

Syntéza *N*-(1-adamantyl)-3-aminobenzamidu pro následnou modifikaci biologicky aktivních látek

Jiří Michálek

Bakalářská práce
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Jiří Michálek
Osobní číslo: T21173
Studijní program: B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin
Specializace: Chemie a analýza potravin
Forma studia: Prezenční
Téma práce: Syntéza N-(1-adamantyl)-3-aminobenzamidu pro následnou modifikaci biologicky aktivních látek

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

- Využití adamantanu v oblasti modifikace biologicky aktivní látek.
- Možnosti syntézy amidů, primárních aminů a redukce amidů.

II. Praktická část

- Na základě dostupné literatury navrhnout syntézu titulní látky.
- Provést experimenty vedoucí k úspěšné přípravě titulní látky.
- Pokusit se o redukci oxoskupiny amidové funkční skupiny.
- Pomocí spektrálních metod navrhnout strukturu připravených látek.
- Získané výsledky vyhodnotit a vhodným způsobem interpretovat.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

1. Dembitsky, V. M. et al.: Pharmacological profile of natural and synthetic compounds with rigid adamantane-based scaffolds as potential agents for the treatment of neurodegenerative diseases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *529*, 1225-1241.
2. Robinson, W. J. et al.: Undergraduate Instrumental Analysis. 7th Edition, **2014**, CRC Press, Taylor&Francis Group.
3. McMurry, J. Organická chemie. **2015**, VUTIUM.
4. Využití databází SciFinder a Scopus.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **2. ledna 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 20. února 2024

Příloha č. 1 – Prohlášení autora BP

**PROHLÁŠENÍ AUTORA
BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů jako potenciálního stavebního bloku pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek. Úvodní část práce poskytuje přehled o vybraných sloučeninách na bázi adamantanu používaných v medicíně, včetně jejich farmakologických vlastností a léčebného potenciálu. Následně je diskutována možnost syntézy amidů, primárních aminů a redukce amidů s důrazem na jejich aplikaci v organické syntéze. V experimentální části práce jsou detailně popsány provedené syntézy, včetně syntézy *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů a následné redukce této sloučeniny. Dále jsou prezentovány syntézy *N*-(3/4-nitrobenzyl)adamantan-1-aminů a redukce příslušných sloučenin. Experimentální postupy zahrnovaly optimalizaci reakčních podmínek a charakterizaci produktů pomocí NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a dalších analytických metod.

Klíčová slova: adamantan, syntéza, biologicky aktivní látky, nukleární magnetická rezonance

ABSTRACT

Presented bachelor thesis deals with the synthesis of *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamide as a potential building block for the goal-targeted modification of biologically active compounds. The theoretical part of the thesis provides an overview of adamantane-based compounds used in medicinal chemistry, including their pharmacological properties and therapeutic potential. Subsequently, the possibility of the synthesis of amides, primary amines and the reduction of amides is discussed with an emphasis on their application in organic synthesis. In the experimental part of the work, the syntheses performed are described in detail, including the synthesis of *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamide and the subsequent reduction of this compound. Furthermore, the syntheses of *N*-(3/4-nitrobenzyl)adamantane-1-amine and the reduction of the respective compounds are presented. Experimental procedures included optimization of reaction conditions and product characterization using NMR spectroscopy, mass spectrometry, and other analytical methods.

Keywords: adamantane, synthesis, biologically active compounds, nuclear magnetic resonance

Nejprve bych rád poděkoval vedoucímu mé práce, doc. Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady, trpělivost a věnovaný čas.

Chtěl bych také poděkovat Ing. Petru Janovskému za měření NMR analýz a pomoc při provádění experimentů.

Na závěr chci poděkovat mé rodině a přítelkyni za podporu, motivaci a trpělivost po celou dobu studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	8
TEORETICKÁ ČÁST	9
1 SLOUČENINY NA BÁZI ADAMANTANU V MEDICINÁLNÍ CHEMII	10
1.1 AMANTADIN	10
1.2 RIMANTADIN.....	11
1.3 MEMANTIN	12
1.4 TROMANTADIN.....	13
1.5 SAXAGLIPTIN	14
1.6 VILDAGLIPTIN.....	17
2 MOŽNOSTI SYNTÉZY AMIDŮ, PRIMÁRNÍCH AMINŮ A REDUKCE AMIDŮ	18
2.1 SYNTÉZA AMIDŮ	18
2.2 SYNTÉZA PRIMÁRNÍCH AMINŮ.....	19
2.3 REDUKCE AMIDŮ.....	21
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ.....	24
4 PROVEDENÉ SYNTÉZY	26
4.1 SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-3-NITROBENZAMIDU	26
4.2 REDUKCE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-3-NITROBENZAMIDU	26
4.3 SYNTÉZA <i>N</i> -(3/4-NITROBENZYL)ADAMANTAN-1-AMINU	27
4.4 REDUKCE SLOUČENIN 6 A 7.....	28
DISKUZNÍ ČÁST	30
5.1 SYNTÉZA ADAMANTAN-1-AMINU	32
5.2 SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-3-NITROBENZAMIDU	34
5.3 REDUKCE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-3-NITROBENZAMIDU NA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-3-AMINO BENZAMID	36
5.4 SYNTÉZA SLOUČENIN 6 A 7	37
5.5 REDUKCE SLOUČENIN 6 A 7.....	42
ZÁVĚR	44
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	45
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	49
SEZNAM OBRÁZKŮ	50

ÚVOD

V oblasti medicínální chemie zaujímají sloučeniny odvozené od adamantanu významné místo díky svým farmakologickým vlastnostem a širokému spektru terapeutického využití. Mezi nejznámější příklady těchto sloučenin patří amantadin, rimantadin, memantin a další, které se osvědčily jako účinné v léčbě různých onemocnění, včetně Parkinsonovy nemoci, chřipky a Alzheimerovy choroby. V rámci snahy o vylepšení farmakologických vlastností a rozšíření terapeutického potenciálu těchto sloučenin se stále více uplatňuje cílená modifikace struktury již známých biologicky aktivních látek.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na syntézu *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů, jakožto stavebního bloku pro následnou modifikaci biologicky aktivních látek, která bude realizována v rámci mého následného navazujícího magisterského studia. V rámci teoretické části této práce jsou nejprve představeny vybrané sloučeniny adamantanovým skeletem se zaměřením se na jejich syntézu a farmakologické vlastnosti. Dále jsou diskutovány možnosti syntézy amidů, primárních aminů a redukce amidů, což představuje důležité syntetické kroky při přípravě sloučenin, jejichž syntéza představuje jádro předložené práce.

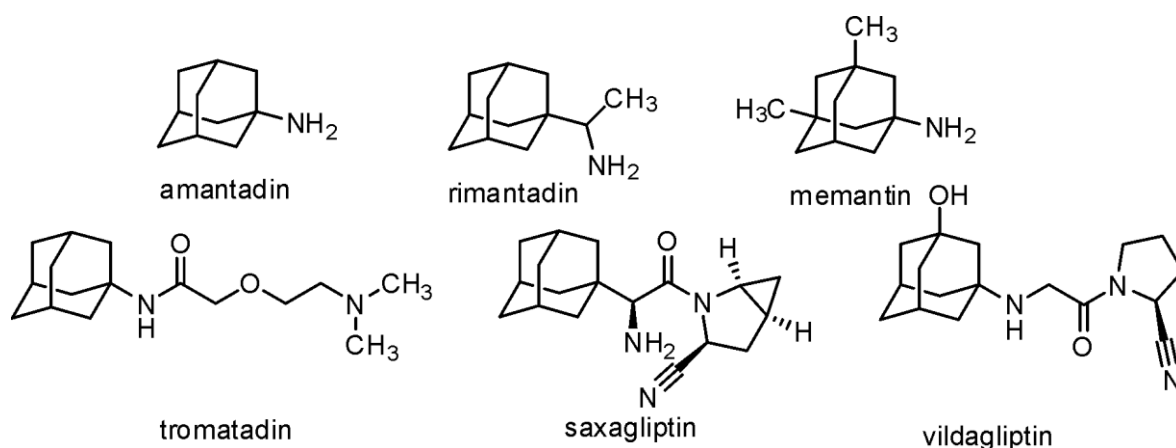
V experimentální části této práce jsou popsány provedené syntézy, včetně syntézy *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů a následné redukce této sloučeniny. Dále jsou popsány syntézy dalších relevantních sloučenin, jako je *N*-(3/4-nitrobenzyl)adamantan-1-amin a jejich redukce. Diskutovány jsou rovněž výsledky získané pomocí metod strukturní analýzy, na základě nichž byla struktura připravených sloučenin navrhována.

Tato práce představuje drobný příspěvek k pochopení a využití syntetických metod pro modifikaci biologicky aktivních látek. Nutno podotknout, že se jedná o první část výzkumného projektu, na kterou bude navazována v následujících měsících výběrem vhodných farmakoforů, do jejichž struktury budou stavební bloky připravené v rámci této bakalářské práce implementovány.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 SLOUČENINY NA BÁZI ADAMANTANU V MEDICINÁLNÍ CHEMII

Adamantan vstoupil na scénu chemie léčiv před 60 lety [1] a dodnes hraje v tomto odvětví významnou roli. Syntéza sloučenin na bázi adamantanu nesoucí možné biologické účinky představuje fascinující oblast výzkumu, která spojuje řadu disciplín, jako je organická, analytická či výpočetní chemie a biochemie. Adamantan se stal významným strukturním motivem při návrhu biologicky aktivních látek, a to díky svým unikátním vlastnostem a schopnosti interagovat s biologickými systémy. V obecné rovině lze biologicky aktivní látky na bázi adamantanu rozdělit do dvou hlavních množin, a to na jednoduché adamantanové deriváty a na sloučeniny vzniklé cílenou modifikací struktury již známého léčiva nebo látky vykazující biologické účinky, která však není schválena k použití v klinické praxi. Tato kapitola se bude zabývat vybranými sloučeninami používanými v humánní medicíně, které adamantanový motiv obsahují (Obrázek 1), a to zejména z pohledu možnosti jejich syntézy.



Obrázek 1 Vybrané sloučeniny obsahující adamantanový motiv.

1.1 Amantadin

Prvním derivátem na bázi adamantanu, který byl použit v klinické praxi, je amantadin. Strukturně se jedná o adamantan, který obsahuje na C1 primární aminovou skupinu. Poprvé byl syntetizován koncem 50. let 20. století a na počátku 60. let byla prokázána jeho antivirotická aktivita. V roce 1968 byl amantadin schválen FDA (z angl. Food and Drug Administration) jako profylaktikum proti asijské chřipce a k léčbě chřipky typu A. V roce 1976 byl poprvé aplikován k potlačení příznaků Parkinsonovy choroby. [2] Díky jeho antivirovým schopnostem je amantadin vhodný také k léčbě pacientů s hepatitidou typu C. [3]

Bylo popsáno mnoho metod syntézy amantadinu. Níže bude popsána syntéza amantadinu publikovaná v roce 2015, jelikož poskytuje tuto sloučeninu v nejvyšším výtěžku. Jedná se o několikakrokovou syntézu vycházející z adamantanu (Schéma 1). Adamantan nejprve reaguje se směsí kyseliny dusičné a octové, což vede ke vzniku esteru. Tato reakce je selektivní a probíhá na atomu uhlíku C1 adamantanového skeletu. Vytvořený *N*-(1-adamantantyl)nitrat je následně ponechán reagovat s močovinou při teplotě 90 až 120 °C. Tato reakce vede k přeměně na *N*-(1-adamantantyl)močovinu. V průběhu reakce dochází ke spontánnímu zahřívání reakční směsi a intenzivnímu vývoji CO₂, což svědčí o rozkladu *N*-(1-adamantantyl)močoviny na *N*-(1-adamantantyl)amin. *N*-(1-adamantantyl)amin je silná báze, a v reakční směsi se vyskytuje jako amonium-nitrát. Výtěžek reakce lze výrazně zvýšit neutralizací (až na 93 %), extrakcí volné báze a izolací produktu ve formě hydrochloridu. [4]

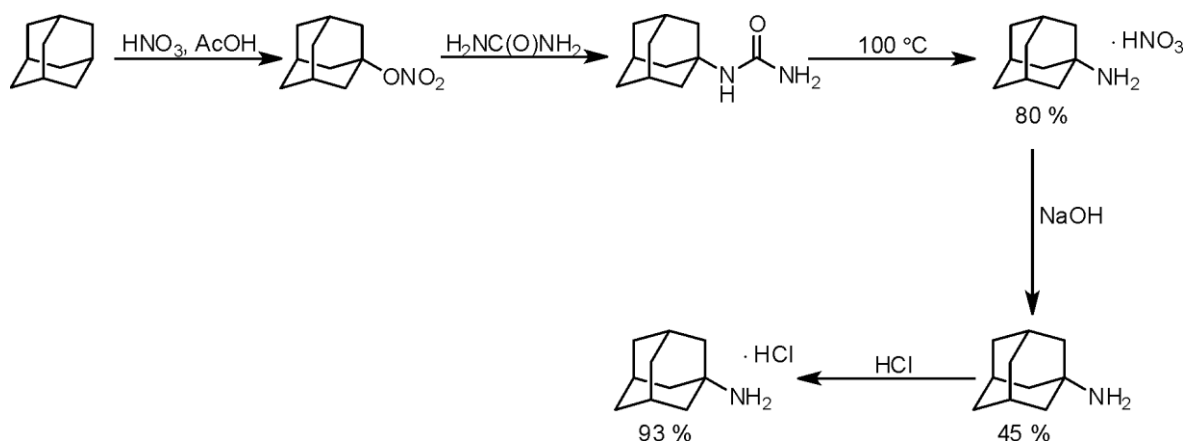


Schéma 1 Příklad syntézy amantadinu.

1.2 Rimantadin

Rimantadin, systematicky 1-(1-adamantyl)ethan-1-amin, obsahuje ve své molekule adamantanový motiv, na který je připojen ethylaminový řetězec. Rimantadin je analog amantadinu, který má přímou antivirovou aktivitu. Mechanismus účinku je založen na schopnosti potlačit rané stádium specifické replikace. Díky své antivirové aktivitě je rimantadin účinný proti viru chřipky typu A a klíšťové encefalitidě. [5] V dnešní době je známo několik metod přípravy této sloučeniny. Jako příklad bude uvedena syntéza rimantadinu publikovaná v roce 2023 (Schéma 2). [6]

Do vysušené tlakové zkumavky se postupně přidávaly adamantan-1-karboxylová kyselina, *N*-kyano-*N*-fenyl-*p*-toluensulfonamid, FeCl₃ a toluen. Směs se zahřála na 100 °C a následně byla míchána po dobu 24 h. Po ukončení reakce byl získán adamantan-1-karbonitril ve

výtěžku 77 % v podobě bezbarvé pevné látky. Tento byl následně ponechán reagovat s CuBr v prostředí tetrahydrofuranu. Následně, přidáním methylmagnesiumchloridu byl vytvořen odpovídající imin, jehož převedení na požadovaný aminoderivát bylo provedeno pomocí tetrahydridoboritanu sodného. Požadovaný produkt, tedy 1-(1-adamantyl)ethan-1-amin, byl připraven v celkovém výtěžku 45 %.[6]

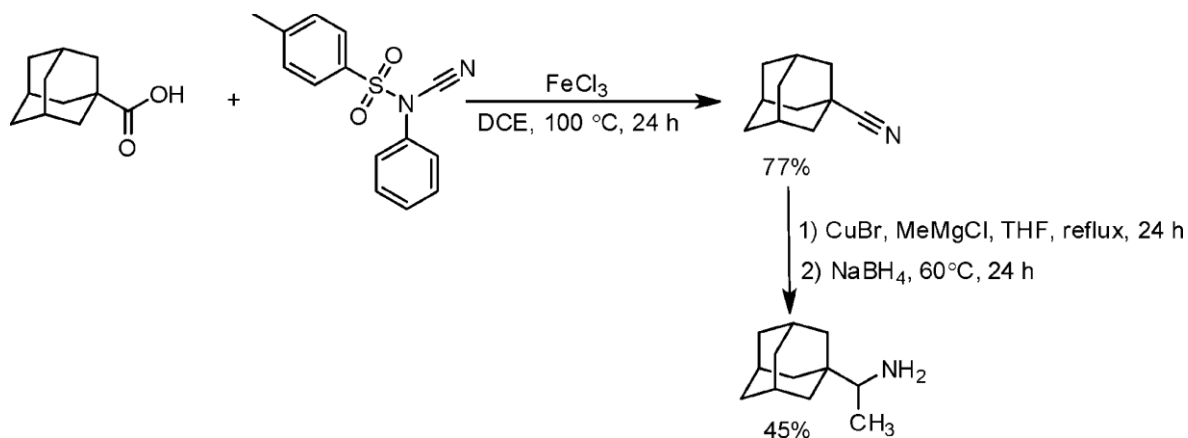
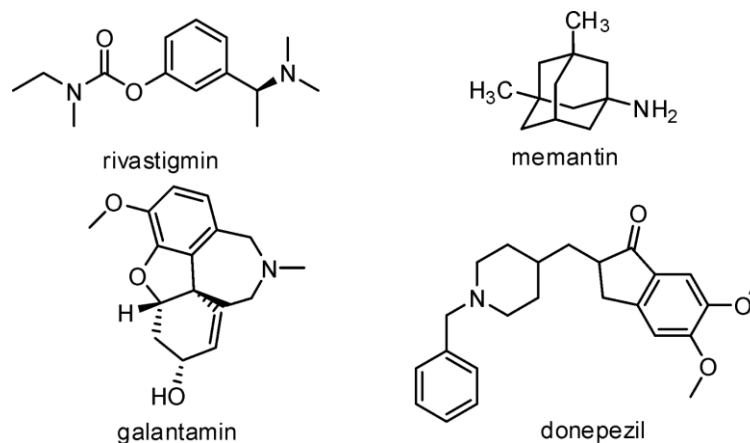


Schéma 2 Syntéza rimantadinu.

