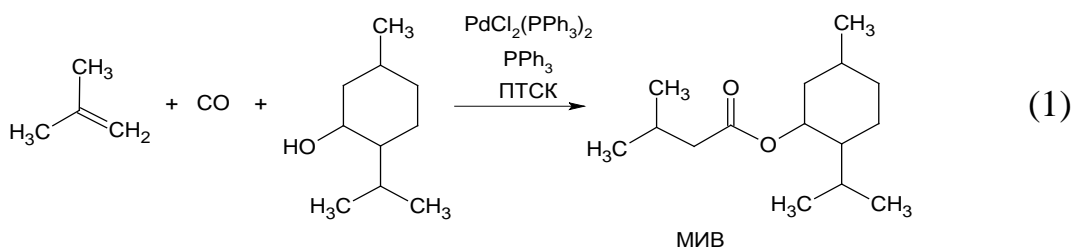


## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Эльман А.Р., Цуканов И.А., Антонова Н.Н., Зарытовский В.М.  
ООО "Технопарк-Центр". 123557, Москва, ул. Климашкина, 22, стр. 1.  
[alexandr@spektr-ttt.ru](mailto:alexandr@spektr-ttt.ru)

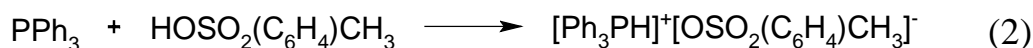
1. Главной проблемой производства валидола – популярного отечественного лекарственного препарата – всегда являлось качество изовалериановой кислоты (ИВК), применяемой для этерификации ментола при получении ментилизовалерата (МИВ). Качество ИВК снижали примеси, образующиеся при ее производстве окислением изоамилового спирта, выделяемого из сивушных масел спиртового брожения и всегда содержавшего примесь *n*-амилового спирта.

Новый способ получения МИВ, предложенный авторами [1-3], предусматривает отказ от использования изовалериановой кислоты и основан на реакции гомогеннокаталитического карбонилирования изобутилена в присутствии комплекса палладия (реакция 1).



Реакцию проводят в термостатируемом автоклаве из нержавеющей стали при температуре 100-110 °С, давлении 10-20 атм, без растворителя, в присутствии каталитической системы  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  :  $\text{PPh}_3$  :  $\text{PTSC}$  = 1 : 5 : 12 ( $\text{PTSC}$  – *n*-толуолсульфокислота).

В данном процессе проблема отделения гомогенного катализатора от продукта не возникает: в ходе реакции Pd-катализатор постепенно оседает на стенках реактора в виде тонкой коричневой смолистой пленки и к концу процесса практически полностью выводится из реакционной массы. Изучение взаимодействия  $\text{PPh}_3$  и  $\text{PTSC}$  показало, что при мольном соотношении 1:1 они могут образовать ионную жидкость по реакции 2:



В ходе процесса карбонилирования и превращения М в МИВ растворимость ИЖ в реакционной массе уменьшается, и она постепенно оседает на стенках реактора, выводя катализатор из

раствора в пленку; при этом процесс успевае завершиться с выходом целевого продукта не менее 98 % (рис. 1).

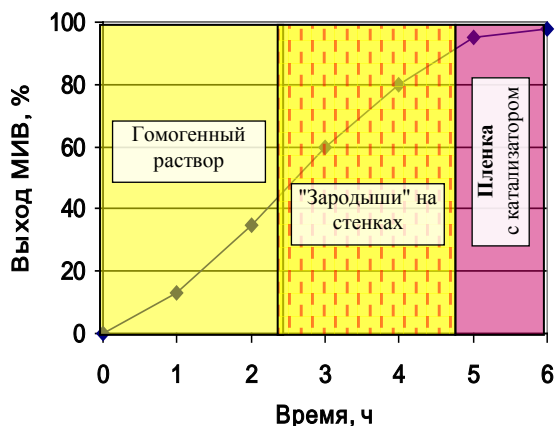


Рис. 1. Накопление МИБ в ходе карбонилирования изобутилена.

мощность производства МИБ составляет 20 т/год.

На технологической схеме (рис. 2) показана стадия выделения МИБ простой вакуумной перегонкой, а также узел регенерации Pd

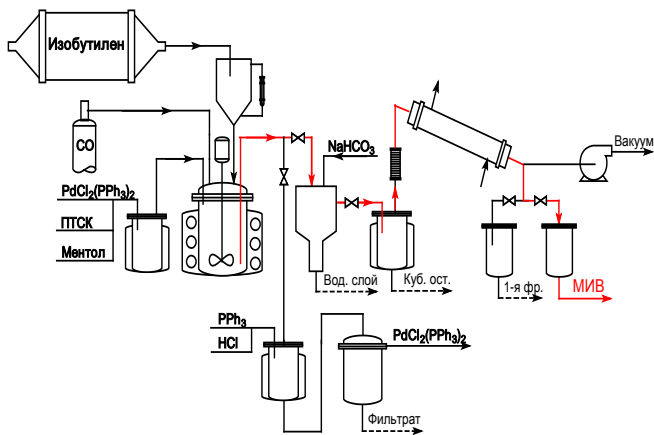


Рис. 2. Принципиальная схема процесса производства МИБ.

