

Studium reaktivity funkčních derivátů kyseliny 3-chlorpropanové s chinolindiony

Kristýna Čípová

Bakalářská práce
2022



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie

Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Čípová**
Osobní číslo: **T19710**
Studijní program: **B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin**
Specializace: **Chemie a analýza potravin**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Studium reaktivity funkčních derivátů kyseliny 3-chlorpropanové s chinolindiony**

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

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

II. Praktická část

1. Zajistit dostatečné množství výchozích látek, 3-aminochinolindionů, pro následné experimenty.
2. Dle postupů uvedených v dostupné literatuře připravit chlorid a ester 3-chlorpropanové kyseliny.
3. Po přípravě dostatečného množství 3-chlorpropionylchloridu a methyl-3-chlorpropanoátu pokusit se o substituci 3-aminochinolindionů směřovanou k tvorbě vhodných precursorů pro syntézu nových 1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů.
4. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami instrumentální analýzy.
5. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat bakalářskou práci.

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

Seznam doporučené literatury:

[1] MC MURRY, J.: Organická chemie. 2005, 1.vyd., VŠCHT Praha.

[2] TIETZE, L. F., EICHER, T., DIEDERICHSEN, U., SPEICHER, A., SCHÜTZENMEISTER, N.: Reactions and Syntheses: In Organic Chemistry Laboratory. 2015, 2nd ed., Wiley.

[3] KLÁSEK, A., LYČKA, A., MIKŠÍK, I., RŮŽIČKA, A.: Reaction of 3-phenyl-3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanates. Facile access to novel spiro-linked 2-thioxoimidazolidine-oxindoles and imidazoline-2-thiones. Tetrahedron 2010, 66, 2015-2025.

[4] KLÁSEK, A., LYČKA, A., HOLČAPEK, M., HOZA, I.: Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isocyanates. Synthesis of novel 3-(3'-alkyl/aryleido)quinoline-2,4-diones and their cyclic carbinolamide tautomers. J. Heterocyclic Chemistry 2006, 43, 203-211.

[5] GHORAB, M. M., AL-SAID, M. S., ARAFA, R. K.: Design, synthesis and potential anti-proliferative activity of some novel 4-aminoquinoline derivatives. Acta Pharmaceutica 2014, 64, 285-297.

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

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20. května 2022**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 28. února 2022

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji,

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

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Bakalářská práce ve své teoretické části pojednává o přípravě prekurzorů a výchozích látek pro vznik látek cílových, kterými jsou deriváty chinolin-2,4-dionu se sekundárním amidovým uskupením v poloze 3. Mezi výchozí látky jsou zařazeny 4-hydroxychinolony, vynikající svými „*anti*-vlastnostmi“. Dále je také uvedena syntéza chinolin-2,4-dionů s primárním či sekundárním aminem v poloze 3 nebo se sekundárním amidovým uskupením. Praktická část je zaměřena nejprve na přípravu 3-chlorpropanoylchloridu a methyl-3-chlorpropanoátu. Následně jsou uvedeny i syntézy derivátů chinolin-2,4-dionů, především 3-aminochinolin-2,4-dionů, které jsou, po navázání daného řetězce na aminoskupinu v poloze 3, potencionálními prekurzory pro tvorbu benzodiazepin-2,5-dionů.

Klíčová slova: kyselina 3-chlorpropanová, chinolin-2,4-dion, amidy, nukleofilní substituce

ABSTRACT

The bachelor thesis in its theoretical part deals with the preparation of precursors and starting substances for the formation of target substances, which are quinoline-2,4-dione derivatives with a secondary amide group in position 3. The starting substances include 4-hydroxyquinolones, which are excellent for their „*anti*-properties“. The synthesis of quinoline-2,4-diones with a primary or secondary amine in position 3 or with a secondary amide group is also described. The practical part is focused first on the preparation of 3-chlorpropionyl chloride and methyl 3-chloropropionate. Subsequently, the syntheses of quinoline-2,4-dione derivatives and especially 3-aminoquinoline-2,4-diones are mentioned, which, after attachment of the chain to the amino group in position 3, are potential precursors for the formation of benzodiazepine-2,5-diones.

