

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

**PŘÍPRAVA NOVÝCH CHIRÁLNÍCH BENZTHIAZOLOVÝCH
SCHIFFOVÝCH BÁZÍ**

Daniela Hamouzová

Bakalářská práce
2019

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Daniela Hamouzová**
Osobní číslo: **C15116**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Příprava nových chirálních benzthiazolových Schiffových bazí**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

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

1. Na základě literární rešerše shrnout popsané metody přípravy Schiffových bazí obsahující benzthiazolový blok a jejich biologické aktivity.
2. Navrhnout vhodné metody syntézy vybraných Schiffových bazí a na jejich základě připravit vybrané deriváty.
3. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými analytickými metodami.
4. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

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

V Pardubicích dne 2. 7. 2019

Daniela Hamouzová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doc. Ing. Vladimíru Pejchalovi, Ph.D., vedoucímu mé bakalářské práce, za jeho odborné vedení při experimentální části a za cenné rady a důležité připomínky při vypracování této bakalářské práce

Dále bych ráda poděkovala své rodině a všem blízkým za jejich podporu a trpělivost v průběhu mého studia.

ANOTACE

Tématem této bakalářské práce je příprava nových chirálních benzthiazolových Schiffových bází. Práce se zabývá přípravou benzthiazolových Schiffových bází odvozených od derivátů salicylaldehydu a následnou syntézou vybraných komplexů palladia. Nejdříve byla provedena literární rešerše, ve které byly nalezeny možné postupy pro přípravu salicylaldehydových Schiffových bází s benzthiazolovým blokem a jejich biologické aktivity. Na základě informací z této rešerše, byla v rámci experimentální části vhodnou syntetickou cestou připravena řada nových sloučenin. Připravené sloučeniny byly dále charakterizovány dostupnými analytickými metodami.

KLÍČOVÁ SLOVA

salicylaldehydy, benzthiazol, Schiffovy báze, chirální, komplex, syntéza

TITLE

The preparation of new chiral benzothiazole Schiff base

ANNOTATION

The topic of this bachelor thesis is the preparation of new chiral benzothiazole Schiff bases. The work deals with the preparation of benzothiazole Schiff bases derived from salicylaldehyde derivatives and subsequent synthesis of selected palladium complexes. First, a literature research was made, in which possible process for the preparation of salicylaldehyde Schiff bases with benzothiazole block and their biological activities were found. Based on the information from this research, a number of novel compounds have been prepared by the appropriate synthetic path within the experimental section. The prepared compounds were further characterized by available analytical methods.

KEYWORDS

salicylaldehydes, benzothiazole, Schiff bases, chiral, complex, synthesis,

OBSAH

0	ÚVOD.....	13
1	TEOETICKÁ ČÁST.....	14
1.1	SCHIFFOVY BÁZE.....	14
1.2	SALICYLALDEHYDY.....	14
1.2.1	Biologicky aktivní salicyladehydové Schiffovy báze a jejich syntézy.....	15
1.2.2	Biologicky aktivní komplexy salicyladehydových Schiffových bází a jejich syntézy.....	16
1.3	BENZTHIAZOLY.....	18
1.3.1	Biologicky aktivní deriváty benzthiazolu a jejich syntézy.....	18
1.3.2	Biologicky aktivní benzthiazolové Schiffovy báze a jejich syntézy.....	21
1.3.3	Biologicky aktivní komplexy benzthiazolových Schiffových bází a jejich syntézy.....	24
1.4.	NECHIRÁLNÍ SALICYLALDEHYDOVÉ SCHIFFOVY BÁZE OBSAHUJÍCÍ BENZTHIAZOLOVÝ BLOK.....	27
1.4.1	2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]benzen-1,4-diol a jeho komplexy.....	27
1.4.2	2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-4,6-dichlorofenol a jeho komplexy.....	29
1.4.3	2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-6-brom-4-chlorofenol a jeho komplexy.....	30
1.5	CHIRÁLNÍ SCHIFFOVY BÁZE OBSAHUJÍCÍ BENZTHIAZOLOVÝ BLOK.....	31
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	33
2.1	KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA.....	33
2.2	CHARAKTERISTIKA VÝCHOZÍCH LÁTEK.....	34
2.2.1	(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin-4-hydrochlorid.....	34
2.3	PŘÍPRAVA SCHIFFOVÝCH BÁZÍ.....	35
2.3.1	Příprava 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyl imino]methyl]fenolu.....	35

2.3.2	Příprava 4-fluor-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino } methyl]fenolu	36
2.3.3	Příprava 4-chlor-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]imino } methyl]fenolu	37
2.3.4	Příprava 4-brom-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino } methyl]fenolu	38
2.4	REDUKCE SCHIFFOVÝCH BÁZÍ	39
2.4.1	Příprava 2-({[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino } methyl) fenolu	39
2.4.2	Příprava 4-brom-2-({[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino } methyl)fenolu	40
2.5	PŘÍPRAVA PALLADNATÝCH KOMPLEXŮ SCHIFFOVÝCH BÁZÍ	41
2.5.1	Příprava 2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propylimino-methyl]fenol palladiumchloridu	41
2.5.2	Příprava 4-brom-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl iminomethyl]fenol palladiumchloridu	42
2.6	METODY CHARAKTERIZACE	43
2.6.1	Bod tání	43
2.6.2	NMR spektroskopie	43
2.6.3	Optická otáčivost	43
2.6.4	Elementární analýza	43
2.6.5	Rentgenostrukturní analýza	44
2.7	CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH LÁTEK	45
2.7.1	2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl] fenol ..	45
2.7.2	4-fluor-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino } methyl]phenol	46
2.7.3	4-chlor-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino } methyl]phenol	47

2.7.4	4-brom-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino]methyl]fenol	48
2.7.5	2-([(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino)methyl]fenol	49
2.7.6	4-brom-2-([(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino)methyl]fenol	50
2.7.7	2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino-methyl]fenolpalladium chlorid.....	51
2.7.8	4-brom-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl] fenol palladiumchlorid.....	52
3	DISKUZE	53
3.1	Schiffovy báze.....	53
3.2	Redukované Schiffovy báze.....	55
3.3	Pd komplexy.....	56
4	ZÁVĚR	59
5	POUŽITÁ LITERATURA	60

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obrázek 1** Obecná struktura Schiffovy báze
- Obrázek 2** 3-[[5-chlor-2-hydroxyfenyl]imino]methyl}benzen-1,2-diol (2a) a 2-[[5-chlor-2-hydroxyfenyl]imino]methyl}benzen-1,4-diol (2b)
- Obrázek 3** 4-[[3,5-dichlor-2-hydroxyfenyl)methylidene]amino}benzen-1-sulfonát sodný
- Obrázek 4** Komplex zinku 2,4-dibrom-6-[[4-fluorfenyl)methyl]imino}methyl]fenolu
- Obrázek 5** Struktura Cu komplexu Schiffovy báze
- Obrázek 6** *N*-(6-metoxybenzthiazol-2-yl)-2-[4-(4-metoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]acetamid (6a) a 2-[4-(4-metoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]-*N*-(6-nitrobenzthiazol-2-yl)acetamid (6b)
- Obrázek 7** 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]benzthiazole-6-sulfonamid (5a) a 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenoxy-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-benzthiazole-6-sulfonamid (5b)
- Obrázek 8** *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(3-nitrofenyl)methylanimin
- Obrázek 9** 4-[[2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)hydrazinylidene]methyl]-3-methoxyfenol
- Obrázek 10** 4-[[3-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]imino]methyl}fenol (10a), 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[4-(dimethylamino)fenyl)methylidene]amino]-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (10b) a 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[3,4-dimethoxyfenyl)methylidene]amino}-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (10c)
- Obrázek 11** Komplex mědi 2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)diazenyl]-1,2-difenylethen-1-olu
- Obrázek 12** Volný ligand *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)methylimin
- Obrázek 13** Komplex zinku *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)methyliminu
- Obrázek 14** Komplex mědi 3-[(5-fluorbenzthiazol-2-ylimino)methyl]-naftalen-2-olu
- Obrázek 15** Molekulová struktura (*S*)-*N*-[1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-1-(4-*N,N*-dimethylaminofenyl)methaniminopalladium dichloridu (zobrazení typu ORTEP s mírou pravděpodobnosti 50%), kvůli lepší přehlednosti nebyla znázorněna přikrytá molekula rozpouštědla – dichlormethanu
- Obrázek 16** Molekulová struktura 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl iminomethyl]fenol

- Obrázek 17** NMR spektrum vybrané oblasti sloučeniny 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenolu (aromatická část)
- Obrázek 18** NMR spektrum vybrané oblasti sloučeniny 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino-methyl]fenolpalladiumchloridu (aromatická část)
- Obrázek 19** Molekulová struktura 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino methyl]fenolpalladiumchloridu

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

COX-2	Cyklooxygenáza-2
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru
LCD	displej z tekutých krystalů
NMR	nukleární magnetická rezonance
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TNF- α	Faktor nádorové nekrózy- α
ÚOCHT	Ústav organické chemie a technologie

0 ÚVOD

Salicylaldehydy patří mezi biologicky aktivní látky, vykazující například antibakteriální a antimykotický účinek. Tyto látky se používají pro přípravu biologicky aktivních Schiffových bází, které mohou dále vytvářet komplexy přechodných kovů. U těchto komplexů je pozorována dokonce ještě vyšší biologická aktivita oproti jejich volným ligandům. Mimo již zmíněné antimikrobiální účinky vykazují také protinádorovou aktivitu.

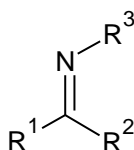
Benzthiazoly patří mezi bicyklické heterocyklické sloučeniny a byla u nich pozorována řada zajímavých biologických aktivit. Mezi jejich účinky patří například antimikrobiální, antivirové, antimalarické a protirakovinné účinky. Dále se dají využít při diagnostice některých chorob. Benzthiazoly se opět využívají k přípravě Schiffových bází a komplexních sloučenin, které taktéž vykazují pestrou škálu biologických aktivit. Díky tomu jsou z farmakologického hlediska benzthiazoly velmi zajímavou skupinou látek.

Salicylaldehydové Schiffovy báze s benzthiazolovým blokem jsou farmakologicky velmi zajímavou skupinou látek, zejména díky jejich interakci s DNA. S tím souvisí jejich využitelnost v léčbě rakoviny. Jedná se o poměrně málo popsanou skupinu látek, zejména pokud jde o chirální deriváty, a proto se jimi také věnuje tato bakalářská práce.

1 TEOETICKÁ ČÁST

1.1 SCHIFFOVY BÁZE

Schiffovy báze, též nazývané iminy, jsou dusíkaté organické sloučeniny obsahující ve své struktuře takzvanou azomethinovou skupinu (-C=N-). Tyto sloučeniny obvykle vznikají reakcí primárního aminu s karbonylovou skupinou. Díky svým biologickým vlastnostem, jako jsou protinádorové, antibakteriální, antivirové a antifungální účinky, patří iminy mezi zajímavé a důležité sloučeniny ve farmaceutickém oboru¹.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{alkyl}, \text{aryl}$

$\text{R}^3 = \text{alkyl}, \text{aryl}$

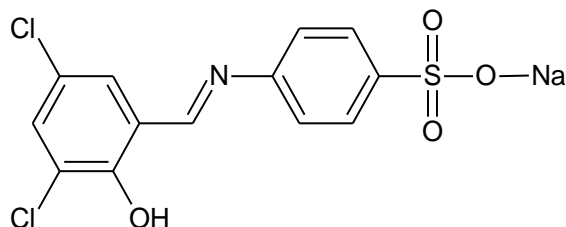
Obrázek 1 Obecná struktura Schiffovy báze

Dále jsou Schiffovy báze schopny tvořit koordinační vazby s mnoha ionty přechodných kovů přes azomethinovou skupinu či případně další přítomné skupiny jako například hydroxy skupinu. Z tohoto důvodu jsou používány pro syntézu kovových komplexů vykazujících pestrou biologickou aktivitu, od antibakteriální až po interakce s DNA a její následné štěpení, které je možné využít v protinádorové terapii².

1.2 SALICYLALDEHYDY

Deriváty salicylaldehydu také patří mezi biologicky aktivní látky. Salicylaldehydy, které měly na aromatickém jádře navázán jeden či více atomů halogenů, vykazovaly například antibakteriální a antimykotický účinek. Mezi tyto deriváty patří také iminy odvozené od salicylaldehydů nazývané salicylaldiminy. Tyto o-hydroxyderiváty Schiffových bází jsou velmi zajímavé díky jejich asymetrické intramolekulární vodíkové vazbě vznikající mezi atomy kyslíku a dusíku¹.

hydroxyfenyl)methylidene]amino}benzen-1-sulfonát sodný, který je na obrázku 3. Dále byly látky testovány na cytotoxicitu proti buněčným liniím lidského karcinomu pankreatu a děložního hrdla. Ta však nebyla u testovaných salicylaldehydových derivátů nikterak výrazná³.



Obrázek 3 4-[[3,5-dichlor-2-hydroxyfenyl)methylidene]amino}benzen-1-sulfonát sodný

1.2.2 Biologicky aktivní komplexy salicylaldehydových Schiffových bází a jejich syntézy

Komplexy Schiffových bází přechodných kovů (kobalt (II), nikl (II), měď (II) a zinek (II)) patří mezi biologicky aktivní látky. Jejich syntéza spočívá v přípravě Schiffovi báze, vzniklé kondenzací 4-fluorbenzylaminu s 3,5-dichlorsalicylaldehydem, 3,5-dibromsalicylaldehydem nebo 3-brom-5-chlorsalicylaldehydem. Takto vzniklé iminy dále reagují s octany kovů za vzniku komplexů⁴.

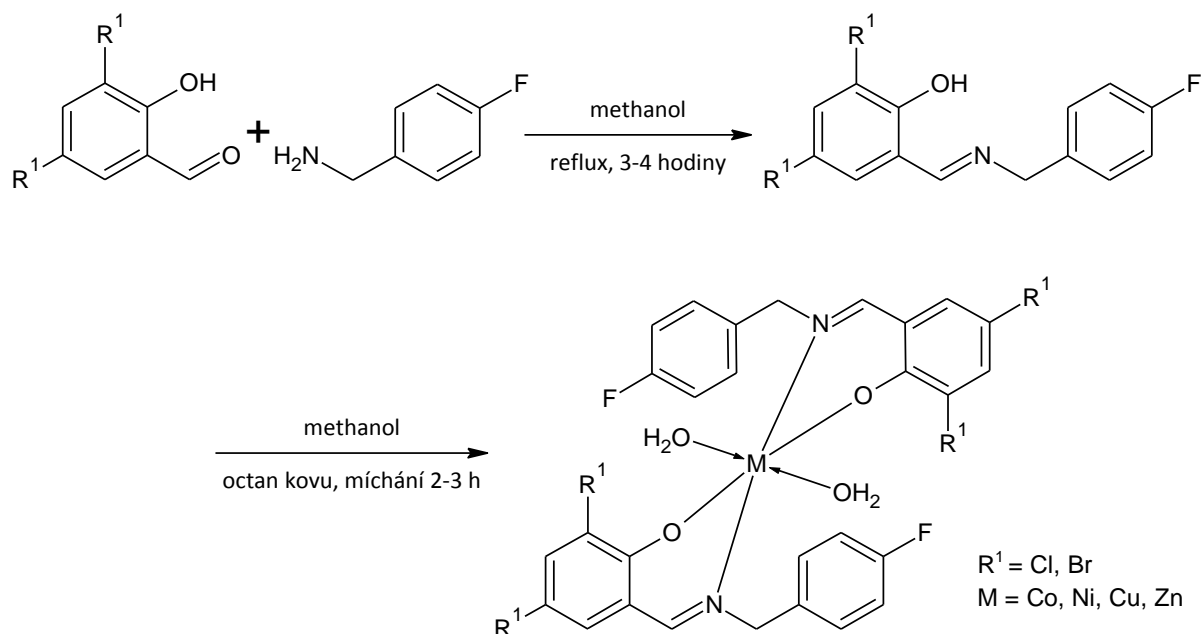
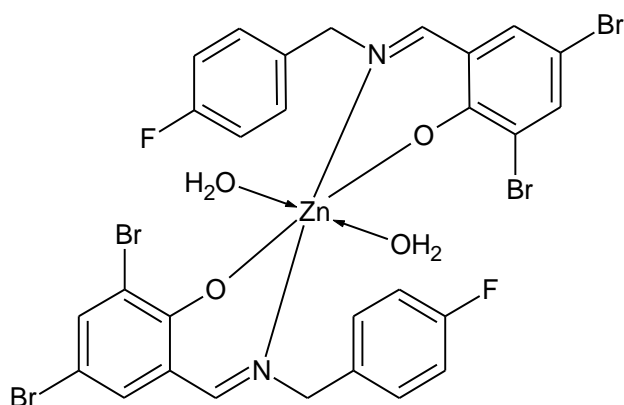


Schéma 2 Syntéza ligandů a jejich komplexů

U těchto látek byla studována jejich antimikrobiální a protinádorová aktivita. Antibakteriální účinek byl sledován proti *Streptococcus gordonii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa* a nejlepších výsledků dosáhly komplexy zinku. Antifungální účinek, který byl zkoumán proti plísňovým kmenům *Aspergillus niger* a *Candida albicans*, byl u většiny sloučenin vysoký. Výsledky dále ukázaly, že antimikrobiální aktivita komplexů byla vyšší než u volných Schiffových bází a to v důsledku chelatačního procesu. Cytotoxicita byla hodnocena na buněčné linii alveolárního adenokarcinomu, buněčné linii adenokarcinomu prsu a buněčné linii karcinomu prostaty. Nejlepší protinádorová aktivita proti všem sledovaným buněčným liniím byla pozorována u komplexu zinku, který je na obrázku⁴.



