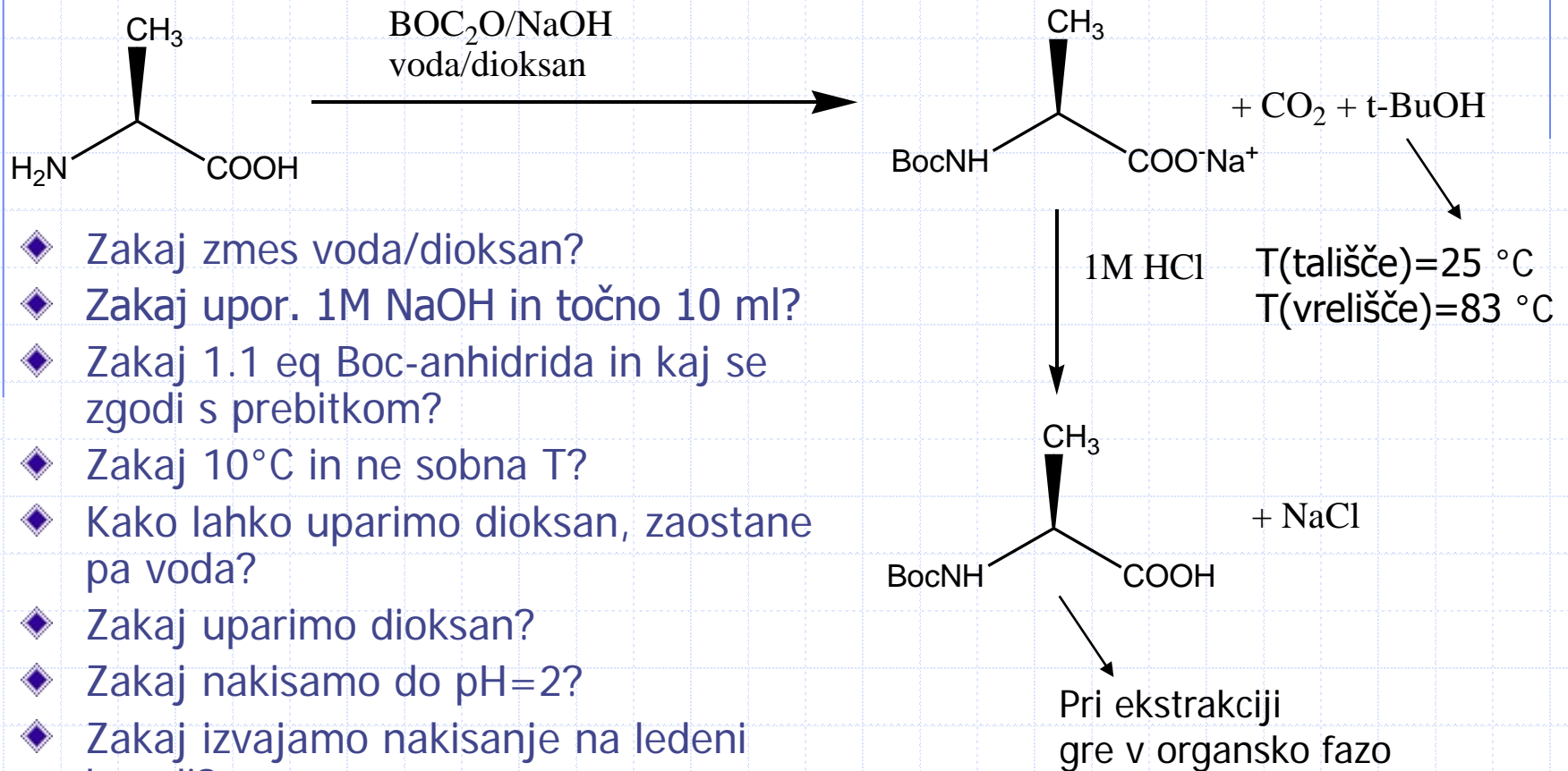




Katedra za farmacevtsko kemijo

N-t-BUTILOKSIKARBONIL L- ALANIN

Potek reakcije



- ◆ Zakaj zmes voda/dioksan?
- ◆ Zakaj upor. 1M NaOH in točno 10 ml?
- ◆ Zakaj 1.1 eq Boc-anhidrida in kaj se zgodi s prebitkom?
- ◆ Zakaj 10°C in ne sobna T?
- ◆ Kako lahko uparimo dioksan, zaostane pa voda?
- ◆ Zakaj uparimo dioksan?
- ◆ Zakaj nakisamo do pH=2?
- ◆ Zakaj izvajamo nakisanje na ledeni kopeli?
- ◆ Zakaj dodajamo 1M HCl počasi ?

Komentar k izhodnim spojinam

◆ Topilo:

Dioksan - ciklični eter, meša se z vodo v vseh razmerjih (THF)

-T(strdišče)=12 °C

-T(vrelišče)=101 °C

-toksičen za jetra in ledvice (potencialno kancerogen)

-na zraku oksidira v eksplozivne produkte

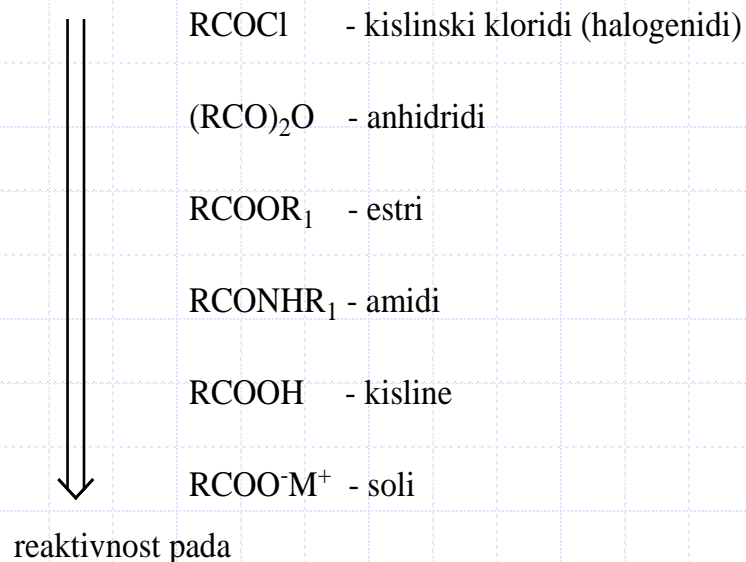
◆ Izhodne spojine:

L-Alanin (reaktivnost aminov!)

Boc-anhidrid, di-*terc*-butil dikarbonat

Reaktivnost karboksilnih kislin in derivatov

- ◆ reagirajo predvsem kot elektrofilni (soli tudi kot Nu)
- ◆ same kisline so slabo reaktivne (praviloma)
- ◆ elektrofilnost karbonylne skupine pa povečamo s pripajanjem elektron-privlačnih (-I in/ali -M) ali dobro izstopajočih skupin



Mehanizem reakcije

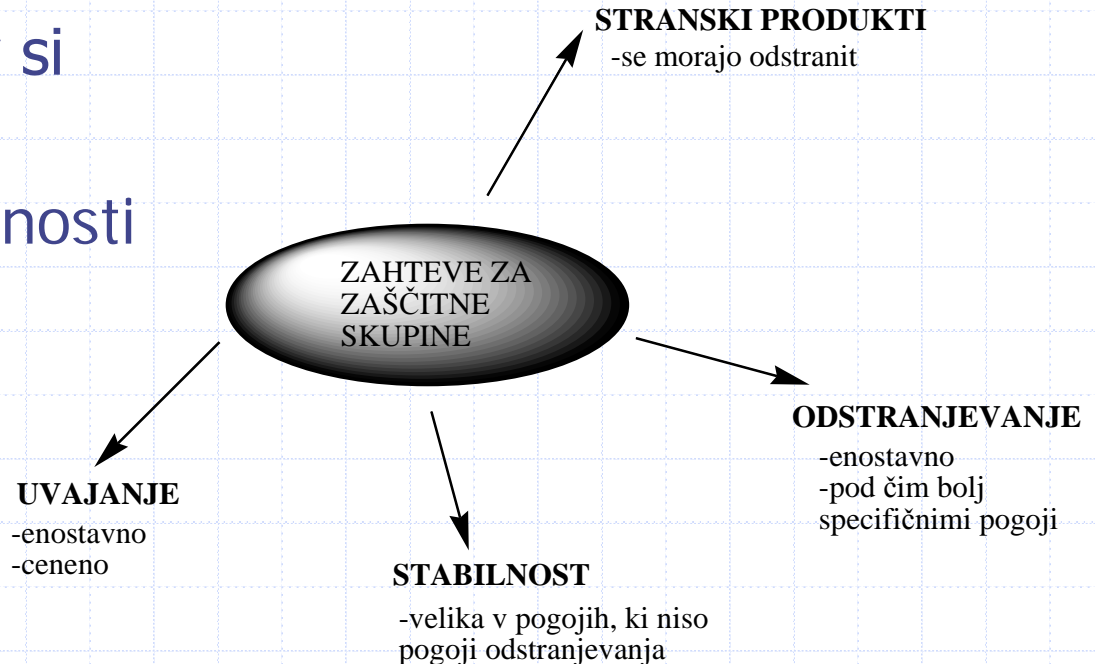
- ◆ nukleofilna substitucija (tetraedrični mehanizem, IUPAC: $A_n + D_n$)
- ◆ *N*-aciliranje (praktično poimenovanje, ni poimenovanje mehanizma)
- ◆ amino skupina L-alanina = nukleofil, ki se adira na elektrofilni C-atom karbonilne skupine BOC-anhidrida (nariši mehanizem)
- ◆ nastane tetraedrični intermediat

