

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СИНТЕЗА 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



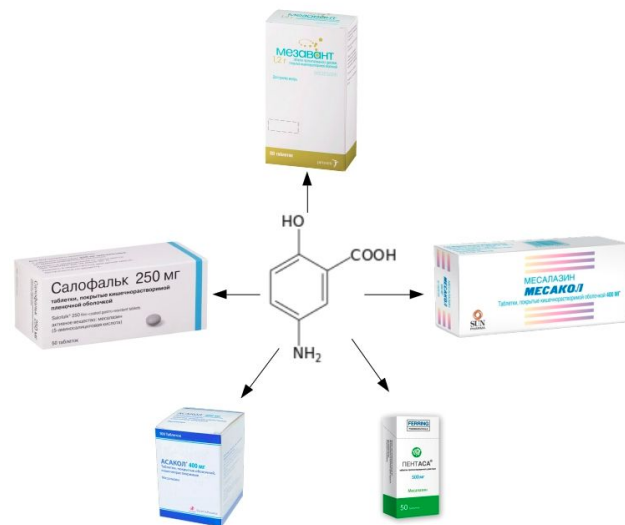
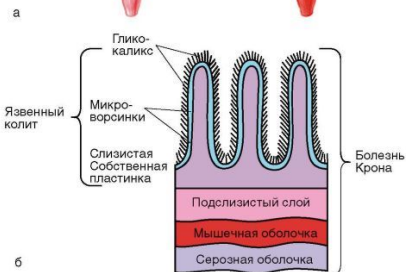
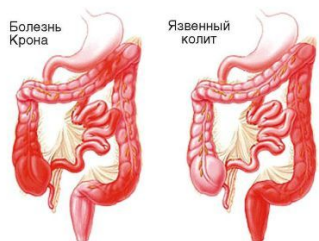
ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

С.В. Варваркин, Н.П. Герасимова

Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия

sergey.varvarkin@mail.ru

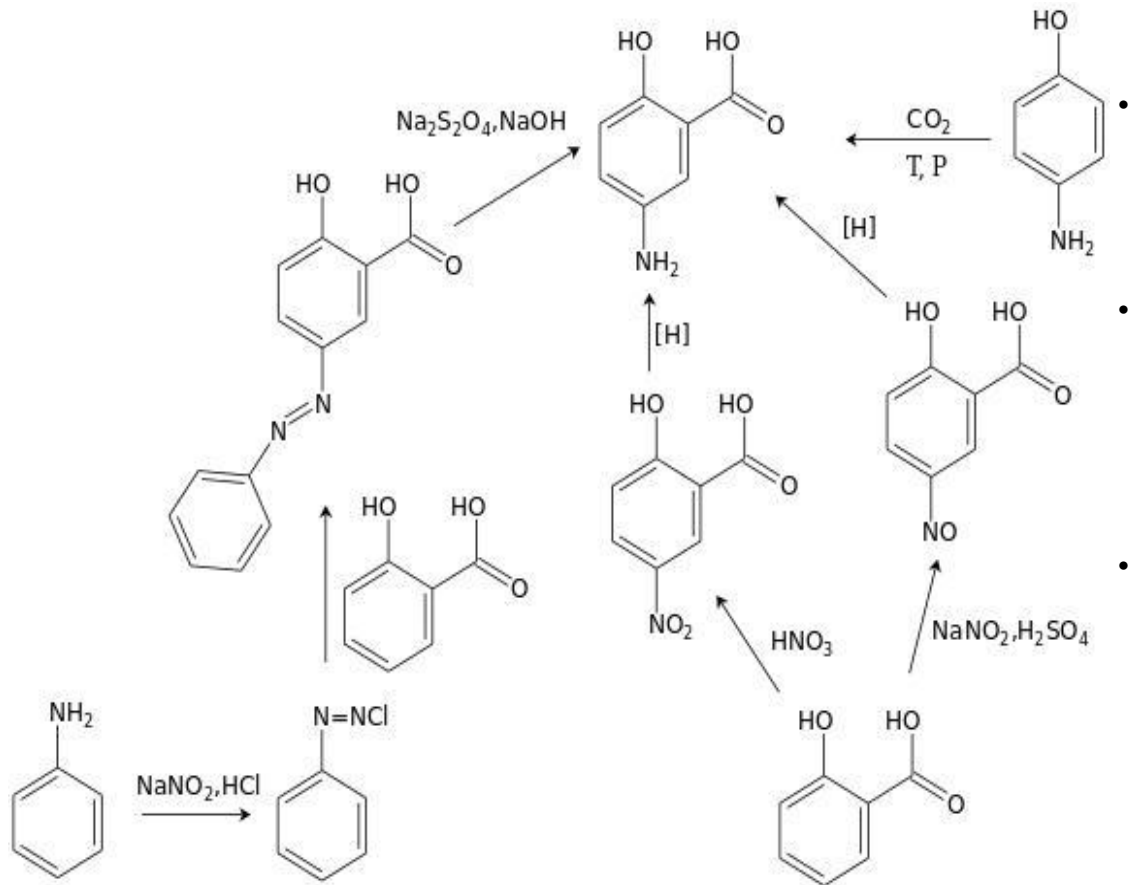
5-Аминосалициловая кислота (5-АСК) - это активный фармацевтический ингредиент противовоспалительных кишечных средств. Месалазин является базовым препаратом для лечения и профилактики таких кишечных заболеваний, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации. Однако, насколько нам известно, промышленное производство 5-АСК в настоящее время в России отсутствует.



