

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za farmacijo

Katedra za farmacevtsko kemijo

## Sinteza homologov paracetamola

Vaje iz Farmacevtske kemije 3 1

### Sinteza N-(4-hidroksifenil)dekanamida

Sinteza N-(4-hidroksifenil)dekanamida:

Nc1ccc(O)cc1 + CCCCCCCCC(=O)Cl  $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O/dioksan, } 10^\circ\text{C}]{\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COCl/NaHCO}_3}$  CCCCCCCCC(=O)Nc1ccc(O)cc1

Mehanizem reakcije:

Nc1ccc(O)cc1 + R-C(=O)Cl  $\rightarrow$  [NH2+]c1ccc(O)cc1C(=O)R  $\xrightarrow{-\text{HCl}}$  NC(=O)Rc1ccc(O)cc1

Vaje iz Farmacevtske kemije 3 2

## Praktična izvedba sinteze

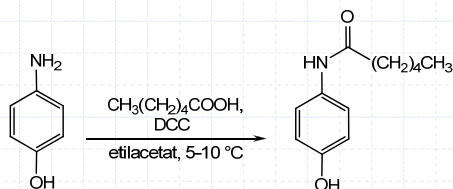
1. 4-aminofenol suspendiramo v zmesi voda/dioksan; dodamo vodno raztopino  $\text{NaHCO}_3$  ter ohladimo na  $10^\circ\text{C}$
2. v reakcijsko zmes ob hlajenju na ledeni kopeli med mešanjem postopoma dodajamo raztopino kislinskega klorida v dioksanu
3. po končanem dodajanju mešamo suspenzijo še 15 min
4. odfiltriramo nastalo oborino in speremo s hladno vodo
5. prekristaliziramo iz metanola

## Vprašanja:

1. Zakaj uporabimo zmes voda/dioksan?
2. Predlagajte orositveni reagent za detekcijo poteka reakcije.
3. Zakaj dodamo  $\text{NaHCO}_3$ ? Zakaj pri reakciji 4-aminofenola z acetanhidridom nismo uporabili  $\text{NaHCO}_3$ ?
4. Zakaj se reakcijska zmes peni?
5. Zakaj izvajamo reakcijo pri nižani temperaturi?
6. Zakaj dodajamo dekanoil klorid postopno?

## Sinteza *N*-(4-hidroksifenil)heksanamida

Sinteza *N*-4(hidroksifenil)heksanamida:



Kakšen je mehanizem reakcije?

Vaje iz Farmacevtske kemije 3

5

## Praktična izvedba sinteze

1. Heksanojsko kislino raztopimo v EtOAc, ohladimo na 0°C, dodamo DCC, mešamo 30 min pri 0°C
2. V reakcijsko zmes dodamo 4-aminofenol, mešamo 30 min pri **sobni T**
3. Odfiltriramo dicikloheksilsečnino
4. Ekstrakcija reakcijske zmesi z NaHCO<sub>3</sub> (sat), H<sub>2</sub>O, 1M HCl, H<sub>2</sub>O ter NaCl (sat)
5. Organsko fazo sušimo z Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriramo in uparimo topilo
6. Prekristaliziramo iz MeOH

Vaje iz Farmacevtske kemije 3

6

## Vprašanja:

1. Zakaj mešamo heksanojsko kislino in DCC pred dodatkom 4-aminofenola 30 min?
2. Zakaj reakcijo izvajamo pri nižani temperaturi?
3. Zakaj spiramo reakcijsko zmes z nasičeno raztopino  $\text{NaHCO}_3$ ?
4. Zakaj spiramo reakcijsko zmes z vodo?
5. Zakaj spiramo reakcijsko zmes z 1M HCl?
6. Zakaj speremo reakcijsko zmes z nasičeno raztopino NaCl?
7. Zakaj je reakcija manj selektivna? Kako bi optimirali pogoje?

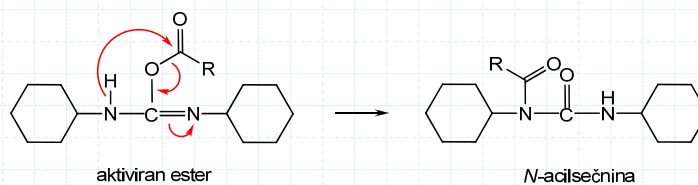
## Možni stranski produkti

### 1. PRI OBEH SINTEZNIH POSTOPKIH:

- O-aciliran produkt
- N,O-diaciliran produkt

### 2. PRI UPORABI DCC:

- produkt O→N intramolekularne migracije acilne skupine



## Tankoplastna kromatografija homologov paracetamola

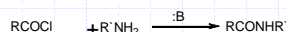
1. Vzorce homologov paracetamola raztopimo v MeOH
2. TLC razvijamo v dveh MF:
  - EtOAc
  - $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 9 / 1$

