

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra organické chemie



Petra DRÁBKOVÁ

**Syntéza nových tricyklických heterocyklů pomocí
4-chlor-2-fluor-5-nitrobenzoové kyseliny na pevné
fázi.**

Diplomová práce

Studijní obor: Organická chemie

Vedoucí práce: Mgr. Barbora Lemrová, Ph.D.

Olomouc 2014

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Petra Drábková

Název práce: Syntéza nových tricyklických heterocyklů pomocí 4-chlor-2-fluor-5-nitrobenzoové kyseliny na pevné fázi.

Typ práce: diplomová práce

Pracoviště: Katedra organické chemie

Školitel: Mgr. Barbora Lemrová, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2014

Abstrakt: Diplomová práce popisuje solid-phase syntézu konkrétních kondenzovaných tricyklických heterocyklů kombinující benzodiazepinový skelet s dalšími šesti- až sedmi-člennými heterocykly. Teoretická část je zaměřena na popis konkrétních tricyklických derivátů obsahující benzodiazepinový skelet v kombinaci s piperazinovým, 1,4-diazepanovým, thiazepandioxidovým, thiomorfolindioxidovým motivem. Zároveň popisuje metody přípravy výše uvedených kondenzovaných heterocyklů. Experimentální část je rozdělena na již popsanou přípravu výchozích intermedátů a následnou modifikaci různými merkaptoalkoholy, aminoalkoholy a aminoacetalu.

Klíčová slova: triheterocyklická struktura, benzodiazepinové deriváty, syntéza na pevné fázi.

Počet stran: 65

Počet příloh: 0

Jazyk: český

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Petra Drábková

Title: Solid-phase synthesis of novel tricyclic heterocycles with 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoic acid.

Type of thesis: master's thesis

Department: Department of Organic Chemistry

Advisor: Mgr. Barbora Lemrová, Ph.D.

The year of presentation: 2014

Abstract: Master's thesis describes preparation of heterocycles with three condensed cycles combined benzodiazepine structure and six- or seven member heterocycles. Theoretical part summarizes method of synthesis of heterocycles with benzodiazepines skeleton with combination of piperazines, 1,4-diazepinones, thiazepinonedioxides, thiomorpholinedioxides skeleton. Thesis reports properties of tricyclic heterocycles contained this heterocycles. The first part of experimental work is focused on preparation of starting intermediates. Next part is dedicated to modifications with mercaptoalcohols, aminoalcohols and aminocetales.

Keywords: triheterocyclic structure, benzodiazepine derivatives, solid-phase synthesis.

Number of pages: 65

Number of appendixes: 0

Language: Czech

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Olomouci.....

Podpis

Ráda bych poděkovala své školitelce Mgr. Barboře Lemrové, Ph.D. za pomoc při syntéze a neocenitelné rady při zpracování diplomové práce. Dále děkuji také své rodině za trpělivost a podporu.

Tento výzkum byl podpořen interním grantem Univerzity Palackého v Olomouci IGA_PrF_2014018.

Seznam použitých zkratk

2 Nos - 2-Nitrosulfonylová skupina

2 NosCl - 2-Nitrobenzensulfonyl chlorid

AcOH - Kyselina octová

BAL - (4-(4-Formyl-3-methoxyfenoxy)butanová kyselina

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCM - Dichlormethan

DIAD - Diisopropyl azodikarboxylát

DIC - *N,N*-Diisopropylkarbodiimid

DMSO - Dimethylsulfoxid

DMF - *N,N*-Dimethylformamid

EDIPA - *N,N*-Diisopropylethylamin

FmocCl – 9-Fluorenylmethoxykarbonyl chlorid

FmocOSu - *N*-(9-Fluorenylmethoxykarbonyloxy)sukcinimid

MeCl – Methansulfonyl chlorid

*m*CPBA - *m*-Chlor-peroxybenzoová kyselina

MW - mikrovlnné záření

NMP - *N*-Methylpyrolidon

on - přes noc (16h)

rf - reflux

rt - laboratorní teplota

TFA – Trifluoroctová kyselina

THF Tetrahydrofuran

Obsah

1	Úvod.....	8
2	Cíl práce	8
3	Současný stav řešené problematiky	9
3.1	Příprava 1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinu a jeho derivátů.....	11
3.1.1	Redukční metody	12
3.1.2	Cyklizační metody	14
3.1.3	Ostatní metody	18
3.2	Popsané tricyklické deriváty tetrahydrochinoxalinu.....	18
3.3	Příprava 1,4-dihydrochinoxalinu a jeho derivátů.....	20
3.3.1	Redukční metody	20
3.3.2	Oxidační metody.....	21
3.4	Popsané tricyklické deriváty 1,4-dihydrochinoxalinu	21
3.5	Příprava 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-1,1-dioxidu a jeho derivátů	21
3.5.1	Oxidační metody.....	22
3.5.2	Cyklizační metody	23
3.5.3	Cykloadiční metody	23
3.6	Popsané tricyklické deriváty 3,4-dihydrobenzo-1,4-thiazin-1,1-dioxidu	23
3.7	Příprava 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]diazepinu a jeho derivátů.....	24
3.7.1	Redukční metody	25
3.7.2	Cyklizační metody	26
3.8	Popsané tricyklické derivátů obsahující 1,4-diazepan	27
3.9	Příprava 2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]diazepinu a jeho derivátů.....	27
3.9.1	Kondenzace benzen-1,2-diaminu s ketony	28
3.9.2	Kondenzace benzen-1,2-diaminu s β nenasycenými karbonylovými sloučeninami	29
3.9.3	Kondenzace aldehydů s enaminy	30
3.9.4	Kondenzace benzen-1,2-diaminu s diketony	31
3.9.5	Modifikace benzodiazepinového skeletu	31
3.10	Příprava 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[<i>b</i>][1,4]thiazepin-1,1-dioxidu a jeho derivátů	33
3.10.1	Oxidační metody	33
3.10.2	Redukční metody	34
4	Výsledky a diskuze	35
4.1	Příprava výchozích látek	35
4.1.1	Modifikace merkaptoalkoholy	37
4.1.2	Modifikace aminoalkoholy	41
4.1.3	Modifikace aminoacetalu	47
5	Experimentální část.....	50
5.1	Přístroje a metody	51
5.2	Štěpení produktů z pevné fáze a příprava vzorků na analýzu.....	51
5.3	Derivatizace meziproductů na LC-MS analýzu.....	52
5.4	Příprava výchozích látek.....	52
5.5	Modifikace merkaptoalkoholy, aminoalkoholy a aminoacetalu.....	54
6	Závěr	58
7	Literatura.....	60

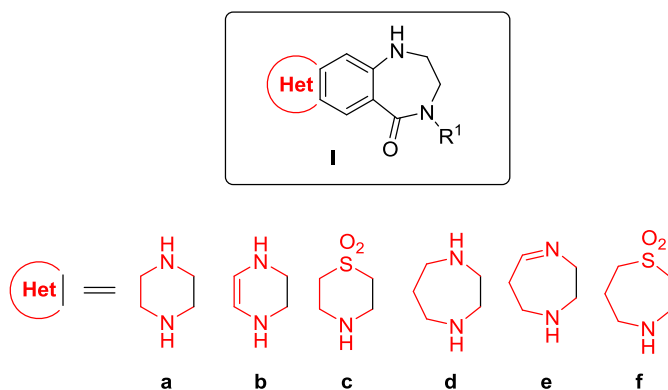
1 Úvod

Předložená diplomová práce je zaměřena na přípravu tricyklických derivátů kombinujících benzodiazepinový motiv s dalšími dusíkatým či dusíkato-sírným heterocyklem. Syntéza navazuje na předchozí výsledky Katedry organické chemie a rozvíjí problematiku přípravy heterocyklů z vysoce diverzní výchozí látky 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoové kyseliny. Z dřívějších výsledků vyplývá, že i nepatrná změna ve struktuře může vyvolat výraznou změnu v oblasti biologických vlastností sloučenin. Vývoj chemie 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoové kyseliny započal v roce 2009.¹ Od této doby se podařilo provést řadu modifikací jak na „levé“ tak na „pravé“ části výchozí látky. Možná kombinace všech obměn otvírá novou cestu pro přípravu rozdílných struktur a jejich derivátů z jediné výchozí komponenty. S ohledem na zdlouhavý proces vývoje nových biologicky aktivních látek, který závisí na možnostech rychlé přípravy strukturně rozdílných látek tzv. chemických knihoven. Syntéza na pevné fázi spolu s kombinatorní chemií právě umožňuje přípravu těchto skupin látek, které pak jsou dále podrobeny testování na očekávanou biologickou aktivitu.

2 Cíl práce

Cílem diplomové práce bylo využití vyvinuté metody na přípravu benzodiazepinonů na pevné fázi a její následné rozšíření za vzniku tricyklických systémů **I**. Navržené struktury se liší velikostí a typem heterocyklu a dle návrhu je možné připravit až šest strukturně rozdílných látek založených na kombinaci piperazinu, 1,4-diazepanu, thiazepandioxidu, thiomorfolindioxidu a jejich částečně nenasycených systémech s benzodiazepinovým systémem.

Obrázek 1: navržené cílové struktury



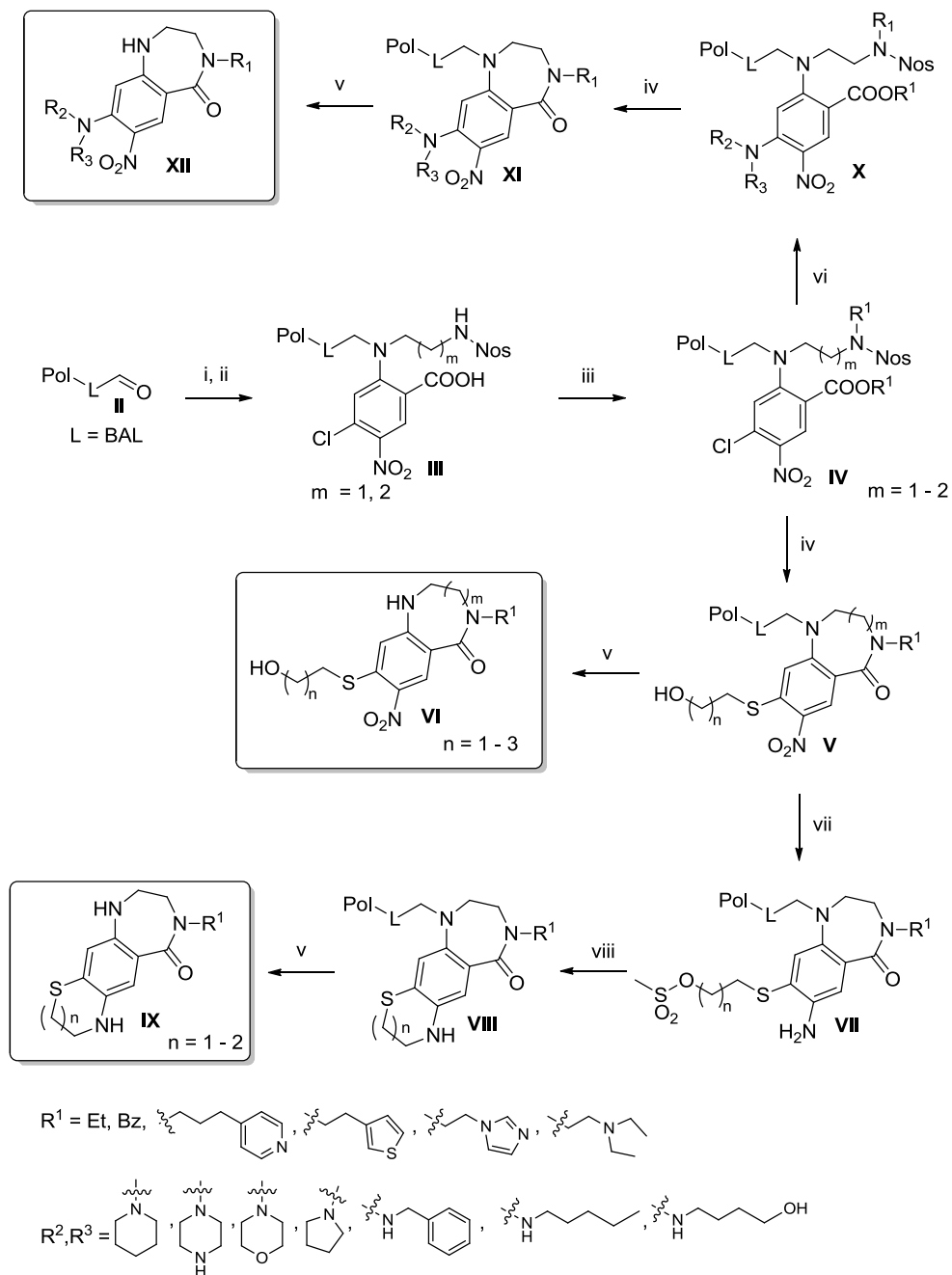
Získané cílové látky obsahují několik diverzních míst. Kromě modifikace heteroatomů na nově vnikajícím heterocyklu je také možné obměnit finální strukturu v poloze 4 benzodiazepinového kruhu.

Navržená syntéza kombinuje prvky klasické roztokové chemie se syntézou na pevné fázi. Hlavním záměrem této práce je otestovat reaktivitu jednotlivých reaktantů a vyvinout vhodnou cyklizační a oxidační metodu pro přípravu těchto látek. Vzhledem k tomu, že se jedná o strukturně zcela nové a nepopsané sloučeniny, budou všechny takto získané látky podrobeny biologickému testování.

3 Současný stav řešené problematiky

Předložená diplomová práce vycházela z již popsanych postupů vedoucích k modifikovaným benzodiazepinonům a od nich odvozených tricyklických systémů v kombinaci se šesti nebo sedmičlenným cyklem. Syntéza byla provedena na aminomethylové pryskyřici s BAL linkerem (**II**), kde v prvním kroku docházelo k navázání mono-nosylovaného diaminoalkanu na pevný nosič, poté k arylaci 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoovou kyselinou a následně k alkylaci nosyl aktivovaného aminu. Další kroky byly provedeny v pořadí dle typu požadované cílové struktury. Při denosylaci docházelo k současné substituci atomu chloru a cyklizaci za vzniku benzodiazepinového cyklu (**V**). Následným odštěpením byly získány benzodiazepinony modifikované merkptoalkoholy (**VI**), které však mohly být na pryskyřici dále použity pro vytvoření druhého cyklu, a to jednoduchou mesylací hydroxylové skupiny, redukcí nitroskupiny a následnou cyklizací (**IX**). V případě přípravy benzodiazepinonů substituovaných různými aminy (**XII**) byla reakční sekvence otočena a po alkylačním kroku byla provedena substituce chloru a až poté cyklizace diazepinového cyklu s použitím merkptoethanolu. Finálním krokem bylo odštěpení z pevné fáze (Schéma 1).²

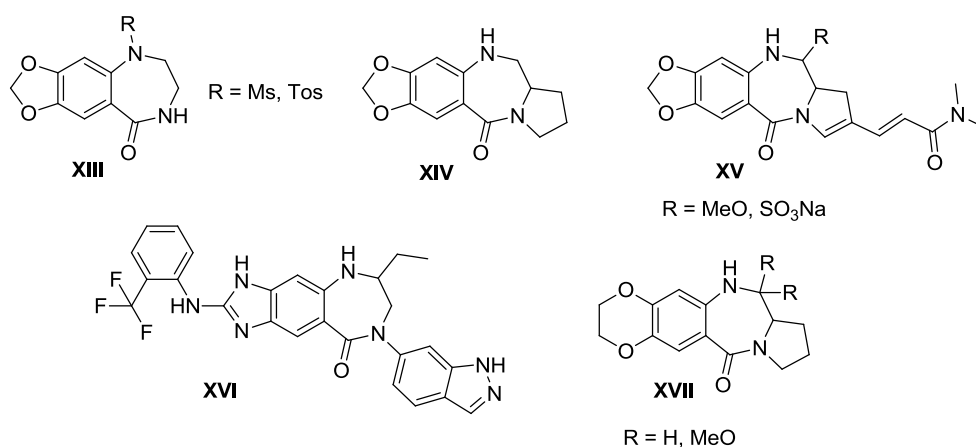
Schéma 1: Připravené benzodiazepinony a jejich tricyklické sloučeniny na pevné fázi



Reakční podmínky: (i) *N*-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzensulfonamid nebo *N*-(3-Amino-propyl)-2-nitro-benzensulfonamid, 10% AcOH v DMF, přes noc, poté NaBH(OAc)₃, 5% AcOH v DMF, 4 h; (ii) 2-fluor-4-chlor-5-nitrobenzoová kyselina, EDIPA, DMSO, 50°C, přes noc; (iii) ethyl jodid nebo benzyl bromid, DBU, DMF, rt, přes noc nebo alkohol, DIAD, PPh₃, suchý THF, rt, přes noc. (iv) merkptoalkohol, DBU, DMF, rt, přes noc, poté (pouze pro $m = 2$) EDIPA, DMSO, 80°C, přes noc; (v) 50% TFA in DCM, rt, 1 h. (vi) amin, DMSO, 150°C, 200 W, 5 min; (vii) MsCl, pyridine, rt, 30 min. poté SnCl₂ · 2 H₂O, EDIPA, DMF, (viii) EDIPA, DMSO, 80 °C, 16 h.

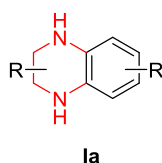
Doposud bylo připraveno poměrně malé množství tricyklických systému, které by kombinovaly benzodiazepinon s dalším heterocyklem. Jedním z nich byl 5-substituovaný 7,8-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*e*][1,4]diazepin-9(6*H*)-on (**XIII**).³ Obdobné deriváty se strukturou **XIV** byly *in-vivo* testovány na protinádorovou aktivitu.⁴ Složitější deriváty **XV** vykazovaly výraznou cytotoxickou aktivitu především v buněčné linii rezistentní proti deoxorubicinu.⁵ Biologická aktivita byla prokázána i u derivátů se strukturou **XVI**, a to při inhibici Aurora kinázy, tím by tento typ látek mohl být potenciálním inhibitorem při léčbě proliferace buněk.⁶ Poslední popsané deriváty se strukturou **XVII** vykazovaly cytotoxickou aktivitu založenou na snížení aktivity jednotlivých genů a tím by se tyto látky mohly stát potenciálními terapeutiky při léčbě genetických chorob.⁷

Obrázek 2: Struktury benzodiazepinonových derivátů v kombinaci s dalším heterocyklem



Příprava tricyklických derivátů **I** byla založena na postupné tvorbě jednotlivých cyklů se společným benzenovým jádrem. Proto byl následující text rozdělen do podkapitol dle přípravy druhého cyklu v kombinaci s aromatickým jádrem.

3.1 Příprava 1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinu a jeho derivátů



Deriváty 1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinu (dále jen „tetrahydrochinoxalinů“) patří mezi často syntetizované sloučeniny. V průběhu let byly vyvinuty různé metody pro přípravu těchto látek, z nichž většina využívá redukci modifikovaných chinoxalinů, chinoxalin-2-onů nebo chinoxalin-2,3-onů. Hojně jsou však také popsány metody

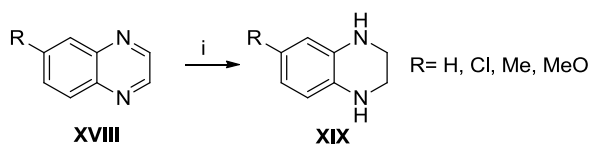
cyklizační, kde typ výchozího intermediátu závisí na konkrétním případě požadovaného derivátu tetrahydrochinoxalinu.

3.1.1 Redukční metody

Díky snadné dostupnosti výchozích látek se stala redukce chinoxalinu a jeho derivátů nejdůležitější metodou pro přípravu tetrahydrochinoxalinů. Redukce byla prováděna nejrozličnějšími způsoby, od katalytické redukce vodíkem přes redukcí kovy až po redukcí hydridy. Pokud byla pro přípravu tetrahydrochinoxalinu a jeho derivátů zvolena redukce derivátů chinoxalin-2-onu případně chinoxalin-2,3-dionu, byl redukčním činidlem komplexní hydrid.

Jedna z prvních příprav tetrahydrochinoxalinových derivátů **XIX** popsanych v roce 1947 byla založena na redukcí vodíkem za katalýzy Adamsonovým katalyzátorem. Dle literatury docházelo po třech hodinách k úplné konverzi výchozí látky a výtěžnost byla od 92 do 95% (Schéma 2).⁸

Schéma 2: Příprava 6-substituovaných tetrahydrochinoxalinových derivátů **XIX**

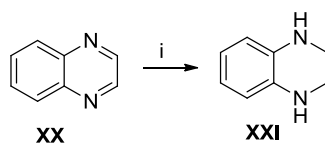


Reakční podmínky: (i) PtO₂, H₂, benzen, 300-560 kPa, rt, 3 h.

Redukce derivátů chinoxalinu na tetrahydrochinoxalin byla v průběhu let dále studována za použití různých redukčních činidel a katalyzátorů. Např. redukce vodíkem byla katalyzována: niklem naneseným na křemelině,⁹ Raneyovým niklem,¹⁰ palladiem v kyselém prostředí kyseliny octové,¹¹ hexakis(trimethylfosfin)molybdenanem (Mo(PMe₃)₆),¹² komplexní sloučeninou iridia ([Cp*IrCl₂]₂)¹³ a komplexním hydridem rhenia ((DIOP)RhH).¹⁴ Pokud byla redukce katalyzována komplexními kovy probíhala reakce za laboratorní teploty a atmosferického tlaku s poměrně vysokými výtěžky.

Redukce chinoxalinu a jeho derivátů byla prováděna také kovy a jejich solemi. K redukcí chinoxalinu (**XX**) byl použit buď sodík v ethanolickém roztoku nebo hexakynoželezitan draselný (Schéma 3).²⁷

Schéma 3: Příprava tetrahydrochinoxalinu (XXI)

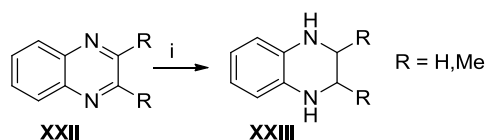


Reakční podmínky: (i) Na, EtOH, rf či $K_3[Fe(CN)_6]$.

