

ПАРАЦЕТАМОЛ, ЙОГО АНАЛОГИ І ПОХІДНІ

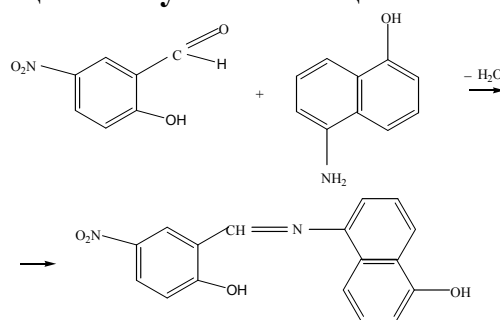
Горбунова Н.О.¹, Листван В.В.²

¹ Житомирський базовий фармацевтичний коледж ім. Г.С. Протасевича

² Житомирський державний університет імені Івана Франка.

Сучасна медицина володіє значним арсеналом лікарських засобів, переважна більшість яких – це синтетичні органічні препарати. Одну з груп фармпрепаратів складають похідні **парацетамолу** – ***n*-ацетиламінофенолу**, що мають обезболюючу, жарознижуючу і в меншій мірі протизапальну дію.

У багатьох випадках лікарські засоби вимагають удосконалення, доповнення, оновлення.



Синтез азометину на основі нітросаліцилового альдегіду і 5-аміно-1-нафтолу

Ми синтезували низку нових сполук на основі ***n*-ацетиламінофенолу** і його близького ізомера – ***o*-ацетиламінофенолу**, вводячи в їх молекули нові групи, фрагменти молекул, які могли б певним чином вплинути на біологічну активність одержаних сполук. Крім того, ми синтезували похідні аналогу ***n*-ацетиламінофенолу** – **5-аміно-1-нафтолу**.

Робота велася у таких напрямках:

1. Синтез аналогів парацетамолу – азометинів, похідних 5-аміно – 1-нафтолу.

Сполуки одержували класичним методом введення в молекулу C=N зв'язку - конденсації амінів з карбонільними сполуками.

Синтези проводили за загальною методикою: амінонафтол і альдегід розчиняли при нагріванні у органічному розчиннику. Реакційну суміш нагрівали протягом 5 хвилин, після чого залишили для перекристалізації протягом доби при кімнатній температурі, і протягом двох діб – при охолодженні до 10⁰С. Як розчинник використовували етанол і 2-пропанол.

Властивості азометинів залежать від комбінації альдегідної і аміної компоненти. Як аміну компоненту ми використовували 5-аміно-1-нафтол, який є аналогом *n*-амінофенолу з нафталеновим циклом у молекулі замість бензенового. Тому можна припустити, що деякі з синтезованих нами сполук можуть бути фізіологічно активними речовинами, і можуть знайти застосування як потенційні аналоги парацетамолу.

Прикладом реакцій такого типу є одержання азометину на основі 5-аміно-1-нафтолу і нітросаліцилового альдегіду. Аналогічно було проведено синтези з іншими складними альдегідами: з бензоїлсаліциловим альдегідом, дихлорбензальдегідом, похідними бензоїлсаліцилового альдегіду, які містять у складі своїх молекул додаткові функціональні групи (атоми Флуору, Хлору, метиленову групу, піридиновий гетероцикл) та іншими складними альдегідами, що містять різні функціональні групи.

2. Синтези фосфонієвих солей.

Було синтезовано фосфонієві солі парацетамолу, 5-аміно-1-нафтолу

і



ортоацетиламінофенолу, взаємодією трифенілфосфіну з сполуками, одержаними бромацетилюванням парацетамолу, 5-аміно-1-нафтолу і *о*-ацетиламінофенолу бромацетилбромідом. Практичний вихід реакцій досить низький, одержані продукти важко кристалізуються. Вдалося одержати кристалічну фосфонієву сіль на основі *о*-ацетиламінофенолу. Одержані фосфонієві солі є потенційними вихідними речовинами для синтезу гідроксинафтиламідів ненасичених кислот.

3. Синтези етерів та естерів парацетамолу та його структурного ізомеру – *о*-ацетиламінофенолу за реакцією Вільямсона.

Було проведено синтези *n*-ацетиламінофенолу і *о*-ацетиламінофенолу з натрій саліцилатом (практичний вихід даної реакції для *о*-ацетиламінофенолу – 25%); з *n*-дибромметилнафталеном (практичний вихід даної реакції для *о*-ацетиламінофенолу – 63%) та 4-бромметилфеніл (метилсульфоном). При використанні як вихідної речовини *n*-ацетиламінофенолу продукт реакції важко кристалізується.

Синтез на основі *о*-ацетиламінофенолу та 1,3-дибромметилнафталену проводили в 1-пропанолі, з додаванням NaOH для утворення солі – натрій ацетиламінофеноляту, і KI – як каталізатора, при нагріванні з холодильником протягом двох годин.

Від синтезованих сполук можна очікувати біологічної активності, для виявлення якої необхідні відповідні біологічні дослідження. Після ретельного вивчення їх властивостей дані сполуки можуть бути в подальшому корисні в медицині, можуть знайти своє застосування як вихідні речовини для синтезу інших органічних сполук, як фізіологічно активні речовини та люмінофори.

Синтез на основі *о*-ацетиламінофенолу та 1,3-дибромметилнафталену за реакцією Вільямсона:

