

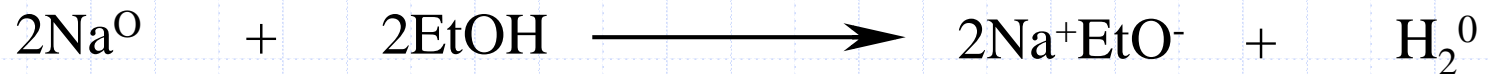


Katedra za farmacevtsko kemijo

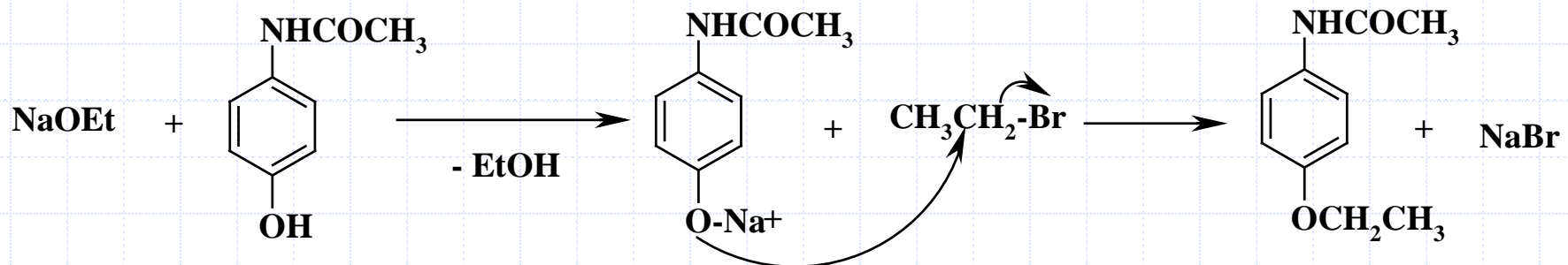
FENACETIN

Mehanizem reakcije

1. Redoks reakcija – priprava Na-etilata

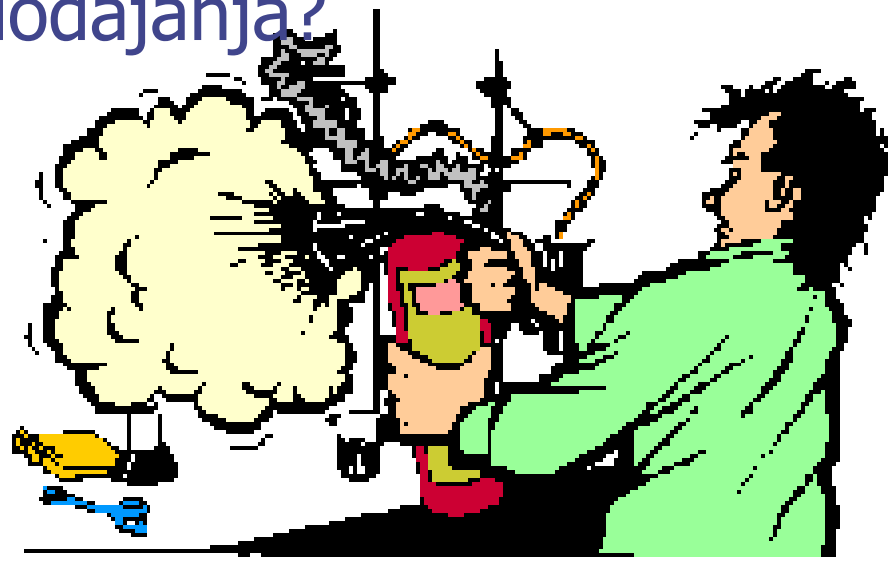


2. Nu – substitucija po tvorbi fenolata ($\text{S}_{\text{N}}2$)



Vprašanja o izvedbi vaje

- Zakaj pri pripravi Na-etilata uporabljamo brezvodni etanol? Ali bi lahko uporabili brezvodni metanol?
- Kako shranjujemo kovniski natrij? Zakaj?
- Zakaj kovinski Na pred uporabo obrežemo?
- Narišite aparaturo, ki se zahteva za pripravo Na-etilata (etanolata, etoksida)!
- Zakaj se zahteva taka aparatura?
- Zakaj določen vrstni red dodajanja?