1.3 Memantin

Memantin, systematicky 3,5-dimethyladamanatan-1-amin, obsahuje ve své struktuře primární aminovou skupinu, která je připojena k adamantanovému skeletu stejně, jako je tomu v případě amantadinu. Co má memantin oproti amantadinu navíc, jsou dvě methylové skupiny navázané na atomech C3 a C5. Alzheimerova choroba je nejčastější příčinou demence, kdy celosvětově postihuje více než 48 milionů lidí. Mezi dostupné prostředky pro zmírnění průběhu Alzheimerovy choroby patří rivastigmin, donepezil, galantamin či memantin (Obrázek 2). Memantin může být použit k léčbě i jiných poruch centrální nervové soustavy, jako je například Parkinsonova nemoc, epilepsie, cévní mozková příhoda či amyotrofická laterální skleróza. [7] Od uvedení Namzaricu (donepezil + memantin) na trh v USA v roce 2016 se jeho prodeje neustále zvyšovaly a očekává se, že budou i nadále růst, přičemž maximální tržby se odhadují na 574 milionů USD v roce 2025. [8] To znamená, že se jedná o velmi významnou látku v oblasti lékařství. V dnešní době existuje několik možných přístupů k syntéze memantinu. Většina metod v sobě zahrnuje přípravu *N*-1-adamantylacetamidu pomocí Ritterovy reakce (Schéma 3a) nebo *N*-1-adamantylformamidu v kyselém prostředí (Schéma 3b). Takto připravený amid je podroben alkalické hydrolyze za vzniku memantinu v podobě volné báze, která se poté převede na hydrochlorid. [9]



Obrázek 2 Sloučeniny využívající se ke zmírnění průběhu Alzheimerovy choroby.

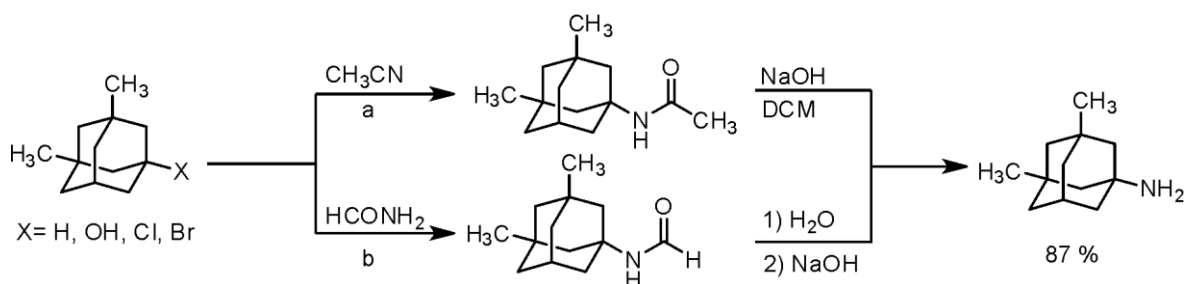
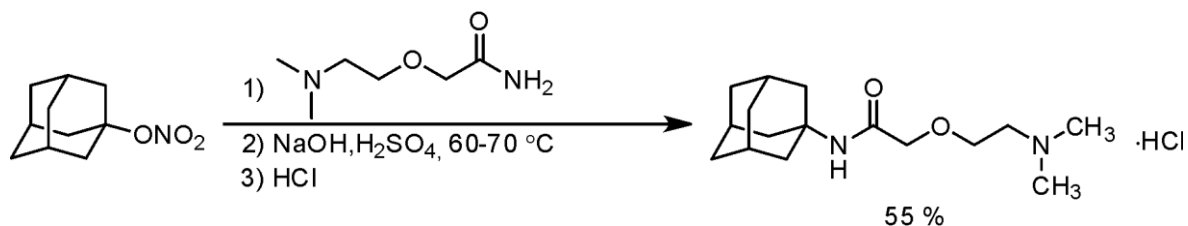


Schéma 3 Možnosti syntézy memantinu.

1.4 Tromantadin

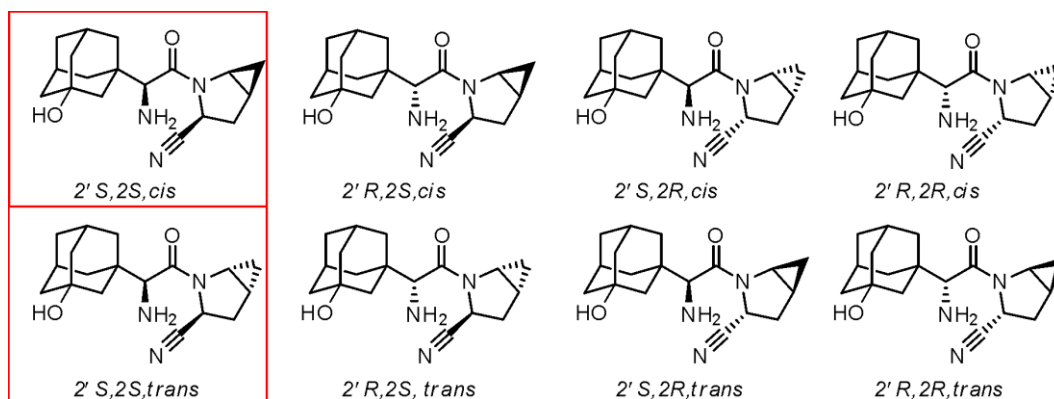
Tromantadin patří do skupiny léčiv, jež se používají pro léčbu kožních infekcí vyvolaných virem Herpes simplex. V České republice se prodává pod obchodním názvem Viru-Merz. Tromantadin obsahuje ve své struktuře, krom sekundárního amidu, také amid terciární. Tromantadin inhibuje rané i pozdní události v cyklu replikace viru. Mění glykoproteiny hostitelských buněk, což brání absorpci viru. Inhibuje pronikání viru do organismu. Také brání odkrytí virionů. [10] Vzhledem ke globální pandemii viru SARS-COV-2 bylo pro potlačení jeho šíření uvažováno také o aplikaci léčiv s adamantanovým motivem. Bylo zjištěno že tromantadin inhibuje růst SARS-COV-2 *in vitro* v kultivovaných lidských epitelových buňkách. [11]

Při syntéze tromantadinu (Schéma 4) se vychází z 1-adamantylnitrátu, který reaguje s 2-(2-dimethylamino)ethoxy)acetamidem. Vzniklá sraženina se odfiltruje a následně je rozpuštěna v NaOH. Vzniklý roztok se poté extrahuje diethyletherem a suší nad pevným hydroxidem sodným. [12]



1.5 Saxagliptin

Molekula saxagliptinu obsahuje čtyři stereogenní centra, což znamená, že tato látka může existovat v podobě osmi stereoisomerů (Obrázek 3). [13] Bylo dokázáno, že jednotlivé stereoisomery souvisí s inhibiční aktivitou a to tak, že pouze dva stereoisomery vykazovaly inhibiční aktivitu (Obrázek 3, červený rámeček). Saxagliptin (Onglyza™) se využívá v klinické praxi jako přípravek při léčbě diabetu mellitu II. typu, což je chronická metabolická porucha, která vzniká v důsledku snížené nebo velmi malé sekrece inzulínu. To má za následek zvýšení hladiny cukru v krvi. V současné době se hledají nové metody léčby tohoto civilizačního onemocnění. Jedním z takových přístupů je využití nanomedicíny. [13] Saxagliptin je inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), který je bezpečný a také ho organismus relativně dobře snáší. [14] Nevýhodou tohoto léčiva je jeho relativně nízká biologická dostupnost. Syntéza saxagliptinu je vícestupňová. Molekulu lze sestavit ze dvou segmentů, a to z *N*-Boc-3-hydroxyadamantylglycinu (segment X) a 2-azabicyklo[3.1.0]hex-1-en-3-karboxamidu (segment Y). Syntéza *N*-Boc-3-hydroxyadamantylglycinu vycházela z reakce 1-adamantylkarbaldehydu s NaCN a (*R*)-2-fenylglycinolem za vzniku (*2S,2'R*)-kyanoaminu. Následná hydrolýza poskytla odpovídající karboxylovou kyselinu. Eliminace 2-fenylethanolu poskytla (*S*)-adamantylglycin, který byl v dalším kroku ochráněn „Boc“ skupinou. Získaná sloučenina byla oxidována pomocí KMnO₄ za vzniku (*S*)-*N*-Boc-3-hydroxyadamantylglycinu (Schéma 4).



Obrázek 3 Struktura stereoisomerů saxagliptinu.

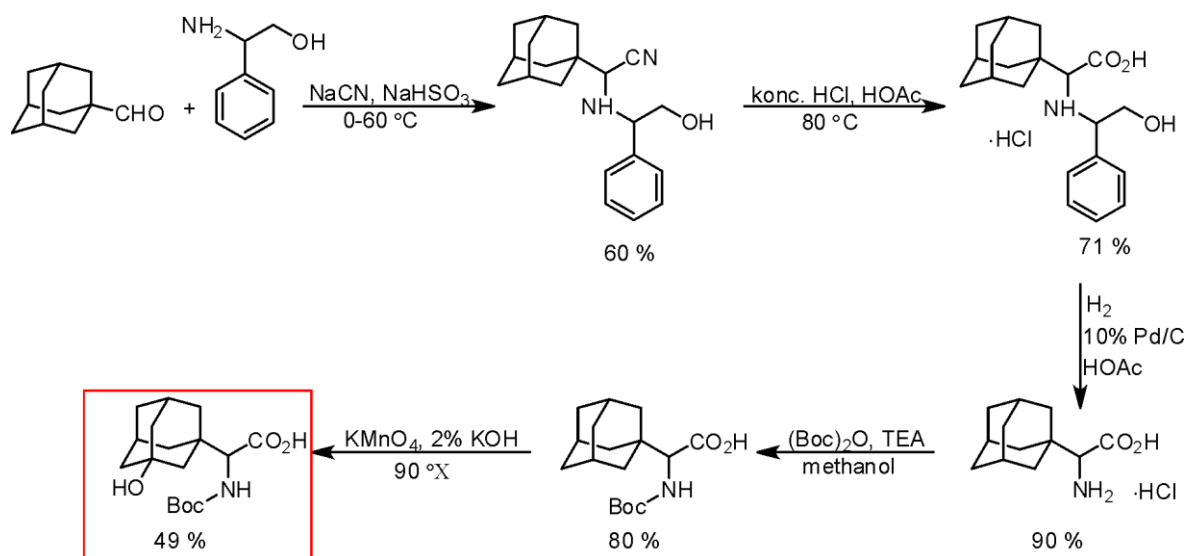


Schéma 4 Syntéza saxagliptinu – příprava segmentu X.

Při přípravě segmentu Y byla v prvním kroku provedena Boc-protektce ethylesteru L-pyroglutamové kyseliny, která poskytla odpovídající chráněný ester. Redukce pomocí LiEt_3BH , následovaná reakcí s anhydridem kyseliny trifluoroctové poskytla L-2,3-dihydroprolinester. Hydrolýza vodným hydroxidem lithným poskytla odpovídající kyselinu ve formě soli s diisopropylethylaminem, která byla následně převedena na L-2,3-dihydroprolinamid reakcí s methansulfonylchloridem a amoniakem. Stereoselektivní Simmonsova–Smithova cyklopropanace poskytla "N-Boc-cis-4,5-methanoprolinamid". Následovala deprotektce kyselinou methylsulfonovou, která poskytla produkt ve formě soli methylsulfonové kyseliny (Schéma 5).

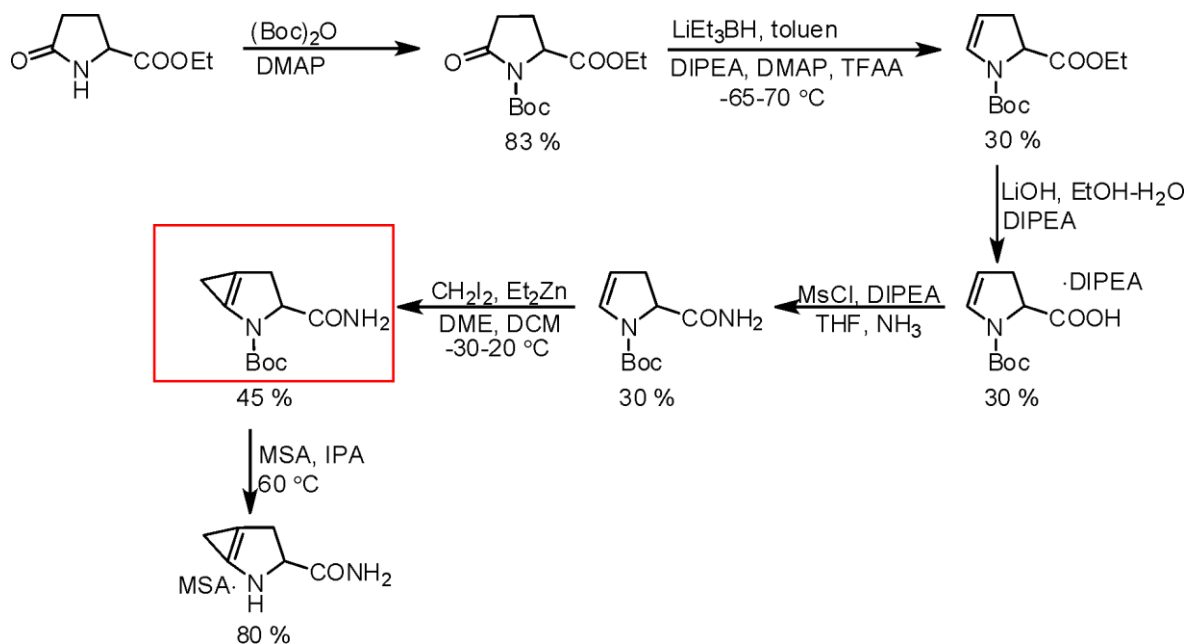


Schéma 5 Syntéza saxagliptinu – příprava segmentu Y.

Následuje spojení obou připravených segmentů, tedy X a Y, za přítomnosti hydroxybenzotriazolu a ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimidu. Karboxylová kyselina (X) byla spojena s aminem (Y) za vzniku odpovídajícího „dipeptidu“. Následná kyselá deprotektce Boc chránící skupiny v prostředí propan-2-olu poskytla požadovaný produkt (Schéma 6).

