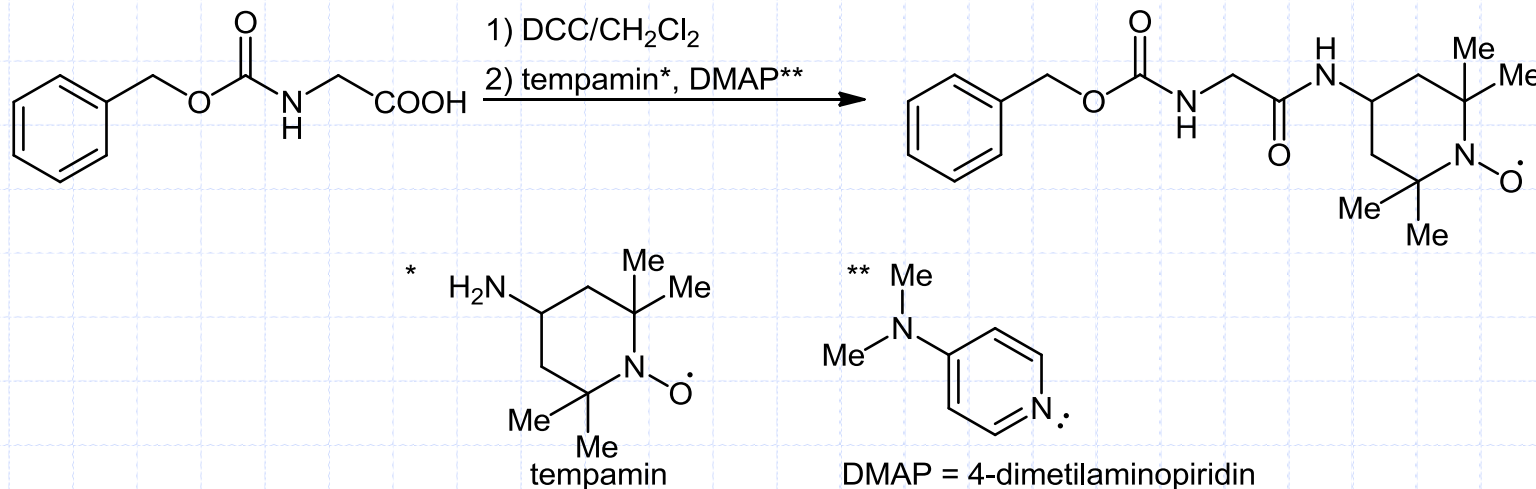




Katedra za farmacevtsko kemijo

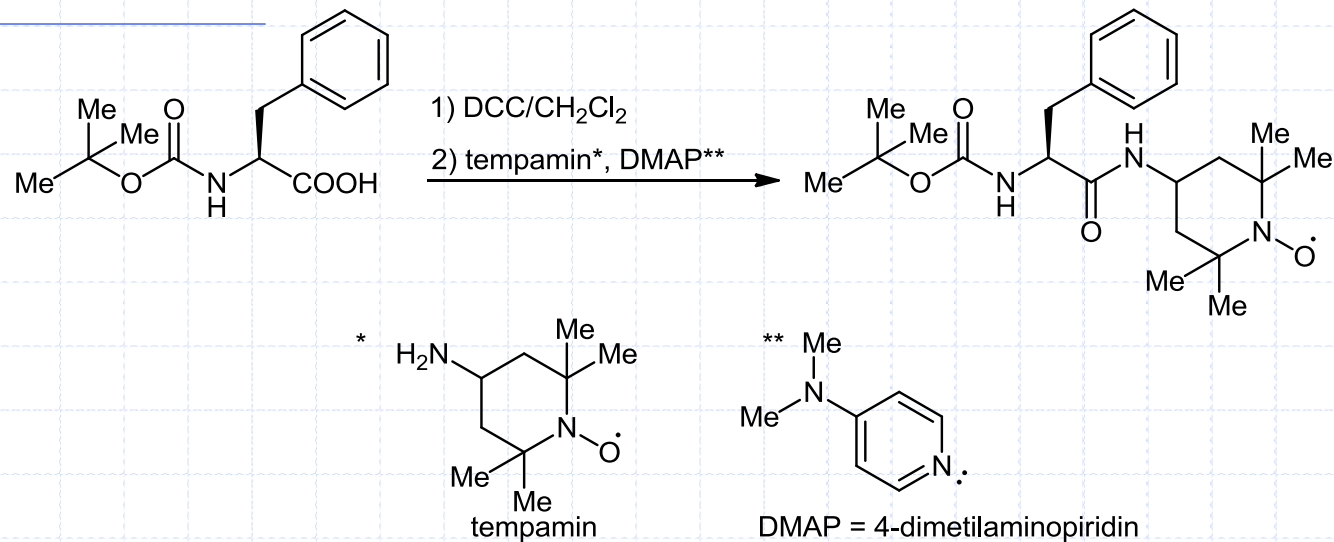
# Sinteza *N*-aciltempamina

# Sinteza benzil (2-((1-oksil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-2-oksoetil)karbamata



- ◆ Predlagajte orositveni reagent za detekcijo poteka reakcije.
- ◆ Zakaj prvi del reakcije izvajamo pri nizki temperaturi?
