

# **Příprava 3-(alkylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a studium jejich přeměn**

Bc. Kamila Čechová

---

Diplomová práce  
2021

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Bc. Kamila Čechová  
Osobní číslo: T19470  
Studijní program: N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek  
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek  
Forma studia: Prezenční  
Téma práce: Příprava 3-(alkylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů a studium jejich přeměn

### Zásady pro vypracování

#### I. Teoretická část

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

#### II. Praktická část

1. Připravit vybrané 3-(alkylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-diony a provést pokusy o jejich přeměnu na 4-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-ony.
2. Provést pokusy o intramolekulární kondenzaci vhodně modifikovaných 3-(alkylamino)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-onů.
3. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami instrumentální analýzy.
4. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat diplomovou práci.

---

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

**Seznam doporučené literatury:**

[1] McMURRY, J.: *Organická chemie*. 2007, VUTUM Brno.

[2] SVOBODA, J.: *Organická syntéza I*. 2000, VŠCHT Praha.

[3] KLÁSEK, A., DYČKA, A., ROUČHAL, M., RUDOLÉ, O., RŮŽIČKA, A.: Reduction of 3-Aminoquinoline-2,4(1H,3H)-diones and Deamination of the Reaction Products. *Helvetica Chimica Acta* 2014, 97, 595-612.

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

Datum zadání diplomové práce: **31. prosince 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **14. května 2021**

L.S.

---

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

---

**Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 25. března 2021

## PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji diplomovou 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;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – diplomovou 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);
- pokud bylo k vypracování diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem diplomové 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.

### Prohlašuji,

- že jsem diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....  
podpis studenta

a)

## ABSTRAKT

Rešeršní část mé diplomové práce je zaměřena na biologickou aktivitu jak syntetických, tak v přírodě se vyskytujících derivátů oxazepinových sloučenin a jejich aplikaci v medicíně. Dále rozebírá metody syntézy, které se využívají k jejich přípravě. Část experimentální je zaměřena na přípravu derivátů 3-(3-propylamino)chinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů, dále je představena redukce derivátů 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů v poloze 4 a následně je diskutována cyklizace redukovaných derivátů, které poskytly namísto oxazepinových sloučenin 3-(azetidin-1-yl)-4-hydroxy-1,3-disubstituované-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-ony. Experimentální část je podpořena NMR spektry, které potvrzují vzniklé sloučeniny.

Klíčová slova: biologická aktivita, chinolindion, redukce, cyklizace, oxazepin, azetidin

## ABSTRACT

The research part of my diploma thesis is focused on the biological activity of both synthetic and naturally occurring derivatives of oxazepine compounds and their application in medicine. It also discusses the methods of synthesis that are used for their preparation. The experimental part is focused on the preparation of 3-(3-propylamino)quinoline-2,4-(1*H*,3*H*)-dione derivatives. Furthermore, the reduction of 3-(3-chloropropylamino)quinoline-2,4-(1*H*,3*H*)-dione derivatives in position 4 is presented, followed by the cyclization of the reduced derivatives which gave 3-(azetidin-1-yl) instead of the oxazepine compounds 4-hydroxy-1,3-disubstituted-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-ones. The experimental part is supported by NMR spectra, which confirm the formed compounds.

Keywords: biological activity, quinolindion, reduction, cyclization, oxazepine, azetidne

Ráda bych poděkovala především vedoucímu mé diplomové práce Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D. za odborné rady, podporu, pomoc a věnovaný čas při práci v laboratoři, stejně tak paní laborantce Haně Geržové. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Lence Trhlíkové za ochotu při měření elementární analýzy, Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za pomoc při měření ESI-MS spekter a doc. Mgr. Robertu Víchovi Ph.D. za pomoc při řešení NMR spekter. Jako poslední bych chtěla poděkovat mé rodině a příteli za toleranci a veškerou podporu v průběhu studia.

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

## OBSAH

ÚVOD.....	8
<b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>9</b>
<b>1 STRUKTURA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN .....</b>	<b>10</b>
<b>2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN .....</b>	<b>12</b>
2.1 PŘÍRODNÍ OXAZEPINOVÉ SLOUČENINY .....	12
2.2 SYNTETICKÉ OXAZEPINOVÉ SLOUČENINY .....	14
<b>3 SYNTÉZA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN .....</b>	<b>23</b>
3.1 BAYLISOVA-HILLMANOVA REAKCE .....	23
3.2 KONDENZAČNÍ REAKCE .....	25
3.3 UGIHO REAKCE.....	29
3.4 SYNTÉZA DIBENZOXAZEPINŮ .....	32
3.5 ULLMANNOVA KOPULAČNÍ REAKCE .....	34
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>36</b>
<b>4 VÝSLEDKY A DISKUSE .....</b>	<b>37</b>
<b>5 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ.....</b>	<b>49</b>
<b>6 DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN.....</b>	<b>50</b>
6.1.1 1,3-Difenyl-3-(3-hydroxypropylamino)chinolin2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion .....	50
6.1.2 3-Fenyl-1-methyl-3-(3-hydroxypropylamino)chinolin2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion .....	51
6.2.1 3-(3-Chlorpropylamino)-1,3-difenylchinolin2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion .....	52
6.2.2 3-(3-Chlorpropylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion .....	52
6.3.1 3-(3-chloropropylamino)-4-hydroxy-1,3-difenyl-3,4-dihydrochinolin- 2(1 <i>H</i> )-on .....	53
6.3.2 3-(3-chloropropylamino)-4-hydroxy-3-fenyl-1-methyl-3,4- dihydrochinolin-2(1 <i>H</i> )-on .....	54
6.4.1 3-(azetidin-1-yl)-4-hydroxy-1,3-difenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1 <i>H</i> )-on .....	55
6.4.2 3-(azetidin-1-yl)-4-hydroxy-3-fenyl-1-methyl-3,4-dihydrochinolin- 2(1 <i>H</i> )-on .....	55
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>57</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>	<b>59</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>61</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>62</b>
<b>SEZNAM SCHÉMAT .....</b>	<b>63</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>64</b>

## ÚVOD

Oxazepinové sloučeniny, jež jsou předmětem této diplomové práce, jsou studovány již po více než 50 let. Za tu dobu bylo objeveno nesčetné množství biologicky aktivních derivátů, jež nachází uplatnění v klinické medicíně jakožto farmaka působící na různé cílové struktury dle konkrétní biologické aktivity. V důsledku vzniku nových onemocnění a rezistence stávajících léčiv vůči známým nemocem, je žádoucí syntetizovat látky nové, které by byly účinné či účinnější než medikamenty stávající.

Obecně nejrozmanitější biologickou aktivitu vykazují 1,4-oxazepinové deriváty, jejichž výzkum směřoval jako první do oblasti psychiatrie, kdy byly objeveny látky s dibenzoxazepinovou strukturou, u nichž byly prokázány antipsychotické účinky a v medicíně nachází dodnes uplatnění jako léčiva. Kromě oblasti psychiatrické se uplatňují oxazepinové sloučeniny převážně v oblasti onkologie, kde působí proti různým zhoubným buněčným liniím. Jako příklad lze uvést deriváty 5-(chinolin-4-yl)benzo[*b*][1,4]oxazepinů, které inhibují vznik tubulinu v buňce, čímž dojde k zastavení buněčného cyklu zhoubných tkání. Dále je možné uvést deriváty pyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepinu, které fungují na principu inhibice enzymu telomerázy ve zhoubných buněčných liniích.

V literatuře je uvedeno množství přístupů, jak docílit syntézy požadovaných sloučenin s oxazepinovým skeletem, z nichž je možné uvést například Baylisovu-Hillmanovu reakci s využitím Baylisových-Hillmanových aduktů, čtyřsložkovou Ugiho reakci či kondenzační reakci s využitím  $K_2CO_3$  jakožto báze. Autoři však většinou vycházeli ze sloučenin na bázi benzenu, ať už se jedná o deriváty benzaldehydu, kyseliny benzoové či derivátů fenolu za vzniku benzoxazepinových sloučenin.

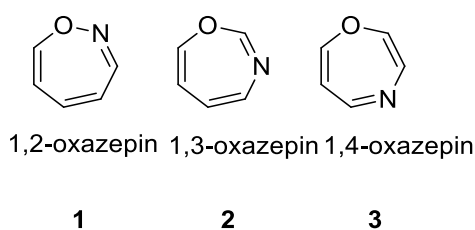
V literatuře však nejsou známy případy, kdy by byl oxazepinový motiv nějakým způsobem spojen se strukturou chinolinu. Tento vědecký nedostatek, ale i biologická aktivita zmíněných sloučenin iniciovala započítí mé diplomové práce, která si kladla za cíl syntetizovat nové sloučeniny na bázi chinolinu, k jehož kruhu by byl přikondenzován kruh oxazepinový.



## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

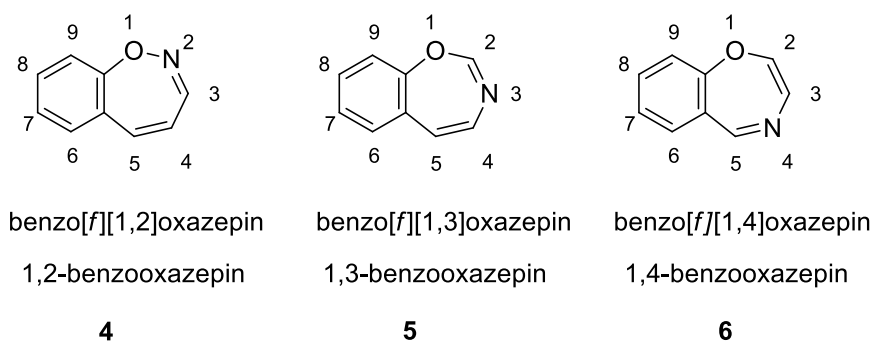
## 1 STRUKTURA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN

Oxazepinové deriváty se řadí mezi heterocyklické sloučeniny, tedy mezi látky mající alespoň část své struktury spojené do kruhu, který obsahuje jeden či více atomů odlišných od atomu uhlíku. Jejich základní struktura je tvořena sedmičlenným kruhem, ve kterém jsou ve vzájemně různých polohách zabudovány atomy kyslíku a dusíku. Číslování oxazepinů se řídí tzv. „pravidlem OSN“. To znamená, že sloučeniny obsahující oxazepinovou strukturu číslujeme tak, aby atom kyslíku, jež je součástí kruhu, měl co nejnižší lokant a poloha atomu dusíku pak zaujímá vůči atomu kyslíku polohu 2, 3 nebo 4.<sup>1,2</sup>



**Obrázek 1.** Struktura oxazepinů.

Kromě samotných oxazepinových sloučenin však mohou vznikat taky heterocyklické kondenzované sloučeniny, a to spojením kruhu oxazepinového s jiným buď karbocyklickým či heterocyklickým kruhem. Z hlediska biologické aktivity jsou hojně zkoumanou oblastí benzoxazepiny, jejichž obecná struktura je uvedena níže.<sup>1,2</sup>



**Obrázek 2.** Číslování benzoxazepinových struktur.

Číslování a tvorba názvu u kondenzovaných heterocyklů se pak řídí několika pravidly. U benzoxazepinových sloučenin musí být splněno základní kritérium pro volbu nadřazeného kruhu, a to přítomnost atomu dusíku, což oxazepinový kruh splňuje a stává se tak nadřazeným kruhem benzenovému. Pro tvorbu názvu existují dvě alternativní možnosti, v každém případě se však dodržuje pravidlo „OSN“. U první varianty se použije předpona benzo, následně musí být očíslován samotný oxazepinový kruh, určena přikondenzovaná

složka a označena abecedně. Samotný název se pak skládá z předpony, označení přikondenzované plochy a polohy heteroatomů. V druhém případě se jako první označí poloha heteroatomů, poté se použije předpona benzo, při které dojde ke spojení s názvem nadřazeného kruhu.<sup>1,2</sup>

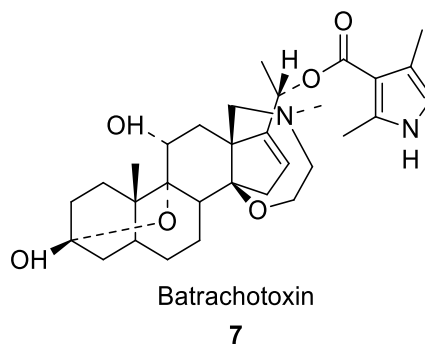
## 2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN

Obecně můžeme říct, že dusíkaté heterocyklické sloučeniny jsou důležitými komponentami jak přírodních, tak i syntetických látek, jež vykazují různorodou biologickou aktivitu. Z tohoto důvodu je často vyvíjena snaha tyto strukturní motivy zavádět do sloučenin při syntéze nových látek a samotné heterocykly kombinovat tak, aby se docílilo synergického účinku jejich biologické aktivity. Oxazepinové sloučeniny jsou studovány již po více než 50 let. Zpočátku byla věnována pozornost jejich antipsychotickým účinkům, později se však ukázalo, že kromě využití v psychiatrické praxi nachází tyto látky využití jako potenciální léčiva v mnohých jiných oblastech. V posledních letech probíhá nejintenzivnější výzkum v oblastech onkologie a neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba.

### 2.1 Přírodní oxazepinové sloučeniny

Kromě látek získaných synteticky se oxazepinový motiv vyskytuje i ve sloučeninách vyskytujících se v přírodě. Jako první příklad je zde možné představit, z hlediska svých účinků na živý organismus, zajímavý, a proto z různých úhlů dobře prozkoumaný, batrachotoxin. Jedná se o neurotoxický steroidní alkaloid, který byl prvně izolován z kolumbijských jedovatých žab rodu *Phyllobates*, čeledi *Dendrobatidae*. Tito živočichové vylučují batrachotoxin kožními žlázami, které se nejhojněji vyskytují v oblasti zad, což je z hlediska obranných mechanismů žab před predátory logické. Zajímavé je, že když se pralesničky dostanou do zajetí, poměrně záhy ztrácí schopnost jed produkovat, z čehož bylo usouzeno, že získávají zmiňovaný toxin, anebo nějaký jeho prekursor z potravy. Skutečnost, že se tato látka řadí mezi nejsilnější přírodní jedy, věděli již v dřívějších dobách domorodci středo a jihoamerických pralesů, kteří výměšky žab využívali při lovu zvěře jako šípový jed. Díky této skutečnosti se tyto na první pohled krásné, malé a roztomilé žabičky nazývají také jako šípové žáby.<sup>3</sup>

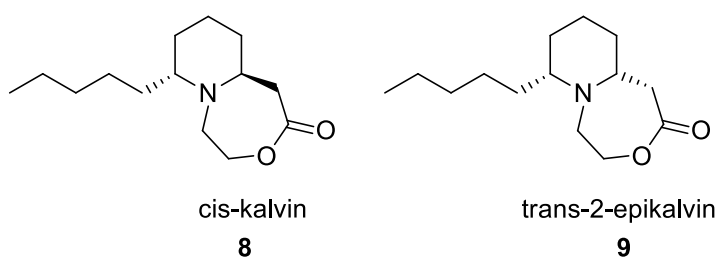
Později byly batrachotoxiny nalezeny také u ptáků rodu *Pitohui* a *Ifrita* na Nové Guineji, kde se nejhojněji vyskytovaly na jejich kůži a v peří. U obou případů panuje předpoklad, že batrachotoxiny poskytují ptákům určitou ochranu před nepřitelem. Teprve nedávno byl zjištěn výskyt batrachotoxinu i v tělech půdních roztočů.<sup>3</sup>



Obrázek 3. Struktura batrachotoxinu.<sup>4</sup>

Jelikož není známé žádné antidotum vůči účinkům batrachotoxinu, je jeho intoxikace smrtelná. Dochází k ventrikulární fibrilaci a vlivem neuromuskulární toxicity k paralýze, jež vede ke smrti.<sup>5</sup>

Dalším příkladem výskytu oxazepinového derivátu ve zvířecí říši jsou dva piperidinové alkaloidy, *cis*-calvin a *trans*-2-epicalvin, jež byly izolovány z brouků čeledi *Coccinellidae* neboli slunéčkovitých, rodu *Calvia* a druhu *Calvia 14-guttata*.<sup>6</sup> Mimo tento konkrétní druh se piperidinové alkaloidy vyskytují i u řady dalších členovců. Calvin a epicalvin jsou složkou tzv. „žluté krve“ neboli tekutiny, která je uvolňována v podobě malých kapiček z kolenního kloubu při narušení těla členovce či při jeho ohrožení. Jedná se o obranný mechanismus členovců, jejichž tekutina slouží k zastrašení predátora. Je vylučování této tekutiny se označuje jako „reflexní krvácení“.<sup>7</sup>

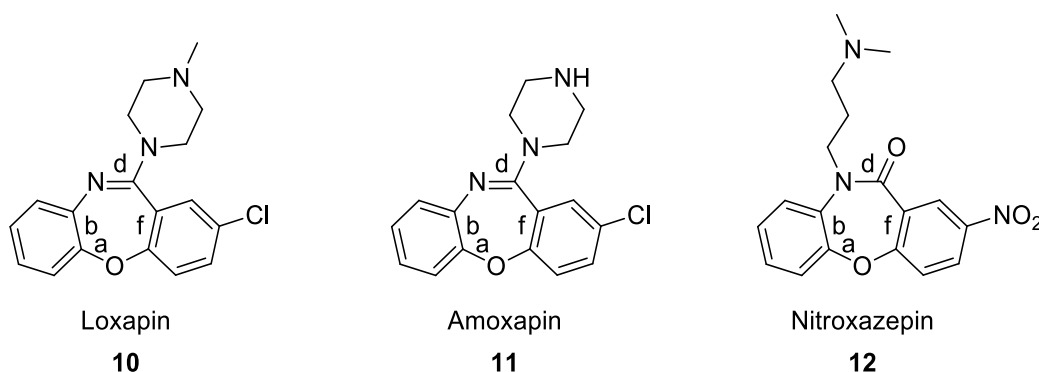


Obrázek 4. Struktura alkaloidů calvinu a epicalvinu.<sup>8</sup>

Oba alkaloidy jsou ve zmiňované tekutině obsaženy současně, ovšem v rozdílném zastoupení. Převažující formou je *cis*-kalvin, který je oproti svému druhému diastereoizomeru přibližně v poměru 9:1.<sup>7</sup>

## 2.2 Syntetické oxazepinové sloučeniny

Prvotní výzkum syntetických oxazepinových sloučenin byl směřován do oblasti psychiatrie, na základě kterého bylo vyvinuto několik dodnes používaných léčiv s dibenzoxazepinovou strukturou. Jedním, v psychiatrické praxi využívaným léčivem, je loxapin (derivát dibenzoxazepinu), jež je nejznámějším neuroleptikem první generace. Prvně byl uveden na trh v USA a nyní se v psychiatrii využívá prakticky po celém světě, a to už více než čtyřicet let. Řadí se do skupiny tricyklických antidepresiv a je účinný při léčbě schizofrenie či stavu mánie u bipolární poruchy.<sup>9</sup> Kromě toho, že loxapin má při léčbě těchto duševních onemocnění antipsychotický účinek, vykazuje současně i účinek sedativní, čehož se využívá při léčbě akutní agitovanosti, jež může schizofrenii či mánií doprovázet. Jedná se o specifickou hyperaktivitu, která může vyústit v agresi, jež ohrožuje pacienta i zdravotnický personál.<sup>10</sup>



**Obrázek 5.** Struktura dibenzoxazepinových farmak.

Výhodou použití antipsychotik před anxiolytiky, do kterých spadá velká část diazepinů, spočívá v uspokojivém antipsychotickém účinku a zároveň účinku sedativním při použití vyšších dávek na rozdíl od diazepinových sloučenin. Mechanismus působení léčiva loxapinu není ještě zcela objasněn, ovšem je zřejmé, že se jedná o antagonistu dopaminu a blokátor serotoninu 5-HT<sub>2</sub>. Předpokládá se, že loxapin zlepšuje psychotické stavy právě tím, že blokuje dopamin na postsynaptických receptorových místech v mozku.<sup>10, 11</sup>