Obrázek 4 Komplex zinku 2,4-dibrom-6-[[[(4-fluorfenyl)methyl]imino}methyl]fenolu

Dalším příkladem jsou komplexy kobaltu (II), mědi (II) a zinku (II) a Schiffovy báze odvozené od D, L-selenomethioninu a salicylaldehydu. Tyto sloučeniny byly syntetizovány rozpuštěním D, L-selenomethioninu v roztoku salicylaldehydu s ethanolem, ke kterému byl po rozpuštění přidán monohydrát octanu kovu, čímž vznikly požadované komplexní sloučeniny⁵.

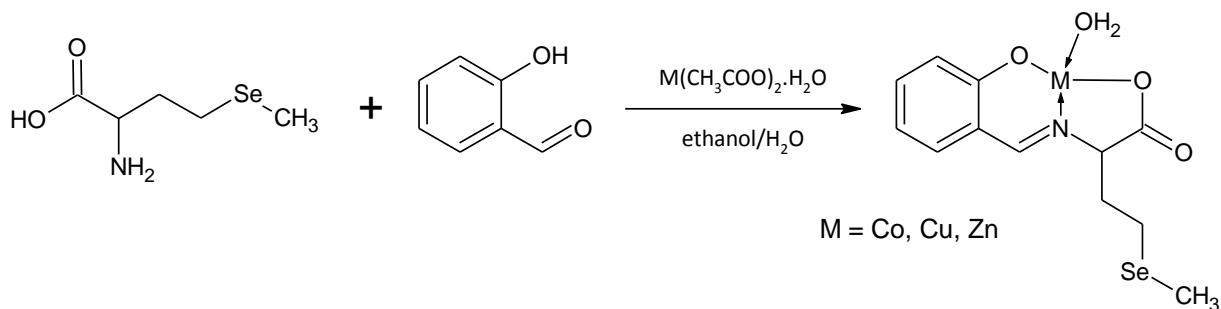
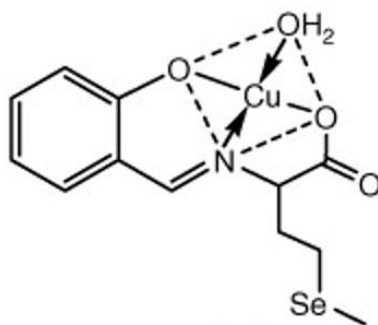


Schéma 3: Syntéza komplexů Schiffových bází

Tyto komplexy byly testovány na antibakteriální aktivitu proti *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* a *Enterobacter aerogens* a na antifungální aktivitu proti *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium solani* a *Cladosporium*. Všechny kovové komplexy byly účinnější než jejich volný ligand opět díky chelataci. Nejúčinnějším komplexem pak byl komplex mědi⁵.



Obrázek 5 Struktura Cu komplexu Schiffovy báze⁵

1.3 BENZTHIAZOLY

Benzthiazoly patří mezi bicyklické heterocyklické sloučeniny a obsahují thiazolový kruh a benzenové jádro. Struktura jádra thiazolu sestává z pětičlenného kruhu obsahujícího atomy síry a dusíku v polohách 1 a 3, proto jsou také označovány jako 1,3-benzthiazoly. Benzthiazol a jeho deriváty vykazují různé farmakologické účinky, jako jsou protirakovinné, protizánětlivé, antimikrobiální, antivirové, antimalarické a antikonvulzivní účinky. Navíc se v posledních letech substituované 2-arylbenzthiazoly projeví jako významné farmakofory v neinvazivní diagnostice Alzheimerovy choroby a další deriváty byly hodnoceny jako potenciální diagnostická činidla při neurodegenerativním onemocnění. Díky tomu mají benzthiazoly velký potenciál v oblasti medicíny a farmacie^{6,7}.

1.3.1 Biologicky aktivní deriváty benzthiazolu a jejich syntézy

Deriváty benzthiazolu na bázi pyrimidinu, které byly připraveny syntézou uvedenou ve schématu 4, patří mezi látky s antimikrobiálním účinkem. V prvním kroku reaguje 3-fenoxybenzaldehyd s 4-methoxyacetofenonem za vzniku 1-(4-metoxyfenyl)-3-(3-fenoxyfenyl)prop-2-en-1-onu, který se působením thiomocoviny a hydroxidu sodného převede na 4-(4-methoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl) pyrimidin-2-thiol. Druhý krok spočívá v přípravě substituovaných *N*-(benzothiazol-2-yl)-2-chloracetamidů reakcí substituovaného

benzthiazolu a chloracetylchloridu. Ve třetím kroku pak vznikají výsledné 2-(4-(4-methoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)-pyrimidin-2-ylthio)-*N*-(substituovaný benzthiazol-2-yl)acetamidy reakcí 4-(4-methoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)-pyrimidin-2-thiolu a *N*-(benzthiazol-2-yl)-2-chloracetamidu z kroku 1 a 2⁸.

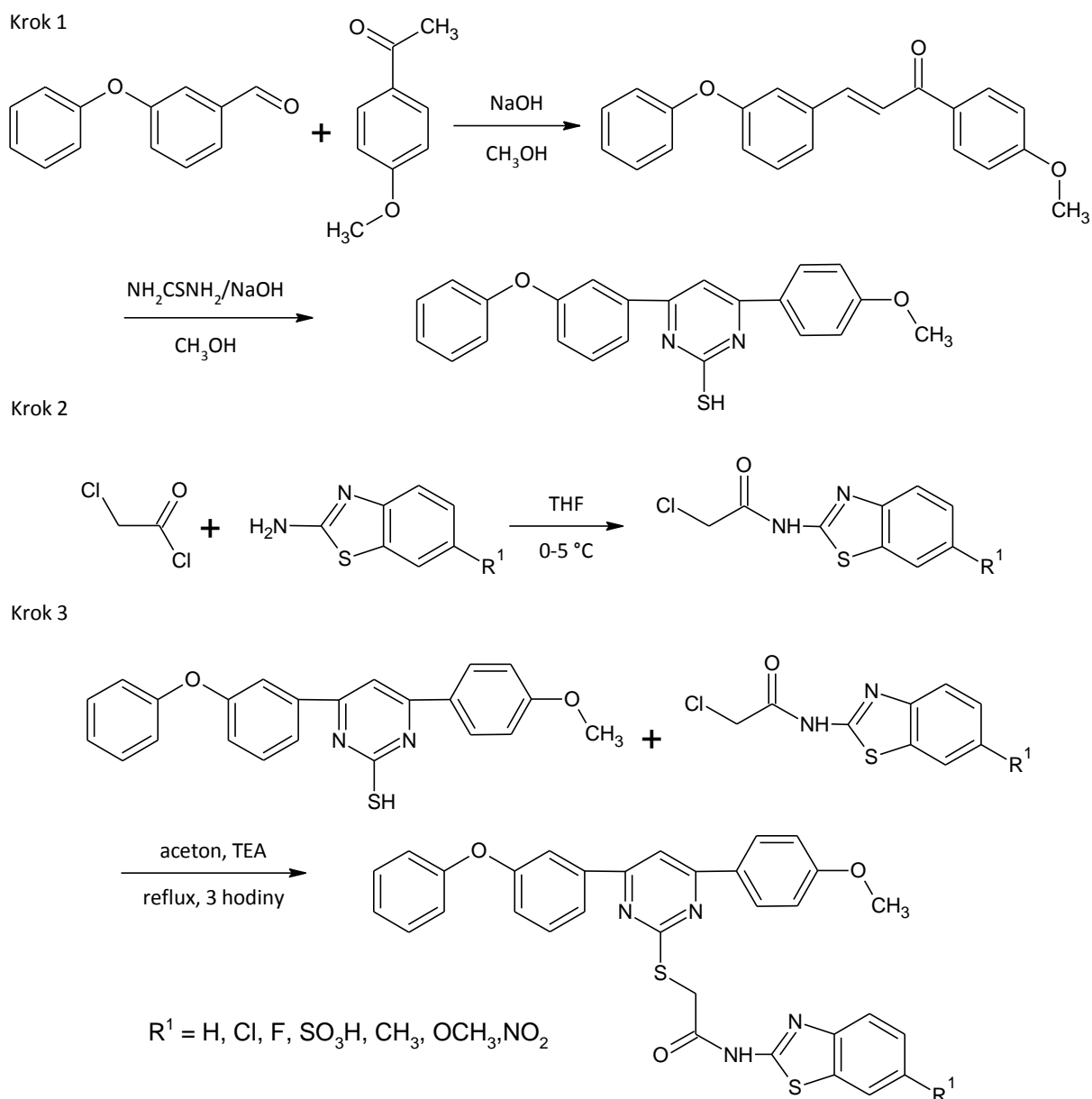
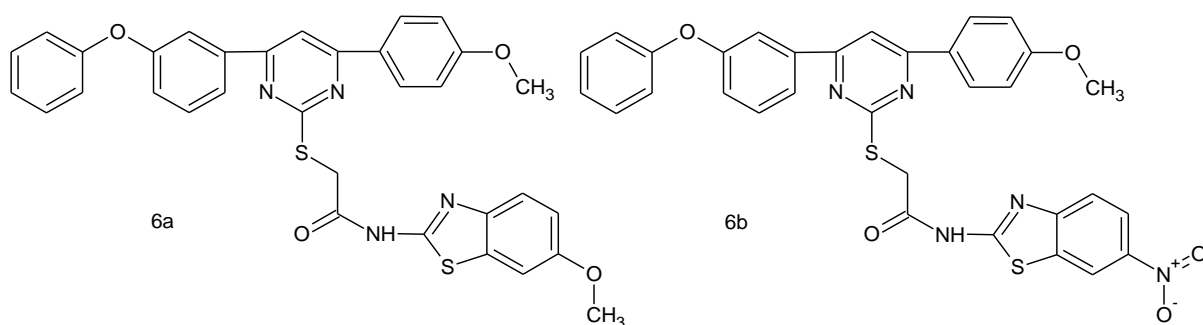


Schéma 4 Syntéza 2-(4-(4-methoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)-pyrimidin-2-ylthio)-*N*-(substituovaný benzthiazol-2-yl)acetamidů

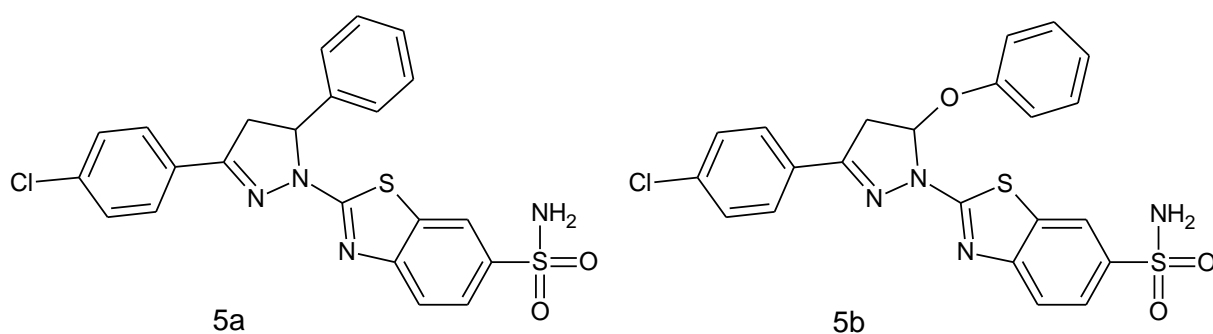
Nejlépeších výsledků v antimikrobiálních testech bylo dosaženo u *N*-(6-metoxibenztiazol-2-yl)-2-[4-(4-metoxifenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]

acetamidu (6a), který vykazoval vynikající účinnost proti gram pozitivním (*Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*) a gram negativním (*Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*) bakteriím. Výsledky antifungálního testování ukázaly, že 2-[4-(4-metoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]-*N*-(6-nitrobenzthiazol-2-yl)acetamid (6b) měl vynikající aktivitu proti *Aspergillus niger*⁸.



Obrázek 6 *N*-(6-metoxybenzthiazol-2-yl)-2-[4-(4-metoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]acetamid (6a) a 2-[4-(4-metoxyfenyl)-6-(3-fenoxyfenyl)pyrimidin-2-ylthio]-*N*-(6-nitrobenzthiazol-2-yl)acetamid (6b)

Dalším příkladem biologicky aktivních benzthiazolů jsou pyrazolové deriváty, které vykazují protizánětlivý účinek. Kromě potlačení zánětu také tlumí enzymatickou aktivitu COX-2 a produkci TNF- α . Mezi tyto sloučeniny patří 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]benzthiazole-6-sulfonamid (5a) a 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenoxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-benzthiazole-6-sulfonamid (5b), jejichž struktura je na obrázku 7⁹.



Obrázek 7 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]benzthiazole-6-sulfonamid (5a) a 2-[3-(4-chlorfenyl)-5-fenoxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-benzthiazole-6-sulfonamid (5b)

Příprava těchto látek začíná Claisen-Schmidtovou kondenzací substituovaného acetofenonu a substituovaného arylaldehydu, kdy vznikne chalcon, který následně reaguje s amidem 2-hydrazinobenzothiazol-6-sulfonové kyseliny za vzniku výsledných 2-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzthiazol-6-sulfonamidu⁹.

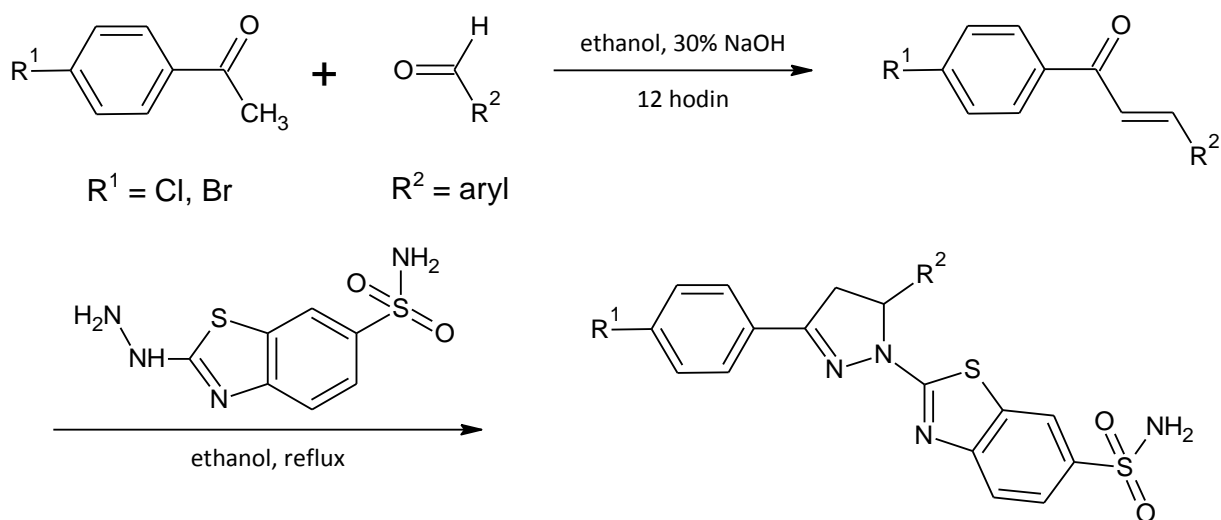


Schéma 5 Syntéza 2-[3-(4-chlor/bromfenyl)-5-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]benzthiazole-6-sulfonamidů

1.3.2 Biologicky aktivní benzthiazolové Schiffovy báze a jejich syntézy

U řady benzthiazolových Schiffových bází byl pozorován jejich antimalarický účinek. Syntéza těchto iminů spočívá v kondenzaci různých aldehydů a 2-aminobenzothiazolem, který byl získán reakcí anilinu s thiokyanatanem amonným. Syntéza je uvedena ve schématu 6¹⁰.