Keywords: 3-chloropropanoic acid, quinolin-2,4-dione, amides, nucleophilic substitution

Na tomto místě bych ráda poděkovala především vedoucímu mé práce Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D. za jeho trpělivost, odborné rady a pomoc při zpracování této práce. Velký dík mu patří hlavně za jeho nikdy neutuchající optimismus, který nás všechny v laboratoři držel nad vodou i v dobách paniky. Děkuji také celému kolektivu naší laboratoře, protože díky nim byla radost se do laboratoře vracet a neustále pracovat na svých cílech. Mé poděkování patří i doktorandům z ÚCH FT UTB, kteří byli vždy ochotni pomoci. Dále bych chtěla poděkovat mým spolužačkám Pajce a Mišce, které mě naučily, že ve stručnosti je krása. Poděkování patří i mým přátelům za psychickou podporu. Můj poslední nemalý dík patří mé rodině a příteli za podporu po celou dobu mého studia.

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

OBSAH

ÚVOD	8
I TEORETICKÁ ČÁST	9
1 SYNTÉZA DERIVÁTŮ CHINOLINDIONŮ	10
1.1 SYNTÉZA 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ	10
1.2 SYNTÉZA 3-HALOGENCHINOLIN-2,4-DIONŮ	12
1.3 SYNTÉZA 3-AMINOCHINOLIN-2,4-DIONŮ	13
1.3.1 Syntéza chinolin-2,4-dionů s primárním aminem v poloze 3	13
1.3.2 Syntéza chinolin-2,4-dionů se sekundárním aminem v poloze 3.....	14
1.4 SYNTÉZA CHINOLIN-2,4-DIONŮ S AMIDOVÝM USKUPENÍM V POLOZE 3	15
II PRAKTICKÁ ČÁST	19
2 VÝSLEKY A DISKUZE	20
3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD	31
4 POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN	32
4.1 PŘÍPRAVA PREKURZORŮ A VÝCHOZÍCH LÁTEK	32
4.1.1 Syntéza chloridu 3-chlorpropanové kyseliny	32
4.1.2 Příprava methyl-3-chlorpropanoátu	32
4.1.3 Termická kondenzace substituovaného anilinu s malonátem	34
4.1.4 Chlorace 4-hydroxychinolin-2-onu II	34
4.1.5 Aminolýza sloučeniny III.....	35
4.2 PŘÍPRAVA FINÁLNÍCH DERIVÁTŮ 3-AMINOCHINOLIN-2,4-DIONŮ	35
4.2.1 Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů s chloridem 3-chlorpropanové kyseliny	35
4.2.2 Příprava chinolin-2,4-dionu s uhlíkovým řetězcem methyl-propanoátu.....	38
ZÁVĚR	40
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	41
SEZNAM SCHÉMÁT	42
SEZNAM OBRÁZKŮ	43
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	44

ÚVOD

Chinolinový skelet je jako součást alkaloidů obsažen ve značném množství rozmanitých přírodních látek, ze kterých jsou dále syntetickou cestou připravovány jejich deriváty, které jsou díky svým antibiotickým^{1,2}, antimalarickým³ či protinádorovým^{4,5} účinkům významnými látkami ve farmaceutickém průmyslu.

V užším zorném poli je možné na 4-hydroxychinolin-2-ony pohlížet jako na antagonisty NMDA receptorů^a, čímž je umožněn lékům průchod hematoencefalickou bariérou. Také jsou to antagonisté serotonin 5-HT₃^b, čehož se využívá při snížení četnosti zvracení, které často doprovází pacienty při podstupování různých druhů chemoterapií.⁶ Důležité je rovněž zmínit jejich tuberkulostatické účinky. Těmito vlastnostmi se, mimo jiná výzkumná pracoviště, zabývalo i několik pracovníků Ústavu chemie FT UTB, kteří u padesátičlenné knihovny substituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů studovali minimální inhibiční koncentrace (MIC) proti bakteriím *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra a *Mycobacterium bovis* AN5A. Některé sloučeniny vykazovaly dokonce hodnoty MIC pod 15 μM. Současně bylo pozitivní, že žádný z testovaných derivátů nesoucích v poloze 3 fenylový substituent nevykazoval vzhledem k buňkám MRC-5 (buňky plicních fibroblastů) akutní cytotoxicitu ani známky genotoxicity.⁷ Právě tyto, ale i mnohé další známé vlastnosti, například antibakteriální⁸ či antivirové⁹, nadále povzbuzují výzkumné organizace pro syntézu nových a nových sloučenin s tímto strukturním motivem.

