

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**



**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ  
НАУКИ ТА ПРАКТИКИ**

**МІЖНАРОДНА НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ,  
ПРИСВЯЧЕНА 100-РІЧЧЮ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ  
ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

**"ІСТОРІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
НАУКИ І ОСВІТИ"**

(Запоріжжя, 10-11 березня, 2004 р.)

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ СТАТЕЙ**

**ВИПУСК XII**

**ТОМ II**

**ЗАПОРІЖЖЯ  
ВИДАВНИЦТВО ЗДМУ  
2004**

**УДК 547.556.9:557.15/17:547.461.4**

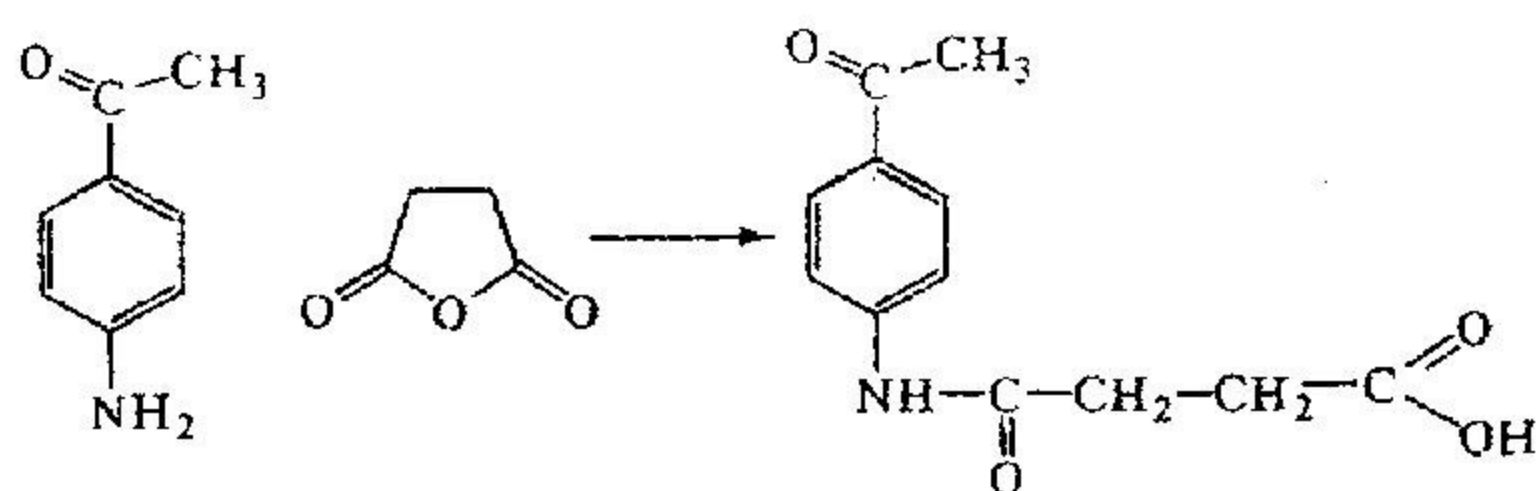
**ТЕРМОГРАФИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ 4-АЦЕТИЛСУКЦИНАНИЛОВОЙ  
КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ТВЕРДОФАЗНЫМ СПОСОБОМ, И ЕЕ  
НАТРИЕВОЙ СОЛИ**

Оридорога В.А., Гриценко И.С., Черных В.П., Боряк Л.И.,  
Коробейникова И.Е., Тиманюк В.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

4-Ацетилсукцинаниловую кислоту (4-АСАК) получают взаимодействием *p*-аминоацетофенона (*p*-ААФ) с ангидридом янтарным (АЯ), согласно схеме приведенной ниже [1]. Натриевая соль этого соединения является субстанцией лекарственного средства

Гуанифенат", обладающего гемостатической активностью [2].



Это взаимодействие является примером реакций нуклеофильного присоединения, скорость и протекания которых, как известно [4], зависят от природы растворителя, значения температуры и отсутствия каталитических количеств протонгенерирующих кислот. Так, известен способ получения 4-АСАК в среде ледяной уксусной кислоты кипячением при 116°C [2]. Реализация этого способа в промышленных условиях по многим причинам весьма проблематична.

Поэтому нами изучена возможность получения 4-ацетилсукцинил-аниловой кислоты твердофазным способом с использованием дифференциально-термогравиметрического (ДТГ) и дифференциально-термического (ДТА) анализов [5, 6].

