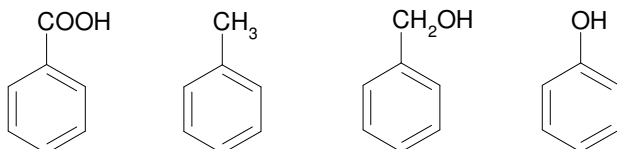


NALOGE ZA PONAVLJANJE
A) PRELIMINARNI KOLOKVIJ 2005/2006

VAJA: KROMATOGRAFIJA

1.

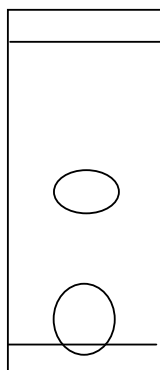
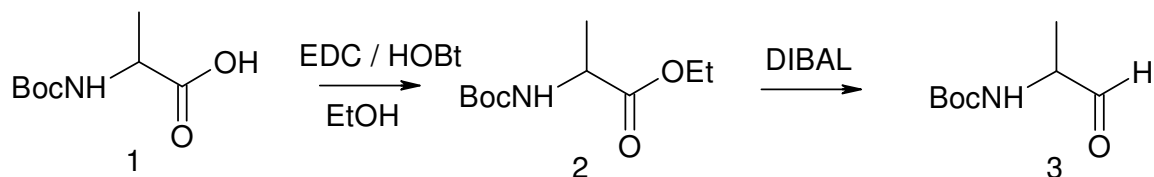
Kako bi s tankoplastno kromatografijo brez uporabe orositvenih reagentov identificirali naslednje spojine:



Na voljo imate TLC plošče s silikagelom in naslednje mobilne faze:

- diklorometan / metanol = 9 / 1
- acetonitril / voda / očetna kislina = 10 / 3 / 1
- etilacetat / heksan = 1 / 1
- acetonitril / vodna raztopina NaOH (1 M) = 10 / 3

2. V laboratoriju smo izvedli naslednjo reakcijo in nastajanje produktov smo spremljali s tankoplastno kromatografijo (mobilna faza CHCl_3 : MeOH = 9:1).



- Določi, katera lisa predstavlja spojino 1 in katera spojino 2!
 - Kateri spojine bomo videli pod UV lučko?
- Za vsako spojino predlagajte orositveni reagent!

3. Spojini A in B ločujemo z reverznofaznim silikagelom C-8 (s C-8 alkilnimi verigami zaetren silikagel) kot stacionarno fazo ter mešanico topil voda/acetronitril/ CF_3COOH =10/3/0,1

kot mobilno fazo. Spojina A ima v danem sistemu $R_f=0,3$, spojina B pa $R_f=0,43$. Katera spojina je bolj polarna? Kako bi znižali R_f spojine B s spremembo deleža ene izmed sestavin mobilne faze. Pri isti mobilni fazi bi bila retencijska faktorja danih spojin na stacionarni fazi C-18 (s C-18 alkilnimi verigami zaetren silikagel) višja ali nižja?

4. Spojini A in B ločujemo s tenkoplastno kromatografijo na stacionarni fazi silikagel z mešanico topil etilacetat/heksan=4/1 kot mobilno fazo. Spojina A ima v danem sistemu $R_f=0,1$, spojina B pa $R_f=0,43$. Katera spojina je bolj polarna? Kako bi s spremembo deleža ene izmed sestavin mobilne faze povečali R_f spojine B? Spojina A ima prosto karboksilno skupino. Pri isti mobilni fazi in aluminijevem oksidu kot stacionarni fazi bi bil njen R_f nižji ali višji?

5. Policisti ujamejo moškega (po poklicu kemijski inženir) in mu zasežejo več tablet. Policiste zanima, ali gre za ilegalne substance: morfin, kokain, PCP, ekstazi, speed. Pri zasliševanju so policisti od osumljenca izvedeli, da moški trpi zaradi povišanega pritiska, za kar ima tablete, ki vsebujejo prazosin (Vasoflex), občasno pa jemlje Plivadon (vsebuje kodein) zaradi kašlja in glavobolov. Zaradi zastrupitve z gobami pred nekaj leti, še vedno preventivno nosi injekcije atropina s seboj.

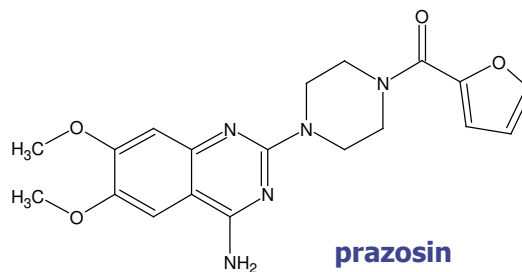
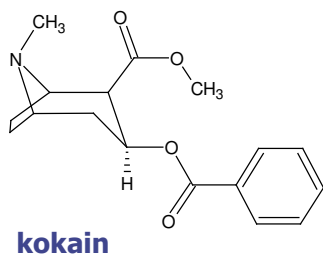
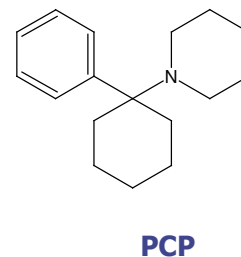
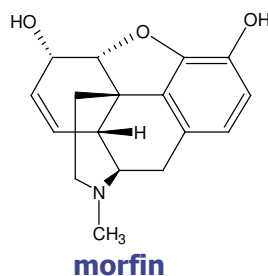
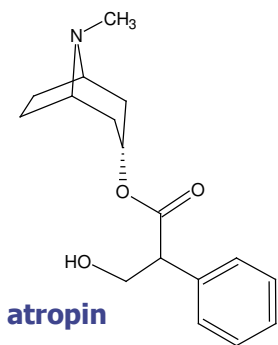
UGOTOVITVE

Zaseženo:

- steklenička tabletk z napisom Vasoflex (vsebuje tabletk različnih oblik)
- steklenička tabletk z napisom Plivadon
- injekcijske brizge z napisom ATROPINI SULFAS 1 mg

Standardov substanc trenutno nimate, ker še čakate na dovoljenje za uvoz Ministrstva za zdravje. TLC analiza pokaže:

- V vsakem vsebniku je ena substanca vidna pod UV
- Kako lahko dokažemo, da je v Plivadonu v resnici morfin, v Vasoflex-u PCP, v injekcijah pa čisto običajni kokain?
- S katerimi težavami se pri tem srečamo in kako jih lahko rešimo?

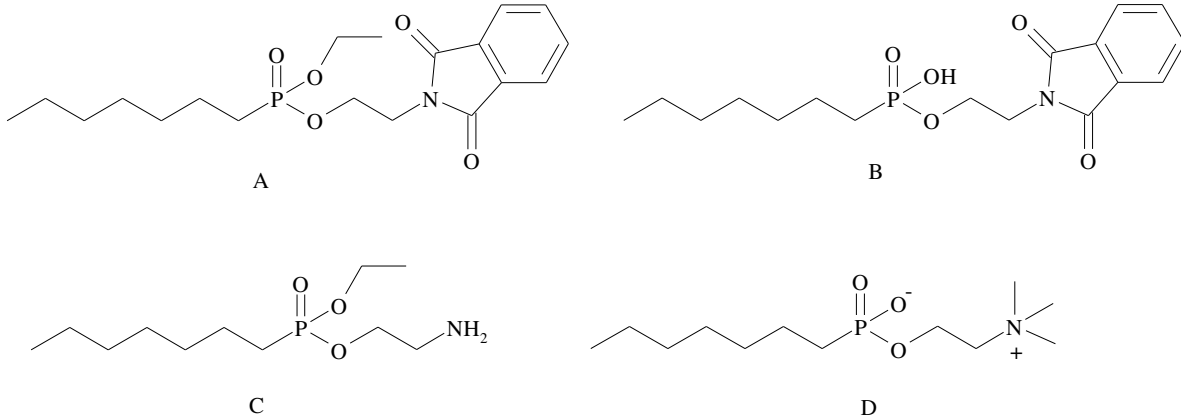


VPRAŠANJA

A) Katere substance pričakujete v posamezni steklenički?

- B) Kako bi lahko orientacijsko določili substance z uporabo TPK?
 C) Predlagajte mobilno fazo/e in stacionarno fazo/e!
 D) Predvidite pot spojine v predlagani mobilni fazi in način, kako bi dokazali, da ne gre za deklarirane substance?

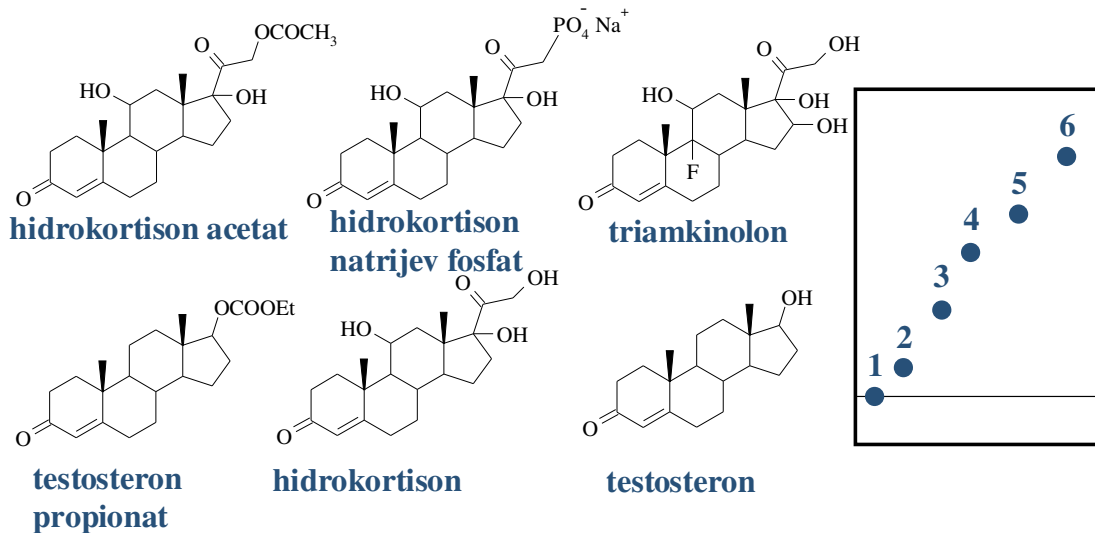
6.



