

# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Fakulta přírodovědecká  
Katedra organické chemie



**Syntéza a biologické vlastnosti heterocyklických sloučenin  
založených na reakcích propargyl alkoholu a jeho derivátů.**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor:	Ludmila Hradilová
Studijní program, studijní obor:	Chemie, Organická chemie
Forma studia:	Kombinovaná
Vedoucí práce:	Doc. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.
Termín odevzdání práce:	2012

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne 28.6.2012

Ludmila Hradilová

Na úvod bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce Doc. RNDr. Janu Hlaváčovi, Ph.D. za cenné rady. Dále děkuji prof. Ing. Pavlu Hradilovi, CSc., Ing. Martinu Greplovi, Ph.D. a dalším pracovníkům laboratoří oddělení Výzkumu a vývoje oddělení Farmak a.s., za podporu a spolupráci při řešení disertační práce. Zvláštní poděkování patří prof. Ing. Antonínu Lyčkovi, DrSc. za vyřešení struktury připravených makrocyclických sloučenin. Ráda bych poděkovala za spolupráci doc. Ladislavu Petrušovi, Ph.D., DSc; Ing. Monice Polákové, Ph.D. a dalším pracovníkům oddělení Glykochémie, Slovenské akademie vied. Také děkuji Laboratoři experimentální medicíny za otestování cytostatické aktivity připravených látek.

## Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Ludmila Hradilová
Název práce:	Syntéza a biologické vlastnosti heterocyklických sloučenin založených na reakcích propargyl alkoholu a jeho derivátů.
Typ práce:	Disertační
Pracoviště:	Výzkumné laboratoře Farmak a.s.
Vedoucí práce:	Doc. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2012

### Abstrakt:

Práce je zaměřena na tvorbu triazolů. Triazoly byly tvořeny cykloadiční reakcí z azidu a alkynu. Kromě termické cyklizace byly azidy podrobeny tzv. click reakci, kdy byla reakce katalyzována síranem měďnatým a kyselinou askorbovou. Byla optimalizována příprava sloučeniny 4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-on a připravena série látek od ní odvozených. Byla prokázána dimerizace propargyl 2-azidobenzoátu, na tyto poznatky navazuje tvorba makrocyclů. Poslední částí je tvorba série glykosidů, kde došlo k propojení cukerné části s aromatickou přes triazolový kruh. Biologická aktivita těchto připravených látek byla testována a publikována. V teoretické části jsou uvedeny hlavní způsoby přípravy 1,2,3-triazolů, přičemž zvláštní pozornost je věnována makrocyclům, které mají ve svém cyklu zabudovaný 1,2,3-triazolový kruh.

Klíčová slova:	Makrocyclky, 1,2,3-triazol, cykloadice, click reakce, azidobenzoát, propargyl ester
Počet stran:	119
Počet příloh:	50
Jazyk:	Čeština

## **Bibliographical identification:**

Author's first name and surname: Ludmila Hradilová

Title: Synthesis and biological properties of heterocyclic derivatives based on reactions of the propargyl alcohol or its derivatives.

Type of thesis: Ph.D. Thesis

Department: Research laboratories Farmak a.s.

Supervisor: Doc. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.

The year of presentation: 2012

### **Abstract:**

The study was aimed at the synthesis of triazoles. Triazoles were formed in the cycloaddition reaction of azide and alkyne. It was a case of the thermal cyclization as well as the click reaction, which was catalyzed by copper sulfate and ascorbic acid. The synthesis of *4H,6H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-one compound was optimized and the series of compounds was derived from it. The dimerization of 2-azido-benzoic acid prop-2-ynyl ester was also proved. These findings helped subsequently the formation of macrocycles. The last part of the study describes the synthesis of the series of glycosides, where the sugar part was connected to the aromatic one through the triazole ring. The prepared compounds were tested for their biological activity and published. The theoretical part of the thesis describes the main methods of preparation of triazoles and a particular attention is paid to macrocycles that have triazole integrated in their cycle.

Keywords: Macrocycles, 1,2,3-triazole, cycloaddition, click reaction, azidobenzoate, propargyl ester

Number of pages: 119

Number of appendices: 50

Language: Czech

## OBSAH:

Seznam zkratk	1
1 Cíl práce	2
2 Úvod	3
3 Teoretická část	6
3.1 Tvorba triazolů	6
3.1.1 Reakce azidu s alkynem	7
3.1.1.1 Termický vznik triazolů	7
3.1.1.2 Katalýza kovy	10
3.1.1.2.1 Katalýza solemi mědi	10
3.1.1.2.1.1 Jodid měďný	10
3.1.1.2.1.2 Síran měďnatý	14
3.1.1.2.1.3 Octan měďnatý	15
3.1.1.2.1.4 Bromid měďný	16
3.1.1.2.1.5 Chlorid měďný a chlorid měďnatý	17
3.1.1.2.1.6 Komplexy mědi	18
3.1.1.2.1.7 Další sloučeniny mědi	18
3.1.1.2.2 Katalýza jinými kovy	19
3.1.1.2.2.1 Zinek	19
3.1.1.2.2.2 Ruthenium	20
3.1.1.3 Vznik triazolů vlivem mikrovlnného záření	21
3.1.1.4 Ultrazvuk a jeho vliv na click reakci	22
3.1.2 Reakce azidu s $\beta$ -dikarboxylovou sloučeninou	24
3.1.3 Reakce aminu s diazoketosloučeninami	29
3.1.4 Reakce azidu s alkylidenfosforanem	31
3.1.5 Speciální reakce	32
3.1.6 Biochemické reakce	36
3.2 Tvorba makrocyclů s triazolovým kruhem a jejich použití	37
3.2.1 Reakce, kde k uzavěru kruhu dochází spojením dvou stavebních bloků	37
3.2.2 Intramolekulární cyklizace reakční komponenty nesoucí azidoskupinu i alkyn na jedné molekule	42
3.2.2.1 Makrocyclky obsahující 1,2,3-triazolové jádro tvořené jednoduchými sloučeninami	42
3.2.2.2 Makrocyclky tvořené peptidy a jejich analogy	47

3.2.2.3	Makrocycly obsahující v kruhu cukernou složku.....	54
3.2.2.4	Makrocycly obsahující v kruhu steroidy.....	55
4	Výsledky a diskuse.....	56
4.1	Benzoxazepinony a jejich syntéza .....	56
4.2	Využití 4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ][4,1]benzoxazepinu-6-on (1) jako výchozí látky .....	65
4.3	Tvorba makrocyclů.....	69
4.4	Příprava manosyl derivátů .....	78
5	Závěr .....	84
6	Experimentální část.....	86
7	Literatura .....	112
8	Přílohy .....	120
8.1	Studium vlivu katalyzátorů.....	120
8.2	Tabulky výtěžků, teplot tání, HRMS, optické otáčivosti.....	123
8.3	Stabilita azidu .....	129
8.4	Tabulky NMR .....	131
8.5	Výsledky cytostatické aktivity .....	160
8.6	Separovatelnost makrocyclů LC-MS.....	163

## Seznam zkratek

Ac	- acetyl
AcOEt	- ethylacetát
ACN	- acetonitril
Ar	- aryl
atm	- atmosféra
Bu	- butyl
BZ	- benzyl
Cp	- cyklopentyl
DBU	- 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-en
DIPEA	- <i>N,N</i> -diisopropyl-ethyl amin
DMF	- <i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	- dimethylsulfoxid
ekv.	- ekvivalent (molární)
Et	- ethyl
H-Ask	- kyselina askorbová
HMPA	- hexamethyl triamid kyseliny fosforečné
kat.	- katalýza
kys.	- kyselina
Me	- methyl
MonoPhos	- 2,2'- <i>O,O</i> -(1,1'-binaftyl)- <i>O,O'</i> -dioxo- <i>N,N</i> -dimethylfosfolidin
MW	- mikrovlnný ohřev
Na-Ask	- askorbát sodný
Ok	- oktyl
Ph	- fenyl
PPA	- kyselina polyfosforečná
Prg	- propargyl
rt	- laboratorní teplota
TBTA	- tris-(1-benzyl-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-amine
TEA	- triethylamin
Tf	- trifluormethansulfonyl
THF	- tetrahydrofuran
TIPS	- triisopropylsilyl
TMS	- trimethylsilyl

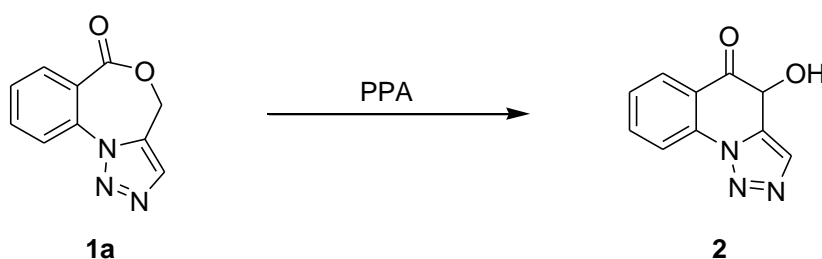


# 1 Cíl práce

- 1) Ověřit syntetické cesty vedoucí k 4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-onu a jeho reakce.
  - a. Optimalizovat postup přípravy této látky a jejích intermediátů.
- 2) Prostudovat stabilitu a reaktivitu výchozího propargyl 2-azidobenzoátu a jeho derivátů.
- 3) Ověřit biologickou aktivitu připravených heterocyklických sloučenin.
- 4) Rozpracovat chemii makrocyclů odvozených od propargyl 2-azidobenzoátu.
- 5) Připravit a otestovat cytostatickou aktivitu glykosidů obsahující v molekule 1,2,3-triazol a aromát.

## 2 Úvod

Práce je zaměřena na deriváty triazolů. Jako základní sloučenina byl zvolen 4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-on (**1a**) a jeho popsání syntéza.<sup>1</sup> Původním záměrem bylo využít tuto sloučeninu jako výchozí látku pro syntézu nových chinolonů s anelovaným kruhem v poloze 1 a 2. Důvodů tohoto plánu bylo několik. Sloučenina **1a** byla popsána v roce 1994 a její struktura byla prokázána pouze elementární analýzou a <sup>1</sup>H-NMR spektrem. Důkaz struktury tedy nebyl jednoznačný. Látky se sedmičlenným kruhem nejsou za vyšších teplot či v kyselém prostředí příliš stábe. Tepelná labilita byla dalším důvodem pro domněnku, že by se mohlo jednat o případ špatně popsané molekuly. Byla tedy šance na opakování situace v minulosti, kdy se podařilo prokázat, že 2-aryl-3*H*-benz[*e*][1,4]oxazepin-5-ony, popsané v literatuře,<sup>2</sup> mají ve skutečnosti strukturu 2-aryl-3-hydroxychinolin-4(1*H*)-onů.<sup>3,4</sup> I v případě, že by se tyto předpoklady nepotvrdily, byla tady možnost využít labilitu oxazepinonů v kyselém prostředí a převést látku **1a** pomocí kyseliny na dihydroxychinolin **2** (Schéma 1).

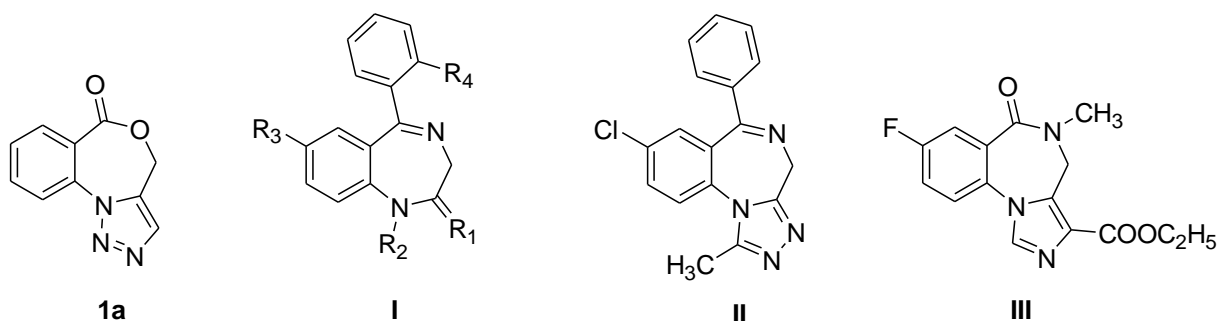


**Schéma 1:** Předpokládaný přesmyk sedmičlenného cyklu na šestičlenný.

Bohužel, žádný z těchto předpokladů nevyšel. V průběhu prací se ukázalo, že struktura byla stanovena správně a skutečně se jedná o oxazepinon **1a**. Navíc látka **1a** byla překvapivě stabilní a její jednoduchá transformace na látku **2** se nepodařila. Při syntéze sloučeniny **1a** byla ale zjištěna řada překvapivých informací, které vedly k nové definici cíle a zaměření vlastní práce na syntézu derivátů 1,2,3-triazolu.

Nejprve byla pozornost věnována derivátům benzoxazepinu **1a**. Tato struktura je zastoupena nejen v přírodních látkách,<sup>5</sup> ale především se objevuje ve farmaceuticky využívaných substancích.<sup>6,7</sup> Mezi nejznámější patří skupina benzodiazepinů **I** (Obr. 2), která zahrnuje tisíce látek. Jednou z prvních používaných látek této skupiny je diazepam, který je indikován jako

anxiolytikum, sedativum, svalové relaxans, ale také jako psychostimulancium. U této látky bylo zjištěno, že se její účinek zvýší přikondenzováním triazolového jádra a k dosažení stejného účinku je potřeba nižšího množství látky. Jedná se například o komerčně využívaný triazolam nebo alprazolam **II**. Další používanou sloučeninou je midazolam, s přikondenzovaným imidazolovým kruhem, který je používán jako intravenózní anestetikum.<sup>8,9</sup> U této skupiny látek je také známý antipsychotický účinek.<sup>8,9</sup> Námi studovaný derivát benzoxazepinu **1a** se však nejvíce strukturně podobá flumazenilu **III**. Tato látka se váže na benzodiazepinové receptory. Byla prvním specifickým antagonistou benzodiazepinů. Používala se v 80. a začátkem 90. let 20. století převážně při intoxikaci benzodiazepiny.<sup>10</sup>



**Obr. 1:** Komerčně používané látky se strukturou podobnou látce **1a**.

Při vlastní syntéze látky **1a** bylo zaznamenáno kolísání výtěžků a špatná reprodukovatelnost pokusů. Protože při snaze o vysvětlení těchto odchylek byly nalezeny nové reakce, byla další část práce věnována studiu 1,2,3-triazolů a makrocyclickým sloučeninám, jejichž vznik byl při syntéze látky **1a** pozorován.

Vzhledem k potenciálnímu použití makrocyclických sloučenin jsou tyto látky v poslední době často studované. Jedná se o látky jak přírodní tak syntetické. Jejich význam není jen v jejich biologické aktivitě, ale především v jejich specifických vlastnostech daných jejich velikostí a obsaženými funkčními skupinami. Tyto sloučeniny, díky svým chelatačním vlastnostem, nacházejí použití např. jako optické senzory. Proto byla věnována pozornost i vypracování metodiky jejich syntézy.

Během Ph.D. studia jsem absolvovala povinnou zahraniční stáž na pracovišti specializovaném na chemii cukrů. Tato problematika se promítla do třetí části práce zaměřené

na propojení aromatické části molekuly s cukernou přes triazolový můstek. Tyto sloučeniny mohou nalézt uplatnění především ve farmaceutické chemii.

Protože experimentální část se zabývá deriváty 1,2,3 triazolu zaměřila jsem se na přípravu a vlastnosti derivátů 1,2,3-triazolu i v teoretické části disertační práce.

## 3 Teoretická část

Během vlastní syntetické práce byl pozorován vznik makrocyclických sloučenin, kterým byla následně věnována velká část praktické disertační práce. Proto i v rešeršní části je pozornost věnována makrocyclickým sloučeninám obsahujícím 1,2,3-triazolový motiv.

Je známa celá řada reakcí vedoucích k triazolovým derivátům. Většinou se využívá dipolární cykloadice azidu s alkyny. Množství prací zabývajících se touto problematikou je velice rozsáhlé. V rešerši jsem se zaměřila pouze na molekuly, kde 1,2,3-triazol není přikondenzován k aromatickým a heteroaromatickým cyklům. I v tomto případě se ale jedná o tisíce publikovaných prací. Látky a reakce zařazené do přehledu byly voleny na základě syntetické využitelnosti reakcí, zajímavosti substrátů nebo jejich biologických vlastnostech tak, aby byly aplikovatelné při vlastní syntetické práci.

Protože se jedná o významnou a intenzivně studovanou část organické chemie, bylo toto téma zpracováno i v řadě přehledných prací. Některé z novějších jsou uvedeny i v této teoretické části. Předmětem přehledných článků jsou syntézy 1,2,3-triazolů, včetně syntézy makrocyclů,<sup>11,12</sup> Kromě klasického provedení reakcí jsou popsány i syntézy na pevné fázi, použití mikrovlnného ohřevu<sup>13</sup> nebo reakce alkynů substituovaných elektronakceptorními skupinami,<sup>14</sup> či syntéza cukerných derivátů.<sup>15</sup> Zajímavý, i když velmi stručný přehled se zabývá novým objevem reakce opačné ke „click“ reakci. Působením ultrazvuku na 1,2,3-triazoly dochází ke vzniku alkynu a azidu.<sup>16</sup> Další přehledné práce se zabývají použitím triazolů. Látky obsahující v molekule 1,2,3 triazol se používají nebo testují jako léčiva v nejrůznějších indikacích od látek účinných jako hypolipidemika, látky antimikrobiální či antivirové a řadu dalších.<sup>17,18</sup> Velkou skupinu sloučenin na této bázi představují také peptidomimetika.<sup>19</sup>

### 3.1 Tvorba triazolů

Syntéza triazolů byla popsána již na konci 19. století. Existuje celá řada postupů jejich přípravy. Některé se během více jak sto let příliš nezměnily. Kromě klasických postupů (termických) byly postupně zavedeny reakce řízené katalyzátory.

### 3.1.1 Reakce azidu s alkynem

Asi nejvýznamnější reakcí pro přípravu triazolů je dipolární cykloadice. Výchozími látkami jsou azid s alkynem. Reakce může probíhat bez katalýzy pouze zahřevem nebo může být katalyzována kovy. Volbou vhodné katalýzy je možné ovlivnit regioselektivitu reakce.

Ukázkovým příkladem je reakce ve schématu 2. Pokud se výchozí látky pouze zahřívají např. v toluenu, připravíme směs obou izomerů.<sup>20,21</sup> Při použití katalýzy měďnou solí vzniká selektivně derivát **VI**. Jako katalýza může sloužit např. síran měďnatý s askorbátem sodným. Použití katalyzátorů obsahující ruthenium nám umožní přípravu opačného izomeru **VII** než při reakci katalyzované měďnou solí.

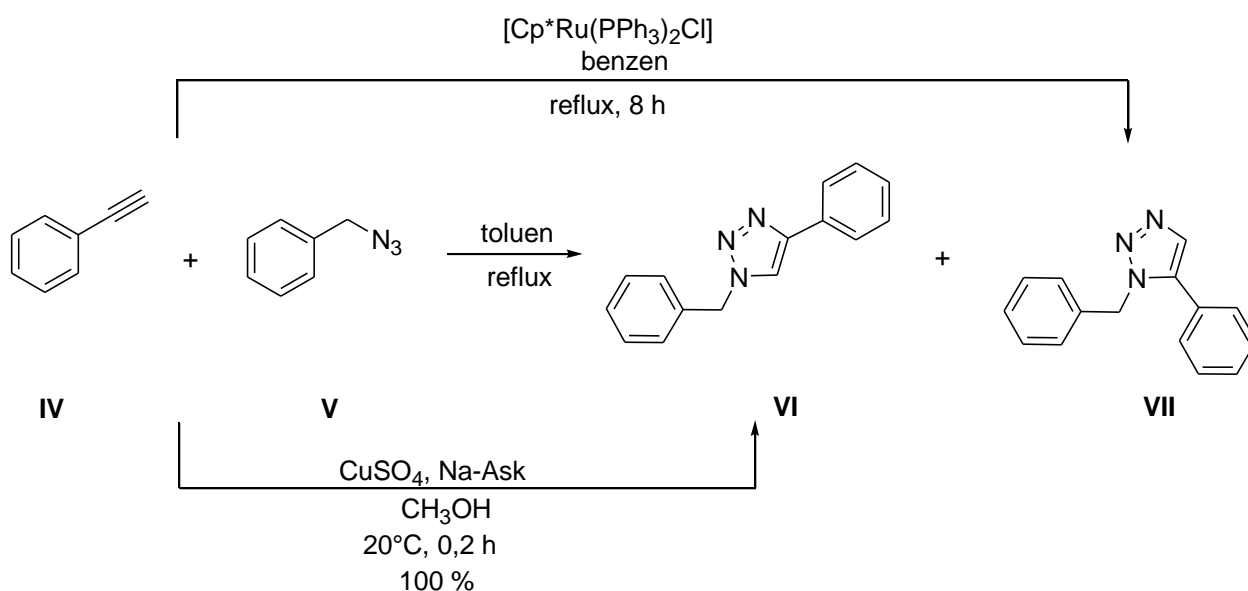


Schéma 2

#### 3.1.1.1 Termický vznik triazolů

Vznik triazolů bez použití katalýzy pouhým zahřevem azidu s alkynem se vyskytoval již v pracích první poloviny 20. století. Trisubstituovaný triazol **X** byl připraven zahřevem arylazidu **VIII** se substituovaným alkynem **IX** v tetrachlormethanu k varu s výtěžkem pouhých 27 % (Schéma 3).<sup>24,25</sup>

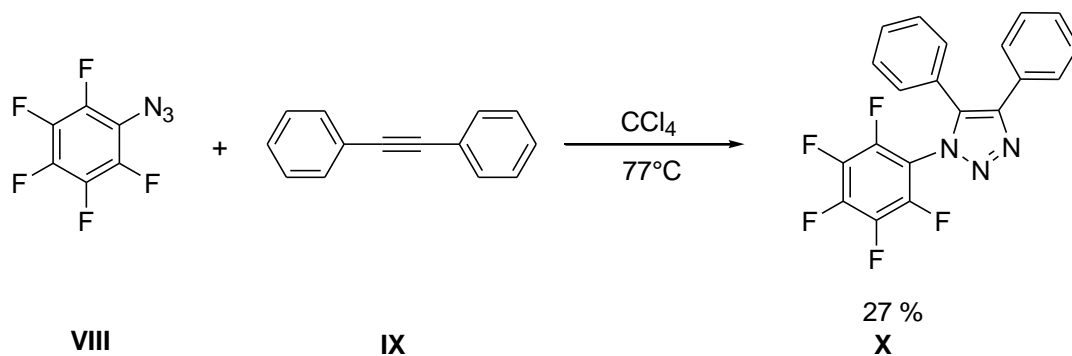


Schéma 3

Podobný průběh má i reakce diynu **XI** s methylazidem **XII** (Schéma 4).<sup>26</sup>

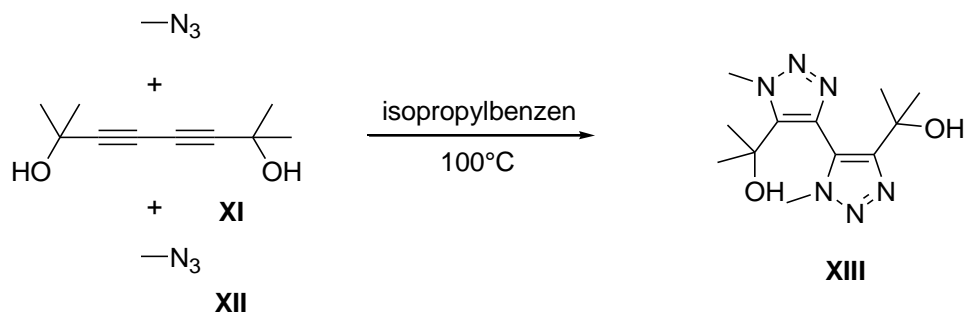


Schéma 4

K cykloadici dochází také v případě použití anorganických azidů, jako je např. kyanazid. Ten při reakci s acetylenem poskytuje vysoké výtěžky nitrilu **XV**. Vzhledem k povaze suroviny je nutné reakci provádět v autoklávu (Schéma 5).<sup>27</sup>

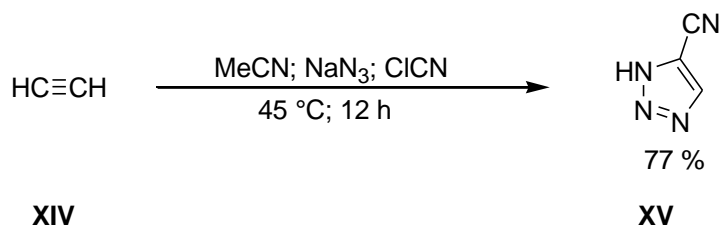


Schéma 5

Termická cyklizace se objevuje i v novějších pracích. Často se jedná o intramolekulární cyklizaci, kde je hnací silou tvorba cyklu.<sup>28</sup> Jako rozpouštědla bývají zpravidla volena výše vroucí rozpouštědla, v tomto případě se jedná o dimethylsulfoxid. Reakční směs byla zahřívána na 150 °C. V článku je větší část věnována testování látek než samotné syntéze (Schéma 6).

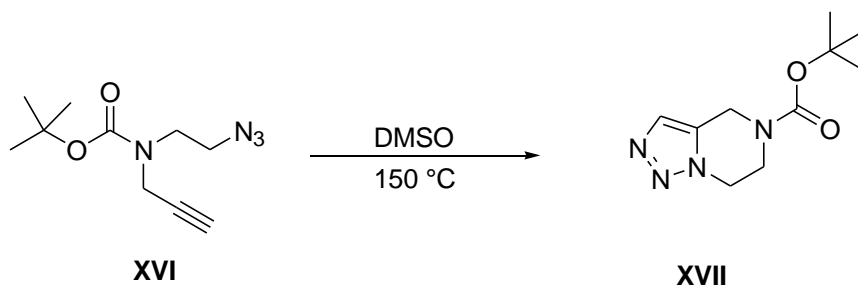


Schéma 6

Termická cyklizace byla využita i v práci zaměřené na kinetiku.<sup>29</sup> Reakce probíhala bez katalyzátoru v deuterovaném acetonitrilu. Reakce ale není regioselektivní a byla připravena směs dvou derivátů **XX** a **XXI** (Schéma 7).

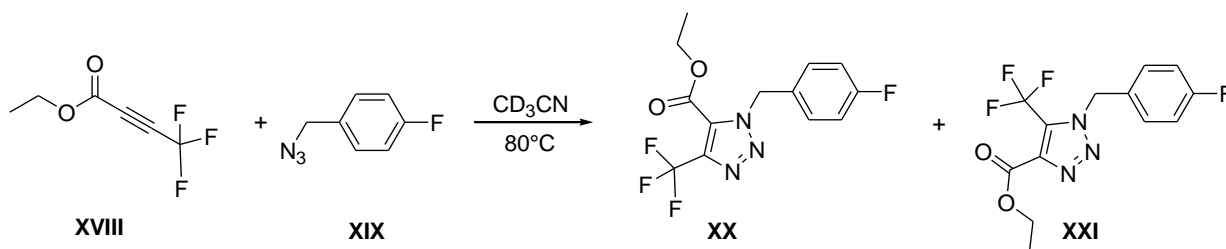


Schéma 7

Dalším typem derivátů, kde má cykloadice bez katalyzátorů využití i v současnosti jsou konjugované systémy. Takovým případem je i již zmiňovaná syntéza oxazepinového derivátu **XXIII**. Ten vzniká záhřevem azidu **XXII** ve vysokém výtěžku, který dosahuje 82 % (Schéma 8).<sup>1</sup>

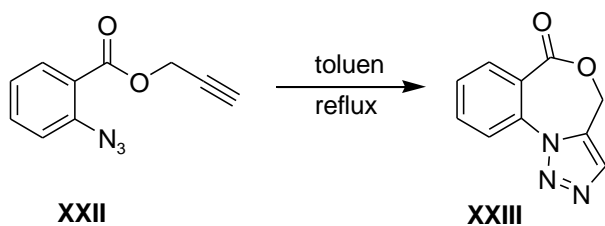


Schéma 8

Celkově se dá říci, že termická cyklizace má až na výjimky kvůli malé regioselektivitě omezené praktické využití. Proto se v novější literatuře vyskytuje spíše výjimečně. Některé z těchto speciálních případů jsou uvedeny v tomto přehledu (schéma 5 a 8).



### 3.1.1.2 Katalýza kovy

#### 3.1.1.2.1 Katalýza solemi mědi

Tato katalýza je velice rozšířená. Měď se používá především ve formě soli. Nejčastěji je v prvním oxidačním stupni, popř. se jedná o měďnatý kation, který je ale doprovázen látkou s redukčními vlastnostmi. Takže se v reakci uplatňuje opět měďný kation. Reakce bývají obecně nazvány jako tzv. „Click” reakce. Někdy se jím také říká po objeviteli Huisgenova cykloadice. Reakce je popisována v různých rozpouštědlech za přítomnosti báze, nejčastěji aminy, které slouží také jako ligandy.

##### 3.1.1.2.1.1 Jodid měďný

Jodid měďný patří mezi nejběžnější katalyzátory těchto reakcí. Je možné ho použít pro přípravu jednoduchých i složitých molekul.<sup>30</sup> Byl využit např. pro reakci benzylazidu s nesubstituovaným acetylenem.<sup>31</sup> Reakce probíhá při laboratorní teplotě a atmosférickém tlaku po dobu 24 hodin s výtěžkem 85 % (Schéma 9).

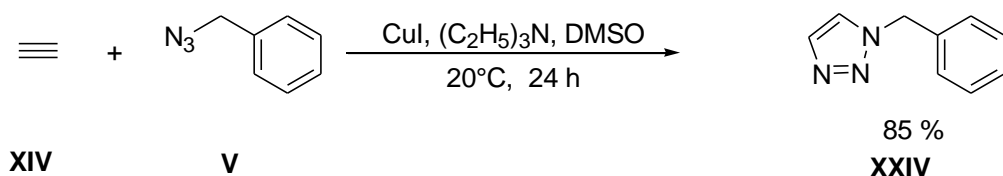


Schéma 9

Práce s acetylenem klade vyšší nároky na aparaturu a bezpečnost práce. Proto se někdy připravuje *in situ*. Vhodnou výchozí sloučeninou je acetylid vápenatý.<sup>32</sup> Reakce probíhala ve vodě a jodid měďný byl použit v kombinaci s triethylaminem. Reakce poskytovala výtěžky přes 90 %, ale při teplotě 55 °C trvá až 40 hodin (Schéma 10).

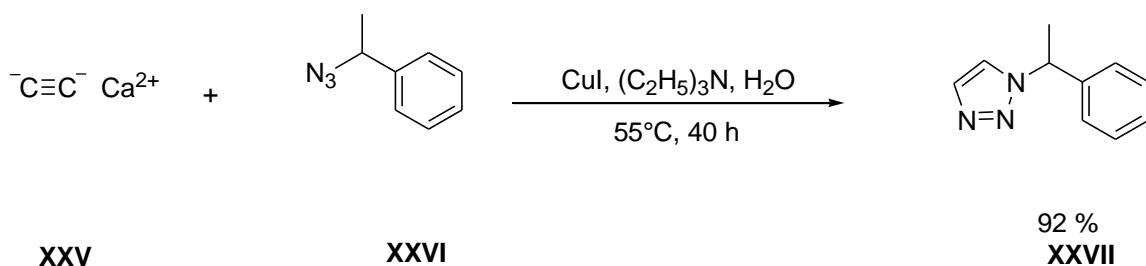


Schéma 10

Kombinace jodidu měďného a triethylaminu byla použita i při přípravě derivátu **XXIX** (Schéma 11).<sup>33,34</sup> Reakce probíhala za laboratorní teploty v tetrahydrofuranu po dobu 12 hodin. Výtěžek přesahoval 90 %. I když je článek zaměřený primárně na testování biologických účinků připravených triazolů, obsahuje i přesný postup přípravy. Syntéza stejného derivátu, za obdobných podmínek byla popsána i dalšími autory.<sup>35</sup> Reakce probíhala bez rozpouštědla za přítomnosti 1-hexadecyl-1*H*-imidazolu, který sloužil jako ligand. Bylo dosaženo stejného výtěžku jako v předchozím případě, ale se zkrácením reakční doby na 2 hodiny.

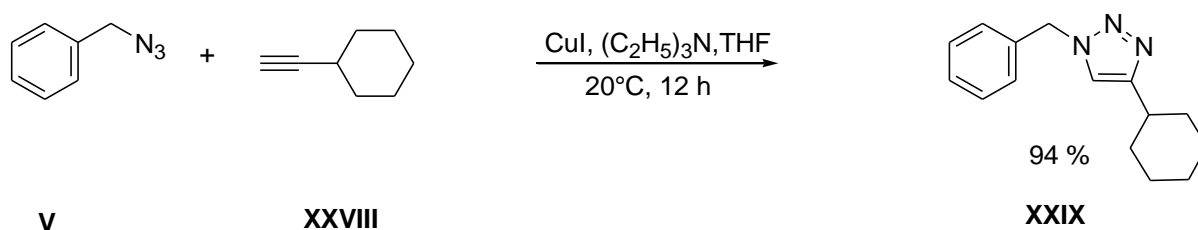


Schéma 11

Katalýzu jodidu měďného je možné využít i pro přípravu derivátů, kde je jod navázaný přímo na triazolovém jádře (Schéma 12). To je výhodné zejména pro přípravu dalších derivátů.<sup>36</sup>

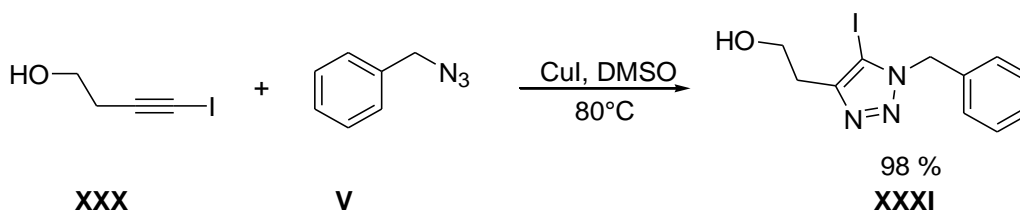


Schéma 12

Poměrně oblíbenou bází u těchto reakcí je DIPEA.<sup>37</sup> Tato katalýza bývá využívána i pro syntézu derivátů sacharidů, např. derivátu thiogalaktosidu **XXXIV** a byla rovněž předmětem patentové ochrany.<sup>38</sup> Reakce probíhala v toluenu od 40 °C do 65 °C. Reakční doba se pro jednotlivé deriváty lišila, většinou se uvádí 3 dny. Tato problematika je řešena i v dalších pracích.<sup>39,40</sup>

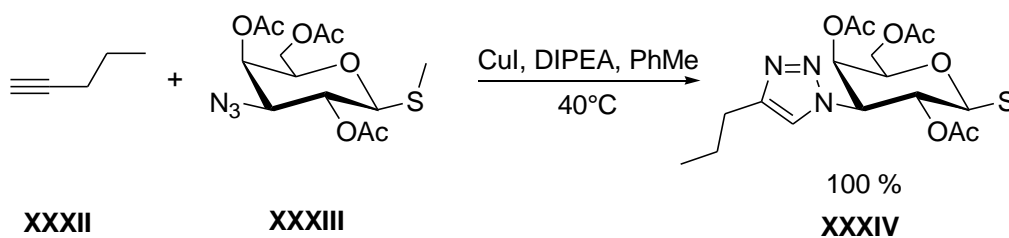


Schéma 13

Kromě samotného jodidu měďného jsou používány katalyzátory obsahující tuto sůl vázanou v kombinaci s dalšími látkami, či vázanou v nějakém komplexu. Např. kombinace s amberlitem poskytuje vysoké výtěžky triazolových derivátů **XXXVII** i při laboratorní teplotě (Schéma 14).<sup>41</sup> Reakční doba se pohybovala kolem 18 hodin. Stejná reakce probíhá i se samotným jodidem měďným. Za obdobných reakčních podmínek byly výtěžky stejné, pouze došlo k prodloužení reakční doby až na 48 hodin.<sup>42</sup>

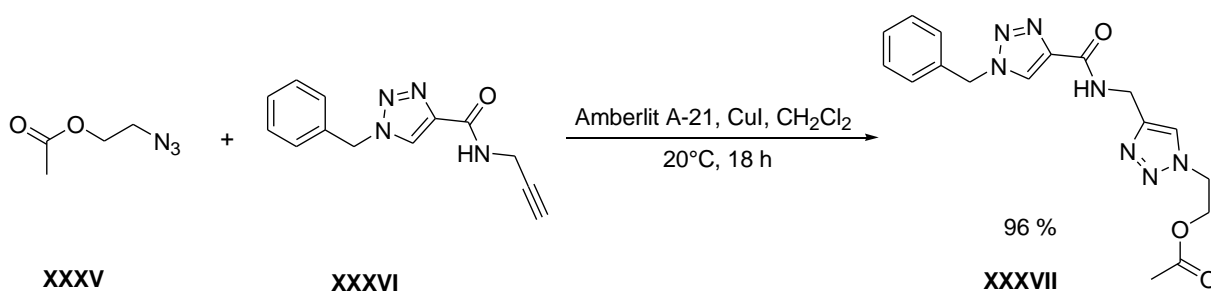


Schéma 14

Jako další ko-katalyzátor je společně s měďnými solemi popsáno i použití fluoridu stříbrného.<sup>43</sup> Ten byl použit v množství 1,5 ekvivalentu společně s triethylaminem, který zvyšoval jeho rozpustnost v THF. Byla připravena série látek, výtěžky se pohybují nad 80 %. Autoři tvrdí, že přítomnost fluoridu stříbrného vede k vyšším výtěžkům (Schéma 15).

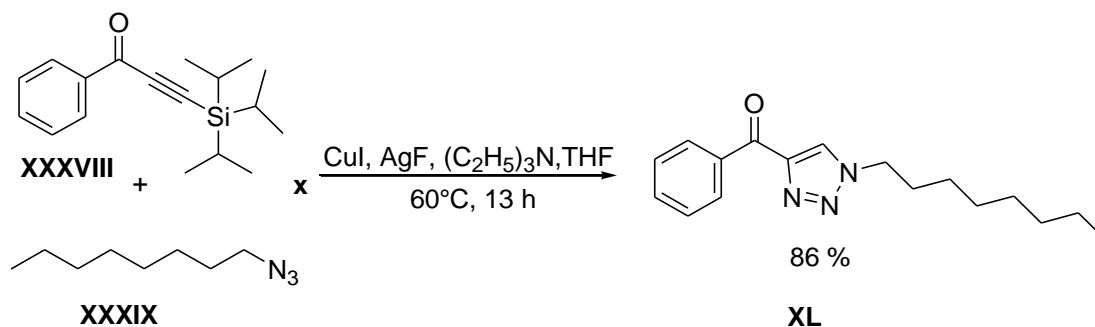


Schéma 15

Za obdobných podmínek, jako v předchozích případech, je popsán vznik zajímavé struktury **XLII**.<sup>44</sup> Látky byly připraveny ve výtěžku kolem 90 %. Kromě vzniku triazolu zde dochází k přikondenzování pětičlenného cyklu (Schéma 16). Byla připravena celá řada těchto derivátů se substituentem na benzenovém jádře.

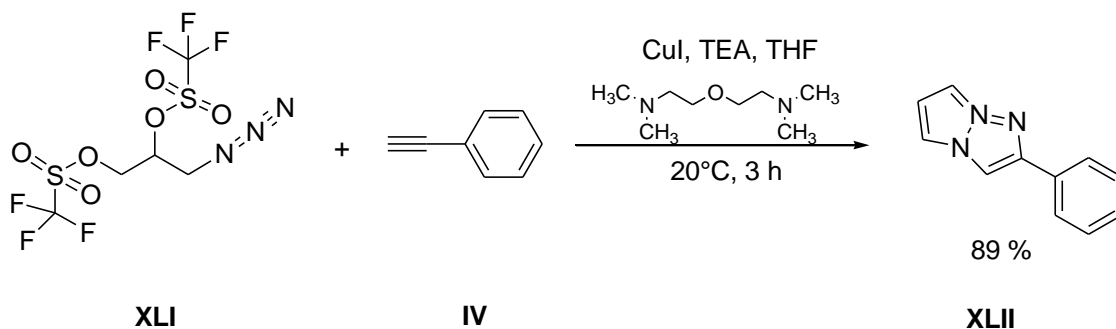


Schéma 16

Obdobné podmínky byly použity i dalšími autory, kteří připravovali trifluorboritanem substituovaný triazol **XLV**.<sup>45</sup> Reakce byla prováděna v NMR kyvetách pro celou sérii derivátů. Byl ověřován vliv rozpouštědel i katalýzy. Jako modelová látka, byl zvolen ethynylbenzen. Z rozpouštědel se nejvíce osvědčil DMSO-d<sub>6</sub> a deuterovaný methanol. Neosvědčily se acetonitril a chloroform. Bylo ověřováno použití práškové mědi a měďných solí (CuI, CuCN, CuBr). Nejlépe dopadl jodid měďný, kdy při 80 °C, po hodině reakce bylo dosaženo 100 % konverze s 88 % výtěžkem. Katalyzátor se používá asi v 1 % molárního množství azidu. Tyto podmínky byly použity i pro ostatní deriváty. Autoři připravili sérii látek, jednak ze skupiny alifatické i aromatické. Výtěžky se pohybují od 80 % až po téměř kvantitativní (Schéma 17).

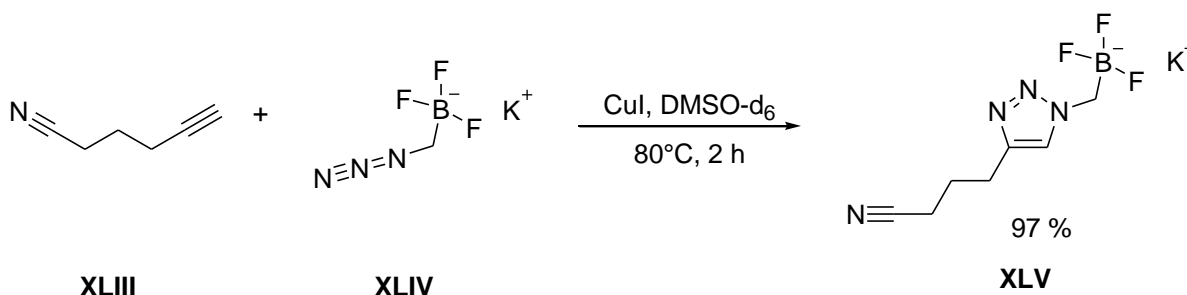


Schéma 17

### 3.1.1.2.1.2 Síran měďnatý

Pravděpodobně kvůli rozpustnosti a snadné dostupnosti patří síran měďnatý při syntézách triazolových derivátů k jednomu z nejčastěji využívaných katalyzátorů. Bývá používán s askorbátem sodným méně s kyselinou askorbovou, které svými redukčními vlastnostmi redukuje měďnatý kation do prvního oxidačního stupně. Základní podmínky bývají ve většině prací podobné s drobnými modifikacemi. Reakce většinou probíhá za velmi mírných podmínek. Ve schématu 18 je popsána příprava derivátu přípravy derivátu **XLVII**. Při bližším porovnání podmínek je patrné, že výtěžky jsou jako u dalších měďných solí velmi vysoké a přesahují 80 %. Další látky přidávané do reakční směsi ovlivňují především dobu reakce a jejich účinnost může být sporná. Při této reakci je popsáno použití kyseliny benzoové, o které autoři tvrdí, že zvyšuje efektivitu katalýzy (Schéma 18),<sup>46</sup> po 2 hodinách reakce bylo dosaženo 90 % výtěžku. V dalším případě byl do reakce přidán MonoPhos. Reakce proběhla za 4 hodiny v 88 % výtěžku.<sup>47</sup> V případě že do reakce nebyla žádná z těchto látek přidána, popsáný výtěžek sice dosahoval 88 %, ale délka reakce se prodloužila na 16 hodin.<sup>48</sup>

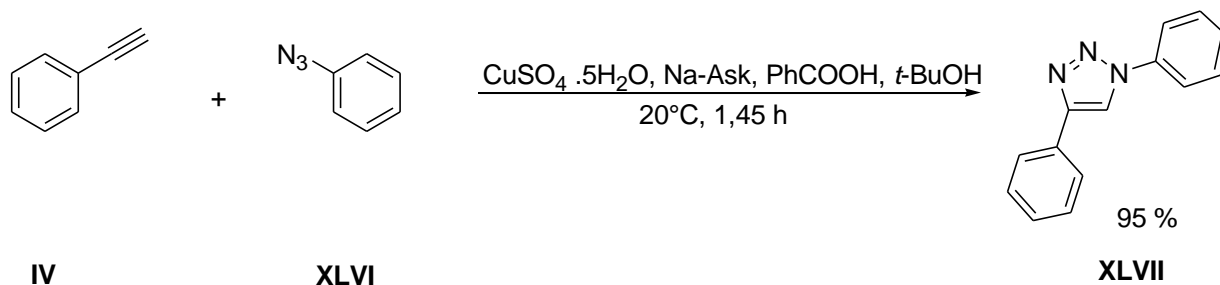


Schéma 18

Click reakce s katalýzou síranem měďnatým za přítomnosti kyseliny askorbové se využívá i průmyslově, např. při syntéze rufinamidu (**L**).<sup>49</sup> V tomto případě jsou uváděny 87 % výtěžky při 4 hodinovém záhřevu výchozích komponent **XLVIII** a **II** v methanolickém roztoku na teplotu 40 °C (Schéma 19).

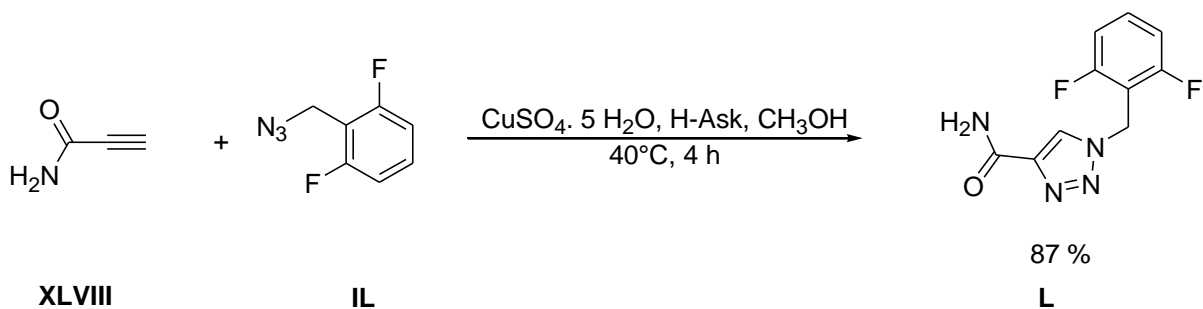


Schéma 19

Síran měďnatý je možné použít i bez přítomnosti kyseliny askorbové. V tomto případě bývá do reakce přidávána měď.<sup>50</sup> Popisované výtěžky bývají rovněž vysoké (Schéma 20).

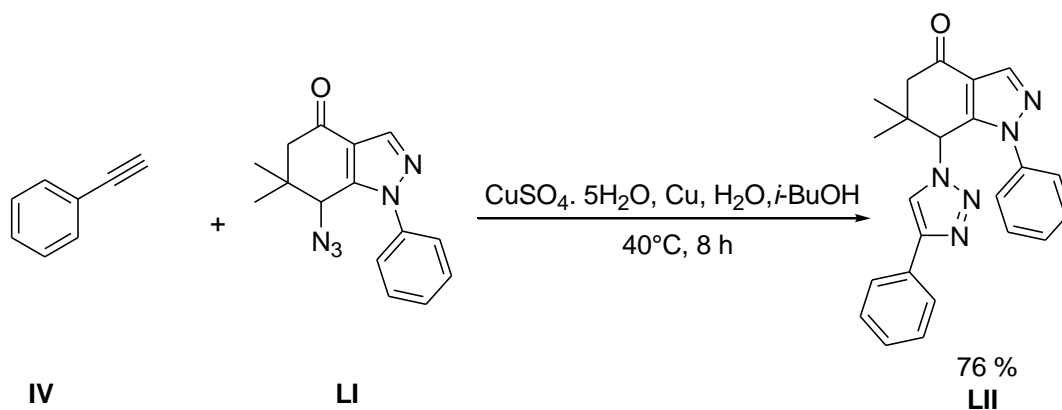


Schéma 20

### 3.1.1.2.1.3 Octan měďnatý

Další rozšířenou sloučeninou, používanou při tvorbě triazolů je octan měďnatý. Většinou se používá ve formě hydrátu. Velmi často se pro reakci používá laboratorní teplota. Octan měďnatý byl využit jako katalyzátor při syntéze celé řady oligomerů 1,2,3-triazolu, jeden z příkladů je na schématu **LIV**.<sup>51</sup> Reakce se zpracovává přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného a extrakcí produktu do organického rozpouštědla. Tento způsob zpracování reakční směsi je poměrně rozšířený.

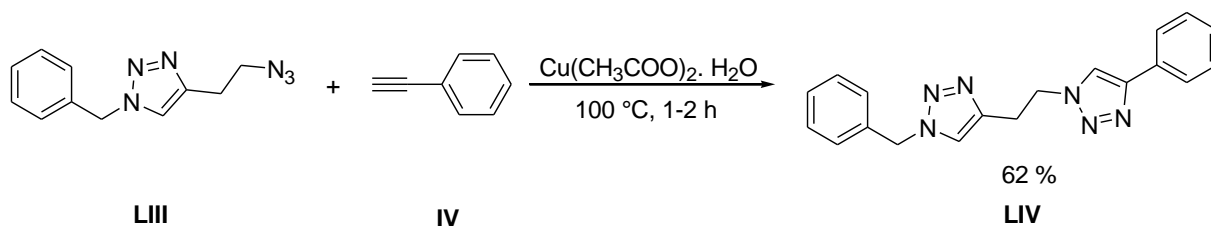


Schéma 21

Stejně jako síran měďnatý i octan měďnatý bývá někdy doprovázen kyselinou askorbovou nebo její solí.<sup>52</sup> Výtěžky dosažené při reakci byly vysoké. Reakční doba byla 15 hodin. Zvýšením teploty na 100 °C došlo ke zkrácení asi na 30 min.

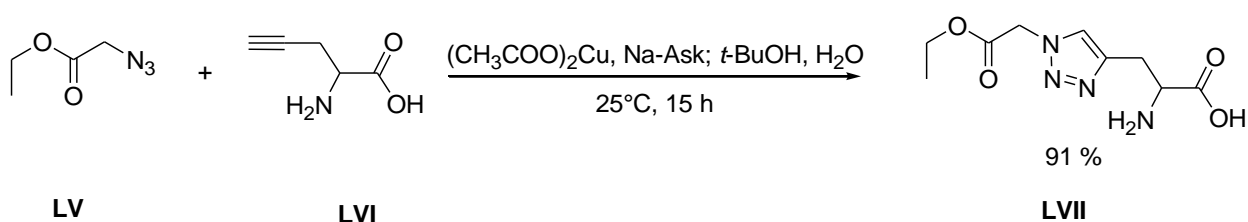


Schéma 22

Další známé modifikace syntézy jsou podobné jako v předchozích případech. Především se jedná o přidavek organické báze<sup>53</sup> nebo volbu rozpouštědel. Z nich převládá kombinace vody a alkoholu (methanol, ethanol, *t*-butanol).

#### 3.1.1.2.1.4 Bromid měďný

Jako další oblíbený katalyzátor využívá řada dalších prací místo jodidu měďného bromid měďný případně v kombinaci s bromidem měďnatým.<sup>54</sup> Katalytické vlastnosti je možné zlepšit přidavkem báze např. triethylaminu.<sup>55</sup> Tento postup byl využit při syntéze trimethylsilyl derivátů 1,2,3-triazolu **LIX** (Schéma 23).

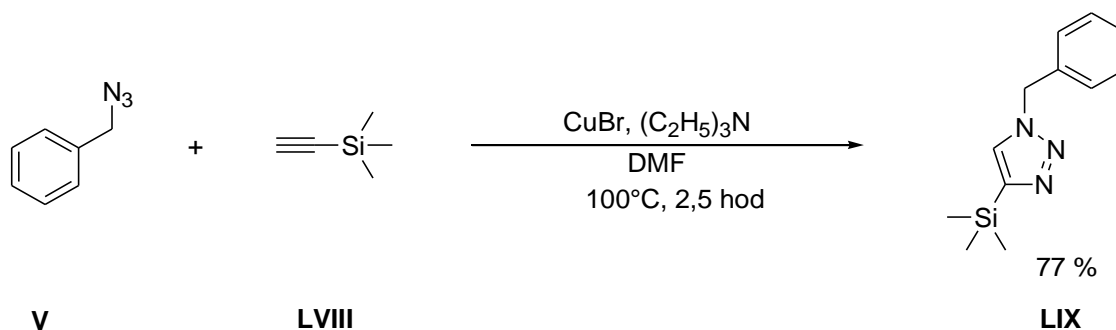


Schéma 23

Bromid měďný našel využití i při zavádění triazolů do řetězce polymerů, jejichž přítomností v molekule je možné ovlivňovat tepelné vlastnosti polymerů.<sup>56</sup> Ve zmiňované práci autoři uvádí 100 % výtěžek. Reakce je ale komplikována přítomností výbušného azidu **LX**, proto byl azid připravován *in situ* (Schéma 24).

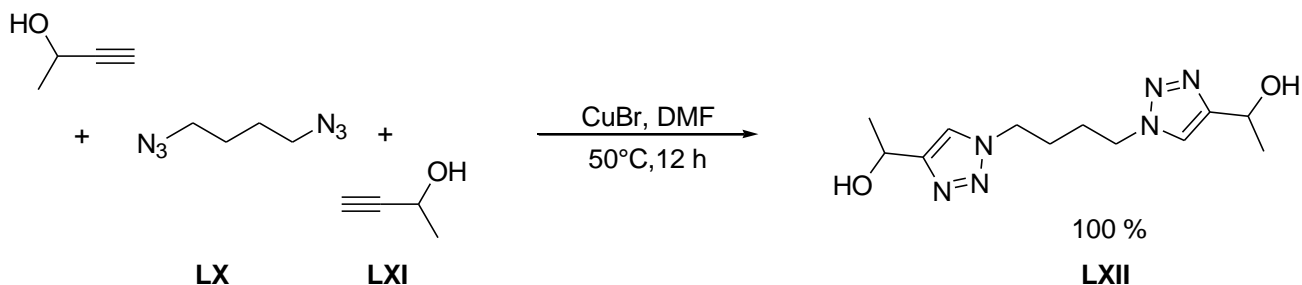


Schéma 24

### 3.1.1.2.1.5 Chlorid měďný a chlorid měďnatý

Má obdobné použití jako jodid měďný. Objevuje se jen v několika pracích, pravděpodobně díky špatné rozpustnosti. Popisované výtěžky jsou ale vysoké. Záhřev reakční směsi byl prováděn v mikrovlnném reaktoru (Schéma 25).<sup>57</sup>

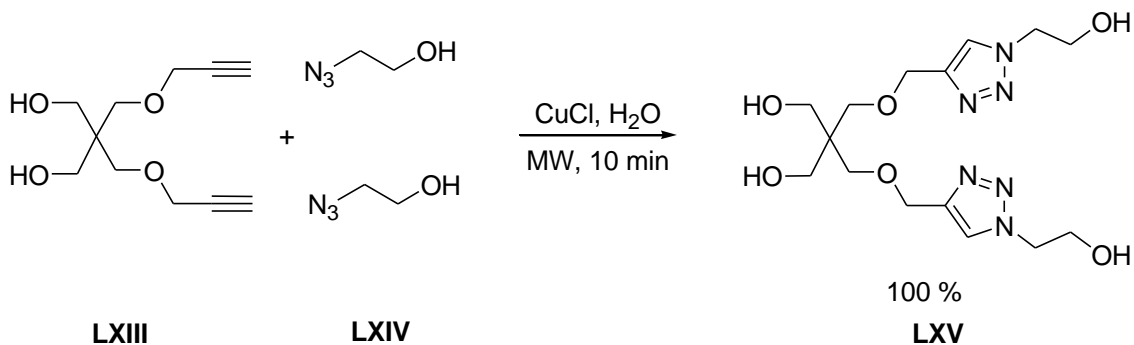


Schéma 25

Chlorid měďnatý se používá méně a nejčastěji v kombinaci s askorbátem sodným. Reakční podmínky, doba reakce a výtěžky jsou podobné jako u jiných „click“ reakcí (Schéma 26).<sup>58</sup>



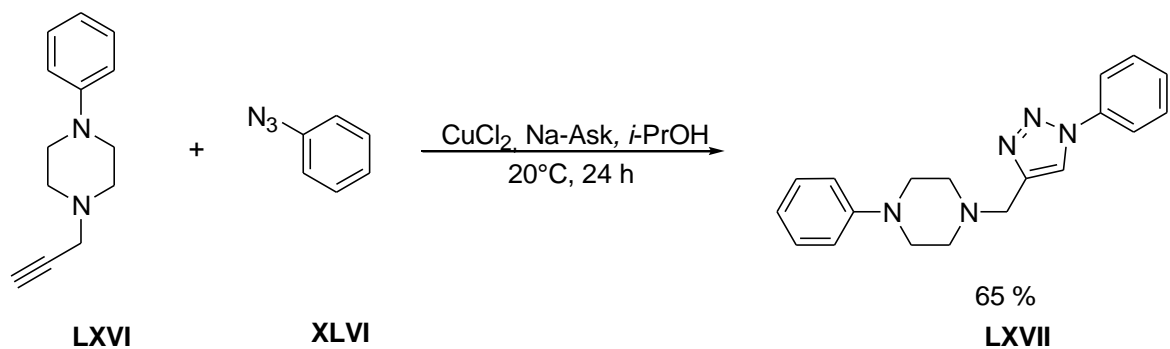


Schéma 26

### 3.1.1.2.1.6 Komplexy mědi

Kromě klasických anorganických sloučenin mědi se používají její komplexy, popř. jsou její soli navázány na amberlit aj. Podmínky reakce kopírují reakce katalyzované jednoduchými anorganickými solemi. Důležitější je přítomná měď než použitý ligand. Velmi často je nutné pracovat v inertní atmosféře. Účinné jsou hlavně komplexy s mědí v prvním oxidačním stupni, např. hexafluorofosfát-tetrakis-acetonitril měďný (Schéma 27).<sup>59</sup>

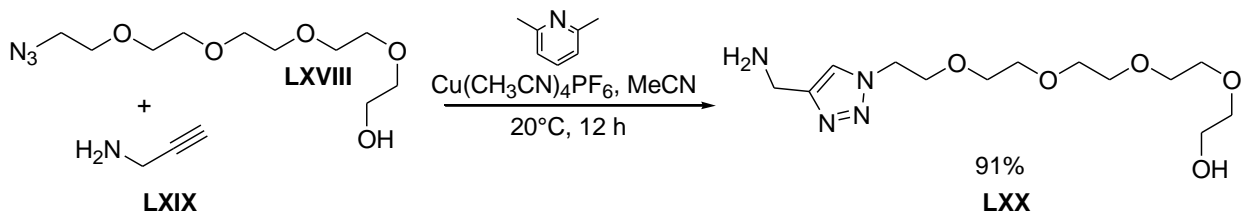


Schéma 27

### 3.1.1.2.1.7 Další sloučeniny mědi

V člancích se můžeme setkat i s dalšími sloučeninami mědi. Jedná se např. acetylid měďný,<sup>60</sup> nebo oxid měďnatý.<sup>61</sup> Při použití acetylidu měďného jsou popisovány téměř 100 % výtěžky a krátká doba reakce. Reakce opět probíhá za přítomnosti triethylaminu (Schéma 28).

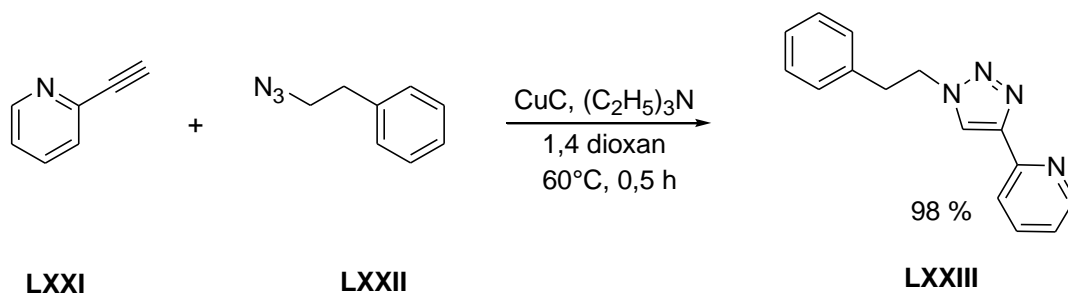


Schéma 28

Reakce nebývají katalyzovány fluoridem měďnatým, v případě, že je v článku uveden, bývá doprovázen jodidem měďným. Jeho význam bývá jiný, např. v deprotekcii trimethylsilyl skupiny.<sup>62</sup>

### 3.1.1.2.2 Katalýza jinými kovy

Kromě katalýzy měďnými sloučeninami, která převažuje, se používají i další kovy, případně jejich soli. Některé umožňují přípravu opačných polohových izomerů než při katalýze mědi.

#### 3.1.1.2.2.1 Zinek

Existují práce, kde je využito katalytických vlastností zinku absorbovaného na aktivním uhlí. Těchto prací ale není mnoho. Přesto díky této katalýze byla připravena série 1,2,3-triazolů substituovaných v poloze 1,4, tedy derivátů obdobných jako při katalýze mědi.<sup>63</sup> Reakce probíhala při 50 °C v DMF a trvala 15 hodin. Některé výtěžky přesahovaly 90 % teorie (Schéma 29).

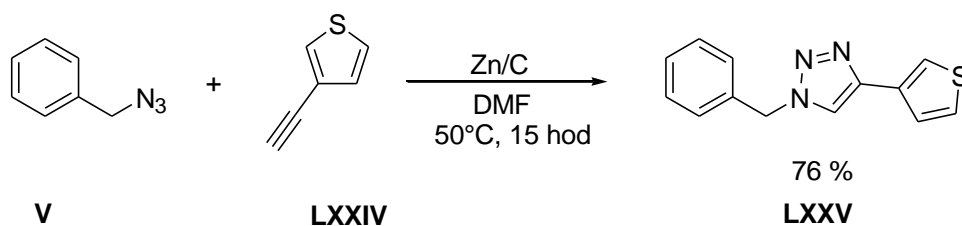


Schéma 29

Je také popsána katalýza nanočásticemi oxidu zinečnatého.<sup>64</sup> Reakce probíhá za mírných podmínek ve velmi krátkém čase ve vysokém výtěžku (Schéma 30).

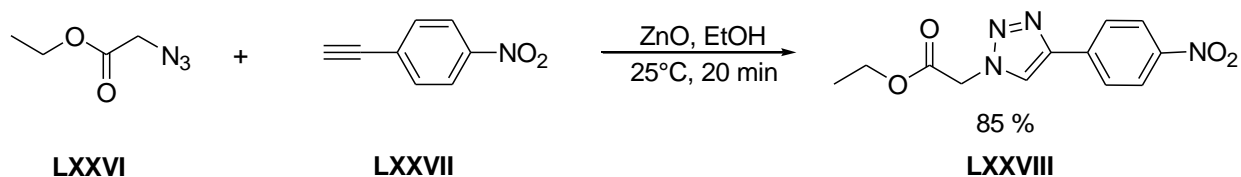


Schéma 30

### 3.1.1.2.2 Ruthenium

Při katalýze rutheniem dochází ke vzniku derivátů substituovaných v polohách 1,5. Vznikají tedy opačné izomery než při katalýze deriváty mědi. Ruthenium je přítomno v druhém oxidačním stupni a používá se ve formě komplexů. Reakce probíhá přes šestičlenný cyklus s rutheniem.<sup>65</sup> Kromě mechanismu reakce je v práci popsána i příprava série derivátů. Získané výtěžky se pohybují kolem 80 %. Jako rozpouštědlo byl použit 1,4- dioxan a reakce probíhala po dobu 12 hodin při teplotě 60 °C v inertní atmosféře (Schéma 31).

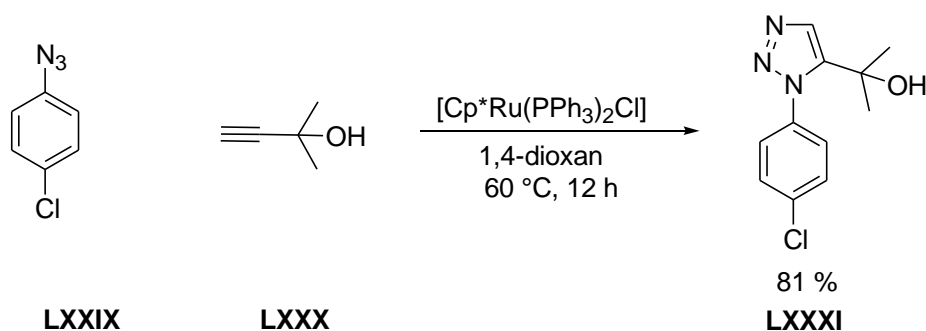


Schéma 31

Obdobná katalýza byla použita stejnými autory již o rok dříve, při přípravě 1,5-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazolu.<sup>66</sup> Reakce probíhala v DMF při ohřevu mikrovlnami na 110 °C. Reakce probíhala regioselektivně za vzniku jediného izomeru (Schéma 32).

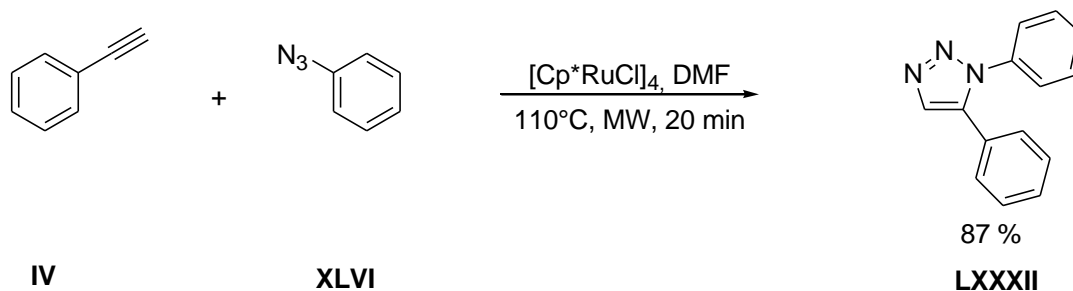


Schéma 32

Tento derivát **LXXXII** byl v posledních letech připraven bez použití katalýzy rutheniem nebo dalšími kovy. Jako katalyzátoru bylo využito hydroxidů, přičemž nejlepší výsledky (reakční doba) byly dosaženy při použití tetramethyl amonium hydroxidu ve vodném DMSO při 20 °C.<sup>67</sup> Komplex ruthenia byl využit i při přípravě substituovaných derivátů deoxyuridinu **LXXXV**.<sup>68</sup> Reakce probíhala při 100 °C a zářevu mikrovlnným zářením, přičemž výtěžky reakce se pohybovaly kolem 80 % (Schéma 33).

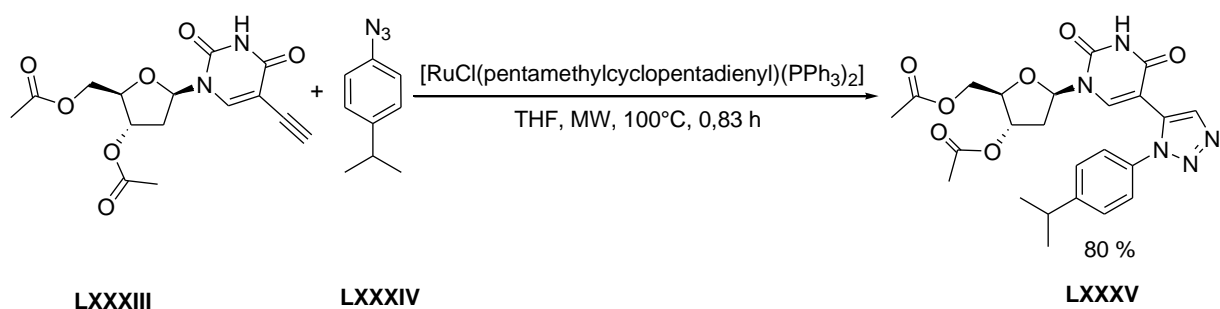


Schéma 33

### 3.1.1.3 Vznik triazolů vlivem mikrovlnného záření

Ohřev mikrovlnným zářením je v posledních letech mezi chemiky oblíbený, uplatnil se i při syntézách 1,2,3- triazolových derivátů a řada reakcí již byla zmíněna. Ve skutečnosti je i nadále nutné ohřev kombinovat s katalytickým přídavkem již zmiňovaných kovů případně bázi jako je např. DIPEA (Schéma 34).<sup>69</sup>

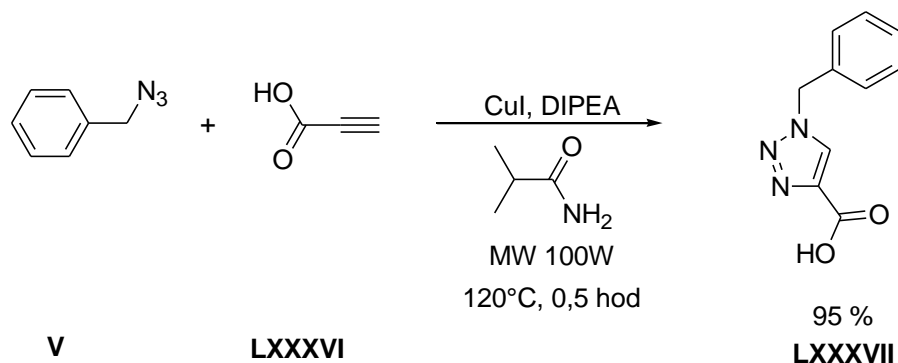


Schéma 34

Jako rozpouštědlo se používá voda v kombinaci s alkoholy nebo tetrahydrofuranem.<sup>70</sup> Výtěžky se velmi lišily podle zvoleného derivátu a pohybovaly se od 40 do 90 % (Schéma 35).

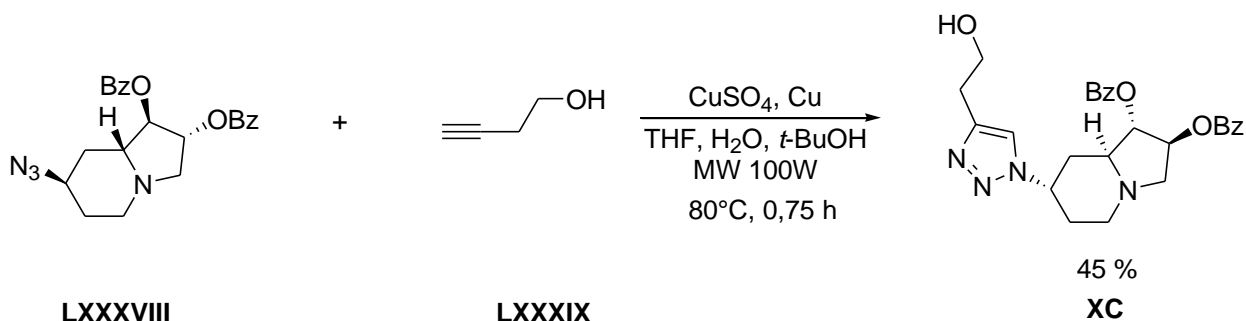


Schéma 35

### 3.1.1.4 Ultrazvuk a jeho vliv na click reakci

Tento typ reakcí patří stejně jako mikrovlnný ohřev v současné době k populárním a poměrně často studovaným reakcím. I v tomto případě se používají katalyzátory. Ty jsou obdobné jako při klasickém provedení stejně i ostatní reakční podmínky zůstávají prakticky stejné. Výjimečně je použito méně běžné prostředí či báze. Příkladem je práce z roku 2011, kde jako katalýza byl použit jodid měďný s *N,N,N',N'',N'''*-pentamethyldiethylentriaminem.<sup>71</sup> Reakce probíhá při laboratorní teplotě v tetrahydrofuranu a v inertní atmosféře za působení ultrazvuku. Dosažené výtěžky jsou kolem 90 % již po 20 min reakce. V práci je popsána též další transformace hydroxyskupiny na azid, přes tosylskupinu. Vzniklý azid byl podroben další click reakci za vzniku dvou triazolových jader navázaných na sobě. Tato druhá reakce probíhá pomaleji, reakční doba dosahuje, až 90 min. Pro druhý stupeň byl jako rozpouštědlo zvolen dimethylformamid. Průběh reakcí byl sledován pomocí infračervené spektroskopie.

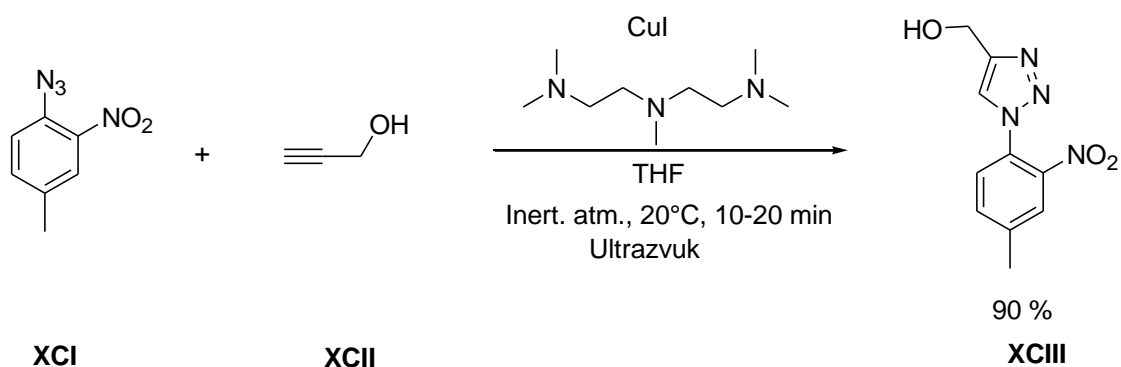


Schéma 36

Jsou popsány i další klasické podmínky, kdy je vedle ultrazvuku použita jako katalýza kombinace octanu měďnatého a mědi.<sup>72</sup> Za těchto podmínek probíhá reakce při laboratorní teplotě po dobu 40 minut. Při klasickém provedení při katalýze jodidem měďným je stejná látka připravena až po 24 hod reakci s výtěžkem o 10 % nižším.<sup>73</sup>

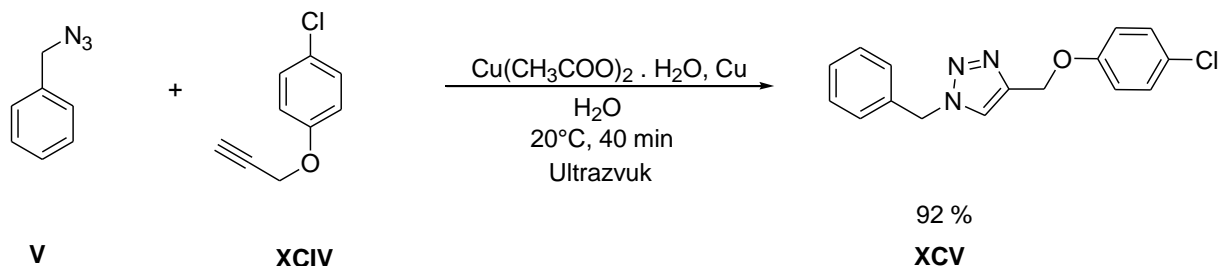


Schéma 37

I v tomto případě je jako hlavní výhoda zmiňováno zkrácení doby. V této souvislosti je pozoruhodný článek z roku 2011, kde autoři popisují rozklad 1,2,3- triazolového derivátu pomocí ultrazvuku na výchozí alkyne a azido derivát. Jedná se tedy o reverzní click reakci. Při práci bylo používáno malé množství látek a poměrně velký výkon ultrazvukového zdroje.<sup>74</sup>

## Souhrn

Při click reakci se používají nejrůznější katalyzátory, především sloučeniny mědi. Nedá se obecně říci, který katalyzátor je nejlepší, vždy záleží na konkrétním případě. Katalyzátor se nejčastěji používá v množství od jednoho molárního procenta do 10 molárních procent, jen výjimečně větším. Při použití kombinace síranu měďnatého s kyselinou askorbovou, se používá dvou molární přebytek kyseliny askorbové oproti síranu měďnatému. V případě kombinace měďné sloučeniny s aminy, je používán přebytek aminu (10-20 ekv.) oproti měďné sloučenině.

U mikrovlnného ohřevu se dá pochybovat o účinnosti této katalýzy. Spíše se jedná o pohodlný způsob ohřevu. Pokud jsou dosaženy lepší výsledky než při jiném způsobu provedení, daly by se přičíst na vrub dosažení vyšší teploty při reakci.

### 3.1.2 Reakce azidu s $\beta$ -dikarbonylovou sloučeninou

Jedná se o cykloadici arylazidů se systémy s aktivovanou násobnou vazbou. Typickými zástupci jsou  $\beta$ -dikarbonylové sloučeniny nebo malonodinitril. Reakce probíhá za přítomnosti báze, někdy i za vyšší teploty. Často používanou bází je uhličitán draselný. Jako  $\beta$ -dikarbonylová sloučenina se nejčastěji využívá acetylaceton. Podílel se na reakci s derivátu vinylazidu **XCVI** (Schéma 38).<sup>75</sup> Reakce probíhá při teplotě 40 °C a dosažené výtěžky se pohybují pro jednotlivé deriváty kolem 90 %.

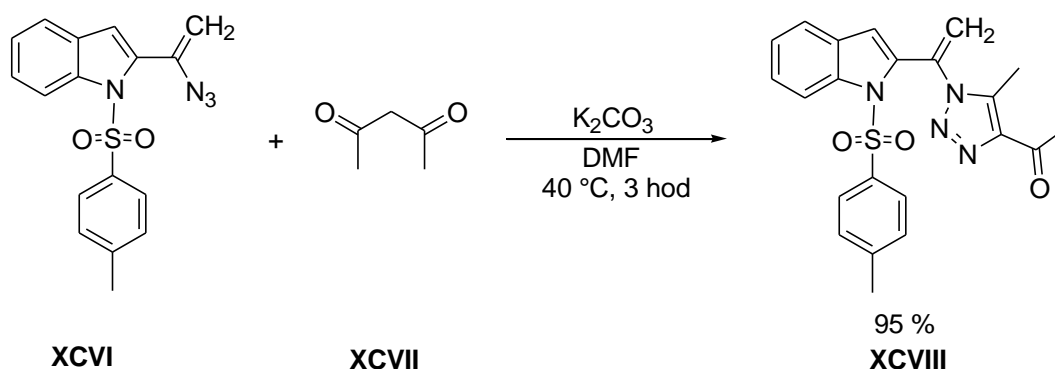


Schéma 38

Podobné podmínky byly použity i při cykлизaci acetylacetonu s benzylazidem. Rychlost reakce závisí na použitých podmínkách. Pokud reakce probíhala v ethanolu při teplotě 75 °C byla reakční doba asi 30 min.<sup>76</sup> Naopak stejná reakce v DMSO při 35-40 °C trvala 48 hodin.<sup>77</sup> Výtěžky dosažené v uvedených pracích jsou obdobné, mírně nad 80 %. Spíše než vliv rozpouštědla je možné zkrácení reakční doby zapříčiněno zvýšenou teplotou. Ještě vyšší výtěžky, až 90 % teorie, byly dosaženy při použití 1-azido-4-chlorbenzenu. Podobná reakce byla popsána několika autory. Byly testovány různé báze, teploty i rozpouštědla. Podle použitých podmínek kolísá především reakční doba, která se pohybuje od 30 minut až do 168 hodin. Výtěžky jsou vysoké a pohybují se v rozmezí 77-95%.<sup>78,79</sup> Velice zajímavé heterocyklické sloučeniny byly získány reakcí 2-azidotriazinu **IC** s acetylacetonem **XCVII**. Reakce probíhala za mírných podmínek při 20 °C s triethylaminem jako bází v DMF.<sup>80</sup>

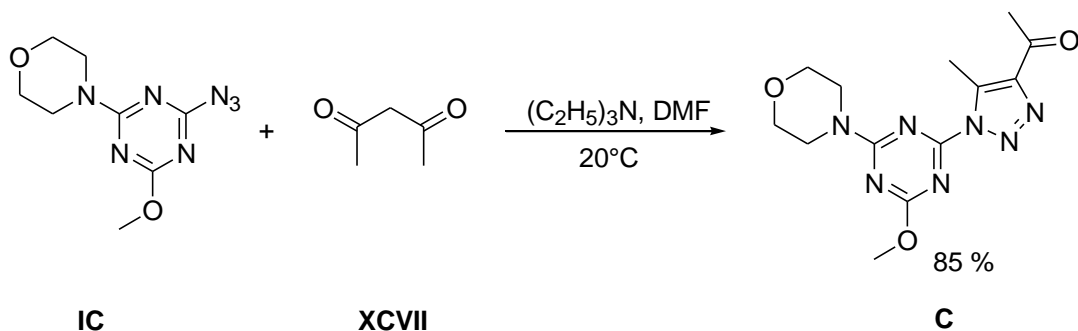


Schéma 39

Je popsána i adice za přítomnosti triethylaminu a chloridu měďného s vysokým výtěžkem (Schéma 40).<sup>81</sup> Je však otázkou, nakolik je přítomnost chloridu měďného nutná, protože obdobná reakce probíhá v ethanolu za přítomnosti triethylaminu s výtěžkem 80 %.<sup>82</sup>

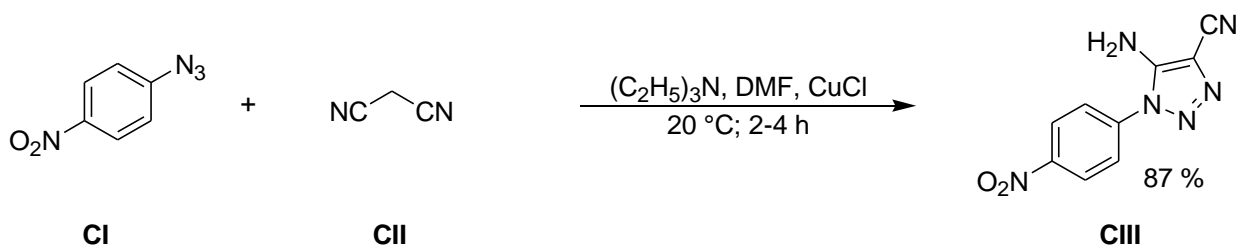


Schéma 40

Podobně jako acetylaceton reaguje i trifluormethyl derivát **CIV**.<sup>83</sup> Reakce v tomto případě probíhala bez rozpouštědla při teplotě 70-80°C po dobu 5 hodin. Postup byl ověřován na větší sérii látek. Výtěžky velmi záleží na substituci a pohybují v širokém rozmezí 9- 95 %. Nejlepší výtěžky byly dosaženy pro aryl deriváty. Produkty bylo nutné čistit chromatograficky (Schéma 41).

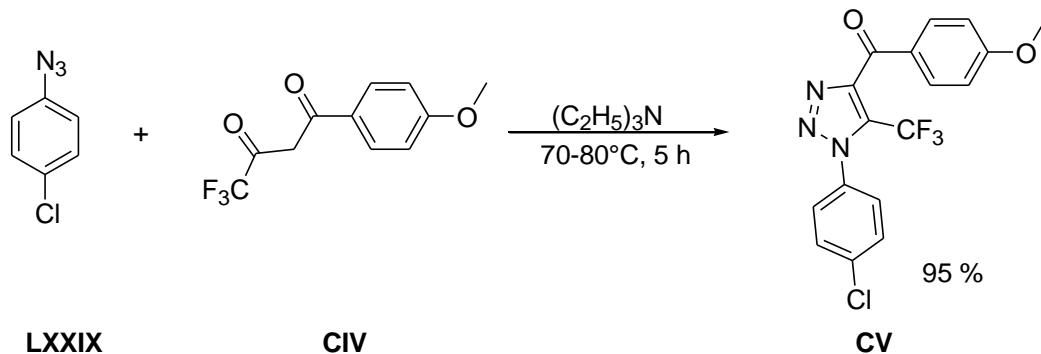


Schéma 41



Katalytické vlastnosti diethylaminu v dimethylsulfoxidu byly stejnými autory využity i při reakci  $\beta$ -ketonitrilu **CVII** s azidem **CVI**. V tomto případě dochází přednostně k reakci na ketoskupině. Triazol **CVIII** vzniká v téměř kvantitativním výtěžku (Schéma 42).<sup>84</sup>

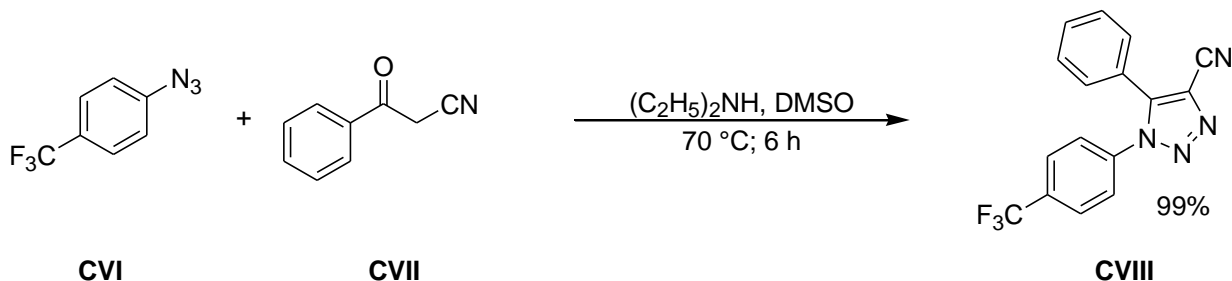


Schéma 42

Touto metodou byl z fenylazidu a 1,3-difenylpropan-1,3-dionu za katalýzy diethylaminem připraven 1,5-difenyl 4-benzoyltriazol ve výtěžku 88 %.<sup>84</sup> Stejná látka je známa již od roku 1906, kdy jako báze byl použit methanolát sodný.<sup>85</sup> Vedle terciálních aminů je reakce katalyzována také silnými bázemi jako je např. methanolát sodný. Sloučenina **CX** byla připravena ve výtěžku 98 % za varu v methanolu (Schéma 43).<sup>86</sup>

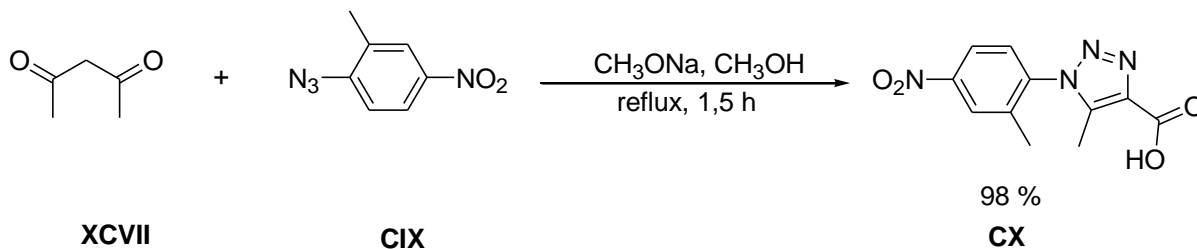


Schéma 43

Při těchto reakcích se nejčastěji jako katalyzátor používá methanolát nebo ethanolát sodný.<sup>87</sup> V pracích se ale objevuje i propanolát nebo *t*-butanolát draselný. Posledně jmenovaný byl použit pro reakci  $\beta$ -ketoesteru **CXI** s aromatickým azidem **CXII** (Schéma 44).<sup>78</sup>

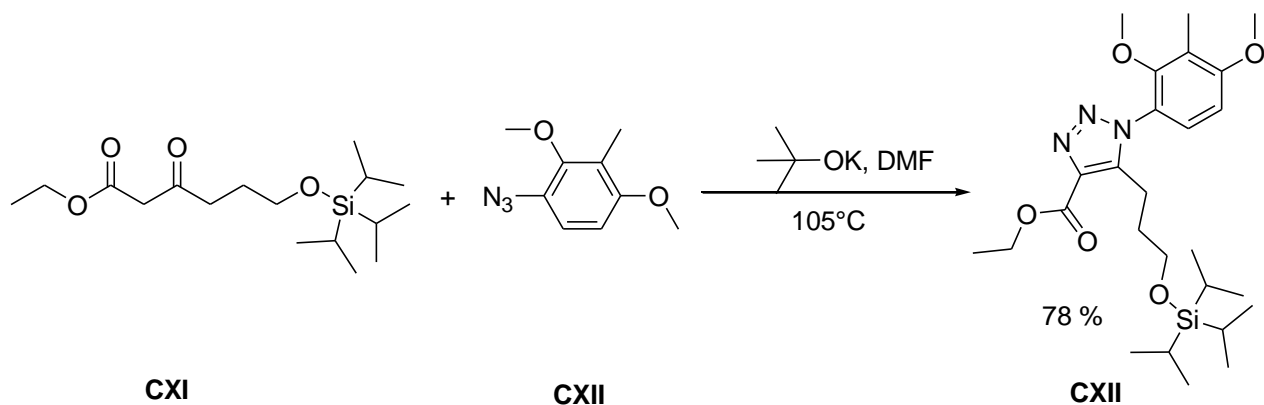


Schéma 44

Další používanou silnou bází je hydrid sodný v THF, který byl použit pro analogický typ reakce (Schéma 45).<sup>89</sup>

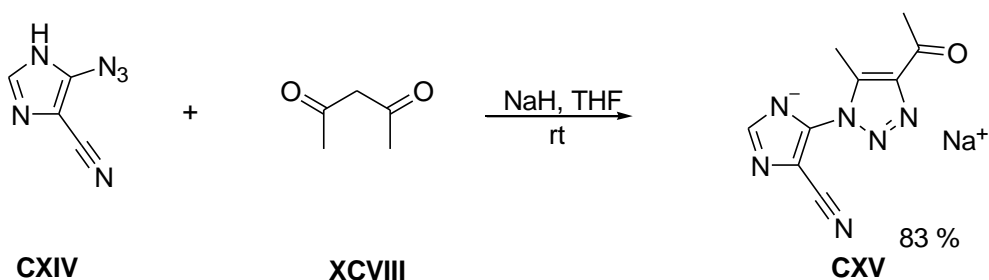


Schéma 45

Z méně typických bází byl použit např. uhličitán hořečnatý (Schéma 46).<sup>80</sup> Reakční podmínky jsou mírné, cyklohexandion **CXVI** reaguje s heterocyklickým azidem **CXVII** za vzniku zajímavé molekuly **CXVIII** (Schéma 46). V práci je popsána syntéza řady látek, délka reakce byla jiná pro každý derivát, ale průměrně se pohybovala kolem 10 hodin. Popsané výtěžky se pohybují v rozmezí 75 a 90 %.<sup>90</sup>

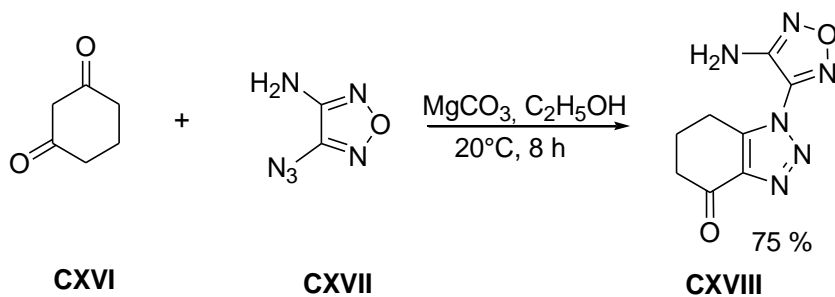


Schéma 46

Pro tento typ reakce se s úspěchem využívá také katalytických účinků uhličitanu draselného v DMSO (Schéma 47).<sup>91</sup>

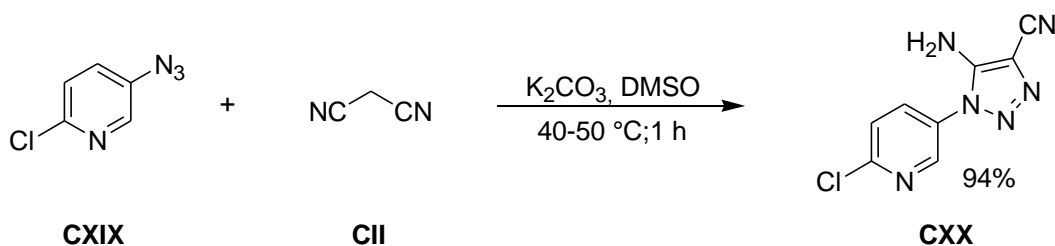


Schéma 47

Obdobně jako dinitril **CII** reaguje také malonan ethylnatý **CXXII** s azidem **CXXI** za katalýzy uhličitanem draselným v DMSO (Schéma 48).<sup>77,92</sup>

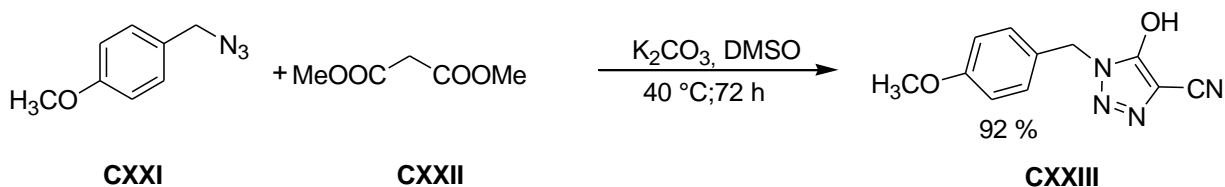


Schéma 48

Z praktického hlediska je ještě výhodnější provedení, kdy reakce probíhá ve vodě za přítomnosti uhličitanu draselného. I v tomto případě reaguje heteroarylazid s dinitrilem kyseliny malonové ve vysokém výtěžku.<sup>93</sup> Pokud je keton nahrazen esterem či nitrilem kyseliny kyanoctové je reakce nepřehledná. Podle očekávání reaguje přednostně nitrilová skupina, ale výsledky silně závisí na substrátu. Například při reakci 1-naftylazidu s kyanoctanem ethylnatým vzniká směs různě substituovaných triazolů. Dominantní je triazol vzniklý reakcí azidu s nitrilovou skupinou asi 35 %, ale v reakční směsi jsou i další triazolové deriváty s obsahem cca 20 %.<sup>94</sup> Poměrně vysoké výtěžky předpokládaného produktu byly dosaženy při reakci nitrofenylazidu **CI** s kyanoctanem methylnatým **CXXIV** (Schéma 49).<sup>95</sup> Reakce probíhá za mírných podmínek.

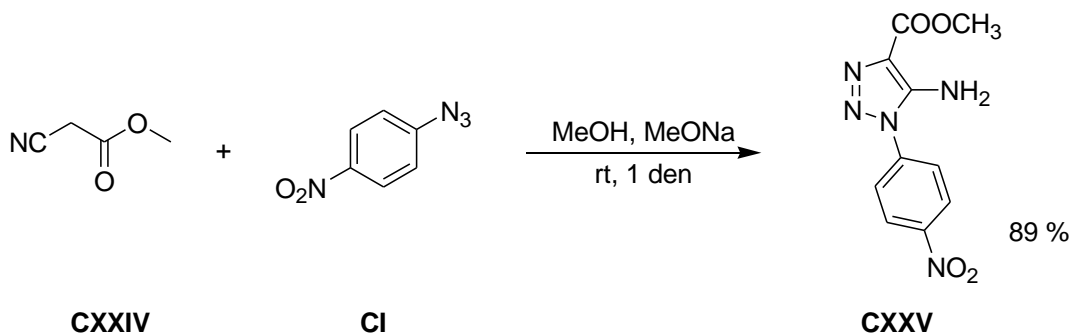


Schéma 49

Celkově se dá říci, že v tomto uspořádání není reakce příliš používaná. Větší využití našla v případě arylazidů, substituovaných v *o*-poloze reaktivní skupinou jako je např. karboxylová kyselina, formylskupina,<sup>96</sup> případně heterocyklickými azidy, které také umožňují tvorbu cyklu.<sup>97,98</sup> V těchto případech vznikají velmi zajímavé heterocyklické sloučeniny se zabudovaným triazolovým kruhem. Kromě syntetických prací se objevují i práce kombinující syntetickou část s teoretickou.<sup>99</sup> Teoretická část je zaměřena na studium mechanismu a regiosektivity. V práci jsou rovněž posuzovány biologické účinky připravených látek, především baktericidní a cytotoxické. Vlastní syntéza je klasická a nepřináší žádné nové přístupy, i když popisované výtěžky jsou vysoké.

### 3.1.3 Reakce aminu s diazoketosloučeninami

Tento typ reakcí se objevuje běžně v pracích ze začátku 20. století, kdy k cyklizaci docházelo pomocí chloridu fosforečného.<sup>100,101</sup>

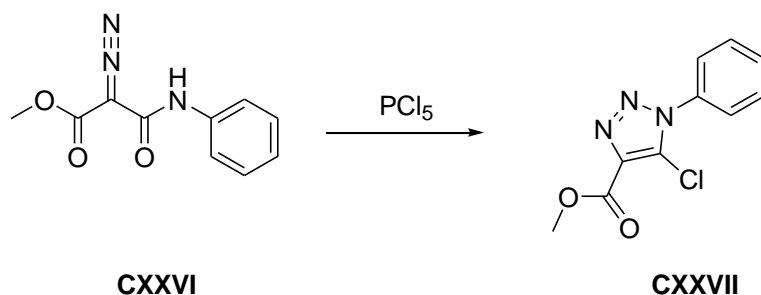


Schéma 50

Reakce se stále využívá, což dokládá řada prací z posledních let. Výhodou jsou mírné reakční podmínky a vysoké výtěžky. Derivát **CXXX** byl připravený reakcí diazomalonaldehydu

**CXXVIII** s hydrochloridem *p*-chloranilinu **CXXIX** ve vodě při laboratorní teplotě během 24 hodin ve výtěžku 75% (Schéma 51).<sup>102</sup>

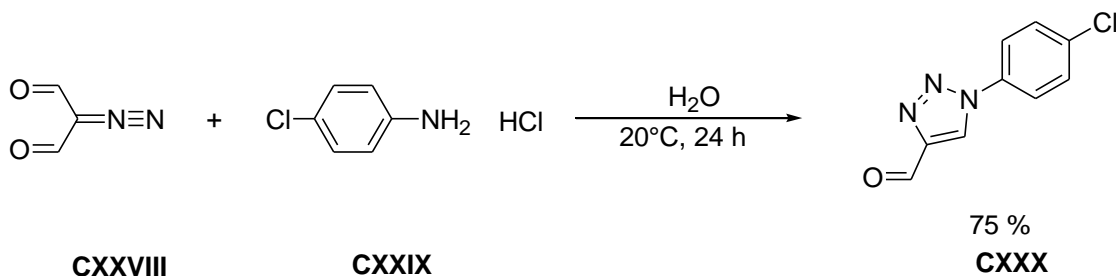


Schéma 51

Zajímavý produkt **CXXXIII** byl získán při reakci diazoderivátu  $\beta$ -ketoesteru **CXXXII** za katalýzy chloridem titaničitým (Schéma 52).<sup>103</sup> Reakce probíhá v poměrně vysokém výtěžku 74 %. V případě, že místo anilinu byl použit metylamin, došlo k prodloužení reakční doby na 25 hodin a poklesu výtěžku na 51 %.

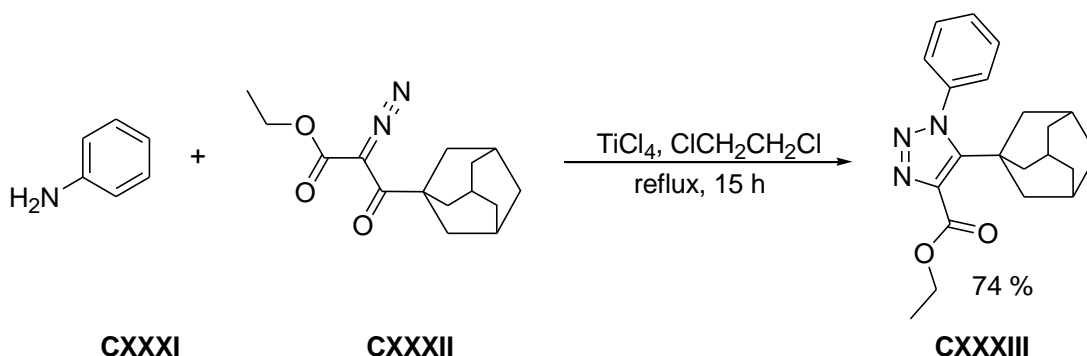


Schéma 52

Velmi podobná reakce je i popsána v patentu z roku 2007, kde se pomocí chloridu titaničitého připravil cyklopropyltriazolový derivát **CXXXVI** (Schéma 53).<sup>104</sup>

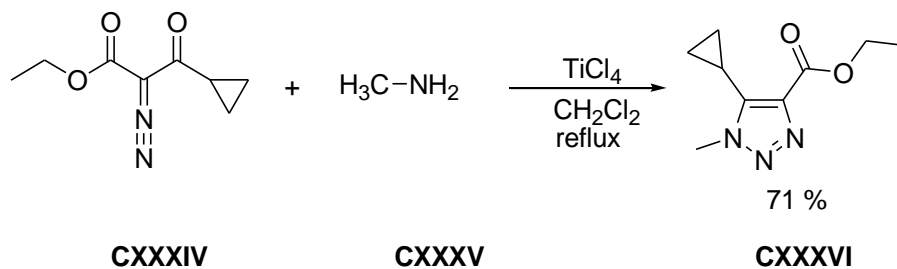


Schéma 53

Z diazosloučenin je možné připravit *N*-amino deriváty při reakci s vhodně substituovaným hydrazinem (Schéma 54).<sup>105</sup> V případě, že se k reakci s diazolátkou **CXXXVII** použijí sulfonylhydrazidy **CXXXVIII**. Touto metodou byla připravena větší série derivátů sloučeniny **CXXXIX**, které se lišily substitucí aromatické části molekuly.

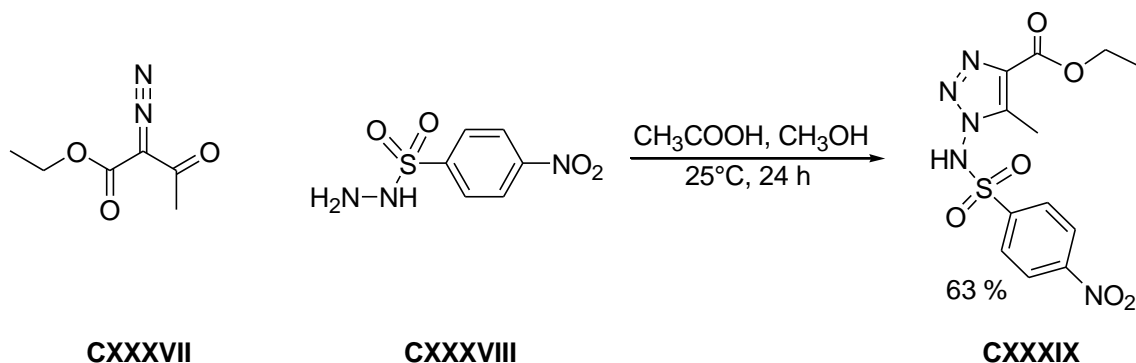


Schéma 54

### 3.1.4 Reakce azidu s alkylidenfosforanem

Jedná se o podobnou reakci jako v předchozí části. V tomto případě je diazo- skupina nahrazena fosfanylidem. V článku autoři používají chloracetyl derivát **CXLI** k cyklizaci s fenylazidem **CXL** (Schéma 55).<sup>106</sup> Použitá reakční teplota závisí na reagujících sloučeninách. Reakci s 2-azidobenzaldehydem je nutné provádět za laboratorní teploty, aby nedocházelo ke konkurenční Wittigově reakci. U ostatních derivátů byla použita teplota 80 °C nebo var v toluenu, výtěžky dosahovaly až 90 %. Vznikající látky bylo ale nutné čistit chromatograficky.

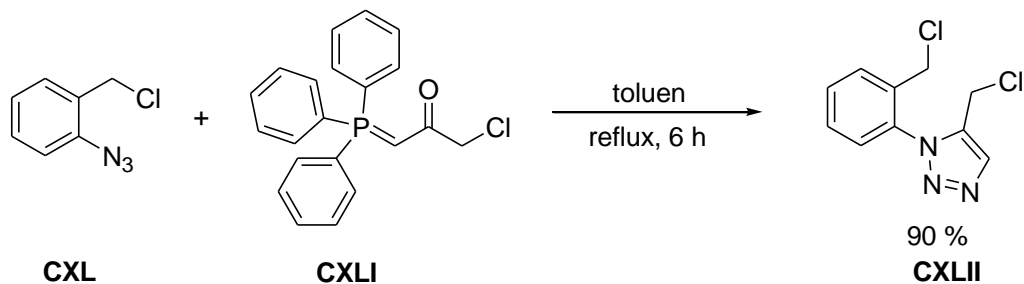


Schéma 55

Obdobný průběh byl pozorován i při syntéze derivátů kumarinu **CXLV** (Schéma 55).<sup>107</sup> Reakce probíhala v THF za laboratorní teploty po dobu 24 hodin. Produkt byl získán ve výtěžku 75 %. Jako výhodu reakce uvádějí autoři regioselektivnost reakce (Schéma 56).

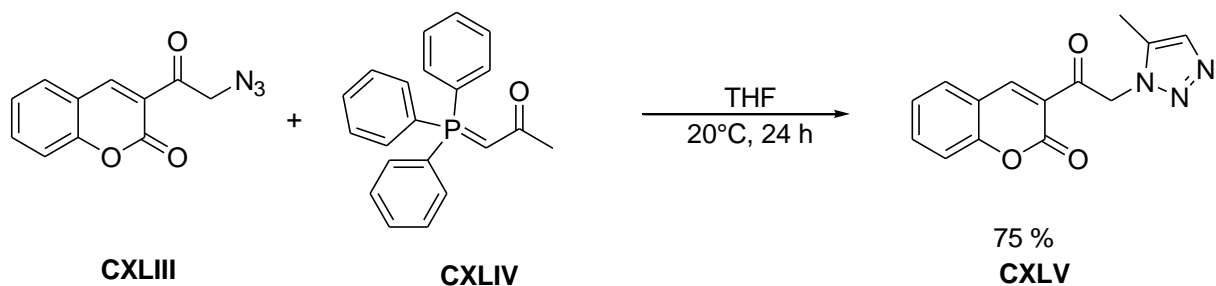


Schéma 56

Stejná reakce byla využita i při přípravě derivátů kyseliny fosfonové **CXLVIII**.<sup>108</sup> Reakce probíhá v toluenu za varu, reakční doba se pohybuje v desítkách hodin, podle typu derivátu (Schéma 57).

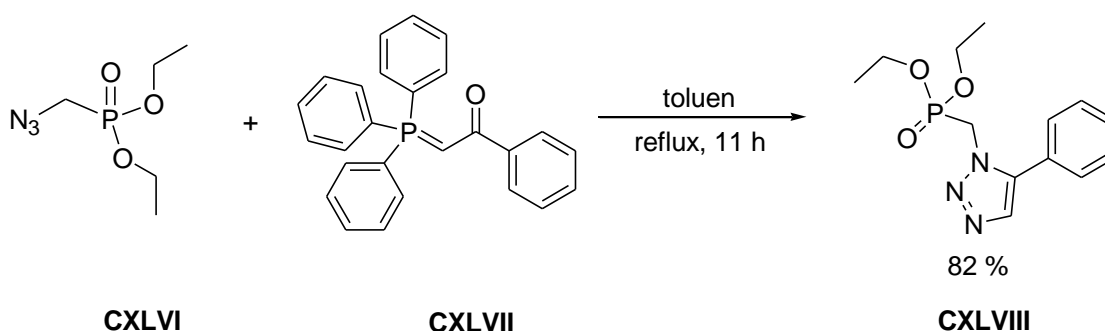


Schéma 57

### 3.1.5 Speciální reakce

Mezi reakce, které nejsou běžně používané, patří reakce azidu sodného s nitroalkanem **CIL** (Schéma 58).<sup>109</sup> Touto metodou při vhodném poměru výchozích látek je možné dosáhnout i 90 % výtěžku. V článku je diskutován mechanismus reakce a řada příkladů.

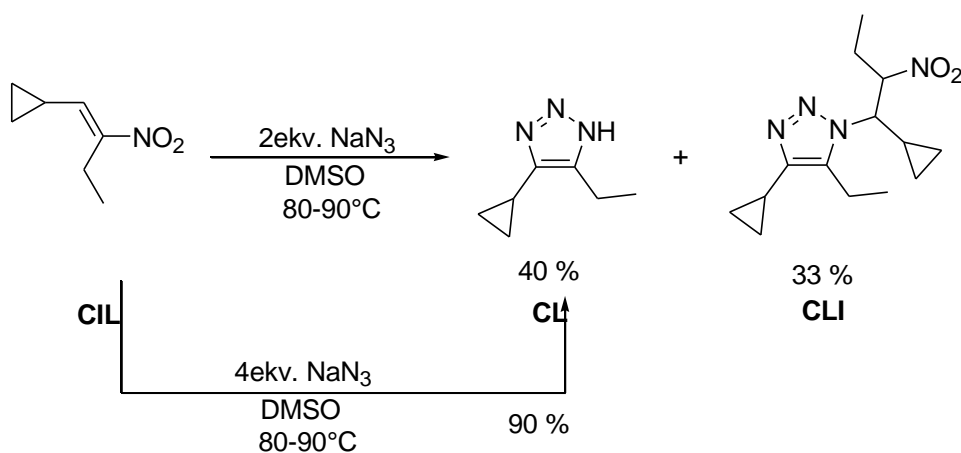


Schéma 58

Existují i další práce, kdy je nejdříve nukleofilně substituována odstupující skupina azidem a vzniklý derivát je následně cyklizován na 1,2,3-triazol. Je možná záměna nitrilové skupiny v dinitrilu kyseliny fumarové **CLII** azidem za tepla. Reakce probíhá dobře, v práci však nejsou uvedeny přesné podmínky ani výtěžky (Schéma 59).<sup>110</sup>

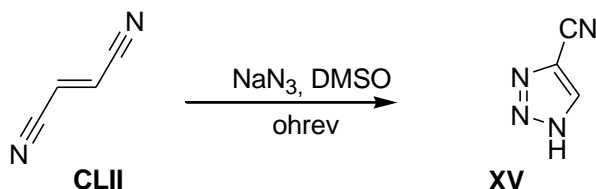


Schéma 59

4-Ehynyl-1H-1,2,3-triazol (**CLIV**) byl syntetizován obdobným způsobem z dichlorderivátu **CLIII**. (Schéma 60). Látka se používá jako intermediát.<sup>111,112</sup>

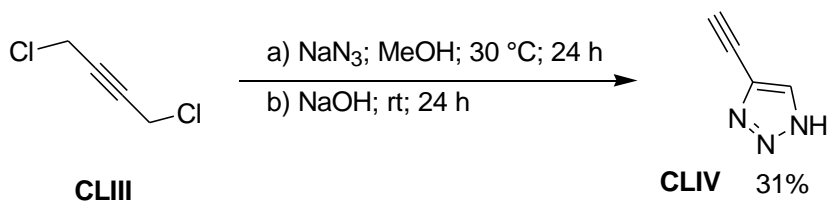


Schéma 60

Zajímavou, nepříliš často zmiňovanou variantu představuje intramolekulární cyklizace azidu **CLV**. V tomto případě dochází k přesmyku methoxykarbonyl skupiny (Schéma 61).<sup>113</sup> Podobnou tematiku zpracovávali stejní autoři i dříve.<sup>114</sup>

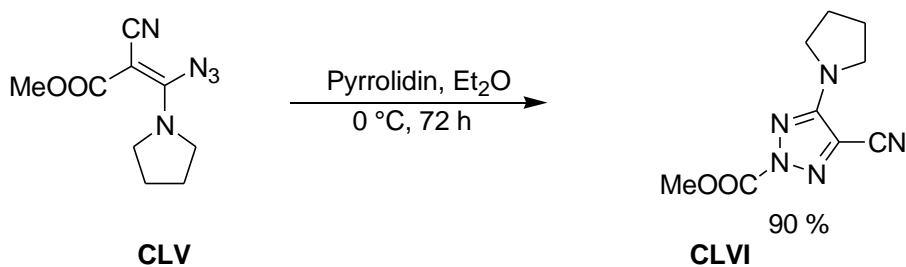


Schéma 61



Reakce 1,2-diaminoderivátu s dusitanem je běžnou reakcí při syntéze derivátů, kde triazolové jádro je anelované na aromatický kruh. V alifatické řadě se téměř nevyužívá. Jednou z výjimek je reakce diaminomaleodinitrilu **CLVII** s dusitanem v kyselém prostředí. Výtěžky této reakce jsou vysoké a dosahují 70 %.<sup>115</sup> Další práce prakticky za stejných podmínek, uvádí výtěžek 89 %.<sup>116</sup>

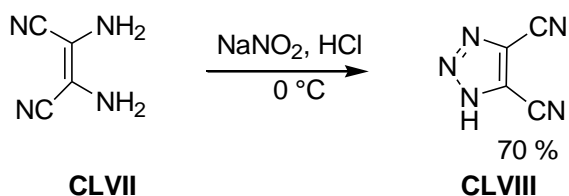


Schéma 62

Zcela netypickou a poměrně překvapivou metodou přípravy 1,2,3-triazolového derivátu **CLX** je zmenšování kruhů v případě pyrimidinového derivátu **CLIX** působením dusitanu v kyselém prostředí. Výtěžek reakce je velmi vysoký (Schéma 63).<sup>117</sup>

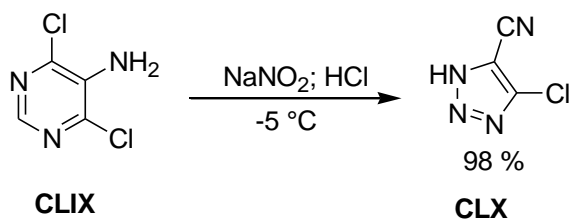


Schéma 63

Relativně levnou možností přípravy 1,2,3-triazolu nabízí transformace glyoxalu a jeho derivátů. Byla vypracována řada metod. Jednou z nich je reakce využívající tvorby tosylovaného hydrazonu a následnou substituci tosylskupiny amoniakem nebo aminem se současným uzavěrem kruhu. Výtěžky reakce nejsou příliš vysoké (Schéma 64).<sup>118</sup>

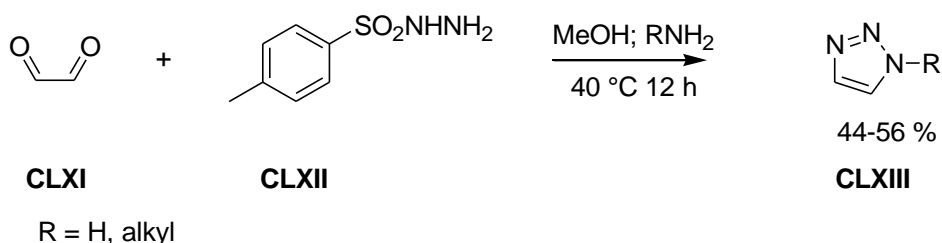


Schéma 64

Další alternativou je tvorba bis hydrazonu **CLXV**, která probíhá s vysokým výtěžkem. Následnou oxidací pomocí peroxidu vodíku vzniká *N*-amino derivát **CLXVI** (Schéma 65).<sup>119</sup>

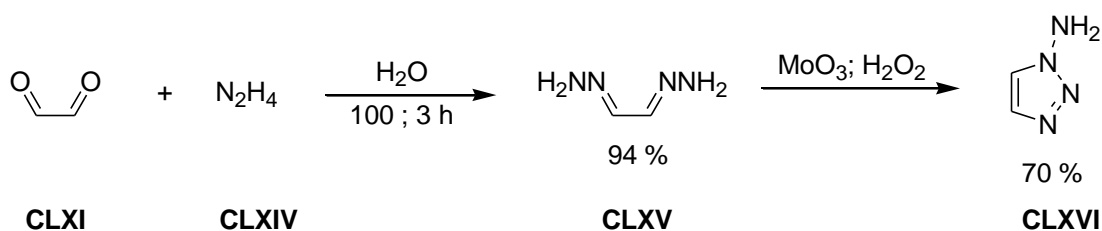


Schéma 65

Také je známá oxidace bis hydrazonu **CLXV** pomocí oxidu manganického. Látka **CLXVI** se používá k výrobě energetických materiálů.<sup>120,121</sup> Glyoxal **CLXI** byl také převeden na monohydrazon monoximu **CLXVII**, který byl následně transformován na triazol **CLXVIII** pomocí thionylchloridu. V práci jsou také diskutovány další možnosti cyklizace látky **CLXVII** (Schéma 66).<sup>122</sup>

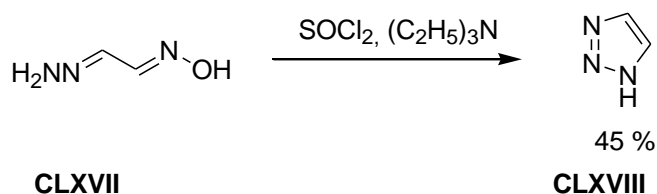


Schéma 66

K tvorbě triazolového kruhu je možné využít diazosloučeniny. Tato reakce byla popsána již před řadou desetiletí. Touto metodou je možné připravit 1-substituované deriváty typu **CLXXI** (Schéma 67).<sup>123</sup>

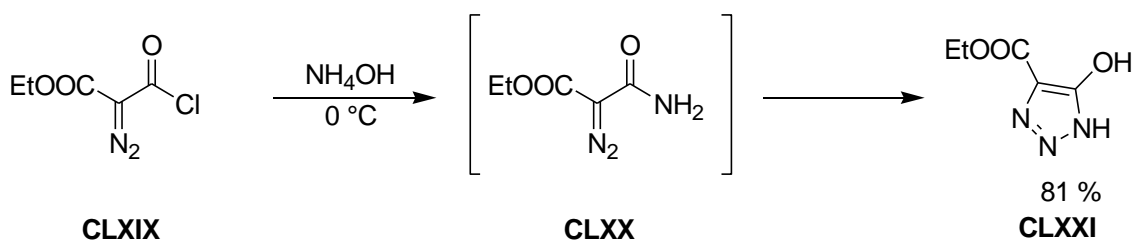


Schéma 67

### 3.1.6 Biochemické reakce

Kromě řady syntetických postupů jsou známy i cesty biochemické. V těchto případech reakce probíhá za fyziologických podmínek. Popsaná click reakce probíhá ve vodném prostředí citrátového pufru při teplotě 20°C a při pH 7,3-7,5 jako činidlo je použit enzym *Electrophorus acetylcholinesterasa*. Reakce sice probíhala, ale extrémně pomalu, takže syntetický význam nemá.<sup>124</sup>

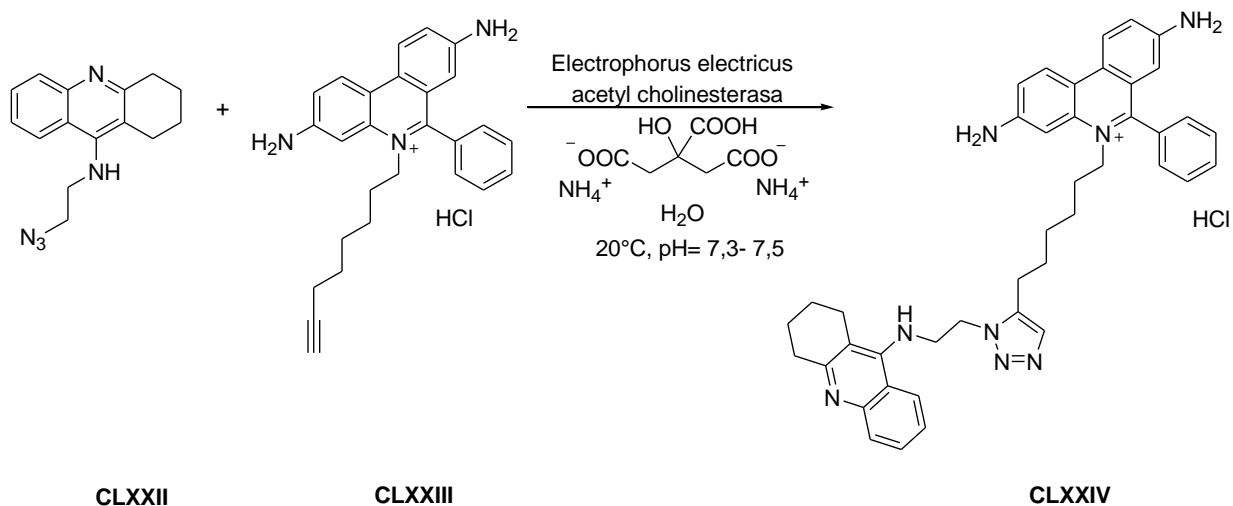


Schéma 68

## 3.2 Tvorba makrocyklů s triazolovým kruhem a jejich použití

Kromě relativně malých jednoduchých molekul obsahujících triazolový kruh, byly připraveny i látky složitější.