Sodium, Na



Sodium metal: soft, cut with knife

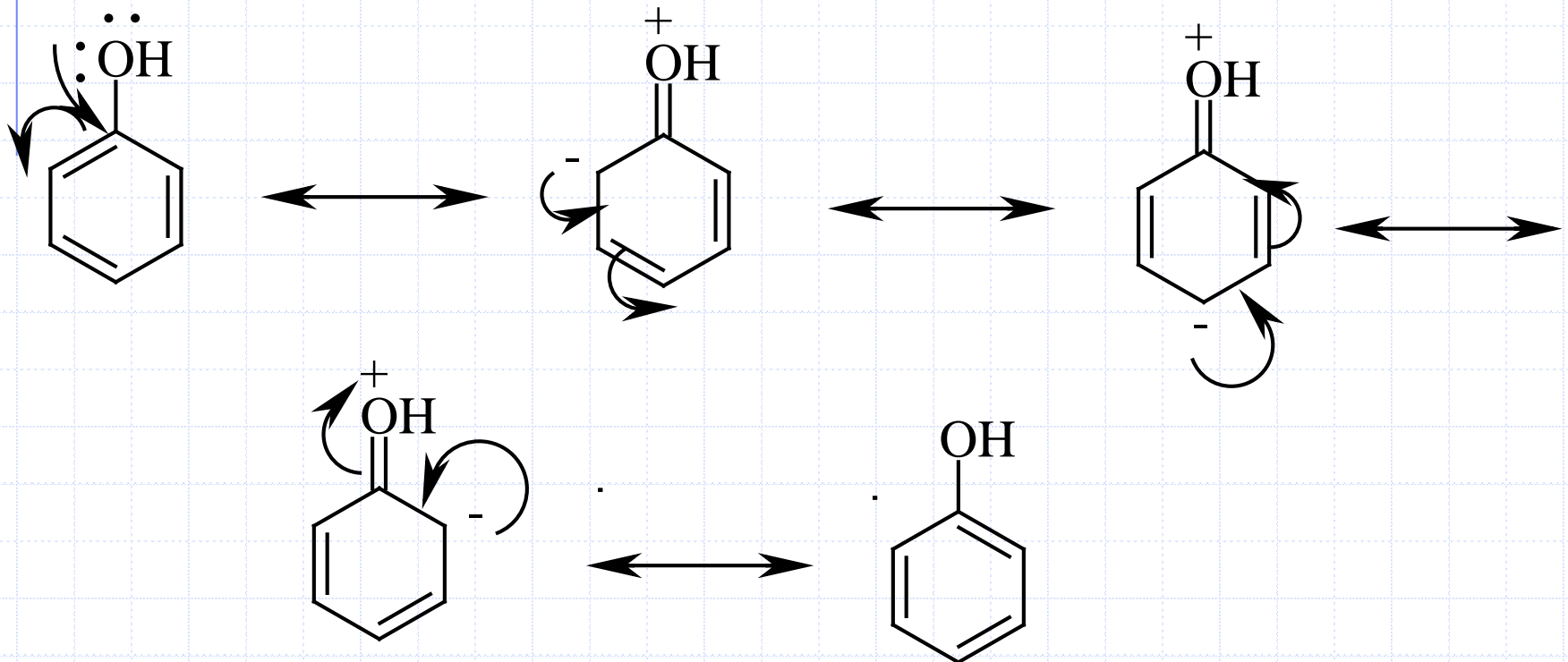


Zakaj natrij z vodo tako burno reagira? Reakcija!



Lastnosti fenolov

Fenoli so kisle spojine. Razlog je v mezomernem efektu (interakcija prostih elektronskih parov kisika s π -elektroni aromatskega obroča).



Kislost fenolov

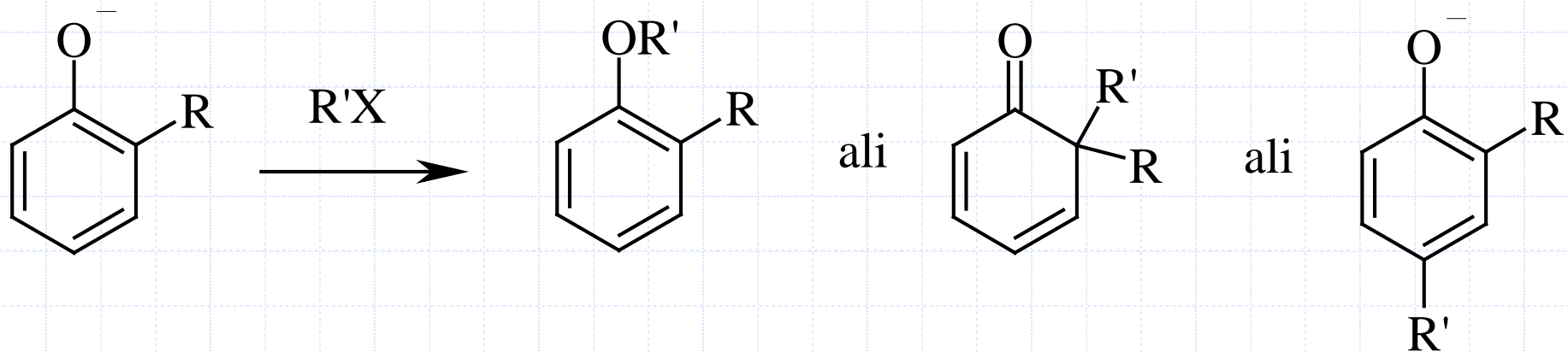
- Fenoli so nekajkrat bolj kisli od alifatskih alkoholov ($pK_a = 16 - 19$; pK_a fenoli $<$ ali = 10).
- Kislost je odvisna od substituentov na aromatskem obroču.

Dodatne elektron privlačne skupina na o- in p-mestu zvečajo kislost fenolov, saj dodatno stabilizirajo fenolna anion.

pK_a pikrinske kisline (2,4,6-trinitrofenol) = 0.23

Reaktivnost fenolov

- Slabi nukleofili, nukleofilnost močno povečamo s tvorbo fenolatov.
- Fenolati so ambidentni nukleofili; imajo tudi značaj enolatov, ki se razširja prek konjugiranih dvojnih vezi ter lahko poteče C ali O-alkiliranje z alkilhalidi.



