

SYNTÉZA CHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DIONŮ S TRIAZOLOVÝMI KRUHY

Tereza Dostálová

Bakalářská práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Tereza DOSTÁLOVÁ
Osobní číslo: T10144
Studijní program: B2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů
Forma studia: prezenční

Téma práce: Syntézy chinolin-2,4(1H,3H)-dionů s triazolovými kruhy

Zásady pro vypracování:

Teoretická část:

1. Stručně charakterizovat chinolinový a triazolový skelet.
2. Obecně nastínit možnosti vzniku triazolových sloučenin.
3. Po důkladném průzkumu odborných textů zpracovat literární rešerši o přípravách triazolových derivátů chinolinu popř. pyridinu.

Praktická část:

1. Připravit alespoň jeden vybraný 4-hydroxychinolin-2(1H)-on a následně získat jeho 3-halogenderivát.
2. Syntetizovat chinolin-2,4(1H,3H)-dion nesoucí na dusíkovém heteroatomu a v poloze 3 chinolinového skeletu dva triazolové kruhy různými syntetickými cestami.
3. Ze získaných poznatků vyhodnotit, s ohledem na výtěžnost a na snadnost zpracování reakční směsi, vhodnější syntetickou cestu pro jejich přípravu.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. **McMurry John. Organická chemie. 1. vydání. Brno: VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8**
2. **KOVÁČ Jaroslav, KRUTOŠÍKOVÁ Alžběta, KADA Rudolf, Chémia heterocyklických zlúčenín. 1. vydanie. Bratislava: VEDA, 1982**
3. **Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Chemical Abstracts**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**

Ústav chemie

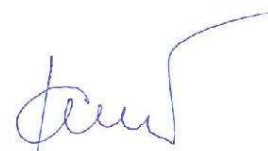
Datum zadání bakalářské práce: **18. února 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce: **24. května 2013**

Ve Zlíně dne 18. února 2013


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: DOSTALOVÁ TEREZA

Obor: TVT KD

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 24.5.2013

Dostalová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 17 Zveřejňování závěrečných prací;

(1) Vysoká škola nevydávatečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlázení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3.

(3) Do práva autorského také nezahnuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní díla:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdětku jim dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložil, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdětku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

V teoretické části této bakalářské práce jsou rozebrány antifungální, antibakteriální, antimikrobiální a antioxidační účinky triazolů. Dále se práce zabývá syntézou triazolů cykloadicí mezi terminálními alkyne a organickými azidy katalyzovanou mědí a syntézou typu one-pot. Praktická část je věnována syntéze triazolových derivátů dvěma různými cestami, z nichž první cesta předpokládá konverzi atomu chloru 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu na azidovou skupinu následně konvertovanou na 1,4-disubstituovaný triazolový derivát, u kterého byl zaveden alkynylový zbytek na heteroatom chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Posledním krokem je katalytická cykloadice terminálního alkyne s aromatickým azidem. Druhá syntetická cesta spočívá v přípravě stejných meziproductů, u kterých byla pouze zaměněna posloupnost jednotlivých reakčních kroků.

Klíčová slova: triazol, chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, cykloadice, biologické účinky

ABSTRACT

In the theoretical part of this Bachelor's Thesis are examined the antifungal, antibacterial, antimicrobial and antioxidant effects of triazoles. The Work further deals with the synthesis of triazoles cycloaddition among terminal alkynes and organic azides, copper-catalyzed, and a synthesis of the one-pot type. The practical part is dedicated to the synthesis of triazole derivatives in two different ways of which the first way expects conversion of an atom of chlorine 3-phenyl-3-chlorquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione to the azide group, subsequently converted to 1,4-disubstitued triazole derivate to which was introduced the alkynyl rest, to heteroatom quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. The last step is catalytic cycloaddition of the terminal alkynyl with aromatic azide. The second synthetic way consists of preparation of the same intermediate products at which was only changed the sequence of the individual reactionary steps.

Keywords: triazole, quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dion, cycloaddition, biological effects

„Myslím si, že hodně lidí říká, že něco nejde udělat, protože to nikdy ani nezkusili. Je to jenom záminka. Většina věcí i zdánlivě nemožných tvrdou prací dosáhnout lze. Myslím, že je to vůle, co lidem často schází.“

Nicholas Winton

Mé první a zároveň největší poděkování patří vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D. za jeho ochotu, trpělivost a velkou pomoc při realizaci. Byl mi zároveň velkou oporou. Když už mé síly nestačily a nastoupila panika, pokaždé vlil do mne kus další energie a optimismu, které popohnaly nejen mě ale i práci dál a dál. Také děkuji za jeho věcné rady a připomínky, které byly pro mne vždy velkým přínosem.

Také děkuji prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljublaně za naměření hmotnostních a NMR spekter.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině a nejbližším za vytvoření klidných a pohodových podmínek, které mi po celou dobu napomáhaly k úspěšnému studiu.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD.....	9
I. TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1. POTENCIÁLNÍ VYUŽITÍ TRIAZOLOVÝCH SLOUČENIN V KOSMETICE.....	11
1.1 TRIAZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA.....	11
1.2 MIKROORGANISMY V KOSMETICE.....	15
1.3 ANTIOXIDAČNÍ ÚČINKY TRIAZOLŮ V KOSMETICE.....	17
2. CHARAKTERIZACE A SYNTÉZA TRIAZOLŮ.....	19
2.1 SYNTÉZA TRIAZOLŮ.....	20
2.1.1 Tepelně a katalyticky indukované cykloadice.....	20
II. PRAKTICKÁ ČÁST.....	23
3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	24
4. CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD.....	33
5. DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A STRUKTURNÍ CHARAKTERISTIKY PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN.....	34
5.1 PŘÍPRAVA 3-FENYL-4-HYDROXYCHINOLIN-2(1H)-ONU (1).....	34
5.2 PŘÍPRAVA 3-CHLOR-3-FENYLCHINOLIN-2,4(1H,3H)-DIONU (2).....	34
5.3 PRVNÍ SYNTETICKÁ CESTA VEDOUcí K 3-FENYL-3-(4-FENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)-1-[(1-FENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-YL)METHYL]CHINOLIN-2,4(1H,3H)-DIONU (9).....	35
5.3.1 Syntéza 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (3).....	35
5.3.2 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (4).....	35
5.3.3 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(prop-2-yn-1-yl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (5).....	36
5.3.4 Syntéza fenylazidu pro [3+2] cykloadice s N-propargylovými deriváty.....	37
5.3.5 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (9) [3+2] cykloadicí sloučeniny 5 s fenylazidem.....	37
5.2 DRUHÁ SYNTETICKÁ CESTA VEDOUcí K 3-FENYL-3-(4-FENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)-1-[(1-FENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-YL)METHYL]CHINOLIN-2,4(1H,3H)-DIONU (9).....	38
5.2.1 Syntéza 3-chlor-3-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (6).....	38
5.2.2 Syntéza 3-chlor-3-fenyl-1-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl]chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (7).....	39
5.4.3 Syntéza 3-azido-3-fenyl-1-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (8).....	40
5.2.3 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (9).....	41
ZÁVĚR.....	42
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	44
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	45

ÚVOD

Triazoly a jejich deriváty nepatřily vždy mezi nejvýznamnější chemické sloučeniny. Až postupem doby, kdy věda zaznamenala velký pokrok, bylo zjištěno, že to jsou chemické sloučeniny s pestrá biologická aktivita, se staly oblíbeným materiálem pro mnoho syntéz. Mezi nejčastěji využívané biologické účinky můžeme považovat jejich inhibiční schopnosti vůči různým fungicidním patogenům, tedy účinky antifungální, kterých je hojně využíváno v zemědělství i v medicíně. Další, velmi prospěšné, ale dosud nijak nevyužité, jsou účinky antimikrobiální a antioxidační, které jsou v této práci také diskutovány. Budoucnost pro syntézu triazolových sloučenin by mohly představovat jejich antituberkulostatické, protizánětlivé, protinádorové a protirakovinové účinky. Vzhledem k těmto skutečnostem se nyní triazolové sloučeniny těší velkého zájmu organických chemiků, kteří se snaží vyvinout různé cesty jejich přípravy, zakomponovat triazolové kruhy do různých substrátů tak, aby byla co nejvíce využita jejich biologická aktivita a potlačena toxicita. Hodně oblíbenou a poměrně jednoduchou cestou s velkou výtěžností se stala syntéza triazolů cykloadicí terminálních alkynů s organickými azidy katalyzovanou měďnými solemi.

Chinoliny, heterocyklické dusíkaté sloučeniny, nejsou samy o sobě významné. Jejich atraktivita stoupá až s jejich deriváty, které disponují také rozmanitou škálou biologických účinků, jejichž využití je především v oblasti farmacie a medicíny. Stejně jako triazolové deriváty působí proti rakovině a nádorům. Navíc bývají součástí parfémů a barviv.

Chinolinový skelet představuje pro navázání triazolových kruhů velmi dobrý substrát, proto se tyto heterocyklické sloučeniny často spojují, aby tak vytvořily stabilní jednotku, která bude vykazovat několikanásobně silnější biologickou aktivitu vůči daným patogenům a následně ji bude možno vhodným způsobem využít.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1. POTENCIÁLNÍ VYUŽITÍ TRIAZOLOVÝCH SLOUČENIN V KOSMETICE

Triazolové deriváty zaujímají důležitou skupinu heterocyklických sloučenin, které vykazují rozmanité biologické účinky zahrnující antifungální¹, antibakteriální², antimikrobiální³, protizánětlivé⁴, antituberkulostatické⁵, protinádorové⁶, protirakovinové⁷, a antioxidační⁸ účinky. V posledních dvaceti letech byly tyto vlastnosti triazolových sloučenin intenzivně zkoumány a zakomponování těchto látek do léčiv proti onemocněním vyvolaným různými patogenními houbami znamenalo velký medicínský pokrok.⁹ V několika následujících podkapitolách bude stručně pojednáno nejen o antifungálních, ale i o antibakteriálních, antimikrobiálních, a antioxidačních účincích derivátů triazolu.

1.1 Triazolová antimykotika

Relativně velké množství sloučenin nesoucích triazolové kruhy vykazují antimykotické vlastnosti. Některé z nich, jejichž stručná deskripce je uvedena níže, se využívají v boji proti infekcím vyvolanými různými patogenními houbami způsobující na povrchu těla (na nohou, v krajinách vlhké zapářky, na genitáliích a podobně), ve vlasech, na nehtech, ale i v ústní dutině začervenalá praskající a olupující se ložiska, která často způsobují nepříjemné svědění. Mykóza je nejen z pohledu lékaře závažné onemocnění, jehož odstranění je bez včasného zásahu problematické, nicméně jsou i pro člověka samotného z estetického hlediska nepříjemné, a proto je nutné je odstraňovat či předcházet jejich vzniku. Prevence představuje dostatečnou hygienu, nošení prodyšného prádla a oděvů, dezinfekci obuvi, používání vhodných přezůvek na veřejných bazénech a koupalištích a jiná opatření.

Jednou teoretickou možností, jak využívat biologické účinky triazolových sloučenin v kosmetickém odvětví, je obohatit kosmetické přípravky o tato individua, čímž by mohlo být elegantně předcházeno vzniku mykotických onemocnění, popř. dokonce léčena postižená místa, která bezpochyby nepříznivě působí nejen na psychiku, ale i na celkový vzhled člověka. Konkrétními kosmetickými přípravky, které by se daly triazolovými deriváty obohatit, jsem měla na mysli například sprchové gely, šampony, tělová mléka, krémy na ruce a nohy, ústní vody, gely a pěny na intimní hygienu, deodoranty a antiperspiranty a celá řada dalších.

Je nutné samozřejmě podotknout, že tato možnost je pouze hypotetická. Prakticky je možné o ní uvažovat pouze v případě, že by byla u uvažované látky prokázána zdravotní

nezávadnost a byly vyloučeny alergické reakce, které by mohly u spotřebitelů nastat. Nicméně tyto testy jsou časově i ekonomicky velmi náročné. Pro bezpečné použití pro spotřebitele by takto vyrobené nové kosmetické výrobky vyžadovaly testování v oblasti toxikologie i mutagenity konkrétních triazolových sloučenin, dále by bylo nutné otestovat dráždivost finálního produktu na pokožku, jeho penetraci do kůže a další. Musí se také zohlednit pro jakou věkovou kategorii a místo aplikace je kosmetický prostředek (KP) určen a podle této skutečnosti se dále rozšiřují hranice ověřování bezpečnosti nového KP.