Významným typem látek jsou makrocyklické sloučeniny. S nárůstem zájmu o materiálovou chemii, transport léčiv apod. jsou tyto práce v posledních letech častější. Pokud se podíváme na strukturu připravovaných sloučenin, je vidět, že pokrývají celou oblast organické chemie. Vedle 1,2,3-triazolu tyto sloučeniny obsahují aromatické kruhy, sacharidy, peptidy, glykopeptidy i steroidy. Triazolové makrocykly jsou studovány z více důvodů. Mají výhodné vazebné vlastnosti, ale zanedbatelná není ani snadnost přípravy z poměrně dostupných derivátů. Ne všechny reakce používané k tvorbě triazolových kruhů v malých molekulách našly uplatnění při tvorbě makrocyklů. Využívá se především cykloadice, která probíhá s vysokým výtěžkem za mírných podmínek. Dá se tedy s výhodou využít pro samotný uzávěr makrocyklu.

Zatímco základní reakce je obdobná, připravené makrocykly se navzájem výrazně liší. Je tedy obtížné najít nějaké dělení těchto látek. Jednou z možností jak rozdělit syntézy jsou použité katalyzátory. Nejčastěji se opět používají sloučeniny mědi, méně často soli ruthenia či jiných prvků. Toto třídění však nepovažuji za výhodné, protože reakce s vysokou pravděpodobností může probíhat i s jiným katalyzátorem, i když výtěžky mohou být o něco nižší a reakční doba delší. Jinou možností je dělení prací podle způsobu provedení reakce, od klasického, až po reakce na pevné fázi nebo v průtočném reaktoru.

Za nejvýhodnější považuji rozdělení syntetických metod u této skupiny látek podle typu hlavních reakčních komponent. Toto dělení bylo uplatněno v následující části.

### 3.2.1 Reakce, kde k uzávěru kruhu dochází spojením dvou stavebních bloků.

Do první skupiny bych zařadila reakce, kde na jedné molekule jsou přítomny dvě azidoskupiny a na druhé dvě alkynové skupiny. Tento přístup byl např. využit pro spojení derivátů anthracenu **CLXXV** s derivátem glutamové kyseliny **CLXXVI** za katalýzy jodidem měďným v roztoku acetonitrilu za přítomnosti DIPEA.<sup>125</sup> Reakce probíhala při 45 °C 78 hodin, výtěžek reakce po chromatografickém čištění byl 22 %. Jedná se o chirální makrocyklus **CLXXVII** s amfifilními a fluorescenčními vlastnostmi (Schéma 69).

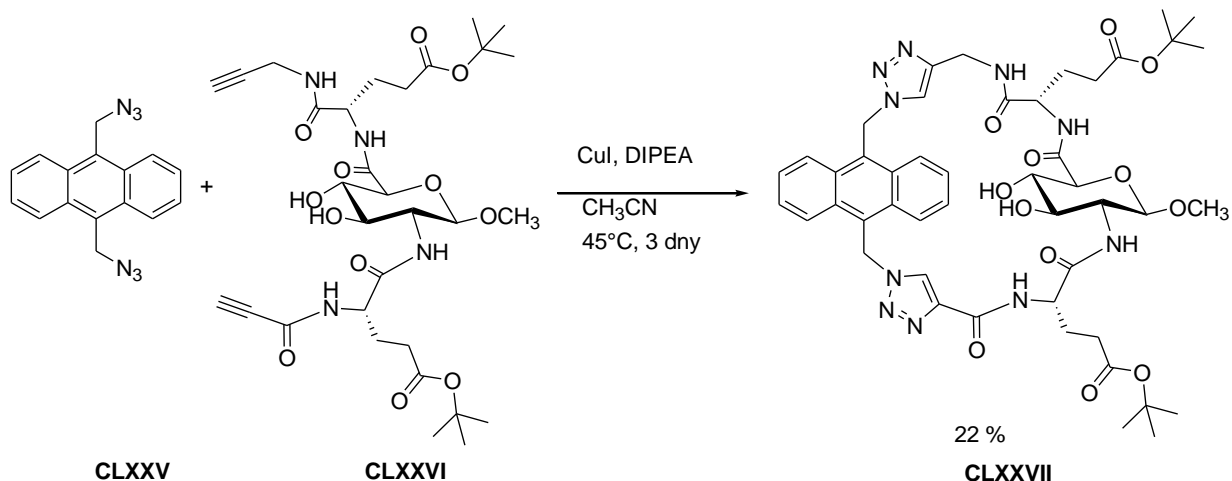


Schéma 69

Tento způsob provedení, včetně katalyzátoru a prostředí byl také uplatněn při syntéze tvarově stálého makrocyklu **CXXX** (Schéma 70). Podobné látky by se mohly využívat jako součást senzorů.<sup>126</sup>

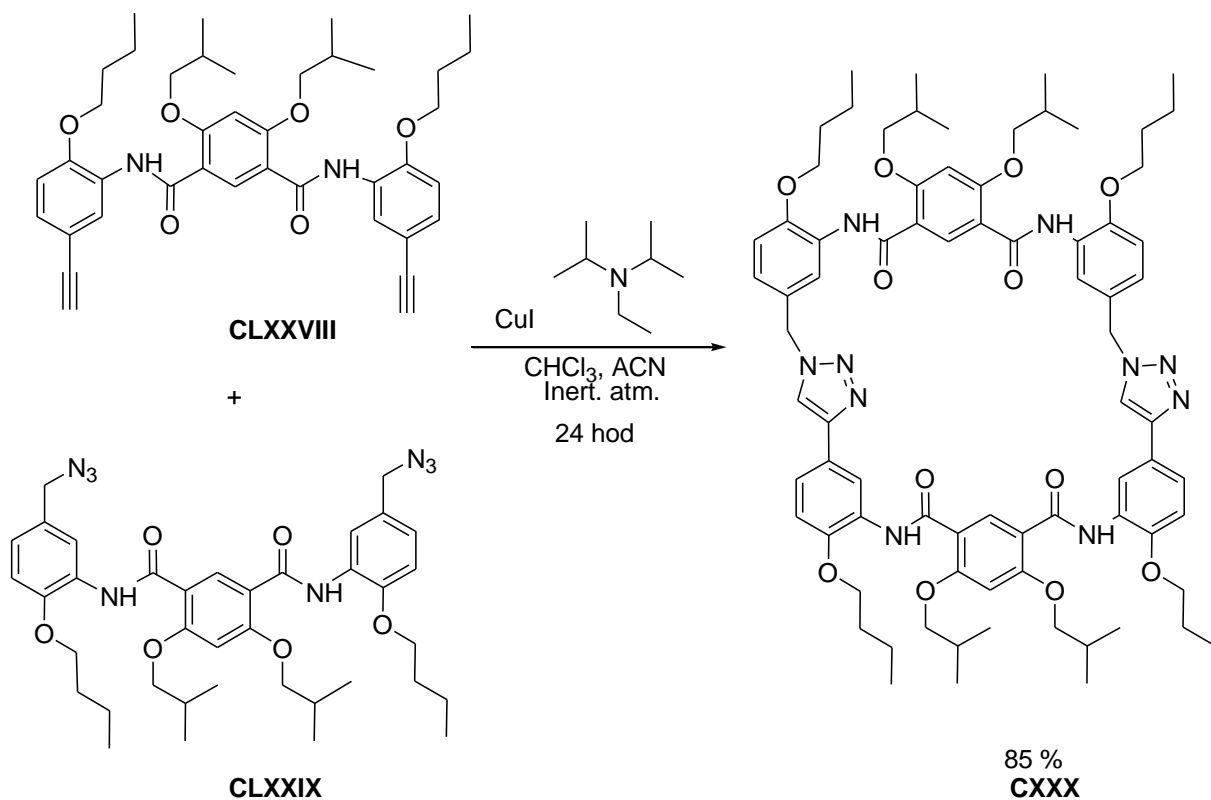


Schéma 70

Obdobný typ reakce byl použit pro syntézu makrocyklu **CXXXIII** (Schéma 71). Jako katalyzátor byl využit síran měďnatý s askorbátem sodným v *t*-butanolu. Tato látka by měla

sloužit jako specifické fluorescenční činidlo pro detekci stříbrných iontů.<sup>127</sup> Citlivost 1,2,3-triazolů na těžké kovy je známá i u jednodušších molekul. Hlavním problémem však byla selektivita vůči iontům těžkých kovů a velký vliv vody a vlhkosti na toto stanovení. To se podařilo u tohoto typu sloučeniny vyřešit. Podobné látky by pak měly sloužit k detekci těžkých kovů v přírodě.

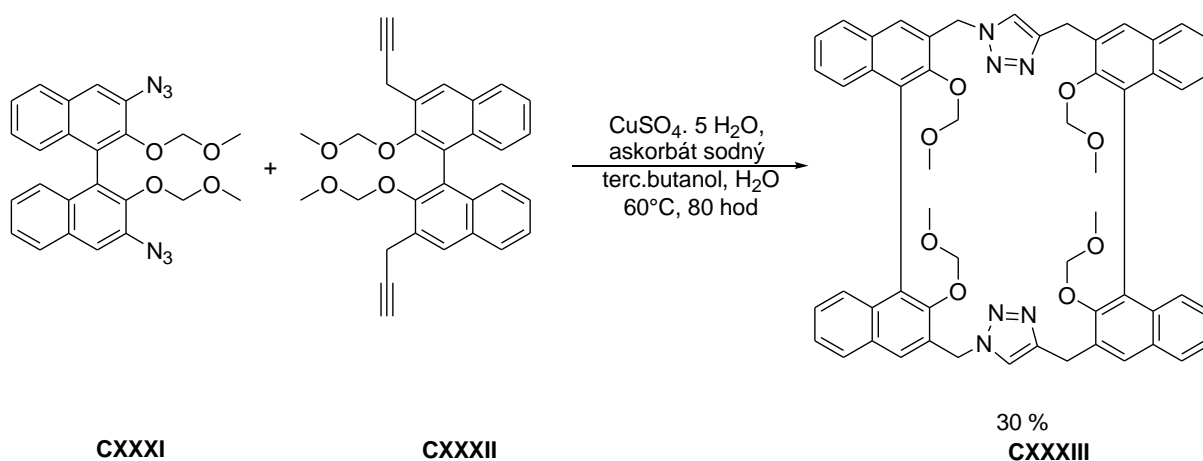


Schéma 71

Jako léčivo s velmi selektivním antifibrinolytickým účinkem byl syntetizován makrocyklus **CXXXVI**. Předpokládá se jeho použití k redukci krvácivých komplikací při operacích srdce a plic, případně při transplantacích těchto orgánů (Schéma 72).<sup>128,129</sup>

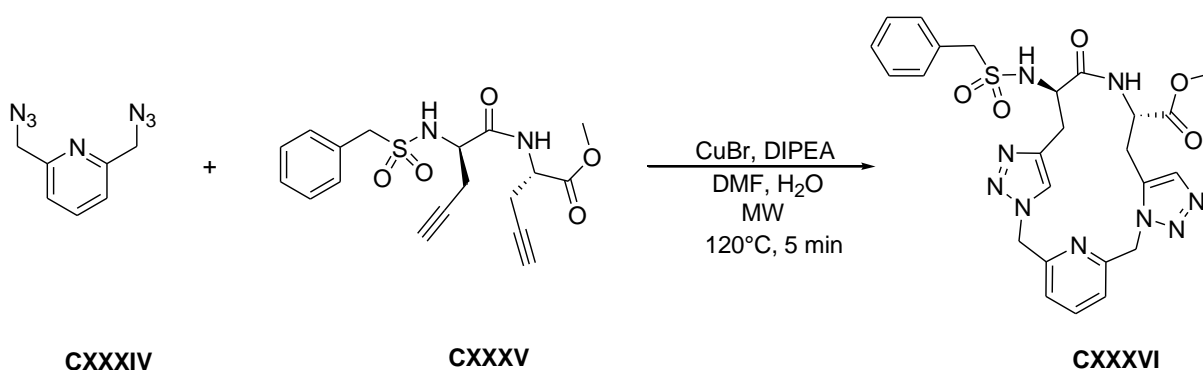


Schéma 72

V některých pracích je vidět snaha, připravit makrocykly z jednoduchých sloučenin jednostupňovou syntézou. Zajímavé bylo použití tris-(2-azido-ethyl)-aminu a tri-prop-2-ynyl-aminu.<sup>130</sup> Při použití síranu měďnatého s askorbátem sodným ve vodném ethanolu byl však průběh reakce odlišný. Nedošlo k cyklizaci všech skupin, ale k cyklizaci jen částečné. Cílová

látka nebyla připravena a vzniklé sloučeniny musely být čištěny chromatograficky. Není překvapující, že výtěžky byly nízké (Schéma 73).

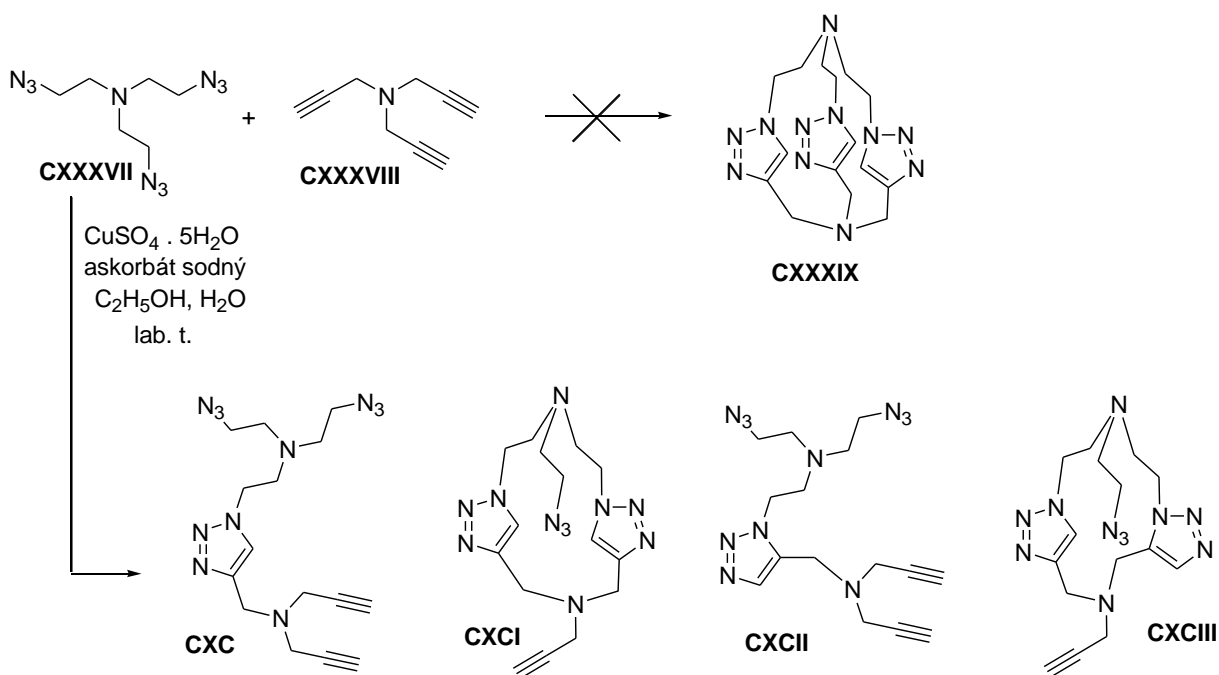


Schéma 73

Ve vysokém výtěžku byl připraven makrocyklus zahrnující v cyklu 1,2,3-triazol a steroidní část molekuly. Látka by se měla využívat jako senzor k identifikaci aniontů.<sup>131</sup>

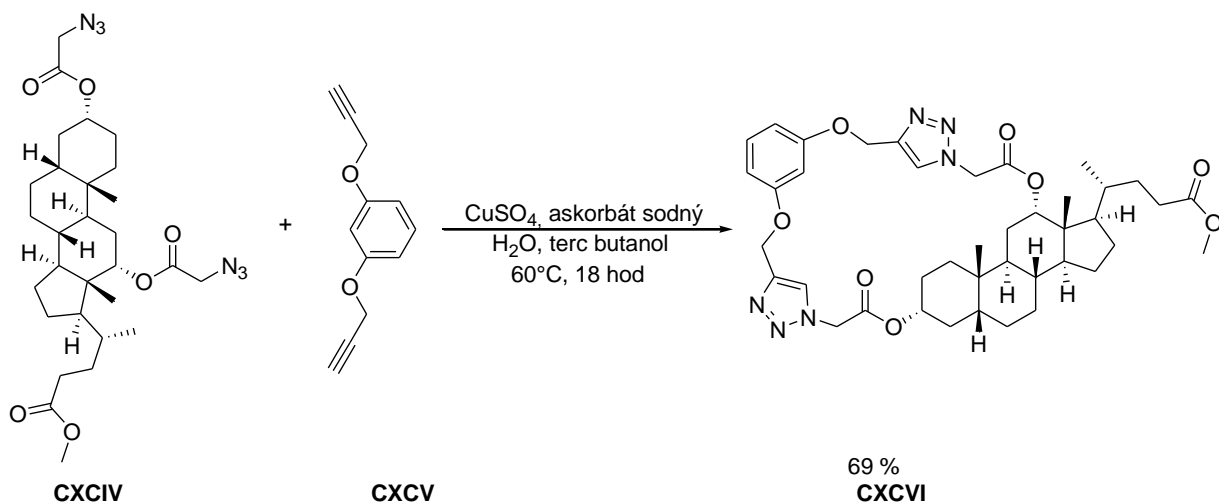


Schéma 74

Jako potenciální senzor by mohl sloužit i makrocyklus **CIC** připravený z diesteru **CXCVIII** (Schéma 75).<sup>132</sup>

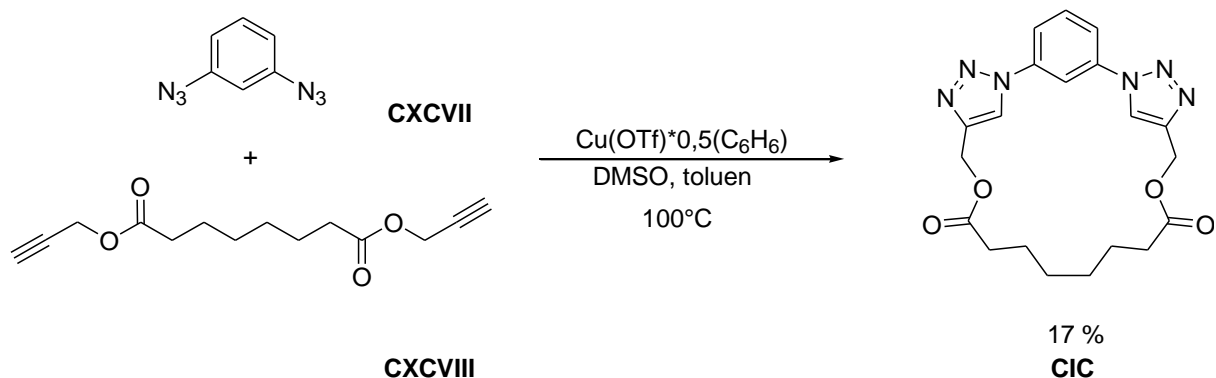


Schéma 75

K zajímavým derivátům rozhodně patří makrocyklus **CCIV** obsahující kromě triazolu i ferrocen.<sup>133</sup> Triazol byl vytvořen reakcí hepta-1,6-diynu **CCI** s azidem **CC** navázaným přes methylenový můstek na ferrocen. Při reakci byl použit 2 molární přebytek katalyzátoru oproti použitému azidu. Produkt bylo nutné čistit chromatograficky, výtěžek byl poměrně vysoký a dosahoval asi 50 %. Otevřená struktura byla následně uzavřena oxidací alkynů. Způsobem uzavěru kruhu se tato reakce vymyká předchozí skupině látek. Při reakci byl získán kromě požadovaného produktu i dimer a to ve výtěžku 12 % (Schéma 76). Výsledný makrocyklus je možné alkylovat na dusíku v poloze 3 triazolového jádra, za vzniku kvartérní soli. V případě, že byla nejdříve provedena alkylace triazolu, makrocyklus se již uzavřít nepovedlo. Připravený makrocyklus **CCIV** je schopen vázat chloridy i další anionty.



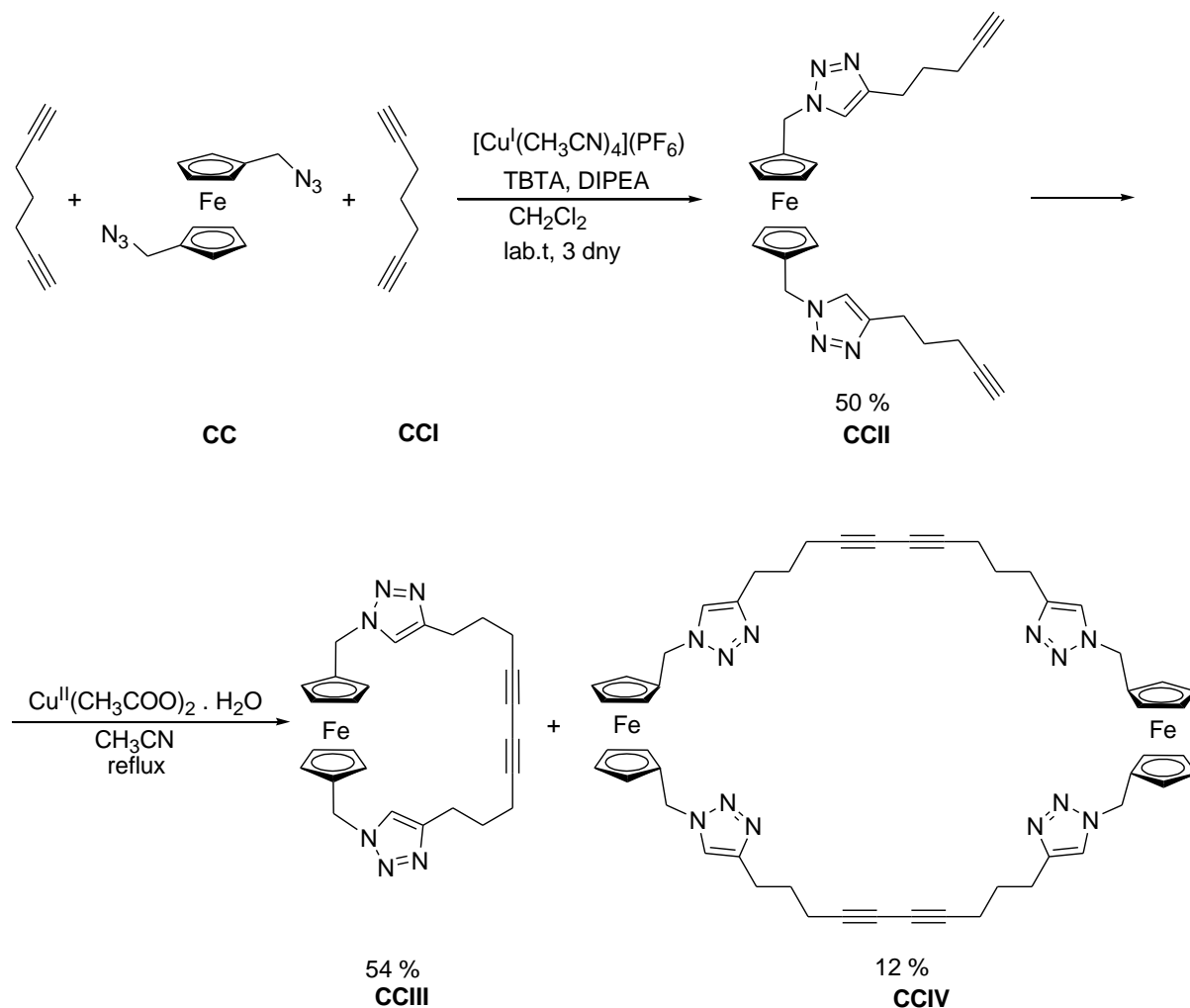


Schéma 76

### 3.2.2 Intramolekulární cyklizace reakční komponenty nesoucí azidoskupinu i alkyne na jedné molekule

#### 3.2.2.1 Makrocykly obsahující 1,2,3-triazolové jádro tvořené jednoduchými sloučeninami

Tento typ přípravy makrocyclů, kdy se využívá intramolekulární cyklizace vhodných prekurzorů, patří asi k nejrozšířenějším. Makrocyclus **CXXXIX**, který se nepodařilo připravit metodou znázorněnou ve schématu 73, se velice podobá makrocyclu **CCVII**. V tomto případě se látku syntetizovat podařilo. Intermediáty, které v předchozím případě nereagovaly, tady za podobných podmínek doreagovaly. Příklad názorně ukazuje, jak malá obměna struktury

ovlivňuje výsledek (Schéma 77).<sup>130</sup> Jako katalyzátor byl při syntéze opět použit síran měďnatý s askorbátem sodným.

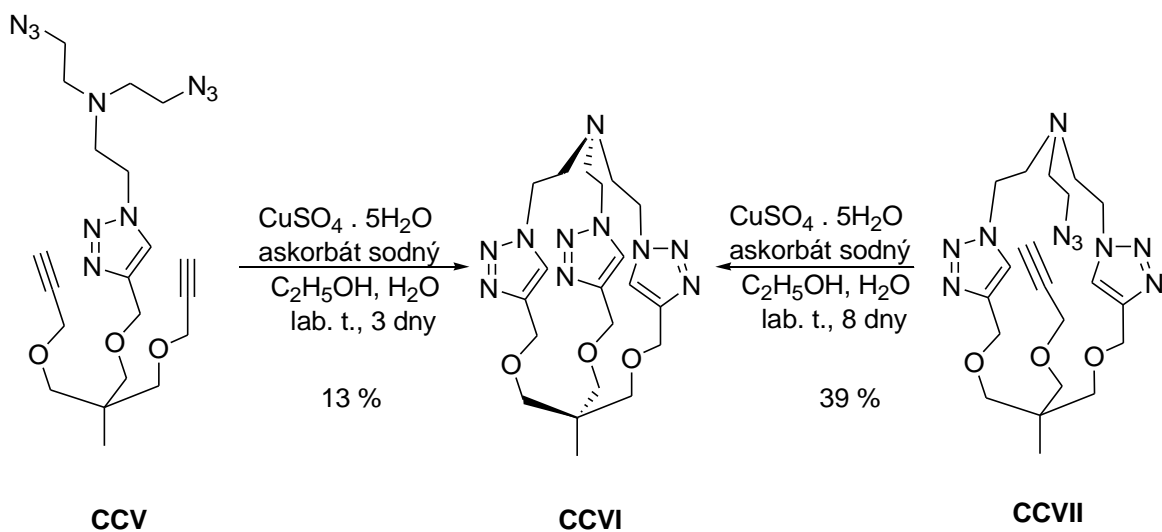


Schéma 77

Tento velmi často používaný katalytický systém nachází uplatnění i při syntéze jednodušších makrocyclů **CCIX**. (Schéma 78)<sup>134,135</sup> i komplikovanějších kruhů **CCXI** (Schéma 79).<sup>136</sup>

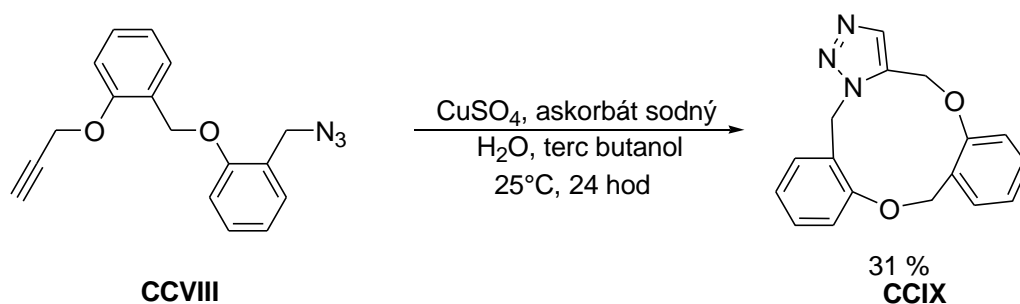


Schéma 78

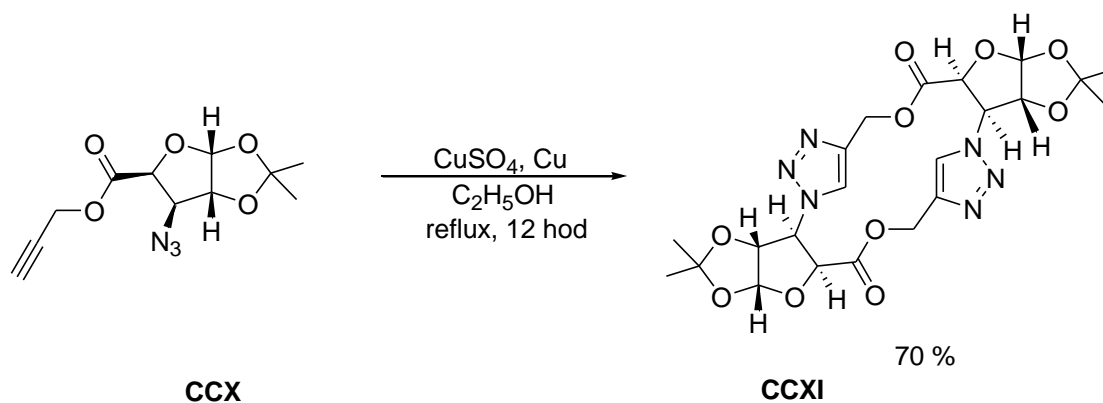


Schéma 79

Další velmi rozšířený katalyzátor je jodid měďný, často v kombinaci s terciálním aminem. Byl použit při syntéze makrocyklů obsahujících další heterocyklická jádra, např. látky **CCXIII** (Schéma 80).<sup>137</sup>

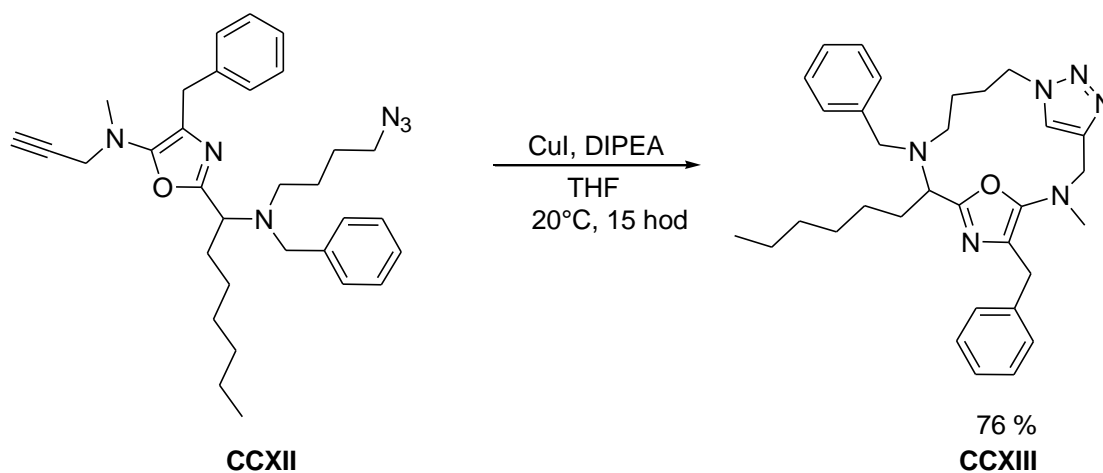


Schéma 80

Obdobná metoda byla použita i k cyklizaci silylovaného intermediátu **CCXIV** (Schéma 81).<sup>138</sup>

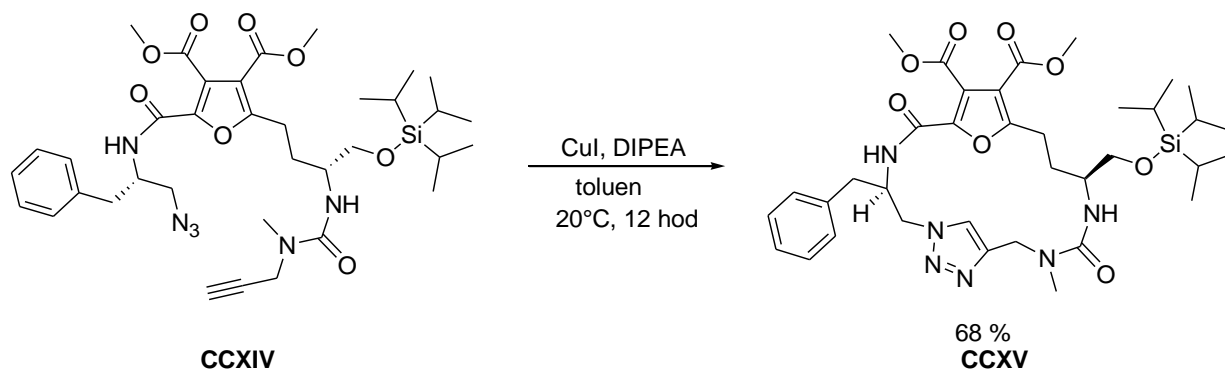


Schéma 81

V další práci byl studován vliv různých katalyzátorů na průběh cykloadice. Vysoká aktivita byla nalezena u nanočástic oxidu měďného. Cílové látky byly studovány jako cytostatika (Schéma 82).<sup>139</sup>

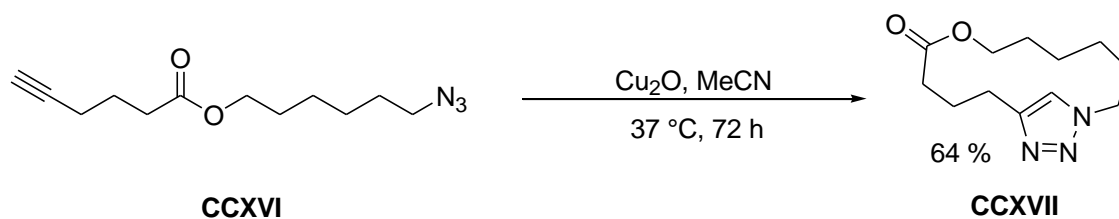


Schéma 82

Optimalizace podmínek, rozpouštědla a nejrůznější katalyzátory byly studovány americkými autory. Optimální podmínky pro cyklizaci jsou popsány ve schématu 83.<sup>140</sup>

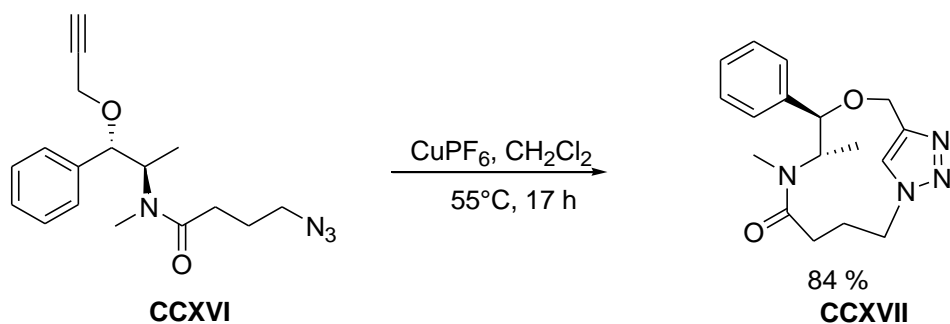


Schéma 83

Katalyzátory obsahující soli ruthenia našli uplatnění i u makrocyclických sloučenin. Práce obsahuje zajímavé srovnání cyklizací za různých podmínek, ale hlavně využití rozdílných katalyzátorů. Termická cyklizace zde pozorována nebyla. Nejlepší dosažené výsledky jsou

uvedeny ve schématu 84. Katalýza komplexy ruthenia vedla podle předpokladu k opačnému izomeru za vzniku makrocyklu o jeden atom menší než při katalýze měďnou solí (Schéma 84).<sup>141</sup>

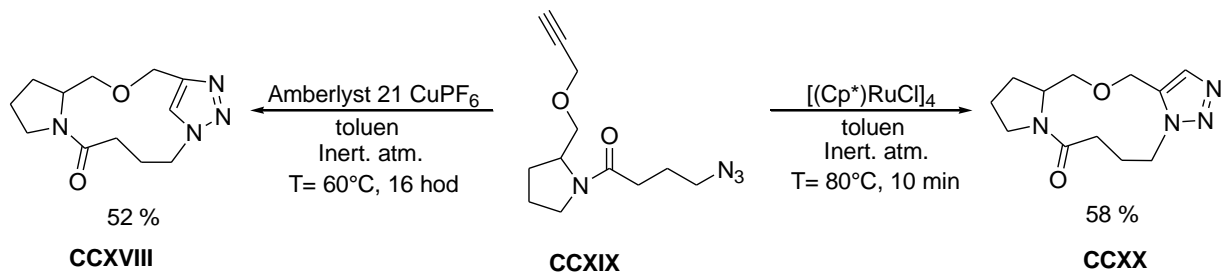


Schéma 84

Při tvorbě makrocyklických sloučenin je nutné pracovat v malých koncentracích, aby nedocházelo k nežádoucím dimerizacím. To je impuls k hledání dalších technických řešení. Jedním z nich je průtokové uspořádání.<sup>142</sup> Jako modelová reakce byla použita tvorba makrocyklů katalyzovaných mědí. Při katalýze pevnou mědí, tedy heterogenní reakcí, chtěli dosáhnout pseudo-ředícího efektu. Bylo zjištěno, že v tomto uspořádání probíhá přednostně intramolekulární reakce. Předpokládá se zde tvorba acetylidu měďného. Reakce probíhala ve 3 m dlouhé měděné trubce s vnitřním průměrem 0,75 mm. Byl sledován vliv přídavku katalyzátoru (jodid měďný, prášková měď a měděné třísky). Nejlepšího výsledku, z hlediska výtěžku i poměru požadovaného produktu vůči dimeru, bylo dosaženo přídavkem ekvivalentu jodidu měďného při teplotě 150 °C v ethanolu. Další autoři studovali rovněž vliv ligandu na výtěžek reakce a omezení nežádoucí dimerizace. Nejlepší výtěžky poskytoval ligand TBTA. Ve schématu 85 jsou uvedeny podmínky, kde bylo dosaženo výtěžku přes 90 %.<sup>143</sup>

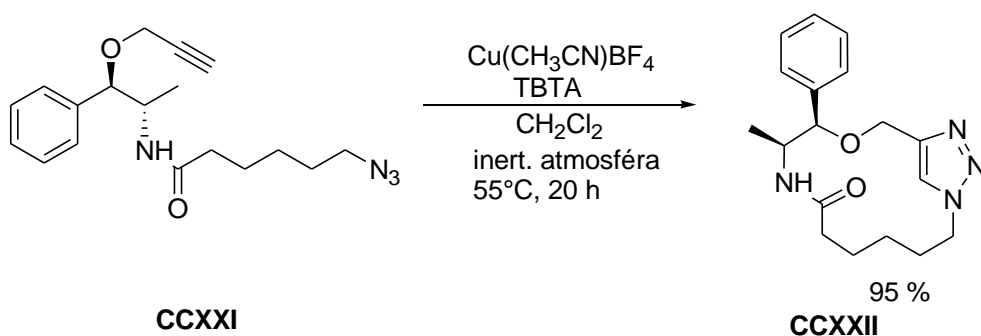


Schéma 85

Další výsledky týkající se průtočných reaktorů jsou shrnuty v následujících pracích.<sup>144,145</sup> Za zajímavou považují syntézu jod derivátu **CCXXIV**, která umožňuje dále strukturu modifikovat (Schéma 86).<sup>146</sup>

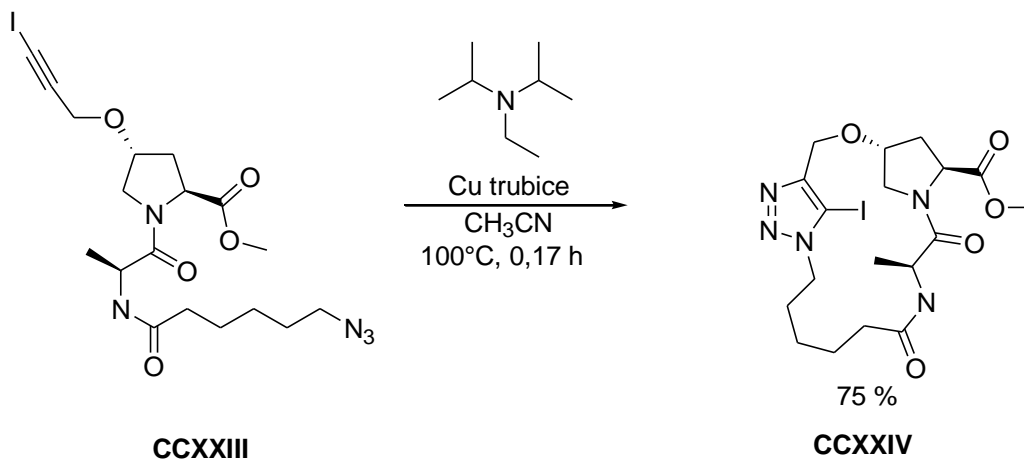


Schéma 86

### 3.2.2.2 Makrocykly tvořené peptidy a jejich analogy

Makrocyklus **CCXXVI** představuje analog přírodního cryptophycinu-52. Jedná se o produkt sinic a vykazuje výraznou protinádorovou aktivitu, bohužel je významně neurotoxický. Právě zavedení 1,2,3-triazolu mělo tyto vedlejší účinky snížit.<sup>147</sup> Při reakci dochází ke vzniku cyklotimerů **CCXXVII** a cyklotrimerů. Podle autorů je možné modifikovat výtěžky reakčními podmínkami jako je použité rozpouštědlo či báze. Výtěžek cyklizace při katalýze jodidem měďným je popisován v rozmezí od 17 do 74 %. Výtěžek rovněž zvyšuje přidavek DIPEA. Nejvýhodnější poměr monomeru vůči dimeru byl dosažen při provedení reakce v toluenu oproti DMF nebo vodě. Cílová látka **CCXXVI** vykazuje cytostatickou aktivitu, ale je asi 5 x méně účinná než cryptophycin-52. Neurotoxický účinek byl snížen jen minimálně.

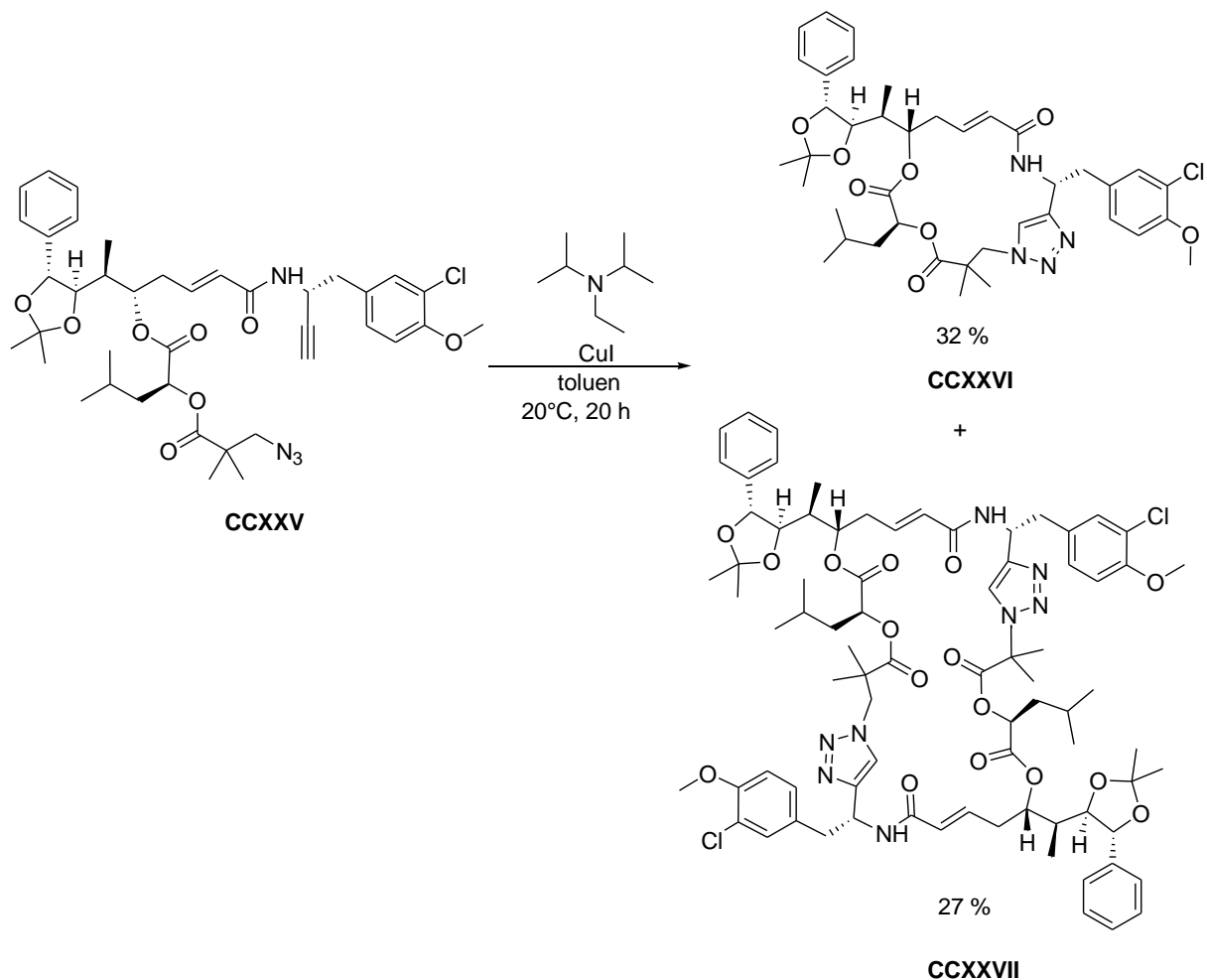


Schéma 87

I příprava následujícího peptidu byla inspirována látkou nacházející se v přírodě. Jedná se o analoga sansalvamidu A, který byl nalezen v mořské houbě rodu *Fusarium*.<sup>148</sup> Tato látka opět vykazuje cytotoxické vlastnosti proti řadě nádorových linií. Provedení reakce je klasické, produkty je nutné čistit chromatograficky a výtěžky reakce jsou nízké (Schéma 88).

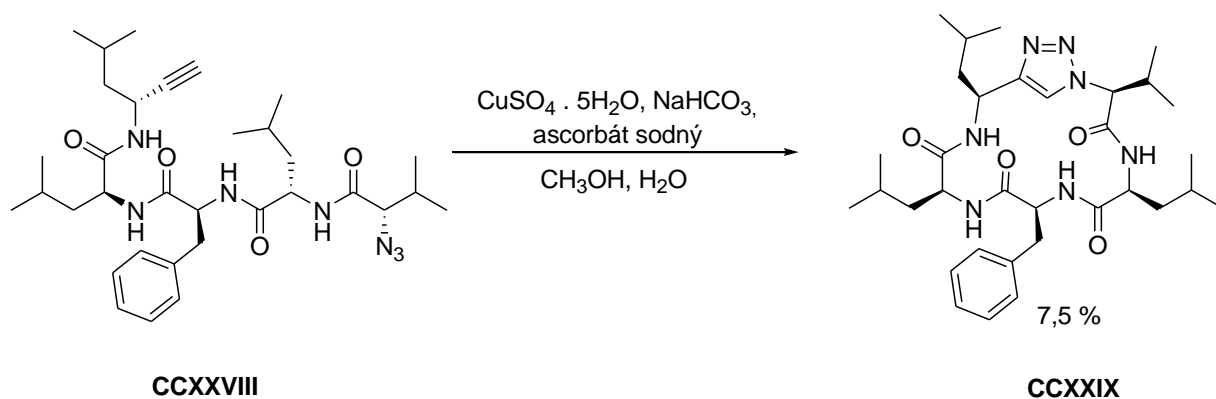


Schéma 88

Cyklické peptidy patří k nejstudovanějším makrocyklům. Zabývala se jimi i skupina italských autorů, kteří tvrdí, že zavedení triazolu do molekuly makrocyklu vede ke zvýšení stability peptidu.<sup>149</sup> Cyklické peptidy mají ale i další využití. Makrocyklus **CCXXXII** by studován z hlediska tvorby organických nanotrubic. Vlastní příprava byla klasická.<sup>150</sup>

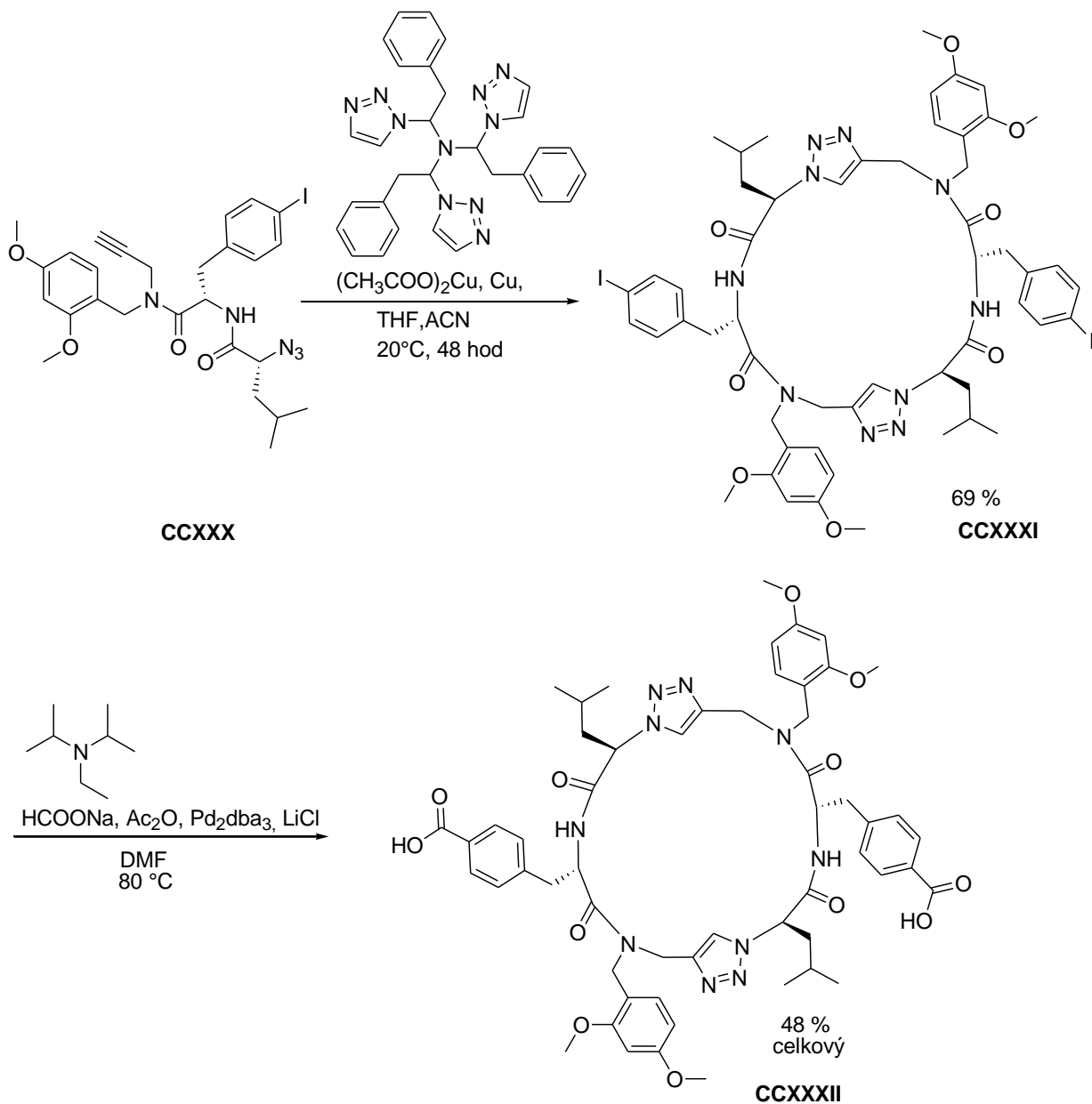


Schéma 89

Click reakce byla využita i pro syntézu potenciálních inhibitorů tyrosinázy za použití DBU jako báze (Schéma 90).<sup>151,152</sup>



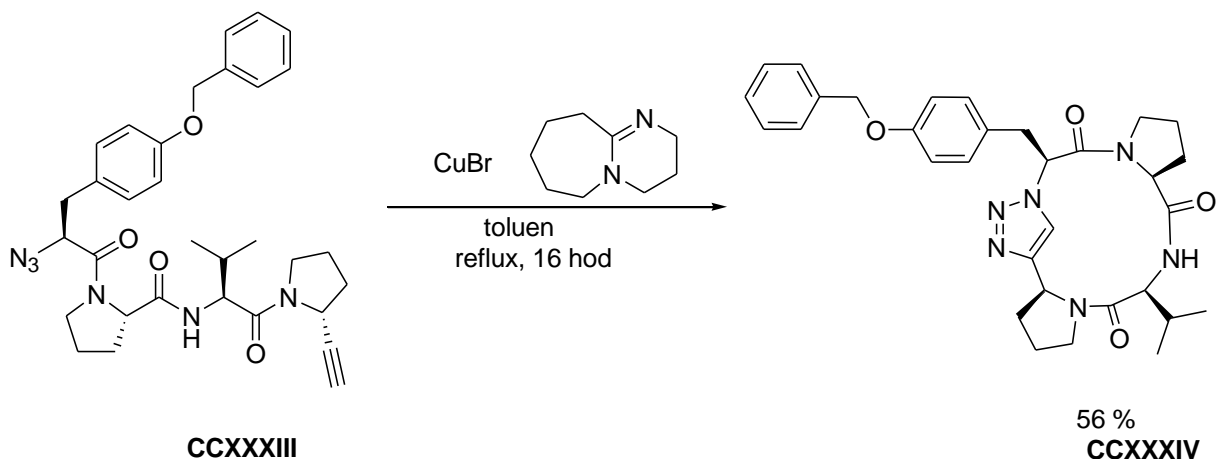


Schéma 90

Kromě klasického provedení click reakcí jsou popsány i práce moderními metodami. Jednou z nich je syntéza na pevné fázi. Touto metodou byly připraveny tetra-, penta-, hexa- a hepta peptidy.<sup>153</sup>

Lineární peptid byl zahříván na 110 °C po dobu 16 hod. Bylo dosaženo vysokého výtěžku kolem 70 %. Tento způsob byl mnohem výhodnější než uzavěr kruhu vytvořením laktamu.<sup>154-</sup>

<sup>158</sup> Další práce se zabývá click reakcí na pevné fázi. V práci je rovněž sledován vliv reakčních podmínek a množství katalyzátoru při reakci. Bylo zjištěno, že použití zvýšeného množství bromidu měďného (nad 1 ekvivalent) vede k několikanásobnému zkrácení reakční doby a také podporuje přednostní vznik cyklomonomerů. Dalším faktorem, který má vliv na jejich vznik je množství aminokyselin obsažených v kruhu. Z hlediska tvorby cyklomonomerů je nejvýhodnější, když je makrocyklus tvořen 4-6 aminokyselinami. V případě tří aminokyselin byly získány v podstatě jen dimery (Schéma 91).

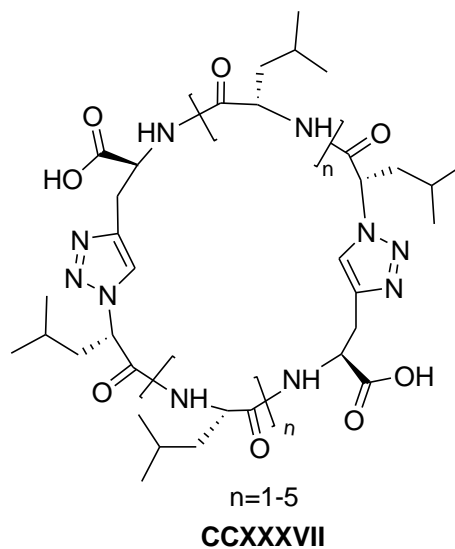
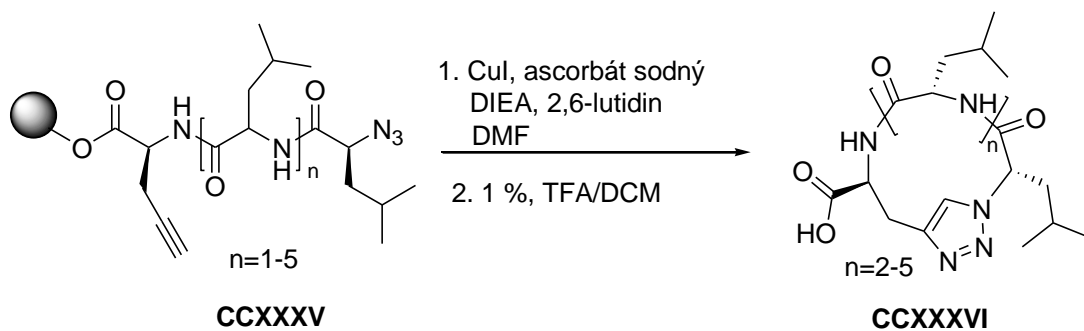


Schéma 91

Další makrocyklus **CCXXXIX** se zabudovaným triazolovým a kumarinovým heterocyklem se využívá k měření trombinové aktivity. Syntéza je analogická s předcházejícími pracemi. Peptidická část byla syntetizována na pevné fázi. Při „click“ reakci byl použit odlišný amin.<sup>159</sup>

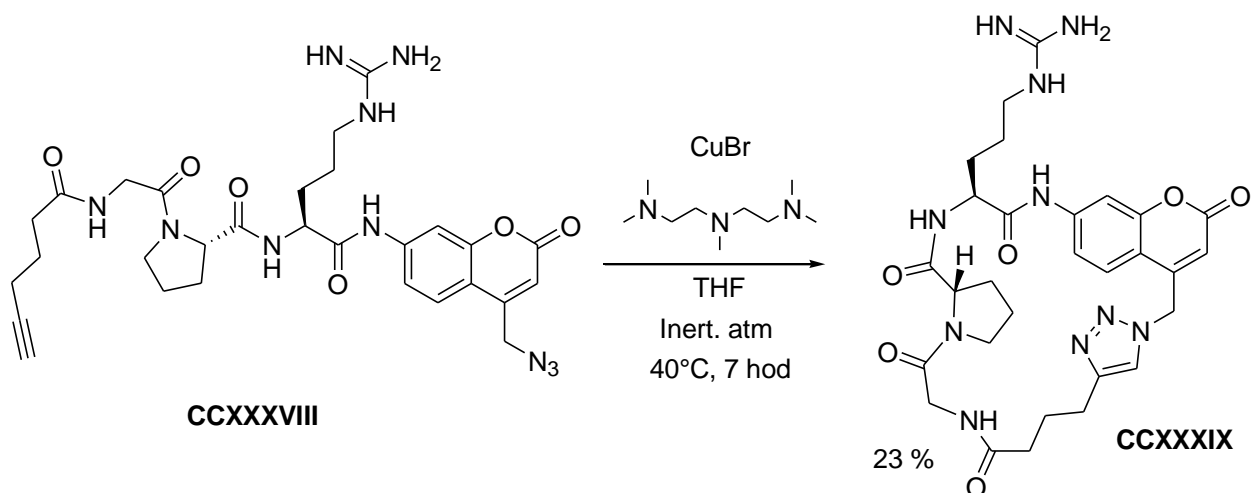


Schéma 92

Pokud se při syntéze využije katalytických vlastností sloučenin ruthenia, dochází k opačné cyklizaci, již zmíněné v předchozí části. Tato katalýza se při utváření makrocyklů nevyužívá moc často. Byl použit při tvorbě pseudopetidového makrocyklu, který byl tvořen 2-amino pikoliny.<sup>160</sup> Jeho vlastnosti mohou být modifikovány skupinami v postraním řetězci. Při tvorbě řetězce i vlastní cyklizaci byl jako katalyzátor použitý  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ , díky kterému bylo dosaženo vzniku triazolu substituovaném v poloze 3,4. Článek je zaměřen hlavně na určení konformace a vlastností připravené látky. Tento makrocyklus se chová jako silný anion receptor a interaguje s halogenidovými ionty, nitráty a sulfáty.

