

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Ústav organické chemie a technologie

Syntéza 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Jaroslav Pochobradský

VEDOUCÍ PRÁCE: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2018

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Institute of Organic Chemistry and Technology

Synthesis of 4-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)carbamoyl]-1,3-dioxolane

BACHELOR THESIS

AUTHOR: Jaroslav Pochobradský

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jaroslav Pochobradský**
Osobní číslo: **C15058**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Syntéza 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu**
Zadávací 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 :

1. Proveďte literární rešerši týkající se možnosti přípravy a využití chráněných ester-amidů kyseliny vinné.
2. Zhodnoťte možnosti přípravy 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu.
3. Experimentálně proveďte nejvhodnější možnost přípravy výše jmenovaného substituovaného 1,3-dioxolanu.
4. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

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 02.07.2018

Jaroslav Pochobradský

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval prof. Ing. Miloši Sedlákovi, DrSc. za odborné vedení a rady při vypracování této práce, Ing. Janu Bartáčkovi za četné rady a pomoc s experimentálním vypracování této práce a Ing. Jiřímu Váňovi Ph.D. za ochotné měření NMR experimentů.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše týkající se možností přípravy a využití chráněných esteramidů kyseliny vinné. Byly shrnuty a experimentálně zhodnoceny možnosti přípravy 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu. Výchozí, opticky čistý, (+)-diethyl-L-tartrát byl ochráněn acetonem ve formě cyklického acetalu, parciálně hydrolyzován a chloridován na monoethyl ester-chlorid. 4-Vinylbenzylamin byl připraven z 4-vinylbenzylchloridu reakcí s ftalimidem draselným a následnou hydrazinolýzou. 4-Vinylbenzylamin byl acylován monoethyl ester-chloridem za vzniku cílové molekuly. Produkty byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, FT-IR spektroskopie nebo hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kyselina L-vinná, Gabrielova syntéza, diethylester kyseliny L-vinné,

TITLE

Synthesis of 4-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)carbamoyl]-1,3-dioxolane

ANNOTATION

The literary review that focused on preparation and use of ester-amides of tartaric acid has been performed. Known methods of preparations of 4-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)carbamoyl]-1,3-dioxolane were summarized and experimentally evaluated. Starting, optically pure, (+)-diethyl-L-tartrate was protected as a cyclic acetal with acetone, hydrolysed and chloridated to obtain monoethyl ester chloride. 4-Vinylbenzylamine was prepared by reaction of 4-vinylbenzyl chloride with potassium phthalimide followed by hydrazinolysis. 4-Vinylbenzylamine was acylated by monoethyl ester chloride to obtain target molecule. Products were characterized by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, FT-IR spectroscopy and high resolution mass spectrometry.

KEYWORDS

L-tartaric acid, Gabriel synthesis, Diethyl L-tartrate

OBSAH

Seznam zkratk	9
Seznam schémat a příloh	10
Úvod	12
1 Teoretická část	13
2 Cíl bakalářské práce	22
3 Experimentální část	23
1.1 Infračervená spektroskopie (FT-IR)	23
1.2 Nukleární magnetická rezonance.....	23
1.3 Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení.....	23
1.4 Příprava sloučenin.....	23
1.4.1 Příprava 4-vinylbenzylftalimidu (1)	24
1.4.2 Příprava 4-vinylbenzylaminu (2)	24
1.4.3 Příprava diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dikarboxylátu (3).....	25
1.4.4 Příprava 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (4)	26
1.4.5 Příprava ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (5).....	26
1.4.6 Příprava 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]- 1,3-dioxolanu (6)	27
4 Výsledky a diskuse	29
Závěr	33
Použitá literatura	34
Přílohy	37

SEZNAM ZKRATEK

Arg	arginin
BSA	bis(trimethylsilyl)acetamid
BTAA	bicycles from Tartaric acid and Amino acid
CS	chitin-syntáza
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium 3-oxid hexafluorofosfát
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfát
HOBt	hydroxybenzotriazol
HRV	lidský rhinovirus
Phe	fenylalanin
PPY	2-oxo-3-fenylpropanová kyselina
Pro	prolin
PyBOP	benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinfosfonium hexafluorofosfát
PyBroP	bromotripyrrolidinfosfonium hexafluorofosfát
TBDMS	terc-butyldimethylsilyl ether
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TNF- α	faktor nádorové nekrózy α
UDP	uridin difosfát

SEZNAM SCHÉMAT A PŘÍLOH

Schémata

Schéma 1: Sharplessova enantioselektivní epoxidace	12
Schéma 2: Syntéza (E)-methyl 5-((3-(2-(4-isopropylthiazol-2-yl)vinyl)fenyl)karbamoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu [6]	13
Schéma 3: Syntéza strukturního fragmentu kationtového kanálu[7].....	14
Schéma 4: Syntéza inhibitoru 3C proteázy[8]	15
Schéma 5: Syntéza a výsledná molekula CS inhibitoru[9].....	16
Schéma 6: Syntéza a připravené molekuly inhibitorů CS 2. generace[10]	17
Schéma 7: Syntéza a odchránění derivátů kyseliny l-vinné[11,12].....	18
Schéma 8: Syntéza TNF- α inhibitorů[13].....	18
Schéma 9: Syntéza inhibitoru trombinu[14]	19
Schéma 10 Syntéza ligandu vycházejícího z kyseliny d-vinné[15].....	20
Schéma 11: Katalyzovaná allylová alkylace (E)-1,2-difenylallylacetátu[15]	20
Schéma 12: Katalyzovaná allylová aminace (E)-1,2-difenylallyl acetátu[10]	20
Schéma 13: Syntéza BTAA[16].....	21
Schéma 14: Syntéza strukturního fragmentu využitého jako polymerní spojka pro přípravu pryskyřice[17].....	21
Schéma 15: Celkové reakční schéma.....	29
Schéma 16: Využití 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6).....	32

Přílohy

Příloha 1: ^1H NMR spektrum 4-vinylbenzylftalimidu (1)	37
Příloha 2: ^1H NMR spektrum 4-vinylbenzylaminu (2).....	37
Příloha 3: ^1H NMR spektrum diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dikarboxylátu (3)	38
Příloha 4: ^1H NMR spektrum 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (4)	38
Příloha 5: ^{13}C NMR spektrum 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (4)	39
Příloha 6: ^1H NMR spektrum ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (5).....	39

Příloha 7: ^{13}C NMR spektrum ethyl-5-(chlorokarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (5).....	40
Příloha 8: ^1H NMR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)	40
Příloha 9: ^{13}C NMR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)	41
Příloha 10: FT-IR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)	42
Příloha 11: HR-MS spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)	42

ÚVOD

Kyselina vinná je 2,3-dihydroxybutandiová kyselina vyskytující se přírodně především bobulích révy vinné a je užitečným základním materiálem pro organickou syntézu. Vyskytuje se ve 3 izomerech, v přírodě se vyskytující 2*S*,3*S*-kyselina vinná (L-(+)-kyselina vinná), její enantiomer 2*R*,3*R*-kyselina vinná (D-(-)-kyselina vinná) a dvě ekvivalentní *meso*-formy: 2*R*,3*S*-kyselina vinná a 2*S*,3*R*-kyselina vinná [1].

Definovaná stereogenní centra 2*S*,3*S*- a 2*R*,3*R*-kyseliny vinné představují významný strukturální základ pro syntézu chirálních opticky čistých ligandů využitelných v enantioselektivní syntéze. Příkladem může být enantioselektivní *Sharplessova* epoxidace substituovaných allylalkoholů s organickými peroxidy za katalýzy titaničitými komplexy opticky čistých esterů vinných kyselin. Enantioselektivita reakce je vynucena konfigurací reaktantů koordinovaných ke komplexu isopropylalkoholátu titaničitého s diethyl-L-tartrátem (Schéma 1) [2,3].

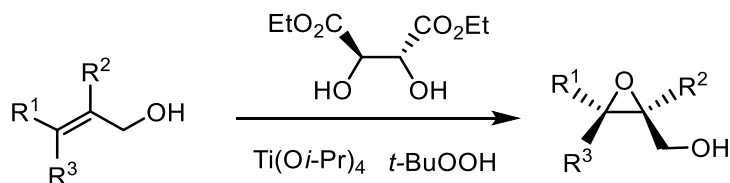


Schéma 1: Sharplessova enantioselektivní epoxidace

Přítomnosti kyseliny vinné v bobulích révy vinné se využívá při jejich fermentaci, kde snižuje pH a zamezuje růstu nežádoucích bakterií.[4] Kyselina vinná je svalový toxin, kde způsobuje inhibici produkce malátu v citrátovém cyklu, ale její průměrná smrtelná dávka LD₅₀ = 7,5 g·kg⁻¹ umožňuje její medicínální i potravinářské použití [5]. V potravinářském průmyslu se využívá především jako antioxidant nebo nositel kyselosti. V minulosti bylo antimondraselné soli využito v malém množství jako součástí sirupů proti kašli. Základní skelet kyseliny vinné pak představuje důležitý farmakofor pro přípravu řady sloučenin s vysokým potenciálem pro možné medicínální aplikace (antimikrobiální i antifungální vlastnosti), což bude podrobně diskutováno v následující kapitole.

1 TEORETICKÁ ČÁST

Zvyšující se rezistence bakterií vůči antibiotikům představuje značný medicínální problém současnosti, kterým se například podrobně zabývala studie Nakayama a kol.[6]. Jako jedna ze zjištěných možných příčin rezistence bakterií je aktivní vylučování antimikrobiálních látek bakteriemi. Jednu z velmi odolných bakterií představuje *Pseudomonas aeruginosa*, jejíž odolnost vůči antibiotikům je způsobena především neprostupností její vnější membrány, a na druhé straně vysokou účinností jejích vylučovacích systémů. Klíčem k účinné inhibici je omezení vazby antibiotik na bílkoviny, kdy bylo využito velikosti a hydrofilní povahy strukturního fragmentu acetonidem ochráněné kyseliny L-vinné. Inkorporace tohoto fragmentu úspěšně omezila vazbu na albumin, přičemž *S,S*- enantiomer projevil větší aktivitu než *R,R*-enantiomer. Inhibice zmíněných vylučovacích systémů pak vedla ke znásobení účinnosti některých antibiotik např. Levofloxacinu (Schéma 2) [1].

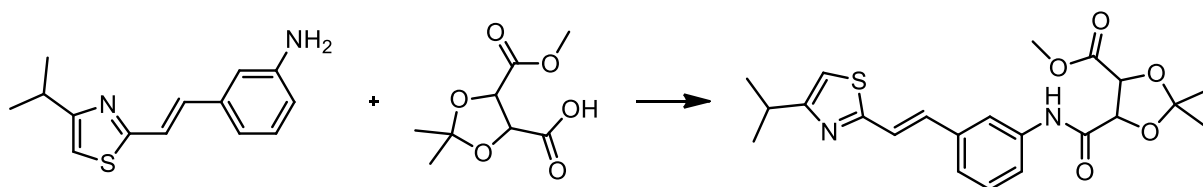


Schéma 2: Syntéza (E)-methyl 5-((3-(2-(4-isopropylthiazol-2-yl)viny)fenyl)karbamoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu [6]

Syntézou kationtových kanálů se zabývala studie Schrey a kol.[7]. Synteticky připravené iontové kanály mohou pomoci k pochopení aktivních konformací biologických iontových kanálů. D-Tartrát byl využit jako spojka dvou částí molekuly. Syntéza byla provedena kaplin- gem THF-tetrapeptidu s ester-kyselinou činidly EDC·HCl a HOBT ve směsi chloroformu a TEA. Vzniklý ester-amid byl poté hydrolyzován a dále substituován. Výsledný peptid úspěš- ně fungoval jako kationtový kanál (Schéma 3) [7].

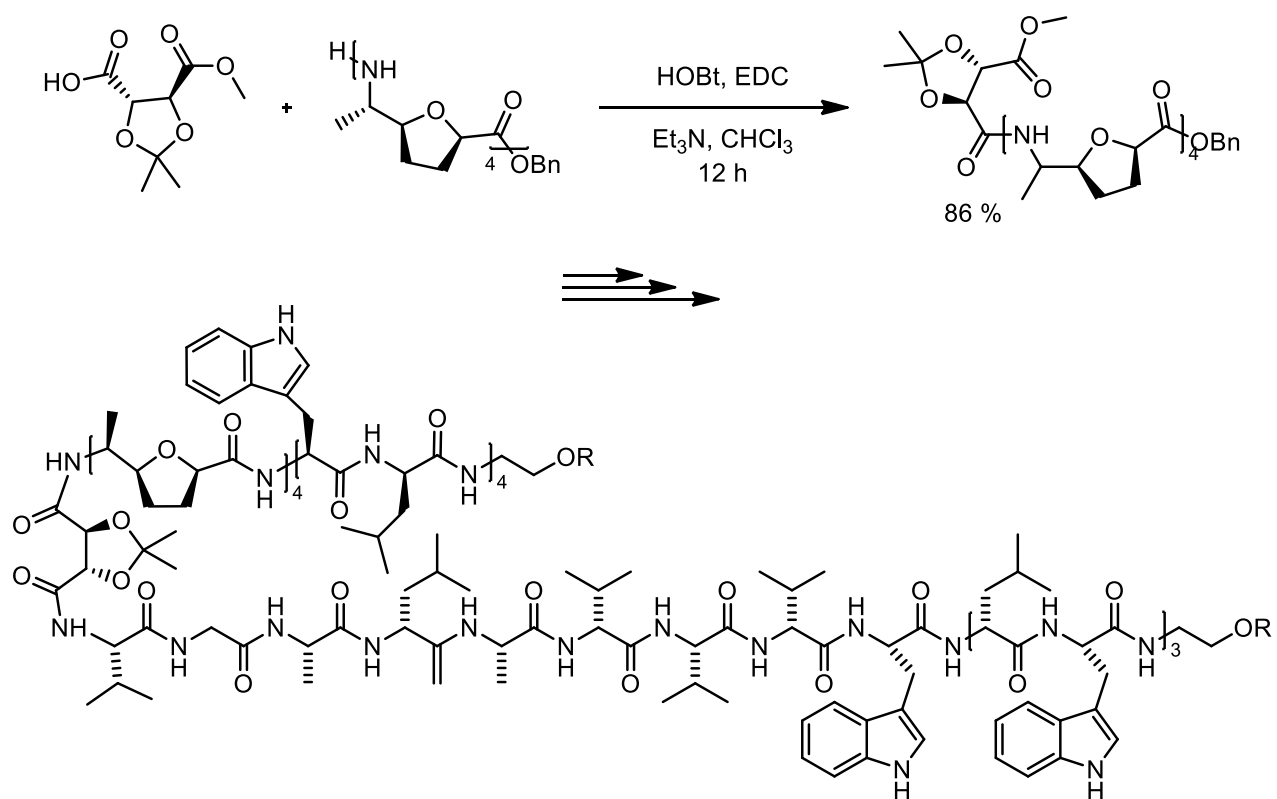


Schéma 3: Syntéza strukturního fragmentu kationtového kanálu[7]

Lidský rhinovirus (HRV) je nejčastějším spouštěčem nachlazení. Replikace HRV je zcela závislá na aktivitě virus-kódované 3C proteázy. Vzhledem k vysoké podobnosti mezi různými sérotypy a minimální podobnosti s enzymy savců je 3C proteáza atraktivní cíl pro léčbu HRV infekce. Přípravě inhibitoru 3C proteázy se věnoval Zhang a kol.[8] Amidická vazba acetonidem-chráněného monomethyl-D-tartrátu s benzo[*d*]thiazol-2-aminem byla vytvořena za katalýzy DCC s využitím činidla HOBt. Produkt byl dále kondenzován s dalšími aminy a některé z vzniklých produktů vykazovaly inhibiční aktivitu vůči 3C proteáze, až $IC_{50}=2,5 \mu M$. Inhibiční aktivita se také lišila v závislosti na konfiguraci tartrátového skeletu (Schéma 4)[8].

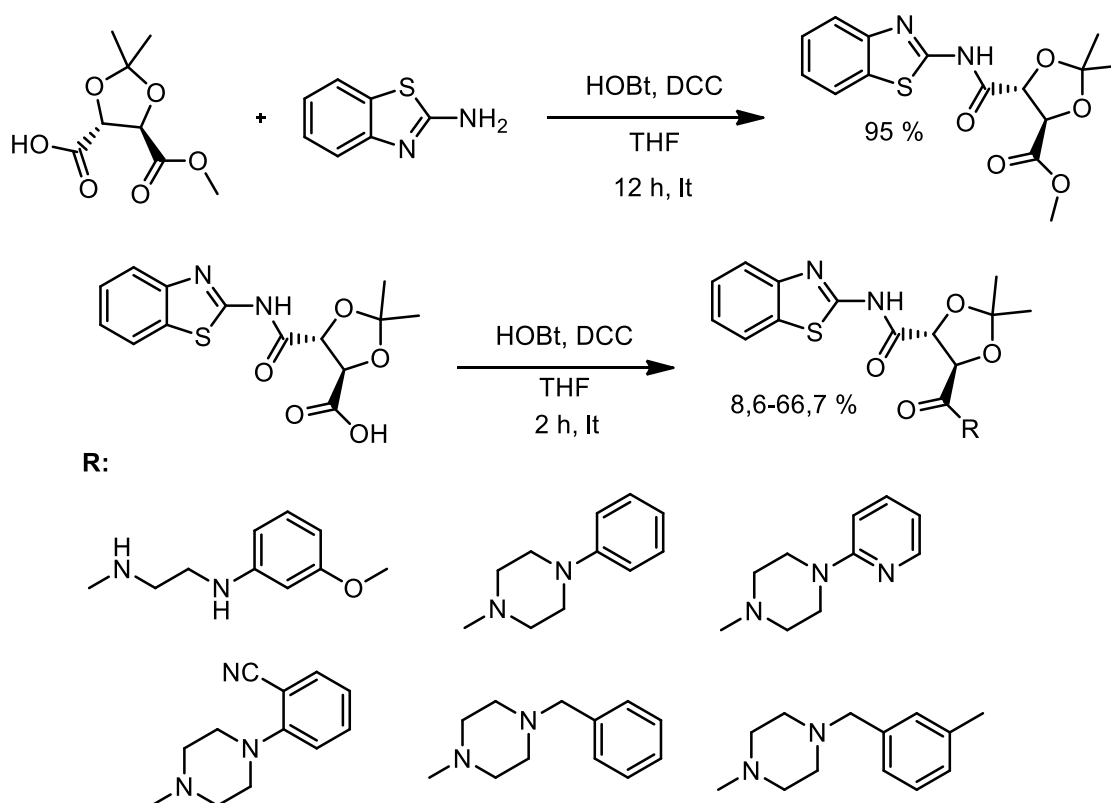


Schéma 4: Syntéza inhibitoru 3C proteázy[8]

Studie Behr a kol.[9] se zabývala návrhem, syntézou a zhodnocením jejich biologické aktivity vůči chitin-syntáze (CS). CS je enzym esenciální pro biosyntézu buněčných stěn hub. Biosyntéza chitinu je esenciální pro růst a reprodukci hub a chitin je nepřítomný v lidském organismu. Vzhledem k těmto faktorům je inhibice CS dobrým cílem pro antifungální látky. Strukturální fragment kyseliny vinné a malonové byly využity jako biomimetická spojka mezi aktivními centry molekuly, mimikující pyrofosfátovou část uridindifosfát-*N*-acetylglukosaminu. Acetonidem chráněný monomethyl-*L*-tartrát reagoval s aminem s činidly DCC, HOBt a PPY v prostředí dichlormethanu a DMF. Získaný adukt byl podroben dalším reakcím a výsledná molekula vykazovala malé inhibiční vlastnosti vůči CS (Schéma 5) [9].

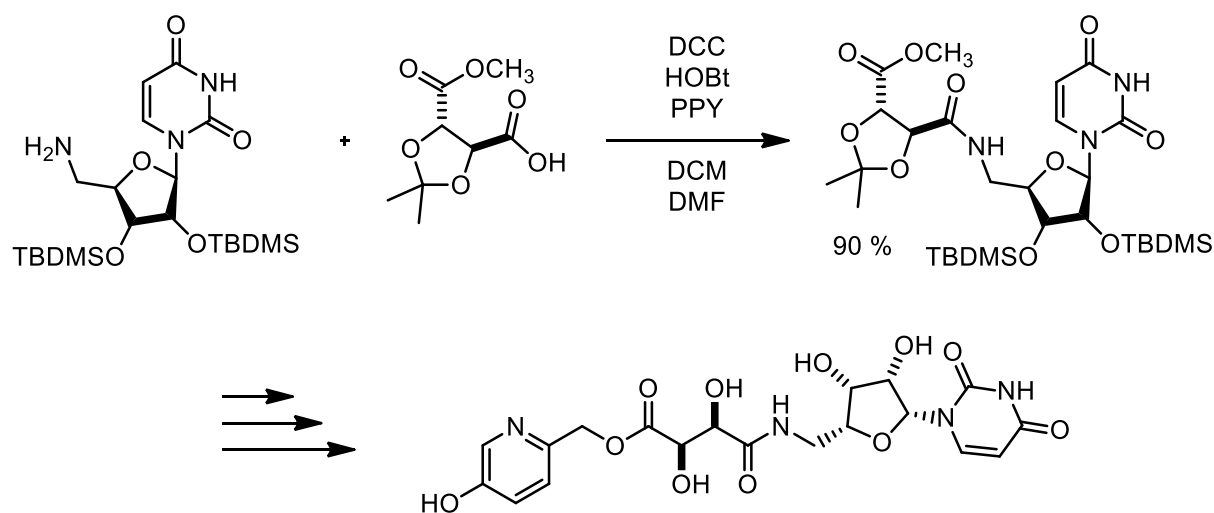


Schéma 5: Syntéza a výsledná molekula CS inhibitoru[9]

Inhibici CS se věnovali také Yeager a Finney[10], snahou studie bylo zvýšení afinity uridinového dimeru vůči CS inkorporací strukturního fragmentu kyseliny vinné. Acetonidem chráněný monoethyl-D-tartrát byl rozpuštěn v acetonitrilu pod atmosférou dusíku. K esteru byl poté přidán (1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(aminomethyl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion), TEA a HBTU. Vzniklý ester-amid byl podroben sérii reakcí, které vedly ke vzniku nesymetrických diamidů kyseliny vinné. Výsledky studie ukázaly, že inkorporace fragmentů kyseliny vinné výrazně nezvyšuje afinitu vůči CS (Schéma 6) [10].

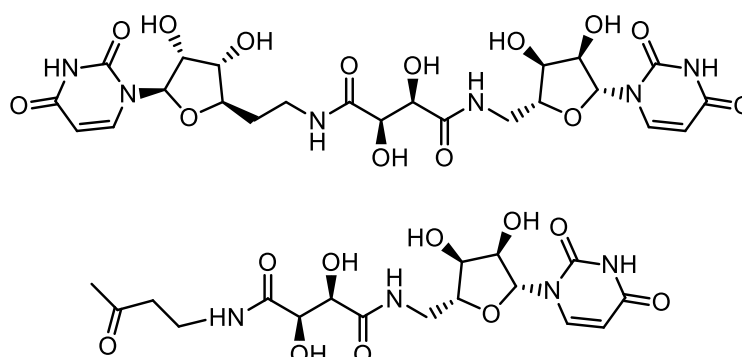
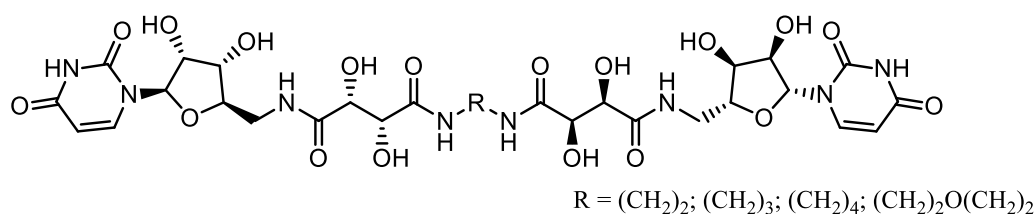
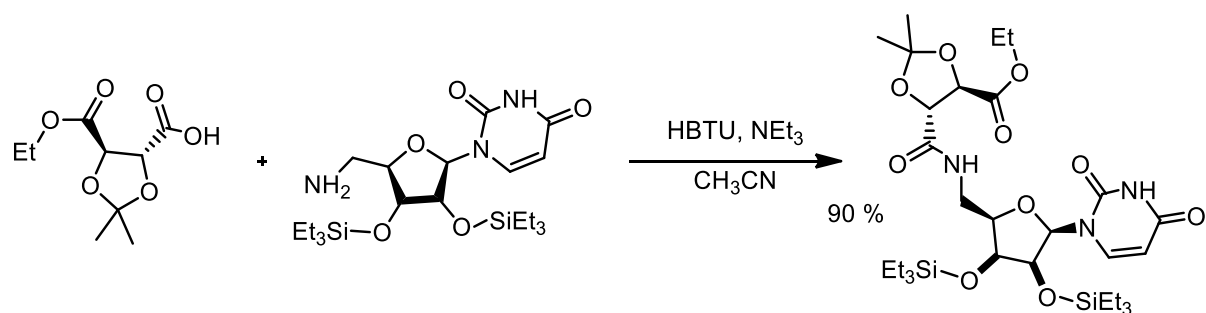
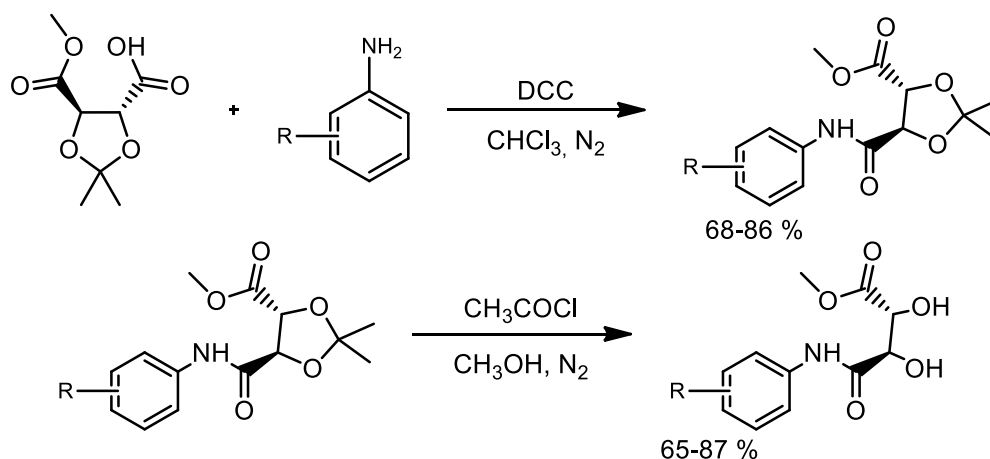


Schéma 6: Syntéza a připravené molekuly inhibitorů CS 2. generace[10]

Studie Khan a kol.[11,12] z let 2013 a 2016 se zabývaly syntézou acetonidem-chráněných ester-amidů kyseliny L-vinné a jejich antimikrobiální a antifungálními vlastnostmi. Deriváty byly připraveny reakcí acetonidem-chráněného methyl-L-tararátu s aminem s DCC v chloroformu pod atmosférou dusíku. Připravené ester-amidy vykazovaly antifungální i antimikrobiální vlastnosti, zároveň odchráněním těchto ester-amidů došlo ke zvýšení antifungálních i antimikrobiálních vlastností. Deprotekce esterů byly provedeny acetylchloridem v methanolu (roztok definované koncentrace HCl) pod dusíkovou atmosférou (Schéma 7)[11,12].



R: 2-trifluoromethyl, 3-trifluoromethyl, 4-trifluoromethyl, 2-methoxy, 3-methoxy, 4-methoxy, 2-methyl, 3-methyl, 4-methyl, 2-chlor, 3-chlor, 4-chlor, 2-fluor, 4-trifluoromethoxyl, 2-brom, 4-brom, 2,4-dimethyl, 2,6-diethyl, 4-brom-2-methyl, 2-chlor-4-methyl.

Schéma 7: Syntéza a ochránění derivátů kyseliny L-vinné[11,12]

Jednou z příčin autoimunitních poruch je faktor nádorové nekrózy α (TNF- α). Jeho nadměrná produkce byla spojena s autoimunitními poruchami jako Crohnova nemoc. Jednou z možností omezení produkce TNF- α je blokáce enzymu zodpovědného za uvolňování TNF- α . Syntézou tohoto inhibitoru se zabýval Rosner a kol. [13]. Acetonidem chráněný monomethyl-L-tartrát byl kaplován s 2-(thiofen-2-yl)ethanaminem v bazickém prostředí DIPEA s HATU v DMF. Vzniklý ester-amid byl dále substituován a připravené diamidy vykazovaly aktivitu vůči TNF- α (Schéma 8) [13].

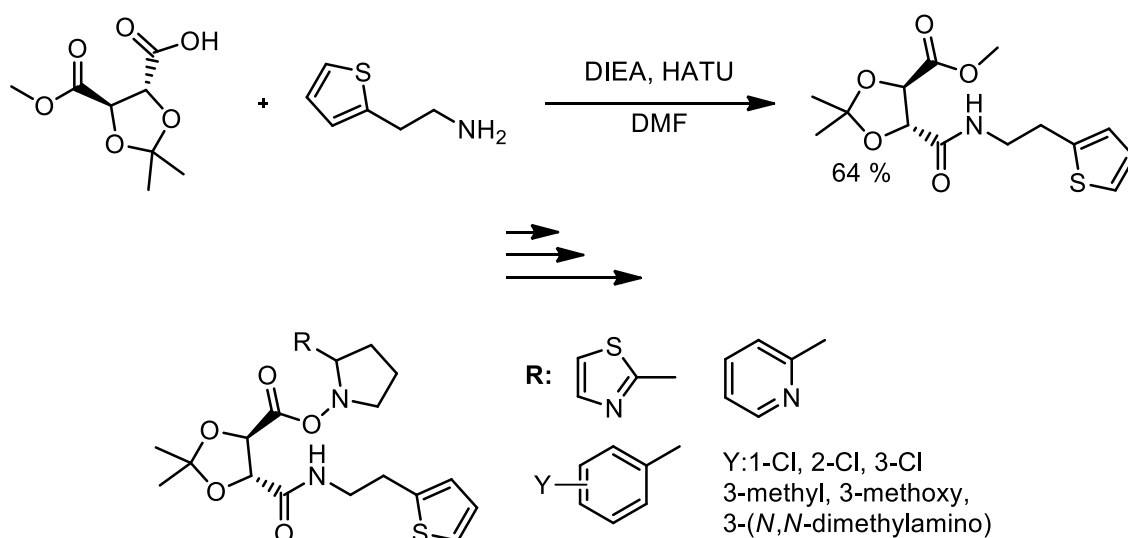


Schéma 8: Syntéza TNF- α inhibitorů[13]

Jednou z významných funkcí lidského těla je srážení krve, které je sledem dějů zvaných koagulační kaskáda, která se skládá ze 13 komponent, kde jsou neaktivní prekurzory kaská-

dovitě aktivovány. Při ukončení kaskády dojde působením trombinu k přeměně rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou síť fibrinu, která tvoří sraženinu. Právě inhibicí trombinu se zabýval Dahlgren a kol.[14] Nežádoucí srážení krve je jedním z hlavních původců kardiovaskulárních chorob, jako jsou trombóza, plicní embolie nebo angina pectoris. Tripeptidový řetězec D-Phe-Pro-Arg je známý svými trombin inhibujícími vlastnostmi a studie se zaměřila na napodobení tohoto peptidu. Acetonidem chráněný monoethyl-D-tartrát byl reagován s 4 (benzyloxykarbonyl)-amidinobenzylamin hydrochloridem s činidly EDC a HOBt za přítomnosti TEA v DMF. Vzniklý ester-amid byl podroben dalším reakcím za vzniku diamidu, který vykazoval inhibiční účinky vůči trombinu (Schéma 9) [14].

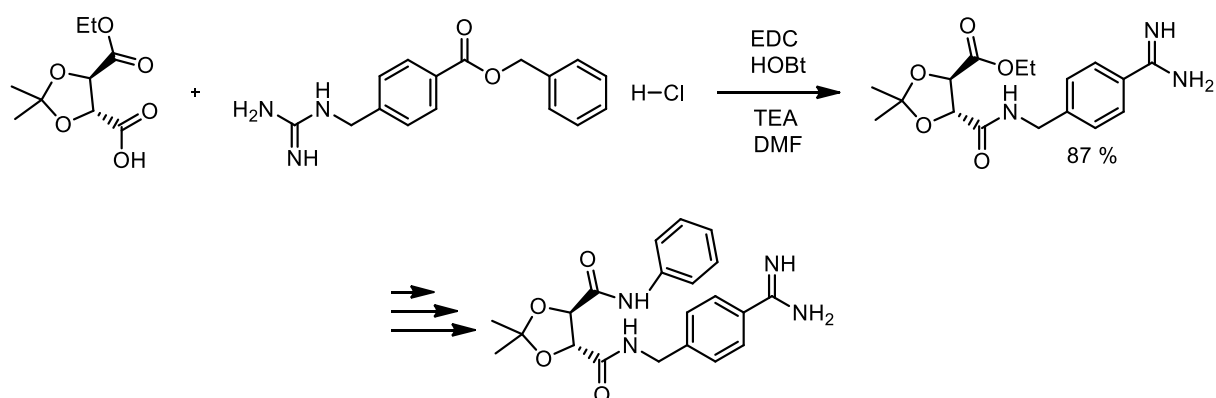


Schéma 9: Syntéza inhibitoru trombinu[14]

Jedním z důležitých nástrojů pro syntézu opticky čistých látek je katalýza přechodnými kovy. Aktivita a stereoselektivita kovových komplexů závisí z velké části na příslušném chirálním ligandu, například těch obsahujících fosfor. Přípravě ligandů vycházejících z kyseliny D-vinné se zabývala studie Gavrilov a kol.[15] Acetonidem-chráněný monoethyl-D-tartrát byl reagován s anilinem za katalýzy DMAP činidlem DCC v DCM. Vzniklý ester-amid byl poté dále reagován na fosfor-amid (Schéma 10) [15].

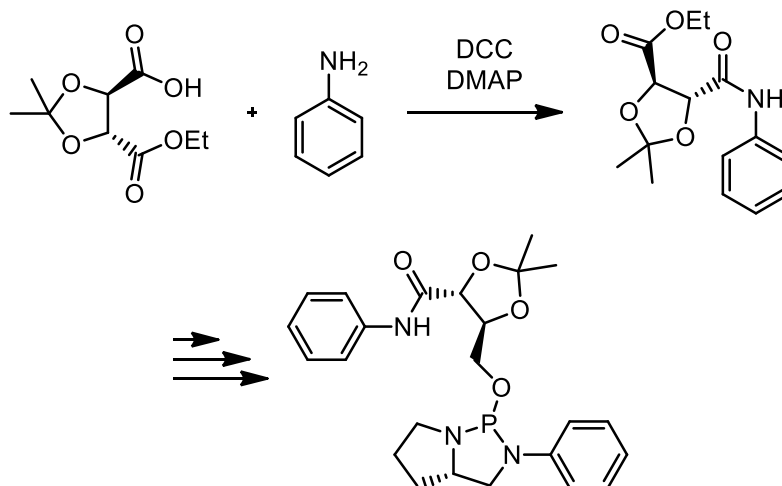


Schéma 10 Syntéza ligandu vycházejícího z kyseliny D-vinné[15]

Vzniklý katalyzátor byl testován při palladiem katalyzované allylové alkylaci (*E*)-1,3-difenylallyl-acetátu dimethyl-malonátem za dosažení až 92% *ee* (Schéma 11) [15].

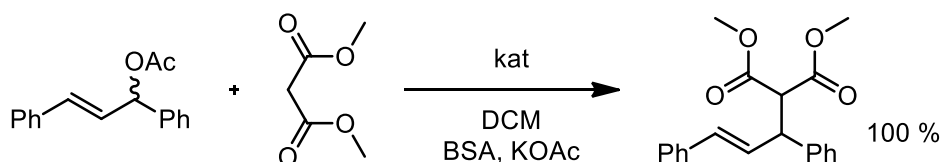


Schéma 11: Katalyzovaná allylová alkylace (*E*)-1,2-difenylallylacetátu[15]

Při palladiem katalyzované allylové aminaci (*E*)-1,3-difenylallyl-acetátu pyrrolidinem za dosažení až 90% *ee* (Schéma 12) [15].

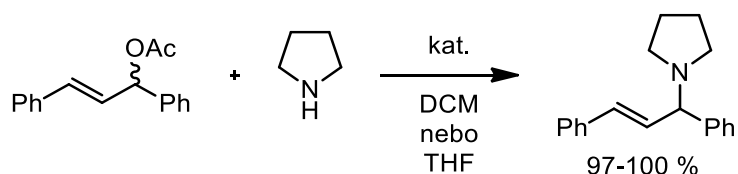


Schéma 12: Katalyzovaná allylová aminace (*E*)-1,2-difenylallyl acetátu[10]

Studie Guarna a kol.[16] se zameřila na syntézu skupiny γ,δ -amino kyselin, pojmenovaných BTAA (Bicycles from Tartaric acid and Amino acid), získaných z kyseliny vinné a derivátů α -amino kyselin. Tyto sloučeniny mají velkou strukturní rozmanitost, která může být měněna změnou konfigurace stereogenních center a změnou funkčních skupin na skeletu molekuly. 2-(Benzylamino)-1-fenylethanon byl kondenzován s acetonidem chráněným monomethyl-L-tartrátem za použití PyBroP jako kaplingového činidla za přítomnosti DIPEA v dichlormethanu. Studie předpokládá možnost využití BTAA pro syntézu dalších organických látek a peptidů (Schéma 13) [16].

