

СЕДАТИВНО-СПАЗМОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА «ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР α -БРОМИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ» И «КОРВАЛОЛ-К»

Х.А. Суербаев, К.С. Каныбетов, Г.Ж. Жаксылыкова

Казахский национальный университет им. аль-Фараби

Разработана новая улучшенная технология получения седативно-спазмолитических лекарственных средств «Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты» и «Корвалол».

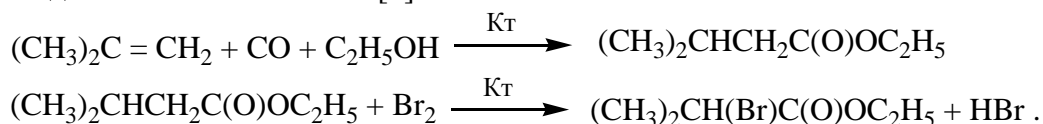
Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты (ЭЭБИК) обладает седативным и спазмолитическими свойствами [1]. Корвалол-К является аналогом широкоприменяемых лекарственных средств корвалол [2] и валокордин.

Существующая промышленная технология получения ЭЭБИК основана на четырехстадийной схеме синтеза:

1. $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{[\text{O}]}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$
2. $3 (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH} + \text{PCl}_3 \longrightarrow 3 (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl} + \text{H}_3\text{PO}_3$
3. $3 (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl} + \text{Br}_2 \longrightarrow (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{Cl} + \text{HBr}$
4. $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{Cl} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \longrightarrow (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{HCl}$.

Такая технология получения ЭЭБИК характеризуется сложностью и трудоемкостью, низкими технико-экономическими (использование труднодоступного исходного сырья: изовалериановая кислота, треххлористый фосфор; низкий выход целевого продукта: не выше 40-45%, считая на исходный изоамиловый спирт) и экологическими (использование и образование агрессивных исходных реагентов и побочных продуктов: треххлористый фосфор, хлористый водород, бромистый водород, фосфористая кислота) показателями и низким качеством товарного продукта из-за наличия посторонних примесей. Изовалериановая кислота, которую в промышленности получают двухстадийным окислением изоамилового спирта, получаемого из сивушных масел растительного происхождения, содержит много примесей, в том числе оптически активных, что отражается на качестве конечной продукции (ЭЭБИК). В частности, в промышленной изовалериановой кислоте содержится довольно много метилэтилуксусной кислоты.

Ранее нами для получения ЭЭБИК был использован более экономичный и экологичный двухстадийный способ синтеза [3]:



На первой стадии реакцией гидрооксикарбонилирования изобутилена в присутствии металлокомплексного катализатора (система $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$) синтезируют этиловый эфир изовалериановой кислоты. На второй стадии бромированием этилизовалерата бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора получают целевой продукт.

Использование данного способа получения ЭЭБИК обеспечивает по сравнению с существующим промышленным способом следующие преимущества: 1. упрощается технологический процесс производства; 2. исключается применение и синтез труднодоступных исходных и промежуточных соединений: треххлористый фосфор, хлорангидриды изовалериановой и α -бромизовалериановой кислот; 3. улучшается экология производства за счет снижения вредных отходов; 4. увеличивается выход целевого продукта;

5. улучшаются качественные показатели препарата (содержит меньше примесей).

На основании использования вышеприведенного способа получения ЭЭБИК была разработана новая технология получения лекарственного вещества «Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты» и лекарственного средства «Корвалол-К» [3]. Препараты, полученные по новой технологии, прошли весь необходимый комплекс токсикологических, фармакопейных испытаний и экспертиз, на них разработаны Временные фармакопейные статьи [4, 5]. Препаратам были присвоены названия «Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты» и «Корвалол-К», они зарегистрированы в Республики Казахстан в качестве лекарственных средств и освоение их промышленного производства по новой технологии в 1997 году включено в «Государственную программу развития фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан» (Утвержден Указом Президента РК №3621 от 20 августа 1997 года).

ЭЭБИК является седативным и спазмолитическим средством, в больших дозах оказывает также легкое снотворное действие; является одним из основных действующих компонентов лекарственного средства корвалол, может применяться для приготовления других лекарственных средств [1, 2].

