

Studium chování 3-(3-chlorpropylamino)chinolonů v bazickém prostředí

Bc. Aneta Šteiglová

Diplomová práce
2025



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Bc. Aneta Šteiglová
Osobní číslo:	T23288
Studijní program:	N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Studium chování 3-(3-chlorpropylamino)chinolonů v bazickém prostředí

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. Z vybraných chinolin-2,4-dionů syntetizovat v dostatečném množství různé 3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2,4-diony.

2. Vhodnou metodou provést redukci oxoskupiny v poloze 4 chinolin-2,4-dionového skeletu připravených sloučenin.

3. Pokusit se o intramolekulární cyklizační reakce postranního alifatického řetězce.

4. Pomocí spektrálních metod navrhnout strukturu připravených sloučenin.

5. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat diplomovou práci.

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

Seznam doporučené literatury:

1. McMURRY, J.: Organická chemie. 2007, VUTIUM Brno.
2. SVOBODA, J.: Organická syntéza I. 2000, VŠCHT Praha.
3. KLÁSEK, A.; LYČKA, A.; ROUCHAL, M.; RUDOLF, O.; RŮŽIČKA, A.: Reduction of 3-Aminoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-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: **2. ledna 2025**
Termín odevzdání diplomové práce: **9. května 2025**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

Ve Zlíně dne 20. února 2025

PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním diplomové práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění bez ohledu na výsledek obhajoby;
- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- jedno vyhotovení diplomové práce v listinné podobě bude ponecháno Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně k uložení;
- 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 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 na diplomové práci pracoval(a) samostatně a použitou literaturu jsem řádně citoval(a); v případě publikace výsledků budu uveden(a) jako spoluautor;
- odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne

.....
podpis autora

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se věnuje syntéze derivátů 3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2,4-dionů, respektive 3-((3-chlorpropyl)amino)-4-hydroxychinolin-2-onů a studiu jejich chování v bazickém prostředí. Teoretická část přibližuje biologicky významné chinolinové a azetidinové sloučeniny, včetně možností jejich přípravy a farmakologického využití. V praktické části je popsána příprava vhodných prekurzorů pro jejich přeměnu na azetidinové deriváty chinolinonů. Následně je pozorováno chování připravených chinolinonů v bazickém prostředí. Izolované produkty jsou identifikovány a plně charakterizovány základními instrumentálními metodami, jako jsou NMR spektroskopie, plynová chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS) a infračervenou spektroskopií (IR).

Klíčová slova: heterocyklické sloučeniny, chinolin, azetidin, organická syntéza, cyklizace, bioaktivní látky

ABSTRACT

This master thesis is focused to the synthesis of 3-((3-chloropropyl)amino)quinolin-2,4-dione derivatives, respectively 3-((3-chloropropyl)amino)-4-hydroxyquinolin-2-ones and the study of their behaviour in basic media. The theoretical part introduces the biologically important quinoline and azetidine compounds, including the possibilities of their preparation and pharmacological use. The practical part describes the preparation of suitable precursors for their conversion to azetidine derivatives of quinolinones. Subsequently, the behaviour of the prepared quinolinones in basic media is observed. The isolated products are identified and fully characterized by basic instrumental methods such as NMR spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and infrared spectroscopy (IR).

Keywords: heterocyclic compounds, quinoline, azetidine, organic synthesis, cyclization, bioactive compounds

Na tomto místě bych chtěla ze srdce poděkovat všem, kteří mě na cestě k dokončení této diplomové práce podpořili.

V první řadě patří obrovské díky mému vedoucímu, Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D., za jeho trpělivost, pomoc při sepisování tohoto díla a za to, že přežil nekonečné úpravy všech 141 stran této práce. Děkuji také Ing. Michalovi Rouchalovi, Ph.D., za cenné rady a pomoc s grafickým zpracováním obrázků. Velké poděkování patří i Ing. Petru Janovskému za odborné rady a spolupráci při tvorbě výpočetních modelů. Děkuji rovněž doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za pomoc při výběru monokrystalu a urgenci při jeho měření v Brně. Velké poděkování patří také naší laborantce Haně Geržové, která nás vždy dokázala podpořit. Speciální poděkování patří mé spolužačce a kamarádce Bc. Adéle Bagové – díky ní byly tyto dva roky na magisterském studiu spíš procházkou růžovým sadem než bojem s větrnými mlýny.

A v neposlední řadě děkuji své rodině a příteli Dominikovi za jejich neustálou podporu, trpělivost a víru ve mně, nejen během této práce, ale po celé mé studijní cestě.

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

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST.....	13
1 CHINOLONOVÁ TERAPEUTIKA	14
1.1 „ANTIBIOTIKA“	14
1.1.1 Chinolony 1. generace	14
1.1.2 Chinolony 2. generace	15
1.1.3 Chinolony 3. generace	18
1.1.4 Chinolony 4. generace	19
1.1.5 Rezistence vůči chinolonovým „antibiotikům“	20
1.2 ANTIMALARIKA	20
1.3 ANTIARYTMIKA	20
1.4 LOKÁLNÍ ANTISEPTIKA A DEZINFICIENS	21
1.5 STŘEVNÍ ANTISEPTIKUM	22
1.6 IMUNOSTIMULANCIA.....	22
1.7 ANTIALERGIKA	23
1.8 ANTIRETROVIROTIKA.....	23
2 CHINOLINOVÉ ALKALOIDY.....	24
2.1 KAMPTOTECIN	25
2.2 CHININ	28
2.3 DALŠÍ PŘÍKLADY BIOLOGICKY AKTIVNÍCH CHINOLINOVÝCH ALKALOIDŮ	29
3 AZETIDINY	31
3.1 SYNTÉZA AZETIDINŮ.....	32
3.1.1 Cyklizace <i>N</i> -alkylhalogenidů.....	32
3.1.2 Expanze aziridinů	33
3.1.3 Elektrofilní přeměna dvojných vazeb na azetidiny.....	34
3.1.4 Cyklizace tvorbou vazby C-C.....	35
3.1.5 Cykloadice	37
3.1.6 Transformace jiných heterocyklických sloučenin	38
3.1.7 Syntéza a redukce azetidin-2-onů	39
3.2 TERAPEUTICKÝ VÝZNAM AZETIDINŮ	41
3.2.1 Antibakteriální aktivita	44
3.2.2 Antischizofrenní aktivita.....	47
3.2.3 Antimalarická aktivita.....	47
3.3 DALŠÍ APLIKACE AZETIDINŮ	48
II PRAKTICKÁ ČÁST	54
4 VÝSLEDKY A DISKUZE	55
4.1 AMINOLÝZA.....	57

4.2	NUKLEOFILNÍ SUBSTITUCE	60
4.3	REDUKCE OXOSKUPINY	63
4.4	CYKLIZACE POSTRANNÍHO ŘETĚZCE	70
4.5	POKUS O SYNTÉZU β -LAKTAMŮ	81
ZÁVĚR		83
5	CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD.....	85
6	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	86
6.1	SYNTÉZA 3-((3-HYDROXYPROPYL)AMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ	86
6.2	CHLORACE 3-((3-HYDROXYPROPYL)AMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ	90
6.3	REDUKCE OXOSKUPINY 3-((3-CHLORPROPYL)AMINO)CHINOLINDIONŮ	94
6.4	CYKLIZACE POSTRANNÍHO ŘETĚZCE 3-((3-CHLORPROPYL)AMINO)CHINOLIN- 4-HYDROXY-2-ONŮ	98
6.5	CYKLIZACE ŘETĚZCE 3-((3-CHLORPROPYL)AMINO)CHINOLINDIONŮ.....	102
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY		104
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....		112
7	PŘÍLOHY	115
7.1	SYNTÉZY	115
7.2	AMINOLÝZA - ^1H NMR SPEKTRA	116
7.3	VEDLEJŠÍ PRODUKTY AMINOLÝZY - ^1H NMR SPEKTRA.....	122
7.4	CHLORACE - ^1H NMR SPEKTRA	124
7.5	VEDLEJŠÍ PRODUKT CHLORACE - ^1H NMR SPEKTRUM	130
7.6	REDUKCE - ^1H NMR SPEKTRA	131
7.7	CYKLIZACE POSTRANNÍHO ŘETĚZCE - ^1H NMR SPEKTRA	136

ÚVOD

Chinoliny a jejich deriváty představují důležitou skupinu sloučenin s výraznou biologickou aktivitou, která nachází uplatnění napříč širokým spektrem terapeutických oblastí. Jejich význam je dán především schopností ovlivňovat klíčové biologické procesy, ať už se jedná o inhibici enzymů nezbytných pro replikaci DNA, ovlivnění iontových kanálů nebo modulaci imunitní odpovědi.

Chinolonová antibiotika představují významnou skupinu syntetických antimikrobiálních látek, jejichž mechanismus účinku je založen na inhibici bakteriálních enzymů topoizomerázy II (DNA-gyrázy) a topoizomerázy IV, které jsou esenciální pro replikaci, transkripci a opravy bakteriální DNA. Tato inhibice vede k destabilizaci DNA struktury a následné smrti mikroorganismu. Zavedení fluorového substituentu do struktury základních chinolonových skeletů vedlo ke vzniku fluorochinolonů – sloučenin s vyšší biologickou aktivitou, širším antimikrobiálním spektrem a zlepšenými farmakokinetickými vlastnostmi. V současnosti jsou chinolonová antibiotika klasifikována do čtyř generací, přičemž každá následující generace vykazuje širší spektrum účinnosti zahrnující i grampozitivní patogeny a atypické mikroorganismy. Navzdory jejich vysoké terapeutické účinnosti je klinické použití fluorochinolonů omežováno rychlým nástupem bakteriální rezistence, která bývá často zkřížená mezi jednotlivými zástupci této skupiny.

Vedle syntetických derivátů mají význam i přírodní chinolinové alkaloidy, které se vyznačují širokým spektrem biologických účinků. Mezi nejvýznamnější patří kamptotecin s cytotoxickým účinkem prostřednictvím inhibice topoizomerázy I, chinin jako klasické antimalarikum a jeho stereoizomer chinidin, využívaný jako antiarytmikum. K dalším biologicky aktivním zástupcům patří látky izolované z rostlin (zanthosimulin, huajiaosimulin), mořských mikroorganismů či členovců. Jejich rozmanitost potvrzuje potenciál přírodních chinolinů jako inspirace pro nové léčivé látky.

Azetidiny představují čtyřčlenné dusíkaté heterocykly, jejich chemické vlastnosti se podobají nižšímu homologu aziridinu nebo vyššímu homologu pyrrolidinu. Převážná většina jejich derivátů je známá ze syntetických zdrojů, avšak azetidinový skelet je možné pozorovat i v přírodních látkách, například v kyselině L-azetidin-2-karboxylové izolované z *Convallaria majalis* či ve fyto sideroforech kyselině muginové a nikotianaminu, které se podílejí na metabolismu železa v rostlinách. Vzhledem k velkému pnutí je syntéza

azetidinů složitá a mezi postupy lze zahrnout cyklizační, cykloadiční reakce a redukce azetidin-2-onů.

Azetidiny a jejich deriváty představují významnou skupinu sloučenin s pestrým spektrem biologických účinků. Mezi jejich hlavní farmakologické vlastnosti patří antimikrobiální, antivirové, protinádorové, antioxidační nebo protizánětlivé účinky. Zároveň se ukazuje jejich potenciál při léčbě poruch CNS, jako jsou schizofrenie, deprese či Alzheimerova choroba. Azetidinový kruh slouží rovněž jako bioisosterická náhrada za běžnější šestičlenné heterocykly, jako je piperidin nebo morfolin, čímž může dojít ke zlepšení rozpustnosti, biologické dostupnosti nebo vazebné selektivity. Kromě medicínálních aplikací se azetidinové deriváty uplatňují také jako chirální ligandy a stavební bloky v asymetrické syntéze nebo při kovem katalyzovaných reakcích.

Přestože na Ústavu chemie Fakulty technologické UTB ve Zlíně bylo připraveno mnoho sloučenin obsahujících chinolinový motiv, deriváty s azetidinovým kruhem v poloze 3 zůstaly až doposud bez podrobnějšího zkoumání. Prvním impulsem pro tuto práci se staly výsledky diplomové práce Ing. Kamily Čechové, která při syntéze oxazepinového derivátu překvapivě zjistila, že daný prekursor místo zamýšlené tvorby sedmičlenného oxazepinového kruhu preferuje vznik napjatého azetidinového cyklu.

Cílem této diplomové práce je prozkoumat možnosti syntézy azetidinových derivátů vycházejících z 3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2,4-dionu, a to zejména v bazickém prostředí. V práci jsou postupně popsány jednotlivé kroky syntézy včetně aminolýzy, chlorace a redukce oxoskupiny, které předcházejí samotné cyklizaci postranního řetězce. Bude tento prekursor vhodný pro cyklizační reakci a podaří se nalézt podmínky, které vedou ke vzniku azetidinu?

I TEORETICKÁ ČÁST

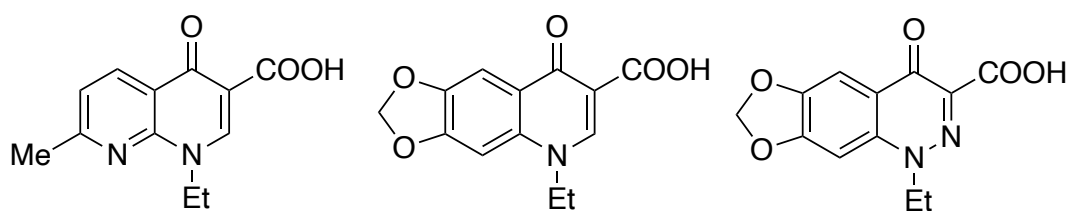
1 CHINOLONOVÁ TERAPEUTIKA

1.1 „Antibiotika“

Chinolony patří do skupiny chemoterapeutik primárně využívaných jako baktericidní látky, které lze rozdělit do 4 generací podle antimikrobiálního spektra a svých vlastností.¹ V každé literatuře bývá rozdělení odlišné. V tomto textu budou děleny dle Farmakologie autorů Švihovec a kol.² Obecně je možné říci, že chinolony inhibují bakteriální topoizomerázy II (DNA-gyrázy) a topoizomerázy IV. Díky inhibici gyrázy je zabráněno rozvinutí DNA, stočené do superhelixu, které je pro normální průběh transkripce a replikace DNA nezbytné.³

1.1.1 Chinolony 1. generace

Mezi první generaci chinolonových terapeutik patří kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, cinoxacin a další (**Obrázek 1**). Tato dnes už překonaná léčiva systémově nedosahovala v krvi a v tkáních antimikrobiálních koncentrací³ a byla využívána pouze pro léčbu infekcí v dutém systému močových cest vyvolaných *Escherichia coli* a dalšími gramnegativními střevními tyčinkami. Tyto základní chinolony mohou, díky své lipofilní povaze, volně difundovat buněčnými membránami do cytoplazmy. Směr a rychlost prostupu jsou závislé na koncentračním gradientu mezi vodným prostředím (krevní plazma, intersticiální tekutina) a membránou. Obvykle se lipofilní léčiva přeměňují na hydrofilní metabolity, které jsou z organismu snadno eliminovány.⁴ Od ostatních generací se tyto látky liší absencí fluoru v molekule. Nefluorované chinolony 1. generace se již nyní v terapii nevyužívají.



Obrázek 1. Struktura kyseliny nalidixové **1** (vlevo), kyseliny oxolinové **2** (uprostřed) a cinoxacinu **3** (vpravo).

Kyselina nalidixová, jejíž základní strukturní jednotkou je naftyridin byla poprvé syntetizována v roce 1962 Lesherm a jeho spolupracovníky ze společnosti Sterling-Winthrop při hledání nových cest k syntéze antimalarika chlorochinu jako vedlejší produkt.⁵ Jejím objevem započala éra syntetických chinolonových terapeutik.³ Přestože se jedná o derivát naftytrin-4-onu a ne o derivát chinolin-4-onu zařazuje se mezi chinolonové antibiotika.⁵ Ve struktuře kyseliny nalidixové je oxoskupina v poloze 4 a karboxylová

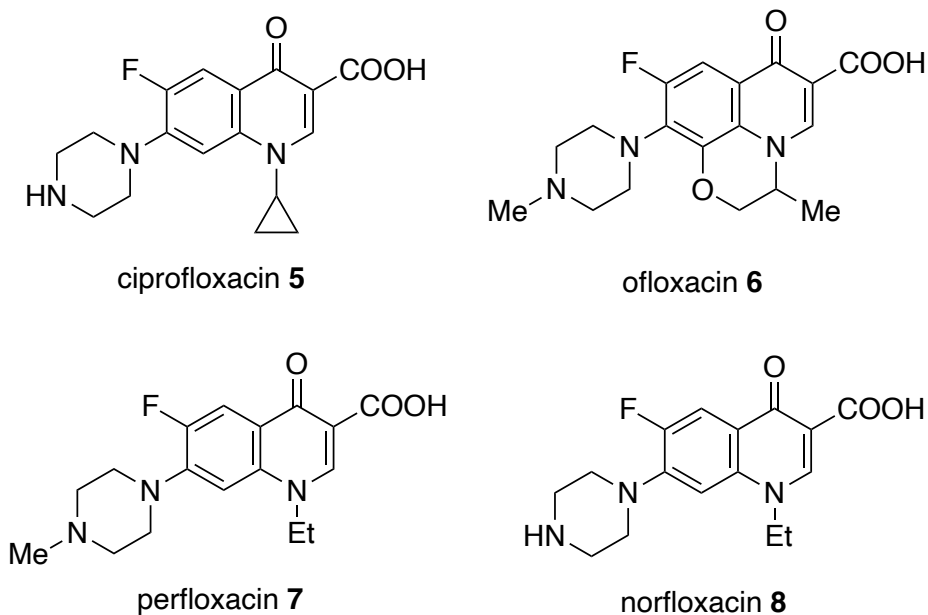
skupina v poloze 3 nepostradatelným fragmentem a jejím zaměněním by došlo ke ztrátě biologické aktivity. Ethylovou skupinu v poloze 1 lze nahradit isosterní skupinou.⁶ Do lékařské praxe byla kyselina nalidixová, v ČR dostupná pod názvem NEVIGRAMON, zavedena v roce 1967.⁴ Schéma syntézy lze nalézt v **Příloze PI**.

Postupným vývojem byla v 70. letech minulého století v Japonsku objevena kyselina oxolinová.⁶ Tato látka, jež inhibuje enzym DNA-gyrázu a působí také jako inhibitor zpětného vychytávání dopaminu, byla syntetizována obdobně jako kyselina nalidixová, pouze s tím rozdílem, že výchozí látkou byl 1-amino-3,4-methylenedioxybenzen (**Příloha PII**).^{6,8}

Prakticky ve stejném období, v roce 1972, byl americkou farmaceutickou firmou Eli Lilly patentován cinoxacin.⁹ Po srovnání jeho farmakologických vlastností s kyselinou nalidixovou bylo zjištěno, že vykazuje vyšší inhibiční a baktericidní aktivitu a současně bylo u léčených pacientů pozorováno méně nežádoucích účinků.¹⁰ Nicméně v roce 2018 schválila Evropská léková agentura pozastavení registrace léčiv, která obsahují cinoxacin, kyselinu nalidixovou a další analogická chinolonová „antibiotika“ z důvodu výskytu nežádoucích účinků.¹¹

1.1.2 Chinolony 2. generace

Zavedením atomu fluoru do polohy 6 původních terapeutik došlo nejen ke zvýšení antibakteriální účinnosti, ale i k rozšíření jejich antimikrobního spektra a s výjimkou norfloxacinu vykazovaly i spolehlivější systémovou distribuci. Účinnost proti gramnegativním bakteriím byla ještě posílena zavedením piperazinové skupiny do polohy 7.¹² Do této generace je řazen ciprofloxacin, ofloxacin, perfloxacin, norfloxacin a další. Ciprofloxacin a levofloxacin se na rozdíl od jiných fluorochinolonů vyznačují klinickou aktivitou proti některým nefermentujícím gramnegativním tyčinkám (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex), levofloxacin také například proti *Streptococcus pneumoniae* a některým atypickým mykobakteriím.



Obrázek 2. Struktura vybraných terapeutik 2. generace.

Ciprofloxacin se pro své výrazné účinky proti grampozitivním mikrobům, především proti *Pseudomonas aeruginosa*, stal nejrozšířenějším lékem druhé generace.³ Přestože je ciprofloxacin schválen pro léčbu respiračních infekcí, není kvůli jeho mírné aktivitě proti běžnému respiračnímu patogenu *Streptococcus pneumoniae* k terapii tohoto typu doporučován.¹⁴ Oproti tomu, norfloxacin, který se liší pouze substitucí v poloze 1, je z fluorochinolonů nejméně účinný, a to jak proti gramnegativním, tak i proti grampozitivním bakteriím.³ I když se jedná o sloučeniny s nikterak složitou strukturou, cesta vedoucí k jejich přípravě, jak je uvedena ve **Schématu 1**, je zdlouhavá.⁶

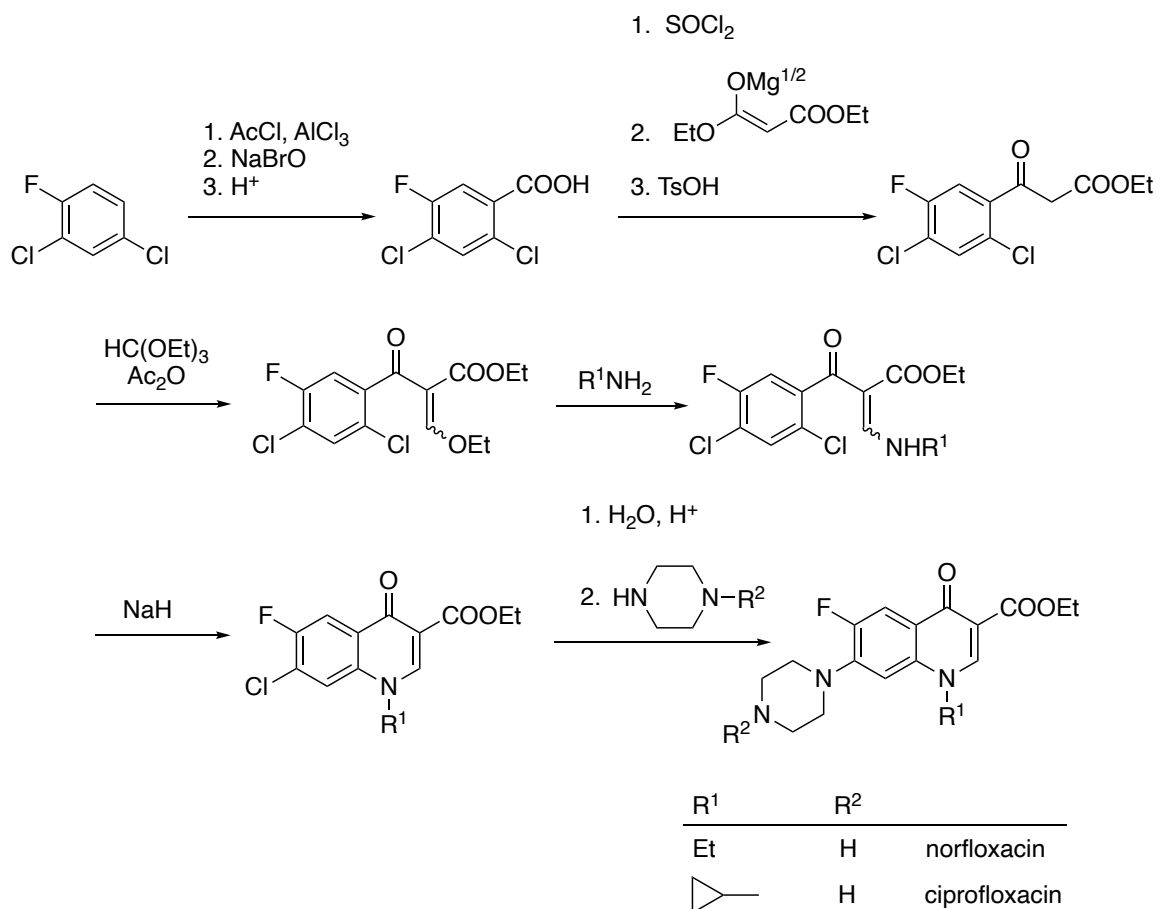
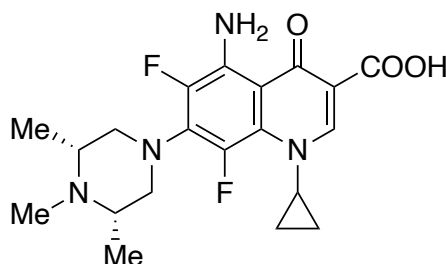


Schéma 1. Příprava ciprofloxacinu a norfloxacinu.

Methylové skupiny vázané na piperazinový kruh (například u ofloxacinu) obecně zvyšují biologickou dostupnost při perorálním podávání.⁴ Ofloxacin byl patentován v roce 1980 a schválen pro lékařské použití v roce 1985.¹⁵ V roce 2020 to byl dvoustý čtyřicátý druhý nejčastěji předepisovaný lék ve Spojených státech.¹⁶ Levofloxacin, L-izomer ofloxacinu, je proti grampozitivním mikrobům včetně *Streptococcus pneumoniae* dvakrát účinnější než ofloxacin (racemát - L/R; 1/1).³ Při užívání perfloxacinu bylo zaznamenáno zvýšené riziko vzniku zánětu a roztržení Achillovy šlachy.¹⁷ Odhadované riziko poškození šlachy během léčby perfloxacinem připadalo na 1 případ ze 23, což je výrazně vyšší než u ciprofloxacinu, kde to byl pouze 1 případ ze 779.¹⁸

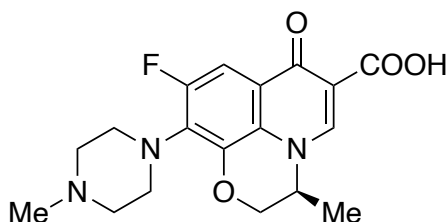
1.1.3 Chinolony 3. generace

Terapeutika 3. generace rozšířila působení na pneumokoky, které jsou rezistentní na penicilin. Tyto látky představují novou skupinu fluorochinolonů širokého spektra s významnou účinností i na grampozitivní mikroorganismy včetně streptokoků. Mezi tato léčiva můžeme řadit například sparfloxacin, který ovšem patří mezi fluorochinolony s nejvyšším fototoxickým potenciálem, pro který byl vyřazen z klinické praxe.⁴



Obrázek 3. Struktura sparfloxacinu 9.

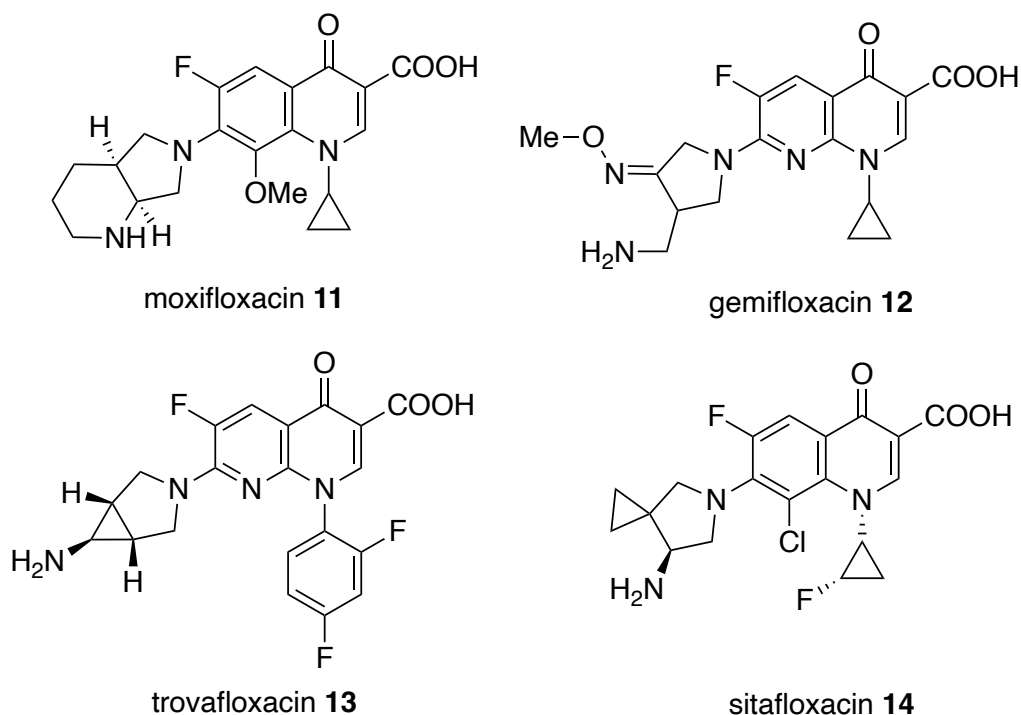
Dalším zástupcem 3. generace je levofloxacin, který je levotočivým enantiomerem ofloxacinu (2. generace) a má velmi podobné vlastnosti. Terapeutické využití levofloxacinu je pneumonie, pyelonefritida a infekce močových cest, bakteriální prostatitida nebo lokálně jako oftalmologikum.¹⁹



Obrázek 4. Struktura levofloxacinu 10.

1.1.4 Chinolony 4. generace

Terapeutika 4. generace se vyznačují ještě více zesílenou aktivitou proti grampozitivním kokům (včetně *Streptococcus pneumoniae*) a některým anaerobům. Do této generace patří moxifloxacin a další přípravky, které však nejsou v ČR registrovány (gemifloxacin, trovafloxacin, sitafloxacin).¹³



Obrázek 5. Struktura terapeutik 4. generace.

Zařazení přípravků do generací se podle různých pramenů může lišit. Moxifloxacin a další zástupci 4. generace a 3. generace jsou někdy pro svou aktivitu na pneumokoky označováni jako „respirační“ fluorochinolony.²⁰

Moxifloxacin je *in vitro* účinný proti širokému spektru grampozitivních i gramnegativních patogenů. Baktericidní aktivita moxifloxacinu vychází z inhibice obou topoisomeráz typu II (DNA-gyrázy a topoisomerázy IV), nezbytných pro bakteriální replikaci DNA, transkripci a opravy. Farmakodynamické výzkumy ukázaly, že baktericidní účinek moxifloxacinu je závislý na koncentraci.²⁰

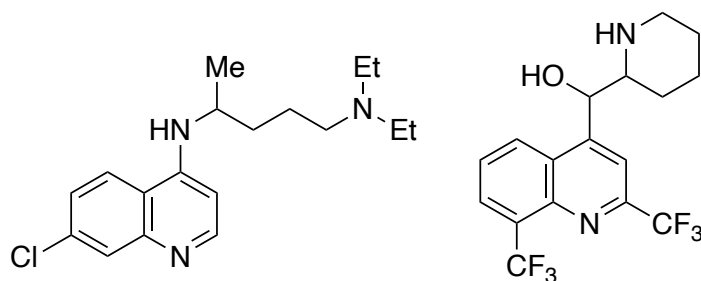
1.1.5 Rezistence vůči chinolonovým „antibiotikům“

Chinolony patří k nejrizikovějším skupinám antibiotik vůbec, protože rezistence k nim vzniká velmi rychle, u některých původců infekcí už v průběhu léčby, a je povětšinou zkřížená mezi všemi zástupci. To je důvod, proč jsou fluorochinolony především léky rezervními, indikovanými v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.¹²

Rezistence na chinolonová antibiotika u bakterií vznikají mutacemi chromozomálních genů, které mění cíl enzymu DNA-gyrázy brání pronikání léku přes buněčnou stěnu bakterie, popřípadě aktivně eliminují léčivo z bakteriální buňky. Dosud zatím nebyl objeven žádný jiný enzym, který by degradoval nebo inaktivoval chinolony. Taktéž ještě nebyla v praxi prokázána plasmidová rezistence, i když laboratorně pozorována byla.²¹

1.2 Antimalarika

Kromě v přírodě se vyskytujícího chininu lze nalézt několik syntetických antimalarik, které obsahují ve své struktuře chinolin. Jejich typickými představiteli jsou chlorochin (RESOCIN, CAPCHIN) anebo novější meflochin (LARIAM), který se používá především k terapii malárie rezistentní na chlorochin.⁶

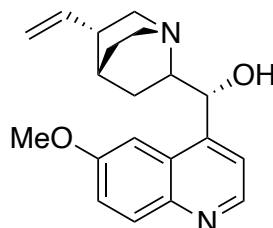


Obrázek 6. Struktura chlorochinu **15** (vlevo) a meflochinu **16** (vpravo).

1.3 Antiarytmika

Antiarytmika, také známá jako antidysrytmika, jsou léky používané k léčbě poruch srdečního rytmu, případně k jejich prevenci. Tyto léky ovlivňují srdeční kontraktilitu a hemodynamiku.²² Antiarytmika lze rozdělit do několika skupin. Mechanismus účinků se liší podle jednotlivých skupin antiarytmik, které v podstatě ovlivňují různými způsoby iontové kanály a elektrické potenciály na buňkách srdečního svalu, čímž zlepšují elektrickou stabilitu srdečních buněk a tím účinkují proti poruchám rytmu.²³

Chinidin, jež je diastereomerem antimalarika chininu, patří mezi blokátory sodíkového kanálu (patří do skupiny Ia).²⁴ Ačkoli se tato sloučenina používala jako antiarytmikum již v 18. a 19. století, širokého použití se dočkala teprve na počátku 20. století. Účinek chinidinu spočívá v prodloužení akčního potenciálu a QT intervalu (jeden z úseků popisujících srdeční cyklus na EKG křivce).²⁵ Přestože patří chinidin mezi důležitá antimalarika, jeho použití v dnešní době již klesá.³

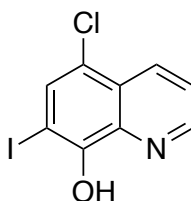


Obrázek 7. Struktura chinidinu 17.

1.4 Lokální antiseptika a dezinficiens

Dezinficiens a antiseptika jsou látky, které ničí mikroorganismy a používají se k dezinfekci a asepti. Jejich účinek je málo selektivní, což znamená, že mohou být toxické nejen pro mikroorganismy, ale i pro buňky hostitelského organismu. Z tohoto důvodu se rozdělují na dezinficiens (v neživém prostředí) a antiseptika (na povrchy tkání). Obecně platí, že dezinficiens a antiseptika mají omezené spektrum účinnosti. Jejich účinnost závisí především na koncentraci, době expozice a teplotě.²⁶

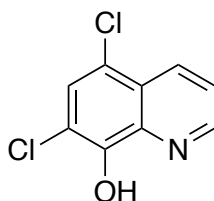
Zástupcem této skupiny léčiv s chinolinovým skeletem je kliočinol. Tato látka jejíž obchodní název je ENTERO-VIOFORM, se používá se jako antifugální a antiprotozoální léčivo. Ve vysokých dávkách je neurotoxický. V letech 1957 až 1970 se u 10 000 lidí vyvinula subakutní myeloptická neuropatie, což vedlo k přerušení v některých zemích používání kliočinolu jako antiprotozoálního léčiva.²⁷ Dosud však neexistuje vysvětlení výskytu tohoto onemocnění a zdali byl vůbec kliočinol jeho původcem.²⁸ Navrhované teorie zahrnovaly nesprávné dávkování, užívání léčiva po delší dobu nebo dávkování, které nebralo v úvahu menší postavu Japonců.²⁹ Kliočinol je také složkou VIOFORMU, který se používá na zánětlivé kožní onemocnění.³⁰ Bylo také zjištěno, že kliočinol blokuje genetické působení Huntingtonovy choroby u myší a v buněčné kultuře.³¹ Nedávné studie na zvířatech ukázaly, že kliočinol působí na protein zvaný Clk-1, čímž může zvrátit progresy Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby a současně může zpomalit proces stárnutí.³²



Obrázek 8. Struktura kliočinolu **18**.

1.5 Střevní antiseptikum

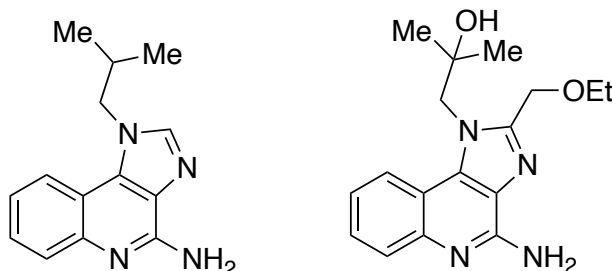
Střevní antiseptika jsou nevstřebatelná chemoterapeutika, které působí na řadu patogenů (shigela, salmonela, apod.) bez výraznějšího ovlivnění střevní mikroflóry.³³ Mezi střevní antiseptika s chinolonovým skeletem lze zařadit ENDIARON, který obsahuje léčivou látku kloroxin. Endiaron se užívá při infekčních průjmech a poruchách střevní mikroflóry.³⁴



Obrázek 9. Struktura kloroxinu **19**.

1.6 Imunostimulancia

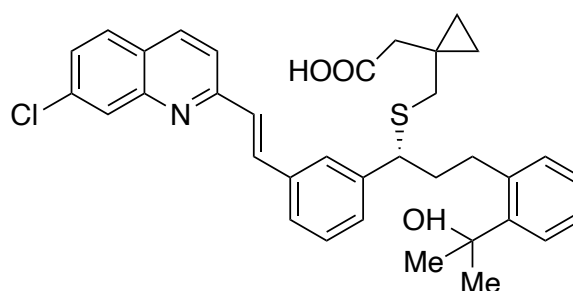
Imunostimulancia jsou léčiva využívající se v terapii imunodeficitních onemocnění (např. — AIDS), v terapii některých infekčních onemocnění a rakoviny. Mezi imunostimulancia lze zařadit například kyselina deoxycholová, která vzniká jako metabolit kyseliny cholové. Mezi syntetické imunostimulancia patří levamisol (ERGAMISOL), ale také proslulý thalidomid. Mezi imunostimulancia obsahující chinolinový skelet lze zařadit imiquimod (ALDARA, BESELNA, ZYCLARA), který aktivuje zejména nespecifickou imunitu NK-buňky (natural killer cells, buňky zabíjející napadené viry či nádorové buňky), B-lymfocyty a makrofágy.⁶ Strukturně podobným léčivem je resiquimod, který má stejný mechanismus účinku.⁶



Obrázek 10. Struktura levamisolu **20** (vlevo) a resiquimodu **21** (vpravo).

1.7 Antialergika

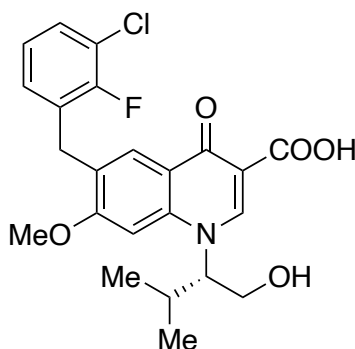
Antialergika potlačují alergickou reakci buď inhibicí tvorby a uvolňování histaminu (hypohistaminika), anebo kompetitivní inhibicí H_1 -histaminových receptorů (antihistaminika).⁶ Podle selektivního působení na čtyři typy histaminových receptorů se také antihistaminika dělí na H_1 -, H_2 -, H_3 - a H_4 -, ale terapeutický význam mají pouze antihistaminika H_1 - (léčení alergií) a H_2 - (léčení žaludečních vředů).³⁵ V posledních letech se využívají také antagonisté leukotrienů, zejména LTD_4 . Jako zástupce antileukotrienů či lukastů lze uvést montelukast (SINGULAIR).⁶



Obrázek 11. Struktura antialergika montelukastu 22.

1.8 Antiretrovirotika

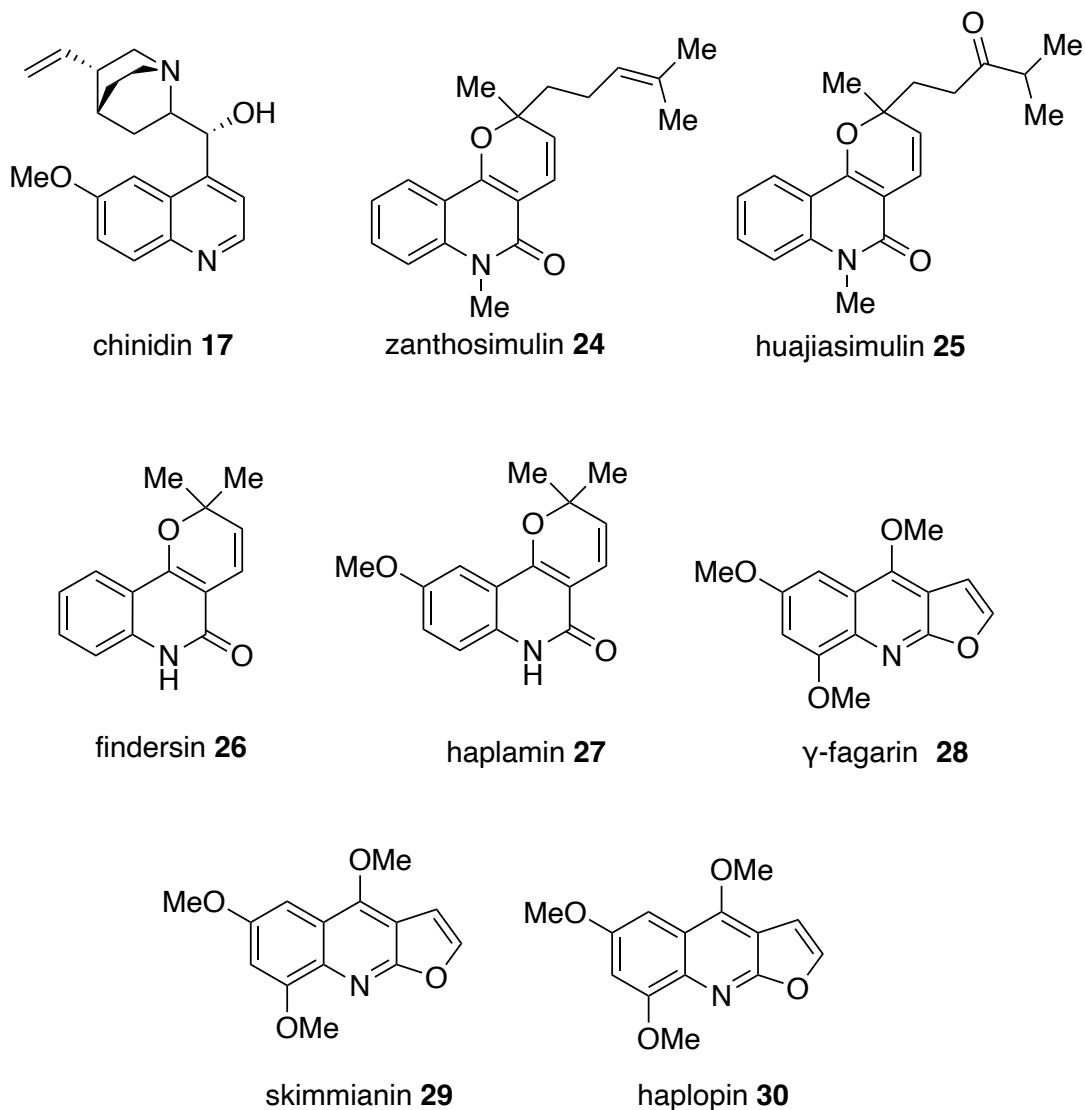
Antiretrovirotika jsou léčiva používaná k léčbě infekcí způsobených retroviry (např. HIV).³⁶ Mezi antiretrovirotika s chinolinovým skeletem lze zařadit elvitegravir, který blokuje enzym HIV-integrasu, která zprostředkovává integraci virové DNA do DNA hostitelské buňky, což je kritický stupeň patogeneze HIV. Elvitegravir byl nedávno schválen pod názvem STRIBILD.⁶



Obrázek 12. Struktura elvitegraviru 23.

2 CHINOLINOVÉ ALKALOIDY

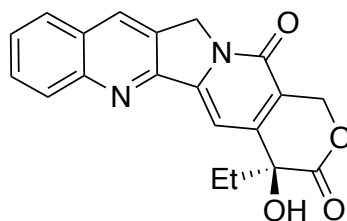
Existuje celá řada alkaloidů obsahující chinolinový skelet, které vykazují biologickou aktivitu. Na **Obrázku 13** lze pozorovat několik příkladů. Mezi nimi lze také nalézt již dříve zmíněný chinidin **17**, který byl využíván jako antiarytmikum. Nicméně chinidin má širší oblast působení. Například v roce 1989 byla pozorována jeho protinádorová aktivita.³⁷ V roce 1994 byly izolovány dva pyranochinolinové alkaloidy, zanthosimulin **24** a huajiaosimulin **25**, z kůry kořene keře *Zanthoxylum simulans*.³⁸ Při testování cytotoxicity vykazoval zanthosimulin obecnou cytotoxickou odpověď na různé kultivované lidské rakovinné buněčné linie, zejména na buňky P-388 (EC_{50} 5,20 μ M), oproti tomu se huajiaosimulin vyznačoval větší selektivitou své cytotoxické aktivity. Obzvláště pak byl účinný proti estrogenovým receptorům pozitivních rakovinných buněk prsu ZR-75-1 (EC_{50} 11,1 μ M) a P-388 (EC_{50} 9,80 μ M). Tyto dvě sloučeniny také indukovaly expresi buněčných markerů spojených s buněčnou diferenciací v kultivovaných buňkách HL-60.³⁹ Dva další pyranochinolinové alkaloidy, flindersin **26** a haplamin **27**, stejně jako tři furochinolinové alkaloidy, γ -fagarin **28**, skimmianin **29** a haplopin **30**, izolované z rostlin rodu *Haplophyllum* vykazovaly cytotoxickou aktivitu proti HeLa buněčné linii ($IC_{50} < 50,0$ μ M), zatímco pouze haplamin byl aktivní proti buněčné linii HCT 116 (IC_{50} 64,5 μ M). Analýza vztahu mezi strukturou a aktivitou (SAR) ukázala, že alifatické postranní řetězce v poloze 2 pyranoskupiny pyranochinolinových alkaloidů mohou zvyšovat cytotoxickou aktivitu proti lidským rakovinným buněčným liniím. Avšak kolchicin (pozitivní léčivo) byl proti buněčným liniím HeLa a HCT 116, s hodnotami IC_{50} 1,10 μ M a 1,30 μ M (v daném pořadí), mnohem účinnější.⁴⁰



2.1 Kamptotecin

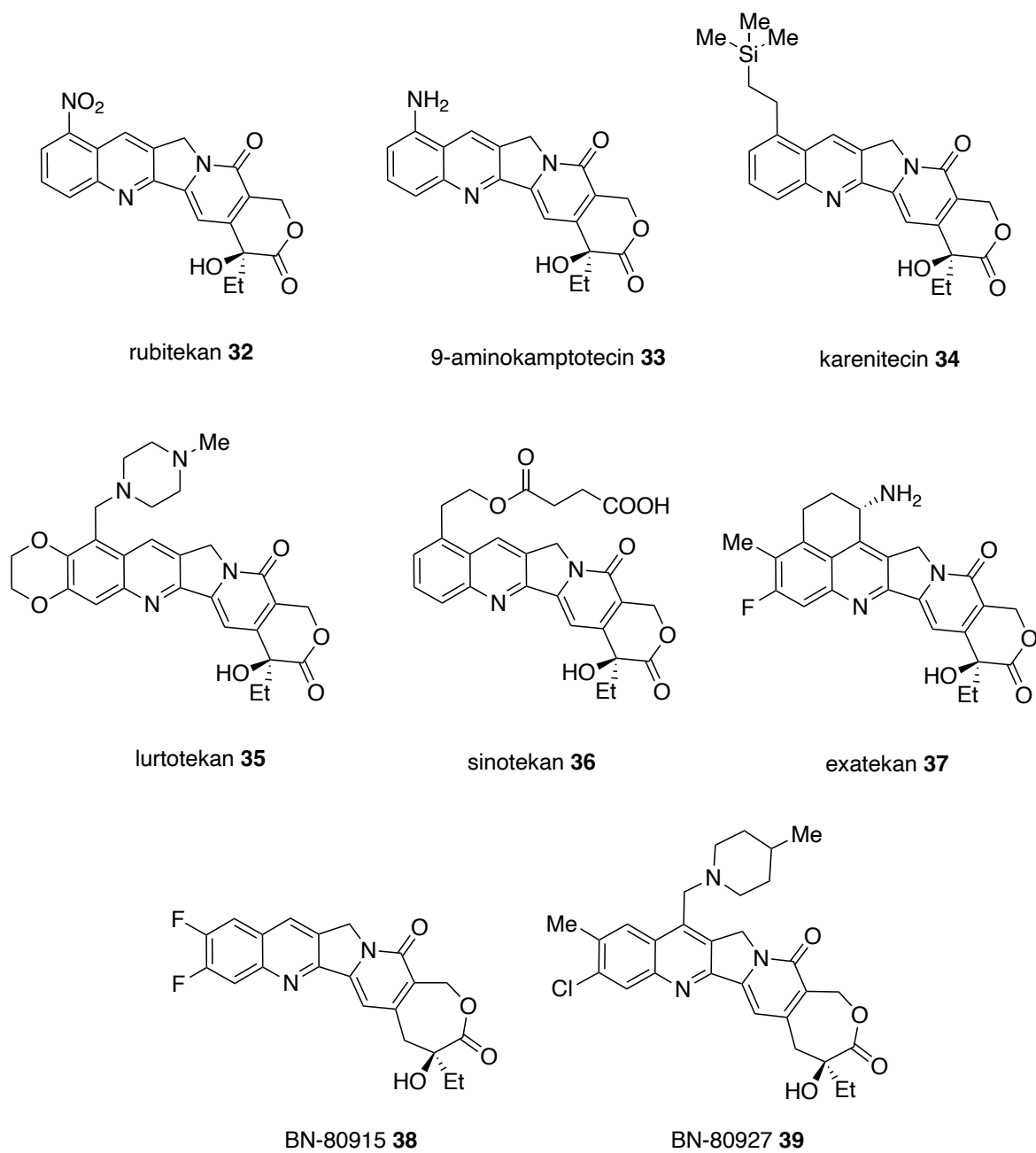
Kamptotecin (CPT), jež byl prvně izolovaný z čínského stromu *Camptotheca acuminata* na počátku 60. let 20. století, je díky svým protirakovinným účinkům nejdůležitějším a nejznámějším chinolinovým alkaloidem. Od doby, kdy mechanistické studie určily, že CPT se specificky zaměřuje na DNA topoizomerázu (topo) I, byly modifikované analogy CPT v přední linii vývoje protirakovinných léčiv. Buňky v přítomnosti CPT buď zastaví buněčný cyklus v S-fázi, nebo pokračují v progresi, což vede k akumulaci poškození DNA a nakonec k buněčné smrti.⁴¹ CPT je však nerozpustný ve vodě a má za následek závažné a nepředvídatelné vedlejší účinky. Tyto nedostatky brzdily rozvoj CPT v 70. letech 20. století. Mezitím tyto problémy také podnítily zájem o syntézu analogů CPT s cílem

nalézt aktivní a klinicky užitečná protirakovinná léčiva se stejným mechanismem účinku.⁴² V letech 1966 až 2012 bylo zaznamenáno více než 5000 publikací o CPT. Tento dramatický počet publikací odráží nejen intenzitu výzkumu, ale také význam a dobrou perspektivu derivátů CPT v léčbě rakoviny.



Obrázek 14. Struktura kamptotecinu **31**.

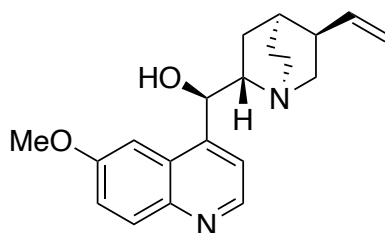
Důležitost a zajímavé vlastnosti CPT jsou hnací silou (bio)organických chemiků k hledání podobných sloučenin a ke studiu jejich účinků na živé organismy. Důkazem tohoto tvrzení je celá řada analogů CPT znázorněných na **Obrázku 15**, které jsou nyní podrobeny preklinickým nebo dokonce už klinickým studiím. Rubitekan (**32**)⁴³, aminokamptotecin (**33**)⁴⁴ a karenitecin (**34**)⁴⁵ jsou ve vodě nerozpustné a analoga lurtotekan (**35**)⁴⁶, sinotekan (**36**)⁴⁷ a exatecan (**37**)⁴⁸ ve vodě rozpustné. Nově syntetizované deriváty homokamptotecinu (hCPT) BN-80915 (**38**) a BN-80927 (**39**)⁴⁹ které jsou stabilizované sedmičlenným hydroxylaktonovým kruhem současně také procházejí klinickými studiemi.



Obrázek 15. Analoga a deriváty Kamptotecinu (31).