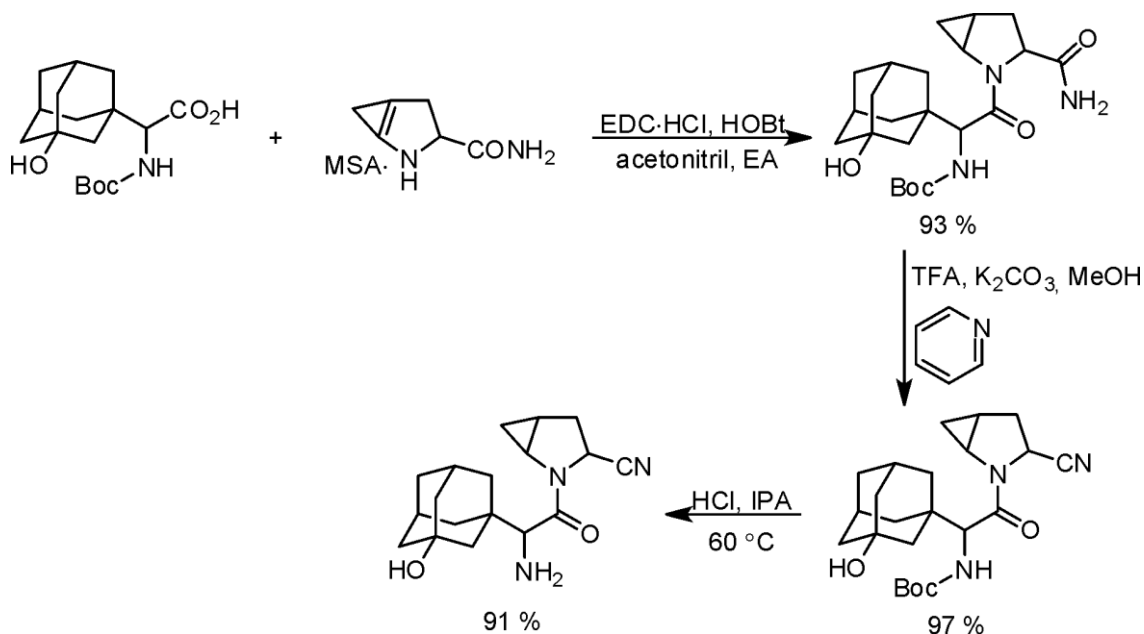


Schéma 6 Syntéza saxagliptinu – spojení segmentu X a Y.

1.6 Vildagliptin

Vildagliptin se, stejně jako výše komentovaný saxagliptin, řadí do skupiny látek inhibujících DPP-4. Tato látka tedy také nachází uplatnění při léčbě diabetu mellitu II. typu. Přípravek se užívá perorálně, s čímž jsou pravděpodobně spojeny některé nežádoucí účinky, jako je například bolest hlavy, závratě, nevolnost a jiné. Vznik těchto nežádoucích účinků může být důsledkem interakce vildagliptinu s pepsinem na molekulární úrovni. V molekule vildagliptinu se nachází *N*-acyl α -kyanoaminová skupina vykazující řadu farmaceutických vlastností. [15] V únoru 2008 byl vildagliptin schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky, v červenci 2008 pak FDA. Na trh je uváděn pod obchodním názvem Galvus společností Novartis. [13] V roce 2004 byla popsána nová syntetická strategie vedoucí k získání vildagliptinu. V této strategii se vychází z 3-aminoadamantan-1-olu, který reaguje s *tert*-butylbromacetátem za vzniku 1-adamantylacetátu. Následnou hydrolyzou vzniká odpovídající karboxylová kyselina, která po reakci s (*S*)-pyrrolidin-2-karboxamidem poskytuje požadovanou sloučeninu (Schéma 7).

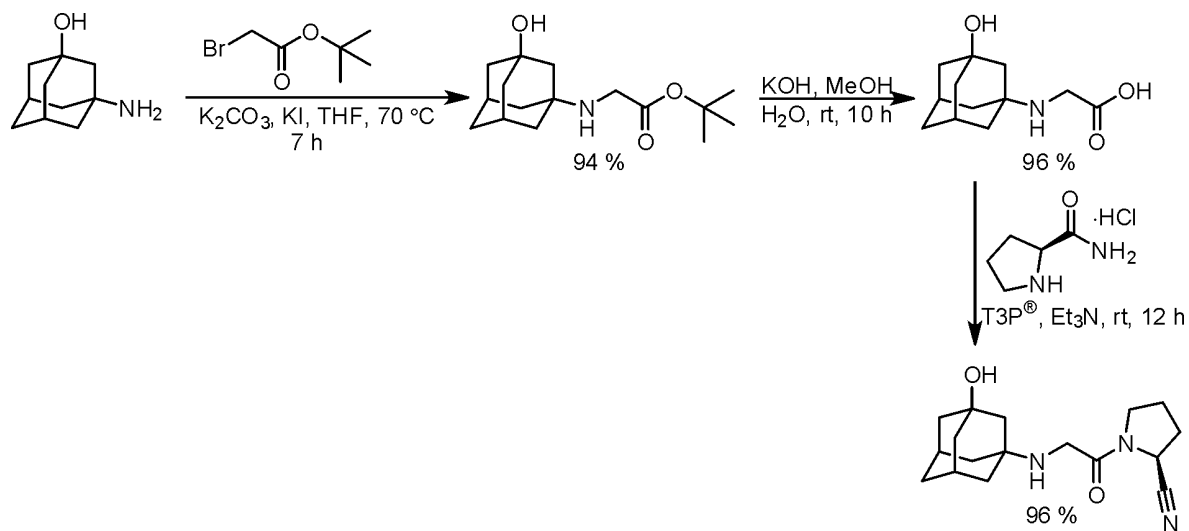


Schéma 7 Syntéza vildagliptinu.

2 MOŽNOSTI SYNTÉZY AMIDŮ, PRIMÁRNÍCH AMINŮ A REDUKCE AMIDŮ

Syntéza amidů, primárních aminů a redukce amidů jsou velmi důležité typy reakcí z důvodu jejich širokého využití a významu v organické chemii a v průmyslových procesech. Amidy jsou důležité jako stavební bloky pro výrobu farmaceutik, pesticidů, barviv, polymerů a mnoha dalších organických sloučenin. Primární aminy jsou zase klíčové pro výrobu léčiv, barviv a dalších chemických látek. Redukce amidů je významná pro jejich přeměnu na odpovídající aminy, což může být užitečné při studiu biologické aktivity odpovídajících derivátů.

2.1 Syntéza amidů

Syntéza amidů je důležitým procesem v chemickém průmyslu, farmaceutickém výzkumu a dalších oblastech, protože amidy představují klíčové strukturní prvky v mnoha organických sloučeninách. Amidová skupina je součástí řady biologicky aktivních sloučenin. Amidy se přímou reakcí karboxylových kyselin s amoniakem nebo primárními aminy připravují jen obtížně. Je to dáno tím, že amoniak a aminy jsou bazické sloučeniny a neutralizují karboxylovou kyselinu na nereaktivní karboxylátový anion. [17]

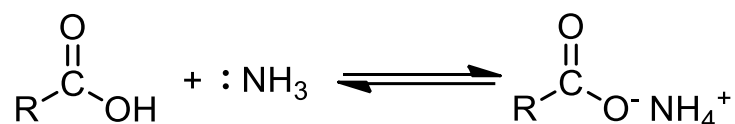


Schéma 8 Syntéza amidu.

Amidy se tak obvykle připravují přeměnou chloridů kyselin, které relativně rychle reagují s amoniakem a aminy za vzniku odpovídajících amidů. K reakci mohou být použity primární a sekundární aminy, nikoliv však aminy terciární. Například sedativum trimetozin se připravuje reakcí 3,4,5-trimethoxybenzoylchloridu s morfolinem v přítomnosti jednoho ekvivalentu NaOH (Schéma 8). [16]

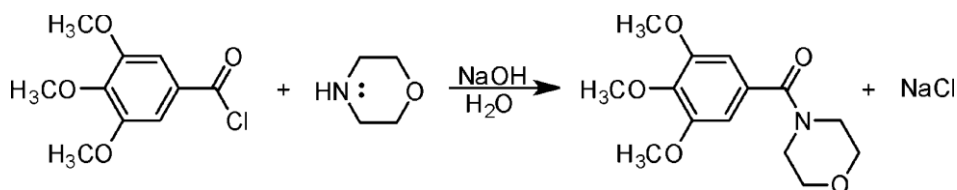


Schéma 9 Syntéza trimetozinu.

Další možností syntézy amidů je dekarboxylační kondenzace *N*-alkylhydroxylaminů a α -oxokarboxylových kyselin. Reakce probíhá v polárních rozpouštědlech a nevyžaduje přítomnost dalších činidel či katalyzátorů. Vedlejšími produkty reakce je pouze voda a oxid uhličitý. Tato metoda byla testována smícháním 2-oxo-3-fenylpropanové kyseliny a *N*-fenylethylhydroxylaminu za účelem zjednodušení syntézy a zvýšení výtěžku produktu. [17]

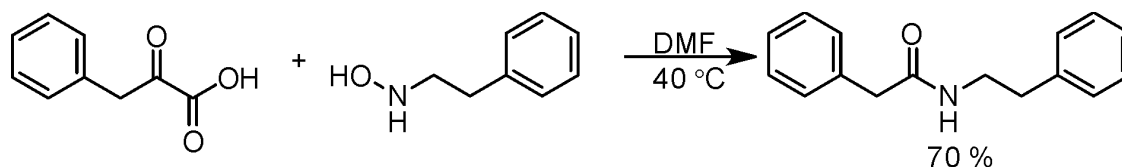


Schéma 10 Syntéza *N*-fenylethyl-2-fenylacetamidu.

2.2 Syntéza primárních aminů

Primární aminy jsou základními stavebními kameny a nenahraditelnými meziprodukty při výrobě agrochemikálií, léčiv, polyamidů a dalších vysoce významných chemických látek. Primární aminy mohou vznikat primární alkyací amoniaku. Jedná se o laboratorně nepříliš často používaný způsob, jelikož vzniká směs primárních, sekundárních a terciárních aminů. Tato metoda se však často využívá v průmyslu, kde se amoniak používá ve velkém nadbytku a následně se pak regeneruje.

Možností přípravy primárních aminů je redukce nitrilů. K redukci nitrilové skupiny dochází působením celé řady činidel. K nejběžnějším patří komplexní hydridy. Často využíván je LiAlH₄. Možné je také využít vodík za katalýzy pomocí Raneyova niklu (Ra-Ni). Příkladem redukce nitrilů je syntéza 2-(aminomethyl)-*N*-methylanilinu. Při této syntéze je použit LiAlH₄ jako zdroj hydridových iontů. Prvním krokem je tedy nukleofilní atak hydridového iontu na karbonylový uhlík v nitrilové skupině, čímž dochází k redukci karbonylové skupiny za vzniku primárního aminu. Druhým krokem je protonace amoniové skupiny, kdy vzniká meziproduct s kladným nábojem. Následnou eliminací LiOH vzniká 2-(aminomethyl)-*N*-methylanilin (Schéma 11), **Chyba! Záložka není definována.** který se v průmyslu používá pro zvýšení oktanového čísla benzínu. [21]

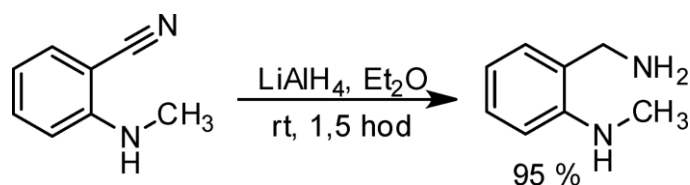


Schéma 11 Syntéza 2-(aminomethyl)-*N*-methylanilinu.

Redukcí azidů lze připravit primární aminy s relativně vysokým výtěžkem a čistotou. Většinou se využívá pouze ve výzkumných laboratořích, nikoliv v průmyslovém měřítku, a to vzhledem k nebezpečnosti azidů. Některé organické azidy jsou relativně stabilní, i přesto je však při práci s nimi nutno zachovávat maximální opatrnost. K redukci azidů se nejčastěji používá vodík. Příkladem může být syntéza cyklohexanaminu, který se používá jako základ pro výrobu pesticidů, plastů, či léčiv. Při této syntéze dojde nejprve k nukleofilnímu ataku hydrazinu na azidocyklohexan. Vzniklý meziprodukt obsahující hydrazonovou skupinu je poté redukován kyselinou mravenčí, čímž vzniká hydrazid, který je redukován na primární amin (Schéma 12).

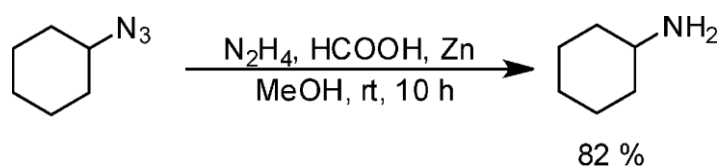


Schéma 12 Azidová syntéza cyklohexanaminu.

Další možností je tzv. Gabrielova syntéza. Pod tímto názvem si lze představit alkylation sodné nebo draselné soli ftalimidu, která se používá k selektivní syntéze primárních aminů. Vznikající *N*-alkylftalimid je velmi stabilní, proto je nutné používat relativně „drastické“ podmínky při kyselé či alkalické hydrolyze. Výsledný produkt se poté často hydrolyzuje v kyselém prostředí za laboratorní teploty. [18] (2,6-dichlor-3-nitrofenyl)methanamin, jehož syntéza je znázorněna na Schématu 13, se využívá v zemědělství jako součást fungicidních přípravků, tedy přípravků na ochranu rostlin proti plísňovým onemocněním. Využit může být i jako prekurzor pro syntézu léčiv.

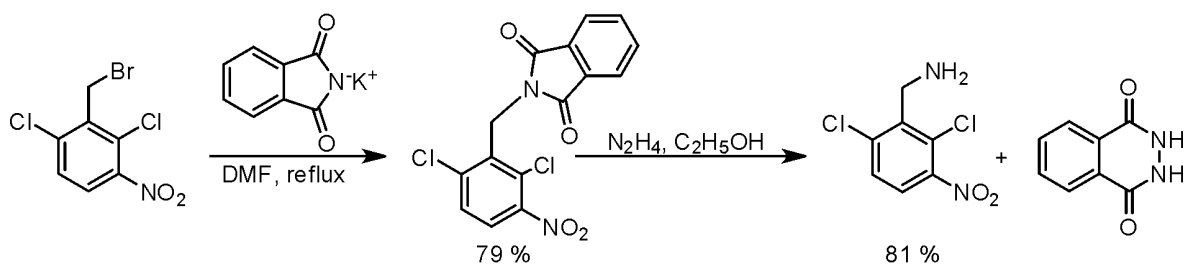


Schéma 13 Příprava (2,6-dichlor-3-nitrofenyl)methanaminu pomocí Gabrielovy syntézy.

Pravděpodobně nejpoužívanější metodou vedoucí k přípravě primárních aminů substituovaných na aromatickém nebo heteroaromatickém jádře je redukce nitroskupiny. Vzhledem k relativní obtížnosti získávání alifatických nitroslooučenin a dostupnosti

alternativních metod k získávání alifatických primárních aminů, se pro přípravu alifatických aminů zpravidla nepoužívá. Nejběžnějším redukčním činidlem je vodík. Vysoké selektivity lze dosáhnout výběrem vhodných katalyzátorů. Nejběžněji používanými katalyzátory jsou železo, zinek, či cín. Méně častými jsou platina, palladium či Raneyův nikl. [19]

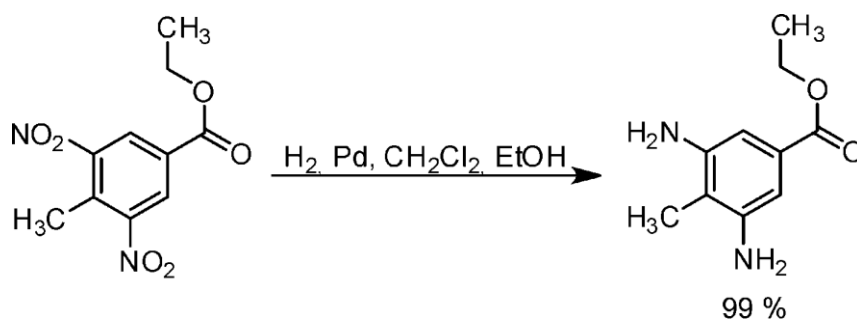


Schéma 14 Syntéza ethyl-3,5-diamino-4-methylbenzoátu.

