

## CZĘŚĆ S: SYNTEZA ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

### WSTĘP

#### S.1. ESTRYFIKACJA

- S.1.1. Benzoesan fenylu
- S.1.2. Octan 2-naftyłu
- S.1.3. Octan izoamylu

#### S.2. ZABEZPIECZANIE I UWALNIANIE GRUP FUNKCYJNYCH

- S.2.1. Acetyloglicyna
- S.2.2. Benzoiloglicyna (*kw. hipurowy*)
- S.2.3. Chlorowodorek  $\gamma$ -estru metylowego kwasu *L*-glutaminowego
- S.2.4. Ftaloiloglicyna
- S.2.5. Kwas 4-aminobenzoesowy (PAB)
- S.2.6. 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetylo- $\alpha$ -*D*-glukopiranoza

#### S.3. SYNTEZA ZWIĄZKÓW HETEROCYKLICZNYCH

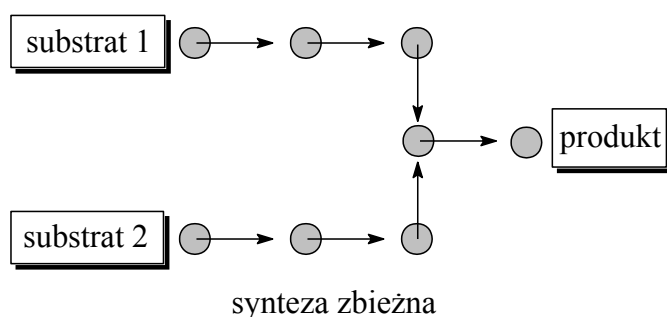
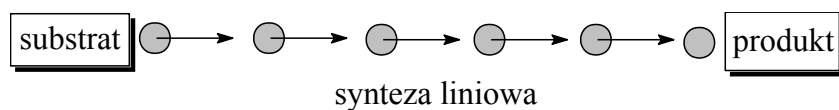
- S.3.1. Benzimidazol
- S.3.2. 2-Hydroksy-4-metylochinolina
- S.3.3. 2,3-Difenylochinoksalina
- S.3.4. 3,4-Dihydro-3-(4-metylofenylo)-1,3,2*H*-benzoksazyna
- S.3.5. Ester etylowy kwasu 4-fenilo-6-metylo-2-okso-1,2,3,4-tetrahydropirymidynokarboksylowego

#### S.4. SYNTEZA LEKÓW

- S.4.1. Kwas acetylosalicylowy (*Aspiryna, Polopiryna*)
- S.4.2. 4-Hydroksyacetanilid (p-Acetyloaminofenol, *Paracetamol, Acetaminophen, Acenol*)
- S.4.3. *N*-Hydroksymetyloamid kwasu nikotynowego (*Cholamid*)
- S.4.4. 4-Aminobenzenosulfonyloguanidyna (*Sulfaguanidyna*)

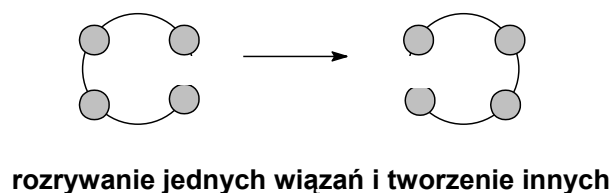
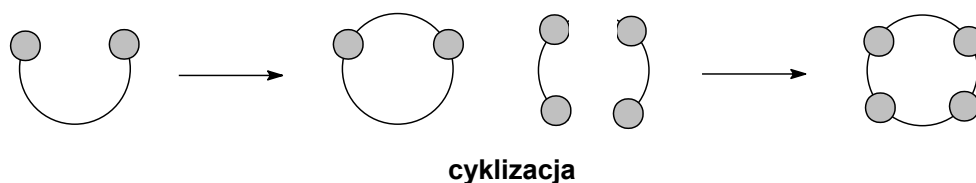
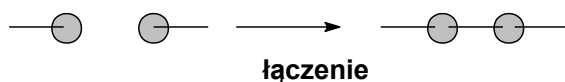
## WSTĘP

Lawinowy rozwój chemii organicznej i wynikająca stąd ogromna ilość zgromadzonego materiału doświadczalnego, skłaniają chemików do poszukiwania uogólnień, dotyczących także syntezy związków organicznych. Zagadnieniem bardzo ważnym staje się planowanie syntez, zwłaszcza wieloetapowych, z uwzględnieniem takich kryteriów jak wydajność, czas wykonania i wreszcie koszt poszczególnych etapów. Droga do finalnego produktu może prowadzić kolejno od jednego substratu aż do produktu (czyli synteza liniowa). Inna możliwość polega na rozpoczynaniu syntezy od kilku substratów i prowadzeniu równoległym kilku syntez liniowych, które w efekcie dostarczą substratów do końcowego etapu (lub końcowych etapów) złożonej syntezy (czyli synteza zbieżna). Obrazuje to poniższy schemat:



Wszystkie reakcje organiczne można podzielić na reakcje wprowadzania grup funkcyjnych oraz reakcje przekształcania jednych grup funkcyjnych w inne bez zmiany szkieletu cząsteczki, a także reakcje konstrukcji szkieletów cząsteczek. Ostatnia z wymienionych grup reakcji obejmuje:

- łączenie dwu lub większej ilości krótszych łańcuchów w jeden łańcuch dłuższy,
- cyklizację czyli zamykanie pierścienia w wyniku utworzenia jednego lub większej liczby wiązań,
- transformację pierścieni i łańcuchów (zmianę ich budowy) w wyniku rozrywania jednych wiązań, a tworzenia innych.



W planowaniu syntezy pomocna jest tzw. analiza retrosyntetyczna. Polega ona na rozpoznawaniu w strukturze docelowego związku pewnych elementów składowych zwanych syntonami. Syntony są to rzeczywiste lub potencjalne indywidua chemiczne (jony, rodniki lub cząsteczki), których wzajemna reakcja prowadzi do utworzenia wiązania. Przykładem tego podejścia jest tworzenie wiązania węgiel – węgiel w cząsteczce etanu. Potencjalnymi syntonami mogą być: para karbokation metylowy  $\text{CH}_3^+$  i karboanion metylowy  $\text{CH}_3^-$  lub dwa rodniki metylowe  $\text{CH}_3^\cdot$ .

Znajomość reakcji organicznych pozwala na dobór substratów odpowiadających określonym syntonom i prowadzi do wyznaczonego celu. W ostatnich latach coraz większego znaczenia nabiera projektowanie syntez przy pomocy odpowiednich programów komputerowych.

**UWAGA:** Sprawozdania z wykonywanych ćwiczeń syntetycznych S.1 – S.4 należy przygotowywać zgodnie ze wzorem podanym w Załączniku 7 do zasadniczej części Skryptu!

 [DO SPISU TREŚCI](#)

## S.1. ESTRYFIKACJA

Produkty reakcji kwasów organicznych z alkoholami, zwane estrami, są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Charakterystyczny zapach jabłek, ananasów, bananów i innych owoców spowodowany jest obecnością różnorodnych estrów. I tak octan etylu znaleziono w olejku ananasowym, mrówczan amylu w olejku jabłkowym, octan amylu w olejku bananowym i jabłkowym, kapronian i kaprylan amylu również w olejku jabłkowym. Estry te otrzymane syntetycznie wykorzystywane są do naśladowania zapachów owocowych w przemyśle spożywczym oraz kosmetycznym.

Do estrów należą też tłuszcze i woski. Jedne i drugie są estrami kwasów karboksylowych o długich łańcuchach węglowych i gliceryny (tłuszcze) lub alkoholi jednowodorotlenowych o długich łańcuchach (woski).

Estry spełniają również ważną rolę w przemyśle chemicznym jako rozpuszczalniki lakierów i żywic oraz plastyfikatory do polimerów.

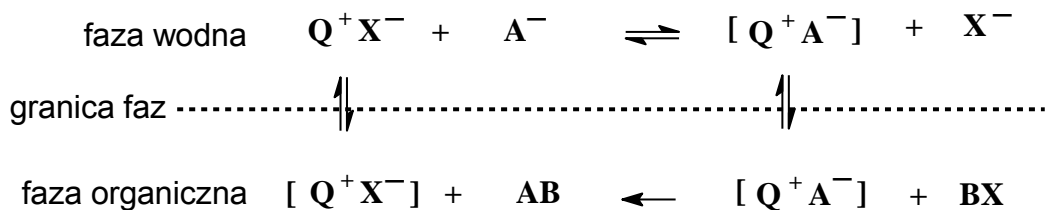
Reakcja kwasów karboksylowych z alkoholami prowadząca do powstawania estrów jest typową reakcją odwracalną. Po dłuższym ogrzewaniu substratów zostaje osiągnięty stan równowagi, w którym mieszanina reakcyjna obok niezmienionego kwasu i alkoholu, zawiera utworzony w wyniku reakcji ester i wodę w ilościach zależnych od stałej równowagi.

W przypadku estryfikacji kwasu octowego równomolową ilością alkoholu etylowego równowaga ustala się, gdy przereaguje ok. 60% początkowej ilości substratów. Prowadząc reakcję w celach preparatywnych, usuwa się powstającą w reakcji wodę przez destylację z nie mieszącym się z nią rozpuszczalnikiem, bądź stosuje się nadmiar jednego z substratów, powodując tym samym przesunięcie równowagi reakcji w kierunku powstawania estru. Bezpośredniej estryfikacji nie można stosować, gdy jeden z substratów ulega reakcjom ubocznym w środowisku kwaśnym, ponieważ w reakcji estryfikacji ważną rolę odgrywa kataliza kwasowa. Mocne kwasy nieorganiczne (w praktyce stosuje się najczęściej  $H_2SO_4$ ) poprzez protonowanie atomu tlenu grupy karbonylowej zwiększają podatność atomu węgla tej grupy na atak nukleofilowy. Czynnikiem nukleofilowym jest cząsteczka alkoholu. Mechanizm estryfikacji został szczegółowo przebadany. Można go znaleźć w dowolnym podręczniku do chemii organicznej. Ze względu na odwracalność reakcji, mechanizm estryfikacji jest jednocześnie mechanizmem hydrolizy estrów w środowisku kwaśnym.

W sporadycznych przypadkach reakcje kwasów karboksylowych z alkoholami mogą przebiegać również według innych mechanizmów. Sytuacja taka występuje w przypadku pochodnych kwasu benzoowego, zawierających podstawniki w obu pozycjach *orto* względem grupy karbonylowej. Estryfikację takich kwasów przeprowadza się rozpuszczając kwas karboksylowy w stężonym kwasie siarkowym. Reakcja przebiega z utworzeniem reaktywnych jonów acyliowych, które łatwo reagują z alkoholami.

Z innych metod otrzymywania estrów należy wymienić reakcje chlorków i bezwodników kwasowych z alkoholami i fenolami, reakcje soli kwasów karboksylowych z halogenkami alkilowymi oraz transestryfikację.

Oryginalnym sposobem przeprowadzenia reakcji estryfikacji jest zastosowanie katalizy międzyfazowej PTC (z ang. *Phase Transfer Catalysis*) (ćwiczenie S.1.1.) Metoda ta zawdzięcza swe szerokie zastosowanie m.in. polskiemu chemikowi M. Mąkoszy. Zasadę, na której się opiera, ilustruje następujący schemat:



W reakcji z udziałem rozpuszczalnego w wodzie nukleofila  $\text{A}^-$ , dodatek katalizatora  $\text{Q}^+\text{X}^-$  powoduje przeniesienie nukleofila w postaci pary jonowej  $[\text{Q}^+\text{A}^-]$  do fazy organicznej, gdzie zachodzi reakcja z reagentem  $\text{BX}$ , rozpuszczalnym w fazie organicznej. Powstaje produkt  $\text{AB}$  i odtwarza się katalizator, który będąc bardziej hydrofilowy, wędruje z powrotem do fazy wodnej i cały proces powtarza się od początku aż do wyczerpania substratów. Efekt katalityczny jest tym większy, im bardziej różnią się między sobą współczynniki podziału między fazą wodną i organiczną dla par jonowych  $[\text{Q}^+\text{A}^-]$  i  $[\text{Q}^+\text{X}^-]$ . Metoda ta prowadzi do wysokich wydajności produktów, skraca na ogół czas reakcji, pozwala na prowadzenie reakcji w niższych temperaturach, oszczędza drogie rozpuszczalniki organiczne. Typowymi katalizatorami PTC są sole amoniowe lub fosfoniowe. Najczęściej stosowany jest chlorek benzylotrietyloamoniowy  $(\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{Ph})^+\text{Cl}^-$  (TEBA).

## INSTRUKCJE:

[S.1.1. Benzoesan fenylu](#)

[S.1.2. Octan 2-naftyłu](#)

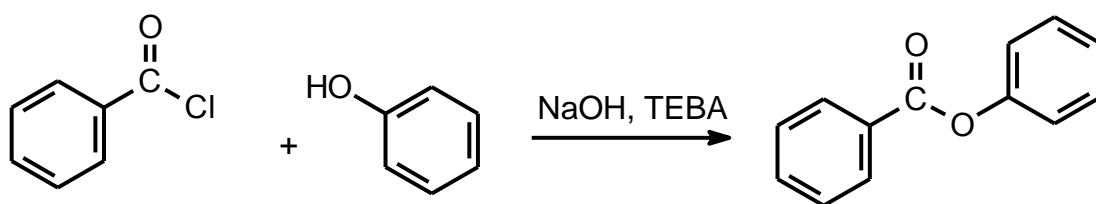
[S.1.3. Octan izoamylu](#)

 [DO SPISU TREŚCI](#)

### S.1.1. Benzoesan fenylu

Aromatyczne kwasy karboksylowe nie ulegają reakcji bezpośredniej estryfikacji z fenolami i dlatego do otrzymania estrów fenoli używa się chlorków kwasowych charakteryzujących się większą reaktywnością. Reakcję prowadzi się zwykle wobec rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (metoda Schottena – Baumanna).

