

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA ORGANICKÉ A BIOORGANICKÉ CHEMIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Syntéza ortho-kondenzovaných dusíkatých heterocyklů s využitím komplexů zlata

Petr Makaj

Vedoucí diplomové práce: Petr Matouš

HRADEC KRÁLOVÉ, 2023

Poděkování

V první řadě bych chtěl za odborné vedení, rady, připomínky a také velkou trpělivost poděkovat PharmDr. Petru Matoušovi, Ph.D. Dále děkuji Mgr. Ondřeji Kratochvílovi za spolupráci a cenné rady, panu doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za měření NMR spekter, Ivě Vencovské za měření IR spekter, dott. mag. Stefanie M. Perdomo a všem ostatním na katedře za přátelské pracovní prostředí.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 12.05.2023

.....
Petr Makaj

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Petr Makaj

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D

Název diplomové práce: Syntéza ortho-kondenzovaných dusíkatých heterocyklů s využitím komplexů zlata

Tato práce je zaměřena na přípravu derivátů pyridopyridinu s využitím zlatem katalyzovaných cyklizací. Syntéza se zakládá na MBS-skupinou chráněném propargylaminu, který po substituci arylem pomocí Sonogashirova couplingu reaguje s terc-butyl (3-oxopent-4-ynyl)karbamátem za vzniku substituovaného 1,5-enynu.

Takto připravený enyn pak podléhá cykloizomeraci s využitím tri(2-furyl)fosfinozlatného chloridu jako katalyzátoru za vzniku pyridopyridinu. Látky s tímto skeletem lze následně využít k syntéze potenciálně biologicky aktivních struktur.

Klíčová slova: katalýza zlatem, cyklizace, deriváty pyridopyridinu, deriváty 1,8-naftyridinu

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of Organic and Bioorganic Chemistry

Candidate: Petr Makaj

Supervisor: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D

Title of Thesis: Synthesis of Ortho-Condensed Nitrogen Heterocycles Using Gold Complexes

This diploma thesis is focused on the preparation of pyridopyridine derivatives using gold-catalyzed cyclizations. The synthesis is based on MBS-protected propargylamine, which after substitution with aryl using Sonogashira coupling reacts with tert-butyl (3-oxopent-4-ynyl)carbamate to form substituted 1,5-enyne.

The enyne thus prepared then undergoes cycloisomerization using tris(2-furanyl)phosphinegold(I)chloride as a catalyst to form pyridopyridine. Substances with this scaffold can be further used to synthesize potentially biologically active structures.

Keywords: gold catalysis, cyclization, pyridopyridine derivatives, 1,8-naphthyridine derivatives

1. OBSAH

| | |
|--|----|
| 1. Obsah..... | 6 |
| 2. Úvod | 8 |
| 2.1 Parkinsonova nemoc..... | 8 |
| 2.1.1 Léčba | 8 |
| 2.2 Antibiotická aktivita ortho-kondenzovaných heterocyklů..... | 11 |
| 2.3 Syntéza ortho-kondenzovaných dusíkatých heterocyklů | 13 |
| 2.3.1 Friedländerova reakce..... | 13 |
| 2.3.2 Pfitzingerova syntéza | 17 |
| 2.3.3 Conrad-Limpachova syntéza | 17 |
| 2.3.4 Skraupova syntéza..... | 18 |
| 2.4 Cyklizace ortho-kondenzovaných sloučenin pomocí tranzitních kovů | 20 |
| 2.4.1 Katalyzované adiční reakce na skupinu nitrilu | 20 |
| 2.4.2 Platinou katalyzované intramolekulární cyklizace | 22 |
| 2.4.3 Reakce katalyzované palladiem | 23 |
| 2.4.4 Cyklizace katalyzované zlatem | 24 |
| 2.5 Cyklizace 1,5-enynů na deriváty pyridinu a jejich další využití | 26 |
| 3. Cíl práce..... | 28 |
| 4. Výsledky s diskusí | 29 |
| 4.1 Syntéza chráněného fenylpropargylaminu | 30 |
| 4.2 Příprava terc-butyl (3-oxopent-4-ynyl)karbamátu..... | 31 |
| 4.3 Příprava enynu pro cyklizaci..... | 32 |
| 4.4 Zlatným komplexem katalyzovaná cyklizace | 33 |
| 5. Závěr..... | 34 |
| 6. Experimentální část..... | 35 |
| 6.1 Syntéza pyridopyridinů | 36 |
| 7. Použité zkratky | 44 |
| 8. Seznam obrázků | 45 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 9. Seznam schémat..... | 45 |
| 10. Seznam tabulek | 46 |
| 11. Použitá literatura..... | 47 |

2. Úvod

2.1 Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc patří mezi neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému s velkým vlivem na kvalitu lidského života. Jedná se o druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění po Alzheimerově chorobě, přičemž se častěji vyskytuje u mužů a jeho výskyt se s věkem zvyšuje. [1,2]

Je způsobena odumíráním dopamin uvolňujících neuronů v dopaminergním jádře černé substance, dále dochází k chybnému skládání proteinů a akumulaci α -synukleinu do takzvaných Lewyho tělísek.[3] Následující nedostatek dopaminu pak ovlivňuje především hybnost a způsobuje motorické (třes, bradykineze, svalová ztuhlost), kognitivní (ztráty paměti), psychiatrické (změny nálad), gastrointestinální (zácpa) a další příznaky. [4]

2.1.1 Léčba

Léčba Parkinsonovy nemoci se zaměřuje především na mírnění průběhu nemoci pomocí stabilizace hladin dopaminu v bazálních gangliích, nicméně všechny dosavadní přístupy postupem času ztrácí na účinnosti a progresi nemoci nejsou schopny zabránit. [4]

Mezi v současnosti užívaná antiparkinsonika patří dopaminové prekurzory, dopaminoví agonisté, inhibitory monoaminoxidasy B (IMAO-B), inhibitory katechol-O-methyltransferasy (COMT), anticholinergika a různé další látky jako amantadin nebo rivastigmin. [4]

2.1.1.1 Dopaminové prekurzory

Dopaminový prekurzor levodopa je dodnes hlavním léčivem při léčbě Parkinsonovy demence. V těle je tento prekurzor biotransformován pomocí enzymu dekarboxylasy, čímž dochází k jeho přeměně na dopamin v centrální nervové soustavě. Protože však k této transformaci dochází také systémově, často se toto léčivo podává současně s karbidopou za účelem snížení potřebné dávky levodopy. Karbidopa neprostupuje

hematoencefalickou bariérou a působí tak jako inhibitor periferní dekarboxylasy, čímž zvyšuje množství levodopy, které prostupuje do mozku. [4]

2.1.1.2 Dopaminoví agonisté

Mezi tuto skupinu léčiv patří například apomorfin, bromokriptin, pramipexol, ropinirol a rotigotin. Tyto látky zvyšují účinky dopaminu svým stimulačním působením především na D₂ receptory. [4] Z důvodu častějšího výskytu dyskinezií indukovaných levodopou u mladších pacientů, lze tuto skupinu látek s dočasnou výhodou využít jako počáteční léčbu. Z důvodu vedlejších neuropsychiatrických účinků dopaminových agonistů je u starších pacientů naopak léčivem první volby levodopa. [3, 5]

2.1.1.3 IMAO-B

Rasagilin a selegilin patří mezi nereverzibilní inhibitory monoamin oxidasy B. Tento enzym v mozku metabolizuje dopamin a snižuje tak jeho koncentraci v něm. Jeho inhibicí tedy dochází k narušení metabolismu dopaminu, zvýšení jeho koncentrace v centrální nervové soustavě, čímž je dosaženo terapeutických účinků. [4]

2.1.1.4 COMT inhibitory

Dalším enzymem metabolizujícím dopamin a snižujícím jeho koncentraci v mozku je katechol-O-methyl transferasa. Inhibitory COMT mají své využití především v kombinační terapii a mezi v praxi využívané patří entakapon a tolkapon. [4]

2.1.1.5 Anticholinergika

Benefit užívání anticholinergik spočívá především v jejich užití v kombinační léčbě redukce tremoru, a to především u mladých pacientů, u kterých nebyla léčba dopaminergními léčivy zcela úspěšná. [6] Na rozdíl od přechodných skupin léčiv anticholinergika svým mechanismem účinku přímo neovlivňují koncentraci dopaminu.[4] Trihexyfenidyl a benztropin působí jako antagonisté acetylcholinu na postsynaptických muskarinových receptorech. Z podstaty tohoto jejich mechanismu účinku však vykazují různé vedlejší nežádoucí účinky, mezi které patří kognitivní poruchy, halucinace, sucho v ústech, rozmazané vidění, zácpa nebo retence moči. [7]

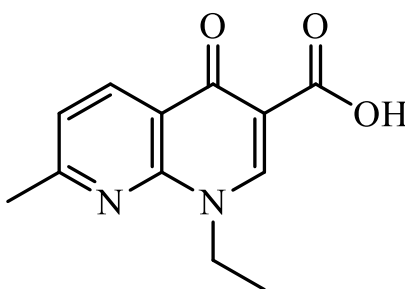
2.1.1.6 Další léčiva

Mezi další léčiva patří amantadin, působí jako antagonist na glutamátové NMDA receptory a pozitivně ovlivňuje dyskinezi, která bývá indukována levodopou. [4] Mimo účinků na dyskinesi vykazuje amantadin také pozitivní vliv na on-off fluktuace. Účinek amantadinu proti levodopou indukované dyskinesi byl potvrzen pomocí dvojité zaslepené studie. Kromě toho amantadin dokázal zkrátit takzvaný „off“ stav. Vedlejší účinky pozorované při této léčbě zahrnovaly především halucinace, periferní otoky, závratě, sucho v ústech nebo zácpu. [7,8]

Dále lze v terapii Parkinsonovy nemoci využít například inhibitor acetylcholinestery rivastigmin. [7]

2.1.1.7 Látky působící na A_{2A} receptor

Jednou z nových potenciálních léčebných metod by mohlo být ovlivnění adenosinového A_{2A} receptoru nacházejícího se v bazálních gangliích oblasti koncového mozku. [9] Jedná se o receptor spojený s G-proteinem, který aktivuje adenylátcyklastu a tím reguluje dopaminergní D₂ receptory. [10,9] Působením vhodného ligandu tak lze tento proces ovlivnit. Pomocí zablokování A_{2A} receptoru dochází k přímému ovlivnění D₂ receptoru, což má za následek nárůst hladin dopaminu v substantia nigra. [11]



Obrázek 1 - Nalidixová kyselina

Látky s vlivem na A_{2A} receptor lze rozdělit na deriváty xanthinu a na látky jiné struktury. Z důvodu rozpustnosti mají větší terapeutický potenciál látky nexanthinové, mezi které patří látky odvozené od 1,8-naftyridinu. [10] Příkladem může být kyselina nalidixová. (Obrázek 1) Sama nemá významný účinek na A_{2A} receptory, nicméně modifikací karboxylové skupiny v poloze 3 na naftyridinovém jádře pomocí sekundárního aminu

dochází k posílení vazby na A_{2A} receptor a poskytuje tak potenciální novou skupinu léčiv. [11]

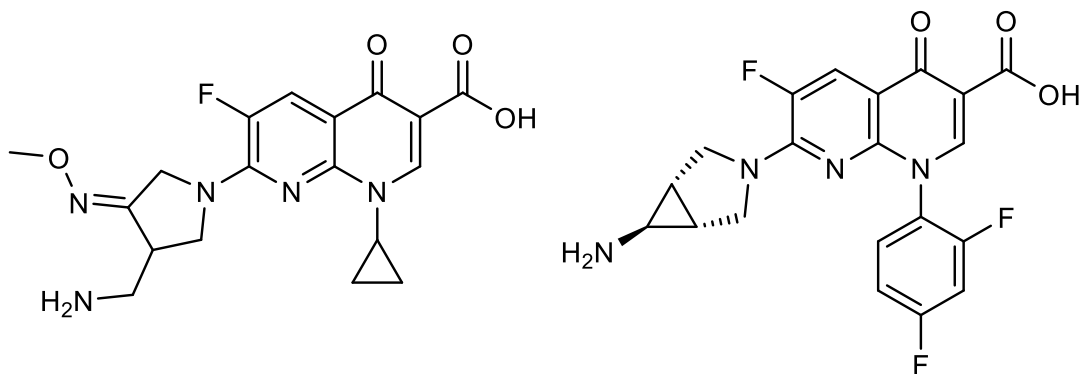
2.2 Antibiotická aktivita ortho-kondenzovaných heterocyklů

Další biologická aktivita může být demonstrována na již zmíněném derivátu 1,8-naftyridinu – kyselině nalidixové. Ta se řadí mezi chinolony 1. generace a vykazuje účinek proti gramnegativním bakteriím při infekcích močového traktu. V dnešní terapii se však chinolony 1. generace již neuplatňují. Chinolony generace 2. - 4. se od svých předchůdců liší přítomností atomu fluoru v molekule. V terapii se využívá celá skupina antibiotik na bázi fluorchinolonu s širokospektrým baktericidním účinkem. [12,13]

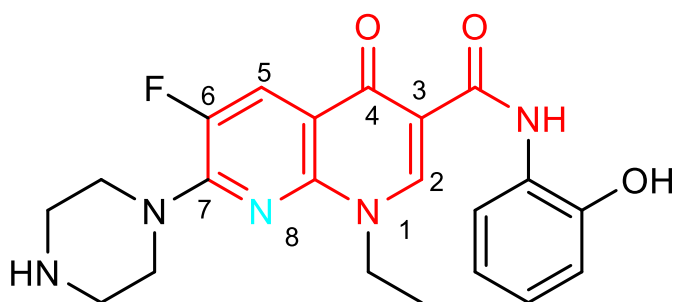
Druhá generace fluorchinolonů, mezi jejíž zástupce se řadí například ciprofloxacin, ofloxacin nebo levofloxacin, se již vyznačuje širším spektrem účinku a s výjimkou norfloxacinu se dobře distribuuje do cílových tkání, což jsou především ledviny, plíce a prostata; dále také dobře proniká do moči a žluči. [13]

Látky z 3. generace účinkují také na některé grampozitivní koky jako *Streptococcus pneumoniae*. Moxifloxacin ze 4. generace působí také proti multirezistentním streptokokům. Mechanismem účinku fluorchinolonů je působení na topoisomerasu II u grampozitivních mikroorganismů a na DNA polymerasu u gramnegativních mikroorganismů. V obou případech dochází následkem tohoto působení k zastavení syntézy DNA v mikroorganismu. [13]

Ve snaze najít další aktivní látky s podobným skeletem se některé výzkumy zaměřili na antibiotickou aktivitu 1,8-naftyridinů. V průběhu let bylo na světě hned několik látek s tímto skeletem zkoumáno a uvedeno na trh. Mezi ty látky, které jsou dodnes registrovány patří gemifloxacin (Factive) [14] a trovafloxacin (Trovan) (Obrázek 2). [15]



Obrázek 2 - Gemifloxacin a trovafloxacin



Obrázek 3 - Příklad derivátu s antibiotickou aktivitou

Na obrázku (Obrázek 3) je zobrazen derivát naftiridinu s antibiotickým účinkem. Červeně označený chinolonový skelet se podle studií ukazuje jako nezbytný pro antimikrobní účinek. Zároveň je nezbytná přítomnost malého alkylu, nebo arylu v poloze 1. Dusík v poloze 8 lze zaměnit uhlíkem se zachováním antibiotického účinku. Jádro může být dále substituováno v polohách 5, 6, 7 a 8 aniž by došlo ke značnému ovlivnění aktivity. Na druhou stranu substituce v poloze 2 aktivitu narušuje. [12]

2.3 Syntéza ortho-kondenzovaných dusíkatých heterocyklů

Pro své široké pole biologické aktivity se syntéza 1,8-naftyridinů stala jedním ze středů zájmu medicínální chemie. V následující kapitole jsou shrnuty některé z možných přístupů, které byly v literatuře doposud popsány.