Analogickým chemoterapeutikem s dibenzoxazepinovým skeletem užívaným v psychiatrické praxi je amoxapin, což je demetylovaný derivát loxapinu. Řadí se mezi heterocyklická antidepresiva druhé generace. Díky strukturní podobnosti si zachovává antipsychotické účinky loxapinu, jež jsou dány antagonistickým působením na dopaminové receptory. Kromě antipsychotického působení však vykazuje i antidepresivní účinky, což

umožňuje užívání tohoto léčiva u depresí psychotických pacientů. Amoxapin se mimo jiné taktéž používá jako sedativum.<sup>12</sup>

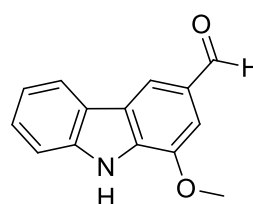
Dalším léčivem této strukturní řady je nitroxazepin, který byl uveden na trh v roce 1882 v Indii společností Ciba-Geigy (nyní Novartis) a nese obchodní název Sintamil. Jedná se o tricyklické antidepresivum (TCA), které je indikováno k léčbě deprese, avšak kromě toho se taky využívá k léčbě noční enurézy. Mechanismus působení nitroxazepinu spočívá v inhibici zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu a jeho výhodou jsou nižší anticholinergní vedlejší účinky.<sup>13</sup>

Vědcům z Indie se podařilo nasyntetizovat látky, ve kterých byly spojeny skelety benzoxazepinu a Murrayaninu, jež má karbazolovou strukturu, a který je přítomný v tradiční bylině indického původu, *Murraya koenigii* L. (indické kari), jež vykazuje široké spektrum farmakologických účinků.<sup>14</sup>



**Obrázek 6.** *Murraya koenigii* L.  
(indické kari).

15



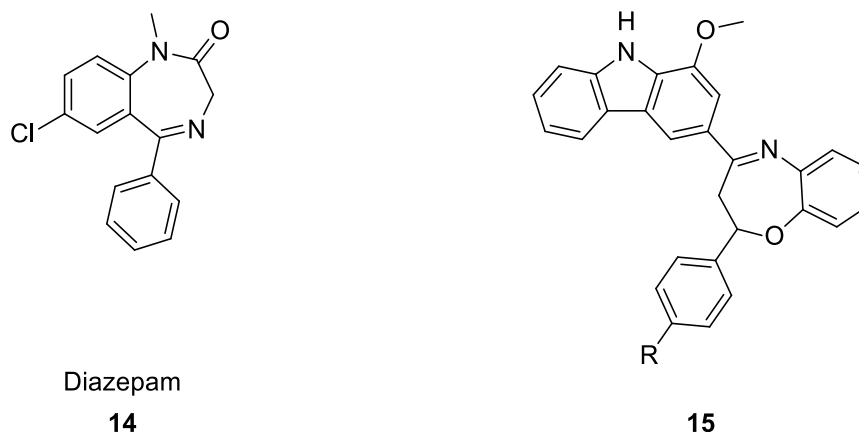
Murrayanin

13

**Obrázek 7.** Struktura Murrayaninu.

Vznikla tak skupina osmi 4-karbazoylbenzo[*b*][1,4]oxazepinů, u kterých byla zkoumána anxiolytická aktivita a hypnotický účinek hodnocením inhibičních aktivit lokomoce na švýcarských albínských krysách, které ve věku 5–6 týdnů vážily 150–250 g. Výsledky testů byly konfrontovány se známým léčivem diazepinové řady, diazepamem (**sloučenina 14**).<sup>16</sup>

Nejprve byly provedeny studie akutní toxicity a pro zkoumání inhibiční aktivity lokomoce byla podána dávka 30 mg / kg tělesné hmotnosti. Inhibiční aktivita byla zkoumána pomocí „aktivity cage“, kdy byla zaznamenávána bazální aktivita zvířete.<sup>16</sup>



**Obrázek 8.** Struktura 4-karbazoylbenzo[*b*][1,4]oxazepinů a referenčního diazepamu.<sup>17</sup>

**Tabulka 1.** Inhibice derivátů 4-karbazoylbenzo[*b*][1,4]oxazepinu.

Sloučenina	R	Inhibice po 10 min	Inhibice po 20 min
Diazepam	-	70,66	72,81
15a	2-F	40,25	43,90
15b	4-F	36,75	39,37
15c	2-I	49,37	52,19
15d	4-I	52,46	54,20
15e	4-Br	42,68	44,90
15f	2-CF <sub>3</sub>	39,59	43,24
15g	3,5-CF <sub>3</sub>	42,28	45,61
15h	2,4-Cl, 5-F	38,61	40,03

Všechny syntetizované sloučeniny prokázaly značný inhibiční účinek na lokomoci, avšak žádná ze sloučenin nepředstavovala vyšší farmakologickou aktivitu než standardní látka diazepam. Nejvyšší lokomoční inhibici vykazovala sloučenina obsahující 4-jodový substituent, látka 3d, čímž si vysloužila naději stát se novým potenciálním léčivem proti úzkosti.<sup>16</sup>

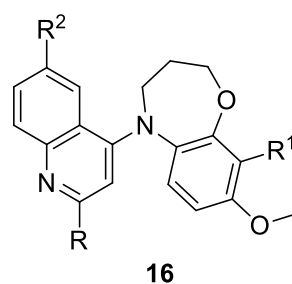
Mimo jiné výše zmíněné sledování účinků oxazepinových sloučenin, je taktéž věnována pozornost jejich vlivu na různé typy onkologických onemocnění. Několik oxazepinových derivátů bylo testováno *in vitro* na různých buněčných liniích s cílem zjištění protirakovinných účinků, minimálních inhibičních koncentrací a mechanismu jejich působení.



Přehled zmíněných buněčných linií:

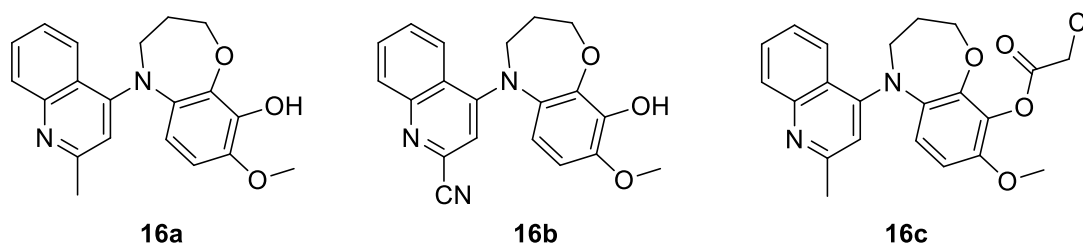
- HCT116 – karcinom tlustého střeva
- U87 – buněčná linie kmenových buněk glioblastomu
- A549 – karcinom plic (alveolární)
- MCF7 – karcinom prsu
- K562 – chronická myeloidní leukemie
- HL60 – buněčná linie promyelocytární leukémie
- Huh7 – karcinom jater
- MGC-803 – lidský karcinom žaludku
- T47D – karcinom prsu

Inhibiční účinky vůči prvním pěti zmíněným buněčným liniím byly zjištěny u derivátů 5-(chinolin-4-yl)benzo[*b*][1,4]oxazepinů (**Obrázek 10**).<sup>18</sup>



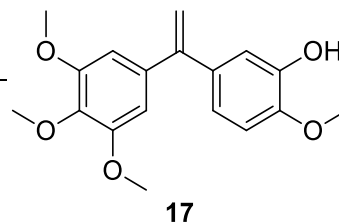
**Obrázek 9.** Struktura 5-(chinolin-4-yl)benzo[*b*][1,4]oxazepinu.

Mechanismus účinku působení těchto derivátů spočívá v inhibici vzniku tubulinu v buňce, čímž u testovaných zhoubných buněčných linií dojde k zastavení buněčného cyklu. Obzvláště významnou biologickou aktivitu vykazují tři sloučeniny (**Obrázek 11**), jejichž cytotoxicita uváděna v nM koncentraci vůči zmíněným buněčným liniím je uvedena na **Obrázku 12** spolu s referenční látkou, kterou byla **sloučenina 17** s popisem iso-CA-4.<sup>18</sup>



**Obrázek 10.** Biologicky aktivní deriváty 5-(chinolin-4-yl)benzo[*b*][1,4]oxazepinu vůči buněčným liniím.

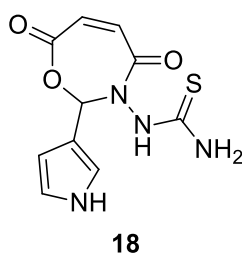
Sloučenina	Cytotoxicita, IC 50 [nM]				
	Buněčné linie				
	U87	A549	MCF7	K562	HCT116
iso-CA-4	7,8±0,06	8,2±0,7	3±0,2	1±0,1	2,3±0,2
16a	1,27±0,40	9,64±0,65	4,5±0,3	3,1±0,21	8±0,01
16b	0,24±0,11	2,33±0,71	32±3	0,94±0,01	7±0,05
16c	2,82±0,49	3,17±0,10	30±2	3,25±0,02	0,91±0,04



**Obrázek 11.** Cytotoxicita derivátů 5-(chinolin-4-yl)benzo[*b*][1,4]oxazepinu.

Je-li na výsledky inhibičních aktivit pohlíženo z komplexního hlediska, tak je nutné konstatovat, že koncentrace sloučeniny **16a** nezbytná pro inhibici růstu zhoubných buněk je u jednotlivých typů relativně konstantní a nedochází k výraznějším výkyvům, jak je tomu u ostatních dvou derivátů a současně má velmi podobné výsledky jako standardní látka iso CA-4. Z tohoto důvodu se ukázal derivát **16a** jako nejvíce vhodný kandidát pro další bližší screening.<sup>18</sup>

Další sloučeninou, jež vykazuje protirakovinné účinky proti buněčné linii HCT116, karcinomu tlustého střeva, je 1,3-oxazepin-3-indolylový derivát thiomocoviny. Tato sloučenina vykazuje významnou cytotoxicitu již při  $IC_{50} = 13,2 \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$  vůči zmíněné buněčné linii.<sup>19</sup>

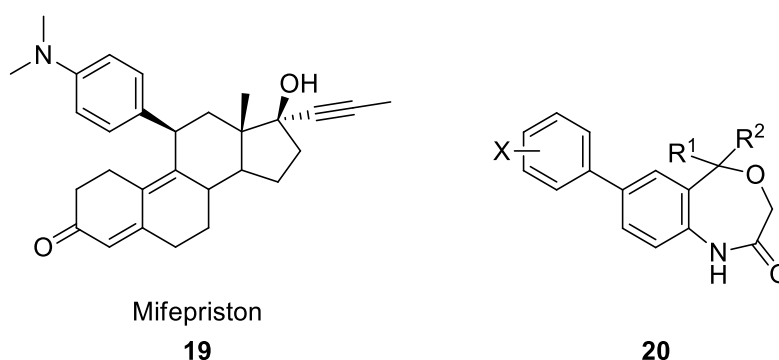


**Obrázek 12.** Struktura 1,3-oxazepin-3-indolylového derivátu thiomocoviny.

Skupina níže zmíněných sloučenin se může uplatňovat jako nesteroidní progesteronový modulátor. Obecně se modulátory volí dle požadovaného účinku, zda působí agonisticky či antagonisticky na zmíněný hormon progesteron. Příkladem steroidního antagonisty progesteronu je léčivo Mifepriston (**sloučenina 19**), který byl schválen v použití pro ukončení gravidity, využívá se jeho antagonistického působení, jelikož hormon progesteron je zásadním hormonem jak v počátečním, tak pokročilém stádiu těhotenství. Dále se toto léčivo a jeho analoga využívají při hormonální léčbě děložních myomů či

decidualizaci dělohy při endometrióze. Za účelem studia protirakovinných účinků na buněčnou linii rakoviny prsu T-47D byly syntetizovány 7-arylbenzo[1,4]oxazepin-2-ony (**sloučenina 20**) a hodnoceny jako modulátory nesteroidního progesteronového receptoru.<sup>20</sup>

Vztah strukturní aktivity 7-arylbenzo[1,4]oxazepinonů byl zkoumán za použití testu alkalické fosfatázy na buňkách T47D. Řada 7-arylbenzo [1,4]oxazepinonů, jako jsou **20a** a **20c**, prokázala dobrou *in vitro* účinnost (IC<sub>50</sub> 10–30 nM) a selektivitu, která je více než stonásobná oproti jiným steroidním receptorům.<sup>20</sup>



**Obrázek 13.** Inhibiční koncentrace 7-arylbenzo[1,4]oxazepinonových derivátů na alkalickou fosfatázu.

**Tabulka 2.** Výsledky testu alkalické fosfatázy na deriváty **20**.

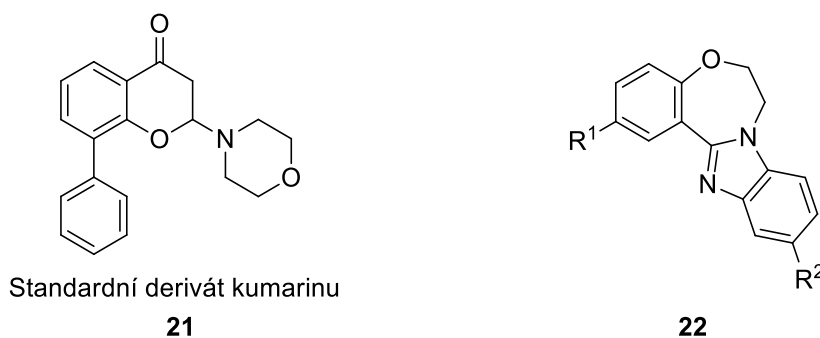
Sloučenina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	T47D IC <sub>50</sub> alkalická fosfatáza [nM]
20a	Me	Me	3-CN, 5-F	25
20b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Fur-2-yl	3-CN, 5-F	11,8
20c	Fur-2-yl	Fur-2-yl	3-CN, 5-F	13,3

V *in vivo* modelu decidualizace dělohy potkanů s ovariektomií byly aktivní **sloučeniny 20a** a **20b** a to při dávce 3 mg/kg prostřednictvím orálního podání.<sup>20</sup>

Čínskými autory syntetizované 6,7-dihydrobenzo[*f*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazepinové deriváty nachází své potenciální uplatnění jako inhibitory PI3K $\alpha$  – fosfatidylinositol-3-kinázy.<sup>21</sup> PI3K $\alpha$  je enzym, který se řadí do skupiny kináz a jeho funkcí je produkce fosfatidylinositidů, které se podílí na regulaci množství dějů v buňkách.<sup>22</sup> Tento

enzym je součástí PI3K/Akt/mTOR, tedy intracelulární signální dráhy, která se uplatňuje při regulaci buněčného cyklu. V případě poruch této dráhy či jejích komponent, mohou vznikat nádorová bujení, a proto je tendence syntetizovat látky nové, jež by vykazovaly inhibiční účinky vůči tomuto enzymu.<sup>21</sup>

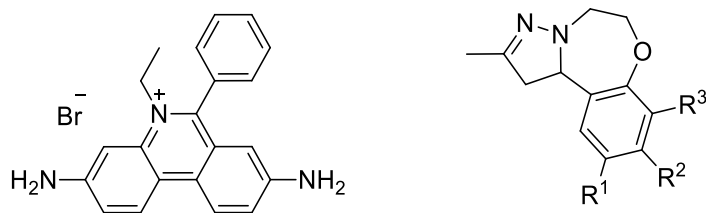
Syntetizované oxazepinové deriváty byly testovány na čtyřech zhoubných buněčných liniích (HCT-116, A549, Huh7 a HL60), přičemž byla zkoumána jejich enzymatická aktivita pomocí testu kompetitivní fluorescenční polarizační kinázové aktivity.<sup>21</sup> Bylo zjištěno, že všech 28 testovaných sloučenin vykazovalo selektivitu pro PI3K $\alpha$  a současně značná část z nich vykazovala výrazně lepší antiproliferační aktivitu než standardní derivát kumarinu (**sloučenina 21**).<sup>21</sup> Dokonce 10 sloučenin, jež jsou uvedeny v tabulce (**Obrázek 15**), mělo vůči všem sledovaným buněčným liniím hodnotu  $IC_{50} \leq 10,0 \mu M$ . Největší aktivitou se pyšnila sloučenina **22i**, která by mohla být, splňovala-li by samozřejmě celou řadu kritérií v nutných pro registraci nového léčiva, novým selektivním inhibitorem PI3K $\alpha$  a tím tak pomáhat v boji s rakovinou různých částí lidského těla.<sup>21</sup>



Sloučenina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> [μM]			
			HTC-116	A549	Huh-7	HL60
Standard 21	-	-	51,8±4,76	82,32±7,61	67,18±6,54	18,43±1,43
22a	Me	Me	0.59 ± 0.04	0.61 ± 0.06	0.67 ± 0.05	0.58 ± 0.04
22b	Me	F	2.46 ± 0.28	2.85 ± 0.31	3.86 ± 0.40	4.56 ± 0.47
22c	Cl	F	1.83 ± 0.19	1.71 ± 0.21	1.35 ± 0.12	1.89 ± 0.13
22d	Br	F	0.74 ± 0.05	0.70 ± 0.04	0.74 ± 0.06	0.78 ± 0.05
22e	Cl	Cl	0.52 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.53 ± 0.03
22f	Br	Cl	0.12 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.15 ± 0.01
22g	Me	Br	7.38 ± 0.71	7.88 ± 0.73	4.91 ± 4.12	7.68 ± 0.78
22h	Br	Br	0.47 ± 0.05	0.48 ± 0.03	0.51 ± 0.04	0.47 ± 0.04
22i	Me	NO <sub>2</sub>	0,08±0,006	0,11±0,01	0,12±0,007	0,10±0,006
22j	Me	CF <sub>3</sub>	4.45 ± 0.44	4.95 ± 0.47	6.47 ± 0.61	4.86 ± 0.44

**Obrázek 14.** Antiproliferační aktivita derivátů **22**.

Dalšími zástupci sloučenin, jež vykazují protinádorovou aktivitu, ovšem založenou na inhibici enzymu telomerázy, jsou deriváty pyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepinu, jejichž struktury byly cíleně navrženy na základě znalosti struktury aktivního místa tohoto enzymu.<sup>23</sup> Telomeráza je katalytický enzym, který je možné nalézt pouze ve zhoubných buňkách, ve zdravých nikoli. Při dělení mateřské buňky na buňku dceřinou u zdravých buněk dochází při každém nastávajícím dělení ke zkracování telomer (koncových chromozomů), což je důsledek, proč zdravé buňky po určitém počtu dělení zanikají. U nádorových buněk ke zkracování telomer nedochází právě díky enzymu telomeráze, která zkracování zabraňuje. To je důvod, proč se nádorová buňka neustále dělí a nezanikne, jako buňky zdravé.<sup>24</sup> Za účelem zjištění inhibiční aktivity vůči telomeráze byly sloučeniny testovány na buněčné linii MGC-803 a výsledky porovnány s referenční látkou ethidium bromidem (sloučenina 23).<sup>23</sup>



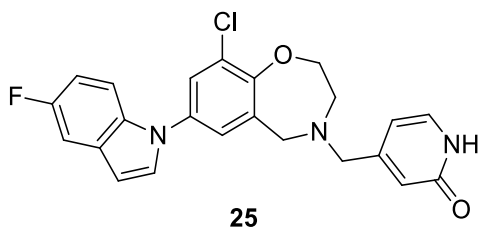
Standardní látka ethidium bromid

	23		24	
Sloučenina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> [μM]
24a	Br	H	Br	0,78±0,22
24b	Cl	H	H	1,71±0,51
24c	H	H	OMe	10,82±1,32
24d	F <sub>3</sub> C	H	H	0,78±0,25
24e	H	NO <sub>2</sub>	H	3,14±1,07
24f	H	Me	H	21,9±2,07
24g	H	H	F	2,11±0,87
24h	H	H	H	14,80±1,01
Ethidium bromid				2,39±0,12

Obrázek 15. Inhibiční aktivita derivátů 24 vůči enzymu telomeráze.