Sinteze etrov

1. Williamsonova sinteza etrov

alkil halogenid

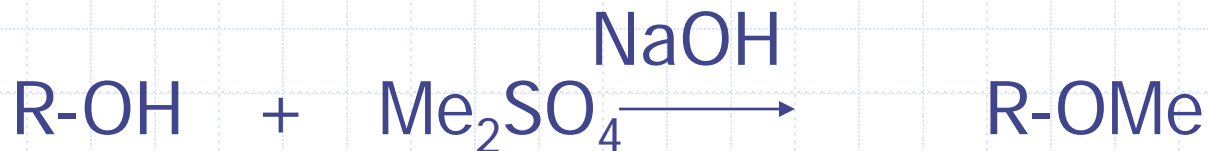
2) R'-Cl



2. Ullmannova sinteza diarilnih etrov

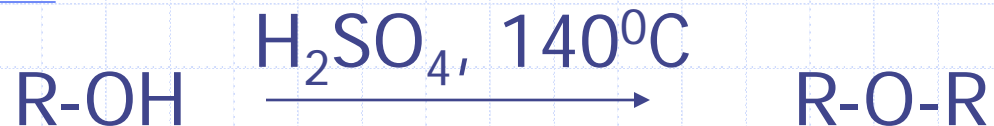


3. Dietil/dimetil sulfat v alkalnem



Sinteze etrov

4. Kislinsko katalizirana eterifikacija

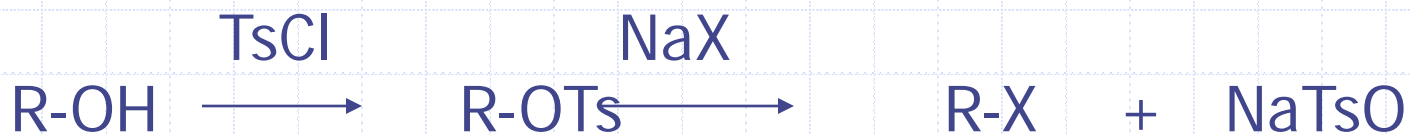


5. Metilni etri iz CH_2N_2 (diazometana)

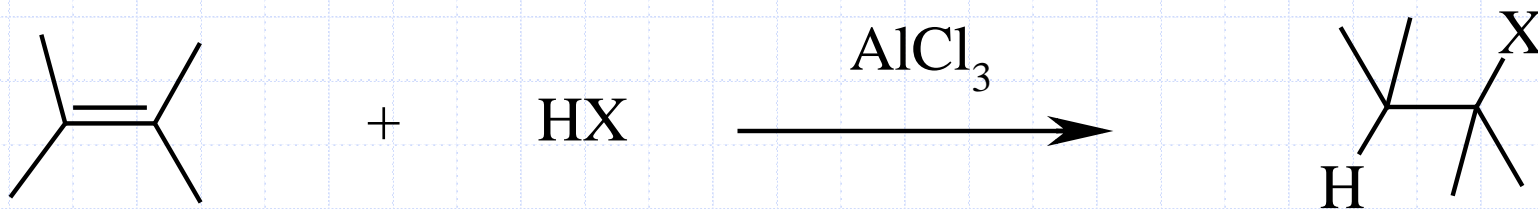


Priprava alkilhalogenidov

1. Iz alkoholov



2. Adicija hidrohalogenov na alkene

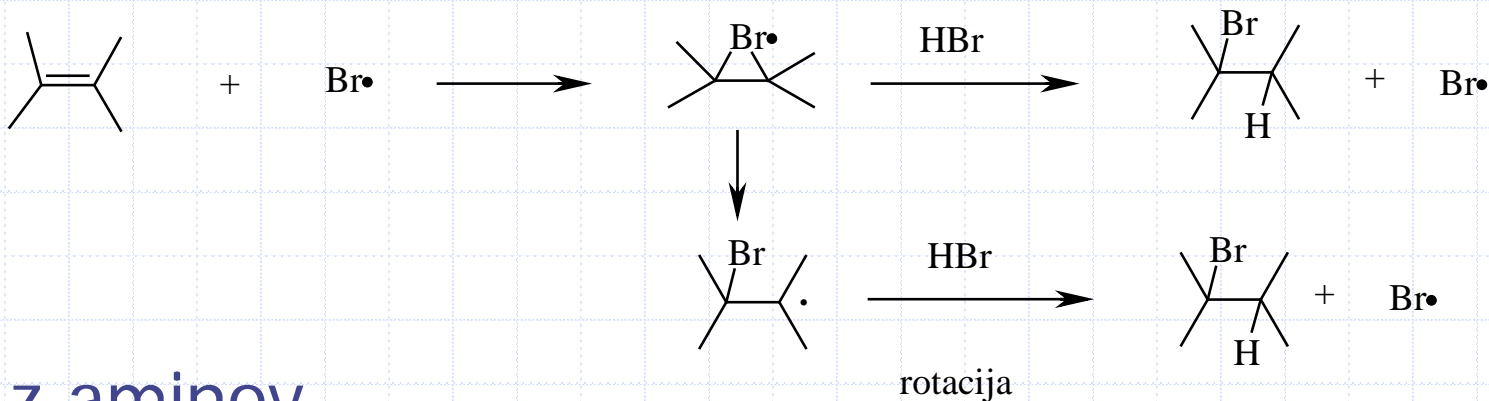


Priprava alkilhalogenidov

3. Radikalske substitucije in adicije



b.) adicija



4. Iz aminov



Priprava arilhalogenidov

1. Elektrofилna aromatska substitucija



HOX/H⁺

X₂, AlCl₃ X=Cl, Br, J

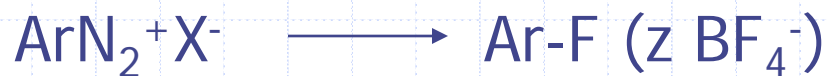
CF₃OF ... fluoriranje

CuBr₂ ali NBS ... bromiranje

NCS, SOCl₂, PCl₅ ... kloriranje

t-BuOJ ... jodiranje

2. Nukleofilna aromatska substitucija



Ar-Br, Ar-Cl (CuBr, CuCl – Sandmeyer)