Целью данного исследования является разработка приемлемого для промышленной реализации метода получения 5-АСК, который позволит производить продукт фармакопейной степени чистоты.



Известные методы синтеза 5-аминосалициловой кислоты



Основным способом получения 5-АСК в настоящее время является восстановление 5-фенилазосалициловой кислоты.

- Другие методы основаны на реакциях нитрования и нитрозирования салициловой кислоты с последующим восстановлением нитро- и нитрозосоединений до амина.
- Наиболее перспективным методом получения 5-АСК, на наш взгляд, является карбоксилирование 4-аминофенола углекислым газом. Данный метод основан на реакции Кольбе-Шмидта, по которой в промышленности получают салициловую кислоту из фенола, ПАСК – из 3-аминофенола и т.д.



Квантово-химическое исследование реакции карбоксилирования

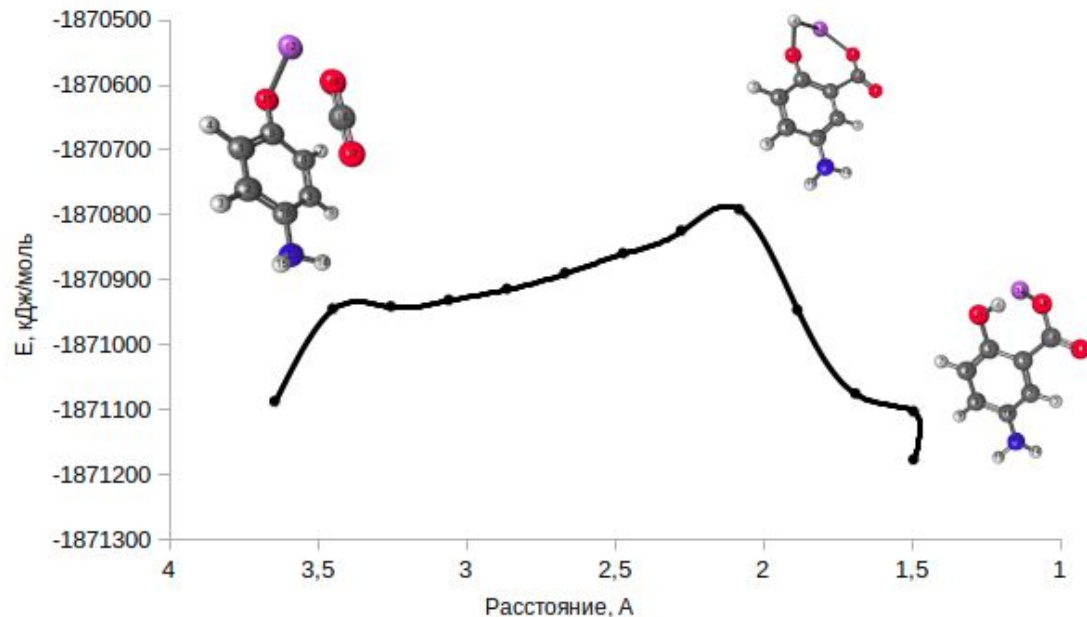



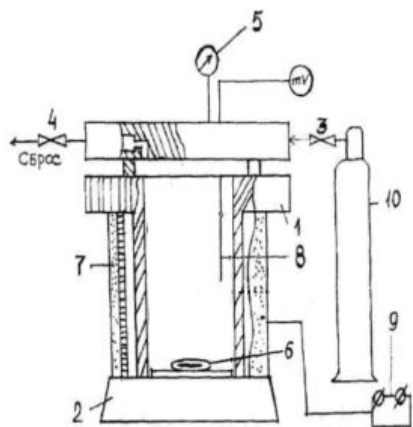
График изменения энергии комплекса молекул 4-аминофенолята натрия и углекислого газа от расстояния между атомами углерода CO₂ и бензольного кольца

Квантово-химические расчёты были произведены с использованием программного комплекса ORCA методом функционала плотности с гибридным функционалом DFT B3LYP/6-311G**.

Изменения полной электронной энергии в реакции карбоксилирования натриевой соли 4-аминофенола составила -33,84 кДж/моль, а изменение свободной энергии Гиббса -36,04 кДж/моль, в то время как при использовании 4-аминофенола в качестве исходного соединения — 106,6 и 102,6 кДж/моль. Данные значения показывают возможность протекания реакции лишь с солями 4-аминофенола.

На графике показано изменение полной электронной энергии комплекса молекул при реакции карбоксилирования 4-аминофенолята натрия углекислым газом. 

Лабораторная установка для проведения реакции карбоксилирования



- 1-автоклав; 2-магнитная мешалка;
3,4-устройство для введения и вывода газа;
5-манометр; 6-мешалка;
7-электронагреватель; 8-термопара;
9-терморегулятор; 10-баллон с газом.



Лабораторное исследование реакции карбоксилирования проводили в интервале температур - 150-220 °С и давлении 1-3 МПа. Ряд синтезов осуществлялся в присутствии различных доступных катализаторов. Строение и чистота полученного продукта подтверждены комплексом физико-химическими методами.

Заключение

На данном этапе работы 5-аминосалициловая кислота получена с выходом 47%. Выбор лучших условий проведения синтеза и очистки целевого продукта продолжаются.

