

УДК 547.596+542.271

## СИНТЕЗЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ УГЛЕРОДА

Х.А. Суербаев, К.М. Шалмагамбетов, Г.М. Абызбекова, Г.Ж. ЖаксылыковаКазахский национальный университет им. аль-Фараби,  
г. Алматы, Республика Казахстан, E-mail: khsuerbaev@mail.ru

*Разработаны новые эффективные способы получения ряда фармацевтических препаратов на основе оксибензойных кислот и сложных эфиров изовалериановой кислоты (лекарственные вещества «Этиловый эфир эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты», «Салициловая кислота», «*n*-Оксибензойная кислота» и лекарственные средства «Валидол», «Корвалол», «*n*-Аминсалициловая кислота»). Способы основаны на каталитической реакции гидроалкоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и спиртами и реакции карбоксилирования фенола и его производных щелочными солями этилугольной кислоты, легко получаемых из диоксида углерода.*

Синтезы на основе оксидов углерода составляют важный раздел органического синтеза. Многие из этих синтезов протекают только в присутствии катализаторов. Наиболее эффективными оказались гомогенные металлокомплексные катализаторы /1-3/. В настоящее время сложилась крупная отрасль промышленного органического и нефтехимического синтеза на основе монооксида углерода (оксосинтез, синтезы Реппе и др.), продукция которой составляет десятки миллионов тонн. В отличие от монооксида углерода синтезы на основе диоксида углерода мало развиты. В промышленном масштабе реализовано малое число реакций на основе  $\text{CO}_2$  (наиболее значимыми из них являются синтезы карбамида и салициловой кислоты), что обусловлено химической инертностью молекулы  $\text{CO}_2$  и недостаточным на настоящий момент развитием химии диоксида углерода.

Нами разработаны новые экологически чистые способы получения биологически активных сложных эфиров изовалериановой кислоты (ментилизовалерат, этилизовалерат) и производных гидроксибензойных кислот (салициловая кислота, *p*-гидроксибензойная кислота, *p*-аминсалициловая кислота) на основе оксидов углерода. Сложные эфиры изовалериановой кислоты получены реакцией гидроалкоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и соответствующими спиртами в присутствии металлокомплексных катализаторов. Биологически активные производные гидроксибензойных кислот получены карбоксилированием фенола и его производных щелочными солями этилугольной кислоты, легко синтезируемых из диоксида углерода и этилата натрия.

Существующая в настоящее время промышленная технология получения ментилизовалерата (МИВ) – главного действующего компонента широкоприменяемого лекарственного средства валидола /1, 2/ основано на реакции этерификации изовалериановой кислоты ментолом в присутствии серной кислоты. Такая технология получения МИВ характеризуется низкими технико-экономическими (длительность процесса составляет 48 ч, выход продукта не более 75%) и экологическими (большое количество сточных вод) показателями и низким качеством продукции из-за наличия посторонних примесей. Большая продолжительность процесса (48 ч) приводит к протеканию многих побочных реакций, например, реакции дегидратации ментола с образованием изомеров ментена. Исходная изовалериановая кислота, которую в промышленности получают двухстадийным окислением изоамилового спирта, получаемого из сивушных масел, содержит много примесей, в частности оптически активную метилэтилуксусную кислоту. Поэтому валидол, получаемый из этого сырья, содержит в виде примеси ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты. В силу указанных причин товарный продукт содержит 11 примесей, содержание которых (без учета содержания ментилового эфира метилэтилуксусной кислоты) доходит до 8% /2, 3/.

Разработан одностадийный способ синтеза МИВ реакцией гидроментоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и ментолом в присутствии металлокомплексного катализатора /4-6/. Использование более доступного сырья (изобутилен, монооксид углерода), а также высокая эффективность (продолжительность процесса не более 6 ч, выход продукта 97-99%) делают данный способ высокорентабельным.

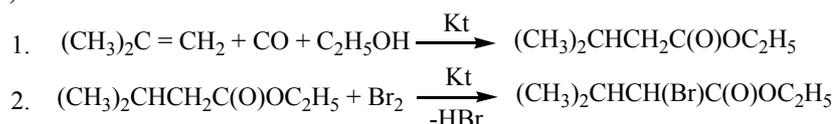
На основании использования вышеописанного способа получения МИВ предлагается новая технология получения валидола. В силу совершенной технологии, валидол, получаемый по новому способу, имеет более высокие качественные показатели. При использовании природного *l*-ментола

товарный продукт (валидол) содержит не более 4 примесей, в сумме не превышающих 1 %. Полностью отсутствуют ментены и ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты.