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.** Исследования проводили на приборе дериватограф системы Q-1500D (Венгрия). Навеску бимолекулярной смеси п-ААФ и АЯ помещали в тигель и нагревали в печи дериватографа со скоростью 5°/мин. в интервале от 50 до 300°C, используя в качестве эталона сравнения алюминия оксид, прокаленный при 1200°C. В аналогичных условиях были получены термограммы АЯ, п-ААФ, 4-АСАК, полученной гомогенным способом, и ее натриевой соли.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Как видно из кривой ДТА (рис.1), с повышением температуры от 50 до 115°C в бимолекулярной смеси наблюдается экзотермический процесс с максимумом при 107°C. По нашему мнению, при этом имеет место образование 4-АСАК. Дальнейшее нагревание до 145°C не вызывает в образовавшемся продукте каких либо изменений. Однако далее масса образца (кривые ТГ и ДТГ) начинает убывать и при 255°C составляет примерно 85% от исходного значения. Максимум этого процесса наблюдается при 224°C и совпадает с эндотермическим максимумом на кривой ДТА, а также со значительной задержкой температуры на кривой Т. Подобная согласованность термических превращений характерна для инвариантных фазовых переходов I рода, а в нашем случае для плавления испытуемого образца - 4-АСАК. Ранее было установлено,

что это соединение имеет температуру плавления в интервале 228-232° С [7]. Наблюдаемую "депрессию" температуры плавления, на наш взгляд, можно объяснить не полнотой прохождения реакции ацилирования в твердой фазе и, в связи с этим, присутствием и образовавшемся продукте незначительных количеств исходных веществ.