2.3.1 Friedländerova reakce

Z hlediska výše výtěžků a složitosti syntézy patří mezi zajímavé metody příprava pomocí Friedländerovy reakce. [16] V zásadě se jedná o kondenzaci aromatického aldehydu nebo ketonu substituovaného aminoskupinou v poloze 2 a karbonylové sloučeniny s nesubstituovanou α -metylenovou skupinou (Schéma 1). Pro katalýzu reakce se pak užívá prostředí kyseliny, zásady, nebo působení tepla. Jednoduchým příkladem je kondenzační reakce 2-formylanilinu s acetonem (Schéma 2). [17]

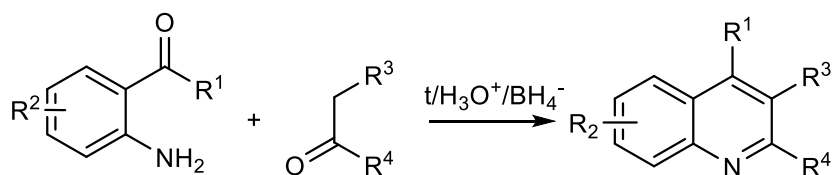


Schéma 1 - Friedländerova cyklizace

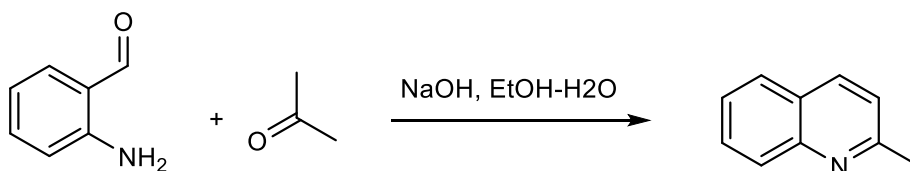


Schéma 2 - Reakce 2-formylanilinu s acetonem

Existují dva pohledy na mechanismus průběhu reakce. Ten první (Schéma 3) předpokládá nejprve vznik Shiffovy báze **1** a následnou intramolekulární aldolovou reakci, při které vzniká šestičlenný cyklus **2**. Vznik aromatického produktu **3** je pak provázen dehydratací. [17]

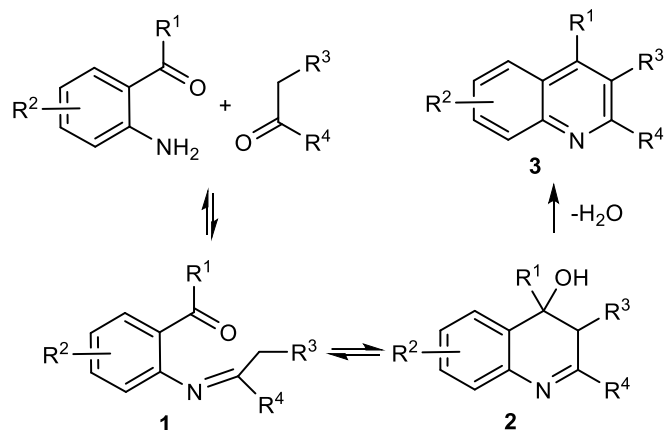


Schéma 3 - Mechanismus začínající Schiffovou bází

Druhá varianta mechanismu (Schéma 4) pracuje s opačným postupem, kdy nejprve dochází ke kondenzaci vznikajícího enolátu s aromatickým karbonylem za vzniku hydroxyketonu **4**, ze kterého následně cyklizací a dehydratací vzniká chinolin **5**. [17]

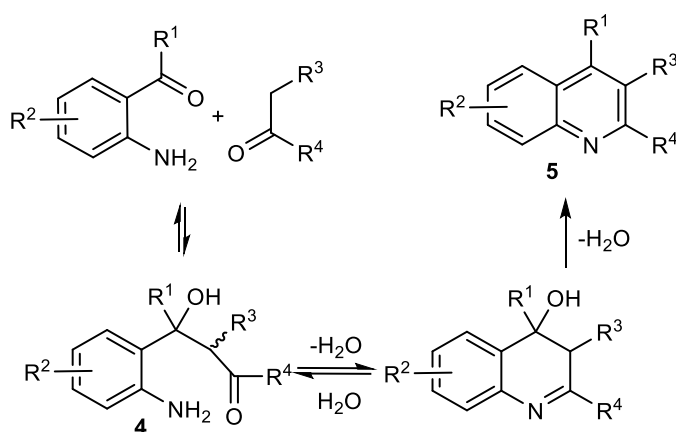


Schéma 4 - Mechanismus začínající aldolovou reakcí

Tato reakce byla později využita k syntéze 1,8-naftyridinů, např. s použitím kyseliny trifluoroctové v dimethylsulfoxidu.[18] Společným problémem pro širší užití těchto syntéz je však vysoká cena, toxicita a nemožnost recyklace katalyzátoru při ní užívaných. [16] Postupně docházelo k objevům reakcí, které využívaly jako rozpouštědlo směs alkoholu a vody ovšem limitací pro ně byla rozpustnost reaktantů a užívání toxických katalyzátorů. [19] V posledních letech však byly popsány reakce s využitím pouze vody (levné a netoxické rozpouštědlo) a výrazně méně toxických, ve vodě rozpustných látek jako katalyzátorů. Příkladem tak může být reakce 2-aminonikotinaldehydu s acetylacetonem s 69 % výtěžkem produktu (Schéma 5). [20]

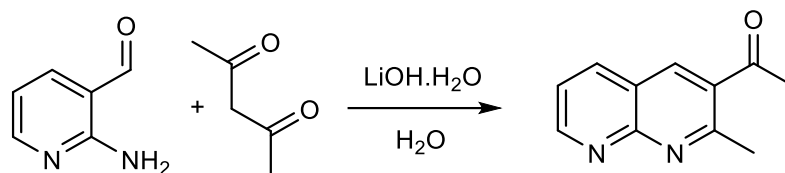


Schéma 5 - Reakce v prostředí LiOH

V syntéze naftyridinů a jejich derivátů je možné použít místo alkalických hydroxidů i netoxických ve vodě rozpustných organických solí jako například hydroxidu cholinu. Výtěžky těchto reakcí v mnoha případech přesahují 90 %. [19]

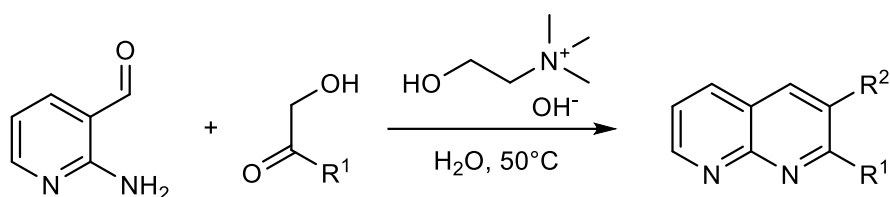


Schéma 6 - Reakce s hydroxidem cholinu jako katalyzátorem

Hydroxid cholinu v reakci zastává roli akceptoru protonu a donora vodíkové vazby (Schéma 6). Při reakci (Schéma 7) nejprve hydroxylová skupina cholinu aktivuje karbonyl vznikem vodíkové vazby a současně dochází k interakci vodíku na α uhlíku karbonylu s hydroxidovým anionem **6**. Tím dochází ke vzniku nukleofilního meziprojektu **7**. Ten následně napadá karbonyl benzaldehydu **8** a tvoří spolu s ním stabilní meziprojekt **9**. Hydroxidový anion dále interaguje s aminoskupinou a umožňuje tím intramolekulární reakci a vytvoření šestičlenného cyklu **10**. [19]

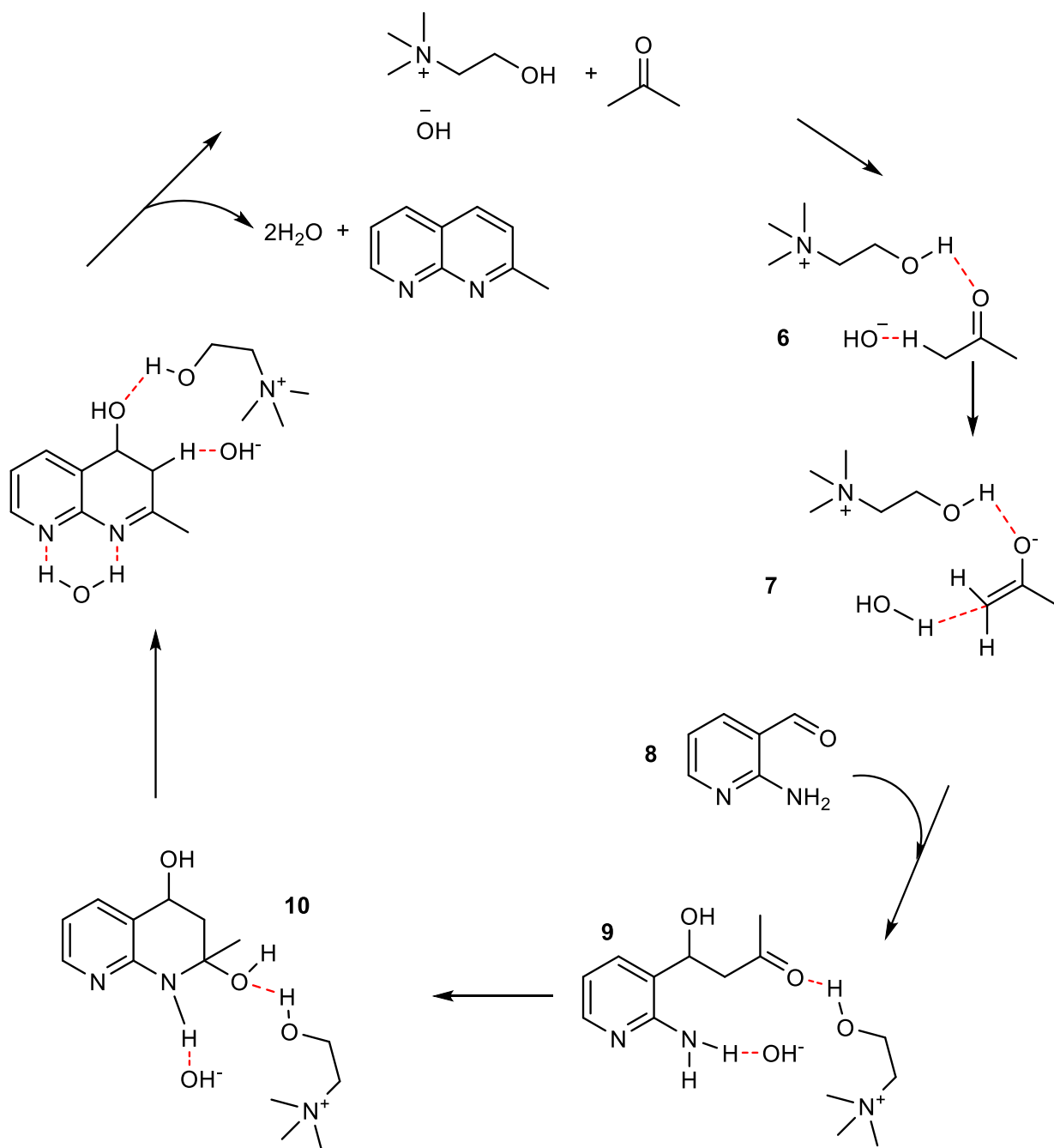


Schéma 7 - Mechanismus s využitím katalyzátoru cholin hydroxidu

2.3.2 Pfitzingerova syntéza

Podobné látky lze také připravit z derivátů indolu isatinů. Jejich reakcí s ketony v prostředí silných alkalických nukleofilů (NaOH, KOH) vznikají deriváty chinolin-4-karboxylové kyseliny (Schéma 8). Hydrolýzou isatinů **11** vzniká aminoderivát **12**, který následně kondenzuje s ketonem za vzniku iminu **13**. Další ekvivalent báze následně vede k aza-enolátu poskytujícího kondenzací s ketonickou skupinou chinolinový skelet **14**. Volbou různých ketonů je pak možné ovlivnit substituci v polohách 2 a 3 výsledného produktu. [21]

