

**UNIVERZITA PARDUBICE FAKULTA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE**

Syntéza nových derivátů 5-methoxy tryptaminů

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Vojtěch Šimon

VEDOUcí PRÁCE: doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.

2017

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
ORGANIC CHEMISTRY AND TECHNOLOGY INSTITUTE

NOVEL DERIVATIVES OF 5-METHOXY TRYPTAMINES

BACHELOR THESIS

AUTHOR: Vojtěch Šimon

SUPERVISOR: doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Vojtěch Šimon**
Osobní číslo: **C14500**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Syntéza nových derivátů 5-methoxy tryptaminů**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Teoretická část:

1. Stručný popis přírodních biologicky aktivních sloučenin obsahujících indolový skelet. Funkce a význam sloučenin s indolovým skeletem v organismu.
2. Základní popis molekuly a biologických vlastností tryptaminů a jeho porovnání s molekulami obsahující indolový skelet a plnící běžné funkce v organismu.
3. Legislativní aspekty struktury některých tryptaminů.
4. Základní náhled na metabolismus sloučenin s indolovým skeletem.
5. Syntetické přístupy vedoucí k syntéze tryptaminů popsané v odborné literatuře.

Praktická část:

6. Experimentálně ověřit syntézu různě substituovaných derivátů 5-methoxy tryptaminů.
7. Syntézou připravit vybrané deriváty v dostatečném množství a tyto sloučeniny charakterizovat dostupnými metodami.
8. Výsledky sepsat formou bakalářské práce.

Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:
Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Čestné prohlášení

Tuto práci jsem 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 5. 7. 2017

Vojtěch Šimon

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl především poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce doc. Ing. Alešovi Imramovskému, Ph.D. a Ing. Karlu Paukovi, Ph.D. za trpělivost, užitečné rady a velmi vstřícný přístup během celého mého působení v laboratoři a při vypracovávání bakalářské práce.

Dále bych chtěl poděkovat svým blízkým za podporu všemi možnými prostředky během mého studia.

Anotace

Tato práce se zabývá teorií výskytu sloučenin se zabudovaným indolovým skeletem v přírodě a jejich biologickou aktivitu. Dále rozebírá aminokyselinu tryptofan a sloučeniny z ní vyplývající jako je serotonin a melatonin. Ke konci teoretické části je rozebrána vlastnosti tryptaminů, její základní charakterizaci, možné syntézy, potenciální metabolismus a stručné legislativní aspekty.

Praktická část této práce se zabývá syntézou 5-methoxytryptaminů. Je zde rozepsán jednotlivý postup syntézy, podrobné charakterizace dostupnými metodami, gramáž a výtěžky.

Klíčová slova

Indolový skelet, biologická aktivita, Tryptofan, tryptamin, 5-methoxytryptamin.

Annotation

This work deals with theory of compound with indol skeleton in nature and their biological activity. Also it analyze aminoacid tryptofan and compounds which are similar to her like melatonin and serotonin. At the end of theoretical part is analyze properties of tryptamins, their basic characteristics, possible synthesis, possible metabolism and brief legislative aspects.

Practical part of this work deals with synthesis of 5-methoxytryptamins. There are written eachs steps of synthesis, detailed characteristics with available methods, weight and yields.

Key words

Indol skeleton, biological activity, tryptamin, 5-methoxytryptamin

Obsah

1	Úvod.....	11
2	Cíle práce	12
3	Teoretická část	13
3.1	Biologicky aktivní látky	13
3.2	Indol	13
3.3	Výskyt indolového skeletu v přírodních látkách.....	14
3.3.1	Sloučeniny obsahující indolový skelet u živočichů.....	14
3.3.2	Sloučeniny obsahující indolový skelet u hub	17
3.3.3	Sloučeniny obsahující indolový skelet u rostlin	18
3.4	Tryptofan.....	20
3.4.1	Metabolismus tryptofanu	21
3.4.2	Vlastnosti tryptofanu.....	23
3.5	Serotonin	24
3.5.1	Metabolismus serotoninu	24
3.6	Melatonin	24
3.7	Tryptaminy	25
3.7.1	Syntetické deriváty tryptaminů.....	25
3.7.2	Polosyntetické sloučeniny.....	26
3.8	Syntéza tryptaminů.....	27
3.8.1	Syntéza využívající tryptol	27
3.8.2	Syntéza využívající tvorbu indolového kruhu	28
3.8.3	Využití oxalyl chloridu při syntéze 5-methoxytryptaminů.....	28
3.8.4	Využití Vilsmeier-Haackovy reakce při substituci indolového skeletu.....	29
3.9	Potenciální metabolismus tryptaminů v živočišném organismu.....	29
3.9.1	Potenciální odbourávání dimethyltryptaminu v živočišném organismu.....	30
3.10	Zneužívání přírodních derivátů obsahující indolový skelet	30
3.10.1	Rozdělení drog dle tvrdosti.....	31
3.10.2	Rozdělení drog dle původu	31
3.10.3	Rozdělení dle účinku	31
3.10.4	Rozdělení drog dle zákona.....	32
4	Experimentální část.....	32
4.1	Metody a materiál	33

4.2	Návrh syntetické cesty	33
4.3	Syntéza 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetyl chloridu.....	33
4.4	Syntéza N, N-dialkyl-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamidů 2A-2H	34
4.5	Syntéza derivátů 5-methoxytryptaminů 3A-3H.....	39
4.6	Diskuze a výsledky	44
5	Závěr	45
6	Seznam literatury	46

Seznam obrázků

Obrázek 1	indol.....	14
Obrázek 2	obecný vzorec pro tryptamin.....	14
Obrázek 3	bufetonin.....	15
Obrázek 4	Bufoviridin a Bufo alvarius	16
Obrázek 5	Bufofenin a Bufo marinus	17
Obrázek 6	psilocin a psilocybin.....	18
Obrázek 7	yohimbin.....	18
Obrázek 8	ibogain.....	19
Obrázek 9	reserpin.....	19
Obrázek 10	Porovnání struktur dimethyltryptaminu, psilocinu a LSD	20
Obrázek 11	Tryptofan.....	20
Obrázek 12	N-formylkunerenin a 2-amino-karboxymukonátsemlaldehyd	22
Obrázek 13	Melatonin	25
Obrázek 14	Diethyltryptamin	26
Obrázek 15	Dipropyltryptamin.....	26
Obrázek 16	LSD	27

Seznam schémat

1	zjednodušené schéma biodegradace tryptofanu.....	21
2	schéma biosyntézy serotoninu a následně i melatoninu	23
3	schéma metabolismu serotoninu.....	24
4	schéma 1. syntézy	28
5	schéma 2. syntézy	28
6	schéma 3. syntézy	29
7	schéma 4. syntézy	29
8	schéma dekarboxylace tryptofanu na tryptamin	30
9	schéma potenciální odbourávání dimethyltryptaminu.....	30

Seznam tabulek

1. tabulka Seznam produktů 2. syntézy	35
2. tabulka Seznam produktů finální syntézy	40
3. tabulka stručné zhodnocení experimentu v číslech.....	45

1 Úvod

Indolový skelet je hojně rozšířen v přírodních sloučeninách, kde se účastní celé řady procesů.

U rostlin se indolový skelet vyskytuje v řadě sloučeninách jako je například yohimbin, reserpin a ibogain.

Velmi významné sloučeniny se zabudovaným indolovým skeletem lze najít i hub, konkrétně třeba sloučeniny psilocin a psilocibin, které se vyskytují v lysohlávkách a způsobují silné halucinogenní účinky.

U živočichů se můžeme setkat s poměrně rozsáhlým množstvím sloučenin s indolovým skeletem. Jedna z nejvýznamnějších je esenciální aminokyselina tryptofan, která je velmi důležitá pro funkci organismu člověka, protože je prekurzorem serotoninu a melatoninu. Serotonin a melatonin jsou hormony, kteří se podílejí na cyklu spánku a bdění, a dále také vyvolávají pocity štěstí a dobré nálady.

Z důvodu vlastností, které tyto látky mají, se lze obávat, že jejich příbuzné deriváty by mohli vystupovat jako halucinogenní návykové látky pro společnost. Stačí prostá obměna skupin u tryptofanu, serotoninu, nebo melatoninu a získáme novou látku, která není vůbec charakterizována a detekována, ale zato by mohla vystupovat jako možná droga. Z těchto důvodů je zapotřebí, aby se syntetizovaly podobné deriváty, které by mohli vystupovat i jako potenciální metabolity v organismu. Tyto látky se dále podrobí urgentní a forenzní analýze, aby bylo umožněno co nejrychlejší detekování. Díky těmto krokům by se mělo podařit zamezení veškeré možné aktivity spojené se zneužitím těchto látek a popřípadě také i okamžité pomoci v případě toxikace organismu.

2 Cíle práce

Cíl této práce je obeznámení s problematikou sloučenin s indolovou strukturou zaměřené hlavně na biologicky aktivní tryptaminy.

V teoretické části bude představen stručný popis biologicky aktivních látek s indolovým skeletem, vlastnosti tryptaminů, jejich stručná legislativa, možné cesty metabolismu a dále pak různé možnosti syntéz.

V experimentální části bude rozepsána podrobná syntetická cesta 5-methoxytryptaminů získaná pomocí literární rešerše, výsledné výtěžky a všechny látky budou charakterizovány dostupnými metodami.

3 Teoretická část

3.1 Biologicky aktivní látky

Biologicky aktivní látky se vyskytují u každého organismu na planetě Zemi. Jsou to sekundární metabolity, které jsou charakteristické pro každý druh organismu. Pod pojmem "sekundární metabolity" si můžeme představit skupinu přírodních sloučenin, které mají svoje specifické chemické struktury. Uplatňují se při chemických procesech buněčných cyklů, a tudíž plní nepřímo funkci růstovou, vývojovou, reprodukční, atd.

Biologicky aktivními látkami nazýváme všechny existující látky, které umožňují, ovlivňují a řídí život organismů. Působí jako biokatalyzátory v biochemických procesech v buňkách už za nízkých koncentrací. Právě tyto látky se přímo nebo nepřímo podílejí na stavbě a fungování živých organismů, ovlivňují jejich funkce a řídí fyzikálně-chemické procesy.

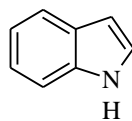
Mezi tyto biologicky aktivní látky patří některé prvky, anorganické sloučeniny a hlavně sloučeniny organické jako třeba sacharidy (cukry), lipidy (tuky) - prostanoidy, steroidy (kam patří steroly, žlučové kyseliny a steroidní hormony), proteiny (bílkoviny), které tvoří základní stavební kameny živé hmoty.¹

3.2 Indol

Indol (**Obrázek 1**) (1-benzopyrol; benzokondenzovaný derivát pyrolu) je aromatická heterocyklická organická sloučenina s molekulovým vzorcem C_8H_7N a molární hmotností $117,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Je to bílá, anebo jen velmi jemně nažloutlá krystalická látka. V surovém stavu nepříjemně zapáchá po fekáliích, naopak čistý indol má příjemnou vůni květin, díky které se využívá v drogérii, ve které bývá významnou a oblíbenou komponentou či aromatickou přísadou v různých parfémeh, voňavkách apod. Tato sloučenina je rozpustná v alkoholech, éterech, benzenu a lehce rozpustná je i ve vodě. Chemická podstata indolového skeletu spočívá v bicyklické struktuře kruhů zahrnující šestičlenný benzenový kruh a pětičlenný konjugovaný dienový kruh (pyrolový prstenec) obsahující dusík, které jsou sfúzované dohromady. Teplota tání je $52\text{-}54 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota varu $253 \text{ }^\circ\text{C}$.²

Sloučeniny se strukturou indolu se vyskytují v mnohých biologicky aktivních látkách. Jsou to hlavně organismy, u kterých víme o výskytu těchto látek – rostliny, houby a živočichové. Obsahem indolových derivátů v nich zaznamenaných se budeme zabírat v následujícím pokračování práce. Dále však výskyt indolových derivátů zaznamenáváme i u

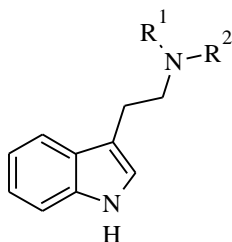
hydrolyzy či u hničících procesů bílkovin, které se nacházejí v hnise těl rozkládajících se zvířat, konkrétně ve slinivce, mozku a žluči.³



Obrázek 1 indol

3.3 Výskyt indolového skeletu v přírodních látkách

Látky s indolovou strukturou (indoly) se nacházejí v mnohých biologicky aktivních sloučeninách vyskytujících se všude kolem nás. Jsou rozsáhle obsažené v různých přírodních organismech, látkách, materiálech nebo různých produktech rostlin. Indol je jedním ze základních skeletů zejména pro alkaloidy a glykosidy. Některé alkaloidy obsahující indolový skelet se v přírodě vyskytují jako psychoaktivní halucinogeny obsažené v rostlinách, houbách a živočichům způsobují různé halucinogenní stavy. **(Obrázek 2).**²



Obrázek 2 obecný vzorec pro tryptamin

3.3.1 Sloučeniny obsahující indolový skelet u živočichů

S významem indolových struktur se setkáváme již od pradávna. Prvopočátek můžeme hledat u starobylých kmenů, kdy právě tyto kmeny považovali zvířata za svoje modly a šamani, skrze různé rituály, využívali jejich "magické" účinky. Dále je využívali i středověcí ranhojiči k utišení bolestí a uklidnění. Také se připravovali různé nápoje ze sekretů ryb, obojživelníků, apod.

Mezi významné sloučeniny obsahující indolový skelet u živočichů patří tryptofan, což je esenciální aromatická aminokyselina, kterou musíme přijímat z potravy a je pro lidský organismus velmi důležitá, dále z ní vycházející látky serotonin a melatonin, což jsou důležité neurotransmitery podílející se na spánkovém režimu. Všechny tři tyto látky jsou podrobněji rozepsány v dalších kapitolách.

