

Syntéza stavebních bloků na bázi 1-adamantyl benzylaminu pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek

Vlastislav Šmatlo

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:	Vlastislav Šmatlo
Osobní číslo:	T21167
Studijní program:	B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin
Specializace:	Chemie a analýza potravin
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Syntéza stavebních bloků na bázi 1-adamantyl benzylaminu pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

- Možnosti syntézy sloučenin na bázi benzylaminu.
- Využití benzylaminového motivu při syntéze biologicky aktivních látek.

II. Praktická část

- Na základě literární rešerše navrhnout syntézu uvažovaných sloučenin.
- Provést experimenty vedoucí k přípravě uvažovaných látek.
- Všechny připravené sloučeniny charakterizovat pomocí dostupných spektrálních metod.
- Získané výsledky vyhodnotit a vhodným způsobem interpretovat.

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

Seznam doporučené literatury:

1. Li, Y. et al.: Design, Synthesis, and Biological Activity of Novel Triazole Sulfonamide Derivatives Containing a Benzylamine Moiety. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, *56*, 2170.
2. Kadu, V. D. Recent Advances for Synthesis of Oxazole Heterocycles via C-H/C-N Bond Functionalization of Benzylamines. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104028.
3. Tashriifi, Z. et al.: Recent advances in the oxidative conversion of benzylamines. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 131990.
4. Robinson, W. J. et al.: Undergraduate Instrumental Analysis. 7th Edition, **2014**, CRC Press, Taylor&Francis.
5. 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, považuji 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:

.....
podeps studenta

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou stavebních bloků na bázi 1-adamantyl benzylaminu s potenciálem pro cílenou modifikaci biologických látek. V teoretické části jsou nejprve představeny látky obsahující benzylaminový motiv využívané v klinické praxi nebo podstupující klinické testování, jako například amoxicilin, (*R*)-roscovitin či rivastigmin. Dále jsou popsány možnosti syntéz látek představených v předchozí části. V experimentální části jsou uvedeny postupy provedených syntéz a poskytnuty základní spektrální charakteristiky připravených sloučenin. V diskuzní části jsou komentovány nejen úspěšně provedené syntetické kroky, ale také komplikace spojené s bromací sloučeniny **4a**.

Klíčová slova: adamantan, benzylamin, syntéza, modifikace bioaktivních látek, nukleární magnetická rezonance

ABSTRACT

This bachelor's thesis deals with the synthesis of building blocks based on 1-adamantyl benzylamine with the potential for goal-directed modification of biologically active compounds. In the theoretical part, compounds containing the benzylamine motif used in clinical practice or undergoing clinical testing, such as amoxicillin, (*R*)-roscovitine or and rivastigmine, are first presented. Further, the possibilities of synthesis of the compounds presented in the previous chapter are described. In the experimental part, the procedures of the performed syntheses are presented and the basic spectral characteristics of the prepared compounds are provided. In the discussion part, not only the successfully performed syntheses are commented, but also the complications associated with the bromination of compound **4a** are described in detail.

Keywords: adamantanem, benzylamine, synthesis, modification of biologically active compounds, nuclear magnetic resonance

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

Dále bych rád poděkoval Ing. Petru Janovskému za měření NMR analýz a pomoc při provádění experimentů.

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

OBSAH

ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 VYUŽITÍ SLOUČENIN NA BÁZI BENZYLAMINU V KLINICKÉ PRAXI	11
1.1 B-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA	11
1.1.1 Semisyntetické peniciliny	11
1.1.2 Cefalosporiny	12
1.2 INHIBITORY CYKLIN-DEPENDENTNÍCH KINÁZ	13
1.2.1 Příklady inhibitorů CDKs s purinovým skeletem	14
1.3 LÉČIVA ALZHEIMEROVY CHOROBY	15
1.3.1 Donepezil	16
1.3.2 Rivastigmin	16
1.4 DALŠÍ PŘÍKLADY VYUŽITÍ BENZYLAMINOVÉHO MOTIVU	17
1.4.1 Isokarboxazid	17
1.4.2 Acetamidrid	17
1.4.3 6-Benzyladenin	18
2 PŘÍPRAVA SLOUČENIN NA BÁZI BENZYLAMINU	19
2.1 PŘÍPRAVA B-LAKTAMOVÝCH ANTIBIOTIK.....	19
2.1.1 Příprava 6-aminopenicilanové kyseliny a 7-aminocefalosporanové kyseliny	19
2.1.2 Příprava stavebních bloků bočních řetězců	20
2.1.3 Konečná příprava β-laktamových antibiotik (ampicilinu)	21
2.2 PŘÍPRAVA INHIBITORŮ CYKLIN-DEPENDENTNÍCH KINÁZ	22
2.2.1 Příprava 2,6-dichlorpurinu	22
2.2.2 Možnosti přípravy inhibitorů CDK	23
2.3 PŘÍPRAVA DONEPEZILU	25
2.3.1 Příprava z 5,6-dimethoxyindanonu a <i>N</i> -benzylpiperidin-4-karbaldehydu	26
2.3.2 Příprava z 5,6-dimethoxyindanonu a pyridin-4-karbaldehydu	27
2.4 PŘÍPRAVA RIVASTIGMINU	28
2.5 PŘÍPRAVA ISOKARBOXAZIDU	29
2.5.1 Příprava výchozích látek pro přípravu isokarboxazidu	29
2.5.2 Příprava isokarboxazidu	30
II PRAKTICKÁ ČÁST	31
3 CHARAKTERISTIKA POUŽITÝCH PŘÍSTROJŮ A VYBAVENÍ.....	32
4 PROVEDENÉ SYNTÉZY	34
4.1 SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)ACETAMIDU	34

4.2	SYNTÉZA 1-ADAMANTYLAMINU.....	34
4.3	SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-METHYLBENZAMIDU.....	35
4.4	BROMACE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-METHYLBENZAMIDU.....	36
4.4.1	Metoda A: bromace provedená konvenčním způsobem.....	36
4.4.2	Metoda B: bromace pomocí mikrovlnného reaktoru.....	36
5	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	38
5.1	ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI.....	38
5.2	SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)ACETAMIDU.....	40
5.3	SYNTÉZA 1-ADAMANTYLAMINU.....	41
5.4	SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-METHYLBENZAMIDU.....	45
5.5	BROMACE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-METHYLBENZAMIDU.....	47
	ZÁVĚR.....	52
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	53
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	58
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	59

ÚVOD

Benzylaminový motiv představuje relativně často se vyskytující motiv ve struktuře řady biologicky aktivních látek vykazujících různorodé účinky. Jako příklad mohou být uvedena β -laktamová antibiotika, inhibitory cyklin-dependentních kináz nebo léčiva využívaná pro zmírnění účinků Alzheimerovy choroby v časných stádiích nemoci. S benzylaminovým motivem se lze setkat také ve struktuře látek, které jsou využívány jako herbicidy, pesticidy, insekticidy nebo hormony regulující růst rostlin.

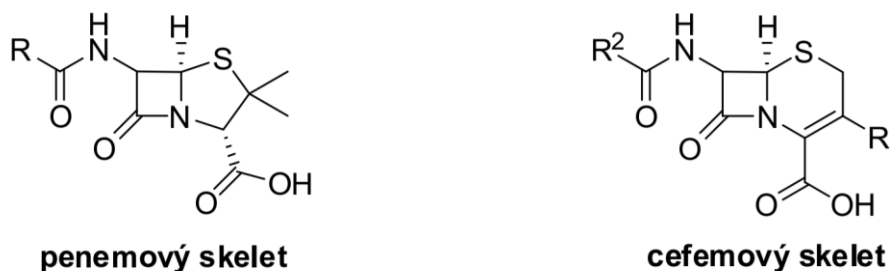
Tato bakalářská práce se zaměřuje na syntézu *N*-(1-adamantyl)-3/4-(aminomethyl)benzamidu a *N*-(3/4-aminomethyl)benzyladamantan-1-aminu. Tyto sloučeniny budou budoucnu využity jako stavební bloky pro následnou modifikaci biologicky aktivních látek, která bude realizována v rámci mého navazujícího magisterského studia. V teoretické části předložené práce jsem se nejprve zabýval popisem zástupců sloučenin obsahujících benzylaminový motiv využívaných v klinické praxi nebo podstupujících různé fáze klinického hodnocení. Ve druhé části jsem se zaměřil na možnosti syntéz sloučenin představených první částí, kdy snahou bylo představit syntézy od přípravy výchozích látek po následné využití ekologicky šetrných a ekonomicky méně náročných syntetických postupů. V experimentální části jsou popsány provedené syntézy s uvedením základních spektrálních charakteristik připravených sloučenin. Získané výsledky jsou podrobně diskutovány v poslední části předložené práce se zaměřením se na výsledky získané pomocí instrumentálních metod, jako je NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a infračervené spektrometrie. Diskutovány nejsou jen syntézy zdařilé, ale také, což není v životě organického chemika ničím neobvyklým, také řada experimentů, které nedopadly podle původního očekávání.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 VYUŽITÍ SLOUČENIN NA BÁZI BENZYLAMINU V KLINICKÉ PRAXI

1.1 β -Laktamová antibiotika

Antibiotika obecně nazýváme chemické látky produkované mikroorganismy, které mají baktericidní nebo bakteriostatické účinky. Do oblasti antibiotik spadají i semisyntetická a syntetická léčiva s těmito účinky. [1] Typickým strukturním rysem těchto antibiotik je β -laktamový kruh kondenzovaný heterocyklem. Kondenzovaný heterocyklus může být reprezentován thiazolidinem (penamový skelet) nebo dihydrothiazinem (cefemový skelet), jak je znázorněno na Obrázku 1. Nejdéle používanými antibiotiky tohoto typu jsou peniciliny izolované z plísní *Penicillium nonatum* nebo *Penicillium chysogenum*. [2]



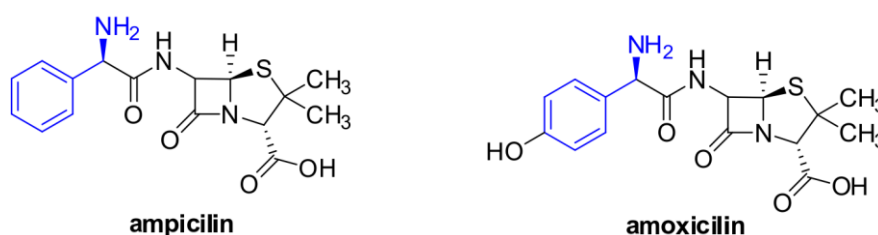
Obrázek 1. Obecná struktura penamového a cefemového skeletu.

β -Laktamová antibiotika působí na buněčnou stěnu bakterií. Tato antibiotika inhibují enzym transpeptidázu, který je jedním ze 30 enzymů katalyzujících biosyntézu peptidoglykanu. Peptidoglykan je součástí buněčné stěny většiny bakterií. Vzhledem k tomu, že se peptidoglykan a transpeptidázy nenachází v eukaryotických buňkách, zajišťují β -laktamová antibiotika selektivní toxicitu k bakteriím. [1]

1.1.1 Semisyntetické peniciliny

Tato antibiotika jsou připravována modifikací postranní amidové skupiny penicilinu G. Existuje pět kategorií semisyntetických penicilinů: antistafylokokové peniciliny, aminopeniciliny, karboxypeniciliny, acylureidopeniciliny a peniciliny odolné proti β -laktamáze. [3] Jedním takovým derivátem, obsahujícím benzylaminový motiv, je ampicilin (Obrázek 2), který je na trhu již od roku 1961. Díky primární aminoskupině umístěné mezi aromatickým jádrem a amidovou vazbou je stabilní v kyselém prostředí, což zvýšilo jeho

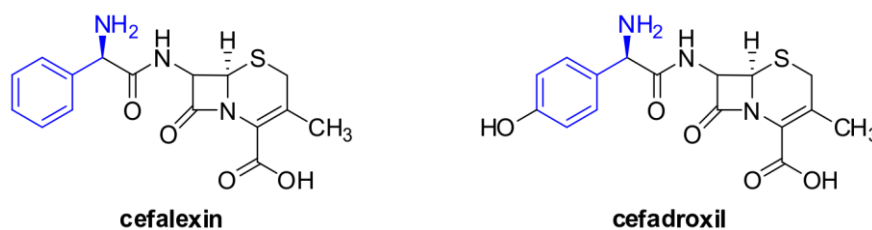
stabilitu oproti penicilinu G. Další výhodou plynoucí z přítomnosti primární aminoskupiny je zvýšení hydrofility. Se zvýšenou hydrofilitou prostupuje ampicilin lépe přes buněčné stěny bakterií. Díky těmto vlastnostem se ampicilin stává antibiotikem se širokospektrálním účinkem. Nejběžněji se podává perorálně. Zavedení hydroxylové skupiny do pozice *para* benzenového kruhu vedlo k objevu amoxicilinu (Obrázek 2), uvedeného na trh v roce 1964. Amoxicilin má identické účinky jako ampicilin. Jeho výhodou, která je způsobena přítomností hydroxylové skupiny, je rychlejší vstřebávání orálním podáním. [1]



Obrázek 2. Struktura ampicilinu a amoxicilinu.

1.1.2 Cefalosporiny

Název této skupiny β -laktamových antibiotik je odvozen od hub rodu *Cephalosporium*, ze kterých jsou izolovány. [2] Cefalosporiny jsou využívány při mírných až těžkých infekčních onemocněních. Cefalosporiny obsahují cefemový skelet. Atomy uhlíku polohách 3 a 7 umožňují připojení variabilních postranních řetězců, což vede k široké škále antibakteriální aktivity a zlepšuje strukturní stabilitu proti enzymům skupiny β -laktamáz. [4] Přítomnost šestičlenného sirmého heterocyklu snižuje pnutí β -laktamového kruhu, což činí tuto skupinu látek odolnější proti nukleofilní adici a hydrolýze, ve srovnání s penicilinem. [1] Do první generace cefalosporinových antibiotik s benzylaminovým motivem se řadí cefalexin a cefadroxil (Obrázek 3). Cefalexin je obdobou ampicilinu a cefadroxil je obdobou amoxicilinu. [1] Cefalexin má dobrý účinek proti grampozitivním bakteriím, některým druhům gramnegativních bakterií a anaerobních bakterií. [1] Klinicky se používá při infekcích dýchacích cest, zánětech středního ucha či infekcích kůže. [5] Cefadroxil má podobné účinky jako cefalexin. [1] Klinicky se používá k léčbě angíny, tonzilitidy, tracheitidy, pneumonie a zánětu středního ucha. [6]



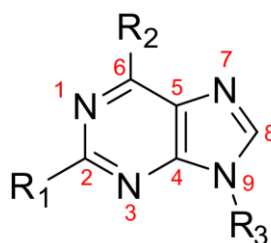
Obrázek 3. Struktura cefalexinu a cefadroxilu.

1.2 Inhibitory cyklin-dependentních kináz

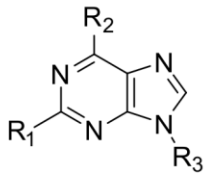
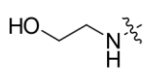
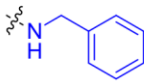

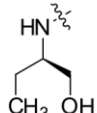
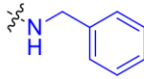
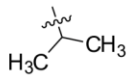
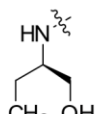
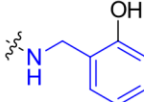
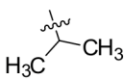
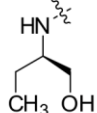
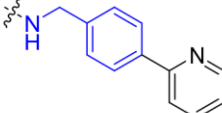
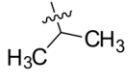
Cyklin-dependentní kinázy (CDKs) jsou enzymy ze skupiny proteinkináz, které se účastní důležitých procesů, jako je buněčný cyklus, transkripce, „sestřih“ (z angl. splicing) intronů a exonů. Zajišťují například rovnoměrnou replikaci DNA do obou dceřiných buněk během procesu buněčného dělení. Porucha jakéhokoli procesu buněčného cyklu nebo transkripce vede k apoptóze. Pokud není tato porucha opravena, může vést k řadě nemocí. Jedná se zejména o nádorová onemocnění, neurodegenerativní choroby nebo o mrtvici. V lidském genomu se vyskytuje 20 skupin CDKs. [7] CDKs patří do skupiny heterodimerních serin/threonin protein kináz, jejichž úlohou je aktivace nebo deaktivace proteinů pomocí přenosu fosfátové skupiny fosforylací. Fosforylace se účastní molekula ATP, ze které se odštěpí fosfátová skupina za vzniku ADP. Fosfátová skupina se naváže na hydroxylovou skupinu serinu nebo threoninu cíleného proteinu. [7] CDKs se skládají z katalytické a cyklin aktivující podjednotky. [8] Aktivita CDKs je regulována jejich asociací s cyklin aktivující podjednotkou, která je tvořena proteiny (cykliny), kdy bez příslušného cyklinu je enzym ~ 40 000krát méně aktivní než v nekovalentním heterodimerním komplexu. Během buněčné proliferace je buňce přítomno 29 cyklinů. Název cyklinů je odvozen z faktu, že jejich koncentrace cyklicky kolísá během buněčného cyklu. CDKs jsou, kromě cyklinů, dodatečně kontrolovány řadou kináz a fosfatáz. Vhodným příkladem takového pozitivního regulátoru je kináza aktivující CDKs, která je známá tím, že fosforyluje threoninové zbytky na aktivních místech CDKs. Negativní regulační proteiny, známé také jako endogenní inhibitory CDKs, reagují přímo s CDKs tím, že blokují progresi buněčného cyklu. [7]

1.2.1 Příklady inhibitorů CDKs s purinovým skeletem

Puriny jsou molekuly běžně se vyskytující živých organismech. Guanin a adenin, dva z nejběžnějších purinových derivátů, jsou základními složkami bází nukleových kyselin, kofaktorů, signálních molekul a makroergních sloučenin. Skelet nízkomolekulárních inhibitorů CDKs na bázi purinů je zpravidla substituován v pozicích 2, 6 a 9 (Obrázek 4). Důvodem je zvýšení afinity k vazebnému místu buněčného receptoru. [9] Inhibiční mechanismus je dáván do souvislosti se strukturou podobnou ATP. Jedná se o inhibici kompetitivní, kde inhibitor soutěží s ATP o vazebné aktivní místo příslušné CDKs. [10] Jedním z prvních popsaných nízkomolekulárních inhibitorů CDKs na bázi purinu je olomoucín. Olomoucín působí selektivně proti CDK1, CDK2, CDK5 a CDK7. [11] Dalším zástupcem je (*R*)-roskovitin známý jako Seliciclib nebo CY-202. Jedná se o inhibitor se širokou působností, který inhibuje CDK1, CDK2, CDK5, CDK7, a CDK9, avšak je také slabým inhibitorem CDK4, CDK6 a CDK8. (*R*)-roskovitin je široce používaným inhibitorem jak v základním výzkumu buněčného cyklu, tak ve výzkumu nových potenciálních léčiv. [11] Byl testován v několika klinických studiích jako potenciální lék k léčbě nádorových onemocnění, neurodegenerativních chorob, polycystické choroby ledvin a glomerulonefritidy. [10] Modifikací (*R*)-roskovitinu tím, že byl nahrazen atom vodíku za hydroxylovou skupinu v poloze *ortho* benzylaminového kruhu, byl připraven olomoucín II, který inhibuje CDK1, CDK2 a CDK7 řádově stejně jako (*R*)-roskovitin, ale CDK9 inhibuje 10× účinněji než (*R*)-roskovitin. [12] (*R*)-CR8 je také derivátem (*R*)-roskovitinu, který má v *para* poloze benzylaminového skeletu navázán pyridin. (*R*)-CR8 inhibuje CDK1 a CDK5 účinněji než (*R*)-roskovitin. [13] Strukturální vzorce vybraných purinových inhibitorů CDKs jsou znázorněny na Obrázku 5.



