Sinteza acetilsalicilne kiseline i paracetamola pomoću mikrovalova

Matošić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:192264

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Matošić

SINTEZA ACETILSALICILNE KISELINE I PARACETAMOLA POMOĆU MIKROVALOVA

Diplomski rad

Akademska godina:
2017. / 2018.

Mentor:
Prof. dr. sc. Branka Andričić

Split, srpanj 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: **Tehnologija sintetičnih lijekova**
Tema rada: je prihvaćena na 53. sjednici Vijeća studija Farmacije od 27.10.2017. te potvrđena na 2. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta od 03.11.2017. i na sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta.

Mentor: **Prof. dr. sc. Branka Andričić**
Pomoć pri izradi: Irena Krešić, dipl. ing. kem. tehn.

SINTEZA ACETILSALICILNE KISELINE I PARACETAMOLA POMOĆU MIKROVALOVA

Dora Matošić, 78

Sažetak: Acetilsalicilna kiselina (ASK) i paracetamol su najpoznatiji OTC lijekovi današnjice, a zbog svoje iznimne važnosti velika je pažnja posvećena unapređenju njihove proizvodnje. Posljednjih godina u farmaceutskoj industriji se sve više uvode procesi po principima zelene kemije. Snaga mikrovalova, kao sastavni dio sinteza zelene kemije, postala je vrlo atraktivna u farmaceutskoj i kemijskoj industriji i u stalnom je porastu. Upotreba mikrovalova dovela je do velikog poboljšanja u proizvodnji i razvoju lijekova. Iako je ova nova tehnologija već napredovala, još uvijek ima mjesta za razvoj i uvođenje mikrovalne opreme u gotovo svaki laboratorij.

Cilj ovog rada je bio istražiti alternativnu metodu sinteze ASK i paracetamola, odnosno njihovu mikrovalnu sintezu te uočiti možebitne prednosti u odnosu na konvencionalni način sinteze. Sinteza acetilsalicilne kiseline je provedena u kućnoj mikrovalnoj pećnici iz salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline, a paracetamola iz 4- aminofenola i anhidrida octene kiseline. Dobivena su iskorištenja od 14,64 %, 46,86 %, 51,70 %, 64,07 %, 48,74 %, 66,54 % za acetilsalicilnu kiselinu. Nakon sinteze produkt je identificiran i okarakteriziran FT-IR i DSC metodom te je uočeno dobro slaganje dobivenih rezultata s literaturnim podatcima, što potvrđuje da je dobiven čist produkt. Mikrovalna sinteza paracetamola, prema recepturi iz literature, pokazala se nesigurnom za provedbu u kućnoj mikrovalnoj pećnici.

Ključne riječi: acetilsalicilna kiselina, paracetamol, mikrovalovi, sinteza, zelena kemija

Rad sadrži: 52 stranice, 41 sliku, 8 tablica, 16 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Nenad Kuzmanić – predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Ani Radonić – član
3. prof. dr. sc. Branka Andričić – član mentor

Datum obrane: (23. srpnja.2018.)

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: **Technology of synthetic drugs**
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no 53 on 27.10.2017., as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no 2 on 03.11.2017. and by Faculty Council of School of Medicine.

.
Mentor: **Branka Andričić, full prof.**
Technical assistence: Irena Krešić, dipl. ing. chem. techn.

MICROWAVE SYNTHESIS OF ACETYLSALICYLIC ACID AND PARACETAMOL

Dora Matošić, 78

Summary: Acetylsalicylic acid and paracetamol are one of the most known over-the-counter (OTC) drugs nowadays and considering their great importance, great attention has been put on the improvement of their production. Past years, principles of green chemistry in processes of pharmaceutical industry have been applied increasingly. Microwave power, as a consisting part of a green chemistry synthesis, has become very attractive method in pharmaceutical and chemical industry and has been growing all the time. Use of microwave irradiation has brought about a great advancement in drugs production and development. Although this new technology has already progressed, there is still a space for the improvement and introduction of microwave equipment in each laboratory.

The aim of this thesis has been to consider the alternative way of acetylsalicylic acid and paracetamol synthesis, therefore their microwave synthesis, and notice its eventual advantages in comparison to their conventional synthesis. Synthesis of acetylsalicylic acid was carried out in a domestic microwave oven using salicylic acid and acetic anhydride, and syntheisis of paracetamol using 4-aminophenol and acetic anhydride. Achieved yields for actylsalicylic acid were of 14,64 %, 46,86 %, 51,70 %, 64,07 %, 48,74 %, 66,54 %. After the synthesis was done, product was identified and characterised by FT-IR spectroscopy and DSC method and it has been noticed good correlation of the obtained results and the literature data, which confirmed that obtained product is pure. Microwave synthesis of paracetamol, following the literature protocol, has showed up as an unsafe synthetic route for carrying out in domestic microwave oven.

Key words: acetylsalicylic acid, paracetamol, microwaves, synthesis, green chemistry

Thesis contains: 52 pages, 41 figures, 8 tables, 16 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Nenad Kuzmanić – PhD, full prof. chair person
2. Ani Radonić – PhD, associate prof. member
3. Branka Andričić – PhD, full prof. supervisor

Defence date: (July 23rd 2018.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

SADRŽAJ

1. UVOD……1

1.1. Sinteza i industrijska proizvodnja acetilsalicilne kiseline…….…5

1.2. Sinteza i industrijska proizvodnja paracetamola……9

1.3. Mikrovalna kemija……11

1.3.1. Prednosti mikrovalne sinteze…….....14

1.3.2. Primjena mikrovalova u farmaceutskoj industriji…….16

2. CILJ ISTRAŽIVANJA…….....17

3. MATERIJALI I METODE……...18

3.1. Mikrovalna sinteza acetilsalicilne kiseline…..……18

3.2. Mikrovalna sinteza paracetamola…….……20

3.3. Metode karakterizacije……..……21

3.3.1. Infracrvena spektroskopija……...…….21

3.3.2. Određivanje tališta diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom…….....23

4. REZULTATI I RASPRAVA…….27

5. ZAKLJUČAK……...……..47

6. POPIS CITIRANE LITERATURE……..48

7. SAŽETAK……...50

8. SUMMARY……51

9. ŽIVOTOPIS……...…….52

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Branki Andričić na pomoći, razumijevanju i na stručnom i profesionalnom vođenju u pisanju ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i strpljivosti tijekom mojeg fakultetskog obrazovanja.

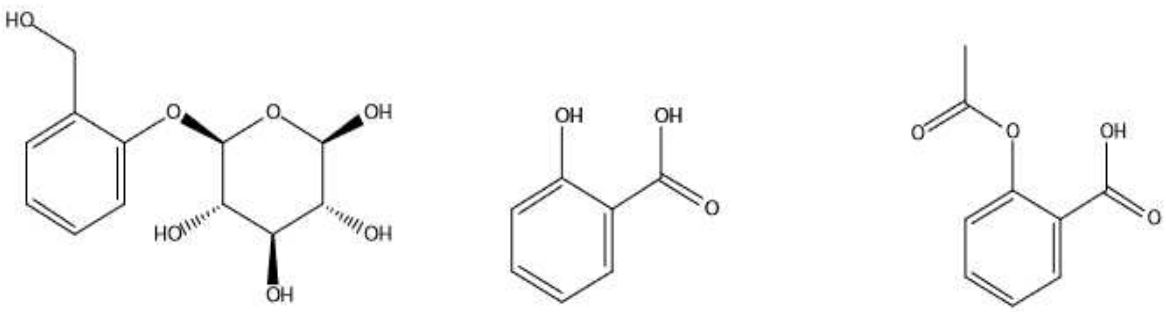
1. UVOD

1. UVOD

Acetilsalicilna kiselina i paracetamol su dva najpoznatija OTC (eng. *over the counter*) lijeka, odnosno nalaze se u slobodnoj prodaji, što ukazuje na njihovu dokazanu sigurnost prilikom samostalne primjene.

Acetilsalicilna kiselina (ASK) najpoznatiji je predstavnik nesteroidnih protuupalnih lijekova (eng. *nonsteroidal antiinflammatory drugs,* NSAID). Prvi je i najpoznatiji analgetik, antipiretik i antiinflamatorik, a često se koristi i kao antitrombotski lijek u osoba koje su sklone nastanku tromba i kao prevencija kardiovaskularnih problema. Novija istraživanja pokazala su da je acetilsalicilna kiselina korisna i u smanjenju katarakte, kontroli dijabetesa (1), prevenciji kolorektalnog karcinoma (2) i raka prostate (2). Upotreba acetilsalicilne kiseline može izazvati neželjene nuspojave kod astmatičara, bubrežnih bolesnika i bolesnika sa gastrointestinalnim problemima. Ne preporuča se u djece mlađe od 12 godina jer uzrokuje Reyev sindrom.

ASK je sintetički derivat salicina (slika 1a), glikozida koji se nalazi u biljkama rodova *Salix* (vrbe) i *Spiraea* (suručice).



a) salicin b) salicilna kiselina c) acetilsalicilna kiselina

Slika1. Strukture glikozida salicina, salicilne kiseline i acetilsalicilne kiseline

Biljke sa salicilatima koristile su se još u antici za ublažavanje bolova i groznice, a prvi ih spominje Hipokrat koji je preporučao upotrebu listova vrbe za liječenje očnih bolesti i ublažavanje bolova pri porodu. Godine 1828. Johann Buchner, profesor farmacije iz Münchena, ekstrahirao je gorku, žućkastu tvar iz kore vrbe, koju je nazvao salicin prema

latinskom nazivu za vrbu (*Salix*), a godinu dana kasnije Henri Leroux proizveo je čisti kristalni salicin. (3)

Talijanski kemičar Raffaele Piria razdvojio je salicin na šećer i aromatske spojeve kuhanjem u kiselim uvjetima, a oksidacijom aromatskih spojeva dobio je salicilnu kiselinu (slika 1b), koja je dosta iritirala usnu šupljinu i uzrokovala želučane tegobe.

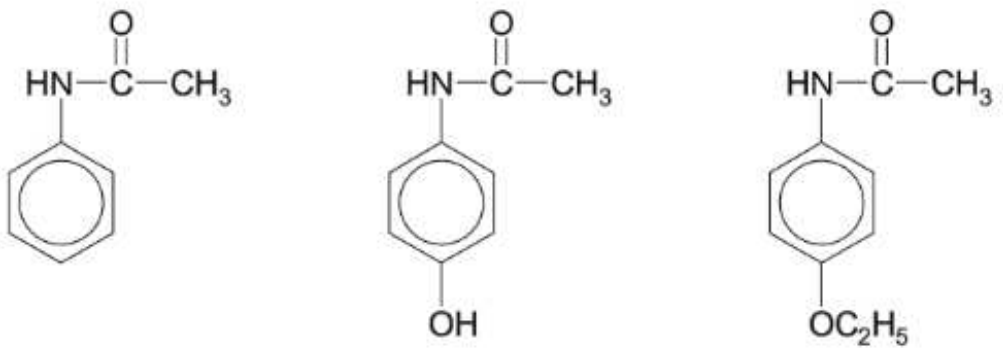
Felix Hoffmann, zaposlenik njemačke firme Bayer je 1897. sintetizirao acetilsalicilnu kiselinu (slika 1c) koja je imala znatno manje nuspojava od salicilne kiseline i koja je u upotrebi do danas.

Acetilsalicilna kiselina registrirana je 1899. pod trgovačkim imenom Aspirin od strane Friedricha Bayera. (1)

Podrijetlo naziva „Aspirin“ (zaštićeno ime tvrtke Bayer) je u tri riječi: prvo slovo ***A***- potječe od riječi acetil, drugi slog ***-spir-*** potječe od latinskog imena biljke suručice (*Spirea ulmaria*), koja proizvodi salicin -glikozid salicilne kiseline. Salicilna kiselina osnovna je sirovina za dobivanje acetilsalicilne kiseline. U vrijeme obavljanja prve stabilne sinteze acetilsalicilne kiseline, završetak ***-in*** bio je uobičajeni završetak za nazive lijekova. (4)

Paracetamol ili *p*-acetilaminofenol ili acetaminofen, je također često korišten analgetik i antipiretik koji se koristi za ublažavanje blage do umjerene tjelesne boli i snižavanje tjelesne temperature, najčešće kod prehlade i gripe. U kombinaciji s opioidima može se koristiti i za ublažavanje jačih tjelesnih bolova. Za razliku od acetilsalicilne kiseline, nije antiinflamatorni lijek i zato ne spada u NSAID skupinu lijekova.

Paracetamol je danas jedini „preživjeli“ anilinski derivat tj. anilinski analgetik (acetanilid, fenacetin i paracetamol tj. acetaminofen). Fenacetin i paracetamol derivati su acetanilida (slika 2a). (5)



a) Acetanilid b) Paracetamol c) Fenacetin

Slika 2. Prikaz struktura anilinskih analgetika

Acetanilid je bio prvi derivat anilina koji se koristio kao analgetik i antipiretik, no zbog svojih toksičnih učinaka (metemoglobinemija i cijanoza) prestao se koristiti pa je bilo nužno sintetizirati njegove derivate.

Američki kemičar Morse je sintetizirao paracetamol 1877. redukcijom 4-nitrofenola u octenoj kiselini (5), ali je spoj ostao nepoznat do 1887. kada ga je počeo primjenjivati u kliničkoj praksi farmakolog Joseph von Mering koji je ubrzo u svom radu dokazao da paracetamol (slika 2b) može uzrokovati metemoglobinemiju češće od fenacetina (slika 2c).

U široku potrošnju tako je uveden samo fenacetin jer se vjerovalo da je manje toksičan, no s vremenom je dokazano da je kod pacijenata koji su ga uzimali kroz duži period došlo do kroničnih bubrežnih trovanja.

Sredinom 50-ih godina prošlog stoljeća paracetamol ponovno dobiva na značenju i od tada postaje jedan od najpoznatijih lijekova za snižavanje povišene tjelesne temperature i ublažavanje blaže tjelesne boli. Preporučan je kao zamjena za ASK s obzirom na to da je bio sigurniji za primjenu u djece i bolesnika s ulkusom. Paracetamol ima prednost i u bolesnika alergičnih na ASK, kojima su NSAID lijekovi kontraindicirani, kao i kod bolesnika s hemofilijom ili astmom.

S druge strane, kontraindiciran je kod kroničnih alkoholičara zbog hepatotoksičnosti te može doći do akutnog trovanja i pri uzimanju netoksičnih doza.

Razvoj industrijske proizvodnje, uključujući i farmaceutsku, u drugoj polovici 20. stoljeća je doveo do značajnog gospodarskog napretka, a paralelno s tim i do značajnog zagađenja životnog prostora i okoliša te narušavanja prirodne i ekološke ravnoteže.

Mnoge katastrofe u kemijskoj industriji koje su se dogodile u 2. polovici 20. stoljeća potaknule su stručnjake na razmišljanje o njihovom sprječavanju i upotrebi „čistijih“ tvari u procesima proizvodnje, posebno u kemijskoj industriji što bi dovelo do što manje šetnih utjecaja na ljudsko zdravlje i okoliš.

Krajem 20. stoljeća postavljaju se visoki zahtjevi za što većom sigurnosti u kemijskoj industriji i tako dolazi do istraživanja i do razvoja tzv. „zelene kemije“.

Pokret za zaštitu okoliša, temeljen na znanstvenim i ekološkim načelima, a poznat kao „zelena“ kemija (green chemistry) utemeljen je 1990. godine u SAD-u, a od 1995. godine pokrenut je program Green Chemistry Challenge Awards. (6)

Zelena kemija ima za cilj osmisliti i dizajnirati kemijske procese i produkte koji nisu štetni za okoliš i ljudsko zdravlje i tako spriječiti onečišćenje uz primjenu što većeg broja načela zelene kemije, što je imperativ kemijske industrije u 21. stoljeću.

P. Anastas i J. C. Warner su 1998. godine predstavili „Dvanaest principa zelene kemije“ (7) , a to su:

1. Bolje je spriječiti nastajanje otpada nego ga obrađivati i uništavati nakon što je formiran.

2. Tijek kemijskih sinteza treba osmisliti tako da maksimalno uključe ugradnju svih ulaznih sirovina u konačni produkt.

3. Ako je to moguće, sintetske procese treba osmisliti tako da se u njima ne koriste i ne proizvode tvari toksične za ljudsko zdravlje i okoliš.