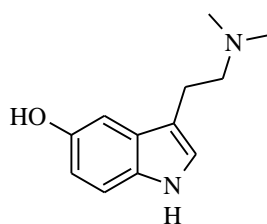
Mezi další významné sloučeniny, které mají dokonce i halucinogenní účinky patří tryptaminy, konkrétně bufetonin, který je obsažen ve žlázách ropuch, dále také například bufoviridin a bufogenin. Tyto ropuchy byly odchyťvány a lidmi olizovány, díky čemuž se

příslušná látka dostala do organismu člověk a způsobovala po enzymatické přeměně halucinogenní účinky.⁴

3.3.1.1 Bufetonin

Bufotenin (**Obrázek 3**) je poziční izomer psilocinu a svým původem příbuzný neurotransmitteru serotoninu. Je to sloučenina podobná dimethyltryptaminu, která byla nalezena v živočišných-rybách a žabách, ale taky v rostlinách (bobovité druhy) či muchomůrkách (citrónová, porfyrová). Systematický název je 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-ol ale lze najít taky pod názvem 5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamín, 5-hydroxy-DMT (5-OH-DMT) nebo N,N-dimetyl serotonin. Tento tryptamin je svým triviálním názvem pojmenovaný podle jedné ze složek jedovatého mlíčného bílého sekretu ropuch rodu *Bufo*, kam patří třeba: ropucha obrovská (*bufo marinus*) a ropucha colorádská (*bufo alvarius*). Tyto žáby bufetonin vylučují prostřednictvím slizu, z kterého byl právě poprvé izolovaný - řadíme ho do skupiny tzv. bufotoxinů.

Sekrety těchto obojživelníků byly využívány už pradávno šamany v náboženských rituálech. V druhé polovině dvacátého století se stalo populární kouření sušených sekretů ropuch a popřípadě také olizování slizu ze hřbetů těchto obojživelníků. Výsledkem byli silné žaludeční bolesti, bolesti hlavy a zvracení. Samotný halucinogenní účinek byl po stránce vizuální poměrně silný, ale po delší době negativní, tudíž se tato droga příliš nerozšířila. Vizuální poruchy organismu mohou být vysvětlené tím, že bufetonin poškozuje optické nervy. Tato látka je zakázána v USA, Velké Británii a Austrálii, protože tam je stále zneužívána jako droga.⁴

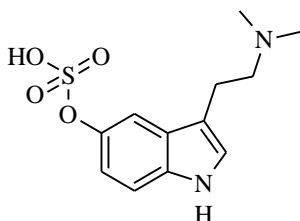


Obrázek 3 bufetonin

Bufo alvarius

Kůže ropuchy colorádské (*Bufo alvarius*) (**Obrázek 4**) z oblasti Arizony (USA) a Sonore (Mexiko), obsahuje množství indolalkylaminu a jejich metabolitů patřících do skupiny 5-hydroxyindolalkylaminů, a taky metabolity patřící do skupiny 5-methoxyindolalkylaminů. Nejvíce zastoupenou látkou z první skupiny je bufotenin (5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamín) - okolo 3 mg na 1 g suché kůže. Z druhé skupiny tu má největší podíl O-methylbufotenin. Hřbetní a bederní žlázy *Bufo alvarius* dokážou produkovat bufotoxiny v zastoupení 5-15 %

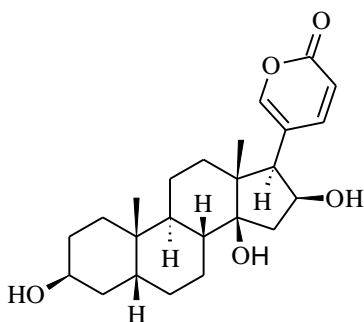
suché váhy s hlavní složkou -*O*-methylbufoteninem. Kůže ropuchy poskytuje i tři sirné indolalkylaminy. První je bufoviridin (známý jako -*O*-sulfát bufotenínu) (**Obrázek 4**) a další dva jsou celkem odlišné nové sloučeniny s kyselinou sírovou navázanou pravděpodobně na -NH skupinu indolového jádra. Ropucha koloradská obsahuje také velmi důležitý 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin, který má velmi silné halucinogenní účinky, způsobuje také změny nálad, vnímání času a prostoru, kaleidoskopické vize a stavy blízké smrti.⁵



Obrázek 4 Bufoviridin a *bufo alvarius*

Bufo marinus

Ropucha obrovská (*bufo marinus*) (**Obrázek 5**) patří mezi jedny z největších druhů pozemních žab obsahující bufotoxiny vysoko toxické pro většinu zvířat, ale i pro člověka. Právě u tohoto druhu žáby se antropologové domnívají (dle různých studií), že byla využívána pravěkými lidmi jako součást náboženských rituálů díky jejím halucinogenním účinkům. Díky těmto domněnkám se vědci rozhodli přítomnost halucinogenních látek dokázat a po přezkoumání se potvrdil výskyt psychoaktivní látky bufetoninu. Krom této psychoaktivní látky se také potvrdilo, že kůže těchto ropuch obsahuje další toxické látky jako třeba bufogenin (**Obrázek 5**). V polovině dvacátého století se tyto látky začali intenzivně zkoumat. Hlavní osobou byl Lékař Howard Fabing, který začal experimentální zkoumání, kdy testovací osoby olizovali produkovaný sliz. Tyto látky vyvolávají bolesti hlavy, zvracení a jiné trávicí problémy. Při vyšších koncentracích osoby zčervenaly a dostavil se i halucinogenní účinek, který byl ovšem prchavý. Vědci odhadují, že již při vyšších koncentracích se už objevuje poměrně velké nebezpečí srdeční zástavy a kolaps dýchací soustavy.⁶



3.3.2 Sloučeniny obsahující indolový skelet u hub

Houby jsou přirozenou složkou na zemi. Jsou poměrně odolné, a tudíž tu jsou už od pradávna. Houby jsou pro lidstvo nepostradatelné ne jenom pro jejich gastronomické užití, ale i díky nim jsme získali penicilin, rozmanitý druh kvasnic jako například pивní a vinné, apod.

Halucinogenní houby, které jsou zajímavé pro tuto práci, provází člověka od počátků věků. Jsou součástí dějin a kultury člověka, protože starověké civilizace je využívali k mnohým účelům, například jako prostředky k navození jasnovidických proroctví, kdy se měl člověk spojit se světem mrtvých. Obsah těchto halucinogenních látek se získával hlavně z plodnic příslušné houby. Jedná se hlavně o houby rodu lysohlávek (*Psilocybe*) a límcovek (*Stropharia*), které se vyskytují i na území České republiky, například Lysohlávka česká (*Psilocybe bohemika*). Tato houba obsahuje totiž jeden z nejúčinnějších přírodních halucinogenů vůbec - psilocin, respektive psilocybin. Tyto látky mají specifické účinky na mysl a lidský mozek.⁷

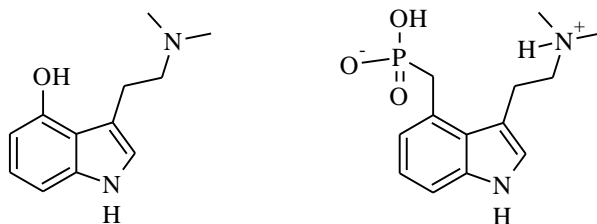
3.3.2.1 Psilocin a psilocybin

Psilocin (4-hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamin) je 4-substituovaný jednoduchý tryptamin. Je aktivní substancí, která vzniká defosforylací neaktivního psilocybinu (4-fosforyloxy-*N,N*-dimethyltryptamin). Právě houby obsahující tyto alkaloidy, nazývané také jako „magické houby“, jsou celosvětově rozšířené a používají se jako „rekreační drogy“ a halucinogenní substance po více jak tisíc let. Také se využívali u různých náboženských ceremonií, kdy byly využívány pro „navození transu“ v Africe, Jižní Americe, ale i v Evropě.

Psychedelické vlastnosti některých druhů rodu lysohlávek byly poprvé popsány roku 1957 R. G. Wassonem. O rok později byly psilocin a psilocybin izolované A. Hofmannem z Lysohlávky mexické (*Psilocybe mexicana*). Ovšem nejčastěji využívaná houba je Lysohlávka kubánská, protože psilocinu a psilocybinu obsahuje v sušině od 0,2 – 1%.⁸

Psilocybin a psilocin (**Obrázek 6**) jsou v čisté formě bílé krystalické prášky a obě dvě tyto látky jsou na světle nestabilní. Důležitý faktor ovlivňující rizika užívání těchto halucinogenních látek je použitá dávka, která je rozdílná u čerstvých a sušených hub. Sušením se totiž část účinné drogy ztrácí. Užití těchto drog způsobuje halucinace, změny vnímání, rozšířené vědomí, změny vnímání světla a „roztříštění osobnosti“. Halucinogenní účinek trvá v rozmezí 3-8 hodin. Také se podporuje užíváním alkoholu a tabáku, které umocňuje jeho intenzitu. Hlavním problémem užívání těchto látek spočívá v tom, že člověk zažívá tzv. „badtrippy“, což jsou stavy panických záchvatů, neklidu, paranooi, agresivity a může dojít až

k sebevraždě. Psilocybin má přibližně 1 % účinek LSD a je rozpustný ve vodě, zatímco psilocin je rozpustný v tucích.



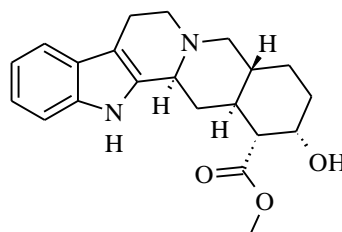
Obrázek 6 psilocin a psilocybin

3.3.3 Sloučeniny obsahující indolový skelet u rostlin

Deriváty indolu se vyskytují v rozmanitých druhů rostlin pokrývajících většinou kontinentu na Zemi. Mezi známé rostliny poskytující výtahy obsahující indolové deriváty patří například: květy jasmínu, citrusové plody (pomeranče, limety, citróny a jiné), kůra, stonky, listy stromů apod. Tyto deriváty můžeme najít i v České Republice například ve dřevě Břestovce síťkovaného a Akátu bílého. Nejpočetnější skupinami indolových alkaloidů vyskytující se v rostlinných typů jsou struktury odvozené od yohimbinu a rezeprinu, které patří mezi tzv. β -karbolinové alkaloidy. Dalším obsaženým derivátem je ibogain a také dimethyltryptamin.⁹

3.3.3.1 Yohimbin

Yohimbin (**Obrázek 7**) je indolový alkaloid, jehož název je odvozen od stromu *Pausinystalia yohimbe*, kde je zjištěný jeho výskyt. Tento strom se vyskytuje v západní Africe, kde byla jeho kůra využívána tamními kmeny jako anestetikum, také na léčbu horeček a srdečních problémů. V dnešní době je známý hlavně pro své afrodisiakální účinky, a také se používá ke snížení krevního tlaku. Nutno dodat, že se také využívá u mužů k léčbě neplodnosti a arteriosklerózy.¹⁰

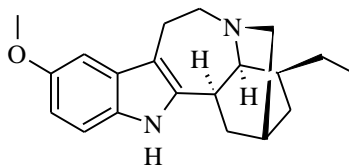


Obrázek 7 yohimbin

3.3.3.2 Ibogain

Ibogain (**Obrázek 8**) je přirozeně se vyskytující látka obsahující indolový skelet, kterou řadíme do skupiny iboga alkaloidy. Do této skupiny patří přibližně osmdesát dalších obdobných struktur jako třeba harmaline, ibogamine, voacangine a jiné. Ibogain je

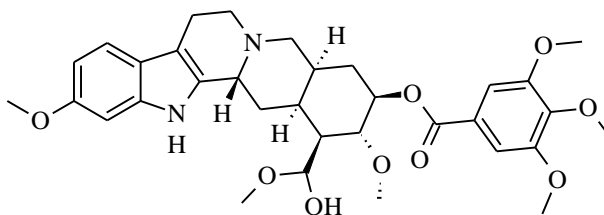
psychoaktivní sloučenina izolovaná z kůry a kořenů Iboga, který roste ve střední Africe. Kořeny Iboga dále obsahují přibližně dvanáct dalších psychoaktivních alkaloidů.¹¹



Obrázek 8 ibogain

3.3.3.3 Reserpin

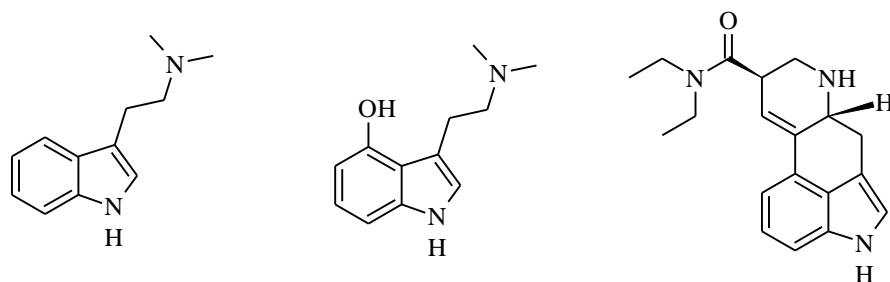
Reserpin (**Obrázek 9**) je indolová sloučenina, která je hlavním alkaloidem rostlin z rodu *Rauwolfia*, které se vyskytují v Indii, Pákistánu, Barmě apod. Konkrétní rostlina s vysokým obsahem reserpinu je například Zmijovice hadová (*Rauwolfia serpentina*). Reserpin se izoluje hlavně z její kořenů. Tato látka se využívá v moderní medicíně, kde se uplatňují její vlastnosti spojené s mírněním pocitů úzkosti, a proto se používá jako sedativum. Dále se také využívá ke snížení vysokého krevního tlaku, při léčení duševních a psychických poruch jako neuroleptikum, léčení epilepsií, revmatických bolestí, tišení kašle a uplatňuje se také při nádorových onemocněních.¹²



Obrázek 9 reserpin

3.3.3.4 Dimethyltryptamin

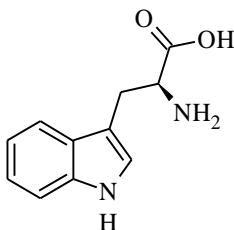
Dimethyltryptamin se řadí mezi velmi silné halucinogenní látky vyskytující se v rostlinách. Stejně jako bufetonin a psilocin byl dimethyltryptamin využíván pro své psychoaktivní vlastnosti v historii při různých náboženských obřadech. Získávaný je z prášku cohoba ze semen stromu Yopo rostoucího ve Střední a Jižní Americe a patří do rodu *Anadenanthera*. O existenci tohoto stromu obeznámili širší veřejnost španělští dobyvatelé. Prášek cohoba se vdechoval nosem a po delší inhalaci způsoboval stav, kdy člověk nevnímal realitu. Přítomnost dimethyltryptaminu je i v lidském organismu, ovšem ve stopovém množství. Má podobnou strukturu jako serotonin, a proto vystupuje jako jeho antagonist. Další funkce v organismu pravděpodobně souvisí se sněním, různými mýtickými zážitky a také zážitky blízké smrti. Dimethyltryptamin (**Obrázek 10**) svými halucinogenními účinky se podobá psilocybinu a LSD.¹³



Obrázek 10 Porovnání struktur dimethyltryptaminu, psilocinu a LSD

3.4 Tryptofan

Tryptofan (**Obrázek 11**) je esenciální aromatická nepolární aminokyselina, tzn. nelze ji v organismu syntetizovat, musí se získat potravou nebo štěpením tkáňových bílkovin. Jen stopy tryptofanu se tvoří ve střevě účinkem bakterií. Podle chemického charakteru jejího postranního řetězce ji řadíme mezi nepolární aminokyseliny. Postranní řetězec se uplatňuje v hydrofobních interakcích bílkovin. Aromatický kruh tryptofanu funguje jako chromofor a absorbuje ultrafialové záření v oblasti vlnových délek $\lambda=260-300$ nm. Tryptofan obsahuje asymetrický atom uhlíku, existuje proto ve dvou enantiomerních konfiguracích – D a L, v bílkovinách se vyskytují pouze L-formy.



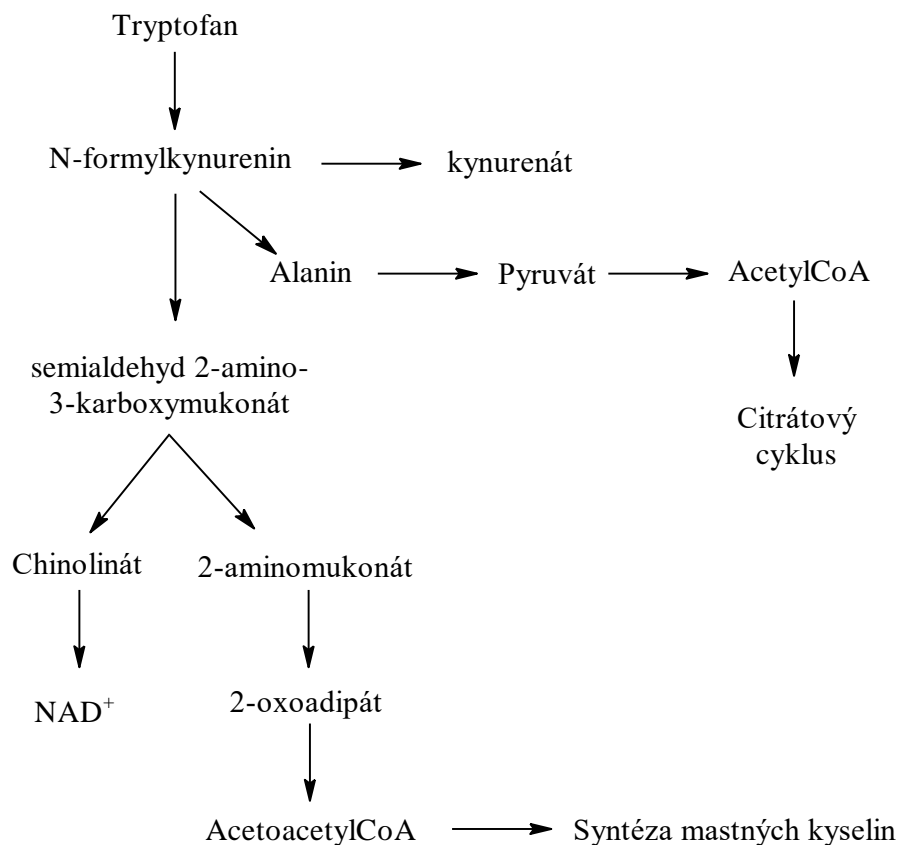
Obrázek 11 Tryptofan

Tryptofan byl poprvé objevený na začátku dvacátého století, konkrétně roku 1908 vědci Hopkinsem a Coleem. Byl izolovaný z proteinu kaseinu. První syntéza tryptofanu se uskutečnila roku 1949, ale na začátku devadesátých let dvacátého století byla syntéza tryptofanu nahrazena fermentačním procesem, díky kterému se získá lepší výtěžek. L-tryptofan je jednou z osmi esenciálních aminokyselin (dále jsou ještě dvě semiesenciální aminokyseliny – jsou esenciální jen pro děti a mláďata). V lidském organismu je málo ukládaný, a dokonce je jeho koncentrace nižší než koncentrace ostatních esenciálních aminokyselin. Ale právě i toto malé množství je nezbytné pro správné fungování organismu člověka. Příjem tryptofanu u dospělých lidí se pohybuje okolo 250-430 mg/den. Hlavními zdroji tryptofanu jsou banány, chleba, sýr, tuňák, mléko, čokoláda, krocán a jiné. L-tryptofan patří mezi proteogenní aminokyseliny, což znamená, že je stavebním prvkem významných

biologických látek v organismu – proteinů, ve kterých se jeho výskyt přirozeně pohybuje okolo jednoho procenta. Další jeho významnou úloha je regulace nálady, chutě k jídlu, tolerance stresu a vnímání bolesti. Také je výchozí látkou pro biosyntézu vitamínu B3 (niacin). V neposlední řadě tryptofan zastává důležitou roli i v centrální nervové soustavě, kde je prekurzorem při biosyntéze neurotransmiteru serotoninu a hormonu epifýzy melatoninu.¹⁴

3.4.1 Metabolismus tryptofanu

Tryptofan je aminokyselinou, která nepodléhá transaminaci, což je významná enzymová reakce, která je důležitá při úloze metabolismu mnohých aminokyselin. Jeho biodegradace se uskutečňuje více cestami, přičemž vzniká řada metabolitů, ke kterým patří například alanin (glukogenní aminokyselina), indol, skatol (součást stolice - způsobuje nepříjemný zápach), serotonin (neurotransmitter), melatonin (hormon epifýzy), nikotinamid (součást koenzymu NAD⁺), acetoacetyl-CoA a jiné. Z metabolitů, které vznikají při biodegradaci vyplývá, že tryptofan je glukogenní i ketogenní.¹⁵



1 zjednodušené schéma biodegradace tryptofanu

Tryptofan je aminokyselina, u které **kynurenin-antranilátová** cesta značí hlavní metabolický pochod. V prvním kroku se rozštěpí pětičlenný heterocyklus (pyrrol), poté se zkracuje postranní řetězec a nakonec se štěpí benzenové jádro tak, aby došlo k linearizaci

molekuly. Pyrrol se v úvodním kroku štěpí za přítomnosti enzymu tzv. *tryptofanpyrrolasy* za vzniku sloučeniny *N*-formylkynureninu (***N*-formylkynurenin**) (schéma 1). Tento enzym se vyskytuje v játrech a jeho indukce probíhá za pomoci glukokortikoidů a glukagonu. V následující reakci vzniká kyselina mravenčí a kynurenin. Vzniklý kynurenin se může dále měnit za pomoci tří metabolických cest, z nichž hlavní cestou je ta, kde probíhá reakce katalyzovaná *kynureninhydroxylasou* za vzniku 3-hydroxykynureninu. Tato metabolická cesta tryptofanu dále pokračuje přes 3-hydroxyanthranilát, kdy za pomoci enzymu *kynureninasy* vznikne další aminokyselina alanin. Významnou reakcí kynureninu je také transaminace na xanthurenát.

Benzenové jádro je rozštěpeno *oxidasou* v molekule 3-hydroxyanthranilátu za vzniku **2-amino-3-karboxymukonátsemialdehydu** (Obrázek 12). Tento semialdehyd se přes další reakce mění na méně významný aminomukonát, α -ketoadipát a glutaryl-CoA. V následujícím kroku se molekula zkracuje až na konečný produkt, kterým je **acetacetát**. Semialdehyd kyseliny 2-aminomukonové se může neenzymaticky cyklizovat na kyselinu pikolinovou.

Tryptofan je důležitým prekurzorem přibližně až 50 % pyridinových nukleotidů v organismu, které se tvoří z **2-amino-3-karboxymukonátsemialdehydu**. 2-amino-3-karboxymukonátsemialdehyd se spontánně cyklizuje na chinolinát (neenzymaticky). Chinolinát je pomocí enzymu *chinolinátfosforibosyltransferasy* navázán na ribonukleotid. Zároveň probíhá i jedna z nejdůležitějších reakcí aminokyselin – dekarboxylace, kde konečným produktem této reakce je **nikotinamid**. *Kynureninhydroxylasa* je enzym, který je inhibován estrogeny u žen, a proto jsou ženy náchylnější k pelagra, k onemocnění, jehož hlavním projevem je deficit niacinu.

Z kynureninu vzniká řada neurotransmiterů jako kyselina kynureová a její amin kynuramin a chinolinát. Chinolinát se řadí mezi agonisty některých glutamových (excitačních) receptorů a kynurenát je naopak jejich antagonistou.

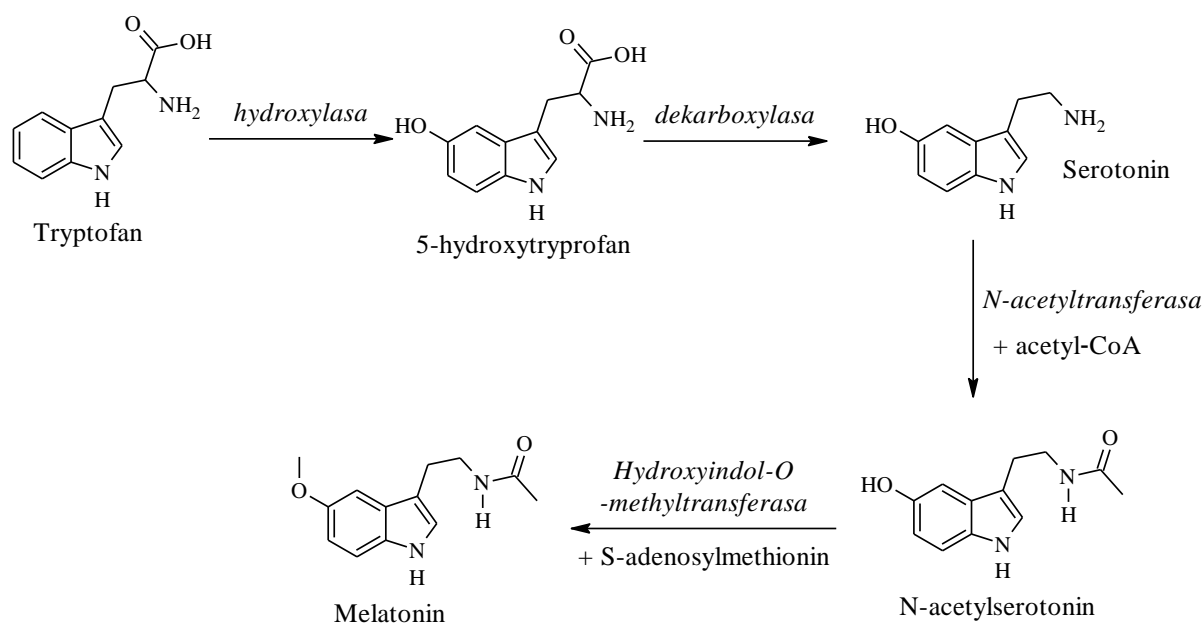


Obrázek 12 *N*-formylkynurenin a 2-amino-3-karboxymukonátsemialdehyd

Z tryptofanu vzniká také velice důležitý neurotransmitter – serotonin (5-hydroxytryptamin) (**schéma 2**). Prvně proběhne hydroxylace tryptofanu za pomoci *tryptofan-5-monoxygenasou* a THB (tetrahydrobiopterinu) s následnou dekarboxylací. Serotonin v mozku působí prostřednictvím serotoninergních receptorů (5-HT receptory). Má vliv na kontrakci hladkých svalů v arteriolách a bronchiolích, způsobuje jejich vazodilataci. Dekarboxylací tryptofanu vzniká také **tryptamin**.

Významný neurotransmitter je taktéž melatonin. Melatonin navozuje spánek. Jedná se o N-acetyl-5-methoxytryptamin tvořený v epifýze a v retině. První reakce je N-acetylace, a pak následuje O-methylace. Melatonin se vyplavuje v cirkadiánní rytmu, což znamená, že k jeho uvolnění dochází v pravidelnou dobu a to převážně v noci.

Je známý taktéž tzv. karcinoid, což je malý nádorek vznikající v břišní dutině a patologicky dokáže produkovat serotonin. V moči se pak nachází zvýšená koncentrace 5-hydroxyindolactové kyseliny, což je významný metabolit serotoninu.¹⁶



2 schéma biosyntézy serotoninu a následně i melatoninu

3.4.2 Vlastnosti tryptofanu

Tryptofan vyniká výraznými uklidňujícími účinky na tělo, kdy pomáhá vyvolat přirozenou potřebu spánku, zároveň také prohlubuje spánek, tlumí bolest a deprese, působí proti úzkosti, nervozitě, napětí a strachu, potlačuje migrény, zlepšuje náladu, redukuje vysoký krevní tlak, zlepšuje sexuální funkce, snižuje cholesterol apod. V nízkých dávkách je pro tělo prospěšný, ovšem v minulosti se podával ve větším množství proti nespavosti a na tlumení bolesti, a pokud se podává v nadměrném množství, tak už má rakovinotvorné účinky.

