46,1
4	Вода для растворения едкого натра	0,889	111,1
5	Вода для кристаллизации	88,9	1 111,0

3) Получение фенетидина

Восстановление паранитрофенетола можно вести: а) сернистым натрием и б) чугунными стружками.

а) Восстановление паранитрофенетола сернистым натрием (рис. 26)

В реакционный аппарат *1*, снабженный паровой рубашкой, мешалкой и обратным холодильником, загружают измельченный сернистый натрий и из мерника *2* заливают воду. Аппарат нагревают для ускорения растворения сернистого натрия и начала реакции, пускают в ход мешалку и, доведя температуру до 130°, загружают небольшими порциями паранитрофенетол. Температуру реакции держат в пределах 130—135°, регулируя ее соответствующим добавлением паранитрофенетола. Загрузка паранитрофенетола продолжается $1^1/_2$—2 часа. Затем дают 6-часовую выдержку при постоянном перемешивании и при температуре в 135°. После выдержки реакционной массе дают охладиться до 90° и при этой температуре ее передавливают в чан *3* с мешалкой, в который предварительно налита вода. Передавливание реакционной массы ведут при постоянном перемешивании. Выделяется масло фенетидина, которое экстрагируют бензолом в экстракторе *4*, в который бензол поступает из мерника *5*. После отстаивания нижний водный слой выливают,

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 75 *кг*
1	Паранитрофенетол	1,527	122,2
2	Сернистый натрий	4,131	330,5
3	Вода для растворения сернистого натрия .	1,197	95,8
4	Вода для выделения фенетидина	11,970	958,0
5	Бензол для экстрагирования фенетидина .	1,867	140

а остающийся бензольный раствор передают в вакуум-перегонный аппарат *6*. В последнем сначала отгоняется бензол при обыкновенном давлении, а затем при 18 *мм* остаточного давления и темпе-

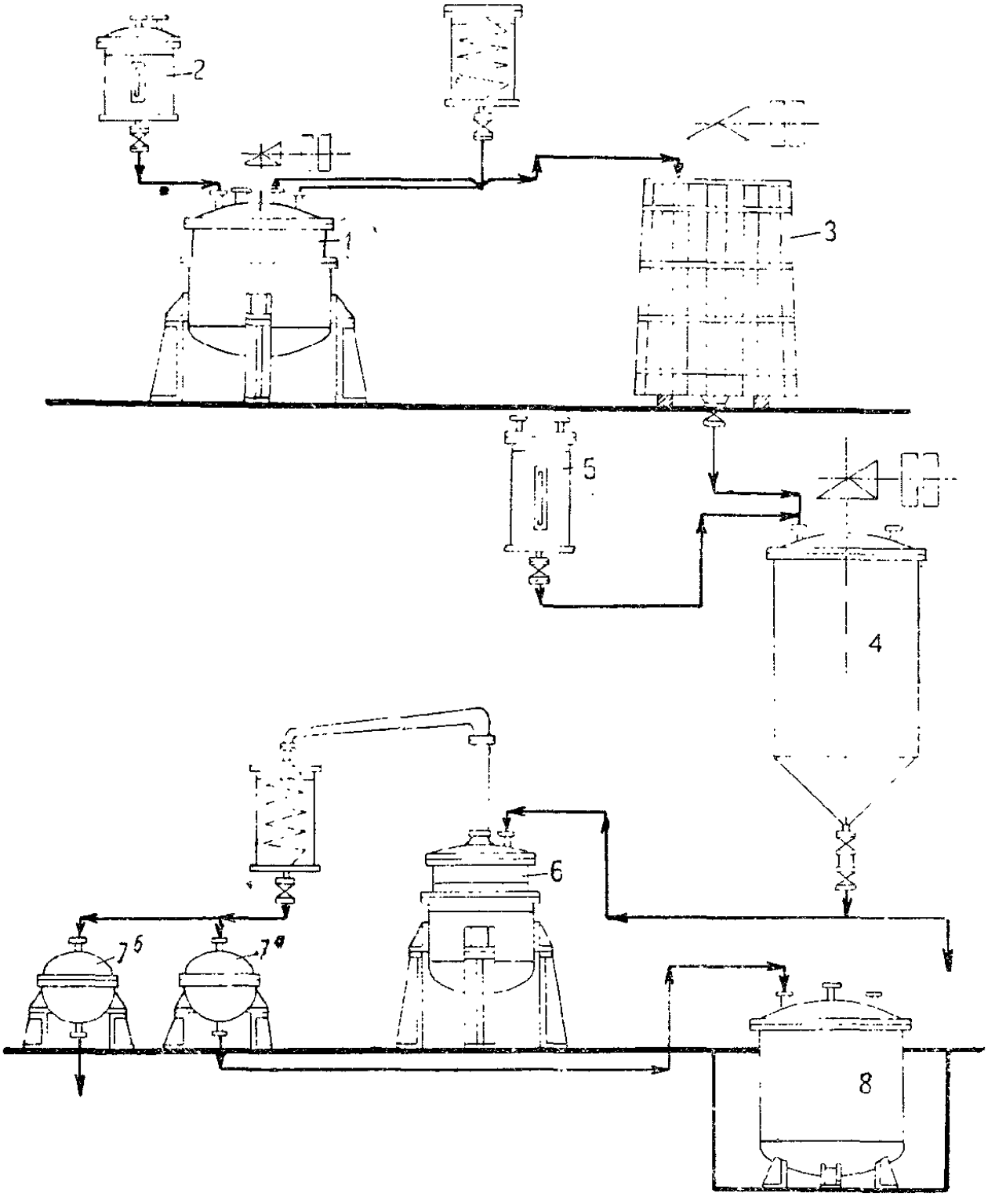


Рис. 26. Схема восстановления паранитрофенетола сернистым натрием.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для воды, *3*—осадительный чан, *4* экстракционный аппарат *5*—мерник для бензола, *6*—вакуум-перегонный аппарат, *7* приемники, *8* сборник для бензола.

ратуре 132—134° отгоняется парафенетидин. Бензол поступает в приемник *7а*, откуда он сливается в сборник *8*, а фенетидин собирается в приемнике *7б* и идет в дальнейшую работу.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с паровой рубашкой, мешалкой, загрузочным люком, гильзой для термометра, штуцерами, трубкой для передавливания и обратным холодильником	чугун	600	1 000	940	1
2	Мерник для воды	железо	100	500	600	1
3	Чан с мешалкой для выделения фенетидина в воде	дерево	2 000	1 200	1 800	1
4	Экстракционный аппарат с коническим дном с спускным краном и фонарем	железо	2 600	1 200	1 800	1
5	Мерник для бензола	„	150	500	900	1
6	Вакуум-перегонный аппарат	„	300	800	740	1
7а	Приемник для бензола	„	150	500	900	1
7б	Приемник для фенетидина	„	100	500	600	1
8	Сборник для бензола	„	1 250	1 200	1 100	1

б) Восстановление паранитрофенетола чугунными стружками

(рис. 27)

В реакционный аппарат *1* с рубашкой для пара и воды и обратным холодильником заливают воду из мерника *2*, пускают в ход мешалку, загружают нитрофенетол и небольшими порциями дают чугунные стружки [1]. Реакционную массу подогревают до 60° и из мерника *3* спускают (также постепенно) соляную кислоту [2]. Реакция продолжается 10—15 час. Температуру в течение всего этого времени держат в пределах 60—70°, регулируя ее прибавлением стружек и по мере надобности нагреванием паром или охлаждением водой. Конец реакции определяют по фильтровальной бумажке, пропитанной желтой кровяной солью, которая не должна синеть от пробы, взятой из аппарата. По окончании реакции массе дают отстояться и сифонируют водный слой, который выливают. Оставшуюся массу смешивают с березовыми опилками и из мерника *4* заливают бензол или толуол, который подают из сборника *5*. Бензольный или толуольный экстракт вместе со шламом и опилками при хорошем перемешивании спускают на закрытый нутч-фильтр *6*. Остаток на нутче *6* промывают бензолом или толуолом. Полученный раствор фенетидина засасывают в приемник *7*, где его сушат

[1] Стружки предварительно просеивают от пыли и крупных кусков металла, измельчают в железной шаровой мельнице, обезжиривают, обрабатывая их раствором едкого натра, тщательно отмывают от щелочи и просушивают.

[2] Рекомендуется вводить в начале процесса небольшое количество (несколько литров) свежеприготовленного раствора хлористого железа.

прокаленным поташом; отсюда самотеком его спускают в вакуум-перегонный аппарат 8. В целях уменьшения размеров вакуум-аппарата бензольный раствор можно сливать в аппарат не сразу, а по мере отгонки бензола. Бензол отгоняют при обыкновенном

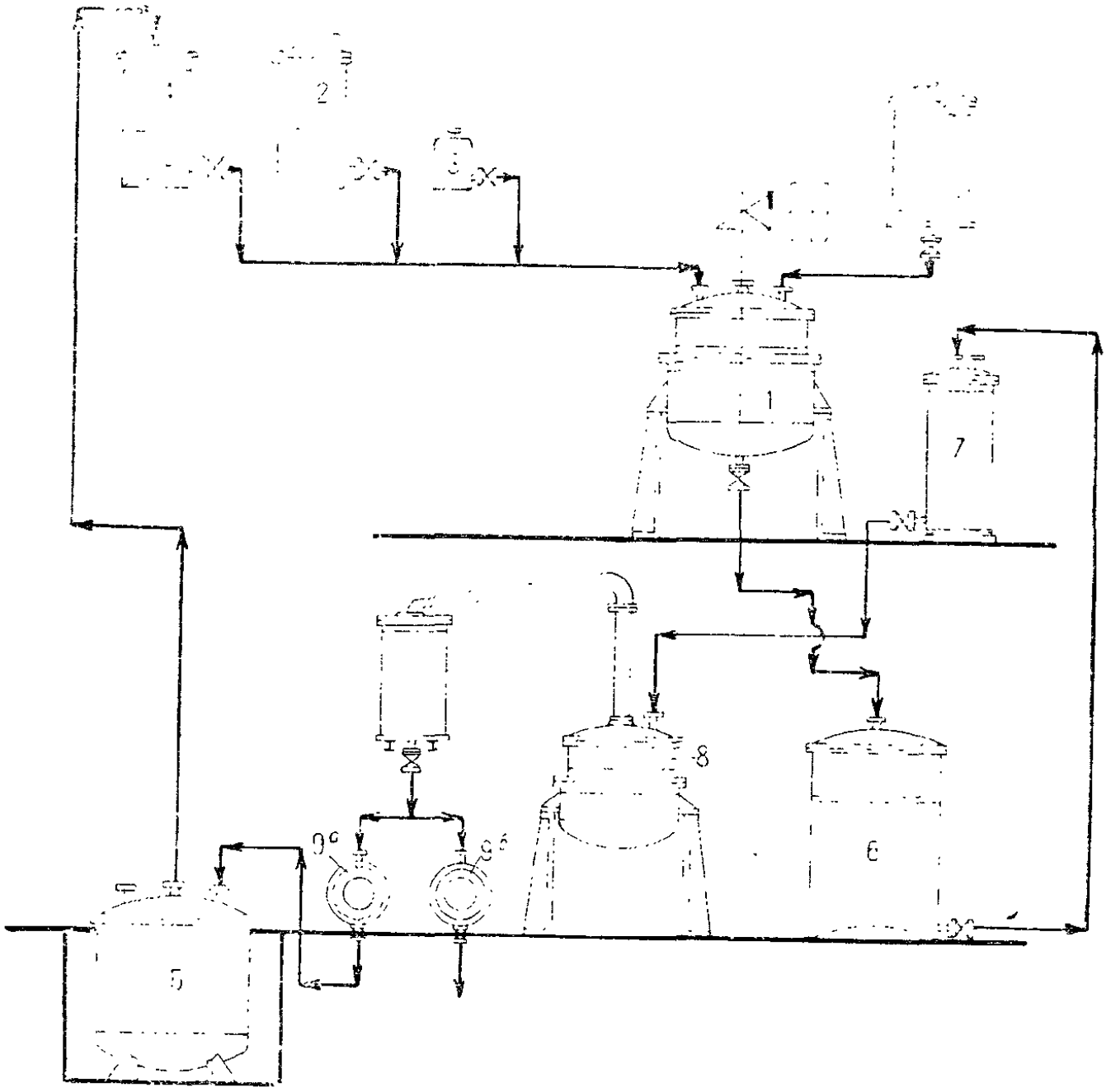


Рис. 27. Схема восстановления паранитрофенетола чугунными стружками.

1—реакционный аппарат, *2* мерник для воды, *3* мерник для соляной кислоты, *4*—мерник для бензола (или толуола), *5*- монжю для бензола (или толуола), *6* нутч-фильтр, *7* приемник для раствора фенетидина, *8*—вакуум-аппарат, *9*—приемники.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 75 *кг*
1	Паранитрофенол	1,527	122,2
2	Обезжиренные чугунные стружки	1,796	135,0
3	Соляная кислота техническая	0,21	15,75
4	Вода	3,00	225,0
5	Бензол или толуол	1,84	136,5

давлении и собирают в приемнике *9а*, откуда он сливается в сборник *5*. Фенетидин перегоняют из остатка (после отгонки бензола) в вакууме при 18 *мм* остаточного давления и фракцию 132—134° собирают в приемнике *9б*.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Редуктор с рубашкой для воды и пара, мешалкой, загрузочным люком, обратным холодильником нижним спуском	чугун	600	1 000	940	1
2	Мерник для воды	железо	250	500	1 050	1
3	Мерник для соляной кислоты	стекло (бутыль	15	—	—	1
4	Мерник для бензола	железо	200	500	1 025	1
5	Сборник для бензола	„	1 250	1 200	1 100	1
6	Нутч-фильтр	„	600	—	—	1
7	Приемник	„	250	500	1 300	1
8	Вакуум-перегонный аппарат .	„	300	800	740	1
9а	Приемник для бензола	„	200	400	1 025	1
9б	Приемник для фенетидина . .	„	100	500	800	1

4) Получение ацетфенетидина (фенацетина)

(рис. 28)

В реакционный аппарат *1* с паровой рубашкой и холодильником из мерника *2* заливают уксусную кислоту, пускают в ход мешалку и загружают фенетидин. Аппарат нагревают до температуры кипения реакционной массы и медленно отгоняют воду, которая частично увлекает уксусную кислоту. Смесь воды и уксусной кислоты отгоняется при 102—105°. К концу реакции температуру поднимают до 115—125°. Реакция продолжается около 8 час. По окончании реакции массу при хорошем перемешивании передавливают в чан *3* с мешалкой, в который предварительно налита вода. Выделяется осадок фенацетина, который отделяют и промывают водой на центрофуге *4*. Полученный таким образом технический фенацетин подвергают очистке перекристаллизацией из горячей воды. С этой целью в чан *5* с мешалкой и змеевиком для обогрева заливают дестиллированную воду, которую доводят до кипения и загружают технический фенацетин. Когда фенацетин растворился, прибавляют активированный уголь, поддерживают кипение еще 10—15 мин. и горячий раствор через друкфильтр *6* спускают в кристаллизатор *7*. По охлаждении (за ночь) выпадают кристаллы чистого бесцветного фенацетина. Массу из кристаллизаторов спускают на центрофугу *8*, где фенацетин отжимают и промывают холодной дестиллированной водой. Маточник спускают в чан *9* и употребляют вторично для растворения техниче-

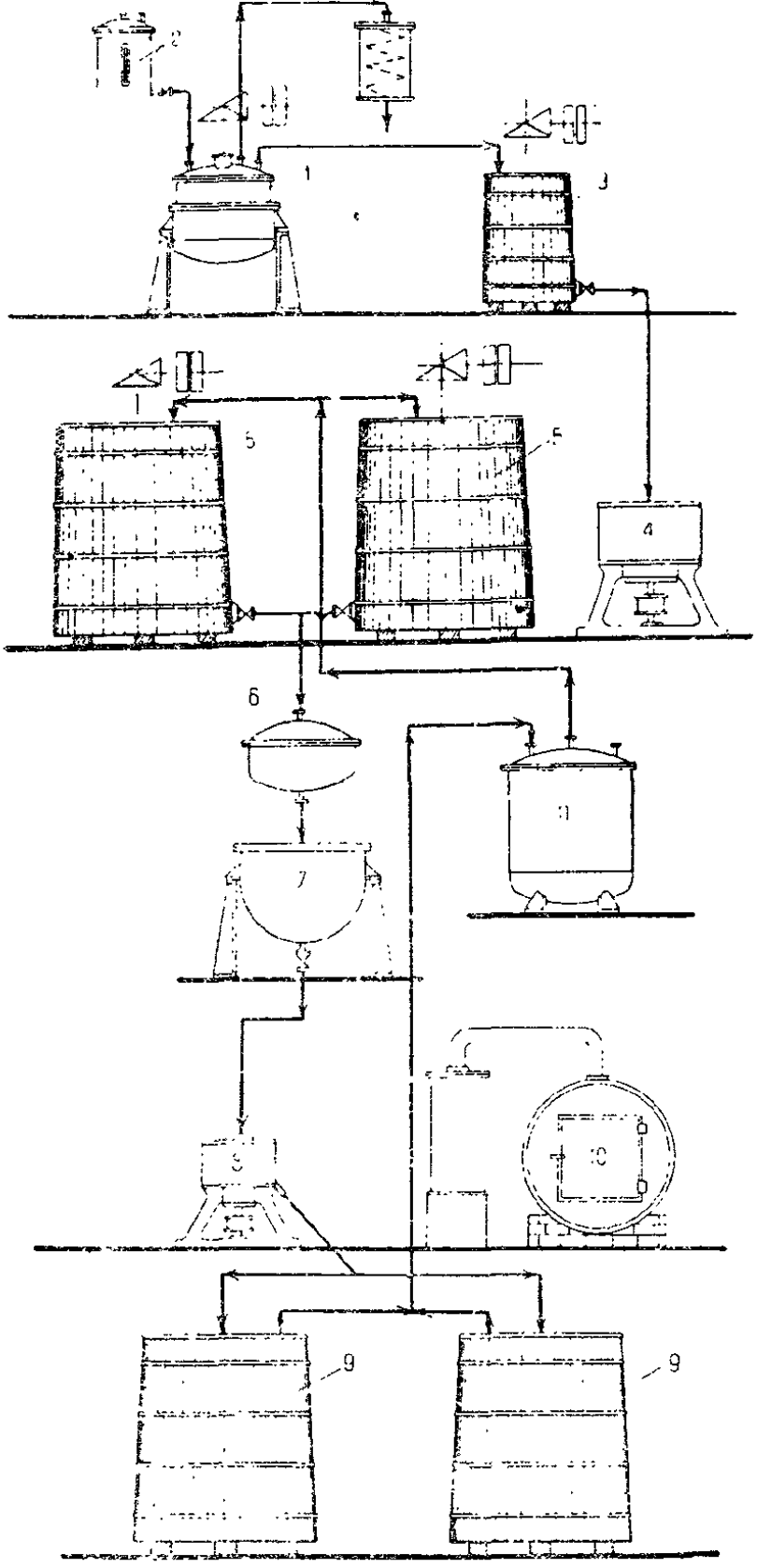


Рис. 28. Схема получения ацетфенетидина (фенацетина).

1- реакционный аппарат, *2*—мерник для уксусной кислоты, *3*—осадительный чан, *4* центрофуга, *5* кристаллизационный чан, *6* — друкфильтр, *7* — кристаллизатор, *8*—центрофуга, *9*—сборник для маточника, *10* - вакуум-сушилка, *11*—монжю.

ского фенацетина, для чего его снова передавливают в чан *5* с помощью промежуточного монжю *11*. Отфугованный и промытый фенацетин из центрофуги *8* передают в вакуум-сушилку *10*, где его сушат при 40°.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 80 *кг*
1	Парафенетидин	0,933	74,6
2	Уксусная кислота 80%-ная	1,396	111,7
3	Вода водопроводная	2,8	224,0
4	Уголь активированный	—	—
5	Вода дистиллированная	80,0	6 400

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с паровой рубашкой, мешалкой, гильзой для термометра, холодильником и трубкой для передавливания . .	чугун эмалир.	300	800	740	
2	Мерник для уксусной кислоты . .	железо гуммир.	120	500	630	
3	Чан с мешалкой, алюминиевым змеевиком для пара и спускным краном	дерево.	600	800	1 200	
4	Центрофуга эбонитовая	» »	—	700	—	
5	Чан с мешалкой и алюмин. змеевиком	дерево	4 000	1 600	2 000	
6	Друкфильтр	чугун. эмалир.	—	1 000	—	1
7	Кристаллизатор	» »	1 000	1 200	1 100	1
8	Центрофуга эбонитовая	—	—	700	—	1
9	Сборник для маточника от перекристаллизации фенацетина	дерево	4 000	1 600	2 000	2
10	Вакуум-сушилка Пассбурга	железо	—	—	—	1
11	Сборник-монжю	железо гуммир.	1 250	1 200	1 100	1

ПРОИЗВОДСТВО ФЕНАЦЕТИНА ИЗ ХЛОРБЕНЗОЛА

Хлорбензол для производства фенацетина необходимо иметь совершенно чистый, так как примеси, получающиеся при хлорировании бензола, в последующих операциях при производстве фенацетина трудно удалить и они могут служить причиной отравления.

Так как при нитровании хлорбензола получаются пара- и орто-изомеры, то производство фенацетина в химико-фармацевтической практике рентабельнее организовать наряду с производством гваякола, для которого орто-изомер хлорнитробензола применим в качестве исходного сырья.

Производство фенацетина из хлорбензола распадается на следующие стадии:

1) Нитрование хлорбензола и выделение паранитрохлорбензола из смеси двух изомеров.

2) Получение паранитрофенетола.
3) Получение фенетидина.
4) Получение фенацетина.

Стадия нитрования хлорбензола и разделения изомеров проводится в крупных масштабах на заводах полупродуктов красочной промышленности, а стадии получения фенетидина и самого фенацетина были описаны выше, поэтому мы ограничимся лишь описанием второй стадии производства фенацетина из хлорбензола.

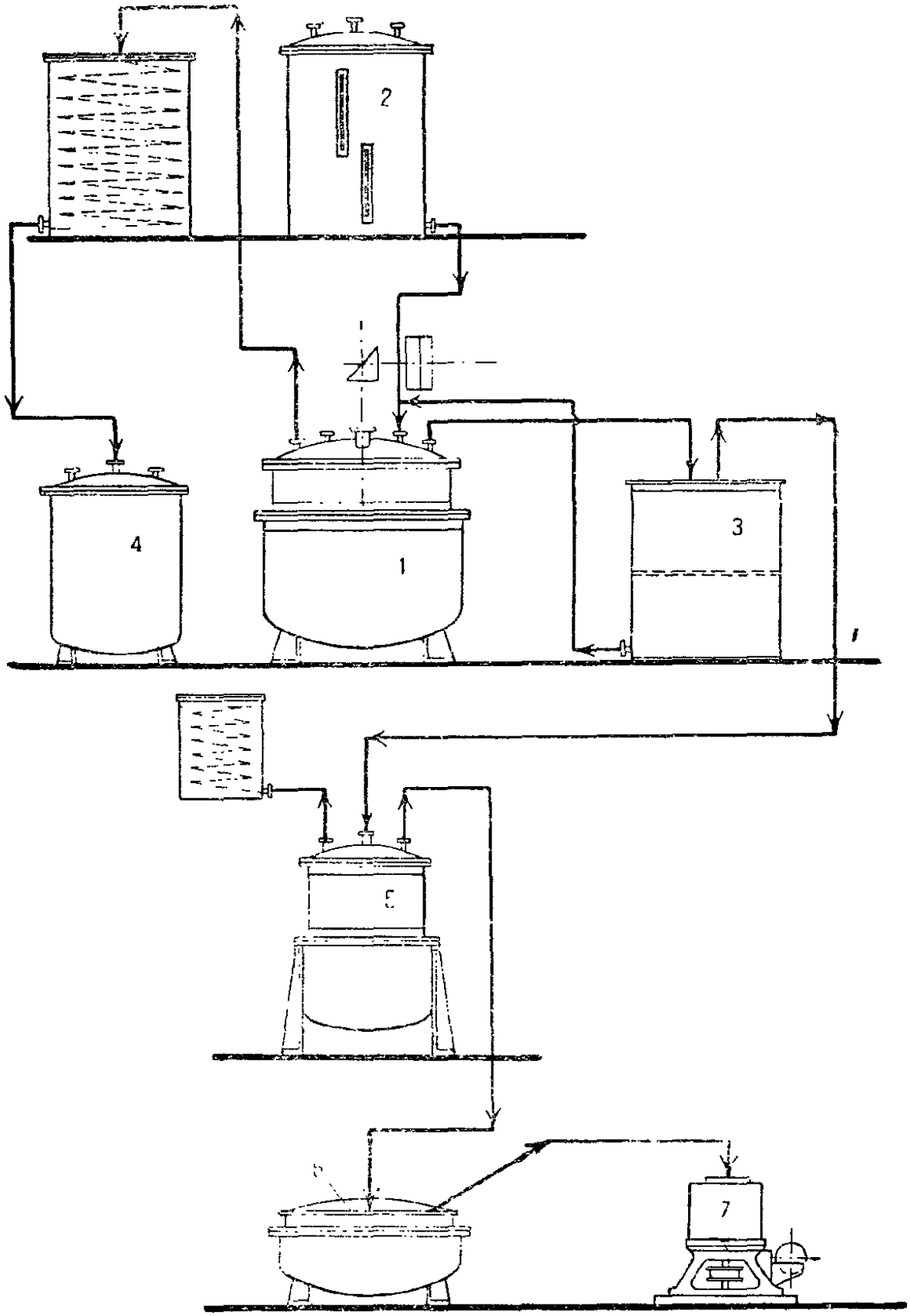


Рис. 29. Схема получения паранитрофенетола из паранитрохлорбензола.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3*—нутч-фильтр, *4*—приемник для спирта, *5*—аппарат для растворения, *6*—кристаллизатор, *7*—центрофуга.

2) Получение паранитрофенетола из паранитрохлорбензола

(рис. 29)

В аппарат *1*, снабженный мешалкой, паровой рубашкой и трубкой для передавливания, из мерника *2* заливают 96°-ный этиловый спирт, загружают едкий кали и паранитрохлорбензол. Аппарат закрывают, пускают в ход мешалку и нагревают, давая пар в нижнюю часть рубашки (водяная баня). При 50° внутри аппарата в реакционную массу загружают первую порцию сернистокислого калия (4,9 *кг*) и при непрерывном перемешивании поддерживают указанную температуру в течение 6 час. Продолжая все время перемешивание, в аппарат *1* загружают вторую порцию сернистокислого калия (1,47 *кг*) и при 55° дают снова выдержку в 6 час. Добавляют третью порцию сернистокислого калия (1,47 *кг*), температуру поднимают до 60° и перемешивают еще 6 час. Операцию прибавления сернистокислого калия и повышения температуры массы на 5° повторяют каждые 6 час., причем каждый раз пробуют щелочность реакции. При недостаточной щелочности прибавляют соответствующее количество едкого кали. Когда таким образом температура массы достигнет 80°, в аппарат *1* вводят еще порцию (2,45 *кг*) сернистокислого калия, поднимают температуру (внутри аппарата) до 85° и при этой температуре и непрекращающемся перемешивании дают выдержку в течение 12 час. Аппарат затем охлаждают и охлажденную массу передавливают на нутч-фильтр *3*. Фильтрат — спиртовый раствор — из нутча *3* засасывают обратно в реакционный аппарат *1*, куда добавляют остаток сернистокислого калия (7,33 *кг*), нагревают до 85° и при этой температуре продолжают перемешивание в течение 4 час. Последняя операция дает возможность довести реакцию до конца. После этого отгоняют спирт, который из холодильника сливается в приемник *4*. В аппарат *1* добавляют воду для растворения неорганических солей и массу передавливают на нутч-фильтр *3*. Оба осадка промываются на нутче от неорганических солей. Промытый паранитрофенетол переносят в аппарат *5* с обратным холодильником, где его растворяют в 75%-ном спирте. Горячий спиртовый раствор паранитрофенетола из аппарата *5* передавливают в закрытый кристаллизатор *6* с наружным охлаждением. Полученные кристаллы фугуют на центрофуге и передают для переработки на фенетидин. Маточник может быть использован вторично.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 125 *кг*
1	Паранитрохлорбензол (уд. в. 1,32)	1,039	130
2	Едкий кали (94%-ный)	0,455	57
3	Этиловый спирт (96°-ный)	6,863	858
4	Сернистокислый калий	0,188	23,5

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком, штуцерами для соединения с мерниками и обратным холодильником, переключающимся на прямой, с трубкой для передавливания	железо	1 500	1 400	1 220	1
2	Мерник для спирта	„	1 100	1 000	1 400	1
3	Нутч-фильтр	„	1 500	1 200	1 400	1
4	Приемник для отгонного спирта . .	„	1 100	1 000	1 400	1
5	Аппарат для растворения нитрофенетидина в спирте	чугун эмалир.	600	800	1 270	1
6	Кристаллизатор с наружным охлаждением	„ „	400	1 200	400	1
7	Центрофуга	железо	—	400	—	1

6. Производство антипирина

Производство антипирина делится на 4 стадии.
1) Получение фенилгидразина (50 *кг*) [1].
2) Получение ацетоуксусного эфира (47 *кг*).
3) Получение фенилметилпиразолона (50 *кг*).
4) Получение фенилдиметилпиразолона (антипирина) (40 *кг*).

1) Получение фенилгидразина

Получение фенилгидразина распадается на следующие фазы:
а) диазотирование анилина,
б) получение солянокислого фенилгидразина,
в) получение фенилгидразина-основания.

а) Диазотирование анилина (рис. 30)

В реакционный чан *1*, снабженный мешалкой, из мерника *2* спускают свежеперегнанный анилин, который предварительно засасывают из приемника *3* перегонного аппарата *4*, служащего для перегонки анилина. Пускают в ход мешалку и из мерника *5* заливают соляную кислоту, затем льдом доводят температуру раствора солянокислого анилина до 0—5°. При этой температуре из мер-

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 50 *кг*
1	Анилин свежеперегнанный	1,208	60,2
2	Соляная кислота техническая 28%-ная . .	3,714	185,4
3	Нитрит натрия	0,335	16,8
4	Лед	2,000	100,0
5	Вода для растворения нитрита	1,428	71,4

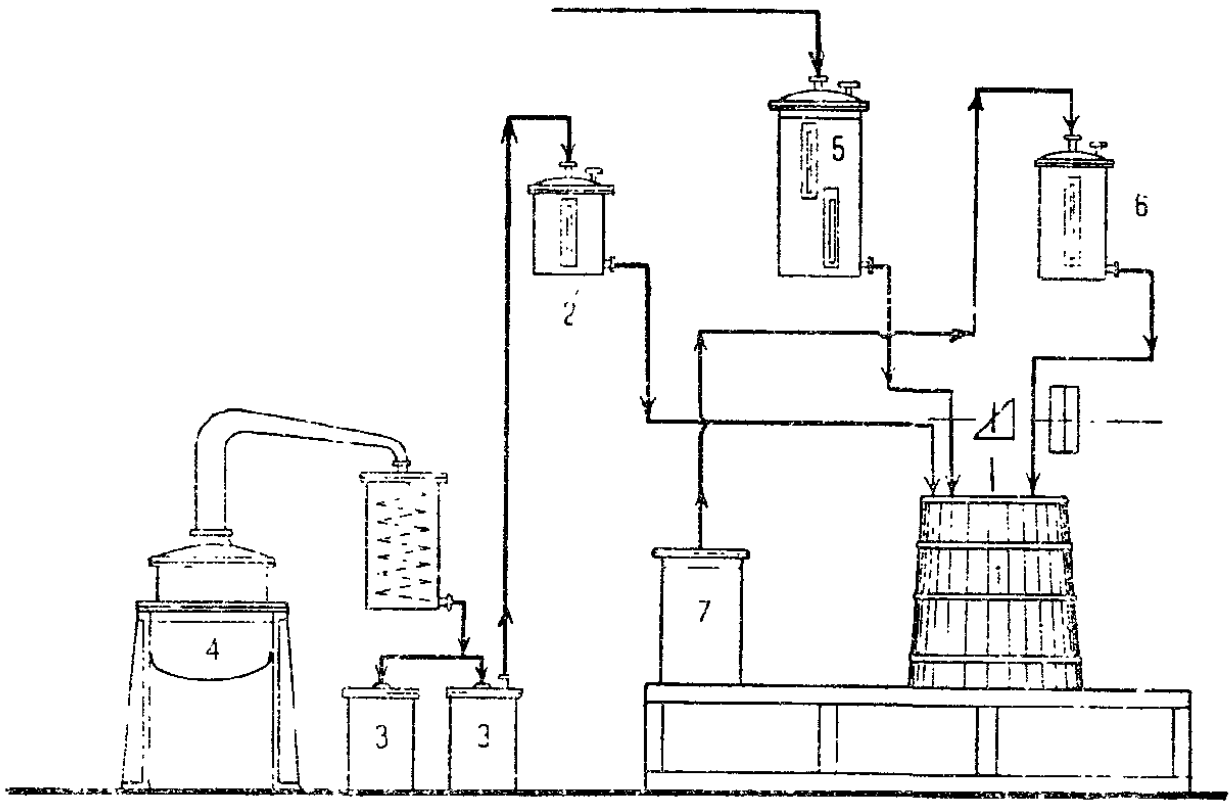


Рис. 30. Схема диазотирования анилина.

1—чан для диазотирования, *2*—мерник для анилина, *3*—приемник для анилина, *4*—перегонный аппарат, *5*—мерник для соляной кислоты, *6*—мерник для раствора нитрита, *7* бачок для растворения нитрита.

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный чан с мешалкой, гильзой для термометра и трубкой для спуска нитрита	дерево	600	800	1 200	1
2	Мерник для анилина	железо	65	400	520	1
3	Приемник для анилина	»	75	400	600	2
4	Перегонный аппарат с холодильником	»	100	650	580	1
5	Мерник для соляной кислоты . . .	железо гуммир.	200	500	1 025	1
6	Мерник для нитрита	железо	80	400	640	1
7	Бачок для растворения нитрита . .	»	100	400	800	1

ника *6* спускают раствор нитрита натрия, который готовят в бачке *7*, и засасывают в мерник *6*. Температуру во все время реакции держат в пределах 0—5°, регулируя ее добавкою льда. Нитрит заливают по трубке, опущенной под уровень жидкости. Контроль хода реакции ведется по иодкрахмальной бумажке на достаточность нитрита и по конгобумажке на достаточную кислотность.

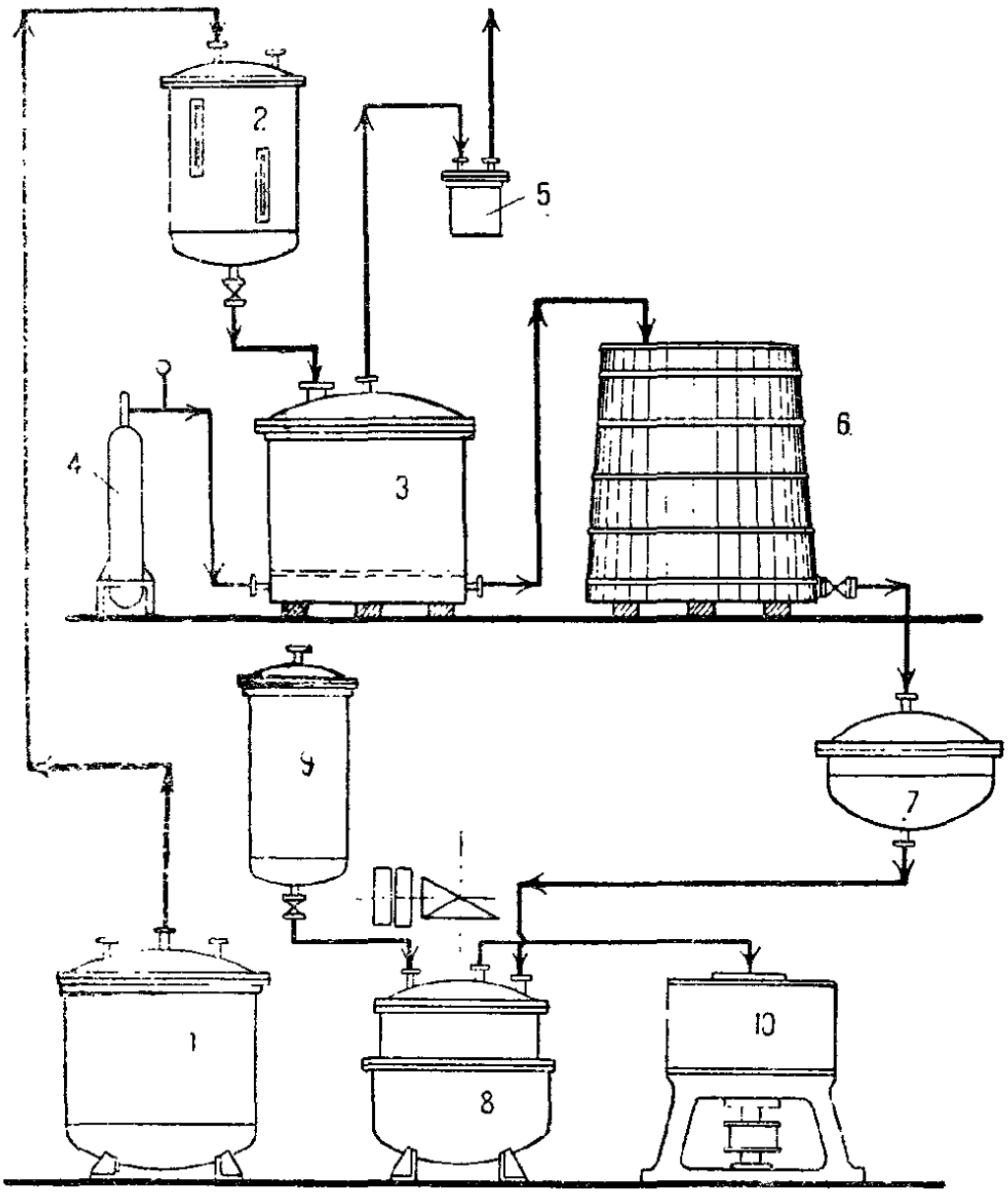


Рис. 31. Схема получения солянокислого фенилгидразина.

1—монжю (с мешалкой) для раствора щелочи, *2*—мерник для щелочи, *3*—сатуратор, *4*—бомба с сернистым ангидридом, *5*—контрольный сосуд, *6* реакционный чан, *7*—друкфильтр, *8*—аппарат для получения соли, *9*—мерник для соляной кислоты, *10*—центрофуга.

б) Получение солянокислого фенилгидразина (рис. 31)

В монжю с мешалкой *1* приготовляют раствор едкого натра, который через мерник *2* передают в керамиковый аппарат *3* с решетчатым двойным дном. Снизу в аппарат *3* из бомбы *4* впускают сернистый газ до нейтральной реакции на фенолфталеин. По достижении нейтральной реакции продолжают впускать сернистый газ еще в течение 3—5 мин.

Избыточный сернистый газ из аппарата *3* проходит через конт-

ральный сосуд 5, имеющий форму колбы Тищенко, а из него по трубке наружу. Полученный раствор сернистокислого натрия из аппарата 3 передают в освинцованный деревянный чан 6. Раствор охлаждают до 2° рассолом из холодильной машины (не показанной на чертеже), проходящим через свинцовый змеевик. В охлажденный раствор сернистокислого натрия при хорошем перемешивании быстро сливают раствор хлористого диазобензола из чана 1 (рис. 30). Температуру регулируют добавкою льда в реакционную массу. Выпадает сернистокислая соль диазобензола.

Реакционную массу (полученную в аппарате 6) медленно нагревают до 60° и при этой температуре дают выдержку в течение 1 часа. Затем при 60° впускают сернистый газ до полного растворения осадка. Полученный таким образом раствор сульфо-производного фенилгидразина фильтруют через освинцованный друкфильтр 7, нагревают в аппарате 8 до 50—55° и при работе мешалки из мерника 9 заливают техническую соляную кислоту, дают выдержку в течение $1/_2$—1 часа при нагреве, а затем охлаждают до 0°. Полученные таким образом кристаллы солянокислого фенилгидразина отсасывают на центрофуге 10.

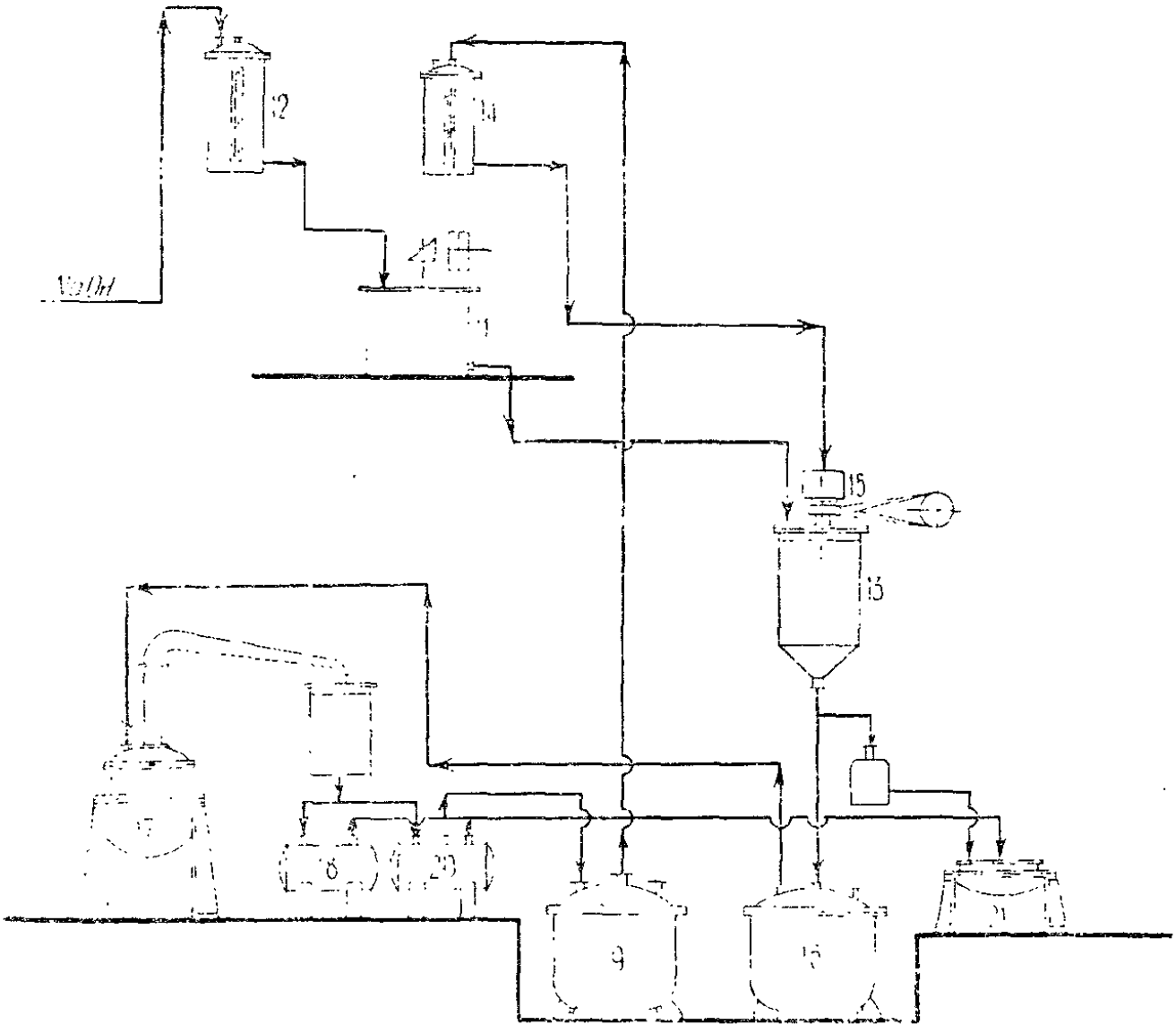


Рис. 32. Схема получения фенилгидразина основания.

7 — аппарат для выделения, *12* — мерник для щелочи, *13* — делительная воронка-экстрактор, *14* — мерник для бензола, *15* — коробка, *16* — сборник экстракта, *17* — вакуум-перегонный аппарат, *18* — приемник для бензола, *19* — сборник для бензола, *20* — приемник для фенилгидразина, *21* — кристаллизатор.

в) Получение фенилгидразина-основания (рис. 32)

Кристаллы солянокислого фенилгидразина переносят в аппарат *11*, куда из мерника *12* заливают 25%-ный раствор едкого натра. Реакционную массу спускают в делительную воронку *13*, где после отстаивания отделяют маслянистый слой фенилгидразина, а водный слой подвергают экстрагированию бензолом, поступающим из мерника *14* через небольшую цилиндрическую коробку *15*, пустотелую ось и линзу. Экстракт по мере накопления в сборнике *16* и сушки твердым едким натром идет на отгонку в вакуум-перегонный аппарат *17*, откуда отогнанный при обыкновенном давлении бензол через приемник *18* сливается в сборник *19*, а фенилгидразин отгоняется при 10 *мм* давления, собирается в приемнике *20* и присоединяется к главной массе фенилгидразина. При охлаждении фенилгидразин закристаллизовывается, что производится в кристаллизаторе *21* с рубашкой для охлаждения.

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Монжю для приготовления раствора едкого натра	железо	1 250	1 200	1 100	1
2	Мерник для раствора едкого натра.	„	500	800	1 000	1
3	Реакционный аппарат с мешалкой	керамика	1 200	1 200	1 100	1
4	Бомба с сернистым газом	сталь	—	—	—	1
5	Прибор типа колбы Тищенко	железо освинц.	25—30	300	400	1
6	Реакционный аппарат с мешалкой и змеевиком для охлаждения и нагрева	дерево освинц.	1 500	1 200	1 600	1
7	Друкфильтр	железо освинц.	—	1 000	—	1
8	Аппарат для получения солянокислого гидразина с мешалкой, загрузочным люком и необходимыми штуцерами	чугун эмалир.	500	950	880	1
9	Мерник для соляной кислоты	железо гуммир.	350	600	1 250	1
10	Центрофуга эбонитовая	—	—	1 000	—	1
11	Аппарат с мешалкой для выделения фенилгидразин-основания	керамика	500	950	830	1
12	Мерник для едкого натра	железо	350	600	1 250	1
13	Делительная воронка	чугун эмалир.	600	800	1 200	1
14	Мерник для бензола	железо	200	500	1 025	1
15	Коробка	„	—	—	—	1
16	Сборник для бензольного экстракта	чугун. эмалир.	1 250	1 200	1 100	1
17	Вакуум-перегонный аппарат	„ „	500	800	740	1
18	Приемник для бензола	„ „	200	500	1 025	1
19	Сборник для бензола	железо	1 250	1 200	1 000	1
20	Приемник для фенилгидразина	чугун эмалир.	100	500	500	1
21	Кристаллизатор с рубашкой для охлаждения	„ „	100	—	—	1

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 50 *кг*
1	Едкий натр технический	3,636	181,6
2	Вода для растворения едкого натра	8,31	115,5
3	Сернистый газ	4,00	200,0
4	Раствор хлористого диазобензола	8,68	433,8
5	Лед	0,779	39,0
6	Соляная кислота (28%-ная)	7,79	389,5
7	Сода кальцинированная (или соответственное количество едкого натра)	3,50	175,0
8	Вода для растворения соды	5,19	260,0
9	Бензол для экстрагирования	3,246	162,3

2) Получение ацетоуксусного эфира

Производство ацетоуксусного эфира делится на следующие фазы:

а) очистка продажного уксусного эфира;
б) подготовка металлического натрия;
в) получение ацетоуксусного эфира.

а) Очистка продажного уксусного эфира (рис. 33)

Продажный уксусный эфир из сборника-монжю *1* передавливается в мерник *2*, из которого он самотеком сливается в промыватель *3*, снабженный мешалкой. В аппарате *3* уксусный эфир освобождается от уксусной кислоты нейтрализацией ее раствором соды из бачка *4* с последующей повторной промывкой водой в зависимости от степени загрязненности эфира. Раствор уксуснокислого натрия спускают в сборник *5*, а уксусный эфир сушат хлористым кальцием, который подвешивают в эфир в медной сетке. Промытый и высушенный таким образом уксусный эфир фильтруют через друкфильтр *6* и спускают в сборник-монжю *7*.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Уксусный эфир технический	1 250
2	Сода кальцинированная	60
3	Хлористый кальций плавленый	2—3

Примечание. Расчет сделан на 1 250 *кг* сырого эфира вместо потребных 132 *кг* для 40 *кг* антипирина (суточное производство) с целью не производить ежедневно очистки продажного уксусного эфира.

