

Studium přípravy purinových sloučenin substituovaných 1-adamantylem

Kateřina Kočvarová

Bakalářská práce
2012



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie a mikrobiologie potravin

akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kateřina KOČVAROVÁ**
Osobní číslo: **T09014**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Studium přípravy purinových sloučenin
substituovaných 1-adamantylem**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Stručně charakterizovat purinové sloučeniny
2. Zpracovat rešerši na téma využití adamantanového skeletu v chemii léčiv
3. Krátce pojednat o možnostech přípravy 2,6,9-trisubstituovaných purinů

II. Praktická část

1. Na základě dostupných literárních zdrojů vyzkoušet přípravu purinových sloučenin substituovaných v poloze N9 1-adamantylem
2. Vhodnými metodami určit strukturu připravených látek



Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. HOLÝ Antonín. Principy bioorganické chemie ve vývoji antivirotik a cytostatik. 1. vydání. Olomouc: UP v Olomouci, 2004. ISBN 80-244-0855-4
2. HAMPL František, RÁDL Stanislav, PALEČEK Jaroslav. Farmakochemie. 2. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2007. ISBN 978-80-7080-639-5
3. LAMOUREUX Guy, ARTAVIA Graciela. Use of the Adamantane Structure in Medicinal Chemistry. Current Medicinal Chemistry. 2010, 17(26), 2967-2978.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

1. února 2012

Termín odevzdání bakalářské práce:

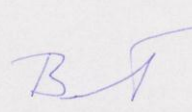
21. května 2012

Ve Zlíně dne 10. února 2012



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan





doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Kočvarová Kateřina

Obor: Chemie a technologie potravin

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užit své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 11.5.2014

..... Kateřina Kočvarová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídá k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Cílem této bakalářské práce bylo studium přípravy purinových sloučenin substituovaných v poloze 9 purinového kruhu 1-adamantylem. U sloučenin tohoto typu existuje reálný předpoklad vykazovat zajímavé biologické účinky, např. virostatické. V práci je popsána příprava jednoduchých derivátů adamantanu, které sloužily jako výchozí látky při reakcích s 2,6-dichlor-9*H*-purinem. Vyzkoušena byla jak přímá alkylace jednoduchých halogen derivátů obsahujících adamantanový skelet za různých podmínek, tak zavedení 1-adamantylmethanolu na purinový skelet za podmínek Mitsunobovy reakce. Připraveny byly rovněž dva různé 6-„amino“-2-chlor-9*H*-puriny. Struktura připravených látek byla určena pomocí běžných metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: heterocyklické sloučeniny, purin, adamantan, alkylace, Mitsunobův coupling

ABSTRACT

The presented bachelor thesis deals with the study of the reaction conditions suitable for the synthesis of purines bearing at the 9-position adamantane moiety. These compounds could show an interesting biological activities, e.g. virostatics. Firstly, the synthesis of some adamantane derivatives that were used as starting compounds for the reactions with 2,6-dichloro-9*H*-purine is described. Both direct alkylation of prepared halogenated adamantane compounds under different conditions and introduction of 1-adamantylmethanol using Mitsunobu coupling were tried. Moreover, two diverse 6-“amino”-2-chloro-9*H*-purines were prepared. The structure of synthesized compounds was confirmed using common methods of structural analysis.

Keywords: heterocyclic compounds, purine, adamantane, alkylation, Mitsunobu coupling

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Michalovi Rouchalovi, Ph. D. za cenné rady, trpělivost a spolupráci při vedení mé bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat kolektivu laboratoře č. 433 za pomoc a vytvoření příjemné pracovní atmosféry a v neposlední řadě děkuji své rodině za podporu při studiu.

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

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 HETEROCYKICKÉ SLOUČENINY	11
1.1 PURINY.....	11
1.2 BIOLOGICKÉ ÚČINKY SLOUČENIN S PURINOVÝM SKELETEM.....	12
1.2.1 Antimetabolity.....	13
1.2.2 Antivirotika	13
1.2.3 Inhibitory cyklin-dependentních kináz.....	14
1.3 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2,6,9-TRISUBSTITUOVANÝCH PURINŮ	16
2 ADAMANTAN	18
2.1 CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU	18
2.2 APLIKACE ADAMANTANU V CHEMII LÉČIV	19
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	21
3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD	22
4 SYNTÉZA POŽADOVANÝCH SLOUČENIN	23
4.1 PŘÍPRAVA JEDNODUCHÝCH DERIVÁTŮ ADAMANTANU.....	23
4.1.1 1-Adamantylmethanol (2)	23
4.1.2 1-(Brommethyl)adamantan (3).....	23
4.1.3 1-(Jodmethyl)adamantan (5)	24
4.2 PŘÍPRAVA 2,6,9-TRISUBSTITUOVANÝCH PURINŮ	25
4.2.1 <i>N</i> -Benzyl-2-chlor-9 <i>H</i> -purin-6-amin (6).....	25
4.2.2 2-Chlor- <i>N</i> -fenyl-9 <i>H</i> -purin-6-amin (7).....	25
III VÝSLEDKY A DISKUZE	27
5 SYNTÉZY A STRUKTURA PŘIPRAVENÝCH LÁTEK	28
5.1 PŘÍPRAVA 1-(BROMMETHYL)ADAMANTANU A JEHO REAKCE S 2,6-DICHLOR-9 <i>H</i> -PURINEM.....	28
5.2 PŘÍPRAVA 1-(JODMETHYL)ADAMANTANU A JEHO REAKCE S 2,6-DICHLOR-9 <i>H</i> -PURINEM.....	30
5.3 REAKCE 1-ADAMANTYLMETHANOLU S 2,6-DICHLOR-9 <i>H</i> -PURINEM	33
5.4 S _N AR 2,6-DICHLOR-9 <i>H</i> -PURINU NA C6	34
5.5 REAKCE SLOUČENINY 7 S 1-ADAMANTYLMETHANOLEM.....	36
ZÁVĚR	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	42
SEZNAM OBRÁZKŮ	43

ÚVOD

Puriny patří mezi heterocyklické sloučeniny, se kterými se lze setkat v každodenním životě, např. při pití kávy nebo čaje. Jsou nedílnou součástí našeho organismu ve formě dusíkatých bází DNA či RNA. Významné jsou také jejich biologické účinky, využívané zejména ve farmacii při léčbě řady onemocnění. Příprava 2,6,9-trisubstituovaných purinových sloučenin vychází zejména z komerčně připravovaného 2,6-dichlor-9*H*-purinu, na který je možno dvěma cestami, za použití celé řady metod organické syntézy, navázat příslušné substituenty.

V současné době je popsáno velké množství sloučenin obsahujících ve své struktuře adamantanový motiv a vykazujících řadu zajímavých biologických účinků. Připraveny tak byly vysoce účinná tuberkulostatika, hypoglykemika, antivirotika či sloučeniny s protinádorovou aktivitou.

Vzhledem k obecně známým biologickým účinkům sloučenin s purinovým skeletem by mohla myšlenka navázat stericky objemný adamantanový substituent na tento dusíkatý heterocyklus představovat zajímavou cestu při modifikaci tohoto typu látek. Po úspěšné syntéze uvažované série sloučenin obvykle následuje prvotní testování jejich biologických účinků, které je, v případě potvrzení biologické aktivity, dále prohlubováno či zaměřováno na konkrétní biologický materiál.

I. TEORETICKÁ ČÁST

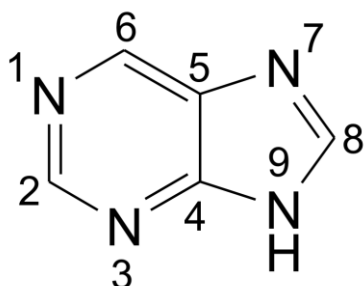
1 HETEROCYKLICKÉ SLOUČENINY

Heterocykly patří mezi organické sloučeniny, obsahující ve své struktuře kromě atomů uhlíku také atomy jiných prvků (obecně nazývané heteroatomy), jako jsou atomy dusíku, kyslíku nebo síry. Vzhledem k jejich značnému rozšíření v přírodě patří heterocyklické sloučeniny mezi látky, s nimiž se lze běžně setkat v rámci každodenních činností. A také mnohé sloučeniny obsahující ve své molekule heterocyklus, vykazují významné biologické účinky^{1,2}. Tato práce je zaměřena na studium přípravy různě substituovaných purinových sloučenin, které se svojí povahou řadí mezi kondenzované heterocykly. Z tohoto důvodu bude zbylá část této kapitoly pojednávat právě o purinových sloučeninách, se zaměřením se na jejich biologické účinky a také možnosti syntézy 2,6,9-trisubstituovaných purinů, jejichž příprava představuje jádro této práce.

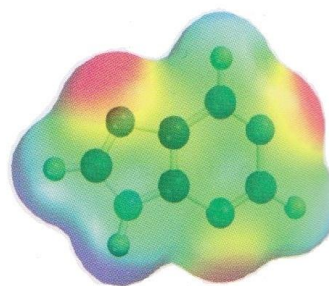
1.1 Puriny

Purin byl poprvé syntetizován a pojmenován německým chemikem Hermannem Emilem Fischerem v roce 1898, který za tento objev (spolu s objevy v oblasti syntézy glykosidických sloučenin) získal v roce 1902 Nobelovu cenu za chemii. Puriny jsou tvořeny kondenzovaným bicyklickým systémem pyrimidinu a imidazolu se čtyřmi atomy dusíku. Tři z purinových atomů dusíku (poloha N1, N3 a N9) jsou bazické a mají podobný charakter jako atomy dusíku v pyridinu; jejich nevázebné elektronové páry v orbitalech sp^2 jsou v rovině kruhu. Čtvrtý purinový atom dusíku (poloha N7) není bazický a jeho nevázebný elektronový pár je součástí aromatického π -elektronového systému. Strukturální vzorec 9H-purinu, spolu s číslováním tohoto heterocyklického systému a mapa elektrostatického potenciálu 9H-purinu jsou uvedeny na Obrázku 1(cit.^{2,3,4,5}).

(a)

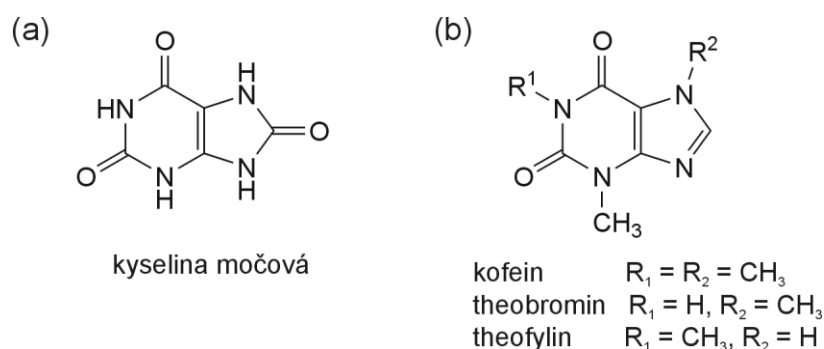


(b)



Obrázek 1 - Strukturální vzorec 9H-purinu a způsob jeho číslování (a) a mapa elektrostatického potenciálu 9H-purinu (b)(cit.⁴).

Mezi jednoduché deriváty purinu patří např. kyselina močová (systematicky 1*H*-purin-2,6,8(3*H*,7*H*,9*H*)-trion, Obrázek 2a), která je ve formě sodné soli součástí močových kamenů a jako amonná sůl je obsažena ve žlučnickových a ledvinových kamenech. Mezi další významné deriváty purinu patří rovněž kofein (systematicky 1,3,7-trimethyl-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-dion, Obrázek 2b), což je alkaloid čaje a kávy, dále theobromin (systematicky 3,7-dimethyl-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-dion, Obrázek 2b) obsažený v kakau a theofylin (systematicky 1,3-dimethyl-1*H*-purin-2,6(3*H*,7*H*)-dion, Obrázek 2b) z čajových listů. Purin spolu s pyrimidinem je také neopomenutelnou součástí nukleových kyselin adeninu a guaninu^{1,2,6}.