Obrázek 4. Obecná struktura purinového skeletu a možnosti jeho substituce.

	R ₁	R ₂	R ₃	Název
				olomoucín
				(R)-roskovitin
				olomoucín II
				(R)-CR8

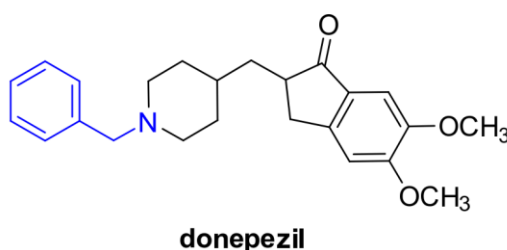
Obrázek 5. Struktura vybraných purinových inhibitorů CDK.

1.3 Léčiva Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění, které postupně narušuje funkci mozku, zejména paměť a kognitivní schopnosti. [14] Dosud nebyla přímo objasněna příčina vzniku Alzheimerovy choroby. Bylo však zjištěno, že na vzniku paměťové stopy v centru operační paměti v mozku se významně podílejí cholinergní transmise nervových signálů. Poznání se souvislostí mezi deficitem acetylcholinu v centrální nervové soustavě a vznikem příznaků Alzheimerovy choroby vedlo ke studiu možnosti využití inhibitorů cholinesterázy ke zpomalení postupu této nemoci. [2] Cholinesterázy jsou skupinou enzymů, které katalyzují hydrolýzu esterů cholinu. Existují dva typy enzymů cholinesterázy, a sice acetylcholinesteráza a butyrylcholinesteráza. [14] Acetylcholinesteráza se nachází převážně v mozku, svalovině, erytrocytech a cholinergních neuronech. Hlavní rolí acetylcholinesterázy je regulace fyziologických událostí, tím že hydrolyzuje neurotransmitter acetylcholin v cholinergních synapsích. Butyrylcholinesteráza se nachází v tenkém střevě, játrech, ledvinách, srdci, plicích, séru a hraje hlavní roli v metabolismu sloučenin obsahujících esterovou funkční skupinu. Butyrylcholinesteráza může také převzít roli acetylcholinesterázy při degradaci acetylcholinu, když je acetylcholinesteráza inhibována nebo chybí. [15]

1.3.1 Donepezil

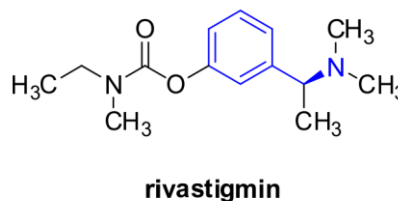
Pro zmírnění příznaků mírné až středně těžké formy Alzheimerovy nemoci se používá donepezil (Obrázek 6), který je FDA (z angl. Food and Drug Administration) schválen od roku 1966. [15] Jeho podání významně zpomaluje postup nemoci a může oddálit až o několik roků nástup jejího třetího stádia, kdy dochází k celkovému rozpadu osobnosti pacienta. [2] Oproti takrinu, dříve používanému léčivu, je účinnější a nemá závažné nežádoucí účinky. Jedná se o selektivní nekompetitivní inhibitor s vysokou afinitou k acetylcholinesteráze. [14] Poměr 50% koncentrace inhibitoru (IC_{50}) pro butyrylcholinesterázu ku acetylcholinesteráze je 405:1. [15] Donepezil je převážně metabolizován cytochromem P540 na produkty hydrolýzy a oxidační produkty. Eliminace donepezilu probíhá převážně renální cestou. [14]



Obrázek 6. Struktura donepezilu.

1.3.2 Rivastigmin

Rivastigmin, který byl schválen agenturou FDA v roce 2000 pro léčbu Alzheimerovy choroby, je jedním z nejúčinnějších přípravků potlačujících příznaky této choroby v raných stádiích. Je rovněž účinný při léčbě Parkinsonovy choroby anebo při demenci s Lewyho tělísky. [16] Působí jako dualistický inhibitor pro acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu, především v centrální nervové soustavě. Jedná se o sloučeninu karbamátového typu (strukturně odvozená od kyseliny aminomethanové, tedy kyseliny karbamové) obsahující ve své struktuře benzylaminový motiv (Obrázek 7). [17]

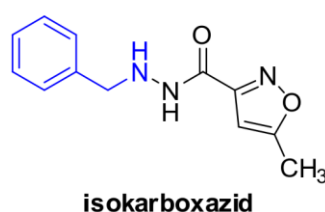


Obrázek 7. Struktura rivastigminu.

1.4 Další příklady využití benzylaminového motivu

1.4.1 Isokarboxazid

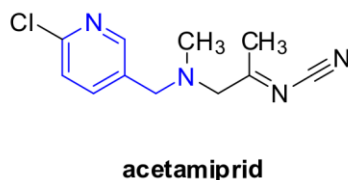
Isokarboxazid (Obrázek 8), známý také jako Marplan, je antidepresivum hydrazinového typu, schválené v roce 1959 FDA. [18] Používán je k léčbě rezistentních depresí a úzkostných poruch. Patří do skupiny neselektivních inhibitorů monoaminoxidáz. Tyto inhibitory zvyšují hladinu monoaminových neurotransmiterů, jako jsou například serotonin, dopamin a noradrenalin. [19]



Obrázek 8. Struktura isokarboxazidu.

1.4.2 Acetamiprid

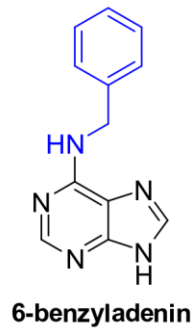
Jedná se o insekticid, který patří mezi neonikotinoidy a používá na ochranu plodin proti hmyzím škůdcům nebo na ochranu domácích zvířat proti blechám. Neonikotinoidy fungují jako agonisté nikotinových acetylcholinových receptorů a jejich vysoká toxicita vůči hmyzu je přičítána selektivní vazebné afinitě k hmyzím nikotinovým acetylcholinovým receptorům. [20] Ve struktuře tohoto insekticidu je benzenový kruh nahrazen pyridinovým (Obrázek 9), jedná se tedy o bioisoster. [21]



Obrázek 9. Struktura acetamipridu.

1.4.3 6-Benzyladenin

6-Benzyladenin neboli 6-benzylaminopurin (Obrázek 10) je syntetický cytokinin, který hraje důležitou roli při regulaci rostlinných odpovědí na abiotický stres. Využíváný je jako regulátor růstu rostlin. Cytokininy patří do skupiny rostlinných hormonů. [22] Jejich funkcí je například kontrola buněčného dělení, zapojení událostí do procesu růstu a vývoje rostlin, fotosyntézy, mobilizace živin a další. [23]



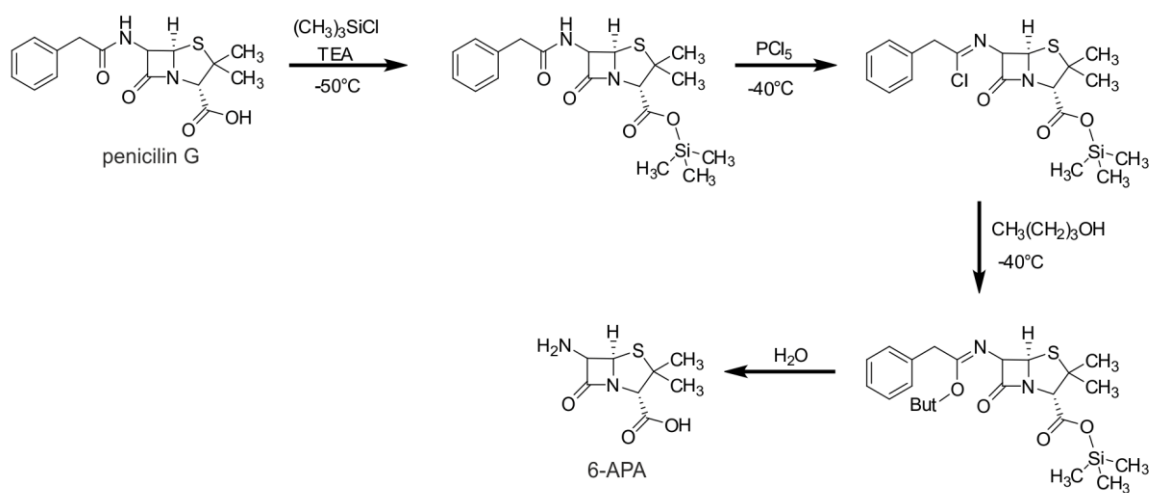
Obrázek 10. Struktura 6-benzyladeninu.

2 PŘÍPRAVA SLOUČENIN NA BÁZI BENZYLAMINU

2.1 Příprava β -laktamových antibiotik

2.1.1 Příprava 6-aminopenicilanové kyseliny a 7-aminocefalosporanové kyseliny

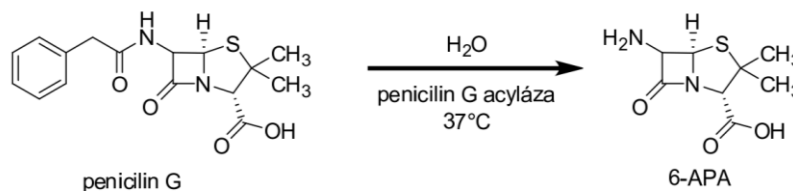
Výchozí sloučeninou pro přípravu β -laktamových antibiotik je 6-aminopenicilanová kyselina (6-APA) a 7-aminocefalosporanová kyselina (7-ACA). 6-APA je získávána pomocí deacetylace amidové skupiny penicilinu G. Nejdříve byla získávána chemickým štěpením dle Delfta. Prvním krokem tohoto štěpení je ochránění karboxylové skupiny v poloze 3 a to za použití trimethylsilylchloridu. Po ochránění se musí pro selektivní štěpení sekundární amidové vazby provést transformace amidové skupiny na imidoylchlorid pomocí chloridu fosforečného. Nukleofilní substitucí imidoylchloridu se připraví iminoether za účasti butanolu jako nukleofilního činidla. Posledním krokem je hydrolyza a odstranění chránící skupiny. Konvenční cestou získaná 6-APA se pohybuje ve výtěžku 55–60 %. [24]



Obrázek 11. Schéma syntézy 6-APA.

Mezi hlavní nevýhody výše popsaného způsobu přípravy 6-APA patří použití zdraví škodlivých chemikálií, vysoké energetické nároky, nízká ekologická šetrnost či nižší selektivita reakcí. Z těchto důvodů se začaly pro přípravu 6-APA využívat enzymy ze skupiny penicilin acyláz. [25] Vývoj technik rekombinace DNA a proteinového inženýrství umožnil přípravu a rozšířené využití upravených enzymů s požadovanou specifitou substrátu, enzymovou aktivitou a stabilitou. Díky tomu jsou výtěžky velmi dobré a pohybují

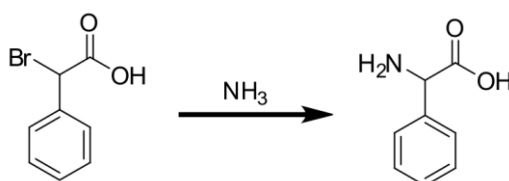
se okolo 80–85 %. [26] Analogicky se získá 7-aminocefalosporanová kyselina, která se enzymaticky zpracovává z cefalosporinu C.



Obrázek 12. Schéma enzymatické přípravy 6-APA.

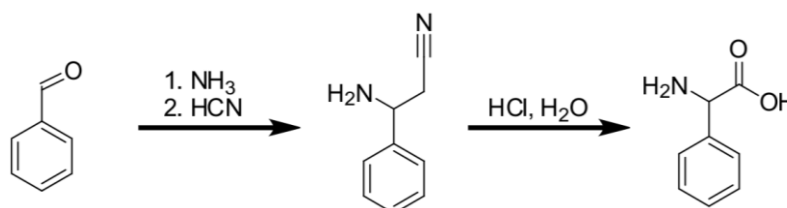
2.1.2 Příprava stavebních bloků bočních řetězců

Stavební blok pro ampicilin je fenylglycin. Jednou z možností jeho přípravy je nukleofilní substituce α -bromkyseliny probíhající mechanismem S_N2 pomocí NH_3 . α -Bromkyseliny jsou připravovány pohodlně z karboxylových kyselin reakcí s Br_2 a PCl_3 . [27]



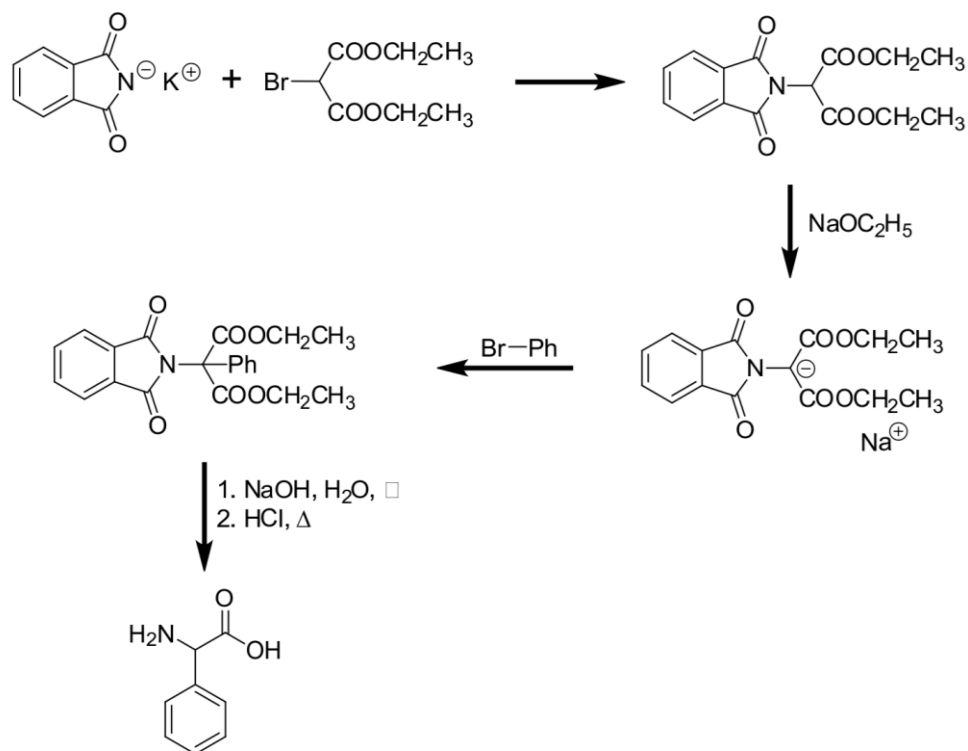
Obrázek 13. Schéma nukleofilní substituce α -halogenové kyseliny.

Další z možností přípravy je Streckerova syntéza, kdy se jedná o přípravu fenylglycinu z amoniaku (prekurzor aminu), kyanidu (prekurzor karboxylu) a aldehydu. Tato reakce je v podstatě iminovým analogem tvorby kyanhydrinu. Vzniklý α -aminonitril lze poté kyselé nebo bazicky hydrolyzovat na aminokyselinu. [27]



Obrázek 14. Schéma Streckerovy syntézy.

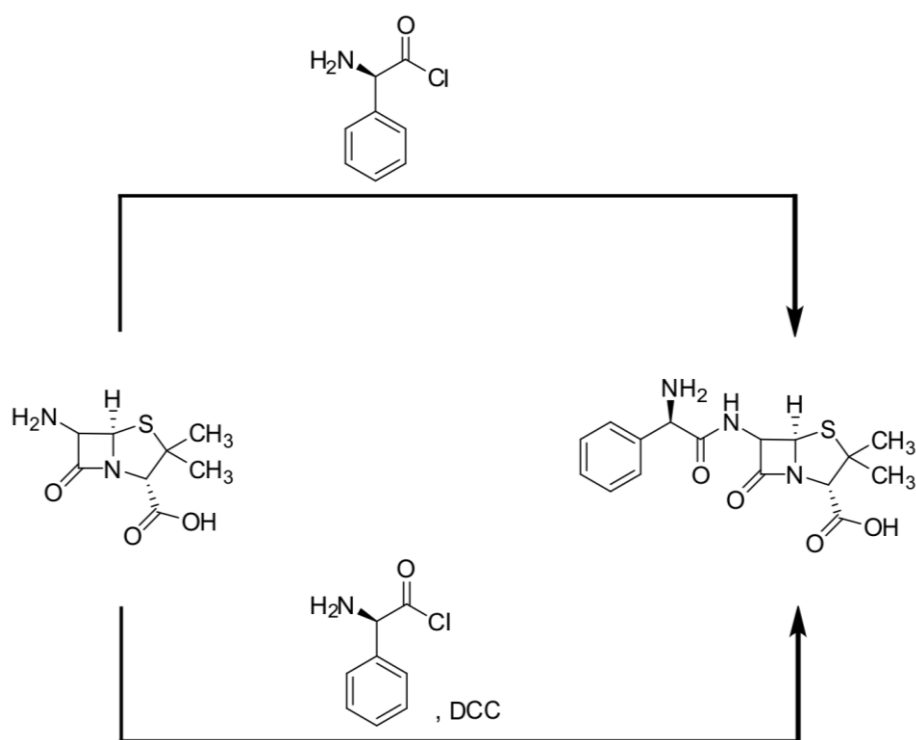
Jako posledním příkladem možností přípravy je Gabrielova syntéza pomocí ftalimidu draselného. Protože ftalimidem substituovaný malonový ester má kyselý vodík aktivovaný dvěma esterovými skupinami, tento vodík může být substituován brombenzenem. Nakonec zásadami katalyzovaná hydrolyza ftalimidové části a esterů, následovaná oksylením a termální dekarboxylací, produkuje odpovídající aminokyselinu. [28]



Obrázek 15. Schéma Gabrielovy syntézy.

