

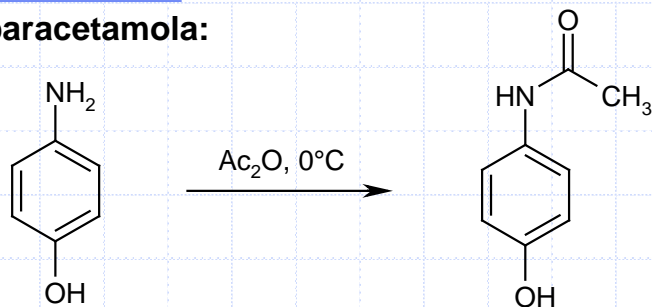


Katedra za farmacevtsko kemijo

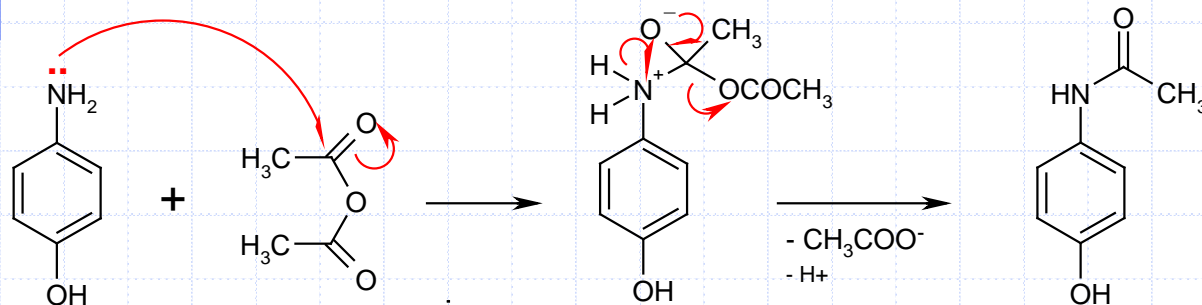
Paracetamol

Sinteza paracetamola

Sinteza paracetamola:



Mehanizem reakcije:



Možni stranski produkti: N,O-diaciliran analog

O-aciliran analog

ocetna kislina (kot produkt hidrolize acetanhidrida)

sol ocetne kisline s p-aminofenolom (v kakšnem obsegu?)

KISLINSKI ANHIDRID I:

Lastnosti anhidridov

- ◆ Nastanejo z odcepitevijo molekule vode iz 2 molekul karboksilnih kislin – ime!
- ◆ Brezbarvne tekočine z ostrim vonjem (vrelišča praviloma višja kot pri analognih kislinah)
- ◆ Ločimo: a) SIMETRIČNE ANHIDRIDE,
b) ASIMETRIČNE = MEŠANE ANHIDRIDE,
c) CIKLIČNE ANHIDRIDE

KISLINSKI ANHIDRIDDI:

Reaktivnost anhidridov

- Anhidridi reagirajo z vodo do ustreznih kislin (manj burno kot kislinski kloridi)
- Anhidridi višje molekulske mase so stabilnejši
- Reakcije kislinskih anhidridov z vodo, alkoholi in amini

KISLINSKI ANHIDRIDNI:

Sintezne metode za pripravo anhidridov

- ◆ Kislinski klorid + sol karboksilne kisline (asimetrični anhidridi)
- ◆ Adicija očetne kisline na keten (acetanhidrid)
- ◆ Oksidacija acetaldehida s kobaltovim acetatom kot katalizatorjem (acetanhidrid)
- ◆ Iz per(oksi)ocetne kisline in acetaldehida (acetanhidrid)
- ◆ Dehidracija – direktna, indirektna (simetrični anhidridi)

AMINI:

Bazičnost alifatskih in aromatskih aminov

- ◆ Bazičnost aminov določa vrsta in število substituentov.