- A) Katera od spojin ima v mobilni fazi EtAc/Heksan = 2/1 največji R_f; katera pa najmanjšega?
 B) Katere spojine so vidne pod UV-lučko?
 C) Kaj dosežemo z dodatkom kisline/baze pri posamezni spojini?
 D) Predlagajte orositvene reagente za posamezno spojino!

7. Steroide nanesemo na TLC ploščico (silikagel). Kromatogram razvijemo v mobilni fazi DIKLOROMETAN/ETER/METANOL/VODA (77:15:8:1) ter pod UV svetlobo detektiramo lise prikazane na spodnjem kromatogramu.

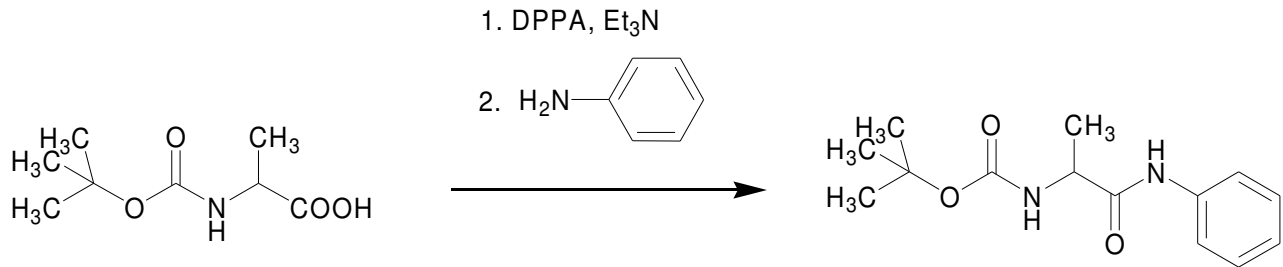
- A) Ugotovi katere lise ustrezajo posameznim steroidom!
 B) Kaj se zgodi, če povečamo količino metanola v mobilni fazi?
 C) Ali pričakujete kakšne težave, ker se v mobilni fazi uporablja voda?
 D) Ali bi dodatek kisline v mobilno fazo vplival na potovanje navedenih steroidov?



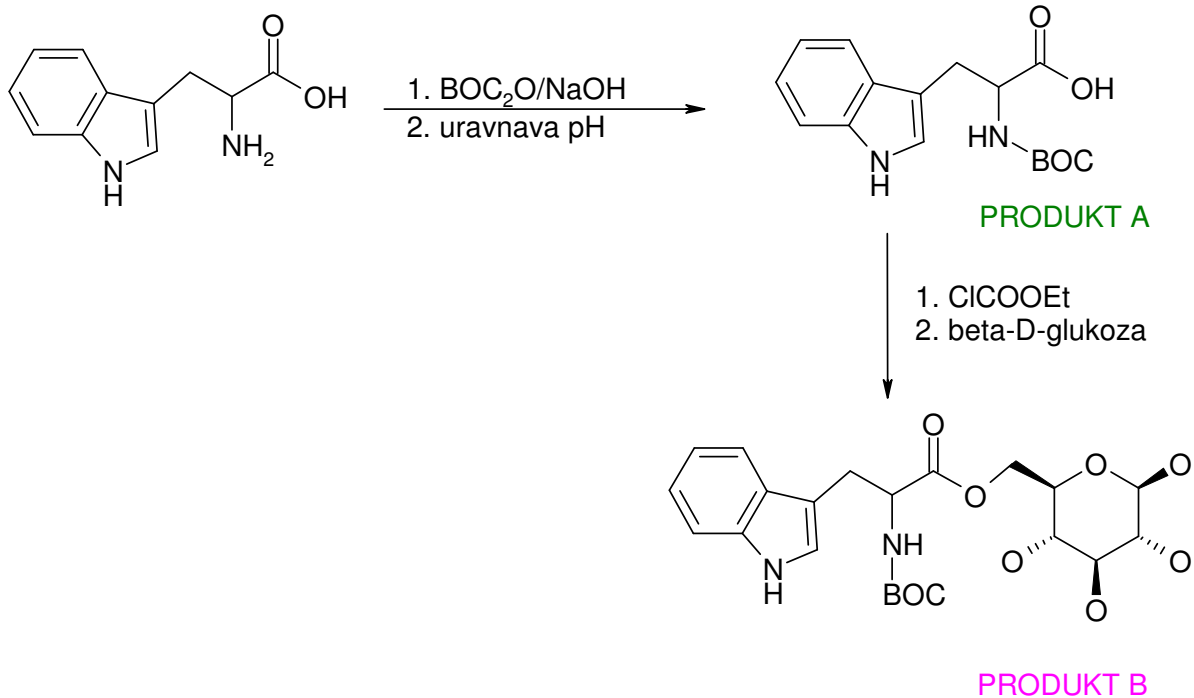
VAJA: KROMATOGRAFIJA 2

1. S TLC spremljamo reakcijo pripenjanja anilina na BOC-alanin. Nariši pričakovani TLC obeh izhodnih spojin in reakcijske zmesi, če kot SF uporabimo silikagel in kot MF uporabimo etilacetat/heksan = 1/1. Kakšen je pričakovani TLC, če kot SF uporabimo C-18 reverznofazni silikagel in kot MF zmes H₂O/CH₃CN = 3/1?

Reakcija:



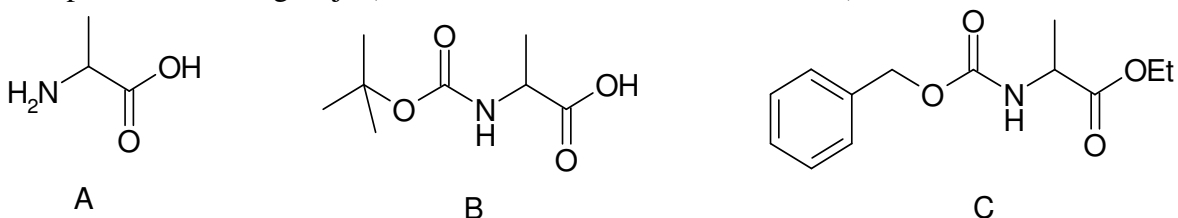
2. Izvajamo naslednji reakciji (izhodni spojin: d,l-triptofan, beta-d-glukoza):



Za oceno poteka reakcije pri obeh reakcijah razvijemo TLC.

- Koliko lis pričakujemo na TLC (SF=silikagel, MF=kloroform/metanol 5/1) pri produktu A in B?
- Čemu pripadajo navedene lise?
- Ali bi se število lis pri produktu A spremenilo, če bi uporabili kiralno SF (kot pri naši vaji)? Kaj pa pri produktu B?

3. V laboratoriju smo izvedli naslednjo reakcijo in nastajanje produktov smo spremljali s tankoplastno kromatografijo (mobilna faza CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1).



- Nariši kromatogram zmesi, ki vsebuje spojine A, B in C!

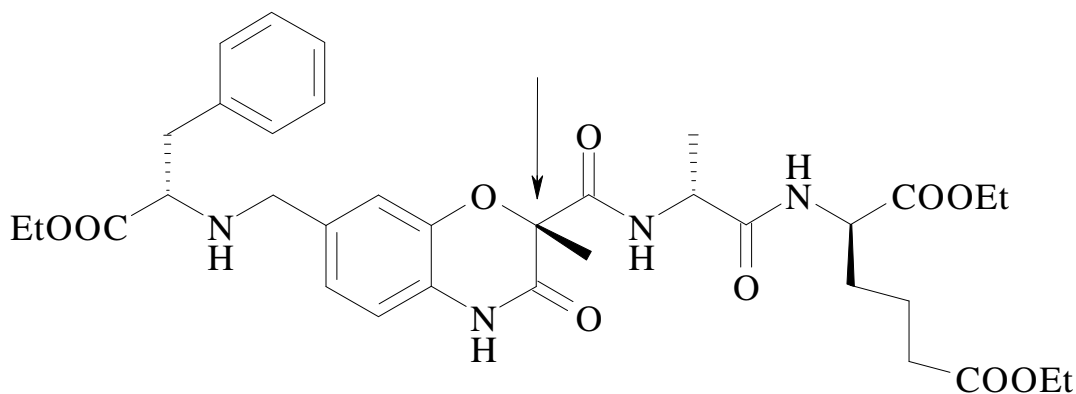


B)

C) Katere spojine bomo in katere ne bomo videli pod UV lučko?

D) Za vsako spojino predlagajte orositveni reagent!