4. Kemijski produkti bi trebali biti osmišljeni tako da uz smanjenje toksičnosti očuvaju svoju djelotvornost.

5. Korištenje pomoćnih tvari (otapala, sredstva za razdjeljivanje i slično) treba izbjeći ili zamijeniti neškodljivim gdje god je to moguće.

6. Sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku tako da se energetski zahtjevi svedu na minimum.

7. Potrebno je koristiti obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.

8. Treba izbjegavati nepotrebna proširenja procesa (npr. zaštita funkcijskih skupina, privremene modifikacije fizikalno-kemijskih procesa itd.).

9. Katalitički reagensi, selektivni koliko je to moguće, prihvatljiviji su od reagensa u stehiometrijskim količinama.

10. Kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš nakon prestanka njihovog djelovanja.

11. Potrebno je primijeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.

12. U kemijskim procesima treba smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (kemijske nezgode, uključujući eksplozije, požare, štetno isparavanje).

1.1. Sinteza i industrijska proizvodnja acetilsalicilne kiseline

Acetilsalicilna kiselina ima višestruko djelovanje u liječenju, kao i u prevenciji različitih bolesti. Zbog svog značaja predmet je brojnih istraživanja te je velika pažnja posvećena njenom dobivanju u čistom stanju po farmaceutskim standardima te njenoj stabilnosti.

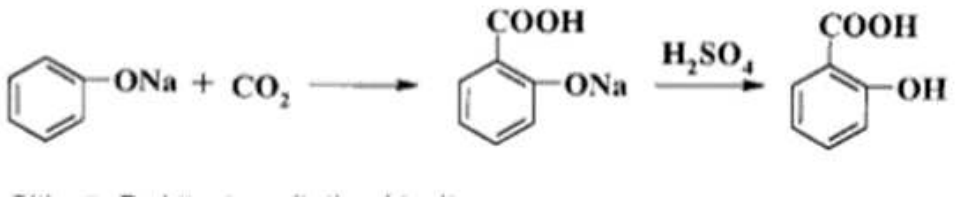
Danas se acetilsalicilna kiselina proizvodi na više od sto različitih načina, tj. ima toliko patentiranih procesa.



Slika 3. Sinteza acetilsalicilne kiseline

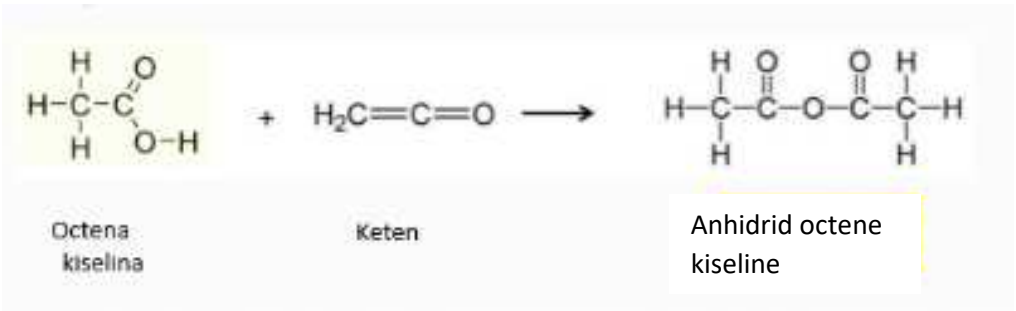
Acetilsalicilna kiselina predstavlja ester salicilne kiseline i octene kiseline pri čemu se esterska veza dobiva reakcijom -OH skupine salicilne kiseline i -COOH skupine octene kiseline (slika 3). Klasično izvođenje reakcije esterifikacije ne omogućava odvijanje reakcije do kraja pa se umjesto octene kiseline koristi anhidrid octene kiseline u suvišku, i zagrijava, a kao katalizator se koristi sumporna ili fosforna kiselina. Nakon hlađenja, dobiveni kristali se pročišćavaju prekristalizacijom.

Salicilna kiselina se industrijski dobiva Kolbe-Schmittovom sintezom iz natrijevog fenoksida u struji ugljikovog dioksida pri 150-160°C i tlaku od 5 bara što omogućava visok prinos proizvoda (slika 4). (1). Nakon dobivanja natrijevog salicilata, salicilna kiselina se istaloži uz pomoć sumporne kiseline.



Slika 4. Sinteza salicilne kiseline

Drugi reaktant, anhidrid octene kiseline, sintetizira se iz octene kiseline i ketena (slika 5).

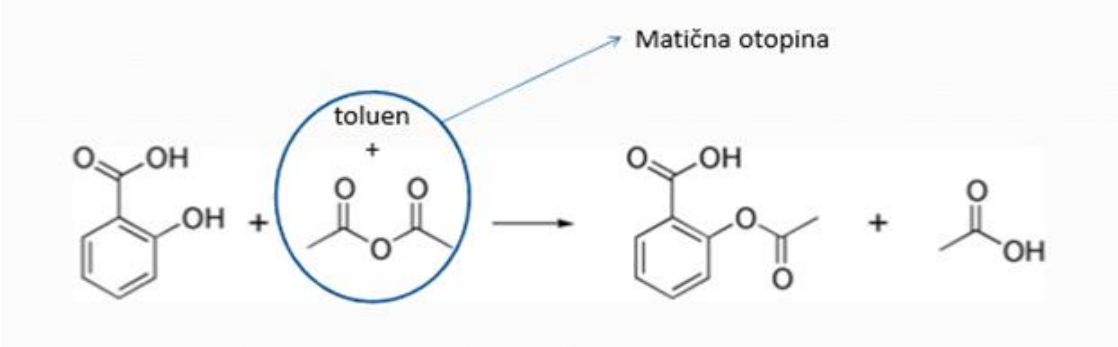


Slika 5. Sinteza anhidrida octene kiseline

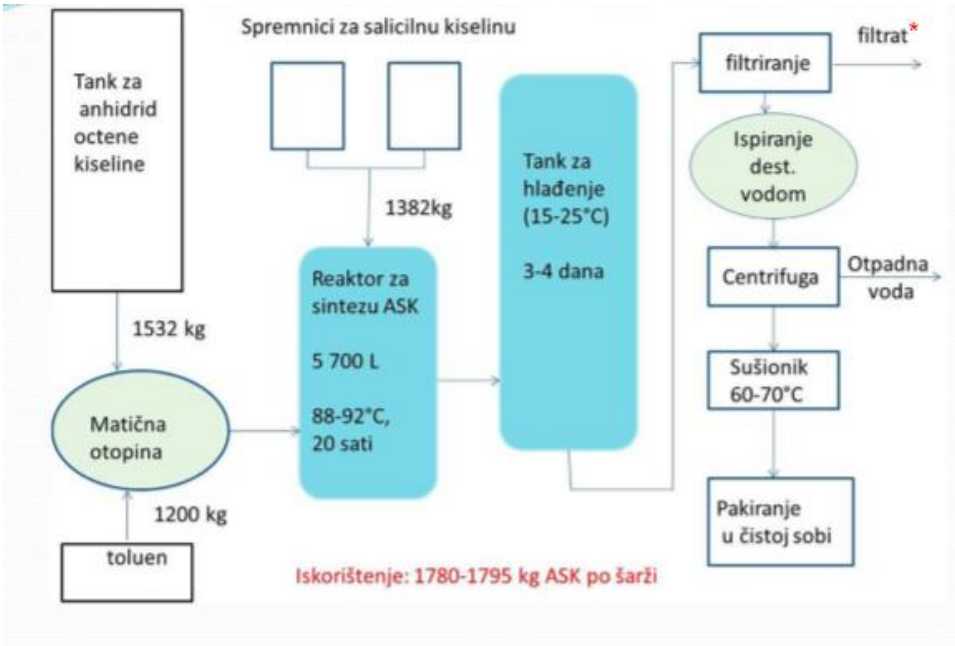
Tijekom godina proizvodni proces se usavršavao. Jedan od poznatijih načina proizvodnje je prema U.S. patentu 2 731 492 (slika 6) gdje je anhidrid octene kiseline u suvišku kako bi se

ravnoteža kemijske reakcije pomakla u smjeru nastajanja produkata. U prvom koraku salicilna kiselina reagira sa anhidridom octene kiseline. Toluen se koristi kao otapalo anhidrida i zajedno s anhidridom tvori matičnu otopinu. Nakon završetka reakcije toluen se regenerira i vraća u proces.

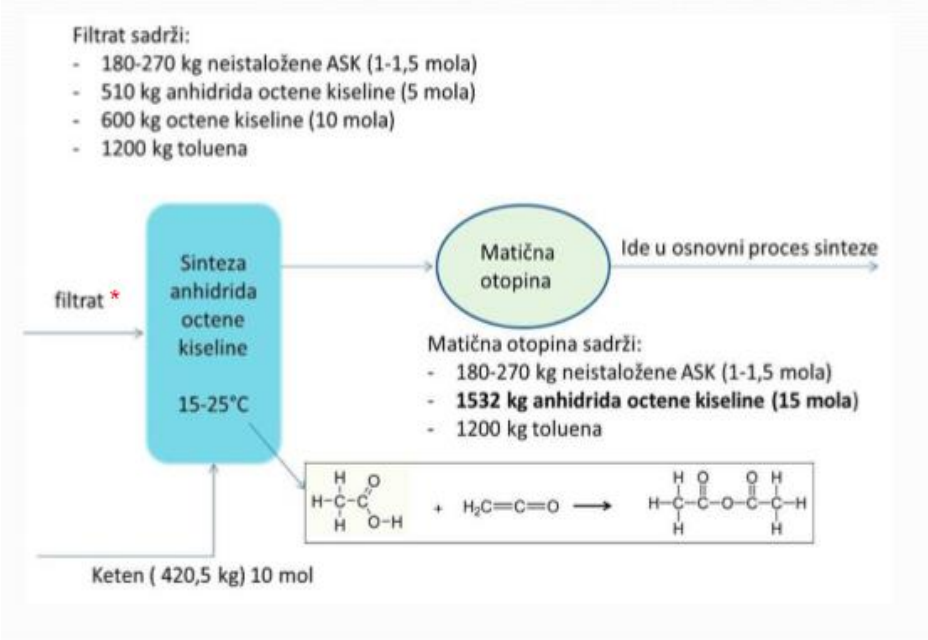
Poslije zagrijavanja, uz miješanje, acetilsalicilna kiselina se izdvaja hlađenjem i filtracijom. Kristali se ispiru destiliranom vodom i suše pri temperaturi 60-70 °C (slika 7). Ostatak filtrata se koristi za sintezu anhidrida octene kiseline tako da se kroz filtrat propušta keten. Filtrat se tako koristi ponovno za dobivanje acetilsalicilne kiseline, a matična otopina koja sadrži neistaloženu ASK, anhidrid octene kiseline i toluen ide u osnovni proces sinteze (slika 8).



Slika 6. Prikaz reakcije sinteze acetilsalicilne kiseline uz dodatak toluena



Slika 7. Proces industrijske proizvodnje ASK prema US patentu 2 731 492

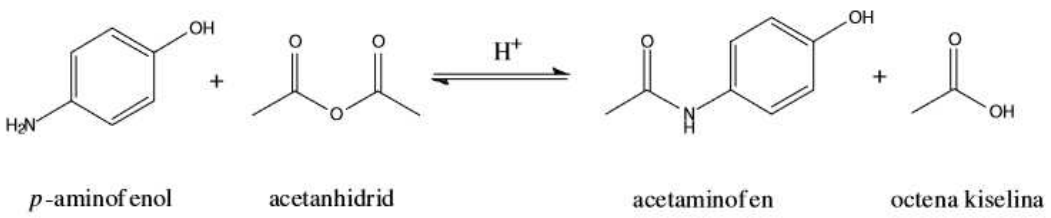


Slika 8. Postupak s filtratom u procesu industrijske proizvodnje ASK prema US patentu 2 731 492

Jedan od najnovijih postupaka za dobivanje acetilsalicilne kiseline obuhvaća korištenje salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline, uz dodatak kalcijevog ili cinkovog oksida. Reakcijsko vrijeme je kratko (20 minuta) i nije potrebno dovoditi toplinu ili koristiti otapalo. Također nema potrebe za odvajanjem konačnog proizvoda ni za destilacijom jer nastaje smjesa acetilsalicilne kiseline i kalcijeva ili cinkova acetata koja se može koristiti izravno za tabletiranje. (1)

1.2. Sinteza i industrijska proizvodnja paracetamola

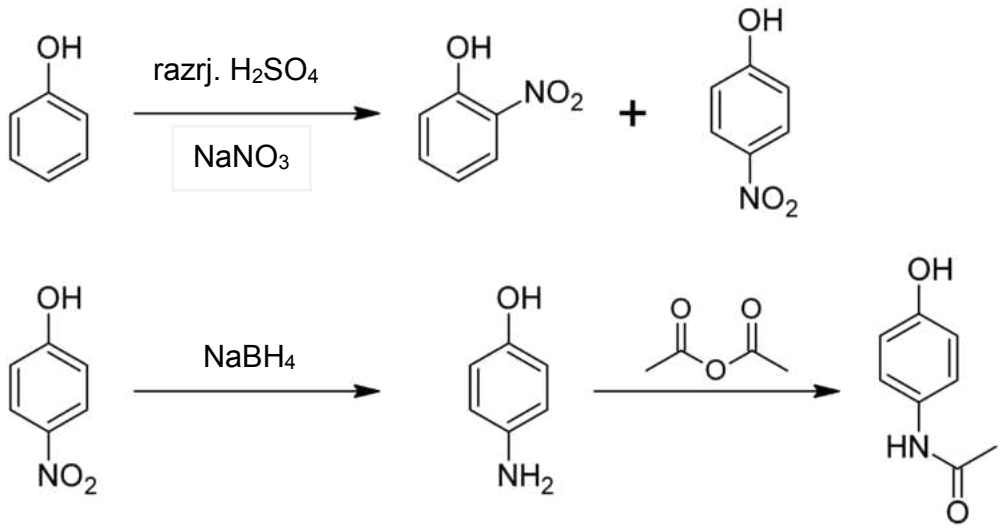
Paracetamol se danas dobiva iz *p*-aminofenola reakcijom s anhidridom octene kiseline, pri čemu acetiliranjem nastaje paracetamol (acetaminofen) i octena kiselina. Reakcija je prikazana na slici 9.



Slika 9. Reakcija sinteze paracetamola

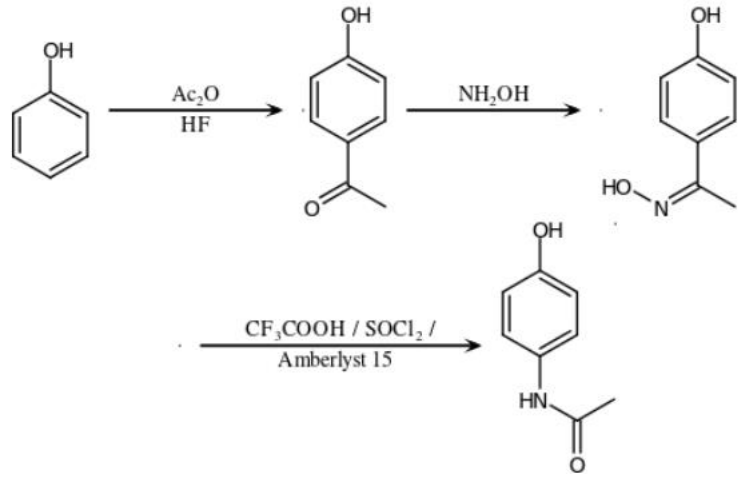
Originalnom metodom, paracetamol se sintetizira nitriranjem fenola natrijevim nitratom, odvajajući željeni *p*-nitrofenol od dobivenog *o*-nitrofenola kao sporednog proizvoda. Potom se nitro skupina reducira s natrijevim borhidridom, a zatim se produkt *p*-aminofenol acetilira anhidridom octene kiseline (slika 10a).

U industrijskom procesu se umjesto redukcije natrijevim borhidridom koristi hidrogenacija.