- ◆ Bazičnost amoniaka in alkilaminov:

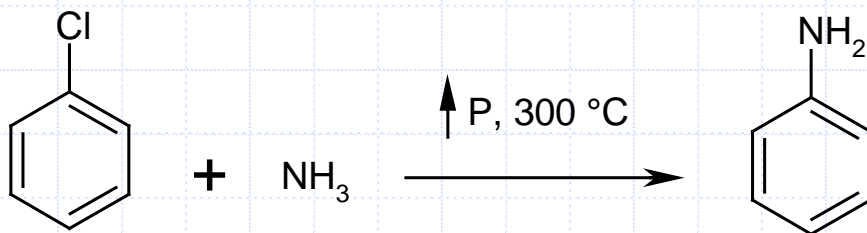
$\text{NH}_3 < \text{prim. alkilamini} < \text{terc. alkilamini} < \text{sek. alkilamini}$

- ◆ Aromatski amini – alifatski amini?

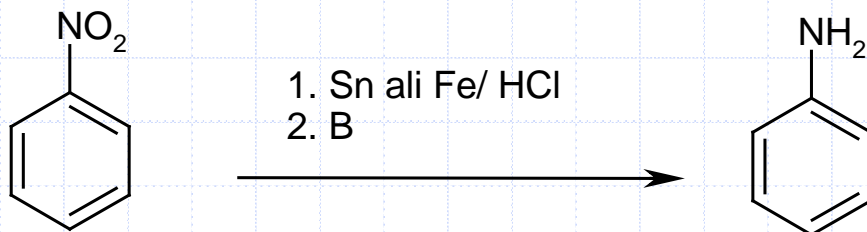
AROMATSKI AMINI:

Sintezne metode priprave anilina

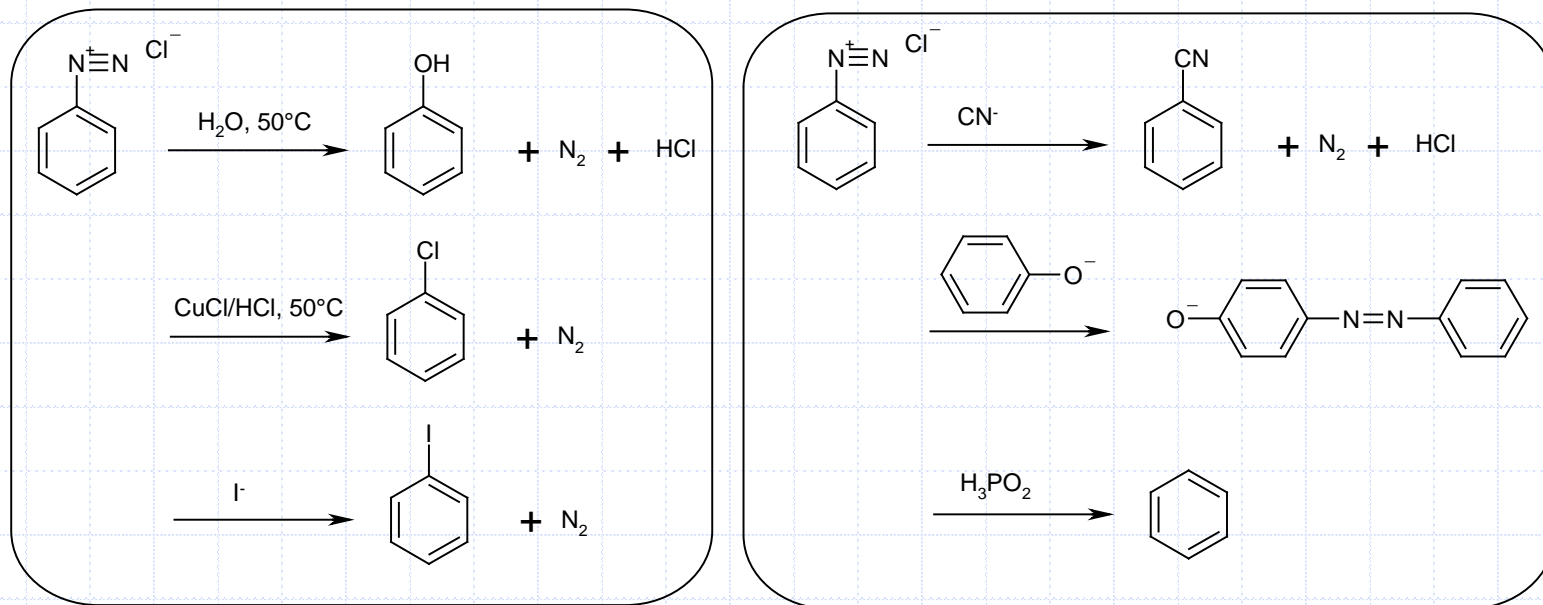
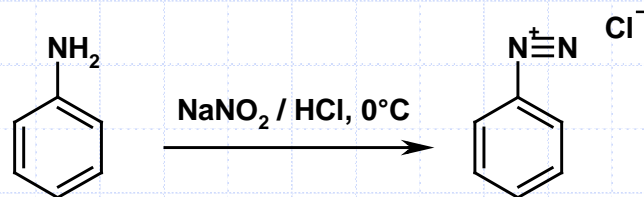
1. Iz klorobenzena in amoniaka pri visoki temperaturi in tlaku



