

Zajęcia nr 12 Synteza acetanilidu

1. Zakres materiału:

- Pojęcia: zasadowość i nukleofilowość. Mechanizmy i stereochemia reakcji nukleofilowych: SN1 i SN2.
- Amidy i estry - nazewnictwo, właściwości, metody otrzymywania.
- Techniki laboratoryjne stosowane w czasie wykonywania preparatu:
 - ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną,
 - krystalizacja, mieszaniny oziębiające,
 - sączenie pod zmniejszonym ciśnieniem,
 - osuszanie substancji stałych.
- BHP pracy w Pracowni Chemii Organicznej.

2. Literatura:

- John McMurry, *Chemia organiczna*, (Wydawnictwo Naukowe PWN, 2005).
- Harold Hart, *Chemia organiczna. Krótki kurs*, (Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008).

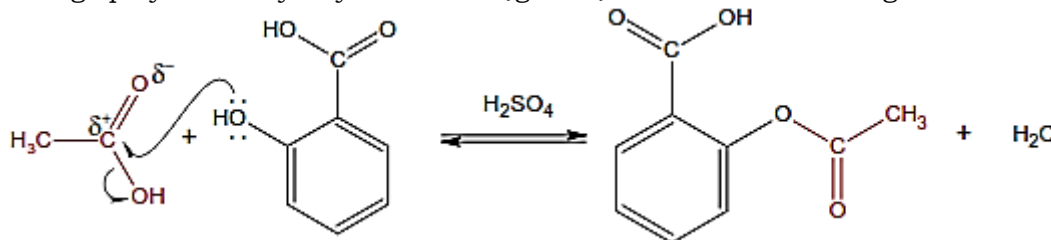
3. Teoria

Kwas acetylosalicylowy, znany jako aspiryna albo polopiryna, należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i wykazuje właściwości przeciwgorączkowe, przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Działanie aspiryny polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz, enzymów katalizujących biosyntezę prostaglandyn z kwasu arachidonowego. Kwas acetylosalicylowy hamuje także agregację płytek krwi, co zapobiega tworzeniu się skrzepów, w małych dawkach stosowany jest w profilaktyce udarów mózgu i zawałów serca.

Kwas acetylosalicylowy charakteryzuje się następującymi właściwościami fizycznymi:

- substancja stała, bezbarwna, o lekko kwaśnym smaku,
- krystalizuje w postaci drobnych igieł,
- słabo rozpuszcza się w wodzie, dobrze w eterze dietylowym oraz gorącym etanolu,
- t.t. = 135-136°C (następuje rozkład substancji).

Kwas acetylosalicylowy jest estrem kwasu octowego i kwasu salicylowego (kwasu 2-hydroksybenzoesowego). Reakcja acetylowania grupy hydroksylowej kwasu salicylowego jest reakcją estryfikacji, którą można uznać, w dużym uproszczeniu, za reakcję podstawienia nukleofilowego przy karboksylowym atomie węgla cząsteczki kwasu octowego.



Kwas acetylosalicylowy można otrzymać poprzez działanie bezwodnika octowego na kwas salicylowy w obecności mocnego kwasu jako katalizatora reakcji, albo w wyniku acetylowania za pomocą chlorku acetylu w obecności zasady wiążącej wydzielający się HCl (z reguły aminy trzeciorzędowej, użytej w ilości stechiometrycznej). W przeciwieństwie do tradycyjnej estryfikacji Fischera (kwas karboksylowy oraz alkohol lub fenol w środowisku kwasowym), gdzie ustala się stan równowagi pomiędzy reagentami i produktami reakcji, zastosowanie bezwodnika lub chlorku kwasowego jako czynnika acylującego sprawia, że reakcja przebiega w sposób nieodwracalny.