Z tohoto důvodu se od jeho používání v tomto odvětví upustilo. Volný L-tryptofan (ani D-) nemůže být součástí doplňků stravy, protože není úplně bezpečný. Jako nežádoucí účinky, kdy se ještě podával jako součást doplňků stravy, byly pálení a sucho v ústech, bolesti žaludku, zvracení, bolesti hlavy, problém s koordinací pohybu, různé přeludy a jiné.¹⁷

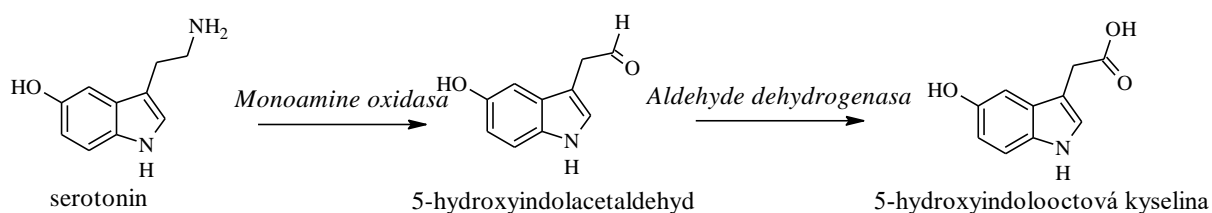
3.5 Serotonin

Serotonin neboli *5-Hydroxytryptamin* je přítomen nejvíce v krevních destičkách a v trávicím ústrojí. Menší množství se nachází v mozku a sítnici. Serotonin patří do stejné kategorie chemických látek jako dopamin a noradrenalin, neboli mezi tzv. monoaminy, biogenní aminy. V těle se tvoří hydroxylací esenciální aminokyseliny tryptofanu. Větší příjem tryptofanu v potravě, může zvýšit obsah serotoninu v mozku. V epifýze je serotonin přeměňován na melatonin.

Serotonin se podílí na ovlivňování spánku. V průběhu bdělého stavu serotoninergní neurony produkují vzruchovou aktivitu, ta se zpomaluje při ospalosti. Při non-REM spánku je tato aktivita ještě pomalejší, v průběhu REM spánku zcela ustává. Dále také hraje důležitou úlohu při regulaci nálady. Nízké hladiny serotoninu jsou spojovány s depresivními stavy.¹⁸

3.5.1 Metabolismus serotoninu

Po uvolnění ze serotoninergních neuronů je serotonin opět vychytáván a přeměňován na 5-hydroxyindoloctovou kyselinu (**schéma 3**). Tato látka je vylučována ven z těla močí a hladina této látky v moči je ukazatel metabolismu serotoninu v těle.¹⁹

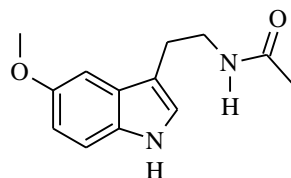


3 schéma metabolismu serotoninu

3.6 Melatonin

Melatonin (**obrázek 13**) vzniká ze serotoninu (**schéma 2**). Je to hormon epifýzy a periferních nervů a jeho syntéza probíhá v noci, kdy je i nejvyšší jeho koncentrace v organismu. Z tohoto důvodu je označován i jako hormon tmy a jeho hladiny jsou závislé na střídání dne (světla) a noci (tmy) – je mediátorem denního rytmu. Melatonin se podílí na léčbě poruch, které vznikají v souvislosti s létáním a přizpůsobování se časovým změnám,

kdy se mezi nejčastější komplikace řadí poruchy cirkadiánního rytmu spánku a bdění. Dále má také velmi výrazný intoxikační účinek a protinádorový vliv, díky kterému se využívá v nádorových terapiích.¹⁵



Obrázek 13 Melatonin

3.7 Tryptaminy

Tryptaminy a jejich příbuzné sloučeniny odvozené od indolu hrají důležitou roli v lidské existenci. Jejich základním znakem je přítomnost indolového skeletu, konkrétně indolethylaminové skupiny a to, že jsou příbuzné aminokyselině tryptofanu. Jsou to monoamin alkaloidy zastoupené v přírodě, konkrétně v živočiších, houbách a rostlinách, jak je uvedeno v předchozích kapitolách. Většina tryptaminů, které nemají substituovaný indolový skelet už byla připravena v laboratořích z důvodu, že vědci se domnívají, že by mohli pomoci objasnit a pochopit problémy onemocnění mezi které se řadí: Schizofrenie, Parkinsonova a Alzheimerova choroba.

Tryptaminy patří mezi halucinogeny a dělí se do dvou kategorií: jednoduché tryptaminy (dimethyltryptamin, psilocybin a jiné) a analogie typu LSD (ergoliny). Struktura těchto psychotropních látek vychází z neurotransmiteru serotoninu. Dle toho se dají určit i jejich halucinogenní vlastnosti jako jsou pocity štěstí, změny vnímání, halucinace, stavy blízké smrti a jiné. Běžně vyskytující struktury jednoduchých tryptaminů v rostlinné říši mohou být: nesubstituovaná, 4-substituovaná, 5-substituovaná.²⁰

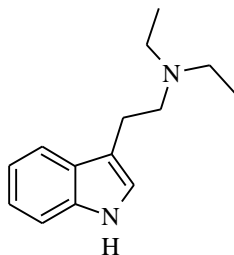
3.7.1 Syntetické deriváty tryptaminů

Trendem 20. a 21. století je syntéza nových derivátů halucinogenních látek, které nejsou známy, tudíž nejsou ani postihnutelné zákonem. Tzv. „drug desingers“ využívají znalosti z farmakologie, že podobné látky mají podobné vlastnosti, a proto provádějí syntézy, kdy jednoduše obměňují různé alkylové skupiny popř. naváží další skupiny, aby vznikla nová nevidovaná látka, díky které se dá obejít zákon.

3.7.1.1 Dimethyltryptamin a diethyltryptamin

Dimethyltryptamin byl už rozebrán v předchozí kapitole. Diethyltryptamin (**Obrázek 14**) je syntetické psychedelikum a má podobné vlastnosti jako dimethyltryptamin, avšak je i

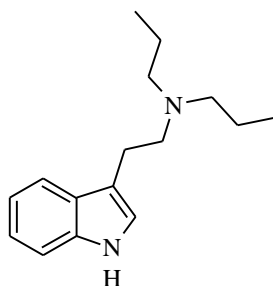
orálně aktivní halucinogen. Dimethyltryptamin společně s diethyltryptaminem jsou v České republice vedeny v seznamu kontrolovaných látek.



Obrázek 14 Diethyltryptamin

3.7.1.2 Dipropyltryptamin

Dipropyltryptamin (**Obrázek 15**) patří mezi tryptaminy, u kterých není zaznamenán výskyt v přírodě, ale lze připravit synteticky. Je to psychedelická droga, která je známá pod názvem „světlo“. Alexander Shulgin v knize TiHKAL popisuje, že účinky při dávce 250 mg nastupují rychle, že viděl intenzivní záblesky, duchovní tunely apod.²¹

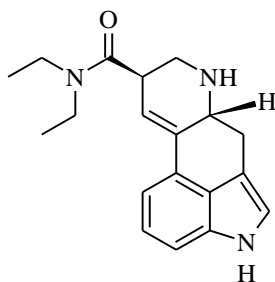


3.7.2 Polosyntetické sloučeniny

3.7.2.1 LSD

Diethylamid kyseliny lysergové (**Obrázek 16**) je bezbarvá krystalická látka a jedna z neúčinnějších halucinogenních drog na světě. Je typickým a nejznámějším představitelem polosyntetických tryptaminů se strukturou ergolinu patřící mezi indolové alkaloidy. Získává se původně z námelu, což je tmavý tvrdý útvar parazitické houby Paličkovice nachové. LSD bylo dvacátou pátou drogou vyrobenou z lysergové kyseliny, a proto se občas označuje jako LSD-25. Objevil ho švýcarský chemik Albert Hofmann roku 1943. Nejčastěji se podává jako trhací sací papírky nebo známky napuštěné touto drogou. Pro vyvolání psychedelického zážitku stačí jen 25 mikrogramů, ale pro silný zážitek se dávky pohybují okolo 100-150 mikrogramu.

Délka psychedelického stavu závisí na podaném množství a pohybuje se od 2 až do 10 hodin. Projevy užití LSD jsou zrakové efekty (jasné barvy, pohyby statických předmětů apod.), ovlivněné sluchové ústrojí, jiné vnímání času a prostoru. Závislost na LSD není obvyklá, ale její účinky upravují realitu takovým způsobem, že člověk po skončení psychedelického stavu se nechce vrátit do reality. Nebezpečí LSD tkví v tom, že zvyšuje krevní tlak, zrychluje srdeční činnost, vyvolává křeče, působí žaludeční problém, a hlavně ovlivňuje nervovou soustavu.²²



Obrázek 16 LSD

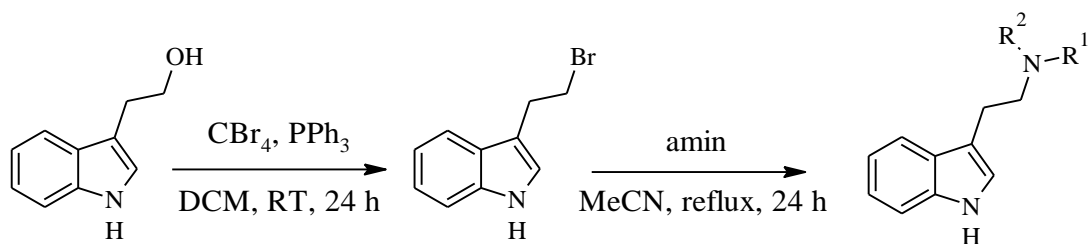
3.8 Syntéza tryptaminů

Tryptaminy můžeme syntetizovat různými cestami. V odborné literatuře se opíráme o syntézy základních derivátů tryptaminů a lze nalézt hned několik možností přípravy. Samozřejmě se snažíme dodržet pravidla organické syntézy a vycházet tedy z co nejlépe komerčně přístupných látek, dále aby syntéza měla co nejméně kroků a poskytovala co nejvyšší výtěžky.

3.8.1 Syntéza využívající tryptol

První syntéza vychází z literárně popsaných postupů pro přípravu základních syntetických derivátů tryptaminů. Probíhá ve dvou krocích pomocí klasických nukleofilních substitucí.

Výchozí látkou při této přípravě je komerčně dostupná sloučenina 2-(1H-indol-3-yl)ethanol (tryptol, CAS: 526-55-6). Tato látka podléhá nukleofilní substituci za vzniku bromderivátu, který v dalším kroku podléhá opět substituci a reakcí s příslušným aminem vzniká odpovídající tryptamin.²³



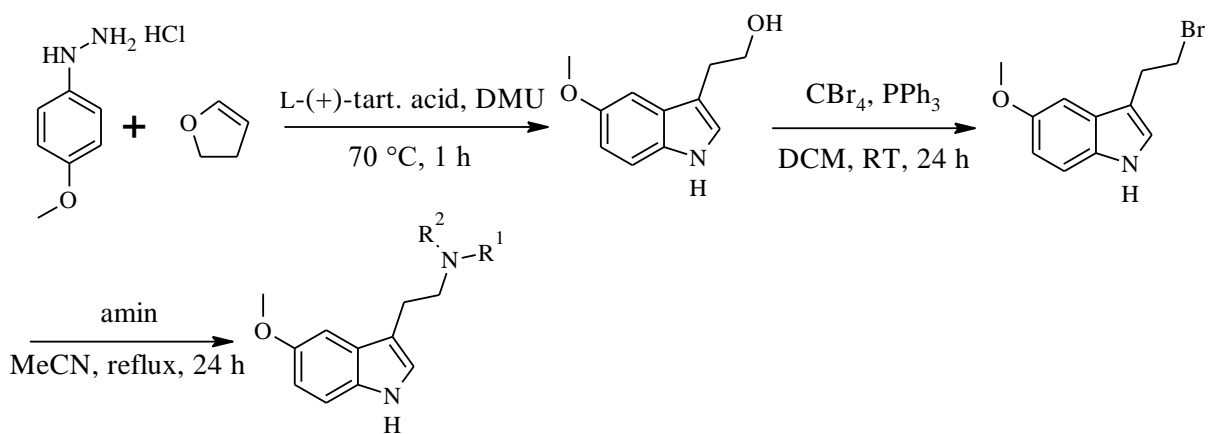
4 schéma 1. syntézy

Tato syntetická cesta už byla již v rámci minulé práce zabývající se syntézou nesubstituovaných tryptaminů experimentálně ověřena Ladislavem Nedomou.

3.8.2 Syntéza využívající tvorbu indolového kruhu

Návrh druhé syntetické cesty pomocí literární rešerše využívá postupu, kdy se nejprve tvoří indolový kruh. Reakce probíhá v tavenině, a právě to umožňuje následné uzavření kruhu.