Slika 10a. Originalna sinteza paracetamola

Alternativna industrijska, zelena metoda sinteze paracetamola je razvijena od strane tvrtke Hoechst–Celanese i uključuje izravno acetiliranje fenola anhidridom octene kiseline, uz HF kao katalizator, pretvorbu ketona u ketoksim uz pomoć hidroksilamina, koji se potom uz katalizator pregrađuje u amid (slika 10b).



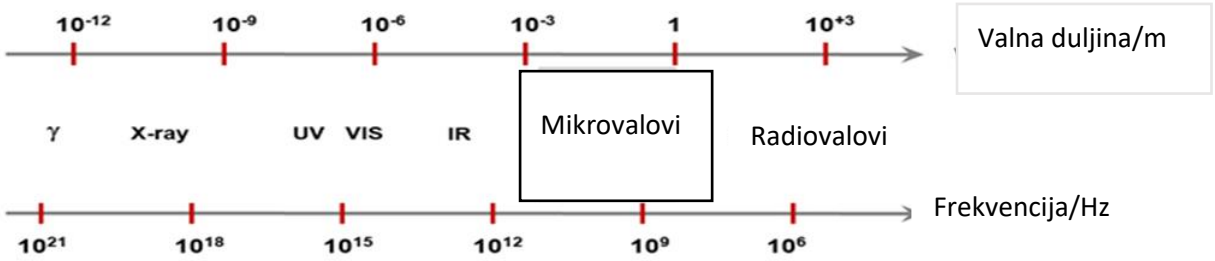
Slika 10b. Alternativna sinteza paracetamola

1.3. Mikrovalna kemija

Mikrovalna kemija je dio zelene kemije koja se temelji na primjeni mikrovalnog zračenja u kemijskim reakcijama.

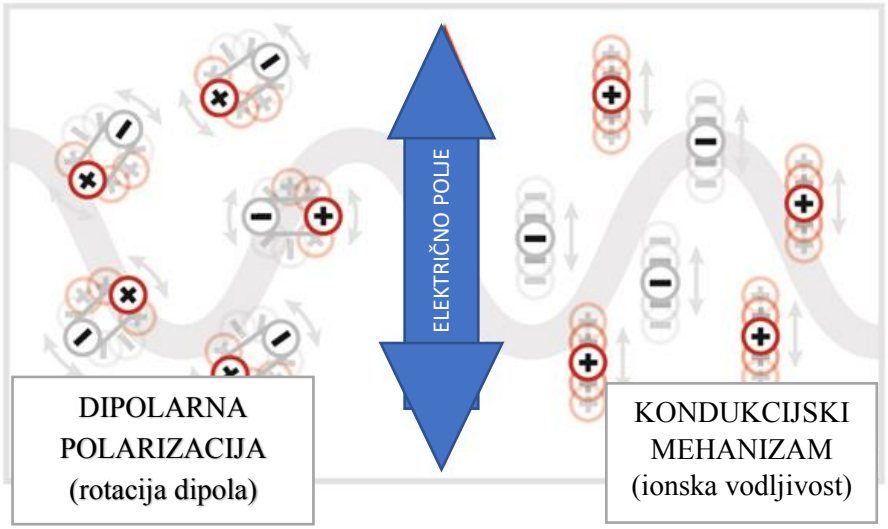
Mikrovalna energija se isprva koristila za zagrijavanje hrane, što je prvi učinio Percy Spencer u 1940-ima, ali je od 1950-ih do danas našla brojne primjene u kemiji i srodnim industrijama, posebno u proizvodnji hrane, sušenju i industriji polimera. Mikrovalno zagrijavanje je uvedeno u organsku sintezu tek 1980-ih, a prvi članci o korištenju mikrovalnog zagrijavanja za ubrzavanje kemijske reakcije izdani su 1986. godine od strane Gedye i Giguere grupe. (8)

Mikrovalno zračenje je elektromagnetsko zračenje čija se valna duljina nalazi između radio valova i infracrvenih valova, u frekvencijskom rasponu od 0,3 do 300 GHz, što odgovara valnoj duljini od 1mm do 1m. (9) Sve kućne mikrovalne pećnice, kao i mikrovalni reaktori, obično rade pri frekvenciji od 2,45 GHz, odnosno valnoj duljini od 12,25 cm. Elektromagnetski spektar prikazan je na slici 11.



Slika 11. Prikaz elektromagnetskog spektra

Mikrovalovima potpomognute kemijske reakcije temelje se na učinkovitom zagrijavanju materijala sa učinkom „mikrovalnog dielektričnog zračenja“. (10) Ovaj učinak ovisi u prvom redu o vrsti i sposobnosti materijala (otapala ili reagensa) da apsorbira mikrovalnu energiju i prevede je u toplinu. Dielektrično zagrijavanje se odvija na principu dva temeljna mehanizma: dipolarnom polarizacijom i kondukcijskim mehanizmom (slika 12).

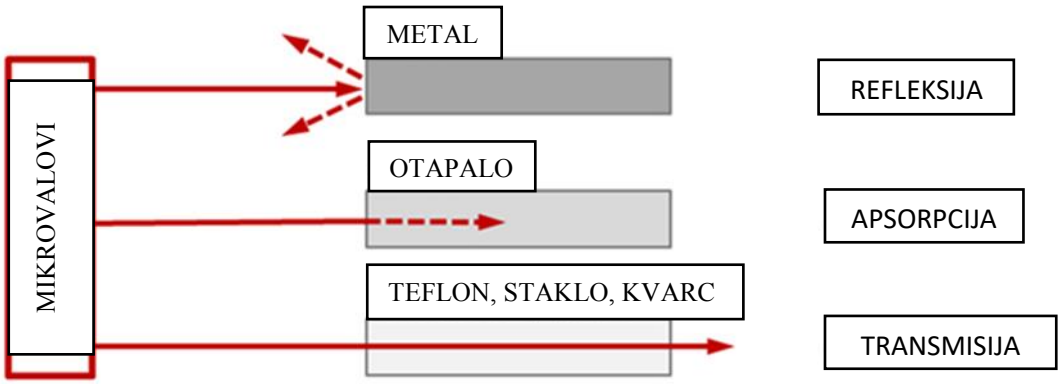


Slika 12. Shematski prikaz dva glavna mehanizma dielektričnog zagrijavanja: dipolarna polarizacija i kondukcijski mehanizam

Da bi neka tvar mogla stvoriti toplinu pod utjecajem mikrovalnog zračenja, uvjet je da bude dipol, tj. njezina molekulska struktura mora biti djelomično negativna i djelomično pozitivno nabijena. Budući da je mikrovalno polje oscilirajuće, dipoli u polju se postavljaju prema oscilirajućem polju, a to uzrokuje njihovu rotaciju, koja rezultira trenjem i konačno zagrijavanjem.

Tijekom ionske vodljivosti potpuno otopljene nabijene čestice, najčešće ioni, osciliraju i kreću se naprijed-nazad pod utjecajem mikrovalnog zračenja. Ova oscilacija uzrokuje sudar nabijenih čestica sa susjednim molekulama ili atomima, koji su odgovorni za stvaranje toplinske energije.

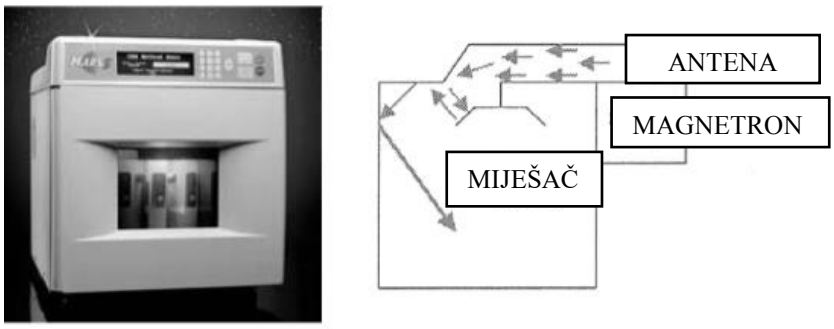
Općenito, interakcije mikrovalnog zračenja sa tvarima karakteriziraju tri procesa: apsorpcija, transmisija i refleksija, koji su prikazani na slici 13. Dok visokodielektrične tvari, kao što su polarna organska otapala, jako apsorbiraju mikrovalove i brzo se zagrijavaju, nepolarni materijali (mikrovalno transparentni) pokazuju vrlo malu interakciju s mikrovalovima (transmisija) i nema zagrijavanja**.** Mikrovalovi prolaze kroz takve materijale i oni su dobri za izradu reaktora. Ako dođe do refleksije od površine materijala, nema dovođenja energije u sustav. (10)



Slika 13. Prikaz interakcije različitih materijala sa mikrovalovima: električni vodiči (metali), apsorbirajući materijali (npr. otapala) i izolacijski materijali (teflon, staklo, kvarc).

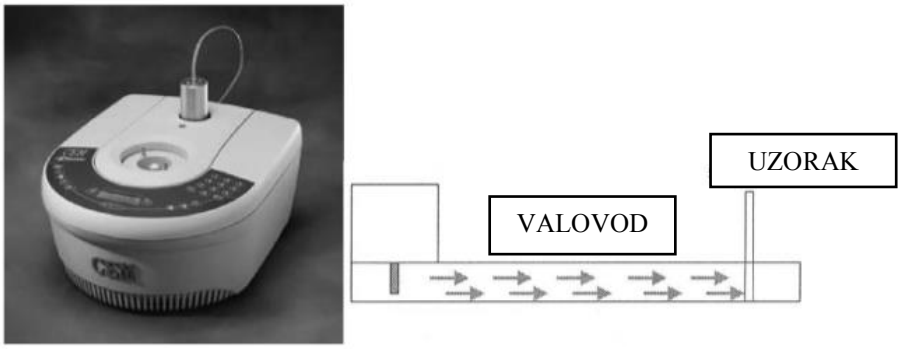
Pošto je danas sve veći interes za mikrovalnom kemijom, na tržištu su se pojavili posebni mikrovalni reaktori: višefunkcijski (multimode) i jednofunkcijski (monomode) reaktori.

Višefunkcijski reaktori (slika 14) pojavili su se 1980-ih godina uglavnom za pripremu uzoraka, a 1990-ih godina su omogućeni i uvjeti za sintezu. Reaktor ima veliko kućište i može raditi s velikim količinama materijala (5-1000 ml). Moguć je rad s više posudica i tako su moguće paralelne sinteze. Elektromagnetsko polje je nehomogeno i niže gustoće. Unutar reaktora se mikrovalno zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem mikrovalova od stjenki kućišta i tako interferira sa uzorkom.



Slika 14. Višefunkcijski (multimode) reaktor i shematski prikaz višefunkcijskog (multimode) reaktora

Jednofunkcijski reaktori (slika 15) imaju malo kućište i pogodni su za rad s malim količinama materijala (0,2-50 mL). Rade s jednom reakcijskom posudom, a elektromagnetsko polje je homogenije tj. veća mu je gustoća. Zračenje prolazi kroz dobro definiran valovod (engl. wave guide) i usmjereno pada na reakcijsku posudicu koja je na točno određenoj udaljenosti od izvora. (11)



Slika 15. Jednofunkcijski (monomode) reaktor i shematski prikaz jednofunkcijskog (monomode) reaktora

Mikrovalni reaktor se primjenjuje kao alternativa klasičnom načinu zagrijavanja u kemiji, uz precizniju kontrolu zagrijavanja i tlaka. Zbog prodornosti mikrovalova, nije nužno miješanje te je ova tehnika prikladna i za izvođenje reakcija bez otapala ili na čvrstom nosaču.

1.3.1. Prednosti mikrovalne sinteze

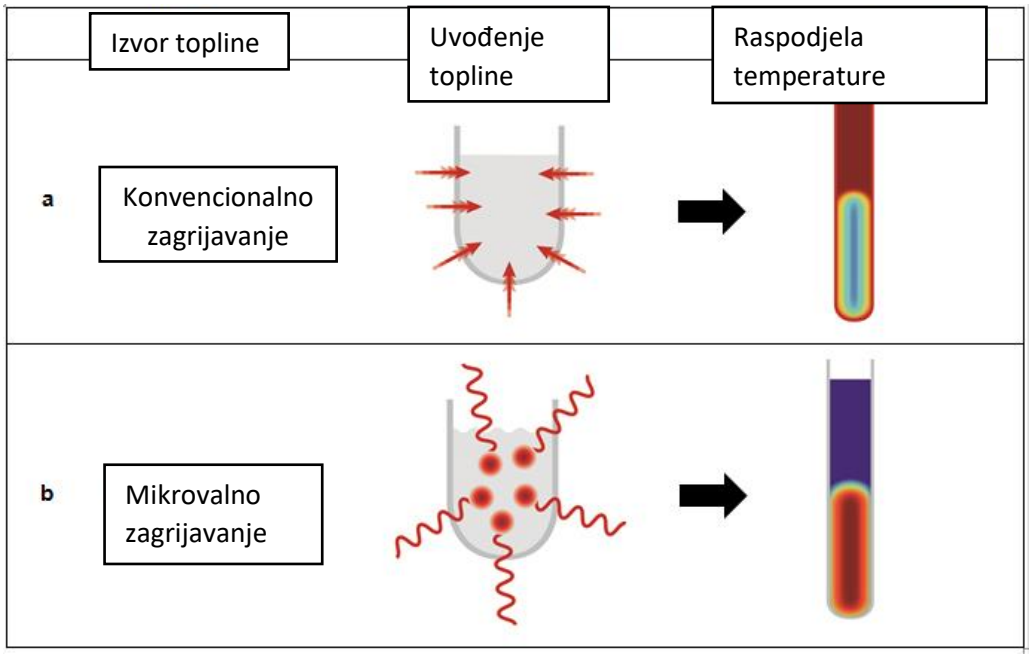
Mnoge istraživačke grupe već koriste mikrovalnu sintezu kao glavnu tehnologiju za poboljšanje reakcija i za učinkovite sinteze novih kemijskih spojeva.

Tradicionalna organska sinteza se izvodi npr. korištenjem uljne kupelji kao izvora topline. Međutim, ovaj način je vrlo spor i energetski neučinkovit budući da se toplinska energija prenosi od uljne kupelji do površine reakcijske posude te potom vruća površina zagrijava sadržaj posude što može dovesti do lokalnog pregrijavanja i razgradnje osjetljivih materijala.

Mikrovalno grijanje predstavlja energetski učinkovito unutarnje zagrijavanje izravnom interakcijom mikrovalne energije sa dipolima ili ionima u reakcijskoj smjesi. Valovi prolaze

kroz cijeli mikrovalno-transparentni zid posude i griju jezgru reakcijske smjese, što rezultira istovremenim porastom temperature cijele smjese, a ne samo površine kao kod konvencionalnog zagrijavanja. (12) Razlika uvođenja topline i raspodjele temperature u reakcijskoj smjesi za konvencionalno i mikrovalno zagrijavanja prikazana je na slici 16.

Pretvorba elektromagnetske energije u toplinu je vrlo učinkovita i vodi do brzog porasta temperature što nije slučaj kod konvencionalne metode zagrijavanja. Osim što mikrovalno zagrijavanje skraćuje vrijeme reakcije sa sati na minute, bolja je kontrola tlaka i temperature reakcije, ima manje nusprodukata pa je čišći konačni proizvod, povećano je iskorištenje, nema gubitka topline u okoliš, omogućen je jednostavniji rad i poboljšana ponovljivost, što je sve velika prednost u odnosu na konvencionalnu metodu zagrijavanja.



Slika 16. Grafički prikaz razlike uvođenja topline i raspodjele temperature u reakcijskoj smjesi za a: konvencionalno zagrijavanje i b: mikrovalno zagrijavanje

1.3.2. Primjena mikrovalova u farmaceutskoj industriji

Posljednjih godina primjena mikrovalova u farmaceutskoj industriji je sve zastupljenija s obzirom na pogodnosti koje pruža u odnosu na konvencionalnu metodu. Posebno je zanimljiva njihova primjena pri kemijskim sintezama jer su reakcije brže nego ikad prije, s visokim iskorištenjem i dobivanjem čišćeg produkta sa malo ili bez nusprodukata što je dovelo do njihove prihvaćenosti u farmaciji kao važnog sredstva za ubrzanje otkrića i razvoja lijekova. Ova metoda otvara nove mogućnosti za sinteze, posebno u pogledu reakcija koje nisu izvedive konvencionalnim zagrijavanjem. S nekoliko iznimaka, svi farmaceutski materijali su dielektrični odnosno primjenjivi su za mikrovalno zagrijavanje.