Poniższe ćwiczenie polega na przeprowadzeniu tej samej reakcji metodą katalizy międzyfazowej, w której fazę organiczną stanowi roztwór chlorku benzoilu w chlorku metylenu, a fazą wodną jest roztwór wodorotlenku sodu, fenolu i czwartorzędowej soli amoniowej.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <a href="#">fenol</a>                       | 3,5 g (0,037 m)                      |
| <a href="#">chlorek benzoilu</a>            | 3,0 cm <sup>3</sup> (3,6 g, 0,025 m) |
| <a href="#">wodorotlenek sodu</a>           | 1,5 g (0,037 m)                      |
| <a href="#">wodorotlenek sodu</a>           | 20 cm <sup>3</sup> roztworu 4%       |
| <a href="#">TEBA</a>                        | 0,1 g                                |
| <a href="#">chlorek metylenu</a>            | 20 cm <sup>3</sup>                   |
| <a href="#">siarczan (VI) magnezu bezw.</a> |                                      |
| <a href="#">alkohol etylowy</a>             |                                      |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| kolba stożkowa          | 100 lub 250 cm <sup>3</sup> |
| rozdzielacz             |                             |
| kolba okrągłodenna      | 100 cm <sup>3</sup>         |
| chłodnica zwrotna wodna |                             |
| cyliner miarowy         |                             |
| lejek Büchnera          |                             |
| kolba ssawkowa          |                             |
| mieszadło magnetyczne   |                             |
| lejek szklany           |                             |

***UWAGA: Praca z odczynnikami toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

W kolbie stożkowej umieszcza się 20 cm<sup>3</sup> wody, fenol, TEBA i 1,5 g NaOH. Zawartość kolby miesza się mieszadłem magnetycznym aż roztwór stanie się klarowny. Wówczas dodaje się roztwór chlorku benzoilu w chlorku metylenu i powstałą dwufazową mieszaninę miesza się energicznie mieszadłem magnetycznym przez ok. 1 godzinę. Mieszaninę przenosi się do rozdzielacza, oddziela warstwę organiczną i przemywa ją 20 cm<sup>3</sup> 4% roztworu NaOH, a następnie 20 cm<sup>3</sup> wody.<sup>1</sup> Po wysuszeniu warstwy organicznej bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i przesączeniu przez sączek fałdowany, oddestylowuje się chlorek metylenu na wyparce obrotowej.<sup>2</sup> Pozostały w kolbie surowy ester oczyszcza się przez krystalizację z alkoholu etylowego.<sup>3</sup> Otrzymuje się bezbarwne kryształy benzoesu fenylu o tt. 69 °C. Wydajność 3,5 g (70% wydajności teoretycznej).

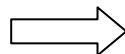
<sup>1</sup> Połączone ekstrakty wodne zakwasza się kwasem chlorowodorowym, po pewnym czasie odsąca się wytrącony kwas benzoesowy (pojemnik **P**), a przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

<sup>2</sup> Destylat umieszcza się w pojemniku **F**.

<sup>3</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **E**.

**Zadania:**

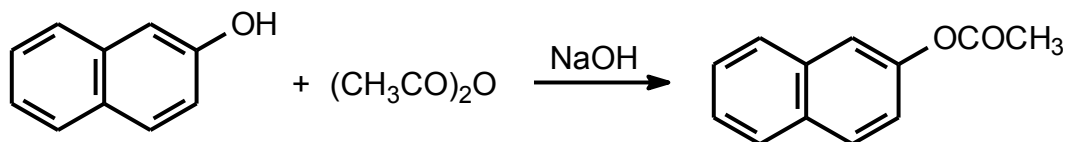
1. Napisz mechanizm powyższej reakcji. Na czym polega katalityczne działanie soli amoniowej?
2. Napisz wzory strukturalne następujących soli czwartorzędowych:
  - a) bromek benzylotrifenylofosfoniowy
  - b) bromek etylo-dimetylo-*n*-propyloamoniowy
3. Wyjaśnij, dlaczego octan metylu ulega hydrolizie zasadowej znacznie łatwiej niż octan *tert*-butylu.



[Do początku rozdziału S1](#)

### S.1.2. Octan 2-naftyłu

Bezwodniki i chlorki kwasowe są szczególnie przydatne do acylowania fenoli. Odpowiedni fenol rozpuszcza się w wodnym roztworze NaOH. Otrzymana w ten sposób sól sodowa reaguje z bezwodnikiem octowym, zanim ten ostatni ulegnie hydrolizie.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki;**

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <a href="#">2-naftol</a>          | 1,1 g (0,007 m)                      |
| <a href="#">wodorotlenek sodu</a> | 0,6 g w 10 cm <sup>3</sup> wody      |
| <a href="#">bezwodnik octowy</a>  | 1,2 cm <sup>3</sup> (1,3 g, 0,012 m) |
| <a href="#">alkohol etylowy</a>   |                                      |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

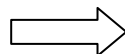
|  |
|--|
| kolba stożkowa 100 cm <sup>3</sup>     |
| lejek Büchnera                         |
| kolba ssawkowa                         |
| kolba okrągłodenna 100 cm <sup>3</sup> |
| chłodnica zwrotna wodna                |
| plaszcz grzejny                        |
| lejek szklany                          |

***UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

W kolbie stożkowej z korkiem rozpuszcza się sproszkowany 2-naftol w przygotowanym wcześniej roztworze wodorotlenku sodu, dodaje 30 g potłuczonego lodu oraz 1,2 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego. Zawartość kolby wstrząsa się energicznie przez ok. 10 minut. Octan 2-naftyłu wypada w postaci bezbarwnych kryształów. Odsącza się je pod zmniejszonym ciśnieniem, odciska,<sup>1</sup> suszy na powietrzu i krystalizuje z mieszaniny etanol-woda (2:1).<sup>2</sup> Jeżeli substancja nie rozpuszcza się całkowicie we wrzącym rozpuszczalniku (widoczne są oleiste krople), to należy dodać przez chłodnicę niewielką ilość etanolu. Wydajność czystego produktu o tt. 71 °C wynosi 1,3 g (92% wydajności teoretycznej).

#### **Zadania:**

1. Podaj mechanizm estryfikacji kwasu 2,4,6-trimetylobenzoowego alkoholem metylowym.
2. Estry fenoli ulegają hydrolizie w środowisku zasadowym znacznie łatwiej niż estry alkoholi. Jak można wyjaśnić to zjawisko na podstawie mechanizmu reakcji?



[Do początku rozdziału S1](#)

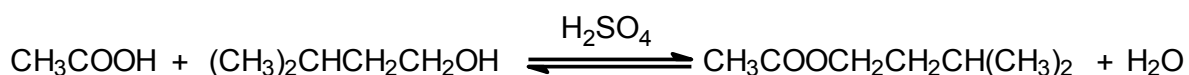
<sup>1</sup> Przesącz umieszczona się w pojemniku **W-Z**.

<sup>2</sup> Przesącz umieszczona się w pojemniku **O**.



### S.1.3. Octan izoamylu

Synteza octanu izoamylu jest przykładem klasycznej reakcji estryfikacji typu kwas karboksylowy plus alkohol, biegnącej według mechanizmu zaproponowanego przez Fischera. Otrzymany ester posiada przyjemny zapach dojrzałych bananów – wchodzi w skład olejku bananowego. Jest stosowany jako rozpuszczalnik dla wielu substancji organicznych oraz w perfumerii.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <a href="#">kwas octowy lodowaty</a>       | 17,0 cm <sup>3</sup> (ok. 0,3 m) |
| <a href="#">alkohol izoamylowy</a>         | 16,3 cm <sup>3</sup> (0,15 m)    |
| <a href="#">kwas siarkowy(VI) 98%</a>      | 0,5 cm <sup>3</sup>              |
| <a href="#">wodorowęglan sodu</a>          | 50 cm <sup>3</sup> roztworu 5%   |
| <a href="#">siarczan(VI) magnezu bezw.</a> |                                  |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

|  |
|--|
| kolba okrągłodenna 100 cm <sup>3</sup> |
| kolba okrągłodenna 50 cm <sup>3</sup>  |
| chłodnica zwrotna wodna                |
| plaszcz grzejny                        |
| rozdzielacz                            |
| chłodnica destylacyjna                 |
| kolumna Vigreux                        |
| lejek szklany                          |
| termometr                              |
| cylinder miarowy                       |

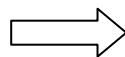
***UWAGA: Praca z odczynnikami toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się kwas octowy, alkohol izoamylowy i kwas siarkowy(VI). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu przenosi się zawartość kolby do rozdzielacza, dodaje 50 cm<sup>3</sup> wody i energicznie wstrząsa. Po oddzieleniu warstwy wodnej przemywa się warstwę organiczną dwukrotnie roztworem wodorowęglanu sodu, potem wodą<sup>1</sup> i ostatecznie suszy się roztwór nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Roztwór oddziela się od środka suszącego sącząc go bezpośrednio przez sączek fałdowany do małej kolbki okrągłodennej, po czym destyluje przy użyciu krótkiej kolumny Vigreux.<sup>2</sup> Zbiera się frakcję wrzącą w temp. 136 - 141 °C. (lit. n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4000, d = 0,876 g/cm<sup>3</sup>). Wydajność 11,7 g (60% wyd. teoret.)

#### **Zadania:**

- Wyjaśnij, w jaki sposób można przesunąć równowagę reakcji w kierunku tworzenia estru.
- Napisz wzory następujących estrów odznaczających się charakterystycznym zapachem:
  - maślan butylu (ananasy)
  - walerianian izoamylu (jabłka)
  - propionian izobutylu (rum)

Podaj nazwy systematyczne (według reguł IUPAC) powyższych związków.



[Do początku rozdziału S1](#)

<sup>1</sup> Połączone fazy wodne umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

<sup>2</sup> Przedgon umieszcza się w pojemniku **O**.

## S.2. ZABEZPIECZANIE I UWALNIANIE GRUP FUNKCYJNYCH

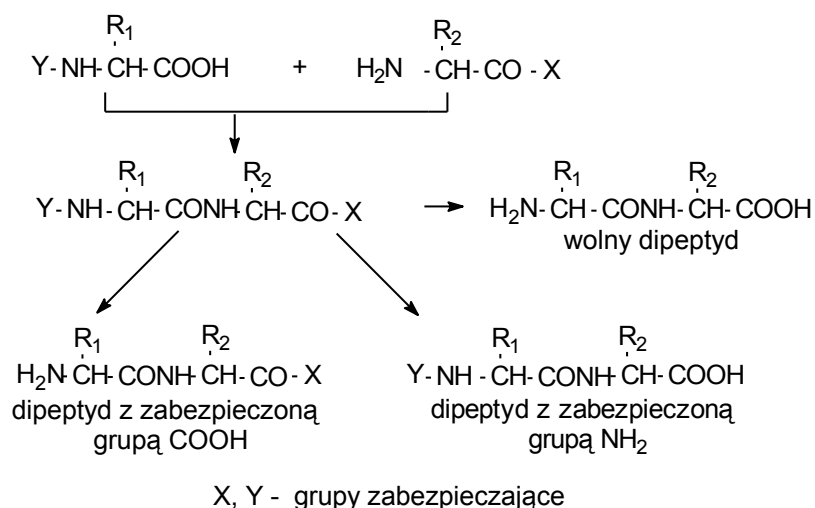
W chemii organicznej często zachodzi potrzeba zabezpieczania reaktywnych grup funkcyjnych grupami ochronnymi (zabezpieczającymi). Grupa zabezpieczająca powinna się charakteryzować łatwością wprowadzania oraz trwałością w trakcie reakcji, podczas której spełnia funkcje zabezpieczające. Uwolnienie grupy funkcyjnej, po przeprowadzeniu właściwej reakcji lub całego szeregu reakcji, powinno zachodzić w warunkach, w których otrzymany produkt nie ulega niepożądanym reakcjom.

Grupę karbonylową w aldehydach i ketonach zabezpiecza się zazwyczaj przez tworzenie acetalu. Związki te otrzymuje się przez działanie alkoholu na aldehyd lub keton w obecności katalizatora kwasowego. Acetale są trwałe w środowisku zasadowym, natomiast ulegają hydrolizie w środowisku kwaśnym.

Zabezpieczenie grupy hydroksylowej można osiągnąć przez estryfikację lub przez utworzenie eteru. Jeśli chodzi o estryfikację, to wykorzystuje się w tym celu kwasy organiczne lub ich pochodne (bezwodniki, chlorki kwasowe). Uwalnianie grupy hydroksylowej następuje w wyniku hydrolizy kwaśnej lub zasadowej estru. W przypadku zabezpieczania grupy hydroksylowej poprzez eter stosuje się najczęściej etery benzytowe, tetrahydropiranylowe i tritylowe (trifenylometylowe).

Kolejną, bardzo często zabezpieczaną grupą funkcyjną, jest grupa aminowa. W celu zmniejszenia nadmiernej reaktywności amin oraz wyeliminowania wpływu kwasowości środowiska na kierunek podstawienia przeprowadza się aminy w ich pochodne *N*-acylowe. Przekształcenie grupy aminowej w amidową zmniejsza zasadowość azotu oraz aktywację pierścienia z uwagi na reakcję substytucji elektrofilowej aromatycznej. Stąd też acetanilid, w przeciwieństwie do aniliny, może być łatwo bromowany do monobromopochodnej, również nitrowanie nie następuje z trudnością. Do acylowania stosuje się najczęściej chlorki i bezwodniki kwasowe. Po wykonaniu koniecznych reakcji grupę acylową usuwa się na drodze hydrolizy. Mechanizm hydrolizy amidów katalizowanej kwasami jest analogiczny do hydrolizy estrów z tą różnicą, że hydroliza amidów jest reakcją nieodwracalną.

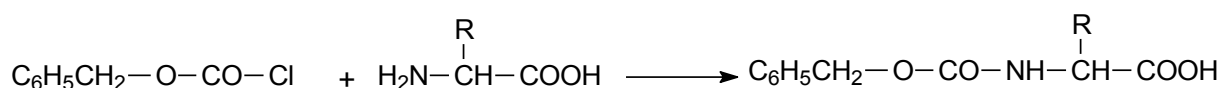
Każdy aminokwas jest związkiem co najmniej dwufunkcyjnym, zawierającym jedną grupę aminową i jedną grupę karboksylową. Podstawowym zatem zagadnieniem w syntezie peptydów jest zabezpieczenie grup funkcyjnych przed niepożądanymi reakcjami ubocznymi. Jeżeli chcemy, aby zaszła reakcja pomiędzy grupą karboksylową jednego aminokwasu, a grupą aminową innego aminokwasu, musimy zapobiec wzajemnemu oddziaływaniu grupy karboksylowej i grupy aminowej cząsteczek tego samego aminokwasu. Poniższy schemat ilustruje przebieg syntezy peptydów z zabezpieczonych aminokwasów.



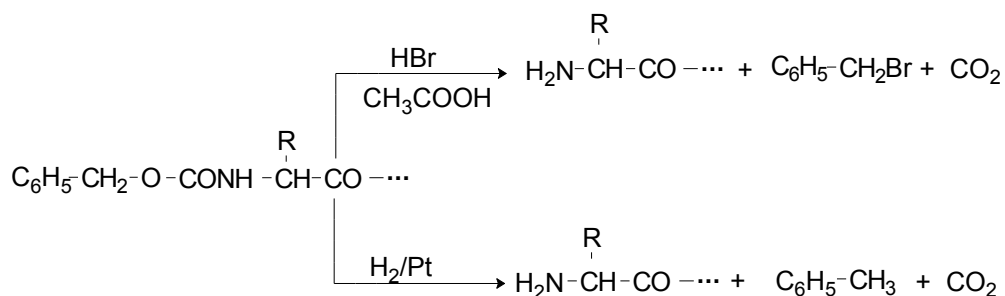
Rzeczą istotną w syntezie peptydów jest zatem zastosowanie odpowiednich grup zabezpieczających. Liczba znanych grup zabezpieczających jest olbrzymia, o czym świadczy fakt, że zagadnieniu temu jest poświęcony cały tom w encyklopedii Houbena - Weyla.

