

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO TECHNOLOGICKÁ
Ústav organickej chémie a technológie

Syntéza biologicky aktívnych alifatických amidov s benzthiazolovým blokom
DIPLOMOVÁ PRÁCA

AUTOR PRÁCE: Bc. Mirjeta Kafexholli
VEDÚCI PRÁCE: doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

2020

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
Institute of Organic Chemistry and Technology

Synthesis of biologically active aliphatic amides with benzthiazole block
DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Mirjeta Kafexholli
SUPERVISOR: doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Mirjeta Kafexholli**
Osobní číslo: **C18470**
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Technologie organických specialit**
Téma práce: **Syntéza biologicky aktivních alifatických amidů s benzthiazolovým blokem**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

Teoretická část:

1. Zpracovat poznatky o syntéze amidů.
2. Zpracovat známé poznatky o syntéze alifatických amidů obsahující benzthiazolový blok.

Experimentální část:

1. Vynout vhodnou metodu přípravy vybraných substituovaných alifatických amidů s benzthiazolovým blokem.
2. Touto metodou připravit sérii vybraných amidů.
3. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými experimentálními metodami.
4. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Všechna dostupná chemická literatura.

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

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2020**
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prehlasujem:

Túto prácu som vypracovala samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som v práci využila, sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bola som oboznámená tým, že sa na moju prácu vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, hlavne so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzatvorenie licenčnej zmluvy o využití tejto práce ako školného diela podľa § 60 odst.1 autorského zákona, a tým že pokiaľ dôjde k použitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia o použití inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená odomňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do ich skutočnej výšky.

Súhlasím s prezenčným sprístupnením svojej práce v Univerzitnej knižnici.

V Pardubiciach dňa 26.6.2020

Pod'akovanie:

Rada by som sa pod'akovala doc. Ing. Vladimírovi Pejchalovi, Ph.D. za odborné vedenie mojej práce v laboratóriu a za pomoc pri spracovaní diplomovej práce, cenné rady, dôležité informácie a hlavne za čas, ochotu a trpezlivosť. Ďakujem celému kolektívu na katedre za vytvorenie príjemného prostredia pri práci a štúdiu a za užitočné rady. V neposlednej rade ďakujem mojej rodine a priateľovi za poskytnutie veľkej podpory a lásky počas štúdia.

ANOTÁCIA

Témou tejto diplomovej práce je príprava nových biologicky aktívnych alifatických amidov s benzthiazolovým blokom. Pri vypracovaní tejto práce bola najskôr prevedená literárna rešerš, jej cieľom bolo zhrnutie doteraz známych biologicky aktívnych substituovaných amidov s benzthiazolovým blokom a taktiež možnosti ich prípravy. Následovne bolo v experimentálnej časti pripravená rada nových zlúčenín vhodnou metódou. Pripravené zlúčeniny boli charakterizované pomocou bodu topenia, NMR spektrometriou a elementárnou analýzou. Pri troch zlúčenín bola prevedená orientačné stanovenie inhibičnej aktivity voči enzýmom.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

amid, benzthiazol, fosgén, chlorid, valin, acetylchlorid

ANNOTATION

The topic of this work is the preparation of new biologically active aliphatic amides with benzthiazole block. During the elaboration of this work, a literature search was first performed, it's aim was to summarise hitherto known biologically active substituted amides with a benzthiazole block and also the possibilities for their preparation. Subsequently, in the experimental part, a number of new compounds were prepared by a suitable method. The prepared compounds were characterized by melting point, NMR spectrometry and elemental analysis. An orientation assay for the enzyme inhibitory activity of three compounds.

KEY WORDS

amide, benzthiazole, phosgene, chloride, valine, acetylchloride

Obsah

0	ÚVOD.....	15
1	TEORETICKÁ ČASŤ.....	16
1.1	AMIDY.....	16
1.1.1	Všeobecná charakteristika	16
1.1.2	Fyzikálne a chemické vlastnosti	16
1.1.3	Biologické využitie	17
1.1.4	Príprava amidov	19
1.2	CHLORIDY KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN.....	22
1.2.1	Všeobecná charakteristika	22
1.2.2	Fyzikálne a chemické vlastnosti	22
1.2.3	Príprava acylhalogenidov	22
1.3	BENZTHIAZOLY	25
1.3.1	Všeobecná charakteristika benzthiazolov.....	25
1.3.2	Biologická aktivita.....	26
1.3.3	Protirakovinové účinky.....	26
1.3.4	Antimikrobiálne účinky.....	26
1.3.5	Antikonvulzívne účinky.....	27
1.3.6	Antidiabetické účinky	27
1.3.7	Antimykobakteriálne účinky.....	27
1.3.8	Protizápalové účinky	28
1.3.9	Príprava benzthiazolov.....	28
1.4	AMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKOM.....	31
1.4.1	Chirálné amidy s benzthiazolovým blokom.....	31
1.4.2	Nechirálné amidy s benzthiazolovým blokom	33
2	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	36
2.1	KOMERČNE DOSTUPNÉ ČINIDLA.....	36
2.2	PRÍPRAVA VÝCHODZÍCH ZLÚČENÍN.....	37
2.2.1	Príprava 2-amino-5-fluorfenylthiofenolátu draselného.....	37
2.2.2	Príprava (S)-4 -(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion	38
2.2.3	Príprava (1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu	39
2.3	PRÍPRAVA CHLORIDOV	40
2.3.1	Príprava methoxyacetyl chloridu	40
2.3.2	Príprava cyklobutánkarbonyl chloridu	41

2.4	PRÍPRAVA AMIDOV	42
2.4.1	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-acetamid	42
2.4.2	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropanamid	43
2.4.3	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropanoyl]-2,2-dimethylpropanamid.....	44
2.4.4	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-ethylamid.....	45
2.4.5	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methoxyacetamid	46
2.4.6	Príprava 2-chlor-N[(1 <i>R</i>)-1-(6fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid	47
2.4.7	Príprava 2,2-dichlor-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid.....	48
2.4.8	Príprava 2-brom-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benthiazol-2-yl)2-methylpropyl]acetamid	49
2.5	Príprava 2-brom-2,2-difluor-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid	50
2.5.1	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklopropankarboxamid	51
2.5.2	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol- 2-yl)-2methylpropyl]-cyklobutankarboxamid.....	52
2.5.3	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-cyklohexylkarboxamid.....	53
2.5.4	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2yl)-2methylpropyl]-2methylprop-2-enamid	54
2.5.5	Príprava N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-prop-2-enamid	55
2.6	METÓDY CHARAKTERIZÁCIE.....	56
2.6.1	Bod topenia	56
2.6.2	NMR spektroskopie	56
2.6.3	Optická otáčavosť.....	56
2.6.4	Stanovenie elementárnej analýzy	56
2.7	CHARAKTERISTIKA VÝCHODZÍCH ZLÚČENÍN.....	57
2.7.1	2-amino-6-fluorbenzthiazol.....	57
2.7.2	(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid.....	58
2.7.3	Methoxyacetylchlorid.....	59
2.7.4	Cyklobutankarbonylchlorid	60
2.8	CHARAKTERISTIKA PRIPRAVENÝCH ZLÚČENÍN.....	61
2.8.1	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-acetamid	61
2.8.2	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropanamid	62

2.8.3	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropanoyl]-2,2-dimethylpropanamid.....	63
2.8.4	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-ethylamid	64
2.8.5	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methoxyacetamid.....	65
2.8.6	2-chlor-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid	66
2.8.7	2,2-dichlor-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid	67
2.8.8	2-brom-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid	68
2.8.9	2-brom-2,2-difluor-N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid.....	69
2.8.10	70
	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklopropankarboxamid	70
2.8.11	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklobutankarboxamid	71
2.8.12	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklohexylkarboxamid.....	72
2.8.13	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylprop-2-enamid ...	73
2.8.14	N-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-prop-2-enamid	74
3	VÝSLEDKY A DISKUZIA	75
3.1	Príprava príslušných chloridov	76
3.2	Príprava amidov	77
4	ZÁVER.....	80
5	LITERATÚRA.....	81

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1. Štruktúra amidu

Obrázok 2. Rozdelenie amidov

Obrázok 3. Nylon 6,6 (na hore) a Kevlar (dole)

Obrázok 4. Rezonančná štruktúra

Obrázok 5. Všeobecná štruktúra amidov

Obrázok 6. Isoniazid a Pyrazinamid

Obrázok 7. Acetanilid

Obrázok 8. Paracetamol

Obrázok 9. Buklosamid

Obrázok 10. Metabolizácia paracetamol

Obrázok 11. P-aminobenzoová kyselina a sulfanilamid

Obrázok 12. Karbodiimidi – DCC a DIC

Obrázok 13. Štruktúra acylchloridov

Obrázok 14. Štruktúra za a) acetylchloridu a za b) benzoylchloridu

Obrázok 15. Štruktúra benzthiazolu

Obrázok 16. Štruktúra za a) 2 – fenylbenzothiazolu a za b) 2 – chlorbenzothiazolu

Obrázok 17. Prirodzene vyskytujúce sa benzothiazoly

Obrázok 18. Štruktúra 2 – (3,4 – dimethoxyfenyl) – 5 – fluorbenzothiazolu

Obrázok 19. Štruktúra benzoamidov

Obrázok 20. Štruktúra Ribuzolu

Obrázok 21. Štruktúra príslušných sulfónamidov

Obrázok 22. Štruktúra príslušného benzothiazolu

Obrázok 23. Štruktúra 2 – merkaptobenzthiazolu

Obrázok 24. Obecná štruktúra amidov s benzthiazolovým blokom

Obrázok 25. Štruktúra významných 6-substituovaných(benzothiazol-2-yl)akrylamidov

ZOZNAM SCHÉM

Schéma 1. Reakcia vzniku príslušného amidu

Schéma 2. Reakcia vzniku príslušného amidu pomocou DCC

Schéma 3. Priama metóda prípravy príslušného amidu

Schéma 4. Metóda prípravy amidov pomocou nitrilov

Schéma 5. Ritterova metóda prípravy amidov

Schéma 6. Beckmannov prešmyk

Schéma 7. Príprava amidov aminolýzou

Schéma 8. Príprava acylchloridov s halogenačnými reagentmi

Schéma 9. Tvorba Vilsmaierovej soli

Schéma 10. Príprava fosgénu

Schéma 11. Nová metóda prípravy Vilsmeier – Hacckovho činidla

Schéma 12. Príprava benzotiazolu - prvá metóda

Schéma 13. Príprava benzotiazolu - druhá metóda

Schéma 14. Príprava benzotiazolu - tretia metóda

Schéma 15. Príprava benzothiazolu z karboxylových kyselín

Schéma 16. Príprava benzothiazolu s použitím Lawessonovho činidla

Schéma 17. Príprava 6-substituovaného-2-aminobenzthiazolu

Schéma 18. Príprava 2-amino-5-flourthiofenolátu draselného

Schéma 19. Príprava 1-(6-flourbenzthiazolu-2-yl) ethanamin hydrochlorid

Schéma 20. Príprava 1-methyl-3-oxazolidín-2,5-dion

Schéma 21. Príprava chirálnych amidov s benzthiazolovým blokom

Schéma 22. Kondenzácia L – aminokyseliny a substituovaného benzoylchloridu

Schéma 23. Príprava zlúčenín 5a –q

Schéma 24. Príprava zlúčenín 7 a –q

Schéma 25. Príprava N-(1,3-benzothiazol-2-yl)acetamidu

Schéma 26. Príprava N-(benzo (d) thiazol -2-yl) -2 -bromacetamidu

Schéma 27. Príprava N(1,3-benzothiazol-2-yl) cyklohexankarboxamidu

Schéma 28. Trojstupňová syntéza (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid

Schéma 29: Reakce *N,N*-dimethyformamidu s fosgenem

Schéma 30. Príprava methoxyacetyl chlorid

Schéma 31. Príprava cyklobutankarbonyl chloridu

Schéma 32. Príprava amidov

Schéma 33: Štiepenie acetylthiocholinu na kyselinu octovou a thiocholin

Schéma 34: Štiepenie DTNB a vznik chromoforu

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

ACHE – acetylcholinesteráza

ATCh - acetylthiocholin

BCHE – butyrylcholinesteráza

BTCh - butyrylthiocholin

COX – cyklooxygenáza

CYP – cytochróm P – 450

DCC – dicyklohexylkarbodiimid

DIC – diisopropylkarbodiimid

DMF – dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DTNB – 5,5 – dithio bis (2 – nitrobenzoová kyselina)

NMR – nukleárna magnetická rezonancia

OCT – 2-chlórtoluén

OPC – ftaloylchlorid

PA – anhydrid kyseliny ftalovej

ST - fenolsulfotransferáza

THF – tetrahydrofuran

TNB – 5 – merkapto – 2 – nitro – 5 – thiobenzoová kyselina

UDP – glukuronosyl transferáza

VH – Vilsmeier - Haack

0 ÚVOD

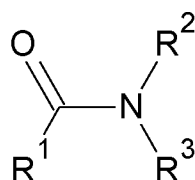
Amidy sú zlúčeniny ktoré majú široké uplatnenie hlavne vďaka svojej štruktúre a povahe. Nachádzajú sa v bielkovinách, polymeroch ale predovšetkým amidy vykazujú širokú biologickú aktivitu. Sú základom veľa známych liečiv a preukazujú najmä antipyretické, antimikrobiálne, antimykotické a chemoterapeutické účinky. Substituované benzthiazoly sú heterocyklické zlúčeniny ktoré taktiež vykazujú širokú biologickú aktivitu. Sú významné hlavne pre svoju antivírusovú, protizápalovú, antimykotickú a antimikrobiálnu aktivitu. Benzthiazoly sú taktiež popisované ako inhibítory rôznych enzýmov ako sú cyklooxygenázy, 5- lipoxygenázy, aldosa a aldehyd reductázy. Obecné sa dá uvažovať že benzthiazoly sa môžu používať ako všestranné a unikátne látky pre prípravu liekov. U amidov ktoré obsahujú chirálny benzthiazolový blok bola preukázaná antifungálna a antimikrobiálna aktivita. Cieľom tejto práce bolo vhodnou metódou pripraviť sériu nových potenciálne biologicky aktívnych chirálnych alifatických amidov s benzthiazolovým blokom.

1 TEORETICKÁ ČASŤ

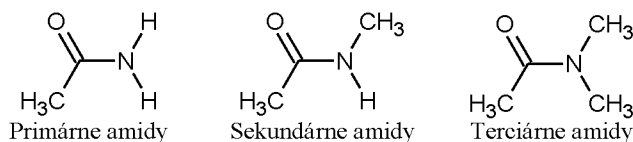
1.1 AMIDY

1.1.1 Všeobecná charakteristika

Amidy sú organické zlúčeniny ich štruktúra je zobrazená na obrázku 1. Tieto zlúčeniny sa rozdeľujú na základe substitúcie dusíka na primárne, sekundárne a terciárne amidy. Ich štruktúra je znázornená na obrázku 1 a 2.^(1,2)

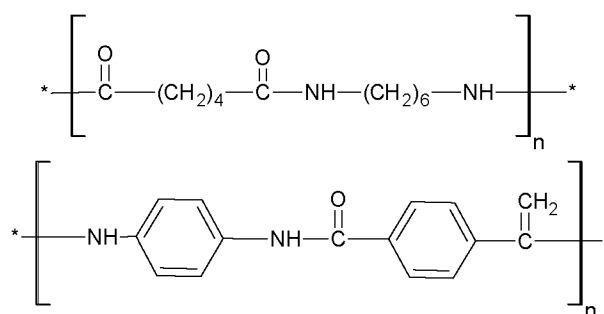


Obrázok 1. Štruktúra amidu



Obrázok 2. Rozdelenie amidov

Amidy sú svojou štruktúrou a povahou takmer všade prítomné. Nachádzajú sa v bielkovinách, rôznych polymeroch ako je nylon, kevlar (obrázok 3), v biochémií sa amidová skupina označuje ako peptidová keď je súčasťou hlavného reťazca a izopeptidová keď sa vyskytuje v bočnom reťazci.³

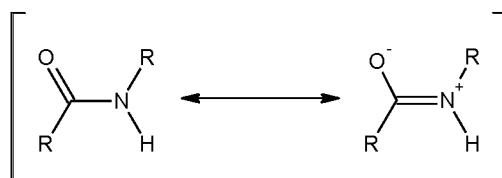


Obrázok 3. Nylon 6,6 (na hore) a Kevlar (dole)

1.1.2 Fyzikálne a chemické vlastnosti

Amidy sú považované slabými bázami, konjugované kyseliny amidov majú $pK_a \approx -0,5$ a nemajú vo vode viditeľné acido bázické vlastnosti. Tento nedostatok zásaditosti je vysvetlený prítomnosťou karbonylovej skupiny ktorá odoberá elektróny z aminu. Sú do

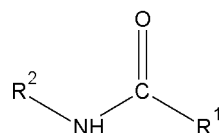
určitej miery rozpustné vo vode a v polárnych rozpúšťadlách. Táto rozpustnosť je daná tým že, amidy obsahujú väzbu N-H a sú akceptory H-väzby. Vďaka tejto schopnosti vodíkových väzieb môžu viazať vodu a polárne rozpúšťadlá. Zo všetkých derivátov karboxylových kyselín sú amidy najmenej reaktívne a zároveň najviac stabilné.^{4,5} Táto nízka reaktivita je daná nízkou charakteristikou dvojitej väzby, ktorá znižuje schopnosť odštiepiťnej skupiny dusíka. Je to tak preto, že dusík je najmenej elektronegatívny.^{4,5} Rezonančná štruktúra je zobrazená na obrázku 4.