- ◆ Opreделите vlogo DMAP pri reakciji.
- ◆ Katere stranske produkte lahko pričakujemo?

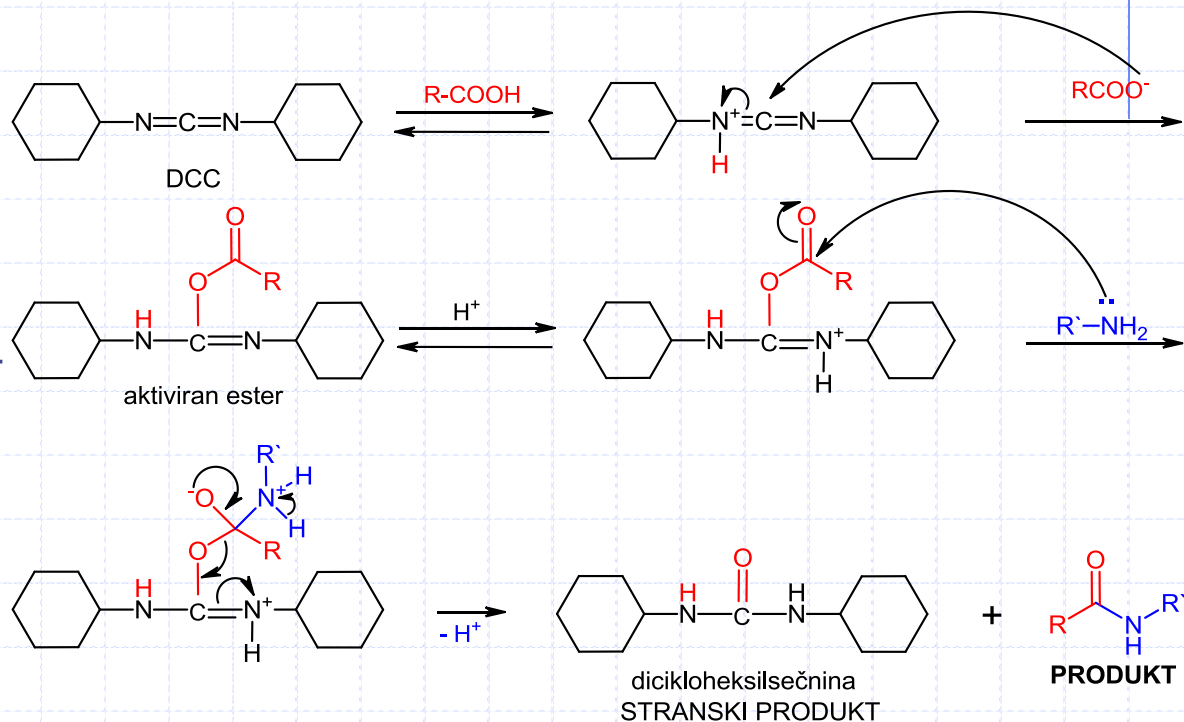
# Sinteza *t*-butil (1-((1-oksil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamata



- ◆ Predlagajte orositveni reagent za detekcijo poteka reakcije.
- ◆ Katere stranske produkte lahko pričakujemo?
- ◆ Ali lahko posnamemo NMR-spekter paramagnetne spojine?