2.3 Redukce amidů

Amidová funkční skupina (někdy nazývána také jako peptidová) sestává ze dvou funkčních skupin, a sice karbonylové a aminové. V závislosti na stupni substituce aminové skupiny pak lze rozlišovat mezi amidy primárními ($R-CO-NH_2$), sekundárními ($R-CO-NH-R$) a terciárními ($R-CO-N-(R)_2$). Redukce amidů představuje jednu z nejzákladnějších metod mezi různými postupy přípravy modifikovaných aminů jak v laboratorním, tak v průmyslovém měřítku. Redukce může probíhat různými způsoby, přičemž každá metoda má své výhody a omezení. Jako redukční činidla se typicky používají reaktivní hydridy alkalických kovů, jako je $LiAlH_4$ nebo hydridy boru. Nízká tolerance funkčních skupin těchto činidel citlivých na vzduch či vlhkost a zdlouhavé postupy čištění jsou významnými nevýhodami takových procesů. [20] Redukce amidů pomocí $LiAlH_4$ je jednou z nejpoužívanějších metod. Příkladem může být redukce 2-(benzyloxy)-5-chlorbenzamidů (Schéma 9). Mechanismus této reakce spočívá v tom, že hydridový anion (H^-) pocházející z $LiAlH_4$ nukleofilně atakuje karbonylovou skupinu 2-(benzyloxy)-5-chlorbenzamidů. Karbonylový atom uhlíku je elektrofilní, takže hydridový anion reaguje s dvojnou vazbou mezi atomem kyslíku a uhlíku. Tímto atakem se vytvoří meziproduct, který obsahuje tetrahydridoaluminátovou skupinu připojenou k atomu uhlíku. Následně dojde k přesunu elektronů, kdy se dvojná vazba mezi atomem kyslíku a uhlíku naruší a jeden z elektronů se přemístí na atom kyslíku, což rezultuje v jeho redukci na hydroxylovou skupinu. Tento krok vede k vytvoření hydroxylového meziproductu. Následuje odštěpení amidové skupiny, která je hydrolyzována za vzniku primárního aminu (Schéma 15). [21]

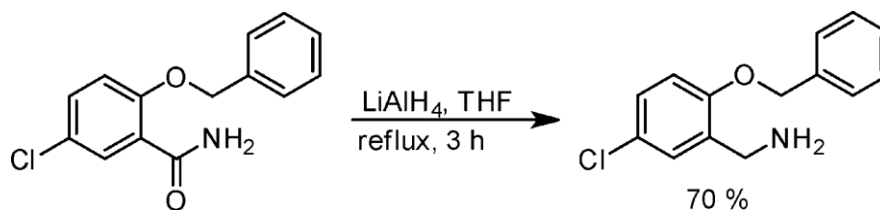
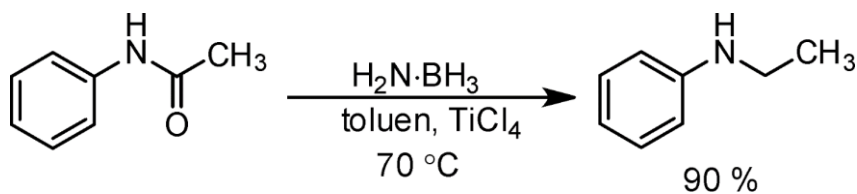


Schéma 15 Syntéza 2-(benzyloxy)-5-chlorobenzamidu.

Dalším příkladem může být deoxygenační redukce amidů na příslušné aminy za použití stabilního boranu amonného. Při reakci sekundárních amidů se příslušný amid rozpustí v toluenu a přidá se tetrachlorid titaničitý (TiCl₄) a pevný boran amonný a směs je ponechána refluxovat při 70 °C. Reakce znázorněná na Schématu 10 poskytla požadovaný produkt ve výtěžku 90 %. [22]

Schéma 16 Deoxygenační redukce *N*-fenylacetamidu.

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání (t_i) uvedené v bakalářské práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV254 firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát v poměru 1/1 (v/v), nebo čistý ethyl-acetát.

Infračervená spektra (IR) byla měřena na přístroji FTIR ALPHA-T (Bruker, Německo) v podobě KBr tablet. Při výpisu spekter z IR byly využity následující zkratky charakterizující intenzitu absorpčních pásů: s (silný), m (střední), w (slabý), případně také jejich šířku: b (široký pás).

NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400R/S3 (Jeol, Japonsko) pracujícím při frekvenci 399,78 MHz (^1H) a 100,53 MHz (^{13}C). Chemické posuny v ^1H NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Interním standardem bylo rozpouštědlo ^1H : $\delta(\text{reziduální } \text{CHCl}_3) = 7,26 \text{ ppm}$, ^{13}C : $\delta(\text{reziduální } \text{CDCl}_3) = 77,5 \text{ ppm}$. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet), b (široký).

Kvalitativní analýza reakčních směsí a připravených látek byla prováděna pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-Q-MS QP2010, Japonsko) anebo pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným trojitým kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-QqQ-MS TQ2030, Japonsko). Plynový chromatograf (GC-Q-MS) byl vybaven kolonou EQUITY 1 ($30 \text{ m} \times 0,32 \text{ mm} \times 1,0 \text{ }\mu\text{m}$) nebo v případě GC-QqQ-MS kolonou SH-I-1MS ($30 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm} \times 0,25 \text{ }\mu\text{m}$). Pro veškeré analýzy byl zvolen následující teplotní program: $100 \text{ }^\circ\text{C}/7 \text{ min}$; $30 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ s teplotou nástřiku $250 \text{ }^\circ\text{C}$. Nosným plynem bylo He, iontový zdroj: $200 \text{ }^\circ\text{C}$, 70 eV . Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou m/z .

Mikrovlnami asistované syntézy byly provedeny na mikrovlnném reaktoru Discovery SP od firmy CEM.

ESI-MS experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) za použití elektrospreje jako iontového zdroje. Měření byla prováděna v pozitivním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny v podobě roztoku kovovou kapilárou při konstantním průtoku $3 \text{ }\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$. Ostatní parametry

byly následující: koncentrace $0,5 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$, rozpouštědlo MeOH/H₂O (1/1, v/v), napětí na kapiláře $-4,2 \text{ kV}$, napětí na konci kapiláry 140 V , teplota sušícího plynu $220 \text{ }^\circ\text{C}$, průtok sušícího plynu $6 \text{ dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu $55,16 \text{ kPa}$. Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Tandemová hmotnostní spektra byla, po izolaci vybraného iontu, měřena za pomoci kolizně indukované disociace (CID), přičemž jako kolizní plyn bylo použito helium.

4 PROVEDENÉ SYNTÉZY

4.1 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů

Adamantan-1-amin (2,34 mmol, 200 mg) byl rozpuštěn v 5 cm³ dichlormethanu a do vzniklého roztoku byl přidán triethylamin (200 μl). Baňka byla vložena do ledové lázně, následně byl přikapáván roztok 3-nitrobenzoylchloridu (220 mg v 3 cm³ dichlormethanu). Po 2 hodinách byla ledová lázeň odejmuta a roztok byl míchán při laboratorní teplotě 24 hodin. Po spotřebování veškeré výchozí látky (monitorováno pomocí GC-MS), byla reakce ukončena přidáním 4,5 cm³ HCl. Následovala extrakce pomocí NaOH (3 × 10 cm³). Organický podíl byl promyt destilovanou vodou (3 × 10 cm³) a nasyceným roztokem NaCl (3 × 10 cm³). Následovalo vysušení nad bezvodým Na₂SO₄ po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědla pomocí RVO byl izolován světle žlutý prášek.

N-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamid (4)

Titulní látka byla získána v podobě světle žlutého prášku ve výtěžku 153 mg (75 %). Teplota tání (*t*_f): 149–153 °C; *t*_f^{lit}: 160–162 °C [23]

IR (KBr): 2910 (s), 2850 (m), 1645 (s), 1525 (s), 1347 (s), 1249 (m), 1161 (w), 1072 (m), 900 (w), 818 (w), 723 (m), 596 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,51 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ph); 8,30 (m, 1H, Ph); 8,09 (m, 1H, Ph); 7,61 (s, 1H, Ph); 5,93 (s, 1H, CONH), 2,15 (m, 9H, CH₂(Ad)+CH(Ad)), 1,74 (m, 6H, CH₂(Ad)) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 164,6; 148,6; 138,2; 133,5; 130,2; 126,1; 122,0; 53,4; 42,0; 36,8; 30,0 ppm.

Spektrální charakteristiky ¹H NMR a ¹³C NMR jsou v souladu s literaturou. [25]

4.2 Redukce *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů

N-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamid (0,685 mmol, 206 mg) byl rozpuštěn v 8 cm³ methanolu a do vzniklého roztoku byla přidána HCl (2 cm³) a Fe (37,2 mg, v laboratoři pod názvem pentakarbonylové železo). Reakční směs byla refluxována pod zpětným chladičem, kdy po spotřebování příslušné dávky železa byl průběh reakce monitorován pomocí TLC a v případě přítomnosti výchozí látky bylo do reakční směsi přidáno stejné množství železa (tento postup byl opakován celkem 2krát). Po spotřebování výchozí látky byla reakce ukončena přidáním 6 cm³ NaOH. Směs byla extrahována 3 × 10 cm³ směsí petrolether-

ethylacetát (1/1, v/v). Spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) a nasyceným roztokem NaCl ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Následovalo vysušení nad bezvodým Na_2SO_4 po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědla na RVO zůstal produkt ve formě světle žlutého prášku.

***N*-(1-adamantanyl)-3-aminobenzamid (5)**

Titulní látka byla získána v podobě žlutého prášku ve výtěžku 142 mg (80 %). Teplota tání (t_f): 170–174 °C; t_f^{lit} : 172–173 °C [24]

IR (KBr): 3352 (s), 2914 (s), 2583 (m), 1629 (s), 1532 (s), 1451 (w), 1305 (m), 1137 (w), 991 (w), 884 (w), 753 (m), 595 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ph); 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ph); 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ph); 5,73 (s, 1H, CONH); 3,79 (bs, 2H, PhNH_2); 2,30 (m, 9H, $\text{CH}_2(\text{Ad})+\text{CH}(\text{Ad})$); 1,91 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$) ppm.

GC-MS ($t_R = 24,075$ min): 41 (21), 53 (6), 55 (7), 65 (40), 67 (8), 77 (11), 79 (11), 91 (18), 92 (77), 94 (24), 120 (100) m/z (%).

ESI-MS (poz.) m/z (%): 563,2 [$2 \cdot \text{M} + \text{Na}^+$] $^+$ (100); 541,3 [$2 \cdot \text{M} + \text{H}^+$] $^+$ (9); 293,1 [$\text{M} + \text{Na}^+$] $^+$ (46); 271,1 [$\text{M} + \text{H}^+$] $^+$ (100).

4.3 Syntéza *N*-(3/4-nitrobenzyl)adamantan-1-aminu

Adamantan-1-amin (1,32 mmol) byl rozpuštěn v 3 cm^3 methanolu ve zkumavce určené pro provádění mikrovlnami asistovaných syntéz a do vzniklého roztoku byl přidán 3/4-nitrobenzaldehyd (1,32 mmol, 200 mg). Zkumavka byla vložena do mikrovlnného reaktoru (teplota 100 °C, výkon 75 W, čas 35 min.). Po ukončení reakce došlo k vysrážení pevných podílů v podobě světle žlutých krystalů, které byly odsáty za sníženého tlaku. Získané pevné podíly byly rozpuštěny ve 3 cm^3 methanolu a do vzniklého roztoku byl postupně přidáván NaBH_4 dokud nezreagoval veškerý imin (monitorováno pomocí TLC). Reakční směs byla poté alkalizována na pH 11 pomocí 1M NaOH. Následovala extrakce pomocí dichlormethanu ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) a nasyceným roztokem NaCl ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Následovalo vysušení organických podílů nad Na_2SO_4 po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědla pomocí RVO byl získán hnědý olej, ze kterého se při teplotě -18 °C začala vylučovat požadovaná sloučenina ve formě světle žlutých krystalů.

***N*-(3-nitrobenzyl)adamantan-1-amin (6)**

Titulní látka byla získána v podobě světle žlutých krystalů ve výtěžku 187 mg (49 %).

Teplota tání (t_f): 48–50 °C; t_f^{lit} : 42–45 °C [25]

IR (KBr): 2902 (s), 2848 (m), 1525 (s), 1474 (w), 1451 (w), 1348 (s), 1309 (w), 1148 (m), 1098 (m), 974 (w), 804 (m), 711 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H, Ph); 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ph); 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ph); 7,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ph); 3,88 (s, 2H, COCH_2Ph); 2,11 (s, 3H, (CH)Ad); 1,72–1,63 (m, 12H, $(\text{CH}_2)\text{Ad}$) ppm.

Spektrální charakteristiky ($^1\text{H NMR}$) jsou v souladu s literaturou. [28]

***N*-(4-nitrobenzyl)adamantan-1-amin (7)**

Titulní látka byla získána v podobě světle žlutých krystalů ve výtěžku 259 mg (68 %).

Teplota tání (t_f): 91–93 °C; t_f^{lit} : 90–94 °C [26]

IR (KBr): 2901 (s), 2847 (m), 1511 (s), 1490 (w), 1451 (w), 1350 (s), 1309 (w), 1149 (w), 1098 (w), 864 (w), 851 (w), 713 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ph); 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ph); 3,89 (s, 2H, NHCH_2Ph); 2,11 (m, 3H, CH(Ad)); 1,62–1,72 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$) ppm.

GC-MS ($t_R = 12,393$ min): 67 (7), 77 (10), 78 (11), 95 (6), 104 (8), 106 (45), 108 (6), 135 (Ad, 9), 136 (AdH, 11), 192 (15), 229 (100) m/z (%).

Spektrální charakteristiky ($^1\text{H NMR}$) jsou v souladu s literaturou. [27]

4.4 Redukce sloučenin 6 a 7

N-(3/4-nitrobenzyl)adamantan-1-amin (0,780 mmol, 200 mg) byl rozpuštěn v 8 cm^3 methanolu a do vzniklého roztoku byla přidána 36% HCl (2 cm^3) a zinek (3×85 mg). Směs byla refluxována pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Po spotřebování zinku (monitorováno pomocí TLC, mobilní fáze PE a EA+Et₃N (5/2, v/v) byla směs alkalizována pomocí 1M NaOH na pH 11. Směs byla extrahována chloroformem (3×20 cm^3) a spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou (3×20 cm^3) a nasyceným roztokem NaCl (3×20 cm^3). Následovalo vysušení nad bezvodým Na₂SO₄ po dobu 24 hodin. Po odpaření rozpouštědla pomocí RVO byla získána požadovaná sloučenina.

***N*-(3-aminobenzyl)adamantan-1-amin (8)**

Titulní látka byla získána v podobě žlutých krystalů ve výtěžku 170 mg (95 %). Teplota tání (t_t): 75–77 °C; t_t^{lit} : 79 °C [26] **Chyba! Záložka není definována.**

IR (KBr): 2906 (s), 2846 (s), 1605 (m), 1494 (m), 1464 (m), 1357 (w), 1291 (w), 1098 (w), 995 (w), 870 (w), 789 (w), 693 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,09 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ph); 6,72–6,74 (m, 2H, Ph); 6,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph); 3,69 (s, 2H, NHCH_2Ph); 3,55–3,65 (bs, 2H, PhNH_2); 2,10 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 1,61–1,75 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$) ppm.

ESI-MS (poz.) m/z (%): 513,2 [$2 \cdot \text{M} + \text{H}^+$] $^+$ (7); 257,1 [$\text{M} + \text{H}^+$] $^+$ (100).

Spektrální charakteristiky ($^1\text{H NMR}$) jsou v souladu s literaturou. [26]

***N*-(4-aminobenzyl)adamantan-1-amin (9)**

Titulní látka byla získána v podobě tmavě hnědého prášku ve výtěžku 170 mg (97 %). Teplota tání (t_t): 85–88 °C; t_t^{lit} : 91 °C [26]

IR (KBr): 2909 (s), 2847 (m), 1610 (m), 1519 (s), 1458 (m), 1357 (w), 1295 (m), 1096 (w), 973 (w), 819 (m), 763 (w), 708 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ph); 3,66 (s, 2H, NHCH_2Ph); 3,59 (s, 2H, PhNH_2); 2,09 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 1,63–1,72 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$) ppm.

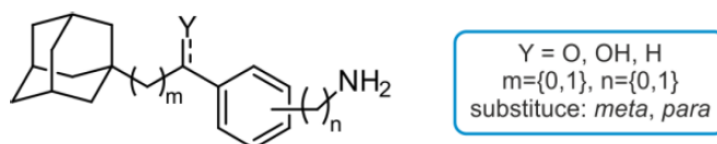
ESI-MS (poz.) m/z (%): 105,9 [$\text{M} + \text{H}^+ - \text{AdNH}_2$] $^+$ (58); 257,1 [$\text{M} + \text{H}^+$] $^+$ (100).