Další významnou část derivátů tvoří chinolin-2,4-diony, na které je kladen důraz i v naší výzkumné skupině, neboť svou vysokou reaktivitou poskytují mnoho syntetických možností vedoucích ke vzniku nových zajímavých sloučenin. V souvislosti s výše uvedeným, základním cílem mé bakalářské práce bylo prozkoumat možnosti přípravy chinolin-2,4-dionů s aminoskupinou v poloze 3 substituovanou zbytkem odvozeným od kyseliny propanové. Na tyto sloučeniny je možné pohlížet jako na potenciálně vhodné výchozí látky pro přípravu odpovídajících benzodiazepin-2,5-dionů, které jsou v oblasti medicíny taktéž významnými sloučeninami. Ovšem, to už je jiná kapitola ...

^a *N*-methyl-D-asparagová kyselina

^b Serotonin 5-hydroxytryptamin

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 SYNTÉZA DERIVÁTŮ CHINOLINDIONŮ

Měla-li by bakalářská práce směřovat k přípravě vhodných chinolindionových prekurzorů v syntéze doposud neznámých derivátů benzodiazepin-2,5-dionů s navázanou 3-methoxy-3-oxopropylou a 3-chlorpropanoylovou skupinou v poloze 3, byla by literární rešerše zaměřena na přístupy k 3-aminochinolin-2,4-dionům. K této problematice neodmyslitelně patří i pojednání o 4-hydroxychinolin-2-onech a o jejich derivátech nesoucích v poloze 3 na chinolindionovém skeletu atom halogenu.

1.1 Syntéza 4-hydroxychinolin-2-onů

Od doby, kdy byla provedena první syntéza derivátu 4-hydroxychinolonu, případně jeho tautomeru chinolin-2,4-dionu, bylo, díky stále neuhasínajícímu zájmu o tyto sloučeniny vyvinuto mnoho syntetických variant či jejich modifikací, avšak budou uvedeny pouze některé z nich.

Spolehlivá metoda, která se díky snadnému provedení, zpracování a vysokým výtěžkům stala oblíbenou nejen kolektivem naší výzkumné skupiny, spočívá v termické kondenzaci anilinů se substituovanými malonáty (**Schéma 1**). Tímto postupem je možné, vedle malého množství nežádoucích propandiamidů **2**, získat rozmanitě substituované 4-hydroxychinolony **1**.^{10,11}

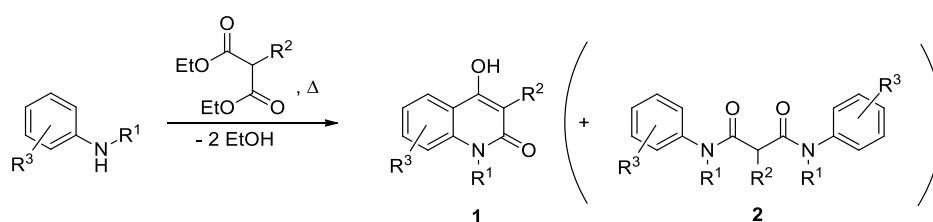


Schéma 1. Syntéza 4-hydroxychinolin-2-onu.