Výsledky z testů ukázaly, že některé sloučeniny vykazovaly silnou inhibiční aktivitu vůči telomeráze a sloučeniny 24a, 24b, 24d a 24g vykazovaly dokonce inhibici silnější než samotný ethidium bromid.<sup>23</sup>

Rozlišné využití nachází oxazepinové sloučeniny také v léčbě Alzheimerovy choroby, na jejíž vznik má pravděpodobně vliv hromadění amyloid-beta ( $A\beta$ ) plaků,<sup>25</sup> což jsou vláknité agregáty bílkovinného charakteru, které byly nalezeny v mozku pacientů.<sup>26</sup> Přesná příčina neurodegenerace však není ještě zcela známá a je stále předmětem diskuse. Avšak je pravděpodobné, že hromadění ( $A\beta$ ) plaků přispívá k onemocnění, jelikož agregovaný ( $A\beta$ ) plak je pro neurony přímo toxický a způsobuje jejich rozpad. Existuje několik studií, které dokazují, že mikroglie jsou schopny odstranit ( $A\beta$ ) plaky mechanismem fagocytózy, avšak při této činnosti dochází k uvolňování protizánětlivých cytokinů, a superoxid radikálů, a tak vzniká silná protizánětlivá reakce, která má za následek oxidační poškození a neurotoxicitu. S postupující nemocí však ztrácí mikroglie svoji funkci, jelikož je jejich aktivita inhibována prostaglandinovým receptorem EP2 ( $PGE_2$ ), a tak převažuje účinek negativní ve formě tvorby zmíněných škodlivých látek nad prospěšnou fagocytózou. Z tohoto důvodu je vyvolán zájem o hledání sloučenin, které by inhibicí mikroglíí bránily.<sup>25</sup> Během screeningů potenciálních inhibitorů EP2 receptoru byla nalezena molekula s oxazepinovým skeletem (**sloučenina 25**), která vykazovala vysokou selektivitu vůči EP2 napříč lidskými, myšimi a potkaními prostaglandinovými receptory, vysokou propustnost CNS a tím pádem i schopnost zvýšit makrofágem zprostředkovanou fagocytózu ( $A\beta$ ) plaků.<sup>25</sup>



**Obrázek 16.** Struktura potenciálního inhibitoru EP2 receptoru.

Jedná se tak o první příklad antagonisty EP2 receptorů, který vyvolává zvýšení fagocytózy ( $A\beta$ ) plaků obdobným způsobem, jako mikroglie.<sup>25</sup>

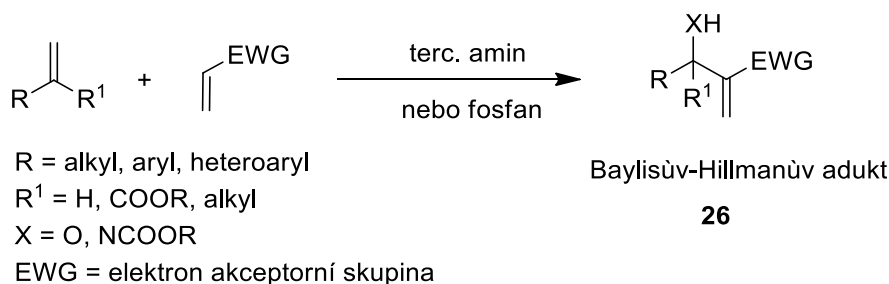
### 3 SYNTÉZA OXAZEPINOVÝCH SLOUČENIN

Existuje několik postupů, jak získat 1,4-oxazepiny či jejich deriváty. Jedním z těchto přístupů, je využití Baylisových–Hillmanových aduktů jakožto důležitých intermediátů pro syntézu 1,4-oxazepinového motivu.<sup>27</sup>

#### 3.1 Baylisova-Hillmanova reakce

Baylisovy–Hillmanovy adukty se obecně používají jako výchozí látky pro syntézu různých karbocyklických nebo heterocyklických sloučenin. V literatuře často zkracované jako BH adukty jsou z chemického hlediska sloučeniny, které mají ve své struktuře různé reaktivní funkční skupiny, jako je např. násobná vazba či hydroxylová skupina a v jejich těsné blízkosti je navázána funkční skupina přitahující elektrony.<sup>27</sup>

Baylisova-Hillmanova reakce se tak stala jednou z nejelegantnějších a nejrychleji se rozvíjejících metod. Poprvé byla představena v roce 1968 vědcem Moritou, a o čtyři roky později tuto reakci zopakovali Baylis a Hillman. Obě výzkumné skupiny do reakce použili rozdílné katalyzátory. Morita, který popisovanou reakci pozoroval a popsal jako první, použil jako katalyzátor fosfan a pánové Baylis a Hillman naopak použili terciární amin. Jelikož fosfan je toxický plyn, dostala reakce název po autorech úspěšně používajících neškodlivé terciální aminy.<sup>28 27</sup>



**Schéma 1.** Baylisova-Hillmanova reakce.

#### Předpokládaný mechanismus

Jedná se o třístupňový proces, kdy v prvním kroku dochází k nukleofilní adici mezi terciárním aminem a alkenem **27** (akrylátem), následně k reakci mezi alfa polohou aktivovaných alkenů **28**, kterými může být například ethyl, methylakrylát, akrylonitril či methylvinylketon a sp<sup>2</sup> uhlíkem aldehydu či iminu za vzniku vazby mezi uhlíky

(Sloučenina 29). V kroku třetím pak dochází k eliminaci terciárního aminu za vzniku BH aduktu 30.<sup>28</sup>

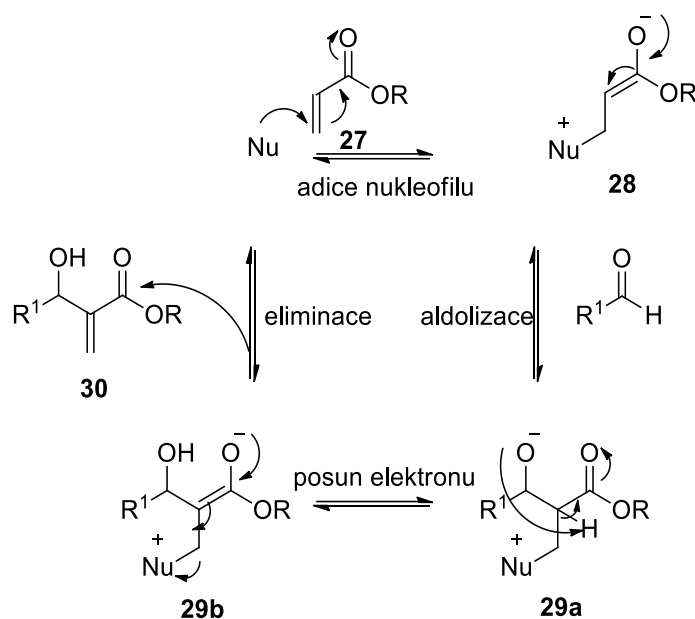


Schéma 2. Předpokládaný mechanismus BH reakce.

Konkrétní příklad využití BH aduktů k syntéze sedmičlenného 1,4-oxazepinového kruhu je možné představit na příkladu třístupňové reakce, kdy byl v prvním kroku BH reakcí aldehydu 31 s methyl-akrylátem za bazické katalýzy 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (DABCO), následovanou acetylací výsledných allylalkoholů acetylchloridem, připraven acylovaný adukt 32. Ten následně nukleofilní substitucí s  $\alpha$ -aminoalkoholy 33, výhradně mechanismem  $S_N2$ , poskytuje estery 34, které je možné po jejich alkalické hydrolyze v posledním kroku Steglichovou reakcí karboxylové kyseliny s dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) za přítomnosti *N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP) převést na deriváty 1,4-oxazepin-7-onu 35.<sup>29</sup>



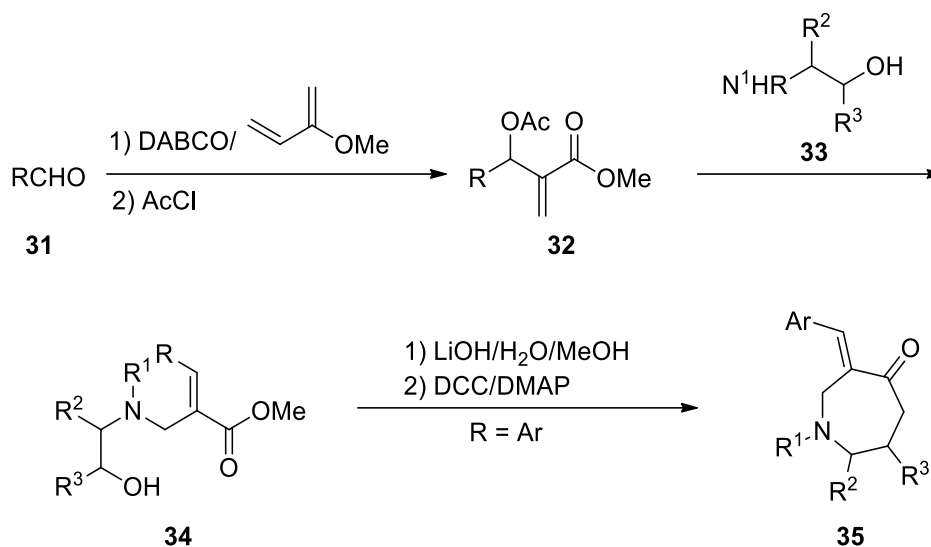
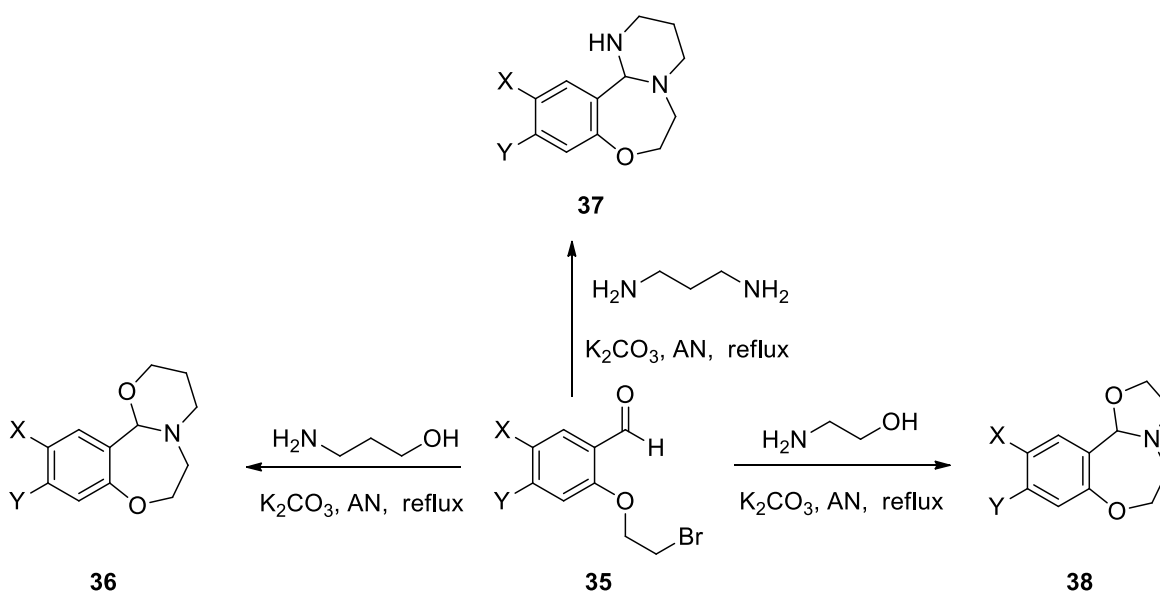


Schéma 3. Konkrétní příklad BH reakce.

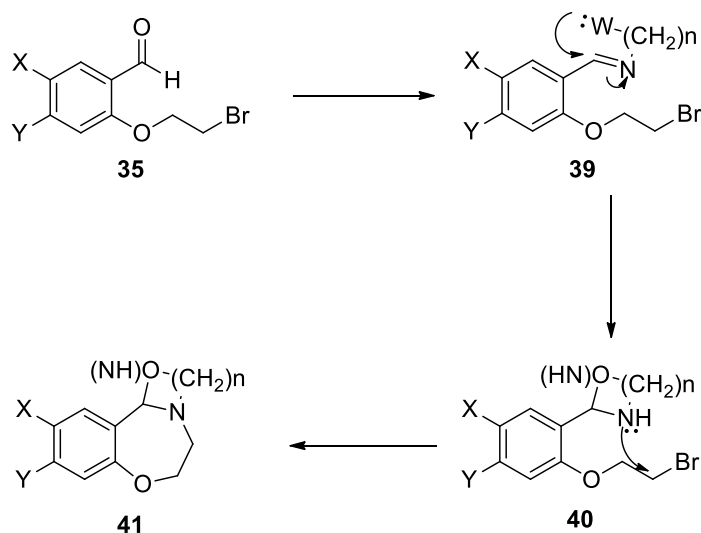
### 3.2 Kondenzační reakce

Jako další příklad tvorby oxazepinového kruhu lze demonstrovat na jednostupňové syntéze tricyklických oxazino-, oxazolo- a pyrimidobenzoxazepinů, které byly připraveny kondenzací 2-(2-bromethoxy)-4,5-disubstituovaného benzaldehydu s 3-aminopropanolem, s 2-aminoethanolem respektive s 1,3-diaminopropanem ve vřoucím acetonitrilu v přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného jako báze.<sup>30</sup>

Schéma 4. Kondenzační reakce s využitím K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

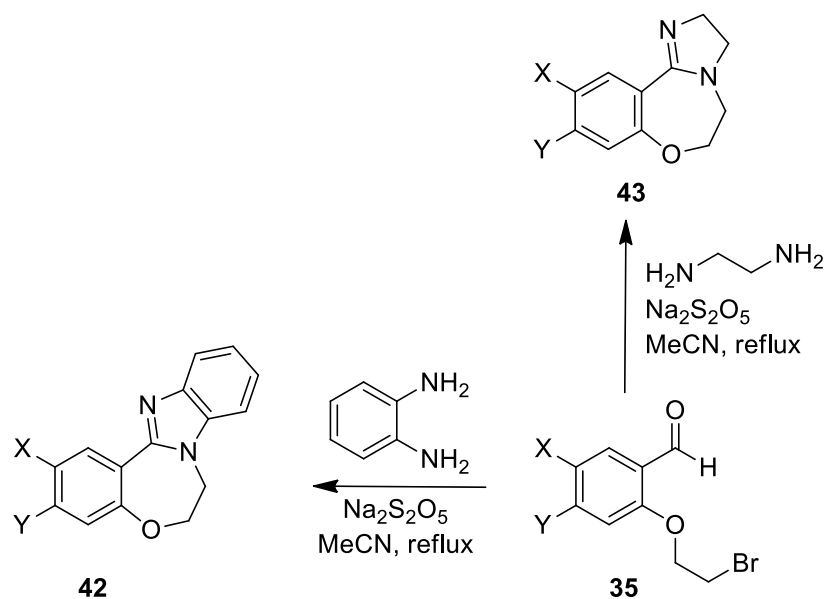
**Předpokládaný mechanismus:**

Počátečním krokem je v podstatě adice aminoskupiny reaktantu na oxoskupinu benzaldehydu doprovázenou spontánní dehydratací za vzniku iminu **39**, který následně nukleofilním atakem primární hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny, jak je znázorněno na **Schématu 5**, vzniká reaktivní meziproduct **40**. Ten intramolekulární nukleofilní substituční reakcí mezi cyklickým sekundárním aminem a alkylbromidem poskytuje po odštěpení molekuly bromovodíku tricyklickou molekulu s [1,4]-benzoxazepinovým kruhem (**sloučenina 41**).<sup>30</sup>



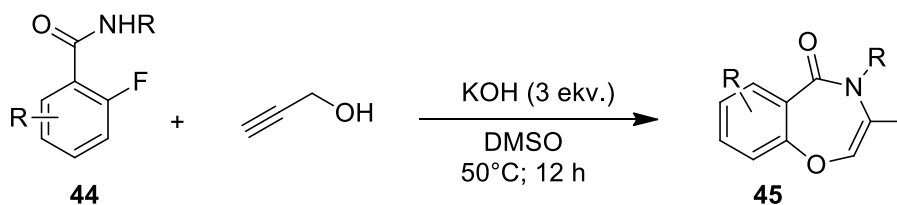
**Schéma 5.** Předpokládaný mechanismus kondenzační reakce.

Titíž autoři taktéž představili možnost přípravy dusíkatých analogů výše uvedeným látkám s využitím stejné výchozí látky a 1,2-diaminu v prostředí vroucího acetonitrilu a disiřičitanu sodného jako báze.<sup>31</sup>



**Schéma 6.** Kondenzační reakce s využitím  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ .

Dalším příkladem, jak získat 1,4-oxazepinové deriváty, je reakce amidu halogenem substituované benzoové kyseliny s prop-2-yn-1-olem v DMSO s 3 trojnásobným nadbytkem KOH. Reakce probíhala prvních 12 h při 30 °C a z důvodu nízké reaktivity byla teplota po dobu dalších 12 hodin zvýšena na 50°C.<sup>32</sup>

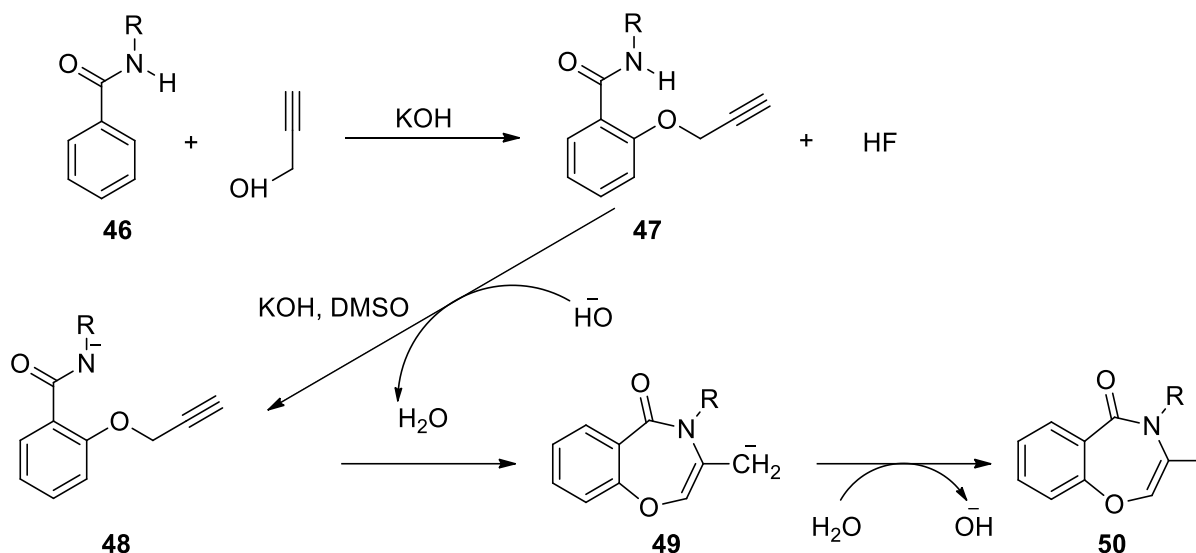


**Schéma 7.** Reakce amidu halogenem substituované benzoové kyseliny s prop-2-yn-1-olem.

### Předpokládaný mechanismus

Autoři předpokládají, že reakcí amidu **46** s propargylalkoholem vzniká mechanismem nukleofilní substituce  $\text{S}_{\text{N}}1$  2-[(2-prop-2ynyl)oxy]benzamid **47**, ze kterého díky nadbytku báze se odtrhne proton z atomu dusíku amidové skupiny. Takto vzniklý anion nukleofilně napadá více elektrondeficitní atom uhlíku trojné vazby, tím dochází k intramolekulární cyklizaci za tvorby 1,4-oxazepin-5-onu **49**. Zmiňované reakce byly doprovázeny tvorbou odpovídajících sloučenin **50**, jejichž vznik pravděpodobně souvisí se schopností

propynových derivátů v bazickém prostředí isomerizovat na deriváty allenu (prop-1,2-dienu), které následně interagují, jak je uvedeno ve **Schématu 8**, s amidovou skupinou.<sup>32</sup>



**Schéma 8.** Předpokládaný mechanismus reakce amidu halogenem substituované benzoové kyseliny s prop-2-yn-1-olem.

Obdobným způsobem, využitím intramolekulární interakce  $\pi$ -elektronů oxoskupiny s  $\pi$ -elektrony alkynové části  $\alpha$ -halogenketonu **52**, je možné syntetizovat 6-chlor-2-methylen-2,3-dihydro-1,4-oxazepiny **53**. Tyto látky byly připraveny dvoustupňovým procesem, to je radikálovou chlorací výchozího enaminonu **51** *N*-chlorsukcinimidem následovanou cyklizací vyvolanou chloridem zinečnatým, anebo metodou „one pot“, kdy obě dříve popsané reakce probíhají současně v jedné reakční nádobě. Lepší výtěžek však poskytuje reakce „one-pot two-step“, kdy byla nejprve izolována sloučenina **52** s výtěžkem 85 %, která byla následně podrobena cyklizaci za vzniku sloučeniny **53** s výtěžkem 49 %, přičemž obě reakce probíhaly v AN, oproti one-pot syntéze, která poskytuje výtěžky daleko nižší (12 % AN, 42 % CHCl<sub>3</sub>)

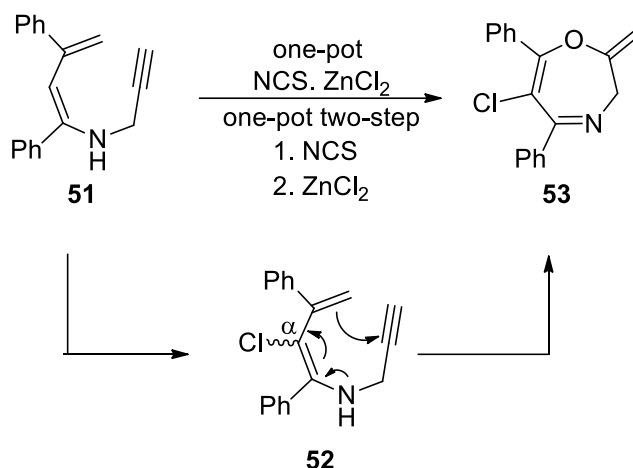


Schéma 9. Syntéza 6-chlor-2-methylen-2,3-dihydro-1,4-oxazepinů.