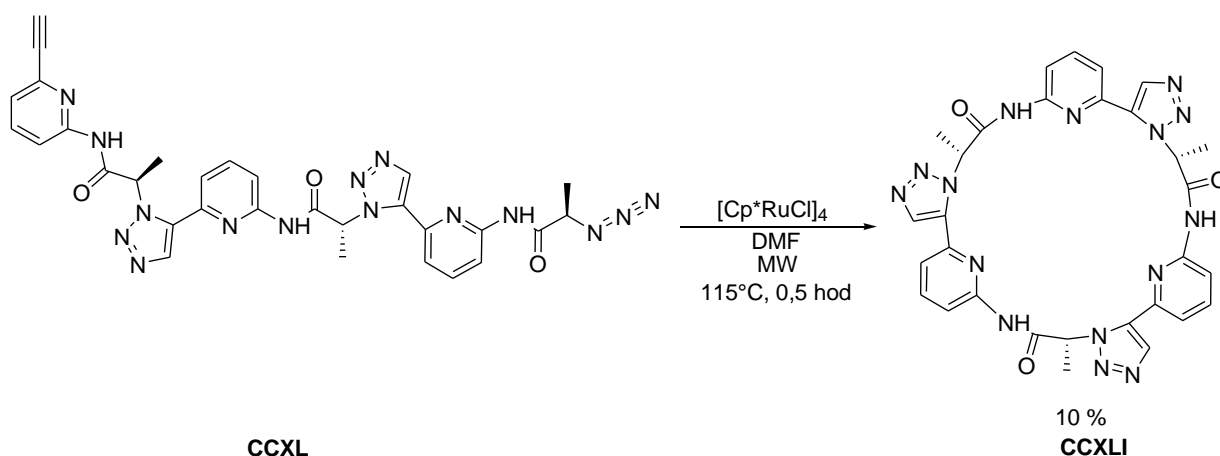


Schéma 93

Vliv podmínek, katalyzátoru i velikosti kruhu na způsob cyklizace byl studován v další práci. V případě sloučenin ruthenia byl opět pozorován vznik opačného izomeru než při použití sloučenin mědi. S měďnými solemi vznikal makrocyklus **CCXLIII** pouze v případě uvedeném ve schématu 94. V případě kruhů menších o 1-3 atomy docházelo výhradně ke vzniku oligomerů. V případě sloučenin ruthenia docházelo k intramolekulární cyklizaci a vzniku žádaného makrocyklu **CCXLIV** ve všech případech.<sup>161</sup>

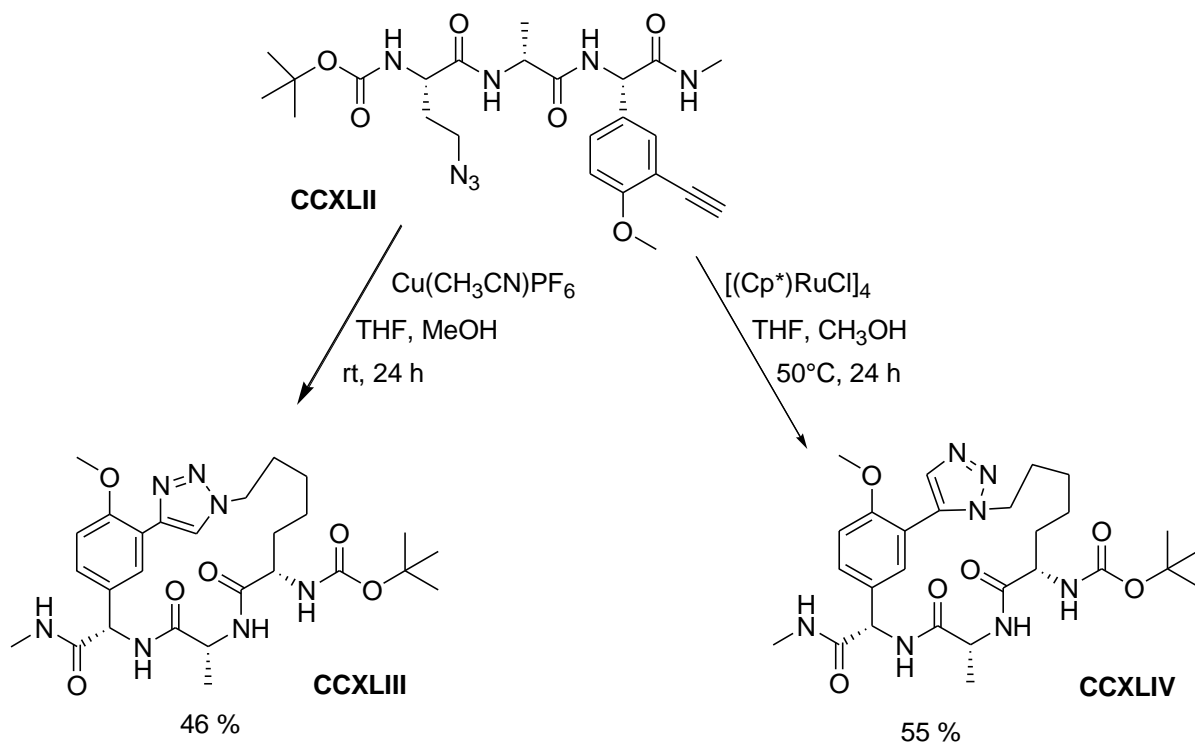


Schéma 94

Pevná fáze byla využita i pro syntézu prvních intermediátů při syntéze analogů Jaspamidu. Závěrečná část syntézy byla provedena klasicky (Schéma 95). Jaspamid je produkt mořské houby rodu *Jaspis* a je cytotoxický a vykazuje silné protinádorové účinky.<sup>162</sup> Při cyklizaci byl pozorován pozitivní vliv 2,6-dimethylpyridinu na výtěžek cyklizace. Ten se pohyboval v rozmezí 65-92 %. Uzavírání kruhů přes 1,2,3-triazol se ukázalo jako výhodnější metoda, než tvorba laktamů.

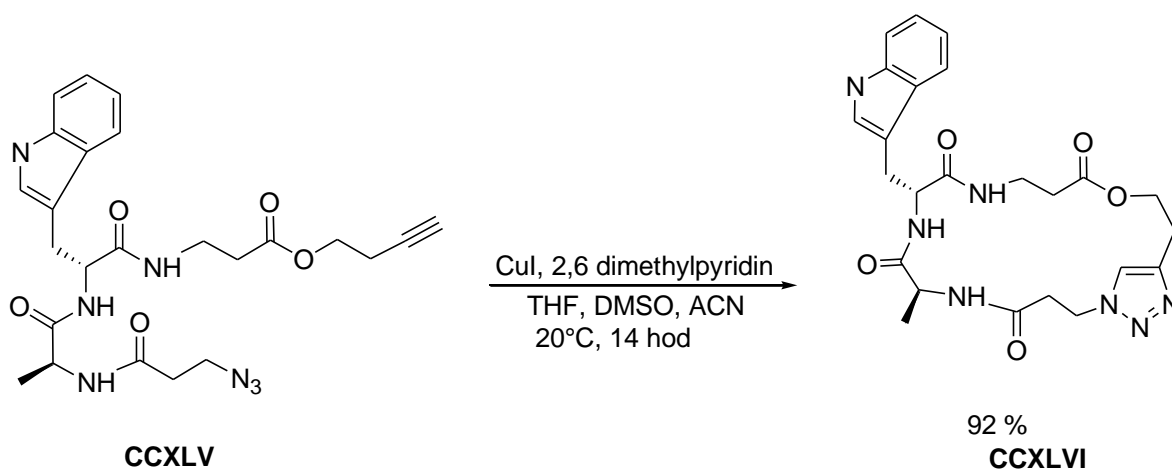


Schéma 95

### 3.2.2.3 Makrocykly obsahující v kruhu cukernou složku

Katalýza jodidem měďným byla využita i při syntéze složitějších oligosacharidů, jako jsou cyklodextriny.<sup>155</sup> Reakce probíhala za zvýšené teploty v toluenu. Katalýza jodidem měďným byla doprovázena DBU, za těchto podmínek byl získán 80 % výtěžek. Při reakci dochází k cyklodimerizaci *tris* sacharidu. Cyklodextriny se používají v supramolekulární chemii.

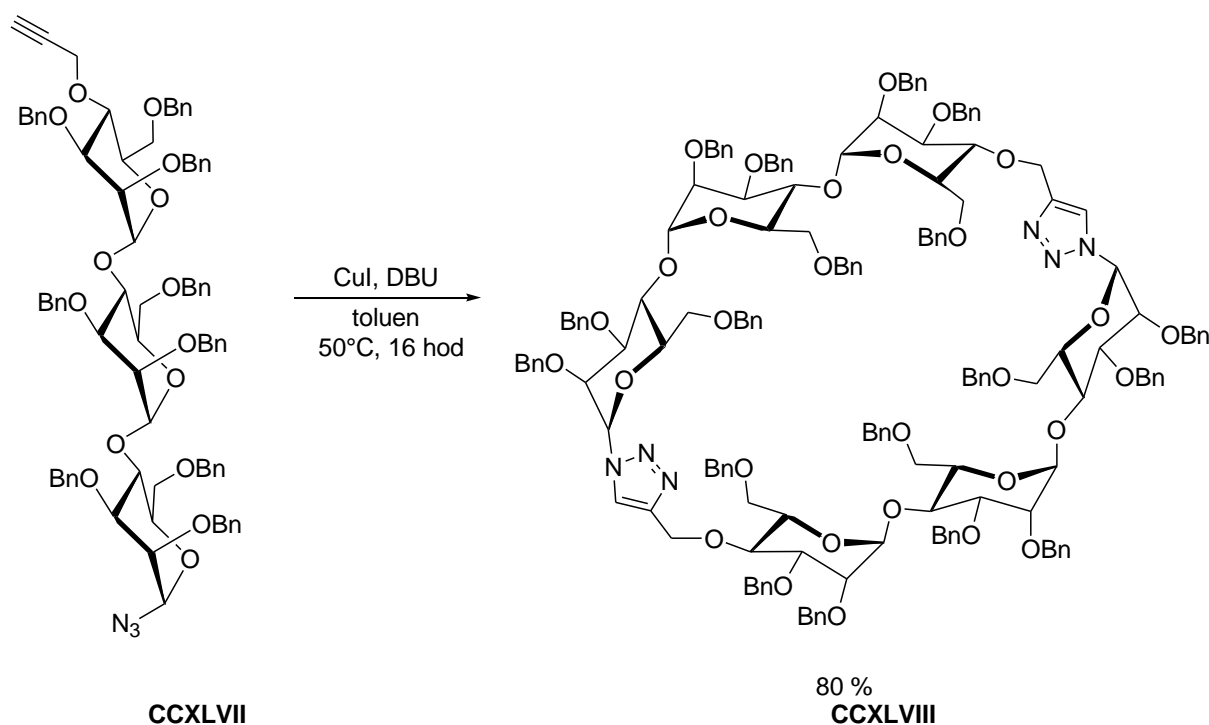


Schéma 96

Tato metodika byla využita rovněž pro syntézu makrocyklu **CCL**, který obsahuje peptid, cukernou složku i 1,2,3-triazol. V práci jsou studovány reakční podmínky jako jsou rozpouštědla, katalyzátor, reakční teplota i koncentrace výchozí látky. Vyšší výtěžky byly dosahovány při nižších koncentracích. Optimální podmínky jsou uvedeny ve schématu 97.<sup>163</sup>

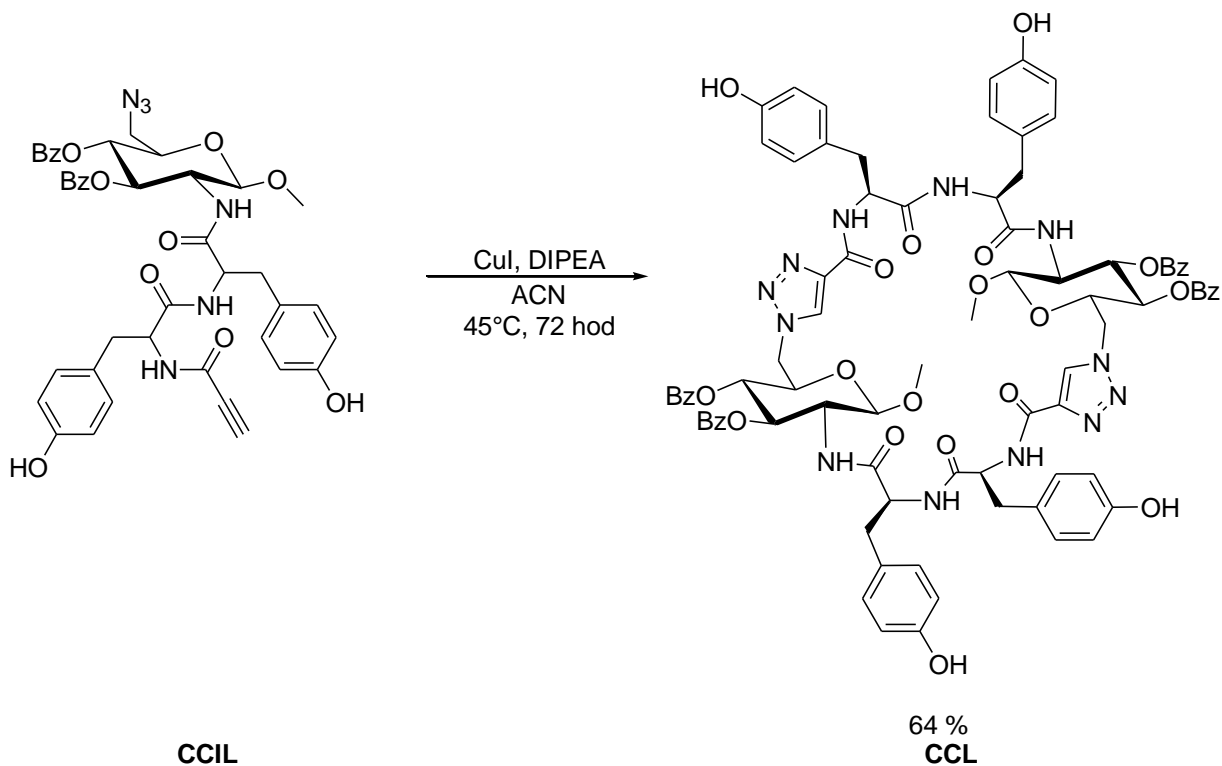


Schéma 97

### 3.2.2.4 Makrocykly obsahující v kruhu steroidy

Makrocyclické sloučeniny mohou mít zabudovaný i steroidový skelet.<sup>132</sup> V tomto případě byla pozorována pouze dimerizace. Optimální reakční podmínky jsou znázorněny ve schématu 98. Připravené produkty bylo nutné čistit chromatograficky. I v tomto případě se uvažuje o látkách pro konstrukci senzorů pro rozpoznávání molekul.

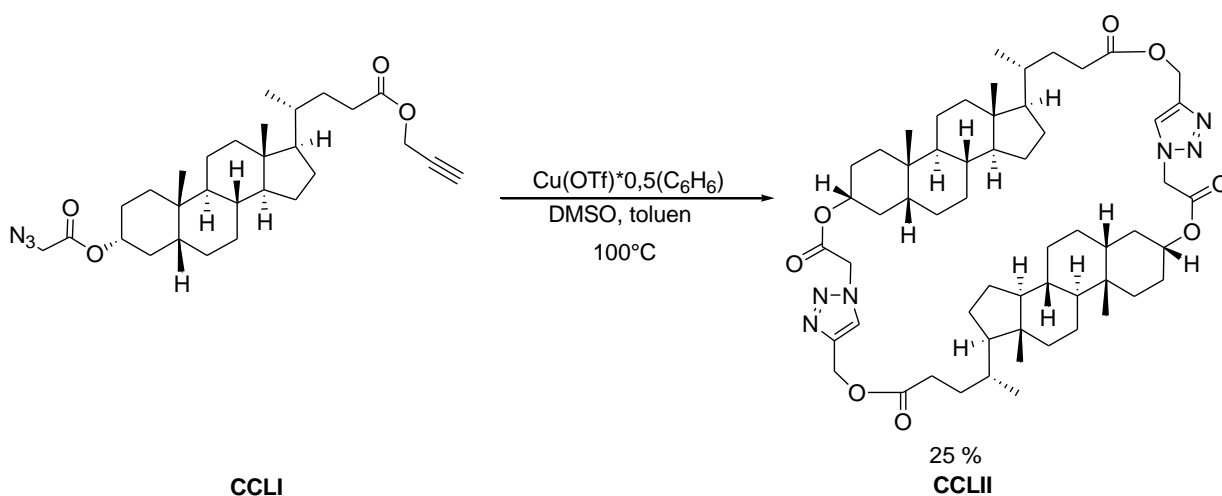


Schéma 98

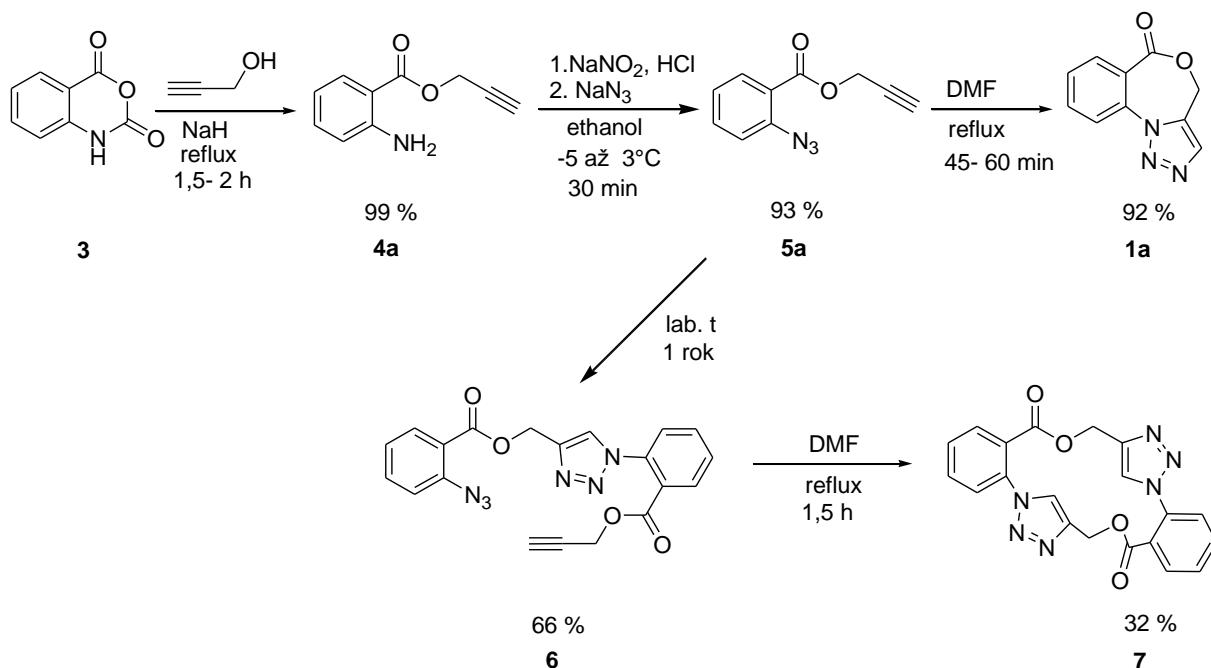
## 4 Výsledky a diskuse

### 4.1 Benzoxazepinony a jejich syntéza

Popsaná syntéza oxazepinonu **1a** vychází z azidu **5a**, jedná se cykloadiční reakci iniciovanou teplem v toluenu (Schéma 8).<sup>1</sup> Při reprodukci pokusu bylo pozorováno kolísání výtěžků. Látku **1a** se nicméně podařilo připravit a pomocí pokročilejších experimentů NMR bylo jednoznačně potvrzeno, že popsaná struktura molekuly odpovídá molekule popsané v literatuře. Popsané postupy syntézy látky **1a** a některých jejích intermediátů musely být upraveny, protože reakční časy byly dlouhé, postup pracný nebo množství výchozích látek poměrně velké. Dlouhodobá reakce ve vřoucím toluenu byla nahrazena záhřevem v DMF. Reakce, která původně trvala desítky hodin, byla za nových podmínek zkrácena až na necelou hodinu a bylo dosaženo mírně vyšších výtěžků. Mimoto upravená metoda byla vhodná i pro syntézu vycházející z méně rozpustných azidů (Schéma 100, 103). Rovněž příprava výchozích propargylanthranilátů byla optimalizována.<sup>164</sup> Jako výchozí látky byly použity isatoic anhydrid a propargylalkohol. Původní popsaná reakce využívala reakce těchto látek v roztoku pyridinu s velkým molárním přebytkem hydridu sodného.<sup>1</sup> Tento postup byl upraven tak, že reakce probíhala pouze s katalytickým množstvím hydridu sodného v přebytku propargylkoholu. Ten bylo navíc možné regenerovat. U pevných alkoholů probíhala reakce v toluenu. Tato úprava vedla k výrazně jednoduššímu zpracování reakční směsi. Tyto výsledky byly publikovány.<sup>165</sup> Vlastní příprava azidoderivátů probíhala v ethanolu a kyselině chlorovodíkové analogicky jako v literatuře.<sup>1</sup> Mírně změněn byl jen postup zpracování.

Jedním z významných zjištění bylo odhalení dimerizace propargyl azidobenzoátu **5a**. Informace o nestabilitě azidu **5a** nebyla v literatuře uvedena. Toto zjištění vysvětluje i kolísání výtěžků a vznik řady nečistot. Doba a podmínky jeho skladování následně ovlivňují výsledky dalších reakcí. Reakce se nezastavila u tvorby dimeru **6**. Postupně docházelo ke spojení více monomerů za vzniku komplexní směsi nevhodné pro další zpracování. S postupným nárůstem látek o vyšší molekulové hmotnosti výrazně klesala rozpustnost vzorku. Dimer **6** se ale s použitím sloupcové chromatografie podařilo vyčistit a jeho struktura byla potvrzena pomocí dusíkových spekter NMR, později i nezávislou syntézou a srovnáním na HPLC a MS. Tento dimer poskytuje cyklizací makrocycklus **7** s molární hmotností dvakrát větší než je oxazepinon **1a**. Tento makrocycklus tvořil významnou nečistotu při cyklizaci azidu

**5a**, jeho množství bylo opět proměnlivé (Schéma 99), v závislosti na době skladování výchozího azidu **5a**. Na TLC v S6 je možné deriváty **1a** a **7** oddělit, je ale nutné, nanést malou koncentraci látky **1a**.

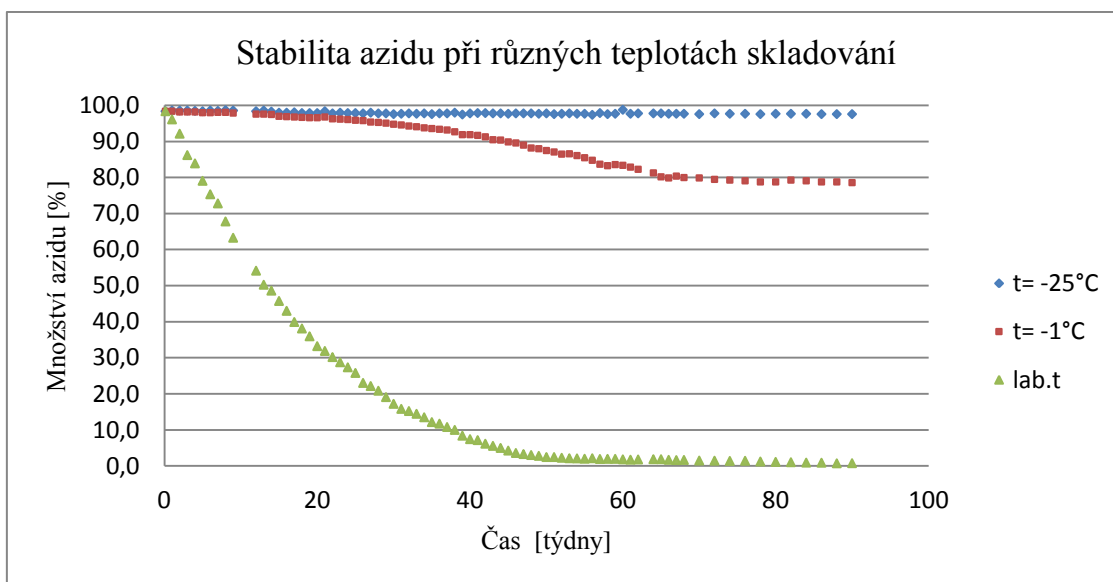


**Schéma 99:** Základní syntéza benzoxazepinonu **1a** s vedlejší reakcí za vzniku nečistot **6** a **7**.

Poté co byl průběh reakce a struktura nečistoty objasněna, bylo možné zamezit vzniku těchto nečistot. S tím souvisí i způsob uchovávání látky **5a**. Prakticky bylo ověřováno chování azidu za různých podmínek. Byl sledován vliv světla, teploty a inertní atmosféry. Vliv inertní atmosféry na chování látky **5a** nebyl pozorován, proto byl tento parametr zrušen. Vliv světla byl složitější. Pokud byl vzorek umístěn v laboratoři mimo přímé sluneční světlo, dimerizace azidu kopírovala chování vzorku uchovávaného ve tmě. Na přímém slunci (na okně) se průběžné výsledky mírně lišily. Odlišné chování je pravděpodobně způsobeno nestálou teplotou na okně, která je ovlivněna venkovní teplotou a ohřevem slunečním zářením. Kritickým parametrem se ukázala být teplota během skladování. Vzorek byl uchováván při laboratorní teplotě, v ledničce (-1 °C) a v mrazicím pultu (-25 °C). Z grafu (Obr.2) jasně vyplývá nutnost uchovávání vzorku při nízkých teplotách. Naměřené hodnoty jsou uvedeny v příloze 8.3, tabulka V. Vzhledem k dramatickému vlivu teploty, ale zároveň k dlouhé době dimerizace se nabízela otázka, zda je možné použitím vyšší teploty připravit dimer **6** během krátké doby. Byla zvolena teplota 30, 40 a 50 °C. Záhřev na 30 a 40 °C probíhal v klima-



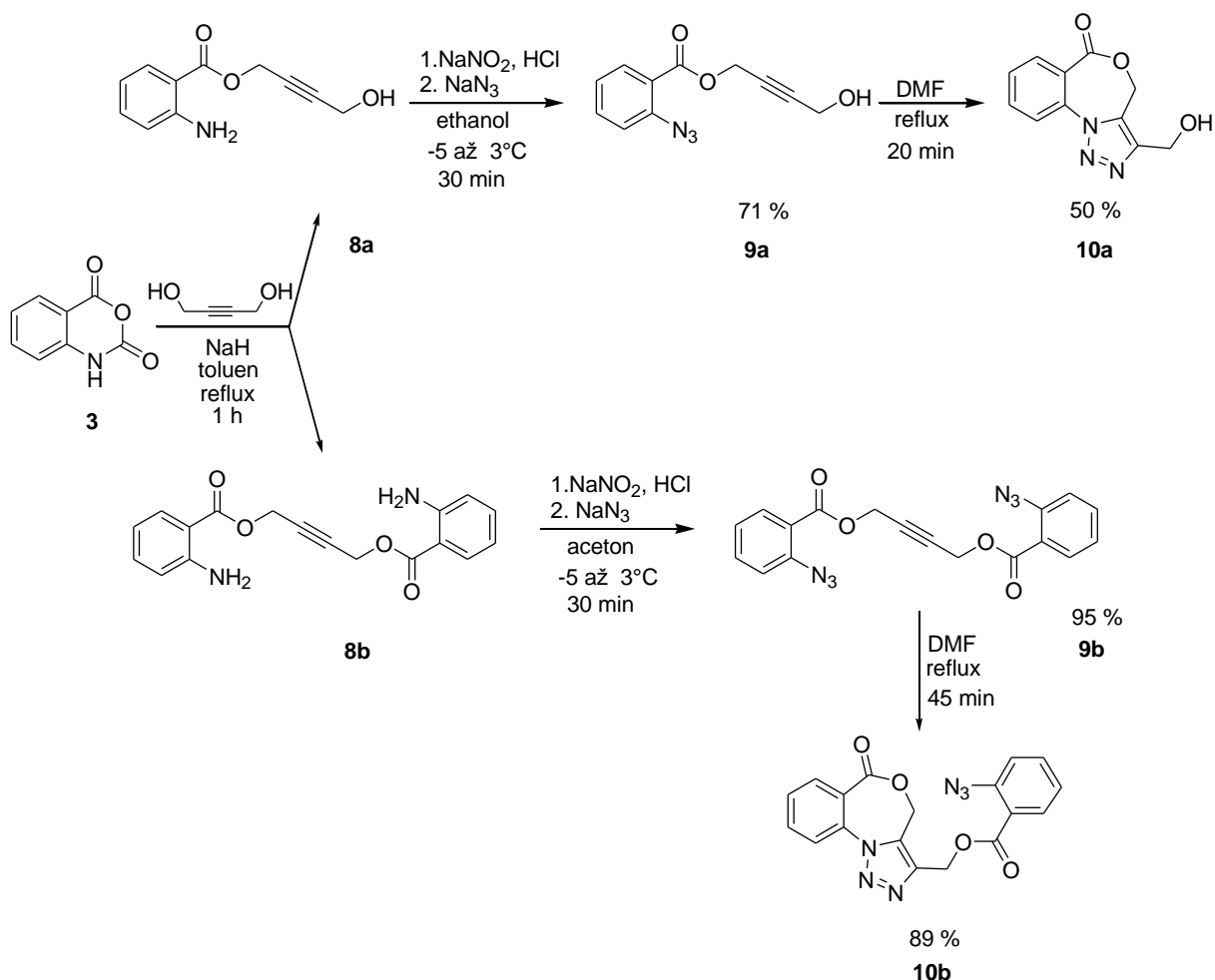
komorách a na 50 °C v horkovzdušné sušárně. Při záhřevu na 30° C kleslo množství výchozího azidu pod 5 % za 40- 48 dní. Při záhřevu na 40 °C bylo 5 % dosaženo již za 4 dny a při 50 °C to byly již hodiny. Problém u všech tří zvýšených teplot byla přítomnost dalších látek kromě dimeru **6**. Tyto látky s narůstající teplotou převažovaly nad dimerem **6**.



**Obr. 2:** Dimerizace azidu **5a** během rozdílného skladování.

Upravené postupy pro přípravu esterů, azidů i vlastní cyklizace byly ověřeny na dalších derivátech. Nejprve jsem se zaměřila na modifikaci esterové funkce, kdy jsem použila deriváty 1,4-butyndiolu (Schéma 100) a hexa-2,4-diy-1,6-diolu (Schéma 101).

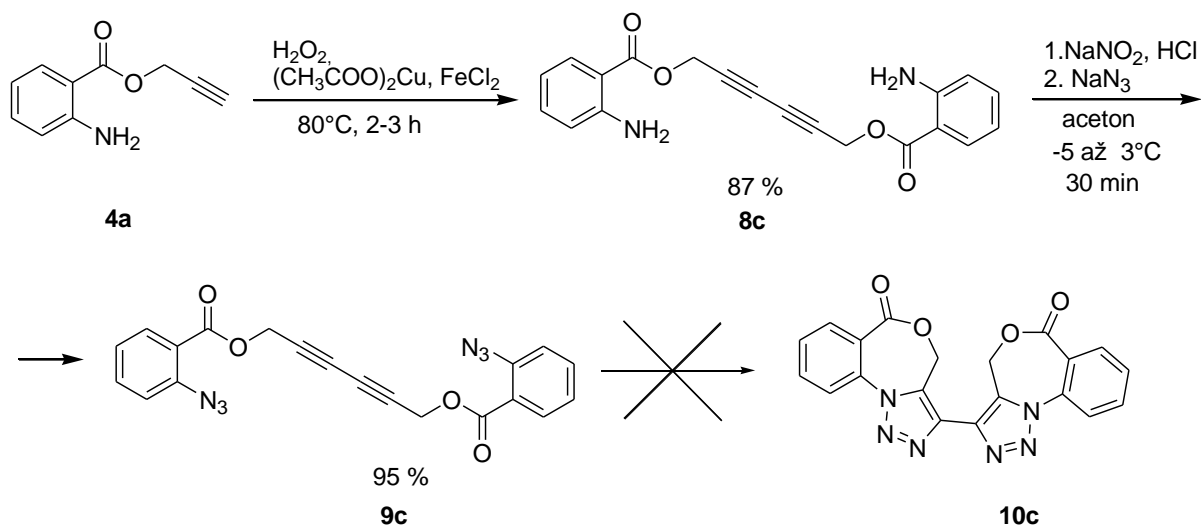
V případě 1,4-butyndiolu probíhala příprava výchozího aminoderivátu **8a** a **8b** analogicky jako v předchozím případě (příprava látky **4a**) Anthraniláty **8a** a **8b** byly připraveny reakcí isatoic anhydridu s ekvivalentem 1,4-butyndiolu v toluenu za katalýzy malým množstvím hydridu sodného (Schéma 100). Následně pak byly tyto látky **8a**, **8b** z reakční směsi izolovány sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní soustavy benzín: AcOEt 1:1. Sloupec silikagelu bylo možné používat opakovaně bez ztráty čistící schopnosti. Poměr produktů se lišil v závislosti na poměru isatoic anhydridu a 1,4-butyndiolu a pohyboval se v rozmezí 12-55 % látky **8a** a 15-48 % látky **8b**.



**Schéma 100:** Příprava benzoxazepinonů **10a** a **10b**.

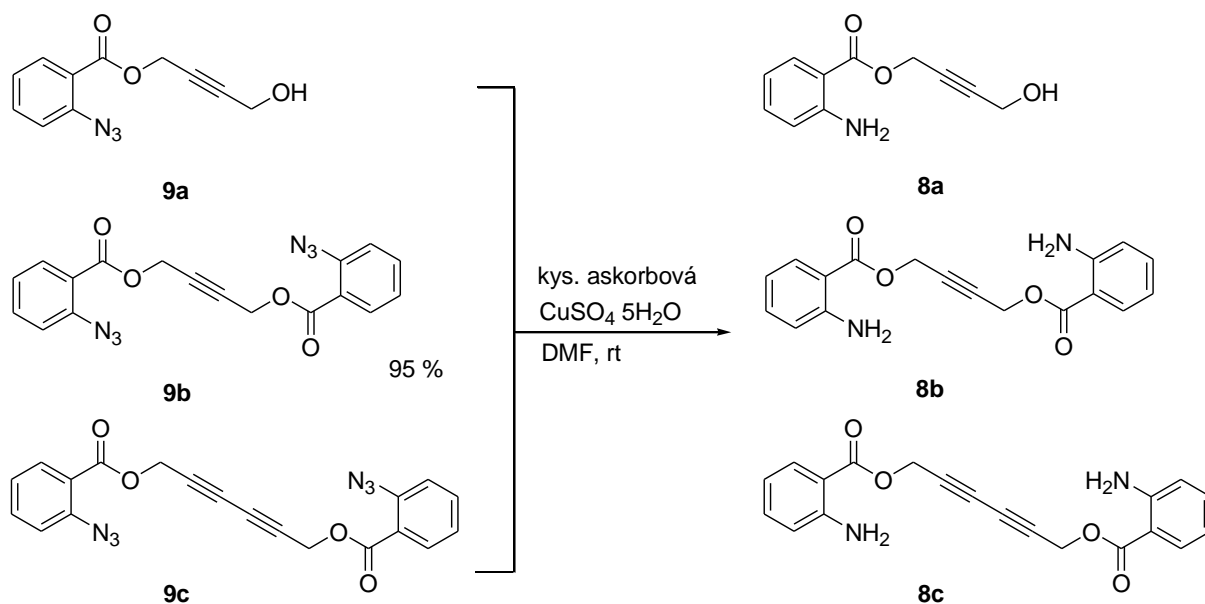
Diester hexa-2,4-diyne-1,6-diolu **8c** byl připraven katalytickou oxidací peroxidem vodíku s katalýzou octanem měďnatým v kombinaci s chloridem železnatým. (Schéma 101). Tato látka je uvedena v mé diplomové práci.<sup>164</sup> Reakční podmínky původního postupu byly výrazně změněny, tím bylo dosaženo kratší doby reakce, snadnější reprodukovatelnosti a vyššího výtěžku.

Azid **9a** je nestabilní látka. Z olejovitého azidu vzniká stáním sklovitá hmota, jedná se o směs látek, které se ale nepodařilo identifikovat. Azidy **9b**, **9c** jsou krystalické látky s vyšší stabilitou než azid **9a**, ale po dvou letech stání za laboratorní teploty se již jednalo o směs látek. Záhřevem azidů **9a** a **9b** dochází ke vzniku příslušných oxazepinonů. U oxazepinonu **10b** zůstává zachovaná jedna azido skupina. Tuto azidoskupinu je možné hydrogenací převést na amin. Azid **9c** je poměrně stabilní, krátkým záhřevem v DMF nedošlo ke změně výchozí látky (Schéma 101). Po několika hodinovém varu v DMF dochází k rozkladu sloučeniny a vzniku velmi špatně rozpustné směsi látek, které nebyly identifikovány.



**Schéma 101:** Postup přípravy derivátu **10c**.

Azidy **9a**, **9b**, **9c** byly také podrobeny tzv. „click reakci“ za tvorby triazolů za katalýzy měďným kationtem. Měďné ionty byly generovány in situ ze síranu měďnatého kyselinou askorbovou. K úplnému odreagování výchozí látky bylo zapotřebí ekvivalentu kyseliny askorbové. Místo vzniku triazolu došlo jen k redukci azidoskupiny na aminoskupinu.



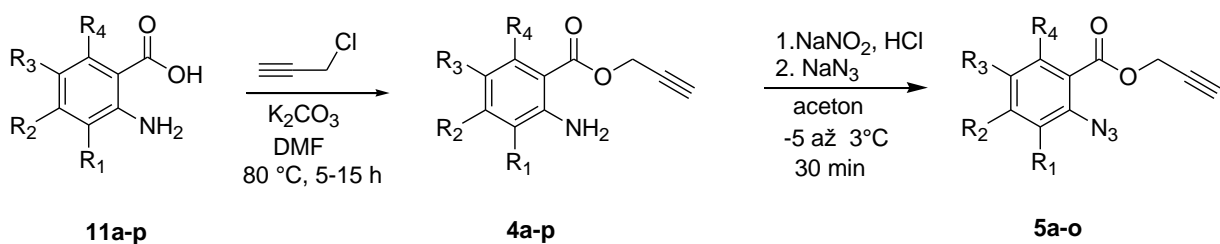
**Schéma 102:** Reakce azidů **9a-c** s kyselinou askorbovou.

Pozornost jsem dále zaměřila na prozkoumání cyklizace a její závislosti na substituci benzenového jádra. V tomto případě nejsou odpovídající deriváty anhydridu kyseliny isatoové snadno dostupné. Zvolila jsem metodu přímé alkylace odpovídající anthranilové kyseliny

**11a-p.** Kyselina **11a-p** byla zahřívána s uhličitanem draselným 5-10 min na 80 °C. Vyšší teplota zajistila kvantitativní převedení kyseliny **11a-p** na sůl, což vedlo k selektivnější propargylaci látek. Po ochlazení na laboratorní teplotu bylo přidáno propargylační činidlo (propargylbromid nebo propargylchlorid). Reakce s propargylbromidem proběhne za laboratorní teploty během hodiny. V případě přípravy derivátů **4b**, **4d** byla pozorována alkylace aminoskupiny. V případě derivátu **4c** tato nečistota přesahovala 70 % ve vyizolované směsi. Pro sérii propargylesterů kyseliny anthranilové **4a-p** byl nakonec používán propargylchlorid, který je mírnější. Reakce probíhala při teplotě 80 °C, nevýhodou bylo prodloužení reakční doby na několik hodin. Získaný produkt byl ale výrazně čistší a nebylo nutné ho chromatograficky čistit. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC v eluční soustavě S5. Po odreagování výchozí látky byla reakční směs nalita do vody. Následně byla provedena extrakce ethylacetátem a to i v případě, že došlo k vyloučení krystalu. Ethylacetátový extrakt byl přefiltrován s aktivním uhlím a po vysušení síranem sodným byl zahuštěn ke krystalizaci. Vyloučený krystal byl po odfiltrování bez dalšího čištění analyzován nebo používán pro následujícího syntetický krok.

Azidy **5b-o** byly připraveny obdobným způsobem jako azid **5a**, pouze jako rozpouštědlo byl použit aceton místo ethanolu. Aceton na rozdíl od ethanolu rozpouštěl všechny deriváty. Stabilita azidu se velice liší v závislosti na substituentech. Deriváty **5a-d,o** jsou stabilní, naopak deriváty s navázanými fluory **5e-h** jsou velmi nestabilní. Čím více je v molekule fluorů, tím je azid méně stabilní. Vznik dimeru nebyl u žádného derivátu prokázán. Azidy byly nasazovány do dalšího stupně ihned po jejich vyizolování nebo uchovávány při teplotě -20 °C.

Oxazepinony **1a-o** byly připraveny záhřevem v DMF k varu. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5, reakční doba se pohybovala kolem jedné hodiny. Reakční směs byla zpracována nalitím do vody, kdy došlo k vyloučení krystalu. Ten byl velmi špatně filtrovatelný, proto byla zvolena extrakce ethylacetátem.



Pro látky

1, 4, 5, 11

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
a	H	H	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H	H	H
c	H	H	CH <sub>3</sub>	H
d	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
e	H	F	H	H
f	H	H	H	F
g	H	F	F	H
h	F	F	F	F
i	H	Cl	H	H
j	H	H	Cl	H
k	H	H	H	Cl
l	H	H	Br	H
m	H	H	H	Br
n	Br	H	Br	H
o	H	H	I	H

Pro látku 4, 11

p H H NO<sub>2</sub> H

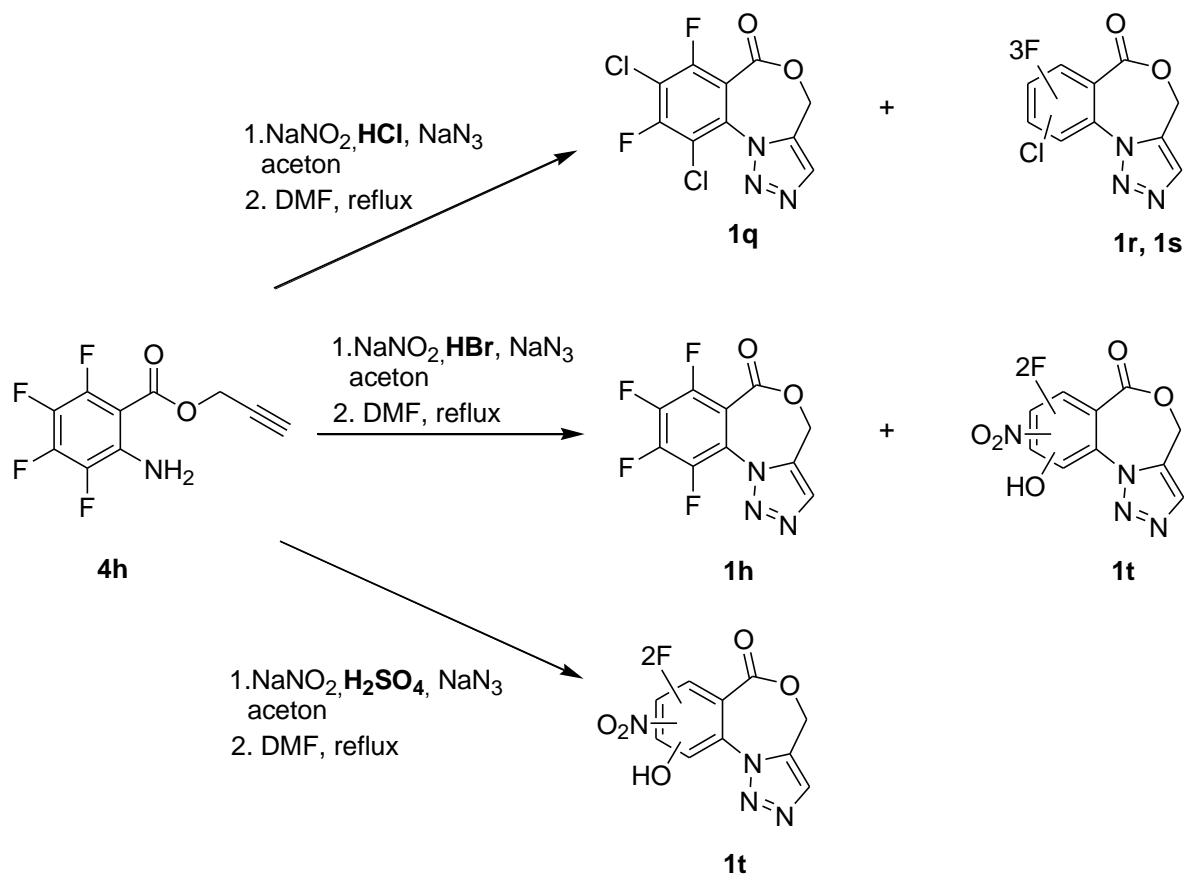
Pro látku 1

q Cl H Cl H

**Schéma 103:** Obecný postup vedoucí k derivátům benzoxazepinonů **1** substituovaných na benzenovém jádře.

Příprava azidu **5h** a jeho následná cyklizace na oxazepinon **1h** byly anomální. Azid **5h** byl velice nestabilní a nepodařilo se ho připravit úplně čistý ani se ho nepodařilo zanalyzovat, protože degradace pokračovala velmi rychle. Proto byl připravený azid **5h** ihned převáděn na oxazepinon **1h**. Při analýze byla ale nalezena pestrá směs látek. Z reakční směsi se podařilo vyizolovat derivát **1q** obsahující v jádře 2 chlory a 2 fluory. Pomocí NMR bylo zjištěno, že dochází k nahrazení fluorů v polohách 3 a 5 (Schéma 104). Kromě tohoto derivátu byla pomocí LC-MS prokázána přítomnost dvou odlišných derivátů obsahujících 3 fluory a 1 chlor. Tato reakce je velmi citlivá na podmínky. Bohatá směs látek vzniká ale vždy (5-10 sloučenin podle TLC v S5). Směs byla dělena sloupcovou chromatografií. Produkty byly následně analyzovány LC-MS. Požadovaný produkt **1h** se v kyselině chlorovodíkové připravit nepodařilo. Na základě těchto výsledků byly zkoušeny i pokusy, kde kyselina chlorovodíková byla nahrazena kyselinou sírovou a bromovodíkovou (Schéma 104). V případě použití kyseliny sírové došlo k vzniku největší směsi látek. Jedinou látkou, pro kterou se podařilo pomocí HRMS přiřadit srozumitelný vzorec je látka **1t** o molekulové hmotnosti 298,16, která odpovídá např. sumárnímu vzorci:  $C_{10}H_4F_2N_4O_5$ . Mohlo by se jednat o benzoxazepinon obsahující pravděpodobně 2 fluory, jednu nitro skupinu a jednu hydroxy skupinu. Reakce probíhající v přítomnosti kyseliny bromovodíkové obsahovala v malém množství derivát **1h**, jeho přítomnost byla potvrzena pouze LC-MS. Další přítomnou látkou byl opět derivát **1t**.

Od derivátu **4p**, který měl v poloze 5 nitroskupinu, se azid nepodařilo připravit.



**Schéma 104:** Reakce propargyl esteru kyseliny tetrafluoroanthranilové **4h** v prostředí různých kyselin.

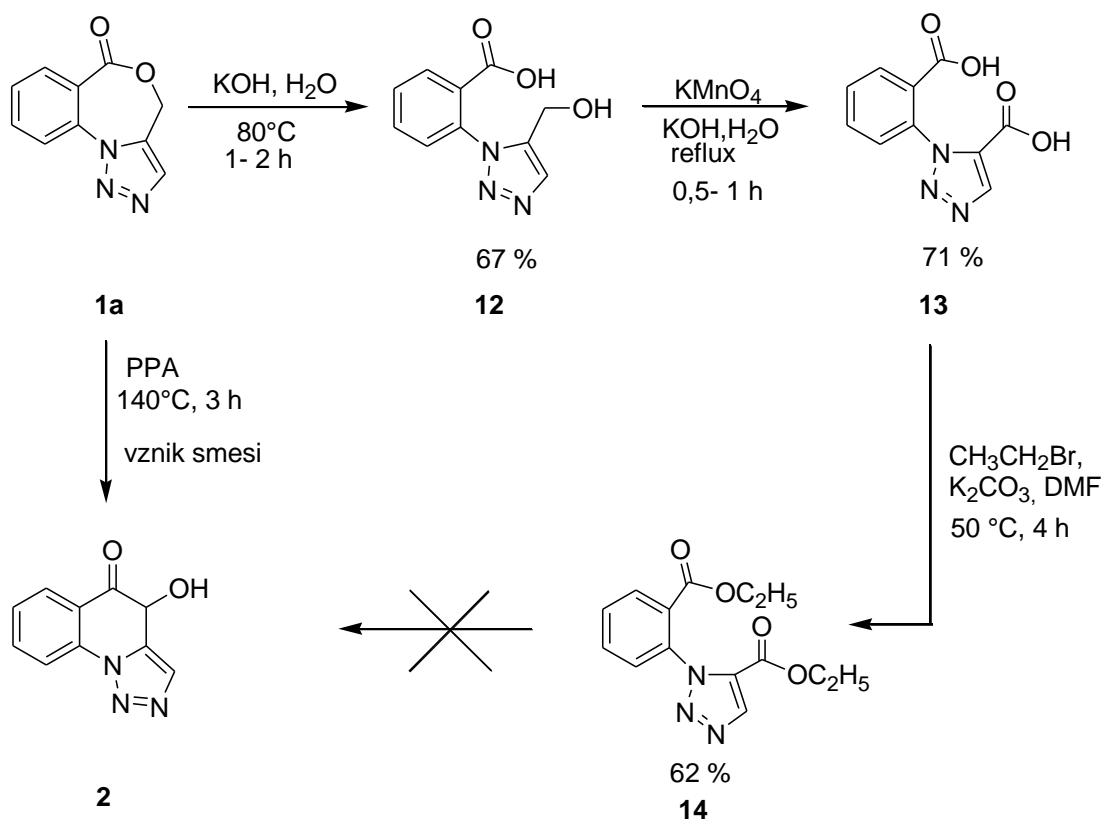
U oxazepinonů **1a,c,d,i,j,k,m,n,o** a **10a,b** byla testována biologická aktivita na nádorových buněčných liniích CEM, CEM-DNR, A549, K562, K562-TAX, HCT116p53WT, HCT116p53MUT, BJ, MRC-5. Deriváty vykazovaly aktivitu velmi nízkou nebo téměř žádnou. Výjimku představovaly deriváty **1m,n** na linii A549 (jedná se o plicní karcinom), kde byla v porovnání s ostatními deriváty pozorována výrazná aktivita. Oba deriváty obsahují na jádře brom. Derivát **1m** má jeden brom a zjištěné  $\text{IC}_{50}$  je  $22,6 \mu\text{M}$ . Navázáním dalšího bromu do jádra (derivát **1n**) se aktivita zvýšila dvakrát ( $\text{IC}_{50}$   $7,8 \mu\text{M}$ ). Derivát **1n** vykazoval slabou aktivitu i v liniích K562, K-562-TAX a MRC-5. Naměřené výsledky jsou uvedeny v příloze 8.5 v tabulce XX. Testování vlivu derivátů **1a-o** na CNS se projednává (NIMH Psychoactive Drug Screening Program; University of North Carolina).

## 4.2 Využití 4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepinu-6-on (1) jako výchozí látky

Látky se sedmičlenným kruhem jsou obecně nestabilní v kyselém prostředí a velmi snadno přesmykují na látky se šestičlenným kruhem. Při záhřevu látky **1a** s kyselinou polyfosforečnou do 130 °C nedocházelo k reakci. Při záhřevu látky na 135-145 °C došlo k odreagování výchozí látky a vzniku směsi látek, které se na TLC nepodařilo rozdělit. V kyselých mobilních soustavách (S5, S7) došlo k posunu látky těsně nad start. V bazické mobilní soustavě (S6) zůstávaly látky na startu. Směs byla analyzována na LC – MS. Požadovaná látka **2** byla přítomna ve směsi řady dalších látek. Většina z nich nebyla identifikována.

Další reakce byly zaměřeny na možnost využít oxazepinon **1a** jako výchozí látku pro další sloučeniny. Proto jsem se ho pokusila převést na šestičlenný cyklus, za vzniku sloučeniny chinolonového typu, dalšími syntetickými metodami. Zvolila jsem reakci typu Prelogovy kondenzace, kdy se diester převádí na acyloin reakcí se sodíkem. V tomto případě však k uzavření kruhu nedošlo. Ester byl připraven tří krokovou syntézou (Schéma 105). Sedmičlenný cyklus byl otevřen za vzniku látky **12**. Reakce probíhala bez problémů, otevření cyklu probíhalo lépe v bazickém prostředí. Nejschůdnější se ukázala reakce ve vodném roztoku hydroxidu draselného. Při následující oxidaci manganistanem draselným v alkalickém prostředí dochází ke vzniku dikarboxylové kyseliny **13**. Reakční doba trvá přibližně jednu hodinu. Po optimalizaci reakčních podmínek bylo možné přidávat manganistan draselný do předchozího reakčního stupně bez izolace derivátu **12**. Připravená dikarboxylová kyselina **13** byla převedena alkylační esterifikací na ester **14**. Reakce probíhala v DMF s ethylbromidem jako báze byl použit uhličitan draselný. Poslední krok, tedy uzavření šestičlenného kruhu se nepodařil. Reakce byla prováděna v toluenu za přítomnosti sodíku.





**Schéma 105:** Pokus o transformaci sedmičlenného cyklu na šestičlenný.

Během práce byl identifikován problém s kvalitou výchozí látky **1a**. Ta nesměla obsahovat makrocyclus **7**. Pokud tato podmínka nebyla splněna, tak v následujícím kroku vznikala směs dvou izomerů **12** a **16**. Tyto látky se na TLC a HPLC jevily jako jedna látka. Že jsou v reakční směsi přítomny dva izomery, se projevilo až v následujícím kroku po oxidaci manganistanem draselným. Požadovaná dikarboxylová kyseliny **13** je na TLC v S5 rozlišitelná od svého polohového izomeru **17**. Množství izomerní nečistoty **17** se pohybovalo od necelého procenta po 15 %. Nevysvětlitelný výskyt izomerní nečistoty **17** v kolísavém množství vedlo k objevu dimerizace a následnému rozvinutí chemie makrocyclů. (Tyto otázky jsou detailněji diskutovány v následující kapitole.) Před vlastním objevením dimerizace byla zvažována i možnost izomerizace v některém reakčním stupni. Tato varianta byla ale vyloučena.

Z důvodu studia průběhu reakce byly nezávislou cestou připraveny standardy **16** a **17**. Hydroxysloučenina **16** (izomer látky **12**) byla připravena „click“ reakcí kyseliny 2-azidobenzoové **18** a propargylalkoholu za katalýzy octanem měďnatým. Přípravou obou izomerů **12** a **16**, mohla být pozornost věnována jejich dělení a identifikaci. Izomery jsou

rozlišitelné pouze na HPLC za použití speciální kolony (ZIC-pHILIC) nebo <sup>1</sup>H-NMR. Látky **12** a **16** byly podrobena také oxidaci manganistanem draselným. Pokud se vycházelo z izomerně čistých látek, vznikala vždy příslušná dikarboxylová kyselina **13** nebo **17**. Tím byla vyloučena izomerizace ve fázi oxidace. Proto byla pozornost věnována látce **1a** a její hydrolyze. Kdyby se při cyklizaci uzavíral kromě sedmičlenného cyklu **1a** i osmičlenný cyklus **15**, jeho hydrolyza by poskytla přítomný izomer **16**. Abych ověřila tuto hypotézu, převedla jsem látku **16** chlorací thionylchloridem na látku **19**. Reakce probíhala již za laboratorní teploty, ale zvýšení teploty na cca 60 °C ji významně urychlilo. Chlorace, za těchto podmínek, trvala pouhých 30 minut. Následně jsem se pokusila o intramolekulární alkylační esterifikaci a uzavření cyklu. Bohužel průběh reakce byl jiný. K očekávanému vytvoření osmičlenného cyklu **15** nedošlo, byl ale pozorován vznik makrocyklu **7**. Tento makrocyklus doprovázel v některých šaržích látku **1a** a hydrolyzou poskytoval již zmíněnou hydroxysloučeninu **16**. Jeho vznik byl vysvětlen spontánní dimerizací látky **5a** a termickou cyklizací vzniklého dimeru **6**. Tato reakce byla zmíněna na straně 57-58 a bude rovněž zmíněna v následující kapitole. Na schématu 106 je modře zvýrazněn vznik nečistot v jednotlivých krocích. Osmičlenný cyklus **15** se nepodařilo připravit ani při větším ředění reakce. Pravděpodobně zde hraje významnou roli pnutí v molekule.

Vzhledem k poměrně snadné přípravě makrocyklu **7** jsem se obdobnou cestou pokusila připravit izomerní makrocyklus **21**. V tomto případě byla jako výchozí látka použita sloučenina **20**, která byla připravena obdobným postupem jako látka **19**. Při zahřevu s uhlíčanem draselným došlo k uzavěru sedmičlenného cyklu **1a**, místo makrocyklu **21**.

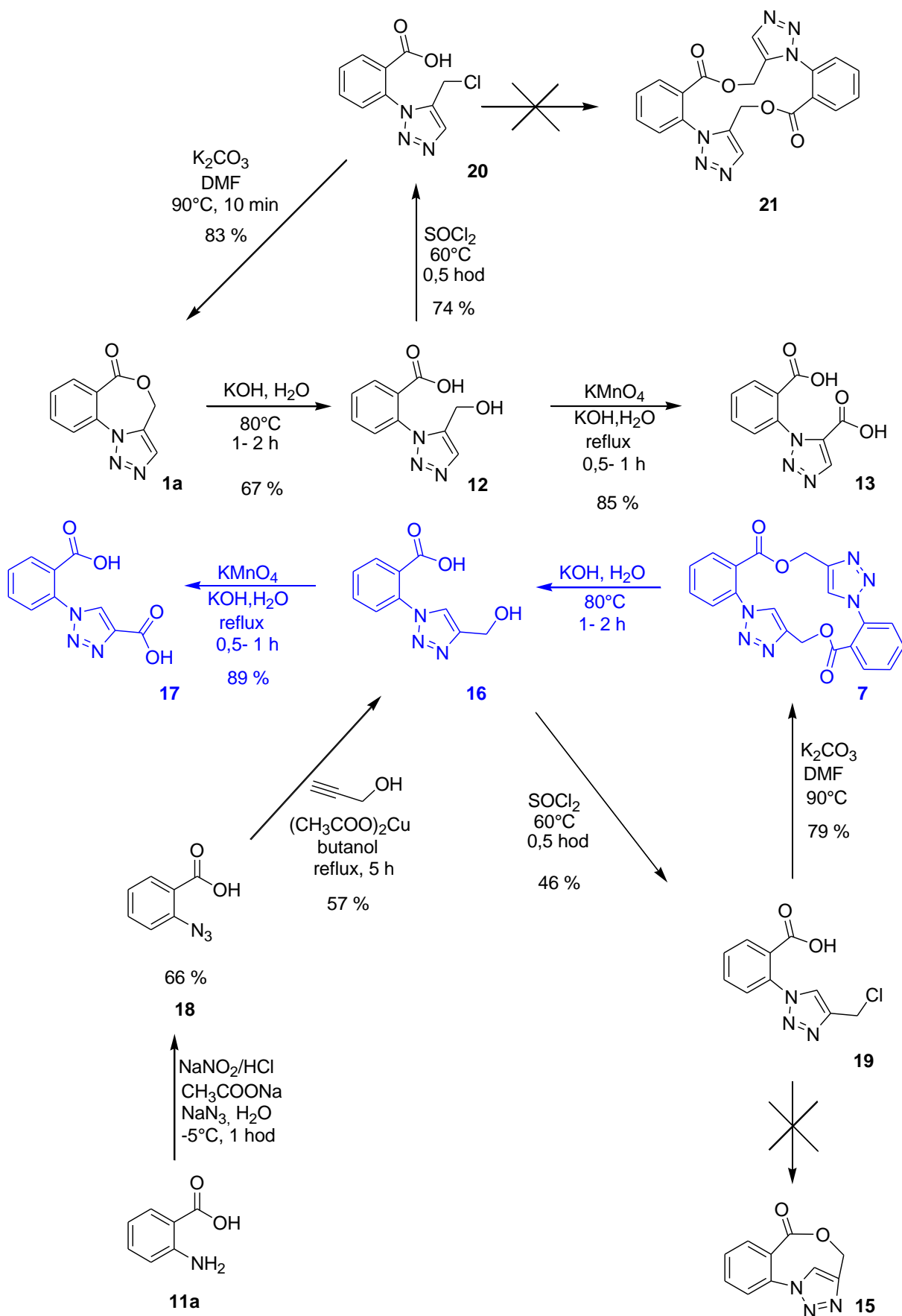


Schéma 106: Prokázání nečistoty 17. Příprava makrocyklu 7.

### 4.3 Tvorba makrocyklů

Další oblastí, kterou jsem se v diplomové práci zabývala, byla tvorba makrocyklů. V předchozí části je popsán vznik makrocyklu **7**, který vznikl buď jako nečistota při syntéze oxazepinonu **1a** nebo jako neočekávaný produkt cyklizace látky **19**. Protože se jedná o zajímavé molekuly, věnovala jsem se vypracování nezávislé syntézy, která by umožňovala rovněž konstrukci větších kruhů. K tomu byla zvolena postupná výstavba jednotlivých stavebních bloků a jejich vzájemné spojování. Nejprve byla navržená metodika ověřena na syntéze makrocyklu **7**.