Do najczęściej stosowanych grup zabezpieczających grupę aminową w aminokwasie należą: benzyloksykarbonylowa, *tert*-butyloksykarbonylowa i ftaloilowa. Dwie pierwsze należą do grup typu uretanowego i są szczególnie korzystne, gdyż podczas tworzenia wiązania peptydowego nie zachodzi racemizacja.

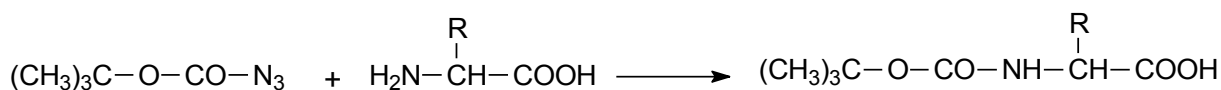
Grupa benzyloksykarbonylowa  $C_6H_5-CH_2-O-CO-$  od chwili jej wprowadzenia w 1932 r. jest jedną z najczęściej stosowanych grup zabezpieczających. Odpowiednią pochodną aminokwasu otrzymuje się z dobrą wydajnością w wyniku reakcji chloromrówczanu benzyłu z aminokwasem w środowisku zasadowym:



Po wykonaniu potrzebnych przemian w grupie karboksylowej grupę benzyloksykarbonylową usuwa się przez katalityczne uwodornienie lub przez hydrolizę w zimnym roztworze kwasu bromowodorowego w kwasie octowym:



Grupę *tert*-butoksykarbonylową  $(CH_3)_3C-O-CO-$  wprowadza się najczęściej poprzez reakcje azydki *tert*-butoksykarbonylowego z aminokwasem w środowisku zasadowym:



Grupa *tert*-butoksykarbonylowa jest bardzo wrażliwa na działanie kwasów. Można ją odszczepić działając kwasem bromowodorowym, chlorowodorowym lub trifluorooctowym.

Ostatnia z wymienionych grup – ftaloilowa -  $CO-C_6H_4-CO-$ , ma nieco odmienne właściwości chemiczne. Jest ona trwała w środowisku kwasowym i nie ulega odszczepieniu podczas uwodornienia katalitycznego. W przeciwieństwie do grup typu uretanowego jest nietrwała w środowisku zasadowym. Grupę ftaloilową wprowadza się przez stapianie bezwodnika kwasu ftalowego z odpowiednim aminokwasem, zaś usuwa przez działanie hydrazyną w temperaturze pokojowej.

Najczęściej stosowaną metodą zabezpieczania grupy karboksylowej jest przeprowadzenie kwasu w ester metylowy lub benzylowy. Estryfikację prowadzi się w odpowiednim alkoholu nasyconym chlorowodorem lub działając na aminokwas uprzednio przygotowaną mieszaniną chlorku tionylu i zimnego alkoholu. Po przeprowadzeniu

odpowiednich reakcji z udziałem chronionego aminokwasu można powrócić do grupy karboksylowej hydrolizując ester w środowisku kwaśnym lub zasadowym.

## **INSTRUKCJE:**

**S.2.1. Acetyloglicyna**

**S.2.2. Benzoiloglicyna (kwas hipurowy)**

**S.2.3. Chlorowodorek  $\gamma$ -estru metylowego kwasu *L*-glutaminowego**

**S.2.4. Ftaloiloglicyna**

**S.2.5. Kwas 4-aminobenzoesowy (PAB)**

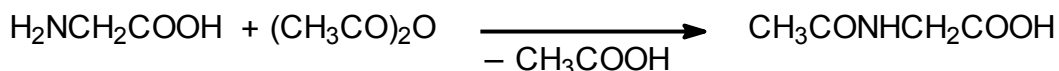
**S.2.6. 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetylo- $\alpha$ -*D*-glukopiranoza**

 **DO SPISU TREŚCI**

### S.2.1. Acetyloglicyna

Aminokwasy ulegają łatwo reakcji acylowania. Do acetylowania używa się bezwodnika octowego, gdyż jest on odczynnikiem mniej lotnym i wygodniejszym w użyciu niż chlorek acetylu, a poza tym w czasie reakcji nie wydzielą się chlorowodor. Reakcję prowadzi się w środowisku wodnym, w którym hydroliza bezwodnika octowego w temperaturze pokojowej zachodzi bardzo wolno a amina reaguje z bezwodnikiem znacznie szybciej niż woda.

Jeśli reakcję prowadzi się zbyt długo lub jeśli stosuje się nadmiar bezwodnika octowego, to acetyloglicyna ulega odwodnieniu do azlaktanu (2-metylookszolin-5-onu).



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

glicyna 2,0 g (0,0250 m)  
bezwodnik octowy 5,0 cm<sup>3</sup> (5,6 g, 0,050 m)

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

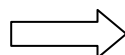
kolba stożkowa 50 cm<sup>3</sup>  
mieszadło magnetyczne  
zlewka 100 cm<sup>3</sup>  
lejek Büchnera  
kolba ssawkowa  
lejek szklany  
chłodnica zwrotna wodna  
kolba okrągłodenna  
płaszcz grzejny

***UWAGA: Praca z odczynnikami toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

W kolbie stożkowej sporządza się zawiesinę glicyny w 20 cm<sup>3</sup> wody. Zawartość kolby miesza się intensywnie mieszadłem magnetycznym aż do prawie całkowitego rozpuszczenia się osadu. Do roztworu dodaje się w jednej porcji bezwodnik octowy i miesza energicznie przez 15 - 20 minut. Reakcja jest egzotermiczna, w wyniku czego mieszanina rozgrzewa się i niekiedy pojawiają się już kryształy acetyloglicyny. Kolbę umieszcza się w łaźni lodowej. Po ok. 30 minutach odsącza się wydzielony osad na lejku Büchnera i przemywa zimną wodą.<sup>1</sup> Otrzymaną surową acetyloglicynę krystalizuje się z małej ilości wody.<sup>2</sup> Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa lodową wodą, suszy i oznacza temperaturę topnienia (lit. tt. 207 – 208 °C). Otrzymuje się 2,6 g czystego produktu (85% wydajności teoretycznej).

#### **Zadania:**

- Wyjaśnij mechanizm acylowania amin na przykładzie aniliny i bezwodnika octowego.
- Podaj przewidywane produkty reakcji glicyny z następującymi odczynnikami :
  - wodny roztwór NaOH,
  - wodny roztwór HCl,
  - chlorek benzoilu + wodny roztwór NaOH
  - etanol + kwas siarkowy (kat.)



[DO SPISU INSTRUKCJI S2](#)

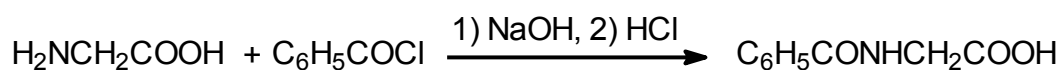
<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

<sup>2</sup> Przesącz wylewa się do zlewu pod dygestorium.

## S.2.2. Benzoiloglicyna (kwas hipurowy)

Benzoilowanie amin ma mniejsze zastosowanie w pracy preparatywnej niż acetylowanie, stosuje się je natomiast często do identyfikacji amin aromatycznych. W reakcji benzoilowania metodą Schottena - Baumanna aminę lub jej sól rozpuszcza się albo sporządza jej zawiesinę w roztworze wodorotlenku sodu, dodaje mały nadmiar chlorku benzoilu i mieszaninę energicznie wstrząsa w zamkniętym naczyniu. Trudno rozpuszczalna pochodna benzoilowa wydziela się w postaci osadu. Reakcję można prowadzić w środowisku wodnym, gdyż nadmiar chlorku benzoilu bardzo powoli ulega hydrolizie pod wpływem wodorotlenku sodu, przy czym powstające sole benzoesu sodu i chlorek sodu pozostają w roztworze.

Benzoiloglicyna, podobnie jak acetyloglicyna, ogrzewana z bezwodnikiem octowym w obecności octanu sodu ulega odwodnieniu do azlaktonu, który poddaje się następnie kondensacji z benzaldehydem. Otrzymany w ten sposób 4-benzylideno-2-fenyllooksazolin-5-on, poddany redukcji, a następnie hydrolizie kwasowej, daje fenyloalaninę. Metoda ta, zwana syntezą Erlenmeyera, znalazła zastosowanie w otrzymywaniu aminokwasów zawierających w łańcuchu bocznym podstawnik aromatyczny.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <a href="#">glicyna</a>                   | 1,25 g (0,017 m)                     |
| <a href="#">chlorek benzoilu</a>          | 2,3 cm <sup>3</sup> (2,7 g, 0,019 m) |
| <a href="#">wodorotlenek sodu 10%</a>     | 12,5 cm <sup>3</sup>                 |
| <a href="#">kwas chlorowodorowy stęż.</a> | do zakwaszenia                       |
| <a href="#">chloroform</a>                | 10 cm <sup>3</sup>                   |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

|                                       |
|---------------------------------------|
| kolba stożkowa z korkiem              |
| cyliner miarowy                       |
| 2 zlewki 100 cm <sup>3</sup>          |
| lejek Büchnera                        |
| kolba ssawkowa                        |
| lejek szklany                         |
| kolba okrągłodenna 50 cm <sup>3</sup> |
| chłodnica zwrotna wodna               |

***UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

W kolbie stożkowej zawierającej 12,5 cm<sup>3</sup> 10% NaOH rozpuszcza się 1,25 g glicyny. Do tego roztworu dodaje się w 5 porcjach chlorek benzoilu. Po dodaniu każdej porcji zamyka się kolbę szczelnym korkiem i energicznie wstrząsa, aż cały chlorek benzoilu przereaguje. Następnie roztwór przelewa się do zlewki, a kolbę przepłukuje niewielką ilością wody. Do roztworu w zlewce dodaje się kilka kawałków lodu i mieszając, dodaje powoli stężony kwas chlorowodorowy aż do momentu, gdy mieszanina wykaże odczyn kwaśny wobec papierka Kongo. Wytrącony, drobnokrystaliczny, osad benzoiloglicyny, zanieczyszczony niewielką ilością kwasu benzoesowego, odsącza się na lejku Büchnera, przemywa zimną wodą<sup>1</sup> i dokładnie suszy. Stały produkt umieszcza się w kolbce okrągłodennej o poj. 50 cm<sup>3</sup> zawierającej 10 cm<sup>3</sup> chloroformu. Kolbkę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i ogrzewa jej zawartość do wrzenia przez 10 minut, co powoduje rozpuszczenie kwasu benzoesowego. Następnie mieszaninę chłodzi się, odsącza osad na lejku Büchnera<sup>2</sup> i suszy. Surowy produkt

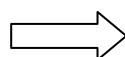
<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

<sup>2</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **F**.

krystalizuje się z wody z dodatkiem niewielkiej ilości węgla aktywnego.<sup>1</sup> Otrzymuje się 2,3 g (76% wydajności teoretycznej) kwasu hipurowego o tt. 187 - 189 °C.

**Zadania:**

1. Napisz reakcje otrzymywania fenyloalaniny z benzoiloglicyny metodą Erlenmeyera.
2. Podaj przewidywane produkty następujących reakcji :
  - a) *N*-benzoiloglicyna + chlorek tionylu,
  - b) produkt reakcji (a) + amoniak,
  - c) produkt reakcji (a) + alanina,
  - d) produkt reakcji (a) + etanol.



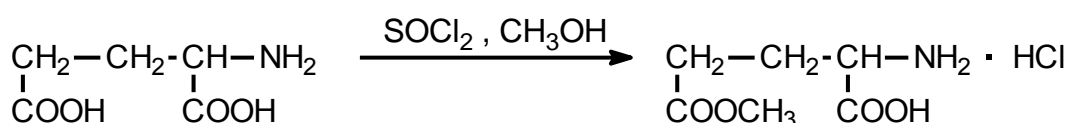
[Do początku rozdziału S2](#)

---

<sup>1</sup> Przesącz wylewa się do zlewu pod dygestorium.

### S.2.3. Chlorowodorek $\gamma$ -estru metylowego kwasu L-glutaminowego

W aminokwasach dikarboksylowych, do których należy kwas glutaminowy, można zestryfikować obie grupy karboksylowe albo selektywnie tylko jedną z nich. Estryfikacja grupy karboksylowej związanej z węglem  $\alpha$  zachodzi wolniej i dlatego przy zachowaniu odpowiednich warunków można otrzymać czysty monoester. W poniższym ćwiczeniu zastosowano procedurę polegającą na działaniu na aminokwas uprzednio przygotowaną mieszaniną chlorku tionylu i zimnego alkoholu. Ze względu na możliwość samokondensacji estrów często przechowuje się je, a nawet używa do dalszych syntez, w postaci soli (chlorowodorków). Sole estrów aminokwasów można przeprowadzić w wolne estry przez zadanie wodnym roztworem węglanu potasu. Ekstrakcja octanem etylu, a następnie destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem daje czyste estry, które winny być natychmiast użyte do reakcji.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <a href="#">kwas L-glutaminowy</a>  | 1,5 g (0,01 m)                       |
| <a href="#">chlorek tionylu</a>     | 1,0 cm <sup>3</sup> (1,6 g, 0,015 m) |
| <a href="#">metanol</a>             | 6,0 cm <sup>3</sup>                  |
| <a href="#">eter dietylowy</a>      | 30 cm <sup>3</sup>                   |
| <a href="#">wodorotlenek potasu</a> |                                      |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

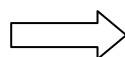
|  |
|--|
| kolba stożkowa 100 cm <sup>3</sup> z korkiem |
| lejek Büchnera                               |
| kolba ssawkowa                               |
| cyylinder miarowy                            |
| termometr                                    |

***UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem! Prace z eterem dietylowym należy wykonywać w pomieszczeniu do pracy z substancjami łatwopalnymi!***

Do 5 cm<sup>3</sup> metanolu umieszczonego w zamykanej kolbce stożkowej i oziębionego w łaźni lodowej (lód należy zmieszać z chlorkiem sodu) do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  dodaje się 1 cm<sup>3</sup> chlorku tionylu. W małej fiolce szklanej sporządza się roztwór 1,5 g kwasu L-glutaminowego w 1 cm<sup>3</sup> metanolu i ochładza go także w łaźni lodowej. Następnie dodaje się go do roztworu chlorku tionylu i pozostawia mieszaninę na 20 min. w temperaturze pokojowej. Do klarownego roztworu dodaje się 30 cm<sup>3</sup> eteru dietylowego. Wydziela się bezbarwny olej, który krzepnie po ochłodzeniu w łaźni lodowej. Wydzielone kryształy odsącza się na lejku Büchnera i przemywa niewielką ilością eteru dietylowego.<sup>1</sup> Produkt suszy się na powietrzu. Otrzymuje się 1,2 g (60% wydajności teoretycznej) chlorowodorku  $\gamma$ -estru metylowego kwasu L-glutaminowego o tt.  $161^\circ\text{C}$ .