Obrázek 2 - Strukturní vzorce vybraných purinových sloučenin.

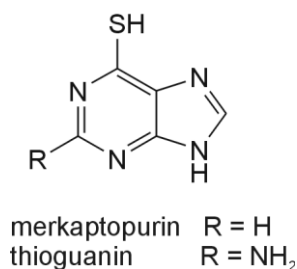
1.2 Biologické účinky sloučenin s purinovým skeletem

Puriny a jejich deriváty jsou velmi dobře známé pro své rozmanité biologické účinky, které jsou uplatňovány v řadě oborů. Jedním z nich je farmacie, využívající purinové látky k léčbě mnoha druhů onemocnění. Dále jsou využívány v biochemických oborech, jako inhibitory sulfotransferáz, fosfodiesteráz, cyklin-dependentních kináz, proteinu tepelného šoku 90 (HSP90), agonisté a antagonisté adenosinových receptorů nebo jako induktory interferonů. Vysoká biologická účinnost purinového farmakoforu je dána blízkou strukturní příbuzností s ATP a GTP a možností kombinace velkého množství substituentů v polohách C2, C6, C8 a N9 purinového skeletu^{5,7}.

Látek, které ve své struktuře obsahují purinový skelet a vykazují léčebné účinky je velké množství. Proto jsou níže zmíněny pouze sloučeniny, které jsou strukturně podobné látkám, jejichž příprava byla v rámci předložené bakalářské práce studována.

1.2.1 Antimetabolity

Antimetabolity patří do velké skupiny cytostatik, tedy látek zpomalujících či zastavujících růst a rozmnožování buněk nebo dokonce způsobujících jejich destrukci. Své uplatnění nachází v léčbě nádorových onemocnění či leukemie. Antimetabolity jsou strukturní analoga přirozených metabolitů, která jsou po vstupu do metabolického procesu schopna zablockovat některý z jeho stupňů. Ukazuje se, že pomocí antimetabolitů jsou nejnáze ovlivnitelné procesy, které vedou k syntéze nukleotidů a nukleových kyselin. Největší význam v terapii nádorových onemocnění mají proto antimetabolity kyseliny listové, která hraje významnou roli při biosyntéze purinových a pyrimidinových bází, a antagonisté pyrimidinových a purinových nukleotidů^{6,7,8}. Na bázi purinu patří do této skupiny 6-merkaptopurin a 6-thioguanin (Obrázek 3), které mají významnou antineoplastickou aktivitu. Používají se k léčbě akutní leukemie a v chemoterapii neoplasií (nádorových buněk). Jejich účinek spočívá v inkorporaci do DNA i RNA a jejich vliv na T-lymfocyty^{7,8,9}.



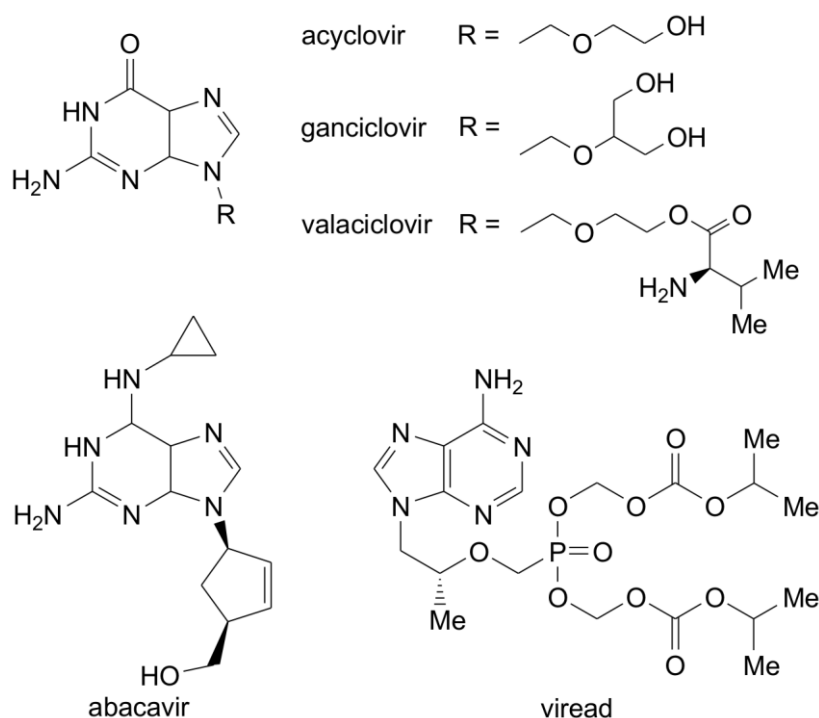
Obrázek 3 – Strukturní vzorce vybraných purinových antimetabolitů.

1.2.2 Antivirotika

Viry (někdy též nazývány nukleoproteiny) představují intracelulární parazity, patřící mezi nejjednodušší formy života. Jejich struktura je tvořena pouze vláknem DNA či RNA s proteinovým obalem. Viry nemají vlastní metabolický aparát, pronikají proto do buňky hostitele, kde probíhá jejich replikace a syntéza enzymů z vlastní DNA či RNA^{8,9}.

Antivirotika na bázi purinového skeletu jsou především látky inhibující syntézu nukleových kyselin virů. Jedná se o různé strukturní modifikace nukleových bází a především nukleotidů či nukleosidů, které mají pozměněnou strukturu báze, cukerné složky či fosforylu. Dojde-li k zabudování atypického nukleotidu působícího jako antimetabolit do virové DNA (RNA), ztrácí parazit schopnost replikace^{8,9}.

Acyclovir (ZoviraxTM) a valaciclovir (resp. valacyclovir, prolečivo, které se *in vivo* přeměňuje na acyclovir) působí proti skupině herpetických virů, jakými jsou např. opar či genitální herpes. Významným purinovým antivirotikem je také ganciclovir, který vykazuje ve srovnání s acyclovirem silnější účinky. Ganciclovir se v klinické praxi používá při léčbě cytomegalovirů (viry se schopností zvětšovat hostitelské buňky) a také u pacientů trpících syndromem získaného selhání imunity (AIDS; z angl. Acquired immunodeficiency syndrome). Dalším významným antivirotikem je 2,6,9-trisubstituovaný purin obecně známý jako abacavir. Tato látka vystupuje jako inhibitor reverzní transkriptázy a může být tedy aplikována pacientům, u nichž se projevila přítomnost viru HIV (z angl. Human immunodeficiency virus)^{8,9}. Neopomenutelným léčivem je Viread[®], který je velmi aktivní vůči HIV. Je substrátem i inhibitorem reverzních transkriptáz, přičemž působí jako terminátor řetězce. Výhodou jeho užívání je neschopnost buňky vytvářet rezistentní mutanty HIV^{8,9}. Strukturální vzorce všech výše komentovaných látek jsou uvedeny na Obrázku 4.



Obrázek 4 – Strukturální vzorce vybraných antivirotik s purinovým skeletem.

1.2.3 Inhibitory cyklin-dependentních kináz

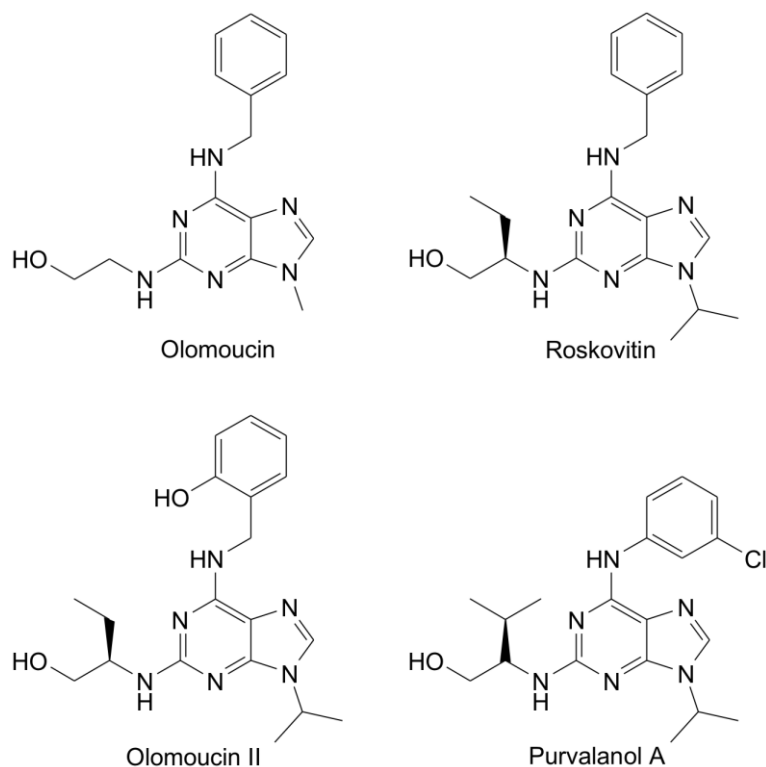
Cyklin-dependentní kinázy (CDK) patří mezi serin/threonin proteinkinázy, které hrají významnou roli při buněčném dělení. Mohou se však také podílet na regulaci transkripce,

řízení diferenciaci buněk, signalizaci bolesti, fyziologii nervových buněk či navození buněčné smrti. CDK katalyzují fosforylaci proteinů na hydroxylových skupinách serinu a threoninu, a tím indukují aktivaci proteinů regulující fáze buněčného cyklu, která bývá v nádorových buňkách často výrazně změněna. Na CDK, které zastávají funkci katalytickou, se váží cykliny, specializované bílkoviny s regulační funkcí, které umožní změnu konformace CDK na aktivní formu. Díky jejich vlastnostem jsou CDK využívány ve vývoji protinádorových léčiv. Lidský genom kóduje 20 CDK, z nichž pouze pět je přímo zapojeno do řízení buněčného cyklu (jedná se o CDK1–3, CDK4, CDK6). Druhou skupinou (CDK7–11) jsou aktivátory transkripce, neboť fosforylací aktivují RNA polymerázu II a některé jiné transkripční regulátory^{5,7,9,10,11,12}.

Genetické a epigenetické změny poskytují buňkám růstové zvýhodnění a tím dochází k nádorové transformaci. Dochází k mutaci buněk, u kterých probíhá permanentní mitogenní stimulace, což vede k nekontrolovatelnému množení transformované buněčné populace a tím k růstu nádoru¹⁰.

Purinové deriváty, substituované v polohách 2, 6 a 9, jsou jedny z nejstarších inhibitorů CDK. Do této skupiny patří např. olomoucín, jehož cytostatický účinek nepatří k největším, ale jeho vlastnosti, jako antimitotický účinek a snadná modifikovatelnost jeho struktury, byly základem pro výzkum dalších podobných látek jako je roskovitin a olomoucín II. Tato analoga vykazují až 20krát vyšší inhibiční účinek než olomoucín, mají specifitější účinky a větší klinický potenciál. Dále sem patří purvalanol A, který zastavuje mitózu v lidských fibroblastech při přechodu G₁/S a v G₂/M fázi a inhibuje tak CDK1 a CDK2. Roskovitin a purvalanol A jsou ve II. fázi klinického testování. Strukturální vzorce jednotlivých nízkomolekulárních inhibitorů CDK jsou uvedeny na Obrázku 5 (cit.^{5,7,9,10,11,12}).

Kromě protirakovinných účinků některých inhibitorů CDK je lze použít i v léčbě neurodegenerativních onemocnění (Parkinsonova, Alzheimerova choroba), kardiovaskulárních onemocnění, virové infekce (HIV, Herpes, cytomegaloviry, papilomaviry) a také v léčbě parazitů (*Plasmodium*, *Trypanosomy*, *Leishmania*)⁷.



