UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017 Michal Kratochvíl

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Příprava nových derivátů

4-[2-amino-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu

Michal Kratochvíl

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: **2015/2016**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Michal Kratochvíl**
Osobní číslo:	**C13480**
Studijní program:	**B2830 Farmakochemie a medicinální materiály**
Studijní obor:	**Farmakochemie a medicinální materiály**
Název tématu:	**Příprava nových derivátů 4-[2-amino-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu**
Zadávající katedra:	**Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracovat literární rešerši na dané téma.
2. Připravit oba enantiomery 4-[2-amino-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu.
3. Připravené sloučeniny využít k přípravě vybraných derivátů.
4. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými analytickými metodami.
5. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **26. února 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2016**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2016

Prohlašuji:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 18. 6. 2017

Michal Kratochvíl

Poděkování:

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Vladimíru Pejchalovi PhD., za odborné vedení, pomoc a cenné rady, při zpracování této práce.

ANOTACE

Tématem bakalářské práce je příprava a charakterizace Schiffových bazí a od nich odvozených sekundárních aminů. Základní skelet nových sloučenin je tvořen benzthiazolovým blokem a postranním řetězcem aminokyseliny tyrosinu. Byla provedena literární rešerše s cílem vyhledat přípravy obdobných sloučenin spolu s jejich biologickými vlastnostmi.

Získané poznatky byly využity při přípravě pěti nových Schiffových bazí a jim odpovídajících sekundárních aminů. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, NMR spektroskopií, elementární analýzou, a v případě chirálních látek také optickou otáčivostí.

KLÍČOVÁ SLOVA

tyrosin, benzthiazol; Schiffova báze; aldehyd, sekundární amin

TITLE

The preparation of new 4-[2-azanyl-2-(6-fluoranyl-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]phenole derivates.

ANNOTATTION

The topic of this bachelor thesis is preparation and characterization of new Schiff bases and secondary amines. The identical basic skeleton of new compounds contains a molecule of benzothiazole and side chain of amino acide tyrosine. A research was performed to find similar chemical compounds and their biological activity.

The acquired knowledge has been used in the preparation of five new Schiff bases and their appropriate secondary amines. These chemical compounds have been characterized by melting point, NMR spectroscopy and elemental analysis. The chemical compounds with chiral center have also been characterized by optical rotation.

KEYWORDS

tyrosine, benzothiazole, Schiff base, aldehyde, secondary amine

OBSAH

ÚVOD 14

1. Teoretická část 15

1.1. Benzthiazolový blok 15

1.2. Iminy 16

1.3. Aminy 16

1.4. Aminokyseliny vázané na benzthiazolový blok 18

1.5. Optické izomery 19

1.6. Příprava 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu 20

2. Experimentální část 23

2.1. Komerčně dostupná chemická činidla 23

2.2. Příprava výchozí látky 24

2.2.1. Příprava 6-fluor-1,3-benzthiazol-2-aminu 24

2.2.2. Příprava 2-amino-5-fluorfenylthiolátu draselného 25

2.2.3. Příprava (4S)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionu 26

2.2.4. Příprava (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl) ethanamin hydrochloridu 27

2.3. Příprava Schiffových bazí 28

2.3.1. Příprava 4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu 28

2.3.2. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu 30

2.3.3. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-methoxybenzyliden) amino)ethyl]fenolu 31

2.3.4. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-fluorbenzyliden) amino)ethyl]fenolu 32

2.3.5. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-nitrobenzyliden) amino)ethyl]fenolu 33

2.4. Příprava redukovaných Schiffových bazí 34

2.4.1. Příprava 4-[(2*S*)-2-(benzylamino)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu 34

2.4.2. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino] ethyl}fenolu 35

2.4.3. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(4-methoxybenzyl)amino] ethyl}fenolu 36

2.4.4. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(3-fluorbenzyl)amino] ethyl}fenolu 37

2.5. Metody charakterizace 38

2.5.1. Bod tání 38

2.5.2. NMR spektroskopie 38

2.5.3. Optická otáčivost 38

2.5.4. Elementární analýza 38

2.5.5. Stanovení optické čistoty 38

2.6. Charakteristika připravených látek 40

2.6.1. 2-amino-6-fluor-1,3-benzthiazol 40

2.6.2. (4*S*)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion 41

2.6.3. ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid 42

2.6.4. 4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenol 43

2.6.5. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden)amino)ethyl]fenol 44

2.6.6. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-methoxybenzyliden)amino) ethyl]fenol....45
2.6.7. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-fluorbenzyliden)amino)ethyl]fenol 46
2.6.8. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-nitrobenzyliden)amino)ethyl]fenol 47
2.6.9. 4-[(2*S*)-2-(benzylamino)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenol 48
2.6.10. 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenol....49
2.6.11. 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(4-methoxybenzyl)amino]ethyl}fenol....50
2.6.12. 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(3-fluorbenzyl)amino]ethyl}fenol 51
3. Diskuze....52
3.1. Stanovení optické čistoty....52
3.2. Syntéza Schiffových bazí....53
3.3. Syntéza redukovaných Schiffových bazí....54
3.4. NMR analýza....55
3.4.1. Schiffovi báze....55
3.4.2. Redukované Schiffovi báze....58
4. Závěr....61
5. Zdroje....63

SEZNAM ILUSTRACÍ A SCHÉMAT

Obrázek 1 Obecná struktura benzthiazolu 15
Obrázek 2 Obecná příprava substituovaného chirálního benzthiazolu 15
Obrázek 3 Obecná příprava substituovaného iminu 16
Obrázek 4 Základní rozdělení aminů 16
Obrázek 5 Obecné schéma redukce iminů 17
Obrázek 6 Obecná příprava 4 substituovaného oxazolidin-2,5-dionu 19
Obrázek 7 Struktura L a D tyrosinu 19
Obrázek 8 Optická izomerie tyrosinových derivátů benzthiazolového bloku 20
Obrázek 9 Struktura 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu 20
Obrázek 10 Příprava 2-amino-6-fluorbenzthiazolu 21
Obrázek 11 Příprava 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného 21
Obrázek 12 Příprava alanin-*N*-karboxyanhydridu 21
Obrázek 13 Příprava hydrochloridu 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu 21
Obrázek 14 Příprava 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu 22
Obrázek 15 Stanovení optické čistoty kapilární elektroforézy v S-enantiomeru 53
Obrázek 16 ^{1}H NMR spektrum 4-[(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu 56
Obrázek 17 ^{13}C NMR spektrum 4-[(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu 57
Obrázek 18 ^{1}H NMR spektrum 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenolu 59
Obrázek 19 ^{13}C NMR spektrum 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenolu 60

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AK	aminokyselina
Val	valin
Ala	alanin
Tyr	tyrosin
Gly	glycin
NMR	nukleární magnetická resonance
CD	cyklodextriny
DIEA	*N*-ethyldiisopropylamin
L-Tyr-NCA	(4S)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion

TERMINOLOGIE

Schiffova báze	Jiné označení pro imin.
Hemiaminal	Nestabilní meziprodukt vznikající při reakci karbonylové funkční skupiny s primárním aminem.
α-uhlík	Uhlík nacházející se vedle funkční skupiny.

ÚVOD

Tato bakalářská práce navazuje na poznatky a zkušenosti příprav biologicky aktivních sloučenin obsahujících benzthiazolový blok. Tyto heterocyklické sloučeniny přestavují osvědčenou kostru, na které lze obměňovat substituenty s vyhlídkou na přípravu úspěšné biologicky aktivní látky, stejně tak, jak již bylo docíleno v minulosti[1-7].

Významnou biologickou aktivitu představují benzthiazoly substituované v poloze 2, kde bývá navázán zbytek aminokyseliny, zpravidla alaninu, glycinu, případně valinu. Variability se dosahuje různými substitucemi na primární dusík aminokyseliny. Tyto látky představují významné fungicidy[1-5], pesticidy[6] a inhibitory enzymů[7].

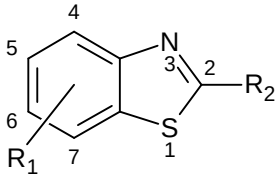
Tato práce přináší zcela nové deriváty, substituované v poloze 2 aminokyselinou tyrosinem, s vyhlídkou na podobné případně i lepší biologické vlastnosti, které byly uvedeny výše.

1. Teoretická část

Jak již bylo zmíněno, benzthiazolový blok tvoří základní kostru skupiny látek, na kterou navazuje tato práce. Významné jsou substituce v poloze 2, kde je napojen zbytek aminokyseliny poskytující volnou amino-skupinu. Tento primární amin je hlavním místem variability této skupiny látek, ať už vznikají iminy, sekundární aminy případně i amidy. Je tedy vhodné tyto skupiny přiblížit.

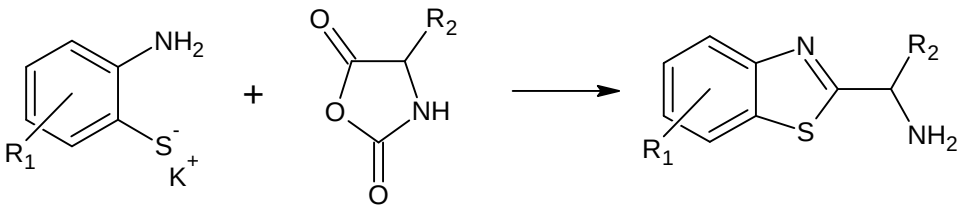
1.1. Benzthiazolový blok

Substituované benzthiazoly jsou pětičlenné heterocykly obsahující dva heteroatomy kondenzované s benzenovým jádrem. Heteroatomy jsou síra v poloze 1 a dusík v poloze 3. Jde tedy o 1,3-benzthiazoly. Jejich obecnou strukturu lze vidět na **Obrázku 1**[8, 9].



Obrázek 1 Obecná struktura benzthiazolu

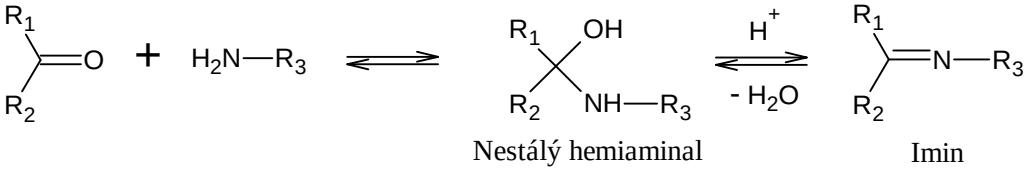
Obecná příprava derivátu chirálního benzthiazolového bloku vychází ze substituovaného 2-aminobenzenthiolátu draselného a 4 substituovaného oxazolidin-2,5-dionu, jak je znázorněno na **Obrázku 2**[10].



Obrázek 2 Obecná příprava substituovaného chirálního benzthiazolu

1.2. Iminy

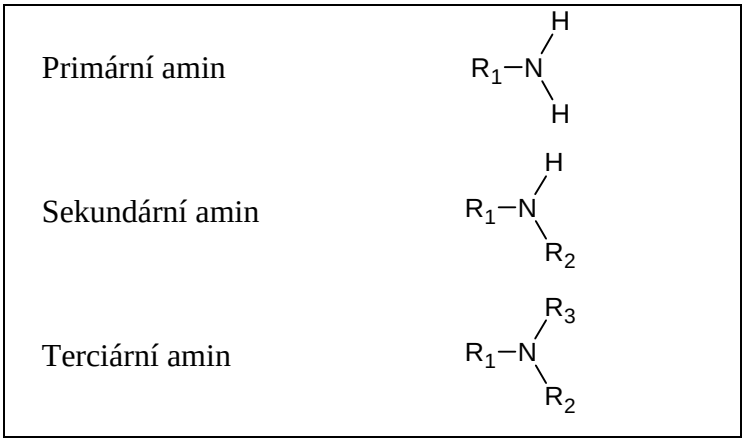
Iminy jsou dusíkaté sloučeniny označované také jako Schiffovi báze nebo zásady. Typická je pro ně dvojná vazba mezi atomem dusíku a atomem uhlíku. Tato vazba vzniká kondenzací (nukleofilní adicí) aldehydů nebo ketonů s primárními aminy v kyselém prostředí, které je důležité pro odštěpení vody z meziproduktu označovaného jako hemiaminal. Obecné schéma přípravy iminu lze vidět na **Obrázku 3**[11-14].



Obrázek 3 Obecná příprava substituovaného iminu

1.3. Aminy

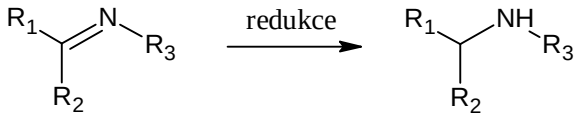
Aminy jsou dusíkaté látky odvozené od amoniaku, vznikající náhradou jednoho nebo více vodíků alifatickým nebo aromatickým uhlovodíkovým zbytkem. Podle počtu uhlovodíkových zbytků vázaných k atomu dusíku se aminy dělí na primární, sekundární a terciární (**Obrázek 4**)[13].



Obrázek 4 Základní rozdělení aminů

Příprava aminů je různorodá. Lze je syntetizovat redukcí nitrilů, amidů, imidů a nitrosloučenin, dále lze vycházet z halogenalkanů a jejich alkylací amoniaku nebo alkylaminů. Využít lze také Hofmannovo a Curtiovo odbourávání, případně reduktivní aminaci aldehydů a ketonů[13].

Z hlediska této práce je významná především redukce iminů za vzniku sekundárního aminu (**Obrázek 5**).



Obrázek 5 Obecné schéma redukce iminů

Redukce dvojné vazby mezi uhlíkem a dusíkem probíhá poměrně snadno. Vůbec nejlépe probíhá hydrogenace na platině, palladiu, Raneyově niklu nebo na chromitanu měďném[20]. Nevýhodou této syntézy je možnost hydrogenace i aromatických kruhů benzthiazolového bloku, což je značně nežádoucí. Velice se naopak osvědčily redukce hydridovými činidly, jako například HCOOH, HCOOH · Et_3N, $LiAlH_4$, $NaBH_3CN$ a $NaBH_4$, které výborně redukují imino-skupinu, zatímco k hydrogenaci aromatických kruhů nedochází[21].

Kyselina mravenčí (HCOOH)

Jde o bezbarvou čirou kapalinu štiplavého zápachu s teplotou varu 100,8°C a specifickou otáčivostí n_D^{20} 1.3714. Kyselina mravenčí je silné redukční činidlo rozpustné ve vodě, etheru, acetonu, ethylacetátu, methanolu a ethanolu. Značnou nevýhodou jsou její korozivní účinky [27].

Triethylamin kyseliny mravenčí (HCOOH · Et_3N)

Jde o bezbarvou čirou kapalinu mísitelnou s vodou a teplotou varu 192 – 194°C. Leptá kůži a dráždí oči. Nevýhodou jsou jeho korozivní účinky[28].

Tetrahydridohlinitan lithný ($LiAlH_4$)

Jde o bílý až šedý prášek rozpustný v etheru a tetrahydrofuranu s bodem tání při 125°C, který se už při 120°C rozkládá (ztrácí vodík). $LiAlH_4$ je silné redukční činidlo, které prudce reaguje s vodou a alkoholy. Jeho nevýhodou je leptání a dráždění očí, dýchacích cest a vlhké kůže [29].

Kyanotrihydridoboritan sodný ($NaBH_3CN$)

Jde o bílou až bezbarvou pevnou látku, velmi dobře rozpustnou v methanolu, vodě a THF. Naopak nerozpustnou v benzenu, hexanu či diethyletheru. Kyanotrihydridoboritan lze využít především při redukci a reduktivní aminaci karbonylových sloučenin[30]. Značnou nevýhodou je jeho žíravost spolu s vysokou toxicitou vůči dýchacím cestám a kůži[31].

