

# **Příprava stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek**

Tereza Tomková

---

Bakalářská práce  
2023



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Tomková**  
Osobní číslo: **T20337**  
Studijní program: **B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin**  
Specializace: **Chemie a analýza potravin**  
Forma studia: **Prezenční**  
Téma práce: **Příprava stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu pro cílenou modifikaci biologicky aktivních látek**

## Zásady pro vypracování

### I. Teoretická část

1. Využití adamantanu v oblasti modifikace biologicky aktivních látek.
2. Léčiva s adamantanovým motivem využívaná v klinické praxi nebo hodnocená v rámci klinického testování.

### II. Praktická část

1. Na základě dostupné literatury navrhnout syntézu uvažovaných sloučenin.
2. Provést experimenty vedoucí k přípravě uvažovaných sloučenin.
3. Pomocí dostupných spektrálních metod navrhnout strukturu získaných látek.
4. Výsledky vyhodnotit a vhodným způsobem interpretovat.

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

Seznam doporučené literatury:

1. Spilovska, K. et al.: Adamantane – A Lead Structure for Drugs in Clinical Practise. *Curr. Med. Chem.* 2016, 23, 3245-3266.
2. Hampl, F., Paleček, F., Rádl, S. *Farmakochemie*. 3. vydání, VŠCHT Praha, 2015. ISBN: 978-80-7080-875-7.
3. Robinson, W. J., Frame, E. M. S., Frame II, G. M. *Undergraduate Instrumental Analysis*. 7th Edition, 2014, CRC Press, Taylor & Francis Group.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **19. května 2023**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 28. února 2023

## **PROHLÁŠENÍ AUTORKY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji 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;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – 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);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### **Prohlašuji,**

- že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studentky:

.....  
podpis studentky

## **ABSTRAKT**

Mnoho sloučenin na bázi adamantanu vykazuje zajímavé biologické účinky a některé z nich dokonce našly uplatnění v klinické praxi. Proto je neustále vyvíjena snaha o racionální návrh nových látek obsahujících ve své struktuře adamantanový motiv, u nichž je následně studována biologická aktivita. Hlavním cílem předložené bakalářské práce bylo navrhnout a provést syntézu stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu, které by mohly být následně použity při cílené modifikaci biologicky aktivních látek. Struktura připravených sloučenin byla navržena na základě výsledků získaných pomocí spektrálních metod, zejména infračervené spektrometrie, hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance.

Klíčová slova: adamantan, biologická aktivita, syntéza, hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetická rezonance

## **ABSTRACT**

Many adamantane-based compounds show interesting biological effects and some of them have even found application in clinical practice. Therefore, efforts are continuously being made to rationally design new compounds containing an adamantane moiety in their structure, for which biological activity is subsequently studied. The main aim of the present bachelor thesis was to design and realize the synthesis of building blocks based on 1-adamantyl aniline, which could be subsequently used in the goal-directed modification of biologically active compounds. The structure of the prepared compounds was proposed according to the results obtained by spectral methods, especially infrared spectrometry, mass spectrometry and nuclear magnetic resonance.

Keywords: adamantane, biological activity, synthesis, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance

Ráda bych poděkovala touto cestou vedoucímu mé bakalářské práce, doc. Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za cenné rady, trpělivost, ochotu a věnovaný čas.

Také bych chtěla moc poděkovat Ing. Anetě Závodné za měření NMR analýz a pomoc při provádění experimentů.

Dále děkuji celému kolektivu laboratoře 409 za přátelské prostředí a pomoc v laboratoři.

Na závěr chci poděkovat mé rodině a příteli za podporu a trpělivost po celou dobu studia.

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

# OBSAH

ÚVOD.....	9
<b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>10</b>
<b>1 MOŽNÉ PŘÍSTUPY VE VÝVOJI BIOLOGICKY AKTIVNÍCH LÁTEK.....</b>	<b>11</b>
1.1 PŘEHLED METOD PRO RACIONÁLNÍ NÁVRH LÉČIV .....	11
1.1.1 Metoda strukturních variací .....	11
1.1.2 Návrh léčiva na základě struktury buněčného cíle.....	12
1.1.3 Návrh léčiva na základě struktury ligandu.....	14
<b>2 VYUŽITÍ ADAMANTANU PŘI SYNTÉZE NOVÝCH BIOLOGICKY AKTIVNÍCH LÁTEK .....</b>	<b>16</b>
2.1 CYTOSTATIKA .....	16
2.1.1 Antiproliferační aktivita látek na bázi adamantanu .....	17
2.2 ANTIVIROTIKA .....	21
2.2.1 Antivirová aktivita látek na bázi adamantanu .....	22
2.3 ANTITUBERKULOTIKA .....	23
2.3.1 Antimikrobiální aktivita látek na bázi adamantanu .....	23
<b>3 LÉČIVA NA BÁZI ADAMANTANU POUŽÍVANÁ V KLINICKÉ PRAXI .....</b>	<b>25</b>
3.1 AMANTADIN.....	25
3.2 RIMANTADIN.....	25
3.3 MEMANTIN.....	25
3.4 ADAPALEN .....	26
3.5 SAXAGLIPTIN .....	26
3.6 VILDAGLIPTIN .....	27
3.7 TROMANTADIN.....	27
<b>II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>29</b>
<b>4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ .....</b>	<b>30</b>
<b>5 PROVEDENÉ SYNTÉZY .....</b>	<b>32</b>
5.1 PŘÍPRAVA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)ACETAMIDU.....	32
5.2 SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-NITROBENZAMIDU .....	32
5.3 REDUKCE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-NITROBENZAMIDU .....	33
5.4 POKUSY O REDUKCI SLOUČENIN 5 A 7 .....	34
<b>III VÝSLEDKY A DISKUZE.....</b>	<b>36</b>
6.1 POKUSY O PŘÍPRAVU 1-ADAMANTYLAMINU .....	38
6.2 SYNTÉZA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-NITROBENZAMIDU .....	39

6.3	REDUKCE <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-NITROBENZAMIDU NA <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-AMINOENZAMID .....	41
6.4	POKUSY O REDUKCI OXOSKUPINY <i>N</i> -(1-ADAMANTYL)-4-AMINOENZAMIDU .....	44
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>47</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>		<b>48</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>		<b>51</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>52</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>		<b>53</b>



## ÚVOD

Studium farmakologických účinků léčiv a jejich specifických interakcí v lidském těle započalo v roce 1805, kdy byl poprvé izolován morfin. V současné době je vyhledávání nových léčiv založeno na využití moderních technologií. Základním a zároveň nejdéle používaným racionálním přístupem při vyhledávání nových léčiv je metoda strukturních variací, při níž dochází k modifikaci struktury již známých sloučenin a zkoumá se biologická aktivita nově připravených derivátů. Využití moderních technologií, jako je například umělá inteligence, může celý proces návrhu léčiv zefektivnit a urychlit. Pomocí počítačových simulací lze například ověřit, zda by mohla navržená molekula interagovat s předem vybraným biologickým cílem, například receptorem.

Adamantan je polycyklický uhlovodík, který se skládá ze tří cyklohexanových jednotek uzamčených v židličkové konformaci. V roce 1933 byl poprvé izolován ze surové ropy Stanislavem Landou. První úspěšnou syntézu adamantanu pak provedl Vlado Prelog a Rativoj Seiwerth v roce 1941. Později, v roce 1964 byly objeveny antivirotické vlastnosti 1-adamantylaminu, který je známý pod označením amantadin. Od té doby se podařilo syntetizovat mnoho dalších derivátů na bázi adamantanu, u nichž byla prokázána biologická aktivita a která našly uplatnění v klinické praxi.

Předložená bakalářská práce je zaměřena na syntézu stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu. Jedná se o stavební bloky, které mohou být následně použity při cílené modifikaci biologicky aktivních látek. Cílem bylo, pomocí provedených syntéz implementovat mezi adamantanový motiv a aromatické jádro, amidovou, případně sekundární aminovou, funkční skupiny. Práce tematicky zapadá do oblasti syntézy biologicky aktivních látek na bázi adamantanu, které se dlouhodobě věnuje výzkumný tým pod vedením doc. Roberta Víchy.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 MOŽNÉ PŘÍSTUPY VE VÝVOJI BIOLOGICKY AKTIVNÍCH LÁTEK

Rok 1805, v němž byl poprvé izolován morfin, je označován za počátek moderní éry farmakologie. Tento objev byl podnětem k počátku studia farmakologických účinků léčiv a jejich specifických interakcí v lidském těle a v neposlední řadě inicioval izolace dalších alkaloidů z přírodních zdrojů. V dnešní době představuje v procesu výzkumu a vývoje léčiv izolace nových látek z přírodních zdrojů pouze malou podmnožinu. Současný přístup při vyhledávání nových léčiv je založen na moderních a zejména pak racionálních postupech, kdy tím základním je metoda strukturních variací, v rámci níž se modifikuje struktura již známých sloučenin a zkoumá se jejich biologická aktivita. Dalším způsobem je využití umělé inteligence, které přináší farmakologii spoustu užitečných informací o strukturách sloučenin potenciálních léčiv. Umožňuje vývoj nových léčiv urychlit a zefektivnit tak celý proces. Navrhování struktur nových potencionálních léčiv za pomoci počítačového modelování do velké míry zjednodušuje celý proces. Využitím počítačových simulací se navrhují struktury molekul, které by potenciálně mohly interagovat s biologickým cílem, například receptorem. Navázáním léčiva na biologický cíl dochází k pozitivní biologické odpovědi v léčbě určitého onemocnění. [1]

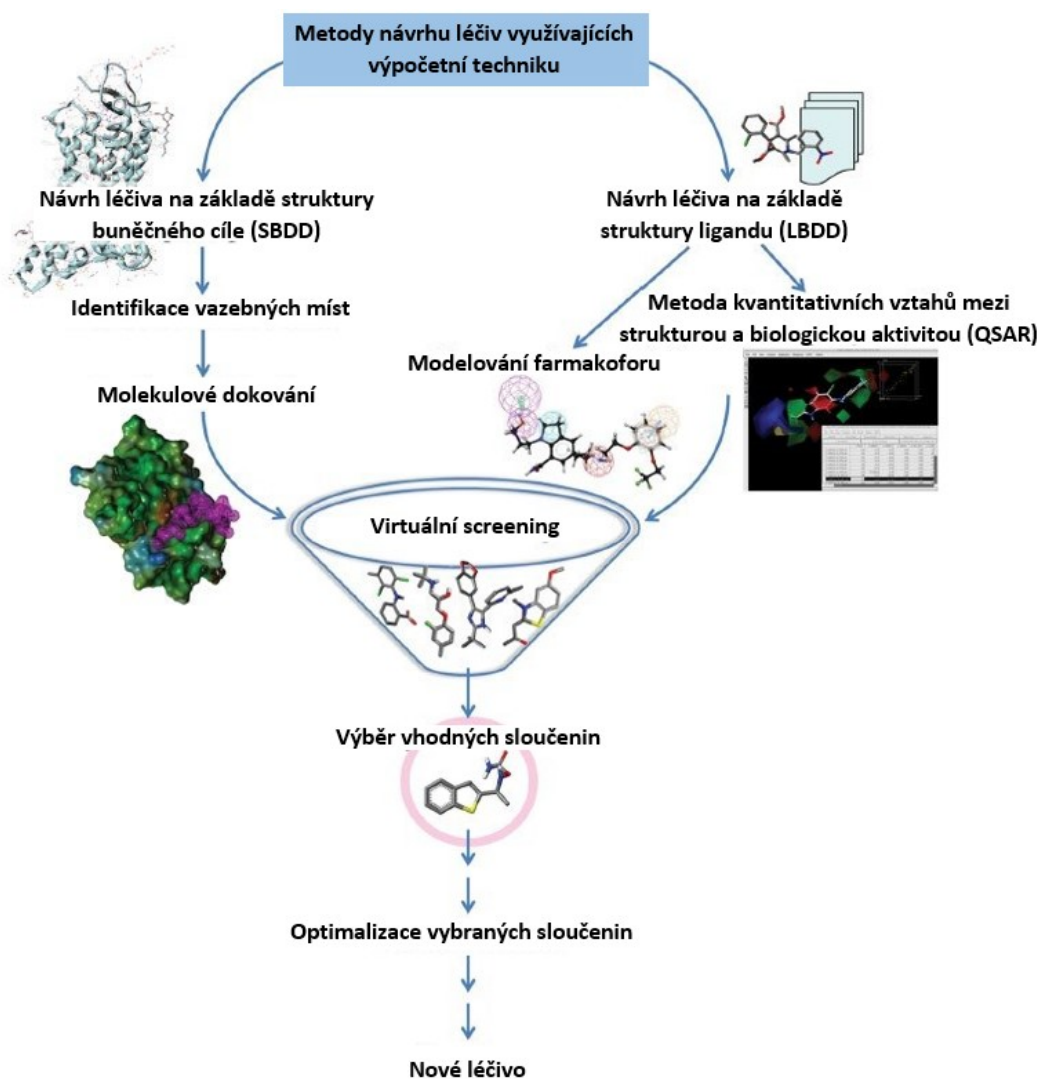
## 1.1 Přehled metod pro racionální návrh léčiv

Racionální návrh léčiv představuje proces hledání nových léčiv založený na znalosti biologických cílů. Návrh léčiv často závisí na technikách počítačového modelování. Využití informačních technologií při vývoji léčiv může snížit náklady na výzkum. Mezi metody racionálního návrhu léčiv lze zařadit metodu strukturních variací, návrh léčiva na základě struktury buněčného cíle a návrh léčiva na základě struktury ligandu. [1] Postup posledních dvou jmenovaných metod je schematicky znázorněn na Obrázku 1.

### 1.1.1 Metoda strukturních variací

Jedná se o nejstarší racionální přístup při vyhledávání nových léčiv spočívající v modifikaci struktury látky o známém biologickém účinku. Postupuje se tak, že se strukturní vzorec látky rozdělí na jednotlivé fragmenty, které se systematicky obměňují za jiné funkční skupiny nebo prvky. Cílem je zjistit, který z fragmentů původní molekuly je nepostradatelný pro zachování biologické aktivity, zaměnitelný za jiný prvek nebo fragment bez ztráty

účinnosti a postradatelný, tj. takový, který nemá vliv na biologickou aktivitu sledované sloučeniny. [2] Soubor nepostradatelných fragmentů se označuje jako farmakofor.

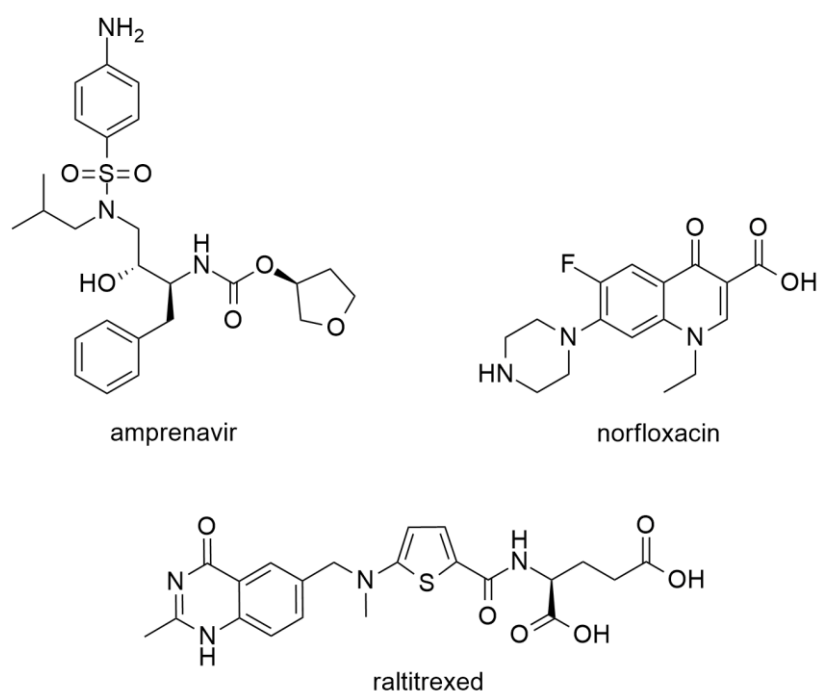


**Obrázek 1.** Souhrn metod návrhu léčiv využívajících výpočetní techniku (upraveno dle citace [3]).

### 1.1.2 Návrh léčiva na základě struktury buněčného cíle

Návrh léčiva na základě struktury buněčného cíle (SBDD, z angl. Structure-Based Drug Design) je proces, který prochází několika fázemi a provází kandidáta na léčivo do klinických studií. SBDD pracuje s 3D strukturou buněčného cíle a znalostmi o nemoci na molekulární úrovni. Mezi nejběžnější metody používané v SBDD patří molekulární dokování, simulace molekulární dynamiky a strukturní virtuální screening. Metoda SBDD je v oblasti medicínální chemie široce používána. V klinické praxi se dnes používá mnoho léků, které byly identifikovány pomocí SBDD. Za jeden z největších úspěchů SBDD lze

považovat vývoj sloučeniny známé pod obchodním názvem amprenavir, inhibující virus lidské imunodeficiency (HIV)-1, který schválil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, z angl. Food and Drug Administration). Mezi další v klinické praxi používaná léčiva, která byla vyvinuta pomocí metody SBDD patří například raltitrexed, který se používá při léčbě kolorektálního karcinomu, nebo norfloxacin, aplikovaný při léčbě infekcí močových cest. [4] Strukturální vzorce zmíněných léčiv objevených pomocí SBDD jsou uvedeny na Obrázku 2.



**Obrázek 2.** Strukturální vzorce léčiv objevených pomocí SBDD.

### Molekulové dokování

Jedná se o metodu návrhu léčiv s pomocí výpočetní techniky, která simuluje molekulární interakci a předpovídá vazby a afinitu mezi receptory a ligandy. Použití databáze sloučenin ke screeningu potenciálních farmakoforů je výhodné pro výzkumníky k syntéze a dokončení následných farmakologických testů, ale také výrazně zvyšuje efektivitu a snižuje náklady na výzkum. [5] Existují desítky programů vyvinutých pro potřeby molekulového dokování, například DOCK, AutoDock Vina, rDock, UCSF Dock a další. Mezi nejpoužívanější databáze proteinových struktur patří veřejné databáze Protein Data Bank a PubChem Compound Database. Kromě toho existuje mnoho důležitých komerčních databází, jako je Compound Database, Cambridge Structural Database a jiné.

## Molekulární dynamika

Na konci 70. let 20. století byla popsána první simulace molekulární dynamiky (MD, z angl. Molecular Dynamics) malého proteinu ve vakuu. [6] MD se stala rychle se rozvíjejícím vědním oborem a etablovala se jako nástroj pro studium dynamického chování biomolekul, který doplňuje experimentální techniky. Simulace se provádějí na stále větších molekulárních systémech za použití realističtějších simulačních podmínek a lepších postupů vzorkování. Pro provádění MD simulací je k dispozici řada kvalitních programů, například CHARMM, AMBER, GROMOS, TINKER, NAMD a GROMACS. [7]

## Virtuální screening

Virtuální screening (VS, z angl. Virtual Screening) je výpočetní technikou návrhu léčiva, predikující, které sloučeniny z knihovny potenciálně biologicky aktivních látek se vážou na cílovou molekulu, obvykle protein nebo enzym. [8] Metody VS dělíme na dvě kategorie – založené na „ligandu“, takže na molekulární podobnosti struktur s podobnou biologickou aktivitou a na 3D struktuře konkrétního buněčného cíle. VS založený na ligandech vychází z předpokladu, že strukturně podobné sloučeniny mají podobnou biologickou aktivitu. Jejich příbuzné vlastnosti lze hodnotit mnoha způsoby, například porovnávání molekulárních „otisků prstů“, které kódují strukturní rysy nebo molekulární vlastnosti zkoumaných sloučenin. [9] Pro VS založený na struktuře je nutná znalost 3D struktury cílového proteinu. Cílový protein je pomocí počítačových algoritmů dokován s obrovskými knihovnamí sloučenin podobných léčivům, která jsou komerčně dostupná. Pro vyhodnocení vazebné síly dokovaného komplexu se provede skórovací funkce, po níž následují experimentální testy k ověření vazby. Na rozdíl od metod založených na ligandech se přístupy založené na struktuře nespolehají na již dostupná experimentální data. [10]

### 1.1.3 Návrh léčiva na základě struktury ligandu

Návrh léčiva na základě struktury ligandu (LBDD, z angl. Ligand-Based Drug Design) je metoda objevování léčiv pomocí souboru chemických struktur konformních ligandů cíle bez cílové struktury. Mezi přístupy LBDD patří farmakoforové modely založené na ligandech, přístupy založené na molekulární podobnosti a kvantitativní vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou (QSAR, z angl. Quantitative Structure-Activity Relationships). [11]

### Metoda kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou

Tato metoda využívá kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou sloučenin. Využití metod QSAR při hodnocení aktivit chemických látek tak může do jisté míry zefektivňuje objevování nových léčiv. Stále se aktivně vyvíjejí algoritmy QSAR a jejich aplikace. Bylo vyvinuto mnoho typů metod QSAR, jako je trojrozměrný (3D)-QSAR, čtyřrozměrný (4D)-QSAR a dokonce i sedmirozměrný (7D)-QSAR. [12] V Tabulce 1 je uveden přehled metod QSAR a rozdíly mezi jednotlivými typy. [13]

**Tabulka 1.** Přehled metod QSAR a jejich charakteristika (upraveno dle citace [13]).

Typ metody	Charakteristika
1D-QSAR	afinita koreluje s běžnými molekulovými vlastnostmi ligandů (např. pKa)
2D-QSAR	afinita koreluje se strukturními modely bez zohlednění strukturních vlastností ligandů ve 3D
3D-QSAR	afinita koreluje s 3D strukturou ligandů
4D-QSAR	ligandy jsou reprezentovány jako soubor konfigurací
5D-QSAR	4D-QSAR + flexibilita receptoru
6D-QSAR	5D-QSAR + solvatace
7D-QSAR	6D-QSAR + informace o interakci se skutečným či simulovaným receptorem

### Modelování farmakoforu

Modelování farmakoforu je široce používanou strategií pro hledání nových biologicky aktivních látek. Existují dva druhy farmakoforů: i) farmakofory založené na struktuře odvozené přímo ze struktur komplexů protein–ligand získaných pomocí rentgenové difrakční analýzy; ii) farmakofory založené na ligandech odvozené ze struktur známých biologicky aktivních sloučenin. Ačkoliv se počet vyřešených 3D proteinových struktur každým rokem zvyšuje, stále existuje mnoho buněčných cílů, které nejsou k dispozici pro modelování na základě struktury. Přístupy modelování založené na ligandech proto zůstávají pro výzkumné pracovníky stále velmi atraktivní. Existuje mnoho nástrojů pro modelování ligandů, ale téměř všechny jsou dostupné jen na komerční bázi, např. LigandScout, MOE, Discovery Studio atd. [14]

## 2 VYUŽITÍ ADAMANTANU PŘI SYNTÉZE NOVÝCH BIOLOGICKY AKTIVNÍCH LÁTEK

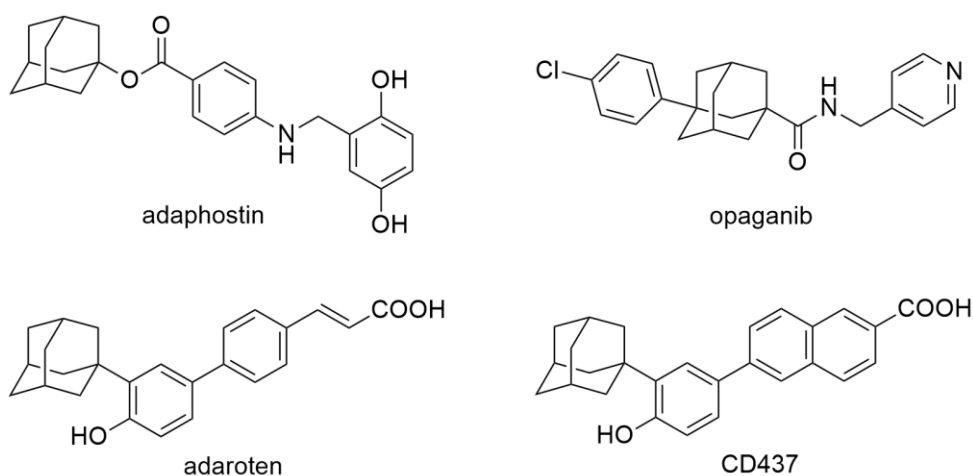
Adamantan je polycyklický uhlovodík s vysokou symetrií, která plyne ze spojení tří cyklohexanových jednotek v židličkové konformaci. Jedná se o bezbarvou, krystalickou sloučeninu s vůní podobnou kafru. K jeho vysoké stabilitě přispívá tetraedrická a objemná geometrie, dobrá tepelná a oxidační stabilita a vysoká lipofilita. V roce 1933 byl adamantan poprvé izolován ze surové ropy v Československu. [15] První syntézu této látky pak provedl v roce 1941 Vlado Prelog a Rativoj Seiwerth. [16] Od roku 1964, kdy byla publikována práce popisující významné antivirotické vlastnosti 1-adamantylaminu (amantadin), [17] byla syntetizována řada derivátů adamantanu, u nichž byla prokázána biologická aktivita, což vedlo k objevu několika léčiv, která jsou používána v klinické praxi. Studie biologické aktivity adamantanových derivátů vznikaly téměř souběžně s rychlým rozvojem adamantanové chemie. První sloučeninou na bázi adamantanu použitou v medicíně byla právě výše zmíněný amantadin.

### 2.1 Cytostatika

Cytostatika jsou látky, které se používají k léčbě nádorových onemocnění a leukémie. Působí různě v závislosti na typu léku, ale obecně zasahují do buněčného dělení a jejich hlavní úlohou je inhibovat nebo úplně blokovat replikaci DNA v nádorové buňce a v důsledku toho spouštět programovanou buněčnou smrt, je-li to možné. [18] V důsledku vývoje nových rezistentních plísňových, virových a bakteriálních kmenů se vývoj nových chemoterapeutik stává hlavním předmětem zájmu mnoha akademických a průmyslových výzkumných laboratoří s cílem objevit nové, účinnější molekuly s vyšší specifitou a nižší toxicitou, než vykazují stávající léčiva. Chemoterapeutická účinnost léčiv na bázi adamantanu byla prozkoumána brzy po objevu amantadinu a rimantadinu, tedy látek účinných proti virové infekci chřipky typu A. [19] Adamantan lze nalézt v řadě sloučenin, u nichž byla prokázána antiproliferační aktivita (schopnost inhibovat buněčný růst). Mezi takové patří například adaphostin, adaroten, CD437 nebo Opaganib (Obrázek 3). Adaphostin je inhibitor tyrozinkináz, který vykazuje antiproliferační aktivitu u leukémie, nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu prostaty. Adaroten, inhibitor kinázy- $\beta$  rovněž vykazuje antiproliferační aktivitu u leukémie a rakoviny prostaty. Syntetický retinoid na bázi adamantanu, CD437, byl taktéž popsán jako slibné protinádorové léčivo působící inhibicí



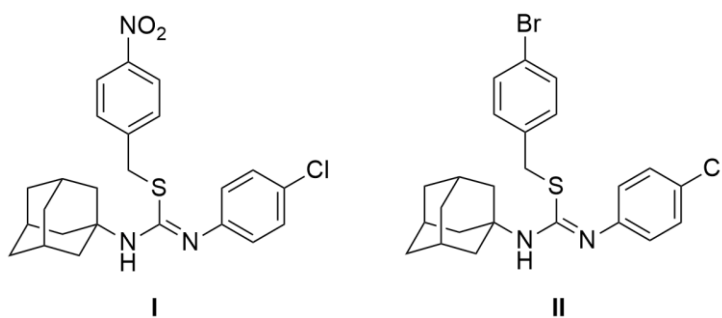
DNA polymerázy. Opaganib vykazuje antiproliferační aktivitu prostřednictvím inhibice sfingosinkinázy. [20]



**Obrázek 3.** Příklady sloučenin na bázi adamantanu vykazujících antiproliferační aktivitu.

### 2.1.1 Antiproliferační aktivita látek na bázi adamantanu

V současné literatuře se lze setkat s řadou studií, v nichž se autoři zabývají syntézou a studiem antiproliferační aktivity sloučenin na bázi adamantanu. Jako příklad lze uvést práci Al-Omary a kolegů, [19] kteří popisují dva nové deriváty isothiomočoviny s adamantanovým a 4-chlorfenylovým motivem, obsahující přes atom síry navázané 4-nitrobenzylové nebo 4-brombenzylové jádro (Obrázek 4).

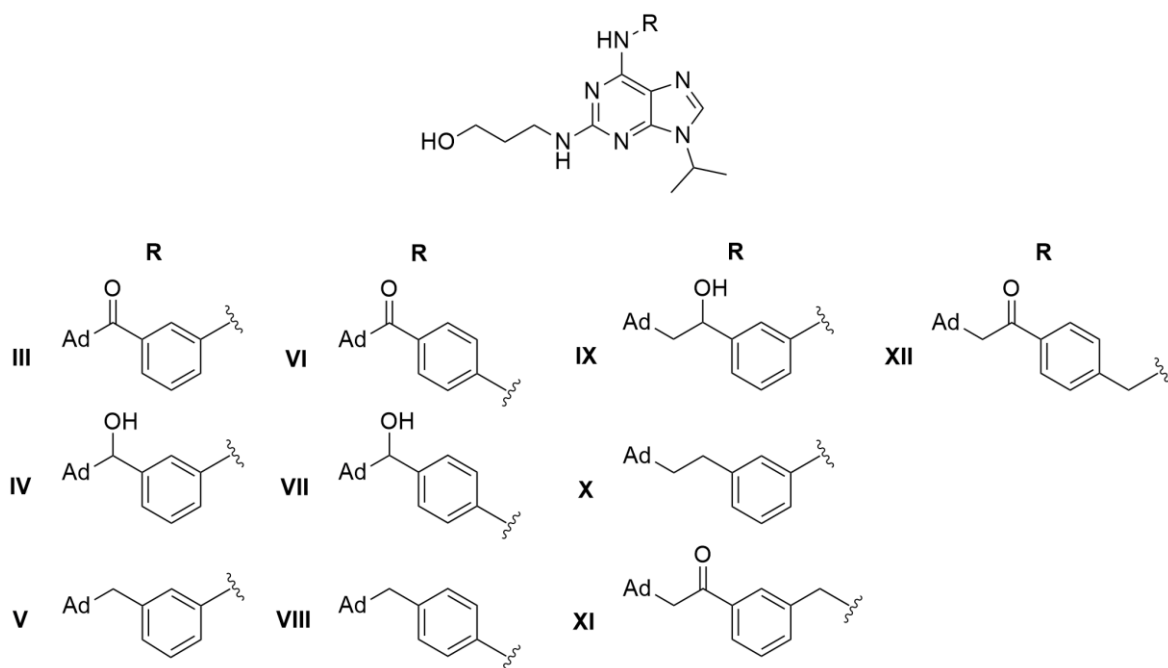


**Obrázek 4.** Adamantanem substituované deriváty na bázi isothiomočoviny.

Antiproliferační aktivita sloučenin **I** a **II** byla testována *in vitro* proti pěti různým lidským nádorovým buněčným liniím, a to PC-3 (lidský karcinom prostaty), HepG-2 (hepatocelulární karcinom), HCT-116 (kolorektální karcinom), MCF-7 (karcinom prsu) a HeLa (epiteloidní karcinom). Výsledky antiproliferační aktivity ukázaly, že sloučenina **II** vykazuje dobrou antiproliferační aktivitu vůči buněčným liniím MCF-7 ( $IC_{50} = 15,16 \pm 2,3 \mu M$ ), HepG-2 ( $IC_{50} = 19,16 \pm 1,4 \mu M$ ), HeLa ( $IC_{50} = 22,10 \pm 2,1 \mu M$ ) a PC-3 ( $IC_{50} = 22,22$

$\pm 3,1 \mu\text{M}$ ) v mikromolární koncentraci. Sloučenina **I** vykazovala oproti sloučenině **II** nižší antiproliferační aktivitu, a to jen vůči buněčným liniím HeLa ( $\text{IC}_{50} = 27,52 \pm 2,7 \mu\text{M}$ ) a MCF-7 ( $\text{IC}_{50} = 32,12 \pm 2,9 \mu\text{M}$ ). [19]

Michal Rouchal a kolegové popisují ve své práci [21] syntézu série 2,6,9-trisubstituovaných purinů nesoucích 1-adamantylem substituované aromatické aminy v poloze C6 (Obrázek 5). 2,6,9-trisubstituované puriny a jejich ekvimolární směsi s  $\beta$ -cyklodextrinem ( $\beta$ -CD) byly testovány na jejich antiproliferační aktivitu *in vitro* proti dvěma typům lidských nádorových buněčných linií, a to K562 (chronická myeloidní leukémie) a MCF-7. Výsledky antiproliferační aktivity předmětných sloučenin jsou sumarizovány v Tabulce 2.



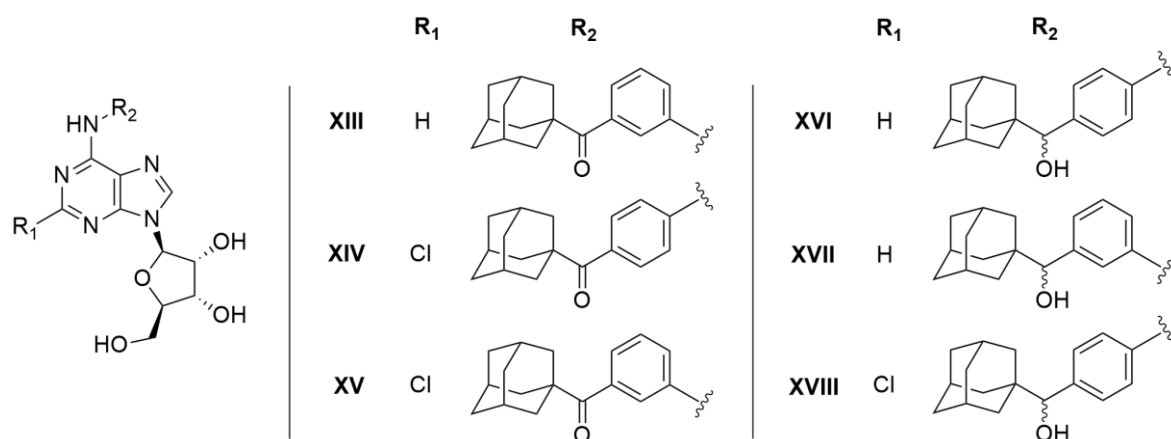
**Obrázek 5.** Strukturní vzorce purinových derivátů substituovaných 1-adamantylem.

Tabulka 2. Antiproliferační aktivita sloučenin III–XII.

Sloučenina	K562 GI <sub>50</sub> (μM)		MCF-7 GI <sub>50</sub> (μM)	
	Purin	Purin·β-CD (1:1)	Purin	Purin·β-CD (1:1)
III	6.16	15,04 ± 0,16	>6,25	15,7 ± 0,9
IV	>6,25	34,69 ± 0,14	>6,25	32 ± 3
V	>6,25	28,7 ± 10,2	>6,25	>40
VI	5.45	16,5 ± 0,7	5.72	13,8 ± 1,4
VII	10,1 ± 0,8	18,7 ± 0,6	8,1 ± 0,7	17 ± 2
VIII	10,4 ± 0,7	24 ± 3	>12.5	32,9 ± 0,1
IX	>6,25	33,6 ± 1,2	>6,25	17 ± 2
X	>12.5	>40	>12.5	>40
XI	>6,25	19,8 ± 0,5	>6,25	30 ± 5
XII	>6,25	17,7 ± 0,6	>6,25	21,51 ± 0,04

Z výsledků uvedených v Tabulce 2 plyne, že antiproliferační aktivitu ekvimolárních směsí purinových derivátů s β-CD lze vyhodnotit v obecné rovině jako „lepší“ než antiproliferační aktivitu většiny samotných purinů vykazujících omezenou rozpustnost (sloučeniny IV, V, IX, X, XI a XII). Jinými slovy, komplexace s β-CD pozitivně ovlivnila rozpustnost purinových derivátů, a to za cenu jen mírného snížení jejich antiproliferační aktivity, byla-li u nich zaznamenána (viz sloučeniny III, VI, VII, VIII).

V další práci stejného autorského kolektivu je popsána syntéza série purinových ribonukleosidů substituovaných na C6 aromatickými aminy nesoucími adamantanový motiv (Obrázek 6). [22] Purinové nukleosidy a jejich ekvimolární směsi s β-CD byly testovány na jejich antiproliferační aktivitu *in vitro* proti dvěma typům lidských nádorových buněčných linií, a to MV4;11 (akutní myeloidní leukémie) a K562. Výsledky antiproliferační aktivity sloučenin XIII–XVIII jsou sumarizovány v Tabulce 3.



**Obrázek 6.** Strukturální vzorce purinových nukleosidů substituovaných 1-adamantylem.

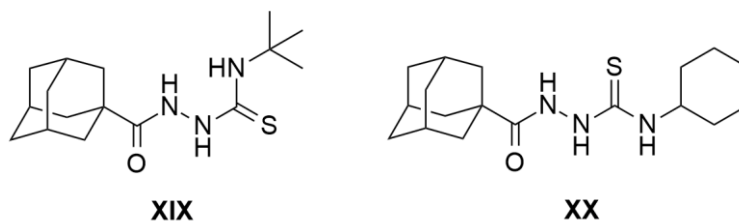
**Tabulka 3.** Antiproliferační aktivita sloučenin XIII–XVIII.

Sloučenina	MV4;11 IC <sub>50</sub> (μM)		K562 IC <sub>50</sub> (μM)	
	Purin	Purin·β-CD (1:1)	Purin	Purin·β-CD (1:1)
<b>XIII</b>	21,8 ± 5,6	24,6 ± 0,7	>25	>25
<b>XIV</b>	16,6 ± 7,6	21,2 ± 5,4	21,4 ± 2,3	22,7 ± 3,2
<b>XV</b>	23,8 ± 1,7	24,1 ± 1,3	>25	>25
<b>XVI</b>	20,0 ± 7,1	24,4 ± 0,9	>25	>25
<b>XVII</b>	18,8 ± 8,8	25,0 ± 0,0	>25	>25
<b>XVIII</b>	12,3 ± 3,9	18,5 ± 7,8	23,4 ± 0,4	24,4 ± 0,8

Adamantylované purinové nukleosidy vykazovaly antiproliferační aktivitu vůči buněčné linii MV4;11 v mikromolární koncentraci (IC<sub>50</sub> = 12,3–23,8 μM). Nejvyšší účinnost vykazovaly sloučeniny s atomem chloru na C2 a *para*-substituovaným aromatickým jádrem na C6, konkrétně sloučeniny **XIV** a **XVIII**. Podobná antiproliferační aktivita byla pozorována také u látky **XVII**. Většina připravených purinových nukleosidů a jejich směsí s β-CD nevykazovala žádnou antiproliferační aktivitu proti buněčné linii K562 pro koncentrace do 25 μM. Purinové nukleosidy **XIV** a **XVIII** vykazovaly antiproliferační aktivitu vůči buněčné linii K562 v mikromolární koncentraci (IC<sub>50</sub> = 21,4 a 23,4 μM).

V práci Al-Wahaibi a kolegů [23] je popsána syntéza dvou adamantanem substituovaných derivátů hydrazin-1-karbothioamidu (Obrázek 7). Antiproliferační aktivita sloučenin **XIX** a **XX** byla testována *in vitro* proti pěti lidským nádorovým buněčným liniím,

a sice PC-3, HCT-116, HepG-2, HeLa a MCF-7. Výsledky antiproliferační aktivity sloučenin **XIX** a **XX** jsou shrnuty v Tabulce 4.



**Obrázek 7.** Adamantanem substituované deriváty hydrazin-1-karbothioamidu.

**Tabulka 4.** Antiproliferační aktivita sloučenin **XIX** a **XX**.

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (μM)				
	PC-3	HCT-116	HepG-2	HeLa	MCF-7
<b>XIX</b>	48,50 ± 2,9	28,69 ± 2,0	26,12 ± 1,6	7,82 ± 0,6	13,20 ± 0,4
<b>XX</b>	52,68 ± 4,3	34,90 ± 2,8	29,48 ± 1,4	9,88 ± 1,0	16,98 ± 0,6

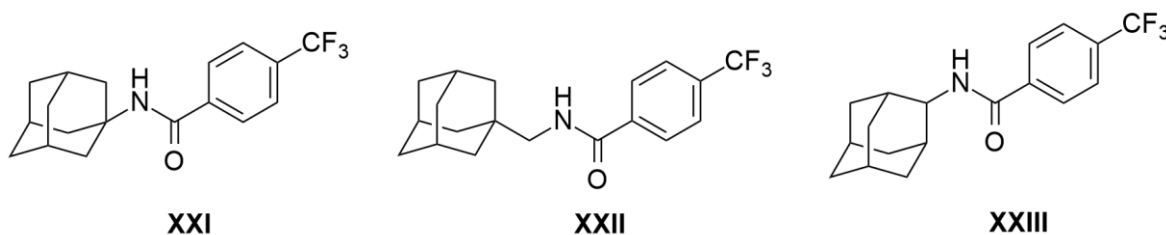
Na základě výsledků provedených testů antiproliferační aktivity sloučenin **XIX** a **XX** lze konstatovat, že nejsilnější antiproliferační aktivitu vykazovaly vůči buněčným liniím HeLa a MCF-7. Testované látky byly středně účinné proti buněčným liniím HCT-116 a HepG-2 a relativně málo účinné proti buněčné linii PC-3.

## 2.2 Antivirotika

Antivirotika jsou antimikrobiální látky produkované živými organismy nebo získané chemickou syntézou vyznačující se schopností inhibovat replikaci virů. Antivirotika zasahují do jedné nebo více fází životního cyklu viru, což zahrnuje: přichycení na buňku, průnik do buňky, rozbalení virového obalu, replikaci virového genomu (DNA/RNA), zrání a uvolnění virového potomstva. Léčba antivirotiky může zastavit virové infekce, a proto tyto sloučeniny představují důležitý nástroj pro doplnění účinku vakcín. Mezi prvními popsány sloučeninami s antivirovou aktivitou byly rostlinné flavony a flavonoidy, a také několik derivátů na bázi chinonu a isochinolinu. [24] Amantadin a rimantadin jsou v klinické praxi používaná antivirotika na bázi adamantanu. [20] Tyto látky budou blíže komentovány v kapitole 3.

### 2.2.1 Antivirová aktivita látek na bázi adamantanu

V posledních letech bylo syntetizováno několik sloučenin nesoucích adamantanový motiv, u nichž byla testována jejich biologická aktivita *in vitro* na virech vakcinie, virech kravských neštovic a myších neštovic. [25] Jako nejslibnější látky pro další studie *in vitro* a *in vivo* byly autory článku vybrány sloučeniny uvedené na Obrázku 8. V Tabulce 5 jsou uvedeny výsledky jejich antivirové aktivity předmětných sloučenin sumarizovány.



Obrázek 8. Příklady látek na bázi adamantanu vykazujících antivirovou aktivitu.

Tabulka 5. Antivirová aktivita sloučenin **XXI**, **XXII** a **XXIII**.