### 3.3 Ugiho reakce

Pro syntézu biologicky významných oxazepin-chinazolinonových derivátů je známý jeden efektivní přístup, který se inspiroval čtyřsložkovou Ugiho reakcí (U-4CR), při které dochází ke vzájemné kondenzaci aldehydu nebo ketonu, aminu, isonitrilu a karboxylové kyseliny za vzniku  $\alpha$ -acylaminokarboxamidu (Ugiho aduktu), který je následně konvergován na požadovaný heterocykl.<sup>33</sup>

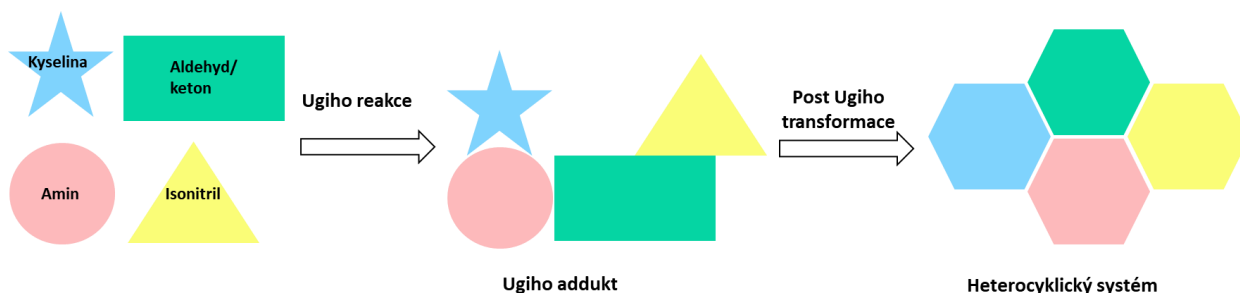
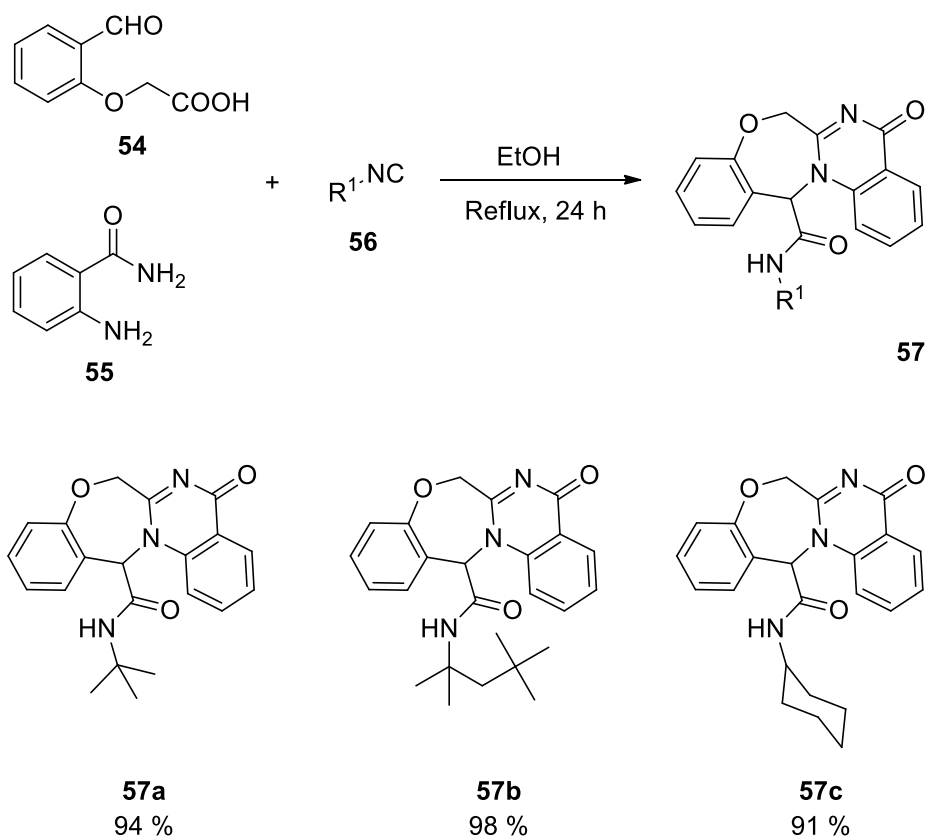


Schéma 10. Schématické zobrazení Ugiho reakce.

V této studii autoři ponechali stejný typ a počet funkčních skupin ( $-\text{CHO}$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{COOH}$ ) účastnících se Ugiho reakce, ovšem vázaných ke třem sloučeninám. Konkrétně byla ponechána reagovat bifunkční kyselina 2-(2-formylfenoxy)octová (**sloučenina 54**) s 2-aminobenzamidem (**sloučenina 55**) a s deriváty isokyanidu (**sloučenina 56**) ve vřoucím ethanolovém roztoku. Tímto způsobem bylo připraveno několik derivátů oxazepin-

chinazolinonových sloučenin, z nichž několik příkladů získaných ve vysokých výtěžcích je součástí **Schématu 11**.<sup>34</sup>



**Schéma 11.** Konkrétní případ Ugiho reakce.

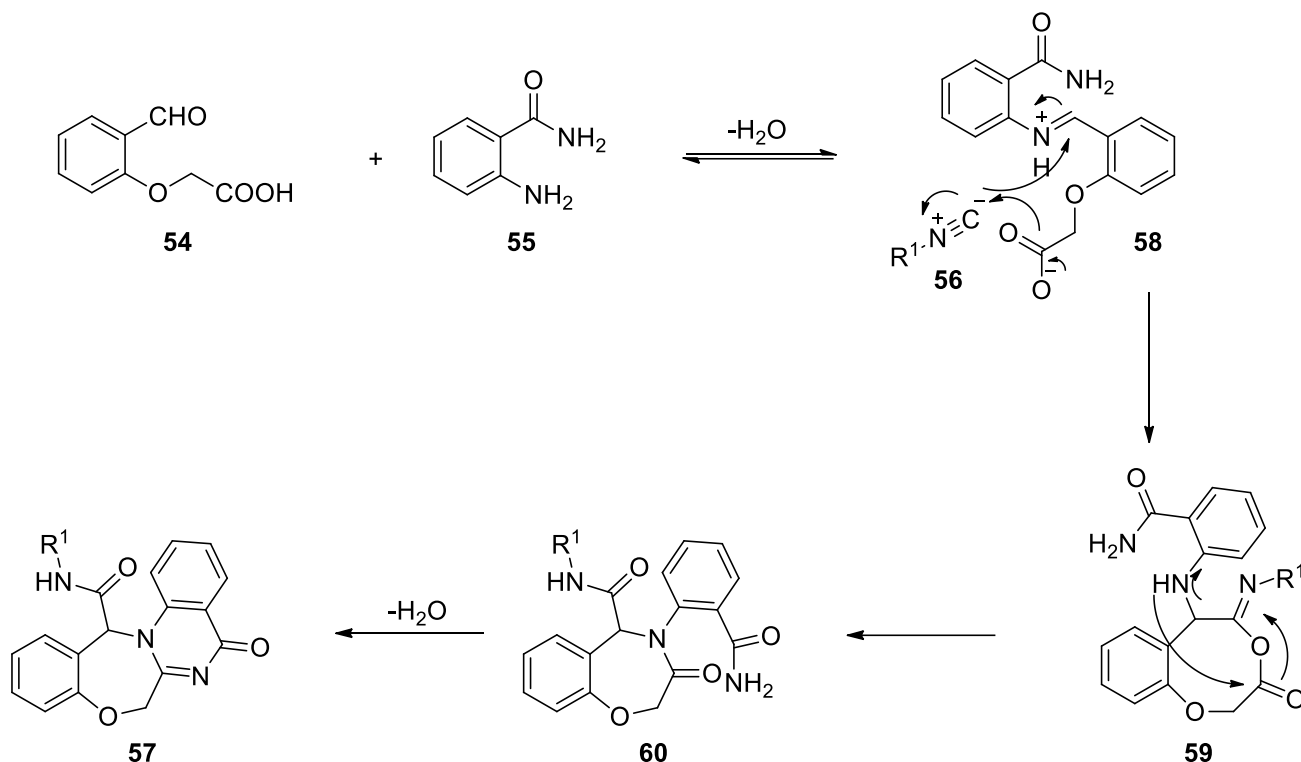
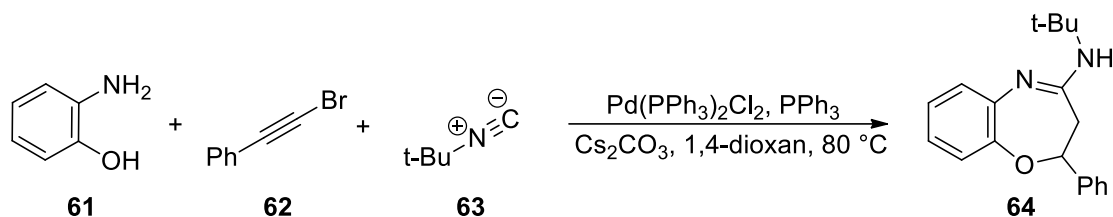


Schéma 12. Předpokládaný mechanismus.

**Předpokládaný mechanismus:**

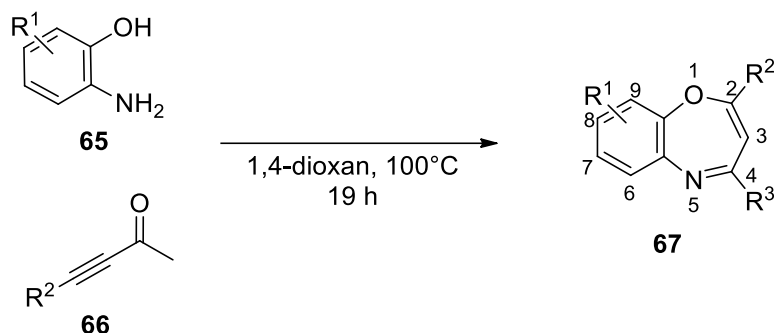
Předpokládá se, že počátečním krokem v této reakci je nukleofilní atak aminu **55** na formylovou skupinu poskytující iminiový meziprodukt **58**. Poté nastává adice atomu uhlíku isokyanidu **56** na iminiovou skupinu následovanou adicí karboxylátového iontu na uhlíkový atom nitrilového iontu, což vede k tvorbě aduktu **59**, který podléhá intramolekulární acylaci, známé jako Mummův přesmyk, za vzniku Ugiho aduktu **60**. Nakonec podstoupí Ugiho adukt **60** cyklokondenzaci za vzniku oxazepin-chinazolinových produktů **57**.<sup>34</sup>

Do skupiny multikomponentových reakcí směřujících k poměrně jednoduchým 4-aminobenz[*b*][1,4]oxazepinům je možné taktéž zařadit syntetickou metodu, ve které jako reagenty vystupují deriváty aminofenolu, bromalkynů a isokyanidů. Je-li jejich vzájemná interakce doprovázena palladiovým katalyzátorem, konkrétně bis(trifenylofosfin)palladium chloridem, je možné z reakce získat očekávané produkty ve velmi vysokých výtěžcích pohybujících se okolo hranice 90 %. Jako konkrétní příklad lze uvést reakci acetonitrilového roztoku 2-aminofenolu **61**, fenylethynylbromidu **62** a *tert*-butylisokyanidu (*t*-Bu) **63** za zvýšené teploty a v přítomnosti Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a Pd-katalyzátoru.<sup>35</sup>



**Schéma 13.** Syntéza 4-aminobenz[*b*][1,4]oxazepinů z aminofenolu, fenylethynylbromidu a *tert*-butylisokyanidu.

Bylo také objeveno, že stavbu stejného skeletu, to je struktury benzo[*b*][1,4]oxazepinů, lze provést několikahodinovým varem derivátů 2-aminofenolu **65** a alkynylonu **66** v dioxanu. Jak vyplývá z tabulky **Schématu 14**, byla touto metodou připravena ve výborných výtěžcích 73–81 % celá řada derivátů **67**.<sup>36</sup>



Sloučenina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Výtěžek [%]
67a	8-Me	Ph	4-Me	81
67b	7-Me	Ph	4-Me	79
67c	-	Ph	4-Me	77
67d	-	<i>o</i> -tolyl	4-Me	78
67e	-	<i>m</i> -tolyl	4-Me	75
67f	-	<i>p</i> -tolyl	4-Me	73

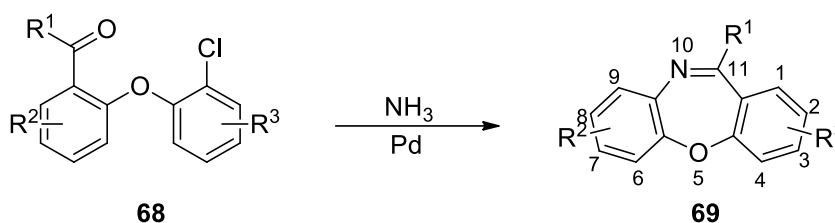
**Schéma 14.** Syntéza 4-aminobenz[*b*][1,4]oxazepinů z derivátů 2-aminofenolu a alkynonů.

### 3.4 Syntéza dibenzoxazepinů

Jeden z mnoha přístupů, jak získat dibenzoxazepiny, tedy sloučeniny, jež mají podobnou strukturu antipsychotika loxapinu a jeho derivátům, je syntéza publikována v roce 2011 Tselikhovskiy a Buchwaldem, kteří představili účinný jednostupňový postup palladiem katalyzované reakce 1-(2-(2-chlorfenoxy)fenyl)ethanonů **68** s amoniakem v přítomnosti *tert*-butanolátu sodného jako silné báze (**Schéma 15**). Tato syntéza prováděná při teplotě



kolem 80 °C během 5 h poskytla deriváty **69** s vysokými výtěžky 69–94 %. Nevýhodou této metody je použití poměrně drahých a speciálních katalyzátorů, tris(dibenzylideneaceton)dipalladia ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) a fosfinového katalyzátoru *t*-BuDavePhos.<sup>37</sup>



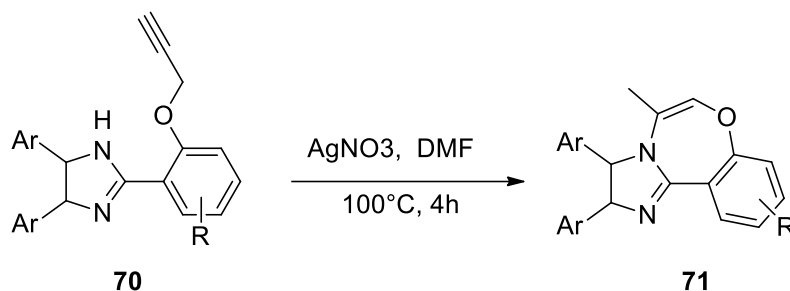
**Schéma 15.** Palladiem katalyzovaná syntéza dibenzoxazepinů.

Reakce byla prováděna pod inertním plynem, konkrétně argonem, kdy byl ponechán reagovat 1 mmol výchozí látky 1-(2-(2-chlorfenoxy)fenyl)ethan-1-on (**sloučenina 68**) s 0,5M roztokem  $\text{NH}_3$ , v 1,4-dioxanu za přítomnosti NaOt-Bu jakožto báze a za katalýzy tris(dibenzylideneaceton)dipalladia a fosfinového katalyzátoru L3 *t*-BuDavePhos. Reakce probíhala při teplotě 85 °C po dobu 2–5 hodin v závislosti na derivátu. Konkrétní výtěžky jsou uvedeny níže v tabulce.<sup>37</sup>

**Tabulka 3.** Charakteristika sloučenin.

Sloučenina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Výtěžek [%]
69a	Ph	-	-	71
69b	Ph	7-F <sub>3</sub> C	-	94
69c	Ph	7-F <sub>3</sub> CO	-	80
69d	Ph	-	3-OMe	77
69e	Ph	7-F <sub>3</sub> C	3-OMe	69
69f	Ph	8-F	-	87

V poslední době vědci vyvinuli mnoho dalších účinných metod pro přístup k dibenzoxazepinům. Byla například provedena intramolekulární hydroaminace substituovaného imidazolu v DMF, jež vedla k syntéze benzo[*ff*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazepinů se středními výtěžky uvedenými ve **Schématu 16**.<sup>38</sup>



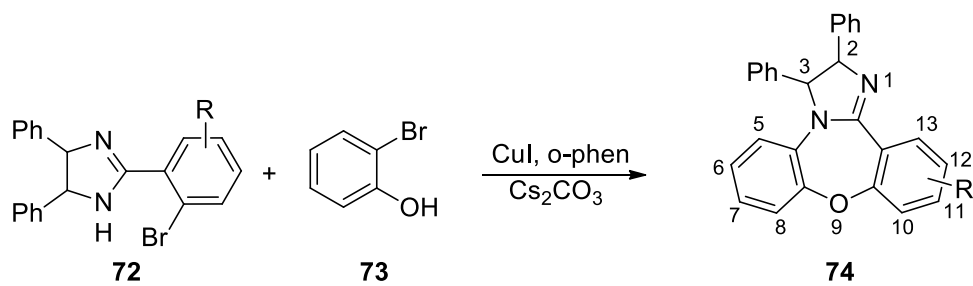
Sloučenina	Ar	R	Výtěžek [%]
71a	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	H	70
71b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10-Br	65
71c	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	8-MeO	62
71d	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	68
71e	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10-Br	61
71f	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-MeO	58
71g	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	62
71h	4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10-Br	56

**Schéma 16.** Intramolekulární hydroaminace substituovaného imidazolu vedoucí k benzo[*f*]imidazo [1,2-*d*][1,4]oxazepinům.

### 3.5 Ullmannova kopulační reakce

Dalším možným syntetickým přístupem je dvojitá Ullmannova kopulační reakce, při které dochází obecně k přeměně arylhalogenidů na odpovídající aminy, nitrily, ethery nebo thioethery. Tento typ reakce, jež je v horkých směsích katalyzována mědí, vyvinul Fritzer Ullmann a Irma Goldbergová. Při pozdějších modifikacích této metody bylo zjištěno, že přidáním relativně levných ligandů do reakce, jako jsou diaminy, aminoalkoholy, diketony či dioly, výrazně narůstá reaktivita a selektivita celého systému.<sup>39</sup>

Příklad Ullmannovy kopulační reakce popsali vědci z Jiangsu Normal University. Probíhá mezi substituovanými imidazoly a 2-bromfenoly v DMF a v přítomnosti Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jakožto báze. Tato reakce katalyzovaná měďným iontem v přítomnosti ligandu *o*-fenanthrolinu (*o*-phen) poskytuje efektivní způsob syntézy derivátů dibenzo[*b,f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazepinu ve velmi dobrých výtěžcích okolo 80 %.<sup>40</sup>



Sloučenina	R	Výtěžek [%]
74a	-	81
74b	11-Me	83
74c	12-OMe	79
74d	12-Cl	84
74e	11-F	82
74f	12-F	86
74g	13-F	85

**Schéma 17.** Příklad Ullmannovy kopulační reakce vedoucí k dibenzo[b,f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepinům.

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 4 VÝSLEDKY A DISKUSE

V rámci této diplomové práce byla snaha o syntézu nových chinolinových sloučenin, jež by měly ve svých polohách 3 a 4 přikondenzovaný 1,4-oxazepinový kruh. Myšlenka k započetí syntézy těchto derivátů vyplynula ze stále se rozvíjejícího zájmu v oblasti výzkumu oxazepinových a chinolinových sloučenin, a to z toho důvodu, že tyto látky často vykazují zajímavou biologickou aktivitu, která je částečně rozebírána v rešerši této práce, a to zejména v oblasti onkologie, ale také díky faktu, že prozatím neexistuje mnoho případů, kde by byl oxazepinový motiv spojen právě se strukturou chinolinu a taky proto, že se Ústav chemie oxazepinovými sloučeninami prozatím nezabýval ve velké míře.

Společně s počátkem nápadu, zkusit připravit sloučeniny se vzájemně propojenými kostrami chinolinu a oxazepinu, byl navržen syntetický postup, sestávající z pěti kroků. Tento syntetický sled, který vychází z komerčně dostupných sloučenin, anilinů, malonátů, propanolaminu a běžných chloračních či redukčních činidel, předpokládá čtyřstupňovou přípravu derivátů 3-(3-chlorpropylamino)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-onu **V**, jakožto potenciálně vhodných prekurzorů pro závěrečnou cyklodehydrogenační reakci. Za tímto účelem byly vybrány dvě látky, které se vzájemně lišily pouze substituentem vázaným k atomu dusíku N-1.

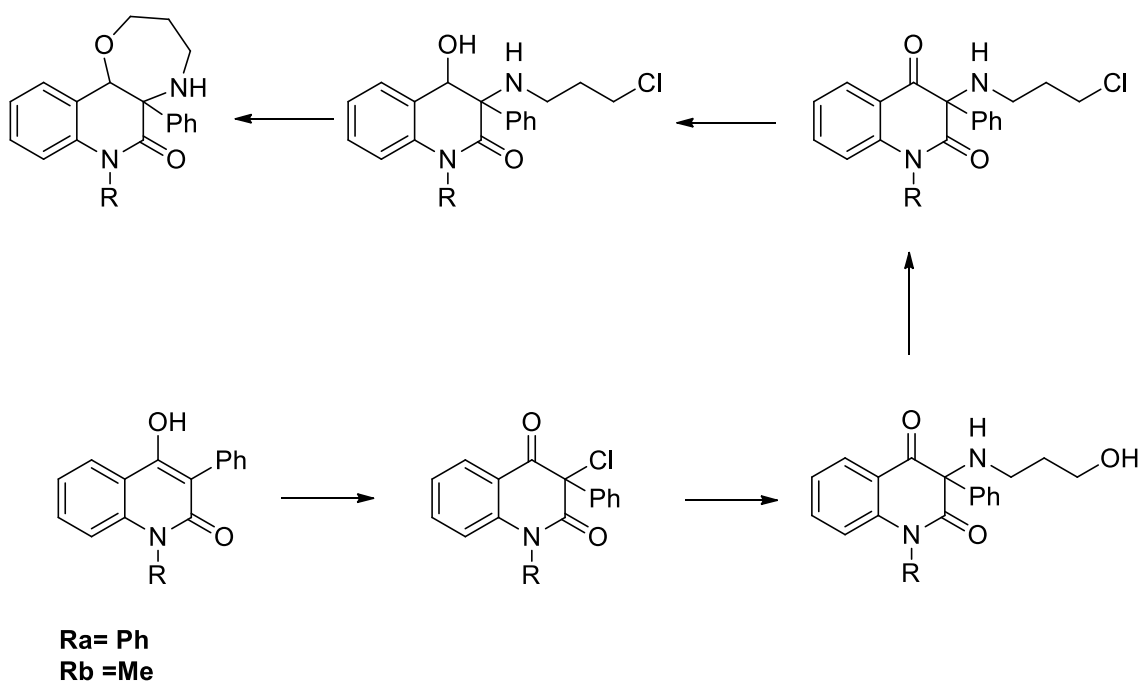
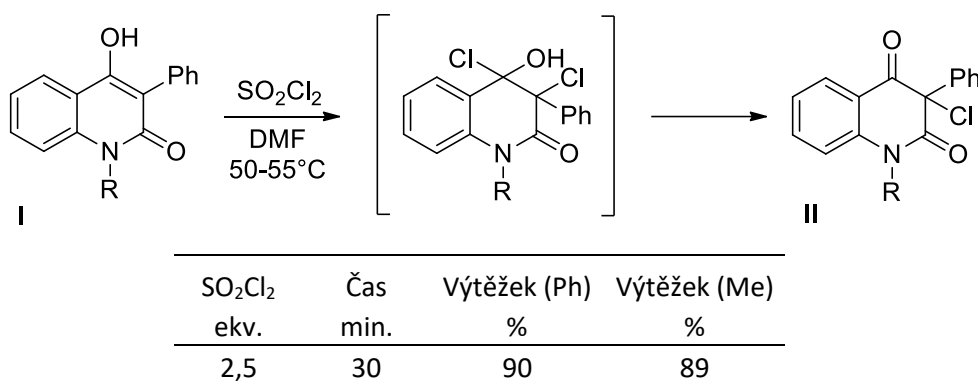


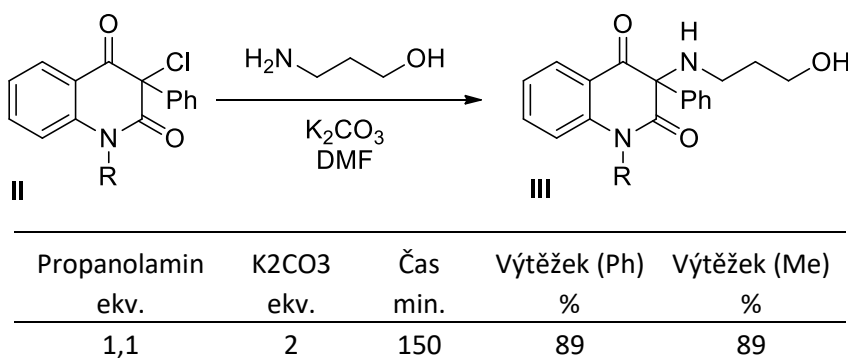
Schéma 18. Navržený syntetický plán.

Prvotním krokem výše zmíněného reakčního plánu byla syntéza výchozí látky 3-chlorchinolin-2,4-dionu **II**, která byla provedena dle známého postupu v literatuře.<sup>41</sup> Na původní molekulu 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **I** byl během několika minut při mírně zvýšené teplotě (cca 40 °C) účinkem chloridu sulfurylu zaveden atom chloru. Příprava obou derivátů **II** nečinila žádných problémů a reakce, po purifikaci surových produktů krystalizací z benzenu, poskytla produkty ve vysokých výtěžcích pohybujících se kolem 90 %.



**Schéma 19.** Syntéza 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **II**.

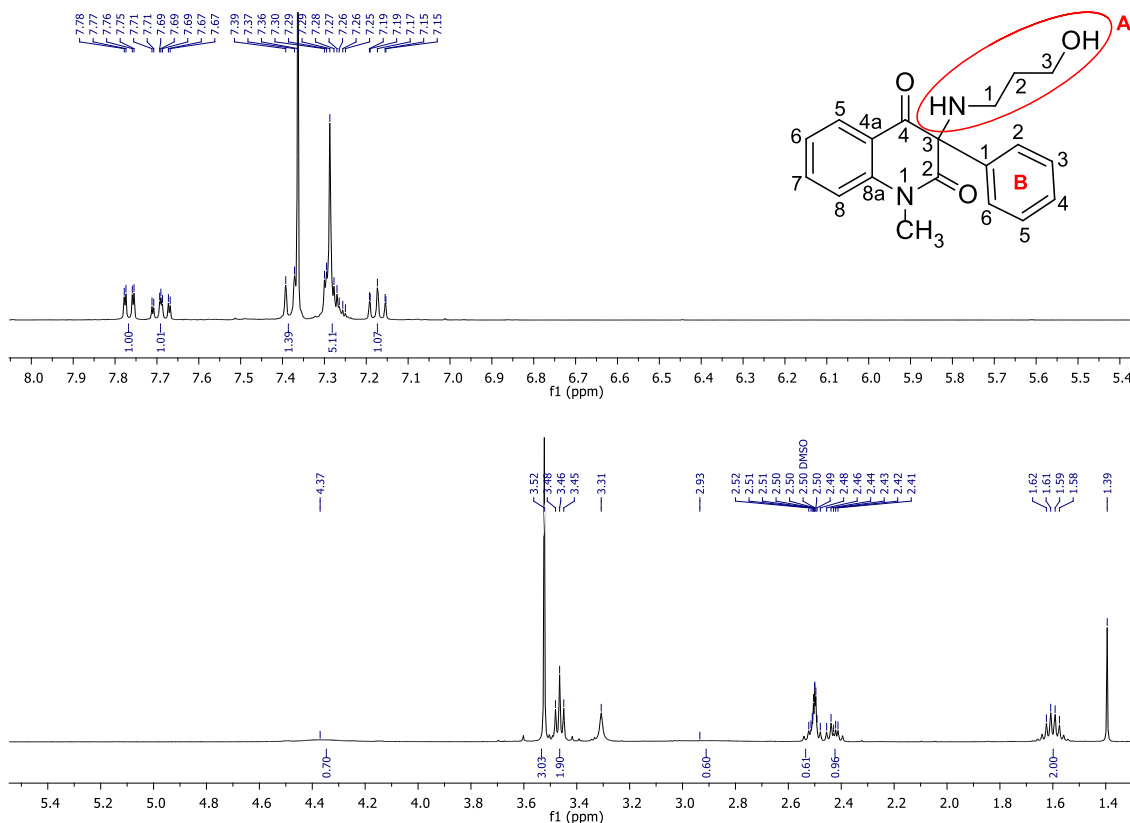
V následujícím kroku bylo nezbytné k molekule chinolindionu **II** připojit vhodný konstrukční prvek pro následnou stavbu sedmičlenného oxazepinového kruhu. Za tímto účelem byly provedeny transformace 3-chlorchinolindionů **II** na odpovídající derivát nesoucí v poloze 3 propanolaminový řetězec.



**Schéma 20.** Aminolýza 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **III**.

Zmíněná reakce, interakce 3-chlorchinolindionů s propanolaminem v prostředí potaše a dimethylformamidu (DMF), byla optimalizována na difenylovém derivátu **IIa**, který byl získán pouhou krystalizací surového produktu z EtOAc, ve vysoké kvalitě a s výborným

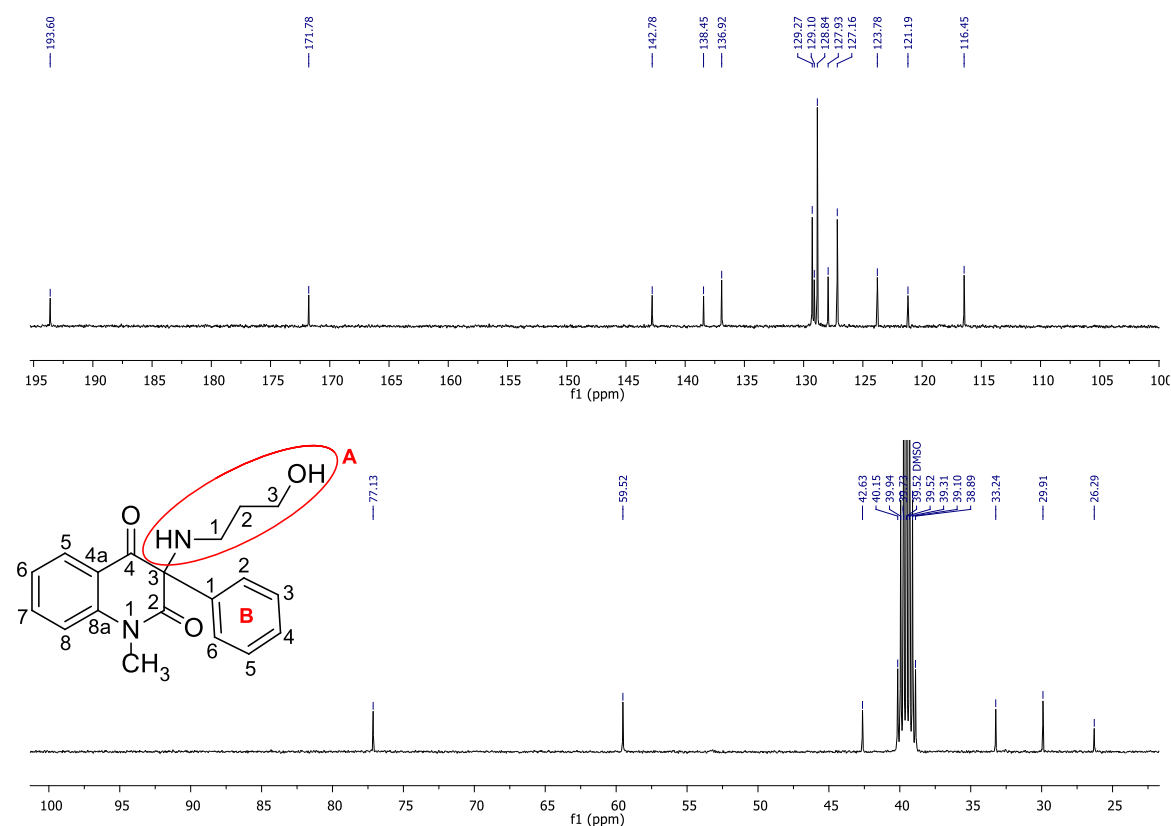
výtěžkem 89 %. Identickým reakčním podmínkám byl vystaven i metylový analog. Jelikož byl surový produkt dle NMR dobré kvality (**Obrázek 18**), nebyl ochotný krystalizovat a měl podobu velmi viskozní tekutiny, byl jeho výtěžek počítáný ze surového produktu ještě vyšší než u difenylového derivátu **IIIa**. Pro další účely byl používán v této nepřechištěné podobě.



**Obrázek 17.**  $^1\text{H}$  NMR spektrum surového derivátu **IIIb**.

Při pohledu na alifatickou část  $^1\text{H}$  NMR spektra sloučeniny **IIIb** je možné zaznamenat tři multiplety s chemickými posuny v oblastech okolo 1,6 ppm a 2,42 ppm, které představují protony H-A<sup>2</sup> a H-A<sup>1</sup> propylaminového řetězce. Vlevo od nich lze pozorovat při 3,46 ppm triplet koncové methylenové skupiny (H-A<sup>3</sup>). Signál s nejvyšší intenzitou a chemickým posunem 3,52 ppm představuje protony methylové skupiny vázané k atomu dusíku v poloze 1 chinolinového skeletu. Při detailnějším rozboru je zde možné nalézt dva signály, jeden s chemickým posunem 2,93 ppm a druhý s chemickým posunem 4,37 ppm, které jsou tak široké, že téměř splývají s baseline. V tomto okamžiku panuje předpoklad, že se jedná o signály protonů z primární hydroxylové a ze sekundární aminové skupiny. Jelikož ani jeden z těchto signálů nevykazuje v 2D NMR spektrech (COSY, HSQC a HMBC) žádnou korelaci, nebylo možné je konkrétně přiřadit. Při pohledu na aromatickou část  $^1\text{H}$  NMR spektra sloučeniny **IIIb** můžeme pozorovat pět signálů, jejichž součet integrálních intenzit

odpovídá počtu protonů v aromatické části molekuly, přičemž všechny protony byly přiřazeny prostřednictvím 2D NMR spekter (COSY, HMBC).

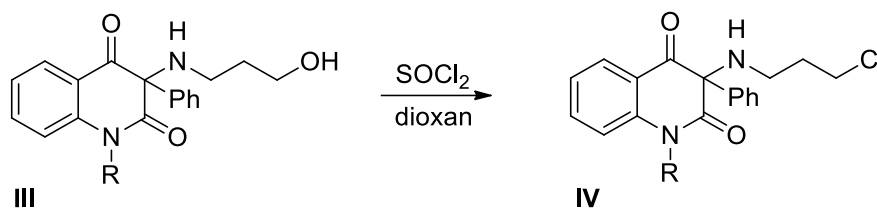


**Obrázek 18.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum surového methylového derivátu **IIIb**.

Při pohledu na  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum sloučeniny **IIIb** lze spatřit 19 signálů, z nichž 17 náleží dané molekule a 2 zbytkovým, od produktu neodstraněným rozpouštědlem. Konkrétně pak signál s chemickým posunem 26,29 ppm patří hexanu a signál s chemickým posunem 128,84 ppm patří benzenu, který je mimo jiné také jasně identifikovaný i v  $^1\text{H}$  NMR (při 7,36 ppm).

Následovaly nukleofilní substituce hydroxylové skupiny na alifatickém řetězci 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **III**, která představuje přeměnu alkoholů na halogenderiváty (**Schéma 21**).