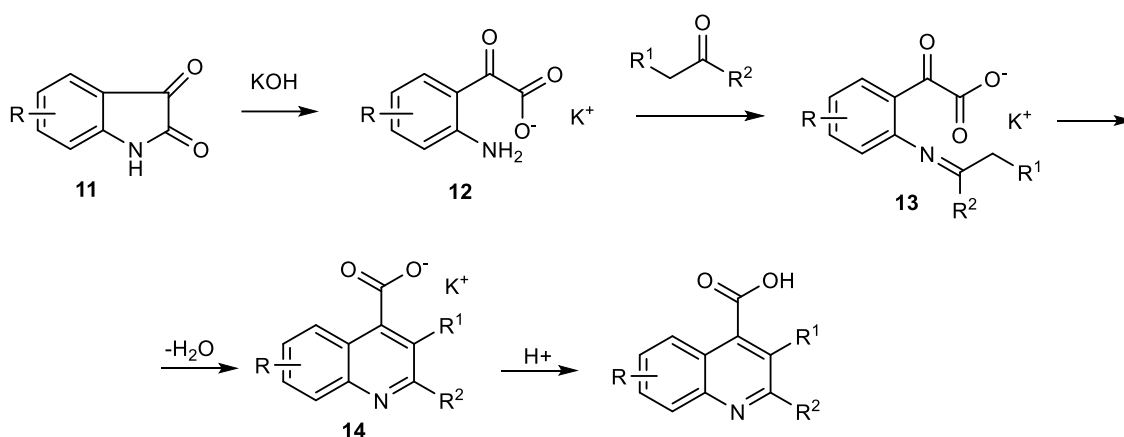


Schéma 8 - Mechanismus Pfitzingerovy syntézy

Na schématu (Schéma 9) vidíme syntézu 1-aryl-4-karboxy-1,8-naftyridinu Pfitzingerovou reakcí aminopyridinacetátu s arylmethylketonem v přítomnosti báze. [22]

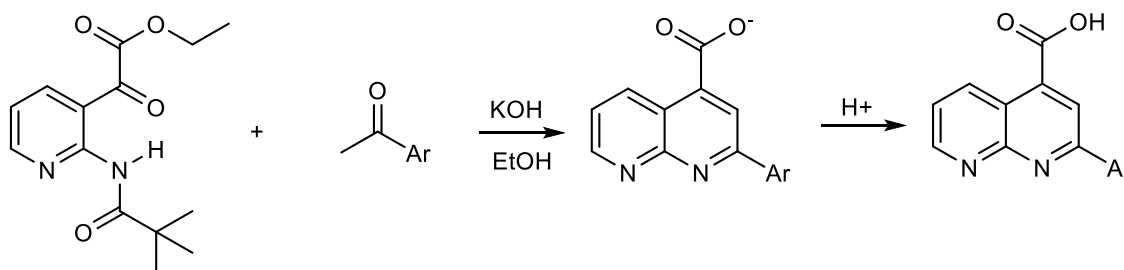


Schéma 9 - Příklad syntézy naftyridinu

2.3.3 Conrad-Limpachova syntéza

Další velice zajímavou reakcí je příprava chinolinů a případně naftyridinů Conrad-Limpachovou reakcí, při které reakcí substituovaného anilinu s β -ketoesterem (Schéma 10) vzniká Schiffova báze **15**. Cyklizace na vlastní chinolin/chinolon probíhá pericyklicky,

proto je nutné použít rozpouštědla s vysokým bodem varu (např. minerální olej, difenylether nebo směs difenyleteru a bifenyly. [23]

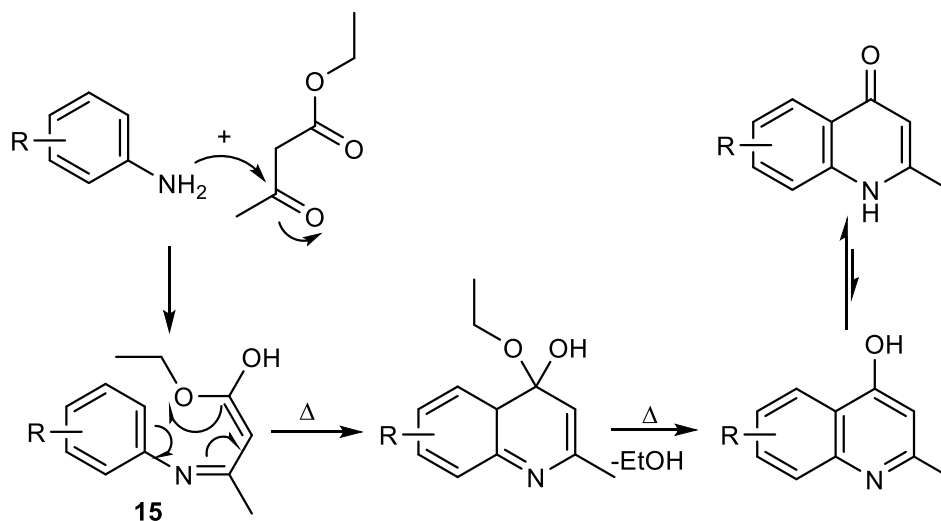


Schéma 10 - Mechanismus Conrad-Limpach reakce

Typickým příkladem (Schéma 11) může být reakcí diaminopyridinu a ethyl-acetoacetátu vznikající 7-amino-2-methyl-1,8-naftyridin-4-ol. [24]

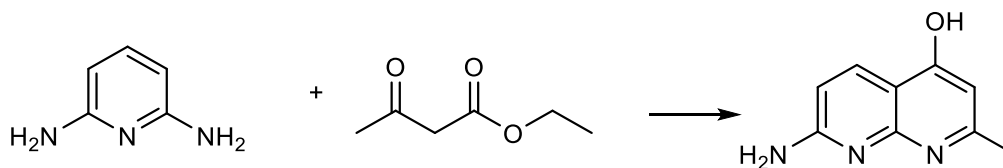


Schéma 11 - Příklad syntézy naftyridinu

2.3.4 Skraupova syntéza

Původní syntéza chinolinu popsaná Zdenko Hans Skraupem spočívala v zahřívání směsi anilinu, nitroethanu a glycerolu s koncentrovanou kyselinou sírovou. Jelikož se však jednalo o reakci s nízkými výtěžky, byla později modifikována jako tzv. syntéza dle Skraupa – Döbnera a Von Millera (Schéma 12). Místo glycerolu byl využit α,β -nenasycený keton a jako katalyzátor jód. [25]

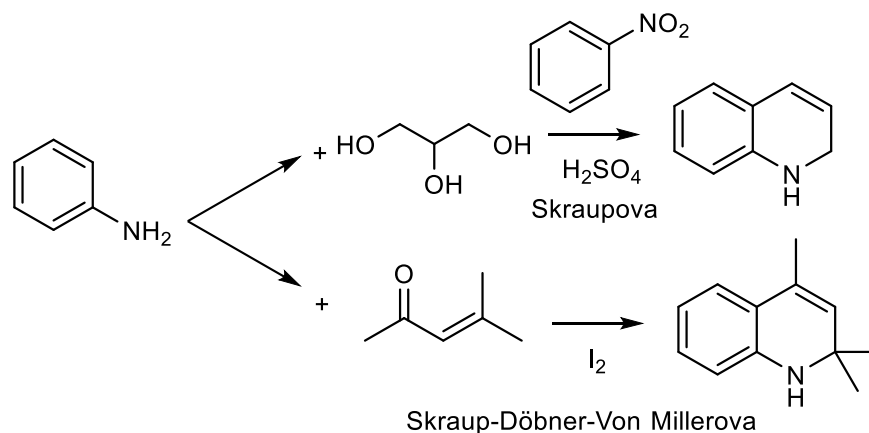


Schéma 12 - Skraupova a Skraup - Döbner-Von Millerova syntéza

Analogicky lze také připravit látky se skeletem naftyridinu vycházející z 6-amino-2-pikolinu a but-2-enalu (Schéma 13). [26]

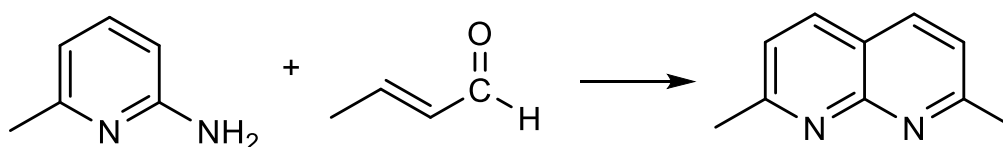


Schéma 13 - Příklad využití pro syntézu naftyridinu

Jeden z pravděpodobných mechanismů (Schéma 14) začíná reverzibilní adicí anilinu na α,β -nenasycený keton. Následuje štěpení a vznik acetoniminu **16** a 3-methylcyklohexanonu. Acetonimin poté jako nukleofil kondenzuje s 3-methylcyklohexanonem a následuje konjugovaná adice s další molekulou anilinu a cyklizace na chinolin **17**. [25]

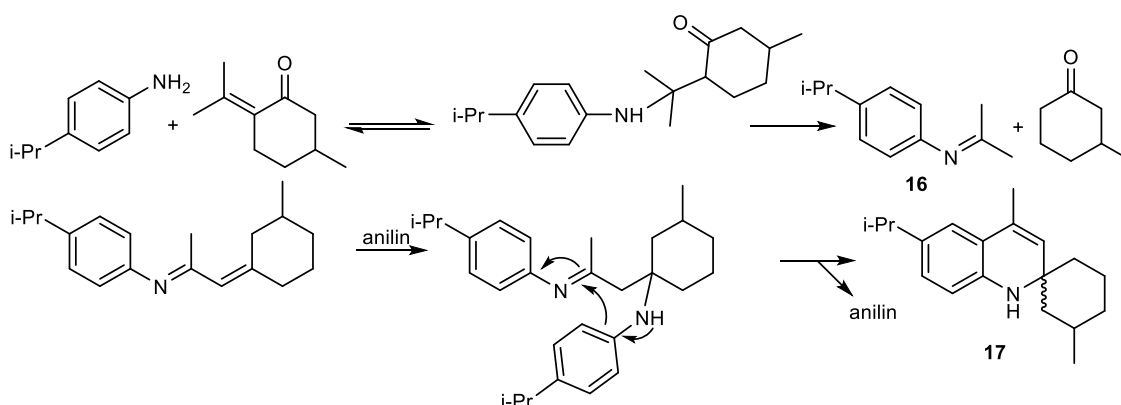


Schéma 14 - Mechanismus Skraup- Döbner -Von Miller syntézy

2.4 Cyklizace ortho-kondenzovaných sloučenin pomocí tranzitních kovů

Cyklizace pomocí tranzitních kovů jsou dalším významným způsobem syntézy dusíkatých heterocyklů. Tranzitní kov má schopnosti působit v syntéze několika různými způsoby, jejichž kombinaci lze využít pro přípravu heterocyklů z uhlovodíků obsahujících nitrilovou a iminovou skupinu. Mezi tyto základní reakční principy (Schéma 15) patří aktivace nitrilu a podpoření nukleofilní adice, při které kov působí jako Lewisova kyselina **(A)**, 1,2 vmezeření/vložení nitrilu **(B)**, intramolekulární coupling biaryliminů a intramolekulární adice na imin. Pro tvorbu dusíkatých heterocyklů je příznivé, že iminová skupina se může přímo účastnit takto vytvořených pyridinových skeletů. [27]

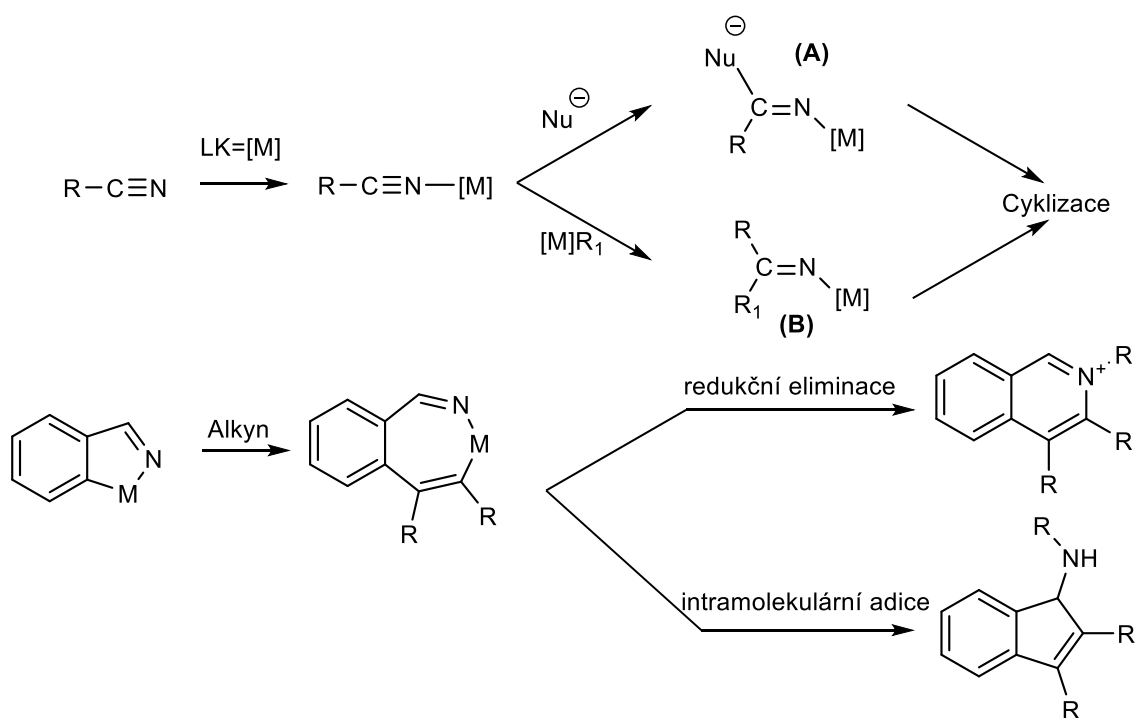


Schéma 15 - Reakce nitrilů katalyzované kovy

2.4.1 Katalyzované adiční reakce na skupinu nitrilu

Nitrilový uhlík je považován za slabý elektrofil. Kov může působit jako Lewisova kyselina a nitril aktivovat. V podstatě dochází k posílení slabého elektrofilu pomocí vytvoření komplexu s kovem. Kov se svou interakcí s elektrony dusíku způsobí zvýšení

elektrofilní nitrilového uhlíku, ten je pak výrazně snadněji napaden nukleofilem, což usnadňuje průběh nukleofilních adicí (Schéma 16). [27]