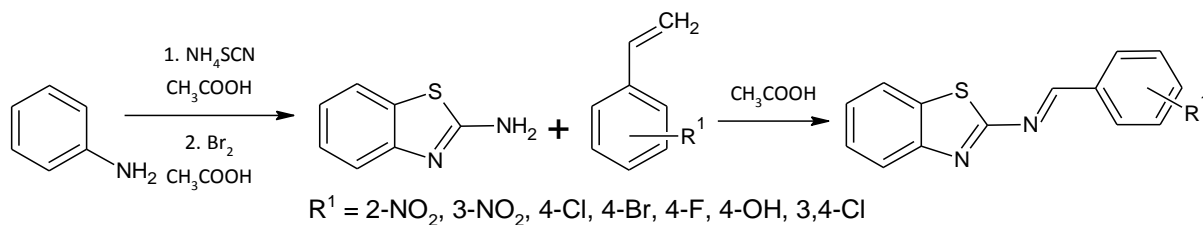
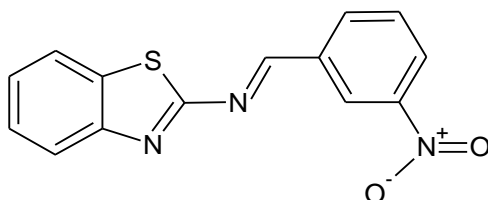


Schéma 6 Syntéza Schiffových bází odvozených od 2-aminobenzothiazolu

Kromě antimalarické aktivity byly u látek zkoumány také antibakteriální účinky, cytotoxicita a genotoxicita. Jako nejlepší antimalarikum proti kmenu *Plasmodium falciparum* byl vyhodnocen *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(3-nitrofenyl)methylanimin, který měl také velmi dobré výsledky v antibakteriálních testech¹⁰.



Obrázek 8 *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(3-nitrofenyl)methylanimin

Benzthiazolové Schiffovy báze patří dále mezi látky účinné proti rakovinnému bujení. Jejich syntéza spočívá v reakci 2-amino-6-fluorbenzthiazolu s hydrazin hydrátem za vzniku hydrazinového derivátu. Ten dále reaguje s vhodným aromatickým aldehydem na odpovídající Schiffovu bázi, jak je uvedeno ve schématu 7¹¹.

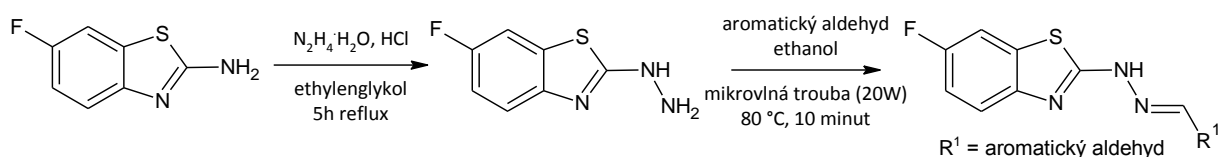
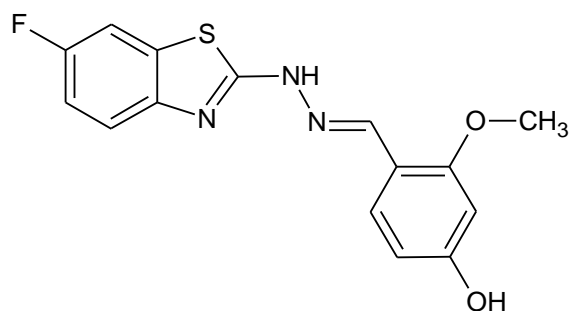


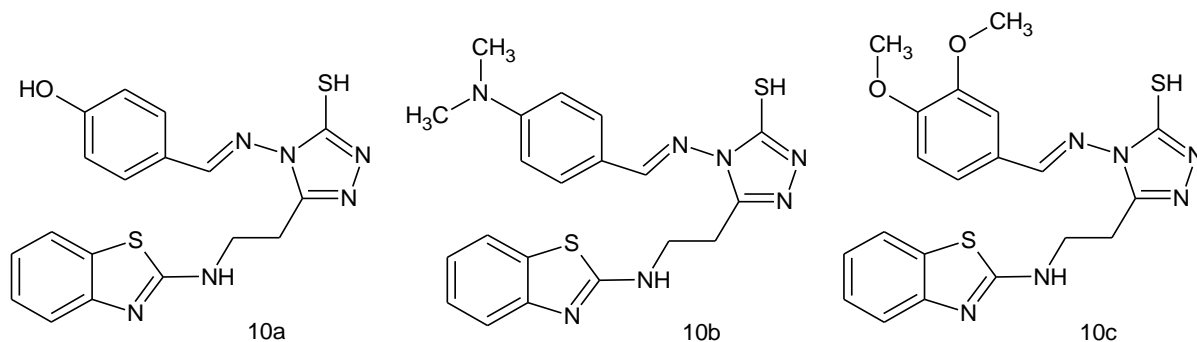
Schéma 7 Syntéza Schiffových bází odvozených od 6-fluor-2-hydrazinyl-1,3-benzthiazolu

Tyto látky byly testovány na protinádorovou aktivitu proti karcinomu děložního čípku (buněčná linie HeLa) a karcinomu fibroblastů ledvin (buněčná linie COS-7). Nejlepší výsledky měl 4-{{2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)hydrazinyliden}methyl}-3-methoxyfenol (9), který vykazoval vynikající účinnost proti oběma buněčným liniím. Dále studie vaznosti ukázaly, že 4-{{2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)hydrazinyliden}methyl}-3-methoxyfenol se podílí na tvorbě dvou vodíkových vazeb s aktivním místem EGFR tyrosinkinázy, která patří mezi kinázy receptoru růstového faktoru, které jsou důležité při rakovinném bujení. Toto ukazuje na souvislost mezi tvorbou vodíkových vazeb a protinádorovou aktivitou¹¹.



Obrázek 9 4-[[2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)hydrazinylidene]methyl]-3-methoxyfenol

Schiffovy báze benzthiazol-triazolu jsou dalším příkladem látek vykazujících biologickou aktivitu, konkrétně antimikrobiální účinek proti řadě bakteriálních a plísňových kmenů. Proti *Bacillus subtilis* se jako nejúčinnější ukázaly 4-[[3-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-5-sulfanyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]imino]methyl]fenol (10a) a 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[4-(dimethylamino)fenyl]methyliden]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (10b), proti *Escherichia coli* opět 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[4-(dimethylamino)fenyl]methyliden]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (10b) a 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[3,4-dimethoxyfenyl]methyliden]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (10c) a nakonec proti *Streptomyces griseus* vykazovaly slibnou účinnost všechny tři sloučeniny⁷.



Obrázek 10 4-[[3-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-5-sulfanyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]imino]methyl]fenol (10a), 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[4-(dimethylamino)fenyl]methyliden]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (10b) a 5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4-[[3,4-dimethoxyfenyl]methyliden]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (10c)

Syntéza těchto látek je uvedena v reakčním schématu 8. Výchozí látkou byl 2-aminobenzthiazol, který *N*-akrylací s methylakrylátem poskytl methyl-3-(1,3-benzthiazol-2-yl-amino)propanoát. Ten dále reagoval s hydrazin hydrátem za vzniku 3-(1,3-benzthiazol-2-yl-amino)propanoylhydrazinu, který při zpracování sirouhlíkem s hydroxidem draselným poskytl 2-[3-(1,3-benzthiazol-2-yl-amino)propanoyl]hydrazin-1-karbodithioát draselný. Ten opět reagoval s hydrazin hydrátem na 4-amino-5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4*H*-pyrazol-3-thiol, který kondenzací s různými aromatickými aldehydy poskytl Schiffovy báze⁷.

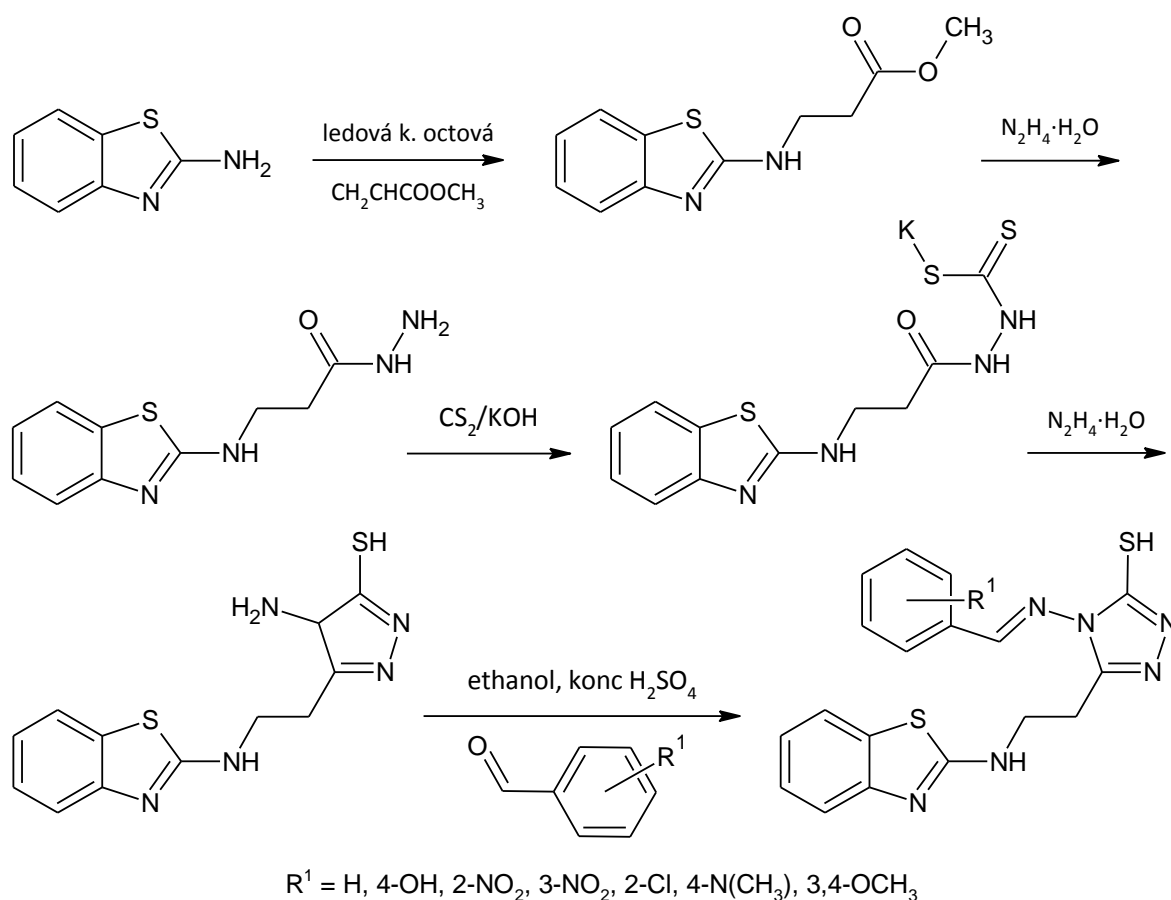


Schéma 8 Syntéza Schiffových bází odvozených od 4-amino-5-{2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)amino]ethyl}-4*H*-pyrazol-3-thiol

1.3.3 Biologicky aktivní komplexy benzthiazolových Schiffových bází a jejich syntézy

Pro přípravu koordinačních sloučenin Cu (II), Co (II), Ni (II) a Zn (II) byly jako ligandy použity iminy odvozené od 2-hydrazinobenzthiazolu. Ten byl získán reakcí 2-merkaptobenzthiazolu a hydrazin hydrátu. 2-hydrazinobenzthiazol dále kondenzoval

s příslušnými aldehydy a ketony za vzniku iminů. Komplexy pak byly připraveny reakcí iminů s hydráty chloridů dvoumocných kovů. Syntéza ligandu je uvedena na schématu¹².

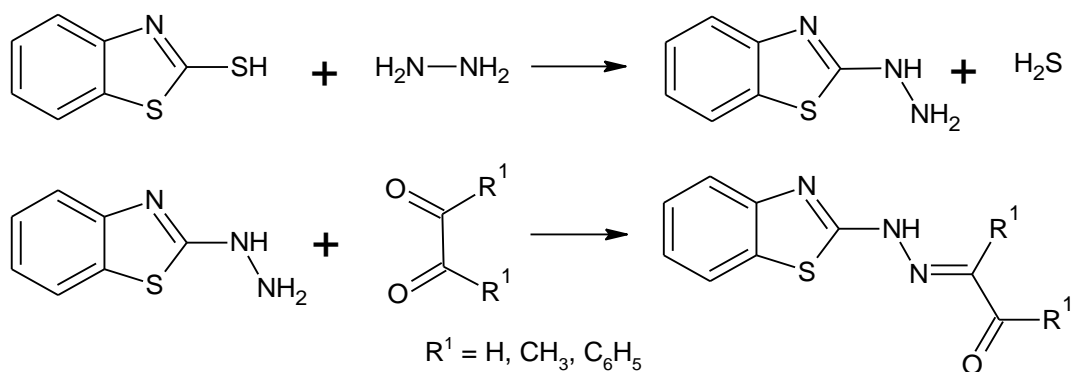
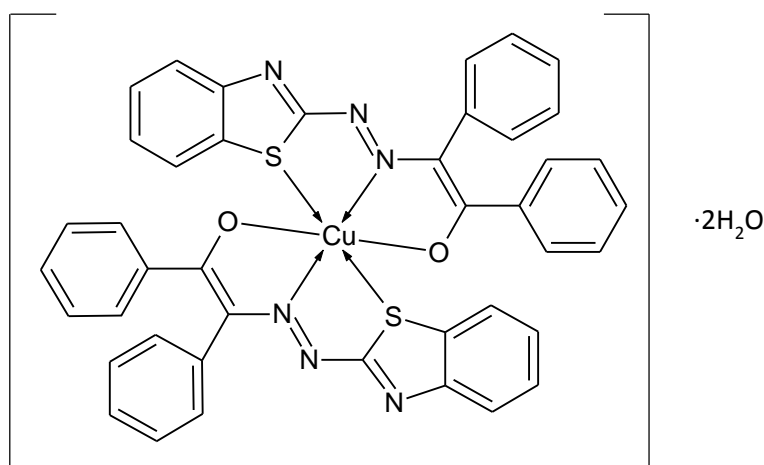


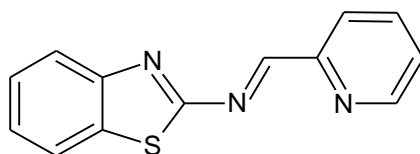
Schéma 9 Syntéza volných Schiffových bází odvozených od 2-hydrazinobenzthiazolu

U těchto látek byly sledovány jejich antibakteriální a antimykotické účinky. Komplexy opět vykazovaly vyšší aktivitu než volné ligandy v důsledku chelatace a zvýšenou lipofilní povahou centrálního atomu kovu, který následně podporuje pronikání přes lipidovou vrstvu membrány mikroorganismů. Nejlepších výsledků dosáhl komplex mědi, který je obrázku 11¹².