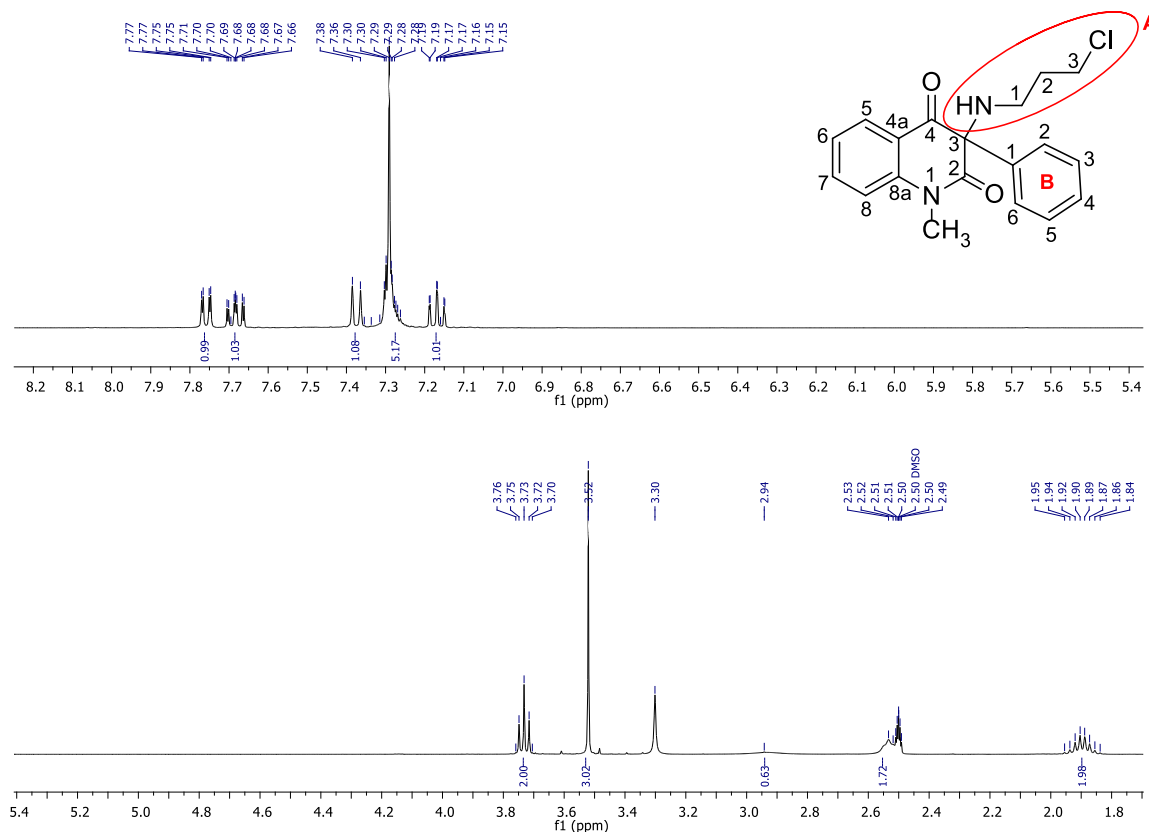




SOCl <sub>2</sub> ekv.	Čas min.	Výtěžek (Ph) %	Výtěžek (Me) %
14,63	40	63	61

**Schéma 21.** Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny derivátů **III**.

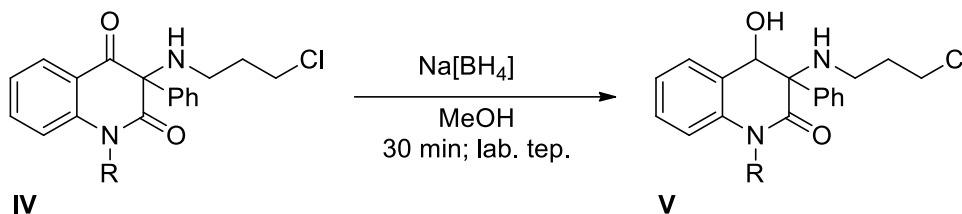
Tato reakce byla provedena během 40 minut účinkem thionylchloridu roztoku výchozí látky v dioxanu za laboratorní teploty. Jednotlivé deriváty byly v čisté podobě získány z reakčních směsí rozdílným způsobem. Látku **IVb**, na rozdíl od jejího druhého derivátu, nebylo možné z reakční směsi izolovat samotnou krystalizací, proto byla purifikována chromatografií přes sloupec silikagelu. Ani v této čisté podobě nebyla ochotna krystalizovat, proto byla dále používána v podobě viskozního oleje. Tím se i zde se potvrdilo, že u chinolinových derivátů obecně platí, že čím molekula obsahuje více fenylových skupin, tím se snáze vylučuje z jejího roztoku v pevné formě.



**Obrázek 19.** <sup>1</sup>H NMR spektrum methylového derivátu sloučeniny **IVb**.

Při pohledu na  $^1\text{H}$  NMR spektrum 3-(3-chlorpropylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **IVb** (Obrázek 20) je možné vidět opět tři multiplety, které představují protony methylenových skupin alifatického řetězce. Chemický posun 1,90 ppm náleží protonu H-A<sup>2</sup>, jež je štěpen sousedními protony, které jsou pro H-A<sup>1</sup> charakterizovány multipletem částečně se překrývajícím se signálem částečně deuterovaného DMSO (kolem 2,5 ppm) a pro H-A<sup>3</sup> tripletem se středem při 3,73 ppm. Dále je možné ještě v alifatické oblasti zaznamenat velmi široký signál s chemickým posunem 2,94 ppm, jež prezentuje proton sekundární aminoskupiny. Dále se pak ještě v oblasti alifatické vyskytuje signál s nejvyšší intenzitou a chemickým posunem 3,52 ppm, který odpovídá metylové skupině vázané k atomu dusíku N-1. Část spektra, kde se vyskytují signály aromatických protonů, je téměř identická jako u výchozí látky **IIIb**.

Posledním krokem, jež předcházela pokusy o zacyklení molekuly, resp. jejího postranního řetězce, byla redukce oxoskupiny chinolindionu v poloze 4, která částečně řadí tyto sloučeniny do skupiny ketonů, jejichž redukce na sekundární alkoholy se obvykle provádí komplexními hydridy.

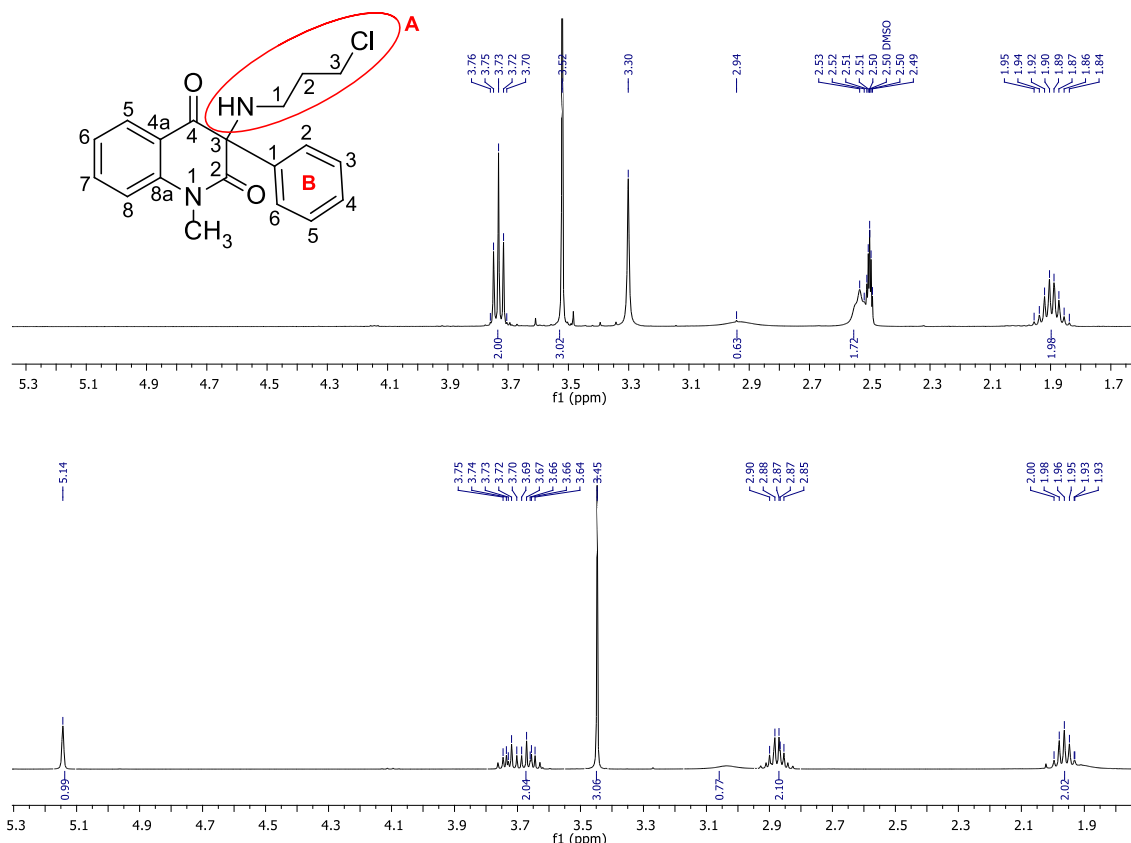


Na[BH <sub>4</sub> ] ekv.	Čas min.	Výtěžek (Ph) %	Výtěžek (Me) %
1,5	30	77	84

**Schéma 20.** Redukce oxoskupiny derivátů **IV**.

V našem případě byly redukce sloučenin **IV** provedeny krátkým působením 50% nadbytku látkového množství Na[BH<sub>4</sub>] v metanolu za laboratorní teploty. Jelikož v obou případech doprovázely hlavní produkty řady dalších nečistot, byly nejprve látky přečištěny sloupcovou chromatografií a poté následně krystalizovány z vhodného rozpouštědla. Zde je možné upozornit na skutečnost, že se pouze v tomto případě podařilo derivát methylové řady překrystalizovat směsí etyl-acetátu s malým přídavkem hexanu a současně jej získat s výborným výtěžkem 84 %.

Při pohledu na alifatickou část  $^1\text{H}$  NMR spekter výchozího 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4-dionu **IVb** (Obrázek 21 nahoře) a produktu jeho redukce **Vb** (Obrázek 21 dole) je možné pozorovat jeden zásadní rozdíl a to singlet vyskytující se při 5,14 ppm. Při řešení 2D NMR spekter vyplynulo, že tento signál prezentuje atom vodíku navázaný na C-4. Tato skutečnost jasně značí, že redukce proběhla úspěšně.

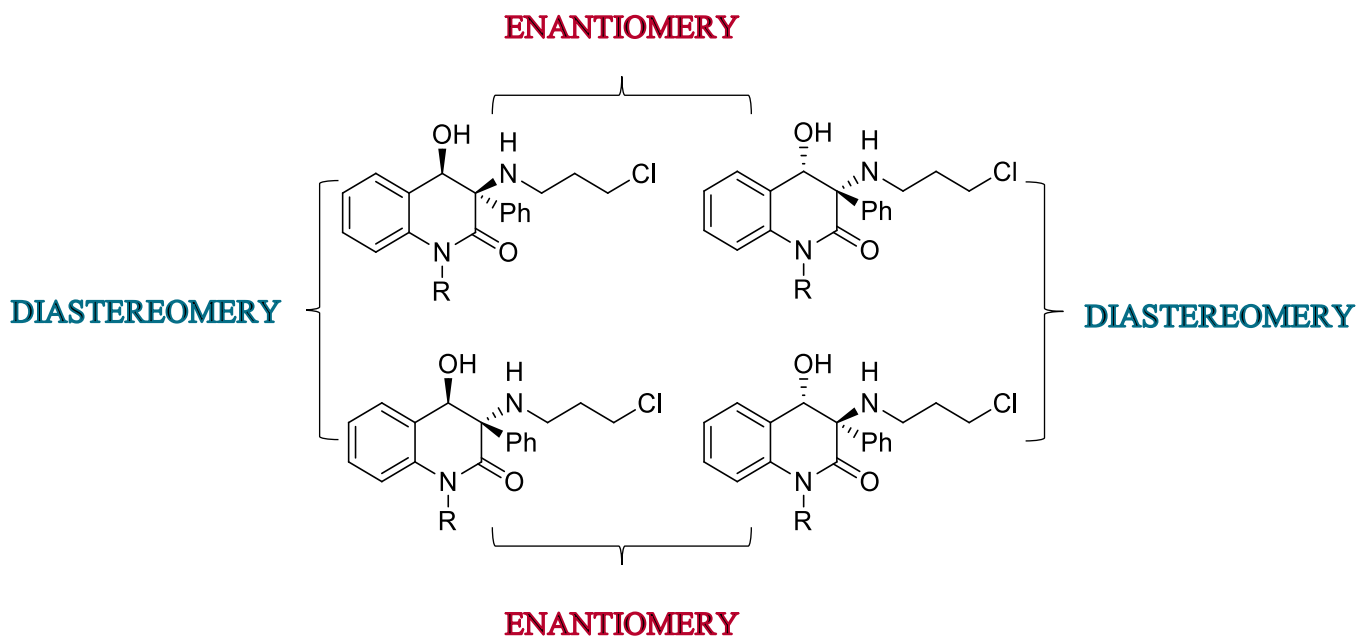


Obrázek 20. Výřezy  $^1\text{H}$  NMR spekter methylových derivátů **IVb** (nahore) a **Vb** (dole).

Opětovně je u těchto sloučenin nejasná poloha signálu protonů hydroxylové a aminové skupiny. Pozorovaný velmi roztáhlý signál při cca 3 ppm skrývající jeden proton ve 2D NMR spektrech nevykazuje žádné korelace, proto jej nebylo možné konkrétně přiřadit. Látky **V** byly proto podrobeny ESI-MS analýze. Kvůli časové tísni nebylo bohužel možné získat spektra v elektronické podobě, proto jsou zde alespoň prezentovány v písemné podobě. V pozitivním skenovacím módu byly nalezeny molekulární ionty obou derivátů,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  o hodnotě 345 m/z pro sloučeninu **Vb** a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  o hodnotě 407,1 m/z pro sloučeninu **Va**. V negativním skenovacím módu lze pozorovat signál, jež představuje chloridový adukt  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ . Při pohledu na  $\text{MS}^2$  lze pozorovat fragmenty o neutrální ztrátě vody (18 m/z) či

neutrální ztrátě karbonylu (28 m/z). Z těchto údajů lze tedy usoudit, že se jedná v obou případech o zamýšlené struktury.

Na TLC vrstvě byly však v různých mobilních fázích detekovány u obou derivátů dvě skvrny s téměř totožným retenčním faktorem. Je tedy možné, že látka, která je dle NMR a ESI čistá, může být směsí izomerů (enantiomerů a diastereomerů) znázorněných na **Obrázku 22**. Každý z těchto dvou enantiomerů sloučeniny **V** má svého diastereomerního partnera, který vykazuje rozdílnou konfiguraci na jednom stereogenním centru. Je obecně známo, že enantiomery mají totožné fyzikální vlastnosti, na rozdíl od diastereomerů, což je právě důvod, proč jsou pozorovány dvě skvrny.



**Obrázek 21.** Směs čtyř možných izomerů derivátů **V**.

V následujících krocích již byla zkoumána reaktivita postranního alifatického řetězce, z pohledu jeho potenciální možnosti dehydrohalogenační reakcí cyklizovat za tvorby sedmičlenného kruhu připojenému k chinolinu v polohách 3 a 4. Tyto experimenty již byly prováděny za striktnějších podmínek v podobě používání suchých rozpouštědel a práce pod inertním plynem. Pro studium reaktivity postranního 3-chlorpropylaminového řetězce bylo vybráno pět bází rozdílných povah a síly. Tyto reakce byly nejprve provedeny s difenylovým derivátem **Va**.

#### 4.1 Pokusy o cyklizaci s 3-(3-chlorpropylamino)-1,3-difenylchinolin-4-hydroxy-2-onu

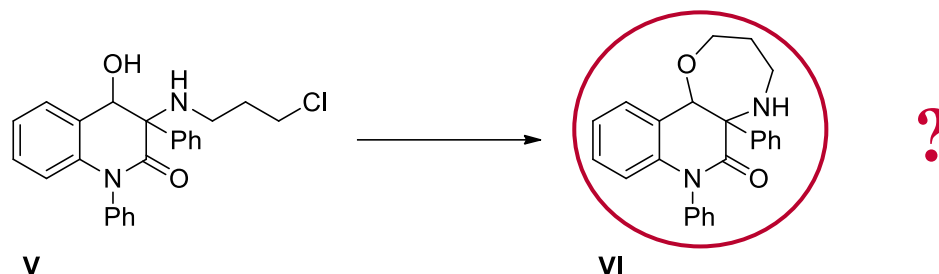


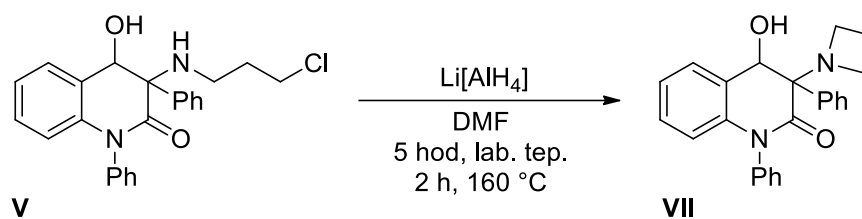
Schéma 23. Očekávaná cyklizace.

Jak již bylo výše zmíněno, byl sledován vliv pěti různých bází na cyklodehydrohalogenaci látky **Va**. Pro první pokusy byl vybrán uhličitan cesný (**Metoda A**) v prostředí dvou odlišných suchých rozpouštědel, konkrétně v acetonitrilu a v dimethylformamidu (DMF). Reakční směsi obsahující trojnásobek ekvivalentního množství uhličitanu byly nejprve míchány 24 h za laboratorní teploty. Jelikož po této době nebyly dle TLC v reakční směsi pozorovány žádné změny, byly dále 4 h vařeny pod zpětným chladičem. Ani za těchto podmínek nebyl zaznamenán žádný progres.

Bylo tedy přistoupeno k použití daleko silnější báze než je uhličitan, hydridu sodného (**Metoda B**). Reakce byla, z důvodu nežádoucího rozkladu NaH vodou, prováděna pod inertní atmosférou Ar a v suchých rozpouštědlech. Konkrétně byly k výchozí látce rozpuštěné v DMF postupně přidány 3 ekvivalenty NaH a vše bylo ponecháno při laboratorní teplotě reagovat. Jelikož nebyl po 5 hodinách v reakční směsi na TLC detekován žádný produkt, byla reakční směs mírně vařena. Během dvou hodin začala v reakční směsi vznikat směs produktů, avšak i po této době nebyla výchozí látka úplně zreagována. Protože s rostoucí dobou refluxu rostla i rozmanitost vznikajících látek, bylo rozhodnuto, že bude reakce ukončena i za cenu přítomnosti látky výchozí. Jejich směs se nepodařila napoprvé rozdělit úplně a kvůli nízkým výtěžkům by byla opakovaná chromatografie prakticky zbytečná.

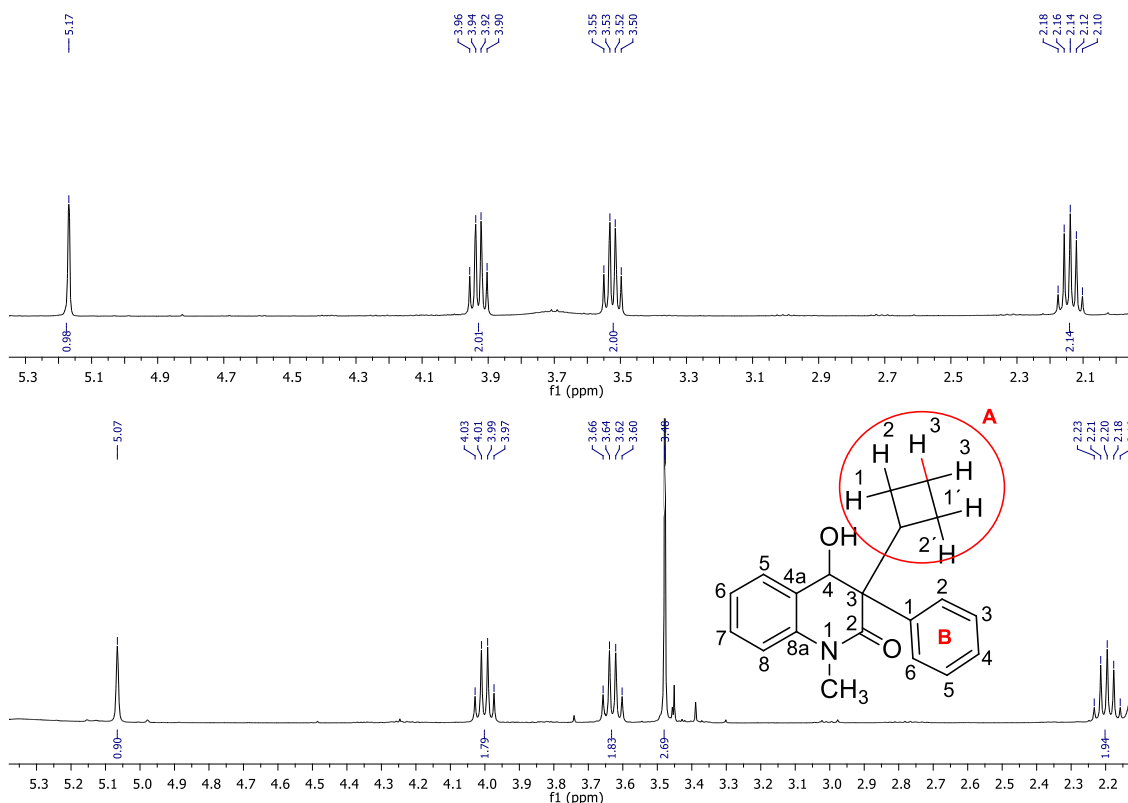
Z důvodu značné rezistence výchozí látky vůči NaH, byly hledány další alternativy. Byla tedy vybrána velmi silná báze opět ze skupiny hydridů (**Metoda C**), konkrétně trojnásobný přebytek tetrahydridohlinitanu lithného. Ani jeho tříhodinový účinek za laboratorní teploty nebyl přesvědčivý, a proto byl reakční roztok postupně zahříván. Zpočátku byl 1,5 hodiny míchán při 50 °C a následně dalších 2,5 hodiny vařen pod zpětným chladičem. Během této doby sice došlo ke zreagování výchozí látky, ovšem reakční směs dle TLC tvořilo přibližně

pět produktů, které byly od sebe děleny na sloupci silikagelu. Kvůli nedostatečné separaci a nízkým výtěžkům však byla charakterizována pouze jedna frakce.