Ar-J (J⁻)

Priprava arilhalogenidov

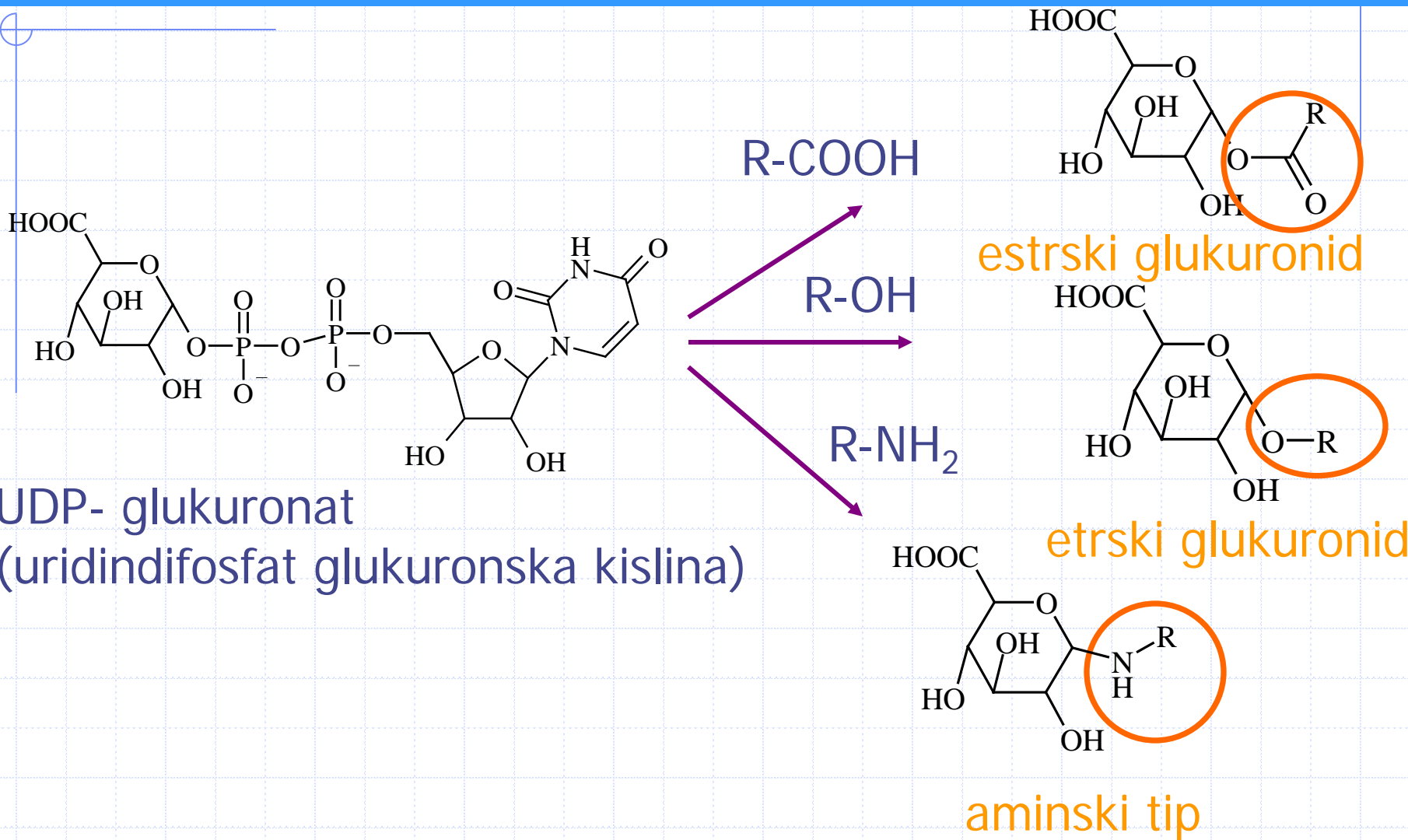
3. Radikalna reakcija – Hunsdieckerjeva reakcija



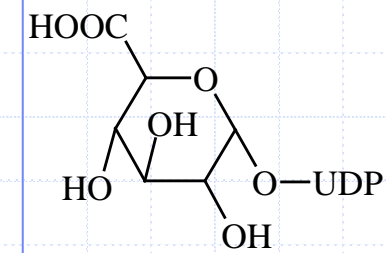
Šibki analgetiki in metabolične reakcije II faze (konjugacije)

- Povezava telesu lastnih spojin (glukuronska kislina, amino kisline, sulfat) s telesu tujimi spojinami (KSENOBIOTIKI).
- Predpogoj za reakcije konjugacije so prisotne ustrezne funkcionalne skupine: -OH, -NH₂,
-COOH ali -SH.
- Praviloma so konjugati hidrofilnejši.