Spektrální charakteristiky ($^1\text{H NMR}$) jsou v souladu s literaturou. [27]

III. DISKUZNÍ ČÁST

5 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

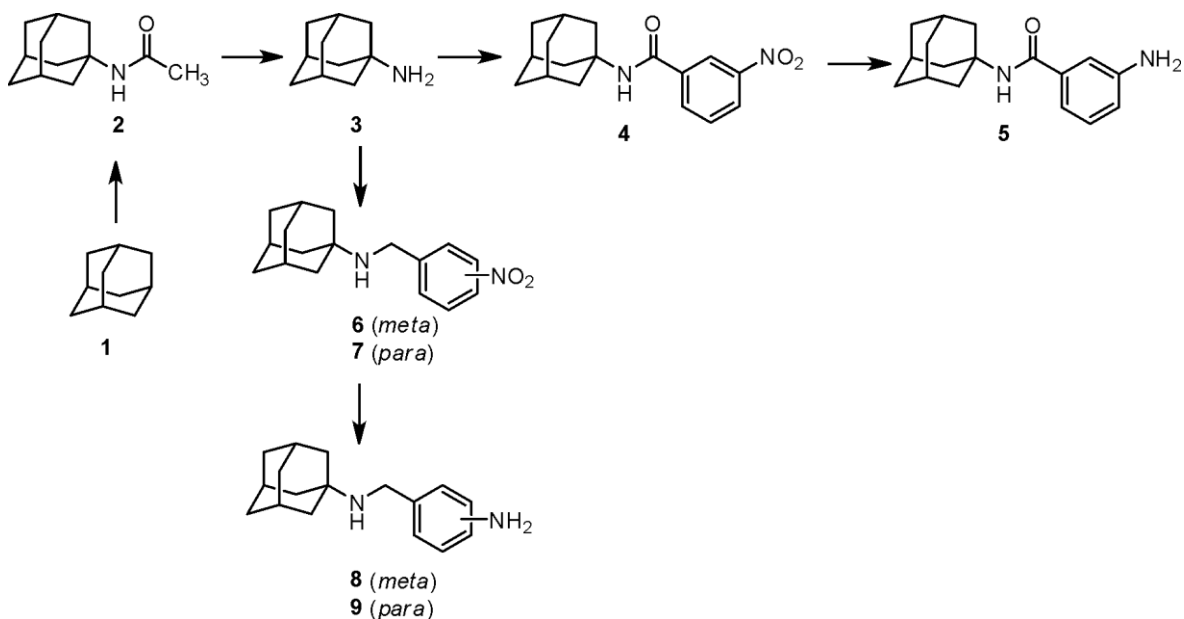
Tato bakalářská práce navazuje na syntézu předchozích stavebních bloků na bázi anilinu a benzylaminu nesoucích ve své struktuře adamantanový motiv (Obrázek 4), [29] [30] která byla provedena ve výzkumné skupině doc. Roberta Víchy na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně. Tyto bloky sloužily jako základ pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek, konkrétně 2,6,9-trisubstituovaných purinů [31] a purinových nukleosidů [32] s cílem připravit účinné inhibitory cyklin-dependentních kináz, respektive látky vykazující antiproliferační aktivitu vůči vybraným druhům nádorových buněčných linií. V obecné rovině vykazovaly připravené sloučeniny dobrých hodnot biologické aktivity (ve srovnání s modelovými sloučeninami). Oproti předchozím sloučeninám byla v této práci do struktury uvažovaných látek implementována amidová nebo sekundární aminová funkční skupina mezi adamantanový motiv a aromatické jádro. Tato změna umožňuje umístění donoru (sekundární amin) a akceptoru (oxoskupina) vodíkových vazeb vedle sebe v molekulární struktuře, což by mohlo hrát významnou roli při vázání finální sloučeniny v aktivním místě buněčného receptoru. Vytvoření dvou vodíkových vazeb s aminokyselinovými zbytky v aktivním místě buněčného cíle by mohlo zvýšit afinitu finální sloučeniny a posílit její biologickou aktivitu.



Obrázek 4 Stavební bloky na bázi adamantanu dříve připravené na Ústavu chemie FT.

Syntetická strategie, jak byla nastíněna na začátku tohoto projektu (Obrázek 5), spočívala v provedení dvou kroků k přípravě 1-adamantylaminu (**3**) z adamantanu (**1**). Nejprve měla proběhnout reakce aminu **3** s 3-nitrobenzoylchloridem za účelem přípravy nitroamidu **4**. Tento nitroamid **4** měl následně podstoupit redukci nitroskupiny, čímž měl být vytvořen odpovídající aminoderivát **5**. V posledním kroku měla být provedena redukce oxoskupiny sloučeniny **5** s cílem vytvoření diaminoderivátu **6**. Jelikož se ale redukce oxoskupiny sloučeniny **5** ukázala jako velmi špatně proveditelná, bylo přistoupeno ke změně syntetické strategie uvažovaných diaminoderivátů, která zahrnovala syntézu sloučenin **6** a **7** reakcí 3-nitrobenzaldehydu s 1-adamantylaminem (**3**) za vzniku příslušných nitroderivátů.

Posledním krokem syntézy pak měla být redukce výše zmíněných nitroderivátů **6** a **7** na požadované diaminy **8** a **9**.



Obrázek 5 Navržená syntetická strategie.

5.1 Syntéza adamantan-1-aminu

Prvním krokem byla syntéza adamantan-1-aminu (**3**), jenž byl důležitý pro další kroky uvažované syntetické strategie. Při této syntéze byl nejprve připraven *N*-(1-adamantyl)acetamid, bohužel ale výtěžky, kterých bylo dosaženo v prvních experimentech, byly velmi nízké (~ 20 %). Avšak po drobné úpravě reakčních podmínek spočívající v přidání většího nadbytku acetonitrilu do reakční směsi, bylo dosaženo přípravy požadované sloučeniny ve výtěžku 40 % (Schéma 17). Struktura a čistota sloučeniny **2** byla potvrzena pomocí plynové chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC-MS).

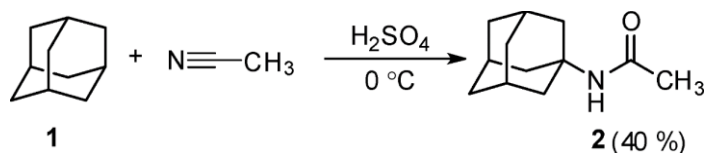
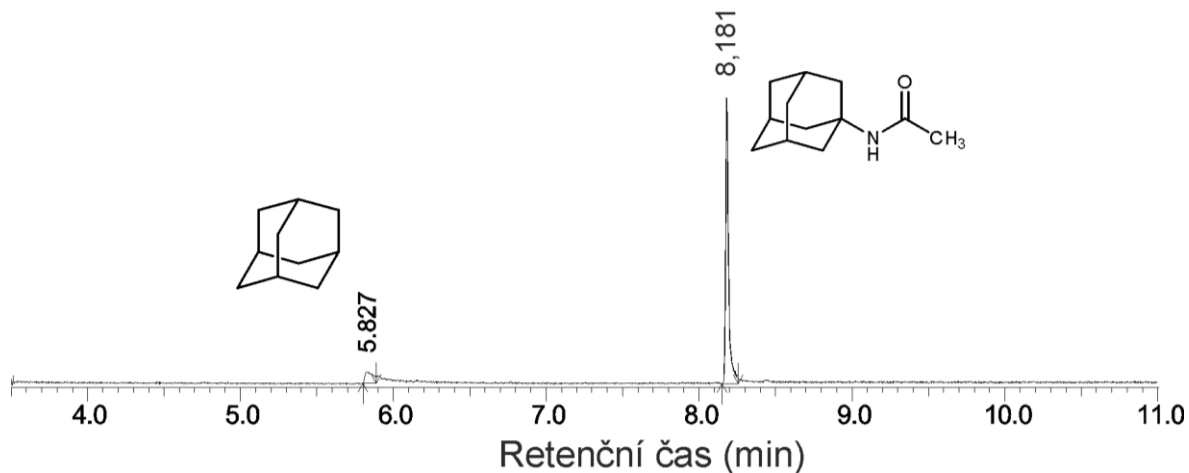


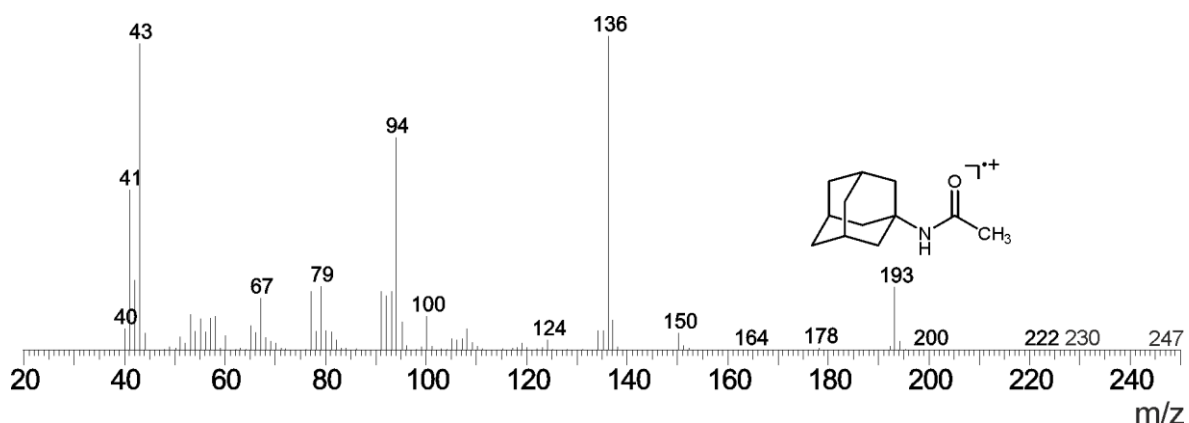
Schéma 17 Příprava *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**).

Na Obrázku 6 je znázorněn chromatogram, který byl získán GC-MS analýzou sloučeniny **2**. Jelikož je v chromatografu pozorovatelný jediný pík s retenčním časem 8,18 minuty, lze usuzovat, že sloučenina **2** je chromatograficky čistá. Hmotnostní spektrum získané pomocí elektronové ionizace (EI-MS) poskytuje přesvědčivý důkaz o tom, že daný pík odpovídá

sloučenině **2**. V hmotnostním spektru (Obrázek 7) byl pozorován ion, jehož hodnota m/z 193 odpovídá molekulové hmotnosti sloučeniny **2**. Tento ion je tedy molekulovým iontem této látky. Přítomnost acetylové skupiny je pak potvrzena pozorováním iontu o m/z 43.



Obrázek 6 Chromatogram *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**).



Obrázek 7 Hmotnostní spektrum *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**).

Druhá fáze procesu přípravy sloučeniny **3** spočívala v odstranění acetylové skupiny ze sloučeniny **2**. Byla tedy provedena reakce acetamidu **2** v bezvodém tetrahydrofuranu s pyridinem, oxalylchloridem a propylenglykolem. Po rozpuštění acetamidu **2** v bezvodém tetrahydrofuranu, byl do vzniklého roztoku přidáván pyridin a oxalylchlorid a reakční směs byla míchána při teplotě < 0 °C po dobu 30 minut (Schéma 18). Následně byl přidán propylenglykol a směs byla míchána při laboratorní teplotě dalších 6 hodin. Bohužel, za těchto podmínek byl uvažovaný amin izolován v relativně nízkých výtěžcích (~ 21 %). Vzhledem k tomu, že 1-adamantylamin (**3**) byl klíčovou sloučeninou pro další kroky syntézy, byl nejprve získán z laboratorních zásob a následně používán díky paní Haně

Geržové, která jej připravila v dostatečném množství pro všechny následné syntézy, za což jí patří (nejen můj) velký dík.

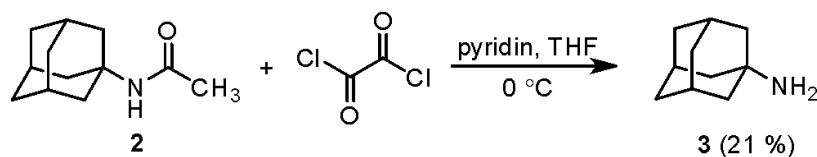
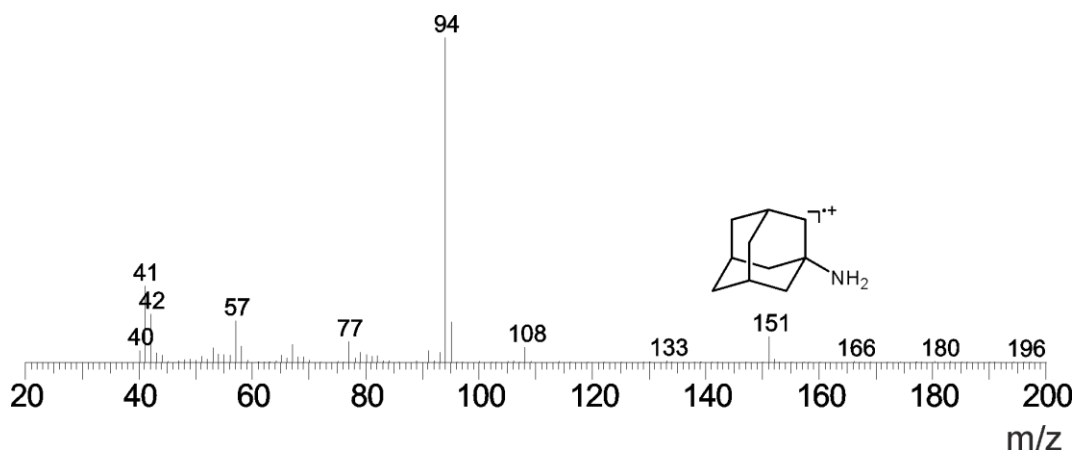


Schéma 18 Syntéza adamantan-1-aminu.

Na Obrázku 8 je znázorněno hmotnostní spektrum získané elektronovou ionizací, v němž byl pozorován ion o hodnotě m/z 151 odpovídající molekulovému iontu sloučeniny **3**. Tímto byla tedy struktura předmětné sloučeniny potvrzena.



Obrázek 8 Hmotnostní spektrum adamantan-1-aminu (**3**).

5.2 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů

Dalším krokem byla příprava *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů (**4**), která byla provedena reakcí sloučeniny **3** s 3-nitrobenzoylchloridem (získán z komerčních zdrojů). Po zjištění že adamantan-1-amin (**3**) je velmi špatně rozpustný v dichlormethanu, bylo k jeho rozpuštění použito horkovzdušné pistole a ultrazvuku. Stejný problém nastal u 3-nitrobenzoylchloridu, jenž byl také rozpustný hůře, než jsme očekávali. Po celou dobu přidávání 3-nitrobenzoylchloridu do roztoku aminu **3** v dichlormethanu byla reakční směs chlazená ledovou lázní. Následně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin (Schéma 19). Vzhledem k tomu, že byla reakce prováděna třikrát, bylo vyzkoušeno provádět reakci za stejných podmínek, ale po různě dlouhou dobu. Další experimenty byly prováděny po dobu 24, respektive 32 hodin, avšak množství izolovaného produktu nebylo touto změnou nikterak ovlivněno (pozitivně ani negativně). Celkem tak bylo připraveno 1,1 g sloučeniny

4. Průběh reakce byl ve všech případech monitorován pomocí GC-MS a TLC. Struktura získaného produktu byla navržena na základě běžně používaných spektrálních metod, tj. NMR, IČ a GC-MS.

