

PRVI DELNI KOLOKVIJ PRI VAJAH IZ FARMACEVTSKE KEMIJE III
27.1.2011
B

Ime in priimek..... SKUPINA (obkrožite)
 Vpisna številka..... PON1 PON2 PON3 TOR SRE ČET PET1 PET2

Število točk:

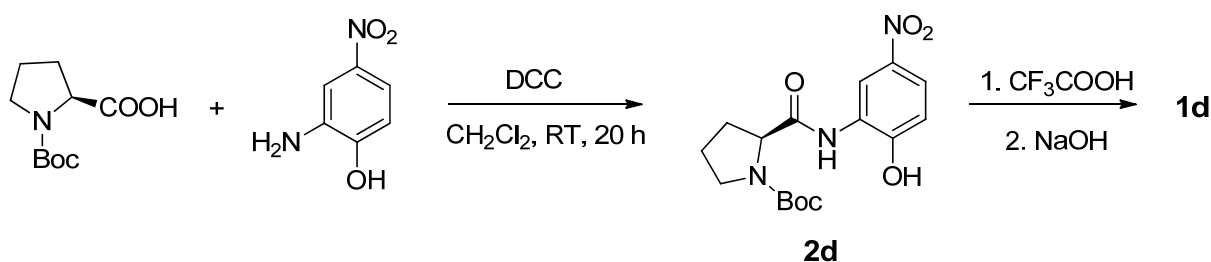
1.	/10	2.	/10	3.	/10	4.	/10	5.	/10	Σ	/50
----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	---	-----

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

General procedure for the preparation of catalyst (1d)

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-proline (1.075 g, 5 mmol), 2-amino-5-nitrophenol (0.77g, 5 mmol) and DCC (1.13 g, 5.5 mmol) were dissolved in 15 mL of dried THF. After stirring overnight at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure, the resulting solid was purified through a silica gel column with an eluent of CH₂Cl₂ and CH₃OH (50:1, v/v) to afford a light yellow solid **2d**.

To a stirred ice-cooled solution of **2d** (0.526 g, 1.5 mmol) in 30 mL of CH₂Cl₂ was added 5 mL of TFA dropwise. The reaction was allowed to warm up to room temperature and monitored with TLC. After **1d** was consumed completely, the solution was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 40 mL of water. The aqueous solution was neutralized to pH 7-8 with 0.5 mol/L NaOH to give a precipitate of compound **1d**.



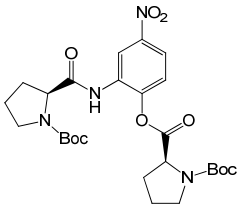
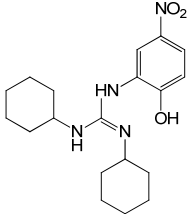
Scheme 2. Synthesis of *N*-(2-hydroxyphenyl)-(*S*)-prolinamide derived catalysts **1**

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

1.2 Z dodatkom katere spojine bi lahko pospešili reakcijo in tako izboljšali izkoristek? Odgovor pojasnite s pomočjo reakcijske sheme. (1t)

1.3 Narišite strukturo produkta **1d**! Kaj bi se zgodilo, če bi z NaOH naalkalili do pH= 11 (narišite strukturo)? (1t)

1.4 Poleg glavnega produkta (**2d**) je pri sintezi teoretično možnih vsaj 5 stranskih produktov. Dopolnite manjkajoče dele v tabeli (**A-J**)! (10 x 0,5t)

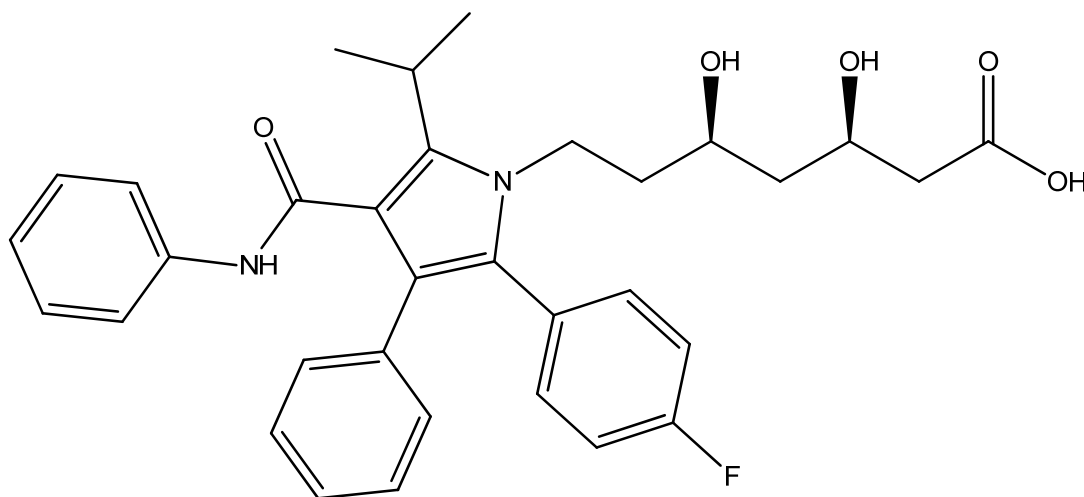
Stranski produkt	Struktura	Modifikacija postopka, s katero lahko preprečimo nastanek stranskega produkta	Specifični orositveni reagent za stranski produkt
Dicikloheksil sečnina	A		
B		C	
O-aciliran analog	D		E F
Gvanidinski derivat		G	H
I	J	Nižja temperatura (ledena kopel)	ninhidrin + segrevanje