Li[AlH <sub>4</sub> ] ekv.	Čas hod	Výtěžek (Ph) %
3	7	11

**Schéma 24.** Neočekávaný vznik azetidinového kruhu fenylového derivátu **VIIa**.

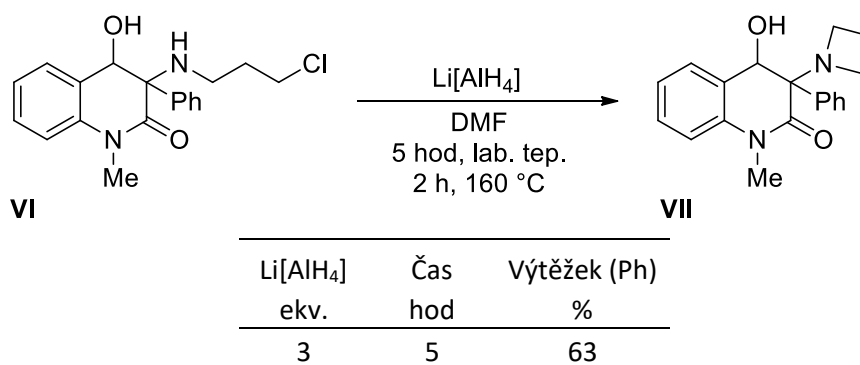


**Obrázek 22.** Výřezy <sup>1</sup>H NMR spekter fenylového derivátu **VIIa** (nahore) a methylového derivátu **VIIb** (dole).

Po změření jejího <sup>1</sup>H NMR spektra bylo zjištěno, že zásadní změny se odehrály na alifatické části molekuly, hlavně v blízkém okolí atomů vodíků H-1<sup>A</sup> a H-3<sup>A</sup>. Postupným rozbořením 2D NMR spekter bylo usouzeno, že skutečně k cyklizaci postranního řetězce derivátu **Va** došlo, ovšem ne k atomu kyslíku hydroxylové skupiny v poloze 4, ale k atomu dusíku

původně sekundární aminoskupiny připojené k atomu uhlíku C-3, za vzniku azetidinového derivátu **VIIa** s nízkým výtěžkem 11 %.

Pro ověření účinku  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  na látky se stejnými strukturálními motivy byla identickým reakčním podmínkám vystavena látka **Vb**, která se chovala obdobně jako její fenylový analog, pouze s tím rozdílem, že po dvouhodinovém varu reakční směsi vznikala především jedna látka, která, pomíneme-li mírně rozdílné chemické posuny signálů charakterizující ve sloučenině cykloalifatické protony, má spektrum v oblasti od 2,0 do 5,2 ppm prakticky stejné, z čehož je možné usoudit, že se jedná o sloučeniny stejného strukturálního typu. Je ovšem zajímavé, že rozdílná substituce na atomu dusíku N-1 (záměna Ph za Me) i na takovou vzdálenost od transformované části molekuly má tak zásadní vliv a podpořila vznik azetidinového derivátu **VIIb**, který byl získán oproti fenylovému derivátu prakticky s šestinásobně vyšším výtěžkem.



**Schéma 25.** Neočekávaný vznik azetidinového kruhu methylového derivátu **VIIb**.

Oba deriváty **VIIa** i **VIIb** byly analyzovány také pomocí ESI-MS, kdy byly v pozitivním skenovacím módu nalezeny molekulární ionty  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pro **VIIa** derivát o hodnotě 371,1  $m/z$  a pro **VIIb** derivát o hodnotě 309  $m/z$ . V  $\text{MS}^2$  lze spatřit několik fragmentů, které potvrzují zamýšlené struktury. V obou spektrech (sloučenin **VIIa**, **VIIb**) lze pozorovat například neutrální ztrátu vody (18  $m/z$ ) či neutrální ztrátu karbonylu (28  $m/z$ ). Další zajímavou ztrátu prokazuje fragment 314  $m/z$ , kdy došlo k odtržení azetidinového zbytku o hodnotě 56  $m/z$ .

Dále pak byl sledován účinek dvoumolárního přebytku kvarterního amoniového hydroxidu (**Metoda D**), Tritonu B (trimethylbenzylamonium hydroxid) v methanolu. Opět i tato dosti silná organická báze za laboratorní teploty, ani za teplot do 75 °C, nechtěla výchozí látku jakkoli transformovat. Po zvýšení teploty na 100 °C se původní látku po 3,5 hodinovém varu

podářilo spotřebovat. Během této doby došlo ke vzniku šesti produktů, které byly vzájemně opakovaně děleny chromatografií, ze které se podařilo izolovat jednu čistou látku, která sice byla podrobena NMR analýze, avšak do tohoto okamžiku nebyla látka identifikována.

Poslední použité deprotonační činidlo byl oxid stříbrný (**Metoda E**). I tato sůl způsobovala konverzi substrátu až po dlouhém jedenáctihodinovém varu suspenze v acetonitrilu, během kterého došlo k vytvoření dvou hlavních látek doprovázených drobnými nečistotami. Reakční směs byla zpracována a poté přečištěna na sloupci silikagelu. Byla vyizolována frakce, u které bylo však díky nízké hmotnosti změřeno pouze  $^1\text{H}$  NMR spektrum, nebylo tedy možné zjistit, o jakou látku se jedná.



## 5 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ

Reagenty a rozpouštědla, jež byly využity pro přípravu produktů, byly získány z komerčně dostupných zdrojů (Fluka, Sigma Aldrich).

Retenční faktory, uváděné u připravených derivátů, byly stanoveny pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC), pro níž byly použity komerčně dostupné hliníkové destičky potaženy vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV 254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV  $\lambda = 254$  nm.

Teplota tání byla měřena na mikroskopu s Koflerovým blokem (výrobce Helmut Hund GmbH, Wetzlar), který nebyl před jednotlivými měřeními kalibrován.

Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (Fluka Silica gel 60 s velikostí částic 0,063-0,2 mm). Technika KBr tablet byla využita k měření infračervených spekter na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optic GmbH Ettlingen, Germany).

Na spektrometru JEOL ECZ400 při pracovní frekvenci 400 MHz byla měřena NMR spektra. Jakožto vnitřní standard byly použity signály rozpouštědel: pro  $^1\text{H}$   $\delta$  ([D6]DMSO) = 2,50 ppm;  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> = 7,26 ppm, pro  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  ([D5]DMSO) = 39,52ppm a  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> = 77,16 ppm.

Pro interpretaci NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dubletu), t (triplet), dt (dublet tripletu), m (multiplet).

ESI-MS experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) za použití elektrospreje jako iontového zdroje.

## 6 DETAILNÍ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN

### 6.1 Syntéza výchozích látek 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dionů

K suspenzi 3-chlorchinolindionu II (10 mmol, 1 ekv.) a  $K_2CO_3$  (20 mmol, 2 ekv.) ve 30 ml DMF byl za laboratorní teploty během 1 min přikapán roztok propanolaminu (11 mmol, 1,1 ekv.) v 5 ml DMF. Získaná reakční suspenze byla 2,5 h míchána při laboratorní teplotě. Následně byla suspenze nalita do 750 ml ledové vody. Vyloučená bílá látka byla přefiltrována přes fritu, promyta vodou a vysušena. Veškeré vodné podíly byly extrahovány  $7 \times 50$  ml EtOAc a poté zlikvidovány. Organické podíly byly spojeny, vysušeny  $Na_2SO_4$ , přefiltrovány a odpařeny do sucha. U fenylového derivátu byly veškeré surové produkty spojeny, rozpuštěny v 30 ml vroucího EtOAc, za horka přefiltrovány a ponechány samovolně krystalizovat. Derivát methylový krystalizaci nepodléhal, a tak byl ponechán díky své čistotě v stavu surového produktu.

#### 6.1.1 1,3-Difenyl-3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

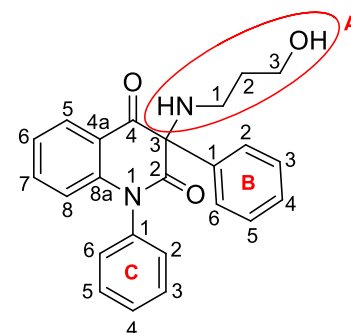
Bezbarvé krystaly,  $t_f = 146\text{--}149$  °C (EtOAc), výtěžek 89 %,  $R_f = 0,68$  (10 %  $CHCl_3$  v EtOAc), 0,28 (5 % EtOH v  $CHCl_3$ ).

IČ spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

<sup>1</sup>H NMR spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

<sup>13</sup>C NMR spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

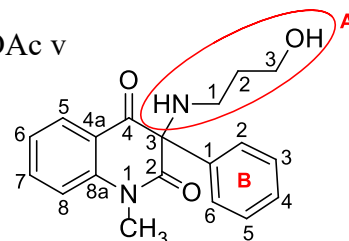
<sup>15</sup>N NMR shodné s literaturou<sup>42</sup>



Pro $C_{24}H_{22}N_2O_3$ :	vypočítané: 74,59% C	5,74% H	7,25% N
	stanovené: 74,58% C	5,84% H	7,32% N

### 6.1.2 3-Fenyl-1-methyl-3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

Světle hnědá olejová látka, výtěžek 95 %,  $R_f = 0,21$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).



$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm:  $\delta$  1,56–1,64 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,41–2,52 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>); 2,93 (br s, 1H, NH); 3,46 (t, 2H, H-3<sup>A</sup>,  $J = 6,3$  Hz); 3,52 (s, 3H, N-1- $\text{CH}_3$ ); 4,37 (1H, -OH); 2,15–2,19 (m, 1H, H-6); 7,25–7,30 (m, 5H, Ph-B); 1,37–1,39 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7  $J = 8,9; 7,3; 1,7$  Hz); 7,77 (dd, 1H, H-5,  $J = 7,7; 1,6$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm:  $\delta$  29,91 (N-1- $\text{CH}_3$ ); 33,24 (C-2<sup>A</sup>); 42,63 (C-1<sup>A</sup>); 59,52 (C-3<sup>A</sup>); 77,13 (C-3); 115,86 (C-8); 120,61 (C-4a); 123,19 (C-6); 126,57 (C-2<sup>B</sup>/C-6<sup>B</sup>); 127,34 (C-5); 128,51 (C-4<sup>B</sup>); 128,69 (C-3<sup>B</sup>/C-5<sup>B</sup>); 136,33 (C-7); 137,86 (C-1<sup>B</sup>); 142,19 (C-8a)

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm:  $\delta$  45,20 (N-H); 126,52 (N-1)

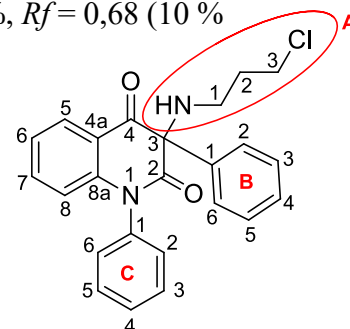
## 6.2 Chlorace 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4-dionů

Ve 40 ml dioxanu byl rozpuštěn 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion (20 mmol, 1 ekv.), poté byl k roztoku během 10 min přikapán  $\text{SOCl}_2$  (292,6 mmol, 14,63 ekv.). Po 50 min se vytvořila bílá suspenze, která byla nalita na 750 ml ledové vody, zalkalizována  $\text{KHCO}_3$  9 x 50 ml na pH 9, přičemž se vyloučil pevný podíl, který byl odfiltrován na fritě a označen jako SP1. Veškeré vodné podíly byly extrahovány chloroformem 6 x 100 ml, následně ethyl-acetátem 1 x 100 ml, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , odpařeny na RVO a označeny jako SP2. Jelikož byly oba surové produkty stejné čistoty, byly spojeny. U fenylového derivátu byly spojené surové produkty rozpuštěny v benzenu a za horka překrytalizovány. Ke spontánní krystalizaci nedocházelo, a tak byl přidán hexan. U derivátu methylového byly spojené surové produkty, kvůli neochotě krystalizovat, přečištěny na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze  $\text{CHCl}_3$ . Získané čisté frakce již nebylo potřeba překrytalizovat.

### 6.2.1 3-(3-Chlorpropylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

Bílá krystalická látka,  $t_f = 112\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}$  (Be/Hexan), výtěžek 89 %,  $R_f = 0,68$  (10 %  $\text{CHCl}_3$  v EtOAc), 0,28 (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3311, 2959, 2856, 1706, 1668, 1600, 1494, 1460, 1343, 1301, 1155, 1073, 912, 766, 750, 719, 605, 496, 448



$^1\text{H}$  NMR spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

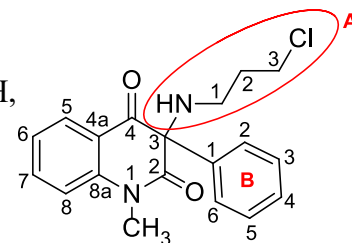
$^{15}\text{N}$  NMR spektrum shodné s literaturou<sup>42</sup>

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ :	vypočítané: 71,19 % C	5,23 % H	6,92 % N
	stanovené: 71,07 % C	5,48 % H	6,99 % N

### 6.2.2 3-(3-Chlorpropylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

Žlutooranžová olejová látka, výtěžek 60,85 %,  $R_f = 0,42$  (37,5 % EtOAc v Pe); 0,26 ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm:  $\delta$  1,83–1,97 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>); 2,52–2,53 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,94 (br s, 1H, NH); 3,52 (s, 3H, N-1- $\text{CH}_3$ ); 3,73 (t, 2H, H-3<sup>A</sup>,  $J = 6,6$  Hz); 7,15–7,19 (m, 1H, H-6); 7,27–7,31 (m, 5H, Ph-B); 7,37 (dd, 1H, H-8,  $J = 8,2$  Hz); 7,66–7,71 (m, 1H, H-7); 7,76 (dd, 1H, H-5,  $J = 7,7; 1,6$  Hz).



$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm:  $\delta$  30,12 ((N-1- $\text{CH}_3$ ); 33,27 (C-2<sup>A</sup>); 42,34 (C-1<sup>A</sup>); 43,74 (C-3<sup>A</sup>); 77,37 (C-3); 79,30; 116,03 (C-8); 120,87 (C-4a); 123,37 (C-6); 126,83 (C-2<sup>B</sup>/C-6<sup>B</sup>); 127,50 (C-5); 128,58 (C-4); 128,89 (C-3<sup>B</sup>/C-5<sup>B</sup>); 136,46 (C-7); 136,96 (C-1<sup>B</sup>); 142,31 (C-8<sup>A</sup>); 170,95 (C-2), 192,86 (C-4)

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm:  $\delta$  43,24 (N-H); 126,40 (N-1)

### 6.3 Redukce 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4-dionů

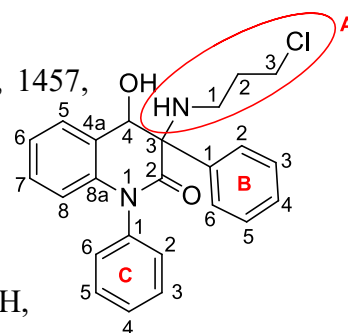
K výchozí látce 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (4 mmol, 1 ekv.) ve 24 ml bezvodého metanolu byl během 10 min za laboratorní teploty přidán Na[BH<sub>4</sub>] (6,6 mmol, 1,65 ekv.), přičemž došlo ke tvorbě bublinek a rozpuštění výchozí látky. Reakční roztok byl míchán 40 minut při laboratorní teplotě, načež byl nalit na 400 ml ledové vody, přičemž se vysrážela pevná bílá látka. Suspenze byla okyselena 5% HCl na pH 4, díky čemuž se pevná látka rozpustila a roztok byl poté zalkalizován NaHCO<sub>3</sub> na pH 8 za opětovného vyloučení pevné bílé látky, která byla odfiltrována na fritě a označena jako SP1. Vodný podíl byl třepán chloroformem 4 x 100 ml, vysušen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odpařen dosucha na RVO a označen jako SP2. V případě fenylového derivátu byl surový produkt rozpuštěn v benzenu, v případě methylového derivátu v EtOAc a oba za horka překrystalizováni. Ke krystalizaci však došlo v obou případech až za přídavku hexanu.

#### 6.3.1 3-(3-chloropropylamino)-4-hydroxy-1,3-difenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on

Bílá amorfnní látka, *t<sub>m</sub>* = 122–124 °C (Be/Hexan), výtěžek 79,38 %, *R<sub>f</sub>* = 0,19 (CHCl<sub>3</sub>), 0,56 (37,5 % EtOAc v Pe).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 2955, 2862, 1682, 1604, 1494, 1457, 1342, 1262, 1136, 1073, 756, 698, 596, 459

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,83–1,97 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,34 (br s, 1H); 2,77–2,89 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>); 3,53–3,65 (m, 2H, H-3<sup>A</sup>); 5,29 (s, 1H, H-4); 6,17–6,22 (m, 1H, H-8); 6,87–6,99 (m, 2H, H-6, H-7); 7,10–7,17 (m, 5H, H-4<sup>B</sup>, H-3<sup>B</sup>, H-2<sup>C</sup>); 7,32–7,37 (m, 1H, H-4<sup>C</sup>); 7,41–7,45 (m, 2H, H-3<sup>C</sup>, H-5); 7,46–7,53 (m, 2H, H-2<sup>B</sup>).



<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 33,14 (C-3<sup>A</sup>); 41,23 (C-1<sup>A</sup>); 43,00 (C-2<sup>A</sup>); 69,00 (C-3); 70,86 (C-4); 116,62; 124,04 (C-7); 125,55 (C-5); 127,24; 128,10 (C-6); 128,39 (C-3<sup>B</sup>, C-4<sup>B</sup>); 128,63; 128,9 (C-2<sup>C</sup>); 130,06 (C-3<sup>C</sup>); 135,87; 138,08; 138,19; 170,94 (C-2).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm: δ 41,57 (N-H); 145,33 (N-1)

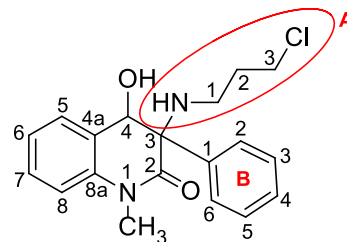
ESI-MS: 179,9; 286,0; 407,1 (M<sup>+</sup>); 813,1 m/z.

