

ZAKŁAD TECHNOLOGII LEKÓW I
BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY WUM

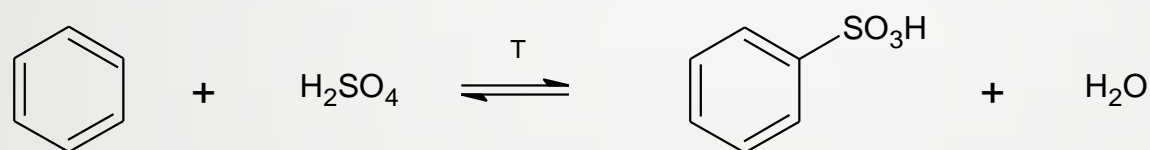
SYNTEZA I TECHNOLOGIA
ŚRODKÓW LECZNICZYCH

MGR ANNA MAKSYMIUK

Sulfonowanie, chlorosulfonowanie, aminowanie

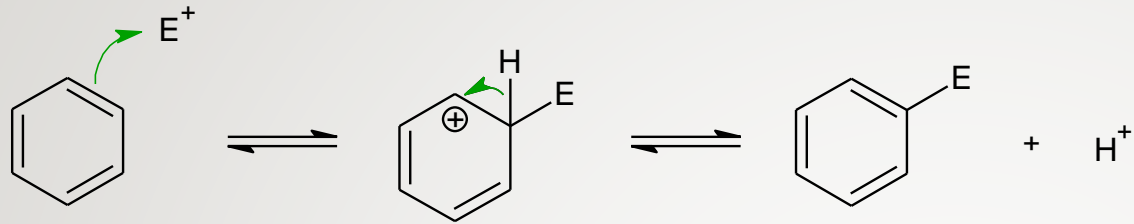
Sulfonowanie i chlorosulfonowanie

- Sulfonowanie – reakcja organiczna polegająca na wprowadzeniu grupy sulfonowej $-\text{SO}_3\text{H}$ do cząsteczek związków organicznych

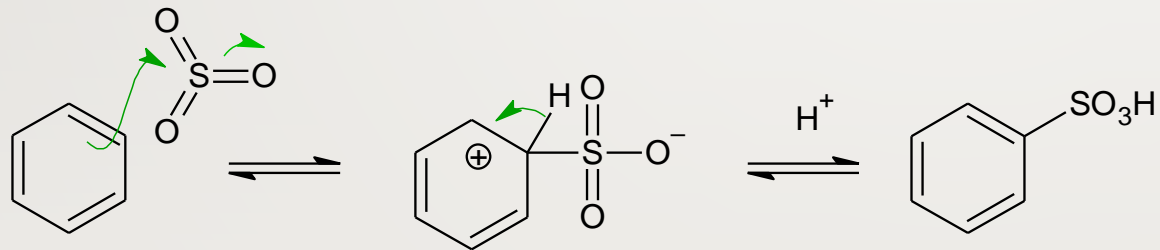
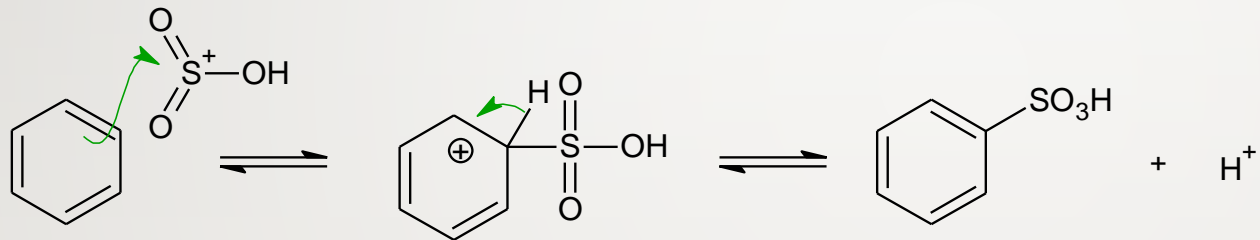


- Chlorosulfonowanie - reakcja organiczna polegająca na wprowadzeniu grupy chlorosulfonowej $-\text{SO}_2\text{Cl}$ do cząsteczek związków organicznych

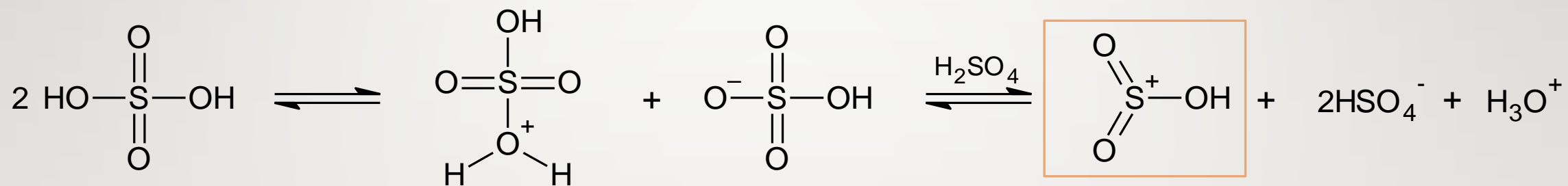
Substytucja elektrofilowa SE₂:



Sulfonowanie:



Generowanie kationu sulfonowego:



Środki sulfonujące:

- Stężony kwas siarkowy (92,5%, podczas reakcji powstaje woda → rozcieńczenie kwasu siarkowego → rozkład czynników sulfonujących → zmniejszenie szybkości reakcji; stosowanie niewielkiego nadmiaru kwasu siarkowego, usuwanie wody (nasadka Deana-Starka, destylacja azeotropowa)

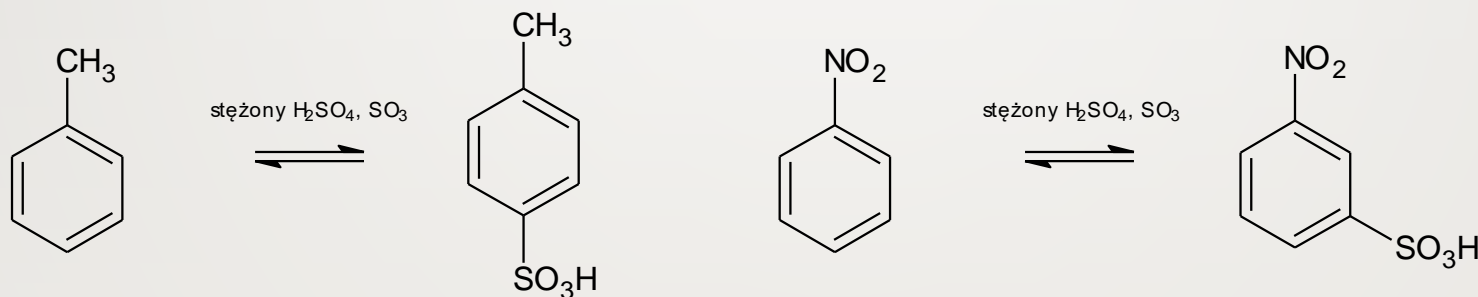
Π sulfonowania – najmniejsze stężenie kwasu/oleum przy jakim zachodzi reakcja sulfonowania (wartość wyznaczana eksperymentalnie)