Obrázok 4. Rezonančná štruktúra

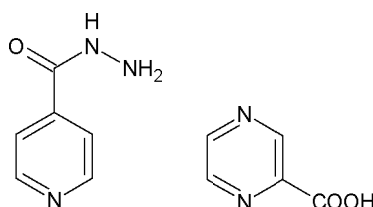
1.1.3 Biologické využitie

Amidové deriváty vykazujú širokú biologickú aktivitu ak sú konjugované s inými alifatickými skupinami, aromatickými alebo heterocyklickými kruhmi. Všeobecná štruktúra amidov je uvedená na obrázku 5, kde R^1 a R^2 môžu byť (H, alifatická skupina, heterocyklická skupina, cyklická skupina ako napr. piperidín, morfolín).⁶



Obrázok 5. Všeobecná štruktúra amidov

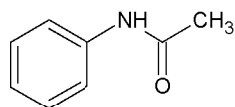
Predovšetkým sú základom veľa známych liečiv. Využívajú sa ako tuberkulotika, kde vykazujú svoju antimikrobiálnu aktivitu. Medzi najvýznamnejšie tuberkulotika patrí isoniazid a pyrazinamid.⁶ Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 6.



Obrázok 6. Isoniazid a Pyrazinamid

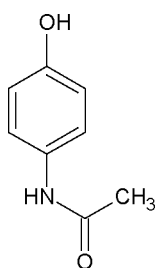
Následne sú amidové deriváty využívané ako analgetika. Ako prvé liečivo ktoré bolo využívané pre svoje analgetiko – antipyretické účinky bol acetanilid, jeho štruktúra je zobrazená na obrázku 7. Toto liečivo bolo objavené v 80 rokoch 19 storočia. Následne

bolo z praxe vylúčené pre radu vedľajších účinkov ako je methemoglobinémia (oxidácia Fe^{2+} na Fe^{3+} v hemoglobíne) a pre poškodenie obličiek.^{7,8}



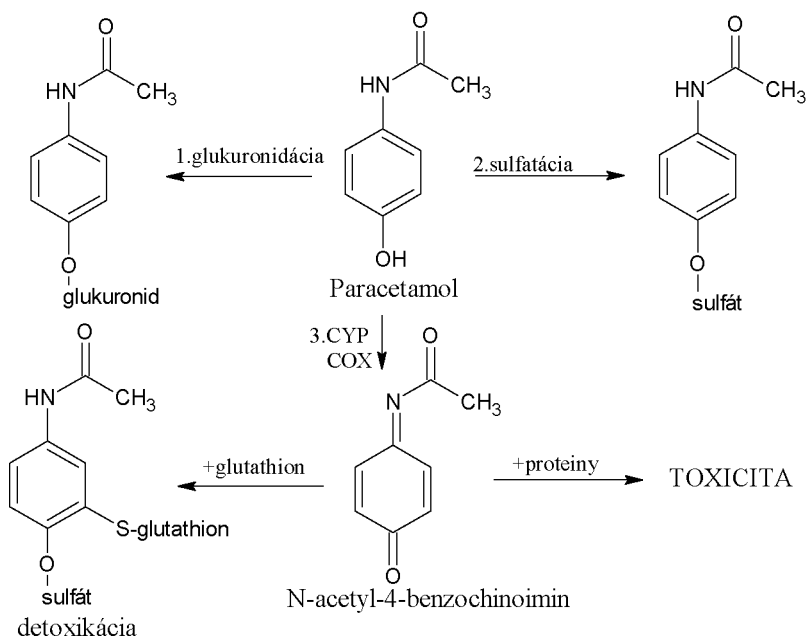
Obrázok 7. Acetanilid

Pri neskorších štúdiách sa preukázalo že, N-(4-hydroxyfenyl)acetamid na ktorý je acetanilid v organizme metabolizovaný, má lepšie antipyretické účinky a taktiež nízku toxicitu. Toto liečivo pod názvom paracetamol sa stalo v súčasnosti najpoužívanejším. Paracetamol nevykazuje žiadne vedľajšie účinky a patrí medzi voľno predajné liečiva. Jeho štruktúra je zobrazená na obrázku 8.^{7,8}



Obrázok 8. Paracetamol

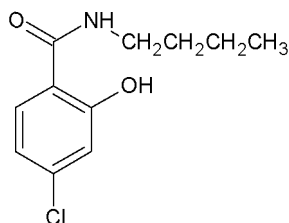
Nižšie na obrázku 9 je zobrazená metabolizácia paracetamolu kde 1 – je konjugácia na glukuronid, katalyzovaná enzýmom UDP (glukuronosyltransferáza), 2 – konjugácia so



Obrázok 9. Metabolizácia paracetamolu

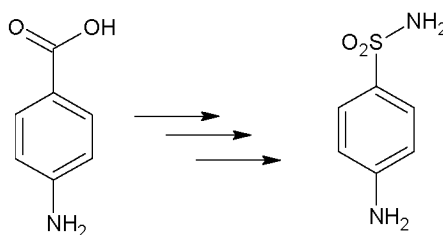
sulfátom, ktorá je katalyzovaná fenolsulfotransferázou (ST) a 3 – oxidácia na 4 – benzochinoimin pomocou cytochrómu P – 450 (CYP) a cyklooxygenázou (COX).⁷

Deriváty amidov taktiež vykazujú antimykotické účinky, medzi najvýznamnejšie liečivo ktoré je zaradené do tejto triedy patrí buklosamid. Jeho štruktúra je zobrazená na obrázku 10.⁸



Obrázok 10. Buklosamid

Posledná rozsiahla skupina liečiv kde deriváty amidov vykazujú chemoterapeutické účinky sú sulfonamidy. Medzi najvýnamnejšie liečivo patrí sulfanilamid. Jeho účinok spočíva v podobnosti s p-aminobenzoovou kyselinou, ktorú mikroorganizmy využívajú k tvorbe kyseliny listovej, ktorá je potrebná k syntéze DNA. Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 11.⁸



Obrázok 11. P-aminobenzoová kyselina a sulfanilamid

1.1.4 Príprava amidov

Amidová väzba prevláda v prirodzene sa vyskytujúcich ale aj syntetických zlúčeninách. Táto väzba je veľmi dôležitá vo farmaceutickej chémii lebo je prítomná v 25% dostupných liekov. Taktiež amidačné reakcie patria medzi najčastejšie používané reakcie v lekárskej chémii a v priemysle.⁹ Najbežnejšie metódy prípravy amidov vychádzajú z karboxylových kyselín. Karboxylová kyselina sa najskôr premení na príslušnú amonióvu soľ a následne vzniknutá soľ sa zahreje a vytvorí sa príslušný amid. Reakcia je zobrazená na schéme 1.¹⁰

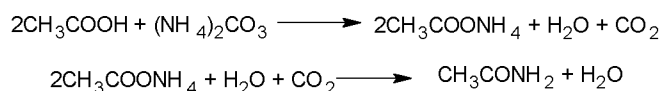


Schéma 1. Reakcia vzniku príslušného amidu

Ďalšia metóda spočíva s použitím aktivačného činidla DCC, kde sa karboxylová kyselina pôsobením príslušného aminu premení na amid.¹¹ Reakcia je zobrazená na schéme 2.

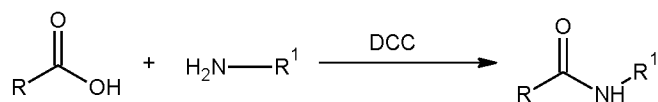


Schéma 2. Reakcia vzniku príslušného amidu pomocou DCC

Na schéme 3 je zobrazená priama metóda prípravy príslušného amidu¹¹.

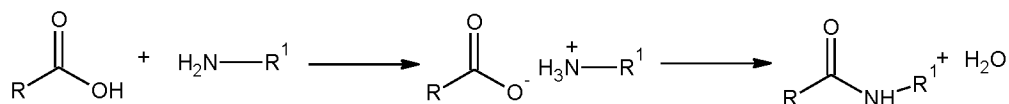


Schéma 3. Priama metóda prípravy príslušného amidu

Ďalšia metóda prípravy amidov vychádza z nitrilov. Hydrolyzou príslušných nitrilov je spôsob prípravy nesubstituovaných amidov a je výhodnejšie ak je hydrolyza vyvolaná zásaditými podmienkami pomocou peroxidu vodíka.¹¹ Reakcia je znázornená na schéme 4.

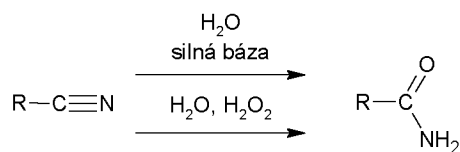


Schéma 4. Metóda prípravy amidov pomocou nitrilov

Na prípravu amidov s terciárnou alkylovou skupinou naviazanú na dusíku sa používa Ritterova metóda. Reakcia alkoholu alebo alkénu s nitrilom alebo kyanovodíkom.^{11,12} Reakcia je zobrazená na schéme 5.

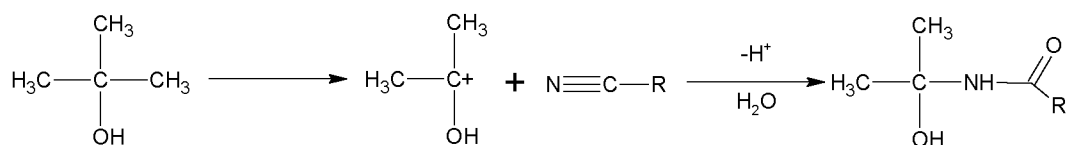


Schéma 5. Ritterova metóda prípravy amidov

Beckmannov prešmyk je ďalšia metóda prípravy amidov. V tejto reakcii ide o prešmyk oxímovej funkčnej skupiny na príslušné substituované amidy. Cyklické oxímy poskytujú laktámy. Tento prešmyk je často katalyzovaný kyselinou, taktiež prešmyk podporuje tionylchlorid, tosylchlorid, chlorid fosforečný a mnoho ďalších reagentov.^{13,14} Tento prešmyk je zobrazený na schéme 6.

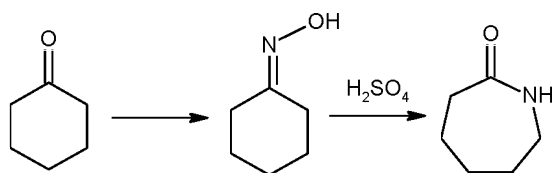


Schéma 6. Beckmannov prešmyk

Významná reakcia pre prípravu amidov je aminolýza derivátov. Obvykle primárne amidy sa pripravujú reakciou 2 ekvivalentov amoniaku a 1 ekvivalentom chloridu, esteru alebo anhydridu. Sekundárne a terciárne amidy sa pripravujú analogickou reakciou príslušných derivátov s 2 ekvivalentmi primárneho respektíve sekundárneho aminu. V prípade $(\text{RCO})_2\text{O}$ alebo RCOCl slúži 1 ekvivalent amínu ako báza ktorá je potrebná na neutralizáciu 1 ekvivalentu vznikajúcej kyseliny. Nevýhodou aminolýzy je nevyhnutná strata 1 ekvivalentu východiskového amínu.¹⁵ Táto reakcia je zobrazená na schéme 7.

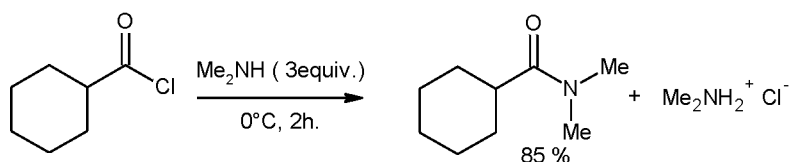
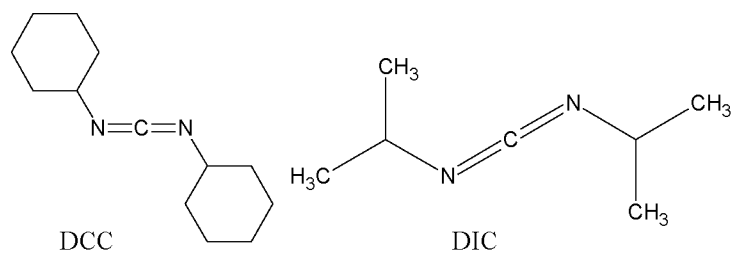


Schéma 7. Príprava amidov aminolýzou

Dôležitá reakcia pre vznik amidovej väzby z karboxylových kyselín sú často používané karbodiimidy. Najbežnejšie používané karbodiimidy sú dicyklohexylkarbodiimid a N,N – diisopropylkarbodiimid.^{16,17} Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 12.

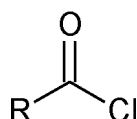


Obrázok 12. Karbodiimidi – DCC a DIC

1.2 CHLORIDY KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN

1.2.1 Všeobecná charakteristika

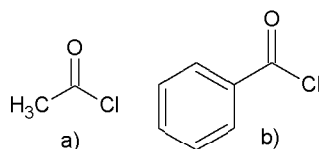
Acylchloridy sú organické zlúčeniny ktoré obsahujú skupinu $-\text{COCl}$. V porovnaní s inými funkčnými derivátmi karboxylových kyselín sú acylchloridy najreaktívnejšie.¹⁶ Dôvodom tejto odlišnej reaktivity je rozdielna sila elektron akceptórnych skupín. Chloridový anion má zaporný indukčný efekt a týmto efektom pôsobí na uhlík karbonylovej skupiny a spôsobuje že, sa znižuje jeho elektrónová hustota a umožňuje atak pomocou nukleofilu.^{18,19,20} Ich obecná štruktúra je zobrazená na obrázku 13.



Obrázok 13. Štruktúra acylchloridov

1.2.2 Fyzikálne a chemické vlastnosti

Acylhalogenidy kyselín nemajú schopnosť tvoriť vodíkové väzby, majú nižšie teploty varu a topenia. Tieto deriváty karboxylových kyselín sú nerozpustné vo vode, lebo s vodou reagujú za vzniku karboxylových kyselín a halogenidov. Najbežnejšie príklady acylhalogenidov sú acetylchlorid a benzoylchlorid.^{21,22} Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 14.



Obrázok 14. Štruktúra za a) acetylchloridu a za b) benzoylchloridu

1.2.3 Príprava acylhalogenidov

Pre prípravu acylchloridov sa najčastejšie využívajú reakcie príslušných karboxylových kyselín s rôznymi chloridovými reagentmi. Najbežnejšie sa využívajú fosgén, thionylchloridu a rôzne chloridy ako sú chlorid fosforečný a chlorid fosforitý.^{19,23-24} Reakcie karboxylových kyselín s vyššie spomenutými chloridovými reagentmi je zobrazená na schéme 8.

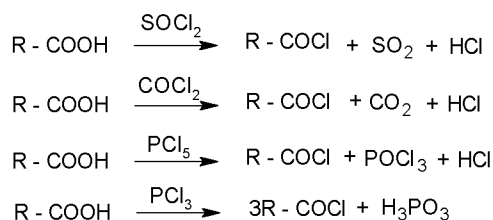


Schéma 8. Príprava acylchloridov s halogenačnými reagentmi

Pri takýchto reakciach sa uprednostňujú chloridačné činidlá fosgén a thionylchlorid. Výhodou týchto činidiel je, že pri reakciach vznikajú vedľajšie produkty len v plynnom stave. Chlorid fosforečný a chlorid fosforitý nie sú veľmi vhodné pre použitie, lebo reakcie prebiehajú pomalšie a pri zvyšovaní teploty dochádza k vzniku oxidačných vedľajších produktov.^{25,26} Pri príprave príslušných acylhalogenidov pomocou fosgénu alebo thionylchloridu sa veľmi často používa DMF ako katalyzátor. Počas reakcie sa však tvorí komplex, ktorý sa nazýva Vilsmaierova soľ. Nevýhodou je že, sa môžu tvoriť dehtovité usadeniny ktoré znečisťujú produkt.^{23-25,27-28} Táto reakcia sa nazýva Vilsmeier – Hackova reakcia a jej mechanizmus je zobrazený na schéme 9.

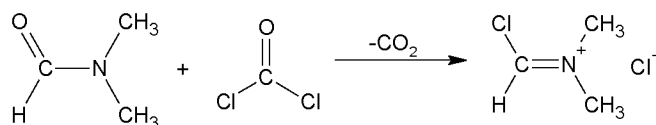


Schéma 9. Tvorba Vilsmaierovej soli

Fosgén je veľmi reaktívny plyn a táto vysoká reaktivita je daná atómom uhlíka, ktorý má veľmi nízku elektrónovú hustotu. Táto nízka elektrónová hustota je daná zápornými indukčnými efektmi chlorových atómov. Fosgén je veľmi dôležitým medziproduktom pre rôzne chemické reakcie. Uplatňuje sa hlavne v chémii polyuretanov pre výrobu isokyanátu z príslušného amínu. Najbežnejšia metóda prípravy fosgénu spočíva zo zmesi oxidu uhľnatého a chlóru. Reakcia prebieha pomocou UV žiarenia alebo aktívneho uhlia.²⁹ Príprava fosgénu je zobrazená na schéme 10.

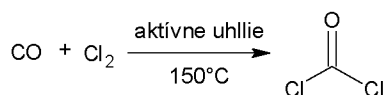


Schéma 10. Príprava fosgénu

Napriek vysokej reaktivite zmienených reagentov je nevýhodou ich toxicita. Fosgén je vysoko toxický a bezfarebný plyn. Je trikrát ťažší ako vzduch preto má tendenciu zhromažďovať sa v nízkych oblastiach. Na ľudský organizmus je jedovatý a hlavnou príčinou tohto jedovateho účinku je proces hydrolyzy ktorý nastáva pri styku so sliznicou.