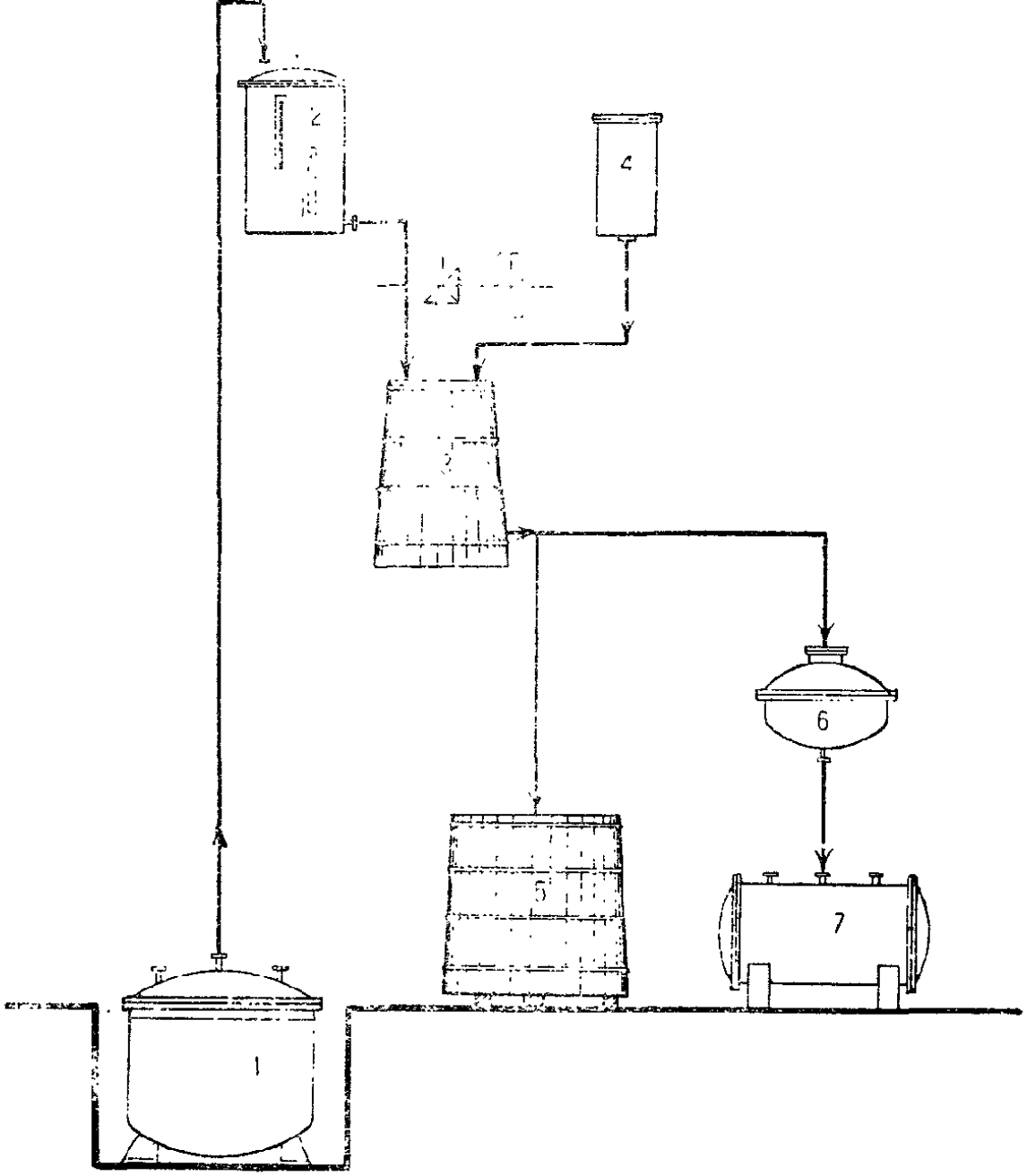


Рис. 33. Схема очистки уксусного эфира.

1 –сборник-монжю для технического эфира, *2*–мерник для эфира, *3*–бак для промывки, *4*–бачок для раствора соды, *5* сборник для раствора уксуснокислого натрия, *6* друкфильтр. *7* –сборник-монжю для чистого эфира.

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Сборник-монжю для технического уксусного эфира	железо.	1 250	1 200	1 100	1
2	Мерник для технического уксусного эфира	медь лужен.	400	720	1 000	1
3	Промыватель с мешалкой и спускным краном	дерево	500	720	1 250	1
4	Бачок для раствора соды	железо	100	400	800	1
5	Сборник для раствора уксуснокислого натрия	дерево	1 250	1 200	1 000	1
6	Друкфильтр	железо	—	700	—	1
7	Сборник-монжю	»	500	720	1 250	1

б) Подготовка металлического натрия (рис. 34)

В аппарат *1*, снабженный паровой рубашкой, подъемной мешалкой и обратным холодильником, из мерника *2* заливают предварительно высушенный и перегнанный ксилол [1], загружают металлический натрий, впускают из бомбы *3* углекислый газ до полного вытеснения воздуха и подогревают до расплавления всего металлического натрия, после чего подогревание прекращают. Когда температура опустится *ниже температуры плавления натрия на 5°*, пускают в ход пропеллерную мешалку, делающую около 200—225 об/мин. Натрий при этом измельчается до диаметра зерна меньше 1 *мм*. Затем массу оставляют в покое охлаждаться, чтобы частички натрия окончательно затвердели. Когда температура упадет до 50°, мешалку подымают настолько, чтобы пропеллер приводил в движение верхний слой ксилола. Последний будет тогда отбрасываться к стенкам аппарата и смывать с них приставшие частицы натрия.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Ксилол свежеперегнанный, сухой	100
2	Металлический натрий	20

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с рубашкой для пара и воды, подъемной мешалкой, загрузочным люком, с сифонной трубкой и грибом, трубкой для передавливания, обратным холодильником, гильзой для термометра и штуцером для впуска углекислоты	чугун эмалир.	450	700	1 200	1
2	Мерник для ксилола . . .	железо	135	400	1 100	1
3	Бомба с углекислым газом .	сталь	·	—	—	1

[1] Ксилол предварительно тщательно высушивают хлористым кальцием и подвергают перегонке, причем берется средняя фракция.

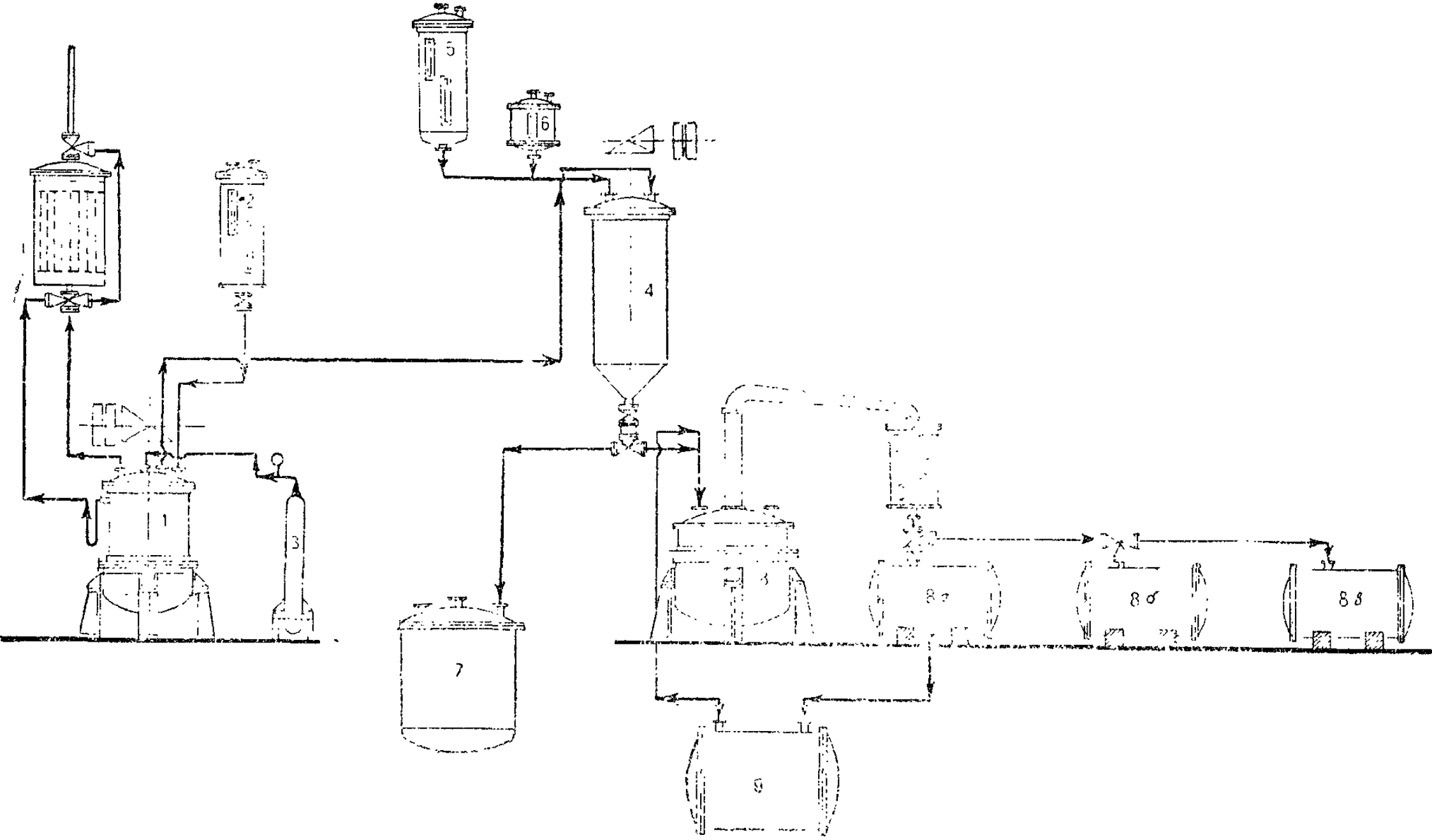


Рис. 34. Схема подготовки металлического натрия и получения ацетоуксусного эфира.

1—аппарат для обработки натрия, *2*—мерник для керосина, *3*—бомба с углекислотой, *4*—делительная воронка, *5*—мерник для воды, *6*—мерник для уксусной кислоты, *7*—сборник-монжю для раствора уксуснокислого натрия, *8*—вакуум-перегонный аппарат, *8а*, *б* и *в*—приемники, *9*—сборник.

в) Получение ацетоуксусного эфира (рис. 34)

Из аппарата *1* с помощью эмалированной трубки, несущей на конце своем эмалированный гриб, обернутый густой серебряной сеткой, отсасывают ксилол обратно в мерник *2*, впуская в аппарат углекислый газ вместо воздуха. Затем в реакционный аппарат *1* загружают очищенный уксусный эфир, переключают холодильник на обратное возвращение холодного отгона [1] и, пустив мешалку в ход, осторожно подогревают реакционную массу. Так как реакция сильно экзотермическая, достаточно лишь небольшого нагрева, и как только реакция началась, дальнейший нагрев прекращают и следят за тем, чтобы реакция шла не бурно, регулируя в случае надобности скорость реакции впуском в рубашку аппарата холодной воды. После того как весь натрий прореагировал, дают еще выдержку при нагреве до легкого кипа в течение 1 часа, затем массу охлаждают до 20° и передавливают в делительную воронку *4*, выложенную серебром и снабженную у начала конической части сетчатым серебряным дном, над которым расположена пропеллерная мешалка [2]. В делительную воронку *4* предварительно заливают из мерника *5* воду и из мерника *6* уксусную кислоту. По окончании передавливания работу мешалки продолжают еще $^1/_2$—1 час и затем дают массе отстояться. Нижний слой, состоящий из водного раствора уксуснокислого натрия, спускают в сборник-монжю *7*, откуда он по мере накопления идет на упарку и кристаллизацию: получается отход — технический уксуснокислый натрий. Верхний слой — ацетоуксусный эфир — идет на фракционированную разгонку в вакуум-перегонный аппарат *8* с холодильником и тремя приемниками *8а*, *8б*, *8в* для трех фракций. Необходимо при этом предусмотреть возможность отбора проб фракций путем установки пробного краника или трехходного крана у конца холодильника (пробы на кислотность устанавливаются по конго и кроме того определяется удельный вес, который должен быть 1,03—1,04). Первый погон до 110° гонится при обыкновенном давлении, дальнейшую же перегонку ведут в вакууме. Первые погоны, содержащие избыточный уксусный эфир, спирт и небольшое количество ацетоуксусного эфира, из приемника *8а* сливаются в сборник *9*, откуда они поступают на вторичную перегонку. Вторую, главную фракцию, имеющую надлежащий удельный вес при отсутствии кислой реакции на конго, собирают в приемнике *8б* и, наконец, когда температура при перегонке начнет значительно повышаться, начинают собирать третью, последнюю фракцию в приемник *8в*. В перегонном аппарате остается осмол, который не утилизируется. Третья фракция из приемника *8в* идет также в сборник *9*, откуда по мере накопления поступает на вторичную разгонку для выделения остатков ацетоуксусного эфира.

---

[1] Отводящий конец змеевика холодильника связан с аппаратом *1*, давая возможность возвращения обратно в аппарат охлажденного отгона.

[2] Сетчатое дно необходимо для того, чтобы твердые части массы не закрыли спуска.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Распыленный металлический натрий	20
2	Ксилол (потеря)	≃ 20
3	Уксусноэтиловый эфир	300
4	Вода	140
5	Уксусная кислота 100%-ная	52

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
4	Делительная воронка с серебряной сеткой у начала конуса	медь, обкладка серебро	600	700	1 600	1
5	Мерник для воды	медь лужений	150	400	1 200	1
6	Мерник для уксусной кислоты	алюминий	50	400	400	1
7	Сборник-монжю	железо	1 250	1 200	1 100	1
8	Вакуум-перегонный аппарат с холодильником и тремя приемниками	медь лужен.	500	950	880	1
8а, б, в	Приемники	» »	300	700	800	3
9	Сборник	» »	500	—	—	1

3) Получение фенилметилпиразолона

(рис. 35)

В аппарат *1* загружают свежеперегнанный фенилгидразин и при работе мешалки из мерника *2* заливают свежеперегнанный ацетоуксусный эфир. Последний перегоняют в вакуум-аппарате *3*, откуда эфир через приемник *4* передается в мерник *2*. Ацетоуксусный эфир предварительно разбавляется 96°-ным этиловым спиртом. Реакционную массу нагревают при 100°, пока взятая проба не будет целиком застывать в кристаллическую массу, для чего требуется нагревание в течение 8—10 час. Горячую массу передавливают в кристаллизатор *5*, где при охлаждении льдом фенилметилпиразолон закристаллизовывается. Кристаллы отжимают на центрофуге *6* и отмывают 96°-ным спиртом до белого цвета. Если продукт остается окрашенным, его растворяют в спирте (10 : 6) в аппарате *7* и через друкфильтр *8* спускают в кристаллизатор *5а* и затем переносят на центрофугу *6*. Маточники самотеком сливаются в сборник *9*, откуда они передавливаются в аппарат *7* для отгонки спирта. Остающийся метилфенилпиразолон снова перекристаллизовывается в той же аппаратуре.

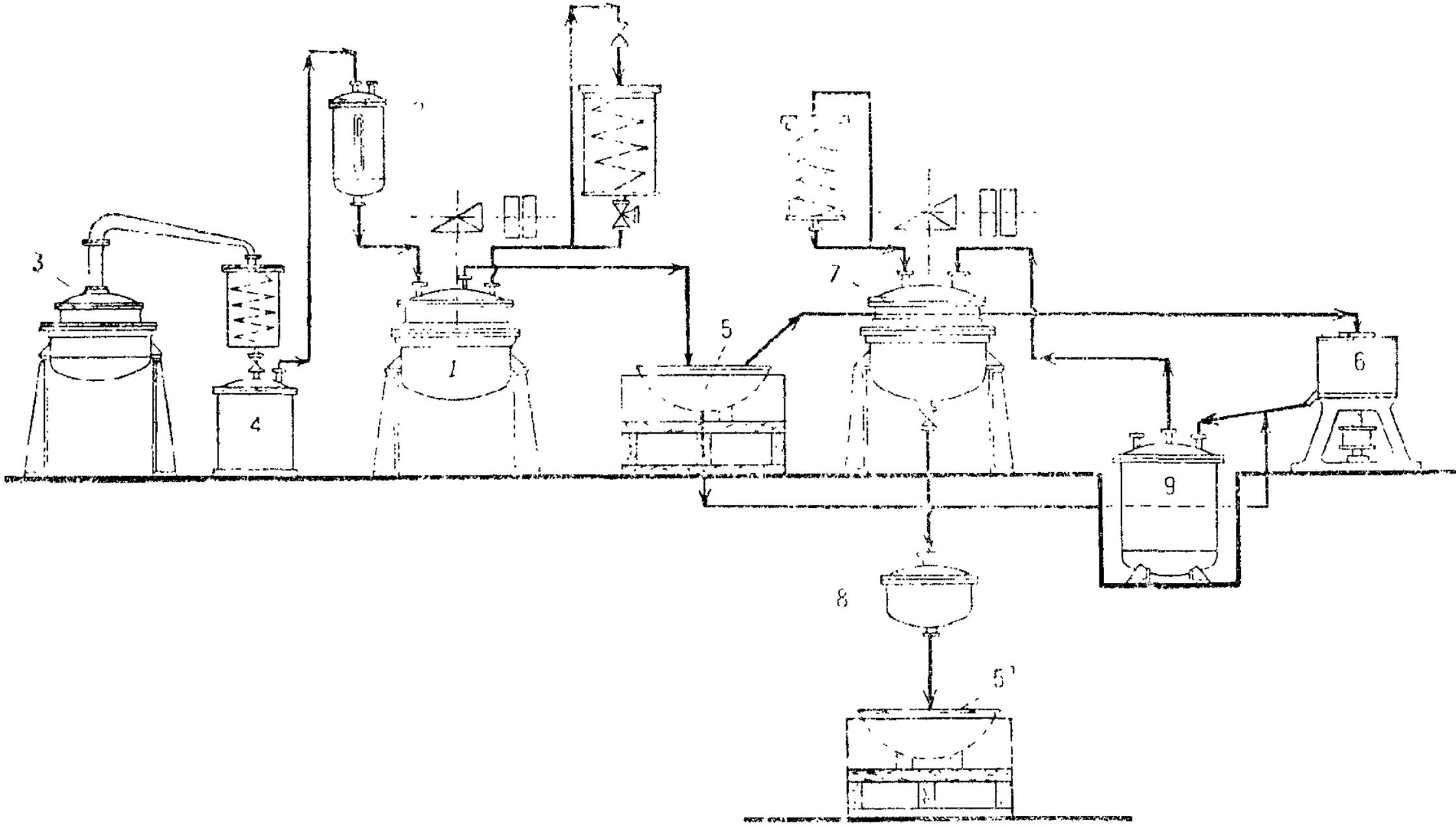


Рис. 35. Схема получения фенилметилпиразолона.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для ацетоуксусного эфира, *3*—вакуум-перегонный аппарат, *4*—приемник, *5*—кристаллизатор, *6*—центрофуга, *7*—аппарат для перекристаллизации, *8*—друкфильтр, *9*—сборник для маточника.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование материалов	На 1 *кг*	На 50 *кг*
1	Фенилгидразин свежеперегнанный	0,885	44,3
2	Ацетоуксусный эфир	0,939	47
3	Спирт 96°-ный	0,115	5,75

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с паровой рубашкой, мешалкой, загрузочным люком, обратным холодильником, переключающимся на прямой, вставной трубкой для передавливания и штуцерами для ацетоуксусного эфира, впуска и выпуска воздуха	медь лужен.	200	700	650	1
2	Мерник для ацетоуксусного эфира	„ „	50	500	700	1
3	Вакуум-перегонный аппарат для ацетоуксусного эфира .	„ „	100	550	520	1
4	Приемник для ацетоуксусного эфира	„ „	100	500	600	1
5 и 5а	Кристаллизатор	чугун эмалир.	75	800	280	2
6	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	500	—	1
7	Аппарат для растворения фенилметилпиразолона с мешалкой, паровой рубашкой, обратным холодильником, загрузочным люком и спускным краном	чугун эмалир.	150	650	550	1
8	Друкфильтр	„ „	—	500	—	1
9	Сборник	„ „	350	700	900	1

4) Получение фенилдиметилпиразолона (антипирина)

Метилирование фенилметилпиразолона производят или метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты или бромистым метилом. Полученный первым или вторым способом сырой антипирин подвергается затем очистке.

А) Метилирование метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты

Эта стадия состоит из следующих фаз:

а) получение метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты,

б) метилирование фенилметилпиразолона метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты.

а) Получение метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты

(рис. 36)

В чугунный эмалированный аппарат *1*, снабженный мешалкой и рубашкой для охлаждения, из мерника *2* заливают метиловый спирт, пускают мешалку в ход и загружают паратолуолсульфохлорид. Последний предварительно нейтрализуют 2%-ным раствором соды, промывают водой, высушивают и тщательно измельчают на шаровой мельнице *3*, аппарат охлаждают водой до 15—18° и из мерника *4* медленно сливают в него раствор едкого натра (25%-ный), следя за тем, чтобы температура держалась в пределах 15—18°. 25%-ный раствор едкого натра готовится в железном бачке *5*, из которого отстоявшийся раствор пересасывается в мерник *4*. Как только реакция на лакмус станет щелочной, содержимое аппарата передавливают в железный котел *6*, в котором по прибавлении избытка щелочи продолжается энергичное перемешивание в течение 4 час.[1].

После этого реакционную жидкость замораживают рассолом. Масса затем передается на центрофугу *7*. Отжатые кристаллы подвергаются расплавлению при 30° в котелке *8* и вторичному отжатию на центрофуге *9*. Фильтрат,

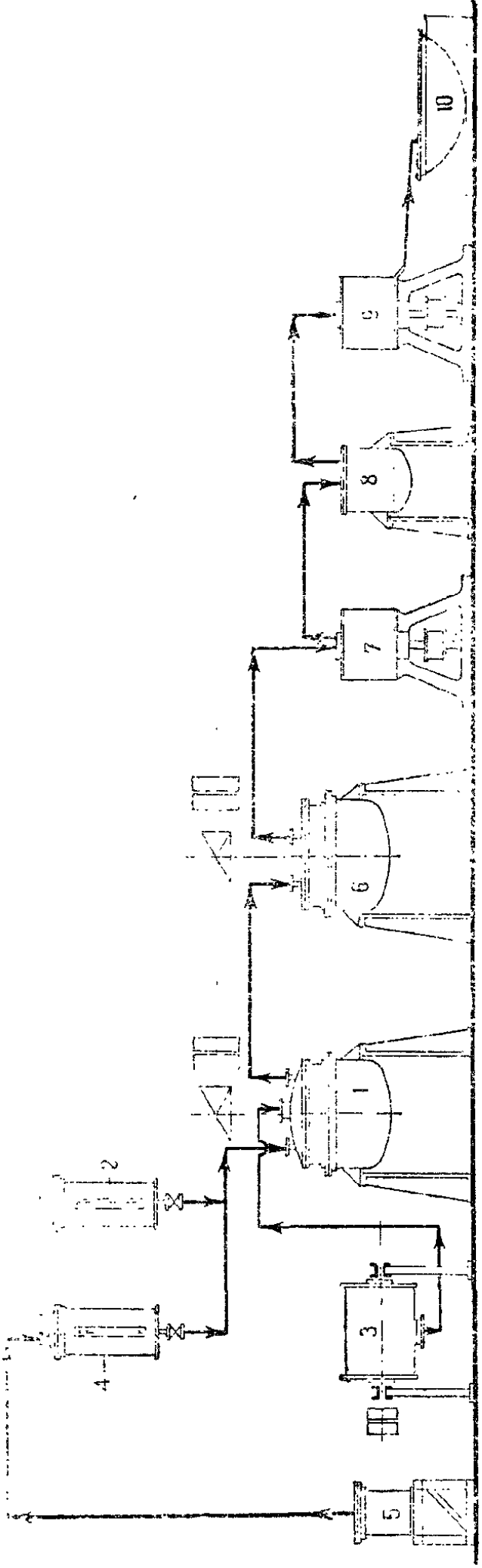


Рис. 36. Схема получения метилового эфира паратолуолсульфоновой кислоты.
1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3*—шаровая мельница, *4*—мерник для щелочи, *5*—бачок для растворения щелочи, *6*—котел с мешалкой, *7*—центрофуга, *8*—котелок, *9*—центрофуга, *10*—кристаллизатор.

[1] Операция проводится в разных аппаратах с целью предупреждения порчи эмали избытком раствора щелочи. Кроме того аппарат *1* освобождается после первой смены для следующей загрузки.

освобожденный таким образом от поваренной соли и непрореагировавшего толуолсульфохлорида, подвергают вторичному вымораживанию в кристаллизаторе *10* с охлаждением. Очищенный таким образом продукт сушат на воздухе.

Примечание. Всю работу по этому производству следует вести под хорошей тягой и в резиновых перчатках во избежание заболевания экземой.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 50 *кг*
1	Паратолуолсульфохлорид технический . .	1,255	62,7
2	Метиловый спирт	0,692	34,6
3	Едкий натр (25%-ный раствор)	1,117	55,8
4	Сода кальцинированная	0,16	8,0

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, загрузочным люком, двумя штуцерами и трубкой для передавливания	чугун эмалир.	250	750	700	1
2	Мерник для метилового спирта	железо	50	300	750	1
3	Шаровая мельница	керамика	—	500	600	1
4	Мерник для едкого натра . .	железо	50	300	750	1
5	Бачок для растворения едкого натра	„	50	400	450	1
6	Котел с мешалкой	„	250	750	700	1
7	Центрофуга	„	—	500	—	1
8	Котелок	чугун эмалир.	75	500	475	1
9	Центрофуга	железо	—	500	—	1
10	Кристаллизатор	чугун эмалир.	100	1 000	380	2

б) Метилирование фенилметилпиразолона метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты (рис. 37)

В чугунный котел *1* с масляным обогревом, мешалкой и холодильником загружают фенилметилпиразолон и метиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты и нагревают при хорошем размешива-

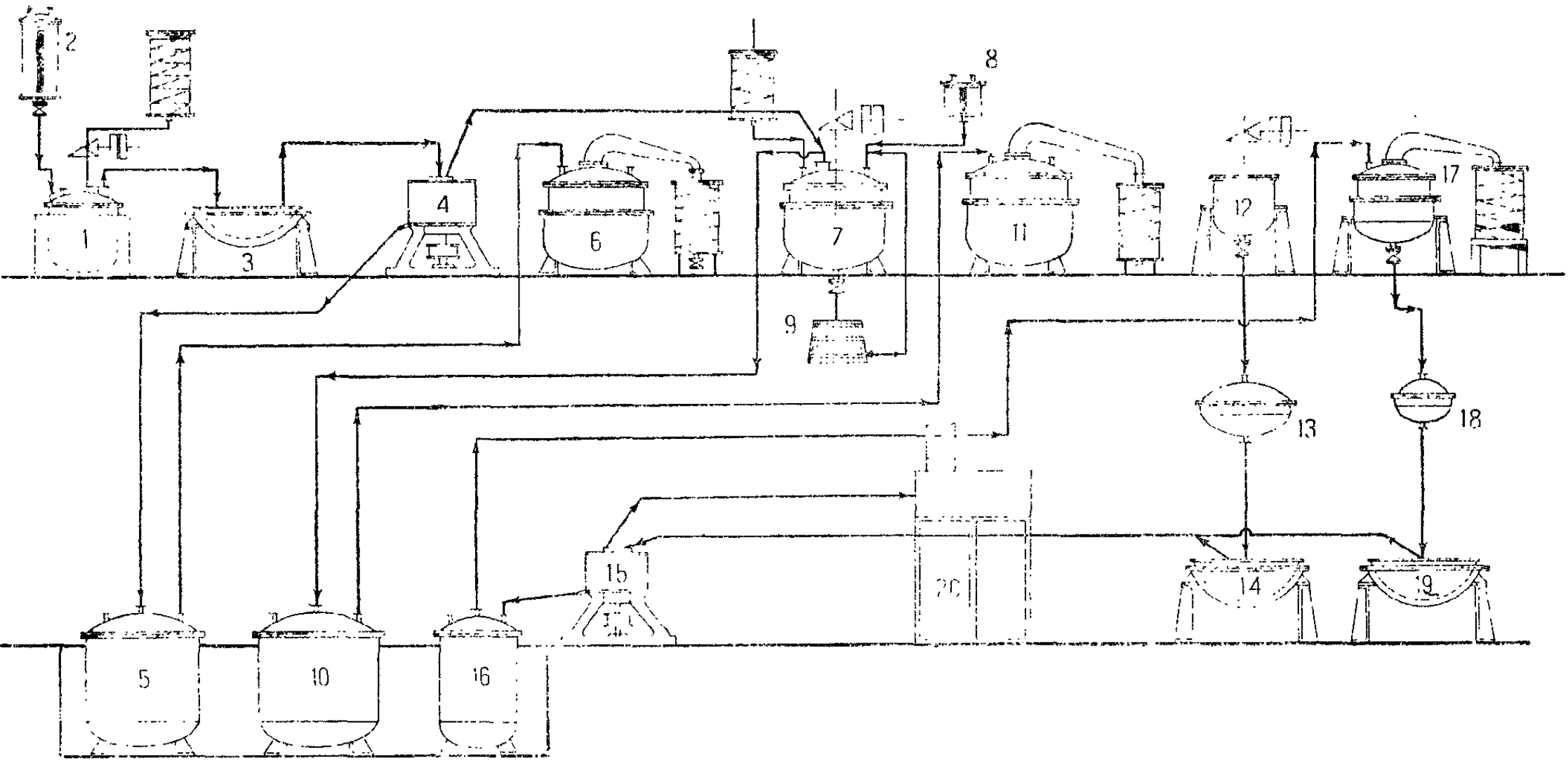


Рис. 37. Схема метилирования фенилметилпиразолона метиловым эфиром паратолуолсульфоновой кислоты.

1—аппарат для получения сульфоната, *2*—мерник для воды, *3*—кристаллизатор, *4*—центрофуга, *5*—сборник-монжю для промывных вод, *6*—вакуум-перегонный аппарат, *7*—аппарат для разложения, *8*—мерник для раствора соды, *9*—нутч-фильтр, *10*—сборник для бензольного экстракта, *11*—перегонный аппарат, *12*—аппарат для очистки, *13*—друкфильтр, *14*—кристаллизатор, *15*—центрофуга, *16*—сборник для маточника, *17*—вакуум-аппарат, *18*—друк-фильтр, *19*—кристаллизатор, *20*—сушилка.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 40 *кг*
1	Фенилметилпиразолон	1,16	46,1
2	Метиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты	1,24	49,6
3	Сода кристаллическая	0,933	37,3
4	Едкий натр (концентрированный раствор) .	1,000	40,0
5	Бензол	11,9	476

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с масляным обогревом, мешалкой, гильзой для термометра, загрузочным люком	чугун эмалир.	250	750	700	1
2	Мерник для воды	железо оцинк.	60	300	850	1
3	Кристаллизатор с рубашкой для охлаждения	чугун эмалир.	200	1 100	380	1
4	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	700	—	1
5	Сборник-монжю для промывных вод	медь лужен.	1 250	1 200	1 100	1
6	Вакуум-перегонный аппарат для отгонки промывных вод	„ „	500	950	880	1
7	Аппарат для растворения сульфоната и экстрагирования антипирина с паровой рубашкой, мешалкой, спускным краном и обратным холодильником	„ „	500	950	880	1
8	Мерник для раствора соды .	железо	20	300	—	1
9	Нутч-фильтр	дерево	25 + 100	—	—	1
10	Сборник для бензольных вытяжек	медь лужен.	1 250	1 200	1 100	1
11	Перегонный аппарат для отгонки бензола	„ „	500	950	880	1
12	Аппарат для очистки	чугун эмалир.	150	650	580	1
13	Друкфильтр	„ „	—	1 000	—	1
14	Кристаллизатор	„ „	150	1 000	340	1
15	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	700	—	1
16	Сборник-монжю	железо гуммир.	500	—	—	1
17	Вакуум-выпарной аппарат . .	чугун эмалир.	200	—	—	—
18	Друкфильтр	„ „	—	500	—	1
19	Кристаллизатор	„ „	150	1 000	340	1
20	Сушилка	дерево	1000 × 1 000 × 2000			1

нии и при температуре масляной бани 135—140° в течение 40—45 час. Затем реакционную массу охлаждают до 95—100°

и при этой температуре прибавляют из мерника *2* воду и снова перемешивают в течение 1 часа. После этого реакционную массу передавливают в кристаллизатор *3*, снабженный рубашкой для охлаждения. Кристаллы сульфоната передаются на центрофугу *4*, где их отжимают и промывают водой.

Промывные воды накапливают в сборнике-монжю *5*, откуда их передавливают в вакуум-перегонный аппарат *6*, в котором упаривают до $^1/_3$ первоначального объема и обрабатывают концентрированным раствором едкого натра при нагревании в течение 2 час. до температуры около 100°. По охлаждении выделяется слой масла, содержащий метоксифенилпиразолон — побочный продукт при реакции метилирования.

Отжатый и промытый на центрофуге *4* сульфонат диметилфенилпиразолона загружают в аппарат *7*, снабженный мешалкой, паровой рубашкой и обратным холодильником, постепенно заливают воду, пускают в ход мешалку и понемногу спускают из мерника *8* раствор соды. Реакционную массу пропускают через нутч *9* и засасывают обратно в тот же аппарат *7*, куда заливают бензол или толуол для экстрагирования антипирина из водного раствора. Экстрагирование бензолом производят в 2—3 приема. Вытяжки сифонируются в сборник *10*, откуда они засасываются в перегонный аппарат *11*, в котором производят отгонку бензола до получения весьма концентрированного раствора антипирина, который по охлаждении закристаллизовывается в виде мелких, слегка окрашенных кристаллов. Последние перекристаллизовывают из воды с добавлением небольшого количества животного угля (аппарат *12*, друкфильтр *13* и кристаллизатор *14*). Полученные кристаллы отжимаются на центрофуге *15*. Маточник из центрофуги поступает в сборник *16*, из которого идет на упарку в вакуум-аппарат *17*, откуда через друкфильтр *18* сливается в кристаллизатор *19*. Кристаллы из маточников подвергаются повторной перекристаллизации из воды до получения совершенно чистого продукта. Весь полученный антипирин сушат при 40—50° в сушилке *20*.

Б) Метилирование бромистым метилом (рис. 38)

В автоклав *1* на 30 *ат* с эмалированным вкладышем, мешалкой паровой рубашкой из мерника *2* заливают метиловый спирт загружают фенилметилпиразолон, из мерника *3* сливают бромистый метил и нагревают до 118—130°, причем давление доходит до 2,5 *ат*. Нагревание продолжается в течение 17 час. Затем автоклав охлаждают, осторожно выпускают из него образовавшуюся бромистоводородную кислоту, которую поглощают в трех приемниках *4*, очередность впуска в которые устанавливается соответствующими кранами. Поглотителем кислоты служит едкий натр или кали в зависимости от желания получить бромистый натрий или калий. Насыщенный раствор сливается и идет на упарку и кристаллизацию, а освободившийся приемник наполняется свежим раствором щелочи. Массу из автоклава передавливают через вставную трубку в аппарат *5*, снабженный мешалкой, паровой

рубашкой, обратным холодильником, переключающимся на прямой. В аппарате *5* реакционную массу нагревают в течение 3 час. при 115°, после чего холодильник переключают на прямой и отгоняют метиловый спирт и образовавшийся метиловый эфир в прием-

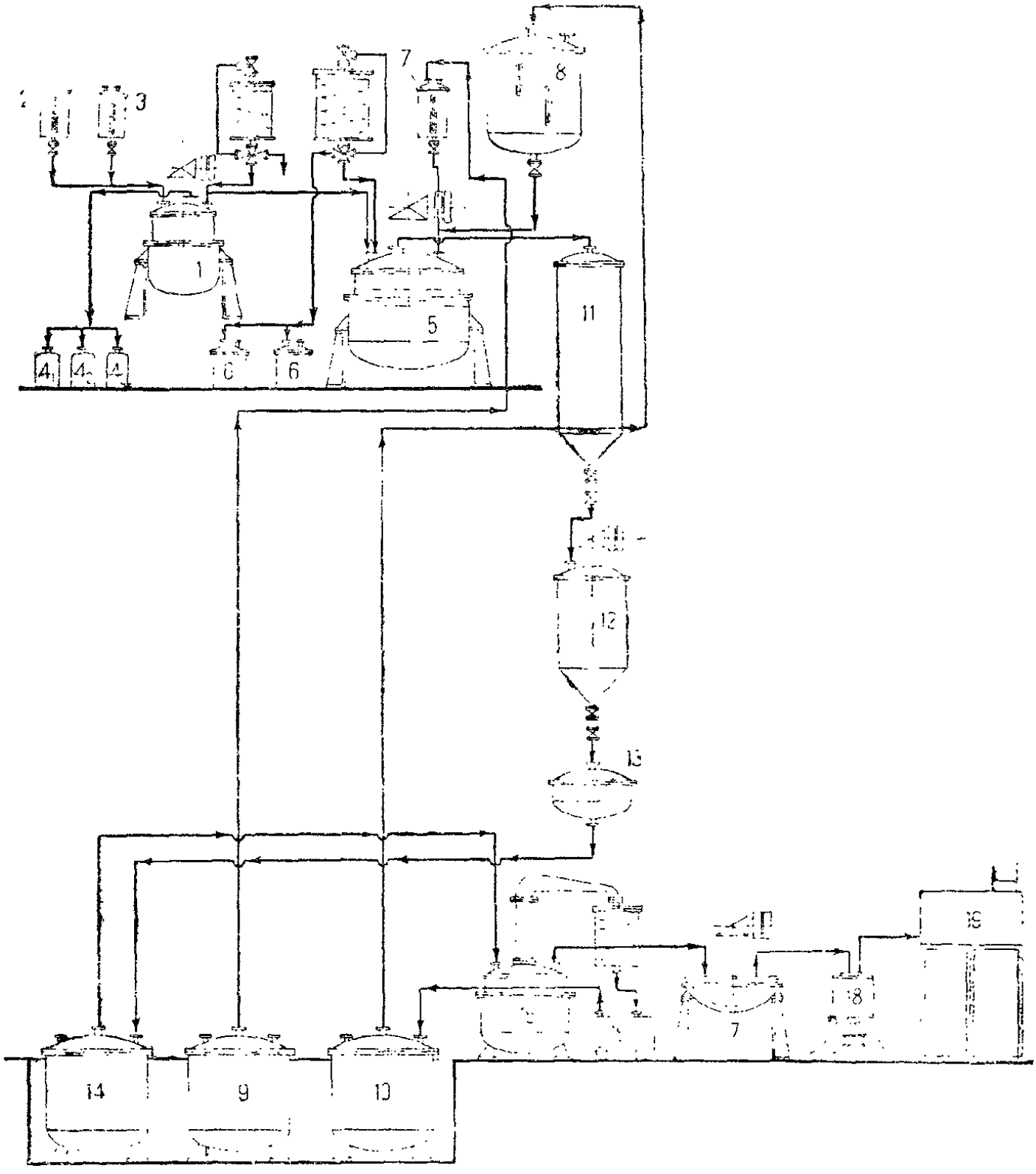


Рис. 38. Схема метилирования фенилметилпиразолона бромистым метилом.

1—автоклав, *2*—мерник для спирта, *3*—мерник для бромистого метила, *4*—поглотители для НВч, *5*—реакционный аппарат, *6*—приемники, *7*—мерник для щелочи, *8*—мерник для бензола, *9*—сборник-монжю для раствора щелочи, *20*—сборник-монжю для бензола, *11*—делительная воронка, *12*—экстрактор, *13*—друкфильтр, *14*—сборник для бензольного экстракта, *15*—перегонный аппарат, *16*—приемник для бензола, *17*—кристаллизатор, *18*—центрофуга, *19*—сушилка.

ники *6*. По окончании отгонки аппарат охлаждают приблизительно до 50°, прибавляют щелочь (40%-ный едкий натр) из мерника *7* до щелочной реакции и из мерника *8* бензол: щелочь и бензол передавливают в мерники из сборников *9* и *10*. Аппа-

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 80 *кг*[1]
1	Метилфенилпиразолон	1,0357	82,8
2	Метиловый спирт	0,3574	28,6
3	Бромистый метил	0,5714	45,8
4	Бензол	11,9	952
5	Едкий натр (40%-ный раствор)	0,625	500

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав на 30 *ат* с эмалированным вкладышем, мешалкой, паровой рубашкой, загрузочным люком и 3 штуцерами	железо чугун эмалир.	250	700	800	1
2	Мерник для метилового спирта	железо	40	300	570	1
3	Мерник для бромистого метила	медь лужен.	30	300	430	1
4	Приемники для бромистого водорода	стекло (бутыль)	20	250	400	3
5	Аппарат с мешалкой и обратным холодильником, переключающимся на прямой .	медь лужен.	1 200	1 200	1 100	1
6	Приемники для метилового спирта и эфира	„ „	40	400	420	2
7	Мерник для щелочи	железо	40	300	570	1
8	Мерник для бензола	„	1 000	1 100	1 100	1
9	Сборник-монжю для едкого натра	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Сборник-монжю для бензола .	„	1 250	1 200	1 100	1
11	Воронка делительная	„	1 250	800	2 250	1
12	Воронка делительная с мешалкой	„	600	300	1 200	1
13	Друкфильтр	„	—	1 000	—	1
14	Сборник	„	1 250	1 200	1 100	1
15	Перегонный аппарат	медь лужен.	500	950	800	1
16	Приемник	„ „	100	400	800	1
17	Кристаллизатор	чугун эмалир.	100	900	310	1
18	Центрофуга	медь лужен.	—	500	—	1
19	Сушилка	дерево	1 000 × 1 000 × 2 500			1

ат 5 нагревают при 50° в течение 5 час., после чего массу переливают в делительную воронку *11*, в которой она отстаи-

[1] Суточное производство 80 *кг*, с учетом того, что автоклав будет загружаться через день.

вается и расслаивается. Нижний водный слой спускают в воронку *12*, где его снова экстрагируют бензолом, после чего выливают. Бензольные же растворы фильтруются через друкфильтр *13* в сборник *14*, откуда они засасываются в перегонный аппарат *15*, где бензол отгоняется и поступает через приемник *16* в сборник *10*. Полученный антипирин из перегонного аппарата *15* передавливается в кристаллизатор *17*, снабженный мешалкой и рубашкой для охлаждения. Полученные кристаллы фугуются на центрофуге *18* и сушатся в сушилке *19*.

7. Производство пирамидона

Производство пирамидона состоит из следующих стадий:

1) Получение нитрозоантипирина (90 *кг*) [1].
2) Получение аминоантипирина (80 *кг*).
3) Получение диметиламиноантипирина (пирамидона) (80 *кг*).

1) Получение нитрозоантипирина

(рис. 39)

В деревянный чан *1* с мешалкой, делающей около 30 об/мин, и спускным краном наливают воду, загружают антипирин и разбавленную кислоту и затем мелко истолченный лед. Температура при этом опускается ниже 0°.

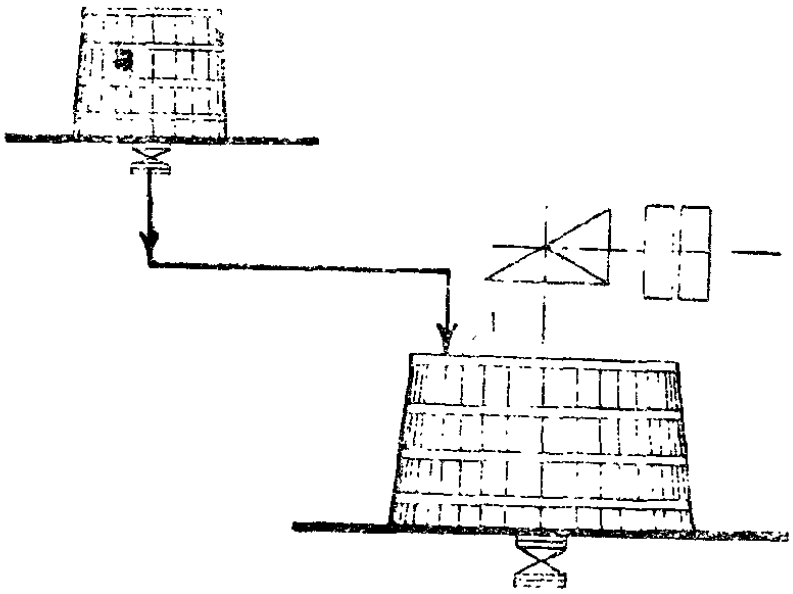


Рис. 39. Схема получения нитрозоантипирина.
1—чан для нитрозирования, *2*—бачок для раствора нитрита.

Тем временем в бачке *2* приготовляют раствор нитрита, который спускают в чан *1*, следя за тем, чтобы температура держалась в пределах от 0 до +4°. В случае необходимости в реакционную массу добавляют лед. К концу приливания нитрита делают пробы на достаточную кислотность по конго и на конец реакции нитрозирования по

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 90 *кг*
1	Антипирин 97%-ный	1,000	90,0
2	Серная кислота 66° Bé	2,777	250,0
3	Вода для разбавления кислоты	1,111	100,0
4	Лед	6,289	26,0
5	Нитрит натрия (100%-ный)	0,372	33,5
6	Вода для растворения нитрита	1,333	120,0

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан с мешалкой и спускным краном	дерево	800	1 200	700	1
2	Бачок с мешалкой и спускным краном	»	155	600	550	1

иодкрахмальной бумажке. Следует избегать как избытка нитрита, так и недоведения нитрозирования до конца.

2) Получение аминоантипирина

Наиболее пригодными способами восстановления нитрозоантипирина в аминоантипирин являются: а) восстановление с помощью цинковой пыли и бисульфита натрия и б) восстановление сероводородом.

а) Восстановление нитрозоантипирина цинкововой пылью и бисульфитом натрия (рис. 40)

В деревянном чане *3*, снабженном мешалкой и спускным краном, приготовляют 40%-ный раствор бисульфита натрия и загружают мелко истолченный лед. Когда предыдущая реакция нитрозирования приближается к концу, в небольшом бачке *4* размешивают цинковую пыль с водой и полученную кашеобразную массу также загружают в чан *3*. Как только нитрозирование закончено, реакционную массу из чана *1* (см. рис. 39) быстро спускают в чан *3*, не прекращая тщательного перемешивания. Чан *1* после этого ополаскивают водой, которую также спускают в чан *3* вместе с остатком цинковой пыли, размешанной с водой. После этого, не прекращая перемешивания, дают выдержку в течение 3 час., следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 20°. По окончании выдержки реакционную массу нагревают до 20°, насыщают ее поваренной солью и оставляют перемешиваться на ночь. На следующее утро массу спускают в железный экстракционный аппарат *5*, в который предварительно налит 40%-ный раствор едкого натра, заливают бензол из мерника *6* и хорошо перемешивают в течение 3 час. Мешалку затем останавливают, и реакционная масса в течение 3-часового стояния расслаивается. Верхний бензольный слой передают в сборник-

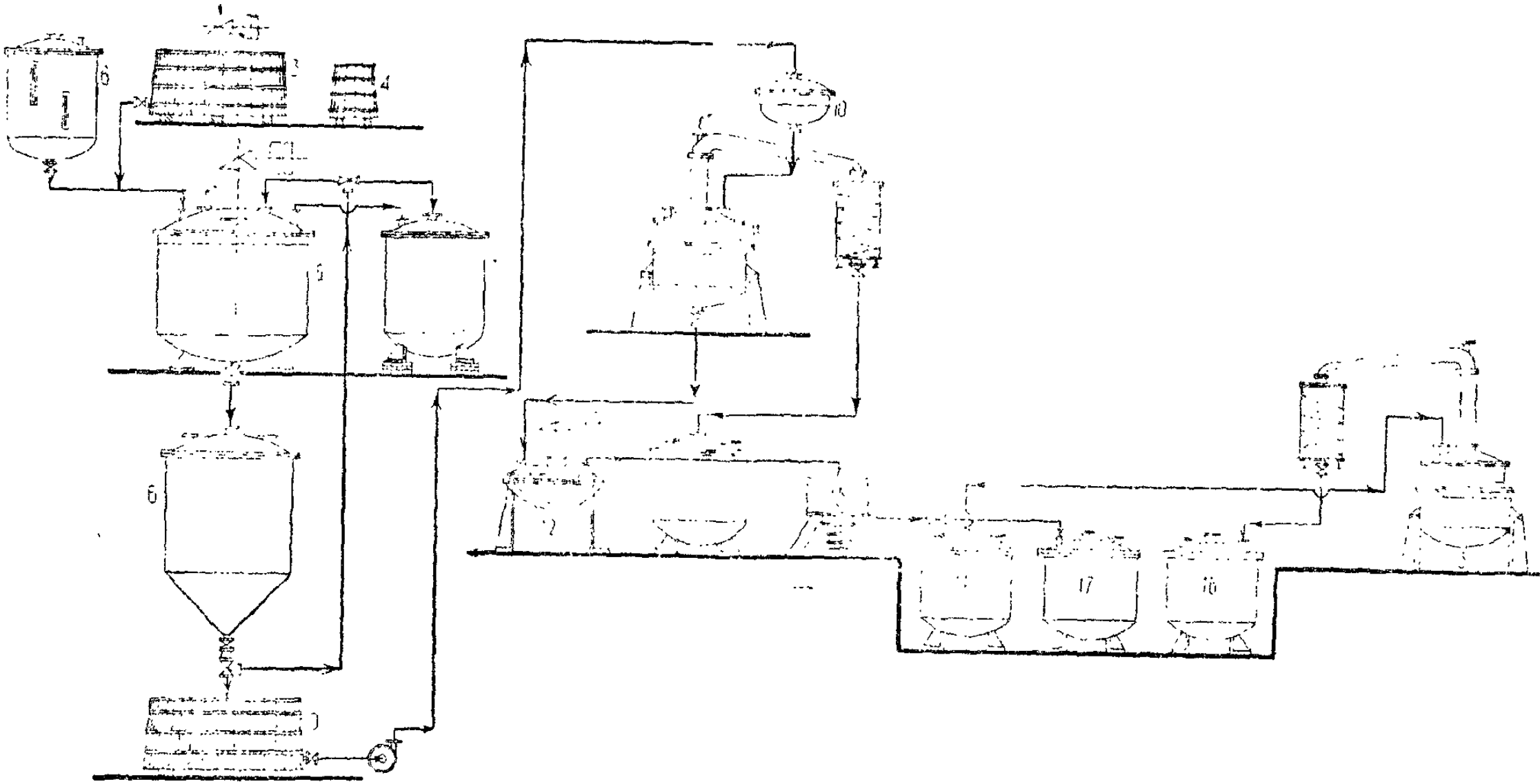


Рис. 40. Схема восстановления нитрозоантипирина цинковой пылью и бисульфитом натрия.

