

Изобретение относится к способу получения [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]-триметиламмония метилсульфата, известного в отечественной фармакологии под названием "прозерин". Прозерин является синтетическим антихолинэстеразным препаратом и широко применяется при миастении, двигательных нарушениях после травм мозга, в восстановительном периоде после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита, при атрофии зрительного нерва, для предупреждения и лечения атонии кишечника и мочевого пузыря (М.Д. Машковский. Лекарственные средства, 1993, "Медицина", М.Ч 1, с. 248).

Известен способ получения прозерина действием диметилкарбамоилхлорида на натриевые или калиевые соли 3-диметиламинофенола с последующей кватернизацией образующегося 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола действием на него диметилсульфата (Патент Великобритании №359865).

Прозерин также может быть получен при взаимодействии диметиламина с хлор-формиатом 3-диметиламинофенола и кватернизацией образующегося 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола (Патент Германии №535835). Выход прозерина в соответствии с указанными способами составляет 45-63%.

Однако указанные способы сложные, ввиду необходимости предварительного получения солей 3-диметиламинофенола, использования в качестве одного из реагентов фосгена, а также относительно небольшого выхода целевого продукта.

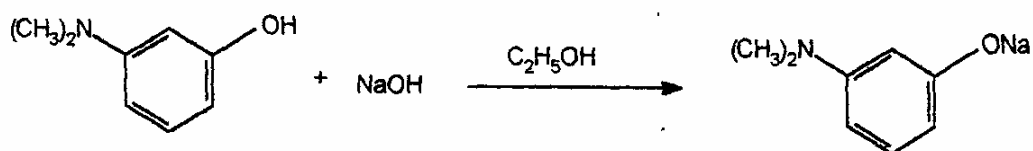
Наиболее близким к заявляемому является способ получения прозерина действием диметилкарбамоилхлорида на предварительно полученную натриевую соль 3-диметиламинофенола в эфире, выделением и очисткой путем перегонки в вакууме промежуточного 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола и его последующей кватернизацией действием диметилсульфата (Б.Р. Бобранский, И.М. Экер, Журнал прикладной химии, 1941.- т. 14, №4-5, с.524).

Этот способ выбран в качестве прототипа заявляемого.

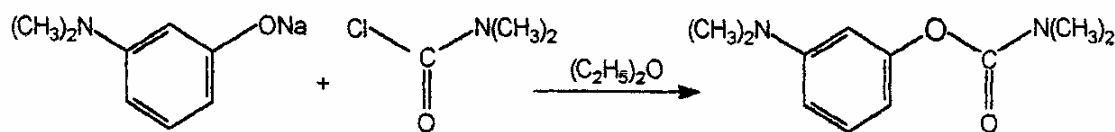
В способе-прототипе прозерин получают в три стадии по схеме 1.

Схема 1

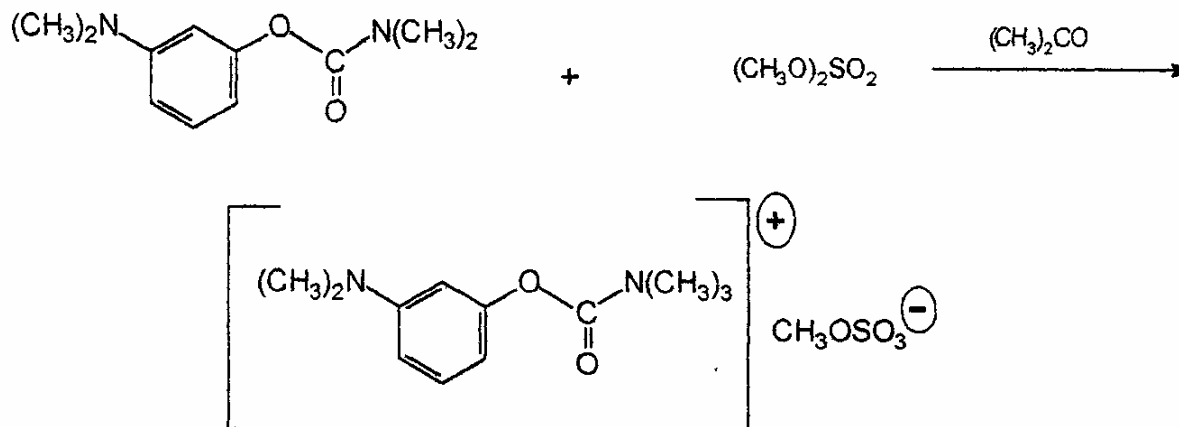
1.



2.



3.



