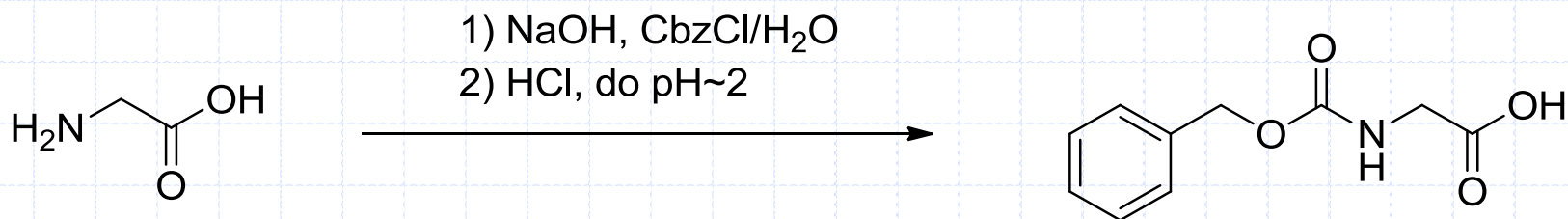




Katedra za farmacevtsko kemijo

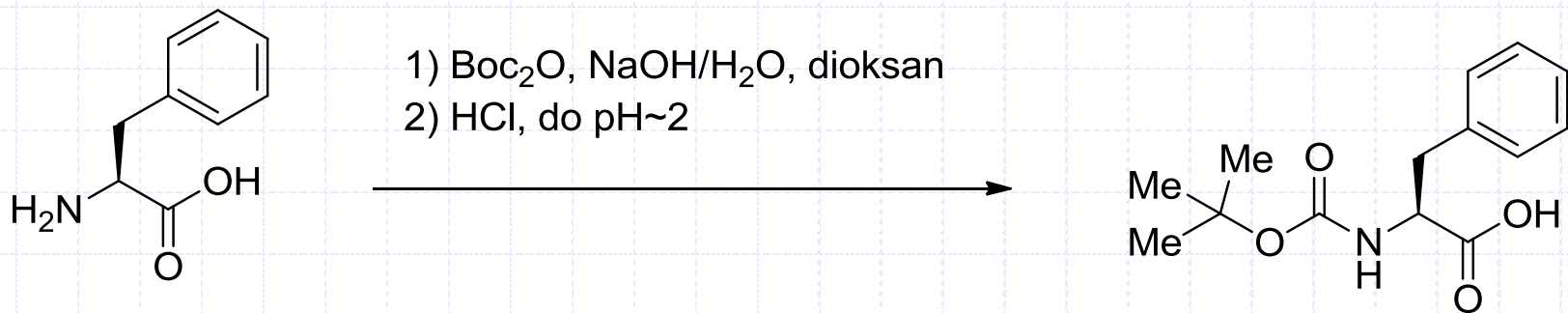
Uvedba zaščitnih skupin na aminske skupine aminokislin

Sinteza *N*-benziloksikarbonilglicina



- ◆ Predlagajte orositveni reagent za detekcijo poteka reakcije.
- ◆ Zakaj uporabimo ekvimolarno količino 1M NaOH in kaj s tem tvegamo?
- ◆ Kaj dosežemo z ekstrakcijo alkalne vodne faze z dietilnim etrom?
- ◆ Kaj se zgodi ob nakisanju alkalne vodne faze?