Kidwai i sur. su dokazali da su mikrovalovi učinkoviti u sintezi novih antibakterijskih β-laktama, kinolina i cefalosporina. (13)

Ley i sur. su otkrili prikladnu i učinkovitu mikrovalnu sintezu dobro poznatog, komercijalno dostupnog i važnog lijeka sildenafila (Viagra TM). (13)

Također, mikrovalna tehnologija je primjenjivana za sintezu inhibitora malarijske proteaze plazmepsin I i II (odnosno Plm I i Plm II). (13)

Mikrovalovi sve više dobivaju na važnosti i u farmaceutskim operacijama kao što su sušenje, sterilizacija, formulacije s kontroliranim oslobađanjem, odmrzavanje, priprema tkiva za analize, priprema masti, kao i pri ekstrakciji.

Iz svega se može zaključiti da bi mikrovalovi u budućnosti mogli imati sve važniju ulogu u farmaceutskoj industriji.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja ovog diplomskog rada je provesti sintezu acetilsalicilne kiseline i paracetamola primjenom mikrovalova prema postupku iz literature (2) i identificirati ih snimanjem njihovih IR spektara i DSC metodom te na taj način pokazati prednosti, odnosno nedostatke primjene mikrovalnog zračenja u odnosu na konvencionalnu metodu.

3. MATERIJALI I METODE

3. MATERIJALI I METODE

Za sintezu je upotrijebljena: salicilna kiselina, T_t=158,6 °C (Kemika), 4-aminofenol, T_t=186-190 °C (Alfa Aesar), anhidrid octene kiseline, T_v=139,8 °C (Merck) i propan-1-ol, T_v= 97 °C (Kemika).

Pribor:

-Erlenmeyerova tikvica

-stakleni lijevak

-čaša s vodom

-ledena kupelj

-mikrovalna pećnica za kućanstvo (Samsung, ME71A)

-Büchnerov lijevak i pribor za filtraciju

-filter papir

-stakleni štapić

-sušionik

-uređaj za infracrvenu spektroskopiju: FT-IR Spectrum One (Perkin Elmer)

-uređaj za diferencijalnu pretražnu kalorimetriju: DSC 823e (Mettler Toledo)

3.1. Mikrovalna sinteza acetilsalicilne kiseline

Mikrovalna sinteza acetilsalicilne kiseline provedena je prema postupku Olariu i sur. (2)

Odvagano je 1,318 g (0,01 mol) salicilne kiseline, stavljeno u Erlenmeyerovu tikvicu od 50 mL i dodano 1,4 mL (1,429 g, 0,014 mol) anhidrida octene kiseline.

Smjesa je izmiješana protresanjem da bude homogena kako bi bio osiguran dobar kontakt između čvrste i tekuće faze.

Na tikvicu je stavljen lijevak kako bi se smanjilo isparavanje, a u mikrovalnu pećnicu čaša sa vodom (70 mL) da bi apsorbirala višak toplinske energije.

Tikvica je stavljena u mikrovalnu pećnicu, snaga je podešena na 600 W, a vrijeme zagrijavanja bilo je različito (tablica 1).

Naime, prvi uzorak ASK (ASK1) sintetiziran je iz prethodno navedenih količina reaktanata tijekom 3 minute. Kad je tikvica izvađena iz mikrovalne pećnice uočeno je da ima neotopljenog (slika 17) te je pretpostavljeno da se radi o salicilnoj kiselini. Zato je tikvica stavljena još jednu minutu u mikrovalnu pećnicu. Međutim, rezultat je bio isti. Stoga je za sintezu ASK2 upotrijebljeno 1,5 mL anhidrida octene kiseline, ali je rezultat bio sličan, uz nešto manje zaostale čvrste faze (slika 18).

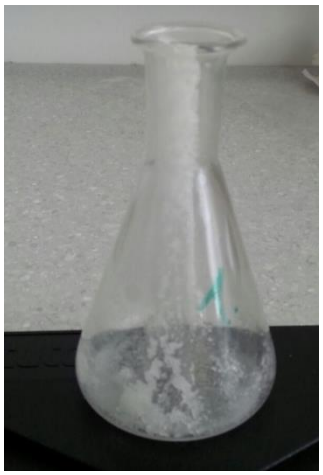
U sljedećim sintezama vrijeme je produženo na 3,5 pa na 4 minute mikrovalnog zagrijavanja.

Nakon mikrovalnog zagrijavanja, sadržaj tikvice je izliven u čašu smještenu u ledenu kupelj koja je sadržavala 10 mL hladne destilirane vode (5 °C). Osjećao se intenzivan miris octene kiseline.

Nakon nekoliko minuta miješanja staklenim štapićem stvaraju se bijeli kristali. Sadržaj čaše je filtriran pod vakuumom. Sadržaj na filter papiru ispran je hladnom destiliranom vodom (3×2 mL) i konačno sa 2 mL smjese propan-1-ol-voda (7:3).

Dobiveni kristali su sušeni u sušioniku pri temperaturi od 60 °C u vremenu od 2 sata.

Nakon sušenja određena je masa dobivene acetilsalicilne kiseline i iskorištenje reakcije. Dobivena ASK pohranjena je u plastičnu posudicu do trenutka karakterizacije.



Slika 17. Sadržaj u tikvici nakon mikrovalne sinteze ASK1



Slika 18. Sadržaj u tikvici nakon mikrovalne sinteze ASK2

3.2. Mikrovalna sinteza paracetamola

U Erlenmeyerovu tikvicu stavljeno je 1,09 g (0,01 mol) 4-aminofenola kojem je dodano 2 mL destilirane vode i 1 mL (1,08 g; 0,01 mol) anhidrida octene kiseline.

Na tikvicu je stavljen lijevak kako bi se smanjilo isparavanje, a u mikrovalnu pećnicu čaša sa vodom (70 mL) da bi apsorbirala višak toplinske energije.

Tikvica je stavljena u mikrovalnu pećnicu, a mikrovalno zagrijavanje pri snazi od 600 W trajalo je 2 minute.

Tijekom reakcije iz mikrovalne pećnice čulo se pucketanje, a nakon 2 minute reakcije sadržaj u tikvici nije bio tekuć te se nije moglo postupiti prema naputku iz literature (2). Radi sigurnosti ova sinteza nije provedena ponovno.

3.3. Metode karakterizacije

3.3.1. Infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija je jedna od najčešće korištenih instrumentalnih metoda koja se primjenjuje za ispitivanje strukture materijala i za identifikaciju organskih spojeva u čvrstom, tekućem ili plinovitom stanju.

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (eng. *Fourier Transform Infrared*, FT-IR) preferirana je metoda infracrvene spektroskopije kod koje infracrveno zračenje prolazi kroz uzorak prilikom čega se dio zračenja apsorbira od strane uzorka dok dio prolazi kroz uzorak, odnosno transmitira se. (14)

Spektar koji se dobije zapravo predstavlja molekulsku apsorpciju energije zračenja i transmisiju koja tako tvori molekularni otisak pojedinog uzorka.

IR spektar je vrlo karakteristično svojstvo nekih tvari jer su položaj i intenzitet apsorpcijskih vrpci njene izuzetno specifične odlike te ga je moguće koristiti za identifikaciju tvari.

Vrijednosti apsorpcije u IR spektru se izražavaju valnim brojem ν, s jedinicom cm^{-1} (broj valova u dužini od 1 cm). Za infracrvenu spektroskopiju najvažnije je područje valnih duljina od 4000-400 cm^{-1} jer se u tom području zbog apsorpcije energije zračenja javljaju temeljne molekulske vibracije koje obuhvaćaju promjenu duljine veze tj. istezanje veze (eng. *stretching*) i promjenu kuta između veze tj. savijanje veze (eng. *bending*). (15)

Grafovi spektara prikazuju se vrijednostima transmitancije, odnosno propusnosti T, ili apsorbancije A, u ovisnosti o valnom broju apsorpcije, pri čemu je $A=-\log T$. Unutar spektra se javljaju apsorpcijski pikovi na temelju kojih se usporedbom s literaturnim vrijednostima može zaključiti o kojim funkcijskim skupinama ili kemijskim spojevima se radi.

Svaki uzorak se priprema određenom tehnikom za IR spektroskopsko ispitivanje. U ovom slučaju korištena je HATR tehnika.

HATR tehnika je tehnika vodoravne prigušene ukupne refleksije (eng. *Horizontal Attenuated Total Reflectance*, HATR) koja omogućava spektroskopiranje prahova, pasti, gelova, kapljevina i čvrstih uzoraka.

Prije spektroskopiranja ispitka provodi se tzv. referentno mjerenje kojim se snimi spektar podloge na koju je ispitak nanesen ili okolina uzorka. Na taj način se dobije pozadinska

korekcija (engl. *background*) i osigurano je da spektar koji dobijemo potječe isključivo od ispitka. (15) Na slici 19 prikazan je spektrofotometar s dodatkom za HATR.

Uzorak se stavi na kristal (slika 20) visokog refrakcijskog indeksa (npr. ZnSe) pri čemu se mora osigurati dobar kontakt između njih, što se postiže pomoću ručice za primjenu sile na uzorak i odgovarajućeg poklopca.

Uzorak se stavi u spektrometar i iz dobivenog spektrograma uz pomoć tablica karakterističnih IR vibracija identificira ispitivani uzorak.



Slika 19. Spektrometar s dodatkom za snimanje uzorka HATR tehnikom



Slika 20. ZnSe kristal za praškaste i kapljevite uzorke



Slika 21. FT-IR spektrometar Spectrum-One (Perkin-Elmer)

Postupak snimanja i obrade podataka proveden je pomoću FT-IR spektrometra Spectrum One (Perkin Elmer) (slika 21) i IR Spectroscopy softwarea.

FT-IR analiza provedena je sa šest uzoraka ASK. Korištena je HATR tehnika spektroskopiranja, a sva mjerenja su provedena u području valne duljine od 4000 do 650 cm^{-1}.

3.3.2. Određivanje tališta diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (eng. *Differential Scanning Calorimetry* , DSC) je metoda toplinske analize koja omogućava mjerenje i određivanje toplinskih svojstava ispitivanog uzorka sa promjenom temperature. Metoda je brza i jednostavna, a za rad su potrebne vrlo male količine uzorka (desetak miligrama) što su njene prednosti.

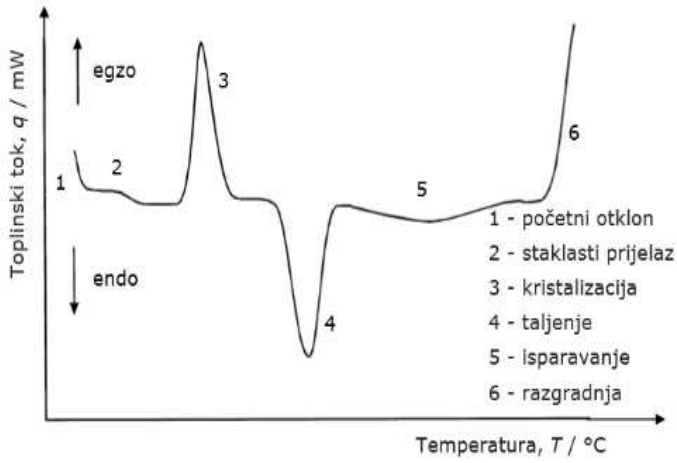
Toplinska analiza uzoraka poznate mase se zasniva na zagrijavanju (ili hlađenju) uzorka i inertnog, referentnog, materijala programiranom brzinom. Tada se javljaju toplinski prijelazi kao što su taljenje, isparavanje, kristalizacija tj. sve promjene koje su rezultat protoka topline kroz materijal što vodi do endotermne ili egzotermne promjene.

Za vrijeme DSC mjerenja nema temperaturne razlike između ispitivanog i referentnog uzorka ($\Delta T = 0$), a kako bi se to ostvarilo uzorku treba dovesti ili odvesti određenu količinu topline. Količina topline koju je potrebno dovesti ili odvesti uzorku da bi se održala konstantna razlika temperature između ispitivanog i referentnog uzorka registrira se kao odmak od bazne linije na DSC krivulji tj. pik krivulje. Rezultat se izražava u milivatima

(mW), a ta vrijednost je u svakom trenutku ekvivalentna brzini apsorpcije ili oslobađanja energije u uzorku. (16)

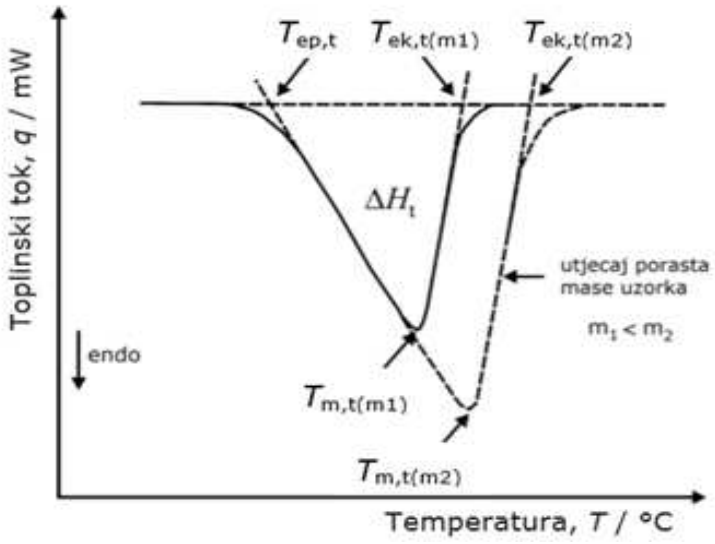
Kalorimetrijski podaci dobiveni DSC analizom mogu se prikazati krivuljom prikazanoj na slici 22 gdje se vidi izgled krivulje pri svakom faznom prijelazu. Dogovorno, endotermni prijelazi i promjena toplinskog kapaciteta očituju se kao pomak ordinate od bazne linije prema dolje, a egzotermni prijelazi kao pomak ordinate od bazne linije prema gore. (15)

Usporedbom dobivenih podataka sa literaturnim podatcima može se zaključiti o identitetu i čistoći uzorka.



Slika 22. Prikaz podataka DSC analize – DSC krivulja

Talište je fazni prijelaz pri kojem se apsorbira toplina i definira se kao prva temperatura pri kojoj se prijelaz javlja. Kako ju je teško odrediti određuje se ekstrapolirana početna temperatura taljenja $T_{ep,t}$ i na nju masa uzorka ne utječe, dok na površinu ispod krivulje tj. toplinu taljenja, temperaturu u vršku endoterme $T_{m,t}$ i na ekstrapoliranu konačnu temperaturu taljenja $T_{ek,t}$ ima utjecaj. Rezultati ispitivanja moraju sadržavati $T_{p,t}$, $T_{m,t}$ i $T_{k,t}$ te ΔH. Na slici 23 se vide točke na DSC krivulji prilikom određivanja tališta. (16)



Slika 23. Određivanje karakteristika tališta primjenom DSC-a

Postupak određivanja tališta

Snimanje i obrada podataka šest uzoraka ASK provedena je diferencijalnim pretražnim kalorimetrom marke Mettler Toledo 823^e (slika 24) i STAR^e softwareom. Dekonvoluciju krivulja za ASK1 i ASK2 izvršili smo pomoću *Netzsch Peak Separation softwarea*.

Dobivene su DSC krivulje za šest uzoraka ASK.

