

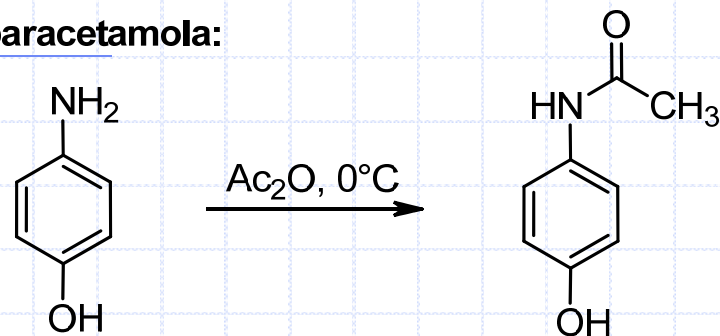


Katedra za farmacevtsko kemijo

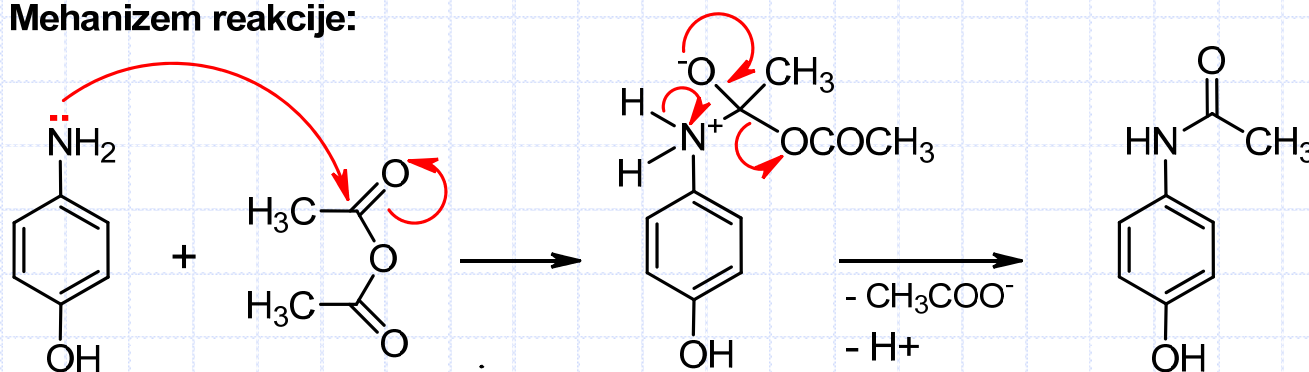
Paracetamol

Sinteza paracetamola

Sinteza paracetamola:



Mehanizem reakcije:



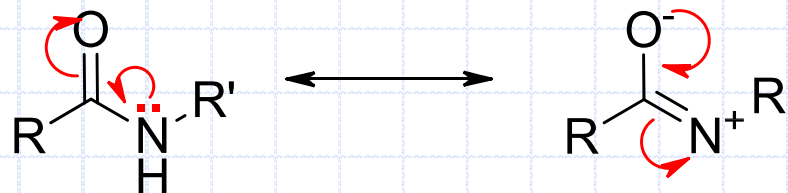
Možni stranski produkti: N,O-diaciliran analog
O-aciliran analog
ocetna kislina (kot produkt hidrolize acetanhidrida)
sol očetne kisline s p-aminofenolom (v kakšnem obsegu?)

Razmislek

- ◆ Predlagajte orositveni reagent za potek reakcije.
- ◆ Narišite strukture možnih stranskih produktov.
- ◆ Zakaj uporabimo vodo kot topilo; gre namreč za kompetitivni nukleofil...
- ◆ Zakaj reakcijo izvajamo pri 0 °C?
- ◆ Zakaj acetanhidrid dokapavamo počasi?
- ◆ Kaj se zgodi s prebitnim acetanhidridom?

