



УДК 541.128:66.094.1:547.546

## КАТАЛІТИЧНИЙ СПОСІБ ОТРИМАННЯ ІЗОМЕРІВ АМІНОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ-НАПІВПРОДУКТІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Студ. А.П. В'юк, гр. МгХФ-18

Наук.керівник доц. Т.А.Пальчевська

Київський національний університет технологій та дизайну

Важливим аспектом оптимізації пошуку нових лікарських субстанцій є розробка нових економічно вигідних методів синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Мета і завдання.** Провести аналіз наукової та патентної літератури з питань отримання та застосування амінобензойних кислот та їх похідних у фармації. Розглянути каталітичні методи синтезу ізомерів амінобензойних кислот. Провести порівняльну характеристику швидкості каталітичного гідрування ізомерів НБК.

**Об'єкт і предмет дослідження** Об'єктами наших досліджень обрано *орто*-, *мета*-, *пара*-амінобензойні кислоти. Предмет дослідження – каталітичне рідкофазне гідрування ізомерів нітробензойних кислот в присутності гетерогенізованого паладієвого каталізатора на фенол-формальдегідному вуглєці (Pd/C)

**Практичне значення отриманих результатів.** Вивчення методів синтезу ізомерів ароматичних амінобензойних кислот - напівпродуктів багатьох лікарських засобів, що мають важливе практичне значення в фармацевтичній промисловості надзвичайно актуальне.

**Результати дослідження.** Аналіз наукової та патентної літератури свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук (БАР) серед ізомерів амінобензойних кислот та їх похідних [1]

Відомо, що *пара*-амінобензойна кислота (ПАБК) - структурний фрагмент кислоти фолієвої, яка входить до ферментного комплексу, необхідного для нормальної життєдіяльності організмів, це фармакофор, який бере участь в комплексі біосинтезу вітамінів групи Н<sub>1</sub>, слугує бактеріальним фактором росту і входить до складу 1,5% всіх лікарських субстанцій.

На відміну від ПАБК, *орто*- та *мета*-амінобензойні кислоти не виявляють фізіологічної активності, але також широко використовуються для виробництва багатьох лікарських препаратів.

*Орто*-амінобензойна (антранілова) кислота має суттєво біологічне значення, слугує інтермедіатором в різних шляхах біосинтезу. Ця кислота необхідна для виробництва анестезуючих препаратів. Похідні антранілової кислоти використовують як нестероїдні протизапальні препарати.

*Мета*-амінобензойна – напівпродукт для синтезу рентгеноконтрастних препаратів.

При йодування хлоридом йоду водного розчину моно *мета*- або ді *мета*-амінобензойних кислот при 80-85 ° С отримують відповідні 3-аміно-2,4,6-трийодбензойную к-ту або 4-аміно-3,5-дійодбензойную к-ту, які являються АФІ для таких йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів як білігност (динатрієва сіль *bis*-(3-карбокси-2,4,6-трийоданіліда)-адипінової кислоти) та тріомбрін (натрієва сіль 3,5-*bis*-(ацетиламідо)-2,4,6-трийодобензойної кислоти).

Ізомери амінобензойних кислот отримують шляхом відновлення відповідних нітробензойних кислот некаталітичним, каталітичним методами та електросинтезом.

Некаталітичний спосіб передбачає в якості відновника використання залізних ошурок або цинкового порошку в солянокислому середовищі при температурі 300 К. Максимальний вихід АБК близько 90 %. Зміна швидкості подачі відновника, його чистоти, кислотності реакційного середовища суттєво впливають на селективність процесу та вихід цільового продукту. Відходи виробництва, що не утилізуються, приводять до забруднення навколишнього середовища.

Електросинтез більш енерговитратний метод. Вважаємо, що найбільш ефективний та раціональний метод відновлення ізомерів нітробензойних кислот є каталітичний рідиннофазний метод гідрування.

Нами було досліджено [2] процес гідрування ізомерів нітробензойних кислот в розчинах диметилформаміду (ДМФА). В якості каталізатора застосовували паладій (5%), нанесений на фенолформальдегідний вуглець з питомою поверхнею 570-600 м<sup>2</sup>/г. Дослідження проводили при наступних умовах. В реактор ємністю 25 мл поміщали 0,1г (6,0·10<sup>-3</sup> моль) НБК, 0,25 г каталізатора (1,2·10<sup>-5</sup> моль Pd) та 10 мл ДМФА. Гідрування ізомерів нітробензойних кислот відбувалося при тискові водню 0,5 МПа і температурі 348 К. Співвідношення субстрат : каталізатор складало 50:1. Після закінчення реакції каталізатор відокремлювали. Кількісний вміст ізомерів АБК визначали методом нітрузування. Результати експеримента наведені на рисунку.



Вихід м-АБК в залежності від часу гідрування м-НБК. З отриманих даних видно, що швидкість гідрування о-ізомера перевищує швидкість відновлення м- та п-НБК. Аналогічний результат був відмічений в статті [3]

**Висновки** Амінобензойні кислоти є напівпродуктами багатьох лікарських препаратів. Ізомери НБК проявляють різну хімічну активність в реакції гідрування  
м-НБК < п-НБК < о-НБК.

Для отримання ізомерів АБК запропоновано каталітичний метод рідкофазного гідрування в присутності гетерогенізованого паладієвого каталізатора Pd/C.

Розробка та удосконалення каталітичних методів синтезу ізомерів АБК дозволить впроваджувати ці методи у фармацевтичне виробництво лікарських засобів.

**Ключові слова** ізомери нітро- та амінобензойних кислот, каталітичне гідрування, білігност, тріомбрін

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты: Справочник. Под редакцией Преображенской М.Н.- М.: Медицина, 1997.- 328 с.
2. Пальчевская Т.А. Получение аминобензойных кислот //Т.А.Пальчевская, Л.В.Богущая, В.М.Белоусов //Нефтепереработка и нефтехимия.- 1986.- вып. 35.- С.55-60
3. Шмонина В.П., Детиенко А.И., Сокольский Д.В. Каталитическое восстановление ароматических нитросоединений. XI. Влияние карбоксильной группы на кинетику восстановления производных нитробензола // Журн. общ. химии.- 1961.- № 31.- С.749-755.