2.1.3 Konečná příprava β -laktamových antibiotik (ampicilinu)

Konečná příprava ampicilinu může probíhat acylací aminové skupiny 6-APA pomocí chloridu fenylglycinu nebo se kondenzuje přímo s fenylglycinem pomocí dicyklohexylkarboimidu (DCC).[2]

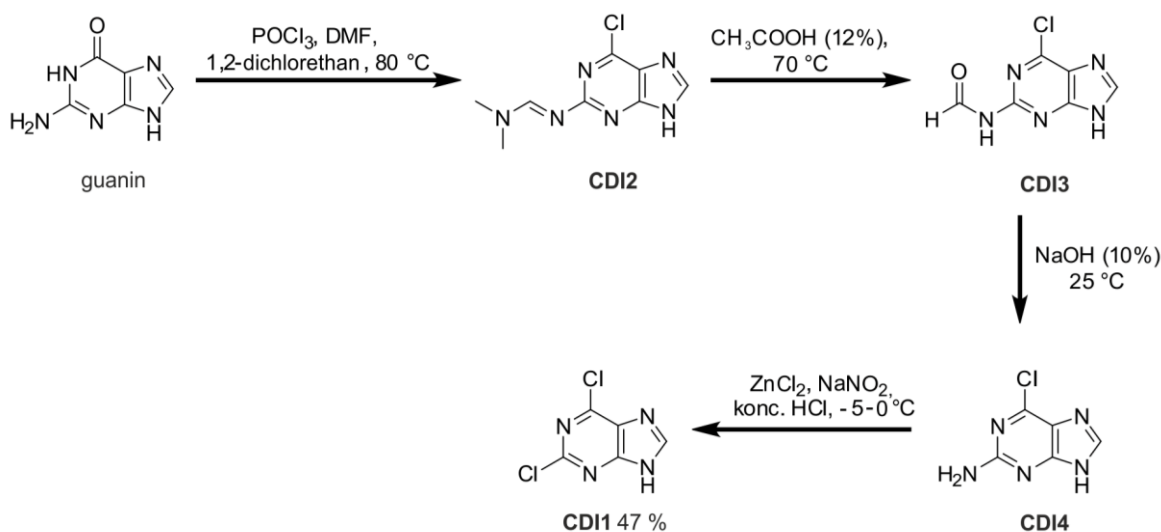


Obrázek 16. Schéma konečné přípravy β -laktamových antibiotik.

2.2 Příprava inhibitorů cyklin-dependentních kináz

2.2.1 Příprava 2,6-dichlorpurinu

Výchozí látkou pro přípravu CDK inhibitorů se nejčastěji používá 2,6-dichlorpurin **CDI1**. Příprava **CDI1** začíná tím, že se komerčně dostupný guanin chloruje pomocí POCl_3 a dimethylformamidu (DMF) v 1,2-dichlorethanu, čímž vzniká meziproduct **CDI2**. Následuje kyselá hydrolyza **CDI2** pomocí 12% kyseliny octové za vzniku **CDI3**, u kterého je provedena alkalická hydrolyza pomocí 10% NaOH a vzniká **CDI4**. V posledním kroku je pomocí NaNO_2 převedena primární aminová skupina na C2 na skupinu diazoniovou, která je následně pomocí ZnCl_2 a koncentrované HCl substituována atomem chloru za vzniku **CDI1** s výtěžkem 47 %. [29]

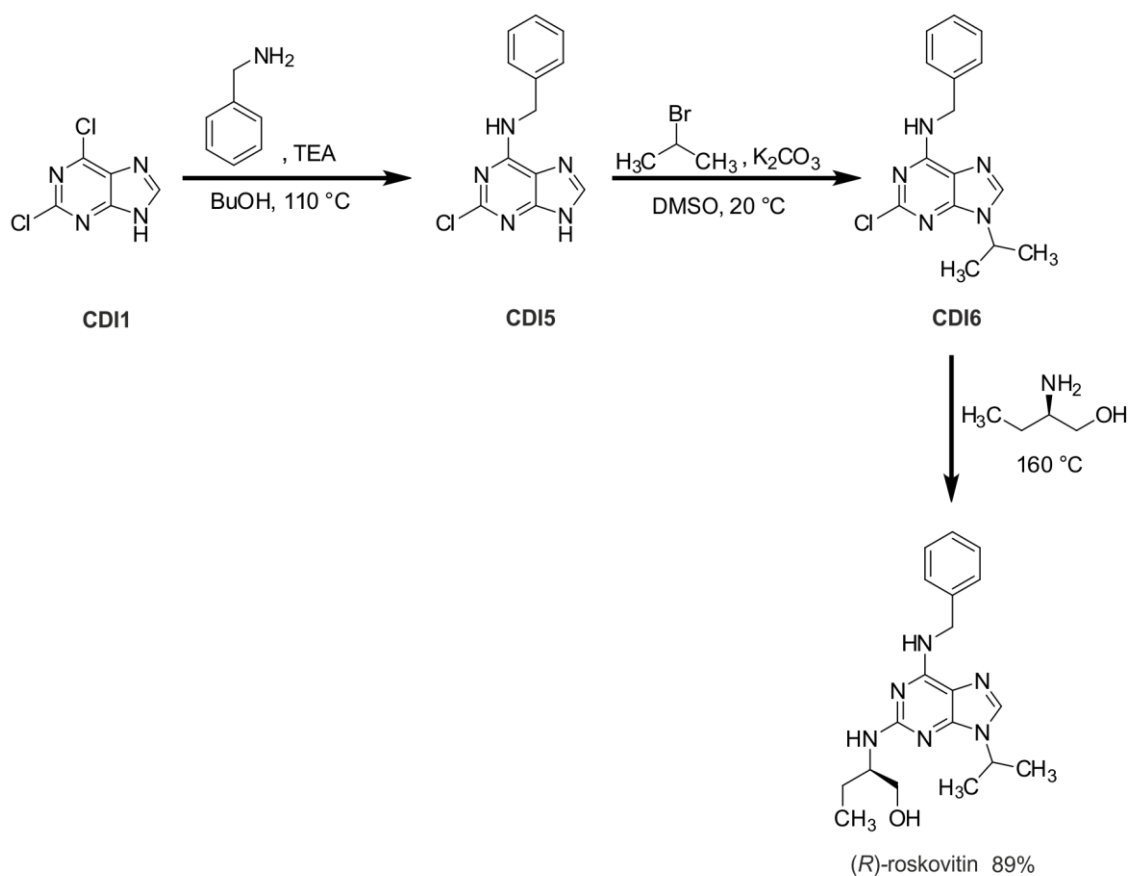


Obrázek 17. Schéma přípravy 2,6-dichlorpurinu.

Nutno podotknout, že 2,6-dichlorpurin je běžně dostupnou a ekonomicky nepříliš nákladnou chemikálií, z čehož plyne, že většina výzkumných skupin zabývajících se syntézou této skupiny látek si 2,6-dichlorpurin nesyntetizuje, ale kupuje z komerčních zdrojů.

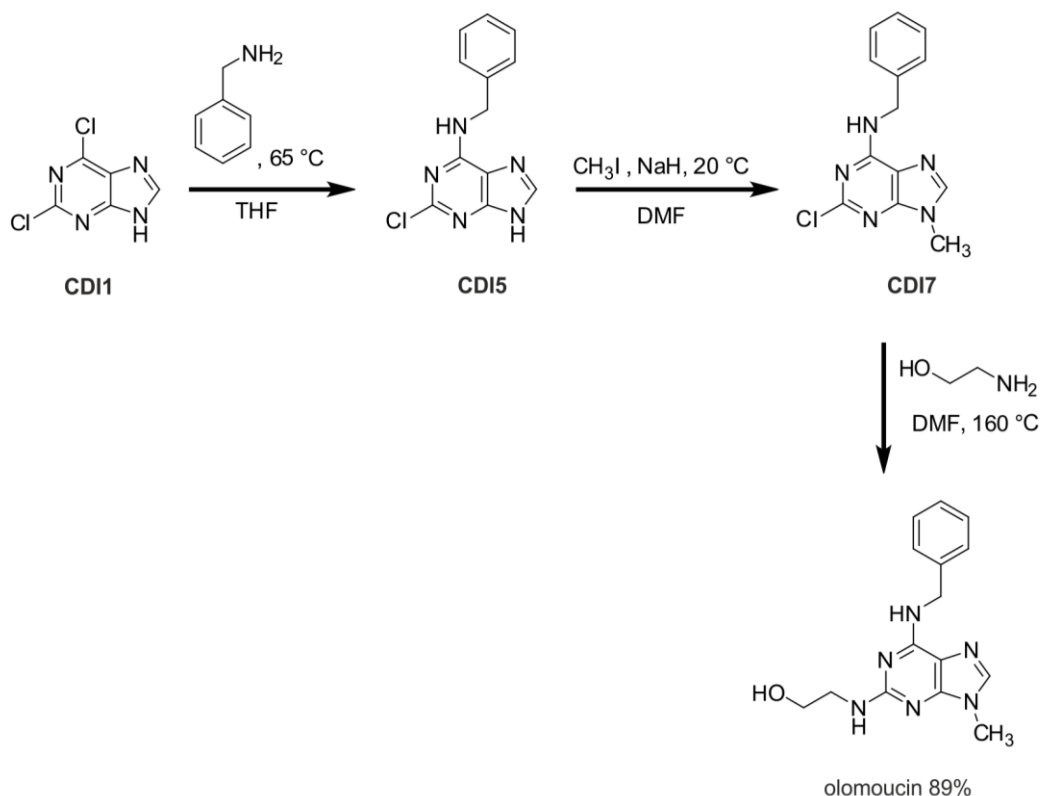
2.2.2 Možnosti přípravy inhibitorů CDK

Jako první příklad bude popsána jedna z cest vedoucích k přípravě (*R*)-roskovitinu. V prvním kroku je u **CDI1** atom chloru pozici C6 substituován benzylaminem za přítomnosti triethylaminu v butanolu. Vzniklý **CDI5** byl podroben regioselektivní alkylationi 2-brompropanem v přítomnosti K_2CO_3 za vzniku **CDI6**. V posledním kroku byla provedena nukleofilní aromatická substituce atomu chloru na C2 pomocí (*R*)-2-aminobutanolu, čímž byl získán (*R*)-roskovitin s výtěžkem 89 %. [30]



Obrázek 18. Schéma přípravy (*R*)-roskovitinu.

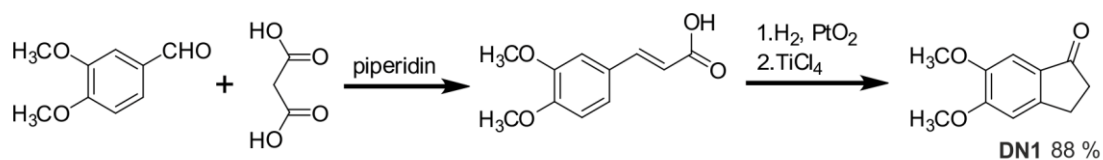
Druhá možnost přípravy nízkomolekulárních inhibitorů CDKs je ukázána na olomoucínu. V prvním kroku je opět u **CDI1** substituován atom chloru v poloze 6 benzylaminem v tetrahydrofuranu (THF) za vzniku **CDI5**. [31] U **CDI5** je provedena alkylace poloze 9 pomocí jodmethanu v přítomnosti NaH jako báze. [32] V posledním kroku je provedena nukleofilní aromatická substituce atomu chloru v poloze 2 ethanolaminem v dimethylformamidu za vzniku olomoucínu ve výtěžku 89 %. [33]



Obrázek 19. Schéma přípravy olomoucínu.

2.3 Příprava donepezilu

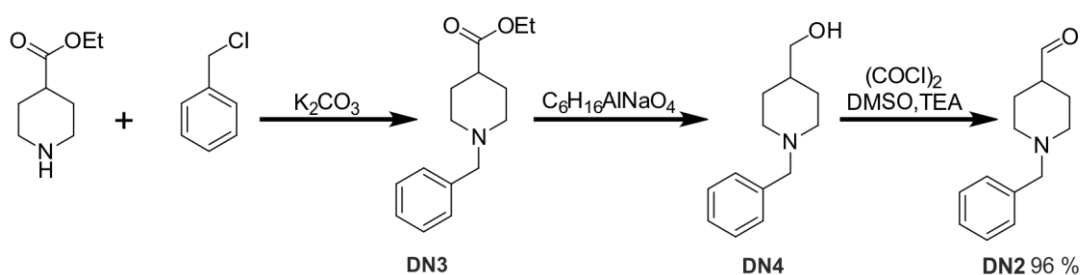
Výchozí látkou pro přípravu donepezilu je 5,6-dimethoxyindanon (**DN1**). [2] **DN1** se připravuje z komerčně dostupného 3,4-dimethoxybenzaldehydu. Ten kondenzací s kyselinou malonovou poskytne substituovanou kyselinu skořicovou. [34] Kyselina skořicová se hydrogenuje a poté intramolekulární acylací cyklizuje na **DN1**, který je získán ve výtěžku 88 %. [35]



Obrázek 20. Schéma přípravy 5,6-dimethoxyindanonu.

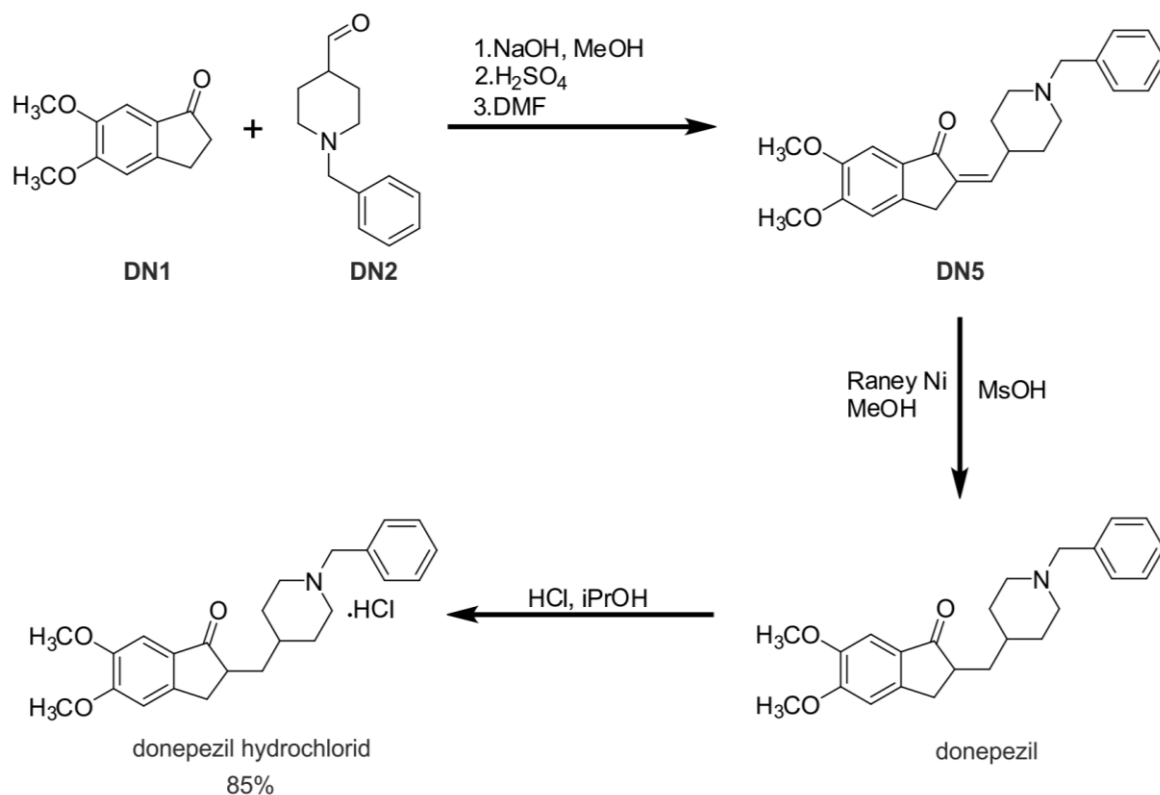
2.3.1 Příprava z 5,6-dimethoxyindanonu a *N*-benzylpiperidin-4-karbaldehydu

Příprava *N*-benzylpiperidin-4-karbaldehydu (**DN2**) se provádí z ethyl piperidin-4-karboxylátu, který je kondenzován s benzylchloridem, čímž vzniká **DN3**. Během reakce je použit K_2CO_3 pro odstranění HCl , která je uvolňována v průběhu reakce. Získaná sloučenina **DN3** je redukována pomocí bis(2-methoxyethoxy)-hydridohlinitanu sodného, což je silné redukční činidlo selektivně redukující estery na alkoholy. Redukcí vzniklý **DN4** je oxidován dle Swerna na **DN2** pomocí oxalylchloridu, dimethylsulfoxidu a triethylaminu. **DN2** je získán ve výtěžku 96 %. [36]



Obrázek 21. Schéma přípravy *N*-benzylpiperidin-4-karbaldehydu.

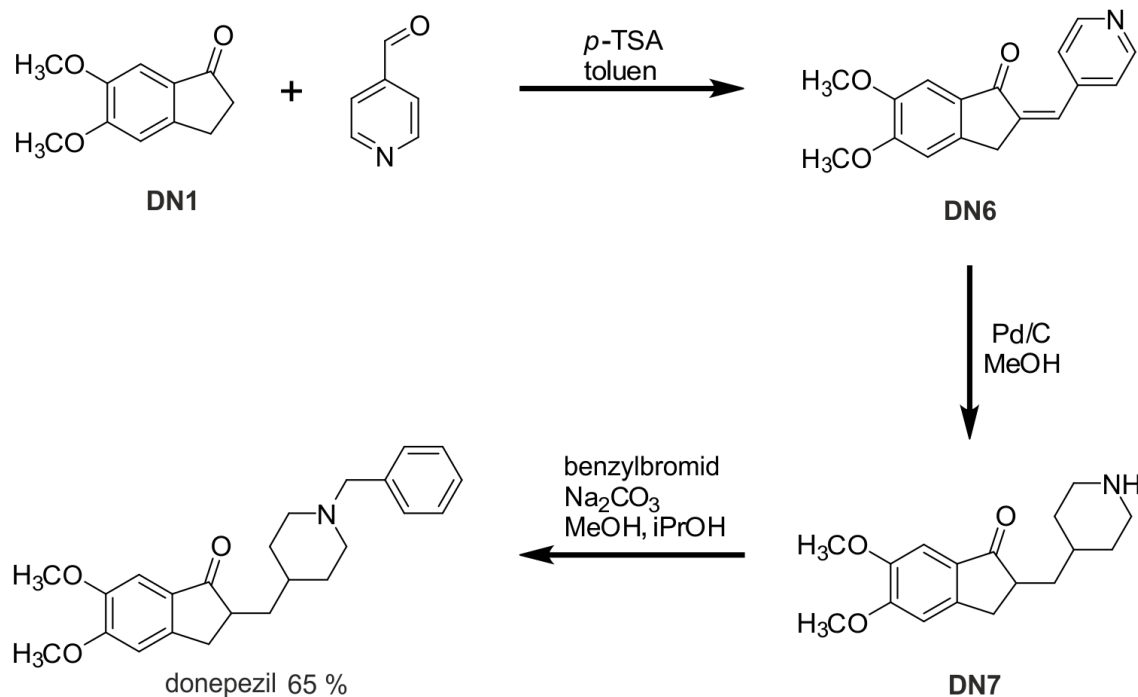
DN1 kondenzuje s **DN2** v methanolovém roztoku $NaOH$ za vzniku **DN5**. Následně je **DN5** redukován na donepezil pomocí Raneyova niklu v přítomnosti methansulfonové kyseliny v prostředí methanolu. Methansulfonová kyselina byla použita k přeměně aldolového typu produktu vytvořeného během kondenzace mezi 5,6-dimethoxyindanonem a *N*-benzylpiperidin-4-karbaldehydem v přítomnosti $NaOH$. Methansulfonová kyselina dehydratuje aldolový typ produktu na **DN5**, který podstoupí redukcí na donepezil, který je poté převeden pomocí HCl a propan-2-olu na donepezil hydrochlorid, který je získán ve výtěžku 85 %. [36]



Obrázek 22. Příprava donepezilu z DN1 a DN2.