3 —реакционный чан, *4*—бачок для размешивания цинковой пыли, *5*—экстракционный аппарат, *6*—мерник для бензола, *7*—сборник-монжю, *8* -делительная воронка, *9*—чан-приемник, *10*—друкфильтр, *11*—перегонный аппарат, *12*—кристаллизатор, *13*—центрофуга, *14*—сборник-монжю для промывного бензола, *15*—перегонный аппарат, *16*—сборник-монжю для перегнанного бензола, *17*—сборник-монжю для вторых маточников.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 80 *кг*
1	Бисульфит (40%-ный)	6,250	500
2	Лед	12,500	1000
3	Цинковая пыль	1,312	105
4	Вода	0,625	50
5	Поваренная соль	2,222	200
6	Едкий натр (40%-ный раствор)	7,500	600
7	Бензол	15,000	120

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
3	Чан с мешалкой со свинцовым змеевиком для обогрева паром и спускным краном	дерево	2 800	1 800	900	1
1	Бачок для перемешивания цинковой пыли	железо	200	600	750	1
5	Экстракционный аппарат с мешалкой, загрузочным люком, гильзой для термометра, штуцерами для сжатого воздуха, манометра, впуска жидкостей и спускным краном	„	5 000	2 000	1 600	1
6	Мерник для бензола	„	1 500	1 200	1 400	—
7	Сборник-монжю	„	2 000	1 300	1 500	1
8	Делительная воронка с 2 спускными кранами и фонарем	„	5 000	1 700	1 700	1
9	Чан-приемник	медь лужен.	3 000	2 100	1 000	1
10	Друкфильтр	„ „	500	800	—	1
11	Перегонный аппарат с паровой рубашкой, спускным краном и холодильником	„ „	500	1 000	1 000	1
12	Кристаллизатор с мешалкой и рубашкой для воды и пара	„ „	200	1 000	270	1
13	Центрофуга	„ „	—	800	—	1
14	Сборник-монжю для промывного бензола	железо	1 200	1 200	1 100	1
15	Перегонный аппарат (как 11)	медь лужен.	500	1 000	1 000	1
16	Сборник-монжю для бензола	железо	1 250	1 200	1 100	1
17	Сборник-монжю для маточников от 2-го фугования	„	1 250	1 200	1 100	1

монжю *7*, а оставшуюся массу — в делительную воронку *8*, откуда после 1 часа стояния нижний слой — раствор щелочи — передают обратно в экстрактор *5*, а верхний — бензольный слой — направляют

в сборник-монжю 7. В экстракторе 5 раствор щелочи подвергается вторичной экстракции бензолом, расслаиванию, передаче в делительную воронку 8 и соответствующему разделению слоев. Экстрактор 5 очищают и затем в него передают из сборника 7 бензольный экстракт, который обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра в течение 1—2 час. Затем из делительной воронки 8 нижний слой — раствор щелочи — спускают в чан 9, а бензольный — снова в сборник-монжю 7. Массу из экстрактора 5 опять передают в делительную воронку 8, дают ей снова расслоиться, раствор щелочи направляют из воронки 8 в экстрактор 5 для использования его в следующей загрузке. Бензольный раствор, пройдя друкфильтр 10, поступает в перегонный аппарат 11, в котором производят отгонку бензола до 115°. Остающуюся в перегонном аппарате 11 массу спускают в кристаллизатор 12 с наружным охлаждением и, когда она закристаллизуется, передают на центрофугу 13, где кристаллы отжимают и промывают небольшим количеством бензола. Промывной бензол поступает в сборник-монжю 14, откуда он по мере накопления идет на упарку в перегонный аппарат 15. Отогнанный бензол поступает в сборник-монжю 16 и возвращается снова в производство. Маточники от второго фугования собираются в сборнике-монжю 17, от них отгоняют весь бензол, после чего они подвергаются очистке.

В чане 3 накопляется цинковый шлам, который продается как отброс, идущий на переработку в другие производства.

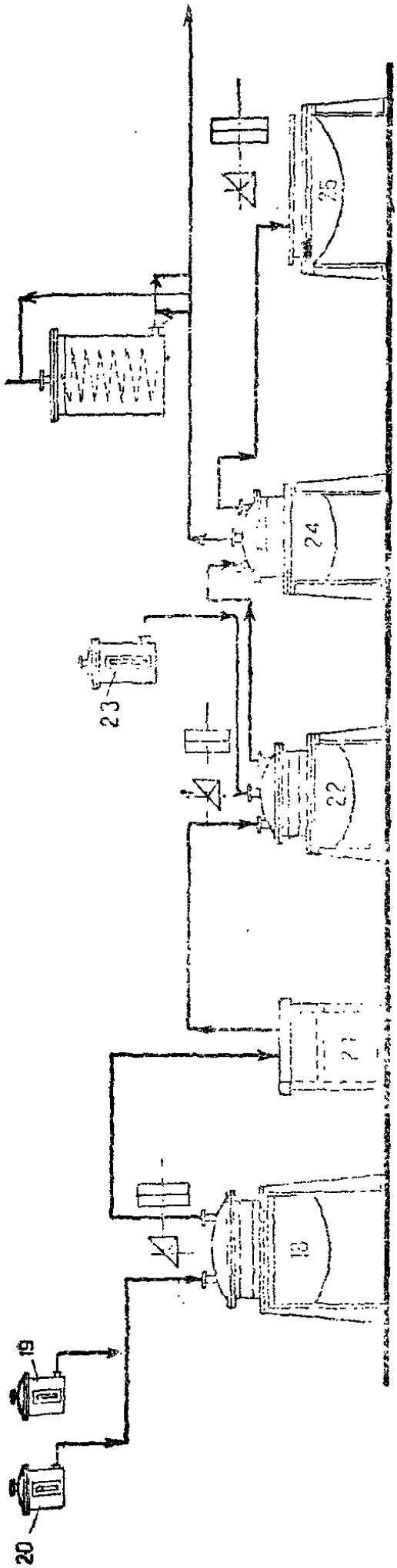


Рис. 41. Схема извлечения аминоантипирина из бензольного маточника.

18—реакционный аппарат, *19*—мерник для спирта, *20*—мерник для бензальдегида, *21*—нутч-фильтр, *22*—аппарат для разложения, *23*—мерник для соляной кислоты, *24*—перегонный аппарат, *25*—кристаллизатор.

Извлечение аминоантипирина из бензольного маточника

Как уже сказано, промывной бензол из сборника *14* (рис. 40) поступает в перегонный аппарат *15*, где бензол полностью отгоняют, остаток передают в эмалированный аппарат *18* (рис. 41) с мешалкой и рубашкой для охлаждения рассолом. В аппарат заливают подогретый спирт из обогреваемого мерника *19* и по растворении массы к ней прибавляют бензальдегид из мерника *20* в количестве $^1/_4$ части от веса взятого в работу остатка. Массу перемешивают в течение 3 час., охлаждая ее рассолом, и в холодном состоянии фильтруют на нутче *21*. Остаток на нутче передают затем в эмалированный аппарат *22*, из мерника *23* прибавляют избыток соляной кислоты, перемешивают в течение 5 час. и оставляют стоять на ночь. На следующий день массу передавливают в эмалированный перегонный аппарат *24*, нагревают до кипа и острым паром отгоняют бензальдегид. После отгонки всего бензальдегида массу охлаждают, подщелачивают, высаливают поваренной солью и экстрагируют бензолом. Из бензольного экстракта отгоняют бензол, остаток спускают в кристаллизатор *25* с мешалкой и наружным охлаждением. Получают чистый аминоантипирин.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Остаток после отгона бензола из маточника	80
2	Бензальдегид	20
3	Спирт	20

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
18	Аппарат с мешалкой и рубашкой для рассола	чугун эмалир.	250	750	700	1
19	Мерник для спирта	железо	25	300	400	1
	Мерник для бензальдегида . .	„	25	300	400	1
21	Нутч-фильтр	керамика	60	—	—	1
22	Аппарат с мешалкой и рубашкой для воды	чугун эмалир.	100	550	510	1
23	Мерник для соляной кислоты	железо гуммир.	25	300	400	1
24	Перегонный аппарат с барботером для острого пара с прямым холодильником, переключающимся на обратный	чугун эмалир.	100	550	510	1
25	Кристаллизатор с рубашкой для охлаждения и мешалкой	„ „	100	850	330	1

Продолжительность операций

Нитрозирование и восстановление

1. Загрузка антипирина, воды, серной кислоты, льда и перемешивание	2,0	час.
2. Подготовка цинковой пыли и ее загрузка	0,5	„
3. Спуск нитрозо-массы	0,25	„
4. Ополаскивание нитрозного чана и спуск промывной воды	0,25	„
5. Выдержка при перемешивании	3,0	„
6. Нагрев до 20° и загрузка поваренной соли	1,0	„
7. Выдержка при перемешивании	12,0	„
8. Приготовление раствора щелочи (40%-ной) и прибавление бензола	1,5	„
9. Спуск восстановленной массы в раствор	0,5	„
10. Выдержка при перемешивании	3,0	„
11. Расслаивание	3,0	„
12. Повторное экстрагирование и разделение	6,0	„
13. Отгонка бензола, спуск его из приемника в сборник-монжю	5,0	„
14. Спуск оставшейся массы из перегонного аппарата в кристаллизатор и кристаллизация при охлаждении и перемешивании	3,0	„
15. Центрофугирование и промывка бензолом на центрофуге полученных кристаллов	2,0	„

Обработка маточника

1. Упаривание бензольных маточников	3,0	час.
2. Взвешивание и загрузка упаренного маточника	1,0	„
3. Спуск горячего спирта и растворение загруженного материала	1,5	„
4. Спуск бензальдегида в котел	0,25	„
5. Выдержка при перемешивании и охлаждении льдом	3.0	„
6. Отсасывание и отжатие на нутче	3.0	„
7. Растворение отжатого продукта в горячей воде	2,0	„
8. Выдержка	3,0	„
9. Охлаждение раствора	1,5	„
10. Прибавление соляной кислоты	0,5	„
11. Выдержка при перемешивании	5,0	„
12. Выдержка через ночь	12,0	„
13. Передача массы в перегонный аппарат	0,5	„
14. Отгонка бензальдегида острым паром	3,0	„
15. Охлаждение и подщелачивание остатка	1,5	„
16. Насыщение поваренной солью и экстрагирование бензолом	5,0	„
17. Отгонка бензола	2,0	„
18. Охлаждение и кристаллизация чистого аминоантипирина при перемешивании	3,0	„
19. Фугование чистого аминоантипирина	2.0	„
20. Сушка	24,0	„

б) Восстановление нитрозоантипирина сероводородом (рис. 42)

В реакционный аппарат *1*, снабженный барботером для впуска сероводорода, заливают воду, пускают в ход мешалку, загружают нитрозоантипирин и при охлаждении водой впускают сероводород, поддерживая температуру в пределах 15—20°. Сероводород пропускают до полного исчезновения зеленого окрашивания реакцион-

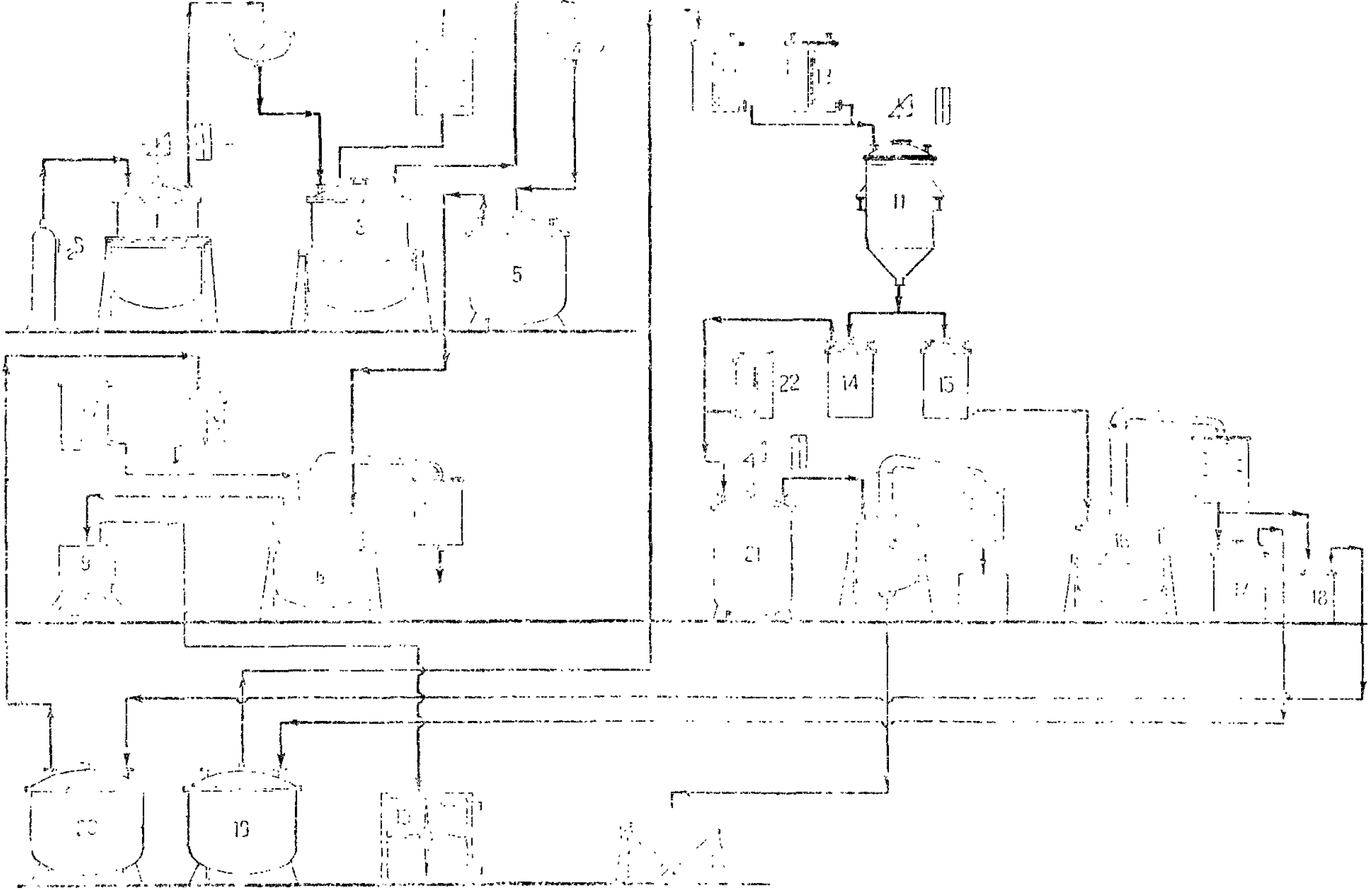


Рис. 42. Схема восстановления нитрозоантипирина сероводородом.

1— редуктор, *2*—друк-фильтр, *3*—аппарат для кипячения с углем, *4*—друк-фильтр, *5*- сборник-монжю, *6*—вакуум-выпарный аппарат, *7*—мерник для спирта, *8*—мерник для бензальдегида, *9*—центрофуга. *10* вакуум-сушилка, *11* делительная воронка, *12* мерник для бензола, *13*—мерник для соляной кислоты, *14*—приемник для водного слоя, *15*—приемник для бензольного слоя, *16*—перегонный аппарат, *17*—приемник для бензола, *18*—приемник для бензальдегида, *19*—сборник-монжю для бензола, *20* -сборник-монжю для бензальдегида, *21*—нейтрализатор, *22*—мерник для щелочи, *23*—перегонный аппарат, *24*—кристаллизатор.

ной массы, на что требуется около 15 час. Выпавшую при этом серу фильтруют через друкфильтр *2*, из которого фильтрат вместе с промывной водой стекает в аппарат *3*, в котором через раствор пропускают около получаса воздух для выдувания оставшегося в растворе сероводорода, а затем загружают активированный уголь и кипятят около 20 мин. После этого массу из аппарата *3* передавливают через друкфильтр *4* в сборник-монжю *5*. Из последнего раствор аминоантипирина передают в вакуум-выпарной аппарат *6*, где его упаривают приблизительно до $^1/_3$ первоначального объема, после чего производят очистку аминоантипирина через его бензилиденовое основание. Для этой цели из мерника *7* в аппарат *6* заливают спирт, затем медленно туда же спускают из мерника *8* бензальдегид. По окончании всей загрузки дают выдержку в течение 3 час., после чего массу быстро фильтруют, промывают холодным спиртом и отжимают на центрофуге *9*. Из последней кристаллы бензилиденового основания антипирина переносят в вакуум-сушилку *10*, где их сушат при невысокой температуре.

Для получения аминоантипирина бензилиденовое основание загружают в делительную воронку *11*, где его растворяют в бензоле, поступающем из мерника *12*, а затем разлагают 10%-ной соляной кислотой, которую сливают из мерника *13* при хорошем перемешивании. Затем мешалку останавливают, и масса расслаивается в течение приблизительно 1 часа. Нижний слой, состоящий из водного раствора солянокислого аминоантипирина, сливают в приемник *14*, а верхний — в приемник *15*. Из последнего бензольный раствор бензальдегида идет на разгонку в перегонный аппарат *16*, из которого бензол отгоняется в приемник *17*, а бензальдегид — в приемник *18*. Бензол и бензальдегид из приемников *17* и *18* сливаются в соответствующие сборники-монжю *19* и *20*, откуда они возвращаются в производство.

Водный раствор солянокислого аминоантипирина из приемника *14* поступает в нейтрализатор *21*, где свободное основание аминоантипирина выделяют в виде красного густого масла 15%-ным раствором едкого натра из мерника *22*. Основание экстрагируют в том же нейтрализаторе дихлорэтаном. Полученный раствор пере-

Расход материалов в *кг*

№	Наименование	На 1 *кг*	На 80 *кг*
1	Нитрозоантипирин	1,25	100
2	Вода	7,40	592
3	Сероводород	0,345	34,5
4	Уголь активированный	0,06	4,8
5	Спирт 96°-ный	1,587	127
6	Бензальдегид	0,667	53,4
7	Соляная кислота (10%-ная)	1,875	150
8	Бензол	2,7	216
9	Дихлорэтан	—	—
10	Едкий натр (15%-ный раствор)	1,46	117

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой и рубашкой для охлаждения водой, гильзой для термометра, загрузочным люком, барботером для впуска сероводорода и штуцером для выпуска газа, трубой для передавливания	чугун эмалир.	1 000	1 000	1 400	1
2	Друкфильтр для серы	„	—	600	—	1
3	Аппарат для кипячения с углем с обратным холодильником, гильзой для термометра и 2 смотровыми стеклами . .	железо	—	—	—	1
4	Друкфильтр для угля	„	—	600	—	1
5	Сборник-монжю для аминоантипирина	„	1 250	1 200	1 100	1
6	Вакуум-выпарной аппарат с рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком и холодильником	„	500	1 000	900	1
7	Мерник для спирта	„	200	550	865	1
8	Мерник для бензальдегида . .	„	75	400	615	1
9	Центрофуга	„	—	600	—	1
10	Вакуум-сушилка	„	—	—	—	1
11	Делительная воронка с мешалкой и фонарем	чугун эмалир.	500	750	1 170	1
12	Мерник для бензола	железо	250	600	915	1
13	Мерник для 10%-ной соляной кислоты	железо гуммир.	200	550	865	1
14	Приемник для водного солянокислого аминоантипирина .	чугун эмалир.	250	600	915	1
15	Приемник для бензольного раствора бензальдегида . .	„ „	250	600	915	1
16	Перегонный аппарат для разгонки бензольного раствора бензальдегида	„ „	400	900	820	1
17	Приемник для бензола	железо	250	600	915	1
18	Приемник для бензальдегида .	„	75	400	615	1
19	Сборник-монжю для бензола .	„	1 250	1 200	1 100	1
20	Сборник-монжю для бензальдегида	„	1 250	1 200	1 100	1
21	Нейтрализатор	чугун эмалир.	1 000	1 000	1 350	1
22	Мерник для 15%-ного раствора едкого натра	железо	100	450	665	1
23	Перегонный аппарат для отгонки дихлорэтана	чугун эмалир.	200	700	650	1
24	Кристаллизатор с охлаждением	„ „	100	850	330	1

давливают в перегонный аппарат *23*, в котором производят отгонку дихлорэтана. Остающееся масло сливают в кристаллизатор *24*, охлаждаемый с помощью рассола. Масса закристаллизовывается и затем идет в дальнейшую переработку на пирамидон. Отогнанный дихлорэтан возвращается в производство.

Продолжительность операций

1. Загрузка материалов	0,5 час.
2. Впуск сероводорода	15,0 „
3. Фильтрование серы	1,0 „
4. Промывка серы	0,5 „
5. Продувание воздуха	0,5 „
6. Загрузка угля и кипячение	0,5 „
7. Отгонка воды	6,0 „
8. Выдержка	3,0 „
9. Фильтрование и промывание бензилиденового основания на центрофуге	2,0 „
10. Сушка	24,0 „
11. Загрузка материалов в делительную воронку	1,0 „
12. Растворение бензилиденового основания	1,0 „
13. Расслаивание	3,0 „
14. Спуск в приемники	0,5 „
15. Спуск из приемников в монжю	0,25 „
16. Передача солянокислого аминоантипирина в нейтрализатор	0,5 „
17. Нейтрализация щелочью	1,0 „
18. Экстрагирование свободного основания	2,0 „
19. Передавливание в перегонный аппарат	0,25 „
20. Отгонка дихлорэтана	2,0 „
21. Спуск в кристаллизатор и кристаллизация	12 „

3) Получение диметиламиноантипирина (пирамидона) (рис. 43)

В эмалированный (кислотоупорная эмаль) реакционный аппарат *1* из мерника *2* заливают муравьиную кислоту, из мерника *3* воду и из мерника *4* формалин. Мешалку пускают в ход и смесь подогревают до 80—85°. При этой температуре из мерника *5* медленно в течение 3 час. спускают в аппарат раствор аминоантипирина. Температуру реакционной массы держат во все время хода реакции в пределах 80—85°. О скорости реакции судят по скорости выделения углекислого газа через контрольную склянку *6*. Продолжая все время перемешивание, дают выдержку при вышеуказанной температуре в течение 5 час. По истечении этого времени берут пробы, в которых с помощью бензальдегида определяют конец реакции по отсутствию желтого кристаллического осадка бензилиденового производного аминоантипирина. Когда проба показала отсутствие непрореагировавшего аминоантипирина, реакционную массу передают в воронку *7* с линзой на нижнем конце пустотелой оси, несущей на верхнем конце цилиндрическую коробку, куда поступает бензол из мерника *8*. В последний бензол поступает из сборника-монжю *9*. Благодаря быстрому вращению линзы бензол, выходящий из маленьких отверстий, расположенных по окружности линзы, распыляется в растворе и таким образом

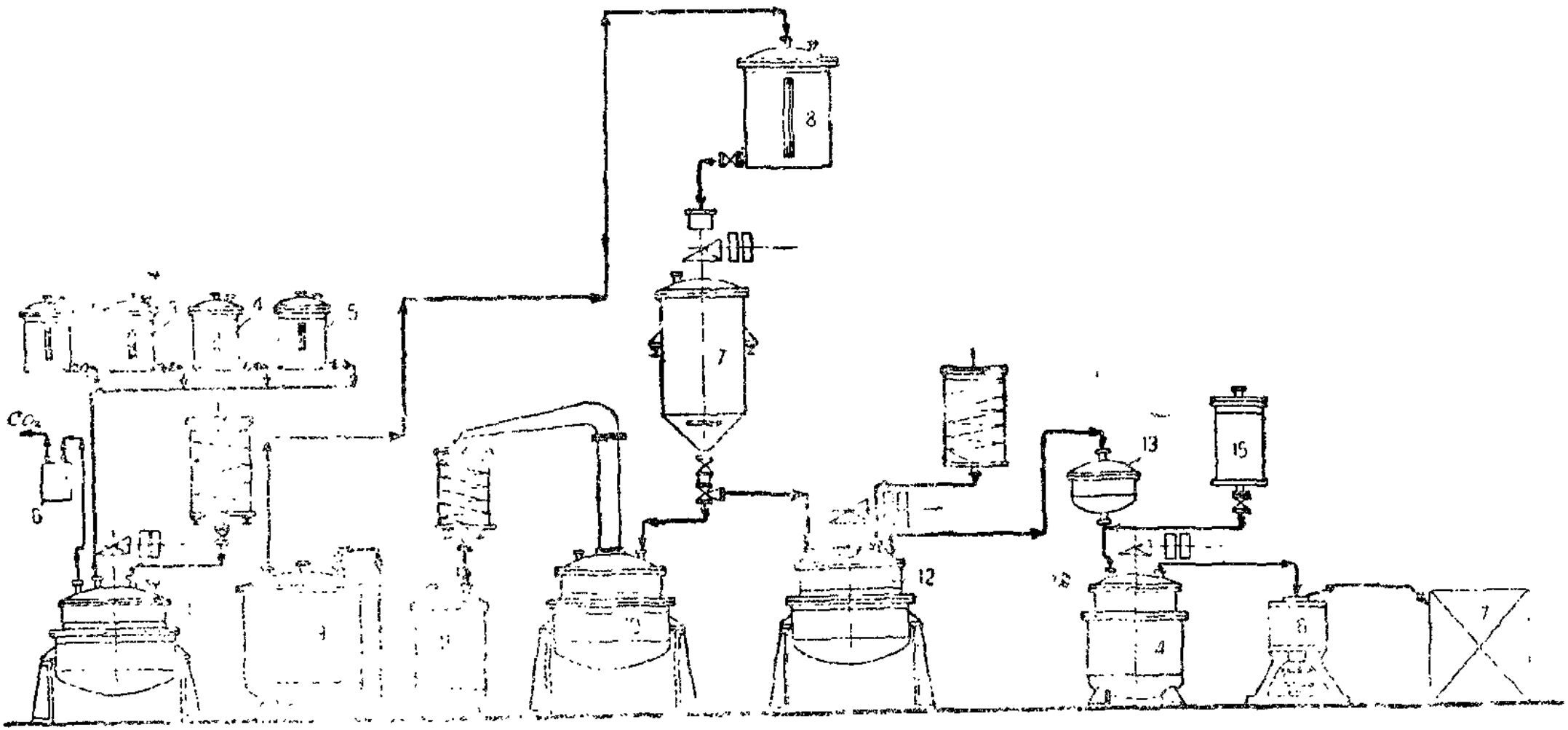


Рис. 43. Схема получения диметиламиноантипирина.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для муравьиной кислоты, *3*—мерник для воды, *4*—мерник для формалина, *5*—мерник для раствора аминоантипирина, *6*—контрольная склянка, *7*—воронка-экстрактор, *8*—мерник для бензола, *9*—сборник-монжю, *10*—перегонный аппарат, *11*—приемник для бензола, *12*—аппарат для кипячения с углем, *13*—друк-фильтр, *14*—нейтрализатор, *15*—бачок для раствора соды, *16*—центрофуга, *17*—вакуум-сушилка.

экстрагирует формильное производное пирамидона (побочный продукт реакции). Мешалку затем останавливают и масса расслаивается.

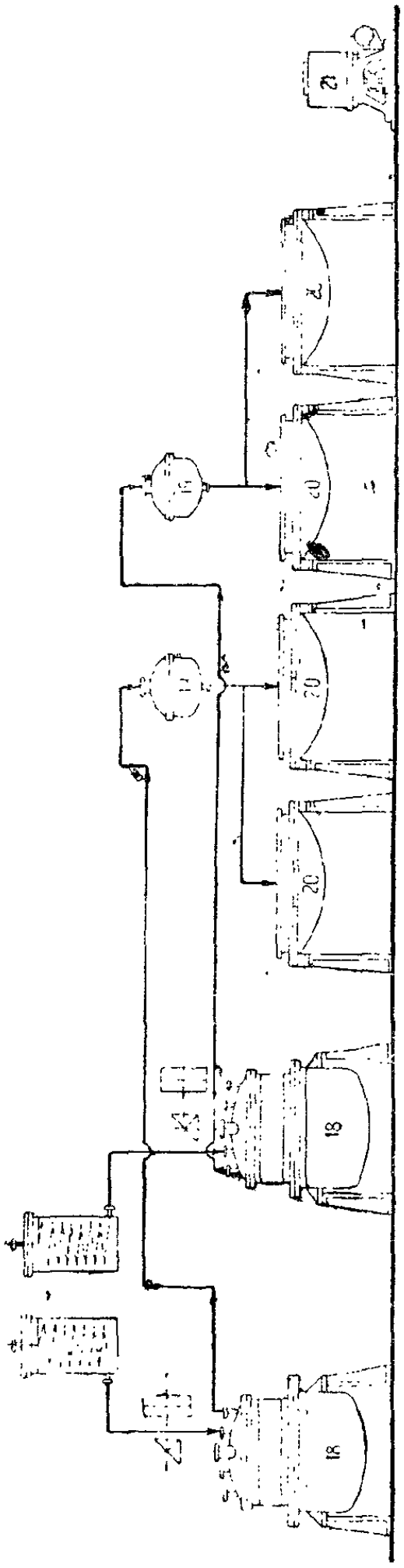


Рис. 44. Схема очистки пирамидона.
18—аппарат для перекристаллизации. *19*—друк-фильтр, *20*—кристаллизатор, *21*—центрофуга.

Верхний бензольный раствор идет в перегонный аппарат *10*, где производят отгонку бензола, который собирают в приемнике *11*, откуда его передают обратно в сборник-монжю *9*.

Нижний муравьинокислый раствор пирамидона из делительной воронки *7* передают в аппарат *12*, в котором его кипятят с активированным углем около получаса и затем продавливают через друкфильтр *13* в нейтрализатор *14*. В этот же нейтрализатор поступает и промывная вода от промывки угля на друкфильтре *13*.

Профильтрованный и очищенный углем раствор муравьинокислого пирамидона разлагают крепким раствором соды из бочки *15*. Соду прибавляют до щелочной реакции. Нейтрализацию ведут при охлаждении водой через рубашку, следя за тем, чтобы не было слишком большого вспенивания от выделяющейся углекислоты. К концу нейтрализации начинает выпадать кристаллический осадок пирамидона. Массу передают на центрофугу *16*, где ее фильтруют, промывают и отжимают. Отжатый продукт сушат в вакуумсушилке *17* при 40—45°.

Полученный таким образом пирамидон часто бывает окрашен в блед ножелтый цвет и плавится на 4—3 ниже нормальной температуры плавления.

Для очистки пирамидона его загружают в аппарат *18* (рис. 44) с мешалкой, наливают воду, доводят до кипа, к полученному водному раствору прибавляют активированный уголь и фильтруют через горячий друкфильтр *19* в кристаллизатор с охлаждением *20*. Полученные кристаллы чистого пирамидона переносят на центрофугу *21*, а оттуда в сушилку *17* (рис. 43). Очищенный перекристаллизацией из горячей воды пирамидон представляет собой блестящие белые кристаллы с темп. пл. 107—108°. Маточник от вторых кристаллов идет вместо воды в аппарат *18*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 80 *кг*
1	Аминоантипирин	1,086	66,9
2	Формалин (39%-ный) уд. в. 1,083	1,344	107,5
3	Муравьиная кислота уд. в. 1,19	1,345	107,6
4	Вода	0.913	73,0
5	Бензол	4,55	372,0
6	Уголь активированный	0,140	11,2
7	Вода для промывания угля	1,000	80,0
8	Сода кальцинированная	1,206	96,5
9	Вода для перекристаллизации	20	1600

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размер в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, обратным холодильником, штуцерами к мерникам и вставной трубкой для передавливания	чугун эмалир.	600	1 000	930	1
2	Мерник для муравьин. кислоты	„ „	100	450	665	1
3	Мерник для воды	железо	100	450	665	1
4	Мерник для формалина	„	100	450	665	1
5	Мерник для раствора аминоантипирина	„	100	450	665	1
6	Контрольная банка с отводной трубкой для CO_2	стекло	10	—	—	—
7	Воронка-экстрактор (перфоратор)	чугун эмалир.	800	900	1 270	1
8	Мерник для бензола	железо	450	700	1 150	1
9	Сборник-монжю для бензола	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Перегонный аппарат для отгонки бензола	„	600	1 000	930	1
11	Приемник для бензола	„	425	700	1 100	1
12	Аппарат с мешалкой и паровой рубашкой	чугун эмалир.	600	1 000	930	1
13	Друкфильтр (горячий)	„ „	—	600	—	1
14	Нейтрализатор с мешалкой и рубашкой для охлаждения водой	„ „	700	850	1 270	1
15	Бачок для раствора соды	железо	150	500	765	1
16	Центрофуга эбонитовая	—	—	600	—	1
17	Вакуум-сушилка	железо	—	—	—	1
18	Аппарат для растворения в воде и кипячения пирамидона с углем	чугун эмалир.	1 000	1 200	1 100	2
19	Друкфильтр (горячий)	„ „	—	600	—	2
20	Кристаллизагор с рубашкой для охлаждения	„ „	500	1 400	600	4
21	Центрофуга эбонитовая	—	—	600	—	1

Продолжительность операций

1. Спуск муравьиной кислоты из мерника в реакционный аппарат	0,1	час.
2. Спуск воды из мерника	0.1	„
3. Спуск формалина из мерника	0,1	„
4. Подогрев смеси до 80—85°	0,5	„
5. Загрузка аминоантипирина	3.0	„
6. Выдержка при 80—85°	5.0	„
7. Взятие проб и доведение реакции до конца	1—2	„
8. Передавливание массы в воронку	0,2	„
9. Экстрагирование бензолом	2.0	„
10. Расслаивание массы	3,0	„
11. Спуск слоев	0,5	„
12. Отгонка бензола	4—5	„
13. Кипячение с углем	0.5	„
14. Фильтрование через горячий друкфильтр и промывка угля	1,0	„
15. Нейтрализация раствором соды	2.0	„
16. Фугование выделенного пирамидона	2,0	„
17. Сушка в вакуум-сушилке	12,0	„
18. Растворение пирамидона в горячей воде	3,0	„
19. Кипячение раствора с углем	0,5	„
20. Фильтрование раствора через горячий друкфильтр	1,0	„
21. Кристаллизация (через ночь)	12.0	„
22. Фугование чистых кристаллов	2.0	„
23. Сушка	12,0	„

8. Производство атофана

(2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота)

Производство атофана распадается на три стадии:

1) Получение бензальдегида (24 *кг*)[1].

2) Получение пировиноградной кислоты (20 *кг*).

3) Получение 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (атофана) (20 *кг*).

1) Получение бензальдегида

(рис. 45)

В реакционный аппарат *1* загружают из мерника *2* серную кислоту и из мерника *3* толуол. Включают мешалку, поднимают температуру до 30° и начинают вносить в аппарат вручную небольшими порциями перекись марганца; температура реакционной смеси не должна превышать 40°. Закончив окисление, отгоняют острым паром бензальдегид и не вошедший в реакцию толуол в воронкообразный аппарат *4*. К собранному в аппарате отгону приливают из мерника *5* бисульфит натрия и пускают в ход мешалку, а затем, выключив мешалку, дают отстояться. Образуются два слоя: нижний — раствор бисульфитного соединения бензальдегида и верхний — толуол. Нижний слой спускают в аппарат *6*, а верхний — в приемник *8*, откуда подают в мерник *3* и пускают снова в дело при следующей загрузке. Бисульфитное соединение в аппарате *6* разрушают кальцинированной содой и

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

отгоняют бензальдегид острым паром. Отогнанный бензальдегид поступает на воронку *7*, отстаивается, а затем сливается в бутыли.

Из реакционного аппарата *1* после отгонки толуола и бензальдегида серная кислота и сернокислый марганец спускаются в чан *9*.

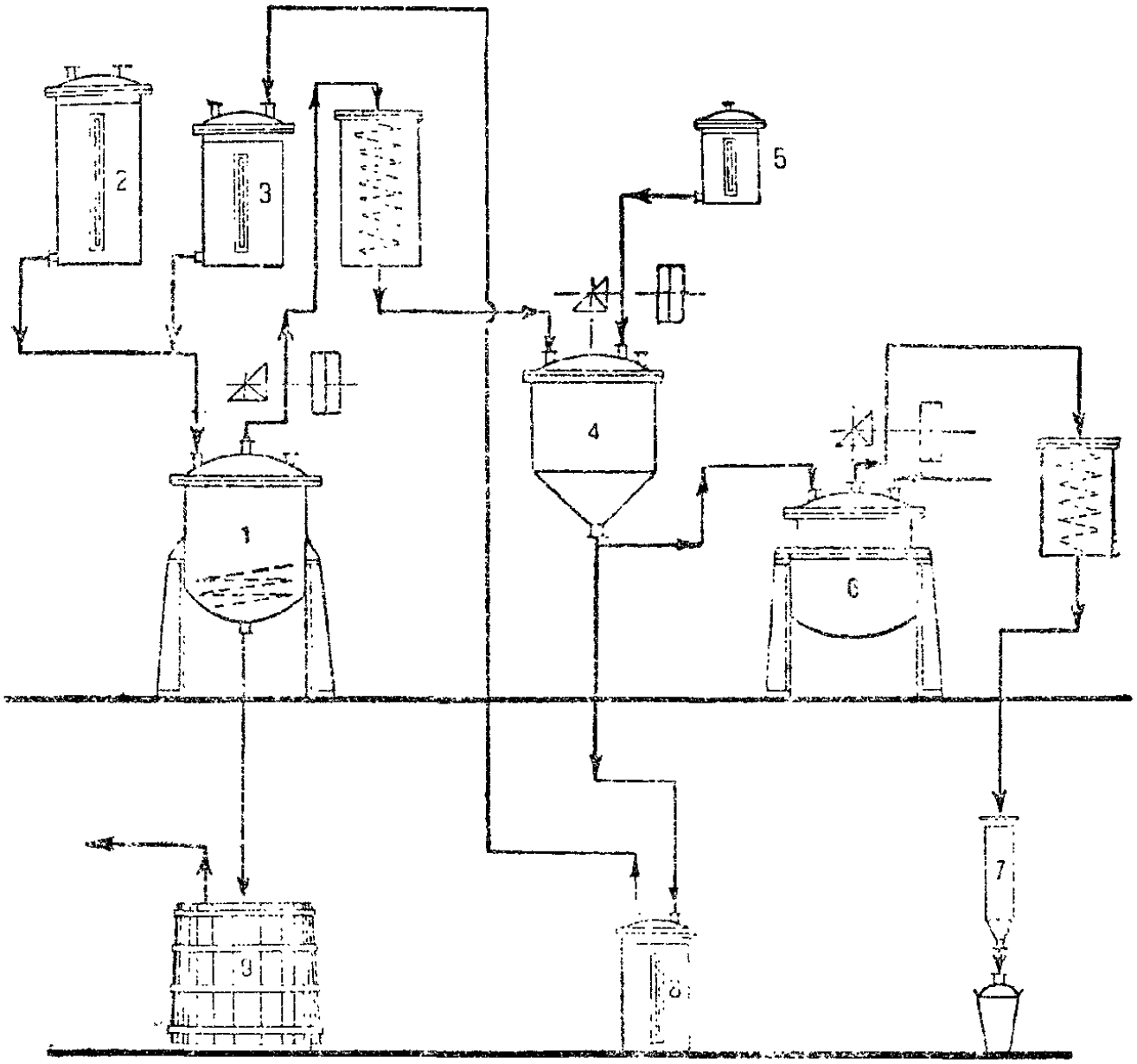


Рис. 15. Схема получения бензальдегида.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для серной кислоты, *3*—мерник для толуола, *4*—приемная воронка, *5*—мерник для бисульфита, *6*—аппарат для разложения и отгонки, *7*—отстойная воронка-приемник, *8*—приемник для обратного толуола, *9*—чан для сернокислотного остатка.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 24 *кг*
1	Серная кислота 52° Bé	20	480
2	Толуол	5	120
3	Перекись марганца	5	120
4	Бисульфит	3,5	84
5	Сода кальцинированная	2	48
	Отход		
1	Толуол, годный для новой загрузки . . .	2,5	60

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат	железо освинц.	1 000	1 100	1 100	1
2	Мерник для серной кислоты .	„ „	—	—	—	
3	Мерник для толуола	„железо"	150	460	910	1
4	Аппарат для получения бисульфитного соединения	железо освинц.	500	960	770	1
5	Мерник для бисульфита . . .	„ „	100	400	800	1
6	Аппарат для отгонки бензальдегида с острым паром . .	железо	500	850	850	1
7	Делительная воронка	„	30	—	—	2
8	Приемник для толуола	„	100	400	800	1
9	Приемник для отходов	дерево освинц.	500	740	1 100	2

Продолжительность операции

1. Окисление . . . . . 11 час.
2. Получение бисульфитного соединения . . . . . 5 „
3. Отгонка острым паром . . . . . 8 „

2) Получение пировиноградной кислоты

(рис. 46)

В красно-медный ретортообразный аппарат *1*, обогреваемый масляной баней, загружают вручную виннокаменную кислоту, бисульфат и речной песок; тщательно перемешивают и начинают нагрев. Отгоняющуюся кислоту через холодильник *2* собирают в приемник *3*, следя за тем, чтобы температура масляной бани не превышала 280° (для бани берут масло „Вапор"). Полученную пировиноградную кислоту засасывают в вакуум-аппарат *4* с колонкой для отгонки воды, которую собирают через холодильник *5* в приемник *6*. После отгонки воды пировиноградную кислоту пересасывают в вакуум-аппарат *7*, где кислоту перегоняют, собирая через холодильник *8* в приемники *9*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 20 *кг*
1	Виннокаменная кислота	3,4	68
2	Бисульфат натрия	2,67	53,4
3	Песок речной	1,35	27

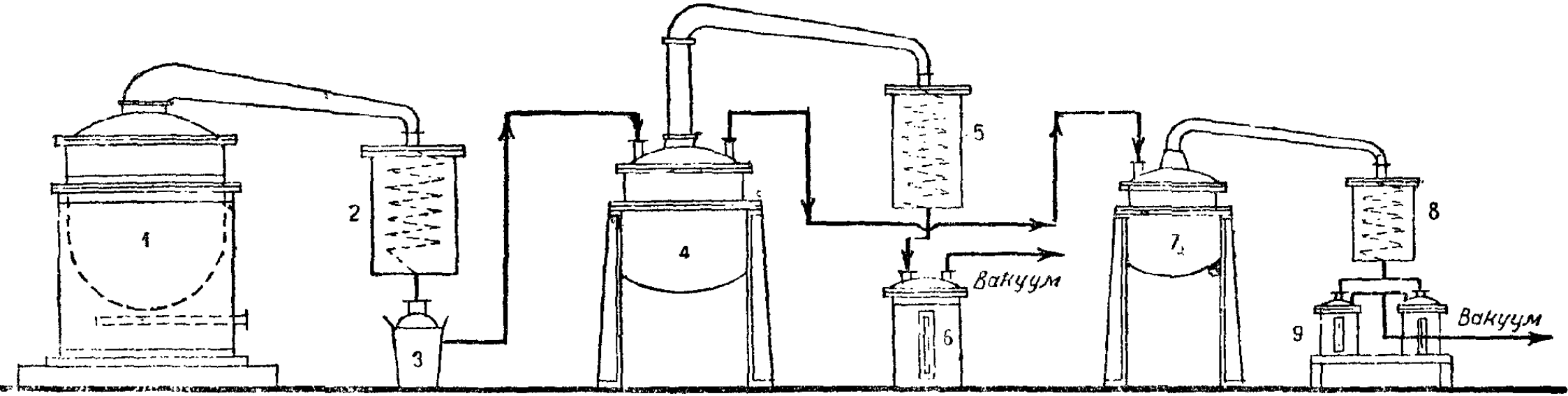


Рис. 46. Схема получения пировиноградной кислоты.

1 –реакционный аппарат, *2*—холодильник, *3*—приемник, *4*—колонный вакуум-аппарат, *5*–холодильник, *6*—приемник, *7*—вакуум-аппарат, *8* –холодильник, *9*– приемник.

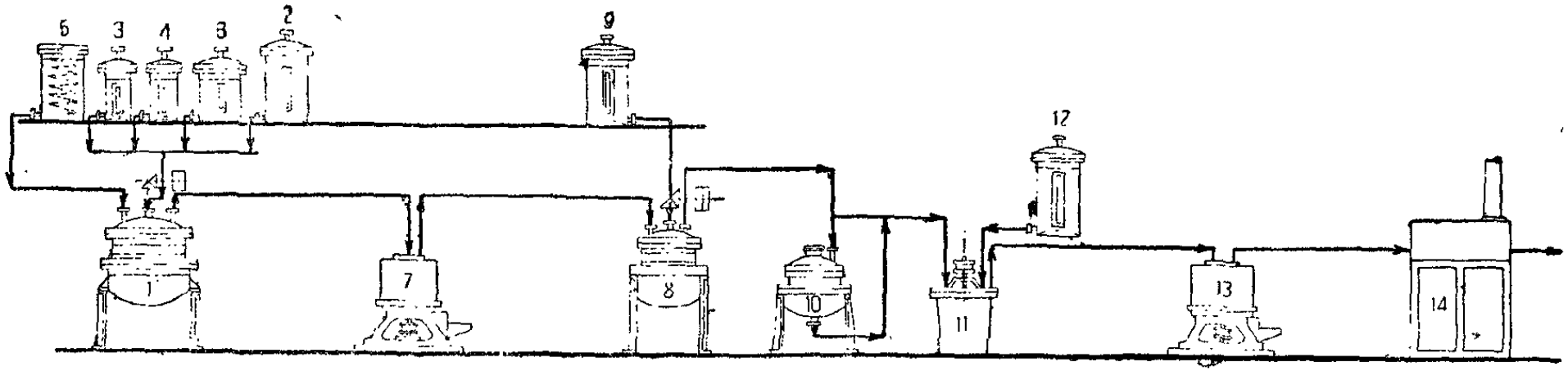


Рис. 47. Схема получения 2-фенил-хинолин-4-карбоновой кислоты (атофана).

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3* мерник для анилина, *4*—мерник для бензальдегида, *5*– обратный холодильник, *6*—мерник для раствора пировиноградной кислоты, *7*—центрофуга, *8*—аппарат для растворения, *9*—мерник для щелочи, *10*—друк-фильтр, *11*—чан для осаждения, *12*—мерник для соляной кислоты, *13*—центрофуга, *14*—сушилка.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат	медь	200	600	720	2
2	Холодильник к аппарату . . .	„	—	—	—	2
3	Приемники (бутыль)	стекло	25	—	—	2
4	Вакуум-аппарат с колонкой . .	серебро	60	420	500	1
5	Холодильник к аппарату . . .	„	—	—	—	1
6	Приемник	„	25	250	500	1
7	Вакуум-аппарат	„	30	300	400	1
8	Холодильник	„	—	—	—	1
9	Приемники	„	15	220	400	2

3) Получение 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты (атофана) (рис. 47)

В реакционный аппарат *1* загружают из мерника *2* спирт и включают мешалку, затем из мерника *3* загружают анилин и из мерника *4* бензальдегид. Реакционную смесь нагревают 15 мин. с обратным холодильником *5*, а затем охлаждают. К охлажденной смеси приливают постепенно из мерника *6* спиртовой раствор пировиноградной кислоты. Далее смесь нагревают при 80—81° в течение 3 час. По окончании реакции массу охлаждают до 25° и отфуговывают выпавший атофан на центрофуге *7*, промывают спиртом, а затем водой. Промытый продукт с центрофуги переносят в аппарат *8*, куда предварительно из мерника *9* заливают 5%-ный раствор едкого натра.

Полученный в аппарате *8* раствор натриевой соли атофана передавливают через друкфильтр *10* в керамиковый чан *11*, в ко-

Расход материалов в *кг*

№	Наименование	На 1 *кг*	На 20 *кг*
1	Спирт этиловый 96°-ный	3,41	68,2
2	Анилин	1,06	21,2
3	Бензальдегид	1,2	24
4	Пировиноградная кислота	1,0	20
5	Спирт для растворения пировиноградной кислоты	1,62	32,5
6	Едкий натр	0,2	4
7	Соляная кислота химически чистая . . .	0,54	10,8
	Отход		
1	Спирт (в пересчете на 96°-ный)	3,41	68,2

тором осаждают атофан слабой соляной кислотой, поступающей из мерника *12*. Выпавший атофан отфуговывают на центрофуге *13* и высушивают в сушилке *14*.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат	чугун эмалир.	300	780	620	1
2	Мерник для спирта	железо	100	400	800	1
3	„ „ анилина	„	25	250	500	1
4	„ „ бензальдегида . .	медь	25	280	500	1
5	Холодильник	железо	—	400	800	1
6	Мерник для спиртового раствора пировиноградной кислоты	чугун эмалир.	75	500	400	1
7	Центрофуга	медь	грузоподъемностью 50 *кг*			—
8	Аппарат для растворения атофана в щелочи	железо	150	540	660	1
9	Мерник для раствора щелочи .	„	100	400	800	1
10	Друкфильтр	„	—	—	—	1
11	Чан для осаждения	керамика	200	600	700	1
12	Мерник для соляной кислоты .	железо гуммир.	100	400	800	1
13	Центрофуга эбонитовая . . .	—	грузоподъемностью 40 *кг*			1
14	Сушилка	дерево	—	—	—	1

Продолжительность операции

1. Реакция получения бензилиденанилина и атофана . . . . . 4 час.
2. Растворение в щелочи . . . . . 3 „
3. Осаждение . . . . . 1 „

9. Производство анестезина

(Этиловый эфир парааминобензойной кислоты)

Производство анестезина распадается на три стадии:

1) Получение параацетотолуидина (9 *кг*)[1].

2) Получение параацетоаминобензойной кислоты (9 *кг*).

3) Получение этилового эфира парааминобензойной кислоты (анестезина) (6 *кг*).

1) Получение параацетотолуидина

(рис. 48)

В реакционный аппарат *1* загружают вручную паратолуидин и заливают также вручную уксусную кислоту, реакционную смесь

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

нагревают до кипения и начинают медленно отгонять уксусную кислоту (через холодильник *2*). Через *7* час. отгонку прекращают, образовавшийся в аппарате параацетотолуидин и остаток уксусной кислоты передавливают в чан *3* с водою. При сливании в чан необходимо интенсивное перемешивание. Выпавший параацетотолуидин отфильтровывают на нутче *4*, промывают водою и высушивают в сушилке. Фильтрат нейтрализуют содой и используют в следующей стадии.

