

УДК 547.564.4

DOI: 10.53297/18293379-2023.2-38

СИНТЕЗ ПАРАЦЕТАМОЛА В МИКРОВОЛНОВОЙ ПЕЧИ

П.А. Есаян

Национальный политехнический университет Армении

Парацетамол (ацетаминофен) - широко используемый лекарственный препарат во всем мире, обладающий жаропонижающим и обезболивающим действием. Он эффективен при лихорадке и слабых или умеренных болях, таких как головная боль, боль в спине или мышцах. Парацетамол обычно хорошо переносится и вызывает мало побочных эффектов на организм. Обладая анальгезирующим действием, парацетамол является составной частью ряда лекарственных препаратов.

Защита окружающей среды в последнее время приобретает первостепенное значение из-за постоянного увеличения количества образующихся токсичных и опасных загрязняющих веществ. "Зеленая химия", также известная как "экологически безопасная химия", - это развивающаяся область химии, которая фокусируется на четырех принципах: повторном использовании, сокращении, вторичной переработке и рекуперации. Основной целью "зеленой химии" является минимизация использования токсичных растворителей и отказ от использования опасных материалов в химическом синтезе. Микроволновая печь – важнейший инструмент для развития "зеленой химии". В последнее время СВЧ-излучение (сверхвысокочастотное излучение) используется для синтеза лекарств. Оно позволяет проводить эти реакции с высокой скоростью и эффективностью, что снижает затраты на производство лекарств.

В данной работе описан метод синтеза парацетамола, основанный на ацилировании п-аминофенола уксусным ангидридом в присутствии гетерогенного катализатора Н-клиноптилолита. Синтез проводился в микроволновой печи "Электроника СП-23 ЗИЛ" (Россия), частота - 2450 МГц, что позволило значительно сократить время реакции и повысить ее выход. Установлено, что воздействие микроволнового излучения значительно ускоряет реакцию и увеличивает выход парацетамола.

Для установления индивидуальности получаемого парацетамола предложено использование трех типов элюентов в тонкослойной хроматографии. Идентификация выделенного продукта произведена методами инфракрасной (Specord IR-75) и ЯМР ¹H (Varian USA Mercury Plus (300 МГц)) спектроскопии.

Ключевые слова: “зеленая химия”, парацетамол, Н-клиноптилолит, п-аминофенол, уксусный ангидрид, тонкослойная хроматография, ацилирование, микроволновое облучение.

Введение. Ацилирование ароматических соединений является промежуточным этапом в синтезе многих фармацевтических препаратов. В традиционном ацилировании по Фриделю-Крафтсу в качестве катализаторов используются кислоты Льюиса. Эти катализаторы (образуя тем самым большое количество экологически токсичных побочных продуктов) используются в количествах, превышающих стехиометрические, и не подлежат регенерации. По этой причине очевидна потребность в использовании гетерогенного катализа [1]. Для ускорения и повышения селективности реакции могут использоваться как основные, так и кислотные катализаторы. Однако кислотные катализаторы имеют ряд преимуществ по сравнению с основными, поэтому считаются более перспективными [2, 3].

Известно, что искусственные цеолиты из семейства ZSM-5 являются эффективными катализаторами для ацилирования органических соединений [4]. Однако их высокая стоимость ограничивает их применение в промышленных масштабах. Поэтому поиск новых гетерогенных катализаторов, в частности на основе природных материалов, является перспективным направлением исследований.

Ранее было изучено ацилирование п-аминофенола, адсорбированного на природном Н-клиноптилолите с уксусным ангидридом [2]. Известно, что ацилирование п-аминофенола проводится ангидридом или же хлорангидридом уксусной кислоты в кислых средах [5, 6].

Традиционные методы, используемые в процессах химического синтеза, предполагают использование веществ, вредных для окружающей среды. Это привело к развитию “зеленой химии”, что предусматривает минимальное воздействие на окружающую среду при разработке нового химического процесса. Заранее поставленная цель “зеленой химии” достигается за счет рассмотрения различных основных областей, таких как отказ от использования традиционных органических растворителей, поиск альтернативных реакционных сред, условий как для полного использования исходных реактивов, так и для минимизации образования нежелательных химических отходов, повышение скорости реакции с использованием микроволн в качестве источника энергии и т.д. [7].

Органический синтез с использованием микроволновой печи - это экологически чистый подход к синтезу, поскольку данный метод более простой, инновационный, дает высокий выход при низких затратах и сокращает использование растворителей.

В данной работе предложен новый способ синтеза парацетамола, основанный на взаимодействии п-аминофенола с уксусным ангидридом в присутствии Н-клиноптилолита при микроволновом облучении.

Экспериментальная часть. Синтез парацетамола проводился на Н-клиноптилолите в микроволновой печи [8]. Ход реакций контролировался тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254, проявление в парах иода.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) осуществлена на приборе ГЖХ “ГЛЧ-Кристалл -2000 М” с пламенно-ионизационным детектором (ПИД) при следующих условиях: колонка, капиллярная колонка DB-5 (полидиметилсилоксан) для ГЖХ - размером 0,30 м x 25 мм, детектор - ПИД; подвижная фаза – азот; температура колонки - 100°C; температура детектора - 240°C; температура испарителя - 260°C. Время удерживания парацетамола - 2,40 мин.

Микроволновое облучение осуществлялось в СВЧ-печи “Электроника СП-23 ЗИЛ” (Россия) частотой 2450 МГц, снабжённой прямоугольным волноводом.

Выделенный продукт идентифицирован методами инфракрасной (ИК) (Specord IR-75) и ЯМР ^1H (Varian USA Mercury Plus (300 МГц)) спектроскопии. Химические сдвиги выражены в м.д. по отношению к $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, растворитель CDCl_3 .

ИК спектр (ν , см^{-1}): 1660-1560 (аром. кольцо, C=O, NH), 3325-3150 (NH).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.9 (с 3H CH_3), 6.70 (д, 2H, аром., J 8.2 Гц), 7.65 (д 2H, аром. J 8.2 Гц), 9.15 (с, 1H, OH), 9.70 (уш.с 1H, NH).

Идентификация полученного соединения проведена дополнительно методом ТСХ с исходным аминофенолом в ранее найденной эффективной системе растворителей - этилацетат: гексан 1:1 (R_f = 0,62 - для парацетамола, R_f = 0,74 - для п-аминофенола) [2].

Подготовка цеолитов. Природный клиноптилолит, предварительно раздробленный до размеров <10 мм, был размолот в лабораторной шаровой мельнице. Измельченный цеолит был подвержен ситовой классификации

(рассеиванием была выделена фракция 0,25...0,5 мм). Образцы очищенного от примесей клиноптилолита были высушены до постоянной массы при 105°C, из которой была дополнительно удалена влага при 400°C в вакууме (0,1 мм) в течение 3...4 часов. Образцы до взвешивания хранились в эксикаторе над кальцием хлористым. Клиноптилолит переведён в Н-форму обработкой 10% соляной кислоты при соотношении Т:Ж=1:10 при комнатной температуре (25°C) в течение 3 ч, затем цеолит был отмыт от кислоты на фильтре до отрицательной реакции на Cl⁻ ион и высушен [9].

Синтез парацетамола ацилированием п-аминофенола на Н-клиноптилолите в микроволновой печи. Смесь п-аминофенола (1,1 г), уксусного ангидрида (1,3 мл) и 2 г Н-клиноптилолита в колбе объемом 10 мл была помещена в микроволновую печь и подвержена микроволновому облучению в течение 2-х мин. Затем раствор был оставлен на несколько минут при комнатной температуре, после чего колба была помещена в химический стакан, наполненный 20 мл холодной воды (с несколькими крупинками колотого льда) при непрерывном перемешивании. Через несколько минут начали формироваться кристаллы. После полного отделения кристаллы были отфильтрованы на воронке Бюхнера с помощью водоструйного насоса. Кристаллический продукт был промыт холодной водой (8...10°C) и высушен на фильтровальной бумаге. Затем полученный продукт был помещен в сушилку (100°C). Полученный порошок имел светло-розовый цвет, поэтому был перекристаллизован еще раз.

Перекристаллизация. Образовавшийся кристаллический продукт был помещен в 25...30 мл 70%-ного раствора этанола, нагрет до 128°C в колбе с обратным холодильником, после чего охлажден до комнатной температуры, кристаллы были отфильтрованы и осушены. После второй перекристаллизации кристаллы становились белыми.

В результате получилось 1,35 г (0,0089 моль) парацетамола. Выход в пересчете на использованный аминофенол составляет 89%.

Обсуждение результатов. Ацилирование протекает по механизму нуклеофильного присоединения, в котором атом азота п-аминофенола в качестве нуклеофила атакует карбонильную группу уксусного ангидрида. Образуется промежуточный продукт, который подвергается дальнейшему отщеплению ацетат-аниона [2].

Известно, что фенол на поверхности Н-цеолитов адсорбируется лучше анилина. Вероятно, это тоже имеет место при осаждении аминофенола на поверхности Н-клиноптилолита, тем самым облегчая реакцию

хемиоселективного N-ацилирования свободного атома азота в молекуле п-аминофенола при реакции с уксусным ангидридом.

Проведен сравнительный анализ выхода и времени реакции при синтезе парацетамола традиционным методом, а также с использованием H-клиноптилолита в качестве гетерогенного катализатора. В первом случае выход парацетамола в час составляет 86%, а при применении предлагаемого способа - 75% [2]. Предлагаемый метод предполагает осуществление реакции в отсутствие растворителя. Выход парацетамола в микроволновой печи в присутствии H-клиноптилолита составляет 89%.

Заключение. Установлена возможность синтеза парацетамола взаимодействием п-аминофенола с уксусным ангидридом СВЧ-излучением в присутствии H-клиноптилолита за короткое время с высоким выходом.

Литература

1. **Matteo L.M. Bonati, Richard W. Joyner, Michael Stockenhuber.** On the mechanism of aromatic of acylation over zeolites //Microporous and Mesoporous Materials. - 2007. - Vol.104. - P. 217-224.
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. **Torosyan G.H., Aleksanyan H.H.** Natural H-Clinoptilolite in Synthesis & in Waste Water Treatment From of Acetoaminophen // Journal of Scientific & Technical research. - 2022. - Vol. 42, No. 4. - P. 33885-33887.
4. **Massah A.R., Kalbasi R.J., Khalifesoltani R.J., Kordesofla F.M.** ZSM-5-SO₃H: An Efficient Catalyst for Acylation of Sulfonamides Amines, Alcohols, and Phenols under Solvent-Free Conditions, Hindawi Publishing Corporation. ISRN// Organic Chemistry. - 2013. - P. 1-12.
5. Design and synthesis and crystallization of acetaminophen / **M. Srabovic, M. Huremovic, B. Catovic, et al** // Journal of Chemical Biological and Physical Sciences. - 2017. - Vol. 7, No. 1. - P. 218 - 230.
6. Acetylation of Alcohols, Amines, Phenols, Thiols under Catalyst and Solvent-Free Conditions / **N. Anbu, N. Nagarjun, M. Jacob, et al** // Chemistry. - 2019. - Vol. 1, No. 1. - P. 69-79.
7. **Sangita Dayanand Katre.** Microwaves in Organic Synthetic Chemistry-A Greener Approach to Environmental Protection // Asian Journal of Green Chemistry. - 2024. - Vol. 8, issue 1. - P.68-70.

8. **Torosyan G.H., Hovhannisyan N.R.** Benzylation of 1,3-diketons in the phase transfer catalysis condition by microwave irradiation // MOJ Bioorganic & Organic Chemistry. - 2018.-Vol. 2, issue 5. - P.217-219.
9. **Torosyan G., Isakov A., Aleksanyan A.** Use of natural materials for municipal wastewater treatment / Y. Sharon, et al. (Eds.) // Water Supply in Emergency Situations. - 2007. - P. 133-138.

*Поступила в редакцию 05.12.2023.
Принята к опубликованию 25.01.2024.*

ՊԱՐԱՑԵՏԱՄՈՒԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ՄԻԿՐՈԱՆԻՔԱՅԻՆ ՎԱՌԱՐԱՆՈՒՄ

Պ.Ա. Եսայան

Պարացետամոլը (ացետամինաֆեն), օժտված լինելով ջերմիջեցնող և ցավազրկող ազդեցությամբ, լայնորեն կիրառվող դեղամիջոց է ամբողջ աշխարհում: Այն արդյունավետ է ջերմության և մեղմ կամ միջին ցավերի ժամանակ, ինչպիսիք են գլխացավը, մեջքի ցավը կամ մկանների ցավը: Պարացետամոլը լավ յուրացվող դեղամիջոց է և քիչ կողմնակի ազդեցություն է թողնում օրգանիզմի վրա: Օժտված լինելով ցավազրկող ազդեցությամբ՝ պարացետամոլը հանդիսանում է մի շարք դեղամիջոցների բաղկացուցիչ մասը:

Վերջին ժամանակներում առաջացող թունավոր և վտանգավոր աղտոտիչների քանակի անընդհատ աճի պատճառով շրջակա միջավայրի պաշտպանությունը ձեռք է բերում առաջնային նշանակություն: Կանաչ քիմիան, որը հայտնի է նաև որպես «էկոլոգիապես մաքուր քիմիա», զարգացող ոլորտ է, հիմնվում է չորս սկզբունքների վրա՝ վերաօգտագործում, կրճատում, վերամշակում և վերականգնում: Կանաչ քիմիայի հիմնական նպատակն է նվազագույնի հասցնել թունավոր լուծիչների և քիմիական սինթեզում վտանգավոր նյութերի օգտագործումը: Միկրոալիքային վառարանը կանաչ քիմիայի զարգացման ամենակարևոր գործիքներից է: Վերջին շրջանում դեղանյութեր սինթեզելու համար օգտագործվում է ԳԲՀ-ճառագայթումը (գերբարձր հաճախականային ճառագայթում): Այն թույլ է տալիս այդ ռեակցիաներն իրականացնել բարձր արագությամբ և արդյունավետությամբ, ինչի հետևանքով նվազեցվում են դեղանյութերի արտադրության ծախսերը:

Նկարագրվել է պարացետամոլի սինթեզի մեթոդ, որն իրականանում է H-կլիտպտիլոլիտ հետերոգեն կատալիզատորի առկայությամբ, քացախաթթվական անհիդրիդով պ-ամինաֆենոլի ացիլացմամբ: Սինթեզն իրականացվել է "Electronics SP-23 ZIL" (Ռուսաստան) միկրոալիքային վառարանում, հաճախականությունը՝ 2450 ՄՀ, ինչը թույլ է տվել զգալիորեն կրճատել ռեակցիայի ժամանակը և բարձրացնել դրա ելքը: Պարզվել է, որ միկրոալիքային ճառագայթումը զգալիորեն արագացնում է ռեակցիան և բարձրացնում պարացետամոլի ելքը:

Ստացված պարացետամոլի իսկությունը հաստատելու համար իրականացվել է նրբաշերտ քրոմատագիր (ՆՇՔ), և առաջարկվել են երեք տեսակի էլյուենտներ: Անջատված արտադրանքի նույնականացումն իրականացվել է ինֆրակարմիր (Specord IR-75) և ՄՄՌ ^1H (Varian USA Mercury Plus (300 MHz)) սպեկտրասկոպիայի մեթոդով:

Առանցքային բառեր. կանաչ քիմիա, պարացետամոլ, H-կլինոպտիլոլիտ, պամինաֆենոլ, քացախաթթվական անհիդրիդ, նրբաշերտ քրոմատագիր, ացիլում, միկրոալիքային ճառագայթում:

SYNTHESIS OF PARACETAMOL IN A MICROWAVE OVEN

P.A. Yesayan

Paracetamol (acetaminophen) is a widely used drug worldwide that has antipyretic and analgesic effects. It is effective for fever and mild to moderate pain such as headache, back pain or muscle pain. Paracetamol is usually well tolerated and causes few side effects. Having an analgesic effect, paracetamol is an integral part of a number of medications.

Environment protection has recently become of paramount importance due to the constant increase in the amount of toxic and dangerous pollutants generated. Green chemistry, also known as "environmentally friendly chemistry" is an emerging field of chemistry that focuses on four principles: reuse, reduction, recycling and recovery. The main goal of green chemistry is to minimize the use of toxic solvents and not to use hazardous materials in chemical synthesis. The microwave oven is the most important tool for the development of green chemistry. Recently, microwave radiation (ultra-high frequency radiation) has been used to synthesize drugs. It allows these reactions to be carried out with high speed and efficiency, which reduces the cost of drug production.

This paper describes a method for the synthesis of paracetamol based on the acylation of p-aminophenol with acetic anhydride in the presence of a heterogeneous catalyst H-clinoptilolite. The synthesis was carried out in a microwave oven "Electronics SP23 ZIL" (Russia), the frequency was 2450 MHz, which significantly reduced the reaction time and increased its yield. It has been found that exposure to microwave radiation significantly accelerates the reaction and increases the yield of paracetamol.

To establish the individuality of the resulting paracetamol, it is proposed to use three types of eluents in thin-layer chromatography. The identification of the isolated product was performed using infrared (Specord IR-75) and ^1H NMR (Varian USA Mercury Plus (300 MHz)) spectroscopy.

Keywords: green chemistry, paracetamol, H-clinoptilolite, p-aminophenol, acetic anhydride, thin layer chromatography, acylation, microwave irradiation.