

**PRVI DELNI KOLOKVIJ PRI VAJAH IZ FARMACEVTSKE KEMIJE III**  
**27.1.2011**

A

Ime in priimek.....

SKUPINA (obkrožite)

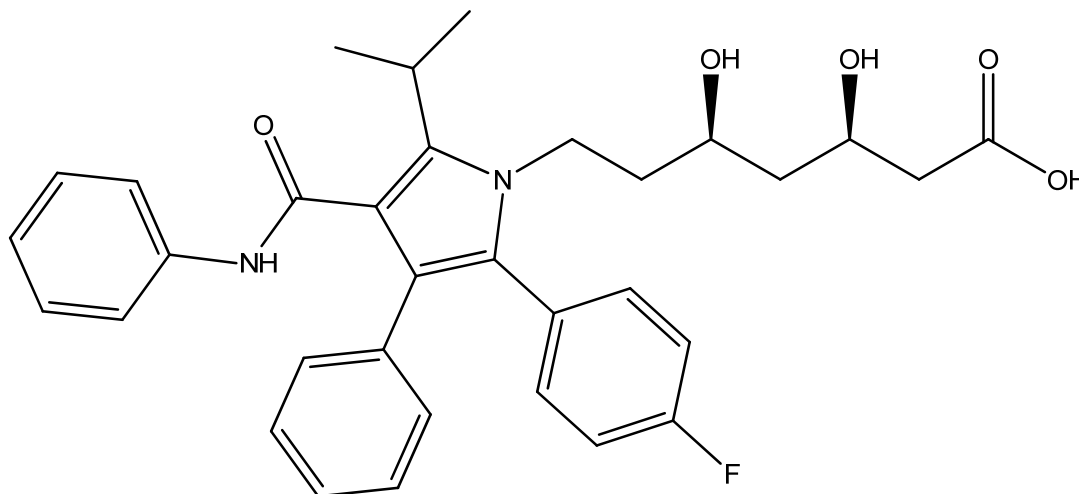
Vpisna številka..... PON1 PON2 PON3 TOR SRE ČET PET1 PET2

Število točk:

1.	/10	2.	/10	3.	/10	4.	/10	5.	/10	Σ	/50
----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	---	-----

1. a) Izračunajte porazdelitveni koeficient za učinkovino atorvastatin na podlagi spodnje strukturne formule.

b) Izračunajte porazdelitveni koeficient atorvastatina pri pH=7,4 z upoštevanjem popolne ionizacije kisle skupine in njenim prispevkom oziroma ustrezno fragmentno konstanto.

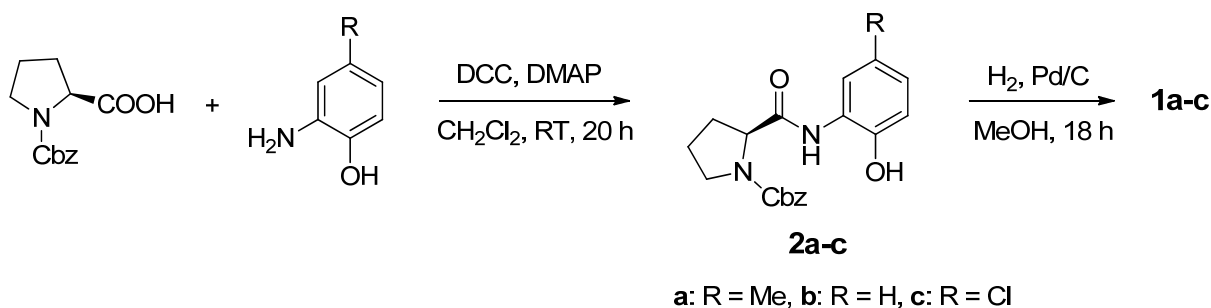


2. Preberite naslednji angleški predpis in odgovorite na spodnja vprašanja:

**General procedure for the preparation of catalysts (1a-c)**

To a stirred solution of *N*-benzyloxycarbonyl-L-proline (1.25 g, 5.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added 2-aminophenol or its derivative (5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). 4-(Dimethylamino)pyridine (DMAP, 61 mg, 0.5 mmol) and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC 1.03 g, 5 mmol) dissolved in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added to the resulting mixture. After stirring at room temperature for 20 h, the mixture was filtered. The resulting solution was washed with 1 mol/L HCl, water, saturated NaHCO<sub>3</sub>, then brine. After drying over sodium sulfate, the solution was concentrated under reduced pressure to afford a pale yellow oil.

Without further purification, the oil, 10% Pd/C (0.269 g) and methanol (30 mL) were placed in a round-bottom flask and stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 8 h. After filtration through Celite to remove the solids, the solution was evaporated to dryness. The resulting oil was purified on a silica gel column with a mixture of chloroform and methanol (9:1, v/v) to give the corresponding product **1** which was further purified by recrystallization from a mixture of methanol and diethyl ether.