Jako jedna ze základních molekul sloužila látka **22**. Ta byla vytvořena pomocí reakce propargylanthranilátu a kyseliny 2-azidobenzoové **18**. Derivát **22** byl dále zpracován na látku **23** nebo **24**. Amino derivát **24** byl následně převeden na dimer **6** a následně na makrocyklus **7** (Schéma 107).

Postupy přípravy jednotlivých látek byly oproti literatuře modifikovány. V případě kyseliny **18**, byla v původním předpise použita k reakci teplota  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a dvacetimolární přebytek kyseliny chlorovodíkové.<sup>166</sup> V mém postupu jsem snížila množství kyseliny chlorovodíkové jen na čtyři ekvivalenty a především jsem používala reakční teplotu  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Podobný postup se později vyskytl i v literatuře.<sup>167</sup> Množství octanu sodného nebylo optimalizováno. Vzhledem k tomu, že se jedná o azid, kde je možné předpokládat explozivní chování, produkt byl ihned po odfiltrování použit v dalším reakčním kroku. (Pro vyhodnocení výtěžku reakce byl k reakci použit produkt vysušený za laboratorní teploty.)

Samotná „click reakce probíhala v DMF za laboratorní teploty za katalýzy 0,32 ekvivalentu kyseliny askorbové a 0,11 ekvivalentů síranu měďnatého, množství látek je vztaženo k molárnímu množství propargylanthranilátu **4a**. Reakce proběhla během několika minut, pro jistotu byla reakce míchána asi hodinu. Výhodou reakce je, že i když zůstane reakční směs po odreagování výchozích látek stát, ke znehodnocení produktu **22** nedochází ani po několika dnech. Společným problémem všech makrocyklů se ukázalo odstranění mědi. Pokud byla reakce zpracovávána nalitím do vody a extrakcí, měď v podobě iontů přecházela do produktu. I když byl získán např. krystal, při jeho následném rozpuštění došlo k vzniku zeleného roztoku. Použitím chelatonu 2 a 3 se měďný ion nepodařilo odstranit. Komplex s makrocyklickými látkami byl pevnější než komplex s chelatonem. Problém se podařilo vyřešit přidáním sulfidu sodného, kdy došlo k vyloučení černé sraženiny sulfidu měďného.

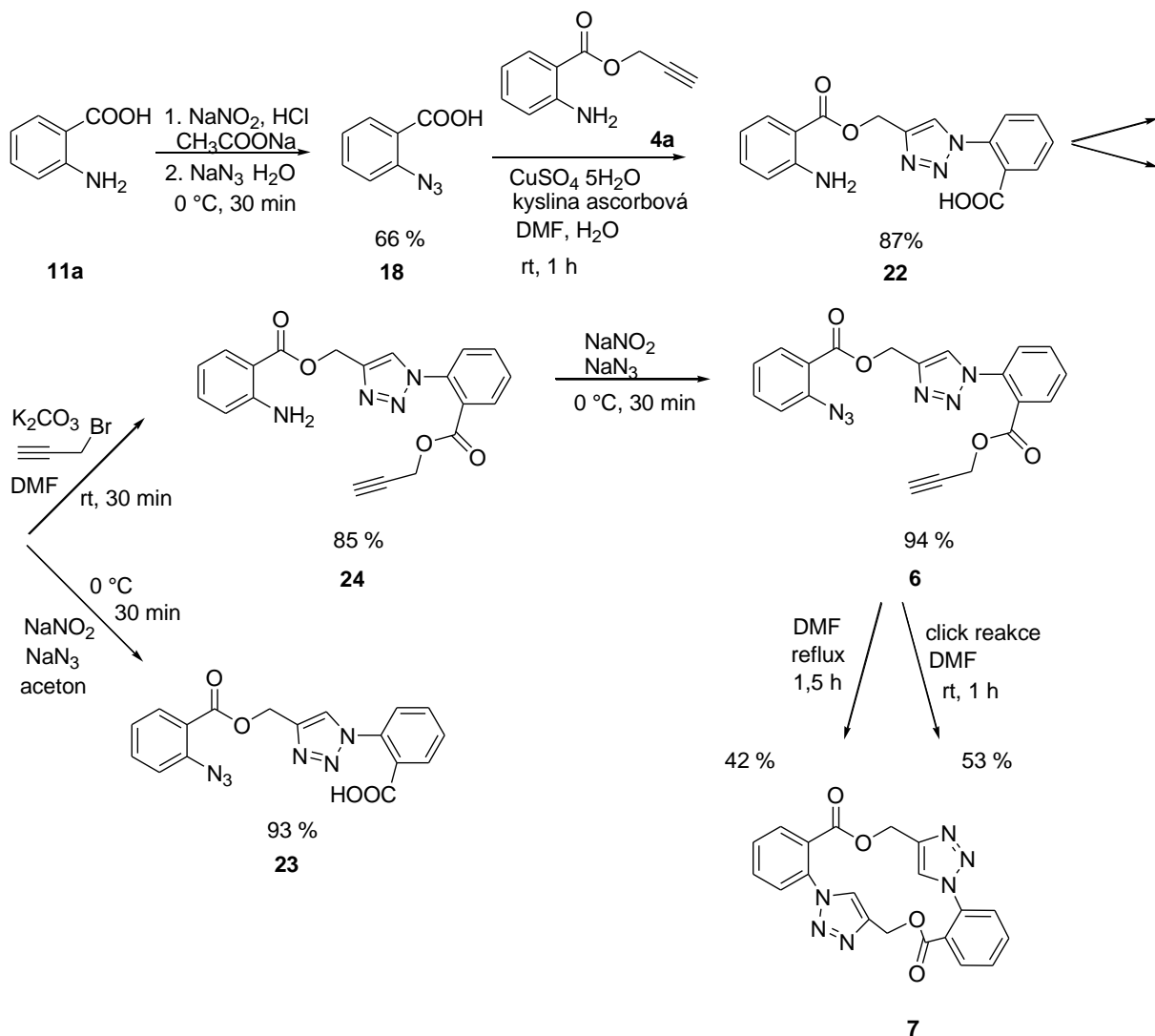
Tento postup byl dále optimalizován. Reakční směs byla po odreagování výchozí látky probublávána asi 1 hodinu sulfanem. Vyloučená sraženina byla odfiltrována přes skleněný filtr. Matečné louhy byly naředěny vodou a extrahovány ethylacetátem, po vysušení a dokonalém zahuštění bylo nutné olejovitý produkt překrystalizovat. Ke krystalizaci se nejlépe osvědčila směs ethanol, voda a benzín o přesně daném poměru jednotlivých složek. Olejovitý produkt byl rozpuštěn ve směsi ethanolu a vody a k roztoku byl přidán benzín.

Azid **23** byl připraven podobným postupem jako základní derivát **5a**, jen jako rozpouštědlo byl použitý aceton. Propargylací sloučeniny **22** byl získán propargylester **24**. Propargylace je obdobná jako příprava látek **4b-o**. Jako propargylační činidlo zde byl použit propargylbromid, reakce probíhala čistě a nedocházelo zde k navázání propargyl skupiny na volnou aminoskupinu. Požadovaný dimer **6**, byl připraven z látky **24** převedením aminoskupiny přes diazoniovou sůl na azidoskupinu. Reakce je obdobná jako příprava látky **23**, vznikla bílá velmi dobře krystalizující látka. Srovnáním bylo zjištěno, že dimerizací azidu **5a** vzniká sloučenina o stejné struktuře.

Látka **6** byla podrobena cyklizaci dvěma způsoby. Jednak šlo o záhřev v DMF a dále o „click reakci“. Při záhřevu látky **6** v DMF k teplotě varu, vymizela výchozí látka až po hodině a půl, zatímco click reakce proběhla během hodiny. Click reakce poskytovala o 10 % vyšší výtěžek (53 %). Obě reakce poskytovaly stejný produkt **7**. Produktem je velmi málo rozpustná sloučenina, která se vylučovala po ochlazení z DMF. Byly vyzkoušeny různé způsoby čištění. Jednou z možností bylo vymíchávání v různých rozpouštědlech např. ethanol, aceton, ethylacetát. Tento způsob byl vhodný pro odstranění dobře rozpustných nečistot (např. zbytkových výchozích látek). Pro málo rozpustné sloučeniny tato metoda vhodná nebyla. Další zkoušenou čisticí metodou byla krystalizace z DMF, popř. vysrážení rozpuštěné látky v DMF jiným rozpouštědlem např. methanol, ethanol nebo aceton. Tento způsob čištění se také příliš neosvědčil. Pro analytické účely byly látky čištěny chromatograficky přes sloupec silikagelu. Vzorek byl rozpuštěn buď v samotné kyselině octové nebo v co nejmenším objemu směsi kyseliny octové s kyselinou chlorovodíkovou v poměru asi 17 : 3. Kyselina chlorovodíková byla použita jen v případě, že nedošlo k rozpuštění vzorku v kyselině octové. Jako eluent byl použit toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí 25 : 25 : 1 a poté ethylacetát : kyselina mravenčí 50 : 1, mobilní soustavu je možné dále upravit zvýšením množství kyseliny mravenčí, kterou je také možné nahradit kyselinou

octovou. Touto metodou se podařilo látku **7** vyčistit. Dokladem je přiložený chromatogram LC-MS (Příloha 8.6).

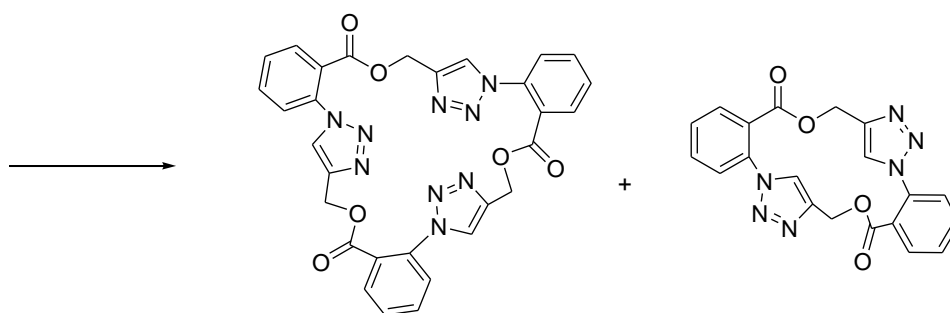
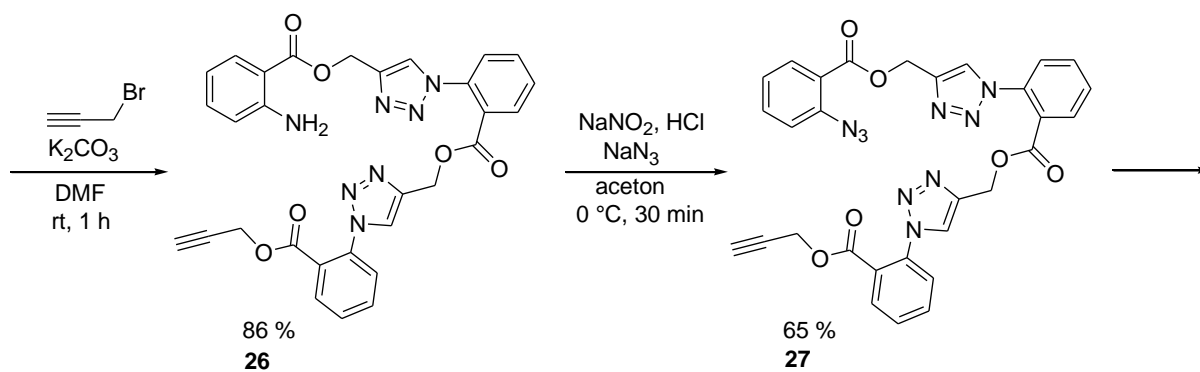
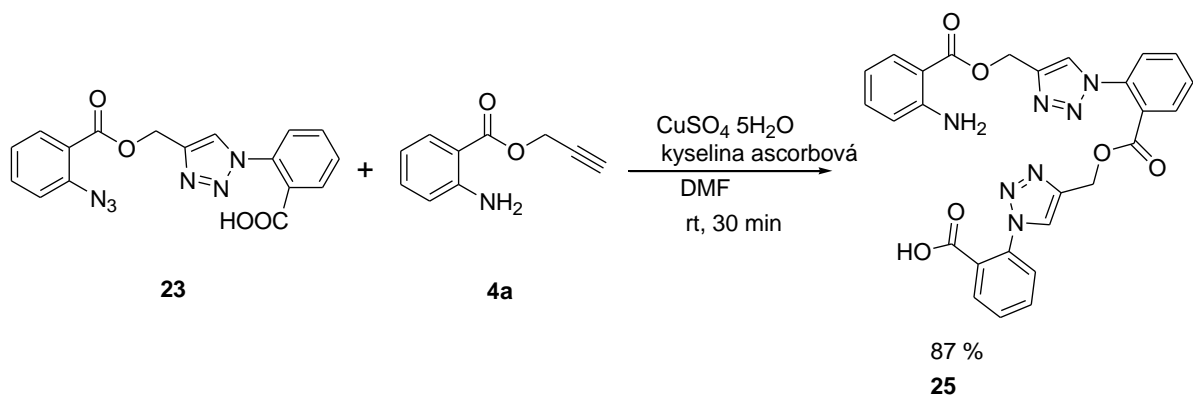
Obě látky, jak makrocyklus **7** vzniklý z propargyl 2-azidobenzoátu (Schéma 99) i makrocyklus připravený synteticky (Schéma 107) jsou totožné.



**Schéma 107:** Příprava makrocyklu **7**.

Vzhledem k tomu, že byl vytvořen postup pro poměrně jednoduchou tvorbu makrocyklu **7**, nabízela se otázka, zda je možné stejným způsobem připravit i větší makrocykly. Pro ověření postupu byly zvoleny další dva makrocykly, makrocyklus **28** tvořený třemi monomerními jednotkami a makrocyklus **32** tvořený čtyřmi monomerními jednotkami. Výhodou bylo, že při tvorbě obou makrocyklů **28**, **32** mohly být použity některé meziproducty ze syntézy makrocyklu **7**. V případě makrocyklu **28** jsem vycházela z látky **22**, která byla převedena na derivát **23**, jak už bylo popsáno výše. Ta byla „click reakcí“ spojena

přes triazolový kruh s propargylanthranilátem **4a**. Látka **25** vznikla asi po půl hodině, reakce byla kontrolována na TLC. Stejně jako u předchozí click reakce musela být věnována velká pozornost odstranění mědi. Postup i výtěžky jsou obdobné. V následujících krocích byl připraven propargylester **26** a azid **27**. Oba postupy kopírují podmínky použité při syntéze meziproductů **23** a **24** pro makrocyklus **7**. Zatímco ester **26** byl krystalická stabilní látka, azid **27** byl nestabilní. Stáním vznikala směs látek. Také zde došlo pravděpodobně ke spojení několika jednotek za vzniku větších molekul, ale rovněž i k rozkladu za vzniku látek s nižší molekulovou hmotností. Látky z této směsi nebyly izolovány, směs látek byla jen orientačně analyzována MS. K těmto problémům nedošlo, pokud byl azid **27** použit do dalšího stupně ihned po izolaci, nebo uchováván v mrazicím pultu při -20 °C. Azid **27** byl opět cyklizován termicky v DMF a podroben i click reakci. Vedle žádaného produktu **28** bylo zjištěno i významné zastoupení makrocyklu **7**. Oba cykly byly izolovány ve výtěžku kolem 40 %. Při termické cyklizaci je makrocyklus **7** zastoupen ve vyšší míře než makrocyklus **28**, při click reakci převažuje větší makrocyklus **28**. Tyto látky bylo nutné rozdělit chromatograficky. Podmínky byly stejné jako při chromatografickém čištění derivátu **7**.



	<b>28</b>	<b>7</b>
DMF/reflux (4,5 h)	40 %	45 %
Click reakce/lab.t. (1 h)	46 %	30 %

**Schéma 108:** Příprava makrocyklu **28**.



Makrocyklus **32** nebyl syntetizován postupně z jednotlivých jednotek, ale z již dříve připravených intermediátů **23** a **24**. Takto vytvořená molekula **29** byla dále propargylována za vzniku esteru **30**, který byl převeden na azid **31**. I tento azid **31** má omezenou stabilitu a při dlouhodobém stání také přecházel na jiné látky. Jeho stabilita byla ale větší než v případě azidu **27**. Cyklizací azidu **31** se povedlo připravit požadovaný makrocyklus **32**. Oba rozdílné postupy opět poskytují přibližně stejné výtěžky. Při zahřevu v DMF bylo získáno až 65 % teoretického výtěžku. Click reakce poskytuje výtěžek o 5 % nižší, což může být dáno i snahou odstranit zbytkovou měď. Click reakce probíhala výrazně kratší dobu. Makrocykly o větší hmotnosti již připravovány nebyly. Látky byly zajímavé i z hlediska NMR. U cyklizovaných produktů došlo k výraznému zjednodušení spekter. Všechny tři makrocykly **7**, **28**, **32** na NMR vypadají shodně. Tato část práce zabývající se metodikou tvorby makrocyklů byla již publikována.<sup>168</sup> V příloze 8.6. je uvedeno dělení makrocyklů LC-MS.

U makrocyklů **7**, **28**, **32** byla testována biologická aktivita na nádorových buněčných liniích CEM, CEM-DNR, A549, K562, K562-TAX, HCT116p53WT, HCT116p53MUT, BJ, MRC-5. Na testovaných liniích byly látky neúčinné. Velmi slabou aktivitu vykazoval jen makrocyklus **28** (IC<sub>50</sub> cca 70 μM) na liniích K562, HCT116p53WT, HCT116p53MUT. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v příloze 8.5, tabulka XX.

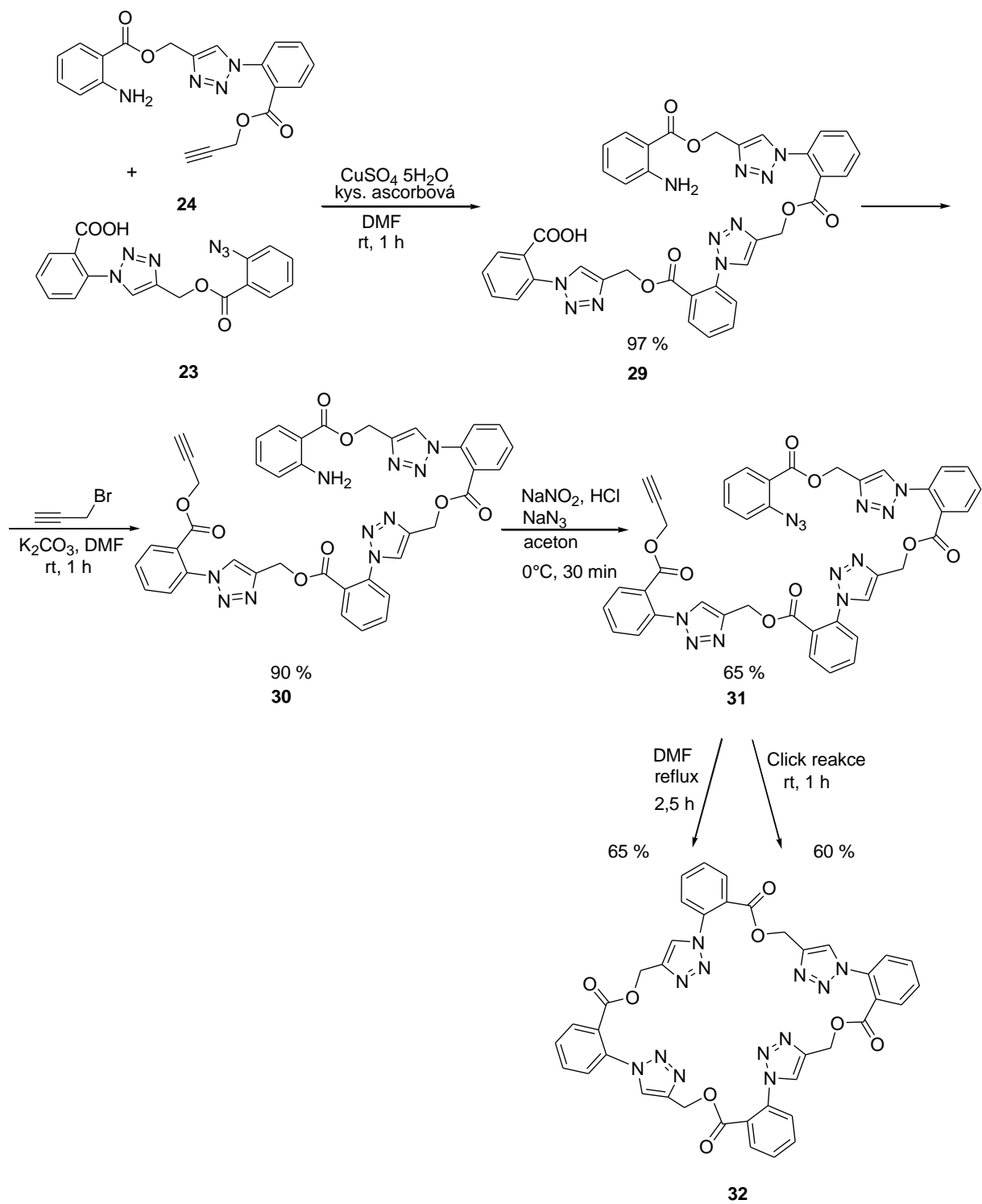
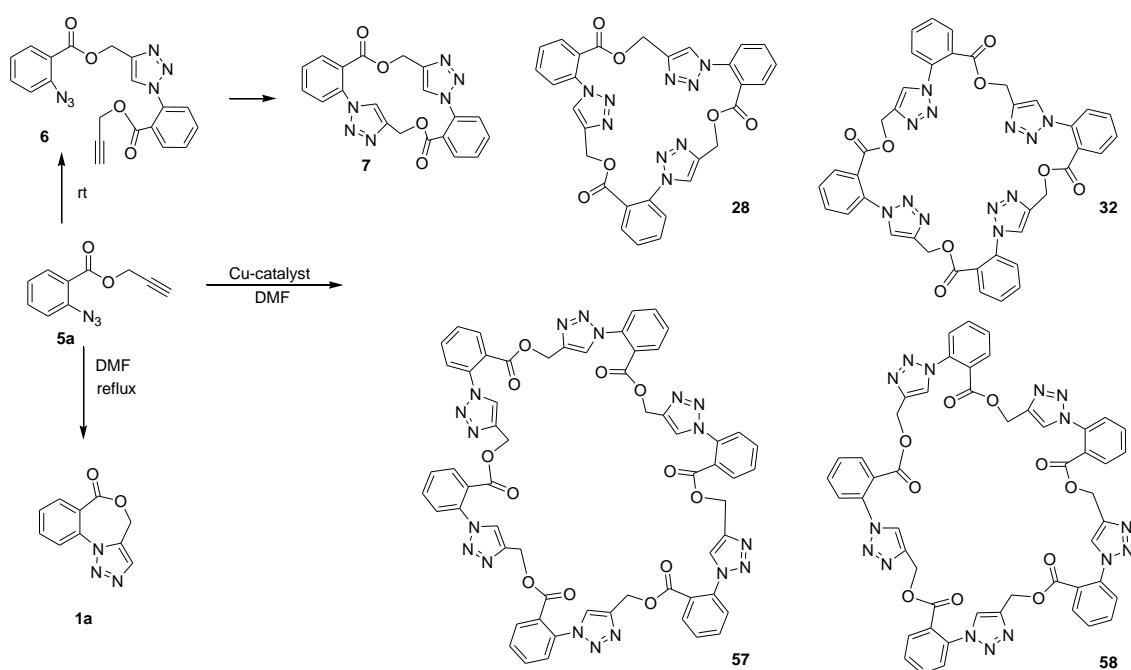


Schéma 109: Příprava makrocyklu **32**.

## Přímá cyklizace propargyl 2-azidobenzoátu za podmínek “click” reakce.

V průběhu práce na syntéze makrocyclických sloučenin se vyskytla otázka, jak by probíhala cyklizace propargyl 2-azidobenzoátu **5a** za podmínek “click” reakce. Při prvním pokusu bylo zjištěno, že reakce probíhá. Bylo patrné, že dochází ke vzniku špatně rozpustných látek, o kterých jsem předpokládala, že se jedná o směs makrocyclických sloučenin. Jejich identifikace a dělení se v dané době nepodařilo. K dané problematice jsem se vrátila po dokončení syntézy popsané v předchozí části a přípravě standardů makrocyclů. Významnou roli sehrálo i získání lepšího analytického vybavení. Analytickému oddělení výzkumu se podařilo nalézt metodu dělení těchto látek. LC/MS standardů a modelové reakce jsou uvedeny v příloze 8.6. Při prvním pokusu bylo prokázáno, že skutečně dochází ke vzniku očekávaných makrocyclů, převažoval makrocyklus **7** (asi 50 %) (Reakční schéma 110).



**Schéma 110:** Látky vznikající při cyklizaci sloučeniny **5a** bez katalýzy a s katalýzou sloučeninami mědi.

Pro srovnání byla nejprve ověřena cyklizace sloučeniny **5a** ve vroucím DMF. Po 20 minutách byl získán oxazepinový derivát **1a**. Reakční směs obsahovala vedle oxazepinonu **1a** necelá 2% makrocyklu **7** (příloha 8.4).

Kombinace síranu měďnatého s kyselinou askorbovou se osvědčila. Při použití menších množství katalyzátoru byla reakce pomalá. To se projevilo zejména za nižších teplot. K výraznému urychlení reakce došlo při použití ekvivalentu síranu měďnatého. Za těchto podmínek vznikal jako hlavní produkt dimer **7** (cca 50 %) a trimer **28** (cca 30 %). Použitím roztoku katalyzátoru ve vodě a přidavku roztoku azidu **5a** v DMF vedlo ke zvýšení množství dimerního makrocyklu **7** na cca 60 % na úkor vyšších oligomerů.

Zajímavě se projevil vliv reakční teploty. Ta byla studována u katalytického systému síranu měďnatého s kyselinou askorbovou. Zatímco vyšší teplota neměla zásadní vliv na poměr vznikajících produktů, při nízké teplotě dochází k přednostnímu vzniku vyšších makrocyklů především trimeru **28** a tetrameru **32** na úkor dimeru **7**. Při teplotách pod -40 °C reakce během 8 hodin neprobíhala.

Při použití katalýzy bromidem měďným a chloridem měďným v DMF reakce téměř neprobíhala. Přidáním vody do reakce nedošlo ke změně situace. Zásadní rozdíl byl při použití jodidu měďného, kdy reakce proběhla během 2 hodin. Katalýzu halogenidy měďnými lze výrazně ovlivnit přidavkem aminů. Nejlépe se osvědčil triethylamin, kdy došlo k výraznému zrychlení reakce. V případě kombinace jodidu měďného s triethylaminem (pokus 18) obsahovala reakční směs 80 % makrocyklu **7**. Překvapivě přidavek DIPEA k jodidu měďnému měl za následek snížení reakční rychlosti. U ostatních halogenidů měďných vedl přidavek terciálních aminů jednoznačně ke zrychlení reakce. Zajímavý byl výsledek reakce těchto halogenidů za přidavku DBU. Ve všech případech byl průběh podobný. Reakce byla velice rychlá a po 15 minutách reakční směs neobsahovala výchozí látku. Vedle DBU reakční směs obsahovala makrocyklus **7** a další neznámou látku. Poměr této látky k látce **7** byl na počátku 1 : 1, později se snížil na cca 1/3. Po několika hodinách míchání docházelo k vymizení i těchto látek a DBU se stal dominantním.

Použití ultrazvuku pro reakci katalyzovanou mědí dochází ke značnému urychlení reakce. K odreagování došlo za 4 hodiny. Naopak bez ultrazvuku obsahovala reakční směs po 48 hodinách především výchozí látku **5a**, dalším dominantním produktem byl necyklizovaný dimer **6**. Reakční směs obsahovala i malé množství oxazepinonu **1a**.

Výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v příloze 8.1 v tabulce I.

Závěrem této části je možné říci, že se podařilo potvrdit, že reakcí látky **5a** za podmínek „click“ reakce dochází ke vzniku směsi makrocyklů. Tuto směs se podařilo analyzovat. Reakce je velmi citlivá na použitou katalýzu a reakční podmínky. Získané výsledky je nutné interpretovat opatrně, protože pokusy byly malé a navíc reakce za chladu probíhaly bez míchání pouze s občasným protřepáním. Přesto výsledky ukazují, že je možné ovlivnit poměr vznikajících makrocyklů. Rovněž se podařilo prokázat, že existuje výrazný rozdíl v použití jednotlivých katalyzátorů. Ty ovlivňují jak reakční rychlost, tak složení reakční směsi. Jednoznačně se ukázala výhodnost jodidu měďného oproti bromidu a zejména chloridu měďnému. Významnou roli hraje také přídavek terciálních aminů, které rozhodně nejsou rovnocenné a ovlivňují významně složení reakčních produktů.

Tato reakce by mohla představovat ekonomickou variantu přípravy studovaných makrocyklů **7**, **28**, **32** případně i vyšších, navzdory tomu, že s výjimkou makrocyklu **7** by bylo nutné ostatní látky izolovat pomocí chromatografie.

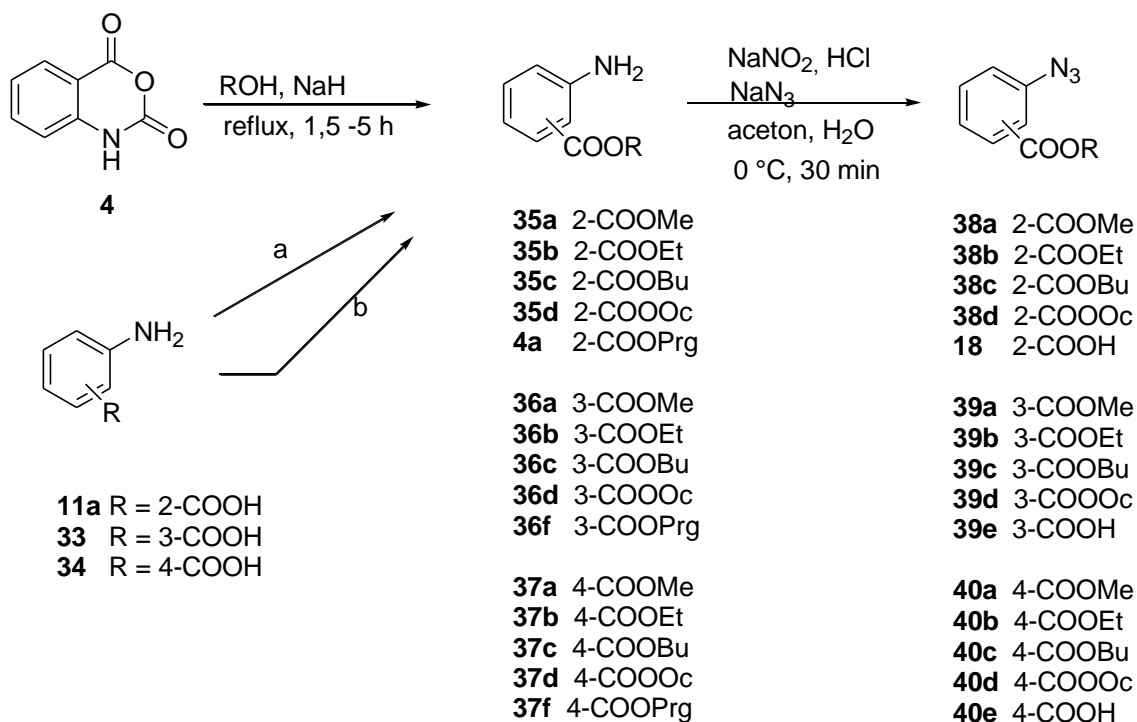
#### 4.4 Příprava manosyl derivátů

Na katedře jsou již dlouhou dobu studovány heterocyklické sloučeniny z hlediska jejich možné biologické aktivity. Některé vykazují zajímavou aktivitu. Jejich nevýhodou je ale většinou velice špatná rozpustnost. S extrémní nerozpustností jsem se potýkala i u makrocyklů. Možností jak zvýšit rozpustnost sloučeniny je více, patří sem na příklad zavedení cukerného zbytku do molekuly. Proto jsem se v této části zaměřila na tuto oblast. Jako zástupce cukrů byla zvolena manosa. U všech připravených derivátů byla testována cytostatická aktivita.

Propojení aromatické části s heterocyklickou jde mnoha způsoby. Oproti heterocyklickým sloučeninám je nevýhodou glykosidů jejich malá tepelná stálost. Propojení přes triazolové kruhy bylo možné i za použití mírných reakčních podmínek. Nabízí se zde dva přístupy, nositelem propargyl skupiny může být buď aromát, nebo cukr, to samé platí i o azidu. Byly vyzkoušeny oba způsoby. Nejdříve jsem zvolila azid na aromátu a propargylmanosu. Byla připravena série látek odvozených od kyseliny 2-aminobenzoové, 3-aminobenzoové a 4-aminobenzoové a jejich esterů (methyl, ethyl, butyl a oktyl). Druhou zmiňovanou možností je reakce 2-azidomanosy propargylesterem kyseliny 2-aminobenzoové, 3-aminobenzoové a 4-aminobenzoové.

Deriváty kyseliny anthranilové byly připraveny z isatoic anhydridu. V případě derivátů **35a-c**, **4a** byl proveden záhřev v příslušném alkoholu za katalýzy hydridem sodným. V případě oktylesteru **35d** kyseliny anthranilové byl z důvodu problematického oddestilování oktanolu použit jako rozpouštědlo toluen. Oktanol byl přítomen pouze v ekvivalentním množství a reakce byla opět katalyzována hydridem sodným. Estery kyseliny 3-aminobenzoové **36** a 4-aminobenzoové **37** byly syntetizovány z příslušných kyselin následujícím způsobem. Estery **36a-c**, **37a-c** byly připraveny reakcí kyseliny s alkoholem a thionylchloridem.<sup>169</sup> S prodlužujícím se řetězcem alkoholu byla nutná vyšší teplota během reakce. Methyl estery byly připraveny při 30 °C, ethyl estery kolem 50 °C a při přípravě butyl esteru byla nutná minimálně teplota 65 °C. Reakční doba se pohybovala od 4 do 10 hodin. Oktyl deriváty **36d** a **37d** se tímto způsobem připravit nepodařilo. Oktanol byl použit opět jen v ekvivalentním množství a jako rozpouštědlo byl zvolen toluen, ester se nepovedlo připravit ani při záhřevu reakční směsi k varu. Tyto deriváty byly připraveny alkylační esterifikací - reakcí kyseliny s oktylchloridem v DMF s uhličitanem draselným. Oktyl chlorid je komerčně dostupný, i když v tomto případě byl syntetizován záhřevem oktanolu s thionylchloridem a následně byly jednotlivé složky reakční směsi rozděleny destilací. Propargylestery **36f** a **37f** byly také připraveny alkylační esterifikací místo oktylchloridu byl použit propargylbromid.

Azidy **38a-d**, **39a-d**, **40a-d** byly připraveny klasicky přes diazoniovou sůl v acetonu, obdobně jako při přípravě derivátů **5a-o**. Příprava azidů kyselin **18**, **39e**, **40e** byly prováděny ve vodě. Záměna diazoniové soli azidem je provázána velmi intenzivním pěněním, na rozdíl od přípravy derivátů **38a-d**, **39a-d**, **40a-d**. Azidy **18**, **38**, **39**, **40** byly použity bez dalšího čištění a analyzovány do dalšího kroku.



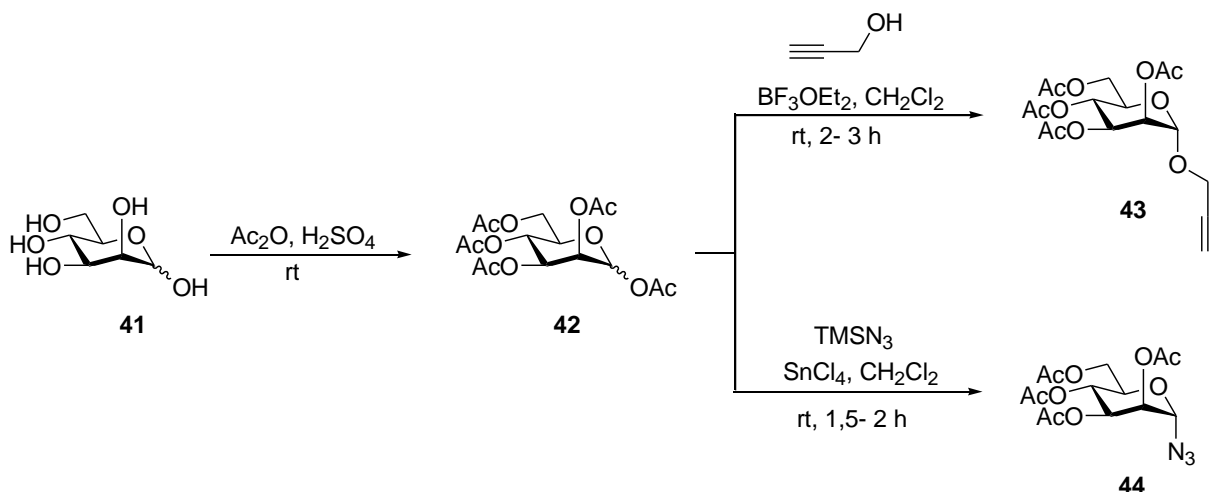
a: pro deriváty **36a-c**, **37a-c**:  $\text{SOCl}_2$ , ROH (methanol, ethanol, butanol), 30- 65°C, 4-10 h.

b: pro deriváty **36d**, **37d**: oktylchlorid,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 70- 80 °C, 2 h.

**36f**, **37f**: propargylbromid,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, rt, 1 h.

### Schéma 111

Při „click“ reakci byly použity dva deriváty manosu jednalo se o 1-propargylmanosu **43** a 1-azidomanosu **44**. Jako výchozí látka byla použita D-manosa **41**, hydroxyskupiny byly ochráněny acetylskupinami za vzniku látky **42**. Reakce probíhala v acetanhydridu s několika kapkami kyseliny sírové. Reakční směs byla ponechána stát přes noc a následující den zpracována nalitím do vody. Po dvou hodinách míchání byla extrahována ethylacetátem. Tato látka posloužila jako výchozí surovina pro již zmiňované deriváty **43** a **44**. 1-Propargyl 2,3,4,6-tetraacetyl manopyranosid **43** byl připraven za chlazení pod ochrannou atmosférou dusíku z derivátu **42** reakcí s propargyl alkoholem za katalýzy etherátem fluoridu boritého v dichlormethanu za chlazení. Reakční doba se pohybovala kolem 2-3 hodin. Azid **44** byl také připraven z látky **42**, reakce probíhala opět v dichlormethanu. Jako činidlo byl použit trimethylsilylazid, reakce probíhala za přítomnosti chloridu cíničitého. Reakce proběhla do 2 hodin.



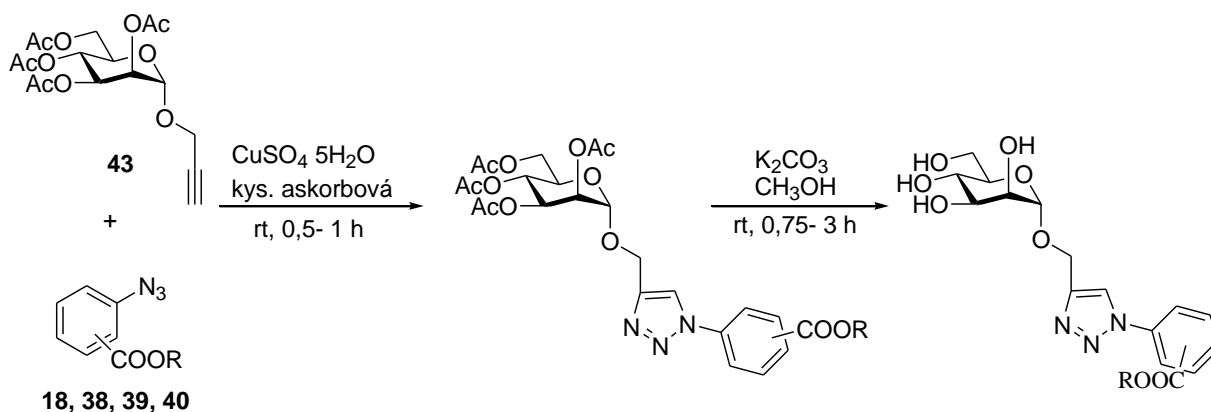
**Schéma 112:** Příprava intermediátů odvozených od manosy.

Deriváty **45-47**, **51-53** byly připraveny click reakcí, jako rozpouštědlo byl použit DMF. Po rozpuštění propargylsloučeniny a azidosloučeniny byl přidán roztok síranu měďnatého ve vodě a následně roztok kyseliny askorbové ve vodě. Po hodině byla reakční směs zpracována nalitím do vody a extrakcí ethylacetátem. Produkt byl po vysušení síranem sodným a zahuštění přečištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem, jako eluční soustava byla použita směs toluenu : ethylacetátu: 9 : 1.

Posledním krokem bylo odstranění acetyl skupin. Tento krok na rozdíl od předchozího byl velice svízelný. Deacetylace byla prováděna uhličitánem draselným v methanolu. Množství uhličitánu se ukázalo jako nejkritičtější parametr, dalším důležitým parametrem byla reakční doba. Množství uhličitánu jsem postupně snížila na 0,2 ekvivalentu vztaženo k výchozí látce. Když bylo jeho množství větší, docházelo k rozpadu molekuly na aromatickou a cukernou část. V tomto směru byla nejproblematičtější příprava derivátů **54-56**. V těchto případech byla vždy připravena směs, kterou bylo ale možné vyčistit chromatograficky. Po optimalizaci postupu již množství degradované látky nebylo tak významné (do 5 %), původní množství přesahovalo značně 50 %. U methylesterů **48a**, **49a**, **50a** a kyselin **48e**, **49e**, **50e** byla reakce schůdná s 0,2 ekvivalentu uhličitánu draselného. Problém byl u derivátů **48b-d**, **49b-d**, **50b-d** kde docházelo k reesterifikaci. Produktem byl příslušný methylderivát. Pokusy o použití ethanolu jako rozpouštědla v této reakci, nepřinesly výrazné zlepšení. Reakce probíhala pomaleji, ale k reesterifikaci také docházelo. Vůbec nejtěžší bylo zachování oktyl skupiny. Značný vliv mělo opět použité množství uhličitánu draselného. V tomto případě bylo nutné snížit množství báze pod 0,1 ekvivalentu a reakci průběžně kontrolovat. I za těchto okolností zde nějaký methylderivát byl přítomen. Reakci se



nakonec podařilo optimalizovat. Dalším kritickým parametrem byla velikost násady. Ideální množství vstupující do reakce bylo 200 mg.



**45a** 2-COOMe  
**45b** 2-COOEt  
**45c** 2-COOBu  
**45d** 2-COOOc  
**45e** 2-COOH

**48a** 2-COOMe  
**48b** 2-COOEt  
**48c** 2-COOBu  
**48d** 2-COOOc  
**48e** 2-COOH

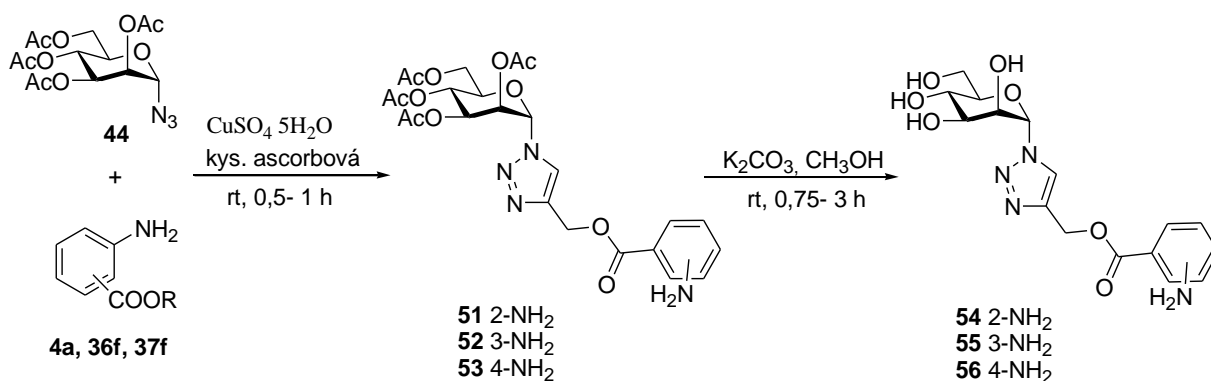
**46a** 3-COOMe  
**46b** 3-COOEt  
**46c** 3-COOBu  
**46d** 3-COOOc  
**46e** 3-COOH

**49a** 3-COOMe  
**49b** 3-COOEt  
**49c** 3-COOBu  
**49d** 3-COOOc  
**49e** 3-COOH

**47a** 4-COOMe  
**47b** 4-COOEt  
**47c** 4-COOBu  
**47d** 4-COOOc  
**47e** 4-COOH

**50a** 4-COOMe  
**50b** 4-COOEt  
**50c** 4-COOBu  
**50d** 4-COOOc  
**50e** 4-COOH

**Schéma 113:** Příprava derivátů **48-50** click reakcí a následnou deacetylací.



**Schéma 114:** Příprava derivátů **54-56** click reakcí a následnou deacetylací.

Připravené látky **35-56** byly testovány in vitro na nádorových liniích. Látky byly testovány na tyto nádorové linie CEM, CEM-DNR, K562, K562-TAX, A549, HCT116p53WT, HCT116p53MUT, BJ, MRC-5. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v příloze 8.5. tab. XXI.

Při testování bylo zjištěno, že estery kyseliny anthranilové **4a**, **35a-d** byly ve všech testech neaktivní. Estery kyseliny 3-amino a 4-amino benzoové **36a-f**, **37a-f** vykazovaly mírnou cytostatickou aktivitu. Neaktivnější byl derivát **36c**. Ten na nádorové linii K562 vykazoval aktivitu  $IC_{50}$  19,8  $\mu$ M. U této linie (K562) byl pozorován plynulý nárůst aktivity od methylderivátu **36a** ( $IC_{50}$  76,4  $\mu$ M) po butylester **36c** u oktýl derivátů následoval opět pokles.

Po navázání cukerného zbytku prostřednictvím triazolového kruhu na aromatickou sloučeninu došlo v případě acetylovaných butyl **45c**, **46c**, **47c** a oktýl derivátů **45d**, **46d**, **47d** k výraznému nárůstu cytostatické aktivity ve všech případech. Aktivita je ale stále jen mírná. Např. u oktylesteru kyseliny anthranilové **35d** byla  $IC_{50}$  93,2  $\mu$ M, u látky **45d** se  $IC_{50}$  zvýšila na 23,8  $\mu$ M v nádorové linii CEM. Deriváty s kyselinou **45e**, **46e**, **47e**, methylesterem **45a**, **46a**, **47a** a ethylesterem **45b**, **46b**, **47b** jsou prakticky neúčinné.

Po odstranění acetyl skupin došlo i u aktivních sloučenin ke snížení či ztrátě aktivity.

Např. v případě u látky **46d** ( $IC_{50}$  23.5) se deacetylací na látku **49d** snížila  $IC_{50}$  na 93  $\mu$ M pro nádorovou linie A549.

V síle biologické aktivity se dá vypočítat závislost na struktuře. Aktivita roste s rostoucí délkou esterového řetězce. Významnější aktivity bylo dosaženo až u butyl a oktýl derivátů. V případě acetylovaného glykosidu aktivita roste v celém spektru derivátů i testovaných linií. Naopak odstraněním acetyl skupin dochází k výraznému poklesu aktivity. Aktivita se projevuje ve všech testovaných liniích kromě BJ a MRC-5. Nejvyšší aktivita byla na liniích CEM, K562 a A549. Deriváty, které neměly na aromátu esterovou skupinu, ale amino skupinu nevykazovaly žádnou aktivitu. Nejúčinnější z testovaných derivátů byly látky **36c,d**, **37d**, **45d**, **46d**, **48d**. Konkrétné výsledky jsou shrnuty v tabulce XXI v příloze. Látky účinné v jednotlivých liniích s  $IC_{50}$  pod 55  $\mu$ M, jsou v tabulce zvýrazněny červeně.

Látky **54-56** budou použity v tréninkovém setu látek pro design inhibitorů glykozidhydroláz na pracovišti Slovenské akademie vied.

## 5 Závěr

V průběhu práce byla pomocí pokročilých NMR technik potvrzena struktura sloučeniny **1a** jako 4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-on.

Její příprava byla modifikována a reakční doba byla zkrácena z popsaných 12 hodin (ve skutečnosti v závislosti na velikosti pokusu i 30-40 hodin) na 45- 60 minut tím, že reakce byla prováděna v DMF místo toluenu. Byl zlepšen výtěžek reakce až na 92 % teorie. Postup se také stal univerzálnějším a je využitelný i pro přípravu špatně rozpustných derivátů.

Za stejných podmínek byla syntetizována série oxazepinonových derivátů **1a-o**, **10a,b**. Část těchto látek byla otestována na cytostatickou aktivitu. Aktivita byla většinou velmi slabá, výjimku tvoří bromderiváty **1m** a **1n**, které vykazovala aktivitu o něco vyšší. U derivátů **1a-p** bude testována jejich vazba na benzodiazepinonové receptory. Byla vypracována a optimalizována metodika tvorby intermediátů sloučenin **1a-o**. Jedná se o přípravu propargyl anthranilátů **4a-o** a následujících azidů **5a-o**.

Byla zjištěna malá stabilita azidu **5a** a byl identifikován vznikající dimer **6**. Tato látka byla syntetizována nezávislou cestou. Byla ověřována stabilita látky **5a** při dlouhodobém skladování za různých podmínek.

Bylo nalezeno několik metod syntézy makrocyklu **7**, z nichž část byla publikována. Následně byla vypracována a publikována obecná metodika pro syntézu makrocyclických sloučenin. Tato metodika byla ověřena při syntéze látek **7**, **28**, **32**. Byla vypracována metoda přímé cyklizace výchozího azidu **5a** na makrocyclické látky **7**, **28**, **32**, **57**, **58**. Byla provedena studie zabývající se závislostí tvorby jednotlivých makrocyclických látek na reakčních podmínkách (katalýza, teplota, rozpouštědlo).

Byla připravena série glykosidů **48-50**, **54-56**, kde je cukerný zbytek navázán přes 1,2,3-triazolové jádro na aromát. V případě cukerných derivátů byla cytostatická aktivita nízká, přesto se podařilo nalézt souvislosti mezi aktivitou a strukturou připravených látek. Mezi nejvíce účinné látky z této skupiny patřily acetylované glykosidy obsahující jako esterovou skupinu butyl nebo oktyl. V průběhu práce bylo syntetizováno celkem 105 nových sloučenin, které byly plně identifikovány, pět dalších molekul bylo identifikováno pomocí HRMS. Kromě nových látek byla připravena řada známých látek, jejichž syntéza byla optimalizována.

**Publikace, které vznikly v rámci této disertační práce:**

Hradilová L., Grepl M., Hlaváč J., Lyčka A, Hradil P.: *Synthesis* **2012**, *44*, 1398.

Hradilová L., Grepl M., Lyčka A., Hlaváč J., Hradil P. *J. Heterocycl. Chem.* **v tisku**

Hradilová L, Poláková M., Dvořáková B., Petruš L, Hajdůch M.: *Carbohydr. Res.* – v řízení

Hradilová L., Grepl M., Dvořáková B., Hradil. P. *Tetrahedron Lett.* - v řízení

**Další publikace**

Hradilová L. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum. Nat., Chemica* **2008**, *48*, 51

Šimáček A., Grepl M., Hradilová L., Hradil P. *Synlett* **v tisku**

## 6 Experimentální část

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. TLC byla sledována na silikagelových deskách Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> s detekcí UV zářením. Pro TLC derivátů manosy byly použity hliníkové destičky potažené silikagelem 60 F254 (Merck). K detekci byl použit 10 % roztok kyseliny sírové v ethanolu a následným vypálením. Optická otáčivost byla měřena na polarimetru Perkin Elmer 241 při 20 °C. IR spektra byla naměřena pomocí Nicolet iS10 FT-IR spectrometer. MS charakterizace byla prováděna na přístroji GCMS Polaris Q v konfiguraci s přímou sondou, chemickou ionizací a kvadrupólovou iontovou pastí. Při chemické ionizaci byl jako reakční plyn použit methan nebo isobutan. HRMS bylo prováděno na přístroji LCMS Exactive v konfiguraci s APCI/ESI ionizací a orbitální pastí. NMR spektra byla měřena na přístroji Varian 400 spektrometr pracujícím při 399,90 MHz (<sup>1</sup>H) a 100,56 MHz (<sup>13</sup>C). Látky byly rozpuštěny v DMSO-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> nebo CD<sub>3</sub>OD a měřeny při laboratorní teplotě. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C chemické posuny byly vztaženy k střednímu signálu rozpouštědla pro DMSO-*d*<sub>6</sub>, ( $\delta = 2,55$  (<sup>1</sup>H),  $\delta = 39,6$  (<sup>13</sup>C)), CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 7,26$  (<sup>1</sup>H),  $\delta = 77,0$  (<sup>13</sup>C)) nebo CD<sub>3</sub>OD ( $\delta = 3,31$  (<sup>1</sup>H),  $\delta = 49,1$  (<sup>13</sup>C)). NMR spektra makrocyclů a jejich meziproductů byly analyzovány na přístroji Bruker AVANCE 300 pracujícím při 300,13 MHz (<sup>1</sup>H) a 75,47 MHz (<sup>13</sup>C) nebo na přístroji Bruker AVANCE II 400 pracujícím při 400.13 MHz (<sup>1</sup>H) a 100.62 MHz (<sup>13</sup>C). Látky byly rozpuštěny v DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C chemické posuny byly vztaženy k střednímu signálu rozpouštědla ( $\delta = 2,55$  (<sup>1</sup>H) and  $\delta = 39,6$  (<sup>13</sup>C)). Všechny 2D experimenty (gradient –selected (gs)-COSY, gs-HMQC, gs-HMBC) byly prováděny za použití softwaru od výrobce (TOPSPIN 2.1). Protonová spektra byly přiřazeny za použití gs-COSY. Protonované uhlíky byly přiřazeny pomocí gs-<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC a quarterní uhlíky byly přiřazeny pomocí gs-<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.

HPLC při stanovení stability azidu byla provedena za těchto podmínek: kolona- Luna C18(2), 3  $\mu$ m, 4,6 x 100 mm; mobilní fáze: ACN : H<sub>2</sub>O 1 : 1+ 0,58 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, průtok 1ml/min, teplota kolony laboratorní; detekce: UV 210nm.

## Používané chromatografické soustavy na TLC

S1	ethylacetát	
S2	<i>n</i> -hexan : ethylacetát	7 : 3
S3	<i>n</i> -hexan : ethylacetát: kyselina mravenčí	7 : 3 : 0,1
S4	toluen : ethylacetát	1 : 1
S5	toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí	25 : 25 : 0,5
S6	toluen : isopropanol : vodný amoniak	6 : 6 : 1
S7	ethylacetát : kyselina mravenčí	10 : 0,1
S8	ethylacetát : methanol	9:1

## Postup analýzy makrocyclických látek a produktů cyklizace látky 5a

LCMS analýzy byly měřeny pomocí přístroje Thermo Exactive (Thermo Scientific, USA).

Chromatografické zařízení složeného z Accela 1250 LC čerpadla a autosampleru a kolonového termostatu. Separace byla provedena na Luna C18, 3  $\mu$  m, 50 x 2 mm i.d kolona (Phenomenex, USA) za použití binární gradientové eluce. Mobilní fáze, která zahrnuje acetonitril a vodu s 0,1 % kyseliny mravenčí byla míchána z 30 až 50 % acetonitrilu po dobu 8 minut a následnou isokratickou elucí po dobu 12 min. Před každým dalším nástřikem byla udržována pětiminutová rovnováha. Průtok byl udržován na 300  $\mu$ l/min, teplota kolony byla 30 °C. Vzorek byl připravován následujícím postupem: 200  $\mu$ l vzorek ethylacetátového extraktu byl rozpuštěn v 10 ml směsi acetonitril/voda 9/1 (1 min působení ultrazvuku) a poté 200  $\mu$ l tohoto roztoku a 800  $\mu$ l směsi acetonitril/voda 3/7 byly přidány do lahvičky a smíchány. Z tohoto vzorku bylo do přístroje nastříkováno 10  $\mu$ l. Hmotnostní spektrometr Exactive s vysokým rozlišením založený na analyzátoru orbitrap hmotnostní analyzátor byl vybaven atmosfericko-tlakovou chemickou ionizací (APCI) a byl naladěn na získání maximální odezvy pro m/z 90-1300. Zdrojové parametry byly nastaveny na následující hodnoty: APCI teplota 400 °C, rozprašovací napětí 3,5 kV, teplota transferové kapiláry 330 °C, zmlžovací plyn/ pomocný plyn (dusík) průtok 25/10. Pro kvantifikaci separovaných sloučenin byl sledován TIC (celkový iontový proud)/ časový signál a plocha %. HRMS spektra cílových vrcholů umožňovalo hodnotit jejich elementární složení vzhledem k vysoké intenzitě jejich protonovaných molekul. Identifikace jednotlivých látek byla prováděna s rozdílem méně než 1 ppm mezi experimentální a teoreticky vypočítanou hodnotu.

## Obecný postup přípravy triazoloxazepinových derivátů (1a-o)

Roztok azidoderivátu **5a-o**, (5 mmol) v DMF (15 ml) byl vyhříván k varu. Po 30 min byla provedena kontrola na TLC v S5. Pokud byla v reakční směsi přítomná výchozí látka, byla reakce prodlužována po 5-10 min a opakovaně kontrolována na TLC. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs nalita do vody (150 ml). Produkt byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl přefiltrován s aktivním uhlím, vysušen síranem sodným a zahuštěn ke krystalizaci. Vyloučená látka byla odfiltrována, promyta a vysušena.

Výtěžky, teploty tání a HRMS látek **1a-o** jsou uvedeny v příloze 8.2 tabulka II, NMR v příloze 8.4 v tabulce IX.

### **4H,6H-[1,2,3]Triazolo[1,5-a][4,1]benzoxazepin-6-on (1a)**

Látka **1a** byla připravena z látky **4a** (10 g; 49,71 mmol) v DMF (200 ml), reakční doba 45- 60 min. Výtěžek 9,2 g (92 %) látky **1a**, t.t.= 210-212°C. (Lit<sup>1</sup> 194 °C).

ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (201,18) [M+H]<sup>+</sup>: 202,06110; naměřeno 202,06112. NMR data jsou uvedeny v příloze 8.4 tabulka IX.

### Záhřev látky **1a** v kyselině polyfosforečné

Derivát **1a** (0,25 g; 1,24 mmol) byl rozpuštěn v kyselině polyfosforečné (2 g). Reakční směs byla zahřívána na 140°C. Průběh reakce byl sledován S5. Po 3 hod došlo k vymizení výchozí látky. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem (4 x 30 ml). Extrakt byl po vysušení a zahuštění analyzován. Na TLC se nepodařilo látky rozdělit. Reakční směs byla analyzována na LC-MS.

Byly nalezeny tyto látky:

ESI-HRMS: *m/z* C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (201,18) [M+H]<sup>+</sup>: naměřeno: 202,06107

- Zjištěná hmotnost a elementární složení odpovídá látce **2**

*m/z* C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (219,20) [M-H]<sup>+</sup>: naměřeno 218,05617.



$m/z$  C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (175) [M+H]<sup>+</sup>: naměřeno 176,07066.

[M-H]<sup>-</sup>: naměřeno 174,05491.

$m/z$  např. C<sub>17</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (358) [M-H]<sup>+</sup>: naměřeno 359,24103.

$m/z$  C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (179) [M-H]<sup>+</sup>: naměřeno 178,04992. Může být fragment z M=348

$m/z$  např. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (348) [M-H]<sup>+</sup>: naměřeno 347,10301.

### **Obecný postup pro přípravu propargyl esterů derivátů kyseliny anthranilové (4a-o)**

Kyselina **11a-o** (15,0 mmol) byla rozpuštěna v DMF (20 ml). K vzniklému roztoku byl přidán uhličitan draselný (2,10 g; 15,2 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 5 minut, po jejím ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán propargylchlorid (1,12 g; 15,0 mmol). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 80 °C. Průběh reakce byl sledován na TLC v S5. Reakční doba se pohybovala mezi 5-15 h. Po odreagování výchozí kyseliny byla reakční směs nalita do vody (200 ml) a produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 150 ml). Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen síranem sodným a přefiltrován s aktivním uhlím. Poté byl roztok zahuštěn na vakuové rotační odparce. Výtěžky, teploty tání a analýzy jsou uvedeny v tabulce II, NMR analýza je uvedena v tabulce VII.