Syntéza vychází z reakce *p*-methoxy-fenylhydrazin hydrochloridu s 2,3-dihydrofuranem. Od vznikajícího methoxy derivátu, který není komerčně dobře dostupný, je průběh syntézy stejný jako u syntézy 1 (schéma 4), a vznikají příslušné 5-methoxy tryptaminy.^{23, 24}

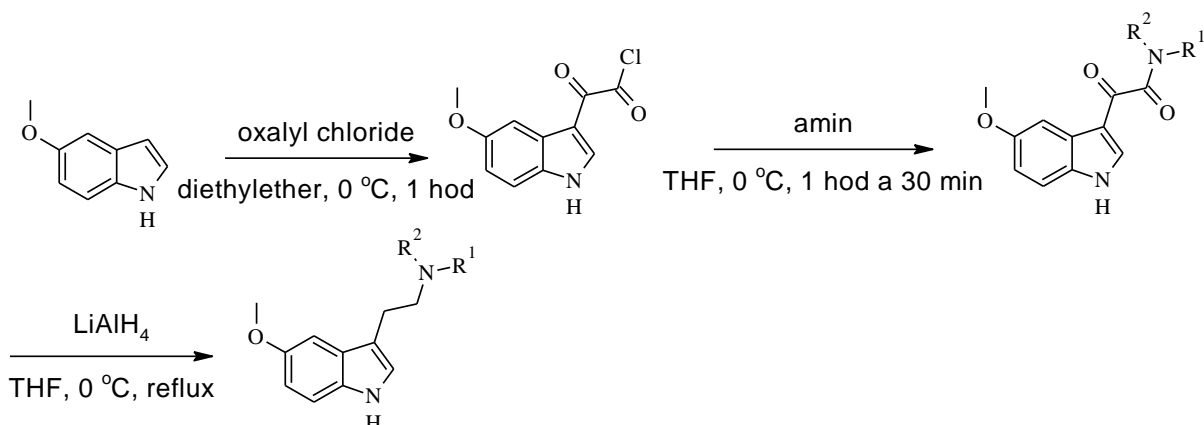


5 schéma 2. syntézy

Problém této syntézy spočívá v tom, že v laboratoři řadou experimentů bylo zjištěno, že příslušný bromderivát s methoxyskupinou není stabilní a rozkládá se, tudíž není možno pokračovat dále na příslušný tryptamin.

3.8.3 Využití oxalyl chloridu při syntéze 5-methoxytryptaminů

První část syntézy je substituce oxalyl chloridu na 5-methoxyindol. Druhá část syntézy byla opět substituce příslušného aminu na (5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)(oxo)acetyl chlorid za vzniku příslušného „dikarboxylu“. Třetí a zároveň poslední část syntézy je redukce „dikarboxylu“ na výsledný tryptamin pomocí redukčního činidla LiAlH_4 .²⁵

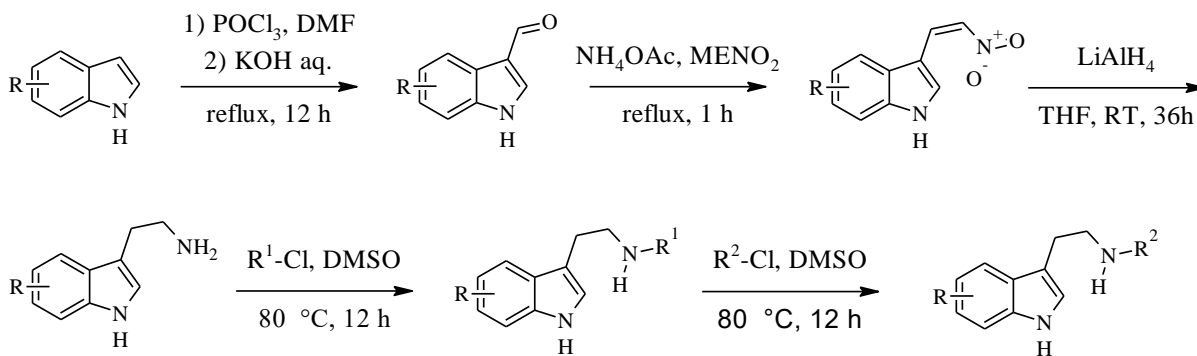


6 schéma 3. syntézy

Výhoda této syntézy je v tom, že zde oproti **2. syntéze** reakce neprobíhá přes bromderivát, který není stabilní.

3.8.4 Využití Vilsmeier-Haackovy reakce při substituci indolového skeletu

K syntéze derivátů tryptaminů je možné přistoupit i jinými složitějšími metodami. Tato syntéza se řadí mezi novodobější metody syntézy tryptaminů. V prvním kroku se jedná o Vilsmeier-Haackovu reakci, která naváže do výchozí látky indolu aldehydickou skupinu. Vzniklý aldehyd poskytuje reakcí s nitromethanem nitro aldol. Tento meziprodukt je dále redukován na požadovaný tryptamin.^{26, 27}

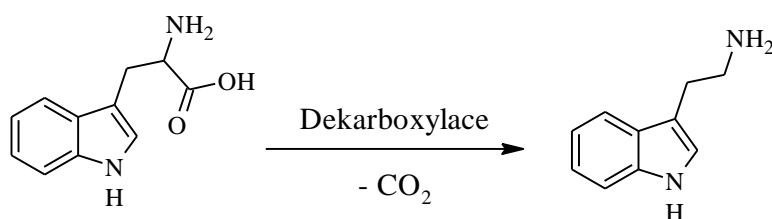


7 schéma 4. syntézy

3.9 Potenciální metabolismus tryptaminů v živočišném organismu

Procesy odbourávání tryptaminů jsou hypoteticky navržené postupy, kterými by se mohli látky s obsahem tryptaminového skeletu v organismu degradovat, ovšem nutné je zdůraznit, že jde pouze o možnou degradaci, protože v tomto odvětví nebylo provedeno mnoho studií.

Předpokládá se, že odbourávání tryptaminů bude obdobné jako odbourávání tryptofanu. Aminokyselinou, z které by se mohlo vycházet je esenciální tryptofan, protože jeho dekarboxylací získáme tryptamin.

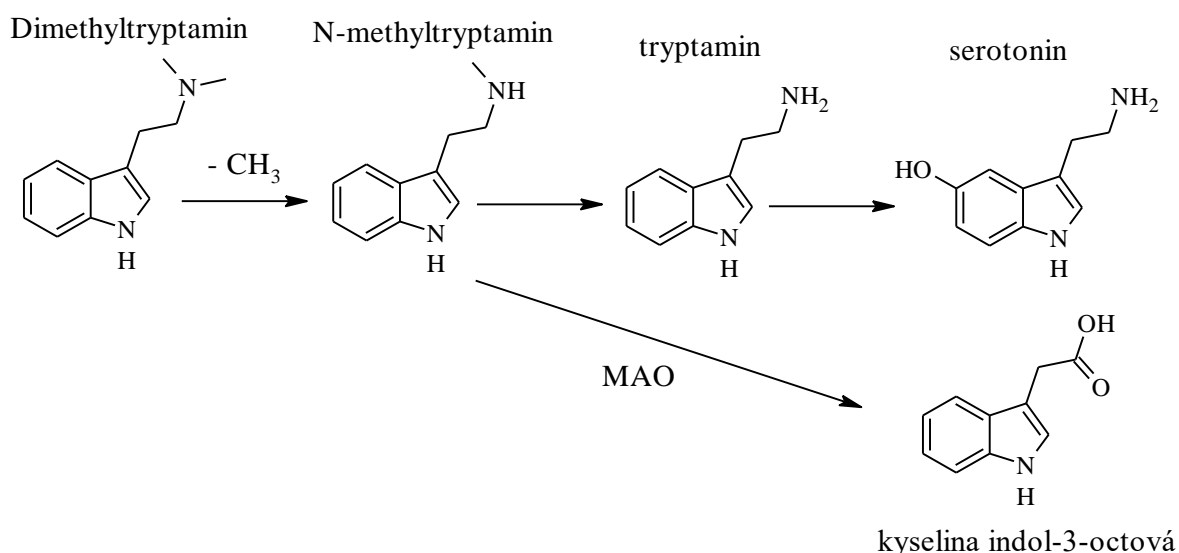


8 schéma dekarboxylace tryptofanu na tryptamin

Další možnost potenciálního odbourávání by mohl být přes serotonin, který je už rozepsaný výše (schéma 2 a schéma 3).

3.9.1 Potenciální odbourávání dimethyltryptaminu v živočišném organismu

Většina v literatuře popsaných odbourávání dimethyltryptaminu je založena na biotransformaci enzymem *monoamin oxidasa* (MAO), kde je jeden z možných metabolitů, které můžeme zachytit v moči kyselina indol-3-octová. Avšak současné studie *in vitro* na zvířatech poukázali na existenci alternativních metabolických cest. Studie popisují alternativní cesty jako například *N*-oxidace, *N*-demethylace a cyklizace.²⁸



9 schéma potenciální odbourávání dimethyltryptaminu

Jedna z možných cest odbourávání dimethyltryptaminu by mohla v prvním a druhém kroku obsahovat demethylaci, za vzniku tryptaminu, a následně hydroxylaci za vzniku serotoninu, který už podléhá metabolismu dle schématu 3.

3.10 Zneužívání přírodních derivátů obsahující indolový skelet

V posledních době užívání návykových látek čím dál více roste, protože na člověka je vyvíjen větší tlak v podobně práce, rodiny, kulturního okolí apod. Dost často se tedy stává, že dotyčná osoba se může dostat do stavu, který z jejího pohledu jde zvládnout pouze pomocí návykových látek. Užívání drog je národní, ale i mezinárodní otázkou, která se musí stále

řešit. Podnikají se spousta humanitárních, ale i právních kroků, aby se znemožnilo, nebo spíše omezilo konzumace návykových látek.

Drogy můžeme rozdělit do několika skupin.

3.10.1 Rozdělení drog dle tvrdosti

Toto dělení je asi neznámější a pro společnost nejpřístupnější. Dalo by se říci, že jde o laické dělení, protože to je zjednodušení, které se neopírá ani o zákony, ani o farmakologii. Kritérium tohoto dělení je dle stupně závislosti. Za měkké drogy se označují takové látky, které nemají tak zdrcující účinek na organismus během krátké doby. Zatímco tvrdé drogy jsou obvykle takové látky, na které se rychle vybuduje závislost a mají katastrofální následky během krátké doby a podávají se většinou intravenózně.

Měkké drogy: alkohol, tabák, marihuana, LSD, extáze, psilocin, dimethyltryptamin, apod.

Tvrdé drogy: heroin, kokain, metamfetamin, apod.

3.10.2 Rozdělení drog dle původu

V minulosti byli přístupné hlavně přírodní a polosyntetické drogy, ovšem díky postupnému zlepšování v oboru chemie se také více zpřístupnili možnosti syntézy syntetických drog.

Syntetické: metamfetamin, amfetamin, extáze, dimethyltryptamin, ...

Polosyntetické: LSD, heroin, kokain, ...

Přírodní: tabák, lysohlávky, marihuana, ...

3.10.3 Rozdělení dle účinku

Působení a účinek na jedince je různorodé, ovšem podle rozsáhlého zkoumání drog se mohou drogy dělit dle účinku na tři skupiny, dle toho, jak se při nich organismus chová. Sedativa organismus tlumí, naopak stimulanty nabudí. Halucinogeny způsobují zkreslení reality, halucinace, kaleidoskopické vize a jiné.

Sedativa: alkohol, heroin, opium, morfin, kodein, ...

Stimulanty: kokain, extáze, amfetaminy, ...

Halucinogeny: LSD, dimethyltryptamin, lysohlávky, ...

3.10.4 Rozdělení drog dle zákona

V České republice můžeme rozlišit drogy legální, jejichž konzumace není v rozporu se zákonem a drogy nelegální, jejichž případná konzumace a distribuce je trestná. Nelegální drogy nejsou tolerovatelné z důvodu, že mají mnohem silnější účinky, obvykle návykové po prvním užití a destruktivnější při působení na organismus, kdy člověka oddělí od reality a způsobí, že pokud nenastoupí léčbu proti závislosti, tak je téměř nemožné ho začlenit zpět do sociálního života. Tudíž je zapotřebí proti těmto látkám vynaložit značné úsilí, aby se co nejvíce omezila možnost je užívat. V České republice pracují složky policie specializované na drogovou činnost. Hlavním problémem České republiky je i poměrně velká komunita závislých na metamfetaminu, což způsobuje, že zde jsou poměrně hojně rozšířené i varny na tuto látku. Syntetické deriváty tryptaminů (pouze dimethyltryptamin a diethyltryptamin) jsou uvedené mezi sledovanými látkami v zákoně o omamných látkách, psychotropních látkách a přípravků (Zákon č. 167/1998 sb.).

Legální: alkohol, tabák, kofein, ...

Nelegální: marihuana, LSD, dimethyltryptamin, diethyltryptamin, psilocin, extáze, ...

4 Experimentální část

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich, Acros Organics, TCI, Merck, nebo Fluorochem. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60 Å, velikost částic 0,060 - 0,200 mm, Acros Organics) za použití

komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem (SiO₂ 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). ¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE III 400 při frekvencích 400.13 resp. 100.62 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči CDCl₃ a DMSO-*d*₆. Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br (široký singlet), d (dublet), t (triplet), p (pentet) a m (multiplet). Body tání byly měřeny na bodotávku Büchi B-545. K další charakterizaci připravených sloučenin bylo využito servisního pracoviště elementární analýzy, pracující s přístrojem Thermo Scientific Flash 2000 Organic elemental analyser.

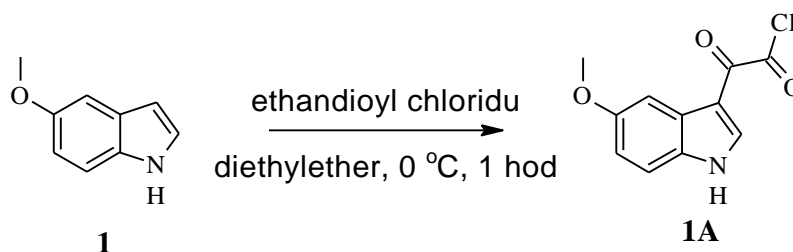
4.1 Metody a materiál

Rozpouštědla, činidla a jiné chemikálie použité k syntézám byly zakoupeny od výrobců Sigma-Aldrich, Merck, AcrosOrganics nebo Lach-Ner CZ. THF byl sušen sodíkem za inertní atmosféry na indikátor benzofenon. Všechna ostatní komerční rozpouštědla byla použita bez další úpravy.

4.2 Návrh syntetické cesty

Na základě literární rešerše a již dříve provedených experimentů v rámci skupiny byla zvolena níže popsaná syntetická cesta.

4.3 Syntéza 2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetyl chloridu



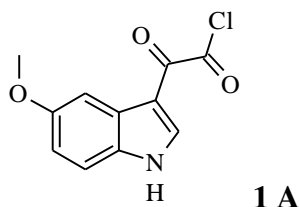
Pracovní postup:

Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, septem a přívodem dusíku byl předložen 5-methoxy-1*H*-indol **1** (1 g, 6,799 mmol, 1 ekv). Baňka byla 3x vysekurována a za externího chlazení (voda/led) byl přidán bezvodý diethylether (DEE, 20 ml). Do roztoku 5-methoxy-1*H*-indolu byl za inertní atmosféry přikapán během 10 minut roztok oxalyl chloridu (1,408 ml, 15,98 mmol, 2,35 ekv.) v bezvodém DEE (10 ml) (přípraven obdobně jako roztok methoxyindolu v 50 ml baňce) a to tak, aby teplota reakční směsi (RS) nepřestoupila 0 °C. Po ukončení dávkování se směs míchala 30 min při 0 °C.

Během této doby se v reakční směsi vyloučily oranžové krystaly produktu **1A**, jenž byly odfiltrvány (frita s2) a promyty diethyletherem (20 ml).²⁵

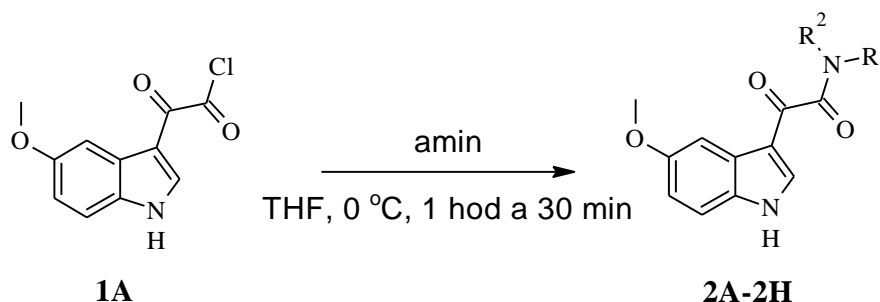
Charakterizace produktu:

(5-methoxy-1H-indol-3-yl)(oxo)acetyl chlorid – 1A



Oranžová krystalická látka. m = 1.354 g, výtěžek 84 %. B. t.: 248 - 250 °C. TLC R_f (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.35. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) δ 12.31 (1H, brs, NH), 8.35 - 8.34 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.69 - 7.68 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.45 - 7.43 (1H, m, Ar- \underline{H}), 6.92 - 6.89 (1H, m, Ar- \underline{H}), 3.79 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO - d_6) δ 181.3, 166.0, 156.7, 138.5, 132.1, 127.2, 114.1, 113.9, 112.8, 103.7, 55.9. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (237.64): vypočteno (%) C 55.6, H 3.39, N 5.89. Nalezeno: C 55.32, H 3.54, N 5.84.

4.4 Syntéza *N, N*-dialkyl-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamidů **2A-2H**



Obecný postup syntézy:

Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, septem a příívodem dusíku byl předložen (5-methoxy-1H-indol-3-yl)(oxo)acetyl chlorid (1g, 4,22 mmol, 1 ekv). Baňka byla 3x vysekurována a za chlazení (0 °C, voda/led) byl přidán bezvodý THF (Na, benzofenon, N_2) až do rozpuštění výchozí látky (80 ml). Dále byl pomocí injekční stříkačky přidán příslušný amin (12.66 mmol, ekv 3; diethylamin, diisopropylamin, dipropylamin, piperidin, pyrrolidin, butylmethylamin, isopropylethyl amin, isopropylmethylamin). Směs se nechala reagovat 90 min při 0 °C za inertní atmosféry. Po této době byla reakce ukončena

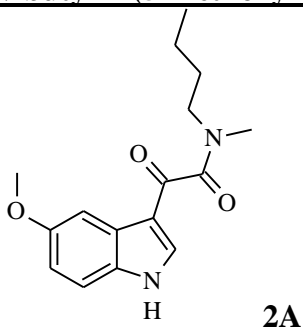
přidáním destilované vody (20 ml). Reakční směs byla extrahována chloroformem (3x 50 ml). Po separaci fází byly organické podíly spojeny, vysušeny Na₂SO₄, sušidlo odfiltrováno a z filtrátu bylo na vakuové rotační odparce (RVO) odpařeno rozpouštědlo (teplota lázně 57 °C, mezní tlak 10 mbar, 1 h). Získaný produkt byl krystalován ze směsi ethylacetát (20 ml) a *n*-hexan (5ml). Získané produkty byly charakterizovány výtěžky, teplotou tání, nukleární magnetickou rezonancí, HRMS. ²⁵

R ¹	R ²	sloučenina
methyl	butyl	2A
pyrrolidin		2B
piperidin		2C
methyl	isopropyl	2D
ethyl	isopropyl	2E
isopropyl	isopropyl	2F
<i>n</i> -propyl	<i>n</i> -propyl	2G
ethyl	ethyl	2H

1. tabulka Seznam produktů 2. syntézy

C charakterizace produktů:

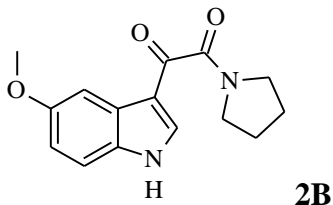
N-butyl-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N*-metyl-2-oxoacetamid – 2A



Nahnědlá krystalická látka. *m* = 0.79 g, výtěžek 64.75 %. B. t.: 130 - 133 °C. **TLC** *R_f* (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.37. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO – *d*₆) δ 12.17 (1H, brs, NH), 8.01 - 7.94 (1H, m, Ar-H), 7.61 - 7.59 (1H, m, Ar-H), 7.44 - 7.41 (1H, m, Ar-H), 6.92 - 6.90 (1H, m, Ar-H), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.42 (1H, t, *J* = 7.37 Hz, CH), 3.39 (7H, m, CH₂CH₂CH₃), 3.21 (1H, t, *J* = 7.37 Hz, CH), 2.91 (3H, d, *J* = 28.04 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO – *d*₆) δ 187.2, 187.1, 168.2, 167.9, 156.54, 156.52, 137.5, 137.2, 132.3, 132.2, 126.4, 114.11, 114.07, 114.0, 113.9, 113.6, 113.4, 103.2, 55.94, 55.92, 49.5, 45.9, 35.3, 31.7, 30.3, 29.0, 20.2, 19.7, 14.4, 14.1. **Elementární analýza** pro C₁₆H₂₀N₂O₃ (288.34): vypočteno (%) C 66.65, H 6.99, N 9.72; nalezeno: C 66.69, H 7.09, N 9.62. **HRMS**:

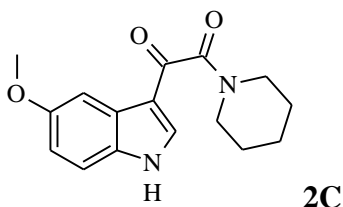
m/z pro C₁₆H₂₀N₂O₃ vypočteno: [M + Na]⁺ 311.13661 Da; nalezeno: [M + Na]⁺ 311.13700 Da.

1-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1,3-dion – 2B



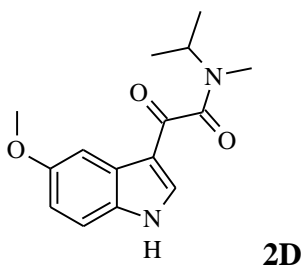
Bílá krystalická látka. m = 0.74 g, výtěžek 64.35 %. B. t.: 210 - 212 °C. TLC R_f (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.42. ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 12.16 (1H, brs, NH), 8.10 – 8.09 (1H, m, Ar-H), 7.63 - 7.62 (1H, m, Ar-H), 7.43 - 7.41 (1H, m, Ar-H), 6.91 - 6.88 (1H, m, Ar-H), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.47 (2H, t, J = 6.99 Hz, NCH₂), 3.39 (2H, t, J = 7.34 Hz, NCH₂), 1.84 (4H, p, J = 7.34 Hz, CH₂CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO – d₆) δ 186.9, 165.9, 156.5, 137.9, 132.2, 126.7, 114.0, 113.9, 113.2, 103.3, 55.9, 47.2, 45.6, 26.2, 24.2. **Elementární analýza** pro C₁₅H₁₆N₂O₃ (272.3) vypočteno (%): C 66.15, H 5.92, N 10.29; nalezeno: C 66.29, H 6.09, N 10.15. **HRMS**: m/z pro C₁₅H₁₆N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 273.12337 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 273.12369 Da.

1-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethan-1,2-dion – 2C



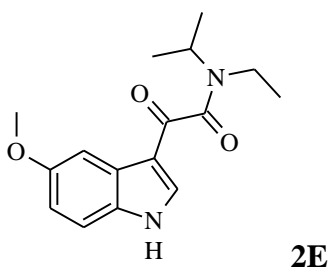
Bílá krystalická látka. m = 0.537 g, výtěžek 44.4 %. B. t.: 172 - 175 °C. TLC R_f (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.44. ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 12.18 (1H, brs, NH), 8.04 (1H, s, Ar-H), 7.61 - 7.60 (1H, m, Ar-H), 7.44 - 7.41 (1H, m, Ar-H), 6.92 - 6.89 (1H, m, Ar-H), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.56 (2H, t, J = 4.94 Hz, NCH₂), 3.27 (2H, t, J = 5.27 Hz, NCH₂), 1.59 (4H, m, CH₂CH₂), 1.42 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO – d₆) δ 187.3, 166.4, 156.6, 137.4, 132.3, 126.4, 114.1, 114.0, 113.6, 103.2, 55.9, 47.1, 41.8, 26.6, 25.7, 24.5. **Elementární analýza** pro C₁₆H₁₈N₂O₃ (286.3) vypočteno (%): C 67.12, H 6.34, N 9.78; nalezeno: C 67.27, H 6.34, N 9.78. **HRMS**: pro C₁₆H₁₈N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 309.12096 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 309.12135 Da.

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-N-metyl-2-oxo-N-(propan-2-yl)acetamid – 2D



Nahnědlá krystalická látka. $m = 0,445$ g, výtěžek 38.4 %. B. t.: 198 - 201 °C. **TLC** R_f (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.44. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO – d_6) δ 12.18 (1H, brs, NH), 8.04 - 7.96 (1H, m, Ar- H), 7.60 (1H, s, Ar- H), 7.45 - 7.41 (1H, m, Ar- H), 6.92 - 6.89 (1H, m, Ar- H), 3.84 (H, t, $J = 6.71$ Hz, NCH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 2.84 – 2.75 (3H, d, $J = 37.05$ Hz, NCH_3), 1.13 (6H, dd, $J = 25.44$ Hz, 6.61 Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO – d_6) δ 187.4, 187.3, 167.9, 167.7, 156.5, 137.3, 137.2, 132.3, 126.42, 126.37, 114.10, 114.05, 113.9, 113.6, 113.3, 103.2, 103.1, 55.94, 55.92, 49.3, 43.9, 29.1, 25.1, 20.4, 19.4. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274.3) vypočteno (%): C 65.68, H 6.61, N 10.21; nalezeno: C 66.03, H 6.69, N 9.62. **HRMS**: m/z pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.13902 Da; nalezeno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.13931 Da.

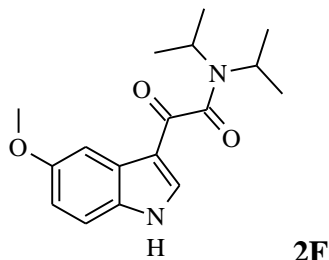
N-ethyl-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxo-N-(propan-2-yl)acetamid – 2E



Nahnědlá krystalická látka. $m = 0.420$ g, výtěžek 34.4 %. B. t. neměřen. **TLC** R_f (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.38. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO – d_6) δ 12.20 (1H, brs, NH), 8.01 - 7.99 (1H, m, Ar- H), 7.64 (1H, s, Ar- H), 7.50 - 7.48 (1H, m, Ar- H), 6.97 - 6.94 (1H, m, Ar- H), 3.87 (H, t, $J = 6.34$ Hz, NCH), 3.85 (3H, s, OCH_3), 3.40 – 3.37 (2H, t, $J = 6.95$ Hz, NCH_2), 1.24 (6H, dd, $J = 53.52$ Hz, 6.87 Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (3H, td, $J = 61.27$ Hz, 7.09 Hz, NCH_2CH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO – d_6) δ 187.4, 187.1, 168.2, 167.8, 156.51, 156.48, 137.0, 132.29, 132.27, 126.44, 126.35, 114.14, 114.11, 114.0, 113.9, 113.6, 113.4, 103.2, 103.1, 55.9, 49.9, 46.3, 39.3, 34.9, 21.3, 20.7, 17.0, 15.2. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288.3) vypočteno (%): C 66.65, H 6.99, N 9.72;

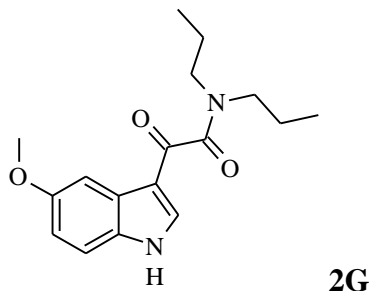
nalezeno: C 66.53, H 6.91, N 8.77. **HRMS**: m/z pro C₁₆H₂₀N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 289.15467 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 289.15503 Da.

