

Abstrakt

Reduktivní aminace je základním kamenem syntézy aminů, klíčových molekul v přírodní i syntetické chemii, zejména ve farmaceutickém průmyslu. Reduktivní aminace zprostředkovaná trichlorosilanem se jeví jako obzvláště atraktivní metoda, která nabízí jednoduchost, účinnost a univerzálnost pro různé funkční skupiny. Tato práce se zabývá použitím a zdokonalením této metody s cílem rozšířit její využití, zejména se zaměřením na syntézu sloučenin snižujících hladinu cholesterolu na příkladu ezetimibu.

Výzkum začíná zkoumáním stability různých funkčních skupin za podmínek reductivní aminace zprostředkované HSiCl_3 s dimethylformamidem jako katalyzátorem, čímž se vytváří základní představa o rozsahu reakce. Mezi identifikovanými stabilními funkčními skupinami je i pentafluorosulfanylový (SF_5) fragment, známý svými výraznými vlastnostmi a potenciálem v medicíně. Výzkum se zabývá použitelností této metody na aldehydy a prochirální ketony, což ukazuje její všestrannost.

Na základě těchto poznatků studie směřuje k vývoji a použití asymetrické verze reductivní aminace zaměřené na ezetimib a jeho analogy. Syntetická cesta zahrnuje katalytické využití dříve syntetizovaného chirálního katalyzátoru Kenamid ve spojení s trichlorsilanem, který nabízí výhody oproti tradičním metodikám z hlediska chemoselektivity a možnosti provádět reakce ve zvětšeném měřítku.

Kromě toho práce zkoumá strategické začlenění polyfluorovaných substituentů, jako je skupina SF_5 , která je známá svými příznivými vlastnostmi při zvyšování chemické a metabolické stability. Zkoumáním sloučenin se skupinami SF_5 a CF_3 si studie klade za cíl optimalizovat syntetické cesty nejen k ezetimibu, ale také k jeho analogům, což může potenciálně zlepšit farmakokinetické profily. Předběžná biologická hodnocení syntetizovaných derivátů poskytují náhled na jejich potenciální farmakologickou účinnost, což otevírá cestu k dalšímu zkoumání při vývoji léčiv.

Celkově tato práce přispívá k rozvoji syntetických metodik ve farmaceutické chemii, přičemž její důsledky zasahují do širšího měřítko organické syntézy a objevování léčiv.