V tomto procese hydrolyzy dochádza k rozkladu a vzniku kyseliny chlór vodíkovej ktorá leptá sliznice. Najnižšia smrteľná koncentrácia LD₅₀ pre človeka je 50ppm. Taktiež aj thionylchloridu pri styku s tkanivami spôsobuje podobné poškodenie ako fosgén ale vyskytuje sa v kvapalnej forme, tak jeho limity sú nižšie.^{30,31} Taktiež pre toxicitu fosgénu, thionylchloridu alebo fosforylchloridu sa uviedol nový spôsob prípravy Vilsmeier – Haackovho činidla. Pre prípravu činidla sa použil N,N- dimethylformamid (DMF) a ftaloylchlorid (OPC) v rozpúšťadle 1,4-dioxanu. Toto rozpúšťadlo rozpúšťa anhydrid kyseliny ftalovej (PA) ale nerozpúšťa VH. Táto metóda bola takmer v čistej forme izolovaná a nevytvára žiadny odpad.³²

Problém spočíval v rozpúšťadle 1,4- dioxanu u ktorého bolo podozrenie na karcinogenné účinky. Preto sa taktiež uvádza vylepšená metóda prípravy VH pomocou toluénu alebo 2 – chlór toluénu (OCT).³² Zobrazené na schéme 11.

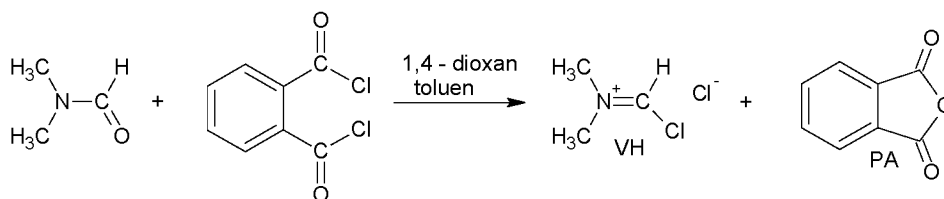
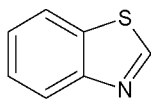


Schéma 11. Nová metóda prípravy Vilsmeier – Haackovho činidla

1.3 BENZTHIAZOLY

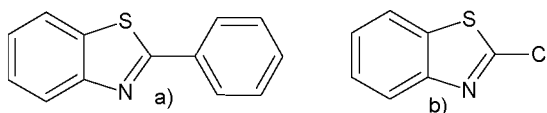
1.3.1 Všeobecná charakteristika benzthiazolov

Benzthiazol je aromatická heterocyklická zlúčenina, ktorá má chemický vzorec C_7H_5NS . Táto zlúčenina je konjugovaná sp^2 hybridizáciou a je tvorená benzenovým jadrom a thiazolovým kruhom.^{33,34} Štruktúra benzthiazolu je zobrazená na obrázku 15.



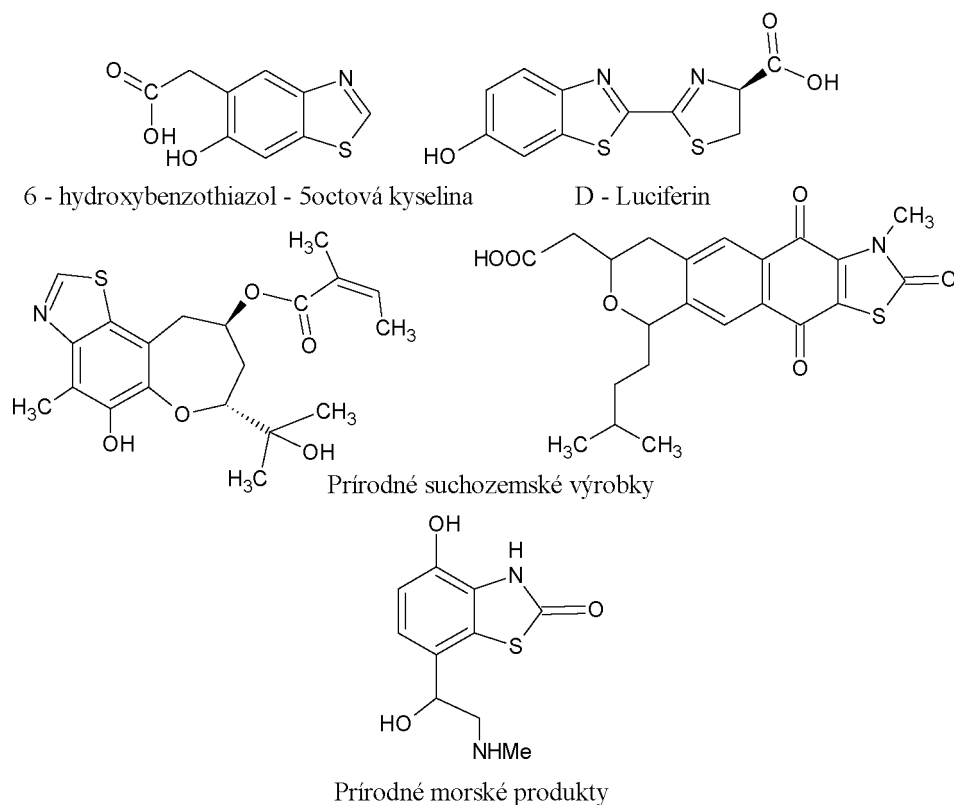
Obrázok 15. Štruktúra benzthiazolu

Substituované benzthiazoly ako sú napr. 2- fenylobenzthiazol alebo 2-chlórbenzthiazol opísal prvý krát v roku 1879 Hoffman. Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 16.



Obrázok 16. Štruktúra za a) 2 – fenylobenzthiazolu a za b) 2 – chlórbenzthiazolu

V roku 1921 boli objavené 2-sulfanylbenzthiazoly, ktoré sa využívali ako urýchľovače vulkanizácie syntetického a prírodného kaučuku.³⁴



Obrázok 17. Prírodnene vyskytujúce sa benzthiazoly

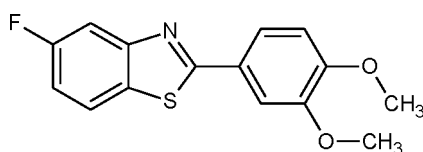
Benzothiazolový kruh je veľmi dôležitý pri objavovaní liekov lebo má dôležité farmakologické aktivity. Taktiež táto štruktúra je prítomná v suchozemských a morských rastlinách a veľkou škárou farmakologických aktivít. „Materský“ benzthiazol bol prvýkrát izolovaný v roku 1967 z brusnice acin. Niektoré druhy benzthiazolov sú prirodzene vyskytujúce sa, ako je napríklad hydroxybenzothiazol -5 octová kyselina.³⁴ Na obrázku 17 sa nachádzajú niektoré dôležité benzothiazoly, ktoré sa prirodzene vyskytujú.

1.3.2 Biologická aktivita

Benzthiazolové deriváty hrajú významnú rolu pri liečbe rôznych chorôb. Tieto deriváty vykazujú protirakovinové, antimikrobiálne, antidiabetické, protizápalové , antivírusové a antikonvulzívne účinky.^{33,34}

1.3.3 Protirakovinové účinky

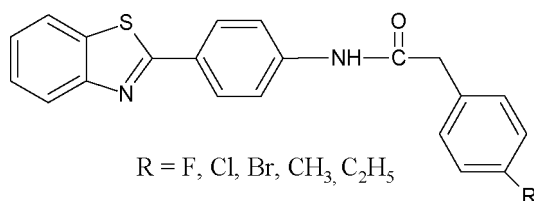
Rôzne benzothiazolové deriváty boli syntetizované a bola u nich skúšaná antiproliferatívna aktivita na bunky HepG2 a MCF-7. Väčšina zlúčenín preukazovala na rast buniek inhibičné účinky a niektoré boli viac účinné ako cisplatina. Silné selektívne protinádorové vlastnosti in vitro vykazuje 2-(3,4-dimethoxy)-5-fluorbenzothiazol.^{35,36,37} Jeho štruktúra je zobrazená na obrázku 18.



Obrázok 18. Štruktúra 2-(3,4- dimethoxyfenyl)- 5- fluorbenzothiazolu

1.3.4 Antimikrobiálne účinky

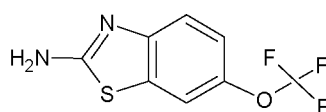
Jednou z najdôležitejších oblastí antibakteriálneho a antimykotického výskumu sa stali nové zlúčeniny, ktoré sú použiteľné voči rezistentným baktériam a hubám. Rezistencia patogenných baktérií na antimikrobiálne lieky je veľmi rozšírená. Bola syntetizovaná celá rada rôznych derivátov benzothiazolov ktoré vykazujú veľmi dobré účinky voči gramnegatívnym a grampozitívnym baktériam . Medzi najvýznamnejšie patria deriváty substituovaných benzoamidov a fenylacetoamidov. Tieto deriváty vykazujú silné antibakteriálne a protiplesňové účinky proti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* a mnoho ďalších.^{35,38-39} Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 19.



Obrázok 19. Štruktúra benzoamidov

1.3.5 Antikonvulzívne účinky

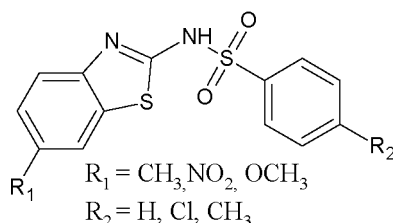
Medzi najvýznamnejšie benzothiazolové antikonvulzíva patrí Ribuzol. Toto liečivo sa začalo používať od konca 90 rokov. Podáva sa pacientom s laterálnou sklerózou a znižuje rýchlosť straty motorických neurónov^{35,40}. Štruktúra ribuzolu je zobrazená na obrázku 20.



Obrázok 20. Štruktúra Ribuzolu

1.3.6 Antidiabetické účinky

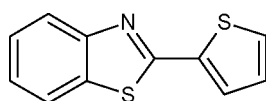
Diabetes mellitus je chronická hyperglykémia a patrí do skupiny metabolických porúch. Liečiva ktoré sú účinné pri liečbe cukrovky sú deriváty N-(6-substituovaných-1,3-benzothiazol-2-yl)benzensulfonamidov. Tieto deriváty vykazujú antidiabetickú aktivitu in vivo.^{35,41} Ich štruktúra je zobrazená na obrázku 21.



Obrázok 21. Štruktúra príslušných sulfónamidov

1.3.7 Antimykobakteriálne účinky

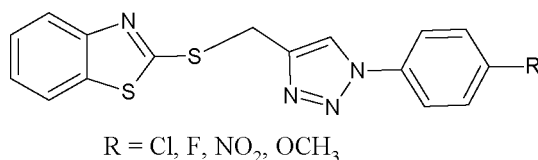
Tuberkulóza je ochorenie ktoré je spôsobené kmeňmi mycobacterium tuberculosis. Tento kmeň je rezistentný na liečivá preto sa používa kombinácia viacerých liečiv. Dobrá aktivita proti mycobacterium tuberculosis vykazujú 2-(2-tienyl)-benzothiazol.^{35,42} Jeho štruktúra je zobrazená na obrázku 22.



Obrázok 22. Štruktúra príslušného benzothiazolu

1.3.8 Protizápalové účinky

Heterocykly ktoré obsahujú 2-merkaptobenzthiazol sú zlúčeniny ktoré vykazujú protizápalovú aktivitu. Tieto zlúčeniny boli testované pre svoju protizápalovú aktivitu pomocou testov biochemickej cyklooxygenázy (COX). Uvedená zlúčenina pôsobí ako inhibitor lipooxygenázy a ovplyvňuje zápal alebo psoriázu.^{35,43} Štruktúra tejto látky je zobrazená na obrázku 23.



Obrázok 23. Štruktúra 2 -merkaptobenzthiazolu

1.3.9 Príprava benzthiazolov

Substituované benzotiazoly sa pripravujú kondenzáciou 2 -aminothiofenolu s alifatickým alebo aromatickým aldehydom. Táto reakcia prebieha v kyslom alebo zásaditom prostredí, získa sa Schiffova báza a následne sa dehydrogenáciou cyklizuje za vzniku 2-substituovaného benzothiazolu.^{34,44} Reakcia je zobrazená na schéme 12.

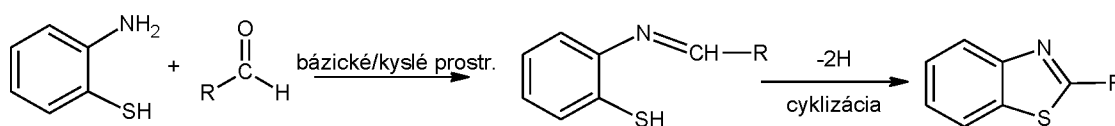


Schéma 12. Príprava benzotiazolu - prvá metóda

Ďalšia metóda prípravy 2-arylbenzothiazolu spočíva v reakcii 2-aminothiofenolu s arylaldehydom na vzduchu /DMSO, bez použitia katalyzátora. Táto reakcia poskytla príslušný benzothiazol vo veľmi vysokých výťažkoch.⁴⁵ Reakcia je zobrazená na schéme 13.



Schéma 13. Príprava benzotiazolu - druhá metóda

Ďalšia metóda prípravy benzotiazolu ktorá taktiež poskytuje vyššie výťažky okolo 78% , spočíva v reakcii 2-aminothiofenolu s aldehydom kde, táto reakcia sa uskutočňuje v nitrobenzéne.^{44,46-47} Reakcia prebieha pri ožarovaní mikrovlnami pri laboratórnej teplote, približne 8 min. (Schéma 14).

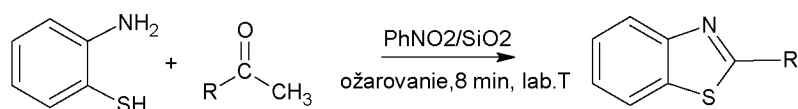


Schéma 14. Príprava benzotiazolu – tretia metóda

Benzothiazoly sa taktiež dajú pripraviť z karboxylových kyselín. Syntéza spočíva v reakcii 2-aminothiofenolu v prítomnosti oxidu fosforečného a methansulfonovej kyselina kde, táto zmes v pomere 1:10 sa zmieša s príslušnou karboxylovou kyselinou.^{44,47,48} Reakcia vykazuje veľmi vysoké výtťažky (schéma 15).

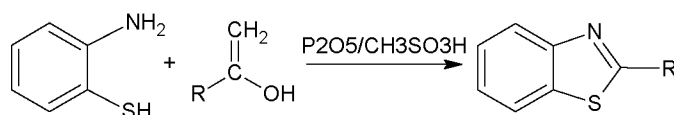


Schéma 15. Príprava benzotiazolu z karboxylových kyselín

Reakcia 2-aminothiofenolu s alifatickými, aromatickými alebo heteroaromatickými karboxylovými kyselina za mikrovlnných podmienok, bez použitia rozpúšťadla ale s použitím Lawessonovho činidla ako promótor sa pripraví substituovaný benzothiazol vo veľmi vysokých výtťažkoch^{34,44}, (schéma 16).

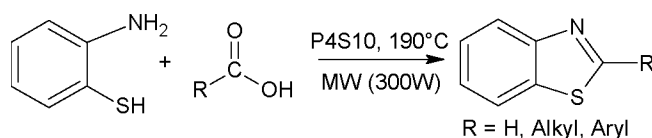


Schéma 16. Príprava benzotiazolu s použitím Lawessonovho činidla

Substituované benzthiazoly ktoré majú v polohe 2 amino skupinu sa pripravujú z príslušného 4 -substituovaného anilínu, ktorý sa podrobí reakcií s thiokyanátom sódnym alebo draselným a ako medziprodukt poskytuje arylthiomočovinu. Tento medziprodukt sa následne nechá reagovať s kvapalným brómom v prítomnosti ľadovej kyseliny octovej a dochádza k cyklizácii^{49,50,51}(schéma 17).

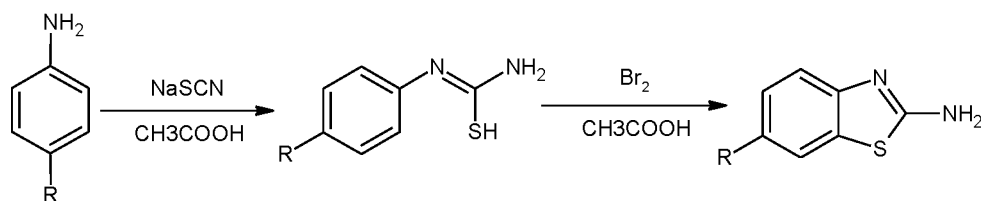


Schéma 17. Príprava 6-substituovaného- 2- aminobenzthiazolu

Použitím takýchto substituovaných v polohe 2 benzthiazolov dochádza k príprave chirálnych benzthiazolov. Pripravený 6-fluor-2-aminobenzthiazol sa najskôr prevedie na príslušnú soľ, pôsobením vodného roztoku hydroxidu draselného. Následne sa táto príslušná soľ nechá reagovať v prvom kroku s kyselinou chlór vodíkovou a v druhom kroku prebehla reakcia s 1-metyl-3-oxazolidín-2,5-dion, ktorý sa pripravil reakciou D-alanínu s fosgénom v roztoku tetrahydrofuranu. D-alanín zachováva počas celej reakcie svoju optickú čistotu.^{52,53} Všetky reakcie sú zobrazené na schéme 18, 19, 20.

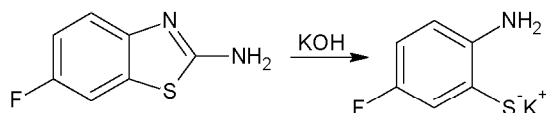


Schéma 18. Príprava 2-amino-5-flourthiofenolátu draselného

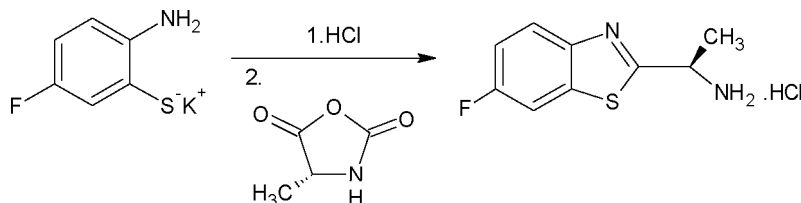


Schéma 19. Príprava 1-(6-flourbenzthiazolu-2-yl) ethanamin hydrochlorid

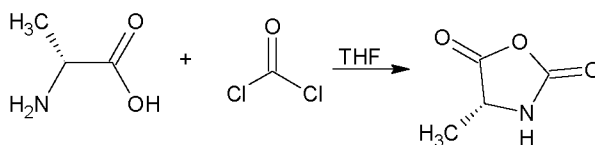
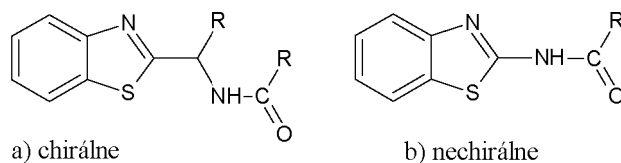


Schéma 20. Príprava 1-methyl-3-oxazolidín-2,5-dion

1.4 AMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKOM

Amidy s benzthiazolovým blokom môžu byť chirálne, štruktúra je zobrazená na obrázku 23 (a) alebo nechirálné amidy s benzthiazolovým blokom, štruktúra je zobrazená taktiež na obrázku 24 (b) kde, R je alkyl alebo substituovaný aryl.