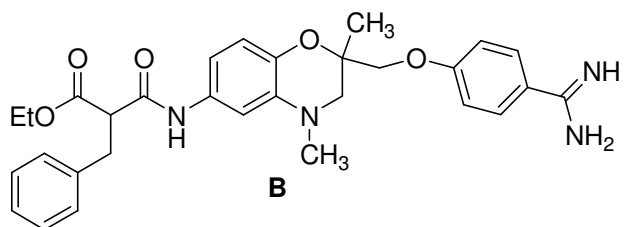
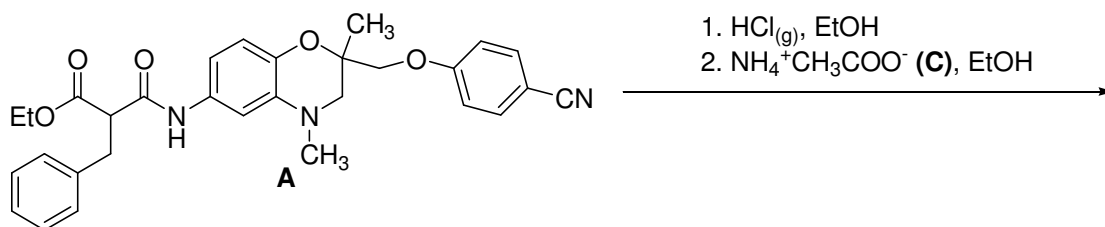
4.



A) Določite absolutno konfiguracijo na označenem kiralnem centru.

B) Predlagajte mobilno fazo za analizo spojine na TLC ploščici (normalofazni silikagel, predlog utemeljite). Do katerih napak lahko pride zaradi nepravilno izbrane MF?

5.



A) Koliko stereogenih centrov vsebuje spojina **B**?

B) Razvrsti spojine **A**, **B** in **C** po polarosti od najmanj do najbolj polarne!

C) Ljubljana, junij, T=35°C

Dva kolega(-ici) po končani reakciji hkrati delata ločbo enake zmesi spojina **B** in **C** (C se pri reakciji doda v 4-kratnem prebitku) s kolonsko kromatografijo. Oba uporabljata enako

mobilno fazo v sestavi diklorometan/metanol = 3:1, ki jo hranita v odprti erlenmajerici. Eden od teh nadebudnežev kromatografijo dela v neklimatiziranem diplomantskem laboratoriju, drugi pa v klimatiziranem laboratoriju v 3.nadstropju. Kdo bo lahko prej odšel na kosilo (pivo) in zakaj?

T_{vr} (diklorometan) = 40°C

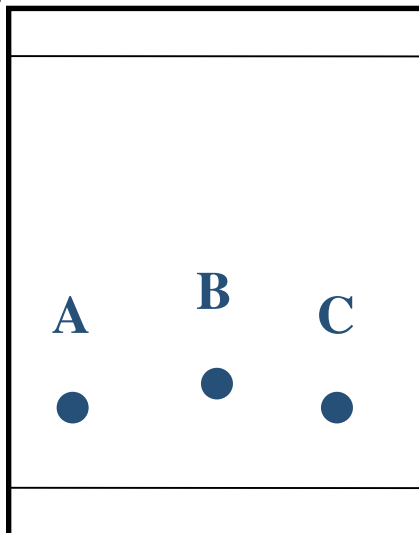
T_{vr} (metanol) = 65°C

6. Pri ločbi spojin smo uporabili reverznofazni silikagel in MF: heksan/EtOAc = 95/5.

a) Kako lahko spremenimo sistem topil v MF, da bomo dobili boljšo separacijo spojin A, B in C?

b) Kako se bodo spremenile R_f vrednosti, če uporabljamo kot mobilno fazo heksan in ploščice prevlečene z Al_2O_3 ?

c) Kako bi ugotovili ali je spojina C racemat?

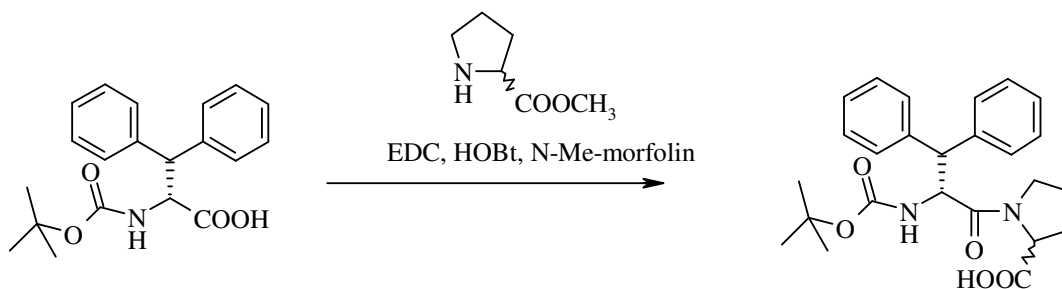


7. Reakcija pripajanja difenilalanina s prolinom poteče s 60 % izkoristkom.

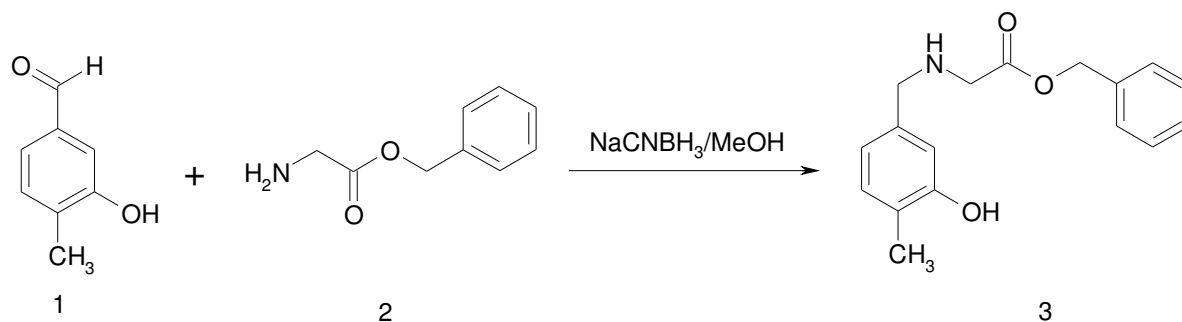
A) Kakšna je absolutna konfiguracija na stereogenem centru zaščenega difenilalanina?

B) Po končani reakciji razvijemo TLC kromatogram na ploščici s kiralnim selektorjem. Koliko lis detektiramo pod UV lučko na razvitem kromatogramu, ki ima vezan kiralni selektor?

C) Koliko lis detektiramo s katerokoli metodo, če uporabljamo klasično TLC ploščico in MF: DKM/MeOH = 9:1?



8. S pomočjo TPK ločujemo naslednjo reakcijsko zmes, ki zaradi nepopolne pretvorbe vsebuje tako izhodni spojin kot produkt:



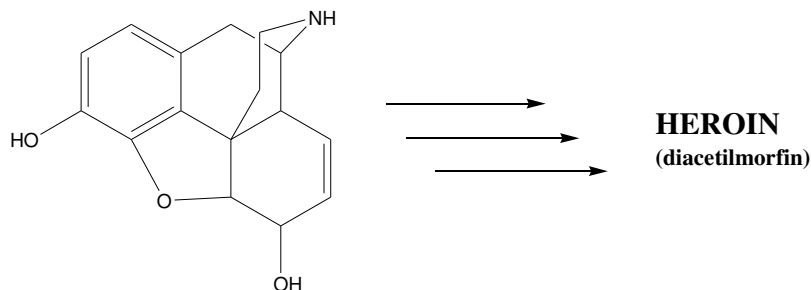
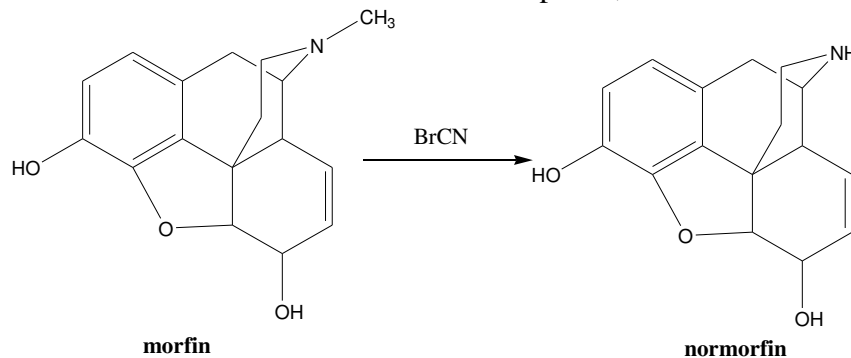
Predlagajte, kako bi ločili vse tri spojine samo z uporabo orositvenih reagentov in brez standardov. Na TPK kromatogramu bi bilo zaporedje spojin (po naraščajočem R_f) 2, 3, 1. Kakšno bi bilo zaporedje na reverznofaznem TPK (C-18) in MF Acetonitril/voda/ CF_3COOH =3/1/0,1?

VAJA: BOC-ALANIN

1. Iz benzena z uporabo znanih sinteznih pristopov pripravite *N*-(4-feniloksifenil)acetamid!
 2. Sinteza: 1-(1-karboksi-2-metilpropilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-amonijev acetat iz AK valina (2-amino-3-metilbutanojska kislina) in fenilalanina (2-amino-3-fenilpropanojska kislina)

- A) Napišite teoretično sintezo dipeptida z uporabo zaščitnih skupin.
 B) Katere spojine (vmesne stopnje, produkt) so vidne pod UV-lučjo na TLC ploščici?
 C) Predlagajte orositveni reagent za vsako od spojin!