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxo-N,N-di(propan-2-yl)acetamid – 2F



Nahnědlá krystalická látka. m = 0.31 g, výtěžek 24.3 %. B.t. neměřen. **TLC** R_f(4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.33. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO – d₆) δ 12.20 (1H, brs, NH), 7.91 (1H, s, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.45 - 7.43 (1H, m, Ar-H), 6.90 (1H, s, Ar-H), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.76 (H, s, NCH), 3.59 (H, s, NCH), 1.47 (6H, s, NCH(CH₃)₂), 1.09 (6H, s, NCH(CH₃)₂). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO – d₆) δ 186.8, 167.7, 156.2, 136.4, 132.0, 126.1, 113.9, 113.8, 113.1, 102.7, 55.7, 50.2, 46.5, 45.1, 20.5, 20.4, 19.2. **Elementární analýza** pro C₁₇H₂₂N₂O₃ (302.4) vypočteno (%): C 67.53, H 7.33, N 9.26; nalezeno: C 67.20, H 7.41, N 8.71. **HRMS**: m/z pro C₁₇H₂₂N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 303.17032 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 303.17063 Da.

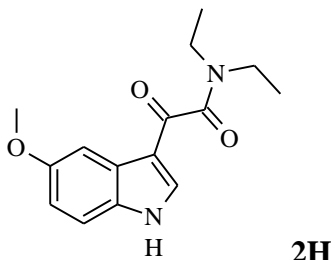
2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxo-N,N-dipropylacetamid – 2G



Nahnědlá krystalická látka. m = 0.27 g, výtěžek 21.2 %. B. t. neměřen. **TLC** R_f(4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.34. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO – d₆) δ 12.21 (1H, brs, NH), 7.92 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, s, Ar-H), 7.44 - 7.42 (1H, m, Ar-H), 6.91 – 6.88 (1H, m, Ar-H), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.35 (2H, t, J = 8.22 Hz, NCH₂), 3.15 (2H, t, J = 7.70 Hz, NCH₂), 1.62 (2H, m, NCH₂CH₂), 1.52 (2H, m, NCH₂CH₂), 0.91 (3H, t, J = 7.36 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 0.70 (3H, t, J = 7.65 Hz, NCH₂CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO – d₆) δ 186.9, 168.0, 156.3, 137.0, 132.1, 126.2, 114.0, 113.7, 113.3, 103.0, 55.7, 49.2, 45.5, 21.8, 20.7, 11.8, 11.3. **Elementární analýza** pro C₁₇H₂₂N₂O₃ (302.4) vypočteno (%): C 67.53, H

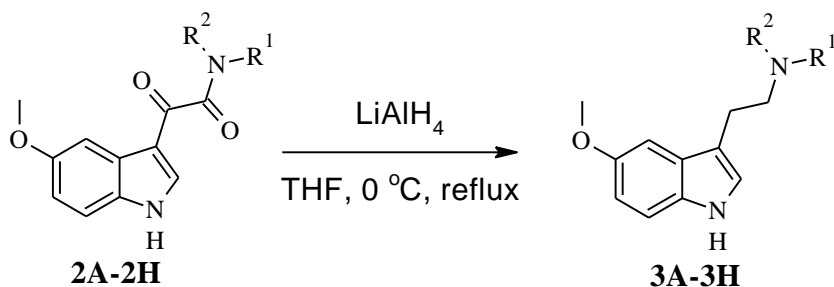
7.33, N 9.26; nalezeno: C 66.87, H 7.48, N 8.72. **HRMS**: m/z pro C₁₇H₂₂N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 303.17032 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 303.17040 Da.

***N,N*-diethyl-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetamid – 2H**



Nahnědlá krystalická látka. m = 0.164 g, výtěžek 14.1 %. B.t. neměřen. **TLC** *R_f* (4 ml čistého ethylacetátu + 10 kapek trimethylaminu) 0.41. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO – *d*₆) δ 12.17 (1H, brs, NH), 7.96 (1H, s, Ar-H), 7.58 (1H, s, Ar-H), 7.43 - 7.42 (1H, m, Ar-H), 6.90 – 6.89 (1H, m, Ar-H), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.44 – 3.42 (2H, g, *J* = 7.23 Hz, NCH₂), 3.24 – 3.23 (2H, g, *J* = 7.06 Hz, NCH₂), 1.18 (3H, t, *J* = 7.47, NCH₂CH₃), 1.07 (3H, t, *J* = 6.63 Hz NCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO – *d*₆) δ 187.1, 167.6, 156.4, 137.2, 132.1, 126.3, 114.1, 113.8, 113.3, 103.0, 55.8, 42.2, 38.6, 14.6, 13.2. **Elementární analýza** pro C₁₅H₁₈N₂O₃ (274.3) vypočteno (%): C 65.68, H 6.61, N 10.21; nalezeno: C 65.51, H 6.71, N 10.09. **HRMS**: m/z pro C₁₅H₁₈N₂O₃ vypočteno: [M + H]⁺ 275.13902 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 275.13899 Da.

4.5 Syntéza derivátů 5-methoxytryptaminů 3A-3H



Obecný postup syntézy:

Do 250 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, septem, chladičem a přívodem dusíku byl předložen LiAlH₄ (ekv 10). Baňka byla 3x vysekurována a za chlazení (voda/led) byl přidán sušený THF (80ml) (Na, benzofenon, N₂). Do 50 ml baňky opatřené septem a přívodem dusíku byla předložena zvolená „dikarbonylová“ sloučenina 2A-2H (ekv 1). Baňka byla 3x vysekurována a za externího chlazení (voda/led) byl přidán bezvodý THF

(20 ml) (Na, benzofenon, N₂). Do suspenze LiAlH₄ byl za inertních podmínek dávkován roztok 2A-2H „dikarbonylu“ tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 0 °C a trvala 30 min. Poté byla směs refluxována (120 °C) pod chlorkalciovým uzávěrem do druhého dne (16 h). Poté byla reakce velmi opatrně ukončena přidávkem vody (30ml) za stálého přívodu dusíku do ukončení reakce. Dále bylo přisypáno Al₂O₃ (10 g na 100 ml suspenze). Směs se nechala reagovat hodinu. Následně směs byla zfiltrována přes buchnerovu nálevku, vyextrahována ethyl-acetátem (3x50 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄ a sušidlo odfiltrováno.

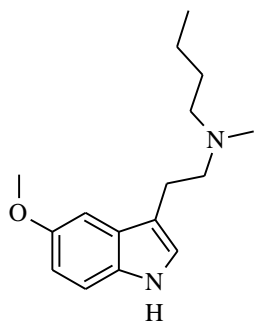
Purifikace byla provedena pomocí sloupcové chromatografie. Byla použita fáze *n*-hexan - ethyl-acetát 1:3 + trimethylamin (1 ml na 100 ml fáze).²⁵

R ¹	R ²	sloučenina
methyl	butyl	3A
pyrrolidin		3B
piperidin		3C
methyl	isopropyl	3D
ethyl	isopropyl	3E
isopropyl	isopropyl	3F
<i>n</i> -propyl	<i>n</i> -propyl	3G
ethyl	ethyl	3H

2. tabulka Seznam produktů finální syntézy

Charakterizace produktů:

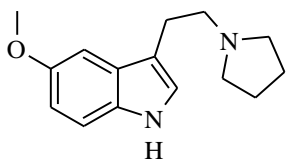
***N*-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-*N*-metylbutan-1-amin – 3A**



Nahnědlá olejovitá látka. *m* = 0.4 g, výtěžek 64 %. Bod tání neměřen. **TLC** *R_f* (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.38. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO – *d*₆) δ 10.67 (1H, brs, NH), 7.28 - 7.25 (1H, m, Ar-H), 7.142 - 7.137 (1H, m, Ar-H), 7.01 - 7.00 (1H, m, Ar-H), 6.78 - 6.74 (1H, m, Ar-H), 3.80 (3H, s, OCH₃), 2.82 (2H, t, *J* = 8.56 Hz, NCH₂), 2.62 (2H, t, *J* = 7.22 Hz, NCH₂CH₂), 2.41 (2H, t, *J* = 7.37 Hz, NCH₂), 2.28 (3H, s, NCH₃), 1.46 (2H, p, *J* = 7.22 Hz, CH₂), 1.34 (2H, m, *J* = 7.68 Hz, CH₂CH₃), 0.93 (3H, t, *J* = 7.17, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO – *d*₆) δ 153.5, 132.0, 128.2, 123.7,

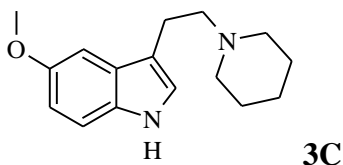
113.1, 112.6, 111.5, 100.7, 58.6, 57.4, 55.9, 42.52, 29.7, 23.4, 20.8, 14.6. **Elementární analýza** pro C₁₆H₂₄N₂O (260.4) vypočteno (%): C 73.81, H 9.29, N 10.76; nalezeno: C 73.62, H 9.40, N 10.68. **HRMS**: m/z pro C₁₆H₂₄N₂O vypočteno: [M + H]⁺ 261.19614 Da.

5-methoxy-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol – 3B



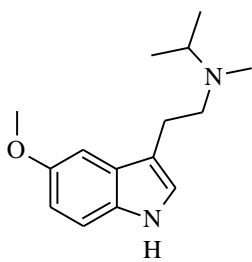
Nažloutlá krystalická látka. m = 0.49 g, výtěžek 72 %. B. t.: 62 - 65 °C. **TLC** R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.5. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (1H, brs, NH), 7.23 - 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.06 - 7.05 (1H, m, Ar-H), 7.00 (1H, s, Ar-H), 6.85 - 6.82 (1H, m, Ar-H), 3.86 (3H, s, OCH₃), 2.99 (2H, t, *J* = 9.33 Hz, NCH₂CH₂), 2.82 (2H, t, *J* = 7.58 Hz, NCH₂), 2.68 (4H, m, N(CH₂)₂), 1.85 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO - *d*₆) δ 153.5, 132.0, 128.1, 123.7, 113.2, 112.6, 111.5, 100.8, 57.2, 55.0, 54.3, 25.2, 23.8 **Elementární analýza** pro C₁₅H₂₀N₂O (244.3) vypočteno (%): C 73.74, H 8.25, N 11.47; nalezeno: C 72.65, H 8.71, N 10.70. **HRMS**: m/z pro C₁₅H₂₀N₂O vypočteno: [M + H]⁺ 245.16484 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 245.16503 Da.

5-methoxy-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1H-indol – 3C



Nažloutlá krystalická látka. m = 0.31 g, výtěžek 78.7 %. B. t.: 92 - 95 °C. **TLC** R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.52. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (1H, brs, NH), 7.23 - 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.050 - 7.046 (1H, m, Ar-H), 6.975 - 6.971 (1H, m, Ar-H), 6.85 - 6.83 (1H, m, Ar-H), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.96 (2H, t, *J* = 8.53 Hz, NCH₂CH₂), 2.56 (4H, m, N(CH₂)₂), 1.67 (4H, p, *J* = 5.72 Hz, N(CH₂CH₂)₂), 1.45 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO - *d*₆) δ 153.5, 132.0, 128.2, 123.7, 113.2, 112.6, 111.6, 100.8, 60.2, 56.0, 54.7, 26.3, 24.9, 23.1. **Elementární analýza** pro C₁₆H₂₂N₂O (258.4) vypočteno (%): C 74.38, H 8.58, N 10.84; nalezeno: C 74.59, H 8.80, N 10.61. **HRMS**: m/z pro C₁₆H₂₂N₂O vypočteno: [M + Na]⁺ 259.18049 Da; nalezeno: [M + Na]⁺ 259.18098 Da.

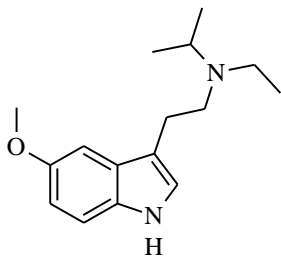
N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-metylpropan-2-amin – 3D



3D

Nahnědlá olejovitá látka. $m = 0,359$ g, výtěžek 80.7 %. Bod tání neměřen. TLC R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.39. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10.67 (1H, brs, NH), 7.28 - 7.26 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.148 - 7.143 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.011 - 7.009 (1H, m, Ar- \underline{H}), 6.77 - 6.74 (1H, m, Ar- \underline{H}), 3.80 (3H, s, OCH_3), 2.90 (H, p, $J = 6.79$ Hz, NCH), 2.81 (2H, t, $J = 8.15$ Hz, NCH_2), 2.65 (2H, t, $J = 6.86$ Hz, NCH_2CH_2), 2.27 (3H, s, NCH_3), 1.01 – 1.00 (6H, d, $J = 6.27$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO – d_6) δ 153.5, 132.0, 128.2, 123.7, 113.3, 112.6, 111.5, 100.8, 55.9, 54.6, 53.5, 37.0, 24.4, 18.4. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (246.4) vypočteno (%): C 73.13, H 9.00, N 11.37; nalezeno: C 72.79, H 9.34, N 10.10. **HRMS**: m/z pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.18049 Da; nalezeno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.18106 Da.

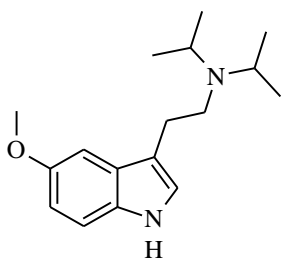
N-ethyl-N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]propan-2-amin – 3E



3E

Žlutohnědá olejovitá látka. $m = 0,25$ g, výtěžek 69.3 %. Bod tání neměřen. TLC R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.4. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10.63 (1H, brs, NH), 7.27 - 7.25 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.15 - 7.14 (1H, m, Ar- \underline{H}), 7.00 – 6.99 (1H, m, Ar- \underline{H}), 6.76 - 6.74 (1H, m, Ar- \underline{H}), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.03 (H, m, NCH), 2.77 (2H, t, $J = 8.11$ Hz, NCH_2), 2.65 (2H, t, $J = 6.87$ Hz, NCH_2CH_2), 2.55 (2H, t, $J = 7.19$ Hz, NCH_2), 1.07 (3H, t, $J = 7.00$ Hz, NCH_2CH_3), 1.01 – 1.00 (6H, d, $J = 6.77$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO – d_6) δ 153.5, 132.0, 128.2, 123.8, 113.4, 112.6, 111.4, 100.7, 55.9, 50.7, 50.4, 44.1, 25.9, 19.0, 15.1. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (260.4) vypočteno (%): C 73.81, H 9.29, N 10.76; nalezeno: C 73.83, H 9.51, N 10.26. **HRMS**: m/z pro $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.19614 Da; nalezeno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.19804 Da.