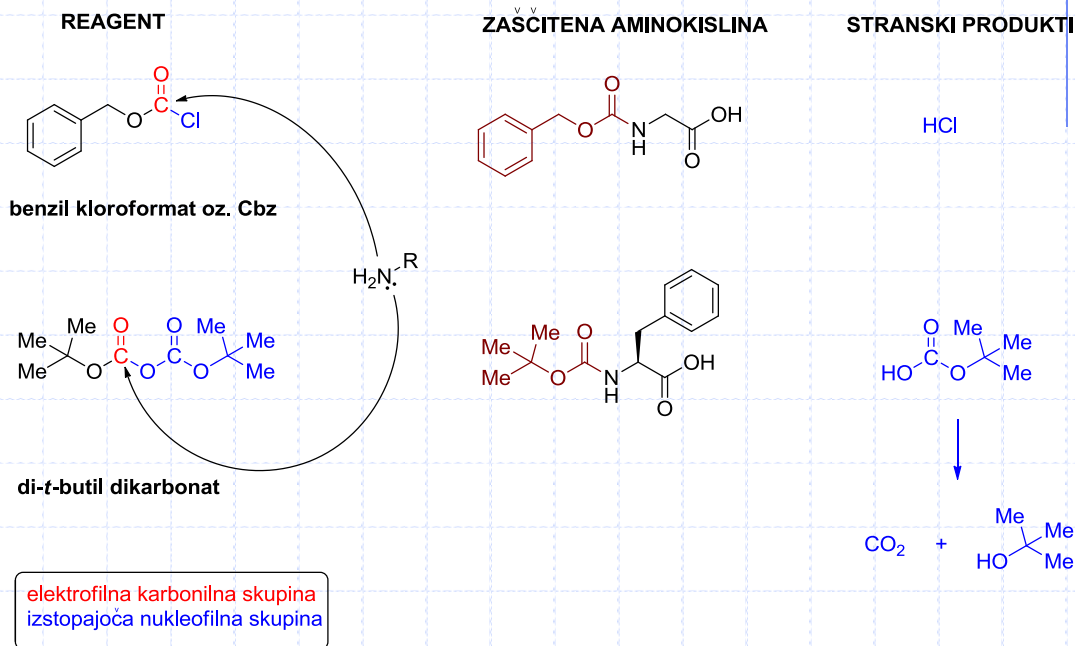
Sinteza *N*-*t*-butilokarbonil-L-fenilalanina



- ◆ Predlagajte orositveni reagent za detekcijo poteka reakcije.
- ◆ Zakaj za topilo uporabimo zmes vode in dioksana?
- ◆ Kako lahko dioksan uparimo selektivno iz zmesi z vodo, če ima vrelišče pri $101\text{ }^\circ\text{C}$?
- ◆ Zakaj vodne raztopine ne smemo preveč nakisati?

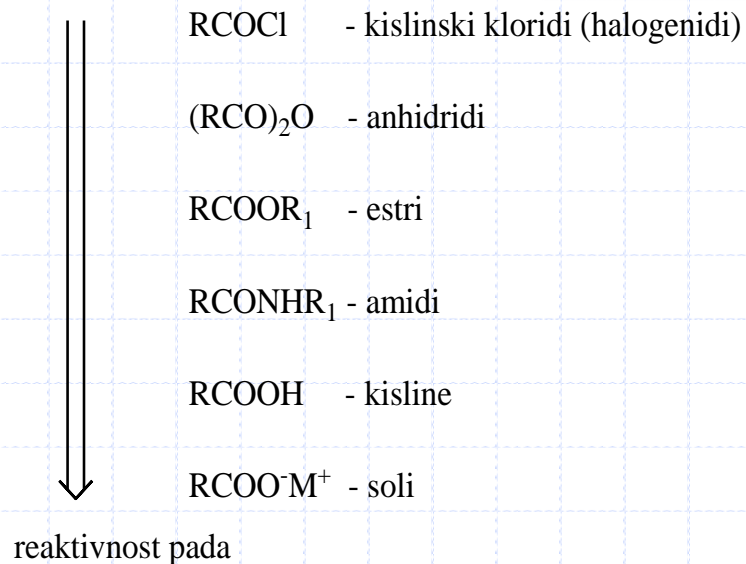
Mehanizem reakcij

- ◆ nukleofilna substitucija
- ◆ N-aciliranje
- ◆ amino skupina AK = nukleofil (adicija na elektrofilni C-atom C=O skupine CbzCl oz. BOC-anhidrida nastane tetraedrični intermediat)
- ◆ Produkt – ester karbaminske kisline
- ◆ karbaminska kislina (R-NHCOOH) je zelo nestabilna razpade na amin in ogljikov dioksid
- ◆ stabilni pa so njeni estri in soli – karbamati ali uretani