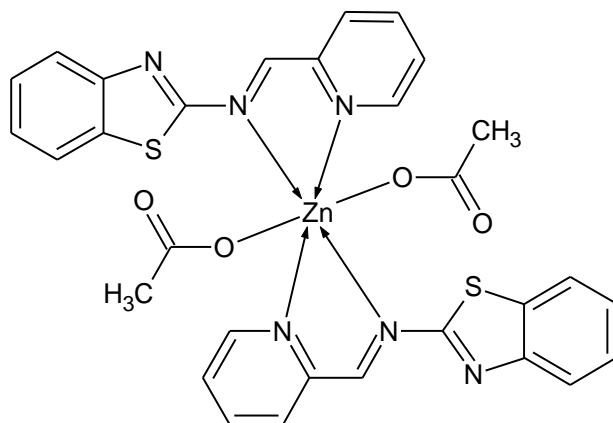
Obrázek 11 Komplex mědi 2-[(1,3-benzthiazol-2-yl)diazenyl]-1,2-difenylethen-1-olu

Mezi látky vykazující protinádorovou aktivity patří komplexní sloučeniny Cu (II), Ni (II) a Zn (II) s ligandem *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)methylimine. Tento ligand byl syntetizován kondenzační reakcí 2-aminobenzothiazolu a 2-pyridinkarboxaldehydu. Komplexy byly připraveny reakcí Schiffovy báze a kovových solí¹³.



Obrázek 12 Volný ligand *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)methylimin

Cytotoxická aktivita byla testována proti karcinomu děložního hrdla (HeLa) a karcinomu prsu (MCF 7). Obecně vykazovaly komplexy lepší aktivitu než ligand a nejvyšší cytotoxicitu vykazoval komplex mědi a zinku. Cytotoxický účinek komplexu zinku byl dále testován proti buněčným liniím karcinomu jater (HEPG2), karcinomu tlustého střeva (HCT116) a karcinomu hrtanu (HEP2). Výsledky prokázaly významnou cytotoxicitu ve všech třech případech¹³.



Obrázek 13 Komplex zinku *N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)methyliminu

Jako další příklad lze uvést 3-[(5-fluorbenzthiazol-2-ylimino)methyl]-naftalen-2-ol, který byl připraven kondenzací 2-hydroxynaftaldehydu s 2-amino-6-fluorbenzthiazolem a následně byl použit jako ligand pro syntézu Cu a Ni komplexů, které vznikly reakcí ligandu s chloridem příslušného kovu¹⁴.

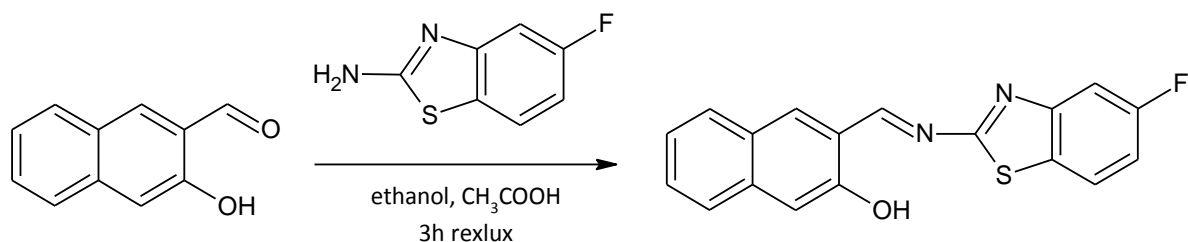
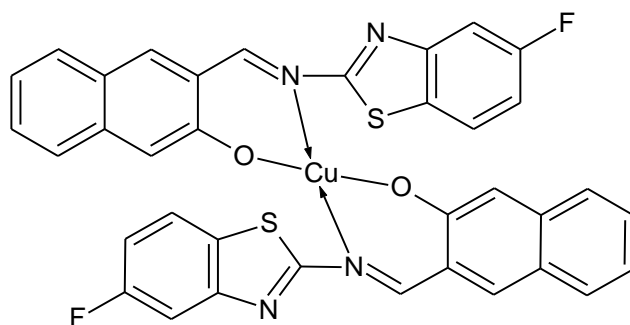


Schéma 10 Syntéza 3-[(5-fluorbenzthiazol-2-ylimino)methyl]-naftalen-2-olu

Ligand i jeho kovové komplexy byly podrobeny testování proti grampozitivním a gramnegativním bakteriálním kmenům. Komplexy vykazovaly významně zvýšené antibakteriální aktivity než volný ligand, což by mohlo být způsobeno interakcí mezi komplexy a buněčnou stěnou v důsledku jejich zvýšené lipofility. Dále byl u látek pozorován jejich antioxidační účinek. V obou případech dosáhl nejlepších výsledků komplex mědi¹⁴.



Obrázek 14 Komplex mědi 3-[(5-fluorbenzthiazol-2-ylimino)methyl]-naftalen-2-olu

1.4. NECHIRÁLNÍ SALICYLALDEHYDOVÉ SCHIFFOVY BÁZE OBSAHUJÍCÍ BENZTHIAZOLOVÝ BLOK

1.4.1 2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]benzen-1,4-diol a jeho komplexy

Schiffova báze byla připravena kondenzační reakcí 6-aminobenzothiazolu s hydroxysalicylaldehydem v roztoku metanolu. K takto vzniklým ligandům byl přidán horký roztok kovu. V případě niklu a kobaltu se jednalo o tetrahydrát octanu a u mědi šlo o monohydrát octanu. Postup je znázorněn ve schématu 11¹⁵.

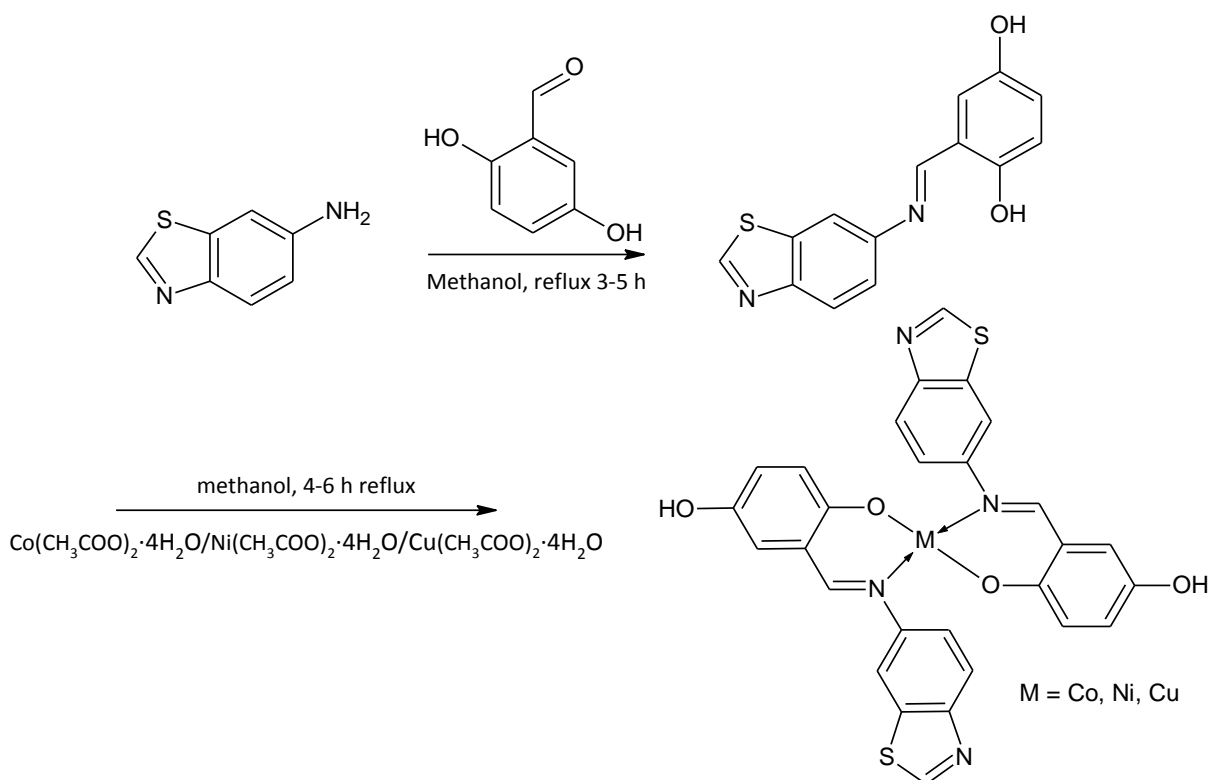


Schéma 11 Syntéza 2-[[1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl}benzen-1,4-diol a jeho komplexů

Volný ligand a jeho komplexy byly podrobeny screeningu na antibakteriální aktivitu proti dvěma grampozitivním bakteriím (*Bacillus amyloliquefaciens* a *Staphylococcus aureus*), dvěma gramnegativním bakteriím (*Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*) a antifungální účinnost proti dvěma houbám (*Sclerotium rolfii* a *Macrophomina phaseolina*). Antimikrobiální studie ukázaly, že komplexy kovů vykazují zvýšenou aktivitu ve srovnání s volnou Schiffovou bází. Zvýšení antimikrobiální aktivity komplexů může být způsobena jejich vysokou lipofilitou, neboť lipidová membrána, která obklopuje buňku organismu, podporuje průchod pouze látek rozpustných v lipidech. Zvýšení lipofility je důsledkem chelatace komplexů. Dále byla u těchto látek studována aktivita štěpení DNA. Výsledky opět ukázali, že komplexy kovů podporují štěpení DNA účinněji než volný ligand. Ze všech komplexů vykazoval komplex mědi nejlepší vazbu na DNA, její štěpení a antimikrobiální vlastnosti¹⁵.

1.4.2 2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-4,6-dichlorofenol a jeho komplexy

Syntéza ligandu proběhla jednoduchou kondenzační reakcí roztoku 6-aminobenzothiazolu v methanolu s 3,5-dichlorsalicylaldehydem. Poté následovala reakce s roztokem hydrátu octanu kovu v metanolu. U mědi se jednalo o monohydrát a u kobaltu a niklu šlo o tetrahydrát².

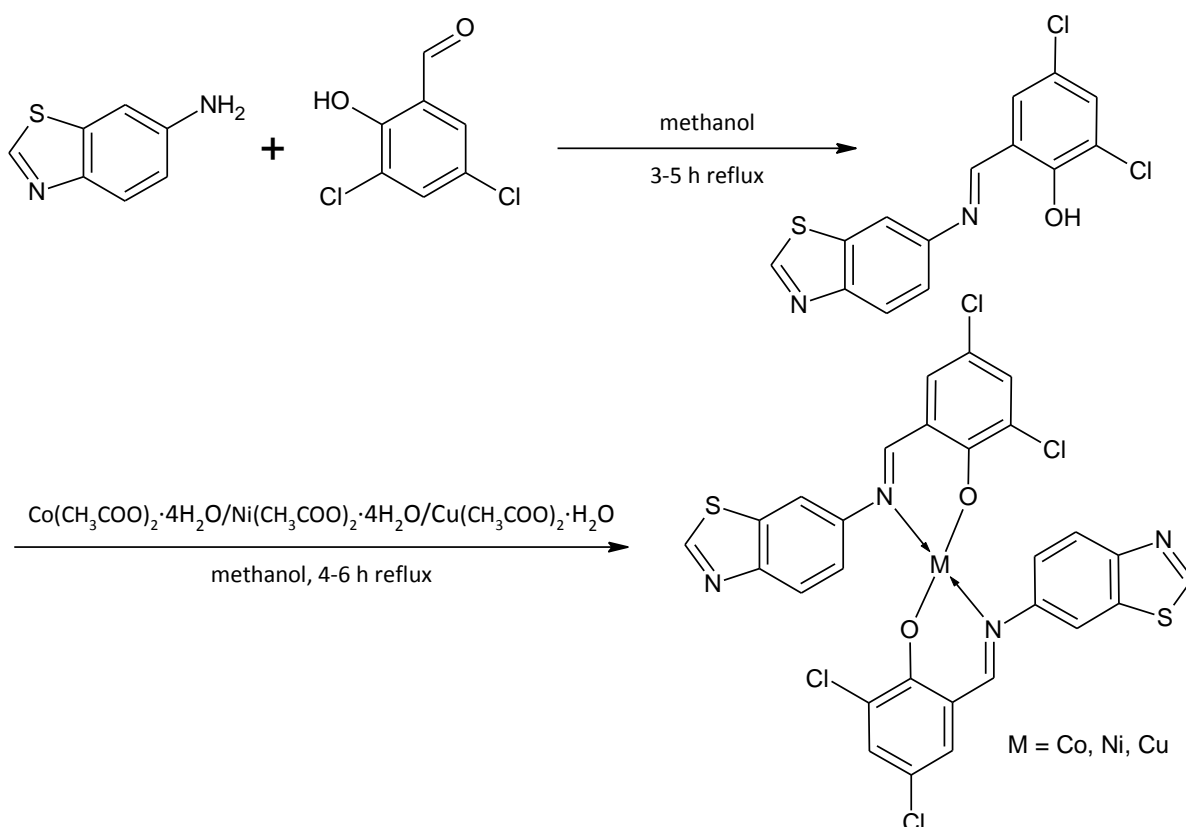


Schéma 12 Syntéza 2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-4,6-dichlorofenol a jeho komplexů

U těchto komplexů i jejich volného ligandu byla sledována jejich biologická aktivita. Studie se zabývala DNA vazebným a štěpícím účinkem. Výsledky prokázaly, že všechny komplexy interagovali s DNA. Nejlepší výsledky v testech prokázal komplex mědi. Dále byla sledována antimikrobiální aktivita. Antibakteriální aktivita se testovala proti gramnegativním (*Escherichia coli*) i grampozitivním bakteriím (*Bacillus amyloliquefaciens*) a antifungální účinek byl sledován proti *Sclerotium rolfsii* a *Macrophomina phaseolina*. aktivita komplexů kovů byla poněkud vyšší než jejich volných ligandů, což může být opět způsobenou větší

lipofilitou v důsledku chelatačního procesu. I v těchto antimikrobiálních testech dosáhl nejvyšších aktivit komplex mědi².

1.4.3 2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-6-brom-4-chlorofenol a jeho komplexy

Schiffova báze byla opět připravena kondenzací roztoku 6-aminobenzothiazolu v methanolu s 3-brom-5-chlorsalicylaldehydem. Ten dále reagoval s roztokem hydrátu octanu kovu v metanolu za vzniku koordinační sloučeniny².

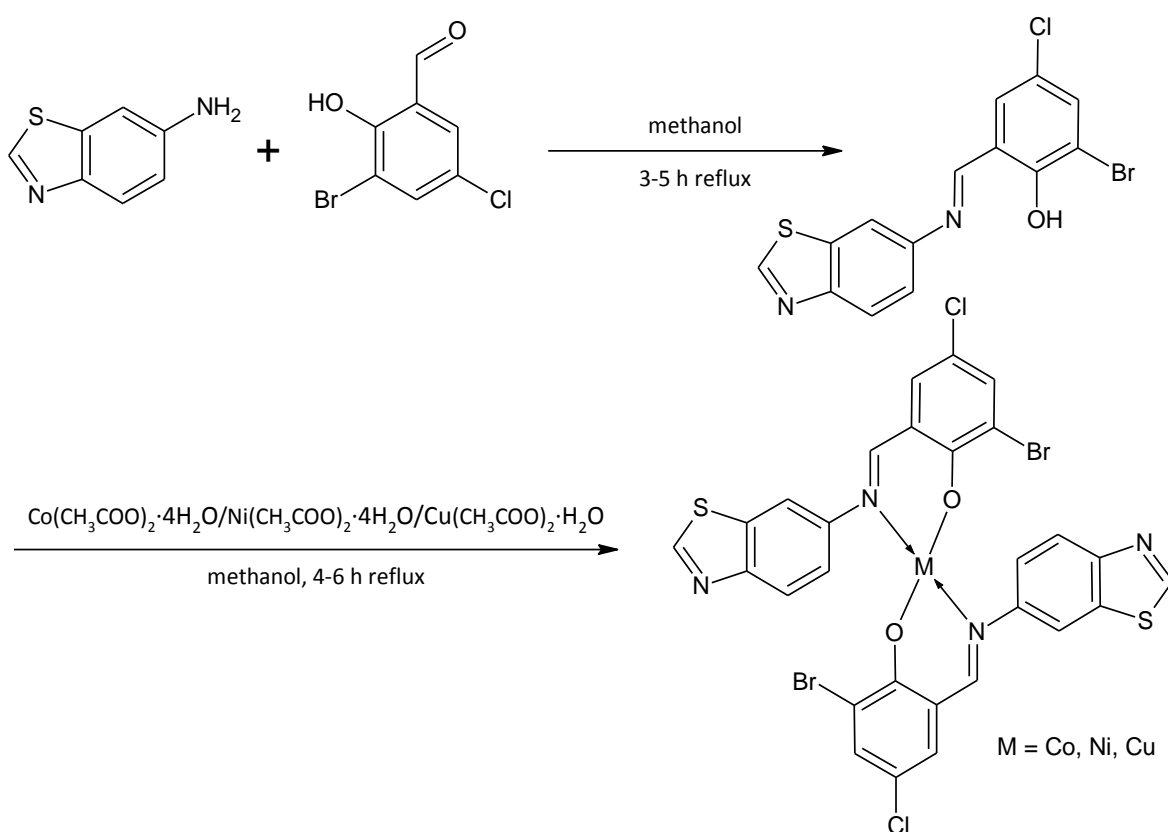


Schéma 13 Syntéza 2-[[[(1,3-benzthiazol-6-yl)imino]methyl]-6-brom-4-chlorofenol a jeho komplexů

U těchto komplexů i jejich volné Schiffovy báze byla opět pozorována jejich biologická aktivita. I v tomto případě šlo o testy vazebného a štěpícího účinku na DNA a testy antibakteriálního účinku proti gampozitivním a gramnegativním bakteriím a antifungálního účinku proti *Sclerotium rolfsii*. U všech komplexů byla prokázána interakce s DNA a komplexy byly zase o něco aktivnější oproti volnému ligandu. Nejlepší výsledky v testech prokázal opět komplex mědi².