Корвалол-К – комбинированный препарат, содержащий этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты около 2%, фенобарбитала 1,82%, натрия едкого (для перевода фенобарбитала в растворимый фенобарбиталнатрий) около 3%, масла мяты перечной 0,14%, смеси спирта этилового 96% и воды дистиллированной до 100%. Бесцветная прозрачная жидкость со специфическим ароматным запахом. Применяют корвалол-К при неврозах с повышенной раздражительностью, при нерезко выраженных спазмах коронарных сосудов, тахикардии, бессоннице; в ранних стадиях гипертонической болезни, при спазмах кишечника.

В результате дальнейшего совершенствования технологии получения ЭЭБИК нами разработан более улучшенный способ его получения [6]. Исходными данными для нас являлись данные патента [3], где описан способ получения ключевого исходного продукта – этилизовалерата, гидроэтоксикарбонилированием изобутилена в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$. Вышеприведенная система достаточно каталитически активна, но из-за наличия в её составе хлора вызывает необходимость обязательно контроля на содержание хлора конечного товарного продукта – этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты. Чтобы избежать этот недостаток изучена возможность применения для реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена не содержащих хлора систем на основе комплекса $\text{Pd}(\text{Acac})_2$.

Установлено, что комплекс $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ и системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3$ и $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-TsOH}$ в реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена при низких давлениях монооксида углерода ($\leq 0,2$ МПа) каталитической активностью не обладают. Каталитической активностью в данной реакции обладает лишь трехкомпонентная система $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$, в составе которой имеется кроме комплекса $\text{Pd}(\text{Acac})_2$, свободный трифенилфосфиновый лиганд (PPh_3) и *n*-толуолсульфокислота в качестве промотора. Трифенилфосфин выполняет функцию стабилизации каталитической системы. Эта функция заключается, по-видимому, в предотвращении возможной дезактивации образующихся промежуточных активных комплексов за счет реакции лигандного обмена. Основная функция *n*-толуолсульфокислоты, очевидно, заключается прежде всего в генерировании каталитически активного гидридного комплекса, играющего ключевую роль в каталитическом цикле процесса. Эффективность *n*-толуолсульфокислоты как промотора не в малой степени определяется тем, что она является сильной протонной кислотой со слабокоординирующим анионом $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$.

Определены оптимальные параметры проведения реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена в присутствии системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$. Изучено влияние условий проведения реакции (соотношение компонентов каталитической системы, давление монооксида углерода, температура, продолжительность) на выход

целевого продукта. Полученные экспериментальные результаты приведены в таблице 1.

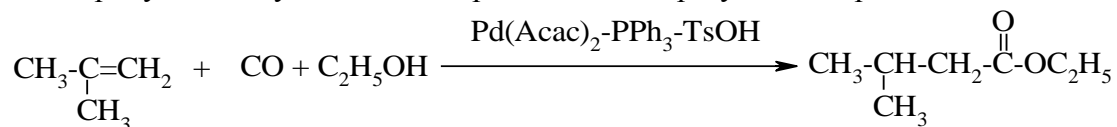


Таблица 1 – Гидроэтоксикарбонилирование изобутилена в присутствии каталитической системы Pd(Acac)₂-PPh₃-TsOH (соотношение реагентов [i-C₄H₈]:[C₂H₅OH] = 550:435)

№ п.п.	Соотношение компонентов каталитической системы			Условия проведения реакции			Выход этилизовалерата, %
	Pd(Acac) ₂	PPh ₃	TsOH	T, °C	P _{co} , МПа	□, ч	
1	1	7	12	100	2,0	4	68,0
2	1	5	12	100	2,0	4	72,0
3	1	4	12	100	2,0	4	73,5
4	1	3	12	100	2,0	4	74,5
5	1	2	12	100	2,0	4	46,0
6	1	9	12	100	2,0	4	66,0
7	1	3	13	100	2,0	4	63,0
8	1	3	10	100	2,0	4	71,0
9	1	3	8	100	2,0	4	64,0
10	1	3	12	105	2,0	4	61,0
11	1	3	12	110	2,0	4	58,0
12	1	3	12	90	2,0	4	60,0
13	1	3	12	100	1,5	4	52,0
14	1	3	12	100	2,2	4	75,0
15	1	3	12	100	2,5	4	76,0
16	1	3	12	100	2,8	4	77,0
17	1	3	12	100	3,0	4	78,0
18	1	3	12	100	3,2	4	68,0
19	1	3	12	100	3,5	4	37,0
20	1	3	12	100	3,0	4,5	77,5
21	1	3	12	100	3,0	2	77,0
22	1	3	12	100	3,0	3	79,0