Stabilnost amidov

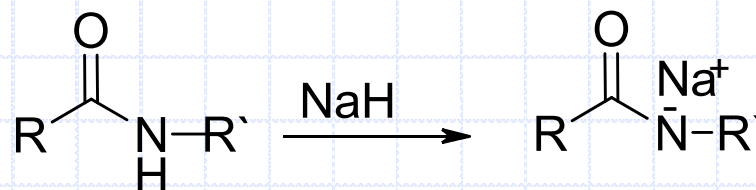
- ◆ so stabilne spojine zaradi resonančne stabilizacije



- ◆ hidroliza poteče šele pri daljšem segrevanju pri povišani temperaturi v kislih ali alkalnih vodnih raztopinah

- ◆ primerjava stabilnosti amidov in estrov:

- amidi so večinoma šibko kisli, z močnejšimi bazami tvorijo soli, stabilnejši pri pogojih hidrolize



KISLINSKI ANHIDRID I:

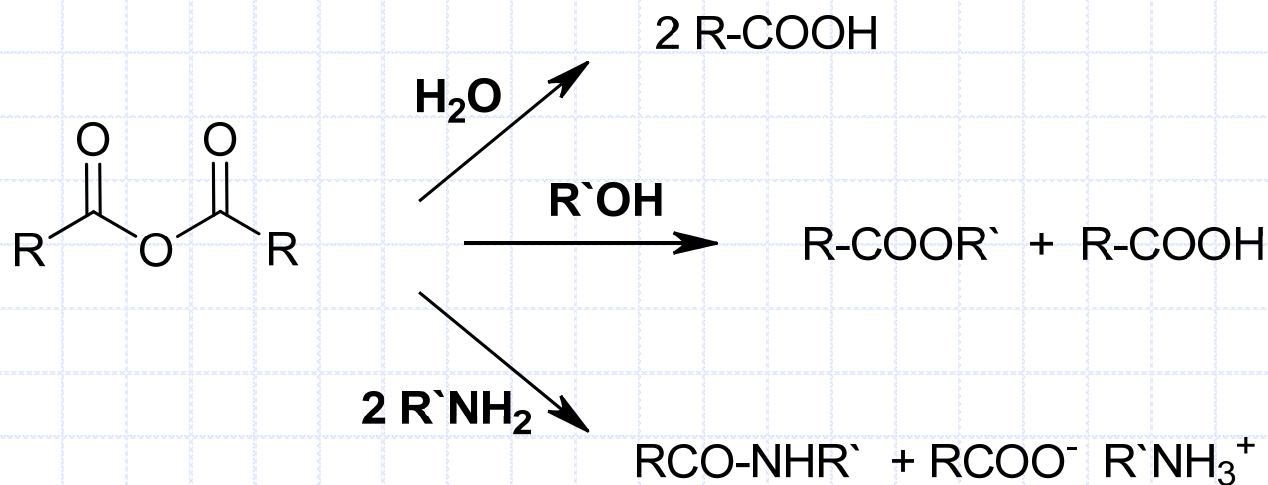
Lastnosti anhidridov

- ◆ nastanejo z odcepiitvijo molekule vode iz 2 molekul karboksilnih kislin – zato takšno 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 ANHIDRIDIDI:

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 ANHIDRIDIDI:

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:

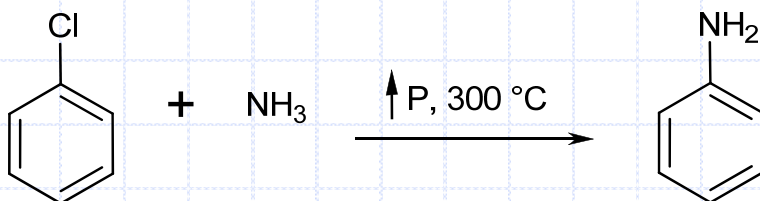
$\text{NH}_3 < \text{prim. alkilamini} < \text{terc. alkilamini} < \text{sek. alkilamini}$

◆ primerjava med aromatskimi in alifatskimi amini...