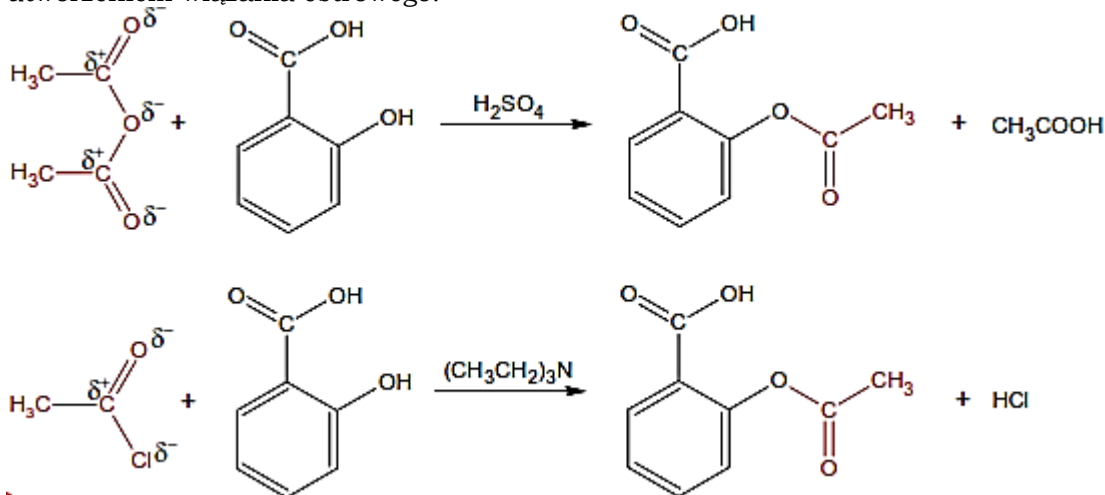
Mechanizm estryfikacji alkoholi lub fenoli jest mechanizmem typu addycja – eliminacja i obejmuje dwa zasadnicze etapy. Pierwszy polega na addycji czynnika nukleofilowego do acylowego atomu węgla, którego charakter elektrofilowy jest potęgowany poprzez obecność silnie elektrofobnego atomu chlorowca w chlorkach kwasowych albo wcześniejsze protonowanie karbonylowego atomu tlenu w cząsteczce kwasu karboksylowego lub jego bezwodnika. Następuje zmiana hybrydyzacji acylowego atomu węgla z trygonalnej sp^2 na tetragonalną sp^3 . Ze względu na oddziaływania przestrzenne podstawników w produkcie przejściowym układ tetragonalny jest dość mało korzystny. Dlatego szybko dochodzi do eliminacji grupy łatwo odchodzącej (jonu

Projekt „Przedmioty przyrodnicze – kluczem do zawodów przyszłości”. Wyższa jakość kształcenia przedmiotów chemiczno-biologicznych w I LO w Białymstoku dzięki nauczaniu poprzez eksperyment i współpracy z jednostką naukowo-badawczą”

współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Podlaskiego na lata 2014-2020

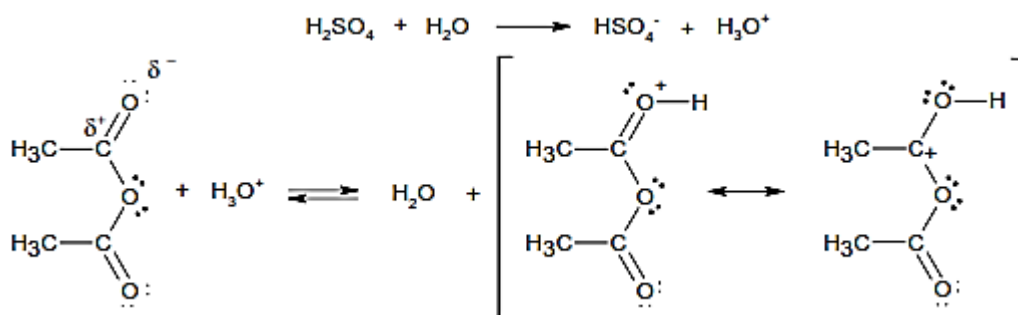
2 | Strona

chlorkowego, cząsteczki wody albo jonu octanowego) i odtworzenia układu trygonalnego, z utworzeniem wiązania estrowego.