2. Redukcija nitrobenzena



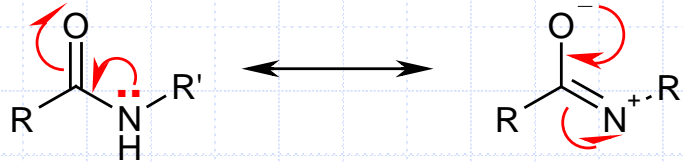
Pomembne sintezne pretvorbe aminov: Diazotiranje in nadaljnje pretvorbe



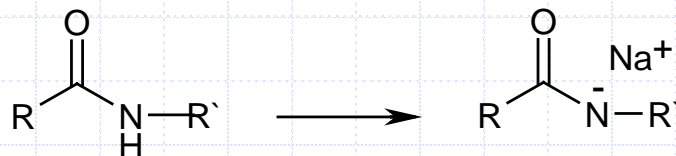
Alifatske Diazonijeve soli so v primerjavi z aromatskimi manj stabilne, zato le aromatske diazonijeve soli uporabljamo v zgoraj navedene sintezne namene.

Stabilnost amidov

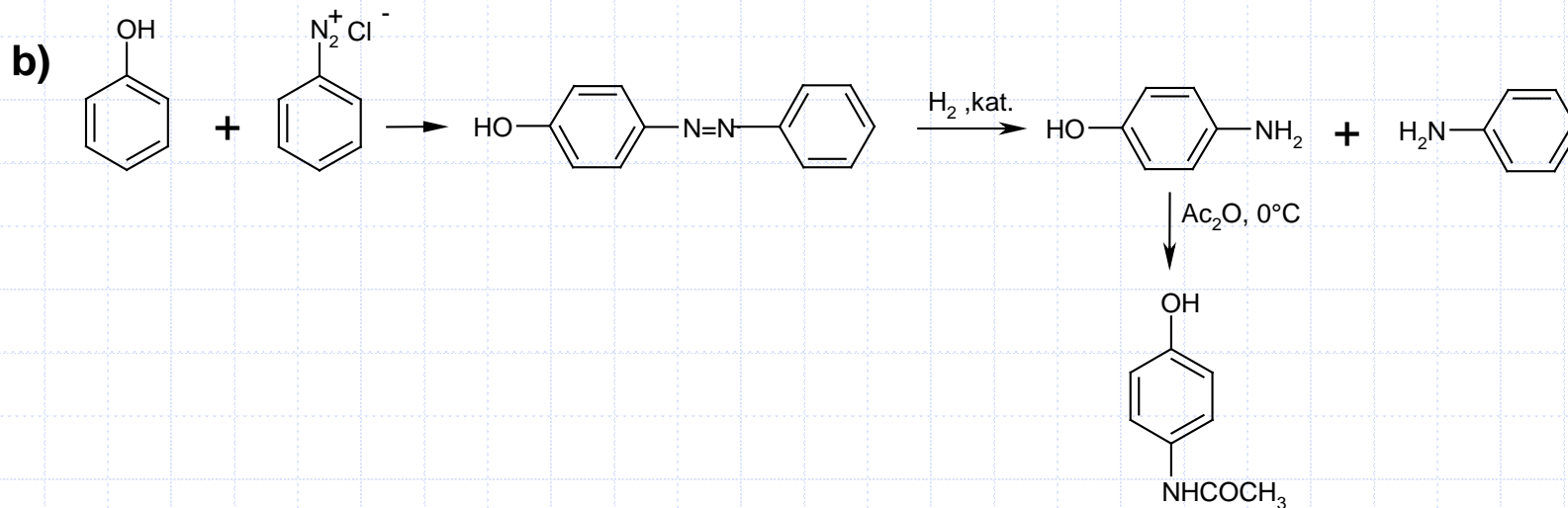
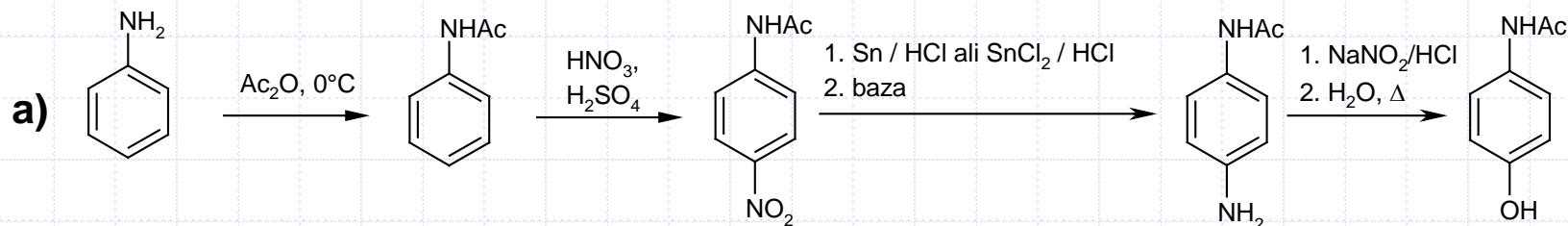
- ◆ So stabilne spojine (rezonančna stabilizacija).