Antimykotika se obecně dělí do dvou hlavních skupin. Jednu z nich tvoří antibiotika, aktivní substance produkované mikroorganismy, a druhou představují chemoterapeutika, která jsou, jak již sám název napovídá, synteticky připravená léčiva. Obě skupiny antimykotik se používají k léčbě lokálních i celkových systémových infekcí, které jsou způsobené patogenními houbami, tj. kvasinkami a plísněmi.¹⁰

Lokální mykotická onemocnění jsou velmi nepříjemná a obtěžující, protože jejich projevy jsou lokalizovány na povrchu sliznic, pokožky, ve vlasech a na nehtech. Systémové mykózy postihují některý důležitý orgán, jako jsou například plíce a gastrointestinální trakt (GIT). Tyto druhy mykóz často vyvolávají kvasinky *Candida albicans* a jsou mnohdy spojeny s oslabenou imunitou pacientů. Tito pacienti mohou být nosiči viru HIV, prodělali chemoterapii nebo transplantaci orgánů. Systémové mykózy se také často vyskytují jako komplikace po užívání cytostatik nebo po léčbě širokospektrými antibiotiky a vyhubení mikroflóry. Z tohoto důvodu jsou systémové mykózy velmi závažné a někdy i život ohrožující.^{10,11}

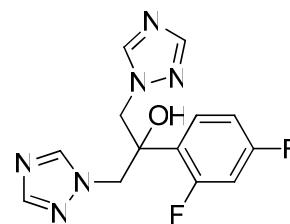
Na rozdíl od bakterií, které se skládají z prokaryotické buňky, se původci mykóz řadí mezi eukaryocyty. Mikrobi jsou rezistentní na působení antimykotik a naopak mykózy nereagují na léčbu antibakteriálními látkami. Většina mykotických patogenů se na lidském těle běžně vyskytuje, ale k vyvolání onemocnění dojde až s oslabeným organismem.¹⁰

Antimykotika se podle jejich chemické struktury rozdělují do tří základních skupin. První a posléze stručně komentovanou skupinou jsou azolové sloučeniny, které se dále dělí podle počtu atomů dusíku v pětičlenném azolovém kruhu na imidazolová a triazolová antimykotika. Druhou skupinou jsou polyenová antimykotika a třetí tvoří ostatní antimykotika mající jinou chemickou strukturu než zmiňovaná azolová nebo polyenová antimykotika. Novodobé látky se liší od jejich starších předchůdců tím, že jsou méně toxické, a proto se jim dává při léčení přednost.^{10,12,13}

Triazoly i imidazoly působí jako vysoce účinná a širokospektrá antimykotika. Od zavedení do terapie v osmdesátých letech 20. století jejich používání a význam stále roste. Na rozdíl od starších více toxických antimykotik, které bylo nutné podávat výhradně intravenózně, mají azoly výrazně lepší terapeutické vlastnosti a lze je podávat perorálně. Po medicínské stránce má každý z azolů rozdílné klinické použití, které je způsobeno individuální strukturou těchto látek.^{10,12}

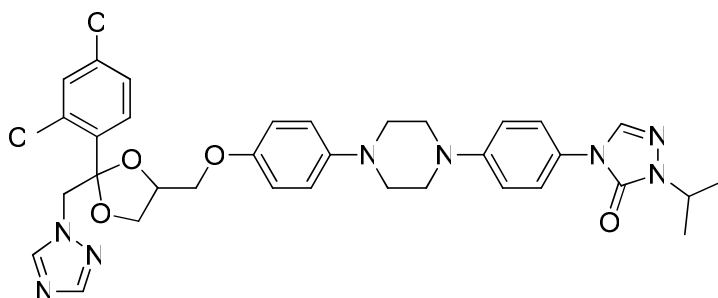
Triazolová chemoterapeutika dobře pronikají do centrální nervové soustavy (CNS) a přetrvávají dlouho ve tkáních. Mají mykostatický účinek a z důvodu dobré resorpce ve střevech, je stačí podávat perorálně. Jejich účinnost je dobrá již při nízkých koncentracích v organismu. Mechanismus účinku spočívá v navázání aktivní látky na atom železa koordinačně poutaného v porfyriu, který je součástí cytochromu P-450 (označovaný též jako CYP), čímž nastane inhibice ergosterolu, nezbytné součásti buněčné stěny hub, a zabrání se tak tvorbě buněčné stěny kvasinek a mikromycet. Triazolová antimykotika působí obdobně jako imidazolová, fungistaticky až fungicidně na kvasinky a dermatofyty, ale ve srovnání s nimi disponují širším spektrem účinku. Jelikož triazolová terapeutika přistupují k ložisku krevní cestou, používají se i pro léčbu kožních a slizničních systémových mykóz odolávající lokální terapii.^{10,14}

Vývojově nejstarší triazolové antimykotikum s názvem flukonazol (**Obrázek 1**) obsahuje ve své molekule dva triazolové kruhy a hydroxylovou skupinu. Tato skupina zvyšuje hydrofilní vlastnosti léčiva, proto je možné jej podávat intravenózně. Flukonazol se špatně váže na bílkoviny a je rovnoměrně distribuován do všech částí organismu. Z důvodu jeho fungistatických účinků se používá k léčbě mykóz vnitřních orgánů, které jsou vyvolané kandidami a kryptokoky.¹⁴ Jeho účinků se využívá nejen k léčbě dermatomykóz, onychomykóz, ale i dalších. Flukonazol je také předepisován pro prevenci nebo pro léčbu mykóz pacientům trpícím imunodeficiencí. Díky své nízké toxicitě a dobrému účinku na kmeny u nás nejčastěji se vyskytujících původců kvasinek z rodu *Candida albicans* a dalších, se stal flukonazol lékem první volby. Dobře se resorbuje z GIT a z organismu je vylučován převážně močí.¹⁰



Obrázek 1. Flukonazol.

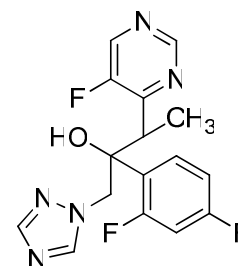
Studie prokázaly, že nahrazením jednoho z triazolových kruhů ve flukonazolu pyridinem či pyrimidinem (viz Vorikonazol, **Obrázek 3**) dojde k výraznému zvýšení aktivity proti plísním *Aspergillus*.¹⁵



Obrázek 2. Strukturní vzorec itraconazolu.

Itrakonazol (**Obrázek 2**), druhé triazolové antimykotikum, je strukturně podobný imidazolovému antimykotiku ketonazolu. Působí fungistaticky až fungicidně a má analogický mechanismus účinku jako flukonazol. Jeho resorpce po jídlu je asi 30 %. Hypacidita resorpci snižuje. Využívá se při léčení kryptokokózy, kandidózy, onychomykózy, dermatomykózy a mnoho dalších. Itrakonazol se hromadí ve tkáních a ve formě metabolitů vytvořených v játrech se pomalu vylučuje.^{10,14,16}

Nové triazolové antimykotikum, vorikonazol (**Obrázek 3**), se svými účinky podobá itraconazolu. Působí i na některé druhy rodu *Candida*, které jsou rezistentní vůči léčbě flukonazolem. Dále je účinný proti houbám a patogenním plísním rodu *Aspergillus*.^{10,16}



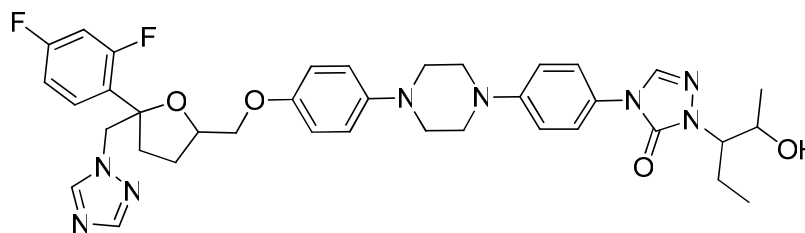
Obrázek 3. Vorikonazol.

Tabulka 1. Porovnání vlastností triazolových antimykotik.¹²

Antimykotikum	Rozpustnost ve vodě	Absorpce organismem	$t_{1/2}$ (h)	Eliminační orgán	Aplikační cesta
flukonazol	vysoká	vysoká	22-31	ledviny	p.o., i.v.
itraconazol	nízká	variabilní	24-42	játra	p.o.
vorikonazol	-	vysoká	6	játra	p.o., i.v.

$t_{1/2}$ – poločas rozpadu; p.o. – perorální podání léku; i.v. – intravenózní podání léku

Poslední antimykotikum triazolové řady, posakonazol (**Obrázek 4**), má široké spektrum účinku. Působí na kvasinky rodu *Candida cryptococcus*, na vláknité houby rodu *Aspergillus* a *Fusarium* a další. Ve srovnání s flukonazolem, itraconazolem i vorikonazolem vykazuje nejlepší inhibiční účinky u kvasinek rodu *Candida albicans*. Posakonazol je vylučován stolicí.^{10,17}



Obrázek 4. Strukturní vzorec posakonazolu.

Jelikož mají polyenová a ostatní antimykotika zcela odlišnou chemickou strukturu od triazolových terapeutik a tudíž se absolutně odlišují od našich zkoumaných látek, nebude jejich význam ve farmacii ani jejich stručná deskripce v této bakalářské práci uvedena.

1.2 Mikroorganismy v kosmetice

Kosmetická mikrobiologie hraje významnou roli ve vývoji kosmetických produktů, jejich výzkumů a testování. Vývoj kosmetiky a její zdravotní nezávadnosti má za sebou náročnou cestu počínaje rokem 1960, kdy bylo asi 25 % kosmetiky kontaminováno mikroorganismy.¹⁸ Zdrojem kontaminace může být použitá voda při výrobě KP, nedostatečně sterilní zařízení pro jejich výrobu, nesterilní zacházení pracovníka se složkami KP nebo také suroviny samy o sobě (biologický materiál – živočišný a rostlinný, anorganické látky a další). Mikroorganismy mohou do KP proniknout také vlivem špatně zabaleného výrobku či nedbalým používáním KP spotřebitelem, které je v rozporu s doporučením výrobce.¹⁹ Produkovaná komerční kosmetika uváděná na trh dovozcem nebo výrobcem musí být pro zdraví fyzických osob zkontrolována kvalifikovanou osobou, která zhodnotí bezpečnost kosmetického přípravku.²⁰ Pro zajištění hygienické bezpečnosti a kvality KP je vhodné provádět i mikrobiologickou analýzu. Mikrobiologická kontaminace KP představující rizika používání přípravku závisí na druhu uživatele (děti do 3 let, děti, dospělí), místě aplikace kosmetického výrobku (vlasy, oči, pokožka), patogenitě mikroorganismů a na možnosti změny KP.²¹ Samotní výrobci a dovozci si ze zákonných důvodů nemohou určovat, zda-li je jejich výrobek po mikrobiologické stránce bezpečný a vyhovující. Proto posílají své výrobky před uvedením na trh chemickým a mikrobiologickým laboratorům na rozbor. Tyto laboratoře, aby mohli rozbor provádět, musí vlastnit akreditaci schválenou Českým institutem pro akreditaci. Certifikace výrobku třetí stranou je pro výrobce velmi výhodná, protože zajišťuje větší věrohodnost výrobku.²²

Tato značka „bezpečnosti“ by měla být a jistě je, pro ty, co dbají pečlivě o svoje zdraví, velmi důležitá informace pro spotřebitele. V KP je důležité prokázat nepřítomnost závažných kožních patogenů, mezi které hlavně řadíme *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* a *Pseudomonas aeruginosa*. Tyto mikroorganismy způsobují těžké infekce očí a kůže. Do předmětu zájmu mikrobiologických pracovníků se dostává i bakterie *Escherichia coli*. Vyskytuje-li se v KP, svědčí to o hygienických nedostatcích výrobního procesu a následného fekálního znečištění.²¹

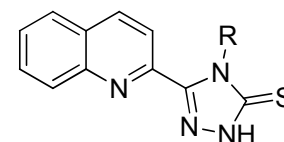
Aby se mikroorganismy množily, potřebují vhodnou teplotu, pH, osmotický tlak a dobrou dostupnost vody. Obecně mikroorganismy rostou při teplotách, které jsou lidem příjemné. Teplotní rozmezí je od 4–45 °C. Optimální růstová teplota pro kvasinky a plísně činí 25 °C a pro bakterie 35 °C. Nejvhodnější prostředí pro jejich růst je okolo blízké oblasti neutrálního pH, tj. v rozmezí od 5 do 9. Po chemické stránce se mikroorganismy množí všude tam, kde mají vodu, organické živiny poskytující zdroje uhlíku jako jsou cukry, škroby, bílkoviny, aminokyseliny, vitaminy, organické kyseliny, estery, aminy a lipidy, dále živiny poskytující dusík, fosfor, síru a minerály.¹⁸ Mezi výrobky představující malé mikrobiologické nebezpečí zahrnujeme KP s nízkou aktivitou vody, extrémními hodnotami pH a vodné roztoky alkoholu.²¹