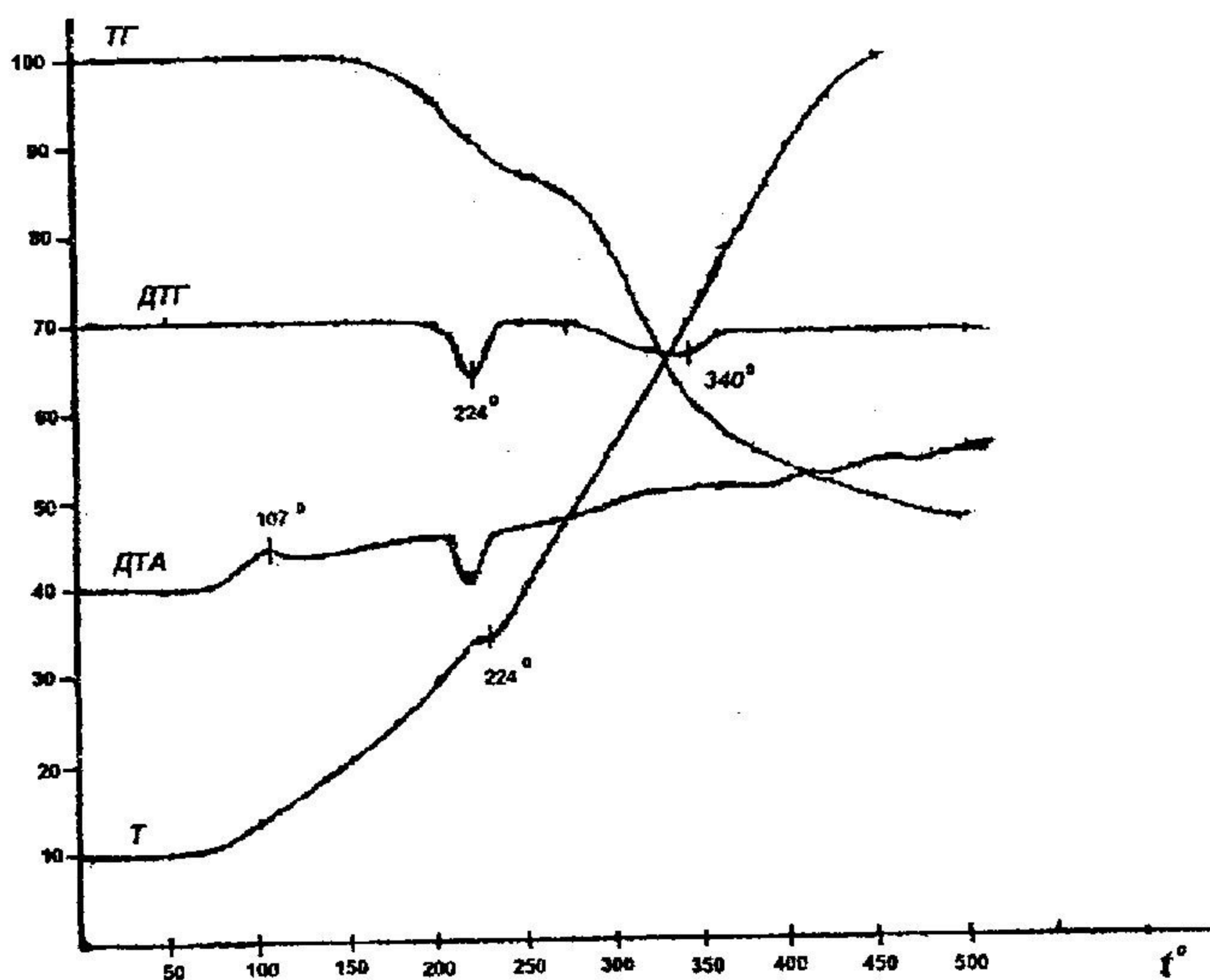


Рис.1 Термограмма взаимодействия эквимолекулярной смеси п-аминоацетофенона и ангидрида янтарного, термических превращений образующейся 4-ацетилсукцинаниловой кислоты

Как видно из термограммы ЯА и п-ААФ, представленных на рис.2, их образцы после расплавления (117° С и 104° С соответственно) [8] начинают с достаточно высокой скоростью терять массу, вероятно, в результате возгонки. Поэтому мы считаем, что процесс, связанный с потерей массы при 145-255°С на термограмме (рис.1), является не чем иным, как улетучиванием примесных количеств исходных веществ.

Дальнейшие превращения образовавшейся 4-АСАК происходят при температурах 250-300°С. Как видно на кривой ТГ и ДТГ, в этом интервале также имеет место убыль массы (28-29%), но со скоростью намного меньшей, чем на предыдущем этапе. Вероятно, это обусловлено деструктивными превращениями, для прохождения которых необходимы большие энергетические затраты.