Postupem času v této chemii nabývalo na popularitě ozařování reakčních směsí mikrovlnami, které mnohdy, obecně řečeno, urychlují různé typy chemických přeměn. Například v jedné studii¹² zjistili, že je-li směs anilinů s diestery kyseliny malonové ozařováním mikrovlnami zahřívána na teplotu varu v rozpouštědle, například v difenyletheru, za přidání směsi kyseliny methansulfonové a oxidu fosforečného je možné během několika minut získat deriváty **1** ve vysokém výtěžku okolo 81 %. Pozorovanou

nevýhodou však je postupné vysrážení produktu z reakční směsi během reakce. Cílem této studie však bylo vyvinutí rychlého a praktického postupu při syntéze 4-hydroxychinolin-2-onů bez použití rozpouštědla či jiného činidla. To se podařilo a po reakci směsi anilinu s diestery kyseliny malonové ozařováním mikrovlnami získali tak požadované deriváty **1** během několika minut s výtěžkem pohybujícími se až okolo 90 % (**Schéma 2**).¹²

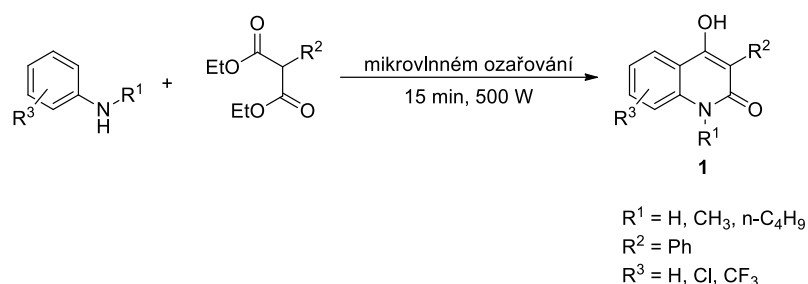


Schéma 2. Syntéza 4-hydroxychinolin-2-onu mikrovlnným ozařováním.

Další syntetickou cestou k získání 4-hydroxychinolin-2-onů **1** se nabízí intramolekulární cyklizační reakce methyl-*N*-(α -halogenacyl)anthranilátů v přítomnosti telluridu sodného (**Schéma 3**). Tato metoda je natolik obecná, že je možné za obdobných podmínek připravit i jejich kyslíkaté analogy, 4-hydroxykumariny, které jsou, mimo jiné, také hojně zkoumány v naší výzkumné skupině. Obecně jsou to látky široce se vyskytující v přírodě s četným použitím v lékařství, kde je jich využíváno například proti srážení krve¹³ či v boji s rakovinou¹⁴ nebo HIV¹⁵. Uplatňují se i jako barviva v laserové technologii.¹⁶

Celkově lze na tento postup pohlížet jako na metodu, která nevyžaduje silné báze a toxická činidla a současně poskytuje relativně vysoké výtěžky produktů. Mezi další výhody se řadí též použití netoxického a regenerovatelného telluru.⁶

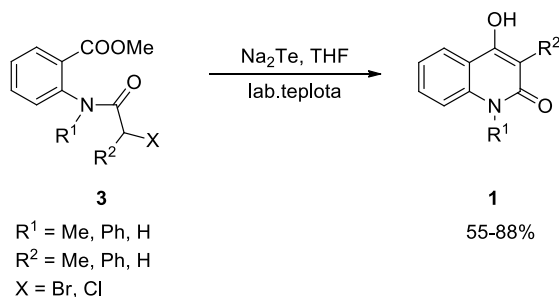


Schéma 3. Intramolekulární cyklizační reakce za vzniku 4-hydroxychinolin-2-onu.

1.2 Syntéza 3-halogenchinolin-2,4-dionů

Reakce 4-hydroxychinolin-2-onu **1** se sulfurylchloridem^{17,18} vystupujícím v této reakci jako donor chloru, jehož adicí na výchozí sloučeninu a následnou eliminací chlorovodíku z přechodně vzniklého 3,4-dihalogenovaného meziprojektu, je možné získat 3-chlorchinolin-2,4-diony **4** s téměř kvantitativními výtěžky (**Schéma 4**).¹⁹ Jsou známé také postupy, kde je chlor vyvíjen *in situ* z oxidace kyseliny chlorovodíkové peroxidem vodíku. V obou případech je možné získat monochlorované produkty **4** pouze za předpokladu, že je poloha 3 substituována libovolným alkylem nebo arylem. Ovšem halogenací samotného 4-hydroxychinolin-2-onu **1** ($R^2 = H$) vznikají 3,3-dichlorderiváty **5** (**Schéma 4**).^{17,20}