Этилизовалерат использован нами для синтеза этилового эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты (ЭЭБИК). ЭЭБИК обладает седативным и спазмолитическим свойствами, в больших дозах оказывает также легкое снотворное действие; является одним из главных действующих компонентов лекарственного средства корвалол /7, 8/.

В настоящее время ЭЭБИК получают с использованием сложной 4-стадийной схемы синтеза, характеризующаяся сложностью и трудоемкостью, низкими технико-экономическими (использование труднодоступного сырья, низкий выход целевого продукта) и экологическими (использование и образование агрессивных исходных и побочных продуктов:  $PCl_3$ ,  $HCl$ ,  $HBr$  и  $H_3PO_4$ ) показателями /9/.

Разработан более экономичный и экологичный 2-х стадийный способ синтеза ЭЭБИК исходя из доступного сырья /10, 11/:



Промежуточный этилизовалерат синтезируют реакцией гидроэтоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и этанолом в присутствии каталитической системы  $Pd(Asac)_2 - PPh_3 - TsOH$  при температуре  $90-100^\circ C$  и давлении 2-3 МПа. Выход этилизовалерата составляет 79%. Синтез ЭЭБИК осуществляют бромированием этилизовалерата по реакции Гелля-Фольгарда-Зелинского. Выход целевого продукта составляет 64 %. Препараты (ЭЭБИК, Корвалол), полученные по новой технологии, обладают более высокими качественными показателями.

Салициловая кислота обладает антисептическими свойствами и находит применение в качестве антисептического и дезинфицирующего средства /12/. В промышленности салициловую кислоту получают карбоксилированием фенола диоксидом углерода по Кольбе-Шмидту /13/. Одним из больших недостатков данного способа является необходимость предварительного синтеза сухого фенолята натрия, что связано с большими технологическими трудностями: отгонка воды в вакууме и чрезвычайная гигроскопичность сухого фенолята натрия.

Разработан простой и удобный способ получения салициловой кислоты карбоксилированием фенола натриевой солью этилугольной кислоты /14, 15/. Найдены оптимальные условия проведения процесса (в среде  $CO_2$  или  $Ar$ ,  $P_{CO_2}(Ar) = 10$  атм,  $T = 160^\circ C$ ,  $\tau = 5$  ч.,  $[PhOH]: [NaOC(O)OEt] = 3:1$ ), при которых выход салициловой кислоты составляет 86%. Установлено полное соответствие качественных показателей салициловой кислоты, полученной по новому способу, требованиям действующей нормативно-технической документации на данный препарат /16/.

п-Аминсалициловая кислота и ее натриевая соль (ПАСК) являются противотуберкулезными лекарственными средствами /17/. п-Оксибензойная кислота и ее эфиры обладают бактерицидным действием и находят применение в качестве пищевых консервантов /18/. Разработаны новые эффективные способы получения ПАСК карбоксилированием м-аминофенола натриевой солью этилугольной кислоты (в среде  $CO_2$  или  $Ar$ ,  $T = 160^\circ C$ ,  $P_{CO_2}(Ar) = 10$  атм,  $\tau = 4$  ч.,  $[m\text{-аминофенол}]: [NaOC(O)OEt] = 1:1$ ) и п-оксибензойной кислоты региоселективным карбоксилированием фенола калиевой солью этилугольной кислоты (в среде  $CO_2$  или  $Ar$ ,  $T = 215^\circ C$ ,  $P_{CO_2}(Ar) = 25$  атм,  $\tau = 5$  ч.,  $[PhOH]: [KOC(O)OEt] = 1:1$ ) с выходами 70 и 92%, соответственно /19, 20/.

Таким образом, разработаны новые, экологически чистые и эффективные способы получения ряда фармацевтических препаратов на основе оксибензойных кислот и сложных эфиров изовалериановой кислоты. Разработаны лабораторно-технологические регламенты получения всех вышеприведенных фармацевтических препаратов и отработаны оптимальные технологические параметры проведения процессов на лабораторной экспериментальной установке. Производство продуктов по новым технологиям в 3-5 раз ниже себестоимости их производства по существующим в настоящее время технологиям.

## Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. 10-е изд. - М.: Медицина, 1987. - С.349-350.
2. Валидол. ВФС 42. 1883-89.
3. Яскина Д.С., Трубников В.И., Хейфиц Л. А. и др. Исследование состава валидола, полученного из различных вида сырья // Хим. фарм. ж. - №4. - С.51-54.