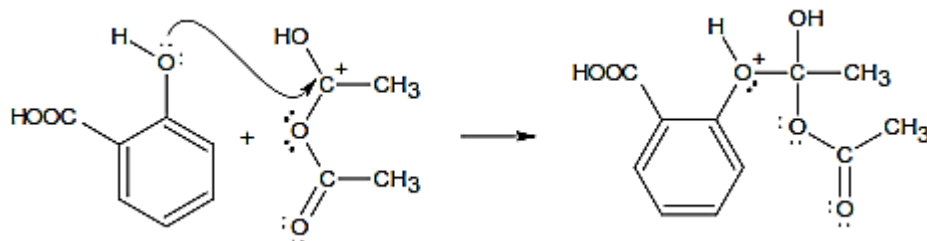


Mechanizm acetylowania grupy hydroksylowej kwasu salicylowego przy użyciu bezwodnika octowego można opisać w następujący sposób:

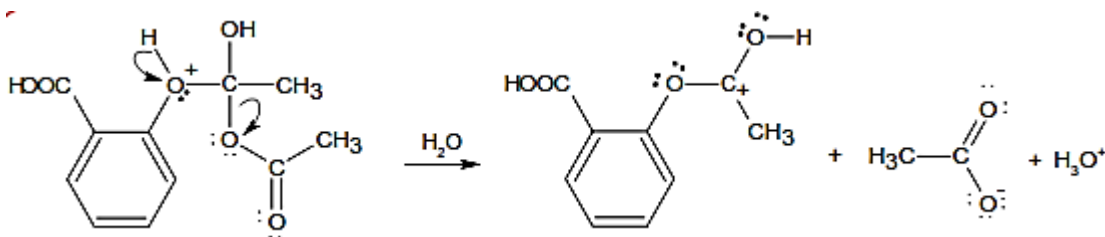
1. Protonowanie acylowego atomu tlenu w cząsteczce bezwodnika i utworzenie karbokationu, stabilizowanego przez rezonans;