Pro omezení nebo zamezení růstu mikroorganismů se do kosmetických kompozic přidávají antimikrobika. Při výběru těchto látek se řídíme zejména jejich rozpustností ve vodě a hodnotou pH již utvořeného celého KP.¹⁹ Obecně konzervační přísady zabraňující KP před kažením by měly ideálně splňovat následující pravidla: účinné při nízkých koncentracích a při různých pH, široké spektrum účinku, kompatibilní s ostatními látkami v KP, netoxické, nedráždivé, bezbarvé a bez zápachu.²³

Produkty dekorativní kosmetiky představují pro ženskou část populace možnost jak zlepšit či změnit svůj vzhled. Oblast dekorativní kosmetiky zahrnuje především make-upy, tužky a linky na oči, tužky na obočí, oční stíny, tvářenky, řasenky, pudry, rtěnky, lesky na rty a mnoho dalších produktů v různých podobách a konzistencích. Tato velká škála produktů představuje různý stupeň nebezpečí a možnost mikrobiálního růstu. Typ výrobku a oblast jeho použití hraje významnou roli při jeho mikrobiálním testování a konečným rozhodnutím kolik a jakého konzervačního prostředku použít pro zajištění neškodného KP. Kvalita výrobku a mikrobiologická bezpečnost dekorativní kosmetiky při jejím použití závisí na mnoha faktorech. Mezi tyto faktory patří potenciální kontaminace během výroby, balení a způsob aplikace, frekvence používání, místo aplikace, fyzikální stav produktu a použitý emulgátor. Například řasenka je vysoce rizikový KP, protože je založena na

vodní bázi, používá se v oblasti očí a může být použita i několikrát za den. Oproti tomu bezvodý sypký pudr představuje nízké riziko mikrobiálního množení.²⁴

Některým triazolovým sloučeninám podobným našim zkoumaným chinolinovým triazolům jsou vlastní inhibiční účinky růstu již mnohokrát zmiňovaných patogenů objevující se v KP. Na **Obrázku 5** je uvedeno několik sloučenin obsahujících chinolinový skelet, na který je bezprostředně připojen různě substituovaný 1,2,4-triazolový kruh. U těchto sloučenin byl prokázán inhibiční účinek vůči v kosmetickém průmyslu sledovaným patogenům *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli*.²⁵ Aplikací těchto látek do KP by došlo ke zvýšení odolnosti výrobků proti nežádoucím mikroorganismům, popřípadě by bylo možno nahradit méně vhodné již používané konzervační přípravky. Tento způsob konzervace je však hodně vzdálený. Výzkumy by představovaly velká množství testování těchto triazolů, které by musely vyhovět řadě požadavků zahrnující zdravotní nezávadnost pro člověka a jeho okolí či neměnný vzhled a senzorické vlastnosti KP vlivem triazolů.



R = Et, allyl, cHex, Ph, Bn

Obrázek 5. Struktura antimikrobiálních triazolů.

1.3 Antioxidační účinky triazolů v kosmetice

Antioxidanty hrají ve složení KP důležitou roli. Jejich přítomnost je nezbytná zejména v kosmetice obsahující nenasycené mastné kyseliny (MK), jejich deriváty a éterické oleje, které zapříčiňují oxidaci a následné kažení tuků a podobných komponent v KP. Nejen MK podléhají oxidačnímu působení kyslíku, ale i ostatní složky KP je nutné chránit před oxidací z důvodu zvýšení jejich trvanlivosti.¹⁹ Znehodnocenou kosmetiku oxidací poznáme podle její změny vzhledu a vůně. Při aplikaci takovýchto znehodnocených KP může nastat i podráždění pokožky produkty oxidace.²⁶ Působení antioxidantů spočívá v pohlcování radikálů za vzniku nereaktivní nebo méně reaktivní složky. Spotřebitelé, především ženy, oceňují na antioxidačních vlastnostech látek i jiné účinky. S radostí nakupují kosmetiku obohacenou vitamínem A, C, E a beta karotenem, jí ovoce a zeleninu, pijí čaje a jídla ochucují pokrmy bylinkami v domnění, že tím oddálí předčasné stárnutí pleti a pomůže jim to v boji proti vráskám způsobenými vnějšími vlivy a slunečním zářením. Denham Harman v roce 1956 vyslovil názor, že důsledkem stárnutí jsou změny na buňkách, které způsobují peroxidy (volné radikály). Antioxidanty by měly tyto volné radikály detekovat a omezovat jejich nežádoucí vlivy na buňky. Tuto již přes padesát let starou teorii vyvrátil svým

výzkumem profesor gerontologie David Gems a jeho tým vědeckých pracovníků, čímž zpochybnil Harmanovu teorii, která se nezakládala na dostatečných důkazech.²⁷

Stejně jako u antimykotik i antimikrobik je možnost zakomponovat triazolové deriváty jako antioxidanty do systému KP pouze hypotetická. Protože jsou antioxidanty vstřebávány pokožkou i sliznicí, musí splňovat přísná kritéria zdravotní nezávadnosti na úrovni antioxidantů potravin. Tato skutečnost by opět vedla k řadě testování v oblasti toxikologické i karcinogenní. Dále by triazolové antioxidanty a jejich metabolity nesměly dráždit pokožku ani sliznice a být pro člověka alergické. Jejich zabudováním by nesmělo dojít k jakémukoliv ovlivnění KP. Vzhledem k takto náročnému testování se dává stále přednost již známým a osvědčeným antioxidantům jako jsou přírodní tokoferoly (vitamin E) a tokotrieny, látky polyfenolického či flavonoidního typu či polysyntetický askorbyl-palmitát a estery kyseliny gallové nebo syntetický butylhydroxytoluen (BHT), butylhydroxyanisol (BHA) a další.¹⁹

2. CHARAKTERIZACE A SYNTÉZA TRIAZOLŮ

Triazoly, jejichž molekulární vzorec je $C_2H_3N_3$, jsou pětičlenné heterocyklické sloučeniny se dvěma atomy uhlíku a třemi atomy dusíku v kruhu. Triazoly mají dva izomery, které se vzájemně od sebe liší polohou atomů dusíku v kruhu. Oba izomery se vyskytují ve dvou tautomerních formách, což jsou vlastně strukturní isomery lišící se polohou násobné vazby a kyselého atomu vodíku, jehož poloha se v úplném systematickém názvu vyjadřuje prefixem *1H*, *2H* a nebo *4H* (**Obrázek 6**). Tyto tautomerie je možné uplatnit u derivátů substituovaných na atomu dusíku tvořících látkově rozdílné izomery.²⁸ Vzhledem k velikosti dipólového momentu 1,2,3-triazolu (1,77 D), který je podobný pyrazolu než imidazolu, se předpokládá, že v tautomerii převažuje forma *2H*-1,2,3-triazolu.²⁹



Obrázek 6. Struktura a tautomerní formy 1,2,3-triazolu a 1,2,4-triazolu.

I přesto, že triazoly v minulém století nepatřily mezi heterocykly, kterým by organičtí chemici věnovali větší pozornost, jelikož nebyly považovány za významnější sloučeniny, bylo vypracováno mnoho metod k jejich přípravě.²⁸ Dnes, v 21. století, mají triazoly nejen v organické chemii velmi důležitý význam. Zejména jejich biologických účinků je hojně využíváno v medicíně. Triazolové kruhy jsou často součástí sloučenin podávaných při léčbě nejrůznějších mykóz, nádorů, rakoviny a mnoha dalších. Z toho důvodu procházejí triazoly v dnešní době velkým vzestupem a stávají se objektem velkého zájmu mnoha chemiků. V posledních několika letech bylo pro syntézu triazolů nalezeno několik cest jejich přípravy. V následujících podkapitolách bude rozebrána příprava triazolů za přítomnosti katalyzátorů, také jejich možná syntéza při zvýšené teplotě a reakce prováděné one-pot.

2.1 Syntéza triazolů

Triazolové sloučeniny lze získat několika různými způsoby, z nichž podrobněji zmíním syntézu triazolů katalyzovanou mědí, jelikož byla předlohou pro přípravu triazolových derivátů chinolinu, která je podrobněji diskutována v experimentální části. Reakce spočívá v [3+2] cykloadici terminálních alkynů s organickými azidy.³⁰ Tento způsob organické syntézy triazolů pomocí mědi byl zkoumán již od poloviny minulého století a je popsán v mnohých knihách a odborných textech.³¹

2.1.1 Tepelně a katalyticky indukované cykloadice

Tepelně a katalyticky indukované [3+2] cykloadice mezi alkyny a organickými azidy (dále v textu uváděny jako AAC reakce) byly objeveny v roce 1893³² a rozsáhle studovány Huisgenem a spolupracovníky od poloviny minulého století.³³⁻³⁵ Nicméně tyto reakce nebyly nikdy široce využívány syntetickými chemiky pravděpodobně proto, že obvykle poskytovaly směs 1,4-disubstituovaných 1,2,3-triazolů **C** a 1,5-disubstituovaných 1,2,3-triazolů **D** (**Schéma 1**). Značný objev v této oblasti chemie provedli nezávisle na sobě Tornøe a Meldal³⁶ a Fokin a Sharples³⁷ v roce 2002, kteří zjistili, že cykloadiční reakce terminálních alkynů s organickými azidy katalyzované měďnými solemi (tzv. „click reakce“) regioselektivně poskytují 1,4-disubstituované 1,2,3-triazoly **C** (**Schéma 1**) velmi rychle při laboratorní teplotě s velmi vysokými výtěžky a téměř bez nebo žádných vedlejších produktů. Vzhledem k tomu, že měďné soli, popřípadě komplexy, jsou termodynamicky nestabilní a snadno se oxidují na katalyticky neaktivní měďnaté kationty, je nezbytné vyloučit přítomnost kyslíku v reakční směsi. Proto se běžně používá pro katalýzu těchto reakcí kombinace měďnaté soli ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ nebo $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) a redukčního činidla, kterým nejčastěji bývá absorbát sodný. Další výhodou je, že reakce probíhá v různých typech protických i aprotických rozpouštědel, mezi které můžeme zahrnout různé alkoholy (MeOH, EtOH, t-BuOH), THF, DMF nebo DMSO. Je možné, a často se tomu tak i děje, používat také jejich vodné roztoky, což umožňuje „click reakce“ mezi rozmanitou škálou substrátů.³⁰ Vzhledem k těmto skutečnostem se cykloadiční reakce mezi alkyny a organickými azidy katalyzované mědí (dále v textu uváděny jako CuAAC reakce) staly klíčovými mezi „click reakcemi“.³⁸ Tyto tzv. „click reakce“ se staly syntetickou metodou v rozdílných oblastech chemie zahrnujících různé materiály³⁹⁻⁴¹, polymery⁴²⁻⁴⁵, biokonjugace⁴⁶⁻⁴⁸ a objevy nových léčiv.⁴⁷⁻⁴⁹

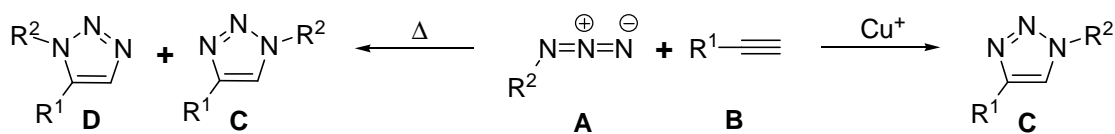


Schéma 1

Přesto, že 1,4-disubstituované-1,2,3-triazoly syntetizované CuAAC reakcí disponují velmi zajímavou strukturou a elektronickými vlastnostmi, byly dříve vnímány pouze jako nosná nebo propojovací jednotka. Nicméně vědci věnovali čím dál tím více úsilí zkoumání výhod, které přináší vlastnosti těchto heterocyklických sloučenin.³⁹ Brzy chemici uznali^{50,51}, že 1,4-disubstituované-1,2,3-triazoly jsou dobrými napodobeninami amidů, jelikož obsahují tři elektronegativní atomy dusíku na jedné straně heterocyklu. Tato skutečnost vede ke vzniku 5-Debye dipólu a ke zvýšení kyselosti atomu vodíku na C-5 triazolového kruhu, což následně poskytuje možnost využít 1,4-disubstituované-1,2,3-triazoly a jejich soli jako nové C–H donory vodíkové vazby v supramolekulárních systémech.^{52,53} Přítomnost dvou atomů dusíku s dostupnými volnými elektronovými páry v 1,2,3-triazolové jednotce umožňuje potenciální možnost koordinovat kovové ionty. Tato vlastnost způsobila zvýšený zájem o syntézu velmi rozmanitě 1,4-disubstituovaných-1,2,3-triazolů za účelem získání relativně snadno dostupných ligandů. Nesčetné množství variability substituentů na triazolovém kruhu, čímž je dozajista možné obměňovat vlastnosti triazolových derivátů a tím i jejich stabilitu komplexů, popřípadě vázaných iontů, excitovalo výzkumníky v oblasti „click“ chemie, kteří v poměrně krátkém čase syntetizovali ohromné množství různých triazolových ligandů a jejich komplexů s kovy (triazolové deriváty s koordinovanými anionty jsou taktéž známé, nicméně jich není mnoho).³⁰