3. Pri sintezi morfinskih antagonistov v firmi fk3 d.o.o. Se poslužujejo zgornje reakcije, pri kateri iz morfina odcepijo metilno skupino. skupina organiziranih kriminalcev jim iz skladišča izmakne velike količine intermedija normorfina in vas prisili, da sintetizirate heroin.



- A) Kako bi to storili z uporabo zaščitnih skupin?
 B) Ali se morfin, normorfin in heroin vidijo pod UV-svetlobo?

C) Kaj bi se zgodilo ob uporabi joda kot orositvenega reagenta?

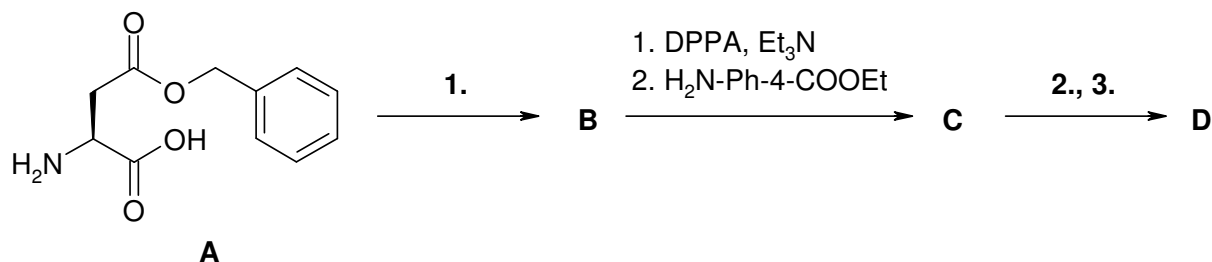
4. Introduction of the *N*-Boc group into L-Val was performed with Boc₂O and NaOH in dioxane/water (2:1, v/v). *N*-Boc-L-Val was coupled with 1.1 equiv of the methyl ester of Gly in the presence of 1.2 equiv. of DPPA and 2.2 equiv. of triethylamine in dry *N,N*-dimethylformamide. The protected dipeptide was treated with TFA (trifluoroacetic acid) for removal of the _____ and for the removal of the _____ 1M NaOH was used.

- A) Dopolnite manjkajoči del besedila!
- B) Narišite reakcijsko shemo!
- C) Pojasnite vlogo posameznih reagentov!
- D) Kako bi iz glicina pripravili metilni ester?

5. Narišite strukturo spojine **A**, ki ima naslednje kemijsko ime: **benzil 4-[2-(tercbutil-oksi)-2-oksoetil]-3-okso-1-pirerazin karboksilat**.

- A) Kateri produkt nastane s katalitskim hidrogeniranjem spojine **A**?
- B) Ali drži, da se pri tankoplastni kromatografiji spojine **B** pojavijo značilni repi, ki izginejo ob dodatku NH₃ v mobilno fazo?
- C) Pod kakšnimi pogoji poteka pretvorba spojine **B** v spojino **C**, ki ima kemijsko ime: **2-(2-okso-1-piperazinil)ocetna kislina**?
- D) V kakšni obliki je po reakciji produkt **C** in kako bi ga izolirali?

6. Iz β-benzilnega estra L-asparaginske kisline (**A**) sintetiziramo S-3-amino-4-[4-(etoksikarbonil)anilino]-4-oksobutanojsko kislino (**D**). Dopolnite reakcijsko shemo:



B:

C:

D:

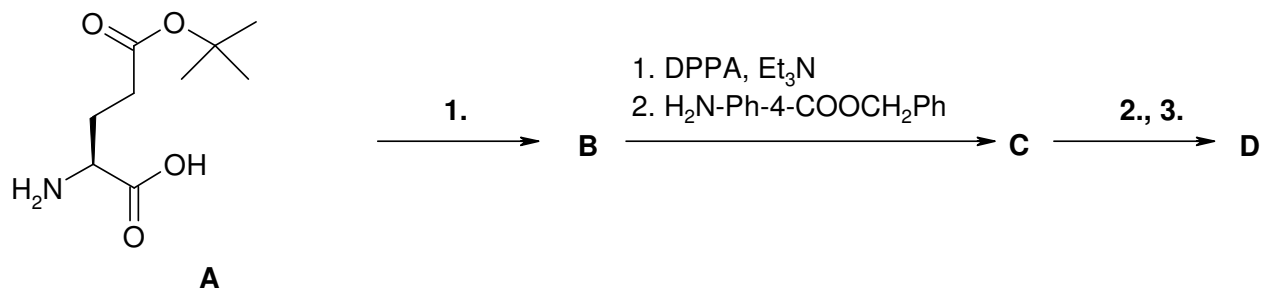
1.:

2.:

3.:

Predvidite, katere spojine bodo absorbirale UV-svetlobo pri 254 nm in kako bi vizualizirali tiste, ki UV-svetlobe ne absorbirajo.

7. Iz γ-terc-butilnega estra L-glutaminske kisline (**A**) sintetiziramo S-4-amino-5-{4-[(benziloksi)karbonil]anilino}-5-oksopentanojsko kislino (**D**). Dopolnite reakcijsko shemo:



B:

C:

D:

1.:

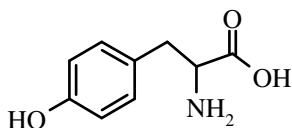
2.:

3.:

Predvidite, katere spojine bodo absorbirale UV-svetlobo pri 254 nm in kako bi vizualizirali tiste, ki UV-svetlobe ne absorbirajo.

8. Tirozin (10 mmol) raztopimo v brezvodnem EtOH (10 ml) in dodamo koncentrirano H₂SO₄ (0.5 ml). Zmes vre 2 uri, nato odparimo topilo in zaostanek raztopimo v dioksanu (10 ml), ohladimo na 12 °C in dodamo etanoil klorid (10 mmol). Mešamo pri sobni T še 2 uri, odparimo topilo, zaostanku dodamo NaOH (2M, 10 ml) in (BOC)₂O (11 mmol) v dioksanu (10 ml). Pustimo mešati pri sobni T čez noč. Reakcijo spremljamo s TLC.

1. koliko lis pričakujemo po posamezni stopnji in katerim produktom ustrezajo lise?
2. kako bi lahko orientacijsko dokazali, da je posamezna reakcija dala željen produkt?
3. so sploh nastali želeni produkti?



TIROZIN

VAJA: PARACETAMOL

1. Preberite sintezni recept in odgovorite na vprašanja!

Place 15 g of sodium nitrate (V) into the 3-necked flask, add 40 mL of water and stir. First cautiously add concentrated sulfuric acid (13.6 mL, 25 g) to the stirred solution, followed by solid phenol (9.4 g, 0.1 mol) then stir for 2 hours. Decant the supernatant liquid and add water (25-30 mL) to the residue. Equip your reaction flask with a dropping funnel and condenser. Heat the mixture and distill off one of the components. At the same time add water to the mixture through the dropping funnel at a similar rate. Stop the distillation once the product has stopped coming over. Cool the residual solution in the distillation flask, and then filter off the other solid isomer, which you use in further synthetic steps.

Dissolve your product (1.2 g) in methanol (50 mL) and perform catalytical hydrogenation in the presence of palladium on activated charcoal (10 wt %) at room temperature. After the reaction is complete filter off the catalyst and remove the solvent under reduced pressure.

Thus obtained product (1.0 g) suspend in water (10 mL) and add acetanhydride (1.17 g, 1.1 mL) at 0°C during stirring. After 15 min filter off the formed precipitate, wash the precipitate with cold water and dry.

- A) Napišite reakcijo z vsemi reagenti ter vmesnimi produkti!
- B) V prvi stopnji sinteze z destilacijo odstranimo stranski produkt. Za kateri stranski produkt gre?
- C) Za kakšno vrsto reakcije/pretvorbe gre v drugi stopnji sinteze? Navedite alternativne reagente za to pretvorbo!
- D) Zakaj je produkt tretje sintezne stopnje netopen v vodni raztopini očetne kisline, medtem ko je izhodna spojina (predstopnja) topna?

2. Želite sintetizirati acetilsalicilno kislino ter paracetamol. Pred začetkom dela vam ustrezne kemikalije priskrbi vaš mentor in sicer za vsako sintezo posebej. Čistilka, ki čisti vaš delovni pult, pomeša kemikalije. Ko se vrnete z malice, imate na pultu pomešane vsebnike naslednjih kemikalij:

- salicilna kislina
- acetanhidrid,
- konc. žveplova (VI) kislina,
- etanol,
- p*-aminofenol,
- 2M raztopina NaOH,
- aktivno oglje,
- nasičena raztopina NaHCO₃,
- etilacetat.

Veste, da morate uporabiti vse reagente. Opišite obe sintezni poti vključno z izolacijo.