1.5 CHIRÁLNÍ SCHIFFOVY BÁZE OBSAHUJÍCÍ BENZTHIAZOLOVÝ BLOK

Chirální Schiffovy báze již byly studovány v rámci diplomové a bakalářské práce. Obě práce se zabývaly přípravou chirálních Schiffových bází a jejich redukováných forem. V rámci diplomové práce pak byly dále připraveny komplexy palladia těchto Schiffových bází i jejich redukováných forem^{16,17}.

Jako příklad lze uvést přípravu (*S*)-4-[[1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-karbonimidoyl]-*N,N*-dimethylanilinu. Ten byl získán reakcí 2-[(1*S*)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol s 4-dimethylaminobenzaldehydem. Z této Schiffovy báze byl připraven komplex palladia, který vznikl reakcí s $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ ¹⁷.

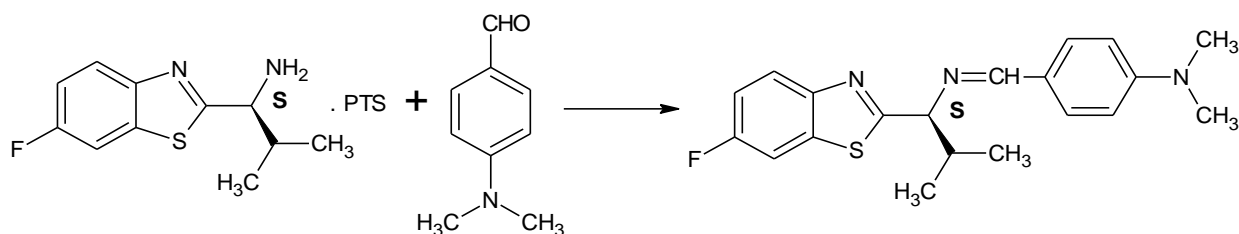


Schéma 14 Syntéza (*S*)-4-[[1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-karbonimidoyl]-*N,N*-dimethylanilinu

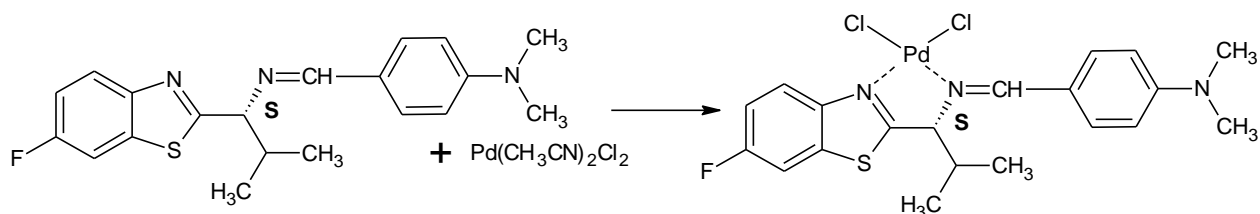
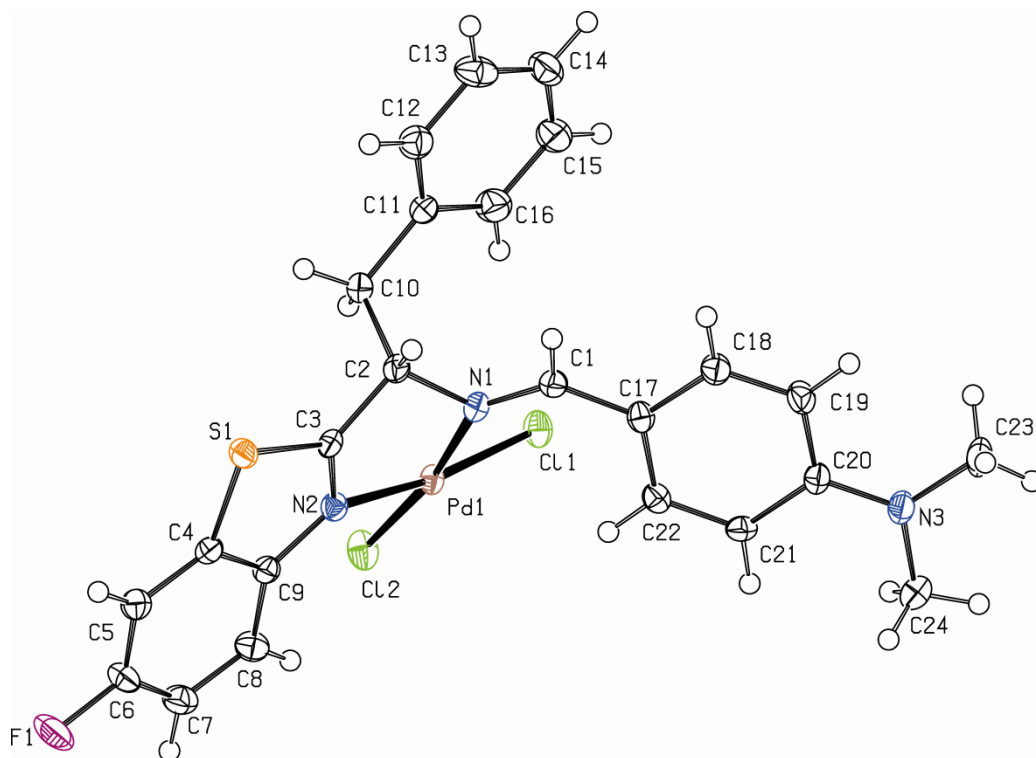


Schéma 15 Syntéza (*S*)-*N*-[1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl-propyl]-1-(4-*N,N*-dimethylaminofenyl)methaniminopalladium dichloridu



Obrázek 15 Molekulová struktura (*S*)-*N*-[1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl-propyl]-1-(4-*N,N*-dimethylaminofenyl)methaniminopalladium dichloridu (zobrazení typu ORTEP s mírou pravděpodobnosti 50%), kvůli lepší přehlednosti nebyla znázorněna přikrystalizovaná molekula rozpouštědla – dichlormethanu¹⁷

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA

Methanol 99,8% - Sigma-Aldrich

Toluen p.a. - Penta

n-Hexan 95% - Sigma-Aldrich

N,N-diisopropylethylamin 99,5% - Sigma-Aldrich

Na₂SO₄ bezvodý p.a. - Penta

Tetrahydroboritan sodný 98% - Sigma-Aldrich

5-fluorsalicylaldehyd – 98 % Fluorochem

5-chlorsalicylaldehyd 98 % - Fluorochem

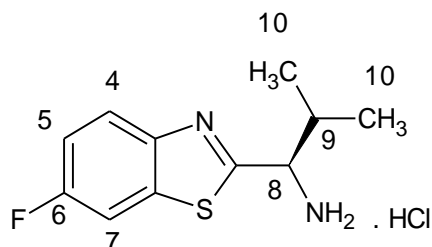
salicylaldehyd 95 %– Fluorochem

5-bromsalicylaldehyd 98 % - Fluorochem

Bis(acetonitril)dichlorpalladium 99% - ABCR

2.2 CHARAKTERISTIKA VÝCHOZÍCH LÁTEK

2.2.1 (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin-4-hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

Bod tání: 211 - 212 °C

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

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,09$ (3H, s, NH₃⁺); 8,12 (1H, dd, ⁴ $J = 2,6$ Hz, ³ $J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 8,07 (1H, dd, ³ $J = 9,0$ Hz, ⁴ $J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,43 (1H, dt, ⁴ $J = 2,6$ Hz, ³ $J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz, ³ $J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz), H5); 4,68 (1H, d, ³ $J = 6,5$ Hz, H8); 2,40 (1H, m, H9); 1,05 (3H, d, ³ $J = 6,6$ Hz, H9); 0,89 (3H, d, ³ $J = 6,6$ Hz, H10).

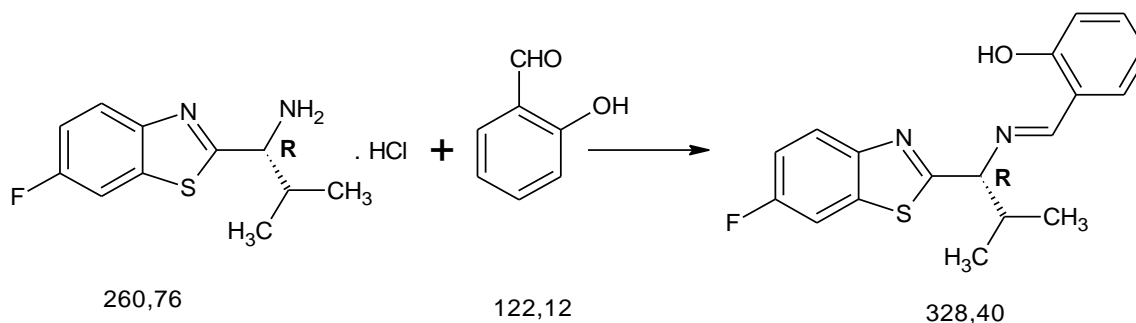
¹³C NMR (100.62 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 166,8$ (d, ⁴ $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 159,9 (d, ¹ $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,8$ Hz); 148,7; 136,1 (d, ³ $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 12,0$ Hz); 124,1 (d, ³ $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 115,2 (d, ² $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 109,0 (d, ² $J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,3$ Hz); 57,1; 32,0; 21,0; 18,6; 18,0.

¹⁹F NMR (376.46 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -115,3$.

2.3 PŘÍPRAVA SCHIFFOVÝCH BÁZÍ

2.3.1 Příprava 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyl imino]methyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

Toluen	40,0 ml
Voda	60,0 ml
2-[(1R)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
Methanol	30,0 ml
Salicylaldehyd	0,49 g (0,004 mol)
Hexan	20,0 ml

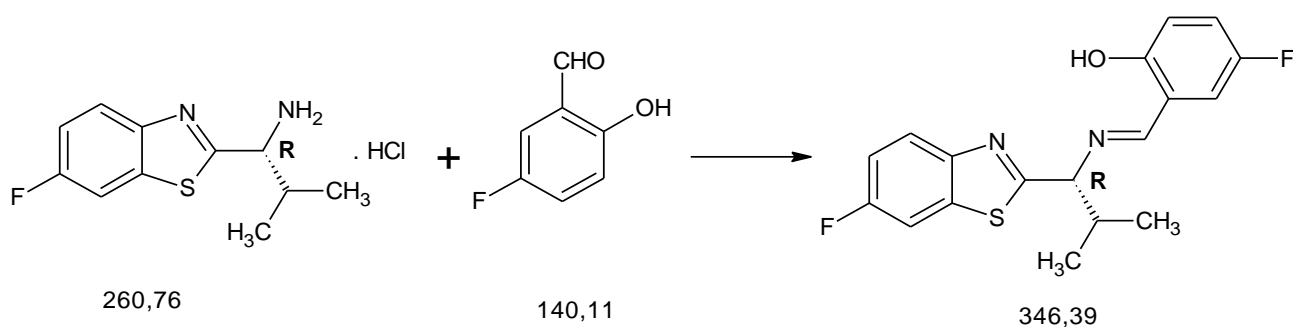
Pracovní postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 20 ml vody, 40 ml toluenu a 1,04 g 2-[(1R)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol hydrochloridu. Do této reakční směsi byl postupně přidáván *N,N*-diisopropylethylamin (DIEA), dokud hodnota pH spodní vrstvy nebyla upravena na 10 - 12 (stanoveno na pH papírek). Následně byla z reakční směsi oddělena vodná vrstva. Z organické vrstvy byl destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý toluen (50 °C/ 100 – 10 mm). Destilační zbytek byl následně rozpuštěn v 30 ml metanolu, takto připravený roztok byl převeden do 50 ml baňky. Do tohoto roztoku bylo následně přidáno 0,49 g salicylaldehydu. Reakční směs pak byla míchána 48 hodin při laboratorní teplotě. Poté byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý methanol (50 °C/ 150 –

10 mm). K destilačnímu zbytku bylo následně přidáno 30 ml hexanu, destilační zbytek byl za horka rozpuštěn a reakční směs byla ochlazená na teplotu 0 – 5 °C. Vyloučené krystaly byly odfiltrovány a byly promyty 10 ml vychlazeného hexanu. Produkt byl sušen na vzduchu při laboratorní teplotě. Bylo připraveno 1,1 g produktu (84% výtěžek).

2.3.2 Příprava 4-fluor-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino]methyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

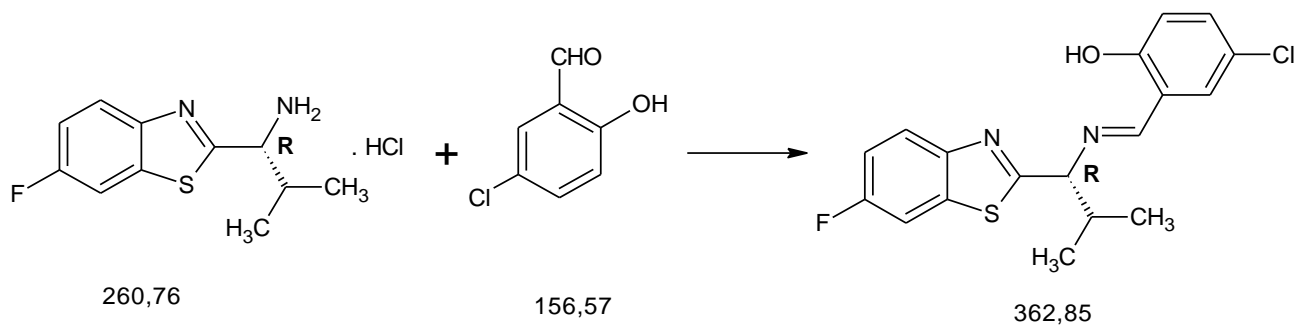
Toluen	40,0 ml
Voda	60,0 ml
2-[(1R)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
Methanol	30,0 ml
5-fluorsalicylaldehyd	0,56 g (0,004 mol)
Hexan	20,0 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsáním v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,0 g produktu (72% výtěžek).

2.3.3 Příprava 4-chlor-2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyl]imino} methyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

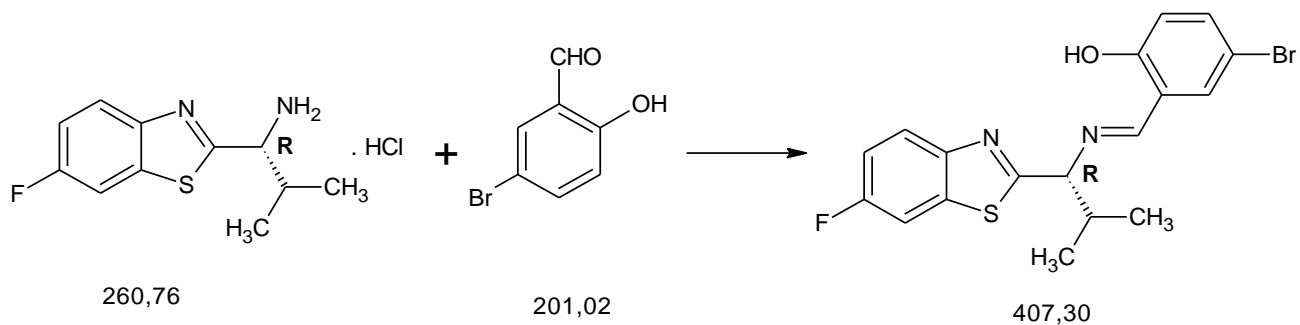
Toluen	40,0 ml
Voda	60,0 ml
2-[(1 <i>R</i>)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
Methanol	30,0 ml
5-chlorsalicylaldehyd	0,63 g (0,004 mol)
Hexan	20,0 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsáním v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,1 g produktu (76% výtěžek).