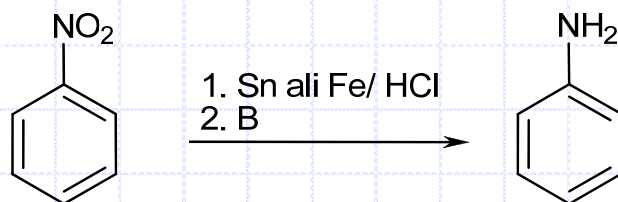
AROMATSKI AMINI:

Sintezne metode priprave anilina

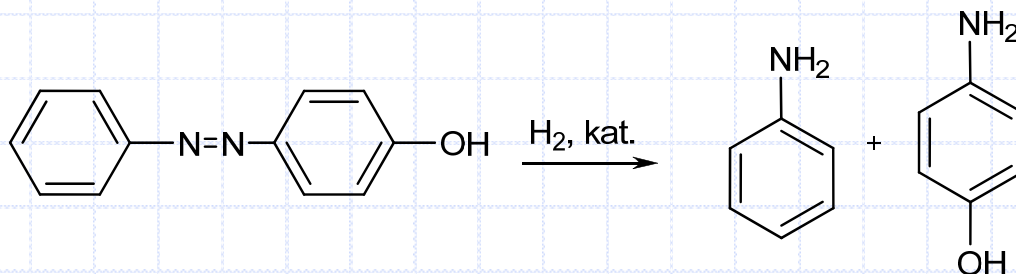
1. Iz klorobenzena in amoniaka pri visoki temperaturi in tlaku



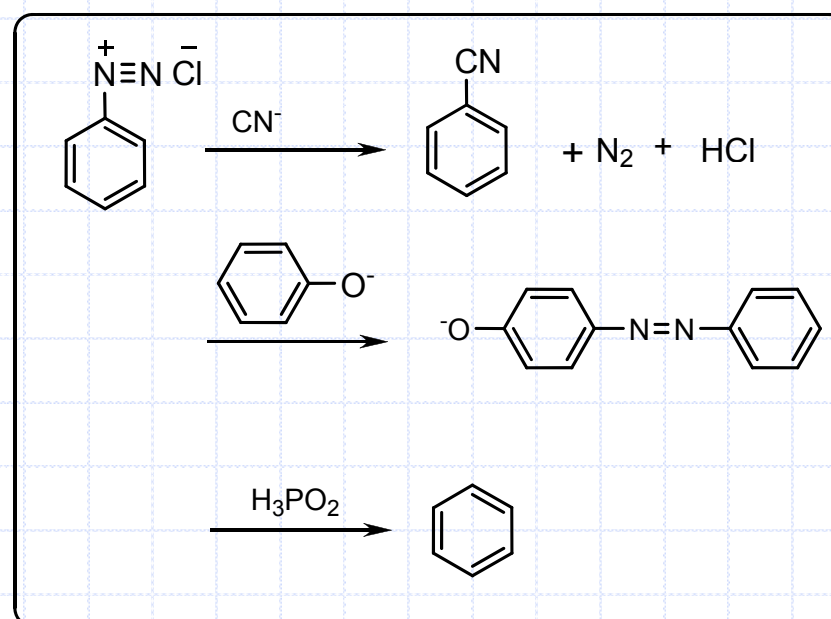
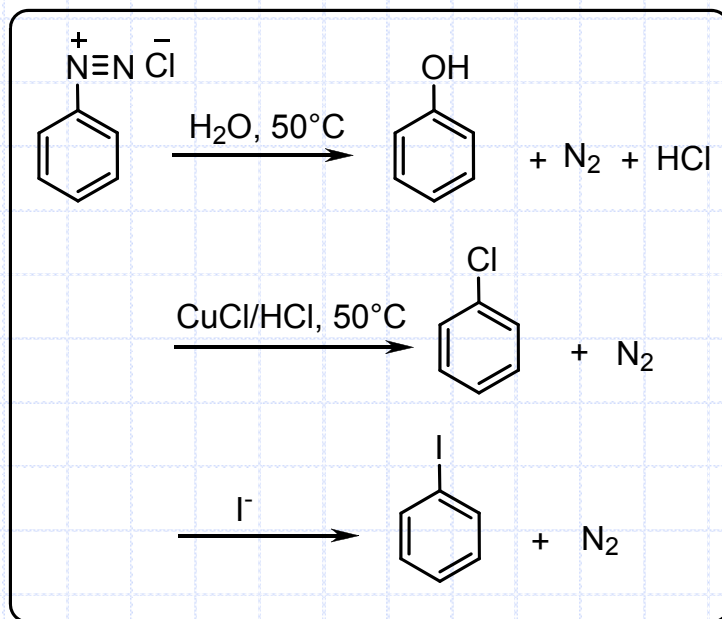
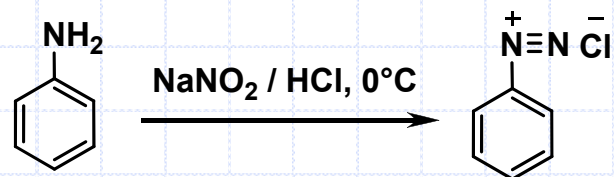
2. Redukcija nitrobenzena