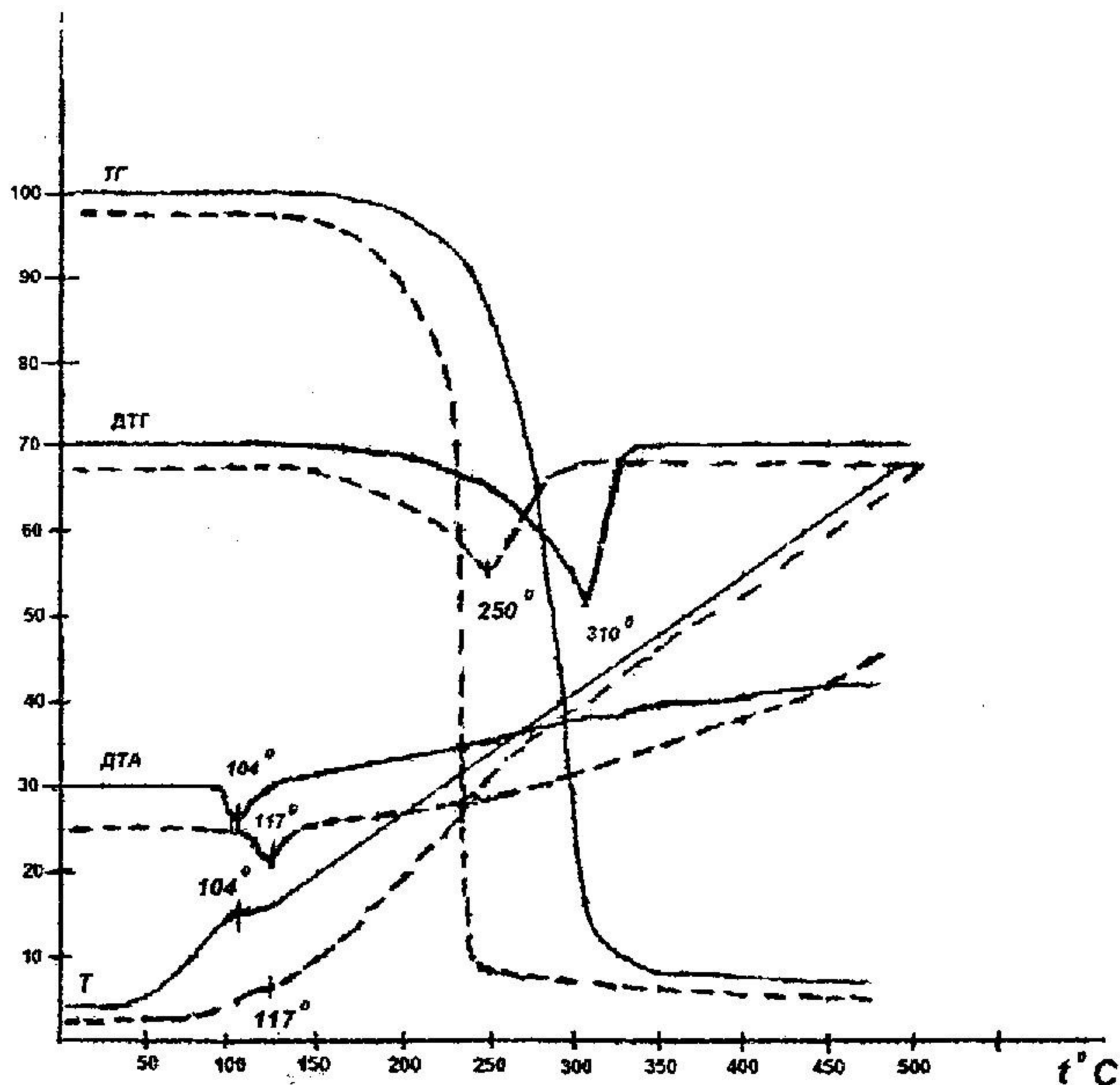


Рис.2 Термограммы п-аминоацетофенона (-)  
ангидрида янтарного (--)

К их числу можно отнести процессы декарбоксилирования, внутримолекулярной дегидратации и ряд других. К сожалению, не удастся разграничить и четко обозначить, поскольку на кривой ДТА в этом интервале наблюдается несколько накладывающихся друг на друга слабо экзотермических максимумов.

На рис. 3 представлена термограмма натриевой соли 4-АСАК, на которой следует, что это соединение не содержит структурно связанную воду, не имеет четкой температуры плавления и термически более устойчиво, чем кислота. Первые термические превращения у нее проявляются на кривой ДТА при 287 °C экзотермическим максимумом, появление которого может быть обусловлено образованием нового соединения. Учитывая наблюдаемое при этом снижение массы испытуемого образца (кривые ТГ и ДТГ), со скоростью соизмеримой для этих же температур на термограмме рис.1, наличие в системе ионов  $\text{Na}^+$  и возможность декарбоксилирования карбоксилатной группировки, можно предполагать образование при этом  $\text{NaHCO}_3$ . Качественный анализ

песторного остатка при 300° С показал наличие в нем ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{CO}_3^{2-}$ , что подтверждает сделанное предположение.

