

**PRVI DELNI KOLOKVIJ PRI VAJAH IZ FARMACEVTSKE KEMIJE III**  
**23. 1. 2012**

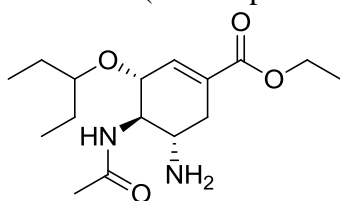
A

Ime in priimek..... SKUPINA (obkrožite)  
Vpisna številka..... PON TOR1 TOR2 SRE ČET1 ČET2 PET1 PET2

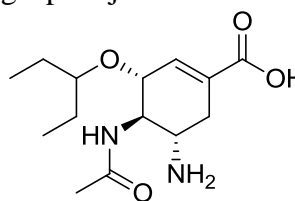
Število točk:

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

1. a) Izračunajte porazdelitveni koeficient za predzdravilo oseltamivir in učinkovino oseltamivir karboksilat (derivat po hidrolizi) na podlagi spodnjih strukturnih formul.



OSELTAMIVIR



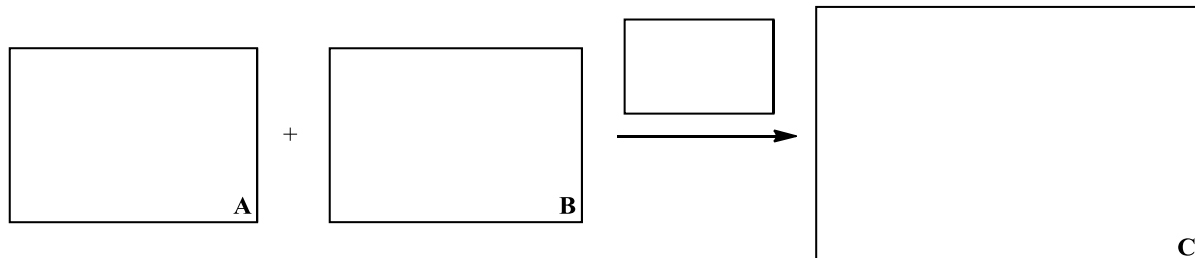
OSELTAMIVIR KARBOKSILAT

b) Izračunajte navidezna porazdelitvena koeficienta oseltamivira ( $pK_a = 7,75$ ) pri  $pH=5$  (začetek duodenuma) in  $pH=7,4$  (plazma). Komentirajte dobljena rezultata v luči porazdelitvenih lastnosti oseltamivira. (10t)

2. Reakcijo sinteze dipeptida smo izvedli po naslednjem postopku iz angleške literature:

To a stirred solution of (2*S*,3*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methylpentanoic acid (**A**) (2,0 mmol) and ethyl (*R,S*)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate (**B**) (2.2 mmol) in dry dichloromethane (30 mL), DCC (0.49 g, 2.4 mmol) and DMAP (0.02 g, 0.2 mmol) were added at 0 °C. After 0.5 h the reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for another 12 h and filtered. The obtained solution was washed with diluted HCl (pH = 4) (2 x 15 mL), water (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure.

2.1 Dopolnite reakcijsko shemo sinteze dipeptida! (1,5t)



2.2 Katere spojine smo se znebili s filtracijo? Narišite strukturo! (0,5t)

2.3 Kateri stranski produkt bi lahko še dobili? S pomočjo katere zaščitne skupine, ki bi se odstranila pod drugačnimi pogoji kot zaščitni skupini, ki sta že prisotni na obeh reagentih, bi preprečili nastanek tega stranskega produkta? Navedite splošne reagente, ki se uporabljajo pri uvajanju te zaščite na to funkcionalno skupino. (1,5t)

2.4 Po končani izolaciji smo razvili TPK kromatogram in opazili, da reakcija ni potekla do konca. Narišite teoretični TPK kromatogram, ki bi ga dobili po detekciji lis pod UV lučko in sledeči orositvi z bromkrezolovim zelenim (stacionarna faza: silikagel, mobilna faza: diklorometan/metanol = 9/1), če upoštevamo, da ni bilo prisotnih stranskih produktov? (1,5t)

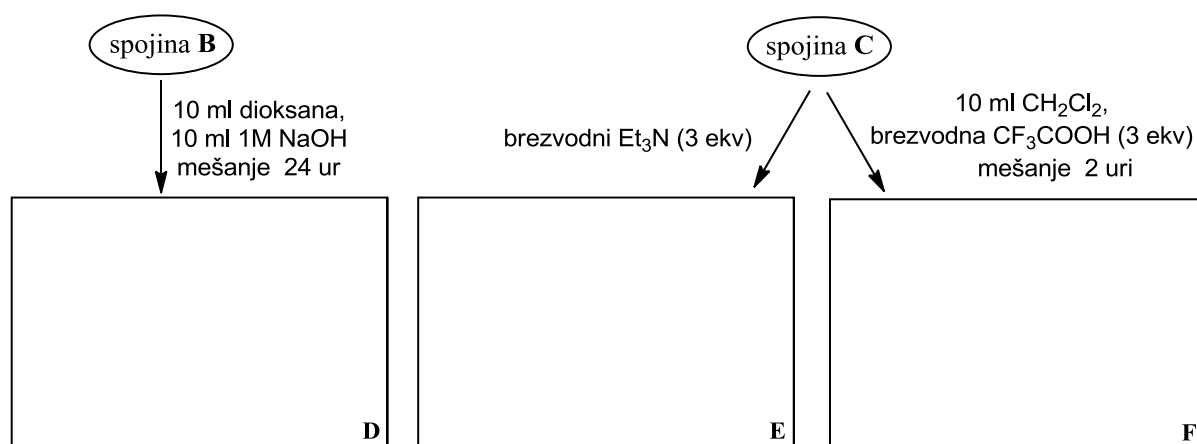
2.5 Koliko lis bi teoretično videli **(a)** pod UV lučko in **(b)** koliko po označitvi lis pod UV lučko in sledeči orositvi z bromkrezolovim zelenim, če bi zmes spojin **A**, **B** in **C** nanesli na plošče s kiralnim selektorjem (CHIRALPLATE) ter plošče razvili v mobilni fazi acetonitril/metanol/voda= 5/1/1? (1t)

