

Studium reaktivity 3-(3-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Bc. Kristýna Bradáč

Diplomová práce
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Kristýna Bradáč**
Osobní číslo: **T17251**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium reaktivity
3-(3-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na přípravu a biologické účinky analogů k připraveným derivátům v rámci DP.

II. Praktická část

1. Několik 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů převedte účinkem sulfurylchloridu na 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony a ty následně nechte reagovat s ethanolaminem.
2. Za účelem syntézy nových heterocyklických sloučenin navrhnete a pokuste se připravit vhodně modifikované 3-(3-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-diony v dostatečném množství a ty nechte dále reagovat s vybranými reaktanty.
3. Izolované produkty charakterizujte dostupnými metodami instrumentální analýzy.
4. Vyhodnoťte výsledky experimentů a sepište diplomovou práci.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. KOVÁŘ, J., HUDLICKÝ, M., ERNEST, I.: Preparativní reakce v organické chemii. VIII. Molekulární přesmyky. 1. vyd. Nakladatelství Československé akademie věd. 1964.
2. KOVÁČ, J., KRUTOŠÍKOVÁ, A., KADA, R.: Chémia heterocyklických zlúčenin. 1. vyd. Bratislava: VEDA vydavateľ'stvo Slovenskej akadémie vied. 1982.
3. ČERVINKA, O. a kolektiv: Mechanismy organických reakcí. 2. vyd. SNLT-Nakladatelství technické literatury. 1981.
4. McMURRY, J.: Organická chemie. 1. vyd. VŠCHT Praha. 2015.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **1. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně

.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Teoretická část předložené diplomové práce se zaměřuje na farmakologicky významné látky, které ve své struktuře obsahují benzodiazepinový či oxazinový skelet. U běžně užívaných léčiv je dále popsán jejich účinek na lidský organismus, stejně tak jako obecné metody jejich syntézy. Praktická část se zabývá syntézou derivátů 1,4-benzodiazepinů a oxazino[3,2-*c*]chinolin-5-onů, přičemž obě navržené syntetické metody vycházejí z totožných chinolin-2,4-dionů. Za účelem dosažení požadovaných derivátů benzodiazepinů byla v průběhu reakcí využita intramolekulární přeměna chinolin-2,4-dionů na 1,4-benzodiazepiny, která byla vyvolána účinkem 1,1,3,3-tetramethylguanidinu v prostředí ethanolu. Pro přípravu oxazinu bylo využito působení silné báze, která vyvolala cyklizaci postranního chlorethylového řetězce na atom kyslíku.

Klíčová slova: benzodiazepin, chinolon, farmakologické využití, expanze kruhu, cyklizace.

ABSTRACT

The theoretical part of the detached diploma thesis is focused on pharmacological active substances containing benzodiazepine or oxazine ring in their structure. Effects on the human body of the commonly used medicine are described below, as well as general methods of their synthesis. The practical part deals with preparation of 1,4-benzodiazepine and oxazino[3,2-*c*]quinolin-5-one derivatives, when both synthetic methods are based on same quinoline-2,4-diones. To achieve desired products has been used intramolecular transformation of quinolin-2,4-diones to 1,4-benzodiazepines, to which effect 1,1,3,3-tetramethylguanidine in ethanol was used. For preparation of oxazines were used action of strong base, that caused cyclization of side chloroethyl chain to an oxygen atom.

Keywords: benzodiazepine, quinolinone, pharmacological usage, ring expansion, cyclization.

Mé poděkování patří Ing. Romanu Kimmelovi za odborné vedení a čas, který mi věnoval. Další neméně důležité poděkování směřuje i skvělému kolektivu naší laboratoře, Pavlovi, Zuzce, Vendy, Kamči a Barči, se kterými se všechny nastalé neúspěchy nezdály býti tak tragické.

Děkuji také své rodině, především mému muži, za neustálou oporu a velkou trpělivost v průběhu mého studia.

V neposlední řadě také děkuji za finanční podporu poskytnutou z prostředků projektu Interní grantové agentury Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně (IGA/FT/2018/007 a IGA/FT/2019/010).

Prohlašuji, že jsem na diplomové práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. Dále prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

Ve Zlíně, 24. května 2019

.....
Kristýna Bradáč

OBSAH

ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1 BENZODIAZEPINY.....	11
1.1 1,4-BENZODIAZEPINY S PŘIKONDENZOVANÝMI HETEROCYKLY	11
1.2 FARMAKOLOGICKÉ VYUŽITÍ BENZODIAZEPINŮ	12
1.3 MECHANISMUS ÚČINKU BENZODIAZEPINŮ	13
1.4 ROZDĚLENÍ BENZODIAZEPINŮ DLE PŮSOBNÍ NA RECEPTOR.....	13
1.4.1 Benzodiazepinové agonisté.....	14
1.4.2 Benzodiazepinové antagonisté.....	15
1.5 METODY SYNTÉZY BENZODIAZEPINŮ	15
1.5.1 Syntéza 1,4-benzodiazepinů.....	15
Sternbachova klasická syntéza.....	15
Kondenzace 2-aminobenzofenonů.....	16
1.5.2 Syntéza 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů	17
Příprava z anthranilové kyseliny a derivátů α -aminokyselin	17
Ugiho čtyřsložková kondenzační (4CC) reakce	18
2 OXAZINY	20
2.1 FARMAKOLOGICKY VÝZNAMNÉ OXAZINY	21
Reboxetin.....	21
Efavirenz	21
Aprepitant.....	21
Moricizin	22
Ifosfamid	22
2.2 METODY SYNTÉZY OXAZINŮ	22
2.2.1 Syntéza 1,2-oxazinů	22
2.2.2 Syntéza 1,3-oxazinů	23
2.2.3 Syntéza 1,4-oxazinů	25
II PRAKTICKÁ ČÁST	26
3 VÝSLEDKY A DISKUZE.....	27
3.1 MOTIVACE A VYMEZENÍ CÍLŮ PRÁCE.....	27
3.2 DISKUZE VÝSLEDKŮ DANÉ PROBLEMATIKY.....	27
4 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD.....	37
5 DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A STRUKTURNÍ CHARAKTERISTIKY PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN.....	38

5.1	SYNTÉZA 3-(2-HYDROXYETHYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ	38
5.2	SYNTÉZA 4-(2-HYDROXYETHYL)-1 <i>H</i> -BENZO[<i>E</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DIONŮ	39
5.3	SYNTÉZA 4-(2-CHLORETHYL)-1 <i>H</i> -BENZO[<i>E</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DIONŮ	40
5.4	SYNTÉZA 3-(2-CHLORETHYLAMINO)-CHINOLIN-2,4-(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>)-DIONŮ	42
5.5	SYNTÉZA 3-(2-CHLORETHYLAMINO)-4-HYDROXY-CHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ	42
5.6	SYNTÉZA 2,3,4,4 <i>A</i> -TETRAHYDRO-6 <i>H</i> -[1,4]OXAZINO[3,2- <i>C</i>]CHINOLIN-5-ONŮ.....	43
ZÁVĚR		44
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....		45
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....		47
SEZNAM OBRÁZKŮ		48
SEZNAM SCHÉMAT		49

ÚVOD

Výzkum benzodiazepinů se začal vyvíjet od roku 1955, kdy byl objeven diazepam. Od té doby bylo vyvinuto mnoho účinných léčiv, které ve své struktuře obsahovaly 1,4-benzodiazepinové uskupení. Svůj význam benzodiazepiny nacházejí především při léčbě úzkosti a patří mezi nejčastěji předepisované léky při poruchách centrálního nervového systému. V současné době, kdy se poptávka po látkách na uklidnění zvyšuje, je téma nových látek ještě aktuálnější. Ačkoli je krátkodobé užívání benzodiazepinových léčiv všeobecně bezpečné a efektivní, tak při dlouhodobějším užívání mohou způsobovat silnou závislost. Z toho důvodu se klade důraz na vývoj látek nových a bezpečnějších.

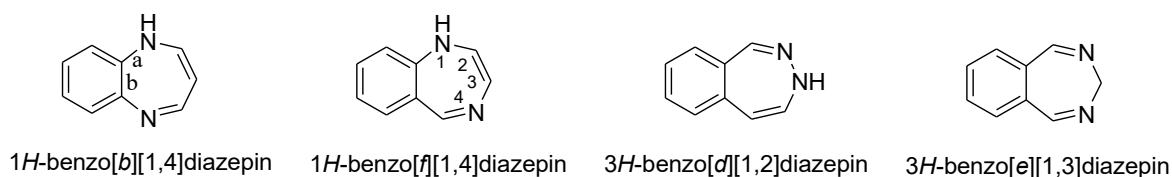
Léčiva na bázi oxazinů jsou využívány pro snižování horečky, působí proti nádorům a našly své uplatnění i při léčbě tuberkulózy, malárie, či HIV. Při použití oxazinů za účelem imunosupresivní léčby se však medicína setkává s komplikacemi, které jsou způsobeny rozvojem rezistence na tyto látky, toxicitou přípravku či rizikovým podáním pacientovi.

Protože se náš Ústav chemie již delší dobu specializuje na reaktivitu chinolin-2,4-dionů a následnou přípravu 1,4-benzodiazepinů, tak se tato práce snaží na výzkum plynule navázat. V závislosti na zajímavých vlastnostech benzodiazepinů a oxazinů uvedených v rešeršní části byla praktická část zaměřena na jejich syntézu vycházející ze snadno dostupných chlorderivátů chinolin-2,4-dionů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 BENZODIAZEPINY

Benzodiazepiny jsou charakteristické svou bicyklickou strukturou, která je tvořena benzenovým jádrem s přikondenzovaným diazepinem. Obecně se jedná se o lipofilní látky bazického charakteru. Dle vzájemné polohy dvou dusíkových atomů v sedmičlenném kruhu diazepinu jsou benzodiazepiny děleny do čtyř základních skupin, jejichž přehled je na **Obrázku 1**.

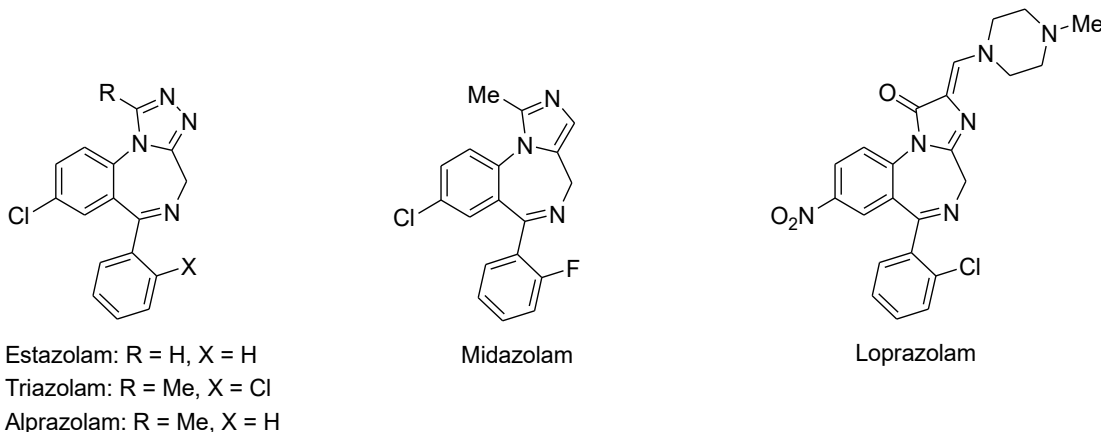


Obrázek 1: Základní struktury benzodiazepinů.

Ačkoli 1,2-benzodiazepiny a 1,3-benzodiazepiny vykazují některé terapeutické vlastnosti (např. protizánětlivé, analgetické či hypnotické) tak z hlediska klinického využití jsou nejvýznamnější 1,4-benzodiazepiny se substituovaným benzenovým kruhem v poloze 7. Substituce v jiných polohách často vede k výraznému omezení jejich aktivity. Jejich konkrétní biologické vlastnosti se odvíjí v závislosti na připojených substituentech.

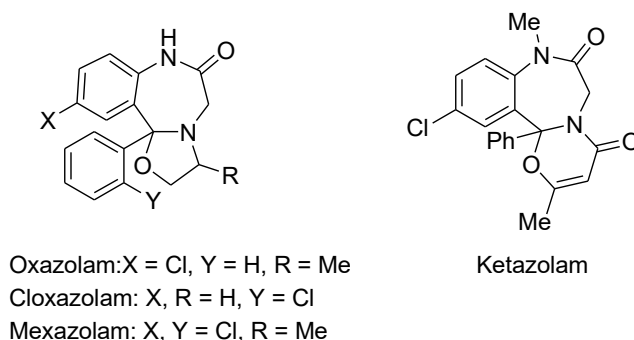
1.1 1,4-Benzodiazepiny s přikondenzovanými heterocykly

Farmakologicky významné jsou i benzodiazepiny, na jejichž molekule je přikondenzovaný pětičlenný nebo šestičlenný dusíkatý heterocyklus, avšak větší farmakologický zájem vyvolávají deriváty s pětičlenným dusíkatým cyklem. Prozkoumány jsou obzvláště triazino-, triazolo- a imidazolobenzodiazepiny. Někteří zástupci těchto tří skupin jsou uvedeni na **Obrázku 2**. Triazinobenzodiazepiny, jako jsou estazolam a triazolam výborně působí jako hypnotika, zatímco alprazolam je známý svým rychlým a silným anxiolytickým účinkem a je využíván jako antidepresivum. Do skupiny imidazolobenzodiazepinů patří midazolam, který bude blíže popsán později.



Obrázek 2: Zástupci benzodiazepinů s pětičlenným dusíkatým cyklem.

Z oxazolobenzodiazepinů je ve farmacii používán například oxazolam, který je předepisován proti úzkostem, křečím a působí preventivně proti epileptickým záchvatům, cloxazolam navíc vykazuje hypnotické a antiepileptické účinky a mexazolam je určen pro léčbu úzkosti. Do skupiny oxazinobenzodiazepinů patří ketazolam, který je znám svými antiepileptickými a sedativními účinky. Struktura těchto látek je znázorněna na **Obrázku 3**.



Obrázek 3: Zástupci oxazolobenzodiazepinů a oxazinobenzodiazepinů.