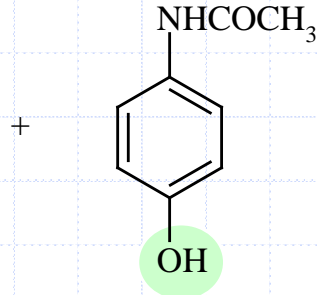
Šibki analgetiki in metabolične reakcije II faze (konjugacije)



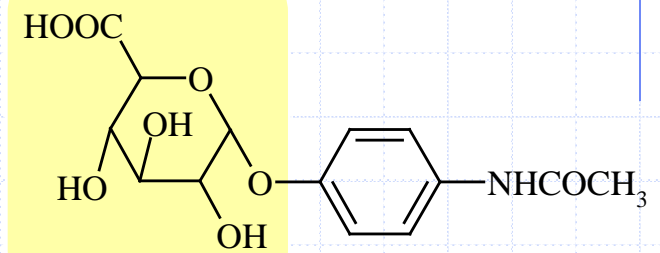
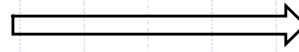
Šibki analgetiki in metabolične reakcije II faze- primeri



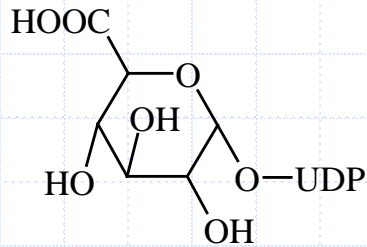
UDP-glukuronska kislina



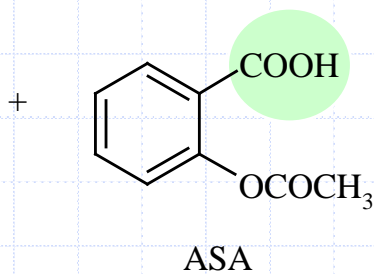
UDP-glukuronil-
transferaza



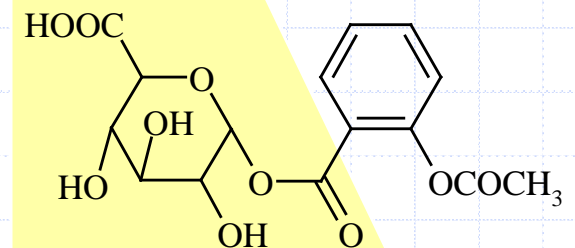
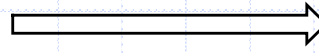
GLUKURONID
(polacetal)



UDP-glukuronska kislina

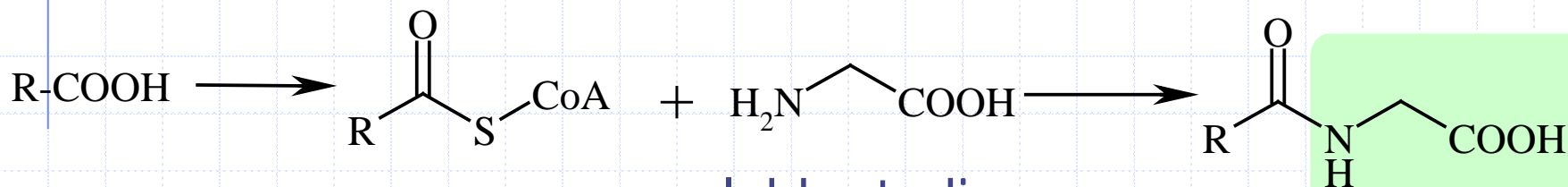
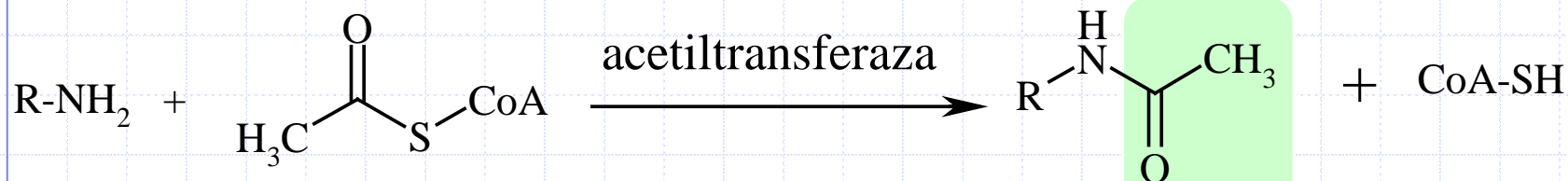


UDP-glukuronil-
transferaza

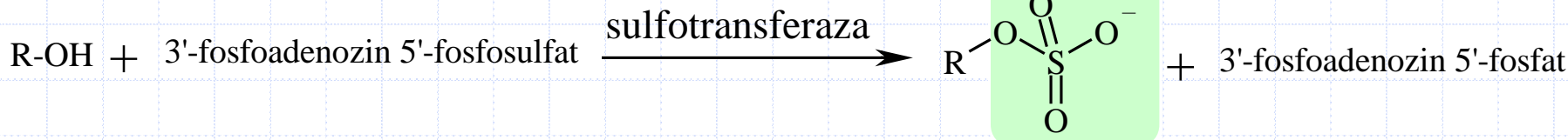


GLUKURONID
(acilal)