### **Propargylanthranilát (4a) postup B <sup>164</sup>**

Anhydrid kyseliny isatoové (50 g; 0,307 mol), propargylalkohol (100 g; 1,78 mol) a hydrid sodný (200 mg; 8,33 mmol) byly za míchání zahřívány k varu. Po rozpuštění pevné části a vzniku čirého roztoku (asi 2 hodiny) byla reakce kontrolována na TLC (soustava S2). Pokud byla přítomna výchozí látka, reakční doba byla prodloužena až do jejího vymizení. Nadbytečný propargylalkohol byl za vakua oddestilován. Reakční směs byla zředěna vodou a olejovitý podíl byl extrahován ethylacetátem (4 x 70 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem sodným a ethylacetát byl oddestilován na vakuové rotační odparce. Propargylanthranilát (51-57 g) byl používán v surové formě. Surový podíl je hnědá olejovitá kapalina.

Čištění: K produktu **4a** rozpuštěnému v toluenu bylo přidáno aktivní uhlí a roztok byl přefiltrován přes vrstvu silikagelu (výška cca 10 cm). Produkt je také možné přechistit

sloupcovou chromatografií (pevná fáze silikagel, mobilní fáze toluen). Výtěžek po přečištění 44 g (82 %), t.t. 35-37 °C.

### **Obecná příprava propargyl esterů kyseliny 2-azidobenzoové (5a-o)**

Ester **4a-o** (7,29 mmol) byl rozpuštěn v acetonu (15 ml). Po ochlazení roztoku na cca 0 °C byla přidána kyselina chlorovodíková (2,5 ml). Po 5 minutách byl přidán roztok dusitanu sodného (0,5 g; 7,25 mmol) ve vodě (3 ml). Po 10 min. míchání byl přidán roztok azidu sodného (0,47 g; 7,23 mmol) ve vodě (3 ml), přídavek je provázen pěněním. Po nakapání azidu sodného byla reakční směs míchána 30 min za laboratorní teploty. Následně při kontrole reakce na TLC v S3, S5, nebyla patrná výchozí látka. Reakční směs byla nalita do vody s ledem (15 ml). V případě vyloučení pevné látky, byl připravený azid odfiltrován, jinak byla provedena extrakce do ethylacetátu (3 x 20 ml). Extrakt byl po vysušení síranem sodným zahuštěn na vakuové rotační odparce. Připravený produkt byl usušen za laboratorní teploty a uchováván v mrazicím pultu. Výtěžky a teploty tání pro látky **5a-o** jsou uvedeny v příloze 8.2 tabulka II. Výsledky NMR jsou uvedeny příloze 8.4.v tabulce VIII.

### **Propargyl 2-azidobenzoát (5a)**

Tato látka byla připravována i ve větším množství. Z látky **4a** (10 g; 57,08 mmol) bylo získáno 10,7 g (93 %) látky **5a**, t.t. 63-66 °C (Lit.<sup>1</sup> 65 °C).

ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (201,18) [M+H]<sup>+</sup>: 202,06110; naměřeno 202,06119. NMR data jsou uvedeny v tabulce VIII.

### Obecný postup při ověřování vlivu reakčních podmínek pro katalytickou cyklizaci propargyl 2-azidobenzoátu (5a)

Roztok propargyl 2-azidobenzoátu **5a** (25 mg, 0.1205 mmol) v DMF (0,15 ml) byl přidán do roztoku katalyzátoru nebo roztoku katalyzátoru s dalším aditivem v DMF (0,35 ml), případně v roztoku DMF a vody. Reakční směs byla následně míchána za dané teploty po danou dobu. V intervalech 15 min, 30 min a 1 hodina a dále pak každou hodinu byl z reakční směsi odebrána 1 kapka roztoku, která byla zředěna 1 ml vody a následně extrahována 0,5 ml ethylacetátu. Ethylacetátový roztok byl dále používán k analýzám. Reakce při teplotě -15 °C

byly prováděny ve výparníku ledničky, reakce prováděné při -25 °C byla prováděna v mrazicím pultu. Tyto reakce nebyly míchány ale pouze při odběru vzorku protřepány. Dlouhodobé reakce prováděné přes noc byly vzorkovány pouze v pracovní době. Výsledky pokusů jsou shrnuty v příloze 8.1 tabulka I. LC-MS standardů makrocyclů a dělení makrocyclů v reakční směsi jsou uvedeny v příloze 8.6.

#### Termická cyklizace propargyl 2-azidobenzoátu (5a)

Propargyl 2-azidobenzoát **5a** (100 mg, 0,57 mmol) byl nasypán do vroucího DMF (1 ml). Každých 10 minut byla z reakční směsi odebrána 1 kapka roztoku, která byla zředěna 1 ml vody a následně extrahována 0,5 ml ethylacetátu a následně analyzována na LC/MS. Výsledky jsou uvedeny v příloze 8.1 tabulka I.

#### **Prop-2-yn-1-yl 2-(4-[[2-azidofenyl]karbonyl-oxy]methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) benzoát (6)**

K roztoku aminoderivátu **24** (0,94 g; 2,5 mmol) v acetonu (10 ml) byla přidána kyselina chlorovodíková (1 ml). Po vychlazení reakční směsi pod 0°C byl přidán roztok dusitanu sodného (0,18 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml) a po 5 minutách byl přikapán roztok azidu sodného (0,17 g; 2,6 mmol) ve vodě (2 ml). Po nakapání azidu byla reakční směs míchána za laboratorní teploty, reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (0,5 h) byla reakční směs nalita do vody s ledem (50 ml). Po nalití reakční směsi do vody se vyloučil krystal, který byl odfiltrován. Produkt nebylo nutné krystalizovat ani jinak čistit. Výtěžek 0,95 g (94 %); t.t.= 126-129 °C. ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(402,36) [M+H]<sup>+</sup>: 403,11493; naměřeno 403,11487.

IR (neat, ATR): 3203, 2122, 2089, 1726, 1707, 1600, 1448, 1258, 1087, 1049, 775, 774 cm<sup>-1</sup>. NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

## Obecný předpis pro uzavření makrocyklů

### Postup A

Roztok azidoderivátu **6**, **27**, **31** (2,5 mmol) v DMF (50 ml) byl vyhříván k varu. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs nalita do vody (500 ml) a vyloučená pevná látka byla odfiltrována, promyta vodou. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

### Postup B

K roztoku azidoderivátu **6**, **27**, **31** (2,5 mmol) v DMF (30 ml) byl přidán roztok pentahydrátu síranu měďnatého (0,09; 0,36 mmol) ve vodě (2,5 ml) a roztok kyseliny askorbové (0,15 g; 0,85 mmol) ve vodě (2,5 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Asi po 30 min nebyly na TLC pozorovány výchozí látky, reakční směs byla probublávána sulfanem 0,5-1 h, poté byla odfiltrována černá sraženina sulfidu měďnatého, promyta DMF (5 ml) a zlikvidována. Matečné louhy byly nality do vody (200 ml) a ledu (cca 200 g) a vyloučený krystal byl odfiltrován. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

## Chromatografické čištění makrocyklů

Pevná látka byla rozpuštěna v kyselině octové, pokud byla špatně rozpustná tak byla rozpuštěna v co nejmenším množství směsi kyseliny octové (85 ml) a kyseliny chlorovodíkové (15 ml). Vzniklý roztok byl přečištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem, mobilní soustava byla toluen: ethylacetát: kyselina mravenčí 25 : 25 : 1, po odstranění většiny nečistot byla použita mobilní fáze ethylacetát: kyselina mravenčí 50: 1 na vymytí makrocyklu. Pevný produkt byl promyt 5 % vodným roztokem uhličitanu amonného a následně vodou.

### **9,22-Dioxa-1,12,13,14,25,26-hexaazapentacyklo[22.2.1.1<sup>11,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]oktakosa-2,4,6,11(28),12, 15,17,19,24(27),25-dekaene-8,21-dion (7)**

Látka **7** byla připravena z derivátu **6** podle obecného postupu A nebo B.

Podle postupu A, byla reakční doba 1,5 h. Výtěžek 0,42 g (42 %).

Podle postupu B, byla reakční doba 1 h. Výtěžek 0,53 g (53 %) t.t.= 328-330°C (DMF), (lit.<sup>165</sup> t.t.= 328-331 °C)

ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{20}H_{14}N_6O_4(402,36)[M+H]^+$ : 403,11493; nalezeno 403,11465. IR (neat, ATR): 3152, 3114, 1708, 1601, 1505, 1289, 1266, 1241, 1230, 1126, 1044, 833, 767, 710  $cm^{-1}$ . NMR (příloha 8.4. tabulka XI)

### **Příprava 4-hydroxybut-2-yn-1-yl anthranilátu (8a) a but-2-yn-1,4-diyl dianthranilátu (8b)**

#### Postup A

K suspenzi isatoic anhydridu (10 g; 61,3 mmol) v toluenu (100 ml) byl přidán butyndiol (5,3 g; 61,6 mmol) a hydrid sodný (cca 60 mg). Reakční směs byla zahřívána na vodní lázni při teplotě 60 °C. Po 20 min dojde k rozpuštění isatoic anhydridu. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S4, doba reakce byla asi 1 hodinu. Reakce poskytuje směs dvou látek. Po vymizení výchozí látky (isatoic anhydridu) byla reakční směs zahuštěna na odparce. Olejovitý odparek byl rozmíchán v 70 ml nasyceného roztoku  $NaHCO_3$  a následně byla provedena extrakce ethylacetátem (3 x 70 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy byly po vytřepání s vodou vysušeny síranem sodným a zahuštěny do olejovitého odparku. Ten byl chromatograficky rozdělen na koloně se 100 g silikagelu, mobilní fáze benzín-ethylacetát 1:1. Kolonu bylo možné používat opakovaně. Bylo získáno 6,9 g (55 %) látky **8a**, t.t. = 65-69 °C.

ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{11}H_{11}NO_3$  (205,21)  $[M+H]^+$ : 206,08117; naměřeno 206,08128.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,69 (1H, dd,  $J = 7,9; 1,3$  Hz); 7,27 (1H, dt,  $J = 7,9; 1,5$  Hz); 6,78 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz); 6,66 (2H, s); 6,54 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz); 5,23 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz); 4,93 (2H, t,  $J = 1,6$  Hz); 4,12 (2H, td,  $J = 6,1; 1,6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  166,4; 151,5; 134,3; 130,5; 116,5; 114,8; 107,9; 86,5; 78,7; 51,7; 48,9.

Byly získány 3,0 g (15 %) látky **8b**, t.t. 100-102°C

ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{18}H_{16}N_2O_4$  (324,33)  $[M+H]^+$ : 325,11828; naměřeno 325,11820.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,69 (2H, dd,  $J = 8,0; 1,3$  Hz); 7,27 (2H, dt,  $J = 7,9; 1,5$  Hz); 6,78 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz); 6,66 (4H, s); 6,54 (2H, dt,  $J = 7,5; 0,9$  Hz); 4,98 (4H, s);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  166,4; 151,6; 134,4; 130,5; 116,6; 114,8; 107,8; 81,3; 51,6.

## Postup B

Tento postup je obdobný jako postup A, liší se pouze následující modifikací v poměru výchozích látek. Do reakce byl nasazen isatoic anhydrid (10 g; 61,3 mmol) a butyndiol (2,6 g; 30 mmol). Výtěžek 1,4 g (12 %) látky **8a** a 8,6 g (48 %) látky **8b**.

## Hexa-2,4-diyn-1,6-diyl dianthranilát (**8c**)<sup>164</sup>

Propargylanthranilát (3 g; 17,12 mmol) byl rozpuštěn v DMF (30 ml), poté byl přidán octan měďnatý (0,5 g; 2,75 mmol) a chlorid železnatý (0,1 g; 0,79 mmol). Po vyhřátí reakční směsi na 80 °C byl pomalu přikapáván peroxid vodíku (35 %; 2 ml; 20,5 mmol), tak aby reakční směs mírně pěníla. Reakce proběhla za 2 až 2,5 hodiny. Průběh reakce byl sledován na TLC v S2. V případě, že reakční směs i po uplynulých 2,5 hodinách stále obsahuje výchozí látku, byl přikapán další peroxid vodíku (1 ml). Po vymizení výchozí látky **4a** na TLC, reakční směs byla přefiltrována s aktivním uhlím (0,2 g). Filtrační koláč byl propláchnut horkým DMF (5 ml) a zlikvidován. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce na objem cca 3-5 ml a naředěn vodou (50 ml). K vodné vrstvě byl přidán ethylacetát nebo 2-methyltetrahydrofuran (50- 100 ml), vytvořený zákal byl opět přefiltrován. Filtrační koláč byl překontrolován na TLC v S2 zda neobsahuje produkt. Pokud ano, byl znovu promyt horkým ethylacetátem. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy byly vysušeny síranem sodným, poté byla provedena pasáž přes vrstvu silikagelu. Filtrát byl zahuštěn do sucha. Po rozpuštění odparku v acetonu (3 ml) byl přidán ethanol (30 ml) a aceton byl oddestilován. Vyloučený produkt byl odfiltrován. Výtěžek 2,6 g, (87 %), t.t.=139-142°C.

## Obecný postup transformace esterů **8a-c** na azidoderiváty **9a-c**

Ester **8a** (7,29 mmol) nebo **8b,c** (3,65 mmol) byl rozpuštěn v acetonu (15 ml). Po ochlazení roztoku na cca 0 °C byla přidána kyselina chlorovodíková (2,5 ml). Po 5 minutách byl přidán roztok dusitanu sodného (0,5 g; 7,25 mmol) ve vodě (3 ml). Po 10 min. míchání byl přidán roztok azidu sodného (0,47 g; 7,23 mmol) ve vodě (3 ml) přídavek je provázen pěněním. Po nakapání azidu sodného byla reakční směs míchána 30 min za laboratorní teploty. Následně při kontrole reakce na TLC v S3, S5, nebyla patrná výchozí látka. Reakční směs byla nalita do vody s ledem (15 ml). V případě vyloučení pevné látky, byl připravený azid odfiltrován, jinak

byla provedena extrakce do ethylacetátu (3 x 20 ml). Ten byl po vysušení síranem sodným zahuštěn na vakuové rotační odparce. Připravený produkt byl usušen za laboratorní teploty a uchováván v mrazicím pultu. Výtěžky a teploty tání pro látky **5a-o** jsou uvedeny v tabulce II. Výsledky NMR jsou uvedeny v tabulce VIII.

#### **4-Hydroxy-but-2-ynyl ester kyseliny 2-azidobenzoové (9a)**

Látka **9a** byla připraveno z látky **8a** (0,5 g; 2,44 mmol) v ethanolu. Bylo získáno 0,4 g (71%) látky **9a**. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{11}H_9N_3O_3$  (231,21)  $[M+H]^+$ : 232,07167; naměřeno 232,07177.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,83 (1H, dd,  $J = 7,8; 1,4$  Hz); 7,70 (1H, ddd,  $J = 8,2; 7,4; 1,6$  Hz); 7,44 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,33 (1H, dt,  $J = 7,8; 0,9$  Hz); 5,01 (2H, s), 4,19 (2H, s).

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  164,1; 139,4; 134,1; 131,4; 125,1; 121,8; 120,9; 87,3; 78,4; 53,1; 49,2.

#### **4-(2-Azidobenzoát)-but-2-ynyl ester kyseliny 2-azidobenzoové (9b)**

Látka **9b** byla připravena z látky **8b** (1,0 g; 3,08 mmol) v acetonu. Bylo získáno 1,1 g (95%) látky **9b**, t.t. = 59-62 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{18}H_{12}N_6O_4$  (376,326)  $[M+H]^+$ : 377,09928; naměřeno 377,09939.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,84 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,72 (2H, t,  $J = 7,9$  Hz); 7,49 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,35 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz); 5,08 (4H, s),  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  164,0; 139,3; 134,1; 131,3; 124,9; 121,6; 120,9; 81,4; 52,8.

#### **Hexa-2,4-diyn-1,6-diyl bis(2-azidobenzoát) (9c)**

Látka **9c** byla připravena z látky **8c** (0,5 g; 1,44 mmol) v acetonu. Bylo získáno 0,54 g (95 %) látky **9c**, t.t. = 79-81 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{20}H_{12}N_6O_4$  (400,35)  $[M+H]^+$ : 401,09928; naměřeno 401,09936.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,80 (2H, dd,  $J = 7,8; 1,4$  Hz); 7,67 (2H, dt,  $J = 8,5; 1,5$  Hz); 7,43 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,30 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz); 5,08 (4H, s),  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  163,8; 139,3; 134,1; 131,3; 125,0; 121,2; 120,8; 75,1; 69,5; 52,9.

#### **Obecný postup přípravy triazoloxazepinových derivátů (10a-c)**

Roztok azidoderivátu **9a-c** (5 mmol) v DMF (15 ml) byl vyhříván k varu. Po 30 min byla provedena kontrola na TLC v S5. Pokud byla v reakční směsi přítomná výchozí látka, byla reakce prodlužována po 5-10 min a opětovně kontrolována na TLC. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs nalita do vody (150 ml). Produkt byl získán extrakcí do ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt byl přefiltrován s aktivním uhlím, vysušen síranem sodným a zahuštěn ke krystalizaci. Vyloučená látka byla odfiltrována.

### **3-(Hydroxymethyl)-4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-on (10a)**

Látka **10a** byla připravena z derivátu **9a** (0,5 g; 2,16 mmol), reakční doba 20 min. Výtěžek 0,25 g (50 %) látky **10a**, t.t.= 191-195 °C.

ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (231,21) [M+H]<sup>+</sup>: 232,07167; naměřeno 232,07176.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8,10 (2H, m); 7,97 (1H, dt, J = 8,2; 1,4 Hz); 7,76 (1H, dt, J = 7,6; 1,0 Hz); 5,56 (2H, s), 4,78 (2H,s). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 167,0; 145,7; 135,0; 133,9; 132,8; 131,1; 129,4; 122,7; 122,3; 56,6; 54,4.

### **4*H*,6*H*-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepin-6-on-3-methyl 2-azidobenzoát (10b)**

Látka **10b** byla připravena z látky **9b** (1g; 2,66 mmol), reakční doba 45 min. Výtěžek 0,89 g (89 %) látky **10b**, t.t.= 177-180,5 °C. ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (376,33) [M+H]<sup>+</sup>: 377,09928; naměřeno 377,09931.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8,12 (2H,d, 7,9 Hz); 8,0 (1H, dt, J = 8,0; 1,5 Hz); 7,84 (1H, dd, J = 7,8; 1,4 Hz); 7,79 (1H,t, 7,7 Hz); 7,70 (1H, dt, J = 7,7; 1,6 Hz); 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,34 (1H, t, J = 7,2 Hz); 5,66 (2H, s), 5,64 (2H,s). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 166,7; 164,5; 140,0; 139,2; 135,0; 134,0; 134,0; 133,0; 132,7; 131,3; 129,7; 125,1; 122,7; 122,4; 121,9; 120,9; 57,1; 56,3.



### **2-[5-(Hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoová kyselina (12)**

Derivát **1a** (10 g; 49,70 mmol) byl rozmíchán v roztoku hydroxidu draselného (6 g; 106,94 mmol) ve vodě (120 ml) a reakční směs byla ohřívána na 80 °C. Po rozpuštění látky (1-2 h) byla provedena kontrola na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a okyselena kyselinou chlorovodíkovou (15 ml). Produkt byl vyextrahován ethylacetátem a následná krystalizace byla provedena z ethylacetátu. Získáno 7,3 g (67 %), t.t. 157-160 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_9N_3O_3$  (219,20)  $[M+H]^+$ : 220,07167; naměřeno 220,07168. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### **3-(2-Karboxyfenyl)-3H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina (13)**

K roztoku hydroxidu draselného (1,2 g; 21,39 mmol) ve vodě (20 ml) byla přidána látka **12** (2 g; 9,12 mmol). Po jejím rozpuštění za laboratorní teploty byl přidán manganistan draselný (1,87 g; 11,8 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu (0,5- 1 h), průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po odreagování výchozí látky byl za horka odfiltrován oxid manganičitý. Po ochlazení filtrátu na laboratorní teplotu byla přidána kyselina chlorovodíková (2 ml). Asi po půl hodině se začal vylučovat krystal látky **13**, který byl po třech hodinách míchání odfiltrován. Matečné louhy byly extrahovány ethylacetátem, obsahovaly 0,1 g produktu. Výtěžek 1,8 g (85 %) látky **13**, t.t. 207-209°C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_7N_3O_4$  (233,18)  $[M+H]^+$ : 234,05093; naměřeno 234,05091. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### **Ethyl ester 1-(2-ethoxy-karboxyfenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-karboxylové kyseliny (14)**

Kyselina **13** (1 g; 4,29 mmol) byla rozpuštěna v DMF (10 ml). Po přidání uhličitanu draselného (1,2 g; 8,68 mmol) byla reakční směs přivedena k varu. Po následovném ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán ethylbromid (4 ml; 5,84 g; 53,60 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 4 hodin. Reakce byla kontrolována TLC v S5. Po odreagování byla reakční směs naředěna 120 ml vody a extrahována ethylacetátem (3x 20 ml). Extrakt byl po vysušení síranem sodným zahuštěn do olejovitého odparku, který byl přečištěn sloupcovou chromatografií (toluen:ethylacetát 9:1). Připravený ester je olejovitá látka. Výtěžek 0,77 g

(62 %). ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{14}H_{15}N_3O_4$  (289,29)  $[M+H]^+$ : 290,11353; naměřeno 290,11351. NMR data jsou uvedena v tabulce X.

### **2-[4-(Hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoová kyselina (16)**

Ke kyselině 2-azidobenzoové **18** (3 g; 18,39 mmol) v butanolu (60 ml) byl přidán propargylalkohol (4 g; 71,35 mmol) a octan měďnatý (0,05 g; 0,28 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 3-5 hodin. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs zahuštěna do tmavého olejovitého odparku a rozpuštěna ve vodném roztoku hydroxidu sodného (10 %, 60 ml). Roztok byl přefiltrován s aktivním uhlím. Okyselením roztoku kyselinou chlorovodíkovou na pH 2-3 byla vyloučena pevná látka. Odfiltrovaný okrový krystal byl za vlhka překrystalizován z ethanolu. Ethanolický roztok byl za horka přefiltrován s aktivním uhlím. Po ochlazení byl získán produkt **16** ve výtěžku 2,3 g (57 %), t.t. 182-185°C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_9N_3O_3$  (219,20)  $[M+H]^+$ : 220,07167 naměřeno 220,07175. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### **1-(2-Karboxyfenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina (17)**

Postup je obdobný jako při přípravě kyseliny **13**, výchozí látkou je sloučenina **16**. Doba reakce 0,5 hodiny. Výtěžek látky **17** je 1,9 g (89 %), t.t. 161-164 °C ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_7N_3O_4$  (233,18)  $[M+H]^+$ : 234,05093; naměřeno 234,05102. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### **Kyselina 2-azidobenzoová (18)** <sup>166</sup>

Ke kyselině anthranilové (3 g; 21,88 mmol) byla přilita voda (40 ml), k jejímu rozpuštění došlo až po přidání kyseliny chlorovodíkové (7,5 ml). Po vychlazení reakční směsi na 0 °C, byl k reakční směsi přidán roztok dusitanu sodného (1,6 g; 23,19 mmol) ve vodě (10 ml). Po 5 min byl přidán roztok octanu sodného (3 g; 36,57 mmol) ve vodě (10 ml) a následně roztok azidu sodného (1,5 g; 23,07 mmol) ve vodě (10 ml). Dochází k velmi silnému pění, po dokapání azidu byla reakční směs míchána 1 hodinu za laboratorní teploty. Poté byla reakční směs naředěna vodou a vyloučený krystal byl odfiltrován a promyt dostatečným množstvím vody (asi 300 ml). Bylo získáno 2,35 g (66 %), t.t.= 142-145 °C. Připravená

kyselina 2-azidobenzoová byla zpracována hned po odfiltrování bez sušení.

### **2-(4-Chlormethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzoová kyselina (19)**

Látka **16** (2,0 g; 9,1 mmol) byla nasypána do thionylchloridu (20 ml; 32,8 g; 275,7 mmol). Při přisypání dochází k mírnému nárůstu teploty (cca 30 °C). Reakční směs byla vyhřívána na 50 °C. Po 15 min. nebyla na TLC v S5 patrná výchozí látka. Reakční směs byla zpracována nalitím do ledové drti, po roztátí ledu byla reakční směs míchána dalších 15 min. Produkt byl extrahován do 2-methyltetrahydrofuranu. Extrakt byl po vysušení zahuštěn do sucha. Odparek byl rozmíchán v etheru a produkt byl odfiltrován. Výtěžek 1,0 g (46 %) látky **19**, t.t.= 158-160°C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_8ClN_3O_2$  (237,64)  $[M+H]^+$ : 238,03778; naměřeno 238,03773. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### **2-(5-Chlormethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzoová kyselina (20)**

Násada i postup je obdobný jako v případě derivátu **19**. Výchozí látkou je sloučenina **12**. Doba reakce je 15 min. Výtěžek látky **20** je 1,6 g (74 %), t.t.= 173-176°C.

ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{10}H_8ClN_3O_2$  (237,64)  $[M+H]^+$ : 238,03778; naměřeno 238,03751. NMR data jsou uvedeny v tabulce X.

### Postup cyklizace látky **19** a **20**

Po rozpuštění látky **19** nebo **20** (0,3 g; 1,26 mmol) v DMF (3 ml) byl přidán uhličitán draselný (0,18 g; 1,3 mmol). Reakční směs byla vyhřívána 10 min na 100°C. Na TLC po 10 min nebyla patrná výchozí látka. Reakční směs byla zpracována nalitím do vody.

Z látky **19** byl připraven makrocyclus **7**. Po nalití do vody se vyloučila bílá krystalická látka, která byla odfiltrována. Výtěžek 0,2 g (79 %) látky **7**. Látka byla určena srovnáním se standardem na LC-MS. Charakteristika je u látky **7** v části makrocyclů.

Z látky **20** byla připravena sloučenina **1a**. Nalitím do vody se vyloučil bílý krystal o hmotnosti 0,12 g. Vodné matečné louhy byly extrahovány ethylacetátem. Po zahuštění extraktu bylo získáno dalších 0,09 g. Celkový výtěžek 0,21 g (83 %). Látka byla srovnána se standardem na LC-MS, analýzy jsou uvedeny u standardní přípravy látky **1a**.

## **2-(4-[(2-Aminofenyl)karbonyloxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoová kyselina (22)**

Kyselina 2-azidobenzoová **18** (2,30 g; 14,10 mmol) s propargyl anthranilátem **4a** (2,47 g; 14,10 mmol) byla rozpuštěna v butanolu (100 ml). K roztoku byl přidán roztok kyseliny askorbové (0,8 g; 4,54 mmol) ve vodě (10 ml) a síran měďnatý (0,4 g; 1,6 mmol) ve vodě (5 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S3. Po vymizení výchozích látek byl k reakční směsi přidán roztok sulfidu sodného (0,5 g) ve vodě (10 ml). Po půl hodině míchání byla odfiltrována černá sraženina sulfidu měďnatého, promyta ethylacetátem a zlikvidována. Vodná vrstva matečných louhů byla extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy byly po vysušení síranem sodným zahuštěny do olejovitého odparku. Odparek byl následně rozpuštěn ve směsi vody s ethanolem (16 ml ethanolu, 34 ml vody). Ke vzniklému roztoku byl za míchání přidán benzín (50 ml). Reakční směs byla ponechána hodinu krystalizovat při laboratorní teplotě. Vzniklý krystal byl po ochlazení v ledové lázni odfiltrován, promyt vodou a nakonec benzínem. Výtěžek 4,13 g (87 %), t.t = 149-153 °C ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno  $C_{17}H_{14}N_4O_4$  (338,32)  $[M+H]^+$ : 339,10863; naměřeno 339,10878. IR (neat, ATR): 3456, 3354, 2922, 2478, 1709, 1682, 1618, 1589, 1487, 1454, 1294, 1238, 1227, 1092, 1067, 1054, 765, 748, 693  $cm^{-1}$ . NMR (příloha 8.4. tabulka XI)

## **2-(4-[(2-Azidofenyl)karbonyloxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoová kyselina (23)**

K roztoku aminoderivátu **22** (0,85 g, 2,51 mmol) v acetonu (20 ml) byla přidána kyselina chlorovodíková (1 ml). Po vychlazení reakční směsi pod 0°C byl přidán roztok dusitanu sodného (0,18 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml) a po 5 minutách byl přikapán roztok azidu sodného (0,17 g; 2,6 mmol) ve vodě (2 ml). Po nakapání azidu byla reakční směs míchána za laboratorní teploty, reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (0,5 h) byla reakční směs nalita do vody s ledem (50 ml). Produkt byl izolován extrakcí a extrakt byl zahuštěn. Vzniklý olej byl rozpuštěn ve směsi vody s ethanolem (4 ml vody, 2 ml ethanolu). Za míchání byl přilít benzín (50 ml). Asi po 30 min míchání za laboratorní teploty, začal olej přecházet v krystal. Po hodině byl vzniklý krystal odfiltrován a promyt vodou a benzínem. Produkt byl sušen za laboratorní teploty v digestoři. Získáno 0,85 g (93 %); t.t.= 73-76 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{17}H_{12}N_6O_4$ (364,31)  $[M+H]^+$ : 365,09914; naměřeno

365,09928. IR (neat, ATR): 3145, 2936, 2607, 2137, 2102, 1723, 1578, 1490, 1246, 1232, 1125, 1069, 1052, 833, 762, 749, 693 cm<sup>-1</sup>.

NMR (příloha 8.4. tabulka XI)

**Prop-2-yn-1-yl 2-(4-[[2-aminofenyl]karbonyloxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoát (24)**

K roztoku kyseliny **22** (2,0 g; 5,91 mmol) v DMF (20 ml) byl přidán uhličitan draselný (0,82 g; 5,93 mmol). Reakční směs byla vyhřívána k varu 5 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán propargyl bromid (80 %; 0,88 g; 5,92 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5, výchozí látka vymizela po 30 minutách. Z odreagované reakční směsi byly odfiltrováním odstraněny nerozpuštěné anorganické soli. Filtrát byl nalit do 300 ml vody a produkt extrahován do ethylacetátu (3 x 50 ml). Extrakt byl zahuštěn do olejovitého odparku. Ten byl rozmíchán ve směsi vody s etanolem (4 ml vody s 2 ml etanolu) a za míchání byl přidán benzín (20 ml). Z emulze se při míchání za laboratorní teploty začala vylučovat pevná látka (0,5-2 h). Získaný krystal byl odfiltrován. Vzniklá pevná látka byla odfiltrována, promyta vodou a usušena. Výtěžek 1,9 g (85 %) látky **24**, t.t.= 106-109 °C. ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>(376,37) [M+H]<sup>+</sup>: 377,12399; naměřeno 377,12443. IR (neat, ATR): 3441, 3327, 3246, 3116, 2123, 1721, 1684, 1620, 1488, 1373, 1289, 1243, 1162, 1121, 1095, 1052, 757, 705, 693 cm<sup>-1</sup>.

NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

**2-[4-([2-(4-[[2-Aminofenyl]karbonyloxy]-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl]karbonyloxy}-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoová kyselina (25)**

Azidoderivát **18** (0,40 g; 2,5 mmol) s propargylderivátem **4a** (0,44 g; 2,5 mmol) byly rozpuštěny v DMF (15 ml). K roztoku byl přidán roztok pentahydrátu síranu mědnatého (0,09; 0,36 mmol) ve vodě (2,5 ml) a roztok kyseliny askorbové (0,15 g; 0,85 mmol) ve vodě (2,5 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Reakční doba byla 0,5-1 hodinu. Po vymizení výchozích látek byla reakční směs probublávána sulfanem 0,5-1 h. Poté byla odfiltrována černá sraženina sulfidu mědnatého a promyta ethylacetátem (20 ml) a zlikvidována. Matečné louhy byly nality do vody (300 ml)

produkt byl vyextrahován ethylacetátem (3 x 60 ml). Produkt byl podle potřeby zahuštěn a přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s eluentem toluen: ethylacetát 1:1. Získáno 1,3 g (87 %); t.t.= 92-95 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{27}H_{21}N_7O_6$  (539,50)  $[M+H]^+$ : 540,16248; naměřeno 540,16261. IR (neat, ATR): 3466, 3369, 3150, 1731, 1683, 1614, 1505, 1290, 1265, 1232, 1163, 1124, 1083, 1047, 824, 793, 761  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

**(1-{2-[(Prop-2-yn-1-yloxy)karbonyl]fenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(4-[[2-aminofenyl) karbonyloxy]methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzoát (26)**

K roztoku kyseliny **25** (3,2 g; 5,93 mmol) v DMF (30 ml) byl přidán uhličitán draselný (0,82 g; 5,93 mmol). Reakční směs byla přivedena k varu, doba výhřevu 5 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán propargyl bromid (80 %; 0,88 g; 5,92 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (1 h) byly z reakční směsi přefiltrováním odstraněny nerozpuštěné anorganické soli. Filtrát byl nalit do 400 ml vody a produkt extrahován do ethylacetátu (3 x 150 ml). Extrakt byl zahuštěn do olejovitého odparku. Ten byl přečištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem, mobilní soustava toluen : ethylacetat 3 : 1). Získáno 0,9 g (86 %), t.t.= 81-87 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{30}H_{23}N_7O_6$  (577,55)  $[M+H]^+$ : 578,17840; naměřeno 578,17840. IR (neat, ATR): 3476, 3380, 3275, 3147, 2126, 1727, 1683, 1612, 1587, 1505, 1289, 1258, 1232, 1161, 1123, 1086, 1045, 823, 794, 757, 696  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

**(1-{2-[(Prop-2-yn-1-yloxy)karbonyl]fenyl}-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(4-[[2-azidofenyl)-karbonyloxy]methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzoát (27)**

K roztoku aminoderivátu **26** (1,45 g; 2,5 mmol) v acetonu (20 ml) byla přidána kyselina chlorovodíková (1,5 ml). Po vychlazení reakční směsi pod 0°C byl přidán roztok dusitanu sodného (0,18 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml) a po 5 minutách byl přikapán roztok azidu sodného (0,17 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml). Po nakapání azidu byla reakční směs míchána za laboratorní teploty, reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (30 min) byla reakční směs nalita do vody s ledem (50 ml). Sloučenina **27** byla připravena z látky **26** podle obecného postupu. Produkt byl extrahován ethylacetátem (4 x 50 ml).. Po

oddestilování ethylacetátu byl odparek přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, mobilní fáze byla toluen: ethylacetát 2:1. Po chromatografii získáno 0,98 g (65 %); t.t.= 194-198 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{30}H_{21}N_9O_6$  (603,54)  $[M+H]^+$ : 604,16898; naměřeno 604,16876. IR (neat, ATR): 2983, 2125, 1728, 1446, 1372, 1290, 1237, 1123, 1081, 1041, 760, 702  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI. Produkt je nutné uchovávat v mrazicím boxu!

**9,22,35-Trioxa-1,12,13,14,25,26,27,38,39-nonaaza-heptacyklo[35.2.1.1<sup>11,14</sup>.1<sup>24,27</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>.0<sup>28,33</sup>]dotetrakonta-2,4,6,11(42),12,15,17,19,24(41),25,28 (33),29,31,37(40),38-pentadekaen-8,21,34-trion (28)**

Doprovázející látka:

9,22-Dioxa-1,12,13,14,25,26-hexaazapentacyklo[22.2.1.1<sup>11,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]oktakosa-2,4,6,11(28),12, 15,17,19,24(27),25-dekaen-8,21-dion (7)

Výchozí látkou byl derivátu **27** (1,5 g; 2,5 mmol), který byl podroben termickému záhřevu v DMF (postup A) a click reakci (postup B). Postup A, B a čisticí operace jsou shodné s postupy uvedenými u přípravy látky **7**.

**Postup A**

Reakční doba byla 4.5 h a byly získány dva produkty, které byly rozděleny chromatograficky. Výtěžek látky **28**: 0,6 g (40 %), t.t.= 129-133 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{30}H_{21}N_9O_6$  (603,54)  $[M+H]^+$ : 604,16875; naměřeno 604,16876. IR (neat, ATR): 3143, 3010, 1717, 1603, 1503, 1460, 1381, 1287, 1252, 1122, 1083, 1043, 940, 761, 700  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

Výtěžek látky **7**: 0,45 g (45 %), t.t.= 328-330°C (DMF) (lit.<sup>165</sup> t.t. 328-331°C) ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{20}H_{14}N_6O_4$  (402,36)  $[M+H]^+$ : 403,11493; nalezeno 403,11465.

**Postup B**

Reakční doba byla 1 h. Vznikla směs dvou látek, které byly rozděleny chromatograficky.

Výtěžek 0,7 g (46 %) látky **28**, t.t.= 129-133 °C.

Výtěžek 0,3 g (30 %) látky **7**, t.t.= 328-330°C (DMF) (lit.<sup>165</sup> t.t. 328-331°C)

**2-{4-[(2-[4-({2-(4-[(2-Aminofenyl)karbonyloxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl]karbonyloxy} methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl]karbonyloxy)methyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl}benzoová kyselina (29)**

Azidoderivát **23** (0,91 g; 2,5 mmol) s propargylderivátem **24** (0,94 g; 2,5 mmol) byly rozpuštěny v DMF (25 ml). K roztoku byl přidán roztok pentahydrátu síranu měďnatého (0,09; 0,36 mmol) ve vodě (2,5 ml) a roztok kyseliny askorbové (0,15 g; 0,85 mmol) ve vodě (3 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po odreagování výchozích látek (45 min) byla reakční směs probublávána sulfanem 0,5-1 h. Vyloučená černá sraženina sulfidu měďnatého byla odfiltrována a promyta ethylacetátem (20 ml) a zlikvidována. Matečné louhy byly nality do vody (300 ml) a produkt byl vyextrahován ethylacetátem (3 x 200 ml). Produkt byl zahuštěn případně je možné ho přečištěn sloupcovou chromatografií na silkagelu s eluentem toluen: ethylacetát 1:1. Získáno 1,8 g (97 %); t.t.= 110-114 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{37}H_{28}N_{10}O_8$  (740,68)  $[M+H]^+$ : 741,21590; nalezeno 741,21643. IR (neat, ATR): 3467, 3367, 2961, 1720, 1689, 1616, 1603, 1503, 1456, 1289, 1240, 1122, 1085, 1042, 757, 701  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

**[1-(2-[(1-{2-[(Prop-2-yn-1-yloxy)karbonyl]fenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methoxy]karbonyl]fenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl 2-(4-[(2-aminofenyl)karbonyloxy]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl}benzoát (30)**

K roztoku kyseliny **29** (1 g; 1,35 mmol) v DMF (20 ml) byl přidán uhličitan draselný (0,2 g; 1,45 mmol). Reakční směs byla přivedena k varu, doba výhřevu 5 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán propargyl bromid (80 %; 0,22 g; 1,48 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty, průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (cca 30 min.) byly z reakční směsi přefiltrováním odstraněny nerozpuštěné anorganické soli. Filtrát byl nalit do 250 ml vody a produkt extrahován do ethylacetátu (3 x 200 ml). Extrakt byl zahuštěn do olejovitého zbytku. NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI. Získáno 0,96 g (90 %); t.t.= 49-58 °C. ESI-HRMS:  $m/z$  získáno  $C_{40}H_{30}N_{10}O_8$  (778,73)  $[M+H]^+$ : 779,23193; naměřeno 779,23208. IR (neat, ATR): 3489, 3145, 1720, 1688, 1616, 1603, 1504, 1289, 1243, 1122, 1083, 1042, 758, 702  $cm^{-1}$ . NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.



**[1-(2-[(1-(2-[(Prop-2-yn-1-yloxy)karbonyl]fenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]karbonyl]phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(4-[(2-azidofenyl)karbonyloxy]methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzoát (31)**

K roztoku aminoderivátu **30** (1,9 g; 2,5 mmol) v acetonu (30 ml) byla přidána kyselina chlorovodíková (2 ml). Po vychlazení reakční směsi pod 0°C byl přidán roztok dusitanu sodného (0,18 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml) a po 5 minutách byl přikapán roztok azidu sodného (0,17 g; 2,6 mmol) ve vodě (3 ml). Po nakapání azidu byla reakční směs míchána za laboratorní teploty, reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po vymizení výchozí látky (0,5 h) byla reakční směs nalita do vody s ledem (50 ml). Produkt byl vyextrahován do ethylacetátu (4 x 50 ml). Ethylacetátová vrstva byla po vysušení zahuštěna na odparce. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, mobilní fáze byla toluen: ethylacetát 2:1. Po chromatografii získáno 1,3 g (65 %); t.t.= 191-196 °C. Produkt je nutné uchovávat v mrazicím boxu! ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (804,73)[M+H]<sup>+</sup>: 805,22210; naměřeno 805,22258. IR (neat, ATR): 2983, 2126, 1728, 1603, 1506, 1446, 1372, 1290, 1237, 1123, 1082, 1041, 762, 703 cm<sup>-1</sup>. NMR je uvedeno v příloze 8.4, tabulka XI.

**9,22,35,48-Tetraoxa-1,12,13,14,25,26,27,38,39,40,51, 52-dodekaaza-nonacyklo[48.2.1.1<sup>11,14</sup>.124,27.1<sup>37,40</sup>. 0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>. 0<sup>28,33</sup>.0<sup>41,46</sup>]hexapentakonta-2,4,6,11(56),12,15,17,19,24(55),25,28,30,32,37(54),38,41(46),42,44,50(53),51-ikosaene-8,21,34,47-tetron (32)**

Výchozí látkou byl derivát **31** (1 g; 1,24 mmol), který byl podroben termickému záhřevu v DMF (20 ml) (postup A) a click reakci v DMF (30 ml) (postup B). Postup A, B a čisticí operace jsou shodné s postupy uvedenými u přípravy látky **7**. podle obecného postupu cyklizace A, B.

**Postup A:** reakční doba byla 2.5 h, produkt **32** byl přečištěn chromatograficky podle obecného postupu. Výtěžek 0,65 g (65 %), t.t.= 129-133 °C. ESI-HRMS: *m/z* vypočteno pro C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (804,73) [M+H]<sup>+</sup>: 805,22247; naměřeno 805,22258. IR (neat, ATR): 3139, 3068, 1738, 1717, 1601, 1503, 1457, 1287, 1264, 1239, 1142, 1127, 1094, 1047, 764, 757, 767 cm<sup>-1</sup>.

**Postup B:** reakční doba byla 30 min. Výtěžek 0,6 g (60 %) látky **32**, t.t.= 129-133 °C.

### Estery kyseliny anthranilové (35a-d)

K suspenzi isatoic anhydridu (1,5 g; 9,20 mmol) v 60 ml příslušném alkoholu (methanol, ethanol, butanol) bylo přidáno katalytické množství hydridu sodného (20 mg). V případě přípravy oktylesteru **35d** byl použit oktanol (1,3 g; 9,98 mmol) v toluenu (50 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu až do vymizení výchozího isatoic anhydridu. Doba reakce byla 2-5 hodin. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S5. Po odreagování výchozí látky byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozmíchán v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě (30 ml) a následně byla provedena extrakce ethylacetátem (3 x 30 ml). Extrakt byl vytřepán vodou a po vysušení síranem sodným zahuštěn na vakuové rotační odparce. Produkty byly olejovité látky, které byly nasazeny do dalšího reakčního stupně bez čištění. **35a** 1,26 g (91,3 %), **35b** 1,35g (88,9 %), **35c** 1,0 g (56,2 %), **35d** 1,1 g (48,0 %).<sup>164, 169</sup> HRMS je uvedeno v Příloze 8.2, tabulka III.

### Methyl, ethyl a butyl estery kyseliny 3-aminobenzoové a kyseliny 4-aminobenzoové (36 a-c, 37 a-c)<sup>169</sup>

Kyselina **33**, **34** (1,5 g; 10,9 mmol) byla rozpuštěna v příslušném alkoholu (150 ml) při teplotě okolo 50°C. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu a byl přidán thionylchlorid (15 ml, 19 ekv., 206,77 mmol). Následně byla reakční směs vyhřívána na teplotu 30 °C (methanol), 50 °C (ethanol) a 65°C(butanol). Reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po odreagování výchozí látky (4- 10 h), byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu. Poté byla přidána voda (20 ml) a reakční směs byla míchána alespoň 30 min a zahuštěna na vakuové rotační odparce. Odparek byl rozmíchán v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a produkt byl vyextrahován do ethylacetátu (3 x 30 ml). Extrakt byl po vysušení síranem sodným zahuštěn na odparce. Byly připraveny olejovité produkty, které byly nasazeny do dalšího kroku bez čištění. Oktylderiváty se tímto způsobem připravit nepodařilo. Byly dosaženy tyto výtěžky: **36a** 1,5 g (90,9 %), **36b** 1,6 g (88,4%), **36c** 1,7 g (80,6 %), **37a** 1,5g (90,9%), **37b** 1,5 g (82,9 %), **37c** 1,6 g (75,8 %).<sup>169</sup> HRMS je uvedeno v Příloze 8.2, tabulka III.

### **Alkylační esterifikace kyseliny 3-aminobenzoové a kyseliny 4-aminobenzoové (36d,f, 37d,f)**

Kyselina **33**, **34** (1,5 g; 10,94 mmol) byla rozpuštěna v DMF (15 ml). K vzniklému roztoku přidán uhličitan draselný (1,52 g; 11 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu 5 min, po jejím ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán alkyl halogenid. Při přípravě derivátů **36d**, **37d** se jednalo o oktylchlorid (1,49 g; 10,02 mmol), v případě derivátů **36f**, **37f** propargylbromid (80 %; 1,48 g; 9,95 mmol). Reakční směs s oktylchloridem byla vyhřívána na 70-80°C dvě hodiny. Reakce s propargylbromidem proběhla do hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směsi byly kontrolovány na TLC v S5. Po odreagování výchozí kyseliny byla reakční směs nalita do vody (150 ml) a produkt byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl po vytřepání vodou a vysušení síranem sodným zahuštěn na vakuové rotační odparce. Olejovité oktylestery byly nasazeny do dalšího kroku bez čištění. Krystalické propargylestery byly podle potřeby přečištěny sloupcovou chromatografií se silikagelem, mobilní fází byl toluen. Výtěžek **36d** 1,4 g (51,3 %), **37d** 1,3 g (47,7 %), **36f** 1,7 g (88,5 %), t.t.= 42- 44°C (ref.<sup>171</sup>), **37f** 1,3 g (67,7 %), t.t.= 93- 95°C ( ref.<sup>172</sup> 88-91 °C). HRMS je uvedeno v Příloze 8.2, tabulka III.

### **Příprava derivátů kyseliny 2-azido, 3-azido a 4-azido benzoová a jejich esterů (18, 38a-d, 39a-e, 40 a-e)**

Kyselina **11a**, **33**, **34** (1 g; 7,29 mmol) byla rozpuštěna ve vodě (15 ml) nebo ester **35a-d**, **36a-d**, **37a-d** (7,29 mmol) byl rozpuštěn v acetonu (15 ml). Po ochlazení roztoku na cca 0°C byla přidána kyselina chlorovodíková (2,5 ml). Po 5 minutách byl přidán roztok dusitanu sodného (0,5 g; 7,25 mmol) ve vodě (3 ml). Po 10 min. míchání přidán octan sodný (0,41g; 5,00 mmol) ve vodě (5 ml) a azid sodný (0,47 g; 7,23 mmol) v 3 ml vody. Po nakapání azidu sodného teplota přestala být udržována na nule. Reakce byla po 30 min zkontrolována na TLC v S5, protože byla výchozí látka odreagována, reakční směs byla nalita do vody s ledem (15 ml). V případě vyloučení pevné látky, připravený azid **18**, **39e**, **40e** byl odfiltrován. Ostatní azidy **38a-d**, **39a-d**, **40a-d** byly extrahovány do ethylacetátu (3 x 20 ml). Ten byl po vysušení síranem sodným zahuštěn na vakuové rotační odparce. Získaný produkt byl bez čištění a analyzování nasazen do dalšího kroku.

### **1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosa (42)**<sup>172</sup>

K suspenzi D-manopyranosy **41** (5g; 27,75 mmol) v acetanhydridu (50 ml; 878,41 mmol) byla přidána kyselina sírová (3 kapky), poté došlo k vzniku roztoku. Reakční směs byla ponechána stát přes noc za laboratorní teploty. Reakční směs byla zpracována nalitím do vody s ledem (200 ml). Po 2 hodinách míchání došlo k rozložení acetanhydridu a produkt mohl být vyextrahován ethylacetátem (3 x 80 ml). Extrakt byl po vysušení síranem sodným zahuštěn do olejovitého odparku, který byl dále bez čištění a analyzování nasazen do dalších kroků.

### **1-Propargyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-R-D-mannopyranoside (43)**<sup>172</sup>

Reakce byla prováděna v uzavřené baňce pod dusíkem. K roztoku peracetylované mannopyranosy **42** (0,64 g; 1,64 mmol) v suchém dichlormethanu (10 ml) byl přidán propargylalkohol (0,4 ml; 0,38 g; 6,76 mmol). Po ochlazení reakční směsi v ledu byl přidán fluorid boritý v etheru (2 ml; 2,24 g; 15,78 mmol). Ledová lázeň byla ponechána samovolně vystoupat na laboratorní teplotu. Po 2-3 hod nebyla na TLC v S4 patrná výchozí látka. Reakční směs byla nalita do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě (30 ml). Po rozložení trifluorboroetherátu (30 min) byly vrstvy odděleny a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vytřepány nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a vodou (30 ml). Extrakt byl přefiltrován s aktivním uhlím a vysušen síranem sodným. Po zahuštění byl získán olejovitý produkt, ze kterého byl opakovaným oddestliváním s ethanolem získán krystalický produkt. Produkt je možné přečistit sloupcovou chromatografií na silikagelu, mobilní fáze benzín : ethylacetát 3:1. Při filtraci s aktivním uhlím chromatografické čištění není nutné. Získáno 0,55 g (87%).

### **1-Azido-1-deoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (44)**<sup>172</sup>

Peracetylovaná mannopyranosa **42** (2 g; 5,12 mmol) byla rozpuštěna v dichlormethanu (15 ml). Po ochlazení reakční směsi na 0 °C byl přidán chlorid cínčitý (1,2 g; 4,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Po pěti minutách míchání byl přidán trimethylsilylazid (1,7 ml; 1,4 g; 12,8 mmol). Reakční směs byla míchána 10 minut při 0°C a poté ještě 1,5-2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla kontrolována na TLC v S4. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethanu

v poměru 1:1 (100 ml) a po 30 min, míchaná přefiltrována. Organická vrstva byla po oddělení ještě jednou extrahována roztokem hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a vodou (50 ml). Po vysušení síranem sodným byl extrakt zahuštěn na vakuové rotační odparce. Produkt byl bez čištění a analýzy nasazen do dalšího kroku.

#### **Obecný postup pro „click“ reakci u cukerných derivátů (Deriváty 45-47, 51-53)**

K roztoku azidu **18**, **38a-d**, **39a-e**, **40a-e** nebo **44** (5,69 mmol) a propargyl derivátu **43** nebo **5a**, **36f**, **37f** (5,69 mmol) v DMF (15 ml) byl za laboratorní teploty přidán roztok pentahydrátu síranu měďnatého (0,4 g; 1,60 mmol) ve vodě (4 ml) a roztok kyseliny askorbové (1 g; 5,68 mmol) ve vodě (8 ml). Reakce byla kontrolována na TLC v S5. Po 45 min byla reakce ukončena, výchozí látky již byly odreagovány. Reakční směs byla nalita do vody (150 ml) a produkt byl extrahován do ethylacetátu (3 x 60 ml). Extrakt byl přefiltrován s aktivním uhlím a po vysušení síranem sodným byl zahuštěn na vakuové rotační odparce. Produkt byl přečištěn na koloně (60 g silikagelu, mobilní fáze toluen : ethylacetát 9 : 1). Výtěžek vyizolovaných derivátů **45-47** byly vztaženy na kyseliny **11a**, **33**, **34** a estery z přechodného kroku. Výtěžky derivátů **51-53** jsou uvedeny po jednom kroku (click reakci), jsou vztaženy k **5a**, **36f**, **37f**. Výtěžky a analýzy jsou uvedeny v příloze 8.2 tabulka IV, výsledky NMR jsou uvedeny v tabulkách XII – XV.

#### **Obecný postup pro deacetylaci (Deriváty 48-50, 54-56)**

K derivátu **45-47**, **54-56** (0,300 mmol) rozpuštěném v methanolu (5 ml) byl přidán uhličitan draselný (0,004g; 0,029 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S8. K vymizení výchozí látky došlo po 0,75-3 hod. Reakční směs byla zahuštěna na vakuové rotační odparce a ihned přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel (30 g), mobilní soustava ethylacetát: methanol 9 : 1). Chromatografické čištění by mělo být rychlé, kvůli menší stabilitě látek, zde může docházet k reesterifikaci. Tyto deriváty musí být uchovávány v exsikátoru, protože jsou hygroscopické. Získané výtěžky a analýzy jsou uvedeny v tabulce IV, výsledky NMR jsou uvedeny v tabulkách XVI - XIX.

### **Alternativní postup přípravy derivátů 48 b,c, 49 b,c, 50 b,c**

K roztoku sloučeniny **48a**, **49a**, **50a** (0,300 mmol) v příslušném alkoholu (ethanol, butanol) (10 ml) byl přidán uhličitan draselný (0,012g; 0,09 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Průběh reakce byl kontrolován na TLC v S8, k vymizení výchozí látky dojde po 5-30 hod. Odreagovaná reakční směs byla zahuštěna na vakuové rotační odparce a přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel (20 g), mobilní soustava ethylacetát: methanol 9:1). Výtěžky: **48b** 100 mg (81,3 %), **48c** 75 mg (57,3 %), **49b** 95 mg (77,2 %), **49c** 80 mg (61,1 %), **50b** 104 mg (84,6 %), **50c** 88 mg (67,2 %).

## 7 Literatura

- 1) Garanti L., Molteni G., Zecchi G. *Heterocycles* **1994**, 38, 291.
- 2) Sicker D. *J. Prakt. Chem.* **1990**, 332, 336.
- 3) Hradil P., Jirman J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, 60, 1357.
- 4) Hradil P., Hlaváč J., Lemr K. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 141.
- 5) Fox C. H., Klein E., Huneck S. *Phytochemistry* **1970**, 9, 2567.
- 6) Le Count David J. *Progress in Heterocyclic Chem.* **1997**, 9, 318.
- 7) Wyatt P. G., Allen M. J., Chilcott J., Hickin G., Miller N. D., Woollard P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1301.
- 8) Le Count D. J. *Progress in Heterocyclic Chem.* **1997**, 9, 318.
- 9) Wyatt P. G., Allen M. J., Chilcott J., Hickin G., Miller N. D., Woollard P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1301.
- 10) Hess L. *Remedia* 6, 2009, 456.
- 11) Hua Y., Flood A. H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1262.
- 12) Majumdar K. C., Ray K. *Synthesis* **2011**, 23, 3767.
- 13) Yet L. *Mod. Heterocycl. Chem.* **2011**, 2, 989.
- 14) Katritzky A. R., Zhang Y., Singh S. K. *Heterocycles* **2003**, 60, 1225.
- 15) Dondoni A. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 700.
- 16) Lin Y., Wang Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2006.
- 17) Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696.
- 18) Hou J., Liu X., Shen J., Zhao G., Wang P. G. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2012**, 7, 489.
- 19) Pedersen D. S., Abell A. D. *Amino Acids, Pept. Proteins Org. Chem.* **2011**, 4, 101.
- 20) Kirmse H. *Justus Liebigs An. Chem.* **1958**, 614, 1.
- 21) Moulin *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 167.
- 22) Rodionov V. O., Presolski S. I., Gardinier S., Lim Y. H., Finn M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12696.
- 23) Fokin V., Jia G., Sharpless K. B. (The Scripps Research Institute) WO2007/41451, (2007).
- 24) Banks R. E., Prakash A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1974**, 1365.
- 25) Banks, R. E., Prakash A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 99.

- 26) Dornow A., Rombusch K. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1841.
- 27) Hermes M. E., Marsh F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4760.
- 28) Shan Z., Lu Q., Peng M., Fan H., Lu P., Zhao C., Chen Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1731.
- 29) Gold B., Shevchenko N. E., Bonus N., Dudley G. B., Alabugin I. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 75.
- 30) Shao C., Wang X., Zhang Q., Luo S., Zhao J., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832.
- 31) Wu L.Y., Xie Y. X., Chen Z. S., Niu Y. N., Liang Y. M. *Synlett* **2009**, 1453.
- 32) Gonda Z., Lrincz K., Novak Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6275.
- 33) Doiron J., Soultan A. H., Richard R., Toure M. M., Picot N., Richard R., Robichaud G. A., Touaibia M., Cuperlovic-Culf M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010.
- 34) Cuperlovic-Culf M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010.
- 35) Asano K, Matsubara S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4988.
- 36) Rajender R. K., Venkateshwar M., Uma M. C., Santhosh K. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2170.
- 37) Ye N., Zhang A., Wu Q., Zhu L., Zhen X., Zheng L., Gao B. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1999.
- 38) Nilson U., Leffler H., Salameh B. (Forkspatent I SYD AB) WO2005/113569 (2005).
- 39) Salameh B. A., Leffler H., Nilsson U.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3344.
- 40) Salameh B. A., Cumpstey I., Sundin A, Nilsson U. J, Leffler H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5367.
- 41) Elamari H., Jlaliala I., Louet C., Herscovici J., Girard C., Meganem F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1179.
- 42) Elamari H., Herscovici J., Girard C., Meganem F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *5*, 2658
- 43) Hwang S., Bae H., Kim S. Kim S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1460.
- 44) Namba K., Osawa A., Ishizaka S., Kitamura N., Tanino K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11466.
- 45) Molander G. A., Ham J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2767.
- 46) Shao C., Wang X., Xu J., Zhao J., Zhang Q., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002.
- 47) Campbell-Verduyn L. S., Feringa B. L., Mirfeizi L., Dierckx R. A., Elsinga P. H. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2009**, 2139.
- 48) Barral K., Moorhouse A. D., Moses J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809.



- 49) Attolino E., Colombo L., Mormino I. Allergini P. (Dipharma Francis) EP 2230234 (2010).
- 50) Strakova I., Kumpia I., Rjabovs V., Lugiina J., Turks M., Belyakov S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 728.
- 51) Fiandanese V., Iannone F., Marchese G., Punzi A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5254.
- 52) Mindt T. L., Struthers H., Brans L., Anguelov T., Schweinsberg C., Maes V., Tourwe D., Schibli R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15096.
- 53) Kuang G. C., Guha P. M., Brotherton W. S., Simmons J. T., Stanke L. A., Nguyen B. T., Clark R. J., Zhu L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13984.
- 54) Mantovani G., Ladmiral V., Tao L., Haddleton D. M. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2005**, 2089.
- 55) Cuevas F., Oliva A.I., Pericas M. A. *Synlett* **2010**, 1873.
- 56) Nagao Y., Takasu A. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, 48, 4207.
- 57) Megia-Fernandez A., Ortega-Munoz M., Lopez-Jaramillo J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3306.
- 58) Loeber S., Huebner H., Gmeiner P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2955.
- 59) Kumar A., Cai C., Li K. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2011**, 47, 3186.
- 60) Lipshutz B. H., Taft B. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.
- 61) Serpell C. J., Chall R., Thompson A. L., Beer P. D. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 12052.
- 62) Friscourt F., Boons G.J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4936.
- 63) Meng X., Xu X., Gao T., Chen B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5409.
- 64) Sadeghi B., Kamali M., Hassanabadi A. *J. Chem. Res.* **2012**, 36, 9.
- 65) Boren B. C., Narayan S., Rasmussen L. K., Fokin V. V., Zhang L., Zhao H., Lin Z., Jia G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923.
- 66) Rasmussen L. K., Boren B. C., Fokin V. V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337.
- 67) Kwok S. W., Fotsing J.R., Fraser R. J., Rodionov V. O., Fokin V. V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4217.
- 68) Montagu A., Roy V., Agrofoglio L. A., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 778.
- 69) Yang D., Kwon M., Jang Y., Jeon H. B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3691.
- 70) Cordero F. M., Bonanno P., Brandi A., Chioccioli M., Gratteri P., Robina I., Moreno Vargas A. J. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9555.