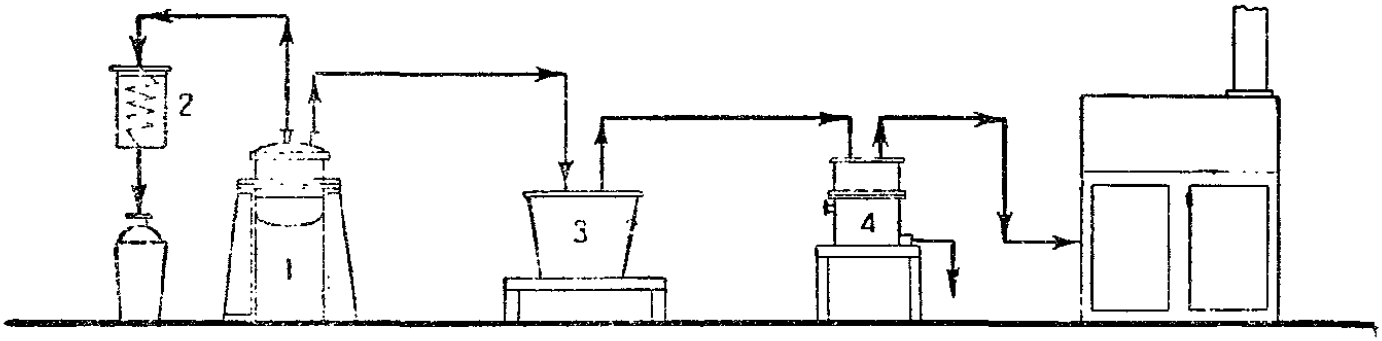


Рис. 48. Схема получения параацетотолуидина.
1—реакционный аппарат, *2*—холодильник, *3* чан для выделения, *4*—нутч-фильтр.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 9 *кг*
1	Паратолуидин	1,0	9,0
2	Уксусная кислота	1,31	11,8

2) Получение параацетоаминобензойной кислоты (рис. 49)

В котел *5* заливают по рейке воду и загружают вручную сернокислый магний и уксуснокислый натрий (можно брать раствор

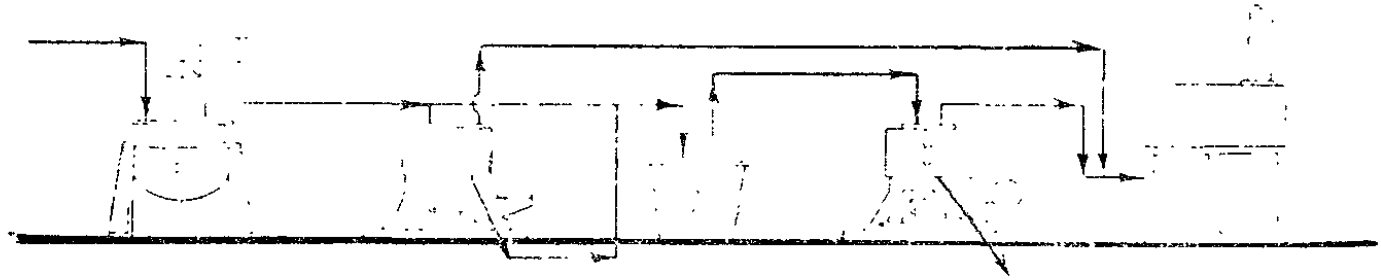


Рис. 49. Схема получения параацетоаминобензойной кислоты.
5—реакционный аппарат, *6*—центрофуга, *7*—чан для промывки перекиси, *8*—центрофуга.

уксуснокислого натрия из предыдущей стадии). Когда соли растворятся, загружают сухой измельченный в тонкий порошок параацетотолуидин, поднимают температуру до 70° и, удерживая ее в пределе 70—75°, присыпают небольшими порциями (проба на раскисление) марганцевокислый калий. Закончив окисление, дают

реакционной массе отстояться, в результате чего получают прозрачный раствор калиевой соли параацетоаминобензойной кислоты и осадок перекиси марганца. Раствор соли сливают из котла сифоном в чаны *7*, перекись марганца обрабатывают в котле горячей водой и отжимают на центрофуге *6*. Фильтрат с центрофуги собирают в чаны *7*. Перекись на центрофуге еще раз промывают водою, промывную воду собирают также в чаны *7*, затем соляной или серной кислотой осаждают свободную параацетоаминобензойную кислоту, отфуговывают ее на центрофуге *8*, промывают водою и тщательно высушивают в сушилке. Фильтрат с центрофуги *8* спускается в канализацию. Перекись марганца с центрофуги *6* переносится в сушилку, высушивается при температуре не выше 40° и сдается на производство бензальдегида.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 9 *кг*
1	Параацетотолуидин	1,0	9,0
2	Уксуснокислый натрий	2,0	18,0
3	Сернокислый магний	2,0	18,0
4	Марганцевокислый калий . .	3,0	27,0
5	Соляная кислота техническая .	2,0	18,0
6	Вода	20	180

3) Получение этилового эфира парааминобензойной кислоты (анестезина) (рис. 50)

В реакционный аппарат *9* со снимающейся крышкой и обратным холодильником *10* загружают насыщенный хлористым водородом спирт и параацетоаминобензойную кислоту. Реакционную смесь нагревают при кипении 3 часа, затем дают ей охладиться. Выпавшие кристаллы хлоргидрата отфуговывают на быстроходной центрофуге *11*, откуда их переносят в чаны *12* и растворяют в холодной воде. Если раствор получается мутный, его фильтруют на путче через угольный фильтр. Затем в тех же чанах *12* раствором соды (профильтрованным) осаждают анестезин-основание. Кристаллы анестезина отфильтро-

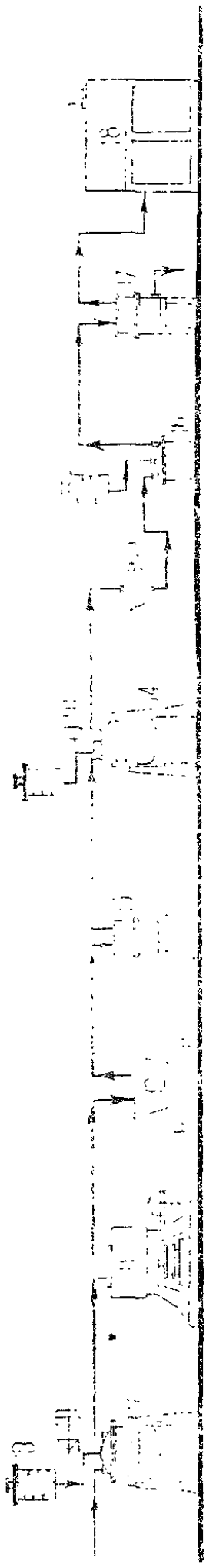


Рис. 50. Схема получения этилового эфира парааминобензойной кислоты (анестезина).
9—реакционный аппарат, *10*—обратный холодильник, *11*—центрофуга, *12*—чан для растворения, *13* путч-фильтр, *14*—аппарат для перекристаллизации, *15*—друк-фильтр, *16*—кристаллизатор, *17* путч-фильтр, *18*—сушилка.

вывают на нутче *13*, промывают водою и, не высушивая, переносят в аппарат *14* для перекристаллизации.

Перекристаллизацию ведут из спирто-водного раствора. Горячий спирто-водный раствор анестезина из аппарата *14* через обогреваемый друкфильтр *15* поступает в кристаллизатор *16*, в котором при медленном охлаждении из раствора выпадают кристаллы анестезина, их отфильтровывают на нутче *17*, промывают дестиллированной водой и высушивают в сушилке *18*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 6 *кг*
1	Параацетоаминобензойная кислота	1,5	9,0
2	Спирт этиловый 96°-ный	6,0	36,0
3	Спирт 96°-ный для перекристаллизации . .	1,5	9,0
4	Вода дестиллированная для перекристаллизации	1,5	9,0

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат	серебро	30	420	520	1
2	Холодильник	„	—	250	500	1
3	Чан	керамика	100	540	432	1
4	Нутчи	„	—	380	660	2
5	Реакционный аппарат	медь	250	740	580	2
6	Центрофуга	„	—	—	—	1
7	Чаны	керамика	250	740	580	3
8	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	—	—	1
9	Реакционный аппарат	серебро	75	500	400	1
10	Холодильник	„	—	300	500	1
11	Центрофуга эбонитовая . . .	—	—	—	—	1
12	Чан	керамика	150	620	500	2
13	Нутчи	„	—	330	660	2
14	Аппарат для перекристаллизации	чугун эмалир.	50	400	320	1
15	Друкфильтр	„ „	—	—	—	1
16	Кристаллизатор	„ „	50	400	320	1
17	Нутчи	керамика	—	380	660	2
18	Сушилка	дерево	—	—	—	1

10. Производство новокаина

Производство новокаина состоит из четырех стадий.

1) Получение диэтиланилина (14,85 *кг*) [1].

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

2) Получение диэтиламина (4,75 *кг*).
3) Получение диэтиламиноэтанола (4,05 *кг*).
4) Получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаина) (3 *кг*).

1) Получение диэтиланилина

(рис. 51)

В автоклав *1* с кислотоупорным вкладышем и мешалкой загружают вручную солянокислый анилин, катализаторы [1] и из мерника *2* этиловый спирт.

Автоклав нагревают в течение 8 час. при 175—180°; давление достигает при этом 28 *ат*. По окончании реакции реакционную

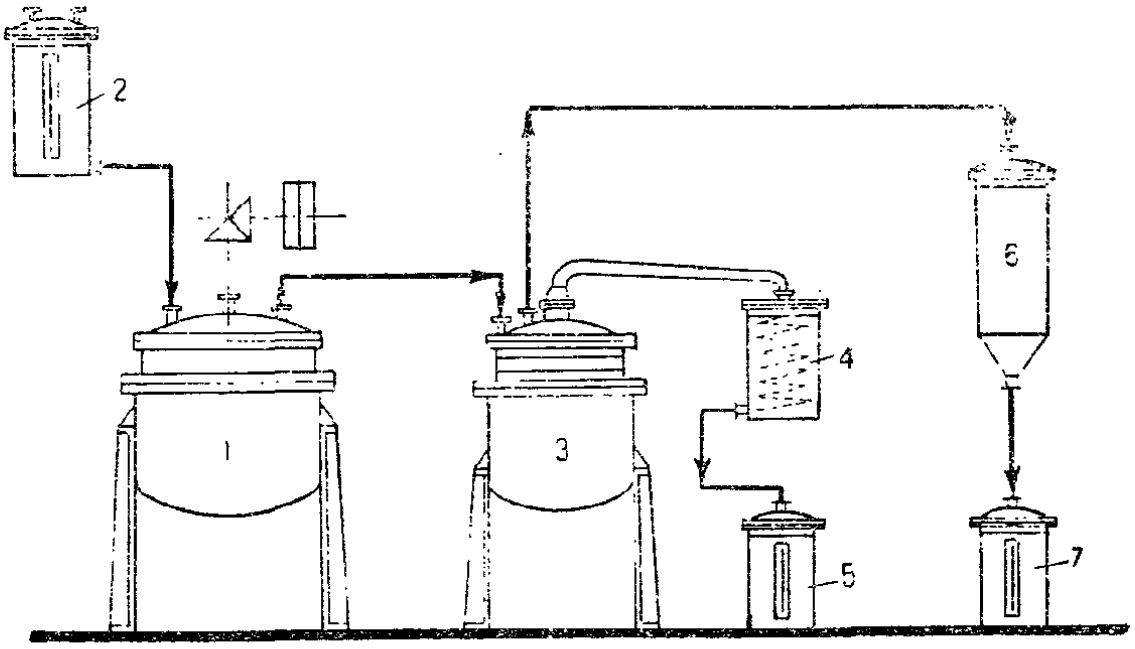


Рис. 51. Схема получения диэтиланилина.
1—автоклав, *2*—мерник для спирта, *3*—перегонный аппарат, *4*—холодильник, *5*—приемник, *6*—делительная воронка, *7*—приемник.

массу передавливают в аппарат *3*. В этом аппарате отгоняют избыток спирта и образовавшийся при реакции эфир через холодильник *4* в приемник *5*; оставшуюся после отгонки спирта и эфира

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 14,85 *кг*
1	Анилин солянокислый	1,4	21,0
2	Спирт этиловый	5,0	75,0
	Отход		
1	Спирто-эфирная смесь	2,0	30,0

[1] Катализаторами служат сухой бромистый натр (180 *г*), сплавленный хлористый кальций (80 *г*) и полухлористая медь (80 *г*).

массу охлаждают и передают в делительную воронку *6*, в которой нейтрализуют хлоргидраты, а затем отделяют диэтиланилин и спускают его в приемник *7*.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав с чугунным эмалированным вкладышем и мешалкой	сталь	200	600	800	1
2	Мерник для спирта	железо	100	370	920	1
3	Аппарат для отгонки спирта с эфиром	„	200	620	700	1
4	Холодильник	„	—	—	—	1
5	Приемник	„	50	320	630	1
6	Делительная воронка	„	100	350	1 650	1
7	Приемник для диэтиланилина .	„	25	250	500	1

2) Получение диэтиламина
(рис. 52)

В чан с мешалкой *1* с хорошим наружным охлаждением загружают вручную диэтиланилин и соляную кислоту; охлаждают до 5° и постепенно из мерника *2* при интенсивном перемешивании вводят раствор нитрита натрия; при этом все время следят, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 7°. После введения нитрита реакционную смесь продолжают перемешивать еще 1 час и оставляют стоять до следующего утра. Выкристаллизовавшуюся соль паранитрозодиэтиланилина весьма тщательно отфуговывают на центрофуге *3* и во избежание разложения сейчас же подвергают гидролитическому расщеплению, для чего в реакционном аппарате *4* приготовляют раствор каустической соды, нагревают его до кипения, а затем небольшими порциями начинают вводить из мерника *7* раствор соли паранитрозодиэтиланилина, предварительно приготовленный на холоду в аппарате *6*. Образующийся диэтиламин, пройдя через приемник *8* (для улавливания уносимой его парами влаги) и через холодильник *5*, поступает в хорошо охлаждаемый приемник *8а*. Из приемника диэтиламин поступает в аппарат *9*, где его снова перегоняют, пропуская также через уловитель влаги *10* и холодильник *10а*, и собирают в хорошо охлаждаемый приемник *11*.

Оставшийся после получения и отгонки диэтиламина нитрозофенол выгружается из аппарата *4* в сборники и идет для другого назначения.

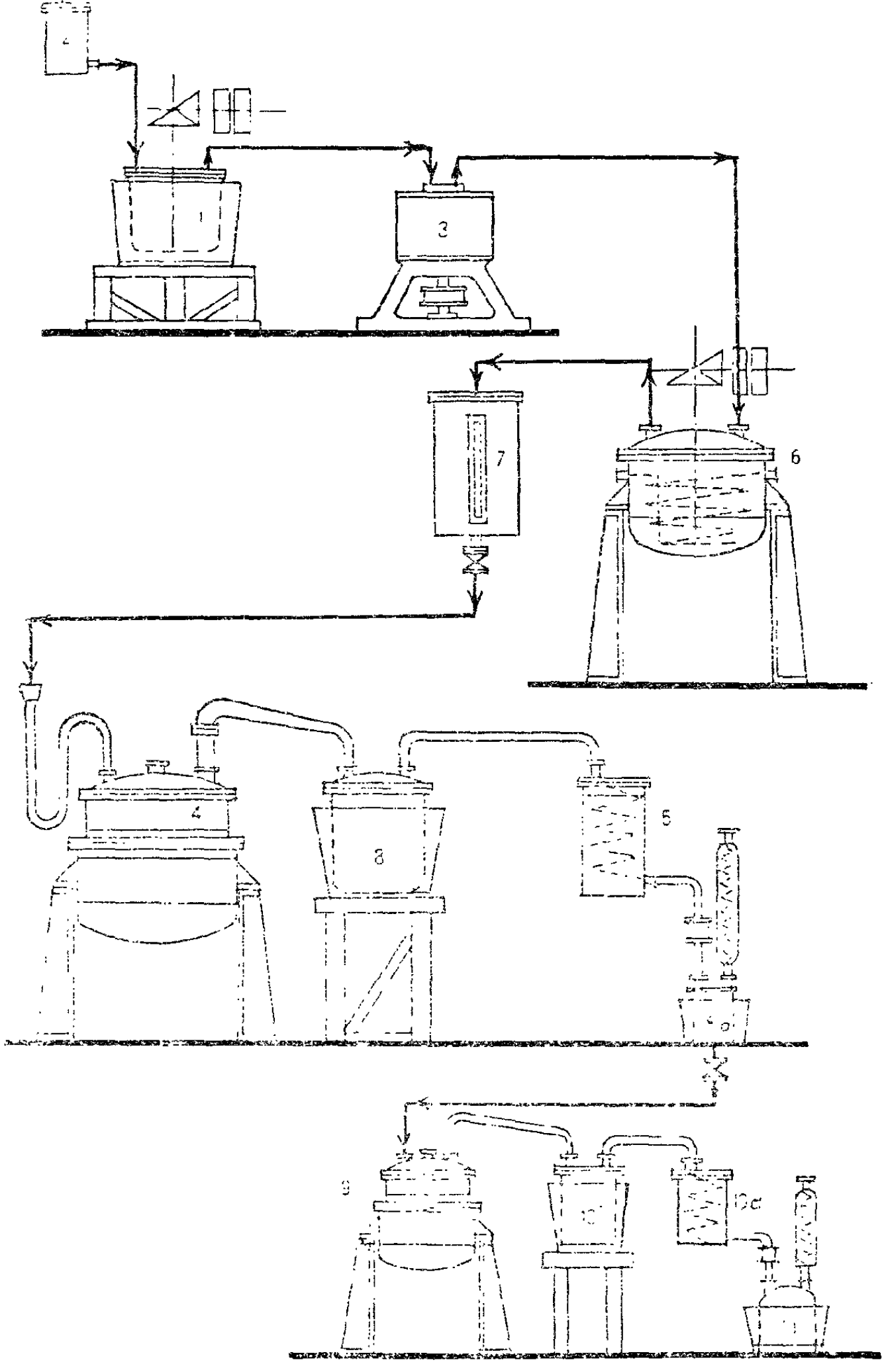


Рис. 52. Схема получения диэтиламина.

1—чан для диазотирования, *2*—мерник для нитрита, *3*—центрофуга, *4*—реакционный аппарат, *5*—холодильник, *6*—аппарат для растворения, *7*—мерник для раствора соли паранитрозодиэтиланилина, *8*—уловитель влаги, *8а*—приемник, *9*—перегонный аппарат, *10*—уловитель влаги, *10а*—холодильник, *11*—приемник.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 4,75 *кг*
1	Соляная кислота химически чистая	4,63	22,0
2	Диэтиланилин	3,13	14,85
3	Нитрит натрия	0,85	4,0
4	Вода для растворения нитрита	1,2	6,9
5	Едкий натр	4,63	22,0
6	Вода для растворения едкого натра	3,16	150,0
7	Вода для растворения соли паранитрозодиэтиланилина	14,8	220
8	Едкий натр	0,32	1,5

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан с мешалкой, с наружным охлаждением	чугун эмалир.	100	540	430	2
2	Бачок с тубусом для растворения и приливания раствора нитрита	керамика	15	210	420	1
3	Центрофуга эбонитовая	—	—	—	—	1
4	Реакционный аппарат для получения технического диэтиламина	железо	500	810	900	1
5	Холодильник	„	—	—	—	1
6	Аппарат с мешалкой для растворения соли паранитрозодиэтиланилина	„	350	910	550	
7	Мерник	„	100	370	920	
8а	Приемник для технического диэтиламина	„	25	250	500	1
9	Аппарат для перегонки диэтиламина	„	30	340	340	1
10а	Холодильник	„	—	—	—	1
11	Приемник для чистого диэтиламина	стекло	10	—	—	1

3) Получение диэтиламиноэтанола
(рис. 53)

В реакционный аппарат *1* с мешалкой и с паровым обогревом загружают вручную диэтиламин и к нему при интенсивном перемешивании приливают постепенно из бутыли с тубусом *3* этиленхлоргидрин. Холодильник *2* работает как обратный. После введения всего хлоргидрина реакционную массу нагревают в течение 6 час. при температуре не выше 60° и оставляют стоять на

10—12 час. Затем в аппарат к реакционной смеси приливают раствор едкого натра и отгоняют избыток диэтиламина в приемник *4*. Холодильник работает в это время как прямой. После отгонки диэтиламина содержимое аппарата передают в делительную воронку *5* и дают отстояться. Верхний слой, состоящий из диэтиламиноэтанола и небольшой примеси диэтиламина, передают в аппарат *7*, а нижний слой спускают в приемник *6*. Имеющийся в этом слое едкий натр можно использовать вновь для следующих загру-

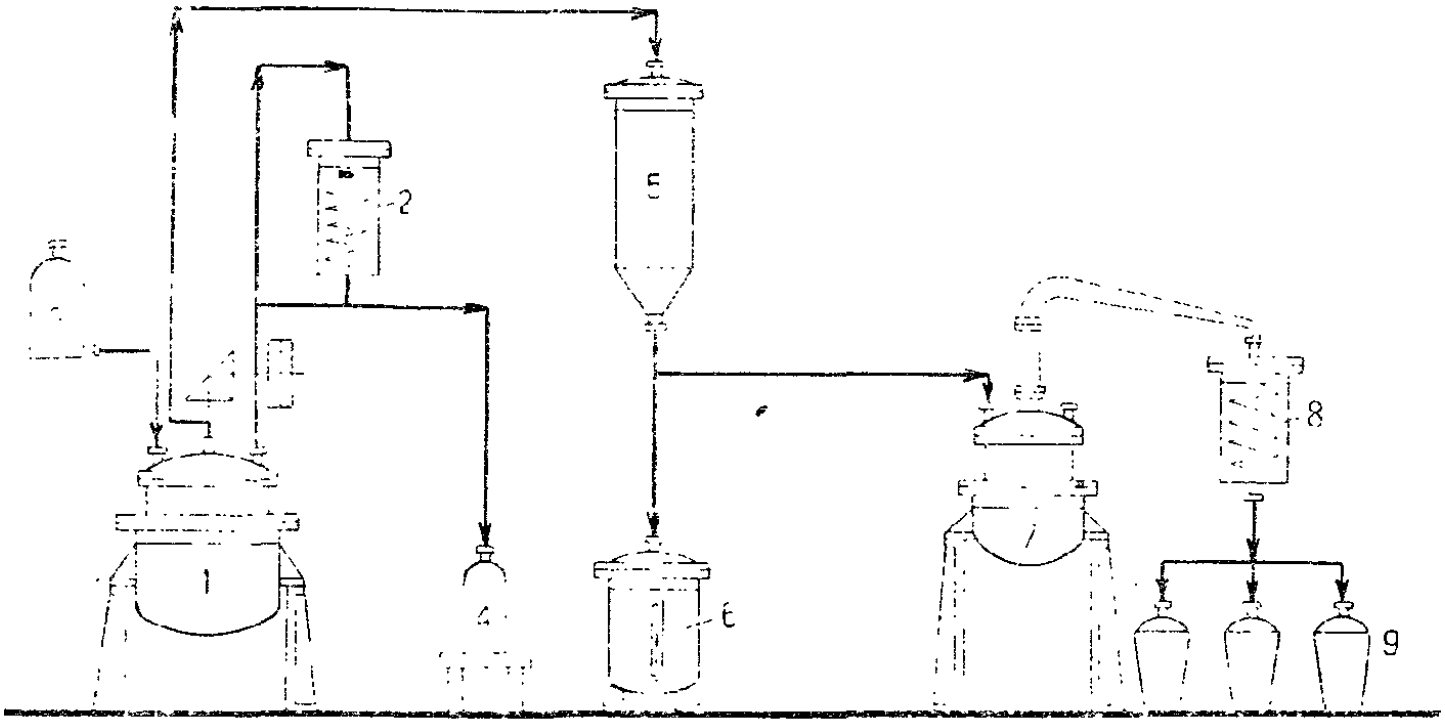


Рис. 53. Схема получения диэтиламиноэтанола.

1—реакционный аппарат, *2*—холодильник, *3*—мерник для этиленхлоргидрина, *4*—приемник, *5*—делительная воронка, *6*—приемник, *7*—перегонный аппарат, *8*—холодильник, *9*—приемники.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, паровой рубашкой .	железо	75	450	500	1
2	Холодильник	„	—	—	—	1
3	Бутыль с нижним тубусом . .	стекло	10			1
4	Приемник для диэтиламина . .	„	10	185	370	1
5	Делительная воронка	железо	50	—	—	1
6	Приемник	„	25	250	500	1
7	Аппарат для перегонки диэтиламиноэтанола	чугун эмалир.	25	310	275	1
8	Холодильник	„ „	—	—	—	1
9	Приемные склянки для фракций	стекло	5	—	—	3

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 4,05 *кг*
1	Диэтиламин	2,35	9,55
2	Этиленхлоргидрин	1,0	4,05
3	Едкий натр	0,75	3,0
4	Вода	0,75	3,0
	Отход		
1	Диэтиламин, пригодный для новой загрузки	1,17	4,75

зок. В аппарате *7* диэтиламиноэтанол подвергают фракционированной перегонке, собирая фракции после холодильника *8* в приемники *9*.

4) Получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаина)

Получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола распадается на следующие фазы:

а) получение параацетоаминобензойной кислоты (18 *кг*)

б) получение сернокислой соли парааминобензойной кислоты

в) получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола.

а) Получение параацетоаминобензойной кислоты

Получение параацетоаминобензойной кислоты было дано в описании производства анестезина, см. стр. 562.

б) Получение сернокислой соли парааминобензойной кислоты

(рис. 54)

В аппарат *1* с мешалкой и паровой рубашкой загружают параацетоаминобензойную кислоту и из мерника *2* серную кислоту. Холодильник *3* включают как прямой и смесь нагревают до полного растворения параацетоаминобензойной кислоты, на что уходит 4—5 час. Отгоняющуюся во время реакции уксусную кислоту собирают в приемник *4*; как только закончится растворение пара-

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 18 *кг*
1	Параацетоаминобензойная кислота	1,0	18,0
2	Серная кислота 25%-ная	5,0	90,5

ацетоаминобензойной кислоты, реакционную смесь спускают в кристаллизатор *5*. Выкристаллизовавшуюся сернокислую соль парааминобензойной кислоты отфильтровывают на центрофуге *6*, слегка промывают водой и высушивают в сушилке *7*.

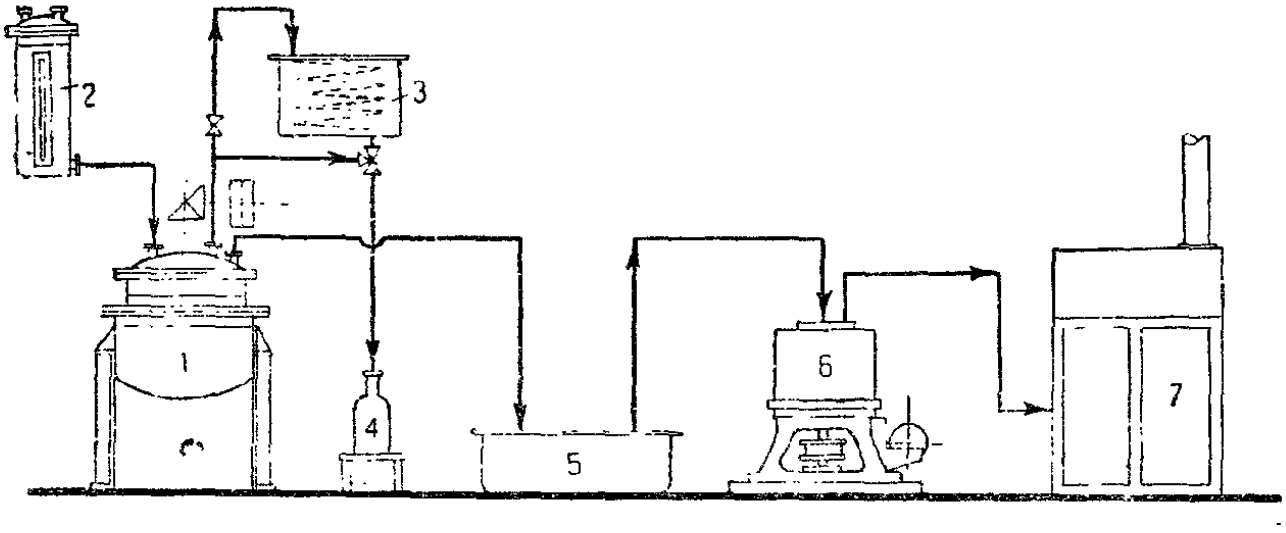


Рис. 54. Схема получения сернокислой соли парааминобензойной кислоты.
1—реакционный аппарат, *2*—мерник для серной кислоты, *3*—холодильник, *4* приемник, *5*—кристаллизатор, *6*—центрофуга, *7*—сушилка.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с паровой рубашкой и мешалкой	чугун эмалир.	150	620	500	1
2	Мерник для серной кислоты .	железо освинц.	100	370	920	1
3	Холодильник	чугун эмалир.	—	—	—	1
4	Приемник для уксусной кислоты	стекло	10	—	—	1
5	Кристаллизатор	чугун эмалир.	150	620	500	1
6	Центрофуга	керамика	—	—	—	1
7	Сушилка	дерево	—	—	—	1

3) Получение хлоргидрата парааминобензоилдиэтиламиноэтанола
(рис. 55)

В чаше *1* растворяют в воде диэтиламиноэтанол и в раствор вводят при охлаждении серную кислоту. Образовавшийся водный раствор сернокислой соли диэтиламиноэтанола упаривают до консистенции сиропа и в этом виде употребляют для последующей операции.

Для получения новокаина в аппарат *2* загружают вручную серную кислоту, сернокислую соль парааминобензойной кислоты и, подняв температуру до 125—130°, вводят при помощи бутыли

с нижним тубусом сиропообразную сернокислую соль диэтиламиноэтанола. Реакционную смесь нагревают в течение 10 час. при 130°. По окончании реакции содержимое аппарата передавливают в чан *3* на слой льда. Реакционную массу в чане доводят до щелочной реакции содой, присыпаемой вручную, и аммиаком из мерника *4*, а затем передают вакуумом или вручную в аппарат *5*. В аппарате *5* к реакционной массе приливают вручную эфир, дают хорошее охлаждение и пускают в ход мешалку. Холодильник *6*

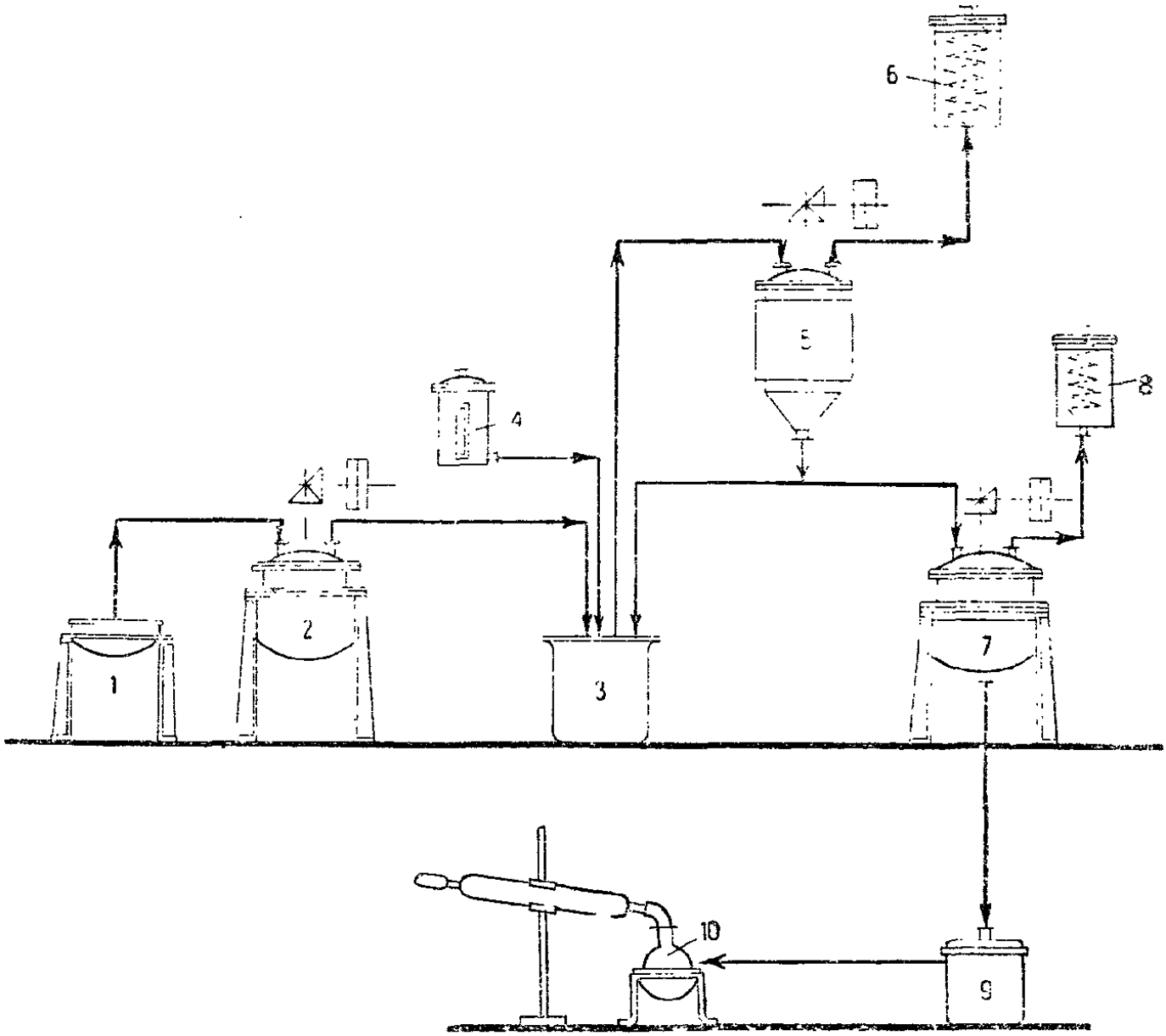


Рис. 55. Схема получения новокаина.

1—выпарная чаша, *2*—реакционный аппарат, *3*—нейтрализатор, *4*—мерник для раствора аммиака, *5*—экстрактор, *6* обратный холодильник, *7* аппарат для получения хлоргидрата, *8*—обратный холодильник, *9*—приемник, *10*—колба для перекристаллизации.

работает как обратный. Через 35—40 мин. мешалку останавливают, дают отстояться и через спускное отверстие в конусообразном днище аппарата *5* спускают нижний слой обратно в чан *3*, а эфирный слой спускают в аппарат *7*. Нижний слой, спущенный в чан, снова засасывают в аппарат *5* и делают повторную экстракцию эфиром. Аппарат *7* хорошо охлаждают, холодильник *8* работает как обратный. Пускают в ход мешалку и через стеклянную делительную воронку осторожно приливают спиртовый раствор хлористого водорода. Выпавший хлоргидрат со смесью эфира и спирта

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 3 *кг*
	Диэтиламиноэтанол	1,35	4,05
2	Вода	2,7	8,1
3	Серная кислота 30%-ная	3,8	11,4
4	Сернокислая соль парааминобензойной кислоты	6,0	18,0
5	Серная кислота химически чистая	12,0	36,0
6	Лед	3,0	9,0
7	Сода кристаллическая	10,0	30,0
8	Аммиак	6,0	18,0
9	Эфир	13,5	40,5
10	10%-ный раствор хлористого водорода в этиловом спирте	4,0	12,0
11	Спирт этиловый	3,0	9,0
	Отходы		
	Сернокислая соль парааминобензойной кислоты	4,0	12,0
12	Эфир	10,0	30,0
13	Спирт этиловый	2,5	7,5

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чаша с паровой рубашкой	чугун эмалир.	50	430	350	1
2	Реакционный аппарат с паровой рубашкой и мешалкой	„ „	100	540	430	1
3	Чан	керамика	150	620	500	1
4	Мерник для аммиака	железо	25	250	500	1
5	Аппарат с мешалкой для извлечения новокаина эфиром	чугун эмалир.	200	590	740	1
6	Холодильник	железо	—	—	—	1
7	Аппарат для получения хлоргидрата	чугун эмалир.	100	540	430	1
8	Холодильник	„ „	—	—	—	1
9	Приемник	керамика	100	400	500	1
10	Колба	стекло	10	—	—	1

пускают в приемник *9*. Основную часть спирта и эфира отделяют от кристаллов декантацией, а остаток удаляют на охлаждаемых бюхнеровских воронках. Если полученные кристаллы хлоргидрата белого цвета, их сразу же перекристаллизовывают из спирта в крупных колбах *10*, если же кристаллы получаются кремового или розового цвета, хлоргидрат переводят действием едкого натра в основание, а затем основание снова переводят в хлорги-

драт и только после этих операций приступают к перекристаллизации. Для переведения хлоргидрата в основание, а затем основания снова в хлоргидрат приспособляют уже описанное оборудование.

В чан *3* к щелочному остатку после эфирной экстракции приливают серную кислоту, выпадающую при этом сернокислую соль параминобензойной кислоты отфильтровывают на центрофуге [1] *6* и высушивают в сушилке [1] *7*.

11. Производство сальварсана и неосальварсана

Производство сальварсана и неосальварсана из параамидофенола распадается на следующие стадии:

1. Получение оксифениларсиновой кислоты (30 *кг*) [2].

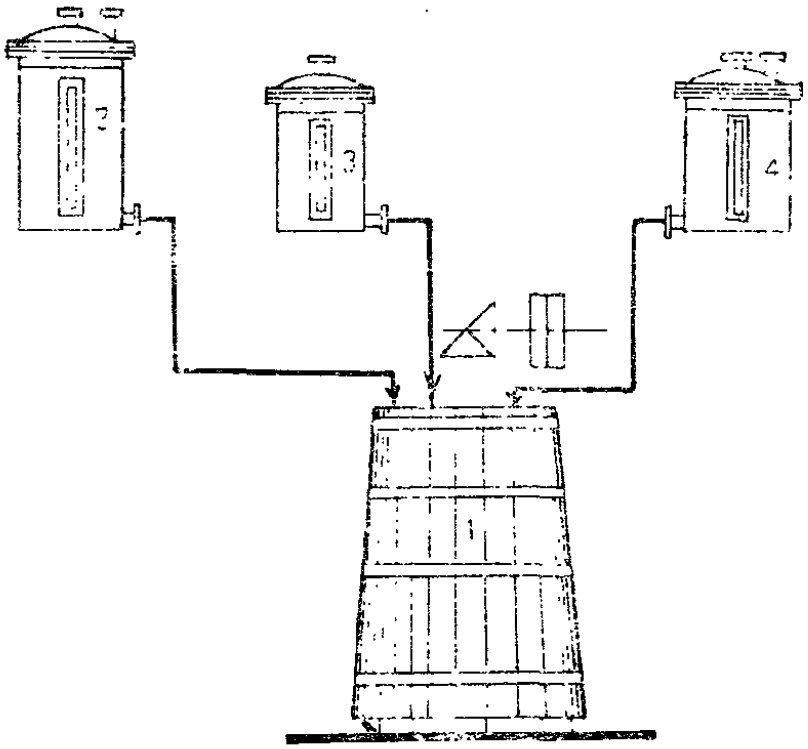


Рис. 56. Схема диазотирования параамидофенола.
1—чан для диазотирования, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для соляной кислоты, *4*—мерник для раствора нитрита.

2. Получение нитрооксифениларсиновой кислоты (20 *кг*).

3. Получение сальварсана (диоксидиаминоарсенобензола) (10 *кг*) и неосальварсана.

1) Получение оксифениларсиновой кислоты

Получение оксифениларсиновой кислоты состоит из следующих фаз:

а) Диазотирование параамидофенола.

б) Арсенирование диазо-производного.

в) Получение технической натриевой соли оксифениларсиновой кислоты.

г) Получение чистой натриевой соли оксифениларсиновой кислоты.

д) Получение оксифениларсиновой кислоты.

а) Диазотирование параамидофенола (рис. 56)

В деревянный чан *1*, снабженный деревянной мешалкой, из мерника *2* вливают воду, пускают в ход мешалку, вручную загружают параамидофенол и из мерника *3* заливают техническую соляную

---

[1] См. рис. 54.

[2] В скобках указано суточное количество продукта, получаемое в описываемой аппаратуре.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Параамидофенол солянокислый (в пересчете на 100%-ный)	56,7
2	Нитрит натрия (100%-ный)	26,8
3	Соляная кислота техническая	56
4	Вода для растворения параамидофенола	100
5	Вода для растворения нитрита	50
6	Лед	200

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан для диазотирования с мешалкой	дерево	700	800	1 400	1
2	Мерник для воды	железо	100	400	800	1
3	„ „ соляной кислоты	железо гуммир.	50	350	600	1
4	„ „ раствора нитрита	железо	75	400	600	1

кислоту. Раствор охлаждают до 0°, забрасывая лед в реакционную массу, и затем из мерника *4* спускают раствор нитрита натрия через свинцовую трубку, доходящую почти до дна чана.

Контроль хода реакции производится иодкрахмальной бумажкой на избыток нитрита и конго-бумажкой на достаточную кислотность. Температуру держат в пределах 0—5°.

б) Арсенирование диазо-производного (рис. 57)

В деревянный чан *1*, снабженный мешалкой и трубкой для острого пара, из мерника *2* наливают воду, пускают в ход ме-

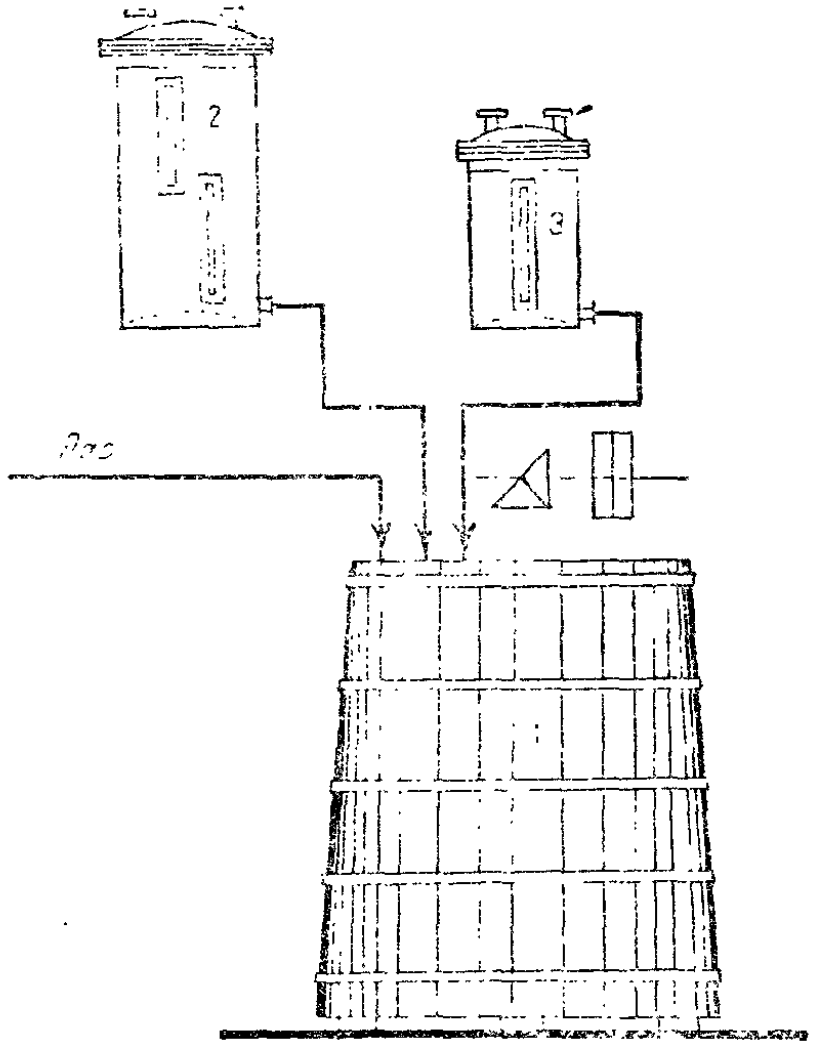


Рис. 57. Схема арсенирования диазопроизводного.
1—чан для арсенирования, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для раствора щелочи.

шалку, прибавляют из мерника *3* раствор едкого натра и затем загружают мышьяковистый ангидрид. По окончании загрузки и растворения ангидрида острым паром доводят температуру полученного таким образом раствора трехзамещенной натриевой соли мышьяковистой кислоты до 65—70°. В нагретый раствор по трубке, опущенной ниже уровня жидкости, спускают тонкой струей раствор хлористого диазопараамидофенола, следя за тем, чтобы реакция к концу оставалась щелочной. Перемешивание продолжается до полного окончания реакции арсенирования.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Вода	350
2	Мышьяковистый ангидрид	46,7
3	Едкий натр (100%-ный)	30,2
4	Раствор диазо-производного	489,5

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с деревянной мешалкой	дерево	3 500 [1]	1 500	2 000	1
2	Мерник для воды	железо	350	600	1 150	1
3	„ „ раствора едкого натра	„	100	400	700	1

в) Получение технической натриевой соли оксифениларсиновой кислоты (рис. 58)

Водный раствор двухзамещенной натриевой соли оксифенилларсиновой кислоты (в количестве около 850—900 *л*) перекачивают в чан *1*, где его подкисляют соляной кислотой до кислой реакции (фиолетовой) на конго. Для выделения смолистых веществ раствор оставляют отстаиваться на один день, после чего его фильтруют на нутче *2*. Отфильтрованный раствор спускают в нейтрализатор *3*, где его нейтрализуют раствором едкого натра из мерника *4* до слабокислой реакции на лакмус. Нейтральный раствор засасывают в вакуум-выпарной аппарат *5*, в котором раствор упаривается до 31° Bé. Упаренный раствор передают в эмалиро-

[1] С учетом вспенивания вследствие выделения азота.

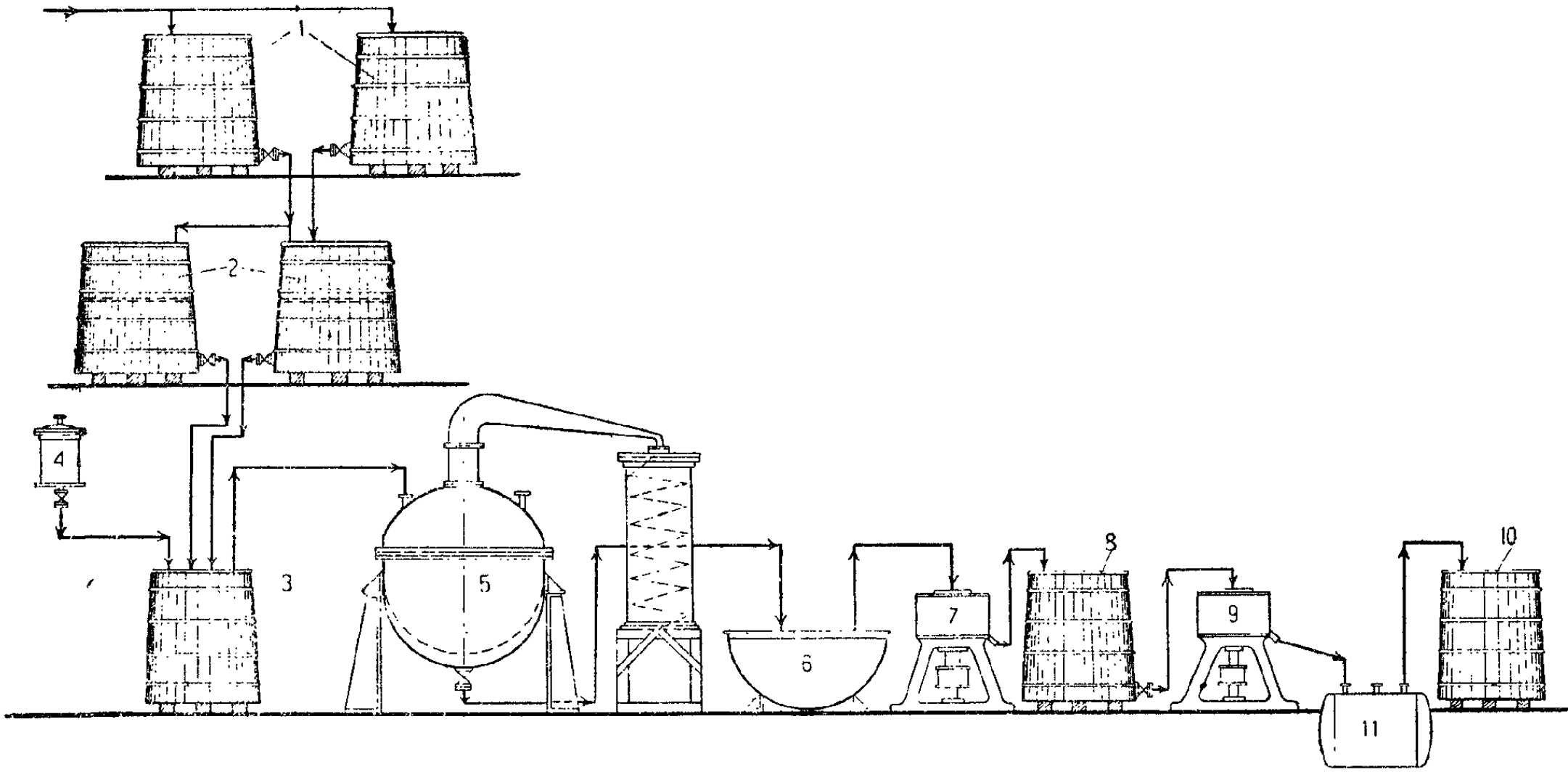


Рис. 58. Схема получения технической соли оксифениларсиновой кислоты.

1—чан для подкисления, *2*—нутч-фильтр, *3*—чан для нейтрализации, *4* мерник для раствора щелочи, *5*—вакуум-аппарат, *6*—кристаллизатор, *7*—центрофуга, *8*—чан для выделения мышьяковой кислоты, *9*—центрофуга, *10* чан для получения кальциевых солей, *11* монжю.