#### **Zadania:**

1. Jaką rolę spełnia chlorek tionylu w powyższym ćwiczeniu ?
2. Wolne estry aminokwasów dość szybko rozkładają się do cyklicznych diamidów, pochodnych 2,5-dioksopiperazyny. Napisz odpowiednie reakcje wychodząc z glicyny.



[DO SPISU INSTRUKCJI S2](#)

<sup>1</sup> Przesącza umieszcza się w pojemniku O.

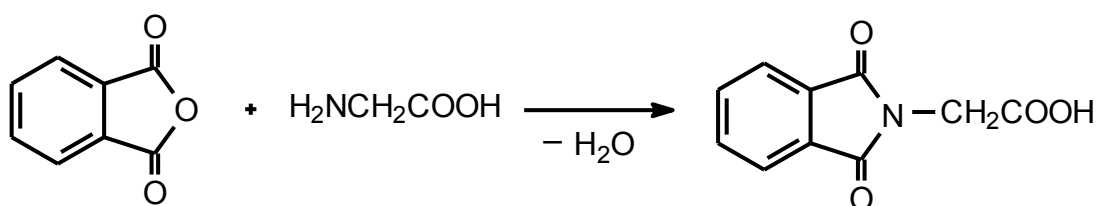


### S.2.4. Ftaloiloglicyna

Grupę ftaloilową wprowadza się przez stapianie bezwodnika ftalowego z odpowiednim aminokwasem w temperaturze 145 - 150 °C. Na ogół otrzymuje się optycznie czyste pochodne ftaloilowe. Aminokwasy zawierające grupę hydroksylową (seryna, treonina) wymagają łagodniejszych warunków. Najczęściej stosuje się ogrzewanie z bezwodnikiem ftalowym w dioksanie.

Ftaloilowe pochodne aminokwasów można również otrzymać stosując *N*-karboetoksyftalimid jako środek ftaloilujący. Reakcja zachodzi w środowisku wodnym wobec węgla sodu w temperaturze pokojowej. Łagodne warunki pozwalają na otrzymanie optycznie czystych pochodnych nawet w przypadkach, kiedy użycie bezwodnika ftalowego prowadzi do częściowej racemizacji.

Usuwanie grupy ftaloilowej następuje w wyniku działania wodzianem hydrazyny w temperaturze pokojowej.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|                                   |                  |
|-----------------------------------|------------------|
| <a href="#">glicyna</a>           | 1,00 g (0,012 m) |
| <a href="#">bezwodnik ftalowy</a> | 1,85 g (0,012 m) |
| <a href="#">etanol</a>            |                  |

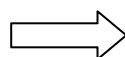
#### **Sprzęt laboratoryjny:**

kolba okrągłodenna 50 cm<sup>3</sup>  
lejek szklany  
lejek Büchnera  
kolba ssawkowa  
zlewka 250 cm<sup>3</sup>  
płaszcz grzejny  
mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową  
i termometrem

Glicynę wraz z dokładnie utartym bezwodnikiem kwasu ftalowego umieszcza się w kolbie okrągłodennej i ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 145 - 150 °C przez 30 min, mieszając zawartość kolby za pomocą mieszadła magnetycznego ewentualnie przy pomocy bagietki szklanej. Po ochłodzeniu zakrzepłą masę rozpuszcza się na zimno w niewielkiej ilości alkoholu etylowego, przesącza przez sączek karbowany, dodaje wody do uzyskania trwałego zmętnienia, a następnie pozostawia do krystalizacji. Produkt odsącza się na lejku Büchnera.<sup>1</sup> Wydajność otrzymanej ftaloiloglicyny o tt. 192 - 194 °C wynosi ok. 2,3 g (85% wydajności teoretycznej).

#### **Zadania:**

1. Ftaloiloglicynę można także otrzymać metodą Gabriela. Polega ona na reakcji ftalimidku potasu z halogenkiem alkilowym i późniejszej hydrolizie powstałego produktu. Napisz odpowiednie reakcje stosując jako substrat chlorooctan etylu.
2. Wykorzystaj blokujące działanie grupy ftaloilowej do syntezy glicyloalaniny.



[Do początku rozdziału S2](#)

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **E**.

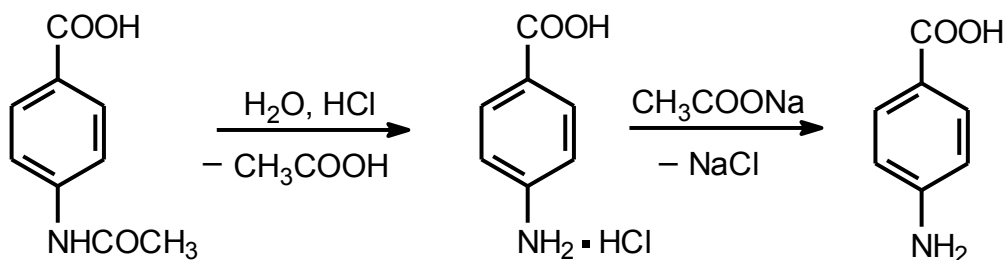
### S.2.5. Kwas 4-aminobenzoesowy (PAB)

Kwas 4-aminobenzoesowy (kwas *p*-aminobenzoesowy, PAB, witamina H<sub>1</sub>) jest nazywany witaminą wzrostową bakterii. Jego rola polega na tym, że jest on jednym z substratów do katalizowanej enzymatycznie syntezy kwasu foliowego. Kwas foliowy jest składnikiem niezbędnym dla wszystkich żywych komórek, ale organizmy zwierzęce nie są wrażliwe na zahamowanie jego syntezy, ponieważ są zaopatrywane w ten związek przez mikroorganizmy żyjące w przewodzie pokarmowym.

Hamowanie wzrostu bakterii przez sulfonamidy jest spowodowane podobieństwem budowy PAB i sulfonamidów. Sulfonamid, mając podobne wymiary, polarność i kształt cząsteczki, może się przyłączyć do centrum aktywnego enzymu zamiast PAB, uniemożliwiając tym samym właściwą reakcję enzymatyczną.

Kwas 4-aminobenzoesowy jest obecnie rzadko stosowany w leczeniu np. duru brzuszego. W tym przypadku wykorzystuje się antagonizujące działanie PAB w stosunku do kwasu 4-hydroksybenzoesowego, który jest niezbędnym metabolitem dla drobnoustrojów odpowiedzialnych za to schorzenie. PAB jest również jednym ze składników *Analganu*, preparatu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, a zwłaszcza przeciwreumatycznym. Większe zastosowanie mają pochodne kwasu 4-aminobenzoesowego, a mianowicie jego estry wchodzące w skład leków znieczulających np. *Anestezyny* i *Nowokainy*.

Oprócz podanej poniżej metody otrzymywania kwasu 4-aminobenzoesowego stosuje się również utlenianie 4-nitrotoluenu mieszaniną chromową do kwasu 4-nitrobenzoesowego, a następnie redukcję siarczanem(VI) żelaza(II) w stężonym amoniaku.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|  |                    |
|--|--------------------|
| <a href="#">kwas <i>p</i>-acetyloaminobenzoesowy</a> | 2,0 g (0,01 m)     |
| <a href="#">kwas chlorowodorowy 15%</a>              | 25 cm <sup>3</sup> |
| <a href="#">octan sodu</a>                           | 1,0 g              |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

|                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| kolba okrągłodenna      | 100 cm <sup>3</sup> |
| chłodnica zwrotna wodna |                     |
| zlewka                  | 100 cm <sup>3</sup> |
| parownica porcelanowa   |                     |
| płaszcz grzejny         |                     |
| lejek Büchnera          |                     |
| kolba ssawkowa          |                     |
| lejek szklany           |                     |

**UWAGA: Praca z odczynnikami żrącym. Obowiązuje rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

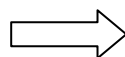
Kwas 4-acetyloaminobenzoesowy (2,0 g) ogrzewa się z 25 cm<sup>3</sup> 15% kwasu chlorowodorowego w kolbie okrągłodennej pod chłodnicą zwrotną przez ok. 0,5 godz. Otrzymany przezroczysty roztwór chłodzi się w łaźni lodowej. Wydzielony po ochłodzeniu chlorowodurek kwasu 4-aminobenzoesowego odsącza się na lejku Büchnera i przemywa

niewielką ilością lodowatej wody. Przesącz umieszcza się w parownicy i zagęszcza na łaźni wodnej do chwili pojawienia się pierwszych kryształów osadu, po czym silnie ochładza. Wydzielony osad odsącza się, przemywa jak uprzednio i suszy.<sup>1</sup> Preparatu, który ma być użyty do dalszej przeróbki na kwas 4-aminobenzoesowy, nie trzeba suszyć. Wydajność reakcji wynosi 1,7 g (90% wydajności teoretycznej). Chlorowoderek kwasu *p*-aminobenzoesowego ma postać żółtawych igieł łatwo rozpuszczalnych w wodzie.

Otrzymany chlorowoderek kwasu 4-aminobenzoesowego (1,7 g) rozpuszcza się w jak najmniejszej ilości wody w zlewce, po czym do roztworu dodaje powoli nasycony roztwór octanu sodu aż do chwili ukończenia wydzielania się osadu. Otrzymane drobne kryształy kwasu 4-aminobenzoesowego odsącza się na lejku Büchnera<sup>2</sup>, dokładnie odciska i przemywa małą ilością lodowatej wody. Produkt krystalizuje się z wody z dodatkiem węgla aktywnego. Wydajność 1,2 g (89% wydajności teoretycznej). Kwas 4-aminobenzoesowy krystalizuje w postaci długich igieł o zabarwieniu lekko żółtym i tt. 186 °C.

### Zadania:

1. Zaproponuj metodę otrzymywania kwasu 4-acetyloaminobenzoesowego z *p*-toluidyny (4-metyloaniliny).
2. Narysuj wzór *Nowokainy* wiedząc, że jest to chlorowoderek estru  $\beta$ -dietyloaminoetylowego kwasu 4-aminobenzoesowego.



[Do początku rozdziału S2](#)

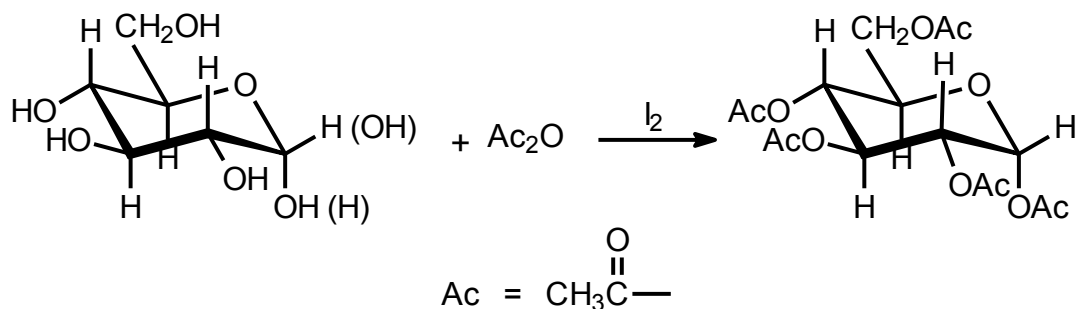
---

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

<sup>2</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

### S.2.6. 1,2,3,4,6-penta-O-acetylo- $\alpha$ -D-glukopiranoza

W wyniku reakcji D-glukozy z nadmiarem bezwodnika octowego w obecności katalizatora jej pięć grup hydroksylowych ulega acetylowaniu; powstający pentaocetan D-glukozy może występować w dwu odmianach izomerycznych, odpowiadających anomerom  $\alpha$ - i  $\beta$ -D-glukopiranozy. Jeśli katalizatorem reakcji jest jod lub chlorek cynku (kwas Lewisa), to głównym produktem acetylowania jest pentaocetan  $\alpha$ -D-glukopiranozy (produkt bardziej trwały termodynamicznie), a jeśli reakcja katalizowana jest przez octan sodu, przeważa pentaocetan  $\beta$ -D-glukopiranozy (produkt kontrolowany kinetycznie). Ogrzewanie pentaocetanu  $\beta$ -D-glukopiranozy z kwasem Lewisa daje trwalszy termodynamicznie pentaocetan  $\alpha$ -D-glukopiranozy. Celem ćwiczenia jest otrzymanie tego ostatniego produktu pod wpływem jodu jako katalizatora.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <a href="#">D-glukoza</a>               | 0,8 g (4 mmole)                       |
| <a href="#">bezwodnik octowy</a>        | 6,0 cm <sup>3</sup> (5,6 g, 54 mmole) |
| <a href="#">jod</a>                     | 0,2 g (1,6 mmol)                      |
| <a href="#">wodorosiarczan(IV) sodu</a> | (roztwór 40%)                         |
| <a href="#">etanol do krystalizacji</a> |                                       |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

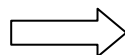
|                                 |                    |
|---------------------------------|--------------------|
| kolba stożkowa z korkiem        | 50 cm <sup>3</sup> |
| lejek Büchnera z kolbą stożkową |                    |
| chłodnica zwrotna wodna         |                    |
| mieszadło magnetyczne           |                    |
| lejek szklany                   |                    |
| kolba okrągłodenna              | 50 cm <sup>3</sup> |

**UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

W kolbie stożkowej umieszcza się glukozę, bezwodnik octowy i jod oraz mieszalnik. Kolbę zamyka się korkiem i intensywnie miesza jej zawartość na mieszadle magnetycznym przez 45 minut w temperaturze pokojowej. W tym czasie glukoza powinna się powoli rozpuścić. Następnie do klarownego roztworu dodaje się kilka kropli roztworu wodorosiarczanu(IV) sodu. Potem dodaje się lodu do 3/4 objętości kolby i nadal intensywnie miesza. Po około 30 minutach pojawia się bezbarwny osad produktu. Kryształy odsącza się, przemywa małą ilością zimnej wody<sup>1</sup> i krystalizuje z mieszaniny etanol/woda (1:2) (na 1 g produktu potrzeba około 10 cm<sup>3</sup> tego roztworu). Czysty związek topi się w temperaturze 110 – 111 °C. Wydajność 1,2 g (ok. 68% wydajności teoretycznej).