**a:**

**b:**

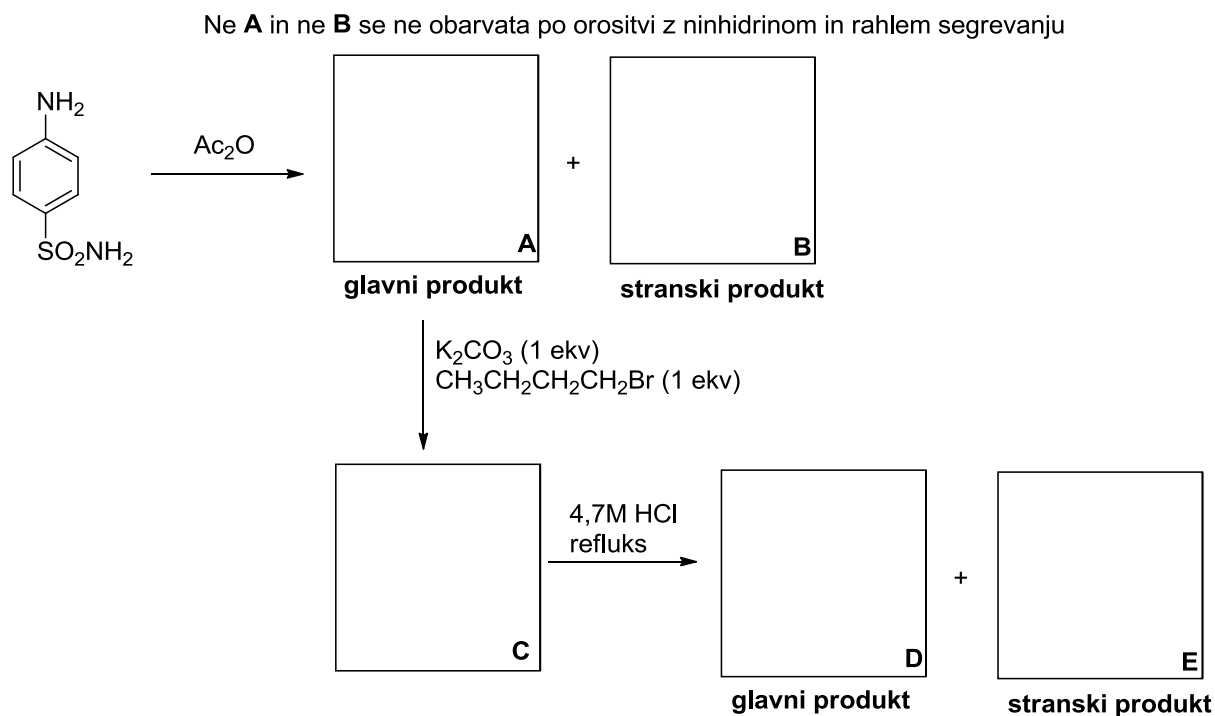
2.6 Kako bi se s pomočjo ekstrakcije znebili nezreagirane reagenta **A**? (1t)

2.7 Dopolnite manjkajoče strukture D, E in F! (3t)



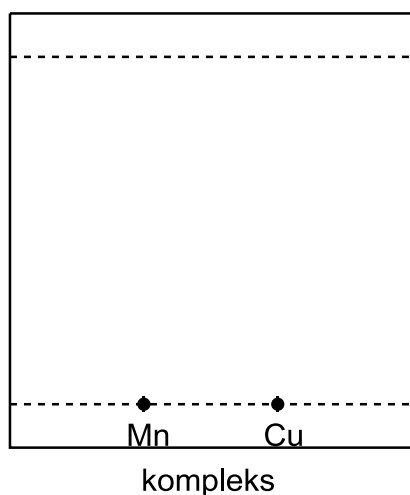
3. Iz 3,4-dihidroksibenzaldehida, benzena, 4-nitrotoluena, benzil 2-bromoacetata in dveh ekvivalentov 3-oksobutanojske kisline sintetizirajte 3-{2-[(3,4-diacetoksibenzil)oksi]-2-oksoetil} 5-(4-nitrobenzil) 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat. (10t)

4. V spodnjo shemo vrišite strukture produktov in stranskih produktov, ki nastanejo pri spodaj prikazanih reakcijah (4t).



5. Na vajah smo iz salicilaldehida in etilendiamina sintetizirali mimetik encima superoksid dismutaze H<sub>2</sub>salen. Zapišite reakcijo sinteze H<sub>2</sub>salena (urejeno, z vsemi reagenti in produkti) ter strukturi kompleksov, ki nastaneta z manganovim(III) acetatom in bakrovim(II) acetatom. (4t)

Skicirajte kromatogram (TLC) manganovega in bakrovega kompleksa s H<sub>2</sub>salenom (SF:silikagel; MF: kloroform/metanol=9:1) in pojasnite zakaj pride do razlike med retencijskima faktorjema. (2t)



Zapišite in uredite redoks reakcije za **a)** SOD mimetično in **b)** katalazno aktivnost manganovega kompleksa (kompleks zapišite kot Mn<sup>n</sup>, n = ustrezno oksidacijsko število) z ustreznimi kisikovimi reaktivnimi zvrstmi. (4t)