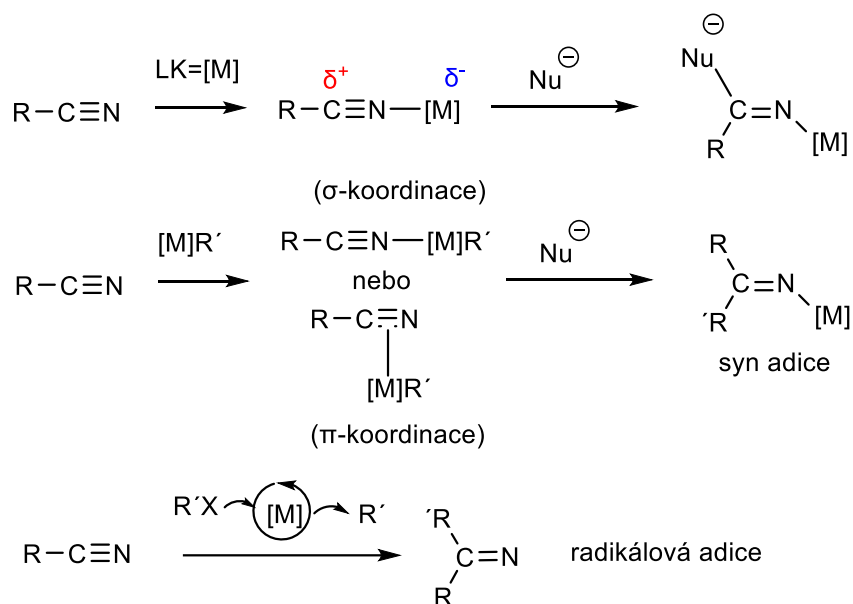


Schéma 16 - Adiční reakce nitrilu

K tvorbě dusíkatých heterocyklů (např. chinolin, naftyridin, indol...) pak lze tuto adici kombinovat s následnou intramolekulární reakcí a vytvořením cyklu (Schéma 17). Kov pak v tomto případě dále katalyzuje oxidační adici a redukční eliminaci, nebo nukleofilní aromatickou substituci. [27]

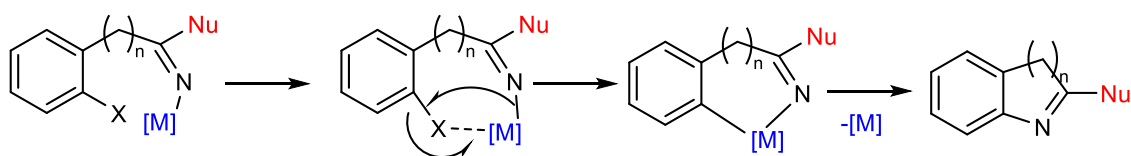


Schéma 17 - Mechanismus cyklizace katalyzované kovem

Příkladem syntéz katalyzovaných mědi může být příprava oxindolů (Schéma 18).

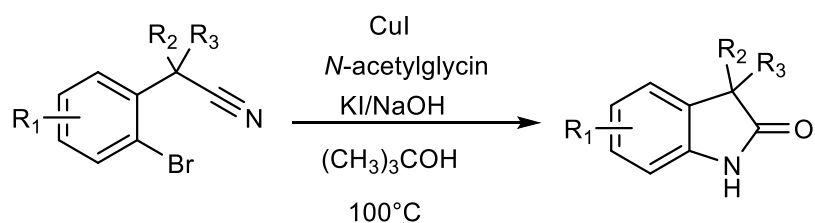


Schéma 18 - Příprava oxindolů

Reakce probíhá na základě mědi katalyzované adice hydroxy skupiny na karbonitril a následuje arylace pomocí katalytického cyklu $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{III}}$. [27]

2.4.2 Platinou katalyzované intramolekulární cyklizace

Komplexy platiny mají schopnost kordinační vazby na alkyne. Tohoto potenciálu lze využít pro intramolekulární cyklizace sloučenin obsahujících v ortho-poloze nitrily, amidy, kyseliny, estery, nebo hydroxylovou skupinu. Pomocí platnatého katalyzátoru, který se užívá pro hydrolýzu nitrilů na amidy a v alkoholu za teplot v rozmezí 65-90 °C tak lze například z ortho-alkynylbenzonitrilů připravovat isochinolinu a isochinolinonu. [28]

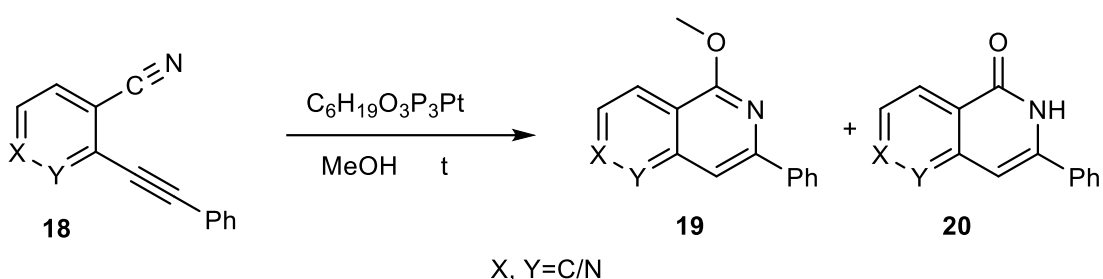


Schéma 19 - Schéma reakce katalyzované Pt^{II}

Reakce (Schéma 19) vychází z o-karbonitrildifenylacetylenů **18**, který je společně s katalyzátorem v methanolu zahříván pod zpětným chladičem. Výsledkem je směs produktů obsahující 1-methoxyisochinolin **19**, isochinolon **20**, methyl benzoát, a benzamid. Poměr vzniklých produktů v reakci závisí na koncentraci katalyzátoru, druhu rozpouštědla a délce reakční doby. Při užití katalyzátoru v koncentraci 10 mol% v ethanolu byly výsledné výtěžky isochinolinu 48 % a chinolonu 15 %. Vzniklý alkoxyisochinolin pak může být s vysokým výtěžkem reakcí v kyselém prostředí přeměn na isochinolinon (Schéma 20). [28]

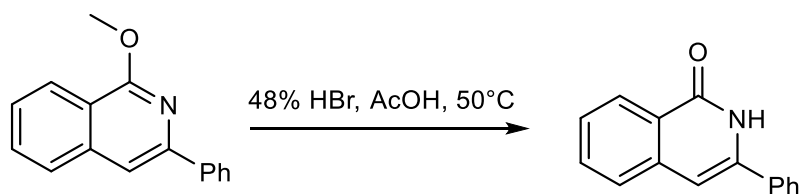


Schéma 20 - Oxidace na isochinolon

2.4.3 Reakce katalyzované palladiem

Katalýza palladiem umožňuje např. cyklizaci 2-chlorchinolon-3-karbonitrilu **21** v syntéze benzo[*b*][1,6]-naftyridinů **22**. Pro funkčnost dané reakce je nezbytné nejprve pomocí Sonogashirova couplingu zavést alkynylovou skupinu místo chloridu v poloze 2. Jelikož však oba kroky vyžadují stejný druh katalyzátoru je možné je provést jako takzvanou „one pot“ syntézu, čímž se dá efektivita reakce podstatně zvýšit (Schéma 21). Látky vznikající tímto postupem s užitím sulfidu sodného jsou v pozici 1 substituované sulfanylovou skupinou, existují však postupy s využitím primárních a sekundárních aminů, které poskytují amino substituované produkty (Schéma 21). [29]

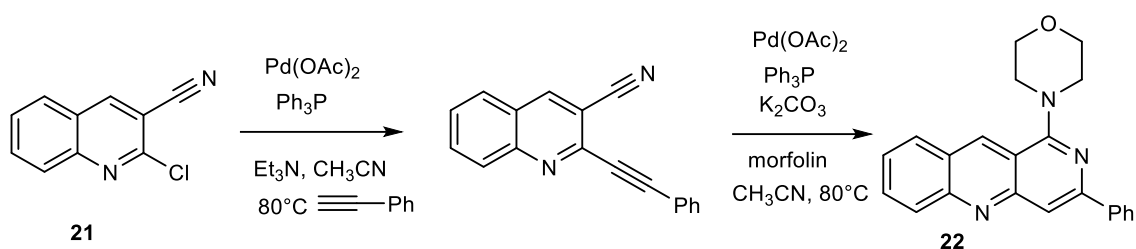


Schéma 21 - One pot syntéza benzo[*b*][1,6]-naftyridinů

Při samotné cyklizaci pak roli nukleofilu přebírá sulfid sodný (Schéma 22), který napadá karbonitril **23** předtím aktivovaný palladiovým katalyzátorem v roli Lewisovy kyseliny. Katalyzátor dále působí vytvořením komplexu s π elektrony alkynu **24**. Dochází k cyklizaci na intermediát **25** a z reakce vystupuje výsledný produkt a palladium, které na vzduchu ihned oxiduje. [29]

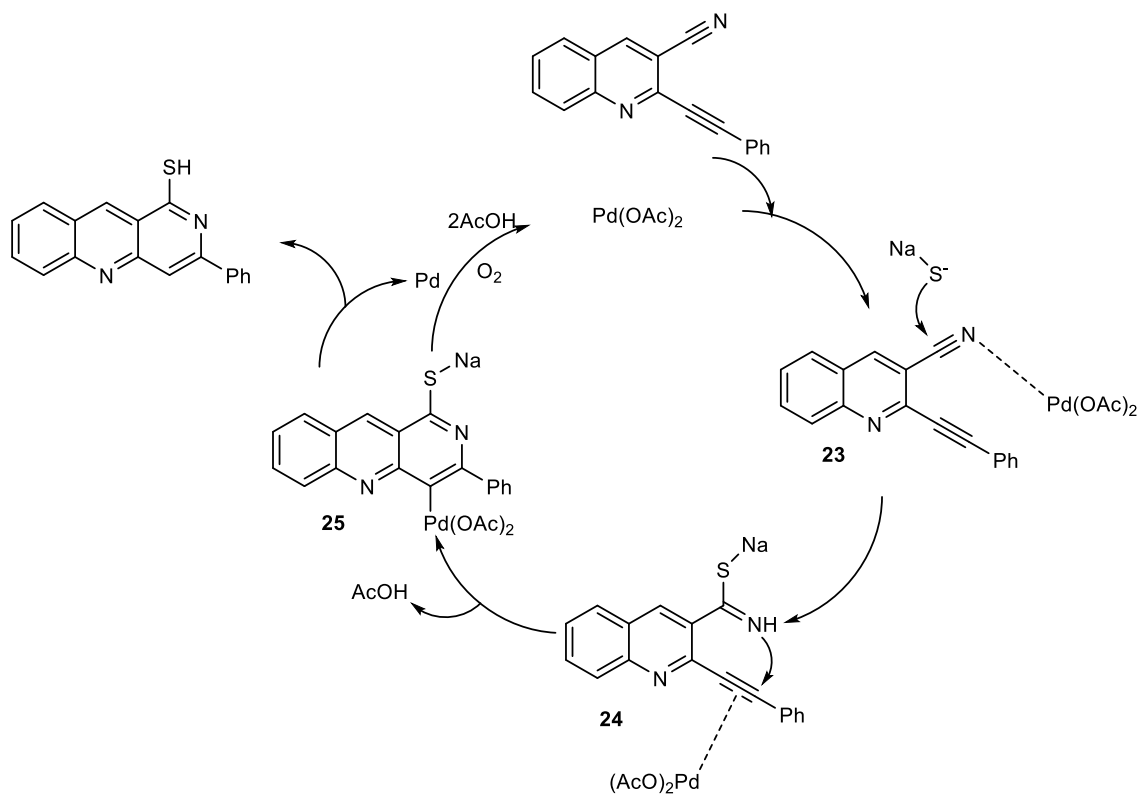
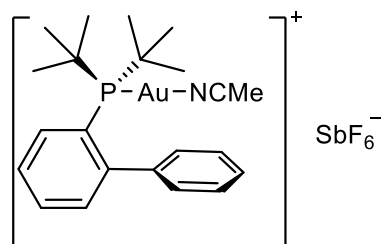


Schéma 22 - Mechanismus reakce s využitím Na_2S

2.4.4 Cyklizace katalyzované zlatem

Katalýza zlatem je dalším důležitým nástrojem pro cyklizační reakce. Postupně došlo k objevení reakcí poskytujících chinolony a další heterocyklické produkty. Komplexy zlata mohou selektivně aktivovat alkyny a tím umožnit nukleofilní adice. Přidání kokatalyzátoru v podobě stříbrných solí je však často pro provedení těchto reakcí nezbytné, nicméně hygroskopičnost stříbrných solí, obtíže s jejich přesnou navázkou a možná katalýza reakce směrem k nechtěným vedlejším produktům mohou jejich využití komplikovat. [30]



Obrázek 4 - Příklad Au^I katalyzátoru

Využití komplexu jako na obrázku (Obrázek 4) umožňuje některé reakce jako právě intramolekulární hydroarylace provést bez kokatalyzátoru. Takto katalyzované intramolekulární hydroarylace terminálních alkynů probíhají za mírných podmínek s vysokými výtěžky. Další charakteristikou je potřeba malých navážek katalyzátoru, mírných teplot a relativně krátké reakční doby. [30]