- 71) Stefani H. A., Canduzini H. A., Manarin F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6086.
- 72) Jiang Y., Chen X., Qu L., Wang J., Chen S., Li X., Yuan J. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2011**, 66, 77.
- 73) Gonzalez J., Perez V. M., Jimenez D. O., Lopez-Valdez G., Corona D., Cuevas-Yanez E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3514.
- 74) Brantley J. N., Wiggins K. M., Bielawski C. W. *Science* **2011**, 333, 1606.
- 75) Ng E. P. J., Wang Y. F., Hui B. W., Q., Chiba S., Lapointe G. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7728.
- 76) Kamalraj V. R., Senthil S., Kannan P. *J.Mol. Struct.* **2008**, 892, 210.
- 77) Cottrell I. F., Hands D., Houghton P. G., Humphrey G.R., Wright S. H. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 301.
- 78) Zeghada S., Bentabed-Ababsa G., Derdour A., Abdelmounim S., Mongin F., Domingo L. R., Saez J. A., Roisnel T., Nassar E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4295.
- 79) Pokhodylo N. T., Savka R. D., Matiichuk V. S., Obushak N. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 309.
- 80) Mikhailychenko S. N., Chesniuk A. A., Koniushkin L. D., Firgang S. I., Zaplishny V. N. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)* **2004**, 40, 1162.
- 81) Zeghada S., Bentabed-Ababsa G., Derdour A., Abdelmounim S., Mongin F., Domingo L. R., Saez J.A., Roisnel T., Nassar E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4295
- 82) L'abbe G., Beenaerts L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, 98, 421.
- 83) Rozin Y. A., Eltsov O. S., Bakulev V. A., Leban J., Dehaen W., Nenajdenko V. G., Muzalevskiy V.M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 614.
- 84) Danence L. J. T., Gao Y., Li M., Huang Y., Wang J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584D
- 85) Dimroth O., Frisoni E., Marshall J. *Chem. Ber.* **1906**, 39, 3927.
- 86) Pokhodylo N. T., Teslenko Y. O., Matiychuk V. S., Obushak M. D. *Synthesis* **2009**, 2741.
- 87) Biagi G., Livi, O., Ramacciotti G. L., Scartoni V., Bazzichi L. *Farmaco* **1990**, 45, 49
- 88) Wender P. A., Cooper C. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6125.
- 89) Freitas A. P., Proenca M. F. J. R. P., Booth B. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 457.
- 90) Batog L. V., Rozhkov V. Y., Struchkova M. I. *Mendeleev Commun.* **2002**, 159.
- 91) Chen X., Shi D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1493.
- 92) Chen X. B., Shi D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1493.

- 93) Rozhkov V. Y., Batog L. V., Shevtsova E. K., Struchkova M. I. *Mendeleev Commun* **2004**, 76.
- 94) Dong H.S., Quan B. *J. Mol. Struct.* **2000**, 553, 31.
- 95) L'Abbe G., Beenaerts L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 749.
- 96) Biagi G., Giorgi I., Livi O., Scartoni V., Velo S. *Farmaco* **1996**, 51, 131.
- 97) Westerlund C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1765.
- 98) Lauria A., Patella C., Diana P., Barraja P., Montalbano A., Cirrincione G., Dattolo G., Almerico A. M. *Heterocycles* **2003**, 60, 2669.
- 99) Zeghada S., Bentabed-Ababsa G., Derdour A., Abdelmounim S., Mongin F., Domingo L. R., Saez J.A., Roisnel T., Nassar E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4295.
- 100) Dimroth O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 364, 183.
- 101) Dimroth O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 399, 105.
- 102) Costa M. S., Boechat N., Rangel E. A., Silva F. C., Souza A. M. T., Rodrigues C. R., Castro H. C., Junior I. N., Lourenco M. C. S., Wardell S. M. S. V., Ferreira V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8644.
- 103) Ohno M., Itoh M., Ohashi T., Eguchi S. *Synthesis* **1993**, 793.
- 104) Bohemer J. E., Mclachlan M., Murdoch W. (Syngenta Ltd.) WO2007/96576, (2007).
- 105) Campos V.R., Jordao A. K., Ferreira V. F., De Souza M. C. B. V., Santos F. C., Cunha A.C., Abreu P.A., Castro H. C., Moura L.A., Domingos T. S., Carvalho C., Fuly A. L., Rodrigues C. R., Sanchez E. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7429.
- 106) Alajarin M., Cabrera J., Pastor A., Villalgorido J.M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3495.
- 107) Sediek A. A., Shaddy A. A., Abdou W. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 1258.
- 108) Sikora D., Gajda T. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1215.
- 109) Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Synthesis* **2005**, 3319.
- 110) Zefirov N. S., Chapovskaya N. K. *Zh. Org. Kh.* **1968**, 4, 1300.
- 111) Alabi C.A., Chen Z., Yan Y. S., Davis M. E. *Chem. Materials* **2009**, 21, 4645.
- 112) Banert K. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1175.
- 113) Saalfrank R. W., Wirth U., Lurz C. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4356.
- 114) Saalfrank R. W., Ackermann E., Fischer M., Wirth U. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 2003.
- 115) Al-Azmi A., George P., El-Dusouqui O. M. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 515.

- 116) Crawford M. J., Karaghiosoff K., Klapötke M.T., Martin F. A. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1731.
- 117) Nemeryuk M. P., Sedov A. L., Krepelka I., Benes Y., Safonova T. S. *Chem. Heterocycl. Compounds* (New York, NY, United States), **1983**, 1113.
- 118) Singh I. P., Spevak P., Bhupinder P. Samuel A. Micetich R. J.: (SynPhar Laboratories) US 5 478 947 (1995).
- 119) Shigeno K., Ono T., Tanaka M., Yamada S., Asao T. (Taiho pharmaceutical Co.) EP 727 418 (1999).
- 120) Drake G. W., Kaplan G. M., Hawkinds T. W. (Secretary of the Air Force) US 7 550 601 (2009).
- 121) Lin Q. H., Li Y. C., Li Y. Y., Wang Z., Liu W., Qi C., Pang S. P. *J. Materials Chem.* **2012**, *22*, 666.
- 122) Harada K., Oda M., Matsushita A., Shirai M. *Synlett* **1998**, 431.
- 123) Pedersen C. *Acta Chem. Scand.* **1958**, *12*, 1236.
- 124) Lewis W. G., Green L. G., Grynszpan F., Radic Z., Carlier P. R., Taylor P., Finn M. G., Sharpless K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053.
- 125) Agren J. K. M., Billing J. F., Grundberg H. E., Nilsson U. J. *Synthesis* **2006**, 3141.
- 126) Zhu Y. Y., Wang G. T., Li Z. T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3243.
- 127) Hou J. T., Zhang Q. F., Xu B. Y., Lu Q. S., Liu Q., Zhang J., Yu X. Q. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4927.
- 128) Steinmetzer T., Saupe S. M. (The Medicines company Leipzig) WO2012/4678 (2012).
- 129) Saupe S. M., Steinmetzer T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1171.
- 130) Banert K., Wutke J., Rueffer T., Lang H. *Synthesis* **2008**, 2603.
- 131) Kumar A., Pandey P. S. *Org Lett.* **2008**, *10*, 165.
- 132) Baranov M. S., Kazantsev A. V., Averin A. D., Lukashev N. V., Beletskaya I. P., Latyshev G. V. *Synthesis* **2009**, 2605.
- 133) White N. G., Beer P. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 246.
- 134) Delatouche R., Mondon M., Bertrand P., Gil A., Frapper G., Bachmann C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 401.
- 135) Ray A., Manoj K.; Bhadbhade M. M., Mukhopadhyay R., Bhattacharjya A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2775.

- 136) Chandrasekhar S., Rao C. L., Nagesh C., Reddy C. R., Sridhar B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 5869.
- 137) Pirali T., Tron G. C., Zhu J. *Org. Lett.* **2006** , 8, 4145.
- 138) Looper R. E., Pizzirani D., Schreiber S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2063.
- 139) Duan X., Zhang Y., Ding Y., Lin J., Kong X., Zhang Q., Dong C., Luo G., Chen Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012** , 500.
- 140) Chouhan G., James K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2754.
- 141) Kelly A. R., Wei J., Kesavan S., Marie J. C., Windmon N., Young D. W., Marcaurrelle L. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2257.
- 142) Bogdan A. R., James K. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14506.
- 143) Chouhan G., James K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2754.
- 144) Bogdan A. R., James K., Jerome S. V., Houk K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2127.
- 145) Bogdan A. R., James K., Davies N. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7727
- 146) Bogdan A. R., James K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4060.
- 147) Nahrwold M., Bogner T., Eissler S., Verma S., Sewald N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1064.
- 148) Wahyudi H., McAlpine S. R., Davis M. R., Singh E. K., Alexander L. D., Kunicki J. B., Nazarova L. A., Fairweather K. A., Giltrap A. M., Jolliffe K. A. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1029.
- 149) Celentano V., Diana D., De Rosa L., D'Andrea L. D., Romanelli A., Fattorusso R. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2012**, 48, 762.
- 150) Van Maarseveen, Jan H.; Horne, W. Seth; Ghadiri, M. Reza *Org. Lett.* **2005**, 7, 4503.
- 151) Bock V. D., Speijer D., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 971.
- 152) Bock V. D., Perciaccante R., Jansen T. P., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 919.
- 153) Turner R. A., Oliver A. G., Lokey R. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5011.
- 154) Rostovtsev, V. V.; Green; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- 155) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.
- 156) Roice, M.; Johannsen, I.; Meldal, M. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 662.
- 157) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1638.

- 158) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 51.
- 159) Van Berkel S. S., Van Der Lee B., Van Delft F. L., Rutjes F. P. J. T. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, **2009**, 4272.
- 160) Krause M. R., Kubik S., Goddard R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7084.
- 161) Zhang J., Kemmink J., Rijkers D. T. S., Liskamp R. M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3438 .
- 162) Hu T. S., Tannert R., Arndt H. D., Waldmann H. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2007**, 3942.
- 163) Billing J. F., Nilsson U. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4847.
- 164) Hradilová L. *Diplomová práce*, **2008**, UP Olomouc.
- 165) Hradilová L., Grepl M., Lyčka A., Hlaváč J., Hradil P. *J. Heterocycl. Chem.* v tisku
- 166) Jones P., Chambers M.: *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9973.
- 167) More S. S., Shanmughapriya D., Lingam Y., Patel N. B. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 205.
- 168) Hradilová L., Grepl M., Hlaváč J., Lyčka A, Hradil P. *Synthesis* **2012**, *44*, 1398.
- 169) Hosangadi B. D., Dave R. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6375.
- 170) Siegrist U., Baumeister P. (Ciba-Geigy A.-G., Switz.) US patent 5856578, **1999**.
- 171) Onopchenko A., Sabourin E. T., Selwitz C. M. *J. Org. Chem.* **1979** , *44*, 3671
- 172) Poláková M., Beláňová M., Mikušová K., Lattová E., Perreault H. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 289.

## 8 Přílohy

### 8.1 Studium vlivu katalyzátorů

**Tabulka I:** Vliv katalýzy a reakčních podmínek při cyklizaci sloučeniny **5a**. Výchozí látkou je vždy sloučenina **5a**.

Č.p.	Suroviny			Podmínky		Produkty (%)							
	Rozpouštědlo (mL)	Katalyzátor eqv	co-catal.	Teplota (°C)	Čas	<b>5a</b>	<b>7</b>	<b>28</b>	<b>32</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1a</b>	<b>5a</b>
1	DMF			reflux	30 min	0	1,8	0	0	0	0	97	0
2	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	60	15 min	0	52,7	27,6	15,1	4,6	0	0	0
3	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	25	15 min	0	48,4	31,3	12	8,2	0	0	0
4	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 0,5	ask. kys 1,05	25	1 h	0	45	31	17,2	6,8	0	0	0
5	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	-15	4 h	0	29,3	36,8	22,9	7,3	3,6	0	0
6	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 0,2	ask. kys 0,42	-15	30 h	0	32,5	36	18,8	8	4,6	0	0
7	DMF 2	CuSO <sub>4</sub> 4	ask. kys 8,4	-15	5,5	0	37,7	36,3	15,3	7,6	3	0	0
8	DMF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	-25	4 h	37,4	36,4	17	9,1	0	0	0	0
9	DMF 2	CuSO <sub>4</sub> 1,6	ask. kys 3,36	-30	2 h	0	41	38,2	16,3	4,5	0	0	0

## Pokračování tabulky I

Č.p.	Suroviny			Podmínky		Produkty (%)							
	Rozpouštědlo (mL)	Katalyzátor eqv	co-catal.	Teplota (°C)	Čas	5a	7	28	32	5	6	1a	5a
10	DMF + H <sub>2</sub> O 0,15+0,35	CuSO <sub>4</sub> 0,2	ask. kys 0,42	25	2,5 h	0	61,9	17,8	10,8	6,2	3,2	0	0
11	DMF + H <sub>2</sub> O 0,05+0,1	CuSO <sub>4</sub> 0,5	ask. kys 1,05	25	15 min	0	59,3	19,2	13	5,4	3,2	0	0
12	acetonitril 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	25	6 h	97	0	0	0	0	0	0	0
13	aceton 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	25	6 h	0	40,7	33,9	11,4	8,8	5,2	0	0
14	EtOH 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	25	6 h	11,8	42,6	25,2	10,4	6,6	3,4	0	0
15	THF 0,5	CuSO <sub>4</sub> 1	ask. kys 2,1	25	6 h	31,3	30,9	18,7	5,4	4,5	1,9	0	0
16	DMF 0,5	CuI 0,2		25	2 h	0	66,2	11,1	4,5	0	0	0	0
17	DMF 0,5	CuI 0,2	DIPEA 5	25	4 h	3,4	51,5	10	6,2	0	0	0	0
18	DMF 0,5	CuI 0,2	Et <sub>3</sub> N 5	25	1 h	1,2	80,2	8,2	4,2	0	0	0	0
19	DMF 0,5	CuBr 0,2	DIPEA 5	25	2 h	0	52,1	30,2	14,1	15	0	0	0



## Pokračování tabulky I

Č.p.	Suroviny			Podmínky		Produkty (%)							
	Rozpouštědlo (mL)	Katalyzátor eqv	co-catal.	Teplota (°C)	Čas	<b>5a</b>	<b>7</b>	<b>28</b>	<b>32</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1a</b>	<b>5a</b>
20	DMF 0,5	CuBr 0,2	Et <sub>3</sub> N 5	25	2 h	0	57,5	22,8	15,7	3,8	0	0	0
23	DMF 0,5	CuCl 0,5	Et <sub>3</sub> N 5	25	4 h	0	59,4	28	12,6	0	0	0	0
21	DMF 0,5	CuCl 0,25	Et <sub>3</sub> N 5	25	4h	77,3	22,7	0	0	0	0	0	0
22	DMF 0,5	CuCl 0,5	DIPEA 5	25	7 h	34,8	45,1	7,5	6,1	0	0	0	0
23	DMF 0,5	Cu(OAc) <sub>2</sub> 0,5		25	20 h	0	59	21,3	6,7	0	0	0	0
24	DMF 0,5	Cu 0,5		25	48 h	66,7	7,5	1	0	0	0	2	21
25	DMF 0,5	Cu 0,5	ultrazvuk	25	4 h	0	45,8	29,9	16,1	6,4	1,8	0	0

## 8.2 Tabulky výtěžků, teplot tání, HRMS, optické otáčivosti

Tabulka II: Výtěžky, HRMS a teplota tání derivátů **1a-o,q, 4a-o, 5a-o**.

Látka	Sumární vz. M Výtěžek t.t.	HRMS		Látka	Sumární vz. M Výtěžek t.t.	HRMS		Látka	Sumární vz. M Výtěžek t.t.	HRMS	
		Teor.	Skut.			Teor.	Skut.			Teor.	Skut.
<b>4a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (175,18) 2,1 g/ 80 % 35-37 °C	176,07061	176,07069	<b>5a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 201,18 1,36 g/ 93 % 63-66 °C	202,06110	202,06119	<b>1a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (201,18) 0,91 g/ 90% 210-212 °C	202,06110	202,06112
<b>4b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (189,21) 2,5 g/ 88% 56-58 °C	190,08626	190,08632	<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (215,21) 1,40 g/ 89 % 36-38 °C	216,07675	216,07685	<b>1b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (215,21) 0,62 g/ 58 % 173-175 °C	216,07675	216,07675
<b>4c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (189,21) 1,9 g/ 67% 69-72 °C	190,08626	190,08633	<b>5c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (215,21) 1,34 g/ 85 % olej	216,07675	216,07683	<b>1c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (215,21) 0,68 g/ 63 195-197,5 °C	216,07675	216,07672
<b>4d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (235,24) 1,7 g/ 48 % 88-95 °C	236,09173	236,09176	<b>5d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (261,23) 1,39 g/ 73 % 75-77 °C	262,08223	262,08225	<b>1d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (261,23) 0,67 g/ 51 % 185-187 °C	262,08223	A262,08213 B262,08211
<b>4e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>2</sub> (193,17) 1,7 g/ 59 % 46-49 °C	194,06118	194,06127	<b>5e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,17) 1,12 g/ 70 % olej	220,05168	220,05180	<b>1e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,17) 0,55 g/ 50 % 184-187 °C	220,05168	A220,05165
<b>4f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>2</sub> (193,17) 1,6 g/ 55 % Olej	194,06118	194,06127	<b>5f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,17) 1,15 g/ 72 % 57-59 °C	220,05168	220,05176	<b>1f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,17) 0,66 g/ 60 % 243-245 °C	220,05168	A220,05163 B220,05164
<b>4g</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (211,16) 2,6 g/ 82 % 74-77 °C	212,05176	212,05185	<b>5g</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (237,16) 1,50 g/ 87 % Olej	238,04226	238,04229	<b>1g</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (237,16) 0,70 g/ 59 % 184-186 °C	238,04226	A238,04217
<b>4h</b>	C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	248,03292	248,03299	<b>5h</b>	C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	neanalyzováno		<b>1h</b> *	C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	274,02342	274,02340

	(247,15) 1,8 g/ 49 % 94-97 °C				(273,14)				(273,14) ( < 2%)		
<b>4i</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209,63) 1,6 g/ 51 % 64-65 °C	210,03163	210,03171	<b>5i</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 1,63 g/ 95 % 57-59 °C	236,02213	236,02220	<b>1i</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 0,65 g/ 55 % 260-265 °C	236,02213	236,02214
<b>4j</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209,63) 1,9 g/ 60 % 72-75 °C	210,03163	210,03173	<b>5j</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 1,40 g/ 82 % 53-58 °C	236,02213	236,02219	<b>1j</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 0,74 g/ 63 % 162-165 °C	236,02213	236,02214
<b>4k</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209,63) 2,0 g/ 64 % Olej	210,03163	210,03170	<b>5k</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 1,43 g/ 83 % 68,5-70 °C	236,02213	236,02221	<b>1k</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,63) 0,93 g/ 79 % 211,5-214 °C	236,02213	236,02216
<b>4l</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>2</sub> (254,08) 1,8 g/ 47% 73-75 °C	253,98112	253,98106	<b>5l</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (280,08) 1,37 g/ 67 % 114-117 °C	279,97162	-	<b>1l</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (280,08) 0,59 g/ 42 % 262,5-265 °C	279,97162	279,97171
<b>4m</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>2</sub> (254,08) 2,8 g/ 73 % olej	253,98112	253,98109	<b>5m</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (280,08) 1,85 g/ 91 % 65-68 °C	279,97162	279,97163	<b>1m</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (280,08) 1,05 g/ 75 % 218,5-221,0 °C	279,97162	279,97176
<b>4n</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (332,98) 2,7 g/ 54 % 97-101 °C	331,89163	331,89175	<b>5n</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (358,97) 2,25 g/ 86 % 90,5-93 °C	357,88213	357,88202	<b>1n</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (358,97) 0,77 g/ 43 % 267-269,5 °C	357,88213	357,88220
<b>4o</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> INO <sub>2</sub> (301,08) 3,4 g/ 75 % 74-78 °C	301,96725	301,96714	<b>5o</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (327,08) 2,22 g/ 93 % 43-47 °C	327,95775	327,95779	<b>1o</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (327,08) 0,82 g/ 50 % 261-263 °C	327,95775	327,95773
-	-	-	-	-	-	-	-	<b>1q</b>	C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (306,05) 0,2 g/ 9 % ** 192-196 °C	305,96431	305,96441

\* látka **1h** analyzovaná pouze LC-MS

\*\*Výtěžek látky **1p** je vztažen k esteru **4h**

**Tabulka III:** Výtěžky a HRMS esterů.

látka	Sumární v, Výtěžek t,t,	HRMS		compd	Sumární v, Výtěžek t,t,	HRMS		compd	Sumární v, Výtěžek t,t,	HRMS	
		Teor,	Skut,			Teor,	Skut,			Teor,	Skut,
<b>35a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 91,3 % -	152,07061	152,07062	<b>36a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 90,9 % -	152,07061	152,07058	<b>37a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 90,9 % -	152,07061	152,07060
<b>35b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 88,9 % -	166,08626	166,08639	<b>36b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 88,4 % -	166,08626	166,08631	<b>37b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 82,9 % -	166,08626	166,08633
<b>35c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 56,2 9 % -	194,11756	194,11766	<b>36c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 80,6 % -	194,11756	194,11771	<b>37c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 75,8 % -	194,11756	194,11757
<b>35d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> 48,0 9 % -	250,18016	250,18013	<b>36d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> 51,3 % -	250,18016	250,18013	<b>37b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> 47,7% -	250,18016	250,18014
<b>35f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 82,0 % 35-37°C	176,07061	176,07069	<b>36f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 88,5 % 42-44 °C	176,07061	176,07064	<b>37f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 67,7 % 93-95°C	176,07061	176,07066

**Tabulka IV:** Výtěžky, optická otáčivost a HRMS.

látka	Výtěžek*	Struktura M	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> in CHCl <sub>3</sub>	HRMS [M+H] <sup>+</sup>		látka	Výtěžek	Struktura M	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> in CH <sub>3</sub> OH	HRMS [M+H] <sup>+</sup>	
				teorie	naměřeno					teorie	found
<b>45a</b>	2,1g/ 65,4 %	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 563,51	+31,7 (c 0,41)	564,18240	564,18282	<b>48a</b>	90 g/ 75,6 %	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 395,36	+58,4 (c 0,44)	+p 396,14014 -p 394,12449	+p 396,1405 9 -p 394,1251 9
<b>45b</b>	1,9 g/ 57,8 %	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 577,54	+22,7 (c 0,44)	578,19805	578,19850	<b>48b</b>	90 mg/ 73,2 %	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 409,39	+40,2 (c 0,45)	+p 410,15579	+p 410,1557 8
<b>45c</b>	1,9 g/ 55,1 %	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 605,59	+25,0 (c 0,44)	606,22935	606,22976	<b>48c</b>	82 mg/ 62,6 %	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 437,44	+35,4 (c 0,48)	+p 438,18709	+p 438,1871 0
<b>45d</b>	2,1 g/ 58,4 %	C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 661,70	+31,4 (c 0,51)	662,29195	662,29225	<b>48d</b>	70 mg/ 47,3 %	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 493,55	+23,3 (c 0,43)	+p 494,24969	+p 494,2500 3
<b>45e</b>	2,3 g/ 73,5 %	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 549,48	+27,0 (c 0,37)	550,16675	550,16700	<b>48e</b>	88 mg/ 78,6 %	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 381,34	+36,7 (c 0,30)	+p 382,12449	+p 382,1244 4
<b>46a</b>	2,0 g/ 62,3 %	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 563,51	+32,6 (c 0,46)	564,18240	564,18265	<b>49a</b>	100 mg/ 84,0 %	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 395,36	+47,5 (c 0,40)	-p 394,12449	-p 394,1273 0
<b>46b</b>	1,8 g/ 54,7 %	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> 577,54	+27,3 (c 0,44)	578,19805	578,19839	<b>49b</b>	85 mg/ 69,1 %	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> 409,39	+49,1 (c 0,46)	-p 408,14014	-p 408,1431 2
<b>46c</b>	1,9 g/ 55,1 %	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub>	+31,4	606,22935	606,22984	<b>49c</b>	90 mg/ 68,7 %	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	+32,6	+p	+p

		605,59	(c 0,51)					437,44	(c 0,46)	438,18709	438,1863 2
<b>46d</b>	2,1 g/ 55,7 %	$C_{32}H_{43}N_3O_{12}$ 661,70	+36,7 (c 0,49)	662,29195	662,29217	<b>49d</b>	67 mg/ 45,2 %	$C_{24}H_{35}N_3O_8$ 493,55	+46,4 (c 0,47)	+p 494,24969	+p 494,2498 2
<b>46e</b>	2,2 g/ 70,3 %	$C_{24}H_{27}N_3O_{12}$ 549,48	+36,6 (c 0,41)	550,16675	550,16700	<b>49e</b>	90 mg/ 80,4 %	$C_{16}H_{19}N_3O_8$ 381,34	+9,1 (c 0,44)	+p 382,12449	+p 382,1246 5
<b>47a</b>	1,8 g/ 56,1 %	$C_{25}H_{29}N_3O_{12}$ 563,51	+40,9 (c 0,44)	564,18240	564,18281	<b>50a</b>	80 mg/ 67,2 %	$C_{17}H_{21}N_3O_8$ 395,36	+62,3 (c 0,49)	-p 394,12449	-p 394,1273 6
<b>47b</b>	1,5 g/ 45,6 %	$C_{26}H_{31}N_3O_{12}$ 577,54	+40,0 (c 0,55)	578,19805	578,19846	<b>50b</b>	85 mg/ 69,1 %	$C_{18}H_{23}N_3O_8$ 409,39	+52,2 (c 0,46)	+p 410,15579 -p 408,14014	+p 410,1556 9 -p 408,1432 0
<b>47c</b>	1,5 g/ 43,5 %	$C_{28}H_{35}N_3O_{12}$ 605,59	+29,6 (c 0,27)	606,22935	606,22978	<b>50c</b>	81 mg/ 61,8 %	$C_{20}H_{27}N_3O_8$ 437,44	+42,6 (c 0,47)	+p 438,18709	+p 438,1870 9
<b>47d</b>	1,7 g/ 45,1 %	$C_{32}H_{43}N_3O_{12}$ 661,70	+27,7 (c 0,43)	662,29195	662,29227	<b>50d</b>	72 mg/ 48,6 %	$C_{24}H_{35}N_3O_8$ 493,55	+22,8 (c 0,44)	+p 494,24969	+p 494,2497 2
<b>47e</b>	2,0 g/ 63,9 %	$C_{24}H_{27}N_3O_{12}$ 549,48	+40,9 (c 0,44)	550,16675	550,16699	<b>50e</b>	85 mg/ 75,9 %	$C_{16}H_{19}N_3O_8$ 381,34	+48,8 (c 0,41)	+p 382,12449	+p 382,1245 6
<b>51</b>	2,0 g/ 63,9 %	$C_{24}H_{28}N_4O_{11}$ 548,50	+30,4 (c 0,51)	549,18273	549,18311	<b>54</b>	60 mg/ 52,6 %	$C_{16}H_{20}N_4O_7$ 380,35	+40,0 (c 0,50)	+p 381,14048	+p 381,1403 5
<b>52</b>	2,3 g/ 73,5 %	$C_{24}H_{28}N_4O_{11}$	+34,0	549,18273	549,18307	<b>55</b>	56 mg/ 49,1 %	$C_{16}H_{20}N_4O_7$	+36,7	-p	-p

		548,50	(c 0,50)					380,35	(c 0,30)	379,12483	379,1275 9
<b>53</b>	2,2 g/ 70,3 %	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> 548,50	+35,3 (c 0,51)	549,18273	549,18309	<b>56</b>	50 mg/ 43,9 %	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> 380,35	+42,0 (c 0,50)	+p 381,14048 -p 379,12483	+p 381,1404 5 -p 379,1275 9

\* Výtěžek vyizolovaných derivátů **45-47** byly vztaženy na kyseliny **11a,33, 34** a estery **35a-d,36a-d, 37a-d** z přechodného kroku. Výtěžky derivátů **51-53** jsou uvedeny po jednom kroku (click reakci), jsou vztaženy k **4a, 36f, 37f**.

### 8.3 Stabilita azidu

**Tabulka V:** Za laboratorní teploty, byly analyzovány tři různé vzorky, při teplotě -25°C a -1 byl analyzován jeden vzorek. Graf je uveden v části Diskuse.

teplota	Množství azidu při skladování [%]					
	-25°C	-1°C	laboratorní teplota			
			vzorek			
týden			1	2	3	průměr
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
0,14	98,4	98,4	98,4	98,4	98,4	98,4
1	98,6	98,4	96,1	96,3	96,0	96,1
2	98,6	98,2	92,1	92,4	92,0	92,2
3	98,6	98,2	86,0	86,4	86,3	86,2
4	98,5	98,2	83,9	84,2	83,7	83,9
5	98,4	98,0	78,9	79,3	79,1	79,1
6	98,6	98,0	75,5	75,4	75,2	75,4
7	98,5	98,1	72,9	73,1	72,5	72,8
8	98,7	98,1	67,6	68,0	67,9	67,8
9	98,6	97,9	62,9	63,6	63,4	63,3
12	98,4	97,6	54,3	54,4	53,8	54,2
13	98,6	97,6	49,7	51,0	50,1	50,3
14	98,3	97,5	48,8	48,9	48,2	48,6
15	98,0	97,0	45,9	46,1	45,3	45,8
16	98,0	96,9	42,5	43,4	43,2	43,0
17	98,1	96,8	40,1	40,1	39,6	39,9
18	97,9	96,7	38,4	38,3	37,7	38,1
19	97,9	96,6	36,3	35,9	35,7	36,0
20	97,9	96,6	33,5	33,2	33,0	33,2
21	98,4	96,8	32,2	31,8	31,7	31,9
22	97,8	96,3	30,6	29,9	30,1	30,2
23	98,0	96,2	29,3	28,4	28,6	28,8
24	97,9	96,1	27,7	27,2	27,2	27,4
25	97,9	95,9	26,3	25,6	25,5	25,8
26	97,8	95,8	23,6	22,8	22,7	23,0
27	98,0	95,4	23,0	21,8	21,7	22,2
28	97,8	95,3	21,7	20,5	20,4	20,9
29	97,8	95,1	19,7	18,9	18,7	19,1
30	97,6	94,8	18,1	16,7	16,9	17,2
31	97,7	94,6	16,8	15,5	15,2	15,8
32	97,8	94,3	16,1	14,8	14,8	15,2
33	97,7	94,1	15,5	14,0	13,9	14,5
34	97,8	93,8	13,9	13,5	13,1	13,5
35	97,6	93,6	12,5	12,1	11,9	12,2
36	97,8	93,4	12,4	11,4	11,4	11,7
37	97,8	93,2	12,1	10,0	10,3	10,8
38	98,0	92,7	10,9	9,6	9,5	10,0
39	97,5	91,9	9,6	7,8	7,8	8,4

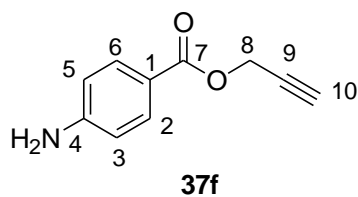
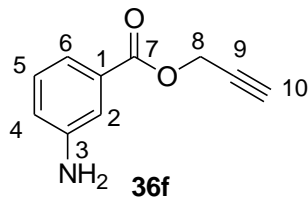


**Pokračování tabulky V**

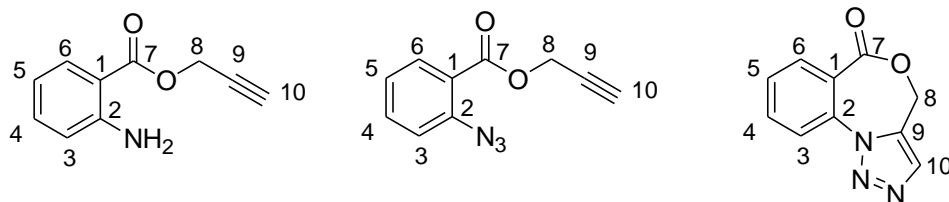
teplota	Množství azidu při skladování [%]					
	-25°C	-1°C	laboratorní teplota			průměr
			vzorek			
týden			1	2	3	
40	97,8	91,9	8,8	6,6	6,9	7,4
41	97,9	91,7	8,5	6,4	6,6	7,2
42	97,9	91,3	7,2	6,0	5,3	6,2
43	97,8	90,5	6,7	5,1	4,9	5,6
44	97,8	90,4	6,1	4,6	4,3	5,0
45	97,7	89,9	5,4	3,6	3,8	4,3
46	97,8	89,6	4,7	3,1	3,0	3,6
47	97,8	89,0	4,5	2,8	2,6	3,3
48	97,8	88,2	4,0	2,6	2,5	3,0
49	97,7	88,0	3,7	2,5	2,2	2,8
50	97,8	87,5	3,2	2,2	2,0	2,5
51	97,6	87,1	3,1	2,3	2,0	2,5
52	97,7	86,5	2,7	2,0	2,1	2,3
53	97,8	86,6	2,5	1,9	2,0	2,1
54	97,7	86,1	2,5	1,9	1,9	2,1
55	97,7	85,5	2,2	1,9	1,9	2,0
56	97,4	84,8	2,3	2,0	2,1	2,1
57	97,9	83,7	2,1	1,8	1,9	1,9
58	97,6	83,3	2,0	1,9	2,0	2,0
59	97,7	83,6	2,1	1,9	1,9	2,0
60	98,8	83,4	2,0	1,7	1,8	1,8
61	97,7	82,9	2,0	1,6	1,6	1,7
62	97,8	82,3	2,0	1,7	1,7	1,8
64	97,8	81,3	1,9	1,7	2,0	1,9
65	97,8	80,2	1,9	1,9	1,8	1,9
66	97,7	79,9	1,9	1,6	1,6	1,7
67	97,7	80,4	1,8	1,5	1,6	1,6
68	97,7	80,0	1,9	1,6	1,5	1,7
70	97,6	79,9	1,7	1,5	1,3	1,5
72	97,8	79,5	1,7	1,3	1,4	1,5
74	97,7	79,3	1,5	1,5	1,2	1,4
76	97,7	79,1	1,5	1,5	1,3	1,4
78	97,6	78,8	1,3	1,4	1,0	1,2
80	97,7	78,8	1,1	1,1	1,2	1,1
82	97,7	79,3	1,1	0,9	1,1	1,0
84	97,7	79,1	0,9	1,0	0,9	0,9
86	97,6	78,8	0,8	1,0	0,9	0,9
88	97,6	78,8	0,8	0,7	0,7	0,7
90	97,6	78,6	0,8	0,8	0,7	0,8

## 8.4 Tabulky NMR

Tabulka VI:  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) propargylesterů **36f** a **37f** v  $\text{DMSO-}d_6$ .



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>36f</b>	129,5	114,0	149,0	118,6	129,1	116,4	165,4	52,1	78,5	77,7	
	-	7,21 1H, t J=1,8 Hz	-	6,82 1H, ddd J=7,8; 2,3; 1,2 Hz	7,15 1H, t J=7,7 Hz	7,10 1H, td J=7,5; 1,2 Hz	-	4,90 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,58 1H, t J= 2,4 Hz	<b>NH<sub>2</sub></b> 5,42 2H, s
<b>37f</b>	114,7	131,2	112,6	153,8	112,6	131,2	165,0	51,2	79,0	77,2	
	-	7,65 1H, d J=8,7 Hz	6,58 1H, d J=8,7 Hz	-	6,58 1H, d J=8,7 Hz	7,65 1H, d J=8,7 Hz	-	4,83 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,52 1H, t J= 2,4 Hz	<b>NH<sub>2</sub></b> 6,05 2H, s



**Tablka VII:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) propargyl esteru substituované kyseliny anthranilové **4a-o** v  $\text{DMSO-}d_6$ .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	NH <sub>2</sub>	11	12
<b>4a</b>	107,8	151,6	116,6	134,4	114,8	130,5	166,4	51,5	78,7	77,5	-	-	-
	-	-	6,78 1H, dd J=8,4; 0,6Hz	7,27 1H, ddd J=8,5; 7,1; 1,6 Hz	6,54 1H, ddd J=8,1; 7,2; 1,1 Hz	7,69 1H, dd J=8,1; 1,4 Hz	-	4,88 2H, d J=2,4 Hz	-	3,57 1H, t J=2,4 Hz	7,68 2H, s	-	-
<b>4b</b>	107,7	149,8	123,3	135,0	114,6	128,4	166,9	51,6	78,7	77,5	-	17,5	-
	-	-	-	7,21 1H, dd J=6,9; 0,8 Hz	6,51 1H, t J=7,6 Hz	7,62 1H, dd J=8,1; 0,9 Hz	-	4,89 2H, d J=2,4 Hz	-	3,58 1H, t J=2,4 Hz	6,50 2H, s	2,12 3H, s	-
<b>4c</b>	107,6	149,6	116,7	135,6	123,1	129,8	166,4	51,4	78,8	77,5	-	19,7	-
	-	-	6,71 1H, d J=8,5 Hz	7,11 1H, dd J=8,5; 1,9 Hz	-	7,49 1H, d J=0,9 Hz	-	4,87 2H, d J=2,4 Hz	-	3,57 1H, t J=2,4 Hz	6,50 2H, s	2,15 3H, s	-
<b>4d</b>	98,6	148,8	99,0	155,2	139,4	111,9	165,9	51,1	79,1	77,3	-	55,2	55,9
	-	-	6,37 1H, s	-	-	7,10 1H, s	-	4,84 2H, d J=2,4 Hz	-	3,54 1H, t J=2,4Hz	6,50 2H, s	3,89 3H, s	3,79 3H, s
<b>4e</b>	105,0 d J=1 Hz	153,8 d J=14 Hz	101,3 d J=24 Hz	165,9 d J=249 Hz	102,8 d J=23 Hz	133,6 d J=12 Hz	165,6	51,6	78,6	77,6	-	-	-
	-	-	6,55 1H, dd J=11,9; 2,6 Hz	-	6,36 1H, ddd J=8,9; 8,4; 2,6Hz	7,75 1H, dd J=9,0; 6,9 Hz	-	4,88 2H, d J=2,4 Hz	-	3,58 1H, t J=2,4 Hz	6,94 2H, s	-	-
<b>4f</b>	99,1 d J=14 Hz	152,5 d J=5 Hz	112,1 d J=3 Hz	134,0 d J=12 Hz	101,6 d J=23 Hz	162,3 d J=253 Hz	165,0 d J=3 Hz	51,9	78,5	77,6	-	-	-
	-	-	6,59 1H, td J=8,5; 0,8 Hz	7,21 1H, dt J=8,2; 6,2 Hz	6,29 1H, ddd J=11,8; 8,0; 0,9Hz	-	-	4,89 2H, d J=2,4 Hz	-	3,56 1H, t J=2,4 Hz	6,68 2H, s	-	-
<b>4g</b>	103,2 dd J=5; 2 Hz	149,8 d J=11 Hz	103,6 d J=20 Hz	153,8 dd J=251; 14 Hz	139,9 d J=235; 14 Hz	117,9 dd J=18; 3 Hz	165,0 d J=2 Hz	51,9	78,4	77,7	-	-	-
	-	-	6,75 1H, dd J=13,2; 7,1 Hz	-	-	7,59 1H dd J=11,7; 9,3Hz	-	4,88 2H, d J=2,4 Hz	-	3,59 1H, t J=2,4Hz	6,83 2H, s	-	-
<b>4h</b>	96,6 dtd J=	137,1 dtd J=12;	135,3 dddd J=240;	142,8 dtd J=252;	130,2 dddd J=237;	147,0 dddd J=253;	163,3 dd J=3;	52,8	77,9	78,2	-	-	-

	12; 4; 2 Hz	4; 2 Hz	12; 4; 2 Hz	14; 6 Hz	18; 13; 3 Hz	15; 5; 2 Hz	2 Hz						
	-	-	-	-	-	-	-	4,96 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,64 1H, t J= 2,4Hz	6,79 2H, s		
4i	106,8	152,4	115,3	139,0	114,8	132,5	165,7	51,8	78,5	77,7	-	-	-
	-	-	6,86 1H, d J=2,1 Hz	-	6,55 1H, dd J=8,7; 2,1Hz	7,68 1H, d J=8,7 Hz	-	4,88 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,59 1H, t J= 2,4 Hz	6,90 2H, s	-	-
4j	108,5	150,3	118,6	134,2	117,7	129,1	165,3	51,9	78,5	77,7	-	-	-
	-	-	6,83 1H, d J=8,9 Hz	7,31 1H, dd J=9,0; 2,6 Hz	-	7,62 1H, d J=2,6 Hz	-	4,89 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,60 1H, t J= 2,4 Hz	6,83 2H, s	-	-
4k	113,8	148,8	116,3	132,0	114,4	131,3	165,2	52,6	78,1	78,0	-	-	-
	-	-	6,62 1H, dd J=7,8; 0,9 Hz	7,12 1H, dd J=8,3; 8,2Hz	6,69 1H, dd J=8,4; 0,9 Hz	-	-	4,93 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,62 1H, t J= 2,5 Hz	5,82 2H, s	-	-
4l	109,2	150,6	118,9	136,8	104,7	132,1	165,2	51,9	78,5	77,8	-	-	-
	-	-	6,78 1H, d J=9,0 Hz	7,40 1H, dd J=9,0; 2,5Hz	-	7,75 1H, d J= 2,5 Hz	-	4,89 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,60 1H, t J= 2,4 Hz	6,85 2H, s	-	-
4m	116,4	148,3	114,8	132,1	119,4	119,8	165,8	52,7	78,0	78,1	-	-	-
	-	-	6,72 1H, dd J=8,3; 0,8 Hz	7,04 1H, t J=8,1Hz	6,78 1H, dd J=7,8; 0,8 Hz	-	-	4,93 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,62 1H, t J= 2,5 Hz	5,72 2H, s	-	-
4n	110,9	147,1	110,8	139,2	104,9	132,2	164,9	52,6	78,1	78,1	-	-	-
	-	-	-	7,89 1H, d J= 2,4 Hz	-	7,82 1H, d J= 2,4 Hz	-	4,93 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,65 1H, t J= 2,4 Hz	6,85 2H, s	-	-
4o	110,1	150,9	119,3	142,1	74,4	138,1	165,1	51,8	78,5	77,8	-	-	-
	-	-	6,66 1H, d J=8,8 Hz	7,51 1H, dd J=8,8; 2,2Hz	-	7,91 1H, d J= 2,2 Hz	-	4,88 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,60 1H, t J= 2,4 Hz	6,84 2H, s	-	-

**Tablka VIII:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) propargylesterů substituované kyseliny 2-azidobenzoové **5a-o** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>5a</b>	121,5	139,1	120,7	133,9	124,9	131,1	163,8	52,6	78,2	78,0	-	-
	-	-	7,44 1H, dd J=8,2; 0,6 Hz	7,67 1H, ddd J=8,1; 7,5; 1,6 Hz	7,30 1H, dt J=7,7; 1,0 Hz	7,79 1H, dd J=7,8; 1,5 Hz	-	4,92 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,63 1H, t J= 2,4 Hz	-	-
<b>5b</b>	123,5	137,7	133,2	135,3	125,6	129,0	164,3	52,9	78,0	78,2	17,7	-
	-	-	-	7,52 1H, dd J=7,5; 0,6 Hz	7,27 1H, t J=7,7 Hz	7,70 1H, dd J=7,8; 0,9 Hz	-	4,98 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,63 1H, t J= 2,4 Hz	2,31 3H, s	-
<b>5c</b>	121,2	136,4	120,6	134,4	134,5	131,2	163,8	52,5	78,2	77,9	20,0	-
	-	-	7,29 1H, d J=8,2 Hz	7,46 1H, dd J=8,3; 1,6Hz	-	7,60 1H, d J=1,7 Hz	-	4,91 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,61 1H, t J= 2,4 Hz	2,32 3H, s	-
<b>5d</b>	112,5	133,6	104,6	153,1	145,7	113,1	163,2	52,2	78,4	77,8	56,0	55,7
	-	-	6,90 1H, s	-	-	7,32 1H, s	-	4,90 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,60 1H, t J= 2,4Hz	3,89 3H, s	3,79 3H, s
<b>5e</b>	117,9 d J= 3 Hz	142,1 d J= 10 Hz	108,4 d J= 25 Hz	164,6 d J= 253 Hz	112,2 d J= 22 Hz	133,8 d J= 11 Hz	162,9	52,6	78,1	78,0	-	-
	-	-	7,35 1H, dd J=9,9; 2,4 Hz	-	7,14 1H, ddd J=8,7; 8,2; 2,5 Hz	7,87 1H, dd J=8,8; 8,3 Hz	-	4,91 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,61 1H, t J= 2,5Hz	-	-
<b>5f</b>	112,7 d J=21 Hz	139,1 d J= 6 Hz	115,7 d J= 3 Hz	133,2 d J= 10 Hz	112,0 d J= 21 Hz	159,2 d J= 249 Hz	161,7	53,3	77,6	78,4	-	-
	-	-	7,30 1H, d J=8,2 Hz	7,63 1H, dt J=8,3; 6,3 Hz	7,18 1H, dt J=8,7; 0,5 Hz	-	-	4,98 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,67 1H, t J= 2,4 Hz	-	-
<b>5g</b>	118,1 dd J= 5; 4 Hz	137,3 dd J= 8; 3 Hz	111,0 d J= 21 Hz	152,1 dd J= 255; 14 Hz	145,9 dd J= 246; 13 Hz	119,9 dd J= 20; 2 Hz	162,0 d J= 1 Hz	53,0	77,9	78,2	-	-
	-	-	7,65 1H, dd J=11,3; 6,8 Hz	-	-	7,83 1H, dd J=10,7; 8,6 Hz	-	4,92 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,62 1H, t J= 2,5Hz	-	-
<b>5i</b>	120,1	141,1	120,9	138,1	124,9	132,7	163,0	52,7	78,0	78,1	-	-
	-	-	7,53 1H, d J=1,8 Hz	-	7,36 1H, dd J=8,4;	7,80 1H, d J=8,4	-	4,92 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,63 1H, t J= 2,5 Hz	-	-

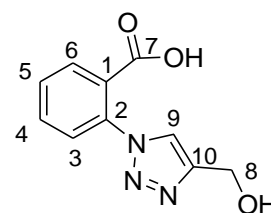
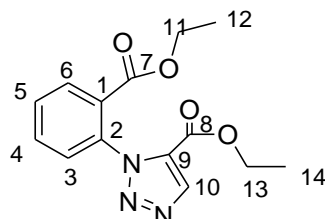
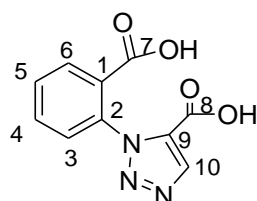
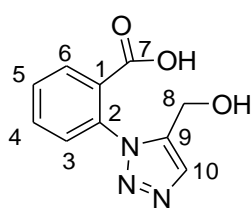
					1,9Hz	Hz		2,4 Hz		2,4 Hz		
<b>5j</b>	122,9	138,2	122,9	133,4	128,7	130,3	162,6	53,0	77,9	78,2	-	-
	-	-	7,48 1H, d J=8,6 Hz	7,72 1H, dd J=8,7; 2,6Hz	-	7,77 1H, d J=2,5 Hz	-	4,93 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,64 1H, t J= 2,5 Hz	-	-
<b>5k</b>	124,0	138,5	125,4	132,3	118,3	130,5	163,4	53,4	77,4	78,5	-	-
	-	-	7,38 1H, dd J=8,0; 0,7 Hz	7,58 1H, d J=8,2 Hz	7,44 1H, dd J=8,2; 0,4Hz	-	-	4,98 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,67 1H, t J= 2,4 Hz	-	-
<b>5l</b>	123,2	138,7	123,1	136,3	116,5	133,2	162,5	53,0	77,9	78,2	-	-
	-	-	7,40 1H, d J=8,6 Hz	7,83 1H, dd J=8,6; 2,5Hz	-	7,88 1H, d J=2,4 Hz	-	4,92 2H, d J= 2,5 Hz	-	3,64 1H, t J= 2,5 Hz	-	-
<b>5m</b>	126,1	138,5	118,6	132,5	128,5	119,1	164,1	53,4	77,3	78,6	-	-
	-	-	7,53- 7,48 1H, m	7,53- 7,48 1H, m	7,46 1H, dd J=6,8; 2,8Hz	-	-	4,98 2H, d J= 2,3 Hz	-	3,67 1H, t J= 2,3 Hz	-	-
<b>5n</b>	126,5	137,2	119,6	139,1	118,1	132,7	162,2	53,6	78,6	77,5	-	-
	-	-	-	8,26 1H, d J=2,3Hz	-	7,98 1H, d J=2,3 Hz	-	5,00 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,70 1H, t J= 2,4 Hz	-	-
<b>5o</b>	123,3	139,0	123,0	142,0	88,5	138,9	162,4	52,8	77,9	78,1	-	-
	-	-	7,25 1H, d J=8,5 Hz	7,96 1H, d J=8,5; 2,1 Hz	-	8,03 1H, d J=2,1Hz	-	4,91 2H, d J= 2,4 Hz	-	3,63 1H, t J= 2,4 Hz	-	-

**Tablka IX:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) látek **1a-o,q** v  $\text{DMSO-}d_6$ .

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>1a</b>	122,5	133,7	122,2	134,9	129,3	133,8	166,7	56,6	132,5	132,8	-	-
	-	-	8,06 1H, dd J=8,1; 1,2 Hz	7,94 1H, ddd J=8,2; 7,6; 1,3 Hz	7,72 1H, ddd J=7,7; 7,6; 1,2 Hz	8,06 1H, dd J=8,1; 1,2 Hz	-	5,49 2H, s	-	8,10 1H, s	-	-
<b>1b</b>	125,3	130,9	134,6	136,9	129,3	130,6	167,3	56,7	132,8	131,9	19,8	-
	-	-	-	7,82 1H, dd J=7,7; 0,7 Hz	7,62 1H, t J=7,7 Hz	7,80 1H, d J=7,9 Hz	-	5,54 1H, s 5,3 1H, s	-	8,11 1H, s	2,50 3H, s	-
<b>1c</b>	122,2	130,3	122,1	135,4	139,3	133,6	166,7	56,6	133,5	132,7	20,3	-
	-	-	7,94 1H, d J=8,3 Hz	7,74 1H, dd J=8,3; 1,4 Hz	-	7,86 1H, d J=1,1 Hz	-	5,46 2H, s	-	8,08 1H, s	2,46 3H, s	-
<b>1d</b>	113,9	127,2	104,8	153,5	148,7	114,5	166,4	56,6	133,4	132,5	56,4	56,0
	-	-	7,55 1H, s	-	-	7,47 1H, s	-	5,43 2H, s	-	8,08 1H, s	3,98 3H, s	3,91 3H, s
<b>1e</b>	119,2 d J= 3 Hz	134,4 d J= 12 Hz	109,5 d J= 27 Hz	164,9 d J= 254 Hz	116,7 d J= 22Hz	136,9 d J= 10 Hz	165,8	56,5	133,8	133,0	-	-
	-	-	7,94 1H, dd J=9,3; 2,6 Hz	-	7,60 1H, dt J=8,6; 2,6 Hz	8,15 1H, dd J=8,9; 6,0 Hz	-	5,50 2H, s	-	8,11 1H, s	-	-
<b>1f</b>	112,5 d J= 15 Hz	133,2 d J= 3 Hz	118,3 d J= 4 Hz	135,6 d J= 11 Hz	117,3 d J= 22 Hz	161,3 d J= 258 Hz	161,6 d J= 3 Hz	56,6	134,0	133,0	-	-
	-	-	7,87 1H, d J=8,2Hz	7,95 1H, dt J=8,3; 5,6 Hz	7,63 1H, ddd J=10,1; 8,3; 1,0 Hz	-	-	5,54 2H, s	-	8,12 1H, s	-	-
<b>1g</b>	120,1 dd J= 6; 4 Hz	130,1 dd J= 10; 3 Hz	112,2 d J= 22 Hz	149,0 dd J= 250; 13 Hz	152,5 dd J= 256; 14 Hz	122,7 dd J= 21; 2 Hz	164,8	56,7	133,7	133,0	-	-
	-	-	8,23 1H, dd J=10,8; 7,1Hz	-	-	8,14 1H, dd J=10,9; 8,4 Hz	-	5,52 2H, s	-	8,11 1H, s	-	-
<b>1i</b>	121,4	133,6	121,8	139,1	129,3	135,7	165,9	56,6	133,8	133,0	-	-
	-	-	8,11 1H, d J=2,1Hz	-	7,80 1H, dd J=8,6; 2,1Hz	8,07 1H, d J=8,6 Hz	-	5,51 2H, s	-	8,11 1H, s	-	-
<b>1j</b>	124,3	131,5	124,2	134,5	133,4	133,0	165,4	56,7	133,6	132,9	-	-
	-	-	8,08 1H, d J=8,7Hz	8,01 1H, dd J=8,6; 2,5 Hz	-	8,04 1H, d J=2,2 Hz	-	5,52 2H, s	-	8,10 1H, s	-	-
	122,5	134,5	121,5	134,3	131,5	134,1	163,3	56,7	133,7	132,9	-	-

<b>1k</b>			7,96 1H, d J=8,7 Hz	7,89- 7,85 1H, m	7,89- 7,85 1H, m		-	5,54 2H, s	-	8,13 1H, s	-	-
<b>1L</b>	124,4	131,8	124,2	137,4	121,6	135,9	165,4	56,7	133,6	132,9	-	-
	-	-	8,00 1H, d J=8,6Hz	8,13 1H, dd J=8,6; 2,3 Hz	-	8,16 1H, d J=2,1 Hz	-	5,51 2H, s	-	8,10 1H, s	-	-
<b>1m</b>	124,4	123,4	122,0	134,4	134,8	134,2	164,2	56,8	133,7	132,9	-	-
	-	-	8,03 1H, dd J=8,1; 1,0 Hz	7,78 1H, t J=8,1Hz	8,00 1H, dd J=8,4; 1,1 Hz	-	-	5,54 2H, s	-	8,14 1H, s	-	-
<b>1n</b>	128,6	130,4	118,1	141,1	122,7	132,3	164,9	56,9	134,3	134,6	-	-
	-	-	-	8,56 1H, d J= 2,2Hz	-	8,09 1H, d J=2,2 Hz	-	5,59 1H, d J=13,6 Hz 5,44 1H, d J=13,5 Hz	-	8,15 1H, s	-	-
<b>1o</b>	124,1	132,2	123,9	143,1	94,9	141,6	165,4	56,6	133,6	132,9	-	-
	-	-	7,82 1H, d J=8,5Hz	8,26 1H, dd J=8,5; 2,0Hz	-	8,30 1H, d J=1,9 Hz	-	5,50 2H, s	-	8,09 1H, s	-	-
<b>1q</b>	113,2 1H, dd J=16; 4 Hz	129,5 1H, dd J=4; 3 Hz	113,4 1H, dd J=21; 5 Hz	155,0 1H, dd J=152; 5 Hz	112,3 1H, t J=22 Hz	157,6 1H, dd J=146; 5 Hz	159,8 1H, dd J=3; 1 Hz	57,0	135,2	132,5	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	5,64 1H, d 14,0 Hz 5,53 1H, d 14,0 Hz	-	8,20 1H, s	-	-

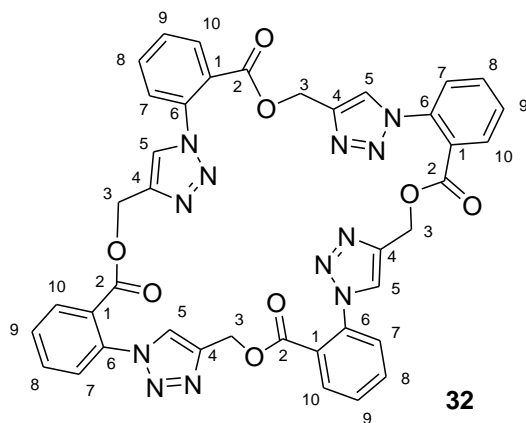
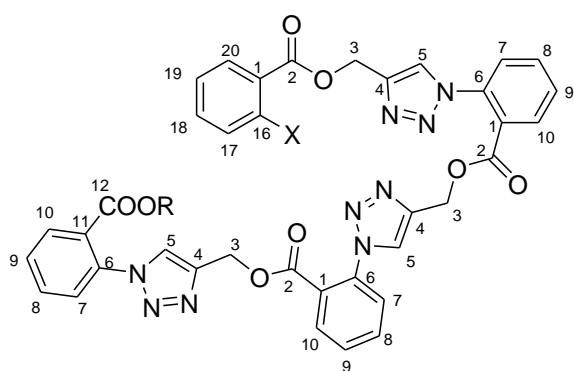
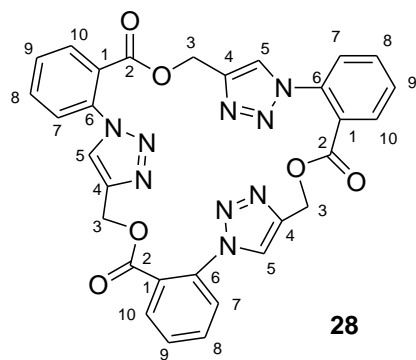
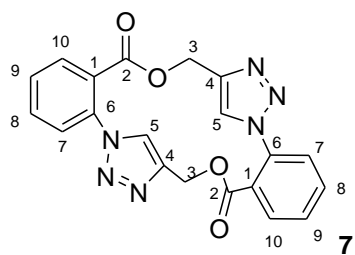




Tabulka X  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) pro makrocykly **12-20** v  $\text{DMSO-}d_6$ .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>12</b>	129,6	134,6	128,2	132,6	130,3	130,7	166,0	52,4	139,4	131,8	<b>OH</b>
	-	-	7,58 1H, dd J=7,7; 1 Hz	7,78 1H, ddd J=7,7; 7,6; 1,7 Hz	7,72 1H, ddd J=7,6; 7,5; 1,3 Hz	7,99 1H, dd J=7,6; 1,4 Hz	-	4,42 2H, s	-	7,76 1H, s	13,09 1H, bs 5,50 bs
<b>13</b>	128,2	136,1	128,6	132,7	130,4	130,7	165,4	158,7	131,5	136,8	
	-	-	7,57 1H, dd J=7,7; 1,1 Hz	7,78 1H, ddd J=7,7; 7,6; 1,6 Hz	7,71 1H, ddd J=7,6; 7,5; 1,3 Hz	8,06 1H, dd J=7,7; 1,5 Hz	-	-	-	8,35 1H, s	
<b>14*</b>	127,4	153,6	128,8	133,2	130,7	130,6	163,8	157,2	130,6	136,8	
	-	-	7,65 1H, dd J=7,7; 1,2 Hz	7,84 1H, ddd J=7,7; 7,6; 1,7 Hz	7,78 1H, ddd J=7,6; 7,6; 1,4 Hz	8,09 1H, dd J=7,7; 1,5 Hz	-	-	-	8,48 1H, s	
<b>16</b>	128,7	135,3	126,2	132,3	129,6	130,3	166,7	54,9	124,0	148,0	
	-	-	7,59 1H, dd J=7,8; 0,6 Hz	7,74 1H, dt J=7,6; 0,9 Hz	7,66 1H, dt J=7,5; 0,9 Hz	7,90 1H, dd J=7,6; 0,7 Hz	-	-	8,34 2H, s		
<b>17</b>	128,3	135,0	127,2	132,7	130,5	130,7	166,0	161,7	130,6	139,6	<b>OH</b>
	-	-	7,67 1H, dd J=7,8; 1,0 Hz	7,80 1H, dt J=7,6; 1,9 Hz	7,73 1H, dt J=7,6; 1,3 Hz	8,00 1H, dd J=7,7; 1,4 Hz	-	-	9,11 1H, s		13,30 2H, bs
<b>19</b>	128,6	135,1	126,7	132,5	130,1	130,5	166,4	36,3	125,8	143,4	
	-	-	7,62 1H, d J=7,8 Hz	7,76 1H, dt J=7,7; 1,4 Hz	7,69 1H, dt J=7,5; 0,8 Hz	7,94 1H, dd J=7,7; 1,3 Hz	-	4,92 2H, s	8,60 1H, s		
<b>20</b>	133,9	129,4	131,2	130,9	132,9	128,5	165,6	32,5	135,4	133,3	
	-	-	8,07 1H, dd J=7,6; 1,5 Hz	7,77 1H, dt J=7,6; 1,2 Hz	7,83 1H, dt J=7,6; 1,6 Hz	7,62 1H, dd J=7,6; 0,8 Hz	-	4,78 2H, s	-	7,97 1H, s	

\* Esterové skupiny látky **14**: 4,03 (2H; q; J=7,1 Hz)/ 61,1 (**11**); 1,02 (3H; t; J=7,1 Hz)/ 13,5 (**12**); 4,17 (2H; q; J=7,1 Hz)/ 61,4 (**13**); 1,11 (3H; t; J=7,1 Hz)/ 13,6 (**14**)



**Tabulka XI:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) pro makrocykly a inermediaty **6-7, 22-32** v DMSO- $d_6$ .