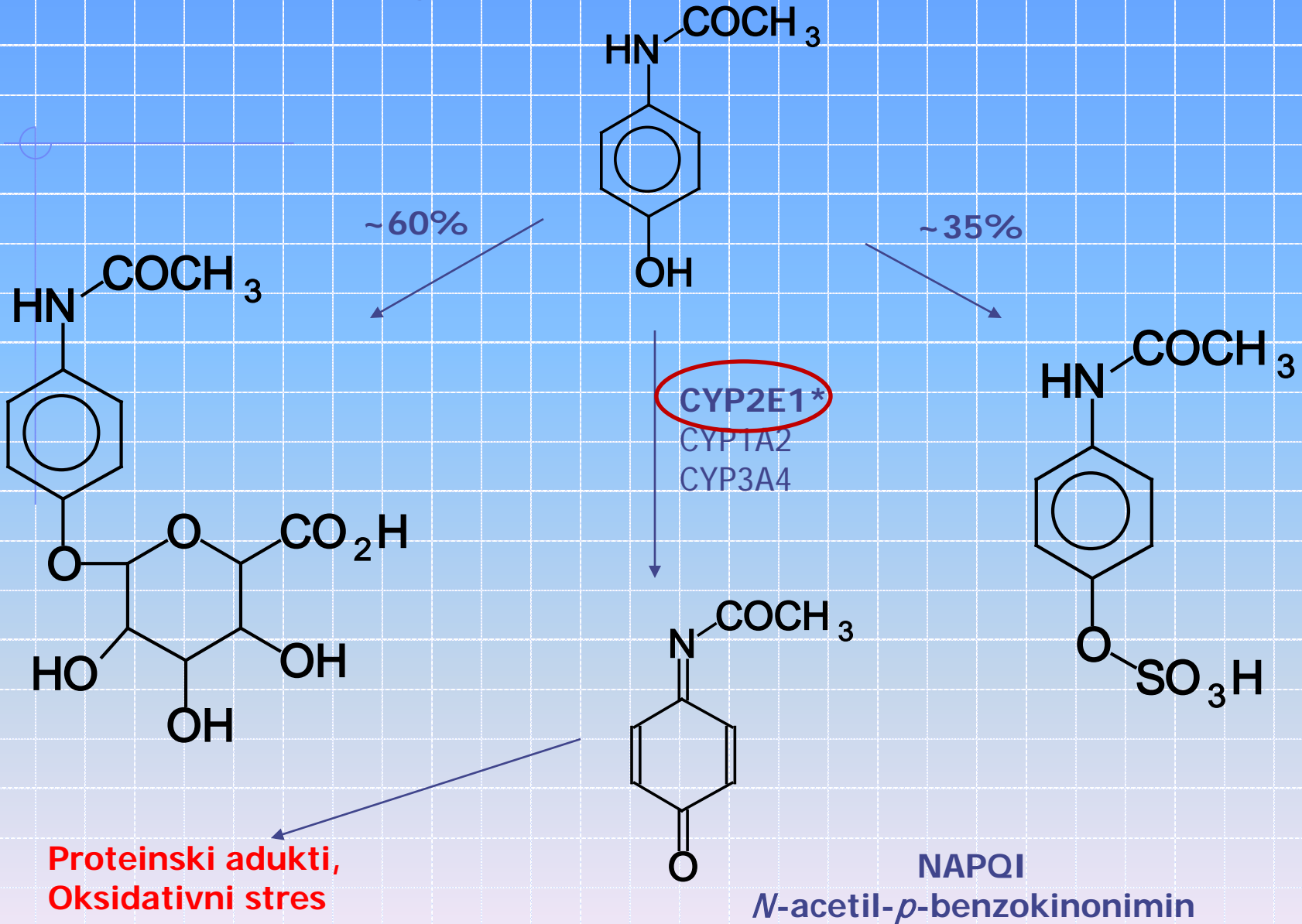
- ◆ Hidroliza poteče šele pri daljšem segrevanju pri povišani temperaturi v kislih ali alkalnih vodnih raztopinah
- ◆ Primerjava stabilnosti amidov napram estrom: večinoma šibko kisli, z močnejšimi bazami tvorijo soli, stabilnejši pri pogojih hidrolize