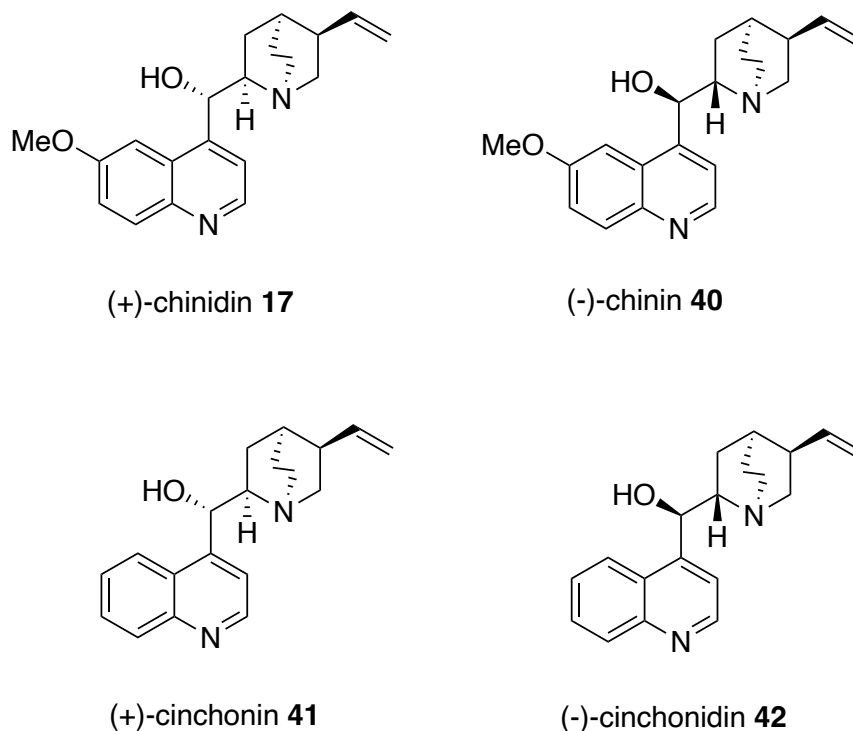
2.2 Chinin

Malárie je nejsmrtelnější lidskou parazitickou infekcí. Podle zprávy WHO World Malaria Report 2022 zemřelo na malárii skoro 94 000 lidí.⁵⁰ Malárie je způsobena pěti druhy prvokových parazitů rodu *Plasmodium*, včetně *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* a *Plasmodium knowlesi*. Z nich *Plasmodium falciparum* a *Plasmodium vivax* představují více než 95 % případů malárie ve světě.⁵¹ Kůra stromu Cinchona byla v rané klinické historii využívána k léčbě malárie. S rozvojem technologie přírodních produktů byl v roce 1820 z kůry stromu Cinchona izolován chinin. Díky své nízké ceně, parenterálnímu podávání a vysoké účinnosti proti *Plasmodium falciparum* byl široce používán k léčbě malárie po celém světě. V roce 2006 přestala WHO doporučovat chinin jako léčbu první volby u malárie kvůli jeho vysoké toxicitě a vyvíjející se rezistenci u *Plasmodium* sp.⁵²



Obrázek 16. Struktura chininu **40**.

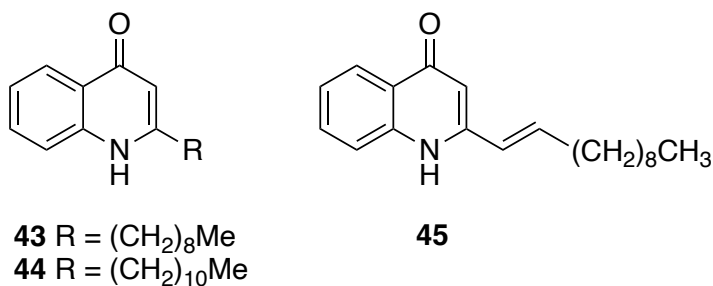
Z kůry chinovníku bylo izolováno celkem 25 různých chinolových alkaloidů. Kromě chininu **40** jsou významné chinidin **17** (popsán výše v kapitole antiarytmika), cinchonidin **42** a cinchonin **41**.⁵³ Vyšší obsah chinolových alkaloidů byl prokázán zejména u chinovníku lékařského a u druhů *Cinchona succirubra*, *Cinchona ledgeriana*, *Cinchona lancifolia* a *Cinchona calisaya*.⁵⁴



Obrázek 17. Alkaloidy izolované z kůry chinovníku.

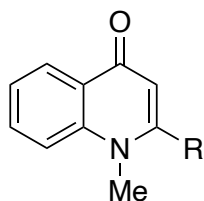
2.3 Další příklady biologicky aktivních chinolinových alkaloidů

V roce 1999 byly izolovány tři chinolonové alkaloidy **43–45** z nového gramnegativního mořského bakteriálního kmene *Pseudomonas* sp., které prokázaly aktivitu proti *Plasmodium falciparum* (IC_{50} 3,51–16,8 μ M).⁵⁵



Obrázek 18. Struktury antimalarik izolovaných z mořských bakterií *Pseudomonas* sp.

Extrakty *Evodia rutaecarpa* vykazují antibakteriální aktivitu proti *Helicobacter pylori*, který se podílí na patogenezi chronické gastritidy, peptických vředů a rakoviny žaludku. V důsledku toho, bylo z této rostliny izolováno a identifikováno mnoho sloučenin. V roce 1999 Rho a spolupracovníci izolovali šest chinolonových alkaloidů (**Obrázek 19**), které vykazovaly silnou aktivitu vůči *Helicobacter pylori* s hodnotami MIC 10–20 μ g/ml.⁵⁶



46 evokarpin $R = (8Z)-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3Me$

47 dihydroevokarpin $R = (CH_2)_{12}Me$

48 $R = (CH_2)_{14}Me$

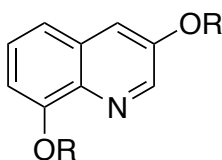
49 $R = (4Z,7Z)-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4Me$

50 $R = (4Z,7Z)-(CH_2)_5CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4Me$

51 $R = (CH_2)_{10}Me$

Obrázek 19. Struktury chinolonů izolovaných z čínské rostliny *Evodia rutaecarpa*.

Nutné podotknout, že nejen rostlinné zdroje poskytují širokou řadu chinolinových sloučenin s biologickou aktivitou. Například v roce 1996 byl izolovaný jednoduchý alkaloid s chinolinovým skeletem Jineol **52** spolu s 3,8-dimethoxychinolinem **53** a 3,8-diacetoxychinolinem **54** ze stonožky *Scolopendra subspinipes mutilans*. Jineol ve srovnání se sloučeninami **53** a **54** vykazoval vyšší cytotoxickou aktivitu *in vitro* proti pěti liniím lidských nádorových buněk.⁵⁷



52 jineol, $R = H$

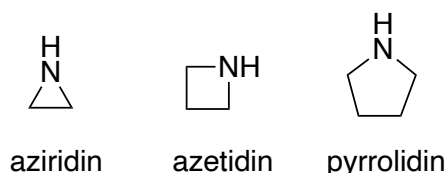
53 $R = Me$

54 $R = Ac$

Obrázek 20. Struktury alkaloidů izolovaných ze *Scolopendra subspinipes mutilans*.

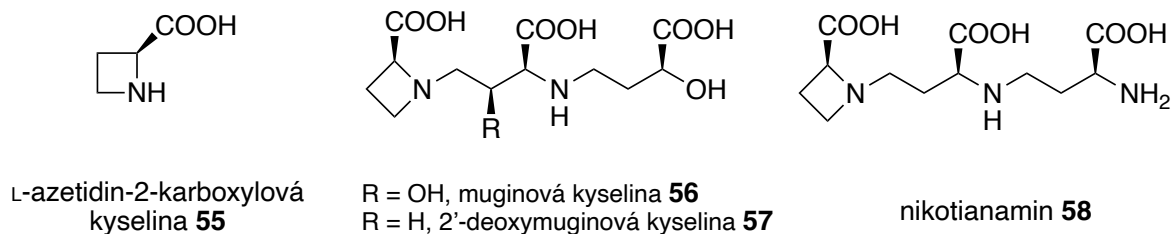
3 AZETIDINY

Azetidiny (azacyklobutany) tvoří dobře známou třídu heterocyklických sloučenin, jejichž chemické vlastnosti se mohou podobat nižšímu homologu aziridinu nebo vyššímu homologu pyrrolidinu.^{58,59}



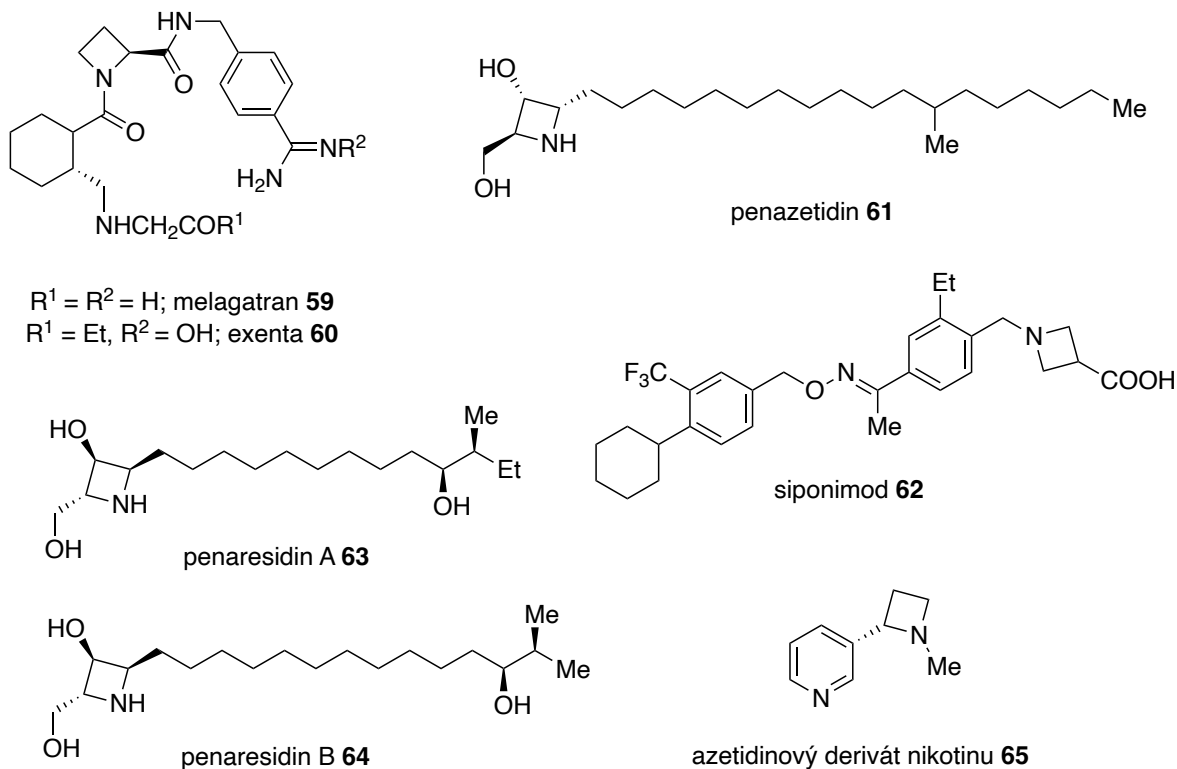
Obrázek 21. Struktura vybraných dusíkatých heterocyklů.

Většina známých derivátů azetidinu byla připravena synteticky, nicméně jeho strukturní motiv je možné pozorovat i u několika sloučenin získaných z přírodních zdrojů. Prvním přírodním derivátem byla kyselina L-azetidin-2-karboxylová **55**, která byla izolovaná v roce 1955 z *Convallaria majalis*.⁶⁰ Kyselina muginová **56** a nikotianamin **57** jsou strukturně příbuzné fyto siderofory, které se v rostlinách vytvářejí jako pomocné látky při příjmu železa pro biosyntézu chlorofylu.⁶¹



Obrázek 22. Azetidiny v přírodních produktech.

Několik sloučenin obsahující azetidinový kruh vykazují biologickou aktivitu. Například melagatran **59** a exenta **60** vykazují inhibiční aktivitu vůči trombinu, enzymu, který mění fibrinogen na fibrin a hraje tedy důležitou roli ve srážení krve.⁶² U penazetidinu **61**, jež byl izolován z pacifické houby *Penares sollasi*, byl prokázán silný inhibiční účinek na proteinkinázu C.^{63,64} Další dvě sloučeniny, penaresidin A **63** a B **64**, obsažené v okinawské vodní houbě druhu *Penares*, vykazovaly významnou aktivaci ATPázy v aktomycinu.⁶⁴ Významným zástupcem je také siponimod **62**, který se projevil jako selektivní modulátor (snižuje odpověď receptoru)⁶⁵ sfingosin-1-fosfátového receptoru, je používán k léčbě roztroušené sklerózy.⁶⁶ Azetidinový analog nikotinu **65** se váže účinněji než nikotin na acetylcholinové receptory.⁶⁴



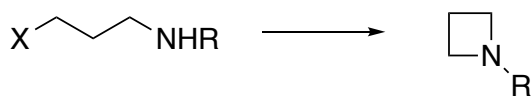
Obrázek 23. Biologicky aktivní azetidiny získané z přírodních produktů.

3.1 Syntéza azetidinů

Vzhledem k velkému pnutí v kruhu je příprava azetidinů obtížná.⁵⁹ V posledních letech bylo vyvinuto několik metod, jak tento čtyřčlenný kruh syntetizovat. Mezi klasické postupy je možné zahrnout cyklizační a cykloadiční reakce. Další z možných postupů je redukce azetidin-2-onů,⁵⁸ případně transformace jiných heterocyklických sloučenin.

3.1.1 Cyklizace *N*-alkylhalogenidů

Nejběžnějším způsobem přípravy azetidinů je cyklizace γ -halogenovaného, nejčastěji atomem bromu nebo chloru, alifatického řetězce jedním koncem vázaného k atomu dusíku aminové skupiny. Jedná se v podstatě o substituci odstupující skupiny (X) dusíkovým nukleofilem (**Schéma 2**).^{67,68} Nevýhodou této metody jsou konkurenční reakce poskytující odpovídající alkenylaminy, které vznikají eliminací halogenvodíků (HX) z výchozích látek.



$R = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{OBn}$

Schéma 2. Cyklizace γ -halogenovaného alifatického řetězce.

Konkrétní příklad takovéto cyklizace je uveden ve **Schématu 3**, který prezentuje vícenásobnou nukleofilní substituci 1,3-dichlorpropanu *N*-fenylaminem v alkalické vodě zahříváné mikrovlnami. Touto reakcí se během velmi krátké doby podařil citovaným autorům⁶⁸ získat *N*-fenylazetidinu v dobrém výtěžku.

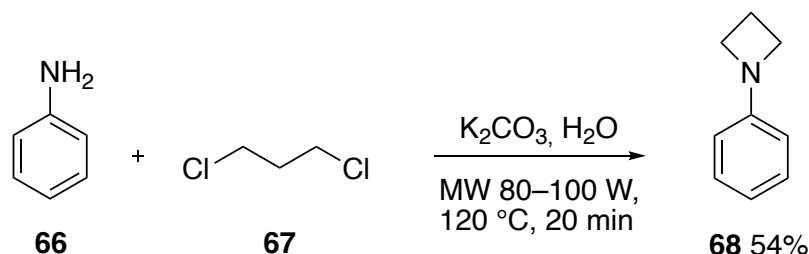


Schéma 3. Syntéza *N*-fenylazetidinu za asistence mikrovln.

3.1.2 Expanze aziridinů

Jelikož mají tříčlenné cyklické molekuly výrazně vysoké kruhové pnutí způsobené úhlovým (Baeyerovým) a torzním (Pitzerovým) napětím, je možné tyto kruhy poměrně snadno roztrhnout a jejich intermediáty využít k syntéze jiných produktů. V této souvislosti bylo v mikrovlnném reaktoru nukleofilním atakem dimethylsulfoxonium-methylidu na deriváty aziridinů a následnou cyklizací vznikajících meziproductů připraveno několik azetidínů.⁶⁹ Za definovaných podmínek byly reakce stereospecifické. Protože *cis*-aziridiny poskytovaly *trans*-azetidiny a naopak, bylo zřejmé, že tyto reakce probíhají mechanismem S_N2. Touto metodou lze azetidiny připravit v roztoku nebo na oxidu hlinitém jako pevném nosiči.⁷⁰

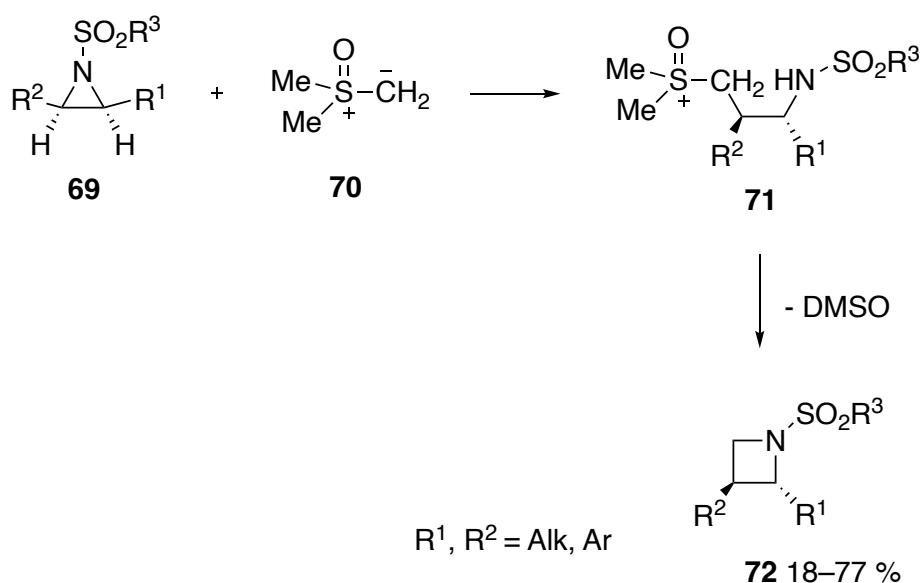


Schéma 4. Expanze aziridinových kruhů.

Další způsob expanze aziridinů byl vyvolán účinkem triethylaminu na aziridoaminoestery při zvýšené teplotě. Při testování různých substrátů a podmínek přesmyku bylo zjištěno, že je tato metoda využitelná pouze pro *anti*-aziridoaminoestery, a že absence báze vede ke snížení výtěžku.⁷¹

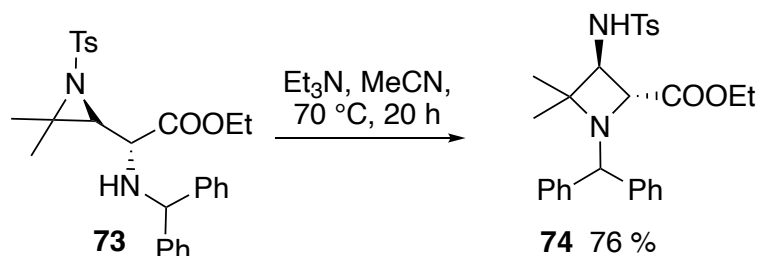


Schéma 5. Syntéza aziridoaminoesteru účinkem triethylaminu.

3.1.3 Elektrofilní přeměna dvojných vazeb na azetidiny

Elektrofilní atak na dvojnou vazbu je jedna z dalších metod přípravy azetidinů. Příkladem může být reakce *N*-acylaldiminů s allyltriisopropylsilanem katalyzovaná Lewisovou kyselinou (TiCl_4 nebo BF_3), kterou je možné získat azetidiny ve velmi dobrých výtěžcích, ovšem se špatnou diastereoselektivitou.⁷²

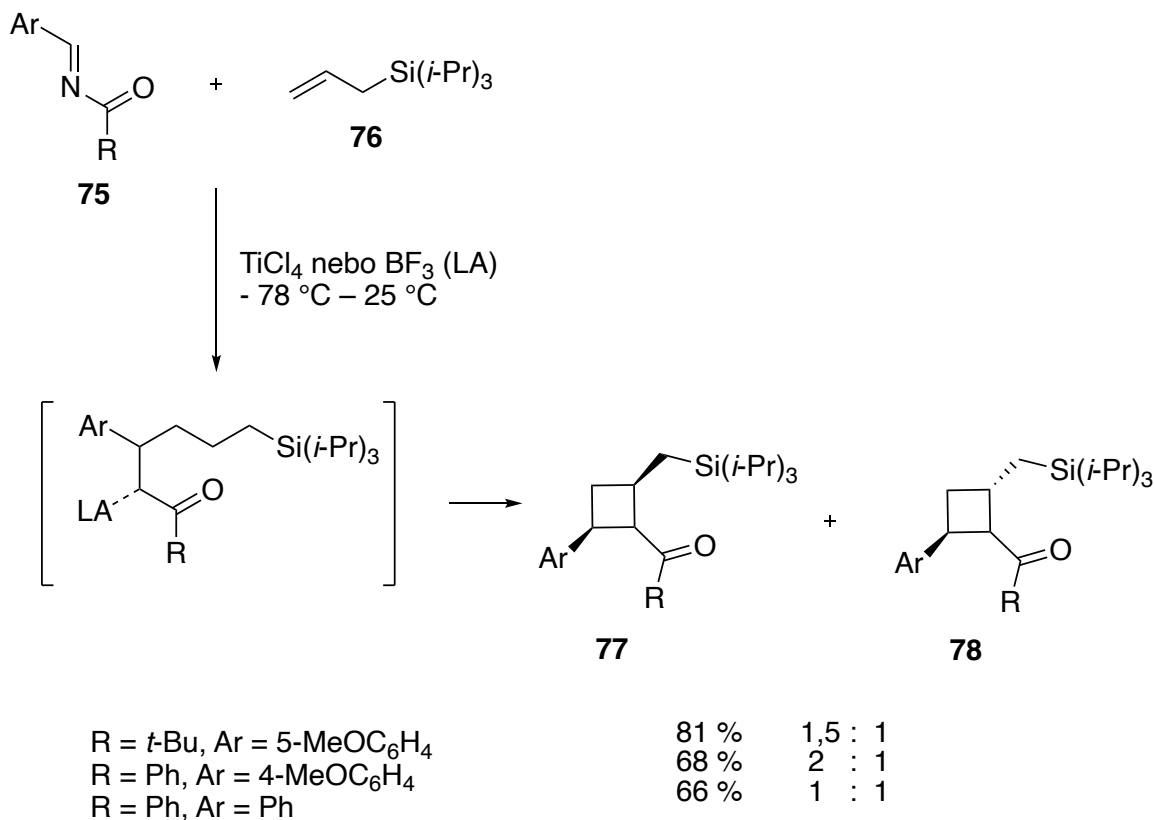


Schéma 6. Příprava azetidinů atakem elektrofilu na dvojnou vazbu.

K syntéze obdobných sloučenin je z pohledu výtěžku a stereoselektivity vznikajících produktů výhodnější využívat palladiem katalyzovanou reakci allenylaminů s jodderiváty za přítomnosti báze (Schéma 7).⁷³

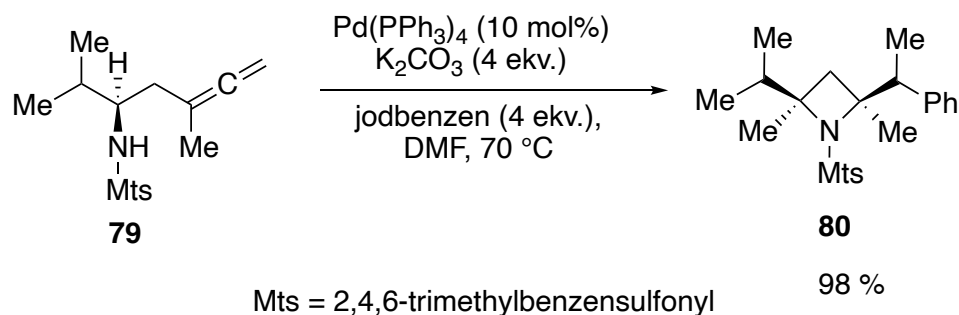


Schéma 7. Palladiem katalyzovaná reakce allenylaminů s jodderiváty.

3.1.4 Cyklizace tvorbou vazby C-C

Existuje několik metod, které lze považovat za intramolekulární cyklizační reakce alifatických řetězců vlivem tvorby nové C–C vazby. Mezi ně lze začlenit například dehydrohalogenační reakci *N*-(2-chlorethyl)-Boc-glycinu vyvolanou působením velmi silné báze, diisopropylamidu lithného (LDA), při pokojové teplotě, která poskytla azetidin-2-karboxylovou kyselinu v dobrém výtěžku (Schéma 8).⁷⁴

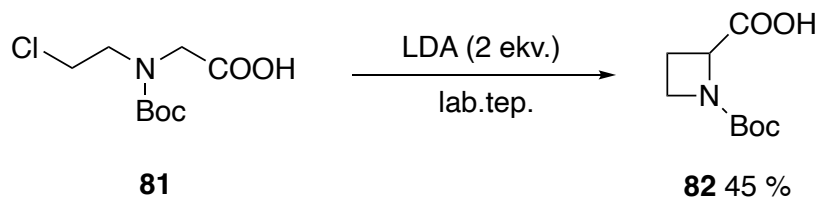


Schéma 8. Dehydrohalogenační reakce *N*-(2-chlorethyl)-Boc-glycinu.

Elektroreduktivní intramolekulární cross-coupling iminoesterů v prostředí chlortrimethylsilanu (CTMS) je další zajímavá metoda pro syntézu azetidinů. Enantiomerně čisté substituované azetidiny byly získány elektroredukcí enantiomerně čistých aromatických iminoesterů, připravených z aminokyselin, ve slušných výtěžcích.⁷⁵

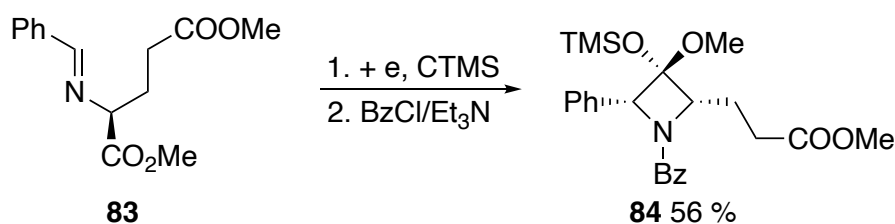


Schéma 9. Elektroreduktivní intramolekulární cross-coupling iminoesterů.

Některé aminoketony **85** je možné za podmínek tzv. Yangovy cyklizace⁷⁶ převést na odpovídající azetidinoly **87**. Tyto reakce jsou prováděny ve fotochemickém reaktoru, kde jsou z výchozí látky vhodným elektromagnetickým zářením vytvořeny biradikálové meziproducty **86** (cesta a), které intramolekulární cyklizací poskytují 3-hydroxyazetidiny **87** nebo se rozpadají na příslušné vinylalkoholy **88** a iminy **89** (cesta b). Osud nestabilních intermediátů závisí na několika faktorech. Cesta a je preferována v protických rozpouštědlech, při přítomnosti elektron-donorních substituentů a v přítomnosti stabilizačních vodíkových vazeb.⁷⁷

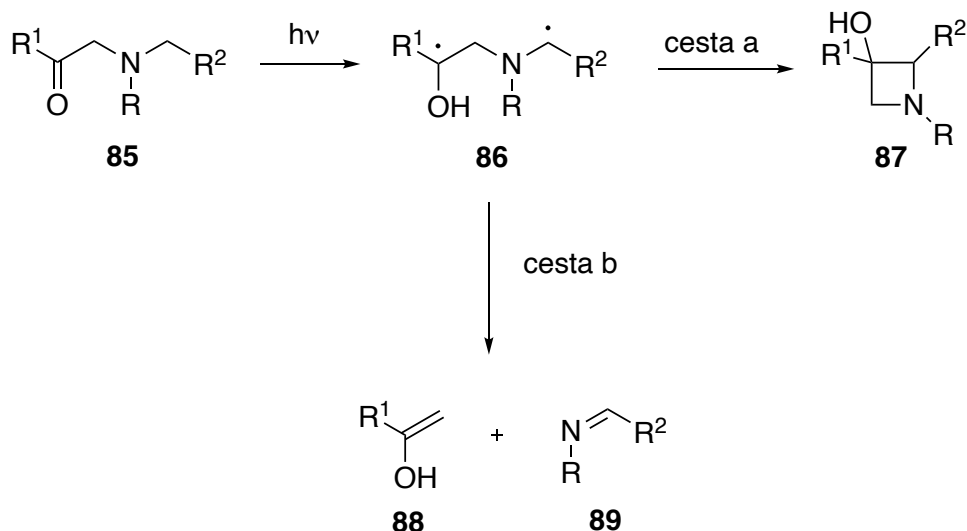
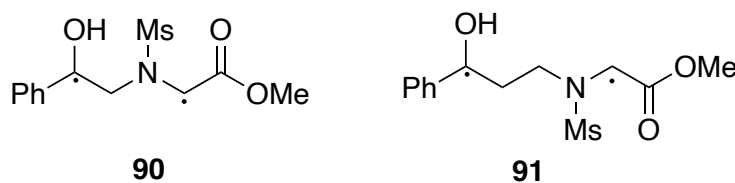


Schéma 10. Yangova cyklizace.

Na **Obrázku 24** lze pozorovat, jak prostorové uspořádání ovlivňuje, zda dojde k cyklizaci (cesta a) nebo štěpení (cesta b). Konformer **90** má blízko radikálová centra oproti konformeru **91**.⁷⁷



Ms = methansulfonyl (mesyl)

Obrázek 24. Biradikálové meziproducty.

3.1.5 Cykloadice

Reakce spadající do cykloadičních reakcí nalézají uplatnění hlavně u složitějších struktur. Většina těchto reakcí vedoucích k rozebíraným čtyřčlenným heterocyklům, zahrnují především syntézu β -laktamů, z nichž se azetidiny získávají redukcí (viz kap. 3.1.6).

Cykloadičních reakcí iminů a alkenů vedoucích přímo k azetidinovému kruhu existuje relativně málo.⁷⁸ Jeden z takovýchto příkladů je uveden na **Schématu 11**, kde je představena intramolekulární [2+2]-fotocykloadice rigidních systémů imin/alken vedoucí ke klecovité sloučenině **93**.⁷⁹ Sloučenina **92** byla v acetonitrilu při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ozařována do úplné konverze (30 minut).

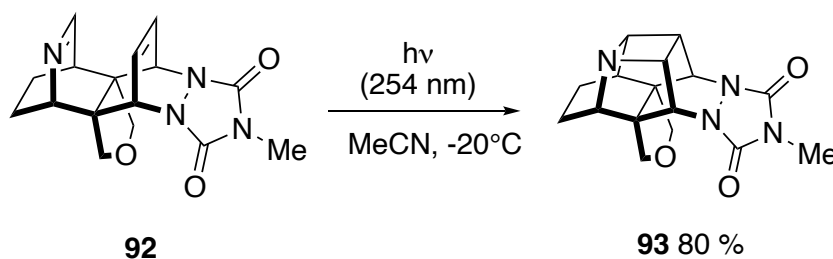


Schéma 11. Intramolekulární [2+2]-fotocykloadice.

Několik dalších syntetizovaných molekul obsahujících azetidinový motiv je znázorněno na **Schématu 12**, kde je prezentována aza Paternova–Büchiho reakce mezi iminy a alkeny.⁸⁰ Tato [2+2] cykloadice, jež využívá komerčně dostupného katalyzátoru na bázi iridia, vychází ze snadno dostupných prekurzorů, které za mírných podmínek umožňují syntézu vysoce funkcionalizovaných derivátů azetidinu.

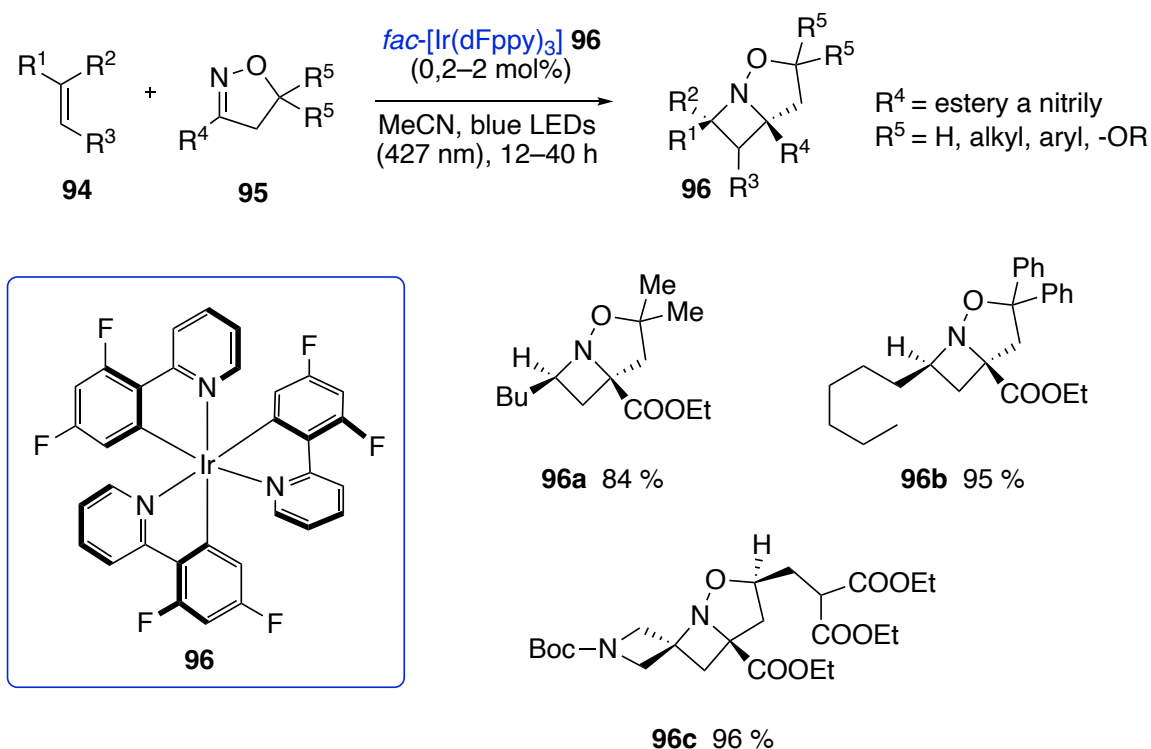


Schéma 12. Aza Paternòva–Büchiho reakce.

3.1.6 Transformace jiných heterocyklických sloučenin

Azetidinové sloučeniny je možné také získat přeměnou jiných heterocyklických sloučenin. Jako příklad mohou sloužit kontrakce kruhu 4-vinyloxazinonů na 2-vinylazetidiny katalyzované palladiem (Schéma 13)⁸¹ anebo atakem nukleofilu na 3-brompyrrolidin-2-on za přítomnosti báze (Schéma 14)⁸²

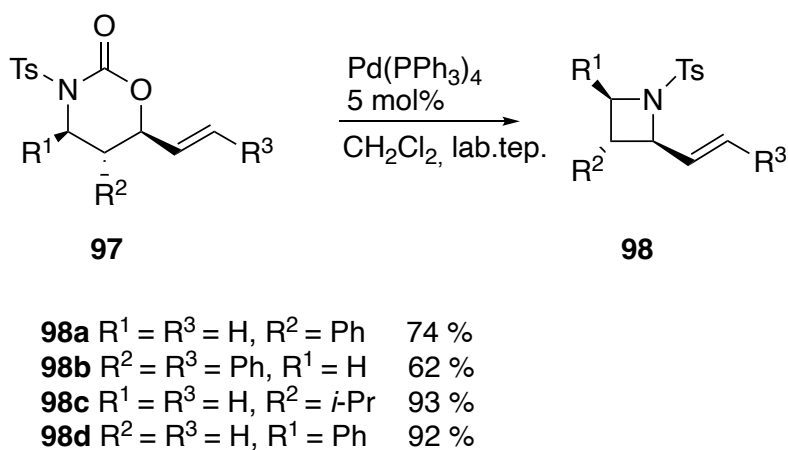


Schéma 13. Kontrakce kruhu 4-vinyloxazinonů asistovaná komplexem palladia.

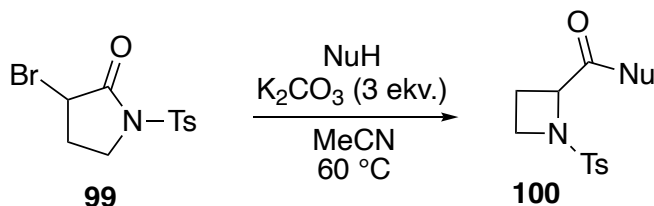


Schéma 14. Kontrakce kruhu vyvolaná atakem nukleofilu.

3.1.7 Syntéza a redukce azetidin-2-onů

Syntéza azetidinů redukcí azetidin-2-onů (β -laktamů) patří mezi nepoužívanější metody z důvodu snadné dostupnosti těchto sloučenin a nenáročné redukce.

Syntéza β -laktamů může probíhat různými metodami, přičemž jednou z nejstarších a současně nejběžněji používaných je Staudingerova reakce (Schéma 15).⁸³ Tato metoda je oblíbená zejména díky snadné dostupnosti výchozích surovin. Reakce spočívá v [2+2] cykloadici mezi iminem **103** a ketenem **104**, přičemž keten se obvykle generuje *in situ* z acylchloridu **105** působením báze.⁸⁴ Příprava iminu probíhá ve dvou krocích. Nejprve reaguje sekundární amin **101** s *N*-chlorsukcinimidem (NCS), čímž vzniká chloramin **102**, který se působením triethylaminu mění na imin. Tato metoda se ukázala jako účinná především pro aromatické aminy, zatímco u alifatických aminů byly dosažené výtěžky výrazně nižší.⁸⁵

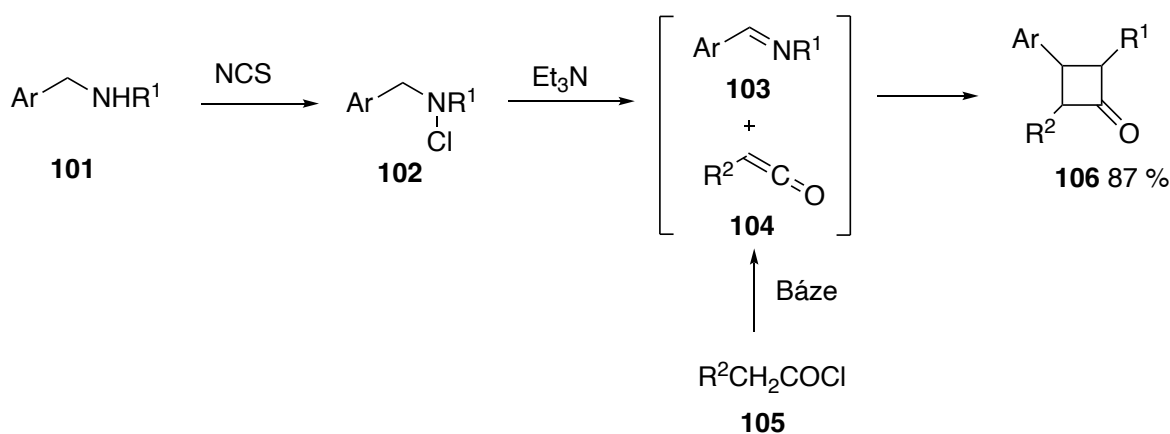


Schéma 15. Staudingerova reakce.

Spiro- β -laktamy **108** lze syntetizovat dearomatizační/cyklizační reakcí znázorněné na Schéma 16. Jelikož v první fázi této reakce dochází k oxidaci aromatické části molekuly prekurzoru, čímž se stává aromatický kruh náchylný k ataku nukleofilu, ukázalo se, že přítomnost hydroxylové skupiny na fenylovém kruhu v poloze 4 byla obvykle pro tento

typ reakce klíčová. I když bylo vyzkoušeno více různých oxidačních činidel, nejvíce vhodné se ukázaly hypervalentní jodové sloučeniny.⁸⁶

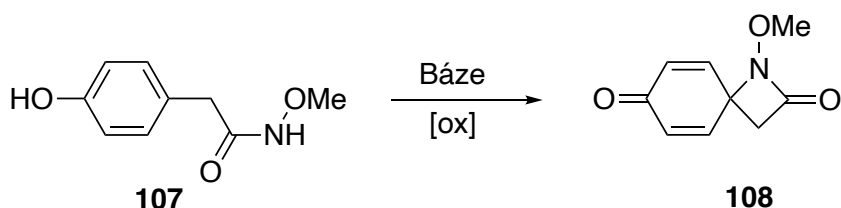
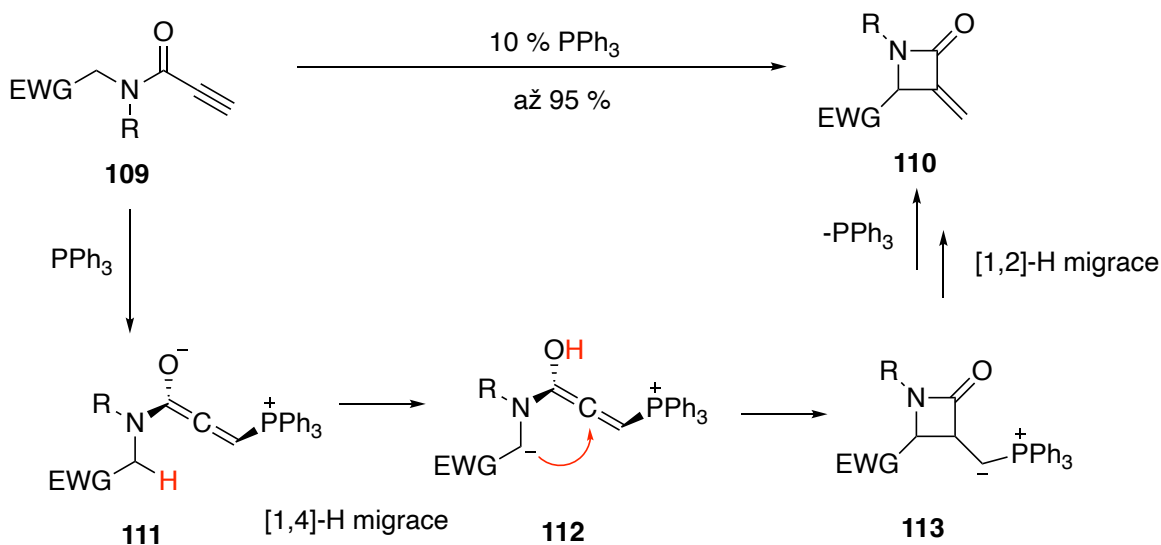


Schéma 16. Dearomatizační/cyklizační reakce.

Další metodou syntézy β -laktamů je cyklizace propiolamidu **109** katalyzovaná trifenylofosfinem (**Schéma 17**). Tato reakce je iniciována konjugovanou adicí fosfinového katalyzátoru na propiolamid, která po následné 1,4-H migraci vede k vytvoření funkcionalizovaného allenového meziprojektu **112** z něhož spontánní 4-exo cyklizací vzniká β -laktamový produkt. Touto metodou bylo možné syntetizovat sérii α -methyliden- β -laktamů s výtěžností až 95 %. Zajímavé je, že při použití elektronově bohatšího fosfanu (Bu_3P) bylo izolované pouze stopové množství očekávaného produktu **110**.⁸⁷



EWG = elektronakceptorní skupina

Schéma 17. Mechanismus cyklizace propiolamidu katalyzovaná trifenylofosfinem.

Kinugasova reakce (**Schéma 18**) patří mezi nejatraktivnější metody syntézy β -laktamů. Jde o mědi katalyzovanou přeměnu mezi terminálním alkynem **114** a nitronem **115**. Reakční mechanismus zahrnuje postupnou tvorbu měďnatého acetylidu, jeho adici na nitron, následnou cykloadicí končící finálním azetidinonem **116**.⁸⁸

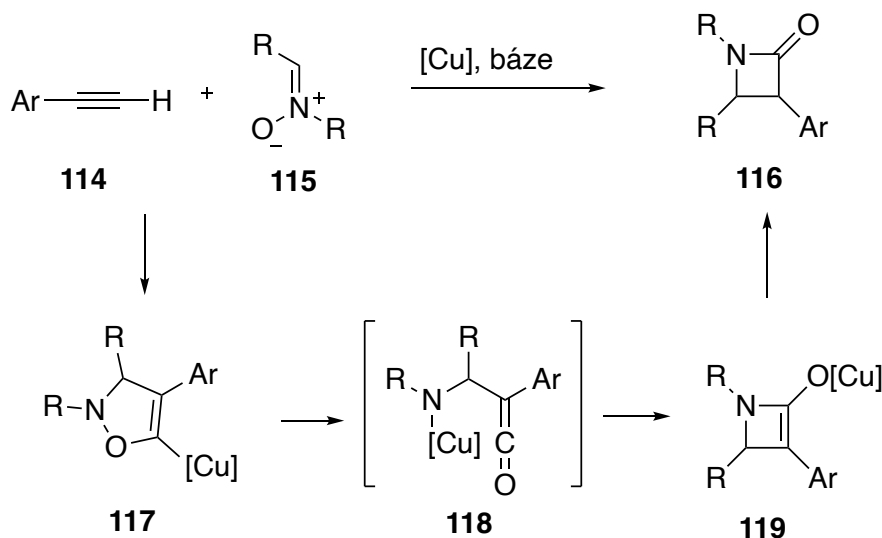
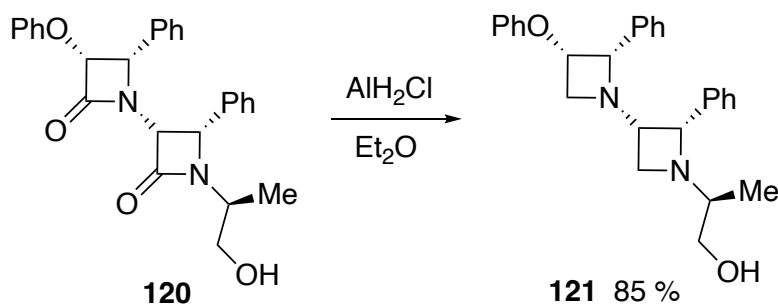


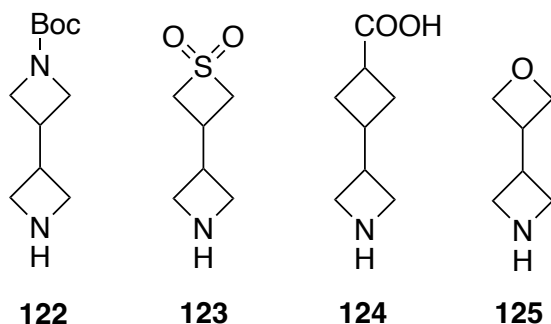
Schéma 18. Kinugasova reakce.

Redukce *N*-substituovaných azetidin-2-onů na *N*-substituované azetidiny se obecně provádí rychle a v dobrém výtěžku s diboranem v tetrahydrofuranu, LiAlH_4 a Raneyovým niklem nebo účinněji s alany (AlH_2Cl nebo AlHCl_2) v etheru. Později se ukázalo, že vhodnějším činidlem pro redukci β -laktamů je DIBAL-H (diisobutylaluminium hydrid) nebo chloralany. Na Schéma 19 je příklad redukce bis- β -laktamu na bis-azetidiny s využitím AlH_2Cl jako redukčního činidla.⁸⁹

Schéma 19. Redukce β -laktamů.

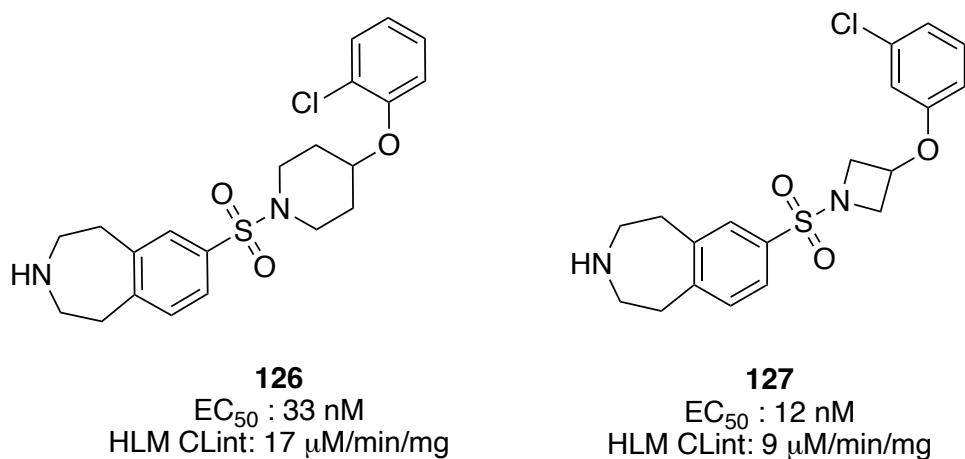
3.2 Terapeutický význam azetidinů

Heterocykly obsahující atom dusíku jsou přítomny ve více než 75 % léků schválených FDA.⁹⁰ Deriváty azetidinu, jak je znázorněno na Obrázku 25, jsou slibnými inovativními stavebními kameny pro široké aplikace v programech objevování léků, zejména pro izosterickou náhradu nasycených šestičlenných heterocyklů jako je piperazin, piperidin a morfolin.⁹¹



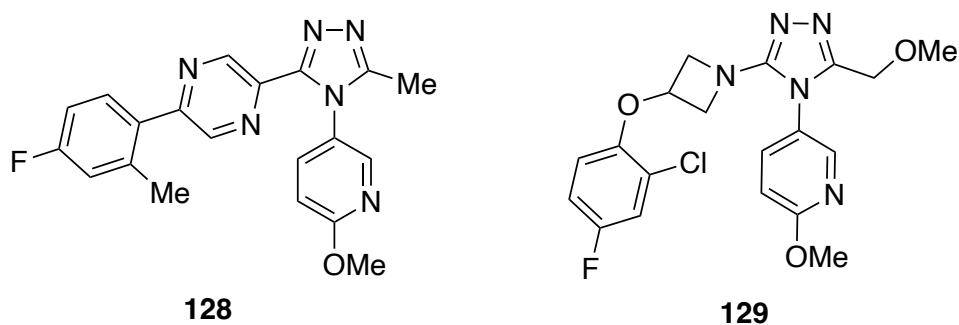
Obrázek 25. Deriváty azetidinu

Příkladem je nahrazení piperidinového kruhu ve sloučenině **126**, který slouží jako agonista serotoninového receptoru podtypu 2C. Nahrazením piperidinu za azetidin vedlo k snížení hodnot EC_{50} a ke zlepšení stability lidských jaterních mikrozomů (HLM).⁹²



Obrázek 26. Izosterická náhrada piperidinu za azetidin.

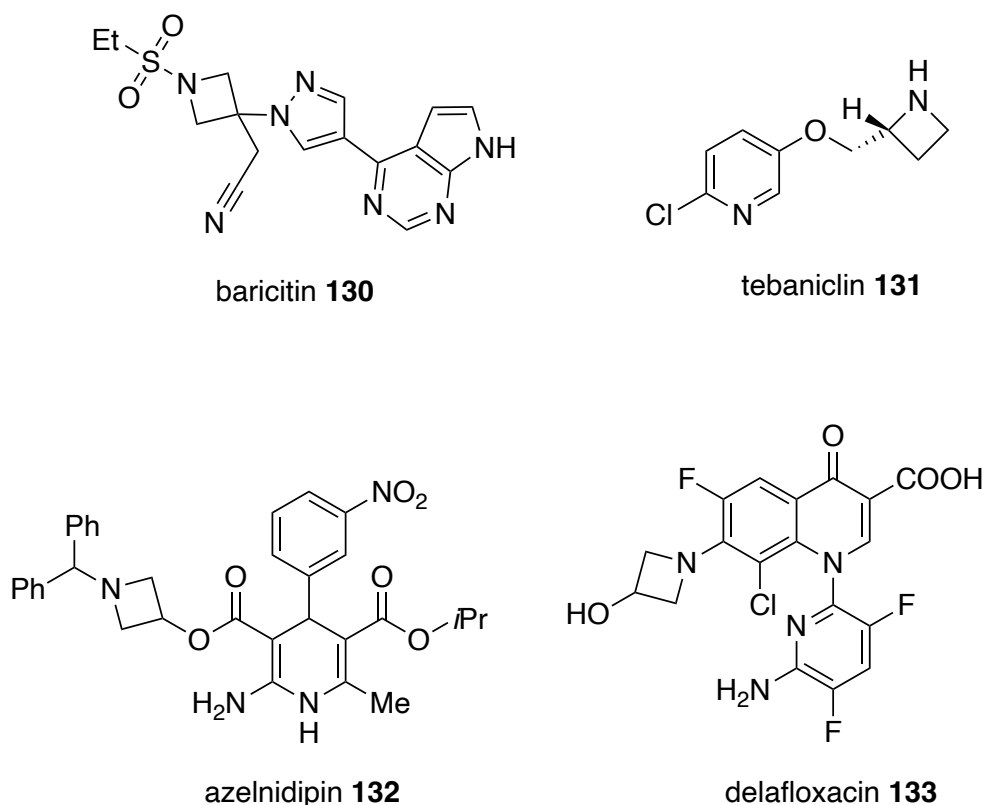
Jednou ze změn struktury **128** na strukturu **129** byla záměna pyrazinového kruhu za azetidinový kruh. Sloučenina **129** vykazovala 10× lepší rozpustnost ve vodě a přednostněji se vážala na oxytocinový receptor a také došlo ke zvýšení F_{sp^3} na 0,46 (poměr počtu sp^3 hybridizovaných uhlíkových atomů v molekule k celkovému počtu uhlíkových atomů).⁹³ Za vhodnou hodnotu se považuje $F_{sp^3} \geq 0,42$ a toto kritérium splňuje ~ 84 % léčiv na trhu.⁹⁴



Obrázek 27. Záměna pyrazinového kruhu.

