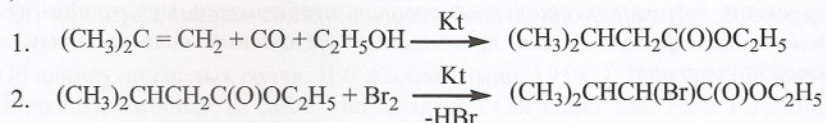


товарный продукт (валидол) содержит не более 4 примесей, в сумме не превышающих 1%. Полностью отсутствуют ментены и ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты.

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 показателями (использование труднодоступного сырья, низкий выход целевого продукта) и экологическими показателями (использование и образование агрессивных исходных и побочных продуктов:  $PCl_3$ ,  $HCl$ ,  $HBr$  и  $H_2PO_4$ ) /9/.

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



Промежуточный этилизовалерат синтезируют реакцией гидроэтоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и этанолом в присутствии каталитической системы  $Pd(Ac)_2 - PPh_3 - TsOH$  при температуре 90-100<sup>0</sup> С и давлении 2-3 МПа. Выход этилизовалерата составляет 79%. Синтез ЭЭБИК осуществляют бромированием этилизовалерата по реакции Гелля-Фольгард-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 сульфата фенолята натрия, что связано с большими технологическими трудностями: отгонка воды в вакууме, 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,  $T = 160^0C$ ,  $\tau = 5$  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  $Ar$ ,  $T = 160^0C$ ,  $P_{CO_2}(Ar) = 10$  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  $Ar$ ,  $T = 215^0C$ ,  $P_{CO_2}(Ar) = 25$  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 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.