

# Syntéza 3-(propylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a studium jejich reakcí s deriváty kyseliny (thio)uhličitě

Vendula Konečná

---

Bakalářská práce  
2019

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav analýzy a chemie potravin

akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Vendula Konečná**

Osobní číslo: **T16935**

Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**

Studijní obor: **Technologie a řízení v gastronomii**

Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza 3-(propylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů a studium jejich reakcí s deriváty kyseliny (thio)uhličité**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část

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

### II. Praktická část

1. Vybrané 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony nechat reagovat s propanolaminem.

2. Po přípravě dostatečného množství

3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů, případně jejich derivátů, pokusit se o cyklizační reakce postranního alifatického řetězce s (thio)močovinou, eventuálně s jejími strukturálními analogy.

3. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami instrumentální analýzy.

4. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat bakalářskou práci.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

- [1] Kovář, J.; Hudlický M.; Ernest I Preparativní reakce v organické chemii – VIII. Molekulární přesmyky, 1964, 1. vyd., Nakladatelství Československé akademie věd.
- [2] Kováč, J.; Krutošíková, A.; Kada, R Chémia heterocyklických zlúčenin, 1982, 1. vyd., Bratislava: VEDA, vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied.
- [3] Červinka, O.; a kolektiv Mechanismy organických reakcí, 1981, 2. vyd., SNLT–Nakladatelství technické literatury.
- [4] McMurry, J. Organická chemie, 2005, 1. vyd., VŠCHT Praha.
- [5] Vědecké zdroje uvedené v databázích Web of Science, SCOPUS

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

Ústav chemie

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

Termín odevzdání bakalářské práce: **10. května 2019**

Ve Zlíně dne 1. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
*děkan*

doc. Ing. Jiří Miček, 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 <sup>1)</sup>;
- 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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 <sup>3)</sup> 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 .....

.....

<sup>1)</sup> 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 nahlázení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

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

<sup>2)</sup> 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 vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>31)</sup> 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 užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z 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 přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## ABSTRAKT

Teoretická část bakalářské práce se zabývá významnými deriváty heterocyklu pyrimidinu, konkrétně Biginelliho adukty a barbituráty. Biginelliho adukty jsou sloučeniny připravené tzv. Biginelliho reakcí, v textu je popsán její mechanismus a dále biologické účinky těchto aduktů a jejich syntéza včetně různých modifikací. Barbituráty jsou léčiva a je charakterizováno jejich rozdělení, příprava, mechanismus účinku a úloha v historii. Praktická část se věnuje přípravě derivátů 3-(propylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů z vhodných prekurzorů pomocí běžně dostupných činidel a jejich následným experimentům s deriváty kyseliny uhličitě, které měly poskytnout 3-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Nicméně ke vzniku očekávaných produktů nedošlo, namísto toho byly připraveny sloučeniny s benzodiazepinovým a pyrrolbenzodiazepinovým motivem.

Klíčová slova: chinolindion, pyrimidin, kyselina uhličitá, močovina, guanidin, cyklizace, Biginelliho adukty, barbituráty

## ABSTRACT

The theoretical part of this thesis focuses on important derivatives of pyrimidine, specifically Biginelli adducts and barbiturates. Biginelli adduct are compounds prepared by the Biginelli reaction which mechanism is described in the text. Furthermore, biological activity of these substances and their synthesis are covered, including various modifications. Barbiturates are drugs, their classification, preparation, mechanism of action and role in history are described. The practical part deals with the preparation of derivatives of 3-(propylamino)quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from suitable precursors using commonly available reagents and their subsequent experiments with carbonic acid derivatives which were to give 3-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. However, expected products were not synthesized, compounds with benzodiazepine and pyrrolbenzodiazepine motifs were prepared instead.

Keywords: quinolindione, pyrimidine, carbonic acid, urea, guanidine, cyclization, Biginelli adducts, barbiturates

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu práce Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D., za jeho odborné rady, podněty a připomínky, které napomohly k vytvoření této práce. Především bych chtěla poděkovat za jeho vstřícnost, trpělivost, energii a čas, který mi věnoval v průběhu celého procesu při práci v laboratoři. Dále děkuji Ing. Lence Trhlíkové za pomoc při měření elementárních analýz, prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljubjaně za měření NMR spekter a Dr. Damijaně Urankar, která měřila hmotnostní spektra s vysokým rozlišením. Také chci poděkovat Bc. Janě Padalíkové za korekturu práce. Poslední dík patří mé rodině za veškerou podporu během studia.

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 DERIVÁTY PYRIMIDINU</b> .....	<b>11</b>
1.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA DERIVÁTŮ PYRIMIDINU .....	11
1.2 BIGINELLIHO ADUKTY .....	11
1.2.1 Biologická aktivita DHPM.....	12
1.2.2 Mechanismus Biginelliho reakce .....	18
1.2.3 Syntéza Biginelliho sloučenin .....	18
1.3 BARBITURÁTY .....	23
1.3.1 Barbituráty v průběhu historie .....	24
1.3.2 Rozdělení barbiturátů podle účinku .....	25
1.3.3 Mechanismus účinku.....	26
1.3.4 Syntéza barbiturátů.....	27
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>28</b>
<b>2 VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>29</b>
<b>3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD</b> .....	<b>35</b>
<b>4 POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN</b> .....	<b>36</b>
4.1 PŘÍPRAVA 3-(3-HYDROXYPROPYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ .....	36
4.2 PŘÍPRAVA 3-(3-CHLORPROPYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ .....	37
4.3 REAKCE 3-(3-CHLORPROPYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONU S FUNKČNÍMI DERIVÁTY KYSELINY UHLIČITÉ .....	38
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>41</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>42</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>44</b>
<b>SEZNAM SCHÉMÁT</b> .....	<b>45</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>46</b>



## ÚVOD

Pracovníci z Ústavu chemie Fakulty technologické (ÚCh FT UTB) již několik let studují reaktivitu derivátů chinolin-2(1*H*)-onů a chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Na první pohled by si téměř každý položil otázku, v čem jsou tyto sloučeniny tak unikátní? Myslím si, že po prostudování několika desítek odborných článků publikovaných prof. Kláskem, doc. Kafkou a jejich blízkými spolupracovníky mi musí každý dát za pravdu, že tyto matrice v sobě ukrývají z pohledu jejich přetvorby neskutečný potenciál. Jejich reakcemi s rozmanitými, nikterak složitými reagenty či činidly byla připravena celá řada zajímavých, nových heterocyklických sloučenin, pod kterými si je možné představit deriváty 2,5-dihydro-imidazo[1,5]chinazolin-3,5-diony, 3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony a tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5]chinolin-2,4-diony, (1*H*-indol-3-yl)močoviny a 4(-2-acetamidofenyl)-1,3-dihydroimidazol-2-ony.

V poslední době v naší laboratoři zkoumá malý kolektiv studentů 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a hledají jejich možné syntetické využití. V návaznosti na tuto skutečnost mi můj školitel navrhl vytvořit z jejich postranního řetězce tetrahydropyrimidinylový kruh a připravit tak unikátní sloučeniny, které před námi v ruce ještě nikdo nedržel.

Chinolin je dusíkatá heterocyklická sloučenina s významnými deriváty, mezi které patří například chinin, jedno ze základních léčiv pro léčbu malárie a také součást toniků a likérů, nebo chinolinová žluť, barvivo používané v potravinářském průmyslu pro dobarvování výrobků.

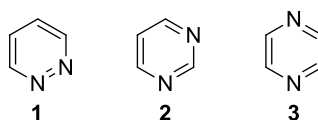
Další částí zamýšlených sloučenin je pyrimidin, což je také významný heterocyklus, kterému se více podrobně věnuji v další kapitole. Výskyt pyrimidinového kruhu v přírodě je široký, jeho deriváty thymín, cytosin a uracil jsou známé především jako báze nukleových kyselin, tvoří tedy nepostradatelnou složku DNA.

Asi není možné očekávat, že spojením chinolinového skeletu s deriváty pyrimidinu získáme super účinnou zbraň na léčbu jakéhokoliv neduhu, nicméně je dosti možné, že připravené sloučeniny budou mít zajímavé a v budoucnu využitelné vlastnosti. Současně při pohledu na strukturu toužených derivátů se nabízí hned několik možností jejich transformací na sloučeniny úplně jiného typu.

## I. TEORETICKÁ ČÁST

## 1 DERIVÁTY PYRIMIDINU

Pyrimidin je heterocyklická sloučenina řadící se společně s pyrazinem a pyridazinem do skupiny diazinů, tedy šestičlenných heterocyklů, které ve své struktuře obsahují dva atomy dusíku lišící se jejich vzájemnou polohou. Pyrimidin a jeho deriváty jsou mezi diaziny nejvýznamnější z pohledu nejen chemického, ale i v dalších vědních disciplínách.<sup>1</sup>



Obrázek 1. Struktury pyridazinu (1), pyrimidinu (2), pyrazinu (3).

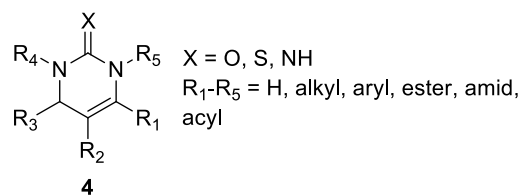
### 1.1 Biologická aktivita derivátů pyrimidinu

Pyrimidin a jeho deriváty hrají důležitou roli v různých pochodech odehrávajících se v lidském těle. Strukturní motiv pyrimidinu lze nalézt v poměrně velkém množství přírodních látek, jako jsou nukleové kyseliny, kde se nachází ve formě pyrimidinových bází (thymin, cytosin a uracil), a vitaminy, především vitamin B<sub>1</sub> (thiamin).

Dále je možné se s ním setkat v některých syntetických léčivech, z nichž je důležité zmínit především barbituráty, anebo chemoterapeutické přípravky jako je například fluorouracil (cytostatikum). Obecně sloučeniny s pyrimidinovým jádrem je možné zahrnout do skupiny látek vykazujících široké spektrum biologických aktivit, kterých se, pro jejich protirakovinový, antivirový, antibakteriální, antimalarický, antihypertenzní a protizánětlivý účinek, využívá především v lékařství. Nicméně doposud známá biologická diverzibilita pyrimidinových derivátů stále vyvolává velký zájem o jejich syntézu a o nepřetržité zkoumání nových možností jejich využití nejen v oblastech lidského organismu.

### 1.2 Biginelliho adukty

Již roku 1893 italský chemik Pietro Biginelli představil „one-pot“ syntézu 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-onů ( $X = O$ ), 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thionů ( $X = S$ ) a 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-iminů ( $X = NH$ ). Tyto sloučeniny se v odborné literatuře označují jako Biginelliho adukty, pro které se běžně používá zkratka DHPM.



Obrázek 2. Obecná struktura DHPM.

K reakci použil snadno dostupné výchozí látky, ethyl-acetoacetát (**5**), (thio)močovinu (**6**), benzaldehyd (**7**), a katalytické množství kyseliny (**Schéma 1**).

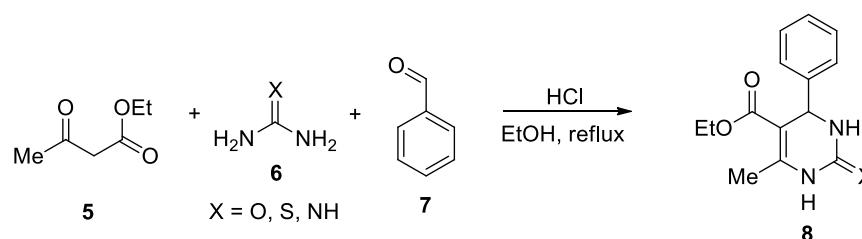


Schéma 1. Biginelliho reakce.

Biginelliho reakce si i dnes, po tolika letech, neustále žádá velké pozornosti, neboť produkty, které jsou jí poskytovány, mají široké spektrum terapeutických a farmakologických aplikací, jež jsou popsány v následujících kapitole.<sup>2</sup>

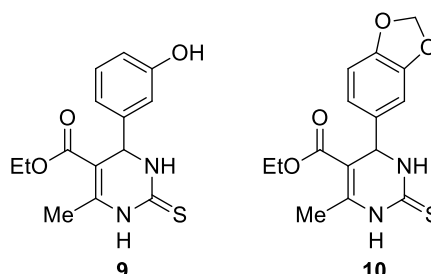
### 1.2.1 Biologická aktivita DHPM

Ke zvýšení zájmu o tyto sloučeniny došlo až v 80. letech 20. století díky zjevné strukturální podobnosti DHPM s dobře známými dihydropyridiny, které se převážně používají jako blokátory vápníkového kanálu. Brzy bylo zjištěno, že DHPM vykazují podobnou farmakologickou účinnost jako blokátory nifedipinového typu.<sup>3,4</sup> Nicméně v posledních letech se výzkum zaměřil na jiné oblasti jejich terapeutického využití.<sup>5</sup>

#### *Protirakovinné účinky*

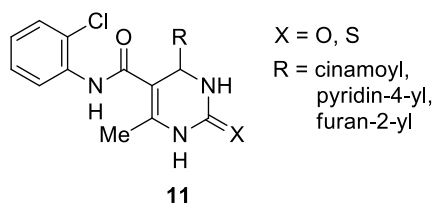
První studie, která se zabývala možností využít Biginelliho adukty při léčbě rakoviny, byla publikována v roce 1999.<sup>6</sup> Od té doby bylo zjištěno, že monastrol (**9**), který je z početné skupiny DHPM v tomto ohledu nejvíce prostudován, dokáže zastavit mitózu, neboť inhibuje motorickou aktivitu kinesinu Eg5, což je protein který se podílí na tvorbě

bipolárního vřetene při mitóze. Monastrol se poté stal inspirací pro vývoj dalších 11 analogů, z nichž piperastrol (**10**) se ukázal jako velmi účinná antikarcinogenní látka, která dokáže inhibovat růst rakovinotvorných buněk v prsu, ledvinách, tlustém střevě a ve vaječnicích až o 50 %.<sup>7</sup>



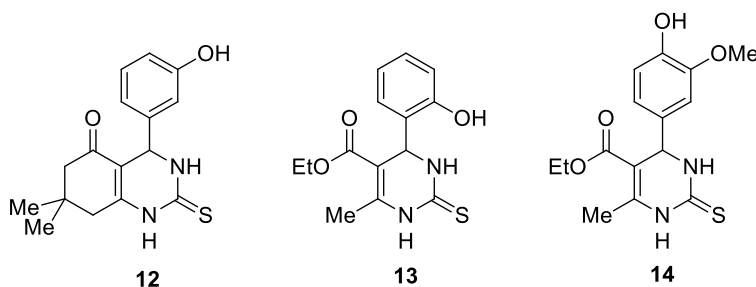
**Obrázek 3.** Struktura monastrolu (**9**) a piperastrolu (**10**).

Na základě tohoto pozorování byly o pár let později syntetizovány a testovány mírně složitější sloučeniny **11**, jejichž struktury jsou uvedeny na **Obrázku 4**, které vykazovaly cytotoxické účinky proti buňkám karcinomu prsu MCF-7 ještě mnohem vyšší (inhibice růstu byla nejméně 70 %).<sup>8</sup>



**Obrázek 4.** Sloučeniny s výraznými cytostatickými účinky vůči MCF-7.

Již po 72 h působení dimethylenastronu (**12**) a dalších dvou sloučenin **13**, **14** byly pozorovány morfologické změny v buňkách karcinomu prsu MCF-7, které vedly k jejich apoptóze. Dobrou zprávou je taktéž skutečnost, že tyto sloučeniny vykazovaly pouze nepatrnou toxicitu proti zdravým buňkám fibroblastu.<sup>9</sup>

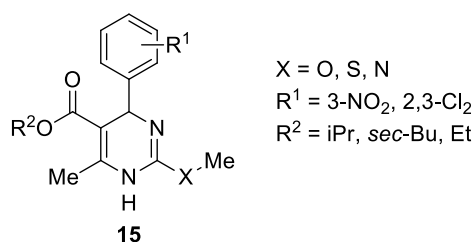


**Obrázek 5.** Struktury dimethylenastronu (**12**) a dalších DHPM cytostatik **13**, **14**.

### *Inhibitory vápníkového kanálu*

Dihydropyridiny (např. nifedipin) mají schopnost blokovat průchodnost vápníkových kanálů. Byly tedy uvedeny na trh jako léčiva kardiovaskulárních chorob (vysoký tlak, srdeční arytmie a angina pectoris). DHPM se svou strukturou velmi podobají dyhydropyridinům a pro objasnění působení DHPM v této oblasti bylo provedeno několik studií, které se zabývaly především vztahem mezi modifikacemi struktury DHPM a jejich účinky.

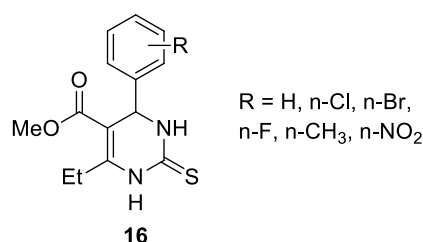
Atwal a kolektiv značně přispěli k současným znalostem interakcí DHPM s vápníkovými kanály. Zabývali se vasorelaxačními účinky derivátů DHPM **15** (**Obrázek 6**) a stanovováním koncentrací těchto látek, při kterých u králíků dochází k relaxaci draslíkových depolarizovaných aortálních pruhů. Díky znalosti této relaxace je pak možné určit míru blokace vápníkového kanálu.<sup>10,11</sup>



**Obrázek 6.** Deriváty DHPM blokující vápníkové kanály.

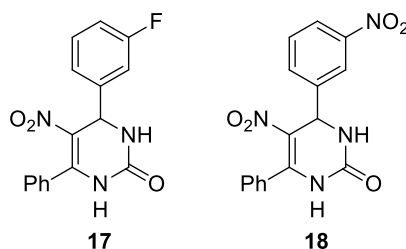
Podobný princip poté použili v roce 2006 i Zorkun a jeho spolupracovníci, kteří prokázali, že blokaci vápníkového kanálu způsobují i deriváty 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thionu **16**.<sup>12</sup> O šest let později, Putatunda a další sledovali u těchto derivátů vliv substituce na atomu dusíku v poloze 1 a došli k závěru, že,

je-li tento atom substituovaný libovolnou alkylovou skupinou, nedochází k omezení pohybu vápenatých iontů.<sup>13</sup>



**Obrázek 7.** Deriváty 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thionu.

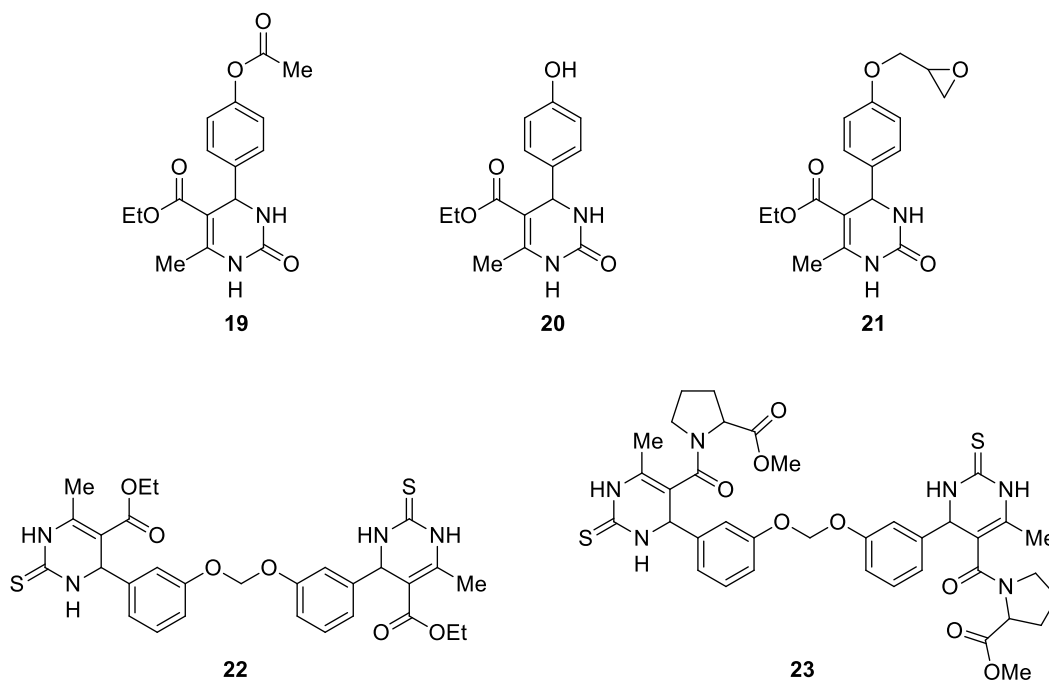
Na základě předchozích studií popisujících vlastnosti uvedených sloučenin v této oblasti byly provedeny i pokusy na zvířatech. Deriváty DHPM **17**, **18**, znázorněné na **Obrázku 8**, byly aplikovány do těla potkanů, kterým byly navozeny dva typy srdeční arytmie. Několik z testovaných látek sice prokázalo vysoké antiarytmické účinky, ovšem vliv na arteriální tlak potkanů byl nedostatečný.<sup>14</sup>



**Obrázek 8.** Struktura DHPM testovaných na potkanech se srdeční arytmií.

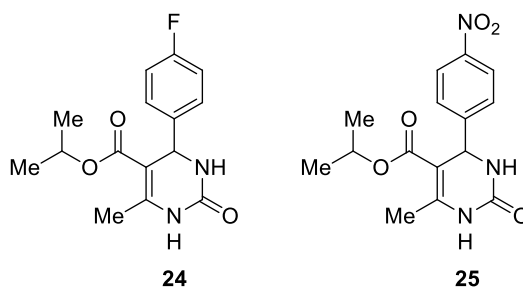
### ***Antibakteriální a antifungální aktivita***

První výzkum antimikrobiálních účinků derivátů DHPM byl poprvé proveden v roce 2006, ve kterém byla pozorována aktivita 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-onů **19–21** proti patogenním kmenům *Aspergillus fumigatus* a *Candida albicans*. Žádná ze sledovaných sloučenin nedokázala růst těchto mikroorganismů potlačit.<sup>15</sup> Obdobný výsledek měla i studie zaměřená na aktivitu dimerních analogů monastrolu **22**, **23** vůči několika skupinám grampozitivních (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*) a gramnegativních bakterií (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) a také plísním (*Candida albicans*). Většina sloučenin projevila pouze slabou antibakteriální aktivitu. Plísně byly rezistentní.<sup>16</sup>



**Obrázek 9.** Sloučeniny DHPM nepotlačující růst mikroorganismů.

V inhibici různorodé skupiny bakterií a plísní byly úspěšné isopropyl-4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-karboxyláty, které byly skupinou zahraničních autorů publikovány v roce 2010. Ukázalo se, že sloučeniny **24** a **25** mají proti bakteriím *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* a *Staphylococcus aureus* prokazatelné inhibiční účinky a jsou dokonce efektivnější než komerčně dostupné antibiotikum Ciprofloxacin, které bylo použito jako standard.<sup>17</sup>

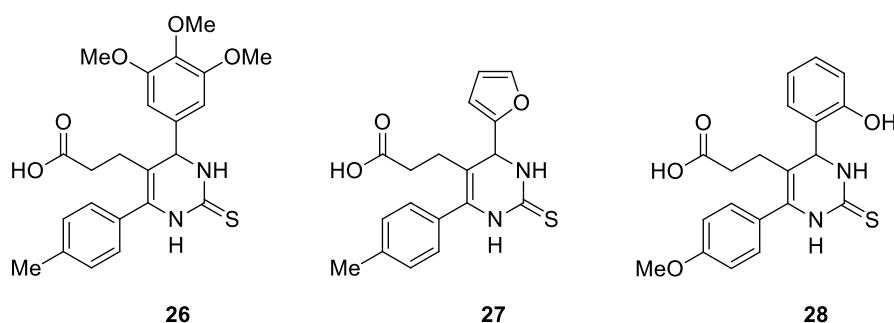


**Obrázek 10.** Sloučeniny s výraznými antibakteriálními účinky.



**Protizánětlivé účinky**

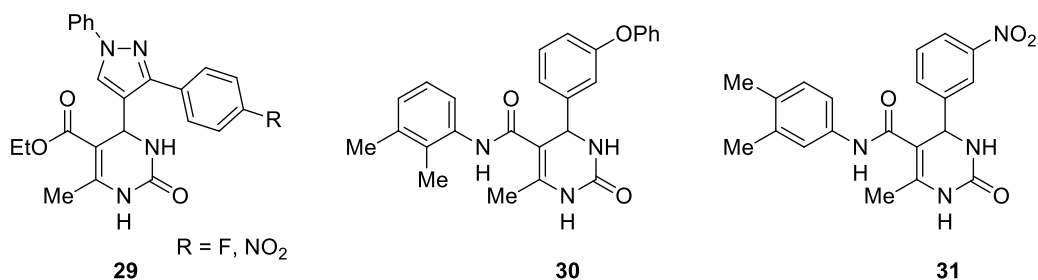
Pozornost je také věnována výzkumu možného protizánětlivého potenciálu Biginelliho sloučenin. Tyto vlastnosti mohou být zkoumány různými cestami, například jako působení analgetického účinku, který je pozorován na otoku potkaních končetin. Ze studie zkoumající tento efekt vyplynulo, že některé thionové deriváty DHPM nesoucí ve své struktuře kyselinu propanovou **26–28**, vykazují, v porovnání s referenčním léčivem diklofenakem, v této oblasti slibné účinky.<sup>18</sup>



**Obrázek 11.** Sloučeniny s protizánětlivým účinkem.

**Účinky proti tuberkulóze**

Dihydropyrimidiny byly zkoumány také z hlediska jejich aktivity proti *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (tato studie byla pouze *in vitro*). Účinek byl evaluován u dvou sloučenin **29**, které vykazovaly stejný účinek jako běžně používané léčivo isoniazid. Sloučeniny **30** a **31** vykazovaly 65% a 63% inhibici *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, což je slabší výsledek než u derivátů **29**.<sup>19</sup>



**Obrázek 12.** Sloučeniny inhibující bakterie *Mycobacterium tuberculosis*.

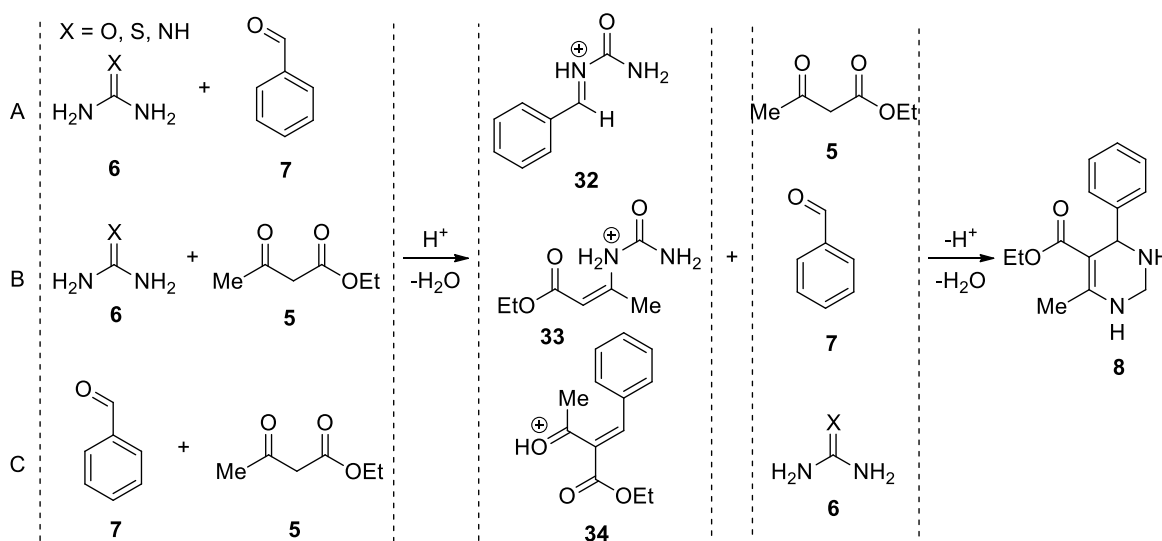
### 1.2.2 Mechanismus Biginelliho reakce

Mechanismus Biginelliho reakce byl předmětem diskuze v rozličných experimentálních a teoretických pracích. Byly navrženy tři možné mechanismy, uvedené ve **Schématu 2**, zahrnující protonované meziprodukty.

První mechanismus, někdy zvaný iminiová dráha (A), zahrnuje kondenzaci aldehydu **7** a močoviny **6**, čímž vzniká iminiový intermediát **32**, který dále podstupuje nukleofilní adici s  $\beta$ -ketoesterem **5** a poskytuje DHPM **8**.

Druhý mechanismus, tzv. enamioniová dráha (B), je založen na kondenzaci močoviny **6** a  $\beta$ -ketoesteru **5**, vzniká enamioniový meziprodukt **33**, který dále reaguje s aldehydem **7** za vzniku DHPM **8**.

Třetí mechanismus, známý také jako Knoevenagelova reakce (C), popisuje reakce aldehydu **7** a  $\beta$ -ketoesteru **5** za vzniku carbeniového iontu **34** a ten po reakci s močovinou **6** poskytuje DHPM **8**.<sup>2</sup>



**Schéma 2.** Tři varianty mechanismu Biginelliho reakce.

### 1.2.3 Syntéza Biginelliho sloučenin

V posledních letech se používají především dvě různé metody sloužící k syntéze DHPM. První z nich se opírá o tradiční trojsložkový způsob podle Biginelliho, který zahrnuje kysele katalyzovanou cyklokondenzaci 1,3-dikarbonylové složky **35** s aromatickým aldehydem **36** a (thio)močovinou **6**.<sup>20</sup>

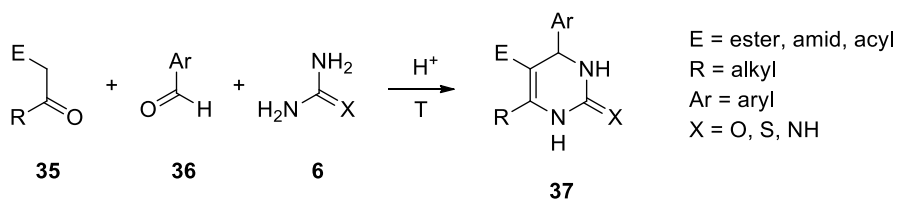


Schéma 3. Klasická Biginelliho reakce.

Hlavní nevýhoda této původní metody využívající jako reakční prostředí ethanol a kyselinu chlorovodíkovou je nízká výtěžnost reakce. To bylo pozorováno především při použití prostorově náročnějších aldehydů a substituovaných (thio)močoviny.<sup>5</sup> Přizpůsobením reakčních podmínek, tím je na mysli použití Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, změna rozpouštědla nebo provedení reakce v mikrovlnném reaktoru, byly tyto problémy překonány.

Druhý často používaný postup je Biginelliho reakce upravená podle Atwala. Zde dochází za slabých bazických podmínek nejprve ke kondenzaci enonu **38** s vhodným derivátem (thio)močoviny **39**, který má atom kyslíku nebo atom síry ochráněn snadno odstupující skupinou (ve Schématu 4 označenou obecným substituentem „R“). Ze vzniklého 1,4-dihydropyrimidinu **40** je následně odstraněna chránicí skupina „R“ a vzniká DHPM **42**. Ačkoli je tato metoda závislá na předchozí syntéze enonu **38**, její spolehlivost a široké použití z ní činí atraktivní alternativu k tradičnímu jednostupňovému postupu podle Biginelliho.

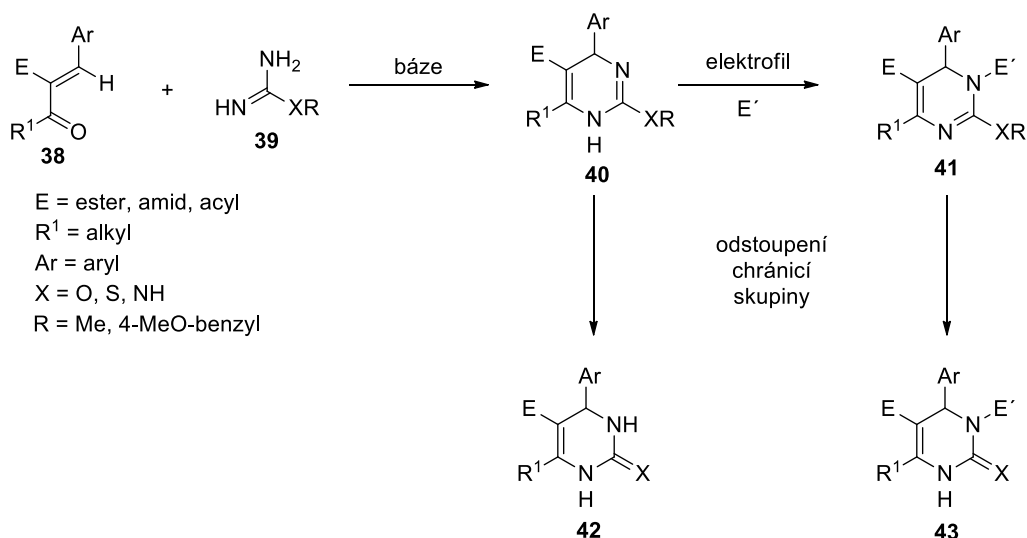


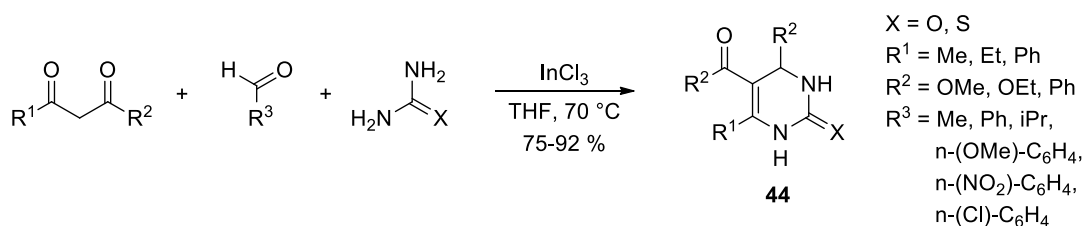
Schéma 4. Modifikace Biginelliho reakce podle Atwala.

Dále mohou být 1,4-dihydropyrimidiny **40** alkylovány nebo acylovány na atomu dusíku v poloze 3 různými elektrofilů a po odstranění ochranné skupiny vznikají farmakologicky obzvláště zajímavé DHPM typu **43**.<sup>21</sup>

### **Optimalizace Biginelliho reakce pomocí katalyzátorů**

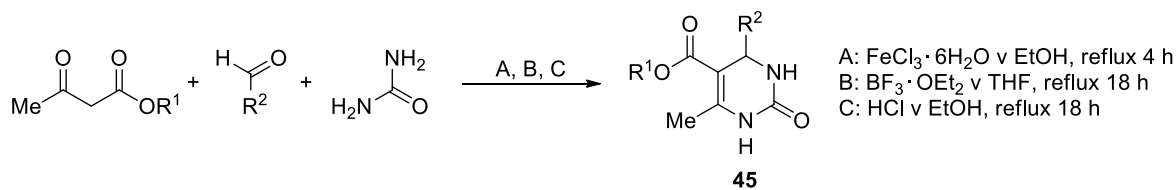
Jelikož je Biginelliho reakce tak významná, bylo během posledních dvou desetiletí vynaloženo značné úsilí k hledání nových a výhodnějších podmínek vedoucích k vyšším výtěžkům DHPM. Výzkum se obzvláště zabýval možností využití kyselých katalyzátorů.

Ve studii indických autorů byl zkoumán katalytický vliv  $\text{InCl}_3$ , který se ukázal být velmi účinným. Navíc reakce mohla díky katalýze probíhat za mírnějších podmínek a pozitivní výsledek byl pozorován i při pestrém zastoupení substituentů jednotlivých výchozích látek.<sup>22</sup>



**Schéma 5.** Syntéza DHPM katalyzovaná  $\text{InCl}_3$ .

V odborném časopisu *Synlett* byl zveřejněn článek čínské vědecké skupiny, která použila jako katalyzátor reakce provedené v ethanolu  $\text{FeCl}_3$  (metoda A ve **Schématu 6**). Jejich metoda syntézy DHPM, v porovnání s klasickou syntézou podle Biginelliho (metoda C), poskytuje excelentní výtěžky. V článku zmiňují také použití  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (metoda B). Tento katalyzátor byl účinný podobně jako v případě  $\text{FeCl}_3$ , výtěžky produktů byly nepatrně nižší, nicméně se stále jednalo o zlepšení oproti klasickým podmínkám.<sup>23</sup>



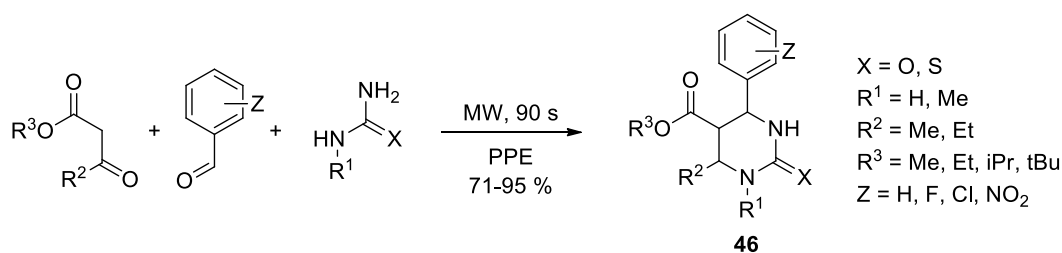
45	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\eta_A$ [%]	$\eta_B$ [%]	$\eta_C$ [%]
a	Et	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	94	79
b	Et	4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	85	61
c	Et	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	91	58
d	Et	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	92	56
e	Me	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	95	56
f	Me	4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	87	28

**Schéma 6.** Biginelliho reakce katalyzovaná Lewisovými kyselinami.

### Syntéza DHPM v mikrovlnném reaktoru

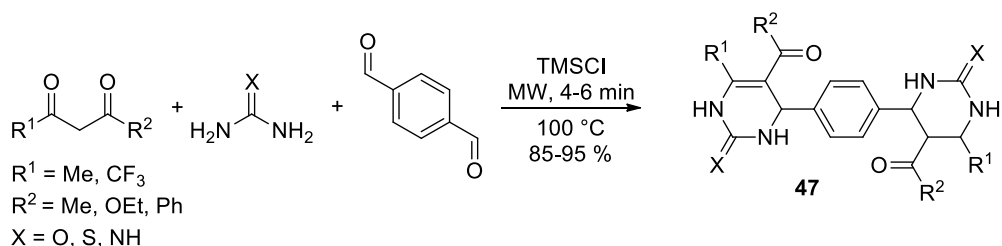
Pomocí mikrovlnného ozařování je možné snáz provádět chemické reakce, neboť toto ozařování umožňuje rychlý přenos tepla s konstantní hodnotou v celém objemu roztoku, čímž reakce probíhají ve srovnání s konvenčními způsoby ohřevu mnohem rychleji. To může vést ke zvýšení výtěžku produktu a zároveň se tím sníží i spotřeba energie. Kromě toho, některé sloučeniny mohou být termolabilní (za použití mikrovln jsou teplotní podmínky často mírnější než při klasických metodách) a je tedy možné eliminovat tepelnou nestabilitu látek. Aplikace mikrovlnného ozáření v organické syntéze se v posledních letech těší velké pozornosti a stává se velmi populární technologií.<sup>24</sup>

Studie zkoumající provedení Biginelliho reakce za použití mikrovlnného ohřevu ukázala, že díky tomuto způsobu došlo k významnému zvýšení rychlosti reakce a také výtěžku. Výborných výsledků v přípravě sloučenin **46** bylo dosaženo v případě, že byl mikrovlnami ozařován reakční roztok s přídavkem esterů polyfosfátu (PPE) jako reakčního mediátoru. Ve většině případů měly finální sloučeniny, po pouhém promytí surových produktů vodou, čistotu alespoň 95%.<sup>25</sup>



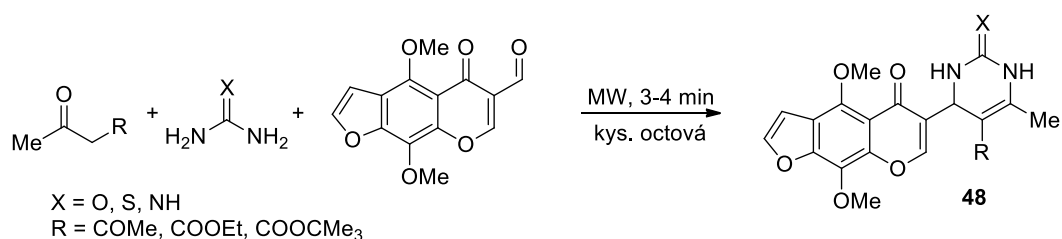
**Schéma 7.** Biginelliho reakce provedené v mikrovlnném reaktoru.

Azizian a jeho kolektiv vyzkoušeli taktéž reakce, kde na místo klasického aromatického aldehydu použili aromatický dialdehyd, tereftalaldehyd, a zjistili, že i tyto reakční komponenty v přítomnosti trimethylsilylchloridu TMSCl jakožto kyselého katalyzátoru při mikrovlnném ohřevu během krátké doby poskytují produkty (bis-DHPM) **47** s výbornými výtěžky.<sup>26</sup>



**Schéma 8.** Syntéza bis-DHPM

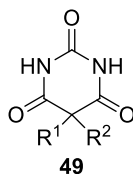
Z prací El-Rahmana<sup>27</sup> a Naika<sup>28</sup> je možné vyvodit, že nezáleží na typu vstupujících aldehydů, ale spíše na reakčním prostředí. Vyzkoušeli možnost použít heterocyklické aldehydy, které rovněž reagovaly analogicky jako aldehydy aromatické.



**Schéma 9.** Syntéza DHPM s použitím heterocyklického aldehydu.

### 1.3 Barbituráty

Chemie derivátů pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trionu, jehož sloučeniny se běžně označují jako barbituráty, je vzhledem k jejich významu v biologii a medicíně předmětem trvalého pozorování.<sup>29</sup>



**Obrázek 13.** Obecná struktura barbiturátů.

Kyselina barbiturová neboli malonylmočovina je mateřskou sloučeninou barbiturátových léčiv. Sloučenina byla objevena německým chemikem Adolfem von Baeyerem 4. prosince 1864, v den kdy svátek slavila svatá Barbora, odkud dostala kyselina svůj název.<sup>30</sup>

Kyselina barbiturová sama o sobě nemá žádné hypnotické, antikonvulzivní nebo anestetické účinky. Tyto vlastnosti získá až v případě, když jsou nahrazeny atomy vodíku na atomu uhlíku v poloze 5 (**Obrázek 13**) alkylovými nebo arylovými skupinami. Zpravidla pouze 5,5-disubstituované a 1,5,5-trisubstituované kyseliny barbiturové vykazují přijatelnou farmakologickou účinnost.

5-Monosubstituované, 1,3-disubstituované nebo 1,3,5,5-tetrasubstituované kyseliny barbiturové jsou buď neaktivní, anebo mohou vyvolávat křeče. Prodloužením nebo větvením alifatického řetězce, nahrazením alicyklického nebo aromatického substituentu alkylovou skupinou a zavedením atomů halogenu na alkylové substituenty na atomu uhlíku v poloze 5 se zvyšuje lipofilita derivátů, což je obvykle spojeno se zvyšující se biologickou aktivitou.<sup>31</sup>

Barbituráty jsou používány jako depresanty pro centrální nervový systém, sedativní hypnotika, antikonvulziva a anestetika. Většina z nich má sedativní účinek v malých dávkách a ve větších dávkách účinek hypnotický.

### 1.3.1 Barbituráty v průběhu historie

V průběhu dějin lidstva byly pro hypnotické nebo sedativní vlastnosti použity rozmanité terapeutické látky, i když skutečná účinnost mnoha z nich byla poměrně omezená. Stačí zmínit samotný alkohol (v různých formách, jako je hydromel nebo víno) nebo alkaloidy opiových a jiných rostlin (konopí, durman obecný, rulík zlomocný, blín atd.). Koncem 19. a počátkem 20. století byly známy látky jako paraldehyd, chloralhydrát a bromidy, které se používaly až do objevu sedativních a hypnotických vlastností barbiturátů na počátku 20. století. Klinické zavedení barbiturátů začalo před více než 100 lety (od roku 1903), když společnost Bayer & Comp. zavedla na trh první přípravek tohoto typu, diethyl-barbiturovou kyselinu neboli barbital vystupující pod obchodním názvem Veronal. Tento lék byl prezentován jako antikonvulzivum, sedativum a nakonec hypnotikum. Bylo zjištěno, že Veronal upokojuje manické pacienty, obnovuje spánek u melancholických pacientů a navozuje spánek pacientů trpících nespavostí. První testy barbitalu provedl v roce 1904 mladý psychiatr Hermann von Husen, který trpěl poruchami spánku a lék vyzkoušel sám na sobě. Díky jejich objevu došlo k začátku výrazných změn ve farmakologickém přístupu k psychiatrickým a neurotickým poruchám. Vysoký počet dříve neléčitelných pacientů získal přístup k léčbě a zlepšil svou prognózu. Nejvýznamnější výsledky byly získány v léčbě pacientů se závažnými neurózami a psychózami a s těžkou emoční represí, kteří v důsledku podání barbiturátů, zejména intravenózně, překonali své zábrany, což usnadnilo psychoterapeutické vyšetření. Barbituráty byly také užitečné při léčbě poruch spánku a také jako první skutečně účinné farmakologické přípravky pro léčbu epileptických záchvatů. Kromě toho otevřely pole nitrožilní anestézie, která hraje významnou roli při indukci anestetiky, především při menších operacích.

Změnami ve struktuře molekuly kyseliny barbiturové bylo syntetizováno více než 2500 různých barbiturátů, ale pouze asi 50 z nich bylo uvedeno na trh. Jedním z prvních takových léků a možná nejpoužívanějším v dalších letech byl fenobarbital (**52**), nabízený od roku 1912 společností Bayer pod názvem Luminal. Jedná se o dlouhodobě působící léčivo, které bylo široce používáno jako antimanické, anxiolytické a jako antikonvulzivum.

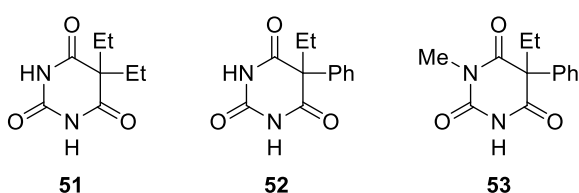
V 50. letech bylo používání barbiturátů na vrcholu, v roce 1952 byl objeven první benzodiazepin chlordiazepoxid. Od té doby začal úpadek v používání barbiturátů.



Použití barbiturátů bylo rozšířené a některé se používají i dnes v léčbě některých závažných forem nespavosti a některých typů epilepsie. Také některé thiobarbituráty a některé krátce působící barbituráty se využívají jako induktory celkové anestézie.<sup>32,33</sup>

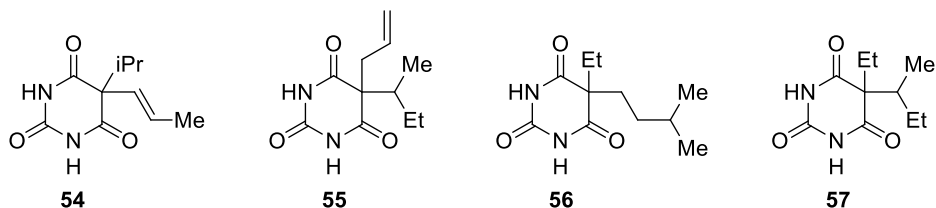
### 1.3.2 Rozdělení barbiturátů podle účinku

Barbituráty s dlouhým účinkem mají antikonvulsivní vlastnosti a obvykle se používají při záchvatech. Jejich účinek nastupuje pomalu (30–60 min) a trvá delší dobu (10–16 h). Zařadit zde můžeme barbitalu (**51**), fenobarbital (**52**) a mefobarbital (**53**).



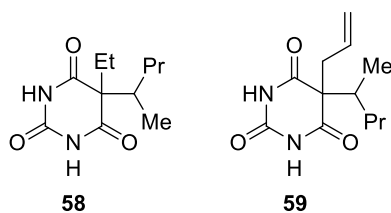
**Obrázek 14.** Zástupci barbiturátů s dlouhodobým účinkem.

Barbituráty se středním účinkem se obvykle používají pro navození a udržování spánku jako sedativa a hypnotika. Účinek začíná pozvolna (45–60 min) a trvá středně dlouho (6–8 h). Do této skupiny patří aprobarbital (**54**), talbutal (**55**), amobarbital (**56**), butabarbital (**57**).



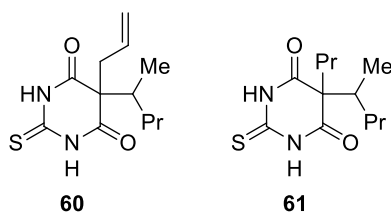
**Obrázek 15.** Zástupci barbiturátů se středně dlouhodobým účinkem.

Krátkodobě působící barbituráty se taktéž používají jako sedativa a hypnotika. Mají relativně rychlý nástup (10–15 min) a krátké trvání účinku (3–4 h). Mezi zástupce patří pentobarbital (**58**), sekobarbital (**59**).



**Obrázek 16.** Zástupci barbiturátů s krátkodobým účinkem.

Barbituráty s velmi krátkým účinkem se používají při indukci anestezie. Mají okamžitý nástup účinku, který trvá velmi krátkou dobu, nejčastější jsou thiamylal (**60**) a thiopental (**61**).<sup>34</sup>



**Obrázek 17.** Zástupci barbiturátů s velmi krátkou dobou účinku.

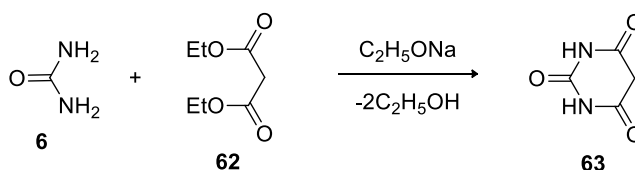
### 1.3.3 Mechanismus účinku

Barbituráty působí v celém centrálním nervovém systému (CNS) ovlivněním vazby kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA), což je hlavní neurotransmiter v CNS, na specifické receptory. Konkrétně barbituráty snižují excitabilitu postsynaptických membrán navázáním se na receptor GABA-A a vyvolávají otevření chloridového kanálu po delší dobu. To umožňuje přívod chloridových iontů dovnitř buněčných membrán a následnou hyperpolarizaci postsynaptiku neuronů způsobujících depresi CNS. Je důležité poznamenat, že aby barbiturát měl klinický účinek, GABA nemusí být přítomna, což je hlavní rozdíl od benzodiazepinů, které přítomnost GABA vyžadují.

Intoxikace barbituráty vede k útlumu CNS a respiračního, kardiovaskulárního a gastrointestinálního systému.<sup>35</sup>

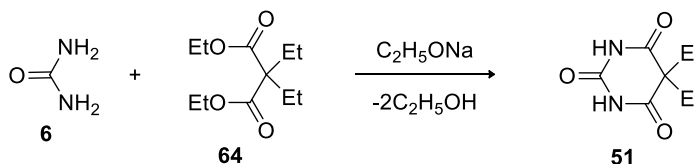
### 1.3.4 Syntéza barbiturátů

V literatuře bylo popsáno mnoho syntéz derivátů kyseliny barbiturové, z nichž je v práci uvedeno pouze několik vybraných způsobů. Nejpoužívanější metodou syntézy kyseliny barbiturové, a to jak v laboratoři, tak i v průmyslu, je metoda podle Michaela, která je v některé literatuře označována také jako metoda podle Dickeyho a Graye.<sup>36</sup> Tento postup spočívá v kondenzaci močoviny **6** a diethylmalonátu **62** v bezvodém alkoholu za přítomnosti ethanolátu sodného jako báze.<sup>29</sup>



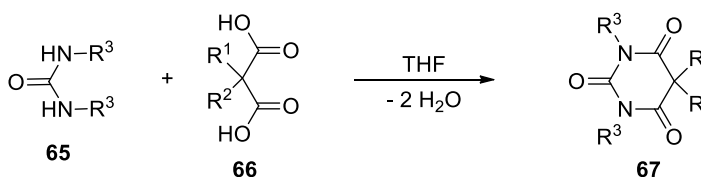
**Schéma 10.** Syntéza kyseliny barbiturové podle Michaela.

Stejným způsobem mohou být připraveny i 5,5-disubstituované barbituráty. Ve **Schématu 11** je uvedena běžně používaná syntéza barbitalu (**51**), která analogicky vychází z močoviny **6** a z ethyl-2,2-diethylmalonátu **64** za bazické asistence alkoxylového iontu.<sup>29</sup>



**Schéma 11.** Syntéza barbitalu Michaelovým způsobem.

Další postupy využívají i volné kyseliny malonové. Příkladem, který je uveden ve **Schématu 12**, je reakce roztoku 2,2-disubstituované kyseliny malonové **66** a *N,N*-disubstituované močoviny **65** v tetrahydrofuranu vedoucí ke vzniku 1,3,5,5-tetrasubstituovaného pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trionu **67**.<sup>29</sup>



**Schéma 12.** Syntéza barbiturátů s využitím volné kyseliny malonové.

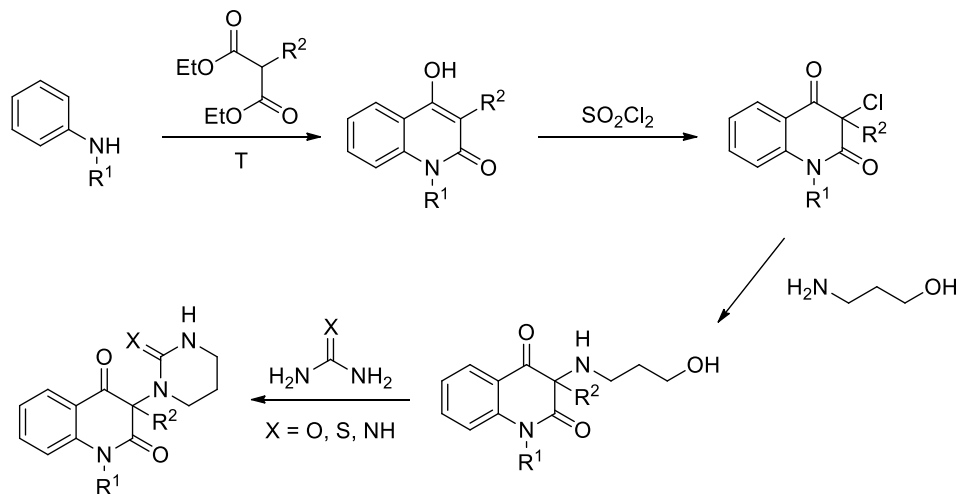
## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 2 VÝSLEDKY A DISKUZE

Z rešeršní části zaměřené na biologické účinky pyrimidinových derivátů jasně plyne, že tyto sloučeniny mohou z různých pohledů značně ovlivňovat živé organismy. Je možné se s tímto strukturálním motivem setkat v různých přírodních matricích, v komerčně užívaných léčivech nebo jako s přirozenou součástí lidského těla. Podobné vlastnosti je možné pozorovat i u sloučenin obsahujících chinolinový skelet. Skutečnost, že v literatuře se nevyskytují žádné zmínky o sloučeninách, ve kterých by současně figurovaly chinolinové a pyrimidinové strukturální motivy, byla zářející a iniciovala nás k myšlence pokusit se nalézt vhodnou metodu vedoucí k nim.

Pro přehlednost a lepší orientaci v textu jsou sloučeniny v praktické části očíslované římskými číslicemi.

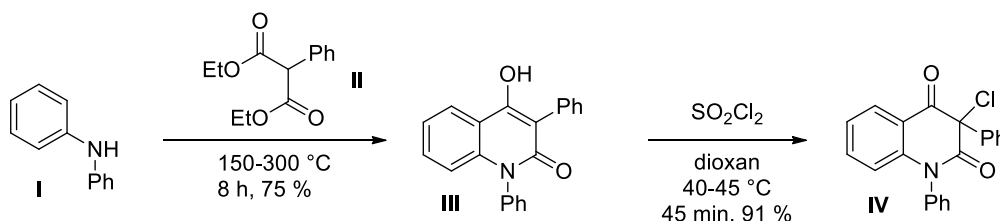
Před samotným začátkem práce byla navržena syntetická strategie znázorněná na **Schématu 13**, která vychází ze základních, běžně dostupných surovin, jež jsou chemickými reakcemi s nikterak specifickými reagenty postupně přeměňovány na požadované sloučeniny.



**Schéma 13.** Navržená syntetická cesta.

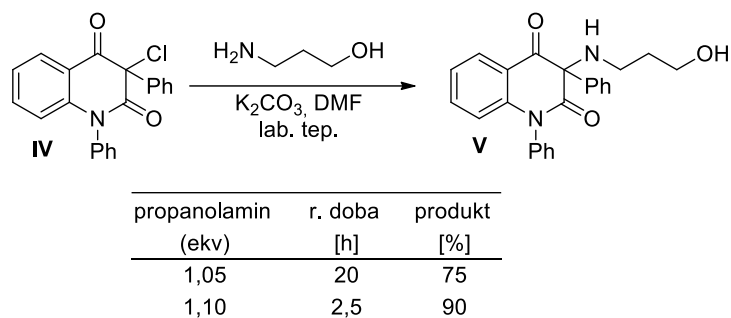
Jak bylo v samotném úvodu práce konstatováno, na ÚCh FT UTB se značná část akademických pracovníků věnuje studiu reaktivity chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Některých jejich derivátů se velmi často využívá jako startovní materiál do různých směrů výzkumu, a proto jsou mnohdy připravovány do zásoby. 3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **IV**, který byl postupně připravený několikahodinovou termální kondenzací difenylaminu **I**

s diethyl-fenylmalonátem **II** a následnou chlorací sulfurylchloridem v dioxanu při teplotě do 50 °C (**Schéma 14**), byl získán z laboratorních zdrojů, a proto zde nebudou tyto experimenty detailně rozebírány. Nicméně jen pro představu, tyto reakce jsou již natolik známé a optimalizované,<sup>37</sup> že v nynější době nikomu nečiní žádné obtíže a poskytují produkty ve velmi vysokých výtěžcích spadajících do rozmezí 85–95 %.



**Schéma 14.** Příprava výchozí látky.

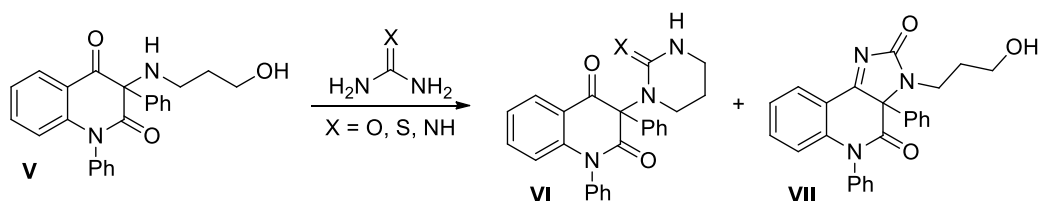
Počáteční kroky směřované k naplnění cílů bakalářské práce vedly k reakci 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **IV** s 3-aminopropanolem (**Schéma 15**). Obecně se jedná o nukleofilní substituci halogenidového iontu primární aminovou skupinou, při které dochází k uvolňování chlorovodíku, jež je prakticky ihned prostřednictvím volného elektronového páru na atomu dusíku vázán na druhou molekulu aminu za vzniku amoniové soli, a proto, je-li reakce prováděna bez přídavku druhé báze, je stechiometricky nezbytné používat dvojnásobné molární množství aminu vůči halogenderivátu. Z důvodu relativně vysoké ceny propanolaminu (87 Kč/1 g – Sigma-Aldrich), byla tato možnost zavrhnuta a reakce 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **IV** s mírným nadbytkem 3-aminopropanolu byla provedena v dimethylformamidu (DMF) za přítomnosti dvojnásobného množství potaše při laboratorní teplotě. Výchozí látka v prvním experimentu provedeném s pouhým 5% nadbytkem 3-aminopropanolu nebyla ochotna ani po více jak 20 h z reakční směsi vymizet a musela být od produktu oddělena na sloupci silikagelu. Nicméně, i přesto byl produkt získán ve vysokém výtěžku 75 %. Oproti tomu, bylo-li nepatrně zvýšeno množství propanolaminu na 1,10 ekvivalentu výchozí látky, nastala po 2,5 h absolutní konverze substrátu. I celkový výtěžek chromatograficky čistého, krystalizovaného produktu byl výrazně vyšší (90 %).



**Schéma 15.** Příprava 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **V**.

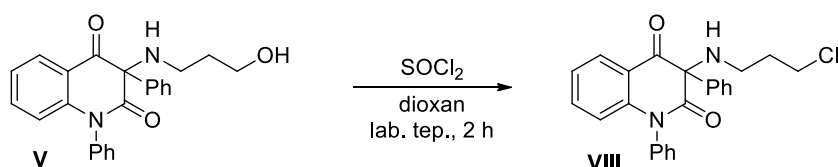
Jistotu, že se výchozí látka vlivem propanolaminu a  $K_2CO_3$  mění, poskytovala chromatografie na tenké vrstvě (TLC), na které byl jasně viditelný trend mizící původní látky **IV** ( $R_f = 0,69$ ; 38 % EtOAc v PE) a vznik nového produktu ( $R_f = 0,22$ ; 38 % EtOAc v PE). Tyto fakta pouze naznačují, že se struktura molekuly výchozího chinolindionu nějakým způsobem změnila, ovšem nebylo zcela zřejmé, jestli byl k chinolindionu připojen propanolaminový zbytek. Navíc má molekula propanolaminu dvě funkční skupiny schopné štěpit proton, a proto existuje jistá hypotetická možnost, že nukleofilní substituce může probíhat z obou stran. I když je všeobecně známo, že aminová skupina je mnohem více nukleofilní než skupina hydroxylová, bylo nutné prokázat, kterým koncem se do molekuly váže. Na všechny otázky poskytla odpovědi 1D a 2D spektra nukleární magnetické resonance (NMR).

Je sice pravda, že připravený 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **V** by teoreticky mohl reakcí s deriváty močoviny za současného odštěpení vody a amoniaku poskytovat 3-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **VI**, ale z důvodu předpokládané pomalé interakce  $NH_2$  skupiny derivátů močoviny s hydroxylovou skupinou alkoholu **V**, by mohly konkurenčně vznikat sloučeniny typu 2*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4(5*H*)-dionu **VII**, jejichž tvorbu prof. Klásek a jeho spolupracovníci před několika lety pozorovali<sup>38</sup> při reakci 3-(alkylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s močovinou (**Schéma 16**).



**Schéma 16.** Teoretická rozvaha nad reakcí 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **V** s deriváty močoviny.

Proto byl 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **V** účinkem chloridu thionylu v dioxanu při laboratorní teplotě během 2 h převeden na mnohem reaktivnější 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **VIII**. Tato reakce dle očekávání nečinila žádné obtíže. Produkt po odstranění drobných nečistot sloupcovou chromatografií velmi dobře krystalizoval a byl získán s výtěžkem 75 %.



**Schéma 17.** Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny postranního řetězce látky **V**.

Posledním reakčním krokem v navrženém syntetickém plánu bylo vystavit 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **VIII** reakcím s funkčními deriváty kyseliny uhličitě a pokusit se tak získat chinolin-2,4-diony s tetrahydropyrimidinovým substituentem v poloze 3. Konkrétně byly sledovány reakce s močovinou a guanidinem.

Jelikož nebylo zcela jasné, jakou budou mít jednotlivé složky vzájemnou afinitu a za jakých podmínek budou společně reagovat, byly prvotně provedeny screeningové experimenty v malém množství ve vialkách určené pouze k monitoringu reakční směsi, která byla složena z látky **VII**, 15% přebytku močoviny nebo guanidinu a ekvivalentního čtyřnásobného množství uhličitanu draselného v DMF. V reakční směsi obsahující močovinu při laboratorní teplotě ani po 22 hodinách nenastaly absolutně žádné změny, proto byla následně zahřívána v olejové lázni vytemperované na 100 °C, kde výchozí látka během 4 h sice podlehla účinku okolního prostředí, ale došlo ke vzniku složité směsi produktů. Analogická reakce s guanidinem za stejných podmínek poskytovala poněkud odlišné výsledky. V tomto složení se sloučenina **VIII** při laboratorní teplotě pozvolna



měníla v jeden produkt, ovšem po 27 hodinách byla dle TLC konverze přibližně poloviční. Při následném pokusu o urychlení reakce záhřevem byla reziduální výchozí látka při teplotě 100 °C kompletně spotřebována.

Experiment s guanidinem byl v závislosti na pozorování screeningových pokusů proveden v preparativním množství se stejným poměrem reaktantů při teplotě 100 °C. Po 6 h ohřevu byly z reakční směsi izolovány celkem tři produkty, které byly po krystalizaci z benzenu analyzovány pomocí NMR. Výsledek byl poněkud překvapivý. Místo toho, aby se guanidin nukleofilně vázal na 3-chlorpropylaminový řetězec a vytvořil tak 2-oxotetrahydropyrimidinový kruh, působil pouze jako báze, která svým účinkem přivodila expanzi šestičlenného pyridinového kruhu chinolindionu na sedmičlenný diazepinový (sloučenina **IX**). Mimo to u části těchto sloučenin současně způsobila i cyklizaci postranního řetězce za vzniku pyrrolobenzodiazepinů **X** (Schéma 18). Třetí produkt do tohoto okamžiku nebyl ještě interpretován. Byl také sledován i vliv nižší teploty ohřevu, která byla snížena na 60 °C. Tato reakce opět ukončená po 6 h dala pouze dva produkty, a to sloučeniny **IX** a **X** v obou případech s vyšším výtěžkem.

I když předchozí experimenty s močovinou dopadly nevalně, byl i přes to vyzkoušen pokus s močovinou ve větším množství, ve kterém byly podmínky nastaveny přesně podle popisu screeningových testů. Po pěti hodinovém ohřevu reakční směsi na 100 °C vznikla dosti složitá směs, ze které se opakovanou chromatografií na neobvykle velkých množstvích silikagelu podařilo izolovat pouze jedno chemické individuum, kterému byla na základě NMR analýzy přiřazena struktura odpovídajícího pyrrolobenzodiazepinu **X**, jehož výtěžek byl 37 %.

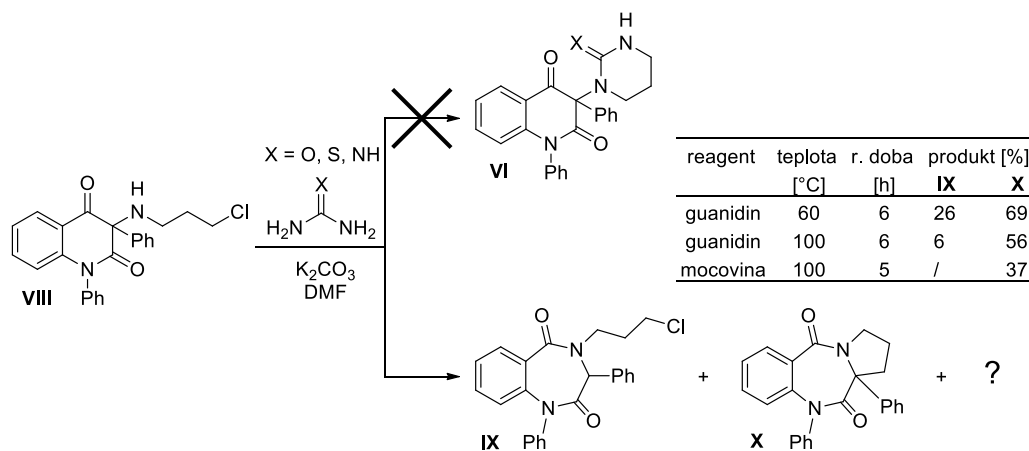
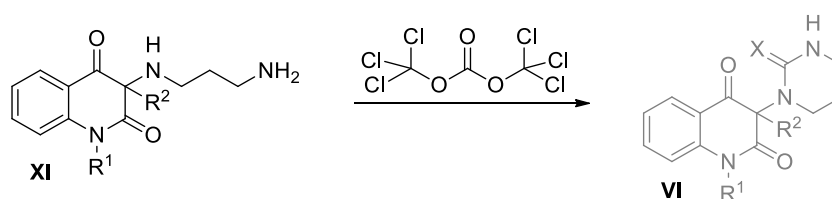


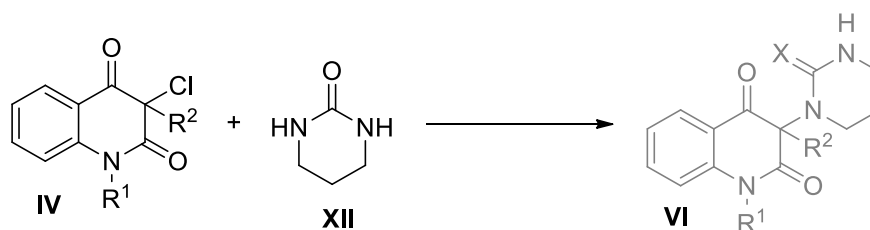
Schéma 18. Reakce sloučeniny **VIII** s deriváty kyseliny uhličitě.

Protože se z provedených experimentů zatím nepodařilo žádané struktury připravit, stále se uvažovalo o dalších variantách a byly navrženy nové syntetické postupy, které by mohly přinést pozitivní výsledky. Jednou z možností se nabízí převést 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **VIII** na jeho diaminový analog **XI** a ten poté vystavit např. vysoce reaktivnímu fosgenu. Avšak kvůli jeho vysoké toxicitě a také skupenství při normálních podmínkách (plyn) je jeho použití značně omezené, a proto je v organické syntéze velmi často nahrazován za trifosgen, který reaguje stejně.



**Schéma 19.** Navržená syntéza s využitím fosgenu popř. trifosgenu.

Jako jiná eventuální varianta se naskytá možnost na chinolin-2,4-dionový skelet **IV** navázat již hotový tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on **XII** (**Schéma 20**), který by bylo možné připravit např. reakcí močoviny s 1,3-dibrompropanem, trifosgenem s 1,3-diaminopropanem, anebo s využitím postupů popsanych v rešeršní části této práce.



**Schéma 20.** Navržená syntéza přímým navázáním tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-onu.

### 3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Reagenty a rozpouštědla byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Fluka, Sigma Aldrich). Průběh reakcí byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC), pro kterou byly použity komerční hliníkové destičky s nanesenou vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV 254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Fluka Silica gel 60, 220–240 mesh. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigované. Infračervená (IČ) spektra byla měřena na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optik GmbH Ettlingen), technikou KBr tablet. NMR spektra látky **V** byla měřena na spektrometru Bruker Avance III při frekvenci 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), 126 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) a 51 MHz ( $^{15}\text{N}$ ) při teplotě 303 K. Ostatní látky byly měřeny na spektrometru JEOL ECZ 400 při frekvenci 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 101 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) a 41 MHz ( $^{15}\text{N}$ ) při teplotě 300 K. Jako interní standard v  $^1\text{H}$  NMR spektrech byl použit tetramethylsilan a signály residua DMSO- $d_5$  s chemickým posunem  $\delta$  2,50 ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla korigována na  $^{13}\text{C}$  signál DMSO- $d_6$  s chemickým posunem 39,50 ppm. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm. Interakční konstanta  $J$  je uvedena v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletů dubletu), t (triplet), m (multiplet), br (široký signál). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na spektrometru Agilent 6224 Accurate-Mass TOF LC/MS s elektrosprejovou ionizací.

## 4 POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN

### 4.1 Příprava 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Ke žluté suspenzi 3-chlorchinolindionu **IV** (30 mmol; 1 ekv.); a  $K_2CO_3$  (60 mmol; 2 ekv.) v 90 ml DMF byl za lab. teploty během cca 1 min přikapán roztok propanolaminu (33 mmol; 1,1 ekv.) v 5 ml DMF. Získaná žlutá reakční suspenze byla 2,5 h míchána při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byla žlutá suspenze nalita do 1,75 L ledové vody, kde se zbylá potaš rozpustila a vyloučila se nová bílá, jemná látka, která byla přefiltrována přes fritu, promyta vodou, čímž byl získán první podíl surového produktu. Druhý byl získán extrakcí vodného filtrátu  $7 \times 100$  ml EtOAc, následným vysušením spojených organických podílů a jejich odpařením na RVO. Oba podíly obsahující produkt byly za horka rozpuštěny v EtOAc, přefiltrovány a ponechány krystalizovat.

#### 1,3-Difenyl 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**V**)

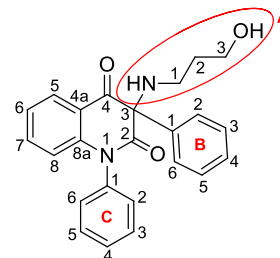
Bezbarvá krystalická látka,  $t_f = 137\text{--}141^\circ\text{C}$  (EtOAc), výtěžek 90 %,  $R_f = 0,22$  (38 % EtOAc v PE), 0,32 (30 % EtOAc v  $CHCl_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3262, 2933, 2848, 1713, 1679, 1600, 1492, 1462, 1337, 1065, 771, 762, 569.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO- $d_6$ , 500 MHz), ppm:  $\delta$  1,48–1,67 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,42–2,45 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>); 2,55–2,64 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>); 2,87 (br s, 1H, NH); 3,39–3,49 (m, 2H, H-3<sup>A</sup>); 4,37 (br s, 1H, –OH); 6,32 (d, 1H, H-8,  $J = 8,3$  Hz); 7,12 (dd, 1H, H-6,  $J = 7,4; 7,4$  Hz); 7,28–7,33 (m, 1H, H-4<sup>B</sup>); 7,34–7,49 (m, 7H, H-2<sup>B</sup>, H-3<sup>B</sup>, H-5<sup>B</sup>, H-6<sup>B</sup>, H-2<sup>C</sup>, H-6<sup>C</sup>, H-7); 7,52–7,57 (m, 1H, H-4<sup>C</sup>); 7,58–7,69 (m, 2H, H-3<sup>C</sup>, H-5<sup>C</sup>); 7,80 (dd, 1H, H-5,  $J = 7,7; 1,3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO- $d_6$ , 126 MHz), ppm:  $\delta$  33,24 (C-2<sup>A</sup>); 42,58 (C-1<sup>A</sup>); 59,54 (C-3<sup>A</sup>); 77,38 (C-3); 116,58 (C-8); 120,43 (C-4a); 123,32 (C-6); 126,73 (C-2<sup>B</sup> a C-6<sup>B</sup>); 127,48 (C-5); 128,62 (C-4<sup>B</sup>); 128,90 (C-3<sup>B</sup> a C-5<sup>B</sup>); 128,92 (C-4<sup>C</sup>); 129,02 (C-2<sup>C</sup> a C-6<sup>C</sup>); 130,30 (C-3<sup>C</sup> a C-5<sup>C</sup>), 135,85 (C-7); 137,37 (C-1<sup>C</sup>); 137,46 (C-1<sup>B</sup>); 142,99 (C-8a); 171,24 (C-2); 192,90 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO, 51 MHz), ppm:  $\delta$  48,52 (NH), 151,79 (N-1).



Pro C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :	vypočítané:	74,59 % C	5,74 % H	7,25 % N
	stanovené:	74,61 % C	5,79 % H	7,20 % N

HRMS (ESI<sup>+</sup>) pro C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 387,1703; nalezené: 387,1702.

## 4.2 Příprava 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Ke světle žlutému roztoku 3-aminochinolidionu V (10 mmol; 1 ekv.) ve 20 ml dioxanu byl při lab. teplotě během 1 min přikapán thionylchlorid (146,3 mmol; 14,63 ekv.), čímž došlo k mírnému ohřátí reakční směsi. Získaný žlutý reakční roztok byl dále 2 h míchán při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byl reakční roztok nalit do 1,75 L ledové vody. Získaný, silně kyselý roztok byl zalkalizován nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (350 ml), přičemž docházelo k uvolňování CO<sub>2</sub>. Následně byl vodný roztok s bílým zákalem v děličce extrahován 10 × 100 ml EtOAc. Veškeré organické podíly byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Veškerý surový produkt byl poté s využitím mobilní směsi Be/EtOAc (9/1; v/v) čištěn na sloupci silikagelu. Čisté spojené frakce byly poté rozpuštěny ve vroucím benzenu, přefiltrovány a ponechány krystalizovat.

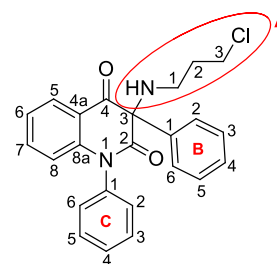
### 3-(3-Chlorpropylamino)-1,3-difenylnchinolin-2,4(1H,3H)-dion (VIII)

Bezbarvá krystalická látka, *t*<sub>f</sub> = 115–119 °C (benzen),  
výtěžek 75 %. *R*<sub>f</sub> = 0,54 (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3311, 2856, 1949, 1706, 1667,  
1600, 1494, 1460, 1346, 1301, 1155, 984, 912, 750, 719, 605, 518.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz), ppm: 1,79–1,95 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,50–2,68 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>); 2,87–3,03 (m, 1H, NH); 3,67–3,75 (m, 2H, H-3<sup>A</sup>); 6,32 (d, 1H, H-8, *J* = 8,1 Hz); 7,11 (ddd, 2H, H-6, *J* = 7,7; 7,7; 0,9 Hz); 7,28–7,33 (m, 1H, H-4<sup>B</sup>); 7,34–7,48 (m, 7H, H-2<sup>B</sup>, H-3<sup>B</sup>, H-5<sup>B</sup>, H-6<sup>B</sup>, H-2<sup>C</sup>, H-6<sup>C</sup>, H-7); 7,52–7,57 (m, 1H, H-4<sup>C</sup>); 7,58–7,68 (m, 2H, H-3<sup>C</sup>, H-5<sup>C</sup>), 7,80 (dd, 1H, H-5, *J* = 7,7; 1,5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 101 MHz), ppm: δ 33,38 (C-2<sup>A</sup>); 42,15 (C-1<sup>A</sup>); 43,56 (C-3<sup>A</sup>); 77,43 (C-3); 116,53 (C-8); 120,53 (C-4a); 123,26 (C-6); 126,77 (C-2<sup>B</sup> a C-6<sup>B</sup>); 127,42 (C-5); 128,65 (C-4<sup>B</sup>); 128,89 (C-3<sup>B</sup> a C-5<sup>B</sup>); 129,00 (C-2<sup>C</sup> a C-6<sup>C</sup>); 129,05 (C-4<sup>C</sup>);



130,26 (C-3<sup>C</sup> a C-5<sup>C</sup>); 135,74 (C-7); 137,38 (C-1<sup>B</sup>); 137,38 (C-1<sup>C</sup>); 142,92 (C-8a); 171,07 (C-2); 192,80 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 41 MHz), ppm: δ δ 147,18 (N-1); nebyl detekován (N-4).

Pro C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané: 71,19 % C	5,23 % H	6,92 % N
	stanovené: 71,10 % C	5,39 % H	6,89 % N

HRMS (ESI<sup>+</sup>) pro C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 405,1364; nalezené: 405,1362.

### 4.3 Reakce 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s funkčními deriváty kyseliny uhličité

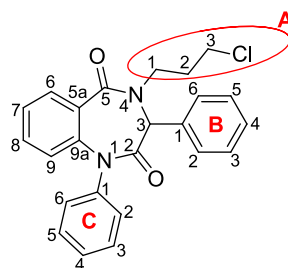
Reakční směs výchozího 3-aminochinolindionu **VIII** (1 mmol; 1 ekv.) a guanidinu (1,15 mmol; 1,15 ekv.) nebo močoviny (1,15 mmol; 1,15 ekv.) v 10 ml DMF byla 6 h nebo 5 h zahřívána na olejové lázni vytemperované na 60 °C nebo 100 °C. V případě močoviny byla reakce provedena v přítomnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol; 4 ekv.). Po ukončení reakce bylo ze směsi na RVO odpařeno rozpouštědlo. Olejovitý odparek byl rozpuštěn ve směsi CHCl<sub>3</sub> (40 ml) a vody (40 ml), převeden do děličky, kde byly dvě fáze vzájemně odděleny a následně zbylý vodný podíl byl dále extrahován 5 × 30 ml CHCl<sub>3</sub>. Veškeré organické podíly byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Surový produkt byl poté s využitím mobilní směsi PE/EtOAc (5/2; v/v) čištěn na sloupci silikagelu, čímž byly získány sloučeniny **IX** a **X**.

#### 4-(3-Chlorpropyl)-1,3-difenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (**IX**)

Bezbarvá krystalická látka *t*<sub>f</sub> = 172–176 °C (benzen), výtěžek uveden v tabulce **Schématu 18**, *R*<sub>f</sub> = 0,54 (37,5 % EtOAc v PE)

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3732, 3053, 2943, 1676, 1647, 1476, 1356, 1270, 1158, 983, 756, 711, 601, 554

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz), ppm: δ 2,06–2,23 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 3,69 (t, 2H, H-3<sup>A</sup>, *J* = 6,6 Hz); 3,77 (ddd, 1H, H-1<sup>A</sup>; *J* = 13,6; 8,0; 5,9 Hz); 4,13–4,26 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>); 5,79 (s, 1H, H-3); 6,35 (d, 1H, H-9, *J* = 8,2 Hz); 6,94 (dd, 1H,



H-7,  $J = 7,5$ ; 7,5 Hz); 7,02–7,08 (m, 4H, H-8, H-2<sup>B</sup>, H-4<sup>B</sup>, H-6<sup>B</sup>); 7,11–7,16 (m, 2H, H-3<sup>B</sup>, H-5<sup>B</sup>); 7,30 (d, 2H, H-2<sup>C</sup>, H-6<sup>C</sup>,  $J = 7,8$  Hz); 7,38 (t, 1H, H-4<sup>C</sup>,  $J = 7,3$  Hz); 7,45–7,52 (m, 3H, H-6, H-3<sup>C</sup>, H-5<sup>C</sup>).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 101 MHz), ppm:  $\delta$  30,85 (C-2<sup>A</sup>); 42,64 (C-3<sup>A</sup>); 47,68 (C-1<sup>A</sup>); 66,75 (C-3); 123,39 (C-9); 123,82 (C-2<sup>B</sup> a C-6<sup>B</sup>); 125,02 (C-7); 127,20 (C-4<sup>B</sup>); 127,72 (C-4<sup>C</sup>); 128,37 (C-3<sup>B</sup> a C-5<sup>B</sup>); 128,42 (C-2<sup>C</sup> a C-6<sup>C</sup>); 129,46 (C-3<sup>C</sup> a C-5<sup>C</sup>); 129,79 (C-6); 129,87 (C-5a); 131,42 (C-8); 134,14 (C-1<sup>B</sup>); 138,63 (C-9a); 140,67 (C-1<sup>C</sup>); 165,99 (C-5); 168,57 (C-2).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 41 MHz), ppm:  $\delta$  123,80 (N-4); 141,33 (N-1).

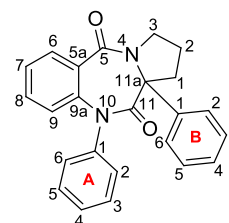
C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané:	71,19 % C	5,23 % H	6,92 % N
	stanovené:	71,03 % C	5,39 % H	6,89 % N

HRMS (ESI<sup>+</sup>) pro C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 405,1364; nalezené: 405,1366.

### 10,11a-Difenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5,11(10*H*,11a*H*)-dion (X)

Bezbarvá krystalická látka,  $t_f = 230\text{--}234$  °C (benzen), výtěžek uveden v tabulce **Schématu 18**,  $R_f = 0,37$  (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3687, 3051, 2884, 1694, 1626, 1456, 1407, 1310, 1243, 1143, 1009, 750, 709, 607, 536.