3. Redukcija diazo spojin



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.

FENOLI:

- ◆ OH- skupina vezana na C-atom benzenskega obroča:
hidroksibenzen ali fenol
- ◆ se razlikujejo od alkoholov
- ◆ praviloma tekočine z visokim vreliščem ali trdne snovi
z značilnim vonjem
- ◆ fenol - dezinfekcijsko sredstvo (karbolna kislina)

FI/KE lastnosti fenolov:

◆ Vodotopnost

- ◆ Poznamo topne fenole in take, ki praktično niso topni

◆ Kislost

- ◆ Tisti z elektronprivlačnimi skupinami so zmerno kisli ($-\text{NO}_2$), z elektrondonorskimi pa bistveno manj kisli ($-\text{NH}_2$)
- ◆ $\text{pK}_a(\text{fenol})=10.00$, $\text{pK}_a(p\text{-krezol})=10.26$, $\text{pK}_a(p\text{-nitrofenol})=7.15$, $\text{pK}_a(\text{pikrinska kislina})=0.25$

◆ Dipolni moment

- ◆ Največjega imajo o-substituirani

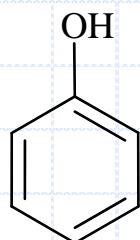
◆ Vodikove vezi

- ◆ So močne pri o-substituiranih (intramolekularne)

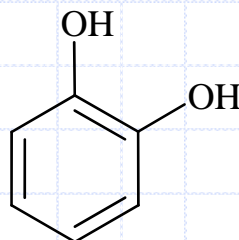
◆ Oksidacija

- ◆ Če je v vzorcu oksidiran produkt, potem ostane na startu.
- ◆ Če oksidacija teče med razvijanjem, potuje oksidiran produkt za fenolno liso kot **sivkastočrn rep**.