3. Sintetizirajte 5-amino-2-etoksibenzojsko kislino iz benzena.

4. Iz toluena sintetizirajte etil 4-acetilamino-3-hidroksi-benzoat!

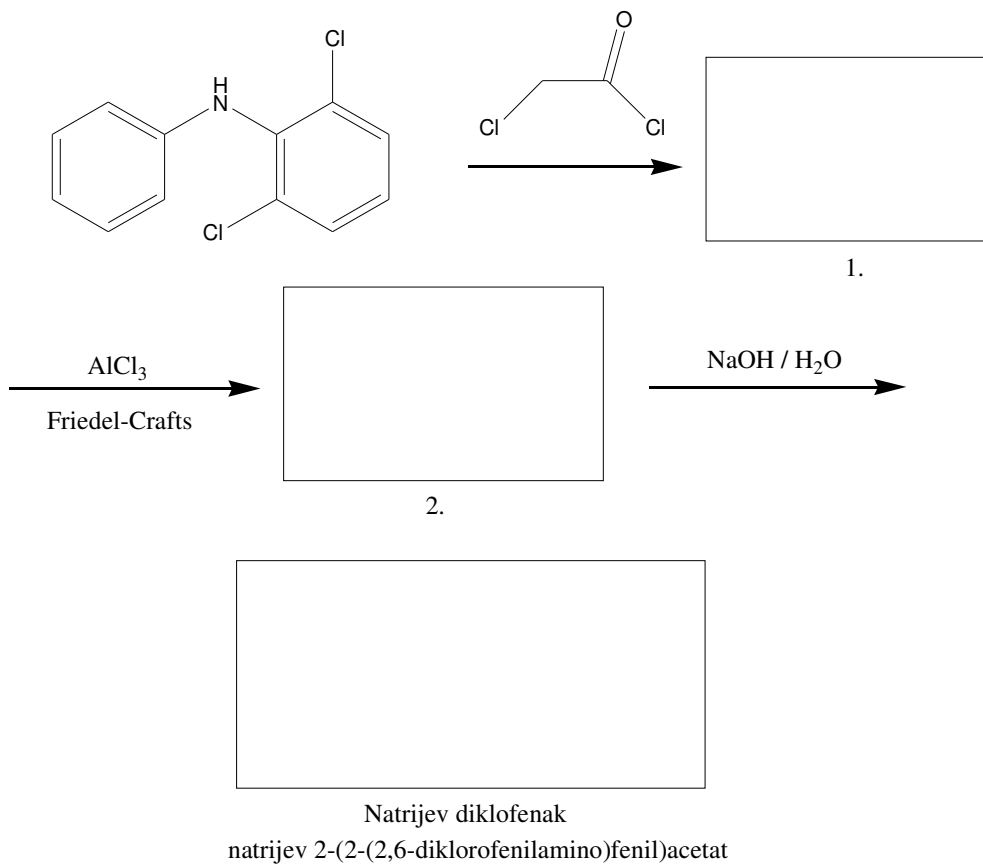
5. Tirozin (10 mmol) raztopimo v brezvodnem EtOH (10 ml) in dodamo koncentrirano H₂SO₄ (0.5 ml). Zmes vre 2 uri, nato odparimo topilo in zaostanek raztopimo v dioksanu (10 ml), ohladimo na 12 °C in dodamo etanoil klorid (10 mmol). Mešamo pri sobni T še 2 uri, odparimo topilo, zaostanku dodamo NaOH (2M, 10 ml) in (BOC)₂O (11 mmol) v dioksanu (10 ml). Pustimo mešati pri sobni T čez noč. Reakcijo spremljamo s TLC.

- A) Koliko lis pričakujemo po posamezni stopnji in katerim produktom ustrezajo lise?
- B) Kako bi lahko orientacijsko dokazali, da je posamezna reakcija dala željen produkt?
- C) So sploh nastali zeleni produkti?

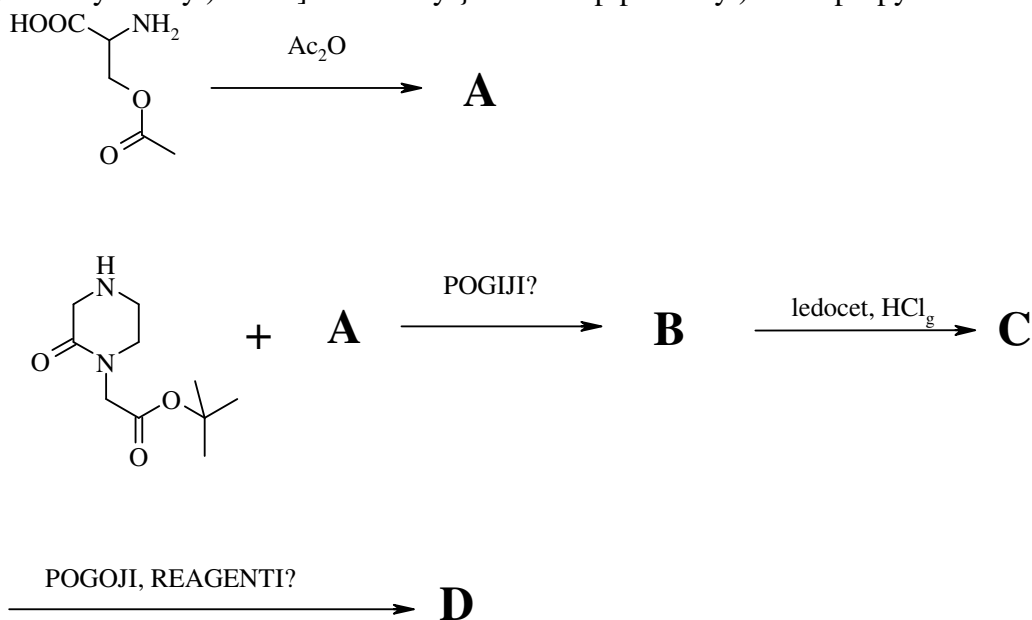
6. Iz treonina in metilnega estra glicina želimo sintetizirati dipeptid. Treonin (10 mmol) raztopimo v dioksanu in glicina želimo sintetizirati dipeptid.

- A) Opišite sintezno pot
- B) Opišite praktično izvedbo
- C) Kako spremljamo reakcijo in kaj pričakujemo na NMR spektru?

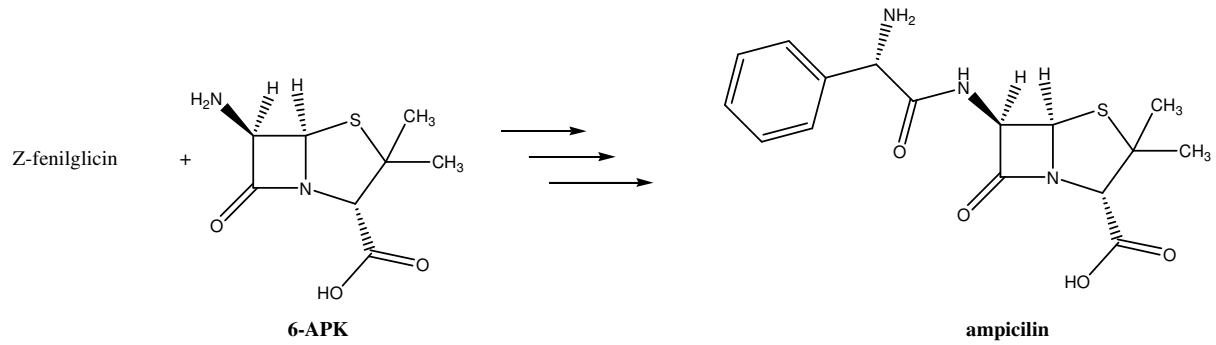
7. Dopolnite manjkajoče v naslednji shemi:



8. Dopolnite naslednjo reakcijsko shemo. Kemijsko ime spojine **D** je 2-(acetylamino)-3-(4-{2-[(cyclohexylmethyl)amino]-2-oxoethyl}-3-oxo-1-piperazinyl)-3-oxopropyl acetate.



9.

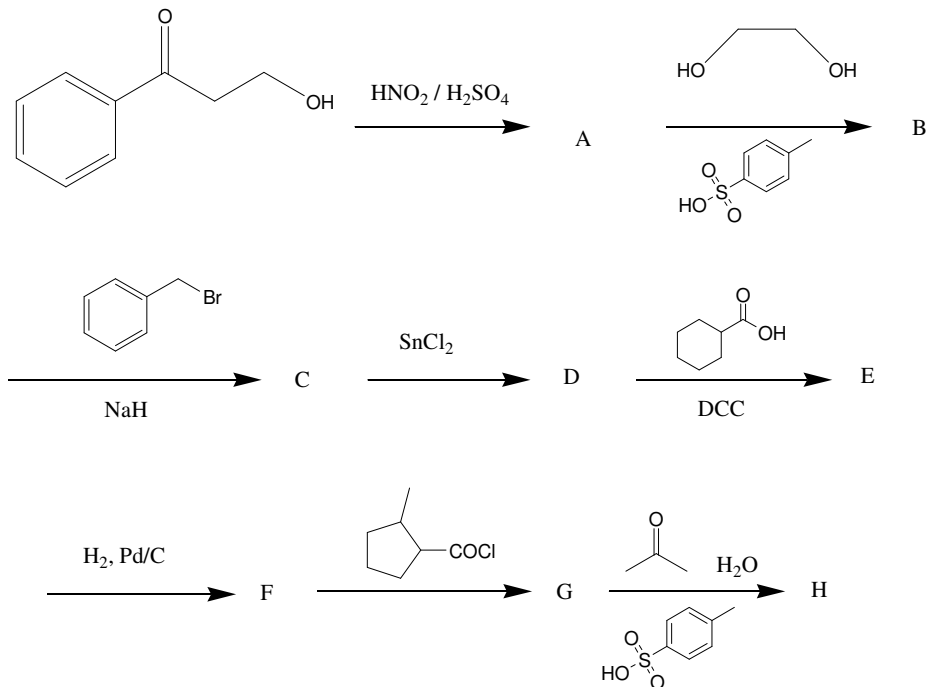


- A) Iz Z-fenilglicina in 6-aminopenicilanske kisline (6-APK) sintetiziraj ampicilin!
 B) Na kaj moramo paziti pri aciliranju 6-APK?
 C) Nariši preprost graf R_f produkta = f (pH) na običajnem silikagelu. (MF : DKM/MeOH = 3/1)