1.5 Večina stranskih produktov odstranimo s pomočjo kolonske kromatografije. Kako bi se lahko znebili dicikloheksilsečnine in kako bi se s pomočjo ekstrakcije znebili O-aciliranega analoga? (1t)

1.6 Kaj nastane pri reakciji spojine **1d** s H_2 , Pd/C? Narišite strukturo. (0,5t)

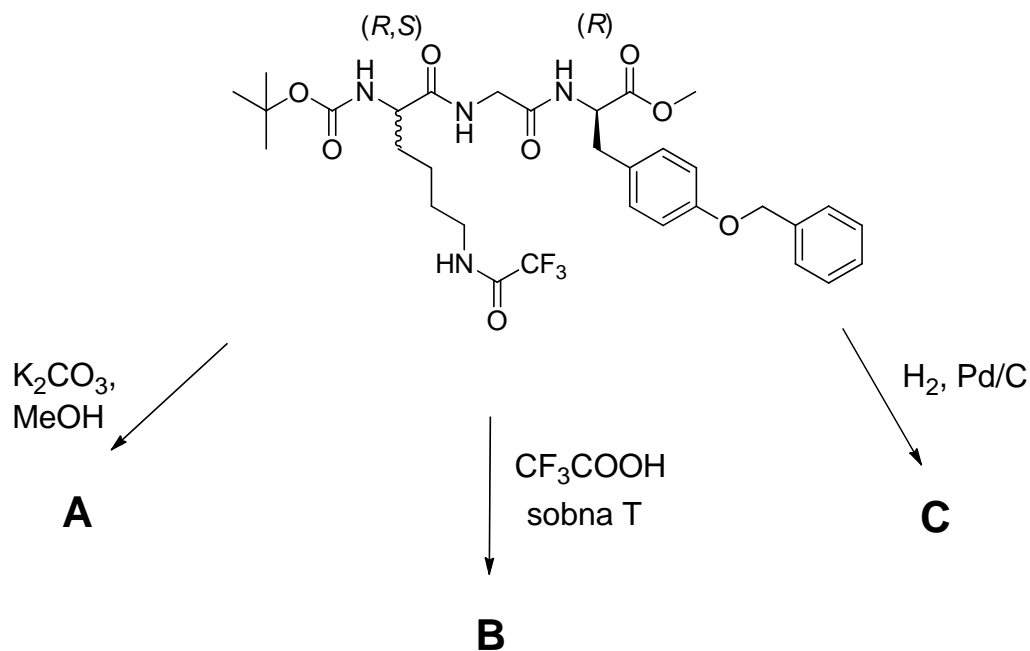
2. a) Izračunajte porazdelitveni koeficient za učinkovino atorvastatin na podlagi spodnje strukturne formule.

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



3. Sintetizirajte metil (1-{{4-(4-amino-*N*-izopropilfenilsulfonamido)butil}amino}-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat iz benzena, 2-amino-3-fenilpropanojske kisline, 2-propilamina, dibenzilamina, 1-bromo-4-klorobutana in trifluoroacetanhidrida. (10 t)

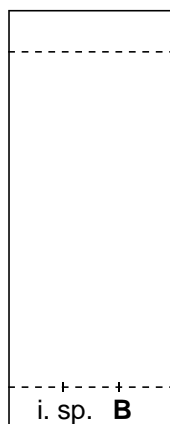
4.



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

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

4.3 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 zmanjšamo odstotek CH_2Cl_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)

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

5 Dopolnite reakcijsko shemo.