2. Addycja nukleofilowego atomu tlenu grupy hydroksylowej do acylowego atomu węgla;

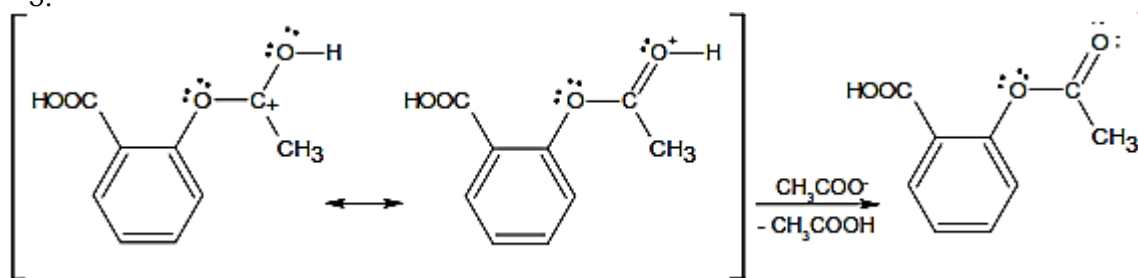


3. Odtworzenie płaskiego układu trygonalnego poprzez odłączenie reszty kwasu octowego;



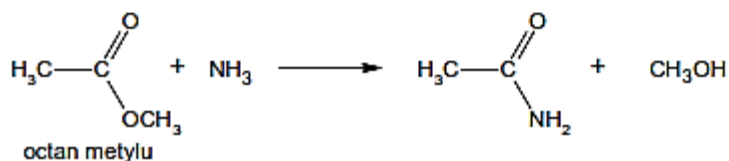
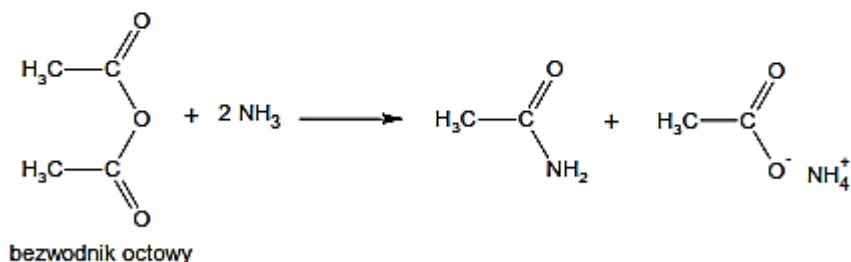
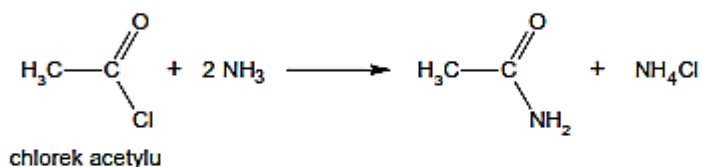
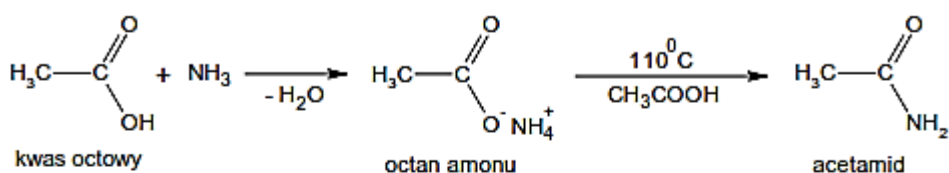
3 | Strona

4. Odłączenie protonu od powstałego karbokationu i utworzenie cząsteczki estru.
- 5.



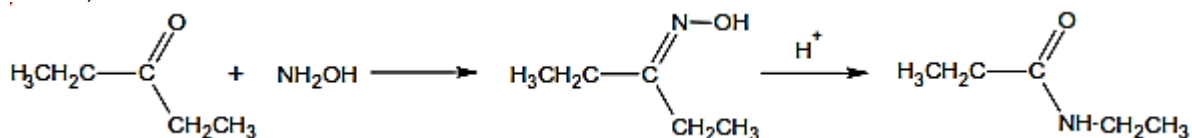
Według analogicznego mechanizmu zachodzą reakcje acylowania zarówno amoniaku jak i amin prowadzące do prostych amidów o różnej rzędowości. Bezpośrednio z kwasu karboksylowego i amoniaku można uzyskać sól amonową tego kwasu, którą w następnej kolejności można poddać pirolizie i uzyskać amid pierwszorzędowy. Najczęściej jednak do uzyskania amidów wykorzystuje się reaktywne pochodne kwasów czyli chlorki i bezwodniki kwasowe poddając je działaniu aminy (aminoliza) albo amoniaku (amonoliza). W reakcji konieczne trzeba zastosować nadmiar aminy (lub amoniaku) albo użyć dodatkowo aminy trzeciorzędowej, by związać wydzielający się kwas, który przekształca część jeszcze nieprzereagowanej aminy (amoniaku) w mało reaktywną sól amoniową. W metodzie Schottena i Baumanna, stosowaną najczęściej dla aromatycznych chlorków kwasowych, środkiem wiążącym powstający kwas jest NaOH, a reakcję prowadzi się w roztworze wodnym. W łagodnych warunkach i w temperaturze pokojowej można również przeprowadzić aminolizę (lub amonolizę) aktywnych estrów kwasowych. Niekiedy udaje się wydzielić amidy podczas kwasowej lub zasadowej hydrolizy nityli.