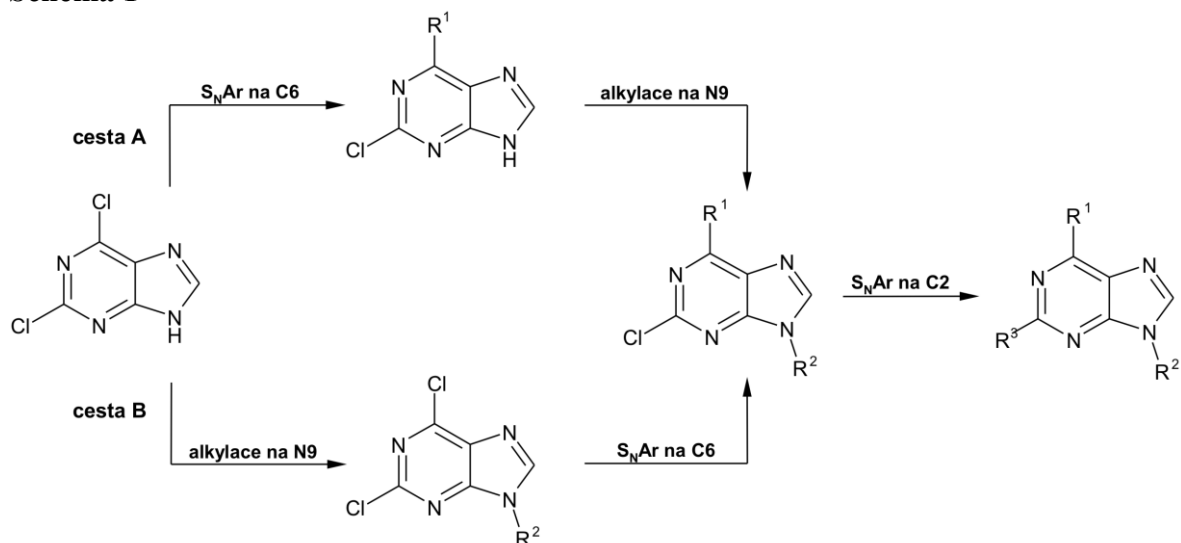
Obrázek 5 – Strukturní vzorce vybraných purinových inhibitorů CDK.

1.3 Možnosti přípravy 2,6,9-trisubstituovaných purinů

Při přípravě nových sérií 2,6,9-trisubstituovaných purinů se velmi často vychází z dihalogenpurinů, zejména pak z komerčně dostupného 2,6-dichlor-9*H*-purinu^{13,14}, případně z jiných sloučenin podobného typu, např. 2-fluor-6-chlor-9-isopropyl-9*H*-purinu nebo 6-chlor-2-jod-9-isopropyl-9*H*-purinu¹⁵.

V případě, že je výchozí sloučeninou 2,6-dichlor-9*H*-purin, je obecně možné postupovat dvěma základními cestami (Schéma 1). První cesta (na Schématu 1 označena jako cesta A) zahrnuje nukleofilní aromatickou substituci (S_NAr) atomu chloru na C6 purinového kruhu v prvním kroku, následovanou alkylací do polohy 9. Při volbě cesty B jsou oba výše zmíněné kroky provedeny v opačném pořadí tzn., že alkylace výchozího 2,6-dichlor-9*H*-purinu je uskutečněna v prvním a nukleofilní substituce v poloze 6 ve druhém reakčním kroku. Společnou pro obě komentované cesty je S_NAr atomu chloru na C2 purinového kruhu⁵.

Schéma 1



Volba cesty B se jeví jako vhodnější při syntéze série sloučenin obsahujících stejný substituent v poloze 9 a to i přes skutečnost, že při alkylation dochází k tvorbě dvou izomerů (N7 a N9). Naopak při volbě cesty A je alkylation prováděna až ve druhém kroku, což v případě navázání objemného substituentu v prvním kroku vede k selektivní alkylation do polohy 9.

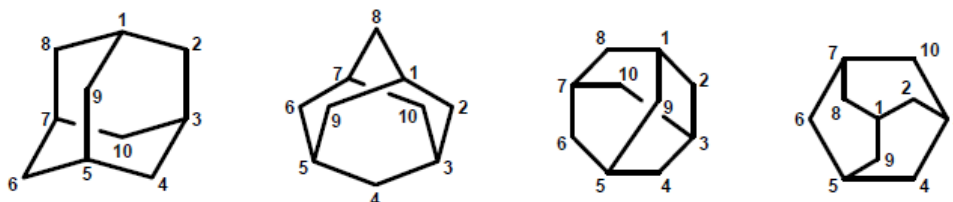
Není na místě se dále v této kapitole zabývat možnostmi syntézy jednotlivých kroků, které jsou popsány v literatuře. Za zmínku snad jen stojí, že vyjma klasických metod organické syntézy prováděných v roztoku, byla popsána řada dalších, jako např. mikrovlnami asistované syntézy^{16,17}, metody kombinatoriální chemie^{18,19}, či reakce v pevné fázi^{20,21}.

2 ADAMANTAN

2.1 Charakteristika adamantanu

Adamantan je polycyklický uhlovodík, jehož symetrie a jednoduchost přitahuje pozornost mnoha chemiků již od jeho objevení v roce 1932 prof. Stanislavem Landou, který ho izoloval z hodonínské ropy. Díky svým specifickým vlastnostem nachází využití zejména ve farmacii a elektrotechnickém průmyslu^{22,23}.

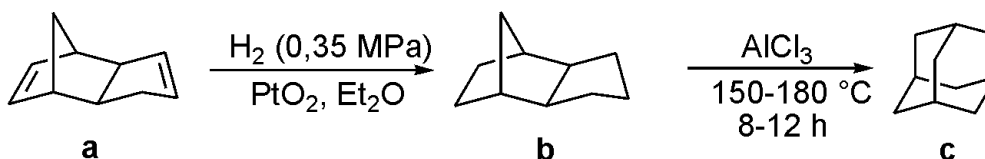
Tento polycyklický uhlovodík lze systematicky pojmenovat jako tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan. Tento název se však využívá jen zřídka, přičemž převládá triviální označení adamantan. Molekula adamantanu představuje rigidní systém, skládající se ze tří cyklohexanových kruhů v židličkové konformaci⁵.



Obrázek 6 – Možnosti vyjádření struktury adamantanu.

Adamantan byl nejdříve separován z ropných podílů, ale jeho koncentrace v hodonínské ropě byla velmi malá (0,02–0,03%), proto byl tento postup uplatňován pouze do doby objevení efektivnějších syntetických metod. Nejčastěji se pro výrobu adamantanu využívá postup uvedený na Schématu 2. V současné době patří tento postup, zejména pro svou jednoduchost, k nejvýznamnějším syntetickým cestám poskytujících nesubstituovaný adamantan. Principem této metody je hydrogenace dicyklopentadienu za vzniku tetrahydrodicyklopentadienu (Schéma 2a), který je v přítomnosti AlCl_3 zahříván na teplotu 150–180 °C po dobu 8–12 hodin (Schéma 2b). Tento postup umožňuje získat adamantan ve výtěžku kolem 15–20 % (cit.^{5,22,23,24}).

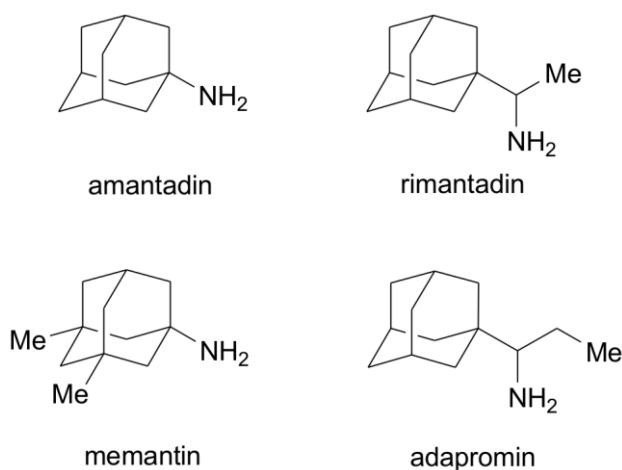
Schéma 2



2.2 Aplikace adamantanu v chemii léčiv

Své využití nachází adamantan a jeho deriváty především v chemii léčiv. Poprvé byly biologické účinky adamantanu popsány v roce 1964, když Davies publikoval výsledky výzkumu virostatických účinků 1-adamantylaminu, který se triviálně označuje jako amantadin či obchodními názvy Symmetrel či Symadine^{5,22,23,24}.

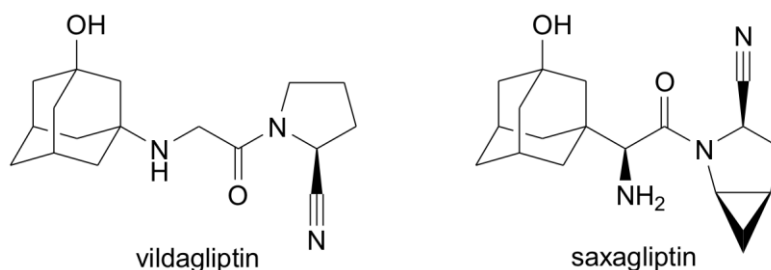
Aplikaci sloučenin s adamantanovým skeletem ve farmacii lze rozdělit do dvou základních oblastí. První směr charakterizuje skupina relativně jednoduchých adamantanových derivátů, vykazující biologické účinky úzce spojené s přítomností adamantylové skupiny. Mezi tyto deriváty patří zmíněný amantadin, u kterého se však ukázalo, že je poměrně neurotoxický. Proto se dnes využívá hlavně jeho dopamirgenních účinků na CNS (dopaminergika potlačují příznaky Parkinsonovy choroby). Dále sem můžeme zařadit rimantadin (obchodní název Flumadine[®]) a adapromin, které jsou využívány jako účinné protivirové látky místo amantadinu. Tyto látky nepřechází přes mozkomíšni bariéru a nemají proto vedlejší účinky na CNS. Jejich účinek při léčbě chřipky typu A a B spočívá v inhibici dekapidační fáze virové reprodukce. Do této skupiny můžeme zařadit také memantin, účinnou látku při léčbě Alzheimerovy choroby. Strukturální vzorce zmíněných jednoduchých derivátů adamantanu jsou znázorněny na Obrázku 7 (cit.^{5,8,22,23,24}).



Obrázek 7 – Jednoduché deriváty adamantanu používané v klinické praxi.

Druhou oblast využití adamantanu v medicíně představují strukturní modifikace léčiv s již popsány biologickými účinky. Při strukturních obměnách se musí postupovat tak, aby nebylo dotčeno aktivní místo původní molekuly (tzv. farmakofor), ale také, aby objemný adamantanový substituent byl ve vhodné vzdálenosti od farmakoforu. Blízká vzdálenost adamantanového skeletu od aktivního místa molekuly může vést ke snížení nebo dokonce ke ztrátě biologické aktivity. Adamantan je vysoce lipofilní, což může vést ke snazšímu průniku molekuly přes buněčnou membránu, rychlejší distribuci léčiva v organismu či jeho snadnější dostupnosti v místě působení. Možným důsledkem těchto vlastností může být snížení dávky léčiva při zachování jeho původní účinnosti^{22,23,24}.

Mezi skupinu strukturně modifikovaných látek se řadí např. saxagliptin a vildagliptin (Obrázek 8). Tyto látky patří mezi antidiabetika inhibující dipeptidyl peptidázu 4 (DPP-4), což je enzym skládající se ze 766 aminokyselin, který je přítomen v řadě tkání i v krevním séru. DPP-4 inaktivuje tzv. inkretiny stimulující uvolňování insulinu a potlačující uvolňování glukagonu. Inhibice DPP-4 tak vede ke snížení hladiny glukosy v krvi^{5,9,24}. Vildagliptin je v současné době schválen pro užívání v Evropě, jeho obchodní název je Galvus[®]. Saxagliptin, známý také pod obchodním názvem Onglyza[™] byl již schválen ke komerčnímu užívání v USA.



Obrázek 8 – Strukturní vzorce vildagliptinu a saxagliptinu.