Obrázok 24. Obecná štruktúra amidov s benzthiazolovým blokom

1.4.1 Chirálné amidy s benzthiazolovým blokom

Tieto novo syntetizované zlúčeniny boli testované a hodnotené na antimikrobiálnu aktivitu. Testovali sa proti gram – pozitívnym baktériám, kmeňov aureus, eschericha faecalis, S. epidermis a gram – negatívnym baktériám ako sú escherichia coli, E. cloacae, P. mirabilis. Príprava zlúčenín je zobrazená na schéme 21.

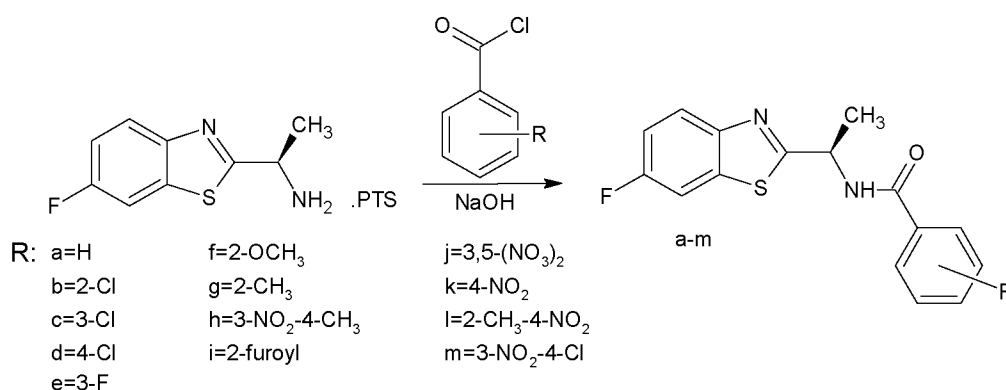
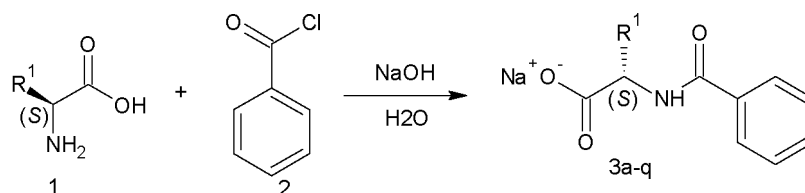


Schéma 21. Príprava chirálnych amidov s benzthiazolovým blokom

Sulfonátová soľ (*R*)-1-(6-fluorbenzo(d)thiazol-2-yl)ethanamin vo forme sivého prášku a substituovaný aroylchlorid bol pridaný k zmesi toluenu a vody. Do reakčnej zmesi sa pridal hydroxid sodný pokiaľ pH nebolo 9 – 10. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote a neskôr sa vyhriala na 70°C. Následne sa toluénová vrstva oddelila a oddestilovala. Nakoniec sa zrazenia sfiltrovala.⁵⁴

Ďalšie zlúčeniny sa získali kondenzáciou substituovaných benzoylchloridov s príslušnou aminokyselinou. Syntéza začína kondenzáciou L – aminokyseliny (1) a príslušného substituovaného benzoylchloridu (2).⁵⁵ Reakcia je znázornená na schéme 22.



- | | |
|--|---|
| a) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =H | k) R ¹ = S-benzyl, R ₂ =H |
| b) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =2-Cl | l) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =3-Cl |
| c) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =3-Cl | m) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =4-Cl |
| d) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =4-Cl | n) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =3-F |
| e) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =3-F | o) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =2-CH ₃ |
| f) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =4-F | p) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =4-CH ₃ |
| g) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =2-CH ₃ | q) R ¹ =S-benzyl, R ₂ =4-Cl-3-NO ₂ |
| h) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =4-CH ₃ | |
| i) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =4-NO ₂ | |
| j) R ¹ =S-isopropyl, R ₂ =4-Cl-3-NO ₂ | |

Schéma 22. Kondenzácia L – aminokyseliny a substituovaného benzoylchloridu

Nezreagované substituované benzoylchloridy sa odstránili separáciou toluénovej vrstvy. Vodný roztok medziproduktov 3a-q sa použil na ďalší postup. Ďalším krokom je aktivácia karbonylovej skupiny (3 a-q) s isobutylchlorformiátom (4), za vzniku medziproduktov 5 a – q. Medziprodukt 5 a až q sa použil v nasledujúcom kroku reakciou v toluéne. Posledným krokom je kondenzácia medziproduktu (5a-q) s (*R*) -1-(6-fluorbenzthiazol -2 -yl) ethánaminom (6). Získali sa cieľové molekuly 7 a – q.⁵⁵ Reakcie sú zobrazené na schéme 23, 24.

Tieto látky 7 a-q boli charakterizované teplotou topenia, IR, NMR, hmotnostnou spektroskopiou a elementárnou analýzou. Zlúčeniny boli testované na fungicídnu aktivitu a tieto pripravené látky vykazovali uspokojivé fungicídne účinky a nízku cytotoxicitu proti bunkám cicavcov.⁵⁵

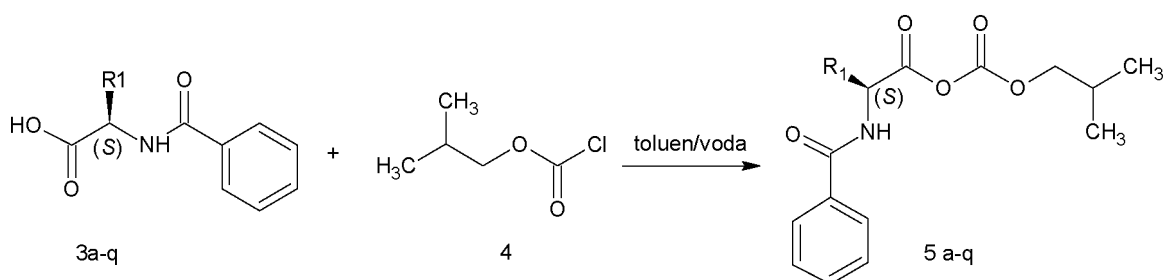


Schéma 23. Príprava zlúčenín 5a –q

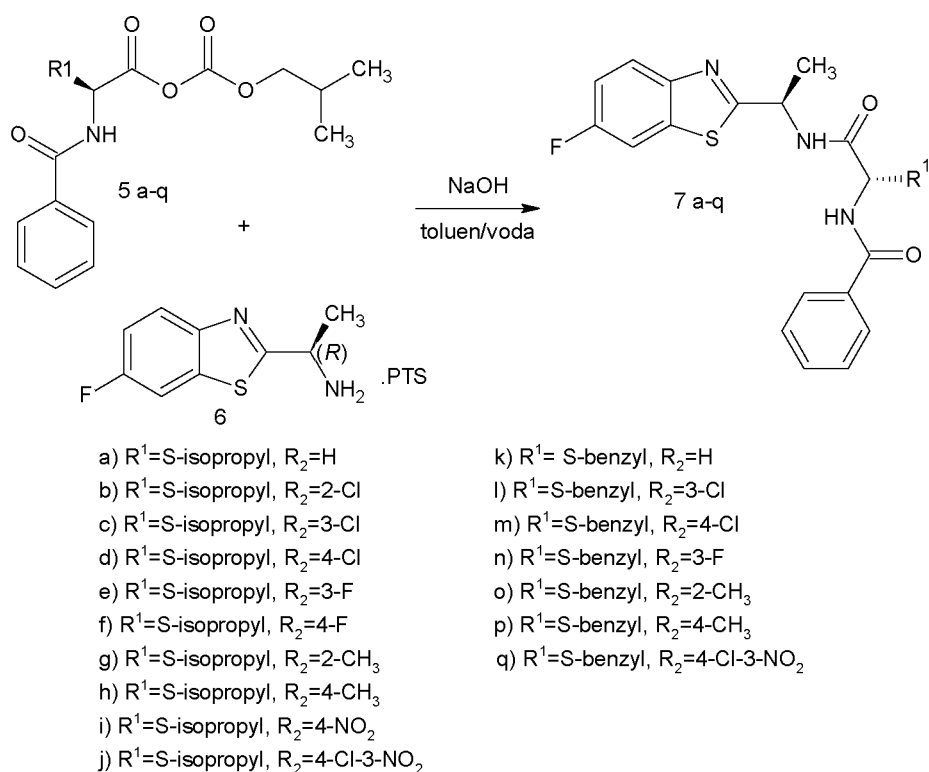


Schéma 24. Príprava zlúčenín 7 a –q

1.4.2 Nechirálné amidy s benzthiazolovým blokom

N-(1,3- benzothiazol-2-yl) acetamid

Zlúčenina bola pripravená s 1,3-benzothiazol-2-aminom a prídavkom acetylchloridu, v roztoku tetrahydrofuranu a v prítomnosti triethylamínu. Reakčná zmes sa miešala 4h za laboratórnej teploty. Získalo sa 81% látky, s bodom topenia 192-194°C.⁵⁶ Príprava je znázornená na schéme 25.

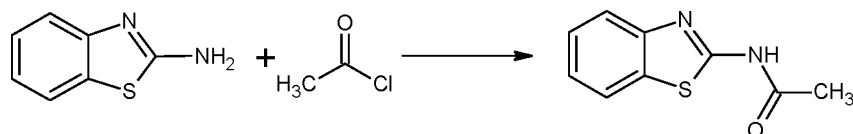


Schéma 25. Príprava *N*-(1,3-benzothiazol-2-yl)acetamidu

Táto zlúčenina bola podrobená testom a vykazuje vysokú životaschopnosť buniek, inhibíciu leukémie THP – 1 buniek, letálna dávka LD₅₀ je > 30 μmol/l. Taktiež vykazuje vysokú inhibíciu candida albicans a candida krusei, kde inhibičná koncentrácia IC₈₀ je 62.5 - 125 μmol/l a 250 - > 500 μmol/l.⁵⁷

N-(benzo (d) thiazol -2-yl) -2 -bromacetamid

Brómacetyl bromid (1,2mmol) sa po kvapkách pridal do zmesi derivátu 2-aminobenzthiazolu (1 mmol) a triethylamínu (1,2mmol) v acetonitrile (15ml) a miešala sa reakčná zmes pri laboratórnej teplote 2-3 hodiny. Táto látka bola následne sfiltrovaná, premytá vodou a rekrystalizovaná z etanolu.⁵⁸ Príprava je znázornená na schéme 26.

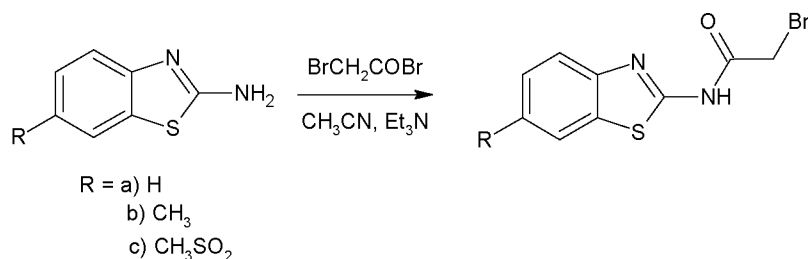


Schéma 26. Príprava N-(benzo (d) thiazol -2-yl) -2-bromacetamidu

Takto pripravené látky a – c boli testované na antibakteriálne a protiplesňové inhibičné účinky. Výsledky antimikrobiálneho skríningu preukázali že pripravené látky (a – c) boli neaktívne proti všetkým plesňovým kmeňom, ale vykazovali miernu antibakteriálnu aktivitu pri MIC 16 – 31,25 g/mol.⁵⁸

N-(1,3-benzothiazol-2-yl) cyklohexankarboxamid

Cyklohexankarbonylchlorid sa po kvapkách pridával k roztoku thiokyanátu draselného v suchom acetone (20ml) a reakčná zmes sa miešala za laboratórnej teploty. Chlorid draselný sa vyzrážal a bol prefiltrovaný a premytý acetónom. Roztok ktorý obsahoval acylisokyanát sa odparil. Následne sa tento zvyšok rozpustil v chloroforme (15ml) počas 3 hodín a bol odstránený pevný zvyšok a číry roztok sa po kvapkách pridával k roztoku diamino-difenyl-keton-disulfidu v chloroforme (20ml po dobu 3 hodín) za laboratórnej teploty. V priebehu 2 dní žltá reakčná zmes zbledla. Kryštály boli odparené a vysušili sa na vzduchu, Získalo sa 0,9 g látky s výťažkom 53%.⁵⁷ Príprava je zobrazená na schéme 27.

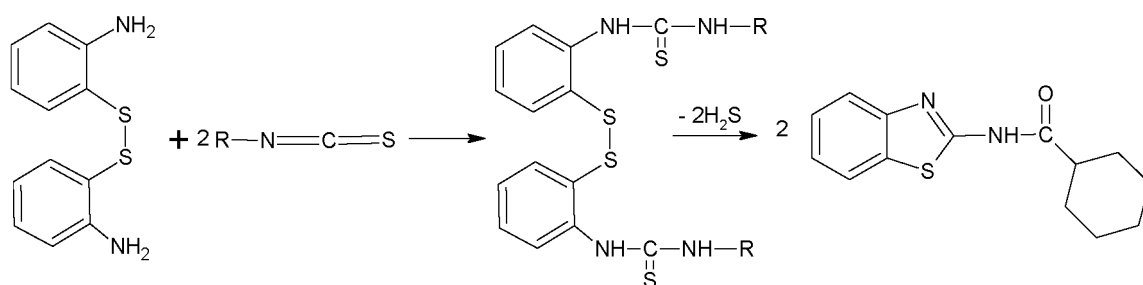
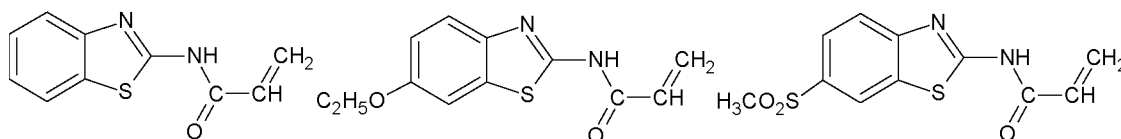


Schéma 27. Príprava N(1,3-benzothiazol-2-yl) cyklohexankarboxamidu

Táto látka bola testovaná in vitro na cytotoxicitu. Cytotoxicita sa hodnotila ako hodnota LD50(smrteľná dávka pre 50% bunky populácie). Hodnota tejto látky bola 301mol/l. Takto pripravené látka nevykazovala žiadne antibakteriálne účinky.⁵⁷

6-substituované (benzothiazol-2-yl)-akrylamidy

Bolo syntetizovaná séria (6-substituovaných benzothiazol-2-yl)akrylamidov, ich štruktúra je zobrazená na obrázku 25.



Obrázok 25. Štruktúra významných 6-substituovaných(benzothiazol-2-yl)akrylamidov

Vyhodnotila sa ich cytotoxicita a antimikrobiálne účinky. Tieto zlúčeniny vykazujú výraznú cytotoxicitu proti rakovinovým bunkám ako sú rakovina pľúc, rakovina prsníkov a rakovina vaječníkov. Tieto zlúčeniny taktiež vykazovali protiplesňové účinky na *Apergillus niger*.⁵⁹

2 EXPERIMENTÁLNÁ ČASŤ

2.1 KOMERČNE DOSTUPNÉ ČINIDLA

Acetylchlorid 98% - Sigma Aldrich

Akrylchlorid 97% - Sigma Aldrich

Bróm-difluor-acetyl chlorid 97% - Sigma Aldrich

Brom-acetyl chlorid 95% - Sigma Aldrich

Cyklobutankarbonyl chlorid 98% - Sigma Aldrich

Cyklobutankarboxylová kyselina 98% - Sigma Aldrich

Cyklohexankarbonyl chlorid 98% - Sigma Aldrich

Destilovaná voda

Dichlormethan p.a – Penta

Dichloracetylchlorid 98% - Sigma Aldrich

2,2 – dimethylpropanoyl chlorid 98% - abcr

Fosgen – Synthesia

n – Hexan 95% - Sigma – Aldrich

KOH pevný p.a – Penta

Kyselina chlorovodíková p.a – Penta

2 – methylpropanoyl chlorid 98% - abcr

Methoxyacetyl chlorid 97% - Sigma Aldrich

Methoxyoctová kyselina 98% - Sigma Aldrich

Propanoyl chlorid 98% - abcr

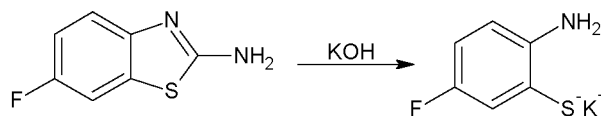
Toluen p.a – Penta

Trimethylacetyl chlorid 99% - Sigma Aldrich

2.2 PRÍPRAVA VÝCHODZÍCH ZLÚČENÍN

2.2.1 Príprava 2-amino-5-fluorfenylthiofenolátu draselného

Reakčná schéma :



Násada :

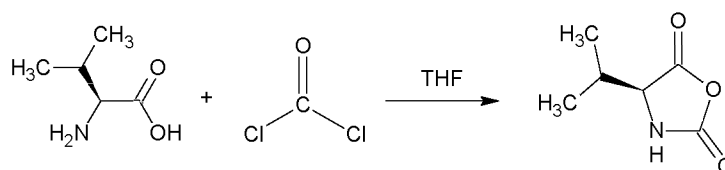
2-amino-6-fluorbenzthiazol	12,0 g (0,0713 mol)
KOH	43,2 g (0,37 mol)

Pracovný postup:

Do 100 ml trojhrdlovej zadusikovanej banky bolo predložené 43,2 g 48% KOH a 12 g 2-amino-6-fluorbenzthiazolu. Zmes bola v inertnej dusíkovej atmosfére refluxovaná a zahrievaná pri 110 – 115°C po dobu 5 hodín. Následne bola reakčná zmes ochladená na 50°C a pridalo sa 30ml toluénu. Reakčná zmes bola miešaná a potom ponechaná v klúde. Vodná vrstva sa oddelila a použila do ďalšej reakcie. Bolo získane 55 g vodného roztoku draselnej soli.