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (μM)		
	Vakcinie	Kravské neštovice	Myší neštovice
<b>XXI</b>	0,13	0,93	0,49
<b>XXII</b>	0,27	1,24	–
<b>XXIII</b>	0,22	0,96	0,57

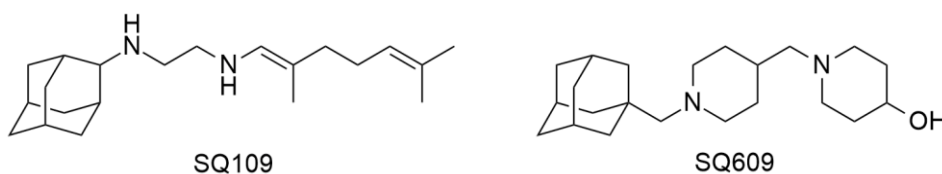
Účinná koncentrace sloučeniny **XXI** proti viru vakcinie činila 0,13 μM. Sloučenina **XXI** také účinně potlačuje reprodukci viru myších neštovic (IC<sub>50</sub> = 0,49 μM) a viru kravských neštovic (IC<sub>50</sub> = 0,93 μM). Sloučenina **XXII** vykazovala účinnou inhibici reprodukce viru vakcinie, a to v koncentraci 0,27 μM. Kromě toho také prokázala účinnost proti viru kravských neštovic v koncentraci 1,24 μM. Proti viru myších neštovic sloučenina **XXII** nevykazovala žádnou aktivitu. Účinná koncentrace sloučeniny **XXIII** proti viru vakcinie činila 0,22 μM. Sloučenina **XXIII** také inhibuje reprodukci viru myších neštovic v koncentraci 0,57 μM a viru kravských neštovic v koncentraci 0,96 μM. [25]

## 2.3 Antituberkulotika

Tuberkulóza je vysoce infekční onemocnění, způsobené patogenem *Mycobacterium tuberculosis*. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace zemřelo v roce 2020 na tuberkulózu 1,9 milionu lidí. Jedním z hlavních problémů postupného nárůstu počtu infekcí tuberkulózou je výskyt kmenů *Mycobacterium tuberculosis*, které vykazují rezistenci vůči celé řadě v praxi používaných léčiv. [26] Proto existuje potřeba nových, silných tuberkulostatik, proti nimž je vykazována nízká míra rezistence. Prvním objeveným antituberkulotikem byl Streptomycin, jehož první rozsáhlá klinická studie byla provedena v roce 1948. [27] Současná léčba tuberkulózy zahrnuje užívání čtyř druhů léčiv (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid a ethambutol) denně po dobu dvou měsíců, po nichž následuje čtyřměsíční užívání rifampicinu a isoniazidu. [28]

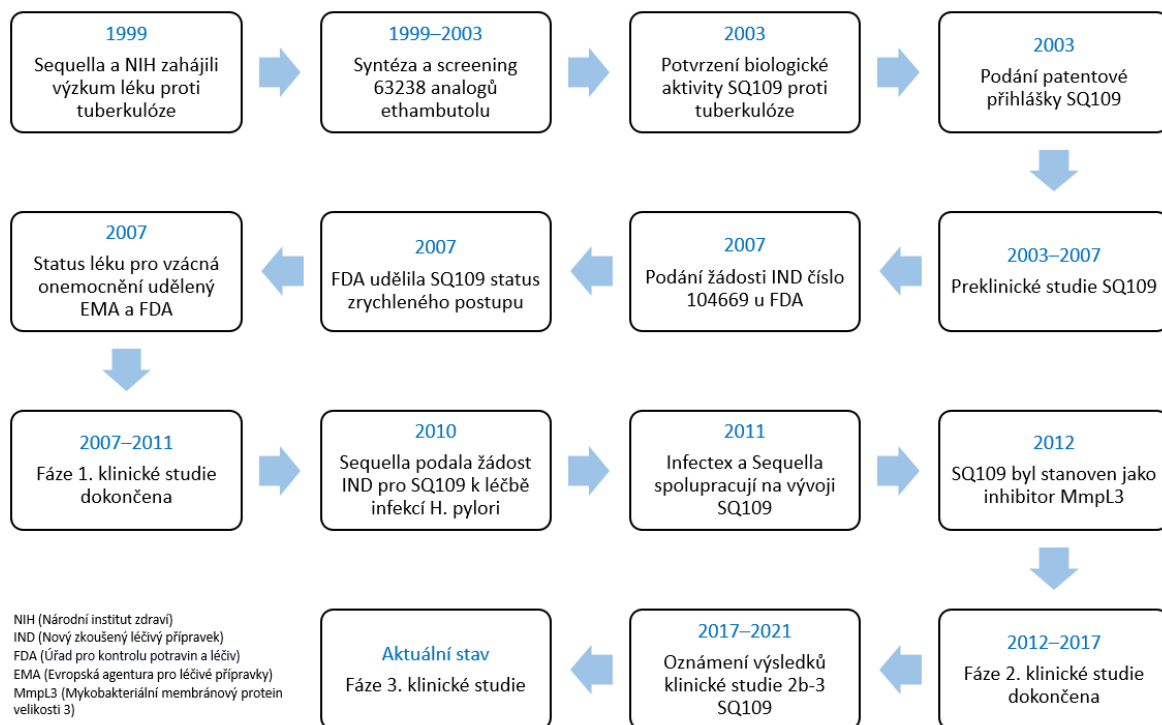
### 2.3.1 Antimikrobiální aktivita látek na bázi adamantanu

*N*-(2-adamantyl)-*N*-[(2*E*)-3,7-dimethylokta-2,6-dienyl]ethan-1,2-diamin, známější pod zkratkou SQ109 a jeho strukturně příbuzný dipiperidinový analog označovaný jako SQ609 (Obrázek 9), [20] byly vyvinuty společností Sequella Inc. jako hlavní kandidáti na léčiva se silným účinkem proti *Mycobacterium tuberculosis*. [29]



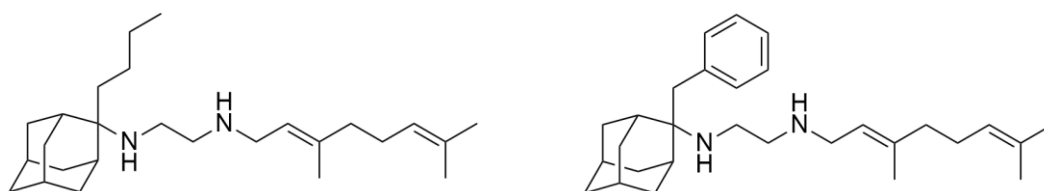
Obrázek 9. Strukturní vzorce látek SQ109 a SQ609.

Antimikrobiální aktivita SQ109 byla potvrzena *in vitro* (myši makrofágy infikované *Mycobacterium tuberculosis*) a *in vivo* (myši C57BL/6 infikované *Mycobacterium tuberculosis*). [30] Antimikrobiální aktivita SQ609 byla rovněž potvrzena *in vitro* a *in vivo* testy. [31] SQ109 se nyní nachází ve třetí fázi klinického zkoušení, naopak SQ609 se nachází ve fázi zkoušení preklinického, přičemž v obou případech klinické zkoušení zajišťuje biofarmaceutická společnost Sequella Inc. [29] Na Obrázku 10 je uvedena časová osa vývoje SQ109.



**Obrázek 10.** Časová osa vývoje SQ109 (upraveno dle citace [32]).

V nedávné době byla publikována práce, [26] v rámci níž byla syntetizována série 18 analogů SQ109 obsahujících alkylové, arylové nebo heteroarylové skupiny v poloze C2 adamantanového motivu. Poté byla testována biologická aktivita SQ109, jakožto modelové sloučeniny, a 18 připravených analogů proti *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium abscessus*. Podařilo se nalézt dva analogy SQ109, butylový a benzylový (Obrázek 11), jejichž biologická aktivita proti *Mycobacterium abscessus* byla 4–8krát vyšší, než tomu bylo u SQ109.



**Obrázek 11.** Analogy SQ109 účinné proti *Mycobacterium abscessus*.



### 3 LÉČIVA NA BÁZI ADAMANTANU POUŽÍVANÁ V KLINICKÉ PRAXI

#### 3.1 Amantadin

V roce 1966 byl amantadin schválen FDA jako preventivní lék proti asijské chřipce a pro léčbu viru chřipky typu A u dospělých. Nyní už se nedoporučuje pro léčbu současných chřipkových virů, protože mnoho kmenů chřipky je vůči němu rezistentních. Současné terapeutické indikace jsou Parkinsonova choroba a závažná a bolestivá vyrážka při herpes zoster (pásový opar). [33] Studie prokázaly, že při léčbě Parkinsonovy choroby působí amantadin na dopaminové neurony. Amantadin je slabý, nekompetitivní antagonist *N*-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, který zvyšuje uvolňování dopaminu a zabraňuje zpětnému vychytávání dopaminu. [34] Účinnost amantadinu v symptomatické léčbě pacientů s Parkinsonovou nemocí byla objevena náhodně před více než 50 lety poté, co si Schwab a jeho kolegové všimli, že se hlavní příznaky jednoho z jejich pacientů s Parkinsonovou chorobou zlepšily, když dostával amantadin jako prevenci proti chřipce a zhoršily se po jeho vysazení. [35] Tato zjištění vedla k realizaci první klinické studie amantadinu jako přípravku pro zmírnění příznaků Parkinsonovy choroby, která proběhla v roce 1968.

#### 3.2 Rimantadin

Rimantadin (systematický název) je antivirotikum používané k prevenci a léčbě infekcí vyvolaných virem chřipky typu A. Může zkrátit dobu trvání a snížit závažnost průběhu onemocnění, pokud je podán do 48 hodin od nástupu prvních chřipce podobných příznaků. Působí na proteinový kanál chřipkových virů, čímž znemožňuje jejich replikaci. [33] Rimantadin, stejně jako jeho analog amantadin, má některé NMDA antagonistické vlastnosti, a proto může být také alternativním lékem k amantadinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou, u nichž se vyskytují amantadinem vyvolané vedlejší nežádoucí účinky. [36] Rimantadin byl schválen FDA v roce 1993 a je prodáván společností Forest Labs pod obchodním názvem Flumadine.

#### 3.3 Memantin

Memantin (systematický název) je nekompetitivní antagonist NMDA receptoru schválený pro léčbu středně těžké až těžké Alzheimerovy choroby. Memantin působí jako

blokátor otevřených kanálů, o kterém se předpokládá, že zabraňuje nadměrné aktivaci NMDA receptoru a glutamátem zprostředkované neurotoxicitě v patogenezi Alzheimerovy choroby. [33] Má lepší terapeutickou snášenlivost ve srovnání s jinými blokátory kanálů NMDA receptoru, a to díky jeho schopnosti přednostně blokovat extrasynaptické NMDA receptory, které jsou spojovány s aktivací drah programované buněčné smrti. [37] V roce 1968 byl poprvé syntetizován společností Eli Lilly and Company jako potenciální lék k léčbě cukrovky.

### 3.4 Adapalen

Adapalen (systematický název) je lokální retinoid třetí generace, který se používá především k léčbě mírného až středně závažného akné. Retinoidy jsou deriváty vitamínu A, aplikované při léčbě široké škály kožních onemocnění. Retinoidy modulují epidermální růst, stimulují humorální a buněčnou imunitu, snižují zánětlivou reakci. Biologické účinky retinoidů je činí ideálními kandidáty pro léčbu různých kožních poruch. [38] Adamantanový skelet umožňuje adapalenu navázat se na receptor  $\beta$  kyseliny retinové a receptor  $\gamma$  kyseliny retinové. Tento komplex se váže na DNA prostřednictvím prvků odpovědi na kyselinu retinovou a vyvolává transkripci genů, což vede k následné proliferaci a diferenciaci keratinocytů. V důsledku toho adapalen snižuje tvorbu mikrokomedonů, exfoliuje zralé komedony a má protizánětlivé účinky. Adapalen byl schválen FDA v roce 1996 pro léčbu akné u pacientů starších 12 let a je prodáván společností Galderma pod obchodním názvem Differine. [33]

### 3.5 Saxagliptin

Saxagliptin (systematický název) je perorální antidiabetikum, které inhibuje enzym dipeptidylpeptidázu-4. Inhibitory enzymu dipeptidylpeptidázy-4 zlepšují kontrolu glykémie tím, že zabraňují rychlé degradaci inkretinových hormonů, což vede ke zvýšení hladin biologicky aktivního peptidu podobného glukagonu, který snižuje produkci glukózy z jater inhibicí glukagonu z pankreatických buněk a zvyšuje produkci inzulínu. [39] Saxagliptin byl vyvinut společností Bristol-Myers Squibb. V roce 2007 se k ní připojila společnost Astrazeneca, aby se podílela na vývoji a společně uvedli na trh finální lék pod obchodním názvem Onglyza. V roce 2009 schválila FDA přípravek Onglyza pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. [33]

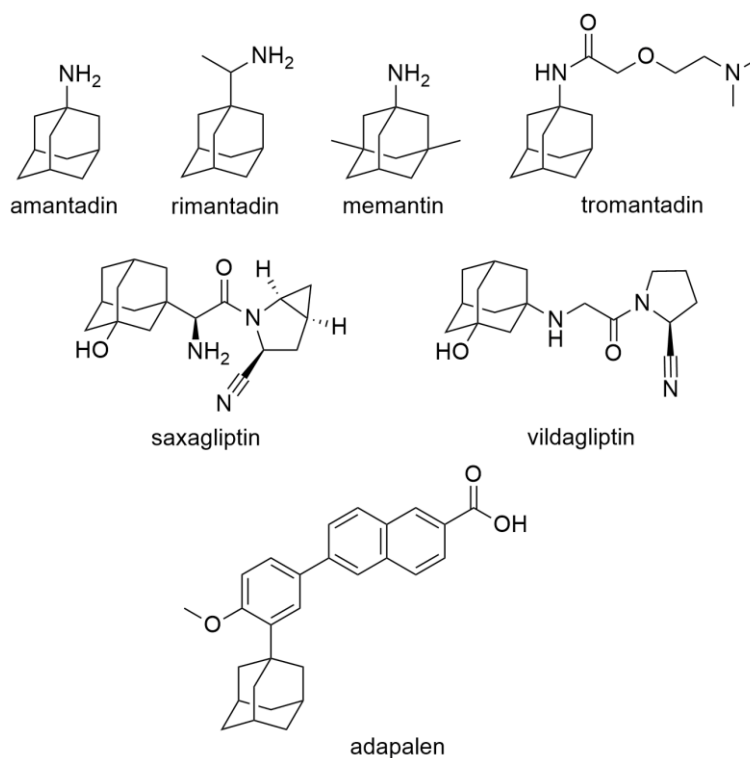
### 3.6 Vildagliptin

Vildagliptin (systematický název) je takéž, jako výše uvedený saxagliptin perorální antidiabetikum, které inhibuje enzym dipeptidylpeptidázu-4. Vildagliptin potlačuje inaktivaci peptidu podobného glukagonu inhibicí enzymu dipeptidylpeptidázy-4, což umožňuje peptidu podobného glukagonu zesílit sekreci inzulínu  $\beta$  buňkami a inhibovat uvolňování glukagonu alfa buňkami Langerhansových ostrůvků nacházejících se ve slinivce břišní. Byl schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky v únoru 2008 a FDA v červenci 2008 pod obchodním názvem Galvus uváděný na trh společností Novartis. [33]

### 3.7 Tromantadin

Tromantadin (systematický název) je antivirotikum používané k léčbě viru herpes simplex. Tromantadin inhibuje časnou a pozdní fázi replikace viru herpes simplex. [40] Dále mění glykoproteiny hostitelských buněk a následně brání vstřebávání viru do buňky. Na trhu je dostupný jako lokální gel a je prodáván společností Merz Pharmaceuticals pod obchodním názvem Viru-Merz. [33]

Struktury všech výše popsaných léčiv na bázi adamantanu používaných v klinické praxi jsou uvedeny v Obrázku 12.



**Obrázek 12.** Strukturní vzorce léčiv na bázi adamantanu aktuálně používaných v klinické praxi.

V Tabulce 6 je uveden souhrn vybraných charakteristik výše popsaných léčiv obsahujících adamantanový motiv používaných v klinické praxi.

**Tabulka 6.** Vybrané charakteristiky léčiv obsahujících adamantanový motiv používaných v klinické praxi.

Název	Komerční název	Indikace	Výrobce
Amantadin	Viregyt-K	chřipka typu A, Parkinsonova choroba	Egis Pharmaceuticals
Rimantadin	Flumadine	chřipka typu A, Parkinsonova choroba	Forest Labs
Memantin	Axura	Alzheimerova choroba	Merz Pharmaceuticals
Adapalen	Differine	léčba akné	Galderma
Saxagliptin	Onglyza	diabetes mellitus 2. typu	Astrazeneca
Vildagliptin	Galvus	diabetes mellitus 2. typu	Novartis
Tromantadin	Viru-Merz	herpes simplex	Merz Pharmaceuticals

## **II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

## 4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání ( $t_i$ ) uvedené v bakalářské práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) využívaná pro monitorování reakcí byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV254 firmy Macherey- Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byly používány následující směsi rozpouštědel: a) petrolether/ethyl-acetát (1/1, v/v), b) ethyl-acetát

Infračervená spektra (IR) byla měřena na přístroji FTIR ALPHA-T (Bruker, Německo) v podobě KBr tablet. Při výpisu spekter z IR byly využity následující zkratky charakterizující intenzitu absorpčních pásů: s (silný), m (střední), w (slabý), případně také šířku: b (široký pás).

NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400R/S3 (Jeol, Japonsko) pracujícím při frekvenci 399,78 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 100,53 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Chemické posuny v  $^1\text{H}$  NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Interním standardem bylo rozpouštědlo  $^1\text{H}$ :  $\delta$ (reziduální DMSO- $d_5$ ) = 2,50 ppm,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$ (reziduální DMSO- $d_6$ ) = 39,59 ppm. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet). Software použitý při zpracování spekter: MestReNova, verze 6.0.2.-5475.

Kvalitativní analýza reakčních směsí a připravených látek byla prováděna pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-MS QP2010, Japonsko). Plynový chromatograf byl vybaven kolonou EQUITY 1 (30 m  $\times$  0,32 mm  $\times$  1,0  $\mu\text{m}$ ). Pro veškeré analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100  $^\circ\text{C}/7$  min; 30  $^\circ\text{C}/\text{min}$  s teplotou nástřiku 250  $^\circ\text{C}$ . Nosným plynem bylo He, iontový zdroj: 200  $^\circ\text{C}$ , 70 eV. Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou  $m/z$ .

ESI-MS analýzy byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics, Brémy, Německo) vybaveném elektrosprejovým iontovým zdrojem. Veškerá měření byla provedena v pozitivním a negativním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku 3  $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ostatní parametry měření byly následující: napětí na kapiláře  $\pm 4,2$  kV; napětí na konci kapiláry  $\pm 140$  V; teplota sušícího plynu (220  $^\circ\text{C}$ ); průtok sušícího plynu

( $6 \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$ ); tlak rozprašovacího plynu (55,16 kPa). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Případné další parametry byly optimalizovány během jednotlivých experimentů. Tandemová hmotnostní spektra byla po izolaci vybraného iontu měřena pomocí kolizí indukované disociace (CID).

Použitá rozpouštědla a činidla byla získána z komerčních zdrojů a byla používána bez další úpravy, není-li uvedeno jinak. Výchozí 1-adamantylamin byl pro účely této práce získán z laboratorních zásob.

## 5 PROVEDENÉ SYNTÉZY

### 5.1 Příprava *N*-(1-adamantyl)acetamidu

3,9 g (0,029 mol) adamantanu bylo v baňce o objemu 100 cm<sup>3</sup> rozpuštěno v 5,8 cm<sup>3</sup> acetonitrilu. Ke směsi bylo během 2 hodin po kapkách přikapáno 22 cm<sup>3</sup> (0,41 mol) 98 % kyseliny sírové. Poté byla reakční směs 2,5 hodiny míchána při teplotě 65 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS. Reakce byla ukončena přidáním 70 cm<sup>3</sup> ledové destilované vody za stálého míchání po dobu 1 hodinu při 0 °C. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (6 × 20 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly promyty ledovou destilovanou vodou (6 × 15 cm<sup>3</sup>). Organická fáze byla převedena do Erlenmayerovy baňky a sušena nad bezvodým síranem sodným minimálně po dobu 24 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce.

#### *N*-(1-adamantyl)acetamid (2)

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 1,17 g (21 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1,60 (s, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,73 (s, 3H, CH(Ad)); 1,91 (s, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

GC-MS (t<sub>R</sub> = 13,143 min): 41 (16), 42 (6), 43 (20), 57 (5), 58 (6), 67 (7), 77 (10), 79 (11), 91 (11), 92 (12), 93 (12), 94 (46), 95 (6), 100 (10), 108 (5), 134 (7), 135 (Ad, 7), 136 (AdH, 100), 137 (10), 150 (6), 193 (M<sup>+</sup>, 30) *m/z* (%).

### 5.2 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů

200 mg (1,32 mmol) 1-adamantylaminu bylo v baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> pomocí horkovzdušné pistole a ultrazvuku rozpuštěno v 8 cm<sup>3</sup> dichlormethanu. Pomocí injekční stříkačky bylo do vzniklého roztoku přidáno 404 μl (2,90 mmol) triethylaminu. Baňka s reakční směsí a magnetickým míchadlem byla opatřena zátkou a vložena do ledové lázně. Po 10 minutách byl k reakční směsi během 15 minut přikapáván roztok 4-nitrobenzoylchloridu (258 mg, 1,39 mmol) v dichlormethanu (7 cm<sup>3</sup>). Reakční směs byla po celou dobu míchána pomocí magnetického míchadla. Po 2 hodinách byla odejmuta ledová lázeň a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 16–64 hodin. Reakce byla monitorována pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 1/1, v/v). Po spotřebování veškeré výchozí látky byla reakce ukončena přidáním 9 cm<sup>3</sup> 1M HCl za stálého



míchání po dobu 30 minut při laboratorní teplotě. Organická fáze byla protřepána 1M NaOH ( $2 \times 15 \text{ cm}^3$ ) a poté promyta nasyceným roztokem chloridu sodného ( $2 \times 15 \text{ cm}^3$ ). Organická fáze byla následně kvantitativně převedena do Erlenmayerovy baňky a sušena nad bezvodým síranem sodným minimálně po dobu 24 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce.

#### ***N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamid (4)**

Titulní látka byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 234 mg (59 %), teplota tání: 160–165 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1,66 (s, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 2,08 (s, 9H, CH(Ad)+CH<sub>2</sub>(Ad)); 7,95 (s, 1H, AdNHCO); 7,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, Ph); 8,26 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, Ph) ppm.

**GC-MS** ( $t_R = 12,813$  min): 41 (14), 67 (8), 75 (5), 76 (20), 77 (13), 79 (15), 91 (14), 92 (33), 93 (14), 94 (17), 104 (35), 108 (8), 120 (21), 134 (12), 150 (40), 197 (7), 207 (7), 243 (100), 244 (16), 257 (5), 300 (M<sup>+</sup>, 41), 301 (8) *m/z* (%).

**ESI-MS** (poz.) *m/z* %: 623,2 [2·M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> (16), 323,0 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> (100), 301,0 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> (56).

**ESI-MS** (neg.) *m/z* %: 298,9 [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup> (100).

**IR** (KBr): 3398 (m), 3107 (w), 2907 (s), 2848 (m), 1947 (w), 1665 (s), 1599 (m), 1524 (s), 1483 (m), 1454 (w), 1349 (s), 1301 (s), 1254 (w), 1102 (w), 850 (m), 726 (m) cm<sup>-1</sup>.

### **5.3 Redukce *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů**

Ve varné baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> bylo pomocí horkovzdušné pistole a ultrazvuku rozpuštěno 225 mg (0,75 mmol) *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů v 8 cm<sup>3</sup> methanolu. Následně bylo do roztoku přidáno 2,4 cm<sup>3</sup> HCl (vodný roztok, 1/1, v/v) a 47 mg (1,13 mmol) železa (v podobě jemného prášku pod obchodním označením „pentakarbonylované železo“). Reakční směs byla refluxována pod zpětným chladičem a po spotřebování veškerého železa (30–40 minut) bylo do reakční směsi přidáno opět stejné množství železa (47 mg). Po spotřebování druhé porce železa byla přidána porce poslední. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 1/1, v/v). Reakce byla ukončena přidáním 6 cm<sup>3</sup> 10 % vodného roztoku NaOH. Vodná fáze byla extrahována směsí petrolether/ethyl-acetát, 1/1, v/v (6 × 15 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly promyty

destilovanou vodou ( $6 \times 15 \text{ cm}^3$ ) a sušeny nad bezvodým síranem sodným minimálně po dobu 24 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce.

#### ***N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamid (5)**

Titulní látka byla získána v podobě žlutooranžového krystalického prášku ve výtěžku 189 mg (93 %), teplota tání: 184–189 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1,64 (s, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ); 2,04 (s, 9H,  $\text{CH}(\text{Ad})+\text{CH}_2(\text{Ad})$ ); 5,48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,50 (d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , 2H, Ph); 7,00 (s, 1H,  $\text{AdNHCO}$ ); 7,51 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 2H, Ph) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  28,9 ( $\text{CH}(\text{Ad})$ ); 36,1 ( $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ); 41,1 ( $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 51,0 ( $\text{C}(\text{Ad})$ ); 112,3 ( $\text{CH}(\text{Ph})$ ); 122,7 ( $\text{C}(\text{Ph})$ ); 128,6 ( $\text{CH}(\text{Ph})$ ); 151,1 ( $\text{C}(\text{Ph})$ ); 165,8 (CO) ppm.

**GC-MS** ( $t_{\text{R}} = 30,943 \text{ min}$ ): 41 (6), 65 (14), 91 (6), 92 (20), 120 (100), 121 (8), 213 (6), 269 (29), 270 ( $\text{M}^+$ , 17)  $m/z$  (%).

**IR** (KBr): 3442 (w), 3341 (m), 2910 (s), 2849 (m), 1619 (s), 1537 (s), 1504 (s), 1452 (w), 1356 (m), 1296 (s), 1251 (m), 1185 (m), 1085 (w), 842 (w), 582 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

## **5.4 Pokusy o redukci sloučenin 5 a 7**

### **Metoda A:**

Do varné baňky o objemu  $50 \text{ cm}^3$  obsahující  $5 \text{ cm}^3$  bezvodého diethyletheru bylo během 30 minut přidáno 13,6 mg (0,36 mmol)  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ . Směs byla během přidávání  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  chlazená směsí voda/led. Následně bylo během 20 minut přidáno 50 mg (0,18 mmol) *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu. Reakční směs byla míchaná při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin a pak dalších 15 hodin refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu. Poté byla přidána další porce  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  (13,6 mg, 0,36 mmol) a  $5 \text{ cm}^3$  bezvodého diethyletheru. Reakční směs byla dalších 20 hodin refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC ( $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze: ethyl-acetát.) Reakce byla ukončena přidáním  $5 \text{ cm}^3$  destilované vody,  $5 \text{ cm}^3$  15 % roztoku hydroxidu sodného a  $10 \text{ cm}^3$  destilované vody v tomto pořadí. Došlo k vytvoření sraženiny, která byla následně přefiltrována, filtrát byl promyt  $4 \times 10 \text{ cm}^3$  1,16M roztokem  $\text{K}_2\text{CO}_3$

a sušen nad bezvodým síranem sodným minimálně po dobu 24 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce.

### Metoda B:

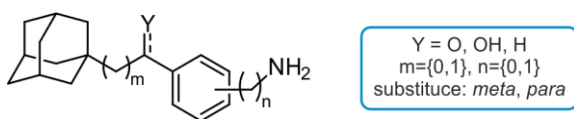
Ve varné vyžíhané baňce o objemu 25 cm<sup>3</sup> bylo rozpuštěno 150 mg (1,00 mmol) 4-aminoacetanilidu v 5 cm<sup>3</sup> bezvodého tetrahydrofuranu. Baňka s reakční směsí a míchadlem byla opatřena septem a vložena do ledové lázně. Pomocí injekční stříkačky bylo přes septum během 30 minut přidáno příslušné redukční činidlo (BH<sub>3</sub>·THF; 2,00–10,00 mmol nebo BH<sub>3</sub>·DMS; 10,00 mmol). Po přidání boranu do reakční směsi byla odejmuta ledová lázeň a reakční směs byla 30 minut míchána při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu. Reakce byla monitorována pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: ethyl-acetát). Reakce byla ukončena přidáním 5 cm<sup>3</sup> destilované vody a zalkalizováním pomocí 10 % NaOH na pH 14. Vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem (6 × 10 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a sušeny nad bezvodým síranem sodným minimálně po dobu 12 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce a získaná směs produktů byla analyzována pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie.

V případě redukce za použití BH<sub>3</sub>·DMS (10,00 mmol) byla izolovaná směs produktů purifikována pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: ethyl-acetát). Po purifikaci byla izolována frakce (poskytující na TLC nejintenzivnější skvrnu) ve formě fialového oleje a ve výtěžku 1,9 mg (<1 %). Tato byla následně podrobena <sup>1</sup>H NMR analýze.

### **III. VÝSLEDKY A DISKUZE**

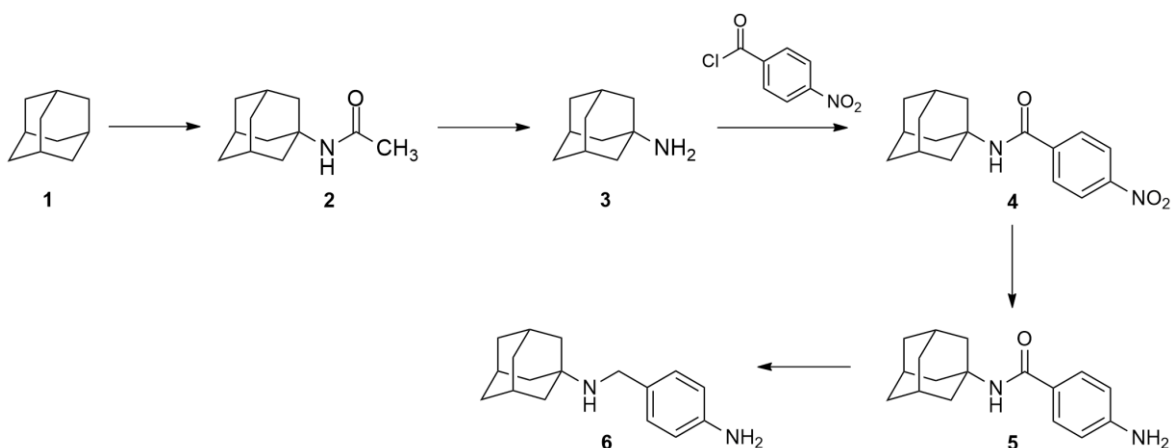
## 6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

Předložená bakalářská práce svojí povahou navazuje na syntézu dříve připravených stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu (Obrázek 13), která byla realizována na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně výzkumnou skupinou doc. Roberta Víchy. Jedná se o stavební bloky, které mohou být následně použity při cílené modifikaci biologicky aktivních látek. Na rozdíl od dříve připravených sloučenin došlo v případě látek, které měly být připraveny v rámci této bakalářské práce, k implementaci amidové, případně sekundární aminové funkční skupiny mezi adamantanový motiv a aromatické jádro. V případě umístění amidové funkční skupiny by tak byly ve struktuře dané sloučeniny vedle sebe umístěny donor (sekundární amin) a akceptor (oxoskupina) vodíkové vazby, což by mohlo sehrát významnou roli při vazbě finální sloučeniny v aktivním místě buněčného receptoru. Tvorbou dvou vodíkových vazeb s aminokyselinovými zbytky nacházejícími se v aktivním místě buněčného cíle by mohlo být dosaženo vyšší afinity finální sloučeniny v aktivním místě a z toho plynoucí silnější biologické aktivity dané látky.



