

Student: Adéla Srovnalová

Vedoucí práce: Mgr. Jana Pospíšilová

Název práce: Syntéza nových axiálně chirálních derivátů benzimidazolu modifikovaných v poloze 5 s potenciální protirakovinnou aktivitou

Úvod a cíle práce:

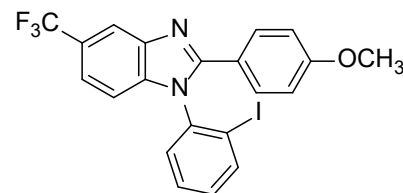
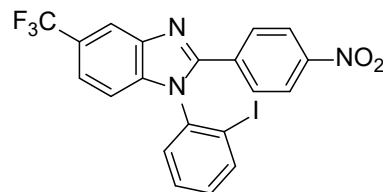
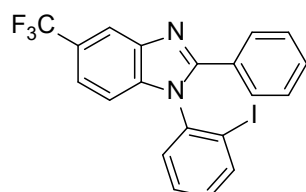
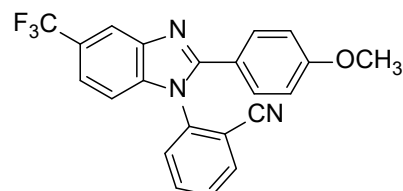
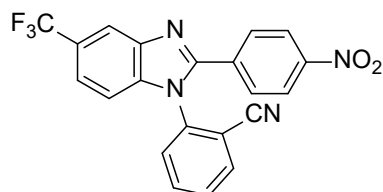
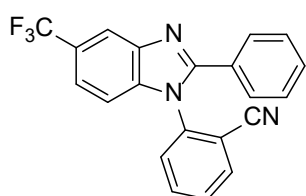
Mnohočetná rezistence k léčivům je velkým problémem při současné léčbě rakoviny a z tohoto důvodu je potřeba pokračovat ve vývoji nových chemoterapeutik. Benzimidazolová struktura je častým motivem v medicíně, díky protizánětlivým a protirakovinným účinkům těchto látek.

Strukturní motiv, kde je benzimidazolový skelet substituován arylem v poloze 1 a 2 byl již zkoumán pro zajímavé protirakovinné účinky dříve. V naší výzkumné skupině se zabýváme vlivem ortho-substituce na *N*-arylu, která dosud nebyla prozkoumána z důvodu vzniku axiálně chirálních látek.

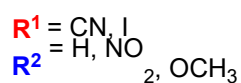
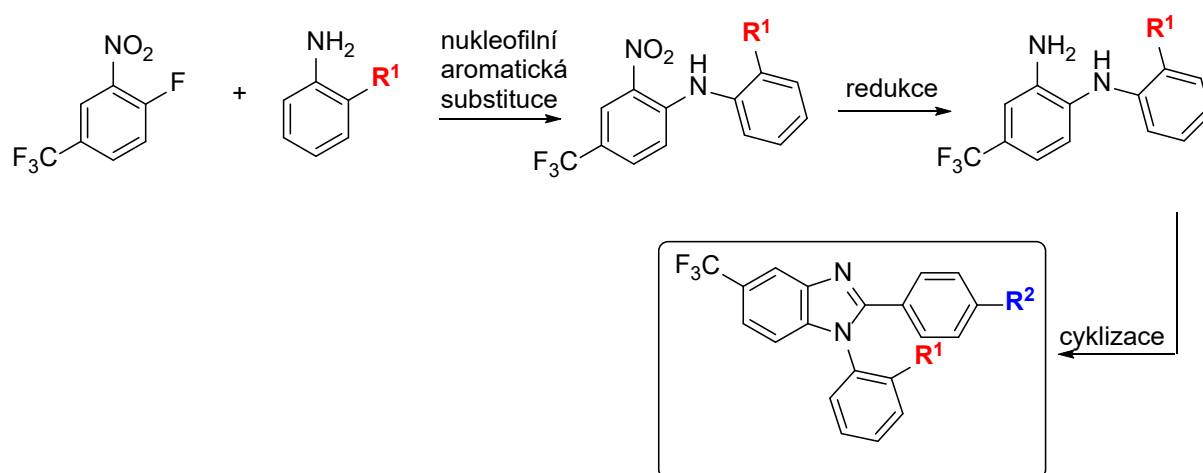
Cílem bakalářské práce je rozšířit SAR studii látek se stejným strukturním motivem o nové deriváty, získané zavedením CF₃ skupiny do polohy 5 cílových benzimidazolů a prozkoumat vliv této skupiny na aktivitu těchto derivátů. Syntéza bude zahájena nukleofilní aromatickou substitucí, kde bude potřeba najít vhodné podmínky, vzhledem ke zcela nové výchozí látce (1-fluor-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzen). Druhým krokem je redukce nitroskupiny a cyklizace na cílové benzimidazoly. Substituent R¹ je volen s ohledem na neaktivnější struktury z doposud provedené SAR studie. U substituentu R² můžeme sledovat změnu aktivity při zavedení elektrondonorní či elektronakceptorní skupiny na benzenové jádro.

Studentka se během vykonávání praktické části bakalářské práce seznámí se základními principy syntézy a separace organických látek a jejich charakterizací pomocí analytických metod (HPLC/MS, NMR, HRMS, teploty tání). Finální látky budou testovány na jejich protirakovinné účinky na různých buněčných liniích (HeLa, Eo1-1, CCRF-CEM, MCF-7, G361, MV4-11) vzhledem k podložené aktivitě podobných derivátů na těchto liniích. Poslední částí bakalářské práce bude molekulární docking nasyntetizovaných látek ve spolupráci s katedrou fyzikální chemie.

Navržené struktury:



Reakční schéma:



Seznam doporučené literatury:

Janikova, K.; Jedinak, L.; Volna, T.; et al. *Tetrahedron*, **2018**, 74 (5), 606-617.

Sabri, S. S.; El-Abadelah, M. M.; Yasin, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24 (1), 165-169.

Karnik, A. V.; Kamath, S. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (19), 7435-7438.

Khose, V. N.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 28 (10), 1233-1289.

Kriegelstein, M.; Profous, D.; Lyčka, A.; Trávníček, Z.; Příbylka, A.; Volná, T.; Benická, S.; Cankař, P. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (18), 11911-11921.