Ve výše popsané metodě byly azidy a alkyne zúčastňující se klasických „click reakcí“ syntetizovány a izolovány ještě před tím, než byly použity v CuAAC reakci. Jsou známé také tzv. one-pot „click“ reakce, které byly vyvinuty pro zlepšení účinnosti a bezpečnosti CuAAC reakcí.³⁰ One-pot reakce spočívá v tom, že je možné v reakční baňce přímo smíchat halogenderivát, azid sodný, měďný katalyzátor a organický acetylen ve vhodném rozpouštědle. Tato metoda je založena na faktu, že anorganický azid s organickým acetylenem nereaguje, ale reaguje pouze s chlorderivátem, ze kterého vznikne organická azidosloučenina a ta následně s organickým acetylenem za podmínek CuAAC vytvoří 1,4-disubstituovaný 1,2,3-triazol. Tato metoda je užitečná v tom, že není nutné

azidosloučeninu izolovat z reakční směsi, což je obzvláště výhodné při syntéze sloučenin obsahujících více azidových skupin v jedné molekule. Takovéto látky bývají často explozivní.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Hlavním mým úkolem a cílem bakalářské práce bylo pokusit se připravit různými cestami 3-substituovaný chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion nesoucí na dusíkovém heteroatomu a v poloze 3 chinolinového skeletu dva triazolové kruhy a následně ze získaných poznatků vyhodnotit, s ohledem na výtěžnost a na snadnost zpracování reakční směsi, vhodnější syntetickou cestu pro jeho přípravu.

Jestliže příprava požadované sloučeniny má vycházet ze snadno dostupného 3-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu a má tudíž být splněna podmínka definovaná zadáním bakalářské práce, vedou k tomuto cíli pouze dvě možné syntetické cesty, které budou následně rozebrány.

3-Fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on (**1**), použitý jako výchozí sloučenina pro obě syntetické cesty vedoucí k požadovanému produktu, byl připraven mírnou modifikací známé metody publikované⁵⁴ Baumgartenem a Kärgelem již roku 1927, která spočívá v termální kondenzaci anilinu s diethyl-fenylmalonátem, jak je naznačeno ve **Schématu 2**. Pro substituent v poloze 3 chinolinového kruhu byla vybrána fenylová skupina představující arylovou skupinu v bezprostřední blízkosti reaktivního centra substrátu (C-3), která by teoreticky mohla svou velikostí a rigiditou ovlivňovat tvorbu triazolového kruhu.

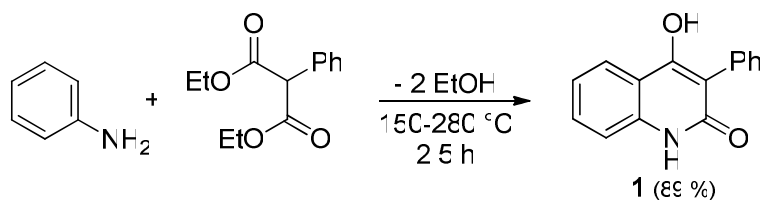


Schéma 2. Příprava a struktura 3-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu (**1**).

Jelikož je tato reakce dobře prozkoumaná a syntéza analogických sloučenin je na Ústavu chemie úspěšně prováděna již několik let, proběhla syntéza zmiňované sloučeniny bez jakýchkoliv pochybností a v relativně krátkém čase bylo dosaženo vysokého výtěžku.

Příprava prakticky jakýchkoli azidosloučenin se provádí transformací halogen(cyklo)alkanů, proto byl získaný 4-hydroxychinolinon **1** převeden na odpovídající 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion. Nejčastěji, z důvodu snadnosti prováděných experimentů a dostupnosti používaných činidel, se do molekuly organické sloučeniny zavádějí atomy chloru a bromu. V našem případě jsme dali přednost přípravě chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s atomem chloru v poloze 3 chinolinového kruhu před jeho

bromovým analogem, protože již v dříve provedených experimentech bylo zjištěno, že reakce různých derivátů 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů s bromem není selektivní a vedle požadovaného 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu vznikají také dibromderiváty, nejčastěji 3,6-dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Chlorace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1** byla provedena známou metodou⁵⁵, tj. reakcí suspendovaného substrátu **1** (100 mmol) v 1,4-dioxanu (300 ml) s nadbytkem (240 mmol) sulfurylchloridu (SO₂Cl₂) při teplotě směsi v rozmezí 45–50 °C.

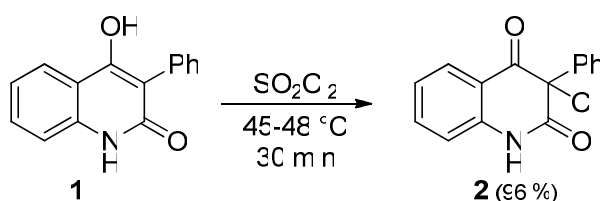


Schéma 3. Chlorace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1**.

Sulfurylchlorid je činidlo, které může reagovat několika různými způsoby. Může se štěpit na SO₂ a Cl₂ a dává pak reakce shodné s reakcemi chloru za stejných podmínek. Reaguje-li se solemi organických kyselin, tak se štěpí polárně na ionty Cl⁻ a ⁺SO₂Cl a průběh reakce je tedy iontový. Velmi často se také využívá jeho relativně snadného štěpení na dva radikály (Cl· a ·SO₂Cl), které je podporováno peroxidy, ozařováním nebo teplem, nicméně prakticky vždy, a to jak při radikálových substitucích, tak i při radikálových adicích na olefiny, vznikají směsi produktů.

V našem případě předpokládáme, že výše uvedená reakce probíhá prvním způsobem, tzn. že za daných podmínek je chlorid sulfurylu donorem chloru a v prvním stupni reakce nastává adice molekuly chloru na dvojnou vazbu mezi C-3 a C-4 chinolinonového kruhu a následně z nestabilního intermediátu dochází k eliminaci HCl a k tvorbě 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**) (**Schéma 4**).

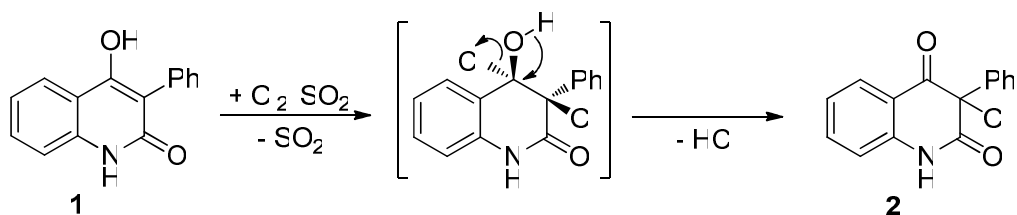
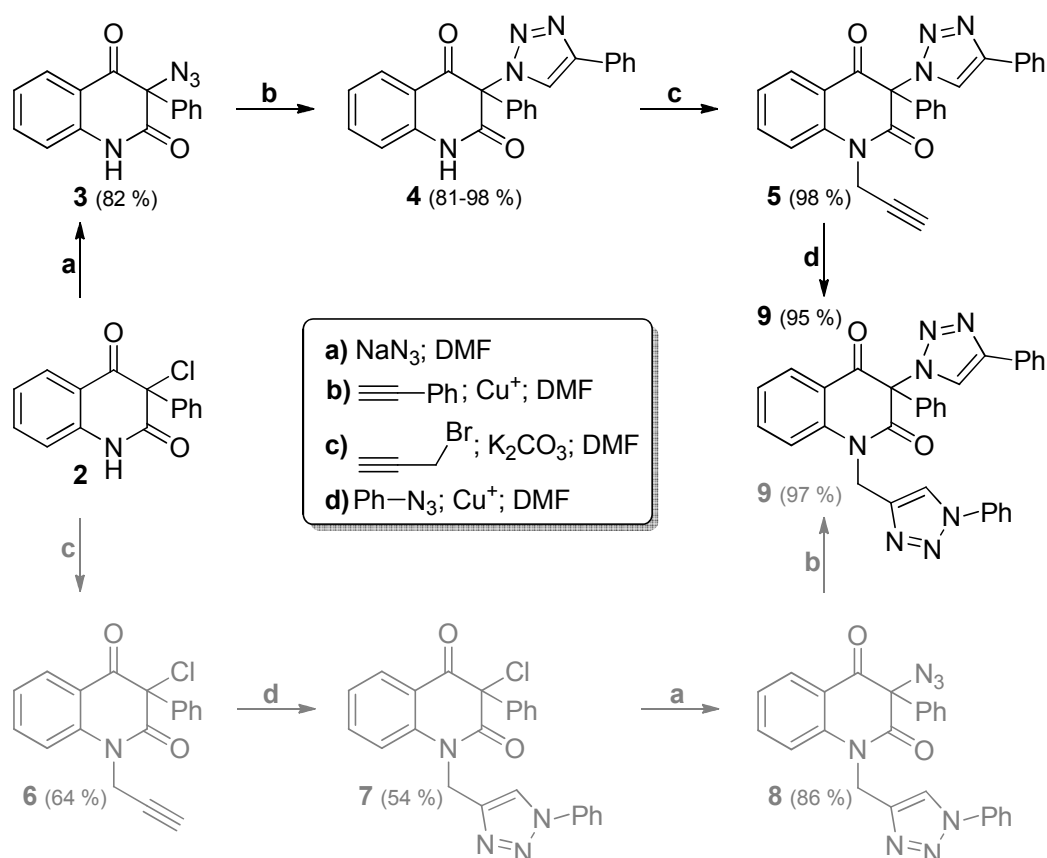


Schéma 4. Předpokládaný mechanismus chlorace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1**.

Takto získaný 3-chlorderivát **2** byl výchozí sloučeninou pro obě syntetické cesty vedoucí k požadované sloučenině nesoucí v poloze 3 a na atomu dusíku chinolinového skeletu dva triazolové kruhy.

První cesta předpokládá konverzi atomu chloru sloučeniny **2** na azidovou skupinu, která je za přítomnosti katalyzátoru alkynem zacyklena za vzniku triazolového kruhu a dále následuje alkylace heteroatomu chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **4**. Posledním krokem je katalytická cykloadice terminálního alkynu s aromatickým azidem.



Pozn.: Černě - diskutovaný sled syntéz; Šedě-druhá možnost syntézy komentovaná níže.

Schéma 5. Jedna z možných syntetických cest vedoucích k požadované sloučenině **9**.

Prvním krokem v uvažovaném sledu syntézy byla příprava 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**3**), který byl získaný nukleofilní substitucí 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**; 40 mmol) půl molárním nadbytkem azidu sodného ve 200 ml *N,N*-dimethylformamidu (DMF). Tato konverze, která proběhla během 2 h při laboratorní teplotě, poskytla produkt **3** s výtěžkem 82 %.

Zmiňovaná reakce je klasickou bimolekulární nukleofilní substitucí (S_N2), ve které v jednom kroku, bez tvorby meziprojektu, azidový ion vymění ion halogenidový.

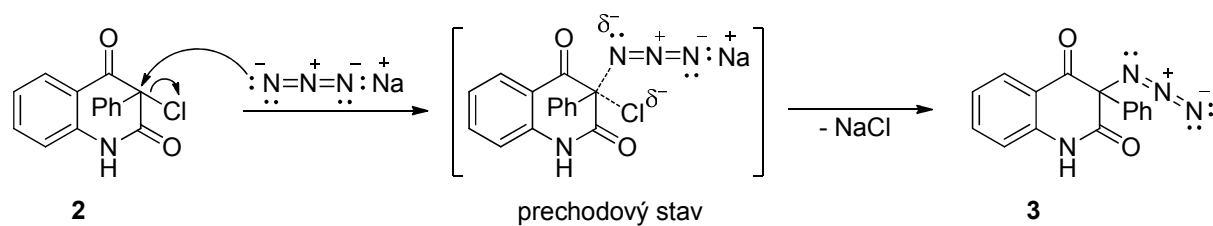


Schéma 6. Předpokládaný mechanismus S_N2 atomu chloru sloučeniny **2** azidovým iontem.