Produkti

- ◆ produkt je ester karbaminske kisline
- ◆ karbaminska kislina - nestabilna (na kaj razpade?)
- ◆ stabilni so njeni estri (in soli) – karbamati ali uretani
- ◆ sinteza karbamatov: 1. izocianat + alkohol
2. kloroformat + amin
(lahko uporabimo tudi ustrezen azidoformat ali dikarbonat)

Zaščitne skupine (skripta 79-90)

- ◆ Običajno imajo reaktanti več funkc. skupin, ki lako reagirajo, čeprav si tega ne želimo
- ◆ Princip ortogonalnosti



Zaščita aminske skupine

- ◆ karbamati
- ◆ amidi
- ◆ imidi
- ◆ imini (redkeje)

Karbamati

- ◆ najpogosteje v obliki metil, benzil, *terc*-butil karbamatov
- ◆ manj stabilni od amidov

metil karbamat ($R_1R_2NCOOMe$)
-sinteza: $ClCOOMe$ /baza (K_2CO_3)
-odstranitev: Me_3SiI ali $HBr/AcOH$
-obstojnost: manj obstojni kot amidi

***terc*-butil karbamat ($R_1R_2NCOOCMe_3$)**
-sinteza: $BOC_2O/NaOH/H_2O$, dioksan
-odstranitev: $HCl/AcOH$ ali CF_3COOH
-obstojnost: pH 4-12

benzil karbamat ($R_1R_2NCOOCH_2Ph$)
-sinteza: $ClCOOCH_2Ph/Na_2CO_3/0^\circ C$
-odstranitev: katalitsko hidrogeniranje (Pd/C)
-obstojnost: pH 2-12, proti oksidantom

Amidi

- ◆ bolj stabilni od karbamatov; za odstranjevanje so potrebni bolj drastični pogoji (segrevanje)

- ◆ obstojnost glede na hidrolizo pada v naslednjih vrstah:

benz- > acet- > formamidi

acet- > kloroacet- > dikloroacet- > trikloroacet-
> > trifluoroacetamidi

Amidi

formamid (RNHCHO)

- sinteza: HCOOH/DCC ali $\text{HCOOH/Ac}_2\text{O}$
- odstranitev: $\text{HCl/H}_2\text{O}\Delta$ ali $\text{NaOH/H}_2\text{O}$ ali hidrazinoliza
- obstojnost: pH 2-10, neobstojni proti oks., reducentom

acetamid (RNHCOMe)

- sinteza: MeCOCl ali $\text{Ac}_2\text{O/baza}$
- odstranitev: kislá hidroliza ali hidrazin
- obstojnost: pH 1-12, proti oksidantom, kat. hydr.