HOMOLOGI PARACETAMOLA

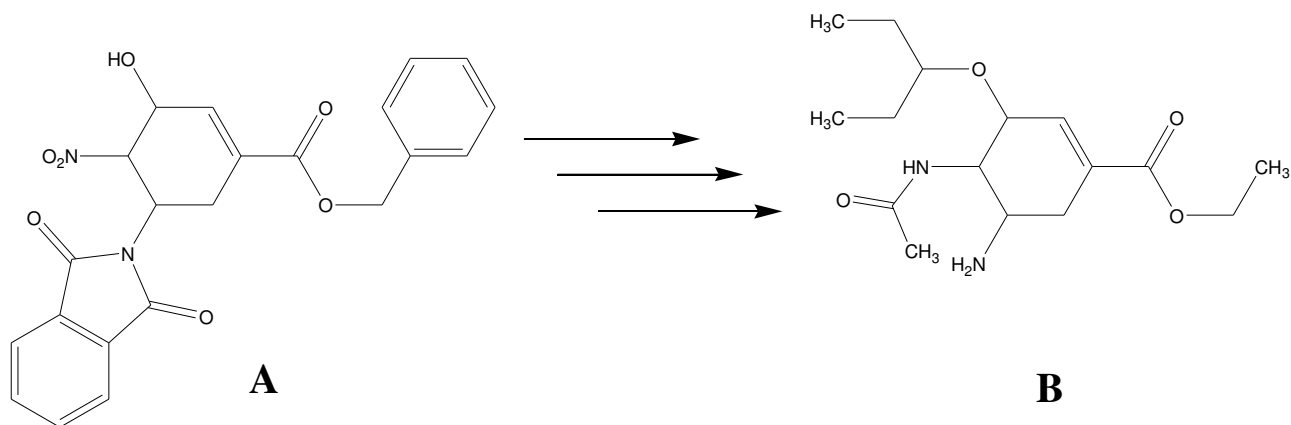
1. Iz benzena in (4-okso-piperidin-1-il)-acetil klorida sintetizirajte metil 4-kloro-2-[2-(4-okso-piperidin-1-il)-acetilamino]-benzoat!

2. Dopolnite shemo!



3. Iz benzena in alanina pripravite metil 2-[(3-acetamido-4-chloro)benzamido]propanoat!

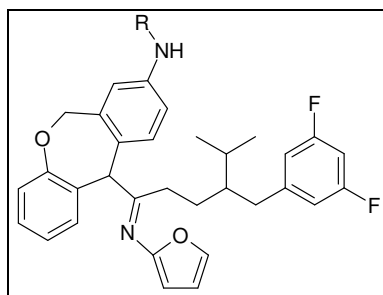
4. Iz spojine A sintetiziraj spojino B, tako da nastane čim manj možnih stranskih produktov. Kaj bi se zgodilo s spojino B v 1M NaOH?



5. Sintetizirajte 3-amino-5-hidroksibenzojsko kislino iz toluena.

6. S kolegom želite sintetizirati *N*-(3-(hidroksimetil)-5-nitrofenil)benzamid iz (3-amino-5-nitrofenil)metanola, benzojske kisline in DCC. Vaš kolega pomotoma natehta 1,5 ekvivalenta DCC in benzojske kisline. Predvidite, kakšen(i) produkt(i) nastane(jo), kako bi jih detektirali na TPK kromatogramu in kako bi jih ustrezno pretvorili do željenega produkta.

7. V farmacevtskem podjetju SuperDrug načrtujejo novo učinkovino, ki se veže na znotrajcelične receptorje. Po odkritju aktivne strukture, jo skušajo optimirati s pripajanjem različno dolgih acilnih verig na mesto, ki ne vpliva na delovanje molekule. Ste vodja oddelka za razvoj novih učinkovin. Pred seboj imate poročilo, ki vam ga je pripravila raziskovalna skupina...

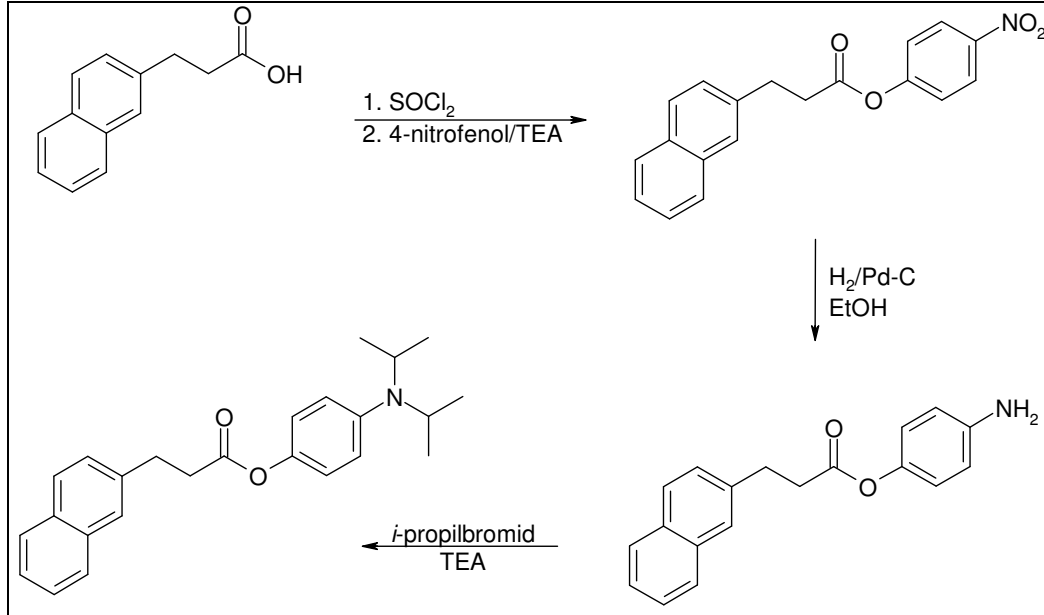


spojina	R	P*
1	-CO-CH ₂ -CH ₃	0.11
2	-CO-(CH ₂) ₂ -CH ₃	0.23
3	-CO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	0.26
4	-CO-(CH ₂) ₄ -CH ₃	0.56
5	-CO-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1.13
6	-CO-(CH ₂) ₆ -CH ₃	1.88
7	-CO-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2.72
8	-CO-(CH ₂) ₈ -CH ₃	2.86
9	-CO-(CH ₂) ₉ -CH ₃	5.55
10	-CO-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	7.89

* Meritev smo izvajali spektrofotometrično v tripletu pri 456 nm.

- A) Pri vseh spojinah je prisotna nečistota, ki pod UV ni vidna, vendar se obarva z ninhidrinom rahlo rumenkasto. Po kateri metodi so raziskovalci pripajali acilne skupine in kako se boste te nečistote znebili?
- B) Ali lahko nečistota vpliva na meritev P?
- C) Katero spojino boste izbrali za biološko testiranje na celicah in zakaj?

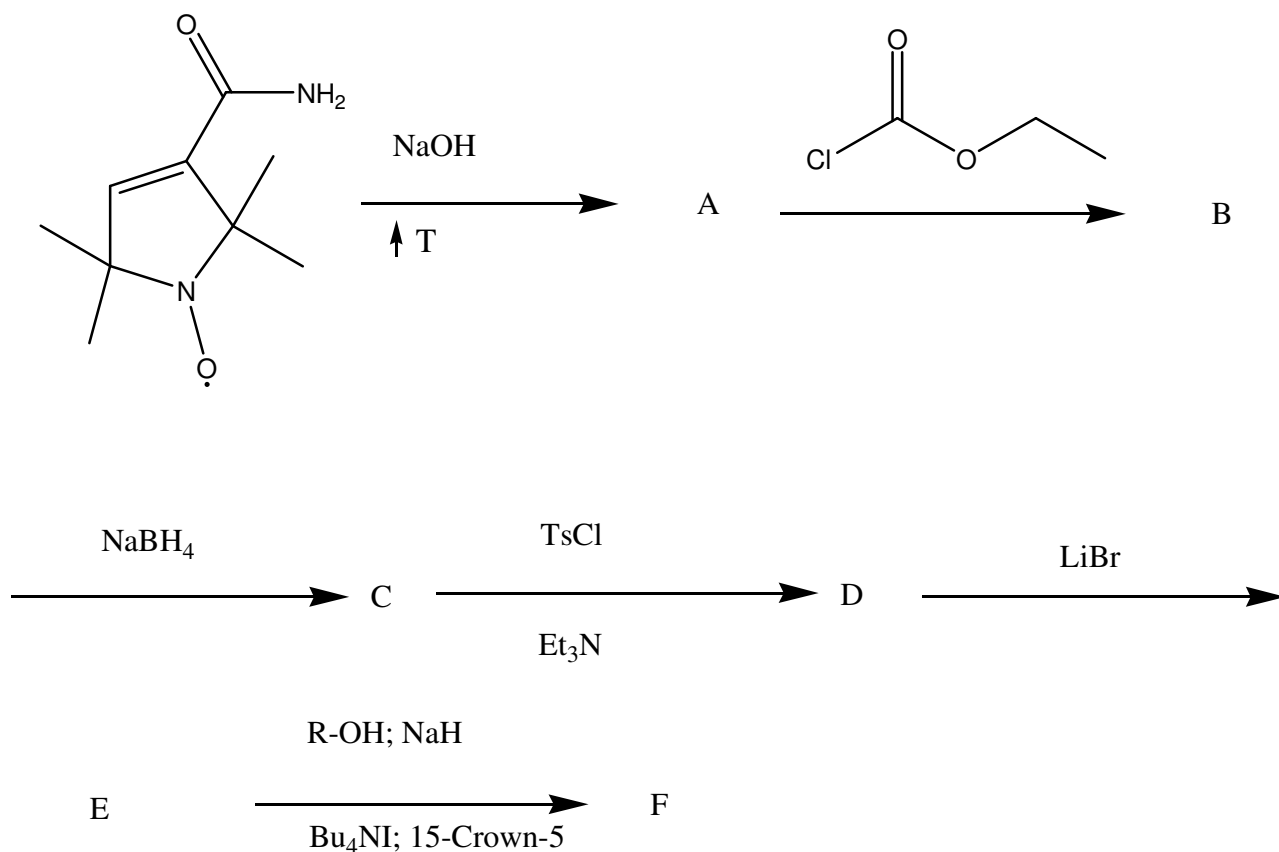
8. Sintetizirati želite 4-(diizopropilamino)fenil 3-(2-naftil)propanoat. Sintezno pot si zamislite takole:



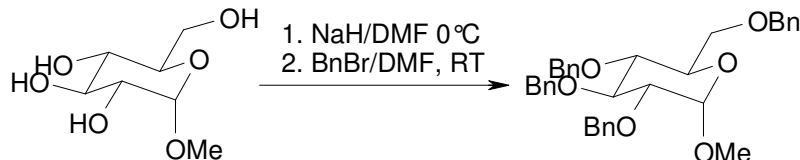
- A) Ali je reakcijska pot pravilno načrtovana?
- B) DA: zakaj
NE: zakaj +predlagaj alternativo
- C) Kako spremljate nastajanje intermediatov?

VAJA: FENACETIN

- Iz benzojske kisline sintetizirajte: 2-({4-[2-(ciklopropilamino)-2-oksoetoksi]benzil}oksi)ocetno kislino. Predlagajte možne metabolične poti, ki lahko potečejo na produktu.
- Dopolnite reakcijsko shemo spinskega označevanja (aminoksilna skupina ostane intaktna)!



3. Želimo sintetizirati 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-metilglukozid (**B**) iz α -D-metilglukopiranozida (**A**) po predpisu iz angleške literature.



Crude α -D-methylglucoside is dissolved at 0°C in 10 mL of dry *N,N*-dimethylformamide (DMF). Argon is bubbled into the solution and NaH (0,824 g, 60% NaH dispersion in paraffin m/m%) is slowly added. The reaction mixture is stirred at 0°C for another 30 min. and BnBr (2,73 mL) in 5 mL of dry DMF is added drop wise. The mixture is allowed to heat to room temperature and mixed for another 6 hours. The mixture is poured over 50 g of ice, the ice is allowed to melt and the water phase extracted with diethyl ether (50 mL). Organic phase is washed successively with 0,1 M HCl (3 x 20 mL), water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue is purified by column chromatography (toluene/ethyl acetate =10/1) to yield 1,83 g of colourless syrup.

A) Reakcija, ki poteče, je večkratna Williamsonova sinteza etrov. Kakšna je vloga NaH in kaj poteče pri dodatku NaH v raztopino α -D-metilglukopiranozida? Zakaj se reakcijska zmes ob tem peni? Predvidite, katera reakcija poteče ob stiku NaH z vodo.

B) Razložite, zakaj spiramo organsko fazo z različnimi vodnimi raztopinami!

C) Predvidite legi izhodne in končne spojine na TPK v mobilni fazi, ki je predpisana za kolonsko kromatografijo!

4. Iz 4-amino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona in salicilne kisline sintetizirajte *N*-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-hidroksietoksi)benzamid.

5. A) Sintetiziraj 4-[2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi]-2,3,6-trimetilfenil acetat (= metipranolol)!

Izhodne spojine: benzen, i-propilamin, 1-bromo-3-kloroaceton, acetanhidrid, kloroform reagenti za izvajanje reakcije (npr. baze, kisline, itd...).

B) Kako spremljamo reakcijo?

2. p-Aminophenol was suspended in water and cooled on ice bath. Acetanhydride was added dropwise with vigorous stirring. After 30 min the solids were filtered and dried to give white crystals.

Sodium was added to dry methanol and then the white crystals. The mixture was stirred for 20 min at room temperature and then ethyl bromide was added. The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours. Water was added, the solids filtered and used immediately.

The solids were suspended in 5 M HCl and heated at reflux for 5 hours. Then ammonia (25%) was carefully added to the cooled solution until pH reached 8. The solids were filtered, washed with water and dried. The collected solids were recrystallized from water-methanol.

A. Nariši produkte reakcij in razloži potek sintezne poti!

B. Predlagaj aparature!

C. Ali bi lahko v prvi reakciji uporabili acetilklorid/NaOH! Zakaj?

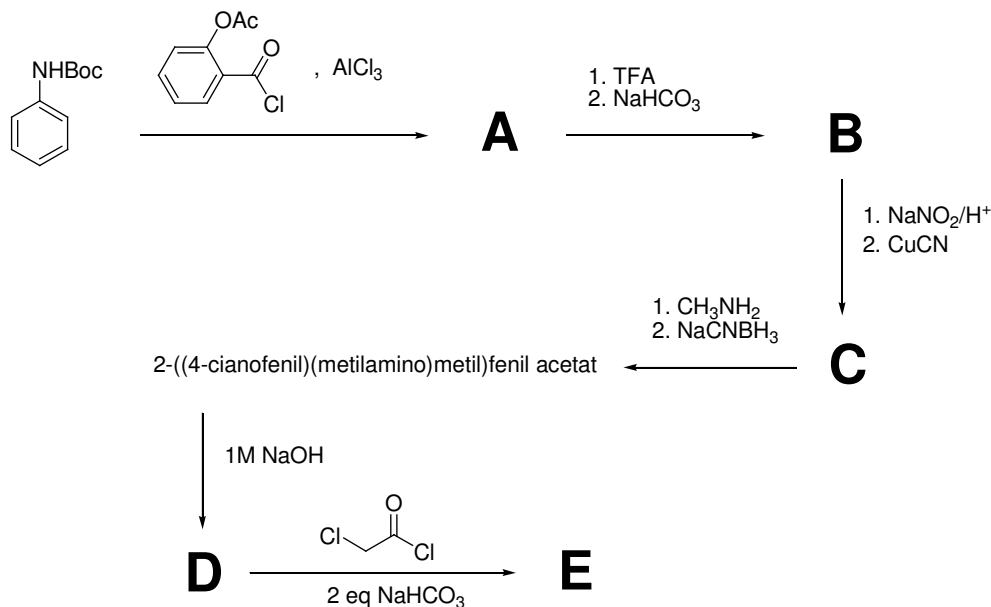
D. Kako bi lahko spremljali potek reakcij?

E. Ali je končna spojina farmakološko aktivna? Zakaj?

VAJA: LIDOKAIN

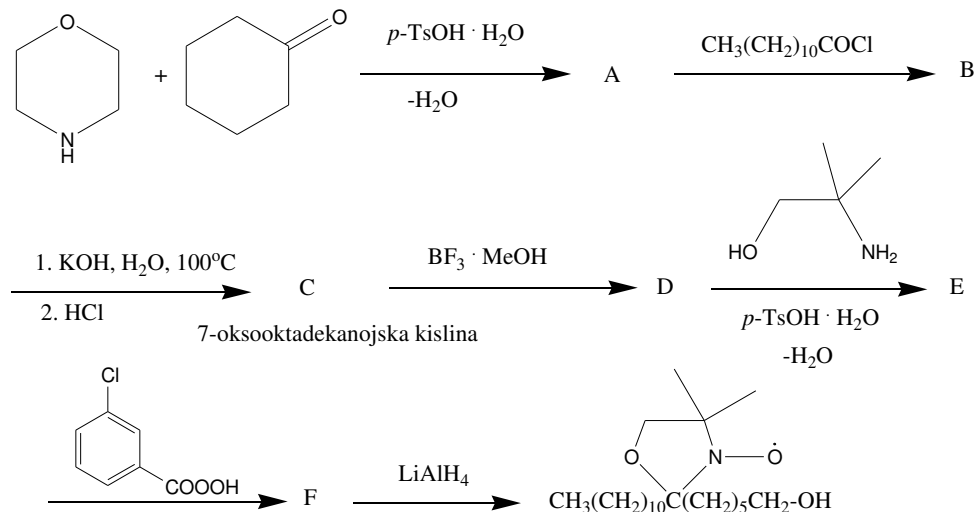
1. Sinteza propil 1-(2-metil-1-okso-1-(*p*-metilfenilamino)propan-2-il)piperidin-3-karboxilata iz nikotinske kisline (*m*-piridinkarboxilna kislina), toluena in izobutirne kisline (2-metilpropanojska k.)!