Tetrahydridoboritan sodný ($NaBH_4$)

NaBH4 je bílá hydroskopická a termálně stabilní krystalická látka rozpustná v alkoholech a mnoha dalších rozpouštědlech[32]. Mezi jeho nevýhody patří uvolňování hořlavých plynů po styku s vodou, žíravost a toxicita[33].

V této práci bylo přikloněno k použití posledního ze zmíněných redukčních činidel, tedy tetrahydridoboritanu sodnému. Důvodem pro použití byla především jeho relativní bezpečnost, dostupnost a dobrá rozpustnost v methanolu, v kterém byly dobře rozpustné k redukci připravené Schiffovi báze.

1.4. Aminokyseliny vázané na benzthiazolový blok

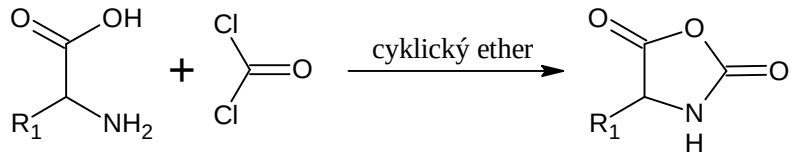
AK jsou karboxylové kyseliny, obsahující na svém řetězci primární amin. Biogenní AK mají tento amin na α-uhlíku a v organismu fungují jako stavební jednotky bílkovin, popřípadě zastávají jiné funkce, například neurotransmiterů nebo hormonů[13].

V této práci mají biogenní AK nezastupitelné místo, tím že vytváří spoj mezi benzthiazolovým blokem a nově budovaným postranním řetězcem a navíc sami obsahují postranní řetězec. Z toho plyne značná variabilita syntéz nových látek.

V současné době je známo nejvíce alaninových derivátů, na jehož volný primární amin jsou vázány různě velké postranní řetězce. Jde například o močoviny[15,16], karbamáty[17] a amidy[1, 2, 3, 4]. Tyto látky mají různé biogenní vlastnosti, jako jsou inhibice enzymů acetylcholinesterázy[7,15, 16, 17], butyrylcholinesterázy[15, 16, 17] nebo působí fungicidně[1, 2, 3, 4].

Ostatních benzthiazolových derivátů obsahujících aminokyseliny jako například valin[18] a glycin[18, 19], bylo dosud připraveno pouze několik a tyrosinové (**Obrázek 7**) deriváty, které jsou předmětem této práce, nebyly syntetizovány vůbec.

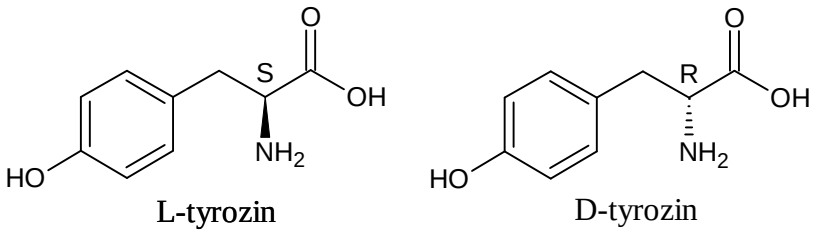
Důležitou vlastností AK je tvorba 4 substituovaných oxazolidin-2,5-dionů, které jsou nezbytné pro vznik derivátů benzthiazolu. 4 substituované *N*-karboxyanhydridy lze snadno připravit cyklizací karboxylové a amino-skupiny α-AK pomocí fosgenu případně difosgenu nebo trifosgenu v cyklickém etheru, jak je vidět na **Obrázku 6**.



Obrázek 6 Obecná příprava 4 substituovaného oxazolidin-2,5-dionu

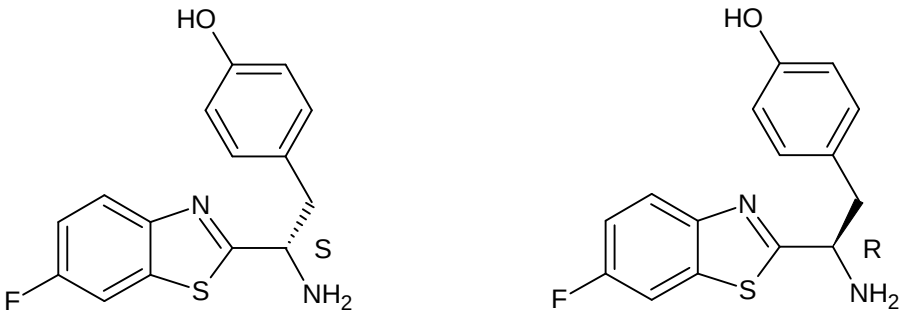
1.5. Optické izomery

Optická izomerie označuje jev, kdy molekula není shodná se svým zrcadlovým obrazem a je často přirovnávána k podobnosti pravé a levé ruky. Tohoto jevu lze docílit pouze u molekul, které obsahují alespoň jeden chirální uhlík, jak je vidět na **Obrázku 7**.



Obrázek 7 Struktura L a D tyrosinu

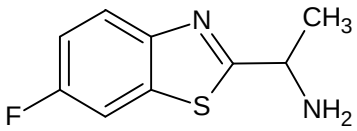
Vztah enantiomerů k biologické aktivitě je natolik významný z hlediska vazby na receptor, kdy jedna forma může být schopna vyvolat významný biologický účinek a druhá biologicky aktivní být vůbec nemusí, nebo může vyvolat účinek jiný, případně méně významný. Tento důležitý poznatek vede k přípravě sloučenin ve více optických formách, což vede k větší možnosti testování biologického ovlivnění organismu v závislosti na struktuře a vazby na příslušný receptor. Stejně tak je tomu i u sloučenin obsahujících benzthiazolový blok s navázanou AK. V tomto případě zajišťuje chiralitu α-uhlík právě navázané AK v našem případě α-uhlík tyrosinu (**Obrázek 8**).



Obrázek 8 Optická izomerie tyrosinových derivátů benzthiazolového bloku

1.6. Příprava 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu

Výchozí sloučeninou pro přípravu alaninových derivátů byl 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-amin (**Obrázek 9**).

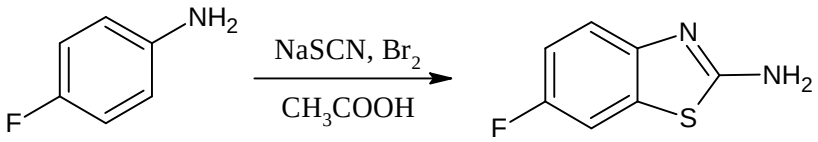


Obrázek 9 Struktura 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu

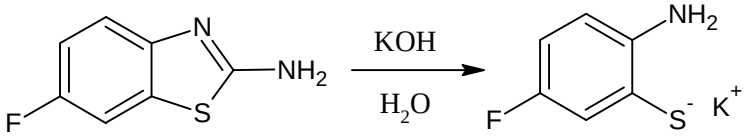
Jeho příprava byla čtyř kroková a vycházela z 4-fluoranilinu, který reagoval v ledové kyselině octové s thiokyanatanem sodným za přidávání kapalného bromu. Tato reakce (**Obrázek 10**) poskytla 2-amino-6-fluorbenzthiazol a následnou alkalickou hydrolýzou vodným roztokem hydroxidu draselného se získal vodný roztok 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného

(**Obrázek 11**). Do tohoto roztoku byl přidán alanin-*N*-karboxyanhydrid připravený cyklizací alaninu s fosgenem ve furanu (**Obrázek 12**) a kyselina chlorovodíková. Produktem této reakce byl hydrochlorid 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu (**Obrázek 13**), který se následně převedl *N*-ethyldiisopropylaminem na 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-amin (**Obrázek 14**) [16].

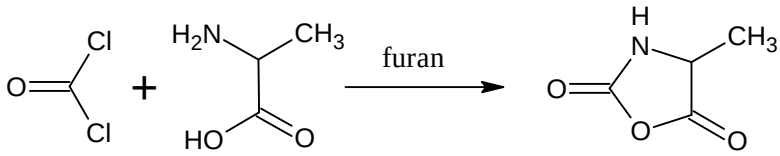
Tento postup s méně i více důležitými obměnami se stal základním postupem přípravy výchozí látky, pro zde uvedené nově syntetizované deriváty.



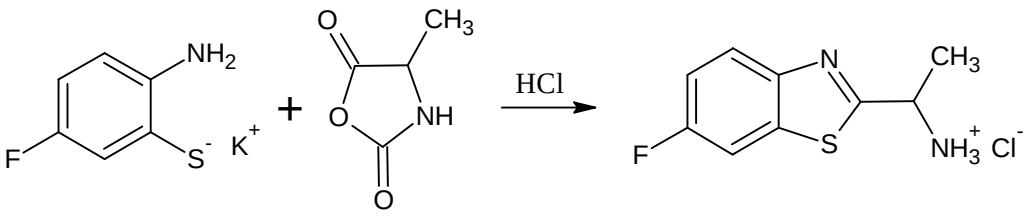
Obrázek 10 Příprava 2-amino-6-fluorbenzthiazolu



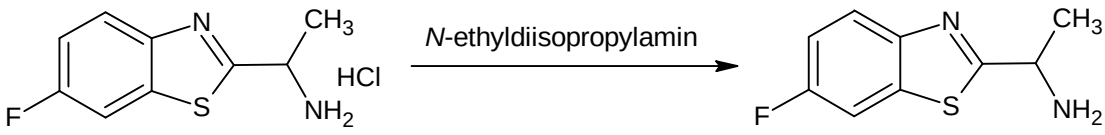
Obrázek 11 Příprava 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného



Obrázek 12 Příprava alanin-*N*-karboxyanhydridu



Obrázek 13 Příprava hydrochloridu 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu



Obrázek 14 Příprava 1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)ethan-1-aminu

2. Experimentální část

2.1. Komerčně dostupná chemická činidla

Fosgen - Synthesia a.s.

L-Tyrosin 99% - Acros Organics N.V.

Tetrahydrofuran extra dry - Acros Organics N.V.

Toluen p.a. - PENTA s.r.o.

NaOH pevný p.a. - PENTA s.r.o.

KOH pevný p.a. - PENTA s.r.o.

n-Hexan 95% - Sigma-Aldrich Co. LLC.

Kyselina chlorovodíková p.a. – PENTA s.r.o.

N-ethyldiisopropylamin 99 % - abcr GmbH

Methanol p.a. – Lach-Ner s.r.o.

Benzaldehyd 99 % - Sigma-Aldrich Co. LLC.

2-Methylbenzaldehyde 97 % - Sigma-Aldrich Co. LLC.

3-Nitrobenzaldehyd 99 % - Sigma-Aldrich Co. LLC.

3-Fluorbenzaldehyd 97 % - Sigma-Aldrich Co. LLC.

4-Methoxybenzaldehyd 98 % - Sigma-Aldrich Co. LLC.

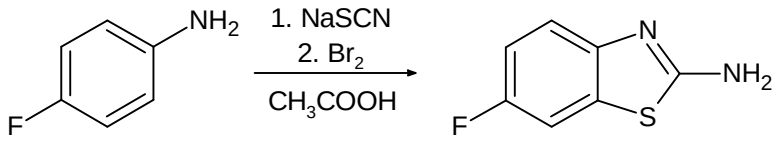
Tetrahydridoboritan sodný 97 % - abcr GmbH

Destilovaná voda

2.2. Příprava výchozí látky

2.2.1. Příprava 6-fluor-1,3-benzthiazol-2-aminu

Reakční schéma:



Násada:

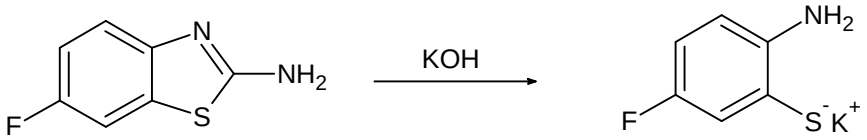
4-fluoranilin	68,8 g (0,62 mol)
NaSCN	105,6 g (1,3 mol)
Voda	600 ml
Toluen	116 g
Ledová kyselina octová	348,4 g
Brom	104 g (0,65 mol)
40 % NaOH	80 ml

Pracovní postup:

Do 1 l reaktoru bylo předloženo 105,6 g NaSCN a 348,4 g ledové kyseliny octové. Do této reakční směsi bylo při teplotě 15 – 25ºC nadávkováno 68,8 g 4-fluoranilinu a při této teplotě byla směs ještě 1 hodinu míchána. Poté do ní bylo během 3 hodin nadávkováno 104 g bromu tak, aby se teplota stále udržovala v rozmezí 15 – 25ºC. Při této teplotě byla směs míchána ještě 1 hodinu. Následně bylo přidáno 600 ml vody a 116 g toluenu. Teplota reakční směsi byla zvýšena na 70ºC a při této teplotě byla 30 minut míchána a zfiltrována přes Büchnerovu nálevku. Oddělená vodná vrstva byla zalkalizována na hodnotu pH >13 přídavkem 80 ml 40 % roztoku NaOH. Teplota během alkalizace byla udržována v rozmezí 30 – 40ºC. Vyloučený produkt byl odfiltrován na Büchnerově nálevce, promyt 5 x 100 ml vody a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 94,5 g produktu (89 % výtěžek).

2.2.2. Příprava 2-amino-5-fluorfenylthiolátu draselného

Reakční schéma:



Násada:

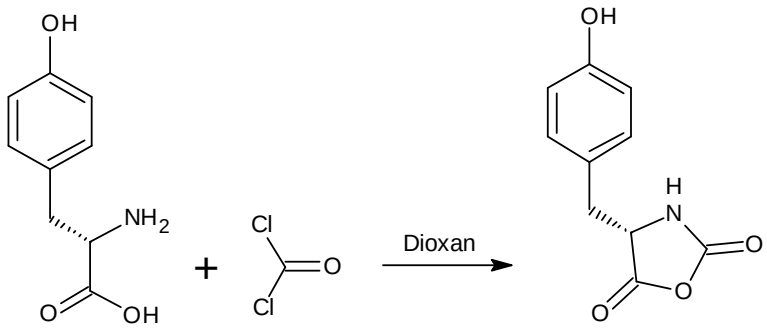
48% KOH	43,2 g (0,37 mol) 20,7 g 100% KOH
2-amino-6-fluorbenzthiazol	12,0 g (0,07135 mol)
Toluen	30 ml

Pracovní postup:

Do zadusíkované 100 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 43,2 g 48% KOH a 12 g 2-amino-6-fluorbenzthiazolu. Tato směs byla refluxována v inertní dusíkové atmosféře po dobu 5 hodin při teplotě 110 – 115^{o}C. Následně byla ochlazena na teplotu 50^{o}C a bylo přidáno 30 ml toluenu. Takto připravená reakční směs byla 0,5 hod. míchána a poté byla 0,5 hod. ponechána v klidu. Vodná vrstva byla oddělena a použita do další reakce. Bylo připraveno 53 g vodného roztoku 2-amino-5-fluorfenylthiolátu draselného.