ванный кристаллизатор *6*. Кристаллизация продолжается 1 сутки. Полученные кристаллы натриевой соли оксифениларсиновой кислоты отжимают на центрофуге *7*. Маточник собирают в чане *8*, в котором его сильно подщелачивают (до красного на фенолфталеин). Выпавшую трехзамещенную натриевую соль мышьяковой кислоты фугуют на центрофуге *9*. Второй маточник из центрофуги *9* поступает через монжю *11* в чан *10*, куда добавляют хлористый кальций для осаждения мышьяковистой и мышьяковой кислот в виде кальциевых солей.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Раствор оксифениларсиновокислого натрия (см. разд. „б“) .	916,4—1 000
2	Соляная кислота техническая	61,3
3	Едкий натр (100%-ный)	20,1
4	Вода для растворения едкого натра	50

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан для подкисления раствора	дерево	1 200	1 100	1 300	2
2	Нутч-фильтр	„	400+800	1 100	1 300	2
3	Нейтрализатор	„	1 200	1 100	1 100	1
4	Мерник для едкого натра .	железо	60	400	500	1
5	Вакумм-выпарной аппарат с загрузочным люком, штуцерами, спускным краном и трубкой для термометра	чугун эмалир.	1 200	1 600	900	1
6	Кристаллизатор с водяным охлаждением	„	—	—	—	—
7	Центрофуга	медь лужен.	—	700	—	1
8	Чан для подщелачивания . . .	дерево	1 000	1 000	1 300	1
9	Центрофуга для мышьяковокислого натрия и кальция .	медь лужен.	—	—	—	—
10	Чан для осаждения мышьяковокислого кальция	дерево	1 000	1 000	1 300	1
11	Монжю для передачи раствора	медь лужен.	500	700	1 200	1

г) Получение чистой натриевой соли оксифениларсиновой кислоты

(рис. 59)

В эмалированной чаше *1*, снабженной паровой рубашкой, растворяют в воде техническую натриевую соль оксифениларсиновой кислоты от нескольких загрузок (например от трех) и раствор

доводят до концентрации 26° Bé при 80° С, добавляют активированный уголь и фильтруют в эмалированный кристаллизатор 2, в котором раствор оставляется на ночь для кристаллизации. По-

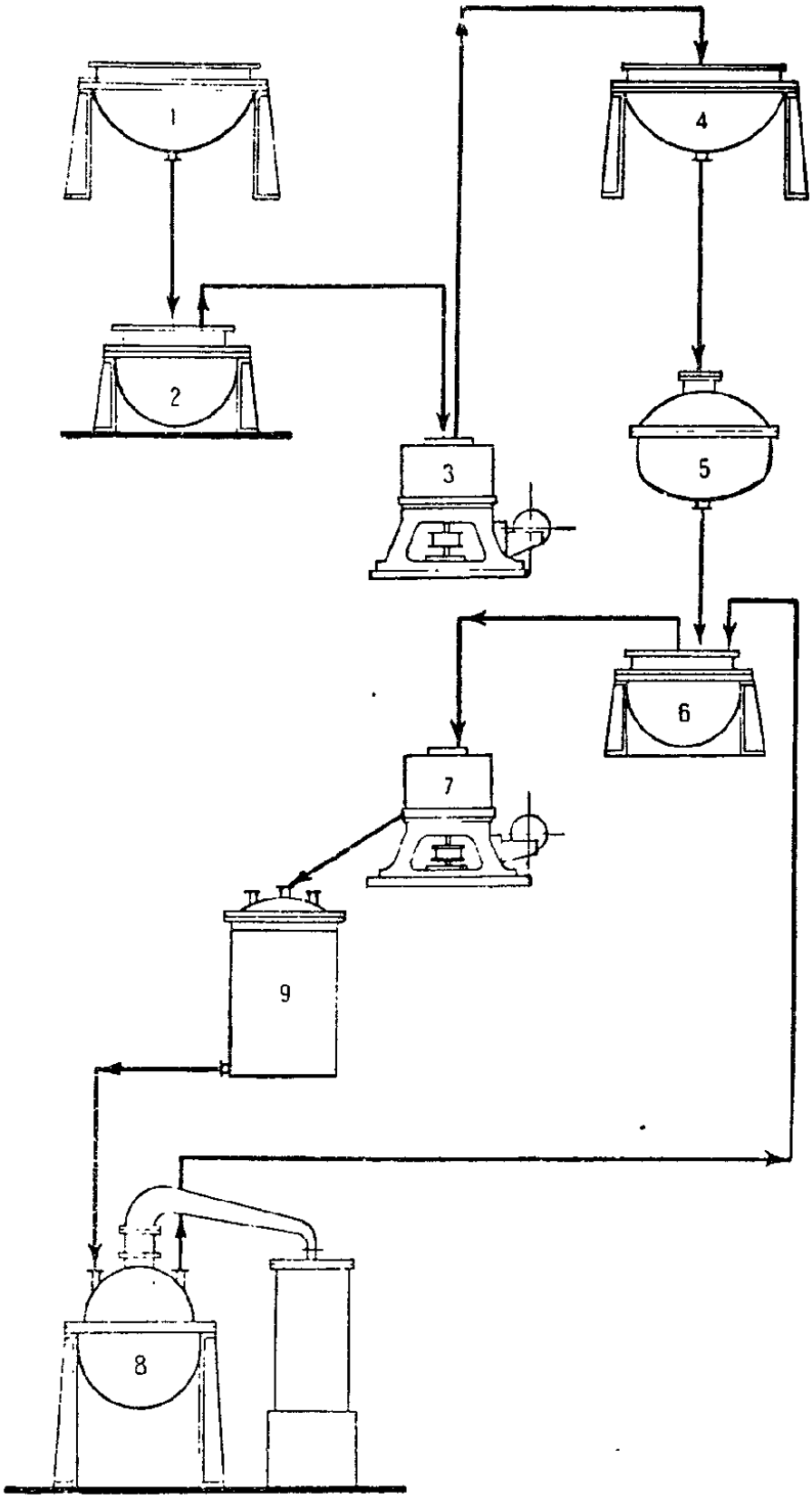


Рис. 59. Схема получения чистой натриевой соли оксифениларсиновой кислоты.

1—выпарная чаша, *2*—кристаллизатор, *3*—центрофуга, *4*—выпарная чаша, *5*—друкфильтр ,*6*—кристаллизатор, *7*—центрофуга, *8*—вакуум-аппарат, *9*—сборник.

лученные кристаллы отжимаются на центрофуге *3*. Отжатые кристаллы снова растворяют в чаше *4*, где к горячему раствору добавляют активированный уголь, кипятят 10—15 мин. и филь-

труют через горячий друкфильтр *5* в кристаллизатор *6*. Выделившиеся чистые кристаллы отжимают на центрофуге *7*. Маточник идет на растворение новой порции соли или на упарку в вакуум-выпарной аппарат *8*.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Кристаллы технической натриевой соли оксифениларсиновой кислоты от трех загрузок	153
2	Вода	153
3	Соляная кислота (30%-ная)	142
4	Активированный уголь	7,6

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чаша выпарная	чугун эмалир.	500	1 000	500	1
2	Кристаллизатор	» »	500	900	650	1
3	Центрофуга эбонитовая	—	—	700	—	1
4	Чаша для растворения и кипячения с углем	чугун эмалир.	500	1 000	500	1
5	Друкфильтр с обогревом	» »	—	1 000	—	1
6	Кристаллизатор	» »	500	400	650	1
7	Центрофуга эбонитовая	—	—	700	—	1
8	Вакуум-выпарной аппарат	чугун эмалир.	500	900	650	1
9	Сборник	»	500	800	1000	1

д) Получение оксифениларсиновой кислоты (рис. 60)

В чаше *1* растворяют чистые кристаллы оксифениларсиновокислого натрия в таком количестве воды, чтобы получить раствор уд. в. 26° Bé. Раствор кипятят с активированным углем, фильтруют через друкфильтр *2* в аппарат *3* с мешалкой, где при перемешивании выделяют свободную оксифениларсиновую кислоту с помощью соляной кислоты, поступающей из мерника *4*. Полученную оксифениларсиновую кислоту фильтруют на нутче *5* и растворяют при нагревании в аппарате *6*. Горячий раствор сливают в кристаллизатор *7*. Выпавшие кристаллы передаются на центрофугу *8*, откуда оксифениларсиновая кислота идет на сушку в рамную сушилку *9*. Маточник собирается в сборник *10* и идет на растворение новой порции оксифениларсиновокислого натрия.

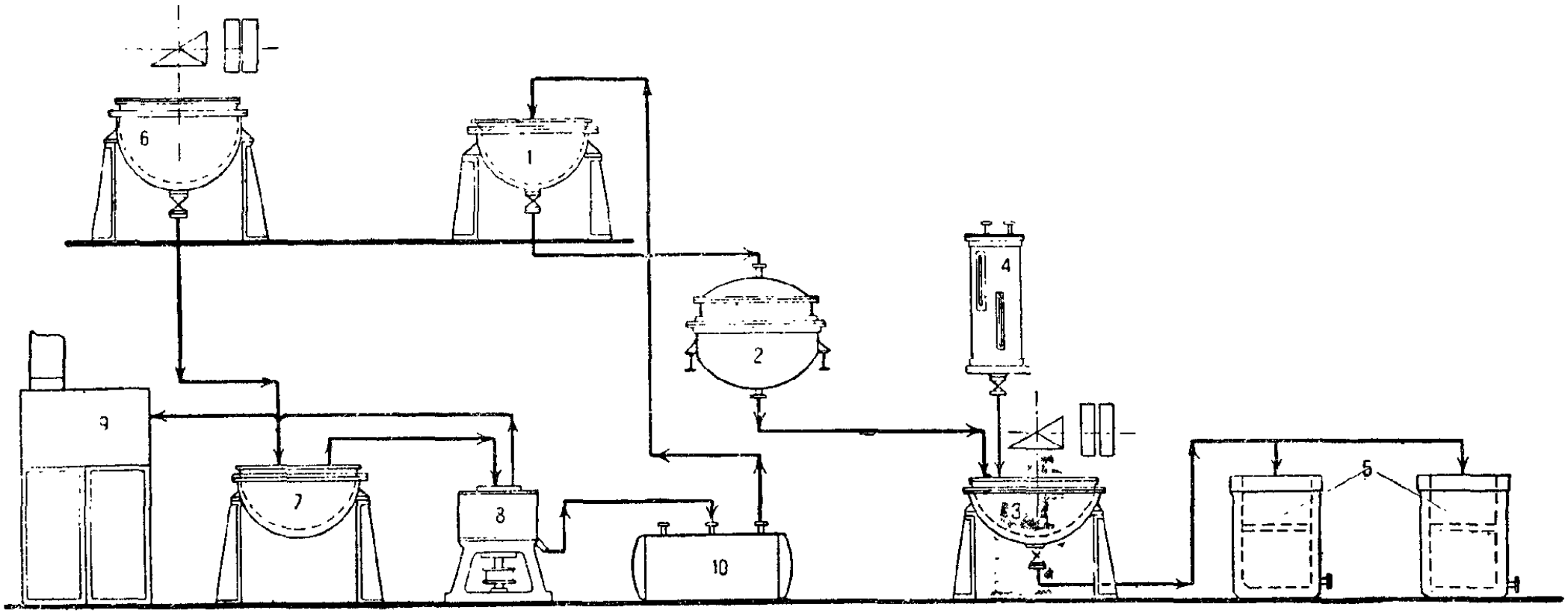


Рис. 60. Схема получения оксифениларсиновой кислоты.

1—чаша для растворения, *2*—друкфильтр, *3*—аппарат для подкисления, *4*—мерник для соляной кислоты, *5*- нутч-фильтр, *6*—котел для растворения, *7*—кристаллизатор, *8*—центрофуга, *9*—сушилка, *10*—сборник для маточника.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Кристаллы чистой натриевой соли оксифениларсиновой кислоты	138
2	Вода	140
3	Активированный уголь	69
4	Соляная кислота (30%-ная) чистая	128

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чаша для растворения с паровой рубашкой	чугун эмалир.	500	1 000	500	1
2	Друкфильтр	„ „		1 000	—	1
3	Котел с мешалкой	„ „	500	1 000	500	1
4	Мерник для соляной кислоты	железо гуммир.	150	400	1 200	1
5	Нутч-фильтр	керамика	—	700	1 000	2
6	Котел с паровой рубашкой и мешалкой	чугун эмалир.	500	900	650	1
7	Кристаллизатор с водяным охлаждением	„ „	500	900	650	1
8	Центрофуга эбонитовая		—	700	--	1
9	Сушилка рамная	дерево	—	1 000 × 1000 × 2000		1
10	Сборник	чугун эмалир.	350	600	1 250	1

2) Получение нитрооксифениларсиновой кислоты

(рис. 61)

В чугунный эмалированный котел *1* (нитратор), снабженный мешалкой и паровой рубашкой, из мерника *2* заливают техническую серную кислоту и загружают предварительно размолотую оксифениларсиновую кислоту. Температуру держат не выше 25°. Нитрующая смесь готовится в керамиковом окоренке *3* и сливается в предварительно охлажденный сернокислый раствор оксифениларсиновой кислоты, приготовленный в нитраторе *1*. Нитрование производится при перемешивании и температуре в 15°. Продукт реакции передавливается в эмалированный кристаллизатор *4* с мешалкой, куда предварительно заливают 150 *л* маточника после перекристаллизации нитрооксифениларсиновой кислоты от предыдущих операций. Кристаллизация продолжается $1^1/_2$—2 суток. Полученные кристаллы отсасываются на керамиковом нутче *5* и сушатся на рамной сушилке *6*.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Оксифениларсиновая кислота молотая	30
2	Серная кислота 66° Bé (для растворения)	55
3	Азотная кислота уд. в. 1,385	14,3
4	Серная кислота уд. в. 1,84 (для нитрующей смеси)	12,7
5	Маточник от перекристаллизации	150
6	Вода для перекристаллизации	400

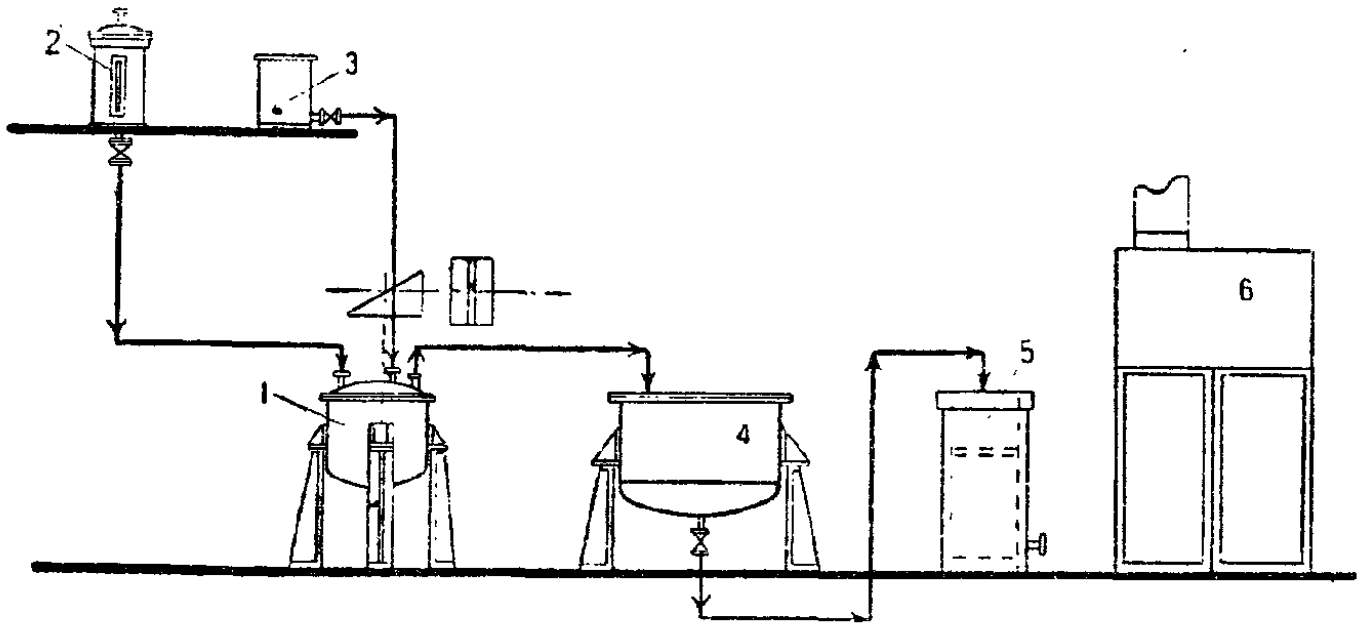


Рис. 61. Схема получения нитрооксифениларсиновой кислоты.

1—нитратор, *2*—мерник для серной кислоты, *3*—окоренок для нитрующей смеси, *4*—кристаллизатор (с мешалкой), *5*—нутч-фильтр, *6*—сушилка.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Нитратор, котел с мешалкой и рубашкой для охлаждения, гильзой для термометра, штуцером и трубкой для передавливания, загрузочным люком и отводной трубой для газов .	чугун эмалир.	100	600	470	1
2	Мерник для серной кислоты	железо освинц.	40	300	600	1
3	Окоренок для нитрующей смеси со спускным краном	керамика	30	300	450	1
4	Кристаллизатор с мешалкой	чугун эмалир.	700	1 000	750	1
5	Нутч-фильтр	керамика	—	500	1 000	2
6	Сушилка	дерево	—	1 000 × 1 000 × 2 000		1

3) Получение сальварсана (диоксидиаминоарсенобензола) и неосальварсана

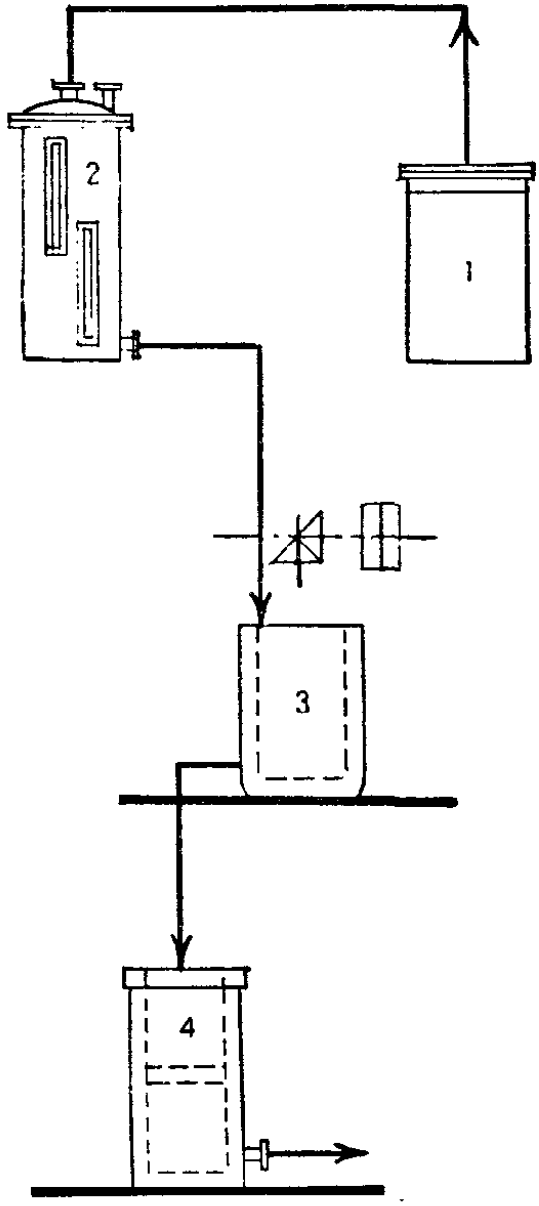


Рис. 62. Схема получения средней натриевой соли оксинитрофениларсиновой кислоты.

1—аппарат для растворения щелочи, *2*—мерник для щелочи, *3*—аппарат для растворения кислоты, *4*—нутч-фильтр.

Получение сальварсана состоит из следующих фаз:

а) Получение средней натриевой соли нитрооксифениларсиновой кислоты.

б) Получение диоксидиаминоарсенобензола (восстановление).

в) Получение хлоргидрата диоксидиаминоарсенобензола (сальварсан, „606“).

г) Копуляция сальварсана с ронгалитом (получение неокислоты).

д) Получение натриевой соли неокислоты (неосальварсан, „914“).

а) Получение средней натриевой соли нитрооксифениларсиновой кислоты (рис. 62)

Предварительно в аппарате *1* приготовляют раствор едкого натра концентрацией в 12° Bé, дают отстояться выделившимся гидратам и засасывают отстоявшийся раствор в мерник *2*. В сосуд *3*

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Нитрооксифениларсиновая кислота .	20
2	Раствор едкого натра 12° Bé	75,6

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат для растворения едкого натра	железо	150	500	800	1
2	Мерник для щелочи	„	100	350	1 100	1
3	Аппарат с мешалкой для растворения нитрооксифеиилларсиновой кислоты	керамика	150	500	800	1
4	Нутч-фильтр	„	—	500	1 000	1

загружают отвешенное количество нитрооксифениларсиновой кислоты и из мерника *2* заливают приготовленный раствор едкого натра. Перемешивание продолжают до полного растворения арсиновой кислоты. Затем раствор фильтруют через нутч *4* и пускают непосредственно на восстановление.

б) Получение диоксидиаминоарсенобензола (восстановление)
(рис. 63)

Для очистки необходимого для реакции гидросульфита последний растворяют в воде под толуолом в котле *1*, снабженном мешалкой

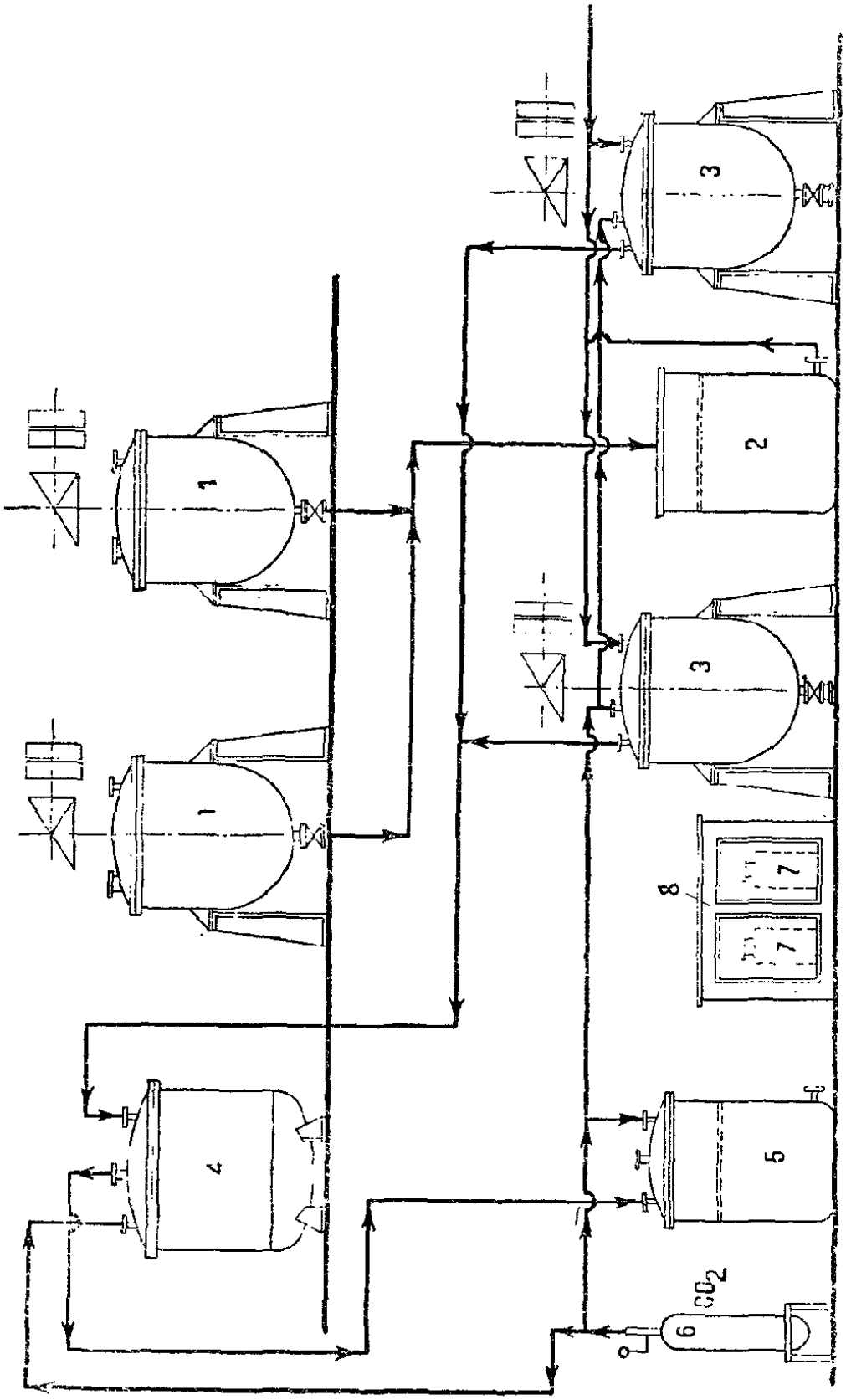


Рис. 63. Схема получения диоксидиаминоарсенобензола.
1—аппарат для растворения гидросульфита, *2*—нутч-фильтр, *3* редуктор, *4*—монжю, *5*—нутч-фильтр, *6*—бомба с углекислотой, *7*—банка для хранения продукта, *8*—холодильник.

и спускают на нутч *2*, на котором раствор фильтруют через бумазею. Очищенный таким образом раствор передается (также под толуолом) в чугунный эмалированный аппарат *3* с деревянной мешалкой. В аппарат *3* приливается раствор натриевой соли нитрооксифениларсиновой кислоты (см. разд. „а"). Восстановление „нитроокиси" продолжается около 3 час. Реакционную массу затем оставляют стоять на ночь. Отстоявшийся раствор бисульфита сливают в канализацию, а жидкая взвесь засасывается в монжю *4*, откуда она передавливается на чугунный эмалированный нутч-фильтр *5* с крышкой. На последнем производится также и промывка продукта сначала простой водой, а затем дестиллированной. Сальварсан держат под током углекислого газа из бомбы *6*. Промытый и отжатый продукт для предохранения от окисления помещают в стеклянные банки *7* со спиртом и держат в холодильнике *8* до дальнейшего употребления.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Раствор натриевой соли нитрооксифениларсиновой кислоты	95,6
2	Гидросульфит	270,0
3	Вода	1 250,0
4	Толуол	6,0
5	Спирт 96°-ный	16,0

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Котел с мешалкой, загрузочным люком и спускным краном (керамиковым) . . .	чугун эмалир.	800	1 000	1 100	2
2	Нутч-фильтр	„ „	—	1 000	1 400	1
3	Аппарат с мешалкой и паровой рубашкой для охлаждения и нагревания, спускным краном, с фонарем и трубкой для пересасывания	„ „	1 000	1 100	1 100	2
4	Монжю	„ „	1 000	1 100	1 100	1
5	Нутч с крышкой	„ „	—	800	1 200	3
6	Бомба с углекислотой	сталь				
7	Банки	стекло	20			3
8	Холодильник (комнатный) . .	—	750 × 1 000 × 1 200			1

в) Получение хлоргидрата диоксидиаминоарсенобензола (сальварсан, „606“) (рис. 64)

Полученный по „б“ сальварсан-основание на следующий день загружают в эмалированный аппарат *1* с мешалкой и перемешивают

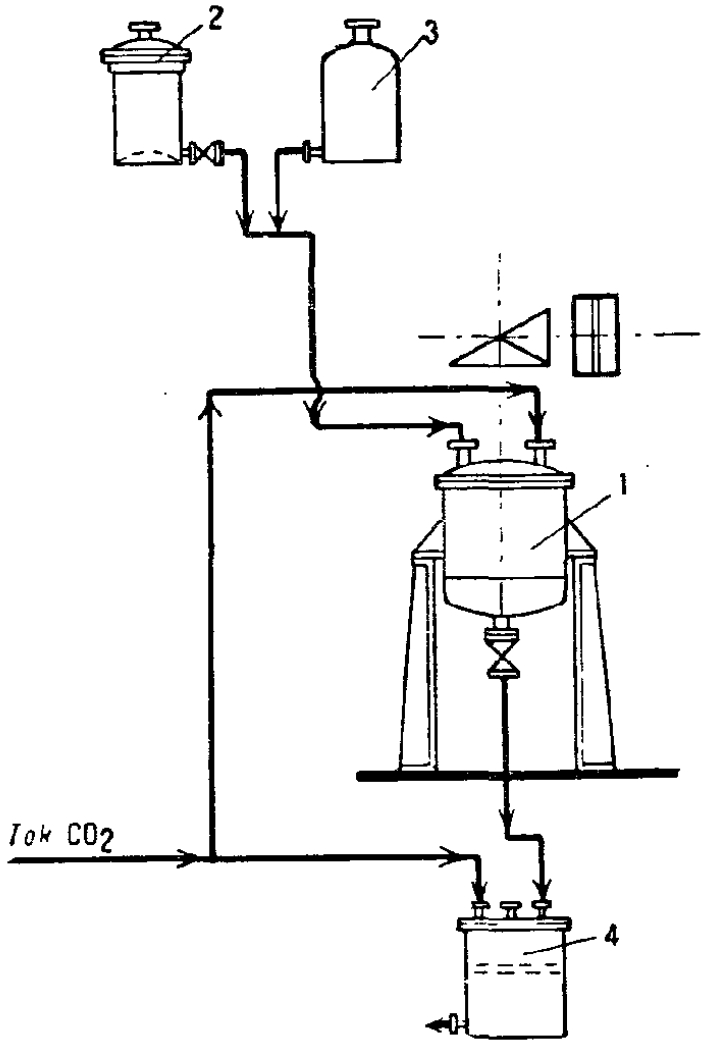


Рис. 64. Схема получения сальварсана.
1—аппарат для растворения, *2*—мерник для спирта, *3*—мерник для спиртовой соляной кислоты.

в спирте около получаса. Спирт подается из мерника *2*. К разболтанной взвеси прибавляют из мерника *3* спиртовую соляную кислоту 5 *N* до слабокислой реакции на конго. Полученный раствор

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Сальварсан-основание (см. разд. „б“) .	12,7
2	Спирт для сохранения сальварсан-основания	8,0
3	Спирт 96°-ный для спиртовой соляной кислоты	13,8
4	Соляная кислота чистая	9,8

хлоргидрата диоксидиаминоарсенобензола спускают на фарфоровый нутч *4*, где его фильтруют через бумагу. В фильтрате определяют содержание сальварсана титрованием при помощи иода.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с мешалкой, загрузочным люком и спускным краном	чугун эмалир.	75	500	475	1
2	Мерник для спирта	медь лужен.	30	300	450	1
3	Мерник для соляной кислоты	стекло	10	—	—	1
4	Нутч-фильтр	фарфор	—	400	500	1

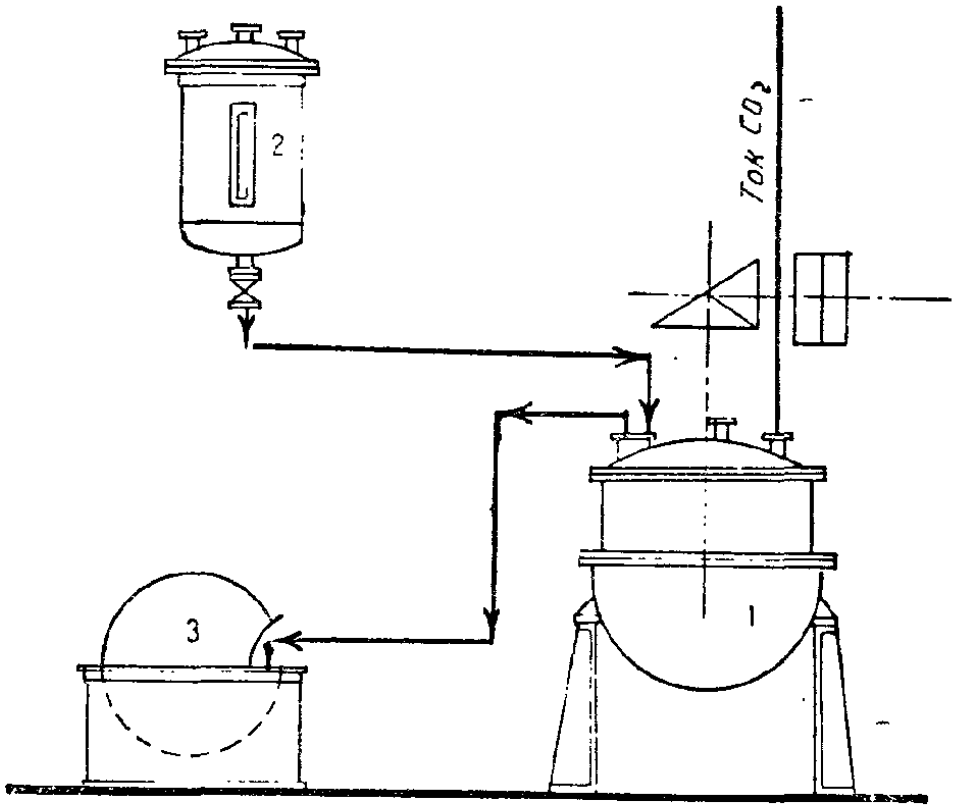


Рис. 65. Схема получения неокислоты.
1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *2*—мялка.

г) Копуляция сальварсана с ронгалитом (получение неокислоты)
(рис. 65)

В аппарат *1*, снабженный мешалкой и рубашкой, засасывается фильтрат, полученный по „в", к которому согласно анализу прибавляют необходимое количество спирта из мерника *2* (1 : 19 по отношению к сальварсану). Реакционную массу перемешивают и нагревают горячей водой через рубашку аппарата до 30° и при

этой температуре производят прибавление ронгалита (0,92 сухого ронгалита на 1 *кг* сальварсана в пересчете на сухой). В течение часа происходит свертывание и образование кома неосальварсановой кислоты, который передается на мялку *3*, где неокислота разминается со спиртом и превращается в мелкий порошок.

Расход материалов

№	Наименование	*кг*
1	Фильтрат, полученный по разд. „в“ .	31,6
2	Спирт 96°-ный	160,0
3	Ронгалит	11,7

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с мешалкой, паровой рубашкой, загрузочным люком и гильзой для термометра	чугун эмалир.	350	825	800	1
2	Мерник для спирта	медь лужен.	200	600	720	1
3	Мялка для неокислоты . . .	—	—	—	—	1

д) Получение натриевой соли неокислоты (неосальварсан, „914“)
(рис. 66)

В аппарат *1* с мешалкой и спускным краном загружают порошок, полученный в мялке (см. разд. „г“) и прибавляют необходимое количество едкого натра (количество определяется пробой на полную растворимость, т. е. перевод в натриевую соль), после чего реакционную массу спускают на закрытый нутч-фильтр *2*, остаток спирта удаляют эфиром, добавляемым из мерника *3*, спирт-фильтрат спускают в сборник *4*. Осадок растворяют в воде (из мерника *6*) в аппарате *5* и раствор фильтруют на нутче *7*. Фильтрат из нутча *7*, к которому прибавляют для стандартизации поваренную соль, спускают затем при помешивании в аппарат *8* и спиртом, заливаемым из мерника *9*, осаждают неосальварсан. Вся работа ведется в индиферентном газе, например CO_2, который поступает из бомбы *10*. Полученный осадок переносят на нутч-фильтр *11*, промывают крепким спиртом из мерника *9* и эфиром из мерника *3* и затем сушат в вакуум-сушилке *12*, сначала при обыкновенной температуре в течение 3—4 дней, затем при температуре, повышенной до 60°.

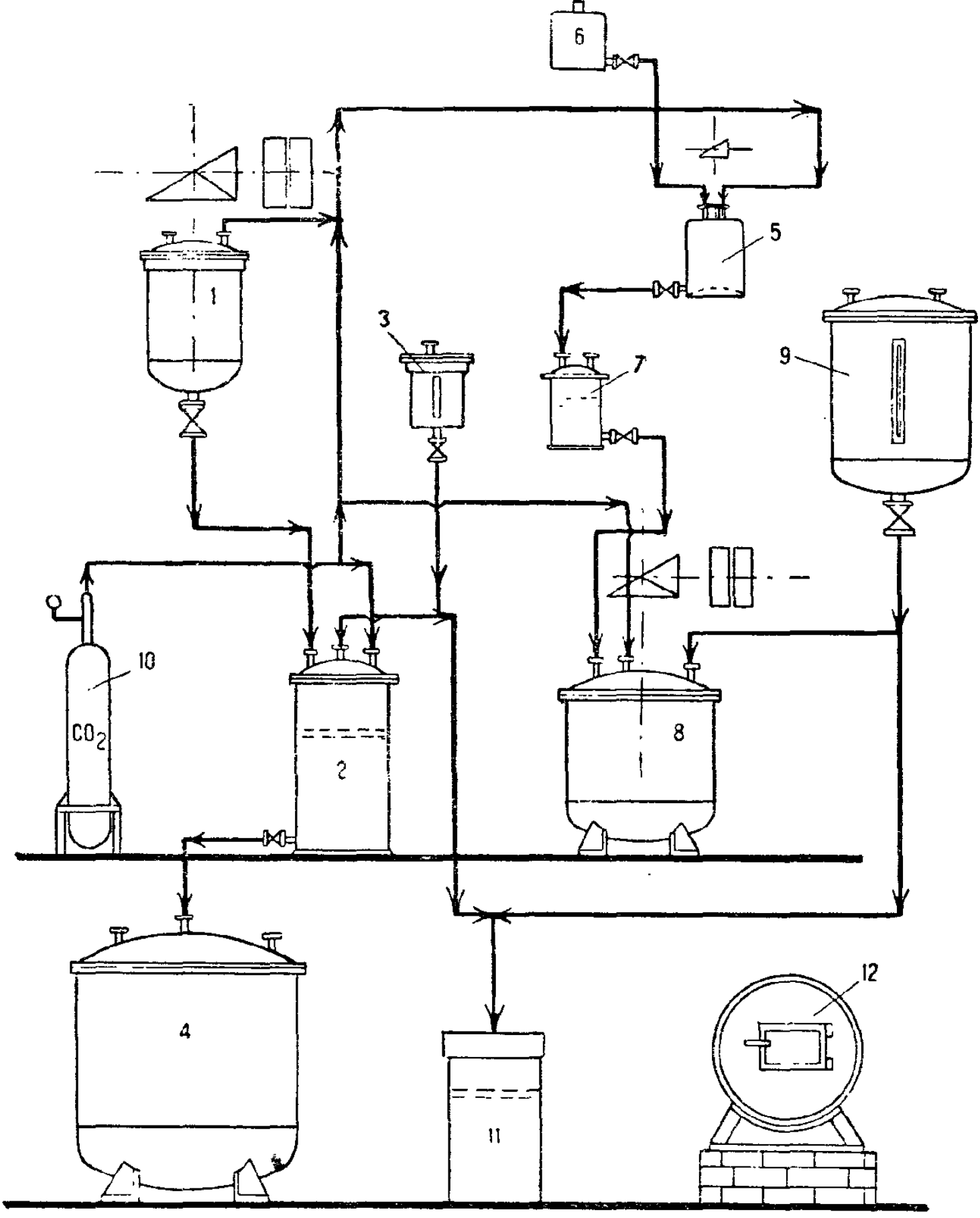


Рис. 66. Схема получения натриевой соли неокислоты (неосальварсана).

1—аппарат для получения соли, *2*—нутч-фильтр, *3*—мерник для эфира, *4*—сборник для спиртового фильтрата, *5*—банка для растворителя, *6*—мерник для воды, *7*—нутч-фильтр, *8*—аппарат для осаждения, *9*—мерник для спирта, *10*—бомба для углекислоты, *11*—нутч-фильтр, *12*—вакуум-сушилка.

Расход материалов

№	Наименование	кг
1	Неокислота	10,5
2	Раствор едкого натра 12° Bé	10,1
3	Спирт 96°-ный	93,3
4	„ „ для осаждения	252,0
5	Эфир (сухой)	18,7
6	Вода	12,8
7	Поваренная соль [1]	1,5
8	Углекислота	—
9	Насыщенный раствор соды	1,3

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Аппарат с мешалкой, загрузочным люком и спускным краном	железо	150	600	800	1
2	Нутч-фильтр закрытый	фарфор	20+130	500	1 000	1
3	Мерник для эфира	медь лужен.	25	—	—	1
4	Сборник для отработанного спирта	железо	1 250	1 200	1 100	1
5	Аппарат для растворения неосальварсана в воде	стекл. банка	20	250	450	1
6	Мерник для воды	стекло	15	250	340	1
7	Нутч-фильтр	фарфор	5+20	300	370	1
8	Аппарат с мешалкой и 4 штуцерами	железо	450	900	870	1
9	Мерник для спирта	медь лужен.	500	800	1 000	1
10	Бомба с углекислотой	сталь	—	—	—	1
11	Нутч-фильтр	фарфор	20+130	500	1 000	3
12	Вакуум-сушилка	железо	—	—	—	1

12. Производство гваякола

Методы производства синтетического гваякола различаются главным образом в зависимости от исходного сырья. Главнейшие из них исходят из ортохлорфенола или ортодихлорбензола [2] (и далее

[1] Для стандартизации препарата.

[2] Как известно, при хлорировании бензола в качестве отбросов получаются так называемые полихлориды, состоящие главным образом из двух изомерных дихлорбензолов, разделение которых для промышленности до сих пор не было рентабельным ввиду отсутствия применения главным образом парадихлорбензола. Последний в настоящее время нашел себе широкое применение в сельском хозяйстве как средство борьбы с вредителями (инсектисиды). Таким образом ортодихлорбензол является уже отходом производства пара-изомера и может быть с большой выгодой использован как основное сырье для производства гваякола.

идут через пирокатехин), или же исходят из ортонитрофенола или ортохлорнитробензола (и далее идут через ортоанизидин).

А. МЕТОД ПРОИЗВОДСТВА ГВАЯКОЛА ИЗ ОРТОХЛОРФЕНОЛА

Этот метод производства разбивается на следующие стадии:
1) Получение ортохлорфенола (830 *кг*)[1]:
2) Получение пирокатехина (500 *кг*).
3) Метилирование пирокатехина (получение гваякола) (400 *кг*).

1. Получение ортохлорфенола

Ортохлорфенол может быть получен а) хлорированием фенола или же б) омылением ортодихлорбензола.

а) Хлорирование фенола
(рис. 67)

В реакционный аппарат *1*, снабженный мешалкой, рубашкой для холодильного рассола и барботером для впуска хлора, из мерника *2* заливают бензол, поступающий в мерник *2* из сборника *3*. К бензолу при работе мешалки прибавляют фенол, который плавят в плавителе *4* и засасывают в обогреваемый приемник *5*. Фенол при этом выкристаллизовывается в виде мелких кристаллов. При продолжающемся перемешивании смесь в реакционном аппарате охлаждают до —5° и в охлажденную смесь начинают впуск хлора. Хлор проходит из бомбы *6* через две туриллы *7* с серной кислотой и одну предохранительную; образующийся при реакции хлористоводородный газ пропускают через туриллу 8_1 с хлористым кальцием, пустую туриллу 8_2 и стеклянную двугорлую банку 8_3 с водой, которая предварительно взвешивается. О количестве хлора, вошедшего в реакцию, судят по привесу банки 8_3 и удельному весу реакционной массы. Скорость впуска хлора регулируют таким образом, чтобы температура массы не поднималась выше 3°. По окончании хлорирования к реакционной массе осторожно прибавляют при пе-

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 830 *кг*
1	Фенол	1,44	1 195
2	Бензол	3,68	3 054
3	Хлор	1,09	905
	Отходы		
1	Соляная к-та технич. (уд. в. 1,14)	≈2,00	≈1 660
2	Смесь орто- и парадихлорбензолов уд. в. 1,306	≈1,00	≈ 830
3	Бензол обратный	2,94	2 440

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

ремешивании сухую соду до слабощелочной реакции [illegible] массу передавливают на закрытый нутч-фильтр *9*. Остающийс[illegible] фильтре хлористый натрий промывают бензолом. Отфильтрованный бензольный раствор ортохлорфенола засасывают в перегонный аппарат *10* и отгоняют бензол при атмосферном давлении в приемник 11_1, а затем передают в сборник *3*. Остаток по отгонке бензола подвергают фракционированной перегонке. Первую фракцию до 170° собирают в приемнике 11_2, вторую фракцию в пределах 170—180°, составляющую 50% от теории на фенол, собирают в приемник 11_3. Остальные фракции содержат смесь орто- и пара-изомеров.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой для охлаждения рассолом, гильзой для термометра, штуцерами к мерникам, барботером, отводной трубкой и загрузочным люком	чугун	3 000	1 500	1 850	2
2	Мерник для бензола	железо	1 300	1 200	1 325	1
3	Сборник „ „	„	15 000	3 000	2 200	1
4	Плавитель фенола	„	1 300	—	—	1
5	Мерник с обогревом для фенола	—	—	—	—	1
6	Бомба для хлора	сталь	—	—	—	1
7	Туриллы для сушки хлора . .	керамика	500	940	1 145	3
8_1	„ „ „ хлористоводородного газа	„	500	910	1 145	1
8_2	Турилла для контроля	„	500	940	1 145	1
8_3	Банка	стекло	—	—	-	1
9	Нутч-фильтр закрытый . . .	железо	—	1 500	1 850	2
10	Перегонный аппарат	„	3 000	1 500	1 850	1
11_1	Приемник	„	1 500	1 200	1 325	1
11_2	„	„	1 000	1 000	1 300	1
11_3	„	„	1 000	1 000	1 300	1

б) Омыление ортодихлорбензола[1] (рис. 68)

В стальной автоклав *1* с медным вкладышем, снабженный якорной мешалкой, загружают тонко-измельченный едкий натр, за-

[1] Разделение дихлоридов бензола производят повторным вымораживанием при —15°, фугованием полученных кристаллов парадихлорбензола и фракционированной разгонкой полученного таким образом технического ортодихлорбензола. Первая фракция до 140° состоит главным образом из монохлорбензола. Следующие фракции собирают в пределах 10°. После пятикратной фракционированной перегонки снова повторяют вымораживание при —15° фракции от 170 до 180°, причем выделяются остатки парадихлорбензола. Последний отфуговывают, а маточник снова перегоняют. Для производства пирокатехина собирают фракцию в пределах от 177 до 179°.

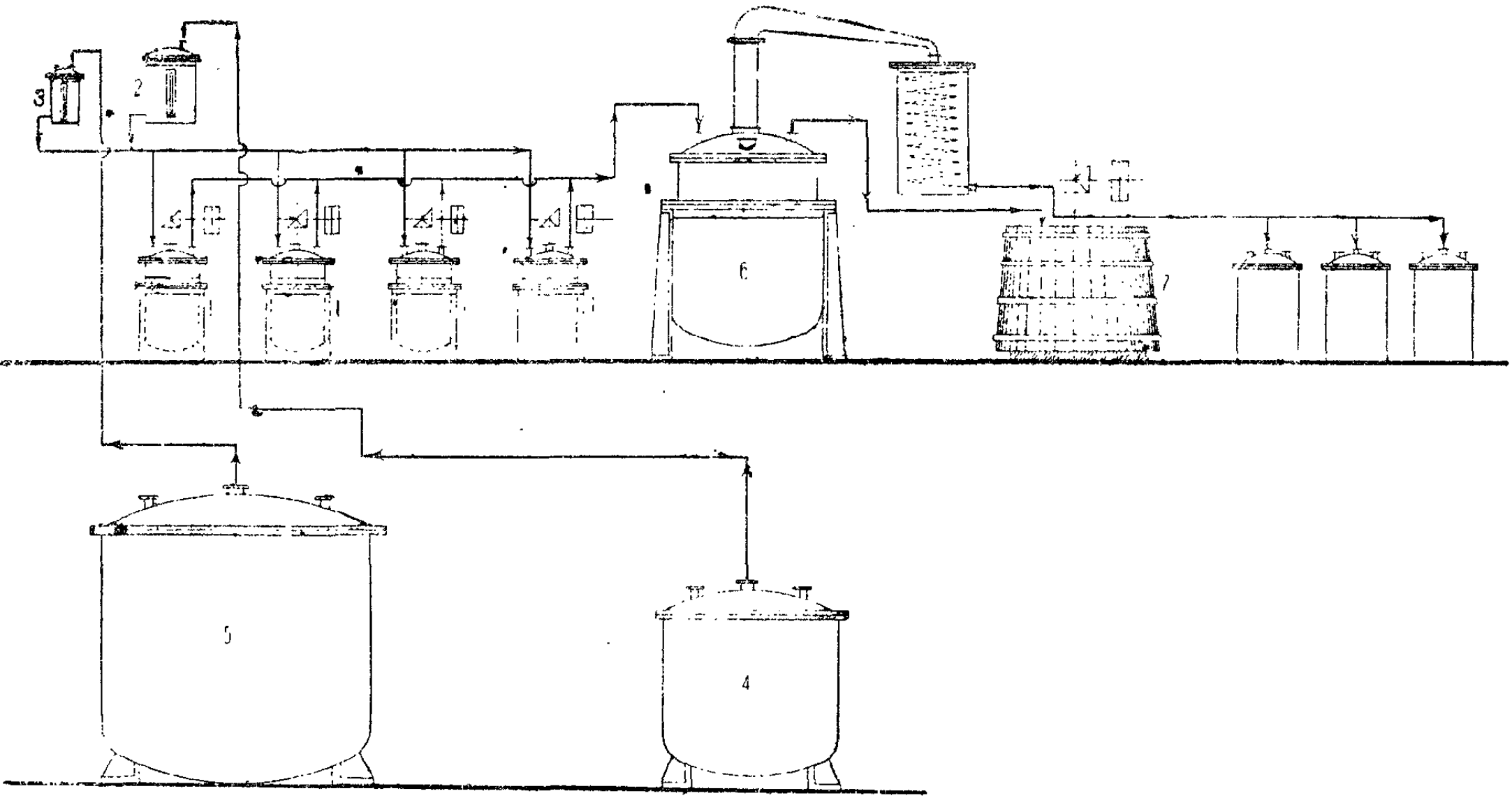


Рис. 68. Схема омыления ортодихлорбензола.