Pro C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané: 70,84 % C	5,70 % H	6,88 % N
	stanovené: 70,12 % C	5,58 % H	6,70 % N

### 6.3.2 3-(3-chlorpropylamino)-4-hydroxy-3-fenyl-1-methyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on

Bílá amorfnní látka, *tt* = 122–124 °C (EtOAc/Hexan), výtěžek 84,12 %, *R<sub>f</sub>* = 0,36 (37,5 % EtOAc v Pe).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3339, 2920, 1659, 1600, 1467, 1419, 1357, 1305, 1126, 1045, 756, 699, 640, 578, 49



<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,93–1,99 (m, 2H, H-2<sup>A</sup>); 2,80–2,94 (m, 2H, H-3<sup>A</sup>); 3,04 (br s, 1H); 3,45 (s, 3H, N-1-CH<sub>3</sub>); 3,55–3,80 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>); 5,14 (s, 1H, H-4); 6,93 (d, 1H, H-8, *J* = 8,0 Hz); 7,00–7,05 (m, 1H, H-6); 7,11–7,17 (m, 3H, Ph-B); 7,21 (d, 1H, H-7, *J* = 7,5 Hz); 7,41–7,44 (m, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 30,29; 33,38 (C-2<sup>A</sup>); 40,70 (C-3<sup>A</sup>); 43,08 (C-1<sup>A</sup>); 68,89; 70,15 (C-4); 114,11 (C-8); 123,76 (C-6); 125,37 (C-5); 127,40; 128,11; 128,25; 128,29; 136,20; 137,20; 171,16

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm: δ 41,53 ((N-H); 123,70 (N-1)

ESI-MS: 224,0; 345,0 (M<sup>+</sup>); 711.1 m/z.

Pro C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané: 66,18 % C	6,14 % H	8,12 % N
	stanovené: 65,71 % C	6,05 % H	8,00 % N

## 6.4 Přeměny 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-4-hydroxy-2-onů vedoucí k cyklickým produktům

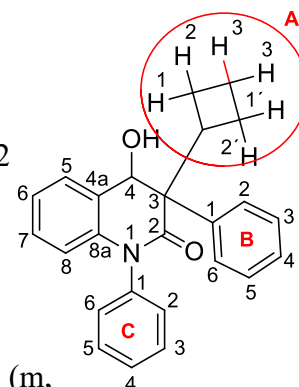
Do nažloutlého roztoku 3-(3-chlorpropylamino)-4-hydroxychinolin-2-onu (0,2028 mmol; 1 ekv.) byl v 5 ml bezvodého DMF při laboratorní teplotě přidán LiAlH<sub>4</sub> (1,0752 mmol; 3 ekv.). Jelikož ale nedocházelo k reakci, byla reakční směs pod refluxem

zahřívána nejprve na 50 °C po dobu 1 hodiny, ale jelikož výchozí látka nereagovala, byla teplota zvednuta na 100 °C po dobu 2,5 hodin. Reakční směs byla odpařena na RVO, následně rozpuštěna v CHCl<sub>3</sub> a extrahována 2x25ml vodou. Organická část byla vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Surový produkt byl přečištěn chromatografií, u fenylového derivátu mobilní fází Be/EtOAc (1:1; v/v), u derivátu methylového mobilní fází EtOAc.

#### 6.4.1 3-(azetidín-1-yl)-4-hydroxy-1,3-difenyl-3,4-dihydrochinolín-2(1H)-on

Hnědá olejová látka, výtěžek 11 %, *R<sub>f</sub>* = 0,2 (Be/EtOAc (1:1; v/v))

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,14 (p, 2H, H-3<sup>A</sup>); 3,52 (dd, 2H, H-1<sup>A</sup>/H-2<sup>A</sup>, *J* = 13,7; 7,3 Hz); 3,93 (dd, 2H, H-1<sup>A</sup>/H-2<sup>A</sup>, *J* = 13,7; 7,3 Hz); 5,17 (s, 1H, H-4); 6,24–6,35 (m, 1H, H-8); 6,89–7,01 (m, 2H, H-6; H-7); 7,15–7,22 (m, 3H); 7,27–7,36 (m, 2H); 7,37–7,43 (m, 1H); 7,45–7,49 (m, 1H); 7,45–7,50 (m, 2H); 7,50–7,58 (m, 2H)



<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 16,17; 49,89; 66,73; 70,82; 166,32; 123,77; 124,69; 127,44; 127,51; 127,99; 128,13; 128,44; 128,78; 128,92; 129,96; 130,02; 133,18; 137,90; 138,07; 170,89

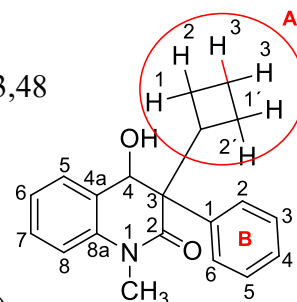
<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm: δ 35,066 (N-3)

ESI-MS: 286,0; 371,1 (M<sup>+</sup>); 464,2; 684,2 m/z.

#### 6.4.2 3-(azetidín-1-yl)-4-hydroxy-3-fenyl-1-methyl-3,4-dihydrochinolín-2(1H)-on

Bílá olejová látka, výtěžek 63 %, *R<sub>f</sub>* = 0,38 (5 % EtOH v EtOAc).

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,20 (p, 2H, H-3<sup>A</sup>); 3,48 (s, 3H, N-1-CH<sub>3</sub>); 3,63 (q, 2H, H-1<sup>A</sup>/H-2<sup>A</sup>, *J* = 7,4 Hz); 4,0 (q, 2H H-1<sup>A</sup>/H-2<sup>A</sup>, *J* = 7,4 Hz); 5,07 (s, 1H, H-4); 6,91 (d, 1H, H-8, *J* = 8,1 Hz); 6,98 (td, 1H, H-6, *J* = 7,5; 0,9 Hz); 7,12–7,17 (m, 3H, Ph-B); 7,18 (dd, 1H, H-7, *J* = 8,1; 0,6 Hz); 7,39 (dt, 1H, H-5, *J* = 7,5; 1,2 Hz).



$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm:  $\delta$  16,43; 29,74; 50,31; 68,58; 71,18; 113,89; 123,78; 124,84; 127,5; 127,81; 127,90; 127,97; 128,31; 128,98; 132,25; 136,93; 170,47

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO, 41 MHz), ppm:

ESI-MS: 309,0 ( $\text{M}^+$ ); 369,1; 617,3; 677,3 m/z.



## ZÁVĚR

Náplní mé diplomové práce byl pokus o přípravu nových sloučenin, které by ve své struktuře obsahovaly současně oxazepinový i chinolinový kruh. Oba tyto strukturní motivy totiž vykazují zajímavé biologické účinky a jejich kombinací by tak mohlo dojít k zesílení biologické aktivity čili k synergismu. Pro tento důvod, ale i kvůli faktu, že se v literatuře nevyskytuje žádný příklad sloučenin obdobného typu, byla započata tato diplomová práce, která pojednává v rešeršní části o zmíněné biologické aktivitě a využití oxazepinových sloučenin.

Před zahájením práce byl navržen jednoduchý syntetický plán, jež sestával z pěti reakčních kroků a vycházel ze známých a dobře prozkoumaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů, které je možné rozmanitě substituovat, čehož lze využít při syntéze látek s určitou strukturou. Syntetický plán byl navržen tak, aby bylo využito komerčně dostupných sloučenin a běžně využívaných činidel a aby nebyla potřeba složitých aparatur.

Stěžejním krokem byla syntéza výchozích 3-(3-propylamino)chinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů, která byla provedena bez obtíží na základě předchozí zkušenosti a poskytovala vysoké výtěžky. Dalším krokem byla redukce derivátů 3-(3-chlorpropylamino)chinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionu, konkrétně ketonu v poloze 4, účinkem Na[BH<sub>4</sub>], která však byla prováděna i v rámci mé bakalářské práce, avšak s neúspěchem. O to více mě potěšil hladký průběh v případě obou derivátů s krátkým reakčním časem a výbornými výtěžky okolo 80 %. Obě struktury pak byly potvrzeny pomocí 1D, 2D NMR spekter a dále podpořeny výsledky z ESI-MS. S fenylovým derivátem byly následně provedeny screeningové reakce za účelem prozkoumání reaktivity postranního alifatického řetězce se zamýšleným cílem cyklizace tohoto řetězce do polohy 4 na jádře chinolinu za předpokladu vzniku sedmičlenného oxazepinového kruhu. Pro tyto reakce bylo vybráno pět různých bází o různé síle počínaje uhličitanem cesným, který ale, spolu s dalšími třemi kandidáty (NaH, Triton B a Ag<sub>2</sub>O), dle našeho zjištění nebyl příliš vhodný k cyklodehydrohalogenační reakci. V případě zmíněného uhličitanu cesného tak nedocházelo ani při varu pod zpětným chladičem k progresu reakce, a tak byla zkoušena ostatní zmíněná deprotonační činidla. V případě použití NaH, Tritonu B i Ag<sub>2</sub>O tak musela být reakční směs zahřívána, což ve všech třech případech zapříčinilo vznik několika produktů, z nichž se podařilo izolovat pouze čistou frakci při použití Tritonu B, která však do nynější doby nebyla charakterizována.

Pouze metoda C, která poskytovala po přečištění na silikagelu čistou frakci, byla charakterizována pomocí 1D i 2D NMR spekter. Bylo zjištěno, že nedošlo k zamýšlené

cyklizaci za tvorby sedmičlenného kruhu do polohy 4, ale k cyklizaci k atomu dusíku původně sekundární aminoskupiny připojené k atomu uhlíku C-3, za vzniku azetidinových derivátů.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

TCA	tricyklické antidepresivum
F <sub>3</sub> C-	trifluormethylová skupina
A $\beta$	amyloid-beta
EP2	prostaglandinový receptor
CNS	centrální nervová soustava
BH adukty	Baylisovy-Hillmanovy adukty
EWG	elektron akceptorní skupina
DABCO	1,4.diazabicyklo[2.2.2]oktan
Nu	nukleofil
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
EtOAc	ethyl-acetát
IČ	infračervená spektroskopie
Me	methyl
MeOH	methanol
PE	petrolether
Ph	fenyl
R <sub>f</sub>	retenční faktor
RVO	rotační vakuová odparka
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
t <sub>i</sub>	teplota tání
NMR	nukleární magnetická rezonance
ESI-MS	elektrosprejová ionizace s hmotnostní detekcí
Ar	argon/aryl

AN            acetonitril

**SEZNAM TABULEK**

<b>Tabulka 1.</b> Inhibice derivátů 4-karbazoylbenzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazepinu. ....	16
<b>Tabulka 2.</b> Výsledky testu alkalické fosfatázy na deriváty <b>20</b> . ....	19
<b>Tabulka 3.</b> Charakteristika sloučenin. ....	33

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1.</b> Struktura oxazepinů. ....	10
<b>Obrázek 2.</b> Číslování benzoxazepinových struktur. ....	10
<b>Obrázek 3.</b> Struktura batrachotoxinu. ....	13
<b>Obrázek 4.</b> Struktura alkaloidů calvinu a epicalvinu. ....	13
<b>Obrázek 5.</b> Struktura dibenzoxazepinových farmak. ....	14
<b>Obrázek 6.</b> <i>Murraya koenigii</i> L. (indické kari). ....	15
<b>Obrázek 7.</b> Struktura Murrayaninu. ....	15
<b>Obrázek 8.</b> Struktura 4-karbazoylbenzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazepinů a referenčního diazepamu. ....	16
<b>Obrázek 9.</b> Struktura 5-(chinolin-4-yl)benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazepinu. ....	17
<b>Obrázek 10.</b> Biologicky aktivní deriváty 5-(chinolin-4-yl)benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazepinu vůči buněčným liniím. ....	17
<b>Obrázek 11.</b> Cytotoxicita derivátů 5-(chinolin-4-yl)benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazepinu. ....	18
<b>Obrázek 12.</b> Struktura 1,3-oxazepin-3-indolylového derivátu thiomochoviny. ....	18
<b>Obrázek 13.</b> Inhibiční koncentrace 7-arylbenzo[1,4]oxazepinových derivátů na alkalickou fosfatázu. ....	19
<b>Obrázek 14.</b> Antiproliferační aktivita derivátů <b>22</b> . ....	20
<b>Obrázek 15.</b> Inhibiční aktivita derivátů <b>24</b> vůči enzymu telomeráze. ....	21
<b>Obrázek 16.</b> Struktura potenciálního inhibitoru EP2 receptoru. ....	22
<b>Obrázek 17.</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum surového derivátu <b>IIIb</b> . ....	39
<b>Obrázek 18.</b> <sup>13</sup> C NMR spektrum surového methylového derivátu <b>IIIb</b> . ....	40
<b>Obrázek 19.</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum methylového derivátu <b>sloučeniny IVb</b> . ....	41
<b>Obrázek 20.</b> Výřezy <sup>1</sup> H NMR spekter methylových derivátů <b>IVb</b> (nahore) a <b>Vb</b> (dole). ...	43
<b>Obrázek 21.</b> Směs čtyř možných izomerů derivátů <b>V</b> . ....	44
<b>Obrázek 22.</b> Výřezy <sup>1</sup> H NMR spekter fenylového derivátu <b>VIIa</b> (nahore) a methylového derivátu <b>VIIb</b> (dole). ....	46

## SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Baylisova-Hillmanova reakce. ....	23
Schéma 2. Předpokládaný mechanismus BH reakce. ....	24
Schéma 3. Konkrétní příklad BH reakce.....	25
Schéma 4. Kondenzační reakce s využitím K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	25
Schéma 5. Předpokládaný mechanismus kondenzační reakce. ....	26
Schéma 6. Kondenzační reakce s využitím Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . ....	27
Schéma 7. Reakce amidu halogenem substituované benzoové kyseliny s prop-2-yn-1-olem. ....	27
Schéma 8. Předpokládaný mechanismus reakce amidu halogenem substituované benzoové kyseliny s prop-2-yn-1-olem.....	28
Schéma 9. Syntéza 6-chlor-2-methylen-2,3-dihydro-1,4-oxazepinů. ....	29
Schéma 10. Schématické zobrazení Ugiho reakce.....	29
Schéma 11. Konkrétní případ Ugiho reakce. ....	30
Schéma 12. Předpokládaný mechanismus. ....	31
Schéma 13. Syntéza 4-aminobenz[b][1,4]oxazepinů z aminofenolu, fenylethynylbromidu a <i>tert</i> -butylisokyanidu. ....	32
Schéma 14. Syntéza 4-aminobenz[b][1,4]oxazepinů z derivátů 2-aminofenolu a alkyonů. ....	32
Schéma 15. Palladiem katalyzovaná syntéza dibenzoxazepinů. ....	33
Schéma 16. Intramolekulární hydroaminace substituovaného imidazolu vedoucí k benzo[f]imidazo [1,2- <i>d</i> ][1,4]oxazepinům. ....	34
Schéma 17. Příklad Ullmannovy kopulační reakce vedoucí k dibenzo[b,f]imidazo[1,2- <i>d</i> ][1,4]oxazepinům. ....	35
Schéma 18. Navržený syntetický plán. ....	37
Schéma 19. Syntéza 3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionů II. ....	38
Schéma 20. Redukce oxoskupiny derivátů IV. ....	42

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> Lévai A., HETEROCYCLES. 2008, 75, 1–2.
- <sup>2</sup> Liška, F. Konstituce, konformace, konfigurace v názvech organických sloučenin. Praha:VŠCHT, 2008, 127-148, ISBN: 978-80-7080-640-1
- <sup>3</sup> Dumbacher, J.P. a ostatní, *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier. **2014**, 371-373. ISBN 9780123864550.
- <sup>4</sup> Heidari, A. a ostatní, *Dental, Oral and Maxillofacial Research*. **2019**, 5, 1–16.
- <sup>5</sup> Albuquerque, E. X. a ostatní, *Science*, **1971**, 172, 995-1002.
- <sup>6</sup> Braekman, J. C. a ostatní, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1749–1755.
- <sup>7</sup> Laurent, P. a ostatní, *European Journal of Organic Chemistry*. **2000**, 11, 2057–2062.
- <sup>8</sup> Moosa, A. a ostatní, *Natural Product Communications*. **2010**, 5, 1191–1194.
- <sup>9</sup> Vinař, O., *Psychofarmaka 2*. Spofa, Praha. **1977**, 141, 255.
- <sup>10</sup> Popovic, D. a ostatní, *Annals of General Psychiatry*, **2015**, 14.
- <sup>11</sup> Ranasinghe, N. a ostatní, *Advances in Chemistry*, **2017**, 1-7.
- <sup>12</sup> Katzung, B. G. Základní a klinická farmakologie, H & H **2006**, 477–486, ISBN 80-7319-056-7
- <sup>13</sup> Bhatt, A. D. a ostatní, *Indian J Psychiatry*, **1991**. 33, 108–112.
- <sup>14</sup> Mahapatra, D. K. a ostatní, *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. **2017**, 4, 30–34.
- <sup>15</sup> MURRAYA KOENIGII (L.) Spreng., 2011. *BOTANY* [online]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/murraya-koenigii/>
- <sup>16</sup> Mahapatra, D. K. a ostatní, *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*. **2018**, 8, 25-29.
- <sup>17</sup> Richter, L. a ostatní, *Nature Chemical Biology*, **2012**, 8, 455-464.
- <sup>18</sup> Khelifi, I. a ostatní, *ChemMedChem*, **2020**, 15, 1860-7179.
- <sup>19</sup> Sunil, D. a ostatní, *Int J Innov Res Sci Eng Technol*, **2014**, 3, 15357-15363.
- <sup>20</sup> Zhang, P. a ostatní, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 6589-6600.
- <sup>21</sup> Yin, Y. a ostatní, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 23, 1231-1240.



- <sup>22</sup> Yang, J. a ostatní, *Molecular Cancer*, **2019**, *18*, 1476-4598.
- <sup>23</sup> Liu, X. a ostatní, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, *23*, 720-723.
- <sup>24</sup> Patočka, J., Hon, Z., *Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích*, 425–426, ISSN 1212–4117.
- <sup>25</sup> Fox, B. M. a ostatní, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, *58*, 5256-5273.
- <sup>26</sup> Sadigh-Eteghad, S., *Medical Principles and Practice*, **2015**, *24*, 1-10.
- <sup>27</sup> Lima–Junior, C.G. a ostatní, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, *20*, 3954-3971.
- <sup>28</sup> Narendar Reddy, T. a ostatní, *Tetrahedron Letters*, **2018**, *59*, 2859-2875.
- <sup>29</sup> Nilov, D. a ostatní, *Synthesis*, **2002**, *15*, 2232-2242, ISSN 0039-7881.
- <sup>30</sup> Ashram, M. a ostatní, *Arkivoc*, **2020**, *19*, 142-151, ISSN: 1551-7012.
- <sup>31</sup> Ashram, M. a ostatní, *Arkivoc*, **2020**, *19*, 239-251, ISSN: 1551-7012.
- <sup>32</sup> Chen, Q. a ostatní, *Molecules*, **2019**, *24*, ISSN 1420-3049.
- <sup>33</sup> Bariwal, J. a ostatní, *Frontiers in Chemistry*, **2018**, *6*, článek 557.
- <sup>34</sup> Shaabani, S. a ostatní, *Frontiers in Chemistry*, **2019**, *7*, článek 623.
- <sup>35</sup> Liu, B. a ostatní, *Chemical Communications*, **2012**, *93*, 11446–11448.
- <sup>36</sup> Oshimoto, K. a ostatní, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2020**, *18*, 415-419.
- <sup>37</sup> Tselikhovsky, D. a Buchwald, S. L., *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*, 14228-14231.
- <sup>38</sup> Mahdavi, M. a ostatní, *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 7082-7084.
- <sup>39</sup> Sperotto, E. a ostatní, *Dalton Transactions*, **2010**, *39*, 10338–10351.
- <sup>40</sup> Chen, Xin-Yi a ostatní, *Synthesis*, **2019**, *51*, 1662-1668.
- <sup>41</sup> Klásek, A., a ostatní. HETEROCYCLES. **2002**, *57*.
- <sup>42</sup> Čechová, K. Bakalářská práce. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, **2019**, 34–36.