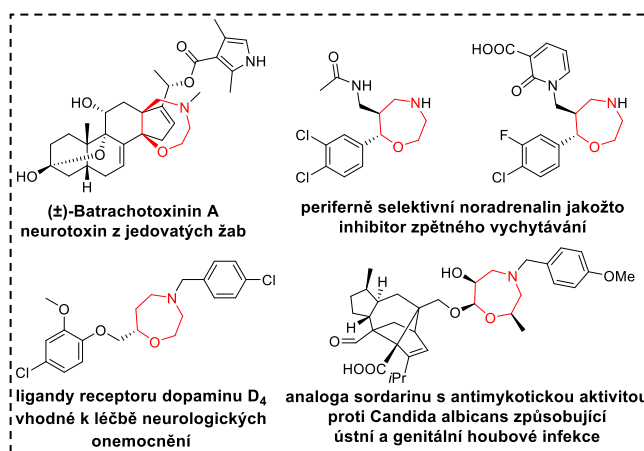


Téma: Syntéza nových derivátů 1,4-oxazepanu a 1,4-thiazepanu pomocí klasické roztokové chemie a/nebo pomocí syntézy na pevné fázi (SPS)

Školitel: Mgr. Petra Králová, Ph.D.

Sedmičlenné heterocyklické sloučeniny nesoucí jeden nebo dva heteroatomy ve svém skeletu představují zajímavou skupinu látek vykazujících unikátní fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti. Jedny ze zajímavých a často studovaných heterocyklů představují deriváty 1,4-oxazepanu, jejichž skelet je přítomen v mnoha přírodních i syntetických produktech.¹⁻⁴ Tyto sloučeniny vykazují celou



řadu biologických účinků a jsou využívány jako potenciální antimykotika⁴ antikonvulziva při léčbě a prevenci epileptických záchvatů,⁵ střevních zánětů,⁶ lupusu⁷ či respiračních onemocnění.⁸

Kromě těchto vlastností jsou 1,4-oxazepany a jejich deriváty zajímavé i ze syntetického hlediska. Konstrukce tohoto skeletu může být dosaženo pomocí nejrůznějších syntetických strategií, a to s využitím intramolekulárních cyklizací alkenolů,⁹ alkynolů¹⁰ či hydroxyketonů¹⁰ reagujících v přítomnosti Lewisovy či Brønstedovy kyseliny. Poslední uvedená metodika byla v nedávné době využita k syntéze 1,4-oxazepan-5-karboxylových kyselin,¹¹ jež byly zkoumány ve výzkumné skupině doc. Sourala. Tyto deriváty byly připraveny pomocí syntézy na pevné fázi (SPS) a jejich příprava vycházela z Fmoc-homoserinu jako klíčové aminokyseliny. Předkládané téma závěrečné práce navazuje na předchozí výzkum derivátů 1,4-oxazepanu a rozšiřuje jej o nová doposud neprozkoumaná analoga, která je možno připravit pomocí klasické roztokové chemie, ale i pomocí SPS z různých vhodně substituovaných Fmoc-aminokyselin.

S ohledem na potenciální aktivitu 1,4-oxazepanových derivátů budou připravená analoga otestována na Ústavu molekulární a translační medicíny a Katedře organické chemie proti vybraným nádorovým a bakteriálním liniím. Získaná data budou následně využita pro posouzení biologického významu připravených látek.

Reference:

- (1) Du, Y.; Garden, D. P.; Wang, L.; Zhorov, B. S.; Dong, K. *J. Biol. Chem.* **2011**, 286 (15), 13151–13160.
- (2) Ishimoto, K.; Yamaguchi, K.; Nishimoto, A.; Murabayashi, M.; Ikemoto, T. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21 (12), 2001–2011.
- (3) Audouze, K.; Nielsen, E. Ø.; Peters, D. *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (12), 3089–3104.
- (4) Serrano-Wu, M. H.; St. Laurent, D. R.; Chen, Y.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 (19), 2757–2760.
- (5) Sharma, G.; Park, J. Y.; Park, M. S. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31 (7), 838.
- (6) Zhang, J. WO 2020018551 A1, September 25, 2020.
- (7) Zhang, J. WO 2020018547 A1, July 17, 2020.
- (8) Wikstroem, H.; Ludvigsson, J. W.; Andersson, T. WO 2019166626 A1, July 30, 2019.
- (9) Bezanson, M.; Pottel, J.; Bilbeisi, R.; Toumieux, S.; Cueto, M.; Moitessier, N. *SJ. Org. Chem.* **2013**, 78 (3), 872–885.
- (10) Vandavasi, J. K.; Hu, W.-P.; Chen, H.-Y.; Senadi, G. C.; Chen, C.-Y.; Wang, J.-J. *Org. Lett.* **2012**, 14 (12), 3134–3137.
- (11) Králová, P.; Lemrová, B.; Maloň, M.; Miroslav Soural. *RSC Adv.* **2020**, 10 (59), 35906–35916.