Silně nukleofilní azidový anion svým volným elektronovým párem atakuje atom uhlíku nesoucí halogen sloučeniny **2** z protilehlého směru vůči odstupující částici (Cl^-). Vzniká tak přechodový stav s částečně vytvořenou vazbou $\text{C}-\text{N}_3$ a s částečně zaniklou vazbou $\text{C}-\text{Cl}$. Jinak řečeno, tak jak rychle přistupuje nukleofil (N_3^-) z jedné strany substrátu a připojuje se k atomu uhlíku (C-3), tak stejně rychle odstupuje chloridový anion (s elektronovým párem původně tvořícím vazbu $\text{C}-\text{Cl}$) ze strany opačné. Tímto mechanismem dochází k takzvanému Waldenovu zvratu a získáme produkt s inverzní konfigurací.

3-Azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **3** byl s fenylacetylenem podroben podmínkám [3+2] cykloadiční reakce katalyzované měďnými kationty. Již v dřívější studii⁵⁶ se ukázalo, že rozpouštědla jako je vodný roztok terciálního butylalkoholu nebo acetonitril nejsou pro tento konkrétní substrát vhodné, a to z důvodu extrémně nízké rozpustnosti různě substituovaných 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. V publikaci presentovali⁵⁶, že při provedení reakcí v uvedených rozpouštědlech za přítomnosti směsí modré skalice s askorbovou kyselinou nebo modré skalice v kombinaci s práškovou mědí generující *in situ* měďné ionty, běžně používaných pro katalýzu „click reakcí“, nebyl pomocí TLC indikovaný vznik produktu a z reakční směsi regenerovali pouze výchozí 3-azidoderiváty. Jako vhodné rozpouštědlo našli dimethylsulfoxid (DMSO), ve kterém provedli řadu „click reakcí“.

V našem případě jsme se chtěli použití DMSO vyvarovat, protože mnohdy je problematické jej odstranit z reakční směsi a často také v tomto rozpouštědle u méně stabilních látek i za laboratorních teplot probíhají nežádoucí přesmyky, popřípadě se mohou i rozkládat. Jelikož má DMSO vysoký bod varu (189 °C), jeho prosté odpaření na rotační vakuové odparce (RVO) nepřipadá v úvahu. Relativně uspokojivá varianta je jeho důkladné vymytí vodou, nicméně pokud je produkt velmi dobře rozpustný v DMSO,

tak nastávají při této operaci značné ztráty produktu, ale i přesto prakticky vždy zůstává stopové množství ve vzorku, které pak zkresluje různé analýzy (např. EA).

V provedených experimentech, jejichž očekávaným produktem měl být 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**4**), jsme chtěli zaměnit DMSO za jiné vhodné rozpouštědlo. Dále jsme se také chtěli zaměřit na optimalizaci množství použitého, ne příliš v „click reakcích“ obvyklého, katalytického systému (směs elementární mědi a modré skalice) a to nejen z důvodu ekonomické náročnosti, ale především z důvodu mnohdy jeho problematického odstraňování z reakční směsi.

Rozpouštědlo první volby byl DMF, který se v zápětí ukázal jako optimální. Splňuje základní předpoklady pro úspěšnou „click reakci“. Výchozí 3-azidoderivát **3** je v něm za laboratorní teploty dobře rozpustný, rozpouští také v jisté míře řadu anorganických solí, při jeho naředění toluenem je prakticky bezesbýtku odpařitelný na RVO (při teplotě lázně 60 °C) a je mísitelný s vodou, což je zejména výhodné pro konečné zpracování reakční směsi.

V první elementární reakci při optimalizaci množství použitého katalytického systému byla směs 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**3**; 1 mmol), fenylacetyleny (1,01 mmol), CuSO₄·5 H₂O (0,1 mmol) a práškové mědi (3,8 mmol) ve 4 ml DMF míchána za přítomnosti vzduchu při laboratorní teplotě (**Tabulka 2**, Řádek 1). Protože jsou obecně azidy typu **3** v přítomnosti světla náchylné k jejich rozkladu, byly reakce prováděny v temnu. Analýza reakční směsi chromatografií na tenké vrstvě (TLC) indikovala po 1 h kvantitativní konverzi substrátu na jeden produkt.

Tabulka 2. Analýza reakčních podmínek v „click reakcích“.

Řádek	Katalytický systém		R. čas ^b [h]	Výtěžek ^c [%]
	Cu ⁰ [mmol] ^a	CuSO ₄ ·5 H ₂ O [mmol] ^a		
1	3,8	0,1	1	98
2	3	0,1	1,5	91
3	2	0,1	1,5	89
4	1	0,1	25	82
5	0,5	0,1	25	81

^a Vztaženo na 1 mmol 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**3**). ^b Reakce byly provedeny při laboratorní teplotě. ^c Výtěžek izolovaného čistého produktu.

Postupným snižováním množství práškové elementární mědi, jak je možné vidět z **Tabulky 2**, bylo zjištěno, že toto kvantum nemá výrazný vliv na výtěžek reakce, nicméně při snížení ze dvou na jeden ekvivalent mědi vůči sloučenině **3** (Řádek 3 vs. 4) dochází k rapidnímu nárůstu času nutnému k vymizení výchozí látky z reakční směsi. Ze získaných poznatků byly pro syntézu všech ostatních triazolových kruhů, vznikajících [3+2] cykloadicí substituovaných acetylenů s organickými azidy, aplikovány analogické podmínky v kombinaci s dvoumolárním přebytkem práškové mědi.

Následnou reakcí směsi purifikované sloučeniny **4** (1,5 mmol), propargylbromidu (2,3 mmol) a potaše (4,5 mmol) v 15 ml DMF byl během 40 minut při laboratorní teplotě zaveden do molekuly prop-2-yn-1-ylový zbytek. Reakce byla dle TLC selektivní a indikovala kvantitativní přeměnu substrátu v jeden produkt. Hypoteticky byly dvě možné polohy, ve kterých mohl propargylový zbytek substituovat atom vodíku. První z nich je substituce atomu vodíku hydroxylové skupiny enol-formy (C-2–OH) sloučeniny **4** a druhá, více očekávaná, možnost je substituce atomu vodíku vázaného na atomu dusíku chinolinového skeletu stejné látky v keto-formě (C-2=O). Po izolaci produktu z reakční směsi, jeho purifikaci a strukturní charakterizaci bylo zjištěno, že produktem je *N*-propargylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **5**. Jasný důkaz o poloze alkynylové skupiny poskytují dvoudimenzionální NMR experimenty, kde je možné ve spektru ¹H-¹⁵N HMBC vidět korelace mezi geminálními atomy vodíku propargylové skupiny a atomem dusíku chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Pokud by byl tento alkynylový zbytek vázaný přes atom kyslíku v poloze 2 chinolinového kruhu, neměly by být tyto korelace v ¹H-¹⁵N HMBC z důvodu velké vzdálenosti (přes 4 vazby) od atomu dusíku viditelné.

Předpokládaný průběh výše komentované syntézy, zavedení nenasyceného acyklického zbytku na atom dusíku chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionového derivátu **4**, je naznačen ve **Schématu 7**.

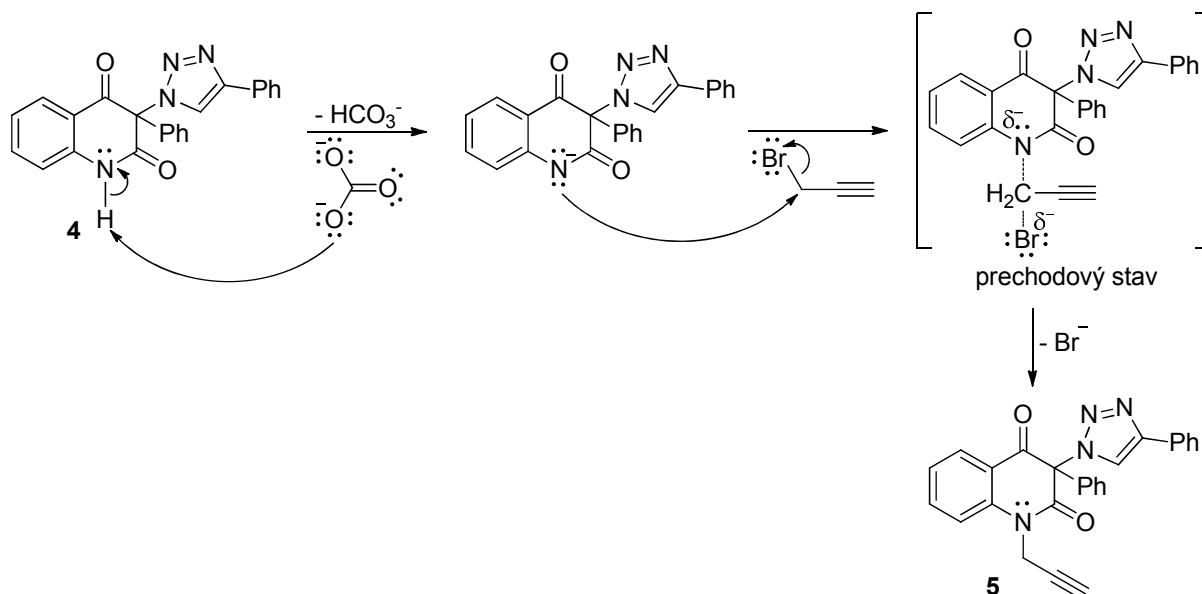
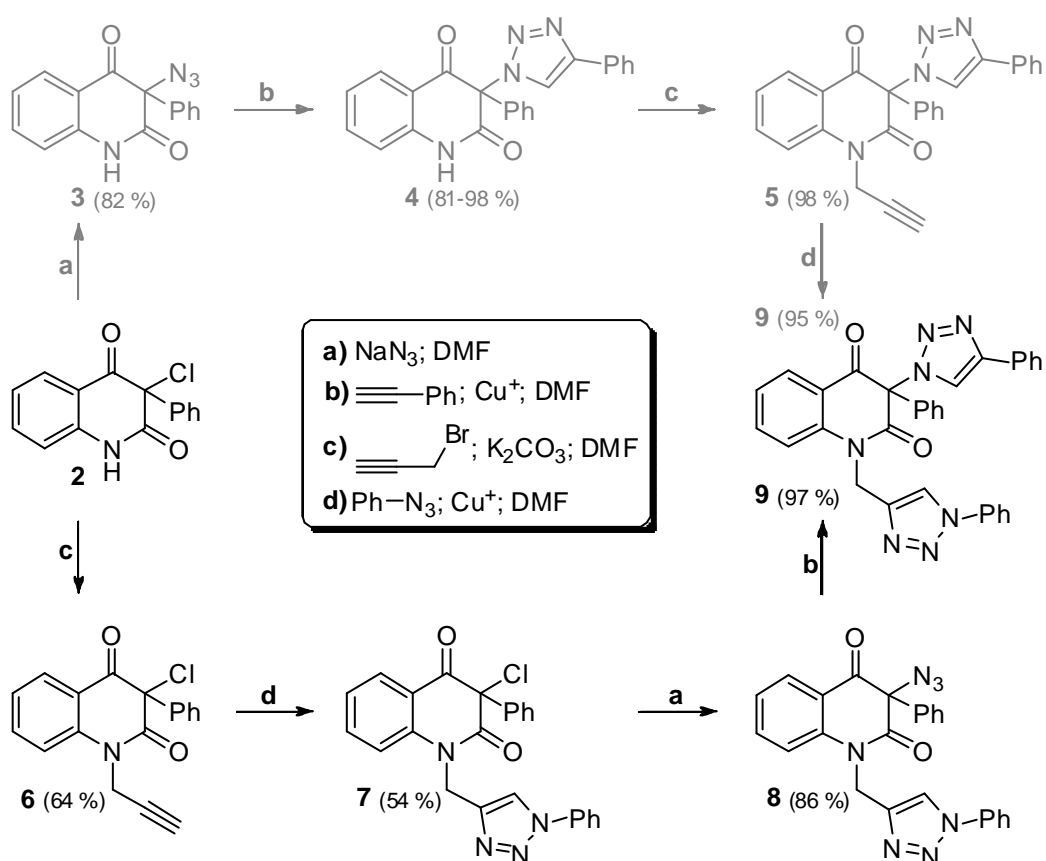


Schéma 7. Předpokládaný mechanismus alkynylace sloučeniny **4** propargylbromidem.