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Teploty tání (t_f) byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Retenční faktory (R_f) byly určeny TLC analýzou při použití destiček typu Alugram Sil G/UV firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs chloroform/methanol v poměru 8/1 (v/v). NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance 500 při frekvenci 500,13 MHz (^1H) a 125,77 (^{13}C). Jako interní standard bylo použito rozpouštědlo δ (reziduální DMSO- d_5) = 2,50 ppm; ^{13}C : $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39,52$ ppm). Při vypisování protonových spekter byly použity zkratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet. Infračervená spektra byla měřena na spektrometru FT-IR Nicolet 3000 v podobě KBr tablet. Symboly použité při vypisování spekter značí intenzitu daného absorpčního pásu: w = slabá, m = středí, s = silná, pro šířku b = široký pás. Pro kvantitativní analýzu reakčních směsí byl použit plynový chromatograf Shimadzu GCMS 2010 v kombinaci s hmotnostním spektrometrem Shimadzu QP-2010 (GC-EI-MS) vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem. Chromatografická kolona: Supelco SLB-5ms (30 m; 0,25 mm). Teplotní program: 100 °C/7 min, 25 °C/min zvýšení na teplotu 250 °C, jež byla držena patřičně dlouhou dobu. Teplota nástřiku: 250 °C. Iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Jako nosný plyn bylo použito helium s konstantním průtokem 38 cm \cdot s $^{-1}$. Při vypisování hmotnostních spekter byly brány v úvahu signály s relativním zastoupením alespoň 5% (neplatí pro molekulové ionty). Charakterizace vybraných fragmentů pozorovaných v hmotnostních spektrech je uváděna v závorce za hodnotnou m/z . U sloučenin, které ve své struktuře obsahují halogen (Cl, Br), jsou brány v úvahu také jednotlivé izotopy.

Použité reaktanty (např. adamantan-1-karboxylová kyselina (**1**), 2,6-dichlor-9H-purin (**4**), diisopropylazodikarboxylát, trifenylofosfin), činidla a rozpouštědla byla zakoupena z komerčních zdrojů a používána bez dalšího čištění.

4 SYNTÉZA POŽADOVANÝCH SLOUČENIN

4.1 Příprava jednoduchých derivátů adamantanu

4.1.1 1-Adamantylmethanol (2)

1-Adamantylmethanol (2) byl připraven mírně modifikovaným literárním postupem²⁵. Do trojhrdlé baňky o objemu 500 cm³ obsahující 100 cm³ bezvodého diethyletheru bylo během 30 minut po částech přidáno 6,0 g (159,0 mmol) Li[AlH₄]. Do vzniklé suspenze, jež byla během přidávání redukčního činidla chlazena směsí voda/led, bylo během 20 minut přidáno 10,0 g (55,5 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny (1). Po přidání všech reaktantů byla reakční směs míchána za laboratorní teploty po dobu 3 hodin a následně dalších 8 hodin refluxována pod ochrannou argonovou atmosférou. Další porce redukčního činidla (1,0 g; 26,3 mmol) byly přidávány do úplného spotřebování výchozí kyseliny (monitorováno pomocí GC-EI-MS). Po ukončení reakce bylo do směsi opatrně přidáno 7,5 cm³ destilované vody, 7,5 cm³ 15%-ního vodného roztoku hydroxidu sodného a 22,5 cm³ destilované vody v uvedeném pořadí. V okamžiku vytvoření bezbarvé suspenze byla směs přefiltrována za sníženého tlaku, filtrát promyt 4 × 20 cm³ 1,16M roztokem uhličitanu draselného a vysušen nad síranem sodným. Odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce (RVO) byl získán surový produkt v podobě bezbarvého krystalického prášku. Čistá titulní látka byla získána krystalizací z hexanu v podobě bezbarvých jehlic ve výtěžku 6,3 g (68 %); *t*_f = 118–121 °C.

GC-EI-MS (*t*_R = 11,71 min): 166 (M⁺, 4), 136 (AdH, 11), 135 (Ad, 100), 107 (9), 93 (18), 91 (6), 79 (19), 77 (6), 67 (8), 41 (8) *m/z* (%).

4.1.2 1-(Brommethyl)adamantan (3)

Do baňky obsahující 435 cm³ HBr bylo, za vzniku tmavě žlutého roztoku, přidáno 86 g (380 mmol) bromidu zinečnatého a 25 g (150 mmol) 1-adamantylmethanolu (2). Směs byla za stálého míchání refluxována. K úplnému rozpuštění 1-adamantylmethanolu (2) došlo přibližně po 1 hodině. Průběh reakce byl monitorován každé 2 hodiny pomocí GC-EI-MS, přičemž po 8 hodinách nebyl v získaném chromatogramu pozorován pík výchozího alkoholu (2) a reakce mohla být ukončena. Nejprve byla reakční směs ponechána ke zchlazení na laboratorní teplotu. V důsledku ochlazení organického podílu, který se

v průběhu provádění reakce odděloval od vodné fáze, se na hladině vytvořila křusta, která byla opatrně rozbita a směs zfiltrována. Filtrát byl extrahován $6 \times 20 \text{ cm}^3$ diethyletheru (DEE) a pevné podíly byly v DEE rozpuštěny. Spojené organické podíly byly promyty $2 \times 20 \text{ cm}^3$ nasyceného roztoku chloridu sodného a vysušeny nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na RVO byl získán hnědý krystalický prášek. Světle hnědé krystaly čisté látky byly získány krystalizací surového produktu z hexanu ve výtěžku 30 g (87 %); $t_f = 34\text{--}37 \text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 2906 (s), 2846 (s), 1450 (m), 1268 (m), 1232 (s), 1090 (w), 968 (w), 913 (w), 860 (w), 646 (m), 619 (w), 561 (w) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_R = 9,50 \text{ min}$): 230 ($\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})$, 1), 228 ($\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})$, 1), 149 (AdCH₂, 7), 136 (AdH, 10), 135 (Ad, 100), 93 (17), 91 (8), 79 (14), 77 (5), 41 (7) m/z (%).

4.1.3 1-(Jodmethyl)adamantan (5)

Titulní látka byla připravena mírně modifikovaným literárním postupem²⁶. Do baňky o objemu 100 cm^3 bylo přidáno 7,7 g (54,1 mmol) P₂O₅ a poté 14,1 cm^3 (252,6 mmol) H₃PO₄. Vzniklá suspenze byla míchána za zvýšené teploty, dokud nedošlo k rozpuštění veškerého P₂O₅. Po úplném rozpuštění P₂O₅ bylo do vzniklého roztoku přidáno 5,4 g (36,1 mmol) jodidu sodného, přičemž se barva reakční směsi změnila z bezbarvé na žlutou. Nakonec byly do směsi přidány 3 g (18,0 mmol) 1-adamantylmethanolu (2). Reakční směs byla zahřívána v olejové lázni při teplotě 115 $^\circ\text{C}$ pod ochrannou argonovou atmosférou. V okamžiku spotřebování veškerého výchozího alkoholu 2 byla reakce ukončena a zpracována. Reakční směs, do které bylo přidáno 25 cm^3 H₂O, byla extrahována diethyletherem ($5 \times 15 \text{ cm}^3$), spojené organické podíly byly promyty $2 \times 5 \text{ cm}^3$ Na₂S₂O₃ (5% vodný roztok), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Čistý produkt byl získán krystalizací z hexanu v podobě nažloutlých krystalků ve výtěžku 4,34 g (80 %); $t_f = 44\text{--}48 \text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 2910 (s), 2898 (s), 2927 (s), 2846 (s), 2669 (w), 2664 (w), 1450 (w), 1412 (w), 1363 (w), 1340 (w), 1315 (w), 1279 (w), 1261 (w), 1194 (m), 580 (m) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_R = 13,08 \text{ min}$): 276 (M^+ , 1), 150 (12), 149 (AdCH₂, 100), 107 (14), 93 (27), 92 (7), 91 (13), 81 (15), 79 (18), 77 (9), 69 (5), 67 (16), 55 (6), 41 (13) m/z (%).

4.2 Příprava 2,6,9-trisubstituovaných purinů

4.2.1 *N*-Benzyl-2-chlor-9*H*-purin-6-amin (6)

Titulní látka byla připravena mírně modifikovaným literárním postupem¹³. V baňce o objemu 50 cm³ bylo rozpuštěno 100 mg (0,53 mmol) 2,6-dichlor-9*H*-purinu (4) v 2,5 cm³ butan-1-olu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno 68 mg (0,64 mmol) benzylaminu a 86 mg (0,85 mmol) triethylaminu v uvedeném pořadí. Vzniklý roztok byl míchán při teplotě 110 °C pod chlorkalciovým uzávěrem, přičemž byl pozorován postupný vznik bezbarvé sraženiny. Po ukončení reakce (monitorováno pomocí TLC, chloroform/methanol, 8/1, v/v) byl vzniklý pevný podíl odfiltrován, promyt 3 × 2 cm³ ledového butan-1-olu a důkladně vysušen na RVO. Získaný produkt byl dále používán bez nutnosti další purifikace.

Čistá titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 103 mg (76 %); $t_f = 292\text{--}295$ °C; $R_f = 0,17$ (chloroform/methanol, 8/1, v/v).

¹H NMR (DMSO): δ 4,65 (s, 2H, C⁶NHCH₂Ph); 7,24 (m, 1H, Ph); 7,32–7,36 (m, 4H, Ph); 8,13 (s, 1H, NC⁸HN); 8,60 (s, 1H, C⁶NHCH₂Ph); 13,00 (s, 1H, N⁹H) ppm. ¹³C NMR (DMSO): δ 43,6 (CH₂); 127,3 (CH); 127,9 (CH); 128,8 (CH); 140,0 (C); 153,4 (C) ppm. IR (KBr): 3209 (w), 3026 (w), 2807 (m), 2703 (w), 1632 (s), 1553 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1351 (m), 1248 (s), 1228 (w), 1136 (m), 1077 (w), 1028 (w), 941 (m), 865 (w), 787 (m), 750(m), 698(m) cm⁻¹. GC-EI-MS ($t_R = 30,8$ min): 261(M⁺(³⁷Cl), 19), 260 (15), 259(M⁺(³⁵Cl), 58), 258 (19), 224 (9), 182 (6), 154 (8), 153 (5), 119 (17), 107 (8), 106 (100), 92 (12), 91 (67), 79 (10), 77 (8), 65 (27), 63 (5), 51 (7) m/z (%).

4.2.2 2-Chlor-*N*-fenyl-9*H*-purin-6-amin (7)

Titulní látka byla připravena analogickým postupem jako předchozí purin 6 (kap. 4.2.1) z výchozích navážek: 500 mg (2,65 mmol) 2,6-dichlor-9*H*-purinu (4), 296 mg (3,17 mmol) anilinu, 428 mg (4,23 mmol) triethylaminu a 12 cm³ butan-1-olu.

Čistá titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 457 mg (70 %); $t_f = 288\text{--}290$ °C; $R_f = 0,21$ (chloroform/methanol, 8/1, v/v).

¹H NMR (DMSO): δ 7,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, Ph); 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ph); 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ph); 8,29 (s, 1H, NC⁸HN); 10,13 (s, 1H, C⁶NHPh); 13,18 (s, 1H, N⁹H) ppm. ¹³C NMR (DMSO): δ 120,8 (CH), 123,1 (CH); 128,3 (CH); 138,7 (C); 140,7 (C);

151,9 (C) ppm. IR (KBr): 3136 (w), 3039 (m), 3006 (m), 2781 (m), 2638 (w), 1633 (s), 1560 (s), 1496 (s), 1433 (m), 1254 (m) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_R = 28,3$ min): 247 ($\text{M}^{+}({}^{37}\text{Cl})$, 30), 246 (47), 245 ($\text{M}^{+}({}^{35}\text{Cl})$, 90), 244 (100), 211 (9), 210 (60), 209 (8), 206 (7), 156 (12), 134 (7), 129 (11), 123 (5), 122 (5), 119 (6), 116 (7), 105 (15), 104 (19), 103 (10), 102 (6), 92 (13), 91 (8), 78 (9), 77 (62), 76 (8), 73 (9), 66 (6), 65 (21), 64 (8), 63 (7), 53 (8), 52 (6), 51 (31) m/z (%).