Výzkum v lékařské chemii v posledních letech prokázal, že azetidin je účinný farmakofor s různými farmakologickými aktivitami, jako jsou protirakovinné, antibakteriální, antimikrobiální, antimalarické, antiobezitní, protizánětlivé, antidiabetické, antivirové, antioxidační a analgetické. Dále pak se jeho deriváty ukázaly být užitečné pro léčbu poruch CNS, jako je schizofrenie, Alzheimerova choroba, deprese, psychóza, úzkost a další.⁶⁴

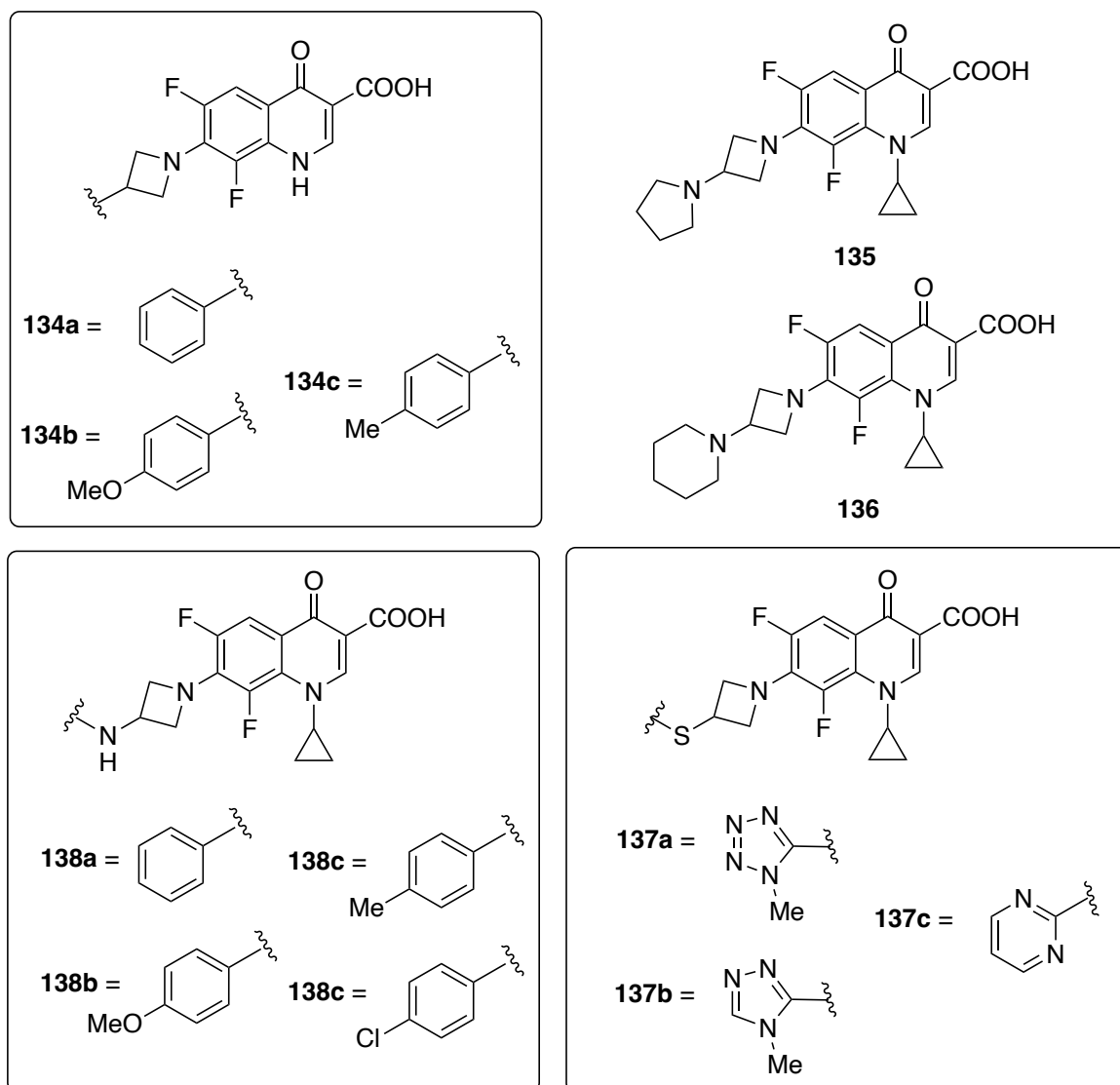
Na **Obrázku 28** lze pozorovat několik příkladů terapeutik obsahujících azetidinový kruh. V roce 2018 FDA schválila baricitin (**130**) pro léčbu středně těžké až těžké revmatoidní artritidy.⁹⁵ Dalším léčivem obsahující azetidin ve své struktuře je tebaniclin (**131**), který má antinociceptivní účinky a používá se na akutní a přetrvávající bolest z důvodu působení na centrální neuronální nikotinové acetylcholinové receptory (nAChR).⁹⁶ Azelnidipin (**132**) je blokátor kalciových kanálů, který se používá k léčbě hypertenze.⁹⁷ Delafloxacin (**133**), fluorochinolonové antibiotikum, byl schválen americkou FDA v roce 2017 pro léčbu akutních bakteriálních a kožních infekcí.⁹⁸



Obrázek 28. Terapeutika obsahující azetidinový kruh.

3.2.1 Antibakteriální aktivita

Ikeem a spolupracovníky byla připravena série fluorochinolonů s azetidinovým kruhem, které byly testovány na antibakteriální aktivitu. Nové řady fluorochinolonových derivátů s obecnou strukturou jsou znázorněny na **Obrázku 29**. Některé z nich, ve srovnání s klinicky používaným levofloxacinem ($\text{MIC} = 0,5 \mu\text{g/ml}$), vykazovaly vyšší antibakteriální aktivitu vůči meticilin-rezistentnímu *Staphylococcus aureus* (MRSA) i proti *Streptococcus pneumoniae* (levofloxacin $\text{MIC} = 16 \mu\text{g/ml}$).⁹⁹

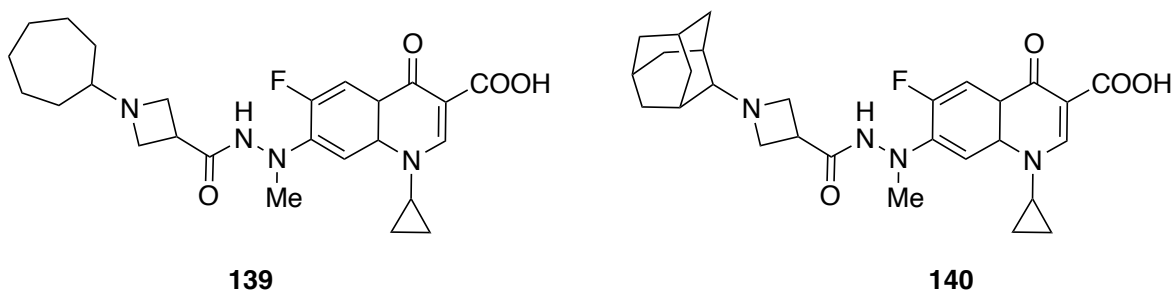


Obrázek 29. Fluorochinolony s azetidinovým kruhem.

Sloučeniny **135** a **136** vykazovaly proti MRSA srovnatelnou aktivitu jako levofloxacin a sloučeniny **134a–c** se ukázaly jako neaktivní. Bylo zjištěno, že sloučeniny **118a** ($\text{MIC} = 0,125 \mu\text{g/ml}$), **137b** ($\text{MIC} = 0,125 \mu\text{g/ml}$) a **137c** ($\text{MIC} = 0,06 \mu\text{g/ml}$) jsou proti

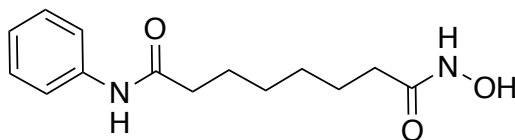
MRSA účinnější než levofloxacin ($\text{MIC} = 0,5 \mu\text{g/ml}$). Sloučeniny **138a–d** vykazovaly vyšší inhibiční aktivitu vůči *Streptococcus pneumoniae*.⁹⁹

Další z testovaných fluorochinolonů byly sloučeniny **139** a **140** (**Obrázek 30**). Tyto nové deriváty byly testovány na jejich antibakteriální aktivitu *in vitro* standardní metodou dvojnásobného sériového ředění za použití agarového média, kde byly ciprofloxacin a linezolid použity jako referenční standardní látky proti třem grampozitivním bakteriálním kmenům včetně methicilin-senzitivního *Staphylococcus aureus* (MSSA), Vankomycin rezistentního *Enterococcus faecalis*, MRSA a proti třem gramnegativním kmenům *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*. Sloučenina **140** ($\text{MIC} = 4 \mu\text{g/ml}$) vykazovala srovnatelnou antibakteriální aktivitu se standardním lékem linezolidem ($\text{MIC} = 4 \mu\text{g/ml}$) proti MSSA, zatímco bylo zjištěno, že je účinnější proti gramnegativním kmenům ($\text{MIC} = 0,25 \mu\text{g/ml}$: *Escherichia coli*; $\text{MIC} = 0,5 \mu\text{g/ml}$: *Klebsiella pneumoniae* a $\text{MIC} = 0,25 \mu\text{g/ml}$: *Moraxella catarrhalis*) než linezolid ($\text{MIC} = >64 \mu\text{g/ml}$ u *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*; $8 \mu\text{g/ml}$ u *Moraxella catarrhalis*).¹⁰⁰



Obrázek 29. Fluorochinolony s azetidinovým kruhem.

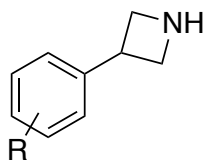
Syntetizované deriváty byly také testovány na protirakovinnou aktivitu proti buněčné linii rakoviny plic (A549), buněčné linii rakoviny tlustého střeva (HCT-116) a buněčné linii rakoviny prsu (MCF-7), kde byly jako standardní léky použity ciprofloxacin **5** a SAHA **141**. Sloučenina **139** vykazovala větší účinnost proti buněčné linii MCF-7 s 56 % inhibicí růstu ve srovnání se standardními léky ciprofloxacinem (41% inhibice růstu) a SAHA (33% inhibice růstu).¹⁰⁰



SAHA 141

Obrázek 30. Struktura referenčního chemoterapeutika.

Dále pak byla pro testování antimikrobiální aktivity připravena série pěti molekul substituovaných derivátů 3-fenylazetidinu (**Obrázek 31**). U těchto sloučenin byl sledován vliv na bakterie *Staphylococcus aureus* (SA), *Escherichia coli* (EC), *Pseudomonas aeruginosa* (PA) a *Salmonella typhi* (ST) a na houby *Aspergillus niger* (AN) a *Candida albicans* (CA). Bylo zjištěno, že všechny testované molekuly jsou aktivní proti bakteriím i houbám. Bylo zjištěno, že sloučenina **7e** má nejsilnější antifungální aktivitu proti AN (14 mm zóna inhibice) a CA (14 mm zóna inhibice) ze všech syntetizovaných derivátů. Sloučeniny jsou však méně účinné než standardní lék griseofulvin (AN - 21 mm zóna inhibice a CA - 22 mm zóna inhibice). Podobně sloučenina **142a** vykazovala maximální účinnost proti SA a PA se 14 mm zónou inhibice mezi všemi syntetizovanými deriváty; je však také méně aktivní než standardní lék penicilin (23 mm zóna inhibice u SA a 22 mm u PA). Sloučenina **142d** vykazovala podobnou účinnost jako **142a** v EC se 14 mm zónou inhibice ve srovnání se standardním lékem penicilinem (23 mm zóna inhibice v EC).¹⁰¹

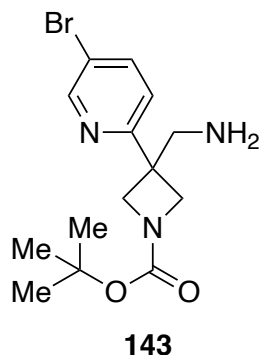


142

- a** R = 4-Br
- b** R = 4-OCF₃
- c** R = 4-OPh
- d** R = 4-*t*-Bu
- e** R = 3,4-dichlor

Obrázek 31. Substituované deriváty 3-fenylazetidinu.

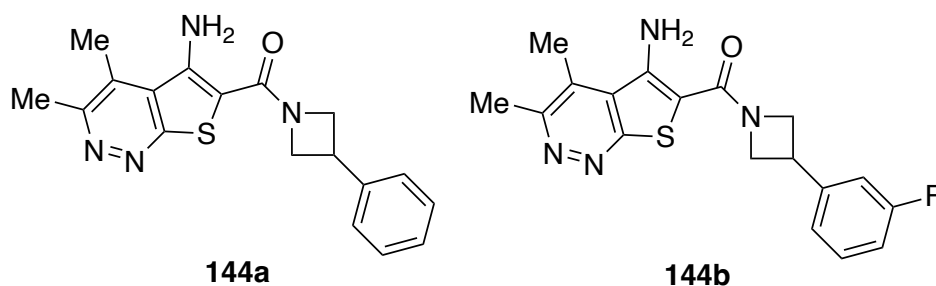
Na antibakteriální a antifungální aktivitu byla také testovaná sloučenina **143** na **Obrázku 32**. Ze získaných výsledků bylo zjištěno, že vůči bakteriím *Bacillus subtilis* a *Escherichia coli* je účinnější než standardní antibakteriální léčivo amoxicilin a proti kvasinkám *Candida albicans* byla rovněž účinnější než standardně používaný antifungální lék mikonazol F.¹⁰²



Obrázek 32. Struktura sloučeniny 143.

3.2.2 Antischizofrenní aktivita

Selektivní aktivace panmuskarinového acetylcholinového receptoru (mAChR) podtypu M4 se ukázala jako slibný přístup k léčbě mnoha poruch CNS po prokázání klinické účinnosti xanomelinem, agonistou mAChR, pro léčbu shluků více symptomů schizofrenie. Tarr a kolegové se zaměřili na optimalizaci M4-pozitivních alosterických modulátorů v rámci sloučenin obsahujících thieno[2,3-*c*]pyridazinovou strukturu, které dobře pronikají do CNS. Nejúčinnějšími sloučeninami byly ty, které měly fenylovou skupinu na specifické pozici (Obrázek 33). Tyto sloučeniny vykazovaly vysokou selektivitu pro M4 receptor a dobré vlastnosti pro penetraci do CNS. Nicméně, i přesto, že tyto sloučeniny dobře pronikají do CNS, mají vysokou metabolickou clearanci (rychlost, jakou je lék odstraňován z těla, především prostřednictvím metabolismu v játrech), což může být problém pro jejich další vývoj.¹⁰³

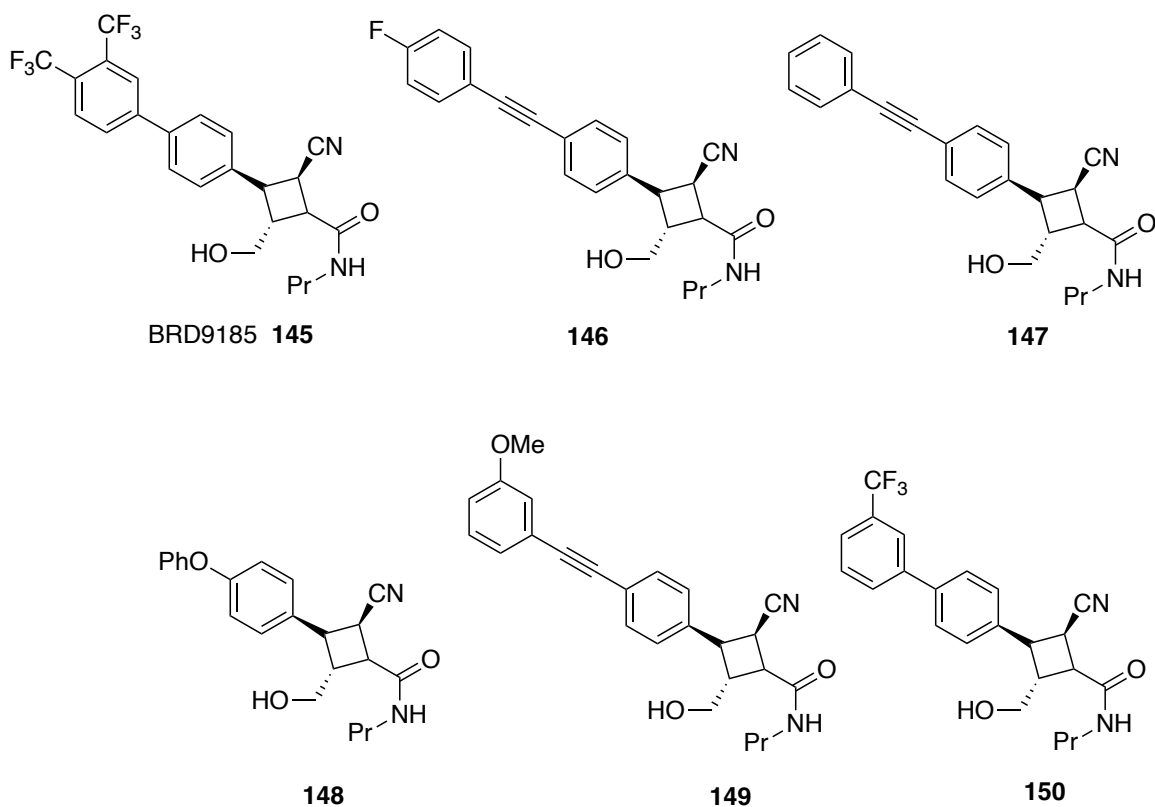


Obrázek 33. Potenciální antischizofrenní terapeutika.

3.2.3 Antimalarická aktivita

Dihydroorotátdehydrogenáza (DHODH) je enzym nezbytný pro biosyntézu pyrimidinu u prvoků parazitů rodu *Plasmodium*, původců malárie. Maetani a kolegové se zaměřili na zlepšení derivátů azetidín-2-karbonitrilu, které jsou účinné proti malárii. Vyvinuli sloučeninu BRD9185, která byla velmi účinná proti původcům malárie rezistentním vůči lékům, a to i v krevní fázi parazita. U myši byla účinná i po třech dávkách a měla dlouhý

poločas (15 h) a nízkou clearanci. Navíc vykazovala vysokou biologickou dostupnost a silně se vážala na plazmatické proteiny u myši a lidí. Tyto výsledky vedly k vytvoření nové třídy inhibitorů, které mohou být základem pro vývoj nových léků proti malárii.¹⁰⁴



Obrázek 34. Deriváty azetidin-2-karbonitrilu.

3.3 Další aplikace azetidinů

Deriváty azetidinu se používají jako syntetické stavební bloky, chirální pomocné látky, ligandy v kovem katalyzovaných transformacích, v asymetrických reakcích a jako bioisostery.⁶⁴ Jako příklad lze uvést publikaci Kellera a jeho spolupracovníků, kteří použili katalyzátor na bázi azetidinu v Suzukiho cross-coupling reakcích poprvé v roce 2005. Touto reakcí (Schéma 20) byl získán očekávaný produkt ve výtěžku 87 %.¹⁰⁵

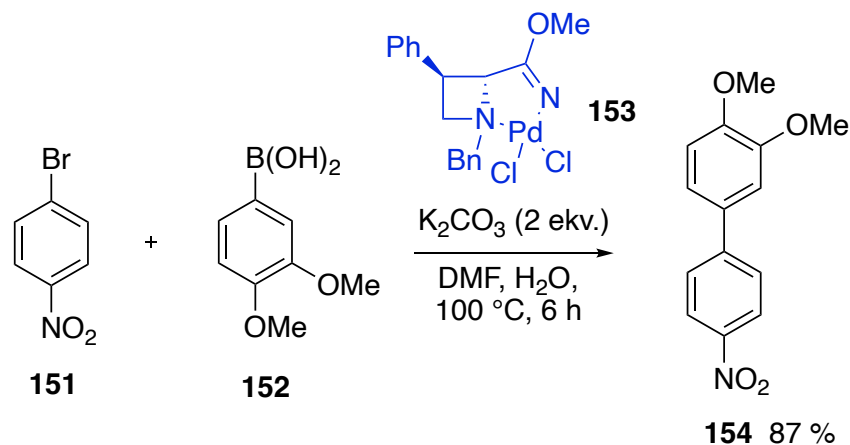
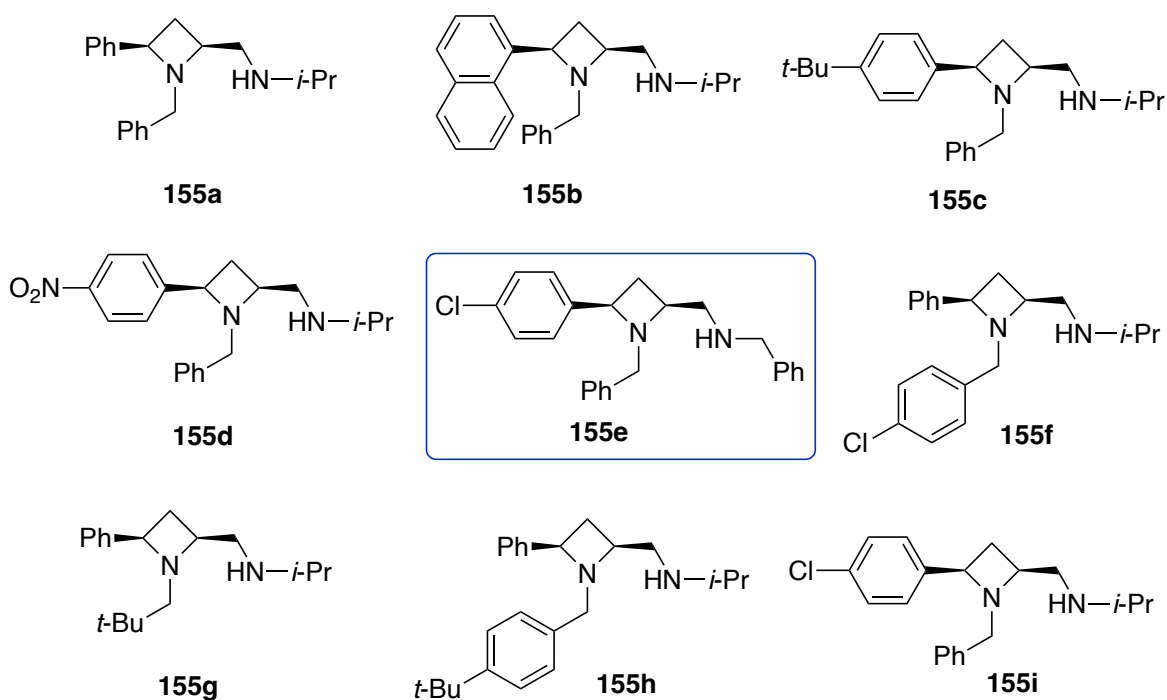


Schéma 20. Suzukiho cross-couplingová reakce.

Další příklady sloučenin na bázi azetidinů využitelných při syntéze molekul jiných organických látek jsou zobrazeny na **Obrázku 35**. Citovaní autoři¹⁰⁶ studovali jejich vliv na mědi katalyzovanou Henryho reakci (nitroaldolovou reakci), při níž dochází k adici nitromethanu na aldehydy za vzniku β -nitroalkanolů (**Schéma 21**). Tuto reakci si zvolili proto, že je široce používaná pro syntézu chirálních sloučenin a umožňuje detailně studovat vliv ligandů na enantiosektivitu reakce. Nejlepší výsledky dosáhli s použitím $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ jako katalyzátoru v kombinaci s azetidinovými N,N' -ligandy. V kontextu s výše uvedeným se z testovaných sloučenin nejvíce osvědčil azetidin **155e**, se kterým byly získány čisté enantiomery očekávaných produktů.



Obrázek 35. Ligandy na bázi azetidinů využitelné při Henryho reakci.

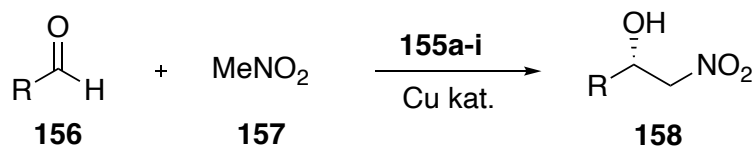


Schéma 21. Henryho couplingová reakce.

Wangova skupina nedávno vyvinula zinkové katalyzátory na bázi azetidinu pro enantioselektivní katalýzu, které mohou účinně řídit asymetrickou Michaelovu adici fosfitů. Hlavní výhodou azetidinového kruhu je jeho pevná struktura, která zlepšuje kontrolu nad katalytickým prostředím a zvyšuje enantioselektivitu reakce. Mechanismus pravděpodobně zahrnuje deprotonaci fosfitu katalyzátorem, čímž vzniká zinkový fosfonátový meziprodukt. Poté dochází ke koordinaci karbonylové skupiny, následné konjugované adici a výměně protonu s molekulou fosfitu. Tato studie ukazuje, že azetidiny mohou hrát klíčovou roli při navrhování vysoce selektivních katalyzátorů pro organické syntézy.¹⁰⁷

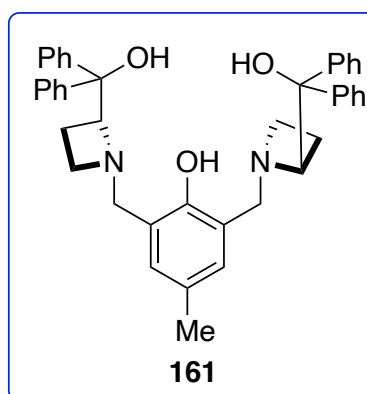
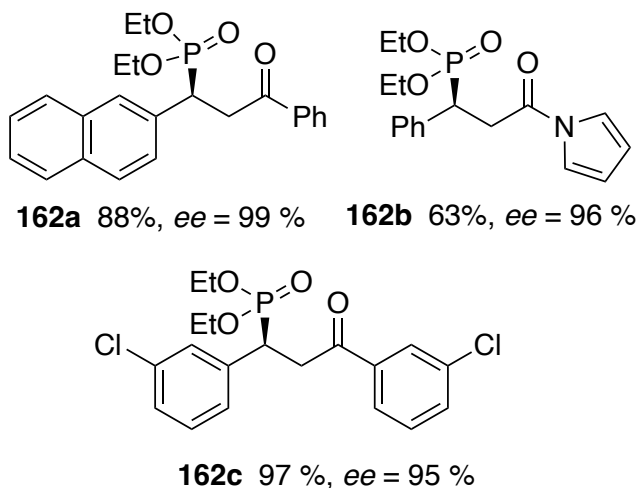
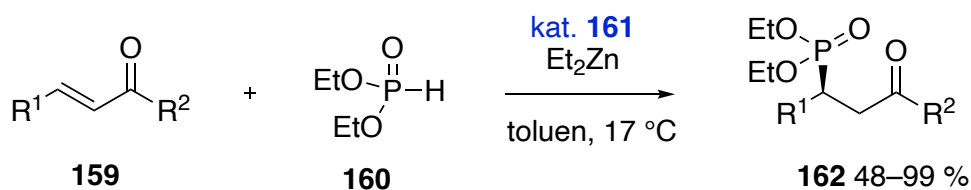
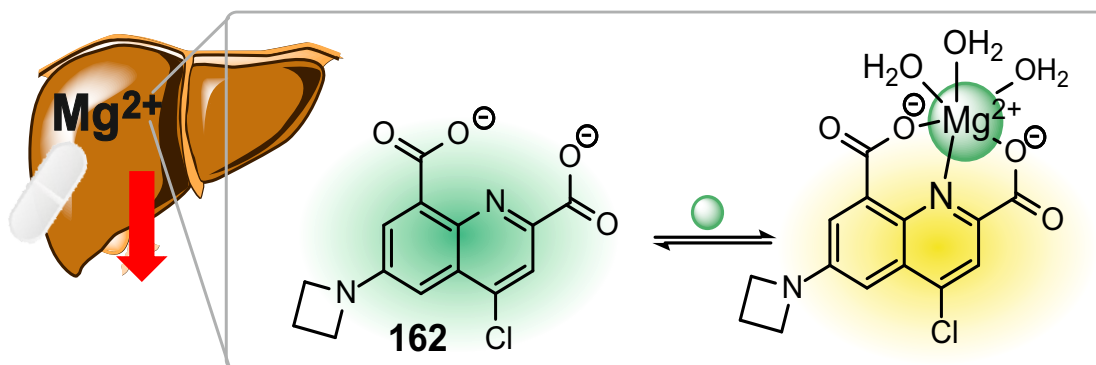


Schéma 22. Michaelova adice fosfitů.

Hořík hraje v živých organismech klíčovou katalytickou, strukturální, regulační a signalizační roli. Abnormální hladiny Mg^{2+} mohou být ukazatelem různých onemocnění, včetně kardiovaskulárních chorob, cukrovky a rakoviny. V případě jaterních onemocnění

komplikuje měření Mg^{2+} přítomnost Ca^{2+} , který interferuje s detekcí. Nový fluorescenční senzor na bázi chinolinu se ukázal jako slibný nástroj pro selektivní detekci Mg^{2+} pomocí fluorescenční mikroskopie a průtokové cytometrie. Autoři článku testovali sloučeninu **162** na buněčném modelu jater poškozených paracetamolem a zjistili, že vykazuje desetinásobnou selektivitu pro Mg^{2+} oproti Ca^{2+} .¹⁰⁸



Obrázek 36. Nový fluorescenční senzor.

Azetidiny mohou také sloužit jako meziproducty pro syntézu složitějších struktur. Jedním z příkladů je rutheniem katalyzovaná intramolekulární cyklizace nitrilové skupiny s azetidinovým kruhem, která vede ke kondenzovanému tricyklickému 2,3-dihydropyrimido[1.2-*a*]chinolinu v jednom kroku. Autorům se podařilo reakci připravit produkt ve výtěžku 95 %.¹⁰⁹

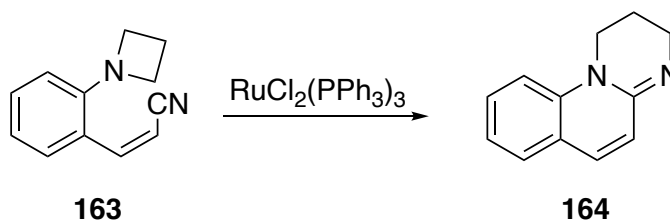


Schéma 23. Rutheniem katalyzovaná intramolekulární cyklizace.

Dielsova-Alderova reakce *N*-acetyl-1,2-dihydroazetu s alkeny se ukázala jako slibná metoda pro syntézu tetrahydrochinolinů. *N*-Acetyl-1,2-dihydroazet **165** podléhá [4+2] cykloadici s iminy katalyzované Lewisovou kyselinou, přičemž vzniká směs exo- a endo-azetidinových cykloaduktů. Tyto intermediáty následně reagují s aromatickými aminy, což vede k tvorbě 2,3,4-trisubstituovaných tetrahydrochinolinů s vysokou diastereoselektivitou. Tento mechanismus umožňuje efektivní a rychlou syntézu komplexních heterocyklických struktur v jediném kroku.¹¹⁰

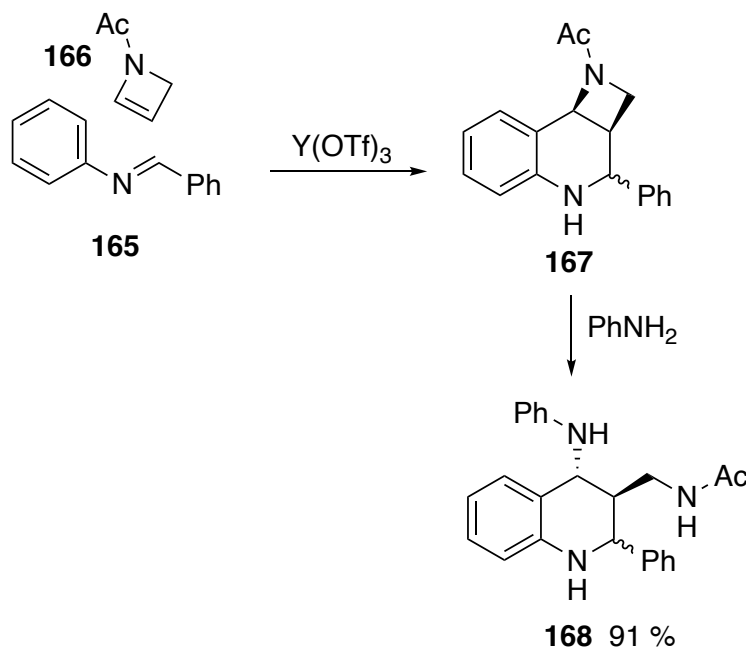


Schéma 24. Dielsova-Alderova reakce 1,2-dihydroazetu s alkeny.

Obdobným příkladem je syntéza tetrahydrochinolinů kaskádovou reakcí 2-alkynylazetidínů, při které zlatem katalyzované otevření kruhu azetidinu alkoholy následované intramolekulární hydroarylací Friedelova-Craftsova typu probíhalo v jednom kroku.¹¹¹

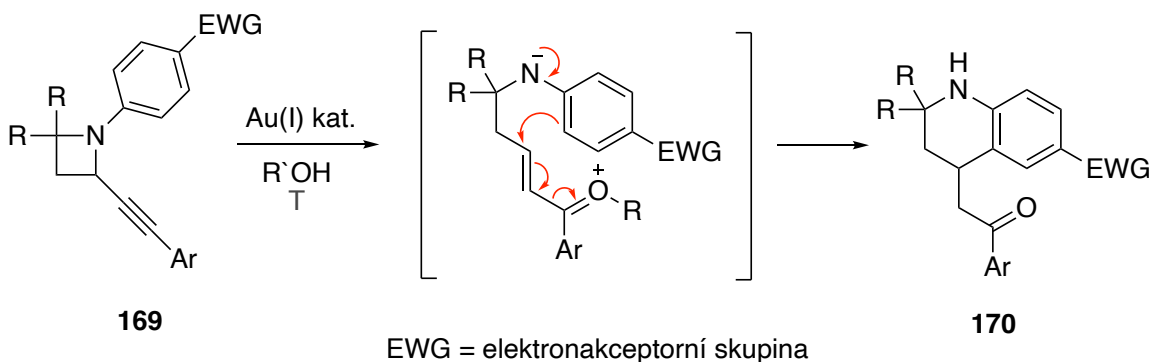


Schéma 25. Syntéza tetrahydrochinolinů.

Azetové deriváty představují slibnou třídu monomerů pro řízenou polymerizaci metodou otevírání kruhu (ROMP), která umožňuje syntézu dobře definovaných polyenamidů s kontrolovanou molekulovou hmotností. V citované literatuře byla prezentována efektivní syntetická strategie k přípravě pěti různých 1,2-dihydroazetových monomerů, které byly za přítomnosti Grubbsova katalyzátoru druhé generace následně polymerizovány. Optimalizované podmínky polymerizace umožnily získat polymery s molární hmotností v rozmezí 4,5–27,1 kDa, přičemž výsledné polyenamidy vykazovaly živý charakter

polymerace. Dále bylo prokázáno, že tyto polymery podléhají snadné degradaci v kyselém prostředí, což otevírá možnosti jejich využití v materiálových vědách a biomedicínských aplikacích, kde je žádoucí kontrolovaná degradace polymerního skeletu. Tato studie tak poprvé demonstuje využití azetinových derivátů jako monomerů v ROMP a přináší nové perspektivy v oblasti syntézy funkčních polymerů.¹¹²

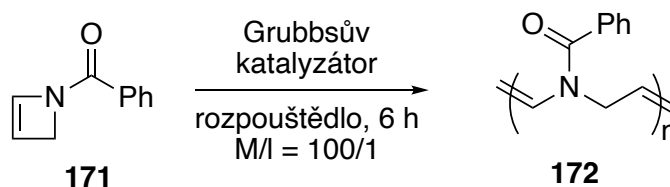


Schéma 26. Řízená polymerace metodou otvírání kruhu (ROMP).

II PRAKTICKÁ ČÁST

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

I když má Ústav chemie na FT UTB poměrně dlouhou historii, během které bylo nejen studenty, ale i zaměstnanci připravena celá řada rozmanitých sloučenin obsahujících chinolinový motiv, dosud nebyly důkladně prozkoumány možnosti syntézy derivátů těchto látek nesoucích v poloze 3 azetidinový kruh.

Azetidinový kruh je součástí mnoha léčiv, avšak pouze několik z nich kombinuje tento heterocykl s chinolinovými deriváty. Mezi výjimky patří například fluorochinolonové antibiotikum delafloxacin. Potenciál této struktury v medicíně proto činí její syntézu a studium mimořádně zajímavými. Myšlenka věnovat se těmto sloučeninám vznikla v diplomové práci Ing. Kamily Čechové, která při pokusu o syntézu [1,4]oxazepino[3,2-*c*]chinolin-6-onu překvapivě zjistila, že postranní řetězec daného prekursoru, 3-[(3-chlorpropyl)amino]-4-hydroxychinolin-2-onu, v prostředí $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ preferuje zformování čtyřčlenného azetidinového heterocyklu před původně plánovaným, mnohem méně napjatým, stericky méně bráněným sedmičlenným oxazepinovým kruhem. Tato zarážející skutečnost byla hnací silou pro prozkoumání možností a optimalizaci syntézy 3-azetidinových derivátů chinolinonů.

Jelikož již z předchozích prací víme^{113,114}, že sloučeniny obsahující 3-aminopyridin-2,4-dionovou jednotku, zejména však místo s α -aminoketonovým uskupením, vlivem středně silných organických bází podléhají přemyslu, jež poskytuje odpovídající 1,4-diazepin-2,5-diony **6**. Z těchto faktů bylo zřejmé, že chceme-li potlačit tuto konkurenční reakci, tvorbu benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu **6**, je nezbytné do syntetického plánu zařadit přípravu důležitého prekursoru, zredukovaného 3-amino-4-hydroxychinolin-2-onu **4**. Navrhnutá syntetická strategie vycházející ze snadno dostupných 3-chlorchinolin-2,4-dionů **1** v sobě zahrnovala jejich aminolýzu 3-chlorpropanolem, nukleofilní substituci hydroxylové skupiny chloridovým iontem následovanou redukcí oxoskupiny v poloze 4 a na závěr cyklizaci postranního řetězce vyvolanou bazickým prostředím.

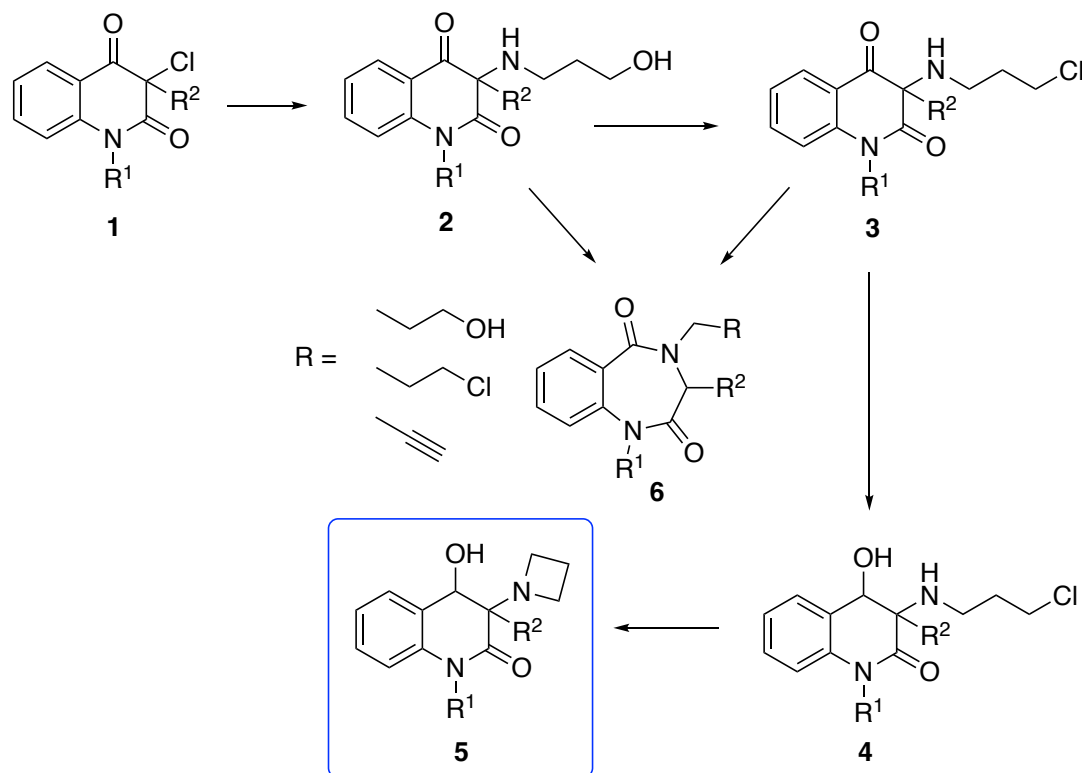


Schéma 27. Navržená syntetická strategie.

I když nejsou základní výchozí látky, 3-chlorchinolin-2,4-diony **1**, běžně komerčně dostupné, je jejich příprava (**Schéma 28**) zahrnující několikahodinovou termální kondenzaci anilinů s diethyl-malonáty a následnou chlorací vzniklých 4-hydroxychinolin-2-onů **9** účinkem sulfurylchloridu v dioxanu při teplotách nepřevyšujících 50 °C během dlouhých let jejich používání již velmi dobře optimalizovaná, je možné nechat reagovat jednotlivé složky s navážkami řádově několik desítek gramů, a tudíž se jejich syntéza provádí jednou za „X let“. V okamžiku zahájení prací na definovaném tématu bylo derivátů 3-chlorchinolin-2,4-dionů **1** dostatek, a proto nebylo nutné je pro potřeby této práce syntetizovat.

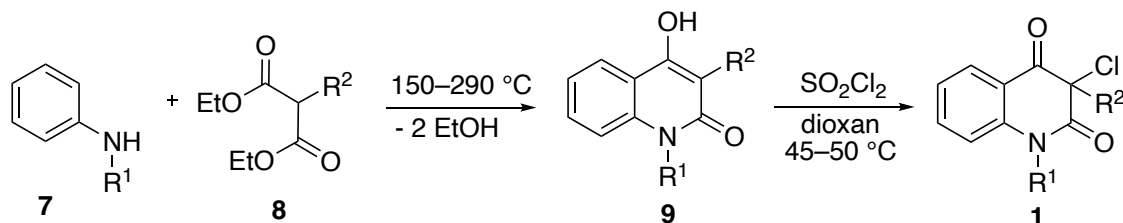
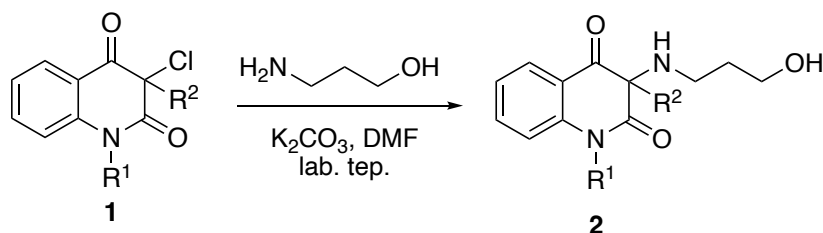


Schéma 28. Běžný způsob přípravy základních 3-chlorchinolin-2,4-dionů.

4.1 Aminolýza

První kroky v mé diplomové práci směřovaly k navázání (3-hydroxypropyl)aminového řetězce na molekuly několika chinolindionů do polohy 3. Nukleofilní substituce atomu chloru sloučenin **1** byly na základě ověřeného postupu¹¹⁵ provedeny 10% nadbytkem propanolaminu v prostředí uhličitanu draselného suspendovaného v dimethylformamidu (Schéma 29) (DMF).



2	R ¹	R ²	R. doba (h)	Výtěžek (%)
a	H	Me	14 ^a	15
b	H	Et	24 ^a	44
c	H	Bn	24 ^a	28
d	H	Ph	13 ^a	62
e	Me	Bn	24 ^a	29
f	Ph	Ph	2	55 ^b

^a Reakční doba nebyla optimalizována.

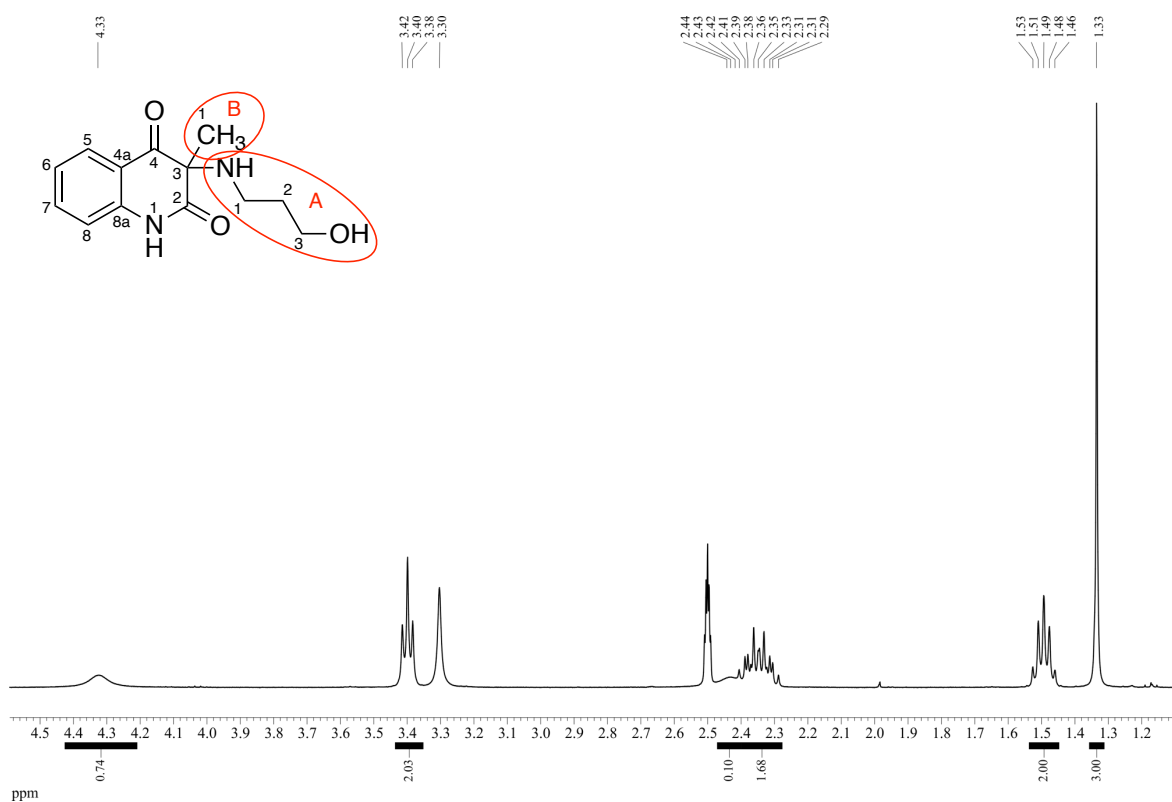
^b Výtěžek byl vypočten dle poměrového zastoupení v ¹H NMR spektrech.

Schéma 29. Aminolýza 3-chlorchinolin-2,4-dionů **1**.

První provedená aminolýza, pro kterou byl zvolen 3-chlorchinolindion s fenylovou skupinou v poloze 3 a nesubstituovaným atomem dusíku v poloze 1, proběhla bez sebemenších problémů. Smíchané reaktanty přes noc absolutně přeměnily výchozí látku **1d** na jeden produkt, který byl po jeho izolaci pouhou extrakcí reakční směsi nalité do vody a spontánní krystalizací surového produktu z benzenu získán v dobré kvalitě.

Ovšem v zápětí na to, kdy byl identickým podmínkám vystaven 3-methylový derivát a po 14 h analyzována reakční směs, se ukázalo, že vše nebude tak snadné, jak se na první pohled zdálo. V tomto případě došlo k vytvoření značného množství produktů, ze kterých se opakovanou chromatografií směsi přes sloupec silikagelu podařil izolovat pouze očekávaný produkt **2a** s velmi nízkým výtěžkem nepřesahujícím ani 20 %. Avšak odměnou

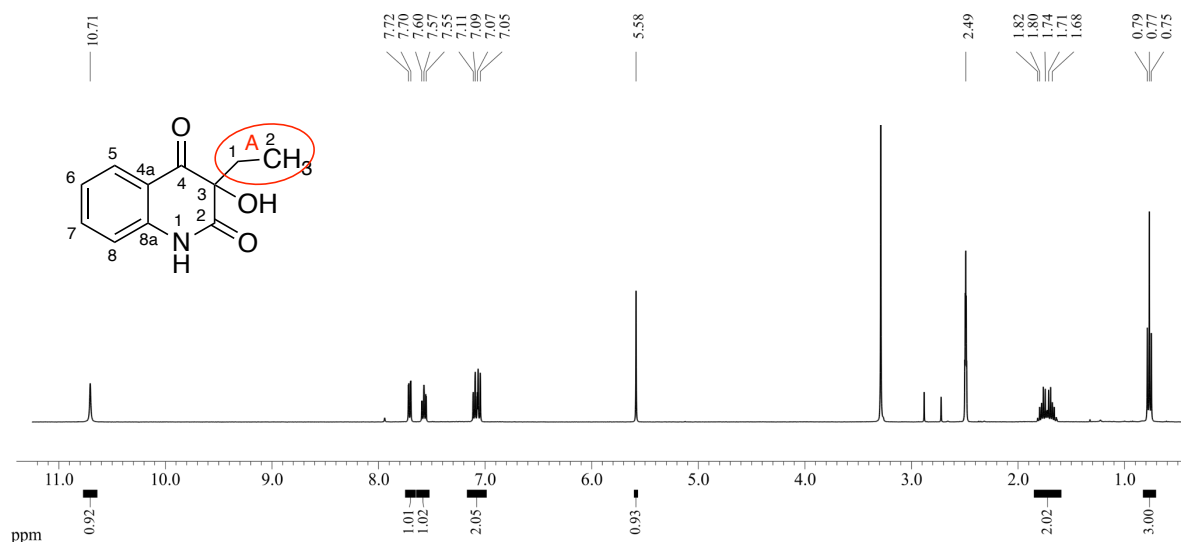
byla jeho čistota, kterou je možné demonstrovat ^1H NMR spektrem, jehož část je prezentována na **Obrázku 36**.



Obrázek 36. Výřez ^1H NMR spektra sloučeniny **2a**.

Při pohledu na tuto část spektra, kde se vyskytují signály protonů alifatických částí molekul, lze pozorovat 5 signálů. Konkrétně pak triplet tripletu s chemickým posunem 1,49 ppm, multiplet v oblasti 2,29–2,43 ppm a triplet při 3,40 ppm charakterizující tři methylenové skupiny a široký singlet s chemickým posunem 4,32 ppm náležící vodíku hydroxylové skupiny (3-hydroxypropyl)aminového řetězce. Signál protonu sekundární aminoskupiny není na první pohled viditelný, ale při detailnějším rozboru, je možné si povšimnout, že je částečně překrytý signály protonů H-1^A.

Druhý alkylový derivát **2b** dopadl výrazně lépe. Při purifikaci surové směsi, kterou bylo získáno 3krát více produktu jako u methylového derivátu, se dokonce podařilo izolovat malé množství jedné vedlejší látky, jejíž ^1H NMR spektrum je na **Obrázku 37**.



Obrázek 37. ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu z aminolýzy **1b**.

Jelikož je část spektra v oblasti 0–6 ppm na počet signálů velmi chudá, bylo v podstatě okamžitě jasné, že daná molekula nemá k sobě připojený (3-hydroxypropyl)aminový řetězec. Pomineme-li signály pocházející z DMSO- d_6 (2,50 ppm) a vody (3,30 ppm) v něm obsažené a stopy DMF (2,73 ppm, 2,89 ppm, 7,95 ppm), ve kterém byla reakce prováděna, nachází se zde pouze 2 signály charakterizující atomy vodíku ethylové skupiny (t, 0,77 ppm a dq, 1,74 ppm) a jeden singlet při 5,58 ppm. Při detailnějším studiu chování vodíkových jader v magnetickém poli, konkrétně jejich interakcí s jádry ^{13}C při 2D NMR experimentech, bylo zjištěno, že tento atom vodíku není k molekule připojen přes atom uhlíku (HSQC), a že koreluje s atomy uhlíku C-2 a C-4. Tyto indicie nás přivedly k myšlence, že se jedná o 3-ethyl-3-hydroxychinolin-2,4-dion, který pravděpodobně vznikl hydrolyzou výchozí látky způsobenou vodou obsaženou v DMF, který nebyl před reakcí vysušen. Jelikož se jedná o známou látku, v zápětí byl tento předpoklad potvrzen srovnáním jejich ^1H NMR spekter.¹¹⁴

Protože aminolýza sloučeniny **1e** byla uskutečněna paralelně se sloučeninou **1b**, došlo ke stejné chybě. Ovšem benzylový derivát podléhal hydrolyze mnohem ochotněji. Z důvodů vzniku méně komplikované směsi, a tudíž snazší izolace, bylo získáno dokonce 40 % odpovídajícího 3-hydroxyderivátu (Schéma 30).

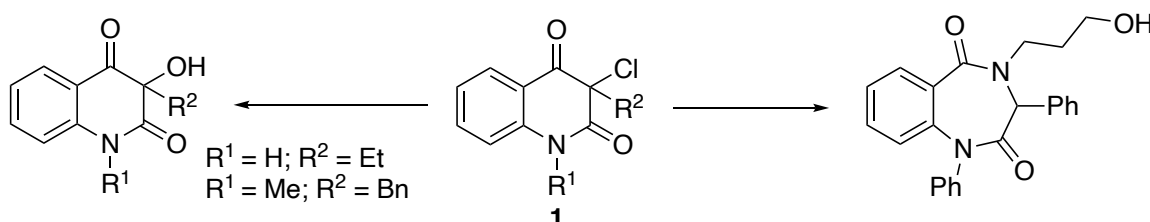
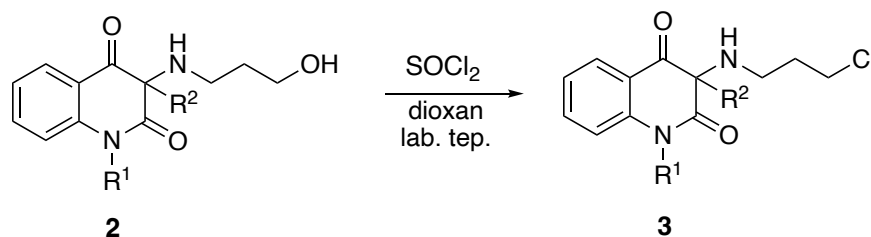


Schéma 30. Vedlejší produkty aminolýzy sloučenin **1b,e,f**.

