

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra **farmaceutické chemie a kontroly léčiv**

Kandidát **Jana Heczková**

Konzultant **Professora Doutora Madalena Maria de Magalhães Pinto, Assoc. Prof. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.**

Název rigorózní práce **Syntéza derivátů karboxyxanthonu jako stavebních bloků pro enantiomerně čisté sloučeniny. Syntéza a stanovení struktury derivátu xanthonu (XD) 2-karboxy-6-methoxyxanthonu (XD-2)**

Důležitost derivátů xanthonu je nesporná. Mají širokou škálu biologických a farmakologických účinků. Mnoho z nich se stalo důležitými stavebními bloky pro syntézu nových sloučenin.

Chiralita je základní vlastností biologických systémů a odráží základní asymetrii hmoty. Téměř jedna třetina prodeje všech léků po celém světě jsou chirální sloučeniny a autority doporučují, aby chirální léky byly prodávány pouze v čistých enantiomerních formách. Důvodem je, že se enantiomery mohou lišit kvantitativně i kvalitativně v jejich biologické aktivitě. V prvním extrému, může jeden enantiomer postrádat biologickou aktivitu, v opačném extrému, mohou mít oba enantiomery kvalitativně odlišné biologické aktivity. Enantiomery se také liší v biologické dostupnosti – jeden enantiomer může být více biologicky dostupný než ostatní, i distribuční objem je jiný pro *levo* a jiný pro *dextro* enantiomer.

Syntéza derivátu xanthonu (XD) 2-karboxy-6-methoxyxanthonu zahrnovala šest reakčních kroků:

1. Syntéza dimethyl-4-bromoisoftalátu Fisherovou esterifikací.
2. Ullmannova kondenzace dimethyl-4-bromoisoftalátu s 3-methoxyfenolem podporovaná *N,N*-dimethylglycinem za vzniku dimethyl-4-(3'-methoxyphenoxy) isoftalátu.
3. Hydrolyza dimethyl 4-(3'-methoxyphenoxy)isoftalátu.
4. Syntéza 2-karboxy-6-methoxyxanthonu a 2-karboxy-8-methoxyxanthonu intramolekulární acylací.
5. Esterifikace 2-karboxy-6-methoxyxanthonu a 2-karboxy-8-methoxyxanthonu.
6. Hydrolyza methyl-6-methoxyxanthon-2-karboxylátu za vzniku 2-karboxy-6-methoxyxanthonu.

2-karboxy-6-methoxyxanthon byl použit jako stavební blok pro syntézu enantiomerně čisté sloučeniny, jmenovitě *N*-[(1*R*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-6-methoxyxanthon-2-karboxamidu, který byl syntetizován spojením 6-methoxyxanthon-2-karboxylátu s aminoalkoholem *D*-valinolem.

Skoro všechny připravené sloučeniny byly strukturně charakterizované různými spektroskopickými metodami: ^1H NMR and ^{13}C NMR (nukleární magnetickou rezonancí) a IR (infračervenou spektroskopií).