Postupak:

1. Uključeno je računalo i DSC uređaj i termostatiran uz konstantan protok plina (30 mL/min)

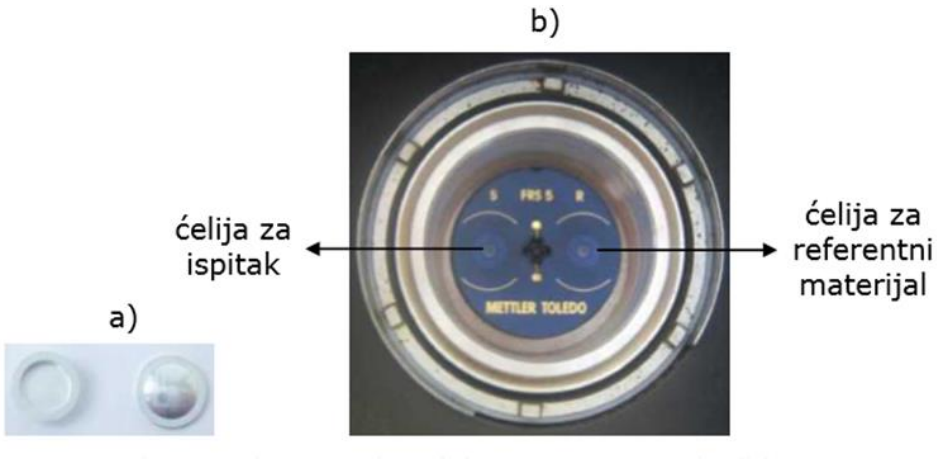
2. Odvagan je uzorak ASK u aluminijskoj posudici, poklopljen prethodno probušenim poklopcem i zatvoren u preši.

3. Uzorak ASK je stavljen u lijevu ćeliju, a prazna aluminijska posudica (referentna posudica) u desnu ćeliju termostatiranog bloka (slika 25).

4. Snimanje i obrada podataka provedeno je pomoću STAR^e software-a.



Slika 24. Diferencijalni pretražni kalorimetar Mettler Toledo DSC823[e]

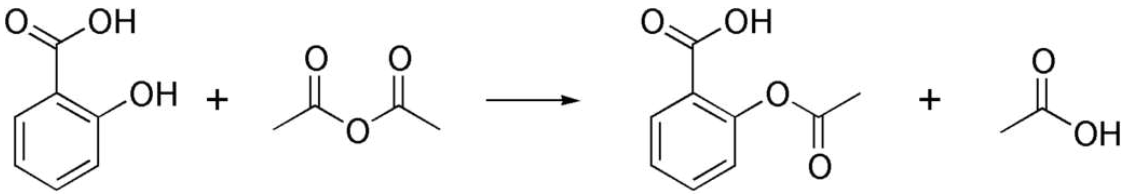


Slika 25. Aluminijske posudice (a) i mjerno osjetilo (b) za DSC 823[e].

4. REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

Sinteza ASK provedena je pri snazi mikrovalova od 600W, u vremenu od 3, 3,5 i 4 minute. Količina salicilne kiseline bila je 0,01 mol, a anhidrid octene kiseline bio je u suvišku (0,014 i 0,015 mol). Nakon pronalaženja optimalnih uvjeta sinteze, isti postupak je proveden tri puta (ASK5, AKSK6a, ASK6b). Tijekom procesa obrade produkta sinteze, dolazi do relativno velikih gubitaka produkta (ostatak u tikvici nakon sinteze, ostatak u čaši) što rezultira i iskorištenjem manjim cca 15% u odnosu na rezultate drugih istraživača (2), koji su dobili iskorištenje od oko 81%.



$M_{\text{salicilne kiseline}}$ = 138,118 g/mol

$M_{\text{anhidrida octene kiseline}}$ =102,088 g/mol

$M_{\text{acetilsalicilne kiseline}}$ = 180,154 g/mol

$M_{\text{octene kiseline}}$ = 60,052 g/mol

Proračun iskorištenja prikazan je na primjeru sinteze uzorka ASK1, a svi rezultati prikazani su u tablici 1.

Izračun iskorištenja:

η= dobivena masa acetilsalicilne kiseline/teorijska masa acetilsalicilne kiseline

Teorijska masa acetilsalicilne kiseline:

$n_{\text{salicilne kiseline}} = n_{\text{acetilsalicilne kiseline}}$

$m_{\text{salicilne kiseline}} = 1{,}318\ \text{g}$

$n_{\text{salicilne kiseline}} = 0{,}01\ \text{mol}$

$m_{\text{acetilsalicilne kiseline}} = n_{\text{salicilne kiseline}} \times M_{\text{acetilsalicilne kiseline}}$

$m_{\text{acetilsalicilne kiseline}}$ teorijska $= 0{,}01\ \text{mol} \times 180{,}154\ \text{g/mol} = 1{,}80154\ \text{g}$

Dobivena masa acetilsalicilne kiseline nakon sušenja na 60 °C 2 sata:

m_1 prazne posude = 6,3181g

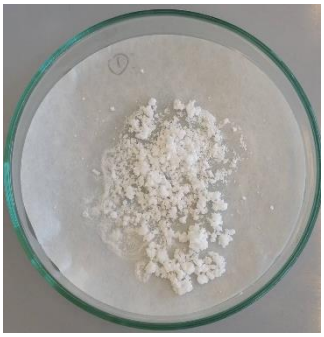
m_1 pune posude = 6,5818g

m_1 acetilsalicilne kiseline = m_1 pune posude-m_1 prazne posude = 0,2637 g

Iskorištenje:

$\eta_1 = m_{1\ \text{dobivena}} / m_{1\ \text{teorijska}} = 0{,}2637\text{g}/1{,}80154\text{g} \times 100 = 14{,}6374\%$

Najveće iskorištenje dobiveno je kod uzorka ASK6b, a uzorak nakon sušenja prikazan je na slici 26.



Slika 26. Dobivena ASK6b

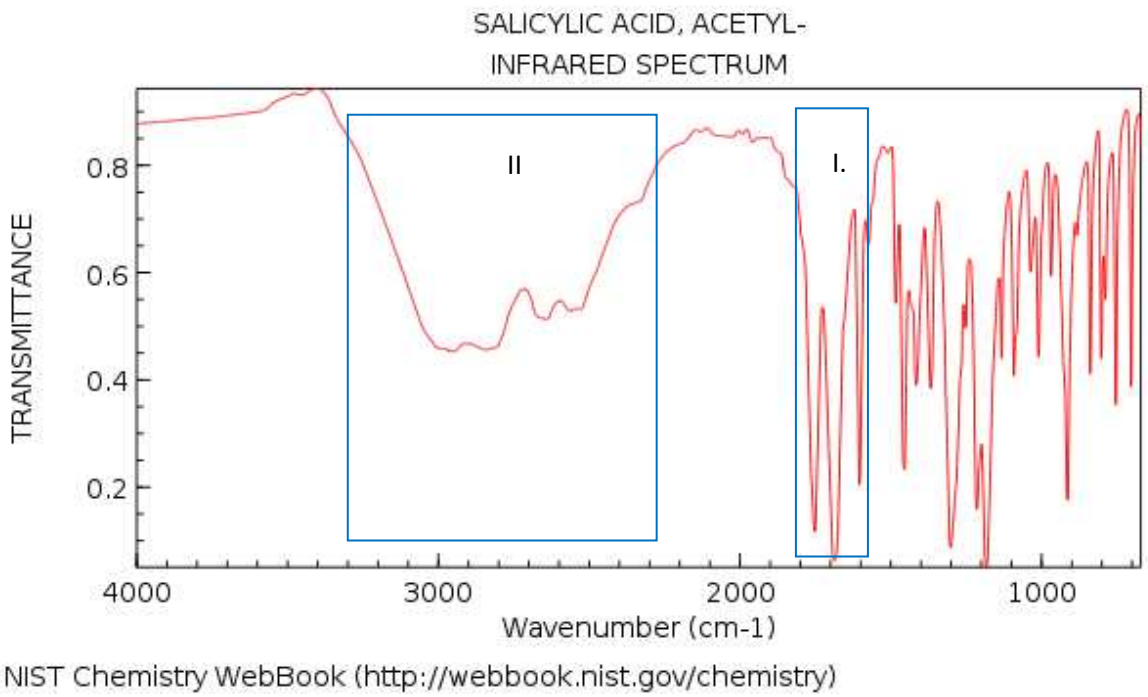
Tablica 1. Parametri procesa i iskorištenje pri mikrovalnoj sintezi ASK

	ASK1	ASK2	ASK4	ASK5	ASK6a	ASK6b
Masa salicilne kiseline/g	1,318	1,318	1,318	1,318	1,318	1,318
Volumen anhidrida octene kiseline/mL	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Snaga mikrovalova/W	600	600	600	600	600	600
Vrijeme zagrijavanja/min	4 (3+1)	3	3,5	4	4	4
Masa ASK/g	0,2637	0,8442	0,9314	1,1542	0,8781	1,1989
Iskorištenje / %	14,64	46,86	51,70	64,07	48,74	66,54

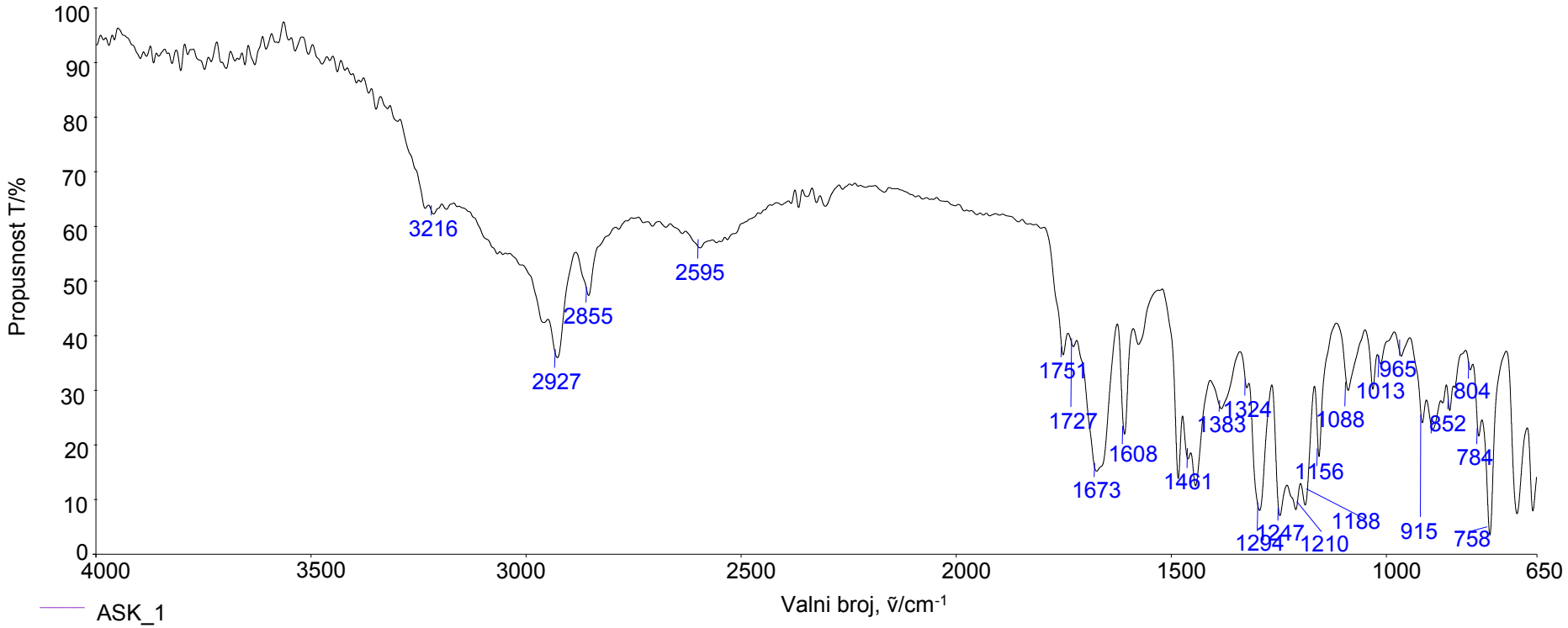
Iako je sinteza i pročišćavanje uzoraka ASK5, ASK6a i ASK6b provedeno na isti način, rezultati su različiti. Razlog su gubitci na produktu tijekom prenošenja iz tikvice u čašu te tijekom filtriranja. Identifikacija dobivene ASK provedena je infracrvenom spektroskopijom.

FT-IR spektri uzoraka ASK prikazani su na slikama 28-33.

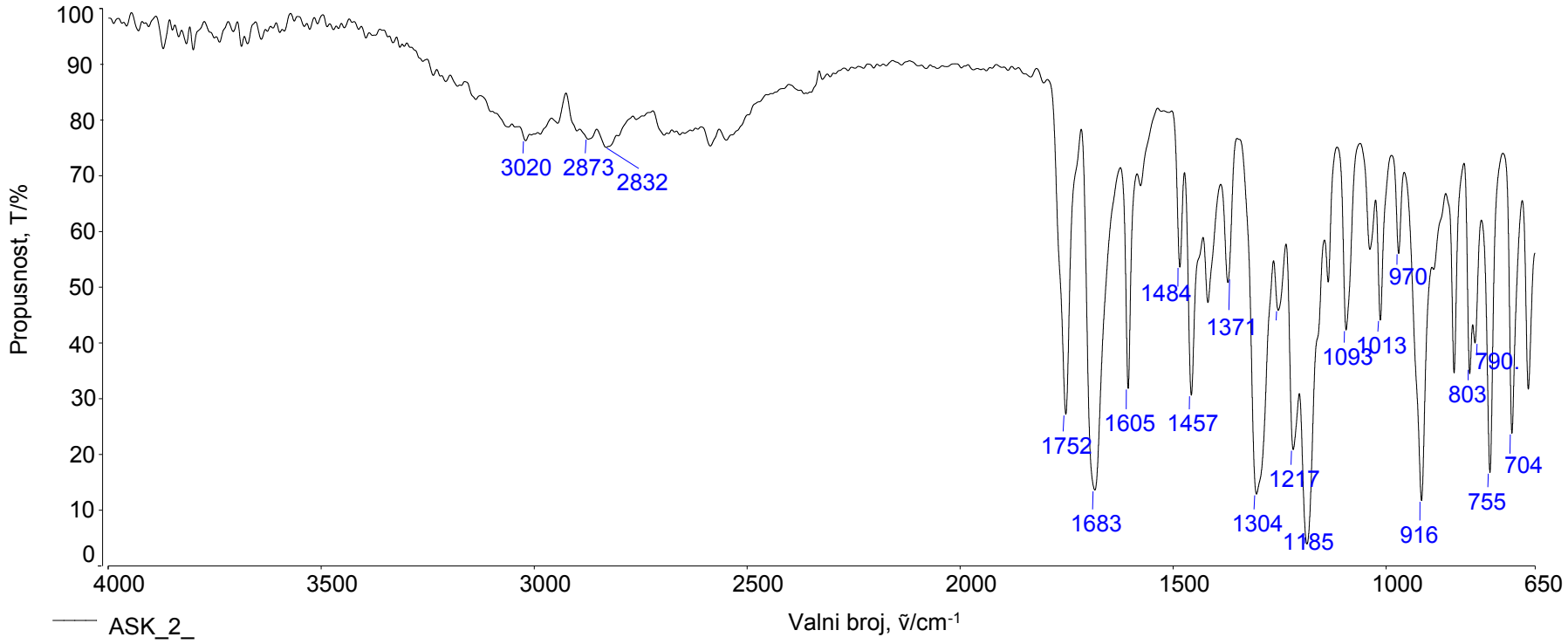
Za identifikaciju je upotrijebljeno valno područje od 4000 do 650 cm^{-1}. Uzorci su snimljeni HATR tehnikom na ravnom kristalu od ZnSe. Usporedbom spektra ASK iz literature (slika 27) i sintetiziranih produkata uočava se vrlo dobra podudarnost. Karakteristični pikovi koji se javljaju, za svaki uzorak navedeni su u tablicama 2-7.