1—автоклав, *2*—мерник для спирта, *3*—мерник для ортодихлорбензола, *4*—сборник для спирта, *5*—сборник для дихлорбензола, *6*—перегонный аппарат, *7*—чан для нейтрализации.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 830 *кг*
1	Ортодихлорбензол (уд. в. 1,328)	2,51	2 083
2	Спирт этиловый (уд. в. 0,780)	7,54	6 258
3	Вода	0,73	606
4	Едкий натр технический без примеси железа	3,14	2 606
5	Медный купорос	0,05	41,5

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав с якорной мешалкой, манометром, предохранительным клапаном, гильзой для термометра, загрузочным люком, штуцером для присоединения к мерникам и трубкой для передавливания	сталь с медным вкладышем	500	775	1 200	24
2	Мерник для спирта	железо	350	700	900	6
3	„ „ ортодихлорбензола	„	70	400	700	6
4	Сборник для спирта	„	40 000	4 000	3 200	1
5	„ „ ортодихлорбензола	„	10 000	2 500	2 100	1
6	Перегонный аппарат с паровой рубашкой, барботером для острого пара, холодильником, загрузочным люком, смотровыми стеклами, штуцерами к вакууму и трубки для передавливания . .	„	8 000	2 000	2 600	2
7	Чан с мешалкой для нейтрализации	дерево	4 000	2 000	1 300	1

ливают из мерника *2* этиловый спирт, а из мерника *3* — ортодихлорбензол и загружают медный купорос. Спирт и ортодихлорбензол засасываются в мерники *2, 3* из сборников *4, 5*. По окончании загрузки автоклав нагревают на масляной бане с электрическим обогревом в течение 20—25 час. при 198—200°. Давление в автоклаве в начале реакции 30—35 *ат*, к концу достигает 40—45 *ат*. По охлаждении автоклава остается давление в 5—7 *ат*, которое спускают через предохранительный клапан. Реакционную массу передают затем в перегонный аппарат *6*, в котором ведут пере-

гонку острым паром. Сначала отгоняется спирт, а затем острым паром смесь, состоящая из непрореагировавшего дихлорбензола и хлорфенетола в виде бесцветной маслянистой жидкости. Остаток из перегонного аппарата *6* перегружают в чан *7* с мешалкой, в котором массу нейтрализуют 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции, следя за тем, чтобы температура не превышала 25—30°. Массе дают отстояться, причем происходит ее расслаивание. Нижний водный слой — раствор неорганических солей — выливают, а верхний слой, состоящий из ортохлорфенола, засасывают в перегонный аппарат *6*, где его перегоняют с водяным паром. Перегоняется бесцветное масло — ортохлорфенол, который после одной перегонки может быть употреблен для следующей стадии — производства пирокатехина.

2) Получение пирокатехина

(рис. 69)

В автоклав *1* загружают ортохлорфенол, воду, едкий натр и медный купорос. Автоклав в течение 10 час. нагревают до 195°, что соответствует давлению в 16 *ат*. По охлаждении автоклава массу передают в керамиковый чан *2*, помещенный в деревянный чан *3* для наружного охлаждения, нейтрализуют 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции, следя за тем, чтобы температура при нейтрализации не поднималась выше 20—25°. Затем в чан *2* опускают свинцовый змеевик, который соединяют с холодильной машиной и массу охлаждают рассолом до —5°. Выпадают кристаллы сернокислого натрия, которые отжимают и промывают холодной водой на центрофуге *4*, а водный раствор сливают самотеком в сборник *5*, откуда его передают в вакуум-перегонный аппарат *6*. Упарку воды доводят примерно до $^1/_5$ первоначального объема и прибавляют из мерника *7* 96°-ный спирт, который подают в мерник из сборника-монжю *8*. Массу из аппарата *6* спускают через друкфильтр *9* в приемник *10*. Осадок из друкфильтра *9* собирается и по мере накопления из него экстрагируют остатки пирокатехина в аппарате *11*. Все спиртоводные и спиртовые растворы пирокатехина поступают в сборник-монжю *12*, откуда передавливаются в вакуум-перегонный аппарат *13*. Сперва при нормальном давлении отгоняют спирт и воду, а затем при давлении в 20 *мм* и температуре в 131—135° перегоняют пирокатехин.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 500 *кг*
1	Ортофенол (уд. в. 1,211)	1,66	830
2	Едкий натр химически чистый (уд. в. 1,83) .	1,66	830
3	Дестиллированная вода	15,00	7 500
4	Медный купорос	0,023	11,5

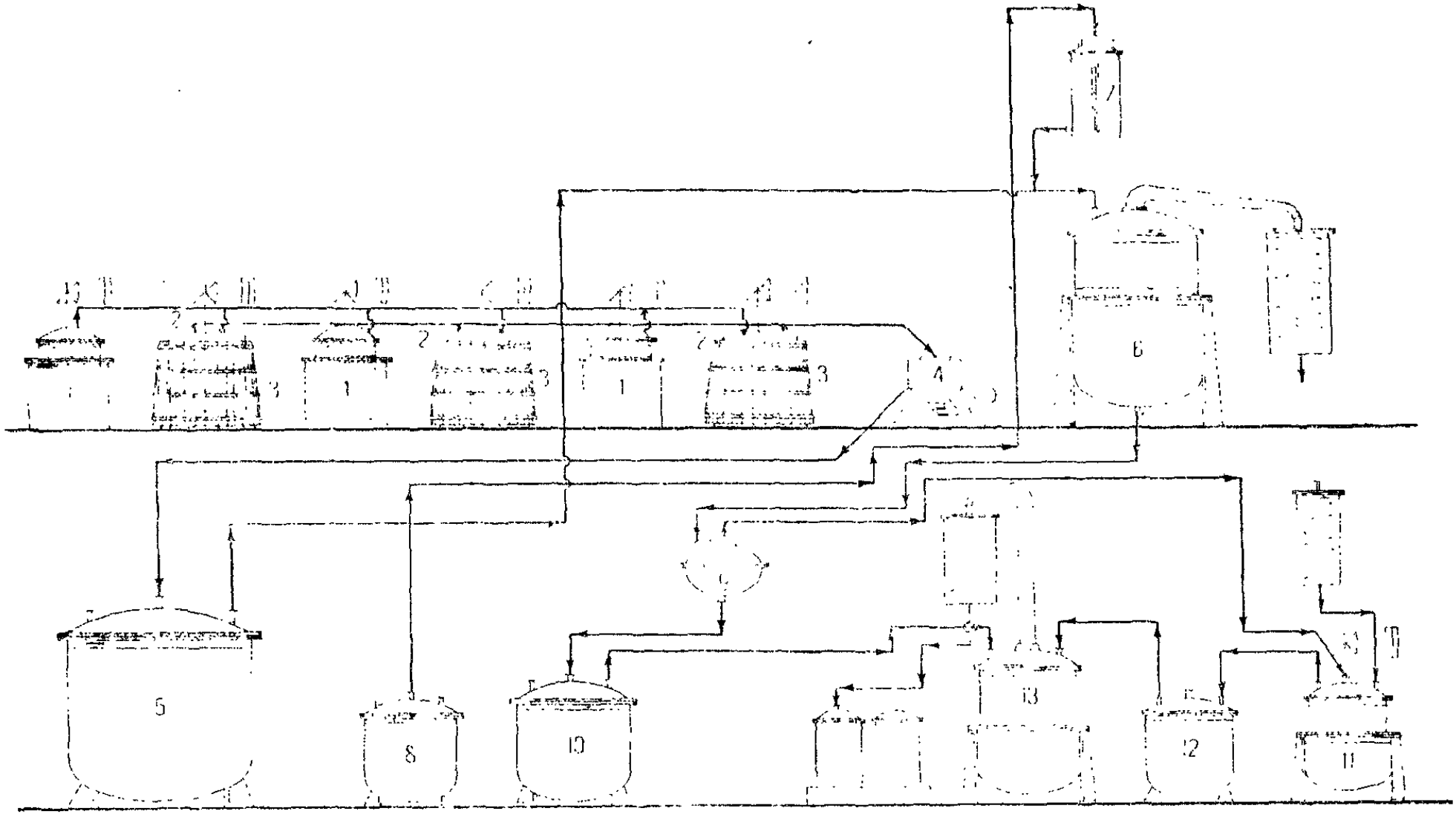


Рис. 69. Схема получения пирокатехина.

1—автоклав, *2*—керамиковый чан для нейтрализации, *3*—чан для охлаждения, *4*—центрофуга, *5*—сборник для маточника, *6*—вакуум-аппарат, *7*—мерник для спирта, *8*—сборник-монжю для спирта, *9*—друкфильтр, *10*—приемник, *11*—экстрактор, *12*—сборник-монжю для спиртового экстракта, *13*—вакуум-аппарат.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав тот же, что и для предыдущей стадии	сталь с медным вкладышем	500	775	1 200	9
2	Чан для нейтрализации с мешалкой	керамика	1 200	1 200	1 100	9
3	Чан для охлаждения	дерево	1 325	1 300	1 000	9
4	Центрофуга	железо освинц.	—	1 000	—	1
5	Сборник	„ „	10 000	2 500	2 100	1
6	Вакуум-перегонный аппарат .	„ „	4 000	1 600	2 300	1
7	Мерник для спирта	железо	500	750	1 170	1
8	Сборник-монжю для спирта .	„	1 250	1 200	1 100	1
9	Друкфильтр	железо освинц.	—	1 000	—	1
10	Приемник	„ „	2 000	1 500	1 200	1
11	Аппарат для экстрагирования с обратным холодильником, мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком и спускным краном	„ „	1 000	1 000	1 400	1
12	Сборник-монжю для раствора пирокатехина	медь	1 250	1 200	1 100	2
13	Вакуум-перегонный аппарат .	„	2 000	1 300	1 700	1

3) Метилирование пирокатехина

Эта стадия состоит из двух фаз:

а) получение натриевой соли монометилового эфира серной кислоты (840 *кг*),

б) получение монометилового эфира пирокатехина (гваякола).

а) Получение натриевой соли монометилового эфира серной кислоты (рис. 70)

В реакционный аппарат *1* с мешалкой, змеевиком для охлаждения рассолом от холодильной машины и обратным холодильником, соединенным с хлоркальциевой колонкой (или трубкой), из мерника *2* заливают метиловый спирт, который передавливают из сборника-монжю *4*. Затем пускают в ход мешалку и охлаждение. Когда температура снизится до 0°, из мерника *3* медленно спускают олеум, следя за тем, чтобы температура не превышала 15—20° (в мерник олеум передавливается из сборника-монжю *5*). После введения всего количества олеума перемешивание продолжают еще 2 часа, после чего реакционную массу передавливают в чан *6* с мешалкой, в который предварительно налита вода и загружен лед, и нейтрализуют мелом. Выделившийся гипс отжимают и промывают несколько раз водой на нутч-фильтре *7*. Фильтрат, состоящий из водного раствора кальциевой соли мономети-

лового эфира серной кислоты, вместе с промывной водой из нутча *7* поступает в аппарат *8*, снабженный мешалкой и змеевиком для обогрева, в котором подогревается до кипа, туда же из бачка *8а* сливают нагретый раствор соды. Массу из аппарата *8* спускают на нутч-фильтр *9*, отфильтровывают и промывают образовав-

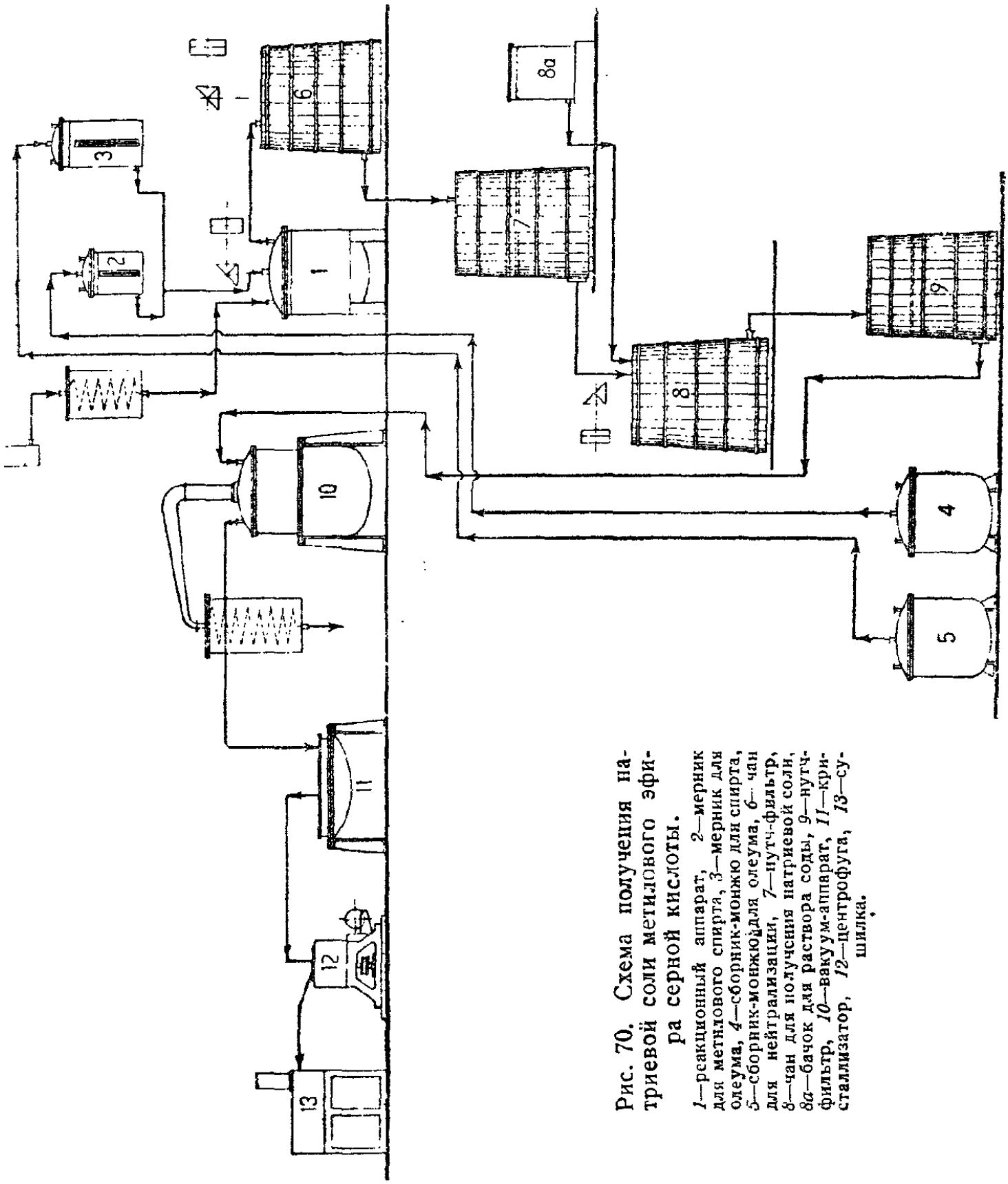


Рис. 70. Схема получения натриевой соли метилового эфира серной кислоты.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для метилового спирта, *3*—мерник для олеума, *4*—сборник-монжю для спирта, *5*—сборник-монжю для олеума, *6*—чан для нейтрализации, *7*—нутч-фильтр, *8*—чан для получения натриевой соли, *8а*—бачок для раствора соды, *9*—нутч-фильтр, *10*—вакуум-аппарат, *11*—кристаллизатор, *12*—центрофуга, *13*—сушилка.

шийся мел, который может быть снова использован для нейтрализации серной кислоты после этерификации. Фильтрат из нутча *9*, состоящий из водного раствора натриевой соли монометилового эфира серной кислоты, вместе с промывной водой засасывают в вакуум-выпарной аппарат *10* для упарки.

Упаренный до появления пленки раствор из аппарата *10* сливают в кристаллизатор с наружным охлаждением *11*, откуда закристаллизовавшаяся масса передается на центрофугу *12*. Отфугованные кристаллы поступают в сушилку *13*, где они сушатся при температуре около 50°. Высушенные кристаллы идут в работу на метилирование пирокатехина. Маточник из центрофуги используется при следующих загрузках.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 840 *кг*
1	Метиловый спирт 98%-ный	0,300	252
2	Олеум 10%-ный	1,153	968,5

Аппаратура

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, змеевиком для рассола, гильзой для термометра, обратным холодильником .	железо освинц.	1 250	1 200	1 100	1
2	Мерник для метилового спирта	железо	320	650	710	1
3	Мерник для олеума . .	„	525	750	1 200	1
4	Сборник-монжю для спирта	„	1 250	1 200	1 100	1
5	Сборник-монжю для олеума	„	1 250	1 200	1 100	1
6	Чан с мешалкой	дерево освинц.	2 500	1 400	1 750	1
7	Нутч-фильтр	„ „	3 000	1 400	2 000	1
8	Аппарат с мешалкой, гильзой для термометра и змеевиком для обогрева	дерево	3 000	1 400	2 000	1
8а	Бачок	железо	400	750	1 000	1
9	Нутч-фильтр	дерево	3 000	1 400	2 000	1
10	Вакуум-выпарной аппарат	железо	3 000	1 700	1 625	1
11	Кристаллизатор с охлаждением	чугун эмалир.	500	1 400	600	2
12	Центрофуга	железо освинц.	—	700	—	1
18	Сушилка	дерево	—	1 000×2 000×2 000		1

б) Получение монометилового эфира пирокатехина (гваякола)

(рис. 71)

В реакционный аппарат *1* с масляным обогревом, снабженный мешалкой, обратным холодильником, из мерника *2* заливают ксилол, который засасывается в мерник из сборника-монжю *3*, загружают пирокатехин и натриевую соль монометилового эфира серной кислоты. Мешалку пускают в ход и начинают подогревание реакционной массы. При 130° загружают небольшими порциями в течение 2 час. предварительно высушенную двууглекислую соду. По окончании загрузки последней нагревание и перемешивание продолжают еще 3 часа и оставляют аппарат охладиться. Охлажденную массу передавливают в нейтрализатор *4*, где ее нейтрализуют 20%-ной соляной кислотой. Из *4* массу засасывают в перегонный аппарат *5*, где ее перегоняют с водяным паром, причем отгоняются ксилол, гваякол и образовавшийся частично вератрол. В аппарате *5* остается непрореагировавший пирокатехин и сульфат натрия. Остатки эти по мере накопления экстрагируют эфиром в особом аппарате и в другом помещении (на рис. 71 не показанном) и из них извлекают таким образом от 3 до 5% пирокатехина. Дестиллат засасывают в делительную воронку с мешалкой *6* и прибавляют 30%-ный раствор едкого натра при тщательном перемешивании. Дают отстояться, причем образуются два слоя: верхний, состоящий из ксилола с примесью вератрола, и нижний, представляющий собой водный раствор гваяколята натрия. Последний спускают в сборник *7*, откуда его пересасывают в вакуум-выпарной аппарат *8*, где раствор гваяколята упаривают при уменьшенном давлении до $^1/_5$ его первоначального объема. Массу охлаждают и спускают в нейтрализатор *9*, где ее обрабатывают раствором бисульфита из мерника *10* и подкисляют соляной кислотой до полного выделения гваякола, следя за тем, чтобы температура при нейтрализации не поднималась выше 40°. Гваякол выделяется в виде светложелтого масла, которое отсасывают в приемник *11*, а водный раствор засасывают в аппарат *12*, где его экстрагируют бензолом, который поступает из мерника *13*, куда бензол засасывают из сборника *14*. Бензольный раствор засасывают в вакуум-перегонный аппарат *15*, в котором после отгонки

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 400 *кг*
1	Пирокахетин	1,25	500
2	Натриевая соль монометилового эфира серной кислоты	2,096	838
3	Ксилол	1,745	698
4	Сода двууглекислая	2,096	838
5	Едкий натр 30%-ный (уд. в. 1,263)	1,330	532
6	Бисульфит натрия	—	—
7	Соляная кислота техническая 20%-ная для нейтрализации	0,51	204

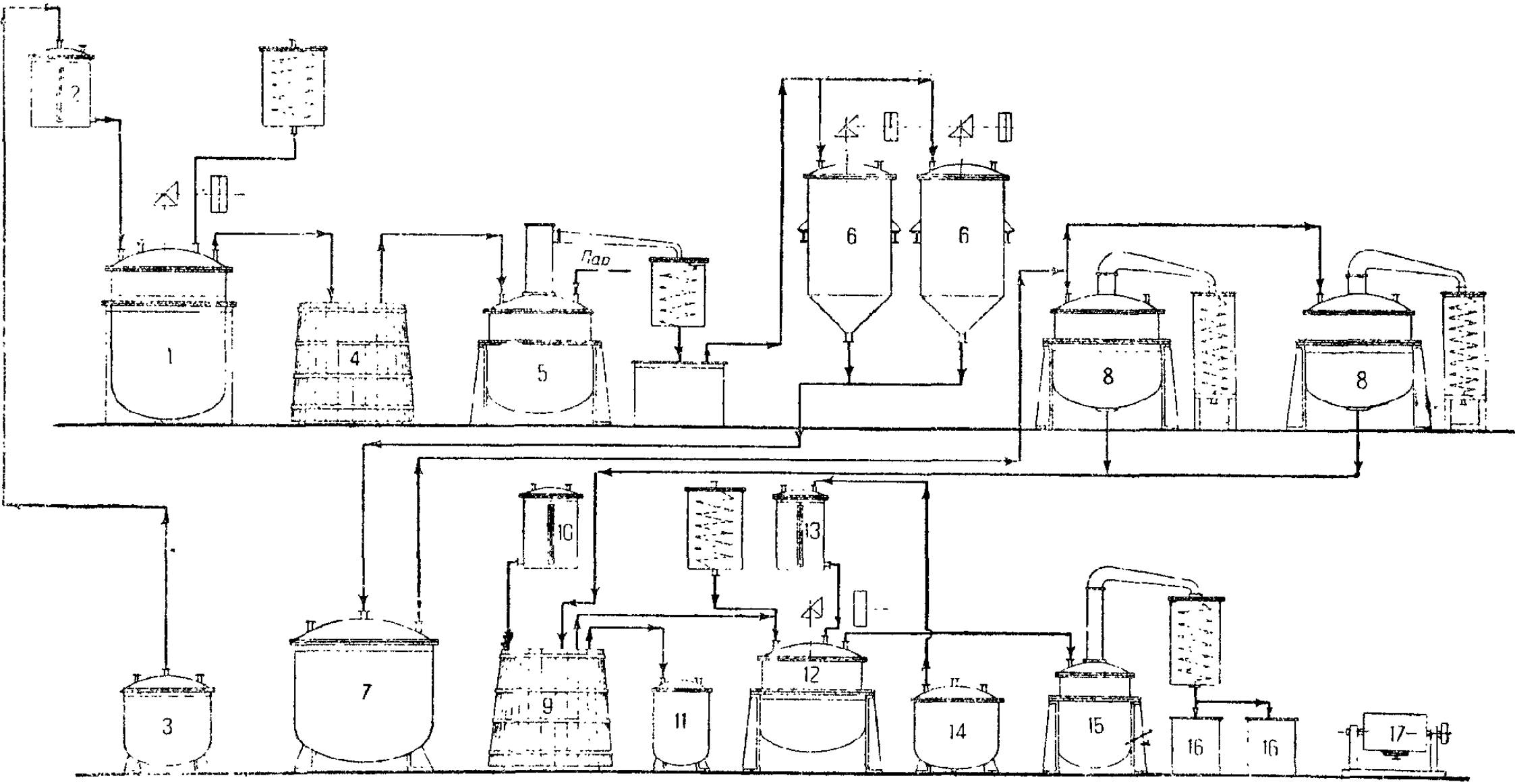


Рис. 71. Схема получения монометилового эфира пирокатехина (гваякола).

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для ксилола, *3*—сборник-монжю для ксилола, *4*—нейтрализатор (с мешалкой), *5*—перегонный аппарат, *6*—делительная воронка, *7*—сборник для раствора гваяколята, *8*—вакуум-аппарат. *9*—нейтрализатор, *10*—мерник для бисульфита, *11*—приемник для гваякола, *12*—экстрактор, *13*—мерник для бензола, *14*—сборник для бензола, *15*—вакуум аппарат, *16*—приемник, *17*—шаровая мельница.

аратура

Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
			D	*H*	
Реакционный аппарат с мешалкой, обратным холодильником, штуцерами к мерникам, загрузочным люком, масляным обогревом и гильзой для термометра	железо	3 000	1 700	2 100	1
Мерник для ксилола	„	820	900	925	1
Сборник-монжю	„	1 250	1 200	1 100	1
Нейтрализатор с мешалкой . .	дерево	3 000	1 500	1 750	1
Перегонный аппарат с паровой рубашкой, барботером для впуска острого пара и спускным краном	чугун эмалир.	1 750	1 450	1 300	1
Делительная воронка с мешалкой, штуцерами для всасывания массы, воздушным и двумя спускными кранами с фонарем между ними . . .	медь лужен.	2 000	1 200	1 800	2
Сборник	железо	4 000	2 000	1 300	1
Вакуум-выпарной аппарат с рубашкой, двумя смотровыми стеклами, гильзой для термометра, штуцером для впуска раствора, спускным краном и холодильником	медь	2 000	1 500	1 400	2
Нейтрализатор с мешалкой . .	дерево	3 000	1 500	1 400	1
Мерник для бисульфита . . .	железо освинц.	500	750	1 170	1
Приемник для гваякола . . .	чугун эмалир.	500	750	1 170	1
Аппарат для экстрагирования бензолом с мешалкой с полой осью, линзой на нижнем конце оси и приемной коробкой на верхнем ее конце, со штуцером для пересасывания бензольного раствора, воздушным и спускным кранами	„ „	2 000	1 500	1 400	2
Мерник для бензола	железо	—	—	—	1
Сборник „ „	„	1 250	1 200	1 100	1
Вакуум-перегонный аппарат с паровой рубашкой, смотровыми стеклами	чугун эмалир.	—	—	—	1
Приемник-кристаллизатор . .	„ „	500	750	1 170	1
Шаровая мельница	железо	—	—	—	—

бензола остается гваякол. Туда же загружают затем главную массу гваякола и начинают перегонку под уменьшенным давлением. При 20 *мм* остаточного давления гваякол гонится при 127°. Холодильник охлаждают водой таким образом, чтобы гваякол не закристаллизовался в змеевике. Перегнанный гваякол поступает в охлаждаемый приемник-кристаллизатор *16*, в котором при прибавлении затравки он выкристаллизовывается в виде больших бесцветных кристаллов, которые измельчают на шаровой мельнице *17*.

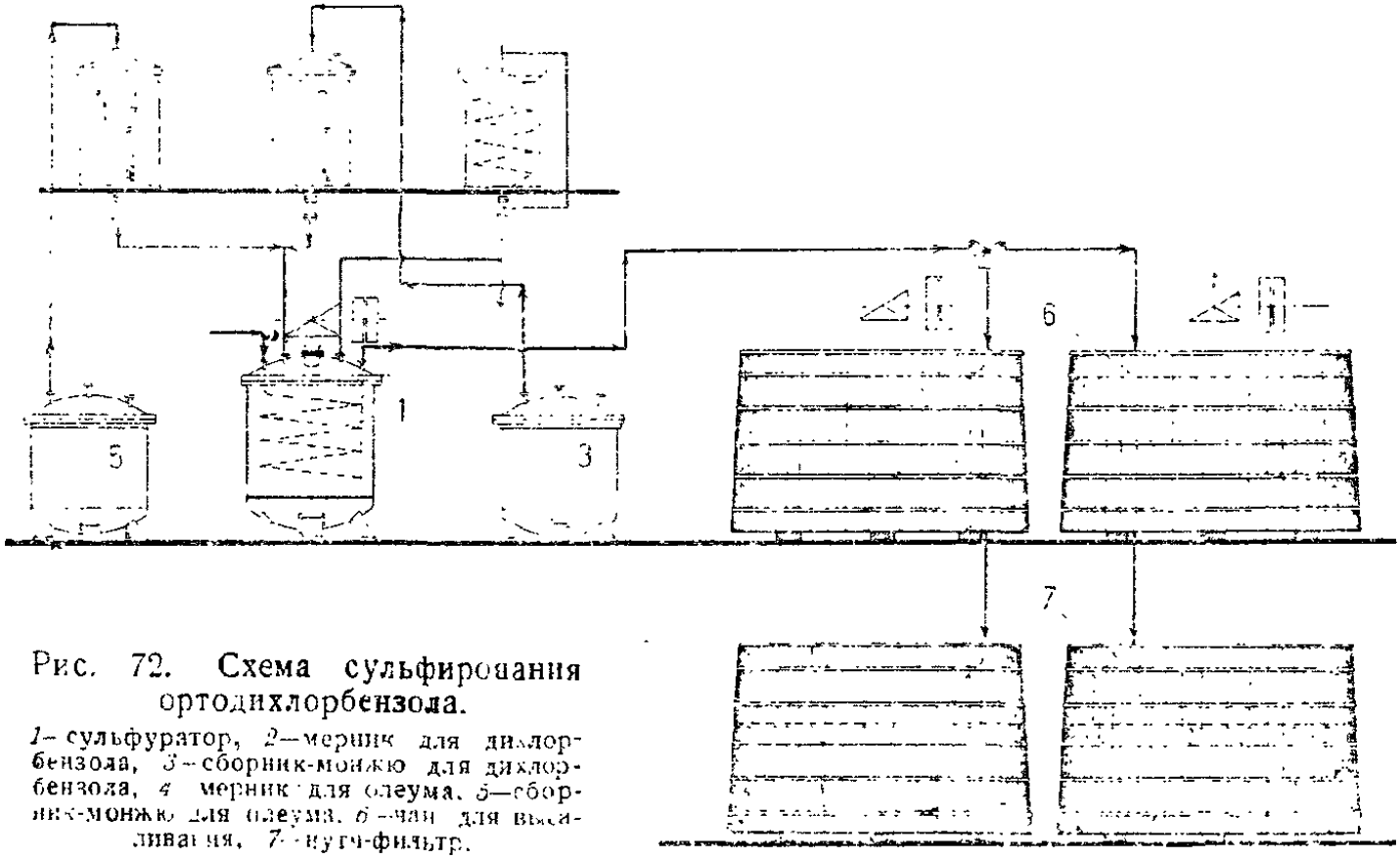


Рис. 72. Схема сульфирования ортодихлорбензола.

1—сульфуратор, *2*—мерник для дихлорбензола, *3*—сборник-монжю для дихлорбензола, *4*—мерник для олеума, *5*—сборник-монжю для олеума, *6*—чан для высаливания, *7*—нуч-фильтр.

Б. МЕТОД ПРОИЗВОДСТВА ГВАЯКОЛА ИЗ ОРТОДИХЛОРБЕНЗОЛА

Этот метод производства распадается на следующие стадии:

1) Подготовка сырья.
2) Сульфирование ортодихлорбензола (1 000 *кг*)[1].
3) Омыление ортодихлорбензолсульфокислоты в пирокатехинсульфокислоту.
4) Нейтрализация и отделение сульфатов.
5) Отщепление сульфогруппы.
6) Экстракция и очистка пирокатехина (500 *кг*).
7) Метилирование пирокатехина (получение гваякола) (400 *кг*).

1) Подготовка сырья

Сырьем служат полихлориды бензола, получающиеся как отбросы производства хлорбензола. Разделение изомеров дихлорбензола уже описано выше (см. сноску на стр. 593).

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

2) Сульфирование ортодихлорбензола

(рис. 72)

В железный сульфуратор *1* с обратным холодильником, мешалкой и змеевиком для обогрева паром из мерника *2* заливают дихлорбензол, который передавливают в мерник из сборника-монжю *3*, пускают в ход мешалку и в течение часа спускают из мерника *4* 10%-ный олеум, который передавливают в мерник из сборника-монжю *5*. По окончании спуска олеума сульфурационную массу подогревают до 110° и поддерживают эту температуру при непрерывном перемешивании в течение $3^1/_2$ час. Затем при работающей мешалке в сульфуратор дается вакуум, холодильник переключают на прямой и отгоняют непрореагировавшие дихлориды, которые содержат около 65% парадихлорида. Аппарату дают охладиться, после чего массу передавливают в чан *6* с мешалкой, в котором предварительно приготовляют насыщенный раствор поваренной соли. Перемешивают около 1 часа, причем выделяется натриевая соль ортодихлорбензолсульфокислоты. Массу передают на нутч-фильтр *7*, на котором кристаллы отсасывают. Получается сырая сульфосоль приблизительно следующего состава:

Хлористый натрий	18,8%
Сульфат натрия	6,7%
Хлороводород	4,0%
Вода	35,6%
Сульфосоль	34,9%

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 1 000 *кг*
1	Дихлорбензол	0,927	927
2	Олеум 10%-ный	1,209	1 209
3	Поваренная соль (насыщенный раствор)	9,167	9 167

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Сульфуратор с мешалкой, змеевиком для обогрева, гильзой для термометра, трубкой для передавливания и с обратным холодильником, переключающимся на прямой	железо	2 000	1 300	1 650	1
2	Мерник для дихлорида	„	600	800	1 220	1
3	Сборник-монжю для дихлорида	„	1 250	1 200	1 100	1
4	Мерник для олеума	железо освинц.	600	800	1 220	1
5	Сборник-монжю для олеума	железо	1 250	1 200	1 100	1
6	Чан для выделения сульфосоли с мешалкой	дерево освинц.	4 700	3 000	2 000	2
7	Нутч-фильтр	„ „	4 700	3 000	2 000	2

3) Омыление ортодихлорбензолсульфокислоты (рис. 73)

В стальной автоклав *1* с мешалкой и вкладышем из красной меди загружают из мерника *2* раствор щелочи крепостью в 39° Bé, которую готовят в сборнике-монжю *3*, и сырую сульфосоль. Пускают

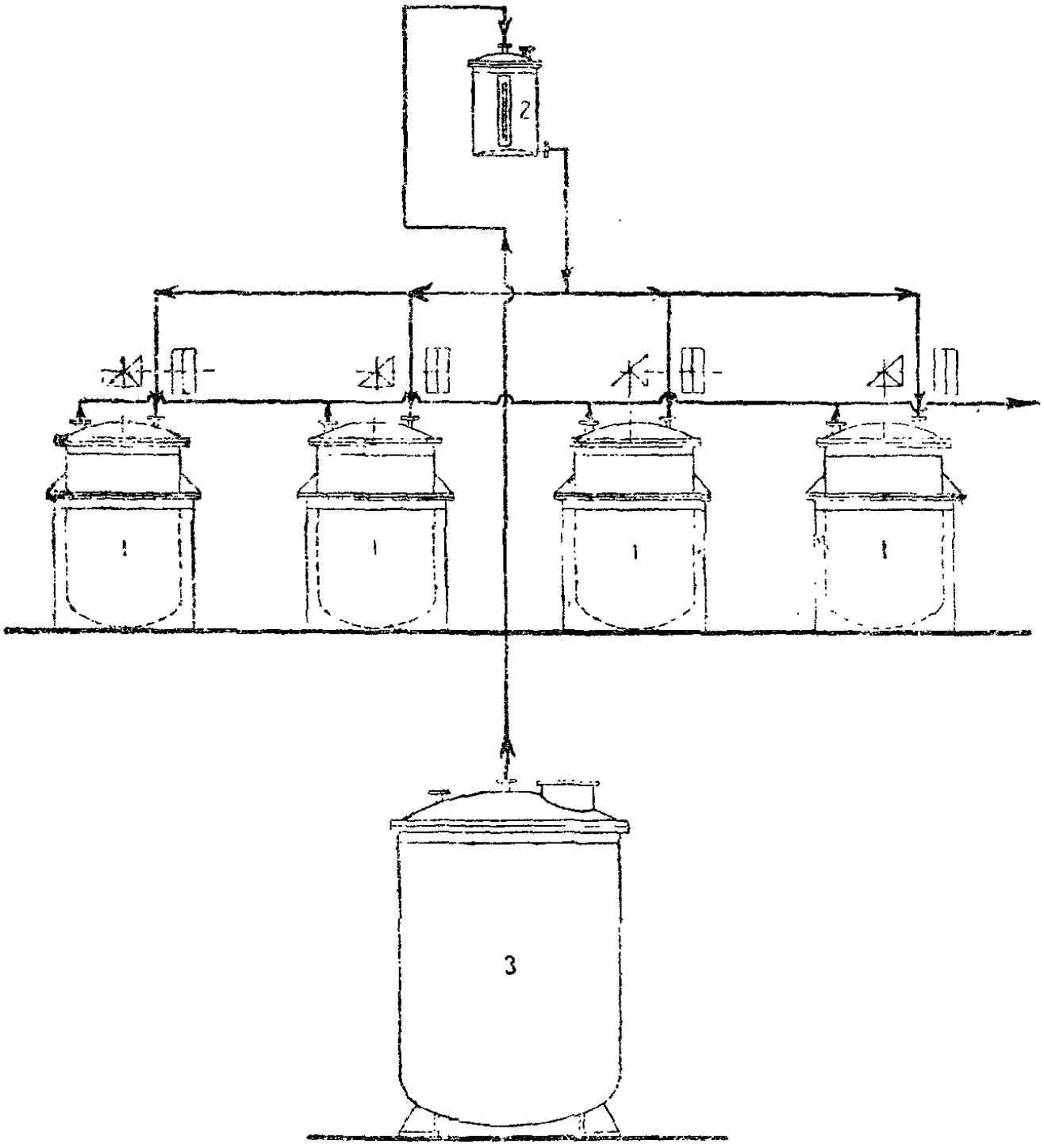


Рис. 73. Схема омыления ортодихлорбензолсульфокислоты.
1—автоклав, *2*—мерник для щелочи, *3*—сборник-монжю для щелочи.

в ход мешалку и нагревают массу при 220° в течение 5 час. (давление при этом доходит до 14—15 *ат*), после чего автоклав охлаждают. Реакционная масса представляет собой жидкость темновишневого цвета, под которой находится осадок поваренной соли (уд. в. раствора 1,385 при 18°).

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 1 000 *кг*
1	Масса из сульфуратора	11,3	11 300
2	Раствор едкого натра 39° Bé	4,01	4 000

Аппаратура[1]

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав с мешалкой, гильзой для термометра, загрузочным люком, трубкой для передавливания и вкладышем из красной меди	сталь	500	775	1 200	12
2	Мерник для раствора щелочи .	железо	100	450	665	4
3	Сборник-монжю	»	1 000	1 600	2 150	1

4. Нейтрализация и отделение сульфатов

(рис. 74)

По охлаждении автоклава массу передавливают в нейтрализатор с мешалкой и змеевиком для охлаждения и нагревания. При температуре не выше 70° и постоянном размешивании раствор нейтрализуют 30%-ной серной кислотой, которая из сборника-монжю *2* через мерник *3* сливается в нейтрализатор *1*. Прибавление серной кислоты продолжают до исчезновения вишневого цвета и появления сине-фиолетовой окраски. Полученный раствор засасывают в вакуум-выпарной аппарат *4*, где его упаривают до $^1/_4$ первоначального объема. Оставшийся в вакуум-аппарате горячий раствор при 100–105° передавливают на нутч-фильтр *5*, на котором отсасывают сульфат, выпадающий при этой температуре в безводном состоянии. Осадок сульфата промывают на нутче 3—4 раза небольшим количеством воды с таким расчетом, чтобы общий объем фильтрата не превышал $^1/_3$ раствора до упаривания. В случае надобности промывные воды можно упаривать отдельно и затем присоединить их к фильтрату. Оба раствора сливаются в сборник *6*.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 1 000 *кг*
1	Масса из автоклава	15,3	15 300
2	Серная кислота 30%-ная	4,0	4 000

[1] При работе в 3 смены аппаратура может быть использована 3 раза в сутки, что позволяет уменьшить ее во столько же раз.

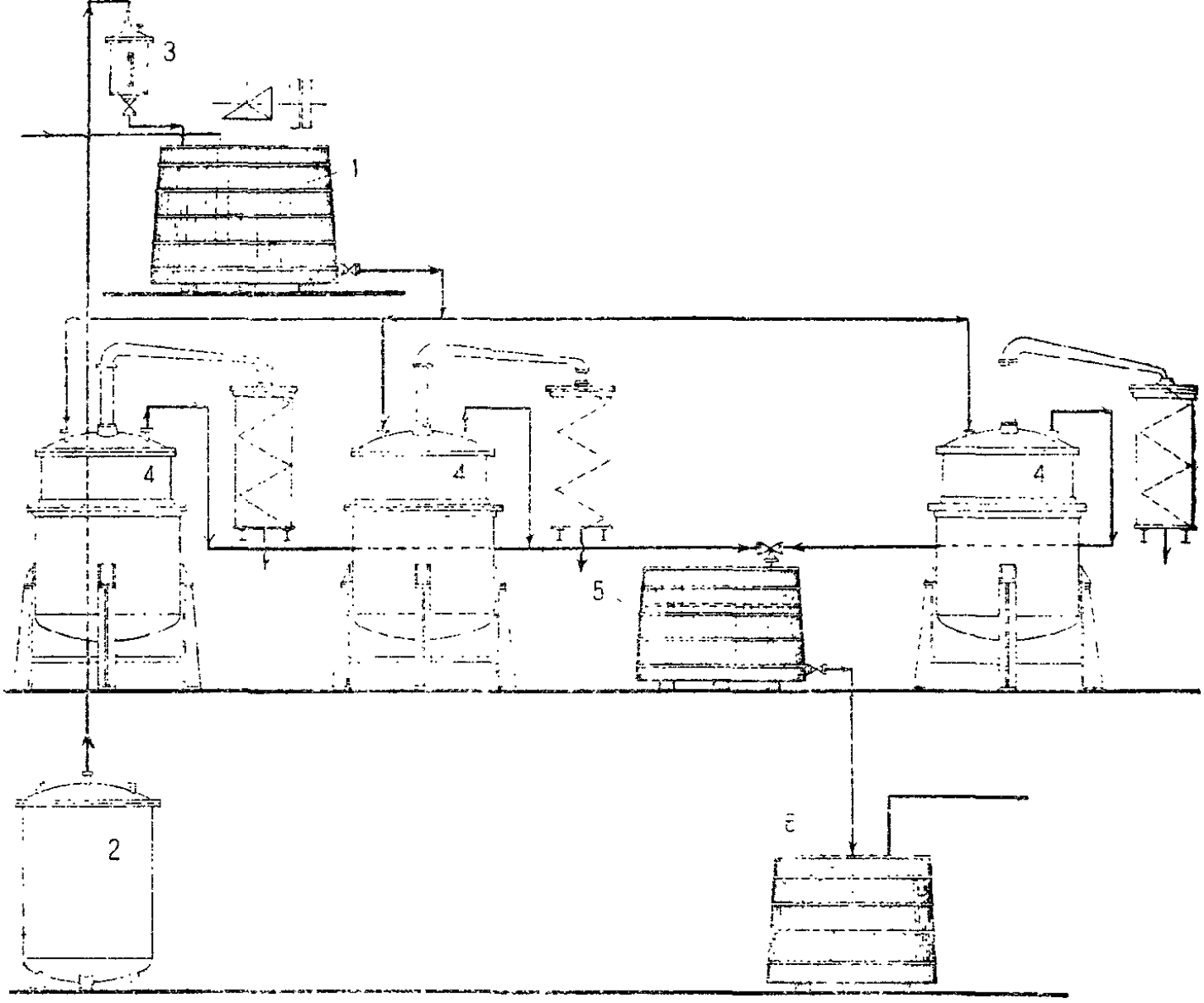


Рис. 74. Схема нейтрализации и отделения сульфатов.

1—нейтрализатор, *2*—сборник моижю для серной кислоты, *3*—мерник для кислоты, *4*—вакуум-аппарат *5*—нутч-фильтр, *6*—сборник для маточного раствора.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Нейтрализатор с мешалкой и медным змеевиком для воды и пара	дерево	6 500	2 200	1 750	1
2	Сборник-моижю для 30%-ной серной кислоты	железо освинц.	4 000	1 600	2 150	1
3	Мерник для 30%-ной кислоты	„ „	100	450	665	1
4	Вакуум-выпарной аппарат . .	чугун эмалир.	4 000	1 600	2 300	3
5	Нутч-фильтр	дерево	4 500	2 000	1 450	1
6	Сборник для фильтрата и промывных вод	„	5 000	2 000	1 600	1

5. Отщепление сульфогруппы
(рис. 75)

Полученный в предыдущей операции раствор (из сборника *6*) пересасывают в эмалированный автоклав *1* с мешалкой, в который при перемешивании из мерника *2* спускают разбавленную серную кислоту (46° Bé), поступающую в мерник *2* (из сборника-монжю *3*). Автоклав закрывают и нагревают в течение 3 час. при 200°. Давление при этом доходит до 16 *ат*. Размешивание не обязательно.

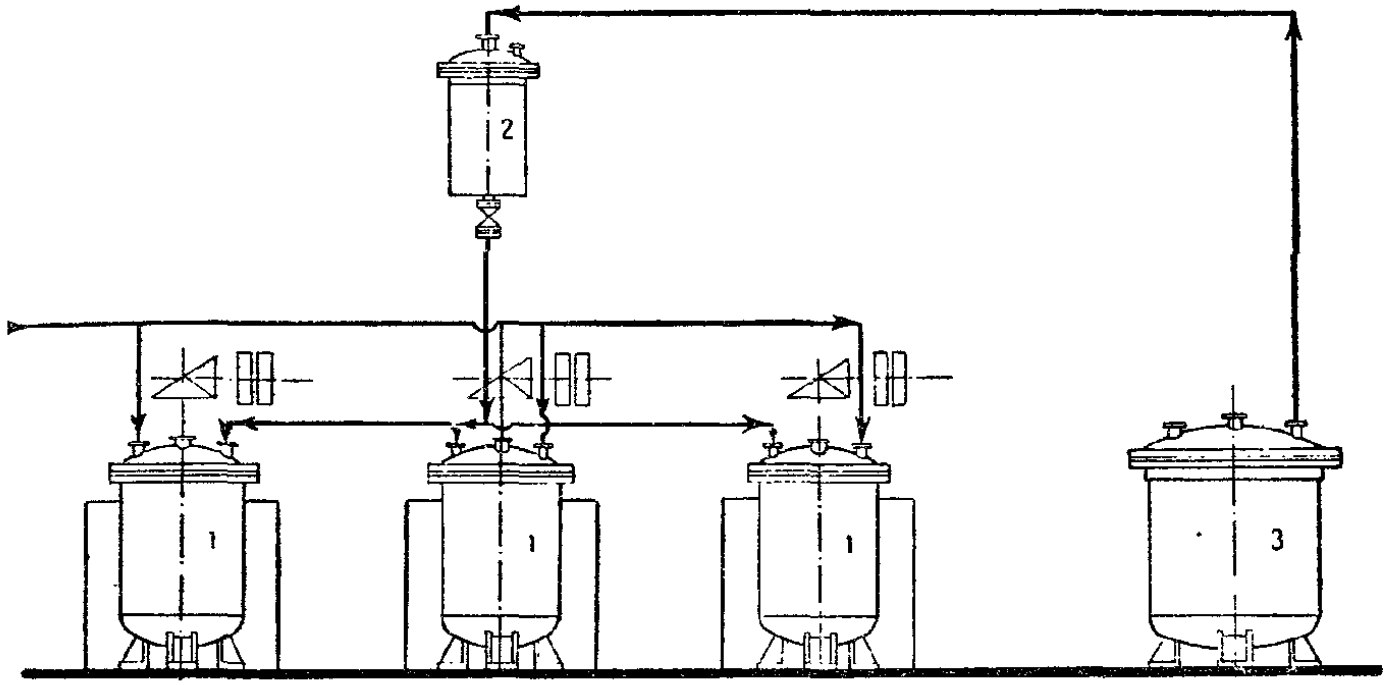


Рис. 75. Схема отщепления сульфогруппы.
1—автоклав, *2*—мерник для серной кислоты, *3*—сборник-монжю для кислоты.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 500 *кг* пирокатехина
1	Раствор от предыдущей операции	10	5 000
2	Серная кислота 46° Bé	0,27	136

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Автоклав с мешалкой, гильзой для термометра, манометром, загрузочным люком и трубкой для передавливания . .	чугун эмалир.	500	775	1 200	3
2	Мерник для серной кислоты .	железо освинц.	200	550	865	1
3	Сборник-монжю	»	1 250	1 200	1 100	1

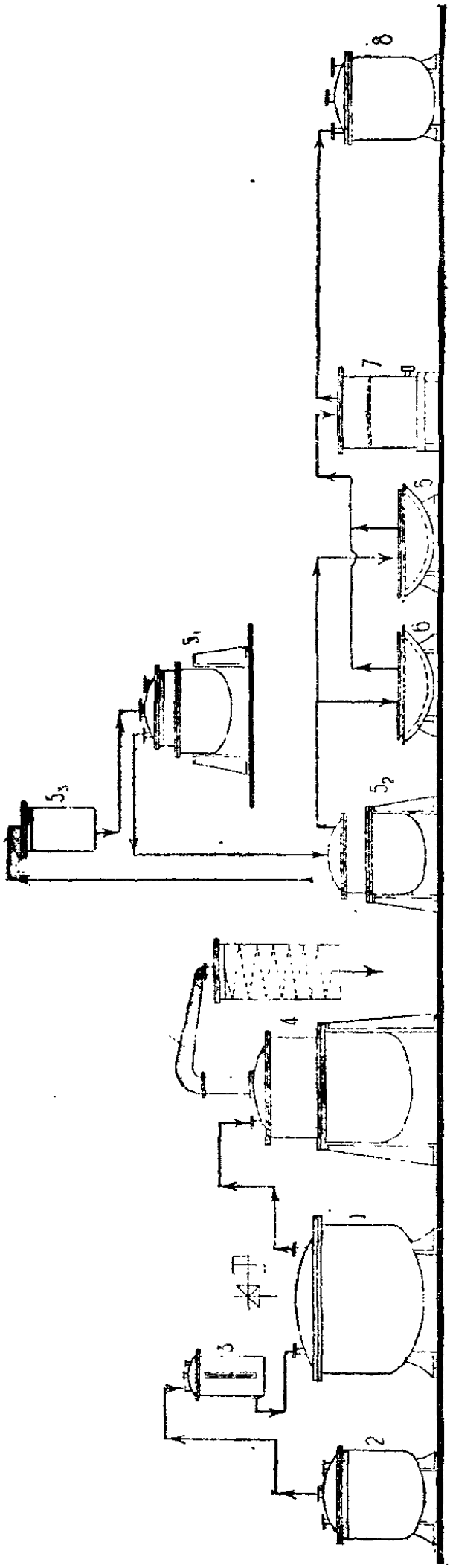


Рис. 76. Схема экстракции и очистки пирокатехина.
1—нейтрализатор, *2*—сборник-можню для щелочи, *3*—мерник для щелочи, *4*—вакуум-аппарат (с мешалкой), *5*—экстрактор, *6*—кристаллизатор *7*—нутч-фильтр, *8*—сборник для маточника.