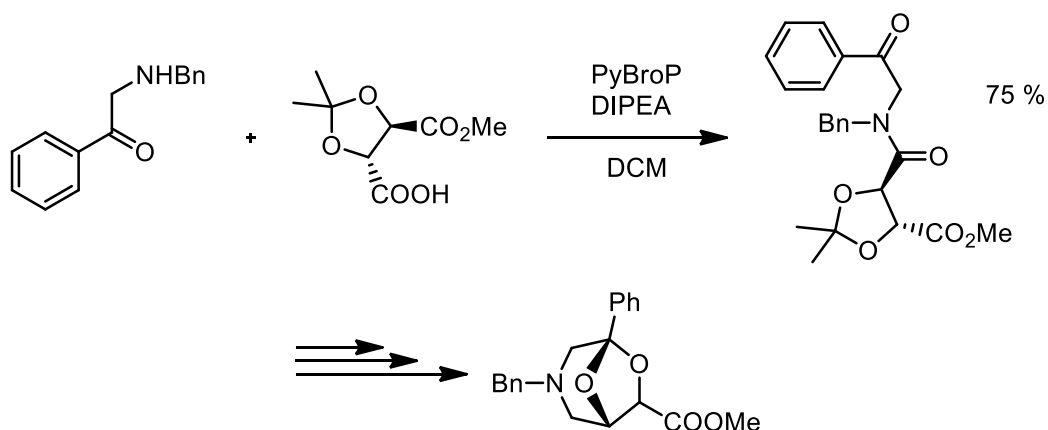


Schéma 13: Syntéza BTAA[16]

Důležitou metodou pro objev nových cílů pro léčiva a objasnění jejich mechanismu je afinitní chromatografie. Tubulin a aktin jsou velmi rozšířené proteiny, které se často nespecificky vážou na používané pryskyřice a ovlivňují separaci ostatních proteinů vlivem jejich molekulové hmotnosti, která je podobná ostatním proteinům. Úpravou těchto pryskyřic se zabývala studie Shiyama a kol.[17] Úspěšná izolace cílového proteinu afinitní chromatografií závisí na syntéze polymerní pryskyřice, která se dokáže vázat na buněčný cíl s maximální efektivitou a selektivitou. Tubulin a aktin jsou velmi rozšířené proteiny a ovlivňují separaci ostatních proteinů vlivem jejich molekulové hmotnosti, která je podobná ostatním proteinům. Kyselina vinná byla použita jako polymerní spojka při přípravě pryskyřice. Inkorporace strukturního fragmentu kyseliny vinné zmenšila vaznost tubulinu a aktinu o 65 % a 90 % v porovnání s pryskyřicí bez hydrofilní spojky. Strukturní fragment byl připraven reakcí acetonidem chráněného monobenzylo-D-tartrátu s (9*H*-fluoren-9-yl)-methyl{[(4*S*,5*S*)-5-(aminomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl}karbamátem a činidlem PyBOP s DIPEA v DMF(Schéma 14) [17].

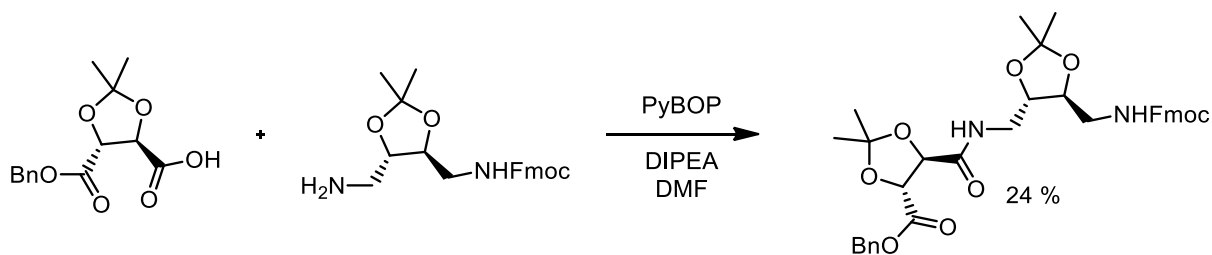


Schéma 14: Syntéza strukturního fragmentu využitého jako polymerní spojka pro přípravu pryskyřice[17]

2 CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

1. Provedení literární rešerše týkající se možnosti přípravy a využití chráněných esteramidů kyseliny vinné.
2. Zhodnotit možnosti přípravy 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu.
3. Experimentálně prověřit nejvhodnější možnost přípravy výše jmenovaného substitovaného 1,3-dioxolanu.
4. Výsledky vyhodnotit a zpracovat formou závěrečné práce.

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

1.1 Infračervená spektroskopie (FT-IR)

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . Oblast absorpce diamantového krystalu ($1900\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$) byla, v případě absence charakteristických pásů v této oblasti, ze spekter odstraněna.

1.2 Nukleární magnetická rezonance

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při $400,13\text{ MHz}$ (^1H) a $100,62\text{ MHz}$ (^{13}C) nebo Bruker AscendTM při $500,13\text{ MHz}$ (^1H) a $125,12\text{ MHz}$ (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan ($\delta 0,00\text{ ppm}$). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta 76,9\text{ ppm}$ v CDCl_3). ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem.

1.3 Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení

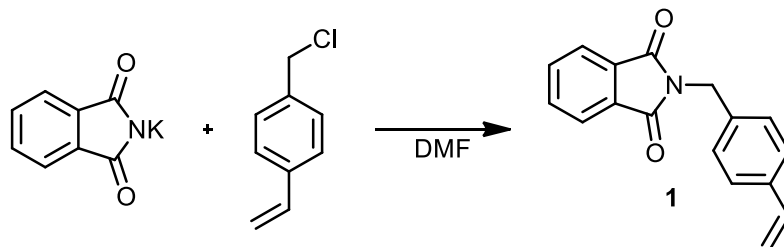
Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm , 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením $100\ 000$ při $m/z = 400$, výsledné spektrum tvoří průměr ze všech měření. Použitou maticí byla 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

1.4 Příprava sloučenin

Chemikálie byly pořízeny od společnosti Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu ($\text{SiO}_2\ 60$, velikost částic $0,040\text{--}0,063\text{ mm}$, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách

potážených silikagelem SiO₂ s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

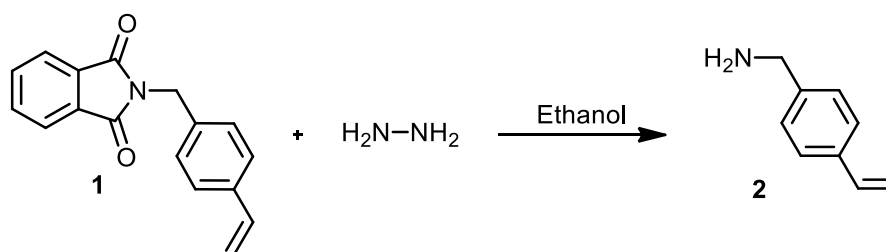
1.4.1 Příprava 4-vinylbenzylftalimidu (1)[18]



K disperzi ftalimidu draselného (5,5 g, 29,7 mmol) v 50 ml DMF byl přidán 4-vinylbenzylchlorid (4 ml, 29,7 mmol) a hydrochinon (20 mg). Směs byla zahřívána na olejové lázni při 60 °C. Za 24 h byla reakční směs odpařena a odparek byl rozmíchán s chloroformem (50 ml) a zfiltrován přes křemelinu (10 g) (frita-S1) a promyt chloroformem (2 × 20 ml). Spojené chloroformové extrakty byly dále extrahovány roztokem NaOH (2 × 30 ml, 2 mol·l⁻¹), promyty vodou (2 × 50 ml) a po vysušení (MgSO₄; 5 g) odpařeny k suchu. Získaný pevný podíl byl krystalizován z horkého methanolu. Bylo získáno 5,42 g produktu (69 % výtěžek, lit. 81 %) a bodem tání 107–108 °C (lit. 107 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.87 – 7.81 (m, 2H, CH_{Ar,o-disubst.}), 7.73 – 7.67 (m, 2H, CH_{Ar,o-disubst.}), 7.39 (m, 2H, CH_{Ar,p-disubst.}), 7.34 (m, 2H, CH_{Ar,p-disubst.}), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, =CH=), 5.70 (dd, *J* = 17.6, 0.8 Hz, 1H, =CH₂), 5.21 (dd, *J* = 10.9, 0.7 Hz, 1H, =CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂).

1.4.2 Příprava 4-vinylbenzylaminu (2)[18]

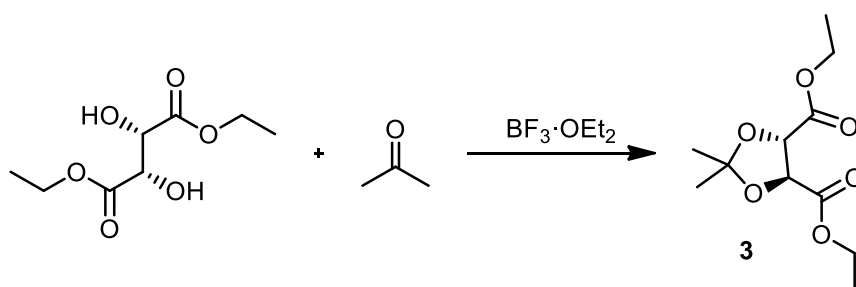


Směs 4-vinylbenzylftalimidu (1) (5,35 g, 20,3 mmol), hydrochinonu (20 mg) a ethanolu (150 ml) byla míchána a refluxována do rozpuštění všech komponent. Poté byl přidán hydrazin hydrát (1,77 ml, 56,3 mmol) a směs byla refluxována po dobu 2,5 h. Po odpaření reakční směsi byl odparek extrahován směsí chloroformu (100 ml) a vodného roztoku NaOH (150 ml,

20%). Po oddělení vrstev byla vodná fáze extrahována chloroformem (3 × 100 ml). Organické fáze byly spojeny, extrahovány vodou, vysušeny (MgSO₄; 5 g) a odpařeny. Bylo získáno 2,4 g produktu (89 % výtěžek, lit. 90 %) ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.29 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.27 – 7.19 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=), 5.70 (dd, *J* = 17.6, 0.8 Hz, 1H, CH₂=), 5.19 (dd, *J* = 10.9, 0.7 Hz, 1H, CH₂=), 3.79 (s, 2H, CH₂), 1.41 (s, 2H, NH₂).

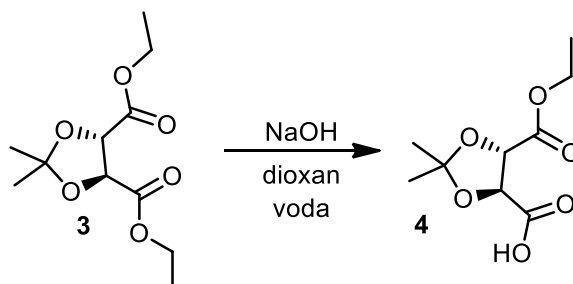
1.4.3 Příprava diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dikarboxylátu (3)[19]



K vychlazenému roztoku (+)-diethyl-L-tartrátu (10,2 ml; 59,6 mmol) v suchém acetonu (100 ml) umístěnému na ledové lázni (~ 0 °C) byl za stálého míchání postupně (cca 5 min) nadávkován BF₃·OEt₂ (9,5 ml). Po 3 hodinách míchání (~ 0 °C) byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (50 ml). Získaná směs byla dvakrát extrahována směsí voda/ethyl-acetát (1:1, 100 ml). Po oddělení a spojení organických fází byly tyto promyty nasyceným roztokem NaCl (150 ml), vysušeny (MgSO₄; 5 g) a odpařeny. Získaný surový produkt byl přečištěn flash-chromatografií s mobilní fází ethyl-acetát/hexan 1:6. (*R*_F = 0,25 vybarveno roztokem KMnO₄). Bylo získáno 8,97 g produktu (61 % výtěžek, lit. 80 %) ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.77 (s, 2H, 2×CH), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2×CH₂), 1.50 (s, 6H, C-(CH₃)₂), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2×CH₃-CH₂).[20]

1.4.4 Příprava 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (**4**)[21]

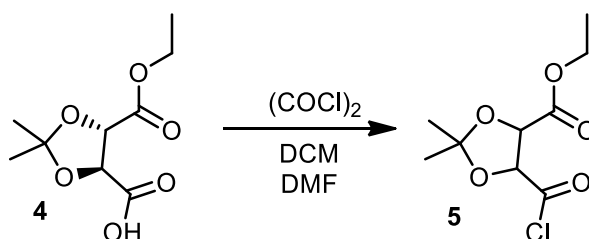


Do 250 ml baňky byl předložen diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dikarboxylát **3** (5 g, 20,3 mmol), voda (60 ml) a dioxan (60 ml). Do směsi byl za stálého míchání přikapán roztok NaOH (22 ml, $1\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$). Hydrolýza byla ukončena po 2,5 hodinách a směs byla extrahována DCM (100 ml) (separace nezreagovaného výchozího esteru). Vodná fáze byla okyselena koncentrovanou HCl do pH ~ 2 a extrahována DCM (2×100 ml). Organická fáze byla vysušena (MgSO_4 ; 5 g) a odpařena. Surová reakční směs byla přečištěna flash-chromatografií s mobilní fází ethyl-acetát/petrolether 1:5 (2,5 objemu kolony), následně 1:1 (1,5 objemu kolony). Bylo získáno 2,08 g (výtěžek 46 %, lit. 83 %) nažloutlého olejovitého produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.02 (br s, 1H, COOH), 4.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH), 4.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.53 (s, 3H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).[21]