2.2.2 Príprava (S)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion

Reakčná schéma :



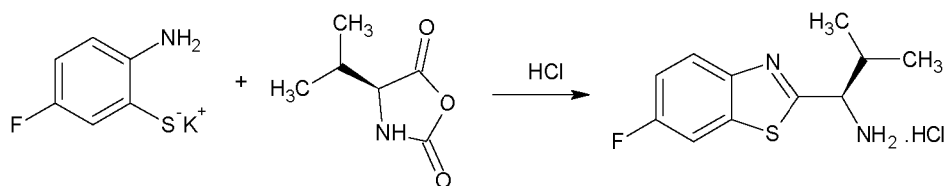
Násada :

D-Valin	12g (0,102 mol)
Fosgén	30g (0,3 mol)
THF	150ml

Do reaktoru sa predložilo 12 g D – Valinu a 150ml suchého tetrahydrofuranu. Reakčná zmes sa pri laboratórnej teplote nechala miesať po dobu 0,5 h. Následne do reakčnej zmesi bolo nadávkované 30 g fosgénu behom 1 hodiny a zmes sa vyhriala na teplotu 40°C, pokiaľ nedošlo k úplnému rozpusteniu D –Valinu. Následne bol oddestilovaný THF a do destilačného zbytku sa pridalo 150ml hexanu. Vylúčený produkt sa odfiltroval a bol premytý s 50 ml hexanu. Bolo získané 13,5 g produktu (92%).

2.2.3 Príprava (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu

Reakčná schéma :



Násada :

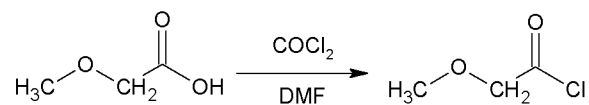
Draselná soľ	55g
D-Valin	11,4g
Toluen	30ml
HCl	45,5g

Do reaktoru bolo predložené 45,5 g konc. HCl a 53 ml vody. Reakčná zmes sa ochladila na 0°C a postupne bol do nej dávkovaný vodný roztok draselnej soli tak, aby teplota nepresiahla 5°C. Do reakčnej zmesi behom hodiny bol nadávkovaná 11,4 g D- Valin – NCA v 26 g THF. Reakčná zmes bola vyhriata na 50°C a nechala sa miešať po dobu 4 hodín. Následne bolo do reakčnej zmesi pridané 30ml toluénu a reakčná zmes bola miešaná pri teplote 40 – 50°C po dobu 4 hodín. Potom bola oddelená toluénová vrstva a celý proces sa ešte raz zopakoval. Reakčná zmes bola následne ochladená na teplotu 20°C. Vylúčený produkt bol izolovaný filtráciou a sušený na vzduchu. Bolo získané 18,3 g produktu (výťažok 89%).

2.3 PRÍPRAVA CHLORIDOV

2.3.1 Príprava methoxyacetyl chloridu

Reakčná schéma :



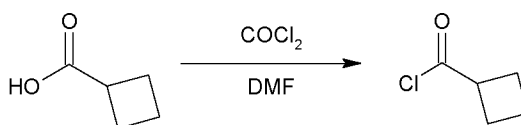
Násada :

Kyselina methoxyoctová	30 g (0,33 mol)
Fosgen	66 g (0,66 mol)
DMF	0,3 ml

Do 100ml trojhrdlovej banky bolo predložené 30 g kyseliny metoxyoctovej a 0,3 ml DMF. Reakční směs byla vhráta na teplotu 95°C. a postupne bol do nej nadávkovano 66 g plynného fosgénu. Vznikajúci CO₂ a HCl boli likvidované v absorpčnej kolone s 10% NaOH. Po ukončení fosgenácie bola reakčná zmes približne 1 hodinu refluxovaná. Následne bol z reakčnej zmesi oddestilovaný zbytkový fosgen produkt bol predestilovaný. Bola odoberaná frakcia 112 – 114 °C. Získalo sa 32 g produktu (90 % výťažok).

2.3.2 Príprava cyklobutánkarbonyl chloridu

Reakčná schéma :



Násada :

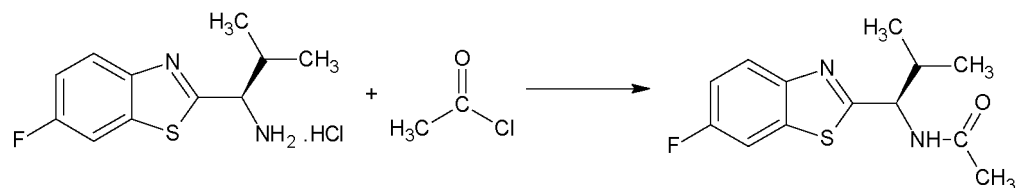
Kyselina cyklobutankarboxylová	30 g (0,30 mol)
Fosgen	60 g (0,6 mol)
DMF	0,3 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu v kapitole 2.3.1. Bola odoberaná frakcia 138 – 140 °C. Získalo sa 31 g produktu (88 % výt'azok).

2.4 PRÍPRAVA AMIDOV

2.4.1 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-acetamid

Reakčná schéma :



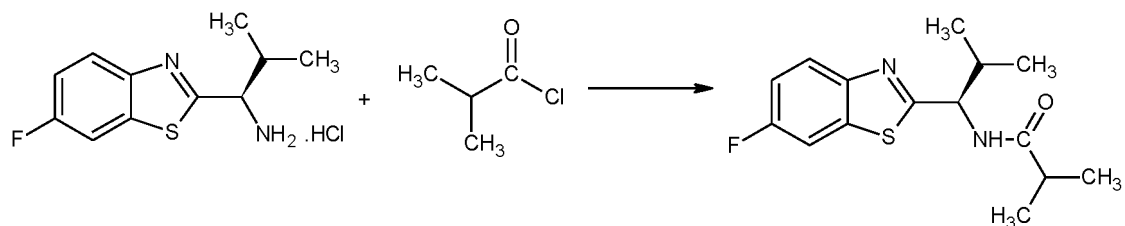
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
Acetylchlorid	0,285g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Do 100 ml banky sa vložilo 1,04 g (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid 50 ml toluenu, 0,62ml acetylchloridu a 20 ml vody. Následne bolo prídavkom 10 % NaOH upravená hodnota pH na 9 -10. Reakčná zmes sa nechala miešať po dobu 2 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom zahriala tak aby bol vylúčený produkt rozpustený a prevedený do vyhriatej deličky, kde sa spodná vrstva vypustila a vrchná vrstva sa sfiltrovala do 50 ml banky a bola odparená na vakuovej odparke. Surový produkt bol rekrystalizovaný hexanom. Produkt bol izolovaný filtráciou a bol sušený na vzduchu. Bolo pripravené 0,82g (77%).

2.4.2 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropanamid

Reakčná schéma :



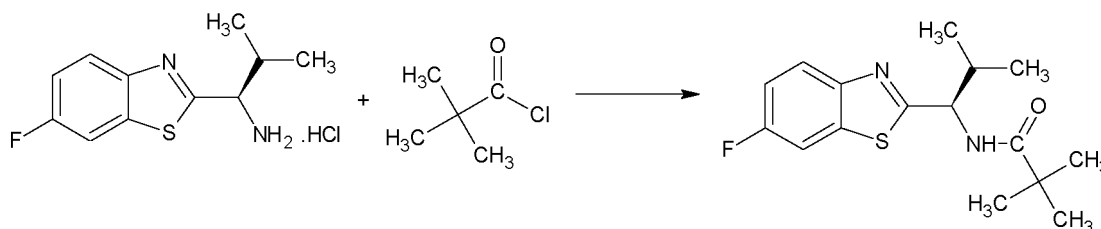
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
2-methylpropanoylchlorid	0,532g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravené podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,96g bielej kryštalickej látky (81%).

2.4.3 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropanoyl]-2,2-dimethylpropanamid

Reakčná schéma :



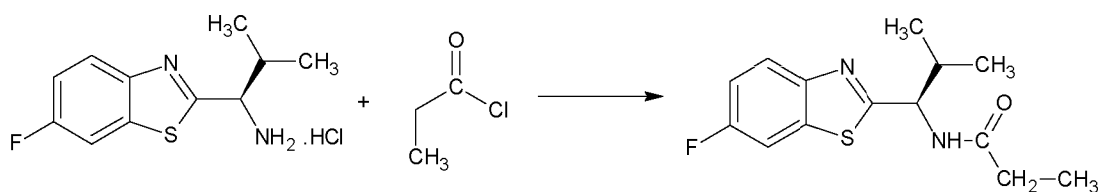
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
trimethylacetylchlorid	0,63g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravené podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,83g bielej kryštalickej látky (67%).

2.4.4 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-ethylamid

Reakčná schéma :



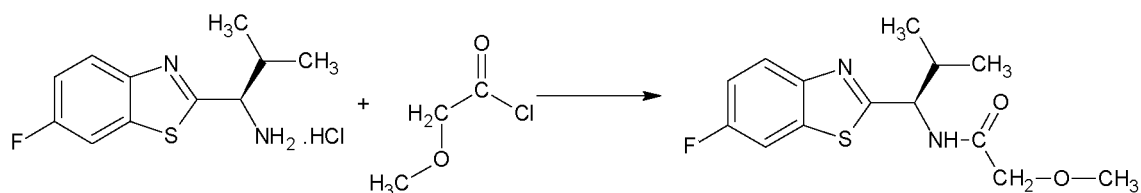
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
propanoylchlorid	0,4g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,89g bielej práškovej látky (79%).

2.4.5 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methoxyacetamid

Reakčná schéma :



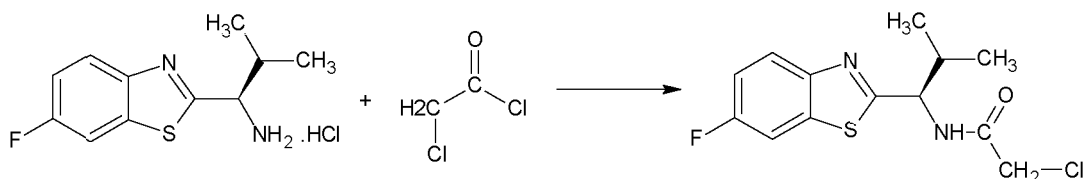
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
methoxyacetylchlorid	0,43g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,79g látky (66%).

2.4.6 Príprava 2-chlor-N[(1*R*)-1-(6fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid

Reakčná schéma :



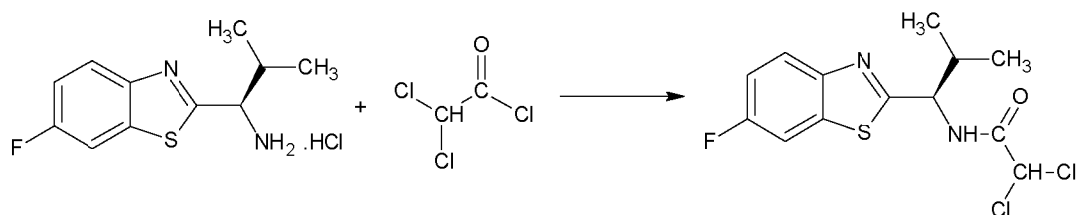
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
chloracetyl chlorid	1,2g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,85g kryštálov (70%).

2.4.7 Príprava 2,2-dichlor-N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid

Reakčná schéma :



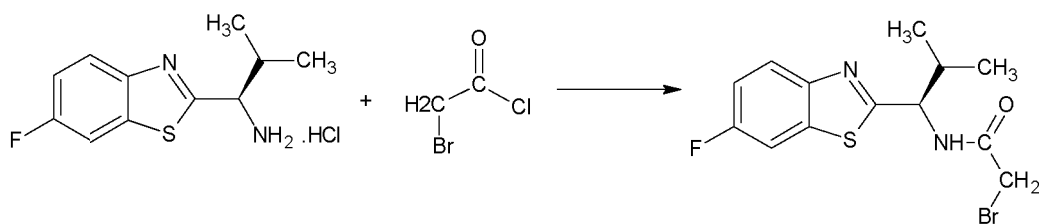
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
dichloroacetylchlorid	0,59g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,98g bielo – strieborných kryštálov (73%).

2.4.8 Príprava 2-brom-N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid

Reakčná schéma :



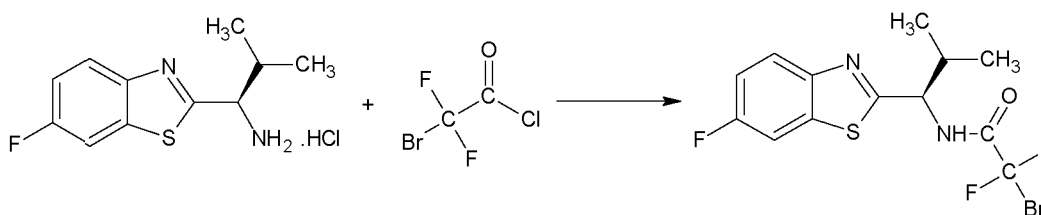
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
bromacetylchlorid	1,38g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 1,13g bielych kryštálov (84%).

2.5 Príprava 2-brom-2,2-difluor-N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl] acetamid

Reakčná schéma :



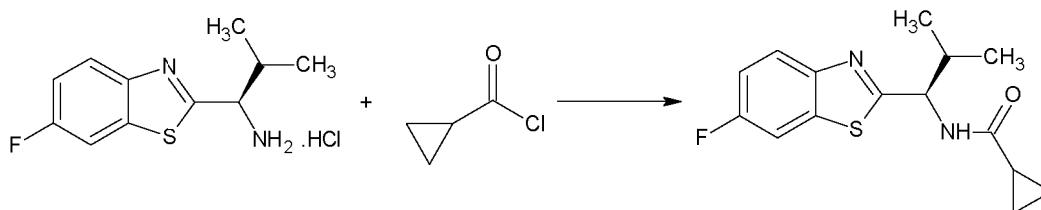
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
bromdifluoroacetylchlorid	1,52g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,97 bielych kryštálov (63%).

2.5.1 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklopropankarboxamid

Reakčná schéma :



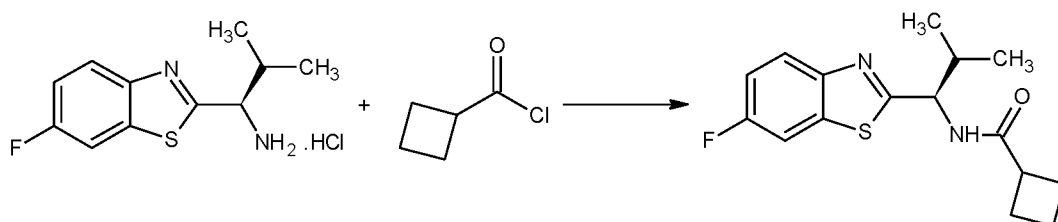
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
cyklopropankarbonylchlorid	1,16g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,91g bielych kryštálov (78%).

2.5.2 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-cyklobutankarboxamid

Reakčná schéma :



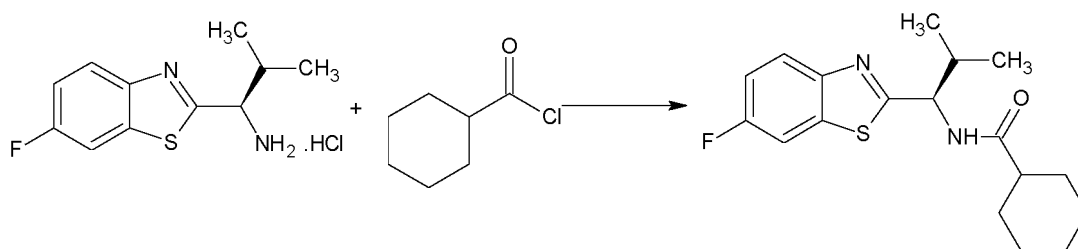
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
cyklobutankarbonylchlorid	1,23g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,99g bielych kryštálov (80%).

2.5.3 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-cyklohexylkarboxamid

Reakčná schéma :



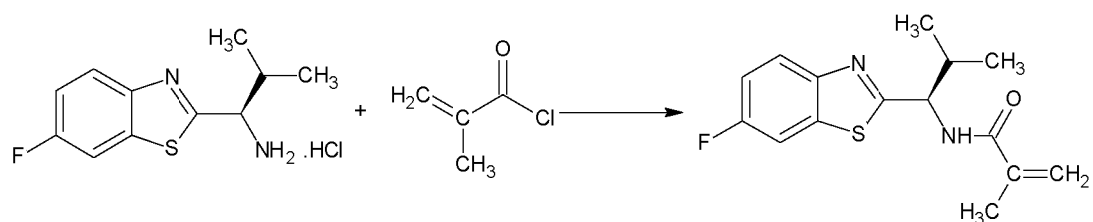
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
cyklohexankarbonylchlorid	1,34g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 1,17g bielej látky (87%).