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

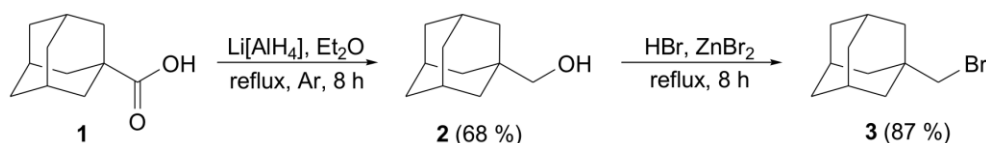
5 SYNTÉZY A STRUKTURA PŘIPRAVENÝCH LÁTEK

V následujících kapitolách budou popsány výsledky získané během řešení předložené bakalářské práce. Komentovány tak nebudou jen experimenty, které poskytly předpokládané sloučeniny, ale také syntézy, jež nevedly k požadovanému cíli. U vybraných sloučenin budou také diskutovány výsledky některé z metod strukturní analýzy, pomocí nichž byla navrhována struktura připravených látek.

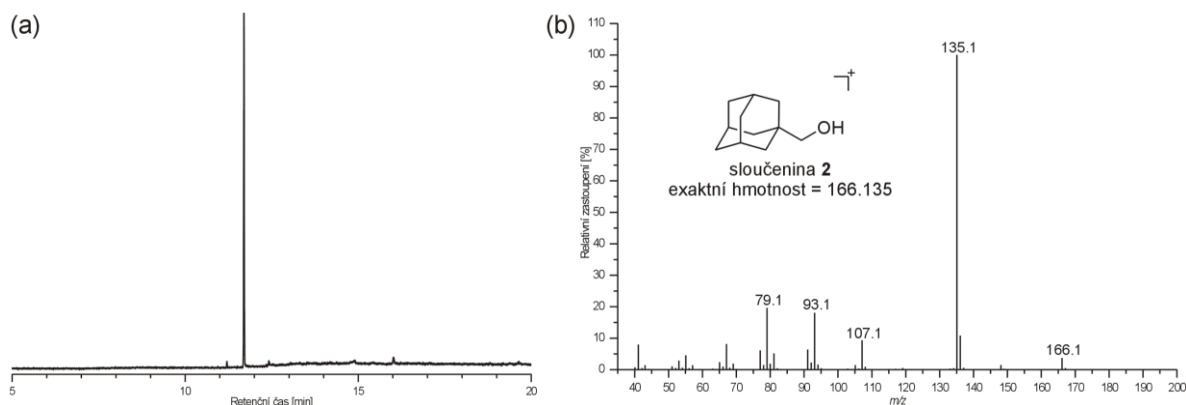
5.1 Příprava 1-(brommethyl)adamantanu a jeho reakce s 2,6-dichlor-9H-purinem

Vzhledem k úmyslu zavést do polohy 9 purinového kruhu 1-adamantylový substituent byly nejprve provedeny reakce vedoucí k přípravě bromderivátu **3** (Schéma 2), který byl následně použit jako reaktant při pokusech o alkylation 2,6-dichlor-9H-purinu.

Schéma 3

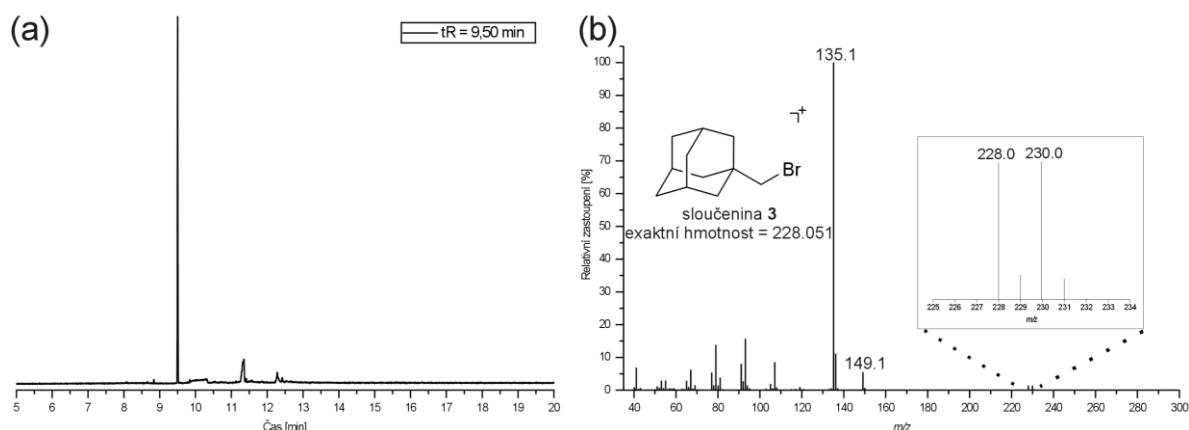


Reakcí komerčně dostupné adamantan-1-karboxylové kyseliny (**1**) se silným redukčním činidlem (Li[AlH₄]) v bezvodém diethyletheru, který byl nasušen bezprostředně před prováděním dané reakce, byla ve výtěžku 68 % získána sloučenina **2**. Reakce probíhala 8 hodin pod ochrannou argonovou atmosférou, přičemž požadovaný produkt byl v uspokojivé čistotě získán až krystalizací z hexanu. Nejen čistota, ale také struktura sloučeniny **2** byla prokázána pomocí analýzy GC-MS (Obrázek 9). Na Obrázku 9a je uvedena část chromatogramu získaného metodou GC-MS, kdy retenční čas sloučeniny **2** za daných podmínek činil 11,71 minuty. V hmotnostním spektru alkoholu **2** se vyjma signálu o m/z 166 odpovídajícímu molekulovému iontu vyskytuje rovněž signál 135 m/z odpovídající 1-adamantylu, který vzniká odtržením z původní molekuly v důsledku ionizačního procesu. Vzhledem k jeho intenzitě (100 %), lze tento fragment označit jako tzv. základní pik. Za zmínku rovněž stojí, že nízká intenzita molekulového iontu není, za daných podmínek (70 eV, 200 °C) u tohoto typu sloučenin nikterak překvapivá.



Obrázek 9 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **2**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **2** (a), hmotnostní spektrum látky **2** získané metodou EI-MS (b).

Následnou bromací 1-adamantylmethanolu (**2**) v prostředí HBr byla připravena sloučenina **3**. Po krystalizaci surového produktu z hexanu byla požadovaná látka izolována v podobě světle hnědých krystalků ve výtěžku 87 %. Také tato sloučenina byla analyzována metodou GC-EI-MS. Výsledek provedené analýzy je uveden na Obrázku 10.

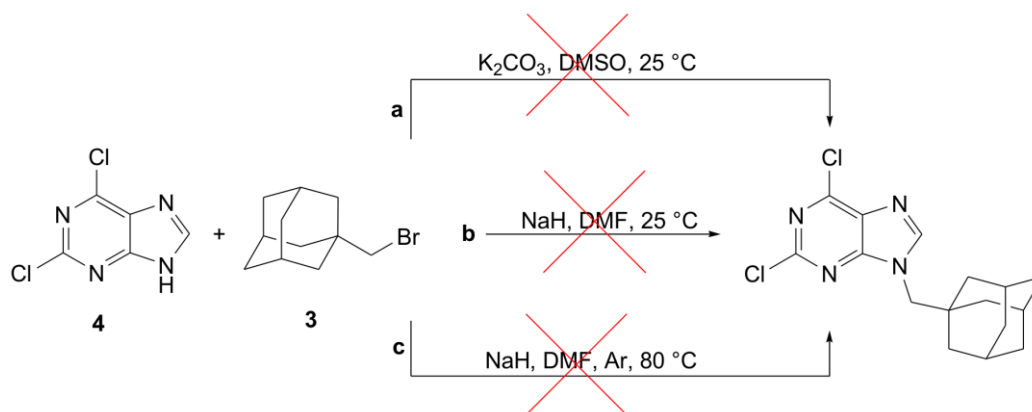


Obrázek 10 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **3**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **3** (a), hmotnostní spektrum látky **3** získané metodou EI-MS (b).

Po úspěšné přípravě sloučeniny (**3**) bylo přistoupeno k reakcím této látky s 2,6-dichlor-9*H*-purinem (**4**) s cílem připravit 2,6-dichlor-9-(1-adamantylmethyl)-9*H*-purin (Schéma 4).

Jako první byl proveden pokus, v němž byl výchozí dihalogenpurin **4** ponechán reagovat s bromderivátem **3** v přítomnosti uhličitanu draselného jako báze. Jako rozpouštědlo byl použit dimethylsulfoxid. Reakce byla prováděna za laboratorní teploty pod chlorkalciovým uzávěrem (Schéma 4a). Ani po 5 dnech provádění reakce nebyl pomocí TLC pozorován vznik požadovaného produktu. Z tohoto důvodu byla reakce ukončena. Vzhledem k malému množství použitých reaktantů nebyly tyto látky regenerovány.

Schéma 4



Následně byla vyzkoušena reakce sloučenin **3** a **4** v přítomnosti silnější báze, a sice hydridu sodného. Reakce byla prováděna opět za laboratorní teploty v dimethylformamidu jako rozpouštědle (Schéma 4b). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (petrolether/ethyl-acetát, 1/1, v/v nebo chloroform/methanol, 8/1, v/v) nicméně ani v tomto případě nedošlo k tvorbě žádného produktu (vyjma výchozího purinu **4** nebyla na TLC pozorována žádná další látka).

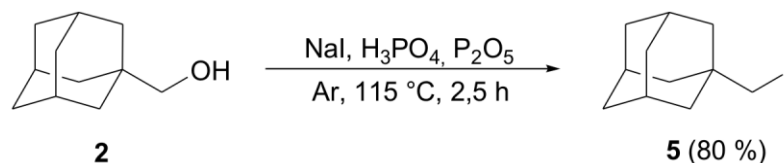
Posledním pokusem za využití 1-(brommethyl)adamantanu (**3**) jakožto alkylačního činidla byla reakce této látky s dihalogenpurinem **4** za použití stejné báze jako v posledním experimentu. Rozdílem bylo provádění reakce pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 80 °C (Schéma 4c). Také v tomto případě byl průběh reakce sledován pomocí TLC, avšak ani za těchto podmínek nebyl z reakční směsi vyizolován požadovaný produkt.

5.2 Příprava 1-(jodmethyl)adamantanu a jeho reakce s 2,6-dichlor-9H-purinem

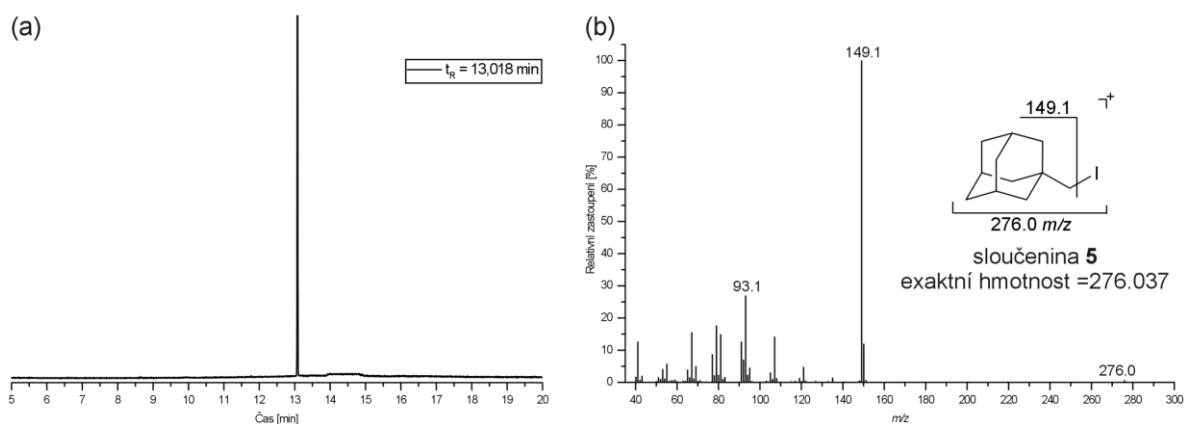
Vzhledem k tomu, že požadovaný purin obsahující v poloze 9 adamantanový substituent nebyl připraven za pomoci 1-(brommethyl)adamantanu (**3**) jako alkylačního činidla, byl proveden pokus o přípravu sloučeniny o vyšší alkylační schopnosti, a sice 1-(jodmethyl)adamantanu (**5**).