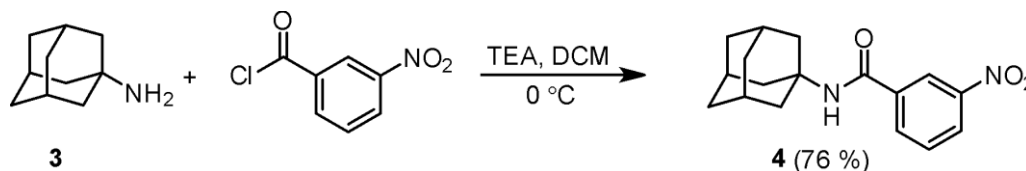
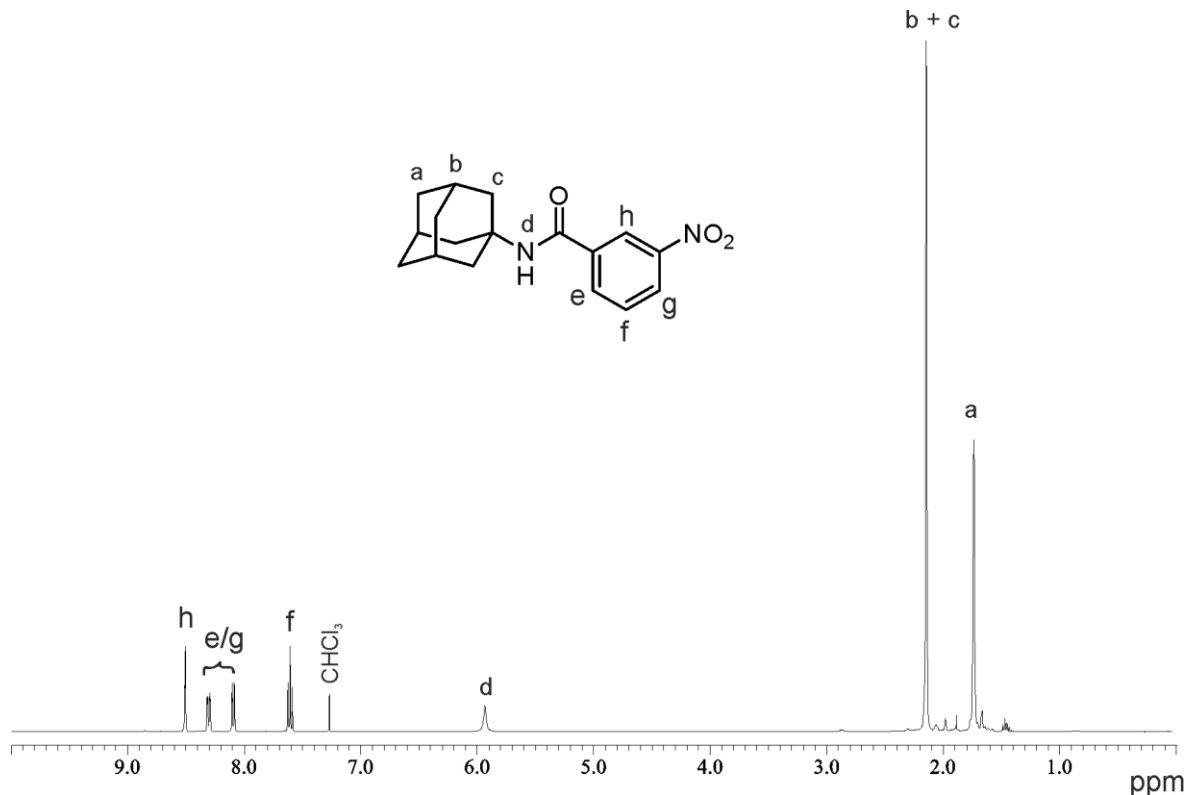


Schéma 19 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidu (**4**).

V alifatické oblasti ^1H NMR spektra sloučeniny **4** (Obrázek 9) se nachází dva signály pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu (H_a , H_b , H_c), jejichž integrální intenzita odpovídala patnácti atomům vodíku, jak bylo očekáváno. Signál odpovídající atomu vodíku amidové funkční skupiny (H_d) byl ve spektru pozorován jako singlet s chemickým posunem 5,93 ppm. V aromatické oblasti byly pozorovány celkem čtyři signály, dva multiplety, jeden singlet a jeden triplet, odpovídající atomům vodíku na aromatickém jádře a odpovídají *meta* substituovanému benzenovému jádru.



Obrázek 9 ^1H NMR spektrum *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů.

5.3 Redukce *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů na *N*-(1-adamantyl)-3-aminobenzamid

K redukci nitroskupiny na primární aminovou skupinu lze použít různé podmínky. Příkladem může být použití železa, zinku či chloridu cínatého. V tomto případě bylo použito jemné práškové železo, jelikož se v naší výzkumné skupině pro tyto účely běžně používá již řadu let. Výchozí látkou byl produkt předchozí reakce, a sice *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamid (**4**). Jelikož se hůře rozpouštěl v methanolu, musela se k jeho úplnému rozpuštění použít horkovzdušná pistole a ultrazvuk. Do takto rozpuštěného roztoku byla přidána 1M HCl a již zmíněné jemné práškové železo. Během reakce se vyvíjel plyn (vodík). Po spotřebování první dávky železa (přestal se vyvíjet plyn a železo nebylo pozorováno na magnetickém míchadle) byla přidána další dávka železa a následně se postup zopakoval s třetí dávkou. Po celou dobu reakce byla směs refluxována pod zpětným chladičem (Schéma 20). Reakce byla několikrát opakována a celkově bylo připraveno 500 mg sloučeniny **5**. Průběh reakce byl vždy vyjma TLC monitorován také pomocí GC-MS. Struktura připravené sloučeniny pak byla potvrzena nejen díky GC-MS analýze, ale také pomocí ¹H NMR a IČ.

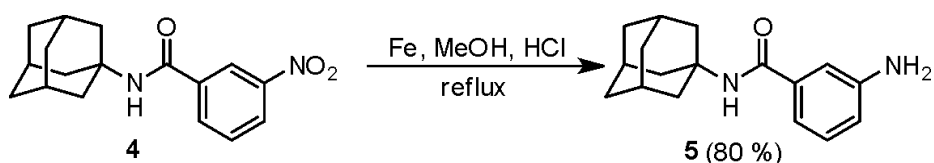
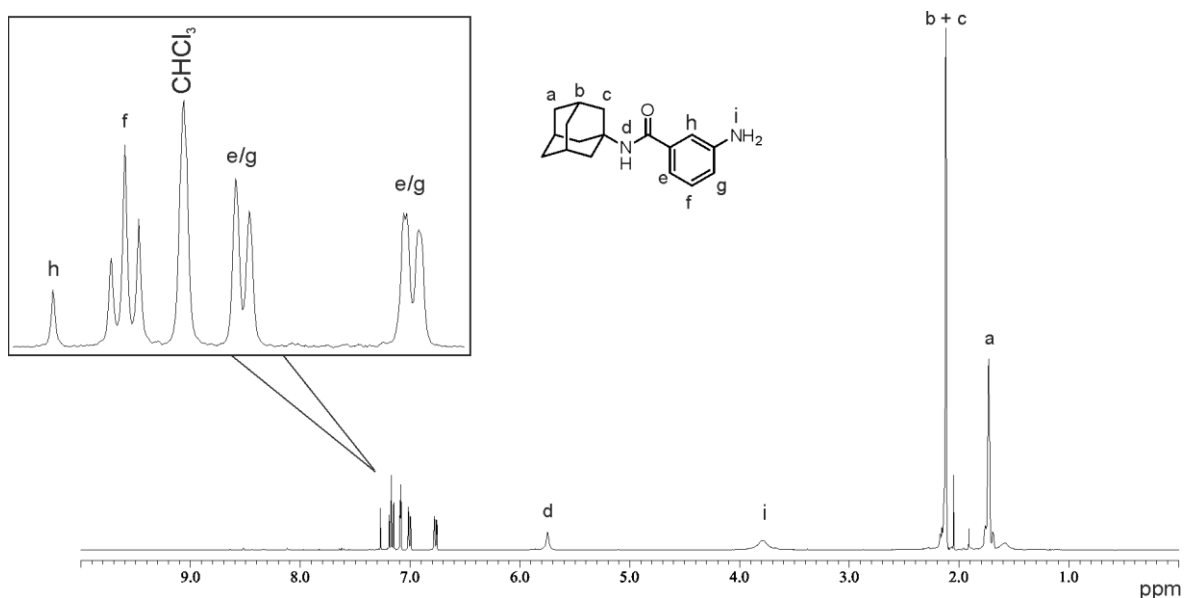
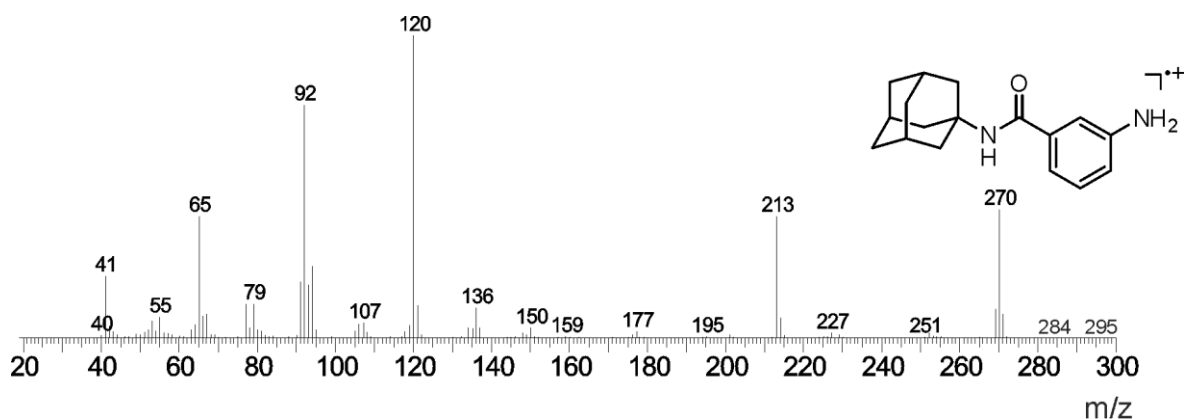


Schéma 20 Redukce *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidů.

V alifatické oblasti ¹H NMR spektra látky **5** (Obrázek 10) byly pozorovány dva signály, které pochází z atomů vodíku adamantanového motivu (H_a, H_b + H_c). Také se lze ve spektru nalézt signál, který pochází z atomu vodíku amidové funkční skupiny (H_d) a který byl pozorován jako singlet s chemickým posunem 5,75 ppm. V aromatické oblasti lze vidět dva dublety, jeden singlet a jeden triplet. Všechny tyto signály s chemickým posunem od 6,76 do 7,19 ppm odpovídají atomům vodíku z *meta* substituovaného benzenového jádra.

Obrázek 10 ^1H NMR spektrum *N*-(1-adamantyl)-3-aminobenzamidu.

Chromatografická čistota sloučeniny **5** byla potvrzena pomocí GC-EI-MS analýzy. Hmotnostní spektrum pak poskytlo důkaz o úspěšné přípravě sloučeniny **5** (Obrázek 11). Ve spektru byl totiž pozorován ion o m/z 270 odpovídající exaktní hmotnosti požadované sloučeniny.

Obrázek 11 Hmotnostní spektrum sloučeniny **5**.

5.4 Syntéza sloučenin **6** a **7**

Redukce oxoskupiny sloučenin **4** a **5** byla provedena třemi metodami. První metoda zahrnovala použití $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ v prostředí bezvodého diethyletheru (Schéma 21). Výchozí látka byla rozpuštěna v DEE a směs byla ochlazená na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl do reakční směsi opatrně přidáván $\text{Li}[\text{AlH}_4]$. Reakční směs byla poté refluxována pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ lze považovat za velmi silné redukční činidlo, které je pro tento typ

reakcí běžně používané, přesto nebyl pomocí TLC pozorován žádný posun směrem k uvažovanému produktu. [33] Z tohoto důvodu byla vyzkoušena druhá metoda, která zahrnovala použití $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu. Výchozí látka byla rozpuštěna v THF a byl postupně přidáván $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Směs byla poté refluxována pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Monitorování průběhu reakce pomocí TLC ukázalo, že se oxoskupinu zredukovat nepodařilo. Stejný postup byl poté aplikován také ve třetí metodě s tím rozdílem, že jako redukční činidlo byl použit $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$. Bohužel ani v tomto případě nebyla tvorba požadovaného produktu pozorována.

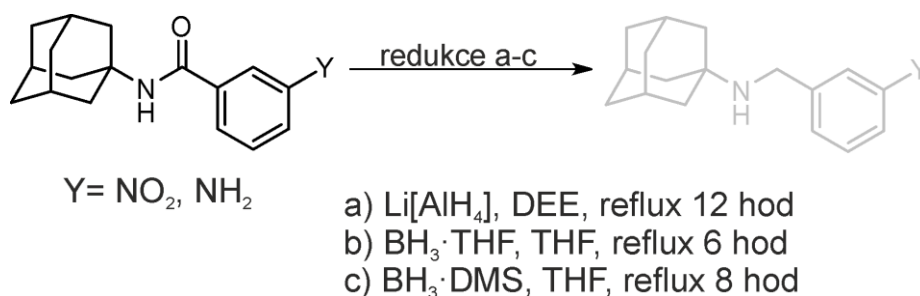


Schéma 21 Neúspěšné pokusy o redukci amidové funkční skupiny.

Tyto metody nebyly tedy úspěšné, a proto byla navržena nová metoda, která vycházela z reakce 1-adamantanaminu (**3**) s 3-nitrobenzaldehydem v methanolu. Nejprve byl adamantan-1-amin (**3**) rozpuštěn v methanolu za pomoci horkovzdušné pistole a ultrazvuku, následně byl do vzniklého roztoku přidán 3-nitrobenzaldehyd. Jelikož byla reakce prováděna v mikrovlnném reaktoru, byla reakční směs připravována ve zkumavce určené k syntéze za asistence mikrovln. Následně byl do směsi přidán $\text{Na}[\text{BH}_4]$ s cílem zredukovat vzniklý imin na sekundární amin, což způsobovalo, že se v reakční směsi začal vyvíjet plyn (vodík). Redukce byla prováděna ve stejné zkumavce, tentokrát již konvenčním způsobem. Po spotřebování první porce redukčního činidla byla přidána porce druhá, dokud nezreagoval veškerý imin (Schéma 22). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC a GC-MS. Celkově byla reakce provedena dvakrát, čímž bylo připraveno celkem 572 mg *N*-(3-nitrobenzyl)adamantan-1-aminu (**6**).

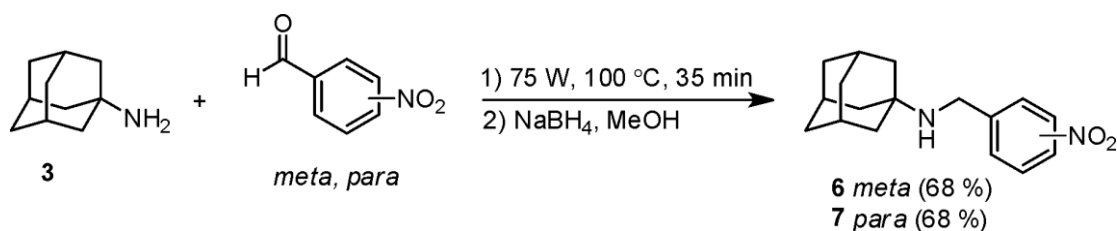
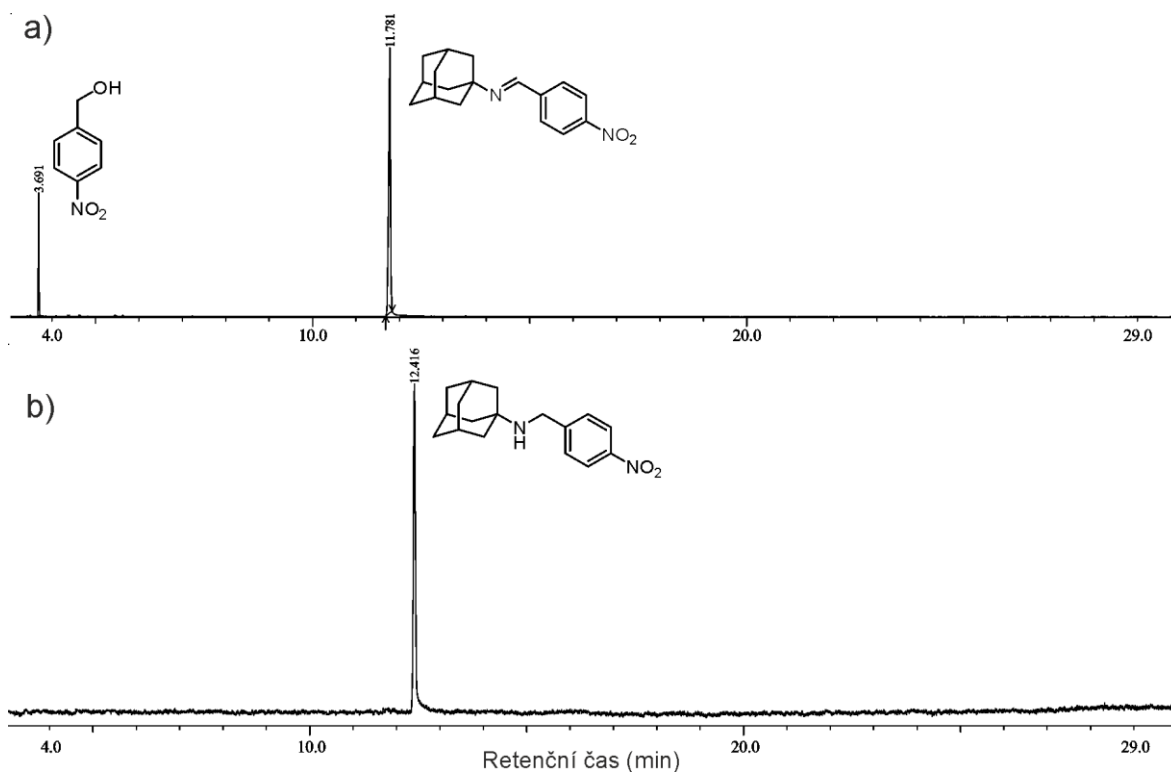


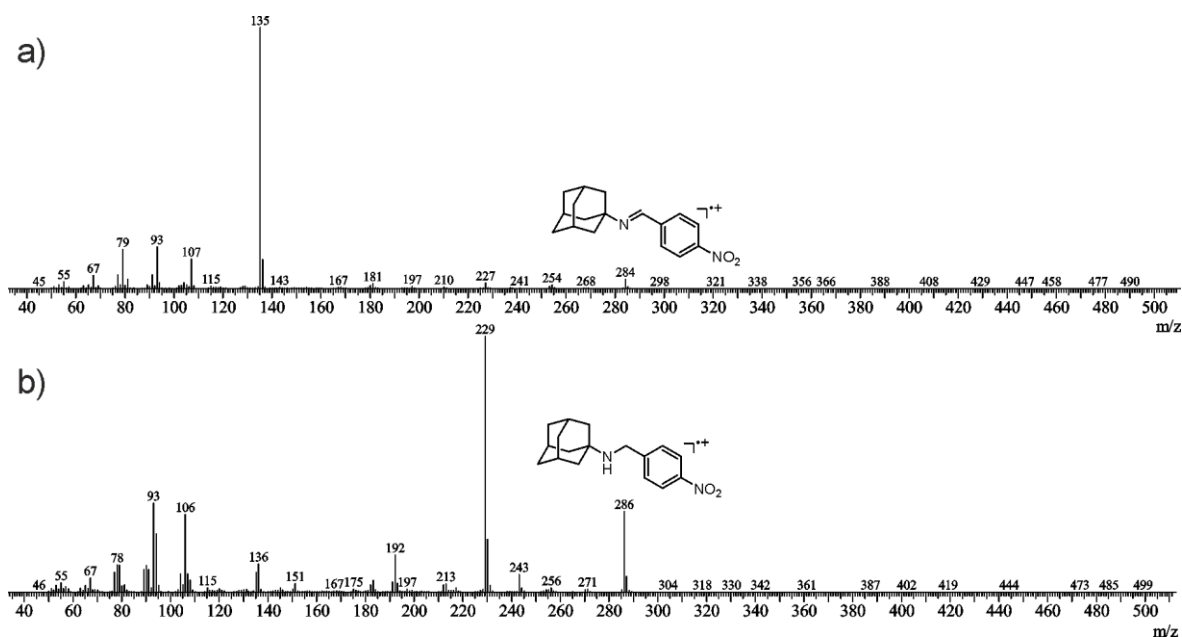
Schéma 22 Syntéza nitroderivátů **6** a **7**.

V případě syntézy *para* substituovaného nitroderivátu **7** byl výchozí látkou opět adamantan-1-amin, který reagoval s 4-nitrobenzaldehydem (Schéma 22). Pracovní postup, množství výchozí látky a reaktantů, a dokonce izolovaný výtěžek požadovaného produktu **7** byly shodné jako v případě *meta*-derivátu **6**.

Na Obrázku 12 jsou znázorněny chromatogramy ilustrující průběh přípravy sloučeniny **7**. Na Obrázku 12a můžeme pozorovat pík s retenčním časem 11,78 minut, který patří iminu vzniklému v prvním reakčním kroku. Můžeme také vidět pík s retenčním časem 3,70 minuty patřící 4-nitrobenzylalkoholu, který vzniká v reakční směsi oxidací výchozího 4-nitrobenzaldehydu. Po redukci iminu pomocí Na[BH₄] a následné extrakci byla provedena další GC-MS, jejíž výsledek je znázorněn na Obrázku 12b. V chromatogramu byl pozorován jediný pík ($t_R = 12,46$ min) potvrzující chromatografickou čistotou látky **7**. V hmotnostním spektru náležitým píku s retenčním časem 11,78 minuty (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**a) byl pozorován molekulový ion o hodnotě m/z 284, což odpovídá exaktní hmotnosti vznikajícího iminu. Na Obrázku 13b je znázorněno hmotnostní spektrum píku s retenčním časem 12,42 minuty, v němž můžeme pozorovat molekulový ion o hodnotě m/z 286, který odpovídá exaktní hmotnosti sloučeniny **7**.



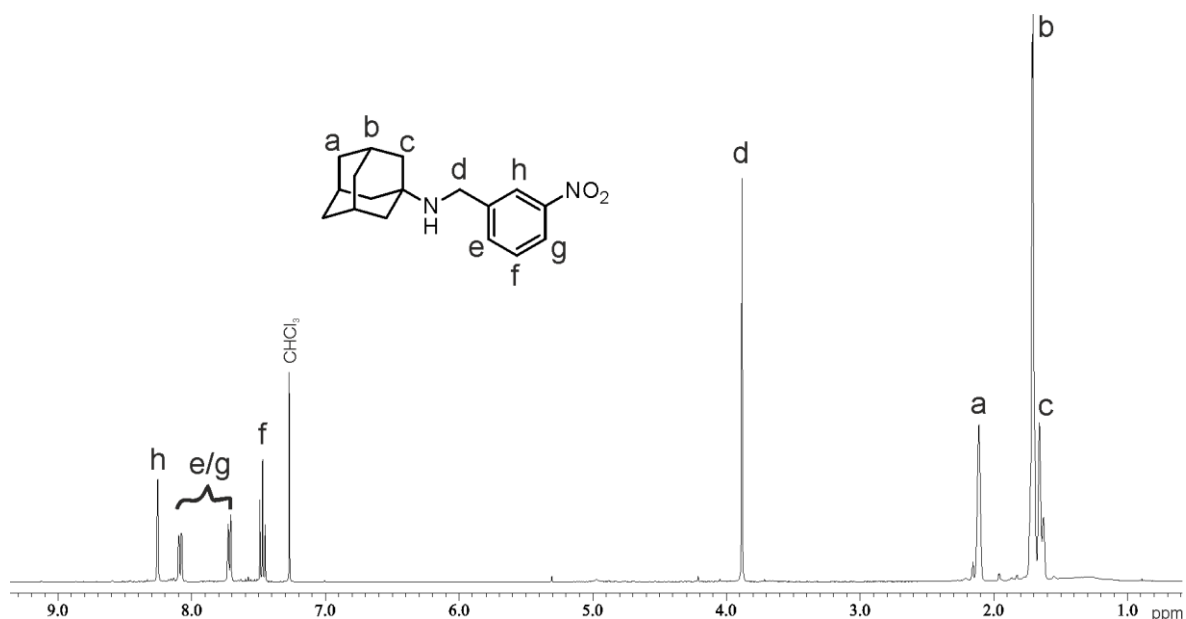
Obrázek 12 Chromatogram před redukcí (a) a po redukcí (b) iminu.



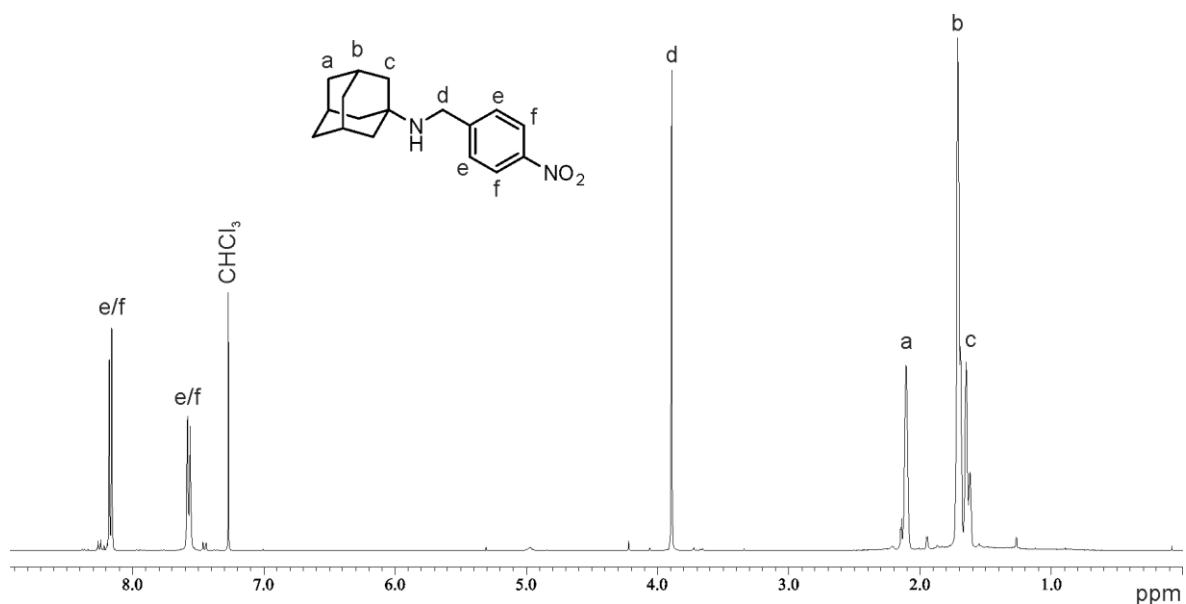
Obrázek 13 Hmotnostní spektrum látky vznikajícího iminu (a) a sloučeniny 7 (b).

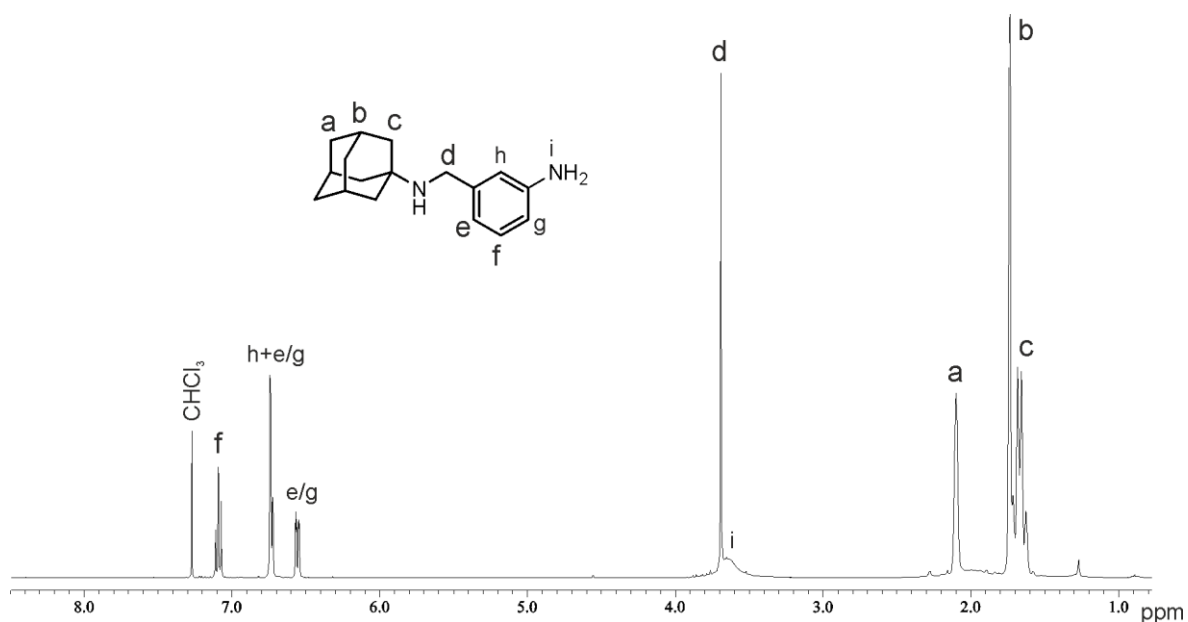
Struktura sloučenin 6 a 7 byla vyjma EI-MS opět potvrzena pomocí NMR. ^1H NMR spektrum sloučeniny 6 je znázorněno na Obrázku 14, ^1H NMR spektrum sloučeniny 7 pak na Obrázku 15.

V oblasti chemických posunů 7,5–8,5 ppm byly pozorovány signály odpovídající protonům vyskytujících se v aromatické části molekuly (H_{e-g}). Tyto signály se projevily jako dva multiplety, jeden triplet a jeden singlet. V oblasti 1,5–2,5 ppm byly zaznamenány signály charakterizující protony pocházející z adamantanu ($\text{H}_a, \text{H}_{b+c}$). Kvůli symetrii adamantanové klece a překryvu signálů jsou pozorovány jako multiplety. V oblasti s chemickým posunem ~ 4 ppm, byl pozorován singlet odpovídající methylenovému linkeru mezi sekundární aminoskupinou a aromatickým jádrem (H_d).

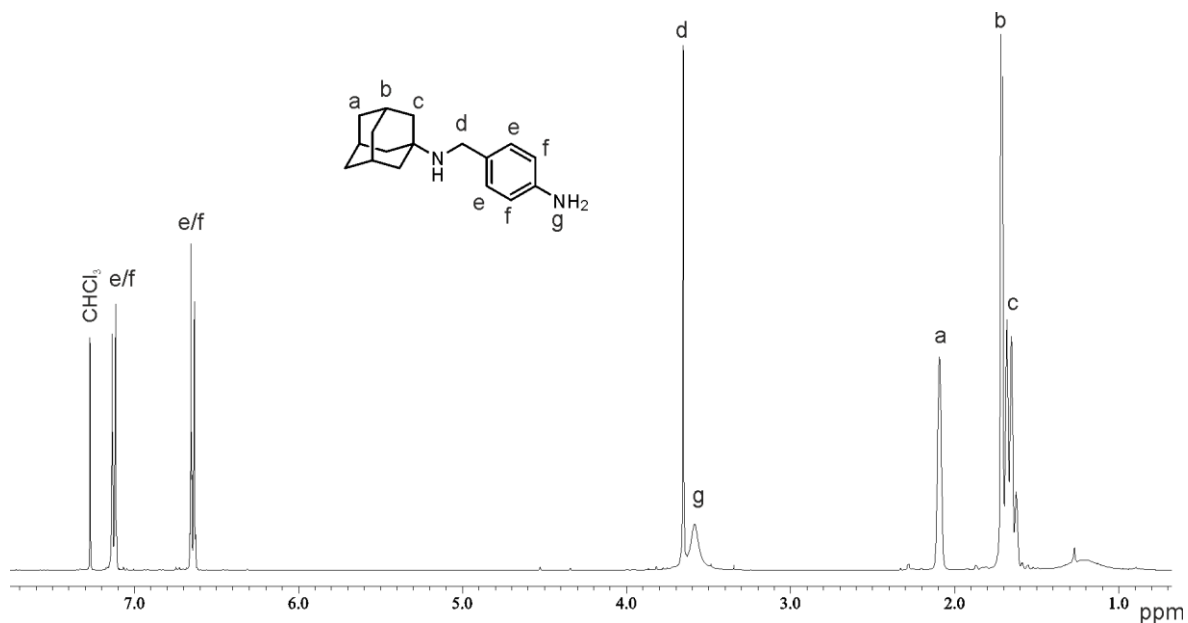
Obrázek 14 ^1H NMR spektrum *N*-(3-nitrobenzyl)adamantan-1-aminu.

V alifatické oblasti ^1H NMR spektra sloučeniny **7** (Obrázek 15) se nachází dva signály pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu (H_a , H_b , H_c). Dále se ve spektru nachází signál s chemickým posunem ~ 4 ppm odpovídající methylenovému linkeru mezi sekundární aminoskupinou a aromatickým jádrem (H_d). V aromatické oblasti spektra byly pozorovány dva dublety (H_e a H_f) s chemickými posuny 7,58 a 8,18 ppm, které pochází z atomů vodíku aromatického kruhu a odpovídají *para* substituovanému benzenovému jádru.

Obrázek 15 ^1H NMR spektrum *para* substituovaného nitroderivátu **7**.

Obrázek 16 ^1H NMR spektrum sloučeniny **8**.

V alifatické části ^1H NMR spektra sloučeniny **9** (Obrázek 17) se nachází dva signály pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu (H_a , H_b , H_c). Dále se ve spektru nachází dva dublety (H_e a H_f) s chemickými posuny 7,14 a 6,66 ppm, které pochází z atomů vodíku aromatického kruhu a odpovídají *para* substituovanému benzenovému jádru. Singlet s chemickým posunem 3,7 ppm odpovídá atomům methylenové skupiny (H_d) mezi sekundární aminoskupinou a aromatickým jádrem. Atomy vodíku pocházející z primární aminové skupiny (H_g) jsou ve spektru přítomny ve formě širokého singletu s posunem 3,5 ppm.

