

Univerza na Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Katedra za farmacevtsko kemijo

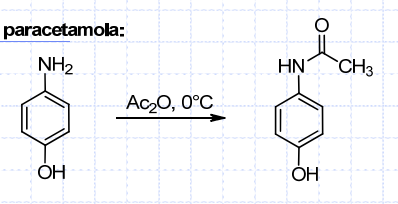
Paracetamol

Vaje iz Farmaceutske kemije 3

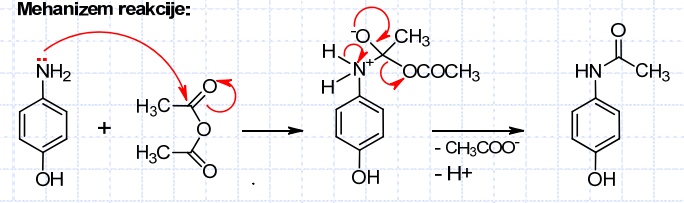
1

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?)

Vaje iz Farmaceutske kemije 3

2

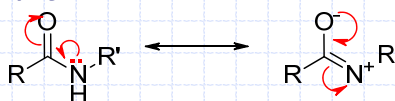
Razmislek

- ◆ 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?

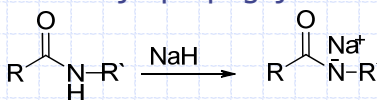
3

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



Vaje iz Farmaceutske kemije 3

4

KISLINSKI ANHIDRIDI: Lastnosti anhidridov

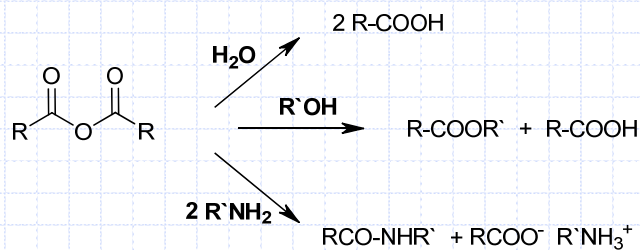
- ◆ nastanejo z odcepitvijo molekule vode iz 2 molekul karboksilnih kislin – zato takšno ime!
- ◆ brezbarvne tekočine z ostrim vonjem (vrelišča praviloma višja kot pri analognih kislinah)
- ◆ ločimo: a) SIMETRIČNE ANHIDRIDE,
b) ASIMETRIČNE = MEŠANE ANHIDRIDE,
c) CIKLIČNE ANHIDRIDE

Vaje iz Farmaceutске kemije 3

5

KISLINSKI ANHIDRIDI: 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



Vaje iz Farmaceutске kemije 3

6

KISLINSKI ANHIDRIDI: 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)

Vaje iz Farmaceutske kemije 3

7

AMINI: Bazičnost alifatskih in aromatskih aminov

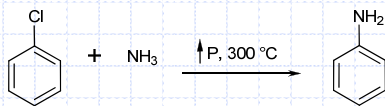
- ◆ bazičnost aminov določa vrsta in število substituentov.
- ◆ bazičnost amoniaka in alkilaminov:
 NH_3 < prim. alkilamini < terc. alkilamini < sek. alkilamini
- ◆ primerjava med aromatskimi in alifatskimi amini...

Vaje iz Farmaceutske kemije 3

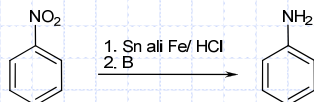
8

AROMATSKI AMINI: Sintezne metode priprave anilina

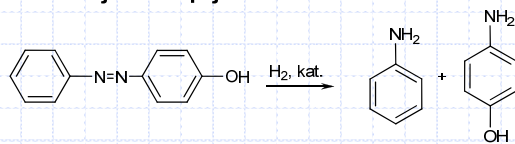
1. Iz klorobenzena in amoniaka pri visoki temperaturi in tlaku



2. Redukcija nitrobenzena



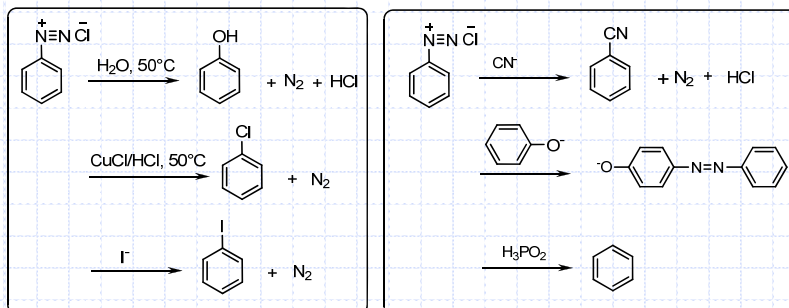
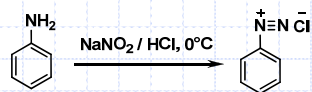
3. Redukcija diazo spojin



Vaje iz Farmaceutvske kemije 3

9

Pomembne sintezne pretvorbe aminov: Diazotiranje in nadaljnje pretvorbe

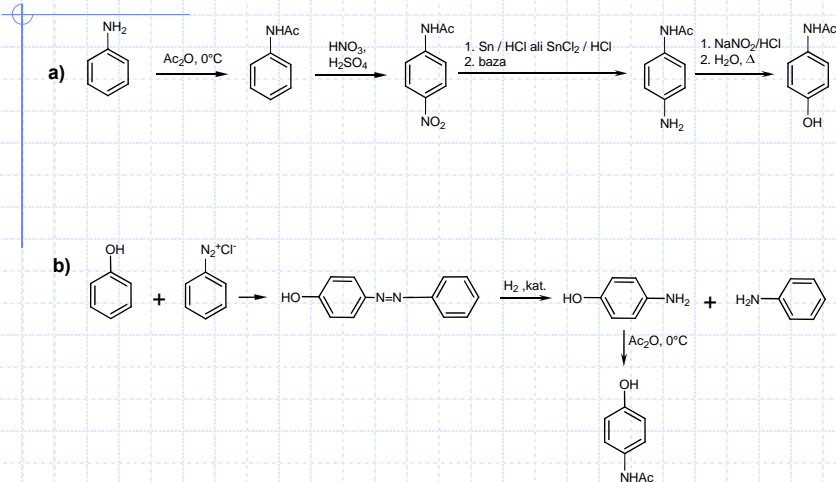


Alifatske diazonijeve soli so v primerjavi z aromatskimi manj stabilne, zato le aromatske diazonijeve soli uporabljamo v zgoraj navedene sintezne namene.

Vaje iz Farmaceutvske kemije 3

10

Alternativna sinteza paracetamola



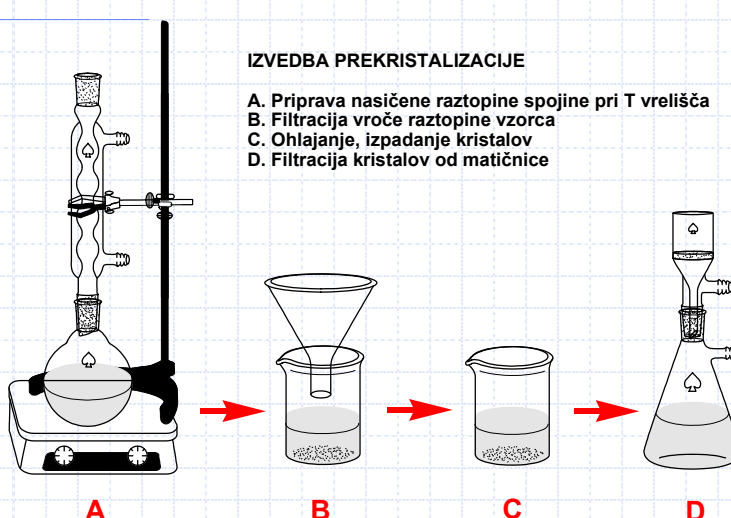
Vaje iz Farmaceutvske kemije 3

11

Praktična izvedba prekrystalizacije

IZVEDBA PREKRISTALIZACIJE

- Prilprava nasičene raztopine spojine pri T vrelišča
- Filtracija vroče raztopine vzorca
- Ohlajanje, izpadanje kristalov
- Filtracija kristalov od matičnice



12

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 prekristalizacije? 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%?