#### **Zadania:**

1. Czy  $\alpha$ -D-glukopiranoza i  $\beta$ -D-glukopiranoza są enancjomerami czy diastereoizomerami?
2. Wytlumacz, dlaczego pentaocetan glukozy nie redukuje ani odczynnika Fehlinga, ani odczynnika Tollensa.

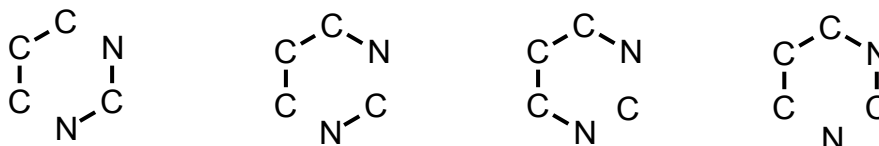


[Do początku rozdziału S2](#)

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

## S.3. SYNTEZA ZWIĄZKÓW HETEROCYKLICZNYCH

Związki heterocykliczne stanowią liczebnie znacznie więcej niż 50% ogromnej liczby znanych połączeń organicznych. Przewaga ta wynika z różnorodności heteroatomów, różnego wzajemnego ich ułożenia w pierścieniach o różnej wielkości i różnym stopniu nasycenia, a także różnego ułożenia pierścieni względem siebie. Wiele ze związków heterocyklicznych to związki naturalne. Wystarczy tu wymienić np. barwniki (indygo), leki (penicylina), witaminy (B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, H, PP), alkaloidy (kokaina, nikotyna) czy inne związki biologicznie aktywne (hemina, kwasy nukleinowe, węglowodany). Stąd zrozumiałe jest zainteresowanie ich syntezą. Kluczowe zagadnienie to zbudowanie pierścienia zawierającego jeden lub więcej heteroatomów. Podejście retrosyntetyczne narzuca schemat myślenia rozpoczynający się od „pocięcia” pierścienia na mniejsze fragmenty czyli syntony, a następnie dobranie odpowiadających im substratów, które w jak najprostszych reakcjach dawałyby połączenia cykliczne. I tak np. pierścień pirymidyny można zsyntetyzować z następujących fragmentów:



Takie podejście ułatwia właściwy dobór substratów. W pierwszym przypadku mogą je stanowić pochodna mocznika i związek  $\beta$ -dikarbonylowy, w ostatnim zaś, w syntezie użyje się zapewne amoniaku lub jego pochodnych. Naturalnie nie można zapominać o grupach funkcyjnych, które mają być obecne w końcowym produkcie. W praktyce najłatwiej jest zamykać pierścień, tworząc wiązanie węgiel – heteroatom. W ćwiczeniach tego rozdziału zamieszczone są przykłady syntez różnych pierścieni heterocyklicznych.

### INSTRUKCJE:

#### [S.3.1. Benzimidazol](#)

#### [S.3.2. 2-Hydroksy-4-metylochinolina](#)

#### [S.3.3. 2,3-Difenylochinksalina](#)

#### [S.3.4. 3,4-Dihydro-3-\(4-metylofenylo\)-1,3,2H-benzoksazyna](#)

#### [S.3.5. Ester etylowy kwasu 4-fenylo-6-metylo-2-okso-1,2,3,4-tetrahydro-pirymidynokarboksylowego](#)

➡ [DO SPISU TREŚCI](#)

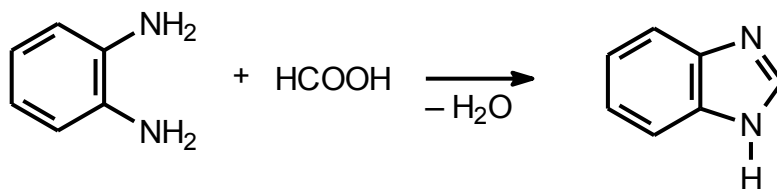
### S.3.1. Benzimidazol

Imidazol zawiera aromatyczny pierścień pięcioczłonowy z dwoma atomami azotu w położeniach 1 i 3. Wyodrębniono wiele związków biologicznie aktywnych, zawierających układ imidazolu. Należą do nich aminokwas histydyna oraz hormon histamina, o prostej budowie 4-(2'-aminoetylo)imidazolu. Ten ostatni odgrywa dużą rolę w procesie trawienia i jest odpowiedzialny za reakcje alergiczne organizmu. Imidazol jest rozpowszechniony w przyrodzie także w układach skondensowanych, np. z pirymidyną. Wymienić tu należy purynę i jej pochodne (kwas moczowy i alkaloidy: kofeinę, teofilinę, teobrominę czy adeninę i guaninę wchodzące w skład kwasów nukleinowych).

Benzimidazol, w którym pierścień heterocykliczny jest skondensowany z pierścieniem benzenowym, występuje również w innym związku naturalnym, witaminie B<sub>12</sub>, gdzie azot azometinowy kompleksuje jon kobaltu. Sam imidazol ma także własności kompleksujące, tworząc zazwyczaj asocjaty wielu cząsteczek powiązanych wzajemnie mostkami wodorowymi. Niektóre pochodne benzimidazolu znalazły zastosowanie jako pestycydy (np. fungicyd *carbendazim*, który przy węglu 2 benzimidazolu zawiera podstawnik –NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) i leki weterynaryjne.

Imidazol jest układem bardzo trwałym. W benzimidazolu reakcjom substytucji elektrofilowej, redukcji do tetrahydropochodnej czy degradacji w wyniku utleniania ulega zawsze pierścień benzenowy.

Syntezy imidazolu można dokonać na wiele różnych sposobów, stosując związki odpowiadające fragmentom jedno-, dwu- lub trójatomowym pierścienia heterocyklicznego, np. w reakcji  $\alpha$ -fluorowcoketonów z amidynami (NH=C(R)-NH<sub>2</sub>, gdzie R=H, alkil, aryl) lub w reakcji  $\alpha$ -diketonów z amoniakiem i dowolnym aldehydem. W tym ostatnim przypadku pierścień buduje się aż z czterech fragmentów: -CO-CO-, NH<sub>3</sub>, -CHO, NH<sub>3</sub>. Natomiast do syntezy benzimidazolu stosuje się zazwyczaj kondensację *o*-fenylenodiaminy z kwasami organicznymi. Reakcja ta przebiega poprzez stadium *o*-aminoanilidów, gdyż ogrzewanie tego typu substratów również prowadzi do pochodnych benzimidazolu.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

[o-fenylenodiamina](#)

[kwas mrówkowy 85%](#)

[amoniak stężony](#)

węgiel aktywny

2,2 g (0,02 m)

3,8 cm<sup>3</sup> (4,3 g, 0,08 m)

6,0 cm<sup>3</sup>

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

kolba okrągłodenna 100 cm<sup>3</sup>

chłodnica zwrotna wodna

zlewka 250 cm<sup>3</sup>

lejek Büchnera

kolba ssawkowa

lejek szklany

łaźnia wodna

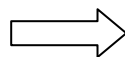
**UWAGA: Praca z odczynnikiemi toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

W kolbie okrągłodennej umieszcza się 2,2 g *o*-fenylenodiaminy (1,2-fenylenodiaminy, 1,2-diaminobenzenu) i dodaje się 3,8 cm<sup>3</sup> 85% kwasu mrówkowego (można również użyć

bardziej rozcieńczonego kwasu np. 40%). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 100 °C pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po oziębieniu dodaje się powoli, stale obracając kolbą, 6 cm<sup>3</sup> stężonego amoniaku, aż do odczynu słabo alkalicznego wobec papierka wskaźnikowego. Surowy benzimidazol odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa lodowatą wodą, dobrze odciska i ponownie przemywa niewielką ilością lodowatej wody.<sup>1</sup> Odsączony osad rozpuszcza się na gorąco w ok. 40 cm<sup>3</sup> wody, dodaje nieco węgla aktywnego, ogrzewa do wrzenia przez 10 minut i szybko sączy przez duży sączonek karbowany. Przesącz ochładza się do temperatury około 10 °C, odsącza wydzielony benzimidazol, przemywa niewielką ilością lodowatej wody<sup>2</sup> i suszy w podwyższonej temperaturze. Otrzymuje się 1,9 g (wydajność 80%) czystego benzimidazolu o tt. 172 – 173 °C.

**Zadania:**

1. Biorąc pod uwagę aromatyczność imidazolu, wykaż, czy posiada on właściwości kwasowe, czy zasadowe.
2. Zaproponuj syntezę 2-metylobenzimidazolu. Jakich substratów należy użyć?



[Do początku rozdziału S3](#)

---

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

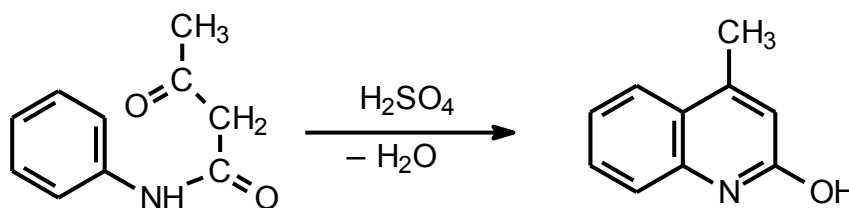
<sup>2</sup> Przesącz wylewa się do zlewu pod dygestorium.

### S.3.2. 2-Hydroksy-4-metylocholina (2-hydroksylepidyna, 4-metylokarbostyryl)

Pirydyna oraz jej benzopochodna, chinolina, należą do najwcześniej poznanych i najdokładniej zbadanych układów heterocyklicznych. W przypadku chinoliny ma to związek z zawierającymi ten układ alkaloidami kory drzewa chinowego, cynchoniną i chininą, o działaniu przeciwmalarycznym. Syntezy układu chinoliny wychodzą zwykle z aniliny lub jej pochodnych, a ich celem jest zbudowanie pierścienia heterocyklicznego z rozmaitych fragmentów.

Hydroksylowe pochodne chinoliny mają różne właściwości chemiczne w zależności od położenia grupy hydroksylowej. Jeśli znajduje się ona w pierścieniu benzenowym lub w położeniu 3 pierścienia heterocyklicznego, to związek wykazuje kwasowy charakter fenolu – chinolinolu. Natomiast przy podstawieniu grupy –OH w położeniach 2 i 4 przeważa forma tautomeryczna chinolonu z protonem związanym przy atomie azotu.

Pochodne chinoliny często noszą nazwy zwyczajowe, co ma uzasadnienie historyczne. Na przykład 4-metylocholina to lepidyna, a 2-hydroksychinolina, a raczej 2-chinolon jest nazywany karbostyrylem. 2-Hydroksylepidynę otrzymuje się w klasycznej już syntezie Knorra, który w temperaturze powyżej 100 °C z estru acetylooctowego i aniliny uzyskał acetyloacetanilid. Związek ten cyklizuje następnie pod wpływem stężonego kwasu siarkowego(VI) do pochodnej chinoliny.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

[acetyloacetanilid](#)

[kwas siarkowy\(VI\)](#) stęż.

[metanol](#)

[etanol](#)

2,6 g (0,015 m)

10 cm<sup>3</sup>

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

kolba okrągłodenna 50 lub 100 cm<sup>3</sup>

termometr

łaźnia olejowa

zlewka 250 cm<sup>3</sup>

chłodnica zwrotna wodna

lejek Büchnera

kolba ssawkowa

lejek szklany

płaszcz grzejny

**UWAGA: Praca z odczynnikami toksycznymi, drażniącymi i żrącymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

W kolbie okrągłodennej z termometrem umieszcza się 10 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu siarkowego(VI) (termometr szklany zanurzony w cieczy), ogrzewa do temperatury 75 °C na łaźni olejowej i dodaje porcjami 2,6 g acetyloacetanilidu, utrzymując temperaturę w granicach 75 – 95 °C. Następnie mieszaninę ogrzewa się przez 0,5 godziny w temperaturze 95 °C, chłodzi do około 60 °C i wylewa do 150 cm<sup>3</sup> wody z lodem, silnie mieszając. Wydzielony osad odsącza się, przemywa wodą, potem metanolem<sup>1</sup> i suszy. Otrzymuje się 2,0 g surowej 2-

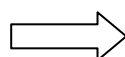
<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.



hydroksylepidyny (85% wydajności teoretycznej). Po krystalizacji z alkoholu etylowego<sup>1</sup> (około 16 cm<sup>3</sup> na 1 g) otrzymuje się czysty produkt o tt. 223 – 224 °C.

**Zadania:**

1. Jaką rolę spełnia w powyższej reakcji stężony kwas siarkowy(VI)? Jakich odczynników można użyć zamiast niego?
2. Kwas *o*-nitrocynamonowy w trakcie redukcji siarczkiem amonu lub wodorotlenkiem żelaza(II) ulega cyklizacji do 2-hydroksychinoliny. Napisz równania obu reakcji składających się na powyższy proces prowadzący do układu chinoliny. Który z izomerów geometrycznych produktu redukcji bierze udział w cyklizacji?



[Do początku rozdziału S3](#)

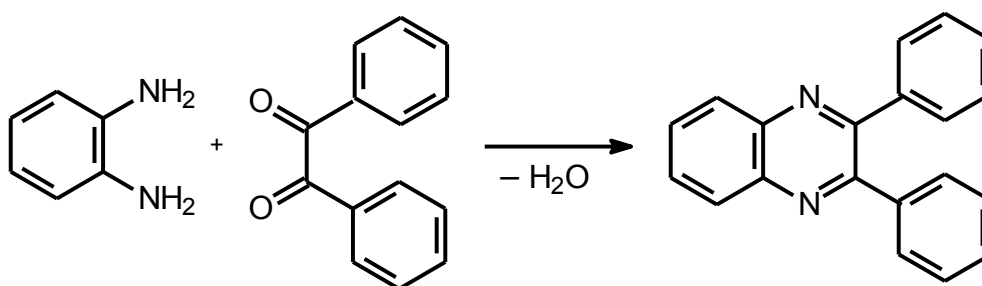
---

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **E**.

### S.3.3. 2,3-Difenylochinosalina

Chinoksalina jest aromatycznym związkiem dwupierścieniowym, w którym pierścień benzenowy jest skondensowany z heterocyklicznym układem sześcioczłonowym z dwoma atomami azotu w położeniach 1 i 4, czyli pirazyną. O ile sama pirazyna, a także jej pochodna, pterydyna, zawierająca skondensowane pierścienie pirazyny i pirymidyny (1,3-diazyny), stanowią układy, które można znaleźć w związkach naturalnych, o tyle chinoksalina jest systemem, który w przyrodzie występuje rzadko (np. w antybiotyku echinomycynie, peptydowej pochodnej kwasu chinoksalino-2-karboksyowego). Układ ten jest natomiast interesujący dla chemików ze względu na łatwość tworzenia się w reakcji *o*-fenylenodiaminy ze związkami  $\alpha$ -dikarbonyłowymi. Reakcja ta znalazła zastosowanie do wykrywania zarówno układów *o*-diaminowych jak i  $\alpha$ -diketonów.

