

## Synteza klasyczna

### ETAP 1 Synteza kwasu N-ftaloilo-L-glutaminowego

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 250 mL należy umieścić 37,5 mL pirydyny, 14,9 g bezwodnika ftalowego oraz 15,7 g kwasu L-glutaminowego. Tak uzyskaną mieszaninę należy ogrzewać pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 115°C w czasie 1,5 godziny, ochłodzić do temperatury 75°C i dodać 100 mL zimnej wody. Uzyskany roztwór należy zakwasić 6N HCl do pH 1,2 i mieszać intensywnie w temperaturze 10-15°C przez 2 godziny (można także przechować mieszaninę w lodówce w odpowiednio zabezpieczonym i opisanym naczyniu). Uzyskany biały osad należy odsączyć pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyć zimną wodą (3 × 10 mL), wysuszyć i oznaczyć temperaturę topnienia. Wartość literaturowa 191–193°C.

### ETAP 2

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 250 mL umieszczamy uzyskany w etapie 1 produkt, octan amonu (25,6 g), eter difenyłowy (20 mL). Mieszaninę ogrzewamy pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 170-175°C przez 45 min. Po ostudzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 90°C dodajemy 60 mL zimnej wody a następnie mieszamy przez 20 min. Uzyskaną mieszaninę utrzymujemy następnie w temperaturze 5-10°C w czasie 2 godzin. Uzyskany osad odsączamy, przemywamy zimną wodą (3 × 10 mL) i suszymy na powietrzu. Suchy osad rozpuszczamy w metanolu (30 mL) i ogrzewamy pod chłodnicą zwrotną utrzymując mieszaninę przez 20 minut w stanie wrzenia. Następnie oddestylowujemy połowę objętości rozpuszczalnika a mieszaninę chłodzimy do temperatury 10-15°C i utrzymujemy w niej przez 2 godziny (można także przechować mieszaninę w lodówce w odpowiednio zabezpieczonym i opisanym naczyniu). Uzyskany osad należy odsączyć, wysuszyć i oznaczyć temperaturę topnienia (wartość literaturowa 269–271°C).

Literatura: Facile Synthesis of Thalidomide, Binh Duong Vu\*, Ngoc Minh Ho Ba, and Dinh Chau Phan\*

Org. Process Res. Dev. 2019, 23, 7, 1374–1377

### Synteza wspomagana mikrofalami.

W naczyniu do syntezy mikrofalowej należy umieścić 100 mg (0,68 mmol) bezwodnika ftalowego, 100 mg kwasu glutaminowego (0,75 mola), DMAP (20 mg, 0,16 mmol) oraz 40 mg (0,75 mmol) chlorku amonu. Po zamknięciu naczynka, należy je umieścić w syntezaorze mikrofalowym i ogrzewać w temperaturze 150°C w czasie 10 minut (150 W). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodajemy 15 mL mieszaniny aceton/octan etylu (50/50 v/v). Warstwę organiczną należy przemyć wodą (2 × 10 mL) i wysuszyć nad bezwodnym siarczanem sodu. Uzyskany po odseparowaniu środka suszącego roztwór należy częściowo odparować na wyparce obrotowej a następnie dodać 30 mL heksanu. Wytrącony biały osad należy odsączyć, wysuszyć, oznaczyć temperaturę topnienia oraz wykonać analizę <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

Literatura: A Novel Green Synthesis of Thalidomide and Analogs. Ellis Benjamin, Yousef M. Hijji, Journal of Chemistry, Volume 2017, Article ID 6436185, <https://doi.org/10.1155/2017/6436185>