6. Экстракция и очистка пирокатехина (рис. 76)

Массу из автоклава передавливают в нейтрализатор *1* и нейтрализуют до слабокислой реакции на конго 30%-ным раствором едкого натра, который из сборника-моижю *2* через мерник *3* поступает в нейтрализатор. Нейтрализованную массу пересасывают в освинцованный вакуум-выпарной аппарат *4* с мешалкой, где ее выпаривают при 40—60 *мм* остаточного давления почти досуха (содержание влаги 2—5%). Получается сухая масса серого цвета, довольно рассыпчатая и легко снимающаяся со свинца. Содержание пирокатехина в массе 10—12%. Массу переносят в экстрактор *5*, где пирокатехин экстрагируют хлорбензолом при температуре последнего не ниже 80°. Экстрагирование требует не менее 30 переливаний. Горячий хлорбензольный экстракт вливают в кристаллизаторы *6*, в которых при охлаждении раствора до 20° выкристаллизовывается пирокатехин в виде длинных игол серо-желтого цвета с темп. пл. 99—101°. Кристаллы отфильтровывают на нутче *7*, а маточник спускают в сборник *8*, откуда его передают на повторное использование. Выход составляет 50% от теории на использованный полихлорид. В случае надобности пирокатехин может быть очищен перегонкой в вакуум-аппарате (на рисунке не показан) при 40 *мм* давления и 145—150°.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 500 *кг*
1	Масса от предыдущей операции	10,27	5 136
2	Едкий натр (30%-ный раствор)	0,42	210

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Нейтрализатор с мешалкой .	железо	5 000	2 000	1 600	1
2	Сборник-монжю для 30%-ного раствора щелочи	„	1 250	1 200	1 100	1
3	Мерник для 30%-ного раствора щелочи	„	200	550	865	1
4	Вакуум-выпарный аппарат . .	железо освинц.	3 000	1 500	2 000	2
5	Экстрактор тип Сокслет (лучше Wegelin и Hübner)	чугун эмалир.	—	—	—	1
6	Кристаллизатор с наружным охлаждением	„ „	800	1 100	1 030	2
7	Нутч-фильтр	„ „	800	1 000	1 100	1
8	Сборник-монжю для хлорбензольных маточников	„ „	1 250	1 200	1 100	1

7) Метилирование пирокатехина (получение гваякола)

См. выше получение монометилового эфира пирокатехина, стр. 601

В. МЕТОД ПРОИЗВОДСТВА ГВАЯКОЛА ИЗ ОРТОНИТРОФЕНОЛА

Этод метод подразделяется на следующие стадии:
1) Получение ортонитроанизола (1 000 *кг*) [1].
2) Получение ортоанизидина (600 *кг*).
3) Получение технического гваякола (600 *кг*).
4) Очистка гваякола (400 *кг*).
5) Использование отходов (медного купороса).

1) Получение ортонитроанизола (рис. 77)

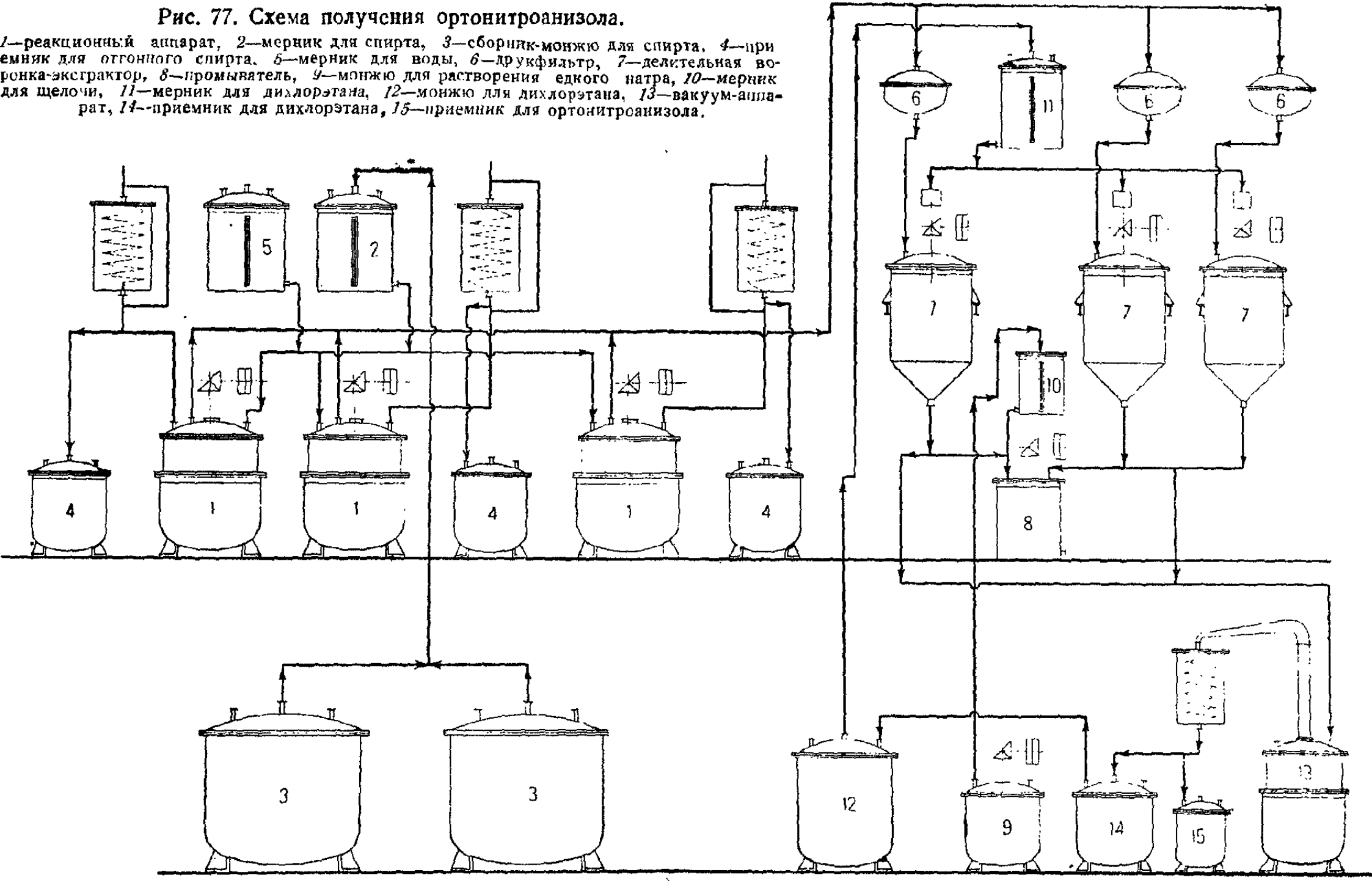
В каждый из трех аппаратов *1* из мерника *2* заливают этиловый спирт 98—99%-ный, пускают в ход мешалку, дают охлаждение и загружают едкий натр.

Спирт в мерник *2* поступает из сборника-монжю *3*. К полученному раствору едкого натра постепенно прибавляют ортонитрофенол,

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

Рис. 77. Схема получения ортонитроанизола.

1—реакционный аппарат, *2*—мерник для спирта, *3*—сборник-монжю для спирта, *4*—приемник для отгонного спирта, *5*—мерник для воды, *6*—друкфильтр, *7*—делительная воронка-экстрактор, *8*—промыватель, *9*—монжю для растворения едкого натра, *10*—мерник для щелочи, *11*—мерник для дихлорэтана, *12*—монжю для дихлорэтана, *13*—вакуум-аппарат, *14*—приемник для дихлорэтана, *15*—приемник для ортонитроанизола.



Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 1 000 *кг*
1	Ортонитрофенол	1,072	1 072
2	Едкий натр	0,350	350
3	Спирт этиловый 98—99%-ный	3,217	3 217
4	Метиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты	1,587	1 587
5	Дихлорэтан	3,092	3 092
6	3%-ный раствор едкого натра	1,030	1 030
7	Вода	4,123	4 123

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с рубашкой для пара и рассола, гильзой для термометра, загрузочным люком, трубкой для передавливания, двумя смотровыми стеклами, прямым и обратным холодильником	железо	3 000	1 500	1 850	3
2	Мерник для спирта	„	1 500	1 200	1 400	1
3	Сборник-монжю	„	10 000	2 500	2 100	2
4	Приемник для отогнанного спирта	„	1 500	1 200	1 400	3
5	Мерник для воды	„	1 500	1 200	1 400	1
6	Друкфильтр	„	—	1 000	—	3
7	Делительная воронка с мешалкой на пустотелой оси, с линзой на нижнем конце оси и цилиндрической коробкой на другом, со штуцерами для приема реакционной массы, двумя кранами и фонарем для спуска масла и раствора	„	2 000	1 300	1 650	3
8	Аппарат с мешалкой для промывки щелочью ортонитроанизолового масла	„	1 000	1 000	1 350	1
9	Монжю с мешалкой для раствора едкого натра	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Мерник для раствора едкого натра	„	400	700	1 020	1
11	Мерник для дихлорэтана . . .	„	1 000	1 000	1 350	1
12	Монжю	„	3 000	1 500	1 850	2
13	Вакуум-перегонный аппарат .	чугун эмалир.	2 000	1 300	1 650	2
14	Приемник для дихлорэтана .	железо	1 500	1 200	1 400	2
15	Приемник для ортонитроанизола	„	500	800	1 050	2

следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 9—10°. По окончании загрузки всего количества ортонитрофенола реакция должна быть слабощелочной. Затем загружают метиловый эфир

паратолуолсульфоновой кислоты, аппарат соединяют с обратным холодильником, из рубашки выпускают рассол и дают пар, нагревая реакционную массу при температуре кипения спирта в течение 4 час. Во время реакции кристаллы ортонитрофенолята растворяются и выделяются чешуйчатые кристаллы натриевой соли паратолуолсульфоновой кислоты; необходимо при этом время от времени брать пробы на достаточную щелочность. По окончании реакции холодильник переключают на прямой, аппарат соединяют с вакуумной линией и при остаточном давлении в 60 *мм* отгоняют около $^5/_6$ спирта, который из холодильника сливается в приемник *4*, откуда спирт направляют на реактификацию (общезаводскую). Оставшуюся в аппаратах реакционную массу растворяют в воде, поступающей в *1* из мерника *5*. Раствор передавливают через друк-фильтр *6* в делительные воронки *7*, служащие одновременно и перфораторами. Выделившееся масло ортонитроанизола спускают из воронки *7* в аппарат *8* для промывки 3%-ным раствором едкого натра. Последний готовится в монжю с мешалкой *9* и передавливается в мерник *10*, откуда сливается в промыватель *8*. Водный раствор в делительной воронке экстрагируют дихлорэтаном, поступающим в нее из мерника *11*, куда дихлорэтан передавливают из сборника-монжю *12*. Дихлорэтановые вытяжки после их отделения промываются водой в той же делительной воронке *7*. Промытая вытяжка вместе с основной массой масла ортонитроанизола передается в вакуум-перегонный аппарат *13*, где сначала без вакуума отгоняют дихлорэтан, который через приемник *14* направляют в сборник-монжю *12*. После отгонки дихлорэтана перегонный аппарат соединяют с вакуум-насосом и при остаточном давлении в 9—11 *мм* и температуре 129—131° перегоняют ортонитроанизол, который собирают в приемнике *15*.

2) Получение ортоанизидина
(рис. 78)

В редуктор *1*, снабженный скребущей мешалкой, паровой рубашкой и обратным холодильником, переключающимся на прямой заливают из мерника *2* воду, загружают чугунные стружки [1] и из мерника *3* спускают соляную кислоту 18° Bé. Смесь нагревают до кипа и затем из мерника *4* постепенно хорошо регулируемой струей приливают ортонитроанизол при постоянном перемешивании, кипячении и действии обратного холодильника. После прибавления всего количества ортонитроанизола кипячение продолжают до тех пор, пока взятая проба не будет сполна растворяться в соляной кислоте. Когда проба покажет конец реакции восстановления, к реакционной массе из мерника *5* приливают раствор едкого натра в количестве, потребном для нейтрализации соляной кислоты. Холодильник затем переключают на прямой, в редуктор впускают острый пар и начинают отгонку полученного ортоанизидина. Дестиллат из холодильника сливается в делительную воронку *6*, где

[1] Стружки следует предварительно очистить от пыли и крупных частей металла.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 600 *кг*
1	Ортонитроанизол	1,650	990
2	Чугунные стружки	1,800	1 080
3	Соляная кислота (техническая)	0,276	165,6
4	Едкий натр 30%-ный ($d = 1{,}332$)	0,600	360
5	Вода	2,366	1 420

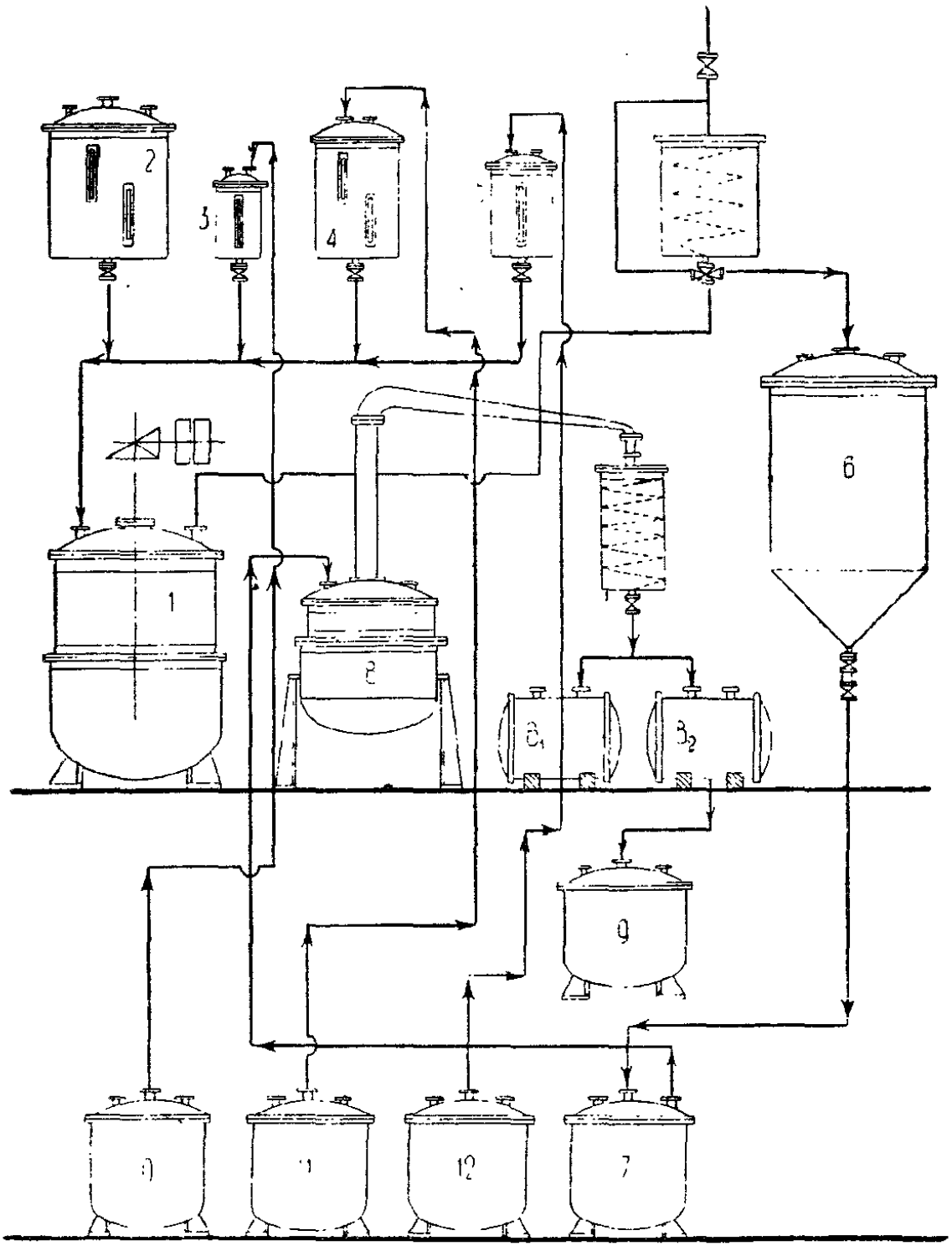


Рис. 78. Схема получения ортоанизидина.

1—редуктор, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для соляной кислоты, *4*—мерник для нитроанизола, *5*—мерник для щелочи, *6*—делительная воронка, *7*—монжю, *8*—вакуум-аппарат, δ_1 и δ_2—приемники, *9*—сборник-монжю для анизидина, *10*—сборник-монжю для соляной кислоты, *11*—сборник-моижю для нитроанизола, *12*—сборник-монжю для раствора щелочи.

[illegible] хлористым кальцием. Сухой ортоанизидин передавливают в вакуумперегонный аппарат *8*, где его подвергают перегонке под уменьшенным давлением при 120–130°. Чистый ортоанизидин из приемника 8_2 поступает в сборник-монжю *9*. Сборники монжю *10, 11, 12* служат для запасов соляной кислоты, ортонитроанизола и раствора едкого натра.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Редуктор с мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком, обратным холодильником, переключающимся на прямой, трубами для передавливания и впуска острого пара	чугун	4 000	1 600	2 300	1
2	Мерник для воды	железо	1 500	1 200	1 350	1
3	„ „ соляной кислоты	железо гуммир.	150	500	765	1
4	„ „ ортонитроанизола	железо	800	900	1 270	1
5	„ „ раствора едкого натра	„	300	630	915	1
6	Делительная воронка со штуцерами	„	4 000	1 600	2 000	2
7	Сборник-монжю для сырого ортоанизидина	„	1 250	1 200	1 100	1
8	Перегонный аппарат	„	1 000	1 200	1 100	1
8_1 и 8_2	Приемники к нему	„	700	850	1 270	2
9	Сборник-монжю для чистого ортоанизидина	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Сборник-монжю для соляной кислоты	железо гуммир.	1 250	1 200	1 100	1
11	Сборник-монжю для ортонитроанизола	железо	1 250	1 200	1 100	1
12	Сборник-монжю для едкого натра	„	1 250	1 200	1 100	1

3) Получение технического гваякола

Эта стадия состоит из трех фаз:
а) диазотирование ортоанизидина,
б) разложение диазосоединения,
в) выделение технического гваякола.

а) Диазотирование ортоанизидина (рис. 79)

В чан *1* с мешалкой из мерника *2* наливают воду, из мерника *3*—50%-ную серную кислоту, которую передавливают из

растворении получающейся при этом сернокислой соли ортоанизидина необходимо следить за тем, чтобы температура не превышала 8—9°. После спуска всего анизидина продолжают перемешивание, добавляют еще некоторое количество льда и из мерника 5

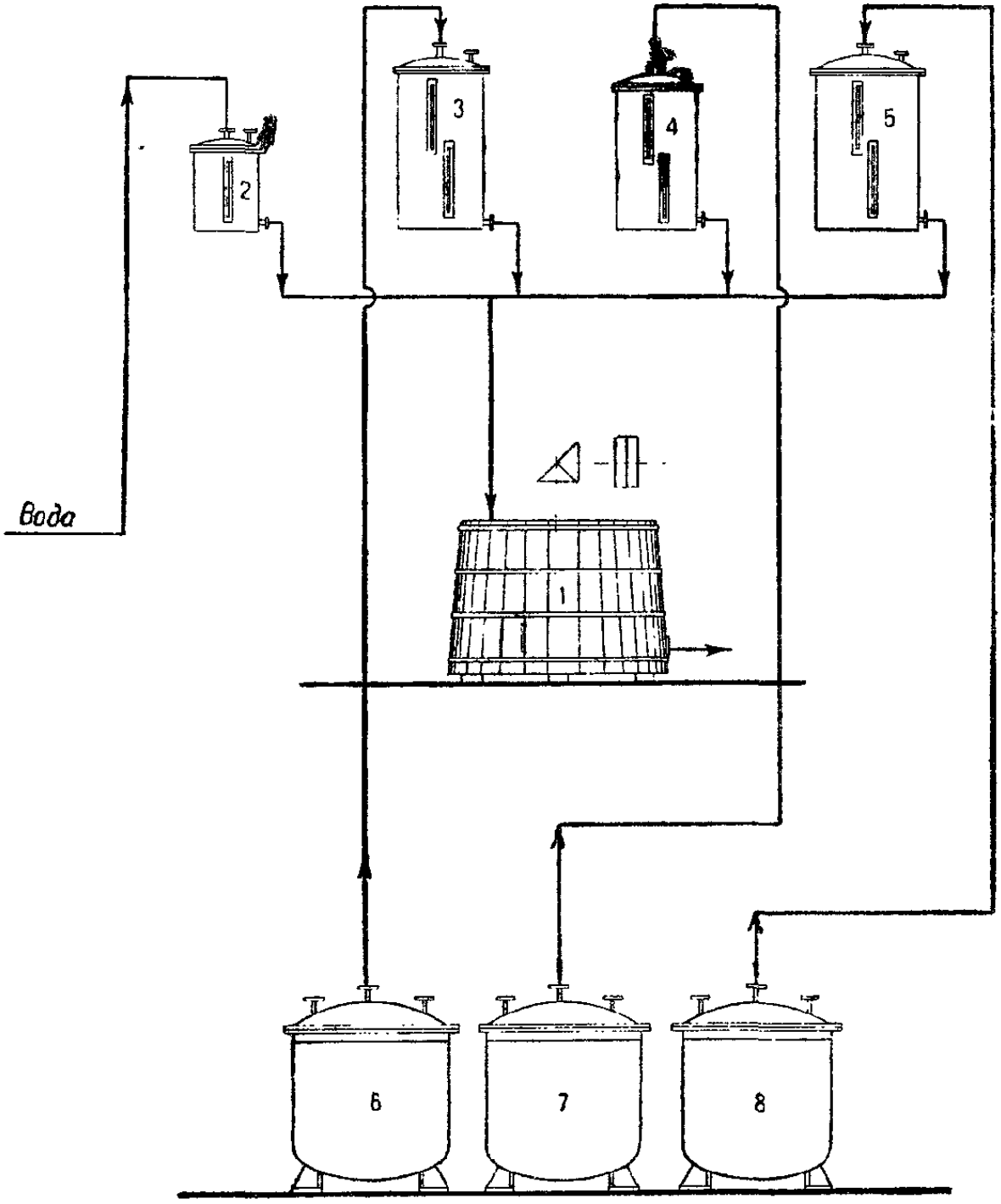


Рис. 79. Схема диазотирования ортоанизидина.

1—чан для диазотирования, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для серной кислоты, *4*—мерник для анизидина, *5*—мерник для нитрита, *6*—сборник-монжю для серной кислоты, *7*—сборник-монжю для анизидина, *8*—сборник-монжю для раствора нитрита.

при 0—13° в чан *1* спускают 30%-ный раствор нитрита натрия, который готовится в сборнике-монжю *8*. Нитрит прибавляют тонкой струей в течение $1^1/_2$ час. Температуру диазотирования следует держать в пределах 5—9°. Конец реакции определяется пробой на иодкрахмальную бумажку. Соблюдение температурных пределов является главным условием правильного диазотирования, сильно отражающимся на выходах гваякола. Повышение температуры

выше 12° ведет к образованию большого количества окислов азота и осмолению диазосоединения. Цвет раствора приобретает буроватый оттенок вместо нормального красного, и раствор становится непрозрачным. При температуре ниже +5° диазотирование не идет и начинается лишь тогда, когда раствор сам нагреется. Избыток нитрита ведет к разрушению диазосоединения. Раствор становится соломенно-желтым и даже совершенно бесцветным, и гваякол из него получить не удается.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 400 *кг* чистого гваякола
1	Ортоанизидин	1,428	571
2	Серная кислота 50%-ная	2,900	1 160
3	Нитрит натрия (30%-ный раствор)	—	—
4	Лед	6,960	2 784
5	Вода	0,580	232

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан для диазотирования с мешалкой, гильзой для термометра и спускным краном	дерево	3 400	1 600	1 700	1
2	Мерник для воды	железо	120	500	625	1
3	Мерник для 50%-ной серной кислоты	железо освинц.	500	750	1 200	1
4	Мерник для ортоанизидина	железо	300	600	1 100	1
5	Мерник для раствора нитрита	„	600	800	1 200	1
6	Сборник-монжю для серной кислоты	железо освинц.	1 250	1 200	1 100	1
7	Сборник-монжю для ортоанизидина	железо	1 250	1 200	1 100	1
8	Сборник-монжю для раствора нитрита	„	1 250	1 200	1 100	1

б) Разложение диазосоединения (рис. 80)

В варочные аппараты *1* заливают воду из мерника *2*, загружают медный купорос и из мерника *3* приливают серную кислоту, которую передавливают в *3* из сборника-монжю *4*. Массу нагревают до 105—107° и из чана для диазотирования *1* (рис. 79) в течение 8 час. спускают раствор диазосоединения. Поддерживая указанную температуру в 105—107°, приток раствора диазосоединения регулируют таким образом, чтобы в 1 час из аппарата перегонялось 230 *л* и столько же раствора притекало в аппарат *1* из чана для

диазотирования. Последний затем ополаскивают 400 *л* воды, которую также спускают в аппарат *1* и которая служит для отгонки водяным паром последних остатков гваякола.

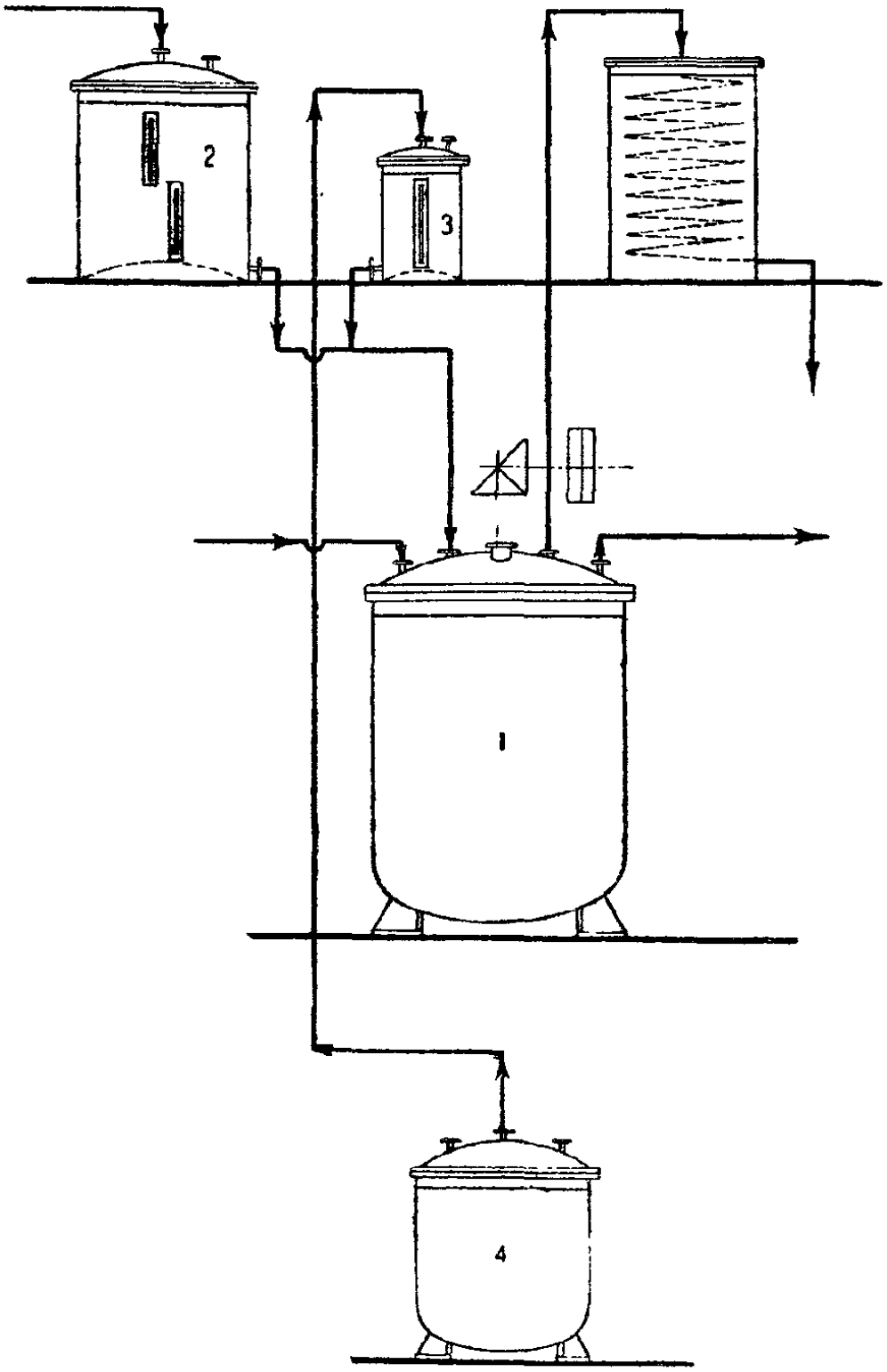


Рис. 80. Схема разложения диазо-соединения.

1—варочный аппарат, *2*—мерник для воды, *3*—мерник для серной кислоты, 4—сборник-монжю для серной кислоты.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 400 *кг* чистого гваякола
1	Кристаллический медный купорос	3,50	1 400
2	Серная кислота 50%-ная	0,35	140
3	Вода	2,92	1 170

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Варочный аппарат с мешалкой, змеевиком (свинцовым) для обогрева, гильзой для термометра, отводной трубкой для соединения с холодильником, трубкой для передавливания загрузочным люком с двойной футеровкой кислотоупорными плитками	железо освинцов.	4 000	1 600	2 150	3
2	Мерник для воды	железо	1 200	1 100	1 300	1
3	Мерник для серной кислоты .	железо освинц.	150	500	765	1
4	Сборник-монжю для серной кислоты	„	1 250	1 200	1 100	1

в) Выделение технического гваякола (рис. 81)

К дестиллату в аппарате *1* из сборника-монжю *2* через мерник *3* прибавляют 30%-ный раствор едкого натра. Полученный раствор гваяколята натрия спускают в выпарной аппарат *4*, где его упаривают до $^1/_5$ первоначального объема. Вода из аппарата *4* через холодильник стекает в сборник *5* и, если в ней нет гваякола, ее спускают в канализацию. Упаренный раствор гваяколята натрия передавливают в делительную воронку *6*, где его подкисляют по конго 50%-ной серной кислотой из мерника *7*, куда она передавливается из сборника-монжю *8*. (При подкислении необходимо следить за тем, чтобы температура не поднималась выше 45°). Дают 1 час отстояться, после чего раствор бисульфата и эмульсию спускают из делительной воронки *6* в сборник *9*. Масло фильтруют на нутче *10*, освобождая его таким образом от загрязнений, спускают в приемник *11*, из которого его передавливают во вторую делительную воронку *12*, где оно промывается водой. После $1^1/_2$-часового отстаивания масло спускают в приемник *13* для гваякола, а промывную воду—в сборник *9* для раствора бисульфата и эмульсии.

Эмульсия состоит главным образом из гваякола; раствор бисульфата также содержит гваякол. Раствор бисульфата и эмульсии пересасывают в варочный аппарат *1* (рис. 80) и отгоняют до тех пор, пока в перегоняющемся дестиллате не будет содержаться гваякол. К дестиллату прибавляют едкую щелочь и его перерабатывают со следующей партией.

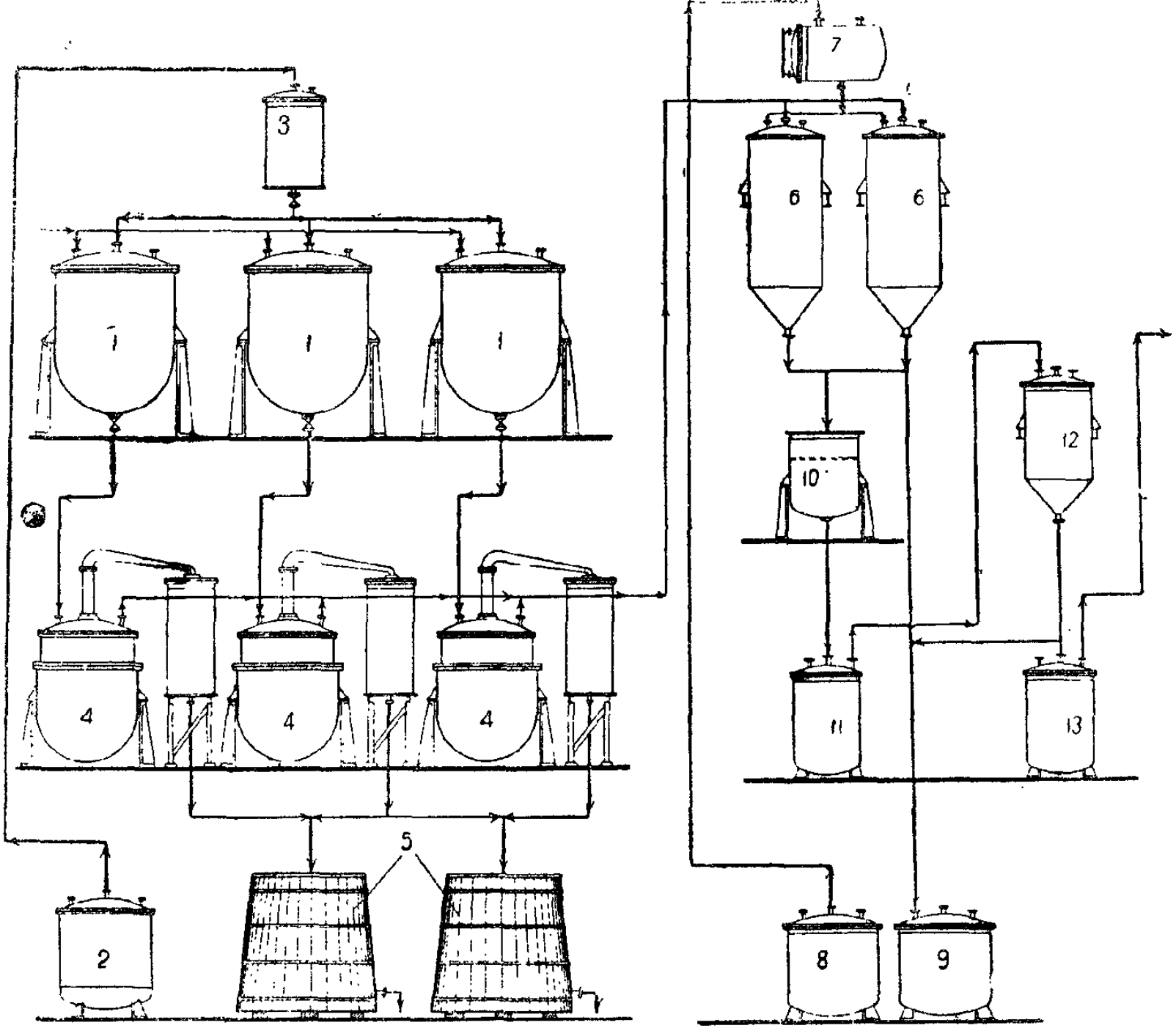


Рис. 81. Схема выделения технического гваякола.

1—аппарат для получения гваяколята, *2*—сборник-моижю для раствора щелочи, *3*—мерник для щелочи, *4*—рвыпарной аппарат, *5*—сборник для отгона, *6*—делительная воронка,—*7* мерник для серной кислоты, *8*—сборник монжю для серной кислоты, *9*—сборник водного слоя. *10*—нутч-фильтр, *11*—приемник для масла, *12*—делительная воронка, *13*—приемник для гваякола.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 400 *кг* гваякола
1	Дестиллат из варочного аппарата	≈12	7 000
2	Едкий натр (30%-ный раствор)	1,43	572
3	Серная кислота 50%-ная	2,27	911

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Приемник дестиллата	железо	3 000	1 500	1 800	3
2	Сборник-монжю для едкого натра	„	1 250	1 200	1 000	1
3	Мерник для едкого натра . .	„	500	750	1 700	1
4	Выпарной аппарат с холодильником для гваяколята натрия	„	1 500	1 200	1 550	3
5	Сборник для отогнанной воды	дерево	3 000	1 500	1 800	2
6	Делительная воронка с мешалкой, фонарем и с двумя кранами	железо освинц.	1 500	1 000	2 000	1
7	Мерник для серной кислоты .	„ „	450	750	1 050	1
8	Сборник-монжю для серной кислоты	„ „	1 250	1 200	1 100	1
9	Сборник для бисульфата и эмульсии	„ „	1 250	1 200	1 100	1
10	Нутч-фильтр для масла . . .	чугун эмалир.	800	900	1 250	1
11	Приемник для фильтрованного масла	„ „	700	850	1 270	1
12	Делительная воронка	„ „	800	900	1 270	1
13	Приемник для гваякола . . .	„ „	700	850	1 270	1

4) Очистка гваякола
(рис. 82)

В вакуум-перегонный аппарат *1* загружают сырой гваякол из приемника *13* (рис. 81). При 135° (в рубашке) и 20 *мм* остаточного давления гваякол перегоняется при 127° в течение 8 час. Первый погон (предгон) в количестве около $^1/_6$ чана собирают в приемнике *2*, вторую фракцию (главный погон) в количестве около $^5/_6$ частей собирают через приемник *3* в сборнике-монжю *4*. Из предгона отделяют воду, после чего его прибавляют к следующей загрузке в аппарат *1*. Главный погон из сборника-монжю *4* передавливают в кристаллизатор *5* с наружным охлаждением (водой с температурой 12—15°) и мешалкой, где гваякол охлаждается в течение 12 час. Массу выкристаллизовавшегося гваякола фугуют на центрофуге *6*. Продолжительность фугования около

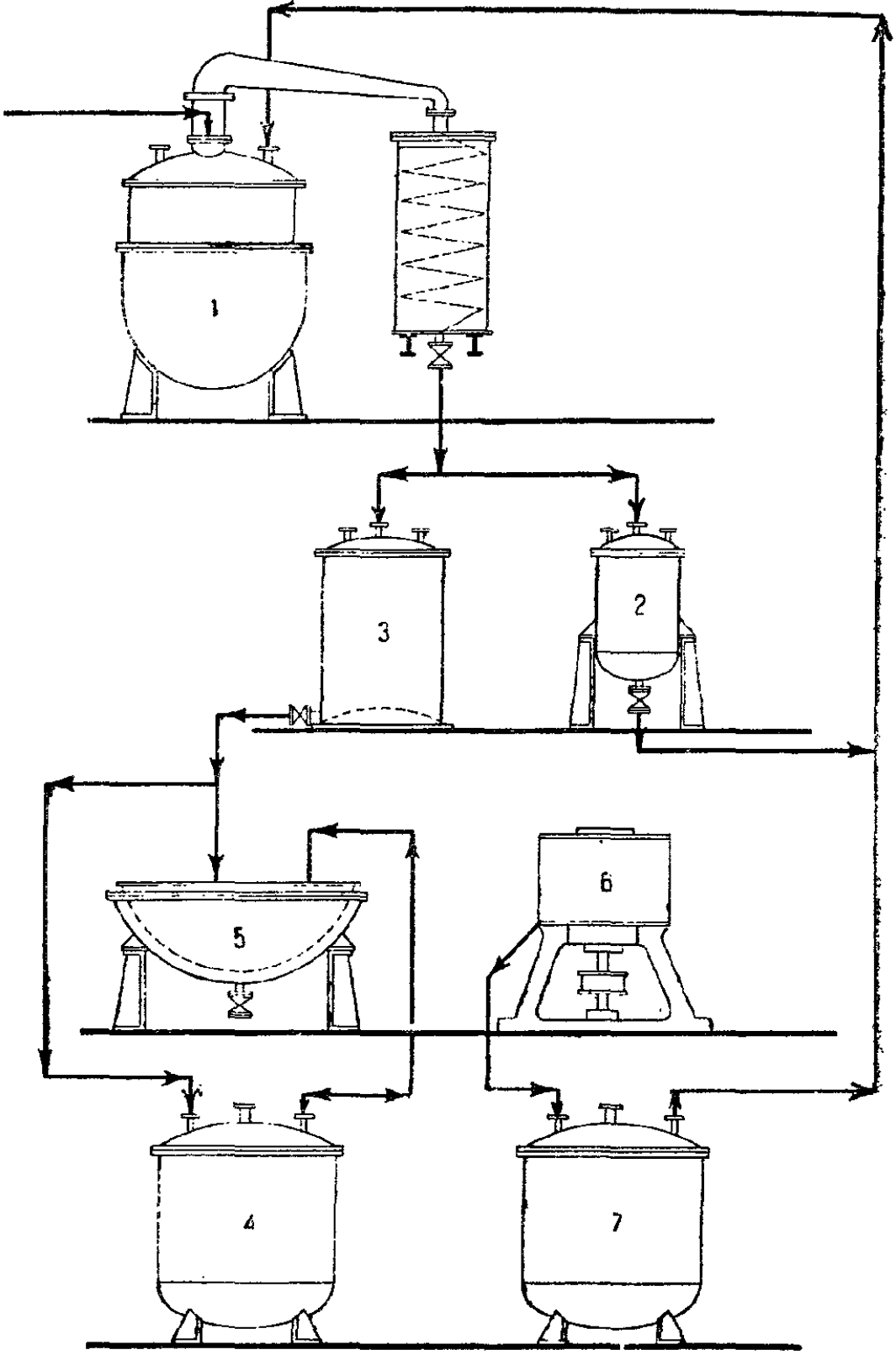


Рис. 82. Схема очистки гваякола.

1—вакуум-аппарат, *2*—приемник для первой фракции, *3*—приемник для главной фракции, *4*—сборник-монжю, *5*—кристаллизатор, *6*- центрофуга, *7*—сборник-монжю для маточника.

2 час. Фильтрат из центрофуги *6* сливается в сборник-монжю *7* и идет обратно в перегонный аппарат *1*.

Расход материалов

Сырой гваякол . . . . . 600 *кг*

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм* D	Размеры в *мм* H	Количество
1	Вакуум-перегонный аппарат	чугун эмалир.	1 000	1 000	1 400	1
2	Приемник для предгона	„ „	200	550	865	1
3	Приемник для главного погона	„ „	600	800	1 220	1
4	Сборник-монжю	„ „	1 250	1 200	1 100	1
5	Кристаллизатор с охлаждением	„ „	600	1 400	600	1
6	Центрофуга эбонитовая	—	—	1 000	—	1
7	Сборник-монжю для маточников от кристаллизации	чугун эмалир.	1 250	1 200	1 100	1

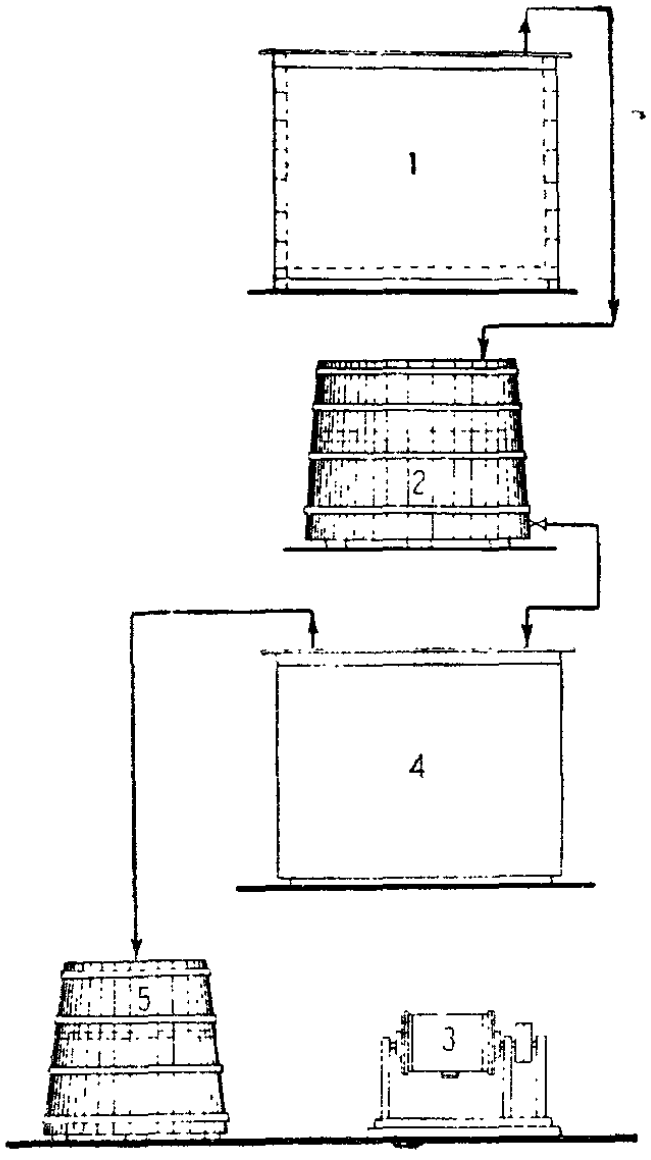


Рис. 83. Схема использования отходов медного купороса.

1—чан, выложенный плитками, *2*—нутч-фильтр, *3*—дробилка, *4*—чан для осаждения меди, *5*—нутч-фильтр.

5) Использование отходов (медного купороса) (рис. 83)

Когда весь гваякол из варочного аппарата *1* (рис. 80) перегнан, остаток из котла передавливают в выложенный плитками железный чан *1* и нагревают острым паром. В одну варку берут около 10 *м*³. Когда масса достаточно прогрета, смола выделяется и всплывает на поверхность раствора медного купороса, ее снимают медными ложками, а раствору дают охладиться. Выделившиеся кристаллы медного купороса в количестве около 1 750 *кг* переносят на нутч *2*, где их отсасывают и отмывают от маточника. Смолу по охлаждении и затвердении измельчают на дробилке *3* и сдают на склад. Все маточники, содержащие медный купорос, собираются в один чан *4*. В чане *4* через раствор пропускают воздух, и массу подогревают до 45°, затем загружают железные отбросы (стружки, старое кровельное железо и пр.), причем выделяется медь. Последнюю фильтруют и промывают водой на нутче *5*. Фильтрат, содержащий железный купорос, выливают, а медь сваливают в кучи, в которых она под действием

воздуха и влаги частично превращается в закись меди, так называемую цемент-медь, которую можно снова превратить в медный купорос.

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Чан, выложенный плитками .	железо	10 000	2 000	2 500	1
2	Нутч-фильтр	дерево	2 000	1 300	1 600	1
3	Дробилка для сухой смолы .	железо	100	450	670	1
4	Чан для осаждения меди . .	железо, вылож. плитками	10 000	2 000×2 500××2 000		1
5	Нутч-фильтр	дерево	1 000	800	600	1

Г. МЕТОД ПРОИЗВОДСТВА ГВАЯКОЛА ИЗ ХЛОРНИТРОБЕНЗОЛА

Этот метод состоит из следующих стадий:

1) Метилирование ортохлорнитробензола (1 000 *кг*) [1].
2) Получение ортоанизидина (600 *кг*).
3) Получение и очистка технического гваякола (400 *кг*).
4) Использование отходов.

Метод этот существенно отличается от других методов только в первой своей стадии, почему описание остальных стадий здесь не повторяется.

1) Метилирование ортохлорнитробензола

(Получение ортонитроанизола)
(рис. 84)

В котел-автоклав *1* с турбинной мешалкой и змеевиком для нагревания загружают ортонитрохлорбензол, расплавляют его и из мерника *2* заливают чистый метиловый спирт, который передается в мерник *2* из сборника-монжю *3* (содержание ацетона в метиловом спирте—не более 0,1%). Затем туда же спускают из мерника *4* раствор едкого натра в метиловом спирте в количестве на 10% больше требуемого теорией. Спиртовой раствор щелочи готовится в сборнике *5*, откуда он передается в мерник *4*. После этого автоклав закрывают, пускают мешалку в ход и начинают постепенно нагревать. Сначала в течение $1^1/_2$—2 час. поднимают температуру до 60° и при этой температуре выдерживают 1 час. Затем в течение $2^1/_2$ час. доводят температуру до 70°, давая через каждые 5° часовую выдержку. Далее поднимают температуру до 85° и при этой температуре держат 6 час., после чего нагре-

[1] В скобках указано суточное количество продукта, получаемого в описываемой аппаратуре.

Расход материалов

№	Наименование	На 1 *кг* дуотала	На 83,6 *кг*
1	Гваякол (уд. в. 1,12)	0,836	100
2	Едкий натр (33%-ный раствор уд. в. 1,36)	1,674	140
3	Фосген	0,561	47
4	Вода	4,513	400
5	Спирт	4,18	350
6	Животный уголь	0,011	1

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				Q	*h*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком, штуцерами для впуска фосгена обратным холодильником и трубкой для передавливания	алюминий	1 000	1 200	1 100	1.0
2	Мерник для воды	железо оцинк.	400	700	1 020	1
3	Мерник для раствора едкого натра	железо	75	400	615	1
4	Сборник-монжю для едкого натра с мешалкой	„	1 250	1 200	1 100	1
5	Бомбы для фосгена	сталь	—	—	—	10
6	Промывалки	стекло	15	—	—	2
7	Нутч-фильтр закрытый	керамика	700	850	1 270	1
8	Сборник-монжю для промывных вод	железо	1 250	1 200	1 100	1
9	Сборник-монжю для щелочного фильтрата	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Аппарат с обратным холодильником для растворения дуотала	чугун эмалир.	800	1 100	1 030	10
11	Мерник для спирта	медь лужен.	400	700	1 020	1
12	Сборник-монжю для спирта .	„	1 250	1 200	1 100	1
13	Нутч-фильтр	керамика	700	850	1 270	1
14	Кристаллизаторы	чугун эмалир.	700	1 600	600	1
15	Центрофуга	медь лужен.	—	500	—	1
16	Сборник-монжю для спирта .	железо	1 250	1 200	1 100	1
17	Перегонный аппарат для отработанного спирта	железо	500	950	880	1
18	Сушилка	дерево	1 000	× 2 000	2 000	1
19	Сеялка	—	—	—	—	1

едкого натра, который передавливают в *3* из сборника-монжю *4*. Дают пар в рубашку и при температуре около 30—35° начинают впускать фосген из бомб *5*. Фосген предварительно проходит

через промывалки *6* с серной кислотой. Впуск фосгена производится при перемешивании в течение 24 час., причем температуру регулируют нагреванием или охлаждением водой. В конце реакции масса должна еще оставаться щелочной. Углекислый гваякол получается в мелкозернистой форме; его передавливают на закрытый нутч *7* и на нем же промывают водой, подщелоченной 3%-ным раствором едкого натра, до тех пор, пока промывная вода не станет стекать почти бесцветной, после чего промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции. Фильтрование и промывка продолжаются около 8 час. Осадок сушат около 2 дней. Выход около 120% на загруженный гваякол. Первый щелочной фильтрат, содержащий обычно около 3% от загруженного гваякола, поступает в сборник-монжю *8* и идет обратно на новую загрузку, что учитывается при впуске фосгена в эту новую серию. Промывные же воды сливаются в сборник *9*, откуда выливаются в канализацию.

Полученный вышеописанным способом сырой углекислый гваякол загружают в аппарат *10* и из мерника *11* заливают спирт (поступающий в *11* из сборника-монжю *12*) и добавляют животный уголь. Массу кипятят 4 часа и фильтруют на нутче *13*. Фильтрат сливают в кристаллизаторы *14*. Кристаллизаторы охлаждаются ледяной водой или, лучше, рассолом от холодильной машины через рубашки. Массу в кристаллизаторах время от времени помешивают деревянным веслом. По окончании кристаллизации спирт отсасывают грибком от массы кристаллов, которую переводят затем на центрофугу *15*. Спирт поступает в сборник-монжю *12*, откуда он передавливается через мерник *11* в аппарат *10* для растворения следующей серии. После вторичного использования спирта последний поступает в сборник-монжю *16*, а оттуда в перегонный аппарат *17* для отгонки. Очищенный таким образом углекислый гваякол переносят в сушилку *18*, где его сушат при температуре 40—50° в течение 24 часов. Высушенный продукт просеивают на сеялке *19*.

Выход около 95% от загрузки, что соответствует 85% теории.

14. Производство гваяколсульфокислого калия (тиокола)

(рис. 86)

В керамиковый котел *1* с керамиковой мешалкой загружают кристаллический или расплавленный гваякол и из керамикового мерника *2* заливают химически чистую серную кислоту. Последнюю засасывают из бутылей *3* в мерник *2* через стеклянные трубки, а из мерника в реакционный аппарат спускают через керамиковый трубопровод. Серную кислоту сливают в течение 4—5 час. при перемешивании и при температуре в 55—60°, удерживая последнюю в этих пределах охлаждением льдом. К концу прибавления серной кислоты масса загустевает, иногда даже затвердевает. В таком случае необходимо немедленно разбавить массу небольшим количеством дистиллированной воды, пока она не станет кашеобразной. Необходимо также предусмотреть, чтобы при затвердевании массы не произошла поломка керамиковой мешалки. С этой целью мешалке дают небольшое число оборотов (около 25), а ремень

Расход материалов

№	Наименование	На 1 *кг* дуотала	На 83,6 *кг*
1	Гваякол (уд. в. 1,12)	0,836	100
2	Едкий натр (33%-ный раствор уд. в. 1,36)	1,674	140
3	Фосген	0,561	47
4	Вода	4,513	400
5	Спирт	4,18	350
6	Животный уголь	0,011	1

Аппаратура

№	Наименование	Материал	Емкость в *л*	Размеры в *мм*		Количество
				Q	*h*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой, рубашкой для пара и воды, гильзой для термометра, загрузочным люком, штуцерами для впуска фосгена обратным холодильником и трубкой для передавливания	алюминий	1 000	1 200	1 100	1.0
2	Мерник для воды	железо оцинк.	400	700	1 020	1
3	Мерник для раствора едкого натра	железо	75	400	615	1
4	Сборник-монжю для едкого натра с мешалкой	„	1 250	1 200	1 100	1
5	Бомбы для фосгена	сталь	—	—	—	10
6	Промывалки	стекло	15	...	...	2
7	Нутч-фильтр закрытый	керамика	700	850	1 270	1
8	Сборник-монжю для промывных вод	железо	1 250	1 200	1 100	1
9	Сборник-монжю для щелочного фильтрата	„	1 250	1 200	1 100	1
10	Аппарат с обратным холодильником для растворения дуотала	чугун эмалир.	800	1 100	1 030	10
11	Мерник для спирта	медь лужен.	400	700	1 020	1
12	Сборник-монжю для спирта .	„	1 250	1 200	1 100	1
13	Нутч-фильтр	керамика	700	850	1 270	1
14	Кристаллизаторы	чугун эмалир.	700	1 600	600	1
15	Центрофуга	медь лужен.	—	500	—	1
16	Сборник-монжю для спирта .	железо	1 250	1 200	1 100	1
17	Перегонный аппарат для отработанного спирта	железо	500	950	880	1
18	Сушилка	дерево	1 000 × 2 000		2 000	1
19	Сеялка	—	—	—	—	1

едкого натра, который передавливают в *3* из сборника-монжю *4*. Дают пар в рубашку и при температуре около 30—35° начинают впускать фосген из бомб *5*. Фосген предварительно проходит

через промывалки *6* с серной кислотой. Впуск фосгена производится при перемешивании в течение 24 час., причем температуру регулируют нагреванием или охлаждением водой. В конце реакции масса должна еще оставаться щелочной. Углекислый гваякол получается в мелкозернистой форме; его передавливают на закрытый нутч *7* и на нем же промывают водой, подщелоченной 3%-ным раствором едкого натра, до тех пор, пока промывная вода не станет стекать почти бесцветной, после чего промывают дестиллированной водой до нейтральной реакции. Фильтрование и промывка продолжаются около 8 час. Осадок сушат около 2 дней. Выход около 120% на загруженный гваякол. Первый щелочной фильтрат, содержащий обычно около 3% от загруженного гваякола, поступает в сборник-монжю *8* и идет обратно на новую загрузку, что учитывается при впуске фосгена в эту новую серию. Промывные же воды сливаются в сборник *9*, откуда выливаются в канализацию.

Полученный вышеописанным способом сырой углекислый гваякол загружают в аппарат *10* и из мерника *11* заливают спирт (поступающий в *11* из сборника-монжю *12*) и добавляют животный уголь. Массу кипятят 4 часа и фильтруют на нутче *13*. Фильтрат сливают в кристаллизаторы *14*. Кристаллизаторы охлаждаются ледяной водой или, лучше, рассолом от холодильной машины через рубашки. Массу в кристаллизаторах время от времени помешивают деревянным веслом. По окончании кристаллизации спирт отсасывают грибком от массы кристаллов, которую переводят затем на центрофугу *15*. Спирт поступает в сборник-монжю *12*, откуда он передавливается через мерник *11* в аппарат *10* для растворения следующей серии. После вторичного использования спирта последний поступает в сборник-монжю *16*, а оттуда в перегонный аппарат *17* для отгонки. Очищенный таким образом углекислый гваякол переносят в сушилку *18*, где его сушат при температуре 40—50° в течение 24 часов. Высушенный продукт просеивают на сеялке *19*.

Выход около 95% от загрузки, что соответствует 85% теории.

14. Производство гваяколсульфокислого калия (тиокола)

(рис. 86)

В керамиковый котел *1* с керамиковой мешалкой загружают кристаллический или расплавленный гваякол и из керамикового мерника *2* заливают химически чистую серную кислоту. Последнюю засасывают из бутылей *3* в мерник *2* через стеклянные трубки, а из мерника в реакционный аппарат спускают через керамиковый трубопровод. Серную кислоту сливают в течение 4—5 час. при перемешивании и при температуре в 55—60°, удерживая последнюю в этих пределах охлаждением льдом. К концу прибавления серной кислоты масса загустевает, иногда даже затвердевает. В таком случае необходимо немедленно разбавить массу небольшим количеством дестиллированной воды, пока она не станет кашеобразной. Необходимо также предусмотреть, чтобы при затвердевании массы не произошла поломка керамиковой мешалки. С этой целью мешалке дают небольшое число оборотов (около 25), а ремень

на приводном шкиве берут узкий и его настолько слабо натягивают, чтобы при небольшом даже дополнительном сопротивлении (при загустевании) ремень скользил и мешалка останавливалась. После 5-часового нагревания при 60—65° прибавляют воду до полного растворения массы в течение 3 час. Раствор через керамиковый трубопровод пересасывают в реакционный аппарат *4*, в который спускают и промывные воды от предыдущих загрузок. Массу подогревают на 60—70° острым паром, предварительно проходящим через ловушку для шлама. Паропровод должен быть алюминиевым. Затем постепенно и равномерно (лучше автоматически) загружают углекислый барий. Выделяющуюся углекислоту отсасывают эксгаустером, который удаляет также и сероводород, выделяющийся при этом в небольшом количестве. Необходимо предусмотреть, чтобы конденсат никогда не попадал из эксгаустера обратно в аппарат. Одновременно с вышеописанной работой в котле *5* с паровой рубашкой и мешалкой приготовляют раствор сернокислого алюминия нагреванием последнего с дестиллированной водой, поступающей в котле *5* из сборника *6*. В котле *7* при нагревании паровой рубашкой приготовляют раствор гидрата бария в дестиллированной воде. Раствор из *7* передавливают через алюминиевый трубопровод в *4*, куда затем из мерника *8* приливают около 480 *л* приготовленного в котел *5* раствора сернокислого алюминия. Прибавление раствора сернокислого алюминия продолжают затем точно до осаждения избытка едкого бария. Затем добавляют твердый поташ до щелочной реакции на лакмус. Перемешивание продолжают около 2 час. при постоянном нагреве острым паром, прошедшим предварительно через ловушку. Затем массу передавливают из аппарата *4* в фильтрпресс *9*, откуда фильтрат попадает в сборники-монжю *10*. Промывание осадка производят на том же фильтрпрессе. Фильтрат и первая промывная вода по прибавлении животного угля продавливаются через друкфильтр *11* в запасный резервуар *12*. Фильтрат из друкфильтра *11* можно также частично направить в небольшой котелок *13* для пробы на прозрачность и затем обратно в аппарат *4*, если окажется необходимым вторичное обесцвечивание.

Расход материалов (в *кг*)

№	Наименование	На 1 *кг*	На 265 *кг*
1	Гваякол	0,754	200
2	Серная кислота химически чистая	1,509	300
3	Лед	0,754	200
4	Вода	0,377	100
5	Углекислый барий	0,981	260
6	Сернокислый алюминий	0,419	111
7	Вода дестиллированная для растворения сернокислого алюминия	1,675	444
8	Гидрат бария	0,452	120
9	Вода дестиллированная для растворения гидрата бария	1,8	500
10	Поташ	0,434	115

№	Наименование	Материалы	Емкость в *л*	Размеры *мм*		Количество
				D	*H*	
1	Реакционный аппарат с мешалкой	керамика	800	900	1 250	1
2	Мерник для химически чистой серной кислоты	„	200	550	8 115	1
3	Бутыли	стекло	20	—	—	10
4	Реакционый аппарат с мешалкой, гильзой для термометра, трубкой для острого пара, загрузочным люком, штуцером к эксгаустеру и трубкой для передавливания	железо, вылож. керам. плитками	4 000	1 600	2 150	1
5	Котел для приготовления раствора сернокислого алюминия с мешалкой, паровой рубашкой и трубкой для передавливания	алюминий	1 000	1 200	1 100	1
6	Сборник-монжю для дестиллированной воды	чугун, эмалир.	1 250	1 200	1 100	3
7	Котел для растворения гидрата бария с мешалкой, паровой рубашкой, гильзой для термометра, загрузочным люком и трубкой для передавливания	железо вылож. серебром	800	950	1 300	1
8	Мерник для раствора сернокислого алюминия	алюминий	500	750	1 170	1
9	Фильтрпресс рамочный	железо	—	—	—	1
10	Сборник-монжю для фильтрата от фильтрпресса	алюминий	1 250	1 200	1 100	4
11	Друкфильтр	чугун эмалир.	—	600	—	1
12	Запасный резервуар	„ „	1 250	1 200	1 500	3
13	Пробный котелок	„ „	100	500	600	1
14	Друкфильтр	„ „	—	600	—	1
15	Вакуум-перегон. аппарат	„ „	2 000	1 500	1 400	2
16	Приемник для воды	„ „	1 250	1 200	1 100	1
17	Чаны с рубашками для охлаждения массы	„ „	1 200	1 200	1 100	1
18	Друкфильтр с паров. обогревом	„ „	—	600	—	1
19	Кристаллизатор с рубашкой для охлаждения	„ „	1 000	1 200	1 100	2
20	Нутч-фильтр	керамика	1 000	1 200	1 100	2
21	Туриллы	„	2 000	1 200	1 100	2
22	Центрофуга эбонитовая	—	—	700	—	1
23	Приемник	керамика	1 000	450	665	1
24	Турилла	„	100	—	—	1
25	Друкфильтр с обогревом	железо гуммир.	—	600	—	1
26	Чан для охлаждения и перемешивания	чугун эмалир.	1 000	1 200	1 100	1
27	Нутч-фильтр	керамика	1 000	1 200	1 100	1
28	Центрофуга эбонитовая	—	—	700	—	1
29	Вакуум-сушилка	алюминий	—	—	—	1

Шлам на фильтрпрессе выщелачивают повторно, причем промывные воды передавливают из сборника-монжю *10* в аппарат *4* и пускают в следующую загрузку. Выщелоченный шлам из фильтрпресса выбрасывают. Из запасных резервуаров *12* основной раствор через друкфильтр *14* передавливают в вакуум-перегонный аппарат *15*, где его концентрируют. Водяной пар проходит пеноотделитель и холодильник, и полученная вода сбирается в приемник *16*, из которого ее передавливают в запасные резервуары *6*. Остающуюся в вакуум-перегонном аппарате *15* массу передавливают в чаны *17* для охлаждения. Если при упаривании в вакуум-перегонном аппарате *15* раствор мутнеет, то его упаривают не до образования густой массы кристаллов, а лишь до образования насыщенного раствора, который передавливают через горячий друкфильтр *18* в кристаллизаторы *19*. Из последних массу передают на нутч *20*. Маточник, содержащий главным образом пара-соль, передают в одну из керамиковых турилл *21*.

Кристаллическую массу, состоящую из парагваяколсульфокислого калия, фугуют на центрофуге *22*. Маточник из центрофуги, содержащий небольшое количество пара-соли, а в главной массе мета-соль, стекает в приемник *23*, откуда его пересасывают в туриллу *24*. Маточники от нескольких серий направляют обратно из керамиковой туриллы *24* в дестилляционный котел для переработки. В случае надобности маточник, после выпаривания и перекристаллизации освобожденный от пара-соли, направляют обратно в вакуум-перегонный аппарат *15* и после дальнейшего выпаривания подщелачивают 50%-ным раствором поташа. Горячий раствор затем продавливают через обогреваемый гуммированный друкфильтр *25* в чан *26* для охлаждения. В последний прибавляют 50% раствора поташа в количестве, необходимом для выкристаллизовывания мета-соли при охлаждении. Количественные отношения устанавливают каждый раз пробой. Затем перемешивают на холоду под током индиферентного газа (азота) с прибавлением небольшого количества гидросульфита. Густую массу соли передавливают на нутч *27*, после чего кристаллы отжимают на центрофуге *28*. Маточник из *28* направляют в аппарат *4* и снова пускают в производство, что повторяется до тех пор, пока маточник не станет слишком загрязненным; тогда его спускают в канализацию. Отфугованные кристаллы переносят в вакуум-сушилку *29*. Сухие соли перемешивают в отношении: 30—35% метасоли и 65—70% парасоли.

Выход из 100 *кг* гваякола 127—137 *кг* продукта или 70—76% от теории.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Авертин 67.
Адалин 59, 74, 82, 299, 307.
Адамон 71, 72.
Аденин 155.
Адонидин 150.
Адонилен 151.
Адреналин 30, 162.
Адсорбция 33.
Азотнокислое серебро 183.
Азурол 251, 252.
Айрол 244.
Алипин 109, 110.
Алициклические спирты 201.
Алкилирование аминов 56.
Алкилирование фенольной группы 56.
Алкоголи 39, 48, 66.
Алкоголят 503.
Аллиловый спирт 412.
Алоэ-эмодин 177.
Альбихтол 214, 215.
Альдегиды 40, 49, 68.
Амидоуксусная кислота 54.
Амидофенол 26, 50.
Амиды кислот 73.
Амиленгидрат 67.
Аминоантипирин 57, 92, 100, 337.
Аминобензойные кислоты 52.
Аминобутириновые кислоты 44.
Аминокоричная кислота 50.
Аминопропионовокислая ртуть 251.
Аналгетические средства 121.
Ангидрогиталин 149.
Анестезин 111, 114, 349, 352, 351, 561.
Анестезия местная 101.
Анестетические средства 75.
Анилин 26, 55, 88.
Антималярийные препараты 267, 275.
Антимозан ветеринарный 243.
Антимонилатоксил 239.
Антипиретические средства 86.
Антипирин 27, 57, 90, 91, 97, 328, 332, 522.
Антисептические средства 178.
Антифебрин 26, 55, 319.
Антрахинон 176.
Апоморфин 125.
Аристол 205.
Аристохин 265, 266.
Арренал 220.
Арсацетин 227.
Арсенофенилглицин 28, 229.
Асептол 206.
Аспирин 93, 210, 339.
Атебрин 287.
Атоксил 28, 221, 225, 247.
Атофан 160, 341, 342, 556, 560.
Атропин 103.
Ауксохромные группы 32.
Афридоль-виолет 258, 259.
Ацетали 70.
Ацетальдегид 40.
Ацетамид 73.
Ацетаниилид 26, 55, 88.
Ацетилирование в организме 52.
Ацетоуксусный эфир 98, 330, 527.
Ацетофенон 69, 79.

Барбитуровой кислоты производные 74.
Байер „205“ 29, 260.
Белильная известь 181.
Бензальдегид 556.
Бензол 17, 49, 50.
Бензонафтол 213.
Бензойная кислота 54, 189.
Бертолетовая соль 182.
Бисмаль 244.
Бисмарсен 246.
Бисметин 274.
Бисмогенол 246.
Бисмоксил 247.
Борнеол 141.
Борниваль 71.
Борнилен 140.
Бромангидрид бромизовалерьяновой кислоты 295, 462.
Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты 306.
Бромангидрид диэтилуксусной кислоты 305.
Бромистый аллил 413.
Бромурал 59, 73, 82, 295, 298, 455, 464.
Бромэтил 66, 308.
Бруцин 145.
Буровская жидкость 184.

Валидол 71.
Веронал 74, 83, 309, 467, 483.
Висмутовые препараты 243.
Возбуждающие средства 131.
Восстановительные процессы 51.

Восстановление соединений мышьяка 228.
Вузин 279.

Галоидопроизводные фенолов 204.
Гаптофорные группы 32, 125.
Гваякол 195, 402, 407, 592, 601.
Гваяколкарбоновая кислота 414.
Гедонал 73, 82.
Гексетон 143.
Гектин 228
Гельмиитол 186.
Генин 146. .
Германин 260, 8262.
Героин 127, 128, 391, 393.
Гетерополярная связь 13.
Гидрастин 170.
Гидрастинин 169, 170.
Гидрокупреин 278.
Гидрохинон 41.
Гипналь 69.
Гипнон 69, 79.
Гипнотические средства 61.
Гипоксантин 132, 155,
Гиппуровая кислота 54.
Гитален 149, 151.
Гиталин 147, 149.
Гитанин 147.
Гитогенин 147.
Гитоксигенин 147.
Гитоксин 147.
Глюкозиды 1 6.
Глюкуроновая кислота 53.
Голокаин 112, 113.
Гордении 167, 168.
Гравитол 172.
Гуанин 132, 134.
Гюэтол 196.

Дерматол 243, 244.
Диал 74.
Диацетил-морфин 391.
Дибромэтилен 345.
Дигален 149.
Дигинорм 149.
Дигиталигенин 147.
Дигиталин 147, 148.
Дигиталоза 146.
Дигитогенин 147, 149.
Дигитоксигенин 147, 148.
Дигитоксин 147, 148, 149.
Дигитоксоза 146.
Дигитонин 147.
Дикакодил 219.
Диметилсульфондиметилметан 74.
Диметиловый эфир щавелевой кислоты 313.
Динитрозодифенилпиперазин 346.
Диоксиантрахинон (1-8) 451.
Диоиин 56, 127, 387, 390.
Дипентен 139.
Диполи 35.
Дифенилкарбинол 51.
Дифенилметан 51.
Дифенилпиперазин 346.
Дихлорамин 182.
Диэтиламин 358, 566.
Диэтиламиноэтилхлорид 442.
Диэтиламиноэтанол 359, 491, 568.
Диэтиламиноэтил-6-этокси-8-аминохинолин 435, 442.
Диэтиланилин 356, 565.
Диэтилмалоновая кислота 79, 83, 303.
Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты 80, 83, 301, 476.
Диэтиловый эфир щавелевой кислоты 495.
Диэтилуксусная кислота 79, 304.
Дормиоль 69.
Дуотал 55, 627.

Жавелевая вода 181.
Жаропонижающие средства 86.
Жидкость Дакина 181.
Жидкость Каде 218.

Зильберсальварсан 234.

Иатрен 275, 446, 449.
Изатин 119, 120.
Изовалерьяновая кислота 293, 456, 458.
Изопраль 67.
Изопрен 139.
Изотроповая кислота 114.
Индоксил 51.
Индол 51.
Иод 183.
Иодбегеновая кислота 423.
Иодистый этил 308, 472.
Иодол 188.
Иодоформ 186.
Истицин 176, 450.
Ихтиол 214.

Каирины 90, 276.
Какодил 218.
Какодиловая кислота 219.
Каломель 157.
Камфан 140.
Камфолид 138.
Камфора 136.
Кардиозол 151.
Каспис 246.
Касторовое масло 175.
Катализаторы 46.
Кетоны 68.
Кислотные производные 71.
Классификация лекарственных средств 60.
Кодеин 56, 122, 126, 127.
Кокаин 25, 102, 104, 105, 106, 114.
Колларгол 184.
Конвалламарин 150.
Конваллен 151.
Конвольвулин 176.
Корамин 152.

Корифин 71, 72.
Котарнин 169, 170, 375, 376.
Кофеин 57, 132, 153.
Коэфициент распределения 63.
Крезолы 42, 117, 191.
Креолины 191.
Криогенины 93.
Кротин 175.
Кротоновая кислота 175.
Кротоновое масло 175.
Ксантин 57, 132, 135, 155.
Ксероформ 244, 430, 431.
Купреин 263, 278.

Лактофенин 45.
Лизидин 158, 159.
Лойпоновая кислота 267.
Лоретин 275, 447.
Луотол 246.
Люминал 37, 65, 74, 83, 85, 310, 18, 490, 501.
Ляпис 183.
Лягушечья единица 148.

Малонат натрия 468.
Малоновый эфир 79—80, 299, 467, 170.
Марганцовокислый калий 183.
Мезотан 212.
Мезурол 246.
Меконовая кислота 126.
Ментол 201.
Меркурозал 252, 253, 254.
Мерохинная кислота 267.
Местные анестетические средства 101.
Метиламингидроинден 172.
Метиларсиновая кислота 219.
Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты 415.
Метиловый эфир метанитропараоксибензойной кислоты 367
Метиловый эфир оксиаллилгваяколкарбоновой кислоты 417.
Метиловый эфир параоксибензойной кислоты 365.
Метиловый эфир паратолуолсульфоновой кислоты 333, 535.
Метиловый эфир салициловой кислоты 211.
Метиловый эфир фенилуксусной кислоты 313.
Метилфенилпиразолон 57, 91, 99, 332, 532.
Метод Барта 226.
" Окслера 227.
" Бешана 225.
Метоксихинолин 88.
Миосальварсан 234.
Моноиодбегеновая кислота 423.
Монохлорацетон 69.
Моргенротовские основания 28, 277.
Морфигенин 124.
Морфий 56, 121, 122, 125, 378.
Морфий хлоргидрат 378, 380.
Мочевая кислота 132.
Мочегонные средства 152.
Муконовая кислота 50.
Мышьяковые соединения 217.

Наркотин 122, 126, 170, 375.
Наркотические средства 61.
Наркофин 131.
Нафтолы 197.
Необорниваль 71.
Неосальварсан 28, 232, 425, 429, 574, 589.
Неостибозан 241.
Неполярные молекулы 14, 35.
Неуронал 73, 79, 81.
Никотиновая кислота 152.
Нирванол 65, 74.
Нитробензальдегид 43.
Нитрозоантипирин 92, 100, 336, 542.
Нитрофенацетин 438.
Нитрофенетидин 439.
Нитрофенолы 43.
Новазурол 251, 252.
Новиформ 244, 432, 434.
Новокаин 111, 115, 355, 360, 364, 570.
Новортоформ 111, 117, 365, 368.

Окислительные процессы 46.
Окись какодила 31, 218.
Оксалилфенилацетат 84.
Оксиаллилгваяколкарбоиовая кислота 418.
Оксикодеинон 129.
Оксифениламинопропионовая кислота 50.
Оксифениларсиновая кислота 574, 580.
Опиановая кислота 72, 170, 376.
Опий 121.
Оптохин 29, 279.
Ортоаминофенол 441.
Ортоанизидин 406, 614.
Ортомуравьиный эфир 70.
Ортонитроанизол 405, 611.
Ортооксихинолин 444.
Ортоформы 111.
Ортохлорфенол 205, 399, 592.
Осарсол 235.

Пантокаин 112.
Пантопон 131.
Папаверин 122, 126, 129, 395.
Параамидофенол 88.
Параацетоаминобензойная кислота 350, 562.
Параацетоанизидин 436.
Параацетотолуидин 349, 561.
Паральдегид 68.
Параметоксихинолин 88.
Паранитробензойная кислота 352, 362.
Паранитрофенетол 321, 327, 509.
Паранитрофенол 89, 320, 504.
Паранитрохлорбензол 326.
Параоксибензальдегид 117.
Параоксибензойная кислота 43, 212.
Параоксифениларсиновая кислота 425.

Паратолуолсульфохлорид 333, 509, 535.
Пентал 66.
Перекись водорода 183.
Перкаин 113, 119.
Перманганат 183.
Пинаколиновая перегруппировка 141.
Пинакон 67.
Пинен 139.
Пинеигидрохлорид 140.
Пиперидиновое кольцо 104.
Пиперазин 158, 159, 345, 347, 348.
Пирамидон 27, 57, 90, 93, 99, 100, 336, 338, 542.
Пировиноградная кислота 341, 558.
Пирогаллол 42.
Пирокатехин 41, 195, 398, 401, 596.
Пирролидиновое кольцо 104.
Плазмохин 268.
Плазмоцид 269.
Полигонин 177.
Полярные молекулы 14, 35.
Провидоформ 205.
Противолихорадочная цинхона 264.
Противоподагрические средства 152, 158.
Псикаин 106.
Пургатин 178.
Пурген 178.

Рвотный камень 237.
Реакции конденсации 53.
Резорцин 41.
Реин 177.
Реохридин 177.
Ривапол 282, 286.
Рицин 175.
Рицинолевая кислота 175.
Ронгалит 232.
Ртутные мочегонные средства 157.
Ртутные препараты 248.
Рубан 263.

Саиодин 121, 424.
Салирган 252, 253.
Салиформин 186.
Салициловая кислота 43, 58, 208.
Салол 45, 419.
Сальварсан 28, 229, 428, 574, 584.
Сапогенин 176.
Сапонины 175.
Сарготан 204.
Седативные средства 61, 75.
Септакрол 281, 282.
Сердечные средства 131.
Сигнолин 177, 452.
Сидонал 158.
Симпатомиметические средства 161.
Скатол 51.
Слабительные минеральные соли 174.
Слабительные средства 173.
Снотворные средства 75.
Созоиодол 207.
Соларсон 220.
Стибамин 239.
Стибацетин 240.
Стибенил 240.
Стибозан 241.
Стиптицин 375, 376.
Стоваин 26, 109, 110.
Стоварсол 235.
Стрихнин 144, 145.
Строфален 151.
Строфант 149.
Строфантидин 149.
Строфантин 149, 150.
Сулема 183.
Сульфирование 57,
Сульфацеталь 86.
Сульфитсальварсан 234.
Сульфогваяколы 409.
Сульфоксилсальварсан 234.
Сульфонал 74, 75, 85, 86.
Сульфопроизводные фенолов 205.
Сурьмяные соединения 237.

Таллин 90, 276.
Тарбизол 246.
Тебаин 122, 126, 128.
Теобромин 57, 132, 153, 154.
Теория Витта 32.
„ Лева 33.
„ Мейера и Овертона 33, 37, 62, 75.
Теофиллин 132, 154.
Терморегулирующий центр 87.
Терпин 202.
Терпингидрат 203.
Терпинеолы 202.
Тетрабромпирокатехин 214, 433.
Тетраметилен 17.
Тетрасалицилид 78.
Тетроиал 75, 86.
Тимол 192.
Тиобисмоль 246.
Тиокол 58, 206, 408, 410, 629.
Тиофен 17, 214.
Типы химических реакций 19.
Типы лекарственных средств 36.
Тирамин 166, 167, 369, 374.
Тироксин 30.
Тирозин 167.
Токсофорные группы 32.
Толуол 17.
Тотохин 261.
Трепол 246.
Триацетонамин 107.
Трибромфенол 430.
Трикрезол 117, 192.
Триметилэтилен 38.
Трионал 75, 86.
Трипанатоксил 247.
Трипанблау 256, 257.
Трипанрот 256.
Трипарсамид 234.
Трипафлавин 279.
Трихлорацетон 69.
Трихлорпурин 132.
Трихлорэтиловый спирт 51.

Тропин 104, 106.
Тропиновая кислота 104.
Тропинон 103, 104.
Труксиловая кислота 114.
Тутокаин 112.

Углеводороды альфатические 65.
Уреиды 73.
Уретаны 73, 82,
Уродонал 158.
Уротропин 185, 343.
Уротропинатофан 186, 344.

Фенантрен 123.
Фенацетин 27, 45, 55, 56, 89, 90, 94, 319, 325, 504.
Фенацетуровая кислота 54.
Фенетидин 94, 323.
Фениламинопропионовая кислота 50.
Фениларсиновая кислота 225.
Фенилгидразин 97, 328, 522.
Фенилмалонат 316, 497.
Фенилметилпиразолон 57, 91, 99, 332, 532.
Фенилоксалилацетат 316.
Фенилстибиновая кислота 239.
Фенилуксусная кислота 54, 312.
Фенилуксусный эфир 492.
Фенилэтиламин 166, 369.
Фенилэтилмалонат 84, 317, 499.
Фенол 39, 189.
Флороглюцин 42.
Формалин 184.
Франгулаэмодин 177.
Франгулин 177.
Фурно „309" 29, 260.
„ „665" 113.
„ „692" 272, 273.
„ „694" 272.
„ „710" 271, 272.
„ „728" 271, 273.
„ „730" 271.
„ „735" 272.
„ „772" 271.

Хемотерапевтические средства 216, 255.
Хинолин 88.
Хинби 247.
Хинетум 264.
Хинидин 263.
Хинин 25, 87, 263, 264, 266.
Хининон 267.
Хинная кислота 52.
Хинозол 199, 443, 446.
Хинон 52.
Хипуклидин 266.
Хлор 181.
Хлоралоза 69.
Хлоралгидрат 68, 78.
Хлораль 40, 68.
Хлорамины 181.
Хлорангидрид бромдиэтилуксусной кислоты 307.
Хлорангидрид диэтилуксусной кислоты 306.
Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты 296.
Хлорангидрид изовалериановой кислоты 295.
Хлорангидрид парааминобензойной кислоты 117.
Хлорангидрид паранитробензойной кислоты 362.
Хлорбензойная кислота 54.
Хлоргиппуровая кислота 54.
Хлористый бензил 83, 310.
Хлористый этил 76.
Хлорноватокислый калий 182.
Хлороформ 66, 76.
Хлорстнбенил 241.
Хлорэтил 76.
Хлорэтон 67.
Холин 64.
Хризофановая кислота 177.
Хризофенин 177.
Хромофорные группы 32.

Цианистый бензил 311, 490.
Цимарин 149.
Циморова 149.
Цинхолойпоновая кислота 267.
Цинхонин 263.
Цинхониновая кислота 267.
Цинхонинон 267.

Экгонин 103, 105, 114.
Эларсон 220.
Электродинамические реакции 19.
Электростатические реакции 19.
Эметин 273.
Эпиозин 124.
Эруковая кислота 220, 421.
Этилморфин 388.
Этиловый эфир паранитробензойной кислоты 354.
Этиловый эфир толуолсульфоновой кислоты 509.
Этилуретан 73, 82.
Этон 70.
Эуборнил 71, 72.
Эугенол 196, 412, 419.
Эукаины 107.
Эукодал 128, 129.
Эукупин 29, 279.
Эухинин 265.
Эфедрин 167.
Эфетонин 169.
Эфиры 70.
Эфир серный 70, 75.

Ялапин 176.

УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

Abel 238.
Adams 176.
Ahmann 365.
Anderson 376.
Анреп 102.
Антропова 161.
Anwers 369.
Armstrong 16, 49, 146, 147.
Arnaud 150.
Aschan 203.
Autenrieth 443.
Ахматович 141.

Baeyer, Ad. 16.
Balzer 244.
Bamberger 49.
Barbour, H. G. 87.
Barger 165, 374.
Barth, H. 226, 230, 239, 369.
Baumann 74, 449.
Bayer 29, 85, 260.
Béchamp 225.
Bechhold 39, 205.
Becker 374.
Beckett 127, 394.
Beilstein 309, 355.
Benda 279.
Бецевольенская 277.
Benoit 268.
Беркенгейм, А. 49, 127, 142, 161, 189, 192, 199, 202, 214, 215, 235, 343, 390, 394.
Bertheim 222, 429.
Berthelot 32.
Berzelius 218.
Binz 218, 263.
Bischler 348, 374.
Bischoff 348.
Bodforss 343.
Bokorny 43.
Bonet 268.
Borsche 161, 343.
Böttcher 310.
Böttinger 341.
Bouchardat 360.
Bougault 305.
Boullay 75.
Brand 328.
Braun 172.
Breckpot 414.
Bredt 136.
Brenil 222.
Brindely 274.
Brissemoret 176,
Broden 238.
Brouns 150.
Brown 31, 150.
Brühl 414.
Brunton 66.
Bunsen 218.
Бутлеров 185, 344.

Cadel 218.
Cahn 88.
Carr 274.
Casch 66.
Caventon 24, 90, 133, 144.
Chattaway 181.
Ciamician 188.
Clark 299.
Claisen 197, 332, 418, 419.
Claus 449.
Cloetta 147, 149.
Cole 193.
Constin 158.
Curci 30.
Cownley 274.
Crungard 418.

Dakin 48.
Danckwortt 394.
Darby 423.
Decker 374.
Delaby-Dubois 414.
Делекторская 268.
Derosne 24.
Desgrez 136.
Devaux 34.
Dewar 31.
Dickmann 105.
Diepolder 369.
Dilthey 307, 310.
Dietrich 384.
Doebner 88, 160, 343.
Dohrn 160.
Donath 88.
Duisberg 89.

Ehrlich 27, 31, 39, 205, 217, 228, 229, 231, 232, 233, 255, 256, 276, 279, 427, 42

Einhorn 154, 365, 369.
Ellinger 154.
Erlenmeyer 295, 341.
Ettling 419.

Fargher 429.
Faust 400.
Feist 149, 150.
Ferko 406.
Firz-David 356.
Fischer, E. 83, 132, 134, 299, 307, 310, 330, 336, 425.
Fittig 299.
Fitz 423.
Flackseder 158.
Fourcroy 134, 266.
Fourneau 26, 29, 61, 109, 113, 235, 236, 240, 247, 254, 260, 268, 270, 271, 273, 276.
Fournier 245.
Fränkel 30, 32, 42, 48, 50, 64, 66, 198, 255.
Fraser 31, 149, 150.
Freund 122.
Friedel 79.
Fritsch 416.
Fuckelmann 150.

Galen 23.
Garup-Besanez 404.
Garzarolli 161, 343.
Gavron 249, 429.
Gerhardt 319.
Gerichten, von 122, 123.
Gibbs 34, 42.
Gilm 340.
Girard 247.
Goldschmidt 14, 129.
Goldstein 321.
Голубев 142.
Gonder 279.
Gottlieb 216.
Gram 276.
Gregory 125.
Griess 360.
Grignard 107.
Grimaux 123, 127, 277, 390.
Guénot 245.
Günter 193.
Гурвич 142.

Hantsch 332.
Hare 42.
Hard 418.
Hart 150, 321.
Hata 28.
Haufsknecht 423.
Heidelberger 234, 236.
Heinz 107.
Hepp 88.
Hermann 149.
Heyden 398.
Heyl 150, 416.
Heymann 154, 270.
Hinsberg 89, 326, 359, 443.
Hlasiwetz 435.
Hoffmann 111, 149, 326, 348, 446.
Hollemann 328.
Holt 308.
Hugounenq 36, 255.

Iaffe 50.
Iamanuchi 247.
Iohannesson 162.
Ипатьев 348.
Isenschmidt 87.
Iungfleisch 32, 246.

Jacobs 149, 150, 234, 236.
Jazukowitsch 295.
Juvalta 50.

Kaiser 355.
Kalle 408.
Каневская 381.
Канонников 414.
Karrer 242, 245.
Карузина 427.
Kaufmann 119, 340, 369.
Kekulé 49.
Kendal 360.
Kikuth 277.
Kiliani 146.
Кирхгоф 236, 427.
Klein 154.
Klinger 427.
Клячкина 382.
Knoevenagel 143.
Knoll 127, 151, 203.
Knorr 90, 91, 122, 332, 336, 339.
Кнунянц 268, 277, 289, 443.
Kober 429.
Koch, R. 222.
Kolbe 208, 416.
Koller 102.
Kolmer 249.
Komppa 137.
Königs 88, 266.
Körner 432.
Kossel 155.
Kraft 79, 326, 406.
Krantz 427.
Kraut 340.
Kremers 197, 418.
Kühlberg 355.
Курсанов 277.

Ladenburg 360.
Landsberger 427.
Laveran 218, 263.
Lecco 330.
Léger 168.
Leithe 274.
Lemery 243.
Leuchs 145.
Levaditi 245, 246, 247, 248.
Liebig 76, 78.
Liebreich 68.

Липович 268.
Lister 191.
Лившиц 128, 394.
Loew, O. 31.
Lossen 103.
Лурье 127, 390.

Maag 341.
Madinaveitia 172.
Magendie 274.
Магидсон 268, 299, 443.
Maschmann 233, 234.
Master 365.
Матвеев 232.
Mauss 277.
Mennich 165.
Меньшиков 299.
Merck 381.
Merling 107, 425.
Mesnil 218, 256, 258.
Meyer 33, 62, 216, 310, 330.
Michaelis 91, 93.
Micheel 146, 299.
Minkowski 160.
Mira 369.
Mitzsch 287.
Moreno de Paz 102.
Morgenroth 28, 277, 278, 282.
Mohr 381.
Morley 347, 348.
Morton 70.
Mosetig 255.
Mouneyrat 228, 236.
Mühlhauser 406.
Mühler 88, 400.
Mussgnug 344.
Mynsicht, von 237.

Nagai 169.
Napieralski 374.
Nencki 54, 211.
Nicolau 247.
Nicolaier 160, 185.
Nicolle 256, 258.
Niemann 103.
Nölting 50.

Ochslin 227, 231.
Oeserdlöb 419.
Ornton 181.
Осетрова 277.
Ostenberg 360.
Остромысленский 247.
Oswald 36.
Otto 423.
Overton 33, 62.

Paracelsus 23.
Paul 274, 326, 412.
Pauling 14.
Пацуков 126, 129.
Pelletier 24, 90, 133, 144, 266, 274.
Penzold 255.
Perkin 145.
Personna 309.
Peter 277.
Pfitzinger 160, 343.
Pictét 129.
Pilgrin 418.
Pinnow 319.
Plimmer 238.
Plugge 398.
Pohl 33, 50.
Полунина 192
Попов 299.
Posselt 449.
Power 176.
Pratta 348.
Prebog 176.
Pribram 50.
Pschorr 122.
Pyman 171, 274, 429.
Путохин 320.

Rabe 90, 266, 267.
Raiziss 249, 429.
Reichler 330.
Remfry 171.
Richardson 31, 37, 102.
Rising 318, 412.
Robert 245, 430.
Robertson 125.
Robinson 122, 124, 145.
Robiquet 133.
Rodhain 238.
Родионов 127, 326, 333, 390, 406, 443.
Röhrig 369.
Rolf 236.
Roos 326, 406.
Rosenberg 136.
Roser 336.
Rost 154.
Rowentry 238.
Runge 133.
Рудаков 142.

Sabalitschka 212.
Sabatier 348.
Santon 245.
Sazarac 245, 246.
Schall 369.
Schaudinn 255.
Scheele 134.
Scheibler 332.
Schenkel 299.
Schering 77, 107.
Schmidt 150, 151, 398, 452, 453.
Schmiedeberg 30, 33, 157.
Schmitt 209.
Schnitzspahn 280.
Schönhöfer 268.
Schöpf 279, 381.
Schröder 129, 154.
Schrötter 123.
Schuckert 161.
Schulemann 268, 269, 270, 443.
Schwyzer 295, 328, 355.
Scraup 88, 90, 266, 267, 269, 439, 446.

Seguin 24.
Seifert 421.
Senderens 79.
Sertuerner 24.
Sestini 299.
Shiga 222, 256, 279.
Silber 188.
Sioli 277.
Skita 343.
Смирнов 161, 343.
Солонина 359.
Sondermann 360.
Speyer 128, 233.
Spöth 274.
Starling 152.
Stenhouse 419.
Stieglitz 318.
Stilling 255.
Stödeler 423.
Stolz 164.
Струков 443.

Takamine 162.
Thenard 218.
Thiele 59, 369.
Thomas 221.
Thomson 238.
Tiemann 412, 419.
Tiffeneau 61.
Титов 232.
Tollens 414.
Топчиев 268.
Traube 156.
Tréfouel 268.
Тищенко 142.

Uhlenhutt 238, 240.
Ullmann 127, 281, 326, 333, 355, 406.
Uzbachian 355.

Вагнер 141.
Vahlen 124.
Valentinus, B 237.
Vanino 344.
Vant-Hoff 32.
Vila 254.
Voquelin 134.
Votocek 176.
Vulpian 162.

Wagner 281.
Walbe 151.
Walker 304.
Walpole 379.
Walz 150.
Watson 408.
Weiss 158.
Wenner 127, 326, 406.
Werner 32, 333, 443.
Weston 308.
Will 412.
Willgerodt 328, 406.
Williams 319.
Willstätter 105.
Windaus 147, 149, 150.
Wingler 268.
Wislicenus 119, 318, 369.
Witt 32.
Wohl 341.
Wöhler 102, 103, 316, 419.
Wright 127, 376, 394.
Wulff 343.

Зайцев 414, 423.
Залкинд 430.
Zey 299.
Zernik 299.
Ziegner 332.

Челинцев 268, 277.
Ченцова 199.

Шевелкина 427.
Штубер, 382.

Яворская 189.

УКАЗАТЕЛЬ ПАТЕНТОВ

Германские патенты

14976	I	176	446
21241	I	21	359
26429	I	208	336
29939	I	233	416
34973	I	237	421
35130	I	222	188
38423	I	223	188
39184	I	249	421
39887	I	582	127,330
40377	I	210	336
43713	II	134	421
45226	II	510	207
48356	II	132	369
49073	II	521	86
49366	II	523	86
51381	II	132	416
52982	II	551	308
59222	III	946	348
60547	III	948	348
65937	III	897	419
66461	III	951	348
67811	III	954	348
69883	III	933	336
71162	III	899	452
71261	III	934	339
72600	III	899	418
72824	III	936	336
72942	III	964	449
73452	III	835	421
74628	III	967	348
76982	III	863	419
77278	IV	1171	404
78889	IV	861	432
84142	IV	1192	336
90959	IV	1194	339
92789	IV	1247	390
94629	IV	146	355
95339	IV	124	408
98070	V	752	355
100418	V	103	419
105052	V	734	412
107225	V	808	390
109789	V	738	412
133542	VI	18	404
144393	VII	633	339
146496	VII	651	310
146949	VII	659	310
155631	VII	89	400
167211	VIII	128	408
175079	VIII	1168	378
179627	VIII	993	365
180087	VIII	962	425
180291	VIII	997	365
180395	VIII	1169	378
180622	VIII	964	425
185962	VIII	1217	299
186214	VIII	963	425
187822	VIII	968	425
187869	VIII	1200	449
187943	VIII	1198	446
188506	VIII	936	412
193830	IX	30	401
194748	VIII	1000	365
205616	IX	1040	427
207544	IX	912	435
212389	IX	914	412
219210	IX	1033	427
225710	X	1160	308
230412	X	286	279
243085	X	1314	279
245756	X	1249	430
247952	IX	926	318
248155	X	1095	412
249722	IX	928	318
249939	IX	1330	402
250230	XI	156	359
250264	X	1264	226
253924	XI	899	340
258887	XI	208	369
269544	XI	190	402
270575	XI	995	131
281175	XII	155	402
284533	XII	157	402
286431	XIII	880	128
296091	XII	391	452,453
296916	XIII	880	128
301452	XIII	892	452
305281	XIII	252	404
305886	XIII	393	452,453
360423	XIV	1251	339
427858	XV	1634	151
439041	XV	1636	151
451730	XV	1428	443
553072	—	—	287

Американские патенты

13848	430
288126	369
407906	369
1232373	336
1704106	427

Английский патент

142947	427

Советский патент

10432	299

Швейцарские патенты

134094	443
138198	443
138200	443

Французские патенты

401686	228
451076	227

---

[1] Первая цифра означает номер патента, вторая (римская) и третья — соответственно том и стр. Friedländer'a.

Исправления и замеченные опечатки в книге А. М. Беркенгейма „Химия и технология синтетических лекарственных средств"

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
35	14 сверху	их	им
50	12 „	в формуле α-аминокоричной кислоты указан лишний водород (в α-положении)	
53	14 „	вторичная	первичная
53	20 „	ненужно слов: „а затем уже происходит окисление до карбоксила"	
53	21 и 22 св.	в приведенном уравнении реагирует гидроксил не 3-го, а 4-го углерода	
89	3 сверху	в формуле фенацетина заряды у углеродов 2,6 и 3,5 взаимно поменять местами	
113	Нижняя формула	этоксилированный углерод должен иметь один положительный и три отрицательных заряда, а соседний с ним — один отрицательный и три положительных	
145	9 снизу	Лейх	Лейхс
156	8 „	форми-производное	формильное производное
159	1 „	ядро лизидина должно быть замкнуто	
166	1 „	в ядре тирамина левый верхний углерод должен иметь 4 отрицательных заряда	
170	2 „	в формуле котарнина ядро должно быть разомкнуто между азотом и спиртовой группой	
171	10 „	в формуле котарнина ядро должно быть разомкнуто между азотом и спиртовой группой	
172	9 „	в формуле углерод при аминной группе должен иметь один отрицательный и три положительных заряда	
175	6 „	или	и
177	Подпись под 2-й формулой снизу	алоэзмодин	алоээмодин
226	12 сверху	в первой формуле пропущена группа HC, в которой при углероде один отрицательный и три положительных заряда	
238	8 снизу	у сурьмы указано 4 положительных заряда вместо нужных 3	
241	18 „	в формуле неостибозана пропущен индекс 2 при этильной группе	
261	11 сверху	в формуле углерод в положении 5 должен иметь 4 положительных заряда	
278	Нижняя формула	хинуклидиновое ядро должно быть замкнуто	
291	7 снизу	Houbin	Houben
339	1 „	салици	ацетилсалициловая кислота
347	9 „	в сульфогруппе вместо H должно быть Na	
372	1 „	в нижней части формулы пропущен H	

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Должно быть*
387	1 снизу	при углероде в положении 6 пропущен H	
388	Формула морфия	» » » » 6 » H	
388	10 сверху	в формуле этилового эфира паратолуолсульфокислоты пропущено C_6	
389	Формула морфия	при углероде в положении 6 пропущен H	
391	1 снизу	*в формуле морфия при углероде в положении 6 пропущен H*	
391	1 »	в формуле уксусного ангидрида индекс 2 надо вынести за скобку	
392	1 сверху	в формуле диацетилморфина при углероде 6 пропущен H	
412	7 снизу	в формуле муравьиноаллилового эфира при C''' пропущено H_2	
435	Нижняя формула	электроны при углеродах в положении 3 и 7 должны быть такие же как и в верхней формуле, при углероде в положении 5 пропущен H, при крайнем азоте боковой цепи должна быть простая связь	
442	2-я формула снизу	в этокси-группе напечатан излишне H_2 (должно быть как в нижней формуле)	
638	17 сверху	Caventon	Caventou

Всего замечено 36 опечаток, из них: авторских 8, издательских 24, типографских 4.

Зак. 216