

# STUDIUM SYNTÉZY 3-(DIPROPARGYLAMINO) CHINOLIN-2,4(1*H*,3*H*)-DIONŮ A JEJICH KONVERZE NA DERIVÁTY NESOUCÍ 1,2,3-TRIAZOLOVÉ KRUHY

Bc. Marianna Molnárová

---

Diplomová práce  
2015



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2014/2015

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Marianna Molnářová**  
Osobní číslo: **T13394**  
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium syntézy  
3-(dipropargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů  
a jejich konverze na deriváty nesoucí 1,2,3-triazolové  
kruhy**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část:

1. Zpracovat literární rešerši se zaměřením na přípravu derivátů chinolinu obsahujících alkynylovou skupinu a na jejich následné reakce s organickými azidy.

### II. Praktická část:

1. Vybrané 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony převést účinkem sulfurylchloridu na 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony a ty následně podrobit reakcím s propargylaminem.
2. Pokusit se nalézt vhodné reakční podmínky pro substituci atomu vodíku sekundární aminoskupiny předem připravených propargylaminoderivátů.
3. V případě úspěšného naplnění předchozího bodu, provést několik reakcí získaných sloučenin s vybranými organickými azidy.
4. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami.
5. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat diplomovou práci.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

**Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Chemical Abstracts.**

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

Datum zadání diplomové práce: **16. ledna 2015**

Termín odevzdání diplomové práce: **4. května 2015**

Ve Zlíně dne 16. ledna 2015

  
doc. Ing. Román Čermák, Ph.D.  
děkan



  
doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.  
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: MOLNÁŘOVÁ MARIANA Obor: ÚČA

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 4.5.2015

Molnářová

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ABSTRAKT

V rámci predloženej diplomovej práce bola z 3-chlórchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov nukleofilnou substitúciou propargylamínom pripravená séria chinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov, nesúcich na svojom heterocyklickom kruhu aminoalkynylovú skupinu v polohe 3. Tieto zlúčeniny mali slúžiť ako prekurzory pre syntézu (*N,N*-dipropargyl)aminochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov, a tie mali za známych podmienok cykloadičných reakcií s organickými azidmi poskytovať produkty s dvomi 1,2,3-triazol-4-ylóvymi kruhmi pútanými metylovými linkerami k aminovému atómu dusíku. Avšak v priebehu riešenia danej problematiky sa ukázalo značne obtiažne do molekuly vpraviť druhú propargylovú skupinu. Pri týchto pokusoch boli z reakčných zmesí izolované v závislosti na reakčných podmienkach rozličné produkty, ktorých spoločným znakom bola skutočnosť, že prítomnosť relatívne silných báz pravdepodobne odtrháva protón zo sekundárneho amínu a vzniknutý intermediárny anión sa stabilizuje expanziou kruhu za vzniku benzodiazepínov. Teoretická časť preto bola delená na tri hlavné kapitoly, kde sa okrem metód prípravy príbuzných molekúl s alkynylovou skupinou a uskutočniteľných syntéz triazolov venujem aj benzodiazepínom a ich možnej príprave. V praktickej časti sú uvedené jednotlivé postupy experimentov a ich výsledky s inštrumentálnou charakteristikou všetkých získaných zlúčenín.

Kľúčová slova: chinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dión, propargyl, benzodiazepín, pyrrolbenzodiazepín, nukleofilná substitúcia

## ABSTRACT

In this diploma thesis, series of quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, bearing in its heterocyclic ring aminoalkynyl group in position 3, was prepared from 3-chloroquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione by nucleofil substitution of propargylamine. These compounds should have served as precursors for the synthesis of (*N,N*-dipropargyl)aminoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, which, in well-known cycloaddition reactions with organic azides, form products with two 1,2,3-triazol-4-yl circles bounded by methylene linkers to nitrogen atom in amine. However, in the process of carrying out the research, linking the second propargyl substituent to the molecule had shown to be extremely difficult. Various products were isolated from reaction mixtures with regards to reaction conditions within these experiments. The common sign of these products was the fact, that the presence of relatively strong bases probably tears off the proton from the secondary amine and the created intermediary anion is stabilized by expansion of the circle, while benzodiazepines are formed. Theoretical part is divided into three main chapters, describing methods of synthesis of similar molecules with alkynyl group, triazoles and benzodiazepines. The practical part illustrates individual processes of experiments and their results with instrumental characteristics of all obtained compounds.

Keywords: quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, propargyl, benzodiazepine, nucleofil substitution, pyrrolobenzodiazepine

Na tomto mieste by som rada poďakovala predovšetkým svojmu vedúcemu diplomovej práce Ing. Romanovi Kimmelovi, Ph.D za jeho cenné rady, pripomienky, nekonečnú trpezlivosť a čas, ktorý mi v priebehu štúdia a realizácie tejto práce venoval.

Ďakujem prof. Dr. Janezovi Košmrljovi z Univerzity v Ljubljane za nameranie hmotnostných a NMR spektier.

Posledné a nie najmenej významné poďakovanie patrí mojej rodine za podporu, trpezlivosť počas celého štúdia, pomoc a vytvorenie príjemných a kľudných podmienok pri tvorbe tejto práce.

Prehlasujem, že odovzdaná verzia bakalárskej/diplomovej práce a verzia elektronická nahraná do IS/STAG sú totožné.



## OBSAH

ÚVOD.....	10
I TEORETICKÁ ČASŤ.....	11
1 SYNTÉZA ALKYNYLOVÝCH DERIVÁTOV.....	12
2 SYNTÉZA TRIAZOLOV.....	16
2.1 TERMICKY INDUKOVANÁ SYNTÉZA TRIAZOLOV.....	17
2.2 KATALÝZA KOVMI.....	18
3 BENZODIAZEPÍNY.....	22
II PRAKTICKÁ ČASŤ.....	25
4 VÝSLEDKY A DISKUSIA.....	26
5 CHARAKTERISTIKA PRÍSTROJOVÉHO VYBAVENIA A INŠTRUMENTÁLNYCH METÓD.....	40
6 DETAILNÝ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPOV A ŠTRUKTÚRNE CHARAKTERISTIKY PRIPRAVENÝCH ZLÚČENÍN.....	41
6.1 SYNTÉZA 4-HYDROXYCHINOLÍN-2(1H)-ÓNOV 3.....	41
6.2 SYNTÉZA 3-CHLÓRCHINOLÍN-2,4(1H,3H)-DIÓNOV 4.....	43
6.3 SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH PROPARGYLAMÍNOCHINOLÍN-2,4(1H,3H)- DIÓNOV 5.....	47
6.4 SYNTÉZA 3-PROPARGYLAMÍNOCHINOLÍN-2,4-DIÓNOV 5 DIPROPARGYLAMÍNOM GENEROVANÝM <i>IN SITU</i> .....	51
6.5 SYNTÉZA 3-AMÍNOCHINOLÍN-2,4(1H,3H)-DIÓNOV 7.....	52
6.6 SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH 1,4-BENZODIAZEPÍN-2,5-DIÓNOV 8.....	53
6.7 SYNTÉZA PYRRAZOLOBENZODIAZEPÍNNOV 9.....	55
6.8 SYNTÉZA PYRROLOBENZODIAZEPÍNU 9B ZO ZLÚČENINY 8B.....	56
ZÁVĚR.....	57
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	58
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	60
SEZNAM TABULEK.....	61
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	62

## ÚVOD

1,2,3-Triazolové zoskupenie sa v súčasnej dobe čoraz častejšie objavuje v skeletoch rozmanitých synteticky pripravených zlúčenín. Látky, ktoré pozostávajú z týchto štruktúr, majú významné biologické vlastnosti, vykazujú napríklad antimykotické, protirakovinové či fungicídne účinky, vďaka čomu sa dostávajú do popredia nielen v medicínskej oblasti ale sú atraktívnymi substrátmi aj v oblasti supramolekulárnej chémie z hľadiska tvorby supramolekulárnych komplexov. Triazoly sú najčastejšie pripravované med'nými zlúčeninami katalyzovanou 1,3-dipolárnou adíciou azidozlúčenín na termálne alkýny. Je možné pripraviť široké spektrum derivátov vzhľadom na to, že spomínaná adícia je uskutočniteľná s východiskovými látkami obsahujúcimi rozmanité funkčné skupiny.

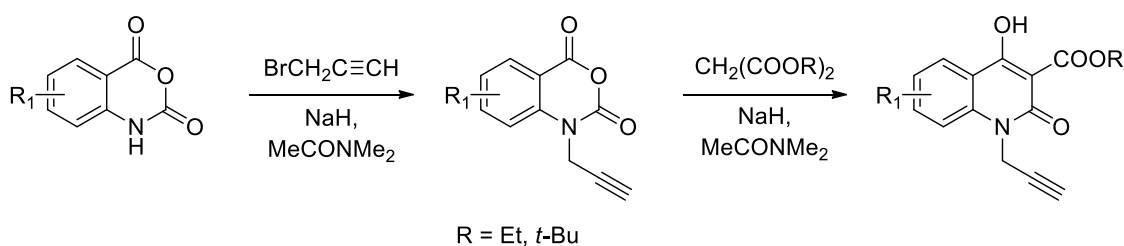
Cieľom predloženej práce bolo pokúsiť sa pripraviť *N,N*-dipropargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny ako východiskové látky vstupujúce do click reakcií s organickými azidmi s účelom získať tak rôzne substituované 1,2,3-triazolové deriváty. Syntetická príprava spomínaných východiskových látok je viacstupňová a pomerne časovo náročná a z dôvodu, že zavedenie druhej propargylovej skupiny do molekuly, napriek tomu, že táto úloha sa javila ako bezproblémová, prinieslo neočakávaný smer navrhnutej syntézy. Toto odchylenie od pôvodného plánu odokrylo jednu z možných syntetických príprav benzodiazepínov. Zlúčeniny tohto typu sa hojne vyskytujú v prírodných matriciach, sú známe svojimi nie málo významnými biologickými účinkami. Väčšina populácie isto už niekedy počula názov Diazepam či Clonazepam, čo sú známe a komerčne bežne dostupné chemoterapeutiká obsahujúce ako liečivú substanciu značne jednoduchý benzodiazepínový derivát.

Diplomová práca je členená na tri hlavné oddiely, teoretickú časť, v ktorej sú stručne popísané biologické vlastnosti a možné prípravy vybraných zástupcov derivátov propargylamínochinolínov, triazolov a benzodiazepínov. Druhá časť sa venuje výsledkom a diskusií, v ktorej je podrobne popísaná navrhnutá syntetická cesta stanovená v zadaní práce. Nadväzuje na to experimentálna časť, ktorá zahŕňa detailnú charakteristiku získaných zlúčenín.

## **I. TEORETICKÁ ČASŤ**

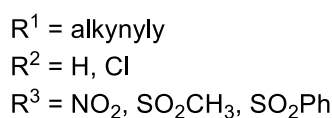
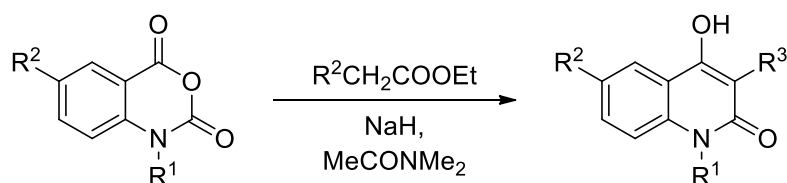
## 1 SYNTÉZA ALKYNÝLOVÝCH DERIVÁTŮV

Rôzne modifikované deriváty 3-alkoxykarbonyl-4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónov s propargylovou skupinou, to jest s prop-2-yn-1-ylou skupinou, je možné, ako uvádzajú autori<sup>1</sup>, pripraviť, ako je znázornené v **Schéme 1**, zahŕňajúc alkyláciu isatoového anhydridu, či jeho substituovaných derivátov na benzénovom kruhu anhydridu propargylbromidom. V prvom kroku syntézy bol účinkom hydridu sodného a propargylbromidu v *N,N*-dimethylacetamide isatoový anhydrid konvertovaný, cez jeho sodnú soľ, na *N*-alkynylovaný isatoový anhydrid, ktorý bol prevedený kondenzáciou s diethylesterom či di(*tert*-butyl)esterom kyseliny malónovej, opäť za prítomnosti hydridu sodného v prostredí *N,N*-dimethylacetamidu na príslušné karbonylové deriváty 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónu.<sup>2,3</sup>



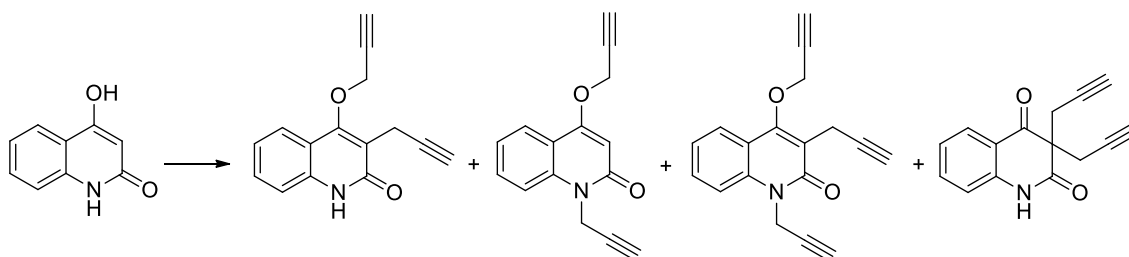
**Schéma 1**

Touto cestou bolo pripravených okolo sto rozmanitých zlúčenín s odlišnými skupinami naviazanými na atóme dusíku, medzi ktorými bola aj nedávno spomínaná propargylová skupina a ďalej napríklad but-2-yn-1-ylová skupina či pent-4-yn-1-ylová skupina. Za identických podmienok uvedených v **Schéme 1** boli kondenzáciou 1-alkynylisatoových anhydridov s ethylnitroacetátom, ďalej s ethyl-(methylsulfonyl)acetátom či s ethyl-(fenylnitro)acetátom syntetizované 3-substituované 1-alkynylované 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-óny (**Schéma 2**).<sup>1</sup>



**Schéma 2**

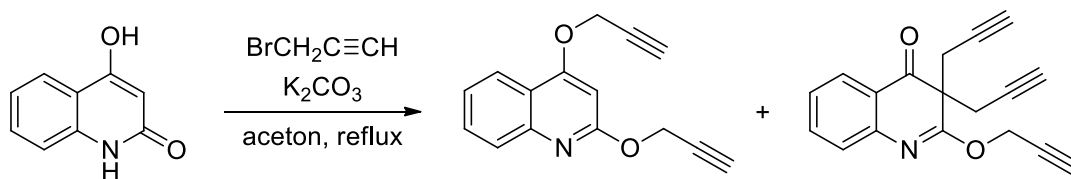
Reakciou suspenzie 4-hydroxychinolín-2(1H)-ónu za prítomnosti katalyzátoru fázového prenosu vo vodnom roztoku hydroxidu sodného a toluénu prebytkom propargylbromidu bola získaná zmes produktov, z ktorej boli stĺpcovou chromatografiou izolované štyri dipropargylované a tripropargylované 4-hydroxychinolín-2(1H)-óny, či chinolín-2,4(1H,3H)-dióny (**Schéma 3**).<sup>4</sup>



reak. podm.:  $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  (2,5 ekv.), 1M-NaOH, KI,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ , toluen, 50 °C

**Schéma 3**

Alkyláciou východiskovej zlúčeniny 4-hydroxychinolín-2(1H)-ónu, ktorý v rade reakcií vystupuje skôr v jeho druhej, 2,4-enolovej tautomérskej forme, propargylbromidom v acetóne za prítomnosti uhličitanu draselného, ako báze, bola získaná opäť zmes, tentokrát len dvoch produktov, ktoré vo svojej molekule obsahovali dve až tri propargylové skupiny, ako je načrtnuté v **Schéme 4**.<sup>5</sup>



**Schéma 4**

V recentnej publikácii za účelom výskumu potenciálnych inhibítorov vírusu HIV bolo syntetizovaných okolo 50 derivátov chinolín-2,4-diolu, medzi ktorými bol pripravený načrtnutý 4-propargyloxychinolín-2-ol za veľmi podobných reakčných podmienok aké sú uvedené v **Schéme 4**, s rozdielom, že autori získali z reakcie prevažne spomínanú zlúčeninu ako hlavný produkt (**Schéma 5**).<sup>6</sup>

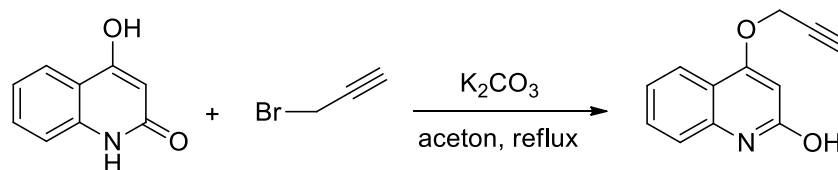


Schéma 5

Podľa očakávaní, analogicky reagujú aj *N*-substituované 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-óny. Napríklad 1-benzyl-4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ón, za identicky, vyššie uvedených podmienok, poskytuje tiež iba dva produkty majúce o jednu propargylovú skupinu menej než *N*-nesubstituované 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-óny (Schéma 6).<sup>5</sup>

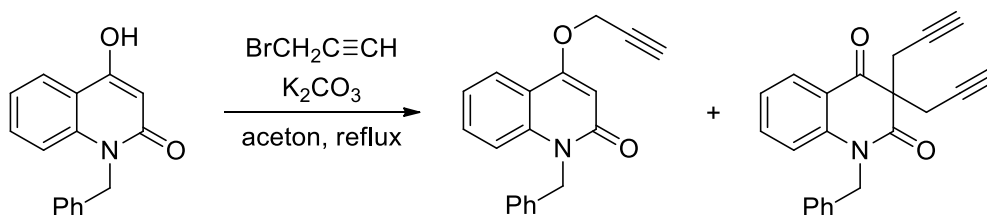


Schéma 6

Je zaujímavé, že z reakcie *N*-methyl substituovaného 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónu v prebytku propargylbromidu v reakčnom prostredí acetónu boli získané taktiež dva produkty, z ktorých je iba jeden obdobou reakcie benzylového derivátu a druhý obsahuje taktiež dve propargylové skupiny, avšak nie v polohách 3,3 chinolíniónového kruhu, ale v polohe 3 a cez atóm kyslíku v polohe 4 chinolínového kruhu (Schéma 7).<sup>5</sup>

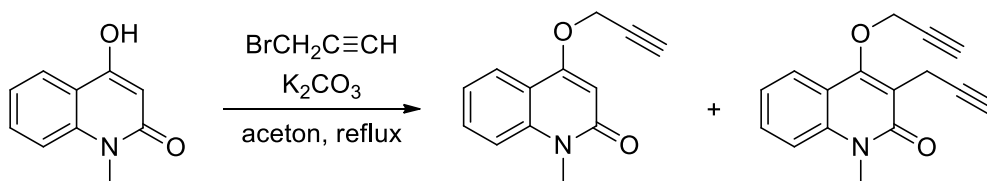
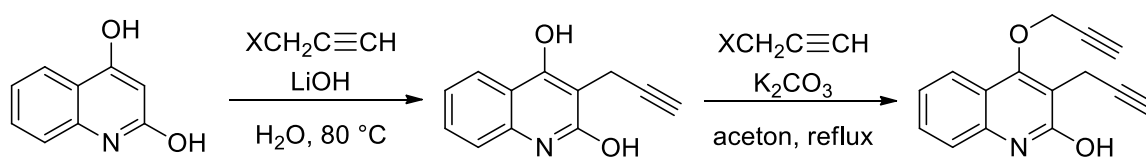
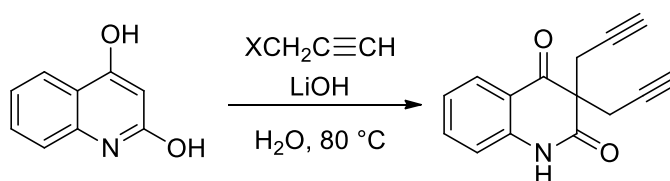


Schéma 7

Z nepochopiteľných dôvodov autori<sup>6</sup> z reakcie, kde na vodný roztok soli chinolín-2,4-diolu získaný účinkom LiOH 12 hodín pôsobili alkyhalogenidmi za zvýšenej teploty, izolovali 3-alkylchinolín-2,4-dioly. V škále syntetizovaných produktov bol získaný 3-propargylchinolín-2,4-diol. Takto pripravené 3-alkylované molekuly boli vystavené pôsobeniu rovnakých alkyhalogenidov ako pri prvej substitúcii, avšak reakčné podmienky boli odlišné. Odohrávali sa vo vriacom (56 °C) acetóne, ako v prostredí organického polárneho rozpúšťadla, za súčasného pôsobenia slabšej báze, ktorou bola potaš. Získané 3-alkyl-4-alkoxychinolín-2-oly, ktoré sú nižšie prezentované iba vybraným, pre nás zaujímavým zástupcom početnej skupiny, sú znázornené v **Schéma 8**.

**Schéma 8**

Veľmi podobne, tí istí autori prezentovali<sup>7</sup> v periodiku "Heterocycles Chemistry", že pokiaľ je 3-nesubstituovaný chinolín-2,4-diol vystavený väčším nadbytkom LiOH a propargylbromidu počas dvojnásobnej reakčnej doby, inak za nezmenených podmienok, je hlavným produktom 3,3-dipropargylchinolín(1*H*,3*H*)-dión (**Schéma 9**).

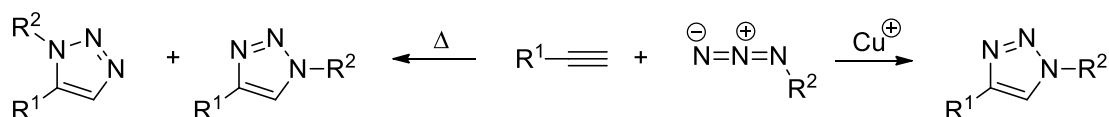
**Schéma 9**

## 2 SYNTÉZA TRIAZOLOV

Od prvej dekády tohto storočia až do dnešného dňa triazoly, vďaka neustálemu výskumu a objavovaniu ich skrytých vlastností a možností, získavajú nielen medzi organickými chemikmi na svojej popularite, ale aj z pohľadu ich pomerne pestrých biologických aktivít skrývajúcich v sebe napríklad protirakovinové účinky, rada ich derivátov sú komerčnými fungicídmi, sa stávajú predmetom záujmu výskumných skupín rôznych vedeckých zameraní. Už aj v počiatočnom období výskumu bolo objasnených a publikovaných niekoľko metód k ich príprave.<sup>8-11</sup> Vďaka svojim biologickým účinkom sú často využívané v medicínskej oblasti, tak pri liečbe rôznorodých mykóz, ako nádorov a rakoviny a mnoho iných.

Je mnoho známych postupov prípravy triazolov, avšak medzi najviac využívané patria 1,3-dipolárne cykloadície termálnych alkýnov s organickými azidmi.<sup>12-14</sup> Reakcie môžu prebiehať bez katalýzy len zahrevom, alebo môže byť katalyzovaná kovmi, pričom vhodnou voľbou katalyzátora je možné ovplyvňovať regioselektivitu reakcie. Ako je načrtnuté v ľavej polovici **Schémy 10**, tieto reakcie poskytovali zmes 1,4-disubstituovaných a 1,5-disubstituovaných 1,2,3-triazolov, čím nebola táto voľba prípravy obľúbená ani výhodná.<sup>15, 16</sup>

Veľký pokrok zaznamenalo toto odvetvie chémie, keď v roku 2002 nezávisle na sebe Tornøu s Meldalom a Fokin so Sharplesom uskutočnili cykloadičné reakcie termálnych alkýnov s organickými azidmi katalyzované meďnými soľami, dnes v drvivej väčšine označované ako "click reakcie", ktorých výsledkom sú 1,4-disubstituované 1,2,3-triazoly.



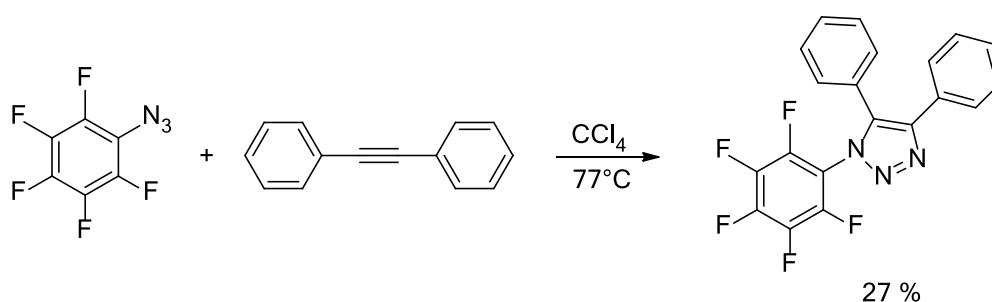
**Schéma 10**

Tieto regioselektívne produkty poskytujú spomínané reakcie značne rýchlo už pri laboratórnej teplote vo veľmi vysokých výťažkoch za takmer úplnej absencie nežiaducich vedľajších produktov.<sup>17</sup> Takto predstavené "click reakcie" sa stali východiskovou metódou prípravy triazolových derivátov v rozličných odboroch chémie zahrňujúce výskumy a objavy nových liečiv, materiálov či polymérov a taktiež pri štúdiách biokonjugácie.



## 2.1 Termicky indukovaná syntéza triazolov

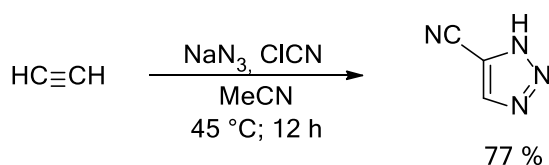
Publikácie s prípravou triazolov za využitia výlučne záhrevu azidu s alkýnom sa vyskytovali už v prvej polovici 20. storočia. Záhrevom arylazidu so substituovaným alkýnom v tetrachlórmetáne k varu bol s veľmi nízkym výťažkom pripravený trisubstituovaný triazol načrtnutý v **Schéme 11**.<sup>18, 19</sup>



**Schéma 11**

U výskumníkov, ktorí sa výhradne nevenujú syntézam triazolových zlúčenín, panuje obecné povedomie, že 1,2,3-triazolový kruh je možné získať reakciou derivátov acetylénu s výhradne organickými azidmi. Je avšak aj niekoľko prác, z ktorých v **Schéme 12** uvádzam pre názornosť iba jeden príklad, kde prezentovali za mierne zvýšenej teploty reakciu medzi alkýnom a azidom anorganickým.

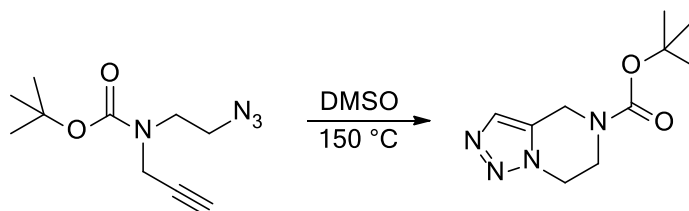
Konkrétne autori<sup>20</sup> z reakcie s kyanazidom generovaným *in situ* z azidu sodného a chlórkyanu v prostredí acetonitrilu pri teplote 45 °C izolovali 5-kyano-1*H*-1,2,3-triazol s veľmi uspokojivým výťažkom. Samozrejme za skôr definovaných znakov "click reakcie", vďaka dlhej reakčnej dobe dosahujúcej až 12 h, ju za „click reakciu“ považovať nemôžeme.



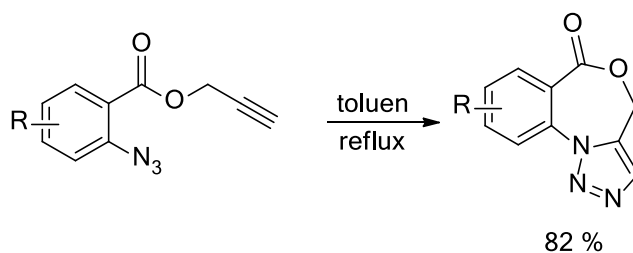
**Schéma 12**

V nedávnej dobe japonskí autori,<sup>21</sup> zaoberajúci sa mimo iného aj syntézou tetrahydrotriazolopyrazínov, zverejnili reakcie zlúčenín, majúcich súčasne vo svojej

molekule substituent obsahující trojnásobnou vazbu a azidovou skupinu. Při niekoľkohodinovom záhreve týchto látok v dimethylsulfoxide na teplotu 150 °C došlo k intramolekulárnej cykloadícii za vzniku 1,2,3-triazolového kruhu, čím bola výhradne izolovaná bicyklická heterocyklická zlúčenina uvedená v **Schéme 13**. Je pritom zarážajúce, že z týchto experimentov neboli izolované žiadne produkty polymeračných reakcií, ktoré by sa pri pohľade na východiskovú zlúčeninu dali očakávať. Otázkou je, či by za predpokladu nastavenia podmienok cykloadičných reakcií bežne katalyzovaných meďnými iónami, boli tiež izolované prevažne identické zlúčeniny alebo by vo väčšej miere vznikali produkty s rôznym stupňom polymerácie.

**Schéma 13**

Posledným, tu uvedeným príkladom, kde sa významne využíva cykloadícia bez prítomnosti katalyzátora sú syntézy konjugovaných systémov, v tomto prípade príprava oxazepinového derivátu, uvedeného v **Schéme 14**, ktorý vzniká zahriatím príslušného azidu.<sup>22</sup>

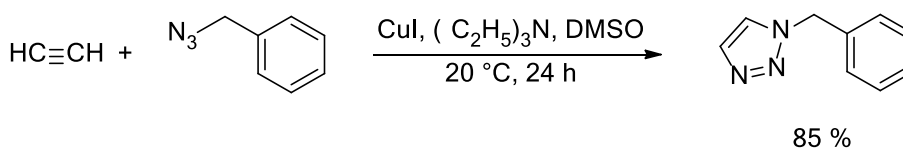
**Schéma 14**

## 2.2 Katalýza kovmi

Ďaleko hojnejšie sú reakcie tohto typu uskutočňované za prítomnosti ďalších prídavných látok. Tými obvykle bývajú rôzne meďné soli, často tiež vznikajúce priamo v reakčnej zmesi redukciou solí meďnatých, a mnohokrát tiež v kombinácii s amínmi, ktoré

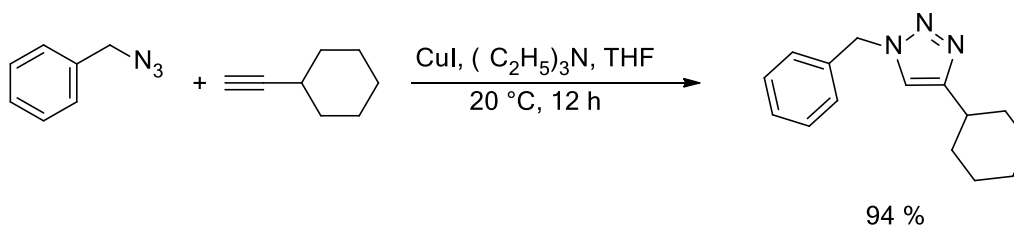
zastávají úlohu ligandu. S využitím týchto činidiel je možné reakcie uskutočňovať regioselektívne už pri laboratórnej teplote s vysokou výťažnosťou.

Medzi veľmi bežné a hojne využívané soli patrí jodid meďný, ktorého katalytickým účinkom je možné pripraviť ako jednoduché, tak i zložitejšie štruktúry.<sup>23</sup> Prezentovanou ukážkou, v **Schéme 15**, je reakcia benzylazidu s nesubstituovaným acetylénom, ktorá prebieha za laboratórnej teploty vo vysokom výťažku.<sup>24</sup>



**Schéma 15**

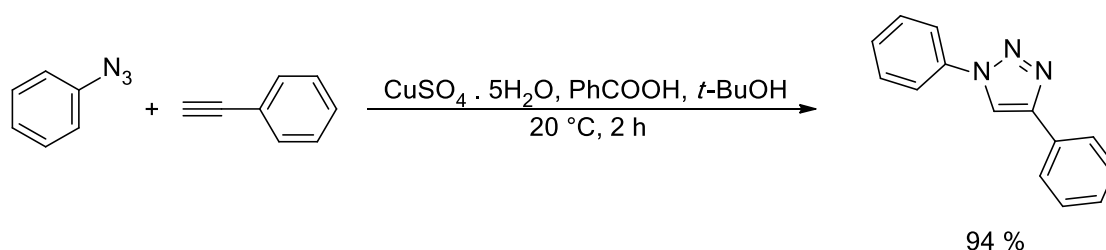
Ďalším príkladom je využitie pôsobenia kombinácie jodidu meďného a triethylamínu za laboratórnej teploty v prostredí organického rozpúšťadla, konkrétne tetrahydrofuránu, po dobu 12 hodín v reakcii uvedenej v **Schéme 16**.<sup>25</sup> Príprava identického derivátu za veľmi podobných podmienok bola popísaná aj inými autormi, kde reakcia prebiehala bez rozpúšťadla nahradením triethylamínu 1-hexadecyl-1*H*-imidazolom, ktorý taktiež plnil úlohu ligandu, pričom autori i pri skrátení reakčného času na 2 hodiny dosiahli rovnakého výťažku ako v predchádzajúcom príklade.



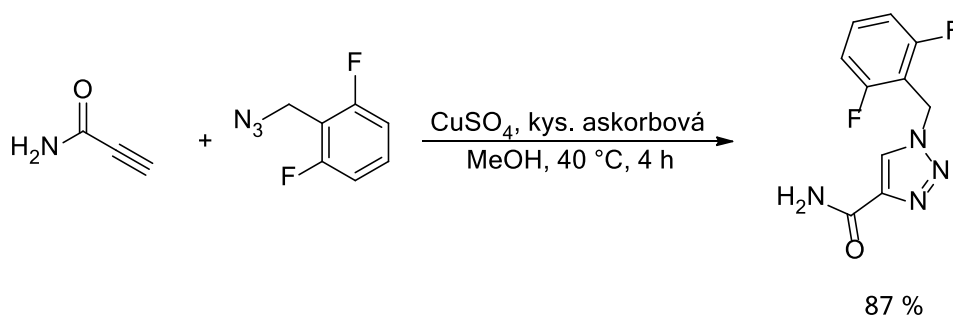
**Schéma 16**

Jedným z najpopulárnejších a najčastejšie využívaných prekurzorov pseudokatalyzátorov pri príprave rôzne modifikovaných derivátov triazolov je síran meďnatý, a to pravdepodobne z dôvodu jednoduchej dostupnosti a jeho rozpustnosti. Do reakcií býva aplikovaný v kombinácii s askorbátom sodným či kyselinou askorbovou, ktoré meďnaté soli redukujú na meďné, pričom základné podmienky vo väčšine publikovaných

prác sú prakticky zhodné, poprípade s drobnými variáciami. Po preštudovaní dostupnej literatúry je očividné, že výťažky reakcií poskytované katalýzou meďnými soľami sú veľmi vysoké a presahujú 80 %. V **Schéme 17** je popísaná príprava 1,4-difenyl-1,2,3-triazolu za prítomnosti kyseliny benzoovej, o ktorej sa autori<sup>26</sup> domnievajú, že zvyšuje efektívnosť katalýzy. Iní autori<sup>27</sup> pridávali za rovnakým účelom do reakčnej zmesi MonoPhos, kedy za reakčný čas 4 hodiny získali produkt v 88 % výťažku. Pre porovnanie, v prípade, že do reakcie nebola pridaná žiadna iná látka na podporu efektivity katalýzy, popísaný výťažok dosahoval taktiež 88 %, avšak reakčná doba sa predĺžila na 16 hodín.<sup>28</sup>

**Schéma 17**

Katalýzou meďnými kationtami generovanými *in situ* z modrej skalice účinkom kyseliny askorbovej v prostredí methanolickeho roztoku pri mierne zvýšenej teplote bol pripravovaný aj rufinamid, čo je komerčne vyrábaný antiepileptický liek, ktorý je načrtnutý v **Schéme 18**.<sup>29</sup>

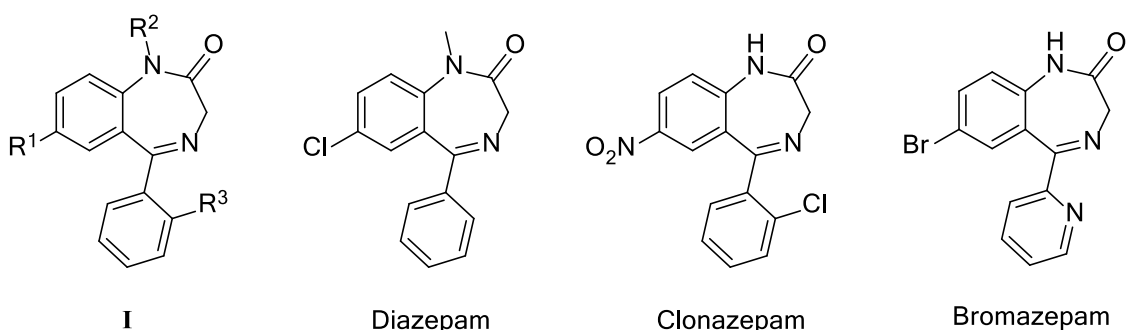
**Schéma 18**

Pri click reakciách sa používajú tiež najrôznejšie "exotické" katalyzátory, napríklad ruthénium,<sup>30, 31</sup> existujú taktiež práce, v ktorých je popísané<sup>32</sup> využitie zinku absorbovaného na aktívnom uhlí, ale predovšetkým, a jednoznačne ich využitie prevažuje, sú to zlúčeniny

medi. Obecně těžko posoudit, který katalyzátor je nejlepší, protože vždy záleží na konkrétnom prípade a je možné vhodným výberom spomínaných katalyzátorov pripraviť opačné polohové (1,5-disubstituované) izoméry derivátov 1,2,3-triazolov.

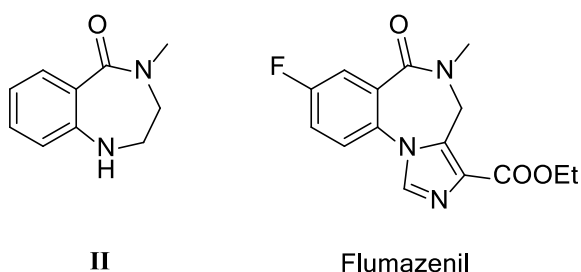
### 3 BENZODIAZEPÍNY

Zlúčeniny, ktoré obsahujú vo svojej štruktúre 1,4-benzodiazepínový vzor, predstavujú rozsiahlu skupinu veľmi intenzívne skúmaných dusíkatých heterocyklov, hlavne pre značné účinky vybraných derivátov 1,4-benzodiazepínov na centrálnu nervovú sústavu (CNS). Širokú skupinu látok spomínaného typu tvoria napríklad 1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepín-2-óny **I**, ktoré sa vyznačujú hlavne svojimi sedatívnymi a anxiolytickými účinkami. V súčasnosti je v liečebnej praxi vyše 30 liečiv na báze derivátov uvedeného typu, napríklad diazepam, bromazepam či clonazepam.



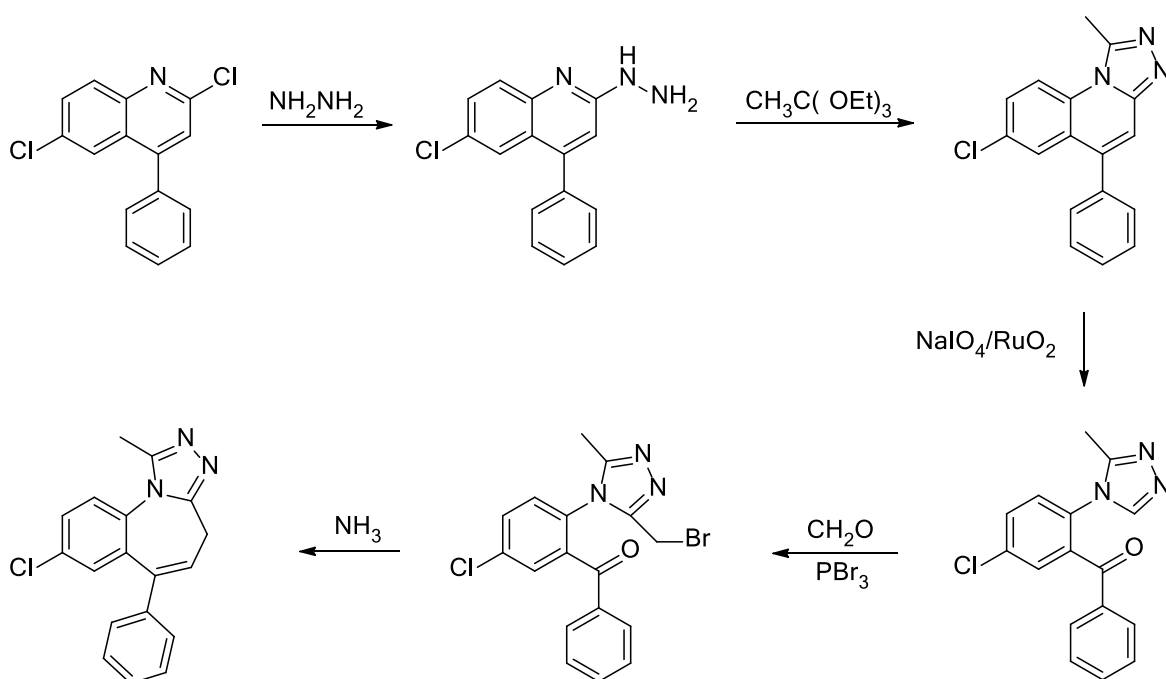
**Schéma 19.** Príklady 1,4-benzodiazepínových liečiv v dnešnej humánnej medicíne.

Naopak, existujú štrukturálne typy 1,4-benzodiazepínov, ktorých príprava a biologické účinky neboli študované v takej miere. Medzi tieto deriváty patria aj 1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1,4-benzodiazepín-5-óny **II**. Spomínaný tetrahydrobenzodiazepínový motív sa napriek tomu dá nájsť v niektorých v súčasnosti používaných liečivách, napríklad vo flumazenile, ktorý sa používa ako kompetitívny inhibítor pri intoxikácii spomínanými CNS benzodiazepínmi.



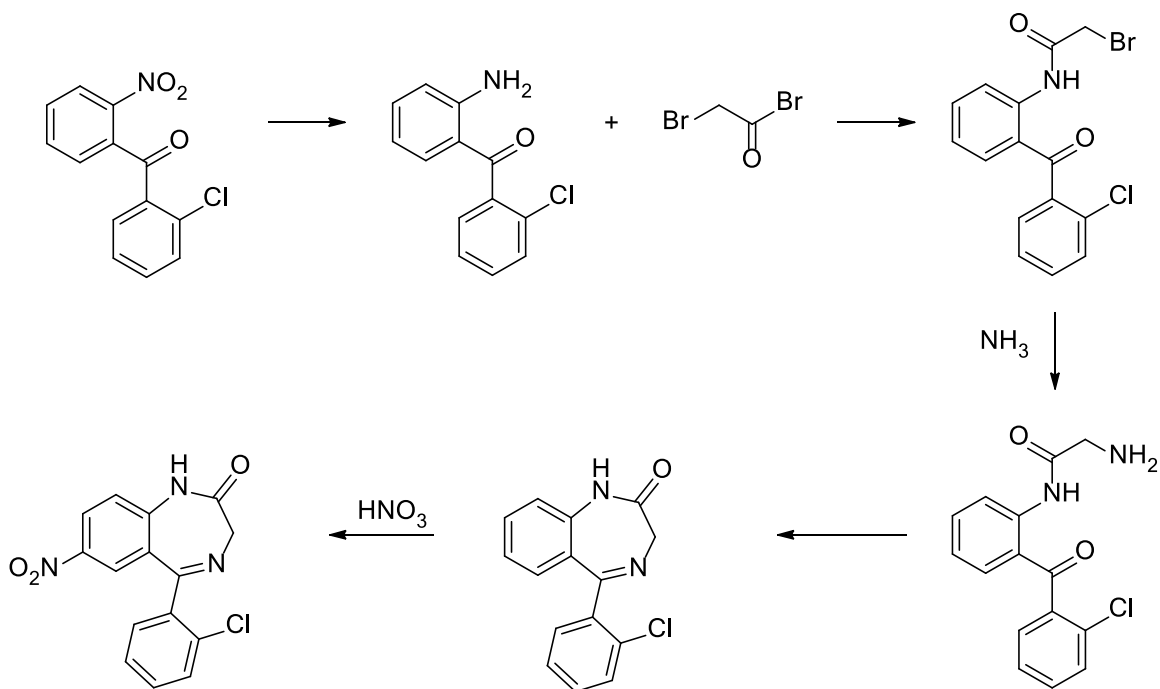
**Schéma 20.** Základný heterocyklický skelet a príklad vyskytujúceho sa derivátu v dnešných liečivách.

Jednou zo známych syntetických ciest, ktorou je možné benzodiazepíny pripravovať, je viacstupňová príprava začatá nukleofilnou substitúciou hydrazínu na 2,6-dichlóro-4-fenylchinolíne za vzniku 2-hydrazo-6-chlór-4-fenylchinolín. Ďalším varením vzniknutého produktu s *o*-acetátom bol získaný triazolochinolín ako medziprodukt, ktorý po pôsobení jodistanu sodného s oxidom ruteničitým poskytuje produkt a následne vstupuje do ďalšieho stupňa bromácie ako východisková látka. Premenený bromomethyltriazolový derivát je nakoniec s amoniakom spontánne zacyklený na komerčne známy Alprazolam.<sup>33</sup>

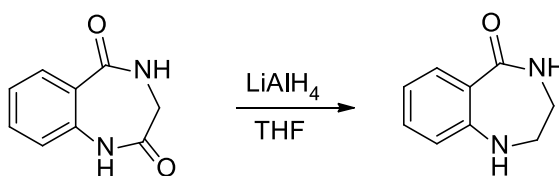


**Schéma 21.** Syntéza Alprazolamu.

Akékoľvek jednoduché 1,4-benzodiazepíny sú pripravované taktiež viacstupňovou syntézou, ako je načrtnuté v nasledujúcej **Schéme 22**. Ako východisková látka do reakcie v uvedenom príklade vstupuje 2-chlór-2-nitrobenzofenón, ktorý redukciou na príslušný aminoderivát a po reakcii s 2-bromoacetyl bromidom poskytuje bromoacetamid. Ten je po pôsobení amoniaku premenený na aminoacetamid, ktorý v prostredí pyridínu poskytuje cyklický medziprodukt a v poslednom kroku je nitráciou dusičnanom draselným v kyseline sírovej konečným produktom 5-(2-chlorofenyl)-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepín-2-ón známy pod komerčným názvom Clonazepam.<sup>33</sup>

**Schéma 22.** Syntéza Clonazepamu.

Deriváty 1,4-benzodiazepín-5-ónov nie sú všeobecne študovanou skupinou látok v takej veľkej miere ako 1,4-benzodiazepín-2-óny s už spomínanými sedatívnymi účinkami. Jedna zo syntetických príprav vedúcich k 1,2,3,4,-tetrahydro-5*H*-1,4-benzodiazepín-5-ónu spočíva v regioselektívnej redukcii karbonylovej východiskovej zlúčeniny pôsobením LiAlH<sub>4</sub> pri zvýšenej teplote v reakčnom prostredí tetrahydrofuránu ako je naznačené v **Schéme 23**.<sup>34</sup>

**Schéma 23.** Príprava 1,4-benzodiazepín-5-ónov.

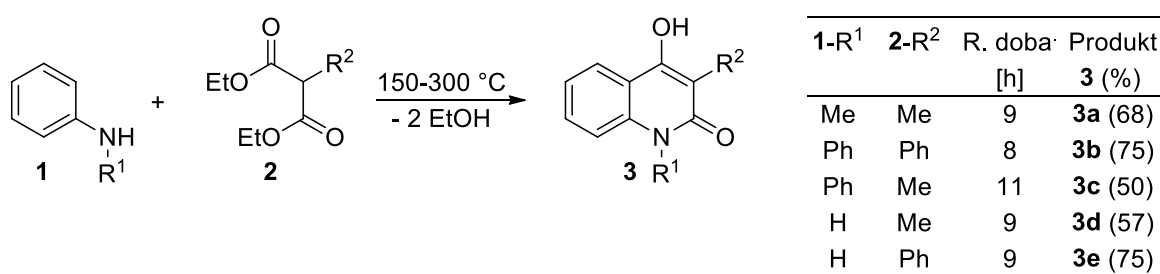


## **II. PRAKTICKÁ ČASŤ**

#### 4 VÝSLEDKY A DISKUSIA

Hlavným cieľom diplomovej práce a mojou neoblomnou snahou a úlohou bolo pokúsiť sa pripraviť, ako vyplýva z názvu práce, substituované chinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny nesúce 1,2,3-triazolové kruhy. Týmto štruktúrne veľmi zaujímavým zlúčeninám predchádza dlhá, viackroková syntéza, ktorú bolo potrebné a nevyhnutné zoptimalizovať za účelom čo najvyššieho výťažku a zároveň za rozumného využitia zvolených reakčných komponentov.

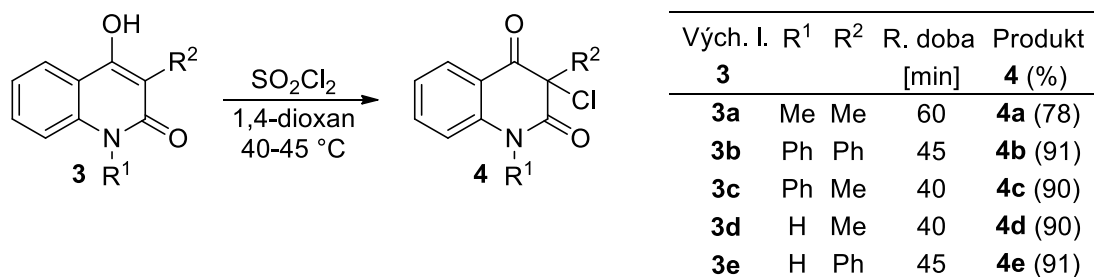
Ako je načrtnuté v **Schéme 24**, rôzne 1,3-disubstituované 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-óny **3**, ktoré boli zvolené ako primárne zlúčeniny pre nasledujúce kroky vedúce k žiadaným produktom, boli pripravené známou reakciou vychádzajúcej z termickej kondenzácie anilínov **1** s diethyl-malonátmi **2**. Rozmanitou kombináciou pre substituent v polohe 1 a 3 chinolínového skeletu boli vybrané – ako predstavitelia malej, alkylovej skupiny – metylový substituent a fenylová skupina, predstavujúca výrazne rozmernejší arylový substituent a taktiež variácie s *N*-nesubstituovanými polohami v molekule.



**Schéma 24.** Príprava a štruktúra substituovaných 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónov **3**.

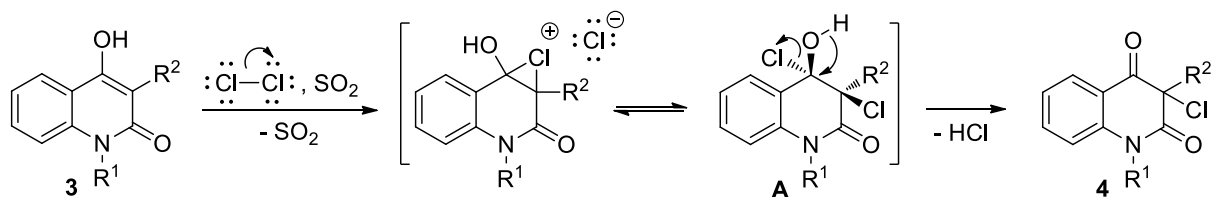
Za účelom zavedenia na chinolindiónový systém alkylylovú skupinu bolo nevyhnutné východiskové zlúčeniny transformovať na 3-halogénchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny. Medzi veľmi obľúbených kandidátov na zavádzanie atómov halogénu do molekuly patria atómy chlóru a brómu. Pretože predchádzajúce, kolegyňou uskutočnené experimenty<sup>35</sup> na analogických zlúčeninách viedli k zisteniu, že reakcie derivátov 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónov s brómom v kyseline octovej nie sú selektívne, a poskytujú vedľa očakávaného produktu 3-brómchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónu taktiež jeho 3,6-dibrómderiváty, bol ako zavádzaný halogén na skelet pôvodnej molekuly vybraný atóm chlóru, a to z toho dôvodu, že v tomto prípade táto komplikácia nenastáva.

Chlorácia zlúčenín **3a–e** bola uskutočnená podľa publikovaného postupu<sup>36</sup>, a to reakciou suspendovaného substrátu **3** v 1,4-dioxane v nadbytku sulfurylchloridu pri udržiavanej teplote zmesi v rozmedzí 40–45 °C.



**Schéma 25.** Chlorácia derivátov 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónu **3**.

Sulfurylchlorid je činidlo, u ktorého môžeme očakávať hneď niekoľko rôznych reakčných mechanizmov, pričom takmer vždy vznikajú zmesi produktov. V uvedenej situácii usudzujeme, že uskutočňovaná reakcia za daných podmienok prebieha za štiepenia molekuly sulfurylchloridu na SO<sub>2</sub> a Cl<sub>2</sub>. V prvom kroku reakcie dochádza k adícii vzniknutej molekuly Cl<sub>2</sub> na násobnú väzbu medzi C-3 a C-4 chinolínového skeletu za tvorby nestabilného intermediátu **A**, ktorý sa stabilizuje elimináciou molekuly HCl a vznikajú tak 3-substituované 3-chlórchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny **4**.

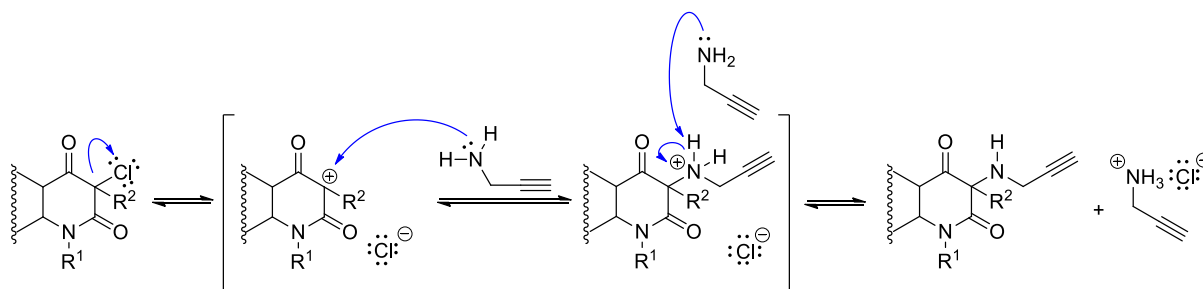


**Obrázok 1.** Navrhnutý mechanizmus chlorácie 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónov **3a–e**.

Takto pripravené chlórderiváty **4** boli ďalej transformované na odpovedajúce deriváty nesúce propargylamínový substituent v polohe 3. Po prieskume dostupnej literatúry bolo zistené, že existuje mnoho rôznych reakčných variant, ktoré boli použité pre reakcie primárnych amínov s halogénderivátmi. Medzi ktorými bola aj práca publikovaná<sup>36</sup> prof. Kláskom a jeho kolegami v roku 2002, kde okrem iného boli študované syntézy rôzne

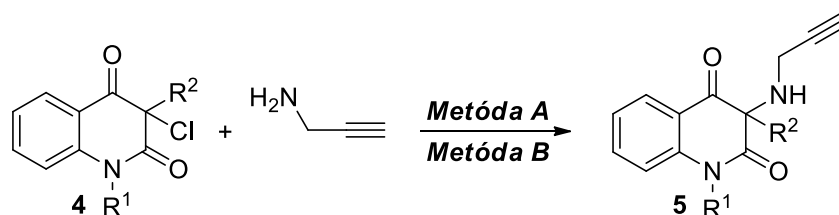
substituovaných 3-alkyl/arylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov. Aplikáciou analogických podmienok, to jest reakcia 3-chlórchinolín-2,4-diónov **4a–f** s trojnásobným prebytkom propargylamínu v DMF za laboratórnej teploty (*Metóda A*, *Schéma 26*, *Tabuľka 1*), boli pomerne hladko v krátkom čase získané vo vysokých výťažkoch príslušné 3-propargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny **5a–f**, ktoré boli z iba odparenej reakčnej zmesi izolované kryštalizáciou z ethyl-acetátu (EtOAc) vo výbornej čistote.

Avšak veľmi vysoká cena komerčne dostupného propargylamínu (Sigma-Aldrich, 5197 Kč za 25 g) nás evokovala k pokusom o zníženie množstva používaného amínu. Ak sa zamyslíme nad predpokladaným mechanizmom spomínanej reakcie uvedenej na **Obrázku 2**, je nevyhnutné, aby bola v reakčnej zmesi prítomná báza na „vychytávanie“ reakciou uvoľňovaného chlorovodíku.



**Obrázok 2.** Predpokladaný mechanizmus  $S_N1$  3-chlórderivátov **4a–f** propargylamínom.

Preto bolo vyskúšaných tiež niekoľko reakcií 3-chlórderivátov **4a–c** iba s jeden a pol molárnym množstvom propargylamínu a potaše v DMF pri laboratórnej teplote (*Metóda B*, *Schéma 26*, *Tabuľka 1*). Tieto experimenty síce viedli k žiadaným produktom, avšak za cenu dlhšej reakčnej doby, nižšej výťažnosti a vzniku rady vedľajších látok nutných separovať od žiadaných produktov **5a–c** stĺpcovou chromatografiou. Preto boli pre prípravu väčšieho množstva zásobných látok **5a–f** aplikované podmienky označené ako *Metóda A*.



**Metóda A:** 2 mmol **4**, 6 mmol propargylamínu, 5 ml DMF, lab. tep.

**Metóda B:** 2 mmol **4**, 3 mmol propargylamínu, 3 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 ml DMF, lab. tep.

**Schéma 26.** Aminolýza 3-chlórchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov **4a–f**.

**Tabuľka 1.** Kľúč k uskutočneným reakciám *Metódou A* i *Metódou B*.

Vých. l. <b>4</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>Metóda A</i>			<i>Metóda B</i>		
			R. doba [h]	Produkt <b>5</b> (%)		R. doba [h]	Produkt <b>5</b> (%)	
				Chrom. čistej l.	Kryštal.		Chrom. čistej l.	Kryštal.
<b>4a</b>	Me	Me	1 ½	86	–	4 ½	75	–
<b>4b</b>	Ph	Ph	3	92	85	7	48	43
<b>4c</b>	Ph	Me	1 ½	84	80	5	89	83
<b>4d</b>	H	Me	1 ½	87	82	–	–	–
<b>4e</b>	H	Ph	3 ½	90	83	–	–	–
<b>4f</b>	Me	Ph	11 <sup>a</sup>	88	84	–	–	–

<sup>a</sup> Reakčná doba nebola optimalizovaná.

Aby bolo možné pripraviť deriváty 3-(bis((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)chinolín-2,4-diónov, a naplniť tak idealistické zadanie diplomovej práce, bolo nutné získané, prečistené zlúčeniny **5a–f** previesť na 3-(dipropargylamino)chinolín-2,4-dióny. I keď táto úloha na prvý pohľad vypadá triviálne, skutočnosť bola však opačná. Prvá myšlienka bola realizovať klasickú nukleofilnú substitúciu (S<sub>N</sub>2) propargylbromidu sekundárnym amínom **5**. Nakoľko nukleofily so záporným nábojom sú obvykle reaktívnejšie než nukleofily neutrálne, uskutočňujú sa tieto reakcie najčastejšie v bázičkom prostredí.

Ako modelový substrát pre všetky následné experimenty smerované k zavedeniu druhého propargylového substituenta do molekuly bol zvolený 1,3-difenyl-3-propargylaminochinolín

-2,4(1*H*,3*H*)-dión (**5b**), a to z dôvodu jeho relatívne jednoduchej prípravy vedúcej k čistým produktom s najvyšším výťažkom.

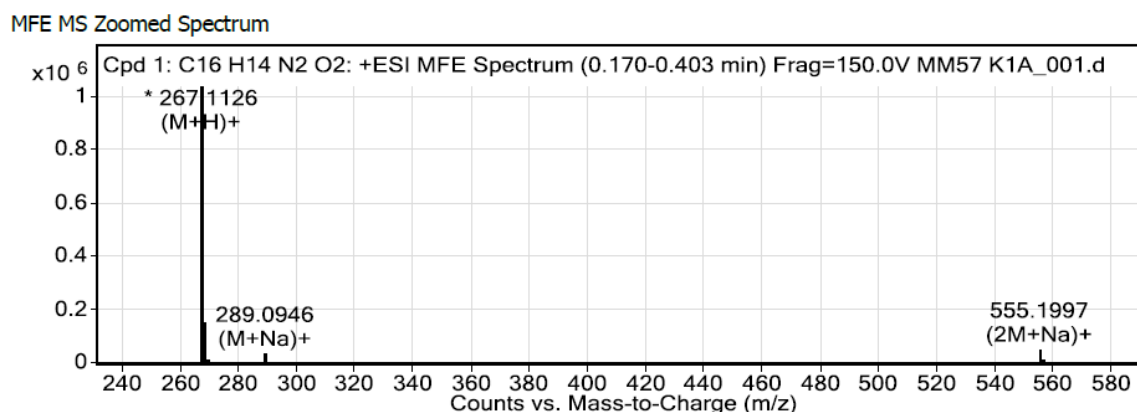
Avšak z hľadiska identifikácie získaných preparátov pomocou NMR nie je, z dôvodu veľkého množstva aromatických atómov uhlíku a protónov z fenylových substituentov vyskytujúcich sa v pomerne úzkej oblasti 115–145 ppm ( $^{13}\text{C}$ ) a 7,0–7,9 ppm ( $^1\text{H}$ ), najvhodnejším zástupcom. Súčasne sa v týchto oblastiach taktiež objavujú signály atómov C-5, C-6, C-7, C-8 a na nich pútaných atómov vodíka, čo veľmi často vedie k tvorbe prekrytých signálov a konkrétna asignácia všetkých atómov, z ktorých sa molekula skladá, býva obtiažna. Taktiež, už v spomínanej oblasti  $^{13}\text{C}$  NMR spektra, má **5b** niektoré signály atómov uhlíku veľmi podobné hodnoty ppm, a nebola teda reálna možnosť ich exaktne identifikovať. Boli teda vo výpise spektier označené obomi možnými variantmi (napr. C-A2 a C-A6 alebo C-A3 a C-A5).

Bolo rozhodnuté, že ako báza, ako jedna z veľmi obľúbených, pre svoje vlastnosti a jednoduchosť odstránenia z reakčných zmesí, anorganických zlúčenín zásaditého charakteru, bude primárne použitá potaš. Po veľmi dlhom miešaní, 107 hodín, reakčná suspenzia zložená zo zmesi zlúčeniny **5b**, nadbytku propargylbromidu a potaše v DMF, pri laboratórnej teplote zostala stále absolútne nezmenená. Preto bola pokusne celá reakčná zmes 80 h zahrievaná na olejovom kúpeli, ktorého teplota bola udržiavaná v rozmedzí 65–70 °C, čím bola východisková látka síce spotrebovaná, ale bola získaná veľmi zložitá zmes (8 látok s podobným  $R_f$ ), z ktorej sa ani opakovanou stĺpcovou chromatografiou nepodarilo izolovať žiadne chemické individuum.

Tým istým reakčným podmienkam boli tiež vystavené deriváty chinolín-2,4-diónov **5d,e**, ktoré sú štruktúrne analógy vyššie diskutovanej látky **5b** líšiacej sa substitúciou heterocyklického atómu dusíku chinolínového kruhu. Zlúčeniny **5d,e** reagovali s propargylbromidom a potašou v DMF už za laboratórnej teploty a v oboch prípadoch po piatich hodinách bola všetka východisková látka prakticky premenená na jeden produkt. Z experimentov uskutočnených v rámci diplomovej práce Terezy Dostálovej, ktoré sa zaoberajú mimo iného tiež reakciami 3,3-disubstituovaných chinolín-2,4-diónov s propargylbromidom vedúce k *N*-propargylovaným derivátom, sa dala táto reaktivita očakávať.

Z výsledkov, do tohto okamžiku iba z jedného hmotnostnou spektrometriou s vysokým rozlíšením (HRMS) zmeranej vzorky, kde bola východiskovou látkou zlúčenina **5d**, bolo

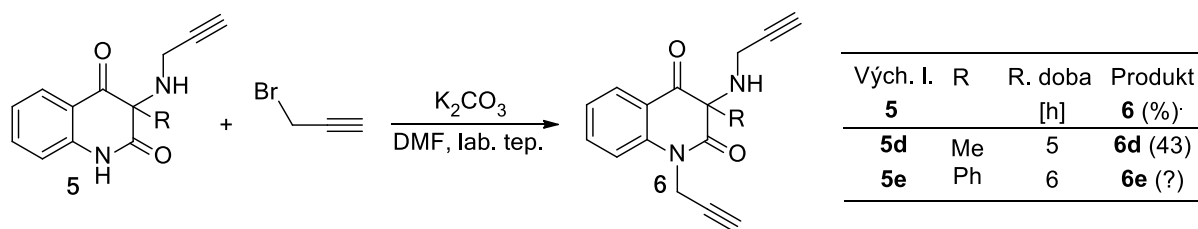
zrejme, ako je možné vidieť na **Obrázku 3**, že pôvodná molekula **5d** bola obohatená jedným prop-2-yn-1-ylovým substituentom.



**Obrázok 3.** HRMS zlúčeniny **6d**.

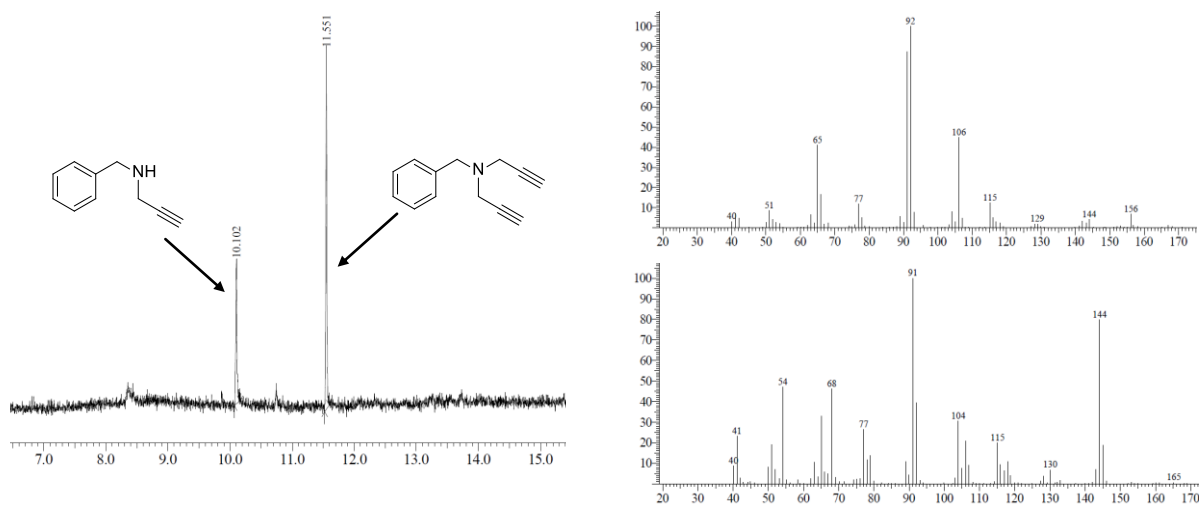
U meranej vzorky bol v HRMS spektrách základný „peak“ o hodnote  $m/z$  267,1126 odpovedajúci  $[M + H]^+$ . Nachádzajú sa tu taktiež viditeľné signály o hodnote  $m/z$  289,0946 pripadajúce  $[M + Na]^+$  a  $m/z$  555,1997  $[2 \cdot M + Na]^+$ .

Na základe vyššie komentovaných experimentov *N*-substituovaných analógov a ich neochote v prítomnosti potaše reagovať pri laboratórnej teplote s propargylbromidom bolo usúdené, že propargylová skupina bola do molekúl zlúčenín **5d,e** zavedená na atóm dusíku do polohy 1 chinolíndiónového kruhu a nie na amínový atóm dusíku sekundárne viazaný na skelet chinolín-2,4-diónu v polohe 3, ako je vyobrazené na **Schéme 27**. Samozrejme je nutné tieto predpoklady potvrdiť výsledkami poskytujúce nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR), ktoré bohužiaľ doposiaľ nemáme k dispozícii.



**Schéma 27.** Reakcie *N*-nesubstituovaných chinolín-2,4-diónov **5d,e** s propargylbromidom.

Vyššie diskutovaná neochota 3-aminoderivátu chinolíndiónu **5b** sa zúčastňovať nukleofilnej substitúcie propargylbromidom bola zarážajúca, a preto bola tiež vyskúšaná jej analógia, ktorá spočívala v príprave dipropargylamínu v reakčnej zmesi, ku ktorej bol pridaný 3-chlorchinolíndión **4b,c,e**. Napriek tomu je samozrejme značný problém regulácia počtu substitučných reakcií, ktorým primárne alifatické amíny, obzvlášť tak primárne amíny allylového typu, primárnymi alkylhalogenidmi ľahko podliehajú. Nastala teda otázka, aké zvolit' vzájomné pomery propargylamínu, propargylbromidu a potaše. Nechali sme sa inšpirovať jednou podobnou reakciou, monitorovanou pomocou plynovej chromatografie s hmotnostnou detekciou (GC-MS), ktorú testovala moja mladšia kolegyňa z laboratória. Tá ponechala v prostredí DMF reagovať 3 mmol benzylamínu s 20% prebytkom propargylbromidu v prítomnosti 4 mmol potaše. Z výsledkov GC-MS bolo zistené, ako je možné vidieť na **Obrázku 4**, že sa v reakčnej zmesi po 1 hodine vyskytujú iba benzyl(propargyl)amín a benzyl(dipropargyl)amín vo vzájomnom pomere 34,1 : 65,9 a všetok benzylamín bol spotrebovaný.

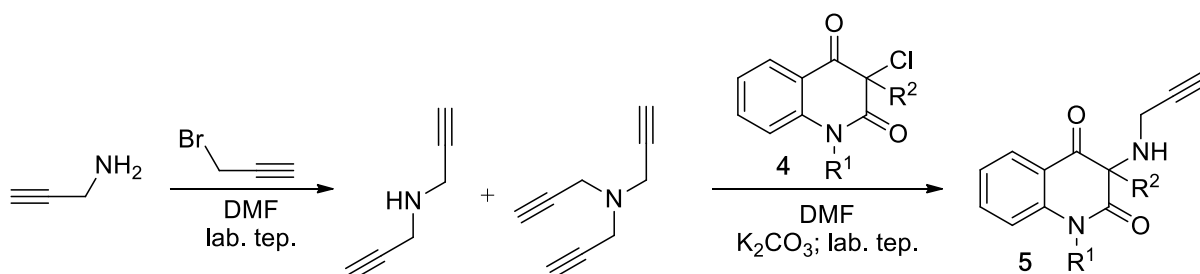


**Obrázok 4.** Chromatogram reakčnej zmesi benzylamínu, propargylbromidu a  $K_2CO_3$ .

Na základe týchto experimentov boli navrhnuté tri rôzne vzájomné pomery propargylamínu, propargylbromidu a potaše, ktoré sú uvedené v **Tabuľke 2**. Bohužiaľ, v dobe uskutočňovania týchto experimentov bol GC-MS mimo prevádzky a nebolo teda možné priebeh reakcie akokoľvek monitorovať, preto bol po hodine príslušný chlór derivát **4b,c,e** dávkaný ako vopred pripravený roztok v dimethylformamide (DMF) do reakčnej zmesi. V uskutočnených pokusoch bola podľa chromatografie na tenkej vrstve (TLC) všetka



východisková látka behom 1–5 hodín premenená iba na jeden produkt, ktorý bol, ako je možné vypožorovať v **Schéme 28**, po purifikácii identifikovaný ako 3-(propargylamino)chinolín-2,4-dión **5b,c,e**. Túto skutočnosť doposiaľ nedokážeme objasniť, ale všetky experimentálne dáta ju potvrdzujú.



**Schéma 28.** Reakcie zmesi propargylamínu, propargylbromidu,  $K_2CO_3$  a **4b,c,e**.

**Tabuľka 2.** Reakčné podmienky prípravy 3-(propargylamino)chinolín-2,4-diónov **5b,c,e**.

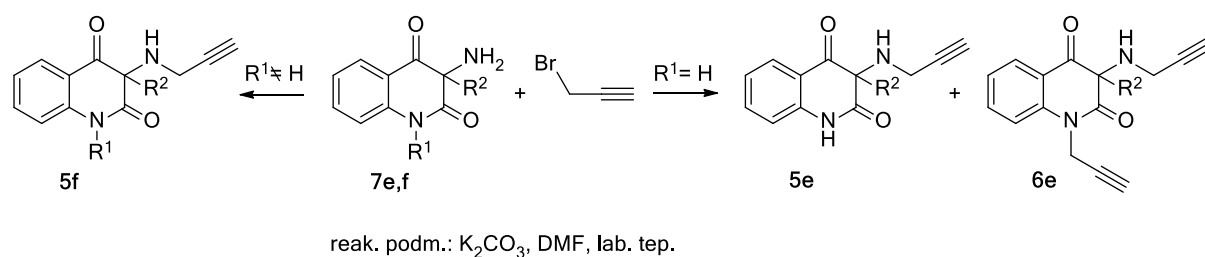
Vých. l. <b>2</b>	$R^1$	$R^2$	Množstvá vých. látok [mol]				R. doba [h]
			P-NH <sub>2</sub> <sup>a</sup>	P-Br <sup>b</sup>	<b>2</b>	$K_2CO_3$	
			9	12	1	9	5
<b>b</b>	Ph	Ph	9	12	2	9	1
			9	12	3	9	1
			18	24	6	18	1,5
			8	10	2	15	5
<b>c</b>	Ph	Me	4	6	2	10,5	5
			9	12	3	9	1
			9	12	3	9	2
<b>e</b>	H	Ph	9	12	3	9	2

<sup>a</sup> P-NH<sub>2</sub> – propargylamín

<sup>b</sup> P-Br – propargylbromid

Pri hľadaní vhodných východiskových látok, z ktorých by teoreticky bolo možné získať natoľko vytúžené 3-(*N,N*-dipropargylamino)chinolídióny, sa naskytovala zrejme posledná možnosť, ktorá nebola ešte vyskúšaná. Tou bola reakcia 3-amínchinolín-2,4-diónu s propargylbromidom v prítomnosti báze. Konkrétne boli behom 24 h podľa známeho postupu<sup>36</sup> z odpovedajúcich chlórderivátov a účinkom salmiaku v DMF pri laboratórnej teplote pripravené 3-amino-3-fenylchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dión (**7e**) a 3-amino-3-fenyl-1-methylchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dión (**7f**) s dobrými výťažkami. Získané, kryštalizáciou prečistené produkty **7e,f** boli ponechané pri laboratórnej teplote reagovať s dvojnásobným prebytkom oproti nevyhnutne nutnému množstvu pre súčasné zavedenie dvoch

propargylových zvyškov do molekuly (**Schéma 29**). V prípade zlúčeniny **7f** bol z reakčnej zmesi izolovaný iba jeden produkt, ktorý podľa bodu tavenia, TLC a IČ odpovedá vyššie charakterizovanej zlúčenine **5f**. U derivátu **7e**, kde bol nesubstituovaný atóm dusíka, ktorý je súčasťou chinolíndiónového skeletu, boli z reakčnej zmesi s využitím stĺpcovej chromatografie získané produkty dva. Jeden z nich mal opäť IČ spektrum a  $R_f$  pri TLC analýze identické látke **5e** a u druhého bola nájdená zhoda s látkou **6e**.



**Schéma 29.** Reakcie 3-amínochinolíndiónov **7e,f** s propargylbromidom v prítomnosti  $K_2CO_3$ .

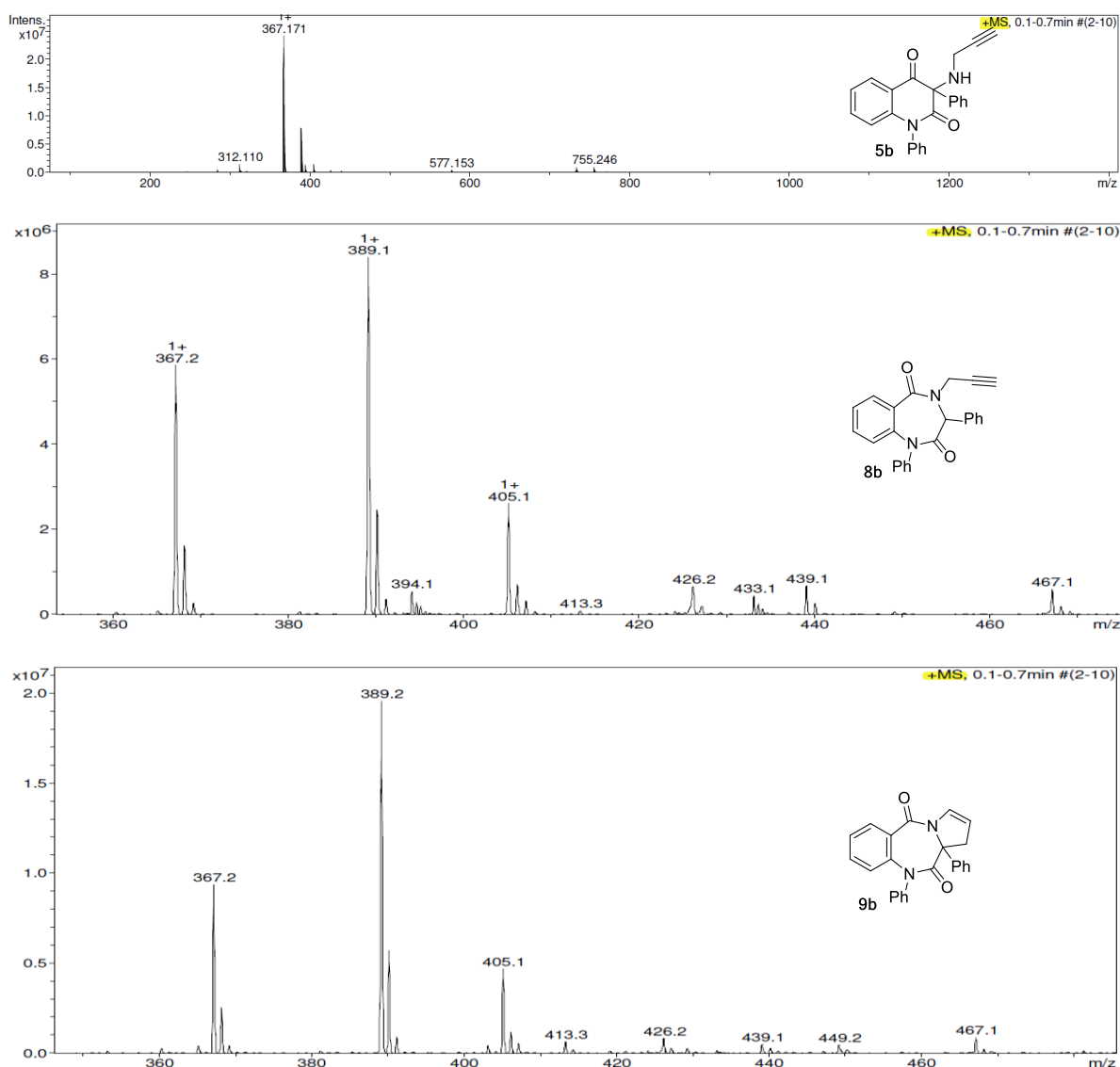
Tieto výsledky sú v súlade s experimentmi uvedenými v **Schéme 29**. Tým je myslené, že ak je v polohe 3 chinolíndiónového kruhu propargylamínová skupina a heterocyklický atóm dusíku v polohe 1 je obsadený ľubovoľným substituentom, žiadna reakcia s propargylbromidom za prítomnosti potaše ako báze sa nekoná. Avšak, ak je v polohe 1 na atóme dusíka prítomný atóm vodíka, dochádza iba k jeho substitúcii a sekundárny amín v polohe 3 zostáva nezmenený.

Z týchto súvislostí jasne vyplývala skutočnosť, že pokiaľ chceme látky **5a–c,f** donútiť akejkoľvek reakcie s propargylbromidom, je nutné použiť výrazne silnejšiu bázu, než je potaš. Vybrané boli hydrid sodný, ako zástupca silnej anorganickej báze, a 1,1,3,3-tetramethylguanidín (TMG), ako predstaviteľ pomerne silnej organickej báze.

V experimentoch uskutočnených dlhodobým ohrevom 25–57 hodín, reakčnej zmesi zloženej z 3-propargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov **5b,d**, 3-brompropynu a 3 ekvivalentov TMG v dimethylformamide bola východisková látka premenená prakticky výhradne na jeden produkt, ktorý mal vyššiu hodnotu  $R_f$  ako látka do reakcie vstupujúca.

Oproti tomu v postupoch, kde ako báza vystupoval hydrid sodný, reakcia prebiehala značne búrlivejšie a vo veľmi krátkom čase poskytovala taktiež prevažne jeden produkt, avšak mal hodnotu  $R_f$  oproti pôvodnému 3-propargylaminovému derivátu **5b,e** nižší.

Z uvedených experimentov boli izolované z reakčnej zmesi stĺpcovou chromatografiou iba 3 produkty **8b**, **d** a **9b**, ktoré boli následne po kryštalizácii charakterizované hmotnostnou spektrometriou s elektrosprejovou ionizáciou (ESI-MS). Vo všetkých komentároch k uvedeným spektrám sú zrovnávané 2 produkty izolované z reakcií vychádzajúcich zo zlúčeniny **5b**. Z ich ESI-MS spektier sa ukázalo, že jednotlivé produkty majú vzájomne zhodné hodnoty  $m/z$ , ktoré sú súčasne identické s hodnotami  $m/z$  východiskového substrátu, ako je možné vidieť na **Obrázku 5**.



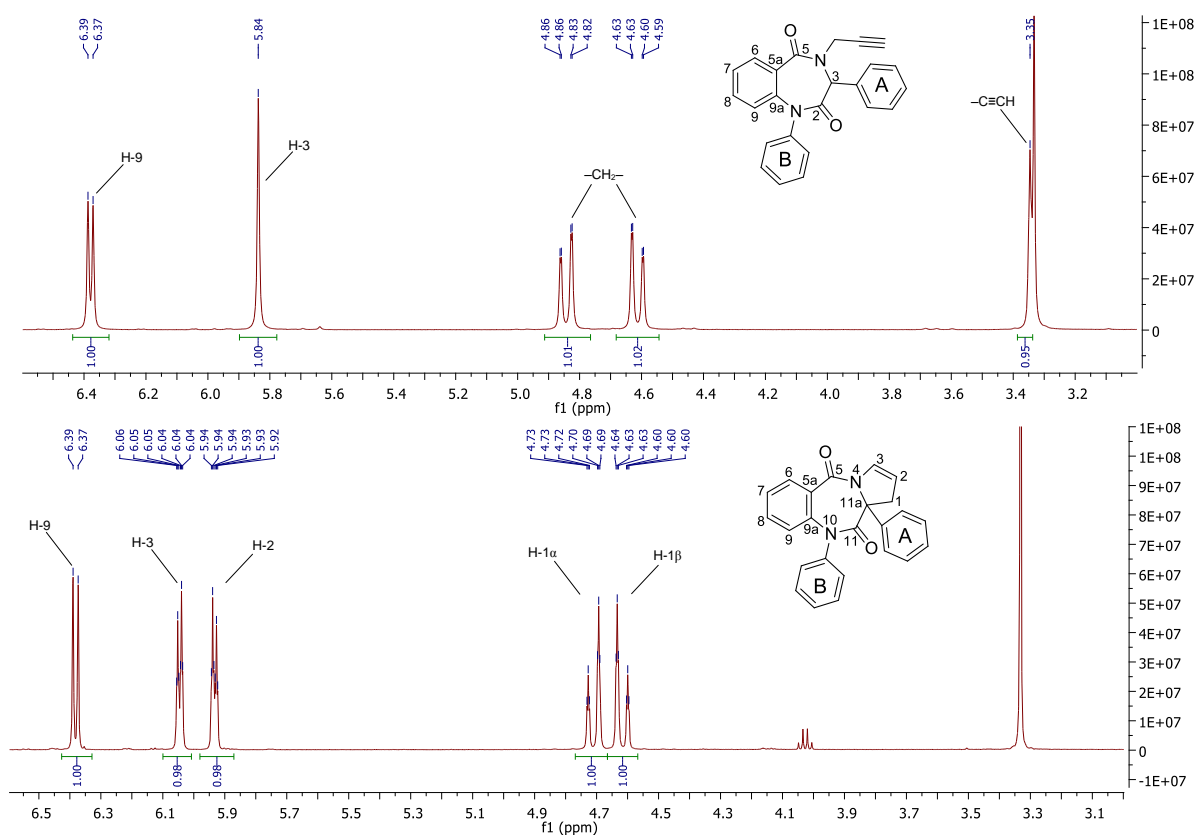
**Obrázok 5.** ESI-MS spektrá látky **5b** a produktov z jej reakcie s TMG a NaH.

Vo všetkých ESI-MS spektrách sú viditeľné 3 signály, z ktorých jeden, s hodnotou 367,2  $m/z$ , prezentuje protónovanú molekulu, peaky s hodnotami  $m/z$  389,2 a 405,1 odpovedajú sodným a draselným aduktom meranej molekuly. Tieto výsledky boli absolútne v súlade s informáciami poskytnutými vysoko-rozlišujúcou hmotnostnou spektrometriou (TOF).

Z těchto faktů a z výsledků poskytnutých chromatografiou na tenké vrstvě byl učiněn závěr, že připravené látky sú s veľkou pravdepodobnosťou izoméry.

Nukleární magnetická rezonancia, po nameraní všetkých potrebných dvojdimenzionálnych spektrier (COSY, HSQC, HMBC) a po ich absolútnej interpretácii a konkrétnom priradení jednotlivých signálov atómov uhlíka a im patriacim atómom vodíku, vniesla do celého problému svetlo.

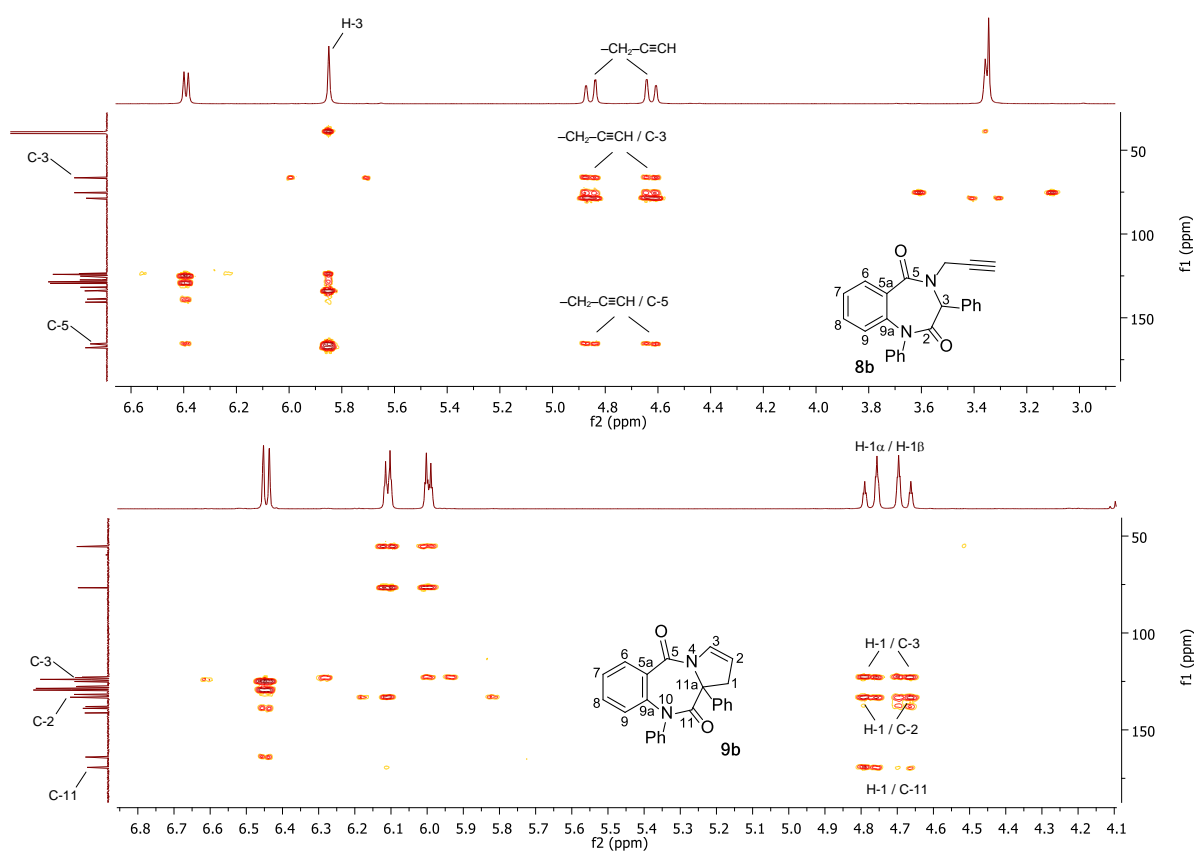
Ak porovnáme  $^1\text{H}$  NMR spektrá oboch izomérov, zlúčenín označených ako **8b** a **9b**, je možné si prakticky ihneď na **Obrázku 6** všimnúť, že v oblastiach 6,9–7,6 ppm, kde sa vyskytujú aromatické protóny, nenastala žiadna výrazná zmena, avšak v časti spektra od 3,2 ppm do 6,5 ppm sa prejavili odlišnosti zásadné. V  $^1\text{H}$  NMR spektre zlúčeniny **9b** chýba čiastočne so signálom vody prekrytý triplet so stredom pri 3,35 ppm prezentujúci terminálny atóm vodíka. Súčasne v spektre tej istej zlúčeniny sa vytratil ostrý singlet, ktorý bol v látke **8b** priradený atómu vodíku H-3. Avšak v  $^1\text{H}$  NMR spektre zlúčeniny **9b** sa naopak objavili dva dobre rozlíšené dublety tripletov s hodnotami 5,93 ppm a 6,05 ppm, ktoré boli identifikované ako H-2 a H-3.



Obrázok 6. Výrez  $^1\text{H}$  NMR spektrier zlúčenín **8b** a **9b**.

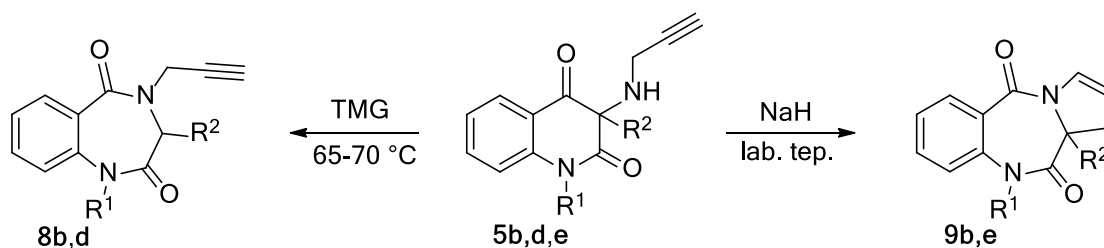
Keby sme mali analogicky porovnať  $^{13}\text{C}$  NMR spektrá komentovaných látok, tak by stáli za zmienku len atómy uhlíka propargylovej skupiny ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$  a  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ ) zlúčeniny **8b** a atómy uhlíka C-2, C-3 pochádzajúce z novo vytvoreného päťčlenného cyklu zlúčeniny **9b**. Atómy uhlíka C-2 i C-3 zaznamenali výrazný posun v škále ppm smerom k vyšším hodnotám, a to C-2, oproti  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ , z 78,67 ppm na 113,18 ppm a C-3, oproti  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ , z 38,91 ppm na 122,83 ppm.

U oboch produktov **8b** a **9b** sa líši poloha geminálnych atómov vodíka, ktoré sú u **8b** pútané svojim uhlíkovým atómom k atómu dusíka N-4 benzodiazepínového kruhu. Tieto atómy vodíkov v HMBC spektrách, ktorých výrezy je možné vidieť na **Obrázku 7**, mimo ostatné atómy uhlíka propargylovej skupiny korelujú s C-3 a C-5. Oproti tomu v zlúčenine **9b** obidva atómy vodíka lokalizované na jednom atóme uhlíka, okrem C-2 a C-3, korelujú iba s C-11. Tieto skutočnosti a chýbajúci cross peak znázorňujúci interakciu H-1 s C-5 (4-väzbová) jasne podporujú navrhnutú štruktúru pyrazolobenzodiazepínového derivátu a taktiež polohu dvojnej väzby v päťčlennom kruhu.



Obrázok 7. Výrez HMBC NMR spektier zlúčenín **8b** a **9b**.

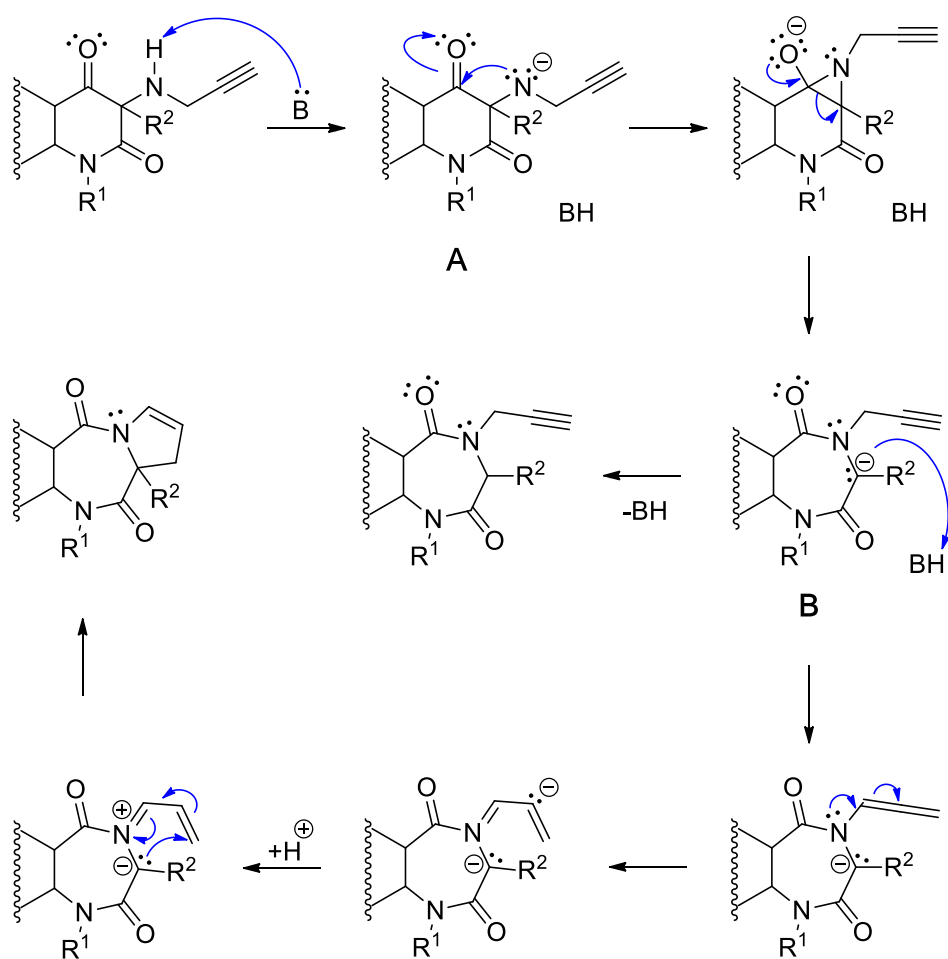
Na základe kombinácie hmotnostnej spektrometrie a 1D a 2D NMR spektier bolo preukázané, že propargylbromid, ktorý bol súčasťou reakčnej zmesi tvorenej látkou **5b**, tetramethylguanidínom alebo hydridom sodným v DMF, sa reakcie nezúčastňuje. Vo svojej podstate sa do reakcie zapojuje iba daná báza, ktorá intramolekulárnou reakciou transformuje východiskové propargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny **5** na deriváty 4-propargyl-1,4-benzodiazepínu **8** alebo tzv. tandemovou reakciou na pyrrolzobenzodiazepíny **9**.



**Schéma 30.** Intramolekulárne reakcie **5** účinkom TMG a NaH.

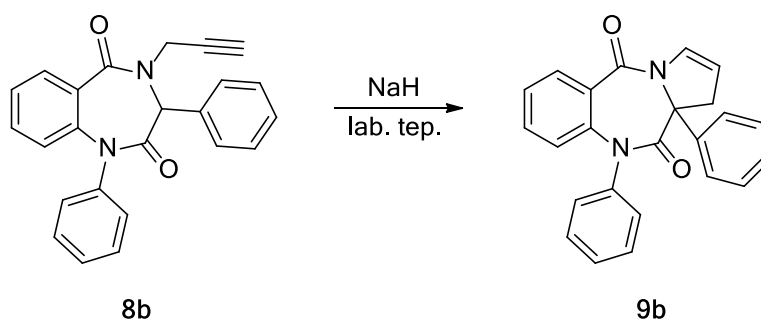
Zo záverov učených z výsledkov NMR, bol navrhnutý mechanizmus vzniku oboch neočakávaných produktov. Ak prezrieme dôkladne **Schému 31**, môžeme vidieť, že tvorba oboch produktov je pravdepodobne účinkom báze (B) zahájená odtrhnutím protónu zo sekundárnej aminoskupiny a vzniká tak záporne nabitý intermediát **A**, ktorý sa prednostne stabilizuje začlenením atómu dusíka do heterocyklického kruhu chinolín-2,4-diónu, čím vzniká prechodne expandovaná molekula so záporným nábojom lokalizovaným na C-3. Tento karbanión **B** sa javí ako silnejšia báza než tetramethylguanidín a z jeho asociátu s predtým odtrhnutým protónom si ho berie naspäť za vzniku neutrálneho derivátu benzodiazepínu **8b**.

V prípadoch, kde bola aplikovaná výrazne silnejšia báza, hydrid sodný, karbanión **B** podlieha následne tandemovému intramolekulárnemu prešmyku, do ktorého sa zapojuje, ako je viditeľné zo **Schémy 31**, allenový systém vznikajúci z propargylovej skupiny, za tvorby nového päťčlenného cyklu.



**Schéma 31.** Navrhovaný mechanizmus vzniku pyrazolobenzodiazepínov.

Navrhnutý mechanizmus vzniku pyrazolobenzodiazepínov je nielen v súlade s publikovanou literatúrou,<sup>37,38</sup> zaoberajúcou sa problematikou *N*-propargylovaných derivátov a ich následnou cyklizáciou, ale aj záverečne uskutočneným experimentom, z ktorého bola taktiež reakciou 4-propargyl-1,4-benzodiazepínu **8b** s hydridom sodným pri laboratórnej teplote po 1 hodine, izolovaná, podľa <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR, zlúčenina **9b**.



**Schéma 32.** Vznik zlúčeniny **9b** účinkom NaH.

## 5 CHARAKTERISTIKA PRÍSTROJOVÉHO VYBAVENIA A INŠTRUMENTÁLNYCH METÓD

Reagenty a rozpúšťadlá boli zakúpené z komerčných zdrojov (Fluka, Sigma Aldrich). Priebeh reakcií bol monitorovaný pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC), pre ktorú boli použité komerčné hliníkové fólie s nanosenou vrstvou silikagélu (Alugram® SIL G/UV254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčným indikátorom pre UV 254 nm. Pre stĺpcovú chromatografiu bol použitý silikagél Fluka Silica gel 60, 220–440 mesh. Teploty tavenia boli merané na Koflerovom bloku a nie sú korigované. Infračervené spektrá boli merané na spektrometroch Perkin–Elmer 421 a 1310 a Mattson 3000 technikou KBr tabliet. NMR spektrá boli merané pri frekvenciách 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), pri použití tetramethylsilanu ako vnútorného štandardu a pri teplote 302 K na spektrometri Bruker Avance III 500 MHz. Chemické posuny sú uvedené v stupnici  $\delta$  ppm. Interakčné konštanty ( $J$ ) sú uvedené v Hz. Multiplicity sú označené nasledovne: s (singlet), d (doublet), dd (doublet dubletu), ddd (doublet dubletu dubletov), dt (doublet tripletu), t (triplet), m (multiplet), br (rozšírený). Objasňovanie štruktúry a priradenie protónových a uhlíkových signálov bolo uskutočnené pomocou 2D NMR spektrálnych analýz ( $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  gs-COSY,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  gs-HSQC a gs-HMBC). Číslovanie pozícií v zlúčeninách použité pre priradenie NMR signálov je nasledujúce: chinolínový skelet, jednoduché čísla (pr. 1, 2, ...); fenylový substituent v polohe 3 chinolínového skeletu, čísla s písmenom A (pr. A2, A3, ...); fenylový substituent v polohe 1 chinolínového skeletu, čísla s písmenom B (pr. B2, B3, ...), vodíky na methylénovom linkeri, či v polohe 1 pyrrazolobenzodiazepínu označené gréckymi písmenami ( $1\alpha$ ,  $1\beta$ ). Hmotnostné spektrá a hmotnostné spektrá s vysokým rozlíšením boli merané na prístrojoch VG-Analytical AutospecQ a Q-TOF Premier. Dáta sú uvedené ako  $m/z$  (relatívna intenzita). Elementárne analýzy (C, H, N) boli uskutočnené na prístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.).



## 6 DETAILNÝ POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPOV A ŠTRUKTÚRNE CHARAKTERISTIKY PRIPRAVENÝCH ZLÚČENÍN

### 6.1 Syntéza 4-hydroxychinolín-2(1H)-ónov 3.

Zmes anilínov **1** (100 mmol) s diethyl-fenylmalonátom (**2**) alebo s diethyl-methylmalonátom (**2**) (110 mmol) bola zahrievaná na kovovom kúpeľi v banke spojenej s 10 cm trubicou s límcovým destilačným nástavcom, s ktorého pomocou bol priebežne odvádzaný v reakcii vznikajúci ethanol. Po neustálej kontrole destilácie uvoľňovaného ethanolu, bola teplota kovového kúpeľa pozvoľna zvyšovaná od 150 °C do 300 °C až do momentu, kedy už nebol pozorovaný ďalší prírýtok alkoholu. Následne bol reakčný roztok za horúca prenesený do 150 ml toluénu, pričom sa vylúčilo veľké množstvo pevnej látky, ktorá bola odfiltrovaná a niekoľkokrát macerovaná za varu toluénom (pokiaľ sa farbí; obvykle 3 × 100 ml). Pevná látka bola ďalej rozpustená v 300 ml NaOH (0,5 M) a k takto získanému roztoku bolo pridané aktívne uhlie, ktoré bolo odfiltrované cez Büchnerov lievik. Číry filtrát bol mierne okyslený 10% HCl, čím došlo k vyzrážaniu bieleho jemného podielu. Získaný surový produkt **3** bol prefiltrovaný, dôkladne premytý vodou do neutrálu, vysušený a následne kryštalizovaný z ethanolu.

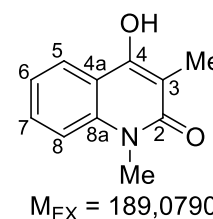
#### 1,3-Dimethyl-4-hydroxychinolín-2(1H)-ón (3a)

Bezfarebná pevná látka;  $t_f = 221\text{--}223\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH), *lit.*<sup>39</sup>: 217–219 °C (DCM/Et<sub>2</sub>O); výťažok: 68%;  $R_f = 44$  (5 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 56$  (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3136, 1643, 1610, 1585, 1516, 1458, 1419, 1400, 1362, 1346, 1329, 1255, 1227, 1161, 1125, 1095, 1051, 980, 750, 623, 457.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 2,05 (s, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>); 3,59 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,24 (dd, 1H, H-6); 7,46 (d, 1H, H-8); 7,56 (ddd, 1H, H-7); 7,96 (dd, 1H, H-5); 10,80 (br s, 1H, C-4-OH).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 10,2; 29,2; 106,4; 114,2; 116,2; 121,2; 122,8; 130,1; 138,1; 156,0; 163,0.



**1,3-Difenyl-4-hydroxychinolín-2(1H)-ón (3b)**

Bezfarebná pevná látka;  $t_f = 231\text{--}234\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH), *lit.*<sup>40</sup>:  $232\text{--}233\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH); výt'azok: 75%;  $R_f = 60$ , (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 67$ , (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3082, 2347, 1610, 1583, 1503, 1453, 1389, 1323, 1279, 1249, 1106, 1061, 858, 759, 693, 662, 517, 463.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  6,52 (d, 1H, H-8);

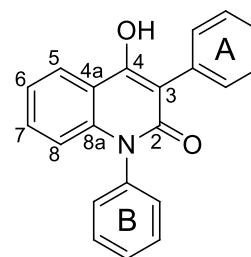
7,21–7,28 (m, 1H); 7,29–7,46 (m, 8H); 7,48–7,55 (m, 1H); 7,55–7,63 (m, 2H); 8,11 (dd, 1H, H-5); 10,29 (br s, 1H, C-4-OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  10,2; 29,2; 106,4; 114,2; 116,2; 121,2; 122,8; 130,1; 138,1; 156,0; 163,0.

GC–EI–MS ( $m/z$ , %): 77(9), 166(5), 167(18), 195(20), 196(30), 312(100), 313( $\text{M}^+$ , 93), 314(20).

Pre  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : vypočítané: 80,49 % C 4,82 % H 4,47 % N

nájdené: 80,61 % C 4,77 % H 4,20 % N

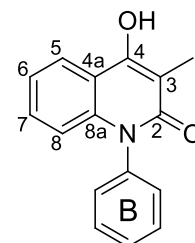


$M_{\text{EX}} = 313,1103$

**1-Fenyl-3-methyl-4-hydroxychinolín-2(1H)-ón (3c)**

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 273\text{--}278\text{ }^\circ\text{C}$ ; výt'azok: 50 %;  $R_f = 67$ , (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 38$ , (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 1943, 1801, 1636, 1565, 1487, 1452, 1378, 1357, 1288, 1225, 1180, 1136, 1109, 1042, 1023, 1003, 963, 898, 754, 695, 681, 669, 660, 653, 478, 438.



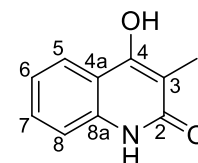
$M_{\text{EX}} = 251,0946$

**3-Methyl-4-hydroxychinolín-2(1H)-ón (3d)**

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 270\text{--}273\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH), *lit.*<sup>41</sup>:  $274\text{--}275\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH); výt'azok: 57%;  $R_f = 25$ , (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 10$ , (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1643, 1607, 1501, 1478, 1401, 1342, 1284, 1274, 1225, 1160, 752.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  2,02 (s, 3H, C-3- $\text{CH}_3$ ); 7,15 (ddd, 1H, H-6); 7,27 (d, 1H, H-8); 7,44 (ddd, 1H, H-7); 7,89 (dd, 1H, H-5); 10,13 (br s, 1H, C-4-OH); 11,36 (br s, 1H, NH).



$M_{\text{EX}} = 175,0633$   
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 176,0706$

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  9,4; 106,8; 114,8; 115,4; 121,0; 122,4; 129,6; 137,2; 157,1; 163,8.

GC–EI–MS ( $m/z$ , %): 51(6), 65(11), 77(9), 91(6), 92(24), 93(13), 118(5), 119(30), 120(57), 128(6), 146(23), 147(7), 174(11), 175( $\text{M}^+$ ,100), 176(11).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 176,0706; nájdené: 176,0709.

Pre $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ :	vypočítané:	68,56 % C	5,18 % H	8,00 % N
	nájdené:	68,52 % C	5,16 % H	7,81 % N

### 3-Fenyl-4-hydroxychinolín-2(1H)-ón (3e)

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 336\text{--}340\text{ }^\circ\text{C}$  (AcOH), *lit.*<sup>41</sup>:  $334\text{--}338\text{ }^\circ\text{C}$  (AcOH); výťažok: 75 %;  $R_f = 41$ , (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

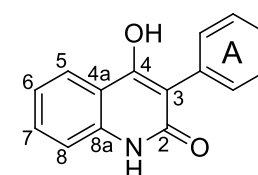
IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1645, 1610, 1588, 1499, 1408, 1365, 1289, 1244, 1226, 757, 696, 557.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  7,16–7,21 (m, 1H);

7,28–7,33 (m, 2H); 7,37–7,43 (m, 4H); 7,49–7,53 (m, 1H); 7,96 (dd, 1H, H-5); 10,10 (br s, 1H, C-4–OH); 11,49 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  112,6; 114,9; 115,4; 121,1; 123,1; 126,9; 127,7; 130,6; 131,2; 133,4; 138,0; 157,3; 162,7.

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 238,0863; nájdené: 238,0864.



$M_{\text{EX}} = 237,0790$   
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 238,0863$

## 6.2 Syntéza 3-chlórchinolín-2,4(1H,3H)-diónov 4.

Na olejovom kúpeli vytemperovanej (teplota olejového kúpeľa udržiavaná v rozmedzí  $45\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$ ) suspenzii 4-hydroxychinolónu (50 mmol) v 150 ml dioxanu bolo za stáleho miešania pri danej teplote prikvapkaných 10,2 ml (125 mmol)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , pričom sa pôvodná suspenzia po pridaní sulfurylchloridu rozpustila. Následne bol vzniknutý žltý reakčný roztok naďalej miešaný (40–60 minút) pri rovnakej teplote a monitorovaný prostredníctvom TLC až do zreagovania východiskovej zlúčeniny.

Reakčný roztok bol po ochladení na laboratórnu teplotu naliaty do 700 ml ľadovej vody, kde sa vylúčilo podstatné množstvo pevnej, prevažne žltej látky, ktoré bolo po rozpustení ľadu prefiltrované cez fritu, dôkladne premyté destilovanou vodou a vysušené. Vodné podiely po filtrácii boli extrahované  $3 \times 100\text{ ml}$   $\text{CHCl}_3$ . Organické podiely boli spojené,

vysušené Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrované a odparené na RVO. Kryštalizáciou získaného surového produktu z benzénu boli získané čisté zlúčeniny 4.

### 3-Chlór-1,3-dimethylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (4a)

Žltá tuhá látka;  $t_f = 102\text{--}104\text{ }^\circ\text{C}$  (Be), *lit.*<sup>42</sup>:  $97\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}$  (PE);  
výťažok: 97 % (kryšt. 78 %),  $R_f = 66$  (30 % EtOAc v CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 60$   
(5 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3041, 3017, 2941, 1708, 1670, 1605,  
1470, 1306, 1191, 1096, 971, 763, 624, 531, 440.

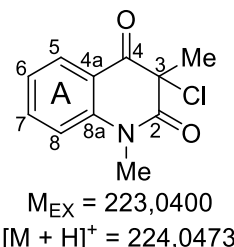
<sup>1</sup>H NMR spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  1,98 (s, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>); 3,52 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>);  
7,19 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8); 7,24 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,68 (ddd, 1H,  $J =$   
1,5 Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 8,6$  Hz, H-7); 8,04 (dd, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, H-5).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  21,11 (C-3-CH<sub>3</sub>); 30,54 (N-CH<sub>3</sub>); 62,46  
(C-3); 115,10 (C-A); 119,51 (C-4a); 123,73 (C-A); 129,05 (C-A); 136,41 (C-A); 142,05 (C-  
8a); 167,59 (C-2); 188,52 (C-4).

GC-EI-MS ( $m/z$ , %): 50(7), 51(12), 55(6), 63(14), 64(6), 65(7), 76(10), 77(31), 78(13),  
89(6), 90(8), 91(11), 92(6), 103(5), 104(29), 105(37), 117(14), 130(9), 132(54), 133(100),  
134(17), 144(6), 146(7), 149(24), 160(42), 188(M-Cl<sup>+</sup>, 47), 189(19), 223(M<sup>+</sup>, 75), 224(M<sup>+</sup>  
(<sup>35</sup>Cl), 10), 225(M<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl, <sup>13</sup>C), 24), 226(M<sup>+</sup> (<sup>37</sup>Cl, <sup>13</sup>C), 3).

HRMS (ESI+) pre C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 224,0473; nájdené: 224,0473.

Pre C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> :	vypočítané:	59,07 % C	4,51 % H	6,26 % N
	nájdené:	58,97 % C	4,39 % H	6,00 % N

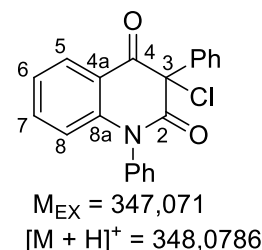


### 3-Chlór-1,3-difenylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (4b)

Bezfarebná tuhá látka;  $t_f = 172\text{--}173\text{ }^\circ\text{C}$  (Be), výťažok: 98 %  
(kryšt. 91 %),  $R_f = 23$  (17 % EtOAc v PE),  $R_f = 75$  (30 % EtOAc v  
CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3651, 3062, 2347, 1721, 1689,  
1599, 1493, 1462, 1332, 1301, 1241, 1160, 850, 746, 691, 611, 586.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  6,41 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8); 7,14 (dd, 1H,  $J$   
 $= 7,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,24–7,31 (m, 2H, Ph); 7,33–7,41 (m, 4H, Ph); 7,49–7,56 (m,  
3H, Ph); 7,56–7,62 (m, 2H, H-7 a Ph); 8,05 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-5).



$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  117,04; 119,87; 123,94; 127,25; 128,30; 128,66; 128,78; 129,20; 129,39; 129,70; 130,34; 130,58; 135,06; 136,06; 137,02; 142,77; 166,51 (C-2); 187,82 (C-4).

GC–EI–MS ( $m/z$ , %): 51(8), 77(17), 92(5), 127(7), 139(5), 152(6), 166(9), 167(21), 195(38), 196(19), 254(7), 284(29), 285(7), 311(9), 312( $\text{M}-\text{Cl}^+$ , 100), 313(61), 314(12), 347( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ), 31), 348( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 8), 349( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ), 11), 350( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 2).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 348,0786; nájdené: 348,0782.

Pre $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ :	vypočítané:	72,52 % C	4,06 % H	4,03 % N
	nájdené:	72,40 % C	3,93 % H	3,70 % N

### 3-Chlór-1-fenyl-3-methylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (4c)

Žltá kryštalická látka;  $t_f = 206\text{--}208\text{ }^\circ\text{C}$  (Be), *lit.*<sup>36</sup>:  $195\text{--}197\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH); výťažok: 96 % (kryšt. 90 %);  $R_f = 52$  (17 % EtOAc v PE),  $R_f = 66$  (5 % EtOAc v Be).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3059, 2994, 2940, 2347, 1707, 1676, 1595, 1492, 1460, 1372, 1344, 1302, 1255, 698.

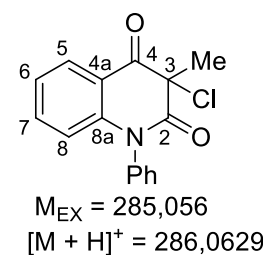
$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  2,02 (s, 3H, C-3– $\text{CH}_3$ ); 6,48 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8); 7,16–7,24 (m, 2H, H-6 a Ph); 7,33–7,39 (m, 1H, Ph); 7,43 (ddd, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 8,6$  Hz, H-7); 7,50–7,65 (m, 3H, Ph); 8,06 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  20,28 (C-3– $\text{CH}_3$ ); 62,75 (C-3); 117,04; 119,05; 123,81; 128,42; 128,81; 129,29; 130,36; 130,46; 135,90; 136,86; 142,97; 167,59 (C-2); 188,40 (C-4).

GC–EI–MS ( $m/z$ , %): 51(17), 76(6), 77(29), 92(8), 139(7), 140(6), 146(12), 152(5), 166(11), 167(21), 194(5), 195(30), 196(6), 204(5), 220(9), 221(5), 222(100), 223(17), 249(12), 250( $\text{M}-\text{Cl}^+$ , 72), 251(19), 285( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ), 54), 286( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 10), 287( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ), 18), 288( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 3).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 286,0629; nájdené: 286,0626.

Pre $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ :	vypočítané:	67,26 % C	4,23 % H	4,90 % N
	nájdené:	68,04 % C	4,20 % H	4,63 % N



**3-Chlór-3-methylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (4d)**

Okrová amorfnná látka;  $t_f = 173\text{--}178\text{ }^\circ\text{C}$  (Be), *lit.*<sup>43</sup>:  $172\text{ }^\circ\text{C}$ ;  
 výtěžok: 99 % (kryšt. 90 %),  $R_f = 32$  (12,5 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ),  
 $R_f = 12$  (17 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3651, 3364, 3201, 3071, 3003,  
 2939, 2347, 1708, 1673, 1485, 1439, 1378, 1238, 1156, 1050, 966, 770, 664, 601.

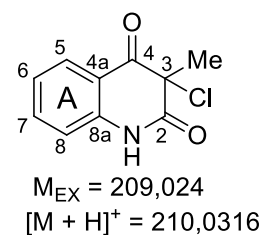
$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  1,99 (s, 3H, C-3- $\text{CH}_3$ ); 7,06 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 7,22 (dd, 1H,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, H-6); 7,62 (ddd, 1H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, H-7); 8,01 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, H-5); 9,41 (s, 1H, -NH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  20,99 (C-3- $\text{CH}_3$ ); 62,65 (C-3); 116,52 (C-A); 117,91 (C-4a); 124,34 (C-A); 128,95 (C-A); 136,63 (C-A); 139,40 (C-8a); 169,08 (C-2); 188,21 (C-4).

GC-EI-MS ( $m/z$ , %): 50(6), 51(6), 55(12), 63(12), 64(13), 65(10), 76(7), 77(12), 89(7), 90(13), 91(15), 92(32), 117(11), 118(8), 119(60), 120(19), 128(17), 146(68), 147(7), 174( $\text{M}-\text{Cl}^+$ , 37), 175(15), 208(18), 209( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ), 100), 210( $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 18), 211( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ), 33), 212( $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), 4).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 210,0316; nájdené: 210,0313.

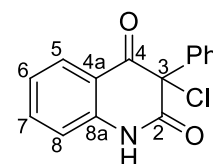
Pre $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2$ :	vypočítané:	57,30 % C	3,85 % H	6,68 % N
	nájdené:	57,18 % C	3,83% H	6,61 % N

**3-Chlór-3-fenylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (4e)**

Bezbarvá pevná látka;  $t_f = 182\text{--}185\text{ }^\circ\text{C}$  (Be), *lit.*<sup>36</sup>:  $178\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}$  (*EtOH*),  $181\text{ }^\circ\text{C}^{44}$ ; výtěžok: 92 % (kryšt. 91 %),  $R_f = 0,57$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0,48$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3201, 3137, 2992, 2925, 2872, 1612,  
 1595, 1485, 1364, 1318, 1251, 1224, 1159, 906, 874, 778, 755, 690, 664, 607, 512, 440.

Pre $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ :	vypočítané:	66,31 % C	3,71 % H	5,16 % N
	nájdené:	66,07 % C	3,62% H	5,29 % N



### 6.3 Syntéza substituovaných propargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-diónov 5

#### Metóda A

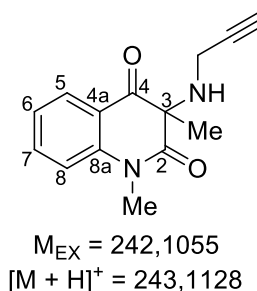
K roztoku 3-chlórchinolín-2,4-diónu **4** (30 mmol; 1 ekviv.) v 45 ml DMF bol za laboratórnej teploty behom 5 min po kvapkách pridaný roztok propargylamínu (90 mmol; 3 ekviv.) v 5 ml DMF a získaný reakčný roztok bol miešaný pri laboratórnej teplote po dobu uvedenú v **Tabuľke 1**. Po ukončení reakcie bola reakčná zmes odparená na RVO do sucha, pričom pre odstránenie DMF z reakčného roztoku, bolo nutné ho opakovane (obvykle 4 × 50 ml) riediť toluénom. Získaný, často olejovitý odparok bol rozpustený v intenzívne miešanej teplej zmesi 150 ml EtOAc a 150 ml vody a všetko bolo následne prevedené do oddeľovacieho lievika, pretrepané a vzniknuté vrstvy boli oddelené. Organická vrstva bola extrahovaná 3 × 100 ml vody, vysušená Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná, zahustená na RVO približne na objem 40 ml a ponechaná samovoľne kryštalizovať. Vodné podiely boli zlikvidované.

#### Metóda B

K žltej suspenzii 3-chlórchinolín-2,4-diónu **4** (2 mmol; 1 ekviv.) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mmol; 1,5 ekviv.) v 3 ml DMF bol za laboratórnej teploty behom cca 1 minúty prikvapkaný roztok propargylamínu (3 mmol; 1,5 ekviv.) v 3 ml DMF a získaná suspenzia bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu uvedenú v **Tabuľke 1**. Po ukončení reakcie bola suspenzia naliata do 150 ml ľadovej vody, čím bol získaný žltý roztok, ktorý bol prevedený do oddeľovacieho lievika a extrahovaný 5 × 50 ml CHCl<sub>3</sub>. Organické podiely boli spojené, vysušené Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrované, odparené na RVO do sucha. Vodný podiel bol po extrakcii CHCl<sub>3</sub> zlikvidovaný. Chromatograficky čisté zlúčeniny **5a–c** boli získané prečistením surových produktov na stĺpci silikagélu s využitím 6% roztoku EtOAc v CHCl<sub>3</sub> ako mobilnej fáze.

#### 3-(Propargylamíno)-1,3-dimethylchinolín-2,4-dión (**5a**)

Bezfarebná pevná látka, *t*<sub>f</sub> = 83–85 °C (EtOAc); výťažok: 86 %; *R*<sub>f</sub> = 44, (38 % EtOAc v PE); *R*<sub>f</sub> = 66, (30 % EtOAc v CHCl<sub>3</sub>).  
 IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3319, 3307, 3279, 3231, 2986, 2934, 2862, 2826, 2370, 2342, 1697, 1661, 1605, 1509, 1473, 1373, 1236, 1164, 956, 912, 796, 756, 664.



$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  1,33 (s, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>); 2,95 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 3,01 (br s, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 3,27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 3,40 (s, 3H, N-1-CH<sub>3</sub>); 7,23 (dd, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-6); 7,38 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8); 7,73 (ddd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, H-7); 7,88 (dd, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  26,53 (C-3-CH<sub>3</sub>); 29,79 (N-1-CH<sub>3</sub>); 33,23 (-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 68,65 (C-3); 74,80 (-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 82,28 (-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 115,74 (C-8); 119,73 (C-4a); 122,86 (C-6); 127,24 (C-5); 136,23 (C-7); 142,69 (C-8a); 172,68 (C-2); 194,61 (C-4).

HRMS (ESI+) pre C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 243,1128; nájdené: 243,1130.

Pre C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané:	69,41 % C	5,82 % H	11,56 % N
	nájdené:	69,18 % C	5,91 % H	11,75 % N

### 3-(Propargylamíno)-1,3-difenylchinolín-2,4-dión (5b)

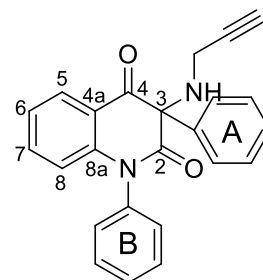
Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 146\text{--}153$  °C (Be); výtťažok: 92 % (kryšt. 85 %);  $R_f = 44$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 66$ , (30 % EtOAc v CHCl<sub>3</sub>)

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3336, 3261, 2925, 2347, 1702, 1669, 1599, 1492, 1465, 1430, 1340, 1311, 1299, 1249, 956.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  3,18 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 3,37 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 3,47 (ddd, 1H,

$J = 2,4$  Hz,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 16,7$  Hz, -NH-CH<sub>2</sub> $\alpha$ -C $\equiv$ CH); 3,55 (ddd, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 16,7$  Hz, -NH-CH<sub>2</sub> $\beta$ -C $\equiv$ CH); 6,36 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-8); 7,14 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,33 (dd, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, H-A4); 7,36–7,44 (m, 3H, H-A3 a H-A5, H-B); 7,44–7,54 (m, 4H, H-A2 a H-A6, H-7, H-B); 7,57 (dd, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-B4); 7,61–7,71 (m, 2H, H-B); 7,84 (dd, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  33,81 (-NH-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 75,53 (C-3); 75,87 (-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 82,58 (-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH); 116,64 (C-8); 120,20 (C-4a); 123,36 (C-6); 126,75 (C-A2 a C-A6); 127,59 (C-5); 128,89 (C-A4 alebo C-B4); 129,02 (C-A4 alebo C-B4); 129,08 (C-A3 alebo C-A5); 130,22 (C-B2 a C-B6 alebo C-B3 a C-B5); 130,49 (C-B2 a C-B6 alebo C-B3 a C-B5); 135,89 (C-7); 137,08 (C-A1 alebo C-B1); 137,39 (C-A1 alebo C-B1); 143,09 (C-8a); 171,49 (C-2); 191,84 (C-4).



$M_{EX} = 366,1368$   
 $[M + H]^+ = 367,1441$



GC–EI–MS ( $m/z$ , %): 51(5), 77(15), 104(13), 115(8), 142(18), 167(12), 195(9), 196(23), 256(5), 284(11), 312(58,  $[M-NHC_3H_3]^+$ ), 313(100), 314(23), 366(1,  $M^+$ ).

ESI-MS (pos.)  $m/z$  (%): 312,1  $[M+H-C_3H_3NH_2]^+$ , 367,2  $[M+H]^+$ , 389,1  $[M+Na]^+$ , 405,1  $[M+K]^+$ , 733,1  $[2\cdot M+H]^+$ , 755,2  $[2\cdot M+Na]^+$ , 771,2  $[2\cdot M+K]^+$ .

HRMS (ESI+) pre  $C_{24}H_{19}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 367,1441; nájdené: 367,1438.

Pre $C_{24}H_{18}N_2O_2$ :	vypočítané:	78,67 % C	4,95 % H	7,65 % N
	nájdené:	78,63 % C	4,86 % H	7,33 % N

### 3-(Propargylamino)-1-fenyl-3-methylchinolín-2,4-dión (5c)

Béžová pevná látka,  $t_f = 98-103$  °C (EtOAc); výt'azok: 84 % (kryšt. 80 %);  $R_f = 14$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 39$ , (30 % EtOAc v  $CHCl_3$ ).

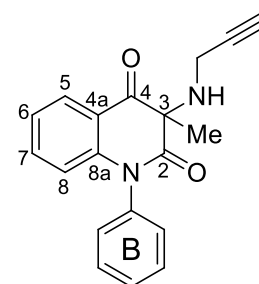
IČ spektrum (tableta KBr),  $cm^{-1}$ : 3302, 3251, 2997, 2936, 2103, 1702, 1667, 1599, 1465, 1435, 1364, 1331, 1285, 1247, 1181, 1133, 980, 702, 517.

$^1H$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  1,49 (s, 3H, C-3- $CH_3$ ); 3,11 (t, 1H,  $J = 2,5$  Hz,  $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 3,13 (br s, 1H,  $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 3,39 (br s, 2H,  $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 6,35 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-8); 7,20 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,32 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, H-B2); 7,40 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, H-B6); 7,49-7,57 (m, 2H, H-7 a H-B4); 7,57-7,66 (m, 2H, H-B3 a H-B5); 7,93 (dd, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, H-5).

$^{13}C$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  26,47 (C-3- $CH_3$ ); 33,23 ( $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 69,08 (C-3); 75,36 ( $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 82,43 ( $-NH-CH_2-C\equiv CH$ ); 116,47 (C-8); 119,32 (C-4a); 122,96 (C-6); 127,37 (C-5); 128,83 (C-B4); 128,93 (C-B2); 129,30 (C-B6); 130,08 (C-B3); 130,22 (C-B5); 135,75 (C-7); 137,54 (C-B1); 143,60 (C-8a); 172,92 (C-2); 194,38 (C-4).

HRMS (ESI+) pre  $C_{19}H_{17}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 305,1285; nájdené: 305,1285.

Pre $C_{19}H_{16}N_2O_2$ :	vypočítané:	74,98 % C	5,30 % H	9,20 % N
	nájdené:	74,90 % C	5,38 % H	9,16 % N



$M_{EX} = 304,1212$   
 $[M + H]^+ = 305,1285$

**3-(Propargylamino)-3-methylchinolín-2,4-dión (5d)**

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 130\text{--}132\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc); výtěžok: 87 % (kryšt. 82 %);  $R_f = 28$ , (75 % EtOAc v PE);  $R_f = 55$ , (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3339, 3264, 3234, 3059, 2929, 1706, 1669, 1614, 1484, 1437, 1379, 1353, 1254, 1204, 1184, 761.

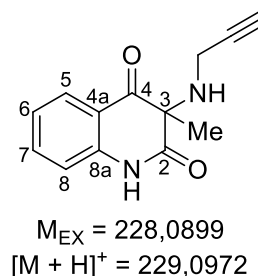
$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  1,43 (s, 3H, C-3- $\text{CH}_3$ ); 2,98 (t, 1H,  $J = 2,5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,41 (d, 2H,  $J = 2,6$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 7,10–7,16 (m, 2H, H-6 a H-8); 7,61 (ddd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-7); 7,74 (dd, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-5); 10,86 (s, 1H, N-1-H).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  26,73 (C-3- $\text{CH}_3$ ); 33,86 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 67,8 (C-3); 75,3 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 83,4 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 116,2 (C-8); 118,4 (C-4a); 123,3 (C-6); 127,2 (C-5); 137,0 (C-7); 141,4 (C-8a); 173,2 (C-2); 196,1 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (51 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  41,3 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 135,2 (N-1).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 229,0972; nájdené: 229,0971.

Pre $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ :	vypočítané:	68,41 % C	5,30 % H	12,27 % N
	nájdené:	68,17 % C	5,31 % H	12,21 % N

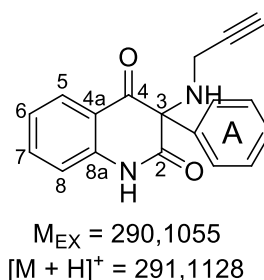
**3-(Propargylamino)-3-fenylchinolín-2,4-dión (5e)**

Bezfarebná amorfná látka,  $t_f = 148\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc); výtěžok: 90 % (kryšt. 83 %);  $R_f = 24$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 48$ , (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3304, 2936, 1718, 1683, 1665, 1605, 1582, 1473, 1443, 1438, 1392, 698, 648.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  3,01 (s, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,29–3,49 (m, 3H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 7,07–7,12 (m, 2H, H-6 a H-8); 7,25–7,35 (m, 3H, H-A3 a H-A5, H-A4); 7,37–7,39 (m, 2H, H-A2 a H-A6); 7,58 (ddd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 8,3$  Hz, H-7); 7,71 (dd, 1H,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-5); 11,29 (s, 1H, N1-H).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  33,79 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 75,12 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 75,17 (C-3); 82,29 ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 116,43 (C-8); 119,07 (C-4a); 122,88 (C-6);



126,52 (C-A2 a C-A6); 127,16 (C-5); 128,69 (C-A4); 128,83 (C-A3 a C-A5) 136,30 (C-7); 137,42 (C-A1); 141,22 (C-8a); 171,49 (C-2); 193,24 (C-4).

HRMS (ESI+) pre  $C_{18}H_{15}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 291,1128; nájdené: 291,1132.

### 3-(Propargylamíno)-3-fenyl-1-methylchinolín-2,4-dión (5f)

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 143\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc); výt'azok: 88 % (kryšt. 84 %);  $R_f = 26$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 29$ , (6 % EtOAc v  $CHCl_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $cm^{-1}$ : 3309, 3256, 2834, 1706, 1667, 1606, 1445, 1356, 1309, 1105, 1046, 759, 708, 656, 596.

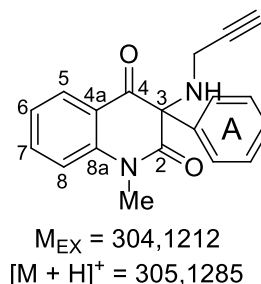
$^1H$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  3,03 (t, 1H,  $J = 2,5$

Hz,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,26–3,32 (m, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,36 (ddd, 1H,  $J = 16,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 2,5$  Hz,  $-\text{NH}-\text{CH}_2\alpha-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,47 (ddd, 1H,  $J = 16,5$  Hz,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 2,5$  Hz,  $-\text{NH}-\text{CH}_2\beta-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 3,52 (s, 3H, N-1- $\text{CH}_3$ ); 7,17 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, H-6); 7,24–7,33 (m, 5H, H-A); 7,40 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8); 7,69 (ddd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, H-7); 7,77 (dd, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, H-5).

$^{13}C$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  29,97 (N-1- $\text{CH}_3$ ); 33,79 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 75,11 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 75,58 (C-3); 82,33 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 115,94 (C-8); 120,46 (C-4a); 123,21 (C-6); 126,66 (C-A2 a C-A6); 127,42 (C-5); 128,78 (C-A4); 128,84 (C-A3 a C-A5); 136,34 (C-7); 137,41 (C-A1); 142,31 (C-8a); 171,44 (C-2); 191,99 (C-4).

HRMS (ESI+) pre  $C_{19}H_{17}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 305,1285; nájdené: 305,1283.

Pre $C_{19}H_{16}N_2O_2$ :	vypočítané:	74,98 % C	5,30 % H	9,20 % N
	nájdené:	74,84 % C	5,37 % H	9,19 % N



## 6.4 Syntéza 3-propargylamínochinolín-2,4-diónov 5 dipropargylamínom generovaným *in situ*

K roztoku propargylamínu (4 mmol) v 3 ml DMF bol za chladenia na studenom kúpeli behom 2 min po kvapkách pridaný roztok propargylbromidu (6 mmol) v 3 ml DMF. Získaný roztok bol ďalej 1 h miešaný pri laboratórnej teplote pod  $\text{CaCl}_2$  sušiacou trubicou. Následne bol reakčný roztok pri laboratórnej teplote behom 5 min prikvapkaný do roztoku 3-chlórchinolindiónu **4** (2 mmol) v 14 ml DMF. Po cca 5 min bolo k reakčnému vizuálne nezmenenému roztoku prisýpaný  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,5 mmol) a všetko bolo 5 h miešané za

laboratórnej teploty. Po ukončení reakcie bola reakčná suspenzia naliata do 150 ml ľadovej vody, vzniknutý roztok bol prevedený do deličky a extrahovaný  $4 \times 50$  ml  $\text{CHCl}_3$ . Organické podiely boli spojené, vysušené  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , prefiltrované a odparené na RVO do sucha. Získaný surový produkt bol nanosený na kolónu chromatografovaný využitím mobilnej fáze 6% (v/v) roztoku EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ .

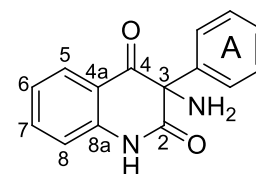
### 6.5 Syntéza 3-amínchinolín-2,4(1H,3H)-diónov 7

K suspenzii chloridu amonného (4 mmol) v 10 ml DMF vychladenej na ľadovom kúpeli bol behom 5 minút pridaný práškový  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8 mmol). K takto vychladenej a miešanej zmesi bol pridávaný po kvapkách roztok **4** (2 mmol) v 10 ml DMF v priebehu 10 minút a reakčná zmes bola ponechaná reagovať 18–24 h. Po ukončení reakcie bola suspenzia naliata na ľadovú triešť (100 ml) a po vylúčení pevnej látky bola vzniknutá suspenzia prefiltrovaná cez fritu. Vodný podiel bol extrahovaný  $4 \times 30$  ml Be. Filtrát bol vysušený na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odparený na RVO do sucha. Oba podiely boli spojené a prekryštalizované z Be/cHex.

#### 3-Amíno-3-fenylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (7e)

Bezfarebná kryštalická látka,  $t_f = 205\text{--}210$  °C; *lit.*<sup>36</sup>:  $205\text{--}208$  °C (Be);  $R_f = 30$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 60$ , (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3384, 3311, 3190, 2992, 2926, 1704, 1663, 1613, 1594, 1483, 1369, 1318, 1158, 1007, 883, 823, 764, 745, 690, 660, 584, 530, 495, 445.



$M_{EX} = 252,0899$   
 $[M + H]^+ = 253,0972$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  2,86 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7,09 (dd, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-6), 7,13 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,24–7,32 (m, 3H, H-A3 a H-A5, H-4), 7,38–7,40 (m, 2H, H-A2 a H-A6), 7,60 (ddd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 8,2$  Hz, H-7), 7,70 (dd, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-5), 11,17 (s, 1H, N-1-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  70,64 (C-3); 116,43 (C-8); 118,68 (C-4a); 122,90 (C-6); 125,61 (C-A2 a C-A6); 127,23 (C-5); 128,21 (C-A4); 128,76 (C-A3 a C-A5); 136,26 (C-7); 140,25 (C-A1); 141,43 (C-8a); 172,10 (C-2); 194,02 (C-4).

GC-EI-MS ( $m/z$ , %): 44(18), 50(5), 51(11), 65(9), 76(9), 77(32), 90(6), 92(16), 93(26), 103(10), 104(44), 105(26), 106(10), 119(8), 120(34), 121(11), 147(9), 180(6), 195(39), 196(6), 223(7), 252(100,  $M^+$ ), 253(19).

HRMS (ESI+) pre  $C_{15}H_{13}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 253,0972; nájdené: 253,0975.

Pre  $C_{15}H_9N_2O_2$ : vypočítané: 71,42 % C 4,79 % H 11,10 % N  
 nájdené: 71,55 % C 4,85 % H 10,98 % N

### 3-Amíno-3-fenyl-1-methylchinolín-2,4(1H,3H)-dión (7f)

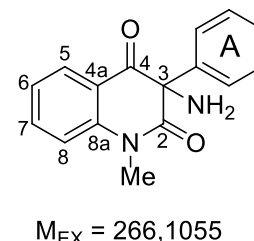
Bezfarebná kryštalická látka,  $t_f = 132-137\text{ }^\circ\text{C}$ ; *lit.*<sup>36</sup>:  $132-135\text{ }^\circ\text{C}$  (*Be/cHex*);  $R_f = 37$  (38 % EtOAc v  $CHCl_3$ );  $R_f = 54$ , (30 % EtOAc v  $CHCl_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $cm^{-1}$ : 3379, 3303, 3190, 3058, 2949, 1704, 1663, 1604, 1494, 1473, 1452, 1358, 1303, 1253, 1192, 1007, 998, 866, 829, 764, 703.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  2,64 (s, 2H,  $-NH_2$ ), 3,54 (s, 3H,  $-CH_3$ ); 7,19 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-6), 7,22–7,34 (m, 5H, H-A), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-8), 7,70 (dt, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-7), 7,75 (dd, 1H,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-5).

$^{13}C$  NMR (126 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  29,85; 71,13; 115,76; 121,23; 123,09; 126,71; 127,24; 128,12; 128,66; 136,09; 140,59; 142,37; 172,48; 193,30.

Pre  $C_{16}H_{14}N_2O_2$ : vypočítané: 72,16 % C 5,30 % H 10,52 % N  
 nájdené: 71,95 % C 5,19 % H 10,40 % N



## 6.6 Syntéza substituovaných 1,4-benzodiazepín-2,5-diónov 8

K roztoku 3-propargylamínochinolíndiónu **5** (1 mmol) v 2 ml DMF bol za laboratórnej teploty po kvapkách pridaný roztok 1,1,3,3-tetramethylguanidínu (3 mmol) v 6 ml DMF a propargylbromidu (1,5 mmol) v 3 ml DMF a následne bola reakčná zmes 3 hodiny miešaná pri laboratórnej teplote. V reakčnom roztoku bola po tejto dobe prítomná iba východisková látka, a z toho dôvodu bol roztok zahriaty na pieskovom kúpeli na teplotu 65-70  $^\circ\text{C}$  po dobu 57 hodín. Po ukončení reakcie bol reakčný roztok odparený na RVO do sucha. Takto získaný surový produkt bol chromatograficky čistený na stĺpci silikagélu, kde bol pre látku **8b** využívaný  $CHCl_3$  ako mobilná fáza a u látky **8d** bola využívaná zmes Be/EtOAc (4/1; v/v).

**1,3-Difenyl-4-propargyl-3-hydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dión (8b)**

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 173\text{--}177\text{ }^\circ\text{C}$  (Be);  $R_f = 44$ , (38 % EtOAc v PE);  $R_f = 51$ , (20 % EtOAc v Be);  $R_f = 67$ , (12,5 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

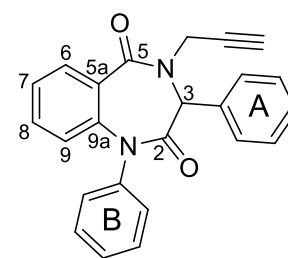
IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 3231, 2975, 2117, 1678, 1639, 1603, 1577, 1493, 1465, 1425, 1345, 1238, 1152, 760, 563.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (500 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  3,35 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 4,61 (dd, 1H,  $J = 17,4\text{ Hz}$ ,  $J = 2,1\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\alpha\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 4,84 (dd, 1H,  $J = 17,4\text{ Hz}$ ,  $J = 2,1\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\beta\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 5,84 (s, 1H, H-3); 6,38 (d, 1H,  $J = 8,2\text{ Hz}$ , H-9); 6,97 (t, 1H,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , H-7); 7,02–7,12 (m, 2H, H-8 a H-A4); 7,12–7,20 (m, 4H, H-A2 a H-A6, H-A3 a H-A5); 7,33 (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H, H-B2 a H-B6); 7,40 (t,  $J = 7,3\text{ Hz}$ , 1H, H-B4), 7,44–7,55 (m, 3H, H-B3 a H-B5, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (126 MHz, DMSO), ppm:  $\delta$  38,91 ( $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 66,44 (C-3); 75,34 ( $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 78,67 ( $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 123,60 (C-9); 124,08 (C-A2 a C-A6); 125,13 (C-7); 127,37 (C-A4); 127,79 (C-B4); 128,36 (C-A3 a C-A5); 128,55 (C-B2 a C-B6); 129,22 (C-5a); 129,49 (C-B3 a C-B5); 129,86 (C-6); 131,80 (C-8); 133,95 (C-A1).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 367,1441; nájdené: 367,1436.

Pre $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ :	vypočítané:	78,67 % C	4,95 % H	7,65 % N
	nájdené:	78,63 % C	4,86 % H	7,33 % N



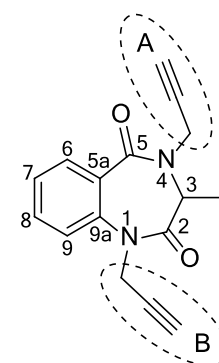
$M_{\text{EX}} = 366,1368$   
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 367,1441$

**3-Methyl-1,4-dipropargyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dión (8d)**

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 146\text{--}148\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 40$ , (25 % EtOAc v Be).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  1,48 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H, C-3- $\text{CH}_3$ ), 3,15 (s, 1H, H-A3), 3,22 (s, 1H, H-B3), 4,21 (dd, 1H,  $J = 17,8\text{ Hz}$ ,  $J = 1,9\text{ Hz}$ , H-A1 $\alpha$ ); 4,25–4,40 (m, 2H, H-3 a H-A1 $\beta$ ); 4,58–4,74 (m, 2H, H-B1); 7,33–7,43 (m, 1H, H-7); 7,59 (d, 1H,  $J = 8,1\text{ Hz}$ , H-9); 7,66 (dd, 1H,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , H-8); 7,73 (d, 1H,  $J = 7,3\text{ Hz}$ , H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  12,25 (C-3- $\text{CH}_3$ ); 30,51 (C-A1); 36,07 (C-B1); 50,67 (C-3); 73,57 (C-A3); 74,90 (C-B3); 79,53 (C-B2); 79,84 (C-A2); 121,36 (C-9); 125,70 (C-7); 128,73 (C-5a); 130,06 (C-6); 132,27 (C-8); 138,78 (C-9a); 166,76 (C-5); 168,91 (C-2).



$M_{\text{EX}} = 266,1055$   
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 267,1128$

HRMS (ESI+) pre  $C_{16}H_{15}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 267,1128; nájdené: 267,1126.

## 6.7 Syntéza pyrrazolobenzodiazepínov 9

K roztoku 3-propargylaminochinolídiónu **5** (1 mmol) v 5 ml DMF bol za laboratórnej teploty po malých dávkach prisypaný hydrid sodný (3 mmol). K získanej suspenzii bol po kvapkách pridaný roztok propargylbromidu (1,5 mmol) v 3 ml DMF a získaná reakčná zmes bola približne 2 hodiny miešaná pri laboratórnej teplote. Po ukončení reakcie bola reakčná zmes naliata na 150 ml ľadovej vody, čím bol získaný roztok, ktorý bol prevedený do deliaceho lievika a následne extrahovaný  $4 \times 50$  ml  $CHCl_3$ . Získané organické podiely boli spojené, vysušené  $Na_2SO_4$ , prefiltrované a odparené na RVO do sucha. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou mobilnou fázou  $CHCl_3$  čím bola získaná čistá látka **9b**. Derivát **9e** je v súčasnej dobe čistený stĺpcovou chromatografiou.

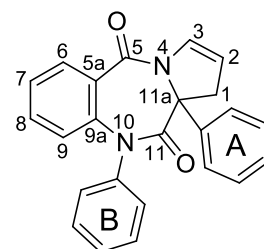
### 10,11a-Difenyl-1H-benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5,11(10H,11aH)-dión (9b)

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 223\text{--}228$  °C;  $R_f = 29$ , (6 % EtOAc v  $CHCl_3$ );  $R_f = 30$ , (20 % EtOAc v Be);  $R_f = 28$ , (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr),  $cm^{-1}$ : 3368, 3113, 3079, 3053, 3027, 3002, 2867, 1694, 1644, 1624, 1490, 1457, 1409, 1382, 1259, 760, 720.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  4,62 (dt, 1H,  $J = 17,0$ ,  $J = 1,9$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 4,71 (dt, 1H,  $J = 16,8$ ,  $J = 1,9$  Hz, H-1 $\beta$ ), 5,93 (dt, 1H,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, H-2), 6,05 (dt, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, H-3), 6,38 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-9), 7,00 (ddd, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, H-7), 7,03–7,18 (m, 6H, H-8, H-A2, H-A3, H-A4, H-A5 a H-A6), 7,33 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, H-B2 a H-B6), 7,39 (dd, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-B4), 7,49 (dd, 2H,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, H-B3 a H-B5), 7,56 (dd, 1H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, H-6).

$^{13}C$  NMR (126 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  55,43 (C-1); 76,67 (C-11a); 122,83 (C-3); 123,96 (C-A2 a C-A6); 124,20 (C-9); 125,06 (C-7); 127,57 (C-A4); 127,73 (C-B4); 128,61 (C-A3 a C-A5); 128,65 (C-B2 a C-B6); 129,34 (C-6); 129,42 (C-5a); 129,47 (C-B3 a C-B5); 131,73 (C-8); 133,18 (C-2); 137,98 (C-A1); 138,92 (C-9a); 141,30 (C-B1); 164,04 (C-5); 169,37 (C-11).



$M_{EX} = 366,1368$   
 $[M+H]^+ = 367,1441$

HRMS (ESI+) pre  $C_{24}H_{19}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočítané: 367,1441; nájdené: 367,1441.

### 6.8 Syntéza pyrrolbenzodiazepínu 9b zo zlúčeniny 8b

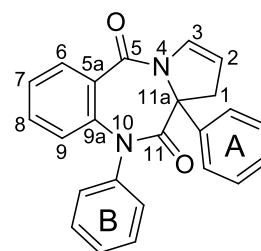
K svetložltému roztoku **8b** (0,3 mmol) v 2 ml DMF bol za laboratórnej teploty prisýpaný po malých dávkach hydrid sodný (0,9 mmol) a získaná suspenzia bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 3 hodiny. Po ukončení reakcie bola reakčná suspenzia naliata na 50 ml ľadovej vody, získaný roztok prevedený do deliaceho lievika a extrahovaný  $5 \times 10$  ml EtOAc. Organické podiely boli spojené, vysušené na  $Na_2SO_4$ , prefiltrované a odparené na RVO do sucha. Získaný surový produkt bol chromatograficky čistený na stĺpci silikagélu mobilnou fázou  $CHCl_3$ .

#### 10,11a-Difenyl-1H-benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5,11(10H,11aH)-dión (9b)

Bezfarebná pevná látka,  $t_f = 223\text{--}229$  °C;  $R_f = 29$ , (6 % EtOAc v  $CHCl_3$ );  $R_f = 30$ , (20 % EtOAc v Be);  $R_f = 28$ , (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr),  $cm^{-1}$ : 3372, 3110, 3068, 3049, 3027, 3002, 2866, 1694, 1644, 1624, 1501, 1457, 1419, 1382, 1259, 763, 720.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO) ppm:  $\delta$  4,61 (dt, 1H), 4,70 (dt, 1H), 5,93 (dt, 1H), 6,0 (dt, 1H), 6,38 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,99 (ddd, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 7,1$  Hz), 7,03–7,18 (m, 6H), 7,33 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 7,38 (dd, 1H,  $J = 13,9$  Hz,  $J = 6,5$  Hz), 7,49 (dd, 2H,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 7,7$  Hz), 7,56 (dd, 1H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,6$  Hz).



$M_{EX} = 366,1368$

$[M+H]^+ = 367,1441$



## ZÁVĚR

V rámci prezentovanej diplomovej práce bola pripravená zo základných surovín, ktorými boli anilín **1**, respektíve jeho *N*-substituované analógy a diethylestery kyseliny malónovej **2**, séria obsahujúcich 5 zástupcov 4-hydroxychinolín-2(1*H*)-ónov **3**. Pripravené deriváty hydroxychinolín-2-óny **3** boli jednoduchou adíciou sulfurylchloridom prevedené na odpovedajúce 3-chlórchinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny **4**. Tieto zlúčeniny nukleofilnou substitúciou poskytli za dvoch rozličných reakčných podmienok, t. j. účinkom trojmolárneho nadbytku propargylamínu (*Metóda A*) a kombináciou zníženého množstva propargylamínu s potašou (*Metóda B*), 3-(propargylamíno)chinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny **5** vo výborných výťažkoch. V následnom kroku mal byť na atóm dusíka sekundárnej aminoskupiny zavedený druhý prop-2-yn-1-ylový zvyšok. Za týmto účelom bola vyskúšaná rada rôznych reakčných podmienok, ktoré mali zhodnú myšlienku, a to substituovať sekundárny amín halogénderivátom. Všetky reakcie boli uskutočňované za prítomnosti organických alebo anorganických báz s rôznou hodnotou p*K*<sub>A</sub>. Z týchto experimentov boli izolované rozdielne produkty, obzvlášť potom sú zaujímavé zlúčeniny poskytujúce reakcie asistované 1,1,3,3-tetramethylguanidínom (TGM) a hydridom sodným. Chemické indivíduá získané z experimentov za prítomnosti zástupcu organickej báze TGM predstavujú substituované 4-propargylbenzodiazepíny **8**. Pokusy realizované v prostredí anorganickej báze, konkrétne hydridu sodného, poskytli nie menej zaujímavé tricyklické pyrrolbenzodiazepíny **9**. Na základe rôznych výsledkov získaných z experimentov, v ktorých boli využité spomínané báze, bolo usúdené, že záleží hlavne na ich vlastnostiach a po preštudovaní dostupnej literatúry zaoberajúcou sa problematikou *N*-propargylovaných derivátov a ich následnou cyklizáciou, bol navrhnutý mechanizmus týchto reakcií. Táto skutočnosť bola potvrdená záverečným experimentom, v ktorom bola zlúčenina **8b** pôsobením hydridu sodného tandemovým intramolekulárnym prešmykom za vzniku nového päťčlenného cyklu prevedená na zlúčeninu **9b**.

Napriek tomu, že cieľom stanoveným v diplomovej práci bolo pripraviť *N,N*-dipropargylamínochinolín-2,4(1*H*,3*H*)-dióny, z faktov, ktoré sa naskytli v priebehu výskumu, boli pripravené štruktúrne odlišné 7-členné heterocyklické systémy, ktorých skelet je v literatúre často prezentovaný ako nositeľ zaujímavých biologických účinkov.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

Be	benzén
CaCl <sub>2</sub>	chlorid vápenatý
CHCl <sub>3</sub>	chloroform
cHex	cyklohexan
Cl <sub>2</sub>	chlór
CNS	centrálna nervová sústava
COSY	correlation spectroscopy
DMF	dimethylformamid
ESI-MS	hmotnostná spektrometria s elektrosprejovou ionizáciou
EtOAc	ethylacetát
GC-MS	plynová chromatografia s hmotnostnou detekciou
HCl	kyselina chlorovodíková
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HRMS	hmotnostná spektrometria s vysokým rozlíšením
HSQC	heteronuclear single-quantum correlation
IČ	infračervená spektrometria
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	uhličitan draselný
LiAlH <sub>4</sub>	tetrahydridohlinitan litný
LiOH	hydroxid litný
Me	methyl
NaH	hydrid sodný
NaOH	hydroxid sodný
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	síran sodný
NMR	nukleárna magnetická rezonancia

---

Ph	fenyl
ppm	parts per milion
$R_f$	retenčný faktor
RVO	rotačná vákuová odparka
$S_{N2}$	nukleofilná substitúcia
$SO_2$	oxid siričitý
$SO_2Cl_2$	sulfurylchlorid
TLC	tenkovrstvová chromatografia
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidín
TOF	time-of-flight mass spectroscopy

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<b>Obrázok 1.</b> Navrhnutý mechanizmus chlorácie 4-hydroxychinolín-2(1 <i>H</i> )-ónov <b>3a–e</b> .....	27
<b>Obrázok 2.</b> Predpokladaný mechanizmus S <sub>N</sub> 1 3-chlóorderivátov <b>4a–f</b> propargylamínom. ....	28
<b>Obrázok 3.</b> HRMS zlúčeniny <b>6d</b> . ....	31
<b>Obrázok 4.</b> Chromatogram reakčnej zmesi benzylamínu, propargylbromidu a K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	32
<b>Obrázok 5.</b> ESI-MS spektrá látky <b>5b</b> a produktov z jej reakcie s TMG a NaH. ....	35
<b>Obrázok 6.</b> Výrez <sup>1</sup> H NMR spektier zlúčenín <b>8b</b> a <b>9b</b> .....	36
<b>Obrázok 7.</b> Výrez HMBC NMR spektier zlúčenín <b>8b</b> a <b>9b</b> . ....	37

**SEZNAM TABULEK**

<b>Tabuľka 1.</b> Kľúč k uskutočneným reakciám <i>Metódou A</i> i <i>Metódou B</i> . .....	29
<b>Tabuľka 2.</b> Reakčné podmienky prípravy 3-(propargylamino)chinolín-2,4-diónov <b>5b,c,e.</b> .....	33

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

---

- <sup>1</sup> Hardtmann, G., E.; Koletar, G.; Pfister, O., R. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 565–572.
- <sup>2</sup> Coppola, G., M.; Hardtmann, G., E.; Pfister, O., R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 825–831.
- <sup>3</sup> Coppola, G., M.; Hardtmann, G., E. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1605–1610.
- <sup>4</sup> Reisch, J.; Bathe, A. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 737–742.
- <sup>5</sup> Majumdar, K., C.; Choudhury, P., K. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1087–1100.
- <sup>6</sup> Ahmed, N.; Brahmabhatt, K., G.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I., P.; Bhutani, K., K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2872–2879.
- <sup>7</sup> Ahmed, N.; Brahmabhatt, K., G.; Singh, I., P.; Bhutani, K., K. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 237–240.
- <sup>8</sup> Agalave, S., G.; Maujan, S., R.; Pore, V., S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
- <sup>9</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- <sup>10</sup> Huisgen, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2421.
- <sup>11</sup> Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
- <sup>12</sup> Crowley, J. D.; McMorrán, D. A. *Top Heterocycl. Chem.* **2012**, *67*, 7081.
- <sup>13</sup> Buckley, B., R.; Heaney, H. Mechanistic Investigations of Copper(I)-Catalysed Alkyne-Azide Cycloaddition reactions **2012**, *71*, 7081.
- <sup>14</sup> Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
- <sup>15</sup> Kirmse, H. *Justus Liebigs An. Chem.* **1958**, *614*, 1.
- <sup>16</sup> Moulin, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 167.
- <sup>17</sup> McDonald, K.; Hua, Y.; Flood, A. *Top. in Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 341.

- 
- <sup>18</sup> Banks, R., E.; Prakash, A. J. *Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1974**, 1365.
- <sup>19</sup> Banks, R., E.; Prakash, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 99.
- <sup>20</sup> Hermes, M., E.; Marsh, F., D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4760.
- <sup>21</sup> Shan, Z.; Lu, Q.; Peng, M.; Fan, H.; Lu, P.; Zhao, C.; Chen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1731.
- <sup>22</sup> Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Heterocycles* **1994**, 38, 291.
- <sup>23</sup> Shao, C.; Wang, X.; Zhang, Q.; Luo, S.; Zhao, J.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6832.
- <sup>24</sup> Wu, L., Y.; Xie, Y., X.; Chen, Z., S.; Niu, Y., N.; Liang, Y., M. *Synlett* **2009**, 1453.
- <sup>25</sup> Doiron, J.; Sultana, A., H.; Richard, R.; Toure, M., M.; Picot, N.; Richard, R.; Robichaud, G., A.; Touaibia, M.; Cuperlovic-Culf, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4010.
- <sup>26</sup> Shao C., Wang X., Xu J., Zhao J., Zhang Q., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7002.
- <sup>27</sup> Campbell-Verduyn, L., S.; Feringa, B., L.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R., A.; Elsinga, P., H. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2009**, 2139.
- <sup>28</sup> Barral, K.; Moorhouse, A., D.; Moses, J., E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1809.
- <sup>29</sup> Attolino, E.; Colombo, L.; Mormino, I.; Allergini, P. (Dipharma Francis) EP 2230234, **2010**.
- <sup>30</sup> Boren, B., C.; Narayan, S.; Rasmussen, L., K.; Fokin, V., V.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923.

- 
- <sup>31</sup> Rasmussen, L., K.; Boren, B., C.; Fokin, V., V. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5337.
- <sup>32</sup> Sadeghi, B.; Kamali, M.; Hassanabadi, A. *J. Chem. Res.*, **2012**, 36, 9.
- <sup>33</sup> Vardanyan, R.; Hruby, V., J. *Synthesis of Essential Drug*, **2006**, 70–131.
- <sup>34</sup> Hussener, T.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Troschütz, R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2627.
- <sup>35</sup> Dostálová, T. *Bakalárska práca: Syntéza chinolin-2,4-(1H,3H)-dionů s triazolovými kruhy*, **2013**.
- <sup>36</sup> Kafka, S.; Klásek, A.; Polis, J.; Košmrlj, J. *Heterocycles* **2002**, 57, 1659–1682.
- <sup>37</sup> Polindara-Garcia, L., A.; Miranda L. D. *Organic Letters*, **2012**, 14, 5408–5411.
- <sup>38</sup> Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chemical Reviews*, **2013**, 113, 4862–4904.
- <sup>39</sup> Zikou, L. C.; Igglessi-Markopoulou, O. *Synthesis* **2008**, 12, 1861–1866.
- <sup>40</sup> Klásek, A.; Mrkvička, V.; Pevec, A.; Košmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5646–5651.
- <sup>41</sup> Kafka, S.; Proisl, K.; Kašparková, V.; Urankar, D.; Kimmel, R.; Košmrlj, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10826–10835.
- <sup>42</sup> Bowman, R., E.; Grey, T., F.; Huckle, D.; Lockhart, I., M.; Wright, M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3350–3353.
- <sup>43</sup> Stadlbauer, W.; Laschober, R.; Lutschouig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **1992**, 123, 6–7.
- <sup>44</sup> Malle, E.; Stadlbauer, W.; Ostermann, G.; Hofmann, B.; Leis, H.; Kostner, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 137–142.