Požadovaný jodderivát byl úspěšně připraven reakcí 1-adamantylmethanolu (**2**) s jodidem sodným v přítomnosti P₂O₅ v kyselém prostředí. Reakce byla prováděna pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 115 °C (Schéma 5). Reakce byla ukončena po 2,5 hodinách (na základě analýzy GC-EI-MS). Požadovaný produkt byl získán krystalizací surového produktu z hexanu v podobě nažloutlých krystalků ve výtěžku 80 %.

Schéma 5



Po krystalizaci surového produktu z hexanu byly získané krystalky podrobeny analýze metodou GC-MS (Obrázek 11a). V získaném chromatogramu byla pozorována jediná látka, jejíž retenční čas za daných podmínek byl 13,02 minuty. Vzhledem k tomu, že retenční čas výchozího alkoholu **2** činí, za stejných podmínek, 11,71 minuty je zřejmé, že produkt získaný krystalizací tuto látku neobsahuje. Následným studiem získaného hmotnostního spektra (Obrázek 11b) bylo usouzeno, že se jedná o požadovaný jodderivát **5**, a to přesto, že molekulový iont o m/z 276 se ve spektru vyskytoval ve velmi nízké intenzitě. Jako základní pík byl pozorován signál o m/z 149 odpovídající struktuře AdCH_2^+ , jak je ostatně naznačeno na obrázku.



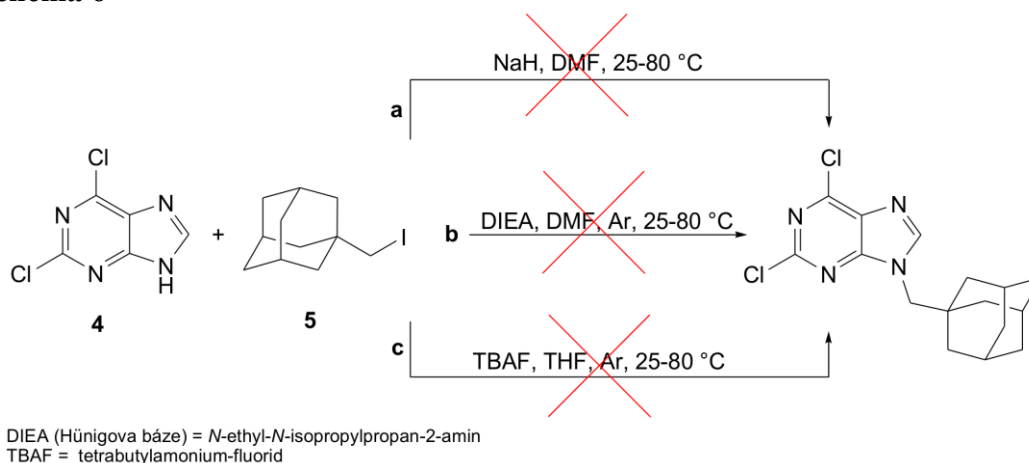
Obrázek 11 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **5**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **5** (a), hmotnostní spektrum látky **5** získané metodou EI-MS (b).

Po úspěšné přípravě sloučeniny **5** byla provedena série reakcí této látky s purinem **4**, jejichž cílem bylo připravit 2,6-dichlor-9-(1-adamantylmethyl)-9H-purin (Schéma 6).

Nejprve byla vyzkoušena reakce 2,6-dichlor-9H-purinu (**4**) s jodderivátem **5** v přítomnosti hydridu sodného jako báze (Schéma 6a). Použitým rozpouštědlem byl dimethylformamid. Reakce byla nejprve prováděna za laboratorní teploty, přičemž nebyl pozorován vznik žádného produktu. Z tohoto důvodu bylo přistoupeno ke zvýšení teploty na 80 °C. Nicméně, ani za těchto podmínek nebyl pomocí TLC pozorován posun reakce ve smyslu detekce neznámé látky absorbující v oblasti UV. Proto bylo přistoupeno ke

zpracování reakční směsi. Následným odpařením rozpouštědla na RVO byla získána surová směs obsahující nezreagované zbytky látek **4**, **5** a vznikající produkt. Jednotlivé komponenty byly odděleny pomocí sloupcové chromatografie, kde byl vznikající produkt vyzolován v podobě nažloutlého krystalického prášku v množství 25 mg. U této látky byla nejprve změřena teplota tání (227–232 °C), poté byla neznámá sloučenina analyzována na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí, který je vybaven elektrosprejovým ionizačním zdrojem (ESI-IT-MS). Nicméně ani v pozitivním ani v negativním skenovacím módu nebyly pozorovány žádné významné signály. Proto byl vzorek podroben analýze NMR, kdy bylo změřeno jednodimenzionální protonové spektrum. Ze získaných výsledků lze usuzovat, že vzniklá sloučenina neobsahuje adamantanový skelet (ve spektru nebyly pozorovány signály typické pro tento polycyklický uhlovodík). Bohužel, na základě provedených metod strukturní analýzy se nepodařilo s jistotou charakterizovat vzniklý produkt.

Schéma 6



Jako další pokus o přípravu požadované látky byla vyzkoušena reakce výchozího purinu **4** s 1-(jodmethyl)adamantanem (**5**) za použití jiné báze než v předchozím případě, a sice *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-aminu (DIEA, Hünigova báze), jak je znázorněno na Schématu 6b. Reakce byla prováděna pod ochrannou argonovou atmosférou, zpočátku za laboratorní teploty, avšak také v tomto případě bylo po cca 24 hodinách přistoupeno k zahřátí reakční směsi. Přibližně po 45 minutách došlo ke změně barvy směsi z nažloutlé na hnědočervenou, která dále přecházela v tmavě hnědou. Nicméně, pomocí TLC nebyl v reakční směsi detekován vznik žádného produktu.

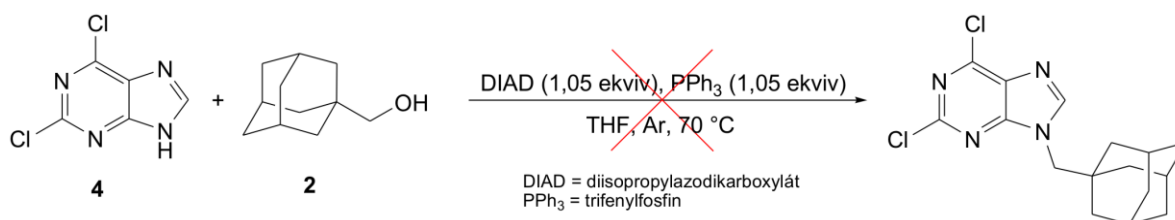
Poslední reakcí, ve které byl jako alkylační činidlo použit předešle připravený jodderivát **5**, byla tetrabutylamonium-fluoridem asistovaná alkylace (TBAF). Bohužel, ani reakcí purinu **4** se sloučeninou **5** v přítomnosti TBAF za použití tetrahydrofuranu jako rozpouštědla²⁷ nebyl požadovaný produkt připraven (Schéma 6c).

5.3 Reakce 1-adamantylmethanolu s 2,6-dichlor-9H-purinem

Po neúspěšných pokusech o zavedení adamantanového substituentu do polohy 9 purinového kruhu prostřednictvím dvou různých halogenderivátů, tedy 1-(brommethyl)adamantanu (**3**) a 1-(jodmethyl)adamantanu (**5**) bylo rozhodnuto provést syntézu požadované sloučeniny pomocí Mitsunobova couplingu²⁸.

Při provádění experimentu byl výchozí 2,6-dichlor-9H-purin (**4**) ponechán reagovat s předešle připraveným 1-adamantylmethanolem (**2**) v přítomnosti diisopropylazodikarboxylátu (DIAD) a trifenylofosfinu. Reakce byla prováděna při teplotě 70 °C pod ochrannou argonovou atmosférou v bezvodém tetrahydrofuranu, který byl nasušen bezprostředně před samotnou reakcí (Schéma 7).

Schéma 7



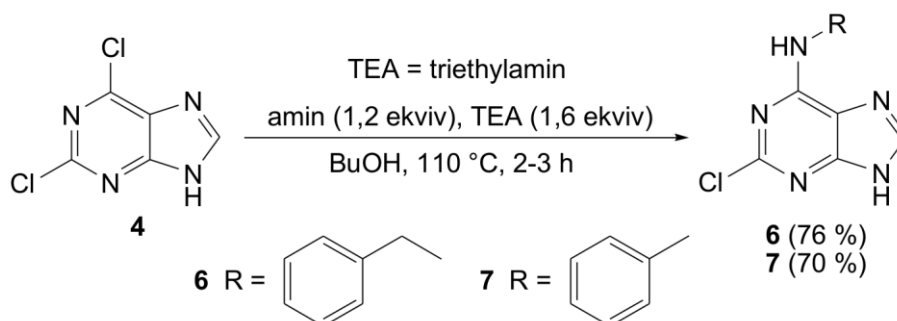
Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, přičemž po 6 hodinách byla reakce ukončena. Reakční směs byla zředěna destilovanou vodou, několikrát extrahována dichlormethanem a spojené organické podíly poté promyty nasyceným roztokem chloridu sodného. Surový produkt, získaný odpařením rozpouštědla na RVO, byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, chloroform/methanol, 8/1, v/v). Jako jediný produkt byl ve velmi malém množství vyizolován nažloutlý olej s tendencí krystalizovat při teplotě -15 °C. Z důvodu velmi malého množství vyizolovaného produktu, byla provedena pouze jeho analýza metodou ESI-IT-MS. Nicméně, ani v pozitivním, ani v negativním skenovacím módu nebyly pozorovány žádné signály poukazující na vznik požadovaného produktu.

5.4 S_NAr 2,6-dichlor-9H-purinu na C6

Vzhledem k tomu, že žádná z doposud komentovaných syntéz neposkytla požadovanou sloučeninu, která představuje významný intermediát pro syntézu požadované série 2,6,9-trisubstituovaných purinů, bylo rozhodnuto provést nukleofilní aromatické substituce atomu chloru v poloze 6 výchozího dihalogenpurinu **4** za použití dvou primárních aminů, a sice benzylaminu a anilinu. Získané produkty by poté mohly být použity jako výchozí látky při Mitsunobových reakcích namísto předešle používaného 2,6-dichlor-9H-purinu (**4**).

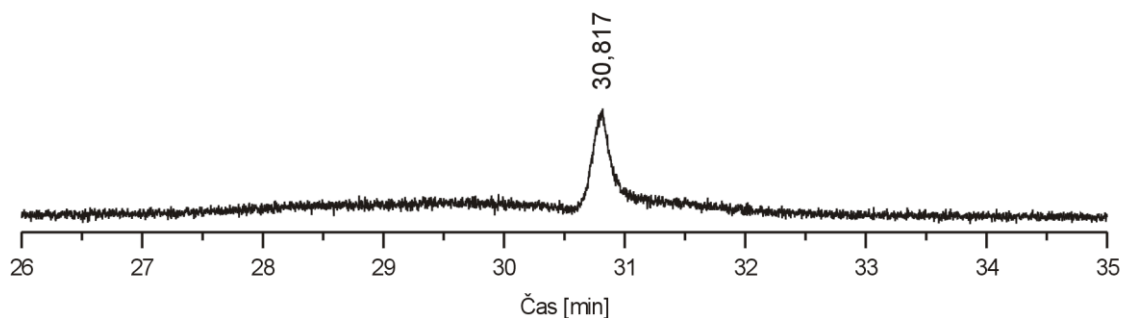
Při reakci výchozího 2,6-dichlor-9H-purinu (**4**) s benzylaminem, příp. anilinem byl jako báze použit triethylamin. Rozpouštědlem byl v obou případech butanol. Reakce probíhaly při teplotě 110 °C pod chlorkalciovým uzávěrem po dobu 2–3 hodin (Schéma 8). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (chloroform/methanol, 8/1, v/v). Produkty reakce, tedy sloučeniny **6** a **7** byly získány filtrací sraženiny vzniklé v reakční směsi v čistotě nevyžadující další purifikaci. Struktura obou látek byla potvrzena následujícími metodami strukturní analýzy: ¹H- a ¹³C-NMR, IR a GC-MS.

Schéma 8

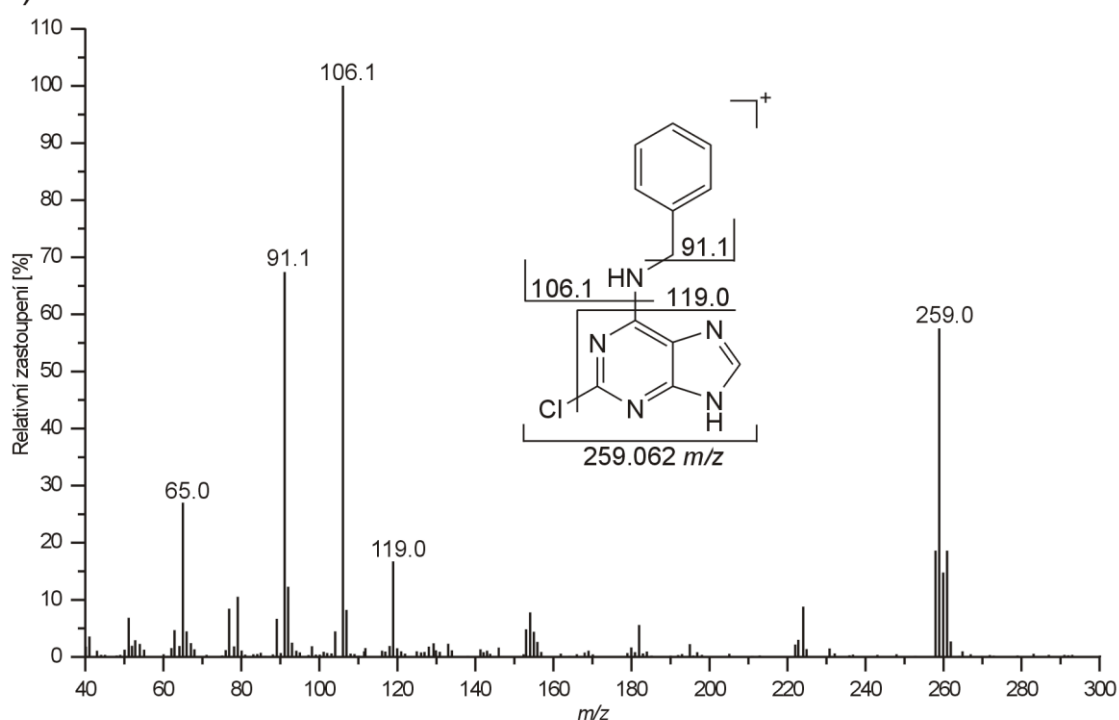


Na Obrázku 12 je uvedeno hmotnostní spektrum sloučeniny **6**, získané metodou GC-EI-MS, přičemž na Obrázku 12a je znázorněn výřez chromatogramu, z něhož je patrné, že za daných podmínek odpovídal retenční čas hodnotě 30,19 minuty. Součástí Obrázku 12b je hmotnostní spektrum prvního řádu získané metodou EI-MS spolu s navrženou fragmentací. Kromě signálu 259 *m/z* odpovídajícímu molekulovému iontu purinu **6**, byly v hmotnostním spektru této látky pozorovány další významné signály vznikající v důsledku fragmentace molekulového iontu v průběhu ionizačního procesu. Základním pikem komentovaného hmotnostního spektra je signál 106 *m/z* vznikající odtržením C₇H₈N z původní molekuly. Dalšími významnými fragmenty jsou signály o hodnotách 91 *m/z* (benzyl) a 119 *m/z* (purinový skelet postrádající H).

a)



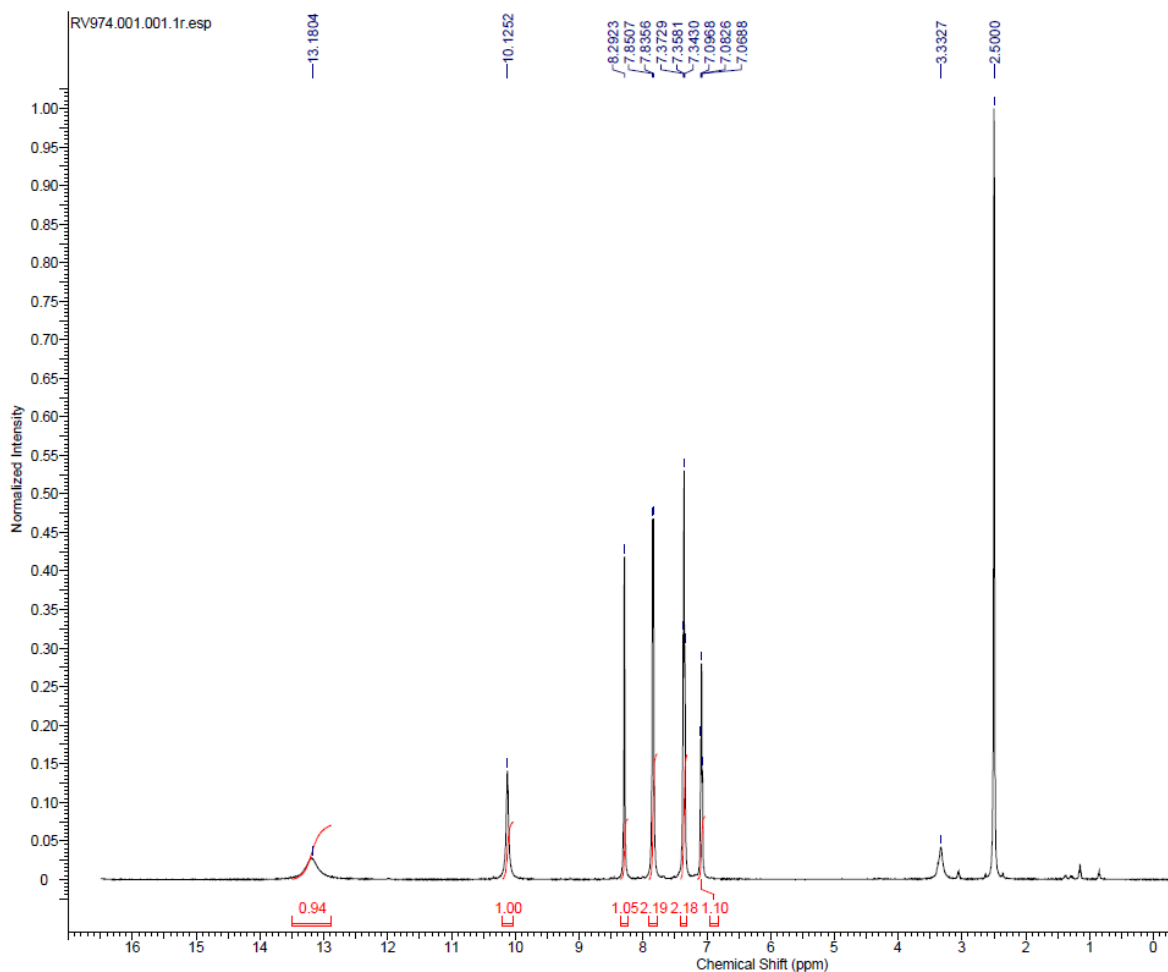
b)



Obrázek 12 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **6**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **6** (a), hmotnostní spektrum látky **6** získané metodou EI-MS (b).

Na Obrázku 13 je znázorněno jednodimenzionální protonové NMR spektrum sloučeniny **7**. Ve spektru lze nejprve pozorovat významný signál s posunem 2,50 ppm, který pochází z použitého rozpouštědla (DMSO- d_6) následovaný signálem pocházejícím z částečně deuterované molekuly vody (HDO). V oblasti 7,07–7,90 ppm byly pozorovány tři signály atomů vodíku pocházejících z fenylového substituentu vázaného přes aminoskupinu na atom uhlíku C6 purinového kruhu. Jako singlet s posunem 8,29 ppm byl pozorován atom vodíku z atomu uhlíku (C8) vázaného na dva atomy dusíku purinového

kruhu. Ve slabém magnetickém poli pak rezonovaly dva signály atomů vodíku, a sice atom vodíku pocházející z aminoskupiny vázané na C6 (10,13 ppm) a atom vodíku z atomu dusíku N9 (13,18 ppm). Uvedené spektrum mohlo být porovnáno se spektrem literárním³⁰, přičemž lze konstatovat, že mezi oběma spektry byla nalezena takřka absolutní shoda. Jedinou výjimku tak tvoří signál atomu vodíku v poloze N9 purinového kruhu, který nebyl autory citované práce naměřen.

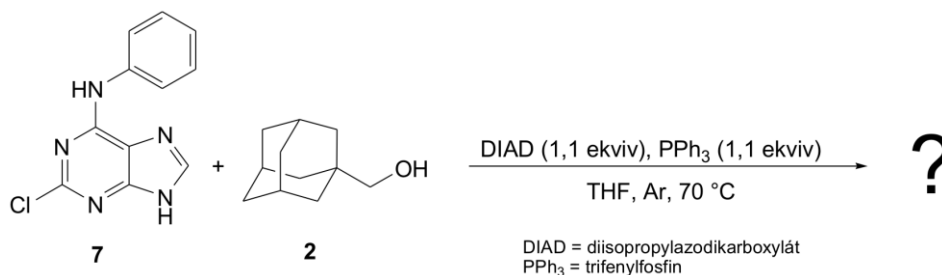


Obrázek 13 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **6**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **6** (a), hmotnostní spektrum látky **6** získané metodou EI-MS (b).

5.5 Reakce sloučeniny **7** s 1-adamantylmethanolem

Poslední syntézu provedenou v rámci této bakalářské práce představovala reakce purinového derivátu **7** s 1-adamantylmethanolem (**2**) za podmínek Mitsunobovy reakce²⁹ (Schéma 9). Nutno podotknout, že oproti reakci komentované v kapitole 5.3 došlo k určitým modifikacím.

Schéma 9



Reakce byla opět prováděna pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 70 °C, nicméně došlo k mírnému zvýšení látkového množství trifenylofosfinu a diisopropylazodicarboxylátu. Dle TLC došlo v reakční směsi ke vzniku dvou látek, jedné v majoritním a druhé v minoritním množství. Bylo předpokládáno, že se jedná o N7 a N9 izomery, které mohou při tomto typu reakce vznikat. Po zpracování reakční směsi a purifikaci surového produktu pomocí sloupcové chromatografie, byla majoritní složka, která byla získána v podobě bezbarvého oleje, podrobena analýze metodou ESI-IT-MS. V pozitivním skenovacím módu byly pozorovány pouze signály pocházející z trifenylofosfin-oxidu vznikajícího během reakce. Konkrétně se jednalo o signály 279, 301, 317 a 579 m/z , které lze charakterizovat jako ionty $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$ a $[2 \cdot M+Na]^+$, kde M = trifenylofosfin-oxid. To může být způsobeno omezenou rozpustností očekávaného produktu v použitém typu rozpouštědla (MeOH), zatímco rozpustnost trifenylofosfin-oxidu v methanolu je výborná. V nejbližší době bude získaný produkt podroben také NMR analýze, která by měla poskytnout jasné informace o tom, zda se očekávaný produkt podařilo připravit či nikoliv.

ZÁVĚR

Cílem předložené bakalářské práce bylo studovat různé reakční podmínky při přípravě purinových sloučenin substituovaných 1-adamantylem v poloze 9.

Po přípravě 1-(brommethyl)adamantanu (**3**), reakcí 1-adamantylmethanolu (**2**) s bromidem zinečnatým, byla sloučenina **3** ponechána reagovat s 2,6-dichlor-9*H*-purinem (**4**). Reakce byly prováděny za různých podmínek při použití řady reakčních činidel. Přesto provedené spektrální analýzy ukázaly, že požadovaný produkt nevznikl.

Následně byly prováděny reakce předešle připraveného 1-(jodmethyl)adamantanu (**5**) s 2,6-dichlor-9*H*-purinem (**4**). Výchozí látkou pro přípravu 1-jodmethyladamantanu (**5**) byl 1-adamantylmethanol (**2**). Obměny prováděných reakcí, spočívající v různých reakčních podmínkách a činidlech (např. hydridu sodného, Hünigovy báze či tetrabutylamonium-fluoridu), však opět nevedly k požadovanému cíli.

Jako další byla vyzkoušena reakce 1-adamantylmethanolu (**2**), připraveného redukcí adamantan-1-karboxylové kyseliny (**1**), s 2,6-dichlor-9*H*-purinem (**4**) za podmínek Mitsunobova couplingu. Avšak ani touto reakcí nebyl požadovaný produkt připraven.

Proto byla provedena nukleofilní aromatická substituce atomu chloru v poloze 6 purinového kruhu, s cílem použít připravené sloučeniny jako výchozí látky pro zavedení adamantanového skeletu na purinový kruh namísto předešle používaného 2,6-dichlor-9*H*-purinu (**2**). Reakcí 2-chlor-*N*-feryl-9*H*-purin-6-aminu (**7**) s 1-adamantylmethanolem (**2**) za podmínek Mitsunobovy reakce byl ze směsi vyizolován jediný produkt v podobě bezbarvého oleje. Tato látka byla podrobena analýze ESI-IT-MS, která prokázala pouze přítomnost trifenylofosfin-oxidu vznikajícího během reakce. V blízké době bude připravená látka podrobena také NMR analýze, která by měla objasnit její podrobnější strukturu a bude tak možno podat informace o tom, zda byl očekávaný produkt připraven či nikoli.

Během tvorby této bakalářské práce bylo vyzkoušeno několik postupů a jejich obměn při zamýšlené syntéze purinových sloučenin obsahujících v poloze 9 adamantanový motiv. Nutno podotknout, že doposud nebyly vyčerpány veškeré možnosti jak požadované látky připravit, proto bude studium jejich přípravy naplní dalšího výzkumu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ ČERVINKA Otakar, DĚDEK Václav, FERLES Miloslav. *Organická chemie*. 3 nezměněné vydání. Praha: Nakladatelství technické literatury, 1982. ISBN 04-608-82
- ² ČIČIBABIN, A. E. *Základy organickej chémie II. diel.* 1. vydání. Bratislava: Slovenské vydavateľstvo technickej literatúry, 1960. ISBN 302-05-6
- ³ *chemheritage.org: Emil Fischer*. Dostupné z chemheritage.org
- ⁴ McMURRY, John. *Organická chemie*. 1. vydání. Přeložil prof. Ing. Jiří SVOBODA, CSc. a kol. Brno: Nakladatelství VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8
- ⁵ ROUCHAL, Michal. *Cílená modifikace biologicky aktivních látek*. Zlín, 2011. Disertační práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Technologická fakulta, Obor chemie a technologie potravin. Školitel prof. Antonín Klásek.
- ⁶ ORIŇÁKOVÁ Eva. *Biologicky aktivní látky ve vybraných rostlinách rodu Camellia*. Zlín, 2010. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Technologická fakulta, Obor chemie a technologie potravin. Vedoucí práce Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
- ⁷ LEGRAVEREND Michel, GRIERSON S. David. *The purines: Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets*. *Bioorg. Med. Chem*, 2006, 14, 3987-4006.
- ⁸ HAMPL František, RÁDL Stanislav, PALEČEK Jaroslav. *Farmakochemie*. 2. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2007. ISBN 978-80-7080-639-5
- ⁹ HOLÝ, Antonín. *Principy bioorganické chemie ve vývoji antivirotik a cytostatik*. 1. vydání. Olomouc: UP v Olomouci, 2004. ISBN 80-244-0855-4
- ¹⁰ KRYŠTOF, Vladimír. *Inhibitory cyklin-dependentních kináz: nová generace léčiv?* Olomouc, 2008. Habilitační práce. Přírodovědecká fakulta University Palackého v Olomouci, Laboratoř růstových regulátorů.
- ¹¹ BÁRTA Tomáš. *Biologické a molekulární efekty inhibice aktivity cyklin dependentních kináz u lidských embryonálních kmenových buněk*. Brno, 2006. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie. Školitel Doc. MVDr. Aleš Hampl Csc.

- ¹² JAŠKOVÁ Eva. *Inhibitory cyklin – dependentních kináz a transkripční stres*. Olomouc, 2010. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta University Palackého v Olomouci, Katedra buněčné biologie a genetiky. Vedoucí práce Doc. RNDr. Vladimír Kryštof, Ph. D.
- ¹³ OUMATA Nassima, FERANDIN Yoan, MEIJER Laurent, GALONS Herve. *Practical synthesis of roscovitine and CR8*. Organic Process Research & Development 2009, 13, 641-644.
- ¹⁴ TUMMA Harikrishna, NAGARAJU N., REDDY K. Vijayakumar. *N – alkylation of 2,6-dichloropurine hydrochloride with a variety of alcohols over alumina catalyst*. Synthetic Communications 2010, 40: 12, 1856-1866.
- ¹⁵ FIGUEL Sandrine, LEGRAVEREND Michel. *Selective amidation of 2,6-dihalogenopurines application to the synthesis of new 2,6,9-trisubstituted purines*. J.Org.Chem 2007, 72, 7026-7029.
- ¹⁶ HUANG He, LIU Hong, CHEN Kaixian, JIANG Hualiang. *Microwave-assisted rapid synthesis of 2,6,9-substituted purines*. J. Bomb. Chem. 2007, 9, 197-199.
- ¹⁷ AUSTIN E. Richard, OKONYA F. John, BOND R. S. Daniel, AL-OBEIDI Fahad. *Microwave-assisted solid-phase synthesis (MASS) of 2,6,9-trisubstituted purines*. Tetrahedron Letters 2002, 43, 6169-6171.
- ¹⁸ DING Sheng, GRAY S. Nathanael, DING Qiang, WU Xu, SCHULTZ G. Peter. *Resin-capture and release strategy toward combinatorial libraries of 2,6,9-substituted purines*. J. Bomb. Chem. 2002, 4, 183-186
- ¹⁹ YANG Jianxin, DANG Qun, LIU Jinglin, WEI Zhonglin, WU Jinchang, BAI Xu. *Preparation of a fully substituted purine library*. J. Comc. Chem. 2005, 7, 474-482.
- ²⁰ DORFF H. Peter, GARIGIPATI S. Ravi. *Novel solid-phase preparation of 2,6,9-trisubstituted purines for combinatorial library generation*. Tetrahedron Letters 2001, 42, 2771-2773.
- ²¹ BRILL K. D. Wolfgang, RIVA-TONIOLO Claudia. *Solid-phase synthesis of 2,6,8-trisubstituted purines*. Tetrahedron Letters 2001, 42, 6515-6518.

- ²² VÍCHA, Robert. *Syntéza léčivých látek na bázi adamantanu*. Brno, 2005. Disertační práce. Masarykova univerzita v Brně, Přírodovědecká fakulta, Katedra organické chemie. Školitel prof. Milan Potáček
- ²³ VÍCHA Robert, POTÁČEK Milan. *Kde roste adamantan*. Chemické listy 2004, 98, (68-74).
- ²⁴ LAMOUREUX Guy, ARTAVIA Graciela. *Use of the adamantan structure in medicinal chemistry*. Cur. Med. Chem. 2010, 17 (26), 2967-2978.
- ²⁵ VÍCHA Robert, POTÁČEK Milan. *Influence of catalytic systém composition on formation of adamantane containing ketones*. Tetrahedron 2005, 61, 83-88.
- ²⁶ KOSSANYI Alain, TANI Fumito, NAKAMURA Nobu, NARUTA Yoshinori. *Properties of a binaphthyl-bridged porphyrin \pm iron complex bearing hydroxy groups inside its cavity*. Chem.Eur.J 2001, 7, 2862-2872.
- ²⁷ BRIK Ashraf, WU Chung-Yi, BEST D. Michael, WONG Chi-Huey. *Tetrabutylammonium fluoride-assisted rapid N9-alkylation on purine ring: application to combinatorial reactions in microtiter plates for the discovery of potent sulfotransferase inhibitors in situ*. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 4622-4626.
- ²⁸ DE PALMA Armando, HOLÝ Antonin, HREBABECKÝ Hubert, NEYTS Johan, SALA Michal. US patent 2008, WO 2008/131502.
- ²⁹ LU Weibling, SENGUPTA Sujata, PETERSEN L. Jeffrey, AKHMEDOV G. Novruz, SHI Xiaodong. *Mitsunobu coupling od nucleobases and alcohols – an efficient, practical synthesis for novel nonsugar karbon nucleosides*. J. Org. Chem. 2007, 72, 5012-5015.
- ³⁰ BUSCA Patricia, McCORT Isabelle, PRANGÉ Thierry, MERRER LE Yves. *Synthesis of c-nucleosidic ATP mimics as potential FGFR3 inhibitors*. Eur.J.Org.Chem 2006, 2403-2409.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	adamantan
AdH	1-adamantyl
CDK	cyklindependentní kináza
CNS	centrální nervová soustava
DIAD	diethylazodikarboxylát
DEE	diethylether
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPP 4	dipeptidyl peptidáza 4
EI	ionizace elektrony
GC	plynová chromatografie
Me	methyl
MS	hmotnostní chromatografie
NMR	nukleární magnetická rezonance
RVO	rotační vakuová odparka
S _N Ar	substituce nukleofilní aromatická
THF	tetrahydrofuran

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obrázek 1 - Strukturní vzorec 9H-purinu a způsob jeho číslování (a) a mapa elektrostatického potenciálu 9H-purinu (b).</i>	<i>11</i>
<i>Obrázek 2 - Strukturní vzorce vybraných purinových sloučenin.</i>	<i>12</i>
<i>Obrázek 3 – Strukturní vzorce vybraných purinových antimetabolitů.</i>	<i>13</i>
<i>Obrázek 4 – Strukturní vzorce vybraných antivirotik s purinovým skeletem.</i>	<i>14</i>
<i>Obrázek 5 – Strukturní vzorce vybraných purinových inhibitorů CDK.</i>	<i>16</i>
<i>Obrázek 6 – Možnosti vyjádření struktury adamantanu.</i>	<i>18</i>
<i>Obrázek 7 – Jednoduché deriváty adamantanu používané v klinické praxi.</i>	<i>19</i>
<i>Obrázek 8 – Strukturní vzorce vildagliptinu a saxagliptinu.</i>	<i>20</i>
<i>Obrázek 9 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 2. Část záznamu GC-MS sloučeniny 2 (a), hmotnostní spektrum látky 2 získané metodou EI-MS (b).</i>	<i>29</i>
<i>Obrázek 10 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 3. Část záznamu GC-MS sloučeniny 3 (a), hmotnostní spektrum látky 3 získané metodou EI-MS (b).</i>	<i>29</i>
<i>Obrázek 11 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 5. Část záznamu GC-MS sloučeniny 5 (a), hmotnostní spektrum látky 5 získané metodou EI-MS (b).</i>	<i>31</i>
<i>Obrázek 12 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 6. Část záznamu GC-MS sloučeniny 6 (a), hmotnostní spektrum látky 6 získané metodou EI-MS (b).</i>	<i>35</i>
<i>Obrázek 13 – Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 6. Část záznamu GC-MS sloučeniny 6 (a), hmotnostní spektrum látky 6 získané metodou EI-MS (b).</i>	<i>36</i>