Následně byly k redukci chinoxalinu a jeho derivátů zvoleny jiné kovy (popř. soli) za různých podmínek: indium v neutrálním prostředí,¹⁵ komplex rhenia ($RuCl_2(PPh_3)_3$) v kyselém prostředí kyseliny mravenčí,¹⁶ dicyclopentadienylruthenium dichlorid ($[(Cp^*RhCl_2)_2]$)¹⁷ a chlorid titany.¹⁸

Při redukci hydridy byly také studovány různé reakční podmínky. Požadovaný tetrahydrochinoxalin a jeho deriváty (XXIII) byly připraveny redukcí pomocí tetrahydridohlinitanu lithného s výtěžky okolo 34% (Schéma 4).¹⁹

Schéma 4: Příprava tetrahydrochinoxalinových derivátů se strukturou XXIII

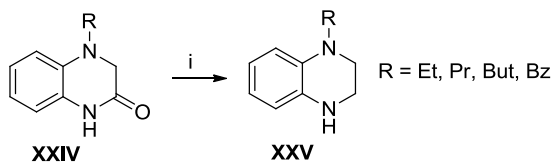


Reakční podmínky: (i) $LiAlH_4$, Et_2O , rt, 24h.

Redukci derivátu chinoxalinu na tetrahydrochinoxalin pomocí komplexních hydridů se věnuje řada publikovaných prací, kde se jako redukčního činidla využíval tetrahydridoboritan^{20,21,22} borohydrid litný²³ roztok boranu v tetrahydrofuranu^{24,23} či boranu v pyridinu.²⁵

Vedle redukce chinoxalinu byly jako výchozí látky použity i deriváty chinoxalin-2-onu a chinoxalin-2,3-dionu, opět pomocí komplexních hydridů. Příprava *N*-alkylderivátů se strukturou XXV byla provedena tetrahydridohlinitanem lithným ve vroucím roztoku etheru (Schéma 5).²²

Schéma 5: Příprava *N*-alkyl-tetrahydrochinoxalinových derivátů XXV



Reakční podmínky: (i) $LiAlH_4$, Et_2O , rf, 1 h.

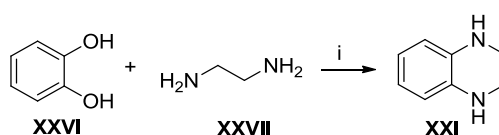
Podobně tetrahydridohlinitanem lithným byl redukován i chinoxalin-2,3-dion , v tomto případě však za zvýšeného tlaku (1,9 kPa).²⁶

3.1.2 Cyklizační metody

Mezi další metody pro přípravu tetrahydrochinoxalinů patří cyklizace vhodných prekurzorů. Při cyklizaci docházelo buď k mono- nebo di-substituci aromatických derivátů s různou modifikací. V závislosti na použitých reaktantech byla cyklizace katalyzována kyselé i bazicky. V novějších pracích byly dokonce popsány substituce katalyzované komplexními kovy.

První popsaná příprava tetrahydrochinoxalinu (**XXI**) vycházela ze substituce katecholu (**XXVI**) s 1,2-diaminoethanem (**XXVII**). Výtěžky byly značně závislé na poměru výchozích látek a použitého vodného roztoku amoniaku (Schéma 6).²⁷

Schéma 6: Příprava tetrahydrochinoxalinu (**XXI**)

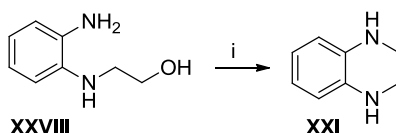


Reakční podmínky: (i) NH_4OH (aq), 100°C .

Reakcí katecholu s diamino derivátem byl obdobně připraven i 2-methyl-tetrahydrochinoxalin. Reakce probíhala v tomto případě v zatavené trubici bez přítomnosti katalyzátoru při 200°C .²⁸ Při syntéze tetrahydrochinoxalinu pomocí cyklizačních metod se využívalo i opačného postavení reaktantů, kdy benzen-1,2-diamin reagoval s ethylenglykolem²⁹ či 1,2-dichlorethanem.³⁰ Popsány jsou také přípravy, kde byl benzen-1,2-diamin substituovaný protektivními skupinami podroben reakci s 1,2-dibromethanem a následně cílový tetrahydrochinoxalin vzniká po deprotekcí benzensulfonylových skupin.³¹

Další popsané přípravy již vycházely z intermolekulární substituce nejrozličnějších aromatických derivátů. Jedna z prvních příprav tetrahydrochinoxalinu (**XXI**) byla založena na cyklizaci 2-((2-aminofenyl)amino)ethanolu (**XXVIII**) v kyselině bromovodíkové (Schéma 7).³²

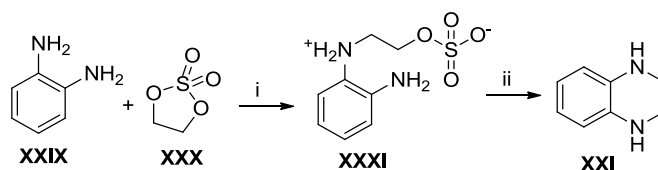
Schéma 7: Příprava tetrahydrochinoxalinu (**XXI**)



Reakční podmínky: (i) HBr , rf, 9 h.

Tetrahydrochinoxalin vznikal také cyklizací benzen-1,2-diaminu s 1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxidem, kdy napřed docházelo kvantitativně ke vzniku sulfátu (**XXXI**) a následně k cyklizaci s konvezí jen 58 % (Schéma 8).³³

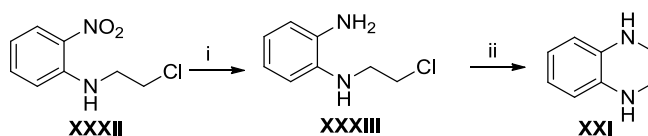
Schéma 8: Příprava tetrahydrochinoxalinu (**XXI**)



Reakční podmínky: (i) DCM, rt, 4h; (ii) 2 M NaOH, H₂O 80-90°C, 2 h.

Dobré výsledky poskytlo spojení redukce a cyklizace. Nejprve byla provedena selektivní redukce nitroskupiny *N*-(2-chloroethyl)-2-nitroanilinu (**XXXII**).

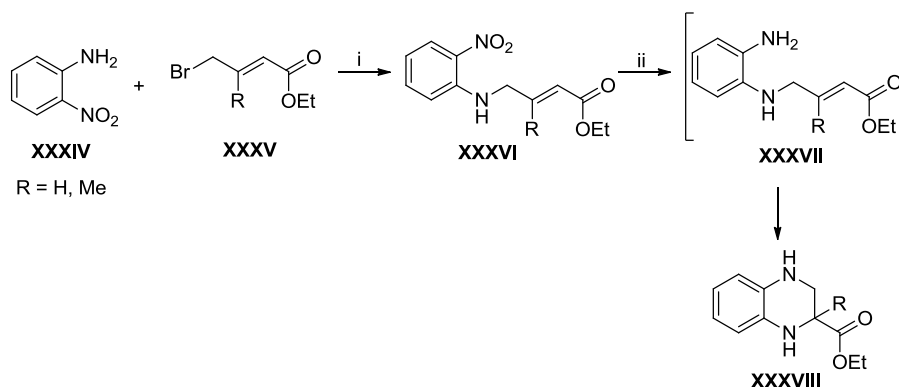
Schéma 9: Příprava tetrahydrochinoxalinu (**XXI**)



Reakční podmínky: (i) SnCl₂, HCl, 10 min; (ii) EtOH, rf.

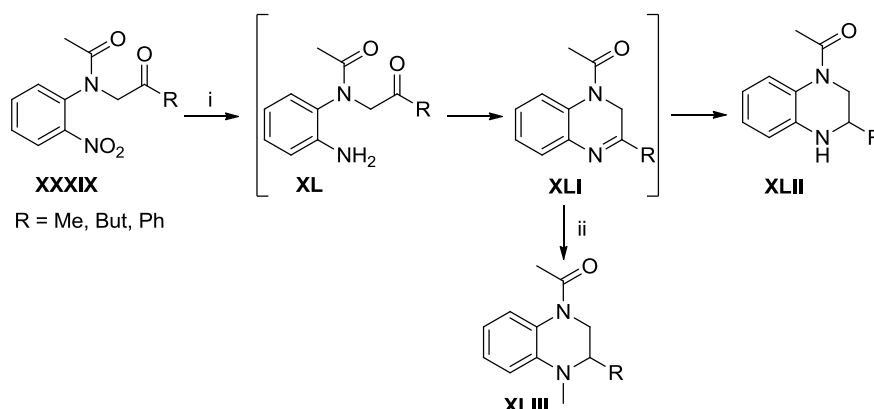
Příprava tetrahydrochinoxalinových derivátů se strukturou **XXXVIII** byla založena na spojení Michaelovy adice a následné redukce. Nejprve byla provedena alkylace aminoskupiny *o*-nitroanilinu (**XXXIV**) za vzniku intermediátu **XXXVI** a poté byla selektivně zredukována nitroskupina. Na závěr docházelo Michaelovou adicí k uzavírání kruhu (Schéma 10).³⁴

Schéma 10: Příprava modifikovaného tetrahydrochinoxalin-2-karboxylátu (**XXXVIII**)



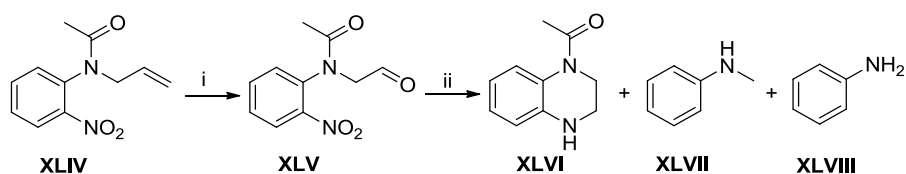
Reakční podmínky: (i) 100°C, 12 h; (ii) Fe, AcOH, 115°C, 30 min.

Další metoda pro přípravu derivátů **XLII** a **XLIII** byla založena na redukcí nitroskupiny výchozího aromatického diketonu **XXXIX** pomocí vodíku s paládiem na aktivním uhlí, následnou spontánní cyklizací a reduktivní aminací. Pokud byl navíc do reakční směsi přidán formaldehyd vznikl derivát **XLIII** (Schéma 11).³⁵

Schéma 11: Příprava tetrahydrochinoxalinových derivátů XLII a XLIII

Reakční podmínky: (i) H₂, Pd/C, MeOH, 405 kPa, rt, 6 h; (ii) H₂, Pd/C, HCOH, MeOH, 405 kPa, rt, 6 h.

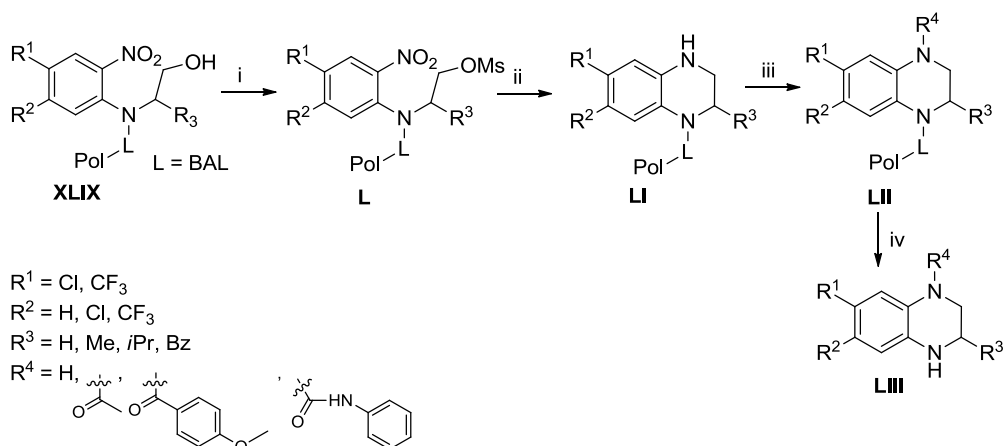
Následující metoda kombinovala opět strategii oxidace a reaktivní aminace. Nejprve byl *N*-allyl-*N*-(2-nitrofenyl)acetamid (XLIV) ozonolyticky přeměněn na aldehyd se strukturou XLV, při ozonolýze současně vznikál formaldehyd. Poté byl k reakční směsi přidán nitrobenzen a redukcí reakční směsi vznikl intermediát XLVI a anilín, který reagoval s přebytečným formaldehydem. U intermediátu XLV došlo obdobně jako v předchozím případě k cykloadici a reaktivní aminaci (Schéma 12).³⁵

Schéma 12: Příprava 1-(3-alkyl-dihydrochinoxalin-1(2*H*)-yl)ethanonových (XLVIII)

Reakční podmínky: (i) O₃, MeOH, -78°C; (ii) PhNO₂, H₂, Pd/C, MeOH, 400 kPa, rt, 6h.

Předchozí přípravy byly modifikovány pro syntézu na pevné fázi pomocí aminomethylové pryskyřice s kyselé labilním linkerem BAL. Syntéza vycházela z mesylace intermediátu XLIX, následovala selektivní redukce nitroskupiny, při níž docházelo ke spontánní cyklizaci. Poté byl modifikován stericly méně bráněný dusíkový heteratom. Finálním krokem bylo odštěpení intermediátu LII z pevné fáze (Schéma 13). Jednotlivé deriváty byly připraveny s výtěžky od 76% do 96%.³⁶

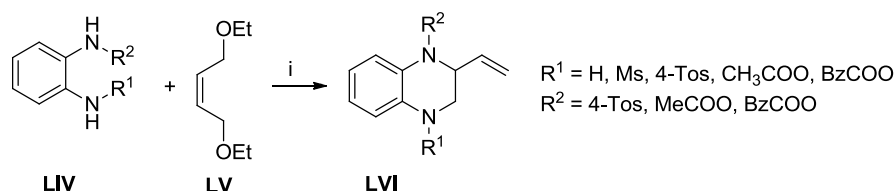
Schéma 13: Solid-phase syntéza tetrahydrochinoxalinových derivátů



Reakční podmínky: (i) MsCl, pyridin, rt, 1 h; (ii) SnCl₂·2H₂O, NMP, rt, 2 h; (iii) acylchlorid, anhydrid či isokyanát, DCM (NMP) 16 h; (iv) TFA, rt, 2h.

Další podskupinou substitučních metod byly substituce katalyzované komplexními kovy. Poprvé byl k cyklizaci intermediátu **LIV** s cis-1,4-diethoxy-2-butenem (**LV**) jako katalyzátor použit dipalladium tris(dibenzylideneacetonový) komplex (Pd₂(dba)₃) aktivovaný 1,4-bis(difenylfosfino)butanem (dppb) (Schéma 14). Výtěžnost reakce byla závislá na substituentech R¹, R² a pohybovala se od 20% do 70%.³⁷

Schéma 14: Příprava 1,4-disubstituovaných-2-vinyl-tetrahydrochinoxalinových derivátů (**LVI**)



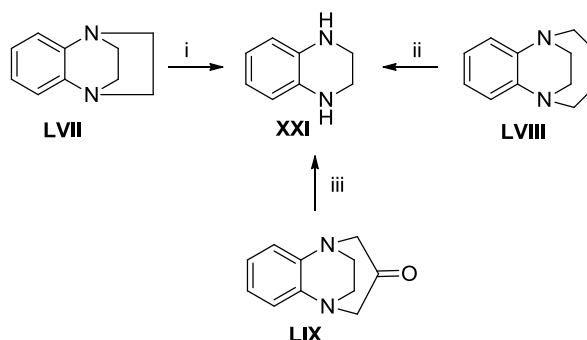
Reakční podmínky: (i) dppb, Pd₂(dba)₃, THF, N₂, rt, 12 h.

Následující příprava 5,6-disubstituovaných-2-vinyl-tetrahydrochinoxalinových derivátů vycházela z předchozí metody. Namísto 1,4-bis(difenylfosfino)butanu byly použity sloučeniny titanu (Ti(O*i*Pr)₄).³⁸ Syntéza derivátů se strukturou **LVI** byla také katalyzována bis(acetonitril)dichlorid palladnatým komplexem (PdCl₂(MeCN)₂) aktivovaným trifenylfosfinem³⁹ či biseklopentyliridium dichloridem ([Cp*IrCl₂]₂) v bazickém prostředí (K₂CO₃).⁴⁰ Stejným katalyzátorem byla katalyzována i disubstituce benzen-1,2-diaminu ethylglykolem.⁴¹

3.1.3 Ostatní metody

Podkapitola shrnuje speciální přípravu tetrahydrochinoxalinu mezi něž patří metody založené na odbourání můstkového cyklu v kyselém prostředí. Podmínky se lišily podle velikosti a typu cyklu (Schéma 15).^{42,43,44}

Schéma 15: Příprava tetrahydrochinoxalinu metodou odbourávání cyklu



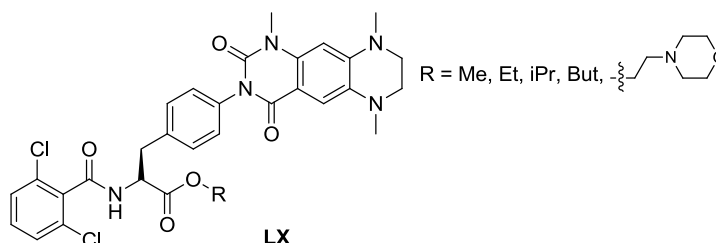
Reakční podmínky: (i) HI, rf; (ii) HBr, 140°C, 24 h; (iii) HBr, rf, 2h.

3.2 Popsané tricyklické deriváty tetrahydrochinoxalinu

Tricyklické deriváty tetrahydrochinoxalinů byly prozatím popsány jen vzácně, přesto literatura uvádí strukturně zajímavé látky s významnou biologickou aktivitou. S ohledem na rozlišnou modifikaci struktur uvádíme především vlastnosti těchto látek se zaměřením na biologickou aktivitu, fluorescenční a luminiscenční vlastnosti.

Tricyklické derivátů se strukturou **LX** byly popsány jako inhibitory V2 receptorů, díky tomu by se tyto látky mohly stát potenciálním léčivem pro revmatoidní artritidu a jiné zánětlivé onemocnění včetně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (Obrázek 3).⁴⁵

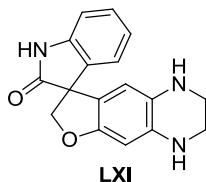
Obrázek 3: Struktura biologicky aktivního bicyklického derivátu



Obdobné látky byly publikovány jako potenciálně použitelné při léčbě systémového „lupus erythematoses“, roztroušené sklerózy, Sjögrenůva syndromu, astmatu, lupénky, alergie, úplavice, kardiovaskulárních onemocnění, arteriální sklerózy, nádorové proliferace, nádorových metastáz a při odmítnutí transplantátu.⁴⁵

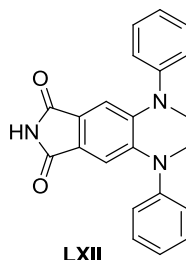
Mezi další látky patří spirocyklický derivát se strukturou **LXI**, který dle testování vykazuje aktivitu při onemocnění způsobených blokadí sodíkových kanálů (Obrázek 4).⁴⁶

Obrázek 4: Struktura spirocyklických derivátů



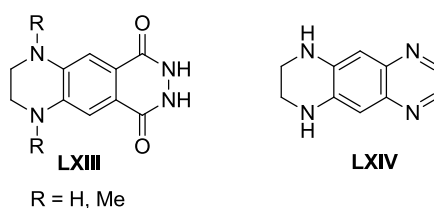
Jiné deriváty se strukturou **LXII** byly testovány pro ATP kompetitivní inhibici epidermálního růstového faktoru proteinové tyrosin kinázy. Konkrétně u derivátu **LXII** však žádná účinná aktivita zjištěna nebyla (Obrázek 5).⁴⁷

Obrázek 5: Struktura kondenzovaných derivátů **LXII** bez biologické aktivity



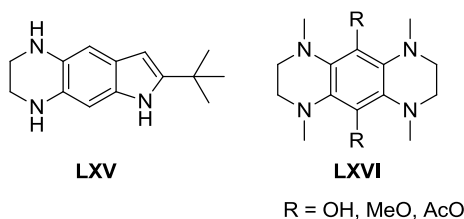
Látky se strukturou **LXIII** jsou strukturně podobné luminolu a rovněž vykazují podobné chemifluorescenční vlastnosti při smíchání s peroxidem vodíku a heminem v bazickém dimethylsulfoxidu (Obrázek 6).⁴⁸ Podobně je tomu i u derivátu tetrahydrochinoxalinu (**LXIV**), který navíc poskytuje dvě fluorescenční maxima (Obrázek 6).⁴⁹

Obrázek 6: Tricyklické sloučeniny tetrahydrochinoxalinu s fluorescenční aktivitou

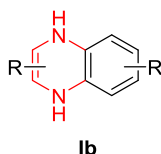


Byl připraven také 7-(*tert*-butyl)-2,3,4,6-tetrahydropyrrolochinolalin (**LXV**) (Obrázek 7) u něhož doposud nebyly zjištěny žádné biologické ani jiné vlastnosti.⁵⁰ Podobně je to i s 5,10-substituovanými-1,4,6,9-tetramethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrazino[2,3-*g*]chinolalinovými deriváty (**LXVI**), kde opět nejsou známy významné biologické vlastnosti (Obrázek 7).⁵¹

Obrázek 7: Struktura tricyklických derivátů tetrahydrochinoxalinů bez biologické aktivity



3.3 Příprava 1,4-dihydrochinoxalinu a jeho derivátů

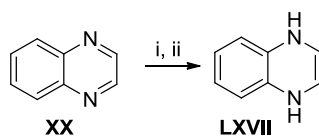


Další modifikace spočívala v přípravě 1,4-dihydropyrazinového cyklu kondenzovaném na benzodiazepinovém skeletu. Z tohoto důvodu jsou v následující podkapitole uvedeny metody pro přípravu 1,4-dihydrochinoxalinu, ale také 1,2-dihydrochinoxalinu, který může být vedlejším produktem.

3.3.1 Redukční metody

Stejně jako v předchozím případě i zde je možné využít redukce chinoxalinu, která však probíhá za mírnějších podmínek s použitím sodíku dle schématu 16.⁵²

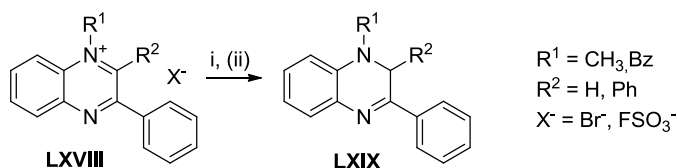
Schéma 16: Parciální redukce chinoxalinu



Reakční podmínky: (i) Na, THF, N₂; (ii) EtOH, rt, 10 min.