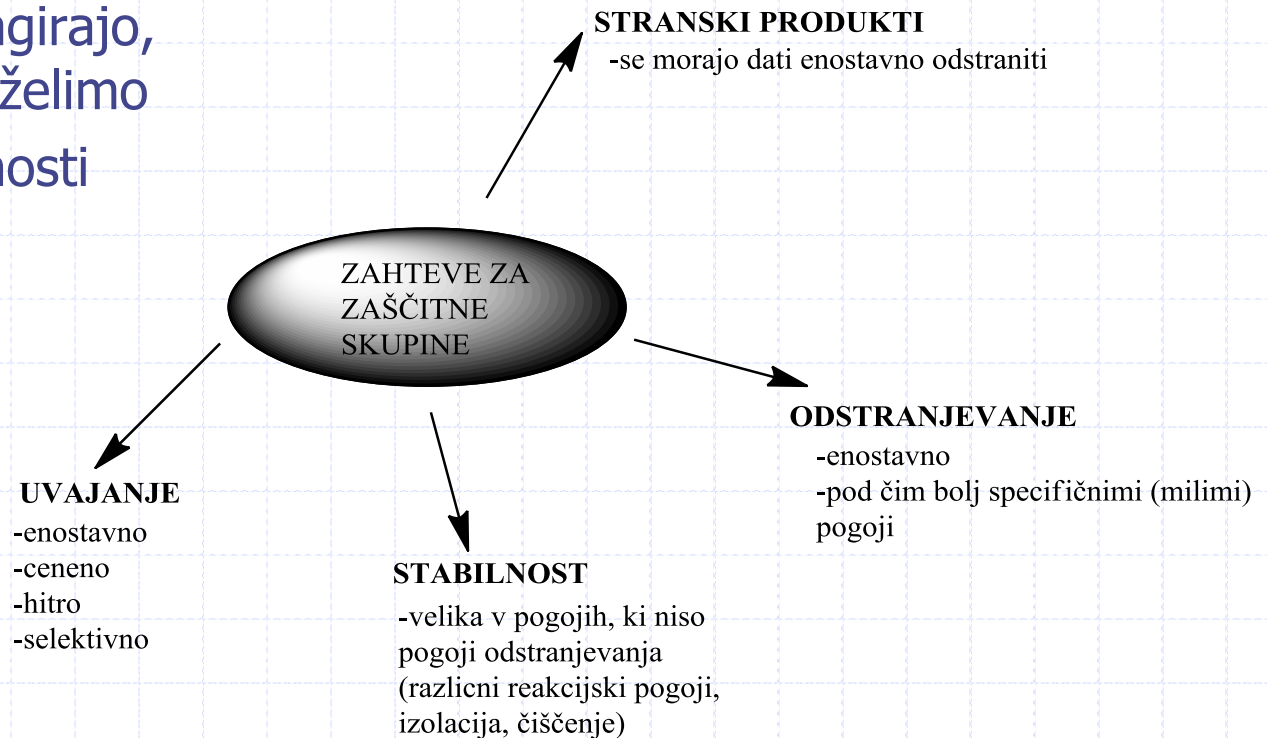
Reaktivnost karboksilnih kislin in derivatov

- ◆ 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

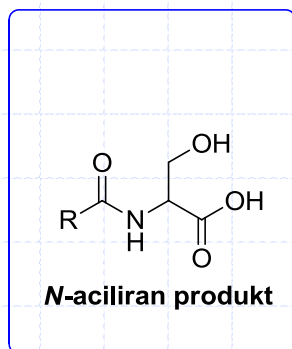
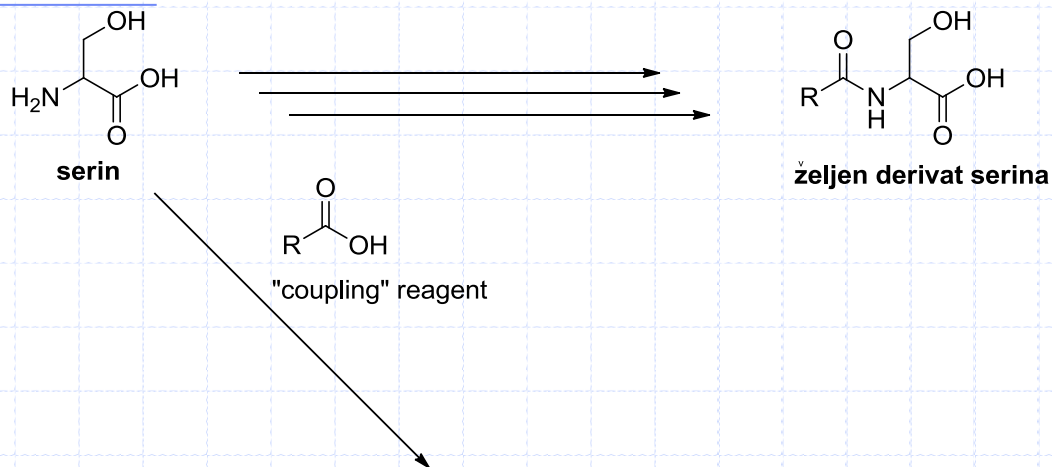