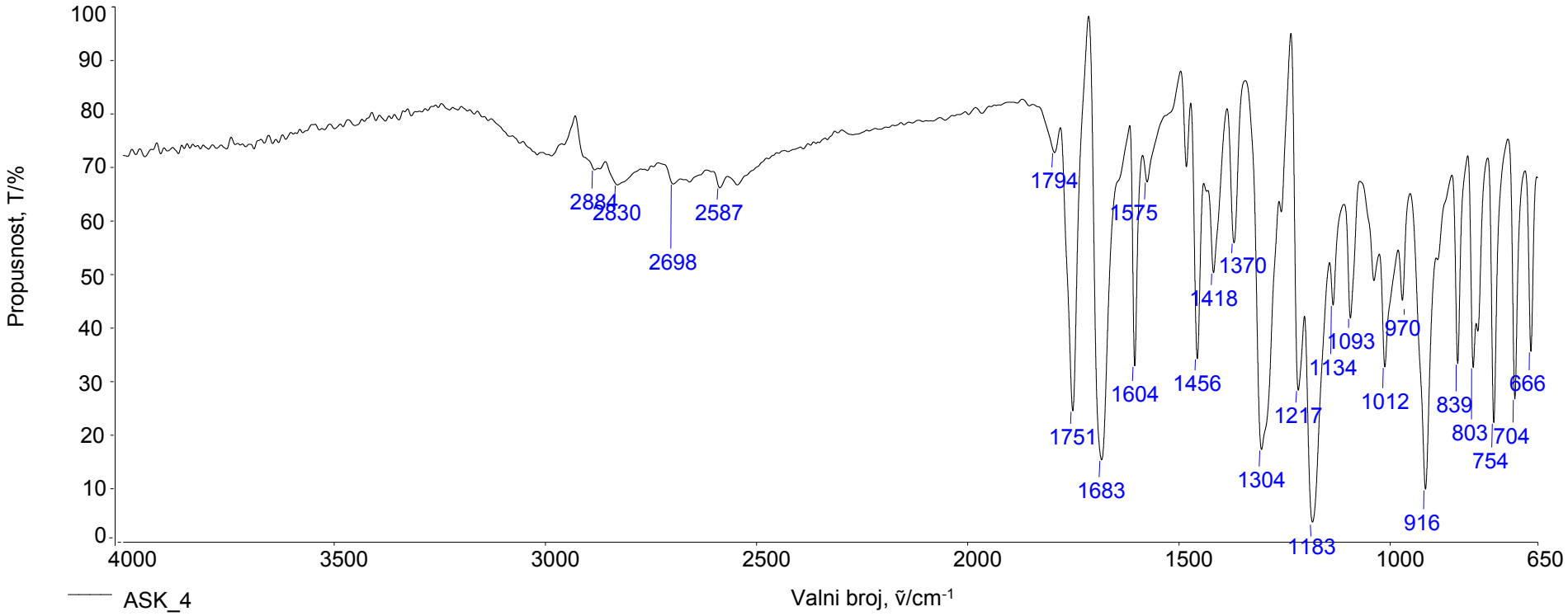
Slika 27. IR spektar acetilsalicilne kiseline



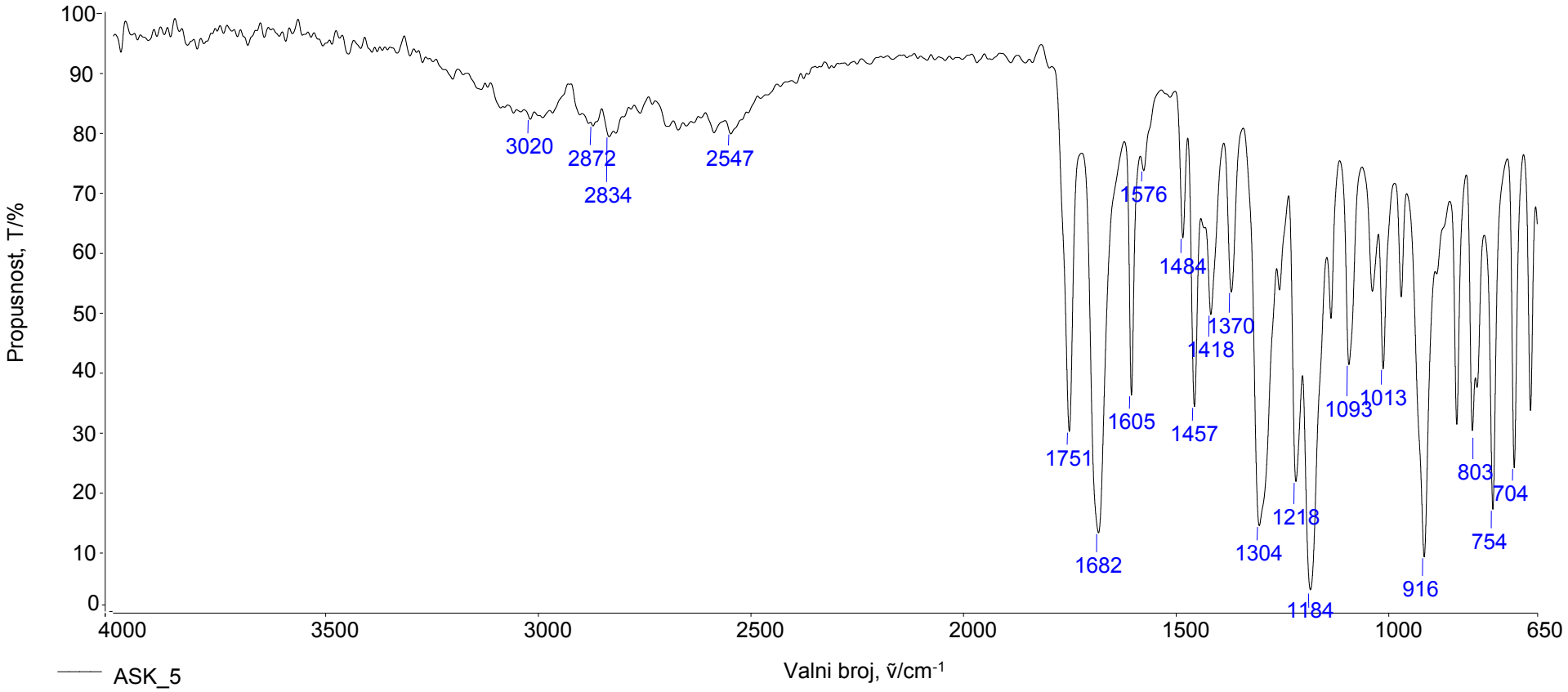
Slika 28. FT-IR spektar uzorka ASK1



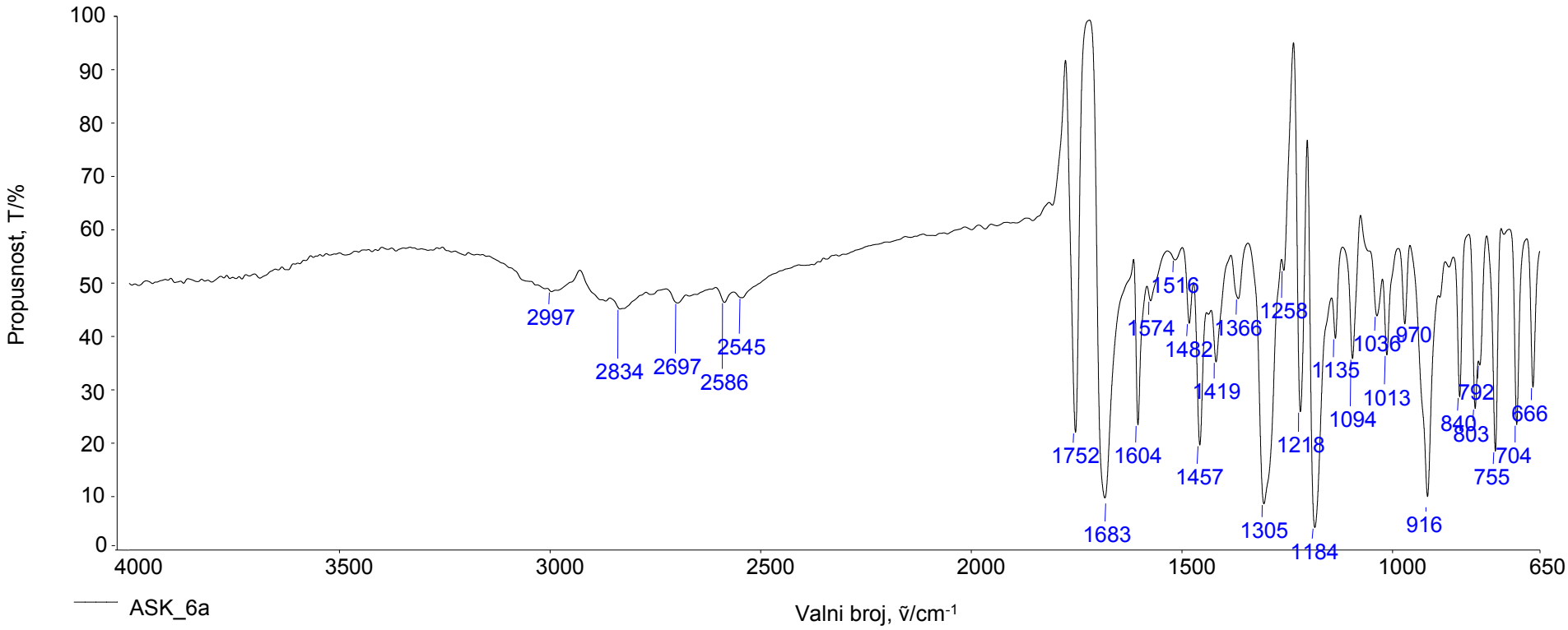
Slika 29. FT-IR spektar uzorka ASK2



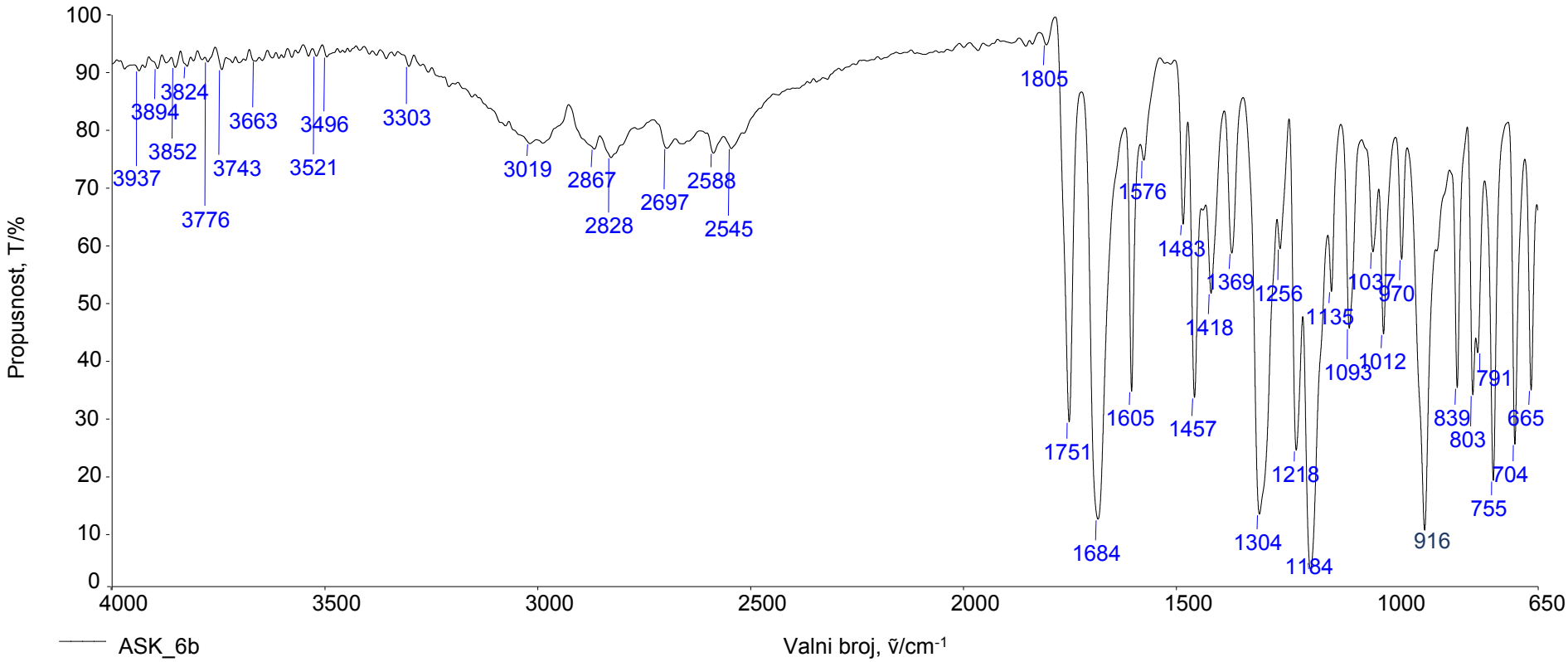
Slika 30. FT-IR spektar uzorka ASK4



Slika 31. FT-IR spektar uzorka ASK5



Slika 32. FT-IR spektar uzorka ASK6a



Slika 33. FT-IR spektar uzorka ASK6b

Tablica 2. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK1

FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
2855	OH istezanje karboksilne skupine
1751	Vibracija C=O esterske skupine
1673	Vibracije C=O karboksilne skupine
1608	CC istezanje benzenske jezgre
1461	CC istezanje benzenske jezgre
1383	CC istezanje benzenske jezgre
1294	C-O istezanje karboksilne skupine
1210	C-O istezanje esterske skupine
1188	C-O istezanje esterske skupine
1088	C-O istezanje esterske skupine
1013	C-O istezanje esterske skupine
915	OH savijanje karboksilne kiseline
804	Istezanje benzenskog prstena CH i CC
758	Istezanje benzenskog prstena CH i CC

Tablica 3. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK2

FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
3020	OH istezanje karboksilne kiseline
2873	OH istezanje karboksilne kiseline
2832	OH istezanje karboksilne kiseline
1752	Vibracija C=O veze esterske skupine
1683	Vibracija C=O veze karboksilne skupine
1605	CC istezanje benzenske jezgre
1457	CC istezanje benzenske jezgre
1371	CC istezanje benzenske jezgre
1304	C-O istezanje karboksilne skupine
1217	C-O istezanje estera

1185	C-O istezanje estera
1093	C-O istezanje estera
1013	C-O istezanje estera
916	OH savijanje karboksilne skupine
803	CC i CH Istezanje benzenskog prstena
755	CC i CH Istezanje benzenskog prstena
704	CC i CH Istezanje benzenskog prstena

Tablica 4. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK4

FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
2884	OH istezanje karboksilne skupine
2830	OH istezanje kaboksilne skupine
1751	Vibracije C=O veze esterske skupini
1683	Vibracije C=O veze karboksilne skupini
1604	CC istezanje benzenske jezgre
1456	CC istezanje benzenske jezgre
1370	CC istezanje benzenske jezgre
1304	C-O istezanje karboksilne skupine
1217	C-O istezanje estera
1183	C-O istezanje estera
1093	C-O istezanje estera
1012	C-O istezanje estera
916	OH savijanje karboksilne skupine
803	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
754	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
704	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu

Tablica 5. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK5

FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
3020	OH istezanje karboksilne skupine
2872	OH istezanje karboksilne skupine
2834	OH istezanje karboksilne skupine
1751	Vibracije C=O veze esterske skupine
1682	Vibracije C=O veze karboksilne skupine
1605	CC istezanje benzenske jezgre
1457	CC istezanje benzenske jezgre
1370	CC istezanje benzenske jezgre
1304	C-O istezanje karboksilne skupine
1218	C-O istezanje esterske veze
1184	C-O istezanje esterske veze
1093	C-O istezanje esterske veze
1013	C-O istezanje esterske veze
916	OH savijanje karboksilne kiseline
803	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
754	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
704	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu

Tablica 6. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK6a

FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
2834	OH istezanje karboksilne skupine
1752	Vibracije C=O veze esterske skupine
1683	Vibracije C=o veze karboksilne skupine
1604	CC istezanje benzenske jezgre
1457	CC istezanja benzenske jezgre