Пленка с катализатором легко смывается ацетоном. При добавлении  $\text{PPh}_3$  и  $\text{HCl}$  из раствора выделяется исходный комплекс  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , который повторно (4 раза) используется в процессе. Норма расхода в расчете на Pd составляет  $5 \times 10^{-4}$ .

С 1992 г. процесс апробирован на ОАО "Акрихин", ОЗ ГНЦ "НИОПИК", ЗАО ПО "ТОС" и в 2001 г. внедрен на предприятии ООО "Технопарк-Центр" в Московской области;

основные преимущества процесса: высокое качество препарата (селективность  $\sim 100\%$ ); одностадийная технология; отсутствие растворителя; легкость отделения и регенерации катализатора; дешевое и доступное сырье (изобутилен, СО). Получена лицензия Минздрава РФ, утверждена фармстатья [4]. Данная технология освоена впервые в России.

2. На том же предприятии освоен новый процесс производства этилового эфира 2-бромизовалериановой кислоты (ЭБИВ) – основного компонента корвалола.

По традиционной технологии ЭБИВ получают в 3 стадии: взаимодействием ИВК с  $\text{SOCl}_2$ , бромированием полученного хлорангидрида ИВК (ХАИВК) и этерификацией образовавшейся смеси хлор- и бромангидридов 2-бромизовалериановой кислоты этанолом.

Недостатки традиционной технологии: большие объемы "кислых газов" – на 1 моль продукта выделяются 2 моль HCl, 1 моль HBr и 1 моль SO<sub>2</sub>; многостадийность; большое количество кислотно-щелочных отходов; выход ЭБИВ не превышает 82 %.

Авторами разработан новый способ получения ЭБИВ на основе ИВК [5], основным отличием которого является превращение стадии бромирования ХАИВК в каталитическую. При этом катализатором является сам ХАИВК (рис. 3). Для образования катализатора

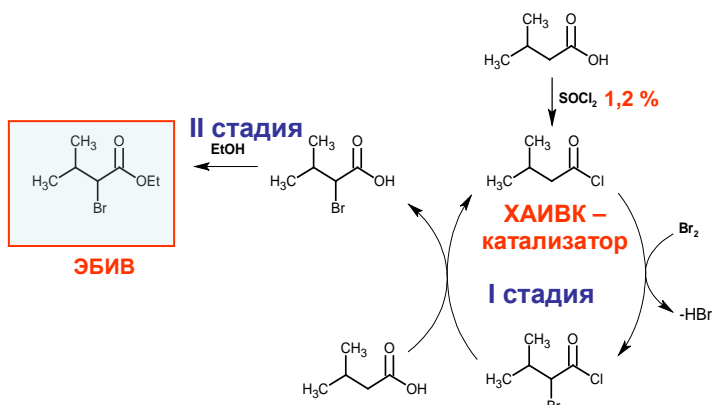


Рис. 3. Механизм бромирования ИВК

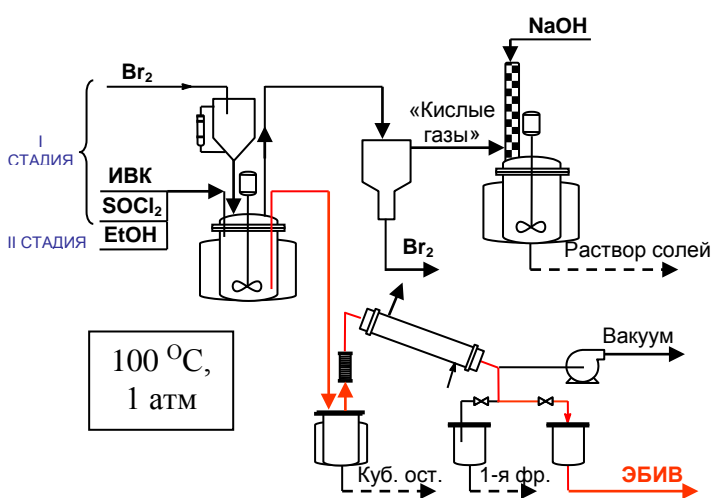


Рис. 4. Схема производства ЭБИВ.

необходимо всего 1,2 % SOCl<sub>2</sub>. Все операции проводят в одном реакторе (рис. 4). На 1 моль ЭБИВ образуется 1 моль HBr.

Преимущества процесса:

- в 4 раза сокращены объемы "кислых газов";
- расход SOCl<sub>2</sub> снижен более чем в 80 раз;
- выход ЭБИВ н/м 92 %;
- многократно снижены количества отходов.

Процесс введен в эксплуатацию в 1996 г. и апробирован на трех предприятиях. С 2001 г. налажен выпуск ЭБИВ мощностью 25 т/год и корвалола мощностью более 40 миллионов флак./год (по 25 мл) в "Технопарк-Центр" [5].

#### Литература.

1. Пат. РФ №№ 2036897, 2053997, 2059605.
2. А.Р. Эльман и др. Хим.-фарм. журнал, т. 24, № 3, с. 47, 1990.
3. И.А. Цуканов, А.Р. Эльман и др. ЖОХ, т. 64, вып. 7, с. 1189, 1994.
4. Фармакопейная статья (ФС) № 42-2356-94; рег. № 94/302/3.
5. Пат. РФ № 2111954; ФСП № 42-0126-1266-01; р./№ 000625/01-2001.