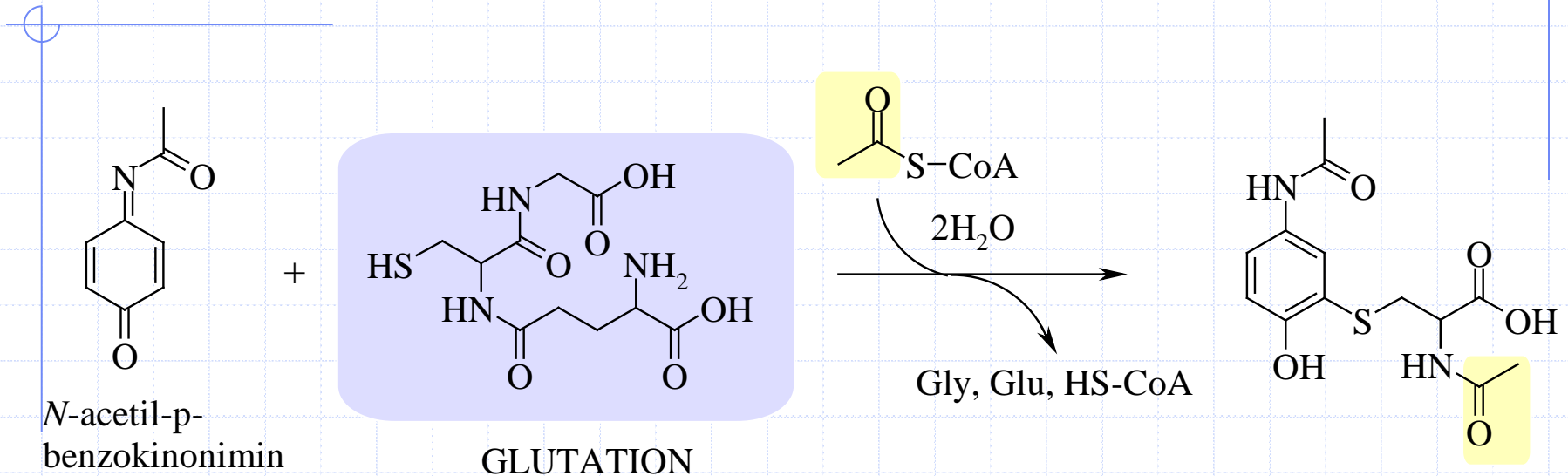
Konjugacija s sulfatom, glicinom ter acetiliranje