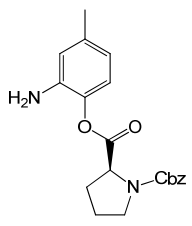
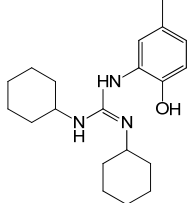


**Scheme 2.** Synthesis of *N*-(2-hydroxyphenyl)-(S)-prolinamide derived catalysts **1a-c**

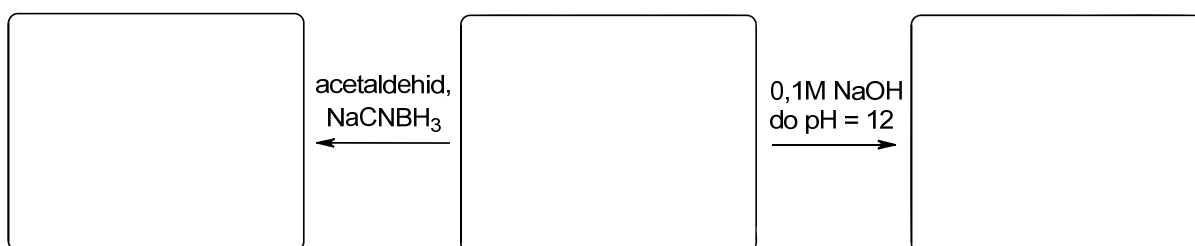
2.1 Kakšno vlogo ima DMAP pri tej reakciji? Odgovor pojasnite s pomočjo reakcijske sheme. (1t)

2.2 Narišite sintezno shemo priprave *N*-(benziloksikarbonil)-L-prolina iz L-prolina (napišite uporabljena topilo/a, reagente in pogoje reakcije)! (1,5t)

2.3 Poleg glavnega produkta (**2a**) je pri sintezi teoretično možnih vsaj 5 stranskih produktov. Dopolnite manjkajoče dele v tabeli (**A-L**)! (12 x 0,5t)

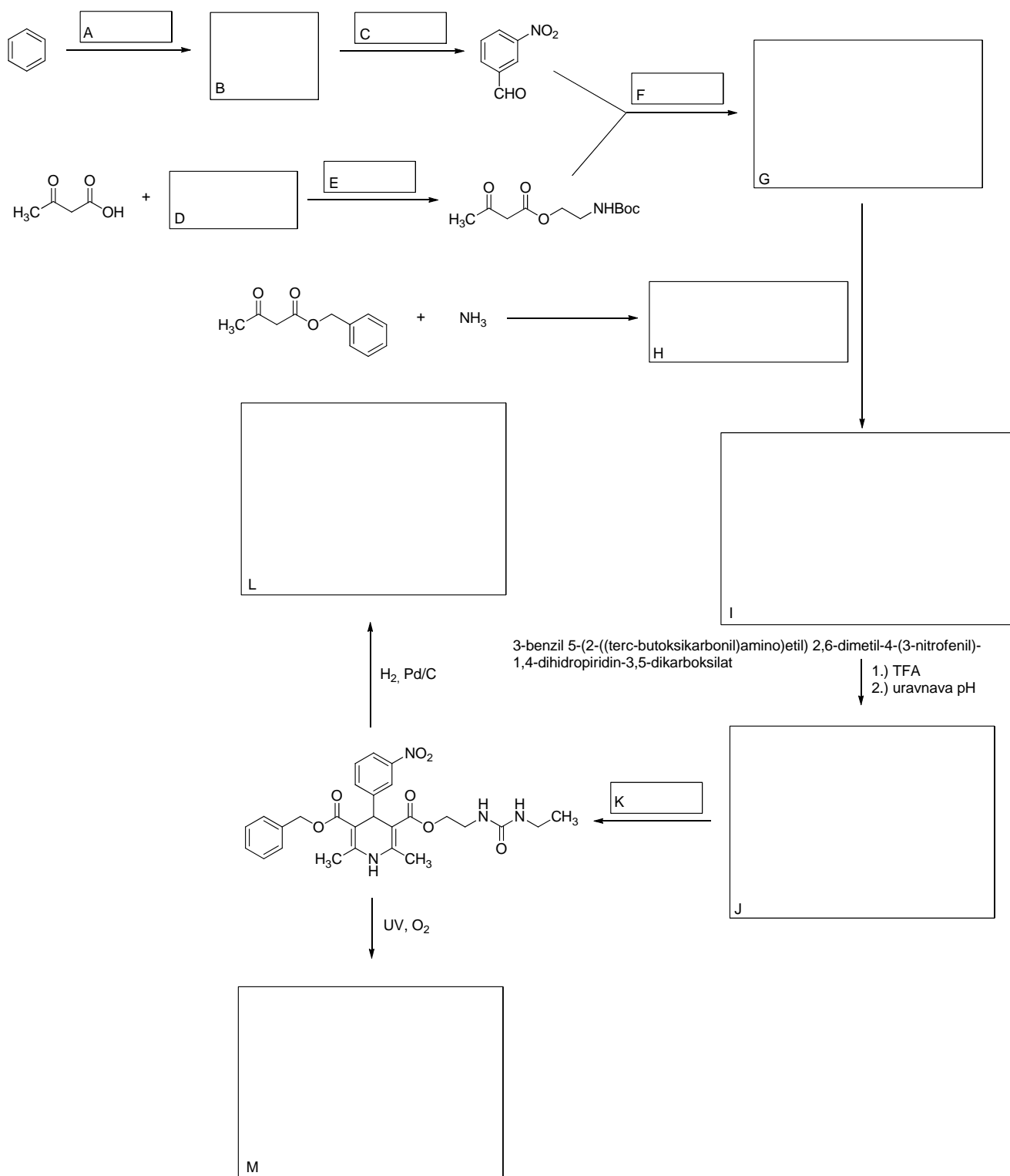
Stranski produkt	Struktura	Modifikacija postopka, s katero lahko preprečimo nastanek stranskega produkta	Postopek izolacije, s katerim se <b>znebimo</b> / bi se lahko znebili stranskega produkta	Specifični orositveni reagent za stranski produkt
Dicikloheksil sečnina	<b>A</b>	X	<b>B</b>	X
N,O-diaciliran analog	<b>C</b>	<b>D</b>	rekristalizacija	X
<b>E</b>		<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
Gvanidinski derivat		<b>I</b>	rekristalizacija	<b>J</b>
<b>K</b>	<b>L</b>	Nižja temperatura (ledena kopel)	rekristalizacija	ninhidrin + segrevanje