Zaščitne skupine

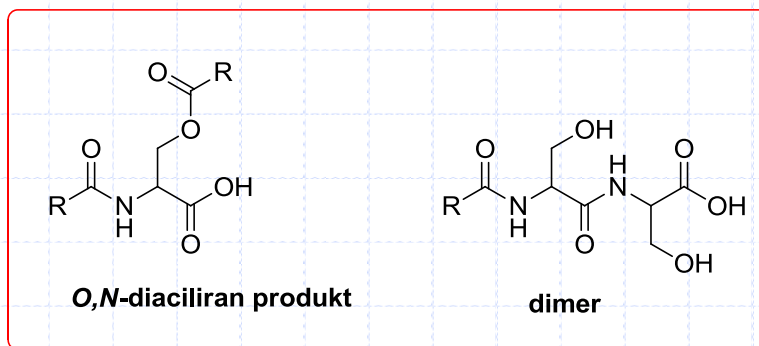
- ◆ Zakaj? -običajno imajo reaktanti več funkc. skupin, ki lako reagirajo, čeprav si tega ne želimo
- ◆ Princip ortogonalnosti



Zaščitne skupine – praktični primer

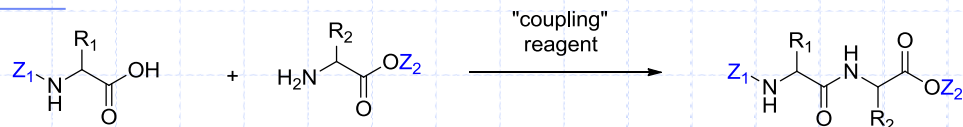


željen produkt



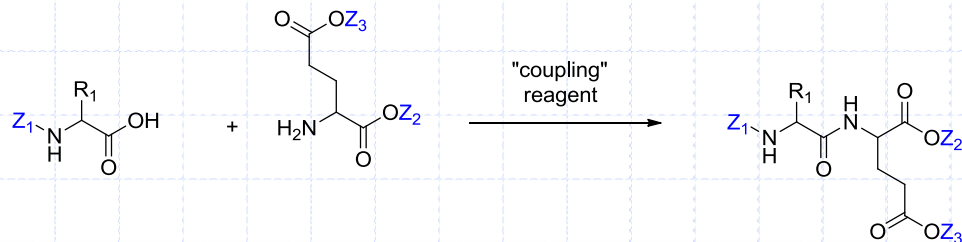
neželjeni produkti

Zaščitne skupine-zakaj?