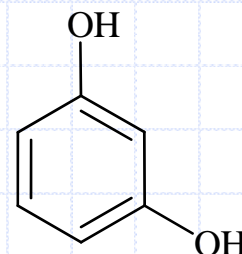
Fenoli – nekatera trivialna imena



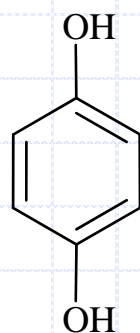
FENOL



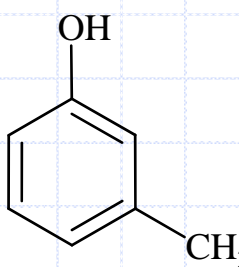
KATEHOL



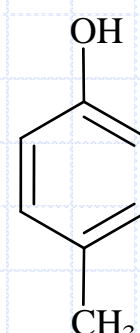
RESORCINOL



HIDROKINON



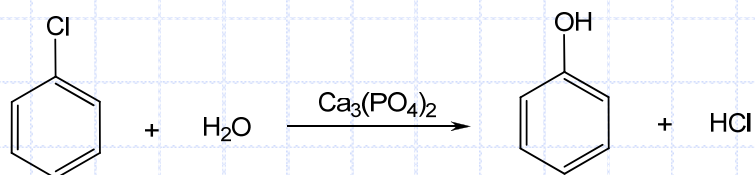
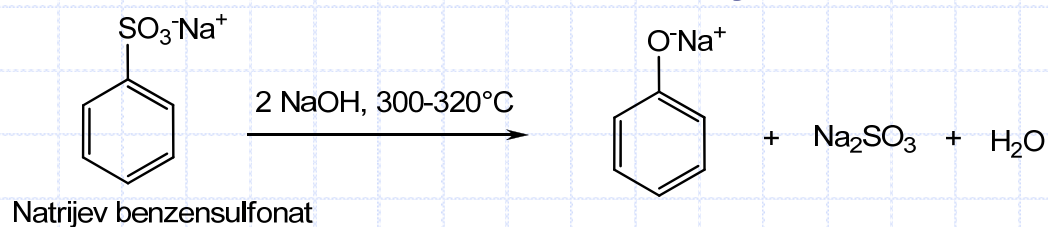
m-KREZOL



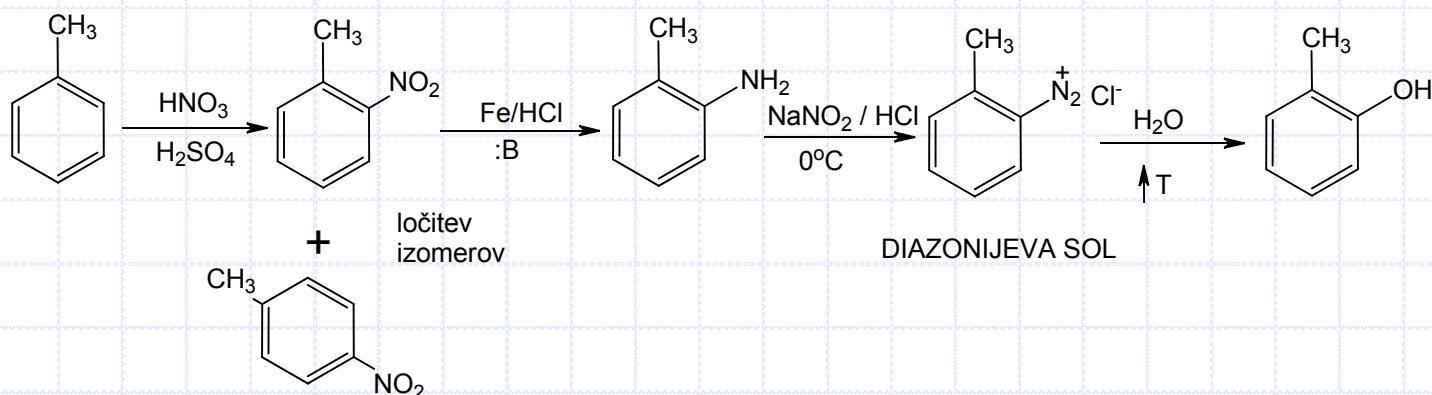
p-KREZOL

Sinteza fenolov:

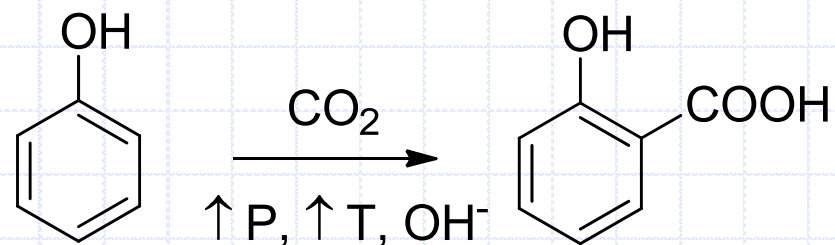
1. Nukleofilna aromatska substitucija:



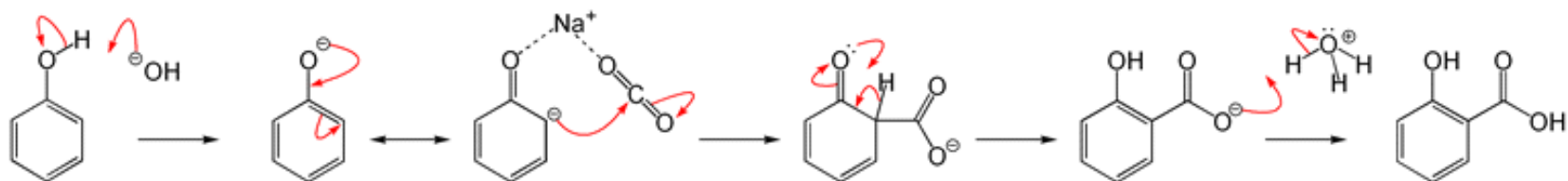
2. Preko NO₂ → NH₂ → N₂⁺ → OH sintezne poti: kot primer je navedena sinteza *o*-krezola iz toluena



KOLBE – SCHMITT-ova sinteza salicilne kisline



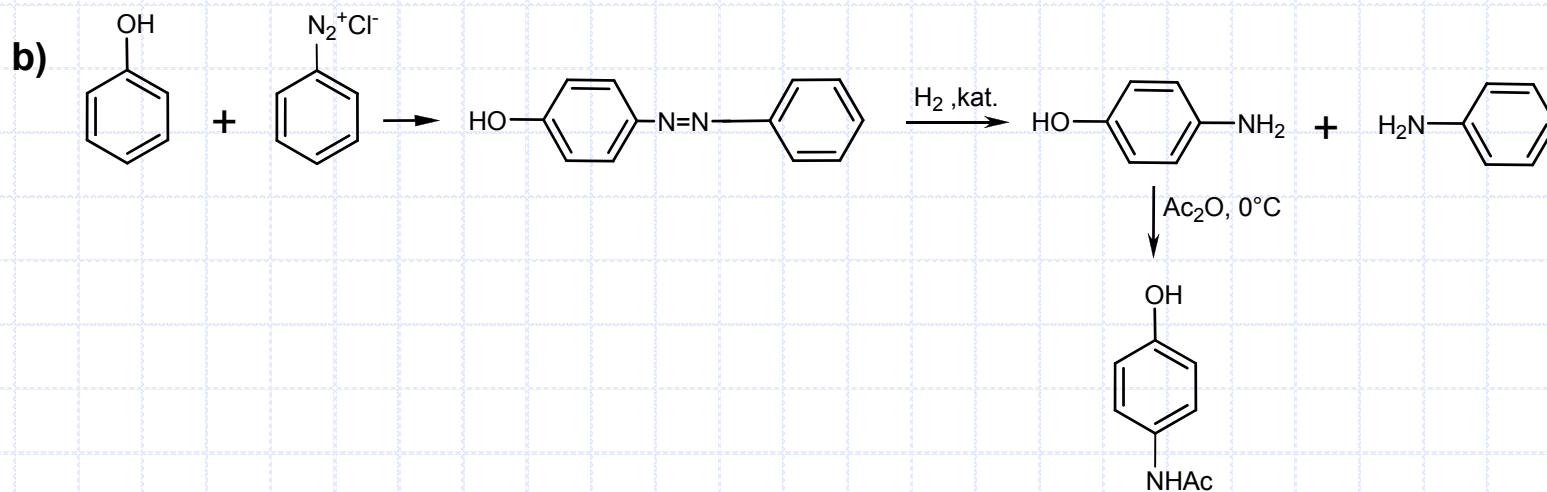
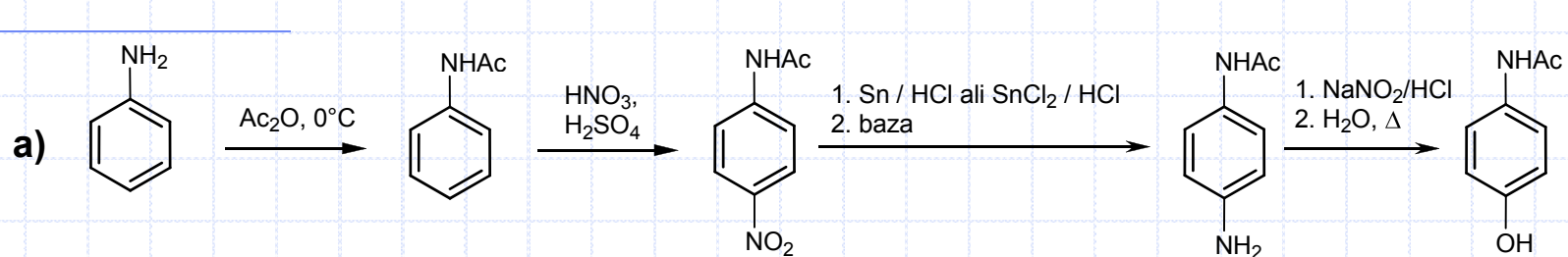
Mehanizem:



120 - 140°C,
0,5 - 0,6 MPa

Sinteza poteka preko karboksiliranja mezomernega fenolatnega aniona (nukleofilna adicija fenolata na ogljikov dioksid).

Alternativna sinteza paracetamola



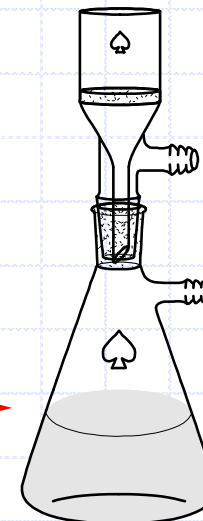
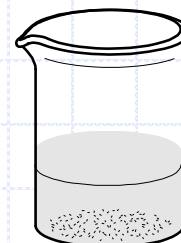
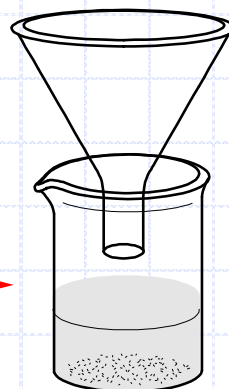
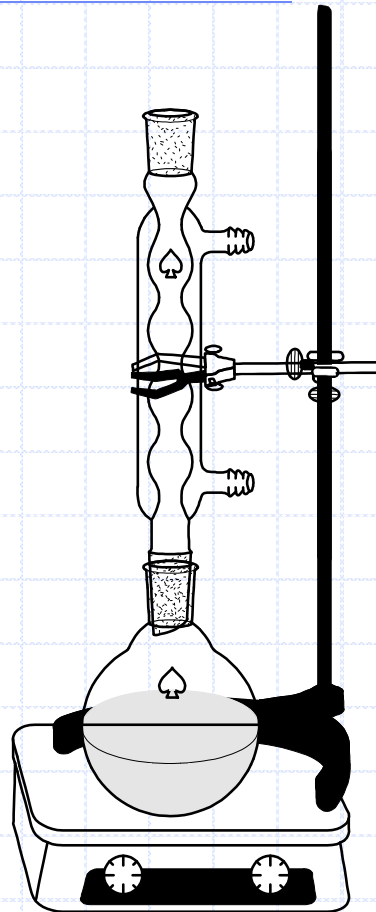
Ostala potrebna znanja

- ◆ **Ponovitev teoretičnih osnov kristalizacije – skripta Uvod v laboratorijsko organsko kemijo (Požgan, Štefane).**
- ◆ **Metode N- in O-aciliranja!**

Praktična izvedba prekrystalizacije

IZVEDBA PREKRISTALIZACIJE

- A. Priprava nasičene raztopine spojine pri T vrelišča
- B. Filtracija vroče raztopine vzorca
- C. Ohlajanje, izpadanje kristalov
- D. Filtracija kristalov od matičnice

