

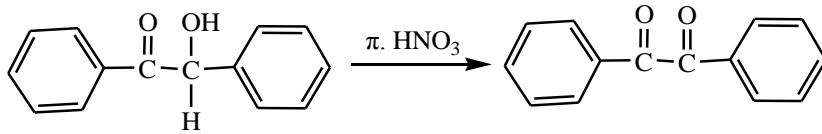
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ – ΙΙΙ

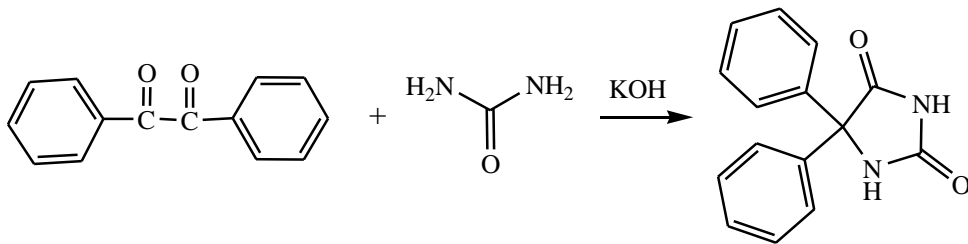
Θεσσαλονίκη, 2022

Σύνθεση φαιντοΐνης (Διφαινυλοϋδαντοΐνη, C₁₅H₁₂N₂O₂ M.B. 252,26)

1^ο Στάδιο:

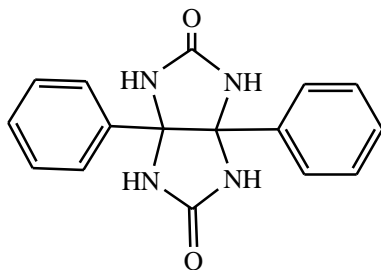


2^ο Στάδιο:



Φαιντοΐνη

(5,5-διφαινυλμιδαζολιδινο-2,4-διόνη)



Διφαινυλακετυλενοδιουρεΐνη

1^ο Στάδιο

Αντιδραστήρια:

α) Βενζοΐνη, 4 g (20 mmol)

β) Πυκνό HNO₃, 25 ml.

Μέθοδος: Σε στεγνή κωνική φιάλη φέρονται 25 ml π. HNO₃ και προστίθεται κατά μικρά ποσά και με ανάδευση 4 g καλά κονιοποιημένης βενζοΐνης (στον απαγωγό). Το μίγμα θερμαίνεται, με ανάδευση κατά διαστήματα, σε υδατόλουτρο για 45-60 λεπτά. Στο σημείο αυτό πρέπει να έχει σταματήσει η έντονη έκλυση καστανέρυθρων αερίων. Στη συνέχεια, μεταφέρεται με ανάδευση σε ποτήρι ζέσεως που περιέχει 100 ml H₂O και περίπου 10 g πάγο. Το ελαιώδες προϊόν, που αρχικά αποχωρίζεται, κρυσταλλώνεται αργά σε υποκίτρινο στερεό. Το ίζημα αυτό (βενζΐλιο) συλλέγεται

με διήθηση υπό κενό και πλένεται με H_2O . Ξηραίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, ζυγίζεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επί πλέον καθαρισμό ή ξήρανση με θέρμανση.

2^ο Στάδιο

Αντιδραστήρια:

- α) Βενζίλιο (χρησιμοποιείται όλη η ποσότητα που απομονώθηκε στο προηγούμενο στάδιο)
- β) Ουρία, 2 g (33 mmol)
- γ) Διάλυμα KOH 66%, 10 ml.
- δ) Αιθανόλη 95%, 50 ml.

Μέθοδος: Σε στεγνή κωνική φιάλη διαλύονται όλη η ποσότητα του βενζιλίου που απομονώθηκε στο προηγούμενο στάδιο και 2 g ουρίας σε 50 ml αιθανόλης 95% με θέρμανση σε υδατόλουτρο ώστε να επιτευχθεί πλήρης διάλυση. Στη συνέχεια προστίθενται 10 ml διαλύματος KOH 66%. Το μίγμα θερμαίνεται, με ανάδευση κατά διαστήματα, σε υδατόλουτρο για μια ώρα και στη συνέχεια μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσης που περιέχει 100 ml H_2O . Συνήθως σχηματίζεται μικροκρυσταλλικό ίζημα, που είναι το παραπροϊόν της αντίδρασης (διφαινυλακετυλενοδιουρεΐνη), που απομακρύνεται με διήθηση με πτυχωτό ηθμό. Το διήθημα, που περιέχει το μετά καλίου άλας της φαινυτοΐνης, οξινίζεται στάγδην και με συνεχή ανάδευση με πυκνό HCl-οξύ (απαγωγός). Το ίζημα συλλέγεται με διήθηση σε κενό και πλένεται με H_2O . Η φαινυτοΐνη ξηραίνεται στους 100° C και υπολογίζεται η συνολική απόδοση της σύνθεσής της (σ.τ. 295-298° C).

Κατηγορία: Η φαινυτοΐνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Ερωτήσεις – Ασκήσεις:

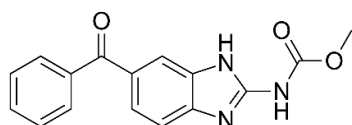
- 1) Πώς συντίθεται η βενζοΐνη;
- 2) Πώς συντίθεται η ουρία;
- 3) Ποιος είναι ο μηχανισμός του σχηματισμού φαινυτοΐνης από βενζίλιο και ουρία;
- 4) Συμπληρώσετε τις αντιδράσεις:
 - α) Βενζίλιο + KOH
 - β) Φαινυτοΐνη + KOH
- 5) Περιγράψτε ένα τρόπο ποσοτικού προσδιορισμού της φαινυτοΐνης
- 6) Πού χρησιμοποιείται η φαινυτοΐνη;
- 7) Τι σχηματίζεται κατά την αναγωγή του πυκνού HNO_3 κατά τη σύνθεση του βενζιλίου;
- 8) Γράψτε όλες τις παρατηρήσεις που κάνατε κατά την εκτέλεση του πειράματος.

Ταυτοποίηση άγνωστης ένωσης με φασματοσκοπία IR

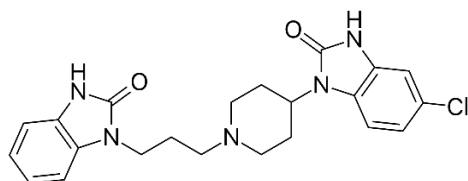
Αρχή: Ταυτοποιείται μια άγνωστη ένωση που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική με βάση το φάσμα IR αυτής (κυρίως) και με τη βοήθεια ορισμένων φυσικών σταθερών, π.χ. του σημείου τήξεως.

Μέθοδος: Η άγνωστη ένωση είναι μια από τις παρακάτω:

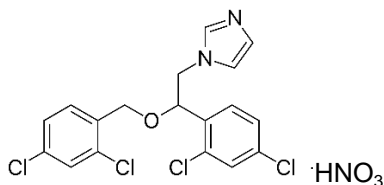
- Φαινοβαρβιτάλη
- Ασπιρίνη
- Νικοτιναμίδιο
- Αλοπεριδόλη
- Κινναριζίνη: 1-(διφαινυλομεθυλο)-4-(3-φαινυλο-2-προπενυλο)πιπεραζίνη
- Λιδοφλαζίνη: 4-(4,4-δισ (-4φθοροφαινυλο)βουτυλο)-N-(2,6-διμεθυλοφαινυλο)-1-πιπεραζινο-ακεταμίδιο
- Μεβενταζόλη:



- Δομπεριδόνη:



- Μικοναζόλη (νιτρική):



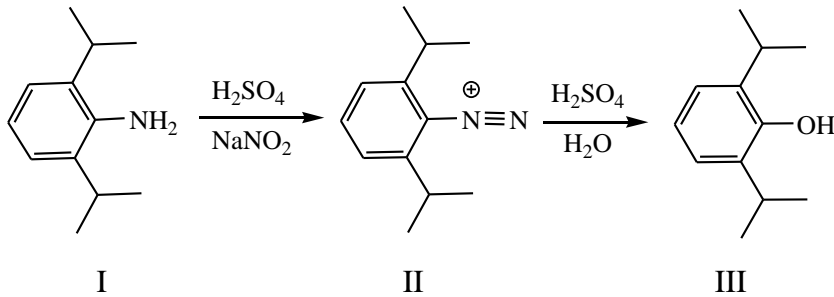
Ετοιμάζεται αιώρημα της άγνωστης ένωσης με παραφινέλαιο (Nujol) λειοτριβώντας μικρή ποσότητα της ουσίας με Nujol σε ιγδίο από αχάτη και λαμβάνεται φάσμα IR. Από τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις της ουσίας μπορούν να ληφθούν ενδείξεις για την ταυτοποίηση της άγνωστης ένωσης.

Ερωτήσεις – Ασκήσεις:

- 1) Αναφέρετε και δικαιολογήσετε τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις στο φάσμα IR της ένωσης που ταυτοποιείτε.
- 2) Γράψετε τον τύπο και τη χημική ονομασία της ένωσης που ταυτοποιήσατε.
- 3) Βρείτε το σ.τ. της ένωσης και συγκρίνετέ το με αυτό που δίνει η βιβλιογραφία.
- 4) Προτείνετε μεθόδους ποσοτικού προσδιορισμού της ένωσης που ταυτοποιήσατε.
- 5) Γράψετε τη φαρμακολογική δράση και τον κυριότερο μεταβολίτη της ένωσης που ταυτοποιήσατε.
- 6) Γράψετε τις δομές και αναφέρετε την κύρια χρήση όλων των παραπάνω φαρμάκων.

Σύνθεση προποφόλης (2,6-δισοπροπυλοφαινόλης, $C_{12}H_{18}O$, M.B. 178,14)

Αρχή: Συντίθεται από την 2,6-δισοπροπυλανιλίνη, με διαζώτωση και διάσπαση του διαζωνιακού άλατος με νερό σε όξινο περιβάλλον.



Μέθοδος: α) Ετοιμάζετε τα διαλύματα:

- 1) Θεϊκό οξύ 30%: Σε ποτήρι ζέσεως (100 ml) που περιέχει 42 ml H_2O (με ογκομετρικό κύλινδρο) προσθέτετε υπό ανάδευση 8 ml (με ογκομετρικό κύλινδρο) πυκνού H_2SO_4 .
- 2) Θεϊκό οξύ 25%: Σε ποτήρι ζέσεως (100 ml) που περιέχει 43 ml H_2O (με ογκομετρικό κύλινδρο) προσθέτετε υπό ανάδευση 7 ml (με ογκομετρικό κύλινδρο) πυκνού H_2SO_4 .

β) Σύνθεση του διαζωνιακού άλατος (II):

Σε ποτήρι (250 ml) που περιέχει 20 ml (ογκομετρικός κύλινδρος) θεϊκού οξέος 30% προστίθεται σταδιακά υπό ανάδευση 3 ml (ογκομετρικός κύλινδρος) 2,4-δισοπροπυλανιλίνη διαλυμένη σε 20 ml αιθανόλης 95%. Σε ποτήρι ζέσεως διαλύετε 1,4 g νιτρώδους νατρίου σε 10 ml H_2O . Προσθέσετε σταδιακά το διάλυμα $NaNO_2$ στο διάλυμα της αμίνης υπό συνεχή ανάδευση και ψύξη (αναλογία mol H_2SO_4 :δισοπροπυλανιλίνη: $NaNO_2 = 3:1:1$).

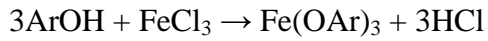
γ) Σύνθεση προποφόλης (III): Σε σφαιρική φιάλη (250 ml), που περιέχει 16 ml (ογκομετρικός κύλινδρος) H_2SO_4 25%, προστίθεται σταδιακά το περιεχόμενο του ποτηριού. Προστίθεται πέτρα βρασμού και το μίγμα θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα μέχρι βρασμού για 2,5 ώρες.

Μετά την παρέλευση 2,5 ωρών, το μίγμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (4x20ml). Συλλέγεται η οργανική φάση (κατώτερη) και συμπυκνώνεται σε προζυγισμένο ποτήρι ζέσεως των 100 ml (υδατόλουτρο) μέχρι σιροπιώδους σύστασης. Ζυγίζεται το ποτήρι με το υπόλειμμα και μπορεί να υπολογιστεί η απόδοση σε μη καθαρισμένο προϊόν.

Καθαρή προποφόλη μπορεί να ληφθεί με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (σ.ζ. 360 mm Hg = 256° C, σ.ζ. 2 mm Hg = 88° C, σ.τ. = 19° C).

δ) Ανίχνευση της φαινολικής υδροξυλικής ομάδας: Μπορεί να γίνει με προσθήκη διαλύματος $FeCl_3$, οπότε λαμβάνεται έγχρωμο διάλυμα (κυανό, ιώδες, πράσινο ή καστανό).

Αντίδραση:



Εκτέλεση:

Μικρή ποσότητα του υπολείμματος μεταφέρονται σε μικρό ποτήρι ζέσεως ή σε δοκιμαστικό σωλήνα. Προστίθεται περίπου 1ml αιθανόλης 95%, και στη συνέχεια περίπου 1 ml υδατικού διαλύματος FeCl_3 1%, αναδεύεται και θερμαίνεται για 2-3 λεπτά στο υδατόλουτρο.

Κατηγορία: Η προποφόλη είναι γενικό αναισθητικό χορηγούμενο ενδοφλεβίως, για αναισθησία μικρής διάρκειας (συνήθως 5-10 λεπτών).

Ερωτήσεις-Ασκήσεις:

- 1) Σημειώσετε την απόδοση της σύνθεσης
- 2) Προτείνετε άλλη μέθοδο σύνθεσης της προποφόλης
- 3) Ποιός είναι ο μοριακός μηχανισμός δράσης της προποφόλης;
- 4) Γράψετε τις δομές των κυρίων μεταβολιτών της προποφόλης.