Příkladem je reakce fenylpropargyletheru **26** (Schéma 23) poskytující za hodinu reakce při laboratorní teplotě 2*H*-chromen **27** s výtěžkem 62%. [30]

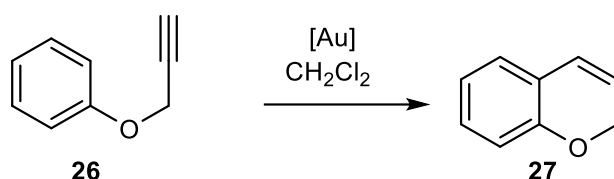


Schéma 23 - Příklad reakce propargyletheru

Principu reakce lze využít i pro sloučeniny propargylaminu (Schéma 24). Reakcí anilinu s propargylbromidem dochází k *N*-alkylaci a vzniklý intermediát podléhá cyklizaci na chinolin. Příkladem může být 2,4-dimethoxyanilin **28** reagující s propargylbromidem **29**. [31]

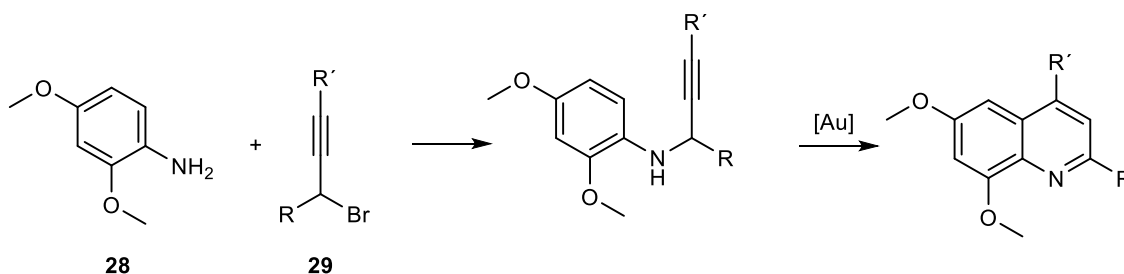


Schéma 24 - Reakce poskytující chinolin

2.5 Cyklizace 1,5-enynů na deriváty pyridinu a jejich další využití

Předešlý výzkum naší pracovní skupiny se věnoval zlatem katalyzovaným cyklizačním reakcím 1,5-enyn etherů [32], které byly následovány cyklizacemi 1,5-enyn aminoderivátů za vzniku příslušných pěti nebo šestičlenných heterocyklů. Například propargylaminoakryláty **30** poskytovaly v přítomnosti [AuCl(TFP)] a Ag[BF₄] v benzenu substituované deriváty dihydropyridinu **31** (Schéma 25).

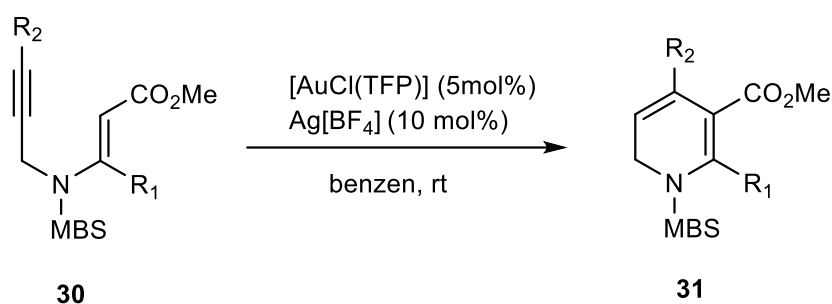


Schéma 25 - Cyklizace N-propargylaminoesterů

V práci Matouše [33] byla metodika těchto cyklizací doplněna o využití přítomnosti externího nukleofilu za účelem rozšíření knihovny připravovaných látek o tetrahydropyridiny a jejich deriváty, které mají potenciál pro další syntézu široce farmaceuticky aktivních struktur.

Z výsledků screeningu vlivu katalyzátorů, rozpouštědel a externích nukleofilů byly jako nejvhodnější podmínky pro cyklizaci zvoleny [AuCl(TFP)] (5 mol%), Ag[BF₄] (10 mol%) a methanol v benzenu. [33] Využití nukleofilu se projevilo jako přínosné, jelikož umožnilo přípravu látek, které nebylo možné syntetizovat bez použití nukleofilu (např. tetrahydropyridiny substituované alkenylovým fragmentem). Methanol jako externí nukleofil také výrazně zvýšil výtěžky některých cyklizací a podpořil přípravu širšího pole derivátů. [33]

Zbývalo tedy prozkoumat možnost cyklizace enynů obsahujících fragment s interním nukleofilem za účelem přípravy polycyklických heterocyklů. Byl připraven enyn alkohol **32**, který při cyklizaci za standardních podmínek produkoval derivát furo[2,3-*b*]pyridinu **33** (Schéma 26). Přestože tato reakce probíhá i bez přidání methanolu, v jeho

přítomnosti, pravděpodobně díky stabilizaci zlatného katalyzátoru v komplexu, vykazovala lehce vyšší výtěžek. [33]

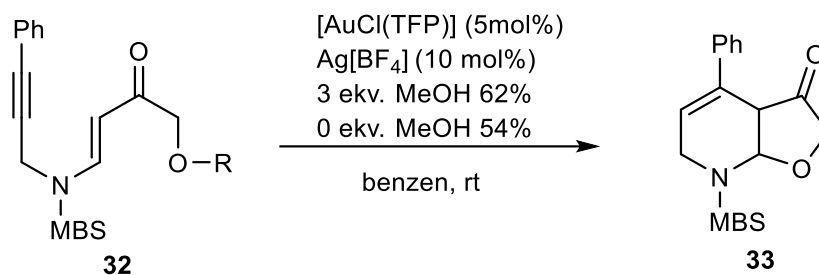


Schéma 26 - Cyclizace enyn alkoholu

Cyklizací enynu **34** s Boc-chráněnou amino-keetonovou substitucí se úspěšně podařilo syntetizovat struktury založené na pyrrolopyridinu **35** (Schéma 27). [33,34]

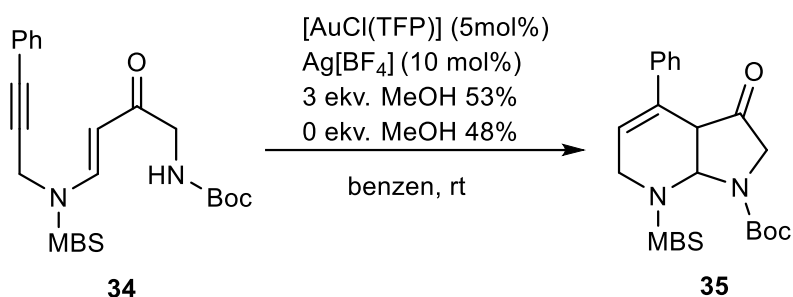


Schéma 27 - Cyclizace se vznikem pyrrolopyridinu

3. CÍL PRÁCE

Cílem této práce je využití již zkoumaných principů a metodik naší pracovní skupiny umožňujících syntézu látek podobných azaindolům **35** (Schéma 28) k syntéze ortho-kondenzovaných heterocyklů se strukturou pyridopyridinů. Tyto sloučeniny můžeme považovat za homologa již dříve připravených látek a jejich úspěšnou syntézou bude rozšířena metodologie zlatem katalyzovaných cyklizací s využitím interního nukleofilu.

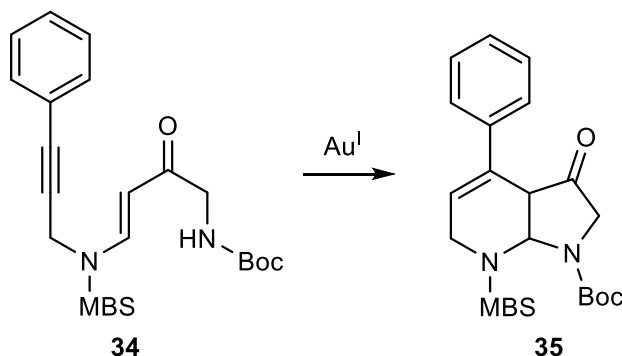


Schéma 28 - Syntéza azaindolů

Dílčí cíle práce mohou být rozděleny následovně: 1. příprava acyklického 1,5-azaenynu **36** obsahujícího v bočním řetězci chráněnou aminoskupinu, která bude sloužit jako interní *N*-nukleofil; 2. využití zlatem katalyzované cyklizace enynu **36** pro syntézu 4-oxo-5-aryl-naftyridinkarboxylové kyseliny **37**, struktury založené na skeletu pyridopyridinu.

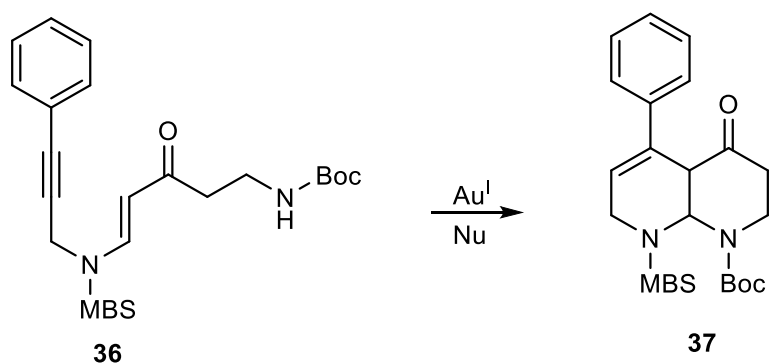


Schéma 29 - Cyklizace azaenynu na derivát pyridopyridinu

4. VÝSLEDKY S DISKUSÍ

Na základě předchozí práce naší skupiny při přípravě pyridinů a dalších heterocyklů pomocí zlatem katalyzované cyklizace byl navržen analogický postup syntézy pyridopyridinů (Schéma 30).

Nejprve je nutné připravit chráněný fenylpropargylamin **38** pomocí Sonogashirova couplingu. Následně se připraví reakcí (terc-butoxykarbonyl)aminopropanové kyseliny s dimethylhydroxylaminem terc-butyl(3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropyl) karbamát, který se pomocí reakce s etynylmagnesiumchloridem přemění na terc-butyl(3-oxopent-4-yn-1-yl)karbamát. Společnou reakcí fenylpropargylaminu a karbamátu pak dochází ke vzniku enynu **36** vhodného pro následnou zlatem katalyzovanou cyklizaci.

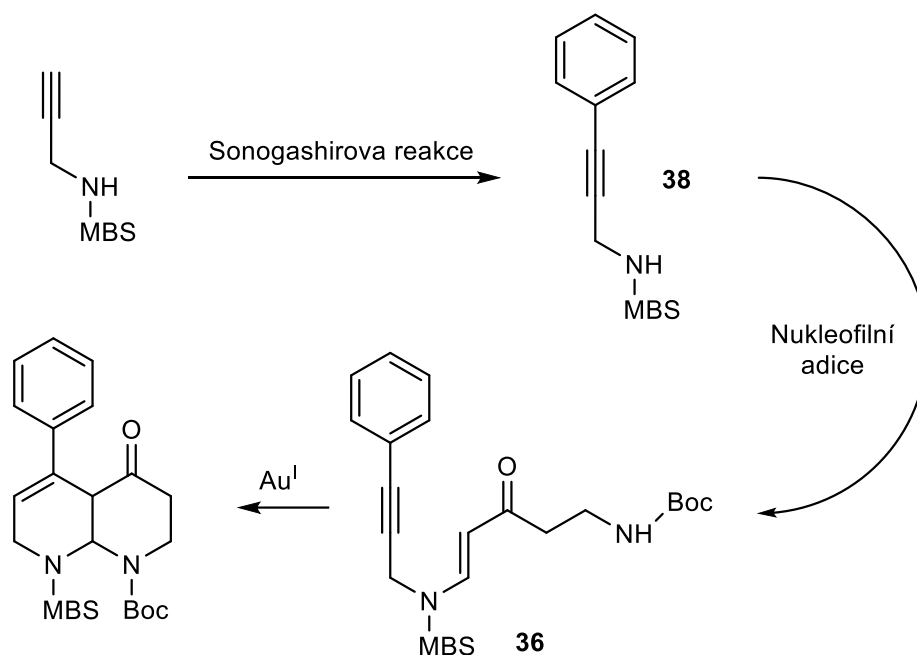


Schéma 30 - Syntéza pyridopyridinů

4.1 Syntéza chráněného fenylpropargylaminu

Pro zachování chemoselektivity syntézy byla nejprve na propargylamin **39** zavedena chránicí skupina reakcí (Schéma 31) s 4-methoxybenzensulfonylchloridem **40**. Jedná se o reakci probíhající v bezvodém prostředí za přítomnosti báze v podobě triethylaminu. Reakce proběhla s výtěžkem 96 %.

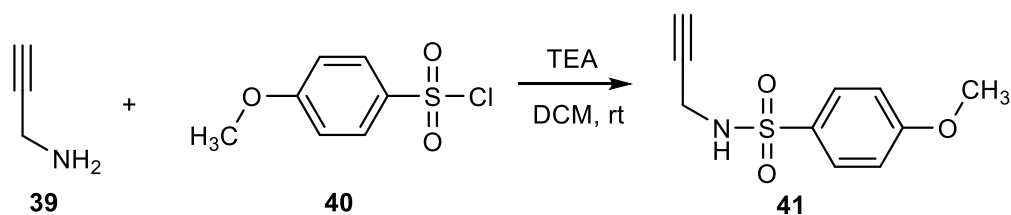


Schéma 31 - Zavedení chránicí skupiny

Takto vytvořený chráněný propargylamin **41** byl následně využit k Sonogashirově reakci s jodbenzenem. Jedná se o cross-couplingovou reakci (Schéma 32) umožňující vytvoření vazby mezi uhlíky terminální alkylové skupiny a arylem s využitím katalyzátorů palladia a mědi. Reakce probíhá dvěma vzájemně provázanými cykly, kdy nejprve dochází k redukci palladiového katalyzátoru ze stavu Pd^{II} do stavu Pd⁰, což umožní oxidativní adici aryljodidu **42**. Následuje krok transmetalace palladiového komplexu společně se současně vznikajícím acetylidem mědným. Posledním krokem je reductivní eliminace vzniklého palladiového komplexu, vznik žádaného substituovaného alkynu a regenerace palladiového katalyzátoru zpět do formy Pd⁰. [35] Výsledný fenylpropargylamin **38** byl po tomto kroku izolován s výtěžkem 73 %.