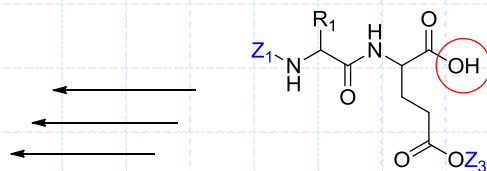


$Z_1 = Z_2$ končni produkt, istocasna odsčita

$Z_1 \neq Z_2$ nadaljujemo sintezo



odsčita Z_2

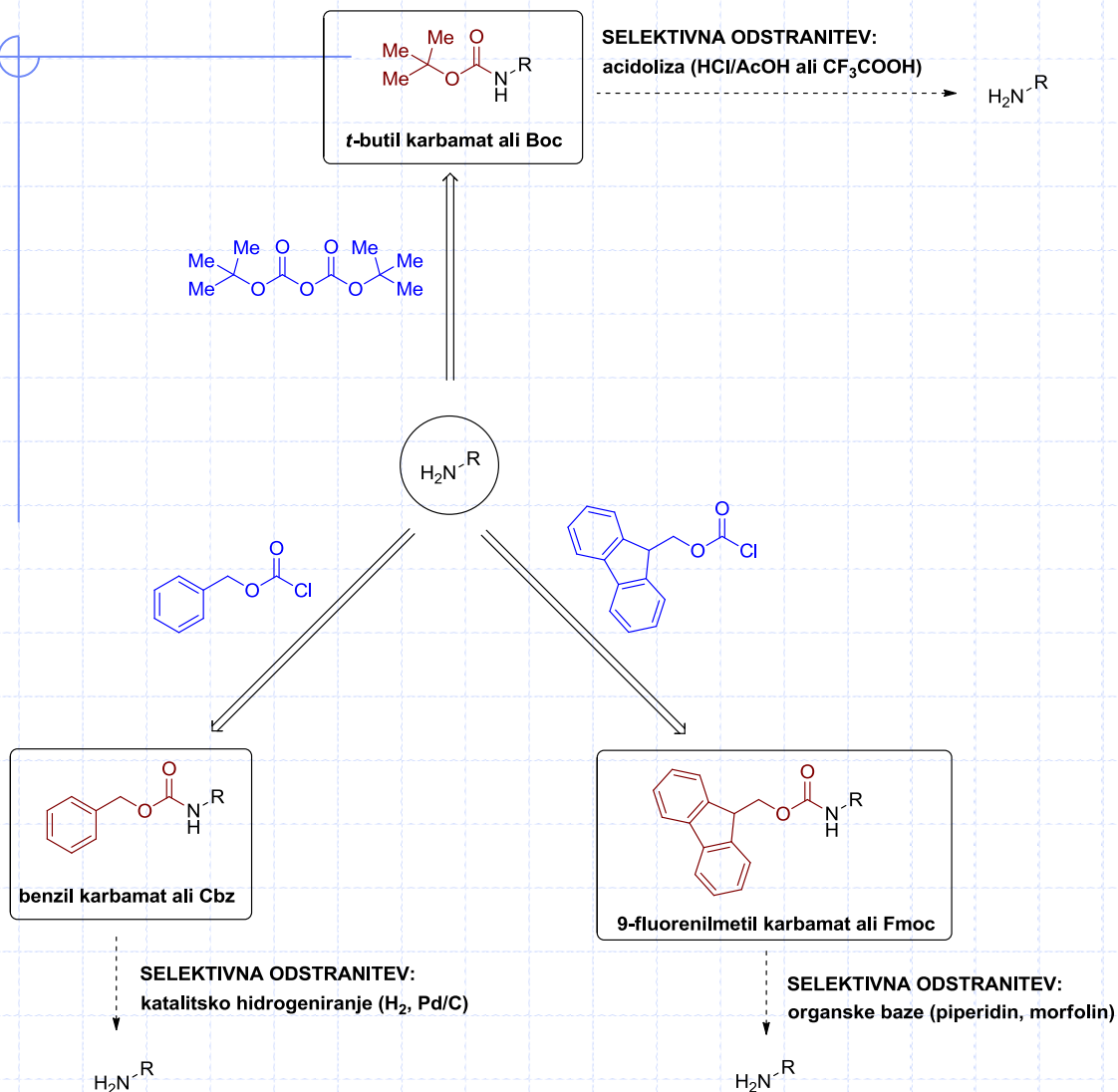


Zaščitne skupine

Poznati moramo:

- ◆ Zaščitne skupine za različne funkcionalne skupine, ki se odstranjujejo pod enakimi pogoji in
- ◆ Zaščitne skupine za enake funkcionalne skupine, ki se odstranjujejo pod različnimi pogoji (ortogonalne zaščitne skupine)
- ◆ Najpogosteje zaščitimo aminske, hidroksilne, karboksilne in karbonylne skupine