lahko tudi
glutaminska kislina

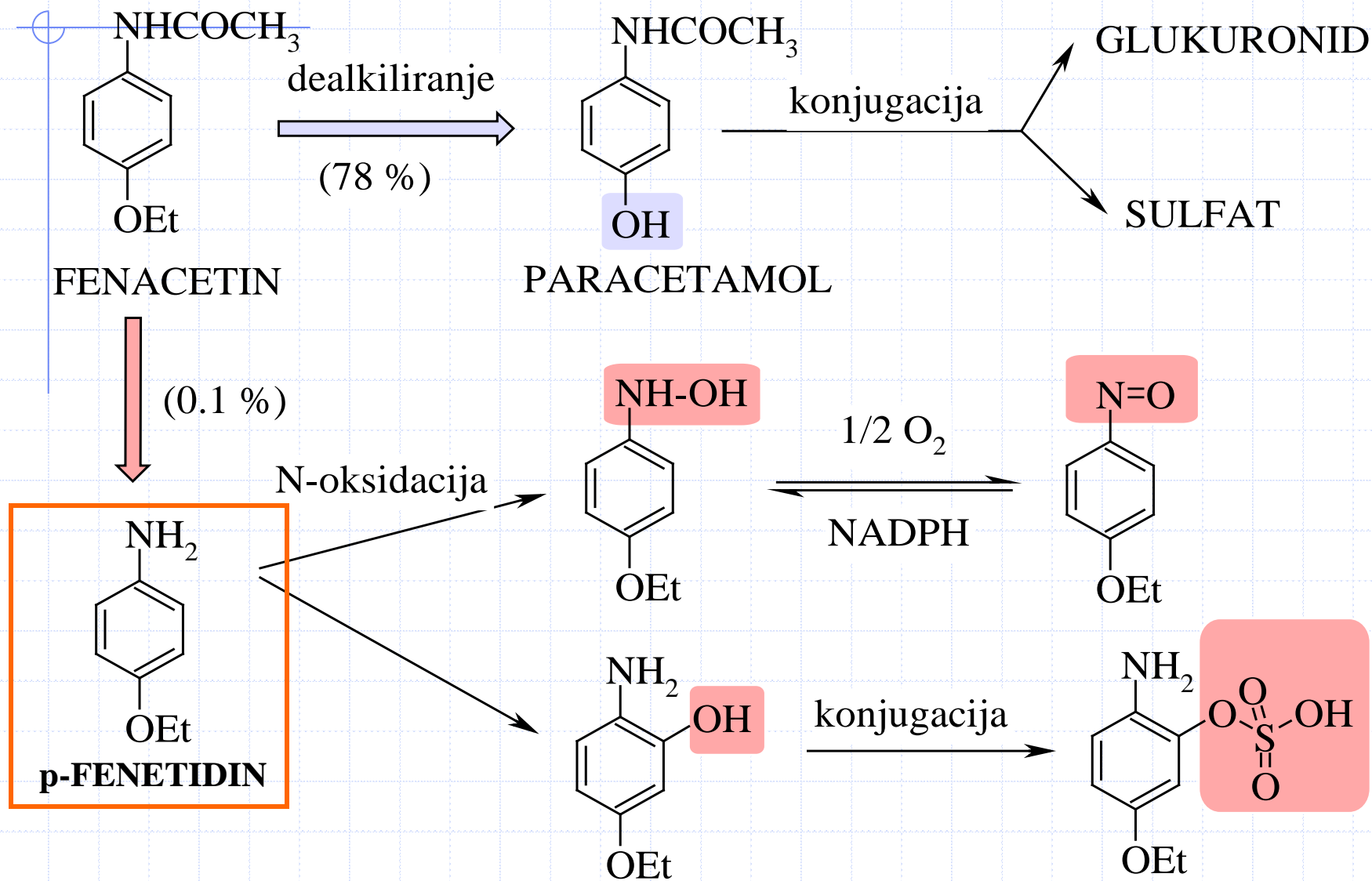


Konjugacija z glutationom

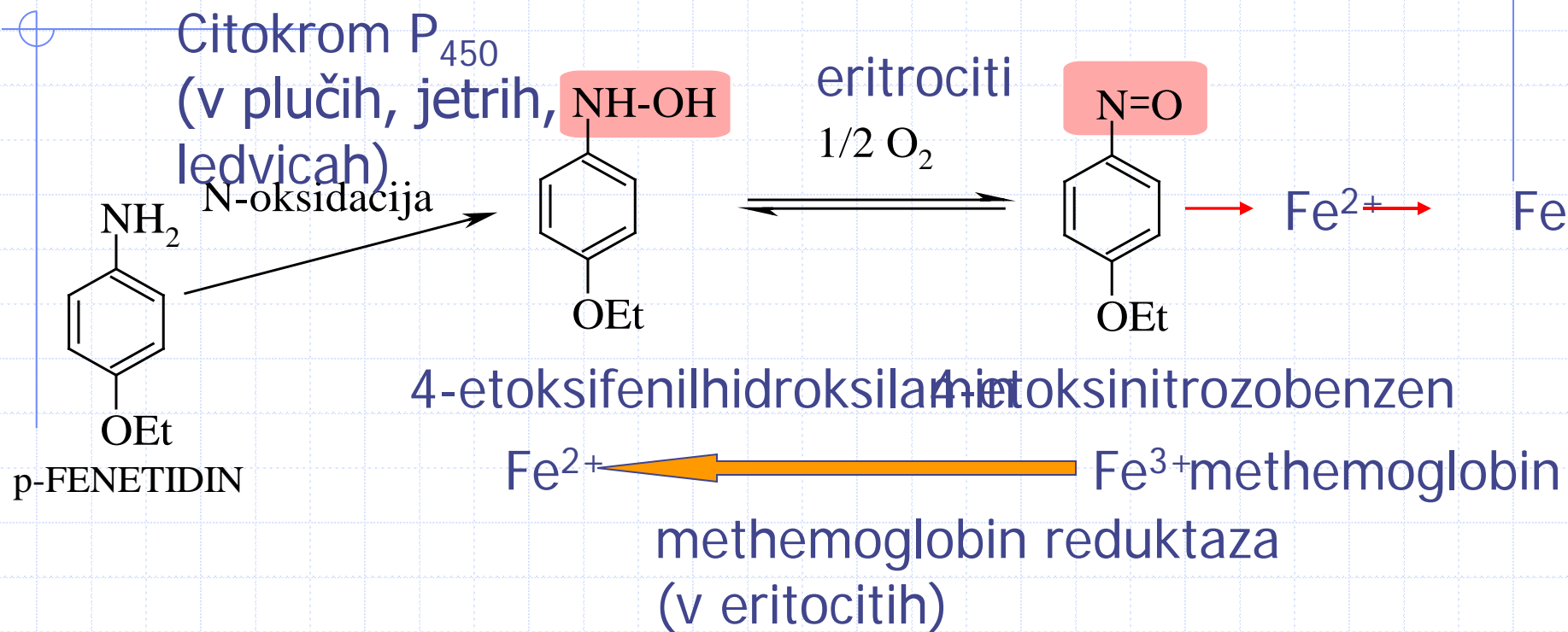


1. Poteče reakcija z glutationom; katalizira jo glutation S-transferaza; nastane R-S-G
2. Nato poteče reakcija acetiliranja, ki jo katalizira acetilaza; nastane derivat merkapturične kisline.
Ko nastane R-S-G lahko potečejo tudi reakcije, ki jih katalizira glutamil transferaza ali cisteinil transferaza.

Metabolizem in toksičnost učinkovin



Toksičnost fenetidina- zakaj toksičnost pri novorojenčkih?



Methemoglobinemija



There are, however, rare individuals born with a congenital deficiency of methemoglobin reductase. There is a relatively high incidence of this trait among Alaskan Eskimos and among some families in Appalachia. These individuals may go through life with as much as half of their total hemoglobin in the form of methemoglobin. As it turns out, however, they are more blue than sick. They can compensate for the defect by making more red blood cells than normal individuals (polycythemia). Even though these extra red cells are defective, the functional fraction of hemoglobin is increased. These phenotypes are exquisitely sensitive to methemoglobin-generating chemicals.

reducent	ALKENI	ALDEHIDI	KETONI	ESTRI	AMIDI	KARBOKS ILNE KISLINE
$H_2, Pd/C$	alkan	1 ^o alkohol	2 ^o alkohol	-	-	-
$LiAlH_4$	-	1 ^o alkohol	2 ^o alkohol	1 ^o alkohol	amin	1 ^o alkohol
$NaBH_4$	-	1 ^o alkohol	2 ^o alkohol	1 ^o alkohol	-	-
DIBAL	-	1 ^o alkohol	2 ^o alkohol	aldehid	aldehid	1 ^o alkohol

