

# Politechnika Gdańska realizuje projekt dofinansowany z Funduszy Europejskich „Zintegrowany Program Rozwoju Politechniki Gdańskiej”

Celem projektu jest podniesienie jakości kształcenia na studiach II i III stopnia, zwiększenie efektywności zarządzania Politechniką Gdańską oraz podniesienie kompetencji kadr.

**Dofinansowanie projektu z UE:** 28 905 073,51 zł  
POWR.03.05.00-00-Z044/17



Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# Fluoksetyna i inne SSRI jako przykłady syntezy API



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój

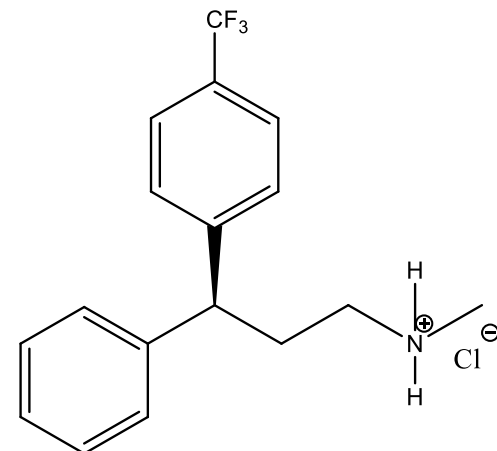
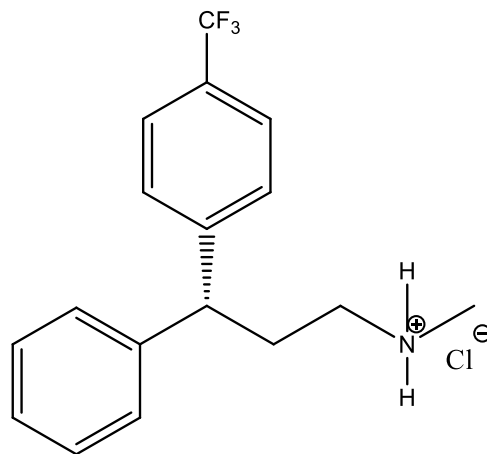


**Rzeczpospolita  
Polska**

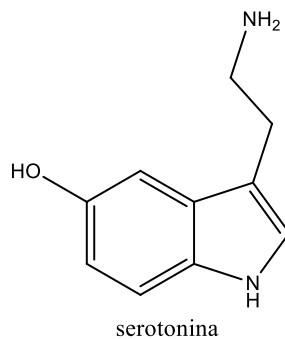
**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



# Fluoksetyna – pigułka szczęścia



Inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny



serotonina



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



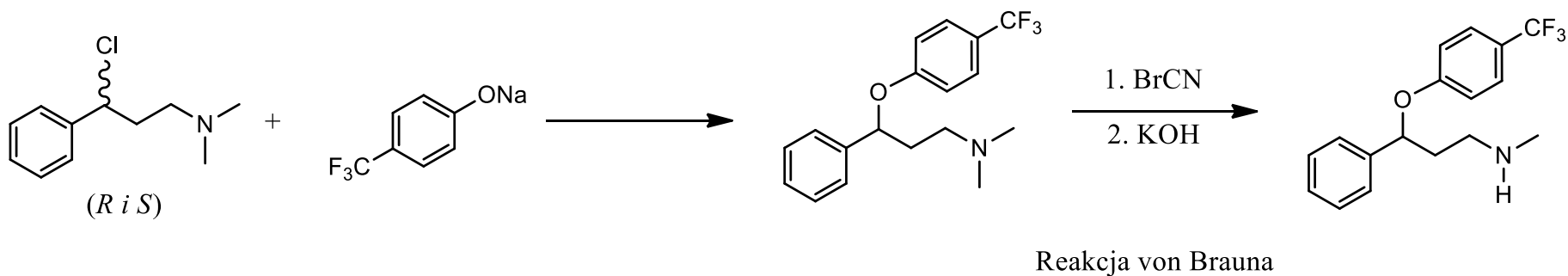
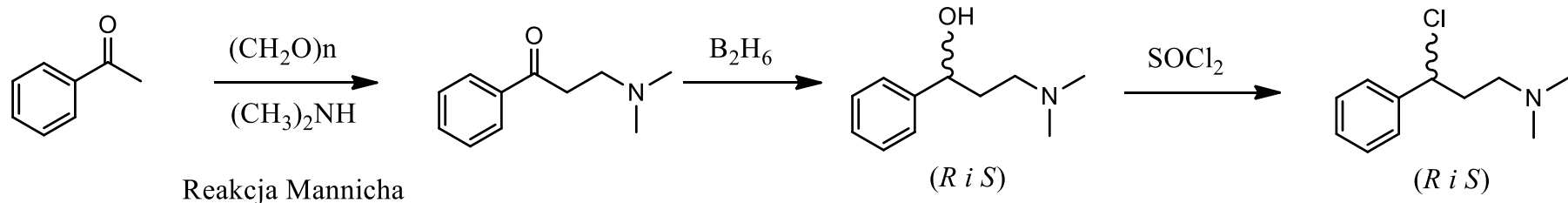
Rzeczpospolita  
Polska

