

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Petr Vicherek
Školitel: RNDr. Patrik Čonka, Ph.D.
Název diplomové práce: **Syntéza tetrazolů a jejich derivátů jako látek s antimykobakteriálním působením**

Přestože od druhé poloviny 20. století nastal v léčbě tuberkulózy významný pokrok díky objevům účinných léčiv, stále se jedná o velice rozšířené a obtížně léčitelné onemocnění. Situace je komplikována narůstajícím výskytem rezistentních kmenů a z tohoto důvodu je stále nutné hledat nová potenciální antituberkulotika. Cílem této práce bylo pokračovat v syntéze antimykobakteriálně účinných struktur na bázi tetrazolu.

Nejprve jsme syntetizovali deriváty 1-aryl-5-[(3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl]-1*H*-tetrazolu metodou Williamsonovy syntézy, při které spolu reagovaly 1-aryl-1*H*-tetrazol-5-thiol s 3,5-dinitrobenzylchloridem. Reakční podmínky byly postupně optimalizovány. Následně jsme připravili stejným způsobem deriváty 1-fenyl-5-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)sulfanyl]-1*H*-tetrazolu, což jsou analogy předchozích tetrazolů postrádající elektronakceptorovou 3,5-dinitrosubstituci.

Dále jsme se zaměřili na syntézu substituovaných 1,5-difenyl-1*H*-tetrazolů. Jako výchozí struktury pro tvorbu těchto tetrazolů byly použity substituované *N*-fenylbenzamidy, které jsme připravili z patřičných benzoylchloridů a anilinů. Cílové tetrazoly jsme se poté pokusili připravit třemi různými reakcemi:

1. tvorba imidoylechloridu výchozího benzamidu a jeho následné zacyklení azidem sodným na tetrazol v podmínkách mezifázové katalýzy;
2. tvorba imidoylebenzotriazolu výchozího benzamidu a jeho následné zacyklení azoimidem na tetrazol v podmínkách mezifázové katalýzy;
3. varianta Mitsunobuovy reakce s použitím trimethylsilylazidu.

Druhá zmíněná metoda vedla k zisku dvou substituovaných 1,5-difenyl-1*H*-tetrazolů, množství a čistota výtěžku ovšem nebyly dostačující.

Celkem jsme získali 12 finálních tetrazolů a antimykobakteriální aktivita *in vitro* byla zjišťována u devíti z nich. Spolu s nimi bylo testováno i 9 substituovaných benzamidů a 3 substituované *N*-benzylbenzamidy, které jsme připravili. Některé z těchto látek vykazaly vyšší antimykobakteriální účinnost, než isoniazid. Získané produkty byly charakterizovány ¹H NMR a ¹³C NMR spektroskopii a teplotou tání.