V prvním reakčním kroku je účinkem báze (K_2CO_3), která je ve **Schématu 7** pro zjednodušení znázorněna pouze jako uhličitanový anion, odtržen atom vodíku vázaný na atomu dusíku chinolinového skeletu, čímž dojde k vytvoření nového relativně silného nukleofilu. Jelikož má nukleofil záporný náboj, předpokládáme, že reakce dále probíhá mechanismem bimolekulární nukleofilní substituce. Tento chinolinidový anion svým volným elektronovým párem atakuje atom uhlíku propargylbromidu v poloze 3 z protilehlého směru vůči odstupující částici (Br^-). Vzniká tak přechodový stav, ve kterém se současně tvoří nová vazba mezi prop-2-yn-1-ylem a atomem dusíku chinolinového derivátu a odstupuje bromidový anion (s elektronovým párem původně tvořícím vazbu $\text{CH}_2\text{-Br}$).

Posledním krokem v této dlouze komentované syntetické cestě byla [3+2] cykloadice *N*-alkynylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **5** provedenou analogií reakčních podmínek, které se ukázaly jako nejvhodnější (**Tabulka 2**, Řádek 3) při syntéze 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**4**). Směs *N*-alkynylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **5** (0,43 mmol), fenylazidu (0,46 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0,043 mmol) a práškové mědi (0,86 mmol) byla míchána v temnu za přítomnosti vzduchu při laboratorní teplotě. V reakční směsi byl dle průběžného monitoringu pomocí TLC po 2 h přítomen pouze jeden produkt, který byl po izolaci z reakční směsi a jeho purifikaci získán ve výtěžku 95 %. Následnou jeho charakterizací pomocí HRMS a NMR bylo potvrzeno, že se jedná o očekávanou sloučeninu **9**.

Druhá syntetická cesta, jejíž posloupnost jednotlivých reakčních kroků je znázorněn ve **Schématu 8** černě, vychází pro daný typ reakcí ze shodných experimentálních podmínek jako v předchozí variantě, a proto v následující části nebudou z důvodu se opakujících molárních poměrů reaktantů a použitých činidel, popřípadě mechanismů popisujících průběh reakcí, podrobně popisovány. U komentářů experimentů budou uvedeny převážně jejich anomálie ve srovnání s analogickou reakcí.



Pozn.: Černě - diskutovaný sled syntéz; Šedě-první možnost syntézy komentovaná výše.

Schéma 8. Druhá varianta přípravy sloučeniny **9** z 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2**.

V prvním kroku byl na 3-halogenderivát **2** (12 mmol) zaveden propargylbromidem (18 mmol) za bazického účinku uhličitanu draselného (36 mmol) v DMF při laboratorní teplotě během 3,5 h prop-2-yn-1-ylový zbytek. Vrátime-li se zpět a chceme-li zhodnotit snadnost a selektivitu zavedení téhož uhlovodíkového zbytku na atom dusíku různých derivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (u sloučenin **4** a **2**), je nutné podotknout, že alkynylace sloučeniny **4** proběhla selektivně s výtěžkem 98 % oproti sloučenině **2**, která za identických podmínek poskytla směs 4 produktů, nutných separovat sloupcovou

chromatografií, obsahujících 64 % žádaného derivátu **6**. Vedlejší produkty z této reakce, z důvodu nedostatku času pro změření NMR spekter, nemáme charakterizované.

U purifikované sloučeniny **6** byla terminální alkynylová skupina zacyklizována účinkem fenylazidu za podmínek, které se v předešlých úspěšných experimentech ukázaly pro tento typ reakce jako nejvhodnější, to znamená, že na 1 mmol substrátu **6** bylo působeno 5% nadbytkem fenylazidu za přítomnosti 0,1 mmol $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ a 2 mmol práškové mědi. Kupodivu při této reakci nastala tvorba více produktů, i když všichni autoři zabývající se syntézou triazolových sloučenin prezentují absolutní selektivitu „click reakcí“, které bylo nutné separovat opakovanou sloupcovou chromatografií, kterou se nám podařilo získat čistý pouze žádaný produkt ve výtěžku 54 %, který byl charakterizován bohužel pouze jen pomocí EA, HRMS a IČ. Zbylé vedlejší produkty nejsou pro jejich charakterizaci běžně používanými spektrálními metodami dostatečně čisté, proto zde nejsou komentovány.

Takto získaný triazolový derivát **7** (1 mmol) byl obdobně, s téměř identickým výtěžkem (86 %), jako 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **2**, nukleofilní substitucí azidem sodným (1,5 mmol) v 5 ml DMF za laboratorní teploty během 1 h převeden na jeho azidový analog **8**.

Posledním experimentem naplňujícím cíl této bakalářské práce vedoucí k finální sloučenině **9** druhou syntetickou cestou, ve které byly pouze přeskupeny jednotlivé reakční kroky oproti první navržené variantě, byla reakce směsi 3-azidoderivátu **8** (1 mmol), fenylacetyleny (1,05 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0,1 mmol) a práškové mědi (2 mmol) při laboratorní teplotě v DMF. Tato konverze derivátu **8** na sloučeninu **9** proběhla dle očekávání selektivně a prakticky kvantitativně (97 %).

4. CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Reagenty a rozpouštědla byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Fluka, Sigma Aldrich). Prášková měď použitá v syntéze triazolů měla velikost zrn 0,2–0,7 mm (čistota 99,9 %; Fluka). Průběh reakcí byl monitorován pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC), pro kterou byly použity komerční hliníkové folie s nanesenou vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Fluka Silica gel 60, 220–440 mesh. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Infračervená spektra byla měřena na spektrometrech Perkin–Elmer 421 a 1310 a Mattson 3000 technikou KBr tablet. NMR spektra byla měřena při frekvencích 500 MHz (^1H) a 125 MHz (^{13}C), při použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu a při teplotě 302 K na spektrometru Bruker Avance III 500 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ ppm. Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Multiplicity jsou označeny následovně: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), br (rozšířený). Objasnování struktury a přiřazení protonových a uhlíkových signálů bylo provedeno pomocí 2D NMR spektrálních analýz (^1H – ^1H gs-COSY, ^1H – ^{13}C gs-HSQC a gs-HMBC). Číslování pozic ve sloučeninách použité pro přiřazení NMR signálů je následující: chinolinový skelet, prostá čísla (př. 1, 2, ...); fenylový substituent v poloze 3 chinolinového skeletu, čísla s jednou čárkou (př. 1', 2', ...) triazolový kruh v poloze 3 chinolinového skeletu, čísla se dvěma čárkami (př. 1'', 2'', ...) a jeho fenylový substituent v poloze 4, čísla s třemi čárkami (př. 1''', 2''', ...); triazolový kruh vázaný na atomu dusíku chinolinového skeletu, čísla se čtyřmi čárkami (př. 1'''' , 2'''' , ...) a jeho *N*-fenylový substituent v poloze 1, čísla s pěti čárkami (př. 1''''' , 2''''' , ...). Hmotnostní spektra a hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístrojích VG-Analytical AutospecQ a Q-TOF Premier. Data jsou uvedena jako m/z (relativní intenzita). Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.).

5. DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A STRUKTURNÍ CHARAKTERISTIKY PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN

5.1 Příprava 3-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-onu (1).

Směs anilinu (100 mmol) a diethyl-fenylmalonátu (100 mmol) byla zahřívána v baňce spojené 10 cm trubicí s límcovým destilačním nástavcem opatřeným trubicí pro odvod destilátu na kovové lázni. Teplota kovové lázně byla pozvolna, v závislosti na rychlosti destilace uvolňovaného ethanolu, zvyšována od 150 °C do 280 °C, a následně byla udržována při 280 °C. Ohřev reakční směsi byl ukončen po 2,5 h, kdy nebyl pozorován nárůst hmoty oddestilovaného ethanolu. Následně byla získaná pevná, krystalická hmota přenesena do 70 ml toluenu, ve kterém byla za varu opakovaně macerována (3 × 70 ml). Pevná látka částečně zbavena nečistot byla rozpuštěna v 0,5 M-NaOH (300 ml). Roztok byl cca 10 minut míchán s aktivním uhlím, přefiltrován, filtrát okyselen 10% HCl a vysrážený jemný bílý surový produkt **1** (89 %) byl přefiltrován přes fritu, promyt vodou a po vysušení za horka překrytalizován z 500 ml AcOH (82 %).

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 320\text{--}328\text{ }^\circ\text{C}$ (AcOH), [lit. $320\text{ }^\circ\text{C}^{57}$ (EtOH), $318\text{ }^\circ\text{C}^{58}$ (AcOH), $325\text{--}327\text{ }^\circ\text{C}^{59}$ (DMF)]; $R_f = 0,84$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3286, 2964, 1645, 1588, 1497, 1407, 1366, 1289, 1112, 875, 854, 757, 696, 661, 555, 511, 456, 476.

5.2 Příprava 3-chlor-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (2).

K míchané, na olejové lázni vytemperované (teplota lázně byla udržována v rozmezí 45–48 °C) bílé suspenzi 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu **1** (100 mmol) v 300 ml dioxanu, bylo během 10 min při dané teplotě přikapáno 20 ml (240 mmol) SO_2Cl_2 a získaný žlutý reakční roztok byl ještě 20 min míchán při teplotě 45–48 °C. Po ukončení reakce byl roztok ochlazen na laboratorní teplotu a nalit na 1,5 litru ledové tříště, kde se vyloučilo velké množství pevné nažloutlé látky, která byla odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu, čímž byl získán jeden podíl surového produktu **2** (92 %). Druhý podíl surového produktu **2** (6 %) byl získán opakovanou extrakcí (6 × 150 ml CHCl_3) vodného filtrátu a odpařením spojených, vysušených organických vrstev na RVO. Krystalizací spojených surových produktů z benzenu byla získána čistá sloučenina **2** (96 %).

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 180\text{--}182\text{ }^\circ\text{C}$ (Be), [lit. $181\text{ }^\circ\text{C}^{60}$, $178\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}^{55}$ (EtOH)]; $R_f = 0,57$ (30 % EtOAc v CHCl_3), $R_f = 0,48$ (5 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3201, 3137, 2992, 2925, 2872, 1612, 1595, 1485, 1364, 1318, 1251, 1224, 1159, 906, 874, 778, 755, 690, 664, 607, 512, 440.

5.3 První syntetická cesta vedoucí k 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (9).

5.3.1 Syntéza 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (3).

K intenzivně míchanému roztoku 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2** (40 mmol) ve 200 ml DMF bylo za laboratorní teploty během 20 min po částech přidáno 60 mmol NaN_3 . Reakční směs byla 2 h intenzivně míchána za laboratorní teploty v temnu. Po ukončení reakce byla žlutá suspenze nalita na 1,5 litru ledové tříště, kde se relativně okamžitě vyloučilo velké množství surového produktu **3** (82 %), který byl po rozpuštění ledu odfiltrován přes fritu, důkladně promyt vodou a vysušen v sušárně. Čistý, krystalický produkt **3** (80 %) byl pro analýzy a pro další použití získán spontánní krystalizací z benzenu.

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 184\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$ (Be), [$166\text{ }^\circ\text{C}^{60}$, $169\text{ }^\circ\text{C}^{61}$ (Tol), $170\text{--}172\text{ }^\circ\text{C}^{55}$ (Be) $173\text{--}181\text{ }^\circ\text{C}^{56}$]; $R_f = 0,31$ (38 % EtOAc v PE), $R_f = 0,31$ (2 % EtOH v CHCl_3), $R_f = 0,47$ (5 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3150, 3002, 2112, 1485, 1159, 1027, 963, 872, 695, 666, 612, 551, 522, 494, 441.

5.3.2 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (4).

K intenzivně míchané suspenzi 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **3** (1 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$ (0,1 mmol) a 0,5–3,8 mmol (**Tabulka 2**) práškové Cu ve 2 ml DMF byl během 5 minut při laboratorní teplotě přidán roztok fenylacetyleny (1,01 mmol) ve 2 ml DMF. Reakční směs byla míchána v temnu při laboratorní teplotě po dobu uvedenou v **Tabulce 2** a poté k ní bylo přidáno 5 mmol NH_4CO_3 a 1 ml vody. Získaná směs byla 10 minut míchána, nalita na úzkou kolonu s 8 g silikagelu, ze které byl organický podíl

vymyt směsí $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (9/1; v/v). Eluent z kolony byl extrahován (1×30 ml) nasyceným roztokem NH_4Cl . Organická fáze byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a odpařena na RVO do sucha. Surové produkty **4** získané z jednotlivých reakcí při optimalizaci použitého množství práškové Cu byly získány ve vysokých výtěžcích (81–98 %; **Tabulka 2**) a pro jednotlivé analýzy byly rekrystalizovány z EtOH (74–89 %).