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.75 (COOH), 169.71 (COOEt), 114.33 (C_q), 77.24 (s, CH), 76.69 (s, CH), 62.34 (CH_2), 26.43 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_2$), 26.42 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_2$), 14.16 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$).[10]

1.4.5 Příprava ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (**5**)[22]



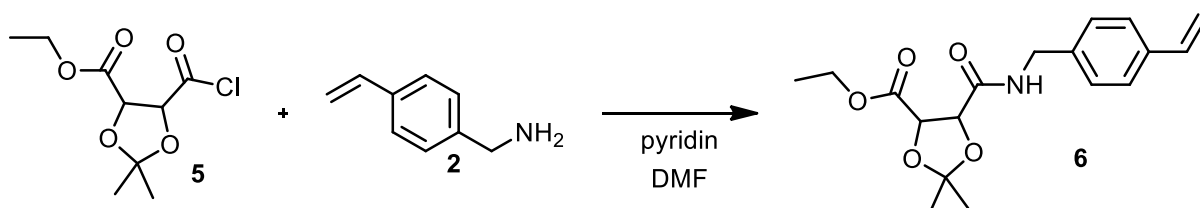
Do 100 ml baňky byla předložena 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylová kyselina **4** (2 g, 9,2 mmol) a po opakované evakuaci a propláchnutí baňky argonem byl přidán suchý DCM (10 ml). Po vychlazení obsahu baňky byl přidán suchý DMF (0,8 ml) a přikapán oxalychlorid (3,52 ml, 41,6 mmol). Během dávkování oxalychloridu dochá-

zelo k intenzivnímu vývoji plynů a septum bylo nahrazeno chlorkalciovým uzávěrem. Reakce byla ponechána na tající ledové lázni do druhého dne. Nadbytek oxalylchloridu a rozpouštědla byl následně vakuově oddestilován, čímž bylo získáno 3,12 g surového chloridu ve formě kapaliny temně červené barvy, která byla ihned zpracována v další reakci.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.12 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 4.91 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, O-CH_2), 1.52 (s, 3H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$), 1.50 (s, 3H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.80 (C=O), 168.93 (COOEt), 115.74 (C_q), 84.00 (CH), 77.24 (CH), 62.58 (CH_2), 26.80 (C-CH_3), 26.52 (C-CH_3), 14.19 (CH_3).

1.4.6 Příprava 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)



K vychlazenému roztoku (ledová lázeň) ethyl-5-(chlorokarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu **5** (3,12 g, 13,2 mmol), pyridinu (1,5 ml) v DCM (40 ml) byl přikápan roztok 4-vinylbenzylaminu **2** (2,21 g, 16,6 mmol) v DCM (20 ml) a směs byla míchána na tající ledové lázni. Po 1 h byla přidána voda (20 ml) a byla provedena extrakce nasyceným roztokem NaHCO_3 (100 ml) s přidávkem ethyl-acetátu (50 ml). Vodná fáze byla poté extrahována ethyl-acetátem (100 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty nasycenou solankou (50 ml), vysušeny (MgSO_4 ; 5 g) a odpařeny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází ethyl-acetát/hexan 1:1 ($R_F = 0,5$). Bylo získáno 2,82 g (výtěžek 64 %) žlutého oleje.

FT-IR cm^{-1} : 3344; 3087; 3055; 3022; 2987; 2937; 2873; 1743; 1688; 1525; 1373; 1259; 1200; 1157; 1093; 1030; 991; 908; 850; 827

HRMS m/z : Vypočteno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334,16490; Nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334,16428; $\Delta=1,86$ ppm

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.41 – 7.34 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.27 – 7.22 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, Ar-CH=), 5.74 (dd, $J = 17.6, 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 5.25 (dd, $J = 10.9, 0.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 4.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH),

4.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 4.49 (dd, $J = 13.9, 5.0$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ -NH), 4.45 (dd, $J = 13.9, 5.1$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ -NH), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, O- $\underline{\text{CH}}_2$), 1.46 (s, 3H, C_q - $\underline{\text{CH}}_3$), 1.45 (s, 3H, C_q - $\underline{\text{CH}}_3$), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$ -CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 170.14 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 169.50 ($\underline{\text{C}}\text{ONH}$), 137.23 ($\underline{\text{C}}_{q, \text{Ar}}$), 137.16 ($\underline{\text{C}}_{q, \text{Ar}}$), 136.34 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$, 128.02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}$), 126.65 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}$), 114.18 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 113.38 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 77.94 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 77.70 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 62.02 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH₃), 42.97 (NH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar), 26.74 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 26.29 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 14.17 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -CH₂).

4 VÝSLEDKY A DISKUSE

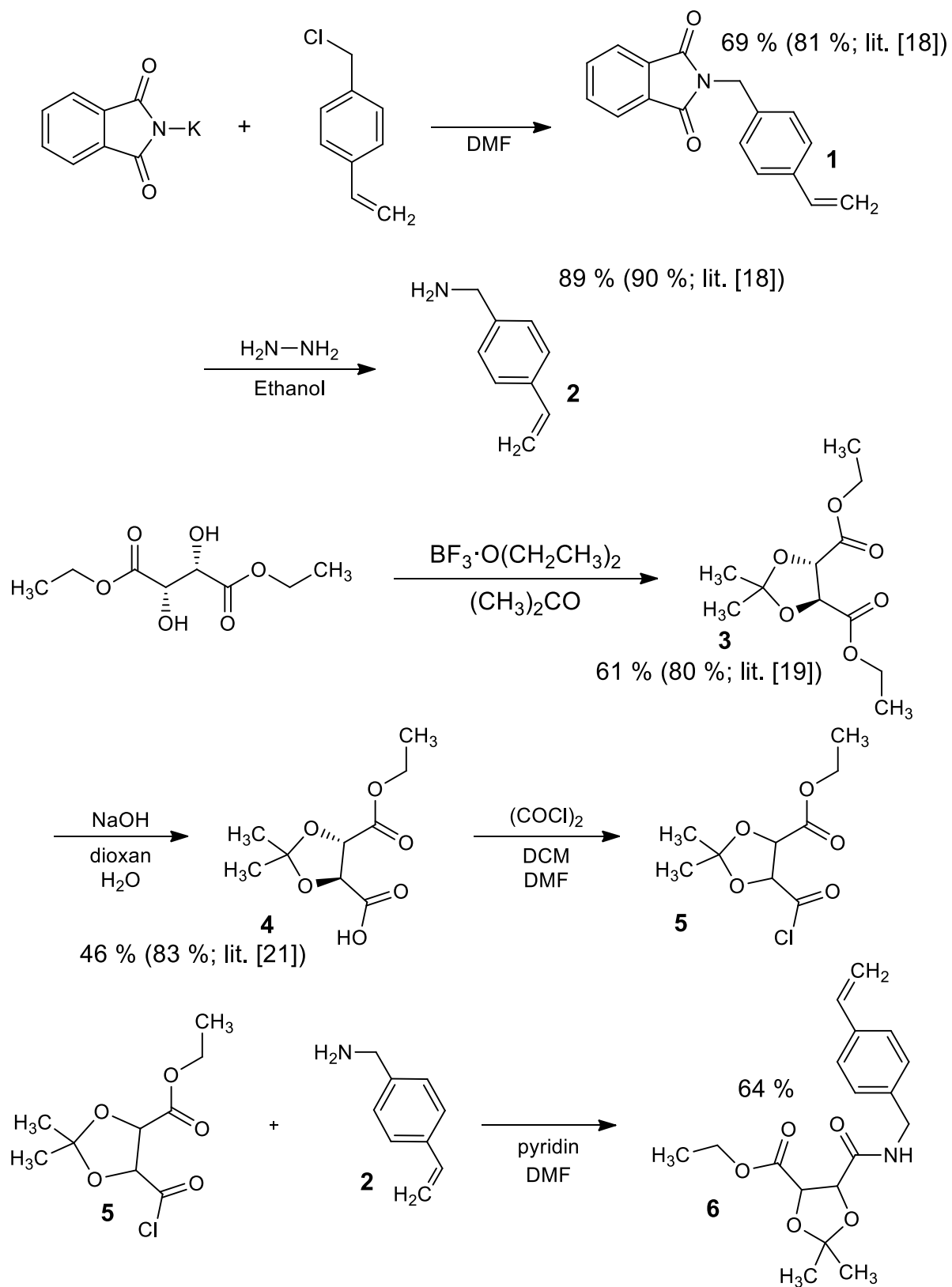


Schéma 15: Celkové reakční schéma

Ke splnění zadání bakalářské práce bylo dále nutné experimentálně prověřit syntézu nového, dosud neopisaného derivátu kyseliny L-vinné, to znamená: 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (**6**). Z tohoto důvodu byl zvolen plán syntézy uvedený ve Schématu 14. Ze schématu je patrné, že se ze strategického hlediska jedná o větvenou syntézu, kde posledním krokem byla reakce dvou klíčových sloučenin tj. acylace 4-vinylbenzylaminu (**2**) chloridem **5** (ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátem). 4-Vinylbenzylamin (**2**) a chlorid **5** jsou látky známé a jejich syntéza a charakterizace byla dříve popsána v literatuře [18,22]. V souladu s uvedeným schématem byl nejprve připraven 4-vinylbenzylamin (**2**). Tato syntéza představuje tzv. *Gabrielovu* syntézu primárních aminů, která spočívá v nukleofilní substituci halogenderivátu ftalimid kaliem spojené s následnou hydrazinolýzou. V tomto případě bylo využito substituce 4-vinylbenzylchloridu (S_N1) ftalimidem draselným. Tyto alkylace je vhodné provádět v polárních aprotických rozpouštědlech, v tomto případě bylo ve shodě s literaturou použito *N,N*-dimethylformamidu (DMF)[18]. Byl připraven krystalický (107-108 °C) 4-vinylbenzylftalimid ve výtěžku 69 %, což bylo o 12 % méně než v původní literatuře (107 °C; 81 %) [18]. 4-Vinylbenzylftalimid byl následně podroben hydrazinolýze, která probíhala tak, jak bylo uvedeno v literatuře [18]. 4-Vinylbenzylamin byl získán ve formě žlutého oleje, a to ve výtěžku 89 % (90 %) [18]. Pro srovnání bylo změřeno ^1H NMR spektrum (viz příloha), které odpovídalo dříve popsanému spektru [18]. Druhým klíčovým meziproduktem byl chlorid **5**, který byl připraven následující reakční sekvencí. V prvním kroku byla provedena ochrana vicinálních hydroxylových skupin (+)-diethyl-L-tartrátu acetonem, to znamená, že vicinální diol byl převeden na cyklický ketal tzv. acetonid (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan). Tato cyklizační reakce byla provedena v přebytku acetonu za katalýzy slabou Lewisovou kyselinou, konkrétně etherátem fluoridu boritého $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$. Surový acetonid-diester **3** byl přečištěn flash-chromatografií a byl tak připraven čistý produkt ve formě žlutého oleje (61 %). Tento výtěžek byl o 19 % menší než bylo uvedeno v literatuře (80 %), ^1H NMR spektrum produktu **3** (viz příloha) však odpovídalo literatuře [19]. Dalším krokem byla parciální hydrolýza acetonid-diesteru **3** na acetonid-mono kyselinu **4**. Parciální hydrolýza látky **3** byla provedena hydroxidem sodným v systému dioxan/voda. Surová sodná sůl acetonid-mono kyseliny **4** byla pro odstranění nezreagovaného výchozího esteru **3** extrahována dichlormethanem. Po převedení soli na kyselinu **4** následovala flash-chromatografie, čímž byl získán produkt ve formě žlutého oleje, ^1H NMR spektrum produktu **4** (viz příloha) odpovídalo dříve popsanému spektru [21]. Dosažený výtěžek sloučeniny **4** (46 %) byl dramaticky menší, než bylo dříve popsáno (83 %) [21], což bylo pravděpodobně způsobeno provedením flash-chromatografie.