2.5.4 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylprop-2-enamid

Reakčná schéma :



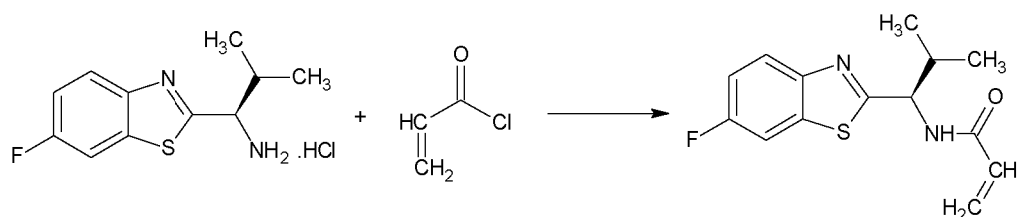
Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
2-methylakryl chlorid	1,16g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,69g látky (59%).

2.5.5 Príprava N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-prop-2-enamid

Reakčná schéma :



Násada :

(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04g (0,004mol)
Akrylchlorid	1,11g (0,004mol)
Toluen	50 ml

Táto zlúčenina bola pripravená podľa postupu uvedeného v kapitole 2.4.1. Bolo získané 0,74g látky (66%).

2.6 METÓDY CHARAKTERIZÁCIE

2.6.1 Bod topenia

Teplota topenia bola stanovená na bodotávkach Büchi Melting Point B-540, kde je možné sledovať proces topenia skrz zväčšovacie sklo a priebeh reakcie je viditeľný na LCD displeji.

2.6.2 NMR spektroskopie

NMR spektra boli merané na prístrojoch Bruker AVANCE III s frekvenciou 400,13 MHz (^1H) a 100,61 MHz (^{13}C), 376,5 MHz (^{19}F), 128,4 MHz (^{11}B) a Bruker Ascend™ s frekvenciou 500,13 MHz (^1H) a 125,78 MHz (^{13}C). NMR spektra boli merané v deuteriochloroformu (CDCl_3). ^1H NMR spektra boli kalibrované v CDCl_3 na interný tetramethylsilan ($\delta = 0,00$). Uhlíkové chemické posuny boli kalibrované ku stredovému signálu multipletu rozpúšťadla $\delta = 77,23$ (CDCl_3). Uhlíkové NMR spektra boli merané štandardným spôsobom so širokopásmovým dekaplinkom protónov. Fluorované NMR spektra boli merané so širokopásmovým dekaplinkom protónov a kalibrované na α,α,α -trifluortoluen ako sekundárny štandard ($\delta = -63,9$). Bórové spektra boli kalibrované na trimethoxyboran ($\delta = 18,1$). Vzhľad signálov je vyjadrený nasledovne: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), kv (kvintet), m (multiplet). Pokiaľ sa jedná o rozšírený signál, je doplnený písmenami br.

2.6.3 Optická otáčavosť

K meraniu bol použitý Polarimetr M341 Perkin-Elmer, ktorý má zabudovanú sodíkovú výbojku (Na 589 nm) a ortuťovú výbojku (Hg 578, 546, 436 a 365 nm). Prístroj bol kalibrovaný na methanol, resp. aceton.

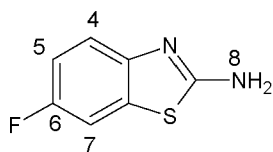
$$[\alpha]_{D^{25}} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad l = 1; c = \text{g}/100\text{ml}$$

2.6.4 Stanovenie elementárnej analýzy

Elementárna analýza bola prevedená na prístroji FLASH 2000 CHNS Organic elemental analyser.

2.7 CHARAKTERISTIKA VÝCHODZÍCH ZLÚČENÍN

2.7.1 2-amino-6-fluorbenzthiazol



Vzhľad: Biela kryštalická látka

Vzhľad : Žltá pevná látka

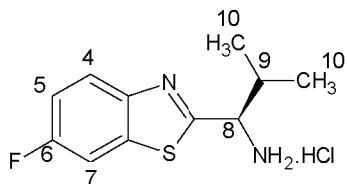
Bod topenia: 183 – 185°C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,57$ (1H, dd, $^4J = 2,5$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); $7,46$ (2H, s, NH₂); $7,29$ (1H, dd, $^3J = 8,7$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); $7,03$ (1H, dt, $^4J = 2,4$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz, H5).

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

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -122,4$

2.7.2 (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 89 %

Bod topenia: 211 – 212°C

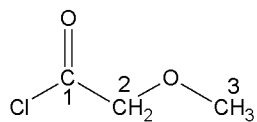
$[\alpha]_D^{25} = +18,8$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,09$ (3H, s, NH₂) ; 8,12 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 8,07 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4) ; 7,43 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz, H5) ; 4,68 (1H, d, $^3J = 6,5$ Hz, H8) ; 2,40 (1H, m, 9H) ; 1,05 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H9) ; 0,89 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 166,8$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 159,9 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,8$ Hz); 148,7; 136,1 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 12,0$ Hz); 124,1 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 115,2 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,3$ Hz); 57,1; 32,0; 21,0; 18,0.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -115,3$.

2.7.3 Methoxyacetylchlorid



Vzhľad: Bezfarebná kvapalina

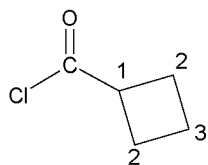
Výt'azok: 90 %

Bod varu: 112 – 114°C

¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): δ = 4,42 (2H, s, H₂); 3,55 (3H, s, H₃);

¹³C NMR (100,62 MHz, CDCl₃): δ = 171,7; 77,4; 59,6.

2.7.4 Cyklobutankarbonylchlorid



Vzhľad: Bezfarebná kvapalina

Výtťažok: 88 %

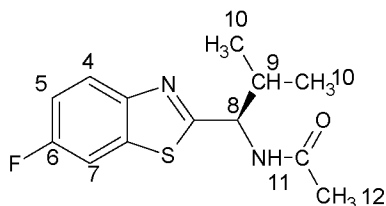
Bod varu: 138 – 140°C

¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): δ = 3,54 (1H, dkv, ³*J* = 8,5 Hz, ⁴*J* = 1,3 Hz, H1); 2,43 – 2,25 (4H, m, H2); 2,02 - 1,84 (2H, m, H3).

¹³C NMR (100,62 MHz, CDCl₃): δ = 175,6; 49,0; 26,0; 17,2.

2.8 CHARAKTERISTIKA PRIPRAVENÝCH ZLÚČENÍN

2.8.1 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-acetamid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 77 %

Bod tání: 115 – 117 °C

$[\alpha]_D^{25} = +58,5$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,60$ (1H, d, $^3J = 8,6$ Hz, NH 11); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,8$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,96 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 5,0$ Hz, H4); 7,36 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,01 (1H, t, $^3J = 7,7$ Hz, H8); 2,32 (1H, m, H9); 1,94 (3H, s, H12); 0,94 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,90 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174,4$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 169,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,3$ Hz); 149,7; 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,8 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 56,7; 32,0; 22,4; 19,4; 18,1.

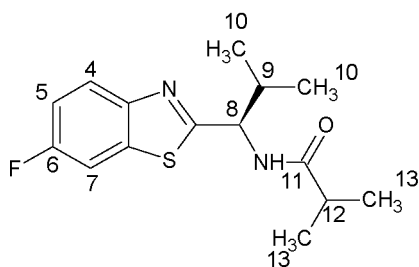
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₃H₁₅FN₂OS ($M_r = 266,34$)

Vypočítané: C(58,63 %), H(5,68 %), N(10,52%), S(12,04 %)

Stanovené: C(58,79 %), H(5,60 %), N(10,40 %), S(12,19%)

2.8.2 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropanamid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 81 %

Bod topenia: 126 – 127 °C

$[\alpha]_D^{25} = +66,7$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,50$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 7,99 (1H, dd, $^4J = 2,8$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,37 (1H, dd, $^3J = 6,4$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 2,7$ Hz, H4); 7,36 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,01 (1H, t, $^3J = 7,7$ Hz, H8); 2,60 (1H, m, H12); 2,35 (1H, m, H9); 1,15 (9H, s, H12); 1,04 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H13); 1,03 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H13); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,90 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 176,5$; 174,7 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 160,7; 158,3; 150,0; 135,5 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,6$ Hz); 123,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 108,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 26,8$ Hz); 56,7; 33,6; 31,9; 19,6; 19,4; 19,4; 18,1.

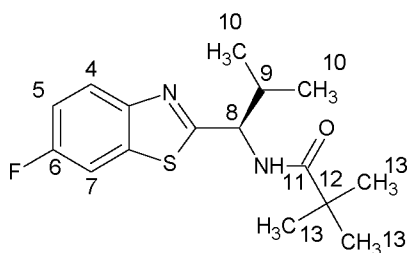
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₅H₁₉FN₂OS (M_r = 295,19)

Vypočítané: C (61,03%), H(6,49%), N(9,50%), S(10,86%)

Stanovené: C(61,20%), H(6,55%), N(9,33%), S(10,68%)

2.8.3 N-[(1-*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropanoyl]-2,2-dimethylpropanamid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 67 %

Bod topenia: 97 – 98 °C

$[\alpha]_D^{25} = +72,3$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,07$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,8$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,96 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,36 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 4,95 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,40 (1H, m, H9); 1,15 (9H, s, H12); 0,98 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,89 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 177,5$; 174,6 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,4$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,0$ Hz); 149,5; 135,7 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 123,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,4 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,5$ Hz); 108,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,3$ Hz); 57,5; 38,2; 31,5; 27,2; 19,8; 19,0

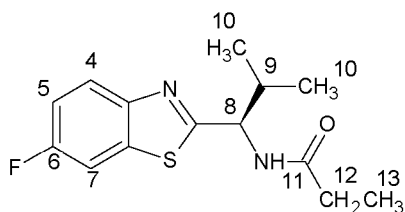
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₉H₂₁FN₂OS (M_r = 344,45)

Vypočítané : C(66,25%), H(6,15 %), N(8,13%), S(9,30%)

Stanovené : C(66,11 %), H(6,09 %), N(8,29 %), S(9,48 %)

2.8.4 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-ethylamid



Vzhľad: Biela látka

Výt'azok: 79 %

Bod topenia: 114 – 116°C

$[\alpha]_D^{25} = +60,1$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,62$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 7,91 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,83 (1H, dd, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,7$ Hz, H7); 7,29 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 4,96 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,27 (1H, m, H9); 2,20 (2H, q, $^3J = 7,6$ Hz, H12); 0,99 (3H, t, $^3J = 7,6$ Hz, H13); 0,88 (3H, d, $^3J = 6,9$ Hz, H10); 0,83 (3H, d, $^3J = 6,9$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,4$; 175,3 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,1$ Hz); 150,1; 136,0 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 124,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 115,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$ Hz); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 57,7; 32,7; 29,1; 19,9; 18,7; 10,6.

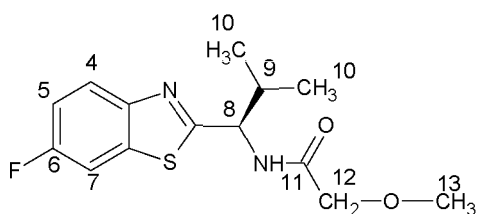
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₄H₁₇FN₂OS (M_r = 280,35)

Vypočítané : C(59,98%), H(6,11 %), N(9,99%), S(11,44%)

Stanovené : C(60,12%), H(6,01%), N(9,82%), S(11,60%)

2.8.5 N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methoxyacetamid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 66 %

Bod topenia: 60 – 61°C

$[\alpha]_D^{25} = +50,1$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,48$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 7,98 (2H, m, H4, H7); 7,35 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,06 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 3,94 (2H, s, H12); 3,33 (3H, s, H13); 2,41 (1H, m, H9); 0,95 (3H, t, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,89 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,5$; 175,2 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,0$ Hz); 149,8; 136,1 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 124,0 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 115,0 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 75,6; 57,7; 52,5; 32,7; 19,8; 18,8.

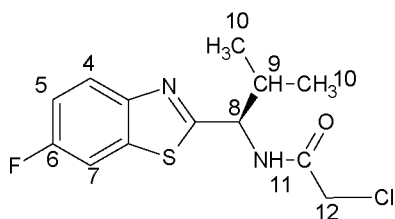
$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₄H₁₇FN₂O₂S (M_r = 296,38)

Vypočítané : C(56,74%), H(5,78%), N(9,45%), S(10,82%)

Stanovené : C(56,91%), H(5,87 %), N(9,30%), S(10,65 %)

2.8.6 2-chlor-N[(1R)-1-(6fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid



Vzhľad: Biela pevná látka

Výtťažok: 70 %

Bod topenia: 135 – 136 °C

$[\alpha]_D^{25} = +78,5$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,00$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 7,99 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 5,1$ Hz, H4); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,04 (1H, t, $^3J = 7,8$ Hz, H8); 4,21 (1H, s, $^2J = 12,6$ Hz, H12); 4,17 (1H, s, $^2J = 12,6$ Hz, H12); 2,35 (1H, m, H9); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,91 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 166,5; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,5$ Hz); 149,5 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$ Hz); 135,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$ Hz); 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 57,4; 42,4; 32,2; 19,3; 18,1.

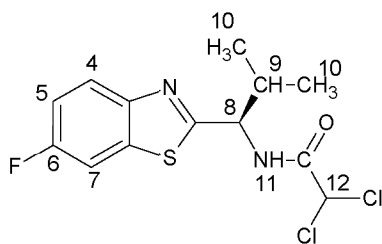
$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₃H₁₄ClFN₂OS (M_r = 300,78)

Vypočítané: C(51,91%), H(4,69%), N(9,31 %), S(10,66%)

Stanovené: C(52,06 %), H(4,60 %), N(9,12 %), S(10,83 %)

2.8.7 2,2-dichlor-N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid



Vzhľad: Biela kryštalická látka

Výtťažok: 73 %

Bod topenia: 140 – 142 °C

$[\alpha]_D^{25} = +77,7$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,34$ (1H, d, $^3J = 8,6$ Hz, NH 11); 8,02 (1H, dd, $^4J = 2,9$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,98 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 5,0$ Hz, H4); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 6,60 (1H, s, H12); 5,06 (1H, t, $^3J = 7,5$ Hz, H8); 2,40 (1H, m, H9); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,91 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 171,9$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 163,8; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,2$ Hz); 149,4; 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,4$ Hz); 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,8 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 66,4; 57,7; 32,2; 19,2; 17,9.

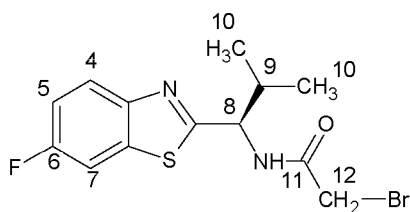
$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementárna analýza: C₁₃H₁₃Cl₂FN₂OS (M_r = 335,23)

Vypočítané: C(46,58%), H(3,91%), N(8,36%), S(9,57%)

Stanovené: C(46,74%), H(4,00%), N(8,20%), S(9,41%)

2.8.8 2-brom-N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)2-methylpropyl]acetamid



Vzhľad: Biela kryštalická látka

Výtťažok: 82 %

Bod topenia: 95 – 96°C

$[\alpha]_D^{25} = +69,7$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,05$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 7,99 (2H, m, H4, H7); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,03 (1H, t, $^3J = 7,6$ Hz, H8); 4,00 (1H, s, $^2J = 10,8$ Hz, H12); 3,98 (1H, s, $^3J = 10,8$ Hz, H12); 2,36 (1H, m, H9); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,91 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,1$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 166,6; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,5 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$ Hz); 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 12,0$ Hz); 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 57,3; 32,3; 28,9; 19,3; 18,0.

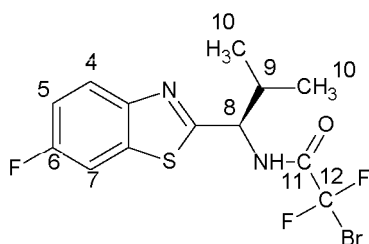
$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₃H₁₄BrFN₂OS (M_r = 345,23)

Vypočítané: C(45,22%), H(4,08%), N(8,11%), S(9,29%)

Stanovené: C(45,40 %), H(4,01%), N(7,98 %), S(9,47 %)

2.8.9 2-brom-2,2-difluor-N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid



Vzhľad: Hnedá olejovitá látka

Výtťažok: 63 %

Bod topenia: 110 – 112°C

$[\alpha]_D^{25} = +72,1$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,05$ (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, NH 11); 8,02 (2H, m, H4,H7); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 4,96 (1H, t, $^3J = 8,4$ Hz, H8); 2,45 (1H, m, H9); 1,02 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 0,88 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 171,1$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 159,9 (t, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,7$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,1$ Hz); 149,1 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 124,0 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,8 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$ Hz); 111,2 (t, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 314,6$ Hz); 108,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 58,6; 31,7; 19,5; 19,0.

$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60,4$; -116,3

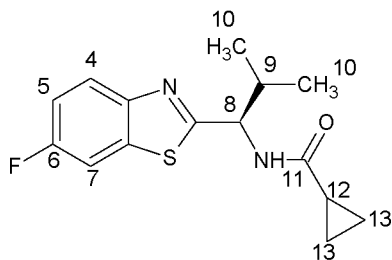
Elementárna analýza: C₁₃H₁₂BrF₃N₂OS (M_r = 381,22)

Vypočítané: C(40,96 %), H(3,17 %), N(7,35 %), S(8,41 %)

Stanovené: C(40,79 %), H(3,26 %), N(7,18 %), S(8,23 %)

2.8.10

N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]cyklopropankarboxamid



Vzhľad: Biela kryštalická látka

Výtťažok: 78 %

Bod topenia: 140 – 142 °C

$[\alpha]_D^{25} = +50,0$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,89$ (1H, d, $^3J = 8,5$ Hz, NH 11); 7,92 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,86 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,7$ Hz, H7); 7,32 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 4,98 (1H, t, $^3J = 7,7$ Hz, H8); 2,28 (1H, m, H9); 1,75 (1H, m, H12); 0,92 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,85 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,70 (4H, m, H13).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,3$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 174,9; 160,3 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,0$ Hz); 150,1 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$ Hz); 136,0 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 124,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 115,4 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 109,1 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 57,9; 32,8; 20,0; 18,7; 14,1; 7,6; 7,5.

