

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПАСК (п-АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА)

**Х.А. Суербаев, Г.Ж. Сейтенова, Ф.М. Канапиева**

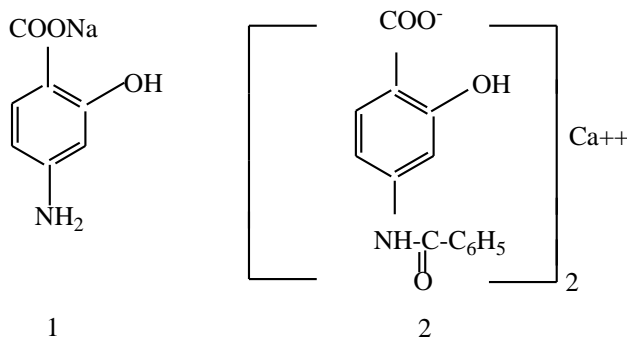
Казахский национальный университет им. аль-Фараби

*Разработан новый способ получения противотуберкулезного лекарственного средства ПАСК, основанной на реакции карбоксилирования м-аминофенола натрийэтилкарбонатом.*

п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) была первым синтетическим препаратом, нашедшим широкое практическое применение при лечении туберкулеза. Следует отметить, что, несмотря на открытие других, более эффективных противотуберкулезных химиотерапевтических препаратов, ПАСК и ее производные до сих пор сохраняют свое значение как один из компонентов комбинированной химиотерапии туберкулеза (одновременного лечения несколькими препаратами) [1].

После открытия противотуберкулезной активности ПАСК были синтезированы большое количество ее производных с различными заместителями в различных положениях. В амино- и гидроксигруппы вводились различные алкильные, ацильные радикалы, остатки различных галогидрированных кислот и т.д. Были синтезированы производные ПАСК, содержащие остатки хаульмугровой кислоты и её аналогов. Были попытки скомбинировать в одной молекуле ПАСК и сульфоны, ПАСК и тиосемикарбазоны.

Несмотря на большое количество работ в области синтеза производных п-аминосалициловой кислоты, до сих пор среди них не найдено веществ, обладающих заметными преимуществами по сравнению с ПАСК. В Государственную фармакопею СССР 10 издания [2] из производных ПАСК включены два противотуберкулезных препарата: натриевая соль п-аминосалициловой кислоты (1) и БЕПАСК – кальциевая соль п-бензоиламинсалициловой кислоты (2).



Основной механизм туберкулостатического действия ПАСК обусловлен её конкурентным взаимоотношением с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также с биотином, которые являются факторами роста микробактерии туберкулеза (МБТ). Парааминобензойная кислота является важным метаболитом, входящим в состав фолиевой кислоты, необходимой для жизнедеятельности МБТ.

По туберкулостатической активности ПАСК уступает изониазиду и стрептомицину и назначается поэтому в сочетании с другими, более активными противотуберкулезными препаратами (изониацидом или другими препаратами гидразида изоникотиновой кислоты, циклосирином, канамицином, и др.); комбинированная терапия замедляет развитие лекарственной устойчивости и усиливает действие соответствующих препаратов. Применение ПАСК в комбинации с другими препаратами показано при различных формах и локализациях туберкулеза [2-4].

Хотя первые сведения о синтезе ПАСК были опубликованы в 1902 году [5], наиболее

достоверная информация о синтезе этого соединения, о его физико-химических свойствах, а также заслуга по организации первого промышленного его производства принадлежат группе латвийских химиков-исследователей под руководством С.А. Гиллера [6]. Эти исследователи провели большую работу по разработке промышленноприемлимого способа получения ПАСК.