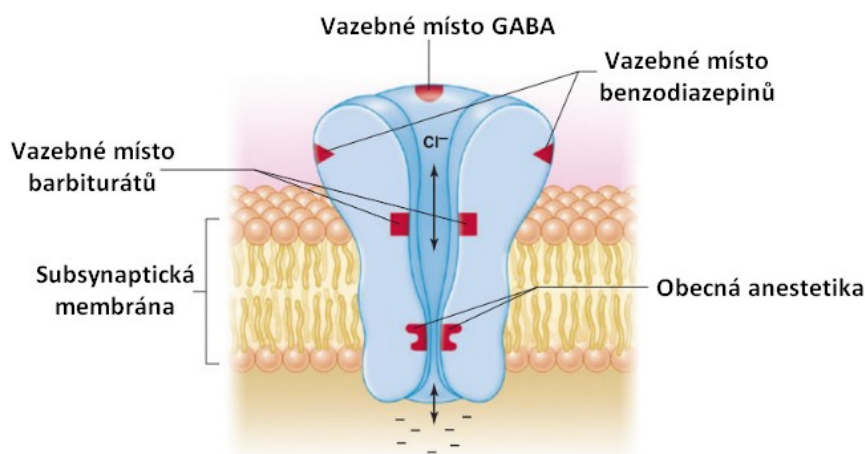
1.2 Farmakologické využití benzodiazepinů

Benzodiazepiny jsou orálně užívány k léčbě úzkosti, svalových křečí a zmírnění abstinenčních příznaků u alkoholismu. Parenterální aplikace se používá po prodělaném status epilepticus, při těžkých rekurentních záchvatech nebo jako doplněk k anestezii, čímž je dosaženo jejího delšího trvání. Vedlejší účinky užívání benzodiazepinů se projevují závratěmi nebo zhoršením motorické a mentální funkce. Předávkování může způsobit kóma, zástavu dýchání až smrt. Zejména při nitrožilním podání kriticky nemocným pacientům, u kterých hrozí či probíhá selhání orgánů a tím i selhání základních životních funkcí, hrozí zvýšené riziko deliria.

Benzodiazepiny díky svým hypno-sedativním vlastnostem postupně nahrazují barbituráty, u nichž hrozí vybudování fyzické i psychické závislosti již při užití malého množství. Zvyšující se dávka benzodiazepinů vede ke sníženému stavu vědomí, hypnóze až strnulosti, ale pacient zůstává stále při vědomí.¹

1.3 Mechanismus účinku benzodiazepinů

Hlavním inhibičním neurotransmiterem centrálního nervového systému savců je kyselina γ -aminobutanová (GABA). Tento biogenní amin je uvolňován GABA-ergickými neurony a váže se na receptory, které rozdělujeme do dvou skupin. Metabotropní receptory GABA_B jsou tvořeny jednotlivými peptidy, které zprostředkovávají přenos signálu vazbou na G-proteiny a zajišťují především otevírání draselných kanálů a regulaci vtoku vápníku. Iontropní receptory GABA_A jsou sestaveny z pěti podjednotek tvořících iontově selektivní chloridový kanál, které obsahují i specifická vazebná místa pro kyselinu γ -aminobutanovou, barbituráty, benzodiazepiny, pikrotoxin a anestetické steroidy. Rozmístění jednotlivých vazebných míst je znázorněno na **Obrázek 4**. Specifický účinek benzodiazepinů zprostředkovávají konkrétní podjednotky GABA_A receptorů. Podjednotka α_1 způsobuje sedaci a antikonvulzivní aktivitu, zatímco podjednotka α_2 tlumí úzkostné stavy a podporuje svalovou relaxaci.^{2,3}

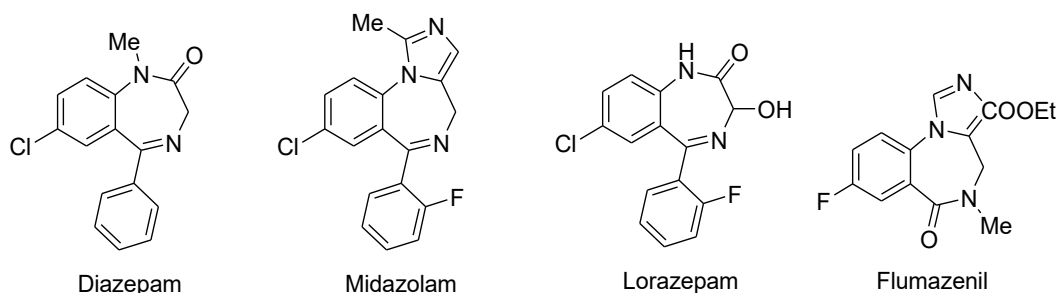


Obrázek 4: Vazebná místa na receptoru GABA_A.⁴

1.4 Rozdělení benzodiazepinů dle působení na receptor

Na benzodiazepinové místo se vážou ligandy působící jako agonisté, či jako antagonisté. Ačkoli bylo dosud syntetizováno několik set benzodiazepinových sloučenin, tak v klinické

praxi se jich uplatňuje kolem třiceti. K navození klinické anestezie se nejčastěji používá diazepam, midazolam, lorazepam s agonistickým účinkem a antagonisticky působící flumazenil. Jejich struktura je uvedena na **Obrázku 5**. Prvně zmiňovaní benzodiazepinová agonisté obsahují arylový substituent v poloze 5, jehož přítomnost zvyšuje farmakologickou účinnost. Flumazenil se ve srovnání s předchozími agonisty odlišuje oxoskupinou v poloze 5 a methylovou skupinou v poloze 4.⁵



Obrázek 5: Chemická struktura benzodiazepinů využívaných v klinické anestezii.

1.4.1 Benzodiazepinová agonisté

Agonistický účinek benzodiazepinů podporuje navázání kyseliny γ -aminobutanové na receptor $GABA_A$ umístěný v limbickém systému a hypothalamu. Tím dochází ke zvýšení frekvence otevírání chloridového kanálu a tím i toku chloridových iontů do neuronu, což nakonec vede k hyperpolarizaci membrány a snížení podráždění neuronů.

Diazepam

Benzodiazepin, který vykazuje dlouhodobé působení a střední účinek. Diazepam je nerozpustný ve vodě ale dobře rozpustný v tucích, což má za následek rychlý transport do mozku následovaný distribucí do dalších tkání. Vzhledem k vysoké vaznosti na proteiny se může efekt diazepamů zvýšit například při onemocnění hypoalbuminemií. Orálním podáním této látky dochází k 85-100% absorpci, čímž se tento způsob jeví oproti intramuskulární aplikaci jako výhodnější.¹

Lorazepam

Lorazepam patří mezi dlouhodobě působící léčivé látky se silnějším účinkem než diazepam či midazolam. Ověřil se při léčbě epileptických záchvatů i enterográdní amnézii. Nástup účinku závisí na způsobu podání, přičemž intravenózní aplikace lorazepamů působí do 5 minut, zatímco orální podání začíná působit v rozsahu 30-60 minut. Lorazepam určený

k nitrožilnímu podání bývá rozpuštěn v propylenglykolu, což může způsobit komplikaci při jeho podávání, a to z důvodu zvýšené koncentrace osmoticky aktivních látek.¹

Midazolam

Midazolam působí krátkodobě a díky svému rychlému a vyrovnanému účinku našel využití v předoperační anxiolýze, při sedaci při vědomí a jako doplněk celkové anestezie. Midazolam je, na rozdíl od ostatních benzodiazepinů, klinicky používán ve formě hydrochloridové soli, jejíž rozpustnost je závislá na pH. Před podáním se pH komerčního hydrochloridu midazolamu upraví na hodnotu 3, přičemž nitrožilní aplikací se pH navýší. Tím dojde k uzavření sedmičlenného kruhu, čímž se zvýší rozpustnost lipidů.⁶

1.4.2 Benzodiazepinové antagonisté

Antagonisté vykazují vysokou afinitu ke GABA_A receptoru, čímž zabraňují vazbě a účinku agonistů, sami ale funkci receptoru neovlivňují.

Flumazenil

Flumazenil je používán k diagnostice předávkování benzodiazepiny a následné léčbě. Byly u něj zjištěny závažné vedlejší účinky související se záchvaty, srdeční arytmií, přičemž některé končily až smrtí. Tyto projevy však nebyly dosud vysvětleny.¹

1.5 METODY SYNTÉZY BENZODIAZEPINŮ

1.5.1 Syntéza 1,4-benzodiazepinů

Sternbachova klasická syntéza

První syntézu benzodiazepinu, chlordiazepoxidu, popsal Leo Sternbach v roce 1961, jejíž postup je znázorněn na **Schématu 1**. Tato metoda spočívala v reakci chinazolin-*N*-oxidu, který byl postupně připraven ze substituovaného benzofenonu, s methylaminem. Namísto předpokládané SN₂ substituce však nastala nukleofilní adice doprovázená otevřením pyrimidinového kruhu a spontánní cyklizací vznikl kruh diazepinový. Tato pozorovaná reakce byla pro vývoj léčiv ve farmaceutickém průmyslu velmi důležitá. Hydrolýzou aminové skupiny vzniklého chlordiazepoxidu byl připraven demoxepam, jehož následnou redukcí *N*-oxidu je možné získat nordazepam.⁷

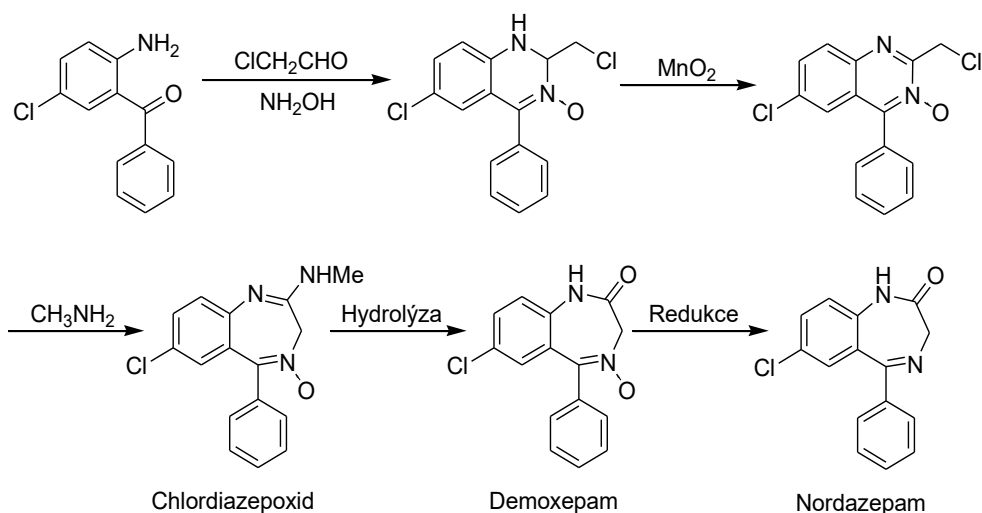


Schéma 1: Sternbachova syntéza chlordiazepoxidu,^{7,8}

Dalším způsobem syntézy demoxepamu je reakce 2-(chlormethyl)chinazolinového-*N*-oxidu se silnou zásadou (**Schéma 2**).⁹ Působením anhydridů pak dochází k tvorbě 3-acyloxyderivátů. Tímto jednoduchým postupem syntézy byly připraveny i další farmakologicky významné látky jako lorazepam¹⁰ lormetazepam¹¹ oxazepam a temazepam, které slouží jako anxyolytika, antikonvulziva a hypnotika.

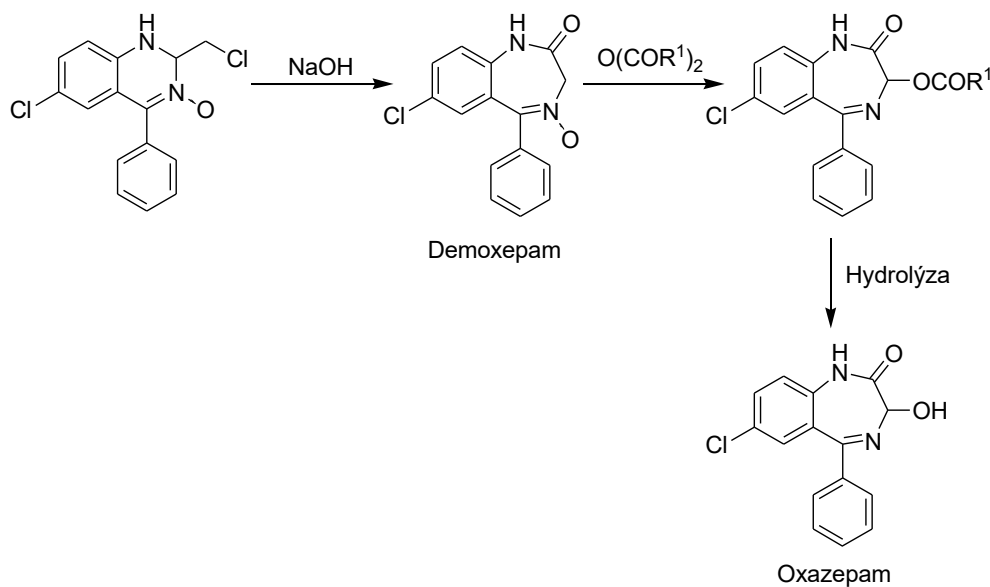


Schéma 2: Příprava demoxepamu a dalších farmakologicky významných látek.⁹

Kondenzace 2-aminobenzofenonů

Na **Schématu 3** jsou uvedeny dvě metody přípravy 1,4-benzodiazepin-2-onů. První způsob syntézy spočívá v reakci aminobenzofenonu s bromacetyl bromidem. U získaného produktu je v dalším kroku účinkem amoniaku provedena substituce atomu bromu za aminovou

skupinu, čímž relativně nestabilní intermediát podléhá intramolekulární kondenzaci za vzniku 1,4-benzodiazepin-2-onu.¹²

Druhá, přímá syntéza vedoucí k benzodiazepin-2-onu, spočívá v reakci *o*-aminobenzofenonu s hydrochloridem aminoesteru v pyridinu. Tato metoda umožňuje přípravu daných sloučenin s poměrně širokou variabilitou substituentů v poloze 3. Tento způsob syntézy je využíván například k přípravě bromazepamu.¹³

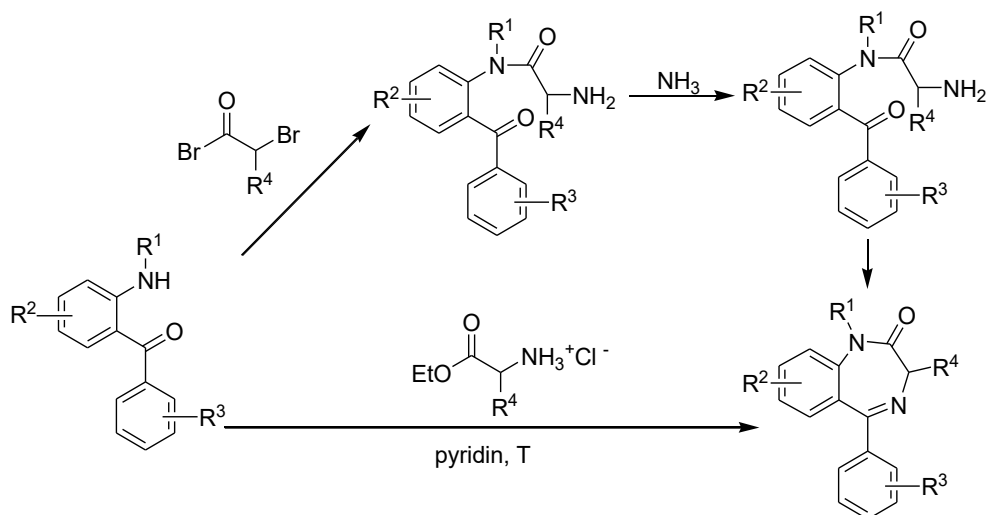


Schéma 3: Kondenzace 2-aminobenzofenonů.^{12,13}

1.5.2 Syntéza 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů

Příprava z anthranilové kyseliny a derivátů α -aminokyselin

Na Schématu 4 je popsána reakce isotoového anhydridu s anilinem, při které vzniká *o*-aminoamid, který po acylaci methylesterem malonylchloridu a po bromaci poskytuje meziproduct, který silně bazickým účinkem terc-butanolátu podléhá cyklizaci na požadovaný benzodiazepin-2,5-dion.¹⁴

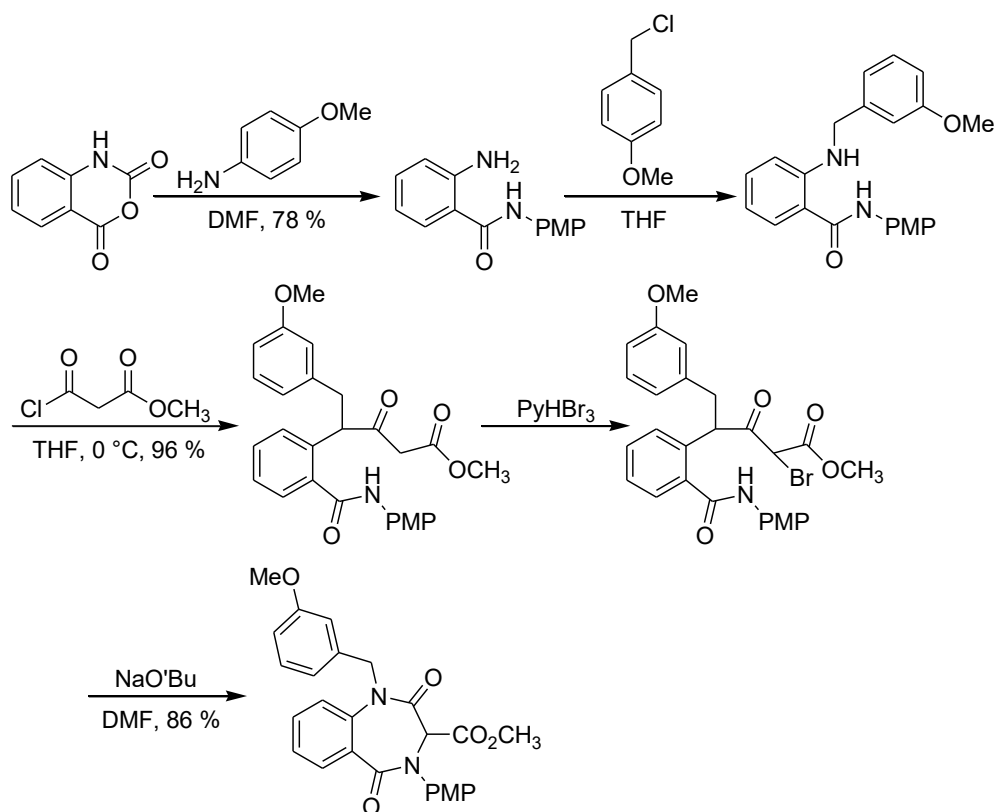


Schéma 4: Příprava 1,4-benzodiazepinu-2,5-dionu z kyseliny anthranilové.¹⁴

Ugiho čtyřsložková kondenzační (4CC) reakce

Podstatou 4CC syntézy je reakce je karboxylové kyseliny s aminem, karbonylovou sloučeninou a isokyanidem za tvorby α -acylaminoamidu.

Konkrétně se může jednat o reakci benzylaminu s roztokem ethandialu v methanolu (**Schéma 5**). Po hodinovém míchání byl do iminového roztoku postupně přidán isokyanocyklohexan s kyselinou 2-azidobenzoovou, a po další hodině došlo k precipitaci směsi produktů Ugiho reakce. Směs byla tvořena produkty ve dvou enolových formách. Po ochlazení reakční směsi vznikl pevný podíl, který byl po rekrystalizaci smíchán pod atmosférou dusíku a toluenu s trifenyfosfinem.¹⁵

Je-li součástí reaktantů v Ugiho reakci kyselina anthranilová popř. její derivát, tak připravený α -acylaminoamid podléhá v kyselém prostředí intramolekulární cyklizaci, čímž vzniká daný 1,4-benzodiazepin-2,5-dion.

Další modifikací Ugiho syntézy je arylace *o*-jodamidů katalyzovaná přechodným kovem. Metoda umožňuje přípravu různě substituovaných 1,4-benzodiazepinů, přičemž výchozí amidy se připravují Ugiho syntézou. Jodamidy katalyzované mědí jsou cyklizovány do

podoby klasických benzodiazepinů. Nedávno byl publikován i podobný postup, který k syntéze využíval kyselinu *o*-brombenzoovou.¹⁴

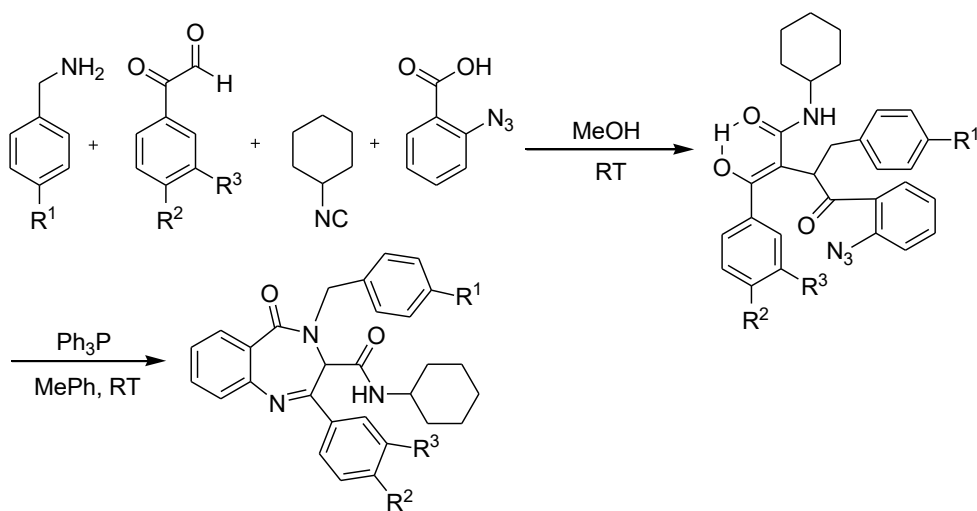
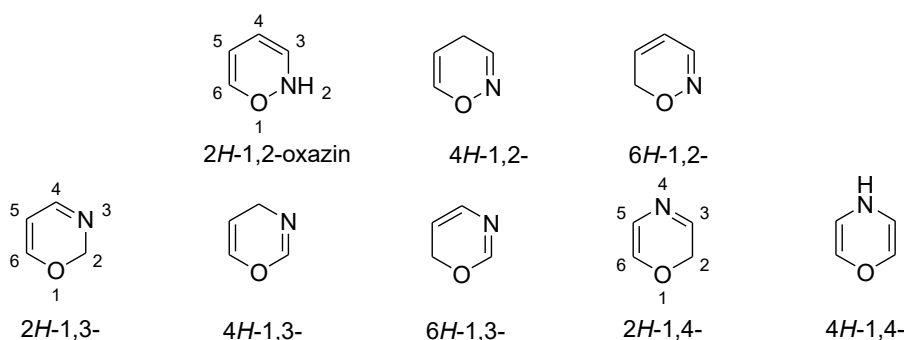


Schéma 5: Ugiho čtyřsložková kondenzace.

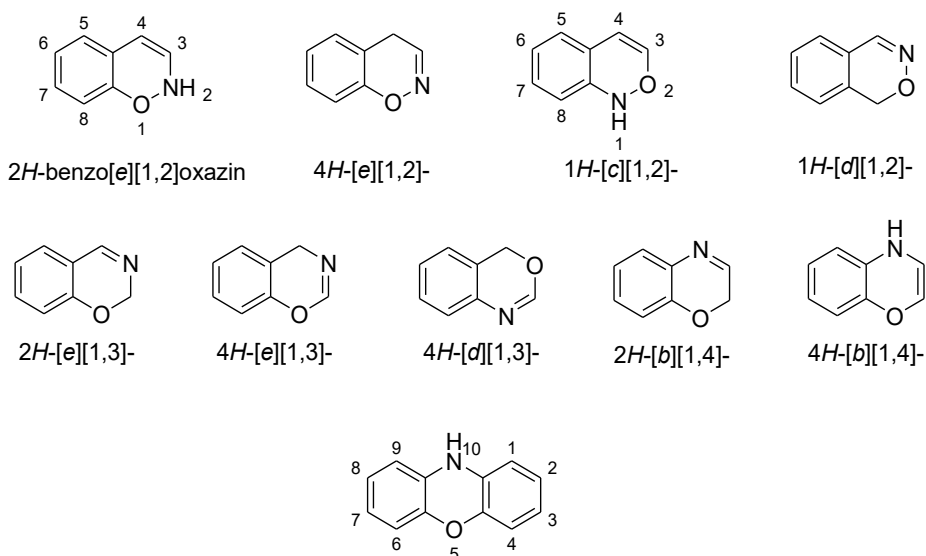
2 OXAZINY

Oxaziny jsou šestičlenné heterocyklické sloučeniny, které ve své struktuře obsahují jeden atom kyslíku a atom dusíku. Počet isomerních struktur se odvíjí od umístění heteroatomů a stupně oxidace aromatického systému. Na **Obrázku 6** jsou uvedeny základní monocyklické oxazinové struktury.



Obrázek 6: Struktury monocyklických oxazinů.

V okamžiku, kdy je k heterocyklu připojeno benzenové jádro, hovoříme o benzoxazinech (**Obrázek 7**). Dibenzo-1,4-oxaziny jsou též nazývány jako fenoxaziny. Řada hydrogenovaných derivátů těchto monocyklických a bicyklických sloučenin je natolik známá, že jsou pro ně často používány triviální názvy, například tetrahydro-1,4-oxazin je označován jako morfolin.¹⁶



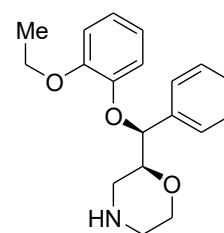
Obrázek 7: Struktura benzoxazinů.

2.1 Farmakologicky významné oxaziny

Oxaziny jsou významné z hlediska své rozmanité biologické aktivity. Díky svým účinkům se ve farmaceutickém průmyslu uplatňují jako analgetika, sedativa, antikonvulziva, antipyretika, antituberkulotika, a jako protinádorové, antimikrobiální a antimalarické látky. V současné době se především řeší syntézy nových skupin sloučenin, které by řešily problémy s rostoucí rezistencí na používaná léčiva.

Reboxetin

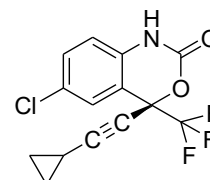
Reboxetin (**Obrázek 8**) se uplatňuje jako antidepresivum a funguje jako selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu. Komerčně se vyskytuje ve formě racemátu. Jeho poločas účinku je v průměru 12 hodin, přičemž je metabolizován zejména v játrech.¹⁷ Studiemi byla prokázána u reboxetinu řada negativních účinků, kvůli kterým nebyla tato léčivá látka v USA nikdy povolena.¹⁸



Obrázek 8: Reboxetin

Efavirenz

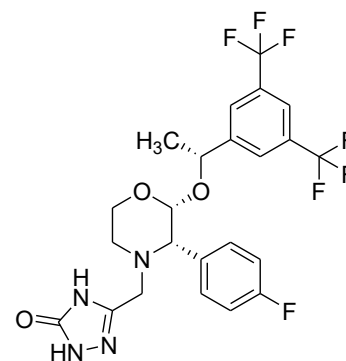
Efavirenz (**Obrázek 9**) působí jako nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy a má dobré inhibiční účinky vůči HIV-1. Jedna nebo vícečetná mutace reverzní transkriptázy vyskytující se u některých variant HIV-1 má za následek snížení citlivosti na toto léčivo. Efavirenz bývá podáván orálně a jeho užívání může být doprovázeno i vedlejšími účinky např. bolestmi hlavy, závratěmi, nespavostí či dermatologickými problémy.¹⁹



Obrázek 9: Efavirenz

Aprepitant

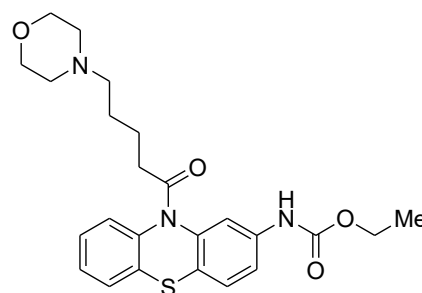
Aprepitant (**Obrázek 10**), který účinkuje jako antagonist receptoru pro neurokinin 1, byl první komerčně dostupnou léčivou látkou obsahující oxazinový kruh. V kombinaci s dalšími látkami slouží jako prevence proti nevolnostem, které mohou být vyvolány léčbou emetogenní chemoterapie. Aprepitant je ve vodě špatně rozpustný, proto může být podáván pouze perorálně.²⁰



Obrázek 10: Aprepitant

Moricizin

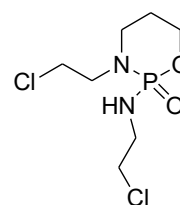
Moricizin (**Obrázek 11**) je látka navržená k léčbě exogenní obezity, kdy způsobuje výrazné snížení chuti k jídlu. Léčivá látka je organismem dobře snášena, což platí i u dětí. Preludin současně zvyšuje koncentraci, a i přes vysokou účinnost není toxický.²¹



Obrázek 11: Moricizin

Ifosfamid

Intravenózní aplikace racemické směsi ifosfamidů se používá pro léčbu různých typů nádorů. Cytostatický účinek látky je vyvolán až po aktivaci v játrech, kdy alkyací metabolitů ifosfamidů na fosfodiesterové můstky DNA dochází k rozštěpení a vytvoření kovalentních vazeb mezi řetězci DNA, což ovlivňuje buněčný cyklus buňky.²² Strukturální vzorec ifosfamidů je uveden na **Obrázku 12**.



Obrázek 12: Ifosfamid

2.2 Metody syntézy oxazinů

2.2.1 Syntéza 1,2-oxazinů

Obecný postup spočívá v cyklizaci monoximů α,β -nenasyčených 1,4-dikarbonylových sloučenin. Zahřívání 1,2,4-trifenylobut-2-en-1,4-dionu s hydrochloridem hydroxylaminu vedlo ke vzniku pyrrol-*N*-oxidu a oxazinu (**Schéma 6**). Při studiu těchto reakcí byl sledován i vliv použitého rozpouštědla. Bylo zjištěno, že nejlepšími výsledky bylo dosaženo v protickém ethanolu, kde bylo po separaci reakční směsi získáno 26 % 1,2-oxazinu.²³

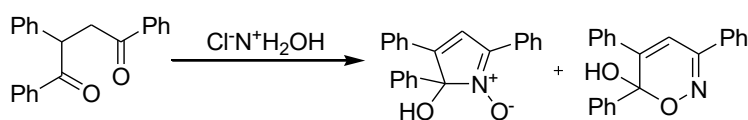


Schéma 6: Příprava 1,2-oxazinu cyklizací 1,4-diketonů.

Dalším možným postupem je příprava dihydro-1,2-oxazinu prudkou reakcí acetofenonoximu s ethylmagnesiumbromidem, kdy následným účinkem kyseliny dusité dojde k deaminaci za vzniku 3,5-difenyl-6*H*-1,2-oxazinu (**Schéma 7**). Ačkoli mechanismus

probíhající přes tvorbu azirinu se zdá být poměrně složitý, je dobře aplikovatelný na přípravu celé řady obdobných sloučenin.²⁴

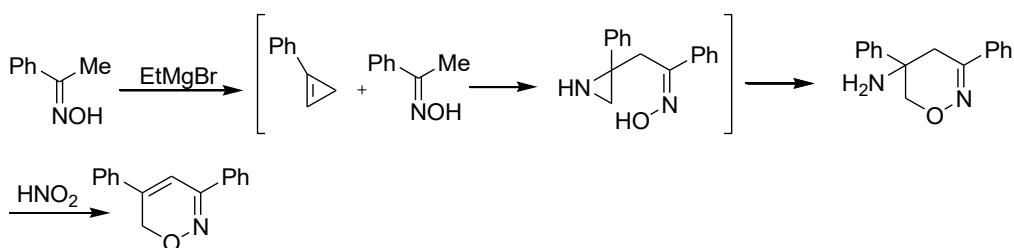


Schéma 7: Mechanismus vzniku 3,5-difenyl-6H-1,2-oxazinu.²⁴

Cykloadicí elektronakceptorních nitrosoalkenů na alkeny jsou běžně připravovány 5,6-dihydro-4H-1,2-oxaziny. Jako příklad je zde možné uvést reakci α -nitrostyrenu s cyklopentadienem poskytující odpovídající oxazin (**Schéma 8**). Aby bylo zaručeno, že adice bude probíhat pouze z jedné strany cyklopentadienu, byl do reakce nadávkován v pětinasobném přebytku. Pro cykloadice je obecně charakteristická jejich regioselektivita a stereoselektivita.²⁵

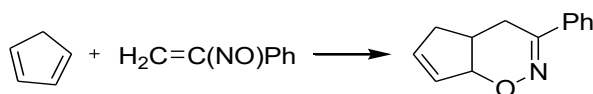


Schéma 8: Příprava 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazinu reakcí α -nitrostyrenu cyklopentadienem.²⁵

Obdobou je i cykloadice alifatických 1,3-dienů a nitrososloučenin, které vedou ke vzniku 3,6-dihydro-2H-1,2-oxazinů. Na **Schématu 9** je jako příklad uvedena regiospecifická syntéza nitrosobenzenu a 1,2-disubstituovaných dienu.²⁶

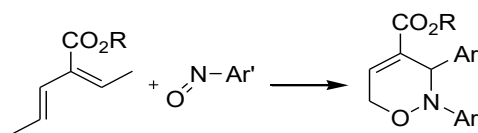


Schéma 9: Příprava 3,6-dihydro-2H-1,2-oxazinu reakcí nitrosoarylu a 1,2-disubstituovaného dienu.²⁶

2.2.2 Syntéza 1,3-oxazinů

Fotochemickou oxidací benzylalkoholu v methanolu s bengálskou červení byly získány 4H-1,3-benzoxaziny. Během reakce (**Schéma 10**) došlo k uzavření kruhu pyrrolového derivátu a vznikl oxazin ve výtěžku 74 %, který byl velmi reaktivní a snadno podléhal další

oxidaci na laktam. Produkt byl dále podroben třem kontrolním experimentům, které měly určit, zda-li připravený oxazin skutečně vznikl fotooxidací. Výchozí látka byla vystavena podmínkám, u nichž byl vždy vynechán jeden hlavní faktor (kyslík, barvivo, záření). Reakce tak byly zopakovány bez přístupu kyslíku, bez použití barviva a bez působení záření. Ani jednou metodou se však nepodařilo získat již charakterizovaný oxazin, což značí, že pro úspěšnost reakce bylo nezbytné působení všech tří komponent.²⁷

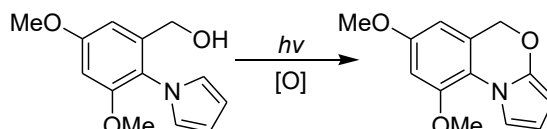


Schéma 10: Fotooxidace benzylalkoholu za vzniku 4*H*-3,1-benzoxazinu.²⁷

Monocyklický systém 3,4-dihydro-2*H*-1,3-oxazinů není dosud v literatuře dostatečně popsán, a je známo jen několik metod jeho syntézy. Jedna z popsaných cest spočívá v částečné hydrolyze tetrahydropyrimidinu na 1,3-oxazin.

Jiný způsob přípravy popisuje kyselou katalyzovanou kondenzací benzaldehydu s β -aminoesterem. Reakce snadno probíhá i za rozdílných podmínek, za refluxu v benzenu v přítomnosti katalyzátoru, v kyselině octové za současného chlazení nebo v kapalném oxidu siřičitém. Kyselina octová v tomto případě plní úlohu rozpouštědla i katalyzátoru. Vyšší reakční teploty vedou k poklesu výtěžku žádaného produktu.²⁸ Metody přípravy jsou na **Schématu 11**.

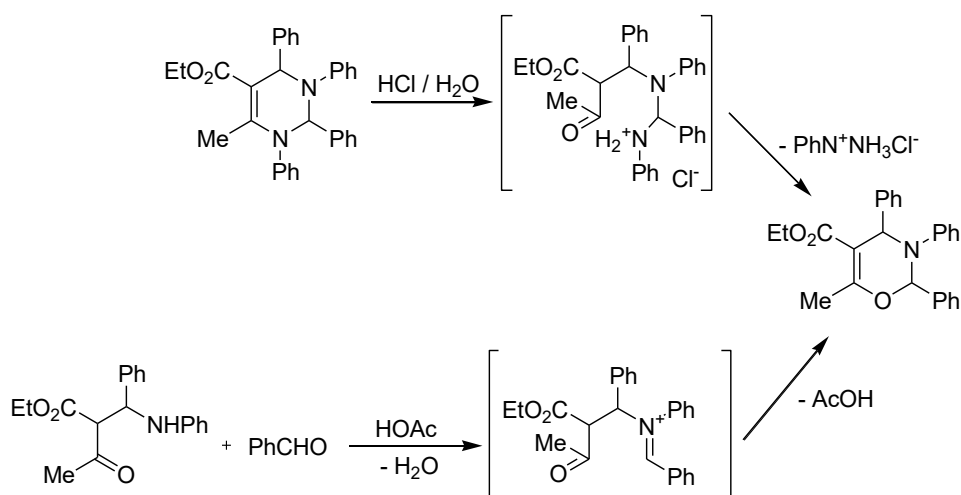


Schéma 11: Příprava 3,4-dihydro-2*H*-1,3-oxazinů.²⁸

2.2.3 Syntéza 1,4-oxazinů

Pro přípravu funkčních derivátů 1,4-oxazinů se osvědčilo využití Wittigovy reakce (Schéma 12). Při syntéze dochází ke kondenzaci mezi trifenylofosfinem a elektronakceptorními estery v přítomnosti nitrosoaftolu. Vzniklá vinylfosfoniová sůl pak podléhá intermolekulární Wittigově reakci za vzniku 1,4-oxazinu s výtěžkem kolem 85 %.²⁹

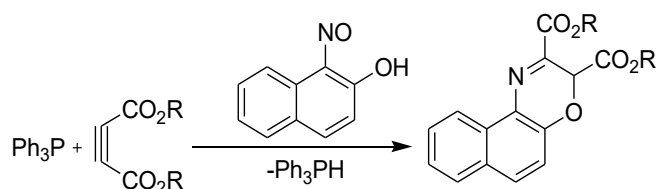


Schéma 12: Příprava 1,4-oxazinů Wittigovou reakcí.²⁹

Příprava 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinů může vycházet z kondenzace 2-nitrofenoxyacetofenonů. Účinkem Zn a NH₄Cl pak dochází k redukční cyklizaci (Schéma 13), čímž vznikne k 1,4-benzoxazin-*N*-oxid, který redukcí tetrahydridohlitanem lithným pak poskytuje požadované 2,3-dihydro-1,4-benzoxaziny.³⁰

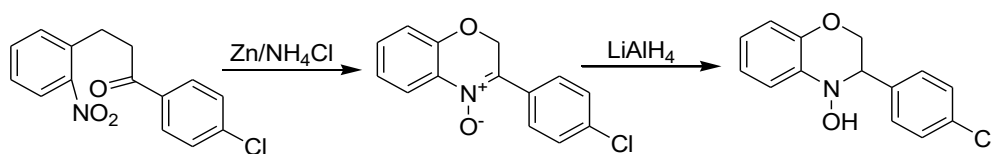


Schéma 13: Redukční cyklizace 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinů.³⁰

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Motivace a vymezení cílů práce

Výzkum na Ústavu chemie se v dřívější době zaměřoval na intramolekulárními přesmyky 3-(propargylamino)chinolindionů, které byly bazicky indukovány. Tímto způsobem se podařilo úspěšně připravit pyrrolobenzodiazepiny s nasyceným a nenasyčeným krokem, které jsou významné například svými protinádorovými účinky.

Výzkumná činnost věnovaná této diplomové práci byla realizována za účelem syntézy derivátů benzodiazepinů a oxazinů, které nacházejí svůj význam v různorodých účincích na živé organismy. V současné literatuře dosud nebyla věnována pozornost 1,4-benzodiazepinům s navázaným čtyřčlenným kruhem, což nám přišlo zajímavé jak z hlediska přípravy, tak i z pohledu zkoumání biologických účinků těchto látek. Důležitým aspektem provedených syntéz bylo navrhnout jednoduchý a účinný postup, který zajistí očekávané produkty s vysokou výtěžností.

3.2 Diskuze výsledků dané problematiky

Při plánování efektivních syntéz byl především kladen důraz na snadno připravitelné výchozí látky, levné a běžně používané reagenty a na průběh reakce, který bude proveditelný za snadno uskutečnitelných podmínek. Dalším důležitým aspektem provedených syntéz bylo navrhnout jednoduchý a účinný postup, který poskytne očekávané produkty s vysokou výtěžností.

Výchozími látkami použitými pro syntézu azetových derivátů benzodiazepindionu byly 1,3-disubstituované 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **1**. Příprava těchto látek je již na Ústavu chemie rutinou, neboť jsou tyto látky v naší výzkumné skupině často využívány jako prekurzory pro syntézu nových látek s rozmanitou strukturou. Protože byly výchozí látky získány z laboratorních zásob a jejich příprava je v literatuře již popsána, tak se metodou jejich syntézy nebudu dále zabývat.

Prvním krokem v uvažovaném sledu reakcí směřovaných k titulním sloučeninám bylo syntetizovat deriváty 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2** v takovém množství, aby bylo dostačující pro přípravu a charakterizaci dalších sloučenin v následujících krocích. Pro studium reaktivity byly zvoleny deriváty chinolindionu s fenylovým substituentem v poloze 3, neboť oproti alkylovým analogům jsou tyto látky

v silně bazickém prostředí (NaH) stabilní a neposkytují produkty degradace. Výchozí chinolindiony se lišily pouze substitucí na atomu dusíku v poloze 1, kde byla přítomna methylová nebo fenylová skupina.

Dle poznatků uvedených v publikaci³¹ výzkumné skupiny profesora Kláska zaměřující se na syntézu 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů byly prvně 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **1** vystaveny působení 3 ekvivalentům propanolaminu v DMF při laboratorní teplotě. V těchto reakcích se výchozí látka ve velmi krátké době (15 minut) zcela přeměnila na jeden produkt, ovšem problém byl s jeho izolací z reakční směsi. Při pokusech o přečištění surového produktu krystalizací vznikaly velmi viskózní oleje, což bylo pravděpodobně způsobeno zbytkovým množstvím propanolaminu. Ten se mimo jiné nedařilo efektivně oddělit ani chromatografií na sloupci silikagelu. Z tohoto důvodu byly provedeny pokusy se sníženým množstvím propanolaminu na 1,1 ekvivalentu. V tomto případě bylo nutné do reakční směsi přidat K₂CO₃, který při nukleofilní substituci neutralizoval vznikající chlorovodík. Experimenty provedené za těchto podmínek poskytovaly snadno čistitelné produkty, ve většině případů pouhou krystalizací, za přijatelnou dobu (**Schéma 14**).

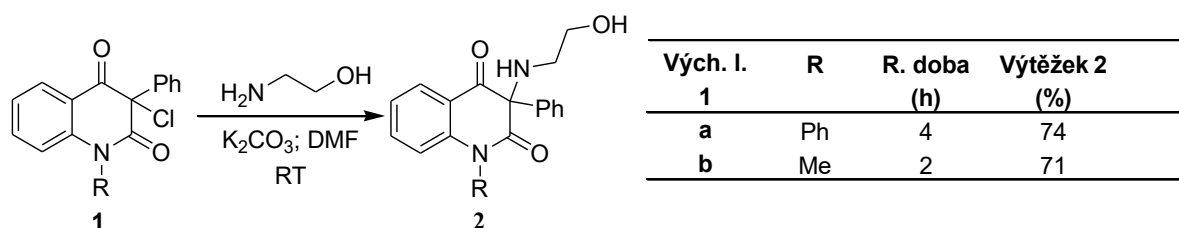
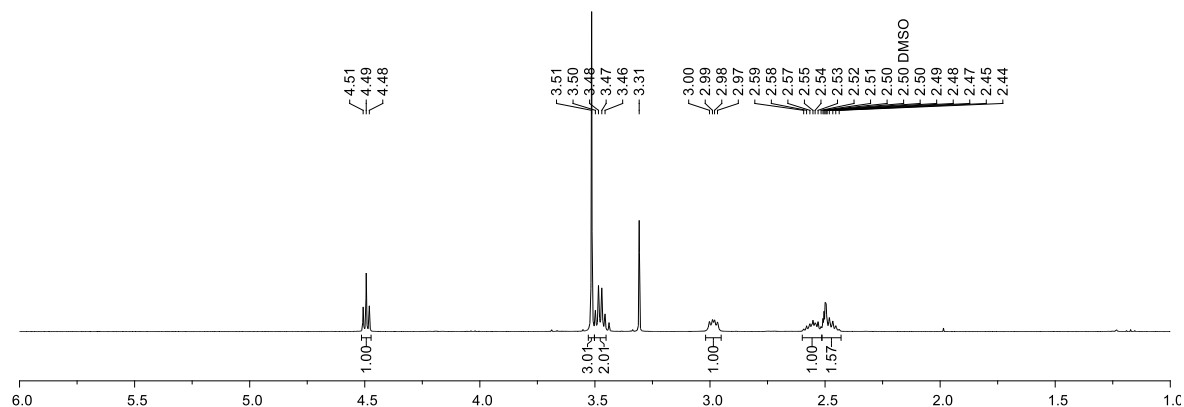


Schéma 14: Aminolýza 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů.

Úspěšnost nukleofilní substituce byla jednoznačně prokázána na základě změřených ¹H NMR spekter (**Obrázek 13**). Na spektrech v oblasti od 1 ppm do 5 ppm bylo možné pozorovat, že oproti výchozí látce přibýlo 5 signálů reprezentujících, dle integrální plochy peaků, 6 protonů, které podporují předpoklad navázání ethanolaminového řetězce na molekulu výchozí látky.



Obrázek 13. Výřez ^1H NMR spektra sloučeniny **2b**.

Ethanolamin obsahuje ve své molekule současně primární hydroxylovou a aminovou skupinu. Jelikož se z obou funkčních skupin může odštěpovat protonu, bylo nezbytné potvrdit teorii, že aminová skupina je více nukleofilní, a tudíž se molekula ethanolaminu bude vázat k chinolindionu přes atom dusíku. Přesvědčivý důkaz byl poskytnut z naměřených 2D NMR spekter. V HC-HSQC NMR spektru byly viditelné dva signály (s chemickými posuny v oblasti 2,8–3,1 ppm a 4,3–4,6 ppm), které nekorelovaly s žádným uhlíkovým atomem, z čehož je patrné, že jsou vázány k atomu dusíku nebo k atomu kyslíku. Na základě tvarů signálů a jejich chemických posunů ovlivněných rozdílnou elektronegativitou atomů (dusíku a kyslíku) k nimž jsou vázány, bylo stanoveno, že signál protonu rezonujícího při vyšších frekvencích náleží atomu vodíku hydroxylové skupiny a druhý (s nižší hodnotou ppm) patří atomu vodíku sekundární aminové skupiny. Z vícevazebných heteronukleárních korelací (HC-HMBC) v NMR spektrech byly jasně patrné interakce mezi protony aminové skupiny s atomy uhlíku C-2, C-3 a C-4. Z těchto informací je možné vyvodit, že je molekula propanolaminu k chinolindionu vázaná do polohy 3 přes atom dusíku.

Syntéza 1,10a-dihydroazeto[1,2-*a*]benzo[*e*][1,4]diazepin-4,10(2*H*,9*H*)-dionů

Navržený postup syntézy, znázorněný ve **Schématu 15**, předpokládá isomerizaci 3-aminochinolindionů **2** na odpovídající benzodiazepiny **3**, u kterých po vhodné modifikaci postranního řetězce účinkem silné báze nastane cyklizační reakce za vzniku čtyřčlenného kruhu **5**.

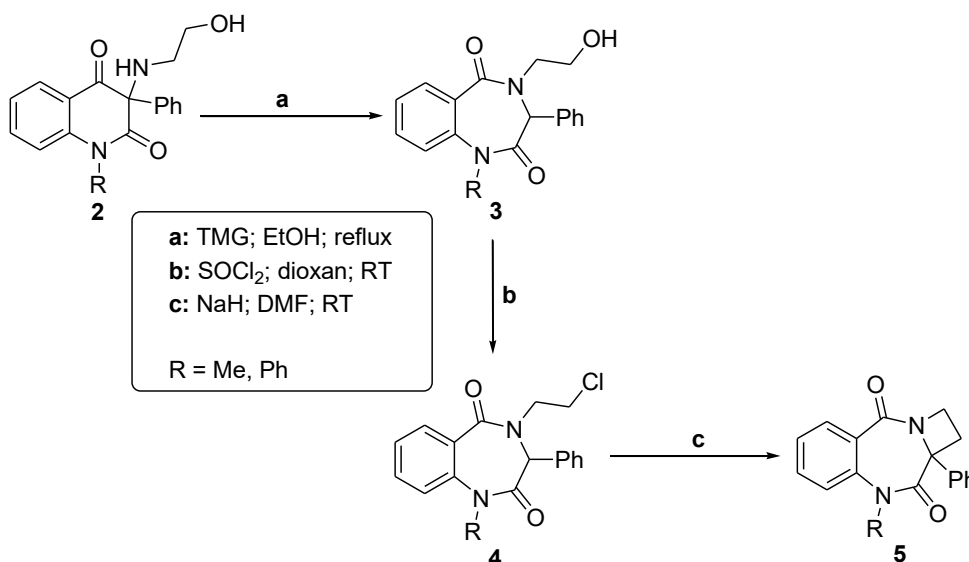


Schéma 15: Plánovaný přehled syntéz vedoucích k cyklizaci chlorethylového řetězce 1,4-benzodiazepinů.

Získané 3-(2-hydroxyethylamino)chinolindiony **2** byly, za účelem expanze šestičlenného pyridinového kruhu chinolindionu na kruh sedmičlenný, vystaveny účinkům dvojnásobného molárního přebytku TMG ve vroucím ethanolu (**Schéma 16**).

V průběhu reakce sloučeniny **2** s fenylovým substituentem současně docházelo k tvorbě vedlejších produktů v této době s neznámou strukturou, které významně snížily výtěžek požadovaného produktu na 38 %. Oproti tomu sloučenina **2** s metylovým substituentem po reakci poskytovala produkt o vysoké čistotě a s dobrým výtěžkem (65 %).

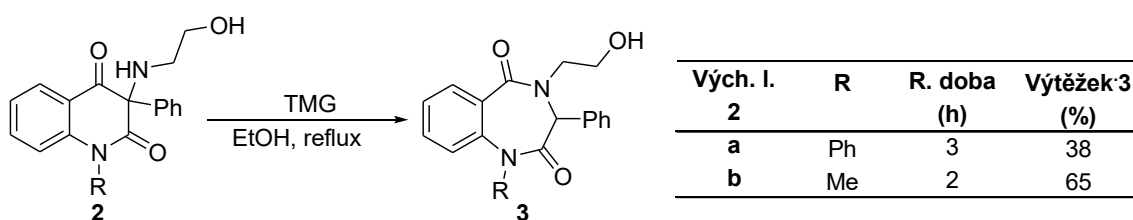
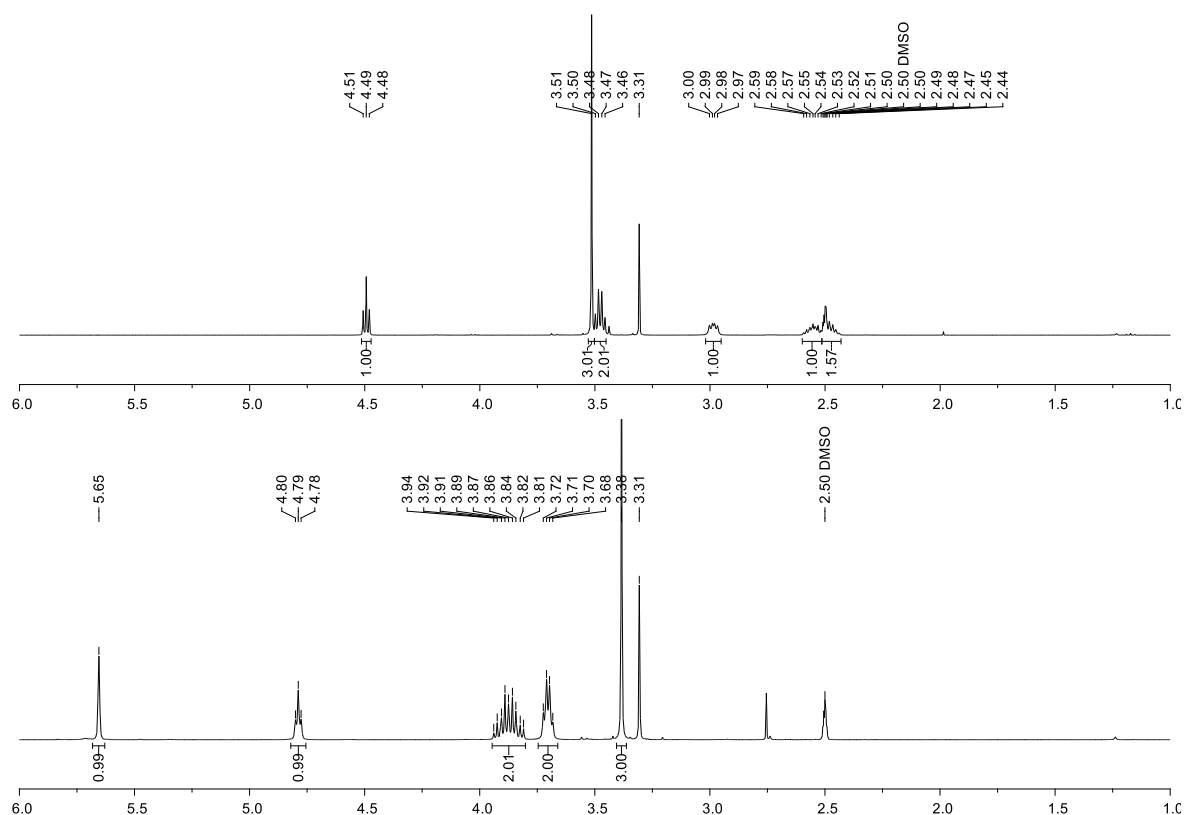


Schéma 16: Isomerace 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Na **Obrázku 14** jsou uvedena ^1H NMR spektra 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2** spolu s jejich isomery 4-(2-hydroxyethyl)benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diony **3**. Změny ve struktuře produktu vyvolané expanzí pyridinového kruhu se ve spektrech projeví v rozmezí 2–6 ppm. Ze spekter bylo patrné, že zmizel signál protonu aminové skupiny, který měl chemický posun 2,98 ppm. Nově se však ve spektru vyskytoval singlet s chemickým posunem 5,65 ppm, který dle HC-HMBC vykazoval silnou interakci s atomy uhlíku karbonylů (C-2, C-5), fenylového kruhu (C-1^B, C-2^B, C-6^B), methylového substituentu (N-1-CH₃) a s methylenovou skupinou ethylového řetězce. V HN HMBC spektru byly pozorovány interakce dříve zmiňovaného singletu s dvěma atomy dusíku přítomnými v molekule. Taktéž byl v ^{13}C NMR spektru pozorovaný posun atomu uhlíku původní oxoskupiny z hodnoty 193,04 ppm k hodnotám 166,26 ppm, které již nespádají do oblasti uhlíků obsažených v ketonech, nýbrž tato oblast náleží atomům uhlíku amidové skupiny.

Na základě těchto faktů bylo určeno, že u chinolin-2,4-dionu **2** došlo k isomeraci na požadovaný benzodiazepin-2,5-dion **3**.



Obrázek 14: Výřez spekter látek **2b** (nahore) a **3b** (dole).

Následně byla provedena nukleofilní substituce hydroxylové skupiny sloučenin **3** vyvolaná působením thionylchloridu v dioxanu při laboratorní teplotě (**Schéma 17**). Reakce proběhla standardně a po krátké době se výchozí látka přeměnila na požadovaný chlorderivát **4**. Výsledné produkty byly získány snadnou chromatografií a krystalizací v dobré kvalitě.

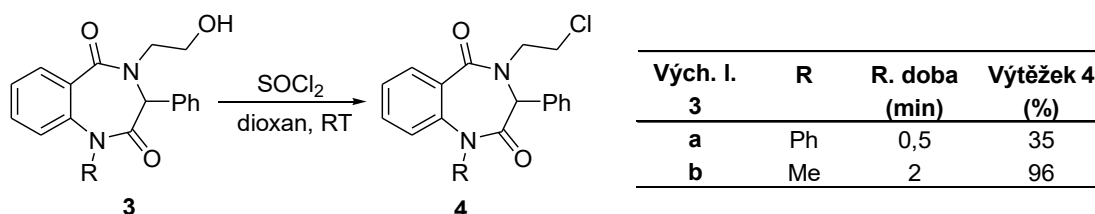
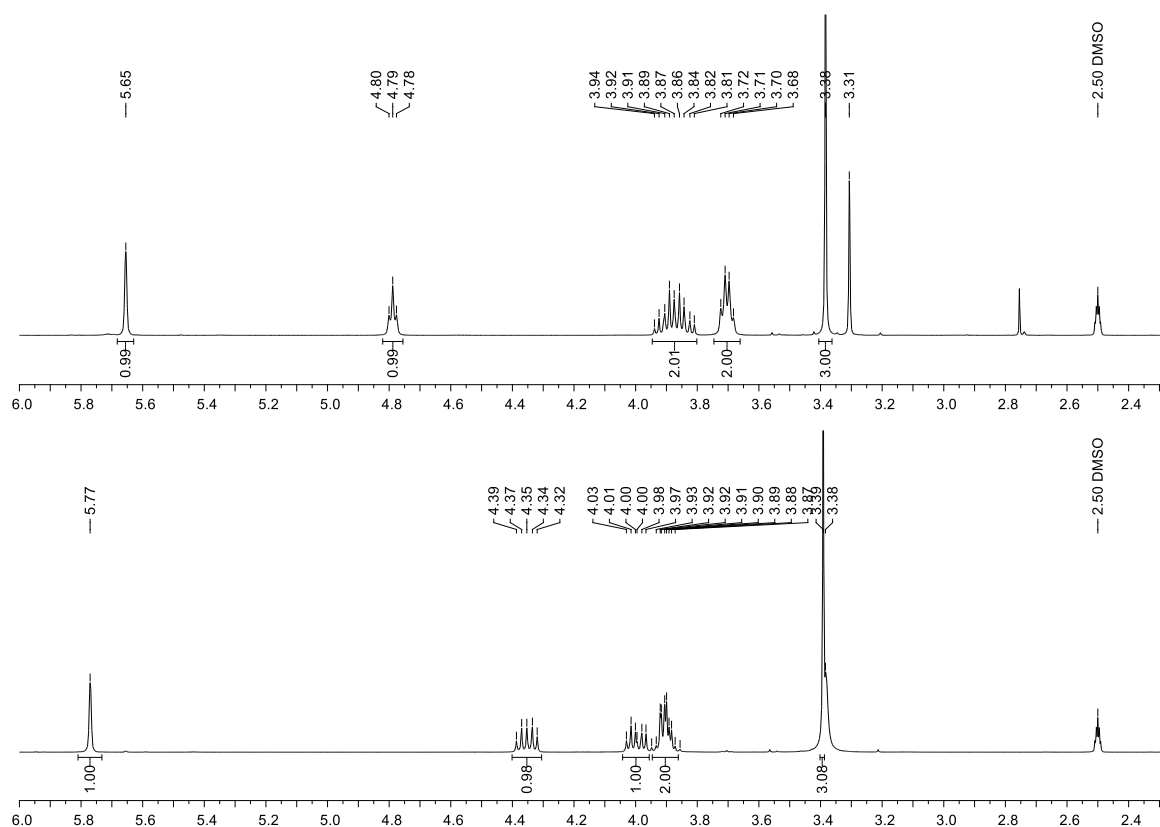


Schéma 17: Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny chloridovým iontem.

Důkaz o úspěšné přeměně alkoholu na odpovídající chlorderivát jednoznačně poskytují ^1H NMR spektra, ve kterých má proton hydroxylové skupiny látek **3** charakteristický triplet s chemickým posunem v oblasti 4,7–4,9 ppm, který u produktu chlorace, jak je možné vidět v dolní části **Obrázku 15**, vymizel.



Obrázek 15: Výřez ^1H NMR spektra látky **3b** (nahore) a **4b** (dole)

Posledním krokem (**Schéma 18**) v uvažovaném sledu reakcí orientovaných k tvorbě benzodiazepindionů s přikondenzovaným čtyřčlenným kruhem k polohám 3 a 4 byla cyklizace postranního, 2-chlorethylového řetězce. Za tímto účelem bylo na počátku experimentu na sloučeninu **4a** působeno 10% nadbytkem hydridu sodného v prostředí DMF při laboratorní teplotě. Protože za těchto podmínek během 2 h nenastaly v reakčním roztoku žádné výrazné změny, bylo přidáno další množství hydridu (0,4 ekv.), které sice po 1 h zapříčinilo úplné spotřebování výchozí látky, avšak byla získána natolik složitá směs produktů, že nebylo možné ani opakovanou sloupcovou chromatografií izolovat jediné chemické individuum.

Protože identické reakční podmínky na analogických derivátech majících „pouze“ jednu methylenovou skupinu na postranním řetězci navíc probíhají bez nějakých výrazných obtíží a tvoří tak pyrrolobenzodiazepindiony s nasyceným pětičlenným kruhem, neúspěch cyklizace postranního chlorethylového řetězce je pravděpodobně způsoben prostorovým uspořádáním základní molekuly, které by v případě vzniku čtyřčlenného kruhu mělo pro tento systém neúnosně vysokou energii.

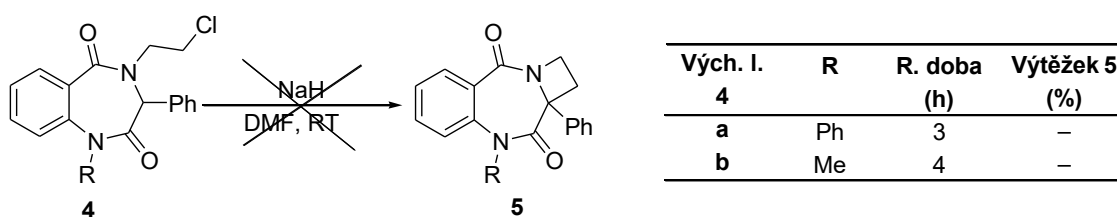


Schéma 18: Cyklizace 2-chlorethylového řetězce benzodiazepinů **4**.

Syntéza 2*H*-[1,4]oxazino[3,2-*c*]chinolin-5(3*H*)-onů

Měla-li příprava oxazinochinolin-5-onů **8** vycházet z 3-(2-hydroxyethylamino)chinolindionů **2**, připadal v úvahu pouze jediný sled reakčních kroků uvedený ve **Schématu 19**. Nejprve bylo nutné do molekuly zavést atom halogenu na postranní řetězec, který se po redukcí oxoskupiny v poloze 4 zacyklizuje za tvorby oxazinového kruhu připojeného k chinolonovému skeletu.

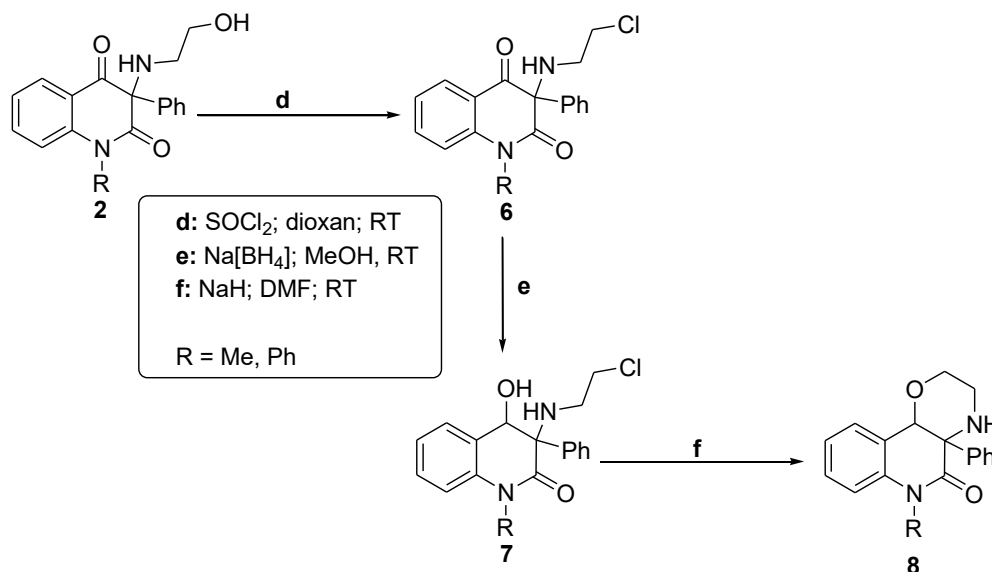


Schéma 19: Plánovaný přehled syntéz vedoucích k přípravě oxazinochinolin-5-onů **8**.

Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny sloučenin **2** byla provedena účinkem thionylchloridu v dioxanu při laboratorní teplotě (**Schéma 20**). Reakce proběhla během hodiny a poskytla produkty v dobré kvalitě a s podobnými výtěžky.

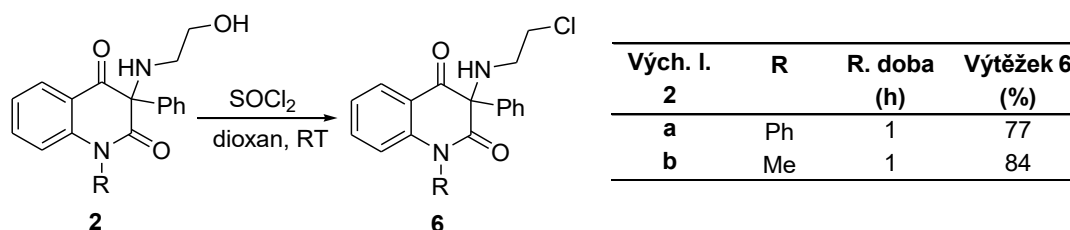


Schéma 20: Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny 4-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2**

Následně byla u připravené sloučeniny **6a** provedena redukce oxoskupiny chinolindionu v poloze 4. Pro tuto reakci byl vybrán tetrahydridoboritan sodný, což je běžně užívané činidlo pro přeměnu ketonů na sekundární alkoholy. Konverze výchozí látky proběhla během několika minut dle očekávání, bez výrazných obtíží a po zpracování reakční směsi

mírným okyslením zředěnou HCl následovanou alkalizací nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, byl získán očekávaný produkt **7a** s výtěžkem 88 %.

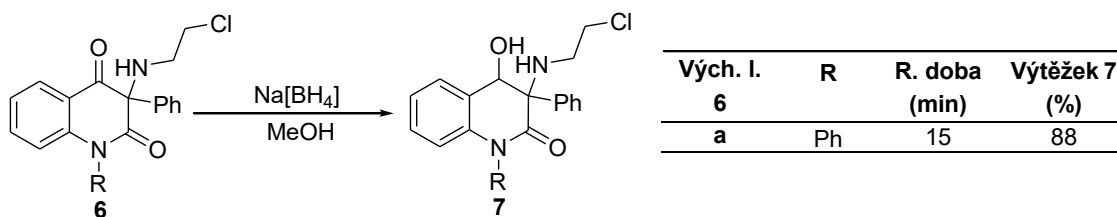


Schéma 21: Redukce 3-(2-chlorethylamino)-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **6**.

Posledním krokem teoreticky naplánovaných syntéz byla cyklizace postranního 2-chlorethylového řetězce hydridem sodným v prostředí DMF (**Schéma 22**). Pro zdárný průběh této reakce se osvědčil třímolární nadbytek hydridu sodného, který během 45 minut způsobil přeměnu výchozí látky v jeden hlavní produkt, jenž byl od drobných nečistot separován chromatografií na koloně naplněné silikagelem, a dále byl charakterizován pomocí nukleární magnetické rezonance.

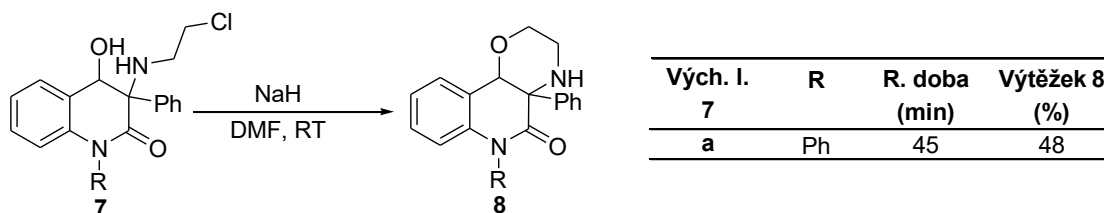
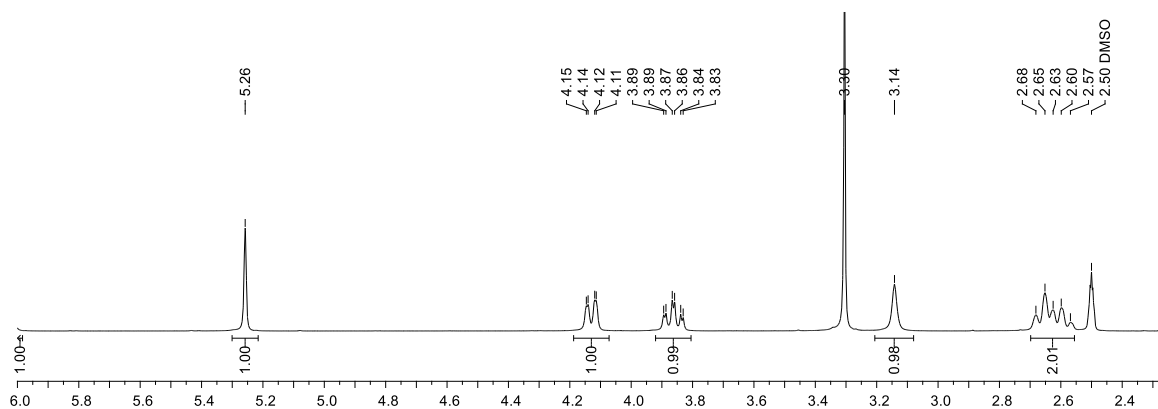


Schéma 22: Redukce 3-(2-chlorethylamino)-2(1*H*)-onů **7**.

Jelikož se při reakci pouze změnil alifatický řetězec na řetězec cykloalifatický, je v ^1H NMR spektrech zajímavá především oblast od 2,5 ppm do 6 ppm (**Obrázek 16**) a v ^{13}C NMR spektrech oblast 35–80 ppm. Přesvědčivý důkaz o cyklizaci postranního řetězce k atomu kyslíku vázanému do polohy 4 chinolindionu poskytují H-C heteronukleární vícevazebné korelace, mezi kterými jsou, mimo jiné, zřetelné interakce

atomu vodíku H-10b s atomem uhlíku C-2 a současně i interakce atomu vodíku H-2 s atomem uhlíku C-10b.



Obrázek 16: Výřez ^1H NMR spektra **8a**.

4 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Reagenty a rozpouštědla byly zakoupeny z běžných komerčních zdrojů (Sigma Aldrich, Fisher Scientific, VWR). Retenční faktory v průběhu reakcí byly sledovány chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Pro tento účel byly použity komerční hliníkové destičky s vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV₂₅₄; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) a s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Na sloupcovou chromatografii byl použit silikagel s názvem Fluka Silica gel 60, 220–240 mesh s velikostí částic 35–75 µm, velikost pórů 60 Å. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nebyly korigovány.

Infračervená spektra byla měřena metodou KBr tablet na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optik GmbH Ettlingen). NMR spektra byla měřena spektrometrem JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,75 MHz (¹H) a 100,55 MHz (¹³C) a na spektrometru Bruker Avance III při frekvenci 500 MHz (¹H), 126 MHz (¹³C) při 303 K. Měření spekter bylo provedeno při teplotě 303 K. ¹H NMR spektra byla kalibrována na residuální DMSO-*d*₅ s chemickým posunem δ 2,50 ppm a ¹³C NMR spektra byla korigována na ¹³C signál DMSO-*d*₆ s chemickým posunem 39,52 ppm. Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách ppm. Interakční konstanta *J* je uváděna v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletů dubletů), t (triplet), m (multiplet), br (široký signál). Elementární analýzy byly měřeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla proměřována spektrometrem Agilent 6224 Accurate-Mass TOF LC/MS s elektrosprejovou ionizací.

5 DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A STRUKTURNÍ CHARAKTERISTIKY PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN

5.1 Syntéza 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Do míchající směsi 3-chlorchinolindionu **1** (30 mmol) a K₂CO₃ (60 mmol, 2 ekv.) v 90 ml DMF byl během jedné minuty přikapán roztok 2-aminoethanolu (33 mol, 1,1 ekv.) v 5 ml DMF. Vznikla žlutá suspenze byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou na **Schématu 14**. Po dokončení reakce byla vzniklá směs nalita do 1,5 l ledové vody. Vytvořený pevný podíl byl přefiltrován přes fritu a zbylý vodný podíl byl opakovaně vytrpán EtOAc (9 × 100 ml). Získané organické podíly byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a odpřeny na RVO. Surové produkty byly za horka rozpuštěny v EtOAc, přefiltrovány a ponechány k volné krystalizaci. V případech kdy nenastala krystalizace, byly surové produkty chromatograficky přečištěny na sloupci silikagelu ve vhodné mobilní fázi a krystalizovány byly až následně odpařené spojené frakce.

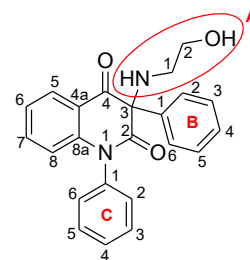
1,3-Difenyl-3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2a**)

Nažloutlá pevná látka; *t*_f = 157–160 °C (EtOAc); výtěžek: 74 %, *R*_f = 0,61 (5 % EtOH v PE), *R*_f = 0,22 (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3462, 3328, 3062, 2851, 1701, 1666, 1598, 1460, 1339, 1034, 892, 767, 575.

HRMS (ESI⁺) pro C₂₃H₂₁N₂O₃⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 373,1541; nalezeno: 373,1547.

Pro C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ :	vypočítané:	74,18 % C	5,41 % H	7,52 % N
	stanovené:	74,15 % C	5,54 % H	7,52 % N

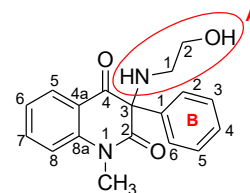


3-Fenyl-3-(2-hydroxyethylamino)-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2b**)

Bezbarvá pevná látka; *t*_f = 137–140 °C (EtOAc); výtěžek: 71 %, *R*_f = 0,10 (10 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3300, 3057, 2857, 1705, 1671, 1603, 1471, 1349, 1109, 1039, 899, 761, 597.

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,43–2,51 (m, 1H, H-1^A); 2,51–2,60 (m, 1H, H-1^A); 2,98 (dd, 1H, NH, *J* = 8,8, 5,2 Hz); 2,98 (dd, 1H, NH, *J* = 8,8, 5,2 Hz); 3,48 (ddd, 2H, H-2^A, *J* = 5,5, 5,5, 5,5 Hz); 3,51 (s, 3H, –CH₃); 4,49 (t, 1H, OH, *J* = 5,4 Hz); 7,16 (ddd,



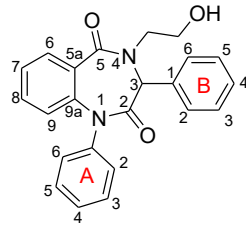
^1H , H-6, $J = 7,6, 7,6, 0,9$ Hz); 7,25–7,32 (m, 5H, H-2^B, H-3^B, H-4^B, H-5^B, H-6^B); 7,32 (d, 1H, H-8, $J = 8,2$ Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7, $J = 8,5, 7,3, 1,7$ Hz); 7,76 (dd, 1H, H-5, $J = 7,7, 1,6$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 29,89 (CH₃); 46,97 (C-1^A); 60,84 (C-2^A); 76,58 (C-3); 115,83 (C-8); 120,65 (C-4a); 123,15 (C-6); 126,64 (C-2^B, C-6^B); 127,31 (C-5); 128,53 (C-4^B); 128,72 (C-3^B, C-5^B); 136,25 (C-7); 137,74 (C-1^B); 142,18 (C-8a); 171,07 (C-2); 193,04 (C-4).

5.2 Syntéza 4-(2-hydroxyethyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů

K bezbarvé suspenzi výchozí látky **2** (5 mmol) v 75 ml EtOH byl v jedné minutě při laboratorní teplotě přikapán tetramethylguanidin (10 mmol). Následně byl vzniklý reakční roztok vařen na olejové lázni (90 °C) pod zpětným chladičem po dobu uvedenou ve **Schématu 16**. Po ukončení reakce bylo na RVO odpařeno rozpouštědlo. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze CHCl₃/EtOAc (7/3) a odpařené, spojené frakce byly překrystalizovány z vhodného rozpouštědla.

3,4-Dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-1,3-difenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (3a)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 169\text{--}173$ °C (EtOAc); výtěžek: 38 %, 

$R_f = 0,54$ (50 % EtOAc v PE), $R_f = 0,20$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3423, 3060, 2928, 2877, 1677, 1615, 1603, 1493, 1473, 1349, 1078, 763, 710.

^1H NMR spektrum (DMSO, 500 MHz), ppm: δ 3,73 (ddd, 2H, H-2^A, $J = 5,7, 5,7, 5,7$ Hz); 3,81–3,88 (m, 1H, H-1^A); 3,99–4,06 (m, 1H, H-1^A); 4,85 (t, 1H, OH, $J = 5,0$ Hz); 5,79 (s, 1H, H-3); 6,35 (dd, 1H, H-9, $J = 8,3, 0,7$ Hz); 6,92–6,97 (m, 1H, H-7); 7,02–7,08 (m, 2H, H-8, H-4^B); 7,11–7,18 (m, 4H, H-2^B, H-3^B, H-5^B, H-6^B); 7,29–7,35 (m, 2H, H-2^C, H-6^C); 7,37–7,42 (m, 1H, H-4^C); 7,46 (dd, 1H, H-6, $J = 7,8, 1,6$ Hz); 7,48–7,53 (m, 2H, H-3^C, H-5^C).

^{13}C NMR spektrum (126 MHz, DMSO) ppm: δ 52,02 (C-1^A); 58,78 (C-2^A); 67,31 (C-3); 123,43 (C-9); 124,16 (C-2^B a C-6^B); 125,03 (C-7); 127,19 (C-4^B); 127,79 (C-4^C); 128,32 (C-3^B a C-5^B); 128,62 (C-2^C a C-6^C); 129,53 (C-3^C a C-5^C); 129,92 (C-6); 130,12 (C-5a); 131,44 (C-8); 134,54 (C-1^B); 138,80 (C-9a); 140,81 (C-1^C), 166,21 (C-5); 168,57 (C-2).

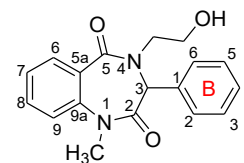
HRMS (ESI+) pro C₂₃H₂₁N₂O₃⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 373,1541; nalezeno: 373,1544.

vypočítané: 74,18 % C 5,41 % H 7,52 % N

Pro $C_{23}H_{20}N_2O_3$: stanovené: 74,41 % C 5,26 % H 7,39 % N

**3,4-Dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-fenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion
(3b)**

Světle růžová pevná látka; $t_f = 166\text{--}168\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 65 %, $R_f = 0,10$ (40 % EtOAc v PE), $R_f = 0,59$ (10 % EtOAc v Be).



IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3371, 3045, 2931, 2873, 1675, 1616, 1602, 1493, 1475, 1371, 1057, 766, 706, 539.

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 3,38 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,70 (ddd, 2H, H-2^A, $J = 5,6, 5,6, 5,6$); 3,80–3,95 (m, 2H, H-1^A); 4,79 (t, 1H, OH, $J = 4,8$ Hz); 5,65 (s, 1H, H-3); 6,88–6,93 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 6,93–6,98 (m, 1H, H-7); 6,98–7,02 (m, 1H, H-4^B); 7,03–7,09 (m, 3H, H-9, H-3^B, H-5^B); 7,21–7,27 (m, 1H, H-8); 7,38 (dd, 1H, H-6, $J = 7,8, 1,6$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (101 MHz, DMSO) ppm: δ 35,12 (CH_3); 52,03 (C-1^A); 58,79 (C-2^A); 67,15 (C-3); 120,80 (C-9); 124,05 (C-2^B a C-6^B); 124,59 (C-7); 126,93 (C-4^B); 128,05 (C-3^B a C-5^B); 129,37 (C-5a); 129,62 (C-6); 131,52 (C-8); 134,70 (C-1^B); 139,18 (C-9a); 166,26 (C-5); 169,64 (C-2).

HRMS (ESI+) pro $C_{18}H_{19}N_2O_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 311,1385; nalezeno: 311,1393.

Pro $C_{18}H_{18}N_2O_3$: vypočítané: 69,66 % C 5,85 % H 9,03 % N
stanovené: 69,58 % C 5,80 % H 9,14 % N

5.3 Syntéza 4-(2-chlorethyl)-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů

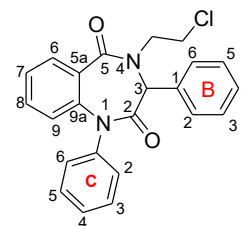
K roztoku 4-(2-hydroxyethyl)benzodiazepindionu **3** (1 mmol) v 5 ml dioxanu byl za laboratorní teploty přikapán thionylchlorid (15 mmol), přičemž docházelo k samovolnému zahřívání reakčního roztoku, který byl dále míchán při laboratorní teplotě po dobu uvedenou ve **Schématu 17**. Poté byl reakční roztok nalit do 200 ml ledové vody a zalkalizován 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl extrahován v dělicí nálevce 5 × 50 ml EtOAc. Získané organické podíly pak byly spojeny, vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány přes filtrační papír a odpařeny do sucha. Surový produkt byl ponechán samovolně krystalizovat.

4-(2-Chlorethyl)-3,4-dihydro-1,3-difenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4a)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 188\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 35 %,

$R_f = 0,1$ (20 % EtOAc v PE), $R_f = 0,74$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3438, 3032, 2953, 1673, 1648, 1493, 1469, 1364, 1243, 1162, 1029, 784, 757, 709, 542.



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 3,88–3,99 (m, 2H, H-2^A); 4,01–4,10 (m, 1H, H-1^A); 4,39–4,49 (m, 1H, H-1^A), 5,90 (s, 1H, H-3); 6,40 (dd, 1H, H-9, $J = 8,2, 0,7$); 6,96 (ddd, 1H, H-7, $J = 7,8, 7,8, 1,1$); 7,04–7,11 (m, 2H, H-8, H-4^B); 7,11–7,18 (m, 4H, H-2^B, H-3^B, H-5^B, H-6^B); 7,31–7,35 (m, 2H, H-2^C, H-6^C); 7,38–7,43 (m, 1H, H-4^C); 7,46–7,53 (m, 3H, H-6, H-3^C, H-5^C).

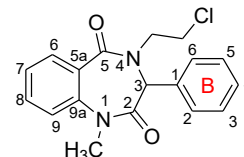
^{13}C NMR spektrum (101 MHz, DMSO) ppm: δ 41,67 (C-2^A); 50,61 (C-1^A); 66,35 (C-3); 123,47 (C-9); 123,98 (C-2^B a C-6^B); 125,01 (C-7); 127,21 (C-4^B); 127,73 (C-4^C); 128,34 (C-3^B a C-5^B); 128,57 (C-2^C a C-6^C); 129,43 (C-3^C a C-5^C); 129,62 (C-5a); 129,89 (C-6); 131,61 (C-8); 134,25 (C-1^B); 138,85 (C-9a); 140,70 (C-1^C), 166,43 (C-5); 168,44 (C-2).

4-(2-Chlorethyl)-3,4-dihydro-1-methyl-3-fenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4b)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 132\text{--}137\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 96 %,

$R_f = 0,80$ (5 % EtOH v CHCl_3), $R_f = 0,20$ (30 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3447, 3031, 2965, 1665, 1648, 1494, 1477, 1377, 1241, 1169, 1037, 786, 758, 714, 534.



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 3,39 (s, 3H, CH₃); 3,86–3,95 (m, 2H, H-2^A); 3,96–4,04 (m, 1H, H-1^A); 4,31–4,40 (m, 1H, H-1^A); 5,77 (s, 1H, H-3); 6,86–6,91 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 6,95–6,99 (m, 1H, H-7); 7,00–7,05 (m, 1H, H-4^B); 7,06–7,11 (m, 3H, H-9, H-3^B, H-5^B); 7,27 (ddd, 1H, H-8, $J = 8,5, 7,3, 1,7$); 7,39 (dd, 1H, H-6, $J = 7,8, 1,6$).

^{13}C NMR spektrum (101 MHz, DMSO) ppm: δ 35,22 (CH₃); 41,63 (C-2^A); 50,75 (C-1^A); 66,34 (C-3); 121,01 (C-9); 123,97 (C-2^B a C-6^B); 124,74 (C-7); 127,04 (C-4^B); 128,16 (C-3^B a C-5^B); 128,97 (C-5a); 129,63 (C-6); 131,80 (C-8); 134,48 (C-1^B); 139,31 (C-9a); 166,56 (C-5); 169,53 (C-2).

5.4 Syntéza 3-(2-chlorethylamino)-chinolin-2,4-(1*H*, 3*H*)-dionů

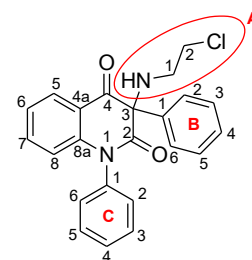
K roztoku 3-(2-hydroxyethylamino)chinolindionu **2** (9 mmol) v 19 ml dioxanu byl v průběhu 1 minuty za laboratorní teploty přikápan thionylchlorid (1,1 ekv), přičemž docházelo k samovolnému zahřívání reakčního roztoku, který byl dále míchán při laboratorní teplotě po dobu uvedenou ve **Schématu 20**. Následně byl reakční roztok nalit do 1,5 l vody s ledem a zalkalizován 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledný roztok byl extrahován v dělicí nálevce 6 × 80 ml chloroformu. Získané organické podíly pak byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány přes filtrační papír a odpařeny do sucha. Surový produkt byl chromatograficky přečištěn na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc (5/3) a odpařený, spojené frakce byly překrystalizovány z vhodného organického rozpouštědla.