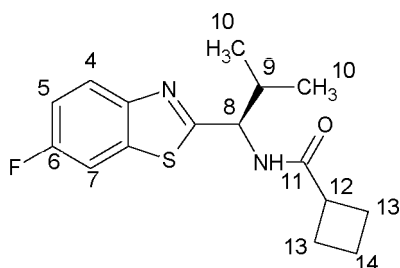
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₅H₁₇FN₂OS (M_r = 292,38)

Vypočítané: C(61,62%), H(5,86%), N(9,58%), S(10,97%)

Stanovené: C(61,80%), H(5,80%), N(9,41%), S(11,16%)

2.8.11 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2yl)2methylpropyl]cyklobutankarboxamid



Vzhľad: Biela kryštalická látka

Výtťažok: 80 %

Bod topenia: 127 – 128 °C

$[\alpha]_D^{25} = +43,7$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (1H, d, $^3J = 8,4$ Hz, NH 11); 7,97 (2H, m, H4, H7); 7,35 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,01 (1H, t, $^3J = 7,5$ Hz, H8); 3,21 (1H, m, H12); 2,33 (1H, m, H9); 2,19 - 2,02 (4H, m, H13); 1,91 (1H, m, H14); 1,77 (1H, m, H14); 0,93 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,89 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174,6$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 174,3; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,0$ Hz); 149,7; 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 123,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 56,8; 38,2; 31,9; 24,5; 24,4; 19,4; 18,2; 17,9.

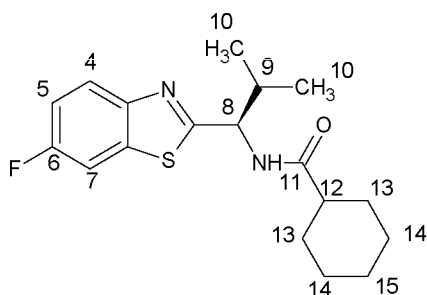
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₆H₁₉FN₂OS (M_r = 306,40)

Vypočítané: C(62,72%), H(6,25%), N(9,14%), S(10,46%)

Stanovené: C(66,90 %), H(6,18%), N(9,00%), S(10,60 %)

2.8.12 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2methylpropyl]cyklohexylkarboxamid



Vzhľad: Biela látka

Výtťažok: 87 %

Bod topenia: 179– 180°C

$[\alpha]_D^{25} = +40,1$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,46$ (1H, d, $^3J = 8,4$ Hz, NH 11); 7,97 (2H, m, H4, H7); 7,35 (1H, dt, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,00 (1H, t, $^3J = 7,6$ Hz, H8); 2,35 (2H, m, H9, H12); 1,76 - 1,23 (10H, m, H13, H14, H15); 0,93 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,89 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,7$; 174,9 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,7 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 123,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 56,6; 43,6; 31,9; 29,2; 25,4; 25,3; 25,2; 19,4; 18,1.

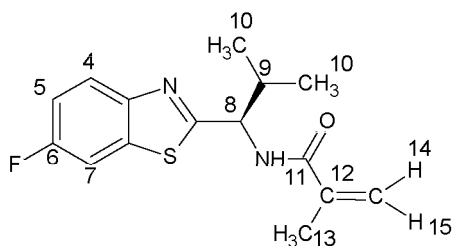
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₈H₂₃FN₂OS (M_r = 334,46)

Vypočítané: C(64,64%), H(6,93%), N(8,38%), S(9,56%)

Stanovené: C(64,78 %), H(7,01%), N(8,31%), S(9,49 %)

2.8.13 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2yl)-2methylpropyl]-2methylprop-2-enamid



Vzhľad: Biela látka

Výtťažok: 59 %

Bod topenia: 106 – 107 °C

$[\alpha]_D^{25} = +79,2$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,61$ (1H, d, $^3J = 8,4$ Hz, NH 11); 7,98 (2H, m, H4, H7); 7,34 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,75 (1H, t, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 1,2$ Hz, H13); 5,42 (1H, t, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 1,2$ Hz, H14); 5,01 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,41 (1H, m, H9); 1,88 (3H, s, H15); 0,99 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 0,89 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 168,2; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,8$ Hz); 149,4 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,2$ Hz); 139,6; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,5$ Hz); 123,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 119,8; 114,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 57,7; 31,6; 19,7; 19,0; 18,7.

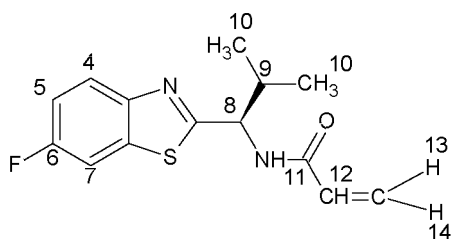
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₅H₁₇FN₂OS (M_r = 292,38)

Vypočítané: C(61,62%), H(5,86%), N(9,58%), S(10,97%)

Stanovené: C(61,45 %), H(5,80%), N(9,41%), S(11,15 %)

2.8.14 N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-prop-2-enamid



Vzhľad: Žltá olejovitá látka

Výtťažok: 66 %

Bod topenia: 93 – 94°C

$[\alpha]_D^{25} = +76,0$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,83$ (1H, d, $^3J = 8,5$ Hz, NH 11); 7,98 (2H, m, H4, H7); 7,36 (1H, dt, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 6,45 (1H, dd, $^3J = 10,2$ Hz, $^3J = 10,6$ Hz, H12); 6,15 (1H, dd, $^3J = 17,1$ Hz, $^2J = 2,1$ Hz, H13); 5,67 (1H, dd, $^3J = 10,2$ Hz, $^2J = 2,1$ Hz, H14); 5,12 (1H, t, $^3J = 8,2$ Hz, H8); 2,37 (1H, m, H9); 0,97 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,92 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,8$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 164,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,6 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 130,9; 126,5; 123,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 56,9; 32,1; 19,4; 18,2.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementárna analýza: C₁₄H₁₅FN₂OS (M_r = 278,35)

Vypočítané: C(60,41%), H(5,43%), N(10,06%), S(11,52%)

Stanovené: C(60,56 %), H(5,50%), N(9,89%), S(11,33 %)

3 VÝSLEDKY A DISKUZIA

V rámci diplomovej práce bola pripravená východzia látka (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid. Táto zlúčenina bola pripravená trojstupňovou syntézou³⁵. V prvom reakčnom stupni reagoval 2-amino-6-fluor-1,3-benzothiazol s vodným roztokom hydroxidu draselného za vzniku 2-amino-5-fluor-thiofenolátu draselného. V druhom reakčnom stupni reagoval D-valin s plynným fosgenom v tetrahydrofurane za vzniku (*S*)-4-isopropylloxazolidine-2,5-dionu. V poslednom reakčnom stupni bol v prvej fáze 2-amino-5-fluor-thiofenolát draselný prevedený reakciou s kyselinou chlorovodíkovou na 2-amino-5-fluorbenzenthiool hydrochlorid. Takto pripravený 2-amino-5-fluorbenzenthioolhydrochlorid reagoval v ďalšom stupni s (*S*)-4-isopropylloxazolidine-2,5-dionu za vzniku požadovaného (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid ktorý bol izolovaný filtráciou. Produkt bol sušený na vzduchu pri laboratórnej teplote. Bol dosiahnutý 77 % výťažku (Schéma 28).

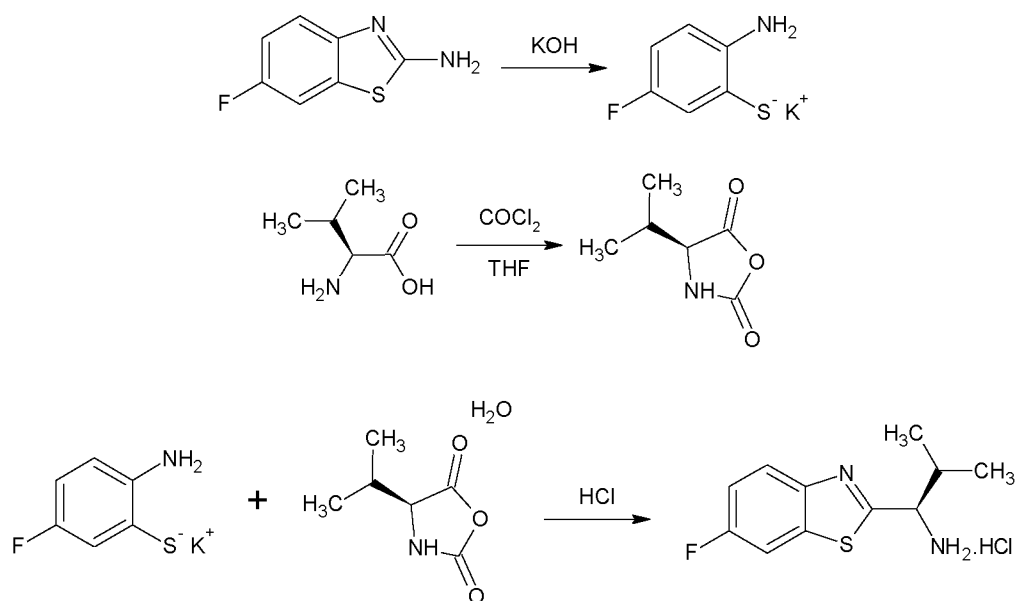


Schéma 28. Trojstupňová syntéza (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid

Ďalej boli v rámci diplomovej práce tiež pripravený methoxyacetylchlorid a cyklobutankarbonylchlorid.

Pripravené východzie látky boli využité k syntéze rady vybraných chirálnych benzthiazolových amidov. Cieľom tejto syntézy bolo doplniť radu už predtým syntetizovaných benzthiazolových amidov a diamidov, u ktorých bola stanovená

biologická aktivita. K syntéze chirálnych benzthiazolových amidov s alifatickým resp. alicyklickým reťazcom boli vybrané chloridy alifatických karboxylových kyselín s postupne sa rozvetvujúcim a predlžujúcim alifatickým reťazcom, substituovaným reťazcom halogeny, cykloalkanovým kruhom a prítomnosti nenasýtenej väzby v alifatickom reťazci. Jednotlivé reakčné stupne sú diskutované v jednotlivých kapitolách.

3.1 Príprava príslušných chloridov

Chloridy vybraných dvoch karboxylových kyselín boli syntetizované reakciou kyseliny s fosgenom. Reakcia bola prevedená bez použitia rozpúšťadiel. Reakcia bola katalyzovaná *N,N*-dimethylformamidom. Do predloženej karboxylovej kyseliny bolo pridané katalytické množstvo DMF a postupne bolo do reakčnej zmesi zavádzaný plynný fosgén. Reakčná zmes bola udržiavaná pri teplote 75-95°C. Fosgen bol do reakcie nasadzovaný v 2 molárnom nadbytku. Vznikajúci CO₂ a HCl boli likvidované s 10% NaOH v absorpčnej kolone. Koniec fosgenácie je indikovaný stmávnutím reakčnej zmesi, sprevádzaný vznikom dehtovitých nečistôt. Tieto nečistoty vznikajú reakciou *N,N*-dimethylformamidu s fosgenom. V prvej fáze je produktom reakcie tzv. Vilsmeierovu soľ alebo *N,N*-dimethylchloroformamidiniumchlorid, ktorá zahrievaním postupne polymeruje a tvorí dehet (schéma 29).

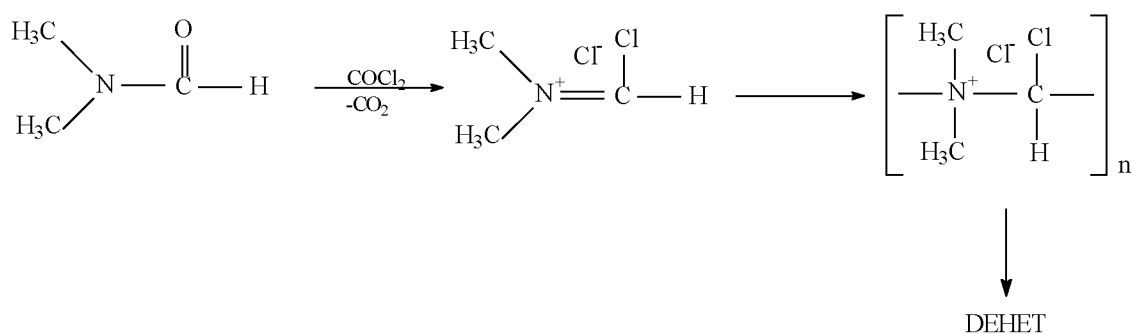


Schéma 29: Reakce *N,N*-dimethylformamidu s fosgenem

Reakčná zmes bola ďalej približne 1 hodinu refluxovaná, čím dochádzalo k odstráneniu všetkého fosgénu z reakčnej zmesi, čo bolo indikované dosiahnutím teploty varu príslušného chloridu na prestupníku. Pripravený chlorid bol následne izolovaný destiláciou. Methoxyacetylchlorid bol zachytený pri teplote 112 -114 °C. Reakcia prebiehala v kvantitatívnom výťažku, boli zaznamenané len manipulačné straty (schéma 30).

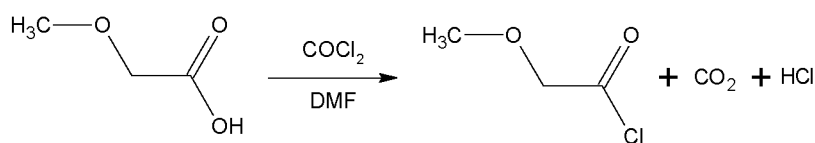


Schéma 30. Príprava methoxyacetyl chlorid

Cyklobutankarbonylchlorid bol zachytený pri teplote 138 – 140 °C. produkt opäť vznikol v kvantitatívnom výťažku (schéma 31).

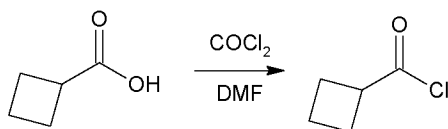


Schéma 31. Príprava cyklobutankarbonyl chloridu

Obidva pripravené chloridy boli charakterizované NMR spektroskopiou.

3.2 Príprava amidov

Chirálné benzthiazolové amidy boli syntetizované reakciou (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-aminu s vybranými chloridy alifatických resp. alicyklických karboxylových kyselín (schéma 32).

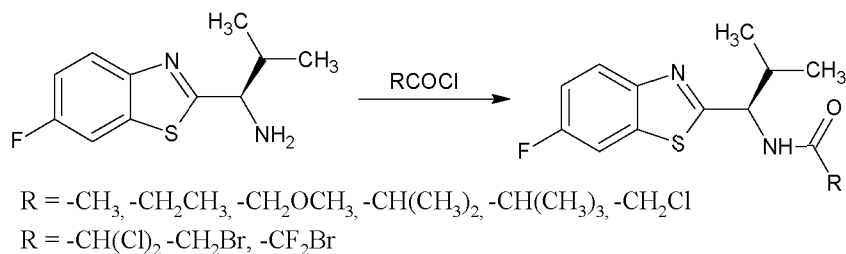


Schéma 32. Príprava amidov

Ako už bolo vyššie uvedené chirálny (*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminy vstupujú do reakcie vo forme hydrochloridovej soli. Z tejto soli sa dá amin vo forme báze uvoľniť reakciou s vodnou bázou. Reakcia prebiehala v heterogénnej zmesi toluen – voda. Do reakčnej zmesi, ktorá obsahovala východzí chirálny amin vo forme hydrochloridu a príslušný chlorid karboxylovej kyseliny bol prídavkom 10 % vodného roztoku NaOH uvoľnený amin vo forme báze, ktorý okamžite zreagoval s chloridom kyseliny, čo sa prejavilo vylučovaním produktu a soli. Do reakčnej zmesi bola následne pridaná voda a reakčná zmes bola ďalej miešaná pri laboratórnej teplote. Počas reakcie bolo nutné kontrolovať hodnotu pH a prípadne ďalším prídavkom hydroxidu sodného udržiavať

v rozmedzí hodnôt pH 9 – 10. Následne bolo nutné reakčnú zmes ohriať na teplotu 60 – 70 °C, došlo tak k rozpusteniu vylúčeného produktu a z reakčnej zmesi bola oddelená vodná vrstva, ktorá obsahovala chlorid sodný a ďalšie prípadné anorganické nečistoty, ktoré boli takto z reakčnej zmesi odstránené. Pripravený amid bol z reakčnej zmesi izolovaný kryštalizáciou zo zmesi n-hexan – toluen a bol sušený stánim na vzduchu. Vybrané amidy boli pripravené vo výťažku 59 – 87%. Pripravené amidy boli charakterizované pomocou bodu topenia, NMR spektrometriou, čistota produktu bola overená elementárnou analýzou.



Schéma 33: Štiepenie acetylthiocholinu na kyselinu octovou a thiocholin

U troch pripravených amidov bolo prevedené orientačné testovanie inhibičnej aktivity voči enzynom acetylcholinesterázy (ACHE) a butyrylcholinesterázy (BChE). Testovanie bolo prevedené na Katedre biochemie a biologických vied. Miera inhibičnej aktivity daných inhibítorov bola prevedená stanovením hodnôt IC₅₀ čo znamená množstvo látky potrebnej k 50% inhibícii enzymov. Stanovenie hodnôt IC₅₀ v tejto práci bolo prevedené Ellmanovou metódou⁶⁰.