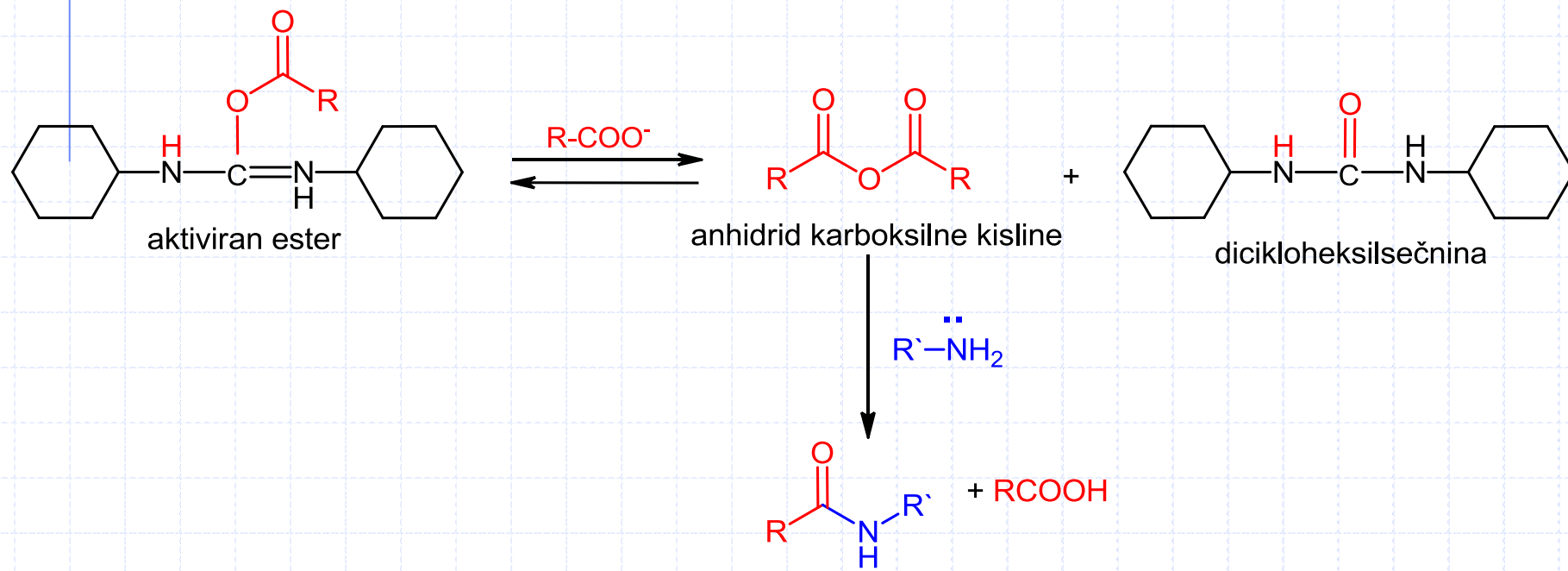
# Mehanizem reakcij

- ◆ nukleofilna substitucija (2 x)
- ◆ N-aciliranje s t. i. "coupling" reagentom
- ◆ 1. aktivacija karboksilata (Nu) s karbodiimidom DCC (ki je E)
- ◆ 2. amino skupina tempamina = Nu (adicija na elektrofilni C-atom C=O skupine aktiviranega estra karboksilne kisline z DCC)
- ◆ Produkt: amid
- ◆ Aktivirani estri s karbodiimidi so nstabilni, zato potrebna priprava *in situ*