Ani příprava 3-(3-hydroxypropylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4-dionu (**2f**) se neobešla bez problémů. Při syntéze této látky, která byla poprvé provedena již před několika lety, nebyl pozorován vznik žádných vedlejších produktů. V našem případě se taktéž dle TLC surový produkt jevil jako chemické individuum, ovšem po změření ^1H NMR spektra se ukázalo, že se jedná (identifikováno srovnáním s NMR spektry známých látek) o směs očekávaného produktu **2f** a odpovídajícího benzodiazepin-2,5-dionu v poměru 7/3. Při pokusech o nalezení vhodné mobilní fáze využitelné k separaci směsi sloupcovou chromatografií, jsme nebyli úspěšní. Na TLC vyvinutých v různých mobilních soustavách byla viditelná pouze jedna skvrna, proto byla do následující reakce použita tato směs s nadějí, že se podaří rozdělit až její produkty.

4.2 Nukleofilní substituce

Po připojení (3-hydroxypropyl)aminového řetězce k chinolin-2,4-dionu byla plánovaná jeho modifikace. Konkrétně se jednalo o bimolekulární nukleofilní substituci hydroxylové skupiny chloridovým iontem (Schéma 31).



3	R ¹	R ²	SOCl ₂ (ekv.)	R. doba (h)	3 [%]
a	H	Me	15	1	10
b	H	Et	15	2	26
c	H	Bn	15	1	90
d	H	Ph	15	1	62
e	Me	Bn	15	2	64
f	Ph	Ph	15	2	69

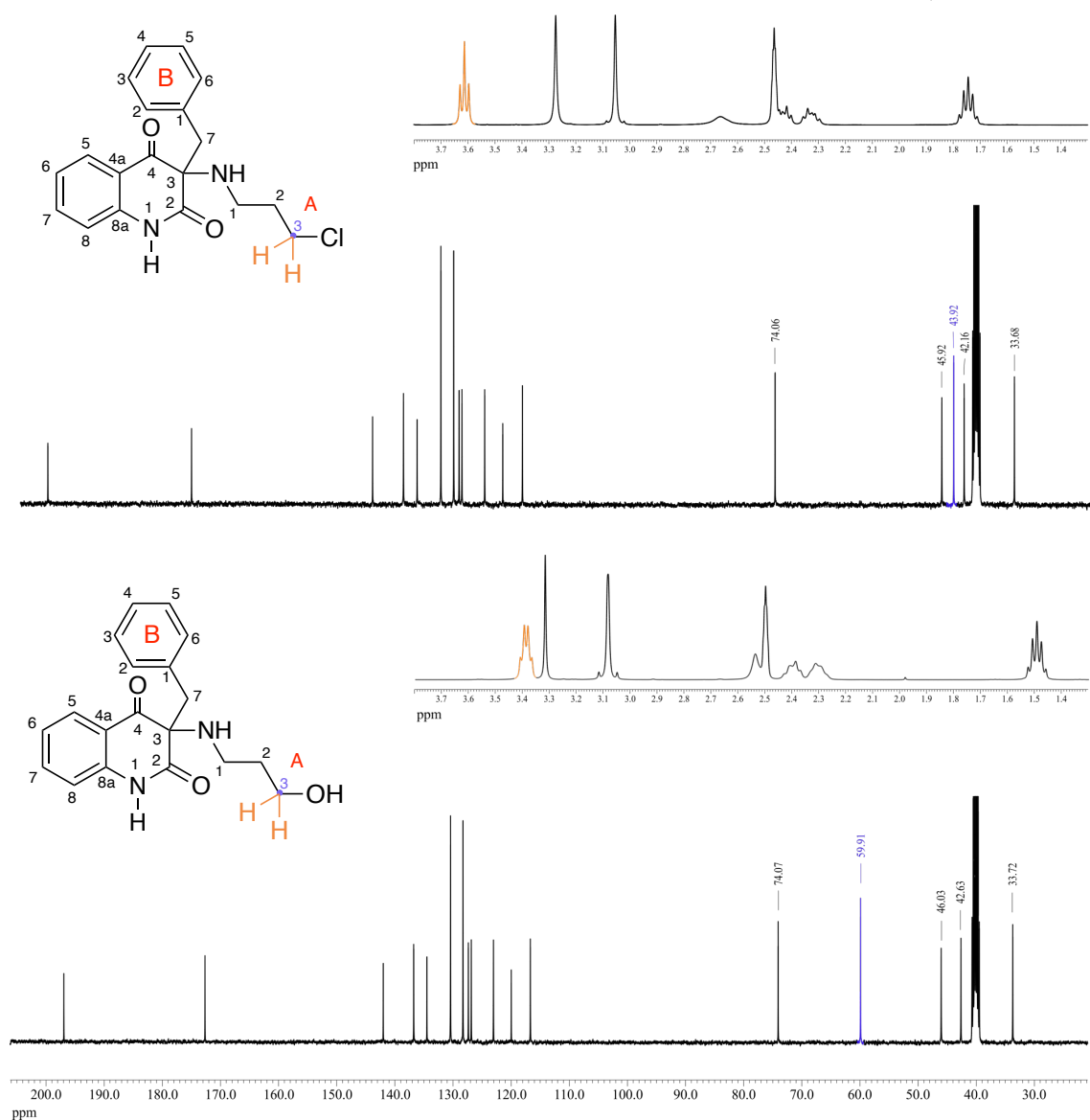
Schéma 31. Nukleofilní substituce hydroxylové skupiny.

Tyto reakce, jež byly prováděny působením thionylchloridu na roztok látek **2** v dioxanu při laboratorní teplotě, proběhly vesměs dle očekávání. Během krátké reakční doby byly jednotlivé výchozí sloučeniny převedeny na jeden hlavní produkt. Vyjimkou byly opět 3-alkylované deriváty, ze kterých vznikaly výrazně složitější směsi. Vzhledem k tomu, že surové produkty nebyly ochotné krystalizovat, bylo nutné je purifikovat sloupcovou

chromatografií, kterou byly získány čisté látky s dobrými (cca 60 %), v případě **3c** až výtečnými (90 %), výtěžky. Z důvodu tvorby řady vedlejších produktů doprovázejících přípravu sloučenin **3a** a **3b** bylo nezbytné surové produkty čistit opakovanou chromatografií. Důsledkem toho byl nízký výtěžek reakce (10–26 %). Jak již bylo zmíněno výše, sloučeninu **2f** se nepodařilo od souběžně vznikajícího benzodiazepinu oddělit, proto byla chlorována jejich směs. Po zpracování reakční směsi bylo pomocí NMR zjištěno, že se opět jedná o směs odpovídajícího chinolindionu a benzodiazepindionu v poměru 7/3, která je dle TLC opět prakticky nedělitelná. I přes tuto skutečnost, byla vyvinuta snaha o separaci dané směsi, která se vyplatila. Pomocí sloupcové chromatografie se podařilo od směsi oddělit alespoň velmi malé množství chinolindionu **3f** v dostatečné čistotě pro naměření potřebných NMR spekter, díky kterým mohl být plně charakterizován (^1H NMR spektrum na **Obrázku 40**).

Důkaz o úspěšně provedené nukleofilní substituci je možné demonstrovat srovnáním ^1H a ^{13}C NMR spekter například výchozího 3-benzyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4-dionu (**2c**) a odpovídajícího produktu **3c**. Velmi výrazná změna v chemických posunech nastala logicky u atomu uhlíku C-3^A, jehož jádro je vlivem záměny hydroxylové skupiny za méně elektronegativní atomu chloru více stíněné, rezonuje tedy ve vyšším magnetickém poli, což se ve výsledném spektru projeví posunem signálu (vyznačený modře) k nižším ppm (**Obrázek 38**).

Dále pak v ^1H NMR spektrech, jejichž část od 1,3 ppm do 3,8 ppm je součástí **Obrázku 38**, je možné u signálu charakterizující atomy vodíku H-3^A pozorovat jednak změnu v chemickém posunu přibližně o 0,2 ppm, a jednak změnu multiplicity signálu, který se z původního dubletu tripletu (dt, $J = 6,0; 4,8$ Hz - štěpení $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) mění v pouhý triplet (t, $J = 6,5$ Hz - štěpení $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$). Tyto rozdílné chemické posuny diskutovaných signálů jsou dosti významné na to, že jich lze efektivně využít i pro monitoring stupně konverze výchozí látky v reakčním roztoku.



Obrázek 38. Srovnání ^{13}C NMR spekter chlorderivátu (nahore) a výchozího hydroxyderivátu (dole) a výřezů jejich ^1H NMR spekter.

4.3 Redukce oxoskupiny

Aby nebyl výchozí substrát při cyklizaci postranního řetězce v bazickém prostředí náchylný k tvorbě benzodiazepinů, bylo nutné přeměnit oxoskupinu chinolindionů v poloze 4 na skupinu hydroxylovou. K této transformaci bylo využíváno redukčního účinku tetrahydridoboritanu sodného v prostředí bezvodého methanolu. Za zvolených podmínek se po izolaci produktů z reakční směsi podařilo bez problémů přímo získat čisté sloučeniny **4b-e** ve velmi dobrých výtěžcích bez nutnosti dalšího čištění.

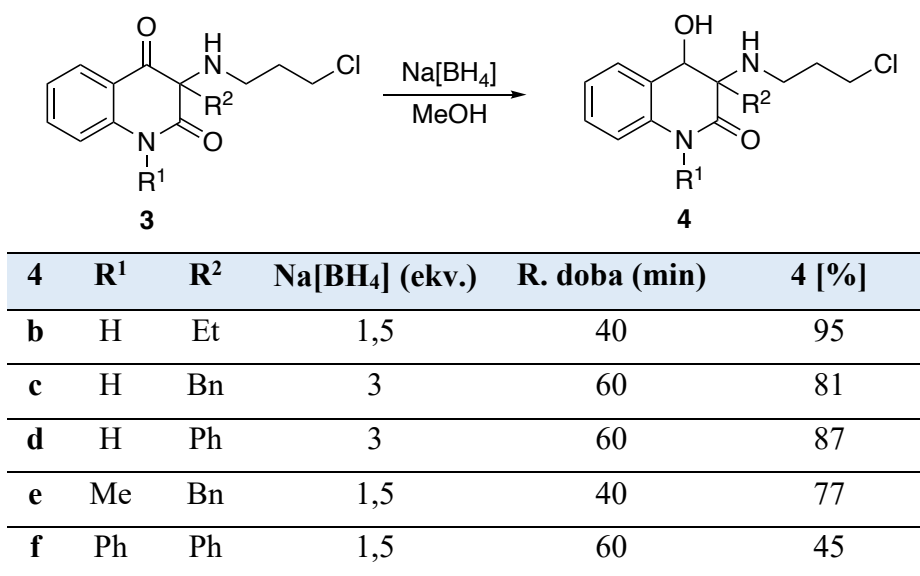
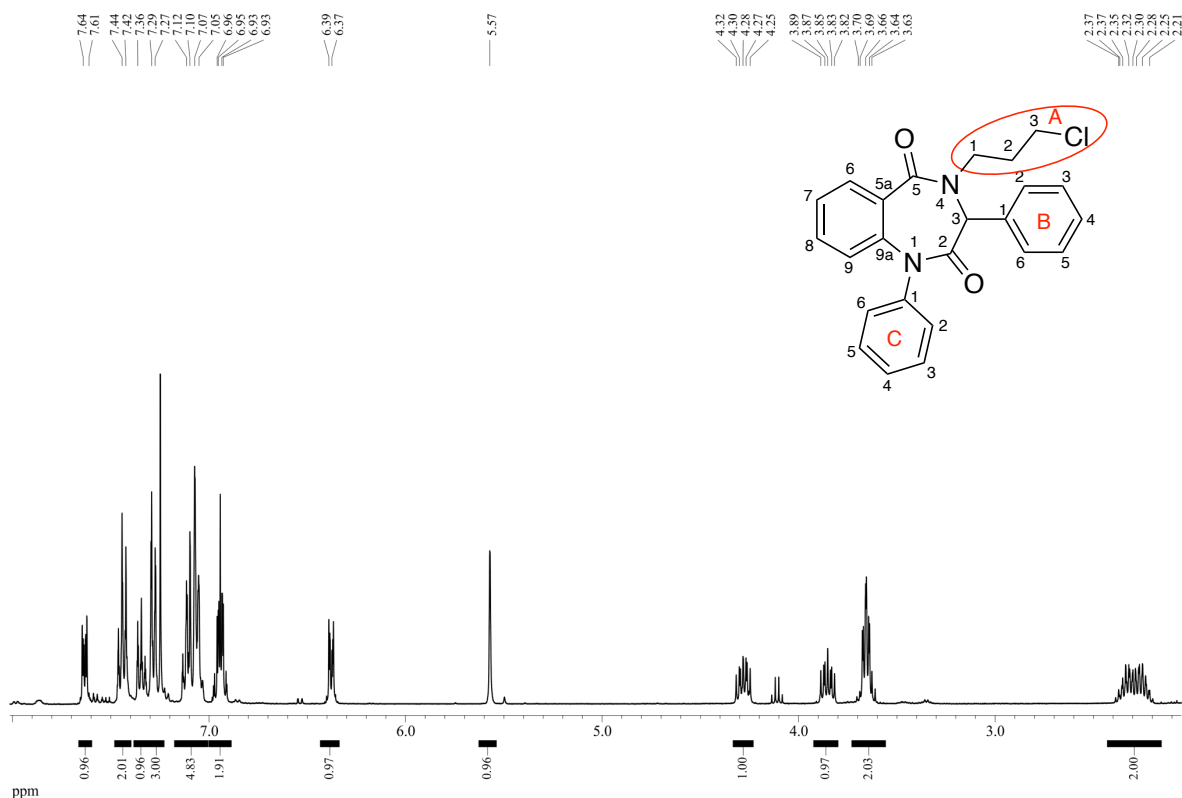


Schéma 32. Redukce oxoskupiny v poloze 4.

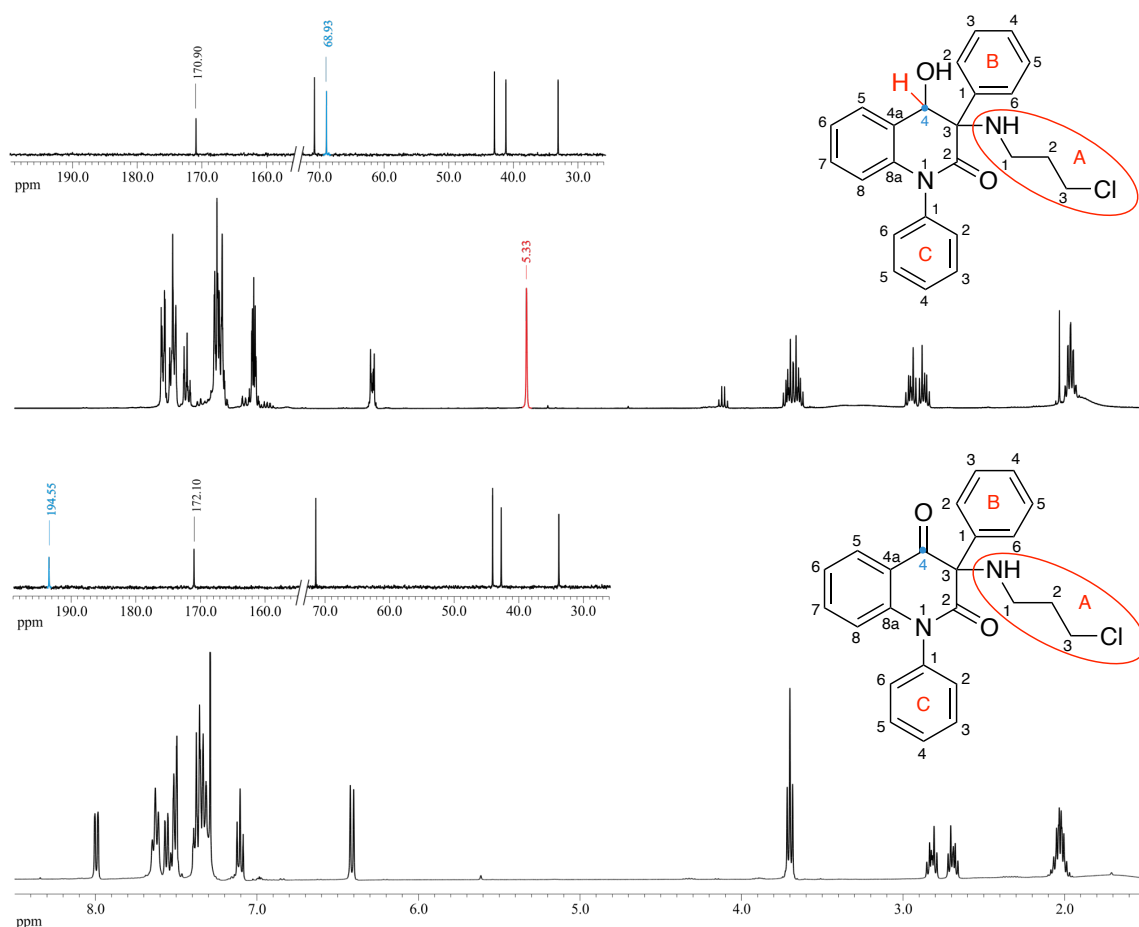
Vyjímečně nízký výtěžek sloučeniny **4f**, při srovnání s ostatními přibližně poloviční, byl zapříčiněn tím, že do reakce nebyla použita čistá výchozí látka, nýbrž z předchozích kroků získaná nedělitelná směs **3f** a odpovídajícího benzodiazepindionu. Jelikož zvolený Na[BH₄] selektivně redukuje oxoskupinu ketonů a nikoli amidů, po reakci byly již sloučeniny tvořící výslednou směs rozdílné natolik, že se je podařilo chromatografií přes sloupec silikagelu rozdělit.

Na **Obrázku 39** je ¹H NMR spektrum izolovaného benzodiazepinu. V místě spektra, kde se vyskytují signály protonů alifatických částí molekul, je možné v oblasti 2,21–2,37 ppm pozorovat multiplet charakterizující dva atomy vodíku H-2^A, multiplet s chemickým posunem 3,63–3,70 ppm reprezentuje dva atomy vodíku H-3^A a multiplety s chemickým posunem 3,82–3,89 a 4,25–4,32 ppm popisující dva diastereotopní atomy vodíku H-1^A. Typickým signálem pro benzodiazepin-2,5-diony je ostrý singlet při 5,57 ppm, který náleží atomu vodíku vázanému k heterocyklu v poloze 3.



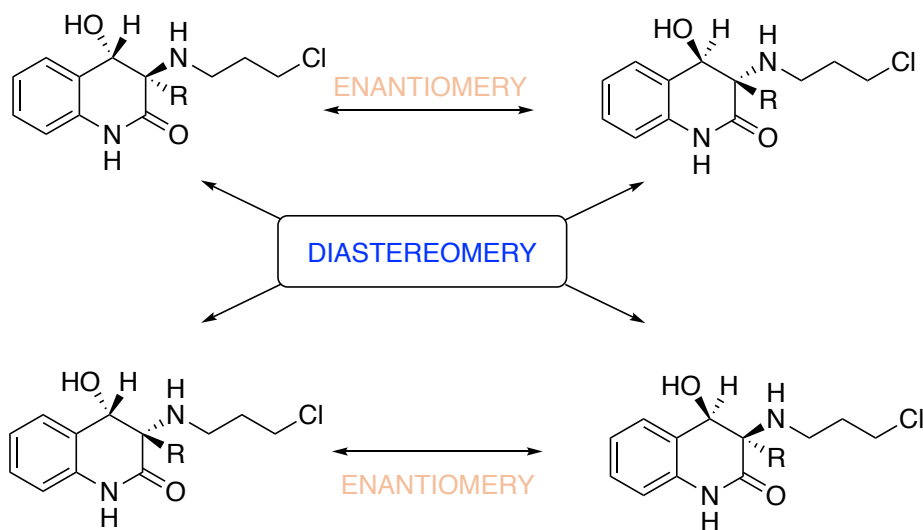
Obrázek 39. ^1H NMR spektrum benzodiazepinu.

Důkaz úspěšné redukce je patrný z **Obrázku 40**. V ^1H NMR spektru hydroxyderivátu **4f** (horní část obrázku) lze pozorovat ostrý singlet s chemickým posunem 5,33 ppm, který odpovídá protonu H-4. Na první pohled by se mohlo zdát, že tento signál pochází z benzodiazepinu – jak je vidět na **Obrázku 39**, kde se nachází podobný singlet s posunem 5,57 ppm, typický pro vodík H-3 benzodiazepinu. Nezvratný důkaz však poskytují až ^{13}C NMR spektra. Ve spektru výchozího chinolindionu **3f** (dolní část obrázku) jsou jasně patrné signály obou karbonylových skupin (C-2 a C-4) s chemickým posunem přibližně 170 a 190 ppm, což je pro chinolindiony charakteristické. Po redukci došlo k výrazné změně – signál atomu uhlíku C-4 se posunul z 194,55 ppm na 68,93 ppm, což jednoznačně potvrzuje úspěšný průběh redukce.



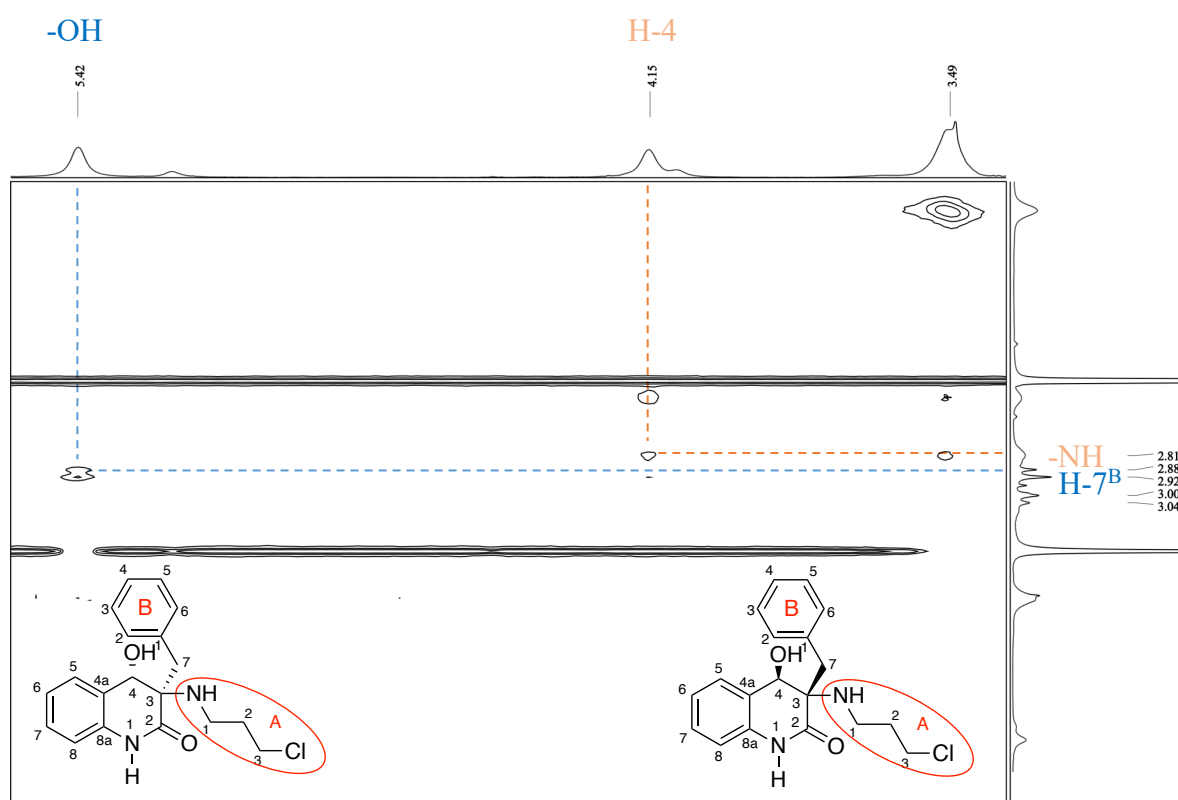
Obrázek 40. Srovnání ^1H NMR spekter hydroxyderivátu **4f** (nahore) a výchozího chlorderivátu **3f** (dole) a výřezů jejich ^{13}C NMR spekter.

Vzhledem k tomu, že redukcí oxoskupiny v poloze 4 dochází ke vzniku dalšího stereogenního centra, očekávalo se, že vznikne směs diastereomerů (**Obrázek 41**).



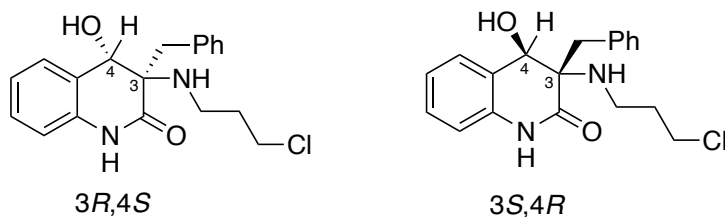
Obrázek 41. Struktury možných stereoizomerů sloučenin **4**.

Protože diastereomery mají rozdílné chemické a fyzikální vlastnosti, měla by být jejich směs detekována i pouhou chromatografií na tenké vrstvě silikagelu, obzvláště pak pomocí NMR. Ovšem během monitoringů reakčních směsí i při analýzách čistoty surových produktů s využitím TLC byla ve všech případech pozorována pouze jedna skvrna. Při pohledu na ^1H NMR spektra sloučenin **4** (Přílohy PXXIII–PXXVI), je možné vidět pouze jednu sadu signálů. Z těchto faktů se domníváme, že redukce sloučenin **3** probíhají diastereoselektivně.



Obrázek 42. Výřez ROESY NMR spektra sloučeniny **4c**.

Pro zodpovězení otázky, který diastereomer byl při reakci upřednostňován, byla naměřena NMR ROESY spektra. Na **Obrázku 42**, kde je znázorněná část ROESY spektra sloučeniny **4c**, lze pozorovat interakci atomu vodíku H-4 (při 4,15 ppm) s atomem vodíku aminoskupiny postranního řetězce, což naznačuje, že směřují na stejnou stranu kruhu. Tento předpoklad podporuje interakce atomu vodíku z hydroxylové skupiny (při 5,42 ppm) se dvěma atomy vodíku H-7^B. Jelikož byly redukcím vystaveny racemáty sloučenin **3**, produkty by tedy měly být směsí dvou enantiomerů (**Obrázek 43**).



Obrázek 43. Struktury vzniklých enantiomerů derivátu **4c**.

Běžná redukce oxoskupiny ketonů způsobená účinkem $\text{Na}[\text{BH}_4]$, probíhá mechanismem naznačeným na **Schématu 33**. Prvním krokem je odštěpení nukleofilního hydridového iontu z činidla, který atakuje elektrofilní uhlík v polární karbonylové skupině ketonu, čímž dochází k přesunu π elektronů z vazby $\text{C}=\text{O}$ k elektronegativnějšímu atomu kyslíku, který s uvolněným boranem vytváří tetrahedrální komplex, který se při kontaktu s vodou, vlivem protonace alkoxidového kyslíku, rozpadá a vzniká sekundární alkohol.¹¹⁶ Nicméně, kdyby redukce sloučenin **3** probíhala tímto mechanismem, mohl by hydridový ion přistupovat k atomu uhlíku oxoskupiny z obou stran (zepředu i zezadu) stejně ochotně a tudíž by v našem případě mělo docházet ke vzniku směsi diastereomerů.

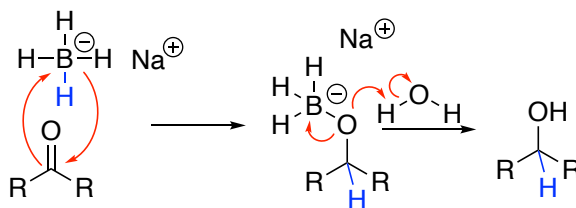


Schéma 33. Obecný mechanismus redukce karbonylové skupiny.

Jelikož při redukci sloučenin **3** vznikal pouze jeden diastereomer, je mechanismus této reakce pravděpodobně jiný. V návaznosti na informace obsažené v dostupné literatuře bylo shledáno, že několik zahraničních autorů tuto skutečnost při redukci α -aminoketonů sice také pozorovali, ale nikterak blíže neobjasnili.^{117, 118} Každopádně je zřejmé, že zásadní roli hraje aminoskupina přítomná v blízkosti redukované oxoskupiny. Předpokládáme (**Schéma 34**), že uvolněný hydridový ion z $\text{Na}[\text{BH}_4]$ deprotonuje atom dusíku sekundární aminové skupiny, který poté k sobě koordinačně poutá molekulu boranu (intermediát **A**).

U vzniklého komplexu dochází vlivem polarizace molekuly k přesunu hydridového iontu, který je z důvodu prostorového rozložení molekuly (**Obrázek 44**) vázán na elektropozitivní atom uhlíku oxoskupiny ze stejné strany kruhu jako je postranní alifatický řetězec (intermediát **B**).

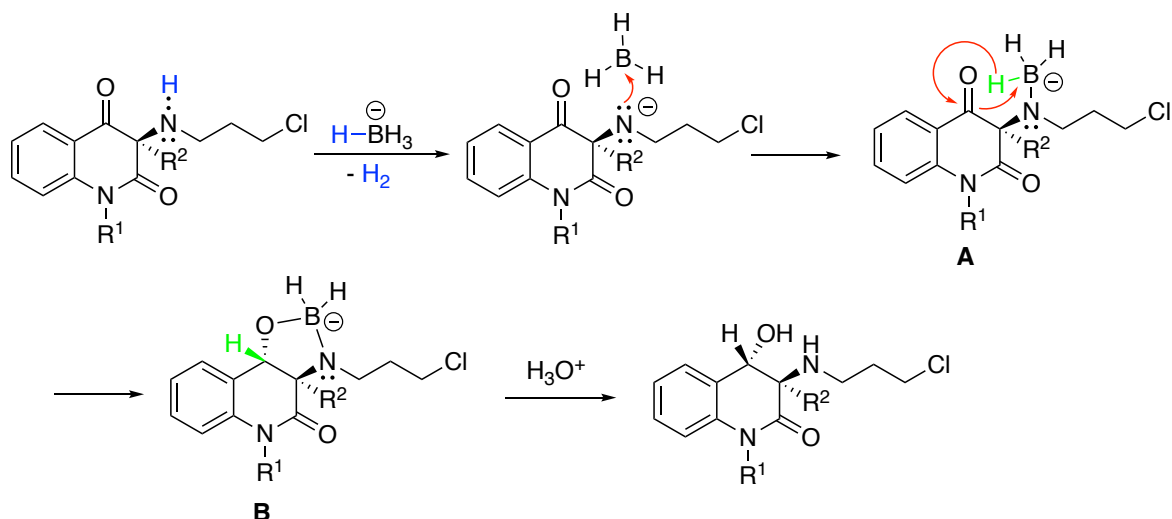
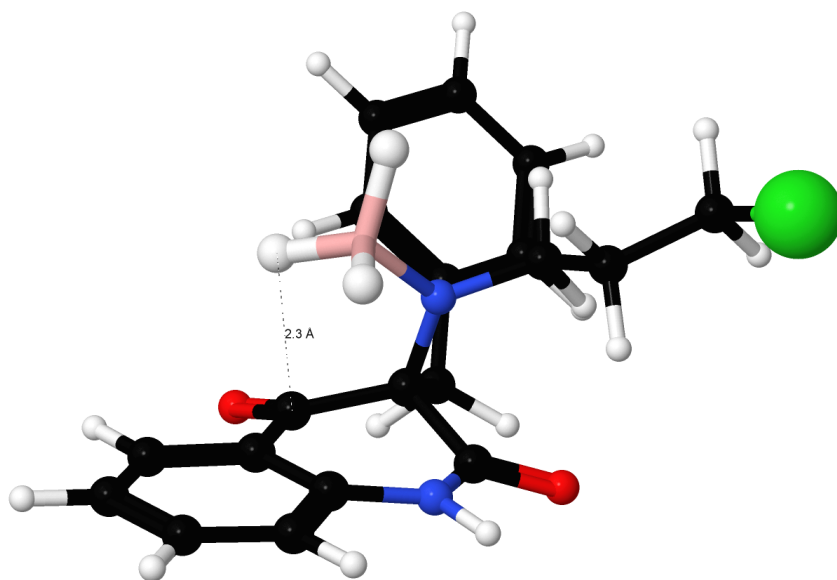


Schéma 34. Pravděpodobný mechanismus redukce vybraného enantiomeru **3**.

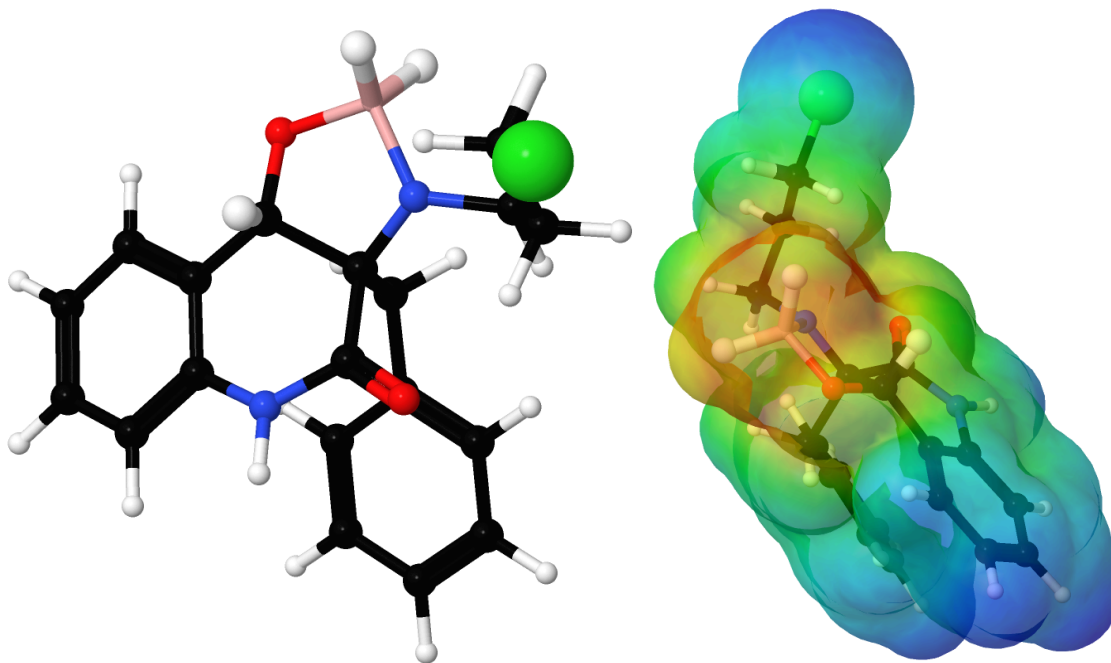
Aby se nejednalo pouze o irelevantní autorovy hypotézy, byly předpokládáné meziprodukty podrobeny počítačovým simulacím. Na **Obrázku 44** je znázorněn model intermediátu **A**, ze kterého je zřejmé, že atom vodíku vázaný k atomu boru (růžově zvýrazněný) je dostatečně blízko k atomu uhlíku oxoskupiny pouze z jedné strany heterocyklu (ze stejné strany, jak je orientován alkylaminový řetězec).



Obrázek 44. Model meziproduktu **A** vytvořený v programu xTB.

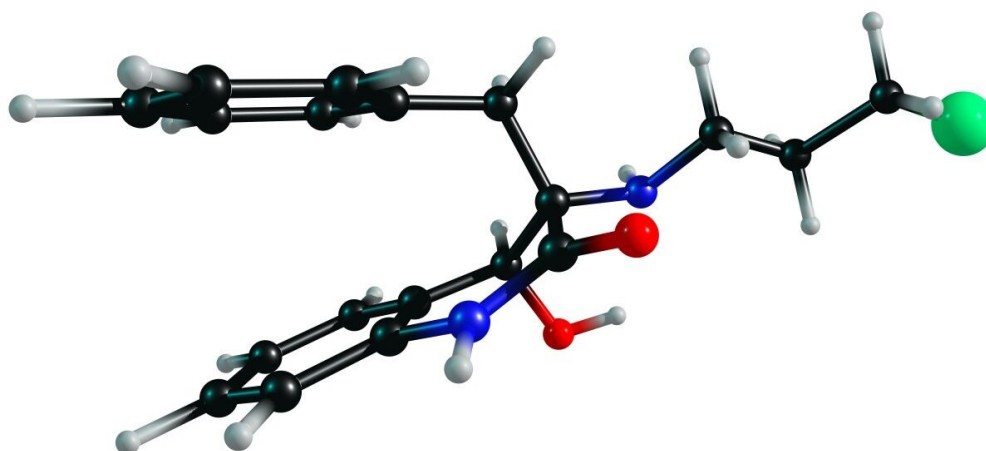
Dále pak, by se na první pohled mohlo zdát, že cyklický meziprodukt **B** není kvůli zakřivení pětičlenného cyklu prostorově možný. Ovšem výpočty provedené s pomocí programu xTB, ukázaly, že daný intermediát, jehož 3D model je znázorněn **Obrázku 45** vlevo, je nejen možný, ale i energeticky stabilní. Na **Obrázku 45** vpravo je zobrazeno rozložení elektronové

hustoty, ze které je možné vidět, že v rámci přechodně vzniklého pětičlenného cyklu je rozložení náboje rovnoměrné (delokalizované), což pozitivně přispívá k jeho stabilitě.



Obrázek 45. Prostorový model meziproductu **B** a grafické znázornění elektronové hustoty vytvořené v programu xTB a Jmol.

Pro lepší představu o prostorovém uspořádání vzniklého diastereomeru byl vytvořen 3D model, který naznačuje, že struktura derivátu **4c** je stabilizována π - π interakcemi mezi aromatickými systémy, což vede k uspořádání připomínajícímu tvar „pinzety“.



Obrázek 46. Model prostorového uspořádání derivátu **4c**.

4.4 Cyklizace postranního řetězce

Tato část diskuse je věnována hlavnímu bodu této práce, a to konkrétně pokusům vedeným k cyklizaci (3-chlorpropyl)aminového řetězce. Původním záměrem bylo zopakovat postup, kterým se Kamile Čechové během činností souvisejících s obsahem její diplomové práce náhodou podařilo připravit dva azetidinové deriváty chinolin-2-onu. Kamila, jejíž touhou bylo u sloučenin **4** vyvolat cyklodehydrohalogenační reakci a připravit tak 1,4-oxazepinové deriváty chinolinu, vystavila 3-((3-chlorpropyl)amino)-1,3-difenyl-4-hydroxychinolin-2-on **4f** účinkům tří bází (Cs_2CO_3 , NaH , $\text{Li}[\text{AlH}_4]$) v různých rozpouštědlech a za odlišných teplot. V podstatě žádné ze zvolených podmínek nevedly ke stanovenému cíli. Výchozí látka buď nepodléhala žádné změně, nebo poskytovala složité směsi produktů, ze kterých se nepodařilo izolovat žádné chemické individuum. Vyjímkou bylo pouze několikahodinové zahřívání roztoku výchozí látky v DMF s $\text{Li}[\text{AlH}_4]$, z něhož se podařil izolovat jeden ze vzniklých produktů, který byl později identifikován jako azetidinový derivát chinolindionu.

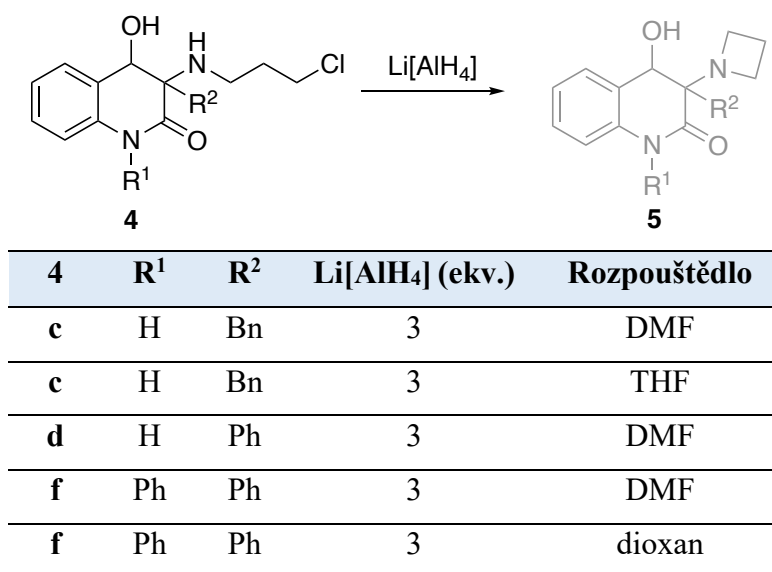


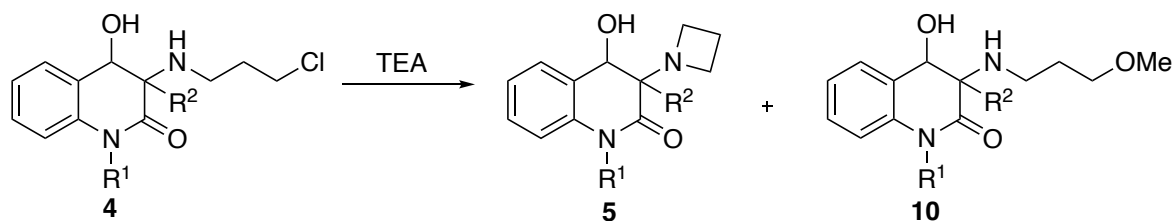
Schéma 35. Provedené pokusy o cyklizaci sloučenin **4** pomocí $\text{Li}[\text{AlH}_4]$.

Při snaze rozšířit sérii dříve připravených derivátů azetidinu byla dle původního předpisu sloučenina **4c** rozpuštěná v DMF vystavena vlivu 3 ekvivalentů $\text{Li}[\text{AlH}_4]$. Reakční směs po 1,5 hodinovém ohřevu na 50 °C dle TLC obsahovala převážně výchozí látku a pouze minoritní množství nějakých produktů, proto byla teplota na 2 hodiny zvýšena na 70 °C a poté ještě na 72 hodin na 100 °C. Ani po tak dlouhém ohřevu nedocházelo k žádnému dalšímu progresu reakce, a proto byla směs zpracována. Získaný surový produkt byl chromatograficky čištěn pomocí, avšak i přes to, že purifikace byla provedena dvakrát,

žádný čistý produkt se nepodařilo získat. Aby byla vyloučena lidská chyba při chystání reakční směsi, byla reakce provedena s derivátem **4c**, a později i s derivátem **4d**, opakovaně v čerstvě vysušeném DMF a pod inertním plynem, ovšem výsledek byl v podstatě identický. To znamená, že v obou případech byly získány černé komplikované směsi obsahující velké množství nezreagované výchozí látky doprovázené několika vedlejšími produkty.

Nabízela se tedy otázka, zda-li není problémem absence substituentu na atomu dusíku v poloze 1. Proto byl účinek $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ vyzkoušen i na sloučenině **4f**. Ale ani tento pokus nebyl ze stejných důvodů úspěšný. Byla vyzkoušena i záměna rozpouštědla (**4c**-THF, **4f**-dioxan), nicméně ani ta nevedla k touženému cíli.

Protože dnes nikdo neví, kde je mé předchůdkyni Kamile Čechové konec, už se asi nikdy nedozvíme, co jsme udělali jinak. Nicméně tohle totální fiasko nás neodradilo, ba naopak nás vyexcitovalo ještě k většímu úsilí a touze tyto azetidinové deriváty připravit. Abychom předešli vzniku vedlejších produktů vyzkoušeli jsme vliv slabší báze, triethylaminu.

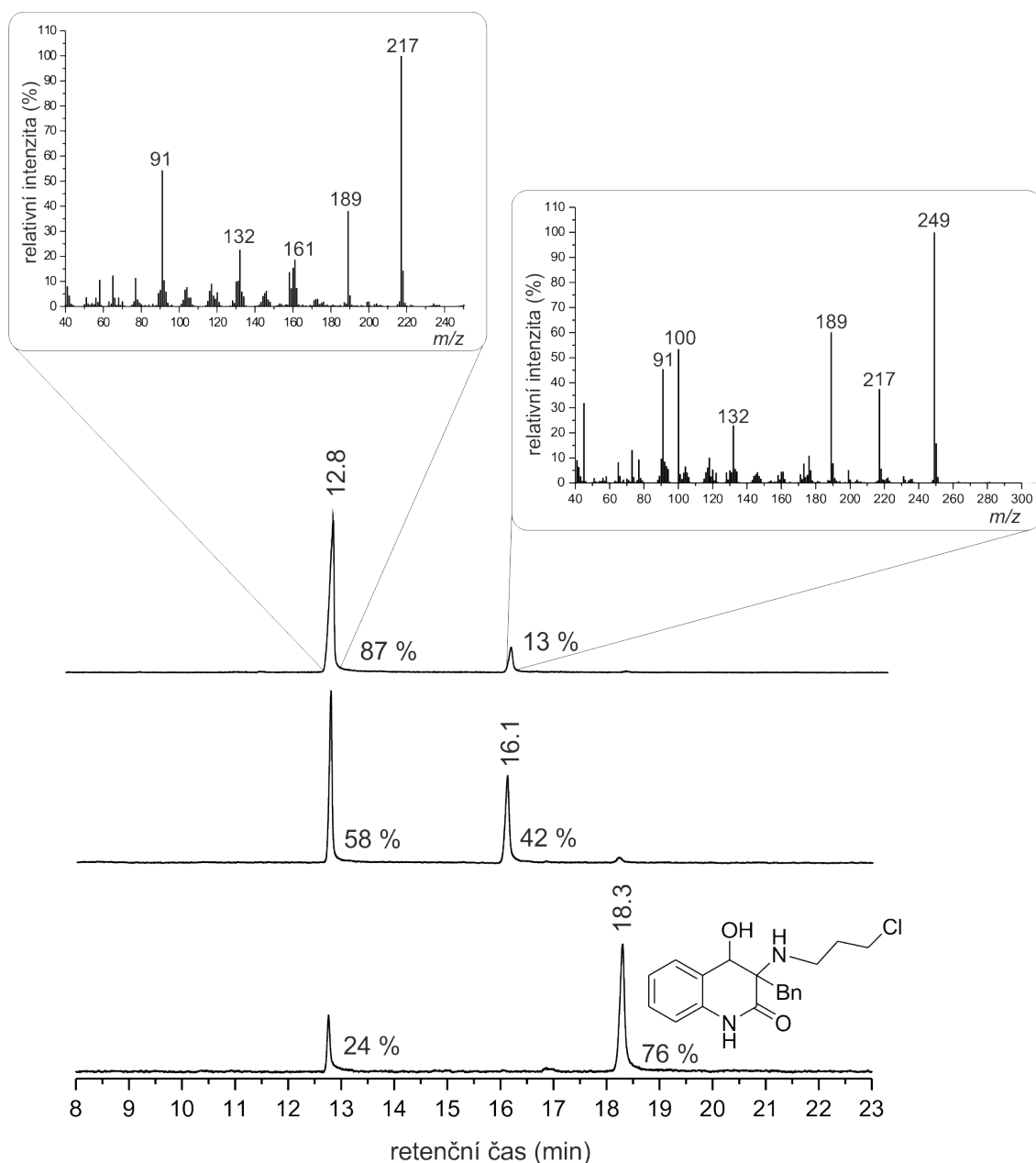


5	R ¹	R ²	TEA (ekv.)	Rozpouštědlo	Typ ohřevu	R. doba (h)	5 [%]
b	H	Et	3	MeOH	MW	10	3 [%/GC]
c	H	Bn	1	MeOH	k	96	6
c	H	Bn	3	MeOH	MW	10	40
c	H	Bn	4	THF	MW	10	12
d	H	Ph	3	MeOH	MW	10	31
d	H	Ph	4	THF	MW	10	9
f	Ph	Ph	3	MeOH	MW	10	42
g	Me	Ph	3	MeOH	MW	10	67

Schéma 36. Cyklizace sloučenin **4** vlivem TEA.

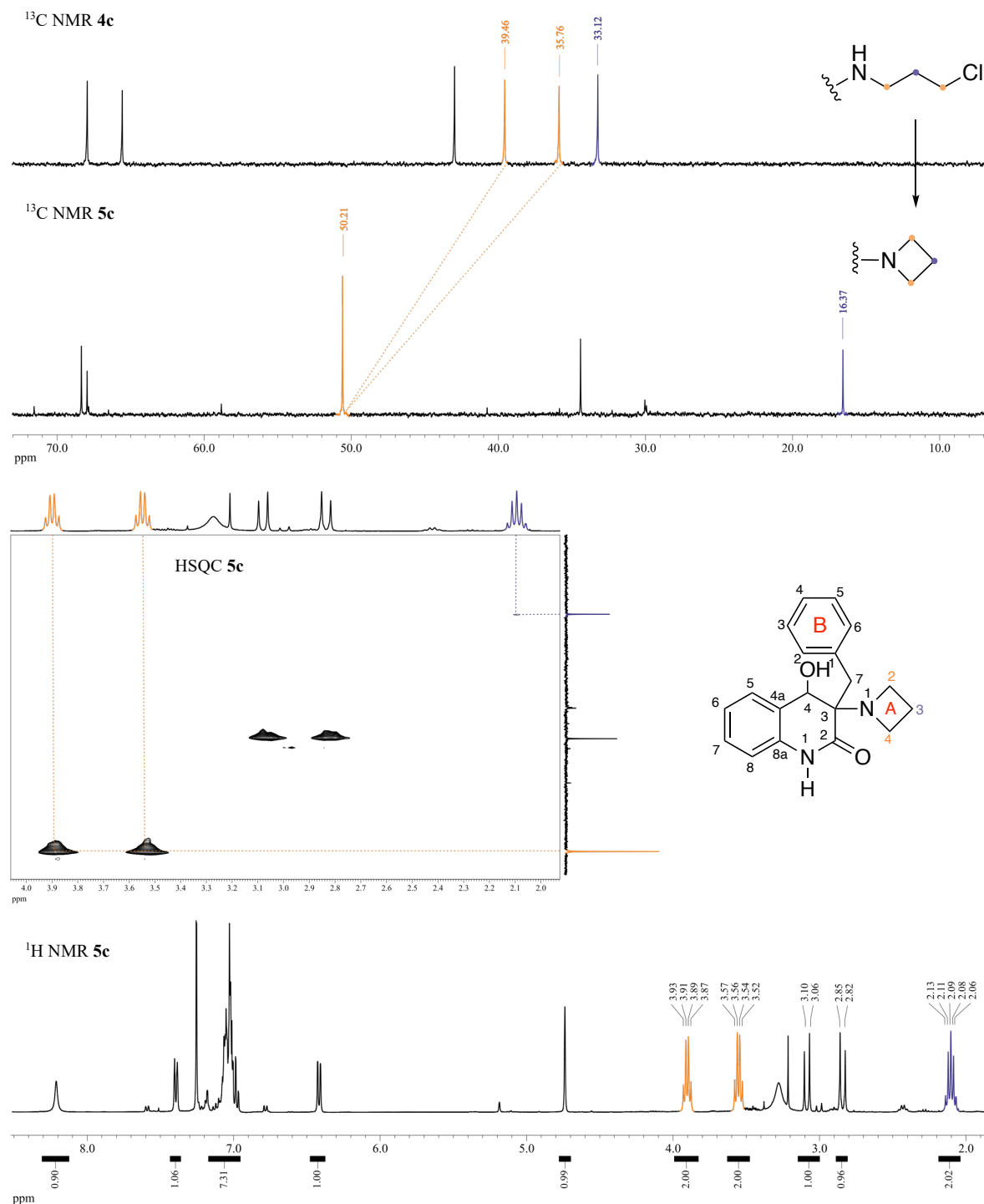
První pokus o cyklizaci byl nejprve proveden se sloučeninou **4c**, která byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Vzhledem k tomu, že nedocházelo k žádné přeměně výchozí látky, byla reakční směs několik dní vařena pod zpětným chladičem. Jelikož bylo dle GC-MS složení reakční směsi po celodenním varu stejné jako po 3 dnech (**Obrázek 43** - dole), byla

rekční směs zpracována. Po separaci produktu od výchozí látky na sloupci silikagelu bylo pomocí GC-MS zjištěno, že frakce, která byla dle TLC čistá, byla ve skutečnosti směsí dvou látek (**Obrázek 43** - uprostřed). Porovnáním obou chromatogramů bylo patrné, že chromatografií byla oddělena výchozí látka od vzniklého produktu, ovšem během purifikace došlo ke tvorbě další látky, která nebyla v původní směsi pozorována. Tento výsledek byl v zápětí potvrzen i ^1H NMR analýzou, avšak z důvodu překryvu signálů obou látek zastoupených přibližně v poměru 1/1, nebylo možné rozluštit o jaké sloučeniny se jedná.



Obrázek 43. Srovnání GC chromatogramů reakční směsi (dole), po purifikaci surové směsi (uprostřed) a purifikované směsi získané MW syntézou (nahore).