Okrová krystalická látka, $t_f = 265\text{--}269$ °C (EtOH), [lit. $274\text{--}277$ °C⁵⁶ (EtOH)]; $R_f = 0,47$ (38 % EtOAc v CHCl_3), $R_f = 0,48$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3274, 3169, 3060, 3037, 2917, 1613, 1485, 1451, 1424, 1184, 1059, 871, 854, 698, 666, 607, 520, 463, 439.

5.3.3 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(prop-2-yn-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**5**).

Suspenze triazolochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **4** (1,5 mmol) a K_2CO_3 (4,5 mmol) v 10 ml DMF byla 1 h míchána při laboratorní teplotě. Následně bylo k této suspenzi během 2 min přikapán roztok propargylbromidu (2,3 mmol) v 5 ml DMF a takto získaná reakční směs byla 40 minut intenzivně míchána za laboratorní teploty, přičemž docházelo k vylučování pevné bílé látky. Po ukončení reakce byla směs odpařena na RVO do sucha. Pevný odparek byl za normální teploty rozpuštěn ve směsi CHCl_3 (50 ml) a 0,5 M-HCl (16 ml). Vzniklá emulze byla převedena do děličky, ve které byla oddělena organická vrstva a vodný podíl byl dále extrahován CHCl_3 (4×30 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Surový produkt **5** byl získán ve velmi vysokém výtěžku 98 %.

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 178\text{--}179$ °C (EtOH); $R_f = 0,56$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3214, 1715, 1685, 1602, 1468, 1425, 1375, 1305, 1219, 1185, 1129, 1037, 871, 825, 624, 521.

¹H NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 2,34 (s, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 4,50 (dd, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 5,37 (dd, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 7,23 (dd, 1H, H-6); 7,26 (s, 1H, H-5''); 7,27-7,32 (m, 1H, H-4'''); 7,32-7,40 (m, 3H, H-8, H-3''', H-5'''); 7,43-7,51 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7,51-7,56 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,65 (dd, 1H, H-7); 7,74-7,80 (d, 2H, H-2''', H-6'''); 8,05 (d, 1H, H-5).

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 33,43 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 73,44 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$); 77,90 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$); 79,50 (C-3); 115,68 (C-8); 120,82 (C-4a); 122,17 (C-5"); 124,44 (C-6); 125,89 (C-2"', C-6'''); 127,98 (C-4'''); 128,63 (C-3''', C-5'''); 128,80 (C-2', C-6'); 129,09 (C-5); 129,85 (C-1'); 129,95 (C-3', C-5'); 130,52 (C-1'''); 131,15 (C-4'); 136,72 (C-7); 140,44 (C-8a); 145,87 (C-4''); 165,63 (C-2); 187,39 (C-4).

^{15}N NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 136,01 (N-1); 249,22 (N-1''); 351,57 (N-2" nebo N-3''); 366,27 (N-2" nebo N-3'').

HRMS (ESI+) pro $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 419,1503; nalezeno: 419,1499.

Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$:	vypočteno:	74,45 % C	4,57 % H	13,36 % N
	nalezeno:	74,40 % C	4,69 % H	13,28 % N

5.3.4 Syntéza fenylazidu pro [3+2] cykloadice s *N*-propargylovými deriváty.

K anilinu (40 mmol) vychlazenému na ledové lázni bylo jednorázově přidáno 25 ml vychlazené zředěné HCl (1/1; v/v), přičemž okamžitě vznikla bílá suspenze hydrochloridu, ke které byl během 5 minut přidán na ledu vychlazený roztok NaNO_2 (40,8 mmol) ve 25 ml vody a vzniklý světle žlutý roztok byl dále 30 min míchán na ledové lázni. Do takto získané reakční směsi byl během 10 min nadávkován na ledu vychlazený roztok NaN_3 (40,8 mmol) ve 25 ml vody a vše bylo dále 90 minut mícháno na ledové lázni. Po ukončení reakce byla směs zneutralizována (pH = 7–8) 5% NaHCO_3 (150 ml) a extrahována 4×100 ml Et_2O . Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO. Kapalný světle hnědý surový produkt byl získán ve výtěžku 78 %.

5.3.5 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (9) [3+2] cykloadicí sloučeniny 5 s fenylazidem.

K intenzivně míchané suspenzi *N*-propargylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu 5 (0,43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0,043 mmol) a práškové Cu (0,86 mmol) v 1 ml DMF byl během 5 minut při laboratorní teplotě přidán roztok fenylazidu (0,46 mmol) ve 2 ml DMF. Reakční směs byla míchána 2 h v temnu při laboratorní teplotě a poté k ní bylo přidáno 2,6 mmol NH_4CO_3 a 0,5 ml vody. Získaná směs byla 10 minut míchána, nalita na úzkou kolonu s 10 g silikagelu, ze které byl organický podíl vymyt směsí $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (9/1; v/v). Eluent

z kolony byl extrahován (1 × 30 ml) nasyceným roztokem NH₄Cl. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a odpařena na RVO do sucha. Čistý surový produkt **9** byl získán ve vysokém výtěžku (95 %).

Žlutá tuhá látka, $t_f = 123\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,50$ (30 % EtOAc v CHCl₃); $R_f = 0,49$ (38 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 1716, 1681, 1600, 1468, 1376, 1183, 1042, 871, 831, 759, 694, 665, 610, 523, 437.

¹H NMR spektrum (CDCl₃), ppm: δ 5,50 (q, 2H, CH₂); 7,21 (dd, 1H, H-6); 7,27–7,33 (m, 2H, H-4''', H-5''); 7,35–7,38 (dd, 2H, H-3''', H-5'''); 7,41–7,46 (m, 3H, H-4''''', H-3', H-5'); 7,46–7,55 (m, 5H, H-4', H-2', H-6', H-3''''', H-5'''''); 7,65 (dd, 1H, H-7); 7,70 (d, 2H, H-2''''', H-6'''''); 7,73–7,80 (m, 3H, H-8, H-2'', H-6''); 8,05 (d, 1H, H-5); 8,09 (s, 1H, H-5''').

¹³C NMR spektrum (CDCl₃), ppm: δ 39,61 (CH₂); 79,39 (C-3); 116,53 (C-8); 120,63 (C-2''''', C-6'''''); 120,72 (C-4a); 121,72 (C-5'''''); 122,16 (C-5''); 124,46 (C-6); 125,86 (C-2''', C-6''); 128,05 (C-4'''); 128,66 (C-3''', C-5'''); 128,79 (C-2', C-6'); 129,01 (C-5); 129,04 (C-4'''''); 129,80 (C-3''''', C-5'''''); 129,96 (C-3', C-5'); 130,05 (C-1'); 130,42 (C-1'''); 131,17 (C-4'); 136,72 (C-1'''''); 137,19 (C-7); 140,82 (C-8a); 143,10 (C-4'''); 145,91 (C-4''); 166,78 (C-2); 187,80 (C-4).

¹⁵N NMR spektrum (CDCl₃), ppm: δ 140,65 (N-1); 249,98 (N-1''); 256,84 (N-1'''); 351,13 (N-2'' nebo N-3''); 352,04 (N-2'''' nebo N-3'''''); 359,31 (N-2'''' nebo N-3'''''); 365,99 (N-2'' nebo N-3'').

HRMS (ESI+) pro C₃₂H₂₄N₇O₂⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 538,1986; nalezeno: 538,1980.

Pro C ₃₂ H ₂₃ N ₇ O ₂ :	vypočteno:	71,50 % C	4,31 % H	18,24 % N
	nalezeno:	71,31 % C	4,29 % H	18,34 % N

5.2 Druhá syntetická cesta vedoucí k 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**9**).

5.2.1 Syntéza 3-chlor-3-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**6**).

K intenzivně míchané žluté suspenzi 3-chlor-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2** (12 mmol) a K₂CO₃ (36 mmol) ve 40 ml DMF byl po 1 h při laboratorní teplotě během

5 minut přikapán roztok propargylbromidu (18 mmol) v 10 ml DMF. Po 3,5 h, kdy TLC indikovala kvantitativní přeměnu výchozí látky, byla reakční směs odpařena na RVO do sucha. Zbylý tuhý, mazlavý odparek byl za laboratorní teploty rozpuštěn ve směsi CHCl_3 (70 ml) a 0,5 M-HCl (80 ml). Vzniklá emulze byla převedena do děličky, ve které byla oddělena organická vrstva a vodný podíl byl dále extrahován CHCl_3 (2×30 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Z odparku byl chromatografií na sloupci s použitím směsi $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (7/1, v/v) jako eluentu izolována sloučenina **6** (64 %), jehož krystalizací z benzenu byl získán preparát pro analýzy (58 %).

Nahnědlá tuhá látka, $t_f = 132\text{--}136$ °C; $R_f = 0,77$ (10 % EtOH v CHCl_3); $R_f = 0,69$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3291, 3262, 2124, 1716, 1684, 1602, 1489, 1468, 1371, 1305, 1210, 1170, 1052, 926, 856, 755, 696, 576, 520.

^1H NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 3,39 (s, 1H, CH); 4,81 (dd, 1H, CH_2a); 5,08 (dd, 1H, CH_2b); 7,25 (dd, 1H, H-6); 7,44 (d, 1H, H-8); 7,75 (dd, 1H, H-7); 7,88 (d, 1H, H-5); 7,30-7,35 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,35-7,40 (m, 3H, H-3', H-5', H-4').

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 33,31 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 75,30 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$); 77,07 (C-3); 78,07 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$); 116,22 (C-8); 120,07 (C-4a); 124,04 (C-6); 126,93 (C-2', C-6'); 128,10 (C-5); 129,09 (C-3', C-5'); 129,72 (C-4'); 134,93 (C-1'); 136,61 (C-7); 140,06 (C-8a); 165,20 (C-2); 186,62 (C-4).

^{15}N NMR spektrum (CDCl_3), ppm: δ 136,03 (N-1).

HRMS (ESI+) pro $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 310,0629; nalezeno: 310,0628.

Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$:	vypočteno:	69,57 % C	4,22 % H	4,51 % N
	nalezeno:	69,50 % C	4,18 % H	4,49 % N

5.2.2 Syntéza 3-chlor-3-fenyl-1-((1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (7).

K intenzivně míchané suspenzi 3-chlor-*N*-propargylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu **6** (1 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0,1 mmol) a práškové Cu (2 mmol) v 5 ml DMF byl během 5 minut při laboratorní teplotě přidán roztok fenylazidu (1,01 mmol) v 2 ml DMF. Reakční směs byla míchána 2,5 h v temnu při laboratorní teplotě a poté k ní bylo přidáno 6 mmol NH_4CO_3 a 3 ml vody. Získaná směs byla 10 minut míchána, nalita na úzkou kolonu s 10 g

silikagelu, ze které byl organický podíl vymyt směsí $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (9/1; v/v). Eluent z kolony byl extrahován (5×50 ml) nasyceným roztokem NH_4Cl . Organická fáze byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a odpařena na RVO do sucha. Z odparku byl chromatografií na sloupci s použitím směsi DCM/EtOAc (7/3; v/v) jako eluentu izolována sloučenina **7** (54 %), jehož krystalizací z etanolu byl získán preparát pro analýzy (48 %).

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 162\text{--}168$ °C (EtOH); $R_f = 0,85$ (10 % EtOH v CHCl_3); $R_f = 0,63$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3421, 2922, 2851, 1623, 1549, 1502, 1423, 1299, 1172, 1146, 1076, 1006, 876, 761, 699.

HRMS (ESI+) pro $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 429,1113; nalezeno: 429,1115.

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$:	vypočteno:	67,21 % C	4,00 % H	13,06 % N
	nalezeno:	67,39 % C	4,06 % H	13,25 % N

5.4.3 Syntéza 3-azido-3-fenyl-1-((1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (**8**)

K intenzivně míchanému roztoku 3-chlortriazolochinolin-2,4(1H,3H)-dionu **7** (1 mmol) ve 5 ml DMF bylo za laboratorní teploty během 20 min po částech přidáno 1,5 mmol NaN_3 . Reakční směs byla 2 h intenzivně míchána za laboratorní teploty v temnu. Po ukončení reakce byla žlutá suspenze nalita na 100 ml ledové tříště, kde se relativně okamžitě vyloučilo velké množství surového produktu **8** (86 %), který byl po rozpuštění ledu odfiltrován přes fritu, důkladně promyt vodou a vysušen v sušárně. Čistý, krystalický produkt **8** (76 %) byl pro analýzy a pro další použití získán spontánní krystalizací z benzenu.

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 176\text{--}180$ °C (Be); $R_f = 0,39$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3138, 2984, 2066, 1401, 1058, 1046, 923, 844, 708, 522, 441.