Obrázek 17 ^1H NMR spektrum sloučeniny **9**.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývala přípravou stavebních jednotek na bázi 1-adamantyl anilinu, přičemž aromatické jádro mělo být primárně *meta* substituované. S ohledem na úspěšnou přípravu požadovaných sloučenin a dostatek časového prostoru bylo přistoupeno také k přípravě *para* diamino derivátu **9**, který v naší výzkumné skupině doposud nebyl připraven.

Nejprve byla navržena syntetická strategie, kde prvním krokem byla příprava 1-adamantylaminu (**3**) z adamantanu (**1**). Syntéza sestávala ze dvou kroků, přičemž první fází byla úspěšná syntéza *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**), který byl ve druhém kroku podroben hydrolyze. Avšak tato fáze s sebou nesla určité komplikace v podobě nízkých výtěžků a problémům s izolací, a proto pro další syntézy bylo využito 1-adamantylaminu (**3**) dostupného z laboratorních zdrojů.

Reakcí 1-adamantylaminu (**3**) s 3-nitrobenzoylchloridem byl úspěšně připraven *N*-(1-adamantyl)-3-nitrobenzamid (**4**), který byl následně redukován na *N*-(1-adamantyl)-3-aminobenzamid (**5**). Struktura těchto látek byla určena pomocí dostupných spektrálních metod.

V další fázi tohoto projektu byly provedeny pokusy o redukci oxoskupiny sloučenin **4** a **5** pomocí různých redukčních činidel ($\text{Li}[\text{AlH}_4]$, $\text{BH}_3 \cdot \text{DMF}$ a $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$) s cílem připravit odpovídající (di)aminoderiváty. Bohužel, ani v jednom případě nebyl pozorován vznik očekávaného produktu, a proto byla navržena nová syntetická strategie, která zahrnovala reakci 1-adamantylaminu (**3**) s 3-nitrobenzaldehydem. Tímto krokem došlo k vytvoření *N*-(3-nitrobenzyl)adamantan-1-aminu (**6**), který ve své molekule neobsahuje amidovou funkční skupinu. Za použití 4-nitrobenzaldehydu byl syntetizován také odpovídající *para* derivát **7**. Následnou redukcí nitroskupiny byl úspěšně připraven kýžený *N*-(3-aminobenzyl)adamantan-1-amin (**8**) a *N*-(4-aminobenzyl)adamantan-1-amin (**9**).

V následujících měsících bude připraveno větší množství látek **5**, **8** a **9**, bude proveden racionální návrh jejich implementace do struktury sloučenin (pravděpodobně na bázi purinu nebo jiných dusíkatých heterocyklů), u nichž bude posléze studována biologická aktivita.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] WANKA, Lukas; IQBAL, Khalid a SCHREINER, Peter R., 2013. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. Online. Chemical Reviews. 2013-05-08, roč. 113, č. 5, s.
- [2] DEMBITSKY, Valery M.; GLORIOZOVA, Tatyana A. a , Vladimir V., 2020. Pharmacological profile of natural and synthetic compounds with rigid adamantane-based scaffolds as potential agents for the treatment of neurodegenerative diseases. Biochemical and Biophysical Research Communications. Vol. 529, no. 4, s. 1225-1241.
- [3] SMITH, J.P., 1997. Treatment of Chronic Hepatitis C with Amantadine. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 42, s. 1681–1687.
- [4] LEONOVA, M. V.; KLIMOCKIN, Yu. N. a MOISEEV, I. K., 2015. One-pot amination of cage hydrocarbons. Russian Journal of Organic Chemistry. Vol. 51, s. 1703–1709.
- [5] KRYLOV, V, 2016. Synthesis and Antibacterial Activity of Bis-[1-(Adamantan-1-Yl)Ethyl]Amine Hydrochloride. Pharmaceutical Chemistry Journal. Vol. 49, s. 821–824. ISSN 1573-9031.
- [6] ZHANG, Jin a MENGSHENG, Li, 2023. Iron-Catalyzed Deoxynitrogenation of Carboxylic Acids with Cyanamides to Access Nitriles. Chemistry – A European Journal. Vol. 29, s. 1-7.
- [7] JOHNSON, Jon W a KOTERMANSKI, Shawn E, 2006. Mechanism of action of memantine. Current Opinion in Pharmacology. Vol. 6, no. 1, s. 61-67.
- [8] DRUG DEVELOPMENT & DELIVERY. MARKET BRIEF – Zpráva o trhu s Alzheimerovou chorobou. Online. Dostupné z: <https://drug-dev.com/market-brief-alzheimers-disease-market-report-2016-2026/>. [cit. 2024-04-16].
- [9] KLIMOCKIN, Yuri N. a IVLEVA, Elena A., 2017. Convenient Synthesis of Memantine Hydrochloride. Organic Preparations and Procedures International. Vol. 49, s. 155-162.
- [10] ROSENTHAL, K S; SOKOL, M S; INGRAM, R L; SUBRAMANIAN, R a FORT, R C, 1982. Tromantadine: Inhibitor of Early and Late Events in Herpes Simplex Virus Replication. American Society for Microbiology. Vol. 22, no. 6, s. 1031-1036.

- [11] LIM, Sun-Young; GUO, Zhiro; LIU, Ping; STORM, Nadia; WANG, Jennifer P. et al., 2022. Anti-SARS-CoV-2 Activity of Adamantanes In Vitro and in Animal Models of Infection. *COVID*. Vol. 2, no. 11, s. 1551-1563.
- [12] KLIMOCHKIN, Yu. N. a IVLEVA, E. A., 2022. Synthesis and Chemical Transformations of N-Adamantylated Amides. *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 58, no. 5, s. 669-678. ISSN 1070-4280.
- [13] ALHAMHOOM, Yahya; RAVI, Gundawar; OSMANI, Riyaz Ali M.; HANI, Umme a PRAKASH, Gowrav M., 2022. Formulation, Characterization, and Evaluation of Eudragit-Coated Saxagliptin Nanoparticles Using 3 Factorial Design Modules. *Molecules*. Vol. 27, no. 21.
- [14] DONG, Jizhe; GONG, Yanchun; LIU, Jun; CHEN, Xiangfeng; WEN, Xiaoran et al., 2014. Synthesis and biological evaluation of all eight stereoisomers of DPP-IV inhibitor saxagliptin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 22, no. 4, s. 1383-1393.
- [15] VERMA, Piyush; KAUR, Lajpreet; ASWAL, Priyanka; SINGH, Anju; PANDEY, Rashmi et al., 2024. Binding interactions of Vildagliptin with pepsin: A multi-spectroscopic and in-silico approach and a comparative account with metformin. Online. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Roč. 304. ISSN 13861425. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123368>. [cit. 2024-03-20].
- [16] MCMURRY, John, 2007. *Organická chemie. Překlady vysokoškolských učebnic*. V Brně: VUTIUM. ISBN 978-80-214-3291-8.
- [17] BODE, Jeffrey W.; FOX, Ryan M. a BAUCOM, Kyle D., 2006. Chemoselective Amide Ligations by Decarboxylative Condensations of N -Alkylhydroxylamines and α -Ketoacids. Online. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006-02-13, roč. 45, č. 8, s. 1248-1252. ISSN 1433-7851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.200503991>. [cit. 2024-04-18].
- [18] JIN, Qi; NIE, Hong; MCCLELAND, Brent W.; WIDDOWSON, Katherine L.; PALOVICH, Michael R. et al., 2004. Discovery of potent and orally bioavailable N,N'-diarylhrea antagonists for the CXCR2 chemokine receptor. Online. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Roč. 14, č. 17, s. 4375-4378. ISSN 0960894X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.097>. [cit. 2024-03-20].
- [19] PICKAERT, Guillaume; CESARIO, Michèle a ZIESSEL, Raymond, 2004. A Convenient Protocol for the Synthesis of Ligands from a 4-Methyl-3,5-diacylaminophenyl

Platform. Online. The Journal of Organic Chemistry. 2004-08-01, roč. 69, č. 16, s. 5335-5341. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo049587g>. [cit. 2024-03-20].

[20] SEYDEN-PENNE, J., 1988. Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis. New York: VCH Publishers. ISBN 1-56081-099-8.

[21] HRADIL, Pavel, 2007. Moderní metody organické syntézy v reakčních schématech. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-1657-1.

[22] ZANG, Yongjun; SUI, Qibang; XU, Qilin; MA, Menghua; LI, Guosi et al., 2023. TiCl₄-catalyzed deoxygenative reduction of amides to amines using ammonia borane. Online. Tetrahedron Letters. Roč. 124. ISSN 00404039. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154598>. [cit. 2024-03-12].

[23] KLIMOCHKIN, Yu. N.; MOISEEV, I. K.; BOREKO, E. I.; VLADYKO, G. V. a KOROBCHENKO, L. V., 1989. Synthesis and antiviral activity of nitrogen-containing adamantane derivatives. Online. Pharmaceutical Chemistry Journal. Roč. 23, č. 4, s. 304-307. ISSN 0091-150X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/BF00758419>. [cit. 2024-04-30].

[24] Die Pharmazie: an international journal of pharmaceutical sciences, 1975. Roč. 30, č. 9. Eschborn: Govi-Verlag. ISSN 0031-7144.

[25] WU, Yu; PONS, Valérie; NOËL, Romain; KALI, Sabrina; SHTANKO, Olena et al., 2019. DABMA: A Derivative of ABMA with Improved Broad-Spectrum Inhibitory Activity of Toxins and Viruses. Online. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2019-08-08, roč. 10, č. 8, s. 1140-1147. ISSN 1948-5875. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00155>. [cit. 2024-05-02].

[26] KADERNANI, Yakub E.; ZINDO, Frank T.; KAPP, Erika; MALAN, Sarel F. a JOUBERT, Jacques, 2014. Adamantane amine derivatives as dual acting NMDA receptor and voltage-gated calcium channel inhibitors for neuroprotection. Online. MedChemComm. 2014-10-23, roč. 5, č. 11, s. 1678-1684. ISSN 2040-2503. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C4MD00244J>. [cit. 2024-05-02].

[27] HARTRAMPF, Felix W.W.; BARBER, David M.; GOTTSCHLING, Kevin; LEIPPE, Philipp; HOLLMANN, Michael et al., 2017. Development of a photoswitchable antagonist of NMDA receptors. Online. Tetrahedron. Roč. 73, č. 33, s. 4905-4912. ISSN 00404020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.056>. [cit. 2024-05-02].

[28] KADERNANI, Yakub E.; ZINDO, Frank T.; KAPP, Erika; MALAN, Sarel F. a JOUBERT, Jacques, 2014. Adamantane amine derivatives as dual acting NMDA receptor and voltage-gated calcium channel inhibitors for neuroprotection. Online. *MedChemComm*. 2014-10-23, roč. 5, č. 11, s. 1678-1684. ISSN 2040-2503. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C4MD00244J>. [cit. 2024-05-07].

[29] VÍCHA, Robert; ROUCHAL, Michal; KOZUBKOVÁ, Zuzana; KUŘITKA, Ivo; MAREK, Radek et al., 2011. Novel adamantane-bearing anilines and properties of their supramolecular complexes with β -cyclodextrin. Online. *Supramolecular Chemistry*. 2011-10-01, roč. 23, č. 10, s. 663-677. ISSN 1061-0278. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10610278.2011.593628>. [cit. 2024-05-14].

[30] ROUCHAL, Michal; MATELOVÁ, Alena; DE CARVALHO, Fabiana Pires; BERNAT, Robert; GRBIĆ, Dragan et al., 2013. Adamantane-bearing benzylamines and benzylamides: novel building blocks for supramolecular systems with finely tuned binding properties towards β -cyclodextrin. Online. *Supramolecular Chemistry*. 2013-06-01, roč. 25, č. 6, s. 349-361. ISSN 1061-0278. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10610278.2013.783916>. [cit. 2024-05-14].

[31] ROUCHAL, Michal; RUDOLFOVÁ, Jana; KRYŠTOF, Vladimír; VOJÁČKOVÁ, Veronika; ČMELÍK, Richard et al., 2021. Adamantane-Substituted Purines and Their β -Cyclodextrin Complexes: Synthesis and Biological Activity. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 22, č. 23. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms222312675>. [cit. 2024-05-14].

[32] RUDOLFOVÁ, Jana; KRYŠTOF, Vladimír; NEČAS, Marek; VÍCHA, Robert a ROUCHAL, Michal, 2022. Adamantane-Substituted Purine Nucleosides: Synthesis, Host-Guest Complexes with β -Cyclodextrin and Biological Activity. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 23, č. 23. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms232315143>. [cit. 2024-05-14].

[33] C. V. Wilson, J. F. Stenberg: *Organic Syntheses*, **1956**, 36, 48.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
TEA	triethylamin
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropylethylamin
TFAA	anhydrid kyseliny trifluoroctové
DME	dimethoxyethan
THF	tetrahydrofuran
IPA	isopropylalkohol (propan-2-ol)
MSA	kyselina methansulfonová
EDC	ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimid
DMF	dimethylformamid
IČ	infračervená spektroskopie
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
NMR	nukleární magnetická rezonance
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací elektrosprejem
TLC	tenkovrstvá chromatografie
RVO	rotační vakuová odparka

SEZNAM OBRÁZKŮ

Schéma 1 Příklad syntézy amantadinu.....	11
Schéma 2 Syntéza rimantadinu.....	12
Schéma 3 Syntéza tromantadinu.....	14
Schéma 4 Syntéza saxagliptinu – příprava segmentu X.....	15
Schéma 5 Syntéza saxagliptinu – příprava segmentu Y.....	16
Schéma 6 Syntéza saxagliptinu – spojení segmentu X a Y.....	16
Schéma 7 Syntéza vildagliptinu.....	17
Schéma 8 Syntéza amidu.....	18
Schéma 9 Syntéza trimetozinu.....	18
Schéma 10 Syntéza <i>N</i> -fenylethyl-2-fenylacetamidu.....	19
Schéma 11 Syntéza 2-(aminomethyl)- <i>N</i> -methylanilinu.....	19
Schéma 12 Azidová syntéza cyklohexanaminu.....	20
Schéma 13 Příprava (2,6-dichlor-3-nitrofenyl)methanaminu pomocí Gabrielovy syntézy.....	20
Schéma 14 Syntéza ethyl-3,5-diamino-4-methylbenzoátu.....	21
Schéma 15 Syntéza 2-(benzyloxy)-5-chlorbenzamidu.....	22
Schéma 16 Deoxygenační redukce <i>N</i> -fenylacetamidu.....	22
Schéma 17 Příprava <i>N</i> -(1-adamantyl)acetamidu 2	32
Schéma 18 Syntéza adamantan-1-aminu.....	34
Schéma 19 Syntéza <i>N</i> -(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidu (4).....	35
Schéma 20 Redukce <i>N</i> -(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidu.....	36
Schéma 21 Syntéza substituovaného nitroderivátu.....	38
Schéma 22 Redukce nitroderivátu.....	42
Obrázek 1 Vybrané sloučeniny obsahující adamantanový motiv.....	10
Obrázek 2 Sloučeniny využívající se ke zmírnění průběhu Alzheimerovy choroby.....	13
Obrázek 3 Struktura stereoisomerů saxagliptinu.....	14
Obrázek 4 Stavební bloky na bázi adamantanu dříve připravené na Ústavu chemie FT....	31
Obrázek 5 Navržená syntetická strategie.....	32
Obrázek 6 Chromatogram <i>N</i> -(1-adamantyl)acetamidu (2).....	33
Obrázek 7 Hmotnostní spektrum <i>N</i> -(1-adamantyl)acetamidu (2).....	33
Obrázek 8 Hmotnostní spektrum adamantan-1-aminu (3).....	34
Obrázek 9 ¹ H-NMR spektrum <i>N</i> -(1-adamantyl)-3-nitrobenzamidu.....	35
Obrázek 10 ¹ H NMR spektrum <i>N</i> -(1-adamantyl)-3-aminobenzamidu.....	37
Obrázek 11 Hmotnostní spektrum sloučeniny 5	37

Obrázek 12 ^1H NMR spektrum <i>N</i> -(3-nitrobenzyl)adamantan-1-aminu	41
Obrázek 13 ^1H NMR spektrum <i>para</i> substituovaného nitroderivátu (7)	41
Obrázek 14 ^1H NMR spektrum <i>N</i> -(3-aminobenzyl)adamantan-1-amin.....	43
Obrázek 15 ^1H NMR spektrum <i>para</i> substituovaného aminoderivátu.....	43