2.3.4 Příprava 4-brom-2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propylimino} methyl]fenolu

Reakční schéma:



Násada:

Toluen	40,0 ml
Voda	60,0 ml
2-[(1 <i>R</i>)-1,2-dimethylpropyl]-6-fluor-1,3-benzthiazol hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
Methanol	30,0 ml
5-bromsalicylaldehyd	0,80 g (0,004 mol)
Hexan	20,0 ml

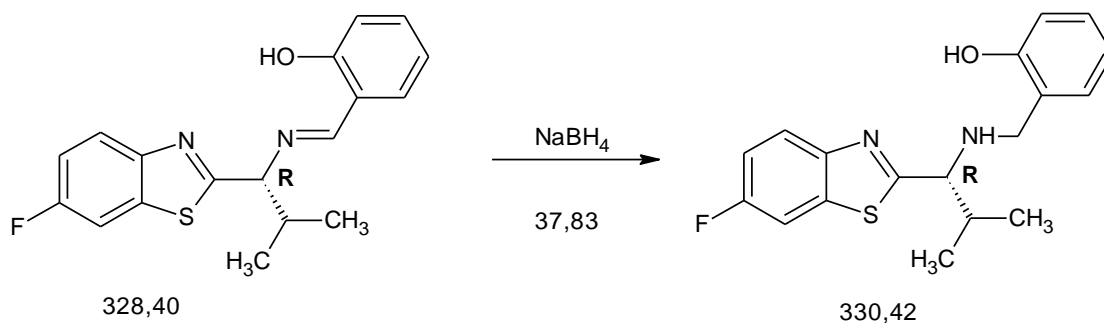
Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsáním v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,3 g produktu (80 % výtěžek).

2.4 REDUKCE SCHIFFOVÝCH BÁZÍ

2.4.1 Příprava 2-([(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino)methyl) fenolu

Reakční schéma:



Násada:

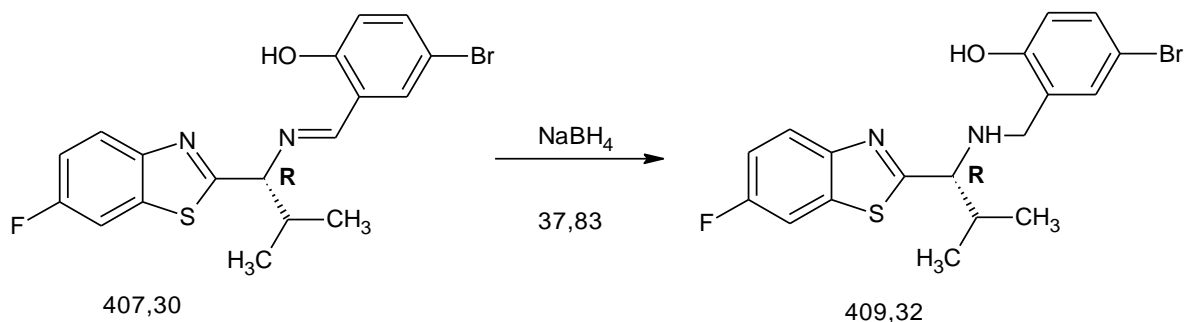
NaBH ₄	0,34 g (0,009 mol)
2-([(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino}methyl]fenol	1 g (0,003 mol)
Methanol	40,0 ml

Pracovní postup:

Do 100 ml Erlenmeyerovy baňky bylo předloženo 1 g 2-([(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyl imino}methyl]fenolu a 40 ml methanolu. Poté bylo do reakční směsi postupně přidáno 0,34 g NaBH₄. Reakční směs byla míchána 1 den a poté bylo do reakční směsi přidáno 20 ml vody a směs byla opět míchána 0,5 hodiny. Následně byla reakční směs extrahována dvakrát 30 ml dichlormethanu. Organické vrstvy byly spojeny a byly vysušeny bezvodým síranem sodným. Z vysušených spojených organických vrstev byl následně oddestilován veškerý dichlormethan. Destilace byla v první fázi prováděna atmosféricky a ve druhé fázi za sníženého tlaku (40 °C, 600 - 10 mm). Bylo získáno 0,9 g produktu ve formě lehce nažloutlého oleje (90% výtěžek).

2.4.2 Příprava 4-brom-2-({[(1*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]amino} methyl)fenolu

Reakční schéma:



Násada:

NaBH ₄	0,34 g (0,009 mol)
4-brom-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino}methyl]fenol	1,22 g (0,003 mol)
Methanol	40,0 ml

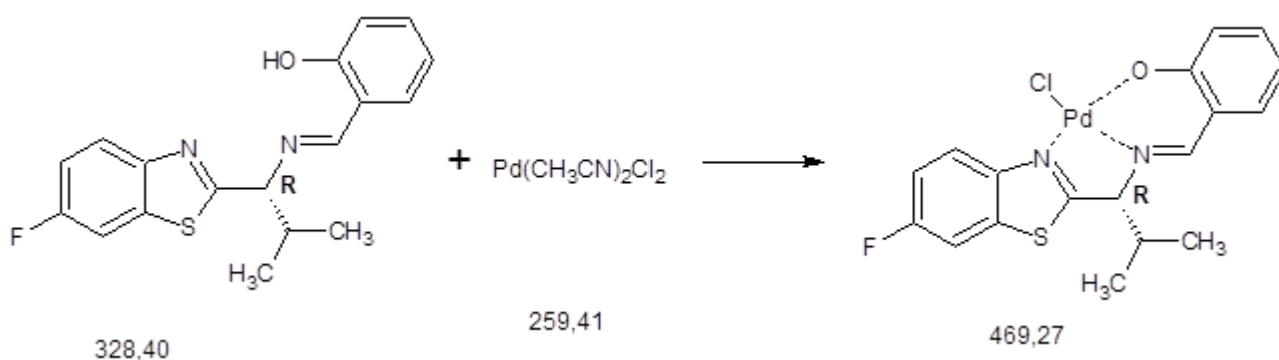
Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsáním v kapitole 2.4.1. Bylo získáno 1,1 g produktu (89 % výtěžek).

2.5 PŘÍPRAVA PALLADNATÝCH KOMPLEXŮ SCHIFFOVÝCH BAZÍ

2.5.1 Příprava 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propylimino-methyl]fenol palladiumchloridu

Reakční schéma:



Násada:

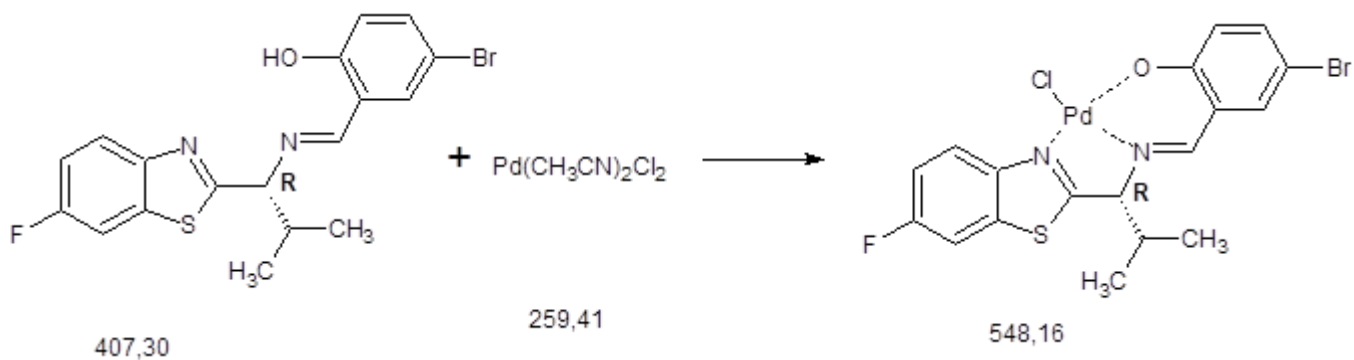
Dichlormethan	30,0 ml
2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyliminomethyl]fenol	98,5 mg (0,3 mmol)
Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	77,8 mg (0,3 mmol)
Hexan	30,0 ml

Pracovní postup:

Do 50 ml baňky bylo předloženo 98,5 mg 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methyl propyl]iminomethyl]fenolu a 30,0 ml dichlormethanu. Do tohoto roztoku bylo při laboratorní teplotě přidáno 77,8 mg Pd(CH₃CN)₂Cl₂ a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 hodin. Ze vzniklého oranžového roztoku bylo destilací za sníženého tlaku oddestilováno cca 20 ml dichlormethanu. Do destilačního zbytku bylo přidáno 30,0 ml hexanu. Reakční směs byla ochlazená na teplotu 0 – 5 °C. Vyloučený oranžový krystalický produkt byl odfiltrován a promyt 10 ml vychlazeného hexanu. Produkt byl sušen na vzduchu při laboratorní teplotě. Bylo získáno 0,12 g produktu (85 % výtěžek).

2.5.2 Příprava 4-brom-2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenol palladiumchloridu

Reakční schéma:



Násada:

Dichlormethan	30,0 ml
4-brom-2-[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenol	122 mg (0,3 mmol)
Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	77,8 mg (0,3 mmol)
Hexan	30,0 ml

Pracovní postup:

Produkt byl připraven postupem popsáním v kapitole 2.5.1. Bylo získáno 0,14 g produktu (85 % výtěžek).

2.6 METODY CHARAKTERIZACE

2.6.1 Bod tání

Teplota tání byla stanovena pomocí Bodotávku Büchi Melting Point B -540. U bodotávku je možnost sledovat proces tání přes zvětšovací sklo a průběh reakce je viditelný na LCD displeji.

2.6.2 NMR spektroskopie

NMR spektra byla měřena v dideuteriodichlormethanu a hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K na přístroji Bruker Avance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5-ti milimetrové širokopásmové laditelné sondě a frekvence použité při měření byly u ^1H spekter 400,13 MHz, pro ^{13}C spektra pak 100,62 MHz, a ^{19}F spektra 376,46 MHz. Všechna NMR spektra (^1H , ^{13}C a ^{19}F) byla měřena standardním způsobem. Hodnoty ^1H a ^{13}C chemických posunů byly vztaženy vůči signálu rozpouštědla ($\delta(^1\text{H}) = 5,32$ ppm ($\delta(^{13}\text{C}) = 54,0$ ppm (CD_2Cl_2), ($\delta(^1\text{H}) = 2,5$ ppm ($\delta(^{13}\text{C}) = 39,5$ ppm (DMSO) a přepočteny do δ -stupnice.

2.6.3 Optická otáčivost

K měření byl použit Polarimetr M341 Perkin-Elmer. Polarimetr má zabudovanou sodíkovou výbojku (Na 589 nm) a rtuťovou výbojku (Hg 578, 546, 436 a 365 nm). Přístroj byl kalibrován na methanol.

$$[\alpha]_{D^{25}} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

$$l = 1$$

$$c = \text{g}/100\text{ml}$$

2.6.4 Elementární analýza

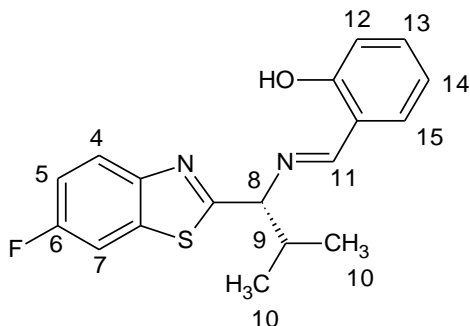
Elementární analýza byla provedena na přístroji FLASH 2000 CHNS Organic elemental analyser.

2.6.5 Rentgenostrukturní analýza

Krystalografická data byla naměřena na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem, MoK α zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákne v inertním oleji, při vlnové délce 0,71073Å. Struktury byly vyřešeny přímými metodami (SIR92). Při upřesňování pomocí metody SHELXL97 (F^2 metodou nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe.

2.7 CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH LÁTEK

2.7.1 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl] fenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 84 %

Bod tání: 115 - 116 °C

$[\alpha]_D^{25} = +45,6$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,84$ (1H, s, OH); 8,79 (1H, s, H11); 8,02 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,99 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,55 (2H, dd, $J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, H15); 7,39 (2H, m, H5, H13); 6,96 (2H, m, H12, H14); 4,75 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H8); 2,46 (1H, s, H9); 0,94 (3H, d, $^3J = 7,0$ Hz, H10); 0,92 (3H, d, $^3J = 7,0$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,2$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 167,9; 160,2; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,4$ Hz); 149,6; 135,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 133,3; 132,2; 123,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 119,2; 118,6; 116,6; 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 75,7; 34,6; 19,1; 17,6.

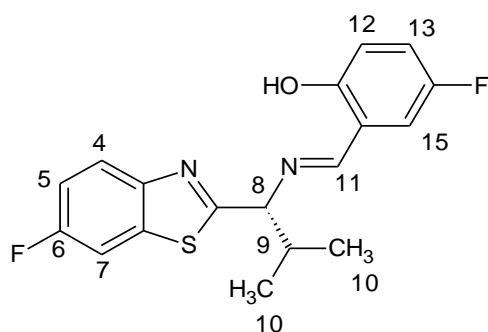
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,5$.

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{OS}$ ($M_r = 328,40$)

Vypočteno: C(65,83 %), H(5,22 %), N(8,53 %), S(9,76 %)

Stanoveno: C(65,98 %), H(5,13 %), N(8,65 %), S(9,62 %)

2.7.2 4-fluor-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino]methylphenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 72 %

Bod tání: 89 – 90 °C

$[\alpha]_D^{25} = +40,2$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,47$ (1H, s, OH); 8,75 (1H, s, H11); 8,01 (1H, dd, $^3J = 9,1$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,43 (1H, dd, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$, $^4J = 3,2$ Hz, H15); 7,37 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 2,6$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 7,27 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 3,2$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H13); 6,97 $^3J = 9,1$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,5$ Hz, H12); 4,74 (1H, d, J = 5,5 Hz, H8); 2,43 (1H, s, H9); 0,93 (3H, d, $^3J = 7,1$ Hz, H10); 0,91 (3H, d, $^3J = 7,1$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,5$ Hz); 166,2; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,1$ Hz); 155,6 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,2$ Hz); 154,7 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 235,6$ Hz); 149,6 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$ Hz); 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 121,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 23,3$ Hz); 118,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 7,5$ Hz); 115,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 6,7$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$ Hz); 114,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,4$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 75,8; 34,6; 19,1; 17,6.

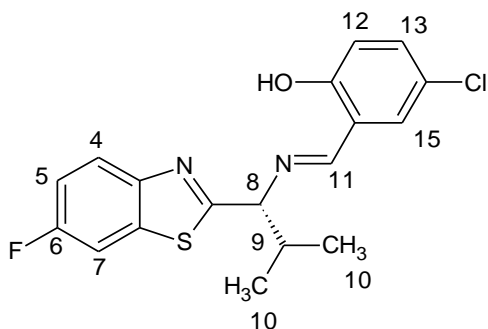
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -125,0$; -116,5.

Elementární analýza: C₁₈H₁₆F₂N₂OS (M_r = 346,39)

Vypočteno: C(62,41 %), H(4,66 %), N(8,09 %), S(9,26 %)

Stanoveno: C(62,28 %), H(4,73 %), N(8,25 %), S(9,12 %)

2.7.3 4-chlor-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino]methylphenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 72 %

Bod tání: 97 – 98 °C

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

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,71$ (1H, s, OH); 8,77 (1H, s, H11); 8,02 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 8,00 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,67 (1H, d, $^4J = 2,7$ Hz, H15); 7,43 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J = 2,7$ Hz, H13); 7,37 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 2,6$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 6,99 (1H, d, $^3J = 8,8$ Hz, H12); 4,75 (1H, d, J = 5,5 Hz, H8); 2,44 (1H, s, H9); 0,94 (3H, d, $^3J = 6,9$ Hz, H10); 0,92 (3H, d, $^3J = 6,9$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 172,8$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 165,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,0$ Hz); 158,7; 149,5; 135,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 132,7; 130,5; 123,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 122,6; 120,0; 118,6; 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,4$ Hz); 75,8; 34,6; 19,0; 17,6.