V posledním kroku reakční sekvence přípravy chloridu **5** byla provedena chloridace kyseliny **4** refluxem v roztoku dichlormethanu s oxalylchloridem za katalýzy DMF. Katalýza DMF spočívá v tom, že dimethylformamid reakcí s oxalylchloridem poskytuje nejprve tzv. vilsmaierovu sůl $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CHCl}]$ která velmi rychle reaguje s karboxylovou funkcí jenž, s oxalylchloridem poskytuje chlorid. Sekvence se takto opakuje, čímž dochází k celkovému urychlení reakce. Odpařením rozpouštědla a přebytku oxalylchloridu byl připraven chlorid **5**, který byl bez další purifikace použit k acylaci. Acylace 4-vinylbenzylaminu (**2**) byla provedena v dichlormethanu za přídavku pyridinu. Pyridin slouží jako nukleofilní katalyzátor a zároveň váže vznikající chlorovodík. Získaný surový 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolan (**6**) byl čištěn sloupcovou chromatografií a byl přepraven ve formě žlutého oleje (64 %). Připravený cílový produkt **6** byl náležitě charakterizován pomocí ^1H , ^{13}C NMR, FT-IR spekter a pomocí HRMS (viz příloha). Veškeré tako změřené strukturální parametry odpovídaly chemické struktuře látky **6**. Připravený produkt **6** představuje polyfunkční molekulu. Dvojná vazba bude využita k radikálové kopolymeraci k získání perlového kopolymeru styrenu obsahujícího stereogenní centra, což bude využito pro enantioselektivní katalýzu. Další možností je využití dvojně vazby ke konstrukci substituovaného cyklopropanu nesoucího karbamátovou funkční skupinu, což představuje nadějně inhibitory ACE (acetylcholinesterázy)[23] jako nová potencionální léčiva pro Alzheimerovu chorobu (Schéma 16).

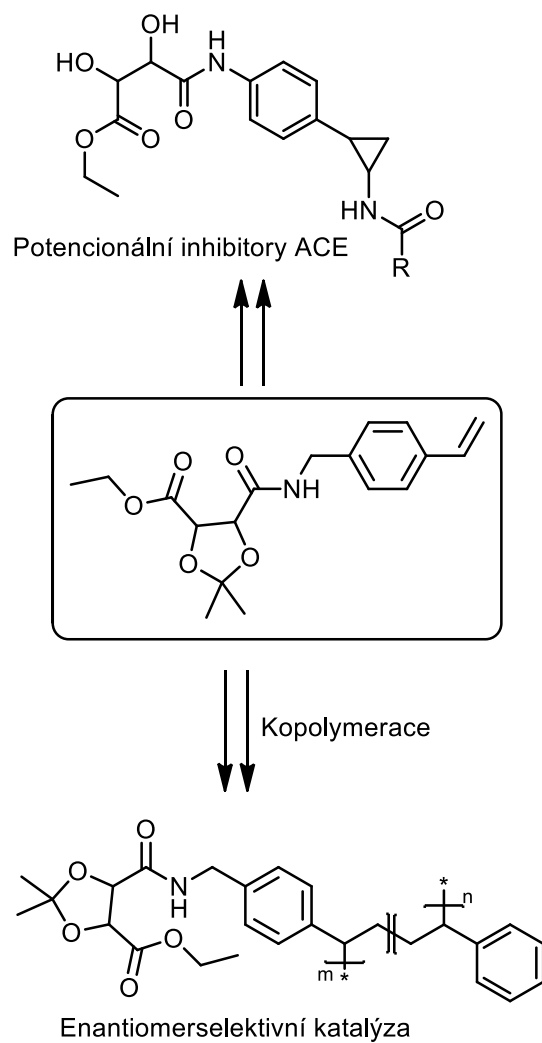


Schéma 16: Využití 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (**6**)

ZÁVĚR

Zadané cíle bakalářské práce byly splněny. Byla provedena literární rešerše týkající se přípravy a využití chráněných ester-amidů kyseliny vinné. Byly zhodnoceny možnosti přípravy 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu a cílová molekula byla syntetizována v šesti krocích. Nejdříve byla provedena příprava 4-vinylbenzylaminu z 4-vinylbenzylchloridu reakcí s ftalimidem draselným a následnou hydrazinolýzou. Ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylát byl připraven z (+)-diethyl-L-tartrátu nejprve jeho ochráněním acetonidovou chránicí skupinou, následovanou parciální bazicky katalyzovanou hydrolýzou. Získaný semi-ester chráněné kyseliny L-vinné (5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylová kyselina) byl převeden na chlorid. Acylací 4-vinylbenzylaminu tímto chloridem byl pak připraven cílový 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolan.

POUŽITÁ LITERATURA

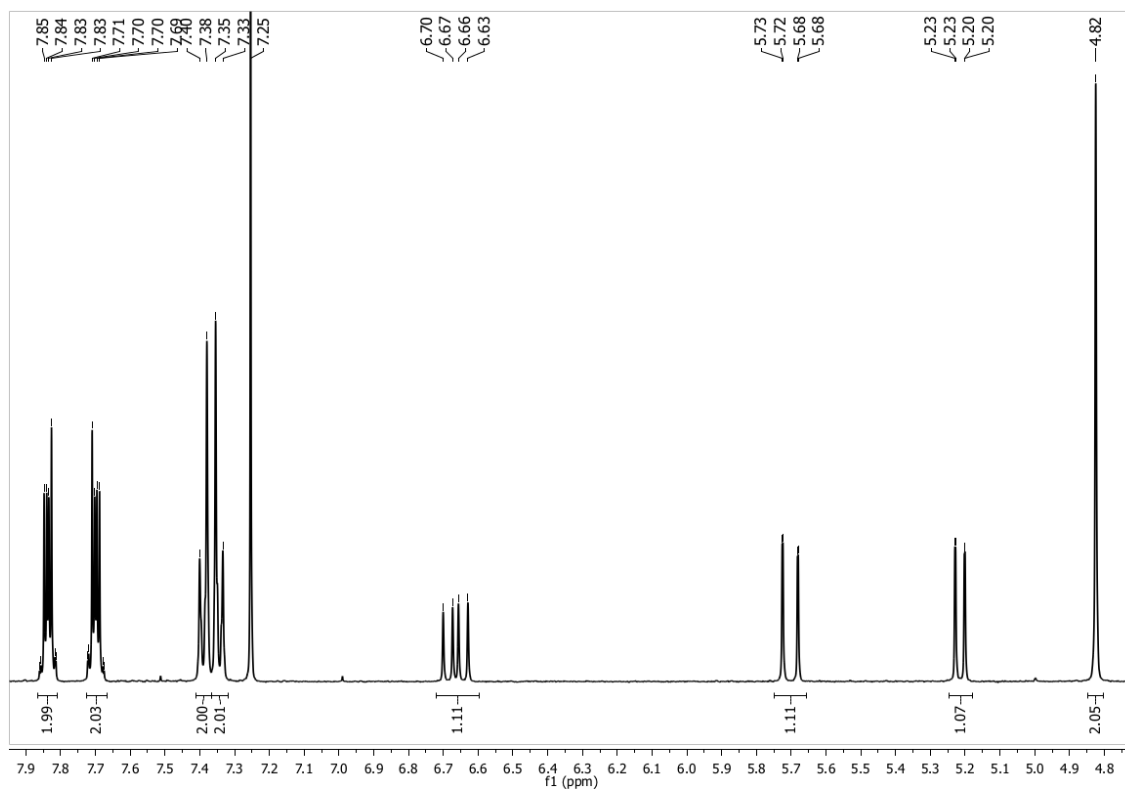
- [1] Kenne, K.; Ahlborg, U. G. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons Inc, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2000
- [2] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The first practical method for asymmetric epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974–5976
- [3] Katsuki, T.; Martin, V. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Katsuki-Sharpless Epoxidation Reaction. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1996; s 1–299
- [4] Robinson, J. *The Oxford companion to wine*; Oxford University Press, 2006
- [5] Maga, J. A.; Tu, A. T. *Food additive toxicology*; M. Dekker, 1995
- [6] Nakayama, K.; Ishida, Y.; Ohtsuka, M.; Kawato, H.; Yoshida, K.; Yokomizo, Y.; Hosono, S.; Ohta, T.; Hoshino, K.; Ishida, H.; et al. MexAB-OprM-Specific efflux pump inhibitors in *Pseudomonas aeruginosa*. Part 1: Discovery and early strategies for lead optimization. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (23), 4201–4204
- [7] Schrey, A.; Vescovi, A.; Knoll, A.; Rickert, C.; Koert, U. Synthesis and Functional Studies of aa Membrane-Bound THF-Gramicidin Cation Channel. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **2000**, *39* (5), 900–902
- [8] Zhang, Q.; Cao, R.; Liu, A.; Lei, S.; Li, Y.; Yang, J.; Li, S.; Xiao, J. Design, synthesis and evaluation of 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane derivatives as human rhinovirus 3C protease inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (17), 4061–4065
- [9] Behr, J. B.; Gourelain, T.; Helimi, A.; Guillerm, G. Design, synthesis and biological evaluation of hetaryl-nucleoside derivatives as inhibitors of chitin synthase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (10), 1713–1716
- [10] Yeager, A. R.; Finney, N. S. Second-generation dimeric inhibitors of chitin synthase. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12* (24), 6451–6460
- [11] Khan, S. W.; Zaidi, J. H.; Nasser, N.; Khan, K. M.; Yousuf, S. ORGANIC AND Synthesis , Characterization , Antimicrobial and Antileishmanial Activities of Amide derivatives of L -tartaric acid. **2016**
- [12] Khan, S. W.; Zaidi, J. H.; Yousuf, S.; Khan, K. M.; Ambreen, N.; Khan, M. Synthesis X-Ray Crystallography and Antimicrobial Activity of Protected and Deprotected Amides. **2013**, *35* (3)
- [13] Rosner, K. E.; Guo, Z.; Orth, P.; Shipps, G. W.; Belanger, D. B.; Chan, T. Y.; Curran, P. J.; Dai, C.; Deng, Y.; Girijavallabhan, V. M.; et al. The discovery of novel tartrate-

- based TNF- α converting enzyme (TACE) inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 1189–1193
- [14] Dahlgren, A.; Brånalt, J.; Kvarnström, I.; Nilsson, I.; Musil, D.; Samuelsson, B. Synthesis of potential thrombin inhibitors. Incorporation of tartaric acid templates as P2 proline mimetics. *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10* (5), 1567–1580
- [15] Gavrilov, K. N.; Zheglov, S. V.; Chuchelkin, I. V.; Maksimova, M. G.; Firsin, I. D.; Fitch, A. N.; Chernyshev, V. V.; Maximychev, A. V.; Perepukhov, A. M. Tartaric acid-derived chiral phosphite-type P,N-ligands: behavioural features in Pd-catalyzed asymmetric transformations. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (11), 1633–1643
- [16] Guarna, A.; Bucelli, I.; Machetti, F.; Menchi, G.; Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Trabocchi, A. Synthesis of a new enantiopure bicyclic γ/δ -amino acid (BTKa) derived from tartaric acid and α -amino acetophenone. *Tetrahedron* **2002**, *58* (49), 9865–9870
- [17] Shiyama, T.; Furuya, M.; Yamazaki, A.; Terada, T.; Tanaka, A. Design and synthesis of novel hydrophilic spacers for the reduction of nonspecific binding proteins on affinity resins. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12* (11), 2831–2841
- [18] Bertini, V.; Alfei, S.; Pocci, M.; Lucchesini, F.; Picci, N.; Iemma, F. Monomers containing substrate or inhibitor residues for copper amine oxidases and their hydrophilic beaded resins designed for enzyme interaction studies. *Tetrahedron* **2004**, *60* (50), 11407–11414
- [19] Gin, M. S.; Moore, J. S. Helical twist sense bias in oligo(phenylene ethynylene)s induced by an optically active flexible tether. *Org. Lett.* **2000**, *2* (2), 135–138
- [20] Lee, W. H.; Bae, I. H.; Kim, B. M.; Seu, Y. B. New Synthetic Approach to Optically Activate Matsutakeol, the Major Flavor Component of *Tricholoma matsutake*, from L-Tartaric Acid. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37* (12), 1910–1911
- [21] Ge, Z.; Ji, Q.; Chen, C.; Liao, Q.; Wu, H.; Liu, X.; Huang, Y.; Yuan, L.; Liao, F. Synthesis and biological evaluation of novel 3-substituted amino-4-hydroxycoumarin derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (2), 219–228
- [22] Newhouse, T. R.; Li, X.; Blewett, M. M.; Whitehead, C. M. C.; Corey, E. J. A Tetradentate Ligand for the Enantioselective Ti(IV)-Promoted Oxidation of Sulfides to Sulfoxides: Origin of Enantioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (42), 17354–17357
- [23] Horáková, E.; Drabina, P.; Brož, B.; Štěpánková, Š.; Vorčáková, K.; Královec, K.; Havelek, R.; Sedlák, M. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of