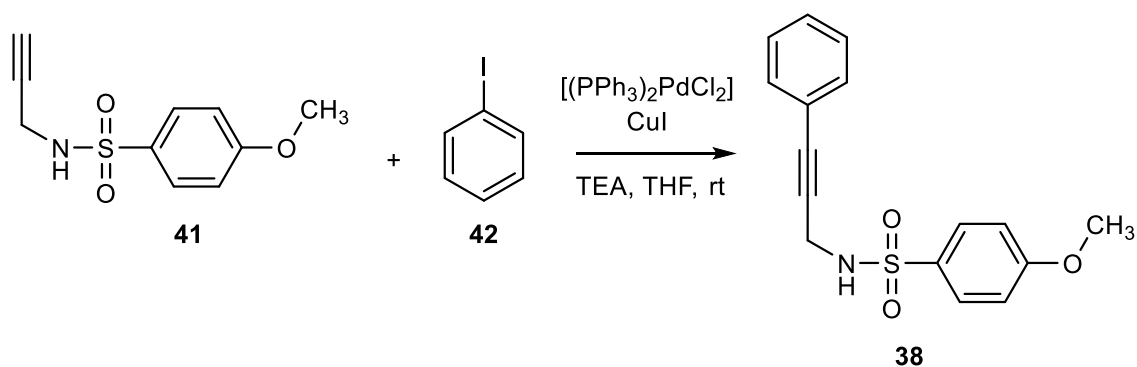


Schéma 32 - Sonogashira coupling

4.2 Příprava *tert*-butyl (3-oxopent-4-ynyl)karbamátu

V následujícím kroku byl připraven Weinrebův amid **43** karbamátem chráněné aminopropanové kyseliny **44**. Jednalo se o kondenzační reakci s dimethylhydroxylaminem **45** za přítomnosti ethyl(diaminopropyl)karbodiimidu (EDCI) a dimethylaminopyridinu jako báze. Produktem byl *tert*-butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropyl) karbamát **43** ve výtěžku 93 %.

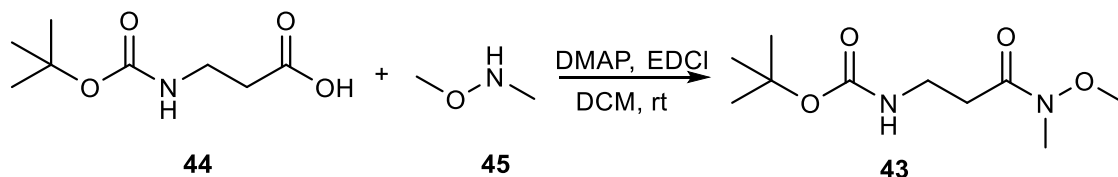


Schéma 33 - První část syntézy

Amid **43** po následné reakci s využitím 4 ekvivalentů ethynylmagnesiumchloridu **46** vytvořil *tert*-butyl (3-oxopent-4-ynyl) karbamát **47** s výtěžkem 19 %. Při tomto kroku bylo nutné využít nadbytek Grignardovy sloučeniny, abychom dosáhli co nejvyšší konverze výchozí látky, jelikož v přítomnosti reagentu může dojít k deprotonizaci amidu či α -uhlíku.

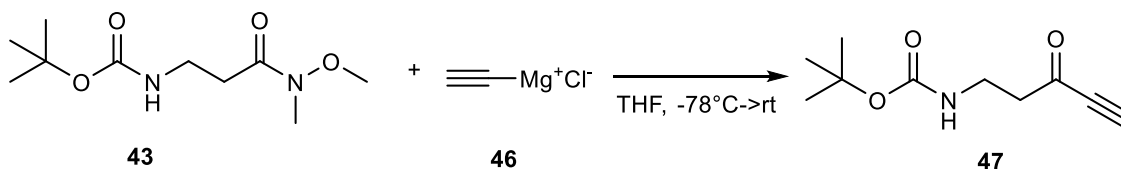


Schéma 34 - Druhá část syntézy

4.3 Příprava enynu pro cyklizaci

Vlastní 1,5-enyn byl připraven nukleofilní adicí sulfonamidu **38** na trojnou vazbu karbamátu **47** za pomoci tributylfosfanu jako báze. Po sloupcové chromatografii směsi bylo izolováno 40 % enynu **36** vhodného pro cyklizaci na pyridopyridin.

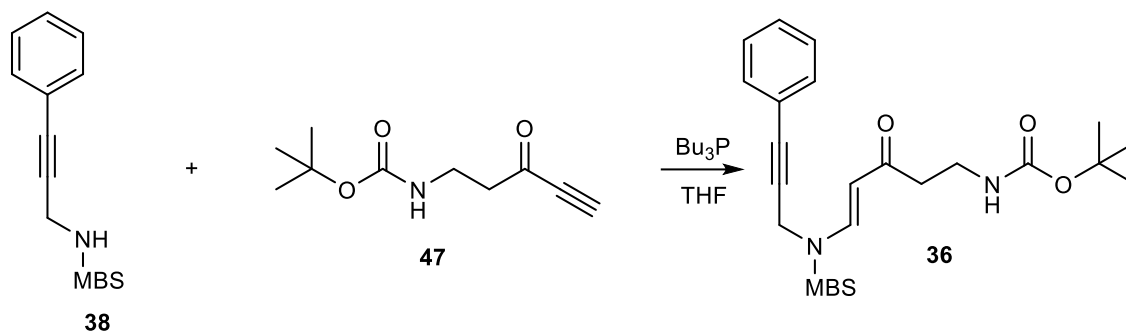
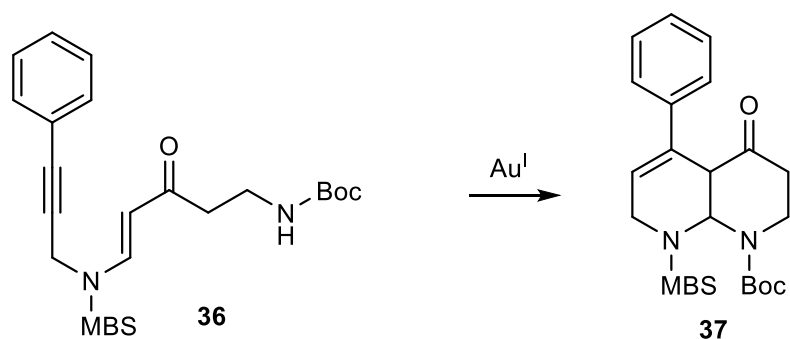


Schéma 35 - Syntéza enynu

4.4 Zlatným komplexem katalyzovaná cyklizace

Připravený enyn byl cyklizován za použití dříve optimalizovaných podmínek [33]: 5 mol% [AuCl(TFP)], 10 mol% Ag[BF₄], pomáhajícího aktivovat zlatný komplex, a benzenu jako rozpouštědla. Nevýhodou stříbrného kokatalyzátoru je jeho velká hygroskopičnost a tím pádem nutnost provést reakci v přísně bezvodém prostředí. Paralelně byly vyzkoušeny dvě cyklizace – s využitím 3 ekv. methanolu jako externího nukleofilu i bez něj. Oproti předpokladu, že methanol může stabilizovat vlastní zlatný katalyzátor a podpořit jeho aktivitu, poskytovala reakce s methanolem srovnatelný výtěžek (Tabulka 1).



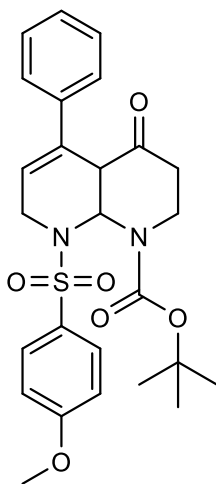
Tabulka 1 - Porovnání výsledků cyklizace s a bez nukleofilu

| Č. | [AuCl(TFP)] (mol%) | Ag[BF ₄] (mol%) | MeOH (ekv.) | Výtěžek [%] |
|----|--------------------|-----------------------------|-------------|-------------|
| 1 | 5 | 10 | 3 | 31 |
| 2 | 5 | 10 | 0 | 32 |

5. ZÁVĚR

V rámci této práce jsem připravil homolog 1,5-enynu obsahujícího v postranním řetězci chráněnou aminoskupinu a derivát 1,8-naftyridinu pomocí cyklizace zlatným katalyzátorem. Došlo tak k potvrzení možnosti syntézy ortho-kondenzovaných sloučenin se skeletem pyridopyridinů s využitím $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$. Reakce probíhala s využitím methanolu jako vnějšího nukleofilu (31 %) s podobným výtěžkem jako bez něj (32 %). Pro případné další využití a syntézu dalších derivátů tak tato metoda vyžaduje další optimalizaci reakčních podmínek.

Potenciální produkt této syntézy může být využit k syntéze dalších derivátů biologicky aktivních látek na bázi pyridopyridinů (1,8-naftyridinů) s širokým spektrem účinků.



Obrázek 5 - Výsledný produkt cyklizace

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Veškeré chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Německo) a použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla (THF, DCM) byla před použitím vysušena pomocí přístroje PureSolv PS-Micro (Innovative Technologies), ostatní rozpouštědla (benzen, methanol) byla zakoupena jako bezvodá od firmy Sigma Aldrich a použita bez dalšího čištění. Z dříve připravených sloučenin naší výzkumnou skupinou byly použity zásoby [AuCl(TFP)]. Reakce v bezvodém prostředí byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu ve vyžíhaných baňkách za pomoci Schlenkovy linky.

TLC analýza byla prováděna na deskách Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ v kombinaci s chemickou detekcí (čínidlo 1: Ce(SO₄)₂·4H₂O (2 g), H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] (4 g), koncentrovaná H₂SO₄ (10 ml), H₂O (200 ml) a následné zahřátí na 300 °C; čínidlo 2: KMnO₄ (2 g), KOH (0,176 g), K₂CO₃ (13,33 g), H₂O (204 ml) a následné zahřátí na 300 °C.

Sloupcová chromatografie produktů byla prováděna na silikagelu Merck Silica gel 60 (0,040–0,063 mm).

¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena na přístrojích Varian VNMR S500 a Jeol JNM-ECZ600R. Chemické posuny (¹H a ¹³C) látek byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, bs: široký singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletů, m: multiplet), interakční konstanty (J) udávané v Hz a integrovaná intenzita (v ¹H spektrech).

IČ spektra byla měřena na přístroji NICOLET 6700 FT-IR metodou jednodrazové zeslabené úplné reflektance (ATR) s krystalem ZnSe, Ge nebo C.

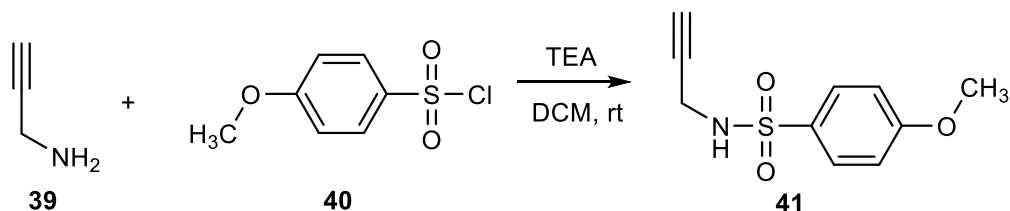
Hmotnostní spektrometrie byla provedena na přístroji Expression¹ CMS (Advion, Inc., USA).

6.1 Syntéza pyridopyridinů

4-methoxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzonsulfonamid (41)

Sumární vzorec: C₁₀H₁₁NO₃S

Molekulová hmotnost: 225.26 g.mol⁻¹



Ve vyžíhané baňce pod ochranou atmosférou argonu byl v bezvodém DCM (20 ml) rozpuštěn propargylamin **39** (0,96 ml; 15,0 mmol) Reakční směs byla zchlazena na 0 °C a byl k ní postupně přidán 4-methoxybenzensulfonylchlorid **40** (3,1 g; 15 mmol) a TEA (2,4 ml; 16,875 mmol). Následně byla směs ohřáta na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakce byla ukončena přidáním 5% roztoku HCl (25ml) a směs byla následně vytřepána s DCM, organická fáze vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována, odpařena do sucha a dosušena na vakuové pumpě. Vznikla látka **41**

Bílá pevná látka. Výtěžek 3,23g (96 %).

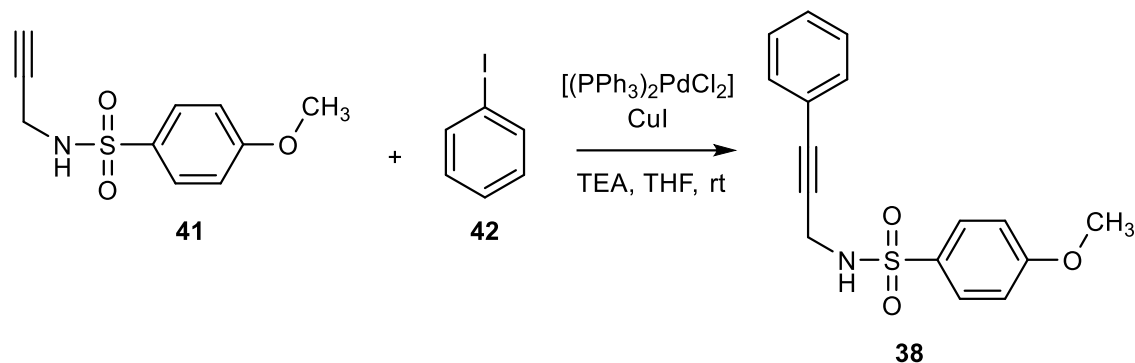
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.79 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83–3.80 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H);

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 131.0, 129.5, 114.2, 78.0, 72.9, 55.6, 32.8.