Sintezna naloga

[(5-benzoil-2-hidroksi)benzil] propionat
iz fenola



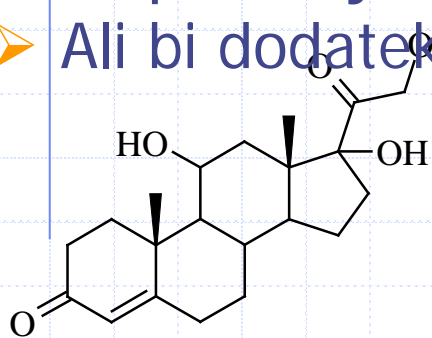
Sinteza bezafibrata

2-~~{~~4-[2-(4-klorbenzamido)etil]fenoksi}-metilpropionska
kislina iz 4-(2-aminoetil)fenola in 4-klorobenzoilklorida

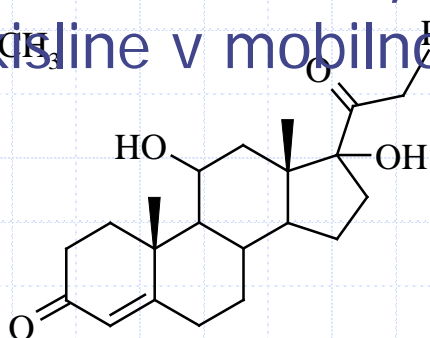


Steroide nanesimo na TLC ploščico (silikagel). Kromatogram razv
 v mobilni fazi DIKLOROMETAN/ETER/METANOL/VODA (77:15:8:1)
 pod UV svetlobo detektiramo lise prikazane na spodnjem kromato

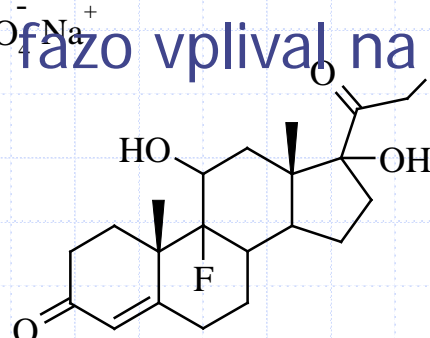
- Ugotovi katere lise ustrezajo posameznim steroidom!
- Kaj se zgodi, če povečamo količino metanola v mobilni fazi?
- Ali pričakujete kakšne težave, ker se v mobilni fazi uporablja vo
- Ali bi dodatek kisline v mobilno fazo vplival na potovanje naved



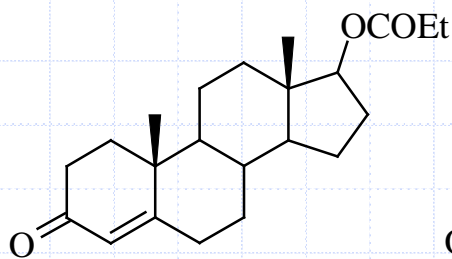
hidrokortison acetat



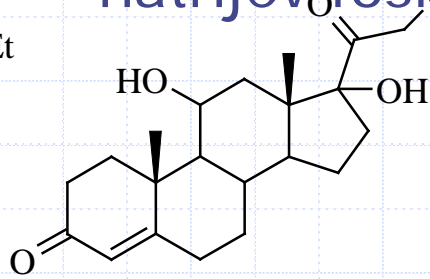
hidrokortison
natrijev fosfat



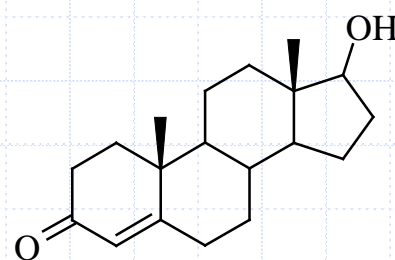
triamkinolon



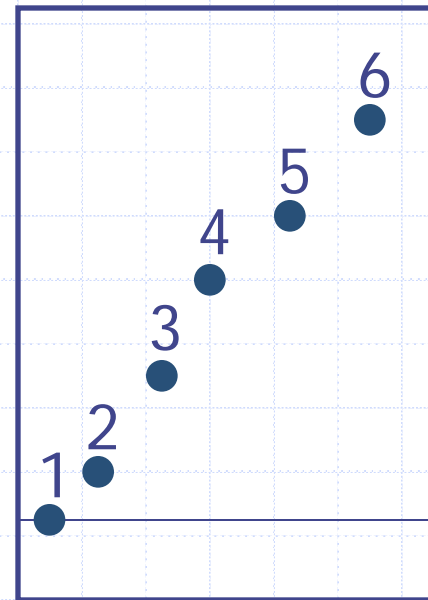
testosteron
propionat



hidrokortison

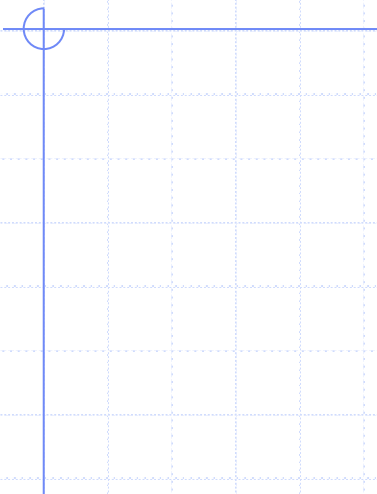


testosteron



Naloga za točke

F
E
N
A
C
E
T
I
N



Naloga za točke

F
E
N
A
C
E
T
I
N