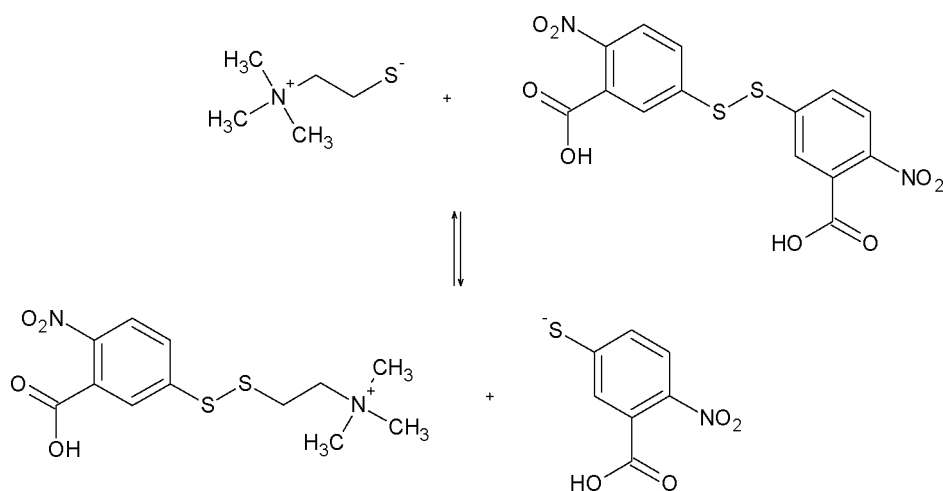
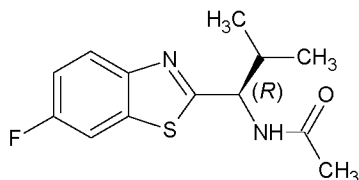


Schéma 34: Štiepenie DTNB a vznik chromoforu

Princíp tejto metódy spočíva v hydrolýze esterov thiocholinu, kde je pre meranie aktivity AChE ako substrát využívaný acetylthiocholin (ATCh) a u BChE je substrátom butyrylthiocholin (BTCh). Pri hydrolýze dôjde k vzniku príslušnej kyseliny a thiocholinu. Merkaptó SH- skupina thiocholinu je následne detekovaná pomocou 5,5-dithio-bis-(2-

nitrobenzoovej kyseliny) (DTNB), pričom počas tejto reakcie dôjde k uvoľneniu 5-merkpto-2-nitrobenzoátového aniontu (TNB⁻). Ten je spektrofotometricky stanovený po prechode na 2-nitro-5-thiobenzoovú kyselinu pri vlnovej dĺžke 412 nm^{61,62}. Stanovená absorbanca produktu je priamo úmerná aktivite enzymu^{60,62}. Schéma reakcie pre stanovenie aktivity AChE je znázornená schémach 33 a 34.

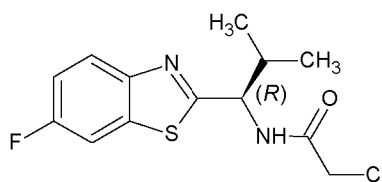
***N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid**



IC₅₀ ACHE = 224,46±4,23 (μM)

BCHE = 66,49±2,83 (μM)

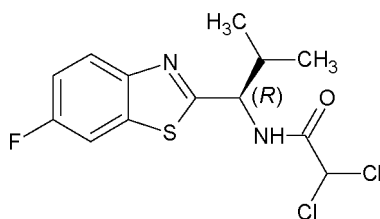
2-chlor-*N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid



IC₅₀ ACHE = 70,36±3,07 (μM)

BCHE = 29,94±0,93 (μM)

2,2-dichlor-*N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]acetamid



IC₅₀ ACHE = 87,24±1,18 (μM)

BCHE = 38,27±0,65(μM)

Pri orientačnom stanovení inhibičných aktivít voči ACHE a BCHE boli dosiahnuté sľubné výsledky, a to hlavne u BCHE. Ďalšie stanovenie inhibičných aktivít bude predmetom ďalšej práce.

4 ZÁVER

Tato diplomová práca bola zameraná na prípravu vybraných alifatických amidov, obsahujúci chirálny benzthiazolový blok. Cieľom práce bolo previesť literárnu rešerš a nájsť vhodné postupy prípravy alifatických amidov obsahujúci benzthiazolový blok a prípadne nájsť ich popísané biologické aktivity.

V rámci diplomovej práce bola pripravená východzia látka (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid a dva chloridy kyseliny methoxyoctovej a cyklobutankarboxylovej. Ďalej bolo pripravených štrnásť nových nepopísaných amidov s využitím výsledkov literárnej rešerše. Požadované diamidy boli syntetizované optimalizovaným technologicky schodným postupom, ktorý je možno aplikovať pri prípadnej priemyselnej výrobe. Pripravené zlúčeniny boli charakterizované bodom topenia, optickou otáčavosťou a NMR spektroskopiou. Čistota látok bola overené elementárnou analýzou.

Ďalej bolo u troch pripravených amidov prevedené na Katedre biologických a biochemických vied orientačné testovanie inhibičnej aktivity voči enzynom acetylcholinesterázy (ACHE) a butyrylcholinesterázy.

5 LITERATÚRA

1. Nič, M; Jiráť, J; Košata, B; Jenkins, A; & McNaught, A. (Eds.). IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*. **2009**.
2. American Chemical Society, Amides and Imides. *Nomenclature of Organic Compounds. Advances in Chemistry*. **1974**, Vol. 126, str. 166–173.
3. Boonen, Jente; Bronselaer, Antoon; Nielandt, Joachim; Veryser, Lieselotte; De Tré, Guy; De Spiegeleer, Bart. Chemistry, occurrence and functionality of plant N-alkylamides. *Journal of Ethnopharmacology*, **2012**, 142 (3), 563–90.
4. Iglesias, Emilia; Montenegro, Luis. Basicity of amides in water and in aqueous micellar solutions of SDS. Their influence on micellar structure. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, **1996**, Vol. 7, str. 3527-3780.
5. Kemnitz, Carl; Loewen, Mark. Amide Resonance Correlates with a Breadth of C-N Rotation Barriers. *Journal of the American Chemical Society*. **2007**, 129(9), 2521-8.
6. Kushwaha, Neelottama; Kumar, Saini, Rakesh; Kushwaha, Swatantra. Synthesis of some Amide derivatives and their Biological activity. *International Journal Of ChemTech*. **2011**, Vol.3 (1), 203-209.
7. Hmpl, František; Rádl, Stanislav; Paleček, Jaroslav. Farmakochemie, druhé rozšířené vydání. **2007**, str. 105 – 349.
8. Doležal, Martin; Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. **2013**, str. 142 – 144 .
9. Lanigan, M. Rachel; Starkov, Pavel; Sheppard, D. Tom. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *The Journal of Organic Chemistry*. **2013**, 78 (9), 4512 – 4523.
10. Cossy, J. ; Grosdemange, Pale. C. A Convenient synthesis of amides from carboxylic Acids and Primary Amines. *Tetrahedron Letters*. **1989**, Vol.30 (21), 2771 – 2774.
11. Robert, D. John; Caserio, C. Marjorie. Basic principles of Organic Chemistry, *second edition*. **1977**.
12. Herbert, John; Matthias, Hall; Matthias, Gisler. A simple method for converting nitriles to amides. Hydrolysis with potassium hydroxide in tert-butyl alcohol. *Journal Organic Chemistry*. **1976**, 41(23), 3769-3770.
13. Donaruma, L.G; Heldt, W.Z. The Beckmann rearrangement. *Organic Reaction*. **1960**, Vol.11, 1-156.

14. Gawley, R.E. The Beckmann reactions, rearrangement, elimination-additions, fragmentations and rearrangement –cyclizations. *Review Organic Reaction*. **1988**, 35, 14 – 24.
15. Brstow, L.E; Hruby, V.J. Simple method for the synthesis of amides. *The Journal of Organic Chemistry*. **1971**, 36(9), 1305-1306.
16. Dunetz, J.R; Magano, J; Weisenburger, G.A. Large – Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Organic Process Research and Development*. **2016**, 20 (2), str. 140 – 177
17. Montalbetti, Ch. A.G.N; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, 61 (46), str. 10827 – 10852.
18. Rigaudy, J; Klesney, S.P. Nomenclature of Organic Chemistry. *IUPAC Pergamon Press*. **1979**.
19. Hanusek, J. Vlastnosti a reaktivita organických zlúčenín. *Organická chemie*. **2010**, vyd.3, Pardubice, Univerzita Pardubice
20. Hanusek, J; Šimunek, P. Základy organickej syntézy. **2012**, vyd.1. Pardubice, Univerzita Pardubice
21. Sustmann, R. Synthesis of Acid Halides, Anhydrides and Related Compounds. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*. **1991**, Vol. 6, str. 301-321.
22. Norman, Richard; Coxon, James. Principles of Organic Synthesis. **1993**, Vol. 3, 371.
23. Maki, Takao; Takeda, Kazou. Benzoin Acid and derivatives. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. **2002**, str. 330-334.
24. Senet, J.P. The Recent Advance in Phosgene Chemistry. Paríž: Group SNPE. **2004**.
25. Pohanish, R.P. Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens. 6.th Ed. Oxford: Elsevier, **2011**.
26. Cotarca, L; Eckert, H. Phosgenations – A Handbook. Weinheim: Wiley, **2003**, str.656.
27. Aldabbaghe, F; Katritzky, A.R; Taylor, R.J.K. Acid Halides. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. **2005**, Vol. 5, str. 1-17.
28. Marson, C.M. Reaction of carbonyl compounds with (monohalo)methyliminium salts. *Tetrahedron*, **1992**, 48(18), str. 3659 – 3726.
29. Weng, W.SU; Jiang, L; Yang, Y. Zhao; Chen, Z; Li, J. Progress in the Use of Vilsmeier-Type Reagents. *Organic Preparations and Procedures International: The New York Journal for Organic Synthesis*. **2010**, 42 (6), str. 503 – 555.

30. Doubovetzky, Serge; Forschner, Peter; Montazeau, Francois. Process for the preparation of phosgene. **1975**
31. Vaish,Kumar, Arvind; Consul,Shuchi; Agrawal, Avinash; Chaudhary, Chand, Shyam; Gutch, Manish; Jain, Nirdesh; Singh,Mohan,Mohit. Accidental phosgene gas exposure: A review with background study of 10 cases. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. **2013**, 6 (4), str. 271 – 275.
32. Scuito, M. Alfred; Kodavanti, P. Urmila. The Respiratory Toxicity of Chemical Warfare Agents. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Sec. Edition, **2015**.
33. Gilchrist, T.E. Heterocyclic Chemistry. 3rd Edition, Longman, **1992**.
34. Ram, Vishnu, Jim; Sethi, Arun; Pratap, Ramendra. The Chemistry of Heterocycles. *Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered Heterocycles*. **2017**.
35. Ruhi, Ali; Siddiqui, Nadeem. Biological Aspect of Emerging Benzothiazoles: A short Review. *Review article*, **2013**, str. 1 – 12.
36. Jin, L; Song, B; Zhang, G. Synthesis, X-ray crystallographis analysis, and antitumor activity of N – (benzothiazole-2-yl) – 1 – (fluorophenyl) – O,O – dialkyl – α – aminophosphonates. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, vol. 16(6), str. 1537 – 1543.
37. Caputo, R; Calabro,M. L; Micale, N. Synthesis of benzothiazole derivates and their biological evaluation as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*. **2012**, vol. 21, str. 2644 – 2651.
38. Asundaria, S. T; Patel, K. C. Synthesis characterization and antimicrobial activity of thiazole , benzothiazole and pyrimidine derivates bearing sydnone moieties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2012**, vol. 45 (12), str. 725 – 731.
39. Soni, B. S; Ranawat, M; Sharma, R; Bhandari, A; Sharma, S. Synthesis and evaluation of some new benzthiazole derivates as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicine Chemistry*. **2010**, vol.45 (7), str. 2938 – 2942.
40. Ahuja, Christopher, S; Cadotte, David, W; Fehlings, Miachel. Spinal Cord Injury. *Principles of Neurological Surgery*. Fourth Edition, **2018**, e3. Str. 518 – 531.
41. Moreno – Díaz, H; Villalobos – Molina, R; Ortiz – Andrade, R. Antidiabetic activity of N – (6-substituted – 1,3 – benzothiazol – 2 – yl)benzensulfonamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2008**, vol. 18 (9), str. 2871 – 2877.
42. Katz,L. Antituberculous compounds III. Bnezhotiazole and benzooxazole derivates. *Journal of the American Chemical Society*. **1953**, vol. 75 (3), str. 712 – 714.

43. Shafi, S; Alam, M.M; Mulakayala, N. Synthesis of novel 2 – mercaptobenzothiazole and 1,2,3 – triazole, based bis – heterocycles: their anti – inflammatory and anti – nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2012**, vol. 49 str. 324 – 333.
44. Banerjee, Subhash; Payra, Soumen; Saha, Arijit. A review on Synthesis of Benzothiazole Derivates. *Current Organocatalysis*. **2017**, vol. 4 (3).
45. Hu, Renhe; Li, Xiaotong; Tong, Yao; Miao, Dazhuang; Pan, Qiang; Jiang, Zenqiang; Gan, Haifeng; Han, Shiqing. Catalyst – Free Synthesis of 2 – Arylbenzothiazoles in an Air/DMSO Oxidant System. **2016**, Vol.27 (09), str. 1387 – 1390.
46. Ben – Alloum, Abdelkrim; Bakkas, Salem; Soufiaoui, Mohamed. Nouvelle Voice de Synthese des 2 – arylbenzothiazoles transfert d,electrons active par micro – ondes. *Tetrahedron Letters*. **1997**, Vol. 38 (36), str. 6395 – 6396.
47. Faccinetti, Victor; Reis, Raisada R; Gomes, Claudia R.B; Vasconcelos, Thatyana . R.A. Chemistry and Biological Activities of 1,3 – Benzothiazoles. *Mini reviews in Organic Chemistry*. **2012**, vol.9 (1), str. 44 – 53.
48. Boger, Dale, L.A. A convenient preparation of 2- substituted benzothiazoles. *Journal of Organic Chemistry*. **1978**, Vol. 43 (11), str. 2296 – 2297.
49. Odehnalová, H. Příprava nových chirálních sulfonamidov obsahujících benzthiazolový blok. Pardubice, **2017**, *Bakalárska práca*, Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko – technologická. Ústav organickej chémie a technológie.
50. Jordan, A,D; Luo,Ch; Reitz,A,B. Efficient conversion of substituted aryl thioureas to 2 – aminobenzothiazoles using benzyltrimethylammonium tribromide. *The Journal of Organic Chemistry*. **2003**, Vol. 68 (22), str. 8693 – 8696.
51. Himaja,M; Munirajasekhar, D; Sunil, Mali, V. Synthesis and anthelmintic activity of 2 – amino – 6- substituted benzothiazoles, *International Research Journal of Pharmacy*. **2011**, vol. 2 (1), str. 114 – 117.
52. Pejchalová, Marcela; Pejchal, Vladimír ; Havelek, Radim; Královec, Karel; Ružičková. Zdenka. Novel derivates of substituted 6-flourbenzothiazole diamides: synthesis, antifungal activity and cytotoxicity. *Meicinal Chemistry Research*. **2016**.
53. Pejchal, V; Štěpánková, Š; Drabina,P. Synthesis of 1-(1R)-1-(6-flouro-1-3benzthiazol-2-yl)ethyl)3-substituted phenyl ureas and their inhibition activity to acetylcholinexterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2011**, vol.48 (1), str. 57 – 62.

54. Pejchal, Vladimír; Pejchalová, Marcela; Ružičková, Zdeňka. Synthesis, structural characterization, antimicrobial and antifungal activity of substituted 6-fluorobenzo(d)thiazole amides. *Medicinal Chemistry Research*. **2015**, 24, str. 3660 – 3670.
55. Pejchalová, Marcela; Pejchal, Vladimír; Havelek, Radim; Královec, Karel; Ružičková, Zdeňka. Novel derivatives of substituted 6-fluorobenzothiazole diamides: synthesis, antifungal activity and cytotoxicity. *Medicinal Chemistry Research*. **2017**, 26, str. 1847 – 1862.
56. Balijapalli, Umamahesh; Udayadasan, Sathiskumar; Muralidharan, Panyam, Vivek; Sukumarapillai, Kumar, Dileep; Shanmugan, Easwaramoorthi; Gopal, Paduthapillai, Aravindan; Rathore, S. Ravindranath; Iyer, Kulathu, Sathiyarayanan. An insight into the photophysical properties of amide hydrogen bonded N-(benzo(d)thiazol-2-yl) acetamide crystals. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2017**, 173, str. 572 – 577.
57. Fajkusova, Dagmar; Pesko, Matus; Keltosova, Stanislava; Guo, Jiahui; Oktabec, Zbynek; Vejsova, Marcela; Kollar, Peter; Coffey, Aidan; Csollei, Jozef; Kralova, Katarina; Jampilek, Josef. Anti-infective and herbicidal activity of N- substituted 2-aminobenzothiazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2012**, 20, str.7059-7068.
58. Nadjet, Rezki. A green Ultrasound Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Techering Bioactive Benzothiazole Nucleus. *Department of Chemistry Faculty of Sciences, Taibah University*. **2016**, str.2 – 13.
59. Nguyen, Hai Nam; Hieu, Doan Thanh; Hoang, Le; Dung, Phan, Thi, Phuong. Synthesis and Evaluation of Biological Activities of a Series of (6-substitutedbenzothiazol-2-yl)acrylamides. *Medicinal chemistry*. **2011**, str. 727 – 731.
60. Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V., Featherstone F. M.: A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88.
61. Žďárová Karasová J., Kuča K., Jun D., Bajgar, J. užití ellmanovy metody pro stanovení aktivit cholinesteraz při in vivo hodnocení účinku reaktivátoru *Chemické listy*, **2010**, 104, 46.
62. Zdrzilova P., Štěpánková, P., Komers K., Ventura K., Čegan A. Half-inhibition concentrations of new cholinesterase inhibitors. *Z. Naturforschung* **2004**, 59, 293.