Metody syntezy acetamidu

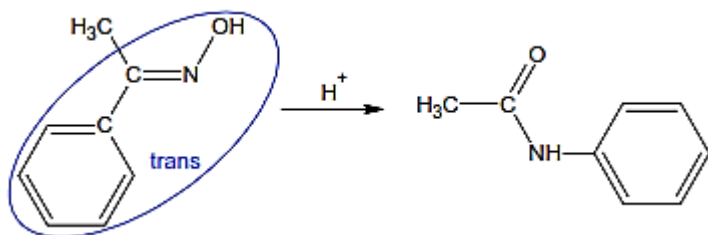


4 | Strona

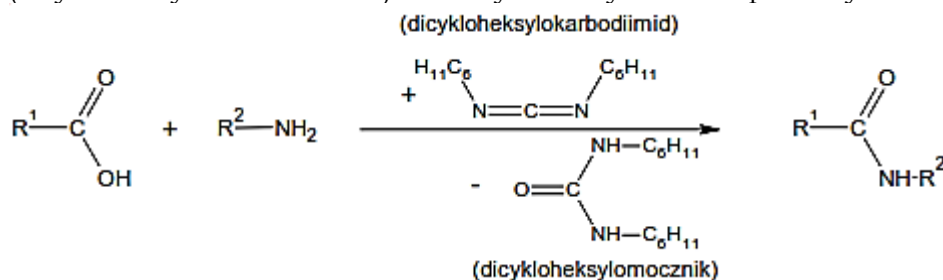
W szczególnych przypadkach amidy drugorzędowe uzyskuje się w wyniku przegrupowania Beckmanna oksymów pod wpływem silnych kwasów protonowych lub ich prekursorów (PCl_5 , SOCl_2).



W przypadku oksymów niesymetrycznych, przeniesieniu od karbonylowego atomu węgla do amidowego atomu azotu ulega zawsze ta grupa węglowodorowa, która znajduje się w pozycji trans w stosunku do grupy hydroksylowej w cząsteczce oksymu.



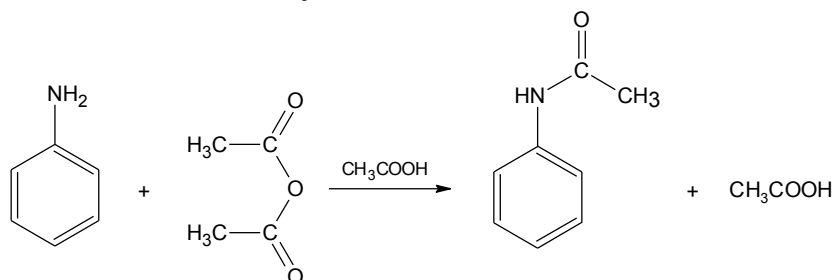
W przypadku syntezy peptydów stosuje się kondensację aminokwasów przy użyciu DCC (dicykloheksylokarbodiimidu) lub innych odczynników o podobnym działaniu.



Pytania sprawdzające

1. Podaj wszystkie możliwe nazwy chemiczne aspiryny.
2. Podaj wszystkie możliwe nazwy chemiczne acetanilidu.
3. Napisz równania reakcji otrzymywania aspiryny wszystkimi możliwymi metodami. Podaj niezbędne katalizatory lub odczynniki dodatkowe.
4. Przedstaw i scharakteryzuj mechanizm reakcji kwasu 2-hydroksybenzoesowego z bezwodnikiem octowym.
5. Zaproponuj mechanizm otrzymywania dowolnego estru z chlorku kwasowego.
6. Napisz mechanizm reakcji otrzymywania acetanilidu z aniliny i bezwodnika octowego w obecności kwasu octowego.
7. Napisz równania reakcji otrzymywania butanoamidu wszystkimi możliwymi metodami.
8. Napisz równania reakcji otrzymywania N-etylopentanoamidu wszystkimi możliwymi metodami.
9. W jaki sposób oczyszczamy surowy produkt otrzymany podczas preparatyki aspiryny?
10. Ile gramów aspiryny można otrzymać ze 100 gramów kwasu salicylowego przy wydajności 85%?
11. Ile gramów kwasu salicylowego należy użyć w celu otrzymania 10 gramów aspiryny, przy wydajności reakcji 95%?
12. Ile gramów aspiryny otrzymano, jeżeli do reakcji o wydajności 75% użyto 9 g kwasu salicylowego oraz 4.5 cm³ chlorku acetylenu o gęstości 1.1 g/cm³?

Instrukcja wykonania ćwiczenia Synteza acetanilidu.



