

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 гидроксибензойных кислот и сложных эфиров изовалериановой кислоты (лекарственные вещества «Этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты», «Салициловая кислота», «п-Оксибензойная кислота» и лекарственные средства «Валидол», «Корвалол», «п-Аминосалициловая 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 CO₂ (наиболее значимыми из них являются синтезы карбамида и салициловой кислоты), что обусловлено химической инертностью молекулы CO₂ 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, п-гидроксибензойная кислота, п-аминосалициловая 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]. 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