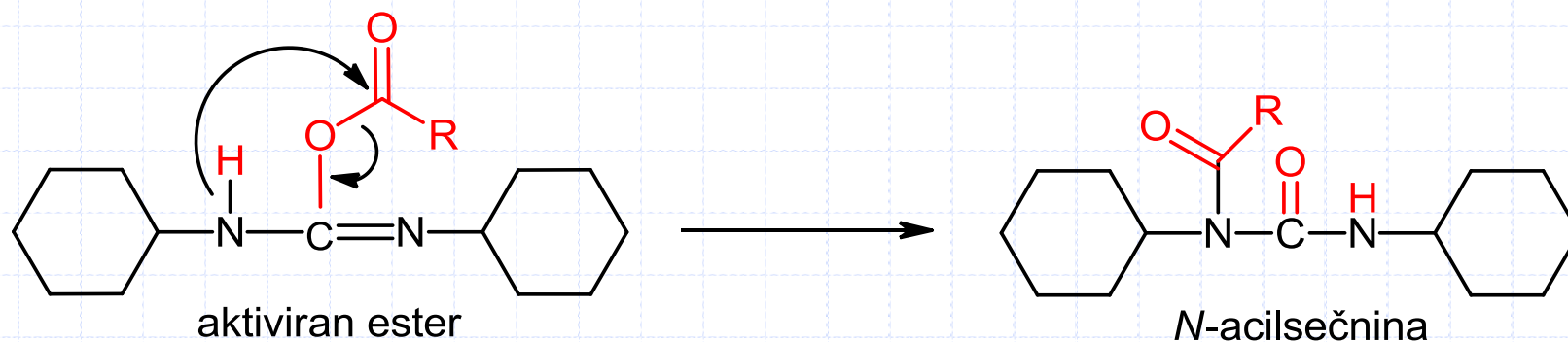
# Alternativni mehanizem

## ◆ Nastanek anhidrida karboksilne kisline



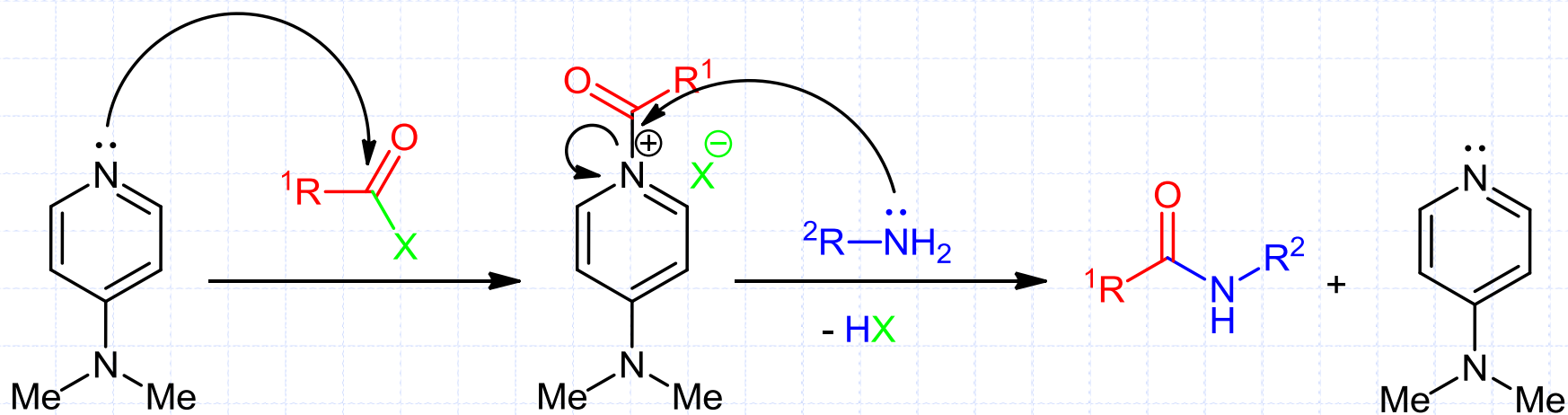
# Stranski produkti

- ◆ Gvanidinski derivati (DCC + Amin), reakcija je počasna
- ◆ Premestitev acilnega dela kot posledica intramolekularnega napada sosednje amino skupine na karbonilno skupino aktiviranega estera (pri  $\uparrow T$ ).



# Vloga DMAP

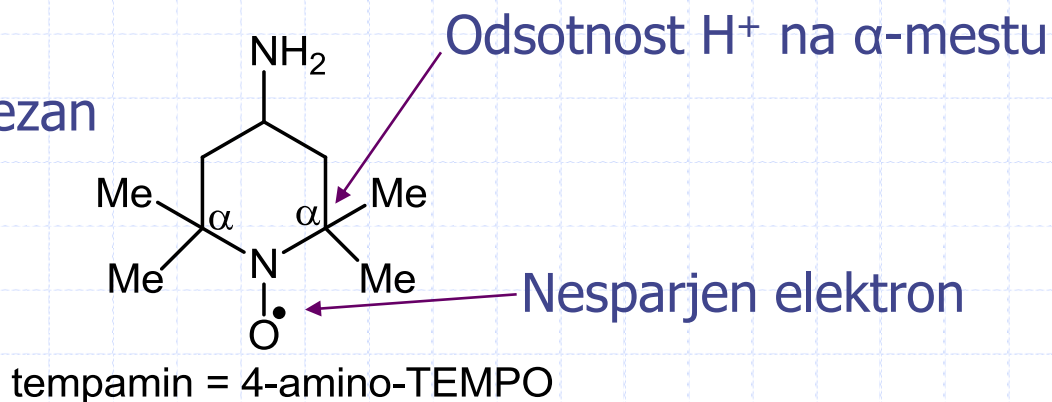
## ◆ Pomožni nukleofil in/ali katalizator