3-(2-Chlorethylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6a)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 137\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 88 %,

$R_f = 0,38$ (38 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (KBr tableta), cm⁻¹: 3363, 3067, 2975, 1972, 1703, 1664, 1600, 1461, 1349, 1301, 1114, 767, 698, 655.



Pro C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ :	vypočítané:	70,68 % C	4,90 % H	7,17 % N
	stanovené:	70,78 % C	5,22 % H	7,22 % N

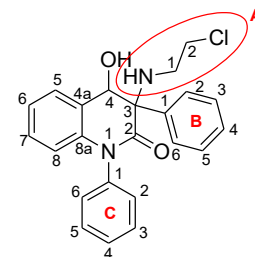
5.5 Syntéza 3-(2-chlorethylamino)-4-hydroxy-chinolin-2(1*H*)-onů

K suspenzi 3-(2-chlorethylamino)chinolindionu **6** (1 mmol) v 11 ml methanolu byl při laboratorní teplotě ve třech porcích přidán NaBH₄ (1,5 mmol), čímž vzniknul žlutý roztok, který byl míchán po dobu uvedenou ve **Schématu 21**. Následně byl reakční roztok nalit do 200 ml ledové vody, kde byl nejdříve mírně okyselen 5% HCl a pak zalkalizován nasyceným roztokem NaHCO₃. Zalkalizováním došlo k vysrážení bílých vloček, které byly přefiltrovány přes fritu. Filtrát byl převeden do dělicí nálevky a extrahován chloroformem (5 × 30 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na rotační vakuové odparce do sucha a krystalizovány v benzenu.

3-(2-Chlorethylamino)-3,4-dihydro-4-hydroxy-1,3-difenylchinolin-2(1H)-on (7a)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 79\text{--}82\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 88 %, $R_f = 0,76$ (5 % EtOH v CHCl_3), $R_f = 0,39$ (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3300, 3066, 2873, 1682, 1605, 1493, 1457, 1338, 1260, 1141, 760, 698, 686, 597.



Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$:	vypočítané:	70,31 % C	5,39 % H	7,13 % N
	stanovené:	70,48 % C	5,77 % H	7,10 % N

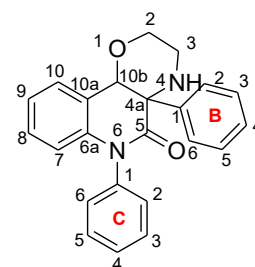
5.6 Syntéza 2,3,4,4a-tetrahydro-6H-[1,4]oxazino[3,2-c]chinolin-5-onů

Do roztoku 3-(2-chlorethylamino)-4-hydroxychinolinonu **7** (1 mmol) v 10 ml DMF byl při laboratorní teplotě jednorázově přidán NaH (3 mmol) a získaná směs byla míchána po dobu uvedenou ve **Schématu 22**. Po ukončení reakce byla reakční směs zředěna 50 ml ledové vody a takto vzniklý vodný roztok byl extrahován v dělicí nálevce 10 × 30 ml CHCl_3 . Veškeré získané organické podíly byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a na rotační vakuové odparce odpařeny do sucha. Surový produkt byl pak krystalizován v benzenu.

4a,6-Difenyl-2,3,4,4a-tetrahydro-6H-[1,4]oxazino[3,2-c]chinolin-5(10bH)-on (8a)

Bezbarvá pevná látka; $t_f = 206\text{--}209\text{ }^\circ\text{C}$ (Be); výtěžek: 48 %, $R_f = 0,09$ (30 % EtOAc v PE), $R_f = 0,31$ (20 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3343, 3058, 2863, 1688, 1604, 1494, 1337, 1262, 1107, 986, 766, 703, 588, 555.



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,56–3,70 (m, 2H, H-

3); 3,14 (br s, 1H, H-4); 3,86 (ddd, 1H, H-2, $J = 11,1, 11,1, 3,1$); 4,13 (dd, 1H, H-2, $J = 10,8, 2,1$); 5,26 (s, 1H, H-10b); 6,02 (d, 1H, H-7); 7,00 (dd, 1H, H-8, $J = 7,7, 7,7$); 7,03–7,12 (m, 3H, H-9, H-2^C, H-6^C); 7,15–7,24 (m, 3H, H-3^B, H-4^B, H-5^B); 7,42–7,47 (m, 1H, H-4^C); 7,49–7,58 (m, 5H, H-10, H-2^B, H-6^B, H-3^C, H-5^C).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 39,86 (C-3); 60,64 (C-4a); 67,78 (C-2); 76,01 (C-10b); 115,80 (C-7); 122,71 (C-10); 123,27 (C-9); 126,78 (C-10a); 127,14 (C-4^B); 127,54 (C-8); 127,62 (C-3^B a C-5^B); 128,20 (C-4^C); 128,64 (C-2^C a C-6^C); 128,69 (C-2^B a C-6^B); 129,84 (C-3^C, C-5^C); 136,77 (C-1^B); 137,31 (C-6a); 138,04 (C-1^C); 169,68 (C-5).

ZÁVĚR

Na Ústavu chemie se již dříve podařilo úspěšně syntetizovat deriváty 3-aminochinolin-2,4-dionů s postranním prop-2-yn-1-ylovým a hydroxypropylovým řetězcem a studovat jejich intramolekulární přesmyky, které vedly ke tvorbě benzodiazepinových sloučenin a pyrrolbenzodiazepinů s nenasyceným a nasyceným pětičlenným kruhem.

Část diplomové práce byla věnována pokusům směřovaným k přípravě azetových derivátů benzodiazepindionu, které vycházely z 3-chlorchinolin-2,4-dionů, potažmo z 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4-dionů, jejichž intramolekulárním přesmykem byly připraveny očekávané benzodiazepiny **3**. Derivát benzodiazepinu s methylovým substituentem v poloze 1 **3b** byl získán v téměř dvojnásobně větším výtěžku oproti fenylvému analogu **3a**. Chlorací postranního řetězce těchto látek byly připraveny chlorderiváty 1,4-benzodiazepinů, které byly, za účelem cyklizace vedlejšího řetězce na čtyřčlenný kruh, následně vystaveny účinkům velmi silné anorganické báze. Tyto experimenty nevedly k žádanému cíli, pravděpodobně z důvodu prostorového uspořádání základní molekuly, které by v případě vzniku čtyřčlenného kruhu mělo pro tento systém neúnosně vysokou energii.

Dalším záměrem diplomové práce byla příprava oxazinů přikondenzovaných k chinolinovému skeletu. Navrženým sledem reakcí vedoucích k těmto sloučeninám se podařilo účinkem hydridu sodného na 2-chlorethylaminový řetězec zredukované formy chinolindionů připravit očekávané sloučeniny. Kvůli časové náročnosti se z plánovaných experimentů podařilo dovést do konce pouze syntézu difenylvého derivátu, který se v jednotlivých reakčních stupních snadněji purifikoval od vedlejších látek. Ačkoli byly provedeny reakce i s methylovým substituentem v poloze 1 (redukce i cyklizace), tak se do tohoto okamžiku nepodařily produkty vyizolovat v požadované kvalitě, nejsou tudíž plně charakterizovány a v práci uváděny.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Trentman, T. *Faust's anesthesiology review* **2019**, 4.
- ² Twyman, R. E. Macdonald, R. L.; *Journal of Physiology* **1992**, 456, 215–245.
- ³ Mohler, H. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2002**, 1, 2–8.
- ⁴ *PACT Sedation Module European Society of Intensive Care Medicine*
- ⁵ Olkkola, K. T.; Ahonen, J. *Handbook of Experimental Pharmacology* **2008**, 182, 335–360.
- ⁶ Gerecke, M. *British Journal of Clinical Pharmacology* **1983**, 16, 11–16.
- ⁷ Sternbach, L.H.; Reeder, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26, 1109–1111.
- ⁸ Greenblatt, D. J.; Divol, M.; Abernathy, D. R. et al. *The New England Journal of Medicine* **1983**, 309, 354–358.
- ⁹ Sternbach, L.H.; Reeder, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26, 4488–4497.
- ¹⁰ Bell, S.C. *Chemical Abstracts*, **1965**, 62.
- ²¹ Childress, S.J.; Gluckman, M.I. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1964**, 53, 577–590.
- ³² Randall, L.O.; Schallek, W.; Sternbach, L.H.; Ning, R.Y. *Academic Press* **1974**, 3, 175–281.
- ⁴³ Fryer, R.I.; Schmidt, R.A.; Sternbach, L.H. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1964**, 53, 264–268.
- ⁵⁴ Cheng, M. F.; Yu, H. M.; Ko, B. W.; Chang, Y.; Chen, M. Y.; Ho, T. I.; Tsai, Y. M.; Fang, J. M. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2006**, 4, 510–518.
- ⁶⁵ Sanudo, M.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Delgado, Rojo, J.; Torroba, T. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 2189–2192.
- ⁷⁶ Sainsbury, M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* **1984**, 3, 995–1038.
- ⁸⁷ Mitchell, P. B. *Handbook of Analytical Separations* **2004**, 1, 255–271.
- ⁹⁸ Dreher, J. *Psychofarmakoterapie: stručně, jasně, přehledně* **2017**, 2.
- ¹⁰⁹ Adkins, J. C.; Noble, S. *Drugs* **1998**, 56, 1055–1064.
- ²⁰ Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Bayés, M.; Silvestre, J. *Drugs of the Future* **2002**, 27, 211–222.
- ²¹ Fitton, A.; Buckley, M. M. *Drugs* **1990**, 40, 138–167.
- ²² Furlanut, M.; Franceschi, L. *Oncology* **2003**, 65, 2–6.

- ²³ Nagaraj, M.; Murugan, I.; Muthusamy, B.; Muthusubramanian, S.; Nattamai, B. *Journal of Chemical Sciences* **2012**, *124*, 913–919.
- ²⁴ Deady, L. W. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3505–3509.
- ²⁵ Gilchrist, T. L.; Roberts, T. G. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1983**, 1283–1292.
- ²⁶ Kresze, G.; Mavromatis, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 697–701.
- ²⁷ Basha, F. Z.; Franck, R. W. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 3415–3417.
- ²⁸ Gromachevskaya, E. V.; Kulnevich, V. G.; Kosulina, T. P.; Pustovarov, V. S. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1988**, *24*, 692–697.
- ²⁹ Mohebat, R. *Arkivoc* **2016**, *2016*, 1–9.
- ³⁰ Achari, B.; Sukhendu, B. M.; Dutta, P. K.; Chowdhury, C. *ChemInform* **2005**, *36*, 2449–2467.
- ³¹ Kafka, S.; Klásek, A. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1659–1682.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
EtOAc	ethylester kyseliny octové
EtOH	ethanol
GABA	γ -aminomáselná kyselina
HCl	kyselina chlorovodíková
HIV	virus lidské imunodeficiency
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
PE	petrolether
Ph	fenyl
RVO	rotační vakuová odparka
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidin

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Základní struktury benzodiazepinů.	11
Obrázek 2: Zástupci benzodiazepinů s pětičlenným dusíkatým cyklem.....	12
Obrázek 3: Zástupci oxazolobenzodiazepinů a oxazinobenzodiazepinů.	12
Obrázek 4: Vazebná místa na receptoru GABA _A . ⁴	13
Obrázek 5: Chemická struktura benzodiazepinů využívaných v klinické anestezii.	14
Obrázek 6: Struktury monocyklických oxazinů.....	20
Obrázek 7: Struktura benzoxazinů.	20
Obrázek 8: Reboxetin.....	21
Obrázek 9: Efavirenz.....	21
Obrázek 10: Aprepitant	21
Obrázek 11: Moricizin	22
Obrázek 12: Ifosfamid.....	22
Obrázek 13: Výřez ¹ H NMR spektra sloučeniny 2b	29
Obrázek 14: Výřez spekter látek 2b (nahore) a 3b (dole).	31
Obrázek 15: Výřez ¹ H NMR spektra látky 3b (nahore) a 4b (dole)	32
Obrázek 16: Výřez ¹ H NMR spektra 8a	36

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Sternbachova syntéza chlordiazepoxidu, ^{7,8}	16
Schéma 2: Příprava demoxepamu a dalších farmakologicky významných látek. ⁹	16
Schéma 3: Kondenzace 2-aminobenzofenonů. ^{12,13}	17
Schéma 4: Příprava 1,4-benzodiazepinu-2,5-dionu z kyseliny anthranilové. ¹⁴	18
<i>Schéma 5:</i> Ugiho čtyřsložková kondenzace.	19
Schéma 6: Příprava 1,2-oxazinu cyklizací 1,4-diketonů.	22
Schéma 7: Mechanismus vzniku 3,5-difenyl-6 <i>H</i> -1,2-oxazinu. ²⁴	23
Schéma 8: Příprava 5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2-oxazinu reakcí α-nitrostyrenu cyklopentadienem. ²⁵	23
Schéma 9: Příprava 3,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,2-oxazinu reakcí nitrosoarylu a 1,2-disubstituovaného dienu. ²⁶	23
Schéma 10: Fotooxidace benzylalkoholu za vzniku 4 <i>H</i> -3,1-benzoxazinu. ²⁷	24
Schéma 11: Příprava 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazinů. ²⁸	24
Schéma 12: Příprava 1,4-oxazinů Wittigovou reakcí. ²⁹	25
Schéma 13: Redukční cyklizace 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinů. ³⁰	25
Schéma 14: Aminolýza 3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů.	28
Schéma 15: Plánovaný přehled syntéz vedoucích k cyklizaci chlorethylového řetězce 1,4-benzodiazepinů.	30
Schéma 16: Isomerace 3-aminochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů	30
Schéma 17: Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny chloridovým iontem.	32
Schéma 18: Cyklizace 2-chlorethylového řetězce benzodiazepinů 4	33
Schéma 19: Plánovaný přehled syntéz vedoucích k přípravě oxazinochinolin-5-onů 8	34
Schéma 20: Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny 4-(2- hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů 2	34
Schéma 21: Redukce 3-(2-chlorethylamino)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů 6	35
Schéma 22: Redukce 3-(2-chlorethylamino)-2(1 <i>H</i>)-onů 7	35

PŘÍLOHA P I: ^1H A ^{13}C NMR SPEKTRA IZOLOVANÝCH LÁTEK