Deriváty se strukturou **LXIX** vznikaly redukcí chloridem titanitým. Pouze *N*-methyl-2,3-difenyl-1,2-dihydrochinoxalin byl připraven elektrochemickou redukcí na uhlíkové elektrodě (Schéma 17).¹⁸

Schéma 17: Příprava 1,2-disubstituovaných 3-fenyl-1,2-dihydrochinoxalinových derivátů (**LXIX**)

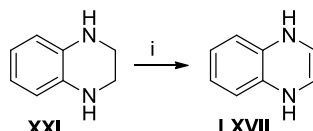


Reakční podmínky: (i) TiCl₃, H₂O, rt, 1 h; (ii) C | Ag, AcCN.

3.3.2 Oxidační metody

Pro přípravu 1,4-dihydrochinoxalinu bylo možno využít i oxidačních metod, kde byl tetrahydrochinoxalin (**XXI**) připraven vhodnou cyklizační reakcí a následně byl oxidován kyslíkem za katalýzy [Co(salem)] (Schéma 18). Salem ligand je chelatační ligand používaný při heterogenní katalýze, který vzniká kondenzací jedné molekuly ethylendiaminu a dvou molekul salicylaldehydu. Výtěžnost oxidace byla 55%.⁵³

Schéma 18: Oxidační metoda pro přípravu 1,4-dihydrochinoxalinu (**LXVII**)

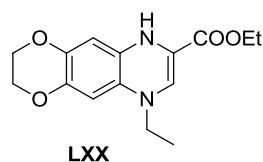


Reakční podmínky: (i) O₂, [Co(salem)], EtOH, 60°C, 24 h.

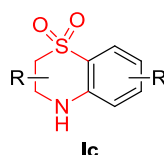
3.4 Popsané tricyklické deriváty 1,4-dihydrochinoxalinu

Dle literatury byl popsán pouze jeden tricyklický derivát **LXX**, který byl úspěšně testován na antineoplastickou aktivitu a díky tomu by byl použitelný při konvenční chemoterapii (Obrázek 8).⁵⁴

Obrázek 8: Struktura ethyl 9-ethyl-2,3,6,9-tetrahydro-[1,4]dioxino[2,3-g]chinoxalin-7-karboxylátu (**LXX**)



3.5 Příprava 3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]thiazin-1,1-dioxidu a jeho derivátů



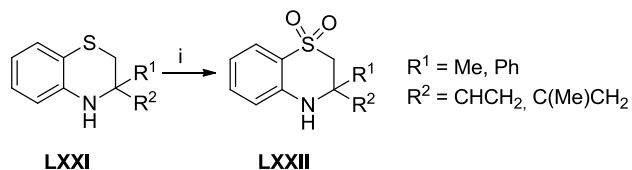
Další podkapitola se věnuje popsáním derivátům 3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]thiazin-1,1-dioxidu (dále jen „dihydrobenzothiazindioxid“). Tyto látky byly přepraveny oxidačními, cyklizační nebo cykloadičními metodami.

3.5.1 Oxidační metody

Pro přípravu dihydrobenzothiazindioxidu a jeho derivátů byly použity oxidační činidla jako peroxid vodíku, manganistan draselný či *m*-chlorperoxybenzoová kyselina (*m*CPBA).

Pro přípravu 3,3-disubstituovaného dihydrobenzothiazindioxidu (**LXXII**) byl použit peroxid vodíku v kyselém prostředí (Schéma 19).⁵⁵

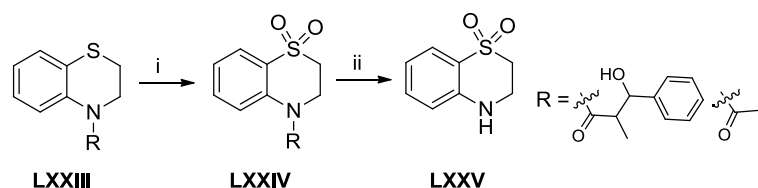
Schéma 19: Příprava 3,3-disubstituovaného dihydrobenzothiazindioxidu (**LXXII**)



Reakční podmínky: (i) H₂O₂, AcOH.

Další příprava spočívala v oxidaci heteroatomu síry *N*-substituovaného intermediátu **LXXIII** pomocí *m*CPBA. Po ochránění dusíkového heteroatomu byl z reakční směsi izolován požadovaný dihydrobenzothiazindioxid (**LXXV**) (Schéma 20).⁵⁶

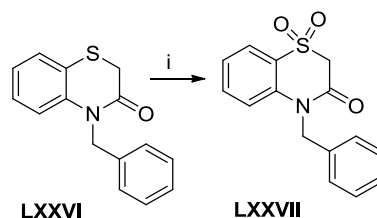
Schéma 20: Příprava dihydrobenzothiazindioxidu (**LXXV**)



Reakční podmínky: (i) *m*CPBA, DCM, 0°C, on; (ii) MeONa, MeOH, rt, 30 min.

Pro přípravu 4-benzyl-2*H*-benzo-1,4-thiazin-3(4*H*)-onu (**LXXVII**) byla opět použita oxidace heteroatomu síry tentokrát pomocí manganistanu draselného (Schéma 21).⁵⁷

Schéma 21: Příprava 4-benzyl-2*H*-benzo-1,4-thiazin-3(4*H*)-onu (**LXXVII**)

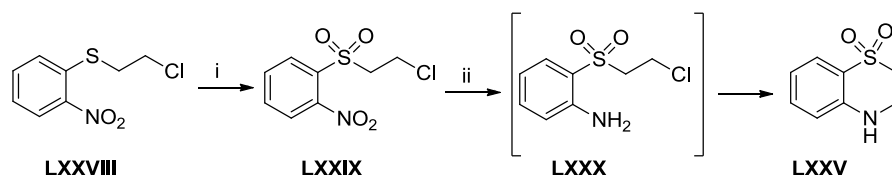


Reakční podmínky: (i) KMnO₄, AcOH.

3.5.2 Cyklizační metody

Mezi další strategie patří cyklizace již připravených sulfonyl derivátů. Intermolekulární substitucí byl připraven jen dihydrobenzothiazindioxid. Nejprve byl pomocí peroxidu vodíku oxidován atom síry na sulfonylovou skupinu a po následné redukci nitro skupiny chloridem cínnatým ihned docházelo k cyklizaci (Schéma 22).⁵⁸

Schéma 22: Příprava dihydrobenzothiazindioxidu (**LXXV**)

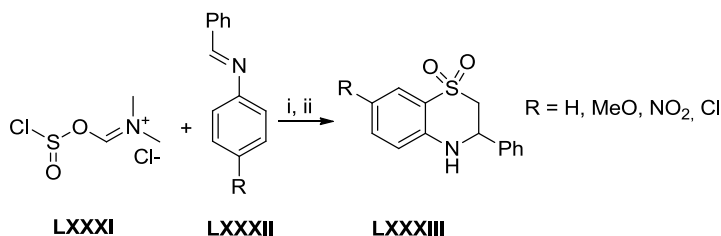


Reakční podmínky: (i) H₂O₂, AcOH; (ii) SnCl₂, H₂O.

3.5.3 Cykloadiční metody

Jedna ze speciálních metod byla založena na cykloadici enamínu s thioformaldehyddioxidem v bazickém prostředí. Deriváty 7-substituovaného-3-fenyl-dihydrobenzothiazindioxidu (**LXXXIII**) byly připraveny [2+2] cykloadicí substituovaného-4-styrylbenzenu (**LXXXII**) a *in-situ* připraveného thioformaldehyddioxidu (Schéma 23).⁵⁹

Schéma 23: Příprava dihydrobenzothiazindioxidových derivátů (**LXXXI**)



Reakční podmínky: (i) Me₃SO₃H, CH₂Cl₂, 0-5°C, 10 min; (ii) **LXXXI**, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3-4 h.

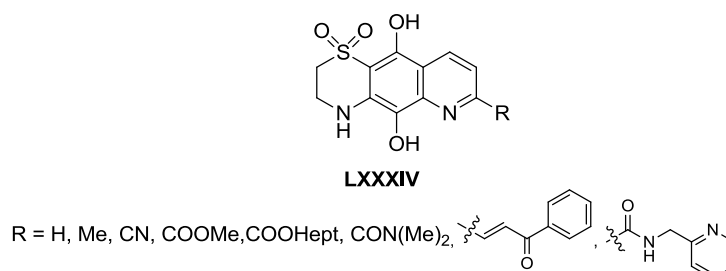
Na cykloadičních reakcích byly založeny i přípravy derivátů 7-substituovaných-3-(fenyl)-dihydrobenzothiazindioxidů.⁶⁰

3.6 Popsané tricyklické deriváty 3,4-dihydrobenzo-1,4-thiazin-1,1-dioxidu

Výše uvedené metody byly aplikovány pro přípravu tricyklických derivátů dihydrobenzothiazindioxidu. V následující podkapitole je opět popsána biologická aktivita v literatuře uvedených tricyklických derivátů.

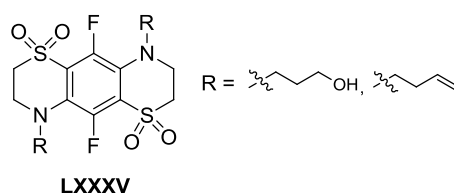
Deriváty se strukturou **LXXXV** byly podrobeny *in-vivo* testování na myších nakažených dnou. Jak se později ukázalo mají tyto látky protizánětlivou aktivitu a jeví se jako potenciálně použitelné pro léčbu zánětlivých onemocnění či poruch (Obrázek 9).⁶¹

Obrázek 9: Struktura tricyklických dihydrobenzothiazindioxidových derivátů (**LXXXV**)

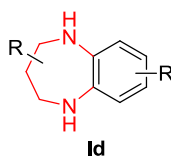


U popsaných derivátů 5,10-difluoro-4,9-dialkyl-2,3,4,7,8,9-hexahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]bis([1,4]thiazin)-1,1,6,6-tetraoxidu (**LXXXV**) doposud nebyla testována biologická aktivita (Obrázek 10).⁶²

Obrázek 10: Struktura tricyklických derivátů dihydrobenzothiazindioxidu bez biologické aktivity



3.7 Příprava 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinu a jeho derivátů



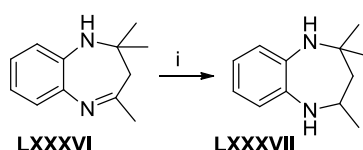
Pro přípravu 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinu (dále jen „tetrahydrobenzodiazepin“) a jeho derivátů byla popsána řada metod. Většina příprav byla založena na redukci jeho částečně či plně nenasycených derivátů a z nich odvozených ketonů.

3.7.1 Redukční metody

Redukcí nenasycených derivátů benzo-1,4-diazepinu a benzo-1,4-diazepin-2-onu byl připraven tetrahydrobenzodiazepin a jeho deriváty. Jednalo se především o redukci vodíkem katalyzovanou nejčastěji Raneyovým niklem, redukcí komplexními hydridy a boranem.

Redukce 2,2,4-trimethyl-dihydrobenzodiazepinu (**LXXXVI**) byla jednou z prvních metod pro přípravu 2,2,4-trimethyl-tetrahydrobenzodiazepinu (**LXXXVII**). Výchozí intermediát **LXXXVI** byl redukován vodíkem na niklovém katalyzátoru. (Schéma 24).⁶³

Schéma 24: Příprava 2,2,4-trimethyl-tetrahydrobenzodiazepinu (**LXXXVII**)

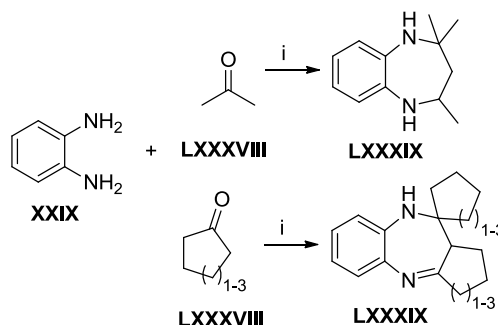


Reakční podmínky: (i) H₂, R-Ni, EtOAc.

Pro přípravu tetrahydrobenzodiazepinu byla zvolena katalytická redukce 2,3-bis(*tert*-butylthio)-3*H*-benzo-1,4-diazepinu vodíkem na Raneyově niklu.⁶⁴ Deriváty 2,4-dimethyl-tetrahydrobenzodiazepinu byly připraveny redukcí vodíkem na Adamsonově katalyzátoru.⁶⁵

Spojením kondenzační a redukční metody vznikaly deriváty se strukturou **LXXXIX**. Nejprve docházelo k cyklizaci benzen-1,2-diaminu s dvěma ketony a následně byl vzniklý intermediát redukován borohydridem sodným v kyselém prostředí (Schéma 25).⁶⁶

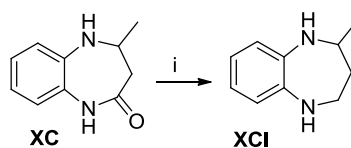
Schéma 25: Příprava tetrahydrobenzodiazepinových derivátů **LXXXIX**



Reakční podmínky: (i) NaBH₄, HCl, MeOH, *i*PrOH, rt, 24 h.

Redukcí 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinu (**XC**) tetrahydridohlinitanem sodným vznikl derivát **XCI** dle schématu 26.⁶⁵

Schéma 26: Příprava 2-methyl-tetrahydrobenzodiazepinu (**XC1**)



Reakční podmínky: (i) LiAlH₄, THF, rf, 1 h.

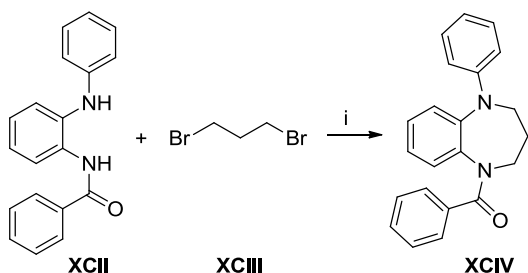
Redukcí boranem (BH₃, THF, rf, 7 h) byly připraveny *N*-substituované deriváty tetrahydrobenzodiazepinu.⁶⁷

3.7.2 Cyklizační metody

Pro přípravu tetrahydrobenzodiazepinu a jejich derivátů byly cyklizační metody spíše okrajovým způsobem přípravy. Nejčastěji byly používány *N,N'*-disubstituované deriváty benzen-1,2-diaminu a 1,3-dihalogenpropanu. Opět byla popsána také příprava tetrahydrobenzodiazepinových derivátů katalyzovaná komplexními kovy.

N,N'-disubstituovaný tetrahydrobenzodiazepin (**XCIV**) byl připraven cyklizací *N*-(2-(fenylamino)fenyl)benzamidu (**XCII**) 1,3-dibrompropanem (**XCIII**) za bazické katalýzy (Schéma 27).⁶⁸

Schéma 27: Příprava *N,N'*-disubstituovaného tetrahydrobenzodiazepinu (**XCIV**)

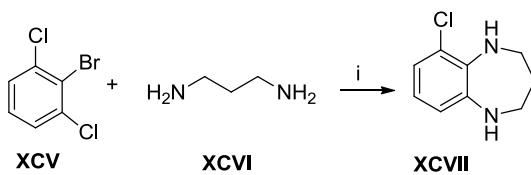


Reakční podmínky: (i) *tert*-ButOK, DMF, 60°C, 18 h.

Obdobně jako tetrahydrochinoxalin byl i tetrahydrobenzodiazepin připraven reakcí chráněného benzen-1,2-diaminu s 1,3-dibrompentanem. Po cyklizaci docházelo k odchánění koncentrovanou kyselinou sírovou. I v tomto případě byla použita benzensulfonylová skupina k ochraně aminoskupin benzen-1,2-diaminu.³¹ K ochraně aminoskupin benzen-1,2-diaminu byla využita také *p*-toluensulfonylová skupina.⁶⁵

Kovem katalyzovaná disubstituce 2-brom-1,3-dichlorbenzenu (**XCIV**) 1,3-diaminopropanem byla katalyzována palladium bis(dibenzylidenacetone) v bazickém prostředí. Katalyzátor byl aktivován 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenem (dppf) (Schéma 28).⁶⁹

Schéma 28: Příprava 6-chlor-tetrahydrobenzodiazepinu (XCVII)

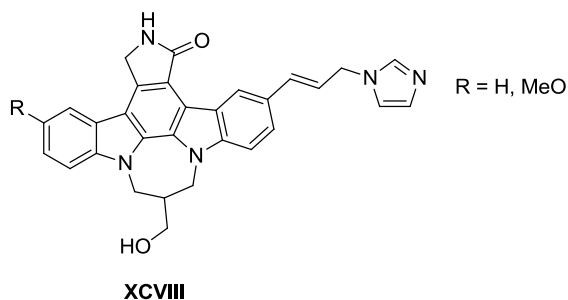


Reakční podmínky: i Pd(dba)₂, dppf, *tert*-ButONa.

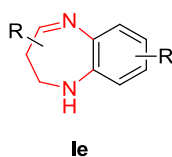
3.8 Popsané tricyklické derivátů obsahující 1,4-diazepan

Doposud byla popsána jen jediná struktura obsahující ve svém skeletu 1,4-diazepinový cyklus. Při testování biologické aktivity bylo prokázáno, že látky se strukturou XCVIII byly dobrými inhibitory Janusovy kinázy 3 (JAK3). Janusova kináza 3 je cytoplasmický protein tyrosin kinázy, která hraje klíčovou roli v regulaci buněk zprostředkovávající alergickou a astmatickou odpověď. Proto mohou inhibitory JAK 3 sloužit jako potenciální léčiva pro imunitně zprostředkované onemocnění jako je odmítnutí orgánů při transplantaci, atopický ekzém a astma (Obrázek 11).⁷⁰

Obrázek 11: Látka se základem v tetrahydrodiazepinu s biologickou aktivitou



3.9 Příprava 2,3-dihydro-1H-benzo[*b*][1,4]diazepinu a jeho derivátů

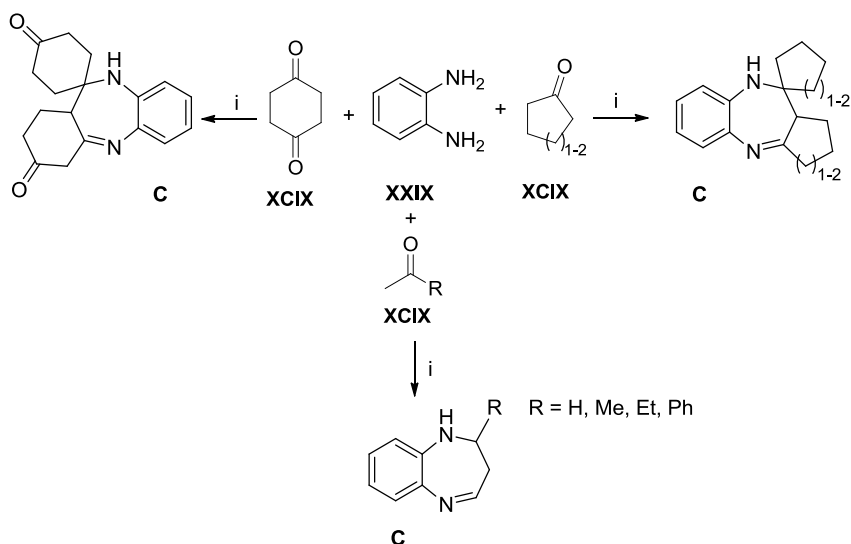


Nejdůležitější metodou pro přípravu 2,3-dihydro-1H-benzo[*b*][1,4]diazepinu (dále jen „dihydrobenzodiazepin“) byly kondenzační metody, mezi něž patří kondenzace benzen-1,2-diaminu s ketony, β-nenasycenými karbonylovými sloučeninami či diketony. Méně běžná byla kondenzace aldehydů s enaminy. Okrajovou metodou byla modifikace 4,5-dihydrobenzo-1,4-diazepin-2-onových či 4,5-dihydrobenzo-1,4-diazepin-2-thionových derivátů.

3.9.1 Kondenzace benzen-1,2-diaminu s ketony

Deriváty dihydrobenzodiazepinu byly připraveny kondenzací benzen-1,2-diaminu (**XXIX**) s dvěmi molekulami ketonu v přítomnosti kyseliny. Jedna z prvních kondenzací ketonů či diketonů se strukturou **XCIX** a benzen-1,2-diaminu byla katalyzována floridem boritým za chlazení s výtěžkem 40% až 91% (Schéma 29).⁷¹

Schéma 29: Příprava 2,3-dihydrobenzo-1,4-diazepinových derivátů se strukturou **C**

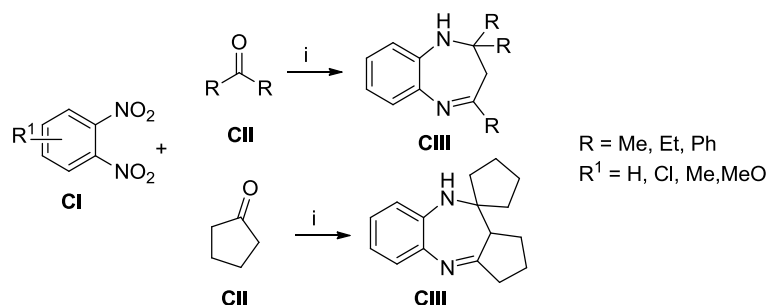


Reakční podmínky: (i) $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, chlazení, 0,5 -2 h.