- Tlenek siarki (VI) – gazowy lub roztwory np. chloroformowe. Czasami stosowane są kompleksy z III-rzędowymi aminami m.in.. kompleks pirydyny z SO_3)
- Oleum (roztwór SO_3 w stężonym kwasie siarkowym, najczęściej 20-25% i 65%, używany również w mieszaninie z kwasem chlorosulfonowym)
- SO_2 i jego addukty (np. DABSO - addukt diazabicykloktanu z dwiema cząsteczkami dwutlenku siarki)
- Ciecze jonowe (chlorek imidazoliowy kwasu 1,3-disulfonowego)
- Kwas chlorosulfonowy (w zależności od stężenie zachodzi sulfonowanie lub chlorosulfonowanie)
- Wielosiarczany metali alkalicznych

(Ashar N.G., Golwalkar K.R. (2013) Sulfonating Agents and Derivatives Based on Sulfuric Acid. In: A Practical Guide to the Manufacture of Sulfuric Acid, Oleums, and Sulfonating Agents. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-02042-6_4)

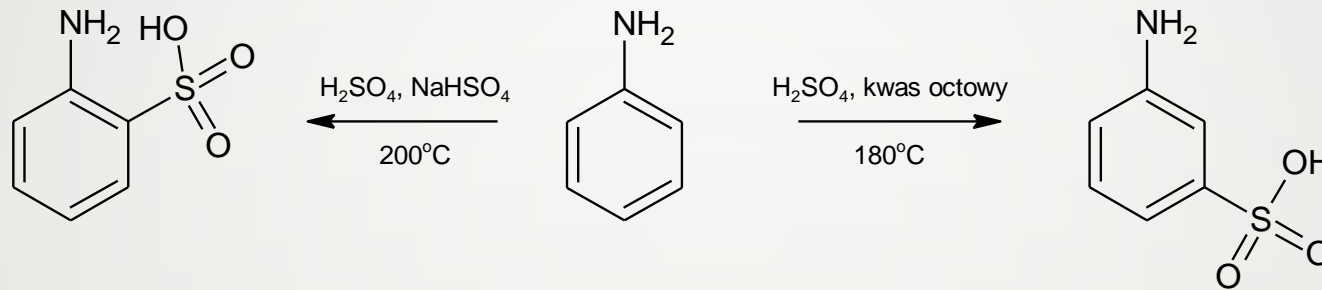
Od czego zależy przebieg procesu sulfonowania:

- Budowa substratu poddawanego sulfonowaniu:
 - związki aromatyczne sulfonują łatwiej niż alifatyczne
 - obecność grup funkcyjnych zmienia aktywność pierścienia aromatycznego (podstawniki aktywujące/dezaktywujące pierścień aromatyczny (grupa nitrowa, karboksylowa, karbonylowa, sulfonowa utrudniają sulfonowanie), kierowanie w odpowiednią pozycję w pierścieniu (-orto, -meta, -para)

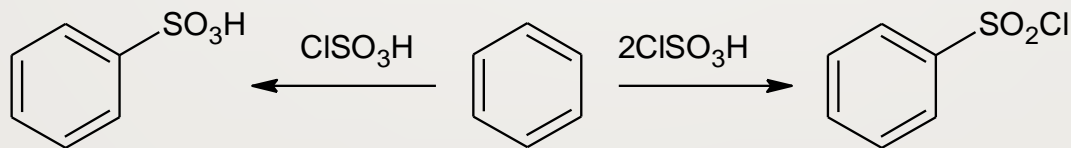


Od czego zależy przebieg procesu sulfonowania:

- Zastosowany środek sulfonujący/ warunki reakcji:

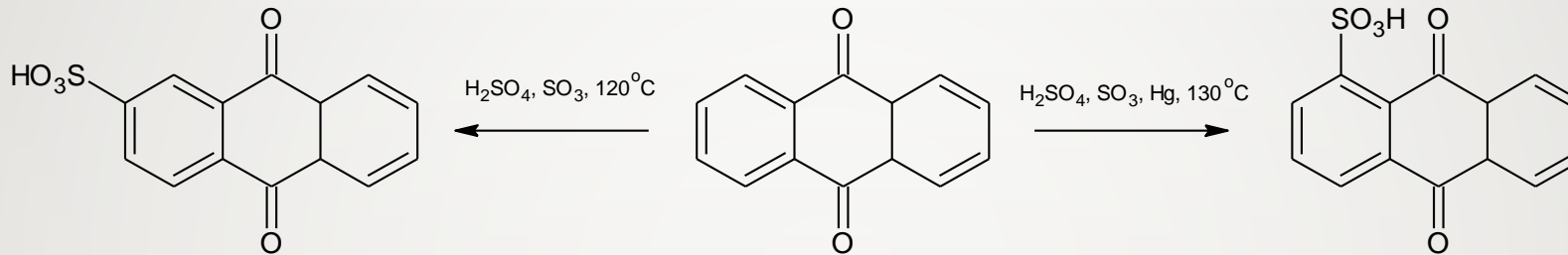


- Stosunek stechiometryczny związku sulfonującego i substratu:



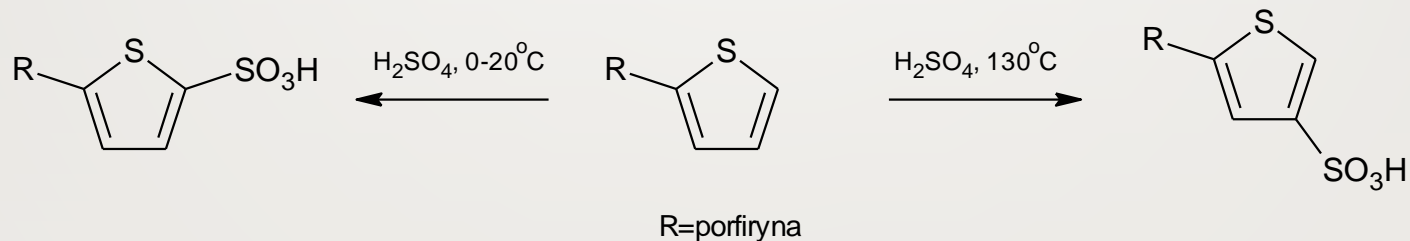
Od czego zależy przebieg procesu sulfonowania:

- Zastosowanie katalizatora:

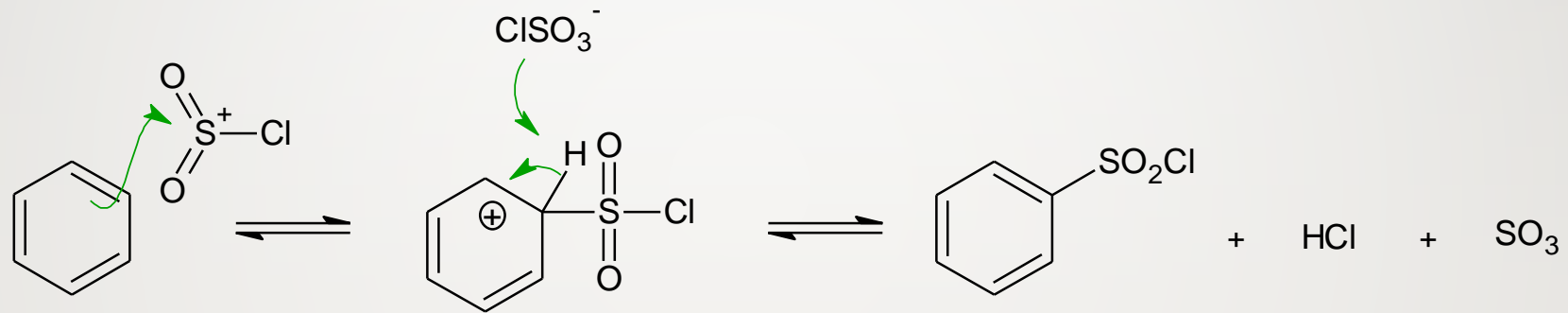
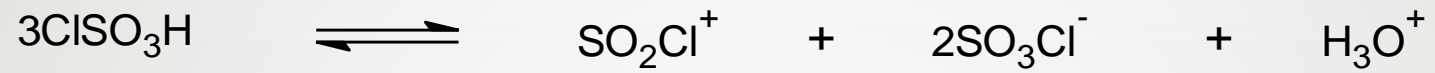


- Temperatura

- sulfonowanie najczęściej prowadzone w podwyższonej temperaturze
- wpływ na miejsce podstawienia, ilość wprowadzonych podstawników, wydajność reakcji



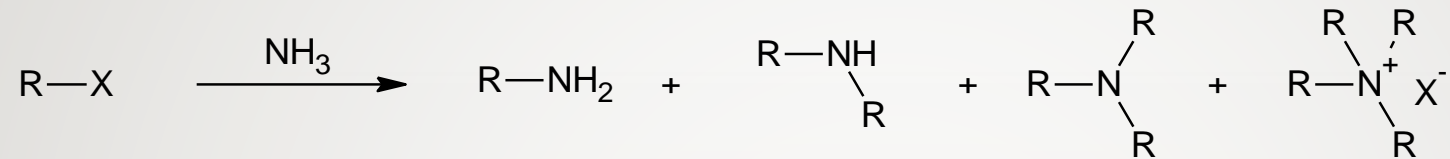
Chlorosulfonowanie:



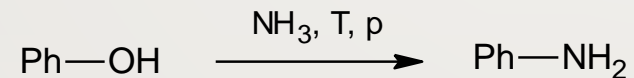
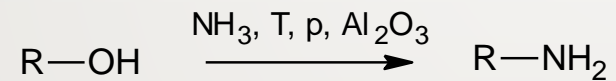
Aminowanie

- reakcja wprowadzania grupy aminowej ($-\text{NH}_2$) do cząsteczek związków organicznych
 - ✓ **Czynniki aminujące:** amoniak, aminy
 - ✓ **Substraty:** alkohole, chlorki alkilowe, aldehydy, ketony
 - ✓ **Produkty:** aminy

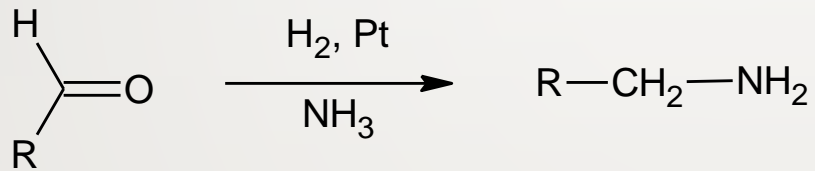
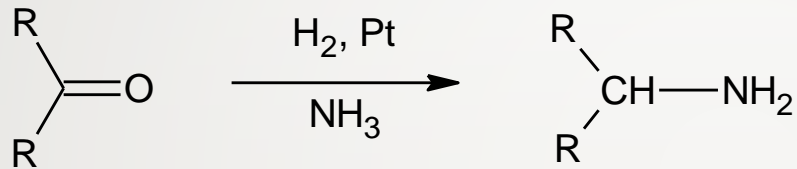
- Fluorowcopochodne węglowodorów:



- Alkohole i fenole: reakcje prowadzone w podwyższonej temperaturze i pod ciśnieniem:

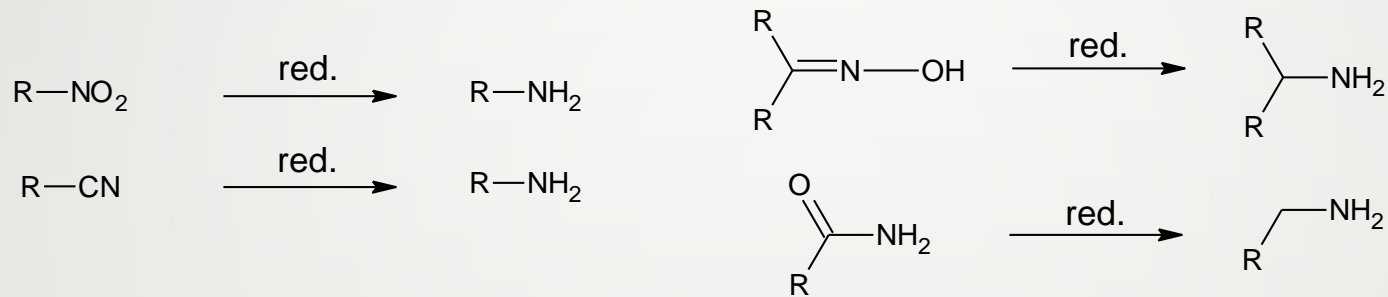


- Aminowanie redukcyjne (aldehydy i ketony)