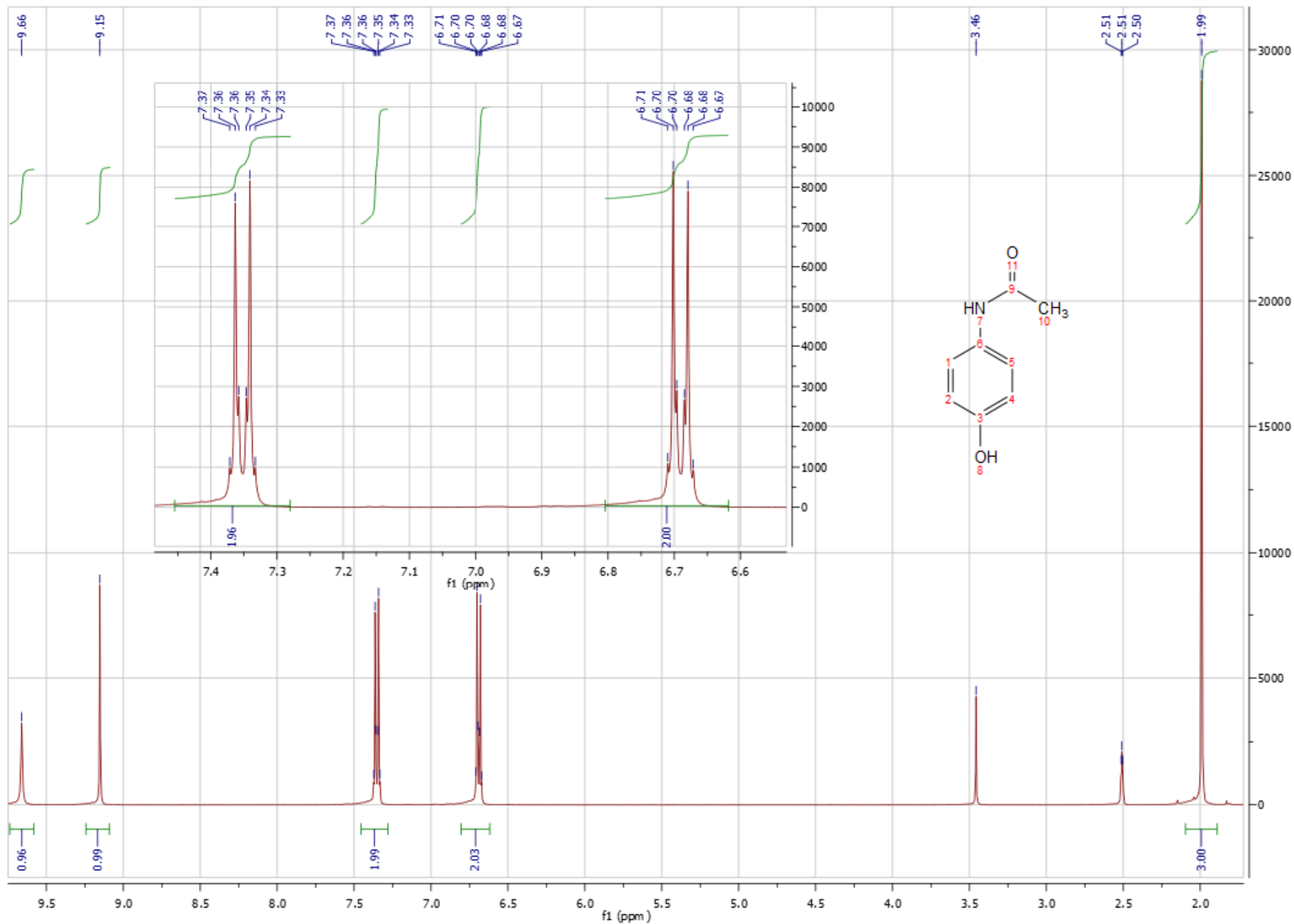


A

B

C

D



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

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

Naloga za točko