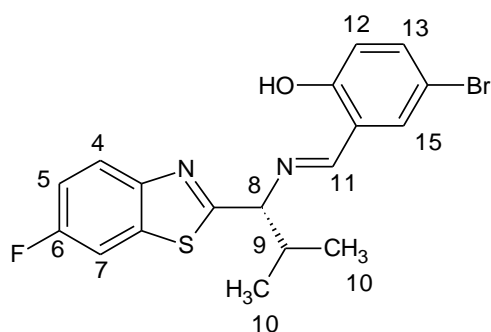
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,5$.

Elementární analýza: C₁₈H₁₆ClFN₂OS (M_r = 362,85)

Vypočteno: C(59,58 %), H(4,44 %), N(7,72 %), S(8,84 %)

Stanoveno: C(60,03 %), H(4,53 %), N(7,38 %), S(8,71 %)

2.7.4 4-brom-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl imino]methylphenol



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 80 %

Bod tání: 121 - 122 °C

$[\alpha]_D^{25} = +59,4$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,75$ (1H, s, OH); 8,76 (1H, s, H11); 8,03 (1H, dd, $^3J = 9,1$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 8,00 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,79 (1H, d, $^4J = 2,5$ Hz, H15); 7,54 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H13); 7,37 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 2,6$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 6,94 (1H, d, $^3J = 8,8$ Hz, H12); 4,74 (1H, d, J = 5,5 Hz, H8); 2,44 (1H, s, H9); 0,93 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,91 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,5$ Hz); 165,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,1$ Hz); 159,2; 149,6 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,6; 135,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 133,5; 123,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,8$ Hz); 120,6; 119,1; 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 110,0; 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 75,9; 34,6; 19,1; 17,7.

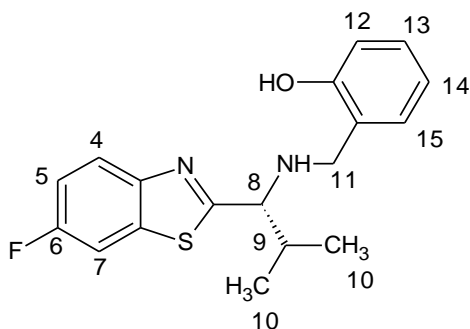
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,5$.

Elementární analýza: C₁₈H₁₆BrFN₂OS (M_r = 407,30)

Vypočteno: C(53,08 %), H(3,96 %), N(6,88 %), S(7,87 %)

Stanoveno: C(53,27 %), H(3,90 %), N(6,74 %), S(7,99 %)

2.7.5 2-(((1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)amino)methyl)fenol



Vzhled: Nažloutlý vosk

Výtěžek: 90 %

$[\alpha]_D^{25} = +32,6$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,78$ (1H, s, OH); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,94 (1H, dd, $^3J = 9,1$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 5,0$ Hz, H4); 7,32 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 2,7$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 7,14 (1H, dd, $J = 7,4$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, H15); 7,06 (1H, dt, $J = 7,5$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, H13); 6,74 (2H, m, H12, H14); 3,79 (1H, d, $^3J = 5,6$ Hz, H8); 3,67 (2H, m, H11); 3,02 (1H, s, NH); 2,06 (1H, s, H9); 0,94 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,83 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 177,9$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 155,8; 149,9; 135,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,6$ Hz); 129,2; 127,9; 125,4; 123,5 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 118,8; 115,0; 114,1 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 65,4; 47,6; 33,6; 19,0; 18,7.

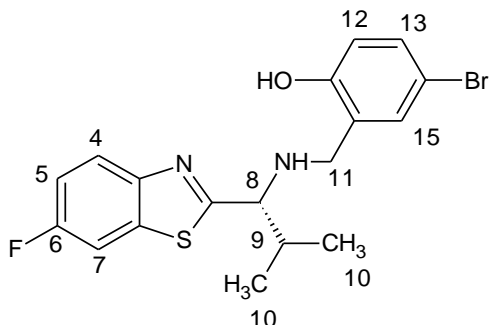
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -117,0$.

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{OS}$ ($M_r = 330,42$)

Vypočteno: C(65,43 %), H(5,80 %), N(8,48 %), S(9,70 %)

Stanoveno: C(65,63 %), H(5,91 %), N(8,20 %), S(9,49 %)

2.7.6 4-brom-2-(((1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)amino)methyl)fenol



Vzhled: Nažloutlá pevná látka

Výtěžek: 89 %

Bod tání: 44 – 46 °C

$[\alpha]_D^{25} = +39,6$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,99$ (1H, s, OH); 7,96 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,94 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 5,0$ Hz, H4); 7,40 (1H, d, $^4J = 2,5$ Hz, H15); 7,32 (1H, dt, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 2,6$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 7,20 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H13); 6,72 (1H, d, $^3J = 8,5$ Hz, H12); 3,78 (1H, d, $^3J = 5,7$ Hz, H8); 3,65 (2H, m, H11); 3,08 (1H, s, NH); 2,08 (1H, s, H9); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,85 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 177,9$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,0$ Hz); 154,8; 149,9; 135,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,4$ Hz); 131,3; 130,1; 128,7; 123,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,4$ Hz); 117,0; 114,2 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 110,0; 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 65,6; 46,5; 33,6; 19,1; 18,7.

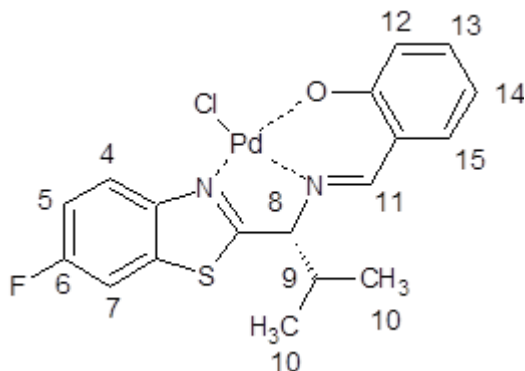
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -117,0$.

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{OS}$ ($M_r = 409,32$)

Vypočteno: C(52,82 %), H(4,43 %), N(6,84 %), S(7,83 %)

Stanoveno: C(53,07 %), H(4,31 %), N(6,60 %), S(8,09 %)

2.7.7 2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino-methyl]fenolpalladium chlorid



Vzhled: Oranžová krystalická látka

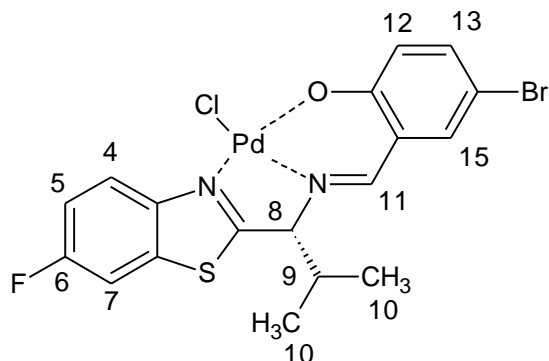
Výtěžek: 85 %

¹H NMR (400,13 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9,62 (1H, dd, 3J = 9,3 Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ = 4,9 Hz, H4); 7,65 (1H, s, H11); 7,52 (1H, dd, 4J = 2,4 Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ = 7,6 Hz, H7); 7,29 (2H, m, H5, H15); 7,24 (1H, d, J = 7,9 Hz, H13); 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz, H12); 6,57 (1H, t, J = 8,7 Hz, H14);

5,28 (1H, d, J = 5,6 Hz, H8); 2,39 (1H, m, H9); 1,24 (3H, d, J = 6,9 Hz, H10); 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz, H10);

¹⁹F NMR (376,46 MHz, CD₂Cl₂): δ = -113,0.

2.7.8 4-brom-2-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenol palladiumchlorid



Vzhled: Oranžová krystalická látka

Výtěžek: 85 %

¹H NMR (400,13 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9,65 (1H, dd, ³J = 9,3 Hz, ⁴J(¹⁹F, ¹H) = 4,8 Hz, H4); 7,69 (1H, s, H11); 7,58 (1H, dd, ⁴J = 2,5 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 7,5 Hz, H7); 7,43 (1H, dd, ³J = 8,8 Hz, ⁴J = 2,5 Hz, H15); 7,34 (1H, dt, ⁴J(¹H, ¹H) = 2,6 Hz, ³J(¹H, ¹H) = 9,1 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz, H12); 6,59 (1H, t, J = 8,8 Hz, H14); 5,40 (1H, d, J = 5,5 Hz, H8); 2,46 (1H, m, H9); 1,31 (3H, d, J = 7,1 Hz, H10); 1,18 (3H, d, J = 7,1 Hz, H10);

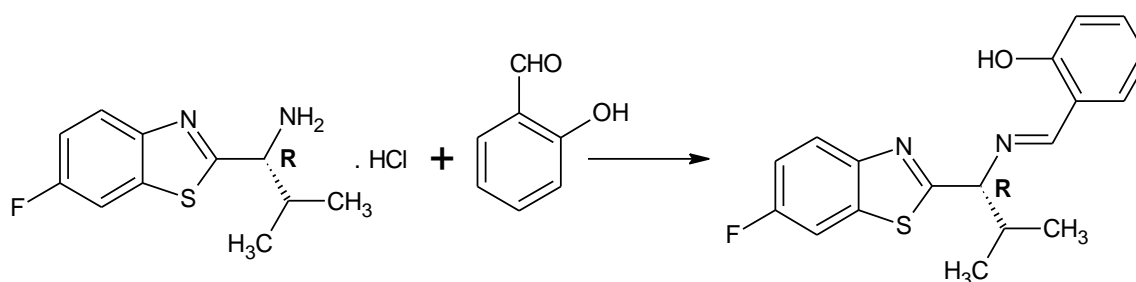
¹⁹F NMR (376,46 MHz, CD₂Cl₂): δ = -112,9.

3 DISKUZE

V rámci bakalářské práce byla provedena syntéza čtyř vybraných Schiffových bází. U dvou Schiffových bází byla provedena redukce iminové skupiny a dvě Schiffovy báze byly použity pro syntézu palladiových komplexů.

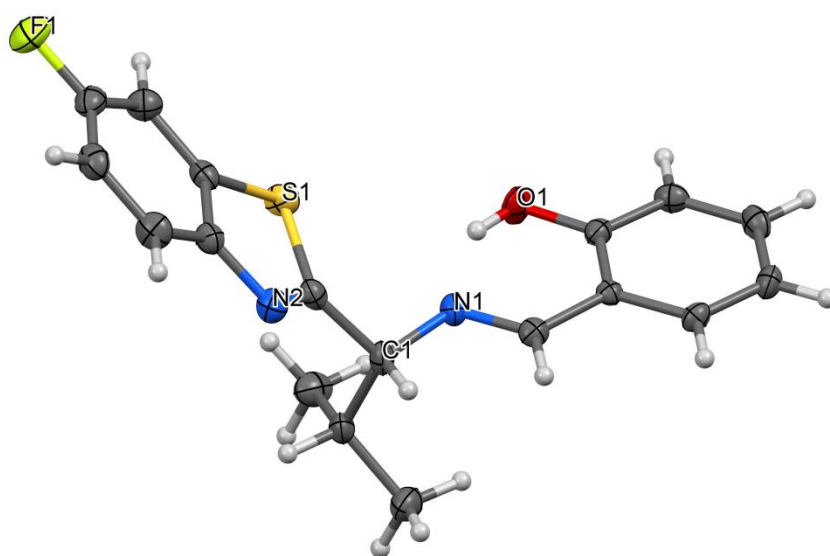
3.1 Schiffovy báze

Schiffovy báze byly syntetizovány reakcí příslušného chirálního benzthiazolového aminu s vybranými substituovanými benzaldehydy. K syntéze vybraných Schiffových bází byly použity salicylaldehyd, 5-fluorosalicylaldehyd, 5-chlorosalicylaldehyd a 5-bromsalicylaldehyd. Jako amin byl pro syntézu vybrán (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin.



Chirální benzthiazolový amin vstupoval do reakce ve formě stabilní hydrochloridové soli, ze které byl amin ve formě báze uvolněn reakcí s *N,N*-diisopropyl-*N*-ethylaminem se zachováním optické čistoty produktů. Benzthiazolový amin následně reagoval s vybranými salicylaldehydy v metanolu za vzniku požadovaných Schiffových bází. Vlastní uvolnění báze probíhalo reakcí hydrochloridové soli s *N,N*-diisopropyl-*N*-ethylaminem v heterogenní směsi toluen – voda. Reakcí vzniklý *N,N*-diisopropyl-*N*-ethylamin hydrochlorid byl z reakční směsi odstraněn oddělením vodné vrstvy. Z oddělené toluenové vrstvy byl následně destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý toluen. Takto získaný destilační zbytek byl rozpuštěn v metanolu. Do metanolového roztoku benzthiazolového aminu byl přidán vybraný salicylaldehyd. Po ukončení reakce byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý metanol. Požadované produkty byly izolovány krystalizací z hexanu. Připravené Schiffovy báze byly sušeny na vzduchu při laboratorní teplotě. Při přípravě Schiffových bází bylo dosaženo 72 – 84 % výtěžku. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrií. Připravené sloučeniny obsahují iminovou

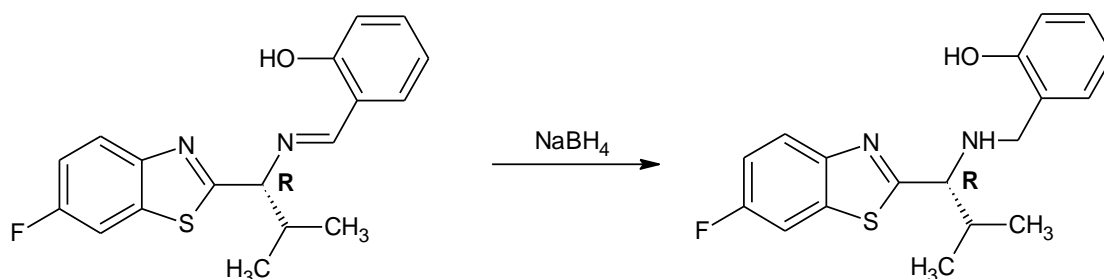
skupinu N=CH, která je ve ^1H NMR spektrech zobrazena jako singlet s odpovídající integrální hodnotou. Optická čistota byla sledována měřením optické otáčivosti. Čistota produktů byla ověřena elementární analýzou. U sloučeniny 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl iminomethyl]fenolu byl vypěstován monokrystal a struktura zde byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou.



Obrázek 16 Molekulová struktura 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl iminomethyl]fenol

3.2 Redukované Schiffovy báze

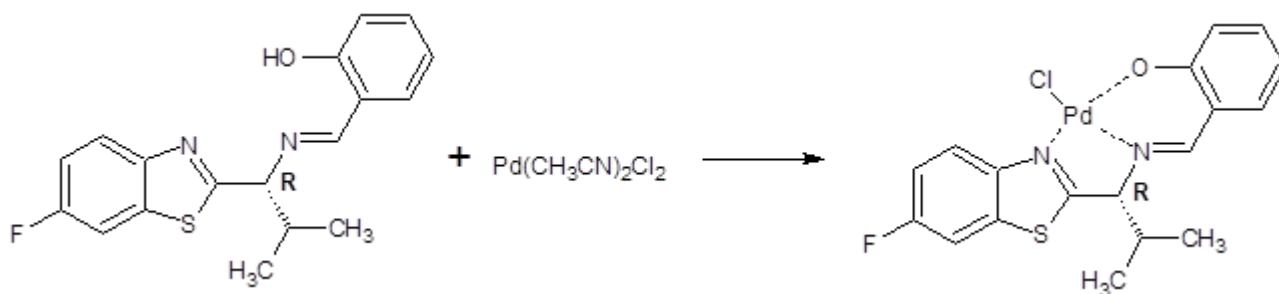
U dvou Schiffových bází byla orientačně provedena redukce iminové skupiny. Vybrané Schiffovy báze byly redukovány tetrahydridoboritanem sodným v methanolu.



Připravené Schiffovy báze byly rozpuštěny v methanolu a do tohoto roztoku byl postupně přidáván pevný tetrahydridoboritan sodný. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Reakce byla následně ukončena přidavkem vody. Produkt byl z reakční směsi izolován extrakcí dichlormethanem a následným vakuovým oddestilováním veškerého dichlormethanu. Produkty byly získány ve formě oleje, který postupně ztuhnul. Při přípravě redukováných Schiffových bází bylo dosaženo 89 – 90 % výtěžku. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrií. Připravené sloučeniny již neobsahují N=CH skupinu ale obsahují NH skupinu, která je v ¹H NMR spektrech zobrazena jako široký singlet. Optická čistota byla sledována měřením optické otáčivosti. Čistota produktů byla ověřena elementární analýzou.