Komentarji v poročilih: *primerjava metod N-aciliranja* (izkoristki, čistost produkta, enostavnost izvedbe, toksičnost reagentov), *vpliv števila  $\text{CH}_2$  skupin* na lipofilni karakter homologov paracetamola

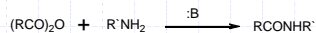
## Sintezni pristopi za tvorbo amidov

### N-aciliranja

#### 1. Kislini klorid + amin



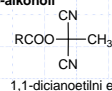
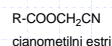
#### 2. Kislini anhidrid + amin



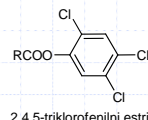
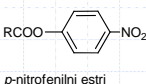
#### 3. Tvorba amidov z uporabo aktiviranih estrov (aminoliza estrov)



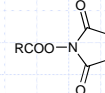
#### 3a. estri s ciano-alkoholi



#### 3b. arilni estri

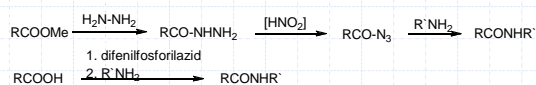


#### 3c. estri N-hidroksisukcinimida



#### 4. Uporaba 'coupling' reagentov (DCC)

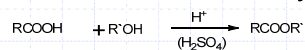
#### 5. Metoda kislini azidov



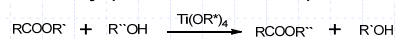
## Sintezni pristopi za tvorbo estrov

### O-aciliranja

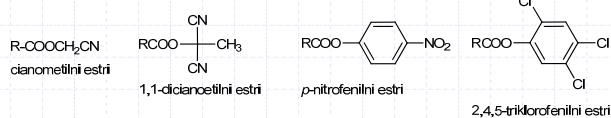
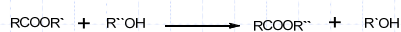
#### 1. Kislinsko katalizirana esterifikacija



#### 2. Preestrenje (katalizator: Ti-alkoksidi)

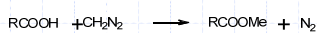


#### 3. Preestrenje z uporabo aktiviranih estrov



#### 4. Posebne metode [za pripravo metilnih estrov]

##### a) uporaba diazometana



##### b) uporaba $\text{BF}_3$ -metanolnega kompleksa



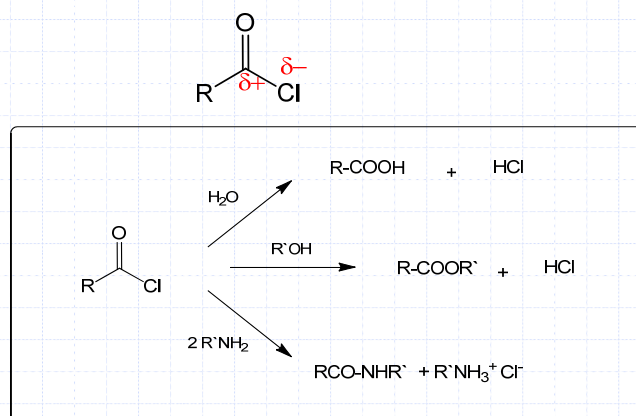
Vaje iz Farmacevtske kemije 3

11

## Lastnosti kislinskih kloridov

1. So dobri elektrofili (elektronprivlačni efekt Cl atoma)

2. So izredno reaktivni in agresivni (dražijo sluznice zato obvezno delo v digestoriju!)



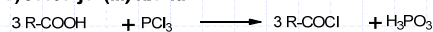
Vaje iz Farmacevtske kemije 3

12

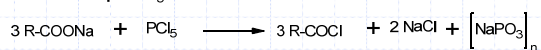
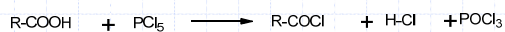
## Sinteza kislinskih kloridov

### 1. Z uporabo ustreznih fosforjevih spojin

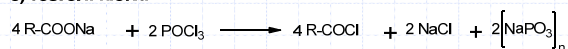
#### a) fosforjev(III) klorid



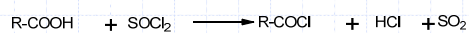
#### b) fosforjev(V) klorid



#### c) fosforil klorid



### 2. Z uporabo tionil klorida



Ostale kislinske halogenide pripravimo z uporabo kislinskih kloridov ob prisotnosti HBr, HI ali HF. Bromide lahko pripravimo analogno kot kloride z PBr<sub>3</sub>.

## Sintezna naloga

Iz toluena pripravite p-acetilaminobenzojsko kislino!

## Sintezna naloga

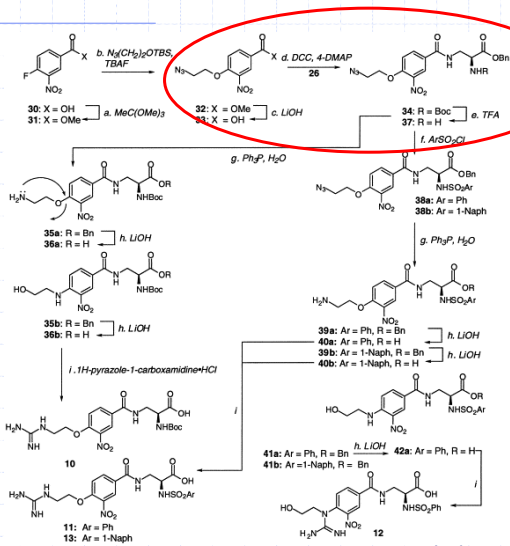
Iz benzena pripravite 3-bromo-4-propilfenol!

## Sintezna naloga

Iz 2-nitrotoluena pripravite propil 2-(N-acetilamino)benzoat!



## Angleški tekst - predpis



Vaje iz Farmacevtske kemije 3

17

## Angleški tekst - predpis

**Compound 34.** To a solution of amine **26** (0.33 g, 1.10 mmol) and acid **33** (0.286 g, 1.10 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) was added a catalytic amount of 4-DMAP (0.03 g, 0.22 mol) and DCC (0.26 g, 1.1 mol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h at this temperature and the precipitated dicyclohexyl urea was then filtered and the filtrate washed successively with water, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ -solution and brine. The organic solvent was removed under reduced pressure to give an oil which after purification by flash column chromatography (silica gel, 60% ethyl acetate in hexanes) gave amide **34** as a yellow solid (2.48 g, 82%).  $R_f=0.28$  (silica gel, 60% ethyl acetate in hexanes); IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3343, 2977, 2933, 2112, 1738, 1710, 1619, 1531, 1498, 1366, 1333, 1280, 1161, 1084, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, Ar), 7.98 (dd,  $J=2.0, 11.0$  Hz, 1H, Ar), 7.40 (bt, 1H, NHCO), 7.39–7.31 (m, 5H, Ph), 7.09 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H, Ar), 5.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, NHCO), 5.21 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.60–4.50 (bm, 1H,  $\text{C}(\text{Ar})\text{CH}_2$ ), 4.30 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.95–3.85 (bm, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3.78–3.70 (bm, superimposed, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3.70 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.43 (s, 9H, tBu);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.0, 164.9, 153.8, 139.8, 135.0, 133.0, 128.7, 128.6, 126.9, 124.6, 114.3, 81.0, 68.8, 67.9, 49.8, 33.8, 28.2, 25.5, 24.8; FAB-HRMS ( $\text{M}+\text{Cs}^+$ ) calcd 661.1023, found 661.1050.

**Compound 37.** To a solution of **34** (0.10 g, 0.019 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at room temperature was added trifluoroacetic acid (4 mL). The mixture was stirred for 2 h. The solvent was removed in vacuo to give a yellowish oil, which after flash chromatography (silica, 5% methanol in dichloromethane) gave **37** as an oil (0.07 g, 84%).  $R_f=0.19$  (silica, 5% methanol in dichloromethane);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, Ar), 7.95 (dd,  $J=2.0, 11.0$  Hz, 1H, Ar), 7.39–7.29 (m, 5H, Ar), 7.21 (bm, 1H), 7.05 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.27 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{C}(\text{Ar})\text{OAr}$ ), 3.67 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{C}(\text{Ar})\text{N}_3$ ), 3.95–3.78 (bm, 1H,  $\text{C}(\text{Ar})\text{H}$ ), 3.65–3.52 (bm, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.32–4.31 (bm, 1H,  $\text{CHCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.9, 153.7, 139.2, 135.1, 133.1, 128.6, 128.5, 128.4, 127.0, 124.6, 114.2, 68.7, 67.4, 49.7, 33.8, 25.5; FAB-HRMS ( $\text{M}+\text{Cs}^+$ ) calcd 561.0499, found 561.0507.

Vaje iz Farmacevtske kemije 3

18

## Angleški tekst - predpis

- ◆ Za kakšno reakcijo gre pri pretvorbi spojine **32** v **33**?
- ◆ Zakaj predpis sinteze spojine **34** navaja spiranje reakcijske zmesi samo z raztopinami  $\text{NaHCO}_3$  in  $\text{NaCl}$ , ne pa tudi z  $1\text{M HCl}$ ?
- ◆ Kakšna je vloga 4-DMAP pri tej reakciji?
- ◆ Kaj bi se zgodilo s spojino **34** po kat. hidrogeniranju?
- ◆ Kakšna reakcija poteče pri sintezi spojine **37**?
- ◆ Zakaj menite, da je pri izolaciji te spojine potrebna kolonska kromatografija?