С.А. Гиллером с сотр. [5, 6] изучены различные способы синтеза ПАСК, например, из таких сравнительно доступных исходных реагентов, как 2-нитро-4-аминотолуол (3), п-нитротолуол (4), о-толуидин (5), фталевый ангидрид (6), п-нитроанилин (7) и фенилуксусная кислота (8) (схема 1). Из всех изученных способов синтеза п-аминосалициловой кислоты для промышленного производства этими авторами был выбран способ синтеза п-аминосалициловой кислоты реакцией Кольбе-Шмидта – карбоксилированием м-аминофенола диоксидом углерода в водной среде в присутствии избытка бикарбоната калия, как наиболее приемлемый в технологическом отношении. Процесс синтеза складывается из двух стадий: 1) карбоксилирование м-аминофенола под давлением диоксида углерода при температуре 103-105<sup>0</sup>С в присутствии гидрокарбоната калия; 2) выделение п-аминосалициловой кислоты действием на очищенный раствор м-аминосалицилата калия 50%-ным раствором серной кислоты. Одним из больших недостатков данного способа получения п-аминосалициловой кислоты является необходимость проведения процесса карбоксилирования м-аминофенола в присутствии более чем молярного избытка бикарбоната калия для смещения равновесия реакции в сторону образования п-аминосалицилата калия.

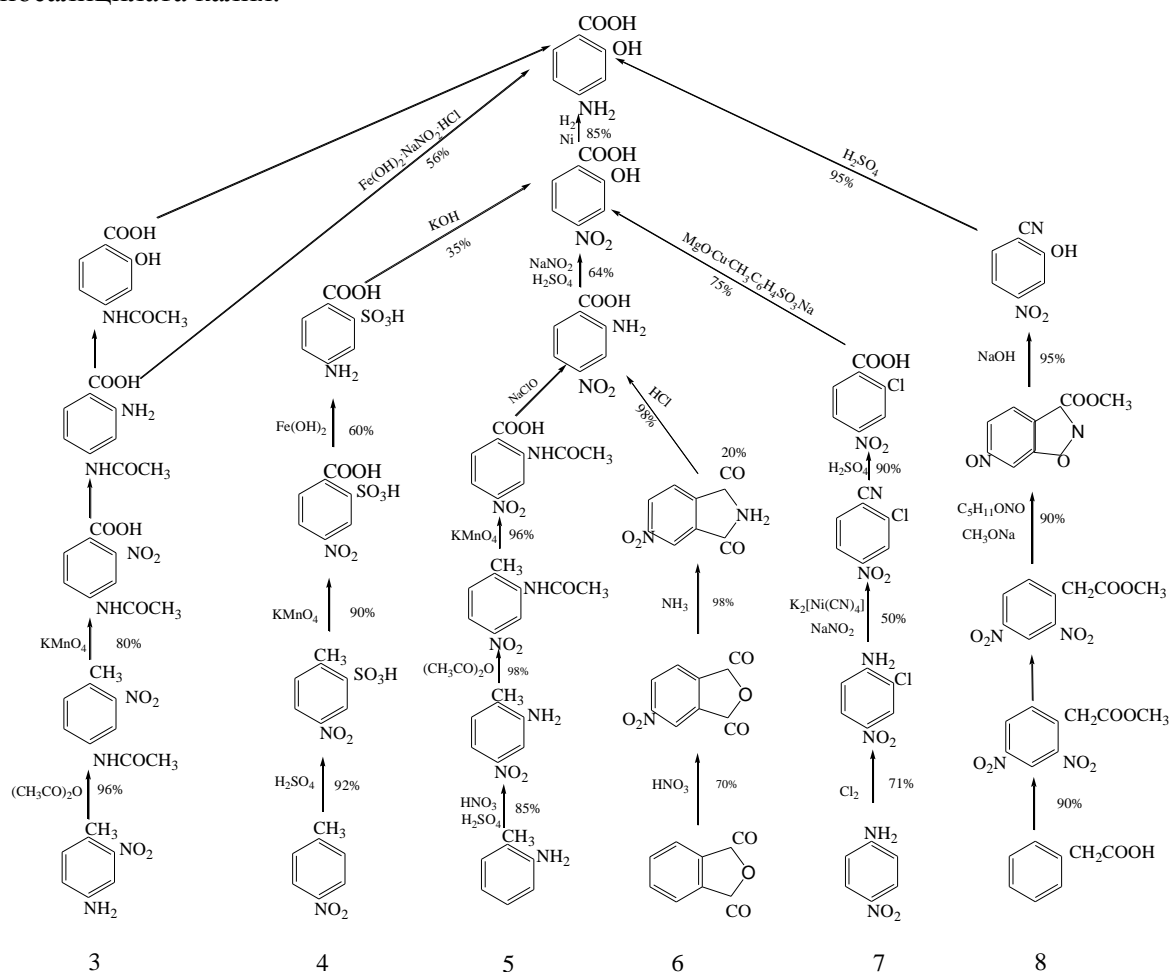
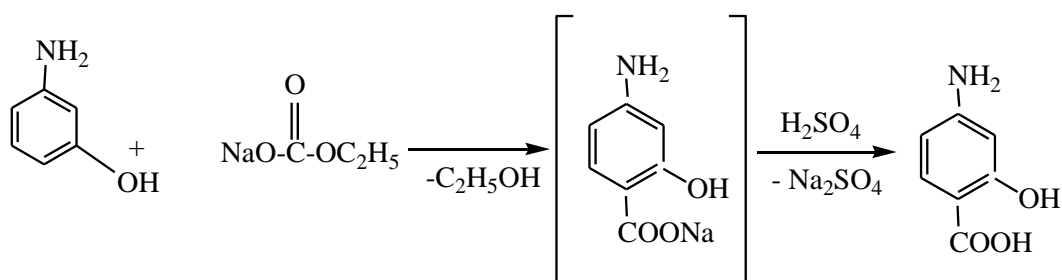


Схема 1 – Различные способы синтеза ПАСК, изученных С.А. Гиллером с сотр. [5]

С целью разработки нового, эффективного и экологически чистого способа синтеза п-аминосалициловой кислоты нами подробно изучено карбоксилирование м-аминофенола натрийэтилкарбонатом:



Опыты проводили в лабораторной установке автоклавного типа без применения растворителей. Исследовано влияние на ход реакции карбоксилирования м-аминофенола натрийэтилкарбонатом различных факторов: природы и давления газовой среды, температуры, продолжительности процесса, соотношения исходных реагентов.

*Общая методика проведения реакции карбоксилирования м-аминофенола натрийэтилкарбонатом.* В стеклянный реактор емкостью 100 мл, помещенный в стальной автоклав, загружали расчетные количества м-аминофенола и натрийэтилкарбоната. Автоклав герметизировали, дважды продували взятым газом (диоксид углерода, аргон), а затем наполняли им до необходимого давления. После этого включали перемешивание и обогрев. Поднимали температуру до необходимого значения, выдерживали при нем определенное время. После проведения реакции отключали перемешивание и обогрев. Охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали водой. Полученный водный раствор экстрагировали эфиром для выделения непрореагировавшего м-аминофенола. Из органической фазы отгонкой эфира выделяли невступивший в реакцию исходный м-аминофенол. Из водной фазы подкислением серной кислотой выделяли продукты реакции. Найдено, что при подкислении полученной водной фазы (после экстракции эфиром) концентрированной серной кислотой на холоду ( $-1^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$ ) выделяется п-аминосалициловая кислота, а при подкислении при комнатной температуре ( $22 - 25^{\circ}\text{C}$ ) выделяется натриевая соль п-аминосалициловой кислоты. Наши данные подтверждаются литературными данными [7, 8].

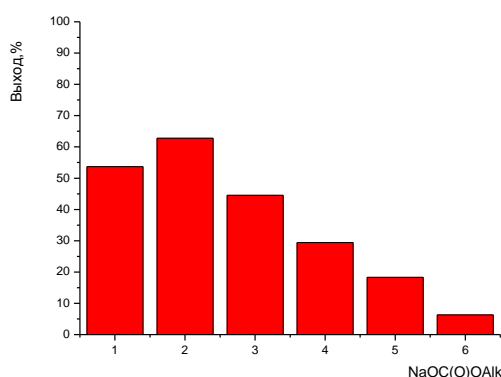
Установлено, что карбоксилирование м-аминофенола натрийэтилкарбонатом протекает гладко в п-положение к аминогруппе с образованием п-аминосалициловой кислоты (таблица 1).

В качестве газовой среды проведения реакции м-аминофенола натрийэтилкарбонатом были изучены воздух, аргон и диоксид углерода. Опыты проводились в среде воздуха ( $P_{\text{воздух}} = 1,2$  атм), аргона ( $P_{\text{Ar}} = 10$  атм) и диоксида углерода ( $P_{\text{CO}_2} = 10$  атм). Установлено, что при проведении реакции в воздушной среде ( $P_{\text{воздух}} = 1,2-1,5$  атм,  $T = 160^{\circ}\text{C}$ ,  $\tau = 5$  ч) выход п-аминосалициловой кислоты не превышает 18,3 %. При проведении реакции в тех же условиях, но в среде аргона и диоксида углерода ( $P = 10$  атм,  $T = 160^{\circ}\text{C}$ ,  $\tau = 5$  ч) выходы целевого продукта повышаются до 41,3 и 62,8%, соответственно. Таким образом, установлена необходимость проведения процесса в среде диоксида углерода.

Наиболее оптимальным соотношением исходных реагентов является  $[\text{m-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}]:[\text{NaOC(O)OC}_2\text{H}_5] = 1:1$  ( $T = 160^{\circ}\text{C}$ ,  $\tau = 5$  ч,  $P_{\text{CO}_2} = 10$  атм). Изучено влияние температуры на выход целевого продукта в реакции карбоксилирования м-аминофенола натрийэтилкарбонатом ( $[\text{m-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}]:[\text{NaOC(O)OC}_2\text{H}_5] = 1:1$ ,  $T = 160^{\circ}\text{C}$ ,  $\tau = 5$  ч,  $P_{\text{CO}_2} = 10$  атм). Как видно из данных таблицы 1 (п.п. 5-9), зависимость выхода продукта от температуры имеет экстремальный характер. Выход продукта растет до температуры  $160^{\circ}\text{C}$  и далее падает, по-видимому, из-за побочных окислительных процессов и возможного декарбоксилирования конечного продукта. Возможность декарбоксилирования п-аминосалициловой кислоты при высоких температурах отмечали многие авторы [7, 8]. Найдено, что давление диоксида углерода существенно влияет на выход целевого продукта (таблица 1, п.п. 8, 10-12). Оптимальным давлением газовой среды ( $\text{CO}_2$ ) проведения процесса является 10 атм.

Таблица 1 – Карбоксилирование м-аминофенола натрийэтилкарбонатом

№ п/п	Условия проведения реакции					Выход п-аминосалициловой кислоты	
	Соотношение реагентов [м-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH]: [NaOC(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ]	Температура, °С	Давление, атм	Продолжительность, ч	Газовая среда	На взятое количество м-аминофенола	На вступивший в реакцию м-аминофенола
1	1:1	160	10	5	Ar	41,3	65,4
2	1:1	160	10	5	воздух	18,3	28,9
3	1:2	160	10	5	CO <sub>2</sub>	42,1	66,7
4	2:1	160	10	5	CO <sub>2</sub>	44,5	70,5
1	2	3	4	5	6	7	8
5	1:1	140	10	5	CO <sub>2</sub>	44,5	70,5
6	1:1	145	10	5	CO <sub>2</sub>	47,6	75,41
7	1:1	150	10	5	CO <sub>2</sub>	52,3	82,86
8	1:1	160	10	5	CO <sub>2</sub>	62,8	99,5
9	1:1	170	10	5	CO <sub>2</sub>	43,45	68,84
10	1:1	160	6	5	CO <sub>2</sub>	44,5	70,5
11	1:1	160	8	5	CO <sub>2</sub>	62	98,2
12	1:1	160	12	5	CO <sub>2</sub>	39,26	62,2
13	1:1	160	10	6	CO <sub>2</sub>	57,6	91,26
14	1:1	160	10	4	CO <sub>2</sub>	53,6	84,92
15	1:1	160	10	3	CO <sub>2</sub>	36,6	57,98



1 – натрийметилкарбонат; 2 – натрийэтилкарбонат; 3 – натрийпропилкарбонат; 4 – натрийизопропилкарбонат; 5 – натрийбутилкарбонат; 6 – натрийизобутилкарбонат

Рисунок 1 – Карбоксилирование м-аминофенола натрийалкилкарбонатами ([м-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH]:[NaOC(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] = 1:1, T=160<sup>0</sup>С, P<sub>CO<sub>2</sub></sub>=10 атм, τ=5 ч.)

Представляет интерес выяснение влияния природы алкильных групп в исходных натриевых солях алкилугольных кислот на их карбоксилирующую активность. С этой целью было проведено сравнение карбоксилирующей активности натрийметилкарбоната, натрийэтилкарбоната, натрийпропилкарбоната, натрийизопропилкарбоната, натрийбутилкарбоната и натрийизобутилкарбоната в реакции карбоксилирования м-аминофенола. Исходные натриевые соли алкилугольных кислот синтезированы взаимодействием диоксида углерода с алкоголями натрия соответствующих спиртов. Реакцию карбоксилирования м-аминофенола синтезированными натриевыми солями алкилугольных кислот проводили в найденных нами оптимальных условиях проведения реакции карбоксилирования м-аминофенола натрийэтилкарбонатом: [м-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH]:[NaOC(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] = 1:1, T=160<sup>0</sup>С, P<sub>CO<sub>2</sub></sub>=10 атм, τ=5 ч. Результаты экспериментов

приведены на рисунке 1. Как видно из рисунка 1, выходы продукта максимальны при карбоксилировании натрийметилкарбонатом и натрийэтилкарбонатом, при дальнейшем увеличении алкильной группы, выходы продуктов уменьшаются. Таким образом, показано, что в реакции карбоксилирования м-аминофенола наиболее высокой карбоксилирующей активностью обладает натрийэтилкарбонат: выход целевого продукта ПАСК составляет 62,8%.

Таким образом, разработан новый, эффективный способ получения п-аминосалициловой кислоты карбоксилированием м-аминофенола натрийэтилкарбонатом. Разработанный способ получения натрия п-аминосалицилата карбоксилированием м-гидроксианилина натрийэтилкарбонатом обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с традиционным промышленным способом получения по Кольбе-Шмидту: а) исключается использование воды в качестве растворителя; б) исключается использование большого избытка бикарбоната калия; в) продолжительность процесса сокращается с 90 часов до 5 часов; г) выход целевого продукта достигает 62,8% (или 99,5% на вступивший в реакцию м-аминофенола).

### Литература

1. Мусабеева Г.А., Берикова Э.А., Жапаркулова М.А., Белова Е.С., Исмаилов Ш.Ш. Применение ПАСК при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: Методические рекомендации. – Астана, 2007. – 39 с.
2. Государственная фармакопея СССР, 10-е изд. – М: Медицина, 1968. – 732 с.
3. Теммере В.А. О факторах, влияющих на обмен ПАСК в организме больных туберкулезом // Патогенез и терапия туберкулезом. – Рига, 1974. – №2 – С. 158–163.
4. Хабаров А.А., Поваляева Л.И., Новосельская Л.М. Некоторые вопросы фармакинетики ПАСК // Фармация. – 1977. – С.49-50.
5. Гиллер С.А. Работа Академии наук Латвийской ССР по промышленному внедрению и медицинскому освоению новых лечебных препаратов // Известия АН Латв.ССР. – 1950. – №12 (41). – С. 27-57.
6. Гиллер С.А., Локенбах А.К., Май Л.А. Исследования в области синтеза 4-аминосалициловой кислоты // Известия АН Латв.ССР. – 1950. – №3 (32). – С. 7-25.
7. Doub L., Schaefer J.J., Vambas L.L., Walker C.T. Some derivatives of 4-amino-2-hydroxybenzoic acid (p-aminosalicylic acid) // Journal of the American Chemical Society. – 1957. – Vol. 73, №3. – P. 903-906.
8. Beyerman H.C., Alberda G. 4-Hydroxy-6-amino-isophthalic acid, a byproduct in the synthesis of p-aminosalicylic acid from m-aminophenol // Recueil des Travaux Chimiques des Pays – Bas. – 1950. – Vol. 69, №718 – P.1021-1024.

### ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ЗАТ ПАСҚ (п-АМИНОСАЛИЦИЛ ҚЫШҚЫЛЫ)

**Х.А. Суербаев, Г.Ж. Сейтенова, Ф.М. Қанапиева**

*м-Аминофенолды натрийэтилкарбонатпен карбоксилдеу реакциясы арқылы туберкулезге қарсы дәрілік зат ПАСҚ-ын алудың жаңа жақсартылған тәсілі жасалды.*

### ANTITUBERCULOSIS MEDICINE PASA (p-AMINOSALICYLIC ACID)

**Kh.A. Suerbaev, G.Zh. Seitenova, F.M. Kanapieva**

*A new effective method of obtaining antituberculosis medicine PASA by carboxylation of m-aminophenol with sodiummethylcarbonate was worked.*