**Obrázek 13.** Stavební bloky na bázi adamantanu dříve připravené na Ústavu chemie FT.

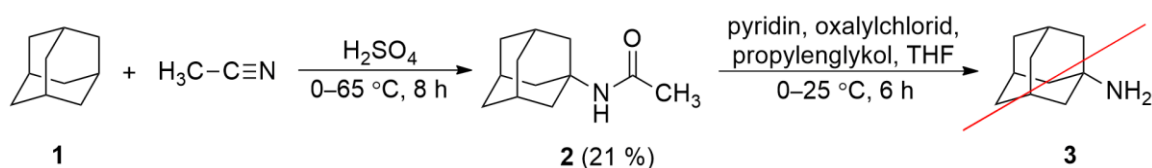
Syntetická strategie (Obrázek 14), která byla na počátku řešení tohoto projektu vytyčena spočívala ve dvoukrokové přípravě 1-adamantylaminu (**3**) z adamantanu (**1**). Reakcí aminu **3** s 4-nitrobenzoylchloridem měl být připraven nitroamid **4**, který měl být následně podroben redukcí nitroskupiny za vzniku odpovídajícího aminoderivátu **5**. V posledním kroku mělo být přistoupeno k redukcí oxoskupiny sloučeniny **5** za vzniku diaminoderivátu **6**.



**Obrázek 14.** Navržená syntetická strategie.

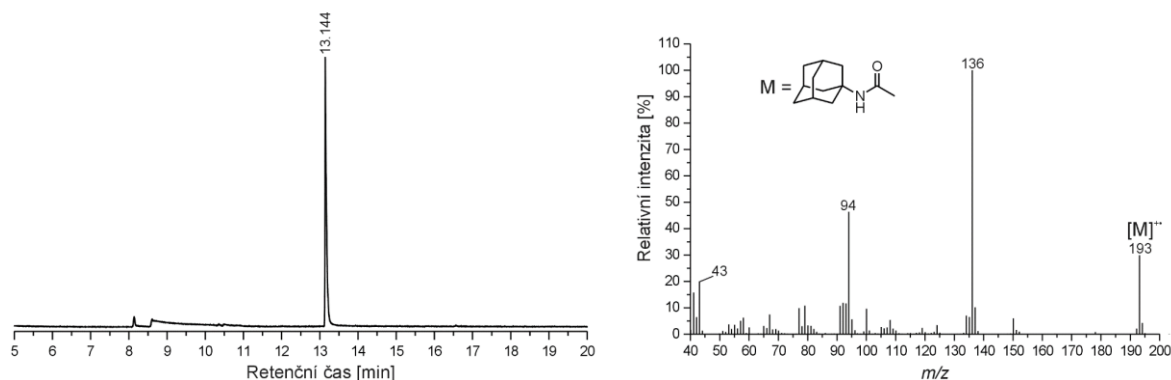
## 6.1 Pokusy o přípravu 1-adamantylaminu

Prvním dílčím cílem bylo připravit dostatečné množství 1-adamantylaminu, který měl sloužit jako výchozí látka pro další reakce. Přestože byla dvoukroková syntéza znázorněná na Obrázku 14 prováděna opakovaně, ve všech případech byl úspěšný pouze její první krok (Obrázek 15). Výtěžek je poměrně malý z toho důvodu, že výchozí adamantan se ani s pomocí horkovzdušné pistole a ultrazvuku nepodařilo v acetonitrilu úplně rozpustit, a proto byla nerozpuštěná část adamantanu přefiltrována. Struktura a čistota sloučeniny **2** byla potvrzena pomocí běžně používaných spektrálních metod, jako je GC-MS a NMR.



**Obrázek 15.** Příprava *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**).

Na Obrázku 16 (vlevo) je znázorněn chromatogram získaný GC-MS analýzou sloučeniny **2**, potvrzující její chromatografickou čistotou, což lze usuzovat z toho, že byl v chromatogramu pozorován jediný pík s retenčním časem 13,14 minuty. Hmotnostní spektrum získané pomocí elektronové ionizace (EI-MS) odpovídající danému píku poskytuje jednoznačný důkaz o tom, že daný pík odpovídá sloučenině **2**. V hmotnostním spektru lze pozorovat ion, jehož hodnota  $m/z$  (193) odpovídá molekulové hmotnosti sloučeniny **2**. Jedná se tedy o molekulový ion dané látky.

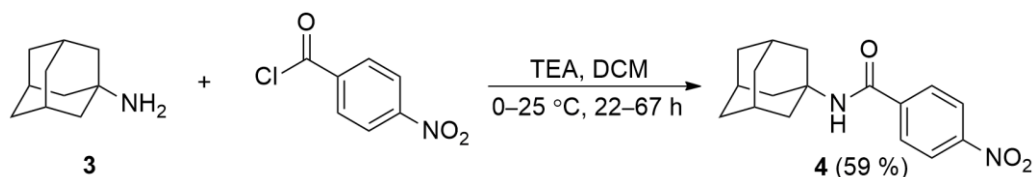


Druhý krok, tedy reakce amidu **2** byla prováděna v bezvodém tetrahydrofuranu s pyridinem, oxalylchloridem a propylenglykolem. Po rozpuštění amidu **2** v bezvodém

tetrahydrofuranu byl ke směsi reaktantů přidán pyridin a oxalylchlorid a reakční směs se míchala při 0 °C po dobu 30 minut. Poté byl přidán propylenglykol a reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě dalších 5 hodin. Reakce bohužel za daných podmínek neposkytovala požadovaný produkt, tedy 1-adamantylamin (**3**). S ohledem na výše uvedené byl 1-adamantylamin (**3**) toliko potřebný pro následující syntézy použit z laboratorních zásob.

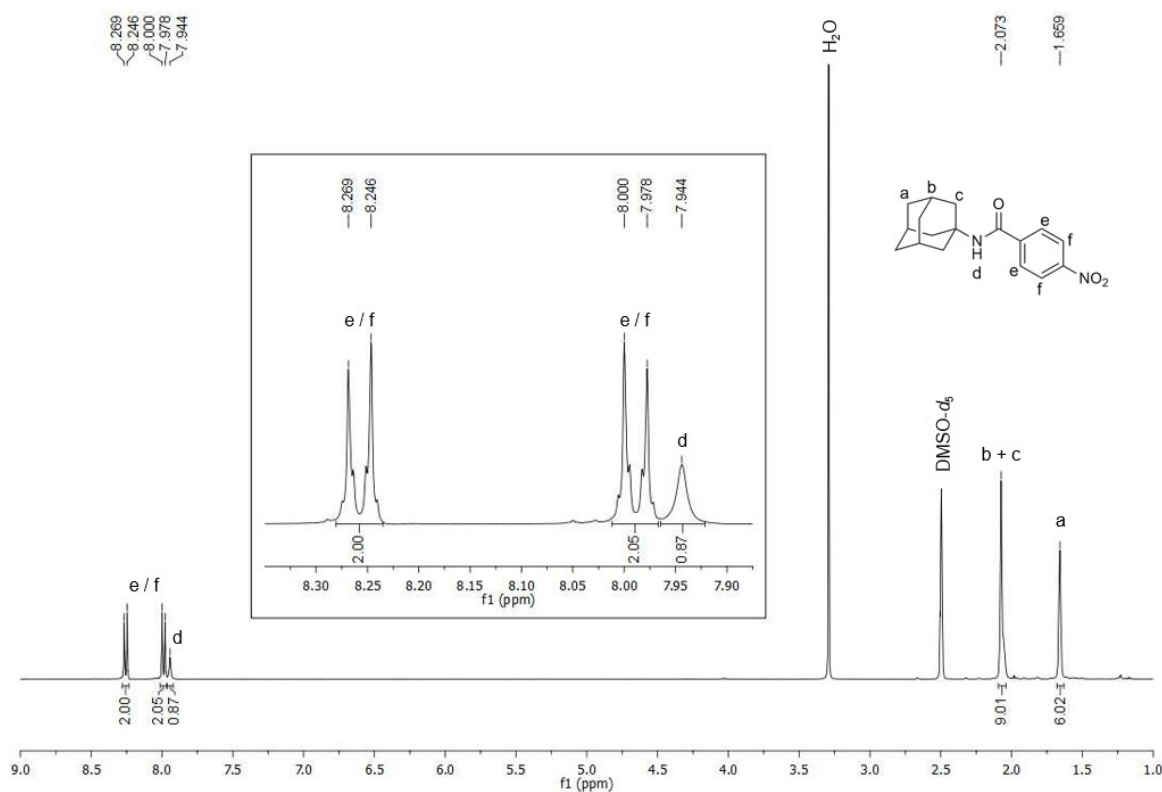
## 6.2 Syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů

Výchozí 1-adamantylamin (**3**) bylo vždy potřeba, s ohledem na jeho omezenou rozpustnost v dichlormethanu, rozpustit pomocí horkovzdušné pistole a ultrazvuku. Stejně tomu bylo u 4-nitrobenzoylchloridu, který byl taktéž v dichlormethanu hůře rozpustný. Během přidávání 4-nitrobenzoylchloridu do vzniklého roztoku, a další 2 hodiny po jeho přidání, byla reakční směs chlazená ledovou lázní. Poté byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 16–64 hodin (Obrázek 17). Rozdílná délka reakční doby neměla žádný vliv na konečné výtěžky, protože byly velmi podobné. Reakce byla provedena celkem sedmkrát, z toho jednou z většího množství výchozí látky (1000 mg, 6,61 mmol), ale jelikož nebyl pozorován vznik očekávaného produktu, byla reakce nadále opakována v menších množstvích (200 mg, 1,32 mmol) a ve stejném molárním poměru všech reaktantů. Celkem bylo takto připraveno více než 1,0 g sloučeniny **4**. Průběh všech reakcí byl monitorován pomocí TLC a získaný produkt byl analyzován pomocí <sup>1</sup>H NMR, GC-MS a IČ.



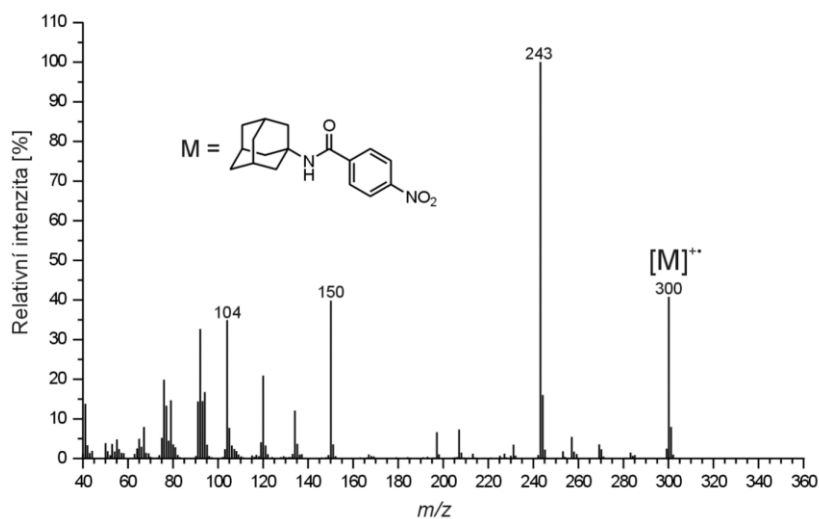
Obrázek 17. Syntéza *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů (**4**).

V alifatické oblasti <sup>1</sup>H NMR spektra sloučeniny **4** (Obrázek 18) se nachází dva signály pocházející z atomů vodíku adamantanového motivu (H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>+H<sub>c</sub>). Signál odpovídající atomu vodíku amidové funkční skupiny (H<sub>d</sub>) byl ve spektru pozorován jako singlet s chemickým posunem 7,94 ppm. Dále se ve spektru nachází dva dublety (H<sub>e</sub> a H<sub>f</sub>) s chemickými posuny 7,99 a 8,26 ppm, které pochází z atomů vodíku aromatického kruhu a odpovídají *para* substituovanému benzenovému jádru.



**Obrázek 18.** Část  $^1\text{H}$  NMR spektra sloučeniny **4** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 303 K).

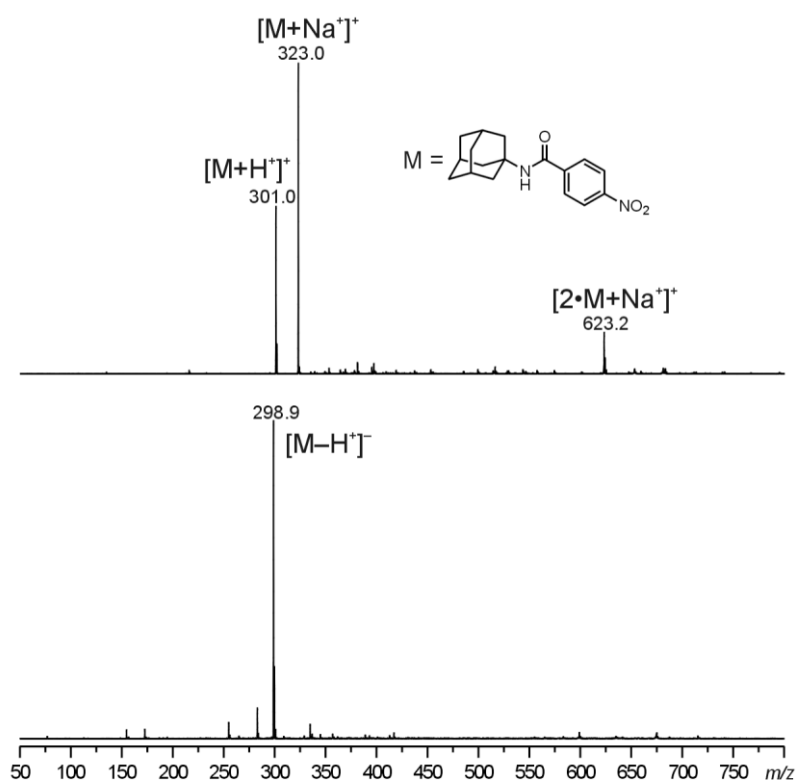
Struktura sloučeniny **4** byla potvrzena také na základě provedených hmotnostně-spektrometrických analýz, a sice EI-MS a ESI-MS. Spektrum získané pomocí elektronové ionizace (EI-MS) je znázorněno na Obrázku 19. Ve spektru byl detekován ion o  $m/z$  300 odpovídající molekulovému iontu sloučeniny **4**.



**Obrázek 19.** EI-MS spektrum sloučeniny **4**.



Sloučenina **4** byla rovněž podrobena analýze pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací. Ve spektru prvního řádku získaného v pozitivním skenovacím módu byly pozorovány tři jedenkrát nabitě signály, jejichž hodnota  $m/z$  odpovídala protonované molekule ( $m/z$  301), sodnému aduktu sloučeniny **4** ( $m/z$  323) a sodnému aduktu dimeru této látky ( $m/z$  632). V negativním ionizačním módu byl ve spektru prvního řádu pozorován pouze jediný signál, který byl na základě jeho náboje a hodnoty  $m/z$  (299) identifikován jako deprotonovaná molekula (Obrázek 20).

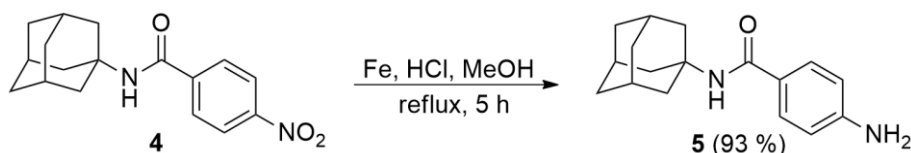


Obrázek 20. ESI-MS spektra prvního řádu sloučeniny **4**.

### 6.3 Redukce *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů na *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamid

Redukci nitroskupiny na primární aminovou skupinu lze provést pomocí různých redukčních činidel. Jako příklad lze uvést zinek, [41] nebo chlorid cínatý. [42] V případě této práce bylo redukčním činidlem první volby jemné práškové železo, jelikož jeho aplikace pro tento typ reakcí je v naší výzkumné skupině léty ověřená a poskytuje požadované sloučeniny v poměrně vysokých výtěžcích. Další výhodou tohoto redukčního činidla je jeho dostupnost a přívětivá cena.

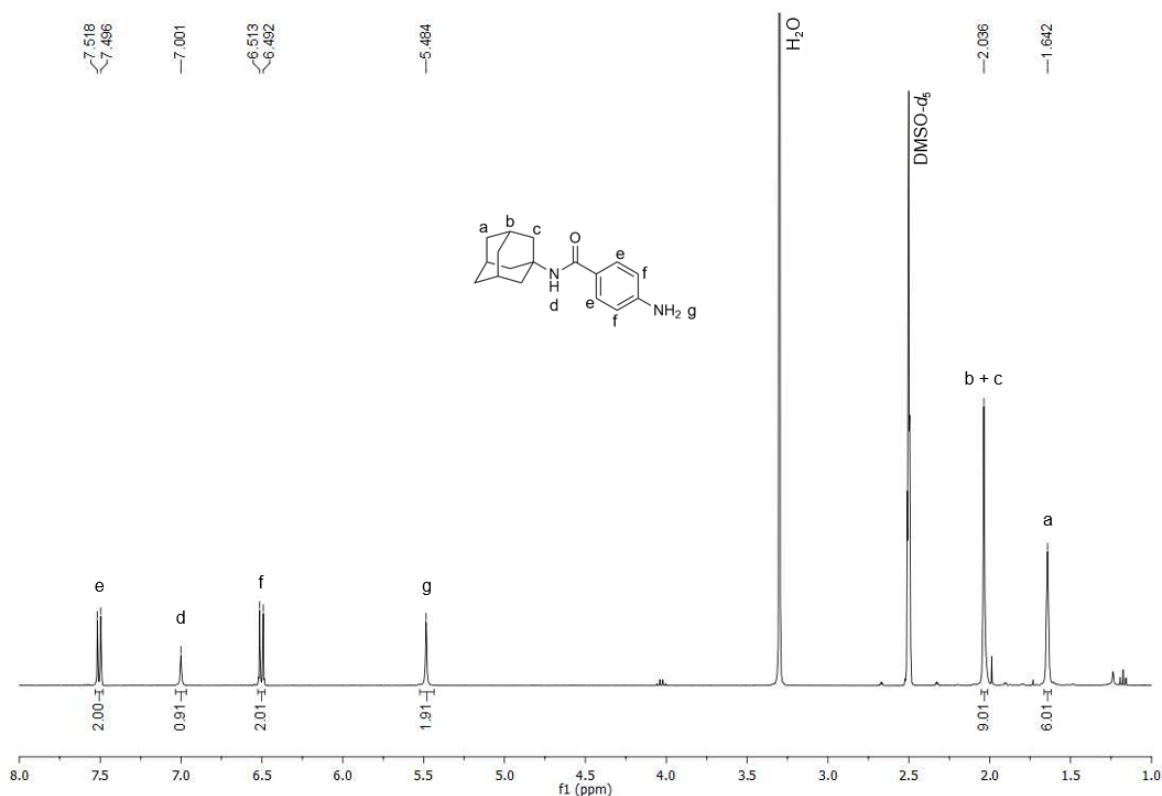
Výchozí látkou byl produkt předchozí reakce, tedy *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamid (**4**), který byl v methanolu hůře rozpustný, a proto bylo opět k jeho dokonalému rozpuštění nezbytné použít horkovzdušnou pistoli a ultrazvuk. Do vzniklého roztoku byla následně přidána HCl a železo ve formě jemného prášku. Během redukce se v reakční směsi kolem železa uvolňoval plyn (vodík). Po spotřebování první porce železa (nebylo pozorováno žádné železo ulpívající na elektromagnetickém míchadle) byla přidána další porce a tento postup byl následně zopakován ještě jednou. Reakční směs byla po celou dobu refluxována pod zpětným chladičem (Obrázek 21). Reakce byla provedena celkem čtyřikrát v menších množstvích ve stejném molárním poměru všech reaktantů. Celkem byl tímto způsobem připraven více než 1,0 g aminoderivátu **5**. Průběh všech reakcí byl opět monitorován pomocí TLC a získaný produkt byl analyzován pomocí  $^1\text{H}$  NMR, GC-MS a IČ.



**Obrázek 21.** Redukce *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů (**4**) na aminoderivát **5**.

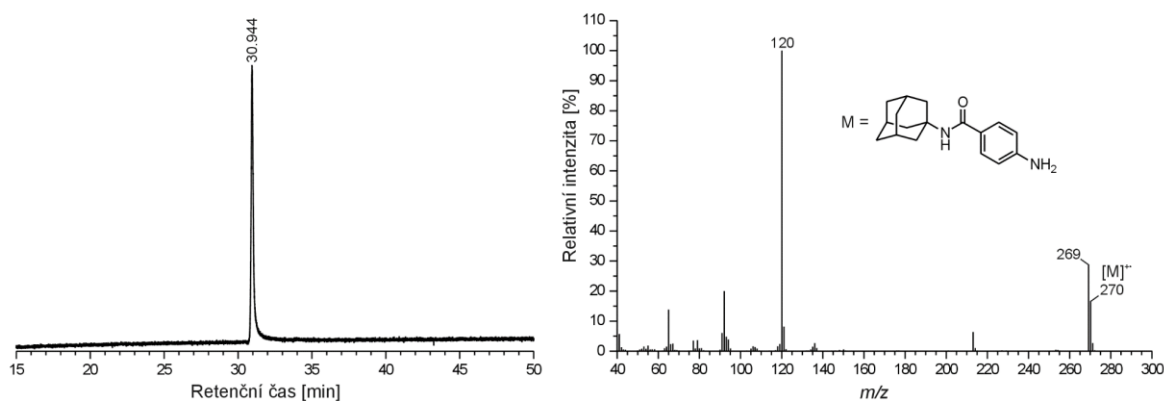
V alifatické oblasti  $^1\text{H}$  NMR spektra sloučeniny **5** (Obrázek 22) byly pozorovány dva signály, které pochází z atomů vodíku adamantanového motivu ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b+\text{H}_c$ ). Dále se zde nachází signál odpovídající atomu vodíku amidové funkční skupiny ( $\text{H}_d$ ), který byl ve spektru pozorován jako singlet s chemickým posunem 7,00 ppm. V aromatické oblasti se nacházely dva dublety ( $\text{H}_e$  a  $\text{H}_f$ ) s chemickými posuny 6,50 a 7,51 ppm, které pochází z atomů vodíku aromatického kruhu a odpovídají *para* substituovanému benzenovému jádru. Signál odpovídající atomu vodíku primární aminové funkční skupiny ( $\text{H}_g$ ) byl ve spektru pozorován jako singlet s chemickým posunem 5,48 ppm.

Přiřazení signálů atomů vodíku pocházejících z adamantanového motivu a aromatického kruhu bylo provedeno na základě studia spekter získaných pomocí 2D NMR experimentů. Konkrétně se jednalo o heteronukleárně korelované experimenty umožňující přiřadit signály na sebe navázaných atomů vodíku a uhlíku ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, z ang. Heteronuclear Single Quantum Correlation) a atomů uhlíku a vodíku vzájemně vzdálených o dvě a více vazeb ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, z angl. Heteronuclear Multiple Bond Correlation). [43] Díky těmto experimentům mohli být přiřazeny signály atomů vodíku pocházející z adamantanového motivu ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$  a  $\text{H}_c$ ) a aromatického jádra ( $\text{H}_e$  a  $\text{H}_f$ ). Stejně tak bylo možné přiřadit jednotlivé atomy uhlíku ve sloučenině se nacházející.



**Obrázek 22.** Část <sup>1</sup>H NMR spektra sloučeniny **5** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 303 K).

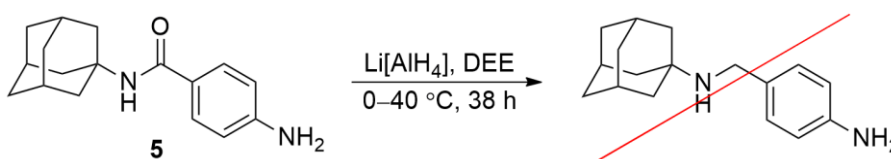
Chromatografická čistota, jakož i struktura sloučeniny **5** byla potvrzena na základě výsledků získaných pomocí GC-EI-MS analýzy. V chromatogramu (Obrázek 23, vlevo) byl pozorován jediný pík, jehož hmotnostní spektrum (Obrázek 23, vpravo) poskytlo důkaz o úspěšné přípravě sloučeniny **5**. Ve spektru byl totiž pozorován ion o *m/z* 270 odpovídající exaktní hmotnosti požadované sloučeniny.



**Obrázek 23.** Výsledek GC-EI-MS analýzy sloučeniny **5**; chromatogram (vlevo), hmotnostní spektrum (vpravo).

#### 6.4 Pokusy o redukci oxoskupiny *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu

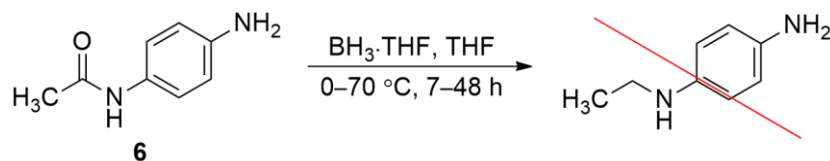
První pokus o redukci oxoskupiny *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu (**5**) se prováděl pomocí  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  v prostředí bezvodého diethyletheru (Obrázek 24).  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  lze považovat za velmi silné redukční činidlo, které je pro tento typ reakcí běžně používané. [44] Směs reaktantů byla během přidávání  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  míchána při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , následně 3 hodiny při laboratorní teplotě a poté dalších 15 hodin refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu. Dle TLC se v reakční směsi požadovaný produkt nevyskytoval, a tak byla přidána ještě jedna porce  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  a reakční směs byla dalších 20 hodin refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu. Reakce bohužel za daných podmínek neposkytovala požadovaný produkt, respektive pomocí TLC nebyl pozorován ani po 39 hodinách vznik jakéhokoliv produktu v reakční směsi, což se nám jevilo jako překvapivé. Z důvodu vysoké (nejen ekonomické) hodnoty, kterou pro nás sloučenina **5** měla, bylo přistoupeno k další optimalizaci této reakce za použití modelové látky, a sice 4-aminoacetanilidu (**6**).



**Obrázek 24.** Pokus o redukci oxoskupiny *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu (**5**).

Pro tento typ reakcí se jako redukční činidla obecně používají například anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové, kyanoborohydrid sodný nebo tributylcín. [45] Pro následující redukce byly zvoleny redukční činidla  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  a  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ , jelikož byly v danou chvíli k dispozici.

Následovaly tedy pokusy o redukci oxoskupiny modelové látky 4-aminoacetanilidu (**6**). Nejprve byla redukce prováděna pomocí  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu, nejprve za laboratorní teploty, poté byla reakční směs refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu (Obrázek 25). Reakce byla provedena celkem 6krát, pokaždé s jiným molárním přebytkem  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  a různou reakční dobou (Tabulka 7). Bohužel se ani jednou nepodařilo oxoskupinu výchozího 4-aminoacetanilidu (**6**) zredukovat. Průběh všech reakcí byl monitorován pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR.

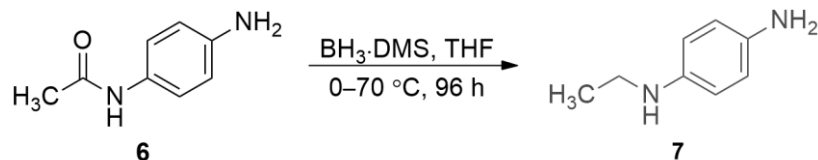


**Obrázek 25.** Pokus o redukci oxoskupiny 4-aminoacetanilidu (6) redukčním činidlem  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ .

**Tabulka 7.** Pokusy o redukci oxoskupiny sloučeniny 6 pomocí  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ .

Experiment	Výchozí látka (mmol)	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (mmol)	Reakční doba (h)
A	1,00	2,00	38
B	1,00	3,00	8
C	1,00	3,00	30
D	1,00	7,00	24
E	1,00	7,00	7
F	1,00	10,00	48

Po několika nepodařených redukcích oxoskupiny 4-aminoacetanilidu (6) redukčním činidlem  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  jsme se rozhodli použít jiné redukční činidlo, a to  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ . Redukce se opět prováděla v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu, nejprve za laboratorní teploty, poté byla reakční směs refluxována pod zpětným chladičem za stálého přístupu argonu (Obrázek 26). Tato reakce byla provedena celkem 2krát se stejným molárním přebytkem  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ , ale různou reakční dobou (Tabulka 8). Průběh obou reakcí byl monitorován pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR.



**Obrázek 26.** Redukce oxoskupiny 4-aminoacetanilidu (6) redukčním činidlem  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ .

**Tabulka 8.** Pokusy o redukci oxoskupiny sloučeniny **6** pomocí  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ .

Experiment	Výchozí látka (mmol)	$\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (mmol)	Reakční doba (h)
G	1,00	10,00	48
H	1,00	10,00	96

Zatímco v případě provádění reakce po dobu 48 hodin (Tabulka 8, Exp. G) nebyl v reakční směsi pozorován vznik očekávaného produktu, při prodloužení reakční doby na 96 h (Tabulka 8, Exp H) již v reakční směsi došlo k částečnému spotřebování výchozí látky a vzniku několika nových sloučenin (dle TLC). Proto bylo přistoupeno ke zpracování reakční směsi a následnému pokusu o purifikaci surové směsi látek pomocí sloupcové chromatografie. Ačkoliv se podařilo vyizolovat jednu frakci, množství získaného podílu bylo velmi nízké (2 mg, <1 %), proto byl tento analyzován pouze pomocí  $^1\text{H}$  NMR. V alifatické části spektra byl pozorován prokazatelný vznik signálů pocházejících z nově vzniklého ethylového linkeru. Tyto signály byly pozorovány jako triplet ( $\text{CH}_2$ ) a kvartet ( $\text{CH}_3$ ). Nutno podotknout, že se ve spektru nacházely také další signály, které se nepodařilo blíže charakterizovat, proto nelze říci, že byla izolována požadovaná látka v uspokojivé čistotě. Nicméně, ze získaných výsledků lze usuzovat, že k redukci oxoskupiny mohlo dojít. V následujících měsících by mělo být vyvinuto maximální úsilí směrem k optimalizaci reakčních podmínek poskytujících sloučeninu **7** nejen v odpovídající čistotě, ale také větším množství.

## ZÁVĚR

Předmětem této bakalářské práce byla syntéza stavebních bloků na bázi 1-adamantyl anilinu, jejichž aromatické jádro mělo být *para* substituované. Byla navržena syntetická strategie, jejímž prvním krokem byla dvoukroková příprava 1-adamantylaminu (**3**) z adamantanu (**1**). První krok proběhl úspěšně za vzniku *N*-(1-adamantyl)acetamidu (**2**), který byl v druhém kroku podroben hydrolýze, která byla bohužel neúspěšná. Z tohoto důvodu byl pro následující syntézy použit 1-adamantylamin dostupný z laboratorních zásob.

Reakcí 1-adamantylaminu (**3**) s 4-nitrobenzoylchloridem byl několikrát úspěšně připraven *N*-(1-adamantyl)-4-nitrobenzamid (**4**), který byl následně opakovaně podroben redukcí nitroskupiny za vzniku *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu (**5**). Struktura těchto látek byla navržena na základě dostupných spektrálních metod.

V posledním kroku bylo přistoupeno k redukcí oxoskupiny *N*-(1-adamantyl)-4-aminobenzamidu (**5**) pomocí  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  s cílem připravit odpovídající diaminoderivát. Bohužel, v reakční směsi nebyl pozorován vznik očekávaného produktu, a proto bylo přistoupeno k optimalizaci této reakce za použití modelové látky, a sice 4-aminoacetanilidu (**6**). Bylo provedeno několik neúspěšných pokusů o redukcí oxoskupiny 4-aminoacetanilidu (**6**) pomocí  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ . Rozhodli jsme se proto použít jiné redukční činidlo, a to  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ . Redukce s tímto činidlem byla provedena celkem dvakrát. Při prvním pokusu nebyl v reakční směsi pozorován vznik očekávaného produktu. Při prodloužení reakční doby v reakční směsi došlo k částečnému spotřebování výchozí látky a vzniku několika nových sloučenin. Reakční směs byla zpracována, směs několika produktů purifikována a podrobena  $^1\text{H}$  NMR analýze. V alifatické části spektra byl pozorován prokazatelný vznik signálů pocházejících z nově vzniklého ethylového linkeru, a proto lze ze získaných výsledků usuzovat, že k redukcí oxoskupiny mohlo dojít.

Úkolem následujících měsíců bude optimalizace reakčních podmínek vedoucích k úspěšné syntéze sloučeniny **7** a její izolaci v odpovídající čistotě a uspokojivém výtěžku. Dále je v plánu připravit rovněž *meta* substituované stavební bloky na bázi 1-adamantyl anilinu, případně se zaměřit za syntézu látek odvozených od benzylaminu.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] P. Koščová, I. Provazník: *Chemické Listy*, **2016**, *110*, 575–580.
- [2] F. Hampl, J. Paleček, Farmakochemie. 1. vydání, *VŠCHT v Praze*, 2002, ISBN 80-7080-495-5.
- [3] P. Prajapat, S. Agarwal, G. L. Talesara: *Journal of Medicinal and Organic Chemistry*, **2017**, *1*, 1–2.
- [4] M. Batool, B. Ahmad, S. Choi: *International Journal of Molecular Sciences*, **2019**, *20*, 2783.
- [5] J. Fan, A. Fu, L. Zhang: *Quantitative Biology*, **2019**, *7*, 83–89.
- [6] J. A. McCammon, B. R. Gelin, M. Karplus: *Nature*, **1977**, *267*, 585–590.
- [7] M. Frank, P. Gutbrod, Ch. Hassayoun, C.-W. von der Lieth: *Journal of Molecular Modeling*, **2003**, *9*, 308–315.
- [8] J. Sunseri, D. R. Koes: *Molecules*, **2021**, *26*, 7369.
- [9] S. Kearnes, V. Pande: *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **2016**, *30*, 609–617.
- [10] G. Rastelli: *Pharmaceutical Research*, **2013**, *30*, 1458–1463.
- [11] J. Ye, X. Yang, C. Ma: *International Journal of Molecular Sciences*, **2023**, *24*, 339.
- [12] Y.-L. Wang, J.-Y. Li, X.-X. Shi, Z. Wang, G.-F. Hao, G.-F. Yang: *Topics in Current Chemistry*, **2021**, *379*, 37.
- [13] M. A. Lill: *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 1013–1017.
- [14] A. Kutlushina, A. Khakimova, T. Madzhidov, P. Polishchuk: *Molecules*, **2018**, *23*, 3094.
- [15] A. Štimac, M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, L. Frkanec, R. Frkanec: *Molecules*, **2017**, *22*, 297.
- [16] V. Prelog, R. Seiwerth: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1941**, *74*, 1644–1648.
- [17] W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann: *Science*, **1964**, *144*, 862–863.



- [18] M. Jureczko, J. Kalka: *European Journal of Pharmacology*, **2020**, 866, 172816.
- [19] F. A. M. Al-Omary, N. Alvarez, L. S. Al-Rasheed, N. Veiga, H. M. Hassan, A. A. El-Emam: *ACS Omega*, **2023**, 8, 13465–13477.
- [20] E. T. Warda, M. B. El-Ashmawy, E.-S. E. Habib, M. S. M. Abdelbaky, S. Garcia-Granda, S. Thamocharan, A. A. El-Emam: *Scientific Reports*, **2022**, 12, 21058.
- [21] M. Rouchal, J. Rudolfová, R. Vícha, V. Kryštof, V. Vojáčková, R. Čmelík: *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22, 12675.
- [22] J. Rudolfová, V. Kryštof, M. Nečas, R. Vícha, M. Rouchal: *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23, 15143.
- [23] L. H. Al-Wahaibi, K. Alagappan, O. Blacque, A. AB Mohamed, H. M. Hassan, M. J. Percino, A. A. El-Emam, S. Thamocharan: *Molecules*, **2022**, 27, 8425.
- [24] T.G. Villa, L. Feijoo-Siota, J.L.R. Rama, J.M. Ageitos: *Biochemical Pharmacology*, **2017**, 133, 97–116.
- [25] V. A. Shiryayev, M. Y. Skomorohov, M. V. Leonová, N. I. Bormotov, O. A. Šerová, L. N. Shishkina, A. P. Agafonov, R. A. Maksjutov, J. N. Klimochkin: *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**, 221, 113485.
- [26] M. Stampolaki, S. R. Malwal, N. Alvarez-Cabrera, Z. Gao, M. Moniruzzaman, S. O. Babii, N. Naziris, A. Rey-Cibati, M. Valladares-Delgado, A. L. Turcu, K.-H. Baek, T.-N. Phan, H. Lee, M. Alcaraz, S. Watson, M. van der Watt, D. Coertzen, N. Efstathiou, M. Chountoulesi, C. M. Shoen, I. P. Papanastasiou, J. Brea, M. H. Cynamon, L.-M. Birkholtz, L. Kremer, J. H. No, S. Vázquez, G. Benaim, C. Demetzos, H. I. Zgurskaya, T. Dick, E. Oldfield, A. D. Kolocouris: *ACS Infection Diseases*, **2023**, 9, 342–364.
- [27] M. R. Council: *British Medical Journal*, **1948** 2, 769–782.
- [28] S. Chetty, M. Ramesh, A. Singh-Pillay, M. ES Soliman: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2017**, 27, 370–386.
- [29] Staženo z clinicalTrials.gov (Dostupné z: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- [30] L. Jia, J. E. Tomaszewski, C. Hanrahanová, L. Cowardová, P. Noker, G. Gorman, B. Nikoněnko, M. Protopopová: *British Journal of Pharmacology*, **2005**, 144, 80–87.
- [31] E. Bogatcheva, C. Hanrahan, P. Chen, J. Gearhart, K. Sacksteder, L. Einck, C. Nacy, M. Protopopova: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 201–205.

- [32] M. Imran, M. K. Arora, A. Chaudhary, S. A. Khan, M. Kamal, M. M. Alshammari, R. M. Alharbi, N. A. Althomali, I. M. Alzimam, A. A. Alshammari, B. H. Alharbi, A. Alshengeti, A. A. Alsaleh, S. A. Alqahtani, A. A. Rabaan: *Biomedicines*, **2022**, *10*, 2793.
- [33] K. Spilovska, F. Zemek, J. Korabecny, E. Nepovimova, O. Soukup, M. Windisch, K. Kuca: *Current Medicinal Chemistry*, **2016**, *23*, 3245–3266.
- [34] E. V. Bailey, T. W. Stone: *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, **1975**, *216*, 246–262.
- [35] R. S. Schwab, A. C. England, D. C. Poskanzer: *JAMA*, **1969**, *208*, 1168–1170.
- [36] C. Singer, S. Papapetropoulos, M. A. Gonzalez, E. L. Roberts, A. Lieberman: *Movement Disorders*, **2005**, *20*, 873–877.
- [37] A. L. Turcu, J. Companys-Alemany, M. B. Phillips, D. S. Patel, Ch. Griñán-Ferré, M. I. Loza, J. M. Brea, B. Pérez, D. Soto, F. X. Sureda, M. G. Kurnikova, J. W. Johnson, M. Pallàs, S. Vázquez: *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2022**, *236*, 114354.
- [38] A. L. Williams, N. D. Pace, J. M. DeSesso: *Birth Defects Research*, **2020**, *112*, 1105–1114.
- [39] A. Barnett: *International Journal of Clinical Practice*, **2006**, *60*, 1454–1470.
- [40] K. S. Rosenthal, M. S. Sokol, R. L. Ingram, R. Subramanian, R. C. Fort: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1982**, *22*, 1031–1036.
- [41] P. S. Kumar, K. M. L. Rai: *Chemical papers*, **2012**, *66*, 772–778.
- [42] J. R. Sampey: *Journal of the American Chemical Society*, **1930**, *52*, 88–92.
- [43] M. Dračínský, NMR spektroskopie pro chemiky. *Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta*, 2021, ISBN 978-80-7444-085-4
- [44] C. V. Wilson, J. F. Stenberg: *Organic Syntheses*, **1956**, *36*, 48.
- [45] G. Pelletier, W. S. Bechara, A. B. Charette: *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*, 12817–12819.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

$\beta$ -CD	$\beta$ -cyklodextrin
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
FDA	Food and Drug Administration
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
GI <sub>50</sub>	koncentrace způsobující 50 % inhibici růstu nádorových buněk
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IC <sub>50</sub>	koncentrace, při níž dojde k zamezení růstu u 50 % testovaných organismů
IR	infračervená spektroskopie
LBDD	Ligand-Based Drug Design
MD	molekulární dynamika
NMR	nukleární magnetická rezonance
pK <sub>a</sub>	disociační konstanta kyseliny
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
SBDD	Structure-Based Drug Design
TLC	tenkovrstvá chromatografie
VS	virtuální screening

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1.</b> Souhrn metod návrhu léčiv využívajících výpočetní techniku. ....	12
<b>Obrázek 2.</b> Strukturní vzorce léčiv objevených pomocí SBDD.....	13
<b>Obrázek 3.</b> Příklady sloučenin na bázi adamantanu vykazujících antiproliferační aktivitu. ....	17
<b>Obrázek 4.</b> Adamantanem substituované deriváty na bázi isothiomočoviny.....	17
<b>Obrázek 5.</b> Strukturní vzorce purinových derivátů substituovaných 1-adamantylem. ....	18
<b>Obrázek 6.</b> Strukturní vzorce purinových nukleosidů substituovaných 1-adamantylem. ...	20
<b>Obrázek 7.</b> Adamantanem substituované deriváty hydrazin-1-karbothioamidu. ....	21
<b>Obrázek 8.</b> Příklady látek na bázi adamantanu vykazujících antivirovou aktivitu. ....	22
<b>Obrázek 9.</b> Strukturní vzorce látek SQ109 a SQ609.....	23
<b>Obrázek 10.</b> Časová osa vývoje SQ109. ....	24
<b>Obrázek 11.</b> Analogy SQ109 účinné proti <i>Mycobacterium abscessus</i> .....	24
<b>Obrázek 12.</b> Strukturní vzorce léčiv na bázi adamantanu aktuálně používaných v klinické praxi. ....	27
<b>Obrázek 13.</b> Stavební bloky na bázi adamantanu dříve připravené na Ústavu chemie FT.. ....	37
<b>Obrázek 14.</b> Navržená syntetická strategie. ....	37
<b>Obrázek 15.</b> Příprava <i>N</i> -(1-adamantyl)acetamidu ( <b>2</b> ). ....	38
<b>Obrázek 16.</b> Výsledek GC-EI-MS analýzy sloučeniny <b>2</b> ; chromatogram (vlevo), hmotnostní spektrum (vpravo).....	38
<b>Obrázek 17.</b> Syntéza <i>N</i> -(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů ( <b>4</b> ).....	39
<b>Obrázek 18.</b> Část <sup>1</sup> H NMR spektra sloučeniny <b>4</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 303 K). ....	40
<b>Obrázek 19.</b> EI-MS spektrum sloučeniny <b>4</b> . ....	40
<b>Obrázek 20.</b> ESI-MS spektra prvního řádu sloučeniny <b>4</b> . ....	41
<b>Obrázek 21.</b> Redukce <i>N</i> -(1-adamantyl)-4-nitrobenzamidů ( <b>4</b> ) na aminoderivát <b>5</b> .....	42
<b>Obrázek 22.</b> Část <sup>1</sup> H NMR spektra sloučeniny <b>5</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 303 K). ....	43
<b>Obrázek 23.</b> Výsledek GC-EI-MS analýzy sloučeniny <b>5</b> ; chromatogram (vlevo), hmotnostní spektrum (vpravo).....	43
<b>Obrázek 24.</b> Pokus o redukci oxoskupiny <i>N</i> -(1-adamantyl)-4-aminobenzamidů ( <b>5</b> ).....	44
<b>Obrázek 25.</b> Pokus o redukci oxoskupiny 4-aminoacetanilidů ( <b>6</b> ) redukčním činidlem BH <sub>3</sub> ·THF.....	45
<b>Obrázek 26.</b> Redukce oxoskupiny 4-aminoacetanilidů ( <b>6</b> ) redukčním činidlem BH <sub>3</sub> ·DMS. ....	45

**SEZNAM TABULEK**

<b>Tabulka 1.</b> Přehled metod QSAR a jejich charakteristika. ....	15
<b>Tabulka 2.</b> Antiproliferační aktivita sloučenin <b>III–XII</b> . ....	19
<b>Tabulka 3.</b> Antiproliferační aktivita sloučenin <b>XIII–XVIII</b> . ....	20
<b>Tabulka 4.</b> Antiproliferační aktivita sloučenin <b>XIX a XX</b> . ....	21
<b>Tabulka 5.</b> Antivirová aktivita sloučenin <b>XXI, XXII a XXIII</b> . ....	22
<b>Tabulka 6.</b> Vybrané charakteristiky léčiv obsahujících adamantanový motiv používaných v klinické praxi. ....	28
<b>Tabulka 7.</b> Pokusy o redukci oxoskupiny sloučeniny <b>6</b> pomocí $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ . ....	45
<b>Tabulka 8.</b> Pokusy o redukci oxoskupiny sloučeniny <b>6</b> pomocí $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ . ....	46