Dále byl jako katalyzátor použit: trichlorid fosforu ve směsi s oxidem manganatým,⁷² oxidem fosforečným nanesený na oxidu hlinitém,⁷³ sůl ytterbia ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$),⁷⁴ polyfosforečná kyselina,⁷⁵ *p*-nitrobenzoová kyselina,⁷⁶ kyselina octová,⁷⁷ zirkonium sulfát,⁷⁸ sůl galia ($\text{Ga}(\text{OTf})_3$),⁷⁹ chlorid ceritý,⁸⁰ nitroceričitan amonný,⁸¹ Amberlyst-15.⁸² Kondenzace substituovaného benzen-1,2-diaminu s ketonem probíhala také bez katalyzy jen v iontové kapalině (1,3-dibutylimidazolium bromidu) při laboratorní teplotě.⁸³

Pokud byl při přípravě dihydrobenzodiazepinových derivátů nahrazen benzen-1,2-diamin za 1,2-dinitrobenzen, byla prvním krokem syntézy redukce nitro skupiny pomocí směsi platiny a oxidu titaničitého naneseného na silikagelu. Při redukci docházelo okamžitě k cyklici *in-situ* připraveného benzen-1,2-diaminu s ketonem (Schéma 30).⁸⁴

Schéma 30: Příprava 2,3-dihydrobenzo-1,4-diazepinových derivátů se strukturou **CI**

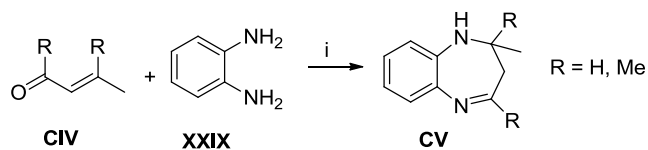


Reakční podmínky: (i) H₂, Pt, TiO₂, aceton, silikagel, 0,7-10 MPa, 65-100°C, 1-14 h.

3.9.2 Kondenzace benzen-1,2-diaminu s β nenasycenými karbonylovými sloučeninami

Ke kondenzaci docházelo mezi různými β nenasycenými karbonylovými sloučeninami a 1,2-diaminobenzenem za kyselé či bazické katalýzy. Reakce byla katalyzována i kovy a jejich solemi. Při kondenzaci benzen-1,2-diaminu s intermediátem **CIIV** byla reakce provedena v prostředí piperidinu (Schéma 31).⁶³

Schéma 31: Příprava 2,4-substituované-2-methyl-dihydrobenzodiazepinu (**CV**)

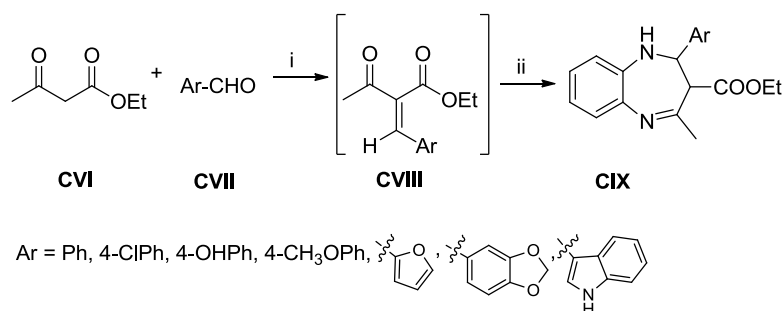


Reakční podmínky: (i) piperidin, EtOH (benzen), 4 h.

Obdobné kondenzační reakce byly také studovány v prostředí triethylaminu,⁸⁵ kyseliny octové,⁸⁶ práškového thoria,⁸⁷ či soli galia (Ga(OTf)₃).⁷⁹ Pokud byl výchozí látkou derivát nitroanilinu docházelo k současné redukci a cyklizaci. Selektivní redukce nitroskupiny byla provedena směsí práškového samaria a chloridu titaničitého.⁸⁸

Pokud byl β nenasycený keton nahrazen ethyl acetoacetátem (**CVIII**) probíhala reakce obdobně. Nejprve byl z aldehydu (**CVII**) a ethyl acetoacetátu *in-situ* připraven ethyl 2-fenylden-3-oxobutanoát (**CVIII**), který následně reagoval s benzen-1,2-diaminem dle schématu 32.⁸⁹

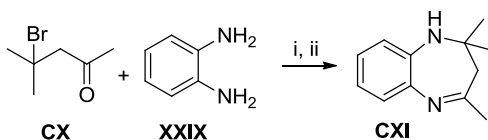
Schéma 32: Dvoukroková syntéza dihydrobenzodiazepinových derivátů **CIX**



Reakční podmínky: (i) MW, 800 W, 130-150°C; (ii) benzen-1,2-diamin, 2,5 -3,5 min.

Speciálním způsobem přípravy bylo spojením kondenzace a substituce. Reakcí benzen-1,2-diaminu s 4-brom-4-methyl-pentan-2-onem (**CX**) vznikal v bazickém prostředí 2,2,4-trimethyl-dihydrobenzodiazepin (**CXI**) (Schéma 33).⁹⁰

Schéma 33: Příprava 2,2,4-trimethyl-dihydrobenzodiazepinu (**CXI**)



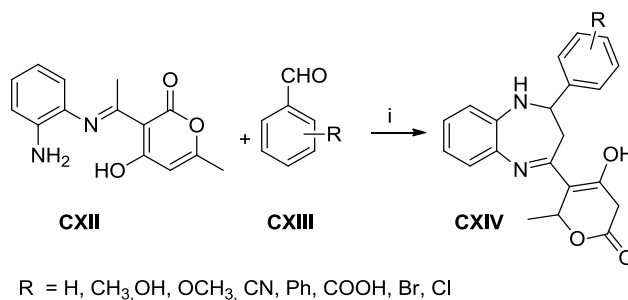
Reakční podmínky: (i) benzen, rf; (ii) NaOH, H₂O.

3.9.3 Kondenzace aldehydů s enaminy

Kondenzací benzen-1,2-diaminu s dvěma různými ketony byly také připraveny deriváty dihydrobenzodiazepinu. Nejprve vznikaly enaminy, které za kyselé katalýzy kondenzovaly s aldehydy a poskytovaly požadované deriváty.

Za přítomnosti kyseliny trifluoroctové docházelo ke kondenzaci 3-(1-((2-aminophenyl)imino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-onu (**CXII**) s benzaldehydem nebo jeho deriváty s výtěžky od 55% do 83% (Schéma 34).⁹¹

Schéma 34: Příprava dihydrobenzodiazepinových derivátů se strukturou **CXIV**



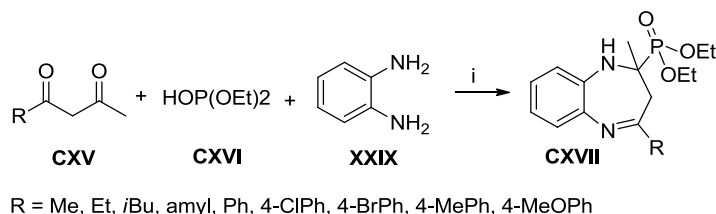
Reakční podmínky: (i) TFA, EtOH, rf, 2h.

Obdobné reakce byly popsány i za přítomnosti jiných kyselin Keeginových heteropolykyselin ($\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ a $\text{H}_5\text{PMo}_9\text{V}_3\text{O}_{40}$),⁹² kyseliny octové a trifluoroctové.⁹³

3.9.4 Kondenzace benzen-1,2-diaminu s diketony

Kondenzací benzen-1,2-diaminu s diketony **CXIII** vznikaly jen diethyl (2-methyl-4-alkyl(aryl)-2,3-dihydrobenzo-1,4-diazepin-2-yl)fosfátové deriváty (**CXV**). Reakce diethylfosfátu (**CXVI**) a diketonu (**CXV**) s benzen-1,2-diaminem (**XXIX**) probíhá bez rozpouštědla jen za katalýzy chloridu ytterbnatého (Schéma 35). Výtěžnost reakce byla od 44% do 61% v závislosti na použitém diketonu.⁹⁴

Schéma 35: Příprava diethyl (2-methyl-4-alkyl(aryl)-2,3-dihydrobenzo-1,4-diazepin-2-yl)fosfátových derivátů (**CXVII**)



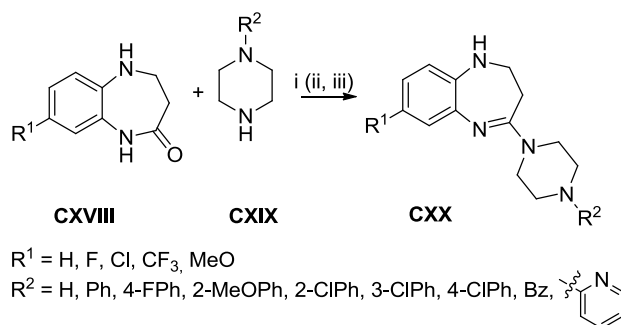
Reakční podmínky: (i) YbCl_3 , rt; (ii) rt-50°C, 18-24 h.

3.9.5 Modifikace benzodiazepinového skeletu

Mezi další metody přípravy dihydrobenzodiazepinových derivátů patří modifikace již vzniklého benzodiazepinu. Reakcí dihydrobenzodiazepin-2-onových derivátů či jejich thioanalogů vznikaly pomocí dvoukrokové syntézy dihydrobenzodiazepinové deriváty. Nejprve docházelo k chloraci nebo alkylaci keto skupiny a poté k substituci nejčastěji s primárním nebo sekundárním aminem. Výjimkou nebyla ani substituce amoniakem, hydrazinem či hydrazidem.

Deriváty 7-methyl-4-(piperazin-1-yl)-dihydrobenzodiazepinu (**CXX**) byly připraveny převedením intermediátu **CXVIII** na chlor derivát a jeho následná substituce s piperazinovými deriváty **CXIX** vedla k požadovaným produktům. Příprava byla u všech derivátů provedena dvěma způsoby (Schéma 36).⁹⁵

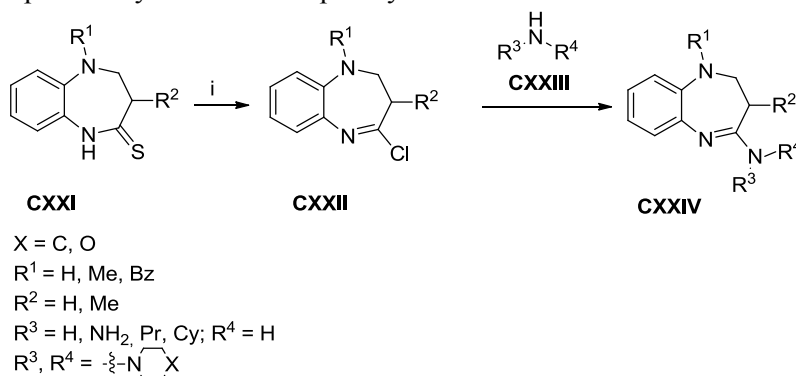
Schéma 36: Příprava dihydrobenzodiazepinových derivátů se strukturou **CXX**



Reakční podmínky: (i) amin, TiCl_4 , toluen, 80°C , 4h; (ii) $\text{PCl}_3/\text{POCl}_3$, pyridin, rf, 4h; (iii) amin, EtOH, rf, 4h

Při přípravě derivátů **CXXIV** byla výchozí thio látka se strukturou **CXXI** převedena na cyklický imidoyl chlorid struktury **CXXII** a dále podrobena reakci s primárním nebo sekundárním aminem za vzniku produktu **CXXIV** (Schéma 37).⁹⁶

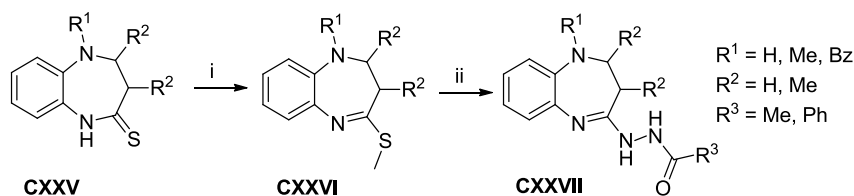
Schéma 37: Příprava dihydrobenzodiazepinových derivátů se strukturou **CXXIV**



Reakční podmínky: (i) HgCl_2 , THF, 55°C .

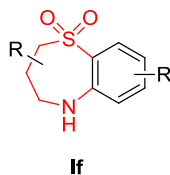
Thioanalogie se strukturou **CXXV** byly také modifikovány methylací s methyl jodidem či dimethylsulfátem. Methylsulfidová skupina intermediátu **CXXVI** byla poté substituována deriváty hydrazinu (Schéma 38).⁹⁷

Schéma 38: Příprava dihydrobenzodiazepinových derivátů se strukturou **CXXVII**



Reakční podmínky: (i) (a) chlorbenzen (benzen), benzyltriethylamonium chlorid, MeI, 1,5-2 h (b) dimethylsulfát, KOH, dioxan, MeOH, , rt, on (c) MeI, KHCO_3 , aceton, rt, on; (ii) acetyl(benzoyl)hydrazin, EtOH, rt, 1 h.

3.10 Příprava 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-1,1-dioxidu a jeho derivátů



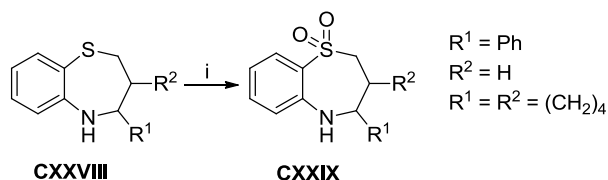
Příprava 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-1,1-dioxidu (dále jen „tetrahydrobenzothiazepindioxid“) byla založena na oxidačních či méně častějších redukčních metodách .

3.10.1 Oxidační metody

K přípravě tetrahydrobenzothiazepinu a jeho derivátů byly použity oxidační činidla jako peroxid vodíku, peroxokyseliny či oxid osmičelý.

Jedna z prvních oxidačních metod byla založena na oxidaci 3,4-disubstituovaného tetrahydrobenzothiazepinu (**CXXVIII**) peroxidem vodíku (Schéma 39).⁹⁸

Schéma 39: Příprava tetrahydrobenzothiazepindioxidových derivátů se strukturou **CXXIX**

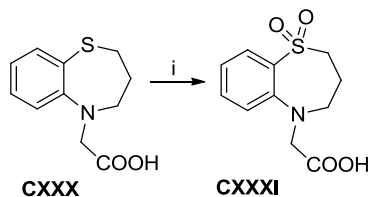


Reakční podmínky: (i) H_2O_2 .

Tyto deriváty tetrahydrobenzothiazepindioxidu byly připraveny i mírnou oxidací peroxidem vodíku v kyselém prostředí kyseliny trifluoroctové.⁹⁹

Oxidací *m*CPBA byla připravena 2-(1,1-dioxiddihydrobenzothiazepin-5(2*H*)-yl)octová kyselina (**CXXXI**) dle schématu 40.¹⁰⁰

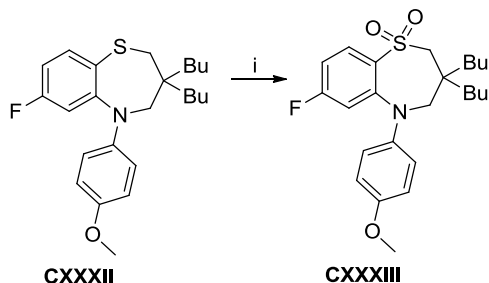
Schéma 40: Příprava 2-(1,1-dioxid-dihydrobenzothiazepin-5(2*H*)-yl)octové kyseliny (**CXXXI**)



Reakční podmínky: (i) *m*CPBA, DCM.

K oxidaci heteroatomu síry byla použita také peroxosírová kyselina ve směsi vody, methanolu a tetrahydrofuranu (Schéma 41).¹⁰¹

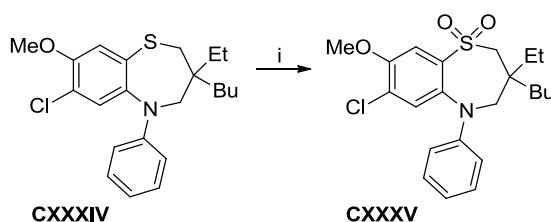
Schéma 41: Příprava tetrahydrobenzothiazepindioxidových derivátů se strukturou **CXXXIII**



Reakční podmínky: (i) K_2SO_5 , H_2O , MeOH, THF, $0^\circ C$, 16 h.

Pro oxidaci byl také úspěšně studován oxid osmičelý ve směsi s *N*-methyl-morfolin-*N*-oxidem (Schéma 42).¹⁰²

Schéma 42: Příprava 3-butyl-7-chloro-3-ethyl-8-methoxy-5-fenyl-tetrahydrobenzothiazepindioxidu (**CXXXV**)

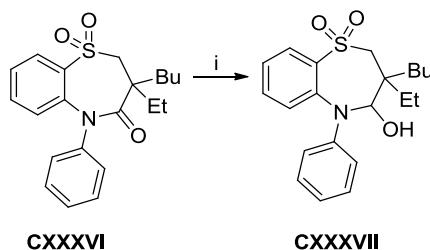


Reakční podmínky: (i) OsO_4 , *N*-methyl-morfolin-*N*-oxid.

3.10.2 Redukční metody

Jiné metody využívaly přímé vnášení sulfonylové skupiny za vzniku odlišných derivátů a jejich následnou modifikací vznikl požadovaný produkt. Jediná takto popsaná redukční metoda byla založena na redukci dihydrobenzothiazepin-4(5*H*)-on-dioxidových derivátů (**CXXXVI**) borohydridem sodným (Schéma 43).¹⁰³

Schéma 43: Příprava 3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-fenyl-tetrahydrobenzothiazepin dioxidu (**CXXXVII**)



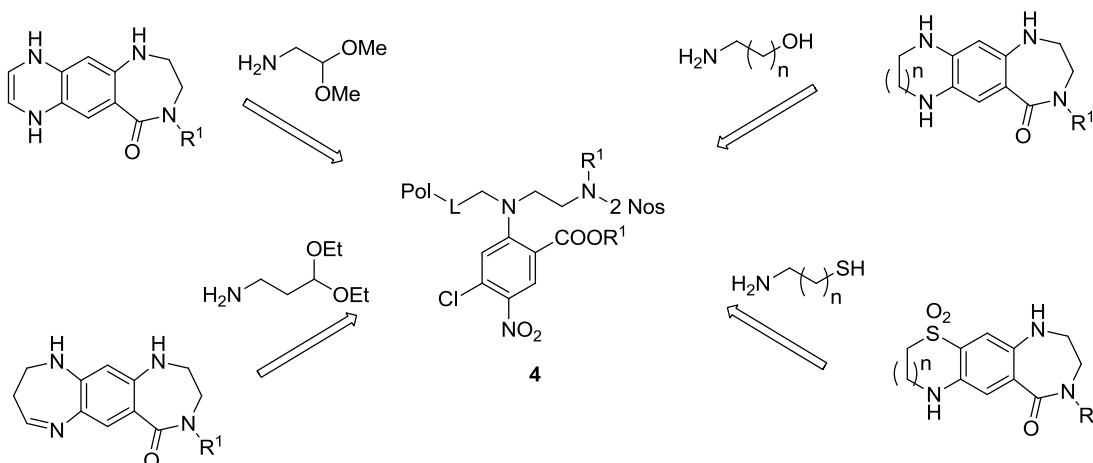
Reakční podmínky: (i) $NaBH_4$, EtOH, rt, 18 h.

4 Výsledky a diskuze

Důležitým prvkem syntézy bylo použití diverzního výchozího materiálu 4-chlor-2-fluor-5-nitrobenzoové kyseliny v kombinaci s mono-chráněným 1,2-diaminoethanem. Syntéza kombinovala klasickou roztokovou chemii se syntézou na pevné fázi, a to tak že výchozí 2-nosylovaný 1,2-diaminoethan byl připraven v roztoku, izolován a následně ukotven na aminomethylovou pryskyřici s BAL linkerem. Výsledný sekundární amin byl následně arylován 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoovou kyselinou za vzniku intermediátu **4**.

Reakční sekvence následně pokračuje substitucí atomu chloru různě modifikovanými aminy nebo merkptoalkoholy, které po redukci a závěrečné cyklizaci určují finální tricyklickou strukturu dle schématu 44.

Schéma 44: Obecný přehled navržených cílových sloučenin

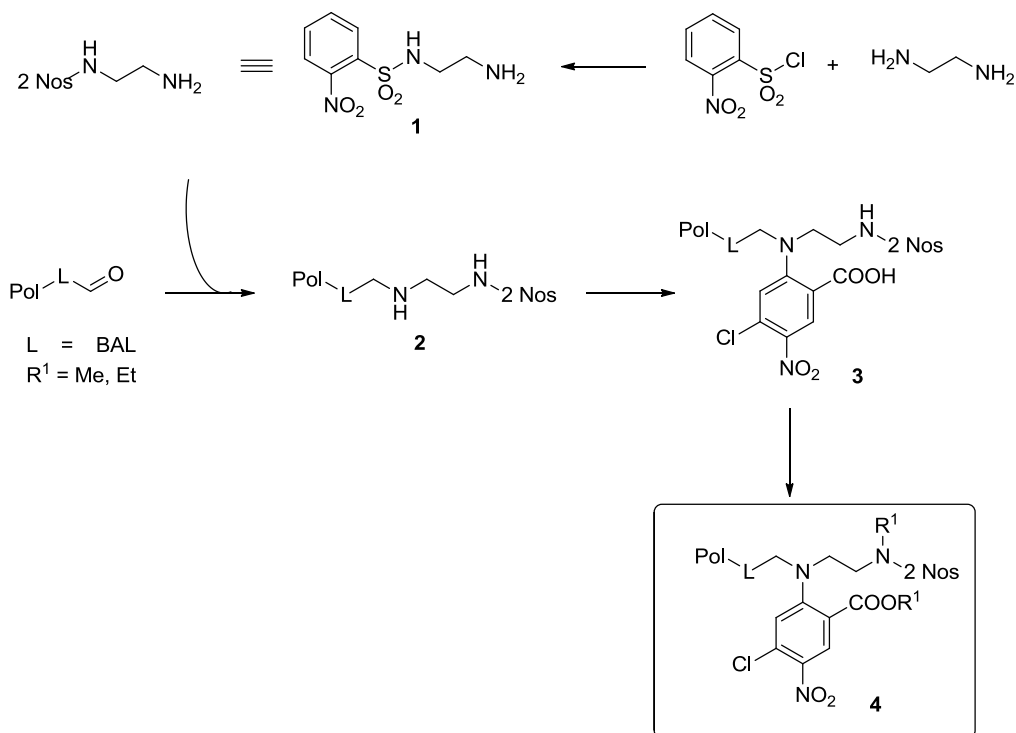


Následující podkapitoly budou rozděleny dle změn na diverzním heterocyklu: v závislosti na substituci aminoalkoholy, aminoacetalu a merkptoalkoholy a jejich další modifikace.

4.1 Příprava výchozích látek

Navržená syntéza vychází z již popsaných postupů pro přípravu substituovaných benzodiazepinů a tricyklických systémů odvozených od thiazinu a thiazepinu.2 Základní výchozí intermediát **4** je použit pro všechny nově navržené heterocyklické systémy.

Schéma 45: Příprava výchozího intermediátu



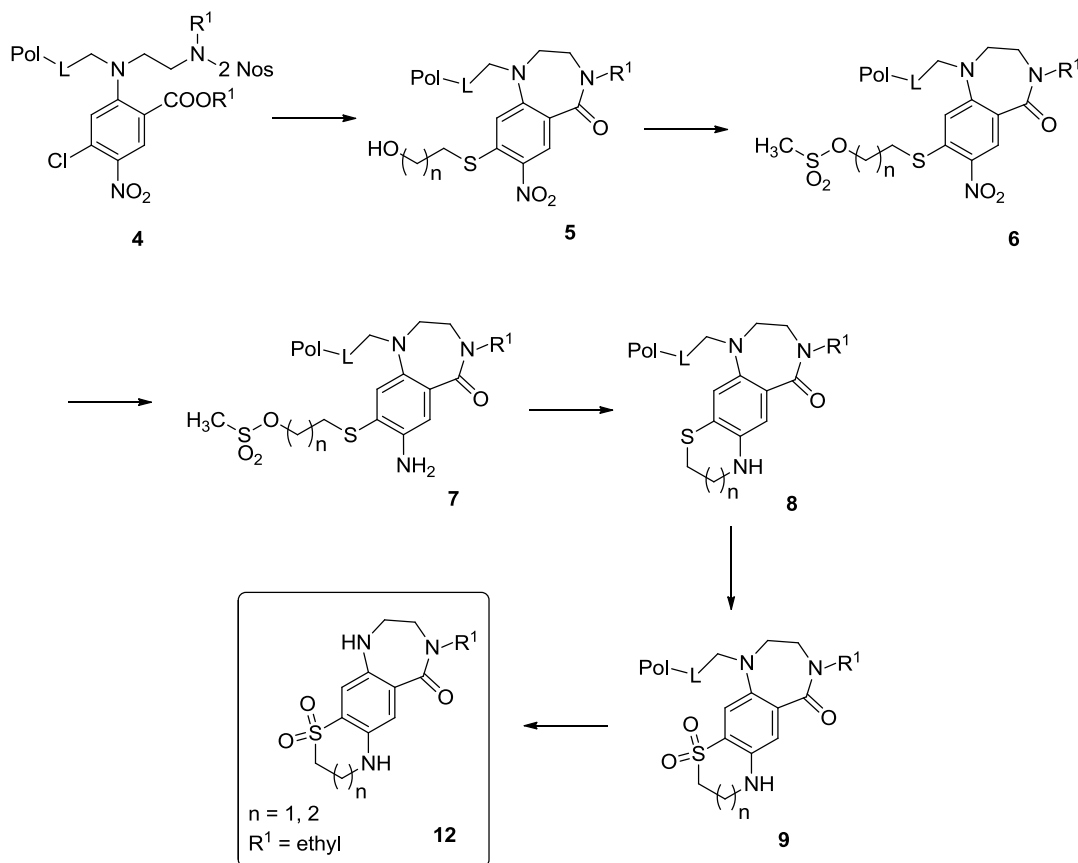
Jeho příprava spočívala v několika reakčních krocích nejprve v roztoku a následně na pevné fázi. Prvním krokem navržené syntézy byla příprava monosylovaného 1,2-diaminoethanu (1). Příprava *N*-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzensulfonamidu (1) byla založena na substituci dusíkového heteroatomu 2-nitrobenzensulfonamidu (1) byla založena na substituci dusíkového heteroatomu 2-nitrobenzensulfonyl chloridem (2 NosCl) (Schéma 45). 1,2-diaminoethan byl rozpuštěn v DCM a po zchlazení reakční směsi na -5°C byl pomalu přidán roztok 2-nitrobenzensulfonyl chloridu v DCM a reakční směs byla při této teplotě míchána po dobu 1 hodiny. Vedle požadovaného produktu obsahovala reakční směs i di-nosylovaný produkt. Z tohoto důvodu byla reakční směs zfiltrována, zahuštěna na vakuové rotační odparce a čištěna pomocí preparativní chromatografie.¹⁰⁴

Vzniklý *N*-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzensulfonamid (1) byl následně reduktivní aminací navázán na aminomethylovou pryskyřici s kyselé labilním linkerem BAL. V dalších reakčních krocích byla provedena arylace 0.2 M roztokem 4-chloro-2-fluoro-5-nitrobenzoové kyseliny s dvojnásobkem báze EDIPA v DMSO a alkylace 2-nosyl aktivovaného aminu pomocí methyl jodidu či ethyl jodidu v přítomnosti báze 1,8-deazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU). V průběhu alkylace docházelo i ke vzniku esteru, který však není nežádoucí, naopak usnadňuje cyklizaci za vzniku benzodiazepinonu. Takto získaný derivát 4 byl dále modifikován za účelem vzniku navržených sloučenin (Schéma 44).

4.1.1 Modifikace merkptoalkoholy

Jako první byla testována modifikace merkptoalkoholy za vzniku třetího kruhu odvozeného od thiazepandioxidu a thiomorfolindioxidu. Strategie syntézy byla nastavena tak, že předem připravený výchozí intermediát **4** by byl podroben reakci s merkptoalkoholem, kde dle popsaných postupů docházelo nejen k odstranění 2-nosylové skupiny, ale zároveň k substituci atomu chloru a cyklizaci za vzniku benzodiazepinového cyklu. Následně by byla terminální hydroxy skupina mesylována methansulfonyl chloridem a po redukci nitroskupiny by byl uzavřen thiazinový kruh. Největší pozornost při přípravě těchto látek by však byla věnována závěrečné oxidaci za vzniku sulfonové skupiny a po konečném odštěpení z pryskyřice by byly získány finální sloučeniny (Schéma 46).

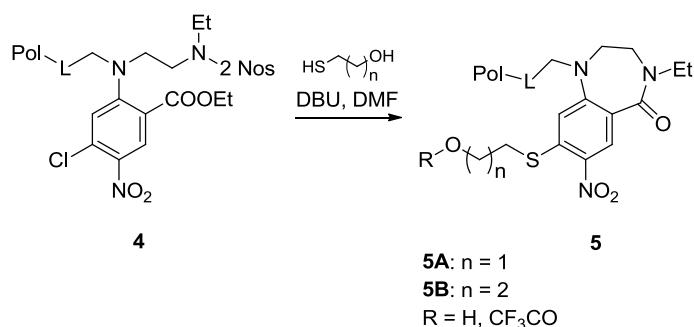
Schéma 46: Obecný návrh přípravy cílových sloučenin **12**



Pro tuto reakční strategii byl pro prvotní testování zvolen jako merkptoalkohol 2-merkptoethanol, pomocí kterého by na konci reakční sekvenci vznikl šesti-členný kruh. Posléze byla testována také reakce s 3-merkptopropanolem. Samotná substituce atomu chloru a denosylace probíhala dle popsaného postupu s 0.6 M roztokem merkptoethanolu (merkptopropanolu) s ekvivalentem DBU v DMF za laboratorní

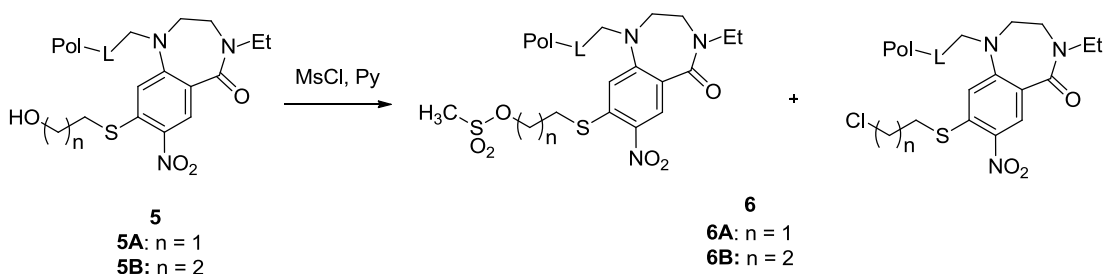
teploty přes noc. Po reakci a odštěpení z pryskyřice byl v LC-MS spektru detekován substituovaný benzodiazepinový produkt i jeho trifluoroacetyl derivát.

Schéma 47: Multifunkční reakce s merkptoalkoholy



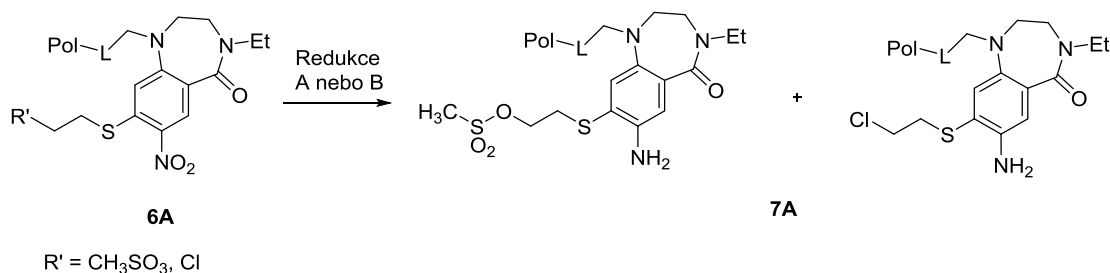
V dalším reakčním kroku byla provedena reakce za vzniku mesyl esteru na terminální hydroxy skupině. K výchozí pryskyřici **5** byl přidán 1 M roztok methansulfonyl chloridu v pyridinu po dobu 30 minut. Reakce byla velmi rychlá a vedle požadovaného produktu vznikal i chlor derivát, který však nebyl na závadu při pozdější cyklizaci. Při mesylaci meziproductu **5A** byl v reakčním spektru detekován pouze chlor derivát. Následující kroky byly testovány jen s derivátem **6A** substituovaným merkptoethanolem, který byl pro další syntézu, kdy vznikal šestičlenný kruh zvolen jako vhodnější model.

Schéma 48: Reakce methansulfonyl chloridem



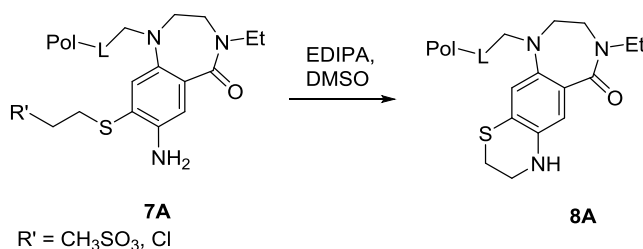
Dalším reakčním krokem byla redukce nitro skupiny, která byla úspěšně provedena jak za podmínek klasické redukce na pevné fázi s hydrátem chloridu cínatého v přítomnosti báze EDIPA v DMF přes noc (metoda A, Schéma 49), tak i nově popsaným způsobem, při kterém je redukčním činidlem dithioničitan sodný a reakce probíhá ve fázi DCM/voda v přítomnosti uhličitanu draselného a tetrabutylammonium hydrogensulfátu (TBAHS) (Schéma 49, metoda B). Nicméně při použití chloridu cínatého dochází k zanesení pryskyřice solemi, které musí být při konečném čištění finální látky odstraněny. Z toho důvodu byla přednostně použita redukce pomocí dithioničitanu sodného.

Schéma 49: Redukce nitroskupiny



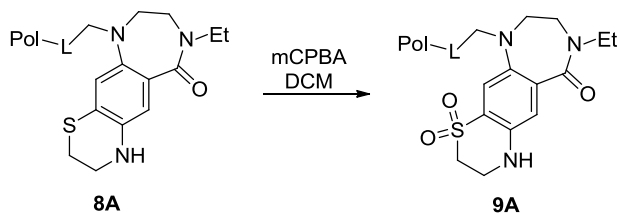
Závěrečná cyklizace vyžadovala vyšší teplotu 80°C v 0.2 M roztoku EDIPA v DMSO (Schéma 50). Požadovaný tricyklický produkt se takto podařilo připravit ve velmi dobré čistotě 95 % vhodné na finální oxidaci.

Schéma 50: Cyklizace za vzniku thiomorfolinového cyklu



Největší pozornost byla věnována poslednímu reakčnímu kroku, oxidaci atomu síry za vzniku sulfonylové skupiny. Dle popsaných postupu mezi nejčastěji používané oxidační činidlo patří *m*-chlor-peroxybenzoová kyselina,¹⁰⁵ z toho důvodu bylo toto činidlo testováno i v našem případě (Schéma 51).

Schéma 51: Oxidační krok za vzniku finálních látek

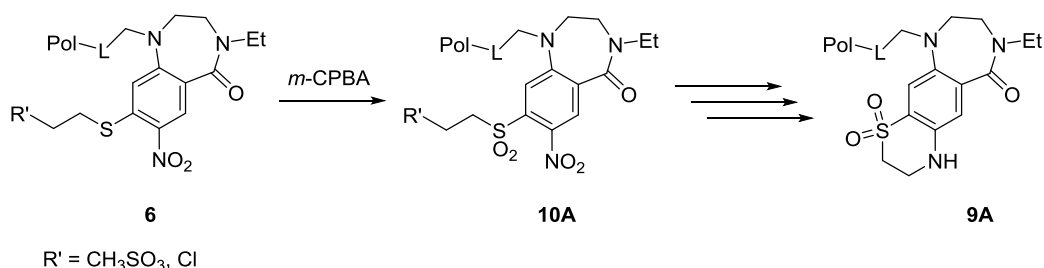


Oxidace byla testována s řadou reakčních podmínek zejména s použitím různých koncentrací oxidačního činidla (0.1 M, 0.2 M a 0.4 M roztok *m*CPBA v DCM). Jen při použití 0.1 M roztoku byl i po 16 hodinách v reakční směsi přítomna výchozí látka. Při obou vyšších koncentracích byla v LC-MS spektru detekována látka s $M = 154.90$ (ESI+). Jak bylo později zjištěno, jednalo se o *m*-chlorbenzoovou kyselinu. Poznatek, že se opravdu jedná o *m*-chlorbenzoovou kyselinu byl potvrzen analýzou samotné *m*CPBA v MeOH. Rozpuštěním *m*-chlorperoxybenzoové kyseliny přecházela na *m*-chlorbenzoovou kyselinu, která měla stejný retenční čas i hmotu jako látka detekována po oxidaci. Při oxidaci vzniklá *m*-chlorbenzoová kyselina vnikala do pórů pryskyřice a

nepodařilo se jí vymýt směsí DCM a vody ani směsí DCM a nasyceného roztoku uhličitanu draselného. Díky nemožnosti analyzovat produkt na pryskyřici bez přítomnosti zredukovaného činidla se nepodařilo potvrdit, zda k oxidaci docházelo či ne.

Vedle zmíněného postupu jsme testovaly i odlišnou strategii, a to záměnu reakčních kroků, kdy by oxidace probíhala po mesylaci hydroxy skupiny a až následně by byla zredukována nitro skupina a provedena cyklizace (Schéma 52). Cílem bylo otestovat oxidaci v jiném reakčním kroku, zda k reakci dochází a ověřit možnost, že při redukci nitro skupiny nebude zároveň reagovat i sulfonylová skupina.

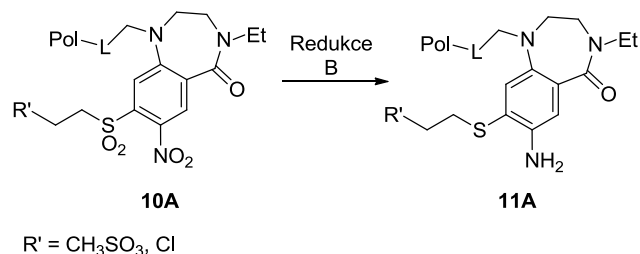
Schéma 52: Alternativní postup oxidace



Oxidace intermediátu **6** byla opět provedena 0.2 M roztokem *m*CPBA v DCM při laboratorní teplotě přes noc. Na rozdíl od předchozích zkušeností se činidlo dařilo pohodlně vymýt použitím standardních podmínek a vznikal produkt **10A** s čistotou 96%.

Po úspěšné oxidaci byla provedena redukce nitro skupiny, kde byly testovány obě metody, dithioničitanem sodným i dihydrátem chloridu cínatého. Redukcí dithioničitanem sodným vznikala směs látek, ve které byl dle LC-MS detekován především zcela zredukovaný intermediát **11A**. Z toho vyplývá, že při redukci nitro skupiny docházelo současně k redukci sulfonylové skupiny (Schéma 53).

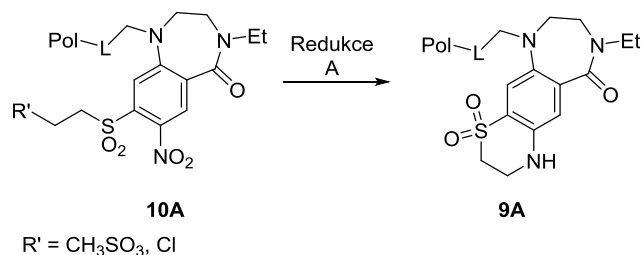
Schéma 53: Redukce dithioničitanem sodným



Z literatury bylo zjištěno, že pro redukci nitro skupiny obdobných intermediátů byl častěji použit chlorid cínatý.⁵⁸ Z toho důvodu jsme otestovaly i tuto metodu a podařilo se tak získat přímo produkt **9A** s čistotou 95% (Schéma 54). Toto zjištění bylo

zcela v souladu s popsanými metodami přípravy tetrahydrobenzothiazepindioxidů, u nichž také docházelo při redukci ke spontánní cyklizaci.⁵⁸

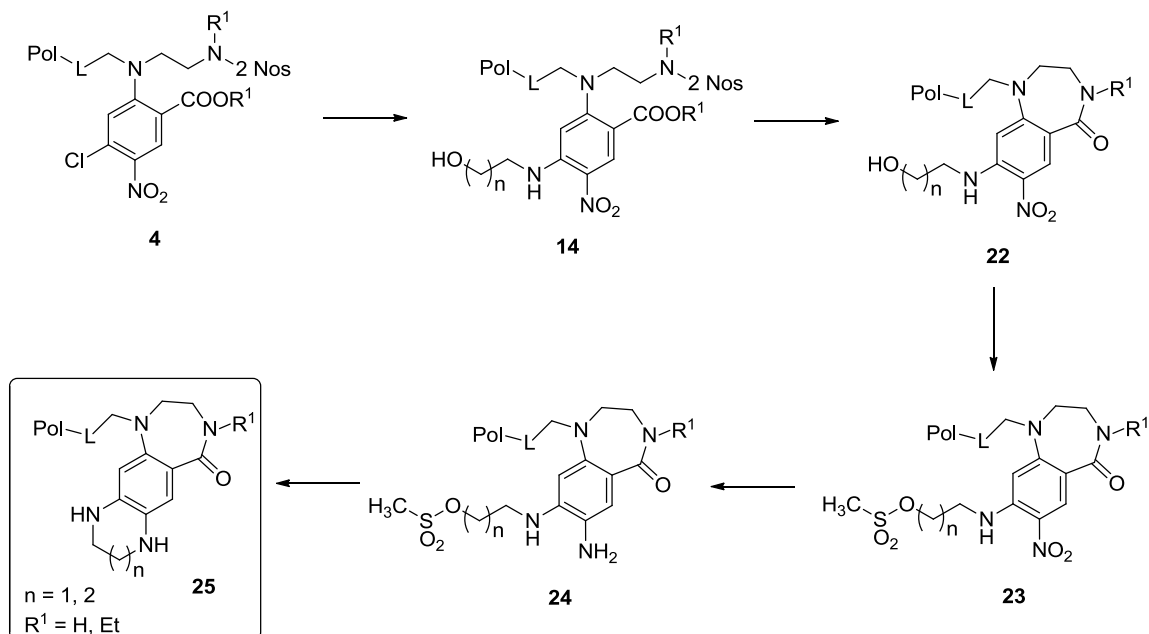
Schéma 54: Redukce dihydrátem chloridu cínatého



V současné době se nám podařilo připravit produkt **9A** pouze v analytickém množství, ale s čistotou 95%. Další průběh přípravy těchto látek bude zaměřen na preparativní přípravu a potvrzení struktury a aplikaci úspěšných postupů na přípravu sedmi-členného cyklu.

4.1.2 Modifikace aminoalkoholy

Další cílové tricyklické sloučeniny byly odvozeny od benzodiazepinonu v kombinaci s piperazinovým či 1,4-diazepanovým cyklem. Jejich příprava využívá obdobného postupu jako v předchozí skupině látek, nicméně je zde záměna některých reakčních kroků a činidel (Schéma 55). **Schéma 55:** Obecný návrh pro přípravu cílových sloučenin **25**



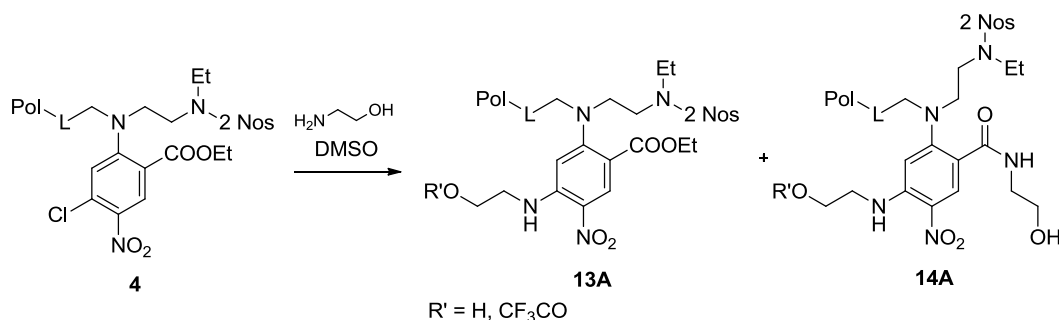
Změna je již v prvním reakčním kroku, kdy je použita stejná výchozí látka **4**, ale oproti reakci s merkptoethanolem, bylo napřed nutné substituovat atom chloru vhodným aminoalkoholem a až následně provést denosylaci a cyklizaci za vzniku

benzodiazepinového cyklu. Pokud byla denosylace s merkaptoethanolem provedena ihned nebylo možné zabránit okamžité substituci chloru merkaptoethanolem (viz předchozí podkapitola).

Dále by reakční sekvence využívala výše popsaných postupů: mesylace terminální hydroxy skupiny, redukce nitroskupiny a cyklizace za vzniku šesti či sedmičlenného kruhu dle typu použitého aminoalkoholu.

Nukleofilita aminoalkoholů je nižší ve srovnání s merkaptoalkoholy, proto byla následující reakce s aminoalkoholy podrobně studována a optimalizována. Nejprve byla substituce testována s 10% roztokem 2-aminoethanolu v DMF při laboratorní teplotě přes noc. Následující den byl v LC-MS spektru detekován požadovaný produkt **13A**, jeho trifluoracetyl derivát vznikající při štěpení z pevné fáze a jako vedlejší produkt amid se strukturou **14A** (42 %). Amid vznikal také při reakci 10% 2-aminoethanolu v DMSO při 50°C přes noc. Vznik amidu byl velmi nežádoucí pro další vývoj syntézy a bylo nutné maximálně minimalizovat jeho vznik.

Schéma 56: Substituce za použití 2-aminoethanolu

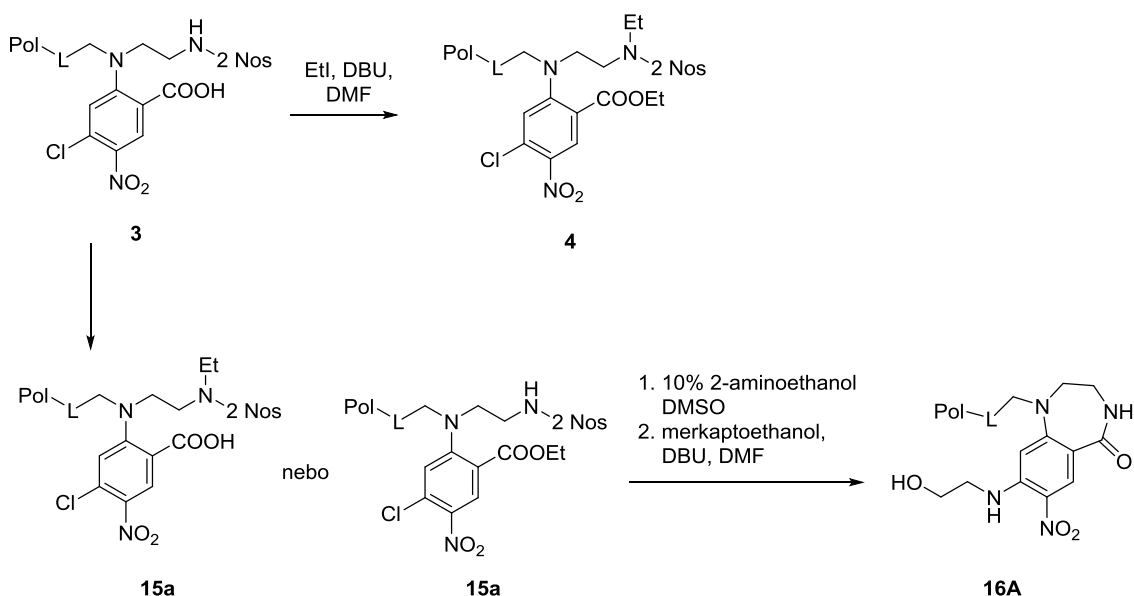


Z předchozí studie při reakci se sekundárními aminy bylo potvrzeno, že vedlejší amid vzniká v menším výtěžku při použití mikrovlnného reaktoru. Použily jsme proto stejné reakční podmínky 10% roztok 2-aminoethanolu tentokrát v DMSO při teplotě 150°C výkonu 200 W po dobu 5 minut. Bohužel se ukázalo, že v případě 2-aminoethanolu vzniká převážně nevyhovující amid **14A** a použití mikrovlnného reaktoru proto nebylo vhodné. Jako další podmínky jsme testovaly použití samotného aminoalkoholu jako rozpouštědla bez jakéhokoliv dalšího přídavku jiných reagentů při laboratorní teplotě přes noc. Tímto postupem se podařilo připravit požadovaný produkt **13A** ve velmi dobré čistotě 88 %. Obdobně byla testována i substituce s 3-aminopropanolem při laboratorní teplotě přes noc, čistota takto připraveného produktu **13B** byla 70%. Po zopakování substituce za stejných podmínek byla dle LC-MS čistota 90%. Nicméně jsme se nadále snažily vyvinout takové podmínky, aby v případě použití

cennějšího např. rozvětveného aminoalkoholu nebylo nutné přidávat do reakce koncentrovaný roztok aminu.

Vznik vedlejšího produktu výrazně podporuje esterová skupina, která vzniká při alkylačním kroku jako vedlejší produkt. Další snaha proto vedla k znovu otevření optimalizace alkylace tak, aby vznikal pouze požadovaný mono-ethylový produkt.

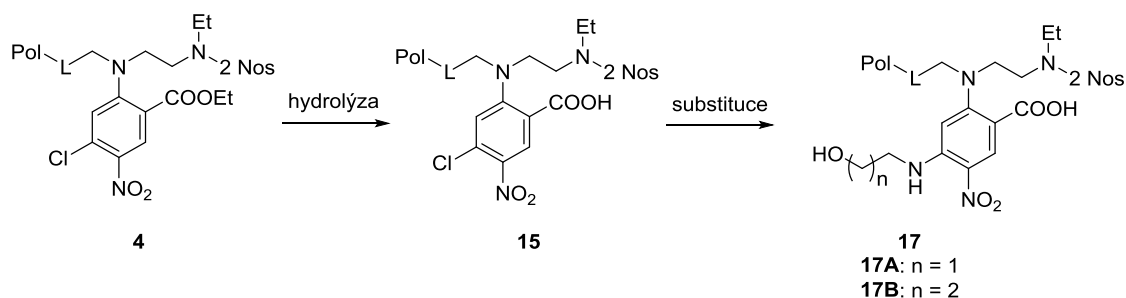
Schéma 57: Zpětná optimalizace alkylačního kroku



Alkylace byla za standardních podmínek prováděna 0.5 M roztokem ethyl jodidu s ekvivalentem báze DBU v DMF za laboratorní teploty přes noc za vzniku čistého produktu **4** s alkylovou a esterovou skupinou. Použitím báze EDIPA docházelo k navázání pouze jedné ethyl skupiny (dle LC-MS). Nicméně nebylo zcela jasné, zda docházelo ke vzniku esteru nebo alkyl derivátu. Následná substituce s 2-aminoethanolem sice přinesla očekávaný výsledek - minimální přítomnost nechtěného amidu, nicméně po reakci s 2-merkaptoethanolem, kde zároveň dochází k denosylaci a cyklizaci, byla detekována hmota menší právě o ethyl skupinu, čím byla prokázána přítomnost ethyl esteru, který se při cyklizaci odštěpuje (Schéma 57). Bylo velmi překvapivé, že nežádoucí amid nevznikal.

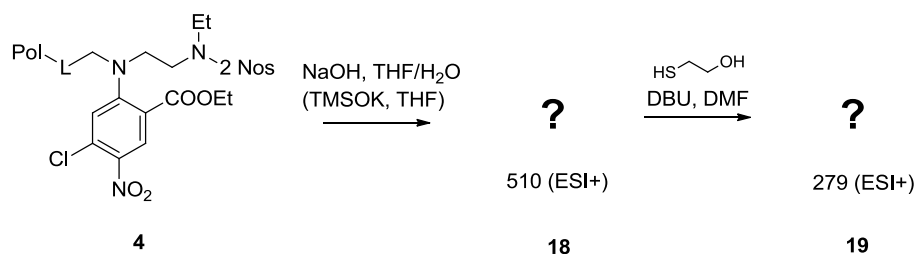
Další alternativa byla ve využití standardní alkylace, kdy vzniká i ethyl ester, jeho následná hydrolyza a až poté by byla provedena reakce s aminoalkoholy (Schéma 58).

Schéma 58: Návrh alternativní přípravy produktu 17



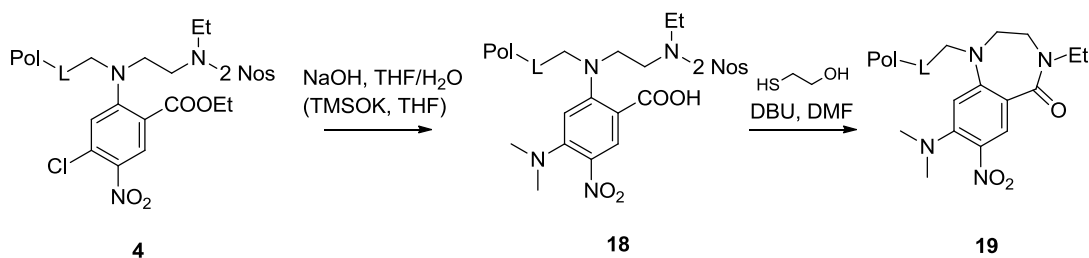
Pro odstranění esterové skupiny byly testovány 2 různé postupy, a to použití 0.5 M roztoku trimethylsilanolátu draselného (TMSOK) v THF a 0.5 M roztok hydroxidu sodného ve směsi THF/voda (1:1). V obou případech však byl překvapivě nahrazen i atom chloru na aromatickém kruhu za vzniku neznámého produktu s hmotou 510 (ESI+). Tento neznámý produkt jsme podrobily i následné reakci s 2-merkptoethanolem, kde docházelo k odštěpení 2-nosylové skupiny a možnosti vytvoření cyklického produktu (Schéma 59). Výsledná látka měla na LC-MS hmotu 279 (ESI+). Překvapení nečekanou reaktivitou a čistotou těchto reakcí jsme se rozhodli určit, jaká je struktura neznámého produktu. Z toho důvodu bylo použito preparativní množství pryskyřice a neznámá sloučenina **19** s hmotou 279 byla připravena ve větším množství, izolována a struktura určena studována pomocí NMR spektroskopie.

Schéma 59: Hydrolýza esteru pomocí TMSOK nebo NaOH



Po předchozích experimentech izolaci a identifikaci vzniklého neznámého produktu jsme došly k závěru, že při hydrolýze v přítomnosti silné báze docházelo nejen k odstranění ethyl esteru, ale i k substituci atomu chloru a to *N,N*-dimethylaminovou skupinou, která je do struktury vnášena ze zbytkového DMF. Ten se velmi špatně vymývá z pórů pryskyřice po předešlých reakčních krocích a může v nepatrném avšak pro reakci dostačujícím množství stále zůstat v pryskyřici.

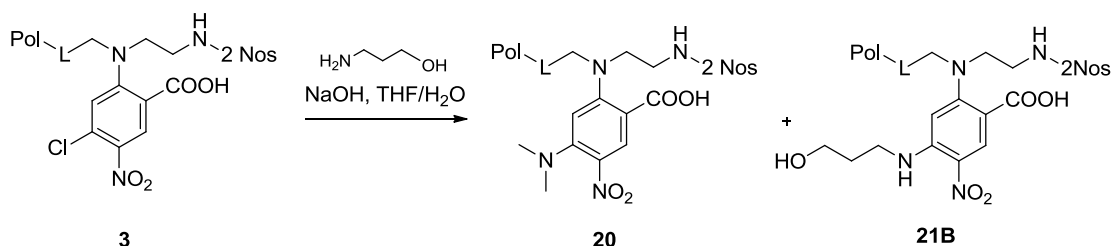
Schéma 60: Hydrolýza a cyklizace vedlejšího produktu



Hmota prvního neznámého produktu **19** odpovídá navržené struktuře (Schéma 60), navíc denosylací a cyklizací se potvrdilo, že při hydrolýze nedocházelo k žádné reakci na druhé části molekuly, ale pouze k nahrazení chloru. Po reakci s merkaptoethanolem se navíc NMR experimenty potvrdil cyklický produkt **19**.

Navnadění jednoduchostí v substituci chloru pouhou přítomností zbytkového rozpouštědla a silné báze, zvážily jsme obměnu reakční strategie, kdy by bylo přínosnější vyzkoušet v prvním kroku provést reakci s aminoalkoholem v přítomnosti hydroxidu sodného a až následně alkylationi s ethyl jodidem.

Schéma 61: Testování substituce před alkylationi



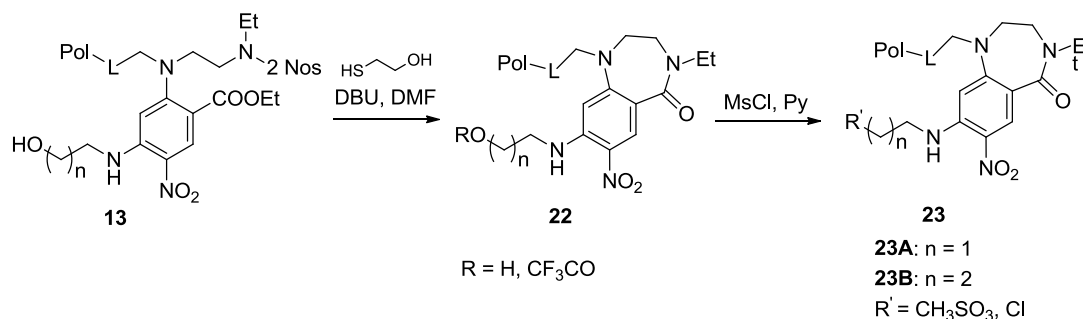
Tato reakce byla testována s 3-aminopropanolem v roztoku NaOH v THF/voda. Bohužel docházelo stále k přednostní reakci se zbytkovým DMF, přestože jsme se jej maximálně snažily odstranit dlouhým promýváním v DCM i sražením pryskyřice methanolem a její sušením a opětovným nabobtnáním v DCM. Ve spektru byla detekována pouze převážně výchozí látka a asi 20% vedlejšího produktu **20** a řada malých nečistot. Otestovaly jsme proto provedení hydrolýzy na slepo pouze roztokem NaOH v THF/vodě na výchozím intermediátu **3**, zda dojde k úplné substituci chloru za vzniku našeho vedlejšího produktu **20**. Ukázalo se však, že k reakci se zbytkovým DMF dochází pouze asi z 20%, jinak byla detekovaná výchozí látka. Ze získaných dat jsme usoudily, že DMF z velké části zůstává v pryskyřici až po alkylationi kroku, který je v něm proveden a proto bylo dále navrženo provádět alkylationi v DMSO.

Odrazeny řadou vedlejších reakcí jsme se rozhodly vrátit k původní reakční sekvenci, kdy byla reakce s aminoalkoholem provedena až po alkylationi kroku. Vzhledem k tomu, že vedlejší amidický produkt vznikal v 10% roztoku 2-

aminoethanolu jen z 15% (Schéma 56, produkt 14A) a navíc pokud byl 2-aminoethanol použit jako samotné rozpouštědlo, tak k vedlejší reakci vůbec nedocházelo, rozhodly jsme se použít tyto reakční podmínky a vyzkoušet i další kroky navrženého postupu.

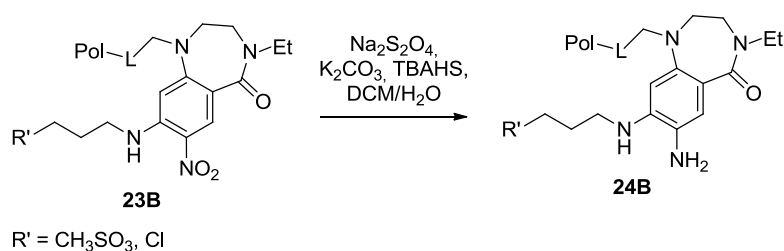
Odstranění 2-nosylované skupiny a současná cyklizace probíhala za stejných podmínek jako u předchozího typu látek v 0.6 M roztoku 2-merkptoethanolu s ekvivalentem DBU v DMF přes noc. Benzodiazepinový derivát byl poté získán ve velmi dobré čistotě 82% (22A) a 89 % (22B). Následující reakce spočívala v mesylaci koncové hydroxy skupiny, která byla opět provedena s 1 M roztokem methansulfonyl chloridu v pyridinu po dobu 30 minut. Stejně jako v předchozím případě, i zde vznikal vedle mesyl esteru i chlor derivát (Schéma 62).

Schéma 62: Reakce s 2-merkptoethanolem a následná mesylace



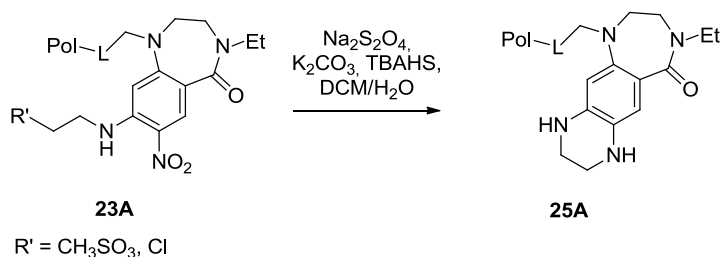
Redukce nitro skupiny byla provedena za stejných podmínek jako v předchozím případě. Pro usnadnění závěrečného čištění jsme používaly výhradně redukční činidlo dithioničitan sodný v kombinaci s uhličitanem draselným a TBAHS ve směsi DCM/voda (Schéma 63). Při redukci obou intermediátů 23 byla prokázána rozdílná reaktivita. U látky 23B vznikal produkt 24B ve velmi dobré čistotě 90 %.

Schéma 63: Redukce nitro skupiny



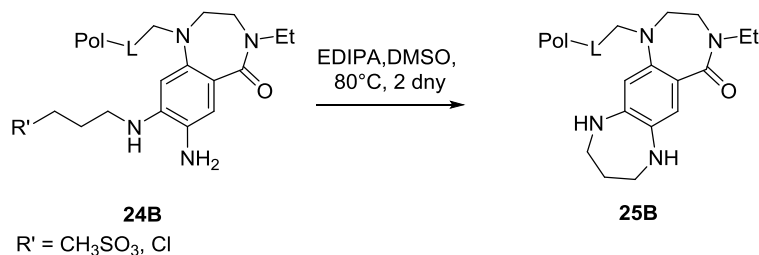
Překvapivě, při redukci intermediátu 23A za stejných podmínek, kde se nabízel uzavření šesti-členného cyklu, docházelo současně k cyklizaci (Schéma 64). Vzniklý produkt 26A byl připraven s čistotou 74 %.

Schéma 64: Redukce a současná cyklizace



V případě použití 3-aminopropanolového derivátu **24B** bylo nutné provést cyklizaci v bazickém prostředí za vzniku 1,4-diazepanového cyklu (Schéma 65). Cyklizace byla nejprve testována při 80°C v 0.2 M roztoku EDIPA v DMSO přes noc, v tomto případě byl pomocí LC-MS detekován produkt s čistotou jen 12%. Prodloužili jsme proto reakční dobu na 2 dny, ale i tak se prozatím nepodařilo derivát **25B** v lepší čistotě než 40%.

Schéma 65: Cyklizace 1,4-diazepanového cyklu

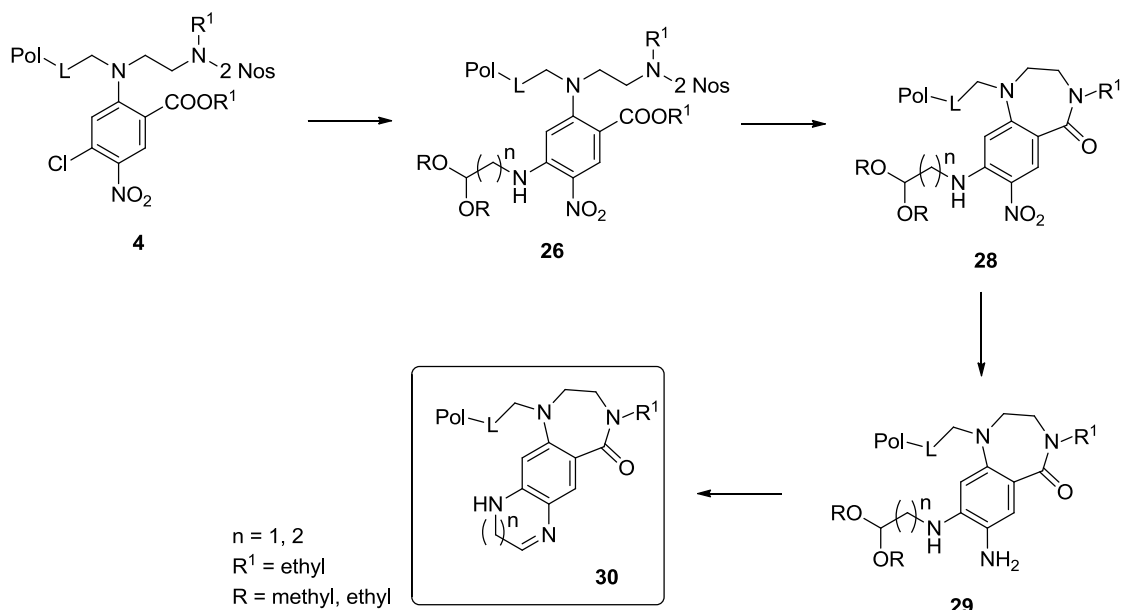


Při přípravě těchto tricyklických derivátů se nám podařilo ověřit velmi dobrou reaktivitu za vzniku šesti-členného cyklu **25A** s čistotou 74%. Tento derivát byl prozatím připraven jen v analytickém množství, ale bude dále studován pro přípravu preparativního množství a charakterizaci struktury. Při přípravě sedmi-členného cyklu byla dosti překvapivá nízká reaktivita při závěrečné cyklizaci. Jedná se o obdobný reakční krok jako v případě thiazinových derivátů,² kde vznikal sedmi-členný cyklus poměrně snadno, zahřátím na 80°C v přítomnosti báze. Tato reakce bude podrobena dalším studiím.

4.1.3 Modifikace aminoacetalů

Vedle aminoalkoholů byly pro substituci chloru použity i aminoacetal, které by následně po ochránění aldehydicke skupiny poskytovaly cyklický šesti nebo sedmičlenný dusíkatý kruh s jednou násobnou vazbou.