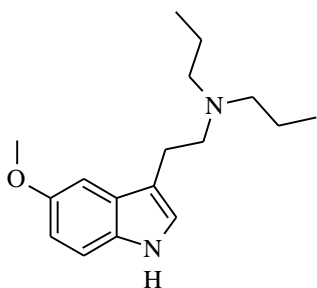
N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(propan-2-yl)propan-2-amin – 3F



3F

Nahnědlá olejovitá látka. $m = 0.225$ g, výtěžek 80.1 %. Bod tání neměřen. **TLC** R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.44. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10.63 (1H, brs, NH), 7.23 - 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.10 (1H, s, Ar-H), 6.93 (1H, s, Ar-H), 6.71 - 6.70 (1H, m, Ar-H), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.05 (2H, m, N(CH)₂), 2.68 (2H, t, $J = 5.97$ Hz, NCH₂), 2.63 (2H, t, $J = 4.08$ Hz, NCH₂CH₂), 1.01 – 1.00 (12H, d, $J = 6.76$ Hz, N(CH(CH₃)₂)₂). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO – d_6) δ 153.2, 131.8, 128.0, 123.5, 113.2, 112.4, 111.1, 100.4, 55.6, 48.5, 46.1, 28.2, 21.2. **Elementární analýza** pro C₁₇H₂₆N₂O (274.4) vypočteno (%): C 74.41, H 9.55, N 10.21; nalezeno: C 74.15, H 9.68, N 8.82. **HRMS**: m/z pro C₁₇H₂₆N₂O vypočteno: [M + H]⁺ 275.21179 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 275.21374 Da.

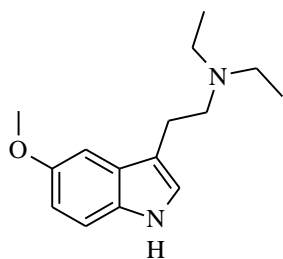
N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-propylpropan-1-amin – 3G



3G

Nahnědlá olejovitá látka. $m = 0.2$ g, výtěžek 92.2 %. Bod tání neměřen. **TLC** R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.43. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10.62 (1H, brs, NH), 7.20 - 7.19 (1H, m, Ar-H), 7.07 (1H, s, Ar-H), 6.923 – 6.919 (1H, m, Ar-H), 6.70 - 6.67 (1H, m, Ar-H), 3.73 (3H, s, OCH₃), 2.73 (2H, m, NCH₂), 2.64 (2H, m, NCH₂CH₂), 2.41 (4H, t, $J = 8.02$ Hz, N(CH₂)₂), 1.41 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂), 0.85 (6H, t, $J = 7.50$ Hz, N(CH₂CH₂CH₃)). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO – d_6) δ 153.2, 131.8, 128.0, 123.5, 113.0, 112.4, 111.3, 100.3, 55.9, 55.6, 54.7, 22.9, 20.6, 12.3. **Elementární analýza** pro C₁₇H₂₆N₂O (274.4) vypočteno (%): C 74.41, H 9.55, N 10.21; nalezeno: C 74.00, H 9.71, N 8.41. **HRMS**: m/z pro C₁₇H₂₆N₂O vypočteno: [M + H]⁺ 275.21179 Da; nalezeno: [M + H]⁺ 275.21361 Da.

N,N-diethyl-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamin – 3H



3H

Žlutohnědá olejovitá látka. $m = 0.119$ g, výtěžek 91.5 %. Bod tání neměřen. **TLC** R_f (3 ml čistého ethylacetátu a 1 ml čistého *n*-hexanu + 10 kapek trimethylaminu) 0.37. **^1H NMR** (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10.62 (1H, brs, NH), 7.21 - 7.20 (1H, m, Ar-H), 7.10 – 7.09 (1H, m, Ar-H), 6.951 – 6.947 (1H, m, Ar-H), 6.71 - 6.69 (1H, m, Ar-H), 3.75 (3H, s, OCH₃), 2.75 (2H, t, $J = 8.70$ Hz, NCH₂), 2.65 (2H, t, $J = 6.59$ Hz, NCH₂CH₂), 2.56 – 2.54 (4H, g, $J = 7.41$ Hz, N(CH₂)₂), 0.99 (6H, t, $J = 6.63$ Hz, N(CH₂CH₃)₂). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO – d_6) δ 153.3, 131.8, 128.0, 123.5, 113.0, 112.5, 111.3, 100.4, 55.7, 53.6, 46.6, 22.9, 12.4. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (246.3) vypočteno (%): C 73.13, H 9.00, N 11.37; nalezeno: C 73.65, H 9.72, N 9.50%. **HRMS**: m/z pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.18049 Da; nalezeno: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.18042 Da.

4.6 Diskuze a výsledky

Pomocí literární rešerše a experimentů bylo zjištěno, že syntetická cesta popsaná v experimentální části se jeví jako nejlepší možnost pro přípravu 5-methoxytryptaminů z důvodu, že neobsahuje meziprodukt „bromderivát“, který se rozkládá. Pomocí tří výše popsaných syntetických kroků bylo připraveno 8 derivátů 5-methoxytryptaminů (**3A – 3H**)

v dostatečné množství, které byli charakterizovány dostupnými metodami (HRMS, NMR, CHN analýza, bod tání).

sloučenina	gramáž [g]	výtěžek [%]	bod tání [°C]	skupenství
1A	1.35	84	248-250	krystaly
2A	0.79	64.75	130-133	krystaly
2B	0.74	64.35	210-212	krystaly
2C	0.54	44.4	172-175	krystaly
2D	0.45	38.4	198-201	krystaly
2E	0.42	34.4	-	krystaly
2F	0.31	24.3	-	krystaly
2G	0.27	21.2	-	krystaly
2H	0.16	14.1	-	krystaly
3A	0.4	64	-	olej
3B	0.49	72	62-65	krystaly
3C	0.31	78.7	92-95	krystaly
3D	0.36	80.7	-	olej
3E	0.25	69.3	-	olej
3F	0.23	80.1	-	olej
3G	0.2	92.2	-	olej
3H	0.12	91.5	-	olej

3. tabulka stručné zhodnocení experimentu v číslech

Z tabulky (**tabulka 3**) si lze povšimnout, že jediný problém zvolené syntetické cesty je druhý krok, co se týče výtěžků. Problém takto malých hodnot spočívá v problematické krystalizaci na konci postupu, protože některé deriváty se hůře vysrážely. Důvod tohoto problému může například spočívat v tom, že se v příslušném druhém kroku do látky **1A** dávkovali odpovídající aminy bez rozpuštění v roztoku, díky čemuž mohlo vznikat lokální přehřívání a část produktu se mohla rozpadat. Ovšem na druhou stranu první a třetí část syntézy poskytovaly velice dobré výtěžky.

5 Závěr

V této práci bylo pomocí literární rešerše seznámeno s problematikou látek s indolovou strukturou, jejich výskyt, vlastnosti, a hlavně se zabírat biologicky aktivními tryptaminy.

Dále byla snaha vytvořit potenciální metabolismus tryptaminů, určit možné syntézy k přípravě a jednoduše popsat legislativu těchto látek.

Praktická část se zabývala syntézou 5-methoxytryptaminů jakožto potenciálních metabolitů v těle člověka. Bylo připraveno 8 originálních derivátů v dostatečném množství a charakterizovány dostupnými metodami pro budoucí biologické testy.

Tato bakalářská práce by mohla posloužit jako první krok pro potřebu urgentní a forenzní analýzy, aby tyto látky se mohli začít mapovat a snadno detekovat.

6 Seznam literatury

-
- ¹ Štulík, K. Vysokoučinné analytické separace biologicky aktivních látek; VŠCHT Praha, 2006; p 114.
- ² KHAN, JaVed I., Thomas J. KENNEDY and Donnell R. CHRISTIAN JR *Basic principles of forensic chemistry* [online]; Humana Press: New York, 2012. (accessed May 09, 2017).
- ³ Van ORDER, R. B. and H. G. LINDWALL, *Chemical Reviews* 1942, (30), 69–96.
- ⁴ Martin, R.; Schürenkamp, J.; Gasse, A.; Pfeiffer, H.; Köhler, H. Determination of psilocin, bufotenine, LSD and its metabolites in serum, plasma and urine by SPELC-MS/MS. *International Journal of Legal Medicine* 1942, (30), 69–96. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-012-0796-1>
- ⁵ Ersparmer; Vitali, V.; Roseghini, T.; CEI, J. 5-Methoxy- and 5-Hydroxyindoles in the skin of *Bufo alvarius*. *Biochem. Pharmacol.* 1967, (16), 1149–1164. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006295267901475>
- ⁶ Weil, A.; Davis, W. *Bufo alvarius*: a potent hallucinogen of animal origin. *Journal of Ethnopharmacology* 1994, (41), 1–8. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378874194900515>
- ⁷ Smith, T. A. Tryptamine and related compounds in plants. *Phytochemistry* 1976, (16), 171–175. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942200867783>
- ⁸ Keller, T.; Schneider, A.; Dirnhofer, R.; Rücker, T.; Jaspers, J.; Kisser, W. Analysis of psilocybin and psilocin in *Psilocybe subcubensis* GUZMÁN by ion mobility spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry. *Forensic Science International* 1999, (99), 93–105.
- ⁹ Servillo, L.; Giovane, A.; Balestrieri, M. L.; Casale, R.; Cautela, D.; Castaldo, D. Citrus Genus Plants Contain N-Methylated Tryptamine Derivatives and Their 5-Hydroxylated Forms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2013, (61), 5156–5162. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf401448q>
- ¹⁰ Singh, D. K.; Srivastava, B.; Sahu, A. Spectrophotometric Determination of Rauwolfia Alkaloids: Estimation of Reserpine in Pharmaceuticals. *The Japan Society for Analytical Chemistry* 2004, (20), 571–573.
- ¹¹ Jana, G. K.; Sinha, S. Total synthesis of ibogaine, epiibogaine and their analogues. *Tetrahedron* 2012, (68), 7155–7165. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402012009192>
- ¹² Abdelfatah, S. A. A.; Efferth, T. Cytotoxicity of the indole alkaloid reserpine from *Rauwolfia serpentina* against drug-resistant tumor cells. *Phytomedicine* 2015, (22), 308–318. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711315000215>

-
- ¹³ Abdelfatah, S. A. A.; Efferth, T. *Hallucinogens. Pharmacology & Therapeutics* 2004, (101), 131–181. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725803001657>
- ¹⁴ Richard, D. M.; Dawes, M. A.; Mathias, Ch. W.; Acheson, A.; Hill-Kapturczak, N.; M. Dougherty, D. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International Journal of Tryptophan Research* 2009, (2), 45–60.
- ¹⁵ Dobrota, D. *Lekárska biochémia*, 1st ed.; 2012; p 723..
- ¹⁶ Matouš, B. *Základy lékařské chemie a biochemie*, 1st ed.; Galén: Praha, 2012; p 540.
- ¹⁷ Zálešáková; Gröber, U. *Mikronutrienty Nastavenie metabolizmu, prevencia, liečba*, 1st ed.; Balneotherma: Bratislava, 2010; p 540.
- ¹⁸ Atkinson, R. L. *Psychologie*, 2nd ed.; Portál: Praha, 2003; p 540.
- ¹⁹ Ganong, W. F. (2005). *Přehled lékařské fyziologie*. Praha: Galén.
- ²⁰ Brandt, S. D.; Freeman, S.; Mcgagh, P.; Abdul-Halim, N.; Alder, J. F. An analytical perspective on favoured synthetic routes to the psychoactive tryptamines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2004, (36), 675–691. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708504004030>
- ²¹ Shulgin, A.; Shulgin, A. *Tihkal: the continuation*; Transform Press: Berkeley, 1997.
- ²² Fisher, M.; Bulatov, V.; Schechter, I. Fast analysis of narcotic drugs by optical chemical imaging. *Journal of Luminescence* 2003, (102), 194–200.
- ²³ Dardonville, Ch.; Rozas, I.; Goya, P.; Girón, R.; Goicoechea, C.; Martín, M. I. Synthesis and analgesic activity of a series of new azaalkane bis-guanidinium and bis (2-aminoimidazolinium) compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, (11), 1283–1291. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089602006375>
- ²⁴ Gore, S.; Baskaran, S.; König, B. Fischer, Indole Synthesis in Low Melting Mixtures. *Organic letters*, 2012, (14), 4568–4571. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol302034r>
- ²⁵ Vermeulen, E. S.; Smeden, M. van.; Schmidt, A. W.; Sprouse, J. S.; Wikstrom, H. V.; Grol, C. J. Novel 5-HT₇ Receptor Inverse Agonists. Synthesis and Molecular Modeling of Arylpiperazine- and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-Based Arylsulfonamides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47 (22),
- ²⁶ Muratore, M. E.; Holloway, Ch. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. Enantioselective Brønsted Acid-Catalyzed N -Acyliiminium Cyclization Cascades. *JACS*

communications, 2009, (131). Dostupné také z:
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja9024885>

²⁷ Mewshaw, R. E.; Zhou, D.; Zhou, P.; et al. Studies toward the Discovery of the Next Generation of Antidepressants. 3. Dual 5-HT 1A and Serotonin Transporter Affinity within a Class of N -Aryloxyethylindolylalkylamines. *J. Med. Chem* 2004, (47), 3823–3842. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm0304010>

²⁸ Riba, J.; Mcilhenny, E. H.; Valle, M.; Bouso, J. C.; Barker, S. A. . Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca, *Human Experimental Neuropsychopharmacology*, 2012, (4), 610–616. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1344>