

Abstrakt

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Fakulta matematických a přírodních věd

Farmaceutický institut, Farmaceutická chemie I

Diplomová práce

Syntéza funkčních derivátů kyseliny malonové jako stavebních kamenů pro inhibitory elastasy

Marie Hrušková

Lidská leukocytární elastáza (HLE) patří mezi serinové proteasy, které hrají významnou roli v zánětlivých onemocněních. Nízkomolekulární inhibitory mohou být využity například k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. V této práci mají být připraveny azetidín-2,4-diony jako HLE inhibitory. Zejména má být syntetizován 3-(benzyloxykarbonylamino)-3-ethyl-*N*-fenyl-azetidín-2,4-dion. Bylo očekáváno, že chránění aminoskupiny této molekuly zvýší afinitu k HLE.

Výchozí sloučeninou byl hydrochlorid diethylesteru kyseliny 2-aminomalonové. V prvním kroku byla chráněna aminoskupina, následovala alkylace a poté hydrolyza diethylesteru kyseliny 2-(benzyloxykarbonylamino)-2-ethylmalonové na kyselinu 2-(benzyloxykarbonylamino)-2-ethylmalonovou. Jak ester 2-(benzyloxykarbonylamino)malonové kyseliny, tak ester 2-(benzyloxykarbonylamino)ethylmalonové kyseliny vykazovaly ve svých ¹H NMR spektrech multiplét místo očekávaného kvartetu. Tento fenomén byl vysvětlen přítomností prochirálního centra v obou molekulách. Kyselina 2-(benzyloxykarbonylamino)-2-ethylmalonová při 60 °C dekarboxylovala na kyselinu 2-(benzyloxykarbonylamino)máselnou.

Kyselina 2-(benzyloxykarbonylamino)-2-ethylmalonová reagovala s oxalylchloridem za vzniku chloridu kyseliny a pak *in situ* s anilinem za vzniku karbamoylhydantoinového derivátu 4-ethyl-2,5-dioxo-*N*,1-difenylimidazolidin-4-karboxamidu. Předpokládaný cyklický intermediát, derivát 2-benzyloxy-5(4*H*)-oxazolonu, byl pravděpodobně atakován anilinem na benzylskupinu za vzniku *N*-benzylanilinu. Reakční podmínky byly optimalizovány za použití 3 ekvivalentů

anilinu při pokojové teplotě. V budoucích experimentech by měly být syntetizovány další karbamoylhydantoiny. Byly prováděny další experimenty, ale nebyly úspěšné.