2.4 Narišite strukturo produkta **1a** in napišite produkta, ki ju dobimo ob dodatku acetaldehid/ $\text{NaCNBH}_3$  ali  $0,1\text{M NaOH}$ ? (1,5t)

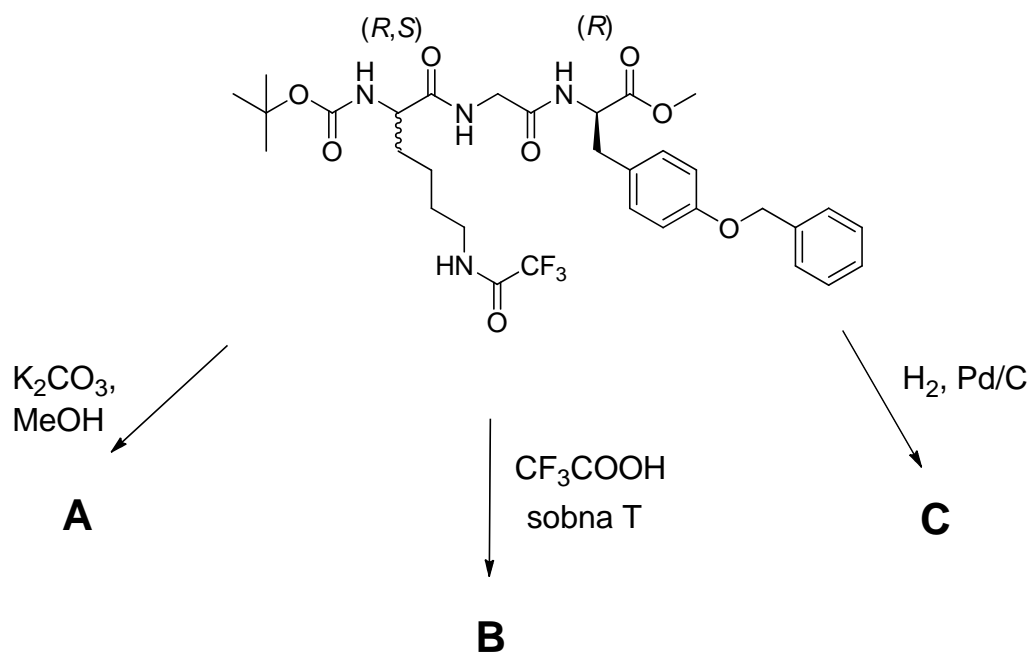


3. Sintetizirajte metil (1-{{5-(4-amino-*N*-izopropilfenilsulfonamido)pentil}amino}-1-okso-3,3-difenilpropan-2-il)karbamat iz benzena, 2-amino-3,3-difenilpropanojske kisline, 2-propilamina, dibenzilamina, 1-bromo-5-kloropentana in trifluoroacetanhidrida. (10 t)

4. Dopolnite reakcijsko shemo.



5.



5.1 Narišite strukturne formule posameznih produktov A-C! (3 × 2 t)

5.2 S katerim orositvenim reagentom lahko spremljamo nastanek produkta C? (1 t)

5.3 a) Skicirajte TLC kromatogram izhodne spojine (i. sp.) in produkta **B** v mobilni fazi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$  na normalnofaznem silikagelu? (1 t)



b) Kaj bi se zgodilo z retencijskim faktorjem izhodne spojine, če v mobilni fazi povečamo odstotek  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ? (0.5 t)

c) Koliko lis pričakujete po razvijanju TLC kromatograma izhodne spojine v mobilni fazi  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 5/1/1$  na reverznofaznem silikagelu z dodanim kiralnim selektorjem? (0.5 t)

5.4 Narišite strukturo produkta **D**, ki bi nastal po reakciji spojine **A** s cikloheksilizocianatom. (1 t)