[3-(Диметилкарбамоилокси)фенил]триметиламмония метилсульфат (прозерин) На первой стадии 3-диметиламинофенол растворяют в вычисленном количестве концентрированного раствора едкого натра в абсолютном спирте, после чего спирт отгоняют в токе инертного газа. Затем (стадия 2), к полученному феноляту прибавляют раствор диметилкарбамоилхлорида в сухом эфире. После окончания бурной реакции, смесь нагревают на водяной бане 15 минут, после чего прибавляют воду и смесь переносят в делительную воронку. Эфирный слой промывают два раза 5%-ным раствором едкого натра, а затем три раза водой. Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия, отгоняют эфир и перегоняют остаток в вакууме. В результате, с выходом 57%, выделяют 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензол. Полученный 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензол растворяют в сухом ацетоне и прибавляют к раствору диметилсульфат. Образующийся прозерин отделяют фильтрованием, промывают на фильтре ацетоном и очищают перекристаллизацией из ацетона. Выход продукта на третьей стадии составляет 75%. Выход

прозерина в расчете на исходный 3-диметиламинофенол равен 43%.

Однако способ по прототипу сложный. Это объясняется необходимостью предварительного получения натриевой соли 3-диметиламинофенола (стадия 1), применением на всех стадиях сухих растворителей. Кроме того, выход целевого продукта небольшой.

В основу изобретения поставлена задача в способе получения [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]триметиламмония метилсульфата путем изменения схемы реакции обеспечить упрощение процесса и увеличение выхода целевого продукта.

Поставленная задача решается в способе получения [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]триметиламмония метилсульфата, включающем синтез и выделение промежуточного 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола с последующим взаимодействием его с диметилсульфатом в ацетоне тем, что синтез промежуточного 1-диметил-амино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола осуществляют путем взаимодействия 3-диметиламинофенола с диметилкарбамоилхлоридом в двухфазной системе состоящей из 45%-ного водного раствора едкого натра и толуола в присутствии катализатора, при массовом соотношении 3-диметиламинофенол : диметилкарбамоилхлорид : катализатор равном 1:(1,17-1,30):(0,11-0,20).

Кроме того, соотношение 45%-ного водного раствора едкого натра и толуола составляет 1:(1,5-6,0), а в качестве катализатора используют тетрабутиламмониййодид.

Причинно-следственную связь между совокупностью заявляемых признаков и достигаемым результатом можно объяснить следующим:

- использование двухфазной системы, состоящей из не смешивающихся между собой 45%-ного водного раствора едкого натра и толуола позволило изменить схему синтеза целевого продукта

- выбранная схема синтеза основана на предположении о том, что в двухфазной системе скорость щелочного гидролиза диметилкарбамоилхлорида в водной фазе будет существенно меньше скорости его взаимодействия с фенолятином 3-диметиламино-фенола в органической фазе, куда он будет переноситься катализатором из водной фазы.

- предложенная схема синтеза прозерина позволяет исключить предварительную стадию получения натриевой соли 3-диметиламинофенола. Кроме того, эта схема не требует применения сухих растворителей. Выход целевого продукта 77% в расчете на исходный 3-диметиламинофенол.

Массовое соотношение реагентов подобрано экспериментально и объясняется следующим:

- уменьшение количества диметилкарбамоилхлорида (<1,17) приводит к уменьшению выхода целевого продукта, а увеличение его количества не влияет на выход, однако нецелесообразно по экономическим соображениям

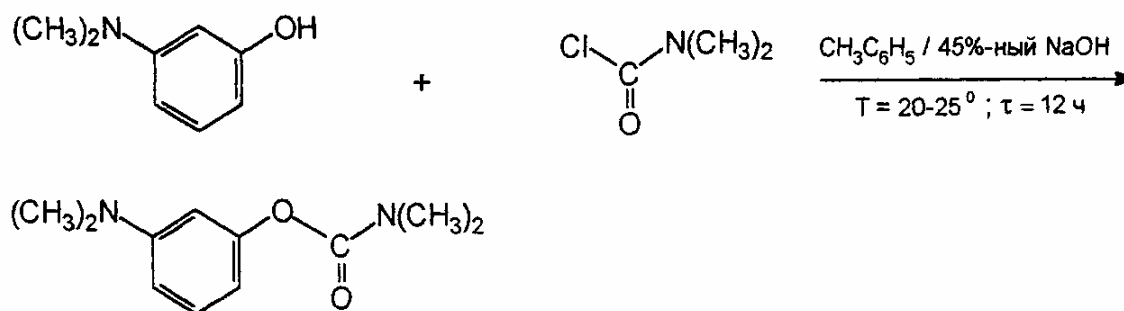
- уменьшение количества катализатора (<0,11) снижает выход прозерина, а увеличение его количества не влияет на выход, однако нецелесообразно по экономическим соображениям

- соотношение толуола и 45%-ного водного раствора гидроксида натрия меньше чем 1,5:1 нецелесообразно, так как при этом образуется густая, трудно перемешиваемая реакционная масса и экстракция продукта реакции осуществляется не полностью. Увеличение указанного соотношения свыше 1:6,0 не приводит к увеличению выхода продукта, однако уменьшает его удельный сьем с единицы объема реактора.

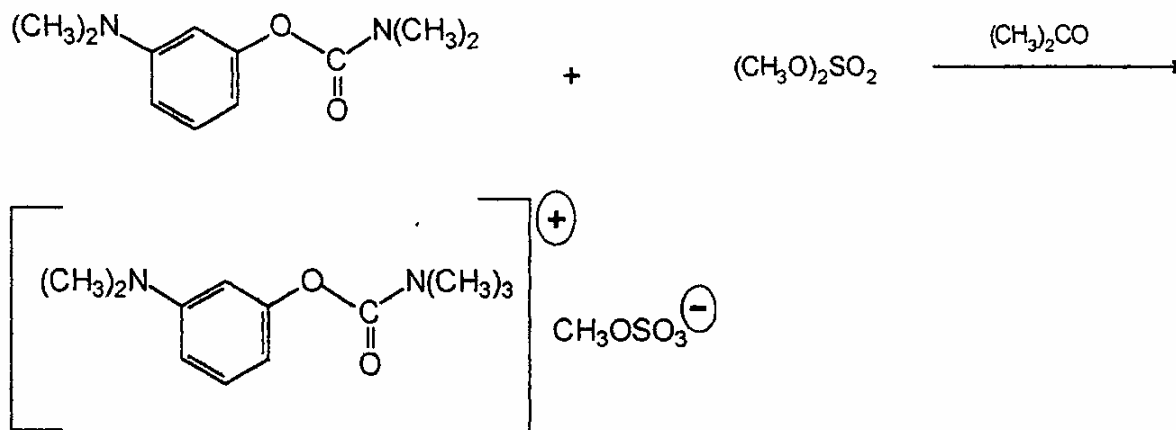
Прозерин по заявляемому способу получают взаимодействием 3-диметиламинофенола с диметилкарбамоилхлоридом в двухфазной системе состоящей из 45%-ного водного раствора едкого натра и толуола в присутствии тетрабутиламмониййодида как катализатора межфазного переноса, с последующим отделением толуольного раствора продукта, отгонкой толуола и выделением промежуточного продукта - 1-диметиламино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензола перегонкой в вакууме. Полученный 1-диметил-амино-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)бензол подвергают кватернизации (превращению третичной аминогруппы в четвертичную) действием диметилсульфата в ацетоне. В результате получают прозерин с выходом 77% в расчете на исходный 3-аминофенол (схема 2).

Схема 2

1.



2.



Примеры синтеза [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]триметиламмония метилсульфата Пример 1.

К раствору 1,80 кг 3-диметиламинофенола в 13,0 литрах толуола прибавляют 4,0 литра 45%-ного водного раствора едкого натра, 0,2 кг тетрабутиламмонийиодида и 1,8 литра (2,11 кг) диметилкарбамоилхлорида. Смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре, отделяют толуольный слой и отгоняют толуол на ротаторном испарителе при пониженном давлении. Остаток после отгонки толуола перегоняют в вакуу-

ме, собирая фракцию, выкипающую при температуре 145-153°C /4 мм Hg. Получают 2,29 кг (84%) 1 - диметиламино-3-(К,М-диметилкарбамоилокси)бензола.

2,29 кг 1-диметиламино-3-(Ы,М-диметилкарбамоилокси)бензола растворяют в 5 л ацетона, прибавляют к раствору 1,15 л диметилсульфата и выдерживают полученную смесь при комнатной температуре 12 часов. Выпавший продукт отделяют фильтрованием, сушат при 50-60°C 3-4 часа и получают 3,38 кг (92%) [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]-триметиламмония метилсульфата (прозерина). Выход прозерина в расчете на исходный 3-диметиламинофенол равен 77%.

В таблице приведены результаты синтеза [3-(диметилкарбамоилокси)фенил]три-метиламмония метилсульфата при различных массовых соотношениях 3-диметил-аминофенола : диметилкарбамоилхлорида : катализатора. Количества загружаемых растворителей и все другие операции аналогичны описанному в примере 1.

Влияние соотношения 3-диметиламинофенола : диметилкарбамоилхлорида : катализатора на выход прозерина

Таблица

Пример№	Количество реагентов, кг			Выход целевого продукта, %
	3-диметил-аминофенол	диметилкарбамоилхлорид	катализатор	
1	1	1,17	(C ₄ H ₉) ₄ Ni, 0,11	77
2	1	1,30	(C ₄ H ₉) ₄ Ni, 0,11	78
3	1	0,8	(C ₄ H ₉) ₄ Ni, 0,11	57
4	1	1,17	(C ₄ H ₉) ₄ Ni, 0,20	76
5	1	1,17	(C ₄ H ₉) ₄ Ni, 0,60	63
6	1	1,17	C ₆ H ₅ CH ₂ (C ₂ H ₅) ₃ NCl, 0,11	58

Как видно из таблицы увеличение количества диметилкарбамоилхлорида (пример 2) или катализатора (пример 4) в сравнении с примером 1 практически не влияет на выход целевого продукта. Уменьшение количества этих реагентов (примеры 3 и 5) вызывают заметное уменьшение выхода продукта. Указанное

позволяет считать близкими к оптимальным соотношения реагентов приведенные в примере 1.

Применение в качестве катализатора вместо тетрабутиламмонийиодида других четвертичных солей аммония, например бензилтриэтиламмонийхлорида, приводит к существенному уменьшению выхода целевого продукта (пример 6).