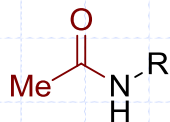
Zaščita aminske skupine



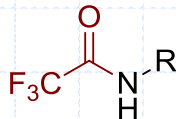
- ◆ najpogosteje v obliki metil, benzil, tercbutil karbamatov
- ◆ manj stabilni od amidov (na nestabilnost karbamata v kislih pogojih vpliva stabilnost karbokationa in v bazičnih pogojih stabilnost karboaniona, ki nastane)
- ◆ čim bolj je karbokation oz. karboanion stabilen (Fmoc) → lažje odstranimo zaščito

Zaščita aminske skupine –amidi, imidi

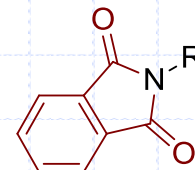
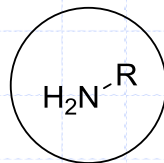
- ◆ bolj stabilni od karbamatov; za odstranjevanje so potrebni bolj drastični pogoji (segrevanje)
- ◆ obstojnost amidov na kislino hidrolizo narašča v naslednji vrsti: acetamid < kloroacetamid < dikloroacetamid < trikloroacetamid < trifluoroacetamid (vpliv uvajanja substituent z –I efektom)
- ◆ Praktični primer (acetamid, trifluoroacetamid) – kislina, bazična hidroliza



acetamid

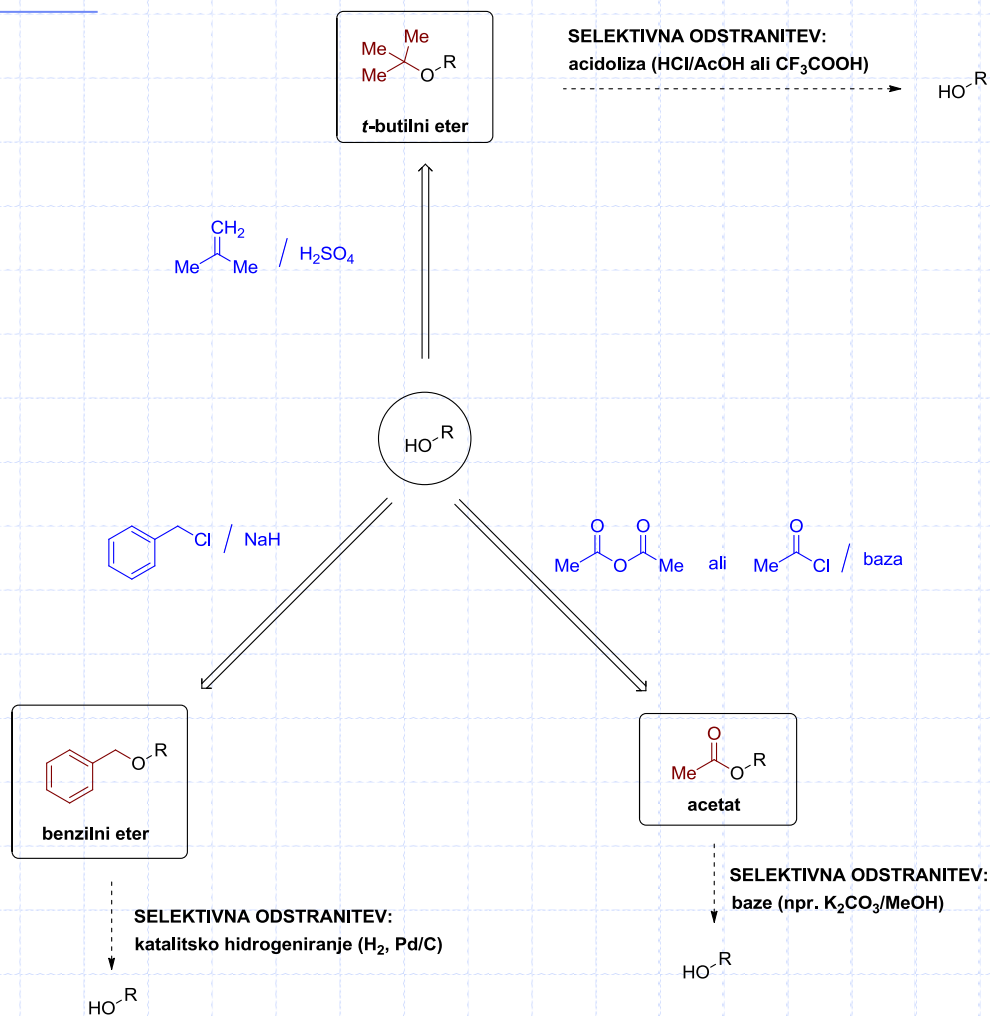


trifluoroacetamid

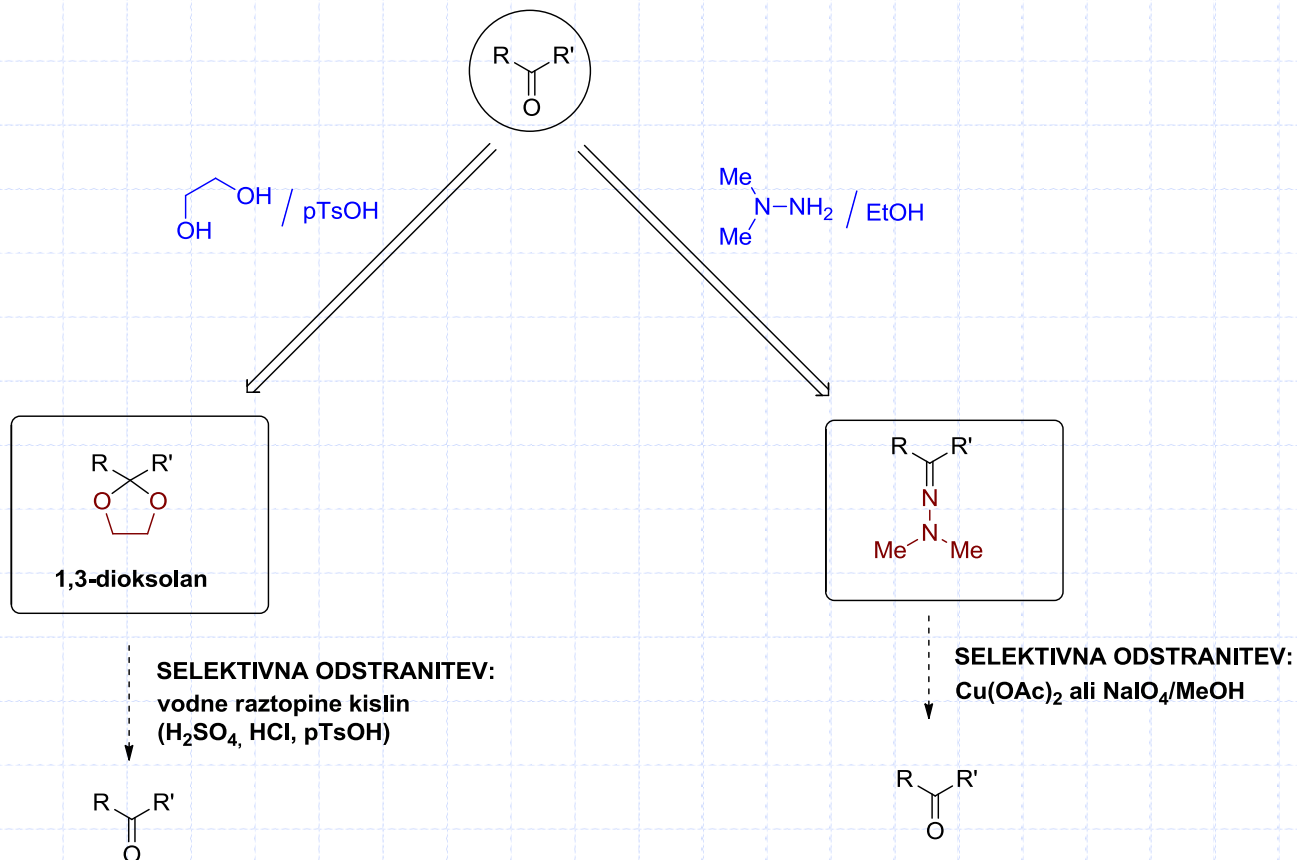


ftalimid

Zaščita hidroksilne skupine



Zaščita karbonilne skupine



Zaščita karboksilne skupine