2.3.2 Příprava z 5,6-dimethoxyindanonu a pyridin-4-karbaldehydu

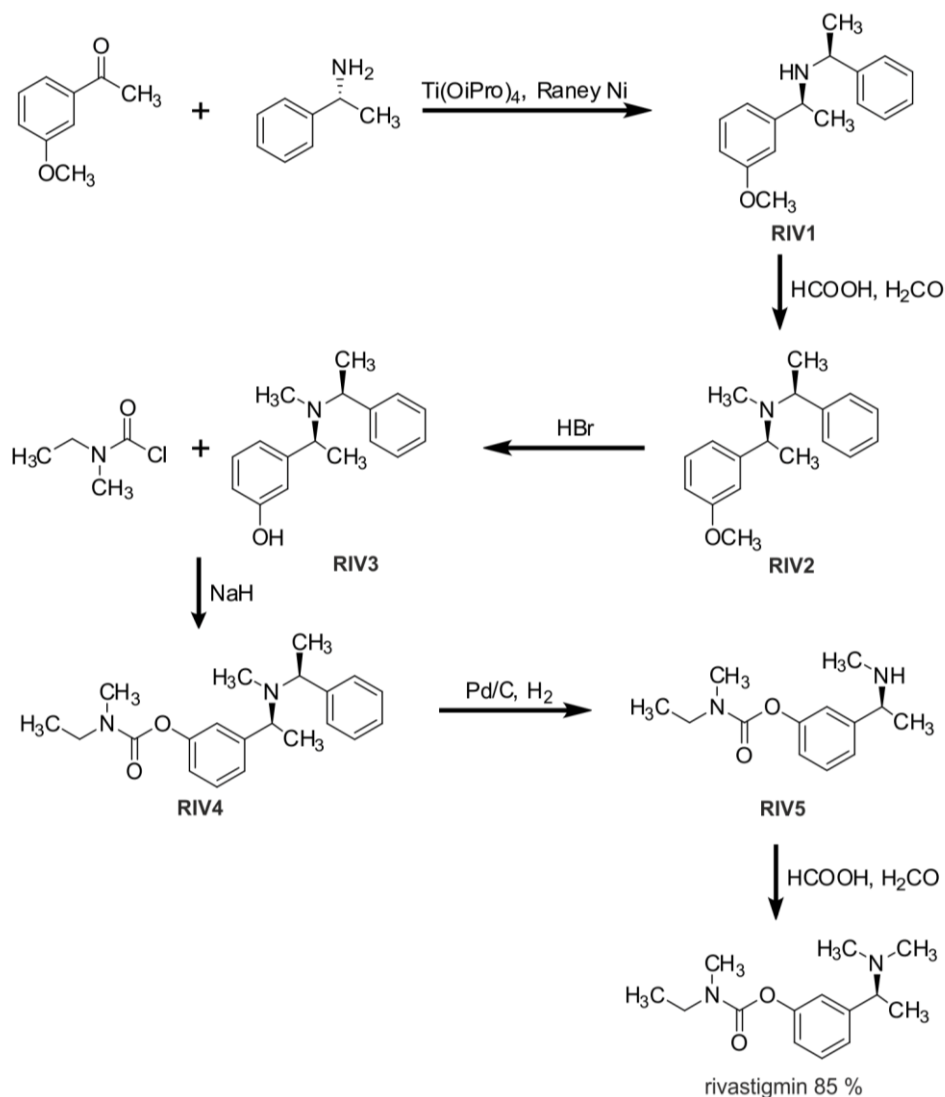
Sloučenina **DN1** kondenzuje společně pyridin-4-karbaldehydem za přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny. U vzniklého produktu **DN6** je provedena hydrogenace pyridinového kruhu a dvojně vazby pomocí palladia na uhlíku. V posledním kroku je na hydrogenovaný produkt **DN7** přiváděna benzylová skupina pomocí benzylbromidu za přítomnosti Na_2CO_3 . Donepezil získaný touto možností přípravy byl získán ve výtěžku 65 %. [37]



Obrázek 23. Příprava donepezilu z DN1 a pyridin-4-karbaldehydu.

2.4 Příprava rivastigminu

Rivastigmin je účinný jako léčivo pouze ve formě (*S*)-izomeru, což znamená, že je připravován pomocí enantioselektivní syntézy. V prvním kroku přípravy je provedena redukční aminace 1-(3-methoxyfenyl)ethanonu společně s (*S*)-1-fenylethylaminem za účasti isopropoxidu titaničitého a Raneyova niklu. Vzniklý produkt (**RIV1**) je poté podroben *N*-methylaci za použití kyseliny mravenčí a formaldehydu za získání **RIV2**. Pomocí HBr je provedena demethylace methoxy skupiny a vzniklý derivát **RIV3** reaguje s *N*-ethyl-*N*-methylkarbamoylchloridem, což vede ke vzniku sloučeniny **RIV4**. [38] U sloučeniny **RIV4** byla provedena regioselektivní hydrogenolýza popsána Bringmannem a kolegy. Ti popsali, že u derivátů bis(α -methylbenzyl)aminů s elektrondonorní skupinou, která zvyšuje elektronovou hustotu aromatického kruhu, může probíhat vysoce regioselektivní hydrogenolýza. [39] Vzniklý produkt **RIV5** z regioselektivní hydrogenolýzy byl podroben *N*-methylaci za vzniku (*S*)-rivastigminu ve výtěžku 85 %. [38]



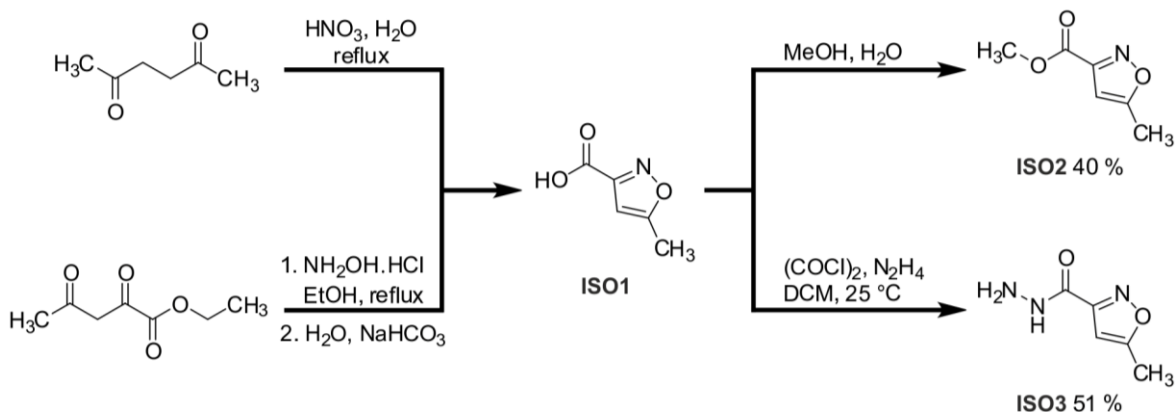
Obrázek 24. Schéma přípravy rivastigminu.

2.5 Příprava isokarboxazidu

2.5.1 Příprava výchozích látek pro přípravu isokarboxazidu

Výchozími látkami mohou být methyl-5-methylisoxazol-3-karboxylát (**ISO2**) anebo hydrazin 5-methyl-3-isoxazolkarboxylové kyseliny (**ISO3**). Tyto sloučeniny jsou připravovány z 5-methylisoxazol-3-karboxylové kyseliny (**ISO1**). **ISO2** lze připravit cyklizací hexan-2,5-dionu pomocí HNO_3 , kdy se reakční směs refluxuje, poté následuje u vzniklého produktu **ISO1** kysele katalyzovaná esterifikace methanolem v prostředí H_2SO_4 . **ISO2** byl získán s výtěžkem 40 %. Další možností přípravy je cyklizace ethyl-2,5-dioxopentanoátu s hydroxylamin hydrochloridem v ethanolu, kdy se reakční směs refluxuje

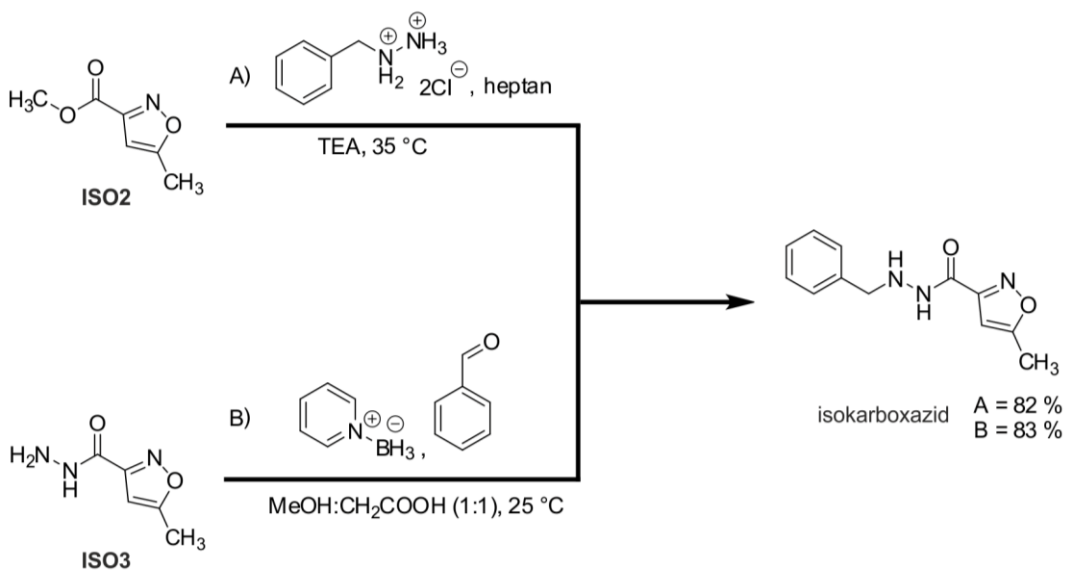
za vzniku **ISO1**. Poté je **ISO1** míchan s oxalylchloridem v dichlormethanu (DCM) při laboratorní teplotě. Do reakční směsi je pomalu přidáván hydrazin, čímž vzniká produkt **ISO3** ve výtěžku 51 %. [40]



Obrázek 25. Schéma přípravy výchozích látek pro následnou syntézu isokarboxazidu.

2.5.2 Příprava isokarboxazidu

Ze sloučeniny **ISO2** je substituována esterová skupina benzyldiazin dihydrochloridem v zásaditěm prostředí, které zajišťuje trimethylamin a jako rozpouštědlo je použit heptan. Vzniká výsledný isokarboxazid ve výtěžku 82 %. **ISO3** je podrobena reaktivní aminaci s benzaldehydem, přičemž výtěžek požadovaného isokarboxazidu činí 83 %. [40]



Obrázek 26. Schéma přípravy isokarboxazidu.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 CHARAKTERISTIKA POUŽITÝCH PŘÍSTROJŮ A VYBAVENÍ

Teploty tání (t_i) uvedené v této bakalářské práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. K monitorování reakcí byla použita tenkovrstvá chromatografie (TLC), která byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV254 od firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byly použity směsi petrolether/ethyl-acetát v poměrech (v/v): systém a (1/1), systém b (4/1). Další metoda monitorování reakce byla prováděna pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybavený kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-Q-MS QP2010, Japonsko) a nebo 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 m × 0,32 mm × 1,0 μm) nebo v případě GC-QqQ-MS kolonou SH-I-1MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm). Pro veškeré analýzy na plynovém chromatografu GC-Q-MS byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 30 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C. Nosným plynem bylo He, iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Na plynovém chromatografu GC-QqQ-MS byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/5 min; 25 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C. Nosným plynem bylo He, iontový zdroj: 200 °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 . Oba tyto přístroje byly použity i pro kvalitativní analýzu.

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 : $\delta(\text{reziduální CHCl}_3) = 7,26$ ppm, ^{13}C : $\delta(\text{reziduální CDCl}_3) = 77,5$ ppm. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet), b (široký signál).

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).

Mikrovlnami asistované syntézy byly prováděny v mikrovlnném reaktoru Discovery SP od firmy CEM.

4 PROVEDENÉ SYNTÉZY

4.1 Syntéza *N*-(1-adamantyl)acetamidu

Adamantan (**1**) byl rozetřen v třecí misce a bylo naváženo 5 g (0,037 mol) rozetřeného adamantanu. Poté byla navážka rozpuštěna v 8 cm³ acetonitrilu v baňce o objemu 50 cm³. Do vzniklého roztoku bylo pomalu přidáváno 28 cm³ koncentrované H₂SO₄ (0,518 mol) pomocí Pasteurovy pipety. Během přidávání H₂SO₄ byla reakční směs chlazená na vodní lázni. Po přidání veškeré H₂SO₄ byla reakční směs 2,5 hodiny míchána při teplotě 65 °C. Reakce byla monitorována pomocí GC-Q-MS. Reakce byla ukončena filtrací za sníženého tlaku. Následně bylo do filtrátu přidáno 150 cm³ destilované vody. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3 × 50 cm³). Spojené organické podíly byly promyty nejdříve destilovanou vodou (3 × 50 cm³) a poté nasyceným roztokem NaCl (3 × 50 cm³). Následně byla organická fáze vysušena nad bezvodým Na₂SO₄ po dobu 24 hodin. Po vysušení bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO a byl získán bílý krystalický prášek.

N-(1-adamantyl)acetamid (**2**)

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 2,83 g (40 %).

Teplota tání (t_f): 150–155 °C

IR (KBr): 3317 (s), 2908 (s), 2849 (s), 1650 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,68 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,91 (s, 3H, CH₃); 2,00 (m, 6H, CH₂(Ad)); 2,07 (m, 3H, CH(Ad)); 5,11 (bs, 1H, NH₂) ppm.

Spektrální charakteristiky se shodují s nalezenými odborné literatuře. [41] [42]

4.2 Syntéza 1-adamantylaminu

Bylo naváženo 200 mg (1,03 mmol) *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**) do baňky o objemu 25 cm³. Navážka byla rozpuštěna ve 3 cm³ tetrahydrofuranu a vzniklý roztok byl vychlazen na 0 °C. Po vychlazení roztoku bylo přidáno 250 μ l pyridinu (3,10 mmol). Do reakční směsi bylo opatrně přidáváno 250 μ l oxalylchloridu (2,91 mmol). Dávkování oxalylchloridu bylo provedeno ve třech porcích (3 × 83 μ l) po 5 minutách, kdy po přidání posledního podílu byla reakční směs míchána po dobu 30 minut. Poté byla odstraněna ledová lázeň a reakční směs byla temperována na laboratorní teplotu. Poté, co byla reakční směs vytemperována na

laboratorní teplotu, bylo přidáno do reakční směsi 150 μl (2,06 mmol) propylenglykolu. Průběh reakce byl monitorována pomocí GC-Q-MS. Reakce byla ukončena přidáním 2 cm^3 ethanolu. Směs byla zahuštěna na RVO a následně bylo přidáno 15 cm^3 destilované vody a směs byla 30 minut míchána. Po 30 minutách míchání bylo upraveno pH na 11 pomocí 1M NaOH. Organická fáze byla extrahována do dichlormethanu ($3 \times 15 \text{ cm}^3$) a poté promyta destilovanou vodou ($3 \times 15 \text{ cm}^3$). Organická fáze byla sušena nad bezvodým Na_2SO_4 po dobu 24 hodin. Na závěr bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO a byl získán bílý krystalický prášek.

1-adamantylamin (3)

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 68 mg (35 %). Teplota tání (t_f): 150–155 $^\circ\text{C}$

IR (KBr): 3317 (s), 2908 (s), 2849 (s), 1650 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,61 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,86 (s, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,06 (s, 2H, NH_2) ppm.

Spektrální charakteristiky se shodují s nalezenými odborné literatuře. [43] [44]

4.3 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidu

Bylo naváženo 350 mg (2,31 mmol) 1-adamantylaminu (3) do baňky o objemu 50 cm^3 . Navážka byla rozpuštěna v 10 cm^3 dichlormethanu. Mikropipetou bylo do vzniklého roztoku přidáno 714 μl (5,08 mmol) triethylaminu. Reakční směs byla umístěna do ledové lázně a ochlazená na 0 $^\circ\text{C}$. Po ochlazení byl do reakční směsi pomalu přidáván roztok 4-methylbenzoylchloridu (320 μl , 2,43 mmol) v 6 cm^3 dichlormethanu. Dávkování tohoto roztoku bylo provedeno ve čtyřech porcích ($4 \times 1,5 \text{ cm}^3$) po 5 minutách. Po přidání celého objemu roztoku byla reakční směs míchána pod inertní N_2 atmosférou po dobu 2 hodin při 0 $^\circ\text{C}$. Po 2 hodinách byla odejmuta ledová lázeň a směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Reakce byla monitorována pomocí TLC (systém a). Po spotřebování veškeré výchozí látky byla reakce ukončena přidáním 10 cm^3 1M HCl za stálého míchání po dobu 30 minut při laboratorní teplotě. Organická fáze byla následně extrahována 1M NaOH ($3 \times 20 \text{ cm}^3$) poté promyta 10% roztokem Na_2CO_3 ($3 \times 15 \text{ cm}^3$), destilovanou vodou ($3 \times 15 \text{ cm}^3$) a nakonec nasyceným roztokem NaCl ($3 \times 15 \text{ cm}^3$). Organická fáze byla kvantitativně

převedená do Erlenmayerovy baňky o objemu 150 cm³ a sušena nad bezvodým Na₂SO₄ po dobu 24 hodin. Na závěr bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO, čímž byl získán bílý krystalický prášek.

***N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamid (4a)**

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 528 mg (85 %). Teplota tání (*t_i*): 153–158 °C

IR (KBr): 3325 (s), 3038 (w), 2912 (s), 2849 (m), 1635 (s), 1538 (s), 1504 (s), 757 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,73 (m, 6H, CH(Ad)); 2,12 (m, 9H, CH₂(Ad)); 2,38 (s, 3H, CH₃); 5,75 (s, 1H, NH); 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ph); 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ph) ppm.