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



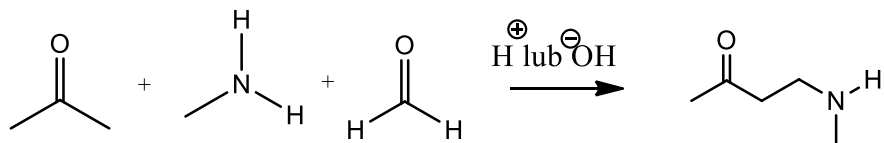


# Fluoksetyna - otrzymywanie

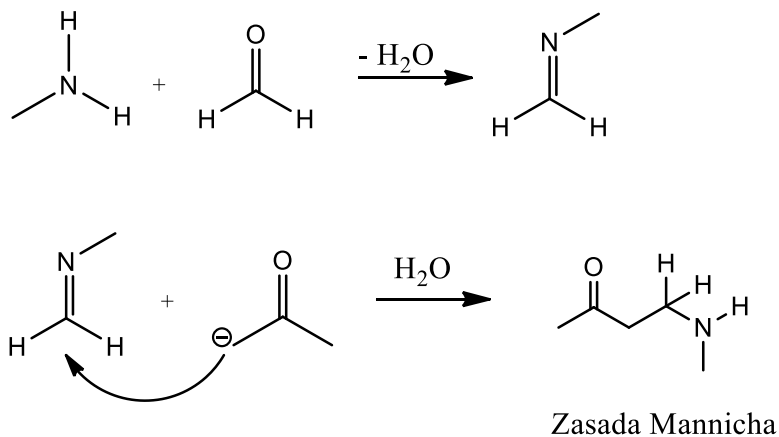


DE 2500110, US 4018895, US 46246549

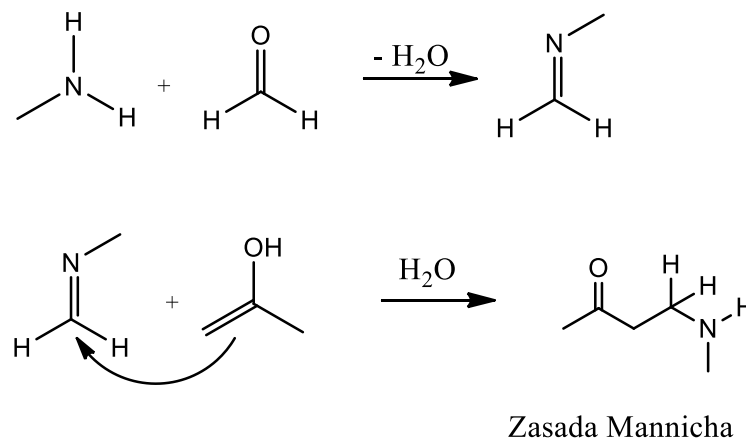
# Reakcja Mannicha



Katalizowana zasadowo



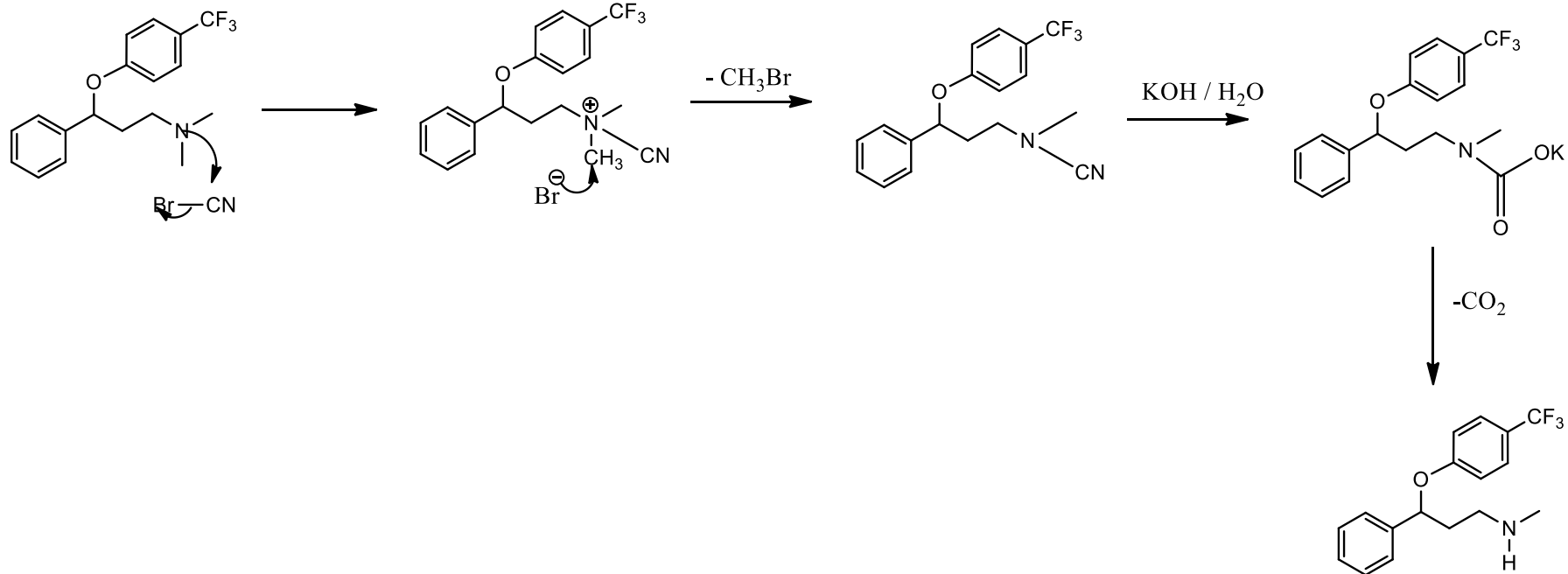
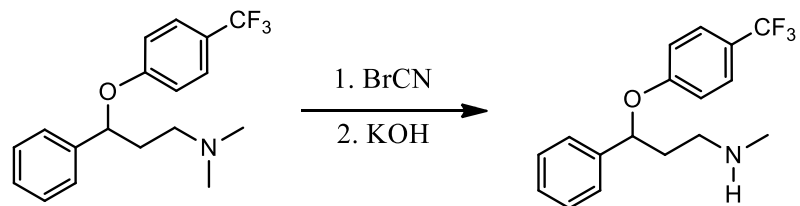
Katalizowana kwasowo



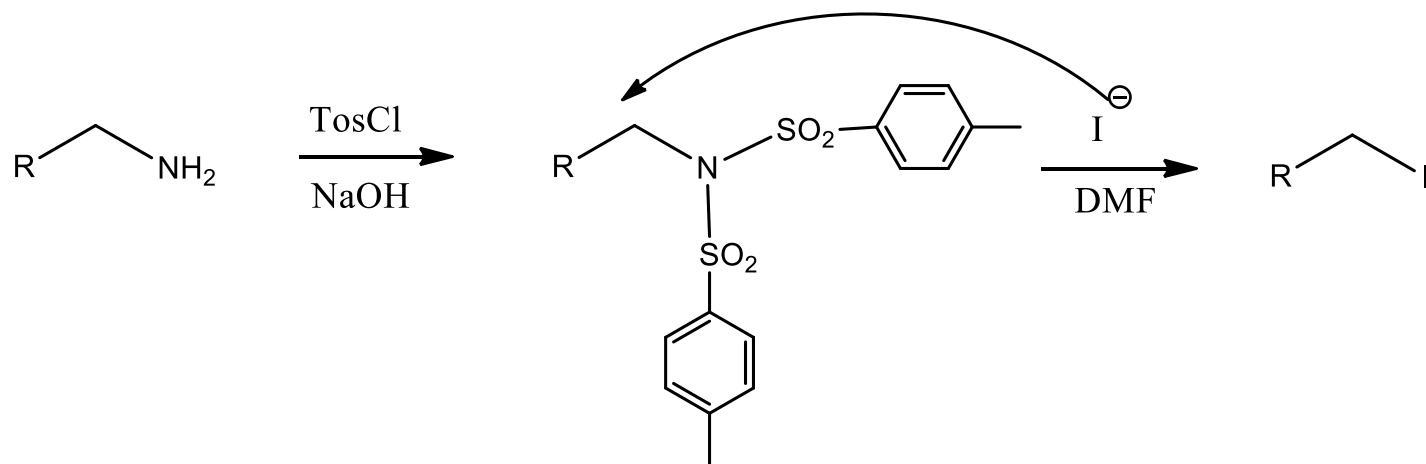
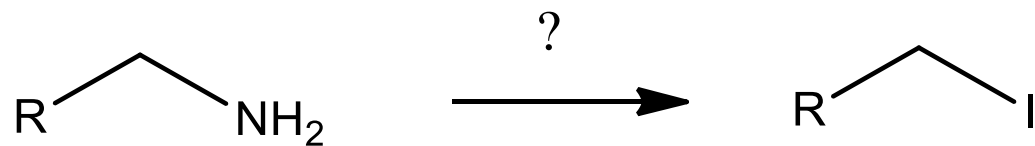
Jakie produkty mogą powstawać jeżeli keton (aldehyd) posiada więcej niż jeden proton  $\alpha$  ?

Jakie produkty mogą powstawać jeżeli „zasada Mannicha” jest aminą pierwszo lub drugorzędową ?

# Reakcja von Brauna



# Halo-deaminacija

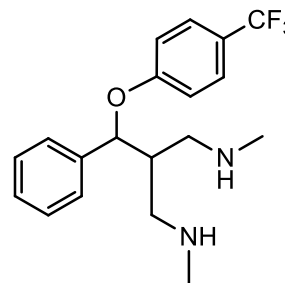




Jakich zanieczyszczeń można się spodziewać w produkcie końcowym w przypadku zastosowania uprzednio przedstawionej ścieżki syntezy Fluoksetyny?

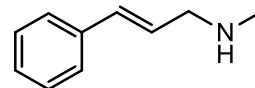
1. Reakcja Mannicha

MW = 352.39



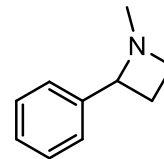
1. Reakcja z fenolanem

MW = 147.22  
IR 1640  $\text{cm}^{-1}$

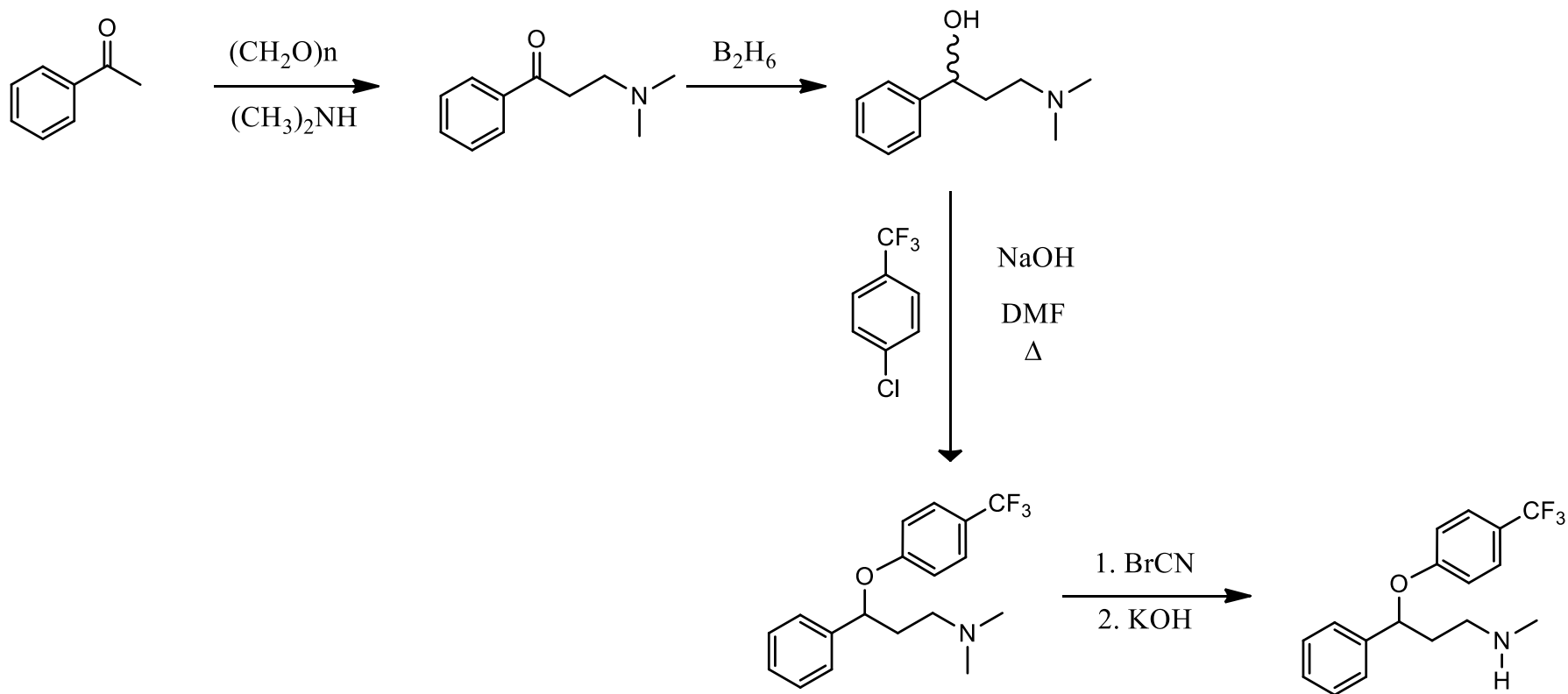


1. Ostatni etap?

MW = 147.22

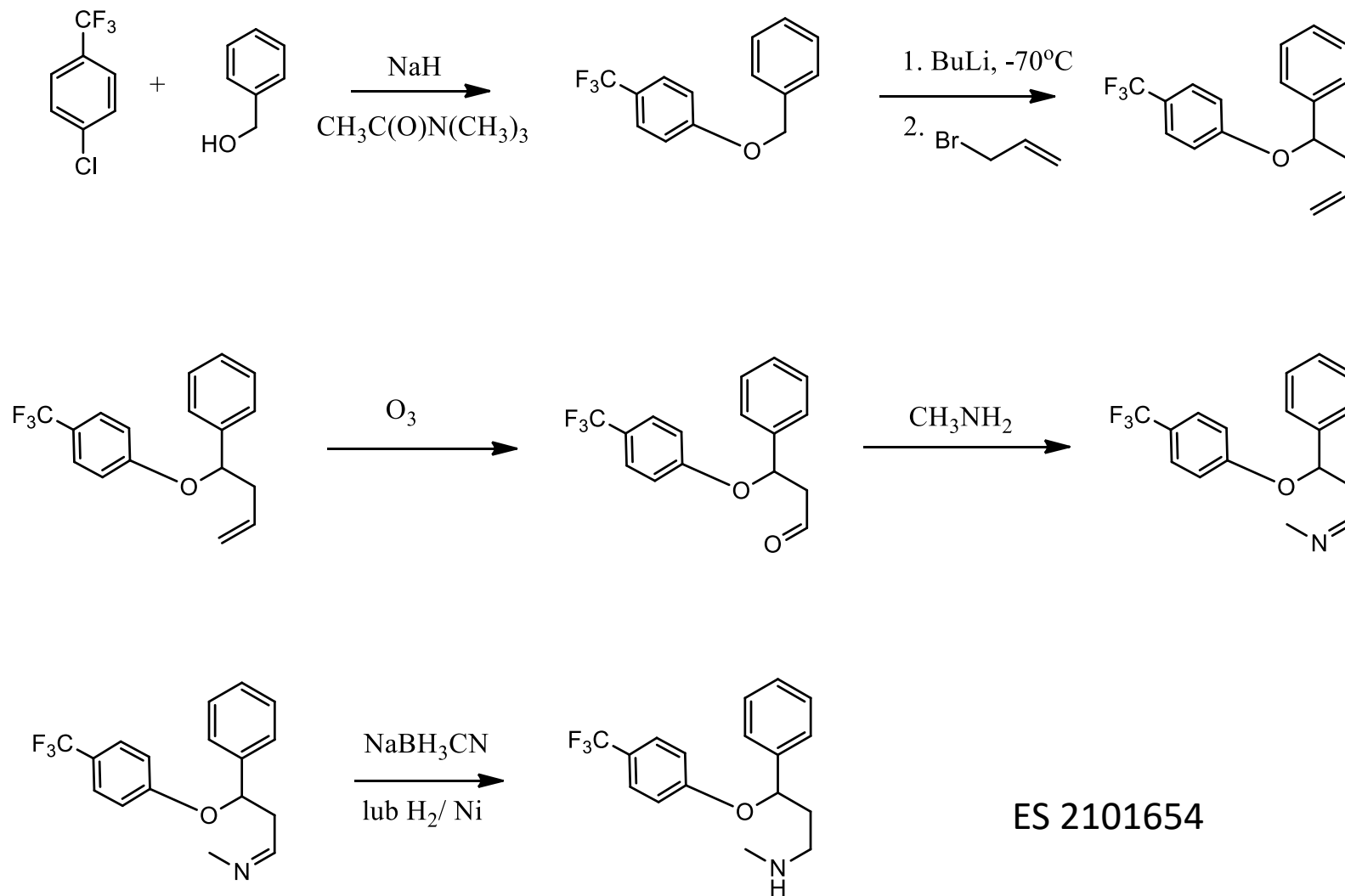


# Synteza Fluoksetyny modyfikacja



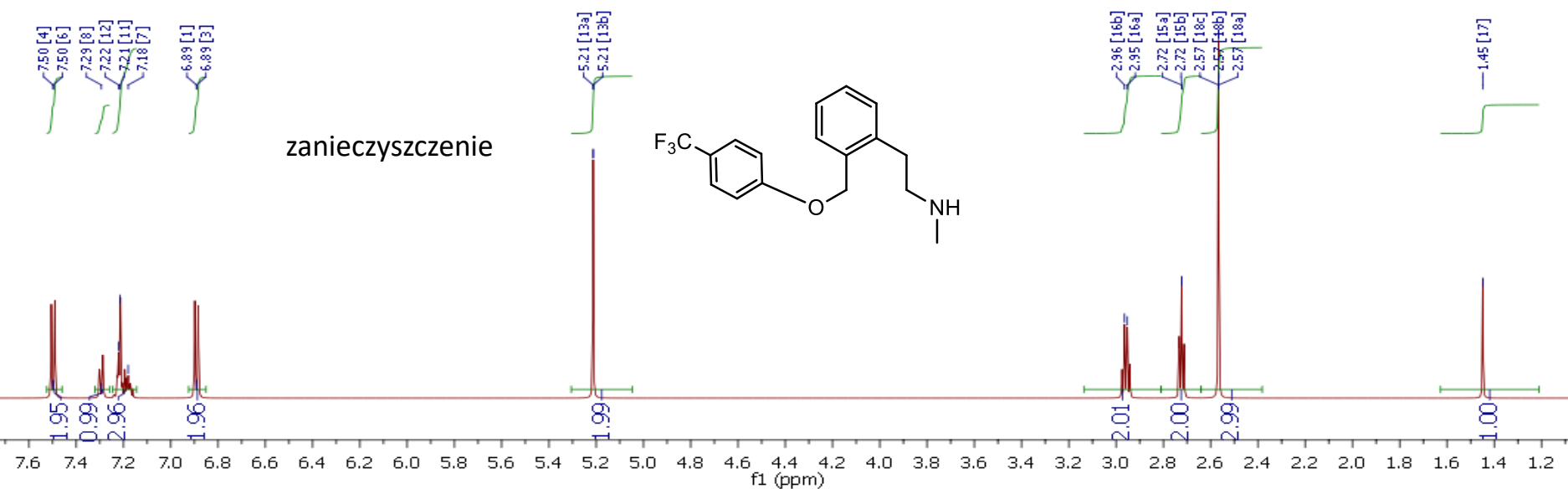
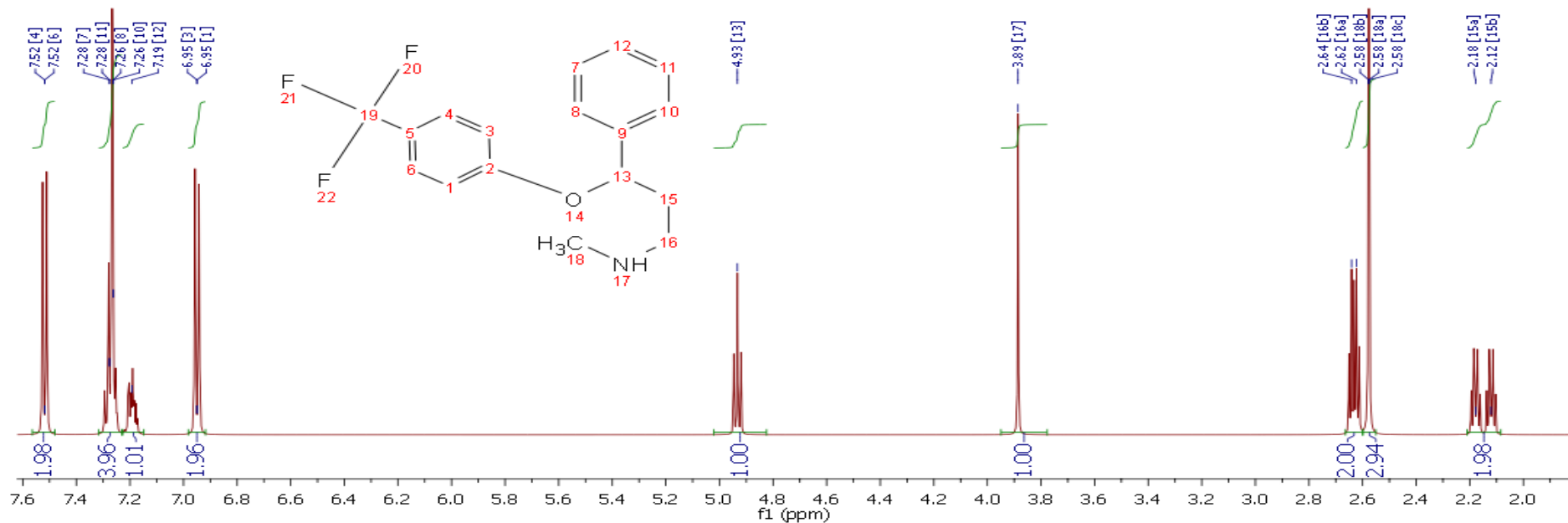
US 5847214

# Synteza Fluoksetyny ver II

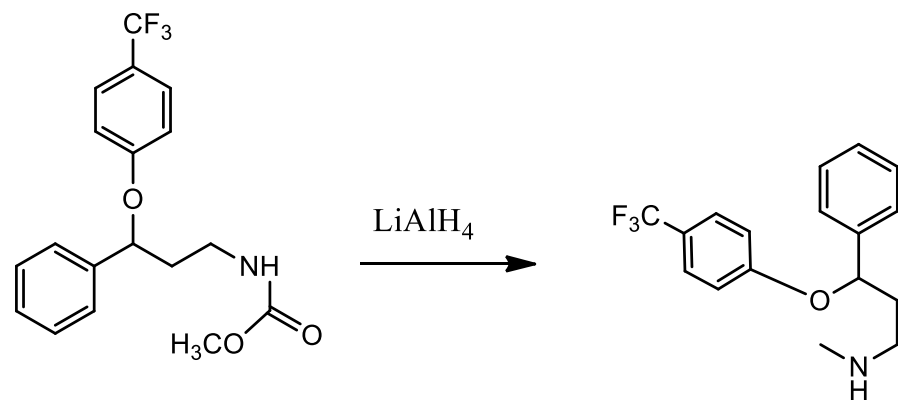
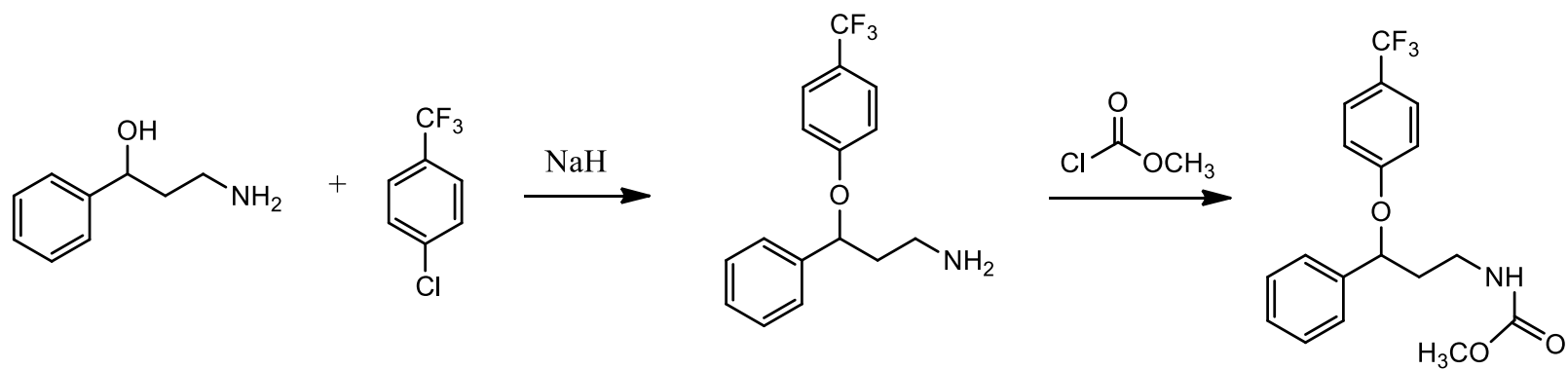
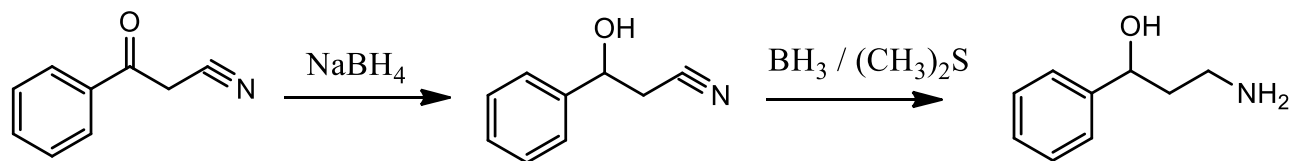


ES 2101654

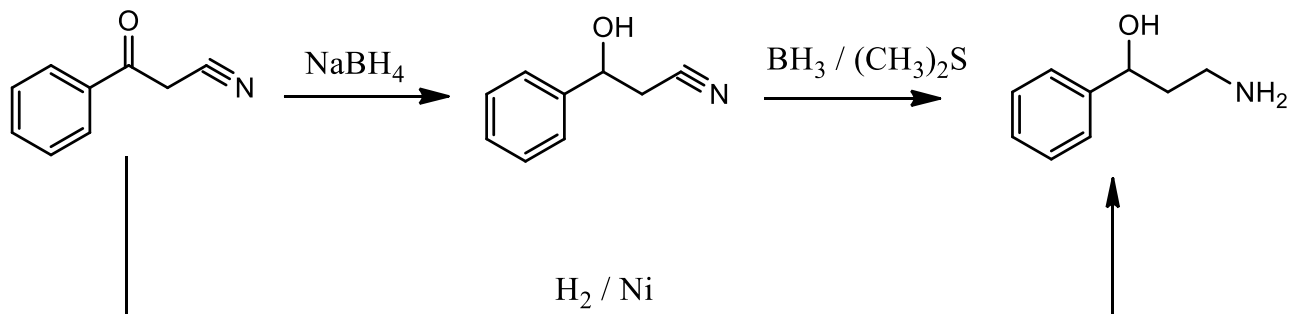
W produkcie końcowym znaleziono zanieczyszczenie dające pik w HRMS = 307.1183, podczas gdy dla wzorcowej Fluoksetyny wynosi on 307.1175. HPLC wykazuje iż jest to jednak inna substancja ale o zbliżonej polarności. Jaka może być budowa tego związku i na którym etapie on powstaje?



# Synteza Fluoksetyny ver III



# Synteza Fluoksetyny ver III



Czy możliwa jest adaptacja przemysłowa tej metody syntezy Fluoksetyny, polegająca na Wykonaniu jednoczesnej redukcji obu grup funkcyjnych?

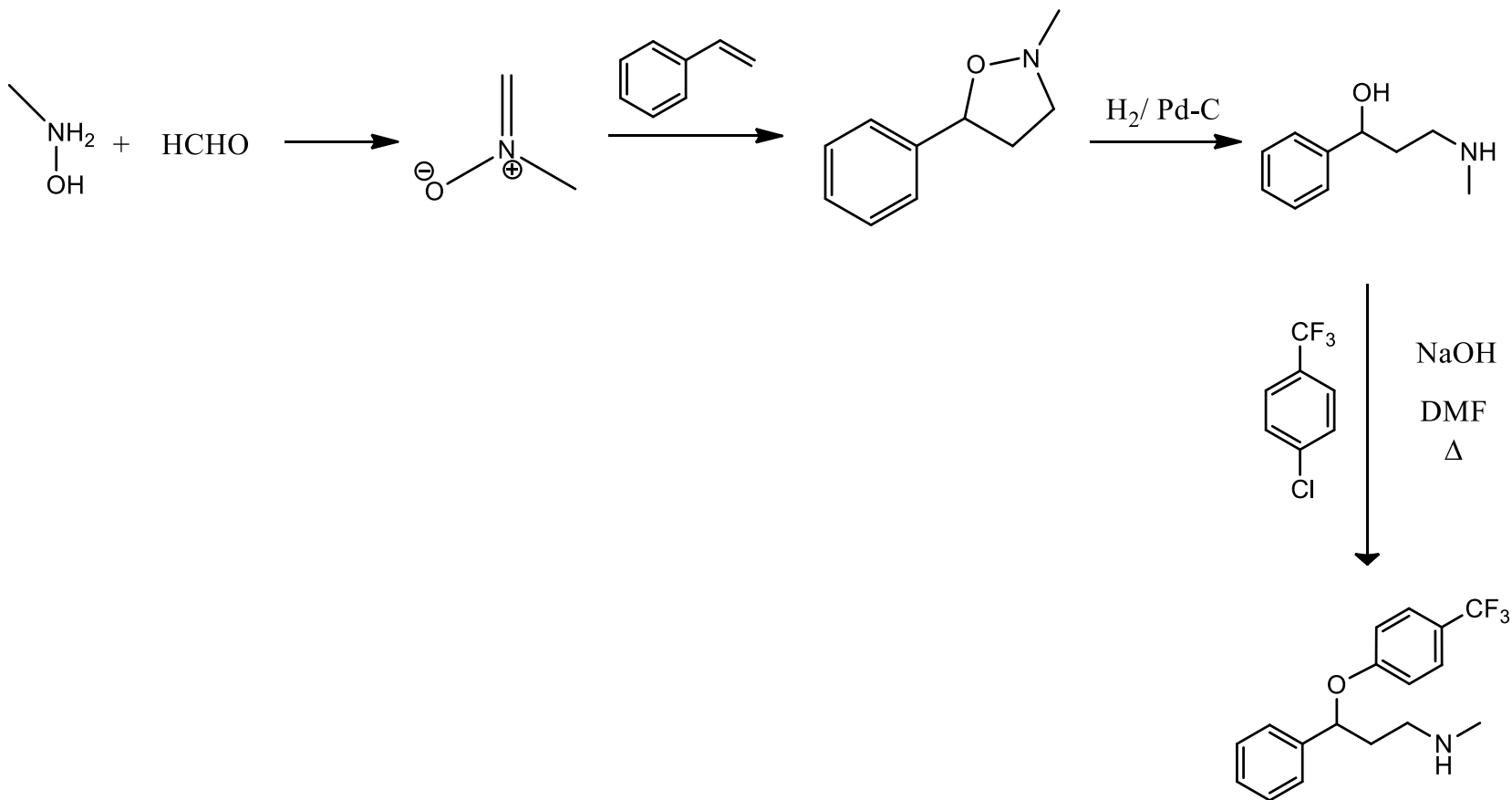
Jaki nie pożądany proces może być przyczyną niepowodzenia dla tej modyfikacji?

Redukcja alkoholu benzyłowego

Jakie inne reakcje w tej ścieżce mogą być źródłem zanieczyszczeń, zmniejszania wydajności itp.?

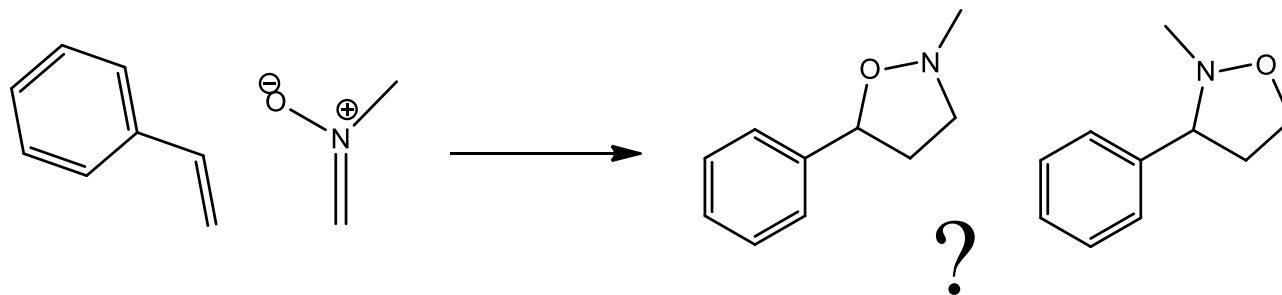
Substytucja w układzie aryłowym.

# Synteza Fluoksetyny ver. IV

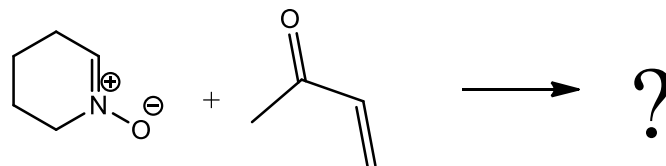
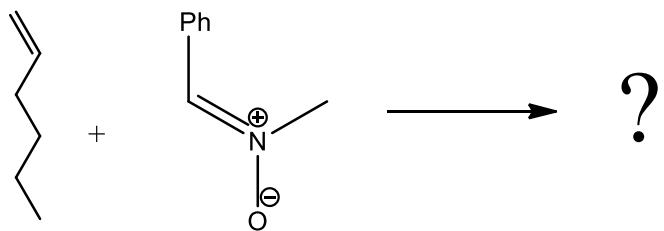
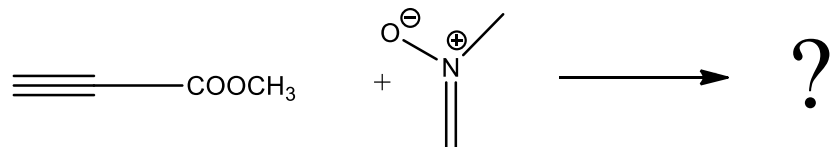
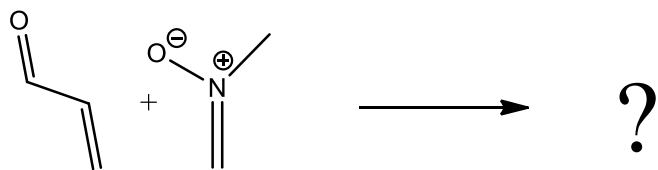


US 5760243

Dlaczego w wyniku cykloaddycji 1,3-dipolarnej nitronu do styrenu powstaje produkt w którym tlen przyłącza się do węgla benzyłowego, a nie odwrotnie?

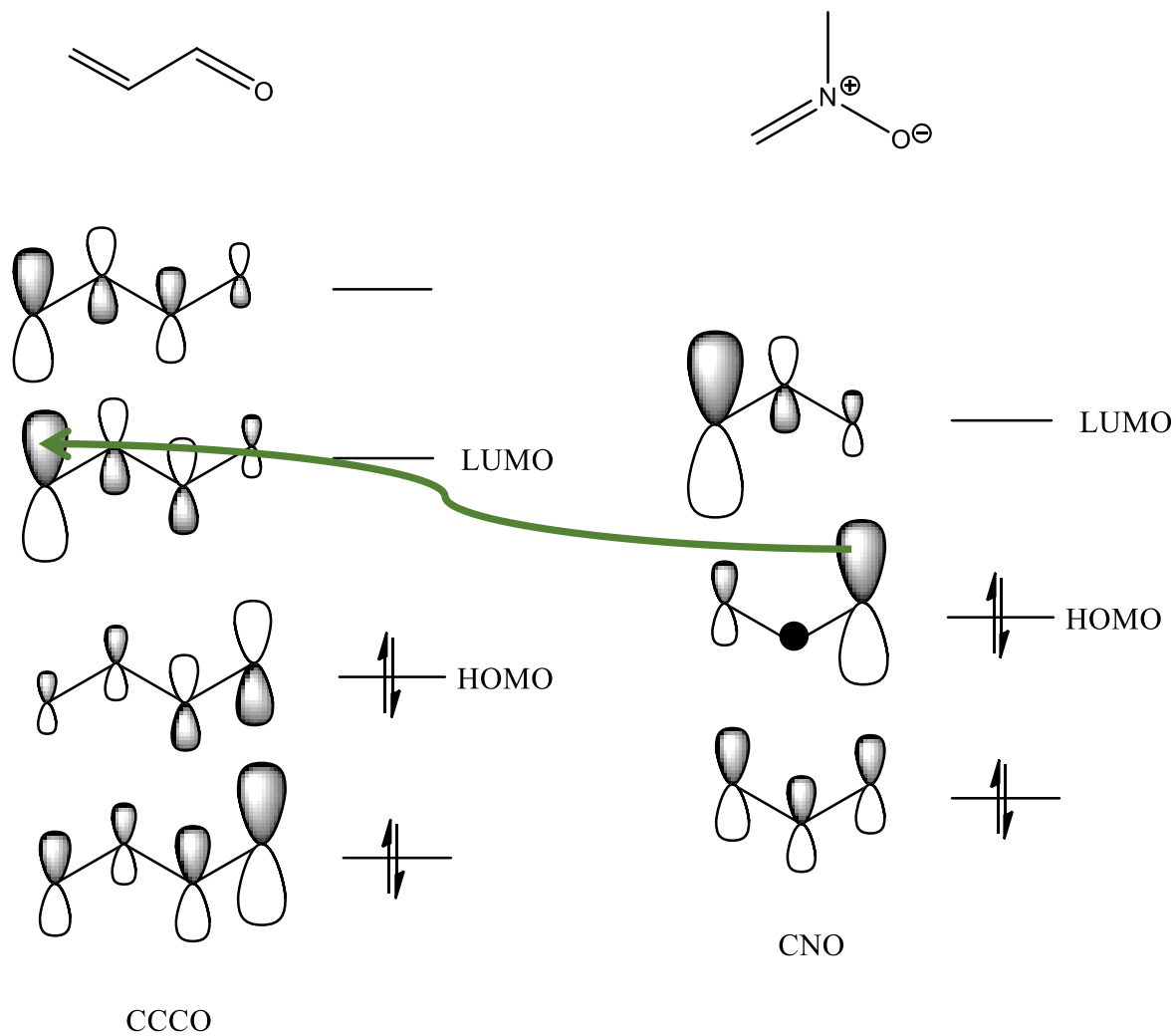


Jakie produkty powstaną w innych reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji?

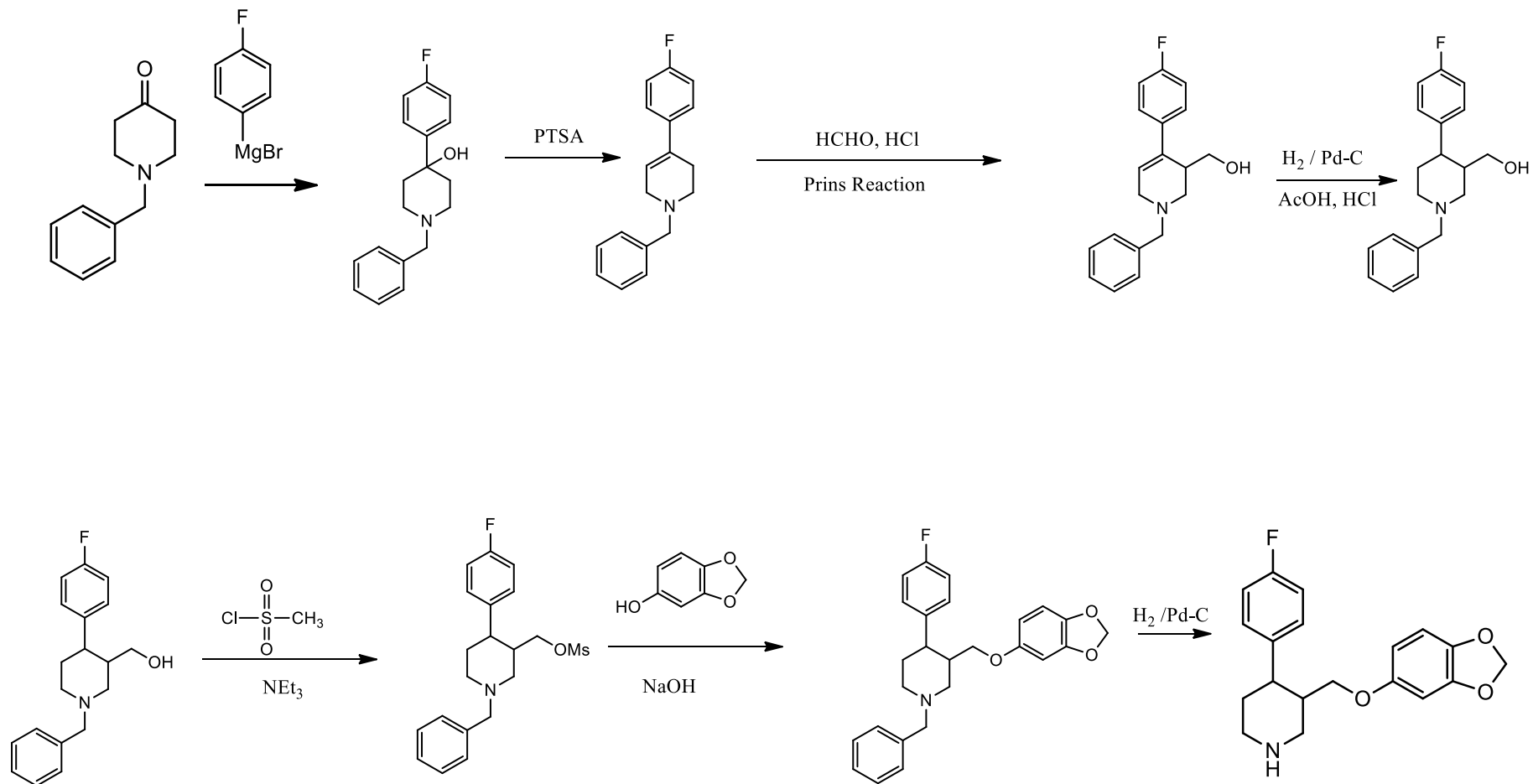




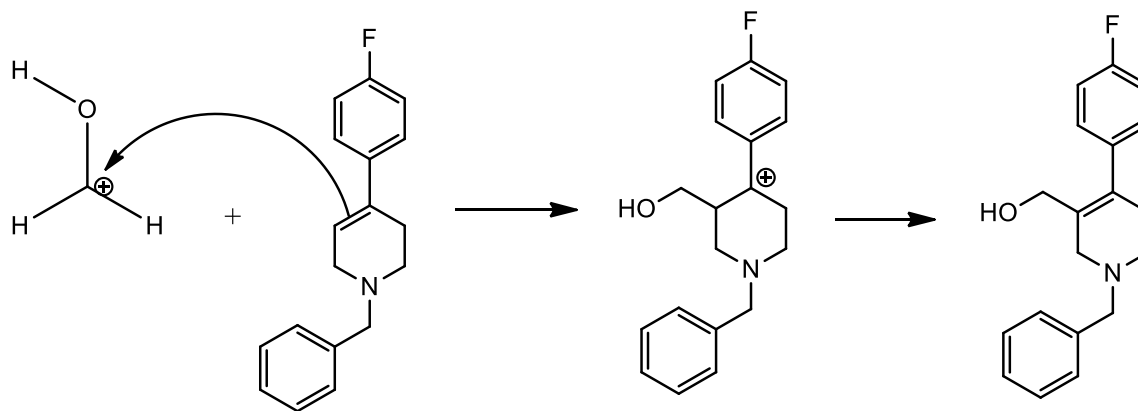
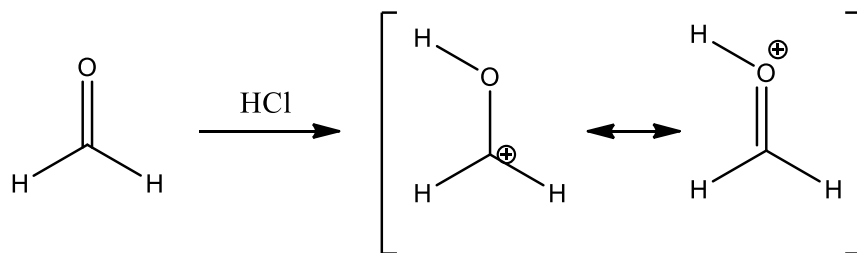
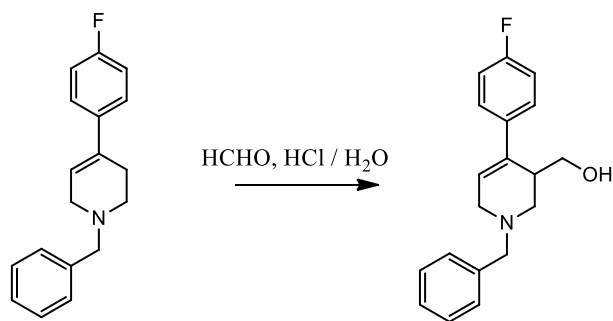
# Regioselektywność w reakcji 1,3-dipolarnej addycji nitronów



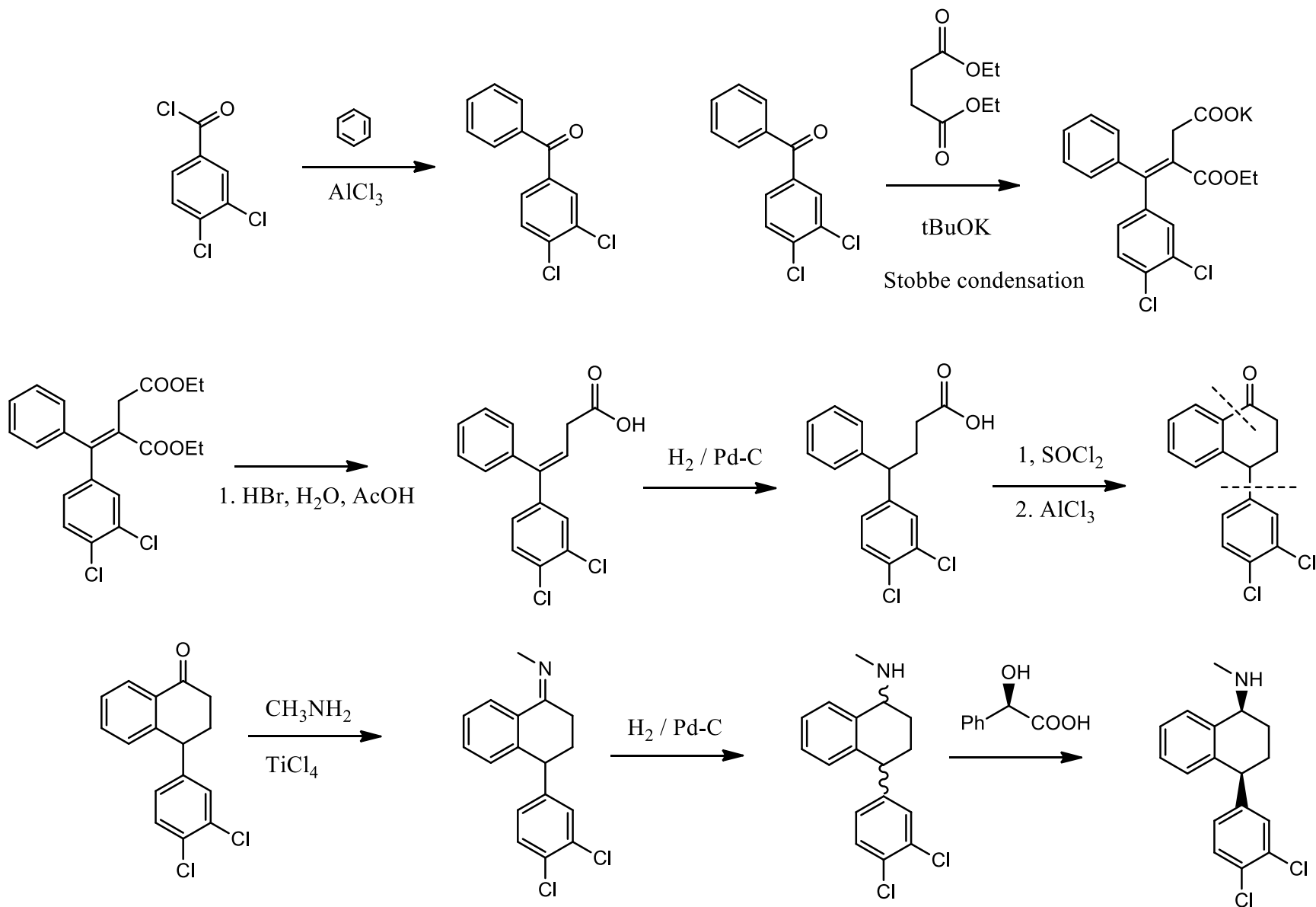
# Paroksetyna – inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny



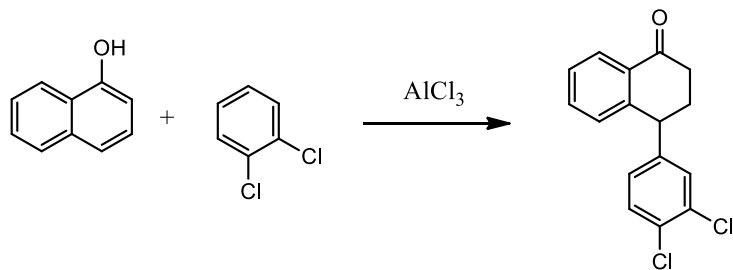
# Reakcja Prinsa



# Sertralina

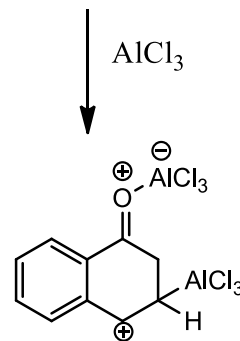
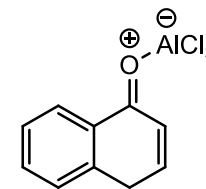
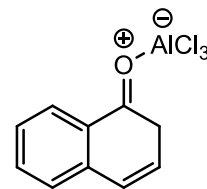
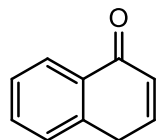
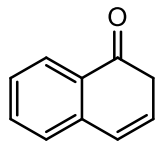
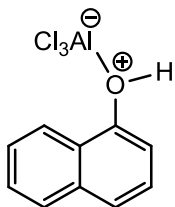


# Modyfikacja syntezy Sertraliny otrzymywanie tetralonu w jednym etapie



EP 346226 (1989)

Jak wyjaśnić ten proces?



# Kondensacija Stobbego