2.2.3. Příprava (4S)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionu

Reakční schéma:



Násada:

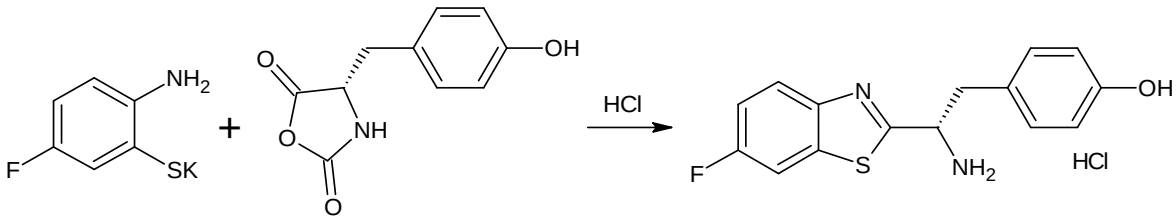
L-Tyr	18,3 g (0,102 mol)
Dioxan	150 ml
Fosgen	30 g (0,3 mol)

Pracovní postup:

Do 250 ml reaktoru se předložilo 18,3 g L-tyrosinu a 150 ml suchého dioxanu. Tato směs byla 0,5 hod. míchána při laboratorní teplotě. Následně do ní bylo během 1 hodiny nadávkováno 30 g fosgenu. Po nadávkování fosgenu byla směs postupně vyhřáta na teplotu 40 – 42^{o}C. Při této teplotě byla míchána, dokud se veškerý L-tyrosin nerozpustil (2 hod.). Poté byl ze směsi oddestilován dioxan tak, že teplota nepřestoupila 40^{o}C. Do destilačního zbytku bylo přidáno 150 ml hexanu. Vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt 50 ml hexanu.

2.2.4. Příprava (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl) ethanamin hydrochloridu

Reakční schéma:



Násada:

Koncentrovaná HCl	45,5 g
Voda	53 g
2-amino-5-fluorfenylthiolát draselný	55 g (0,071 mol)
L-Tyr-NCA	16,1 g (0,078 mol)

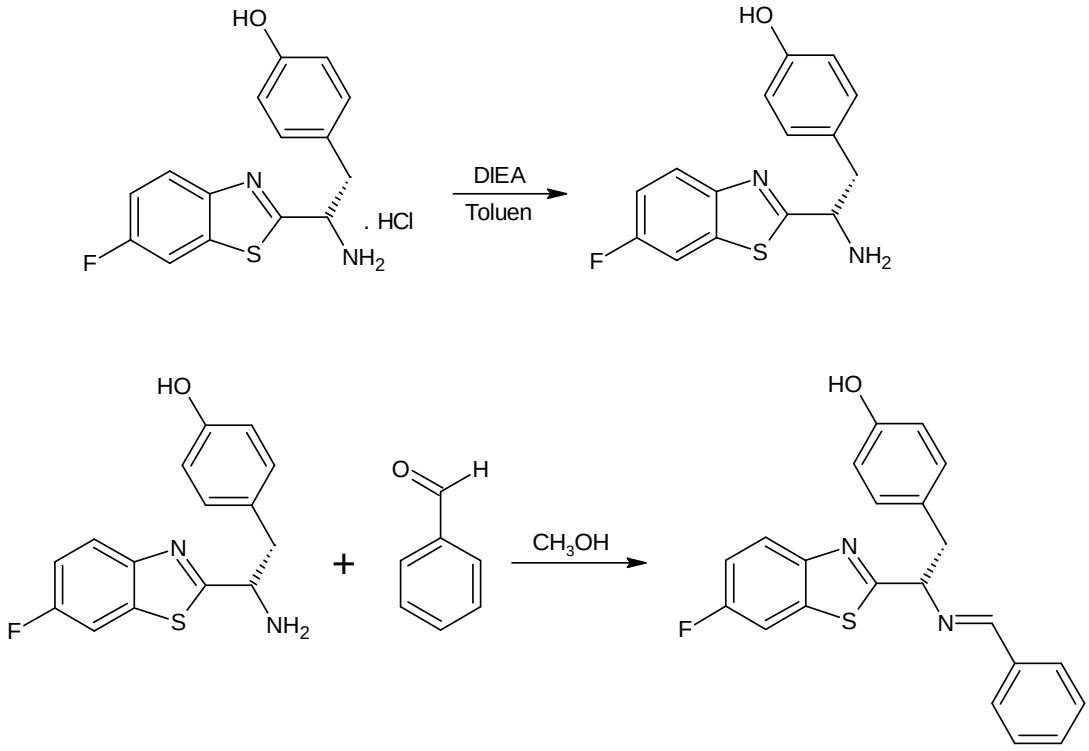
Pracovní postup:

Do 500 ml reaktoru bylo předloženo 45,5 g koncentrované HCl a 53 ml vody. Tato směs byla ochlazena na teplotu 0^{o}C a do ní byl postupně nadávkován vodný roztoku K^{+} soli tak, aby teplota nepřestoupila 5^{o}C. Následně bylo do směsi přidáno 16,1 g L-Tyr-NCA. Takto připravená směs byla vyhřáta na teplotu 50^{o}C a při této teplotě byla míchána 4 hodiny. Následně byla ochlazena na teplotu 20^{o}C. Vyloučený produkt byl odfiltrován na Büchnerově nálevce, promyt 2 x 30 ml toluenu a sušen na vzduchu**.** Bylo získáno 18,9 g (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl) ethanamin hydrochloridu (výtěžek 82 % - vztaženo na 4-fluoranilin).

2.3. Příprava Schiffových bazí

2.3.1. Příprava 4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid	1,3 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Methanol	30 ml
Benzaldehyd	0,42 g (0,004 mol) 0,41 ml
Hexan	30 ml

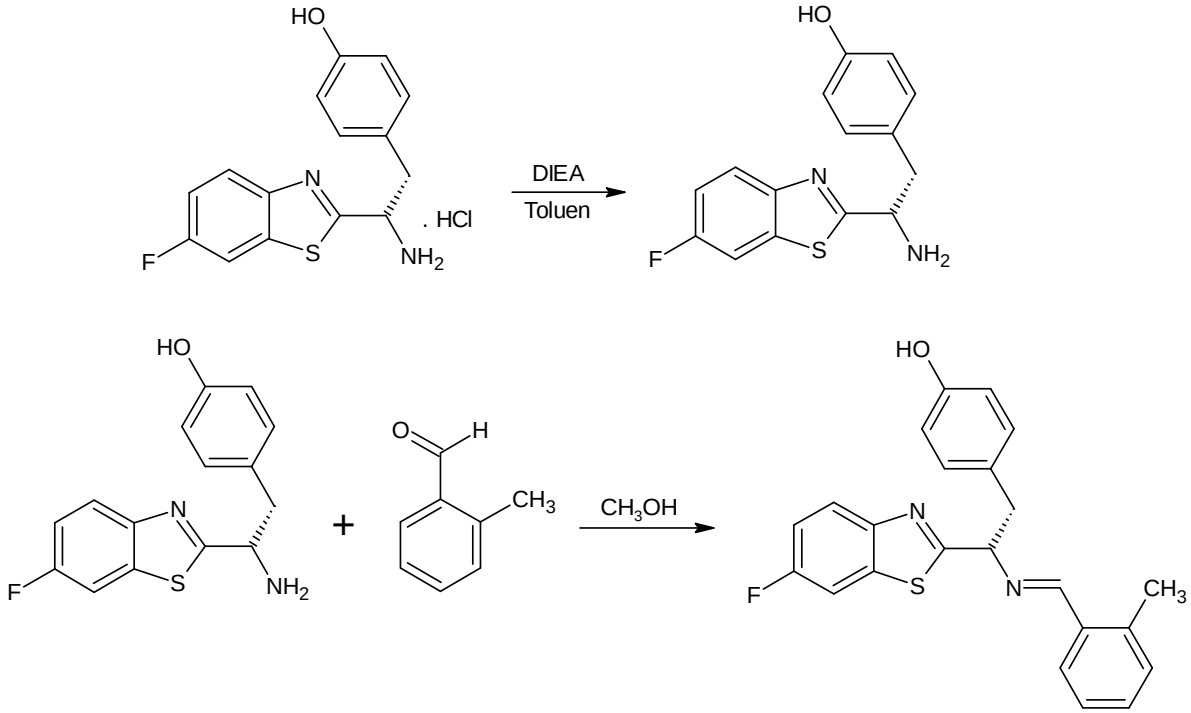
Pracovní postup:

Do 250 ml baňky bylo předloženo 1,3 g (1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochloridu, 40 ml toluenu a 30 ml destilované vody. Tato

směs byla za míchání upravena přídavkem *N*-ethyldiisopropylaminu na hodnotu pH 9 – 10. Horní vrstva obsahující toluen s uvolněnou bázi aminu byla oddělena a přefiltrována do 100 ml kulaté baňky. Z takto získané reakční směsi byl destilací za sníženého tlaku (50^{o}C / 60 - 80 mbar) oddestilován veškerý toluen. K získanému olejovitému destilačnímu zbytku bylo přidáno 30 ml methanolu a 0,41 ml benzaldehydu. Tato směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Po této době byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku (50^{o}C/ 160 - 200 mbar) oddestilován veškerý methanol. Získaný olejovitý destilační zbytek byl za horka rozpuštěn ve 30 ml hexanu. Ochlazením na teplotu 0 – 5^{o}C byl získán smetanově žlutý krystalický produkt. Ten byl izolován filtrací, promyt 5 ml vychlazeného hexanu a sušen stáním na vzduchu při laboratorní teplotě. Bylo připraveno 1,1 g produktu (73 % výtěžek).

2.3.2. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

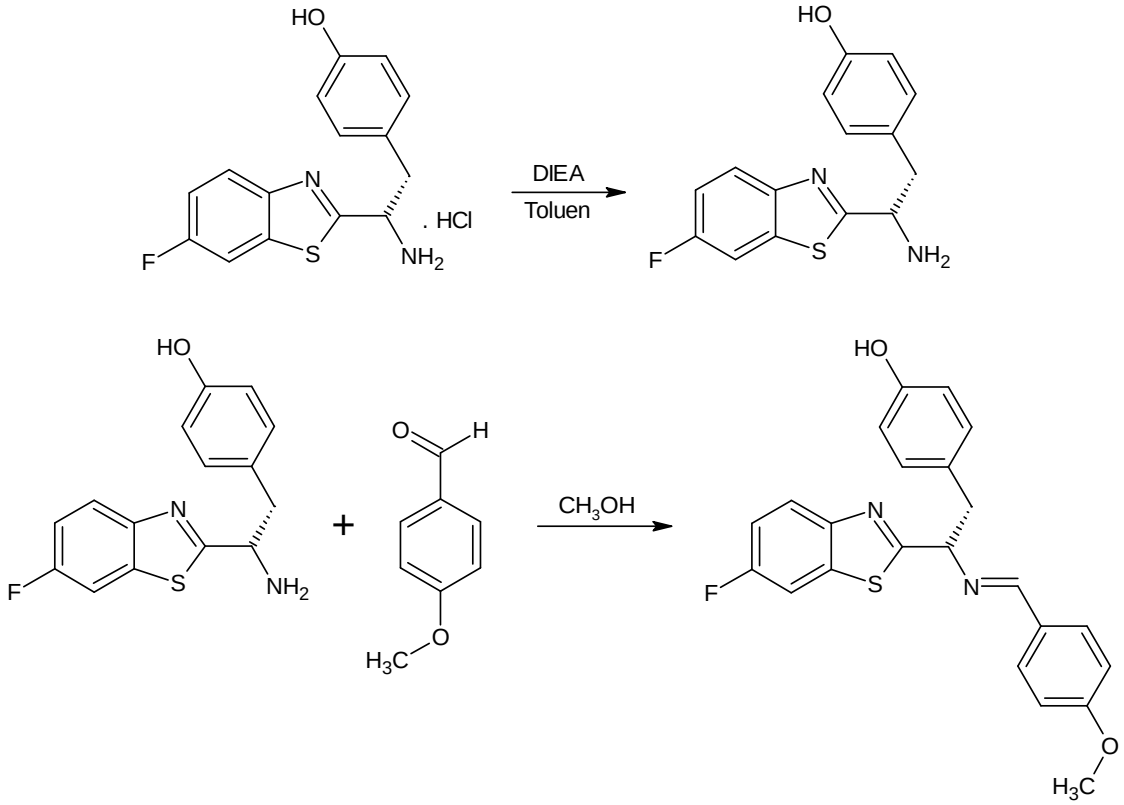
(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid	1,3 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Methanol	30 ml
2-methylbenzaldehyd	0,48g (0,004 mol)
Hexan	30 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,2 g produktu (77 % výtěžek).

2.3.3. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-methoxybenzyliden) amino)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

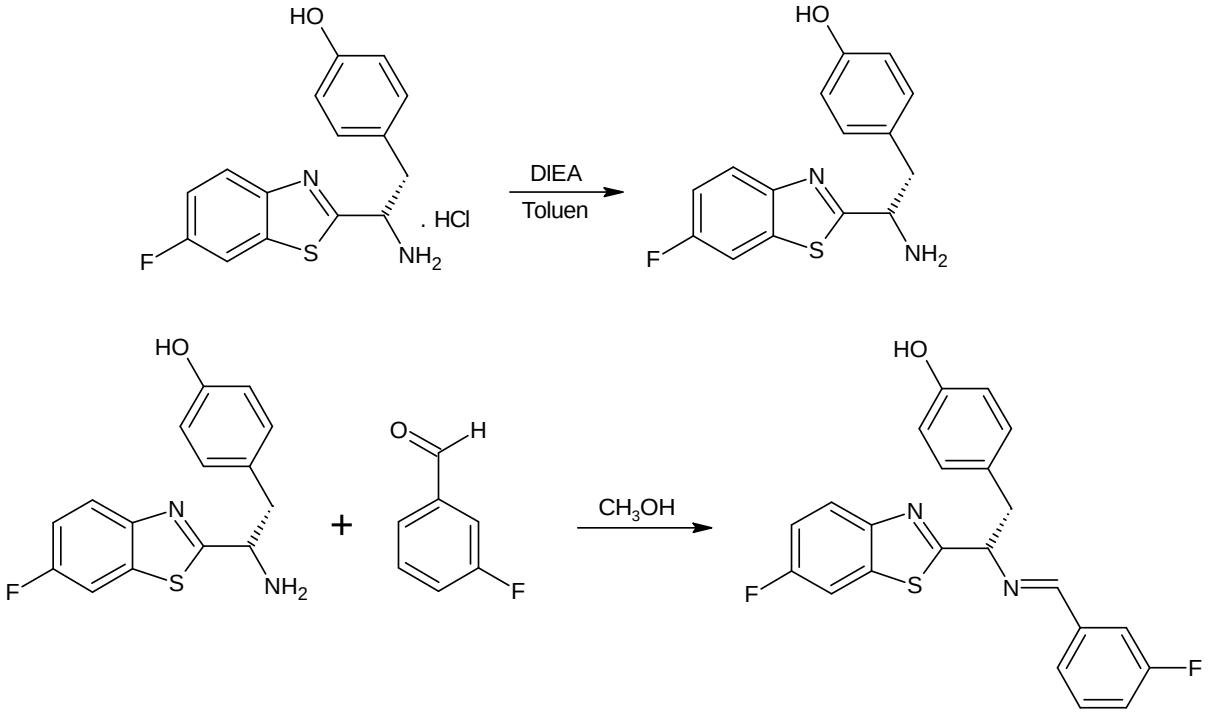
(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid	1,3 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Methanol	30 ml
4-anisaldehyd	0,54g (0,004 mol)
Hexan	30 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,3 g produktu (80 % výtěžek).

2.3.4. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-fluorbenzyliden) amino)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

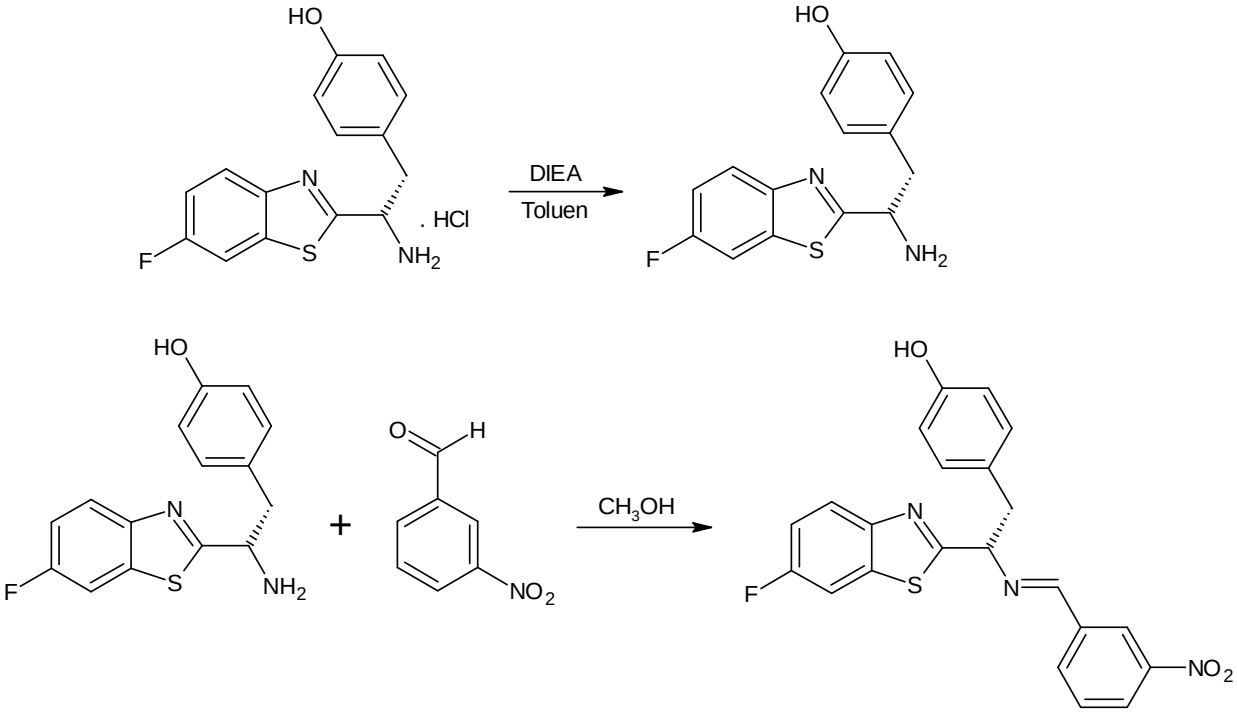
(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid	1,3 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Methanol	30 ml
3-fluorbenzaldehyd	0,50g (0,004 mol)
Hexan	30 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,1 g produktu (68 % výtěžek).

2.3.5. Příprava 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-nitrobenzyliden) amino)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid	1,3 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Methanol	30 ml
3-nitrobenzaldehyd	0,60g (0,004 mol)
Hexan	30 ml

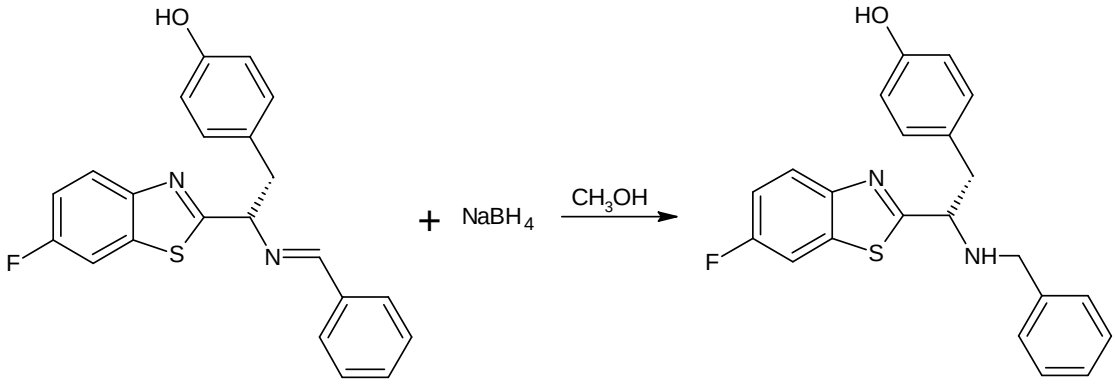
Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,3 g produktu (77 % výtěžek).

2.4. Příprava redukovaných Schiffových bazí

2.4.1. Příprava 4-[(2*S*)-2-(benzylamino)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

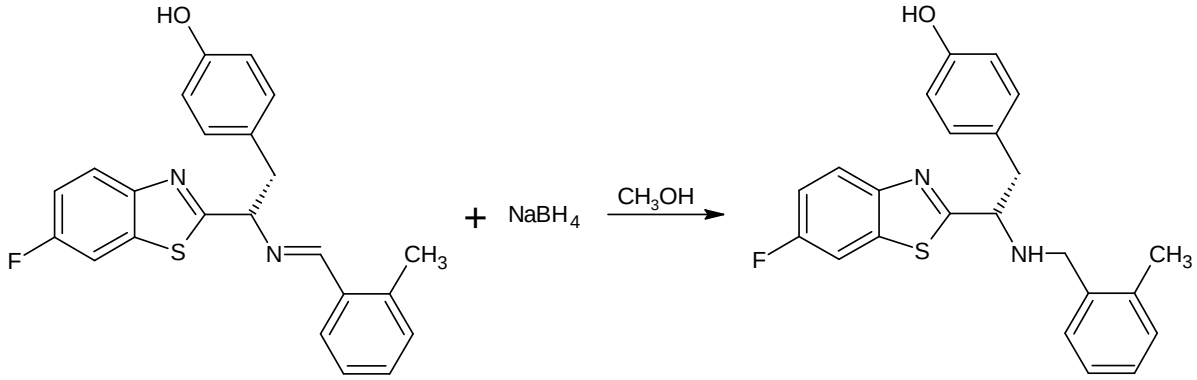
4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenol	1 g (0,0026 mol)
Tetrahydridoboritan sodný	0,4 g (0,011 mol)
Methanol	40 ml
Voda	60 ml

Pracovní postup:

Do 100 ml baňky byl předložen 1 g 4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu, který byl rozpuštěn v 40 ml methanolu. Do reakční směsi bylo následně v malých dávkách postupně přidáno 0,4 g tetrahydridoboritanu sodného. Tato směs byla dále míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Poté byla přelita do 250 ml baňky, do které přidáno 60 ml vody. Takto připravená směs byla hodinu míchána a po té byla ochlazena na teplotu 0 – 5°C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací, promyt 2 x 10 ml vody a sušen stáním na vzduchu při laboratorní teplotě. Bylo připraveno 0,92 g produktu (91 % výtěžek).

2.4.2. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino] ethyl}fenolu

Reakční schéma:



Násada:

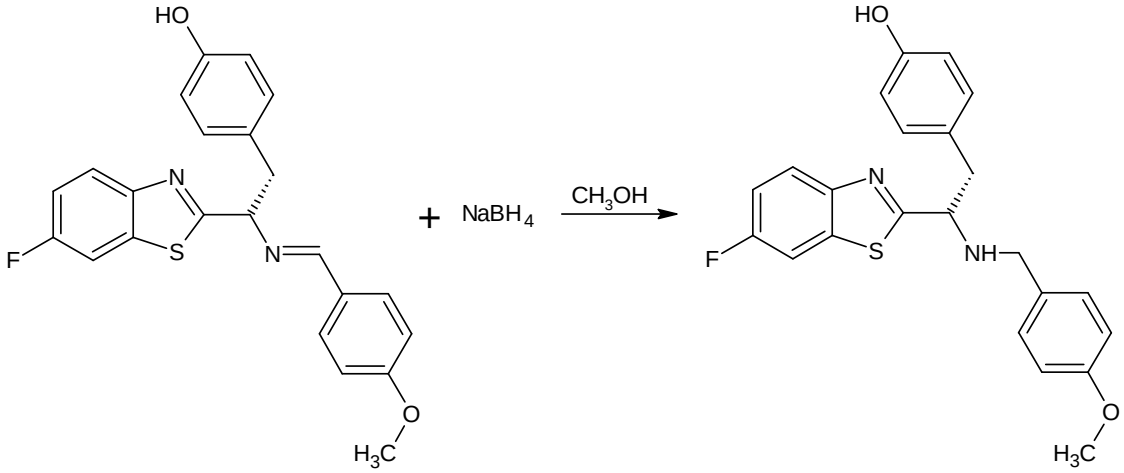
4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenol	1 g (0,0026 mol)
Tetrahydridoboritan sodný	0,4 g (0,011 mol)
Methanol	40 ml
Voda	60 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.4.1. Bylo získáno 0,9 g produktu (89 % výtěžek).

2.4.3. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(4-methoxybenzyl)amino] ethyl}fenolu

Reakční schéma:



Násada:

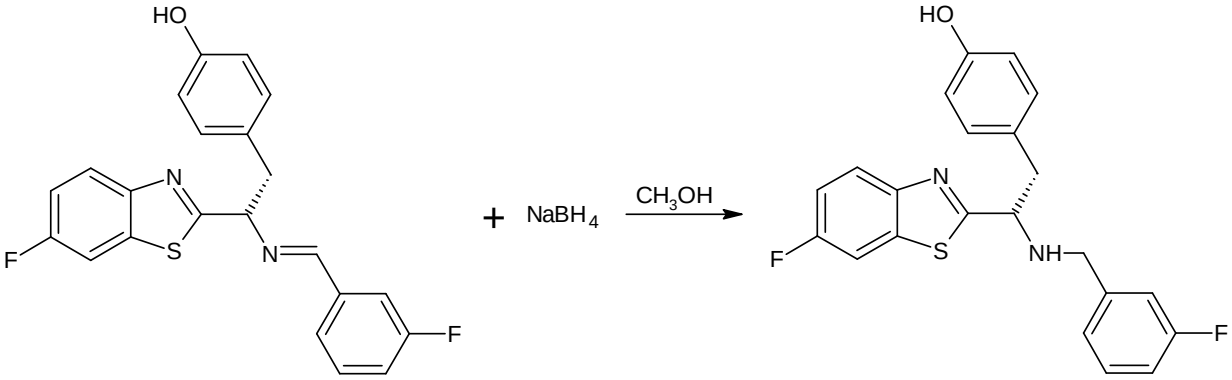
4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-methoxybenzyliden) amino)ethyl]fenol	1 g (0,0025 mol)
Tetrahydridoboritan sodný	0,4 g (0,011 mol)
Methanol	40 ml
Voda	60 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.4.1. Bylo získáno 0,93 g produktu (92 % výtěžek).

2.4.4. Příprava 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(3-fluorbenzyl)amino] ethyl}fenolu

Reakční schéma:



Násada:

4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-fluorbenzyliden) amino)ethyl]fenol	1 g (0,0025 mol)
Tetrahydridoboritan sodný	0,4 g (0,011 mol)
Methanol	40 ml
Voda	60 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsaným v kapitole 2.4.1. Bylo získáno 0,91 g produktu (90 % výtěžek).

2.5. Metody charakterizace

2.5.1. Bod tání

Teplota tání byla stanovena pomocí bodotávku Büchi Melting Point B -540. U bodotávku je možnost sledovat proces tání přes zvětšovací sklo a průběh reakce je viditelný na LCD displeji.

2.5.2. NMR spektroskopie

NMR spektra byla měřena v hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K na přístroji Bruker Avance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5-ti milimetrové širokopásmové laditelné sondě a frekvence použité při měření byly u ^{1}H spekter 400,13 MHz, pro ^{13}C spektra pak 100,62 MHz, a ^{19}F spektra 376,46 MHz. Všechna NMR spektra (^{1}H, ^{13}C a ^{19}F) byla měřena standardním způsobem. Hodnoty ^{1}H a ^{13}C chemických posunů byly vztaženy vůči signálu rozpouštědla (δ(^{1}H) = 2,5 ppm (δ(^{13}C) = 39,5 ppm (DMSO) a přepočteny do δ-stupnice.

2.5.3. Optická otáčivost

K měření byl použit Polarimetr M341 Perkin-Elmer. Polarimetr má zabudovanou sodíkovou výbojku (Na 589 nm) a rtuťovou výbojku (Hg 578, 546, 436 a 365 nm). Přístroj byl kalibrován na methanol.

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

l = 1
c = [g/100ml]

2.5.4. Elementární analýza

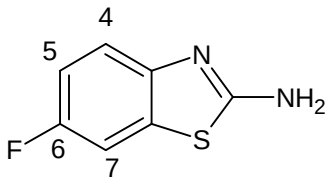
Elementární analýza byla stanovena na analyzátoru Flash 2000 CHNS Analyzer od firmy ThermoFisher Scientific.

2.5.5. Stanovení optické čistoty

Stanovení optické čistoty připravených meziproduktů, která byla provedena kapilární elektroforézou. Separace byla provedena v nepokryté křemenné kapiláře o celkové délce 60 cm a vnitřním průměru 50 µm, při 20°C a 20 kV. Použit byl fosforečnanový pufr o koncentraci 50 mmol/l (základního elektrolyt) o pH 3,50 s přídavkem 10 mmol/l β-cyklodextrinu. Za těchto podmínek byla zjištěna optická čistota vyšší než 99 %.

2.6. Charakteristika připravených látek

2.6.1. 2-amino-6-fluor-1,3-benzthiazol



Vzhled: Nažloutlá pevná látka

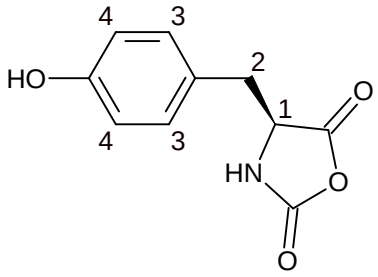
Bod tání: 183 - 185 °C

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 7,57 (1H, dd, ^{4}J = 2,5 Hz,^{3}J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,46 (2H, s, N*H*$_2$); 7,29 (1H, dd, ^{3}J = 8,7 Hz, ^{4}J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,03 (1H,dt,^{4}J = 2,4 Hz, ^{3}J = 9,2 Hz, ^{3}J(^{19}F, ^{1}H) = 9,2 Hz, H5).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 166,4 (d, ^{4}J(^{19}F,^{13}C) = 2,4 Hz); 157,2 (d, ^{1}J(^{19}F,^{13}C) = 235,7 Hz); 149,5; 131,8 (d, ^{3}J(^{19}F,^{13}C) = 11,5 Hz); 118,1 (d, ^{3}J(^{19}F,^{13}C) = 8,6 Hz); 112,7 (d, ^{2}J(^{19}F,^{13}C) = 23,6 Hz); 107,8 (d, ^{2}J(^{19}F,^{13}C) = 27,0 Hz).

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -122,4

2.6.2. (4*S*)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion



Vzhled: Bílá krystalická látka

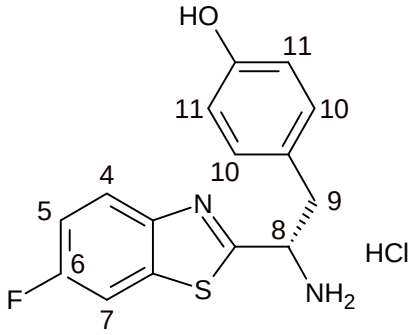
Výtěžek: 92%

Bod tání: 89-90°C

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 9,08 (1H, s, NH); 6,96 (2H, d, ^{3}J(^{1}H, ^{1}H) = 8,6 Hz, H3); 6,69 (2H, d, ^{3}J (^{1}H, ^{1}H) = 8,6 Hz, H4); 4,69 (1H, t, ^{3}J (^{1}H, ^{1}H) = 4,9 Hz H1); 4,31 (1H, s, OH); 2,90 (2H, d, ^{3}J (^{1}H, ^{1}H) = 4,9 Hz, H2).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 171,0; 156,6; 151,8; 130,8; 124,6; 115,3; 58,6; 35,5.

2.6.3. ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 83%

Bod tání: 244 - 246 °C

$[\alpha]_D^{25}$: - 13,4 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 9,43 (1H, s, OH); 9,01 (3H, s, NH_3^+); 8,05 (1H, dd, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 9.1 Hz,^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4.8 Hz, H4); 8,03 (1H, dd, ^4J(^{1}H, ^{1}H) = 2,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8.8 Hz, H7); 7,42 (1H, dt, ^4J(^{1}H, ^{1}H) = 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,00 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,6 Hz, H11); 6,67 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,6 Hz, H12); 5,07 (1H, m, H8); 3,24 (1H dd, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 6,1 Hz, ^2J(^{1}H, ^{1}H) = 10,1 Hz, H9); 3,22 (1H dd, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 6,1 Hz, ^2J(^{1}H, ^{1}H) = 10,1 Hz, H9).

^{13}C NMR (100.62 MHz, DMSO-d6): δ = 167,1 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,2 Hz); 159,9 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 243,9 Hz); 156,6; 148,4; 136,1 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 12,0 Hz), 130,4; 124,8; 124,1 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9.9 Hz); 115.5; 115,2 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 25,0 Hz); 109,0 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 27,5 Hz); 53,3; 38,7.

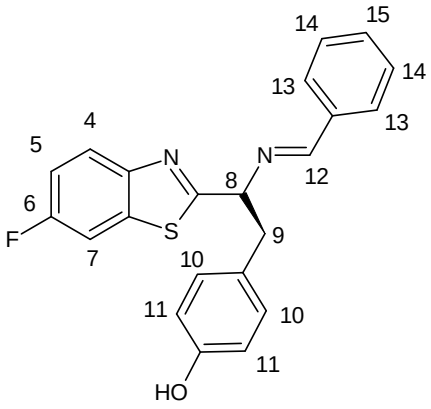
^{19}F NMR (376.46 MHz, DMSO-d$_6$): δ = -115,2

Elementární analýza: $C_{15}H_{14}ClFN_2OS$ (M_r = 324,80)

Vypočteno: C (55,47 %), H (4,34 %), N (8,62 %), S (9,87 %)

Stanoveno: C (55,62 %), H (4,22 %), N (8,77 %), S (9,72 %)

2.6.4. 4-[(2*S*)-2-benzylidenamino]-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenol



Vzhled: Smetanově bílá krystalická látka

Výtěžek: 75 %

B.t.: 147,7–152,2°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 26,5 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,22 (1H, s, OH); 8,09 (1H, s, H12); 8,00 (1H, dd, ^3J = 9,0 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,98 (1H, dd, ^4J = 2,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,7 Hz, H7); 7,73 (2H, dd, ^3J = 7,5 Hz, ^4J = 1,9 Hz, H13); 7,48 (3H, m, H14, H15); 7,37 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 6,94 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H11); 6,60 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H10); 5,00 (1H, m, H8); 3,22 (1H, dd, ^2J = 9,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,6 Hz, H9); 3,21 (1H, dd, ^2J = 9,5 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,8 Hz, H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 175,0 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,1 Hz); 163,3; 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,4 Hz); 155,9; 149,7; 135,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 12,4 Hz); 135,4; 131,3; 130,8; 128,8; 128,1; 127,1; 123,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,7 Hz); 115,0; 114,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,8 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,8 Hz); 72,8; 42,7.

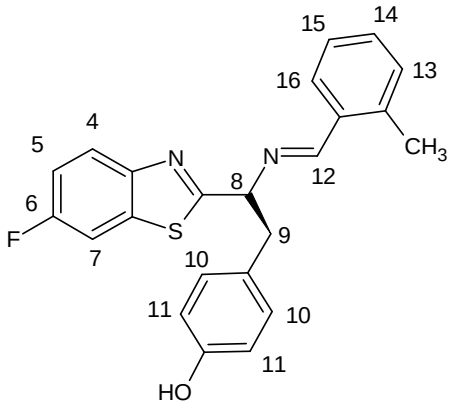
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -117,0

Elementární analýza: $C_{22}H_{17}FN_2OS$ (M_r = 376,45)

Vypočteno: C (70,19 %), H (4,55 %), N (7,44 %), S (8,52 %)

Stanoveno: C (77,30 %), H (4,44 %), N (7,28 %), S (8,67 %)

2.6.5. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden)amino)ethyl]fenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 77 %

B.t.: 149,2–150,5°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 29,2 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,23 (1H, s, OH); 8,24 (1H, s, H12); 8,01 (1H, dd, ^3J = 9,0 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 5,0 Hz, H4); 7,98 (1H, dd, ^4J = 2,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,7 Hz, H7); 7,79 1H, dd, ^3J = 7,6 Hz, ^4J = 1,4 Hz, H16); 7,37 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,7 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,79 (1H, dt, ^3J = 7,6 Hz, ^4J = 1,6 Hz, H15); 7,27 (1H 7, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 7,6 Hz, H14); 7,20 (1H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 7,6 Hz, H13); 6,96 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H11); 6,63 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H10); 5,02 (1H, m, H8); 3,22 (1H, dd, ^2J = 9,5 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,7 Hz, H9); 3,21 (1H, dd, ^2J = 9,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,9 Hz, H9); 2,27 (3H,s, C*H*$_3$).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 175,4 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,0 Hz); 162,3; 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,2 Hz); 155,9; 149,8 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,4 Hz); 137,9; 135,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,6 Hz); 133,2; 130,8; 130,7; 127,6; 127,0; 126,1; 123,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,6 Hz); 114,9; 114,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,8 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,8 Hz); 72,9; 42,8; 18,8.

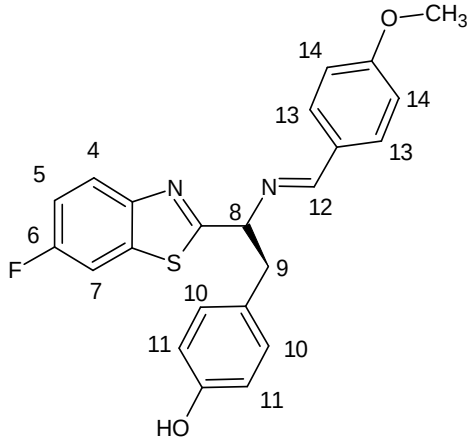
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -116,8

Elementární analýza: $C_{23}H_{19}FN_2OS$ (M_r = 390,47)

Vypočteno: C (70,75 %), H (4,90 %), N (7,17 %), S (8,21 %)

Stanoveno: C (70,89 %), H (4,84 %), N (7,32 %), S (8,12 %)

2.6.6. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-methoxybenzyliden)amino) ethyl]fenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 70 %

B.t.: 51,1–54,2°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 30,5 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,21 (1H, s, OH); 8,00 (1H, dd, ^3J = 8,9 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 5,0 Hz, H4); 7,99 (1H, s, H12); 7,97 (1H, dd, ^4J = 2,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,7 Hz, H7); 7,67 (2H, d, ^3J = 8,8 Hz, H13); 7,36 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,7 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,00 (2H, d, ^3J = 8,8 Hz, H14); 6,94 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H11); 6,60 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H10); 4,92 (1H, m, H8); 3,80 (3H, s, OC$\underline{H_3}$); 3,22 (1H, dd, ^2J = 9,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,7 Hz, H9); 3,21 (1H, dd, ^2J = 9,9 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 4,0 Hz, H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 175,4 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,2 Hz); 162,4; 161,7; 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,3 Hz); 155,8; 149,7; 135,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,8 Hz); 130,7; 129,8; 128,2; 127,2; 123,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,5 Hz); 114,9; 114,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,5 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,8 Hz); 72,8; 55,3; 42,7.

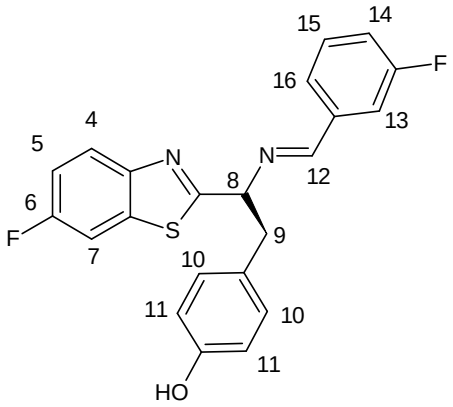
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -116,90

Elementární analýza: $C_{23}H_{19}FN_2O_2S$ (M_r = 406,47)

Vypočteno: C (67,96 %), H (4,71 %), N (6,89 %), S (7,89 %)

Stanoveno: C (67,80 %), H (4,74 %), N (7,04 %), S (7,72 %)

2.6.7. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-fluorbenzyliden)amino)ethyl]fenol



Vzhled: Nažloutlá krystalická látka

Výtěžek: 72 %

B.t.: 133,8–135,9°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 24,0 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,24 (1H, s, OH); 8,09 (1H, s, H12); 8,01 (1H, dd, ^3J = 8,9 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ^4J = 2,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,53 (3H, m, H13, H14, H16); 7,37 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,33 (1H, m, H14); 6,95 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H11); 6,60 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H10); 5,01 (1H, m, H8); 3,22 (1H, dd, ^2J = 9,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 3,8 Hz, H9); 3,21 (1H, dd, ^2J = 9,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 4,0 Hz, H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 174,6 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,2 Hz); 162,3 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,2 Hz); 162,3 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 244,5 Hz); 162,1 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 2,4 Hz); 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,8 Hz); 155,9; 149,8 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,5 Hz); 137,8 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 7,4 Hz); 135,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,7 Hz); 131,0 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 8,2 Hz); 130,8; 127,0; 124,6 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 2,5 Hz); 123,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,6 Hz); 118,2 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 21,5 Hz); 115,0; 114,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,7 Hz); 113,8 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 21,9 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 27,0 Hz); 72,7; 42,6.

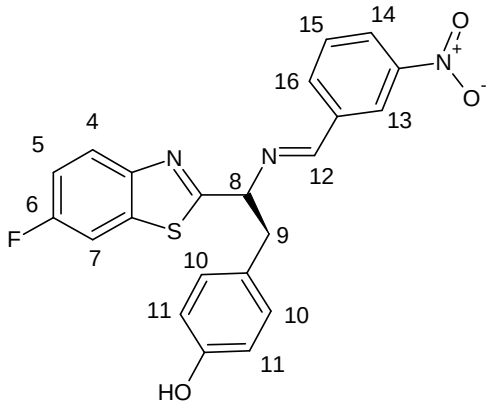
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -112,7; -116,8

Elementární analýza: $C_{22}H_{16}F_2N_2OS$ (M_r = 394,44)

Vypočteno: C (66,99 %), H (4,09 %), N (7,10 %), S (8,13 %)

Stanoveno: C (66,87 %), H (4,02 %), N (7,28 %), S (8,24 %)

2.6.8. 4-[(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(3-nitrobenzyliden)amino)ethyl]fenol



Vzhled: Světle žlutá krystalická látka

Výtěžek: 78 %

B.t.: 172,1–173,7°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 34,7 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,23 (1H, s, OH); 8,56 (1H, m, H13); 8,33 (1H, dd, ^4J = 1,0 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,2 Hz, H14); 8,26 (1H, s, H12); 8,13 (1H, d, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 7,7 Hz, H16); 8,01 (1H, dd, ^3J = 9,0 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,98 (1H, dd, ^4J = 2,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,77 (1H, t, ^3J = 7,9Hz, H15); 7,37 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,7 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,0 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,0 Hz, H5); 6,96 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H11); 6,60 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H10); 5,07 (1H, m, H8); 3,26 (1H, dd, ^2J = 9,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 4,3 Hz, H9); 3,25 (1H, dd, ^2J = 9,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 4,0 Hz, H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 174,2 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,1 Hz); 161,5; 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,4 Hz); 155,9; 149,6; 148,2; 136,8; 135,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,7 Hz); 134,4; 130,8; 130,6; 126,8; 125,7; 123,7 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,7 Hz); 121,9; 115,0; 114,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,7 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 27,1 Hz); 72,7; 42,6.

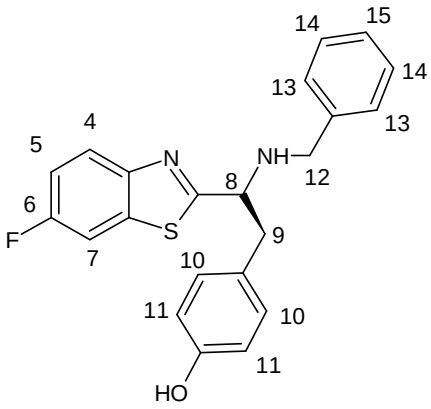
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -116,9

Elementární analýza: $C_{22}H_{16}FN_3O_3S$ (M_r = 421,44)

Vypočteno: C (62,70 %), H (3,83 %), N (9,97 %), S (7,61 %)

Stanoveno: C (62,88 %), H (3,88 %), N (10,12 %), S (7,52 %)

2.6.9. 4-[(2*S*)-2-(benzylamino)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenol



Vzhled: Smetanově bílá pevná látka

Výtěžek: 88 %

B.t.: 85,8–88,2°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 46,7 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,22 (1H, s, OH); 7,96 (1H, dd, ^4J = 2,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,91 (1H, dd, ^3J = 8,9 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,31 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,23 (5H, m, H13, H14, H15); 6,94 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H11); 6,62 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H10); 4,19 (1H, m, H8); 3,66 (1H, dd, ^2J = 7,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 6,2 Hz, H12); 3,62 (1H, dd, ^2J = 7,3 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 6,2 Hz, H12); 3,03 (1H, dd, ^2J = 7,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,8 Hz, H9); 3,02 (1H, dd, ^2J = 7,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,8 Hz, H9); 2,83 (1H, m, N*H*).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 178,5 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,1 Hz); 159,4 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 241,9 Hz); 155,9; 149,9 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,4 Hz); 139.9; 136,0 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,7 Hz); 130,1; 128,1; 127,8; 127,4; 126,7; 123,5 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,5 Hz); 115,0; 114,1 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,9 Hz); 108,5 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,7 Hz); 61,4; 51,0; 41,5.

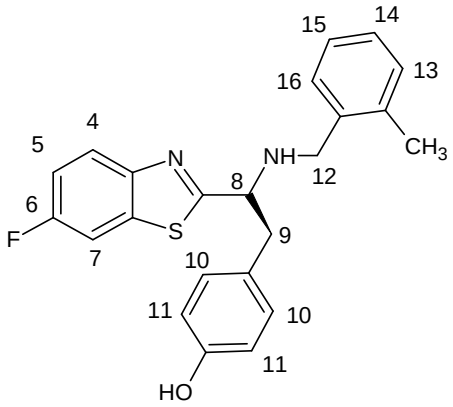
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -117,0

Elementární analýza: $C_{22}H_{19}FN_2OS$ (M_r = 378,46)

Vypočteno: C (69,82 %), H (5,06 %), N (7,40 %), S (8,47 %)

Stanoveno: C (69,97 %), H (5,00 %), N (7,27 %), S (8,61 %)

2.6.10. 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenol



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 87 %

B.t.: 70,9–73,6°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 51,2 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,24 (1H, s, OH); 7,98 (1H, dd, ^4J = 2,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,93 (1H, dd, ^3J = 8,9 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,32 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,17 – 7,07 (4H, m, H13, H14, H15, H16); 6,98 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H11); 6,63 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,4 Hz, H10); 4,24 (1H, m, H8); 3,62 (1H, dd, ^2J = 7,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,4 Hz, H12); 3,61 (1H, dd, ^2J = 7,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,6 Hz, H12); 3,04 (1H, dd, ^2J = 8,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,6 Hz, H9); 3,02 (1H, dd, ^2J = 8,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,5 Hz, H9); 2,53 (1H, m, N*H*); 2,11 (3H,s, C*H*$_3$).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 178,6 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,1 Hz); 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 241,9 Hz); 156,0; 149,9 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,4 Hz); 137,7; 136,1; 136,0 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,6 Hz); 130,1; 129,9; 128,4; 127,4; 126,8; 125,6; 123,5 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,5 Hz); 115,1; 114,2 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 25,0 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,8 Hz); 61,8; 49,2; 41,4; 18,4.

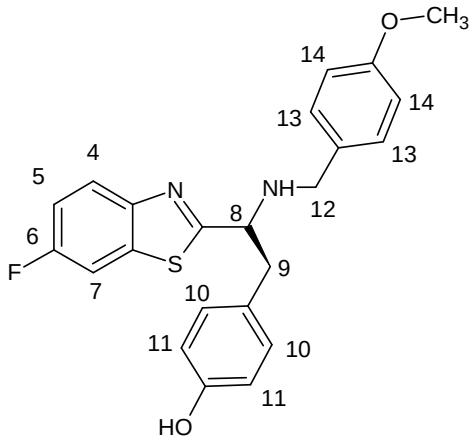
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -116,9

Elementární analýza: $C_{23}H_{21}FN_2OS$ (M_r = 392,49)

Vypočteno: C (70,38 %), H (5,39 %), N (7,14 %), S (8,17 %)

Stanoveno: C (70,49 %), H (5,30 %), N (7,30 %), S (8,05 %)

2.6.11. 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(4-methoxybenzyl)amino]ethyl}fenol



Vzhled: Nažloutlá pevná látka

Výtěžek = 88 %

B.t. = 152,1–154,9°C

$[\alpha]_D^{25}$ = **-** 30,5 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,21 (1H, s, OH); 7,95 (1H, dd, ^4J = 2,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,91 (1H, dd, ^3J = 8,9 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 4,9 Hz, H4); 7,32 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,7 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,10 (2H, d, ^3J = 8,6 Hz, H13); 6,93 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,3 Hz, H11); 6,82 (2H, d, ^3J = 8,6 Hz, H14); 6,62 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,3 Hz, H10); 4,18 (1H, m, H8); 3,71 (3H, s, OC*H*$_3$); 3,59 (1H, dd, ^2J = 7,0 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,6 Hz, H12); 3,58 (1H, dd, ^2J = 7,0 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,4 Hz, H12); 3,01 (1H, dd, ^2J = 7,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,9 Hz, H9); 3,02 (1H, dd, ^2J = 7,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,9 Hz, H9); 2,70 (1H, m, N*H*).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 178,8 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 3,3 Hz); 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 241,8 Hz); 158,2; 155,9; 149,9 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,5 Hz); 136,0 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,2 Hz); 131,8; 130,2; 129,1; 127,4; 123,5 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,3 Hz); 115,1; 114,1 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,8 Hz); 113,5;108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,7 Hz); 61,2; 55,0; 50,5; 41,5.

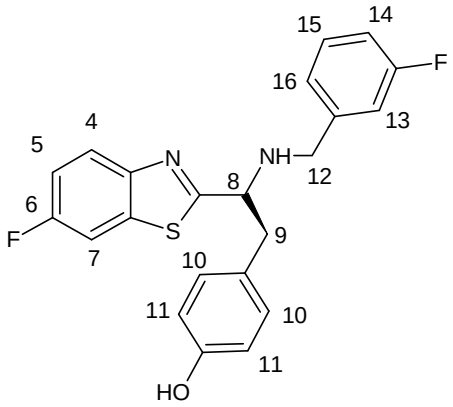
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -116,90

Elementární analýza: $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ (M_r = 408,49)

Vypočteno: C(67,63 %), H(5,18 %), N(6,86 %), S(7,85 %)

Stanoveno: C(67,77 %), H(5,10 %), N(7,00 %), S(7,70 %)

2.6.12. 4-{(2*S*)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(3-fluorbenzyl)amino]ethyl}fenol



Vzhled: Žlutá až hnědá pevná látka

Výtěžek: 85 %

B.t.: 124,43–126,8°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 49,8 (c = 1, methanol)

^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 9,24 (1H, s, OH); 7,95 (1H, dd, ^4J = 2,6 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 8,8 Hz, H7); 7,91 (1H, dd, ^3J = 9,0 Hz, ^4J(^{19}F, ^{1}H) = 5,0 Hz, H4); 7,31 (1H, dt,^4J(^{1}H, ^{1}H)= 2,6 Hz, ^3J(^{1}H, ^{1}H)= 9,1 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 9,1 Hz, H5); 7,28 (1H, m, H15); 7,01 (3H, m, H13, H14, H16); 6,94 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H11); 6,62 (2H d, ^3J(^{1}H, ^{1}H) = 8,5 Hz, H10); 4,18 (1H, m, H8); 3,69 (1H, dd, ^2J = 7,2 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,0 Hz, H12); 3,68 (1H, dd, ^2J = 6,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 4,8 Hz, H12); 3,04 (1H, dd, ^2J = 7,8 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,8 Hz, H9); 3,02 (1H, dd, ^2J = 7,7 Hz, ^3J(^{19}F, ^{1}H) = 5,8 Hz, H9); 2,95 (1H, m, N*H*).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*6): δ = 178,3 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 2,9 Hz); 162,2 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 243,4 Hz); 159,5 (d, ^1J(^{19}F, ^{13}C) = 242,0 Hz); 156,0; 149,9 (d, ^5J(^{19}F, ^{13}C) = 1,5 Hz); 143,2 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 7,0 Hz); 136,0 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 11,5 Hz); 130,2; 129,9 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 8,3 Hz); 127,4; 123,7 (d, ^4J(^{19}F, ^{13}C) = 2,3 Hz); 123,5 (d, ^3J(^{19}F, ^{13}C) = 9,6 Hz); 115,1; 114,3 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 21,3 Hz); 114,1 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 24,8 Hz); 113,4 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C) = 21,0 Hz); 108,6 (d, ^2J(^{19}F, ^{13}C)) = 26,8 Hz); 61,4; 50,3; 41,5.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = -113,6; -116,9

Elementární analýza: $C_{22}H_{18}F_2N_2OS$ (M_r = 396,45)

Vypočteno: C (66,65 %), H (4,58 %), N (7,07 %), S (8,09 %)

Stanoveno: C (66,81 %), H (4,52 %), N (6,95 %), S (8,24 %)

3. Diskuze

V rámci bakalářské práce byl připraven výchozí ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid. Tato sloučenina byla připravena třístupňovou syntézou. V prvním reakčním stupni reagoval 2-amino-6-fluorbenzthiazol s vodným roztokem hydroxidu draselného za vzniku 2 amino-5-fluorthiofenolátu draselného. Ve druhé reakčním stupni reagoval L-tyrosin s plynným fosgenem v dioxanu za (4*S*)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionu. V posledním reakčním stupni byl v první fázi 2-amino-5-fluorthiofenolát draselný převeden reakcí s kyselinou chlorovodíkovou na 2-amino-5-fluorbenzenthiol hydrochlorid. Takto připravený 2-amino-5-fluorbenzenthiol hydrochlorid reagoval v další fázi s (4*S*)-4-(4-hydroxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionem za vzniku požadovaného ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochloridu, který byl izolován filtrací a ve formě hydrochloridu byl použit do další syntézy. Bylo dosaženo 82 % výtěžku. Druhý optický izomer nebyl z důvodu vysoké ceny D-tyrosinu syntetizován.

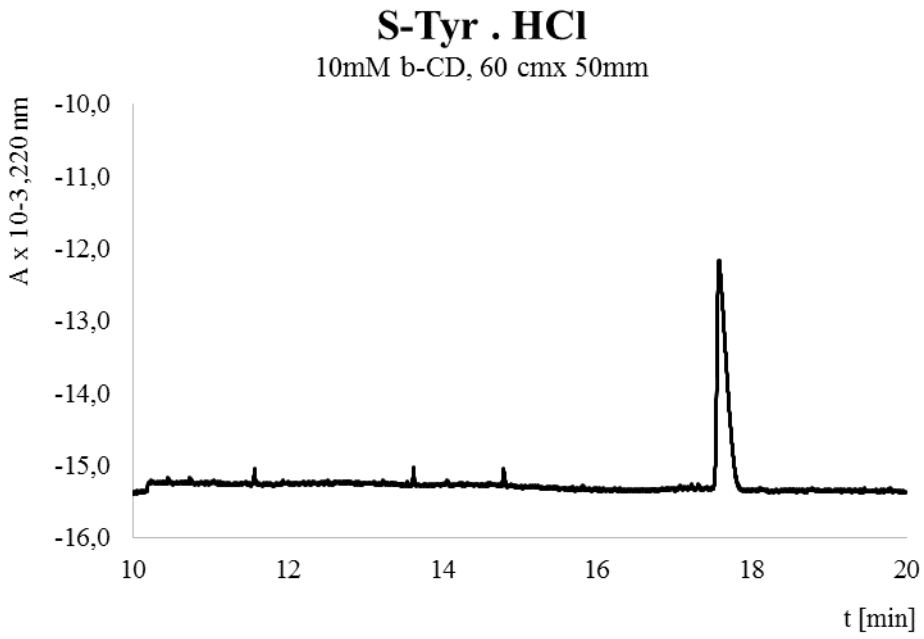
3.1. Stanovení optické čistoty

Důležitý předpoklad pro přípravu jednoho z enantiomerů je optická čistota výchozí látky, kterou lze ověřit kapilární elektroforézou, případně HPLC s použitím chirální kolony. Při kapilární elektroforéze dochází k dělení optických izomerů organických látek na základě rozdílné pohyblivosti v elektrickém poli. Aby byla separace enantiomerů úspěšná, je nutné vytvořit stereoselektivní podmínky v separačním prostředí, tedy v základním elektrolytu. Tohoto prostředí lze docílit buď přidáním vhodného chirálního selektoru do základního elektrolytu v kapilární zónové elektroforéze, použitím chirálních tenzidů v micelární elektrokinetické chromatografii, nebo zabudováním selektoru do gelu umístěného v separační kapiláře při kapilární gelové elektroforéze[22]. Mezi nejčastěji používané chirální selektory patří cyklodextriny[23, 24].

Přidáním cyklodextrinů do základního elektrolytu dochází k vytvoření komplexu, jehož pohyblivost v elektrickém poli spolu se stabilitou komplexu ovlivňuje výslednou separaci. Využití cyklodextrinů při chirálních separacích aminokyselin je nejčastěji spojeno se separací fluorescenčně značených aminokyselin pomocí neutrální α-, β- a γ-cyklodextrinů

nebo jejich derivátů (methyl-β-CD, 2-hydroxypropyl-γ-CD)[25]. Pomocí úpravy velikosti kavity v molekule cyklodextrinu lze dosáhnout změny pořadí migrace jednotlivých enantiomerů. To je podstatný aspekt optimalizace chirální separace [26].

Stanovení optické čistoty bylo provedeno formou servisu na Katedře analytické chemie, kdy byla testována výchozí sloučenina pro přípravu všech nových tyrosinových derivátů, tedy hydrochloridu 4-[2- amino-2- (6-fluor- 1,3-benzthiazol- 2-yl)ethyl]fenolu. Separace byla provedena v nepokryté křemenné kapiláře o celkové délce 60 cm a vnitřním průměru 50 µm, při 20°C a 20 kV. Použit byl fosforečnanový pufr o koncentraci 50 mmol/l (základního elektrolyt) o pH 3,50 s přídavkem 10 mmol/l β-cyklodextrinu. Za těchto podmínek byla zjištěna optická čistota 99,8 % (**Obrázek 15**).



Obrázek 15 Stanovení optické čistoty kapilární elektroforézy v S-enantiomeru

3.2. Syntéza Schiffových bazí

Schiffovi báze byly syntetizovány reakcí aminu s vybraným aldehydem v methanolu. Výchozí chirální heterocyklický amin byl do reakce použit ve formě stabilní hydrochloridové soli, ze které bylo nutné amin ve formě báze uvolnit reakcí s *N*-ethyldiisopropylaminem tak,

aby byla zachována optická čistota produktu. Takto uvolněný amin následně reagoval s příslušnými aldehydy v metanolu za vzniku požadovaných Schiffových bazí. Vlastní uvolnění báze probíhalo v heterogenní směsi toluen – voda. Reakcí vzniklý *N*-ethyldiisopropylamin hydrochlorid byl z reakční směsi odstraněn oddělením vodné vrstvy. Z oddělené toluenové vrstvy byl následně destilací za sníženého tlaku, oddestilován veškerý toluen. Takto získaný destilační zbytek byl rozpuštěn v metanolu. Do metanolového roztoku výchozího aminu byl přidán vybraný aldehyd. Reakce probíhala 24 hodin. Po ukončení reakce byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý metanol. Požadované produkty byly izolovány krystalizací z hexanu a následnou filtrací. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, NMR spektroskopií a elementární analýzou. Optická čistota byla sledována měřením optické otáčivosti. Při přípravě Schiffových bazí bylo dosaženo výtěžků 68 – 80 %.

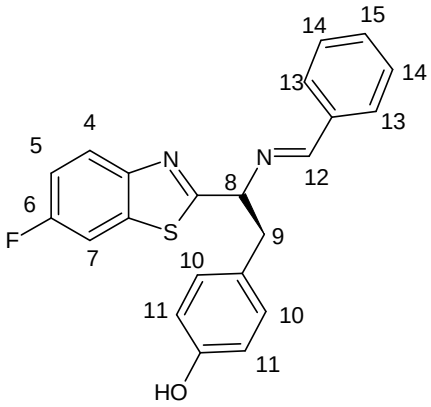
3.3. Syntéza redukovaných Schiffových bazí

Redukce připravených Schiffových byla prováděna tetrahydrydoboritanem sodným v methanolu.

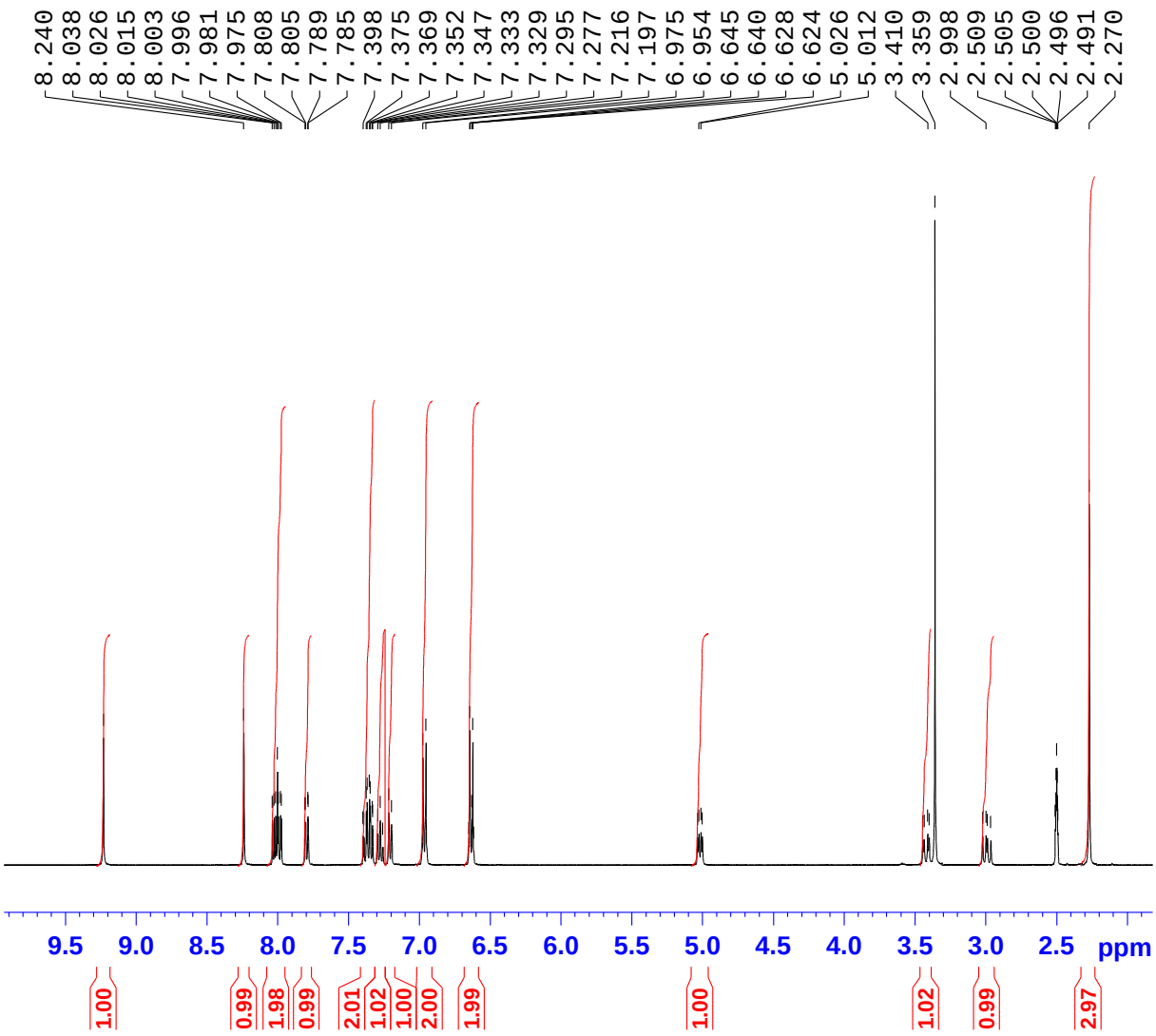
Redukce Schiffových bazí probíhá poměrně snadno, k redukci lze použít řady redukčních činidel, které jsou uvedeny v kapitole 1.3.. Pro syntézy aminů diskutovaných v této práci byl vzhledem k bezpečnosti práce jako nejoptimálnější činidlo zvolen tetrahydridoboritan sodný, který byl použit v 4,4 molárním nadbytku. Po rozpuštění Schiffovi báze v methanolu bylo toto redukční činidlo opatrně v malých dávkách postupně vnášeno do reakční směsi. Reakce probíhala 24 hodin. Po ukončení reakce byla do reakční směsi přidána voda, čímž bylo zhydrolyzováno nezreagované redukční činidlo a rozpuštěny anorganické produkty reakce. Po ochlazení na teplotu 0 – 5^{o}C docházelo ke krystalizaci produktu, který byl izolován filtraci. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, NMR spektroskopií a elementární analýzou. Optická čistota byla opět sledována měřením optické otáčivosti. Při přípravě redukovaných Schiffových bazí bylo dosaženo výtěžků 89 – 92 %.

3.4. NMR analýza

3.4.1. Schiffovi báze

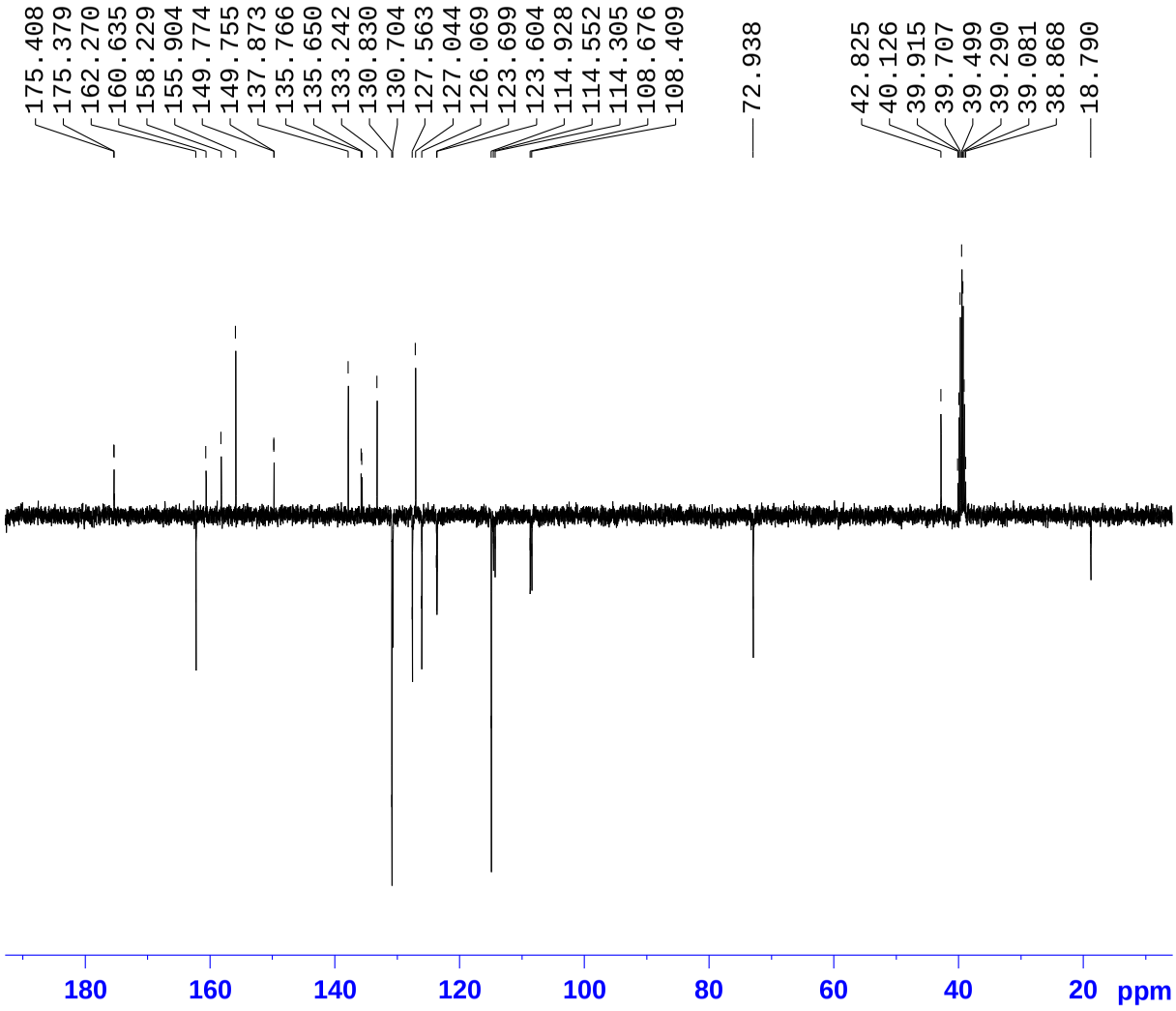


Připravené sloučeniny obsahují fenolickou skupinu OH a iminovou skupinu N=CH, které je ve ^{1}H NMR spektrech zobrazeny jako singlety s charakteristickými hodnotami chemického posunu a odpovídající intergrální hodnotou. Proton 8 (*CH* – R) je zobrazen jako multiplet. Přítomnost fluoru navázaného v poloze 6 v benzthiazolovém bloku dokazují signály protonů 4,5 a 7. Signál protonu H4 je zobrazen jako dublet dubletu. Proton H4 interaguje přes tři vazby s protonem H5 (d, $^{3}J(^{1}H,^{1}H)$ = cca 9 Hz) a zároveň s fluorem v poloze 6 přes čtyři vazby (d, $^{4}J(^{1}H,^{19}F)$ = cca 4,9 Hz). Proton H5 interaguje přes tři vazby s protonem H4 ($^{3}J(^{1}H,^{1}H)$ = cca 9 Hz), přes čtyři vazby s protonem H7 $^{4}J(^{1}H,^{1}H)$ = cca 2,6 Hz) a také přes tři vazby s fluorem vázaném v poloze 6 $^{3}J(^{1}H^{19}F)$ = cca 9 Hz). Tento signál by měl být zobrazen jako dublet dubletu dubletu. Protože interakční konstanty H – H a H – F přes tři vazby jsou shodné, je tento signál zobrazen, jako dublet tripletu. Signál protonu H7 je zobrazen, jako dublet dubletu. Proton H7 interaguje přes čtyři vazby s protonem H5 (d, $^{4}J(^{1}H,^{1}H)$ = cca 2,6 Hz) a zároveň s fluorem v poloze 6 přes tři vazby (d, $^{3}J(^{1}H,^{19}F)$ = cca 9 Hz).



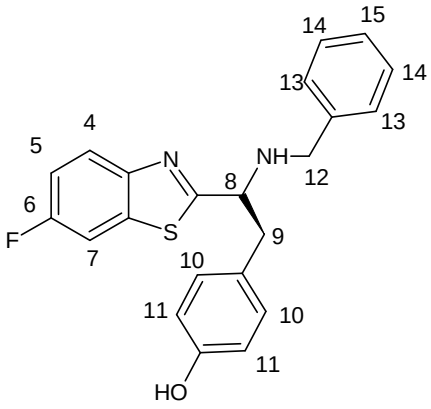
Obrázek 16 ^{1}H NMR spektrum 4-[(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu

V uhlíkovém ^{13}C NMR spektru je přítomen signál odpovídající iminové skupině N=CH. Dále v uhlíkovém NMR spektru přítomny signály odpovídající jednotlivým uhlíků benzthiazolového bloku a substituovaného benzenového jádra. Jelikož jaderný spin fluorového isotopu ^{19}F je ½ a přírodní zastoupení = 100 %, jsou všechny signály vlivem interakce fluor – uhlík zobrazeny jako dublety s různou velikostí interakční konstanty C-F, která závisí na poloze uhlíku v molekule vůči fluoru. Jsou zde zaznamenány i fluorové interakce přes pět vazeb u uhlíku C1 (^{5}J(^{13}C, ^{19}F) = cca 1,5 Hz). S rostoucí vzdáleností atomu uhlíku od fluoru hodnota interakční konstanty klesá.

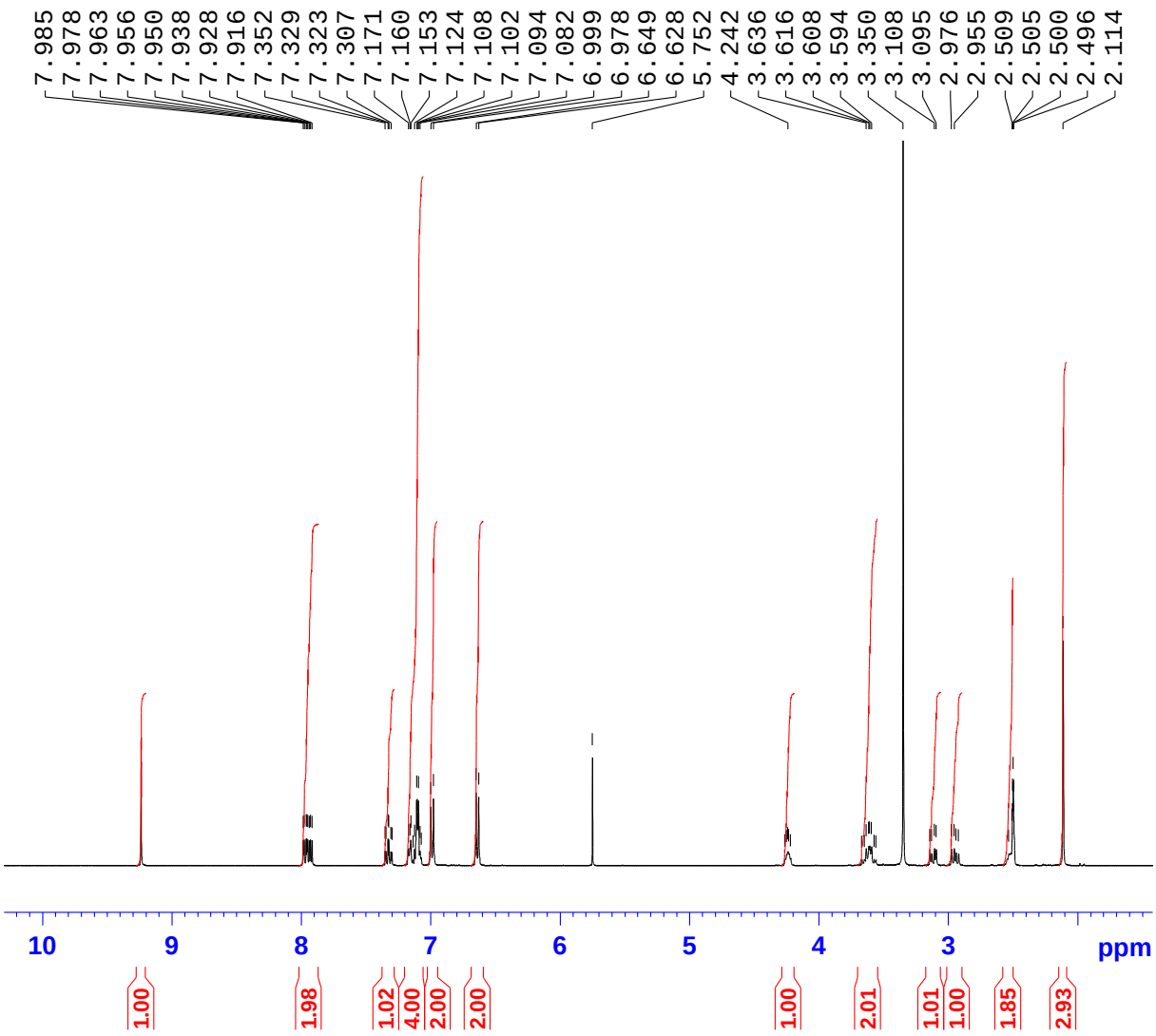


Obrázek 17 ^{13}C NMR spektrum 4-[(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(2-methylbenzyliden) amino)ethyl]fenolu

3.4.2. Redukované Schiffovi báze

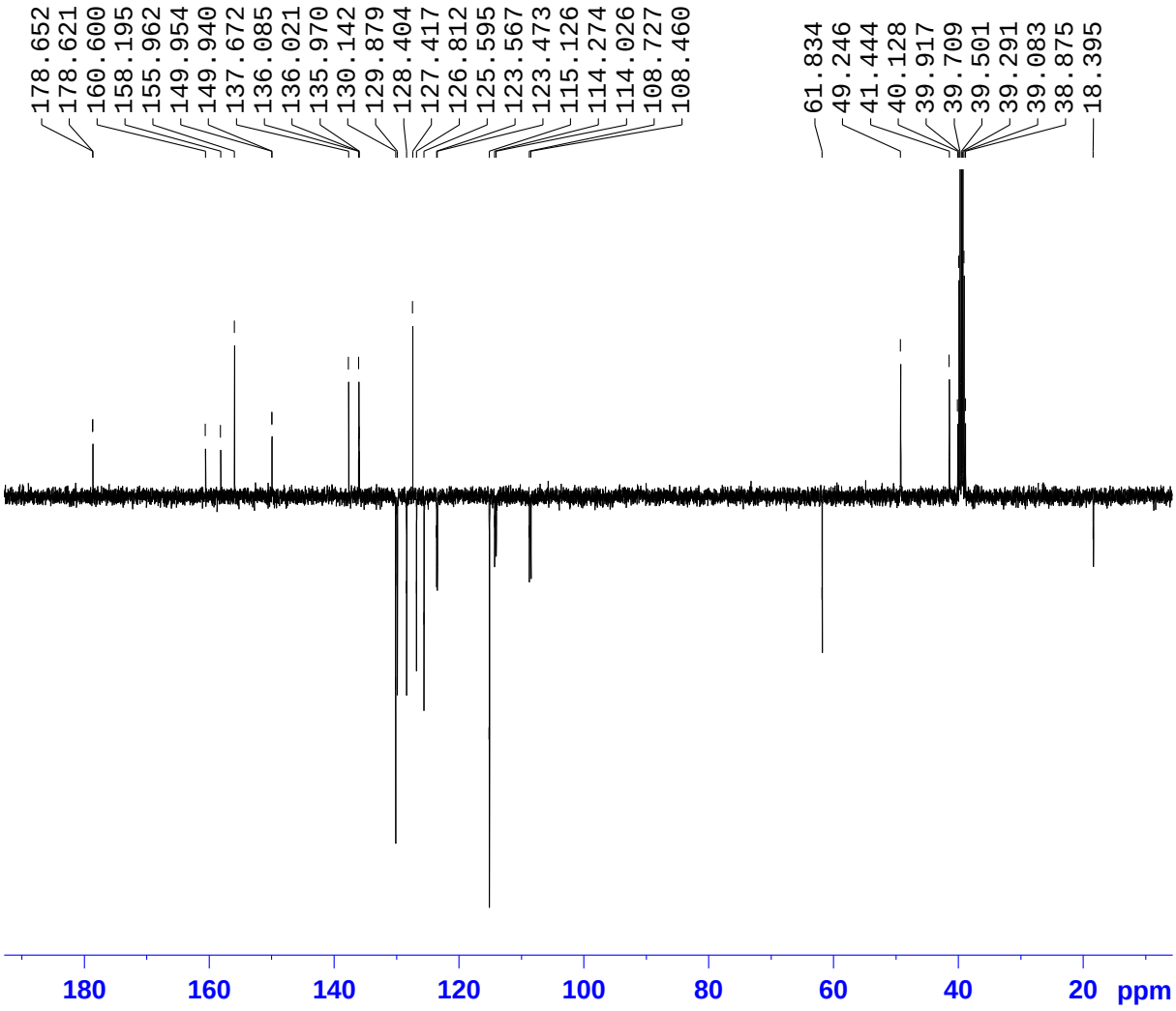


Syntetizované aminy již ve svém ^{1}H NMR spektrech neobsahují singletový signál, který odpovídá přítomnosti iminové skupině N=CH. Tyto sloučeniny naopak obsahují amino skupinu NH, která je v ^{1}H NMR spektrech zobrazena jako multiplet odpovídající integrální hodnotou. Přítomnost fluoru navázaného v poloze 6 v benzthiazolovém bloku je v ^{1}H NMR spektrech zobrazena obdobně, jako u výše popsaných Schiffových bazích.



Obrázek 18 ^{1}H NMR spektrum 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenolu

V uhlíkovém ^{13}C NMR spektru již není přítomen signál odpovídající iminové skupině N=CH. Dále v uhlíkovém NMR spektru jsou stejně jako v případě Schiffových bazí přítomny signály odpovídající jednotlivým uhlíků benzthiazolového bloku a substituovaného benzenového jádra, včetně charakteristického fluorového štěpení signálů vlivem přítomného fluorového isotopu ^{19}F.



Obrázek 19 ^{13}C NMR spektrum 4-{(2S)-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2-methylbenzyl)amino]ethyl}fenolu

V uhlíkovém ^{13}C NMR spektru je přítomen signál odpovídající iminové skupině N=CH. Dále jsou přítomny signály odpovídající jednotlivým uhlíkům benzthiazolového bloku a substituovaného benzenového jádra. Jelikož jaderný spin fluorového isotopu ^{19}F je ½ a přírodní zastoupení = 100 %, jsou všechny signály vlivem interakce fluor – uhlík zobrazeny jako dublety s různou velikostí interakční konstanty C-F, která závisí na poloze uhlíku v molekule vůči fluoru. Jsou zde zaznamenány i fluorové interakce přes pět vazeb u uhlíku C1 ($^{5}J(^{13}C, ^{19}F)$ = cca 1,5 Hz). S rostoucí vzdáleností atomu uhlíku od fluoru hodnota interakční konstanty klesá.

4. Závěr

Tato bakalářská práce byla zaměřena na přípravu vybraných derivátů ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanaminu. Cílem bylo vyhledat vhodné možnosti přípravy obdobných sloučenin, které by bylo možné aplikovat i na tuto skupinu organických látek. Dalším z cílů bylo u těchto sloučenin nalézt jich biologickou aktivitu, případně jejich jiné významné vlastnosti a možnosti využití.

V rámci této bakalářské práce byl na základě rešerše připraven ((1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)ethanamin hydrochlorid, jakožto výchozí sloučenina potřebná pro přípravu všech pěti nově syntetizovaných Schiffových bazí. Tyto sloučeniny byly následně podrobeny redukci, čímž byly připraveny odpovídající sekundární aminy. Obě skupiny látek byly charakterizovány bodem tání, elementární analýzou, optickou otáčivostí a NMR spektroskopií. Dalším krokem nově připravených sloučenin bude testování jejich biologického vlivu na funkci mikroorganismů a enzymů vycházející z rešerše.

5. Zdroje

[1] BASF SE, BOUDET Nadege, GRAMMENOS Wassilios, DIETZ Jochen, HADEN Egon, RIGGS Richard, MUELLER Bernd, LOHMANN Jan Klaas, MONTAG Jurith a CRAIG Ian Robert. Compositions comprising fungicidal substituted dithiines and further actives. Nadege BOUDET, Wassilios GRAMMENOS, Jochen DIETZ, Egon HADEN, Richard RIGGS, Bernd MUELLER, Jan Klaas LOHMANN, Jurith MONTAG, a Ian Robert CRAIG. IPC: A01N43/32, A01P3/00, C07D339/08. WO 2012172061 A1. 20. 12. 2012.

[2] BAYER CROPSCIENCE AG, SEITZ Thomas, WACHENDORFF-NEUMANN Ulrike a DAHMEN Peter. Active compound combinations. Thomas SEITZ, Ulrike WACHENDORFF-NEUMANN a Peter DAHMEN. IPC: A01N43/16, A01N43/90, A01N59/02, A01N59/20, A01P1/00, A01P3/00. US 2011064827 A1. 17. 3. 2011.

[3] BASF SE. Fungicidal mixtures III. Jens RENNER, Sarah ULMSCHNEIDER, Jochen DIETZ a Egon HADEN. IPC: A01N25/26, A01N43/40, A01N43/54, A01P3/00. US 2010273649 A1. 28. 10. 2010.

[4] DOW AGROSCIENCES LLC, OWEN William John a HUANG Zhengyu. Synergistic compositions. William John OWEN a Zhengyu HUANG. IPC: A01N47/22. WO 2004052102 A1. 24. 6. 2004.

[5] MITSUI CHEMICALS INC. a MITSUI CHEMICALS AGRO INC. Plant pathogen control composition and method. INAMI Syunichi a YANASE Yuji. IPC: A01N37/24, A01N37/44, A01N37/52, A01N43/28, A01N43/32, A01N43/40, A01N43/50, A01N43/54, A01N43/56, A01N43/64, A01N43/653, A01N43/76, A01N43/78, A01N43/88, A01N43/90, A01N47/12, A01N47/20, A01N55/00, A01N55/02. EP 1847176 A1. 24. 10. 2007.

[6] SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, KIGUCHI So, TANAKA Soichi, OZAWA Mayuko a IWATA Atsushi. Plant disease controlling composition and method for controlling plant disease. So KIGUCHI, Soichi TANAKA, Mayuko OZAWA a Atsushi IWATA. IPC: A01N37/38, A01N47/12, A01N47/14, A01P3/00. WO 2011108749 A2. 9. 9. 2011.

[7] IMRAMOVSKÝ Aleš, PEJCHAL Vladimír, ŠTĚPÁNKOVÁ Šárka, VORCÁKOVÁ Katarína, JAMPÍLEK Josef, VANCO Jan, ŠIMŮNEK Petr, KRÁLOVEC Karel, BRŮČKOVÁ Lenka, MANDÍKOVÁ Jana a TREJTNAR František. Synthesis and in vitro evaluation of new derivatives of 2-substituted-6-fluorobenzo[d]thiazoles as cholinesterase inhibitors. Bioorganic and medicinal chemistr. **2013**, 21 (7), 1735–1748. ISSN 1464-3391.

[8] KOVÁČ Jaroslav, KRUTOŠÍKOVÁ Alžběta a KADA Rudolf. *Chémia heterocyklických zlúčenín*. Bratislava: Veda vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied. 1982. 322–330. ISBN 71-052-82.

[9] Benzothiazole. The Merck Index* online [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2016. Last Revised 2013 [cit. 18. 5. 2016]. Dostupné z: https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m2380/benzothiazole?q=authorize

[10] DUŠKOVÁ, Zuzana. *Příprava a charakterizace nových Schiffových bazí obsahujících chirální heterocyklický blok*. Pardubice, 2013. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Ústav organické chemie a technologie.

[11] ČERVINKA, Otakar, DĚDEK, Václav a FERLES, Miloslav. Organická chemie. Praha: SNTL/ALFA 1980. 791 s. ISBN 80-85427-03-6.

[12] VEČEŘA, Miroslav. Organická chemie pro směr chemických procesů a systémů. 2. sešit. Pardubice: VŠCHT v Pardubicích, 1981. 347 s.

[13] McMURRY, John. Organická chemie. Z anglického originálu Organic chemistry přeložili JONAS, Jaroslav, KLINOTOVÁ, Eva, KLINOT, Jiří, LIŠKA, František, POTÁČEK, Milan, SVOBODA, Jiří, TRNKA, Tomáš. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2007. 1176 s. ISBN 978-80-7080-637-1.

[14] SVOBODA, Jiří, LIŠKA, František, STIBOR, Ivan, KVÍČALA, Jaroslav, LHOTÁK, Pavel a DVOŘÁK Dalimil. Organická chemie I. Praha: VŠCHT Praha, 2010. 310 s. ISBN 978-80-7080-561-9.

[15] PEJCHAL Vladimír, ŠTĚPÁNKOVÁ Šárka, PADĚLKOVÁ Zdeňka, IMRAMOVSKÝ Aleš a JAMPÍLEK Josef. 1,3-Substituted Imidazolidine-2,4,5-

triones: Synthesis and Inhibition of Cholinergic Enzymes. *Molecules*. **2011**, 16 (9), 7565–7582. ISSN 1420-3049.

[16] PEJCHAL Vladimír, ŠTĚPÁNKOVÁ Šárka a DRABINA Pavel. Synthesis of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-substituted phenyl ureas and their inhibition activity to acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2011**, 48 (1), 57–62. ISSN 1943-5193.

[17] PEJCHAL Vladimír, ŠTĚPÁNKOVÁ Šárka, PEJCHALOVÁ Marcela, KRÁLOVEC Karel, HAVELEK Radim, RŮŽIČKOVÁ Zdeňka, AJANI Haresh, LO Rabindranath a LEPŠÍK Martin. Synthesis structural characterization docking lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-13-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-alkyl carbamates novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorganic and medicinal chemistry*. **2016,** 24 (7), 1560–1572. ISSN 1464-3391.

[18] IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO. Process for producing substituted alkylamines or salts thereof. UMEZU Kazuto, TANIGUCHI Shuji, OGAWA Mahito a HIYOSHI Hidetaka. IPC: C07D277/64. US 6197969 B1. 6. 3. 2001.

[19] DAWEI Ma, SIWEI Xie, PENG Xue, XIAOJING Zhang, JINHUA Dong a YONGWEN Jiang. Efficient and Economical Access to Substituted Benzothiazoles: Copper-Catalyzed Coupling of 2-Haloanilides with Metal Sulfides and Subsequent Condensation. *Angewandte Chemie, International Edition*. **2009**, 48 (23), 4222–4225. ISSN 1433-7851.

[20] HUDLICKÝ Miloš a TROJÁNEK Jan. Preparativní reakce v organické chemii I: Redukce a oxydace. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, Praha, 1953. 484 s.

[21] SVOBODA Jiří. Organická syntéza I. Praha: VŠCHT Praha, 2011. 302 s. ISBN 978-80-7080-385-1.

[22] WREN S. A. C., J. Chromatogr. A 636, 1993, 57-62.

[23] STAVROU I. J., MAVROUDI M. C., KAPNISSI-CHRISTODOULOU C. P., Electrophoresis 36, 2015, 101-123.

[24] AMINI A., Electrophoresis 22, 2001, 3107-3130.

[25] KITAGAWA F., OTSUKA K., J. Chromatogr. B 879, 2011, 3078-3095.

[26] CHANKVETADZE B., Electrophoresis 23, 2002, 4022-4035.

[27] Formic acid. *The Merck Index* online* [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2016. Last Revised 2013 [cit. 9. 6. 2016]. Dostupné z: https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m5539/formic%20acid?q=authorize

[28] Triethylammonium formate. *Merck Millipore* [online]. Darmstadt: Merck KGaA, ©2016. [cit. 9. 6. 2016]. Dostupné z: https://www.merckmillipore.com/CZ/cs/product/Kyselina-mraven%C4%8D%C3%AD-triethylamin-5%3A2-adi%C4%8Dn%C3%AD-slou%C4%8Denina,MDA_CHEM-818028#anchor_Physicochemical%20Information

[29] Tetrahydridohlinitan lithný. *MEDIS-ALARM databáze nebezpečných látek* [online]. Praha: Medistyl, spol. s r.o. [cit. 10. 6. 2016]. Dostupné z: http://www.medisalarm.cz/

[30] WADE Robert C., SULLIVAN Edward A., BERSCHIED J. R. Jr., PURCELL K. F. Synthesis of sodium cyanotrihydroborate and sodium isocyanotrihydroborate. *Inorganic Chemistry*, **1970,** 9 (9), 2146–2150. ISSN 0020-1669.

[31] Sodium cyanoborohydride. *Sigma-Aldrich* [online]. Spruce Street, St. Louis, USA: *Sigma-Aldrich Co. LLC.* ©2017. Last Revised 2015 [cit. 6. 6. 2017]. Dostupné z: http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=CZ&language=cs&productNumber=42077&brand=SIAL&PageToGoToURL=%252Fcatalog%252Fsearch%253Fterm%253DSodium%2Bcyanoborohydride%2526interface%253DProduct%2BName%2526N%253D0%2B%2526mode%253Dmode%2Bmatchpartialmax%2526lang%253Den%2526region%253DCZ%2526focus%253DproductN%253D0%2B220003048%2B219853286%2B219853100

[32] EGGEMAN, Tim. Hydrides. In: SEIDEL, Arza, ed. *Kirk- Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 5th ed. Hoboken (New Jersey): Wiley, **2005**. s. 614-620. Vol. 13. ISBN 0-471-48510-1.

[33] Sodium borohydride. *Sigma-Aldrich* [online]. Spruce Street, St. Louis, USA: *Sigma-Aldrich Co. LLC.* ©2017. Last Revised 2015 [cit. 8. 6. 2017]. Dostupné z: http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=CZ&language=cs&productNumber=452882&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=%252Fcatalog%252Fsearch%253Fterm%253DNaBH4%2526interface%253DAll%2526N%253D0%2526mode%253Dmatch%2Bpartialmax%2526lang%253Den%2526region%253DCZ%2526focus%253Dproduct