N-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (**38**)

Sumární vzorec: C₁₆H₁₅NO₃S

Molekulová hmotnost: 301,36 g.mol⁻¹



Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn sulfonamid **41** (1,1 g; 5 mmol) v suchém THF (10 ml). K roztoku byly postupně přidány: jodbenzen **42** (0,61 ml; 5,5 mmol), [(PPh₃)₂PdCl₂] (0,175 g; 0,25 mmol), CuI (0,095 g; 0,50 mmol) a nakonec po částech přikapán TEA (7,0 ml, 50 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc, následně promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla poté extrahována ethyl-acetátem (3 × 20 ml). Směs byla promyta nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a organická vrstva vysušena bezvodým Na₂SO₄. Pevná složka byla odfiltrována, roztok odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (70 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan : EtOAc (7 : 3). Izolována byla látka **38**.

Nahnědlá pevná látka. Výtěžek 1,1 g (73 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91–7.84 (m, AA' BB', 2H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.20–7.14 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, AA' BB', 2H), 4.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 131.6, 131.3, 129.6, 128.5, 128.1, 122.1, 114.2, 84.7, 83.3, 55.5, 33.7.

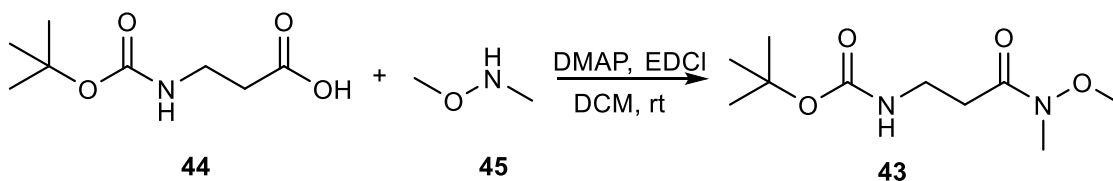
IR (ATR): ν 3785, 3272, 2966, 1684, 1595, 1579, 1559, 1495, 1490, 1460, 1425, 1321, 1304, 1260, 1182, 1176, 1152, 1116, 1096 cm⁻¹.

LR-MS (APCI⁻) *m/z* (relativní intenzita): 300.0 [M-H]⁻ (100), 170.8 (15)

tert-Butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropyl) karbamát (**43**)

Sumární vzorec: C₁₀H₂₀N₂O₄

Molekulová hmotnost: 232,28 g.mol⁻¹



K roztoku kyseliny **44** (2,5 g; 13,21 mmol) v bezvodém DCM (20 ml) ve vyžíhané baňce pod atmosférou Ar byl přidán dimethylhydroxylamin hydrochlorid **45** (1,9 g; 19,82 mmol). Následně byl ke směsi přidán EDCI (3,8 g; 19,82 mmol) a DMAP (2,4 g; 19,82 mmol). Reakční směs byla 5 hodin míchána při laboratorní teplotě, zhašena vodou (30 ml) a 2 × extrahována s DCM (20 ml). Organická vrstva byla promyta 5 % HCl (20 ml), nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a následně vysušena bezvodým Na₂SO₄. Pevná složka byla zfiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Byla získána látka **43**.

Bezbarvý olej. Výtěžek 2,9 g (93 %)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.21 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 156.1, 79.1, 61.3, 35.9, 32.4, 32.1, 28.5.

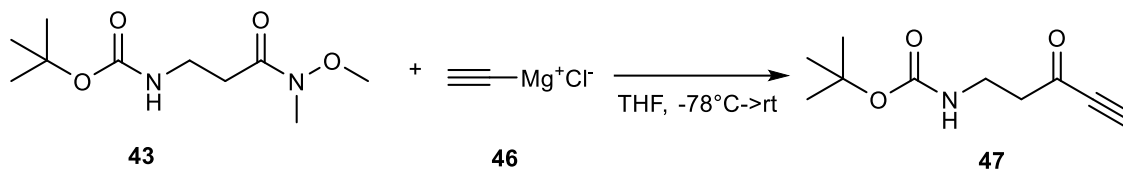
IR (ATR): ν 3355, 2977, 2937, 1710, 1656, 1506, 1450, 1390, 1366, 1274, 1250, 1169, 1104 cm⁻¹.

LR-MS (APCI⁺) *m/z* (relativní intenzita): 255.1 [M+Na]⁺ (100)

tert-Butyl(3-oxopent-4-yn-1-yl)karbamát (**47**)

Sumární vzorec: C₁₀H₁₅NO₃

Molekulová hmotnost: 197,23 g.mol⁻¹



Ethynylmagnesiumchlorid **46** (100 ml; 0,5M roztok v THF) byl pomalu přikapán k roztoku Weinrebova amidu **43** (2,9 g; 12,32 mmol) v suchém THF (20 ml) při -78 °C ve vyžíhané baňce po ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla za současného chlazení míchána po dobu 1 h a následně při laboratorní teplotě přes noc. Reakce byla ukončena přidáním 1M roztoku NaHSO₄ (30 ml) a směs byla vytřepána s diethyletherem (2 × 40 ml), organická frakce promyta nasycenými roztoky NaHCO₃ (40 ml) a NaCl (40 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (170 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan : EtOAc (8 : 2). Byla získána látka **47**.

Žlutý olej. Výtěžek 468 mg (19 %)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (bs, 1H), 3.41 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 186.1, 155.9, 81.3, 79.6, 79.5, 45.8, 35.1, 28.5.

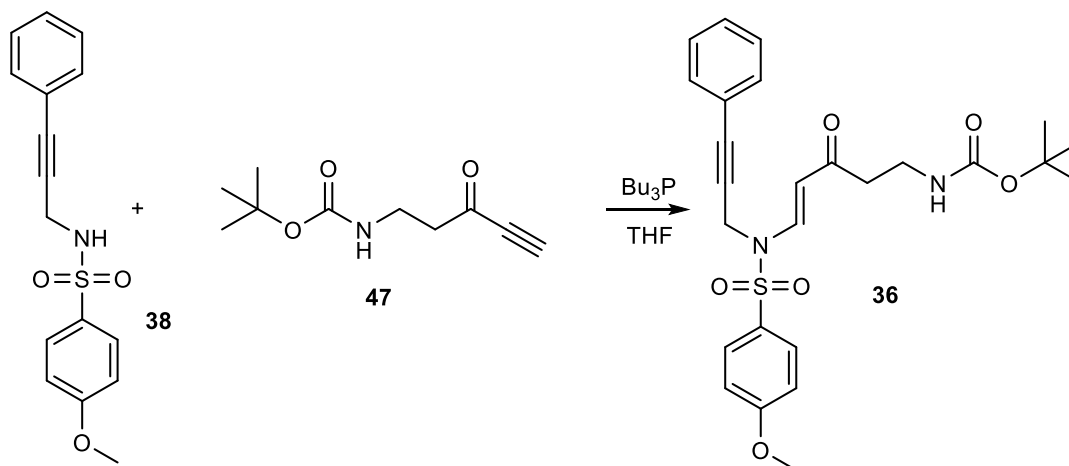
IR (ATR): ν 2978, 2092, 1680, 1507, 1455, 1393, 1367, 1274, 1250, 1166, 1105 cm⁻¹.

LR-MS (APCI⁺) *m/z* (relativní intenzita): 198.2 [M+H]⁺ (100), 141.0 (30)

tert-Butyl (*E*)-5-((4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)-3-oxopent-4-en-1-yl)karbamát (**36**)

Sumární vzorec: C₂₆H₃₀N₂O₆S

Molekulová hmotnost: 498,59 g.mol⁻¹



Sulfonamid **38** (699 mg; 2,32 mmol) byl přidán do roztoku karbamátu **47** (416 mg; 2,11 mmol) v suchém THF (10 ml) ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl po kapkách přidán tributylfosfan (0,26 ml; 1,05 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 hodin, Jakmile TLC analýza neprokázala kompletní konverzi výchozí látky. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (20 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan– EtOAc (9 : 1). Byla získána látka **36**.

Žlutá amorfnní látka. Výtěžek 416 mg (40 %)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, AA'BB', 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, AA'BB', 2H), 5.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.42 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 197.6, 164.0, 156.0, 140.2, 131.7, 130.0, 129.5, 128.9, 128.3, 121.70, 114.74, 108.4, 85.9, 80.3, 55.7, 41.1, 36.28, 36.27, 35.6, 28.5.

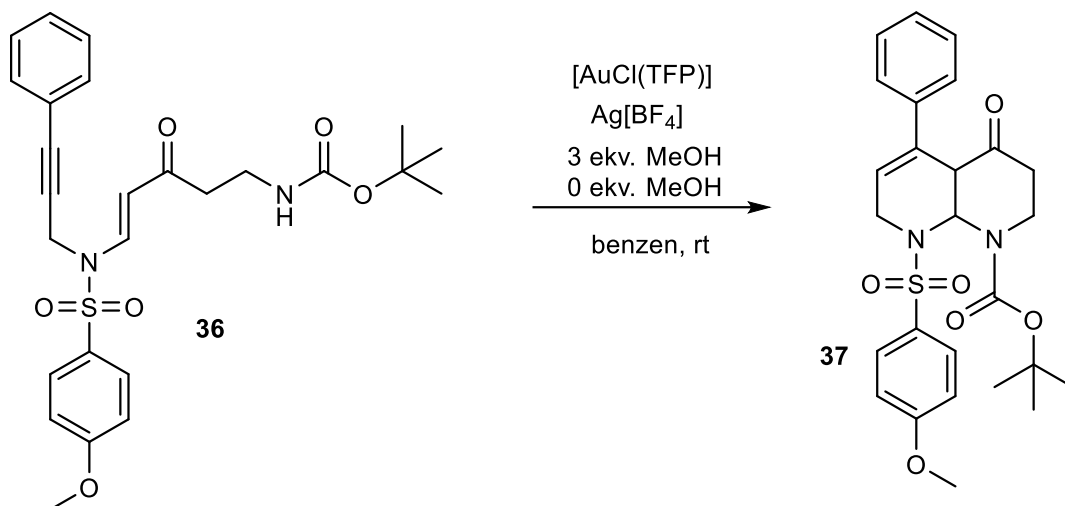
IR (ATR): ν 3735, 3675, 3647, 3568, 2976, 1718, 1683, 1678, 1590, 1559, 1517, 1507, 1490, 1458, 1455, 1442, 1417, 1398, 1363, 1344, 1313, 1290, 1268, 1241, 1230, 1181, 1162, 1101 cm⁻¹.

LR-MS (APCI⁺) *m/z* (relativní intenzita): 499.4 [M+H]⁺ (100), 443.4 (20), 359.4 (20),
331.4 (30)

Terc-butyl 8-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-oxo-5-fenyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-(2H)-1,8-naftyridin-1-karboxylát (37)

Sumární vzorec: C₂₆H₃₀N₂O₆S

Molekulová hmotnost: 498,59 g.mol⁻¹



A) Do vyžíhané baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu navážen Ag[BF₄] (3,9 mg; 0,02 mmol), ke kterému byly postupně přidány: suchý benzen(5 ml), [AuCl(TFP)] (4,6 mg; 0,01 mmol) a MeOH (24,3 μl; 0,6 mmol) za vzniku opaleskující suspenze. Ke směsi byl přikapán roztok enynu **36** (100 mg; 0,2 mmol) v suchém benzenu. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Jakmile TLC analýza reakční směsi prokázala úplnou konverzi výchozí látky, byla zfiltrována na fritě přes vrstvu Celitu®, která byla několikrát promyta ethylacetátem. Filtrát byl odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (30 g silikagelu) za použití mobilní fáze hexan : EtOAc (7 : 3) Byla získána látka **37**. Žlutý olej, výtěžek 31 mg (31 %)

B) Stejným postupem byla provedena cyklizace bez přidání MeOH. Reakční doba 24 hod. Sloupcová chromatografie hexan : EtOAc (7 : 3) Byla získána látka **37**. Žlutý olej, výtěžek 32 mg (32 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87–7.82 (m, AA'BB', 2H), 7.29–7.22 (m, 3H), 7.05–6.99 (m, 2H), 6.99–6.94 (m, AA'BB', 2H), 6.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 6.2 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 4.39–4.35 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 18.0 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75–3.69

(m, 2H), 3.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.27, 163.14, 153.60, 138.29, 136.72, 129.86, 128.48, 128.05, 125.52, 122.84, 114.23, 99.51, 81.72, 66.43, 55.58, 40.27, 28.31.

IR (ATR): ν 3566, 2926, 2854, 1702, 1698, 1647, 1596, 1578, 1559, 1550, 1544, 1516, 1498, 1458, 1393, 1350, 1339, 1308, 1260, 1157 cm^{-1} .