Spektrální charakteristiky se shodují s nalezenými odborné literatuře. [45] [46]

4.4 Bromace *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidů

4.4.1 Metoda A: bromace provedená konvenčním způsobem

Bylo naváženo 50 mg (0,186 mmol) *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidů (**3**) do baňky o objemu 10 cm³. Navážka byla rozpuštěna v 5 cm³ bezvodého tetrachlormethanu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno 33,8 mg (0,190 mmol) *N*-bromsukcinimidu. Reakce byla iniciována katalytickým množstvím dibenzoylperoxidu a následně byla reakční směs refluxována pod inertní atmosférou tvořenou pomocí N₂. Reakce byla monitorována pomocí TLC (systém b). Reakce byla ukončena při vzniku vedlejších produktů zjištěných pomocí TLC. Z reakční směsi byl odfiltrován sukcinimid a získaný filtrát byl odpařen do sucha na RVO. Získaný žlutohnědý olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s použitím mobilní fáze systému b.

4.4.2 Metoda B: bromace pomocí mikrovlnného reaktoru

Do zkumavky určené pro mikrovlnami asistované syntézy bylo naváženo 50 mg (0,186 mmol) *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidů (**3**). K navážce bylo přidáno 39,7 mg (0,223 mmol) *N*-bromsukcinimidu a směs byla rozpuštěna ve 4 cm³ dichlormethanu. Do reakční směsi bylo přidáno katalytické množství dibenzoylperoxidu. Zkumavka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce probíhala cyklech (3 × 40 minut a 1 × 20 minut). Podmínky v mikrovlnném reaktoru byly zvoleny na: P = 100 W, p = 1,38 MPa a t = 90 °C. Po každém

cyklu byl proveden monitoring reakce pomocí TLC (systém b) a zároveň pomocí GC-QqQ-MS. Reakce byla ukončena po dosažení vyššího zastoupení produktu oproti výchozí látce ve směsi za vzniku co nejmenšího množství vedlejších produktů. Reakční směs byla zředěna 25 cm³ dichlormethanu, promyta K₂CO₃ (3 × 20 cm³), destilovanou vodou (3 × 20 cm³) a nasyceným roztokem NaCl (3 × 20 cm³). Organická fáze byla sušena nad bezvodým Na₂SO₄ po dobu 24 hodin. Po vysušení bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO za získání žlutého oleje. Vzniklý olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s použitím mobilní fáze systému b.

***N*-(1-adamantyl)-4-(brommethyl)benzamid (5a)**

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku metodou A: 9 mg (14 %); metodou B: 15 mg (22 %). Teplota tání (*t_f*): 124–129 °C

IR (KBr): 3250 (W), 2907 (m), 2850 (w), 1632 (m), 1542 (m), 1505 (w), 1453 (w), 1409 (w), 1325 (w), 1185 (w), 798 (w), 692 (w) cm⁻¹.

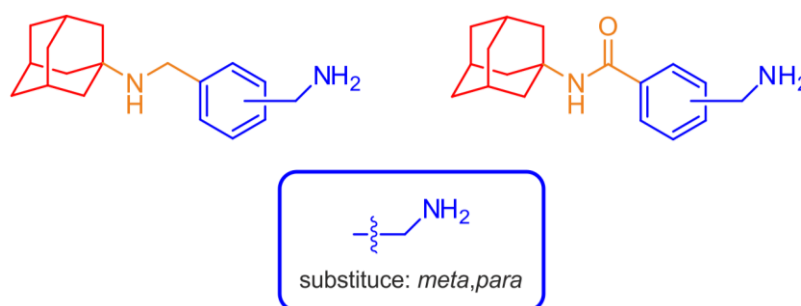
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,73 (m, 6H, CH(Ad)); 2,12 (m, 9H, CH₂(Ad)); 4,49 (s, 2H, PhCH₂Br); 5,74 (s, 1H, NH); 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ph); 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ph) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 29,7, 32,5, 36,5, 41,9, 52,6, 127,4, 129,3, 136,3, 140,9 ppm.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

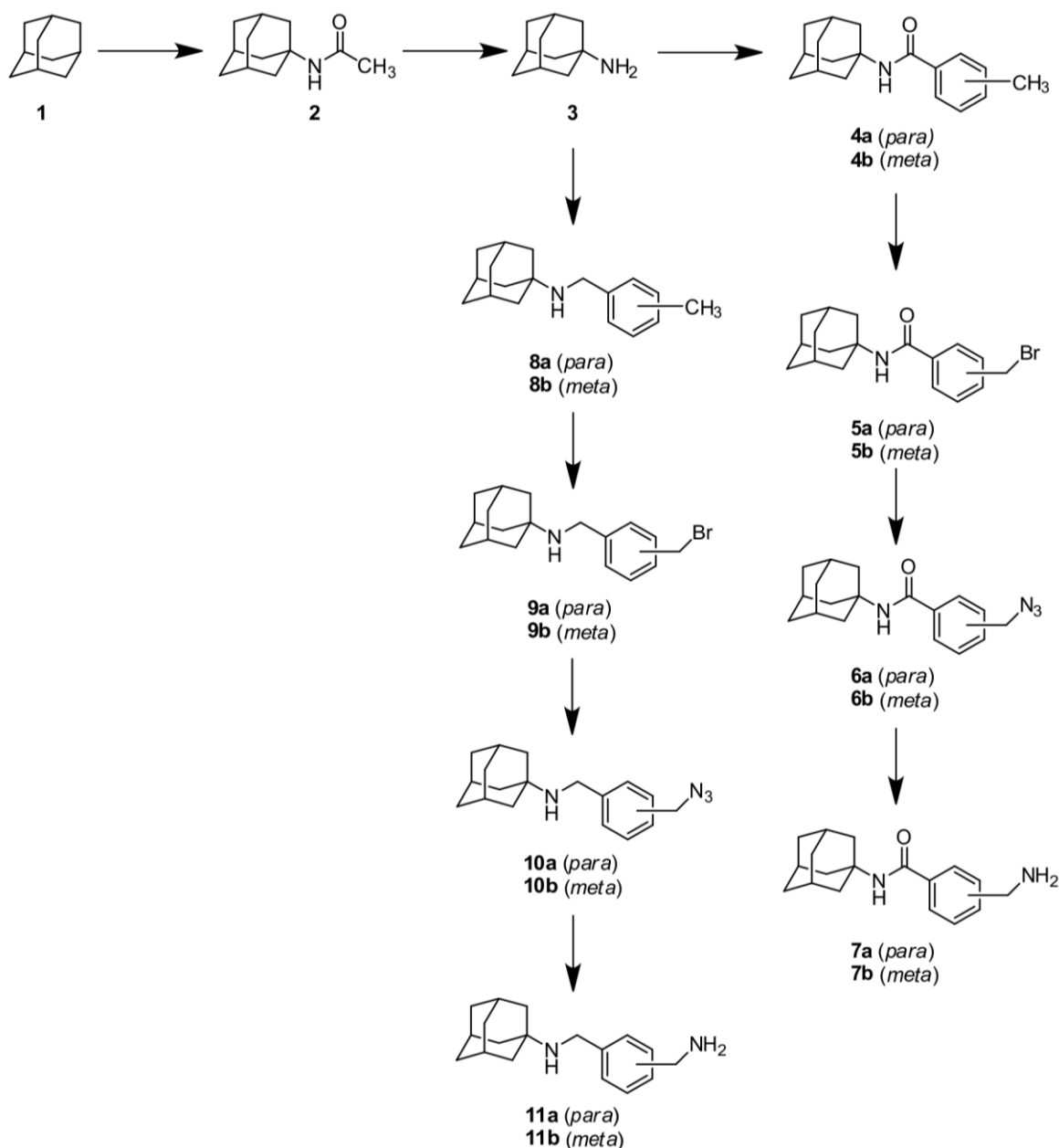
5.1 Úvod do diskuzní části

Cílem této práce bylo připravit stavební bloky obsahující adamantanový a benzylaminový motiv, které budou vzájemně spojeny amidovou vazbou nebo přes sekundární amin umístěný blíže k adamantanovému motivu a methylový můstek umístěný blíže benzylaminovému motivu. Pro methylaminovou skupinu benzylaminu bylo navrženo uspořádání substituce v poloze *para* a v poloze *meta*. Tyto stavební bloky by měly být v budoucnu využity k cílené modifikaci biologicky aktivních látek. Struktura uvažovaných stavebních bloků je naznačena na Obrázku 27, kde je červeně zvýrazněný adamantanový motiv, modře zvýrazněný benzylaminový motiv, oranžové zvýraznění pak náleží uspořádání obsahujícímu sekundární amin s methylovým můstkem nebo amidové vazbě. Cíl této práce úzce souvisí odvedenou prací ve výzkumné skupině doc. Roberta Víchy na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně. Tato výzkumná skupina se zabývala syntézou stavebních bloků na bázi anilínu a benzylaminu, které byly poté použity pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek na bázi 2,6,9-trisubstituovaných purinů [47] nebo purinových nukleosidů. [48] Cílem této modifikace bylo připravit účinné inhibitory cyklin-dependetních kináz. Stavební bloky s benzylaminovým motivem disponují, oproti stavebním blokům na bázi anilínu, možností rotace kolem jednoduché vazby NH₂ skupiny a vyšší hodnotou bazicity. Toto může mít pozitivní vliv na biologickou aktivitu cílové molekuly. Další významný vliv na biologickou aktivitu může mít i amidové uspořádání, které nabízí jak donorovou skupinu (NH skupina amidu) tak i akceptorní skupinu (oxoskupina) vodíkových vazeb, které mohou zabezpečovat pevnější vazbu ligandu v aktivním místě cílového receptoru.



Obrázek 27. Struktura uvažovaných stavebních bloků.

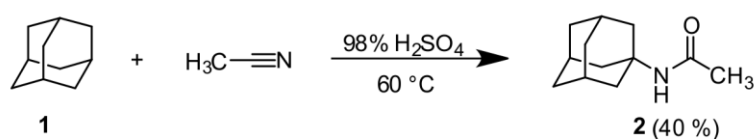
Syntetický plán (Obrázek 28) byl navržen na základě studia odborné literatury a ze získaných poznatků na začátku tohoto projektu. První důležitá syntéza byla dvou kroková příprava 1-adamantylaminu (**3**) z adamantanu (**1**). S 1-adamantylaminem (**3**) měla být uskutečněna kondenzace s příslušnými methylbenzyl deriváty za zisku sloučenin **4a,b** a **8a,b**. Sloučeniny **4** a **8** měly dále podléhat bromaci methylové skupiny za vzniku bromderivátů **5a,b** a **9a,b**. Tyto měly být dále podrobeny nukleofilní azidaci za zisku látek **6a,b** a **10a,b**. V posledním kroku měla být provedena redukce azidové skupiny na primární aminoskupinu za vzniku sloučenin **7a,b** a **11a,b**.



Obrázek 28. Navržený syntetický plán.

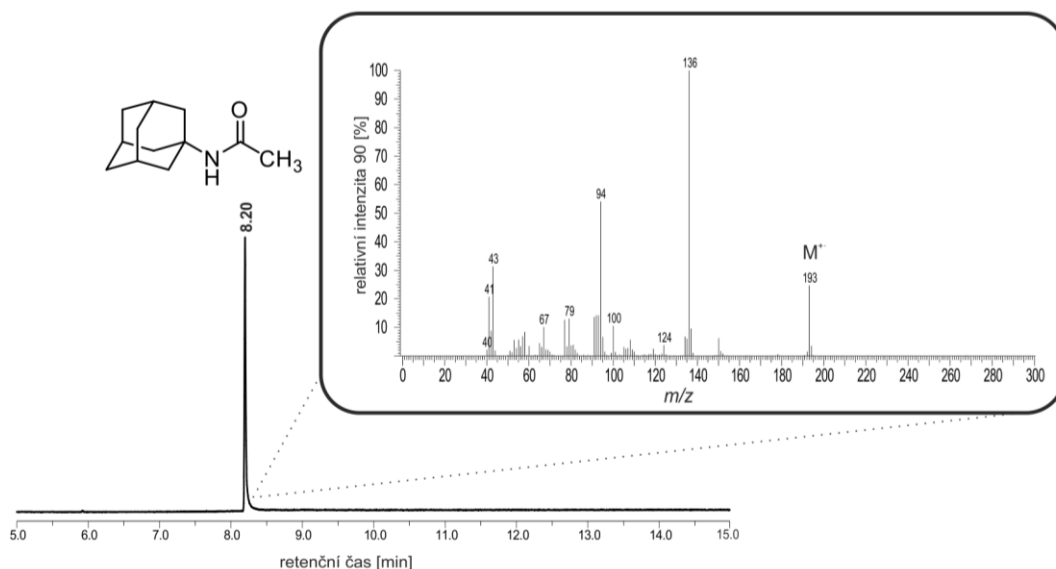
5.2 Syntéza *N*-(1-adamantyl)acetamidu

První syntézou této práce byla příprava *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**). Během prvních „zkušebních“ reakcí bylo dosaženo velmi malých výtěžků, které se pohybovaly okolo 20 %. Po následné optimalizaci reakčních podmínek, například nadrcením adamantanu (**1**) nebo přidání většího nadbytku acetonitrilu do reakční směsi, se podařilo získat sloučeninu **2** ve výtěžcích okolo 40 %. Struktura a čistota acetamidu **2** byla identifikována pomocí plynové chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC-MS) a také pomocí protonové nukleární magnetické rezonance (^1H NMR).



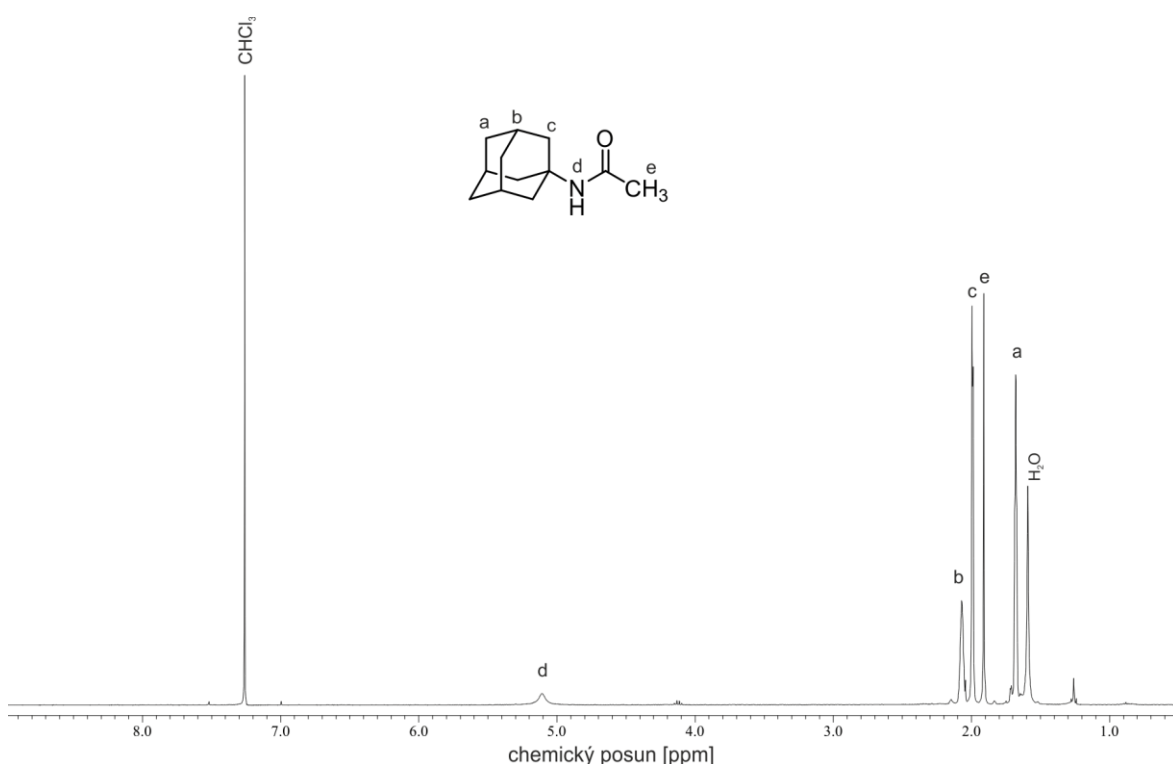
Obrázek 29. Schéma syntézy sloučeniny **2**.

Prvotní kontrola čistoty produktu a určení struktury bylo provedeno pomocí GC-MS analýzy. V chromatogramu byl pozorován pouze jeden pík s retenčním časem 8,20 min, z tohoto důvodu lze usuzovat, že sloučenina je chromatograficky čistá. Struktura sloučeniny **2** byla potvrzena pomocí získaného hmotnostního spektra, ve kterém byl pozorován ion, jehož hodnota m/z 193 odpovídá exaktní molekulové hmotnosti sloučeniny **2**. Dále byl ve spektru pozorován iont o m/z 43, který odpovídá acetylové skupině (Obrázek 30).



Obrázek 30. Chromatogram a hmotnostní spektrum sloučeniny **2**.

Struktura amidu **2** byla poté ověřena pomocí ^1H NMR analýzy (Obrázek 31). Ve spektru v alifatické oblasti byly pozorovány dva multiplety (H_a , H_b , H_c) pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu. Mezi těmito multiplety lze vidět singlet s posunem 1,91 ppm (H_e) pocházející z atomů vodíku methylové skupiny z acetylového zbytku. V oblasti 5,00 až 5,20 ppm lze pozorovat mírně rozšířený singlet (H_d) pocházející z atomu vodíku amidové skupiny. Po vyhodnocení integrálních intenzit, kdy adamantanovému motivu odpovídalo patnáct atomů vodíku, methylové skupině acetylů odpovídaly tři atomy vodíku a amidové skupině odpovídal jeden atom vodíku, byl získán součet devatenáct atomů vodíku, odpovídající počtu atomů vodíku zastoupených ve struktuře sloučeniny **2**.

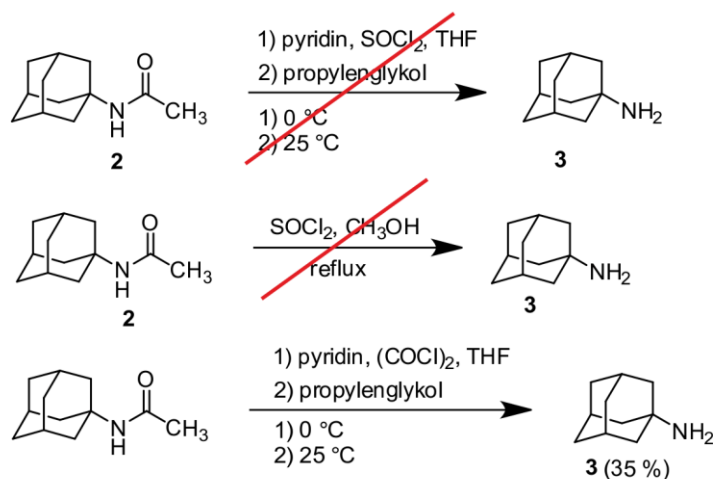


Obrázek 31. ^1H NMR spektrum sloučeniny **2**.