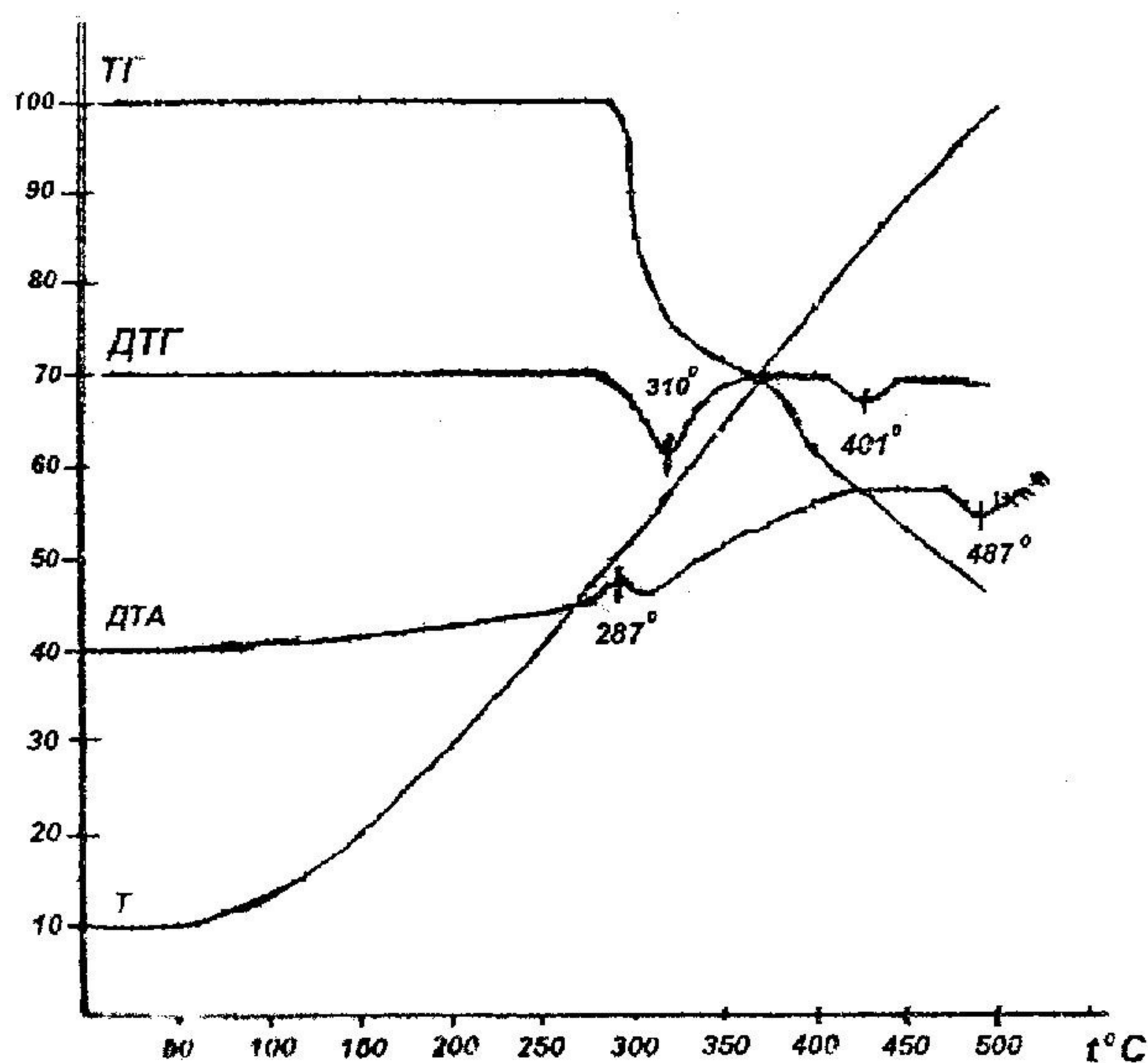


Рис. 8 Термограмма натриевой соли 4-ацетилсукцинаниловой кислоты

Дальнейшее термическое превращение натриевой соли происходит при температурах от 400° до 450°С, что еще раз подтверждает ее большую термическую устойчивость, по сравнению с кислотой.

#### ВЫВОДЫ

1. При твердофазном способе получения 4-ацетилсукцинаниловой кислоты реакция *p*-аминоацетофенона с ангидридом янтарным и интернало 50 - 115 °С протекает не полностью, а образующийся продукт загрязнен исходными веществами.
2. АЯ и 4-ААФ после плавления (117° С и 104° С соответственно) при дальнейшем нагревании подвергается возгонке с потерей массы образцов при 320-350°С до 93-95%.
3. Натриевая соль 4-АСАК термически более устойчива, чем кислота, у нее отсутствует температура плавления, а при 287° С начинаются деструктивные превращения, связанные с процессами декарбонирования, что приводит к образованию  $\text{NaHCO}_3$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боряк Л.И. Сукцифенат и его структурные аналоги: синтез,

- фармако-химические свойства и биологическая активность. Дисс. ... канд. фармац. наук. - Харьков., 1996. - 148 с.
2. Основы аналитической химии / Под ред. Ю.Х. Золотова. - М.: Высш. шк., 1996. - 463 с.
  3. Патент 1573803 СССР, МКИЗ С 07 С 235/00. Соли 4-ацетилсукциниланиловой кислоты, проявляющие гемостатическую активность. / В.П. Черных, И.С. Гриценко, Л.И. Тихова. - №4480693/10-04; Зарегистр. 22.02.90. Не подлеж. публ. Приоритет 12.09.88, № 4480693 А/61 К 31/16 - 4 с.
  4. Райд К. Курс физической органической химии. - М.: Мир, 1975. 575 с.
  5. Савилов Ю.Н. Термический анализ органических соединений / Под. ред. М.М. Котон. - Л.: Наука, 1991. - 143с.
  6. Синтез и биологическая активность 4-ацетилсукциниланиловой кислоты и ее производных / В.П. Черных, В.В. Пичугин, И.С. Гриценко и др. Деп. в Укр.НИИНТИ. - Киев., 1989. - 14 с.
  7. Синтез і біологічна активність похідних п-(N-R-оксамідосульфоніл)-сукцинанілових кислот / В.П. Черних, А.В. Чувурін, Л.В. Яковлева та ін. / Фармац. журн. - 1983. - №1. - С.44-48.
  8. Справочник химика. Основные свойства неорганических и органических соединений. - Л.: Химия, 1987. - Т.2. - 1154с.