HRMS (ESI+) pro $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 436,1516; nalezeno: 436,1514.

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$:	vypočteno:	66,05 % C	4,16 % H	22,46 % N
	nalezeno:	66,13 % C	4,19 % H	22,70 % N

5.2.3 Syntéza 3-fenyl-3-(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-[(1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**9**)

K intenzivně míchané suspenzi 3-azido-triazolochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **8** (1 mmol), CuSO₄·5 H₂O (0,1 mmol) a 2 mmol práškové Cu ve 5 ml DMF byl během 5 minut při laboratorní teplotě přidán roztok fenylacetyleny (1,05 mmol) ve 2 ml DMF. Reakční směs byla míchána 1,5 h v temnu při laboratorní teplotě a poté k ní bylo přidáno 5 mmol NH₄CO₃ a 1 ml vody. Získaná směs byla 10 minut míchána, nalita na úzkou kolonu s 8 g silikagelu, ze které byl organický podíl vymyt směsí CHCl₃/EtOH (9/1; v/v). Eluent z kolony byl extrahován (1 × 30 ml) nasyceným roztokem NH₄Cl. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a odpařena na RVO do sucha. Surový produkt **9** byl získán ve výtěžku 97 %.

Spektrální a fyzikální data jsou uvedena na straně 40.

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo připravit dvěma různými cestami chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, který na svém dusíkovém heteroatomu a v poloze 3 chinolinového skeletu nese dva triazolové kruhy.

První cesta syntézy takto definovaného triazolového derivátu spočívala nukleofilní substitucí 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**) azidem sodným vedoucí k přípravě 3-azido-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, při které byl vyměněn halogenový ion za azidový. U 3-azidoderivátu **3** byly testovány různé reakční podmínky cykloadice s fenylacetylenem, za účelem optimalizace této reakce. Bylo sledováno nutné množství přítomné práškové mědi v reakční směsi a to z důvodu jejího obtížného odstraňování při zpracování surového produktu. Jako nejvhodnější v závislosti na rychlosti reakce a výtěžku žádaného produktu se ukázalo dvojnásobné množství mědi vůči výchozímu azidoderivátu. V následujících provedených „click reakcích“ byl používán tento experimentálně zjištěný nejvhodnější poměr. Dalším reakčním krokem byl do sloučeniny **4** zaveden propargylbromidem prop-2-yn-1-ylový zbytek. Jako poslední, pro navázání druhého triazolového kruhu, nastala katalytická cykloadice terminálního alkynu s aromatickým azidem ve směsi *N*-alkynylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s fenylazidem za katalytického účinku modré skalice a práškové mědi.

Ve druhé syntetické cestě, zakládající se na stejných reakčních meziproduktech jako v první navržené variantě, výše komentované, byly pouze zaměněny jednotlivé reakční kroky. Na počátku této vícestupňové syntézy byl na 3-halogenderivát **2** propargylbromidem zaveden prop-2-yn-1-ylový zbytek. Dále byla na sloučenině **6** pomocí fenylazidu zacyklena terminální alkynylová skupina. Získaný triazolový derivát **7** byl podroben nukleofilní substitucí azidem sodným na jeho azidový analog. Posledním reakce směsi 3-azidoderivátu **8** s fenylacetylenem za přítomnosti $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ a práškové mědi vedla k tvorbě požadované sloučeniny **9** se dvěma triazolovými kruhy.

Vzhledem k selektivitě jednotlivých reakcí je pro přípravu chinolin-2,4-dionu nesoucího dva triazolové kruhy v polohách 1 a 3 výhodnější první cesta, která poskytuje vysoké výtěžky v relativně krátkém reakčním čase. Obrovskou výhodou této první cesty je, že všechny meziprodukty této vícestupňové syntézy nebylo nutné purifikovat sloupcovou chromatografií a postačovalo pro naměření veškerých dat získaných běžně používanými spektrálními metodami pouhá jejich krystalizace. Oproti tomu ve druhé syntetické cestě jsme se potýkali již v prvních dvou krocích s neselektivitou provedených reakcí,

při kterých vznikaly směsi látek, které bylo nutné čistit od žádaných produktů sloupcovou chromatografií, někdy i opakovanou. Tato skutečnost vede k navýšenému času celé syntézy. Proto, pokud mám zhodnotit vhodnější variantu syntézy, tak jednoznačně dávám přednost první navržené variantě, to znamená, že je výhodné nejprve zavést triazolový kruh do polohy 3 a až poté se věnovat zavedení druhého triazolového kruhu na atom dusíku chinolinového skeletu.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AAC reakce	Cykloadiční reakce mezi alkyny a organickými azidy
BHA	Butyl-hydroxy anisol
BHT	Butyl-hydroxy toluen
Bn	Benzyl
cHex	Cyklohexan
CNS	Centrální nervová soustava
CuAAC reakce	Cykloadiční reakce mezi alkyny a organickými azidy katalyzované mědí
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
Et	Ethyl
GIT	Gastrointestinální trakt
HIV	Human immunodeficiency virus = virus lidské imunitní nedostatečnosti
i.v.	Intravenózně = žilně
KP	Kosmetický prostředek
MK	Mastná kyselina
p.o.	Perorálně = ústně
Ph	Fenyl
RVO	Rotační vakuová odparka
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Eswaran, S.; Adhikari, A. V.; Shetty, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4637–4647.
- ² Ei-Sayed, R. *Grasas Y Aceites* **2006**, *57*(2), 180–188.
- ³ Plech, T.; Wujec, M.; Siwek, A.; Kosikowska, W.; Malm, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 241–248.
- ⁴ Udupi, R. H.; Bheemachari, S.; Srinivasalu, N.; Varnekar, R.; Purushottamachar *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*(12), 2235–2240.
- ⁵ Shiradkar, M. R.; Murakari, K. K.; Gangadasu, H. R.; Suresh, T.; Kalyan, Ch. A.; Panchal, D.; Kaur, R.; Burange, P.; Ghogare, J.; Mokale, V.; Raut, M. *Bioorganic & Med. Chem.* **2007**, *15*, 3997–4008.
- ⁶ Nair, H. K.; Peterson, A. C.; Yazdi, P. T.; Franzmair, R. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*(12), 1335–1338.
- ⁷ Sztanke, K.; Tuzimski, T.; Rzymowska, J.; Pasternak, K.; Kandeferszerszen, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 404–419.
- ⁸ Khan, I.; Ali, S.; Hameed, S.; Rama, N. H.; Hussain, M. T.; Wadood, A.; Uddin, R.; Ul-Haq, Z.; Khan, A.; Choudhary, M. I.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5200–5207.
- ⁹ Veliyath, S. K.; Kumar, M.; Sahoo, S. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2012**, *3*(2), 326–333.
- ¹⁰ Hynie, S. *Speciální farmakologie. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Karolinum, **2003**, 239 s. Učební texty (Univerzita Karlova). ISBN 80-246-0657-7.
- ¹¹ Lüllmann, H. *Barevný atlas farmakologie. 2.*, přeprac. a dopl. vyd. Překlad Elfrída Mühlbachová. Praha: Grada Publishing, **2001**, 382 s. ISBN 80-716-9973-X.
- ¹² Katzung, B. G. *Základní a klinická farmakologie*. Vyd. v ČR 2., V H. Jinočany: H, **2006**. ISBN 80-731-9056-7.
- ¹³ Lincová, D.; Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie. 2.*, dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, **2007**, xxiv, 672 s. ISBN 978-807-2623-730.
- ¹⁴ Lüllmann, H.; Mohr, K.; Wehling, M. *Farmakologie a toxikologie: překlad 15., zcela přepracovaného vydání*. Vyd. 2. české. Praha: Grada, **2004**, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
- ¹⁵ Dickinson, R. P.; Bell, A. S.; Hitchcock, Ch. A.; Narayanaswami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*(16), 2031–2036.
- ¹⁶ Martínková, J. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, **2007**, 379 s. ISBN 978-802-4713-564.
- ¹⁷ Mallátová, N.; Haber, J. I. interní hematologická klinika VFN Praha a 1. LF UK, Praha, Oddělení lékařské parazitologie a mykologie **2007**, *17*(1).

- ¹⁸ Orth, D. S. *Insights into cosmetic microbiology*. Carol Stream, IL: Allured books, **2010**, 336, ISBN 978-193-2633-627.
- ¹⁹ Langmaier, F. *Základy kosmetických výrob.* 1. vyd. Zlín: Univerzita Tomáše Bati, **2001**, 160 s. ISBN 80-731-8016-2.
- ²⁰ Citováno z <http://www.sukl.cz/leciva/jakym-zpusobem-jsou-v-cr-regulovany-kosmeticke-prostredky> dne 9.12.2012.
- ²¹ Citováno z http://www.technicke-normy-csn.cz/inc/nahled_normy.php?norma=681550-csn-iso-18415&kat=82472 dne 9.12.2012.
- ²² Citováno z <http://www.chemila.cz/certifikace-vyrobku/> dne 10.12.2012.
- ²³ Citováno z http://www.soudom.cz/Ucebnice/Materialy/Ctvrty_rocnik/1.pdf dne 10.12.2012.
- ²⁴ *Cosmetic and drug microbiology*. New York: Informa healthcare, **2006**, 375 s. ISBN 08-493-7266-6.
- ²⁵ Keshk, E. M.; El-Desoky, S. I.; Hammouda, M. A. A.; Abdel-Rahman, A. H.; Hegazi, A. G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. **2008**, 183, 6, 1323–1343.
- ²⁶ Pospíšil, J. *Antioxidanty*. Praha: Vydala Academia, nakladatelství Československé akademie věd, **1968**.
- ²⁷ Gems, D; Doonan, R. 'Antioxidant defense and aging in *C. elegans*: Is the oxidative damage theory of aging wrong?' *Cell Cycle*. **2009**, 8.
- ²⁸ Červinka, O.; Bláha, K.; Dědek, V.; Ferles, M.; Janda, M.; Staněk, J.; Stibor, I.; Večeřa, M.; Vystrčil, A. *Chemie organických sloučenin. Díl 2*. Vyd. SNTL – Nakladatelství technické literatury, Praha, **1987**.
- ²⁹ Kováč, J., Krutošíková, A., Kada, R. *Chémia heterocyklických zlúčenín*. Vyd. Veda - Vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, Bratislava, **1982**.
- ³⁰ Crowley, J. D.; McMorran, D. A. *Top Heterocycl. Chem.* **2012**, 67, 7081.
- ³¹ Buckley, B. R.; Heaney, H. *Mechanistic Investigations of Copper(I)-Catalysed Alkyne-Azide Cykloaddition reactions* **2012**, 71, 7081.
- ³² Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
- ³³ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- ³⁴ Huisgen, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2421.
- ³⁵ Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.
- ³⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

- ³⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- ³⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K. *Angew Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- ³⁹ Juricek, M.; Kouwer, P. H. J.; Rowan, A. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8740.
- ⁴⁰ Lutz, J-F *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- ⁴¹ Lutz, J-F, Zarafshani, Z. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 958.
- ⁴² Altintas, O.; Tunca, U. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2584.
- ⁴³ Meldal, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1016.
- ⁴⁴ Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338.
- ⁴⁵ Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2522.
- ⁴⁶ Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325.
- ⁴⁷ Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- ⁴⁸ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
- ⁴⁹ Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
- ⁵⁰ Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *51*.
- ⁵¹ Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2399.
- ⁵² McDonald, K.; Hua, Y.; Flood, A. *Top. in Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 341.
- ⁵³ Hua, Y.; Flood, A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1262.
- ⁵⁴ Baumgarten, P., Kärgel, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 832–842.
- ⁵⁵ Kafka, S.; Klásek, A.; Polis, J.; Košmrlj, J. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1659–1682.
- ⁵⁶ Kafka, S.; Hauke, S.; Salcinovic, A.; Soidinsalo, O.; Urankar, D.; Košmrlj, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4070–4081.
- ⁵⁷ Stadlbauer, W.; Schmut, O.; Kappe, T. *Monatshefte Chem.* **1980**, *111*, 1005–1014.
- ⁵⁸ Diesbach, H.; Gross, J.; Tschannen, W. *Helvetica Chimica Acta* **1951**, *34*, 1050–1060.
- ⁵⁹ Bezuglyi, P. A.; Ukrainets, I. V.; Treskach, V. I.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1992**, *28*, 438–439.
- ⁶⁰ Malle, E.; Stadlbauer, W.; Ostermann, G.; Hofmann, B.; Leis, H.; Kostner, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 137–142.
- ⁶¹ Stadlbauer, W.; Laschber, R.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. *Monatshefte Chem.* **1992**, *123*, 617–636.