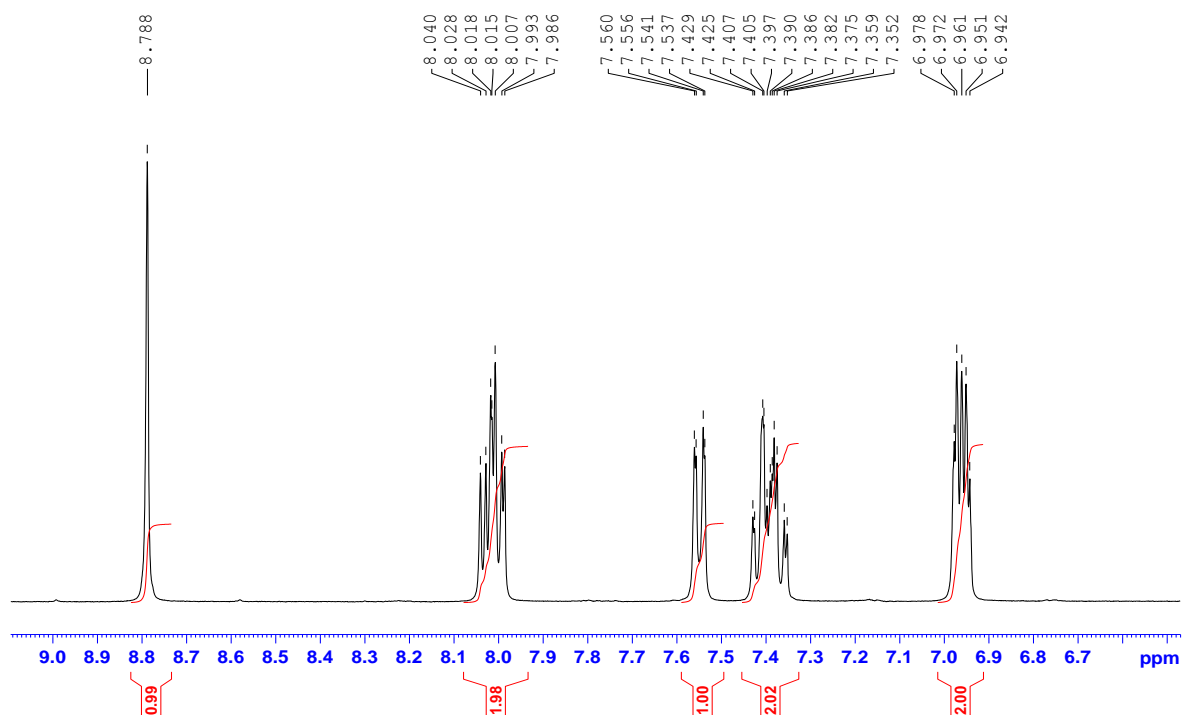
3.3 Pd komplexy

V rámci bakalářské práce byla provedena orientační příprava Pd komplexů Schiffových bází. Příprava komplexů byla prováděna reakcí připravených Schiffových bází s bis(acetonitril)dichloropalladnatým komplexem v dichlormethanu.

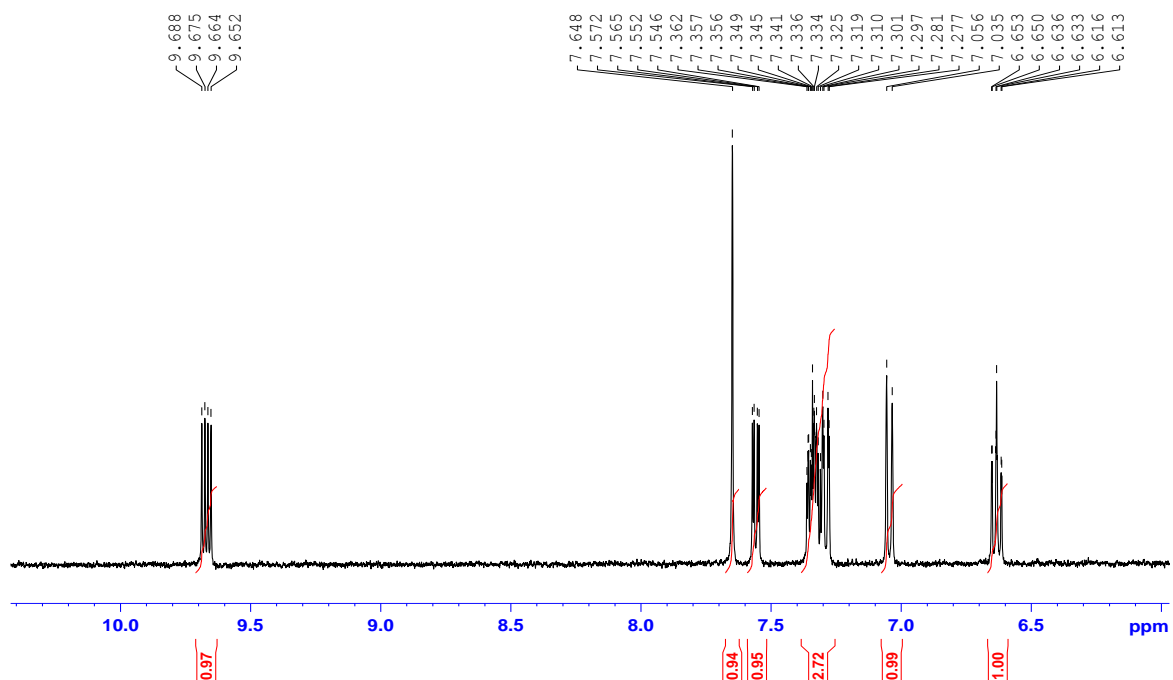


Připravené Schiffovy báze byly nejprve rozpuštěny v dichlormethanu a do tohoto roztoku bylo naráz přidán bis(acetonitril)dichloropalladnatý komplex a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 hodin. Palladnaté komplexy Schiffových bází byly velmi dobře rozpustné v dichlormethanu a téměř nerozpustné v hexanu. Bis(acetonitril)dichloropalladnatým komplex a výchozí Schiffovy báze byly velmi dobře rozpustné v dichlormethanu, a tak při izolaci produktů zůstaly obsaženy v matečných filtrátech. Připravené komplexy Schiffových bází byly izolovány krystalizací ze směsi dichlormethan – hexan ve formě oranžových až tmavě červených krystalů. Při přípravě palladnatých komplexů Schiffových bází bylo dosaženo vysokých výtěžků (cca 90%).

Připravené sloučeniny byly charakterizovány NMR spektrometrií. Z ^1H NMR spekter je vznik koordinace evidentně potvrzen chemickým posunem protonu H4 z původní hodnoty 8 ppm na 9,7 ppm. Vlivem koordinace došlo mimo jiné také k posunu atomu fluoru, kde v ^{19}F NMR spektru lze jasně pozorovat chemický posun tohoto atomu z původní hodnoty 116-117 ppm na hodnotu 112-113 ppm. V NMR spektru již není přítomen signál OH skupiny. Z toho lze usuzovat, že atom palladia je kromě atomů dusíku navázán i na atom kyslíku. Tato domněnka byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

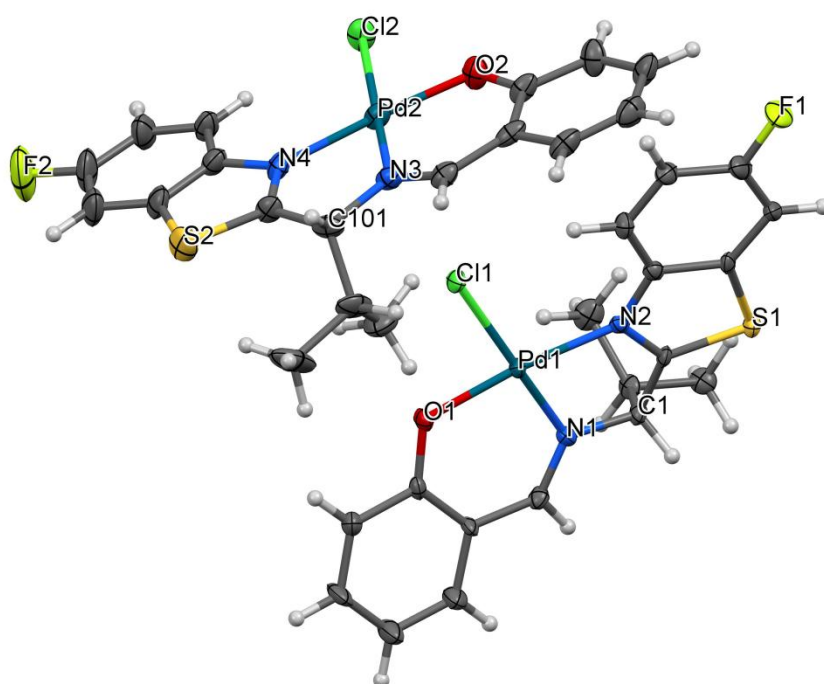


Obrázek 17 NMR spektrum vybrané oblasti sloučeniny 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenolu (aromatická část)



Obrázek 18 NMR spektrum vybrané oblasti sloučeniny 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino-methyl]fenolpalladiumchloridu (aromatická část)

Při měření bodu tání docházelo při teplotách nad 10 °C k rozkladu a tudíž nejsou body tání u připravených komplexů uvedeny. U sloučeniny 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino-methyl]fenolpalladiumchloridu byl připraven monokrystal a struktura této sloučeniny byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou.



Obrázek 19 Molekulová struktura 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino methyl]fenolpalladiumchloridu

4 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla zaměřena na syntézu nových chirálních benzthiazolových Schiffových bází odvozených od derivátů salicylaldehydu a následnou syntézou vybraných komplexů palladia. V rámci provedené literární rešerše byly nalezeny možné postupy pro přípravu salicylaldehydových Schiffových bází s benzthiazolovým blokem a jejich biologické aktivity. Tyto informace byly využity v experimentální části, kde vhodnou syntetickou cestou připravena řada nových Schiffových bází. Dále byla u dvou Schiffových bází byla provedena redukce iminové skupin a ze dvou Schiffových bází byly připraveny palladiové komplexy.

Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, optickou otáčivostí a NMR spektrometrií. U sloučenin 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyliminomethyl]fenolu a 2-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropylimino methyl]fenolpalladiumchlorid byla struktura potvrzena rentgenostrukturní analýzou.

5 POUŽITÁ LITERATURA

- 1 CINARLI, Adem, GÜRBÜZ, Demet, TAVMAN, Aydin a BIRTEKSÖZ, A. Seher. Spectral Characterization and Antimicrobial Activity of Some Schiff Bases Derived from 4-Chloro-2-aminophenol and Various Salicylaldehyde Derivatives. *Chinese Journal of Chemistry*. **2012**, 30, (2), 449-459. ISSN: 1614-7065.
- 2 DARAVATH, Sreenu, KUMAR, Marri Pradeep, RAMBABU, Aveli, VAMSIKRISHNA, Narendrula, GANJI, Nirmala a RAJ, Shiva. Design, synthesis, spectral characterization, DNA interaction and biological activity studies of copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of 6-amino benzothiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. **2017**, 1144, 147-158. ISSN 0022-2860.
- 3 HEJCHMAN, Elżbieta, KRUSZEWSKA, Hanna, MACIEJEWSKA, Dorota, SOWIRKA-TACIAK, Barbara, TOMCZYK, Magdalena, SZTOKFISZ-IGNASIAK, Alicja, JANKOWSKI, Jan a MŁYNARCZUK-BIAŁY, Izabela. Design, synthesis, and biological activity of Schiff bases bearing salicyl and 7-hydroxycoumarinyl moieties. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. **2019**, 150, (2), 255–266. ISSN 1434-4475.
- 4 DEVI, J., YADAV, M., KUMAR, D., NAIK, L. S. a JINDAL, D. K. Some divalent metal(II) complexes of salicylaldehyde-derived Schiff bases: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial and *in vitro* anticancer studies. *Applied Organometallic Chemistry*. **2019**, 33, (2), e4693. ISSN: 1099-0739.
- 5 RAN, Xueguang, WANG, Lingyun, CAO, Derong, LIN, Yingcai a HAO, Jie. Synthesis, characterization and *in vitro* biological activity of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) Schiff base complexes derived from salicylaldehyde and D,L-selenomethionine. *Applied Organometallic Chemistry*. **2011**, 25, (1), 9–15. ISSN: 1099-0739.
- 6 TARIQ, Sana, KAMBOJ, Payal a AMIR, Mohammad. Therapeutic advancement of benzothiazole derivatives in the last decennial period. *Arch Pharm*. **2019**, 352, (1). ISSN: 1521-4184.
- 7 SONI, Balram, RANAWAT, Mahendra Singh, SHARMA, Rambabu, BHANDARI, Anil a SHARMA, Sanjay. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 45, (7), 2938-2942. ISSN: 0223-5234.

- 8 GUPTA, Yogesh Kumar, GUPTA, Vinita a SINGH, Sanchita. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of pyrimidine based derivatives. *Journal of Pharmacy Research*. **2013**, 7, (6), 491-495. ISSN: 0974-6943.
- 9 KHARBANDA, Chetna, ALAM, Mohammad Sarwar, HAMID, Hinna, JAVED, Kalim, BANO, Sameena, DHULAP Abhijeet, ALI, Yakub, NAZREEN, Syed a HAIDER, Saqlain. Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2014**, 22, (21), 5804-5812. ISSN: 0968-0896.
- 10 THAKKAR, Sampark S., THAKOR, Parth, RAY, Arabinda, DOSHI, Hiren a THAKKAR, Vasudev R. Benzothiazole analogues: Synthesis, characterization, MO calculations with PM6 and DFT, in silico studies and in vitro antimalarial as DHFR inhibitors and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25, (20), 5396–5406. ISSN: 0968-0896.
- 11 GABR, Moustafa T., EL-GOHARY, Nadia S., EL-BENDARY, Eman R., EL-KERDAWY, Mohamed M. a NI, Nanting. Synthesis, *in vitro* antitumor activity and molecular modeling studies of a new series of benzothiazole Schiff bases. *Chinese Chemical Letters*. **2016**, 27, (3), 380-386. ISSN: 1001-8417.
- 12 DAS, P. K., MOHAPATRA, R. K., PATJOSHI, S. B., EL-AJAILY, M. M. a DASH, D. C. Synthesis, Spectral Characterization and Antimicrobial Studies of Transition Metal Complexes of Benzothiazole Based Schiff Bases. *Asian Journal of Chemistry*. **2018**, 30, (12), 2608-2614. ISSN: 0970-7077.
- 13 ABD EL-AZIZ, Dina M., ETAIW, Safaa Eldin H. a ALI, Elham A. Synthesis, spectroscopic, cytotoxic aspects and computational study of N-(pyridine-2-ylmethylene)benzo[d]thiazol-2-amine Schiff base and some of its transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure*. **2013**, 1048, 487–499. ISSN: 0022-2860.
- 14 EKENNIA, Anthony C., OSOWOLE, Aderoju A., OLASUNKANMI Lukman O., ONWUDIWE, Damian C. a EBENSO, Eno E. Coordination behaviours of new (bidentate *N,O*-chelating) Schiff bases towards copper(II) and nickel(II) metal ions: synthesis, characterization, antimicrobial, antioxidant, and DFT studies. *Research on Chemical Intermediates*. **2017**, 43, (7), 3787–3811. ISSN: 1568-5675.

- 15 DARAVATH, Sreenu, VAMSIKRISHNA, Narendrula, GANJI, Nirmala, VENKATESWARLU, Kadtala a RAJ, Shiva. Synthesis, characterization, DNA binding ability, nuclease efficacy and biological evaluation studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with benzothiazole Schiff base. *Chemical Data Collections*. **2018**, 17-18, 159-168. ISSN: 2405-8300.
- 16 KRATOCHVÍL, Michal. *Příprava nových derivátů 4-[2-amino-2-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]fenolu*. Pardubice, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie.
- 17 BOSÁKOVÁ, Klára. *Syntéza a charakterizace katalyticky aktivních komplexů palladia na bázi 6-fluor-1,3-benzthiazolylalkylaminů*. Pardubice, 2014. Diplomová práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie.