

М. Г. Абдуллаев, М. В. Клюев

ПОЛУЧЕНИЕ 4-АЦЕТАМИНОФЕНОЛА И 4-ОКСИФЕНИЛСАЛИЦИЛАМИДА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМ АЦИЛИРОВАНИЕМ 4-НИТРОФЕНОЛА НА ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

Ивановский государственный университет

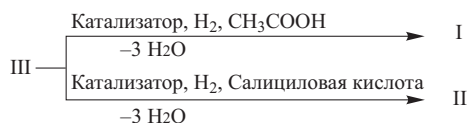
В работе изучена возможность получения парацетамола и оксафенамида в одну стадию восстановительным ацилированием 4-нитрофенола на палладиевых катализаторах в мягких условиях (органические растворители, температура 45° С, давление водорода 1 атм). Показано, что металлополимерные катализаторы превосходят по активности и селективности свой гетерогенный аналог Pd/C. Выход целевых продуктов составил: парацетамол — 70–90 %, оксафенамид — 41–63 %.

Парацетамол — 4-ацетамидофенол (I) — применяют в качестве болеутоляющего средства при головной боли, невралгиях в качестве жаропонижающего и т.д.; входит в состав многих комбинированных препаратов [1].

Оксафенамид — 4-оксифенилсалициламид (II) — является желчегонным средством, оказывает спазмолитическое действие [1].

При получении обоих препаратов исходят из 4-нитрофенола (III), который вначале восстанавливают до 4-аминофенола (IV), затем ацилируют: для получения I — уксусной кислотой или уксусным ангидридом, для получения II — салициловой кислотой.

Преимущества одностадийного синтеза лекарственных препаратов восстановительным ацилированием на палладиевых катализаторах показаны в работе [2] на примере получения фенацетина. Было найдено, что предложенный метод позволяет устранить многие существенные недостатки, характерные для промышленных процессов. Поэтому в настоящей работе представлены дальнейшие исследования по синтезу важнейших лекарственных препаратов — парацетамола и оксафенамида восстановительным ацилированием на палладиевых катализаторах по схеме:



В качестве катализаторов применяли палладий на угле и палладийсодержащие аниониты — АН-1 и АВ-17-8.

Предварительные исследования показали, что реакция восстановительного ацилирования III протекает в кинетической области и имеет первый порядок по водороду и катализатору, нулевой по субстрату. Зависимость скорости процесса от концентрации ацилирующего агента не однозначна. Хотя повышение концентрации увеличивает выход целевых продуктов (табл. 1, 2), однако ее влияние незначительно. Причем большее влияние наблюдается в обоих случаях для гетерогенного катализатора Pd/C при меньшей селективности процесса. В целом по селективности в реакции восстановительного ацилирования III катализаторы располагаются в ряд: АВ-17-8 — Pd > АН-1-Pd > Pd/C

(табл. 1, 2, рис. 1, 2). Для гетерогенного Pd/C выход I существенно выше (табл. 1), чем выход II (табл. 2), чем для металлополимеров (табл. 1, 2). По-видимому, это вызвано, с одной стороны, их большей селективностью в реакции гидрирования нитросоединений [3, 4], с другой — участием свободных функциональных групп анионитов в качестве катализаторов при ацилировании образующегося *in situ* IV. Кроме того, в органическом синтезе часто наблюдается быстрое отравление Pd/C [5], тогда как металлополимеры практически не теряют своей активности и селективности [6, 7].

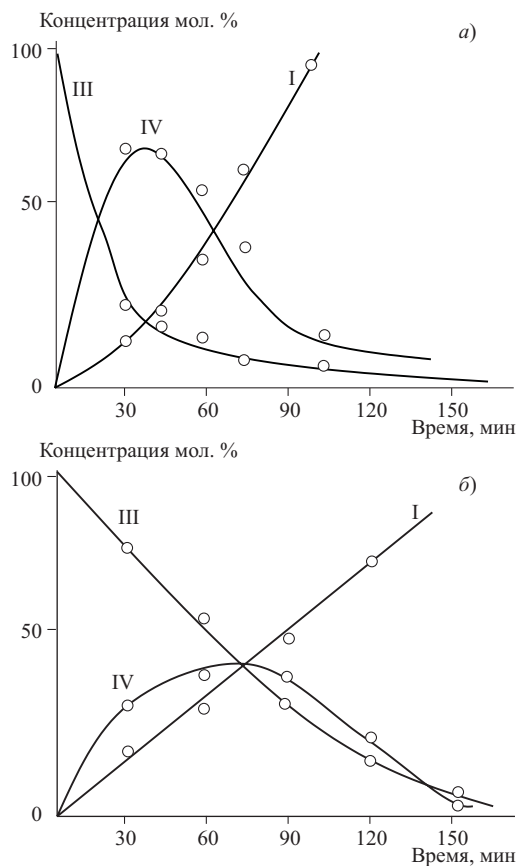


Рис. 1. Зависимость концентрации III и продуктов его восстановительного ацилирования при получении I на Pd/C (а) и АВ-17-Pd (б) от времени. Условия в табл. 1

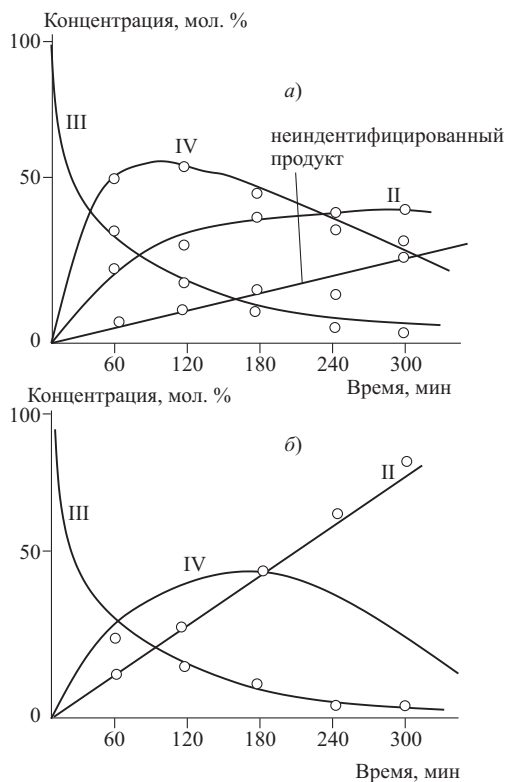


Рис. 2. Зависимость концентрации III и продуктов его восстановительного ацилирования при получении II на Pd/C (а) и АВ-17-8-Pd (б) от времени. Условия в табл. 1

Высокую селективность металлополимеров подтверждают и кинетические данные (рис. 1, а, б, 2, а, б). При прочих равных условиях восстановительное ацилирование на металлополимерах протекает без образования каких-либо промежуточных продуктов (рис. 1, б, 2, б). В то же время на Pd/C восстановительное ацилирование III салициловой кислотой осложняется образованием неидентифицированных веществ (возможно, это продукты алкилирования растворителем (этанол) IV или ацилированием IV салициловой кислотой по гидроксильной группе, рис. 2, а). Однако, если по селективности гетерогенный аналог не превосходит палладийсодержащие аниониты (рис. 1, а, б), то во втором случае (рис. 2, а, б) скорости процес-

са соизмеримы. Следовательно, можно полагать, что активность катализаторов зависит не только от его природы, но и от природы реагирующих веществ.

По активности в восстановительном ацилировании III катализаторы располагаются в ряд: Pd/C > АВ-17-8-Pd > АН-1-Pd.

Таким образом, одностадийный синтез I и II восстановительным ацилированием на палладийсодержащих полимерах позволяет получить требуемые препараты с достаточно высоким выходом (70 – 90 %) в отличие от палладия на угле (41 – 63 %). Кроме того, использование в качестве ацилирующих агентов кислот, а не их ангидридов или хлорангидридов, делает привлекательным данный метод для использования в фармацевтической промышленности.

