

П.А. ЕСАЯН, С.А. ГРИГОРЯН, Г.О. АЛЕКСАНЯН, Г.П. ОГАНЕСЯН

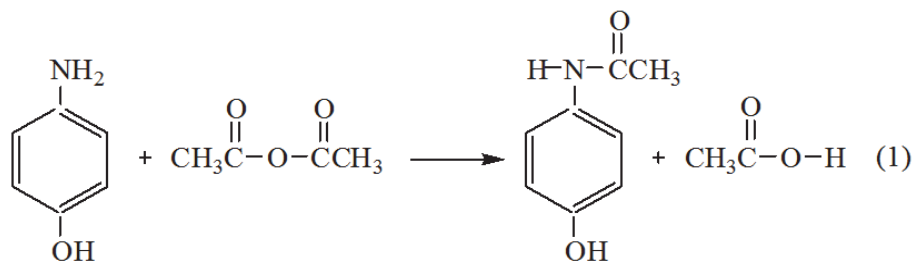
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА АЦЕТАМИНОФЕНА В УСЛОВИЯХ ГЕТЕРОГЕННОГО КАТАЛИЗА

Ацетаминофен (парацетамол) является наиболее часто используемым анальгетиком во всем мире из-за его низкой стоимости и доступности без рецепта.

Целью данной работы является определение кинетических параметров (порядок реакции, коэффициент скорости и энергия активации) синтеза ацетаминофена способом ацилирования п-аминофенола с уксусным ангидридом в условиях гетерогенного катализа.

Ключевые слова: ацетаминофен, п-аминофенол, Н-клиноптилолит, порядок реакции, константа скорости.

Введение. Ацетаминофен является одним из наиболее широко используемых препаратов в мире. Этот ценный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) применяется при лечении легкой и умеренной боли, для снятия лихорадки, при остеоартрозе и т.д.[1]. При применении в рекомендуемых дозах он не вызывает типичных для НПВП побочных желудочно-кишечных эффектов.



Реакция ацилирования п-аминофенола уксусным ангидридом протекает по следующей схеме:

Ранее было установлено, что ацилирование п-аминофенола протекает по механизму нуклеофильного присоединения AdN, при котором атом азота п-аминофенола как нуклеофила, атакуя карбонильную группу уксусного ангидрида, образует промежуточное соединение, которое подвергается дальнейшему отщеплению ацетат-аниона [2]. По всей вероятности, на поверхности Н-клиноптилолита молекула адсорбируется гидроксильным концом, что наиболее благоприятствует дальнейшей атаке уксусного ангидрида по аминному концу молекулы.

Изучение кинетики предоставляет возможность определить наиболее вероятные механизмы реакции и получить уравнение, описывающие интенсивность расходования веществ или образования продуктов реакции, позволяет выбрать тип и рассчитать размеры реактора [3].

Метод исследования. Целью данной работы является определение кинетических параметров синтеза ацетаминофена в условиях гетерогенного катализа.

При дифференциальном методе определения порядка реакции исследуется зависимость скорости химической реакции от концентрации исходного вещества. В результате скорость получается путем дифференцирования кинетической кривой по времени [4].

Уравнение формальной кинетики для реакции вида $A + B \rightarrow C + D$ рассматривалось в следующем виде:

$$\frac{dC_C}{dt} = KC_A^\alpha C_B^\beta, \quad (2)$$

где $\frac{dC_C}{dt}$ - скорость образования продукта, *моль/час*; C_A и C_B - текущие концентрации, соответственно, п-аминофенола и уксусного ангидрида, *моль/л*; K - константа скорости реакции; α и β - порядки реакции, соответственно, п-аминофенола и уксусного ангидрида.

Температурная зависимость скорости реакции часто успешно моделируется уравнением Аррениуса:

$$K = k_0 e^{\left(\frac{-E}{RT}\right)}, \quad (3)$$

где k_0 - предэкспоненциальный множитель; E - энергия активации, *Дж/моль*; R - газовая постоянная, $R = 8,314 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$.

По данным нижепредставленной таблицы были построены кинетические кривые, описывающие зависимость мольной концентрации п-аминофенола от времени проведения процесса $C=f(t)$ при разных температурах. Для определения порядка реакции (1) пользовались графическим дифференцированием этих кривых (метод Вант-Гоффа) [5].

Таблица

Зависимость концентрации *p*-аминофенола от времени при разных температурах

Температура, К					
Т=363 К		Т=373 К		Т=383 К	
t, мин	C, моль/л	t, мин	C, моль/л	t, мин	C, моль/л
0	10	0	10	0	10
3	7.6	3	7.35	3	7.25
5	6.6	5	6.3	5	6.1
7	5.88	7	5.48	7	5.1
10	5	10	4.6	10	4.1
15	4.1	15	3.61	15	3
25	3.09	25	2.49	25	1.95

При каждой температуре были установлены экспериментальные зависимости расхода *p*-аминофенола от времени (рис.1).

По данным графического дифференцирования построены графики в координатах $\ln(\Delta C/\Delta t)$ и $\ln C$. Порядок реакции определен из тангенса угла наклона прямой (рис. 2) [5].

Для определения констант скорости построены графики, описывающие зависимость обратной концентрации исходного вещества (*p*-аминофенола) от времени проведения процесса. Данная зависимость выражается прямой линией с тангенсом угла наклона, равным константе скорости *k* (рис.3).

Экспериментальная часть. Смесь, состоящая из 0.1 моль (10.9 г) *p*-аминофенола, 0.12 моль (12.25 г) уксусного ангидрида и 10 г Н – клиноптилолита, перемешивали и нагревали при температуре 90...110 °С в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа (Shimadzu Nexera x2), оснащенного контроллером СВМ-30 АСМР и блоком температуры колонки СТ0-30А (Sciex, Германия). В качестве подвижной фазы использовали смесь: уксусная кислота – метанол (20:80), скорость потока – 1 мл/мин, температура колонки – 40 °С.

Результаты исследования. Исследование кинетики ацилирования *p*-аминофенола уксусным ангидридом проводилось при температурах 363 К, 373 К и 383 К.

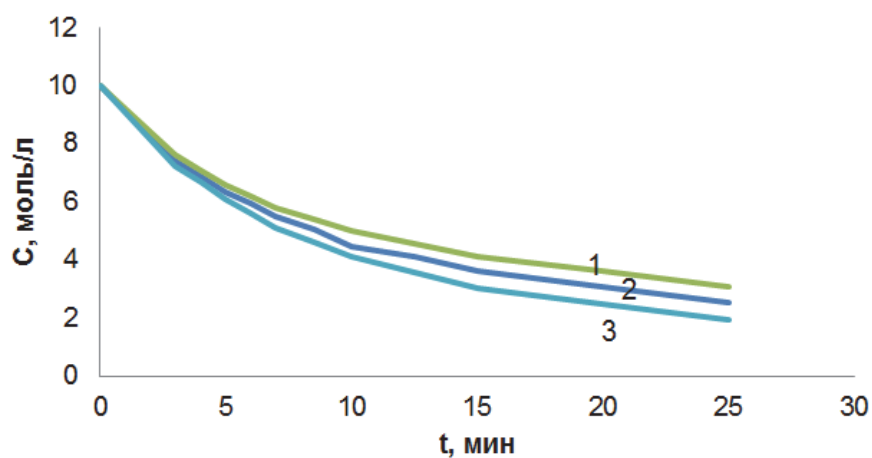


Рис. 1. Кинетические кривые, описывающие зависимость концентрации паминофенола от времени при температуре: 1 - 363 К, 2 - 373 К, 3 - 383 К

На рис.2 представлены дифференцированные графики, описывающие зависимость $\ln(\Delta C/\Delta t)$ от $\ln C$.

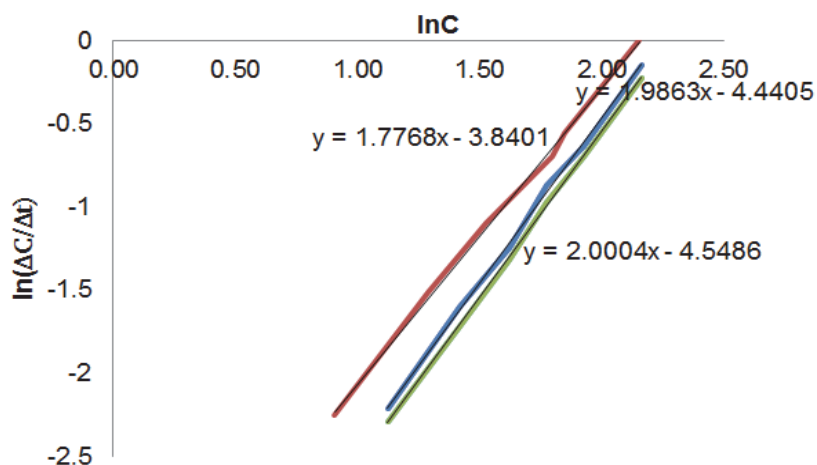


Рис. 2. Дифференцированные графики, описывающие зависимость $\ln(\Delta C/\Delta t)$ от $\ln C$:
 1 - прямая соответствует кинетической кривой 1; 2 - прямая соответствует кинетической кривой 2; 3 - прямая соответствует кинетической кривой 3

Из графика видно, что порядок реакции изменяется в пределах от 1.78 до 2. Можно принять что реакция (1) 2-го порядка.

Зависимость обратной концентрации от времени представлена на рис. 3.

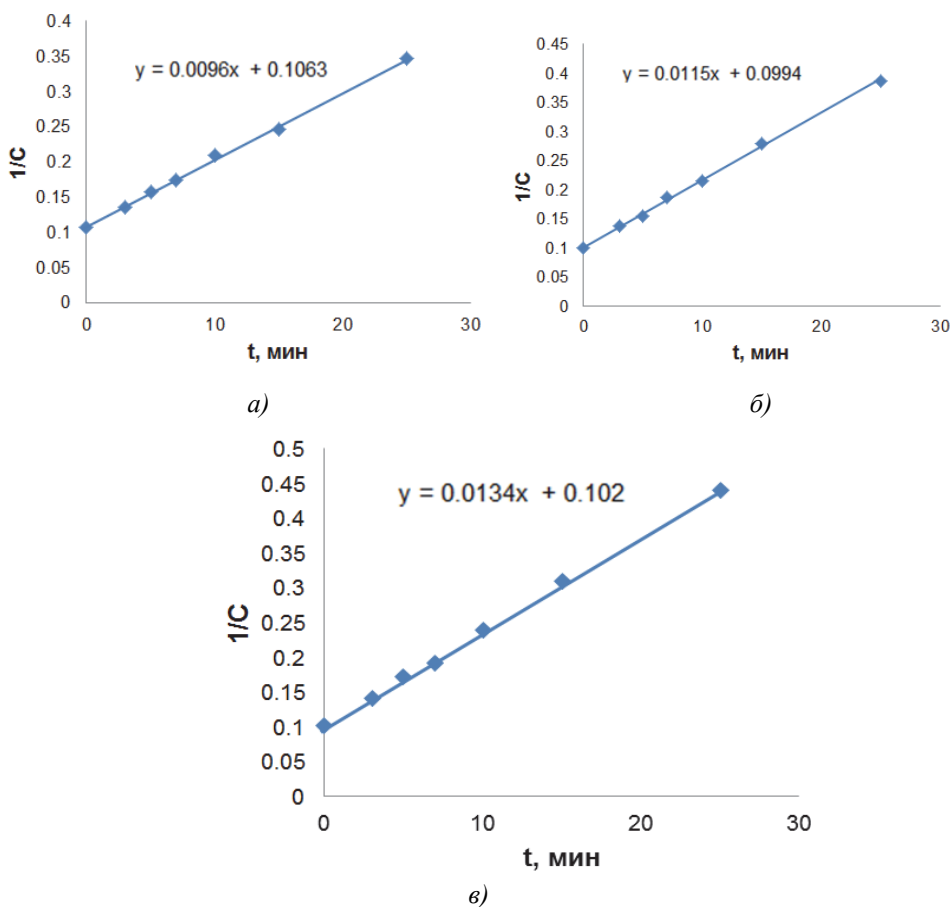


Рис. 3. Определение констант скорости при температурах: а - 363 К, б - 373 К, в - 383 К

Из рис. 3 видно, что при температуре 363 К константа скорости процесса равна 0,0096 л/моль·мин, при 373 К - 0,0115 л/моль·мин, при 383 К - 0,0134 л/моль·мин.

Для определения энергии активации построен график зависимости логарифма константы скорости процесса от $1/T$ (рис.4).

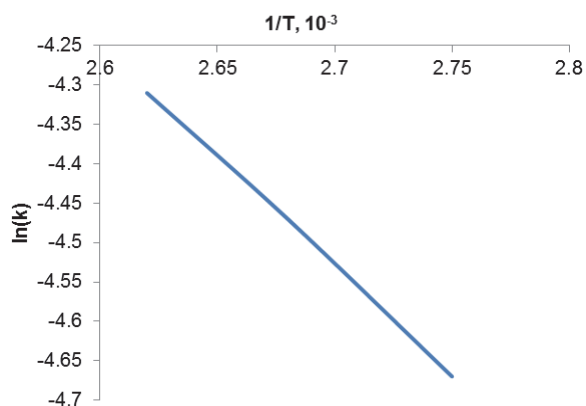


Рис. 4. Зависимость $\ln k$ от $1/T$

Из рис.4 определена энергия активации процесса:

$$\frac{E}{R} = \operatorname{tg} \alpha = 2625, \quad E = 21860, \text{ Дж/моль.}$$

Заключение. Таким образом, используя экспериментальные данные, определены кинетические параметры синтеза ацетаминофена: порядок реакции, константа скорости и энергия активации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Manaf A. Guma.** Synthesis and Characterization of Acetaminophen (paracetamol) from Acetanilide by Diazotization Reaction and Comparing with Crude // Journal of university of Anbar for Pure science. - Iraq, 2012. - Vol. 6, No. 3. - P. 60-61.
2. **Torosyan G.H., Yesayan P.A., Aleksanyan H.H.** Synthesis of Acetoaminophen on Natural H-Clinoptilolite // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2022. - Vol. 56, No. 5. - P. 700 – 701.
3. **Сагинаев А.Т.** Химическая кинетика гомогенных процессов органического и нефтехимического синтеза. – Атырау: Издательство "АИНИГ", 2006. - 73 с.
4. **Леванов А.В., Антипенко Э.Е.** Введение в химическую кинетику. - М.: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 2006. - 51 с.
5. **Водянкина О.В., Тугульдурова В.П., Дорофеева Н.В., Александрова С.Я.** Формальная кинетика: Учебно-методическое пособие по курсу «Физическая химия» для студентов химического факультета ТГУ. - Томск: ТГУ, 2017. - 139 с.

**Պ.Ա. ԵՍԱՅԱՆ, Ս.Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Հ.Հ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ,
Գ.Պ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ**

**ԱՑԵՏԱՄԻՆԱՖԵՆԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՊԱՐԱՄԵՏՐՆԵՐԻ
ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ ԿԱՏԱԼԻԶԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Ացետամինաֆենը (պարացետամոլը) հանդիսանում է ամենաշատ կիրառվող ցավազրկողն ամբողջ աշխարհում՝ շնորհիվ իր էժանության և հասանելիության:

Աշխատանքի նպատակն է հետերոգեն կատալիզի պայմաններում որոշել քացախաթթվի անհիդրիդով պ-ամինաֆենոլի ացիլացմամբ ացետամինաֆենի սինթեզի կինետիկական պարամետրերը (ռեակցիայի կարգ, արագության հաստատուն և ակտիվացման էներգիա):

Առանցքային բառեր. ացետամինաֆեն, պ-ամինաֆենոլ, H-կլինոպոլոլիտ, ռեակցիայի կարգ, արագության հաստատուն:

**P.A. YESAYAN, S.A. GRIGORYAN, H.H. ALEKSANYAN,
G.P. HOVHANNISYAN**

**DETERMINATION OF THE KINETICAL PARAMETERS OF THE
SYNTHESIS OF ACETAMINOPHENE UNDER CONDITIONS OF
HETEROGENEOUS CATALYSIS**

Acetaminophen (paracetamol) is the most commonly used analgesic worldwide due to its low cost and over-the-counter availability.

The purpose of this work is to determine the kinetic parameters (reaction order, rate coefficient and activation energy) of acetaminophen synthesis by the acylation of p-aminophenol with acetic anhydride under heterogeneous catalysis conditions.

Keywords: acetaminophen, p-aminophenol, H-clinoptilolite, reaction order, rate coefficient.