LR-MS (APCI^-) m/z (relativní intenzita): 497.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100), 255.1 (30)

7. POUŽITÉ ZKRATKY

| | |
|--------|---|
| APCI | chemická ionizace za atmosférického tlaku |
| ATR | zeslabený úplný odraz |
| Boc | <i>tert</i> -butoxykarbonyl |
| COMT | katechol- <i>O</i> -methyltransferáza |
| DCM | dichlormethan |
| DMAP | 4-(dimethylamino)pyridin |
| EDCI | ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimid |
| ekv. | molární ekvivalent |
| FT-IR | infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací |
| IČ/IR | infračervená |
| IMAO-B | inhibitory monoaminoxidázy typu B |
| LR-MS | hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením |
| MBS | <i>p</i> -methoxybenzensulfonyl |
| NMDA | <i>N</i> -methyl-D-aspartát |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| Nu | nukleofil |
| rt | laboratorní teplota |
| TEA | triethylamin |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | tenkovrstvá chromatografie |
| UV | ultrafialové |

8. SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 - Nalidixová kyselina | 10 |
| Obrázek 2 - Gemifloxacin a trovafloxacin | 12 |
| Obrázek 3 - Příklad derivátu s antibiotickou aktivitou | 12 |
| Obrázek 4 - Příklad Au ^I katalyzátoru | 24 |
| Obrázek 5 - Výsledný produkt cyklizace | 34 |

9. SEZNAM SCHÉMAT

| | |
|---|----|
| Schéma 1 - Friedlanderova cyklizace | 13 |
| Schéma 2 - Reakce 2-formylanilinu s acetonem | 13 |
| Schéma 3 - Mechanismus začínající Shiffovou bází | 14 |
| Schéma 4 - Mechanismus začínající aldolovou reakcí | 14 |
| Schéma 5 - Reakce v prostředí LiOH | 15 |
| Schéma 6 - Reakce s hydroxidem cholinu jako katalyzátorem | 15 |
| Schéma 7 - Mechanismus s využitím katalyzátoru cholin hydroxidu | 16 |
| Schéma 8 - Mechanismus Pfitzingerovy syntézy | 17 |
| Schéma 9 - Příklad syntézy naftyridinu | 17 |
| Schéma 10 - Mechanismus Conrad-Limpach reakce | 18 |
| Schéma 11 - Příklad syntézy naftyridinu | 18 |
| Schéma 12 - Skraupova a Skraup - Döbner-Von Millerova syntéza | 19 |
| Schéma 13 - Příklad využití pro syntézu naftyridinu | 19 |
| Schéma 14 - Mechanismus Skraup- Döbner -Von Miller syntézy | 19 |
| Schéma 15 - Reakce nitrilů katalyzované kovy | 20 |
| Schéma 16 - Adiční reakce nitrilu | 21 |
| Schéma 17 - Mechanismus cyklizace katalyzované kovem | 21 |
| Schéma 18 - Příprava oxindolů | 21 |
| Schéma 19 - Schéma reakce katalyzované Pt ^{II} | 22 |
| Schéma 20 - Oxidace na isochinolon | 22 |
| Schéma 21 - One pot syntéza benzo[b][1,6]-naftyridinů | 23 |
| Schéma 22 - Mechanismus reakce s využitím Na ₂ S | 24 |
| Schéma 23 - Příklad reakce propargyletheru | 25 |
| Schéma 24 - Reakce poskytující chinolin | 25 |
| Schéma 25 - Cyklizace N-propargylaminoesterů | 26 |
| Schéma 26 - Cyklizace enyn alkoholu | 27 |
| Schéma 27 - Cyklizace se vznikem pyrrollopyridinu | 27 |
| Schéma 28 - Syntéza azaindolů | 28 |
| Schéma 29 - Cyklizace azaenynu na derivát pyridopyridinu | 28 |
| Schéma 30 - Syntéza pyridopyridinů | 29 |
| Schéma 31 - Zavedení chránicí skupiny | 30 |
| Schéma 32 - Sonogashira coupling | 30 |
| Schéma 33 - První část syntézy | 31 |
| Schéma 34 - Druhá část syntézy | 31 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| Schéma 35 - Syntéza enynu | 32 |
| Schéma 36 - Navržená cyklizace | 33 |

10. SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tabulka 1 - Porovnání výsledků cyklizace s a bez nukleofilu | 33 |
|---|----|

11. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] DORSEY, E. R., R. CONSTANTINESCU, J. P. THOMPSON, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* [online]. 2007, **68**(5), 384-386 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- [2] DE LAU, L. M.L., P. C.L.M. GIESBERGEN, M. C. DE RIJK, A. HOFMAN, P. J. KOUDSTAAL a M. M.B. BRETELER. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* [online]. 2004, **63**(7), 1240-1244 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000140706.52798.BE
- [3] RIZEK, Philippe, Niraj KUMAR a Mandar S. JOG. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal* [online]. 2016, **188**(16), 1157-1165 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0820-3946. Dostupné z: doi:10.1503/cmaj.151179
- [4] ELLIS, J. Michael a Matthew J. FELL. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2017, **27**(18), 4247-4255 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0960894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2017.07.075
- [5] VAN HILTEN, Claudia C RAMAKER, Rebecca STOWE a Natalie IVES. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2009, **2009**(1) [cit. 2023-04-06]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD002258.pub2
- [6] ABUSRAIR, Ali H., Walaa ELSEKAILY a Saeed BOHLEGA. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* [online]. 2022, **12**(1) [cit. 2023-04-06]. ISSN 2160-8288. Dostupné z: doi:10.5334/tohm.712
- [7] JANKOVIC, Joseph a Eng King TAN. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2020, **91**(8), 795-808 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2019-322338
- [8] PAHWA, Rajesh, Caroline M. TANNER, Robert A. HAUSER, et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study). *JAMA Neurology* [online]. 2017, **74**(8) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: doi:10.1001/jamaneurol.2017.0943
- [9] PINNA, Annalisa, Jadwiga WARDAS, Nicola SIMOLA a Micaela MORELLI. New therapies for the treatment of Parkinson's disease: Adenosine A2A receptor antagonists. *Life Sciences* [online]. 2005, **77**(26), 3259-3267 [cit. 2023-04-07]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2005.04.029
- [10] RICHARDSON, Christine M., Roger J. GILLESPIE, Douglas S. WILLIAMSON, Allan M. JORDAN, Alexandra FINK, Antony R. KNIGHT, Daniel M. SELLWOOD a Anil MISRA. Identification of non-furan containing A2A antagonists using database mining and molecular similarity

approaches. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2006, **16**(23), 5993-5997 [cit. 2023-04-07]. ISSN 0960894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2006.08.116

[11] OJHA, Madhwi, Avinash KUMAR, Chakrawarti PRASUN, Maya S. NAIR, Saurabh CHATURVEDI, Sarvesh Kumar PALIWAL a Sumitra NAIN. Synthesis, characterization, and in silico studies of 1,8-naphthyridine derivatives as potential anti-Parkinson's agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* [online]. 2023, **41**(3), 805-820 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0739-1102. Dostupné z: doi:10.1080/07391102.2021.2013320

[12] GURJAR, Vinod Kumar a Dilipkumar PAL. RECENT DEVELOPMENTS AND MULTIPLE BIOLOGICAL ACTIVITIES AVAILABLE WITH 1, 8-NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES: A REVIEW. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* [online]. 2019, 17-37 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0975-1491. Dostupné z: doi:10.22159/ijpps.2019v11i1.30429

[13] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2., zcela přepracované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 9788024741574.

[14] Drugbank.com, (nedatováno). Gemifloxacin [online; cit. 2023-04-20]. Dostupné z WWW: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB01155>>.

[15] Drugbank.com, (nedatováno). Trovafloxacin [online; cit. 2023-04-20]. Dostupné z WWW: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00685>>.

[16] SAN, Ying, Jian SUN, Hong WANG, Zhao-Hui JIN a Hua-Jing GAO. Synthesis of 1,8-Naphthyridines by the Ionic Liquid-Catalyzed Friedlander Reaction and Application in Corrosion Inhibition. *ACS Omega* [online]. 2021, **6**(42), 28063-28071 [cit. 2023-04-17]. ISSN 2470-1343. Dostupné z: doi:10.1021/acsomega.1c04103

[17] MARCO-CONTELLES, José, Elena PÉREZ-MAYORAL, Abdelouahid SAMADI, María do Carmo CARREIRAS a Elena SORIANO. Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chemical Reviews* [online]. 2009, **109**(6), 2652-2671 [cit. 2023-04-17]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr800482c

[18] SENADI, Gopal Chandru, Ganesh Kumar DHANDABANI, Wan-Ping HU a Jeh-Jeng WANG. Metal-free annulation/aerobic oxidative dehydrogenation of cyclohexanones with o-acylanilines: efficient syntheses of acridines. *Green Chemistry* [online]. 2016, **18**(23), 6241-6245 [cit. 2023-04-17]. ISSN 1463-9262. Dostupné z: doi:10.1039/C6GC02396G

[19] CHOUDHURY, Shubhranshu Shekhar, Subhrakant JENA, Dipak Kumar SAHOO, Shamasoddin SHEKH, Rajiv K. KAR, Ambuj DHAKAD, Konkallu Hanumae GOWD a Himansu S. BISWAL. Gram-Scale Synthesis of 1,8-Naphthyridines in Water: The Friedlander Reaction Revisited. *ACS Omega* [online]. 2021, **6**(29), 19304-19313 [cit. 2023-04-17]. ISSN 2470-1343. Dostupné z: doi:10.1021/acsomega.1c02798

[20] ANDERSON, Edward C., Helen F. SNEDDON a Christopher J. HAYES. A mild synthesis of substituted 1,8-naphthyridines. *Green Chemistry* [online]. 2019, **21**(11), 3050-3058 [cit. 2023-05-12]. ISSN 1463-9262. Dostupné z: doi:10.1039/C9GC00408D

- [21] SHVEKHGEIMER, M. G.-A. The Pfitzinger Reaction. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [online]. 2004, **40**(3), 257-294 [cit. 2023-04-17]. ISSN 0009-3122. Dostupné z: doi:10.1023/B:COHC.0000028623.41308.e5
- [22] ZONG, Ruifa, Hui ZHOU a Randolph P. THUMMEL. Direct Access to 4-Carboxy-1,8-naphthyridines and Related Compounds through Pfitzinger-Type Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2008, **73**(11), 4334-4337 [cit. 2023-04-27]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo800456r
- [23] BROUET, Jean-Cristophe, Shen GU, Norton P. PEET a John D. WILLIAMS. Survey of Solvents for the Conrad–Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synthetic Communications* [online]. 2009, **39**(9), 1563-1569 [cit. 2023-04-19]. ISSN 0039-7911. Dostupné z: doi:10.1080/00397910802542044
- [24] HAUSER, CHARLES R. a MARTIN J. WEISS. CYCLIZATION OF 2-AMINOPYRIDINE DERIVATIVES TO FORM 1,8-NAPHTHYRIDINES. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1949, **14**(3), 453-459 [cit. 2023-04-27]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo01155a017
- [25] DENMARK, Scott E. a Srikanth VENKATRAMAN. On the Mechanism of the Skraup–Doebner–Von Miller Quinoline Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2006, **71**(4), 1668-1676 [cit. 2023-04-19]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo052410h
- [26] HAMADA, Yoshiki a Isao TAKEUCHI. Studies on the Syntheses and Reaction of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Centered the Naphthyridines. *YAKUGAKU ZASSHI* [online]. 2000, **120**(2), 206-223 [cit. 2023-04-27]. ISSN 0031-6903. Dostupné z: doi:10.1248/yakushi1947.120.2_206
- [27] HSIEH, Jen-Chieh. Transition-Metal-Catalyzed Addition/Cyclization Reactions of the C–N Multiple Bonds Containing Species. *The Chemical Record* [online]. 2021, **21**(12), 3370-3381 [cit. 2023-04-27]. ISSN 1527-8999. Dostupné z: doi:10.1002/tcr.202100008
- [28] LI, Jim, Lijing CHEN, Elbert CHIN, Alfred S. LUI a Hasim ZECIC. Platinum(II)-catalyzed intramolecular cyclization of alkynylbenzonnitriles: synthesis of 1-alkoxyisoquinolines and isoquinolones. *Tetrahedron Letters* [online]. 2010, **51**(49), 6422-6425 [cit. 2023-04-27]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.136
- [29] KUMAR, Ritush, Mrityunjaya ASTHANA a Radhey M. SINGH. Pd-Catalyzed One-Pot Stepwise Synthesis of Benzo[b][1,6]naphthyridines from 2-Chloroquinoline-3-carbonitriles Using Sulfur and Amines As Nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2017, **82**(21), 11531-11542 [cit. 2023-04-27]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/acs.joc.7b02147
- [30] Menon, R. S., Findlay, A. D., Bissember, A. C., & Banwell, M. G. The au(i)-catalyzed intramolecular hydroarylation of terminal alkynes under mild conditions: Application to the synthesis of 2*h*-chromenes, coumarins, benzofurans, and dihydroquinolines. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2009, **74**(22), 8901–8903 [cit. 2023-04-27]. <https://doi.org/10.1021/jo902032p>

- [31] ALFONSI, Maria, Antonio ARCADI, Marco CHIARINI a Fabio MARINELLI. Sequential alkylation/gold-catalyzed annulation reactions of anilines with propargylic bromide derivatives. *Tetrahedron Letters* [online]. 2011, **52**(40), 5145-5148 [cit. 2023-04-27]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2011.07.115
- [32] MATOUŠOVÁ, Eliška, Aleš RŮŽIČKA, Jiří KUNEŠ, Jarmila KRÁLOVÁ a Milan POUR. TFP as a ligand in Au(i)-catalyzed dihydropyran synthesis. Unprecedented rearrangement of dihydropyrans into cyclopentenones. *Chemical Communications* [online]. 2011, **47**(33) [cit. 2023-05-04]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/c1cc13525b
- [33] MATOUŠ, Petr, Michal KADANÍK, Marek TIMORACKÝ, Jiří KUNEŠ, Jana MAŘÍKOVÁ, Aleš RŮŽIČKA, Pavel KOČOVSKÝ a Milan POUR. Nucleophile-assisted cyclization of β -propargylamino acrylic compounds catalyzed by gold(i): a rapid construction of multisubstituted tetrahydropyridines and their fused derivatives. *Organic Chemistry Frontiers* [online]. 2020, **7**(21), 3356-3367 [cit. 2023-05-02]. ISSN 2052-4129. Dostupné z: doi:10.1039/D0QO00653J
- [34] MATOUŠ, Petr. Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata. Hradec Králové, 2020. Rigorózní práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie. Vedoucí práce Pour, Milan.
- [35] MALAV, Radhika a Sriparna RAY. Carbon-carbon cross coupling reactions assisted by Schiff base complexes of Palladium, cobalt and copper: A brief overview. *Inorganica Chimica Acta* [online]. 2023, **551** [cit. 2023-05-04]. ISSN 00201693. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ica.2023.121478