Otrzymywanie 2,3-difenylochinosaliny jest typowym przykładem kondensacji *o*-fenylenodiaminy ze związkiem dikarbonylowym z wydzieleniem dwóch cząsteczek wody.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

[o-fenylenodiamina](#) 1,1 g (0,01 m)  
[dibenzoil \(benzil\)](#) 2,1 g (0,01 m)  
[etanol](#)

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

zlewka 100 cm<sup>3</sup>  
kolba okrągłodenna 100 cm<sup>3</sup>  
chłodnica zwrotna wodna  
lejek Büchnera  
kolba ssawkowa  
łaźnia wodna  
lejek szklany

***UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznym. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!***

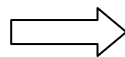
Do ciepłego roztworu 2,1 g dibenzoilu w 10 cm<sup>3</sup> etanolu dodaje się roztwór 1,1 g *o*-fenylenodiaminy (1,2-fenylenodiaminy, 1,2-diaminobenzenu) w 10 cm<sup>3</sup> etanolu. Uzyskany roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej przez 30 minut, następnie dodaje się wody do wystąpienia trwałego zmętnienia i pozostawia do ostygnięcia. Wydzielony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku Büchnera. Po krystalizacji z rozcieńczonego etanolu<sup>1</sup> otrzymuje się 1,4 g (45% wydajności teoretycznej) 2,3-difenylochinosaliny o tt. 125 – 126 °C.

#### **Zadania:**

1. Redukcja chinoksaliny za pomocą sodu w etanolu daje 1,2,3,4-tetrahydrobenzo-1,4-diazynę. Napisz równanie tej reakcji.

<sup>1</sup> Przesącze umieszcza się w pojemniku E.

2. Zaproponuj syntezę 2,3,6,7-tetrametylochinoksaliny. Nazwij substraty potrzebne do tej reakcji.
3. Utlenianie chinoksaliny w łagodnych warunkach ( $K_2S_2O_8/H_2O$ ) daje związek o wzorze  $C_8H_6N_2O_2$  i własnościach amidu. Zaproponuj strukturę cząsteczki tego związku.

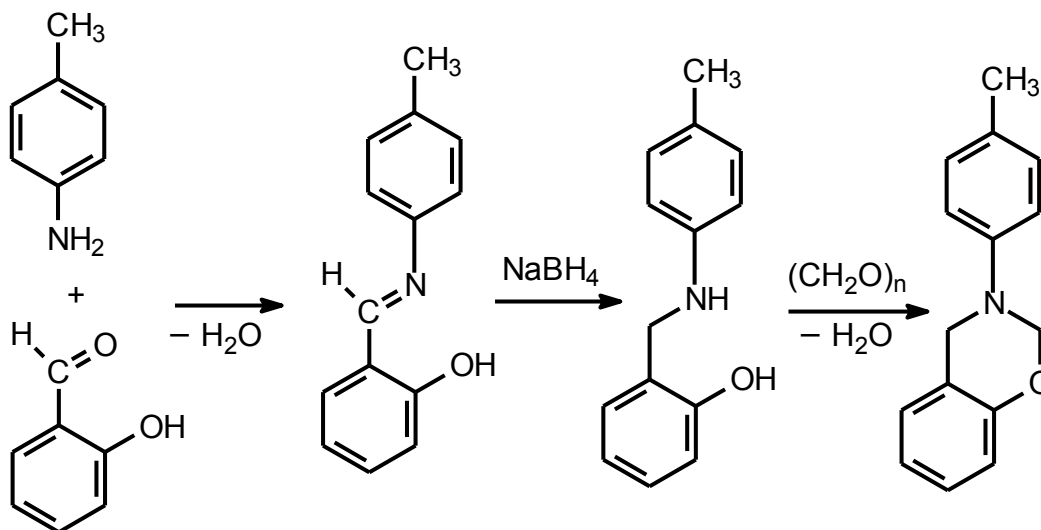


[Do początku rozdziału S3](#)

### S.3.4. 3,4-Dihydro-3-(4-metylofenylo)-1,3,2H-benzoksazyna

Oksazyny to związki heterocykliczne sześciocłonowe zawierające w pierścieniu jeden atom tlenu i jeden atom azotu. Ze względu na różne możliwości rozmieszczenia tych atomów rozróżniamy trzy izomeryczne oksazyny: 1,2- 1,3- i 1,4-. Natomiast fakt, że tlen jest dwuwartościowy, narzuca konieczność obecności w pierścieniu grupy  $-\text{CH}_2-$ , której położenie oznacza się w nazwie odpowiednio: *2H*, *3H* lub *4H*. Spośród całkowicie uwodornionych oksazyn największe znaczenie ma tetrahydro-1,4-oksazyna, czyli morfolina, stosowana jako rozpuszczalnik lub organiczna zasada w wielu reakcjach. Benzoksazyny wykazują aktywność biologiczną. Znane jest ich działanie grzybobójcze, bakteriostatyczne i przeciwgruźlicze.

Przedmiotem tego ćwiczenia jest wieloetapowa, ale zarazem łatwa i wydajna synteza *p*-metylofenylowej pochodnej 3,4-dihydro-1,3,2*H*-benzoksazyny. W pierwszym etapie kondensacja aldehydu salicylowego z *p*-toluidyną prowadzi do zasady Schiffa. Drugi etap to redukcja tetrahydroboranem sodu wiązania azometinowego do aminy i wreszcie etap trzeci to reakcja pomiędzy *N*-(2-hydroksybenzylo)-*p*-toluidyną a formaldehydem, prowadząca do finalnego produktu heterocyklicznego. Mechanizm tej reakcji polega na nukleofilowym ataku aminowego atomu azotu na karbonyłowy atom węgla formaldehydu z towarzyszącym temu przejściem protonu od azotu do tlenu karbonyłowego. Potem następuje odszczepienie grupy hydroksylowej z wytworzeniem wiązania azometinowego między azotem, posiadającym teraz ładunek dodatni, a atomem węgla pochodzącym z formaldehydu, i wreszcie nukleofilowy atak atomu tlenu grupy hydroksylowej na grupę metylenową z równoczesnym odszczepieniem protonu grupy hydroksylowej. W sumie jest to kondensacja z odszczepieniem cząsteczki wody.



## Część doświadczalna

### Odczynniki:

|                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <a href="#">aldehyd salicylowy</a>   | 1,1 cm <sup>3</sup> (1,2 g, 0,01 m) |
| <a href="#">p-toluidyna</a>          | 1,1 g (0,01 m)                      |
| <a href="#">tetrahydroboran sodu</a> | 0,2 g (0,005 m)                     |
| <a href="#">paraformaldehyd</a>      | 0,5 g                               |
| <a href="#">wodorotlenek potasu</a>  | 0,1 g                               |
| <a href="#">metanol</a>              | 50 cm <sup>3</sup>                  |
| <a href="#">etanol</a>               | 50 cm <sup>3</sup>                  |

### Sprzęt laboratoryjny:

|   |
|---|
| wkraplacz                                 |
| kolba stożkowa 50 lub 100 cm <sup>3</sup> |
| lejek Büchnera                            |
| kolba ssawkowa                            |
| kolba okrągłodenna 100 cm <sup>3</sup>    |
| chłodnica zwrotna wodna                   |
| plaszcz grzejny                           |
| łaźnia wodna                              |
| mieszadło magnetyczne                     |
| lejek szklany                             |

**UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznym. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

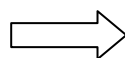
**S.3.4.1** W kolbie stożkowej sporządza się roztwór 1,1 g *p*-toluidyny (4-metyloaniliny) w 10 cm<sup>3</sup> metanolu. Następnie, podczas ciągłego mieszania, wkrapla się 1,1 cm<sup>3</sup> aldehydu salicylowego. Wkraplacz spłukuje się 5 cm<sup>3</sup> metanolu i roztwór ten także wkrapla się do mieszaniny. Po 10 minutach mieszania w temperaturze pokojowej krystalizuje żółty osad, który odsącza się i przemywa 5 cm<sup>3</sup> oziębionego metanolu<sup>1</sup>. Otrzymuje się zasadę Schiffa aldehydu salicylowego i *p*-toluidyny w postaci żółtych słupków o tt. 95 – 96 °C po krystalizacji z etanolu (1,9 g; 90% wydajności teoretycznej).

**S.3.4.2** Do zawiesiny 1,9 g otrzymanej zasady Schiffa w 10 cm<sup>3</sup> metanolu, umieszczonej w kolbie stożkowej i chłodzonej lodem do temperatury 5 °C, dodaje się porcjami 0,2 g tetrahydroboranu sodu. Zawartość kolby należy mieszać za pomocą mieszadła magnetycznego. Po 5 minutach żółty osad rozpuszcza się, tworząc klarowny roztwór, i natychmiast wytrąca się bezbarwny osad *N*-(2-hydroksybenzylo)-4-metyloaniliny, który odsącza się i przemywa 5 cm<sup>3</sup> oziębionego metanolu<sup>1</sup> (1,5 g; 79% wydajności teoretycznej). Bezbarwne słupki o tt. 125 – 126 °C

**S.3.4.3** W kolbie okrągłodennej sporządza się roztwór 0,5 g paraformaldehydu i 0,1 g wodorotlenku potasu w 15 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie dodaje się 1,5 g *N*-(2-hydroksybenzylo)-*p*-toluidyny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia aż do uzyskania klarownego roztworu (około 15 minut). Następnie roztwór ten zagęszcza się na wyparce, oziębia i odsącza wydzielony osad<sup>2</sup> 3,4-dihydro-3-(4-metylofenylo)-1,3,2*H*-benzoksazyny (1,1 g; 69% wydajności teoretycznej). Po krystalizacji z rozc. etanolu<sup>3</sup> bezbarwne płytki o tt. 85 – 86 °C.

### Zadania:

1. Napisz mechanizm reakcji *N*-(2-hydroksybenzylo)-4-metyloaniliny z formaldehydem.
2. Narysuj wzór strukturalny tetrahydroboranu sodu.
3. Napisz mechanizm reakcji kondensacji aldehydu benzooesowego z aniliną.



[Do początku rozdziału S3](#)

<sup>1</sup> Przesącz umieszczona się w pojemniku **O**.

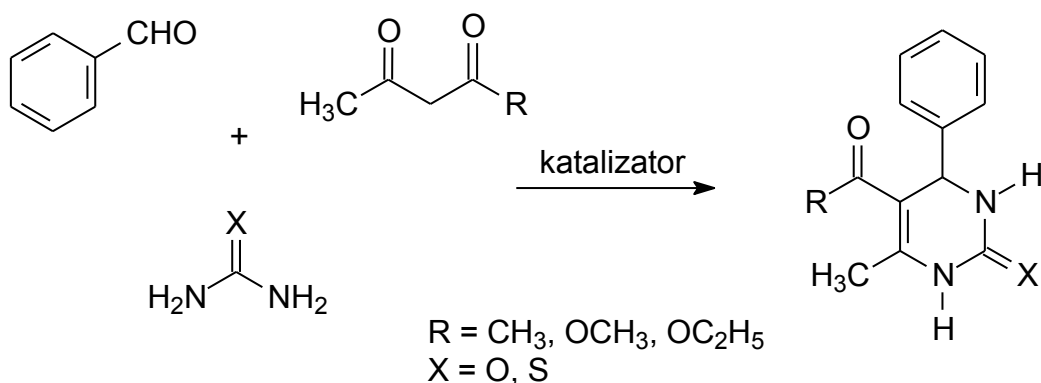
<sup>2</sup> Przesącz i destylat umieszczona się w pojemniku **O**.

<sup>3</sup> Przesącz umieszczona się w pojemniku **E**.

### S.3.5. Ester etylowy kwasu 4-fenilo-6-metylo-2-okso-1,2,3,4-tetrahydro-pirymidynokarboksylowego (4-fenilo-5-karboetoksy-6-metylo-1,2,3,4-tetrahydropirymidyn-2-on)

Pirymidyna czyli 1,3-diazyna, ze względu na jej obecność w wielu różnorodnych związkach biologicznie aktywnych, jest jednym z najważniejszych układów heterocyklicznych. Wchodzi w skład RNA i DNA w postaci uracylu, tyminy i cytozyny, a także leków z grupy barbituranów.

Jedną z metod otrzymywania uwodornionych pochodnych pirymidyny jest znana od przeszło stu lat reakcja Biginellego, która dopiero ostatnio znalazła należyte uznanie i stała się przedmiotem licznych badań. Reakcja ta o skomplikowanym przebiegu jest jednak prosta preparatywnie. Z mieszaniny trzech składników: aldehydu, estru  $\beta$ -oksokwasu (lub 1,3-diketonu) i mocznika (lub tiomocznika) powstaje po ogrzaniu pochodna pirymidyny:

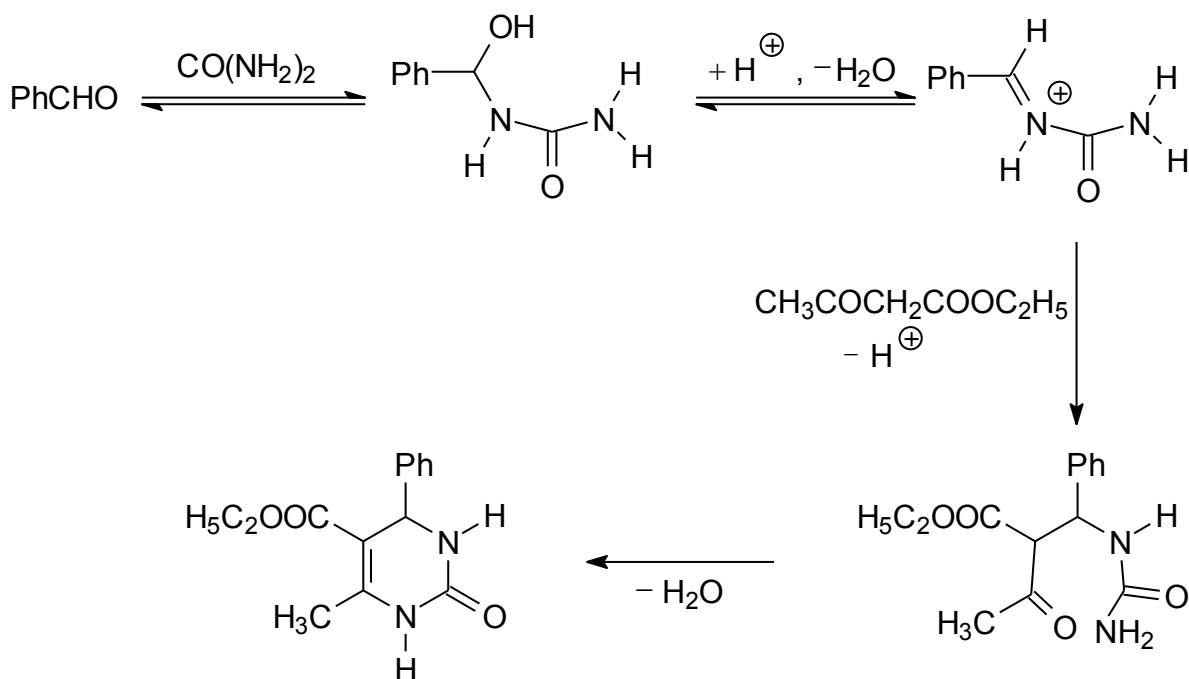


Mechanizm reakcji Biginellego został ustalony dopiero w roku 1997. Reakcja jest katalizowana przez kwasy. Wbrew wcześniejszym sugestiom, w pierwszym etapie następuje połączenie cząsteczki aldehydu z cząsteczką mocznika, a dopiero do tego adduktu (w dodatku protonowanego) przyłącza się cząsteczka związku  $\beta$ -dikarbonylowego. Szczegółowy mechanizm reakcji jest przedstawiony na schemacie poniżej.