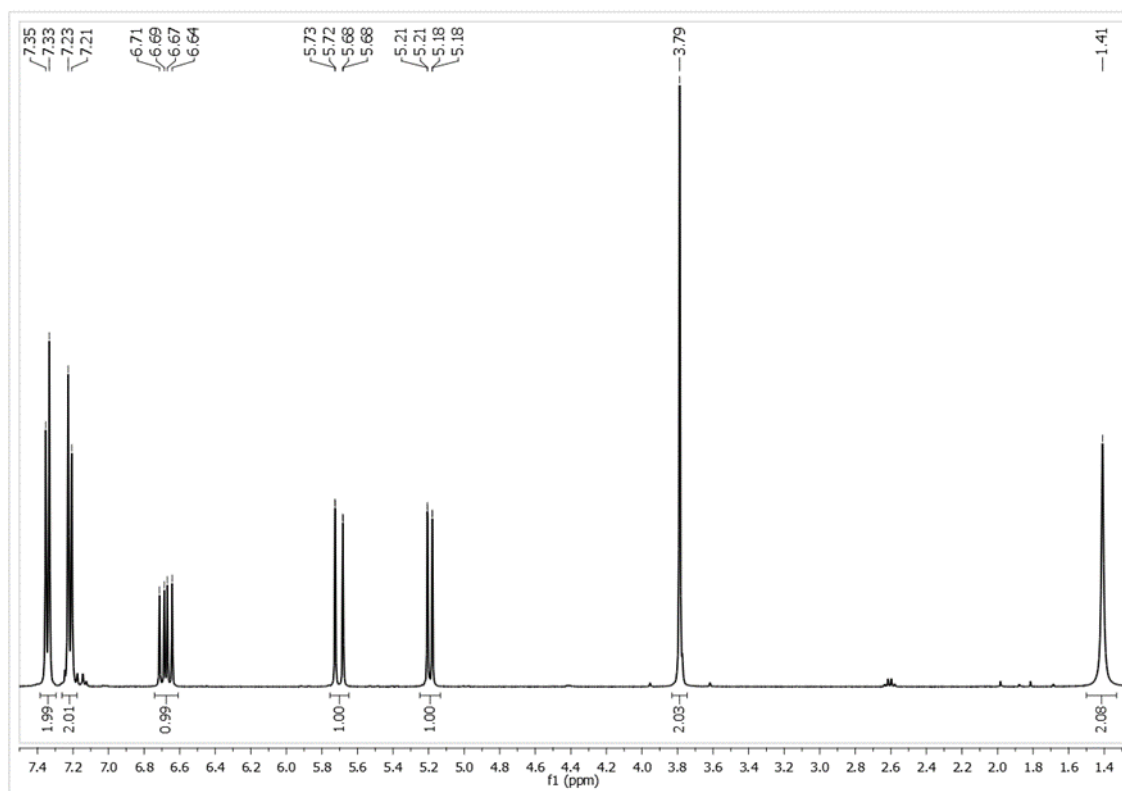
substituted N-(2-phenylcyclopropyl)carbamates as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 173–179

PŘÍLOHY

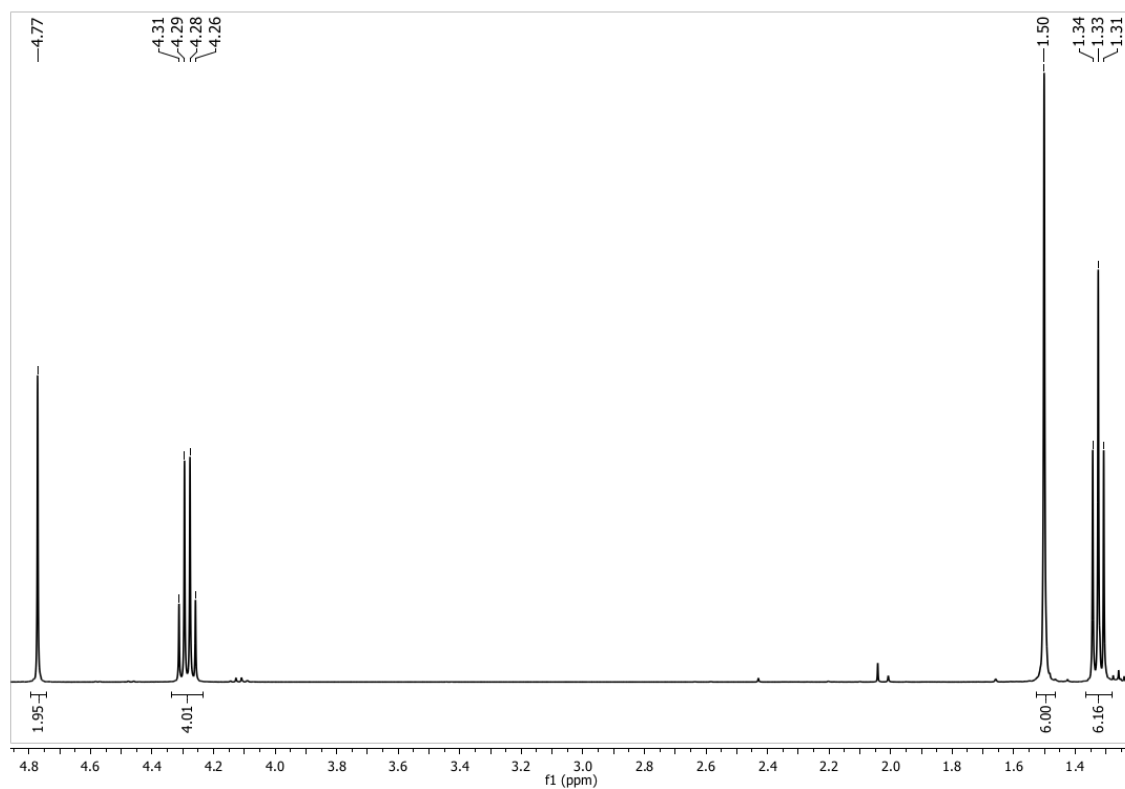
Příloha 1: ^1H NMR spektrum 4-vinylbenzylftalimidu (1)



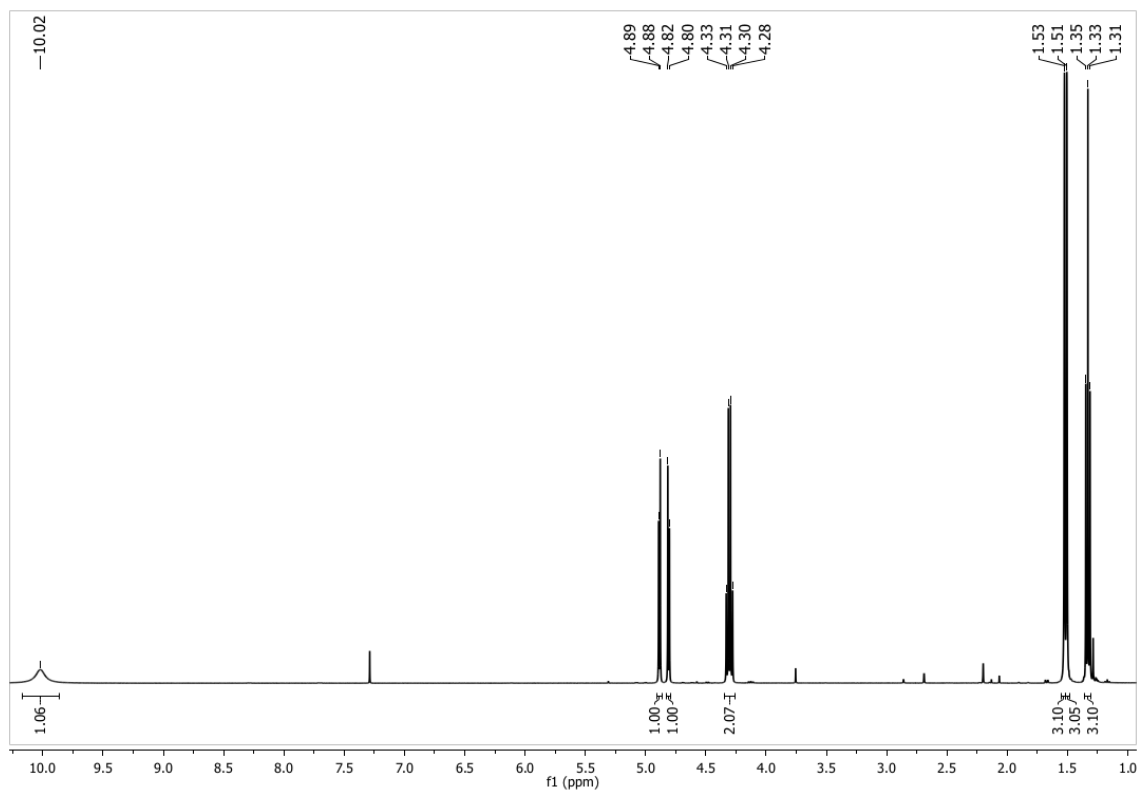
Příloha 2: ^1H NMR spektrum 4-vinylbenzylaminu (2)



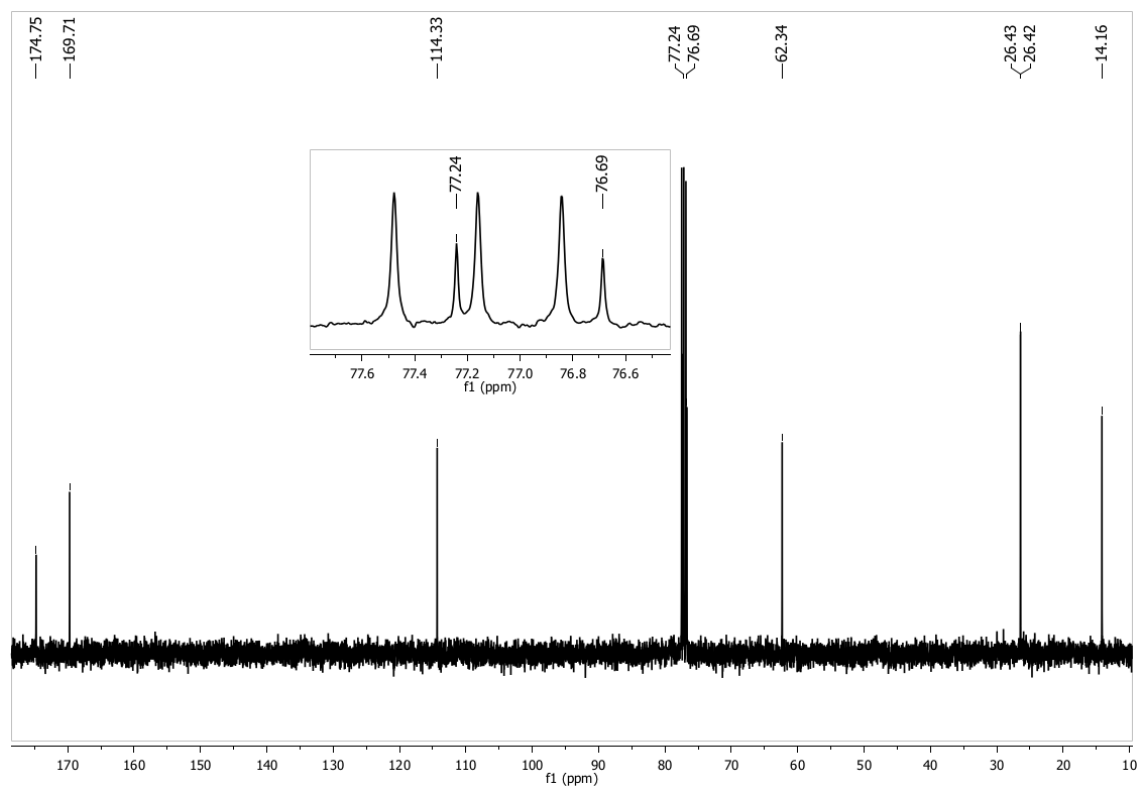
Příloha 3: ^1H NMR spektrum diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dikarboxylátu (**3**)



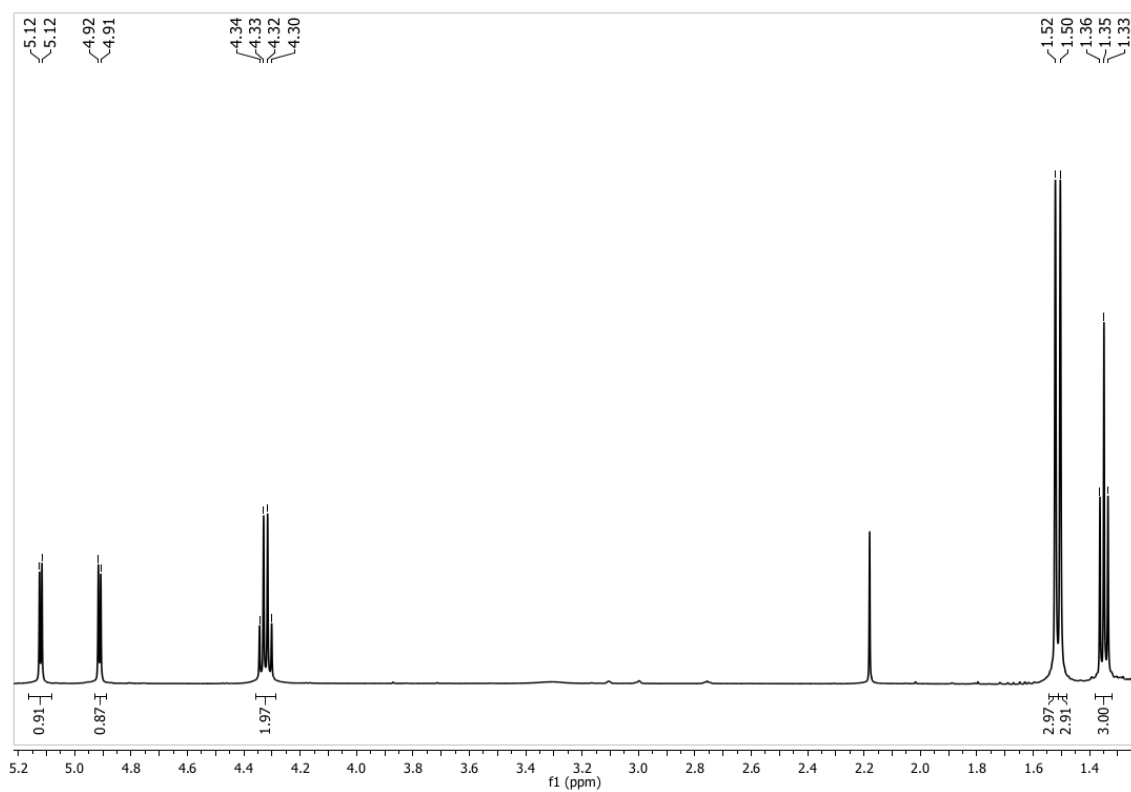
Příloha 4: ^1H NMR spektrum 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (**4**)



