

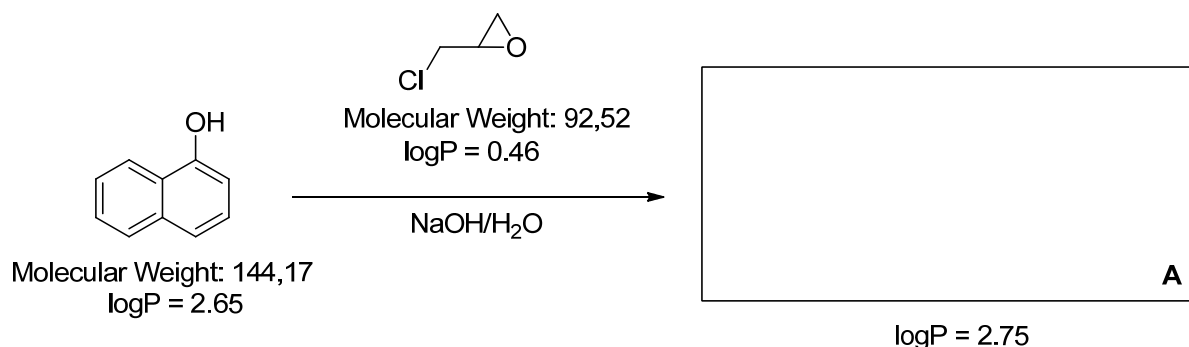
DRUGI DELNI KOLOKVIJ PRI VAJAH IZ FARMACEVTSKE KEMIJE III
27. 5. 2011

Ime in priimek..... SKUPINA (obkrožite)
 Vpisna številka..... PON1 PON2 TOR1 TOR2 SRE ČET PET1 PET2

Število točk:

1.	/10	2.	/10	3.	/10	4.	/10	5.	/10	6.	/10	Σ	/60
----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	---	-----

1. V laboratoriju smo na vajah iz farmacevtske kemije 3 izvajali sintezo propranolola. V prvi stopnji sta po spodnji shemi med seboj reagirala 1-naftol in epiklorhidrin (2,3-epoksi-1-kloropropan) ob prisotnosti NaOH kot baze. V raztopini NaOH (0,8 g) v 15 mL vode suspendiramo 1-naftol (25 mmol). Med mešanjem dodajamo po kapljicah epiklorhidrin (25 mmol). Reakcijsko zmes pustimo stati pri sobni temperaturi do naslednjih vaj. Po koncu reakcije reakcijsko zmes ekstrahiramo s 3×20 mL dietiletra, posušimo nad Na_2SO_4 in uparimo do suhega.



- a) Narišite strukturo produkta **A** (1t)
- b) Ker smo napačno izračunali potrebno količino NaOH in smo ga dodali le 0,8 g, je reakcija potekla samo z 80% izkoristkom glede na 1-naftol. Izračunajte maso produkta **A** in mase nezreagiranih izhodnih reagentov, če predpostavimo, da ni stranskih reakcij in izhodni reagenti ostanejo nespremenjeni! (2t)
- c) Koliko produkta **A** bomo ekstrahirali v organsko fazo, če upoštevamo vrednosti logP iz reakcijske sheme (P = porazdelitveni koeficient za sistem eter/voda)? (3t)

- d)** Katere spojine so poleg produkta **A** prav tako prisotne v organski fazi? Kakšna bo skupna masa po uparevanju? (2t)
- e)** Kakšna bi bila skupna masa po uparevanju organske faze če bi združene organske faze (60 mL dietiletra) pred uparevanjem sprali še s 60 mL 1M NaOH (predpostavimo, da preostali 1-naftol popolnoma ionizira)? (2t)
- 2.** Opišite in s pomočjo splošne strukturne formule pojasnite odnos med strukturo in delovanjem pri lokalnih anestetikih. (10t)

3.

- a)** Zapišite mehanizem sinteze fenitoina (5,5-difenil-2,4-imidazolidindiona) iz benzilne kisline z vmesnimi intermediati (aktivirana benzilna kislina z zaščiteno –OH skupino, aciklični ureid). Pri vseh stopnjah napiši popolno bilanco reakcije (vsi reagenti in vsi produkti). (4t)
- b)** Zapišite dva možna stranska produkta reakcije: reakcija na karbonilno skupino acetilnega dela mešanega anhidrida (1.) in nastanek diamida (2.) (napiši popolno bilanco reakcije - vsi reagenti in vsi produkti). (3t)
- c)** Narišite produkt, ki nastane pri reakciji fenitoina in 1M vodne raztopine NaOH (z vsemi resonančnimi oblikami). (3t)

4. Zapišite sintezno shemo sinteze delorazepama z IUPAC imenom:
7-kloro-5-(2-klorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on
iz (2-amino-5-klorofenil)(2-klorofenil)metanona. (3*t*)

Kako bi sintetizirali (2-amino-5-klorofenil)(2-klorofenil)metanon iz toluena in klorobenzena? Zapišite sintezno shemo. (4*t*)

Delorazepam želimo pretvoriti v derivat z IUPAC imenom:

1-(ciklopropilmetil)-7-kloro-5-(2-klorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ion
Katere reagente potrebujemo? Zapišite sintezno shemo. (3*t*)

5. Pri sintezi celekoksiba smo izhajali iz 4-metilacetofenona in etil trifluoroacetata ter najprej sintetizirali 4,4,4-trifluoro-1-(*p*-tolil)butan-1,3-dion. Po izolaciji smo produkt 1. stopnje segrevali skupaj z 4-hidrazinobenzen-1-sulfonamidom hidrokloridom v brezvodnem etanolu do tvorbe končnega produkta (celekoksib, 4-(5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzensulfonamid).
- a) Poimenujte reakciji, ki potečeta v 1. in 2. stopnji sinteze. (2*t*)
- b) Narišite strukturi produkta 1. in 2. stopnje sinteze, označite skupini, ki sta odgovorni za kislinske lastnosti obeh spojin in narišite ionizirani obliki obeh produktov. (4*t*)
- c) pKa celekoksiba je 11,1; izračunana pKa 4,4,4-trifluoro-1-(*p*-tolil)butan-1,3-diona pa 5,64. Reakcija sinteze celekoksiba ne poteče kvantitativno, zato imamo zmes celekoksiba in 4,4,4-trifluoro-1-(*p*-tolil)butan-1,3-diona. Opišite postopek, s katerim bi ločili obe spojini z uporabo ekstrakcije ob predvidevanju, da izračunana vrednost za pKa drži. (4*t*)

6. Dopolnite reakcijsko shemo:

