Studium přesmyků 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Bc. Filip Křemen

Diplomová práce
2014

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Bc. Filip Křemen**
Osobní číslo:	**T12425**
Studijní program:	**N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor:	**Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia:	**prezenční**
Téma práce:	**Studium přesmyků 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. **Proveďte literární rešerši zaměřenou na přesmyky derivátů chinolin-2,4(1H,3H)-dionu.**

II. Praktická část

1. **Známým postupem připravte 3-cyklohexylamino-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion a další vybrané 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-diony.**
2. **Podrobte 3-cyklohexylamino-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion účinku vybraných činidel v různých rozpouštědlech jak při pokojové, tak při zvýšené teplotě a analyzujte reakční směsi.**
3. **S použitím činidla, které se ukáže v průzkumu zadaném v předchozím bodě nejlepší pro přípravu odpovídajícího 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu, se pokuste o přeměnu dalších 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů.**

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] McMurry J.: Organická chemie. VUTIUM, Brno 2007.

[2] Svoboda J.: Organická syntéza I. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2000.

[3] Sdělení vyhledaná pomocí databází Reaxys a SciFinder.

Vedoucí diplomové práce:	**doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.** Ústav chemie
Datum zadání diplomové práce:	**7. února 2014**
Termín odevzdání diplomové práce:	**12. května 2014**

Ve Zlíně dne 7. února 2014

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

L.S.

UNIVERZITA TOMÁŠE BATI VE ZLÍNĚ
Fakulta technologická

Kafka

doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: KŘEMEN FILIP Obor: CHPBL

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 12.5.2014

.....

[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 nevýdělečně 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 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 přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Chemie chinolin-2,4-dionů zahrnuje zajímavé a různorodé reakce. Reakcí 3-(cyklohexylamino)-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s hydrochloridem semikarbazidu a hydrogenuhličitanem draselným v prostředí vodného ethanolu za varu nevznikl očekávaný semikarbazon. Místo toho bylo zjištěno, že došlo k přesmyku výchozí sloučeniny za vzniku odpovídajícího derivátu benzodiazepin-2,5-dionu. Nejprve byl proveden screening s uvedeným chinolindionemza účelem nalezení optimálních reakčních podmínek pro přípravu derivátu benzodiazepindionu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při provedení reakce v ethanolu při laboratorní teplotě a při použití tetramethylguanidinu jako báze. Nalezené optimální podmínky pak byly úspěšně uplatněny pro přípravu série benzodiazepindionů přesmykem aminochinolindionů. Struktury isolovaných produktů byly určeny moderními metodami strukturní analysy, mimo jiné také s využitím hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením a jaderné magnetické resonance.

Klíčová slova: 3-aminochinolin-2,4-diony, 1,4-benzodiazepin-2,5-diony, přesmyk, tetramethylguanidin, synthesa.

ABSTRACT

The chemistry of quinoline-2,4-diones is rich and varied. Attempted synthesis of the appropriate semicarbazone by the reaction of 3-(cyclohexylamino)-1-methyl-3-phenylquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dionewith semicarbazide-hydrochloride and potassium carbonate in aqueous ethanol at reflux temperature does not result in the formation of expected semicarbazone. Instead, base-induced rearrangement occurs to give the corresponding benzodiazepine-2,5-dione derivative. Firstly, we performed screening of suitable reaction conditions on the mentioned 3-(cyclohexylamino)-1-methyl-3-phenylquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. Subsequently, a series of substituted 3-aminoquinolinediones **1** was transformed into appropriate benzodiazepine-2,5-diones **2** by means of tetramethylguanidine in ethanol at room temperature in good to excellent yields.Structures of isolated products **2** were determined by advanced methods of structural analysis including high-resolution mass spectroscopy and nuclear magnetic resonance.

Keywords: 3-aminoquinoline-2,4-diones, 1,4-benzodiazepine-2,5-diones, rearrangement, tetramethylguanidine, synthesis.

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu mé diplomové práce, panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi CSc., za obětavý a trpělivý přístup a čas strávený nad mou závěrečnou prací.

Rovněž bych rád poděkoval Ing. Karlu Proislovi, za poskytnutí cenných rad, okomentování výsledků mé studie, pomoc a podporu a za celkový kolegiální přístup v laboratoři.

Dále bych rád poděkoval panu prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljubljaně za provedení NMR měření a komentář k výsledkům analýz, paní Ing. Lence Trhlíkové za změření EIMS a elementárních analys. V neposlední řadě patří velké díky celému kolektivu laboratoří Ústavu chemie, zejména pak paní laborantce Haně Geržové za podnětné rady a neutuchající optimismus.

Nemalé díky za podporu si zaslouží také má rodina a přátelé.

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

OBSAH

ÚVOD **10**
I TEORETICKÁ ČÁST **11**
1 BENZODIAZEPINY JAKO FARMAKA **12**
1.1 VLASTNOSTI A PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ BENZODIAZEPINU 12
1.1.1 První synthesy benzodiazepinových sloučenin 12
1.1.2 Klasická příprava benzodiazepinu ve farmacii 14
1.1.3 Další přípravy derivátů benzodiazepinů 14
1.1.3.1 Příprava 1*H*- a 3*H*-1,4-benzodiazepinů 15
1.1.3.2 Příprava 5*H*-1,4-benzodiazepinu 17
2 PŘESMYKY CHINOLIN-2,4-DIONŮ **18**
2.1 KONTRAKCE KRUHU 18
II PRAKTICKÁ ČÁST **28**
3 DISKUSE **29**
3.1 ÚVOD DO DISKUZE 29
3.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN 30
3.3 BASICKY INDUKOVANÝ PŘESMYK 3-AMINOCHINOLIN-2,4-DIONŮ 33
3.3.1 Původní podmínky reakce 33
3.3.2 Optimalisace reakčních podmínek 35
3.4 MECHANISMUS REAKCE 39
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST **43**
4.1 4-HYDROXY-3-FENYL-1-METHYLCHINOLIN-2(1*H*)-ON (1) 43
4.2 3-CHLOR-3-FENYL-1-METHYLCHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DION (2) 44
4.3 3-AMINO-3-FENYL-1-METHYLCHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DION (3E) 44
4.4 (3-METHYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DIONY (3A,F,I) 45
4.5 (3-CYKLOHEXYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DIONY (3D,G,J) 46
4.6 3,4-DIHYDRO-1*H*-BENZO[*E*][1,4]DIAZEPIN-2,5-DIONY 47
4.7 *N*-CYKLOHEXYL-3-FENYL-2,4-DIOXO-1-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3-AMONIUM ACETÁT 50
4.8 4A-FENYL-6-METHYL-2,3,4,4A-TETRAHYDROPYRAZINO[2,3-*C*]CHINOLIN-5(6*H*)-ON 51
ZÁVĚR **52**
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY **53**
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK **58**
SEZNAM OBRÁZKŮ **59**
SEZNAM TABULEK **60**
SEZNAM PŘÍLOH **61**

ÚVOD

Na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně je reaktivita substituovaných chinolin-2,4-dionů dlouhodobě zkoumána. Mezi hlouběji zkoumané sloučeniny tohoto typu patří také 3-amichinolin-2,4-diony, u těch bylo v posledních letech pozorováno několik zajímavých přesmyků, které však zahrnovaly především kontrakce pyridinového kruhu, vedoucí k pětičlenným skeletům. Má práce se zabývá přesmykem, který doposud nebyl v literatuře popsán a navíc vede k expanzi chinolindionového systému na deriváty benzodiazepinu. Takové reakce jsou zajímavé jak z mechanistického hlediska, tak z hlediska praktické organické synthesy, vzhledem k tomu, že deriváty benzodiazepinu mohou být z různých důvodů žádanými heterocyklickými cíli.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 Benzodiazepiny jako farmaka

První farmakum z této velké rodiny léčiv, chlordiazepoxid, byla zavedena na trh už v 60. letech 20. století. Od té doby se objevila celá řada různě substituovaných benzodiazepinů, které našli také další uplatnění. Dnes se používají především jako sedativa, anxiolytika, hypnotika a myorelaxantia.[1]

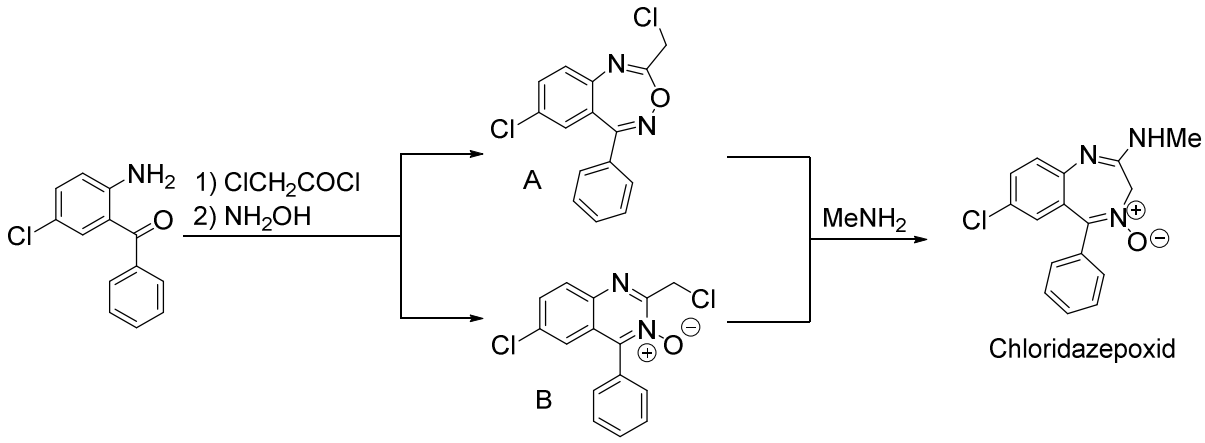
1.1 Vlastnosti a příprava derivátů benzodiazepinu

Společnými strukturními znaky benzodiazepinů[1] jsou:

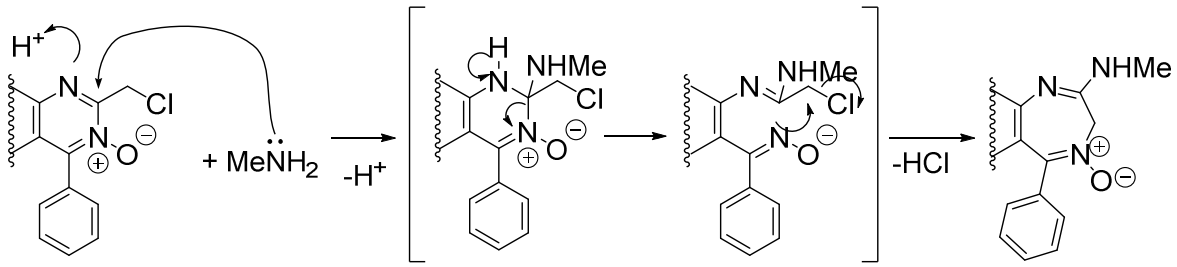
- Základem je 1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-on
- V poloze 2 se může vyskytovat skupina C=N, jakožto součást imidazolového nebo 1,2,4-triazolového cyklu nakondenzovaného na základní skelet.
- Substituce fenylem v poloze 5.
- Účinnost sedativa se zvyšuje substitucí na zmíněném fenylu v poloze *ortho* halogenem – obvykle F nebo Cl.
- Hypnotický účinek se zvyšuje substitucí elektronegativní skupinou v poloze 7 (Cl, NO_2).

1.1.1 První synthesy benzodiazepinových sloučenin

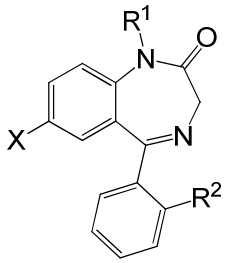
První benzodiazepin s psychoaktivními účinky připravil původem chorvatský chemik Leo Sternbach. Při práci pro firmu Hoffmann-La Roche v New Jersey v roce 1954 synthetisoval 40 různých heterocyklických chlorderivátů, které byly v dobové literatuře považovány za deriváty benzoxadiazepinu (Obrázek 1, struktura A). Těmito reaktivními sloučeninami byly alkylovány sekundární a terciální aminy, ve snaze získat sérii benzoxadiazepin-2-ylmethanaminů. Získané sloučeniny však byly biologicky inertní.[2,3] Sternbach následně zjistil, že skutečné struktury odpovídají derivátům chinazolin-*N*-oxidu[4] (Struktura B v následujícím schématu).



V jednom případě, při reakci zmíněného alkylačního činidla s methylaminem vznikla odlišná sloučenina, správně identifikována jako derivát benzodiazepinu. Benzodiazepinový skelet byl zformován v důsledku níže uvedeného přesmyku. Takto byl připraven chlordiazepoxid, který měl podle provedených testů v roce 1957 podobné účinky jako již známý meprobamat. Lék byl od roku 1960 vydáván pod názvem LIBRIUM.[3]



Sternbach později také připravil účinnější 7-chlor-1-methyl-5-fenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on, jehož generický název je diazepam, který se na trh dostal v roce 1963 pod obchodním VALIUM[3].



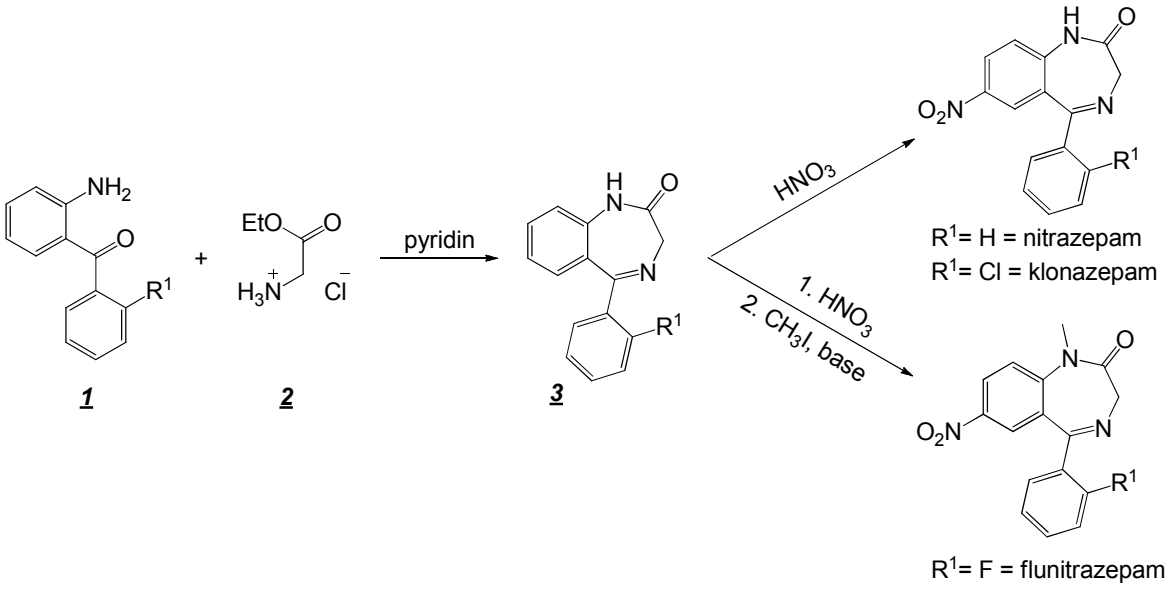
X	**R^1**	**R^2**	
Cl	CH_3	H	**Diazepam**
NO_2	H	H	**Nitrazepam**
NO_2	CH_3	F	**Flunitrazepam**
NO_2	H	Cl	**Klonazepam**

Obr. 1- Benzodiazepiny s psychoaktivními účinky

K jeho objevům se také připisují další benzodiazepiny s psychoaktivními účinky, jako například klonazepam, nitrazepam, flurazepam a flunitrazepam.[1,3]

1.1.2 Klasická příprava benzodiazepinu ve farmacii

Nejčastější příprava benzodiazepinů je kondenzace aminobenzofenonů ***1*** s hydrochloridem ethyl-glycinátu ***2***. Vzniklé sloučeniny ***3*** *lze* jednoduše regioselektivně nitrovat do polohy 7 za vzniku nitrazepamu, klonazepamu, popřípadě flunitrazepamu[1].

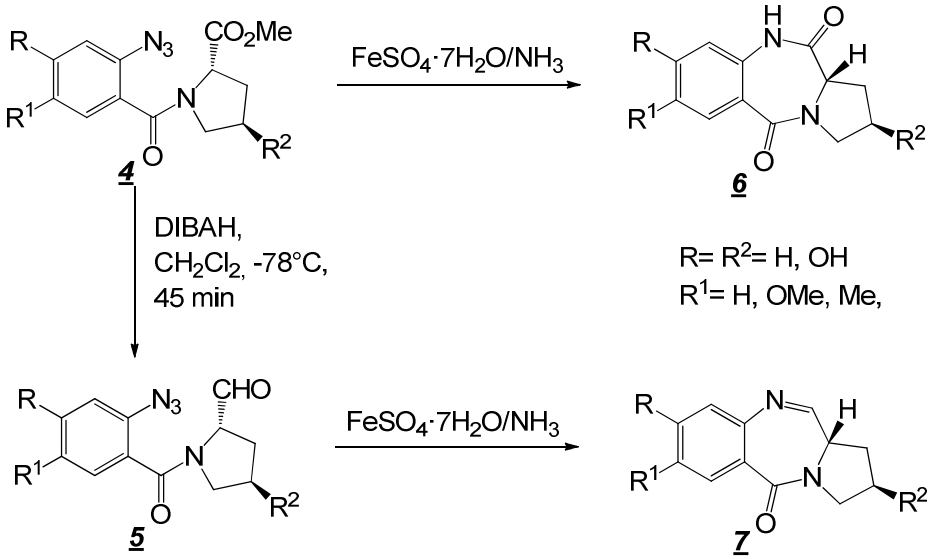


1 ***2*** ***3***

Vzhledem k významnosti benzodiazepinových léčiv jsou pochopitelně stále hledány nové synthetické postupy, kterými by byla tato farmaka pohodlně dostupná bez využití nákladných činidel či patentově chráněných postupů.

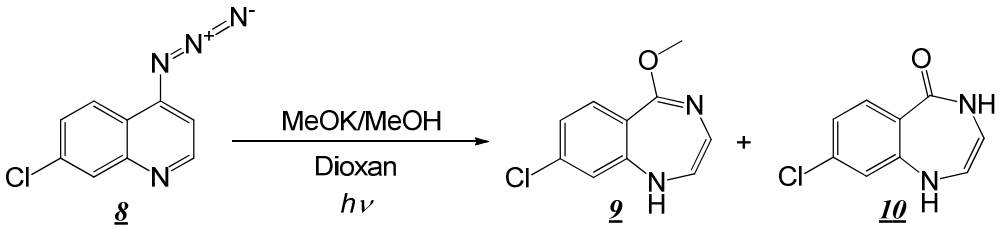
1.1.3 Další přípravy derivátů benzodiazepinů

Autoři z Indie[5,6] nalezli efektivní způsob přípravy pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinů. Vycházeli z methylesteru s azidoskupinou v molekule ***4***, který podrobili cyklizaci v roztoku síranu měďnatého ve vodném amoniaku za vzniku benzodiazepindionu ***6*** s výtěžkem 90-95 %. Sloučeninu ***4*** rovněž zkusili podrobit redukci pomocí diisobutylaluminium hydridu za vzniku příslušného aldehydu ***5***, který podrobili cyklizaci za stejných podmínek jako v případě přípravy sloučeniny ***6***, získali tak benzodiazepinon ***7*** s výtěžkem 68-72 %.



8-hydroxy-7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-benzo[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5(11a*H*)-on je znám také jako antibiotikum pod označením DC-81. Toto antibiotikum produkované mikroorganismy rodu *Streptomyces*se váže na volnou aminoskupinu guaninu v DNA, čímž inhibuje její syntézu. Podobným účinkem se vyznačuje také tomyamycin neboli (*E*)-2-ethyliden-8-hydroxy-7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-benzo[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5(11a*H*)-on[7].

Byla popsána také metoda[8] získávání benzodiazepinů fotolysou 4-azido-7-chlorchinolinu účinkem záření středotlaké rtuťové výbojky (125 W) v roztoku methoxidu draselného v methanolu a dioxanu po dobu 6 hodin.

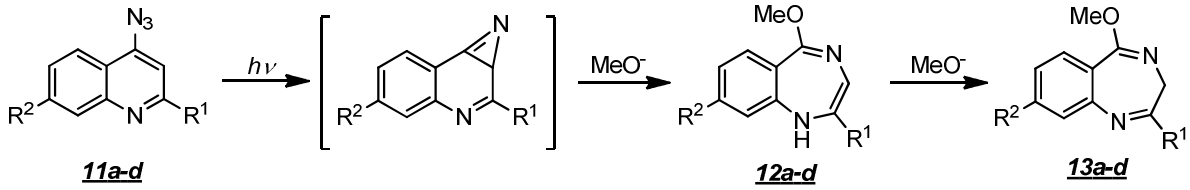


Vlivem záření došlo k přesmyku a zároveň fotooxidaci na 8-chlor-5-methoxy-l*H*-l,4-benzodiazepin ***9*** ve výtěžku 20 % a 8-chlor-l*H*-l,4-benzodiazepin-5-on ***10*** s výtěžkem také 20 %.

1.1.3.1 Příprava 1*H*- a 3*H*-1,4-benzodiazepinů

Obdobný postup použili také Japonští pracovníci, kteří ve své studii[9] připravili skupinu dalších derivátů methoxybenzodiazepinů ***12a-d***, pouze místo methoxidu draselného působili na azidochinoliny***11a-d*** methoxidem sodným opět s použitím záření ze středotlaké

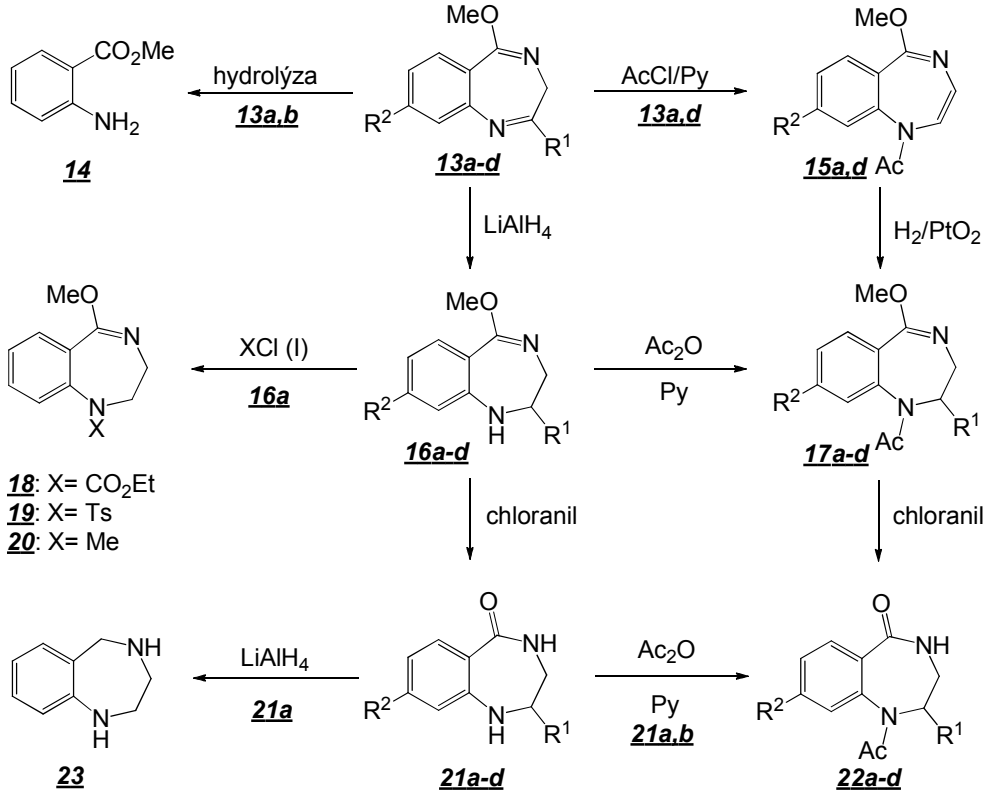
rtuťové výbojky (125 W). Vzniklé 1*H*-1,4-benzodiazepiny ***12a-d*** se však za uvedených podmínek rozkládaly. Tento problém byl vyřešen přidáním velkého přebytku methoxidu, čímž se kruh stabilizoval tautomerisací na 3*H*-1,4-benzodiazepiny ***13a-d*** s výtěžkem 35-65 %.



11a-d ***12a-d*** ***13a-d***

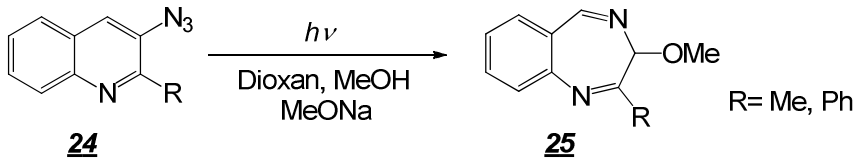
a: R^1= R^2= H; **b**: R^1= Me, R^2= H; **c**: R^1= Ph, R^2= H; **d**: R^1= H, R^2= Cl

Takto připravené látky podrobili dalším reakcím. Hydrolýzou sloučenin ***13a,b*** v roztoku 5% HCl v dioxanu (1:1) za varu po dobu 2 hodin došlo k rozkladu kruhu a byl isolován methyl–anthranilát ***14***. Reakcí ***13a,d*** s acetylchloridem v pyridinu došlo k acetylaci atomu dusíku v poloze 1 a současně k tautomerisaci na 1-acetyl-1*H*-1,4-benzodiazepin ***15a,d*** s výtěžkem 20 %. Částečnou redukcí výchozích látek ***13a-d*** tetrahydridohlinitanem lithným vznikly 1,2-dihydroderiváty ***16a-d*** s výtěžky 40-60 %. Reakcí těchto látek s acetanhydridem v pyridinu byly získány 1-acetyl-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiny ***17a-d***. Sloučenina ***17a*** se podařila rovněž získat hydrogenací ***15a*** na platinovém katalysatoru. ***16a*** může dále reagovat s ethyl-chlorformiátem, s p–toluensulfonylchloridem v pyridinu, nebo s methyljodidem v přítomnosti *n*-BuLi za vzniku 1-substituovaných 2,3-dihydro-1*H*-benzodiazepinů ***18***, ***19*** a ***20***. Reakcemi sloučenin ***16a-d*** a ***17a-d*** s tetrachlorcyklohexa-2,5-dien-1,4-dionem (chloranil) v xylenu se získají odpovídající 5-oxo sloučeniny ***21a-d*** a ***22a-d***. Acetylací látek ***21a,b*** acetanhydridem v pyridinu byly rovněž získány produkty ***22a,b***. Poslední reakcí zmíněnou v publikaci[8] byla redukce 5-oxosloučeniny ***21a*** vedoucí ke vzniku 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepinu ***23***.

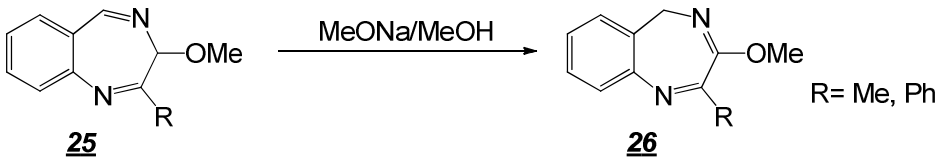


1.1.3.2 Příprava 5*H*-1,4-benzodiazepinu

Stejná výzkumná skupina publikovala o 3 měsíce později článek[10], ve kterém je popsána příprava2-methyl- a 2-fenyl–derivátů 5*H*-1,4-benzodiazepinů ***26***. Výchozí látka ***24***, připravenou diazotací 3-aminochinolinu s následnou reakcí s azidem sodným, byla ozařovánavysokotlakou rtuťovou lampou (400W, Pyrexový filtr) v roztoku dioxan-methanol (1:1) s obsahem methoxidu sodného po dobu 30 minut při chlazení ledem. Ve výtěžku 40 % byly připraveny 2-substituované-3-dimethoxy-2,3-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepiny ***25***.



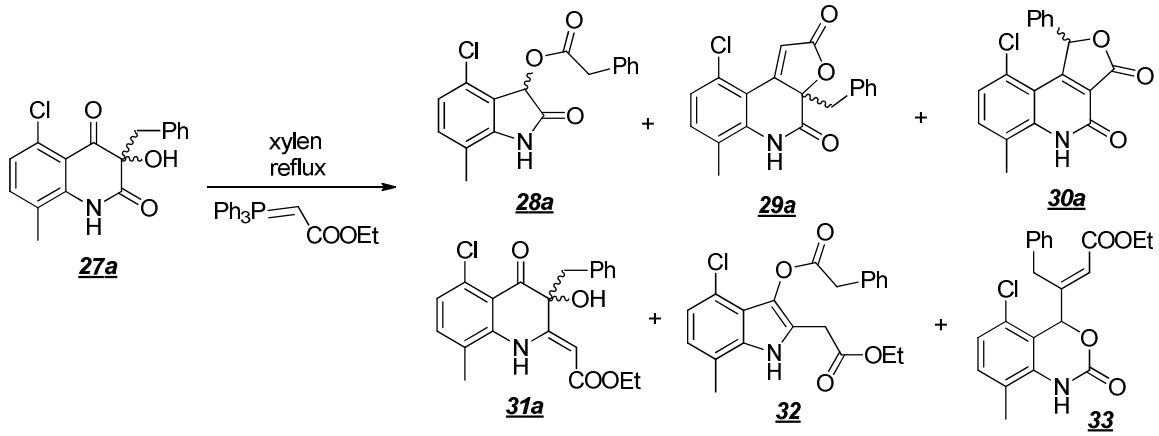
Další reakcí sloučenin ***25***, která probíhá v přebytku methoxidu sodného dochází k tautomernímu přesmyku na deriváty 5*H*-1,4-benzodiazepiny ***26*** s vysokými výtěžky[10].



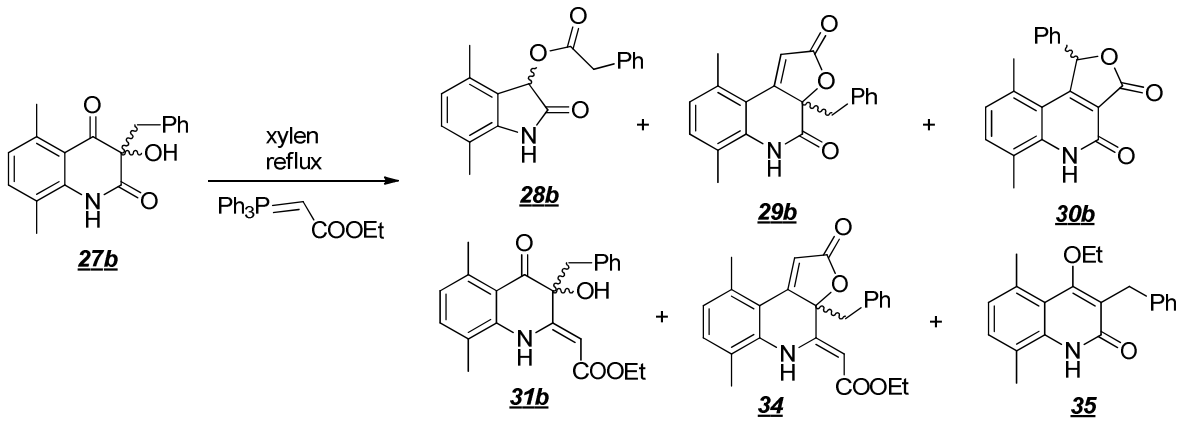
2 Přesmyky chinolin-2,4-dionů

2.1 Kontrakce kruhu

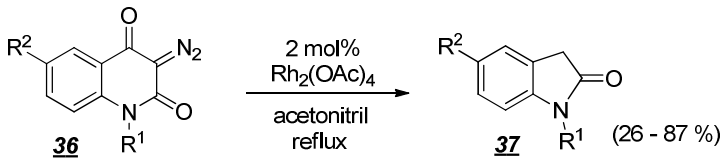
Přesmyky chinolin-2,4-dionového systému byly poprvé popsány v publikaci[11] diskutující neobvyklou reaktivitu 3-hydroxychinolin-2,4-dionů vůči ethyl–trifenylfosforanylidenacetátu. V návaznosti na dřívějšívýzkum[12] Wittigových reakcí chinolindionů bylo zjištěno, že při reakcích některých 3–benzylderivátů se zmíněnými substituovaným trifenylfosforanem došlo ke vzniku většího množství produktů, které byly isolovány sloupcovou chromatografií a identifikovány pomocí 2D-NMR experimentů. V případě obou reaktantů ***27a*** i ***27b*** byly sice isolovány i odpovídající produkty Wittigovy reakce a následné intramolekulární transesterifikace – furochinolindiony ***29a*** a ***29b***, překvapením však byla isolace oxindolů ***28a*** a ***28b***. Vznik těchto sloučenin byl indukován přítomností silně basického ylidu. V obou případech byly isolovány i produkty přesmyku furochinolindionů ***29a*** a ***29b***, isomerní deriváty ***30a*** a ***30b***. V případě chlorderivátu ***27a*** docházelo také ke vzniku indolové sloučeniny ***32***, patrně další reakcí oxindolu ***28a*** s ethyl-(trifenylfosforanyliden)acetátem[11].



V případě výchozí sloučeniny ***27b*** byl isolován také produkt reakce ***29b*** s ylidem (sloučenina ***34***) a příslušný 4-ethoxychinolin-2-on ***35***[11].

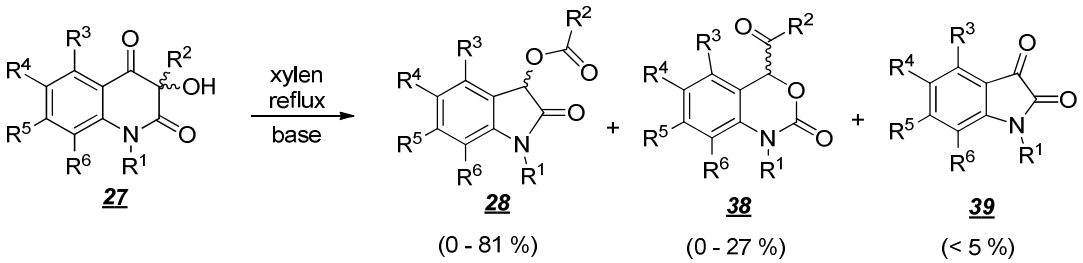


Krátce poté bylpopsán[13] Wolffův přesmyk u diazochinolindionů ***36***, který poskytuje oxindoly ***37***. Autoři zkoušeli provedení uvedené reakce za různých podmínek (různá rozpouštědla a katalysa solemi různých kovů). Provedení přesmyku ve vroucím acetonitrilu za přítomnosti octanu rhodnatého poskytovalo nejlepší výtěžky produktů.



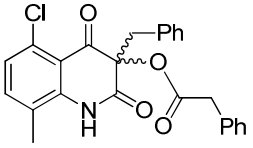
R^1 = H, Me, Et, Pr, Bn, $CH_2HC{=}CH_2$, CH_2(Ph-4-OMe)
R^2 = H, OMe

V následujícím roce byly skupinou A. Kláska popsány[14] basicky katalyzované reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů ***27***, jejichž výzkum byl iniciován výše zmíněnou prací[11] a které zahrnují dvojitý přesmyk výchozí sloučeniny ***27***. Popsaná transformace představuje pohodlný přístup k oxindolům ***28***, v některých případech byly jako minoritní produkty získány také deriváty benzoxazinu ***38*** a substituované isatiny ***39***. Reakce byla prováděna v přítomnosti basí, a to *N*,*N*-dimethylaminopyridinu, trifenylfosfanu, trifenylfosfanoxidu a *N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethylguanidinu, z nichž se nejvíce osvědčily první dvě v uvedeném pořadí..



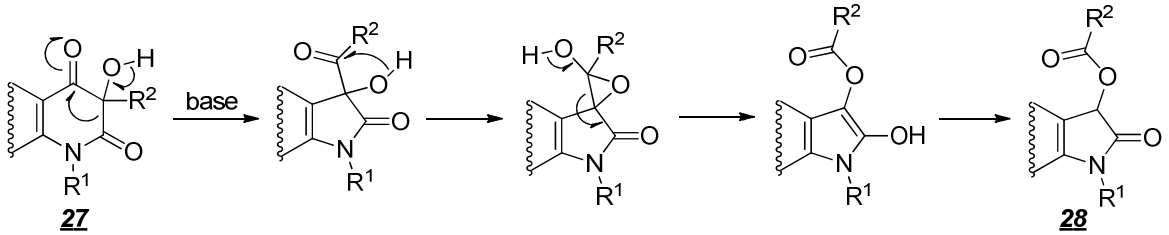
R^1 = H, Me ; R^2 = Bu, Bn, Ph ; $R^{3\text{-}5}$ = H, Me, Cl ; R^6 = H, Me

V jednom případě byl isolován také neočekávaný produkt ***40***, který vzniká za účasti dvou molekul výchozí sloučeniny ***27***. Struktura všech produktů byla určena především pomocí pokročilých technik NMR a na základě dříve[11] zjištěných skutečností.



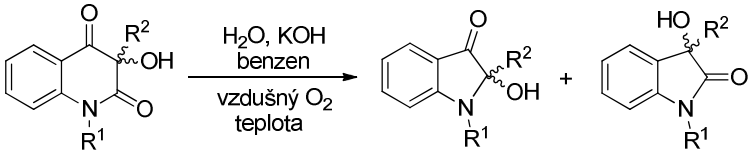
40

Autoři článku navrhli pro vznik oxindolů ***28*** mechanismus, kterýznázorňuje následující schéma.



27 ***28***

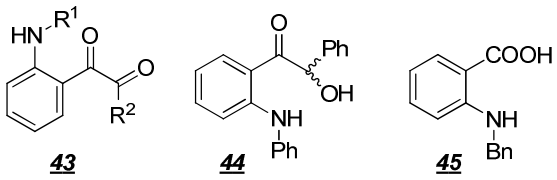
Tato práce iniciovala výzkum analogických reakcí ve vodném prostředí. S. Kafka se spolupracovníky popsal[15] přesmyky 3-hydroxychinolin-2,4-dionů ***27*** v přítomnosti vodného hydroxidu draselného, benzenu a vzdušného kyslíku. Tyto reakce vedly ke 2-hydroxyindoxylům ***41***, které se v některých případech dále přesmykovaly na dioxindoly ***42***.



27 ***41*** (0 - 73 %) ***42*** (0 - 64 %)

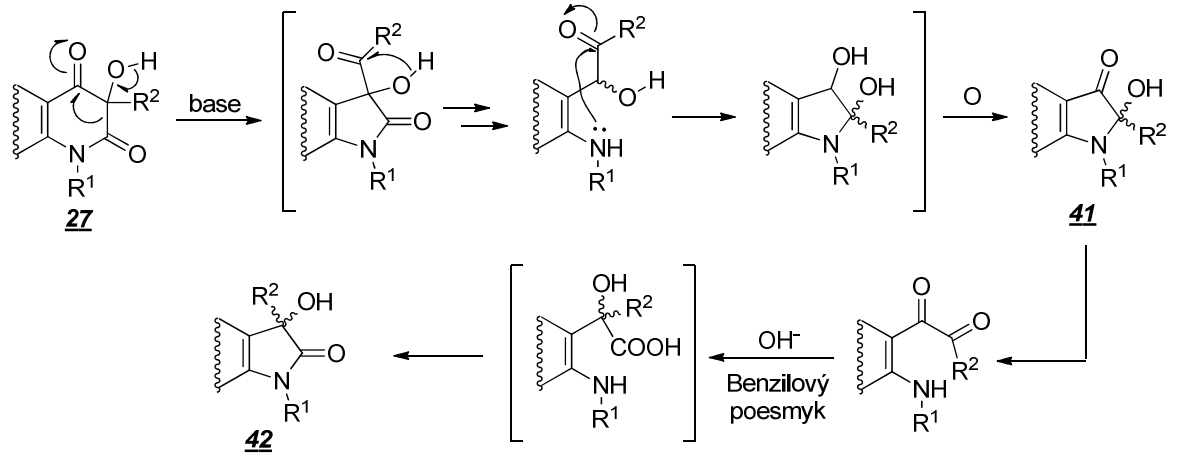
R^1 = Me, Et, Ph, Bn ; R^2 = Me, Et, Pr, Bu, Ph, Bn

Během studia zmíněných reakcí byla isolována také řada vedlejších produktů, byly získány např. některé již dříve zmíněné sloučeniny ***28*** a isatiny ***39***, byla získána také kyselina benzoová a kyselina fenyloctová. Struktury dalších neočekávaných produktů, dikarbonylových sloučenin ***43***, α-hydroxyketonu ***44*** a *N*-benzylanthranilové kyseliny ***45*** jsou uvedeny níže.



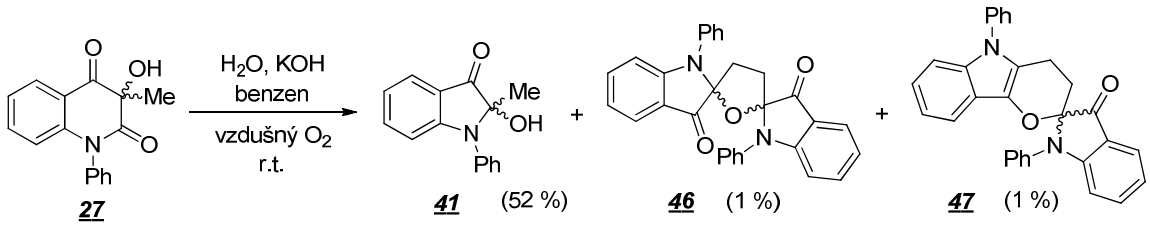
43 ***44*** ***45***

Je vysoce pravděpodobné, že uvedené reakce probíhají obdobným mechanismem jako v případě již diskutovaného vzniku sloučenin ***28*** v bezvodých podmínkách. Autoři[15] předpokládají, že ve vodném prostředí dochází z počátku ke vzniku stejného 3-acylindol-2-onu, který však nepodléhá intramolekulárnímu přesmyku na epoxidovou sloučeninu, místo toho se indolonový kruh otevírá za vzniku intermediárního α-hydroxyketonu, který cyklizací a oxidací přechází na sloučeninu ***41***. Také jejich další transformace vedoucí k dioxindolům ***42*** byla autory[15] podrobněrozebrána. Jejich utváření je vysvětleno basí vyvolaným otevřením pětičlenného kruhu na dikarbonylovou sloučeninu, která následně podléhá benzilovému přesmyku.



27 ***41*** ***42***

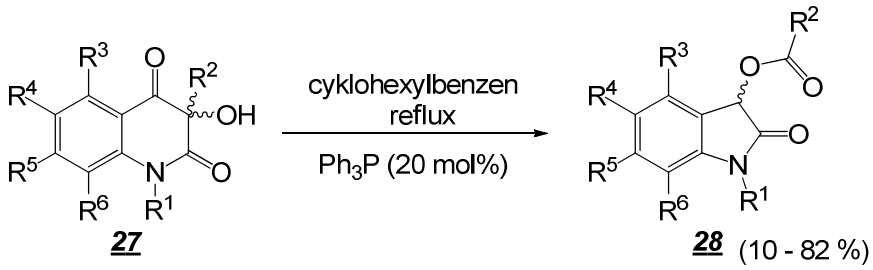
Později byly také identifikovány a popsány[16] atypické vedlejší produkty ***46*** a ***47***, které doprovázely vznik jedné ze sloučenin ***41*** (R^1 = Ph, R^2 = Me).



27 ***41*** (52 %) ***46*** (1 %) ***47*** (1 %)

Nakonec byla také vypracována a publikována[18] methoda, která umožňuje selektivní transformaci hydroxychinolindionů ***27*** na odpovídající indolony ***28*** v dobrém výtěžku a bez vzniku vedlejších produktů. V prostředí vroucího cyklohexylbenzenu a v přítomnosti trifenylfosfanu jako organické base, na rozdíl od provedení reakce v xylenu vznikl isomer-

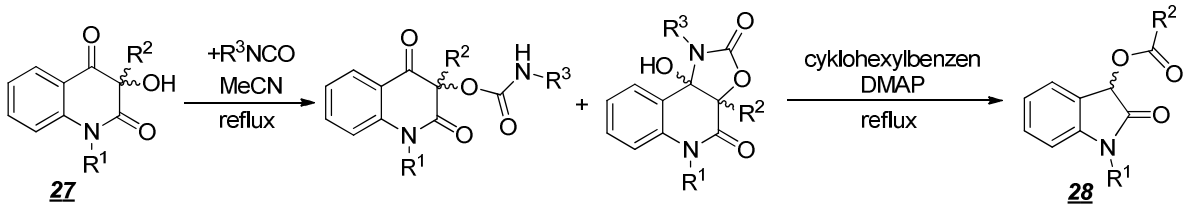
ní benzoxazinon ***38*** pouze v jednom případě jako vedlejší produkt. Je pravděpodobné, že při vyšších teplotách je vznik těchto minoritních produktů termodynamicky znevýhodněn.



R^1 = H, Me, Et, Bn, Ph
R^{3-5} = H, Me, Cl

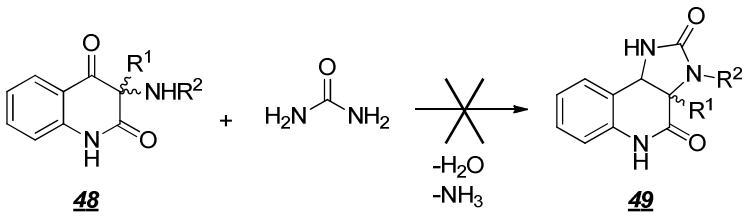
R^2 = Bu, Bn, Ph, Et, Pr
R^6 = H, Me

Později bylo zjištěno[19], že i zahřívání karbamátů, které jsou jedním z produktů reakcí 3-hydroxychinolindionů ***27*** s isokyanáty v přítomnosti basického katalyzátoru vede ke zmíněným derivátům ***28***.



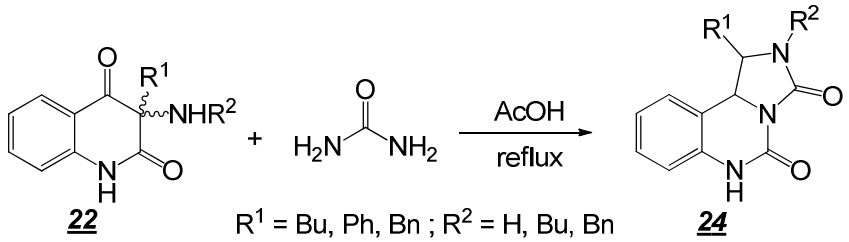
R^1 = H, Me, Ph R^2 = Bu, Ph R^3 = Bu, Ph

U 3-aminochinolin-2,4-dionů ***48*** byla poprvé atypická reaktivita zjištěna při pokusu o přípravu 3,3a-dihydro-*5H*-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2,4-dionů ***49*** reakcí odpovídajících chinolindionů s močovinou.



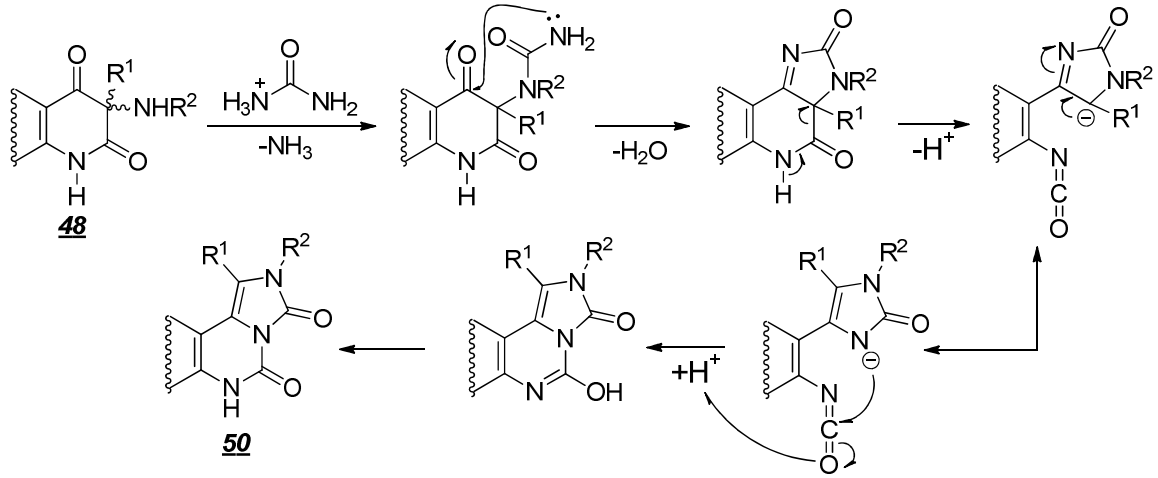
R^1 = Bu, Ph, Bn ; R^2 = H, Bu, Bn

Takovou transformaci lze předpokládat, jelikož kondenzace močoviny s α-aminokarbonylovými sloučeninami obvykle zahrnuje nukleofilní adici na karbonylový atom uhlíku a současnou eliminaci amoniaku, což vede ke vzniku imidazol-2-onů. Místo toho došlo[19] k reakci, která je ilustrována ve schématu níže.



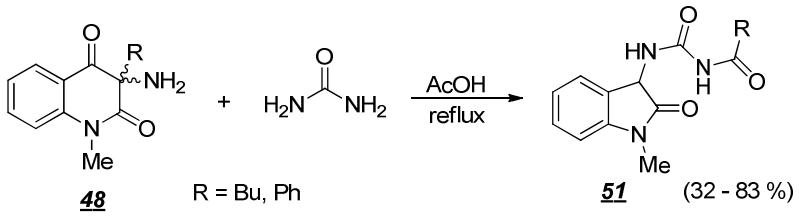
K navržení a potvrzení struktury nečekaných produktů ***50*** bylo nezbytné použití NMR spektroskopie, především pak provedení klíčových $^{1}H,^{15}N$-HMBC experimentů.

Pro tento neobvyklý přesmyk navrhli autoři článku mechanismus, který počítá se vznikem isokyanátu jako meziproduktu, což je vysvětleno v následujícím schématu.



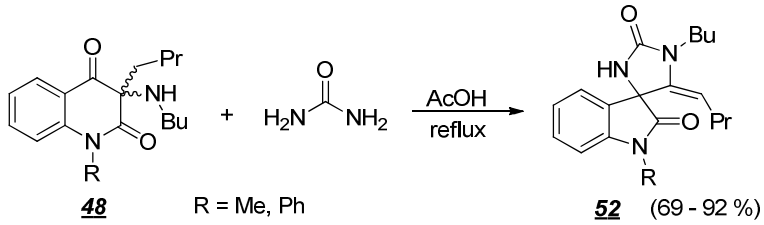
Další zajímavý výzkum reaktivity aminochinolindionů měl nalézt odpověď na otázku, jak bude reakce probíhat, pokud bude možnost vzniku isokyanátu vyloučena substitucí atomu dusíku v poloze 1 chinolinového kruhu alkylem či arylem. Práce shrnující výsledky tohoto výzkumu byla publikována[20] ve stejném čísle prestižního chemického časopisu Tetrahedron. Bylo zjištěno, že pokud je laktamový atom dusíku substituován dalším uhlíkatým zbytkem, reaktivita aminochinolindionů ***48*** vůči močovině výrazně závisí na konkrétních substituci jednotlivých atomů sloučenin ***48***.

Reakce sloučenin ***48***, které v poloze 3 nesou primární aminoskupinu, vedou ke vzniku 3-ureidoindolin-2-onů ***51***.



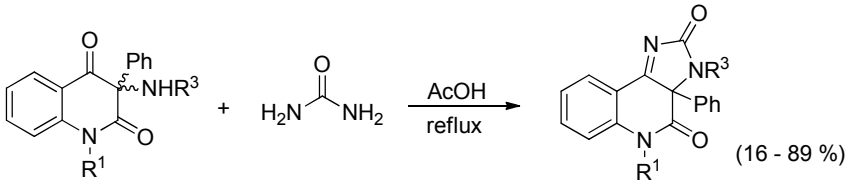
48 ***51***

Sloučeniny, které však mají atom uhlíku i aminoskupinu v poloze 3 substituované butylovým uskupením podléhají nezvyklému přesmyku, jehož konečnými produkty jsou spirosloučeniny ***52***.



48 ***52***

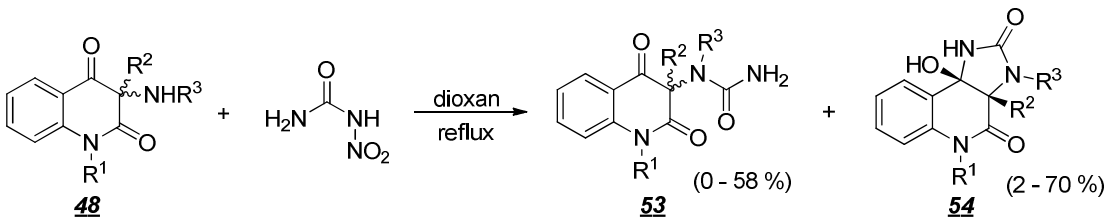
Až v případě reakce 1-substituovaných 3-fenylchinolin-2,4-dionů byly jako hlavní produkty získány původně očekávané imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2,4-diony ***49***.



48 R^1 = Me, Ph ; R^3 = Bu, *c*-C_6H_{11} ***49***

Neobvyklé chování aminů ***48*** v reakcích s močovinou inspirovalo autory z UTB k hlubšímu prozkoumání této reakce. Je známo, že nitromočovina přechází na kyselinu isokyanatou podstatně snadněji než močovina a vedení reakce za mírnějších podmínek by umožnilo isolovat meziprodukty výše popsaných transformací. Tento předpoklad byl potvrzen a výsledky experimentů byly uveřejněny[21].

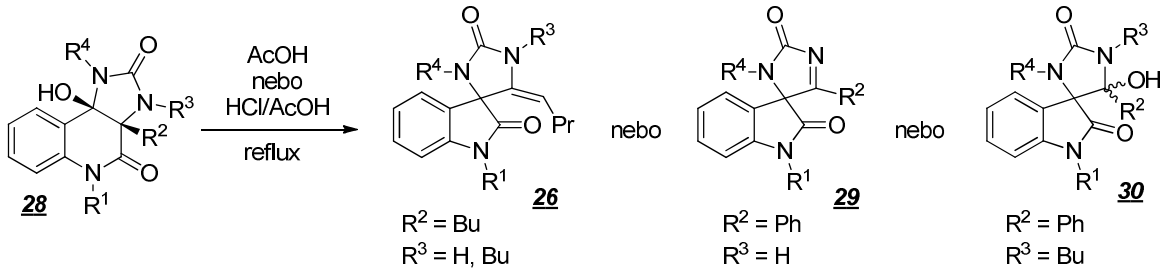
Reakce aminů ***48*** s nitromočovinou ve vroucím dioxanu vedla ke vzniku 3-ureidochinolin-2,4-dionů ***53*** a sloučeniny ***54***. Reakce byla doprovázena také tvorbou sloučenin typu ***49***, které vznikaly dehydratací látek ***54***. Autoři následně dokázali, že povaření sloučenin ***53*** vede ke vzniku identických produktů, jaké byly výše popsány při reakcích aminů ***48*** s močovinou ve vroucí kyselině octové.



48 ***53*** ***54***

R^1 = Bu, Ph, Bn ; R^2 = Bu, Ph ; R^3 = H, Bu, *c*-C_6H_{11}

Na základě těchto skutečností je vysoce pravděpodobné, že sloučeniny ***51*** a ***52*** jsou zároveň intermediáty při vzniku sloučenin typu ***48***, ***49*** a ***50***. I pro možné synthetické využití jsou pak zajímavé hydroxysloučeniny ***54***. Bylo zjištěno[22] , že v kyselém prostředí dochází k přesmykům, jejichž produkty jsou různě substituované spirosloučeniny. Ve schématu níže je shrnuta chemoselektivita těchto transformací.



28 ***26*** ***29*** ***30***

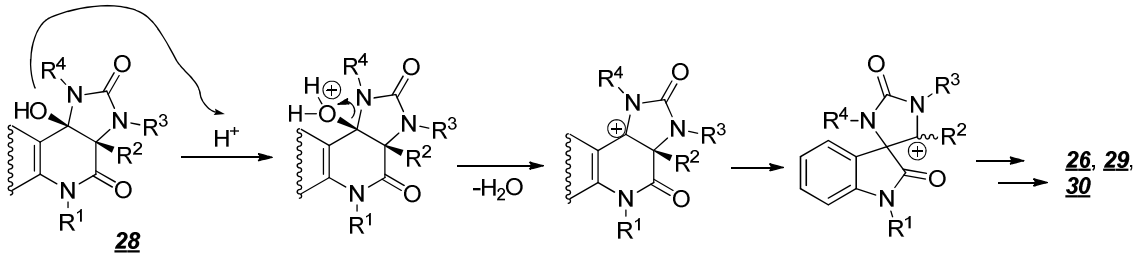
R^2 = Bu, R^3 = H, Bu

R^2 = Ph, R^3 = H

R^2 = Ph, R^3 = Bu

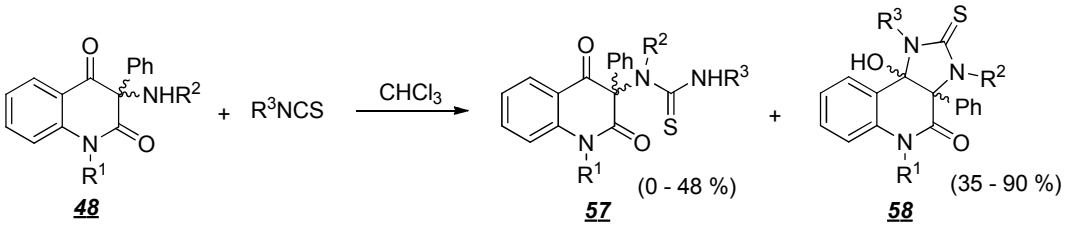
3-Butylderiváty, které jsou na dusíkovém atomu v poloze 4 nesubstituovány nebo substituovány butylem poskytují varem v kyselém prostředí již zmíněné spirosloučeniny ***52*** s exocyklickou dvojnou vazbou. 3-Fenylderivát poskytl za uvedených podmínek spirosloučeninu ***55*** s částečně nenasyceným imidazolovým kruhem, v případě že byl tomu dusíku v poloze 4 substituován butylem, nemohlo dojít k dehydrataci a byla získána sloučenina ***56***.

To vedlo autory publikace[22] k domněnce, že vznik spirosloučenin probíhá přes karbokationt, jehož isomerizace je příčinou vzniku spirocyklického uskupení. Tento mechanismus je ilustrován níže.



28

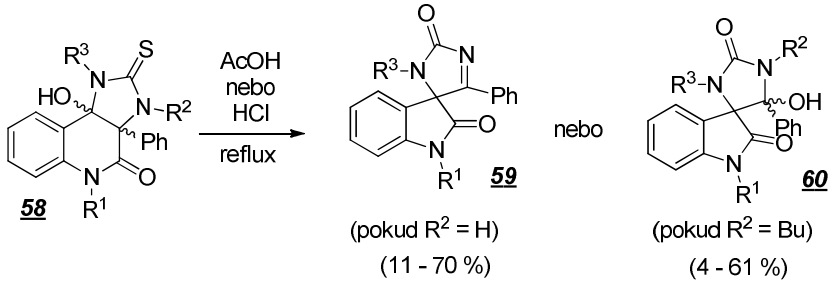
Později byla připravena[23] série thioanalogů výše popisovaných sloučenin. Odpovídající látky ***57*** a ***58*** byly získány reakcí aminochinolindionů ***48*** s příslušným isothiokyanátem v chloroformu, což je vyobrazeno ve schématu:



48 ***57*** ***58***

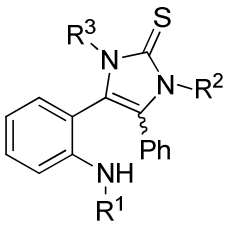
R^1 = Me, Ph ; R^2 = H, Bu ; R^3 = Me, Ph

Vzniklé produkty poté byly podrobeny přesmyku v kyselém prostředí. Byly získány analogické spirosloučeniny ***59*** a ***60***.



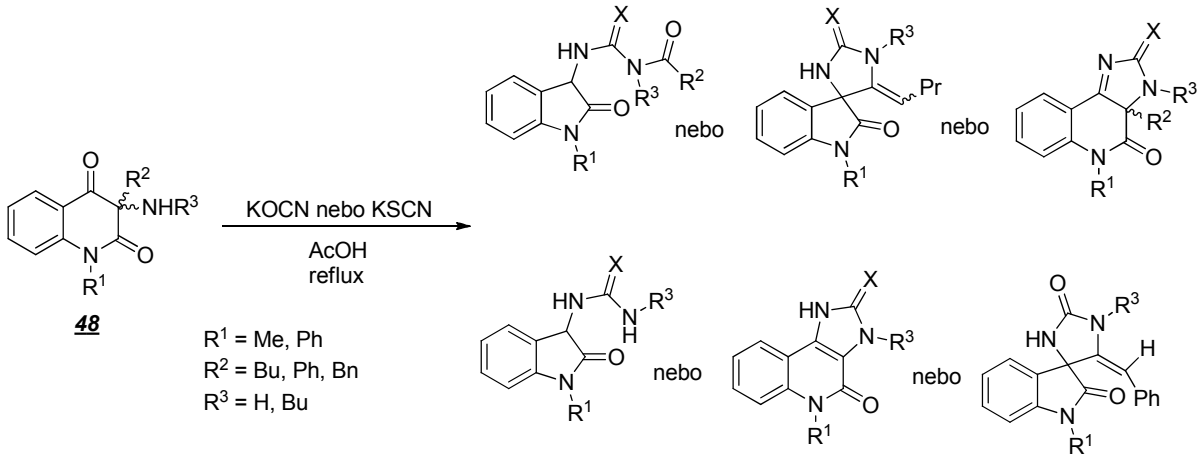
58 ***59*** ***60***

V některých případech byly získány také jiné vedlejší produkty, především pak sloučeniny, u kterých došlo k rozštěpení jednoho z kruhů a současné dekarbonylaci za vzniku substituovaných 2*H*-imidazol-2-thionů ***61***.



61

V případě popsaných transformací docházelo k reakcím výchozích aminochinolindionů ***48*** s organickým isokyanátem a s kyselinou isokyanatou, která byla generována *in situ* z močoviny či nitromočoviny. V další práci byly shrnuty[24] reakce aminů ***48*** s kyselinou isokyanatou nebo isothiokyanatou, které byly generovány ve vroucí kyselině octové *in situ* z kyanatanu či thiokyanatanu draselného. Byly získány obdobné produkty jako v předchozích případech, vznik jednotlivých typů reakčních produktů opět výrazně závisel na konkrétních substitucích. Jednotlivé produkty jsou shrnuty v následujícím schématu.



48

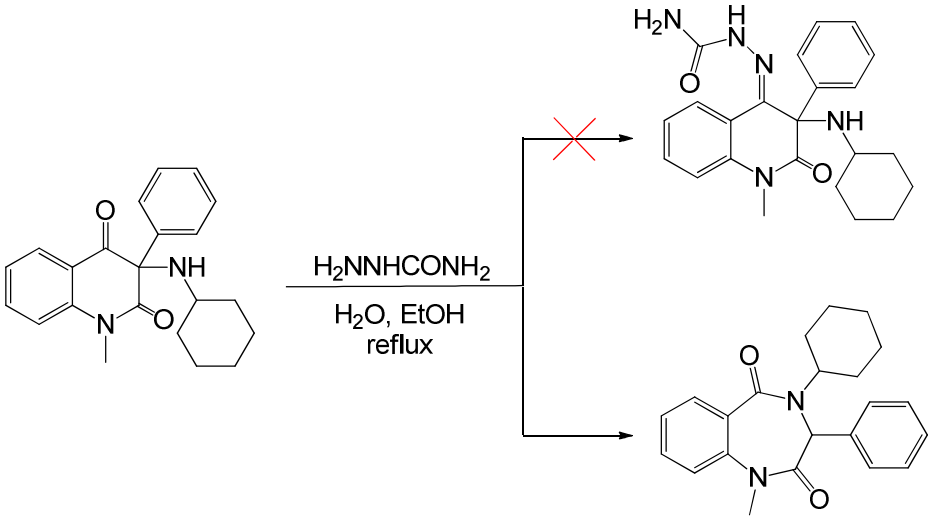
Stručné shrnutí dosud známých přesmyků substituovaných chinolin-2,4-dionů lze považovat za dobrou evidenci o značné reaktivitě tohoto systému. Chemie popsaných sloučenin je velmi pestrá a její výzkum přinesl již mnoho zajímavých poznatků. Možnosti dalšího studia těchto sloučenin však zůstávají stále široké. Lze předpokládat, že hlubší zkoumání reaktivity chinolin-2,4-dionového uskupení přinese i v budoucnosti řadu překvapivých objevů.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 Diskuse

3.1 Úvod do diskuze

Má diplomová práce pojednává o doposud neprozkoumané reakci vedoucí ke vzniku derivátů 3,4-dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů, o nichž je v literatuře dosud jen málo zpráv. Jiné reakce vedoucí ke vzniku benzodiazepinů jsou známy již od 60. let 20. století[4]. Způsob synthesy popisovaný v mé práci je však odlišný jak použitými edukty, tak i podmínkami reakce. Nepublikované výsledky[25] S. Kafky iniciující mou diplomovou práci popisují reakci probíhající účinkem ekvimolární směsi hydrochloridu semikarbazidu a hydrogenuhličinanu sodného ve vodném ethanolu na 3-(cyklohexylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion. Touto reakcí nevznikl očekávaný semikarbazon, ale došlo k přesmyku substrátu na 4-cyklohexyl-3,4-dihydro-3-fenyl-1-methyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (*Schema 1*).

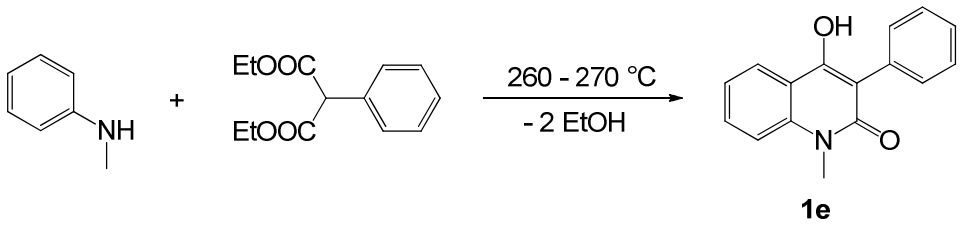


Schema 1 – Původní reakce provedená S. Kafkou

Tato reakce byla nejdříve opakována za stejných podmínek, a poté byly provedenými experimenty zjištěny podmínky, při níž dochází k největším výtěžkům požadovaného produktu. Tyto podmínky reakce byly následně aplikovány na sérii různě substituovaných i nesubstituovaných 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů připravených ze 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů substituční reakcí s amoniakem nebo s primárními aminy[26].

3.2 Příprava výchozích sloučenin

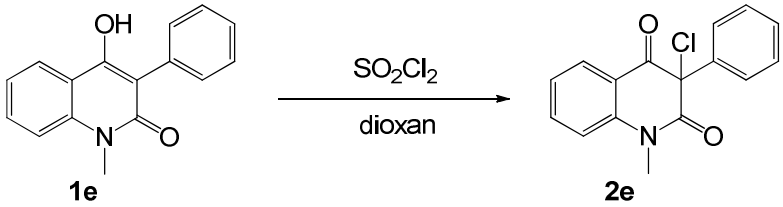
Kondenzací anilínů se substituovanými diethyl-malonáty byly připraveny 4-hydroxychinolin-2-ony (*Schema 2*). Tato reakce již byla několikrát podrobně ověřena na Ústavu chemie FT UTB a je také dobře známá z odborné literatury[27].



Schema 2 – Příprava 4-hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2-onu

Byl připraven pouze 4-hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2-on **1e** s téměř kvantitativním výtěžkem (99 %). Protože hydroxychinolon **1e** je dobře známá sloučenina, autentičnost preparátu byla ověřena pouze infračervenou spektrometrií, chromatografií na tenké vrstvě a změřením bodu tání. Pro účely dalších reakcí nebylo potřeba produkt **1e** dále čistit. IČ spektrum se vyznačuje širokým absorpčním pásem v oblasti 3370 – 2840 cm^{-1} odpovídajícím vibracím hydroxylové skupiny ν(O-H) a také vibracím ν(C-H) aromatického kruhu. Dále byl pozorován intensivní pás při 1629 cm^{-1}, který odpovídá vibracím karbonylové skupiny ν(C=O).

K získání chlorchinolindionu byla sloučenina **1e** chlorována sulfurylchloridem v dioxanu (*Schema 3*). Výsledný 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **2e** byl získán rovněž v dobrém výtěžku (76 %). Produkt byl čištěn krystalizací z EtOH. Čistota sloučeniny **2e** byla ověřena porovnáním IČ spekter a bodů tání s dříve připravenými preparáty na Ústavu chemie.

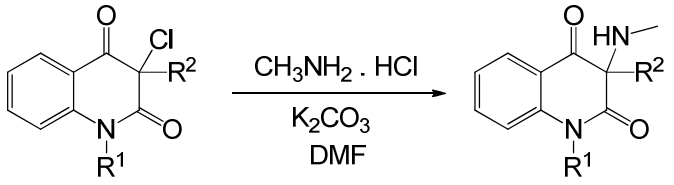


Schema 3 – Příprava 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu

Oproti spektru sloučeniny **1e** se v IČ spektru produktu **2**e nevyskytují absorpční pásy v oblasti 3370 – 2840 cm^{-1} odpovídající vibracím ν(O-H). Naopak však obsahuje 2 intensivní vibrační pásy v oblastech 1713 a 1687 cm^{-1} náležící vibrací karbonylového

uskupení ν(C=O). Ostatní chlorchinolindiony pro přípravu aminoderivátů **3** byly získány z knihovny sloučenin připravených dříve na Ústavu chemie FT UTB.

Poslední reakcí vedoucí k přípravě výchozích látek pro samotný přesmyk bylo převedení chlorderivátů **2** na aminoderiváty **3**. 3-(Methylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **(3a,f,i)** vznikly reakcí příslušného 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu v suspensi hydrochloridu methylaminu a uhličitanu draselného v DMF s výtěžky 80 – 92 % (*Schema 4*). Produkty byly čištěny krystalisací z benzenu.



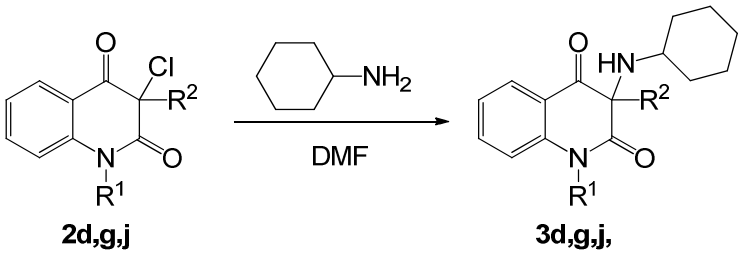
2a,f,i **3a,f,i**

2, 3	**a**	**f**	**i**
R^1	H	Me	Ph
R^2	Ph	Ph	Ph

Schema 4 – příprava 3-(methylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Vzniklé aminoderiváty byly ověřeny porovnáním bodu tání, TLC a IČ spektroskopie s dříve připravenými autentickými sloučeninami v naší laboratoři. IČ spektrum obsahovalo absorpční pás v oblasti 3332 cm^{-1} náležící pravděpodobně vibracím sekundárních aminu ν(C-N). Rovněž můžeme pozorovat absorpce v oblasti 1702 – 1627 cm^{-1} náležící vibrací karbonylu ν(C=O).

3-(Cyklohexylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**3d,g,j**) byli připraveny reakcí příslušného 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2** s cyklohexylaminem v roztoku DMF (*Schema 5*). Výtěžky reakcí se pohybovaly mezi 58 – 96 %. Surové produkty byly následně čištěny krystalizací z cyklohexanu.



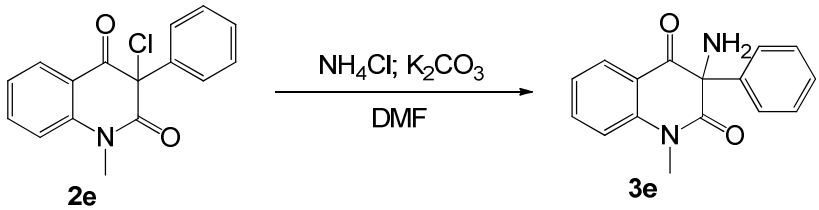
2d,g,j **3d,g,j,**

2, 3	**d**	**g**	**j**
R^1	Me	Me	Ph
R^2	Me	Ph	Ph

Schema 5 – Příprava 3-(cyklohexylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Takto připravené 3-cyklohexylaminoderiváty byly identifikovány porovnáním IČ spekter, TLC a bodů tání s již dříve připravenými autentickými sloučeninami. V oblasti 3333 – 3324 cm^{-1} IČ spektra lze pozorovat absorpční pásy náležící ν(N-H) sekundárních aminů a také absorpce v oblasti 1702 – 1658 cm^{-1} patřící karbonylovým vibracím ν(C=O).

3-Amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**3e**) byl připraven reakcí odpovídajícího chlorderivátu **2e** s amoniakem, který byl generován *in situ* z chloridu amonného a uhličitanu draselného v DMF (*Schema 6*).

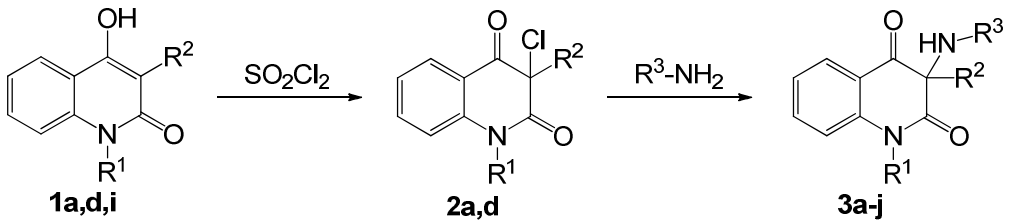


2e **3e**

Schema 6 – Příprava 3-amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

Vzniklý 3-aminochinolindion byl čištěn krystalizací z benzenu a porovnán pomocí IČ, bodu tání a tenké vrstvy s autentickou látkou dříve připravenou na Ústavu chemie. V IČ spektru lze pozorovat absorpční pás při 3380 cm^{-1} charakteristický pro primární aminoskupinu ν(C-N). Opět se vyskytovaly také absorpce v oblasti 1701 – 1661 cm^{-1} náležící vibracím karbonylových skupin ν(C=O).

Ostatní 3-aminochinolindiony jsem dostal k disposici od konsultanta mé práce z knihovny aminochinolindionů, připravených dříve na Ústavu chemie.



1a,d,i 2a,d 3a-j

3	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**	**h**	**i**	**j**
R^1	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me	Ph	Ph
R^2	Ph	Ph	Ph	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
R^3	Me	*c*-C_6H_{11}	Ph	*c*-C_6H_{11}	H	Me	*c*-C_6H_{11}	Ph	Me	*c*-C_6H_{11}

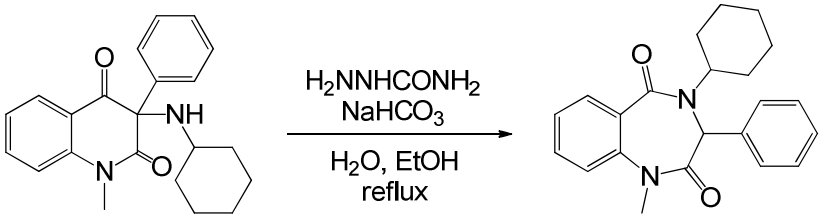
Schema 7 – Celková cesta vzniku výchozích látek

Celou sérii výchozích sloučenin lze vidět ve schématu 7, kde jsou uvedeny příslušné reakce a tabulka substituentů.

3.3 Basicky indukovaný přesmyk 3-aminochinolin-2,4-dionů

3.3.1 Původní podmínky reakce

Nejdříve byla ověřena reprodukovatelnost reakce. Byla tedy použita autentická výchozí látka, která byla za naprosto stejných podmínek podrobena působení stejné base (*Schema 8*):



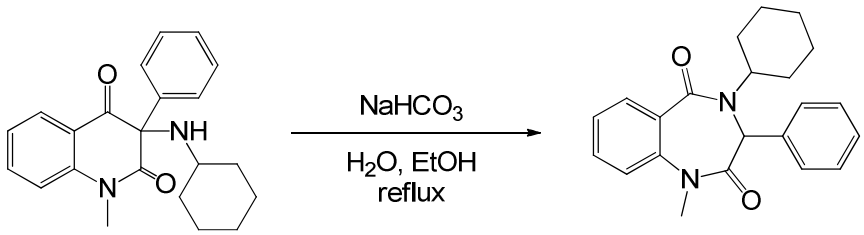
3g 4g

Schema 8 – Původní podmínky reakce

3-(Cyklohexylamino)-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **3g** reagoval v roztoku hydrochloridu semikarbazidu a uhličitanu draselného v ethanolu. Produkt **4g** byl identifikován srovnáním IČ spekter, bodu tání a TLC s původní autentickou látkou isolovanou S. Kafkou. Struktura sloučeniny byla identifikovaná rovněž pomocí elementární analysy, MS, HRMS, ^{1}H-NMR a ^{13}C-NMR.

Ukázalo se však, že reakce neposkytuje dobré výtěžky (20,3 %). Bylo tedy potřeba najít nové, výhodnější podmínky. Úvodní experimenty byly zaměřeny na obměňování množství již vyzkoušených reaktantů ve vroucím vodném ethanolu.

Nejprve byla reakce provedena pouze ve vodném ethanolu, bez přítomnosti dalších činidel. Výchozí látka **3g** rozpuštěná ve vodném ethanolu za varu nereagovala ani po delší době (30 hodin). Poté bylo vyzkoušeno provedení reakce (*Schema* 9) pouze v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného. Ukázalo se, že reakce proběhla s velmi malým výtěžkem (15,6 %) látky **4g**, přičemž na TLC byly pozorovány žluté skvrny vzniklých produktů rozkladu. To nás vedlo k poznání, že je zapotřebí organické base. Hydrogenuhličitan sodný se tedy při původním provedení reakce uplatnil pro uvolnění semikarbazidu z jeho soli. Varem roztoku sloučeniny **3g** a chloridu amonného ve vodném ethanolu, tedy účinkem slabě kyselého prostředí na sloučeninu **3g**, vznikla směs látek, které se nepodařilo isolovat a ve které sloučenina **4g** podle TLC vůbec nebyla přítomna. Tato skutečnost byla ve shodě s naší hypotesou, že reakce probíhá pouze v přítomnosti base.



3g **4g** **15,6 %**

Schema 9 – Reakce v basických a kyselých podmínkách

Při vyzkoušení změny poměru množství hydrochloridu semikarbazidu a hydrogenuhličitanu sodného byly zjištěny rovněž různé výtěžky produktu **4g**. Přesmyk neproběhl, když bylo do reakční směsi nasazeno jen 75 % ekvimolárního množství hydrogenuhličitanu sodného vůči hydrochloridu semikarbazidu.

Tabulka 1 – Poměry semikarbazidu a hydrogenuhličitanu

$H_2NNHCONH_2$: $NaHCO_3$	**Výtěžek [%]**
1 : 1	20
1 : 0	0
1 : 0,75	0
1 : 1,25	54

3.3.2 Optimalisace reakčních podmínek

K vyzkoušení většího množství rozpouštědel a organických basí (popř. obecně katalysátorů) jsme zvolili methodu, blízkou screeningovým testům. Se zaměřením na minimální spotřebu reaktantů a rozpouštědel jsme reakce vedli ve ve vialkách (1,5 ml), které byly opatřeny víčkem a v případě potřeby miniaturním míchadlem. Do vialek bylo navážováno 25 mg výchozí sloučeniny **3g**. Před započetím reakce byly reakční směsi homogenizovány v ultrazvukové lázni. V případě, že směs do 24 hodin při teplotě místnosti nezreagovala, byla zahřívána na vodní lázni na 50 °C dalších 24 hodin.

Tabulka 2 – reakční podmínky použité ve screeningu

	Rozpouš-tědlo	Reaktant	Reakční doba [h]	Teplota [°C]	Isolovaná sloučenina	Výtěžek [%]
1	DMF	Acethydrazid	24	50	**3g**	–
2	Dioxan	Acethydrazid	24	50	**3g**	–
3	*n*BuOH	Acethydrazid	96	50	**4g**	16
4	EtOH	Piperidin	24	50	**4g**	26
5	EtOH	Fenylhydrazid	24	50	–	–
6	EtOH	Anilín	24	50	**3g**	–
7	EtOH	Butylamin	24	50	**4g**	41
8	EtOH	Hydrazin-hydrát	24	50	–	–
9	EtOH	Triethylamin	48	r.t.	–	–
10	EtOH	Thiomočovina	96	50	**4g**	12
11	EtOH	*N*-methylmočovina	24	50	**3g**	–
12	EtOH	*N*,*N*´-difenylmočovina	48	50	**3g**	–
13	EtOH	DMAP	48	50	**3g**	–
14	EtOH	Tetramethylguanidin	72	r.t.	**4g**	46
15	EtOH	Acethydrazid Triethylamin	24	50	**4g**	25
16	Benzen	Acethydrazid	24	50	**3g**	–
17	Benzen	Anilín	24	50	**3g**	–
18	Benzen	DMAP	24	50	**3g**	–
19	Benzen	PPh_3	24	50	**3g**	–
20	EtOH	Butylamin *N*,*N*´-Difenylmočovina	24	50	**4g**	20

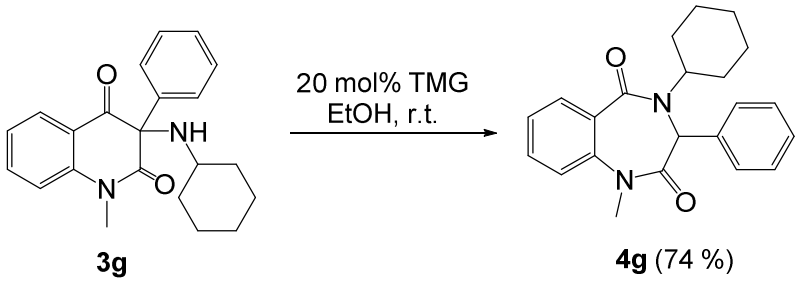
Jak ukázaly reakce uvedené v Tabulce 2, přesmyk probíhá pouze v basickém prostředí. Jako dobrá base se osvědčil *N*,*N*,*N*,*N*-tetramethylguanidin, butylamin , a piperidin. Zajímavé je, že *N*,*N*-dimethylaminopyridin a trifenylfosfan, které jsou v organické synthese často jako base používány při katalyse uvedené reakce selhaly. Jako rozpouštědlo se nejlépe osvědčil ethanol. Reakce dobře probíhala také v butanolu, zatímco v aprotických rozpouštědlech (vyzkoušeny byly benzen a dioxan) neprobíhala a byla isolována výchozí látka **3g**. V dimethylformamidu, tj v rozpouštědle polárním, ale aprotickém, reakce rovněž neprobíhala.

Působením fenylhydrazinu (řádek 5), hydrazin-hydrátu, nebo triethylaminu (řádky 8 a 9) došlo k rozkladu výchozí sloučeniny **3g** za vzniku několika produktů, které se ve většině případů nepodařilo identifikovat. Ve všech případech však byl produkt **4g** přítomen dle TLC. V případě reakce s hydrazin-hydrátem byl z reakční směsi isolován příslušný 4-hydroxychinolin-2-on, jehož vznik lze přisoudit redukčním účinkům hydrazinu.

Za vyjímku z uvedených zjištění lze považovat skutečnost, že také thiomočovina katalysovala vznik očekávaného produktu **4g**. Je možné, že thimočovina umožňuje přesmyk aminochinolindionů odlišným způsobem než basickou indukcí. Tímto zjištěním jsme se však hlouběji nezabývali a může být námětem pro budoucí výzkum.

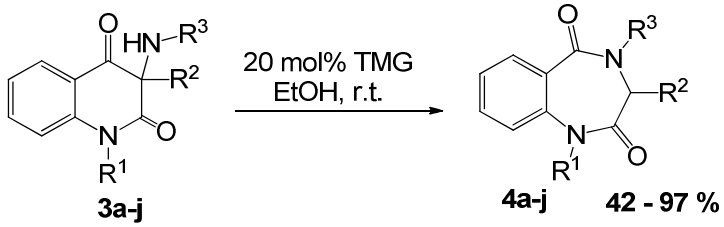
Hledání vhodných reakčních podmínek naznačuje, že přesmyk 3-aminochinolin-2,4-dionů na deriváty benzodiazepinu je indukován dostatečně silnou basí v polárním protickém rozpouštědle. Nejlépe přesmyk probíhal při pokojové teplotě v ethanolu a v přítomnosti *N*,*N*,*N*,*N*-tetramethylguanidinu jako base. Nové poznatky zjištěné při provedeném screeningu jsem dále aplikoval v dalších experimentech (*Schema 10*). Nejdříve bylo zjišťováno, v jakém molárním poměru musí být tetramethylguanidin přítomen, aby reakce hladce probíhala.

Postupným snižováním poměru výchozí látky **3g** a TMG bylo zjištěno že přítomnost 20 mol% base je plně dostačující pro průběh žádané reakce. Za uvedených reakčních podmínek došlo ke konverzi výchozí sloučeniny během 24 h ve vysokém výtěžku a bez vzniku vedlejších produktů. Zpracování reakční směsi bylo také pohodlné a produkt nemusel být složitě čištěn. Tyto podmínky se zdají být prakticky výhodné, a proto byly dále použity i u dalších substrátů.



Schema 10 – Nové podmínky přesmyku

Příprava série substituovaných 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionů 4a-j. Dalším krokem bylo zjištění, zdali se nejedná o přesmyk uskutečňující se pouze u jediného 3-(cyklohexylamino)-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu z řad derivátů chinolindioů (*Schema 11*). V souladu se zadáním diplomové práce byla následně připravena série substituovaných derivátů benzodiazepinu **4** transformací příslušných aminochinolindionů **3**. Po konzultaci s vedoucím diplomové práce byla zvolena série sloučenin **3a**-**j**, které byly podrobeny optimalizovaným reakčním podmínkám (EtOH, laboratorní teplota, 20mol% tetramethylguanidinu – Schema 11).



3,4	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**	**h**	**i**	**j**
R^1	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me	Ph	Ph
R^2	Ph	Ph	Ph	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
R^3	Me	*c*-C_6H_{11}	Ph	*c*-C_6H_{11}	H	Me	*c*-C_6H_{11}	Ph	Me	*c*-C_6H_{11}

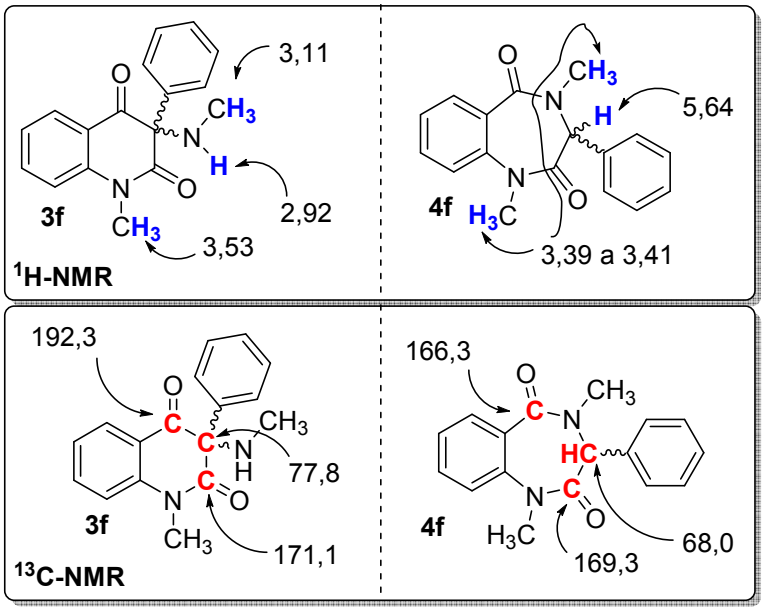
Schema 11 – Příprava série benzodiazepinů **4a**-**j**

Jak lze vidět v Tabulce 3, za uvedených podmínek lze hladce převést sloučeniny **3** na odpovídající benzodiazepiny. Pouze v případě sloučeniny **3d** se nepodařilo produkt isolovat. Sloučenina **3j** při pokojové teplotě přesmyku nepodléhala, proto bylo nutné vést reakci za varu.

Tabulka 3 – Výtěžky, reakční doba a teplota přesmyku (*Schema 11*)

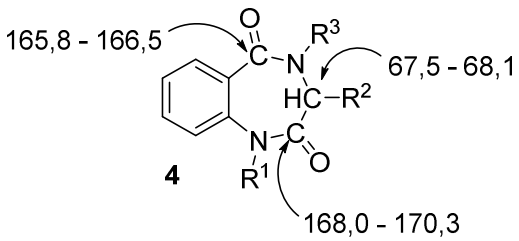
4	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**	**h**	**i**	**j**
Výtěžek [%]	58	77	86	Produkt neisolován	42	77	74	76	97	67
Reakční doba [h]	32	2	1		14	23	3	10	16	5
Reakční teplota [°C]	20	20	20	20 (80)	20	20	20	20	20	80

Struktura benzodiazepinů **4** byla potvrzena pomocí moderních method strukturní analysy. Molekulová hmotnost těchto sloučenin a prvkové složení bylo zjištěno pomocí ESI-HRMS a také elementární analysou. Takto bylo zjištěno, že produkty reakcí jsou isomerní s výchozími sloučeninami. IČ spektra benzodiazepinových derivátů nevykazovala výrazné odlišnosti, kromě toho, že se u těchto derivátů objevuje silná absorbce v oblasti 1654 – 1726 cm^{-1}, která pravděpodobně náleží valenčním vibracím ν(C=O) z karbonylu nově vzniklého laktamového uskupení. Jednoznačné důkazy o struktuře však poskytla až NMR spektrometrie. V protonových spektrech lze pozorovat singlet vodíkového atomu v poloze 3 benzodiazepinového kruhu, který představuje důležitý důkaz o existenci diazepinového skeletu a vykazuje chemický posun v oblasti 5,49 – 5,78 ppm. V porovnání s výchozími sloučeninami je evidentní také absence vodíkového protonu na dusíkovém atomu. Nejvýraznější rozdíly, dokazující strukturu sloučenin **4** jsou v případě dimethylderivátů **3f** a **4f** znázorněny v obrázku 2.



Obr. 2 - Rozdíly ve struktuře výchozího aminu **3f** a produktu přesmyku **4f** dle NMR

Uhlíková spektra pak vykazují přítomnost dvou karbonylových uhlíků, jejichž chemické posuny (165 - 170 ppm) jsou typické pro amidy. Ilustraci typických signálů v uhlíkových spektrech je možné vidět v Obrázku 3.

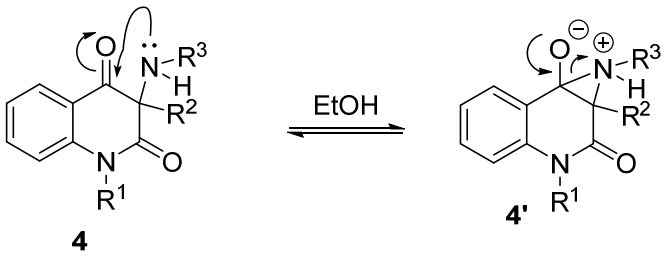


Obr. 3 - Chemické posuny vybraných ^{13}C signálů u sloučenin **4** (hodnoty v ppm)

Hmotností spektra EIMS nepřinesla v případě potvrzení navrhované struktury významné informace. Obecně však lze říci, že výchozí aminoderiváty vykazují v hmotnostních spektrech stabilnější molekulové maximum než deriváty benzodiazepinu, které pravděpodobně vykazují také odlišný způsob fragmentace.

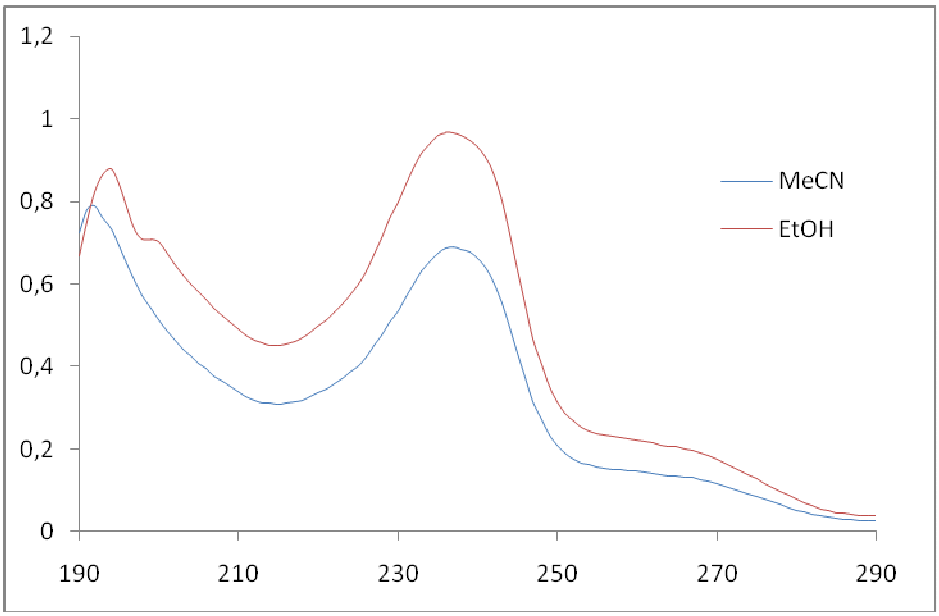
3.4 Mechanismus reakce

Jak již bylo obšírně popsáno v rešeržní části (*vide supra*), přesmyky chinolin-2,4-dionů jsou obvykle provázeny kontrakcí pyridinového kruhu a pro pozorovanou expanzi u tohoto systému neexistuje v odborné literatuře precedens. To nás vedlo k úvahám o možném reakčním mechanismu pozorované expanze. Vzhledem k zjištěným skutečnostem se zdá, že v protickém polárním rozpouštědle může docházet k rovnováze mezi 3-aminochinolindionem a isomerní formou, uvedenou v následujícím schématu :



Schema 12 - Možná rovnováha mezi formou **4** a **4'** aminochinolindionů v roztoku

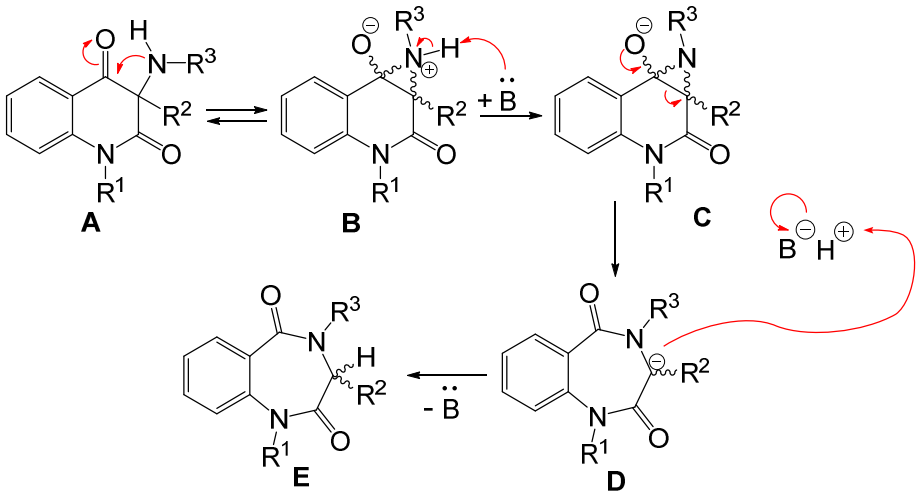
Tuto hypotesu jsme sice dosud nepotvrdili, pro její relevantnost však svědčí také UV-spekktra sloučeniny **4g**, která vykazují v ethanolu a ve vodě přítomnost absorpčního maxima (199 – 200 nm), které nelze pozorovat v aprotických rozpouštědlech (Graf 1).



Graf 1 – UV-spektra sloučeniny **4g** v acetonitrilu a v ethanolu

Vzhledem k tomu, že uvedená absorbce je přítomna i ve vodném roztoku sloučeniny **4g**, nelze její přítomnost vysvětlit případným vznikem hemiacetalu.

Naše idea o reakčním mechanismu je pak ilustrována ve Schematu 13. Deprotonací vnitřní soli B vlivem silné base dojde ke vzniku nestabilního aniontu C, který by podléhal přesmyku na karboaniont D. Zpětným připojením protonu na karboaniont by pak vznikl konečný benzodiazepinový derivát E.



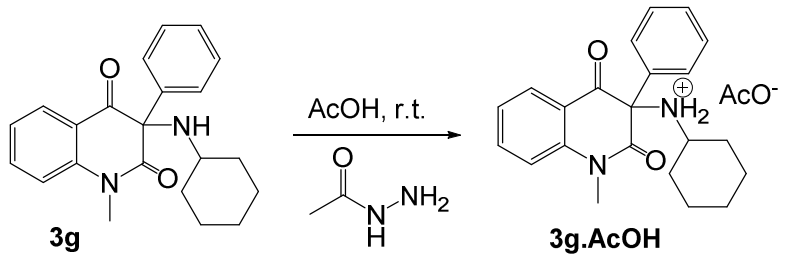
Schema 13 - Návrh mechanismu transformace sloučenin **3** na benzodiazepiny **4**

To by znamenalo, že pozorovaný přesmyk je příbuzný aldolovým reakcím. Proto jsme zkoušeli ovlivnit průběh reakce přítomností acetonu či formaldehydu v reakční směsi. Z těchto experimentů se však bohužel nepodařilo isolovat a identifikovat produkty, které

by dokázaly navržený průběh reakce. Potvrzení tohoto reakčního mechanismu tak může být námětem pro budoucí výzkum.

V případě, kdy nebyl chinolinový skelet sloučenin **3** v poloze 3 substituován fenylovým uskupením, ale methylem (sloučenina **3g**), přesmyk nenastal a byla isolována výchozí látka. Vzhledem k tomu, že předpokládáme vznik karboaniontu během přesmyku, je možné, že k přesmyku je nutná přítomnost vhodného elektrondonorního uskuoení v poloze 3 aminochinolindionového kruhu.

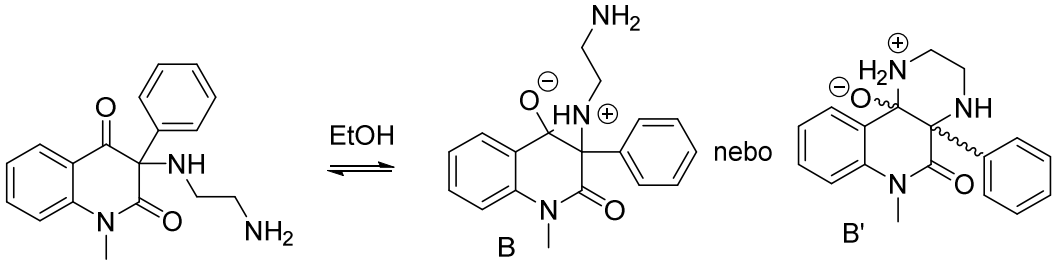
Ve snaze získat další informace o reaktivitě 3-aminochinolindionů jsem provedl reakci sloučeniny **3g** s acethydrazidem v kyselině octové (*Schema 13*). Sloučenina, která byla z reakční směsi získána byla identifikována jako sůl aminu **3g** s kyselinou octovou. Tato struktura byla potvrzena elementárni analysou a NMR spektroskopií. V ^{1}H-NMR spektrech byla přítomna resonance odpovídající methylu z kyseliny octové a došlo k mírnému posunu vodíkového singletu z aminoskupiny. Také v ^{13}C-NMR spektrech lze pozorovat přítomnost kyseliny octové.



Schema 13 - Vznik soli aminu **3g** s kyselinou octovou

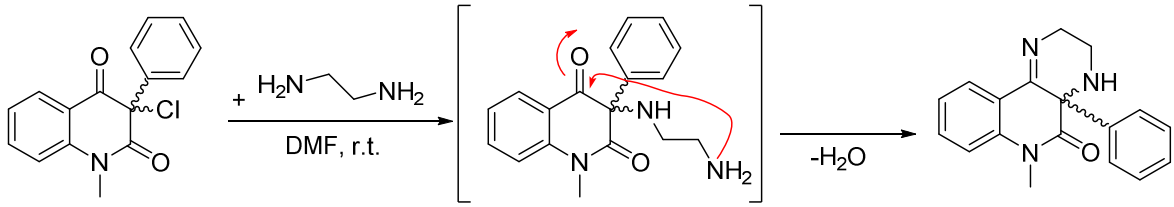
Dalším zajímavou oblastí aplikací zjištěných poznatků je potenciální možnost vedení reakce asymetricky. Zkoušeli jsme proto vést reakci v přítomnosti L-prolinu, volné base chininu a vápenaté soli L-cysteinu. Zda by vhodná chirální base vedla ke vzniku čistých enantiomerů nebylo možné potvrdit, protože vyzkoušené katalysátory nepředstavovaly dostatečně silné base a ze zmíněných reakcí byla isolována pouze výchozí látka.

Námi navržený mechanismus předpokládá vznik vnitřní soli u výchozího aminu (Schéma 1, struktura B), proto nás zajímalo, zda v případě obdobné sloučeniny **3**, která by v poloze 3 byla substituována (2-aminoethyl)aminovým uskupením docházelo ke vzniku struktury B nebo teoreticky stabilnějšího uskupení B‘ a jakým způsobem by poté probíhal přesmyk (*Schema 14*).



Schema 14 - Teoretická isomerizace 3-(2-aminoethyl)aminochinolin-2,4-dionu

Při pokusu o přípravu uvedeného aminoderivátu však byla isolována odlišná sloučenina, která je produktem nukleofilní substituce a následné dehydratace za vzniku cyklického iminu. Takto byl získán příslušný derivát pyrazinochinolinu, který byl identifikován pomocí ESI-HRMS a NMR.



Schema 15 – Mechanismus vzniku derivátu pyrazinochinolinu

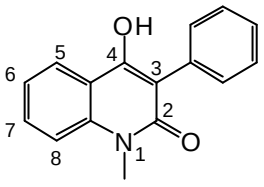
Taková sloučenina pak byla podrobena podmínkám zkoumaného basického přesmyku, nicméně bylo zjištěno, že uvedená struktura byla v prostředí ethanolu a TMG stabilní a nedošlo k žádnému přesmyku ani jiné reakci.

4 Experimentální část

Body tání byly stanovovány na Koflerově bloku.IČ spektra byla změřena na spektrometru Nicolet Avatar 380 metodou KBr tablet. Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna na fólii ALUGRAM® SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kiesegel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové fólii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Elementární analýzy (C, H, N) byly měřeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra EIMS byla měřena na spektrometru GS-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GS kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm), při použití helia jako nosného plynu s konstantní lineární rychlostí 38 $cm.s^{-1}$. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla změřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Spektra NMR byla měřena při 302 K na přístroji Bruker Avance III při 500 MHz (^{1}H), 125 MHz (^{13}C). Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách δ (ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan. Odvození chemických posunů signálů jader ^{13}C bylo provedeno dle signálu ^{13}C v DMSO (39,5 ppm). Multiplicita byla značena tímto způsobem: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

4.1 4-Hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2(1*H*)-on (1)

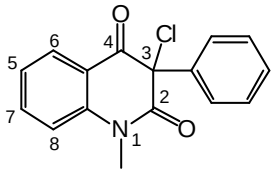
Směs N-methylanilinu (100 mmol) a diethyl 2-fenylmalonátu (100 mmol) byla zahřívána v baňce s destilačním nástavcem na kovové lázni nejdříve na 175 °C po dobu 1 hodiny, následně byla teplota zvýšena na 260 - 280 °C. Směs byla zahřívána, dokud neustala destilace ethanolu (5 hodin). Průběh reakce byl sledován vážením destilátu. Poté byla horká reakční směs nalita do toluenu (50 ml), kde vykrystalizovala. Tuhá fáze byla po vychladnutí odsáta na fritěa rozpuštěna v 0,5 M vodném roztoku NaOH (400 ml). Alkalický roztok byl extrahován toluenem (3 × 20 ml), zneutralizován koncentrovanou HCl na Kongo červeň a vyloučená sraženina byla odsáta na fritě, promyta destilovanou vodou (60 ml) a vysušena při 50 °C.



4-Hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2(1*H*)-on (1). Doba reakce 5 hodin, výtěžek 98,8 %, bílé krystalky, b.t. 224,5-226,3 °C (Be), R_f = 0,75 (10% EtOH v $CHCl_3$). V literatuře[28] uveden b.t. 227 – 230 °C (Be). IČ (cm^{-1}): 3061 (m), 1629 (s), 1595 (m), 1582 (s), 1504 (m), 1329 (m), 1308 (m), 1251 (m), 1230 (m), 1168 (w), 756 (s), 693 (m)

4.2 3-Chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2)

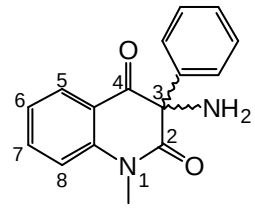
4-Hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2(1*H*)-on **1** (30 mmol) byl rozpuštěn ve 160 ml dioxanu. Pomocí vodní lázně byla po celou dobu udržována teplota reakční směsi v rozmezí 50-55 °C. Do roztoku byl pomalu přikapáván SO_2Cl_2 (6 ml). Po přidání celého množství sulfurylchloridu došlo k úplnému vyčeření roztoku a teplota reakční směsi byla udržována ještě 10 minut. Poté byla reakční směs nalita do ledové vody (1,4 L), ve které se vyloučila nažloutlá pevná fáze, která byla odsáta na fritě, promyta destilovanou vodou (3 × 10 ml) a po usušení představovala surový produkt **2.** Ten byl dále čištěn krystalizací z ethanolu.



3-Chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2). Doba reakce 2 hodiny, výtěžek 76 %, nažloutlé krystalky, b.t. 122,2 – 125,1 °C (EtOH), R_f = 0,89 (10 % EtOH v $CHCl_3$). V literatuře[26] uveden 121 – 123 °C (EtOH). IČ (cm^{-1}): 1713 (s), 1687 (s), 1601 (s), 1472 (s), 1448 (m), 1348 (s), 1307 (m), 1239 (w), 1172 (m), 1141 (w), 815 (m), 770 (m), 756 (s), 747 (m), 693 (m). MS (EI): 286 (6, $[M+1]^+$), 285 (33, M^+), 254 (41), 250 (100), 167 (21), 149 (45), 104 (21), 91 (15), 77 (18) *m/z* (%). Pro $C_{16}H_{22}ClNO_2$ (285,72) vypočteno 67,26 % C, 4,23 % H, 12,41 % N; nalezeno 67,60 % C, 4,24 % H, 12,39 % N.

4.3 3-amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3e)

K míchané suspensi chloridu amonného (1,07 g, 20 mmol) a rozetřeného uhličitanu draselného (5,7 g, 20 mmol) v DMF (40 ml) byl během 20 minut přidán roztok příslušného 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**) (10 mmol). Směs byla míchána přes noc, po zreagování výchozí látky byla nalita do ledové vody (300 ml). Po rozpuštění veškerého ledu byla vodná fáze extrahována benzenem (5 × 50 ml). Po odpaření benzenové fáze na vakuové odparce vypadl produkt **3e**, který byl vysušen při 50 °C a krystalizován z benzenu.

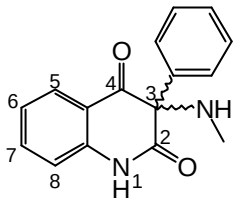


3-Amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3e). Doba reakce 20 hodin, výtěžek 56,3 %, žluté krystalky, b.t. 125 – 128 °C (Be-cyklohexan), R_f = 0,28 (20 % EtOAc v benzenu). V literatuře[26] uveden 132 – 135 °C (Be-cyklohexan). IČ (cm^{-1}): 3380 (m), 1701 (s), 1661 (s), 1604 (s), 1491 (m), 1471 (s), 1448 (m), 1357 (s), 1301 (m), 1253 (w), 1182 (w),

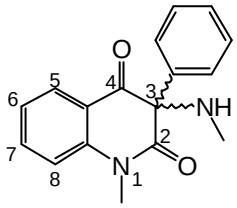
764 (s) Pro $C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,29) vypočteno 72,16 % C, 5,30 % H, 10,52 % N; nalezeno 71,95 % C, 5,28 % H, 10,41 % N.

4.4 (3-Methylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (3a,f,i)

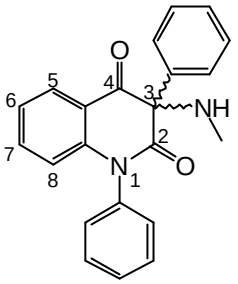
K míchané suspensi hydrochloridu methylaminu (1,04 g, 15 mmol) a rozetřeného uhličitanu draselného (2,07 g, 15 mmol) v DMF (30 ml) byl během 30 minut přidán roztok příslušného 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**) (5 mmol). Směs byla míchána přes noc, načež byla nalita do ledové vody (150 ml). Vyloučený produkt **3** byl odsát, promyt vodou (2 × 2 ml), vysušen při 50 °C a krystalizován z benzenu.



3-(Methylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3a). Doba reakce 15 hodin, výtěžek 85,4 %, bílé krystalky, b.t. 190,4 – 198,6 °C (Be), R_f = 0,73 (10 % EtOH v $CHCl_3$). V literatuře[26] uveden 189 – 194 °C (Be). IČ (cm^{-1}): 3331 (m), 2937 (m), 2856 (m), 1664 (s), 1627 (s), 1494 (m), 1474 (m), 1458 (m), 1376 (m), 1366 (m), 1284 (w), 1246 (m), 1205 (w), 1145 (m), 758 (m). MS (EI): 267 (18, $[M+1]^+$), 266 (100, M^+), 237 (46), 236 (28), 223 (37), 209 (59), 120 (44), 118 (94), 104 (44), 77 (53) *m/z* (%). Pro $C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,29) vypočteno 72,16 % C, 5,30 % H, 10,52 % N; nalezeno 71,98 % C, 5,30 % H, 10,47 % N.



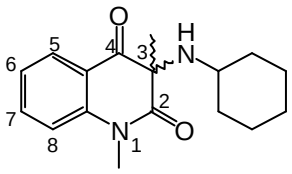
3-(Methylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3f). Doba reakce 6 hodin, výtěžek 79,5 %, bílé krystalky, b.t. 108,4 – 112,2 °C (Be), R_f = 0,77 (10 % EtOH v $CHCl_3$). V literatuře[26] uveden 115 – 118 °C (Be-cyklohexan). IČ (cm^{-1}): 3332 (w), 3101 – 2796 (w, br), 1698 (s), 1656 (s), 1598 (s), 1473 (s), 1446 (m), 1358 (m), 1296 (m) 1105 (m) 1051 (w), 978 (w), 777 (s), 755 (s), 692 (s). HRMS (ESI+): pro $C_{17}H_{16}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 281,1283; nalezeno 281,1285. MS (EI): 281 (3, $[M+1]^+$), 280 (16, M^+), 251 (36), 250 (24), 191 (33), 167 (23), 149 (51), 118 (100), 77 (29), 57 (46) *m/z* (%). Pro $C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,33) vypočteno 72,84 % C, 5,75 % H, 9,99 % N; nalezeno 72,55 % C, 5,76 % H, 9,87 % N. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 3,11 (s, 3H, NCH_3), 2,92 (s, 1H, NH), 3,53 (s, 3H, NCH_3), 7.15 – 7.41 (m, 7H, aromatika), 7,69 (dd, 1H, J = 7,3 Hz a 1 Hz, H-8), 7.77 (dd, 1H, J = 7.1 a 1 Hz, H-6) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 29,9 (NCH_3), 31,7 (NCH_3), 39,50, 77.78, 115,9, 120,8, 123,2, 126,7, 126,7, 127,4, 128,6, 128,7, 163,3, 137,7, 142,2, 171,1 (C-2), 192,3 (C-4) ppm.



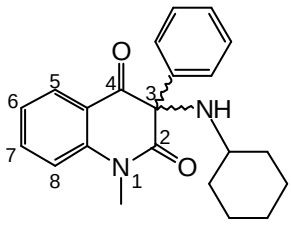
3-(Methylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3i). Doba reakce 13 hodin, výtěžek 92,1 %, bílé krystalky, b.t. 141,8 – 149,2 °C (EtOH), R_f = 0,68 (10 % EtOH v $CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3333 (w), 3300 – 3100 (w, br), 2933 (m), 2852 (w), 1702 (s), 1670 (s), 1602 (m), 1473 (m), 1443 (w), 1435 (w), 1356 (m), 765 (m), 702 (m). MS (EI): 343 (6, $[M+1]^+$), 342 (23, M^+), 313 (14), 312 (11), 119 (11), 118 (100), 77 (19) *m/z* (%). Pro $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,42) vypočteno 77,17 % C, 5,30 % H, 8,18 % N; nalezeno 77,09 % C, 5,25 % H, 8,09 % N.

4.5 (3-Cyklohexylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (3d,g,j)

Příslušný 3-substituovaný 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **2** (5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (6 ml), k němu byl následně po dobu 10 minut za stálého míchání přikapáván odděleně připravený roztok cyklohexylaminu (15 mmol) ve 3 ml DMF. Po zreagování výchozí látky byl roztok nalit do ledové vody (100 ml). Vyloučená sraženina byla zfiltrována a rozpuštěna ve 20 ml benzenu. Produkt byl následně extrahován 5 % HCl (4 × 10 ml), načež byl do roztoku přidán hydroxid amonný do zásaditého pH. Vzniklá pevná fáze byla odsáta, vysušena při 50 °C a krystalizována v cyklohexanu.

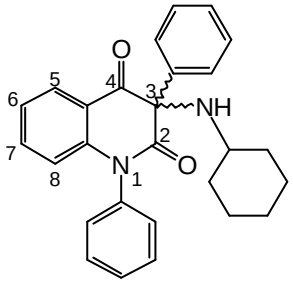


3-(Cyklohexylamino)-1,3-dimethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3d). Doba reakce 1 hodina, výtěžek 58,3 %, béžové krystalky, b.t. 77,8 – 81,3 °C (EtOH), R_f = 0,79 (10 % EtOH v $CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3326 (w), 2981 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1693 (s), 1658 (s), 1597 (m), 1491 (m), 1468 (s), 1363 (m), 1345 (m), 1298 (w), 1101 (w), 765 (m). HRMS (ESI+): pro $C_{17}H_{23}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 287,1754; nalezeno 287,1751. MS (EI): 286 (3, M^+), 243 (34), 214 (22), 191 (36), 189 (19), 160 (16), 98 (89), 83 (42), 77 (11), 71 (16) *m/z* (%). Pro $C_{17}H_{22}N_2O_2$ (286,37) vypočteno 71,30 % C, 7,74 % H, 9,78 % N; nalezeno 71,58 % C, 7,73 % H, 9,76 % N.



3-(Cyklohexylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3g). Doba reakce 36 hodin, výtěžek 59,7 %, žluté krystaly, b.t. 102,4 – 108,2 °C (EtOH), R_f = 0,41 (10 % EtOH v $CHCl_3$). V literatuře[26] uveden 98 – 100 °C (hexan). IČ (cm^{-1}): 3333 (w), 2960 (w), 2933 (s), 2852 (m), 1702 (s), 1670 (s), 1603 (s), 1491 (m), 1473 (s), 1443 (m), 1356 (s), 1307 (m), 1124 (m), 1133 (m), 1098 (w), 1042 (w), 765 (m), 751 (w), 704 (m), 647 (w). 348 (3, $[M+1]^+$), 305 (24), 251 (27), 250 (29), 222 (16),

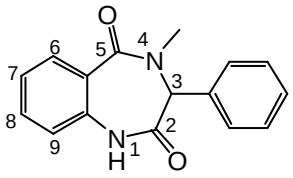
186 (12), 149 (24), 104 (71), 98 (100), 77 (15), 55 (12), 41 (15) *m/z* (%). Pro $C_{22}H_{24}N_2O_2$ (348,74) vypočteno 75,83 % C, 6,94 % H, 8,04 % N; nalezeno 75,63 % C, 6,90 % H, 8,15 % N.



3-(Cyklohexylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3j). Doba reakce 20 hodin, výtěžek 95,6 %, světle hnědé krystalky, b.t. 86,2 – 92,1 °C (Be), R_f = 0,44 ($CHCl_3$).IČ (cm^{-1}): 3324 (w), 3194 – 3094 (w, br), 2927 (m), 2851 (m), 1702 (s), 1670 (s), 1602 (s), 1491 (s), 1473 (s), 1443 (m), 1412 (w), 1355 (m), 1307 (m), 1124 (m), 765 (m). MS (EI): 411 (4, $[M+1]^+$), 410 (12, M^+), 367 (14), 313 (26), 312 (25), 196 (14), 186 (16), 104 (100), 98 (82), 77 (11) *m/z* (%). Pro $C_{27}H_{26}N_2O_2$ (410,51) vypočteno 79,00 % C, 6,38 % H, 6,82 % N; nalezeno 78,92 % C, 6,44 % H, 6,99 % N.

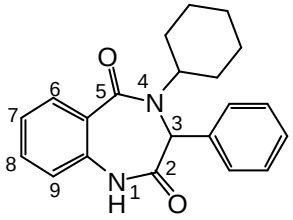
4.6 3,4-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diony

Příslušný 3-aminoderivát chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (0,9 mmol) byl rozpuštěn v EtOH (9 ml). Do směsi byl přidán 1,1,3,3-tetramethylguanidin (0,2 mmol). Po zreagování výchozí látky vypadly ze směsi za r.t. krystalky produktu, které byly odsáty a promyty H_2O (2 × 2 ml). Produkt byl krystalizován v EtOH a sušen při 50 °C.

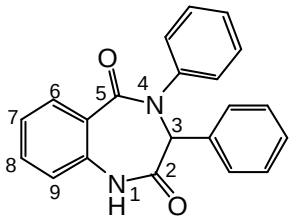


3-Fenyl-4-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4a). Doba reakce 32 hodin, výtěžek 58,5 %, bílé krystalky, b.t. 248,6 – 251,5 °C (EtOH), R_f = 0,57 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3143 (w), 1687 (s), 1618 (s), 1488 (m), 1449 (m), 1396 (m), 1373 (m), 1246 (w), 1168 (w), 795 (w), 760 (m), 728 (m), 693 (w), 495 (w). HRMS (ESI+): pro $C_{16}H_{15}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 267,1128; nalezeno: 267,1129. MS (EI): 267 (15, $[M+1]^+$), 266 (81, M^+), 161 (100), 146 (13), 120 (60), 119 (43), 92 (32), 77 (12), 42 (21) *m/z* (%). Pro $C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,29) vypočteno 72,16 % C, 5,30 % H, 10,52% N; nalezeno 72,02 % C, 5,26 % H, 10,59 % N. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 3,40 (s, 3H, NCH_3), 5,49 (s, 1H, H-3), 6,86 – 7.24 (m, 8H, H-7, H-8, H-9 a H-2‘ až H-6‘ z fenylu), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H 6), 10.71 (s, 1H, H-1) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 39,5 (CH_3), 67,5 (C-3), 120,0, 123,6, 123,6, 124,31, 126,7, 127,4, 128,5, 128,5, 130,3, 131,8, 134,4, 135,2, 166,5 (C-5), 170,3 (C-2) ppm.

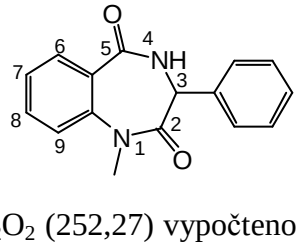
4-Cyklohexyl-3-fenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4b). Doba reakce 2 hodiny, výtěžek 77,4 %, béžové krystalky, b.t. 192,3 – 195,6 °C (EtOH), R_f = 0,38 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3181 (w), 2923 (m), 2853 (m), 1726 (s), 1678 (s), 1612 (m), 1560 (w), 1484 (s), 1453 (w), 1431 (m), 1385 (w), 1356 (m), 549 (m). MS (EI): 334 (14, M^+), 291 (21), 251 (54), 236 (19), 148 (18), 120 (19), 104 (55), 98 (100), 77 (26) *m/z* (%). Pro $C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334,41) vypočteno 75,42 % C, 6,33 % H, 8,38 % N; nalezeno 75,37 % C, 6,36 % H, 8,33 % N.



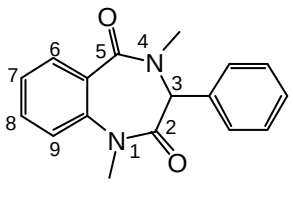
3,4-Difenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4c). Doba reakce 1 hodina, výtěžek 86 %, žluté krystalky, b.t. 139,8 – 146,2 °C (EtOH), R_f = 0,43 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3331 (m), 2972 (m), 1707 (s), 1671 (s), 1601 (s), 1499 (s), 1484 (s), 1357 (m), 1313 (m), 1256 (w), 1037 (w), 745 (m), 699 (m). HRMS (ESI+): pro $C_{21}H_{17}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 329,1285; nalezeno 329,1283. MS (EI): 329 (24, $[M+1]^+$), 328 (100, M^+), 271 (15), 223 (15), 208 (22), 181 (21), 180 (81), 104 (18), 77 (60) *m/z* (%). Pro $C_{21}H_{16}N_2O_2$ (328,36) vypočteno 76,81 % C, 4,91 % H, 8,53 % N; nalezeno 76,89 % C, 4,89 % H, 8,52 % N.



3-Fenyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4e). Dobra reakce 14 hodin, výtěžek 41,8 %, hnědé krystalky, b.t. 177,1 – 180,6 °C (EtOH), R_f = 0,24 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3162 (m), 3051 (w), 1667 (s), 1650 (s), 1602 (s), 1574 (m), 1473 (s), 1391 (m), 1357 (m), 1314 (w), 759 (m), 538 (w). Pro $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,27) vypočteno 71,42 % C, 4,79 % H, 11,10 % N; nalezeno 71,51 % C, 4,83 % H, 11,07 % N.

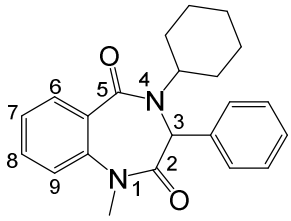


3-Fenyl-1,4-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4f). Doba reakce 23 hodin, výtěžek 76,9 %, bílé krystalky, b.t. 183,1 – 185,6 °C (EtOH), R_f = 0,24 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 2933 (m), 2852 (m), 1702 (s), 1670 (s), 1620 (s), 1490 (w), 1473 (s), 1443 (m), 1307 (m), 1124 (m), 1098 (w), 765 (m), 704 (m), 647 (w). HRMS (ESI+): pro $C_{17}H_{17}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 281,1285; nalezeno 281,1283. MS (EI): 280 (42, M^+), 175 (46), 161 (36), 133 (38), 120 (100), 118 (91), 105 (46), 104 (45), 78 (27), 77 (27) *m/z* (%). Pro $C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,33) vypočteno 72,84 % C, 5,75 % H, 9,99 % N; nalezeno 72,76 % C, 5,77 % H, 10,04 % N. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 3,39 (s, 3H, NCH_3), 3,41 (s, 3H, NCH_3), 5,64 (s, 1H, H-3), 6,83 (d, 2H, J = 7,7 Hz, H-2‘ a H 6‘ z feny-



lu), 6,95 – 7,11 (m, 5H, H-7, H-9 a H-3‘, H-4‘ a H-5‘ z fenylu), 7,26 (dd, 1H, *J* = 7,3 Hz a 0,8 Hz, H-8), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H 6) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 35,3 (CH_3), 38,2 (CH_3), 68,0 (C-3), 121,0, 123,9, 123,9, 124,8, 127,1, 128,3, 128,3, 129,1, 129,6, 131,7, 134,6, 139,2, 166,3 (C-5), 169,3 (C-2) ppm.

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



Methoda A (původní podmínky)

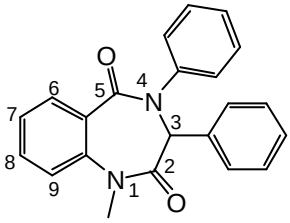
Doba reakce 24 hodin pod refluxem, výtěžek 20 %, žluté krystalky, b.t. 189,8 – 195,4 °C (EtOH).

Methoda B (nové podmínky)

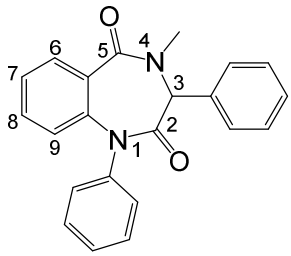
Doba reakce 3 hodiny, výtěžek 74 %, žluté krystalky, b.t. 191,2 – 195,5 °C (EtOH).

R_f = 0,42 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 2938 (m), 2856 (m), 1664 (s), 1627 (s), 1601 (s), 1581 (m), 1494 (m), 1474 (m), 1458 (m), 1376 (m), 1366 (w), 1313 (w), 1284 (w), 1246 (m), 1205 (w), 1145 (m), 758 (m), 715 (s). HRMS (ESI+): pro $C_{22}H_{24}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/*z: 349,1905; nalezeno 349,1911. MS (EI): 349 (16, $[M+1]^+$), 348 (66, M^+), 291 (63), 266 (59), 209 (19), 187 (45), 161 (81), 144 (22), 134 (32), 132 (48), 104 (100), 91 (28), 77 (39) *m/z* (%). Pro $C_{22}H_{24}N_2O_2$ (348,74) vypočteno 75,83 % C, 6,94 % H, 8,04 % N; nalezeno 75,66 % C, 6,95 % H, 8,05 % N. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 1,1 – 1,9 (m, 10H, 5 x CH_2 z cyklohexylu), 3,34 (s, 3H, NCH_3), 4,77 (m, 1H, H-1‘‘ z cyklohexylu), 5,59 (s, 1H, H-3), 6,87 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, H-2‘ a H 6‘ z fenylu), 6,94 – 7.07 (m, 5H, H-7, H-9 a H-3‘, H-4‘ a H-5‘ z fenylu), 6,83 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, H-2‘ a H 6‘ z fenylu), 6,93 – 7,09 (m, 5H, H-7, H-9 a H-3‘, H-4‘ a H-5‘ z fenylu), 7,26 (dd, 1H, *J* = 6,5 Hz a 1,0 Hz, H-8), 7.38 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz a 1,3 Hz, H 6) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 24,6, 25,3, 25,4, 29,1, 30,4, 35,1, 39,5, 54,28, 68,08 (C-3), 120,7, 124,05, 124,05, 124,7, 126,9, 128,1, 129,8, 129,9, 131,5, 135,0, 138,9, 165,8 (C-5), 170,3 (C-2) ppm.

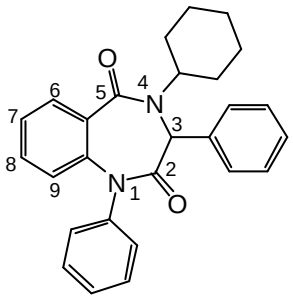
3,4-Difenyl-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4h). Doba reakce 10 hodin, výtěžek 75,6 %, bílé krystalky, b.t. 202,1 – 204,3 °C (EtOH), R_f = 0,5 ($CHCl_3$).IČ (cm^{-1}): 3064 (w), 3040 (w), 1654 (s), 1600 (s), 1494 (m), 1473 (m), 1458 (s), 1417 (m), 1369 (m), 1314 (w), 1243 (m), 1139 (w), 764 (s), 712 (s), 698 (s). HRMS (ESI+): pro $C_{22}H_{19}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 343,1441; nalezeno



343,1441. MS (EI): 342 (9, M^+), 182 (14), 181 (100), 180 (29), 104 (16), 77 (21) *m/z* (%). Pro $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,40) vypočteno 77,17 % C, 5,30 % H, 8,18 % N; nalezeno 77,23 % C, 5,28 % H, 8,23 % N.



1,3-Difenyl-4-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4i). Doba reakce 16 hodin, výtěžek 97 %, žluté krystalky, b.t. 84,2 – 88,8 °C (EtOH), R_f = 0,41 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3061 (w), 2929 (w), 1678 (s), 1643 (s), 1601 (s), 1492 (s), 1476 (m), 1450 (m), 1273 (w), 1243 (m), 1162 (w), 758 (m), 711 (m), 695 (m). HRMS (ESI+): pro $C_{22}H_{18}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno *m/z*: 343,1439; nalezeno 343,1441. MS (EI): 343 (8, $[M+1]^+$), 342 (34, M^+), 237 (40), 223 (40), 195 (100), 167 (32), 118 (16), 77 (22) *m/z* (%). Pro $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,40) vypočteno 77,17 % C, 5,30 % H, 8,18 % N; nalezeno 77,15 % C, 5,32 % H, 8,21 % N. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 3,35 (s, 3H, NCH_3), 5,78 (s, 1H, H-3), 6,94 – 7.52 (m, 14H, H-6, H-7, H-8, H-9 a H-2‘ až H-6‘ a H-2‘‘ až H-6‘‘z fenylů) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 38,2 (CH_3), 68,1 (C-3), 123,4, 123,9, 123,9, 125,0, 127,3, 127,8, 128,4, 128,4, 128,6, 128,7, 129,5, 129,8, 131,4, 134,4, 138,8, 140,8, 162,2, 166,2 (C-5), 168,0 (C-2) ppm.

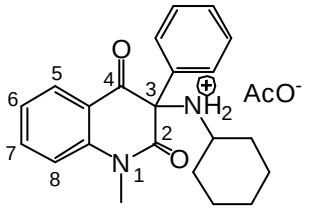


4-Cyklohexyl-1,3-difenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (4j). Doba reakce 5 hodin pod reflexem, výtěžek 66,6 %, žluté krystalky, b.t. 224,3 – 226,8 °C (EtOH), R_f = 0,57 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 2918 (m), 2849 (m), 1668 (s), 1640 (s), 1602 (m), 1493 (m), 1456 (m), 1426 (w), 1353 (m), 1237 (w), 1149 (m), 765 (m), 708 (m), 693 (m). MS (EI): 410 (16, M^+), 328 (32), 327 (19), 313 (34), 291 (65), 223 (34), 195 (100), 167 (37), 132 (25), 77 (19) *m/z* (%). Pro $C_{27}H_{26}N_2O_2$ (410,51) vypočteno 79,00 % C, 6,38 % H, 6,82 % N; nalezeno 79,09 % C, 6,29 % H, 6,76 % N.

4.7 *N*-cyklohexyl-3-fenyl-2,4-dioxo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-amonium acetát

K 3-(cyklohexylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **3g** (0,3138 g, 0,9 mmol) rozpuštěnému v AcOH (2 ml) byl přidán acethydrazid (0,0743 g, 0,9 mmol). Reakce probíhala za stálého míchání 24 hodin. Směs byla následně zahuštěna na vakuové odparce za vzniku hnědého viskózního oleje, který po přidání cyklohexanu (3 ml) vykrys-

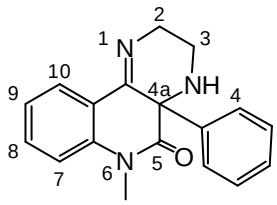
talizoval. Vzniklé krystalky produktu byly odsáty, sušeny při 50 °C a krystalizovány z benzenu.



***N*-cyklohexyl-3-fenyl-2,4-dioxo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-amonium acetát (3g AcOH).** Doba reakce 24 hodin, výtěžek 78,2 %, oranžové krystalky, b.t. 77,1 – 82,3 °C (EtOH), R_f = 0,52 ($CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3296 (m), 2926 (s), 2851 (m), 1702 (s), 1669 (s), 1601 (s), 1472 (s), 1355 (s), 1305 (m), 1253 (m), 1180 (m), 1124 (m), 1041 (w), 764 (s). MS (EI): 348 (5), 356 (23), 251 (29), 250 (31), 222 (15), 186 (14), 104 (92), 98 (100), 83 (12), 77 (15) *m/z* (%). Pro $C_{24}H_{28}N_4O_2$ (408,49) vypočteno 70,57 % C, 6,91 % H, 6,86 % N; nalezeno 70,47 % C, 6,88 % H, 6,82 % N.

4.8 4a-Fenyl-6-methyl-2,3,4,4a-tetrahydropyrazino[2,3-*c*]chinolin-5(6*H*)-on

Příslušný 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **2e** (5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (6 ml), k němu byl následně po dobu 10 minut za stálého míchání přikapáván odděleně připravený roztok ethylendiaminu (1,1 ml, 15 mmol) ve 3 ml DMF. Po zreagování výchozí látky byl roztok nalit do ledové vody (150 ml). Vyloučená sraženina byla zfiltrována, vysušena při 50 °C a krystalizována v benzenu.



4a-fenyl-6-methyl-2,3,4,4a-tetrahydropyrazino[2,3-*c*]chinolin-5(6*H*)-on. Doba reakce 5 hodin, výtěžek 47,0 %, bílé krystalky, b.t. 177,6 – 181,5 °C (benzen), R_f = 0,74 (10 % EtOH v $CHCl_3$). IČ (cm^{-1}): 3358 (w), 2933 (w), 2838 (w), 1671 (s), 1638 (s), 1602 (s, 1469 (s), 1446 (m), 1417 (m), 1362 (s), 1297 (m), 991 (m), 763 (s), 744 (m), 706 (m). MS (EI): 292 (21 $[M+1]^+$), 291 (100, M^+), 290 (20), 262 (23), 261 (47), 160 (12), 132 (14), 131 (20), 104 (18), 77 (16) *m/z* (%). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 2,62 (s, 3H, NCH_3), 3,77 (m, 2H, CH_2), 3,90 (m, 2H, CH_2), 7,07 – 7,41 (m, 8H, aromatika), 7.77 (dd, 1H, J = 0,8 Hz a 6,7 Hz, H-10) ppm. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 126 MHz): 30,0, 37,7, 9,5, 49,8, 65,5, 115,1, 123,32, 124,1, 125,1, 126,9, 126,9, 127,9, 128,4, 131,4, 138,8, 139,9, 160,6, 169,2 ppm. Pro $C_{18}H_{18}N_2O_2$ (294,35) vypočteno 74,20 % C, 5,88 % H, 14,42 % N; nalezeno 73,91 % C, 5,98 % H, 14,24 % N.

ZÁVĚR

Práce byla iniciována pozorovanou neobvyklou reakcí, při které došlo ke vzniku malého množství benzodiazepinového derivátu v důsledku přesmyku jednoho z 3-aminichinolin-2,4-dionů. V rámci mé práce byl proveden hlubší průzkum reaktivity 3-aminochinolindionů v přítomnosti vybraných činidel. Bylo zjištěno, že působením vhodných organických basí dochází k přesmyku aminochinolindionového uskupení na deriváty benzodiazepinu. Pro tento přesmyk jsem optimalisoval reakční podmínky a ověřil je na sérii substituovaných 3-aminochinolindionů. Ve většině případů tak byli připraveny deriváty benzodiazepinů s dobrými výtěžky. Ve snaze objasnit reakční mechanismus této transformace jsem provedl několik specifických pokusů, které sice neposkytly jednoznačný důkaz navržené hypothesy, nicméně nepřímo navržený mechanismus potvrzují. Během těchto experimentů bylo také pozorováno, že reakce 3-chlorchinolindionu s 1,2-diaminoethanem nevede k odpovídajícímu aminoderivátu, ale k derivátu pyrrazinochinolinu. Zjištěné skutečnosti mohou být prakticky aplikovány v organické synthese a také představují zajímavý námět pro budoucí výzkum.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] HAMPL, František a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. 1. vyd. Praha: VŠCHT, **2002**, 413 s. ISBN 80-708-0495-5

[2] LADER, Malcom. History of benzodiazepine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*. **1991**, roč. 8, č. 1.

[3] BAN, Thomas A. The role of serendipity in drug discovery. *Clinical research*. **2006**, roč. 8, č. 3.

[4] STERNBACH, L. H., S. KAISER a E. REEDER. Quinazoline 3-Oxide Structure of Compounds Previously Described in the Literature as 3.1.4-Benzoxadiazepines 1. *Journal of the American Chemical Society*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1960, roč. 82, č. 2, s. 475-480. DOI: 10.1021/ja01487a058. Dostupné z: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01487a058

[5] KAMAL, Ahmed; LAXMAN, E.; ARIFUDDIN, M. An efficient reduction of azides to amines: synthesis of DNA interactive pyrrolo[2,1-c][1, 4]benzodiazepines. *Tetrahedron Letters*, **2000**, roč. 41, č 40: 7743-7746. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01319-8.Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403900013198

[6] KAMAL, Ahmed, P.S.M.M. REDDY a D.Rajasekhar REDDY. Simple and facile reduction of azides to amines: synthesis of DNA interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Letters*. **2002**, roč. 43, č. 37, s. 6629-6631. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01453-3. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403902014533

[7] HU, Wan-Ping, Jeh-Jeng WANG, Fu-Lung LIN, Yu-Chen LIN, Shinne-Ren LIN a Mei-Hui HSU. An Efficient Synthesis of Pyrrolo[2,1- c][1,4]benzodiazepine. Synthesis of the Antibiotic DC-81. *The Journal of Organic Chemistry*. **2001**, roč. 66, č. 8, s. 2881-2883. DOI: 10.1021/jo010043d. Dostupné z: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo010043d

[8] HOLLYWOOD, Frank, Zafar U. KHAN, Eric F. V. SCRIVEN, Robert K. SMALLEY, Hans SUSCHITZKY, Desmond R. THOMAS a Roy HULL. Photolysis of quinolyl and isoquinolyl azides in the presence of methoxide ions. Synthesis of benzodiazepines and pyridoazepines. *Journal of the Chemical Socie-*

ty, Perkin Transactions 1. 1982, s. 431-433. DOI: 10.1039/P19820000431. Dostupné z: http://xlink.rsc.org/?DOI=p19820000431

[9] SASHIDA, HARUKI, AKIRA FUJII a TAKASHI TSUCHIYA. Studies on diazepines. XXVII. Syntheses of fully unsaturated 1H- and 3H-1,4-benzodiazepines from 4-quinolyl azides. *CHEMICAL*. **1987**, roč. 35, č. 8, s. 3182-3189. DOI: 10.1248/cpb.35.3182. Dostupné z: http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/cpb1958/35.3182?from=CrossRef

[10] SASHIDA, HARUKI, AKIRA FUJII a TAKASHI TSUCHIYA. Studies on diazepines. XXIX. Syntheses of 3H- and 5H-1,4-benzodiazepines from 3-azidoquinolines. *CHEMICAL*. **1987**, roč. 35, č. 10, s. 4110-4116. DOI: 10.1248/cpb.35.4110. Dostupné z: http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/cpb1958/35.4110?from=CrossRef

[11] KLÁSEK, Antonín, Kamil KORISTEK, Jirí POLIS POLIS a Janez KOSMRLJ. Unprecedented Reactivity of 5-Substituted 3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with Ethyl(Triphenylphosphoranylidene)acetate. *HETEROCYCLES*. **1998**, roč. 48, č. 11, s. 2309. DOI: 10.3987/COM-98-8305. Dostupné z: http://www.heterocycles.jp/library/abstract.php?doi=07119

[12] KLÁSEK, Antonín a Stanislav KAFKA. Conversionof 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones to 2,3a,4,5-tetrahydrofuro[2,3- c]quinoline-2,4-diones via an intramolecular wittig reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1998**, roč. 35, č. 2, s. 307-311. DOI: 10.1002/jhet.5570350208. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/jhet.5570350208

[13] LEE, Yong Rok, Jung Yup SUK a Byung So KIM. Efficient synthesis of oxindoles by thermal and rhodium(II)-catalyzed Wolff rearrangement. *Tetrahedron Letters*. **1999**, roč. 40, č. 47, s. 8219-8221. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)01714-1. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403999017141

[14] KLÁSEK, Antonín, Kamil KOŘISTEK, Jiří POLIS a Janez KOŠMRLJ. SynthesisofNovel 3-Acyloxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones and Isomeric 4-Acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-ones: Double Rearrangement of 3-Hydroxyquinoline-2,4(1H,3H)-diones. *Tetrahedron*. **2000**, roč. 56, č. 11, s. 1551-1560. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00057-0. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402000000570

[15] KAFKA, Stanislav, Antonín KLÁSEK a Janez KOŠMRLJ. Novel Ring Contraction of 3-Hydroxy-2,4(1H,3H)-quinolinediones in Aqueous Alkali. The First-Convenient Route to 2-Hydroxyindoxyls. *The Journal of Organic Chemistry*. **2001**, roč. 66, č. 19, s. 6394-6399. DOI: 10.1021/jo015786d. Dostupné z: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo015786d

[16] KOŠMRLJ, Janez, Stanislav KAFKA, Ivan LEBAN a Marjeta GRAD. Formation and structure elucidation of two novel spiro[2H-indol]-3(1H)-ones. Magnetic Resonance in Chemistry. **2007**, roč. 45, č. 8, s. 700-704. DOI: 10.1002/mrc.2028. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/mrc.2028

[17] KLÁSEK, Antonín, Kamil KORISTEK, Stanislav KAFKA a Janez KOSMRLJ. Thermal Rearrangement of 3-Hydroxy-1H,3H-quinoline-2,4-diones to 3-Acyloxy-2,3-dihydro-1H-indol-2-ones. HETEROCYCLES. **2003**, roč. 60, č. 8, s. 1811-. DOI: 10.3987/COM-03-9796. Dostupné z: http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/abst/01084

[18] MRKVIČKA, Vladimír, Antonín LYČKA, Robert VÍCHA a Antonín KLÁSEK. Reaction of 3-Hydroxyquinoline-2,4-dioneswithIsocyanates and Thermally Induced Transformation of the Reaction Products. *Helvetica Chimica Acta*. **2011**, roč. 94, č. 1, s. 78-91. DOI: 10.1002/hlca.201000128. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/hlca.201000128

[19] KLÁSEK, Antonín, Kamil KOŘISTEK, Antonín LYČKA a Michal HOLČAPEK. Unprecedented reaktivity of 3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea: anefficient synthesis of 2,6-dihydro-imidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-diones. *Tetrahedron*. **2003**, roč. 59, č. 8, s. 1283-1288. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00028-0. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402003000280

[20] KLÁSEK, Antonín, Kamil KOŘISTEK, Antonín LYČKA a Michal HOLČAPEK. Reaction of 1-alkyl/aryl-3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea. Synthetic route to novel 3-(3-acylureido)-2,3-dihydro-1H-indol-2-ones, 4-alkylidene-1′H-spiro[imidazolidine-5,3′-indole]-2,2′-diones, and 3,3a-dihydro-5H-imidazo[4,5-c]quinoline-2,4-diones. *Tetrahedron.* **2003**, roč. 59, č. 28, s. 5279-5288. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00785-3. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402003007853

[21] KLÁSEK, Antonín, Michal KOVÁŘ, Ignác HOZA, Antonín LYČKA a Michal HOLČAPEK. Molecular rearrangement of 1-substituted 3-aminoquinoline-2,4-diones in theine action with urea and nitrourea synthesis and transformations of reaction intermediates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2006**, roč. 43, č. 5, s. 1251-1260. DOI: 10.1002/jhet.5570430517. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/jhet.5570430517

[22] KLÁSEK, Antonín, Antonín LYČKA, Ivan MIKŠÍK a Aleš RŮŽIČKA. Molecular Rearrangement of 9b-Hydroxy-1 H -imidazo[4,5-c]quinoline-2,4-diones - A Convenient Pathway to Spiro-Linked Imidazolidine-Oxindole Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*. **2009**, roč. 92, č. 4, s. 689-708. DOI: 10.1002/hlca.200800338. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/hlca.200800338

[23] KLÁSEK, Antonín, Antonín LYČKA, Ivan MIKŠÍK a Aleš RŮŽIČKA. Reaction of 3-phenyl-3-aminoquinoline-2,4-diones withisothiocyanates. Facileaccess to novel spiro-linked 2-thioxoimidazolidine-oxindoles and imidazoline-2-thiones. *Tetrahedron*. **2010**, roč. 66, č. 11, s. 2015-2025. DOI: 10.1016/j.tet.2010.01.041. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402010000736

[24] MRKVIČKA, Vladimír, Ondřej RUDOLF, Antonín LYČKA a Antonín KLÁSEK. Reaction of 1-substituted 3-aminoquinolinediones with isocyanic and isothiocyanic acid. *Tetrahedron*. **2011**, roč. 67, č. 13, s. 2407-2413. DOI: 10.1016/j.tet.2011.02.002. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402011001682

[25] KAFKA, Stanislav. Nepublikované výsledky

[26] KAFKA, Stanislav, Antonín KLÁSEK, Jiří POLIS, Janez KOŠMRLJ. Syntheses of 3-aminoquinoline-2,4(1H,3H)-diones. *Heterocycles*. **2002**, roč. 57, č. 9, s. 1659-1682

[27] STADLBAUER, Wolfgang, Otto SCHMUT a Thomas KAPPE. Synthese von Benzofuranen durch Cyclodehydrierung von Phenylmalonylheterocyclen. Monatshefte für Chemie. 1980, roč. 111, č. 5, s. 1005-1013. DOI: 10.1007/BF00909657. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/BF00909657

[28] KLÁSEK, Antonín, Stanislav KAFKA a Thomas KAPPE. Synthesis and Some Reactions of 3-Substituted 1,4-Bis(4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yloxy)butanes. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **1995**, roč. 60, č. 12, s. 2137-2146. DOI: 10.1135/cccc19952137. Dostupné z: http://cccc.uochb.cas.cz/60/12/2137/

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
b.t.	Bod tání
Bu	Butyl
c-C_6H_{11}	Cyklohexyl
DMF	Dimethylformamid
EA	Elementární analysa
EI	Elektronová ionisace
ESI	Elektrosprejová ionisace
Et	Ethyl
HRMS	Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením
IČ	Infračervená spektroskopie, příp. Infračervené spektrum
Me	Methyl
MS	Hmotnostní spektroskopie
NMR	Nukleární magnetická resonance
Ph	Fenyl
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
UV	Ultrafialový

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1- Benzodiazepiny s psychoaktivními účinky 13
Obr. 2 - Rozdíly ve struktuře výchozího aminu **3f** a produktu přesmyku **4f** dle NMR 38
Obr. 3 - Chemické posuny vybraných ^{13}C signálů u sloučenin **4** (hodnoty v ppm) 39

SEZNAM TABULEK

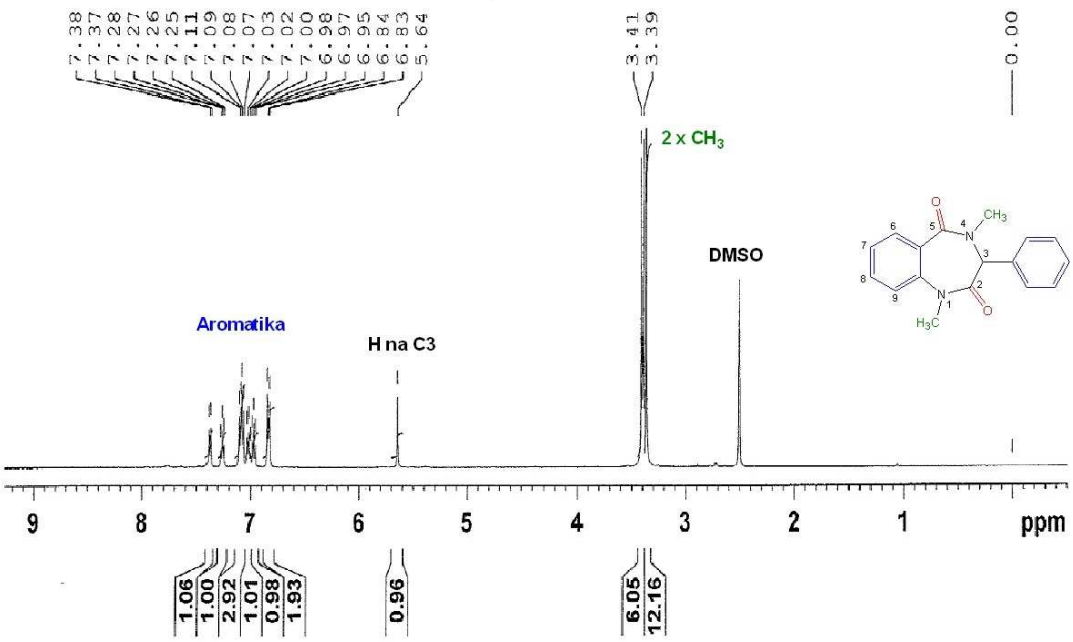
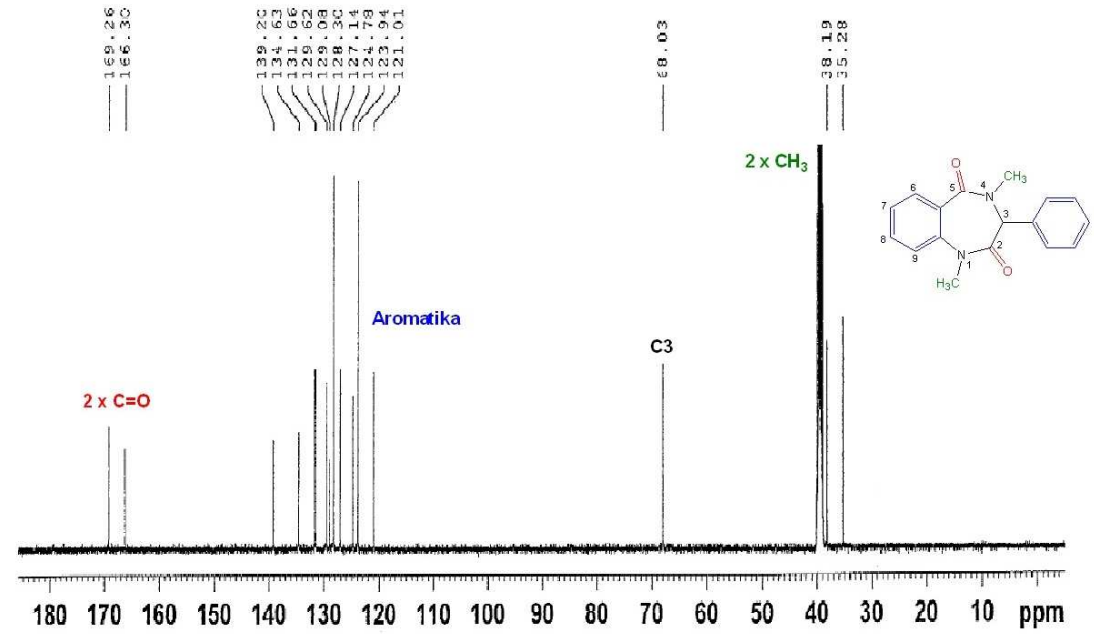
Tabulka 1 – Poměry semikarbazidu a hydrogenuhličitanu 34
Tabulka 2 – reakční podmínky použité ve screeningu 35
Tabulka 3 – Výtěžky, reakční doba a teplota přesmyku (*Schema 11*) 38

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 – ^{1}H-NMR a ^{13}C-NMR sloučeniny **4f** 62

Příloha 1 – ^{1}H-NMR a ^{13}C-NMR sloučeniny **4f**

^{1}H-NMR



^{13}C-NMR