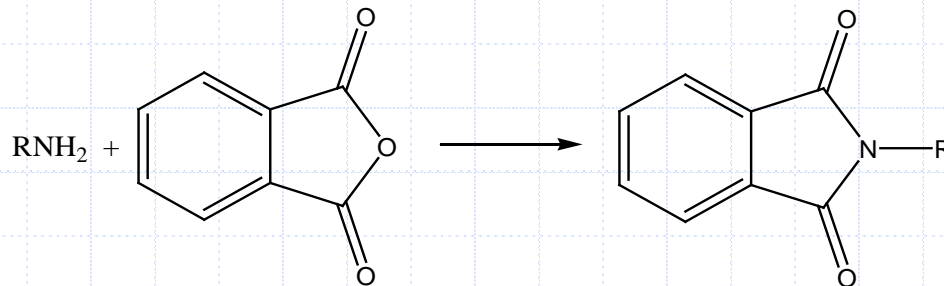
trifluoroacetamid (RNHCOF₃)

- sinteza: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O/baza}$
- odstranitev: $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O/sobna T}$ ali z $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$

Imidi

- ◆ še stabilnejši od amidov
- ◆ predvsem v obl. ftalimida

-sinteza: ftalanhidrid (tudi N-etoksikarbonilftalimid)



-odstranitev: KOH/EtOH ali hidrazinoliza

Zaščita karboksilne skupine

- ◆ zaščitimo lahko:
 - le OH skupino (delna zaščita)
 - celotno COOH skupino v obliki 1,3-oksazolina
- ◆ OH skupino ščitimo v obliki estrov (najpogosteje)
- ◆ Redkeje v obliki amidov, hidrazidov – razmeroma stabilni

Estri na OH skupini

- ◆ obstojnost estrske vezi RCOOR_1 je pri danem R funkcija R_1 , torej odvisna od upor. alkohola
- ◆ sinteza: kisl. kat. esterifikacija
kislina+alkohol z DCC
sol kislin+alkilhalogenid...
- ◆ odstranjevanje:
 - alkalna, kislá hidroliza
 - Nu v neprotičnih topilih
 - posebne metode

Estri na OH skupini

metilni ali etilni estri (RCOOME, RCOOEt)

- odstranitev: v alkalnem (dioksan, 1M NaOH)
- obstojnost: v šibko kislem, proti kat. hidrogeniranju
- metilni estri so bolj reaktivni za Nu napad

benzilni estri (RCOOCH₂Ph)

- odstranitev: hidrogenoliza (Pd/C) ali transesterifikacijo s trimetilsililjodidom ali s HBr

t-butilni estri (RCOOCMe₃)

- odstranitev: zmerno kisl. hidroliza
- obstojnost: mili bazični pogoji, proti hidrazinu
- še manjšo stabilnost in milejše pogoje odstranjevanja dosežemo z uvedbo tritilne oz. trimetilsililne skupine
- stabilnost: tBu>Tr>TMS

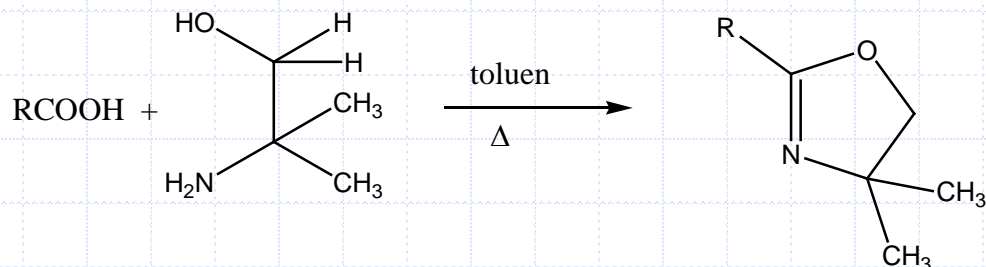
trimetilsililni estri (RCOOSiMe₃)

- sinteza: Me₃SiCl/piridin
- odstranitev: segrevanje v alkoholu ali s kisl. in bazami pod milimi pogoji
- obstojnost: obstojni v nevodnih raztopinah neobstojni v kisl. in alk. vodnih razt., pri kat. hidr...

Zaščita celotne COOH

Zaščita v obliki 1,3-oksazolinov

-sinteza:



-odstranitev: razredčena HCl v EtOH, segrevanje

-obstojnost: proti Grignardovim reagentom in LiAlH_4 pri sobni T
pri pH 2-8
proti organokovinskim sp., hidridom in oksidantom
neobstojni proti kat. hidr. in nukleofilom

1. Naloga za točko

2. Naloga za točko