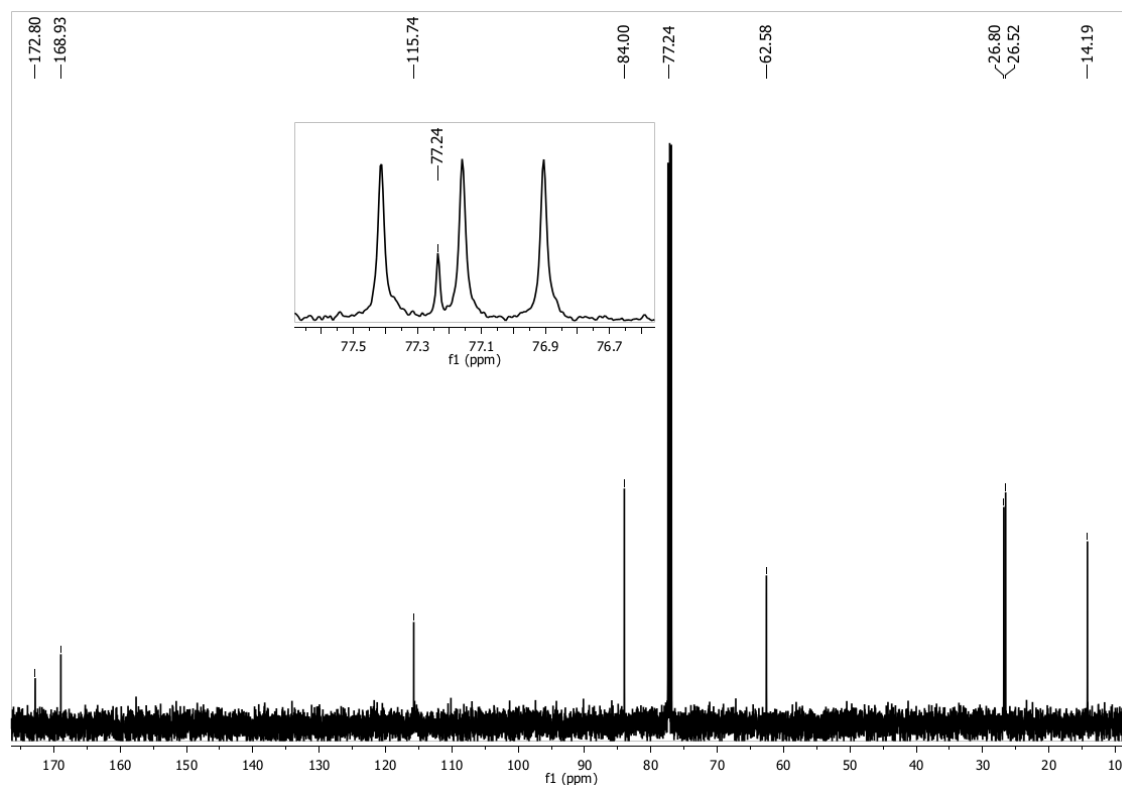
Příloha 5: ^{13}C NMR spektrum 5-(ethoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylové kyseliny (**4**)



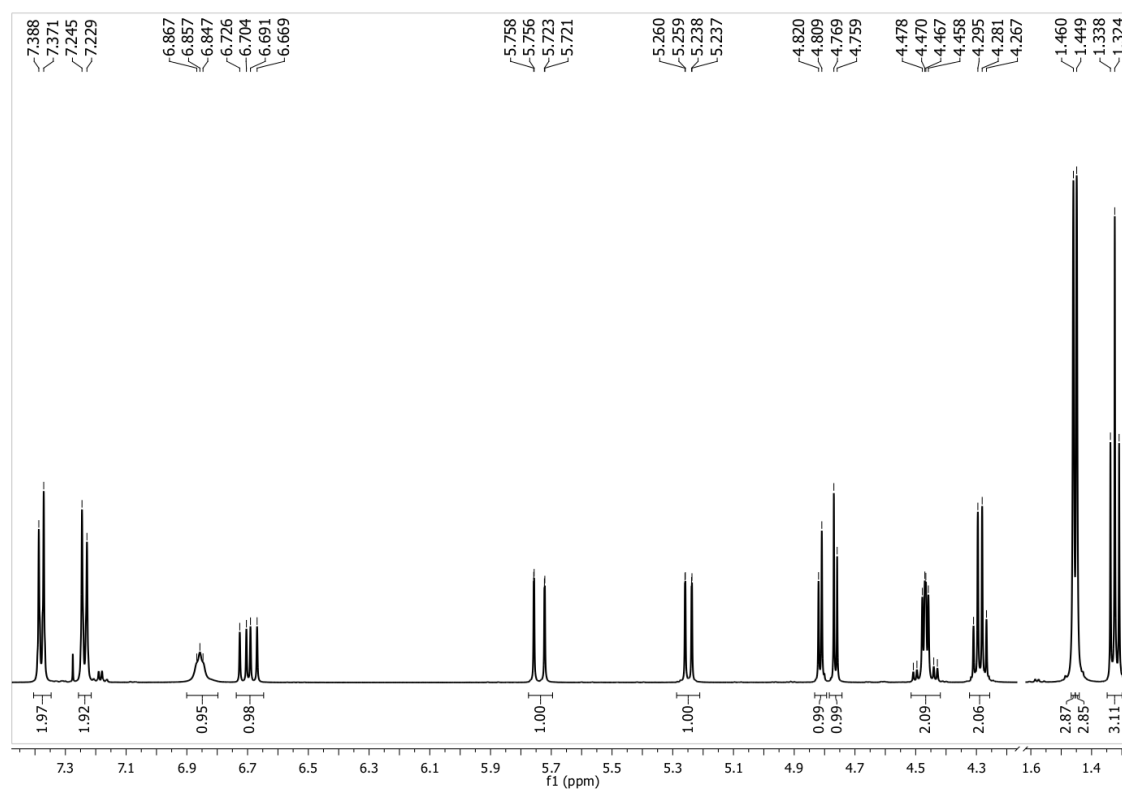
Příloha 6: ^1H NMR spektrum ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (**5**)



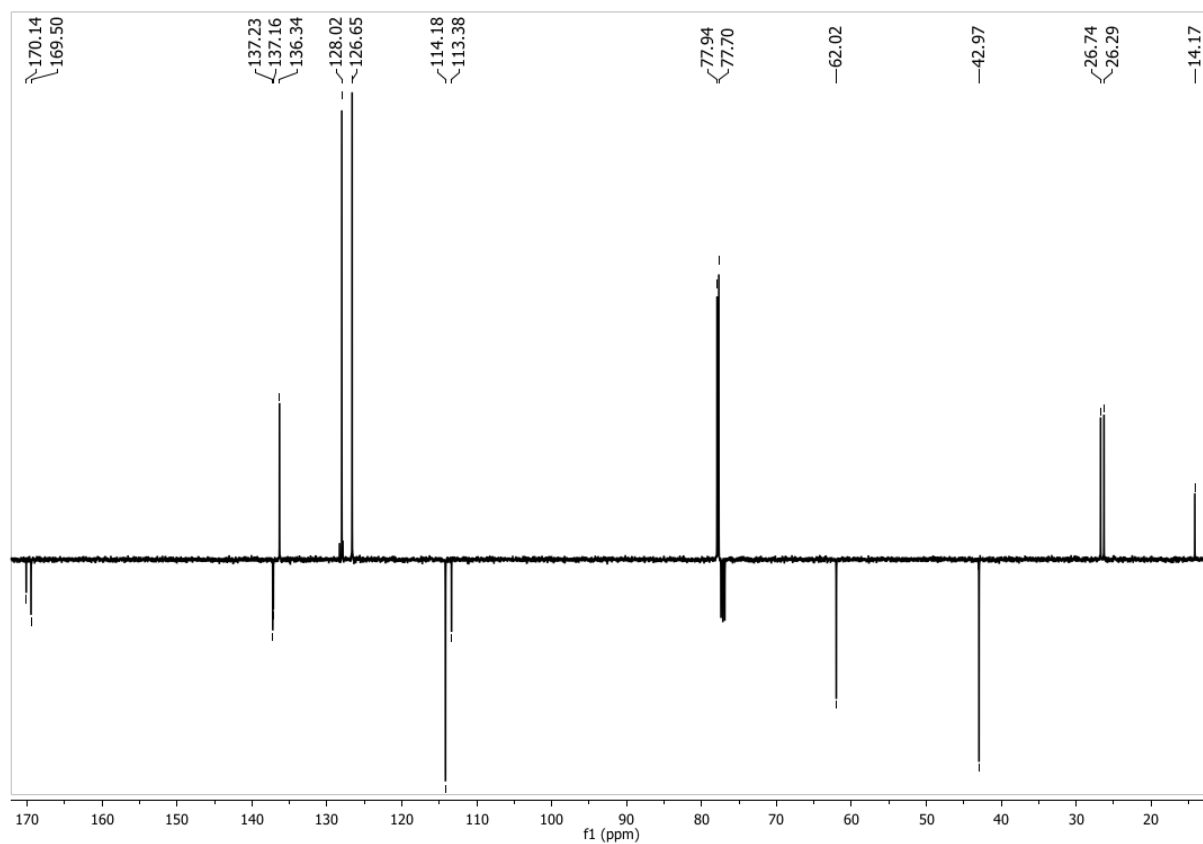
Příloha 7: ^{13}C NMR spektrum ethyl-5-(chlorkarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-karboxylátu (5)



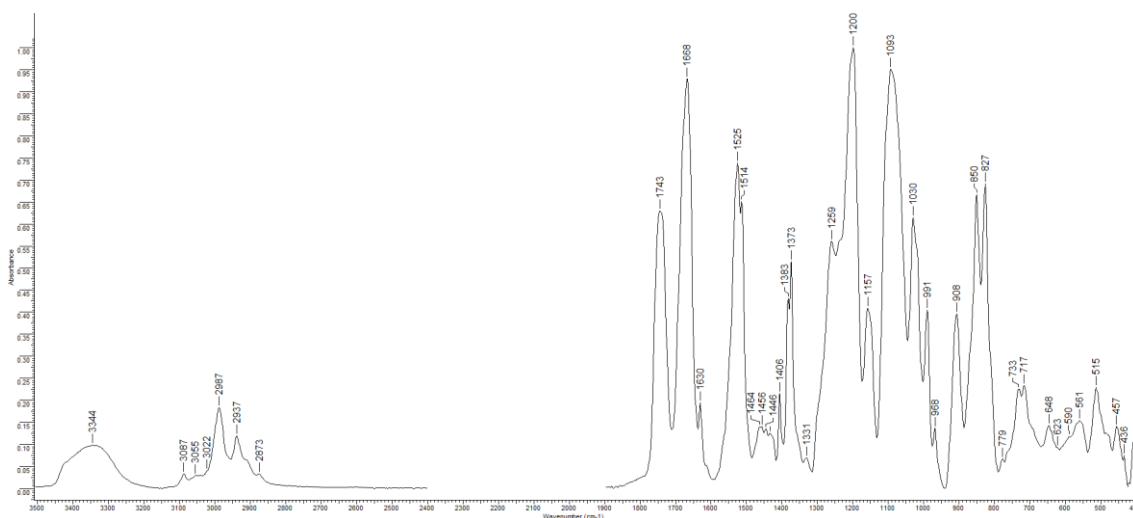
Příloha 8: ^1H NMR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[*N*-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (6)



Příloha 9: ^{13}C NMR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (**6**)



Příloha 10: FT-IR spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (**6**)



Příloha 11: HR-MS spektrum 4-ethoxykarbonyl-2,2-dimethyl-5-[N-(4-vinylbenzyl)karbamoyl]-1,3-dioxolanu (**6**)

