

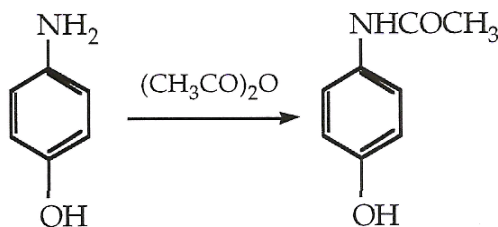
**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ – ΙΙΙ**

**Θεσσαλονίκη, 2021**

## 1. Σύνθεση παρακεταμόλης (p-Ακεταμινο-φαινόλης, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, M.B. 151,17)

Γίνεται με ακετυλίωση της p-αμινοφαινόλης με οξικό ανυδρίτη [1].



**Μέθοδος:** Σε κωνική φιάλη των 100 ml αιωρήσετε 2,5g (0,023 mol.) p-αμινοφαινόλης σε 8-10 ml νερό. Προσθέσετε (στον απαγωγό) 5ml (0,046 mol.) οξικού ανυδρίτη. Αναδεύσετε το μίγμα καλά και θερμάνετε σε υδατόλουτρο. Το στερεό υλικό σταδιακά διαλύεται. Μετά από θέρμανση επί 10-15 min, απομακρύνετε τη φιάλη από το υδατόλουτρο, ψύξετε σε παγόλουτρο και διηθείστε το αποβαλλόμενο προϊόν υπό κενό. Πλύνετε το ίζημα με μικρή ποσότητα κρύου νερού και συλλέξετε το. Ανακρυσταλλώσετε το ακετυλιωμένο παράγωγο από ζεστό νερό (περίπου 20 ml), ξηράνετέ το και βρείτε την απόδοση της αντίδρασης που εκτελέσατε.

Η απόδοση συνήθως είναι περίπου 93%. Σ.τ. παρακεταμόλης: 169 °C.

Σημείωση: Εάν το σ.τ. που θα βρείτε δεν είναι ικανοποιητικό, προχωρήστε ως εξής:

Διαλύσετε το προϊόν σε αραιό κρύο υδατικό διάλυμα NaOH (περίπου 5% β/ο) και καταβυθίσετε πάλι την παρακεταμόλη προσθέτοντας σταδιακά υδατικό διάλυμα HCl-οξέος (περίπου 10%) μέχρι εξουδετέρωσης (έλεγχος με πεχαμετρικό χαρτί). Ψύξετε σε παγόλουτρο, ξαναδιηθείστε υπό κενό και ξηράνετε. Με την διαδικασία αυτή υδρολύεται το ακετυλιωμένο (στο φαινολικό OH) παραπροϊόν που τυχόν σχηματίζεται και συγκαθιζάνει. Η αμιδική ομάδα δεν επηρεάζεται εάν χρησιμοποιηθεί αραιό και ψυχρό διάλυμα καυστικού αλκαλίου, σε αντίθεση με την εστερική. Η ταυτότητα και καθαρότητα του τελικού προϊόντος ελέγχονται:

α) Με προσδιορισμό σ.τ. β) Με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (διαλύτης ανάπτυξης οξικός αιθυλεστέρας). γ) Με λήψη φάσματος IR (αίωρημα σε Nujol).

**Κατηγορία:** Η παρακεταμόλη είναι αναλγητικό-αντιπυρετικό φάρμακο.

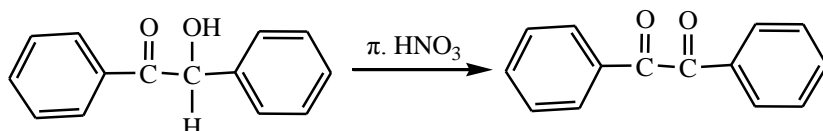
### Ερωτήσεις-Ασκήσεις

- 1) Γιατί δεν επηρεάζεται η αμιδική ομάδα από την κατεργασία με αλκαλικό διάλυμα;
- 2) Γράψετε τις αντιδράσεις μεταβολισμού της παρακεταμόλης α) μετά από λήψη θεραπευτικής δόσης β) σε περιπτώσεις υπέρβασης της συνήθους δόσης.

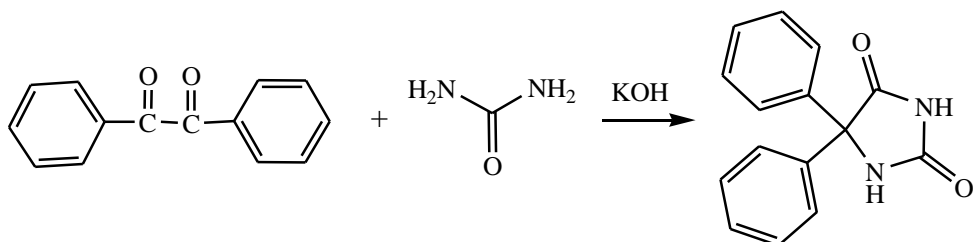
1. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5η έκδοση): B.S. Furniss, A.H. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Longman Scientific & Technical, Λονδίνο 1989, σ. 985.

## 2. Σύνθεση φαινυτοΐνης (Διφαινυλοϋδαντοΐνη, $C_{15}H_{12}N_2O_2$ M.B. 252,26)

### 1<sup>ο</sup> Στάδιο:

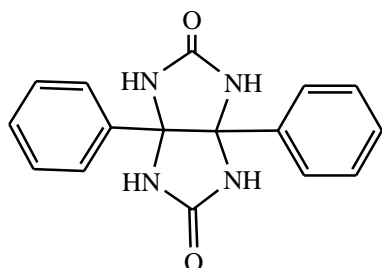


### 2<sup>ο</sup> Στάδιο:



### Φαινυτοΐνη

(5,5-διφαινυλμιδαζολιδινο-2,4-διόνη)



Διφαινυλακετυλενοδιουρεΐνη

### 1<sup>ο</sup> Στάδιο

#### Αντιδραστήρια:

α) Βενζοΐνη, 4 g (20 mmol)

β) Πυκνό  $HNO_3$ , 25 ml.

**Μέθοδος:** Σε στεγνή κωνική φιάλη φέρονται 25 ml π.  $HNO_3$  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 H<sub>2</sub>O και περίπου 10 g πάγο. Το ελαιώδες προϊόν, που αρχικά αποχωρίζεται, κρυσταλλώνεται αργά σε υποκίτρινο στερεό. Το ίζημα αυτό (βενζίλιο) συλλέγεται με διήθηση υπό κενό και πλένεται με H<sub>2</sub>O. Ξηραίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, ζυγίζεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επί πλέον καθαρισμό ή ξήρανση με θέρμανση.

## 2<sup>ο</sup> 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<sub>2</sub>O. 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<sub>2</sub>O. 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

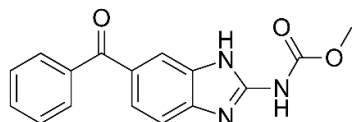
- 6) Πού χρησιμοποιείται η φαινυτοΐνη;
- 7) Τι σχηματίζεται κατά την αναγωγή του πυκνού  $\text{HNO}_3$  κατά τη σύνθεση του βενζιλίου;
- 8) Γράψετε όλες τις παρατηρήσεις που κάνατε κατά την εκτέλεση του πειράματος.

### 3. Ταυτοποίηση άγνωστης ένωσης με φασματοσκοπία IR

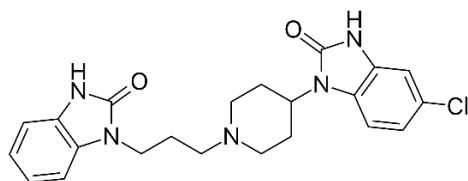
**Αρχή:** Ταυτοποιείται μια άγνωστη ένωση που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική με βάση το φάσμα IR αυτής (κυρίως) και με τη βοήθεια ορισμένων φυσικών σταθερών, π.χ. του σημείου τήξεως.

**Μέθοδος:** Η άγνωστη ένωση είναι μια από τις παρακάτω:

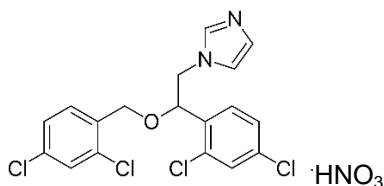
- Φαινοβαρβιτάλη
- Ασπιρίνη
- Νικοτιναμίδιο
- Αλοπεριδόλη
- Κινναριζίνη: 1-(διφαινυλομεθυλο)-4-(3-φαινυλο-2-προπενυλο)πιπεραζίνη
- Λιδοφλαζίνη: 4-(4,4-δισ (-4φθοροφαινυλο)βουτυλο)-N-(2,6-διμεθυλοφαινυλο)-1-πιπεραζινο-ακεταμίδιο
- Μεβενταζόλη:
- Προκαΐνη (υδροχλωρική)
- Χλωροπρομαζίνη (υδροχλωρική)
- Χλωραμφαινικόλη
- Βισακοδύλη: (δισ(π-ακετοξυφαινυλο)-2-πυριδύλο)μεθάνιο



- 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.