Odczynniki:

odczynnik tylko pod dygestorium

1. Anilina ($C_6H_5NH_2$) (*) – **20 cm³** [20.4 g, 0.22 mola]
M = 93 g/mol, d = 1.02 g/cm³
2. Bezwodnik kwasu octowego ((CH₃CO)₂O) (*) – **22 cm³** [23.76 g, 0.232 mola]
M = 102 g/mol, d = 1.08 g/cm³
3. Kwas octowy stężony (CH₃COOH stęż.) (*) – **20 cm³**, d = 1.05 g/cm³
4. Pył cynkowy (Zn) – **0.2 g**
5. Alkohol etylowy (do krystalizacji) [#] – **ilość przeliczyć**
6. Węgiel aktywny – **1 g**

Sprzęt:

1. Okulary **× 3 szt.**
2. Kolba kulista o poj. 250 cm³, ø 29
3. Chłodnica zwrotna, ø 29
4. Zlewka o poj. 600 cm³
5. Bagietka długa
6. Zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem:
 - lejek Schotta
 - kolba ssawkowa
 - grzybek
7. Szpatułka metalowa
8. Lejek do substancji sypkich (plastikowy)
9. Zlewka o poj. 250 cm³
10. Cylinder o poj. 50 cm³ (plastikowy)
11. Zestaw do sączenia na gorąco:
 - metalowy płaszcz ogrzewczy do lejka
 - lejek o średnicy ok. 4 cm z wąską nóżką
 - lejek szklany do sączenia
12. Bagietka krótka

Wykonanie:

Zmontować zestaw do ogrzewania pod chłodnicą zwrotną. W kolbie kulistej o poj. 250 cm³ umieścić 0.2 g pyłu cynkowego i kamyki wrzenne. **Kolbę przenieść pod dygestorium i dodać 20 cm³ aniliny, 22 cm³ bezwodnika octowego i 20 cm³ stężonego kwasu octowego. Kolbę z zawartością niezwłocznie połączyć z chłodnicą zwrotną.** Mieszaninę ogrzewać łagodnie we wrzeniu w ciągu 30 minut. W tym czasie przygotować w zlewce o poj. 600 cm³ 250 cm³ wody i schłodzić w łaźni lodowej. Gorącą mieszaninę reakcyjną przelać cienkim strumieniem do uprzednio przygotowanej zlewki z zimną wodą. **Przelewanie należy wykonać pod działającym dygestorium.** Zawartość zlewki wymieszać i ochłodzić. Wytrącony osad odsączyć pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyć niewielką ilością zimnej wody i ponownie bardzo dokładnie odsączyć.

Oczyszczanie:

Surowy acetanilid oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny etanolu i wody.

35 g [#] surowego acetanilidu umieścić w czystej kolbie kulistej o poj. 250 cm³, dodać 30 cm³ [#] alkoholu etylowego, 30 cm³ [#] wody destylowanej oraz 1 g węgla aktywnego. Wrzucić kamyki wrzenne i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną do rozpuszczenia osadu. **Gorący roztwór** przesączyć przez podwójny sączek karbowany na gorącym lejku szklanym (w gorącym płaszczu ogrzewczym). Przesącz ochłodzić w łaźni lodowej. Powstały osad dokładnie odsączyć pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyć kilkakrotnie niewielkimi porcjami wody destylowanej (do uzyskania prawie bezbarwnego przesączu) dokładnie odsączając za każdym razem.

Otrzymany produkt przenieść na wytarowaną szalkę Petriego, wysuszyć, zważyć i obliczyć wydajność.

Acetanilid: C₈H₉NO, M = 135.16 g/mol, t.t. = 113-115°C.

Uwagi BHP:

- * **Anilina** działa toksycznie po połknięciu; działa toksycznie w kontakcie ze skórą; działa toksycznie w następstwie wdychania; powoduje poważne uszkodzenie oczu; może powodować reakcję alergiczną skóry; podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne; podejrzewa się, że powoduje raka; powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie; działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.
- * **Bezwodnik kwasu octowego** jest cieczą łatwopalną; ma łatwopalne pary; działa szkodliwie po połknięciu; działa szkodliwie w następstwie wdychania; powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu; może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
- * **Kwas octowy stężony** jest cieczą łatwopalną; ma łatwopalne pary; działa szkodliwie w następstwie wdychania; powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.
- * **Pył cynkowy** działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
- * **Alkohol etylowy** jest wysoce łatwopalną cieczą; ma wysoce łatwopalne pary.
- * **Acetanilid** działa szkodliwie po połknięciu; działa drażniąco na skórę; działa drażniąco na oczy; może powodować podrażnienie dróg oddechowych.