Карбонилирование изобутилена идет региоселективно по крайнему атому углерода с образованием лишь линейного продукта – этилизовалерата. Реакцию проводили при мольном соотношении [этанол]:[изо-C₄H₈]:[Pd(Acac)₂] = 435:550:1. Как видно из данных таблицы 1, наиболее оптимальным соотношением компонентов каталитической системы является [Pd(Acac)₂]:[PPh₃]:[TsOH]=1:3:12 (табл. 1, пп. 1-9). Зависимости выхода продукта реакции от температуры (табл. 1, пп.4, 10-12) и продолжительности (табл. 1, пп.17, 20-22) процесса имеют экстремальный характер с максимумами при 100⁰С и 3 часа. При увеличении температуры проведения реакции от 90 до 100⁰С выход продукта повышается с 60,0 до 74,5%. При дальнейшем повышении температуры из-за дезактивации катализатора (появление палладиевой черни) наблюдается снижение выхода. Сильное влияние на выход продукта оказывает давление (табл. 1, пп. 4, 13-19). Выход продукта резко увеличивается с 52% до 74,5 при подъеме давления с 1,5 МПа до 2,0 МПа. Далее выход плавно повышается на 3,5% при увеличении давления с 2,0 МПа до 3,0 МПа, а затем резко падает до 37% при 3,5 МПа. Можно считать, что наиболее оптимальным давлением является 2,0 МПа, так как дальнейшее увеличение давления до 3,0 МПа не дает существенного повышения выхода целевого продукта.

Таким образом, установлена высокая каталитическая активность не содержащей галоида

трехкомпонентной гомогенной каталитической системы $\text{Pd}(\text{Acac})_2\text{-PPh}_3\text{-TsOH}$ в реакции гидроэтоксикарбонилирования изобутилена монооксидом углерода и этанолом.

Нами усовершенствован способ получения ЭЭБИК по реакции Хелля–Фольгарда–Зелинского, описанного в работе [3]. С целью оптимизации синтеза ЭЭБИК определены оптимальные параметры проведения данной реакции. В таблице 2 приведены некоторые результаты проведенных экспериментов. Найдено, что оптимальными продолжительностями прикапывания брома и дополнительного нагревания при 90°C являются 4 и 3 часа, соответственно, а наиболее оптимальным соотношением реагентов и катализатора является $[\text{ЭЭИК}]:[\text{Br}]:[\text{P}_{\text{кр}}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]=1:1:0,1:2$. При найденных нами оптимальных условиях α -бромирования этилизовалерата продолжительность проведения реакции уменьшается на 2 часа, уменьшается расход брома и увеличивается выход целевого продукта.

Таблица 2 – α -Бромирование этилового эфира изовалериановой кислоты

№ п.п.	Т, °С	Продолжительность реакции, час			Соотношение реагентов и катализатора				Выход, %
		Время прикапывания брома	Дополнительное нагревание при 90°C	Дополнительное выдерживание при 60°C	ЭЭИК	Бром	$\text{P}_{\text{кр}}$	Этанол	
1*	90	5	4	1	1	1,4	0,1	2	62,0
2	90	4	4	1	1	1,4	0,1	2	63,0
3	90	3	4	1	1	1,4	0,1	2	58,9
4	90	4	5	1	1	1,4	0,1	2	60,5
5	90	4	3	1	1	1,4	0,1	2	64,0
6	90	4	3	1	1	0,5	0,1	2	32,0
7	90	4	3	1	1	0,8	0,1	2	62,0
8	90	4	3	1	1	1,0	0,1	2	69,7
9	90	4	3	1	1	1,2	0,1	2	64,5
10	90	4	3	1	1	2,0	0,1	2	51,0

1* Оптимальные условия α -бромирования этилизовалерата, найденные в работе [3].