DMAP = 4-dimetilaminopiridin

# Stabilni nitroksidni radikali

“v obroč kovalentno vezan dušikov oksid NO•”



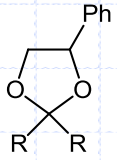
- ◆ Radikal: zvrst (atom, molekula, kompleks) z vsaj enim nesparjenim elektronom v svoji strukturi
- ◆ Paramagnetizem, intenzivna barva
- ◆ Stabilnost nitroksida: sterična oviranost, odsotnost protona na α-mestu, elektrondonorske skupine



# Naloga

Izpolnite manjkajoče dele v tabeli, tako da napišite ustrezno zaščito (ime in splošna formula), ki se odstranjuje pod omenjenimi pogoji odstranjevanja. Navedite tudi ustrezne reagente za sintezo pri uvajanju posamezne zaščitne skupine! (2010, 3. zaključni kolokvij)

# Tabela I.

	odstranitev	v bazičnem	v kislem	s katalitskim hidrogeniranjem
	hidroksilne skupine	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:
	karbonilne skupine	X	zaščita:  sinteza:	zaščita: <b>4-Fenil-1,3- dioksolani</b>  sinteza: <b>HOCH<sub>2</sub>CH(Ph)OH / piridinijev tozilat</b>

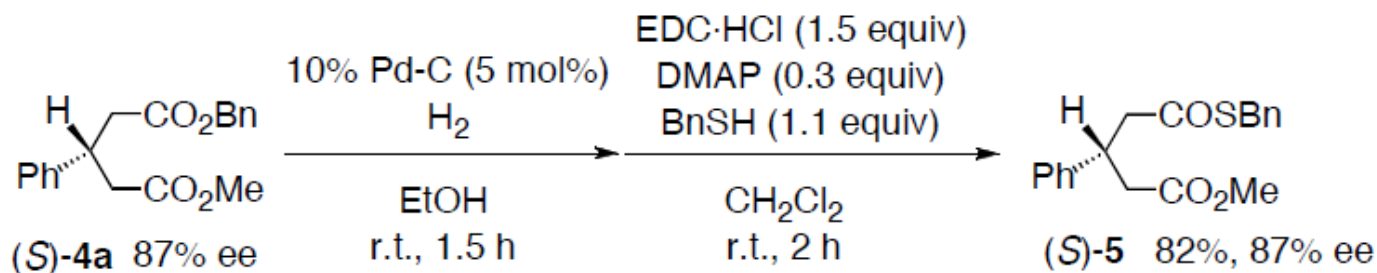
# Tabela II.

	odstranitev	v bazičnem	v kislem	s katalitskim hidrogeniranjem
Zaščita	aminske skupine	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:
	karboksilne skupine (kislinske -OH skupine)	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:	zaščita:  sinteza:

## Naloga 2: Preberite spodnji predpis in odgovorite na vprašanja!

### General Experimental Procedure for Chemical Conversion from Compound (S)-4a to (S)-5:

The mixture of (S)-4a (165 mg, 0.528 mmol) and Pd-C (10% w/w, 28 mg, 0.0264 mmol) in EtOH (5 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h under hydrogen. The reaction mixture was filtered, and concentrated *in vacuo* to furnish the carboxylic acid. To a solution of the crude carboxylic acid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) were added EDC•HCl (152 mg, 0.79 mmol), DMAP (19 mg, 0.158 mmol), and BnSH (68 μL, 0.579 mmol). After stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extract was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by silica gel column chromatography [AcOEt–*n*-hexane (1 : 4)] to afford compound (S)-5 (141 mg, 82%, 87% ee).



# Vpršanja (naloga 2)

- ◆ Kaj nastane po reakciji (*S*)-**4a** s H<sub>2</sub>, Pd/C? Narišite strukturo tega intermedijata!
- ◆ Kaj nastane kot produkt iz EDC-ja po aktivaciji karboksilne kisline in tvorbi tioestra? Struktura? (EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid)
- ◆ Zakaj nakisamo z 10 % HCl in ekstrahiramo s kloroformom?
- ◆ Kako se znebimo DMAP?
- ◆ Kako bi se lahko znebili morebitne nezreagirane kisline s pomočjo ekstrakcije?

# Naloga za točko