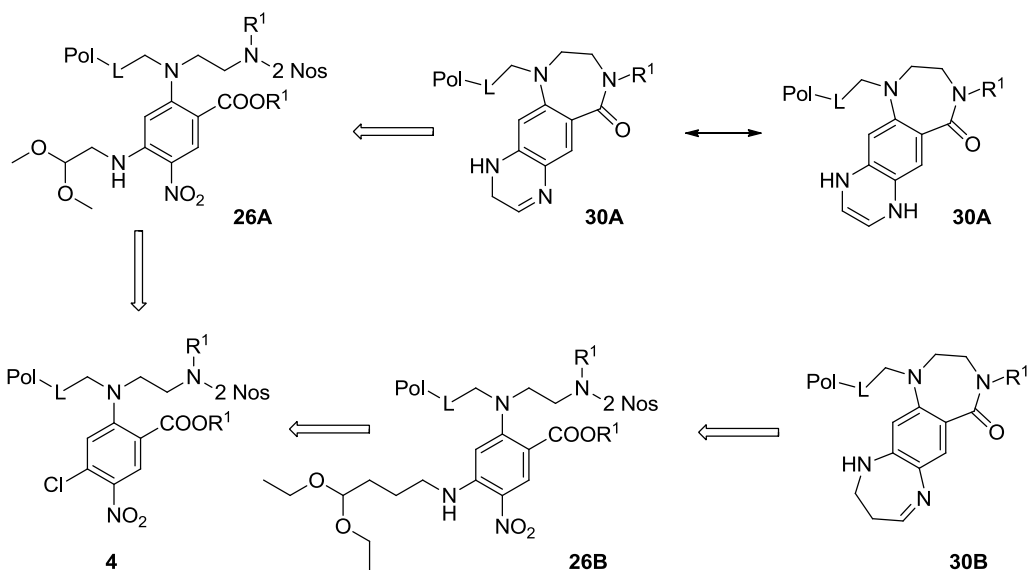
Schéma 66: Obecný návrh pro přípravu tricyklických dusíkatých heterocyklů



Návrh syntézy využívá stejné výchozí látky **4**, kdy bylo pouze zaměněno nukleofilní činidlo, v dalším reakčním kroku by byla provedena standardní denosylace a cyklizace, redukce a následná cyklizace za vzniku finálních tricyklických produktů **30** (Schéma 66).

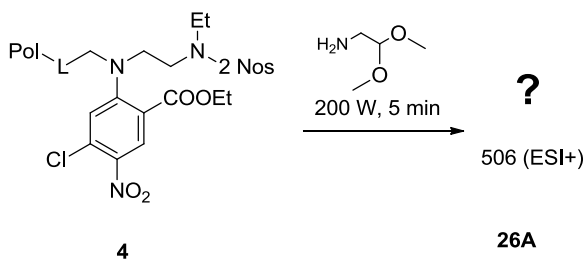
S ohledem na rozdílnou reaktivitu aminoalkoholů a aminoacetalů byly reakce z předchozí i této kapitoly studovány současně, a proto se mohou některé reakční postupy prolínat. Pro tento typ reakcí byl testován aminoacetaldehyd dimethyl acetal (dále jen „aminoacetal“), který by měl poskytnout šestičlenný cyklus. U této látky je možné že bude docházet k přesunu π elektronů za vzniku tautomerní formy, kdy násobná vazba vzniká mezi atomy uhlíku (Schéma 67, navržený produkt **30A**). Dalším testovaným byl aminopropanal diethyl acetal (dále jen „aminopropanal“), který by měl poskytnout sedmičlenný cyklus, kde se již očekává násobná vazba mezi atomy uhlíku a dusíku.

Schéma 67: Možné návrhy finálních produktů



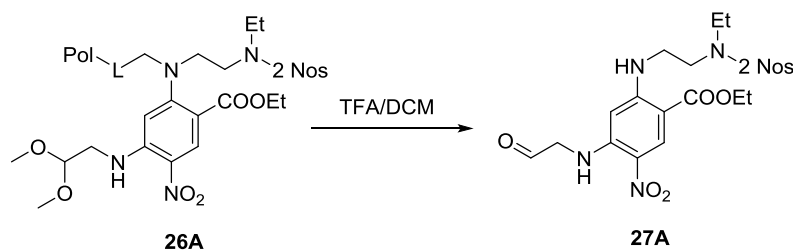
Stejně jako v předchozím případě při modifikaci aminoalkoholy byla i zde testována reaktivita s použitím 10%, 20% a 50% roztoku aminoacetalu v DMSO za laboratorní teploty přes noc. Při použití roztoku aminoacetalu v DMSO byla v reakční směsi vždy přítomna výchozí látka a produkt s hmotou 506 (ESI+), který neodpovídal předpokládanému produktu **26A**. V závislosti na použité koncentraci se množství produktu s hmotou 506 (ESI+) pohybovalo v rozmezí od 12% do 61%. Nejlepší výsledky poskytla substituce 10% roztokem aminoacetalu v DMSO v mikrovlnném reaktoru při 200 W po 5 minutách, kde byla dle LC-MS čistota 89% (Schéma 68).

Schéma 68: Substituce s aminoacetaldehyd dimethyl acetalem



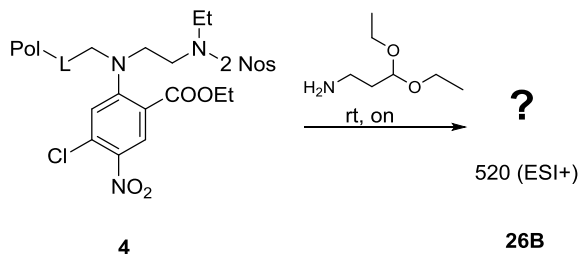
Vyhodnocování LC-MS spekter navíc komplikovala předpokládaná reakce probíhající ve štěpící směsi (TFA/DCM) kde docházelo k odchránění acetalu na aldehyd **26A** (Schéma 69). Ani při zohlednění této reakce nebyla nalezena struktura odpovídající hmotě 506 (ESI+) nalezené v LC-MS spektru. Navíc k deprotekcí acetalu docházelo při každé analýze. Přesto jsme se pokusily provést reakční sekvenci a využít možnosti nalézt očekávanou hmotu, až v případě, kdy volná aldehydická skupina může cyklizovat za vzniku požadovaného produktu.

Schéma 69: Předpokládaná reakce produktu **26A** ve štěpící směsi



Obdobně byla testována substituce s chráněným aminopropanalem. Díky předchozím reakcím však byla otestována pouze reakce s 10 % roztokem aminopropanalu při laboratorní teplotě přes noc dle LC-MS byla čistota 97% (Schéma 70) pro produkt s hmotou 520 (ESI+), který neodpovídal výchozí látce ani produktu.

Schéma 70: Substituce aminopropanalem



Abychom ověřily, že docházelo k reakci pouze s atomem chloru, provedly jsme v následujícím reakčním kroku denosylaci a cyklizaci benzodiazepinového kruhu za již popsaných podmínek. U intermediátů **27A** i **27B** docházelo pravděpodobně pouze k denosylaci. Což vyplývalo ze změny hodnoty molekulárního piku. Po reakci s 2-merkptoethanolem byl ve LC-MS spektru látky **27A** detekován pík s hmotou 321 (ESI+), v případě látky **27B** byla hmota 335 (ESI+) a úbytek hmotnosti skutečně odpovídal ztrátě nosylskupiny. Po denosylaci byla látka **27A** odštěpena z pryskyřice a po přečištění pomocí semipreparativního kapalinového chromatografu analyzována NMR spektroskopií. Bohužel do termínu odevzdání této práce nebyly známy výsledky a tato problematika bude dále otevřena u ústní prezentace.

5 Experimentální část

Syntéza na pevné fázi byla prováděna ve speciálních reakčních nádobách. Reakce za laboratorní teploty byly realizovány v plastových stříkačkách opatřených porézní polypropylenovou fritou (www.torviq.com). Konstantní promíchávání reakčního roztoku a pryskyřice zajišťoval laboratorní shaker. Pro zahřívání syntéz do 135°C byl použit paralelní reaktor Büchi a jako reakční nádoby byly použity skleněné lahvičky uzavíratelné víčkem se septem. Zahřívání nad 135°C bylo dosaženo v olejové

lázni s použitím skleněných vialek s trojúhelníkovým míchadlem. Pro ohřev reakční směsi byl využit také mikrovlnný reaktor.

5.1 Přístroje a metody

Analýzy byly provedeny na přístroji LC-MS Accela Thermo Scientific. Přístroj je složený z gradientové kvartérní pumpy (USA, SN: 82738), thermostatovaného autosampleru (SN: 82794), odplyňovače, termostatu a PDA detektoru (SN: 81447). Dále byl aplikován hmotnostní spektrometr s trojitým kvadrupólem, detektor TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, USA, SN: TQU01482).

Kolona: Macherey-Nagel, Nucleodur C18 Gravity, 1.8 μm , Cat. No.:760079.20, Batch: 37206033.

Předkolona: Macherey-Nagel, Nucleodur C18 Gravity, 3 μm .

Termostat: 30 °C.

UPLC podmínky: A: acetonitrile, B: 0.1 % ammonium acetate (pH 5.01);

gradientová eluce: 0 min 10 A : 90 B; 2.5 min 80 A : 20 B; 4 min 80 A : 20 B; 4.5 min 10 A : 90 B; 5min 10 A : 90 B; 800 $\mu\text{l}/\text{min}$;

Nástřík vzorku: 5 μl .

Pro vyhodnocení a kontrolu LC-MS dat byl použit software Excalibur™ NMR $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ spektra byla měřena na přístroji JEOL ECX-500SS (500 MHz) za laboratorní teploty 25°C. Jako rozpouštědlo a rezonanční signál sloužil deuteriovaný dimethylsulfoxid (DMSO- d_6). Chemický posun δ je uváděn v ppm a coupling konstanta J v Hz. Pro vyhodnocení NMR spekter byl použit software ACD/LABS software.

5.2 Štěpení produktů z pevné fáze a příprava vzorků na analýzu

Po ukončení reakce a promytí pryskyřice byl vždy vzorek pryskyřice s navázaným produktem podroben štěpení z pevné fáze a k přípravě analytického vzorku pro měření LC-MS spekter. K malému množství pryskyřice (5-10 mg) bylo přikapáno 0.5 ml štěpícího roztoku (směs TFA v DCM v poměru 1:1) a tato směs byla třepána po dobu 30 minut (V textu dále uvedeno jen „štěpení v TFA“). Následně byl těkavý roztok odpařen v proudu dusíku a vzniklý odparek rozpuštěn v 1 ml MeOH. Před samotnou analýzou byl roztok zfiltrován do analytické vialky. V průběhu štěpení mohlo docházet k reakci produktu s TFA či použitým rozpouštědlem. Při vyhodnocování analytických dat bylo nutné zohlednit trifluoroacetyl deriváty.

5.3 Derivatizace meziproductů na LC-MS analýzu

Řada meziproductů vyžaduje pro LC-MS analýzu derivatizaci skupinou s vysoce absorpční schopností v UV oblasti. Pro tyto účely se využívá navázání Fmoc skupiny. Fmocylace se provádí pro kvantifikaci pryskyřice po navázání prvního building bloku a k ověření kvantitativní reakce na neštěpitelných aminech či derivátech, které nemají žádný chromofor v UV oblasti.

Fmocylace byla vždy prováděna na malém vzorku pryskyřice s 0.5 M roztokem FmocOSu (168 mg; 0.5 mmol) či FmocCl (130 mg, 0.5 mmol) v 1 ml DCM. Reakční směs byla třepána po dobu 30 minut za laboratorní teploty a následně byla pryskyřice promyta 5x DCM a 5-10 mg pryskyřice bylo štěpeno v roztoku TFA na LC-MS analýzu (dále v textu jen „fmocylace s FmocOSu“ či „fmocylace s FmocCl“).

5.4 Příprava výchozích látek

Příprava (2-aminoethyl)-2-nitrobenzensulfonamidu

Roztok 1,2-diaminoethanu (2.74 mL; 41 mmol), v DCM (22.5 mL) byl zchlazen na teplotu -5°C . Následně byl přikapáván roztok 2-nitrosulfonylchloridu (3g; 13.5 mmol) v DCM (90 mL) po dobu 45 minut. Reakce byla kontrolována TLC v mobilní fázi *i*PrOH, amoniaku a vody v poměru 5:1:1. Po 1 hodině byla reakce ukončena a pevný podíl (vedlejší bis-nosylovaný produkt) odfiltrován. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce do sucha, rozpuštěn v 15 mL mobilní fáze a přečištěn pomocí kapalinové chromatografie ve výše uvedené mobilní fázi.

N-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzensulfonamid (1)

LC-MS: $rt = 0.33 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 245.96$; čistota 98%

Výtěžek byl 2 g; 75 %.

Reduktivní aminace

Na aminomethylovou pryskyřici (1g, 1.12 mmol/g) byl navázán BAL linker dle standardní procedury. Poté byla pryskyřice nabobtnána v DCM, promyta 3x suchým THF, 3x suchým DMF byla odstraněna vlhkost. K takto připravené pryskyřici byl přidán roztoku intermediátu **1** (1 g ; 4.1 mmol) v suchém DMF (9 mL) a AcOH (1 mL). Pryskyřice byla třepána přes noc při laboratorní teplotě. Následující den byl přidán roztok $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (310 mg; 1.47 mmol) v 5% AcOH v suchém DMF (5 mL), injekční stříkačka byla propíchnuta těsně pod pístem jehlou, umístěna do vertikální polohy a třepána po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě. Poté byl přidán krystalický

NaBH(OAc)₃ (310 mg; 1.47 mmol), směs byla opět třepána další hodinu a následně byl přidán poslední podíl NaBH(OAc)₃ (310 mg; 1.47 mmol) a reakční směs byla třepána po dobu 2 hodin při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byla pryskyřice promyta 3x DMF, přidán 20% roztok piperidinu v DMF (10 mL) a třepána při RT 10 minut. Finální pryskyřice byla promyta 3x DMF a 3x DCM a kvantifikována.

Kvantifikace

30 mg pryskyřice **2** bylo podrobena reakci s FmocOSu, pryskyřice byla po reakci promyta 5x DCM a 3x MeOH a vysušena v proudu dusíku. 2 vzorky pryskyřice přesně o 10 mg byly štěpeny v roztoku TFA a výsledné odparky byly rozpuštěny přesně v 1 mL MeOH a analyzovány LC-MS spolu s externím standardem Fmoc-Ala-OH (10 mM roztok).

N-(2-aminoethyl)-2-nitrobenzenesulfonamid (**2**)

LC-MS: rt = 0.27 min.; [M+H]⁺ = 245.98; čistota 96%

9H-Fluoren-9-ylmethyl-(3-benzensulfonylamino-ethyl)-karbamát (**2a**)

LC-MS: rt = 2.21 min.; [M+H]⁺ = 485.06; čistota 99%.

Loading: 0.54 mmol/g

Arylace 4-chlor-2-flor-5-nitrobenzoovou kyselinou

Pryskyřice **2** (1 g) byla nabobtnána v DCM. 4-chlor-2-flor-5-nitrobenzová kyselina (420 mg, 2 mmol) byla rozpuštěna v DMSO (10 mL), poté byl přidán EDIPA (870 µL; 5 mmol). Roztok byl smíchán s pryskyřicí a reakční směs byla zahřívána při 50°C přes noc. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x THF a 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS. Kvantitativnost reakce byla ověřena reakcí s FmocCl.

4-Chloro-5-nitro-2-((2-((2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)benzová kyselina (**3**)

LC-MS: rt = 1.03 min.; [M+H]⁺ = 444.89; čistota 98%

2-((2-(*N*-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)-2-nitrofenylsulfonamido)ethyl)amino)-4-chloro-5-nitrobenzoová kyselina (**3a**)

LC-MS: rt = 2.07 min.; [M+H]⁺ = 667.15; čistota 99%

Alkylace

Pryskyřice **3** (1 g) byla nabobtnána v DCM. Roztok alkyl jodidu (methyl jodid: 315 µL, 5 mmol; ethyl jodid: 400 µL, 5 mmol) a DBU (750 µL, 5 mmol) v DMF (10 mL) byl přidán k pryskyřici a reakční směs byla třepána přes noc při laboratorní teplotě. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

Methyl 5-chloro-2-((2-((*N*-methyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-4-nitrobenzoát (**4A**)

LC-MS: rt = 2.30 min.; [M+H]⁺ = 472.95; čistota 88 %

Ethyl 5-chloro-2-((2-((N-ethyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-4-nitrobenzoát (4B)

LC-MS: rt = 2.64 min.; [M+H]⁺ = 501.06; čistota 97 %

5.5 Modifikce merkptoalkoholy, aminoalkoholy a aminoacetaly

Reakce s merkptoethanolem

Pryskyřice **4** (500 mg) byla nabobtnána v DCM a promyta 3x DMF. Merkptoalkohol (2-merkptoethanol: 210 μL; 3-merkptopropanol: 210 μL; 3 mmol) a DBU (450 μL; 3 mmol) byly rozpuštěny v DMF (5 mL), reakční roztok byl smíchán s pryskyřicí a třepán přes noc při laboratorní teplotě. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

4-Ethyl-8-((2-hydroxyethyl)thio)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (5A)

LC-MS: rt = 0.63 min.; [M+H]⁺ = 312.02; čistota 88 %

4-Ethyl-8-((3-hydroxypropyl)thio)-7-nitro-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-on (5B)

LC-MS: rt = 2.51 min.; [M+H]⁺ = 326.01; čistota 86 %

Substituce atomu chloru aminoalkoholem

Pryskyřice **4** (250 mg) byla nabobtnána v DCM. Aminoalkohol (2-aminoethanol: 2.5 mL; 3-aminopropanol: 2.5 mL) byl přidán k pryskyřici a třepán při laboratorní teplotě přes noc (**14A**), 2 dny (**14B**). Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

Ethyl 2-((2-((N-ethyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-5-nitrobenzoát (13A)

LC-MS: rt = 2.09 min.; [M+H]⁺ = 526.00; čistota 60 %

Ethyl 5-nitro-2-((2-((2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-4-((2-(2,2,2-trifluoroacetoxy)ethyl)amino)benzoát (jeho trifluoracetyl derivát)

LC-MS: rt = 2.82 min.; [M+H]⁺ = 622.04; čistota 28 %

Ethyl 2-((2-((N-ethyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)amino)-5-nitrobenzoát (13B)

LC-MS: rt = 2.21 min.; [M+H]⁺ = 540.04; čistota 60 %

Ethyl 2-((2-((N-ethyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-5-nitro-4-((3-(2,2,2-trifluoroacetoxy)propyl)amino)benzoát (jeho trifluoracetyl derivát)

LC-MS: rt = 2.95 min.; [M+H]⁺ = 635.99; čistota 30 %

Hydrolyza

Pryskyřice **4** (500 mg) byla nabobtnána v DCM. Roztok NaOH (100 mg, 2.5 mmol) ve směsi rozpouštědel H₂O/THF (1:1; 5 mL) byl přidán k pryskyřici a reakční směs byla třepána přes noc při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla promyta 3x DCM/H₂O (1:1), 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

Ethyl 4-(dimethylamino)-2-((2-((N-ethyl-2-nitrofenyl)sulfonamido)ethyl)amino)-5-nitrobenzoát (18)

LC-MS: rt = 2.53 min.; [M+H]⁺ = 510.13; čistota 99 %

Substituce atomu chloru aminoacetalu

Pryskyřice **4** (500 mg) byla nabobtnána v DCM a roztok aminoacetalu (aminoacetal: 500 μL; aminopropanal: 500 μL) v DMSO (4.5 mL) byl přidán k pryskyřici a třepán přes noc v případě látky **26A**, u derivátu **26B** byl reakční roztok zahříván v mikrovlnném reaktoru při 200 W, 5 minut. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

Analýza po substituci s aminoacetalem (26A)

LC-MS: rt = 2.35 min.; [M+H]⁺ = 506.03; čistota 89 %

Analýze po substituci s aminopropanalem (26B)

LC-MS: rt = 2.56 min.; [M+H]⁺ = 520.09; čistota 97 %

Denosylace

Pryskyřice **13**, **18**, **26** (500 mg) byla nabobtnána v DCM a promyta 3x DMF. Merkapt ethanol (210 μL; 3 mmol) a DBU (450 μL; 3 mmol) byly rozpuštěny v DMF (5 mL), reakční roztok byl smíchán s pryskyřicí a třepán přes noc při laboratorní teplotě. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS. Látka **19** byla odštěpena z pryskyřice a po přečištění pomocí semipreparativní kapalinové chromatografie byla identifikována NMR spektroskopií.

4-Ethyl-8-((2-hydroxyethyl)amino)-7-nitro-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-on (22A)

LC-MS: rt = 2.26 min.; [M+H]⁺ = 295.03; čistota 82 %

4-Ethyl-8-((3-hydroxypropyl)amino)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (22B)

LC-MS: rt = 0.54 min.; [M+H]⁺ = 309.04; čistota 52 %

3-((4-Ethyl-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-yl)amino)propyl 2,2,2-trifluoroacetát (jeho trifluoacetyl derivát)

LC-MS: rt = 1.60 min.; [M+H]⁺ = 405.01; čistota 37 %

8-(Dimethylamino)-4-ethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (19)

LC-MS: rt = 0.75 min.; [M+H]⁺ = 279.06; čistota 97%

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (t, *J*=7.16 Hz, 3 H) 2.70 (s, 6 H) 3.39 - 3.49 (m, 6 H) 6.13 (s, 1 H) 7.43 (br. s., 1 H) 8.40 (s, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.18, 42.64, 43.89, 46.80, 47.71, 102.77, 109.80, 129.90, 135.89, 149.42, 151.04, 166.26.

Analýze po denosylaci (27A)

LC-MS: rt = 0.79 min.; [M+H]⁺ = 320.97; čistota 84 %

Analýze po denosylaci (27B)

LC-MS: rt = 0.77 min.; [M+H]⁺ = 335.08; čistota 87 %

Mesylyce

Pryskyřice **5**, **22** (500 mg) byla nabobtnána v DCM, a k ní byl přidán roztok mesyl chlorid (385 μL; 5 mmol) v bezvodém pyridinu (5 mL) a reakční roztok a třepán za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x suchým THF, 3x DMF, 3x DCM a analyzován pomocí LC-MS

8-((2-Chloroethyl)thio)-4-ethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (6A)

LC-MS: rt = 1.36 min.; [M+H]⁺ = 329.97; čistota 87 %

3-((7-Nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-yl)thio)propyl methansulfonát (6B)

LC-MS: rt = 3.03 min.; [M+H]⁺ = 376.05; čistota 87 %.

2-((4-Ethyl-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-yl)amino)ethyl methanesulfonát (23A)

LC-MS: rt = 2.53 min.; [M+H]⁺ = 372.02; čistota 63 %

8-((2-Chloroethyl)amino)-4-ethyl-7-nitro-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-on (jeho chloro derivát)

LC-MS: rt = 2.91 min.; [M+H]⁺ = 313.00; čistota 17 %

8-((3-Chloropropyl)amino)-4-ethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (23B)

LC-MS: rt = 1.25 min.; [M+H]⁺ = 327.00; čistota 85 %

Redukce nitro skupiny chloridem cínnatým (Metoda A)

Pryskyřice **6, 8** (500 mg) byla nabobtnána v DCM, promyta 1x DMF a 3x DMF nasyceným dusíkem. Roztok dihydrátu chloridu cínnatého (1350 mg; 5 mmol) v DMF nasycený dusíkem (5 mL) s bází EDIPA (750 μ L; 5 mmol) byl přidán k pryskyřici a třepán přes noc. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

7-Amino-8-((2-chloroethyl)thio)-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (7A)

LC-MS: rt = 2.98 min.; [M+H]⁺ = 299.97; čistota 88 %

9-Ethyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1,4]thiazino[3',2':4,5]benzo[1,2-e][1,4]diazepin-10(1H)-on 4,4-dioxid (11)

LC-MS: rt = 2.21 min.; [M+H]⁺ = 295.99; čistota 95 %

Redukce nitro skupiny dithioničitanem sodným (Metoda B)

Pryskyřice **6, 23** (500 mg) byla nabobtnána v DCM. K pryskyřici byl přidán DCM (10 mL). Dithioničitan sodný (2100 mg; 12 mmol) byl rozpuštěn ve vodě (20 mL), poté byl přidán uhličitan draselný (1940 mg; 14 mmol) a TBAHS (340 mg; 1 mmol) Roztok byl rychle přidán k pryskyřici a třepán za laboratorní teploty přes noc. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DCM/H₂O; 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

2-((7-Amino-4-ethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-yl)thio)ethylmethanesulfonát (7A)

LC-MS: rt = 5.58 min.; [M+H]⁺ = 360.01; čistota 18 %

7-Amino-8-((2-chloroethyl)thio)-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (jeho chloro derivát)

LC-MS: rt = 2.90 min.; [M+H]⁺ = 299.98; čistota 70 %

8-((2-Chloroethyl)amino)-4-ethyl-7-nitro-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-on (25A)

LC-MS: rt = 0.34 min.; [M+H]⁺ = 313.05; čistota 74 %

7-Amino-8-((3-chloropropyl)amino)-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (24B)

LC-MS: rt = 1.97 min.; [M+H]⁺ = 297.02; čistota 90 %

Cyklizace

Pryskyřice **7A**, **24B** (500 mg) byla nabobtnána v DCM a k ní přidán roztok EDIPA (171 μ L; 1 mmol) v DMSO. Roztok s pryskyřicí byl zahříván při 80°C přes noc a po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

6-Ethyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1,4]thiazino[3',2':4,5]benzo[1,2-e][1,4]diazepin-10(1H)-on (8A)

LC-MS: rt = 2.46 min.; [M+H]⁺ = 264.02; čistota 95 %

4-Ethyl-1,3,4,7,8,9,10,11-oktahydrobenzo[1,2-b:4,5-e']bis([1,4]diazepine)-5(2H)-on (25B)

LC-MS: rt = 1.92 min; [M+H]⁺ = 261.00; čistota 40 %

Oxidace

Pryskyřice **6A**, **8A** (500 mg) byla nabobtnána v DCM. K pryskyřici byl přidán roztok *m*CPBA (173 mg; 1 mmol) v DCM (5 mL) a třepán za laboratorní teploty přes noc. Po reakci byla pryskyřice promyta 3x DMF, 3x DCM a analyzována pomocí LC-MS.

9-Ethyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1,4]thiazino[3',2':4,5]benzo[1,2-e][1,4]diazepin-10(1H)-on 4,4-dioxid (9A)

LC-MS: rt = 2.11 min.; [M+H]⁺ = 295.99; čistota 45%

2-((4-Ethyl-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-yl)sulfonyl)ethyl methansulfonát (10Aa)

LC-MS: rt = 2.84 min.; [M+H]⁺ = 421.98; čistota 55 %

8-((2-Chloroethyl)sulfonyl)-4-ethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (10Ab)

LC-MS: rt = 3.11 min.; [M+H]⁺ = 360.01; čistota 41%

6 Závěr

Předložená diplomová práce navazuje na výzkum v oblasti tricyklických heterosloučenin, které kombinují benzodiazepinový motiv s piperazinovým, 1,4-diazepanovým, thiazepandioxidovým či thiomorfolindioxidovým skeletem. Teoretická část shrnuje metody příprav tetrahydrochinoxalinů, dihydrochinoxalinů, dihydrobenzothiazindioxidů, tetrahydrobenzodiazepinů, dihydrobenzodiazepinů, tetrahydrobenzothiazepindioxidů a současně popisuje již připravené tricyklické deriváty obsahující výše uvedené kondenzované heterocykly a benzodiazepinové heterocykly.

Experimentální část byla zaměřena na syntézu cílových tricyklických hetero derivátů při jejichž syntéze byla základní příprava výchozího intermediátu **4** dle popsaného postupu, který zahrnoval přípravu intermediátu **1** pomocí klasické roztokové chemie. Po ukotvení meziprojektu **1** na aminomethylovou pryskyřici s BAL linkerem, následovala arylace 4-chlor-2-fluor-5-nitrobenzoovou kyselinou a alkylace stéricky méně bráněného heteroatomu dusíku za vzniku intermediátu **4**.

Takto připravený intermediát byl následně modifikován merkptoakoholy, aminoalkoholy nebo aminoacetyly. Při modifikaci merkptoethanolem nebo merkptopropanolem docházelo k současné denosylaci, tvorbě benzodiazepinového cyklu a substituci atomu chloru za vzniku intermediátu **5**. Následovala mesylace hydroxyskupiny meziprojektu **5**, při které vznikala směs mesyl a chlor derivátu. Vznik této směsi neměl vliv na následující kroky ani finální cyklizaci. Následná redukce nitroskupiny meziprojektu **6A** byla testována s dihydrátem chloridu cínatého v bazickém prostředí a dithioničitanem sodným. V obou případech byly výsledky srovnatelné, nicméně při redukcí dithioničitanem sodným nebylo třeba zbavovat se před finálním čištěním vzniklých solí, proto byl dále testován již jen tento způsob redukce. Po redukcí a cyklizaci byl získán intermediát **8A**, který byl podroben oxidaci *m*CPBA. Následně se tento reakční postup ukázal jako méně vhodný pro přípravu derivátů **9A**. Především díky velmi problematickému odstanění *m*CPBA. Proto byl zvolen alternativní postup, při němž byl oxidaci podroben již mesylovaný intermediát **6A** a následně byla testována redukce dithioničitanem sodným a chloridem cínatým. Lepší výsledky poskytla redukce chloridem cínatým v bazickém prostředí při níž docházelo k současné cyklizaci za vzniku intermediátu **9A** s čistotou 95 %. Tento syntetický postup bude dále optimalizován i pro syntézu derivátů se sedmi-člennými kruhy vycházející z mesylovaného intermediátu **6B**.

Modifikace 2-aminoethanolem a 3-aminopropanolem zahrnovala substituci atomu chloru, denosylaci, mesylaci, redukcí a cyklizaci. Největším uskalím této modifikace byla právě substituce s aminoalkoholy. Substituce byla testována nejprve 10% roztokem 2-aminoethanolu v DMF za laboratorní teploty přes noc, při 50°C i v mikrovlném reaktoru s 10% roztokem 2-aminoethanolu v DMSO. Ve všech případech vznikal i vedlejší amidický produkt (okolo 15%). Proto byly dále modifikovány jak reakční podmínky, tak i strategie syntézy úpravou v oblasti alkylačního kroku. Závěrem však bylo využito činidla i jako rozpouštědla pro substituční reakci, aby bylo možné otestovat i další reakční kroky. Byla testována také hydrolyza esterové skupiny

intermediátu **4** trimethylsilanolátem draselným nebo hydroxidem sodným, při které docházelo vedle hydrolyzy i k substituci atomu chloru *N,N*-dimethylaminovou skupinou za vzniku meziprojektu **18** a po jeho denosylaci a cyklizaci byl meziprojekt přečištěn a indentifikován NMR. Poté byla provedena mesylace a redukce za již popsaných podmínek. V případě intermediátu **23A** došlo současně k cyklizaci za vzniku produktu **25A** s čistotou 74%. Zredukovaný intermediát **24B** byl následně cyklizován v 0.2 M roztoku EDIPA v DMSO za vzniku produkt **25B** s čistotou 40% a tato reakce bude dále optimalizována.

Při modifikaci aminoacetalu by byly obdobně připraveny šesti-členné a sedmi-členné heterocykly se strukturou **26A** či **26B**. Opět by byla provedena substituce výchozího intermediátu **4** chráněným aminoacetalem či aminopropanalem, denosylace, redukce nitro skupiny a cyklizace. Již při substituci aminoacetalem či aminopropanalem došlo v obou případech ke vzniku látek neodpovídajících předpokládaným intermediátům **26A** a **26B**. Celou situaci zároveň komplikoval fakt, že při štěpení látky z pryskyřice docházelo k ochránění acetalu. Proto byla látka **28A** podrobena denosylaci a následně byla přečištěna a studována NMR spektroskopii. Výsledky budou součástí obhajoby této práce.

Při řešení této diplomové práce se podařilo optimalizovat řadu reakčních kroků a vyvinout metodu pro přípravu tricyklických derivátů odvozených od thiazindioxidů a piperazinu v kombinaci s benzodizepinovým skeletem. Tyto látky se zatím podařilo potvrdit pouze pomocí LC-MS, ale jejich preparativní příprava bude součástí další práce.

7 Literatura

-
- ¹ Krupkova, S.; Funk, P.; Sural, M.; Hlavac, J. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 20-28.
 - ² Lemrova, B.; Sural, M. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 645-650.
 - ³ Gakhar, H. K.; Kaur, R.; Raheja, S.; Gupta, S. B. *Indian J. Chem., Sect B* **1995**, *34*, 48-50.
 - ⁴ Foloppe, M. P.; Caballero, E.; Rault, S.; Robba, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 291-295.
 - ⁵ Langlois, N.; Rojas-Rousseau, A.; Gaspard, C.; Werner, G. H.; Darro, F.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3754-3757.

-
- ⁶ Mjalli, A. M. M.; Grella, B. S.; Subramanian, G.; Arimilli, M. N.; Gopaldaswamy, R.; Andrews, R. C.; Davis, S.; Guo, X.; Zhu, J. *PCT Int. Appl.* **2007**, WO 2007095124.
- ⁷ Thurston, D. E.; Bose, D. S.; Howard, P. W.; Jenkins, T. C.; Leoni, A.; Baraldi, P. G.; Guiotto, A.; Cacciari, B.; Kelland, L. R.; Foloppe, M.-P.; Rault, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1951-1964.
- ⁸ Cavagnol, J.C.; Wiselogle, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 795-799.
- ⁹ Sturm, B.; Wilson, F. *Brevet d'invention* **1965**, FR 1420036.
- ¹⁰ Zellner, H.; Zellner, G. H. *Chim Acta* **1996**, *49*, 913-939.
- ¹¹ Maurer, K.; Boettget, B. *Ber.* **1938**, *71*, 1983-1390.
- ¹² Zhu, G.; Pang, K.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1564-1585.
- ¹³ Wu, J.; Barnard, J.H.; Zhang, Y.; Talwar, D.; Robertson, C.M.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7052-7054.
- ¹⁴ Murata, S.; Sugimoto, T.; Matsuura, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 763-766.
- ¹⁵ Pitts, M.R.; Harrison, J.R.; Moody, C.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 955-977.
- ¹⁶ Watanabe, Y.; Ohta, T.; Tsuji, Y.; Hiyoshi, T.; Tsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jnp.* **1984**, *57*, 2440-2444.
- ¹⁷ Wu, J.; Wang, C.; Tang, W.; Pettman, A.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9525-9529.
- ¹⁸ Armard, J.; Chekin, K.; Pinson, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1237-1240.
- ¹⁹ Bohlmann, F. *Ber.* **1952**, *85*, 390-393.
- ²⁰ Bugle, R.C.; Osteryoung, R.A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1719-1720.
- ²¹ Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2421-2425.
- ²² Smith, R.F.; Rebel, W.J.; Beach, T.N. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 205-207.
- ²³ McKinney, A. M.; Jackson, K. R.; Salvatore, R. N.; Savrides, E.-M.; Edattel, M. J.; Gavin, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1031-1034.
- ²⁴ Maryanoff, B.E.; McComsey, D.E.; Nortey, S.O. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 355-360.
- ²⁵ Kikugawa, Y.; Saito, K.; Yamada, S. *Synthesis* **1987**, *6*, 447-448.
- ²⁶ Cymerman-Craig, J.; Rogers, W.P.; Tale, M.E. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 397-405.
- ²⁷ Merz, V.; Ris, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 195-198.
- ²⁸ Ris, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 378.
- ²⁹ Miyano, S.; Nakao, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1328-1331.
- ³⁰ Monopoli, A.; Cotugno, P.; Cortese, M.; Calvano, C.D.; Ciminale, F.; Nacci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *16*, 3105-3111.

-
- ³¹ Stetter, H. *Ber.* **1953**, *86*, 197-203.
- ³² Ramage, G.R.; Trappe, G. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4406-4408.
- ³³ Tomalia, D. A.; Falk J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 891-894.
- ³⁴ Bunce, R. A.; Herron, D. A.; Ackermann M. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2847-2850.
- ³⁵ Bunce, R.A.; Herron, D.M.; Hale, L.Y. *J. Heterocyclic. Chem.* **2003**, *40*, 1031-1040.
- ³⁶ Krchňák, V.; Smith, J.; Vágner, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2443-2446.
- ³⁷ Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinout, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 129-134.
- ³⁸ Yang, S-C.; Shue, Y-J.; Liu P-C. *Organometallics* **2002**, *21*, 2013-2016.
- ³⁹ Yang, S-C.; Liu P-C.; Feng, W-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4951-4954.
- ⁴⁰ Eary, T.; Clausen, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6899-6902.
- ⁴¹ Lorentz-Petersen, L.L.; Nordstrøm, L.U.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *34*, 6752-6759.
- ⁴² Shiskin, G.V.; Galla, A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 648-653.
- ⁴³ Galla, A.A.; Shiskin, G.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 549-553.
- ⁴⁴ Doronina, S.O.; Galla, A.A.; Shiskin, G.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 897-900.
- ⁴⁵ Sagi, K.; Okuzumi, T.; Yamada, T.; Kageyama, S.; Shima, Y.; Nakagawa, T.; Tokumasu, M.; Sugiki, M.; Ito, H.; Tanabe, I.; Suzuki, T.; Nakayama, A.; Ubukata, K.; Shinkai, K.; Tanaka, Y.; Noguchi, M.; Andou, A.; Yamamoto, Y.; Kataoka, N.; Fujita, K. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 20050707.
- ⁴⁶ Chafeev, M.; Chowdhury, S.; Fraser, L.; Fu, J.; Langille, J.; Liu, S.; Sun, J.; Sun, S.; Sviridov, S.; Wood, M.; Zenova, A.; Jia, Q.; Cadieux, J.-J.; Gauthier, S. J.; Douglas, A. F.; Hsieh, T.; Chakka, N.; Cikojevic, Z. *PCT Int. Appl.* **2010**, WO 2010045251 A2..
- ⁴⁷ Trinks, U.; Buchdunger, E.; Pascal, F.; Kump, W.; Mett, H.; Meyer, T.; Müller, M.; Regenass, U.; Rihs, G.; Lydon, N.; Traxler, P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1015-1027.
- ⁴⁸ White, E.H.; Matsuo, K. *J. Org. Chem.* **1968**, *32*, 1921-1924.
- ⁴⁹ Harley-Mason, J.; Laird, A.H. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 70-76.
- ⁵⁰ Beugelmans, R.; Chbani, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 306 – 313.
- ⁵¹ Gompper, R.; Binder, R.; Wagner, H. U. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 691-694.
- ⁵² Hamer, J.; Holliday, R. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2488.
- ⁵³ Nishinaga, A.; Yamazaki, S.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4115-4118.
- ⁵⁴ Mateu, M.; Capilla, A.S.; Harrak, Y.; Pujol, M. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5241-5250.

-
- ⁵⁵ Malagu, K.; Boustie, J.; David, M.; Sauleau, J.; Amoros, M.; Girre, R.-L.; Sauleau, A. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 57-60.
- ⁵⁶ Babudri, F.; Nunno, L.D.; Florio, S. *Tetraheron Lett.* **1983**, *24*, 3883-3886.
- ⁵⁷ Hromatka, O.; Vaculny, M.; Augl, J.; Wiltshcke, K. *Monatsh. Chem.* **1957**, *88*, 822-829.
- ⁵⁸ Fusco, R.; Palazzo, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1951**, *81*, 735-743.
- ⁵⁹ Prajapati, D.; Singh, S. P.; Mahajan, A. R.; Sandhu, J. S. *Synthesis* **1993**, *5*, 468-70.
- ⁶⁰ Rai, M.; Kumar, S.; Krishan, K.; Singh, A. *Chem. Ind.* **1979**, *1*, 26.
- ⁶¹ Denny, W. A.; Copp, B. R.; Pearce, A. N.; Berridge, M. V.; Harper, J. L.; Perry, N. B.; Larsen, L.; Godfrey, C. A *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 20060323.
- ⁶² Amosova, S.V.; Gostevskaya, V. I.; Gavrilova, G. M.; Nesterov, V. N.; Struchkov, Y. T.; Il'icheva, L. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 1023-1026.
- ⁶³ Ried, W.; Stahlhofen, P. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 815 –824.
- ⁶⁴ Yoshida, Z.; Hirai, H.; Miki, S.; Yoneda, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3217-3233.
- ⁶⁵ Fancher, O. E.; Nichols, G.; Ind, E. U.S. *Pat. Appl. Publ.* **1957**, US 2899359.
- ⁶⁶ Morales, H.R.; Bulbarela, A.; Contreras, R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 135 – 139.
- ⁶⁷ Misiti, D.; Gatta, F.; Landi-Vittory, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 231-233.
- ⁶⁸ Matsuhisa, A.; Koshio, H.; Sakamoto, K.; Taniguchi, N.; Yatsu, T.; Tanoaka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1566-1579.
- ⁶⁹ Beletskaya, I.P.; Bessmertnykh, A.G.; Averin, A.D.; Denat, F.; Guillard, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2*, 261-280.
- ⁷⁰ Yang, S-H.; Malaviya, R.; Wilson, L. J.; Argentieri, R.; Chen, X.; Yang, C.; Wang, B.; Cavender, D.; Murray, W.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 326-331.
- ⁷¹ Herbert, J. A. L.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2657-2661.
- ⁷² Balakrishna, M. S.; Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1127–1129.
- ⁷³ Kaboudin, B.; Navaee, K. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1443.
- ⁷⁴ Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3193 – 3195
- ⁷⁵ Jung, D.-I.; Choi, T.-W.; Kim, Y.-Y.; Kim, I.-S.; Park, Y.-M.; Lee, Y.-G.; Jung, D.-H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1941-1951.
- ⁷⁶ Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S.R.; Srinivas, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 291 – 296.
- ⁷⁷ Pozarentzi, M.; Stephanatou, J. S.; Tsoleridis, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1755.

-
- ⁷⁸ Reddy, B.M.; Sreekanth, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4447-4449.
- ⁷⁹ Pan, X.Q.; Zou, J.P.; Huang, Z.H.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5302 – 5308.
- ⁸⁰ Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Reddy, N. M.; Yadav, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 921-923.
- ⁸¹ Varala, R.; Enugala, R.; Nuvula, S. *Synlett* **2006**, *7*, 1009 – 1014.
- ⁸² Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eshwaraiyah, B.; Anuradha, K. *Green Chem.* **2002**, *4*, 592-594.
- ⁸³ Jarikote, D.V.; Siddique, S.A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K.V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1835-1838.
- ⁸⁴ Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L.L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8834-8841.
- ⁸⁵ Skripskaya, O.V.; Yagodinets, P.I.; Chernyuk, I.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **1994**, *64*, 950-952.
- ⁸⁶ Kumar, A.; Prakash, O.; Sadana, A.; Singh, S.P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2663-2667.
- ⁸⁷ Bajpai, S.N.; Jain, R.; Joshi, K.C. *Indian J. Chem., Sect B* **1997**, *36B*, 1005-1008.
- ⁸⁸ Ma, Y.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 165-169.
- ⁸⁹ Kidwai, M.; Mothsra, P. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 817-824.
- ⁹⁰ Ried, W.; Torinus, E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2902-2916.
- ⁹¹ Amari, M.; Fodili, M.; Kolli, B.; Robert, A.; Baudy-Floch, M.; Le Grel, P. *Synthesis* **1999**, *5*, 811-814.
- ⁹² Kaoua, R.; Bennamane, N.; Bakhta, S.; Benadji, S.; Rabia, C.; Nedjar-Kolli, B. *Molecules* **2011**, *16*, 92-99.
- ⁹³ Yuskovets, V.N.; Uankpo, B.; Ivin, B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *5*, 801-813.
- ⁹⁴ Ji, X.; Cai, L.; Yao, Z.; Fan, X.; Qi, S. *Heteroat. Chem.* **2010**, *21*, 89-95.
- ⁹⁵ Hussenether, T.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Troschütz, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2625-2637.
- ⁹⁶ Janciene, R.; Puodziunaite, B. D.; Stambreviciute, Z.; Vertelyte, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*, 689-696.
- ⁹⁷ Puodžiūnaitė, B.; Kosychova, L.; Jančienė, R.; Stumbrevičiūtė, Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 344-349.
- ⁹⁸ Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung* **1968**, *56*, 405-11.

-
- ⁹⁹ Starke, I.; Dahlstrom, M.; Blomberg, D. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001066533.
- ¹⁰⁰ Wu, L.; Lu, K.; Desai, M.; Packiarajan, M.; Joshi, A.; Marzabadi, M.R.; Jubian, V.; Andersen, K.; Chandrasena, G.; Boyle, N.J.; Walker, M.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5573-5576.
- ¹⁰¹ Tremont, S. J.; Koeller, K. J.; Neumann, W. L. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 2002008211.
- ¹⁰² Handlon, A. L. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9935135
- ¹⁰³ Keller, B. T.; Glenn, K. C.; Manning, R. E. *U.S.* 2001, US 6268392.
- ¹⁰⁴ Cankarova, N.; Funk, P.; Hlavac, J.; Soral, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5782-5788.
- ¹⁰⁵ Brun, V.; Legraverend, M.; Grierson, D.S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7911-7923.