Таким образом найдено, что оптимальными условиями α -бромирования этилизовалерата бромом в условиях реакции Хелля–Фольгарда–Зелинского являются соотношение реагентов и катализатора $[\text{ЭЭИК}]:[\text{Br}]:[\text{P}_{\text{кр}}]:[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]=1:1:0,1:2$, температура 90°C и продолжительности процесса 8 часов. При этих оптимальных условиях выход целевого продукта (ЭЭБИК) увеличивается до 69,7%. На основе полученных результатов разработан новый, экономичный и экологичный способ получения лекарственного вещества «Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты». Способ охраноспособен: на него получен предпатент РК [6]. Разработанный способ может быть использован для промышленного производства лекарственного вещества «Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты».

Литература

1. Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты. ВФС 42-3096-94.
2. Корвалол. ФС 42-2277-94.
3. Пред. патент Республики Казахстан №3349. Способ получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты / Х.А. Суербаев, Г.М. Абызбекова, К.А. Жубанов // Промышл. собственность. Офиц. бюлл. -1996. -№2. -С.91.

4. Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты. ВФС РК 42-113-98.
5. Корвалол-К. ВФС РК 49-112-98.
6. Пред. патент Республики Казахстан №19824. Способ получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты / Х.А. Суербаев, К.С. Каныбетов, Г.М. Абызбекова // Промышл. собственность. Офици. бюлл. - 2008. -№8. -С.149.

**« α -БРОМИЗОВАЛЕРИАН ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ЭТИЛ ЭФИРІ» ЖӘНЕ
«КОРВАЛОЛ-К» СЕДАТИВТІ – СПАЗМОТИТТІ ДӘРІЛЕРІ**

Х.А. Суербаев, Қ.С. Каныбетов

Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті

« α -бромизовалериан қышқылының этил эфири» және «Корвалол-К» седативті-спазмолитті дәрілерінің жаңа жақсартылған технологиясы жасалды.

**SEDATIVE AND SPASMOLYTIC DRUGS ETHYL ETHER OF α -
BROMISOVALERIC ACID AND CORVALOLUM**

Kh.A. Suerbaev, K.S. Kanybetov, G.Zh. Zhaksylikova

Al-Farabi Kazakh national university

A new effective technology of obtaining sedative and spasmolytic drags ethyl ether of α -bromisovaleric acid and Corvalolum was worked.

**ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМАГНИТНЫХ СВОЙСТВ БУРОГО УГЛЯ КИЯКТИНСКОГО
МЕСТОРОЖДЕНИЯ**

¹Ж.К. Каирбеков, ²Ю.А. Рябкин, ¹Ж.Т. Ешова

Казахский национальный университет имени аль-Фараби
ТОО «Физико-технический институт»

В работе приводятся некоторые результаты изучения парамагнитных характеристик бурого угля Кияктинского месторождения в исходном состоянии и после механоактивации и облучения электронами. Обсуждается влияние этих воздействий на изменение парамагнитных свойств изучаемого угля и на интенсификацию процесса его гидрогенизации.

С развитием уровня цивилизации возрастает производство и потребление человечеством различных видов энергий. В качестве основного энергоносителя в настоящее время наиболее широко используется нефть. Жидкие продукты переработки нефти в качестве топлива используются в самых различных областях промышленности и технике. Трудно сейчас себе представить те тяжелые последствия, перед которыми оказалось человечество, если бы вдруг неожиданно иссякли все запасы нефти. К сожалению, ситуация складывается таким образом, что человечество постепенно идет к этому малоприятному факту. Разведанных запасов нефти хватит на 30-40 лет. Запасы же угля превосходят запасы нефти и природного газа, по крайней мере, в 10 раз.

В данной работе приводятся некоторые результаты изучения парамагнитных свойств бурого угля Кияктинского месторождения методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), как в исходном его состоянии, так и возможные их изменения в результате механоактивации и облучения его электронами с энергией 2 Мэв на ускорителе ЭЛУ-6.

Изучение парамагнитных характеристик кияктинского угля проводилось на