Alternativna sinteza paracetamola



Biotransformacija paracetamola



Teoretične osnove kristalizacije

1. Definicija:

- Metoda čiščenja spojin
- Nastanek in rast kristalov iz (pre)nasičene raztopine spojine

2. Izvedba prekristalizacije

3. Kriteriji za izbor ustreznega topila

Sintezna naloga (BENORILAT)

Iz p-aminofenola in acetilsalicilne kisline pripravite
4-(2-acetoksibenzoiloksi)acetanilid!

Računska naloga (KRISTALIZACIJA)

Imamo 20 g produkta, ki ga kristaliziramo iz etanola. Topnost v hladnem etanolu znaša 0.01 g/ml, v vročem pa 0.6 g/ml. Koliko spojine izgubimo zaradi prekrystalizacije? Produkt vsebuje 5% nečistot, ki so popolnoma topne v etanolu. Kakšen je celokupen izkoristek, če delamo s spojino še dve sintezni stopnji in je izkoristek prve 80%, druge pa 70%?

Naloga

Želite sintetizirati acetilsalicilno kislino ter paracetamol. Pred začetkom dela vam ustrezne kemikalije priskrbi vaš mentor in sicer za vsako sintezo posebej. Čistilka, ki čisti vaš delovni pult, pomeša steklenice s kemikalijami. Ko se vrnete z malice, imate na pultu pomešane steklenice z naslednjimi kemikalijami:

- ◆ salicilna kislina,
- ◆ acetil klorid,
- ◆ voda,
- ◆ *p*-aminofenol,
- ◆ 2M raztopina NaOH,
- ◆ aktivno oglje,
- ◆ 10% raztopina NaHCO₃,
- ◆ etilacetat.

Veste, da morate uporabiti vse reagente. Opišite obe sintezni poti vključno z izolacijo.

Naloga

- ◆ Sintetizirajte 5-amino-2-etoksibenzojsko kislino iz benzena.

Naloga za točko