5.3 Syntéza 1-adamantylaminu

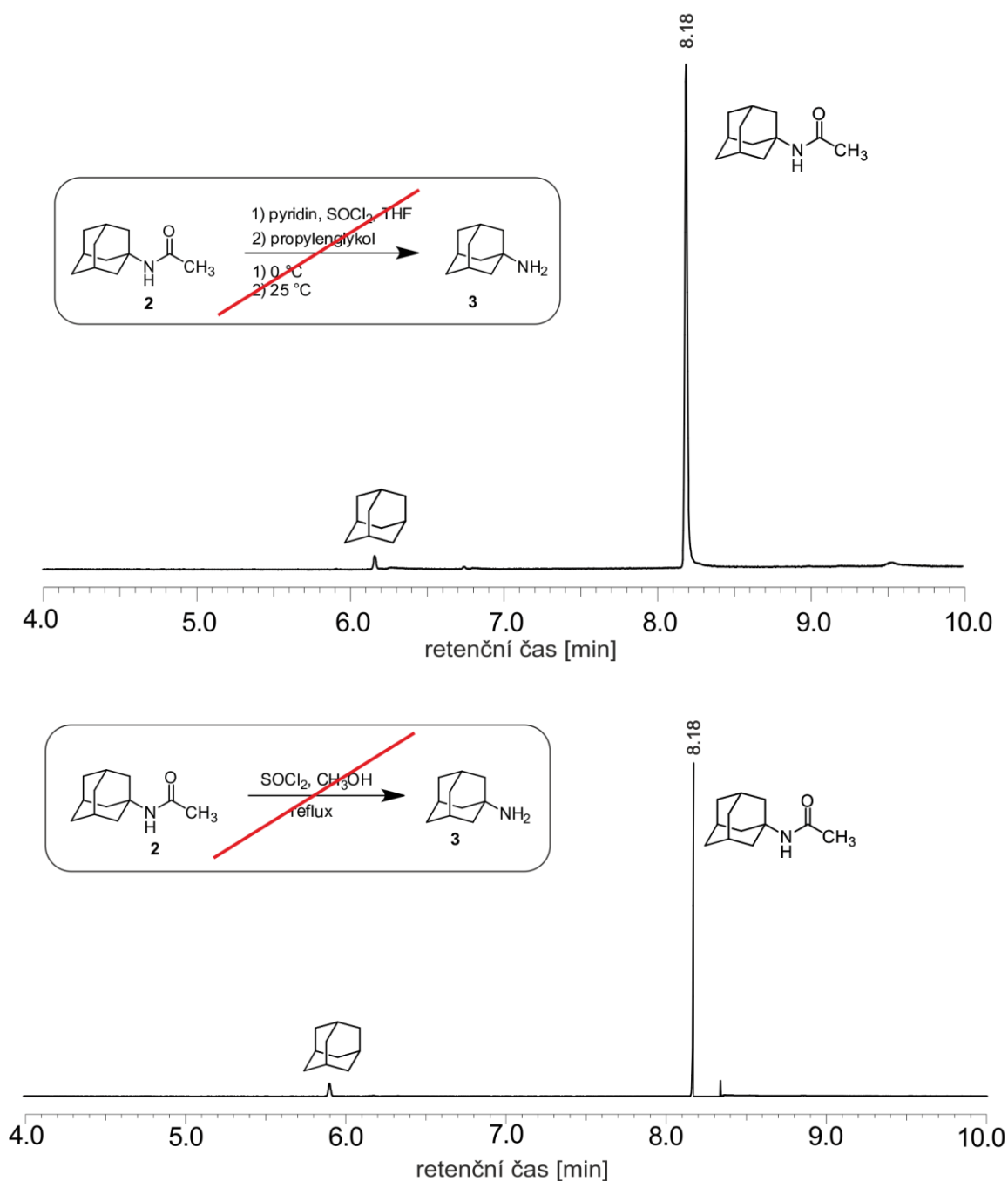
Další syntézou, která v rámci tohoto projektu následovala, byla příprava klíčové sloučeniny, a sice 1-adamantylaminu (**3**). Tato syntéza spočívala v deacetylaci sloučeniny **2**. Z odborné literatury použitý postup této syntézy se provádí v bezvodém tetrahydrofuranu a v přítomnosti pyridinu, oxalylchloridu a propylenglykolu. V první fázi reakce probíhala při teplotách $< 0\text{ }^\circ\text{C}$, kdy do reakční směsi byl přidán pyridin a oxalylchlorid. Po přidání těchto reaktantů byla reakční směs míchána po dobu 30 minut. Následně byl přidán do

reakční směsi propylenglykol a směs byla míchána při laboratorní teplotě dalších 6 hodin. Tento postup vedl k nízkým výtěžkům pohybujícím se mezi 5 až 20 %. Z tohoto důvodu byly provedeny experimenty, v nichž byl oxalylchlorid nahrazen thionylchloridem. Nejprve byla provedena reakce, kde byl výchozí acetamid **2** rozpuštěn v methanolu a refluxován po dobu 4 hodin. Při monitorování reakce pomocí GC-MS bylo zjištěno, že se v reakční směsi nacházel pouze výchozí acetamid **2** a bylo tedy usouzeno, že reakce neproběhla. V dalším pokusu bylo postupováno jako u reakce s oxalylchloridem, akorát byl nahrazen thionylchloridem, ale jak bylo zjištěno pomocí GC-MS, tento postup nevedl ke kýženému aminu **3**. Jelikož použití thionylchloridu nevedlo k lepším výsledkům, byly další syntézy prováděny pomocí oxalylchloridu. Byly upraveny reakční podmínky zvýšením přídavek pyridinu a oxalylchloridu. Po upravení reakčních podmínek bylo dosaženo výtěžku 35 % (Obrázek 32).



Obrázek 32. Schémata syntéz sloučeniny **3**.

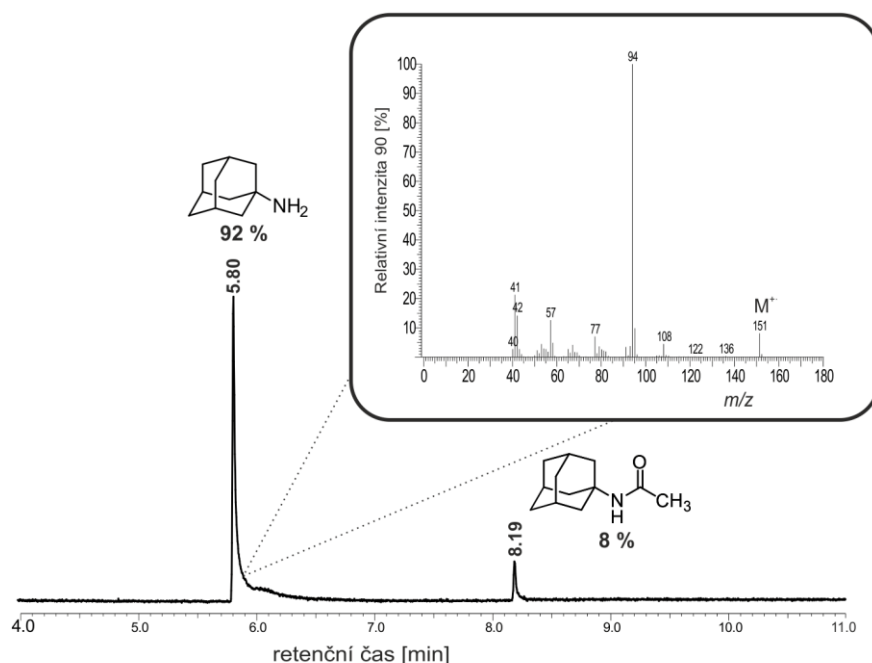
V chromatogramech reakčních směsí reakcí prováděných pomocí thionylchloridu, lze vidět pouze píky s retenčními časy odpovídající výchozí sloučenině **2** (Obrázek 33).



Obrázek 33. Chromatogramy reakčních směsí neúspěšných pokusů o přípravu aminu **3**.

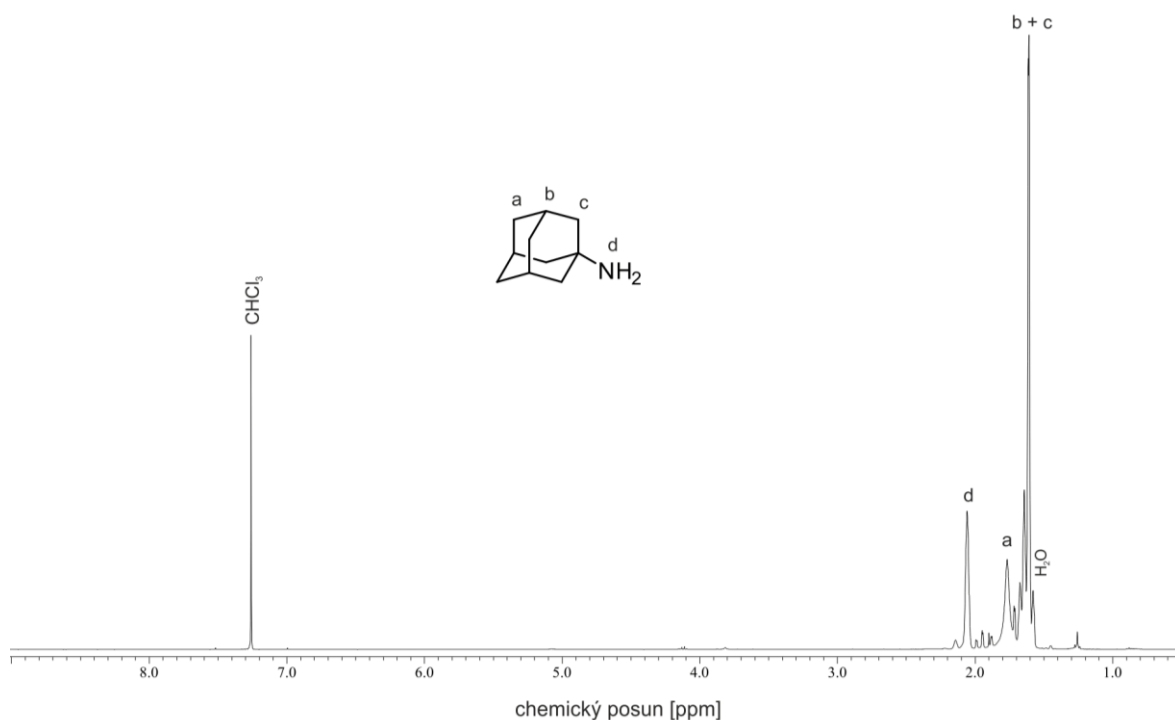
Kontrola čistoty a struktury aminu **3**, získaného výše popsanou úspěšně provedenou reakcí, byla provedena pomocí GC-MS analýzy (Obrázek 34). V chromatogramu lze vidět dva píky s retenčními časy 5,80 min a 8,19 minuty. Druhý zmiňovaný pík patří výchozí sloučenině **2**, proto bylo předpokládáno, že dominantní pík by měl náležet požadovanému produktu. Tento

předpoklad byl potvrzen díky získanému hmotnostnímu spektru, ve kterém byl pozorován ion, jehož hodnota m/z 151 odpovídá exaktní molekulové hmotnosti sloučeniny **3**. Připravený produkt nebyl zcela čistý, přesto byl bez další purifikace použit do další syntézy.



Obrázek 34. Chromatogram a hmotnostní spektrum sloučeniny **3**.

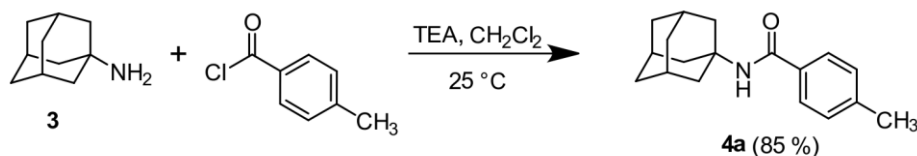
Struktura sloučeniny **3** byla ověřena rovněž pomocí ^1H NMR analýzy (Obrázek 35). Ve spektru byly v alifatické oblasti pozorovány dva multiplety (H_a , H_b , H_c) pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu. Dále lze ve spektru vidět singlet s posunem 2,06 ppm (H_d), který pochází z atomů vodíku primární aminové skupiny. Po vyhodnocení integrálních intenzit, kdy adamantanovému motivu odpovídalo patnáct atomů vodíku a primární aminové skupině odpovídaly dva atomy vodíku, bylo usouzeno, že se skutečně jedná o sloučeninu **3**. Získané NMR spektrum je rovněž v souladu se spektrem uvedeným v literatuře. [44]



Obrázek 35. ¹H NMR spektrum sloučeniny 3.

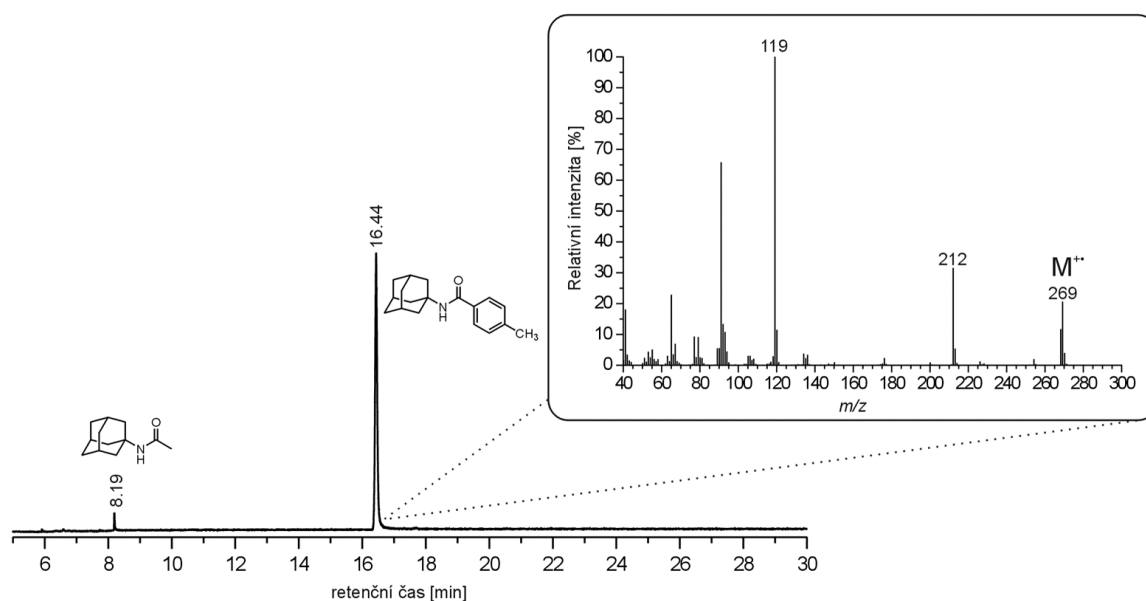
5.4 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidu

Po získání 1-adamantylaminu (3) následovala syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidu (4a). Získaný amin 3 byl kondenzován s 4-methylbenzoylchloridem za přítomnosti triethylaminu (TEA). Reakce probíhala v bezvodém dichlormethanu po dobu 16 hodin. Takto provedená reakce poskytla požadovaný produkt 4a ve velmi dobrém výtěžku 85 % (Obrázek 36). Pro pokus docílit ještě lepších výtěžků byla reakce provedena dvakrát při stejných reakčních podmínkách, jedinou úpravou tak bylo prodloužení reakční doby na 32, respektive na 64 hodin. Prodloužení reakční doby však nemělo na výtěžky žádný vliv. Celkově bylo připraveno 934 mg sloučeniny 4a.



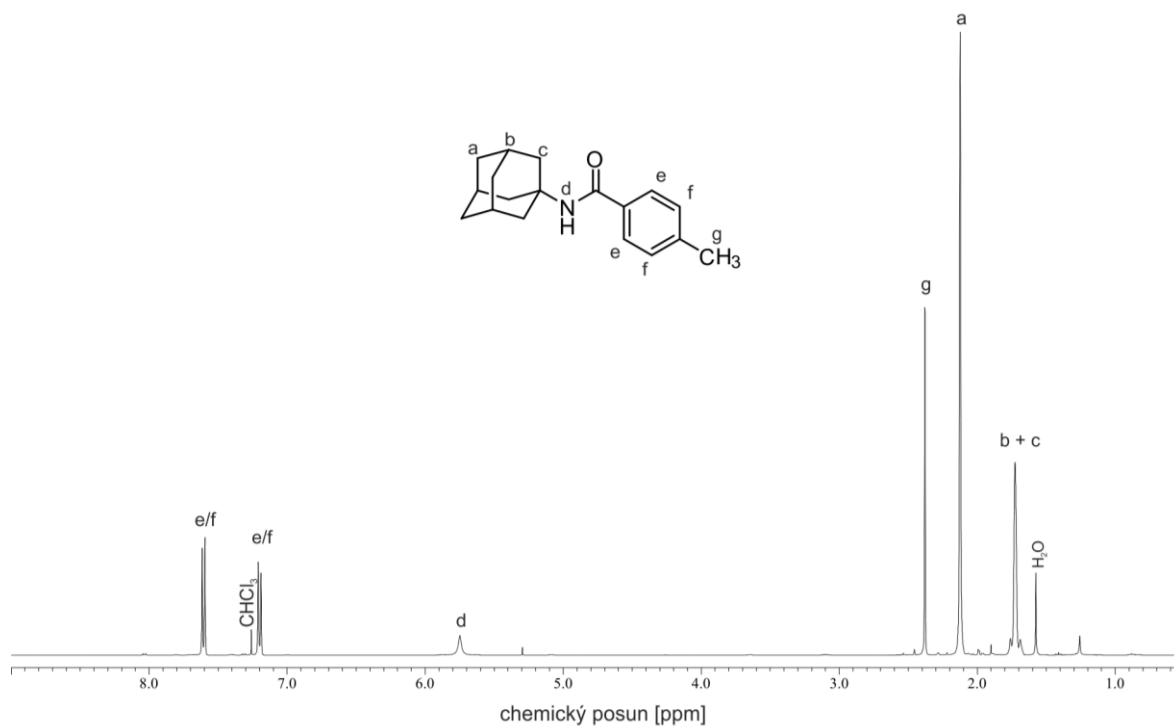
Obrázek 36. Schéma syntézy sloučeniny 4a.

Pomocí dostupných spektrálních metod (GC-MS, IR a NMR) byla ověřena čistota a navržena struktura získaného produktu. V chromatogramu (Obrázek 37) byly pozorovány dva píky s retenčními časy 8,19 minut a 16,44 minut. První pík s retenčním časem 8,19 minut náleží *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**), který je reziduem z předchozí syntézy aminu **3**. Pomocí hmotnostní spektrometrie byla určena struktura sloučeniny odpovídající píku s retenčním časem 16,44 minut. V hmotnostním spektru byl pozorován ion o m/z 269 odpovídající exaktní hmotnosti požadované sloučeniny **4a**.



Obrázek 37. Chromatogram a hmotnostní spektrum sloučeniny **4a**.

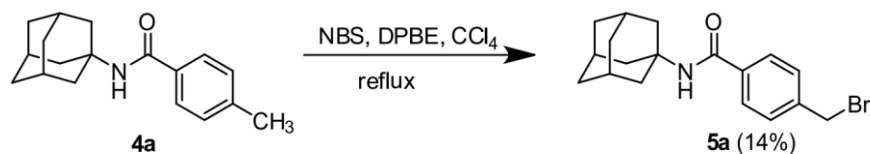
Pro potvrzení struktury této látky byla rovněž provedena ^1H NMR analýza (Obrázek 38). Multiplety s hodnotami 1,70–2,13 ppm pocházejí z atomů vodíku adamantanového motivu. Dále lze v alifatické oblasti pozorovat singlet s chemickým posunem 2,39 ppm, který pochází z atomů vodíku methylové skupiny vázané na benzenové jádro. Signál s posunem 5,76 ppm (v podobě mírně rozšířeného singletu) byl přiřazen atomu vodíku z amidové funkční skupiny. V aromatické oblasti lze vidět dva dublety (7,21 a 7,62 ppm), které odpovídají atomům vodíku z *para* substituovaného benzenového jádra. Ve spektru lze také vidět nepříliš intenzivní signály reziduí. Signál s hodnotou 5,76 ppm byl přisouzen atomům vodíku z dichlormethanu, který byl použit při reakci jako rozpouštědlo. Další signál patřící reziduu s hodnotou 1,59 ppm je přisuzován atomům vodíku vody, která může pocházet z rozpouštědla (CDCl_3) použitého při NMR analýze.



Obrázek 38. ^1H NMR spektrum sloučeniny **4a**.

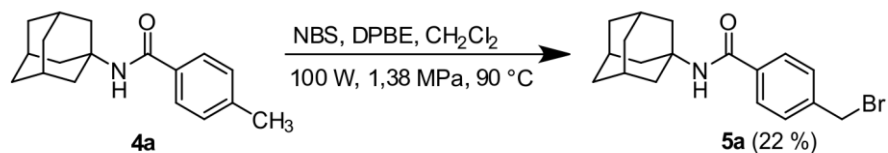
5.5 Bromace *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidu

Další provedenou syntézou byla radikálová bromace methylbenzamidu **4a** pomocí *N*-bromosukcinimidu (NBS) a dibenzoylperoxidu (DPBE). Nejprve byla syntéza prováděna konvenčním způsobem, kde výchozí sloučenina **4a** byla rozpuštěna v bezvodém tetrachlormethanu, do vzniklého roztoku byl přidán NBS a katalytické množství DPBE. Reakční směs byla refluxována po dobu 8 hodin a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Při monitorování průběhu reakce se ukázalo, že v reakční směsi vznikají vedlejší produkty a u tohoto způsobu byla zjištěna rovnováha mezi tetrachlormethanem (rozpuštědlo) a vznikajícími bromovanými produkty. Reakční směs byla díky vzniku vedlejších produktů velmi obtížně purifikovatelná pomocí sloupcové chromatografie. Z tohoto důvodu činil výtěžek této reakce pouze 14 % (Obrázek 39). Struktura přečištěného produktu byla navržena pomocí GC-MS a ^1H NMR.



Obrázek 39. Schéma bromace provedená konvenčním způsobem.

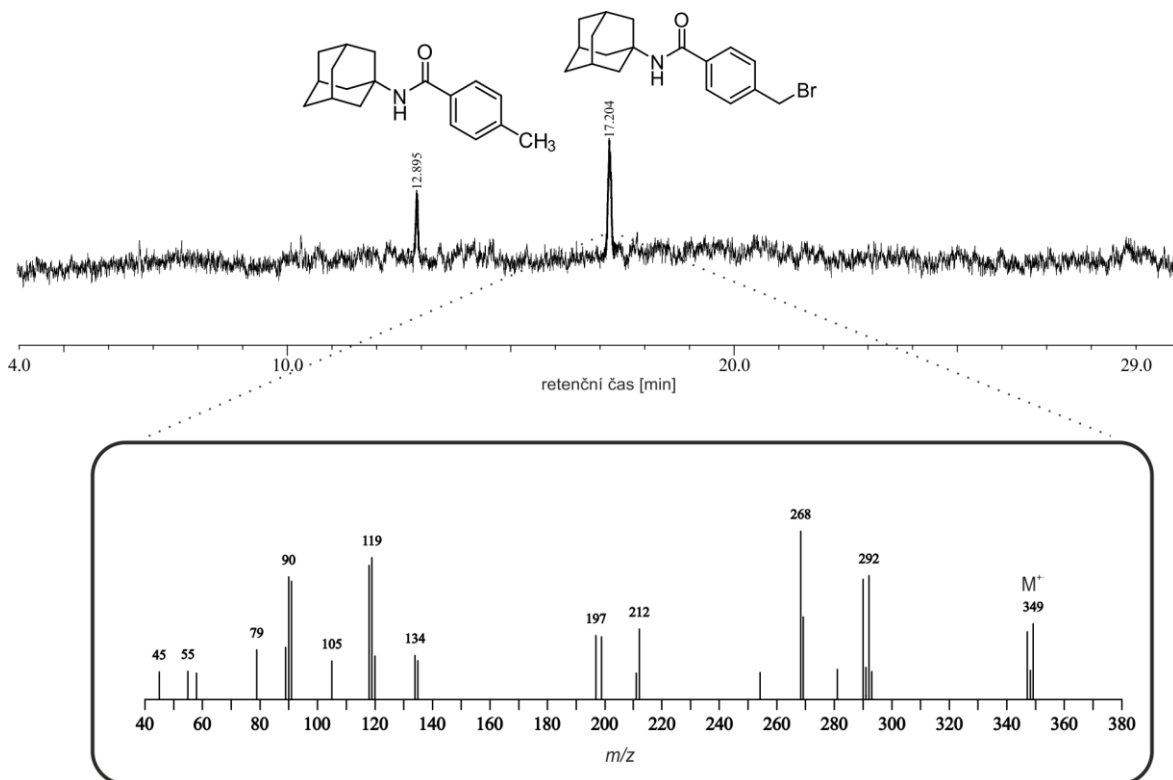
Za účelem zabránění (nebo alespoň minimalizaci) vzniku vedlejších produktů byly provedeny syntézy s využitím mikrovlnného reaktoru. Reaktanty byly použity stejné jako při konvenčním způsobu, jedinou změnou bylo použití dichlormethanu jako rozpouštědla namísto tetrachlormethanu, aby se zabránilo vzniku rovnováhy, která byla pozorována u konvenčního způsobu. Nejprve byla u syntézy asistované mikrovlnami provedena optimalizace podmínek mikrovlnného reaktoru. Reakční podmínky byly navrženy následovně: výkon 100 W, tlak 1,38 MPa, teplota 90 °C a reakční doba 140 minut. Mikrovlnami asistované syntézy vedly ke vzniku menšího množství vedlejších produktů. Po přečištění surové směsi pomocí sloupcové chromatografie byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 22 % (Obrázek 40).



Obrázek 40. Schéma bromace pomocí mikrovlnného reaktoru.

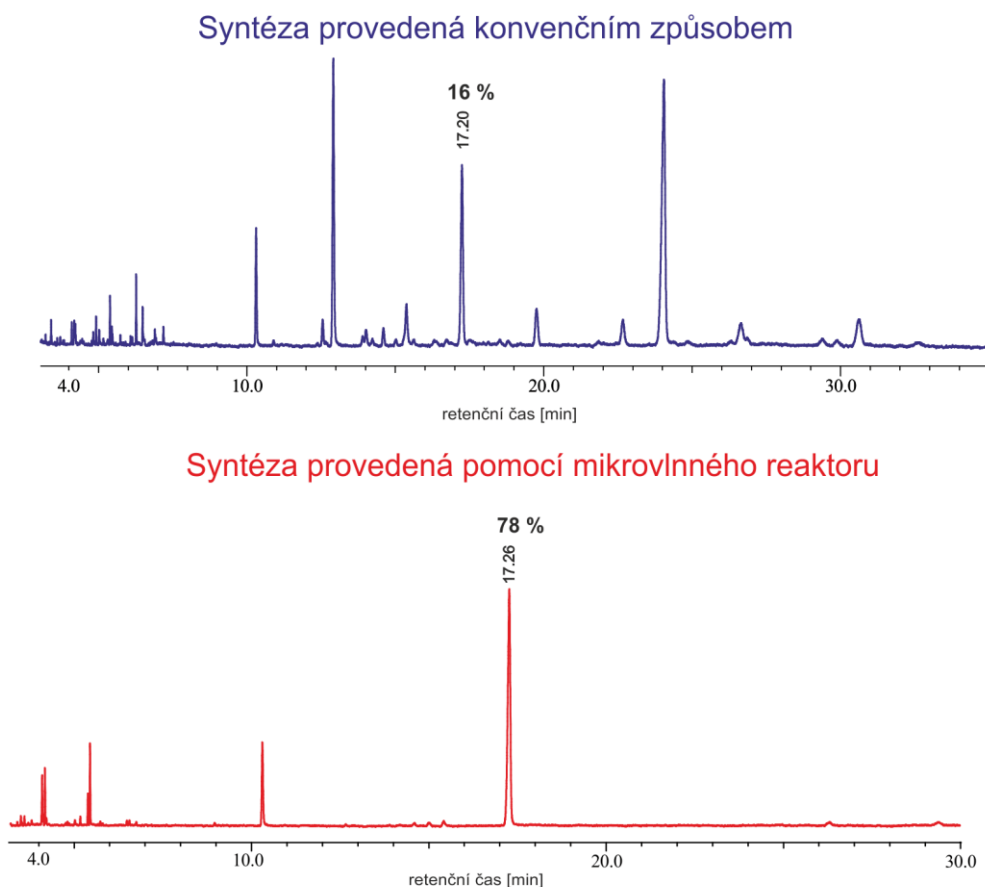
Pomocí GC-MS byl prováděn monitoring reakcí obou způsobů syntézy a také kontrola čistoty purifikovaného produktu po sloupcové chromatografii. V chromatogramu purifikovaného produktu (Obrázek 41) lze vidět dva píky s retenčními časy 12,90 min a 17,20 min. Znamená to, že purifikace nebyla dokonalá, což bylo způsobeno velmi blízkými retenčními časy obou látek ve všech vyzkoušených kombinacích mobilních fází. Pík s retenčním časem 12,90 min byl na základě studia hmotnostního spektra přisouzen výchozí sloučenině **4a**. Důvodem neshody retenčních časů s předchozím chromatogramem sloučeniny **4a** (Obrázek 37) a nyníjším chromatogramem je ten, že byl použit jiný plynový

chromatograf obsahující jinou chromatografickou kolonu. U píku s retenčním časem 17,20 min bylo také vyhodnocováno hmotnostní spektrum, ve kterém byl pozorován ion o m/z 347/349 odpovídající exaktní hmotnosti požadované sloučeniny **5a**. Právě přítomnost iontů lišících o 2 m/z , spolu s jejich přibližnou intenzitou v poměru 1:1, značí, že daná sloučenina obsahuje ve své struktuře jeden atom bromu.



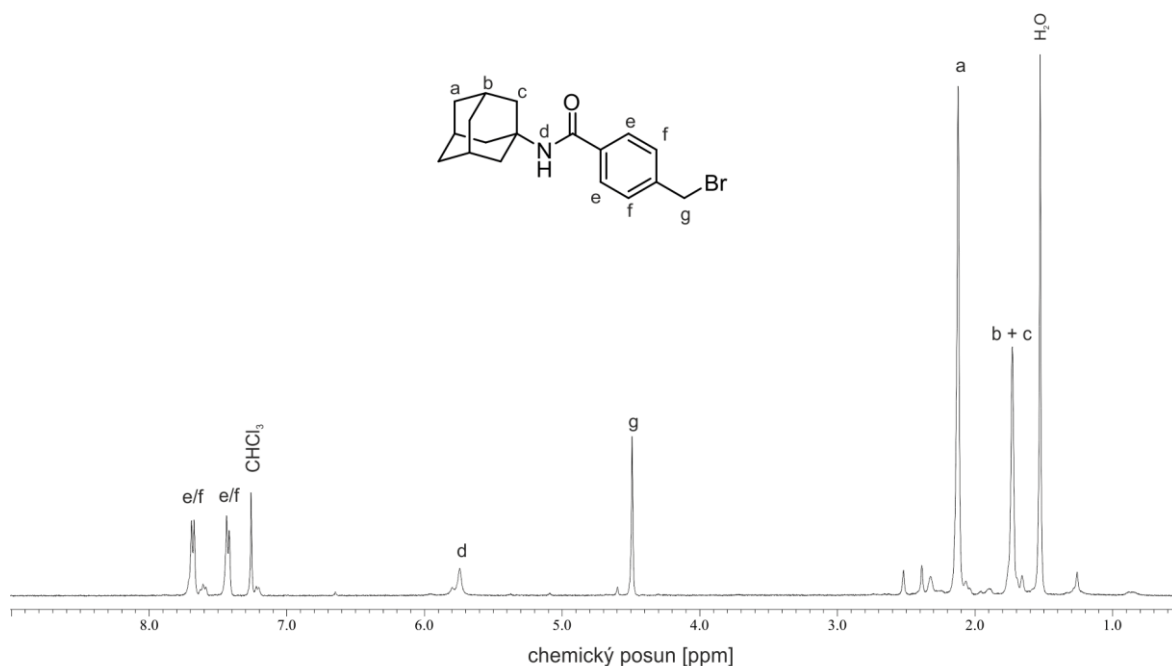
Obrázek 41. Chromatogram a hmotnostní spektrum sloučeniny **5a**.

Jak bylo zmíněno výše, pomocí GC-MS byl prováděn monitoring reakcí prováděných oběma způsoby, tedy konvenčně a pomocí mikrovlnami asistované syntézy. Na Obrázku 42 lze vidět dva chromatogramy odpovídající surovým reakčním směsím získaných v průběhu konvenční a mikrovlnami asistované syntézy. Z menšího počtu vedlejších produktů a množství vyšší relativní intenzity produktu ve směsi lze usoudit, že výhodnější byly syntézy prováděné v mikrovlnném reaktoru. Zvýraznění píků s retenčním časem 17,20 min (v druhém chromatogramu 17,26 min) odpovídá požadovanému produktu.



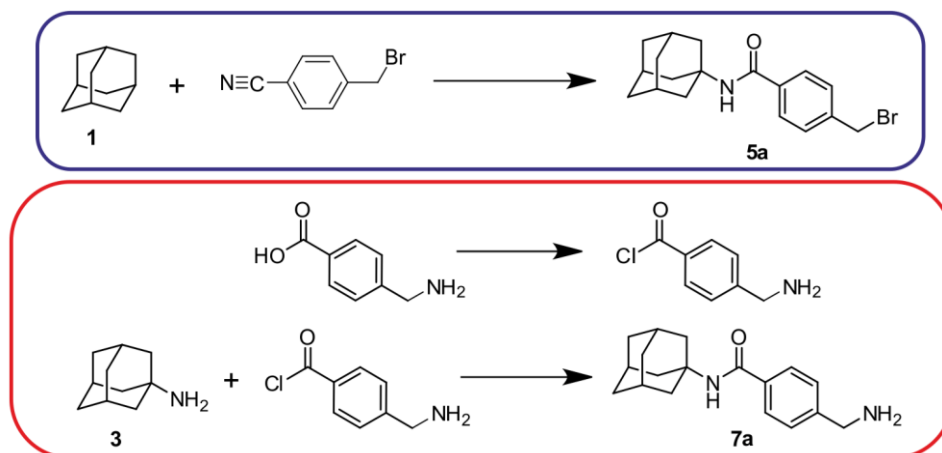
Obrázek 42. Chromatogramy reakčních směsí bromace prováděné konvenčně a pomocí mikrovlnného reaktoru.

Pomocí NMR byla určena struktura produktu přečištěného pomocí sloupcové chromatografie. Nejdůležitějším signálem pozorovaným ve spektru (Obrázek 43) byl, ve vztahu k tvorbě požadovaného produktu, singlet s chemickým posunem $\sim 4,50$ ppm (H_g), který odpovídá atomům vodíku methylenové (CH_2) skupiny umístěné mezi atomem bromu a benzenovým jádrem. Dalším důkazem pro potvrzení struktury bylo nezměnění signálů dubletů, které byly viděny 1H NMR spektru benzamidu **4a** a odpovídají atomům vodíku z *para* substituce benzenového jádra. Také lze vidět signály multipletů v alifatické oblasti (H_a , H_b , H_c), které odpovídají atomům vodíku z adamantanového motivu a taktéž v oblasti 5,60–5,80 ppm je vidět mírně rozšířený singlet pocházející z atomu vodíku amidové skupiny.



Obrázek 43. ^1H NMR spektrum sloučeniny **5a**.

Z důvodu přetrvávajících problémů s nízkými výtěžky, v nichž byla připravena sloučenina **5a**, a velmi komplikované purifikaci, v danou chvíli uvažujeme možnosti její syntézy jinou cestou. Na Obrázku 44 jsou zobrazena schémata uvažovaných syntéz. První možností syntézy (modrý rámeček) je reakce adamantanu (**1**) s komerčně dostupným 4-(bromomethyl)benzonnitrilem. Druhou možností (červený rámeček) představuje přímá syntéza sloučeniny **7a**, která by se uskutečnila reakcí 4-(aminomethyl)benzoylchloridu připraveného z komerčně dostupné 4-(aminomethyl)benzoové kyseliny. Poté by byl ponechán reagovat připravený chlorid s 1-adamantylaminem (**3**) za vzniku sloučeniny **7a**.



Obrázek 44. Uvažované možnosti syntézy sloučeniny **5a** a **7a**.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývala přípravou stavebních bloků na bázi adamantanu obsahujících benzylaminový motiv. V prvním kroku byl připravován *N*-(1-adamantyl)acetamid (**2**), který byl následně podroben hydrolyze vedoucí k přípravě 1-adamantylaminu (**3**). Vzhledem k tomu, že výtěžky provedených reakcí byly nízké, byly provedeny pokusy s thionylchloridem za vidinou zlepšení výtěžků, ovšem jak následná analýza GC-MS reakčních směsí ukázala, tyto reakce neprobíhaly, tudíž jsme se vrátili k syntéze s použitím oxalylchloridu.

Další provedenou reakcí byla kondenzace 1-adamantylaminu (**3**) s 4-methylbenzoylchloridem, která byla provedena bez významnějších problémů. Největším „oříškem“ se tak stala následná bromace *N*-(1-adamantyl)-4-methylbenzamidů (**4a**). U této syntézy se nedařilo získat požadovaný produkt v uspokojivých výtěžcích a čistotě, aby mohla být provedena následná nukleofilní azidace *N*-(1-adamantyl)-(4-bromomethyl)benzamidů (**5a**). Struktura všech připravených sloučenin byla navržena na základě výsledků získaných pomocí běžných spektrálních metod (GC-MS, NMR, IČ).

V následujících měsících je plánováno navržení nové syntetické strategie vedoucí k přípravě uvažovaných sloučenin. Možností se nabízí vícero. Jednou z nich je pokračování ve snaze připravit *N*-(1-adamantyl)-(4-bromomethyl)benzamid (**5a**), poté provést jeho nukleofilní azidaci a následně redukci azidu na primární aminoskupinu za zisku *N*-(1-adamantyl)-4-(aminomethyl)benzamidů (**7a**). Další možnou variantou je přikročit k zakoupení vhodného komerčně dostupného prekurzoru, například 1-(aminomethyl)benzoové kyseliny, z níž by mohl být připraven odpovídající chlorid kyseliny, který by reakcí s aminem **3** měl poskytnout požadovaný produkt **7a**. Po získání dostatečného množství uvažovaných sloučenin **7a**, **7b**, **11a** a **11b** bude vybrán vhodný farmakofor pro následnou přípravu sloučenin s možnou biologickou aktivitou.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Lima, L. M.; Silva, B. N.; Barbosa, G.; Barreiro, E. J. B-Lactam Antibiotics: An Overview from a Medicinal Chemistry Perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *208*, 112829.
- [2] Hampl, F.; Rádl, S.; Paleček, J. *Farmakochemie*; ČVUT, **2015**.
- [3] Oshiro, B. T. The Semisynthetic Penicillins. *Primary Care Update for OB/GYNS* **1999**, *6* (2), 56–60.
- [4] Suresh, C.; Devi, D. R.; Aegurla, B.; Reddy, A. S.; Rao, K. V.; Kumar, G. A.; Basavaiah, K. Synthesis and Characterization of Potential Impurities of Ampicillin Trihydrate. *Chemical Papers* **2023**, *77* (12), 7961–7967.
- [5] Jayasagar, G.; Kumar, M. K.; Chandrasekhar, K.; Rao, C. M.; Rao, Y. M. Effect of Cephalexin on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Human Volunteers. *Drug Metabolism and Drug Interactions* **2002**, *19* (1), 41–48.
- [6] Liu, H.; Yu, A.; Liu, F.; Shi, Y.; Han, L.; Chen, Y. Chiral Separation of Cefadroxil by Capillary Electrochromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2006**, *41* (4), 1376–1379.
- [7] Łukasik, P.; Załuski, M.; Gutowska, I. Cyclin-Dependent Kinases (CDK) and Their Role in Diseases Development—Review. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (6), 2935.
- [8] Pavletich, N. P. Mechanisms of Cyclin-Dependent Kinase Regulation: Structures of Cdk, Their Cyclin Activators, and CIP and INK4 Inhibitors. *Journal of Molecular Biology* **1999**, *287* (5), 821–828.
- [9] Chang, Y.-T.; Gray, N. S.; Rosania, G. R.; Sutherlin, D. P.; Kwon, S.; Norman, T. C.; Sarohia, R.; Leost, M.; Meijer, L.; Schultz, P. G. Synthesis and Application of Functionally Diverse 2,6,9-Trisubstituted Purine Libraries as CDK Inhibitors. *Chemistry & Biology* **1999**, *6* (6), 361–375.
- [10] Cicenias, J.; Kalyan, K.; Sorokinas, A.; Stankunas, E.; Levy, J.; Meskinyte, I.; Stankevicius, V. S.; Kaupinis, A.; Valius, M. Roscovitine in Cancer and Other Diseases. *Annals of translational medicine* **2015**, *3* (10).

- [11] Batra, S.; Jahan, S.; Ashraf, A.; Alharby, B.; Jawaid, T.; Islam, A.; Hassan, I. A Review on Cyclin-Dependent Kinase 5: An Emerging Drug Target for Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *230*, 123259.
- [12] Kryštof, V.; McNae, I. W.; Walkinshaw, M. D.; Fischer, P. M.; Müller, P.; Vojtěšek, B.; Orság, M.; Havlíček, L.; Strnad, M. Antiproliferative Activity of Olomoucine II, a Novel 2,6,9 – Trisubstituted Purine Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor. *Cellular and Molecular Life Sciences* **2005**, *62* (15), 1763–1771.
- [13] Oumata, N.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Demange, L.; Lopez-Giral, A.; Goddard, M.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Flajolet, M.; Greengard, P.; Meijer, L.; Galons, H. Roscovitine-Derived, Dual-Specificity Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases and Casein Kinases 1. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51* (17), 5229–5242.
- [14] Bryson, H. M.; Benfield, P. Donepezil. *Drugs & Aging* **1997**, *10* (3), 234–239.
- [15] Shigeta, M.; Homma, A. Donepezil for Alzheimer's Disease: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, and Clinical Profiles. *CNS Drug Reviews* **2001**, *7* (4), 353–368.
- [16] Hua, Y.; Han, L.; Yang, Q.; Wang, M.; Zhang, E.; Liu, H. A Practical and Efficient Stereoselective Synthesis of (s)-Rivastigmine and (r)-rivastigmine. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (5), 1385–1387.
- [17] Williams, B. R.; Nazarians, A.; Gill, M. A. A Review of Rivastigmine: A Reversible Cholinesterase Inhibitor. *Clinical Therapeutics* **2003**, *25* (6), 1634–1653.
- [18] Hoffman, G. R.; Olson, M. G.; Schoffstall, A. M.; Estévez, R. F.; Van den Eynde, V.; Gillman, P. K.; Stabio, M. E. Classics in Chemical Neuroscience: Selegiline, Isocarboxazid, Phenelzine, and Tranylcypromine. *ACS Chemical Neuroscience* **2023**, *14* (23), 4064–4075.
- [19] Volz, H.-P.; Gleiter, C. H. Monoamine Oxidase Inhibitors. *Drugs & Aging* **1998**, *13* (5), 341–355.
- [20] Kimura-Kuroda, J.; Komuta, Y.; Kuroda, Y.; Hayashi, M.; Kawano, H. Nicotine-like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats. *PLoS ONE* **2012**, *7* (2).

- [21] Hamada, Y. Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. *Pyridine* **2018**.
- [22] WANG, J.; WANG, Y. L.; WANG, D. Y.; HUANG, J. X.; LIU, Y. B.; ZHU, M.; LI, F. H. Mitigative Effect of 6-Benzyladenine on Photosynthetic Capacity and Leaf Ultrastructure of Maize Seedlings under Waterlogging Stress. *Photosynthetica* **2022**, *60* (3), 389–399.
- [23] Frebort, I.; Kowalska, M.; Hluska, T.; Frebortova, J.; Galuszka, P. Evolution of Cytokinin Biosynthesis and Degradation. *Journal of Experimental Botany* **2011**, *62* (8), 2431–2452.
- [24] Wegman, M. A.; Janssen, M. H. A.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. Towards Biocatalytic Synthesis of β -Lactam Antibiotics. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2001**, *343* (6–7), 559–576.
- [25] Pan, X.; Xu, L.; Li, Y.; Wu, S.; Wu, Y.; Wei, W. Strategies to Improve the Biosynthesis of β -Lactam Antibiotics by Penicillin G Acylase: Progress and Prospects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*.
- [26] Castiello, C.; Junghanns, P.; Mergel, A.; Jacob, C.; Ducho, C.; Valente, S.; Rotili, D.; Fioravanti, R.; Zwergel, C.; Mai, A. GreenMedChem: The Challenge in the next Decade toward Eco-Friendly Compounds and Processes in Drug Design. *Green Chemistry* **2023**, *25* (6), 2109–2169.
- [27] McMurry, J. *Organická chemie*, 1st ed.; VŠCHT Praha: Praha, **2007**.
- [28] Hradil, P. *Moderní metody organické syntézy v reakčních schématech*, 1st ed.; Univerzita Palackého v Olomouci: Olomouc, **2007**.
- [29] Reddy, P. L.; Khan, S. I.; Ponnan, P.; Tripathi, M.; Rawat, D. S. Design, Synthesis and Evaluation of 4-Aminoquinoline-Purine Hybrids as Potential Antiplasmodial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *126*, 675–686.
- [30] Oumata, N.; Ferandin, Y.; Meijer, L.; Galons, H. Practical Synthesis of Roscovitine and CR8. *Organic Process Research & Development* **2009**, *13* (3), 641–644.
- [31] Tumma, H.; Nagaraju, N.; Reddy, K. V. N-Alkylation of 2,6-Dichloropurine Hydrochloride with a Variety of Alcohols over Alumina Catalyst. *Synthetic Communications* **2010**, *40* (12), 1856–1866.

- [32] Oh, C.-H.; Lee, S.-C.; Lee, K.-S.; Woo, E.-R.; Hong, C. Y.; Yang, B.-S.; Baek, D. J.; Cho, J.-H. Synthesis and Biological Activities of C-2, N-9 Substituted 6-Benzylaminopurine Derivatives as Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor. *Archiv der Pharmazie* **1999**, *332* (6), 187–190.
- [33] Hocart, C. H.; Letham, D. S.; Parker, C. W. Substituted Xanthines and Cytokinin Analogues as Inhibitors of Cytokinin N-Glucosylation. *Phytochemistry* **1991**, *30* (8), 2477–2486.
- [34] Wang, Y.; Alenzy, R.; Song, D.; Liu, X.; Teng, Y.; Mowla, R.; Ma, Y.; Polyak, S. W.; Venter, H.; Ma, S. Structural Optimization of Natural Product Nordihydroguaretic Acid to Discover Novel Analogues as ACRB Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *186*, 111910.
- [35] Johnson, W. S.; Glenn, H. J. Intramolecular Acylation. Ii.1 the Inverse Friedel-Crafts Method. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71* (3), 1092–1096.
- [36] Gaonkar, S. L.; Nadaf, Y. F.; Bilehal, D.; Shetty, N. S. Industrially Scalable Synthesis of Anti-Alzheimer Drug Donepezil. *Asian Journal of Chemistry* **2017**, *29* (9), 1999–2004.
- [37] Elati, C. R.; Kolla, N.; Rao Chalamala, S.; Vankawala, P. J.; Sundaram, V.; Vurimidi, H.; Mathad, V. T. New Synthesis of Donepezil through Palladium-catalyzed Hydrogenation Approach. *Synthetic Communications* **2006**, *36* (2), 169–174.
- [38] Hu, M.; Zhang, F.-L.; Xie, M.-H. Novel Convenient Synthesis of Rivastigmine. *Synthetic Communications* **2009**, *39* (9), 1527–1533.
- [39] Bringmann, G.; Geisler, J.-P. Enantiomerically Pure Oxygenated 1-Phenylethylamines from Substituted Acetophenones: By Reductive Amination and Regiospecific Benzylic Cleavage. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30* (3), 317–320.
- [40] Hoffman, G. R.; Olson, M. G.; Schoffstall, A. M.; Estévez, R. F.; Van den Eynde, V.; Gillman, P. K.; Stabio, M. E. Classics in Chemical Neuroscience: Selegiline, Isocarboxazid, Phenelzine, and Tranylcypromine. *ACS Chemical Neuroscience* **2023**, *14* (23), 4064–4075.

- [41] Duong Binh Vu; Thinh Van Nguyen; Son Trung Le; Chau Dinh Phan. An Improved Synthesis of Amantadine Hydrochloride. *Organic process research & development* **2017**, 21 (11), 1758–1760.
- [42] Fan, H.; Tong, Z.; Ren, Z.; Mishra, K.; Morita, S.; Edruce Edouarzin; Gorla, L.; Averkiev, B.; Day, V. W.; Hua, D. H. Synthesis and Characterization of Bimetallic Nanoclusters Stabilized by Chiral and Achiral Polyvinylpyrrolidinones. Catalytic C(Sp³)–H Oxidation. *Journal of organic chemistry* **2022**, 87 (10), 6742–6759.
- [43] Hoshino, Y.; Ohtsuka, N.; Okada, T.; Honda, K. One-Pot Synthesis of Primary Amines from Carboxylic Acids through Rearrangement of in Situ Generated Hydroxamic Acid Derivatives. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (48), 5304–5307.
- [44] Dibyajyoti Panja; Dey, S.; Saha, R.; Sahu, R.; Gourab Kanti Das; Preeti Bhohe; Kundu, S. Co-SAC Catalyzed Utilization of Methanol and Ethanol in the Transfer Hydrogenation of Azo Bonds: Experimental and Theoretical Studies. *Green chemistry* **2023**, 25 (22), 9374–9387.
- [45] Hoshino, Y.; Ohtsuka, N.; Okada, T.; Honda, K. One-Pot Synthesis of Primary Amines from Carboxylic Acids through Rearrangement of in Situ Generated Hydroxamic Acid Derivatives. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (48), 5304–5307.
- [46] Guo, S.; Li, S.; Yan, W.; Liang, Z.; Fu, Z.; Cai, H. Environmentally Sustainable Production and Application of Acyl Phosphates. *Green chemistry* **2020**, 22 (21), 7343–7347.
- [47] Rouchal, M.; Rudolfová, J.; Kryštof, V.; Vojáčková, V.; Čmelík, R.; Vícha, R. Adamantane-Substituted Purines and Their β -Cyclodextrin Complexes: Synthesis and Biological Activity. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22 (23), 12675.
- [48] Rudolfová, J.; Vladimír Kryštof; Marek Nečas; Vícha, R.; Rouchal, M. Adamantane-Substituted Purine Nucleosides: Synthesis, Host–Guest Complexes with β -Cyclodextrin and Biological Activity. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, 23 (23), 15143–15143.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ADP	adenosindifosfát
ATP	adenosintrifosfát
CDK/s	cyklin-dependentní kináza/y
DCC	dicyklohexylkarboimid
DMF	dimethylformamid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPBE	dibenzoylperoxid
FDA	Food and Drug Administration
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
IC ₅₀	koncentrace látky inhibující 50 % aktivity enzymu
IR	infračervená spektroskopie
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pd/C	paladium na uhlíku
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
RVO	rotační vakuová odparka
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
6-APA	6-aminopenicilanová kyselina
7-ACA	7-aminocefalosporanová kyselina

SEZNAM OBRÁZKŮ

OBRÁZEK 1. OBECNÁ STRUKTURA PENEMOVÉHO A CEFEMOVÉHO SKELETU.....	11
OBRÁZEK 2. STRUKTURA AMPICILINU A AMOXICILINU.	12
OBRÁZEK 3. STRUKTURA CEFALEXINU A CEFADROXILU.....	13
OBRÁZEK 4. OBECNÁ STRUKTURA PURINOVÉHO SKELETU A MOŽNOSTI JEHO SUBSTITUCE.	14
OBRÁZEK 5. STRUKTURA VYBRANÝCH PURINOVÝCH INHIBITORŮ CDK.	15
OBRÁZEK 6. STRUKTURA DONEPEZILU.....	16
OBRÁZEK 7. STRUKTURA RIVASTIGMINU.	16
OBRÁZEK 8. STRUKTURA ISOKARBOXAZIDU.	17
OBRÁZEK 9. STRUKTURA ACETAMIPRIDU.....	17
OBRÁZEK 10. STRUKTURA 6-BENZYLADENINU.....	18
OBRÁZEK 11. SCHÉMA SYNTÉZY 6-APA.....	19
OBRÁZEK 12. SCHÉMA ENZYMATICKÉ PŘÍPRAVY 6-APA.	20
OBRÁZEK 13. SCHÉMA NUKLEOFILNÍ SUBSTITUCE A-HALOGENOVÉ KYSELINY.	20
OBRÁZEK 14. SCHÉMA STRECKEROVY SYNTÉZY.....	20
OBRÁZEK 15. SCHÉMA GABRIELOVY SYNTÉZY.....	21
OBRÁZEK 16. SCHÉMA KONEČNÉ PŘÍPRAVY B-LAKTAMOVÝCH ANTIBIOTIK.	22
OBRÁZEK 17. SCHÉMA PŘÍPRAVY 2,6-DICHLORPURINU.....	23
OBRÁZEK 18. SCHÉMA PŘÍPRAVY (R)-ROSKOVITINU.	24
OBRÁZEK 19. SCHÉMA PŘÍPRAVY OLOMOUCINU.	25
OBRÁZEK 20. SCHÉMA PŘÍPRAVY 5,6-DIMETHOXYINDANONU.	25
OBRÁZEK 21. SCHÉMA PŘÍPRAVY N-BENZYLPIPERIDIN-4-KARBALDEHYDU.	26
OBRÁZEK 22. PŘÍPRAVA DONEPEZILU Z DN1 A DN2.	27
OBRÁZEK 23. PŘÍPRAVA DONEPEZILU Z DN1 A PYRIDIN-4-KARBALDEHYDU.	28
OBRÁZEK 24. SCHÉMA PŘÍPRAVY RIVASTIGMINU.	29
OBRÁZEK 25. SCHÉMA PŘÍPRAVY VÝCHOZÍCH LÁTEK PRO NÁSLEDNOU SYNTÉZU ISOKARBOXAZIDU.....	30
OBRÁZEK 26. SCHÉMA PŘÍPRAVY ISOKARBOXAZIDU.....	30
OBRÁZEK 27. STRUKTURA UVAŽOVANÝCH STAVEBNÍCH BLOKŮ.	38
OBRÁZEK 28. NAVRŽENÝ SYNTETICKÝ PLÁN.	39
OBRÁZEK 29. SCHÉMA SYNTÉZY SLOUČENINY 2.	40
OBRÁZEK 30. CHROMATOGRAM A HMOTNOSTNÍ SPEKTRUM SLOUČENINY 2.	40
OBRÁZEK 31. ¹ H NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 2.	41
OBRÁZEK 32. SCHÉMATA SYNTÉZ SLOUČENINY 3.	42
OBRÁZEK 33. CHROMATOGRAMY REAKČNÍCH SMĚSÍ NEÚSPĚŠNÝCH POKUSŮ O PŘÍPRAVU AMINU 3.	43
OBRÁZEK 34. CHROMATOGRAM A HMOTNOSTNÍ SPEKTRUM SLOUČENINY 3.	44
OBRÁZEK 35. ¹ H NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 3.	45
OBRÁZEK 36. SCHÉMA SYNTÉZY SLOUČENINY 4A.	45
OBRÁZEK 37. CHROMATOGRAM A HMOTNOSTNÍ SPEKTRUM SLOUČENINY 4A.....	46
OBRÁZEK 38. ¹ H NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 4A.	47
OBRÁZEK 39. SCHÉMA BROMACE PROVEDENÁ KONVENČNÍM ZPŮSOBEM.	48
OBRÁZEK 40. SCHÉMA BROMACE POMOCÍ MIKROVLNNÉHO REAKTORU.....	48
OBRÁZEK 41. CHROMATOGRAM A HMOTNOSTNÍ SPEKTRUM SLOUČENINY 5A.....	49
OBRÁZEK 42. CHROMATOGRAMY REAKČNÍCH SMĚSÍ BROMACE PROVÁDĚNÉ KONVENČNĚ A POMOCÍ MIKROVLNNÉHO REAKTORU.	50
OBRÁZEK 43. ¹ H NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 5A.	51
OBRÁZEK 44. UVAŽOVANÉ SYNTÉZY SLOUČENINY 5A A 7A.....	51