<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz), ppm:  $\delta$  1,78–1,93 (m, 3H, H-1, 2 × H-2); 3,10–3,22 (m, 1H, H-1); 3,73–3,90 (m, 1H, H-3); 4,05–4,18 (m, 1H, H-3); 6,28 (d, 1H, H-9,  $J = 8,0$  Hz); 6,93 (dd, 1H, H-7,  $J = 7,3$ ; 7,3 Hz); 6,96–7,12 (m, 6H, H-8, H-2<sup>B</sup>, H-3<sup>B</sup>, H-4<sup>B</sup>, H-5<sup>B</sup>, H-6<sup>B</sup>); 7,26 (d, 2H, H-2<sup>A</sup>, H-6<sup>A</sup>,  $J = 7,5$  Hz); 7,33–7,39 (m, 1H, H-4<sup>A</sup>); 7,42–7,54 (m, 3H, H-6, H-3<sup>A</sup>, H-5<sup>A</sup>).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 101 MHz), ppm:  $\delta$  22,24 (C-2); 42,50 (C-1); 49,30 (C-3); 70,82 (C-11a); 123,51 (C-2<sup>B</sup> a C-6<sup>B</sup>); 123,98 (C-9); 124,78 (C-7); 126,93 (C-4<sup>B</sup>); 127,50 (C-4<sup>A</sup>); 128,31 (C-3<sup>B</sup> a C-5<sup>B</sup>); 128,55 (C-2<sup>A</sup> a C-6<sup>A</sup>); 129,14 (C-6); 129,32 (C-3<sup>A</sup> a C-5<sup>A</sup>); 130,01 (C-5a); 131,36 (C-8); 138,98 (C-9a); 140,24 (C-1<sup>B</sup>); 141,72 (C-1<sup>A</sup>); 164,55 (C-5); 169,30 (C-11).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 41 MHz), ppm:  $\delta$  nebyl detekován (N-4), 140,88 (N-10).

$C_{24}H_{20}N_2O_2$ : vypočítané: 78,24 % C 5,47 % H 7,60 % N

stanovené: 78,13 % C 5,41 % H 7,63 % N

HRMS (ESI<sup>+</sup>) pro  $C_{24}H_{21}N_2O_2^+$  ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 369,1598; nalezené: 369,1599.



## ZÁVĚR

Jak již bylo zmíněno v úvodním textu, bakalářská práce si kladla za cíl připravit nové zajímavé sloučeniny, které by ve své struktuře nesly zároveň chinolinový a pyrimidinový skelet. Za tímto účelem byl navržen syntetický plán, který jako výchozí materiál využíval dříve připravené 3-chlorchinolin-2,4-diony. Z časových důvodů byl pro práci zvolen pouze jeden derivát této látky, a to sloučenina nesoucí ve struktuře dva fenylové substituenty. S ní byly podniknuty jednotlivé reakce podle navržené syntetické cesty.

Prvním provedeným krokem byla reakce výchozí látky s propanolaminem, která po mírné optimalizaci poměru reagentů během krátké doby při laboratorní teplotě poskytla kýžené 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony s výbornými výtěžky. Na tomto derivátu byla, z důvodu předpokládané vyšší reaktivity s funkčními deriváty kyseliny uhličitě uvažované v posledním kroku reakčního schématu, účinkem thionylchloridu při laboratorní teplotě provedena nukleofilní substituce hydroxylové skupiny chloridovým iontem.

Na závěr byl 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion vystaven interakcím s močovinou a guanidinem. Z podmínek vyvozených ze screeningových testů vyplynulo, že chceme-li v rozumném čase donutit výchozí látku k jakékoliv reakci, je nutné směs reagentů zahřívat. Po provedení několika experimentů za různých podmínek (rozdílná teplota, (ne)přítomnost anorganické báze) bylo dosaženo analogických výsledků. Po izolaci a identifikaci hlavních produktů bylo zjištěno, že na molekulu substrátu se močovina ani guanidin neváže, nýbrž u ní vyvolávají „pouze“ bazicky indukovaný intramolekulární přesmyk doprovázený cyklizací postranního 3-chlorpropylového řetězce, který v konečném důsledku vedl ke vzniku 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu a pyrrolbenzodiazepin-5,11-dionu. I když původně nebyl záměr tyto sloučeniny připravit, je nutné podotknout, že se v obou případech jedná o vysoce zajímavé sloučeniny, a to ne jen z pohledu chemie, ale i klinické medicíny.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CNS	centrální nervový systém
DHPM	dihydropyrimidin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
$\eta_x$	výtěžek metodou x
IČ	infračervená spektroskopie
<i>in vitro</i>	testování v přirozených podmínkách
iPr	isopropyl
Me	methyl
MW	mikrovlnný ohřev
NMR	nukleární magnetická rezonance
PE	petrolether
Ph	fenyl
PPE	ester polyfosfátu
Pr	propyl
$R_f$	retenční faktor
RVO	rotační vakuová odparka
<i>sec</i> -Bu	sekundární butyl
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

TMSCl trimethylsilylchlorid

$t_f$  teplota tání

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<b>Obrázek 1.</b> Struktury pyridazinu (1), pyrimidinu (2), pyrazinu (3).....	11
<b>Obrázek 2.</b> Obecná struktura DHPM.....	12
<b>Obrázek 3.</b> Struktura monastrolu (9) a piperastrolu (10). .....	13
<b>Obrázek 4.</b> Sloučeniny s výraznými cytostatickými účinky vůči MCF-7.....	13
<b>Obrázek 5.</b> Struktury dimethylenastronu (12) a dalších DHPM cytostatik 13, 14.....	14
<b>Obrázek 6.</b> Deriváty DHPM blokující vápníkové kanály. ....	14
<b>Obrázek 7.</b> Deriváty 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-thionu.....	15
<b>Obrázek 8.</b> Struktura DHPM testovaných na potkanech se srdeční aritmií. ....	15
<b>Obrázek 9.</b> Sloučeniny DHPM nepotlačující růst mikroorganismů.....	16
<b>Obrázek 10.</b> Sloučeniny s výraznými antibakteriálními účinky.....	16
<b>Obrázek 11.</b> Sloučeniny s protizánětlivým účinkem. ....	17
<b>Obrázek 12.</b> Sloučeniny inhibující bakterie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	17
<b>Obrázek 13.</b> Obecná struktura barbiturátů.....	23
<b>Obrázek 14.</b> Zástupci barbiturátů s dlouhodobým účinkem.....	25
<b>Obrázek 15.</b> Zástupci barbiturátů se středně dlouhodobým účinkem. ....	25
<b>Obrázek 16.</b> Zástupci barbiturátů s krátkodobým účinkem.....	26
<b>Obrázek 17.</b> Zástupci barbiturátů s velmi krátkou dobou účinku. ....	26

## SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Biginelliho reakce.....	12
Schéma 2. Tři varianty mechanismu Biginelliho reakce. ....	18
Schéma 3. Klasická Biginelliho reakce.....	19
Schéma 4. Modifikace Biginelliho reakce podle Atwala.....	19
Schéma 5. Syntéza DHPM katalyzovaná $\text{InCl}_3$ . ....	20
Schéma 6. Biginelliho reakce katalyzovaná Lewisovými kyselinami. ....	21
Schéma 7. Biginelliho reakce provedené v mikrovlnném reaktoru. ....	21
Schéma 8. Syntéza bis-DHPM.....	22
Schéma 9. Syntéza DHPM s použitím heterocyklického aldehydu. ....	22
Schéma 10. Syntéza kyseliny barbiturové podle Michaela.....	27
Schéma 11. Syntéza barbitalu Michaelovým způsobem.....	27
Schéma 12. Syntéza barbiturátů s využitím volné kyseliny malonové. ....	27
Schéma 13. Navržená syntetická cesta.....	29
Schéma 14. Příprava výchozí látky. ....	30
Schéma 15. Příprava 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionu <b>V</b> . ....	31
Schéma 16. Teoretická rozvaha nad reakcí 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin- 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionu <b>v</b> s deriváty močoviny. ....	32
Schéma 17. Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny postranního řetězce látky <b>V</b> .....	32
Schéma 18. Reakce sloučeniny <b>VIII</b> s deriváty kyseliny uhličitě. ....	33
Schéma 19. Navržená syntéza s využitím fosgenu popř. trifosgenu.....	34
Schéma 20. Navržená syntéza přímým navázáním tetrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-onu. ....	34

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> Červinka, O.; Dědek, V.; Ferles, M. *Organická chemie*. Třetí, nezměněné vydání. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1982, 791 s.
- <sup>2</sup> Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135–5149.
- <sup>3</sup> Atwal, K.; Rovnyak, G.; et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1510–1515.
- <sup>4</sup> Rovnyak, G.; Atwal, K.; Hedberg, A.; et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254–3263.
- <sup>5</sup> Kappe, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043–1052.
- <sup>6</sup> Mayer, T. *Science*. **1999**, *286*, 971–974.
- <sup>7</sup> Russowsky, D.; Canto, R.; Sanches, S.; et al. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173–182.
- <sup>8</sup> Kumar, B.; Sankar, G.; Baig, R.; Chandrashekaram, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4192–8.
- <sup>9</sup> Ramos, L.; Guido, B.; Nobrega, C.; et al. *Chem.: Eur. J.* **2013**, *19*, 4156–4168.
- <sup>10</sup> Atwal, K.; Rovnyak, G.; Kimball, S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629–2635.
- <sup>11</sup> Atwal, K.; Rovnyak, G.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1510–1515.
- <sup>12</sup> Zorkun, Í.; Saraç, S.; Çelebi, S.; Erol, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8582–8589.
- <sup>13</sup> Putatunda, S.; Chakraborty, S.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 223–231.
- <sup>14</sup> Bryzgalov, A.; Dolgikh, M.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1418–1420.
- <sup>15</sup> Chhillar, A.; Arya, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 973–981.
- <sup>16</sup> Kamal, A.; Shaheer Malik, M.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3274–3281.
- <sup>17</sup> Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367–371.
- <sup>18</sup> Mokale, S.; Shinde, S.; Elgire, R.; Sangshetti, J.; Shinde, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424–4426.
- <sup>19</sup> Sandhu, J. *Arkivoc.* **2011**, *2012*, 66–133.
- <sup>20</sup> Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360–413.
- <sup>21</sup> Atwal, K.; Rovnyak, G.; O'reilly, B.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898–5907.
- <sup>22</sup> Ranu, B.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270–6272.
- <sup>23</sup> Lu, J.; Ma, H. *Synlett*, **2000**, *1*, 63–64.
- <sup>24</sup> Panda, S.; Khanna, P.; Khanna, L. *Cur. Org. Chem.* **2012**, *16*, 507–520.
- <sup>25</sup> Kappe, C.; Kumar, D.; Varma, R. *Synthesis* **1999**, *10*, 1799–1803.
- <sup>26</sup> Azizian, J.; Mohammadi, M.; Firuzi, O.; Mirza, B.; Miri R. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2010**, *75*, 375–380.

- <sup>27</sup> Ei-Rahman, N.; Fawzy, N.; Zaki, M. *Int. J. of Pharm.Tech Research*, **2009**, *1*, 857–862.
- <sup>28</sup> Naik, H. R.; Naik, H. S.; Aravinda, T. *African J. of Pure and App. Chem.* **2009**, *3*, 202–207.
- <sup>29</sup> Mahmudov, K.; Kopylovich, M.; Maharramov, A.; Kurbanova, M.; Gurbanov, A.; Pombeiro, A. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *265*, 1–37.
- <sup>30</sup> Barbituric acid. *PubChem* [online]. [cit. 2019-04-01]. Dostupné z: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/barbituric\\_acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/barbituric_acid)
- <sup>31</sup> Sandberg, F. *Acta Physiol. Scandinavica.* **1951**, *24*, 7–26.
- <sup>32</sup> López-Muñoz, F.; Shen, W.; et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2143.
- <sup>33</sup> López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; et al. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2005**, *1*, 329–343.
- <sup>34</sup> Deruiter, J. *Principles of Drug Action 2* [online]. 2004 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: [http://www.duc.auburn.edu/~deruija/GABA\\_Barbiturates2002.pdf](http://www.duc.auburn.edu/~deruija/GABA_Barbiturates2002.pdf)
- <sup>35</sup> Mandal, A. Barbiturate Mechanism. *News Medical* [online]. [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/health/Barbiturate-Mechanism.aspx>.
- <sup>36</sup> Barbituric acid. *Org. Synth.* **1938**, *18*, 8.
- <sup>37</sup> Molnárová, M. Diplomová práce. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2015.
- <sup>38</sup> Klásek, A.; Kořístek, K.; Lyčka, A.; Holčápek, M. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 5279–5288.