4. Суербаев Х.А., Цуканов И.А., Эльман А.Р., Жубанов К.А. // Ж. общ. Химии. 1994. Т. 64, вып. 7. С. 1189-1191.
5. Патент №2036897 (Российская Федерация) / Суербаев Х.А., Эльман А.Р., Цуканов И.А. и др. // Бюлл. Изобретения. 1995. №16. С. 135.
6. Патент №757 (Республика Казахстан) / Суербаев Х.А., Цуканов И.А., Жубанов К.А. // Промышл. собственности. Офиц. бюлл. 1996. №2. С. 128.
7. Этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты. ВФС 442-952-94.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. 10-е изд. - М.: Медицина, 1987. - С.35.
9. Промышленный регламент на производство этилового эфира  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты. Пр. 64-0115-21-88. ЦХЛС ВНИХФИ.
10. Патент №3349 (Республика Казахстан) / Суербаев Х.А., Абызбекова Г.М., Жубанов К.А. // Промышл. собственности. Офиц. бюлл. 2001. №9. С. 66.
11. Суербаев Х.А., Абызбекова Г.М., Шалмагамбетов К.М., Жубанов К.А. // Ж. общ. Химии. 2000. Т. 64, вып. 4. С. 553-555.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.2. 10-е изд. - М.: Медицина, 1987. - С.391.
13. Lindsey A.S., Jeskey H. // Chem. Rev. 1957. V. 57. P.583-620.
14. Пред. патент №13665 (Республика Казахстан) / Суербаев Х.А., Сметанникова О.Е., Шалмагамбетов К.М. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. 2003. №11. С. 96.
15. Суербаев Х.А., Михненко О.Е., Шалмагамбетов К.М., Кияшев Д.К., Келимханова С.Е., Тулеуова Ш.Р., Дарикулова Б.О. // Фармация Казахстана. 2004. №5. С. 39-40.
16. Кислота салициловая. ВФС РК 42-261-2000.
17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.2. 10-е изд. - М.: Медицина, 1987. - С.320.
18. Лемешек-Ходоровская К. Химические консерванты для пищевых продуктов. М.: Пищ. пром., 1969. С. 26-30.
19. Пред. патент №15017 (Республика Казахстан) / Суербаев Х.А., Бейсембаева А.Ж., Шалмагамбетов К.М. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. 2004. №11. С. 86.
20. Пред. патент №15017 (Республика Казахстан) / Суербаев Х.А., Ахметова Г.Б., Шалмагамбетов К.М. // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. 2004. №12. С. 114.

#### КӨМІРТЕК ОКСИДТЕРІ НЕГІЗІНДЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ АКТИВТІ ЗАТТАРДЫ СИНТЕЗДЕУ

**Х.А. Суербаев, К.М. Шалмагамбетов, Г.М. Абызбекова, Г.Ж. Жақсылықова**

*Оксибензой қышқылы мен изовалериан қышқылының күрделі эфирлері негізінде бірқатар фармацевтикалық препараттардың (лекарственные вещества « $\alpha$ -бромизовалериан қышқылының этил эфири», «Салицил қышқылы», «*p*-Оксибензой қышқылы» дәрілік заттары мен «Валидол», «Корвалол», «*p*-Аминосалицил қышқылы» дәрілік препараттары) жаңа эффективті алу әдісі жасалды. Алу әдістері изобутиленді көміртек моноксиді мен спирттермен каталитикалық гидроалкоксихарбонилдеу реакциясы мен фенол және оның туындыларын этилкөмір қышқылының сілті тұздарын көміртек диоксидімен карбоксилдеу реакциясына негізделген.*

#### SYNTHESIZE OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES ON BASE CARBOM OXIDES

**Kh.A. Suerbaev, K.M. Shalmalambetov, G.M. Abyzbekova, G.Zh. Zhaksylykova**

*New effective method of obtaining of drugs on basic hydroxybenzoic acids and esters of isovaleric acid (drug substances «Ethylic ether of  $\alpha$ -bromisovaleric acid», «Salicylic acid», «*p*-Hydroxybenzoic acid» and drugs «Validolum», «Korvalolum», «*p*-Aminosalicylic acid») had been worked out. The methods based on catalytic isobutylene hydroalkoxycarbonylation reaction with carbon monoxide and alcohols and phenol carboxylation reaction with alkaline salts of ethylcarbonic acid, easily obtained from carbon dioxide.*