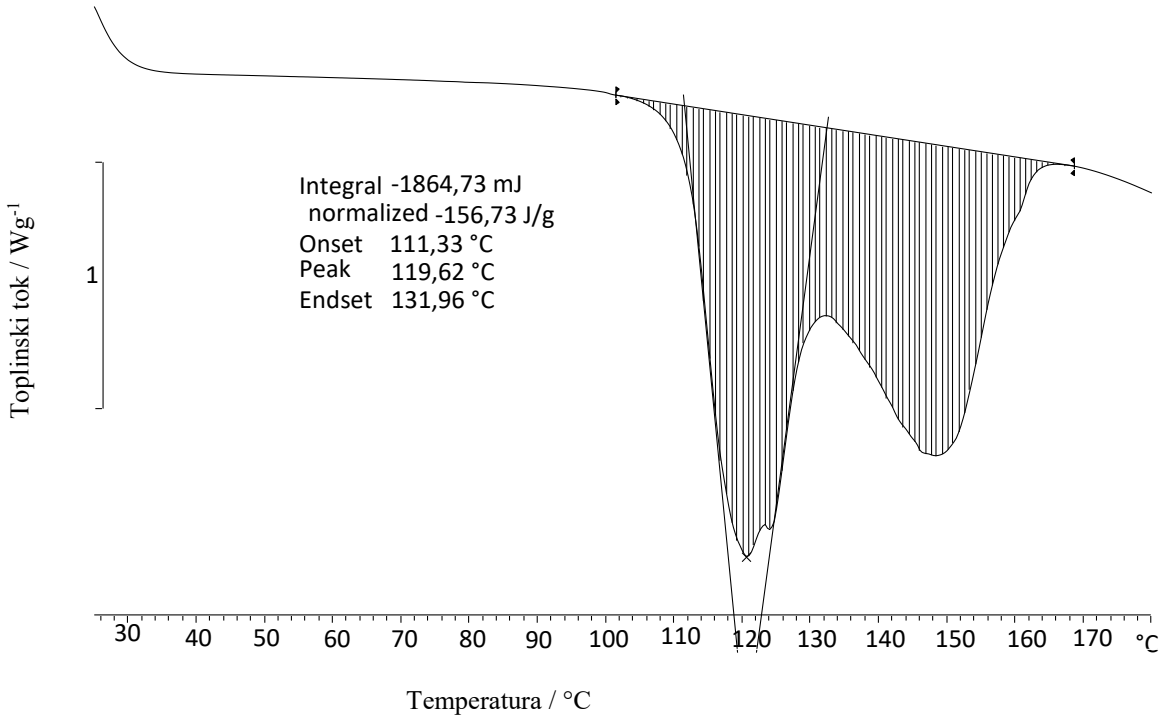
1366	CC istezanje benzenske jezgre
1305	C-O istezanje karboksilne skupine
1218	C-O istezanje esterske veze
1184	C-O istezanje esterske veze
1094	C-O istezanje esterske veze
1013	C-O istezanje esterske veze
916	OH savijanje karboksilne kiseline
803	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
755	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
704	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu

Tablica 7. Karakteristični pikovi IR spektra uzorka ASK6b

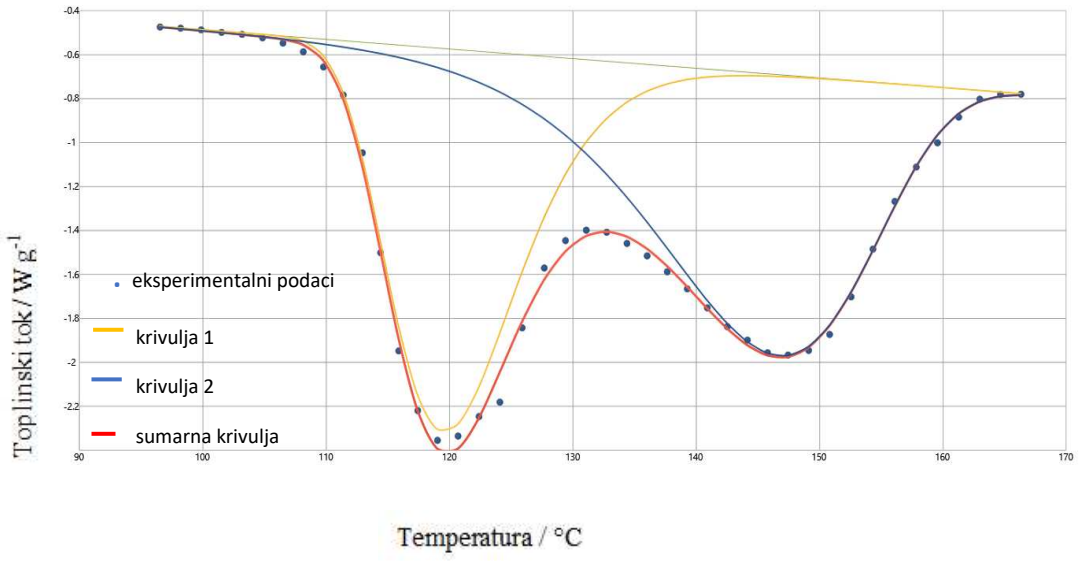
FREKVENCIJA , cm^{-1}	FUNKCIJSKA SKUPINA
3019	OH istezanje karboksilne kiseline
2867	OH istezanje karboksilne kiseline
2828	OH istezanje karboksilne kiseline
1751	Vibracije C=O veze esterske skupine
1684	Vibracije C=O veze karboksilne skupine
1605	CC istezanje benzenske jezgre
1457	CC istezanje benzenske jezgre
1369	CC istezanje benzenske jezgre
1304	C-O istezanje karboksilne skupine
1218	C-O istezanje esterske veze
1184	C-O istezanje esterske veze
1093	C-O istezanje esterske veze
1012	C-O istezanje esterske veze
916	OH savijanje karboksilne kiseline
803	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
755	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu
704	CH i CC istezanje u benzenskom prstenu

Na svim FT-IR spektrima uočena su tri pika koja su karakteristična za ASK (slika 27), a to su pik pri 1605 cm^{-1} koji predstavlja IR vibracije benzenske jezgre, pik pri 1680 cm^{-1} koji odgovara vibracijama C=O veze u karboksilnoj skupini i pik pri 1750 cm^{-1} koji odgovara vibracijama C=O veze u esterskoj skupini. Međutim, FT-IR spektar uzorka ASK1 razlikuje se od FT-IR spektra ASK iz literature jer je vrpca pri 1750 cm^{-1} vrlo slaba što je pokazatelj da je nastalo relativno malo estera. To potvrđuje i širina vrpce s pikom pri 1673 cm^{-1} jer indicira zaostatak salicilne kiseline kojoj bi odgovarao pik pri 1650 cm^{-1}. Također pojavljuje se pik pri 1727 cm^{-1} što odgovara zaostaloj octenoj kiselini. Iz navedenog proizlazi da proizvod nije čist, a ostatak salicilne kiseline je posljedica nedovoljnog dodatka drugog reaktanta, što je i primijećeno tijekom rada. Na FT-IR spektrima drugih uzoraka nije uočeno prisustvo bilo reaktanta bilo nusprodukta reakcije.

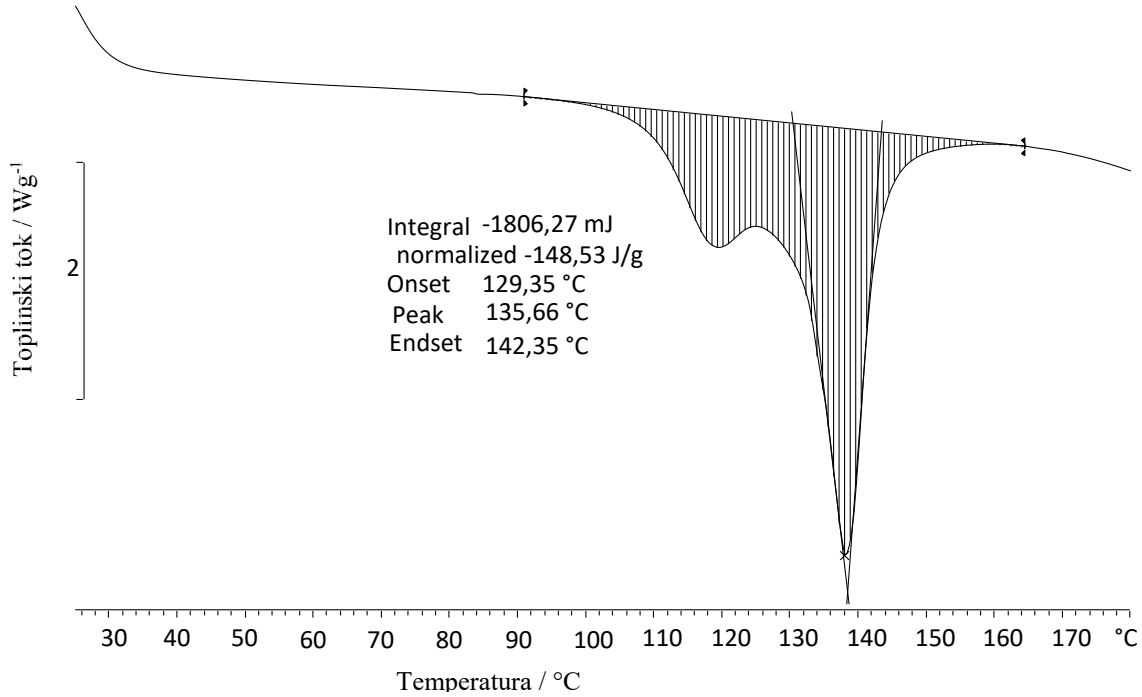
Normalizirane DSC krivulje prikazane su na slikama 34-41. Sve krivulje su normalizirane tj. svedene na masu od 1g kako bi se mogli uspoređivati toplinski efekti. DSC krivulje uzoraka ASK1 i ASK2 pokazuju dva široka područja taljenja. Zbog toga su te DSC krivulje softverski rastavljene na krivulju 1 i krivulju 2 (slike 35 i 37). Na taj način moguće je bolje procijeniti očito prisute dvije vrijednosti tališta. DSC krivulje preostalih uzoraka pokazuju samo jedno talište. Značajke DSC krivulja odnosno tališta (T_{onset}, T_m i T_{endset}) i topline taljenja (ΔH) prikazani su u tablici 8. Kao talište, usporedivo s literaturnim vrijednostima, uzeta je vrijednost T_{onset}.



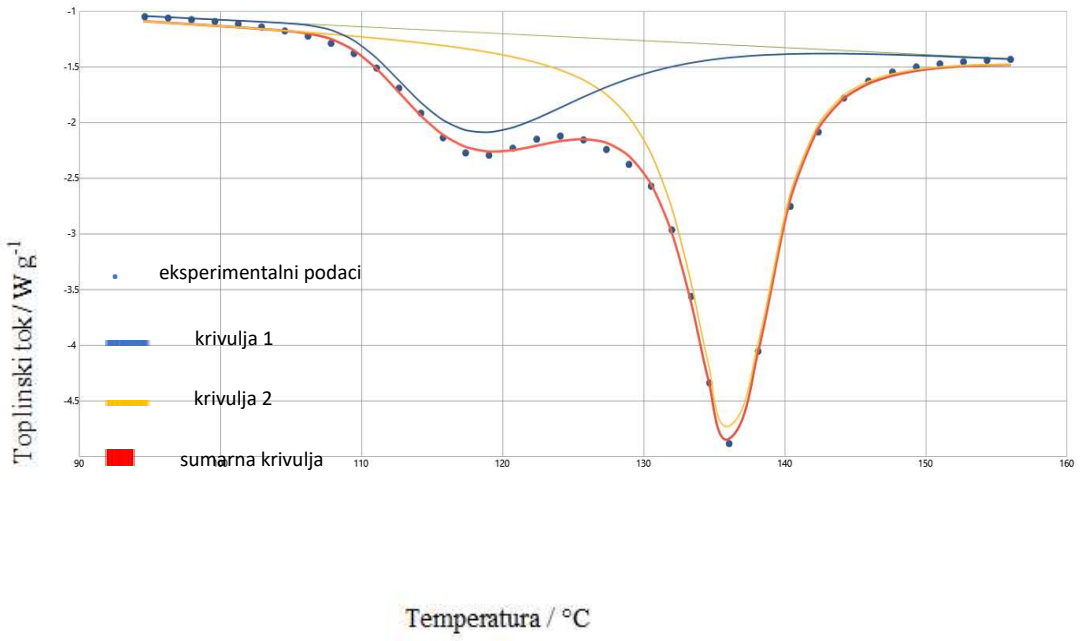
Slika 34. DSC krivulja uzorka ASK1



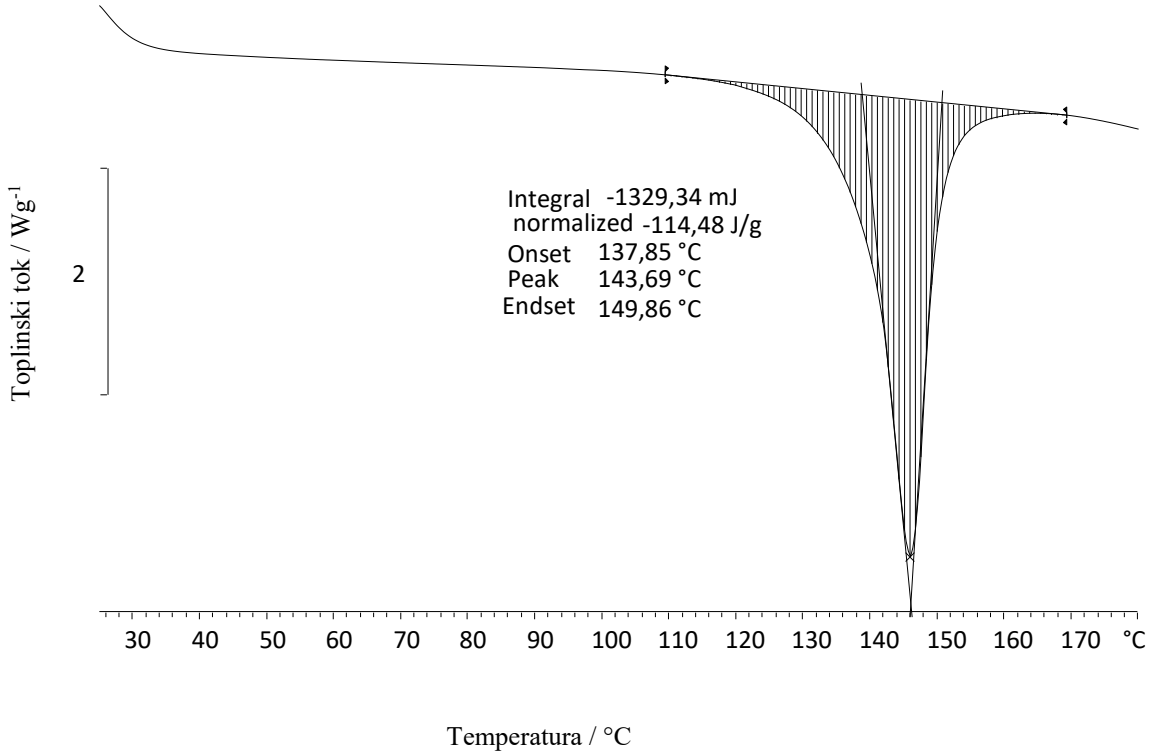
Slika 35. DSC krivulja uzorka ASK1 sa dva razdvojena pika