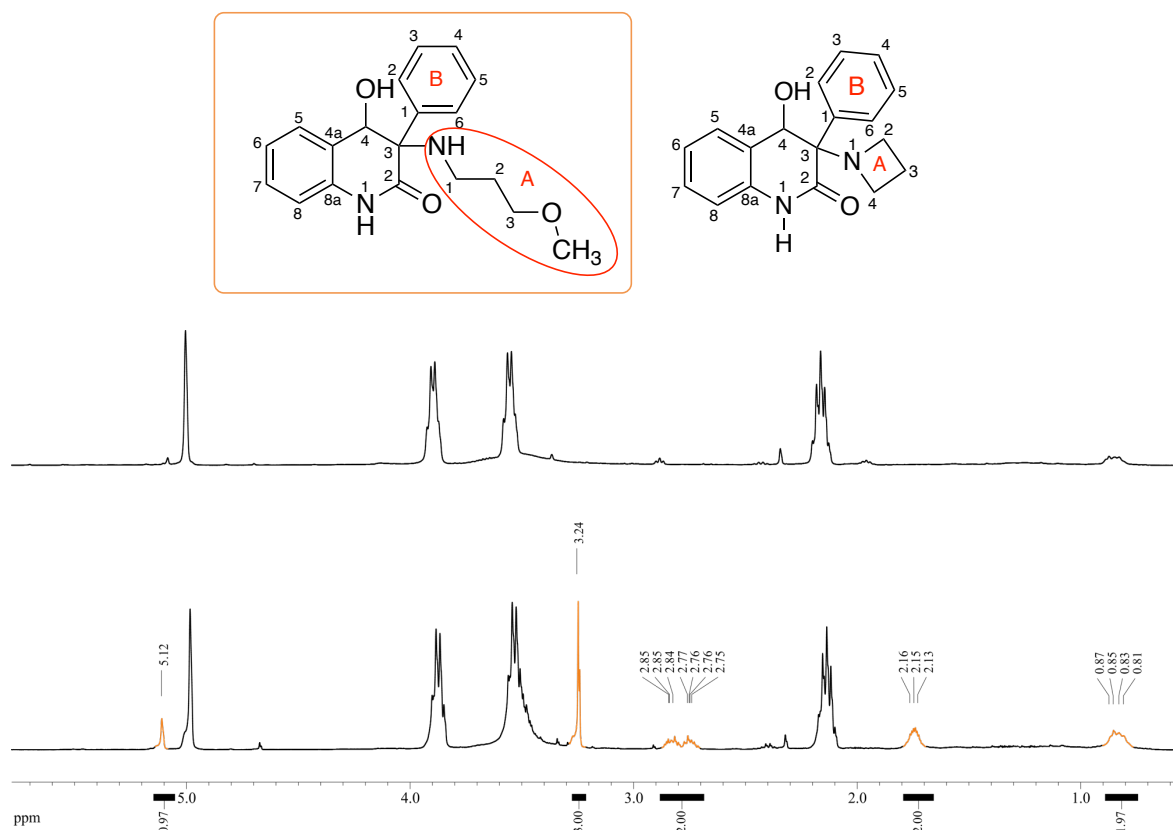
Dlouhý reakční čas a velké množství nezreagované výchozí látky **4c** bylo motivací pro vyzkoušení stejného experimentu v mikrovlnném reaktoru. Za zvolených podmínek (viz experimentální část) došlo během 10 hodin téměř k úplné přeměně původní látky na jeden produkt. Během zpracování a snahy o odstranění drobných nečistot z reakční směsi došlo opět ke vzniku onoho záhadného vedlejšího produktu ($R_t = 16,1$ min), ovšem ve výrazně menším množství (**Obrázek 43** - nahoře). Díky tomu se při chromatografii surového produktu podařilo získat relativně čistý hlavní produkt s dobrým výtěžkem, jehož ^1H NMR spektrum je uvedeno na **Obrázku 44**. Zajímavá je převážně část od 2 ppm do 5 ppm, kde je možné pozorovat 6 signálů. Pomineme-li ostrý singlet při 4,74 ppm náležící H-4 a dva dublety (2,84 ppm a 3,08 ppm) charakterizující diastereotopní protony benzylové skupiny (H-7^B) zůstávají 3 signály. Prvotním ukazatelem vzniku azetidinového kruhu jsou multiplety s chemickým posunem 3,52–3,57 ppm a 3,87–3,93 ppm (znázorněny oranžově), jelikož oba signály mají stejnou multiplicitu, z toho důvodu byly signály přiřazeny protonům H-2^A a H-4^A. Ze změřených dvoudimenzionálních NMR experimentů navíc vyplývalo, že tyto multiplety korelují pouze s jedním uhlíkem. Porovnáme-li ^{13}C NMR spektra výchozí sloučeniny a produktu, lze pozorovat splynutí dvou signálů z (3-chlorpropyl)aminového řetězce v jeden (znázorněný oranžově), který má dvojnásobnou intenzitu. Multiplet s chemickým posunem 2,06–2,13 ppm reprezentuje dva protony na uhlíku C-3^A (znázorněný modře). Vznikem azetidinového kruhu dojde k výraznému posunu o cca 17 ppm.



Obrázek 44. NMR spektra sloučeniny 5c.

Reakce sloučeniny 4d uskutečněné v mikrovlnném reaktoru za shodných podmínek jako v předešlém případě měla v podstatě stejný průběh i výsledek. Rozdíl byl pouze ve větší přehlednosti vybrané oblasti ¹H NMR spektra směsi připraveného azetidinového derivátu 5d a nežádoucího vedlejšího produktu (**Obrázek 45** - dole). Představíme-li si danou část spektra bez signálů pocházejících z azetidinového derivátu 5d, spektrum by tvořily pouze signály

zvýrazněné oranžově. Ten, kdo má jisté zkušenosti s NMR spektry příbuzných látek se sloučeninami obsaženými v této diplomové práci, poměrně záhy zjistí, že distribuce, vzhled a interální intenzita multiplétů při 0,81–0,87 ppm, 2,13–2,16 ppm a 2,75–2,85 ppm (dva multiplety diastereotopních atomů vodíku) odpovídají propylenovému řetězci a singlet s chemickým posunem 3,24 ppm charakterizuje methylovou skupinu připojenou k molekule přes elektronegativní atom. Jelikož se ve spektru vyskytují dva singlety vystihující chování atomů vodíku H-1 (při 4,99 ppm) a hydroxylové skupiny připojené k C-4 (při 5,12 ppm) v magnetickém poli, je možné vyvodit, že v blíže určeném okamžiku, s velkou pravděpodobností při odpařování methanolu z reakční směsi, a z ne zcela jasných důvodů, pravděpodobně s narůstající koncentrací TEA, došlo k nukleofilní substituci atomu chloru postranního řetězce methoxylovou skupinou.



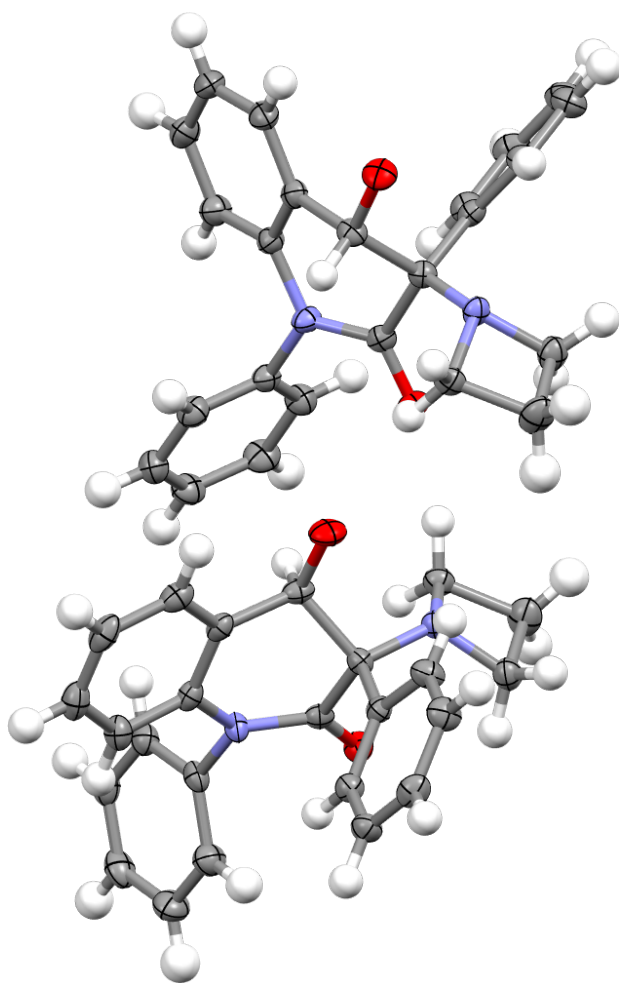
Obrázek 45. Výřez ¹H NMR spektra čisté sloučeniny **5d** (nahore) a směs sloučeniny **5d** a příslušného methoxyderivátu (dole).

Zatímco pokus o přípravu derivátu **5b**, z důvodu tvorby značného množství produktů, úplně selhal, přeměna sloučeniny **4f** předčila naše očekávání. Po desetihodinovém ohřevu reakční směsi v mikrovlnném reaktoru vzniklý azetidin **5f** začal krystalizovat, díky čemuž bylo možné získat čistý produkt bez nutnosti použití sloupcové chromatografie. V důsledku

neobvyklé izolace produktu nebyl ani pozorován vznik nežádoucího methoxylového derivátu. Nejlepších výtěžků bylo dosaženo u derivátů s fenylovým substituentem v poloze 3 (31–67 %). Zejména derivát **5g** byl izolován s výtěžkem 67 %.

Vzhledem k tomu, že derivát **5f** ochotně krystalizoval, byla vyvinuta snaha o získání vhodného monokrystalu pro rentgenostrukturní analýzu. A jak praví známé rčení: „Kdo vytrvá, ten zvítězí“ – díky trpělivosti a opakovaným pokusům se nakonec podařilo monokrystal skutečně vypěstovat. RTG difrakční analýza pak jednoznačně potvrdila závěry vyplývající z NMR ROESY spektra (**Obrázek 46**).

Ve snaze zabránit vzniku nežádoucích methoxylových derivátů, byly provedeny dva experimenty, ve kterých byl zaměněn methanol za THF. Jelikož z obou reakcí testovaných na sloučeninách **4c** a **4d** za standardních podmínek v mikrovlnném reaktoru bylo ve srovnání s pokusy provedenými v methanolu získáno, i přes větší přebytek TEA, méně než třetinové množství požadovaných produktů **5c** a **5d**. Protože se ukázalo, že THF má na danou reakci negativní vliv, byly tyto pokusy opuštěny.



Obrázek 46. ORTEP diagram potvrzující molekulární strukturu sloučeniny **5f**.

Ze zvědavosti, jaké výsledky poskytne jiná přibližně stejně silná aminová báze, byl sledován účinek 3 ekvivalentů tetramethylethyldiaminu (TMEDA) na sloučeninu **4d** v prostředí dioxanu. Po analýze reakční směsi vystavené v mikrovlnném reaktoru identickým podmínkám jako v předchozích případech bylo s pomocí GC-MS zjištěno, že během 6 hodin vzniklo pouze malé množství azetidinu **5d** doprovázeného spoustou dalších produktů. Jelikož byla směs natolik komplikovaná, nebylo vůbec smyslné pokoušet se ji separovat.

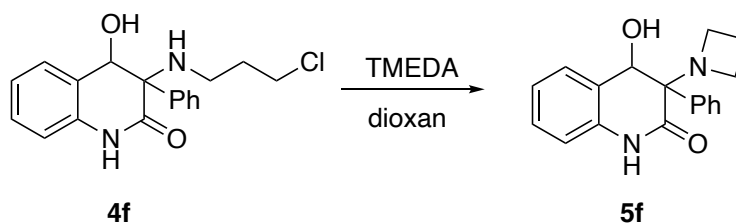
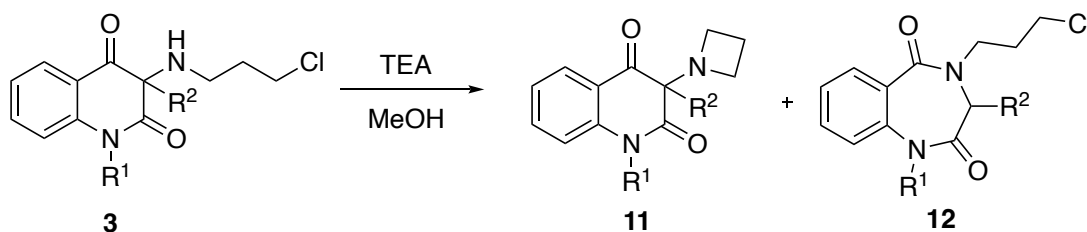


Schéma 37. Pokus o cyklizaci sloučeniny **4d** účinkem TMEDA.

Jelikož je již známo, že u 3-aminoderivátů chinolindionu ve středně silném (např. TMG pKa = 13,6; MeONa pKa = 15,5) až silně (např. NaH pKa = 35) bazickém prostředí dochází k expanzi jejich pyridinového kruhu, chtěli jsme vyzkoušet, jakou reakci budou sloučeniny **3**, vystavené obdobným podmínkám jako jejich redukováná analoga **4**, preferovat. Zda budou upřednostňovány izomerizační reakce poskytující benzodiazepindiony, nebo cyklizační reakce vedoucí k tvorbě azetidinového kruhu.

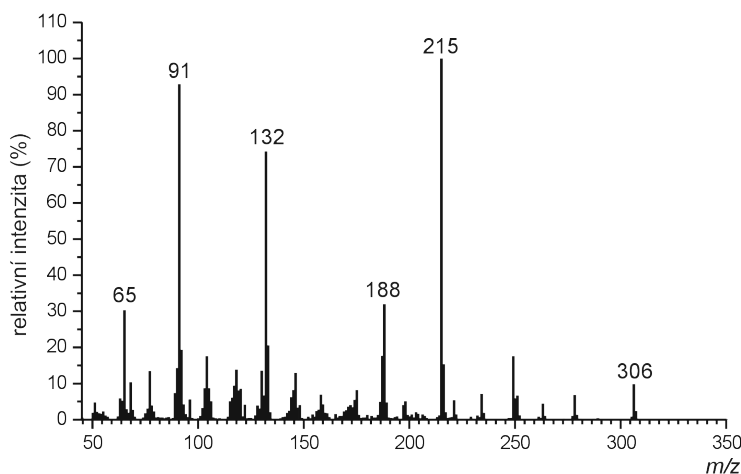


	R ¹	R ²	TEA (ekv.)	R. doba (h)	3 [%]	11 [%]	12 [%]
b	H	Et	4,5	9	90 [%/GC]	10 [%/GC]	-
c	H	Bn	3	1,5	-	90	-
d	H	Ph	3	5,5	70 [%/GC]	25 [%/GC]	5 [%/GC]
e	Me	Bn	3	1,5	-	63	neizolováno
f	Ph	Ph	3	4	85 [%/GC]	1 [%/GC]	14 [%/GC]

Schéma 38. Pokus o cyklizaci chinolindionů.

V případě, kdy byl v mikrovlnném reaktoru zahříván roztok sloučeniny **3c** s trojnásobným nadbytkem TEA v methanolu GC-MS analýza reakční směsi po 1,5 hodině indikovala

prakticky kvantitativní přeměnu výchozí látky na jeden produkt, z jehož EI-MS spektra bylo jasné, že došlo k eliminaci halogenvodíku (**Obrázek 47**).



Obrázek 47. EI-MS spektrum sloučeniny **11c**.

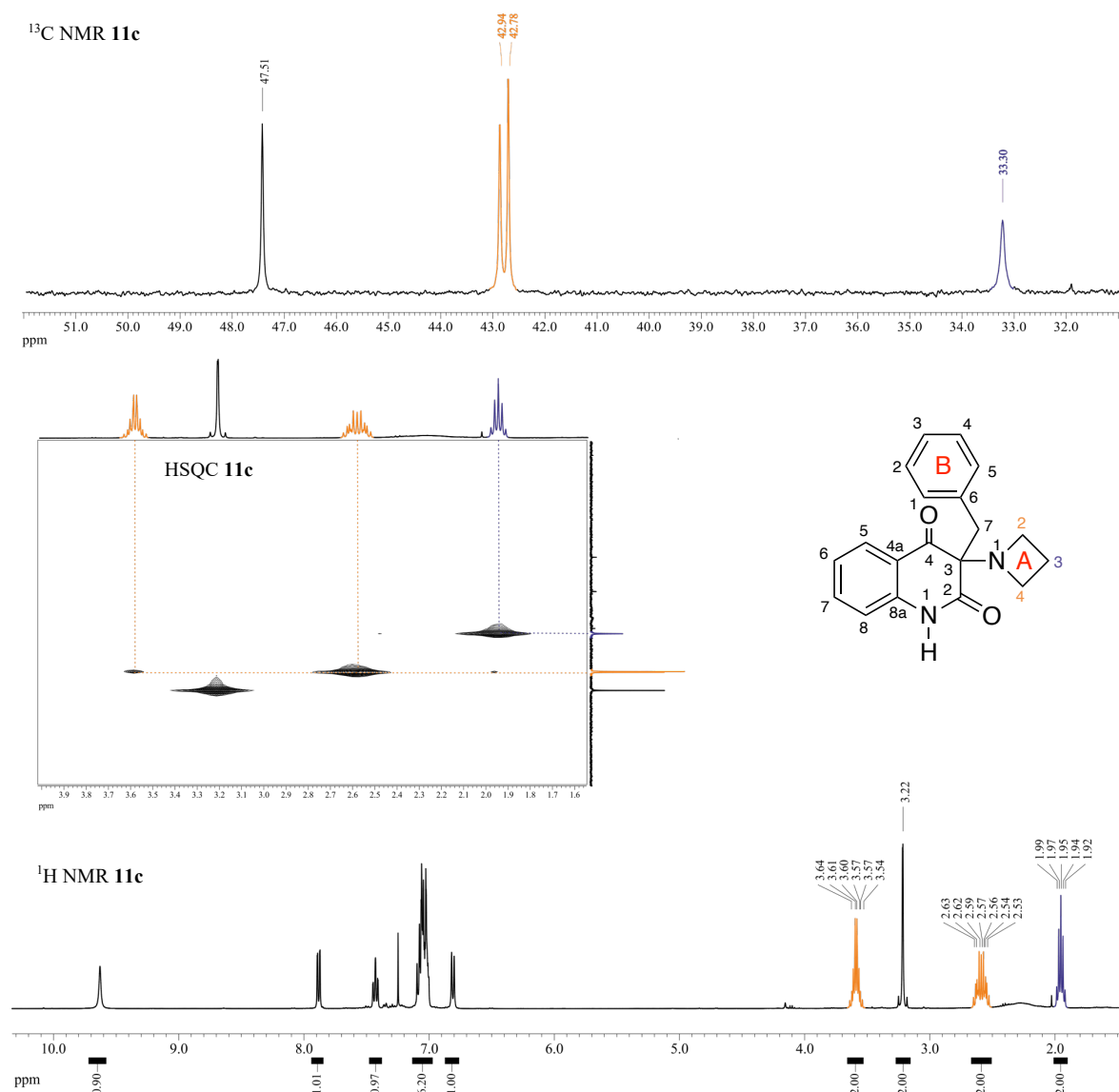
Po izolaci byl produkt analyzován i pomocí NMR. Při komplexním pohledu na ^1H NMR spektrum bylo shledáno, že jeví značné společné rysy se spektrem odpovídajícího zredukovaného 3-azetidynyl-4-hydroxyderivátu **5c**, ovšem při detailnějším rozboru signálů charakterizujících jádra atomů vodíku alifatických částí molekuly bylo zjištěno (**Obrázek 48**), že kromě singletu (3,22 ppm) náležící protonům benzylové skupiny je možné pozorovat ještě tři multiplety charakterizující atomy vodíku propylenového řetězce. Z výřezu HSQC spektra je vidět, že dva multiplety zvýrazněné oranžově (2,53–2,67 ppm a 3,54–3,64 ppm) vystihují chování dvou diastereotopních atomů vodíku, které v HMBC spektrech korelují s atomem uhlíku C-3 chinolindionu. Na základě těchto skutečností je nesporné, že došlo k uzavření azetidinového kruhu připojeného k heterocyklu. Vráť-li se čtenář na stranu 74 a srovná-li rozebírané ^1H NMR spektrum (**Obrázek 48**) se spektrem redukovaného derivátu **5c** (**Obrázek 44**) zjistí, že se signály náležící čtyřem atomům vodíku H-2^A a H-4^A nejen posunuly k nižším ppm, ale že i jejich jádra rezonují v magnetickém poli výrazně odlišněji (**5c** $\Delta = 0,4$ ppm; nyní $\Delta = 1,0$ ppm). Tyto rozdíly jsou pravděpodobně způsobené přítomnou oxoskupinou v poloze 4, která vlivem magnetické anizotropie výrazně ovlivňuje své blízké okolí.

Ve ^{13}C NMR spektru lze pozorovat dva signály odpovídající uhlíkům C-2^A a C-4^A (42,78 ppm a 42,94 ppm), přestože by za běžných podmínek měl být detekován pouze jeden signál. Tento jev lze vysvětlit pravděpodobně bráněnou rotací azetidinového kruhu, která způsobuje, že tyto uhlíky nejsou magneticky ekvivalentní. V důsledku této omezené rotace se každý z těchto uhlíků projevuje samostatným signálem ve spektru. Tuto teorii by bylo

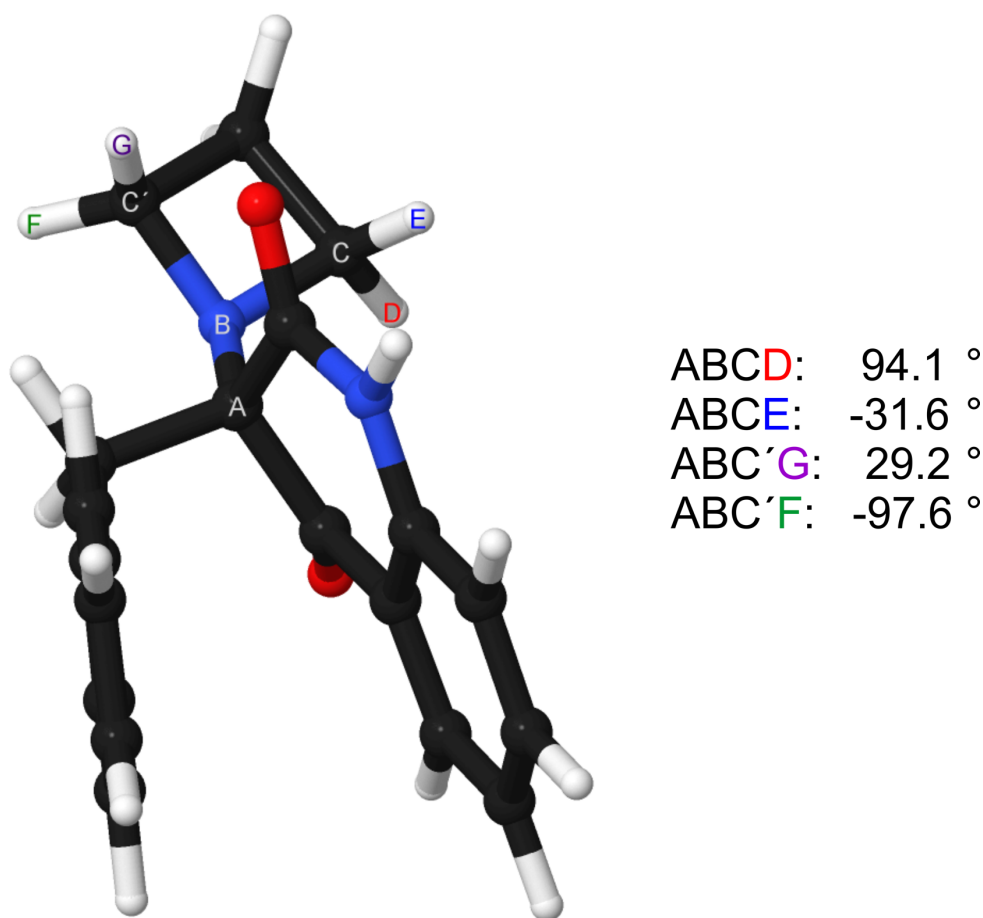
možné ověřit zvýšením teploty a překonáním energetické bariéry, což by vedlo ke sloučení signálů C-2^A a C-4^A. Nicméně v DMSO jsou uhlíky C-2^A a C-4^A viditelné pouze jako jeden signál, a tak není možné ověřit zdali je autorova hypotéza pravdivá.

Dostatečný důkaz o přítomnosti dvou oxoskupiny v poloze 4 poskytuje klasické ¹³C NMR spektrum, kde se vyskytuje pík při 195,82 ppm. Tak vysoké hodnoty ppm jsou typické pro atomy uhlíku funkční skupiny ketonů.

Výpočetní modely simulací 3D struktury sloučeniny **11c** (Obrázek 49) podporují myšlenku, že rozdílnou multiplicitu u signálů s chemickým posunem 2,53–2,67 ppm a 3,54–3,64 ppm, je možné vysvětlit odlišnými dihedrální úhly mezi N–C-2^A–H₂ a N–C-4^A–H₂, které úzce souvisí s různou velikostí jednotlivých interakčních konstant, které se ve výsledku projeví odlišným tvarem signálu.



Obrázek 48. NMR spektra sloučeniny **11c**.



Obrázek 49. Počítačový model s vyznačenými dihedrálními úhly sloučeniny **11c**.

Shrneme-li výsledky z reakcí uvedné v tabulce **Schématu 38**, benzylové deriváty podstupovaly intramolekulární cyklizační reakci velmi ochotně, obzvláště derivát **3c**, který podlehl vlivu TEA velmi rychle a prakticky selektivně poskytl požadovaný produkt **11c** s fantastickým výtěžkem 90 %. Reakční roztoky 3-ethylového a 3-fenylových analogů, které k účinkům zvolené báze byly značně rezistentní, obsahovaly i po mnohonásobně delší době oproti výchozím látkám pouze malá relativní zastoupení azetidinů **11** i benzodiazepinů **12**, proto nebyly ani preparativně separovány a tudíž byly identifikovány pouze pomocí GC-MS analýzy.

4.5 Pokus o syntézu β -laktamů

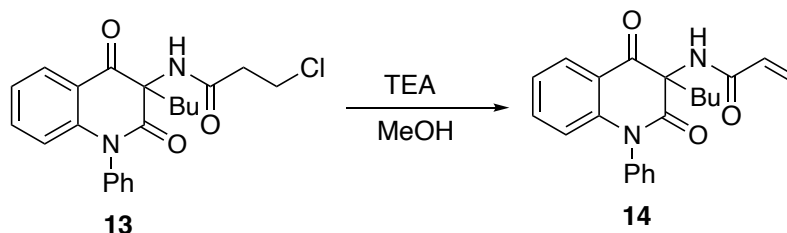


Schéma 39. Neúspěšná syntéza β -laktamů.

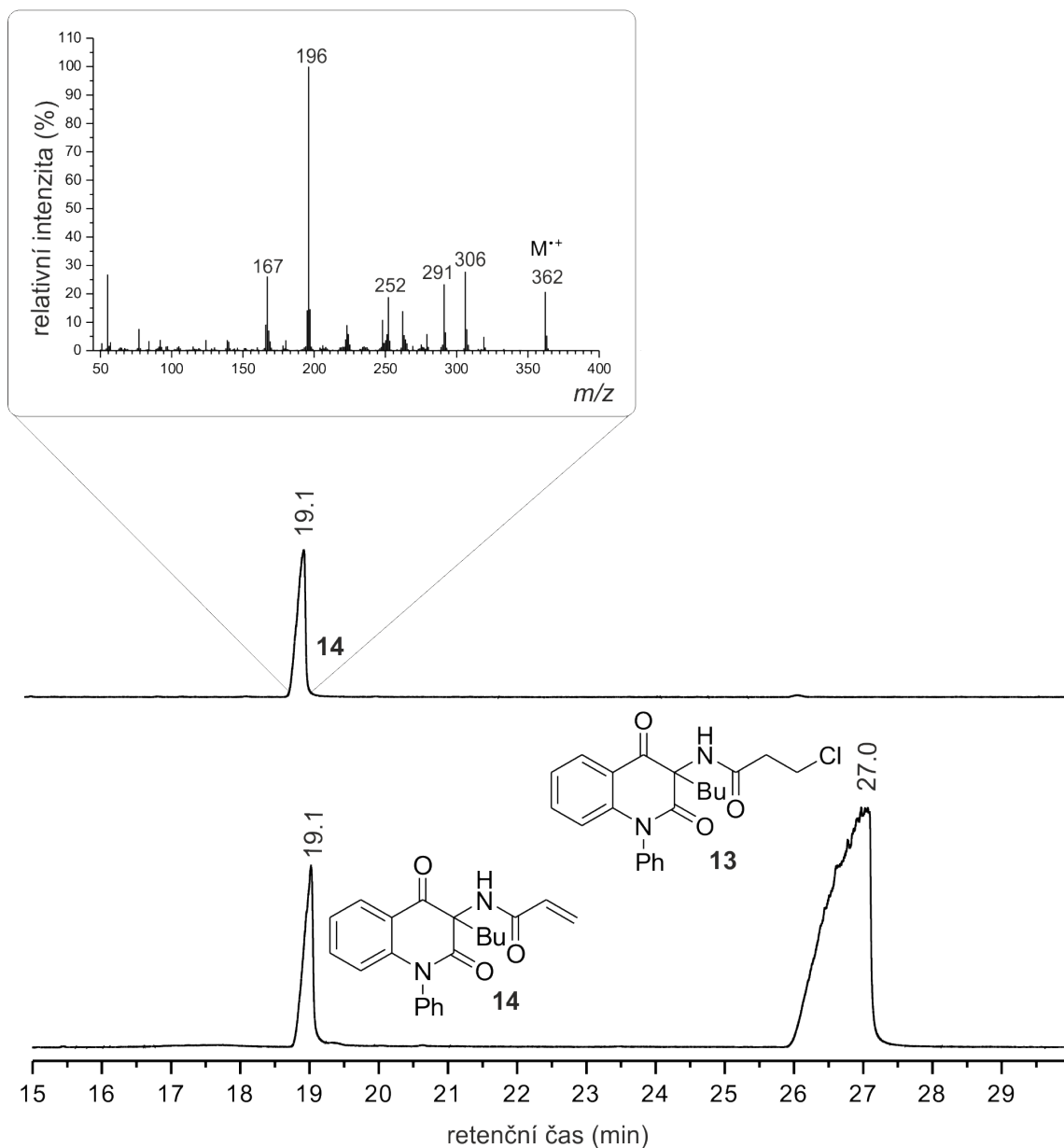
Reakční podmínky, které vedly k úspěšné syntéze azetidínů, byly následně aplikovány i na sloučeninu **13**, která nebyla v rámci této práce syntetizována, nýbrž byla získána z laboratorního archivu již v minulosti připravených látek.

Při pohledu na strukturu výchozího substrátu je možné si představit, že při jeho expozici bázím se může teoreticky přeměnit na tři různé sloučeniny. Vzhledem k tomu, že se jedná o chinolindion s atomem dusíku vázaným v poloze 3, mohl by přesmykovat na izomerní benzodiazepindion, nebo substitucí atomu vodíku amidové skupiny alkylovým řetězcem tvořit β -laktamové kruhy, případně klasickou eliminací halogenvodíku poskytovat odpovídající akrylamidové deriváty.

Pro představu o typu preferované reakce byl tedy v mikrovlnném reaktoru při 70 °C, pro nedostatek času do odevzdání tohoto díla pouze jeden, derivát **13** rozpuštěný v methanolu vystaven půlhodinovému působení ekvivalentnímu množství TEA. Po odebrání vzorku a jeho analýze v GC-MS bylo zjištěno, že část výchozí látky se selektivně přeměnila v jeden produkt, který měl ve směsi vůči původnímu substrátu relativní zastoupení 15 %. Na základě tvaru molekulového klastru bylo zřejmé, že k molekule není připojen atom chloru a současně z hodnoty m/z molekulového ionu bylo jasné, že proběhla dehydrohalogenační reakce, ovšem s nejasným výsledkem. Jedná se o 3-(2-oxoazetidiny)chinolin-2,4-dion nebo o 3-(akrylamido)chinolin-2,4-dion?

Vzhledem k tomu, že eliminační produkt byl již v dřívější době syntetizován, izolován a plně charakterizován, nebylo nic jednoduššího, než jej najít v archivu laboratoře 410, analyzovat na plynovém chromatografu s hmotnostní detekcí a porovnat získaný chromatogram s chromatogramem reakční směsi (**Obrázek 49**). Identické retenční časy a shodné fragmenty v hmotnostních spektrech standardu a vznikajícího produktu potvrdily, že se skutečně jedná o identické látky. Z tohoto důvodu nebylo v reakci dále pokračováno. Reakční směs byla

sice zpracována, avšak produkt nebylo možné zcela separovat od výchozí sloučeniny, proto nebylo smyslné se pokoušet o další detailnější charakterizaci například pomocí NMR.



Obrázek 50. Chromatogram reakční směsi po 30 min v MW reaktoru (dole)
a standardu - 3-(akrylamido)chinolin-2,4-dionu (nahore) **14**.

ZÁVĚR

Vzhledem k tomu, že na Ústavu chemie dosud nebyla plně prozkoumána syntéza chinolonových struktur obsahujících azetidinový kruh, cílem této diplomové práce bylo ověřit možnost cyklizace postranního řetězce za vzniku azetidinu. Vzhledem k tomu, že deriváty chinolindionu s aminopropanolovým postranním řetězcem ochotně podléhají přesmyku na sedmičlenné benzodiazepiny, byly jako výchozí sloučeniny zvoleny zredukované 3-amino-4-hydroxychinolin-2-ony.

V první kroku – **aminolýze** – bylo úspěšně dosaženo přeměny šesti 3-chlorchinolindionů na odpovídající (3-hydroxypropyl)aminové deriváty, které byly získány s poměrně variabilními výtěžky 15–62 %. S množstvím izolovaného produktu úzce souvisela povaha substituentu bezprostředně připojeného k reakčnímu centru výchozí molekuly, která více či méně ovlivňovala množství vzniku vedlejších látek, jež v řadě případů (**2a,c,f**) ztěžovaly izolaci čistých produktů. U dvou derivátů (**2b,e**) jsme si komplikace přivodili sami tím, že jsme nevědomky do reakce použili nevysušený DMF a voda v něm obsažená způsobila hydrolyzu značného množství výchozí látky.

Po připojení (3-hydroxypropyl)aminového řetězce k chinolin-2,4-dionu byla plánovaná jeho modifikace. Druhý krok – **nukleofilní substituce** pomocí thionylchloridu proběhla bez sebemenších problémů a poskytla očekávané produkty, vyjma 3-alkylovaných chinolindionů (**3a,b**), s více než dobrými (**3d–f**) až výtečnými (**3c**) výtěžky.

Dále pak byla u pěti chinolindionů **3** účinkem tetrahydridoboritanu sodného během několik desítek minut provedena efektivní **redukce** oxoskupiny v poloze 4 na skupinu hydroxylovou. Mimo derivát **4f**, jehož výsledek byl do jisté míry ovlivněn tím, že do reakce nevstupovala čistá výchozí látka, nýbrž směs sloučeniny **3f** a izomerního benzodiazepindionu, výtěžky produktů z reakcí byly velmi vysoké. Jelikož redukcí dochází ke vzniku dalšího stereogenního centra, očekával se vznik směsi diastereomerů, ovšem z výsledků experimentů zcela jednoznačně vyplynulo, že reakce probíhaly diastereoselektivně.

V hlavní části této práce byly rozebírány pokusy o **cyklizaci postranního řetězce**. V počátečních experimentech byly navozeny podmínky (var sloučeniny **4f** s $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ v DMF), při nichž byl prvně pozorován vznik azetidinového derivátu chinolinonu, ovšem v žádném případě (testováno na třech derivátech **4**) jsme se neshledali s úspěchem. Nicméně záměnou komplexního hydridu v polárním aprotickém rozpouštědle za obyčejný terciální

amin v polárním protickém rozpouštědle (Et_3N v MeOH) se problém do jisté míry vyřešil. Při pozorování chování reakční směsi za různých podmínek v čase se ukázalo, že uvnitř mikrovlnného reaktoru vlivem třímolárního nadbytku TEA na sloučeniny **4** rozpuštěné v horkém ($70\text{ }^\circ\text{C}$) methanolu bylo během 10 hodin připraveno uspokojivé množství azetidinů **5**. U derivátu **5f** se dokonce podařilo i vypěstovat monokrystal na rentgenostrukturní analýzu, která potvrdila nejen úspěšnost cyklizační reakce, ale i z předchozího kroku s pomocí ROESY NMR určenou konfiguraci substituentů na chirálních místech molekuly.

Účinku triethylaminu byly vystaveny i deriváty chinolindionu. Jelikož u 3-aminoderivátů těchto látek v bazickém prostředí nastává expanze heterocyklické části molekuly, byl očekáván vznik jistého množství benzodiazepinů, jakožto produktů konkurenční reakce. i když se v žádném případě nepodařilo čisté benzodiazepindionové sloučeniny preparativně izolovat, byla tato domněnka jednoznačně potvrzena, když u přeměny derivátů **3d** a **3f** byla v reakční směsi jejich přítomnost prokázána pomocí GC-MS analýzy. Nicméně jejich relativní množství vůči ostatním sloučeninám přítomným v reakční směsi bylo zanedbatelné. Obzvláště při intramolekulární cyklizační reakci derivátu **3c**, který podlehl vlivu TEA velmi ochotně a prakticky selektivně poskytl požadovaný produkt **11c** s fantastickým výtěžkem 90 %. Reakční roztoky 3-ethylového a 3-fenylových analogů, které k účinkům zvolené báze byly značně rezistentní, obsahovaly i po mnohonásobně delší době oproti výchozím látkám pouze malá relativní zastoupení azetidinů **11** i benzodiazepinů **12**, proto nebyly ani preparativně separovány.

Byl také proveden jeden pokus o zformování β -laktamového kruhu dehydrohalogenační cyklizací 3-chlorpropanamidového řetězce připojeného k chinolindionovému motivu v poloze 3, pro kterou byly nastaveny podmínky, jež se u předchozích analogů jeví jako optimální (MW, TEA v MeOH, $70\text{ }^\circ\text{C}$). Z výsledků poskytnutých GC-MS analýzou reakční směsi vyplývalo, že k dehydrohalogenační reakci za daných podmínek skutečně docházelo, ovšem namísto β -laktamového kruhu vznikál akrylamidový řetězec.

Námětů do budoucna může být jistě celá spousta, ale jako zásadní se mi jeví myšlenka vyzkoušet vliv jiných bází, které by eventuálně zvýšily výtěžky ne zcela zdařilých cyklizací sloučenin **3b,d,f**, **4b**, případně které by potlačily eliminační reakce derivátů sloučeniny **13**. Dále pak může být otázkou, zda-li nerozšířit knihovnu studovaných sloučenin, aby bylo možné lépe pochopit, proč jsou některé substituenty v blízkosti atomu dusíku, na němž se uskutečňuje uzavření azetidinového kruhu, problematické.

5 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Použité reagenty a rozpouštědla byly zakoupeny od komerčních dodavatelů Merc, VWR, Fisher Scientific a Siot Trade. Průběh reakcí a čistota produktů byly monitorovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), která byla vyrobena z hliníkových deskách s vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV 254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel), obsahujících fluorescenční indikátor pro UV záření při 254 nm. Pro sloupcovou kapalinovou chromatografii byl použit silikagel Fluka Silica gel 60, 220-240 mesh s pórovitostí 60 Å a velikostí částic 35-75 µm. Teploty tání byly měřeny pomocí Koflerova bloku (Helmut Hund GmbH, Wetzlar). Infračervená spektra (IR) byla získána na spektrometru FT-IR Alpha (Bruker Optic GmbH, Ettlingen, Německo) pomocí metody KBr tablet a ATR nástavce ve střední oblasti (4000–400 cm⁻¹).

NMR spektra byla měřena na spektrometru JEOL ECZ 400 při frekvenci 400 MHz (¹H), 101 MHz (¹³C) a měření byla prováděna při teplotě 300 K. Spektra ¹H NMR byla kalibrována na residuální DMSO-d₅ (2,50 ppm) nebo CHCl₃ (7,26 ppm). Spektra ¹³C NMR byla kalibrována na signál v CDCl₃ (77,16 ppm) nebo DMSO-d₆ (39,51 ppm). Interakční konstanty (J) jsou uváděny v jednotkách Hz a chemické posuny v jednotkách ppm. Multiplicita signálů je označena zkratkami: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddt (dublet dubletu tripletu), t (triplet), tt (triplet tripletu), tq (triplet kvartetu), q (kvartet), dq (dublet kvartetu), m (multiplet).

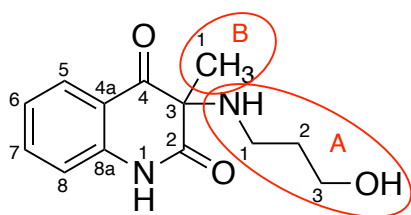
Chromatogramy byly získány z s kvadrupólovým hmotnostním detektorem (GS-MS) Shimadzu GSMS-QP2010 s kolonou Supelco (30 m × 0,32 mm × 0,25 µm). Pro provedené analýzy byl zvolen teplotní program: 50 °C/ 7 min; 25 °C/min a teplotou nástřiku 250 °C. Nosným plynem bylo helium, iontový zdroj 200 °C, 70 eV. Provedené analýzy byly měřeny za lineární konstantní rychlosti 5000 m/z·s⁻¹. Ve výpisu signálů z hmotnostních spekter jsou uváděny hodnoty iontů s relativním zastoupením (s výjimkou molekulových iontů) nejméně 10 %. V závorkách jsou uvedeny hodnoty intenzit jednotlivých fragmentů za hodnotou m/z. Modely optimalizovány pomocí programu xTB (verze 6.6.1) na GFN2 úrovni ve vakuu. Nejstabilnější konformace byly vyhledány pomocí metody "minima hopping" a pro výsledné nejstabilnější geometrie byly vypočítány vibrační frekvence pro potvrzení lokálního minima. Plochy elektrostatického potenciálu byly vytvořeny v programu Jmol (verze 14.8.10) za použitím parciálních nábojů vypočítaných pomocí modelu PTB.^{118–122}

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Syntéza 3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Ke směsi 3-chlorchinolindionu **1** (30 mmol) a K_2CO_3 (60 mmol, 2 ekviv.) v 90 ml DMF byl přikapán během 1 minuty roztok 3-aminopropanolu (33 mmol, 1,10 ekviv.) v 5 ml DMF. Výsledná žlutá suspenze byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou ve **Schématu 29**. Po ukončení reakce byla reakční směs nalita na ledovou vodu (1500 ml), pevný podíl byl odfiltrován přes fritu a promyt vodou. Zbylý vodný roztok byl opakovaně extrahován (10×100 ml) s EtOAc. Jednotlivé organické fáze byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na rotační vakuové vývěvě. Surové produkty byly rozpuštěny v organickém rozpouštědle, přefiltrovány a ponechány volně krystalizovat. V případě neúspěšné krystalizace byl surový produkt chromatograficky čištěn na sloupci silikagelu s vhodnou mobilní fází.

3-Methyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2a**)



Hnědá olejovitá látka

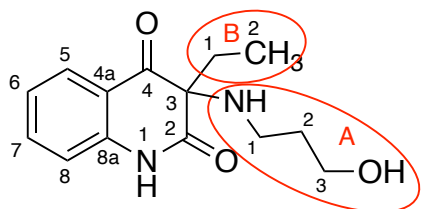
výtěžek = 15 %

$R_f = 0,08$ (EtOAc)

1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,33

(s, 3H, H-1^B), δ 1,46–1,53 (tt, 2H, H-2^A, $J = 6,5$; 6,7 Hz); 2,29–2,41 (m, 2H, H-1^A); 2,44 (br s, 1H, NH); 3,38–3,42 (m, 2H, H-3^A); 4,33 (br s, 1H, –OH); 7,09–7,13 (m, 2H, H-8, H-6); 7,58–7,62 (m, 1H, H-5); 7,76–7,78 (d, 1H, H-7, $J = 6,5$ Hz); 10,86 (s, 1H, H-1).

3-Ethyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2b**)



Žlutá krystalická látka, $t_f = 87$ – 89 °C

výtěžek = 44 %

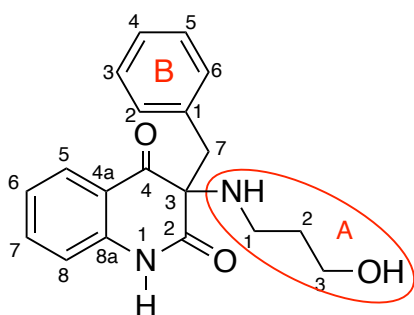
$R_f = 0,38$ (19:1 $CHCl_3$: EtOAc), $R_f = 0,3$ (9:1 $CHCl_3$:EtOAc)

1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 0,72 (t, 3H, H-2^B, $J = 7,4$ Hz); 1,46–1,53 (tt, 2H, H-2^A, $J = 6,25$; 6,74 Hz); 1,68–1,83 (m, 2H, H-1^B); 2,27–2,43 (m, 2H, H-1^A); 3,43–3,47 (m, 2H, H-3^A); 4,30–4,33 (m, 1H, OH); 7,09–7,13 (m, 2H, H-8, H-6); 7,60 (m, 1H, H-7); 7,76 (d, 1H, H-5, $J = 7,7$ Hz); 10,93 (s, 1H, H-1).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 8,31 (C-2^B); 33,24 (C-2^A); 33,73 (C-1^B); 42,85 (C-1^A); 60,04 (C-3^A); 74,05 (C-3); 116,87 (C-8); 119,79 (C-4a); 123,15 (C-6); 127,10 (C-5); 136,83 (C-7); 142,21 (C-8a); 173,33 (C-2); 197,06 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm^{-1} : 3439, 3320, 2867, 1697, 1654, 1500, 1164, 1112, 963, 748, 666, 481, 435.

3-Benzyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (2c)



Zeleno-bílá krystalická látka; $t_f = 117\text{--}118\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 28 %

$R_f = 0,1$ (7:3 CHCl_3 : EtOAc)

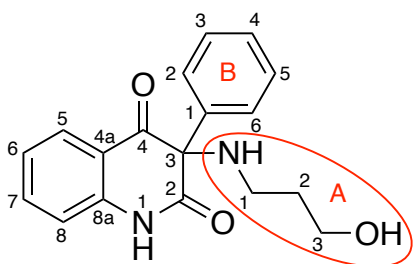
^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,42–1,49 (tt, 2H, H-2^A, $J = 6,5; 6,6$ Hz); 2,24–2,34 (m, 1H, H-1^A); 2,36–2,46 (m, 1H, H-1^A); 2,54 (br s, 1H, NH);

3,08 (s, 2H, H-7^B); 3,37–3,41 (m, 2H, H-3^A); 4,32 (m, 1H, $-\text{OH}$, $J = 5,0$ Hz); 6,90 (d, 1H, H-8, $J = 8,1$ Hz); 6,94–6,96 (m, 2H, H-1^B, H-5^B); 7,02 (dd, 1H, H-6, $J = 8,1; 8,1$ Hz); 7,08–7,09 (m, 3H, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,47 (dd, 1H, H-7, $J = 8,1; 8,1$ Hz); 7,68 (d, 1H, H-5, $J = 7,7$ Hz); 10,88 (s, 1H, H-1).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,72 (C-2^A); 42,63 (C-1^A); 46,03 (C-7^B); 59,91 (C-3^A); 74,07 (C-3); 116,69 (C-8); 119,98 (C-4a); 123,04 (C-6); 126,86 (C-4^B); 127,36 (C-5); 128,29 (C-2^B a C-6^B); 130,43 (C-3^B a C-5^B); 134,49 (C-7); 136,76 (C-1^B); 142,00 (C-8a); 172,66 (C-2); 196,93 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm^{-1} : 3009, 2919, 1694, 1650, 1508, 1436, 1361, 941, 760, 702, 503, 462.

3-Fenyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (2d)



Bezbarvá krystalická látka; $t_f = 123\text{--}127\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 62 %

$R_f = 0,05$ (5:3 PE: EtOAc), $R_f = 0,49$ (7:3 CHCl_3 :EtOAc)

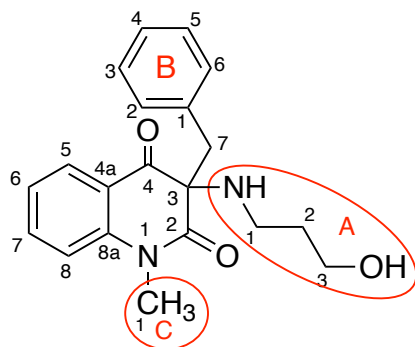
^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,54–1,68 (m, 2H, H-2^A); 2,43–2,50 (m, 2H, H-1^A); 2,82 (br s, 1H, NH); 3,45–3,49 (m, 2H, H-3^A); 4,38

(br s, 1H, –OH); 7,08–7,14 (m, 2H, H-8, H-6); 7,27–7,40 (m, 5H, H-2^B, H-3^B, H-4^B, H-5^B, H-6^B), 7,58–7,61 (m, 1H, H-7), 7,71 (d, 1H, H-5, $J = 7,3$ Hz), 11,22 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,89 (C-2^A); 42,81 (C-1^A); 60,08 (C-3^A); 77,20 (C-3); 115,42 (C-8); 119,65 (C-4a); 123,48 (C-6); 127,02 (C-2^B a C-6^B); 128,16 (C-5); 129,16 (C-3^B a C-5^B); 131,71 (C-4^B); 136,99 (C-7); 138,48 (C-1^B); 141,77 (C-8a); 172,25 (C-2); 194,66 (C-4).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3400, 3298, 2912, 2862, 1701, 1673, 1615, 1450, 1439, 1350, 1110, 1073, 1024, 770, 700, 545, 441.

1-Methyl-3-benzyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2e)



Oranžová krystalická látka, $t_f = 103\text{--}104$ °C

výtěžek = 29 %

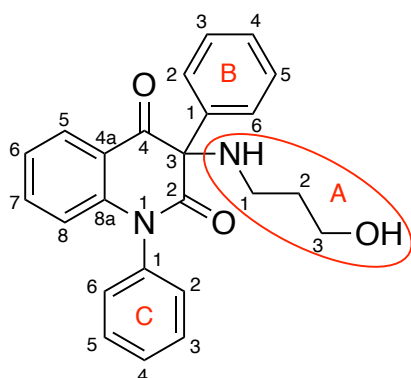
R_f = 0,16 (7:3 CHCl₃ : EtOAc)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,46–1,56 (m, 2H, H-2^A); 2,25–2,38 (m, 1H, H-1^A); 3,05 (s, 2H, H-7^B); 3,28 (s, 3H, H-1^C); 3,30 (s, 1H, NH); 3,40

(t, 2H, H-3^A; $J = 6,2$ Hz); 6,84–6,86 (m, 2H, H-8, H-6); 7,04–7,05 (m, 3H, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,09–7,15 (m, 2H, H-1^B, H-5^B); 7,58 (m, 1H, H-7); 7,77–7,79 (d, 1H, H-5, $J = 8,9$ Hz).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 30,01 (C-1^C); 33,76 (C-2^A); 42,75 (C-1^A); 47,39 (C-7^B); 59,94 (C-3^A); 74,85 (C-3); 115,95 (C-8); 121,46 (C-4a); 123,37 (C-6); 127,15 (C-4^B); 127,45 (C-5); 128,11 (C-2^B a C-6^B); 130,20 (C-3^B a C-5^B); 134,17 (C-7); 136,88 (C-1^B); 142,95 (C-8a); 172,66 (C-2); 196,93 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3317, 2923, 1684, 1650, 1595, 1358, 1031, 765, 704, 516.

1,3-Difenyl-3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2f)

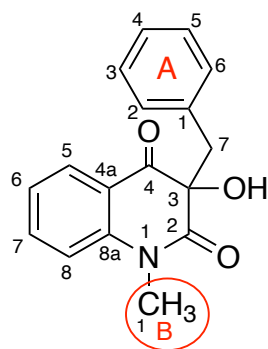
Nažloutlý olej

výtěžek = 62 %

R_f = 0,75 EtOAc

¹H NMR spektrum (CHCl₃, 400 MHz), ppm: δ 1,50–1,69 (m, 2H, H-2^A); 2,76–2,79 (m, 1H, H-1^A); 3,16 (br s, 1H, NH); 3,81–3,91 (m, 1H, H-1^A); 3,41–3,51 (m, 2H, H-3^A); 4,39 (br s, 1H, –OH); 6,38 (d, 1H, H-8, *J* = 8 Hz); 7,04–7,59 (m, 12H, H-6, H-4^B, H-2^B, H-3^B, H-5^B, H-6^B, H-2^C, H-6^C, H-7, H-4^C, H-3^C, H-5^C); 7,96 (d, 1H, H-5, *J* = 8 Hz).

MS (EI) *m/z* (%): 51 (25), 77 (24), 92 (12), 139 (13), 140 (12), 166 (23), 167 (55), 168 (11), 196 (16).

Vedlejší produkt:**1-Methyl-3-benzyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion**Žlutá krystalická látka, *t*_f = 131–132 °C

výtěžek = 40 %

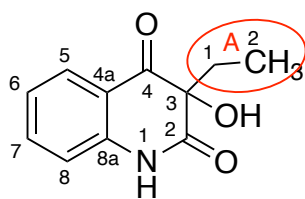
R_f = 0,6 (7:3 CHCl₃:EtOAc)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 3,02 (s, 2H, H-7^A); 3,31 (s, 3H, H-1^B); 5,92 (s, 1H, –OH); 6,89 (m, 2H, H-8, H-6); 7,11 (m, 3H, H-2^A, H-3^A, H-4^A); 7,18–7,24 (m, 2H, H-1^A, H-5^A); 7,62–7,65 (m, 1H, H-7); 7,70 (d, 1H, H-5, *J* = 8,8 Hz).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 30,01 (C-1^B); 47,32 (C-7^A); 82,80 (C-3); 115,99 (C-8); 121,32 (C-4a); 123,37 (C-6); 127,22 (C-5); 127,44 (C-4^A); 128,05 (C-2^A, C-6^A); 130,43 (C-3^A, C-5^A); 134,24 (C-7); 136,53 (C-1^A); 142,94 (C-8a); 172,22 (C-2); 195,14 (C-4).

ÍČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3418, 3279, 1707, 1674, 1492, 1355, 1102, 755, 718, 595, 477.

1-Methyl-3-benzyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



žlutá krystalická látka, $t_f = 137\text{--}139\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 3 %

$R_f = 0,67$ (19:1 CHCl_3 : EtOH)

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 0,78 (t, 3H, H-2^A, $J = 7,4$ Hz); 1,68–1,82 (m, 2H, H-1^A); 5,58 (s, 1H, -OH); 7,05–7,11 (m, 2H, H-8, H-6); 7,55–7,60 (m, 1H, H-7); 7,72 (d, 1H, H-5, $J = 9,2$ Hz); 10,71 (s, 1H, NH).

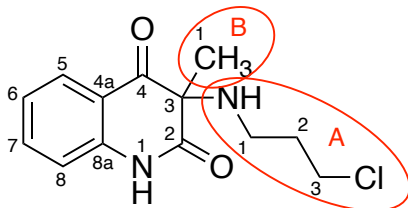
^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 7,87 (C-2^A); 33,34 (C-1^A); 82,48 (C-3); 116,67 (C-8); 119,59 (C-4a); 123,03 (C-6); 127,21 (C-5); 136,42 (C-7); 141,97 (C-8a); 173,33 (C-2); 196,52 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm^{-1} : 3454, 3063, 2990, 2938, 1705, 1661, 1614, 1485, 1379, 1183, 1099, 988, 838, 770, 750, 663, 480, 444.

6.2 Chlorace 3-((3-hydroxypropyl)amino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Do roztoku 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4-dionu **2** (5 mmol) v 10 ml dioxanu byl za laboratorní teploty během jedné minuty přidán thionylchlorid (5,5 ml, 14,62 ekv.), čímž se způsobilo spontánní zahřívání reakční směsi. Směs byla následně míchána po dobu uvedenou ve **Schématu 31** a poté nalita do 500 ml ledové vody. Získaný silně kyselý roztok byl zalkalizován přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 . Sraženina byla zfiltrována přes fritu a důkladně promyta vodou. Poté byl vodný roztok s bílým zákalem opakovaně extrahován (5×90 ml) ethyl-acetátem. Spojené organické fáze byly vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a následně odpařeny na RVO. Surový produkt byl následně purifikován chromatograficky na sloupci naplněném silikagelem s vhodnou mobilní fází a krystalizován vhodným organickým rozpouštědlem.

3-((3-Chlorpropyl)amino)-3-methylchinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dion (**3a**)



Hnědý olej

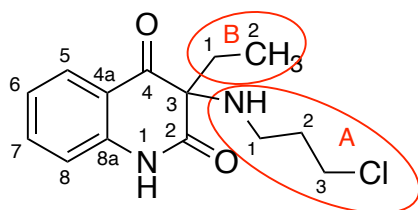
výtěžek = 15 %

$R_f = 0,49$ (EtOAc)

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,33 (s, 3H, H-1^B), δ 1,46–1,53 (m, 2H, H-2^A); 2,29–2,41 (m, 2H, H-1^A); 1,91 (br s, 1H, NH);

3,40 (t, 2H, H-3^A, $J = 6,3$ Hz); 7,11–7,15 (m, 2H, H-8, H-6); 7,60–7,64 (m, 1H, H-5); 7,77–7,79 (d, 1H, H-7, $J = 6,5$ Hz); 10,97 (s, 1H, H-1).

3-((3-Chlorpropyl)amino)- 3-ethylchinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dion (3b)



Hnědý olej

výtěžek = 26 %

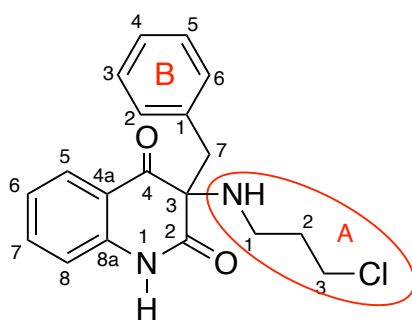
R_f = 0,75 (9:1 CHCl₃: EtOH)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 0,70 (t, 3H, H-2^B, $J = 9,2$ Hz); 1,67–1,83 (m, 2H, H-1^B, H-2^A); 2,30–2,42 (m, 2H, H-1^A); 3,65–3,68 (t, 2H, H-3^A, $J = 6,6$ Hz); 7,08–7,13 (m, 2H, H-8, H-6); 7,58–7,62 (m, 1H, H-7); 7,76 (d, 1H, H-5, $J = 9,2$ Hz), 10,92 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 7,94 (C-2^B); 32,67 (C-2^A, C-1^B); 42,08 (C-1^A); 43,57 (C-3^A); 73,80 (C-3); 116,54 (C-8); 119,36 (C-4a); 122,85 (C-6); 126,79 (C-5); 136,53 (C-7); 141,77 (C-8a); 173,65 (C-2); 196,59 (C-4).

MS (EI) m/z (%): 56 (42), 65 (10), 68 (15), 77 (10), 92 (55), 94 (15), 119 (12), 120 (32), 130 (10), 146 (11), 147 (11), 148 (28), 161 (11), 174 (37), 175 (14), 187 (17), 188 (15), 189 (100), 190 (15), 197 (12), 203 (18), 215 (94), 216 (14), 217 (13), 251 (10), 280 (M⁺, 3).

3-((3-Chlorpropyl)amino)- 3-benzylchinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dion (3c)



Bezbarvá krystalická látka; t_f = 91–93 °C

výtěžek = 90 %

R_f = 0,48 (7:3 CHCl₃ : EtOAc)

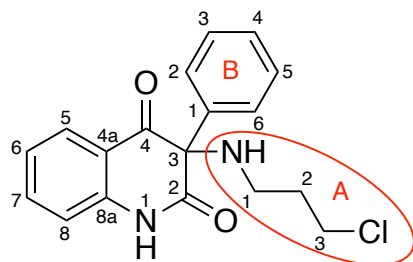
¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,75–1,81 (m, 2H, H-2^A); 2,33–2,50 (m, 2H, H-1^A); 2,70 (br s, 1H, NH); 3,06 (s, 2H, H-7^B); 3,65 (t, 2H, H-3^A, $J = 6,5$ Hz); 6,89 (d, 1H, H-8, $J = 8,0$ Hz); 6,95–6,96 (m, 2H, H-1^B, H-5^B); 7,00–7,04 (m, 1H, H-6); 7,08–7,09 (m, 3H, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,45–7,49 (m, 1H, H-7); 7,67 (d, 1H, H-5, $J = 7,0$ Hz); 10,88 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,68 (C-2^A); 42,16 (C-1^A); 43,92 (C-3^A); 45,92 (C-7^B); 74,06 (C-3); 116,68 (C-8); 120,00 (C-4a); 123,05 (C-6); 126,89 (C-4^B); 127,37

(C-5); 128,28 (C-2^B a C-6^B); 130,45 (C-3^B a C-5^B); 134,45 (C-7); 136,76 (C-1^B); 141,97 (C-8a); 172,51 (C-2); 196,75 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3626, 2922, 2849, 1714, 1614, 1538, 1393, 1222, 1099, 906, 714, 657, 499.

3-((3-Chlorpropyl)amino)- 3-fenylchinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dion (3d)



Nažloutlá krystalická látka, *t*_f = 91–93 °C

výtěžek = 62 %

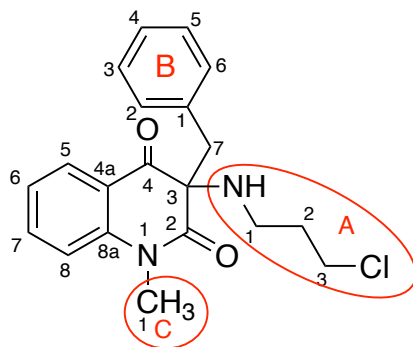
R_f = 0,25 (9:1 PE: EtOAc), R_f = 0,42 (7:3 CHCl₃:EtOAc)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,83–1,95 (m, 2H, H-2^A); 2,50–2,55 (m, 2H, H-1^A); 2,92 (br s, 1H, NH); 3,73 (t, 2H, H-3^A, *J* = 6,6 Hz); 7,07–7,13 (m, 2H, H-8, H-6); 7,26–7,34 (m, 3H, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,38–7,40 (m, 2H, H-5^B, H-6^B), 7,57–7,61 (m, 1H, H-7), 7,69–7,71 (d, 1H, H-5, *J* = 7,8 Hz), 11,21 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,89 (C-2^A); 42,81 (C-1^A); 44,14 (C-3^A); 77,20 (C-3); 116,98 (C-8); 119,73 (C-4a); 123,45 (C-6); 127,10 (C-2^B a C-6^B); 127,73 (C-5); 129,05 (C-4^B); 129,25 (C-3^B a C-5^B); 136,94 (C-7); 138,31 (C-1^B); 141,70 (C-8a); 172,10 (C-2); 194,55 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3340, 3260, 3087, 2916, 2849, 1698, 1670, 1615, 1486, 1350, 1235, 1161, 1115, 1020, 904, 755, 740, 679, 520, 442.

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



Žlutá krystalická látka, *t*_f = 98–99 °C

výtěžek = 64 %

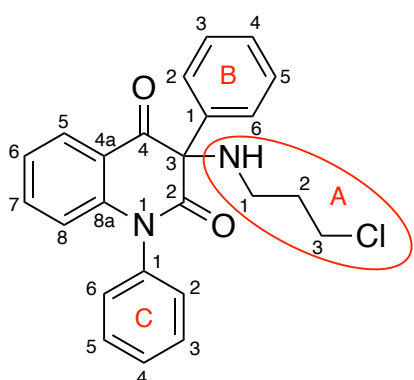
R_f = 0,58 (EtOAc)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,76–1,83 (tt, 2H, H-2^A, *J* = 6,1; 6,8 Hz); 2,32–2,38 (m, 1H, H-1^A); 2,40–2,46 (m, 1H, H-1^A); 2,74 (br s, 1H, NH); 3,05 (s, 2H, H-7^B); 3,28 (s, 3H, H-1^C); 3,66 (t, 2H, H-3^A, *J* = 6,9 Hz); 6,84–6,86 (m, 2H, H-8, H-6); 7,04–7,05 (m, 3H, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,09–7,15 (m, 2H, H-1^B, H-5^B); 7,55–7,60 (m, 1H, H-7); 7,77 (d, 1H, H-5, *J* = 9,2 Hz).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 30,07 (C-1^C); 33,59 (C-2^A); 42,35 (C-1^A); 43,88 (C-3^A); 47,06 (C-7^B); 74,90 (C-3); 115,96 (C-8); 121,50 (C-4a); 126,03 (C-6); 127,18 (C-5); 127,51 (C-4^B); 128,10 (C-2^B, C-6^B); 130,23 (C-3^B, C-5^B); 133,97 (C-7); 136,92 (C-1^B); 142,91 (C-8a); 171,87 (C-2); 195,34 (C-4).

IČ spektrum (ATR), cm^{-1} : 3354, 2969, 2910, 2852, 1696, 1664, 1444, 1318, 1142, 826, 740, 651, 584, 510, 482, 437.

3-((3-Chlorpropyl)amino)-1,3-difenyl-chinolin- 2,4(1*H*,3*H*)-dion (3f)



Bezbarvá krystalická látka; $t_f = 115\text{--}117\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 90 %

$R_f = 0,13$ (CHCl_3)

^1H NMR spektrum (CHCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 1,97–2,08 (m, 2H, H-2^A); 2,66–2,72 (m, 1H, H-1^A); 2,79–2,85 (m, 1H, H-1^A); 3,70 (t, 2H, H-3^A, $J = 6,7\text{ Hz}$); 6,41 (d, 1H, H-8, $J = 8,4\text{ Hz}$); 7,09–7,12 (m, 1H, H-6); 7,32–

7,40 (m, 5H, H-4^B, H-2^B, H-3^B, H-6^B, H-2^C); 7,50–7,65 (m, 6H, H-6^C, H-7, H-4^C, H-3^C, H-5^C, H-7); 7,99 (d, 1H, H-5, $J = 7,7\text{ Hz}$).

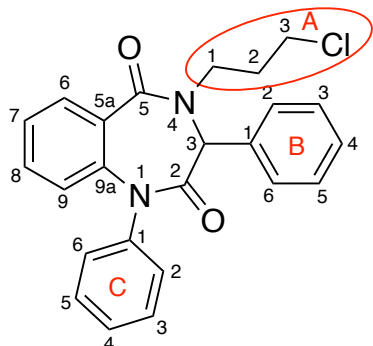
^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 33,40 (C-2^A); 42,17 (C-1^A); 43,58 (C-3^A); 77,45 (C-3); 116,55 (C-8); 120,55 (C-4a); 123,28 (C-6); 126,79 (C-2^B a C-6^B); 127,44 (C-5); 128,67 (C-4^B); 128,91 (C-3^B a C-5^B); 129,02 (C-2^C, C-6^C); 129,07 (C-4^C); 130,28 (C-3^C, C-5^C); 135,76 (C-7); 137,30 (C-1^B); 137,40 (C-1^C); 142,94 (C-8a); 171,09 (C-2); 192,82 (C-4).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3311, 2856, 1706, 1667, 1600, 1494, 1460, 1346, 1301, 1155, 1113, 984, 912, 750, 719, 605, 518, 496, 449.

MS (EI) m/z (%): 51 (13), 77 (44), 105 (26), 117 (21), 180 (51), 182 (12), 195 (14), 196 (17), 256 (11), 311 (10), 312 (70), 313 (96), 314 (23), 404 (M^+ , 3).

Vedlejší produkty:

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



Žlutá krystalická látka, $t_f = 180\text{--}182\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 14 %

$R_f = 0,13$ (CHCl_3)

^1H NMR spektrum (CHCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 2,22–2,39 (m, 2H, H-2^A); 3,61–3,68 (m, 2H, H-3^A); 3,82–3,89 (m, 1H, H-1^A); 4,25–4,32 (m, 1H, H-1^A); 5,57 (s, 1H, H-3); 6,37–

6,39 (m, 1H, H-8); 6,91–6,98 (m, 2H, H-6, H-4^B); 7,04–7,14 (m, 5H, H-2^B, H-3^B, H-5^B, H-6^B, H-2^C); 7,27–7,29 (H-6^C, H-7); 7,32–7,37 (m, 1H, H-4^C); 7,42–7,46 (m, 2H, H-3^C, H-5^C); 7,62–7,65 (d, 1H, H-5).

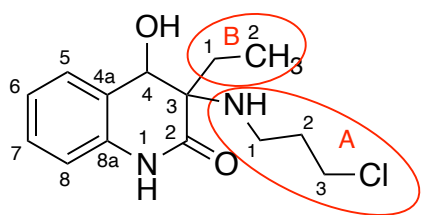
^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 30,87 (C-2^A); 42,66 (C-3^A); 47,70 (C-1^A); 66,77 (C-3); 123,41 (C-9); 123,84 (C-2^B a C-6^B); 125,04 (C-7); 127,22 (C-4^B); 127,74 (C-4^C); 128,39 (C-3^B a C-5^B); 128,44 (C-2^C a C-6^C); 129,48 (C-3^C a C-5^C); 129,81 (C-6); 129,89 (C-5a); 131,44 (C-8); 134,16 (C-1^B); 138,65 (C-9a); 140,69 (C-1^C); 166,01 (C-5); 168,59 (C-2).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3052, 2941, 1672, 1642, 1422, 1297, 780, 707, 694, 552, 509.

MS (EI) m/z (%): 77 (22), 91 (18), 92 (12), 132 (14), 166 (21), 167 (52), 195 (100), 196 (17), 223 (42), 299 (28), 301 (10), 327 (12), 404 (M^+ , 10).

6.3 Redukce oxoskupiny 3-((3-chlorpropyl)amino)chinolindionů

Ke směsi 3-(3-hydroxypropylamino)chinolin-2,4-dionu **3** v 5 ml bezvodého metanolu bylo za laboratorní teploty během 15 minut ve třech dávkách přisypán $\text{Na}[\text{BH}_4]$ (1,5 mmol, 1,5 ekv.), což vedlo k uvolňování bublinek a mírnému zahřívání. Reakční směs byla následně míchána po dobu ve **Schématu 32** při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byla k bílé suspenzi přidána 30 ml ledové vody a 5 ml 0,5 M kyseliny chlorovodíkové. Poté byl roztok alkalizován nasyceným roztokem NaHCO_3 na pH 8, čímž došlo k zakalení směsi, která byla následně extrahována v děliči 5×25 ml ethyl-acetátu. Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 , přefiltrovány a opařeny na RVO.

3-Ethyl-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2(1H)-on (4b)

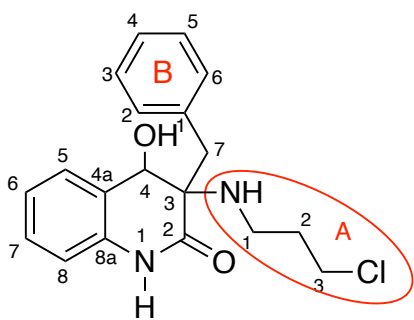
Hnědý olej

výtěžek = 95 %

R_f = 0,34 (EtOAc)

¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 0,78–0,82 (t, 3H, H-2^B, *J* = 7,6 Hz); 1,60–1,74 (m, 2H, H-1^B, H-2^A); 2,60–2,66 (m, 2H, H-1^A); 3,58 (t, 2H, H-3^A, *J* = 5,7 Hz); 4,49 (s, 1H, -OH); 5,27 (s, 1H, H-4); 6,82 (d, 1H, H-8, *J* = 7,6 Hz); 6,92–6,96 (m, 1H, H-6); 7,17 (dd, 1H, H-7); 7,28 (d, 1H, H-5, *J* = 7,6 Hz), 9,98 (s, 1H, H-1).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3567, 3001, 2360, 2035, 1774, 1613, 1522, 1409, 1171, 1098, 993, 903, 799, 724, 690, 540, 478.

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2(1H)-on (4c)Bezbarvá krystalická látka; *t*_f = 124–125 °C

výtěžek = 81 %

R_f = 0,83 (7:3 CHCl₃: EtOAc), R_f = 0,26 (7:1 CHCl₃:EtOAc)

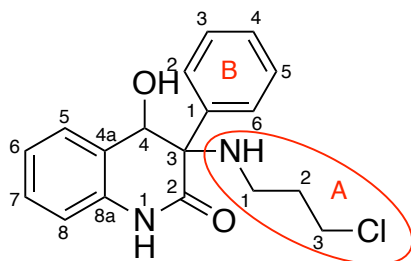
¹H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,63–1,75 (m, 2H, H-2^A); 2,84 (br s, 1H, NH); 2,56–2,63 (m, 1H, H-1^A); 2,79–2,91 (m, 1H, H-1^A); 2,93 (d, 1H, H-7^B, *J* = 13,7 Hz); 3,05 (d, 1H, H-7^B, *J* = 13,5 Hz); 3,53 (m, 2H, H-3^A); 4,19 (s, 1H, H-4); 5,46 (s, 1H, OH); 6,83–6,92 (m, 2H, H-8, H-1^B); 7,17–7,24 (m, 7H, H-1^B, H-5^B, H-6, H-2^B, H-3^B, H-4^B, H-7, H-5); 10,14 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,59 (C-2^A); 41,51 (C-1^A), 44,02 (C-3^A); 64,26 (C-4, C-7^B); 69,83 (C-3); 114,98 (C-8); 122,32 (C-4a); 126,49 (C-6); 128,18 (C-2^B, C-6^B); 128,89 (C-5, C-4^B); 131,29 (C-3^B, C-5^B); 136,95 (C-1^B, C-7); 137,50 (C-8a); 171,40 (C-2).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3062, 3003, 1672, 1595, 1490, 1378, 1226, 1107, 806, 754, 717, 609, 503, 435.

MS (EI) m/z (%): 58 (11), 65 (12), 77 (11), 91 (54), 92 (10), 130 (10), 131 (10), 132 (23), 158 (14), 160 (15), 161 (19), 189 (38), 217 (100), 218 (14), (M^+ , 3).

3-Fenyl-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2(1H)-on (4d)



Bezbarvá krystalická látka; $t_f = 85-87\text{ }^\circ\text{C}$

výtěžek = 87 %

$R_f = 0,12$ (7:1 CHCl_3 : EtOH)

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,80–1,83 (tt, 2H, H-2^A , $J = 8,1$; 6,7 Hz); 2,39 (br s, 1H, NH);

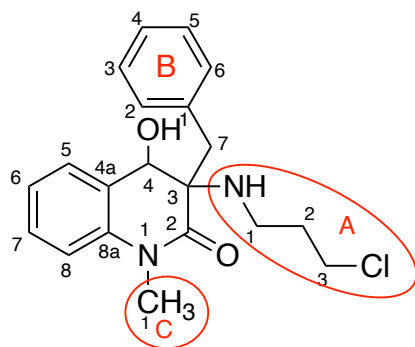
2,58–2,55 (m, 2H, H-1^A); 3,63 (t, 2H, H-3^A , $J = 6,6$ Hz); 4,71 (s, 1H, H-4); 5,58 (s, 1H, OH); 6,85 (d, 1H, H-8 , $J = 7,6$ Hz); 6,91–6,95 (m, 1H, H-6); 7,13–7,22 (m, 4H, H-2^B , H-3^B , H-4^B , H-5^B); 7,27 (d, 1H, H-6^B , $J = 7,1$ Hz); 7,45–7,47 (m, 1H, H-7 , H-5); 10,33 (s, 1H, H-1).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 100 MHz), ppm: δ 33,87 (C-2^A); 41,51 (C-1^A); 44,23 (C-3^A); 68,18 (C-4); 72,76 (C-3); 114,95 (C-8); 122,57 (C-4a); 127,10 (C-6); 127,26 (C-5); 127,52 (C-2^B , C-6^B); 127,69 (C-4^B); 128,43 (C-7); 129,53 (C-3^B , C-5^B); 136,13 (C-1^B); 138,32 (C-8a); 172,10 (C-2).

IČ spektrum (KBr tableta), cm^{-1} : 3480, 1673, 1597, 1483, 1131, 1076, 758, 699, 583, 485, 425, 416.

MS (EI) m/z (%): 77 (34), 91 (10), 104 (82), 105 (12), 117 (43), 118 (43), 119 (100), 120 (13), 132 (12), 144 (17), 145 (12), 146 (43), 180 (11), 181 (20), 182 (10), 209 (17), 221 (10), 330 (M^+ , 4).

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2(1H)-on (4e)



Hnědý olej

výtěžek = 77 %

$R_f = 0,42$ (7:3 CHCl_3 : EtOAc)

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,62–1,68 (tt, 2H, H-2^A , $J = 6,9$; 6,1 Hz); 2,51–2,58 (m, 2H, H-1^A); 2,91–2,95 (d, 1H, H-7^B , $J = 13,7$ Hz); 3,05–3,08

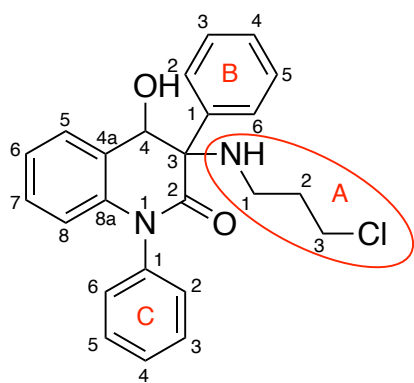
(d, 1H, H-7^B , $J = 13,7$ Hz); 3,28 (s, 3H, H-1^C); 3,39–3,52 (m, 2H, H-3^A); 4,19 (s, 1H, H-4);

5,53 (s, 1H, OH); 6,99–7,06 (m, 2H, H-8, H-1^B); 7,17–7,31 (m, 7H, H-5^B, H-6, H-2^B, H-3^B, H-4^B, H-7, H-5).

¹³C NMR spektrum (CHCl₃, 100 MHz), ppm: δ 29,88 (C-1^C); 32,84 (C-2^A); 36,27 (C-1^A); 39,59 (C-3^A); 42,82 (C-7^B); 65,88 (C-4); 66,98 (C-3); 113,95 (C-8); 123,75 (C-4a); 125,79 (C-6); 126,94 (C-5, C-4^B); 128,11 (C-2^B, C-6^B); 128,50 (C-7); 130,58 (C-3^B, C-5^B); 134,90 (C-1^B); 137,04 (C-8a); 169,81 (C-2).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 3379, 2865, 1644, 1601, 1465, 1371, 1277, 1129, 1060, 761, 700, 681, 637, 596, 531.

1,3-Bifenyl-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-((3-chlorpropyl)amino)chinolin-2(1H)-on (4f)



Bezbarvá krystalická látka; *t*_f = 165–167 °C

výtěžek = 45 %

R_f = 0,25 (7:1 CHCl₃:EtOAc)

¹H NMR spektrum (CHCl₃, 400 MHz), ppm: δ 1,93–1,98 (tt, 2H, H-2^A, *J* = 6,7; 6,6 Hz); 2,84–2,90 (m, 1H, H-1^A); 2,92–2,98 (m, 1H, H-1^A); 3,62–3,74 (m, 2H, H-3^A); 5,33 (m, 1H, H-8); 6,28 (m, 1H, H-6); 7,01–7,02 (m, 1H, H-4^B); 7,20–7,25 (m, 5H, H-2^B, H-3^B, H-5^B, H-6^B, H-2^C); 7,40–7,45 (m, 1H, H-6^C); 7,50–7,59 (m, 5H, H-7, H-4^C, H-3^C, H-5^C, H-5).

¹³C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 33,09 (C-2^A); 41,20 (C-1^A); 43,00 (C-3^A); 68,93 (C-4); 70,73 (C-3); 116,54 (C-8); 123,96 (C-4a); 125,48 (C-6); 127,17 (C-2^B a C-6^B); 128,03 (C-5); 128,33 (C-4^B); 128,55 (C-3^B a C-5^B); 128,82 (C-2^C a C-6^C); 130,00 (C-4^C, C-3^C a C-5^C); 135,80 (C-7); 138,02 (C-1^B, C-1^C); 138,10 (C-8a); 170,88 (C-2).

IČ spektrum (ATR), cm⁻¹: 2956, 2868, 1683, 1607, 1499, 1458, 1340, 1261, 1138, 1075, 757, 699, 600, 462.

6.4 Cyklizace postranního řetězce 3-((3-Chlorpropyl)amino)chinolin-4-hydroxy-2-onů

Neúspěšná metoda za použití LiAlH_4

Do nažloutlého roztoku 3-(3-chlorpropylamino)-4-hydroxychinolin-2-onu (0,79 mmol; 1 ekv.) byl v 5 ml bezvodého DMF při laboratorní teplotě přidán LiAlH_4 (3,95 mmol; 5 ekv.). Reakční směs byla zahřívána pod refluxem na 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Poté byla teplota zvýšená na 70 °C. Vzhledem ke stále vyskytující se výchozí látce ve směsi byla teplota zvýšená na 100 °C. Po 12 hodinách zahřívání na 100 °C byla reakční směs zpracována, i když se stále vyskytovala ve směsi výchozí látka. Do reakční směsi bylo nalito 15 ml ledové vody a pevný podíl byl zfiltrován. Roztok byl extrahován 5x20 ml CHCl_3 . Organická část byla vysušena Na_2SO_4 a odpařena na RVO. Po purifikaci chromatograficky nebyl získán čistý produkt, ale směs produktů.

Metoda za použití TEA v MeOH

Klasická konvenční syntéza

3-(3-Chlorpropylamino)-4-hydroxychinolin-2-on (0,5 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v 1,5 ml bezvodého MeOH. Poté byl během 1 minuty přidáván Et_3N (0,5 mmol; 1 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 2 hodinách, jelikož nedocházelo k reakci byla reakční směs zahřívána při refluxu nejprve na 50 °C po dobu 1 hodinu a pak byla teplota zvýšena na 65 °C. Po 3 dnech byla reakční směs zpracována. Do reakční směsi bylo nalito 5 ml EtOAc při čemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl přefiltrován. EtOAc byl vysušen Na_2SO_4 odpařen a surový produkt byl přečištěn chromatograficky mobilní fází EtOAc.

Mikrovlnami asistovaná syntéza

3-(3-Chlorpropylamino)-4-hydroxychinolin-2-on **4** (0,45 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v 1,5 ml bezvodého MeOH. Poté byl během 1 minuty přidáván Et₃N (1,35 mmol; 3 ekv.). Kyveta s reakční směsí byla vložena do mikrovlnného reaktoru a zahřívána viz. **Tabulka 1**.

R. doba [h]	Teplota [°C]	Výkon [W]
0,5	70	70
4,5	75	80
5	80	80

Tabulka 1. Teplotní program MW s použitím TEA v MeOH.

Do reakční směsi bylo nalito 3 ml EtOAc, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován. Poté byl EtOAc odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn chromatograficky mobilní fází EtOAc.

Metoda za použití TEA v THF

3-(3-Chlorpropylamino)-4-hydroxychinolin-2-on **4** (0,48 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v 1,5 ml bezvodého THF. Poté byl během 1 minuty přidáván Et₃N (1,5 mmol; 3 ekv.). Reakční směs byla vařena při refluxu po dobu 12 hodin. Jelikož nedošlo k úplné konverzi výchozí látky byla reakce přesunuta do mikrovlnného reaktoru a zahřívána po dobu viz. **Tabulka 2**.

R. doba [h]	Teplota [°C]	Výkon [W]
1	70	70
1,5	75	80
3	80	80
Přídavek Et ₃ N (0,48 mmol; 1 ekv.)		
1,5	90	80
3	100	80

Tabulka 2. Teplotní program MW s použitím TEA v THF.

MeOH byl odpařen na RVO. Do reakční směsi bylo nalito 3 ml EtOAc, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován. EtOAc byl odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn chromatograficky mobilní fází EtOAc.

Neúspěšná metoda za použití TMEDA

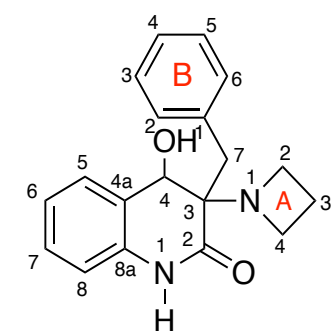
3-((3-Chlorpropyl)amino)-4-hydroxychinolin-2-on **4** (0,19 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v 1,5 ml bezvodého dioxanu. Poté byl během 1 minuty přidávána TMEDA (0,19 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru po dobu viz. **Tabulka 3**.

R. doba [h]	Teplota [°C]	Výkon [W]
0,5	70	70
1	75	80
Přídavek TMEDA (0,19 mmol, 1 ekv.)		
1	75	80
1	80	80
Přídavek TMEDA (0,19 mmol, 1 ekv.)		
1	85	80
1	90	80

Tabulka 3. Teplotní program MW s použitím TMEDA.

Poté byl dioxan odpařen a do reakční směsi bylo nalito 3 ml EtOAc, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován. EtOAc byl odpařen. Jelikož reakční směs obsahovala více produktů, byla reakce neúspěšná.

3-(Azetidin-1-yl)-4-hydroxy-3-benzyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (**5c**)



Bílý olej,

výtěžek = 40 %

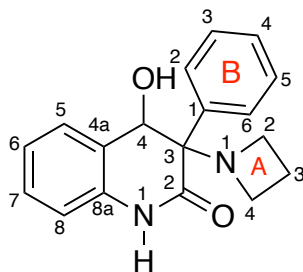
R_f = 0,28 (EtOAc)

¹H NMR spektrum (CHCl₃, 400 MHz), ppm: δ 2,06–2,13 (m, 2H, H-3^A); 2,84 (d, 1H, H-7^B, J = 14,1 Hz); 3,08 (d, 1H, H-7^B, J = 14,1 Hz); 3,52–3,57 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 3,87–3,93 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 4,74 (s, 1H, H-4); 6,42 (d, 1H, H-8; J = 7,7 Hz); 6,97–7,11 (m, 7H, H-6; H-7, H-1^B, H-5^B, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,40 (d, 1H, H-5, J = 7,2 Hz); 8,22 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (CHCl₃, 100 MHz), ppm: δ 16,37 (C-3^A); 34,21 (C-7^B); 50,21 (C-2^A, C-4^A); 67,75 (C-3); 68,14 (C-4); 114,40 (C-8); 123,50 (C-6); 125,59 (C-4a); 126,23 (C-5); 126,46 (C-4^B); 127,63 (C-3^B, C-5^B); 128,42 (C-7); 130,94 (C-2^B, C-6^B); 134,27 (C-8a); 135,72 (C-1^B); 171,93 (C-2).

MS (EI) m/z (%): 91 (40), 132 (19), 158 (12), 160 (14), 161 (15), 189 (31), 217 (100).

3-(Azetidin-1-yl)-4-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (5d)



Bezbarvý olej

výtěžek = 31 %

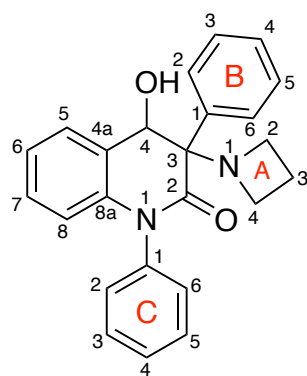
R_f = 0,54 (EtOAc)

^1H NMR spektrum (CHCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 2,13–2,17 (m, 2H, H-3^A); 3,50–3,55 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 3,83–3,88 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 4,97 (s, 1H, H-4); 6,72 (d, 1H, H-8, J = 7,8 Hz); 6,95–6,98 (m, 1H, H-6); 7,11–7,14 (m, 1H, H-7); 7,14–7,44 (m, 6H, H-7, H-1^B, H-5^B, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 8,18 (s, 1H, H-1).

^{13}C NMR spektrum (CHCl_3 , 100 MHz), ppm: δ 16,51 (C-3^A); 50,33 (C-2^A, C-4^A); 69,86 (C-3); 71,29 (C-4); 114,67 (C-8); 123,79 (C-6); 125,77 (C-4a); 125,77 (C-5); 125,97 (C-4^B); 128,10 (C-3^B, C-5^B); 128,25 (C-7); 128,85 (C-2^B, C-6^B); 132,70 (C-8a); 133,91 (C-1^B); 171,99 (C-2).

MS (EI) m/z (%): 77 (23), 90 (10), 91 (11), 104 (21), 117 (100), 118 (23), 132 (14), 144 (39), 145 (28), 146 (76), 173 (10), (M^+ , 3).

3-(Azetidin-1-yl)-4-hydroxy-1,3-bifenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (5f)



Bílá krystalická látka, t_f = 135–137 °C

Výtěžek = 42 %

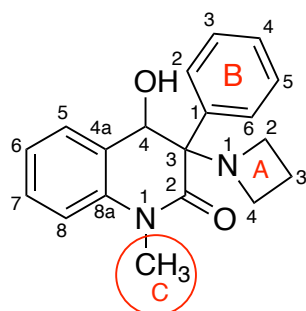
R_f = 0,36 (EtOAc)

^1H NMR spektrum (CHCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 2,22–2,15 (m, 2H, H-3^A); 3,59–3,63 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 4,01–4,04 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 5,26 (s, 1H, H-4); 6,28–6,31 (m, 1H, H-8); 6,95–6,97 (m, 2H, H-4^B, H-2^B); 7,20–7,25 (m, 4H, H-3^B, H-5^B, H-6^B, H-2^C); 7,32–7,34 (m, 2H, H-6^C, H-7); 7,50–7,57 (m, 5H, H-7, H-4^C, H-3^C, H-5^C, H-5).

^{13}C NMR spektrum (CHCl_3 , 100 MHz), ppm: δ 16,17 (C-3^A); 50,25 (C-2^A, C-4^A); 68,66 (C-3); 71,09 (C-4); 116,34 (C-8); 123,90 (C-4a); 124,81 (C-6); 127,38 (C-5), 127,59 (C-4^B); 128,10 (C-2^B a C-6^B); 128,34 (C-2^C a C-6^C); 128,52 (C-7); 128,87 (C-4^C, C-3^C a C-5^C); 130,00 (C-3^B a C-5^B); 137,78 (C-1^B, C-1^C); 137,97 (C-8a); 170,88 (C-2).

ÍČ spektrum (ATR), cm^{-1} : 3466, 2875, 1668, 1603, 1492, 1458, 1311, 1212, 1162, 1078, 1033, 936, 780, 750, 694, 609, 587, 416.

3-(Azetidin-1-yl)-4-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (5g)



Bezbarvý olej

výtěžek = 67 %

$R_f = 0,43$ (EtOAc)

^1H NMR spektrum (CHCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 2,19 (m, 2H, H-3^A); 3,47 (s, 3H, H-3^C); 3,49–3,55 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 3,89–3,94 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 4,96 (s, 1H, H-4); 6,90–6,98 (m, 2H, H-8; H-6); 7,11–7,25 (m, 6H; H-7, H-1^B, H-5^B, H-2^B, H-3^B, H-4^B); 7,34 (d, 1H, H-5, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (CHCl_3 , 100 MHz), ppm: δ 16,31 (C-3^A); 29,64 (C-1^C); 50,06 (C-2^A, C-4^A); 68,56 (C-3); 71,09 (C-4); 113,87 (C-8); 123,69 (C-6); 124,77 (C-4a); 127,62 (C-5); 127,90 (C-4^B, C-3^B, C-5^B); 128,25 (C-7); 128,80 (C-2^B, C-6^B); 132,82 (C-8a); 137,04 (C-1^B); 170,85 (C-2).

6.5 Cyklizace řetězce 3-((3-chlorpropyl)amino)chinolindionů

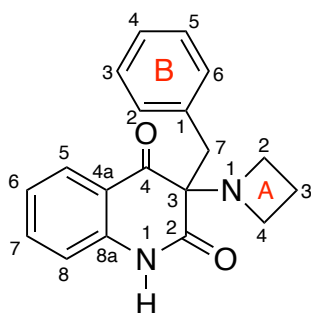
Metoda za použití TEA v MeOH

3-((3-Chlorpropyl)amino)-chinolindion (0,23 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v 3 ml bezvodého MeOH. Poté byl během 1 minuty přidáván Et_3N (0,345 mmol; 1,5 ekv.) a směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru viz. **Tabulka 4**.

R. doba [h]	Teplota [°C]	Výkon [W]
0,5	70	70
Přídavek Et_3N (0,345 mmol; 1,5 ekv.)		
0,5	80	80
0,5	85	80

Tabulka 4. Teplotní program MW s použitím TMEDA.

MeOH byl odpařen na RVO a do reakční směsi bylo nalito 3 ml EtOAc, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován. EtOAc byl odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn chromatograficky mobilní fází EtOAc.

3-(Azetidin-1-yl)-3-benzylchinolin-2,4-(1*H*, 3*H*)-dion (11c)

Bílý olej

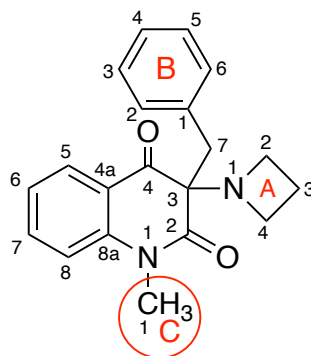
výťažek = 90 %

R_f = 0,60 (EtOAc)

¹H NMR spektrum (CHCl₃, 400 MHz), ppm: δ 1,92–1,99 (m, 2H, H-3^A); 2,53–2,65 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 3,22 (s, 2H, H-7^B); 3,54–3,64 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 6,85 (d, 1H, H-8; *J* = 8,0 Hz); 7,07–7,16 (m, 6H, H-6; H-7, H-1^B, H-5^B, H-2^B, H-3^B); 7,45–7,49 (m, 1H, H-4^B); 7,93 (d, 1H, H-5, *J* = 8,0 Hz); 9,67 (s, 1H, H-1).

¹³C NMR spektrum (CHCl₃, 100 MHz), ppm: δ 33,30 (C-3^A); 42,72 (C-2^A/C-4^A); 42,97 (C-2^A/C-4^A); 47,51 (C-7^B); 74,93 (C-3); 116,57 (C-8); 120,33 (C-4a); 123,81 (C-6); 127,39 (C-5); 127,66 (C-7); 128,25 (C-2^B, C-6^B); 130,20 (C-3^B, C-5^B); 132,52 (C-4^B); 136,45 (C-1^B); 140,31 (C-8a); 173,36 (C-2), 195,82 (C-4).

MS (EI) *m/z* (%): 41 (13), 65 (29), 68 (11), 77 (12), 91 (92), 92 (18), 104 (17), 118 (13), 132 (74), 146 (12), 188 (31), 215 (100), 249 (18), 306 (M⁺, 10).

1-Methyl-3-(azetidin-1-yl)-3-benzylchinolin-2,4-(1*H*, 3*H*)-dion (11e)

Bílý olej,

výťažek = 63 %

R_f = 0,62 (3:1 EtOAc:PE)

¹H NMR spektrum (CHCl₃, 400 MHz), ppm: δ 1,93–2,01 (m, 2H, H-3^A); 2,51–2,61 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 3,12 (d, 1H, H-7^B; *J* = 12,2 Hz); 3,18 (d, 1H, H-7^B; *J* = 12,2 Hz); 3,31 (s, 1H, H-1^C); 3,58–3,60 (m, 2H, H-2^A/H-4^A); 6,79 (d, 1H, H-8; *J* = 8,4 Hz); 6,86–6,89 (m, 6H, H-6; H-7, H-1^B, H-5^B, H-2^B, H-3^B); 7,42–7,46 (dd, 1H, H-4^B, *J* = 8, 8 Hz); 7,92 (d, 1H, H-5, *J* = 8, 8 Hz).

¹³C NMR spektrum (CHCl₃, 100 MHz), ppm: δ 29,75 (C-1^C); 33,40 (C-3^A); 42,89 (C-2^A/4^A); 42,96 (C-2^A/C-4^A); 48,75 (C-7^B); 75,17 (C-3); 114,58 (C-8); 121,79 (C-4a); 123,18 (C-6); 127,51 (C-5); 127,70 (C-7); 127,75 (C-2^B, C-6^B); 129,92 (C-3^B, C-5^B); 132,77 (C-4^B); 136,22 (C-1^B); 142,68 (C-8a); 171,77 (C-2), 195,16 (C-4).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Farghali, D a H. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vydání., **2007**. ISBN 978-80-7262-373-0.
2. Švihovec, J.; Bultas, J.; Anzenbacher, P.; Chládek, J.; Přiborský, J.; *Farmakologie*., **2018**. ISBN 9788024755588.
3. Katzung, B. G. Základní a klinická farmakologie, **2006**. ISBN 8073190567.
4. Přiborský, J. Chinolony. **2000**. ISBN 80-85912-16-3.
5. Hampl, F.; Paleček, J. Farmakochemie., **2002**. ISBN 80-7080-495-5.
6. Hampl, F.; Rádl, S., Paleček, J. Farmakochemie. 3., upravené a rozšířené vydání, **2015**. ISBN 9788070808757.
7. Gleckman, R., Alvarez, S., Joubert, D. W., Matthews *Am. J. Hosp. Pharm.* **1979**, 36 (8), 1077–1079. Patent JP 49138244.
8. Garcia de Mateos-Verchere, J., Vaugeois, J. M., Naudin, B., et al. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1998**, 8 (4); 255–259, DOI: 10.1016/S0924-977X(97)00083-7.
9. Sittig, M.; *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia* (3 vyd.); **2007**; 1031–1032. ISBN 978-0-8155-1856-3.
10. Burt, R. A. *Urology*; **1984**; 23 (1), 101–107. DOI:10.1016/0090-4295(84)90193-6.
11. "Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics". European Medicines Agency **2019**.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Dostupné z: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
13. Beneš. "Co Říká Bližší Pohled Na Respirační Chinolony."online, Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/co-rika-blizsi-pohled-na-respiracni-chinolony/>.
14. Vardakas, K. Z., Siempos, I., Grammatikos, A., et al. *Can. Med. Assoc. J.*, **2008**, 179 (12), 1269–1277, DOI: 10.1503/cmaj.080358.
15. Fischer, J., Ganellin, C. R.; *Analogue-based Drug Discovery*, **2006**, 500. ISBN 9783527607495.

16. "The Top 300 of 2020". online, Dostupné z: <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>.
17. Khaliq, Y., Zhanel, G. G. *Clin. Plast. Surg.*; **2005**, 32 (4), 495–502, DOI:10.1016/j.cps.2005.05.004.
18. Casparian, J. M., Luchi, M., Moffat, R. E., Hinthorn, D., et al. *Med. J.*, **2000**, 93 (5); 488–91; DOI:10.1097/00007611-200093050-00008.
19. Levofloxacin - Příbalový leták.
20. Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolony, **2019**. Dostupné z: https://www.cls.cz/media/Konsesus_2019.pdf.
21. Jacoby, G. A. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 41, 120–126. DOI:10.1086/428052.
22. Hynie, S., *Farmakologie v kostce*, **2001**, 248–252. ISBN 80-7254-181-1.
23. Antiarytmika, medicína, nemoci, studium na 1.LF, dostupné z: <https://www.stefajir.cz/antiarytmika>.
24. Shiomi, S., Misaka, R., Kaneko, M., Ishikawa, H. *Chem. Sci.*; **2019**; 10 (41), 9433–9437. DOI: 10.1039/C9SC02794A.
25. Informace pro pacienty, syndrom dlouhého QT intervalu, online, Dostupné z: <https://www.fnmotol.cz/wp-content/uploads/brozurka-pro-pacienty-se-syndromem-dlouheho-qt-intervalu.pdf>.
26. Melicherčíková, V., *Sterilizace a dezinfekce ve zdravotnictví*, **1998**, 52–70. ISBN 80-7169-442-8.
27. Wadia, N. H. *Acta Neurol. Scand.*, **1984**, 100, 159–164.
28. Meade, T. W., *Br. J. Prev. Soc. Med.*. **1975**, 29 (3), 157–169, DOI:10.1136/jech.29.3.157.
29. Takasu, T., Shinkeigaku, R. *Clinical Neurology* (in Japanese). **2003**, 43 (11), 866–869. PMID 15152488.
30. Vioform - příbalový leták (dostupný pouze v USA).
31. Nguyen, T., Hamby, A., Massa, S. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102 (33), 11840–11845. DOI:10.1073/pnas.0502177102.

32. Adlard, P. A., Cherny R. A., Finkelstein, D. I., et al. *Neuron*. **2008**; 59 (1), 43–55. DOI:10.1016/j.neuron.2008.06.018.
33. Martínková, J., Mičuda, S., Čermáková, J., Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium: Terapie peptického vředu, zvracení, zácpy a průjmu; dostupné z: <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/git-bak.doc/>>.
34. Endiaron – příbalový leták.
35. Parsons, M. E., Ganellin, C. R. *Br. J. Pharmacol. Bd.* **2006**; 147, Suppl. 1; 127-135. PMID 16402096.
36. Velký lékařský slovník. Antiretrovirotika, online. Dostupné z: <https://www.lekarske.slovniky.cz/pojem/antiretrovirotika>.
37. Stallard, S., Kaye, S. B. *Bri. J. Cancer*. **1989**, 60, 500–505.
38. Chen, I. S., Wu, S. J., Tsai, I. L., et al. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1206–1211, DOI:10.1021/np50109a014.
39. Chen, I. S., Tsai, I. W., Teng, C. M., et al. *Phytochemistry* **1997**, 46, 525–529, DOI:10.1016/S0031-9422(97)00280-X.
40. Jansen, O., Akhmedjanova, V., Angenot, L., et al. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 105, 241–245, DOI:10.1016/j.jep.2005.10.022.
41. Jones, C. B., Clements, M. K., Wasi, S., Daoud, S. S., *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, 45, 252–258, DOI: 10.1007/s002800050037.
42. Liu, Y. Q., Li, W. Q., Morris-Natschke SL, et al.; *Med Res Rev.* **2015**; 35, 753–789, DOI: 10.1002/med.21342.
43. Koshkina, N. V., Kleinerman, E. S., Waidrep, C., Jia, S. F., Worth, L. L., Gilbert, B. E. *Clin Cancer Res.* **2000**, 6, 2876–2880.
44. Takimoto, C. H., Thomas, R. *Ann NY Acad Sci.* **2000**, 922, 224–236, DOI:10.1111/j.1749-6632.2000.tb07041.x.
45. Haridas, K., Hausheer, F. H. *US patent 6057303* **2000**.
46. Stevenson, J. P., DeMaria, D., Sludden, J., Kaye, S. B., et al. *Ann Oncol.* **1999**, 10 (3), 339–344, DOI: 10.1023/A:1008313011289.

47. Dong, P., Zuo, C., Chen, Z. L., Gao, Y. *China Patent CN102764260.A*. **2012**.
48. Wani, M. C., Nicholas, A. W., Wall, M. E. *J Med Chem.* **1986**, 29 (12), 2358–2363, DOI: 10.1021/jm00161a035.
49. Demarquay, D., Huchet, M., Coulomb, H. *Anticancer Drugs.* **2001**, 12, 9–19, DOI:10.1097/00001813-200101000-00003.
50. Světová zdravotnická organizace. World malaria report 2022.; Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>.
51. Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 1300–1320, DOI:10.1016/j.ejmech.2016.11.025.
52. Světová zdravotnická organizace (WHO). Pokyny pro léčbu malárie, **2021**.
53. Hobhouse, H. Šest rostlin, které změnily svět., **2004**; ISBN 80-200-1179-X, strana 22. (Kapitola Chinovník je na stranách 19–59.).
54. Aniszewski, T. Alkaloids. Chemistry, biology, ecology and applications., Elsevier, **2015**. ISBN 978-0-444-59433-4.
55. Bultel-Poncé, V., Berge, J. P., Debitus, C., Nicolas, J. L., Guyot, M. *Mar Biotechnol.* **1999**, 1 (4), 384–390, DOI: 10.1007/pl00011792.
56. Rho, T. C., Bae, E. A., Kim, D. H., et al. *Biol Pharm Bull.* **1999**, 22 (10), 1141–1143, DOI:10.1248/bpb.22.1141.
57. Moon, S. S., Cho, N., Shin, J., Seo, Y., et al. *Nat. Prod.* **1996**, 59 (8), 777–779, DOI: 10.1021/np960188t.
58. Singh, G. S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2020**, 130, 1-74, DOI:10.1016/bs.aihch.2019.10.001.
59. Brandi, A., Cicchi, S., Condero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988, DOI: 10.1021/cr800325e.
60. Fowden, L. *Nature*; **1955**, 176, 347–348, DOI: 10.1038/176347a0.
61. Takahashi, M., Terada, Y., Nakai, I., et al. *The Plant Cell* **2003**, 15 (6), 1263–1280, DOI:10.1105/tpc.010256.
62. Ericksson, B. I., Carlsson, S., Halvarsson, M., Risberg, B., et al., *Thromb. Haemost.* **1997**; 78; 1404, DOI: 10.1055/s-0038-1665419.

63. Liu, D. G., Lin., G. Q. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 337.
64. Parmar, D. R.; Soni, J. Y., Gurudu, R.; et al.; *Arch. Pharm.* **2021**, 354 (11), DOI: 10.1002/ardp.202100062.
65. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., *Biochemistry* **2012.**, ISBN-13: 978-1429276351.
66. Hameed, A., Javed, S., Noreen, R., Huma, T, et al.; *Molecules*, **2017**; 22, 1691, DOI: 10.3390/molecules22101691.
67. Pennings, M. L. M., Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (23), 4043–4048. DOI: 10.1021/jo00170a034.
68. Ju, Y., Varma, R. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 135–141. DOI: 10.1021/jo051878h.
69. Nadir, U. K, Arora, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, 37B(2), 163–166.
70. Malik, S., Nadir, U. K. *Synlett* **2008**, 108–110, DOI: 10.1055/s-2007-1000838.
71. Kiss, L., Mangelinckx, S., Fülöp, F., De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4399. DOI: 10.1021/ol7020466.
72. Uyehara, T., Yuuki, M., Masaki, H., Matsumoto, M., et al. *Chem. Lett.* **1995**, 24 (9), 789–790, DOI: 10.1246/cl.1995.789.
73. Anzai, M., Toda, A., Ohno, H., Takemoto, Y., et al. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (41), 7393-7397, DOI: 10.1016/S0040-4039(99)01517-8.
74. De Nicola, A., Einhorn, C., Einhorn, J., et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 7, 879–880, DOI:10.1039/C39940000879.
75. Kise, N., Hirano, Y., Tanaka, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1323–1325, DOI: 10.1021/ol053144x.
76. Yang, N. C., Yang, D. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2913–2914, DOI:10.1021/ja01544a092.
77. Wessig, P., Schwarz, J. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81 (10), 1803–1814, DOI: 10.1002/(SICI)1522-2675(19981007)81:10<1803::AID-HLCA1803>3.0.CO;2-4
78. Schrader, T., Steglich, W. *Synthesis* **1990**, 1990 (12), 1153–1156, DOI: 10.1055/s-1990-27122.

79. Fischer, G., Fritz, H., Rihs, G., et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000 (15), 743–762, DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(200003)2000:5<743::AID-EJOC743>3.0.CO;2-I.
80. Becker, M. R., Wearing, E. R., Schindler, C. S. *Nat. Chem* **2020**, 12 (10), 898–905, DOI: 10.1038/s41557-020-0541-1.
81. Wang, C., Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2006**, 8 (15), 3211–3214, DOI: 10.1021/ol0610744.
82. Kern, N., Felten, A. S., Weibel, J. M., et al. *Org. Lett.* **2014**, 16 (23), 6104–6107. DOI: 10.1021/ol5029496.
83. Palomo, C., Aizpurua, J.M., Ganboa, I., Oiarbide, M. *Cur. Med. Chem.* **2004**, 11 (14), 1837–1872, DOI: 10.2174/0929867043364900.
84. Bakulina, O., Darin, D., Krasavin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (22), 3989–3998. DOI: 10.1039/C8OB00768C.
85. Rajamaki, S. H. M., De Luca, L., Capittaa, F., Porcheddu, A. *RSC Adv.* **2016**, 6 (45), 38553–38557, DOI:10.1039/C6RA02744J.
86. Xu, Z-X., Tan, Y-X., Fu, H.-R., et al. *Inorg. Chem.* **2014**, 53 (22), 12199–12204, DOI:10.1021/ic501849g.
87. Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (17), 2198–2200, DOI: 10.1002/anie.200301730.
88. Zhu, L., Xiong, Y., Li, C. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (1), 628–633, DOI:10.1021/jo502265a.
89. Ojima, I., Zhao, M., Yamato, T., Nakahashi, K., et al. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (18), 5263–5277, DOI:10.1021/jo00018a012.
90. Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., Razzaghi-Asl, N. *Org. Chem.* **2018**, 22 (23), 2256–2279, DOI:10.2174/1385272822666181008142138.
91. Feskov, I. O., Chernykh, A. V., Kuchkovska, Y. O., et al. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (3), 1363–1371, DOI:10.1021/acs.joc.8b02822.
92. Fish, P. V., Brown, A. D., Evrard, E., Roberts, L. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19 (7), 1871–1875, DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.02.071
93. Brown, A., Brown, T. B., Calabrese, A., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (2), 516–520. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.11.097.

94. Wei, W., Cherukupalli, S., Jing, L., Liu, X., et al. *Drug Discov. Today* **2020**, 25 (10), 1839–1845, DOI: 10.1016/j.drudis.2020.07.017.
95. Rodgers, J. D., Shepard, S., Maduskuie, T. P., et al., *US Patent 0135461 A1*, **2007**.
96. Holladay, M. W., Arneric, S. P., Bai, H., et al. *WO Patent 25920*, **1998**.
97. Zhaojie, W., Qingxiang, M., Xintao, Z. *Chinese Patent 103183663* **2017**.
98. Flick, A. C., Leverett, C. A., Ding, H. X. et al. *J. Med. Chem.* **2019**, 62 (16), 7340–7382, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00196.
99. Ikee, Y., Hashimoto, K., Kamino, M., Nakashima, M., et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56 (3), 346–356. DOI: 10.1248/cpb.56.346.
100. Rajulu, G. G., Naik, H. S. B., Kumar, G. C., et al., *Med. Chem. Res.* **2014**, 23 (6), 2856–2868. DOI: 10.1007/s00044-013-0873-0.
101. Doraswamy, K., Venkataramana, P. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, 2 (3), 649–655, DOI: 10.7598/cst2013.377.
102. Rao, B. G., Prasad, A. V. G. S., Rao, P. V. *Int. J. Innov. Res. Dev.* **2013**, 2 (6), 72–78.
103. Tarr, J. C., Wood, M. R., Noetzel, M. J., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27 (23), 5179–5184, DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.10.053.
104. Maetani, M., Kato, N., Jabor, V. A. P., et al. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8 (4), 438–442, DOI:10.1021/acsmedchemlett.7b00030.
105. Keller, L., Sanchez, M. V., Prim, D., et al. *Organomet. Chem.* **2005**, 690 (9), 2306–2311, DOI:10.1016/j.jorganchem.2005.02.041.
106. Yoshizawa, A., Feula, A., Male, L., et al. *Sci. Rep.* **2018**, 8 (1), 6541, DOI: 10.1038/s41598-018-24784-3.
107. Haseeb, M., Szostak, M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (15), 3274–3286, DOI: 10.1039/D1OB00061F.
108. Brady, M., Shchepetkina, V., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145 (40), 21841–21850, DOI: 10.1021/jacs.3c05704.
109. Xingyong, W., Chulong, L., et al. *Org. Lett.* **2017**, 19 (13), 3378–3381, DOI:10.1021/acs.orglett.7b01330.

110. Stevenson, P. J., Nieuwenhuyzen, M., Osborne, D. *Chem. Commun.* **2002**, 5, 444–445, DOI: <https://doi.org/10.1039/B110242G>.
111. Zhu, Ch.; Yao, L.; Yao, L.; et al. *Tetrahedron Letters*. **2023**, 84, 153522. DOI: 10.1016/j.tet.2023.133777.
112. Jingrong, L.; Changquan, L.; Yuan, T.; **2024**, 42 (23), 3056–3062, DOI: 10.1002/cjoc.202400449.
113. Máčalová, Z.; diplomová práce; Syntéza 4-(3-hydroxypropyl)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů a studium jejich přeměn; **2019**; Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
114. Lajdová, A.; diplomová práce; Příprava 4-propargyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů a studium jejich možných isomerizací; **2017**; Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
115. Kafka, S.; Proisl, K.; Kašpárková, V.; et al. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10826–10835.
116. McMurry, John. *Organická chemie*, **2007**. ISBN 9788021432918.
117. Wagner, B.; Beugelmans, R.; Zhu, J.; *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 36, 6557–6560, DOI: 10.1016/0040-4039(96)01415-3.
118. Toumi, M., Couty, F., Evano, G. *Angew. Chem.* **2007**, 46 (4), 572–575, DOI: 10.1002/anie.200602865.
119. Bannwarth, E. Caldeweyher, S. Ehlert, A. Hansen, P. Pracht, J. Seibert, S. Spicher, S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, 11, e01493. DOI: 10.1002/wcms.1493.
120. Bannwarth, S. Ehlert and S. Grimme., *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, 15, 1652–1671. DOI: 10.1021/acs.jctc.8b01176.
121. Grimme, J. *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, 15, 2847–2862 DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00143.
122. Grimme, M. Mueller, A. Hansen, *J. Chem. Phys.*, 2023, 158, 124111. DOI: 10.1063/5.0137838.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

DNA	deoxyribonukleová kyselina
<i>E-coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
QT	time from the start of Q wave to the end of the T wave
EKG	elektrokardiogram
Clk-1	dual specificity protein kinase
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
NK-buňky	natural killer cells
LTD ₄	leukotrien typu D ₄
HIV	human immunodeficiency virus
P-388	buňky, které exprimují typické markery lymfoidní linie
EC ₅₀	half maximal effective concentration
SAR	Structure-Activity Relationship
CPT	camptothecin
hCPT	homocamptothecin
WHO	World Health Organization
MIC	minimal inhibitory concentration
ATPázy	adenosin trifosfáza
S _N 2	nukleofilní substituce
LDA	diisopropylamid lithný
CTMS	chlortrimethylsilanu
NCS	N-chlorsukcinimidem
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydrid
FDA	food and drug administration
HLM	human liver microsomes
CNS	centrální nervová soustava

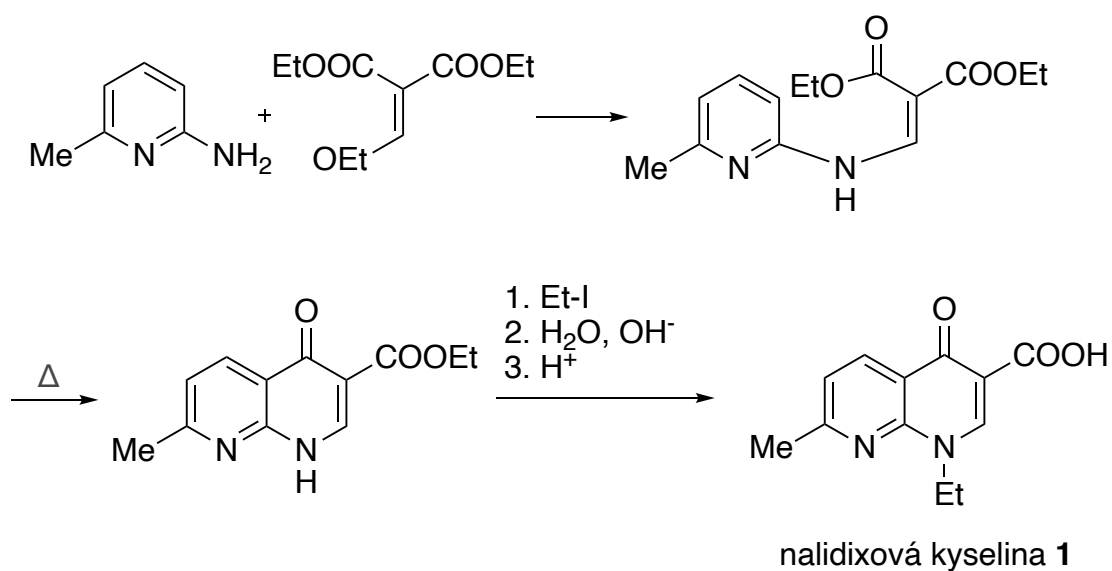
nAChR	nikotinový acetylcholinový receptor
MRSA	meticilin-rezistentním <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	methicilin-senzitivního <i>Staphylococcus aureus</i>
SAHA	N ¹ -hydroxy-N ⁸ -fenyloctanediamid
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
EC	<i>Escherichia coli</i>
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ST	<i>Salmonella typhi</i>
AN	<i>Aspergillus niger</i>
CA	<i>Candida albicans</i>
mAChR	panmuskarinový acetylcholinový receptor
DHODH	dihydroorotátdehydrogenáza
ee	enantiomeric excess
ROMP	ring-opening metathesis polymeration
DMF	dimethylformamid
BZD	benzodiazepin
NMR	nukleární magnetická rezonance
DMSO-d5	dimethylsulfoxid
2D	dvoudimenzionální
HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
TLC	thin layer chromatography – tenkovrstvá chromatografie
ROESY	rotating frame overhauser enhancement spectroscopy
THF	tetrahydrofuran
k	konvenčně
MW	microwave
TEA	triethylamin

GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
R _f	retenční faktor
RTG	rentgen
TMEDA	tetramethylendiamin
TMG	tetramethylguanidin
pK _a	disociační konstanta
NaH	hydrid sodný
EI-MS	electron impact mass spectrometry
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
3D	trojdimenzionální
UV	ultraviolet
IR	Infrared Radiation
FT-IR	fourier-transform infrared spectroscopy
ATR	attenuated total reflection

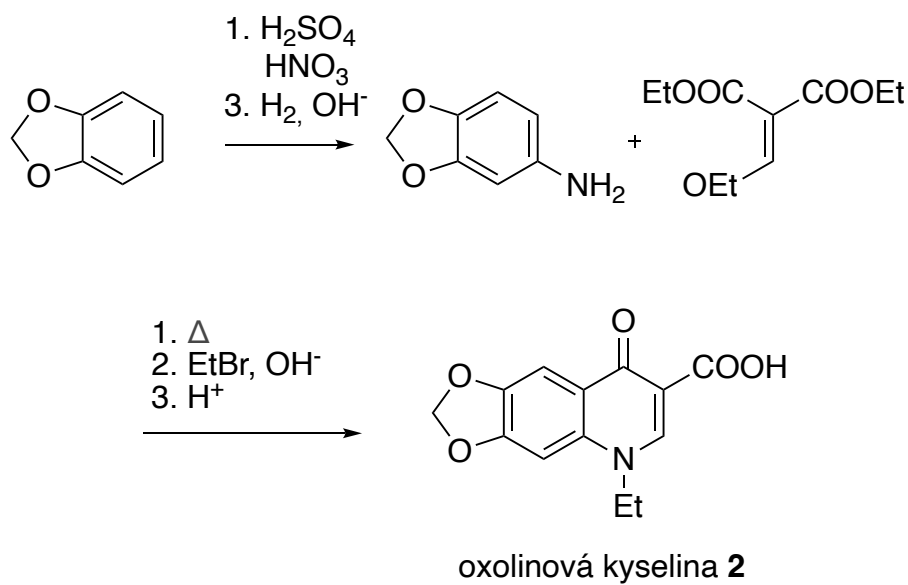
7 PŘÍLOHY

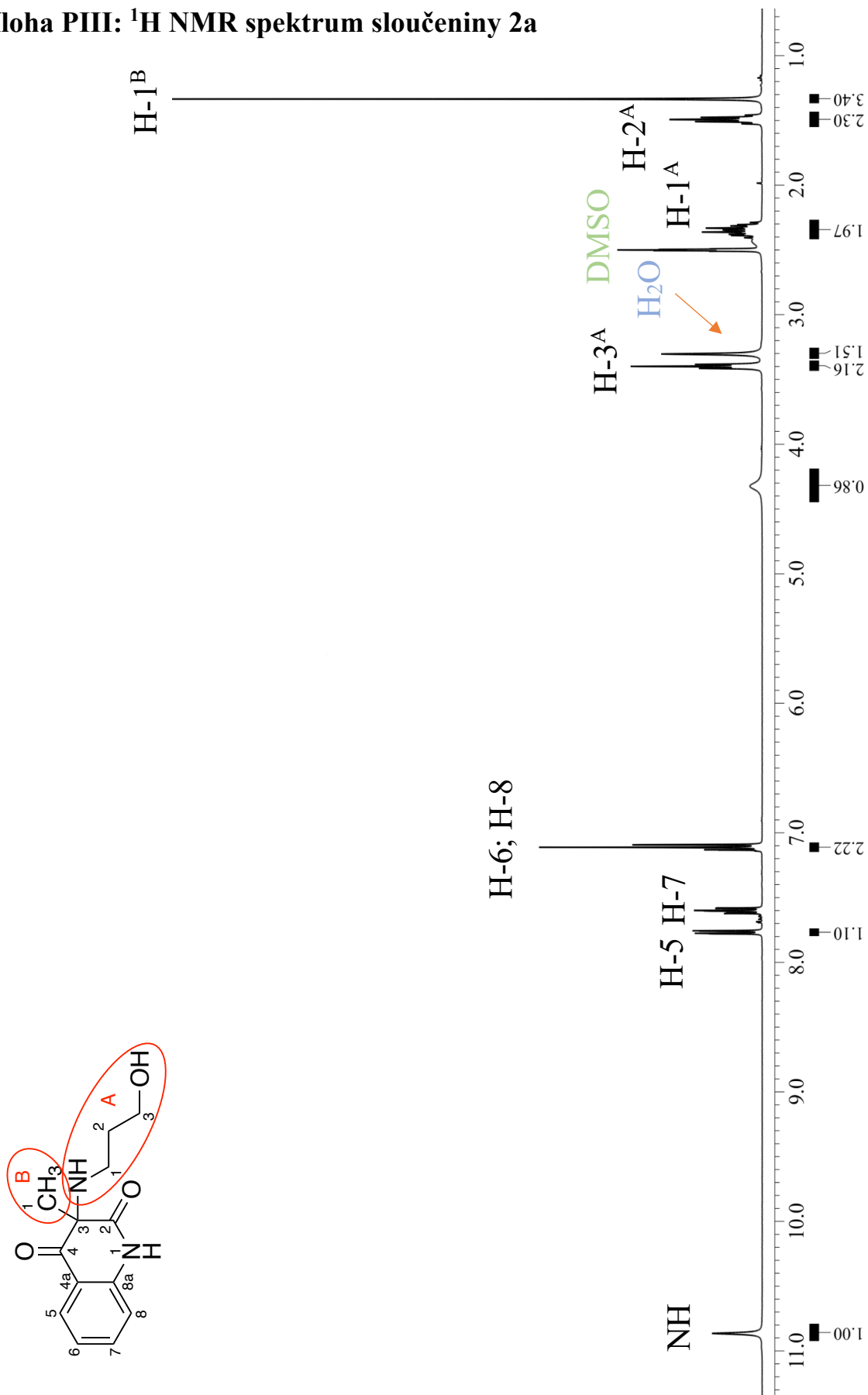
7.1 Syntézy

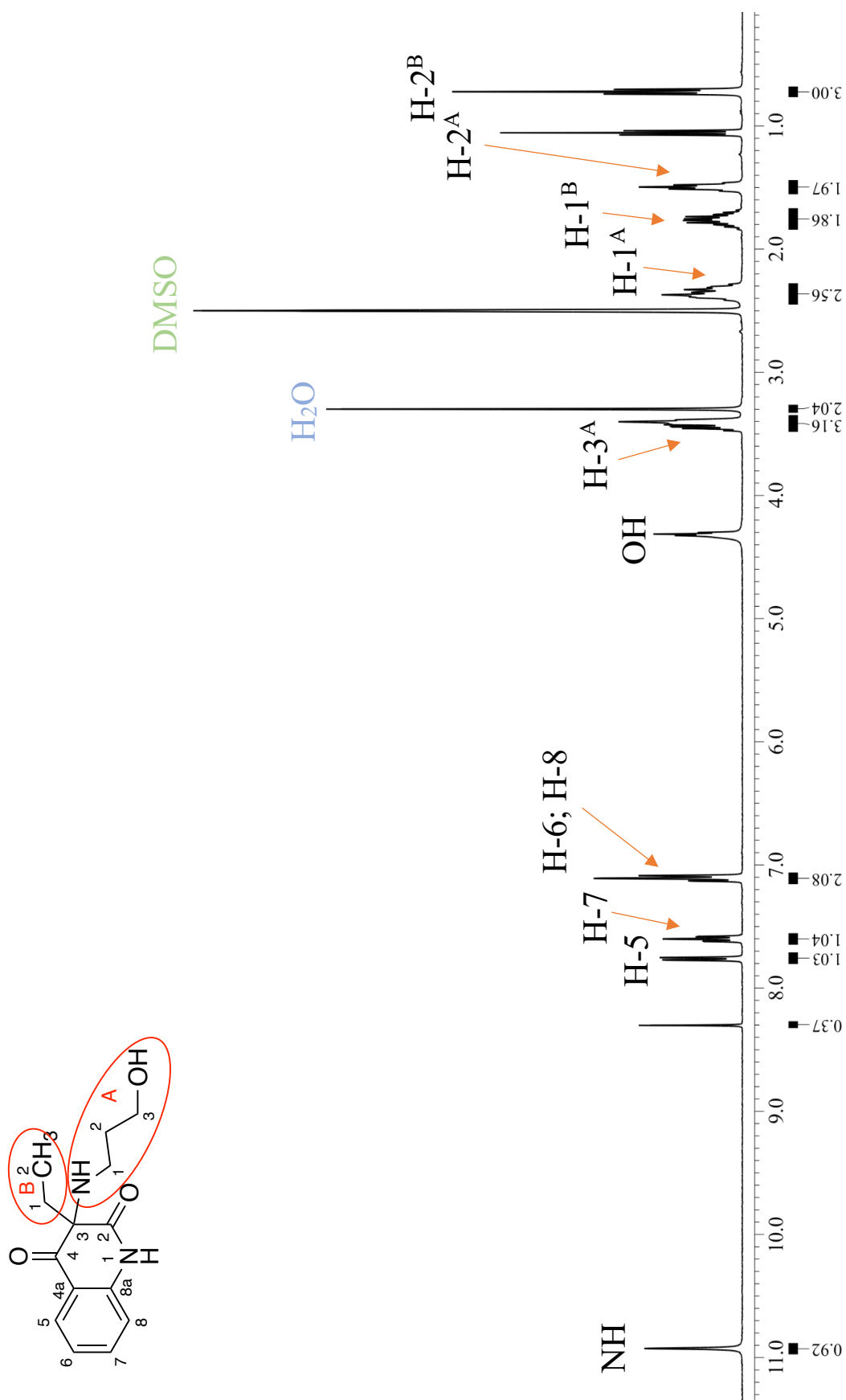
Příloha PI: Syntéza kyseliny nalidixové

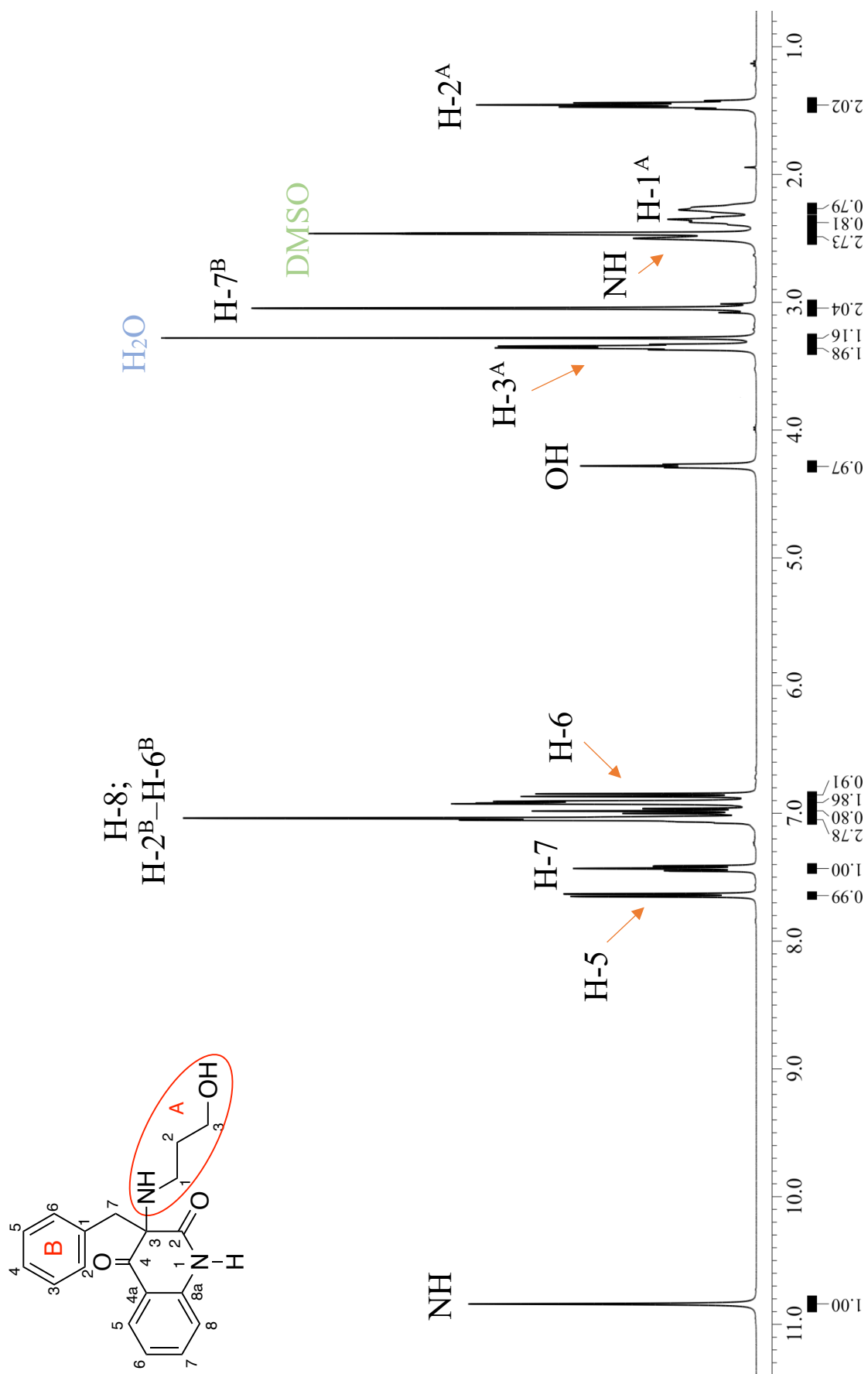


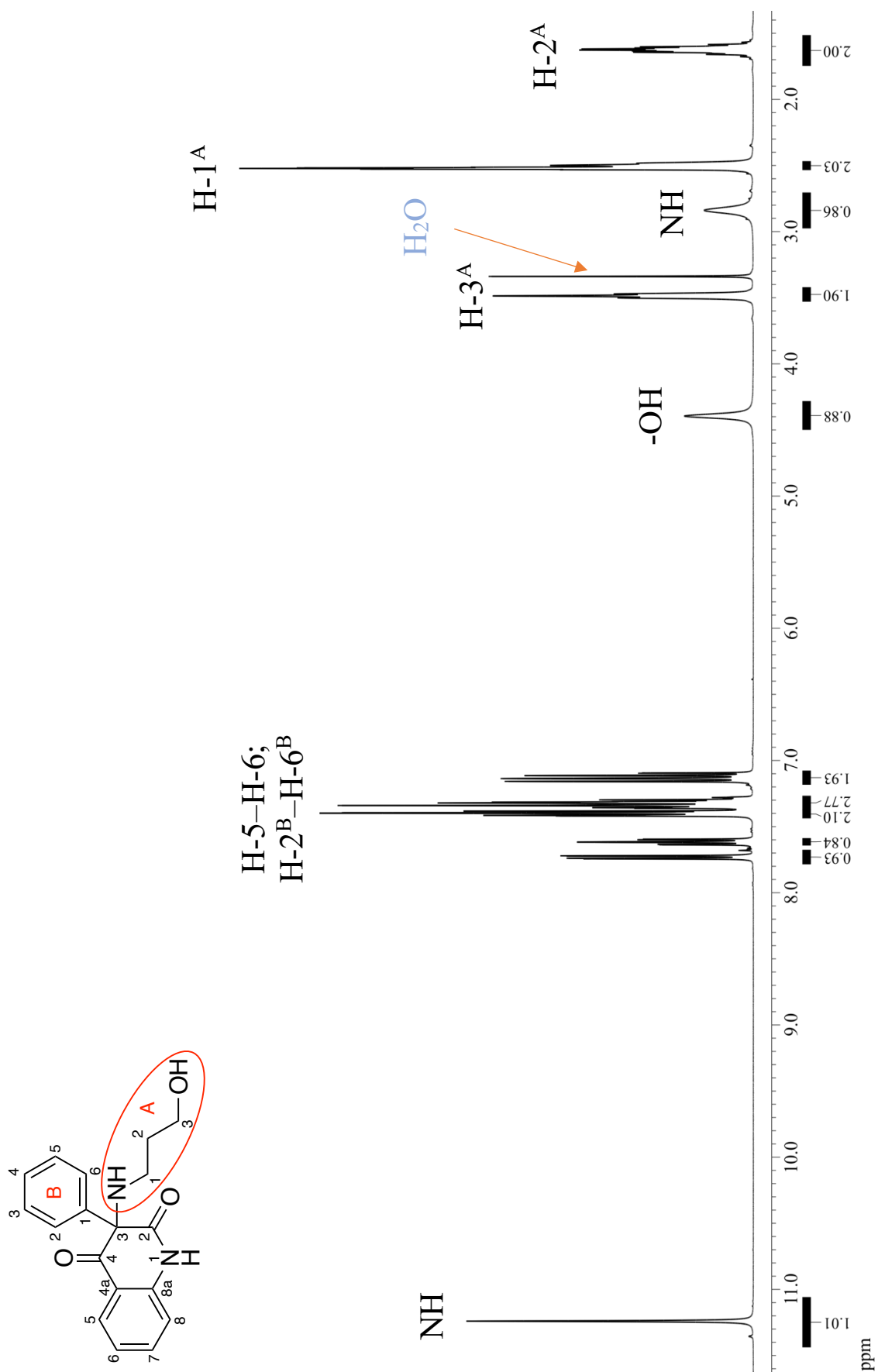
Příloha PII: Syntéza kyseliny oxolinové

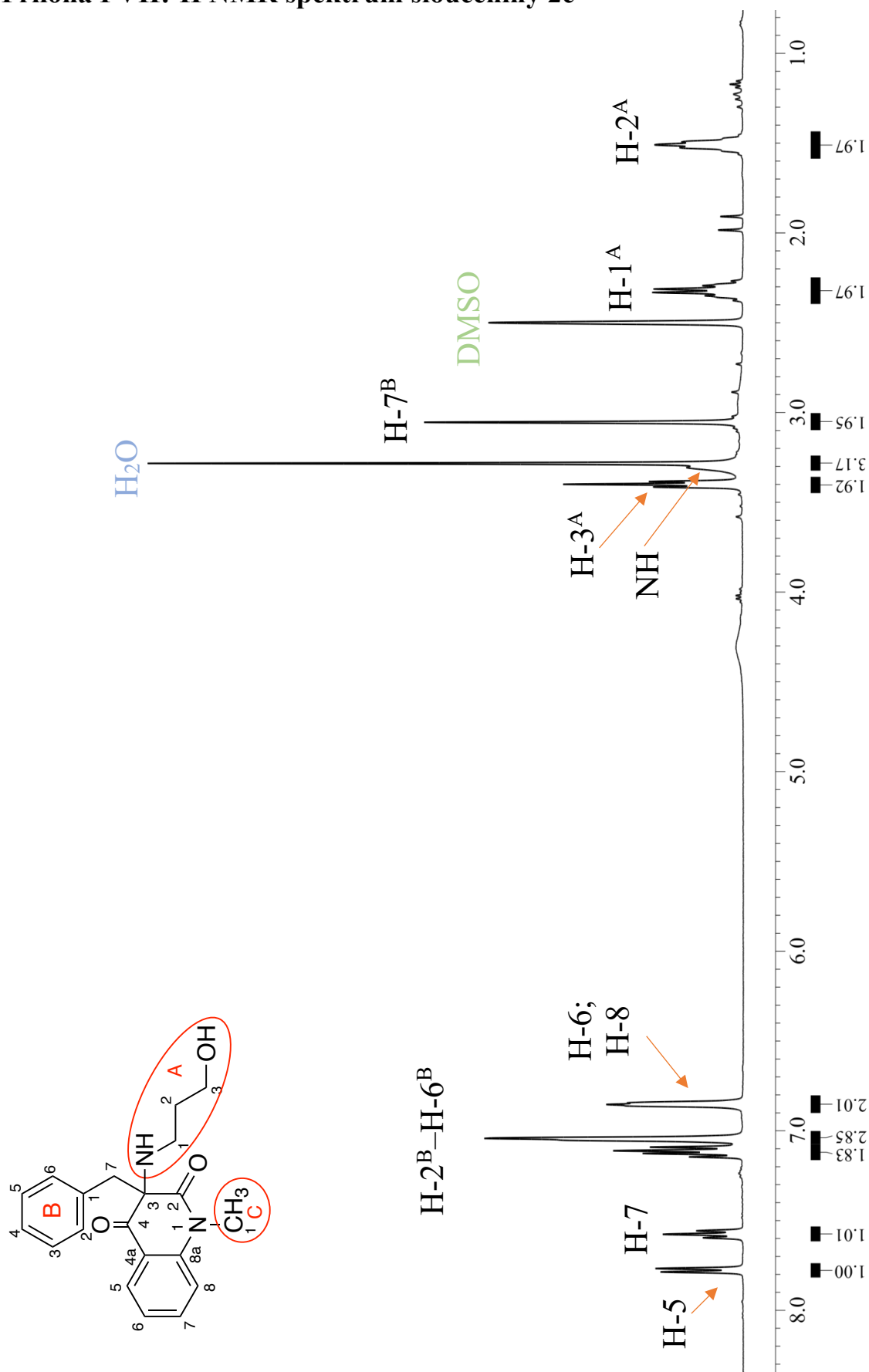


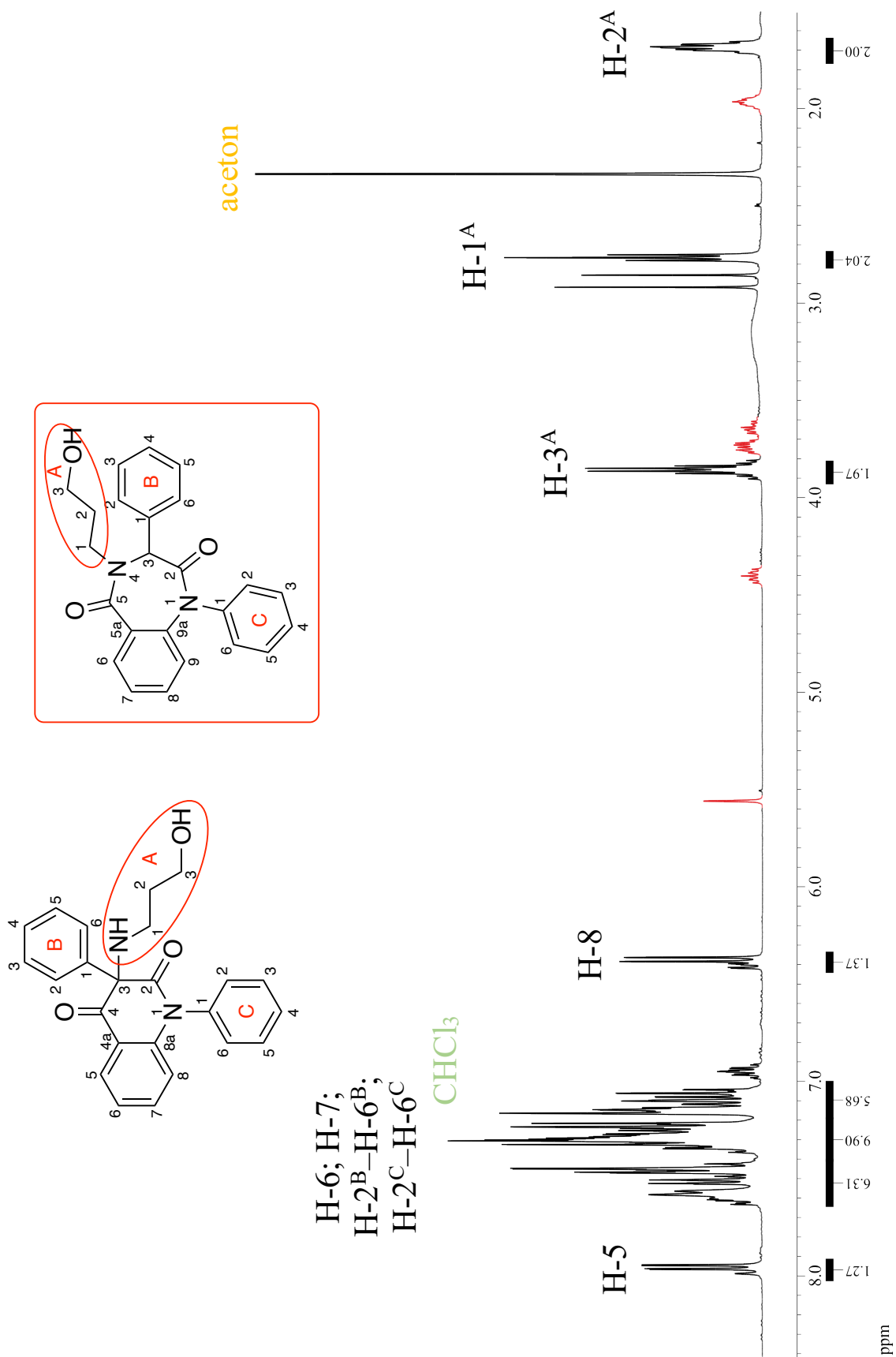
7.2 Aminolýza - ^1H NMR spektraPříloha PIII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2a

Příloha PIV: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2b

Příloha PV:¹H NMR spektrum sloučeniny 2c

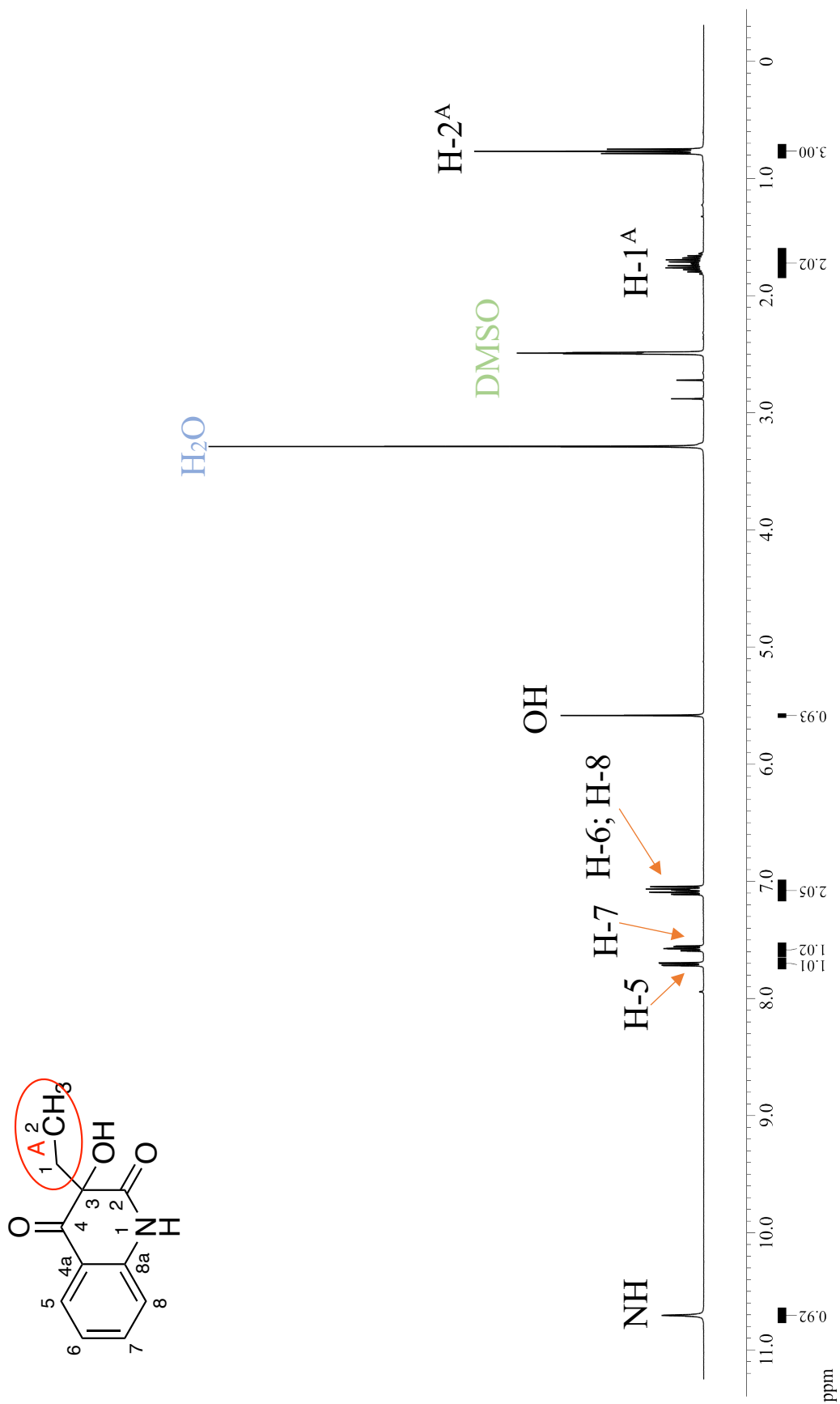
Příloha PVI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2d

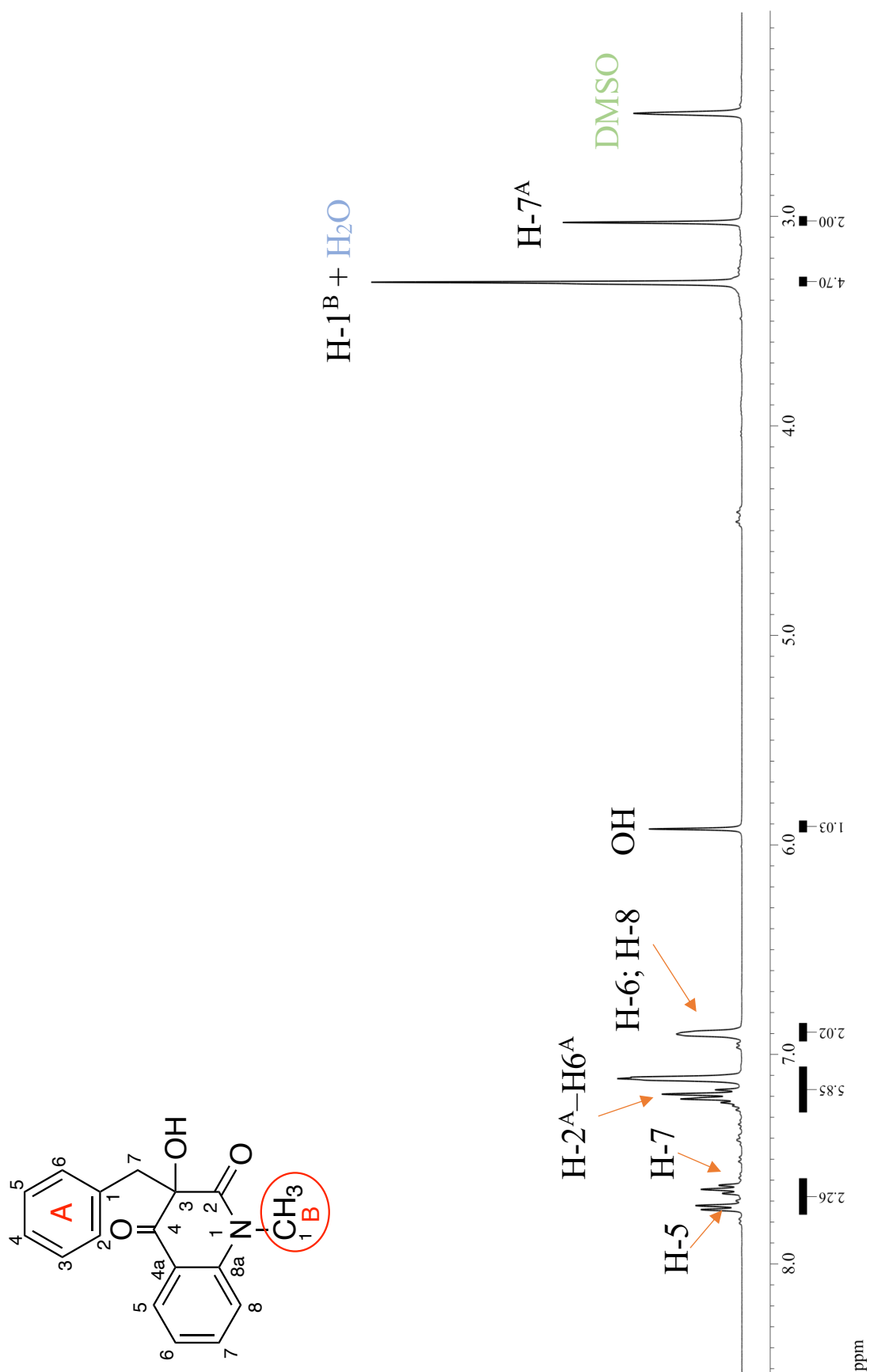
Příloha PVII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2e

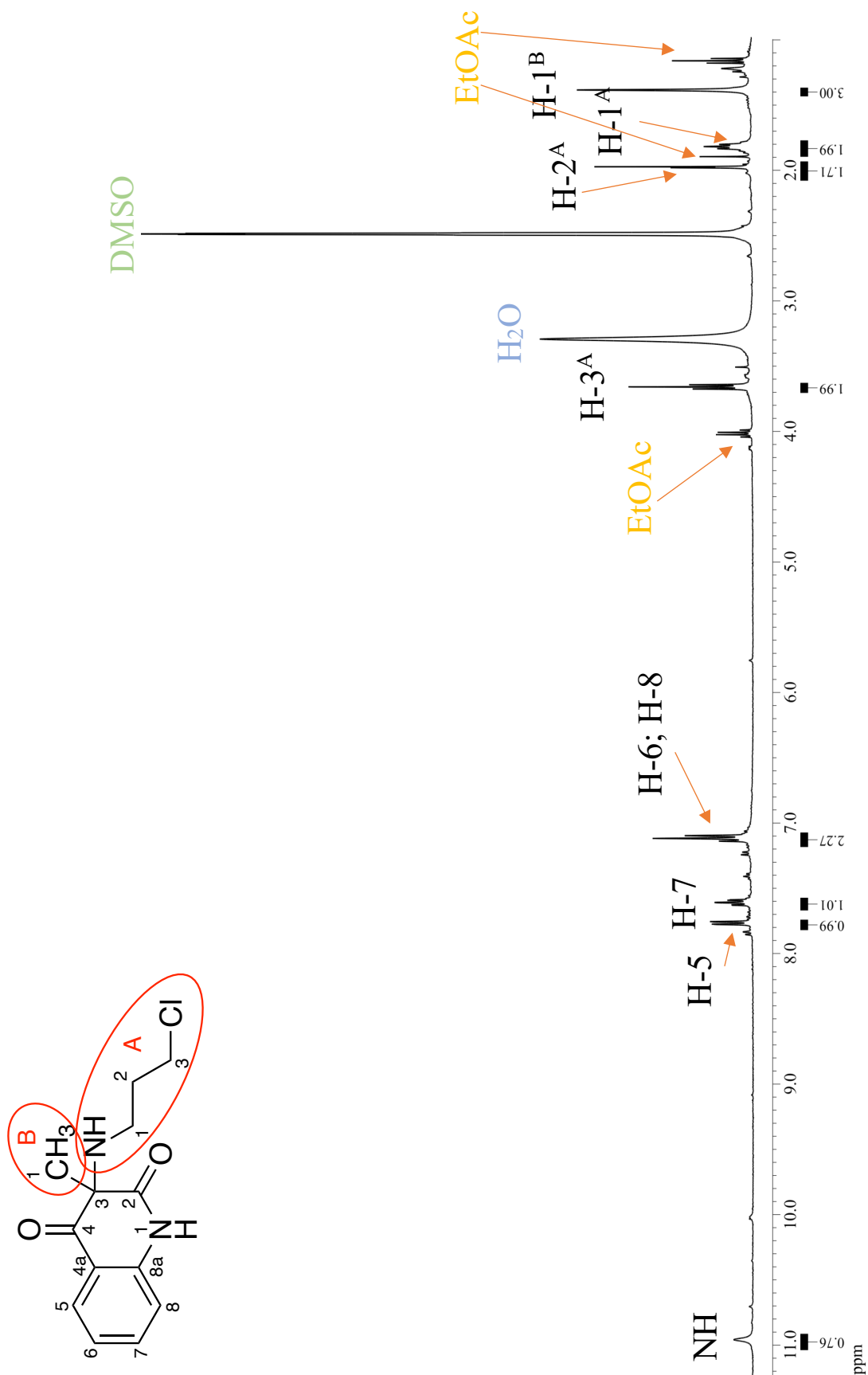
Příloha PVIII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2f

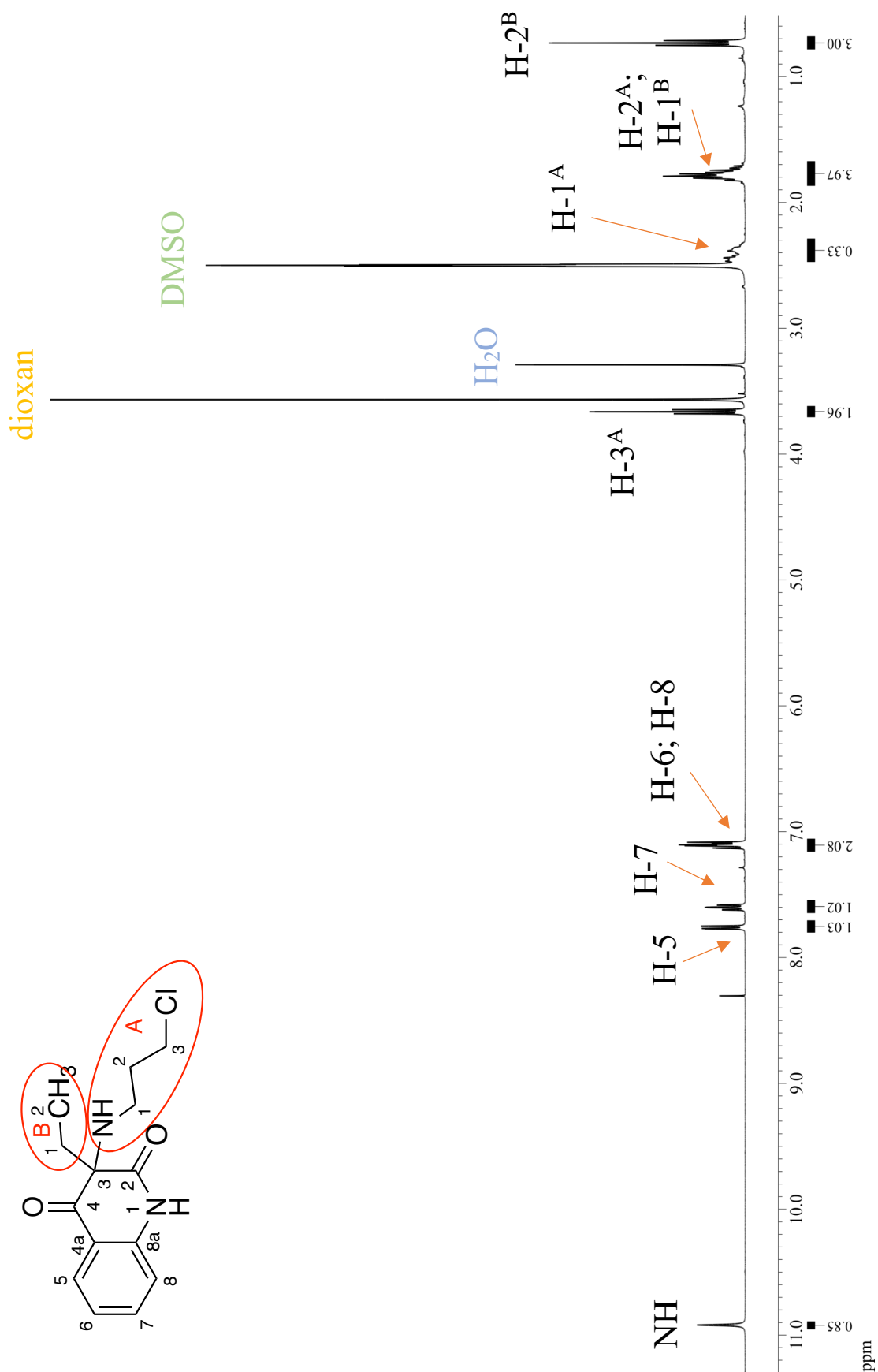
7.3 Vedlejší produkty aminolýzy - ^1H NMR spektra

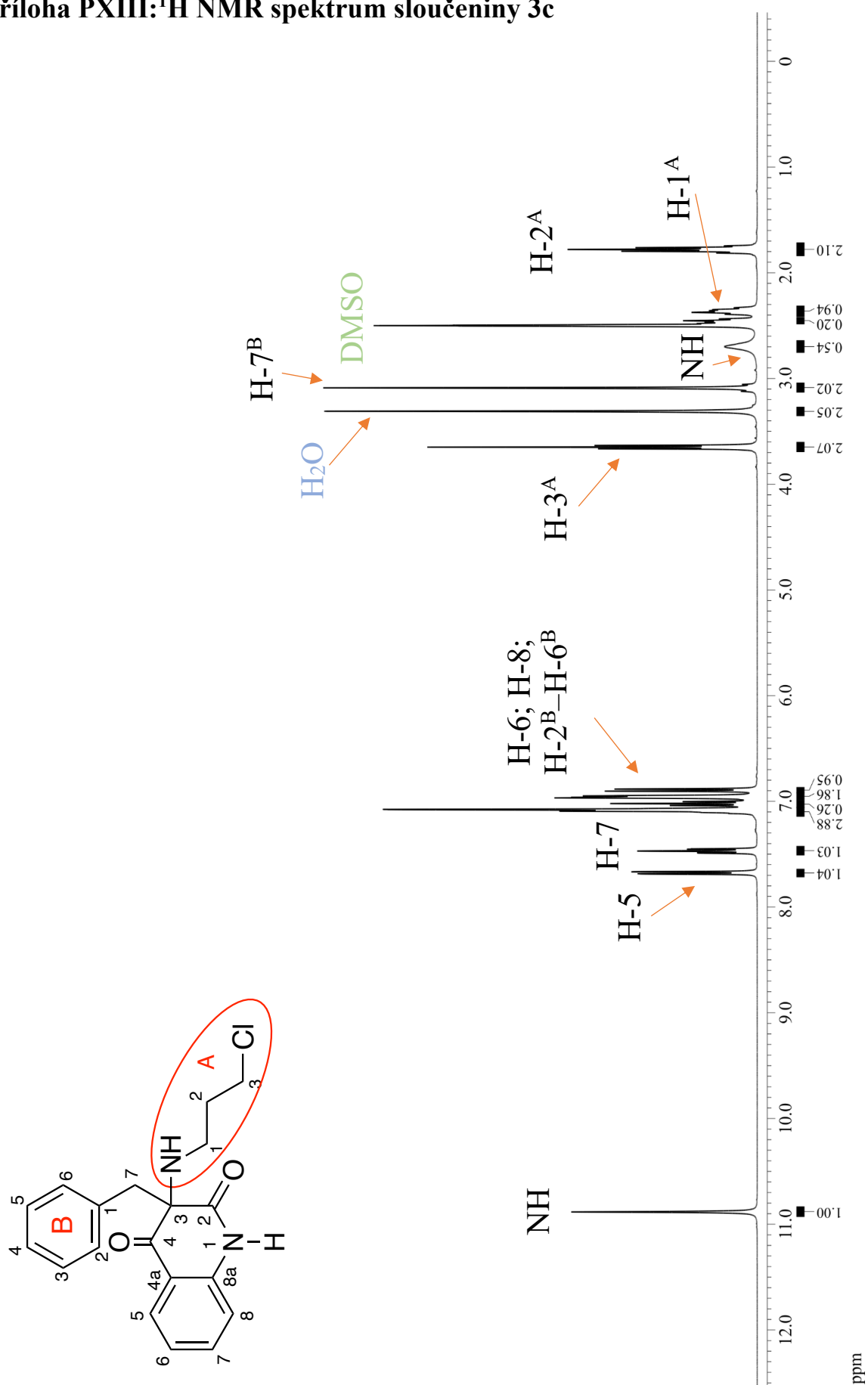
Příloha PIX: ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu sloučeniny 2b

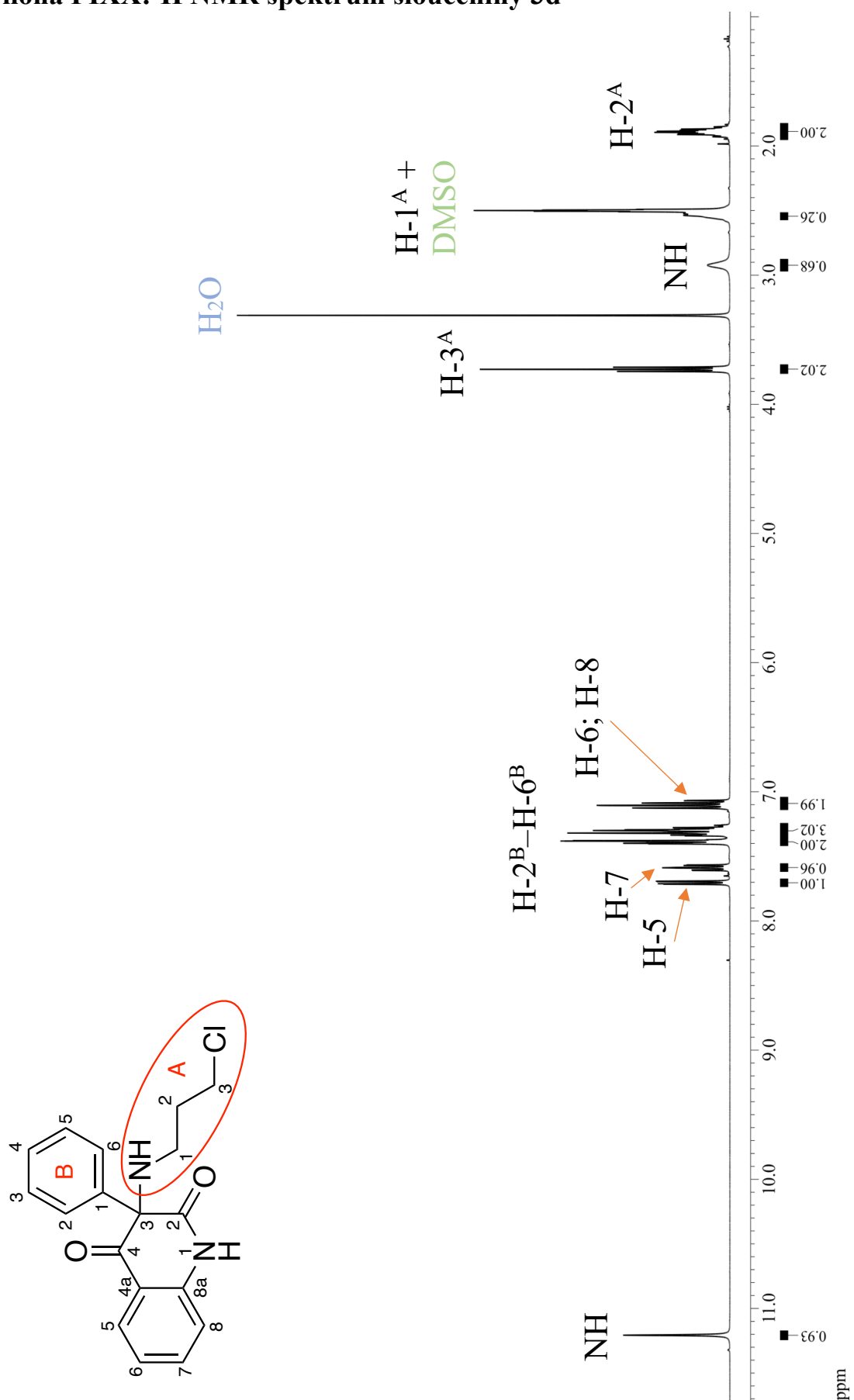


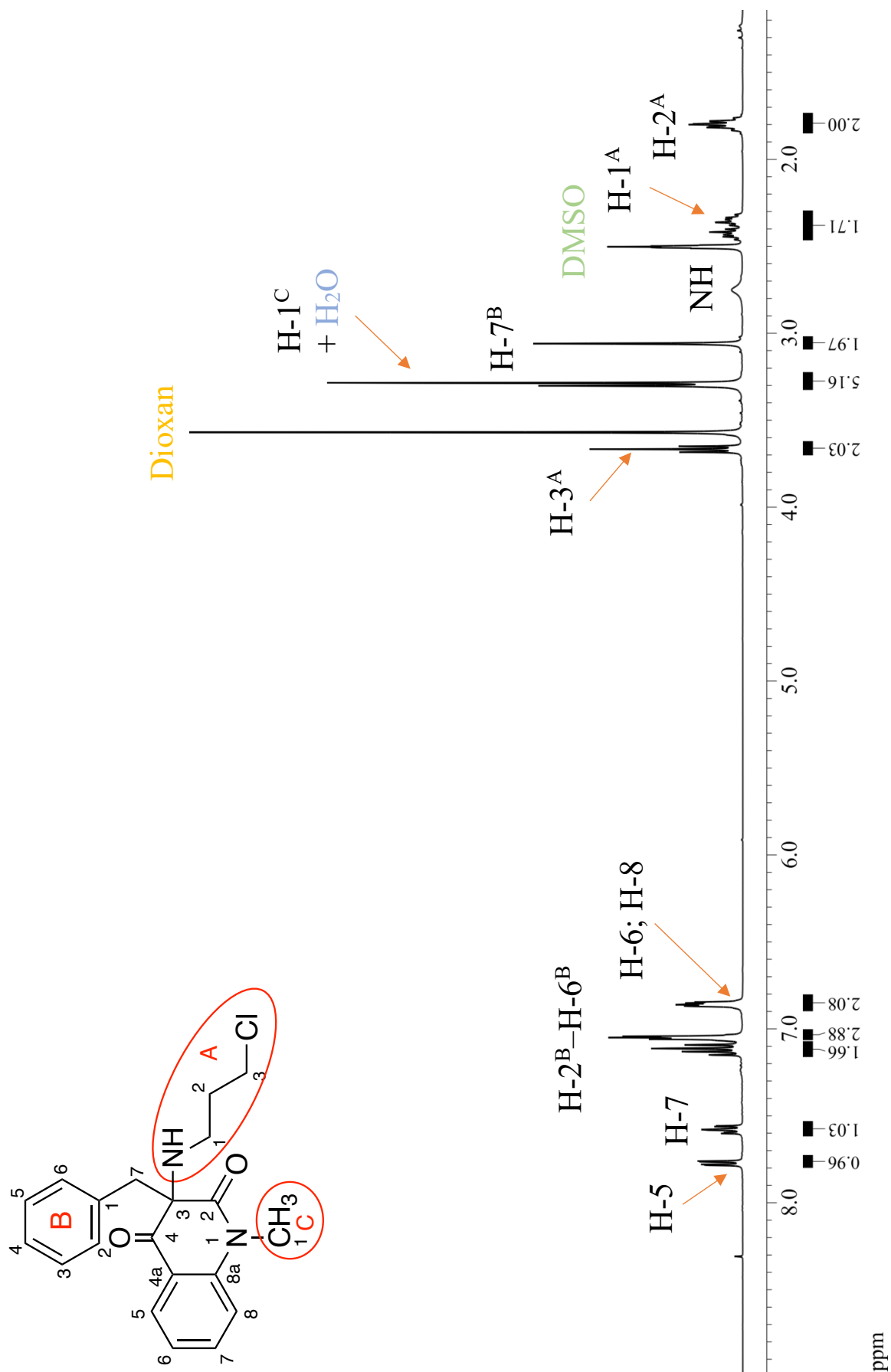
Příloha PX: ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu sloučeniny 2e

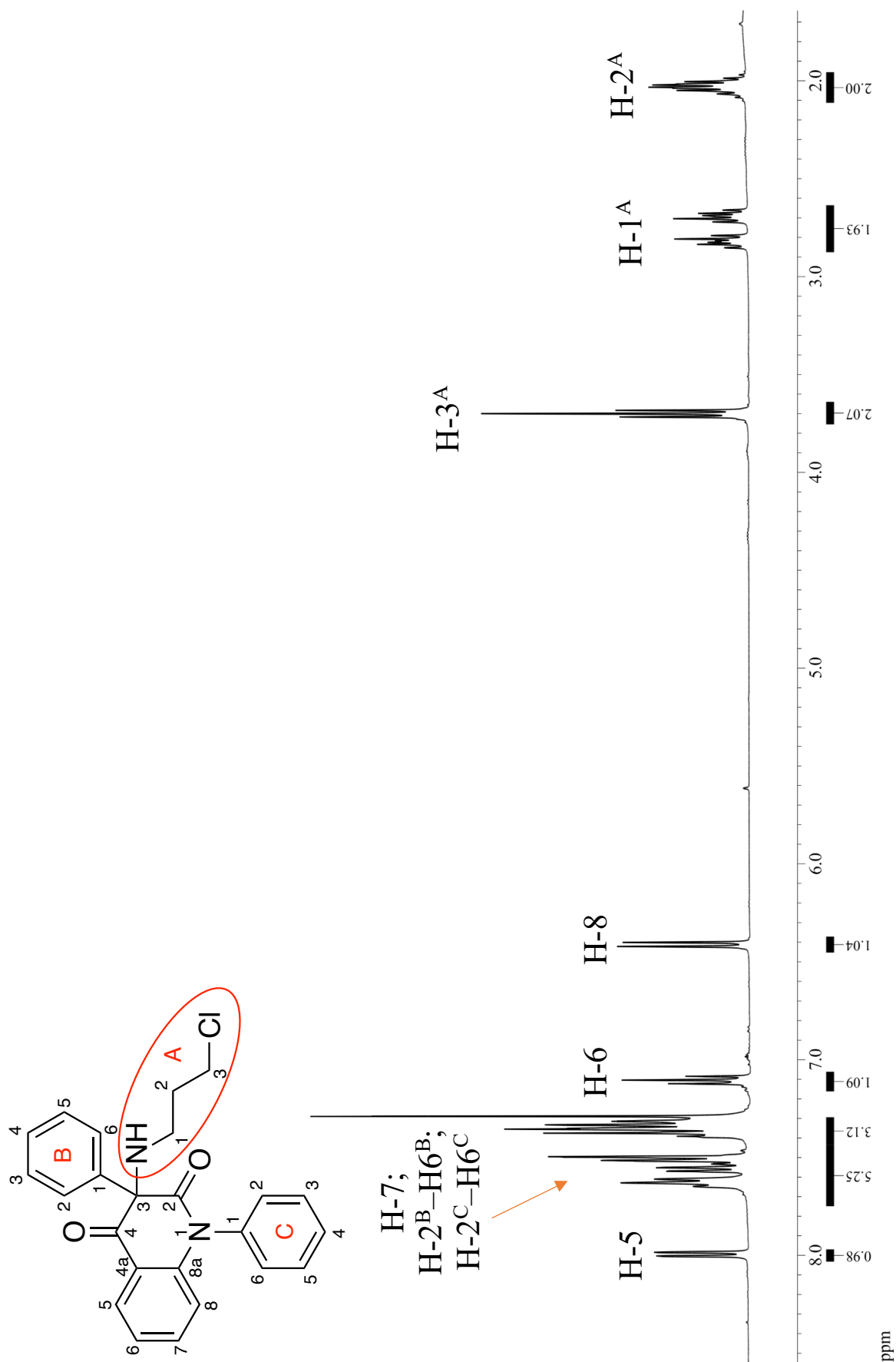
7.4 Chlorace - ^1H NMR spektraPříloha PXI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3a

Příloha PXII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3b

Příloha PXIII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3c

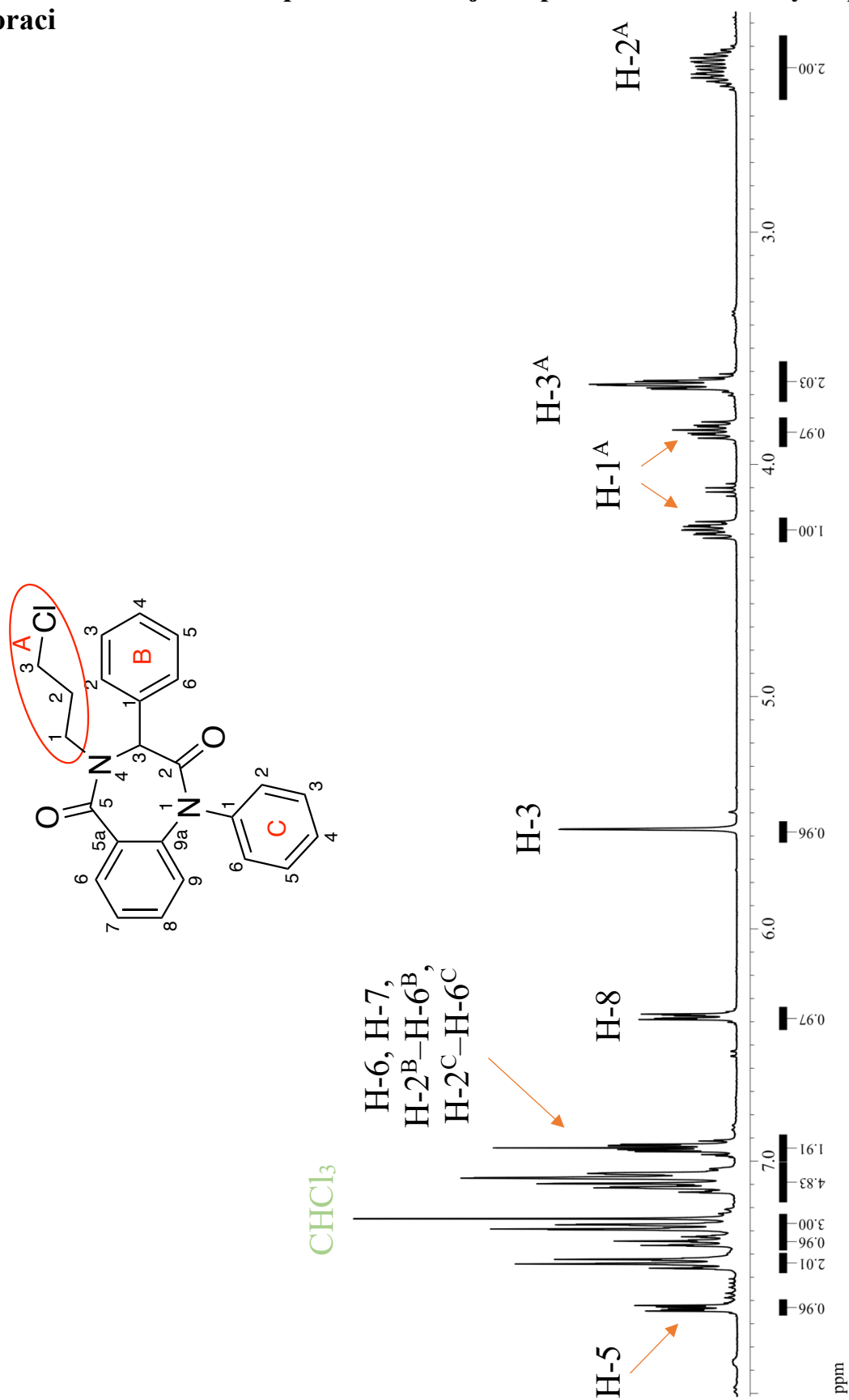
Příloha PIXX: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3d

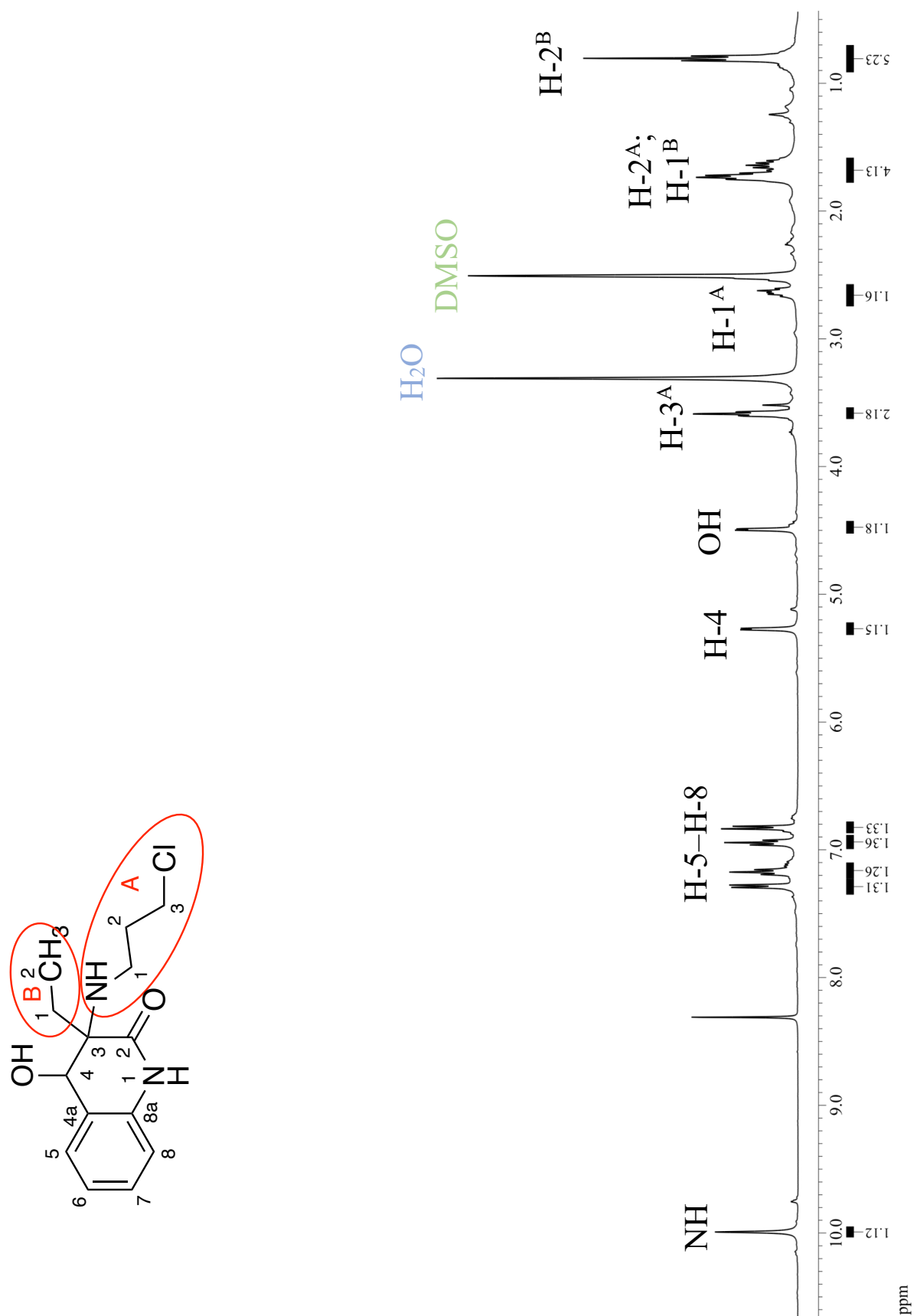
Příloha PXX: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3e

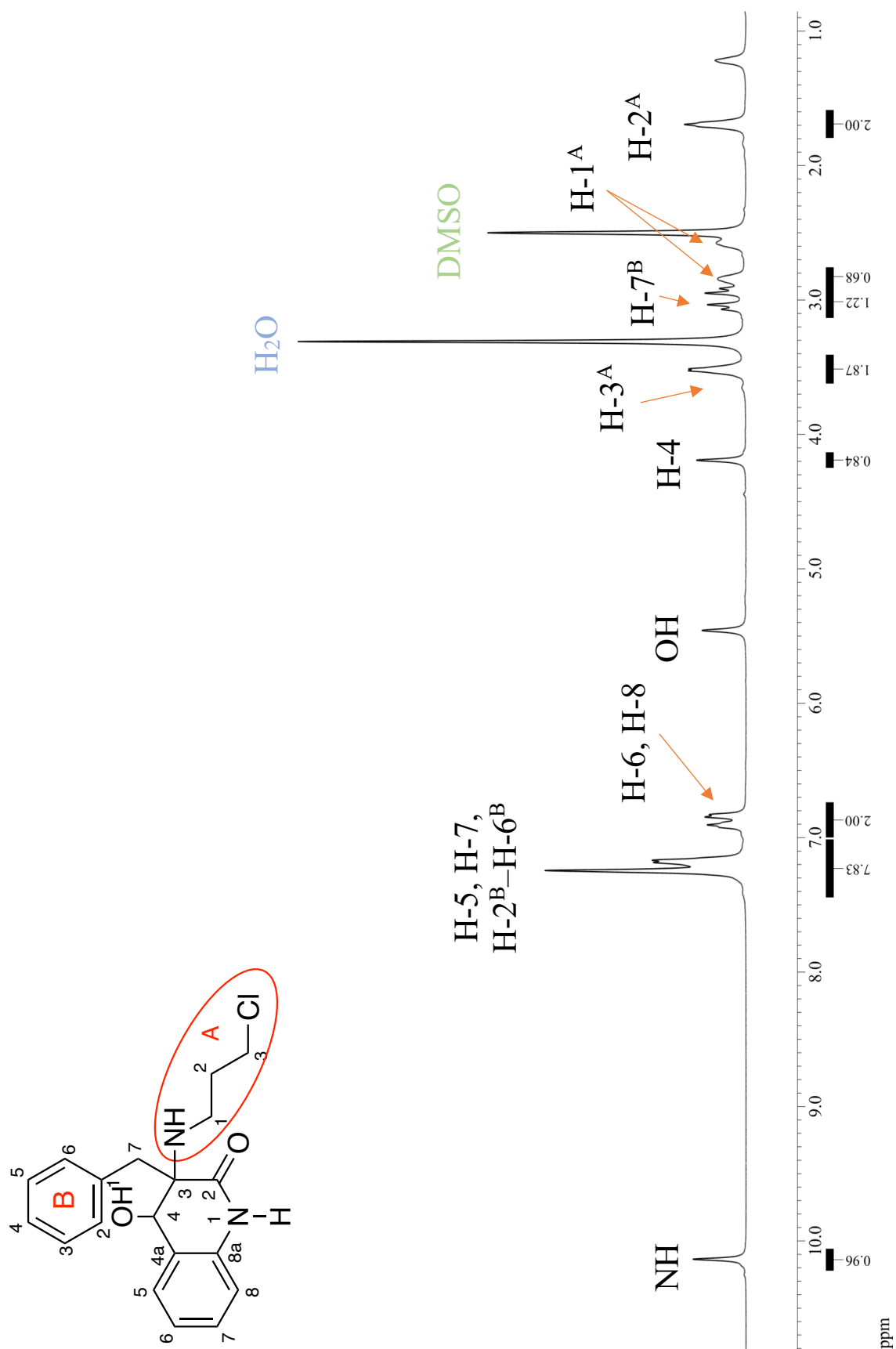
Příloha PXXI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3f

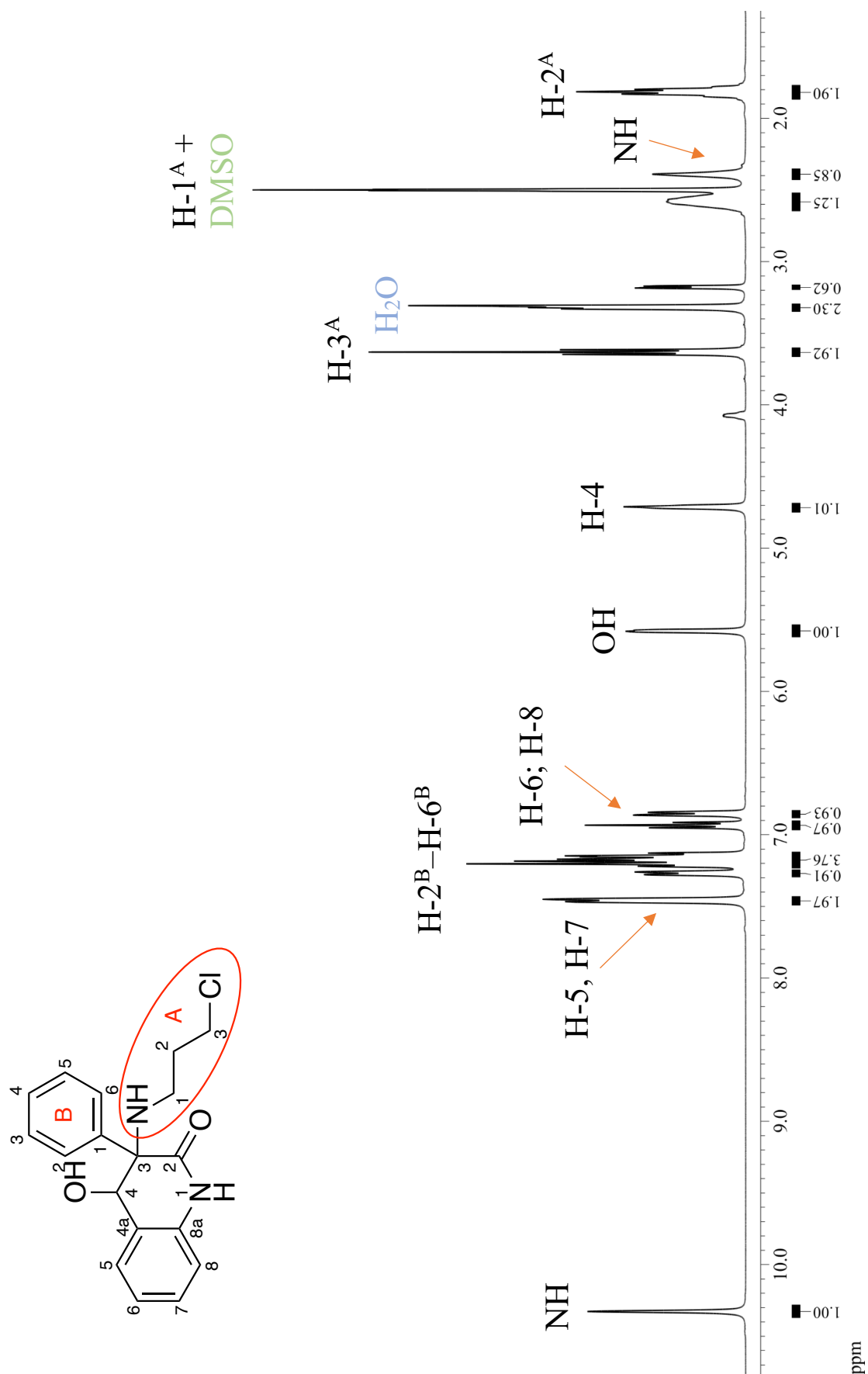
7.5 Vedlejší produkt chlorace - ^1H NMR spektrum

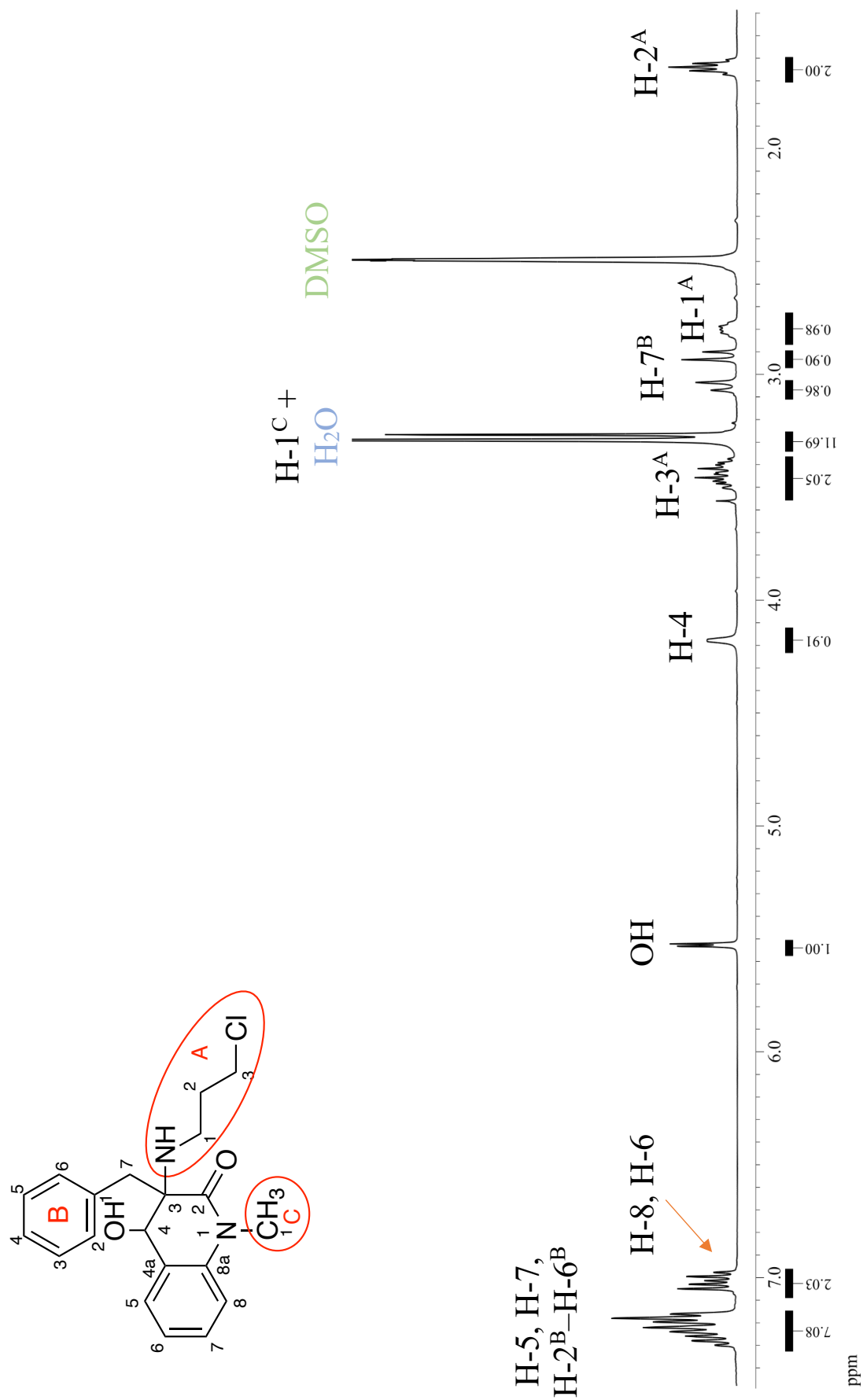
Příloha PXXII: ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu sloučeniny 2f po chloraci

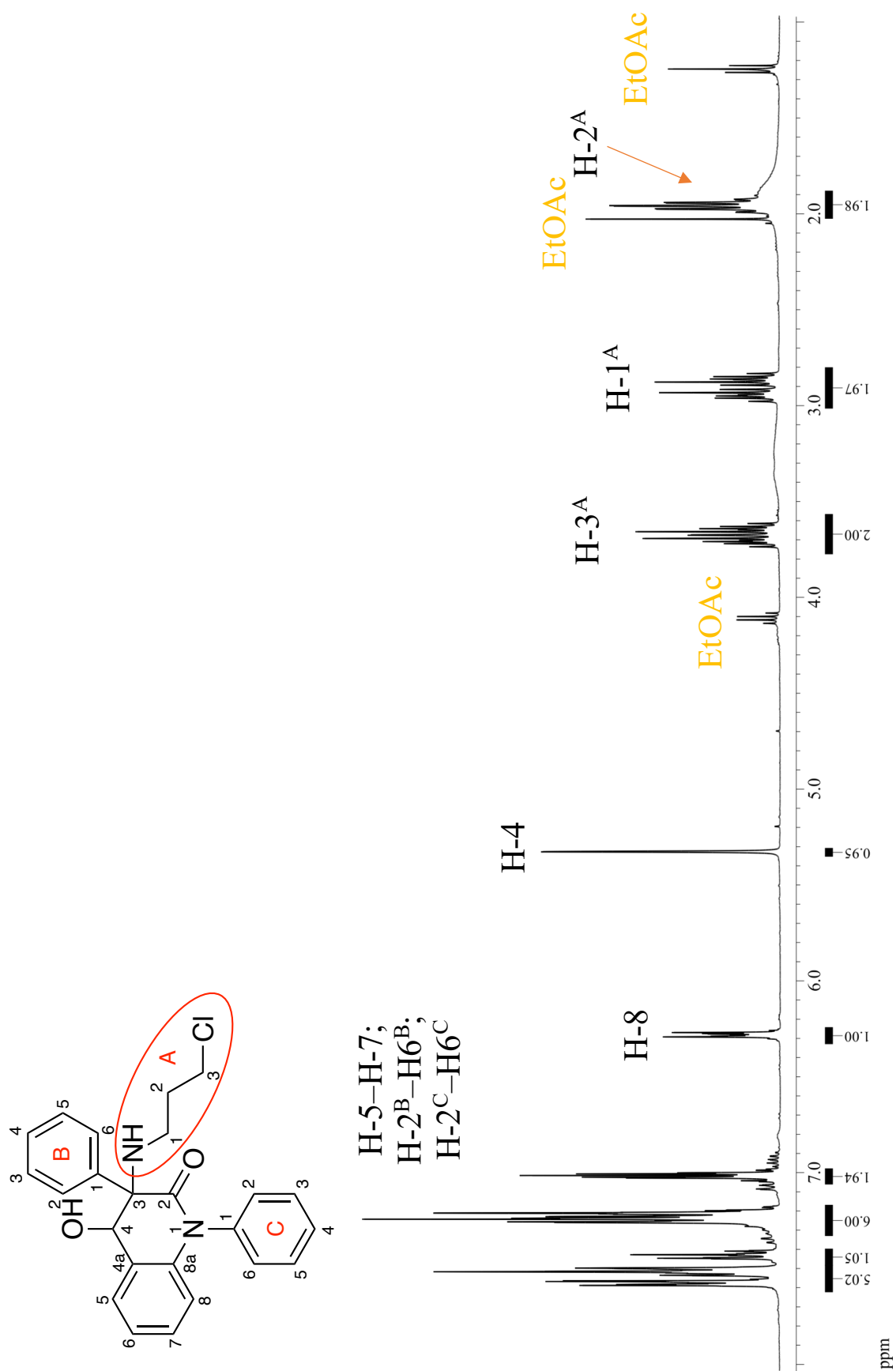


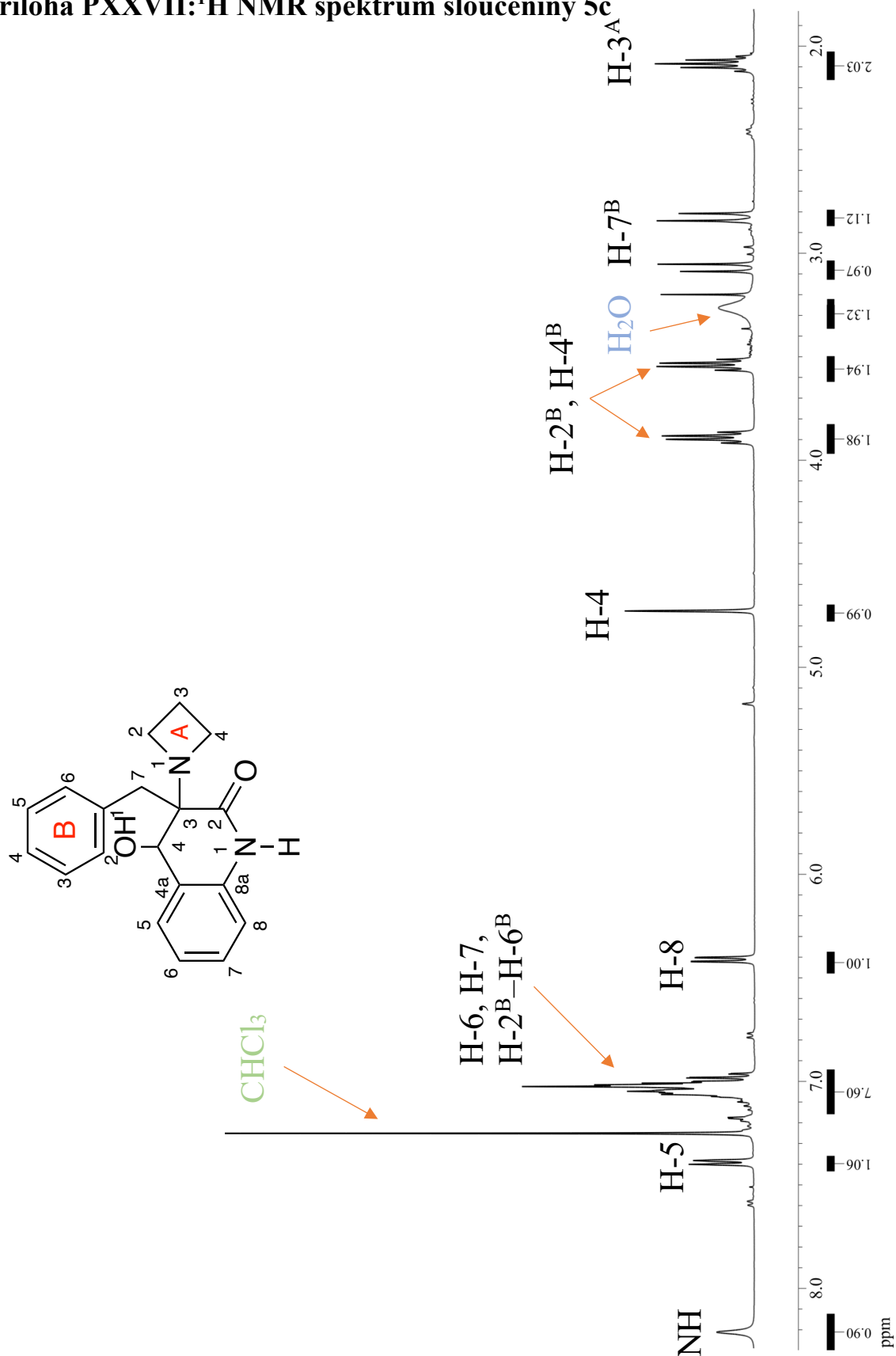
7.6 Redukce - ^1H NMR spektraPříloha PXXIII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4b

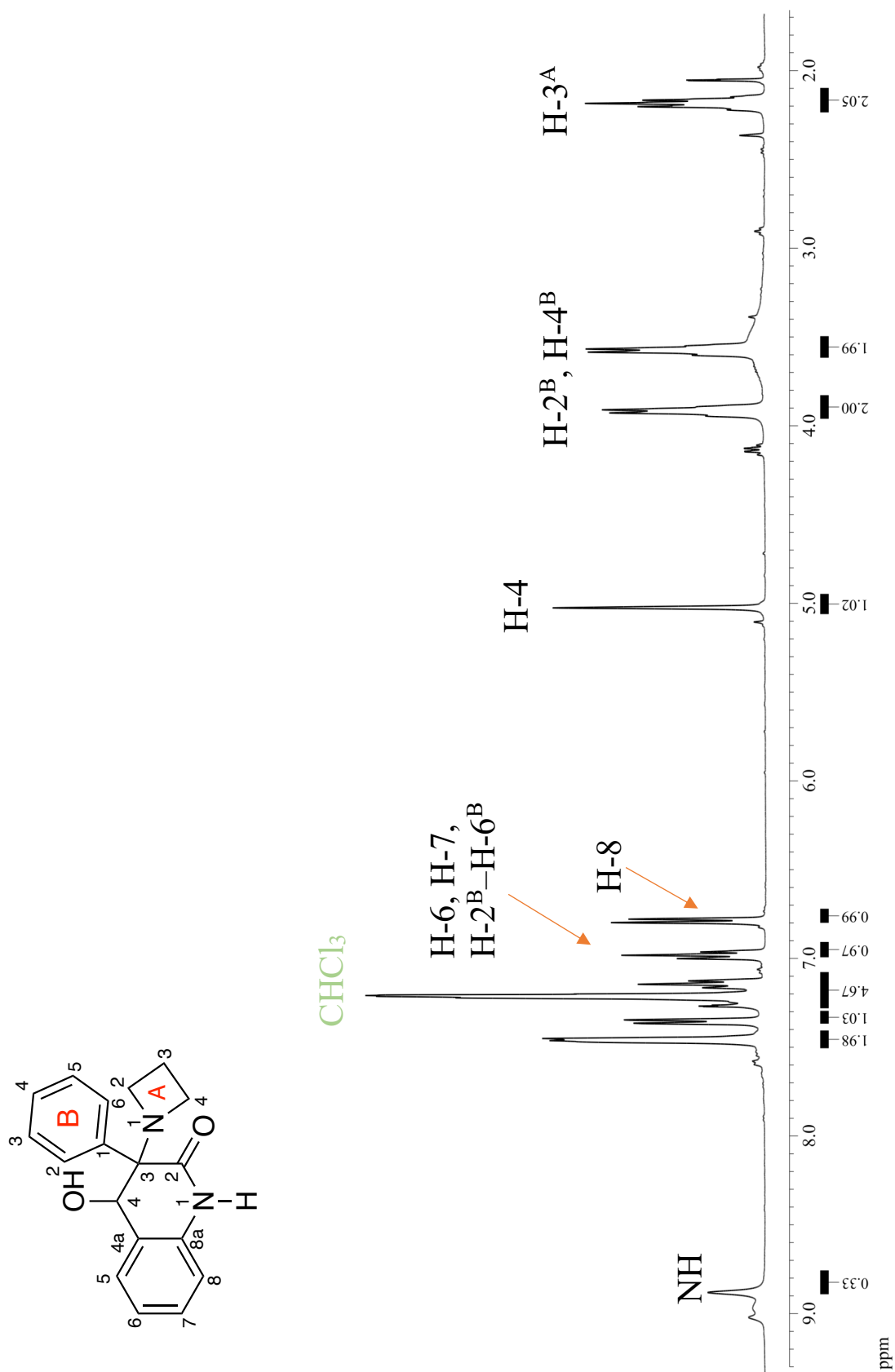
Příloha PXXIV: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4c

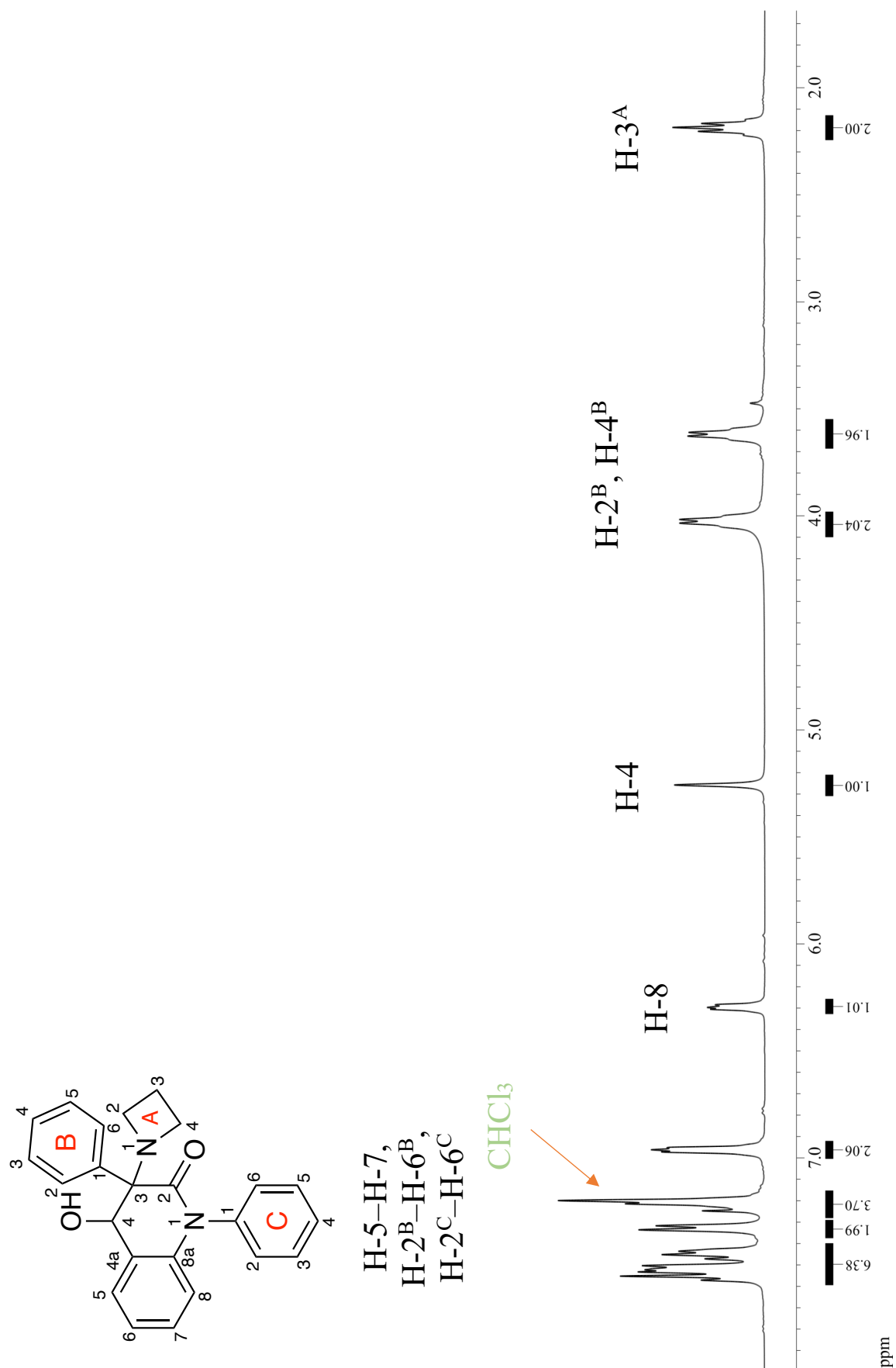
Příloha PXXV: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4d

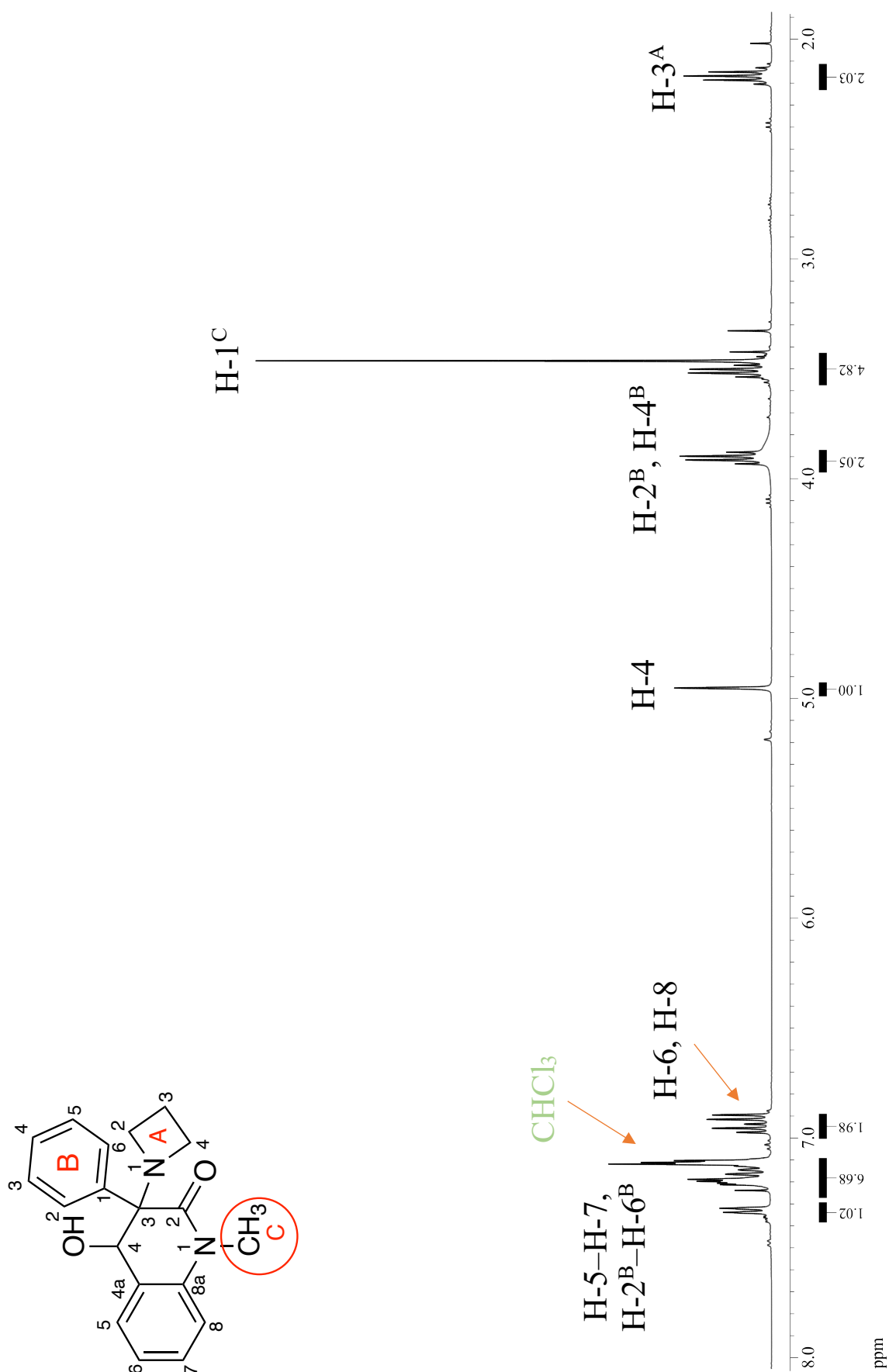
Příloha PXXVI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4e

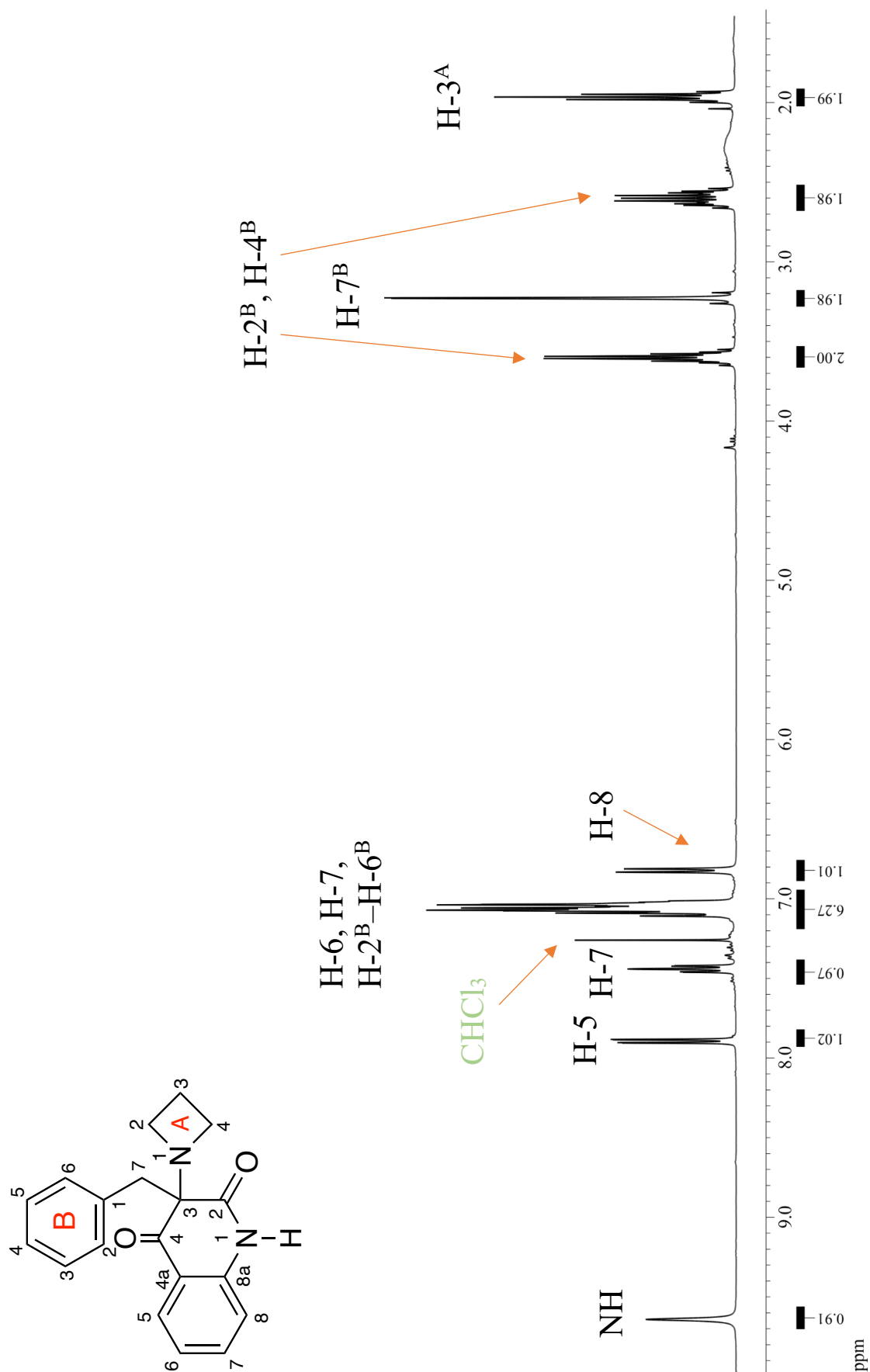
Příloha PXXVI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4f

7.7 Cyklizace postranního řetězce - ^1H NMR spektraPříloha PXXVII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 5c

Příloha PXXVIII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 5d

Příloha PXXIX: ^1H NMR spektrum sloučeniny 5f

Příloha PXXX: ^1H NMR spektrum sloučeniny 5g

Příloha PXXXI: ^1H NMR spektrum sloučeniny 11c

Příloha PXXXII: ^1H NMR spektrum sloučeniny 11e