	Lát.	pozice	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
amin	<b>22<sup>a</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,84 1H,d J=8,4 Hz	7,31 1H,dt J=7,7; 1,5 Hz	6,57 1H,t J=7,5 Hz	7,77 1H,dd J=6,5; 1,0 Hz	–	5,47 2H,s	–	8,74 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,7	116,6	134,4	114,9	130,9	167,1	57,1	142,5	126,3	135,5
	<b>25<sup>b</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,83 1H,d J=8,2 Hz	7,30 1H,dt J=7,7; 1,5 Hz	6,55 1H,t J=7,5 Hz	7,72 1H,d J=7,8 Hz	–	5,44 2H,s	–	8,71 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,7	116,7	134,4	114,9	130,9	167,1	57,2	142,6	126,2	135,5
	<b>29<sup>c</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,83 1H,d J=8,3 Hz	7,28 1H,dt J=7,7; 1,3 Hz	6,52 1H,t J=7,5 Hz	7,72 1H,d J=7,9 Hz	–	5,43 2H,s	–	8,74 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,7	116,7	134,4	114,9	130,9	167,1	57,2	142,6	126,2	135,4
ester	<b>24<sup>d</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,84 1H,d J=8,3 Hz	7,31 1H,dt J=7,7; 1,4 Hz	6,57 1H,t J=7,5 Hz	7,77 1H,m	–	5,49 2H,s	–	8,74 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,7	116,6	134,4	114,9	130,9	167,1	57,1	142,5	126,3	135,5
	<b>26<sup>e</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,82 1H,d J=8,4 Hz	7,29 1H,dt J=7,7; 1,2 Hz	6,54 1H,t J=7,5 Hz	7,78 1H,m	–	5,43 2H,s	–	8,72 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,6	116,6	134,4	114,9	130,9	167,0	57,1	142,6	126,2	135,4
	<b>30<sup>f</sup></b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	6,83 1H,d J=8,4 Hz	7,29 1H,dt J=7,6; 1,2 Hz	6,55 1H,t J=7,5 Hz	7,76 1H, m	–	5,43 2H,s	–	8,72 1H, s	–
		$\delta_{\text{C}}$	108,4	151,6	116,6	134,4	114,9	130,9	167,1	57,1	142,6	126,1	135,4
azid	<b>6</b>	$\delta_{\text{H}}$	–	–	7,48 1H,d J=8,0 Hz	7,70 1H,dt J=8,3; 1,5 Hz	7,34 1H,t J=7,6 Hz	7,87 1H,dd J=7,7; 1,3 Hz	–	5,51 2H,s	–	8,75 1H, s	–
$\delta_{\text{C}}$		122,2	139,2	120,9	133,8	125,0	131,3	164,4	58,1	142,0	126,5	135,5	

	<b>23</b>	$\delta_H$	–	–	7,47 1H,d J=8,1 Hz	7,71 1H,m	7,33 1H,t J=7,6 Hz	7,85 1H,dd J=7,8; 1,4 Hz	-	5,52 2H,s	-	8,75 1H, s	–
		$\delta_C$	122,2	139,2	120,9	133,8	125,1	131,3	164,4	58,1	141,8	126,5	135,3
	<b>27</b>	$\delta_H$	–	–	7,45 1H,d J=8,0 Hz	7,68 1H,t J=8,3; Hz	7,30 1H,t J=7,6 Hz	7,85 1H,m	-	5,46 2H,s	-	8,74 1H, s	–
		$\delta_C$	122,1	139,2	120,8	133,8	125,0	130,8	164,2	58,0	142,1	126,4	135,4
	<b>31</b>	$\delta_H$	–	–	7,45 1H,d J=7,8 Hz	7,68 1H,m	7,30 1H,t J=7,5 Hz	7,85 1H, m	-	5,46 2H,s	-	8,74 1H, s	–
		$\delta_C$	121,1	139,2	120,8	133,8	125,0	130,8	164,2	58,0	142,1	126,4	135,4
makrocykl	<b>7</b>	$\delta_H$	–	–	7,65 1H,dd J=7,7 0,6 Hz	7,90 1H,dt J=7,7; 1,5 Hz	7,84 1H,dt J=7,5; 0,9 Hz	8,15 1H,ddJ=7,6; 1,4 Hz	–	5,22 2H,s	–	8,44 1H, s	–
		$\delta_C$	127,0	135,5	127,3	133,7	130,6	131,5	165,0	58,1	141,4	127,1	–
	<b>28</b>	$\delta_H$	–	–	7,67 1H,d, J=7,8 Hz	7,89 1H,dt J=7,7; 1,4 Hz	7,81 1H,dt, J=7,6; 0,8 Hz	8,11 1H,dd J=7,7; 1,3 Hz	–	5,23 2H,s	–	8,37 1H, s	–
		$\delta_C$	127,0	134,9	126,1	133,5	130,5	131,0	165,1	58,5	141,7	126,6	–
	<b>32</b>	$\delta_H$	–	–	7,67 1H,d, J=7,7 Hz	7,82 1H,dt J=7,7; 1,4 Hz	7,73 1H,dt, J=7,5; 0,7 Hz	7,94 1H,dd J=7,7; 1,4 Hz	–	5,24 2H,s	–	8,21 1H, s	–
		$\delta_C$	126,7	134,9	126,1	133,3	130,6	130,9	165,1	58,5	141,4	125,8	–

	Lát	Pozice	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
amin	22 <sup>a</sup>	$\delta_H$	–	8,03 1H,dd J=7,6; 1,3 Hz	7,79 1H,dt J=8,1 1,3 Hz	7,90 1H,dt J=7,7; 1,5 Hz	7,76 1H,d J=7,8Hz	–	–	–	–	–	–	
		$\delta_C$	126,5	130,8	130,3	133,5	126,8	164,3	–	–	–	–	–	
	25 <sup>b</sup>	$\delta_H$	–	8,03 1H,dd J=8,0; 1,3 Hz	7,78 1H,m	7,80 1H,dt J=7,7; 1,4 Hz	7,76 1H,m	–	–	–	–	–	–	
		$\delta_C$	127,0	130,8	130,3	133,4	126,8	166,6	–	–	–	–	–	
	29 <sup>c</sup>	$\delta_H$	–	g	H	i	j	–	–	–	–	–	–	–
		$\delta_C$	126,9	g	h	i	j	164,7	–	–	–	135,4	126,2	
ester	24 <sup>d</sup>	$\delta_H$	–	8,03 1H,d J=7,4; 1,5 Hz	7,79 1H,m	7,90 1H,d J=7,7; 1,2 Hz	7,76 1H,m	–	4,79 2H,d J=2,4 Hz	–	3,59 1H,t J=2,4 Hz	–	–	
		$\delta_C$	126,5	130,8	130,3	133,5	126,8	164,3	53,0	78,3	77,6	–	–	
	26 <sup>e</sup>	$\delta_H$	–	8,05 1H,d, J=7,6 Hz	7,77 1H,m	7,88 1H,m	7,77 1H,m	–	4,79 2H,d J=2,2 Hz	–	3,60 1H,t J=2,1 Hz	–	–	
		$\delta_C$	126,4	130,8	130,4	133,4	126,8	164,2	53,0	78,3	77,7	133,4	126,9	
	30 <sup>f</sup>	$\delta_H$	–	l	m	n	o	–	4,79 2H,d J=2,4 Hz	–	3,59 1H,t J=2,4 Hz	–	–	
		$\delta_C$	126,3	l	m	n	o	164,2	53,0	78,3	77,7	135,4	126,9	
azid	6	$\delta_H$	–	8,03 1H,dd J=7,7; 1,2Hz	7,79 1H,m	7,90 1H,m	7,76 1H,dd J=7,9; 0,6 Hz	–	4,78 2H,d J=2,4 Hz	–	3,61 1H,t J=2,4 Hz	–	–	
		$\delta_C$	126,4	130,8	130,4	133,6	126,8	164,2	53,0	78,3	77,6	–	–	
	23	$\delta_H$	–	8,00 1H,dd J=7,6; 1,3Hz	7,73 1H,m	7,81 1H,dt J=7,7; 1,5 Hz	7,69 1H,dd J=7,8; 0,7 Hz	–	–	–	–	–	–	
		$\delta_C$	128,7	130,6	130,2	132,6	126,7	–	–	–	–	–	–	
	27	$\delta_H$	–	8,05 1H,ddJ=7,7; 1,2 Hz	7,78 1H,m	7,89 1H,m	7,76 1H,m	–	4,79 2H,d J=2,4 Hz	–	3,60 1H,t J=2,4 Hz	–	–	
		$\delta_C$	126,4	130,8	130,3	133,5	126,8	164,4	53,0	78,3	77,6	135,4	126,9	

	<b>31</b>	$\delta_H$	–	q	r	s	t	–	4,77 2H,d J=2,4 Hz	-	3,59 1H,t J=2,5 Hz	–	–
		$\delta_C$	126,9	q	r	s	t	164,2	53,0	78,3	77,7	–	–

	compd	Position	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
amin	<b>25<sup>b</sup></b>	$\delta_H$	8,01 1H,dd J=7,9; 1,3 Hz	7,78 1H,m	7,80 1H,m	7,76 1H,m	–	–	–	–	–	–	–
		$\delta_C$	130,8	130,3	133,4	126,8	166,6	–	–	–	–	–	–
	<b>29<sup>c</sup></b>	$\delta_H$	g	h	i	j	–	5,28	–	8,38	–	–	g, k
		$\delta_C$	g	h	i	j	164,7	58,5	141,5	126,6	135,4	126,9	g, k
ester	<b>26<sup>e</sup></b>	$\delta_H$	8,02 1H,d, J=7,4 Hz	7,88 1H,m	7,88 1H,m	7,77 1H,m	–	5,36	–	8,55	–	–	–
		$\delta_C$	130,8	130,3	133,4	126,8	164,7	58,3	141,5	126,4	–	–	–
	<b>30<sup>f</sup></b>	$\delta_H$	l	m	n	o	–	5,35	–	8,55	–	–	l, p
		$\delta_C$	l	m	n	o	164,7	58,3	141,5	126,3	135,4	126,9	l, p
azid	<b>27</b>	$\delta_H$	8,01 1H,dd J=7,6; 0,9 Hz	7,76 1H,m	7,89 1H,m	7,76 1H,m	–	5,34	–	8,64	–	–	–
		$\delta_C$	130,8	130,2	134,4	126,8	164,7	58,2	141,5	126,4	–	–	–
	<b>31</b>	$\delta_H$	q	r	s	t	–	5,46	–	8,74	–	–	q, u
		$\delta_C$	q	r	s	t	164,2	58,2	142,1	126,4	135,4	126,9	q, u

<sup>a</sup> 6,76 (NH<sub>2</sub>)

<sup>b</sup> 6,74 (NH<sub>2</sub>)

<sup>c</sup> 6,76 (NH<sub>2</sub>)

<sup>d</sup> 6,76 (NH<sub>2</sub>)

<sup>e</sup> 6,74 (NH<sub>2</sub>)

<sup>f</sup> 6,74 (NH<sub>2</sub>)

<sup>g</sup> 8,01-8,05/130,8; 130,8; 130,8

<sup>h</sup> 7,74-7,78/ 130,3; 130,3 or 130,2 (+C(34)H)

<sup>i</sup> 7,80-7,88/133,3; 133,3;133,3 (+C(35)H)

<sup>j</sup> 7,74-7,78/126,8; 126,8 or 126,7 (+C(36)H)

<sup>k</sup> -/164,7 (37); 5,31/58,3 (38); -/141,3 (39); 8,54/126,5 (40)

<sup>l</sup> 8,01-8,06/130,8; 130,8 or 130,7

<sup>m</sup> 7,73-7,79/ 130,4; 130,3; 130,2 (+C(34)H)

<sup>n</sup> 7,84-7,94/133,5; 133,4 or 133,3 (+C(35)H)

<sup>o</sup> 7,73-7,79/126,8; 126,8 or 126,7 (+C(36)H)

<sup>p</sup> -/164,7 (37); 5,31/58,3 (38); -/141,5 (39); 8,53/126,3 (40)

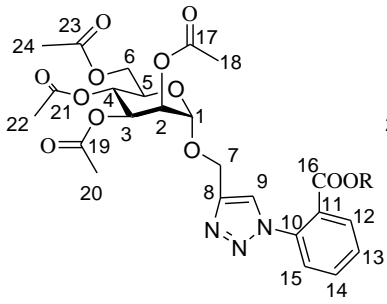
<sup>q</sup> 8,00-8,04/130,8; 130,8; 130,8

<sup>r</sup> 7,73-7,79/130,4; 130,3 or 130,3 (+C(34)H)

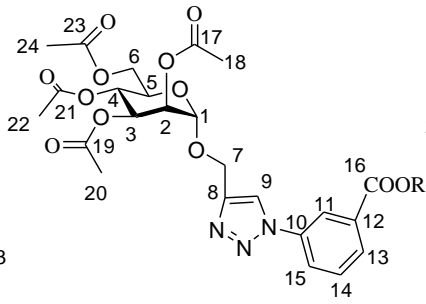
<sup>s</sup> 7,82-7,90/133,8; 133,6 or 133,3 (+C(35)H)

<sup>t</sup> 7,73-7,78/126,8; 126,8;126,8 (+C(36)H)

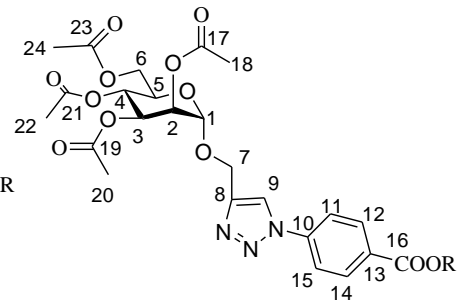
<sup>u</sup> -/164,2 (37); 5,46/58,2 (38); -/142,1 (39); 8,74/126,4 (40)



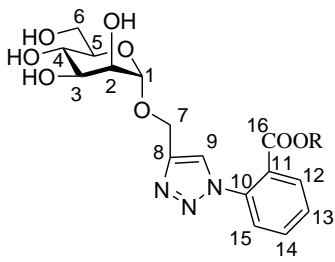
45a-e



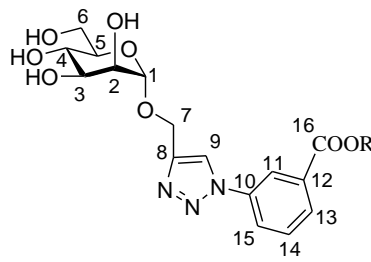
46a-e



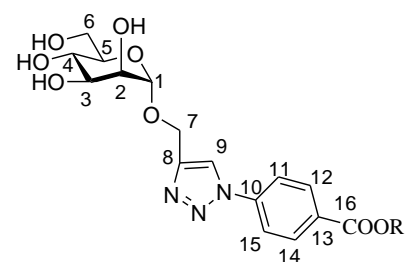
47a-e



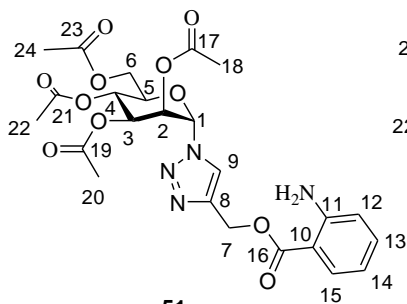
48a-e



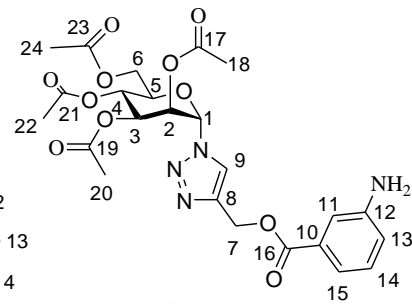
49a-e



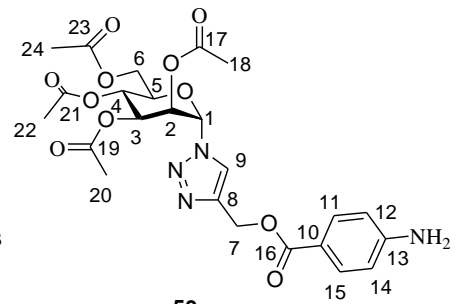
50a-e



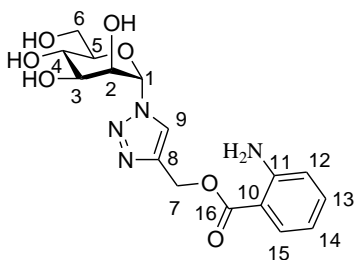
51



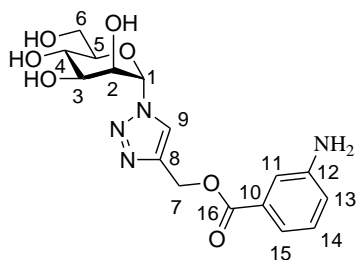
52



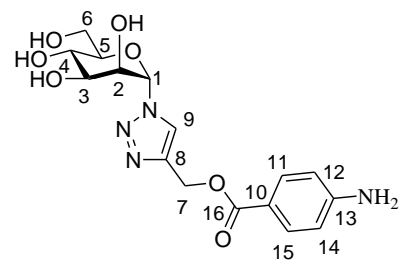
53



54



55



56



Tabulka XII:  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **45 a-e** v  $\text{CDCl}_3$ .

C	45a $\text{CDCl}_3$				45b $\text{CDCl}_3$				45c $\text{CDCl}_3$				45d $\text{CDCl}_3$				45e $\text{CDCl}_3$			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	97,0	5,02	1, d	1,29	97,1	5,03	1, d	1,47	97,1	5,02	1, d	1,45	97,1	5,02	1, d	1,50	96,2	4,98	1, d	1,59
2	69,5	5,27	1, dd	3,07; 1,76	69,4	5,27	1, dd	3,25; 1;72	69,4	5,27	1, dd	3,06; 1,84	69,5	5,28	1, dd	3,05; 1,79	69,5	5,18	1, dd	3,08; 1,76
3	69,0	5,35	1, dd	10,09; 3,59	69,0	5,35	1, dd	9,99; 3,51	69,0	5,35	1, dd	9,93; 3,44	69,0	5,35	1, dd	10,38 ;3,91	69,0	5,37	1, dd	10,05; 3,22
4	66,1	5,32	1, dd	10,07; 9,43	66,1	5,31	1, t	9,96	66,1	5,33	1, dd	10,33; 9,46	66,1	5,34	1, t	10,17 9,49	66,1	5,31	1, dd	10,02; 9,41
5	68,8	4,10- 4,14	1, m	-	68,8	4,10- 4,15	1, m	-	68,8	4,09- 4,17	1, m	-	68,8	4,09- 4,16	1, m	-	68,8	4,10- 4,15	1, m	-
6	62,4	4,32	1, dd	12,38; 5,31	62,4	4,32	1, dd	12,38 5,36	62,4	4,31	1, dd	12,34; 5,32	62,4	4,32	1, dd	12,29 5,24	62,4	4,28	1, dd	12,14; 4,86
		4,15	1, dd	12,35; 1,87		4,11- 4,18	1, m	-		4,09- 4,2	1, m	-		4,09- 4,2	1, m	-		4,17	1, dd	12,14; 2,26
7	61,0	4,96	1, d	12,33	61,0	4,96	1, d	12,21	61,1	4,95	1, d	12,31	61,1	4,95	1, d	12,32	60,6	4,96	1, d	12,19
		4,79	1, d	12,35		4,77	1, d	12,22		4,77	1, d	12,31		4,78	1, d	12,33		4,85	1, d	12,77
8	143,2	-	-	-	143,1	-	-	-	143,2	-	-	-	143,2	-	-	-	143,0	-	-	-
9	125,0	7,88	1, s	-	125,1	7,87	1, s	-	125,0	7,87	1, s	-	125,0	7,87	1, s	-	125,3	7,93	1, s	-
10	136,7	-	-	-	136,0	-	-	-	136,0	-	-	-	136,1	-	-	-	136,0	-	-	-
11	127,4	-	-	-	128,0	-	-	-	127,9	-	-	-	127,8	-	-	-	127,2	-	-	-
12	131,3	8,03	1, dd	7,73; 1,22	131,4	8,04	1, dd	7,68; 1,43	131,3	8,03	1, dd	7,71; 1,44	131,3	8,03	1, dd	7,72; 1,44	131,9	8,11	1, dd	7,71; 1,43
13	130,3	7,62	1, dt	7,62; 1,13	130,1	7,62	1, dt	7,60; 1,21	130,0	7,61	1, dt	7,58; 1,20	130,1	7,62	1, dt	7,61; 1,24	130,3	7,65	1, dt	7,60; 0,97
14	132,8	7,69	1, dt	7,73; 1,54	132,7	7,68	1, dt	7,65; 1,47	132,6	7,68	1, dt	7,68; 1,56	132,7	7,69	1, dt	7,70; 1,59	133,1	7,71	1, dt	7,67; 1,48
15	126,9	7,53	1, dd	7,61; 0,55	126,9	7,51	1, dd	7,76; 1,11	127,0	7,51	1, dd	7,79; 0,98	127,1	7,52	1, dd	7,76; 1,00	127,1	7,57	1, dd	7,18; 0,51
16	165,4	-	-	-	165,0	-	-	-	165,0	-	-	-	165,0	-	-	-	166,3	-	-	-
17	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	171,0	-	-	-	170,8	-	-	-

18	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,16	3, s	-	20,7	2,15	3, s	-	20,8	2,16	3, s	-	20,8	2,16	3, s	-			
19	170,7	-	-,	-	170,7	-	-,	-	170,7	-	-,	-	170,7	-	-,	-	171,0	-	-,	-			
20	20,7	1,97	3, s	-	20,7	1,97	3, s	-	20,6	1,97	3, s	-	20,6	1,98	3, s	-	20,7	1,99	3, s	-			
21	169,7	-	-,	-	169,8	-	-,	-	169,7	-	-,	-	169,7	-	-,	-	169,7	-	-,	-			
22	20,7	2,03	3, s	-	20,8	2,03	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,04	3, s	-			
23	169,9	-	-,	-	169,9	-	-,	-	169,8	-	-,	-	169,8	-	-,	-	170,1	-	-,	-			
24	20,9	2,11	3, s	-	20,9	2,11	3, s	-	20,9	2,11	3, s	-	20,9	2,11	3, s	-	21,0	2,12	3, s	-			
R	52,6	3,73	3, s	-	61,8	4,32	2, q	7,14	65,6	4,13	2,t	6,69	65,9	4,12	2,t	6,77							
					13,9	1,42	3, t	7,13	30,3	1,51	2, tt td	14,64; 6,73	31,7	1,54	2, tt q	13,12 6,48							
									19,0	1,28	2, qt	14,56; 7,33	29,1	1,2- 1,3	10,m	-							
									13,6	0,89	3, t	7,37	29,1										
													28,3										
													25,8										
													22,6										
												14,1	0,87	3,t	6,82								

**Tabulka XIII:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **46 a-e** v  $\text{CDCl}_3$ .

C	46a $\text{CDCl}_3$				46b $\text{CDCl}_3$				46c $\text{CDCl}_3$				46d $\text{CDCl}_3$				46e $\text{CDCl}_3$			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	97,0	5,00	1, d	1,34	97,0	5,01	1, d	1,43	97,0	5,01	1, d	1,49	97,0	5,02	1, d	1,34	97,0	5,03	1, d	1,35
2	69,4	5,28	1, dd	3,23; 1,52	69,4	5,28	1, dd	3,13; 1,65	69,4	5,28	1, dd	3,10; 1,66	69,4	5,28	1, dd	3,03; 1,73	69,4	5,29	1, dd	2,92; 1,81
3	69,0	5,35	1, dd	9,89; 3,23	69,0	5,35	1, dd	9,86; 3,20	69,0	5,35	1, dd	9,86; 3,30	69,0	5,36	1, dd	9,89; 3,25	69,0	5,37	1, dd	9,93; 3,25
4	66,3	5,32	1, m	-	66,1	5,32	1, dd	10,64 9,38	66,1	5,31	1, dd	10,87; 9,37	66,1	5,31	1, dd	9,63; 9,45	66,0	5,32	1, dd	9,67; 9,35
5	68,8	4,08- 4,11	1, m	-	68,84	4,08- 4,12	1, m	-	68,84	4,08- 4,12	1, m	-	68,84	4,08- 4,17	1, m	-	68,75	4,10- 4,13	1, m	-
6	62,4	4,31	1, dd	12,17; 5,12	62,4	4,31	1, dd	12,34 5,31	62,4	4,31	1, dd	12,45; 5,43	62,4	4,32	1, dd	12,47 5,44	62,4	4,32	1, dd	12,12; 5,03
		4,14	1, dd	11,29; 2,36		4,11	1, dd	13,11 2,79		4,14	1, dd	12,86; 2,38		4,11	1, dd	12,53 1,95		4,15	1, dd	12,75; 2,38
7	61,0	4,95	1, d	12,44	60,9	4,95	1, d	12,43	60,9	4,95	1, d	12,44	60,9	4,95	1, d	12,42	60,8	4,98	1, d	12,47
		4,78	1, d	12,45		4,79	1, d	12,44		4,79	1, d	12,45		4,79	1, d	12,41		4,81	1, d	12,46
8	144,5	-	-	-	144,4	-	-	-	144,4	-	-	-	144,5	-	-	-	144,5	-	-	-
9	121,3	8,11	1, s	-	121,3	8,11	1, s	-	121,3	8,11	1, s	-	121,3	8,10	1, s	-	121,7	8,17	1, s	-
10	137,0	-	-	-	137,0	-	-	-	137,0	-	-	-	137,0	-	-	-	137,0	-	-	-
11	121,2	8,38	1, s	-	121,3	8,38	1, s	-	121,3	8,37	1, s	-	121,2	8,37	1, s	-	121,2	8,45	1, s	-
12	132,0	-	-	-	132,3	-	-	-	132,4	-	-	-	132,4	-	-	-	131,2	-	-	-
13	129,8	8,13	1, d	7,98	129,9	8,14	1, d	7,87	129,9	8,13	1, d	7,89	129,8	8,13	1, d	7,83	130,1	8,20	1, d	7,81
14	130,0	7,64	1, t	7,94	129,9	7,63	1, t	7,94	130,0	7,63	1, t	7,95	130,0	7,63	1, t	7,95	130,3	7,68	1, dd	10,04; 5,86
15	124,9	8,03	1, dd	8,09; 1,23	124,8	8,01	1,ddd	8,04; 2,11; 0,91	124,3	8,01	1,ddd	8,04; 2,12; 0,91	124,8	8,01	1,dd	8,09; 1,25	125,5	8,10	1, dd	7,97; 1,42
16	165,2	-	-	-	165,2	-	-	-	165,3	-	-	-	165,3	-	-	-	170,7	-	-	-
17	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	169,9	-	-	-

18	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,02	3, s	-	20,7	2,16	3, s	-
19	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,0	-	-	-
20	20,6	1,98	3, s	-	20,6	1,98	3, s	-	20,7	1,98	3, s	-	20,7	1,98	3, s	-	20,6	1,99	3, s	-
21	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,3	-	-	-
22	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,04	3, s	-	20,6	2,04	3, s	-
23	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	169,7	-	-	-
24	20,9	2,12	3, s	-	20,9	2,12	3, s	-	20,9	2,12	3, s	-	20,9	2,10	3, s	-	20,8	2,12	3, s	-
R	52,6	3,97	3, s	-	61,6	4,43	2,q	7,14	65,5	4,38	2,t	6,68	65,8	4,37	2, t	6,79				
					14,3	1,43	3, t	7,14	30,7	1,78	2, tt	14,57, 6,74	31,8	1,83- 1,75	2, m	-				
									19,2	1,48	2, qt	14,70, 7,38	29,2	1,21- 1,48	10, m	-				
									13,7	0,99	3, t	7,39	29,2							
													28,7							
													26,0							
													22,6							
												14,1	0,88	3, t	6,75					

**Tabulka XIV :**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **47 a-e** v  $\text{CDCl}_3$ .

C	47a $\text{CDCl}_3$				47b $\text{CDCl}_3$				47c $\text{CDCl}_3$				47d $\text{CDCl}_3$				47e $\text{CDCl}_3$			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	97,0	5,01	1, d	1,33	97,01	5,01	1, d	1,53	97,0	5,01	1, d	1,41	97,0	5,01	1, d	1,20	97,1	5,02	1, d	1,34
2	68,9	5,28	1, dd	3,01; 1,61	69,4	5,28	1, dd	3,15; 1,65	69,4	5,28	1, dd	3,02; 1,62	69,4	5,28	1, dd	2,90; 1,50	69,4	5,29	1, dd	2,95; 1,75
3	69,0	5,35	1, dd	9,79; 3,25	69,0	5,36	1, dd	9,79; 3,23	69,0	5,36	1, dd	9,86; 3,29	69,0	5,35	1, dd	9,87; 3,26	68,9	5,36	1, dd	9,92; 3,19
4	66,0	5,31	1, dd	9,56; 9,17	66,1	5,31	1, dd	9,46; 9,19	66,1	5,31	1, dd	9,59; 9,12	66,1	5,32	1, dd	9,78; 9,10	66,0	5,32	1, d	9,57; 9,17
5	69,4	4,07- 4,15	1, m	-	68,9	4,08- 4,12	1, m	-	68,9	4,07- 4,12	1, m	-	68,9	4,08- 4,12	1, m	-	69,0	4,08- 4,13	1, m	-
6	62,4	4,30	1, dd	12,18; 5,16	62,4	4,31	1, dd	12,17; 5,16	62,4	4,30	1, dd	12,14; 5,11	62,4	4,31	1, dd	12,10; 5,08	62,4	4,31	1, dd	12,13; 5,13
		4,14	1, dd	12,26; 2,48		4,14	1, dd	12,23; 2,48		4,14	1, dd	12,29; 2,48		4,14	1, dd	12,31; 2,45		4,15	1, dd	12,30; 2,48
7	61,0	4,95	1, d	12,52	61,0	4,95	1, d	12,51	61,0	4,95	1, d	12,51	61,0	4,95	1, d	12,48	60,9	4,99	1, d	12,66
		4,78	1, d	12,55		4,79	1, d	12,51		4,78	1, d	12,51		4,79	1, d	12,52		4,81	1, d	12,66
8	144,7	-	-	-	144,7	-	-	-	144,7	-	-	-	144,7	-	-	-	144,6	-	-	-
9	121,0	8,11	1, s	-	121,0	8,11	1, s	-	121,0	8,11	1, s	-	121,0	8,11	1, s	-	121,2	8,18	1, s	-
10	139,9	-	-	-	139,9	-	-	-	139,8	-	-	-	139,8	-	-	-	140,3	-	-	-
11	120,0	7,87	1, d	8,79	120,0	7,87	1, d	8,67	120,0	7,86	1, d	8,75	121,0	7,87	1, d	8,74	120,1	7,92	1, d	8,74
12	131,0	8,22	1, d	8,77	131,3	8,22	1, d	8,68	131,3	8,21	1, d	8,75	131,3	8,21	1, d	8,74	131,2	8,29	1, d	8,76
13	130,4	-	-	-	130,8	-	-	-	130,8	-	-	-	130,8	-	-	-	130,0	-	-	-
14	131,0	8,22	1, d	8,77	131,3	8,22	1, d	8,68	131,3	8,21	1, d	8,75	131,3	8,21	1, d	8,74	131,2	8,29	1, d	8,76
15	120,0	7,87	1, d	8,79	120,0	7,87	1, d	8,67	120,0	7,86	1, d	8,75	121,0	7,87	1, d	8,74	120,1	7,92	1, d	8,74
16	165,8	-	-	-	165,4	-	-	-	165,4	-	-	-	165,4	-	-	-	169,3	-	-	-
17	170,0	-	-	-	170,1	-	-	-	170,0	-	-	-	170,0	-	-	-	170,1	-	-	-
18	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,16	3, s	-	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,15	3, s	-	20,8	2,16	3, s	-
19	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-	170,7	-	-	-
20	20,6	1,98	3, s	-	20,7	1,99	3, s	-	20,6	1,98	3, s	-	20,7	1,98	3, s	-	20,7	1,99	3, s	-

21	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-	169,7	-	-	-
22	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,04	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,03	3, s	-	20,7	2,04	3, s	-
23	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	169,9	-	-	-	170,0	-	-	-
24	20,8	2,11	3, s	-	20,9	2,12	3, s	-	20,8	2,11	3, s	-	20,8	2,11	3, s	-	20,9	2,12	3, s	-
R	52,4	3,96	3, s	-	61,4	4,43	2, q	7,12	65,3	4,36	2, t	6,64	65,6	4,35	2, t	6,72				
					14,3	1,43	3, t	7,13	30,7	1,78	2, m	-	31,8	1,82- 1,75	2, m	-				
									19,2	1,49	2, qd	14,68 7,38	29,2	1,50- 1,40	2, m	-				
									13,7	0,99	3, t	7,39	29,2	1,20- 1,40	8, m	-				
													28,7							
													26,0							
													22,6							
													14,1	0,88	3, t	6,77				

**Tabulka XV:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **51-53** v  $\text{CDCl}_3$ .

C	51 $\text{CDCl}_3$				52 $\text{CDCl}_3$				53 $\text{CDCl}_3$			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	83,6	6,00	1, d	2,62	83,6	5,99	1, d	2,60	83,6	5,99	1, d	2,48
2	68,3	5,97	1,dd	3,37; 2,88	68,3	5,96	1,dd	3,30; 2,76	68,3	5,97	1,dd	3,36; 2,68
3	68,7	5,92	1, dd	8,77; 3,64	68,7	5,91	1, dd	8,78; 3,60	68,7	5,92	1, dd	8,80; 3,57
4	66,1	5,36	1, t	8,91	66,1	5,36	1, t	8,89	66,1	5,36	1, t	8,99
5	72,3	3,91	1, ddd	8,83; 5,82; 2,39	72,2	3,90	1, ddd	8,90; 5,83; 2,38	72,2	3,90	1, ddd	9,05; 5,94; 2,38
6	61,5	4,36	1, dd	12,50; 5,59	61,5	4,35	1, dd	12,53; 5,44	61,5	4,35	1, dd	12,49; 5,62
		4,06	1, dd	12,48; 2,37		4,05	1, dd	12,38; 2,12		4,05	1, dd	12,47; 2,33
7	57,2	5,46	2, s	-	57,7	5,47	2, s	-	57,2	5,45	2, s	-
8	144,1	-	-	-	146,5	-	-	-	144,2	-	-	-
9	124,1	7,86	1, s	-	124,3	7,87	1, s	-	124,3	7,86	1, s	-
10	110,1	-	-	-	130,4	-	-	-	118,9	-	-	-
11	150,7	-	-	-	115,8	7,34	1, s	-	131,9	7,24	1, d	7,41
12	116,7	7,17	1, d	7,59; 2,89	143,8	-	-	-	113,8	6,62	1, d	8,71
13	134,5	7,25	1, ddd	7,56; 7,24; 2,29	119,8	6,85	1, d	7,97; 1,42	151,2	-	-	-
14	116,3	6,64	1, dd	8,42; 7,64	129,3	7,20	1, t	7,81	113,8	6,62	1, d	8,71
15	131,3	7,85	1, dd	7,71; 1,98	119,7	7,42	1, dd	7,72; 1,15	131,9	7,24	1, d	7,41
16	167,7	-	-	-	166,5	-	-	-	166,3	-	-	-
17	169,6	-	-	-	169,6	-	-	-	169,6	-	-	-
18	20,7	2,04	3, s	-	20,7	2,05	3, s	-	20,7	2,07	3, s	-
19	169,3	-	-	-	169,3	-	-	-	169,3	-	-	-
20	20,6	2,01	3, s	-	20,6	2,03	3, s	-	20,6	2,05	3, s	-
21	169,6	-	-	-	169,6	-	-	-	170,5	-	-	-
22	20,6	2,04	3, s	-	20,6	2,05	3, s	-	20,6	2,06	3, s	-
23	170,5	-	-	-	170,5	-	-	-	169,6	-	-	-
24	20,7	2,15	3, s	-	20,7	2,17	3, s	-	20,7	2,17	3, s	-
NH <sub>2</sub>	-	5,46	2, s	-	-	5,47	2, s	-	-	5,47	2, s	-

**Tabulka XVI:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **48 a-e**.

C	48a CD <sub>3</sub> OD				48b CD <sub>3</sub> OD				48c DMSO				48d DMSO				48e CD <sub>3</sub> OD			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	100,7	4,89	1, d	1,37	100,6	4,79	1, d	1,07	99,2	4,80	1, d	1,60	99,2	4,79	1, d	1,59	100,5	4,88	1, d	1,59
2	72,1	3,78	1, dd	3,05 1,56	72,0	3,82	1, dd	3,29 1,68	70,1	4,64- 4,60	1, m	-	70,1	4,63	1, dd	3,12 1,60	72,1	3,81	1, dd	3,31 1,75
3	72,6	3,69- 3,50	1, m	-	72,4	3,75- 3,65	1, m	-	70,9	3,70	1, dd	11,19 6,06	70,9	3,43	1, dd	9,03 3,38	72,5	3,72	1, dd	8,75 3,15
4	68,7	3,60- 3,55	1, m	-	68,7	3,63- 3,55	1, m	-	66,9	3,64	1, m	9,46	66,9	3,62- 3,48	1, m	-	68,6	3,63	1, t	9,28
5	75,1	3,60- 3,55	1, m	-	75,0	3,63- 3,55	1, m	-	74,2	3,46	1, m	-	74,2	3,62- 3,48	1, m	-	75,0	3,59	1, m	-
6	63,1	3,84	1, dd	12,42 1,05	62,8	3,84	1, dd	11,62 1,16	61,3	4,62	1, m	-	61,2	4,68	1, d	11,40	62,7	3,84	1, dd	11,82 2,20
		3,69	1, dd	12,35 4,82		3,6- 3,7	1, m	-		3,62- 3,48	1, m	-		3,75	1, d	10,24 4,07				
7	60,5	4,86	1, d	14,02	60,7	4,71	1, d	12,41	58,9	4,78	1, d	12,31	58,9	4,75	1, d	12,31	60,6	4,86	1, d	10,15
		4,72	1, d	12,42		4,59	1, d	12,36		4,75	1, d	12,31		4,60	1, d	12,31		4,75	1, d	12,59
8	145,0	-	-	-	144,9	-	-	-	143,8	-	-	-	143,8	-	-	-	144,9	-	-	-
9	126,8	8,30	1, s	-	126,9	8,34	1, s	-	126,3	8,57	1, s	-	126,3	8,57	1, s	-	127,0	8,24	1,s	-
10	138,0	-	-	-	138,1	-	-	-	135,1	-	-	-	135,2	-	-	-	138,1	-	-	-
11	129,8	-	-	-	129,8	-	-	-	127,5	-	-	-	127,5	-	-	-	129,8	-	-	-
12	130,6	7,97	1, dd	7,70 1,19	130,6	7,93	1, dd	7,61 1,18	130,4	7,92	1, dd	7,71 1,55	130,4	7,92	1, dd	7,71 1,55	130,7	7,69	1,ddd	7,63 2,71 0,47
13	130,2	7,66	1, dt	7,19 0,74	130,1	7,70	1, m	-	130,0	7,70	1, m	-	130,0	7,69	1, m	-	130,1	7,55- 7,40	1, m	-
14	134,9	7,75	1, dt	7,70 1,32	134,9	7,80	1, dt	7,68 1,41	132,8	7,80	1, dt	7,67 1,58	132,8	7,80	1, dt	7,67 1,58	134,9	7,55- 7,40	1, m	-
15	126,2	7,58	1, d	7,82	126,3	7,70	1,m	-	125,5	7,70	1, m	-	125,4	7,72	1, m	-	126,3	7,55- 7,40	1, m	-



16	167,2	-	-	-	167,3		-	-	165,3	-	-	-	165,3	-	-	-	174,3	-	-	-
	53,1	3,65	3, s	-	61,16	4,05	2,q	7,11	64,8	4,01	2,t	6,51	65,2	4,26	2,t	6,51				
					13,53	1,00	3, t	7,08	29,7	1,40- 1,35	2, m	-	31,2	1,82- 1,78	2, m	-				
									18,6	1,40- 1,35	2, m	-	28,6	1,43- 1,20	10, m	-				
									13,8	0,85	3, t	7,30	28,5							
													28,0							
													25,1							
													22,0							
													13,9	0,84	3, t	6,63				

**Tabulka XVII:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **49 a-e**.

C	49a CD <sub>3</sub> OD				49b CD <sub>3</sub> OD				49c CD <sub>3</sub> OD				49d DMSO				49e CD <sub>3</sub> OD			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	101,0	4,92	1, d	1,79	101,0	4,92	1, d	1,80	101,0	4,92	1, d	1,65	99,2	4,79	1, d	1,70	100,9	4,93	1, d	1,64
2	72,1	3,84	1, dd	3,84 1,64	72,1	3,84	1, dd	3,33 1,71	72,1	3,83	1, dd	3,36 1,74	70,1	3,62	1, dd	3,04 1,49	72,1	3,84	1, d	1,97
3	72,5	3,76- 3,70	1, m	-	72,6	3,74- 3,67	1, m	-	72,5	3,71	1, dd	9,42 3,32	70,8	3,44	1,dd	10,01 3,61	72,5	3,73	1, dd	8,83 3,84
4	68,7	3,61	1, t	8,31	68,7	3,66- 3,58	1, m	-	68,7	3,65- 3,60	1, m	-	66,9	3,50- 3,36	1, t	7,58	68,6	3,66	1, t	9,60
5	75,1	3,63- 3,60	1, m	-	75,1	3,66- 3,58	1, m	-	75,1	3,65- 3,60	1, m	-	74,2	3,50- 3,36	1, m	-	75,1	3,61	1, m	-
6	63,1	3,87	1, dd	11,55 0,65	63,1	3,88	1, dd	11,67 1,39	63,1	3,87	1, dd	11,49 1,45	61,2	4,69	1, d	11,35	62,8	3,87	1, dd	11,27 1,92
		3,76- 3,70	1, m	-		3,74	1,dd	11,81 2,95		3,74	1, dd	12,46 5,99		3,48	1, d	12,52		3,76	1, dd	12,09 4,77
7	60,8	4,91	1, d	13,16	60,7	4,90	1, d	11,47	60,7	4,91	1, d	12,56	59,0	4,77	1, d	13,16	60,8	4,90	1, d	12,50
		4,76	1, d	12,47		4,76	1, d	12,46		4,76	1, d	12,46		4,64	1, d	12,45		4,76	1, d	12,47
8	146,6	-	-	-	146,6	-	-	-	146,5	-	-	-	144,9	-	-	-	146,3	-	-	-
9	123,7	8,67	1, s	-	123,7	8,68	1, s	-	123,7	8,64	1, s	-	122,6	8,97	1, s	-	123,3	8,58	1, s	-
10	138,6	-	-	-	138,6	-	-	-	138,6	-	-	-	136,8	-	-	-	141,4	-	-	-
11	122,2	8,46	1, t	1,71	122,2	8,44	1, t	1,81	122,2	8,42	1, t	1,93	120,2	8,43	1, t	1,76	122,3	8,36	1, t	1,77
12	133,3	-	-	-	133,3	-	-	-	133,6	-	-	-	131,5	-	-	-	138,0	-	-	-
13	130,7	8,11	1, dd	8,19 2,15	130,8	8,54- 8,13	1, m	-	130,7	8,07	1, dd	7,15 1,03	128,9	8,20	1, ddd	8,11 2,23 0,46	130,5	8,06	1,ddd	7,76 1,27 1,19
14	131,4	7,70	1, t	7,94	131,5	7,69	1, t	7,98	131,5	7,66	1, t	7,99	130,5	7,76	1, t	7,97	130,8	7,58	1, t	7,87
15	125,8	8,11	1, dd	8,09 1,23	125,8	8,54,- 8,13	1,m	-	125,8	8,06	1, m	-	124,5	8,05	1,dd	7,90 1,15	123,7	7,91	1,ddd	8,03 2,29 1,03
16	167,2	-	-	-	167,2	-	-	-	166,7	-	-	-	164,8	-	-	-	173,3	-	-	-

	53,1	3,96	3, s	-	60,7	4,4	2,q	7,15	66,6	4,39	2,t	6,59	65,2	4,32	2, t	6,60				
					14,6	1,41	3, t	7,11	30,9	1,74	2, m	-	31,1	1,81- 1,76	2, m	-				
									20,3	1,48	2, qd	15,11 8,01 6,94	28,6	1,42- 1,20	10, m	-				
									14,1	0,96	3, t	7,37	28,5							
													28,0							
													25,4							
													22,0							
													13,9	0,84	3, t	6,86				

**Tabulka XVIII:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **50 a-e**.

C	50a CD <sub>3</sub> OD				50b CD <sub>3</sub> OD				50c DMSO				50d DMSO				50e CD <sub>3</sub> OD			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	101,1	4,93	1, d	1,60	101,0	4,93	1, d	1,74	99,3	4,79	1, d	1,75	99,3	4,79	1, d	1,58	101,0	4,93	1, d	1,63
2	72,1	3,84	1, dd	3,31 1,73	72,0	3,84	1, dd	3,37 1,74	70,1	3,62	1, dd	3,28 1,68	70,1	3,62	1, dd	3,19 1,57	72,1	3,84	1, dd	3,34 1,71
3	72,5	3,71	1, dd	9,17 3,24	72,5	3,73- 3,69	1, m	-	70,8	3,5- 3,4	1, m	-	70,8	3,48- 3,45	1, m	-	72,5	3,72	1, dd	9,74 3,56
4	68,7	3,64	1, d	8,09	68,7	3,64	1, t	7,96	67,0	3,5- 3,4	1, m	-	67,0	3,42- 3,35	1, m	-	68,7	3,64	1, t	8,09
5	75,1	3,63- 3,63	1, m	-	75,1	3,63- 3,61	1, m	-	74,2	3,5- 3,4	1, m	-	74,2	3,42- 3,35	1, m	-	75,1	3,65- 3,60	1, m	-
6	63,0	3,87	1, dd	11,93 1,73	63,0	3,87	1, dd	11,73 1,74	61,3	3,70	1, dd	11,23 1,79	61,3	3,70	1, dd	11,21 1,43	63,0	3,87	1, dd	11,73 1,52
		3,74	1, dd	11,75 6,69		3,74	1, dd	11,76 5,83		3,49	1, dd	11,77 5,91		3,48	1, dd	12,40 5,29		3,74	1, dd	11,70 5,55
7	60,8	4,90	1, d	12,54	60,8	4,90	1, d	12,83	59,0	4,77	1, d	12,04	60,0	4,77	1, d	12,18	60,8	4,90	1, d	12,54
		4,76	1, d	12,51		4,76	1, d	12,53		4,64	1, d	12,54		4,64	1, d	12,52		4,76	1, d	12,48
8	146,7	-	-	-	146,7	-	-	-	145,1	-	-	-	145,2	-	-	-	146,4	-	-	-
9	123,6	8,68	1, s	-	123,6	8,69	1, s	-	122,5	9,00	1, s	-	122,5	8,97	1, s	-	123,6	8,65	1, s	-
10	141,6	-	-	-	141,5	-	-	-	139,7	-	-	-	139,8	-	-	-	140,5	-	-	-
11	121,2	8,00	1, d	8,84	121,2	8,01	1, d	8,95	119,8	8,10	1, d	8,40	119,9	8,10	1, d	9,03	120,9	7,93	1, d	7,92
12	132,4	8,20	1, d	8,86	132,3	8,21	1, d	8,95	130,9	8,15	1, d	8,51	130,9	8,15	1, d	8,96	132,3	8,18	1, d	8,69
13	131,6	-	-	-	131,9	-	-	-	129,5	-	-	-	129,6	-	-	-	136,1	-	-	-
14	132,4	8,20	1, d	8,86	132,3	8,21	1, d	8,95	130,9	8,15	1, d	8,51	130,9	8,15	1, d	8,96	132,3	8,18	1, d	8,69
15	121,2	8,00	1, d	8,84	121,2	8,01	1, d	8,95	119,8	8,10	1, d	8,40	119,9	8,10	1, d	9,03	120,9	7,93	1, d	7,92
16	167,4	-	-	-	166,8	-	-	-	164,8	-	-	-	164,8	-	-	-	171,1	-	-	-
R	53,0	3,94	3, s	-	60,7	4,40	2, q	7,12	64,7	4,31	2, t	6,52	65,7	4,30	2, t	6,56				
					14,6	1,41	3, t	7,13	30,2	1,72	2, td	14,7 6,5	31,2	1,79	2, m	-				
									18,7	1,44	2, m	-	28,6	1,75-	10, m	-				

									13,6	0,94	3, t	7,39	28,5	1,68						
													28,1							
													25,4							
													22,0							
													13,9	0,88	3, t	6,77				

**Tabulka XIX:**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data ( $\delta$ , ppm) glykosidů **54-56**.

C	54 CD <sub>3</sub> OD				55 CD <sub>3</sub> OD				56 CD <sub>3</sub> OD			
	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	nH,	J [Hz]
1	88,4	6,04	1, d	2,78	88,5	6,04	1, d	2,70	88,4	6,04	1, d	2,77
2	70,1	4,69	1, t	3,13	70,1	4,69	1, dd	3,13	70,1	4,69	1, t	3,14
3	72,6	4,09	1, dd	8,56; 3,31	72,6	4,07	1, dd	8,50; 3,61	72,6	4,08	1, dd	8,51; 3,37
4	68,7	3,77-3,72	1, m	-	68,7	3,77-3,72	1, m	-	68,7	3,79-3,72	1, m	-
5	78,8	3,36	1,ddd	9,04; 6,48; 2,75	78,8	3,36	1, ddd	8,90; 6,43; 2,63	78,8	3,36	1, ddd	8,91; 6,11; 2,69
6	62,6	3,82	1, dd	12,11; 2,66	62,6	3,82	1, dd	12,10; 2,68	62,6	3,82	1, dd	12,11; 2,70
		3,77	1, dd	11,74; 5,42		3,76	1, dd	11,80; 5,45		3,79-3,72	1, m	-
7	57,9	5,43	1, d	12,95	58,6	5,44	1, d	12,95	58,0	5,40	1, d	13,03
		5,39	1, d	12,95		5,40	1, d	12,96		5,36	1, d	12,89
8	144,7	-	-	-	144,5	-	-	-	144,9	-	-	-
9	125,9	8,27	1, s	-	125,9	8,27	1, s	-	125,8	8,24	1, s	-
10	110,6	-	-	-	131,7	-	-	-	118,0	-	-	-
11	153,0	-	-	-	116,8	7,35	1, t	1,87	132,7	7,73	1, d	8,82
12	116,6	6,73	1, dd	8,35; 0,42	149,5	-	-	-	114,3	6,61	1, d	8,80
13	135,4	7,22	1, ddd	8,50; 7,13; 1,55	119,9	6,91	1, ddd	7,99; 2,37; 0,95	155,0	-	-	-
14	117,8	6,54	1, dt	7,34; 1,03	130,2	7,16	1, t	7,83	114,3	6,61	1, d	8,80
15	132,1	7,70	1, dd	8,13; 1,42	121,0	7,30	1, dd	7,70; 1,28	132,7	7,73	1, d	8,82
16	169,0	-	-	-	168,1	-	-	-	168,2	-	-	-

## 8.5 Výsledky cytostatické aktivity

Tabulka XX: Biologická aktivita triazolů **1a,c,d,i,j,k,l,m,m,o, 10a,10b** a makrocyclů **7, 28, 32**.

Látka	CEM		CEM - DNR		A549		K562		K562 - TAX		HCT116p53 WT		HCT116p53 MUT		BJ		MRC-5	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
<b>1a</b>	99,7	0,77	100	0	91,9	9,03	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	99,1	2,48
<b>1c</b>	98,2	3,89	100	0	99,1	2,44	92,8	9,79	100	0	96,0	5,04	100	0	100	0	94,0	9,32
<b>1d</b>	98,3	3,12	100	0	99,0	2,81	100,0	0,07	100	0	98,0	3,79	99,1	1,61	100	0	97,6	3,53
<b>1i</b>	89,8	8,96	100	0	95,2	4,99	96,4	4,36	100	0	83,1	13,54	100	0	93,7	5,48	94,6	5,81
<b>1j</b>	100	0	100	0	99,6	0,96	94,4	6,09	100	0	93,7	14,08	100	0	100	0	97,8	3,79
<b>1k</b>	98,4	4,48	100	0	94,4	7,76	99,6	1,10	100	0	99,6	0,70	100	0	100	0	97,1	4,64
<b>1m</b>	89,1	10,55	100	0	<b>22,6</b>	2,07	93,2	8,34	97,7	4,21	98,1	3,03	100	0	100	0	99,3	1,77
<b>1n</b>	87,3	10,71	100	0	<b>7,8</b>	9,39	83,6	16,36	73,1	18,09	98,7	3,25	94,0	11,17	98,7	2,51	76,0	18,68
<b>1o</b>	100	0	100	0	72,0	17,59	99,6	0,92	100	0	98,8	2,86	100	0	94,8	7,12	93,0	4,74
<b>10a</b>	100	0	95,7	8,08	92,6	18,90	91,2	12,00	100	0	100	0	100	0	100	0	95,1	9,94
<b>10b</b>	95,0	5,77	100	0	97,4	4,96	100	0	100	0	97,8	6,15	100	0	100	0	94,4	10,31
<b>7</b>	97,6	5,24	89,6	11,15	96,2	4,98	100	0	100	0	95,4	8,56	100	0	84,4	6,53	96,4	6,31
<b>28</b>	91,4	10,61	81,8	20,61	95,7	5,00	77,8	17,16	85,3	9,17	72,3	15,13	70,1	9,45	86,9	7,81	94,5	7,40
<b>32</b>	95,6	8,58	97,3	7,68	100	0	100	0	100	0	99,3	1,92	100	0	79,8	18,11	81,5	21,93

Tabulka XXI Biologická aktivita látek 4a, 35-37,45-56.

Látka	CEM		CEM - DNR		K562		K562 - TAX		A549		HCT116p53 WT		HCT116p53 MUT		BJ		MRC-5	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
35a	91,8	9,36	99,0	2,16	99,7	0,75	100	0	100	0	97,8	3,97	100	0	100	0	98,7	2,87
35b	98,8	3,39	100	0	98,1	3,92	100	0	100	0	99,4	1,20	100	0	100	0	99,0	2,83
35c	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	90,5	10,44	100	0	100	0	99,3	1,27
35d	93,2	7,86	100	0	99,8	0,43	100	0	100	0	93,9	12,98	99,7	0,87	100	0	96,4	6,66
4a	98,9	2,30	100	0	90,0	7,09	100	0	100	0	99,8	0,29	100	0	100	0	97,2	6,55
36a	92,5	9,03	98,3	3,71	76,5	18,45	100	0	100	0	91,8	8,89	100	0	100	0	97,1	5,63
36b	98,8	1,82	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	98,8	3,46
36c	96,8	6,21	88,1	16,11	19,8	8,64	92,7	8,13	91,4	7,47	89,8	12,72	94,1	10,98	100	0	100	0
36d	72,3	19,28	79,2	10,38	39,8	20,35	90,6	7,67	83,1	12,39	61,5	12,71	59,1	5,41	87,5	6,54	93,0	8,75
36f	92,1	9,45	99,2	1,51	94,8	8,07	100	0	100	0	100	0	100	0	99,8	0,50	99,2	1,58
37b	94,4	9,65	100	0	99,6	0,82	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	99,7	0,93
37c	97,0	6,41	93,4	12,33	98,1	5,29	100	0	96,7	5,8	98,8	2,24	100	0	100	0	95,6	6,85
37d	58,7	2,43	55,7	1,54	51,8	17,08	53,2	4,39	61,3	7,3	65,5	22,21	61,7	22,80	94,0	7,61	80,5	4,89
37f	95,3	5,25	94,8	9,58	69,7	20,66	99,0	2,38	100	0	99,0	1,90	100	0	100	0	99,9	0,32
45a	99,6	1,0	89,8	12,8	100	0	100	0	100	0	82,4	15,73	98,1	3,1	89,3	19,89	91,8	11,22
45b	90,7	6,0	95,6	6,8	100	0	100	0	100	0	98,0	3,60	100	0	99,2	2,09	100	0
45c	87,8	12,0	89,0	15,6	86,3	21,23	100	0	100	0	91,76	11,26	99,6	0,6	96,2	7,17	100	0
45d	23,8	0,5	40,5	19,0	71,6	22,25	31,9	3,76	67,1	10,07	51,4	17,59	46,7	21,07	98,5	3,10	100	0
45e	100	0	99,9	0,4	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	99,1	2,48	99,9	0,2
46a	94,7	7,61	88,7	10,12	100	0	100	0	97,6	6,71	83,7	12,77	97,9	3,93	89,9	18,88	95,5	6,90
46b	95,2	4,28	96,7	4,38	90,5	14,86	100	0	100	0	100	0	100	0	96,2	7,27	100	0
46c	72,1	7,12	85,5	19,03	95,0	7,02	93,3	9,70	86,7	15,01	79,2	4,47	80,4	15,79	99,0	2,61	100	0
46d	31,0	5,07	34,4	19,80	31,7	12,37	48,4	1,89	23,5	5,66	45,2	28,52	36,5	11,04	99,1	2,55	64,2	8,31
46e	100	0	90,6	10,62	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
47a	99,9	0,28	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
47b	97,3	2,89	96,1	6,05	89,8	15,89	100	0	100	0	98,8	2,83	99,8	0,60	98,8	2,67	100	0
47c	77,2	7,43	88,6	17,78	82,0	14,70	95,7	6,11	75,7	9,56	74,3	7,29	71,9	8,98	69,5	11,66	76,1	8,29
47d	74,1	4,23	66,8	18,68	84,9	15,22	72,6	4,22	45,9	9,59	59,6	16,97	68,8	10,32	97,9	3,63	90,5	10,09



**Pokračování tabulky XXI**

Látka	CEM		CEM - DNR		K562		K562 - TAX		A549		HCT116p53 WT		HCT116p53 MUT		BJ		MRC-5	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
<b>47e</b>	100	0	92,4	10,04	100	0	100,0	0	100	0	90,0	11,66	100	0	96,2	7,06	99,5	1,30
<b>48a</b>	97,6	5,81	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
<b>48b</b>	97,8	3,03	100	0	99,2	2,37	100	0	95,6	5,80	97,3	4,64	100	0	100	0	99,4	1,50
<b>48c</b>	95,8	6,54	100	0	99,7	0,71	100	0	99,4	1,59	92,7	10,33	100	0	100	0	100	0
<b>48d</b>	<b>40,4</b>	19,75	100	0	<b>43,5</b>	22,67	90,8	17,03	74,1	3,34	78,4	17,67	86,5	10,02	100	0	99,3	1,88
<b>48e</b>	100	0	82,6	26,92	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	99,4	1,15	100	0
<b>49a</b>	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	99,1	2,54	100	0
<b>49b</b>	97,8	4,46	100	0	100	0	100	0	100	0	96,0	7,38	100	0	100	0	100	0
<b>49c</b>	92,5	10,61	100	0	99,2	1,74	100	0	99,5	1,40	100	0	100	0	100	0	97,5	6,30
<b>49d</b>	75,0	8,38	98,6	3,90	78,5	3,80	100	0	93,0	8,57	92,0	9,12	99,3	1,27	100	0	93,5	7,12
<b>49e</b>	100	0	93,3	7,76	100	0	100	0	100	0	99,4	1,70	90,3	17,97	96,1	5,67	96,1	6,07
<b>50a</b>	100	0	99,9	0,15	100	0	99,5	1,25	100	0	100	0	100	0	98,3	3,31	100	0
<b>50b</b>	99,2	1,60	100	0	100,0	0,03	100	0	98,9	3,04	91,2	15,85	100	0	100	0	100	0
<b>50c</b>	97,4	4,92	100	0	100	0	100	0	100	0	99,4	1,04	100	0	100	0	100	0
<b>50d</b>	72,4	5,54	100	0	96,4	4,3	100	0	100	0	91,9	8,66	100	0	100	0	99,4	1,27
<b>50e</b>	100	0	99,7485	0,62	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
<b>51</b>	96,4	3,37	98,0	2,47	100	0	100	0	100	0	96,3	6,87	96,0	7,51	100	0	100	0
<b>52</b>	88,4	5,39	93,7	1,73	100	0	100	0	100	0	93,7	11,77	93,9	10,44	96,0	7,43	100	0
<b>53</b>	94,5	4,69	99,8	0,47	100	0	100	0	100	0	96,7	6,15	100	0	99,3	2,04	100	0
<b>54</b>	100	0	82,1	21,10	100	0	100	0	97,0	5,60	100	0	100	0	99,5	1,32	100	0
<b>55</b>	100	0	77,7	20,83	100	0	100	0	100,0	0,06	100	0	100	0	99,7	0,90	99,7	0,79
<b>56</b>	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0

## 8.6 Příklad separace standardů makrocyclů a reakčních směsí pomocí LC-MS při cyklizaci propargyl 2-azidobenzoátu

- |             |                       |
|-------------|-----------------------|
| 1. spektrum | látka <b>1a</b>       |
| 2. spektrum | dimer <b>6</b>        |
| 3. spektrum | makrocyklus <b>7</b>  |
| 4. spektrum | makrocyklus <b>28</b> |
| 5. spektrum | makrocyklus <b>32</b> |
| 6. spektrum | reakční směs          |