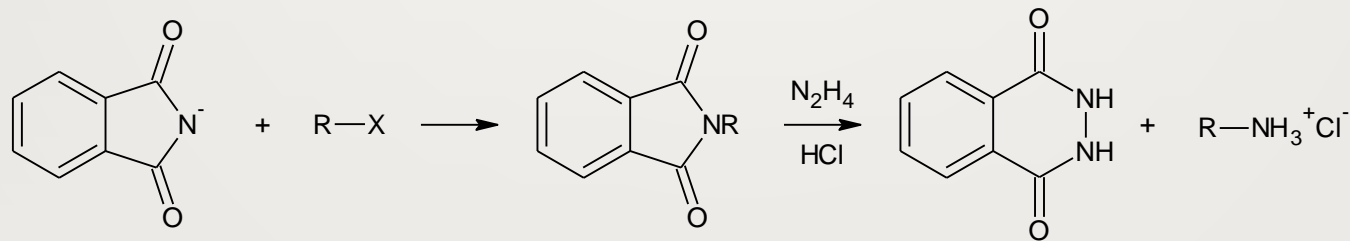


Inne metody otrzymywania amin:

- Redukcja nitrozwiazków, nitryli, oksymów, amidów za pomocą odpowiednich reduktorów (m.in. wodoru i odp. katalizatora, LiAlH_4)



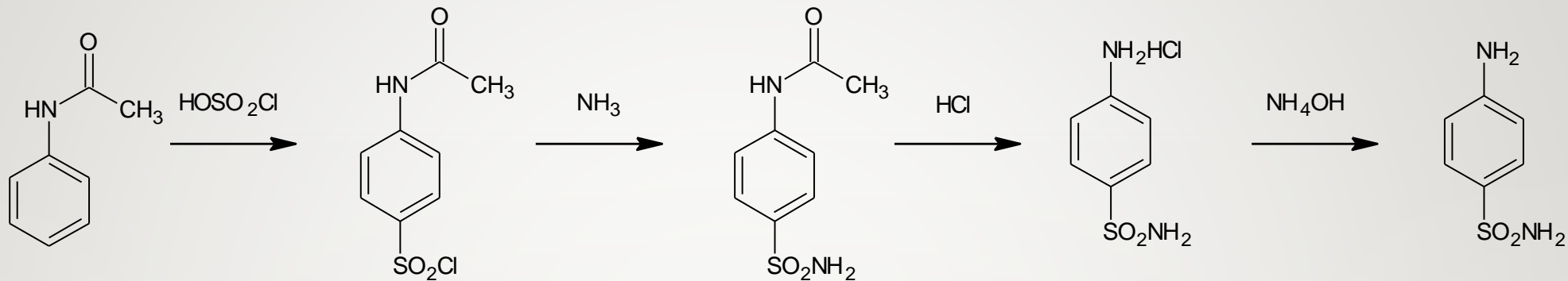
- Synteza Gabriela:





Synteza środków leczniczych:

Synteza sulfanilamidu:



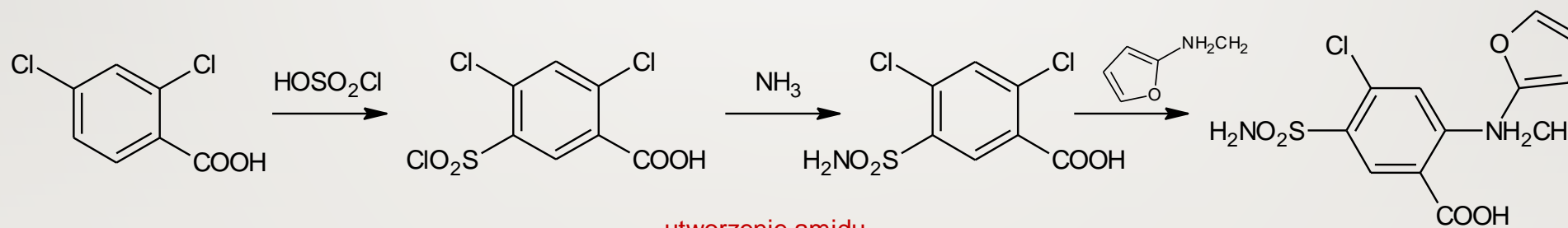
chlorosulfonowanie

utworzenie amidu
kwasu
arylosulfonowego

hydroliza

uwalnianie z soli

Synteza furosemidu:

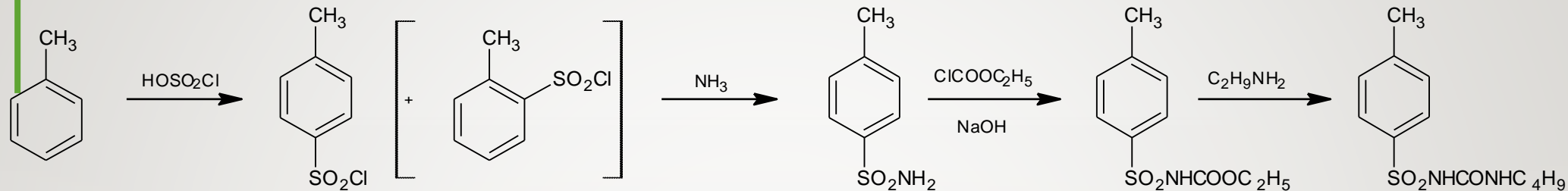


chlorosulfonowanie

utworzenie amidu
kwasu
arylosulfonowego

arylowanie
aminy

Synteza tolbutamidu:



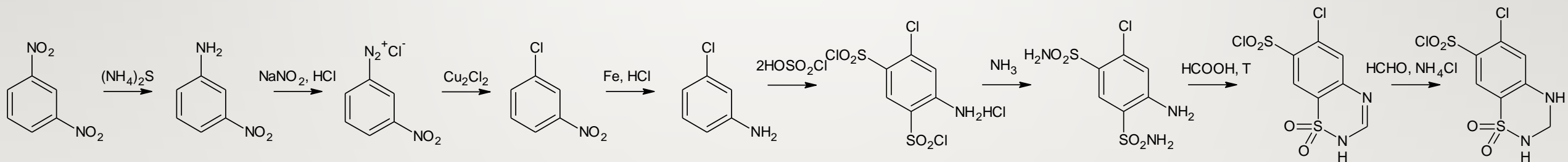
chlorosulfonowanie

utworzenie amidu
kwasu
arylosulfonowego

reakcja utworzenia estru
kwasu
N-sulfonylokarbaminowego

utworzenie amidu

Synteza hydrochlorotiazydu:



redukcja

utworzenie
soli
diazoniowej

reakcja
Sandmeyera

redukcja

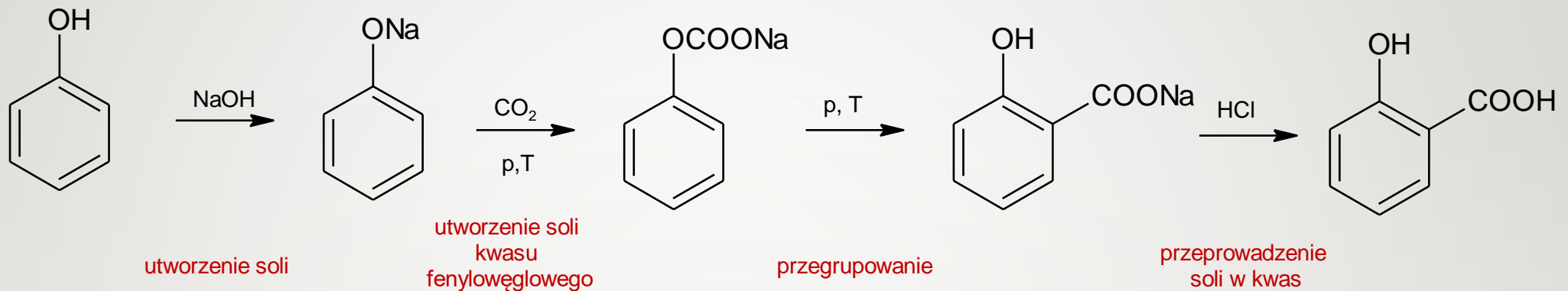
chlorosulfonowanie

utworzenie amidu
kwasu
arylosulfonowego i
uwolnienie z
chlorowodorku

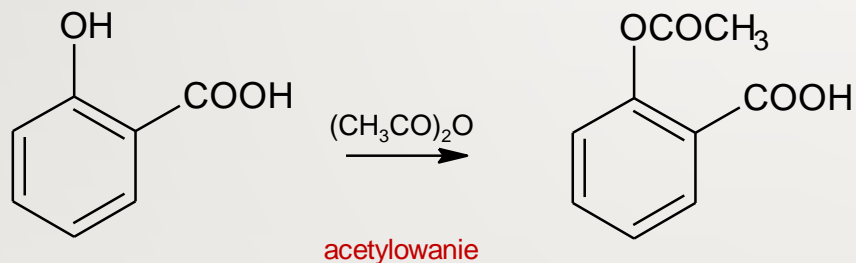
cyklizacja

redukcja

Kwas salicylowy:



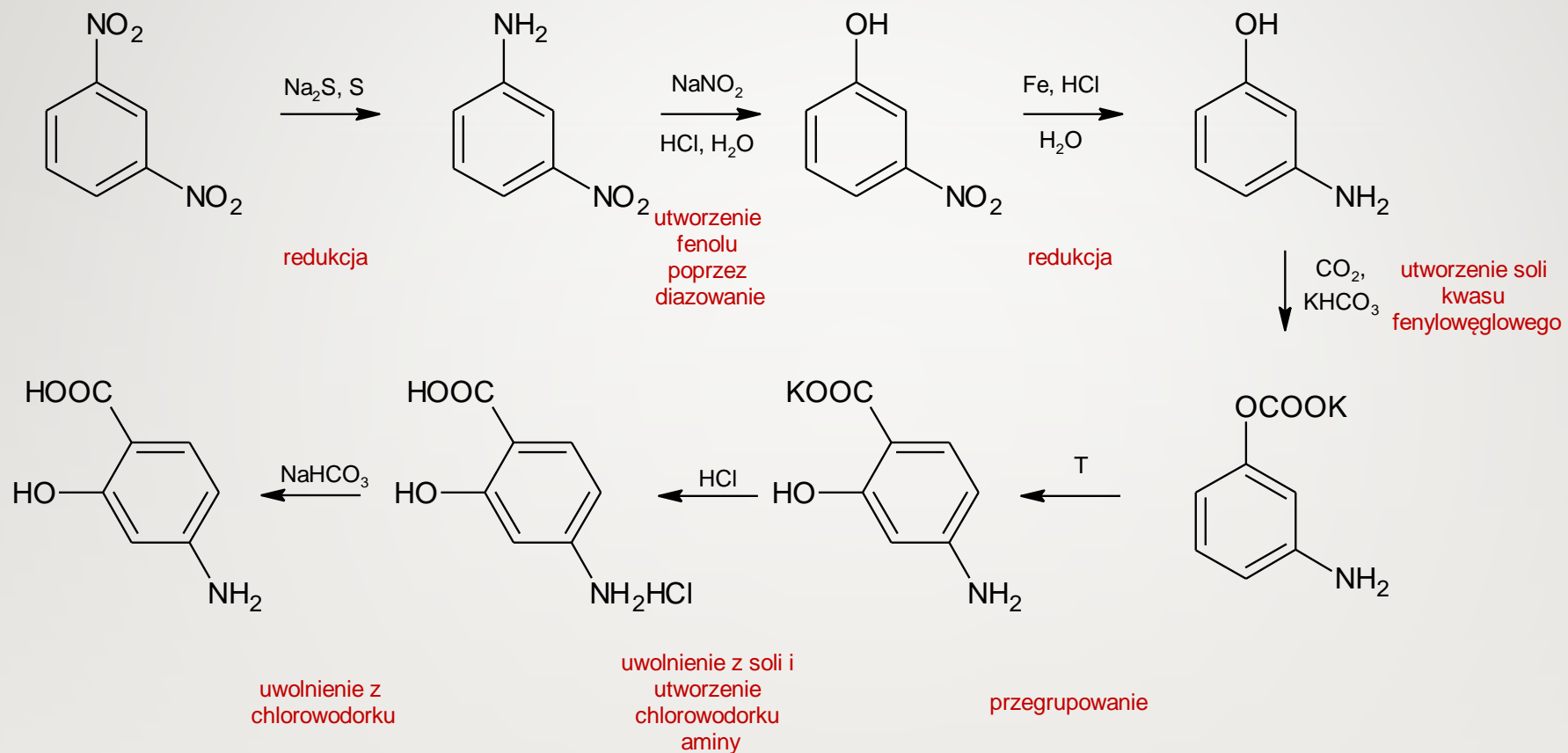
Kwas acetylosalicylowy:



Produkty uboczne:

- kwas 4-hydroksyizoftalowy (4-hydroksy-1,3-benzenodikarboksylowy)
- kwas 4-acetoksyizoftalowy
- kwas salicylosalicylowy (ester 2-karboksyfenylowy kwasu 2-hydroksybenzoesowego)
- kwas acetylosalicylosalicylowy (ester 2-karboksyfenylowy kwasu 2-acetoksybenzoesowego)
- bezwodnik (2-hydroksybenzoesowo)-octowy
- bezwodnik (2-acetoksybenzoesowo)-octowy

Kwas p-aminosalicylowy



Metody oczyszczania związków organicznych i określania ich czystości

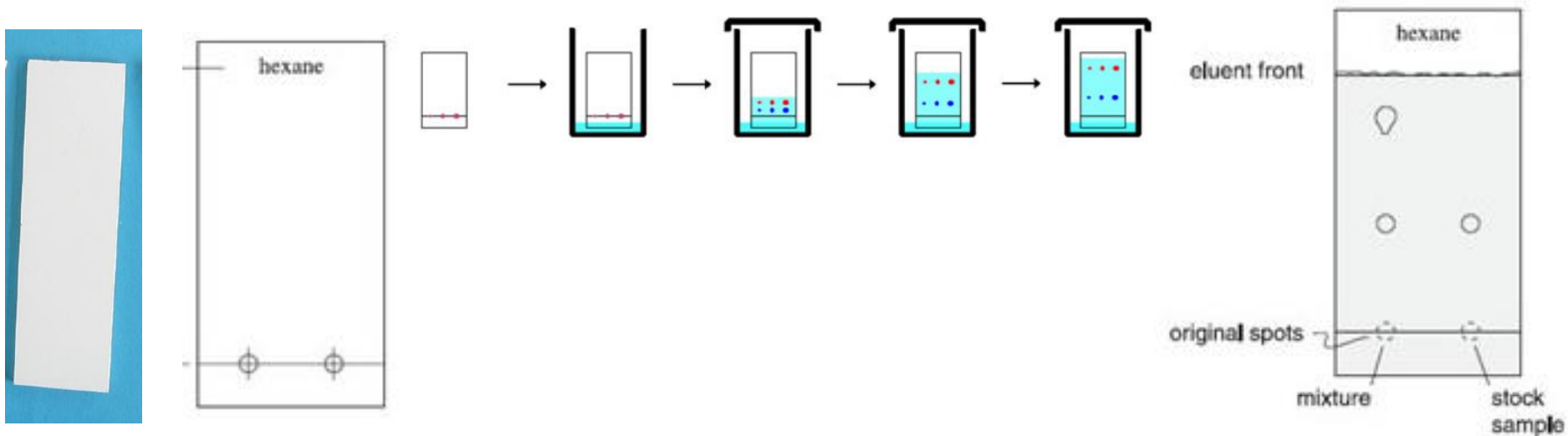
Mgr Anna Maksymiuk

Zakład Technologii Leków i
Biotechnologii Farmaceutycznej

Sprawdzenie stopnia przereagowania substratów
w trakcie przebiegu reakcji chemicznej:

Sprawdzenie stopnia przereagowania substratów w trakcie przebiegu reakcji chemicznej:

- ▶ LC-MS
- ▶ Chromatografia cienkowarstwowa TLC:



https://www.alibaba.com/product-detail/factory-price-silica-gel-tlc-plate_60821349438.html

<http://classes.kvcc.edu/chm220/TLC%20Lab/prelab/introduction.htm>

Reference: Adapted from Modular Laboratory Program in Chemistry Tech 707 by Joe Jeffers

Kontrola przebiegu reakcji



Naniesione plamki:

1. Wzorzec substratu
2. Mieszanina reakcyjna po 1h
3. Mieszanina reakcyjna po 2h
4. Mieszanina reakcyjna po 4h
5. Wzorzec produktu

Układ rozwijający
Cykloheksan: Octan Etylu 1:1



Kontrola przebiegu reakcji



- S- Wzorzec substratu
- R1- Mieszanina reakcyjna po 1h
- R2- Mieszanina reakcyjna po 2h
- R4- Mieszanina reakcyjna po 4h
- P- Wzorzec produktu

TLC- analiza:

- ▶ Wiele związków organicznych absorbuje promieniowanie UV (układy aromatyczne, wiązania wielokrotne, długość fali 254 lub 366 nm)
- ▶ Wybarwianie związków za pomocą odpowiednich wywoływaczy (kwas siarkowy (VI), ninhydryna, pary jodu, KMnO_4 i inne związki tworzące barwne kompleksy/produkty w kontakcie ze związkami organicznymi)

Oczyszczanie i wyodrębnianie związków z mieszaniny reakcyjnej:

- ▶ Ważna jest analiza przebiegu reakcji i wiedza podręcznikowa na temat reakcji ubocznych i produktów ubocznych danej reakcji oraz przewidywanej wydajności. Istotne są tu informacje dotyczące właściwości fizykochemicznych konkretnych związków (substratów, produktów, produktów ubocznych/przejściowych, katalizatorów)

Oczyszczanie i wyodrębnianie związków z mieszaniny reakcyjnej:

- ▶ Wytrącenie związku bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej - odsączenie produktu lub zanieczyszczeń (preferowana w przemyśle metoda oczyszczania wstępnego)
- ▶ Odparowanie lotnych związków
- ▶ Ekstrakcja (często stosowana, łatwe rozdzielanie związków o różnej rozpuszczalności/polarności dzięki zastosowaniu drugiego rozpuszczalnika, przeprowadzanie związków organicznych z soli w formę obojętną)
- ▶ Krystalizacja (różnica w rozpuszczalności pomiędzy produktem a substratami/produktami ubocznymi w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku/mieszaniu rozpuszczalników, różnica w rozpuszczalności związków)
- ▶ Destylacja (prosta, z deflegmatorem, pod zmniejszonym ciśnieniem, azeotropowa)
- ▶ Chromatografia (cienkowarstwowa, kolumnowa, HPLC)



Potwierdzenie struktury i oznaczanie
czystości półproduktów i produktów reakcji:

Potwierdzanie struktury i oznaczanie czystości półproduktów i produktów reakcji:

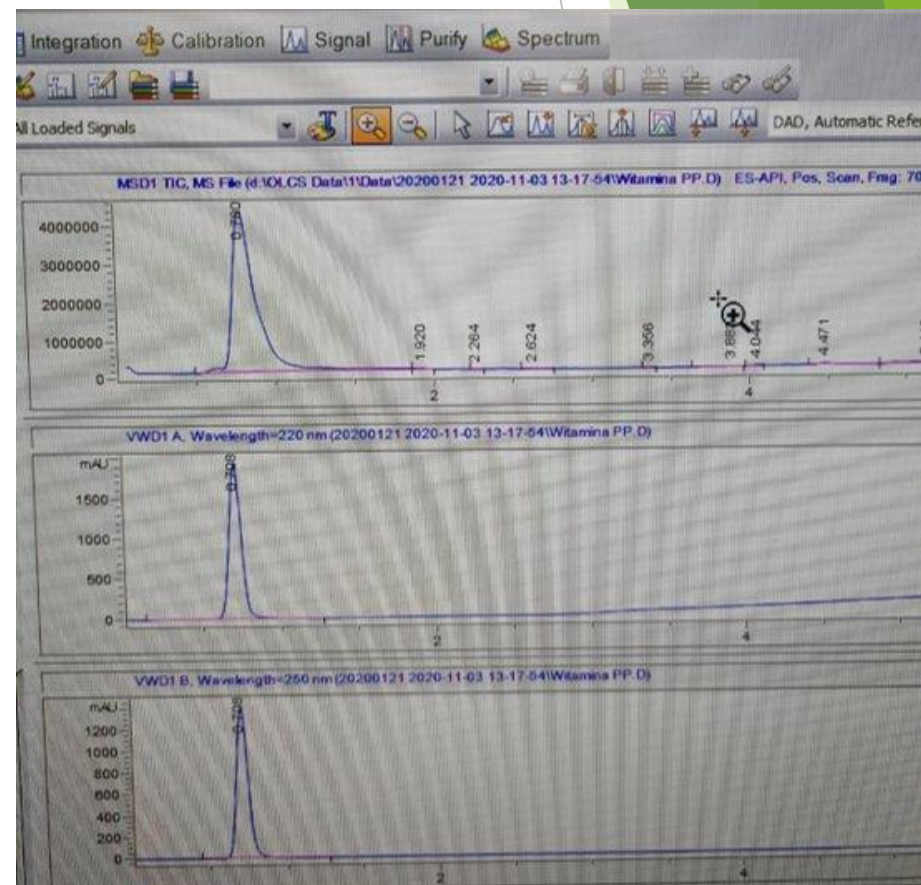
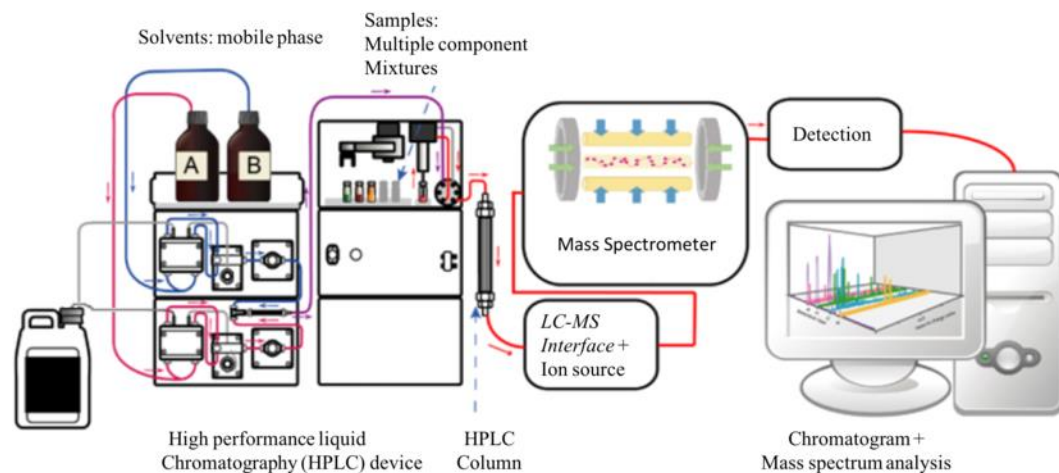
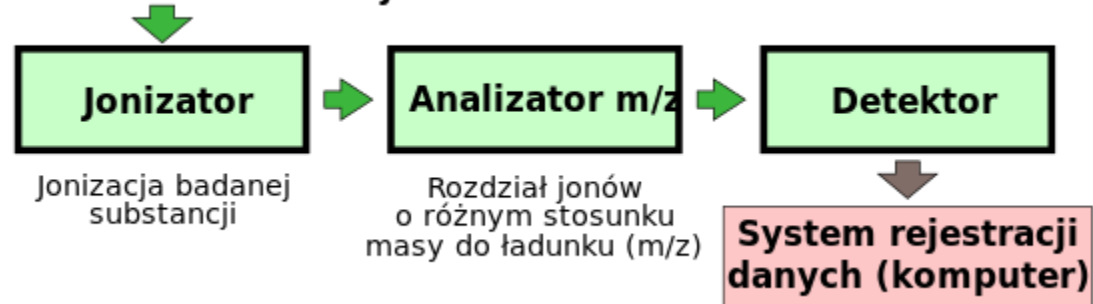
- ▶ Oznaczanie temperatury topnienia (wąski zakres 1-2 °C, niezmiennosc temp. topnienia po kolejnej krystalizacji)
- ▶ Oznaczanie temperatury wrzenia (w przypadku cieczy, wąski zakres temperatur)
- ▶ Chromatografia TLC (wstępne oszacowanie czystości produktu)
- ▶ Współczynnik załamania światła, skręcalność optyczna - wartości charakterystyczne dla związków ale nie potwierdzające jednoznacznie struktury
- ▶ Spektroskopia UV-Vis i IR (charakterystyczne widma związane z przejściami elektronowymi pomiędzy różnymi poziomami energetycznymi lub zmianą energii rotacyjnej i oscylacyjnej cząsteczek, długość fali w widmach UV - 200-400nm, IR - 4000 -600 cm^{-1})

Potwierdzanie struktury i oznaczanie czystości półproduktów i produktów reakcji:

- ▶ MS/ LC-MS
- ▶ ^1H NMR, ^{13}C NMR
- ▶ W przypadku związków chiralnych określa się również tzw. czystość stereochemiczną . Podaje się wartość nadmiaru enancjomerycznego (*ee*), diastereoizomerycznego (*de*), lub czystość optyczną (*op*).
- ▶ Analiza termogravimetryczna (TGA) i skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC)

Spektrometria Mas/ MS sprzężone z chromatografią cieczową:

Analizowana substancja



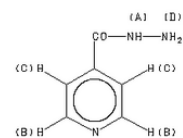
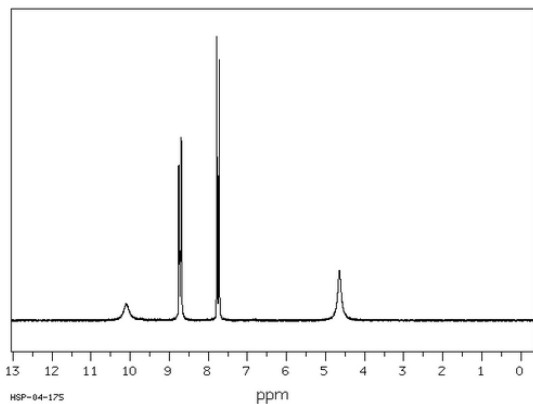
Magnetyczny Rezonans Jądrowy (NMR):

Product Name: Isoniazid

CAS: 54-85-3

89.56 MHz

0.038 g : 0.5 ml DMSO-d₆



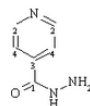
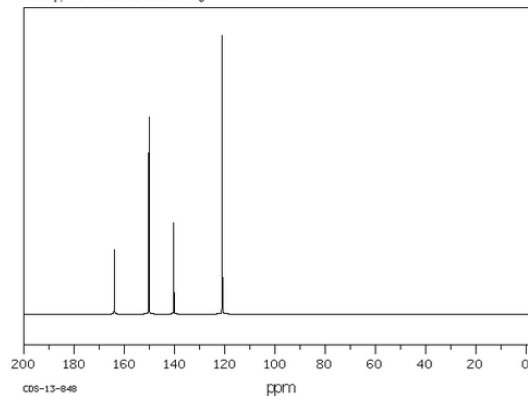
标记氢	化学位移 (ppm)
A	10.10
B	8.721
C	7.753
D	4.64

Product Name: Isoniazid

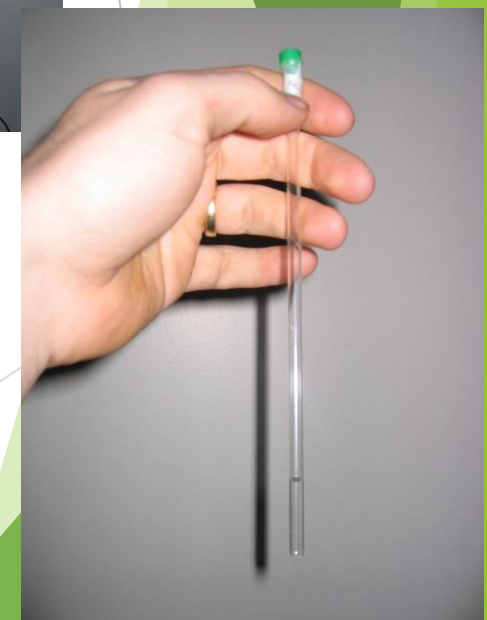
CAS: 54-85-3

15.08 MHz

0.13 g : 0.8 ml DMSO-d₆



ppm	Int.	Assign.
163.95	231	1
150.16	706	2
140.27	327	3
121.00	1000	4



<https://www.polsl.pl/en/faculties/rch/Pages/TechnologicalResearchoffer.asp>

https://en.wikipedia.org/wiki/NMR_tube

<http://zcha.umed.pl/data/accounts/109fd4ac-b27a-45eb-84ae-f95e6b3bd0f7//instrukcje/Interpretacja%20widm%201H%20NMR.pdf>

<https://www.bruker.com/products/mr/nmr/automation/samplecase.html>

https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_54-85-3_1HNMR.htm

https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_54-85-3_13CNMR.htm

Pobrano 27.10.2020

Skaningowa kalorymetria różnicowa:

- ▶ *differential scanning calorimetry*, DSC
- ▶ pomiar mocy cieplnej, a dokładniej zmiany różnicy strumienia cieplnego powstającego między próbką badaną i referencyjną w trakcie przemiany termicznej
- ▶ Co możemy zmierzyć?
 - charakterystyczne temperatury (topnienie, krystalizacja, przejścia polimorficzne, proces zeszklenia)
 - wartości energetyczne (entalpie) przemian fazowych, procesów topnienia i krystalizacji,
 - krystaliczność substancji semikrystalicznych
 - dekompozycja, stabilność termiczna
 - stabilność oksydacyjna (OIT - czas indukcji utlenienia, OOT - temperatura początku utleniania)
 - czystość mieszanin - eutektyka
 - ciepło właściwe (c_p)
 - kompatybilność poszczególnych składników w mieszaninach
 - wpływ starzenia



Analiza termogravimetryczna:

- ▶ *thermogravimetric analysis, TGA*
- ▶ technika pozwalająca wnioskować o wielkości przemiany termicznej oraz o temperaturze w jakiej ta przemiana zachodzi
- ▶ Pozwala na oznaczenie poszczególnych składników badanej próbki. Ubytki lub przyrosty masy zależą w największym stopniu od stechiometrii reakcji zachodzących podczas analizy (przemiany fazowe (parowanie, sublimacja), przemiany redukcji, przemiany reakcji (utlenienie))
- ▶ dzięki komorze wagowej lub wadze termogravimetrycznej (termowaga) mierzy się zmianę masy danej substancji w zależności od zmian temperatur lub upływu czasu
- ▶ Co możemy zmierzyć:
 - oznaczanie wilgoci,
 - analiza składu stechiometrycznego i identyfikacja produktów rozkładu,
 - oznaczania produktów gazowych i analizy ilościowej (w połączeniu z IR lub MS),
 - porównywania trwałości termicznej
 - charakterystyka surowców



Literatura:

1. Tutecki J.: *Technologia środków leczniczych*. Warszawa PZWL 1978
2. Kuczyński L.: *Technologia leków*. Warszawa WNT 1971
3. Biniński S.: *Preparatyka środków leczniczych. Podręcznik dla studentów farmacji*. Warszawa PZWL 1983
Marona H.: *Syntezy środków leczniczych*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków 2002
4. Jerzmanowska Z.: *Preparatyka organicznych związków chemicznych*. Warszawa PZWL 1973
5. Kieć- Kononowicz K.: *Wybrane zagadnienia z metod poszukiwania i otrzymywania środków leczniczych*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków 2000
6. McMurry J.: *Chemia organiczna*. Tom I i II. Wydawnictwo Naukowe PWN S.A. Warszawa 2000
7. Tkaczyński T., Tkaczyńska D.: *Synteza i Technologia Chemiczna Leków*. PZWL. Warszawa 1984
8. Clayden J., Greeves N., Warren S.: *Organic Chemistry*. Oxford 2001