2. Dopolnite shemo:

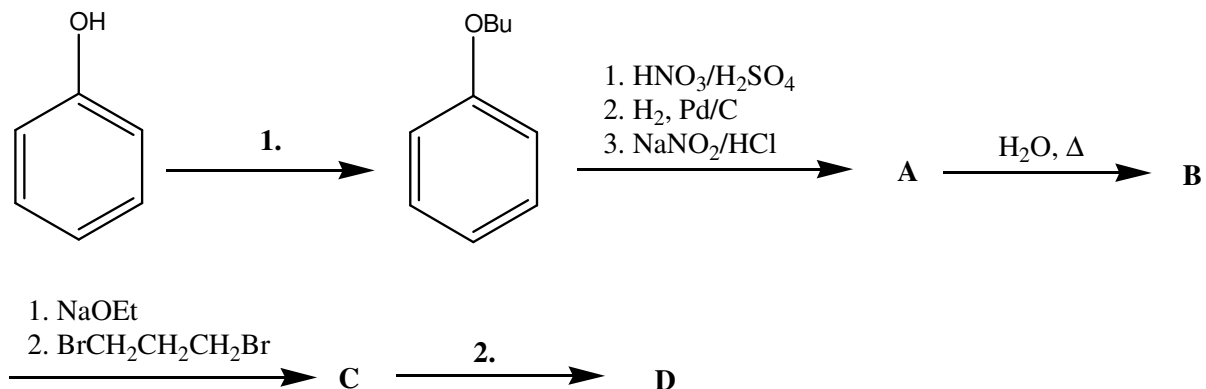


3. Iz benzena in piridina pripravite 1-(4-butoksifenil)-5-(piperidin-1-il)pentan-1-on!

4. Dopolnite shemo:



5. Sintetiziramo pramoksin: 4-[3-(-butoksifenoksi)propil]morfolin iz fenola.

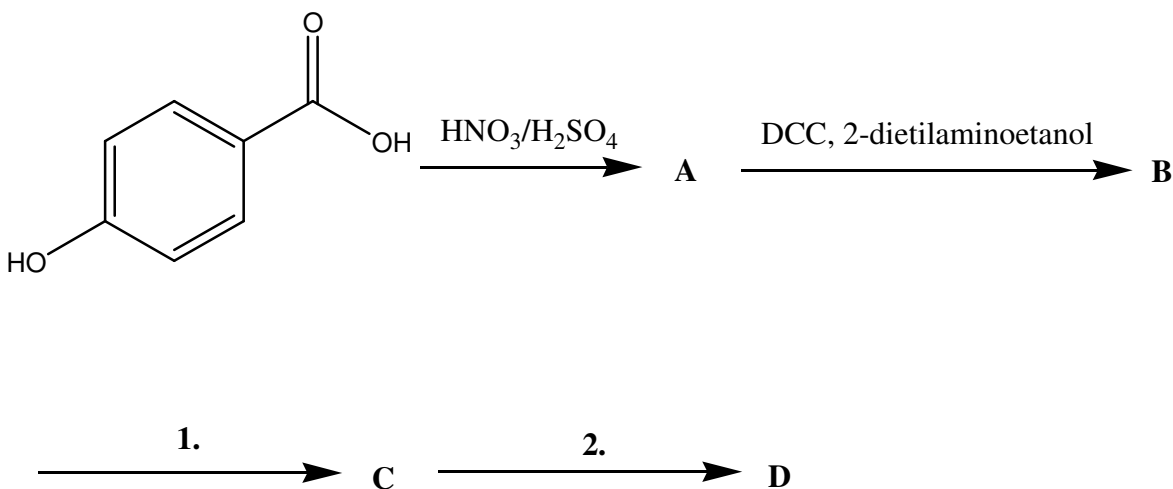


- A) Dopolnite reakcijsko shemo z manjkajočimi strukturami **A-D** ter reagenti pod **1.** in **2.**
 B) Kako vpliva uvedba butilne verige na lipofilnost molekule in kako na metabolizem učinkovine?
 C) Predlagajte orositveni reagent, s katerim bi selektivno dokazali potek reakcije A→B.

6. Zakaj se α -kloro-2,6-dimetilacetanilid izobori iz raztopine šele po dodatku vodne raztopine Na-acetata?

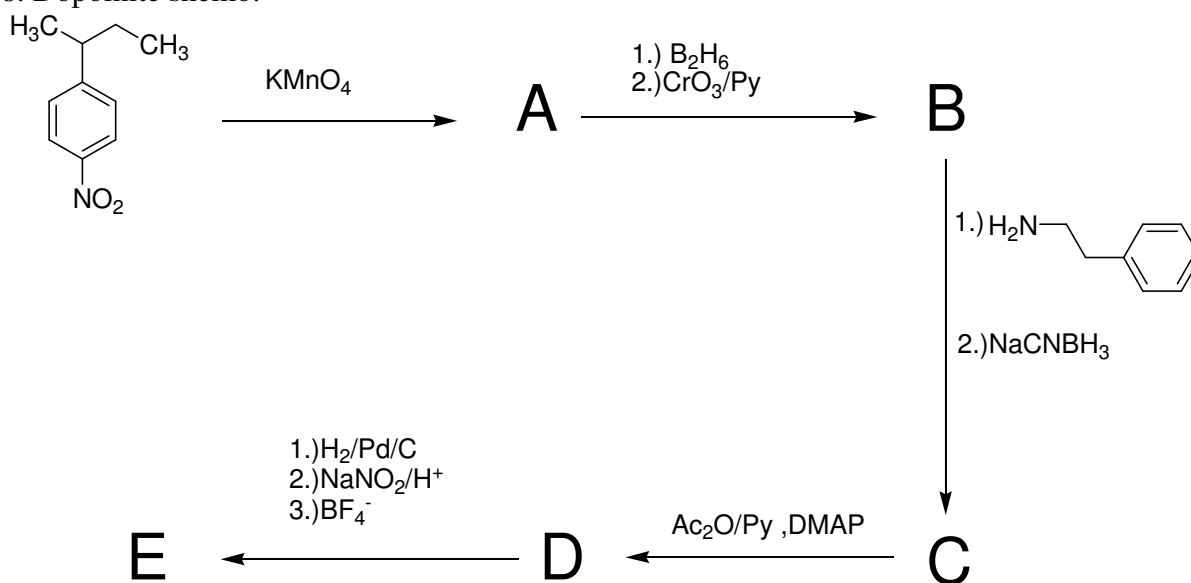
Kloroacetyl kloride je lakrimator (solzenje). Napiši reakcijo, ki se zgodi na površini očesa, po izpostavitvi tej kemikaliji. Katera snov draži (solzenje)?

7. Sintetiziramo proparakain ((2-dietilamino)etil 3-amino-4-propoksibenzoat; **D**) iz *p*-hidroksibenzojske kisline.



- A) Dopolnite reakcijsko shemo z manjkajočimi strukturami **A-D** ter reagenti pod **1.** in **2.**
 B) Kako uvedba propilne verige vpliva na lipofilnost molekule in kako na metabolizem učinkovine?
 C) Predlagajte orositveni reagent, s katerim bi selektivno dokazali kvantitativen potek reakcije $\text{A} \rightarrow \text{B}$.

8. Dopolnite shemo:



9. Sinteza spojine 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-carbaldehide je opisana v spodnjem tekstu:

Stannous(II) chloride dihydrate (28.34 g, 125.0 mmol) was added into a solution of ethyl 2-(5-formyl-2-nitrophenoxy)acetate (6.35 g, 25.12 mmol) in absolute ethanol (60 mL), and the reaction mixture heated at 70°C for 30 minutes. After the reaction was complete the solvent was evaporated under reduced pressure, the obtained residue dissolved in water (100 mL) and pH adjusted to 7-8 with 1M NaOH solution. The product was partially precipitated from the solution. The mother liquor was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL) and the combined organic fractions evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel; dichloromethane/methanol = 9 : 1); yield: 3.41 g (64 %), yellow crystals, mp 218 – 221°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3062, 2970, 1708, 1683, 1603, 1516, 1428,

1322, 1271, 1119, 1046, 946, 816, 739, 536. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm) 4.67 (s, 2H, -OCH₂CO-); 7.07 (d, 1H, J = 7.91 Hz, Ar-H⁵); 7.42 (d, 1H, J = 1.50 Hz, Ar-H⁸); 7.54 (dd, 1H, J₁ = 7.91 Hz, J₂ = 1.50 Hz, Ar-H⁶); 9.83 (s, 1H, Ar-CHO); 11.13 (s, 1H, Ar-NH-CO-). MS (EI, m/z) 177 (M⁺, 100 %), 148 (85 %), 136 (7 %), 120 (11 %), 92 (17 %), 78 (20 %), 65 (28 %), 52 (18 %). HRMS: calcd for C₉H₇NO₃: 177.042593; found: 177.043050. Anal. calcd for C₉H₇NO₃: 61.02 % C, 3.95 % H, 7.91 % N; found: 61.07 % C, 4.13 % H, 7.94 % N.

A) Obnovite predpis reakcije, zapišite reakcijsko shemo!

B) Za kakšen tip reakcije gre? Ali bi lahko izolirali intermediate?

C) Predlagajte alternativni reagent za opisano reakcijo!

10. Sintetizirajte fomokain (4-{3-[4-(fenoksimetil)fenil]propil}morfolin) iz morfolina, fenola, benzilbromida in 3-bromopropionilbromida.

11. Dopolni shemo z reagenti in produkti! Če nimamo na voljo **b**, ali smemo vzeti drug reagent? kateri?

ADH = alkohol dehidrogenaza