Экспериментальная часть

Методика получения катализаторов и проведения процессов и анализа реакционных смесей описаны в работе [7].

Парацетамол. После окончания реакции отфильтровывают катализатор и отгоняют растворитель. После охлаждения выделившийся 4-ацетиминофенол отфильтровывают и промывают на фильтре небольшим количеством дистиллированной воды. Перекристаллизуют из воды и сушат на воздухе между листами фильтровальной бумаги. Т. пл. = 168° С.

Оксафенамид. После окончания реакции катализатор отфильтровывают. После охлаждения и отгонки растворителя твердый продукт переносят в стакан емкостью 100 мл и обрабатывают 50 мл 1 н. раствора HCl для удаления не вступившего в реакцию 4-аминофенола. После декантации эту операцию повторяют. Затем подобным же образом продукт промывают 3 – 4 раза водой, 2 раза — 1 н. раствором NaOH для удаления остатка салициловой кислоты и опять несколько раз водой. Промытый оксафенамид отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат сначала на воздухе, а затем в сушильном шкафу при 100° С. Очищают продукт перекристаллизацией из этанола с добавлением активированного угля.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Новая волна, Москва (2000).

Таблица 1
Выход I в зависимости от концентрации уксусной кислоты при восстановительном ацилировании III на различных палладийсодержащих катализаторах в этаноле

Концентрация, моль/л	Выход, масс. %		
	Pd/C	АН-1-Pd	АВ-17-8-Pd
0,1	56,8	81,0	87,6
0,3	60,7	80,5	87,5
0,5	62,8	81,5	88,1
0,7	63,1	83,4	89,8
1,0	63,0	85,1	90,5

Примечание. Условия: объем раствора 50 мл; давление водорода 1 атм.; температура 45° С; катализатор 0,4 г с содержанием 4 масс. % палладия ($d = 0,075 - 0,102$ мм); концентрация III 0,1 моль/л.

Таблица 2
Выход II в зависимости от концентрации салициловой кислоты при восстановительном ацилировании III на различных палладийсодержащих катализаторах в этаноле

Концентрация, моль/л	Выход, масс. %		
	Pd/C	АН-1-Pd	АВ-17-8-Pd
0,1	41,7	70,0	78,1
0,3	45,1	71,7	78,0
0,5	47,8	73,0	79,5
0,7	49,3	74,5	80,8
1,0	51,5	73,8	82,7

2. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(6), 40 – 41 (2002).
3. М. Г. Абдуллаев, А. А. Насибулин, М. В. Клюев, *Ж. орган. химии*, **33**(11), 1759 – 1760 (1997).
4. М. В. Клюев, Т. Г. Волкова, М. Г. Абдуллаев, *Нефтехимия*, **42**(1), 32 – 35 (2002).
5. Г. М. Белослюдова, М. В. Балякина, В. И. Гунар, *Хим.-фарм. журн.*, **12**(12), 109 – 111 (1978).
6. М. В. Клюев, М. Г. Абдуллаев, А. А. Насибулин, *Нефтехимия*, **34**(2), 185 – 187 (1994).
7. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 42 – 45 (2001).

Поступила 02.02.04

4-ACETAMINOPHENOL AND 4-OXYPHENYLSALICYLAMIDE SYNTHESIS BY REDUCTIVE ACYLATION OF 4-NITROPHENOL ON PALLADIUM CATALYSTS

M. G. Abdullaev and M. V. Klyuev

Ivanovo State University, Ivanovo, Russia

The possibility of obtaining paracetamol (4-acetaminophenol) and oxaphenamide (4-oxyphenylsalicylamide) by means of a single-stage reductive acylation of 4-nitrophenol on palladium catalysts has been studied. Using this single-stage reaction under mild conditions (organic solvents; temperature, 45°C; hydrogen pressure, 1 bar) the target compounds were obtained with a yield of 70 – 90 % for paracetamol and 41 – 63 % for oxaphenamide. Metal – polymer catalyst systems have proved to be more active and selective than the traditional heterogeneous Pd/C catalysts.