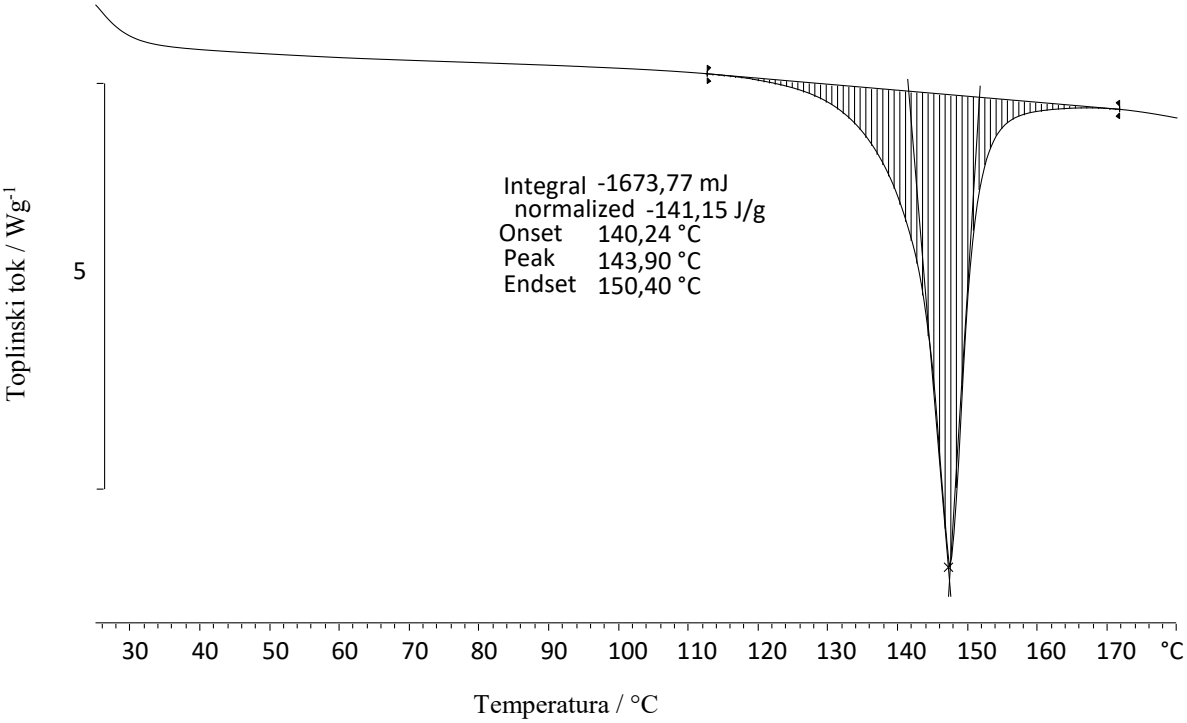
Slika 36. DSC krivulja uzorka ASK2



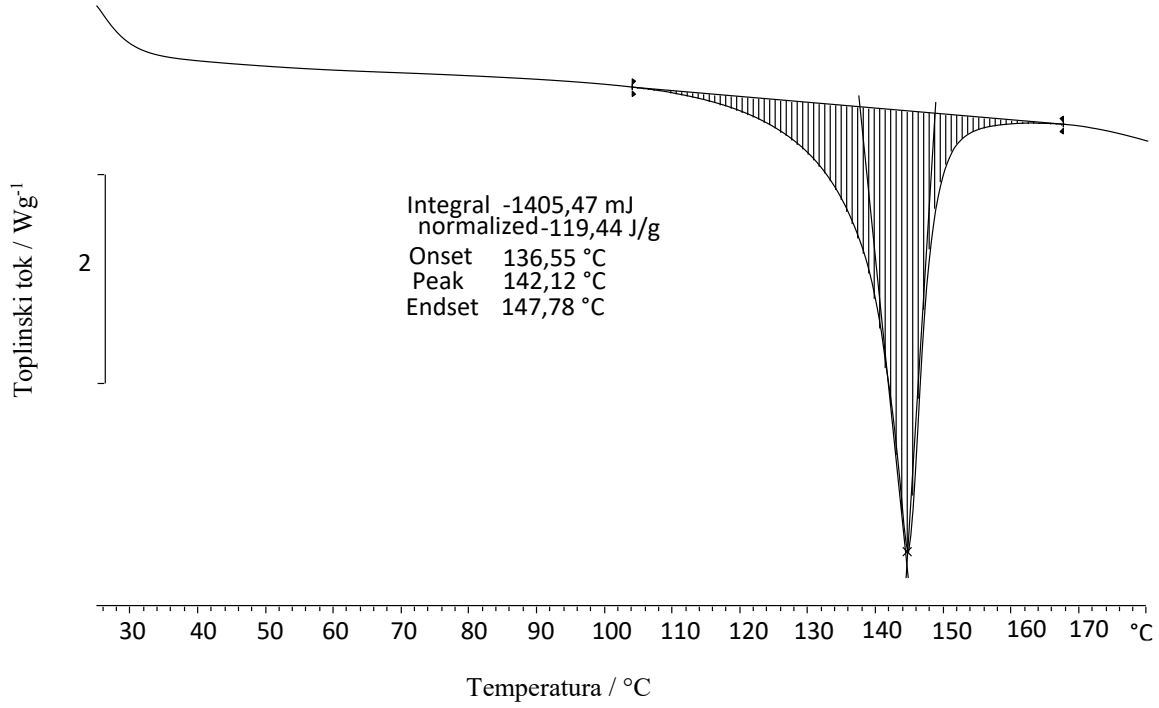
Slika 37. DSC krivulja uzorka ASK2 sa dva razdvojena pika



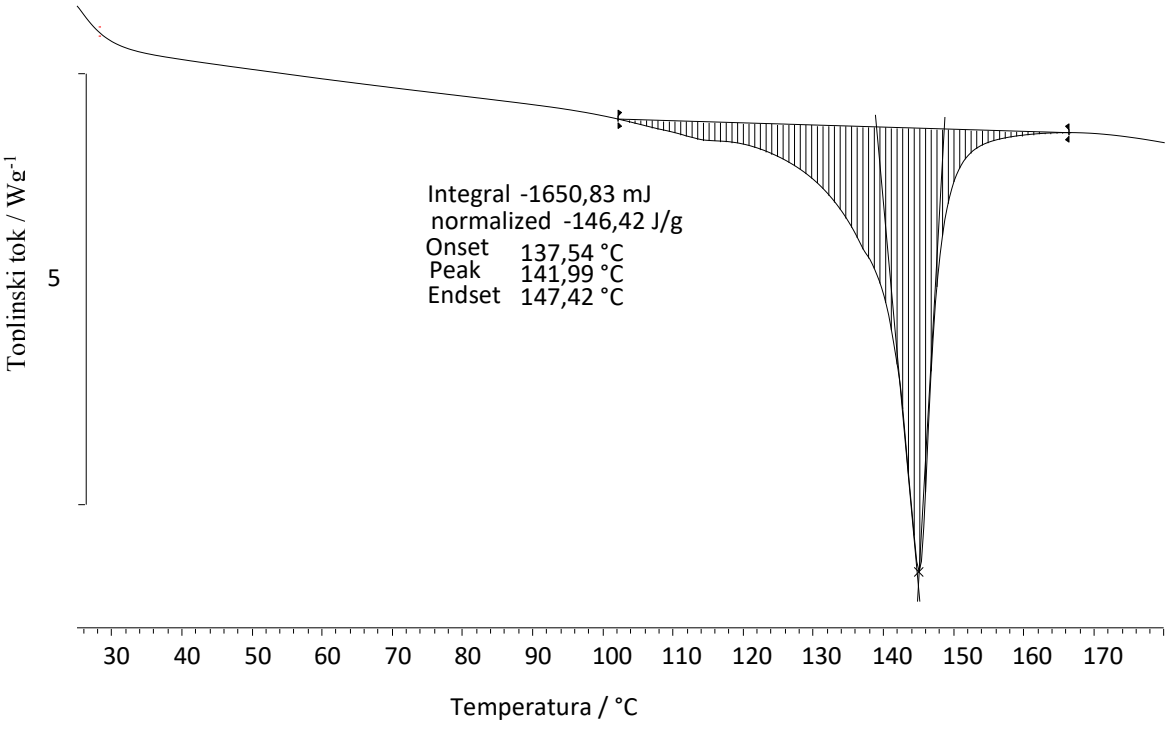
Slika 38. DSC krivulja uzorka ASK4



Slika 39. DSC krivulja uzorka ASK5



Slika 40. DSC krivulje uzorka ASK 6a.



Slika 41. DSC krivulja uzorka ASK6b

Tablica 8: Parametri tališta uzoraka ASK

	Mase uzorka za DSC /mg	T_{onset}/ °C	T_{max} / °C	T_{endset} / °C	Entalpija taljenja ΔH / Jg^{-1}
ASK1	11,898	123,57	146,70	-	-86,625
ASK2	12,161	129,13	136,20	-	-103,73
ASK4	11,612	137,85	143,69	149,86	-114,48
ASK5	11,858	140,24	143,90	150,40	-141,15
ASK6a	11,767	136,55	142,12	147,78	-119,44
ASK6b	11,275	137,54	141,99	147,42	-146,42

Na temelju izgleda DSC krivulja te vrijednosti tališta određenih obradom DSC krivulja vidljivo je da u uzorcima ASK1 i ASK2 nije dobivena ASK dovoljne čistoće. Naime, talište ASK iznosi 135 °C, a za ASK1 i ASK2 123,57 °C odnosno 129,13 °C. Za uzorak ASK1 to je prethodno potvrđeno i FT-IR analizom. Uzorak ASK2 također nije čista ASK iako na FT-IR spektru nije bilo moguće utvrditi prisustvo nečistoća. Uzorci ASK4, ASK5, ASK6a i ASK6b imaju vrijednosti tališta između 136 i 140°C te se može smatrati, uzevši u obzir i njihove FT-IR spektre, da predstavljaju čistu ASK.

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedena je sinteza acetilsalicilne kiseline ASK korištenjem nekonvencionalne metode, odnosno primjenom energije mikrovalnog zračenja i bez primjene otapala.

Kemijska reakcija provedena je u vrlo kratkom vremenu (3, 3,5 i 4 minute), a konačni produkt, dobiven uz molni omjer salicilna kiselina:anhidrid octene kiseline = 1:1,5 tijekom 4 minute mikrovalnog zagrijavanja, je bez nečistoća.

Iskorištenje od oko 65 % je relativno malo, što je posljedica rada u malom mjerilu i samog postupka. Time se otvara mogućnost unaprjeđenja postupka mikrovalne sinteze ASK. Identifikacija konačnog produkta provedena je snimanjem FT-IR spektra i određivanjem tališta DSC metodom. Kod FT-IR spektroskopije, rezultati su uspoređeni s literaturnim IR spektrom ASK. Uočeno je da uzorak ASK1 sadrži zaostalu salicilnu kiselinu i octenu kiselinu, što je utvrđeno i DSC-om jer su uočena dva tališta koja su niža od tališta ASK.

Također, DSC-om je utvrđeno da uzorak ASK2 ima talište niže od tališta čiste ASK.

Preostali uzorci predstavljaju ASK zadovoljavajuće čistoće, što je vidljivo iz FT-IR spektara i tališta određenih DSC-om.

Sinteza paracetamola nastojala se provesti prema postupku iz literature, ali je zbog sigurnosnih razloga napuštena.

6. POPIS CITIRANE LITERATURE

6. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Mijin D, Stanković M, Petrović S, Blagojević M. Acetilsalicilna kiselina: stopedeseta godišnjica prve sinteze. Kem. Ind. 2002; 56 (10):401-408.

2. Olariu T, Suta LM, Popoiu C, Ledeti IV, Simu GM, Savoiu-Balint F, i sur. Alternative Synthesis of Paracetamol and Aspirin under Non-conventional Conditions. Rev. Chim. 2014; 65 (6):633-635.

3. Bayer.hr; Kratka povijest Aspirina; 2017; pristupljeno: 26.04.2018.

Dostupno na: https://www.bayer.hr/hr/za-medije/vijesti/kratka-povijest-aspirina.php

4. Aspirin.com.hr; Koje je podrijetlo i značenje imena Aspirin®?, pristupljeno:26.04.2018.

Dostupno na: www.aspirin.com.hr/hr/o-aspirinu/cesta-pitanja/#tab_zanimljivosti_o_aspirinu®_tab

5. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol. New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews. 2006; 12(3-4):250-275.

Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x

6. Jukić M, Đaković S, Filipović-Kovačević Ž, Vorkapić-Furač J. „Zelena“ kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima, Kem. Ind. 2004; 53 (5):217-224.

7. Talaviya S, Majmudar F. Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. NHL J. Med. Sci. 2012; 1(1):7-13.

8. Kappe O.C., Stadler A., Dallinger D. Methods and Principles in Medicinal Chemistry: Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry. 2 izd. Weinheim: Wiley-VCH;2012.

9. Bhan M. Applications of microwaves in phamaceutical processes. International Journal of Academic Research and Development. 2017;2(1):11-13.

10. Kremsner JM, Stadler A. A Chemist`s Guide to Microwave Synthesis: Basics, Equipment & Application Examples. Graz: Anton Paar GmbH;2013.

11. Kappe CO. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Angew. Chem. Int. Ed. 2004;43:6250-6284.

12. Sekhon BS. Microwave-Assisted Pharmaceutical Synthesis: An Overview. Int.J. PharmTech Res. 2010; 2(1): 827-833.

13. Solanki HK, Prajapati VD, Jani GK, Microwave Techology- A Potential Tool in Pharmaceutical Science. Int.J. PharmTech Res. 2010; 2(3):1754-1761.

14.Thermo Nicolet Corporation. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry.2001.

15. Erceg M. Struktura i svojstva polimera-priručnik za laboratorijske vježbe. Split. 2015.

16. Andričić B. Tehnologija sintetičnih lijekova-priručnik za vježbe. Split. 2017.

7. SAŽETAK

7. SAŽETAK

Acetilsalicilna kiselina (ASK) i paracetamol su najpoznatiji OTC lijekovi današnjice, a zbog svoje iznimne važnosti velika je pažnja posvećena unapređenju njihove proizvodnje. Posljednjih godina u farmaceutskoj industriji se sve više uvode procesi po principima zelene kemije. Snaga mikrovalova, kao sastavni dio sinteza zelene kemije, postala je vrlo atraktivna u farmaceutskoj i kemijskoj industriji i u stalnom je porastu.

Upotreba mikrovalova dovela je do velikog poboljšanja u proizvodnji i razvoju lijekova. Iako je ova nova tehnologija već napredovala, još uvijek ima mjesta za razvoj i uvođenje mikrovalne opreme u gotovo svaki laboratorij.

Cilj ovog rada je bio istražiti alternativnu metodu sinteze ASK i paracetamola, odnosno njihovu mikrovalnu sintezu te uočiti možebitne prednosti u odnosu na konvencionalni način sinteze.

Sinteza acetilsalicilne kiseline je provedena u kućnoj mikrovalnoj pećnici iz salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline, a paracetamola iz 4-aminofenola i anhidrida octene kiseline. Dobivena su iskorištenja od 14,64 %, 46,86 %, 51,70 %, 64,07 %, 48,74 %, 66,54 % za acetilsalicilnu kiselinu. Nakon sinteze produkt je identificiran i okarakteriziran FT-IR i DSC metodom te je uočeno dobro slaganje dobivenih rezultata s literaturnim podatcima, što potvrđuje da je dobiven čist produkt.

Mikrovalna sinteza paracetamola, prema recepturi iz literature, pokazala se nesigurnom za provedbu u kućnoj mikrovalnoj pećnici.

8. SUMMARY

8. SUMMARY

Acetylsalicylic acid and paracetamol are one of the most known over-the-counter (OTC) drugs nowadays and considering their great importance, great attention has been put on the improvement of their production. Past years, principles of green chemistry in processes of pharmaceutical industry have been applied increasingly. Microwave power, as a consisting part of a green chemistry synthesis, has become very attractive method in pharmaceutical and chemical industry and has been growing all the time.

Use of microwave irradiation has brought about a great advancement in drugs production and development. Although this new technology has already progressed, there is still a space for the improvement and introduction of microwave equipment in each laboratory.

The aim of this thesis has been to consider the alternative way of acetylsalicylic acid and paracetamol synthesis, therefore their microwave synthesis, and notice its eventual advantages in comparison to their conventional synthesis.

Synthesis of acetylsalicylic acid was carried out in a domestic microwave oven using salicylic acid and acetic anhydride, and syntheisis of paracetamol using 4-aminophenol and acetic anhydride. Achieved yields for actylsalicylic acid were of 14,64 %, 46,86 %, 51,70 %, 64,07 %, 48,74 %, 66,54 %. After the synthesis was done, product was identified and characterised by FT-IR spectroscopy and DSC method and it has been noticed good correlation of the obtained results and the literature data, which confirmed that obtained product is pure.

Microwave synthesis of paracetamol, following the literature protocol, has showed up as an unsafe synthetic route for carrying out in domestic microwave oven.

9. ŽIVOTOPIS

9. ŽIVOTOPIS

OSNOVNI PODATCI

Ime i prezime: Dora Matošić

Datum i mjesto rođenja: 10.11.1993., Split

Elektronička pošta: doramatosic93@gmail.com , dm217530@mefst.hr

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

2000.-2008. Osnovna škola „Bol“ , Split

2008.-2012. IV. Gimnazija „Marko Marulić“, Split

2012.-2018. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet, smjer: farmacija

RADNO ISKUSTVO

1.3.2017-1.9.2017. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Skalice

POSEBNE VJEŠTINE

Rad na računalu: MS Office paket, Eskulap 2000

Strani jezici: engleski jezik i talijanski jezik