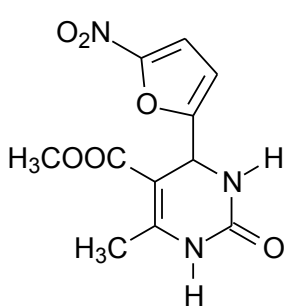
Jako katalizator stosowano różne kwasy protonowe i kwasy Lewisa, w tym tak egzotyczne jak chlorek cyrkonu(IV), bromek indu(III) czy sole lantanu. Opublikowano także metodę przeprowadzenia reakcji Biginellego, polegającą na działaniu promieniowania mikrofalowego na mieszaninę reakcyjną.

Ostatnio opublikowano nadzwyczaj ekonomiczny i ekologiczny sposób wykonania reakcji Biginellego. Ten rodzaj podejścia do syntezy chemicznej ma ogólną nazwę „*green chemistry*”, co w dowolnym tłumaczeniu znaczy „chemia przyjazna dla środowiska”. Według tej procedury synteza polega na ucieraniu wszystkich reagentów w młynku w temperaturze pokojowej bez użycia rozpuszczalnika. Autorzy nazywają ten sposób „*Grindstone Chemistry*” czyli „chemia kamienia młyńskiego”. Nie powstają przy tym odpady szkodliwe dla środowiska i wymagające kosztownej utylizacji, a jednocześnie zaoszczędza się pewne ilości energii. Także do oczyszczania produktu stosuje się wyłącznie aceton, który może być po destylacji użyty do ponownej reakcji lub choćby do mycia szkła. Autorzy opisali także sposób przeprowadzenia reakcji na skalę kilogramową.

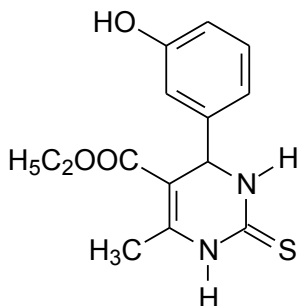
### Mechanizm reakcji Biginellego



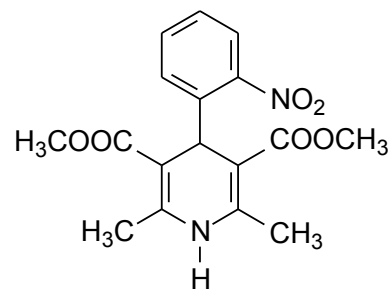
Dobierając odpowiednio reagujące ze sobą związki, można otrzymywać różne pochodne częściowo uwodornionej pirymidyny, w tym bardzo interesujące pod względem działania farmakologicznego. I tak np. związek **1** to lek przeciwwirusowy *Nitractin*, niszczący wirusy z grupy *trachoma*, a tiokarbonylowa pochodna **2** to związek o udowodnionym działaniu przeciwnowotworowym (*Monastrol*). Niektóre produkty reakcji Biginellego stanowią nową klasę blokerów kanałów wapniowych. To działanie hamujące przepływ i wiązanie jonów wapniowych powoduje obniżenie ciśnienia krwi, podobnie jak to ma miejsce w przypadku znanego leku *Nifedypiny 3*.



**1**  
Nitractin

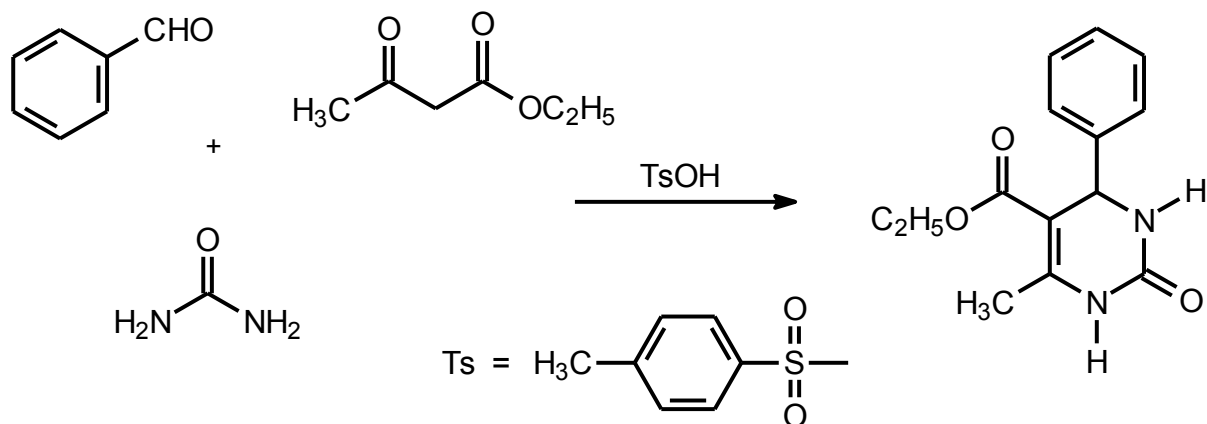


**2**  
Monastrol



**3**  
Nifedypina

Celem ćwiczenia jest otrzymanie w reakcji Biginellego 4-fenyl-5-karboetoksy-6-metylo-1,2,3,4-tetrahydropirymidyn-2-onu w sposób zgodny z założeniami „green chemistry”.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <a href="#">aldehyd benzoesowy</a>      | 1,5 cm <sup>3</sup> (1,6 g, 0,015 m) |
| <a href="#">acetylooctan etylu</a>      | 1,8 cm <sup>3</sup> (1,8 g, 0,015 m) |
| <a href="#">mocznik</a>                 | 1,8 g (0,03 m)                       |
| <a href="#">kwas p-toluenosulfonowy</a> | 0,1 g                                |
| <a href="#">aceton (czysty)</a>         |                                      |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

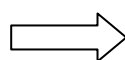
|                            |
|----------------------------|
| moździerz z tłuczkiem      |
| lejek Büchnera             |
| kolba ssawkowa             |
| szpatułka metalowa         |
| zlewka 100 cm <sup>3</sup> |

**UWAGA: Praca z odczynnikami toksycznymi. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

W moździerzu umieszcza się aldehyd benzoesowy, acetylooctan etylu, mocznik i kwas p-toluenosulfonowy. Syropowatą mieszaninę uciera się przez 5 minut. W tym czasie zmienia się wyraźnie jej konsystencja. Mieszaninę pozostawia się na 10 – 15 minut. Po tym czasie powinna całkowicie zakrzepnąć. Wtedy reakcję można uznać za zakończoną. Dodaje się wówczas 20 cm<sup>3</sup> wody i przy pomocy szpatułki metalowej zeskrobuje się bezbarwny produkt ze ścianek moździerza. Osad odsącza się na lejku Büchnera i przemywa wodą<sup>1</sup> (ok. 100 cm<sup>3</sup>). Powoduje to odmycie większości rozpuszczalnych w wodzie zanieczyszczeń takich jak niezmieniony mocznik, acetylooctan etylu i kwas p-toluenosulfonowy. Następnie produkt przemywa się 20 cm<sup>3</sup> czystego acetonu. W celu oczyszczenia umieszcza się osad w zlewce i rozciera dwukrotnie z czystym acetonem (15 cm<sup>3</sup> na 1 g surowego produktu), odsączając każdorazowo osad na lejku Büchnera.<sup>2</sup> Otrzymuje się 3,6 g bezbarwnego produktu (92% wydajności teoretycznej). Literatura podaje różne wartości temperatury topnienia dla tego związku, mieszczą się one w przedziale 202 – 210 °C.

#### **Zadania:**

- Przerysuj wzór otrzymanego produktu reakcji Biginellego i zaznacz różnymi kolorami fragmenty tej cząsteczki, pochodzące od odpowiednich substratów.
- Znając przebieg reakcji Biginellego zaproponuj substraty do syntezy biologicznie aktywnych związków **1** i **2**.



[Do początku rozdziału S3](#)

<sup>1</sup> Przesącz wylewa się do zlewu pod dygestorium.

<sup>2</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **A**.



## S.4. SYNTEZA LEKÓW

Od zarania dziejów ludzkość poszukuje środków zwalczających choroby. Źródłem leków były początkowo surowce roślinne i zwierzęce. Pierwszym czystym związkiem organicznym, wyodrębnionym ze źródeł naturalnych, była morfina z opium, czyli wysuszonego soku mlecznego niedojrzałych makówek lub słomy makowej, otrzymana w 1804 roku przez Sertürnera. Rozwój chemii organicznej umożliwił syntezę wielu czynnych biologicznie produktów naturalnych, a także otrzymanie nowych syntetycznych leków. Kamieniami milowymi na tej drodze było wprowadzenie do lecznictwa przed przeszło 100 laty aspiryny, odkrycie w latach trzydziestych penicyliny i sulfonamidów, zastosowanie szeregu antybiotyków (streptomycyna, tetracykliny) i leków przeciwgruźliczych (PAS), a w ostatnich latach rozwój chemii środków leczniczych, działających na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Ta ostatnia grupa obejmuje zwłaszcza leki psychotropowe, np. pochodne 1,4-benzodiazepiny (odkrycie polskiego chemika działającego w USA - Leona Sternbacha), takie jak *Oxazepam*, *Signopam*, czy lek przeciwdepresyjny *Prozac*. Badania nad lekiem to obecnie kosztowna i bardzo szeroka dziedzina, wymagająca współdziałania wielu specjalistów: chemików organików, analityków, fizykochemików, biochemików, farmakologów i lekarzy. Przedmiotem jej zainteresowania jest poznanie właściwości fizykochemicznych leków, ich metabolizmu, czyli biotransformacji dokonującej się w organizmie pod wpływem enzymów, a także mechanizmu działania leków oraz zależności między ich budową chemiczną a aktywnością biologiczną. To ostatnie zagadnienie próbuje się ujmować ilościowo – tzw. QSAR (z angielskiego: *Quantitative Structure Activity Relationship*). Metoda ta koreluje rozmaite parametry cząsteczki czynnego związku (np. wymiary przestrzenne, gęstości elektronowe, parametry hydrofobowe, moment dipolowy, itp.) z parametrami biologicznymi (efekt terapeutyczny, minimalne stężenie hamujące toksyczność) i poddaje te dane analizie matematycznej. Ma to służyć lepszemu projektowaniu nowych leków, a co za tym idzie - ograniczeniu kosztów badań nad nowym lekiem. Najkrótszą drogą do nowego leku jest jednak nadal oparcie się na strukturze czynnego biologicznie połączenia naturalnego i taka modyfikacja jego cząsteczki, która prowadzi do zwiększonej aktywności, obniżenia toksyczności czy zwiększenia trwałości związku. Współczesne leki pozyskuje się z surowców naturalnych (np. glikozydy, alkaloidy, hormony), wytwarza za pomocą metod biotechnologicznych (np. wiele antybiotyków) lub też otrzymuje na drodze pełnej syntezy (np. sulfonamidy, salicylany, czy antybakteryjne fluorowane chinolony).

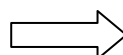
### INSTRUKCJE:

[S.4.1. Kwas acetylosalicylowy \(\*Aspiryna, Polopiryna\*\)](#)

[S.4.2. 4-Hydroksyacetylanilid \(\*p\*-acetyloaminofenol, \*Paracetamol, Acetaminophen, Acenol\*\)](#)

[S.4.3. N-Hydroksymetyloamid kwasu nikotynowego \(\*Cholamid\*\)](#)

[S.4.4. 4-Aminobenzenosulfonyloguanidyna \(\*Sulfaquanidyna\*\)](#)



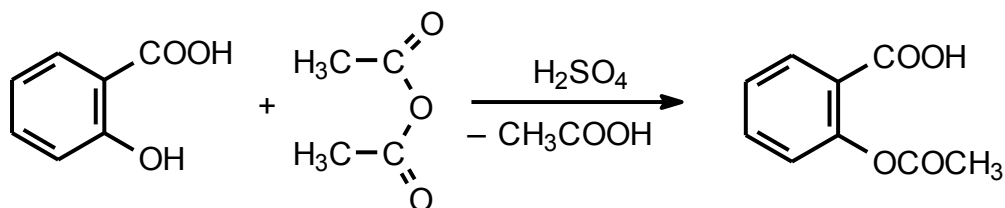
[DO SPISU TREŚCI](#)

### S.4.1. Kwas acetylosalicylowy (Aspiryna, Polopiryna)

Ze względu na swe przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne działanie, a także małą toksyczność, *Aspiryna* należy od wielu dziesięcioleci do leków najczęściej przyjmowanych i produkowanych w ogromnych ilościach. Znalazła też zastosowanie w leczeniu artretyzmu, podkreśla się także jej aktywność przeciwzakrzepową, zapobiegającą zawałom serca i udarom mózgu, które obok nowotworów stanowią trzy główne przyczyny śmiertelności. Od niepamiętnych czasów używano wyciągów z kory wierzbowej do leczenia bólu i gorączki. To działanie było, jak się później okazało, spowodowane zawartością w wierzbie kwasu salicylowego. Jego syntezy dokonał A. Kolbe w niemieckiej fabryce Bayera w 1859 r. Kwas acetylosalicylowy został zsyntetyzowany przez F. Hoffmanna, a następnie przebadany farmakologicznie również w firmie Bayer i wprowadzony do lecznictwa przez H. Dreisera w 1899 r.

Działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne kwasu acetylosalicylowego można wiązać z faktem, że blokuje on syntezę prostaglandyn przez dezaktywację enzymów koniecznych do jej przebiegu. Ostatnio stwierdzono także działanie przeciwzakrzepowe kwasu acetylosalicylowego (stosowane w profilaktyce przeciwzawałowej *Acard* i *Bestpirin*). Dość wszechstronne działanie *Aspiryny* prowadzi czasem do jej nadużywania. Nie należy zapominać, że mimo niskiej toksyczności nie jest ona obojętna dla organizmu. Jako objawy uboczne notuje się dolegliwości gastryczne, do krwawień wewnętrznych włącznie, co jest spowodowane faktem, że jako kwas niszczy ona błonę śluzową przewodu pokarmowego. Istnieją też przypadki odczynów alergicznych na kwas acetylosalicylowy i inne pochodne kwasu salicylowego.

Synteza *Aspiryny* wychodząca z kwasu salicylowego jest przykładem estryfikacji fenolu za pomocą bezwodnika octowego.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <a href="#">kwas salicylowy</a>           | 2,5 g (0,018 m)                     |
| <a href="#">bezwodnik octowy</a>          | 3,7 cm <sup>3</sup> (4,0 g, 0,04 m) |
| <a href="#">kwas siarkowy(VI) stężony</a> | 0,5 cm <sup>3</sup>                 |
| <a href="#">etanol</a>                    |                                     |

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

|                                       |
|---------------------------------------|
| kolba stożkowa 50 cm <sup>3</sup>     |
| zlewka 100 cm <sup>3</sup>            |
| lejek Büchnera                        |
| kolba ssawkowa                        |
| kolba okrągłodenna 50 cm <sup>3</sup> |
| chłodnica zwrotna wodna               |
| lejek szklany                         |

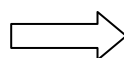
**UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznym. Obowiązują rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

Do małej kolby stożkowej wprowadza się 2,5 g kwasu salicylowego, 3,7 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego i 0,5 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu siarkowego(VI). Zawartość kolby ogrzewa się w łaźni olejowej na mieszadle magnetycznym w temperaturze 60 °C, ciągle mieszając, aż do pojawienia się kryształów produktu (reakcja zachodzi szybko, czasem trwa jedynie około 3 minut; nie należy przedłużać ogrzewania powyżej 20 minut). Wtedy zawartość kolby

pozostawia się do ostygnięcia, a po ochłodzeniu dodaje się 40 cm<sup>3</sup> wody, dobrze miesza i odsacza wydzielony kwas acetylosalicylowy na lejku Büchnera.<sup>1</sup> Surowy produkt krystalizuje się z rozcieńczonego etanolu (1 objętość etanolu na 4 objętości wody).<sup>2</sup> Otrzymuje się 3,0 g (92% wydajności teoretycznej) czystego produktu o tt. 135 °C.

**Zadania:**

1. Dostępny w aptekach lek *Calcipiryna* zawiera w swym składzie obok kwasu acetylosalicylowego węglan wapnia. Jaką rolę ma spełniać ten składnik?
2. Jaka jest rola kwasu siarkowego(VI) w syntezie *Aspiryny*?
3. Obok *Aspiryny* w lecznictwie są stosowane inne pochodne kwasu salicylowego, np. salicylamid, wchodzący w skład preparatów: *Analgan*, *Isochin*, *Salcofen*. Napisz jego wzór oraz zaproponuj metodę syntezy.



[Do początku rozdziału S4](#)

---

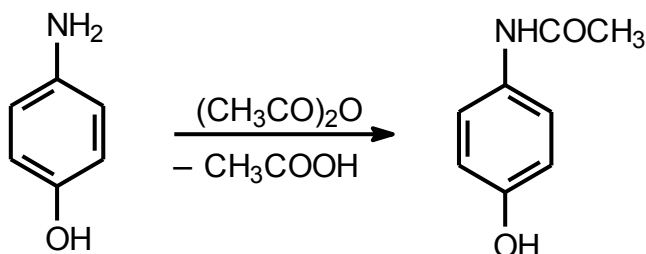
<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

<sup>2</sup> Przesącz wylewa się do zlewu pod dygestorium.

### S.4.2. 4-Hydroksyacetylanilid (*p*-acetyloaminofenol) (Paracetamol, Acetaminophen, Acenol)

*Paracetamol* należy do środków przeciwbólowych. Działa depresyjnie na ośrodki bólowe układu nerwowego. Środki przeciwbólowe można podzielić na narkotyczne (morfina i jej analogi) działające bardzo silnie i wywołujące przyzwyczajenie oraz nienarkotyczne działające zwykle także przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo. Spośród niesterydowych leków tego typu największe znaczenie mają pochodne kwasu salicylowego (porównaj ćwiczenie S.4.1), pirazolonu (*Pyralgina*, *Butapirazol*) i aniliny. Przykładem tych ostatnich jest właśnie *p*-acetyloaminofenol. Jest on głównym metabolitem wcześniej stosowanej a obecnie wycofanej z lecznictwa fenacetyny (*p*-etoksyacetylanilidu, *N*-acetylofenetydyny), od której jest znacznie mniej szkodliwy. *Paracetamol* ma działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, ale nie wykazuje działania przeciwzapalnego. Hamuje on bowiem syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym, ale nie w tkankach obwodowych. Jest metabolizowany w wątrobie, a przedawkowanie może prowadzić do jej uszkodzenia.

Synteza 4-hydroksyacetylanilidu polega na acetylowaniu grupy aminowej 4-aminofenolu bezwodnikiem octowym, co prowadzi do podstawionego amidu.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

[4-aminofenol](#)

2,0 g (0,018 m)

[bezwodnik octowy](#)

2,5 cm<sup>3</sup> (2,5 g, 0,029 m)

#### **Sprzęt laboratoryjny:**

kolba stożkowa 50 cm<sup>3</sup>

łaźnia wodna

zlewka 100 cm<sup>3</sup>

lejek Büchnera

kolba ssawkowa

kolba okrągłodenna 50 cm<sup>3</sup>

chłodnica zwrotna wodna

płaszcz grzejny

lejek szklany

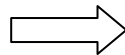
**UWAGA: Praca z odczynnikiem toksycznym. Obowiązuje rękawice ochronne i praca pod wyciągiem!**

W małej kolbie stożkowej sporządza się zawiesinę 2,0 g 4-aminofenolu w 10 cm<sup>3</sup> wody i dodaje do niej 2,5 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej, co pewien czas silnie wstrząsając kolbą. Po upływie 10 minut cały 4-aminofenol powinien przejść do roztworu. Wtedy oziębia się kolbę, odsącza wydzielony osad 4-acetyloaminofenolu i przemywa go niewielką ilością zimnej wody.<sup>1</sup> Produkt krystalizuje się z około 15 cm<sup>3</sup> wody i suszy pod lampą. Otrzymuje się około 2,5 g (90% wydajności teoretycznej) czystego produktu o tt. 168 - 170 °C .

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-K**.

**Zadania:**

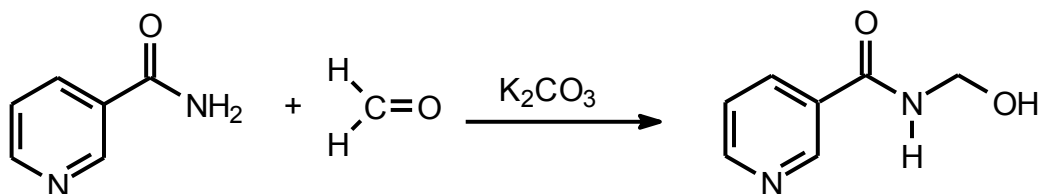
1. Wiedząc, że atom azotu grupy aminowej dysponuje wolną parą elektronów i spełnia rolę czynnika nukleofilowego napisz mechanizm powyższej reakcji.
2. Jakim odczynnikiem można zastąpić bezwodnik octowy w procesie acylowania 4-amino-fenolu?



[Do początku rozdziału S4](#)

### S.4.3. N-Hydroksymetyloamid kwasu nikotynowego (Cholamid)

*Cholamid* jest lekiem o działaniu żółciotwórczym, żółciopędnym i odkażającym drogi żółciowe. Wykazuje też działanie rozkurczowe. Stosowany jest w stanach zapalnych dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, kamicy żółciowej, zaburzeniach trawiennych na tle upośledzonego wydzielania żółci.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|   |                     |
|---|---------------------|
| <a href="#">amid kwasu nikotynowego</a> | 6,1 g (0,05 m)      |
| <a href="#">formalina (37% roztwór)</a> | 5,0 cm <sup>3</sup> |
| <a href="#">węglan potasu bezw.</a>     | 0,55 g              |
| <a href="#">etanol bezw.</a>            |                     |

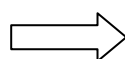
#### **Sprzęt laboratoryjny:**

lejek Büchnera  
kolba ssawkowa  
kolba okrągłodenna 50 cm<sup>3</sup>  
chłodnica zwrotna wodna  
płaszcz grzejny  
łaźnia wodna  
lejek szklany

W kolbie okrągłodennej o poj. 50 cm<sup>3</sup> rozpuszcza się amid kwasu nikotynowego w 25 cm<sup>3</sup> wody, dodaje węglan potasu, formalinę i ogrzewa na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 1 godz. Otrzymany roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie odsącza się wydzielony krystaliczny osad i przemywa na sączku małą ilością lodowatej wody.<sup>1</sup> Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z małej ilości bezwodnego etanolu.<sup>2</sup> Otrzymuje się 4,6 g *Cholamidu* w postaci bezbarwnych kryształów o tt. 140 – 142 °C (60% wydajności teoretycznej). Związek ten jest łatwo rozpuszczalny w wodzie, trudniej w bezwodnym etanolu, nierozpuszczalny w eterze dietylowym i chloroformie. Wydajność ok. 60%.

#### **Zadania:**

1. Zaproponuj syntezę amidu kwasu nikotynowego z 3-metylopirydyny.
2. Dlaczego *Cholamid* krystalizuje się z bezwodnego etanolu, a nie z powszechnie stosowanego i znacznie tańszego rektyfikatu, czyli etanolu zawierającego ok. 4% wody?
3. Czy amid kwasu nikotynowego ma działanie lecznicze, a jeśli tak, to kiedy jest stosowany?



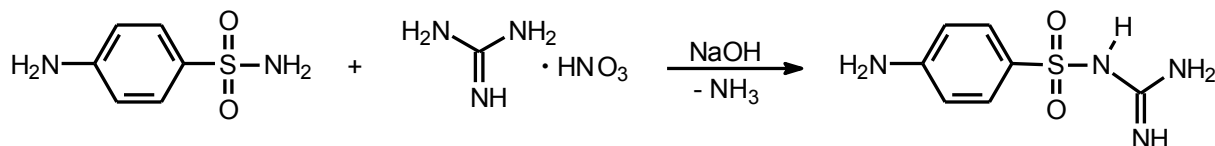
[Do początku rozdziału S4](#)

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

<sup>2</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **E**.

### S.4.4. 4-Aminobenzenosulfonyloguanidyna (Sulfaguanidyna)

Substancja czynna leku czyli 4-aminobenzenosulfonyloguanidyna należy do grupy leków bakteriostatycznych - sulfonamidów. *Sulfaguanidyna* jest stosowana w stanach zapalnych przewodu pokarmowego, spowodowanych przez bakterie. Lek ten słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i dzięki temu wykazuje znikome działania uboczne. Ostatnio jednak wprowadzono nowe, bardziej skuteczne środki o podobnym działaniu i *Sulfaguanidyna* została praktycznie wycofana z użycia.



### Część doświadczalna

#### **Odczynniki:**

|  |                    |
|--|--------------------|
| <a href="#">azotan guanidyny</a>   | 2,45 g (0,02 mola) |
| <a href="#">sulfanilamid</a><br><a href="#">(amid kwasu sulfanilowego)</a> | 3,45 g (0,02 mola) |
| <a href="#">wodorotlenek sodu</a> (stały)                                  | 1,0 g              |
| wodorotlenek sodu<br>(roztwór 5%)  | 10 cm <sup>3</sup> |

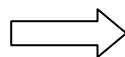
#### **Sprzęt laboratoryjny:**

kolba okrągłodenna 100 cm<sup>3</sup>  
lejek szklany  
lejek Büchnera z kolbą ssawkową  
chłodnica zwrotna wodna  
płaszcz grzewczy  
mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową  
i termometrem

W kolbie okrągłodennej o poj. 100 cm<sup>3</sup> umieszcza się mieszaninę sulfanilamidu i azotanu guanidyny, a następnie dodaje 1,0 g NaOH rozpuszczonego w minimalnej ilości wody (ok. 2 cm<sup>3</sup>). Kolbę umieszcza się w łaźni olejowej na mieszadło magnetycznym i ogrzewa przez 2,5 godziny w temperaturze 160 °C, stale mieszając. Następnie oziębia się zawartość kolby do temperatury ok. 90 °C i dodaje 50 cm<sup>3</sup> gorącej wody. Po całkowitym rozpuszczeniu zawartości kolby, dodaje się węgla aktywnego, zagotowuje i gorący roztwór sączy przez fałdowany sączek. Wydzielony po oziębieniu osad odsącza się na lejku Büchnera celem oddzielenia od niezmiennego sulfanilamidu, który pozostaje w przesączu.<sup>1</sup> Wilgotny osad rozciera się z 10 cm<sup>3</sup> 5% roztworu NaOH, sączy na lejku Büchnera i przemywa 5 cm<sup>3</sup> wody.<sup>1</sup> Surową sulfaguanidynę oczyszcza się przez krystalizację z wody lub etanolu.<sup>2</sup> Otrzymuje się 3,0 g (70% wyd. teoret.) bezbarwnych kryształów o tt. 188 – 191 °C (monohydrat ma tt. 142 - 143 °C) Sulfaguanidyna dobrze rozpuszcza się we wrzącej wodzie, trudno w zimnej wodzie, etanolu i acetonie, a nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

#### **Zadania:**

1. Narysuj struktury rezonansowe dla azotanu(V) guanidyny (narysuj osobno struktury rezonansowe dla anionu i dla kationu). Dlaczego guanidyna łatwo tworzy sole z różnymi kwasami?
2. Który z atomów azotu w cząsteczce sulfanilamidu: aminowy czy amidowy jest bardziej zasadowy i dlaczego?
3. Wyjaśnij, dlaczego benzenosulfonoamid jest trudno rozpuszczalny w wodzie, a łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodu.



[Do początku rozdziału S4](#)

<sup>1</sup> Przesącz umieszcza się w pojemniku **W-Z**.

<sup>2</sup> Jeżeli produkt był krystalizowany z etanolu, to przesącz umieszcza się w pojemniku **E**.