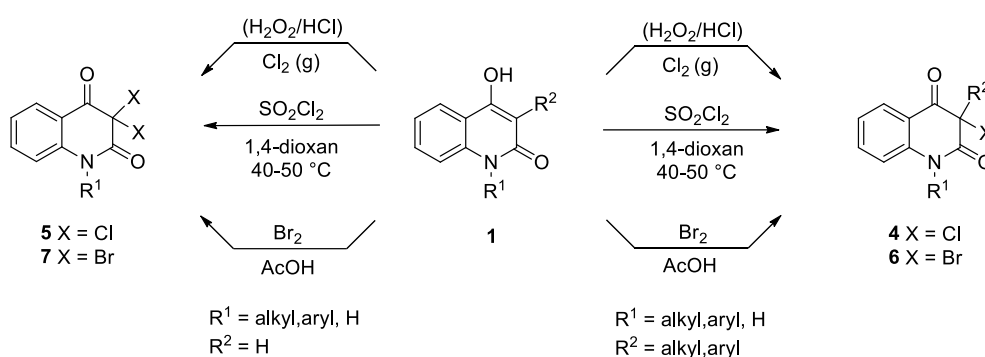


Schéma 4. Syntetické cesty vzniku mono a dihalogenderivátů chinolin-2,4-dionů.

Analogicky lze bromací 4-hydroxychinolin-2-onu **1**, obvykle prováděnou bromem rozpuštěným v kyselině octové při laboratorní teplotě, připravit 3-bromchinolin-2,4-diony **6**, případně 3,3-dibromchinolin-2,4-diony **7** (**Schéma 4**).²¹ V literatuře lze také nalézt příklady, kde k bromaci byl využíván roztok bromu v organickém rozpouštědle, nejčastěji však v chloroformu. Oproti již zmiňovaným 3-chlorchinolin-2,4-dionům má příprava těchto derivátů jednu dosti značnou nevýhodu. Z důvodu vyšší reaktivity bromu halogenace není selektivní a často při ní vzniká různě složitá směs s dibromovanými vedlejšími produkty, což má ve výsledku neblahý dopad na výtěžky požadovaných sloučenin, které se v závislosti na substituci v poloze 1 a 3 pohybují mezi 40–97 %.²⁵

I když obecně můžeme říci, že celkový počet fluorovaných sloučenin je mnohonásobně nižší, než počet jejich chlorovaných respektive bromovaných derivátů, je poměrně snadné v literatuře dohledat i několik zástupců ze skupiny 3-halogenchinolin-2,4-dionů nesoucích v poloze 3 atom fluoru. Ten je obvykle na základní skelet vázán vlivem nukleofilní substituce chloridového iontu za fluor v prostředí 18-crownetheru (**Schéma 5**).²²

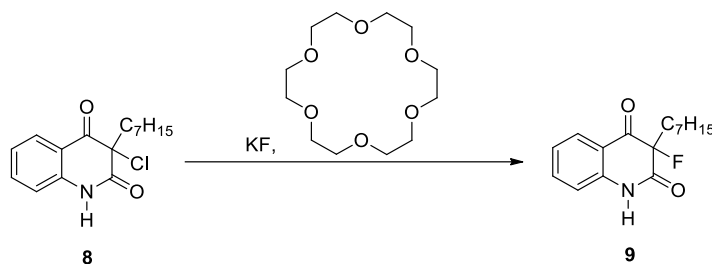


Schéma 5. Syntéza fluorderivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3.

3-Halogenované chinolin-2,4-diony jsou v chemii chinolinů, díky své značné reaktivitě, velmi cenné. Nukleofilní substitucí atomu halogenu je možné je transformovat například na amino, kyano, nitro, azido či hydroxyderiváty.

1.3 Syntéza 3-aminochinolin-2,4-dionů

Přípravu 3-aminochinolin-2,4-dionů je vhodné rozdělit do dvou skupin, a to syntézu derivátů s volnou nebo substituovanou aminoskupinou. Ty můžeme připravit nukleofilní substitucí 3-chlor či 3-bromchinolin-2,4-dionu v přebytku amoniaku nebo jeho derivátů v prostředí *N,N*-dimethylformamidu (DMF) (**Schéma 6**).²²

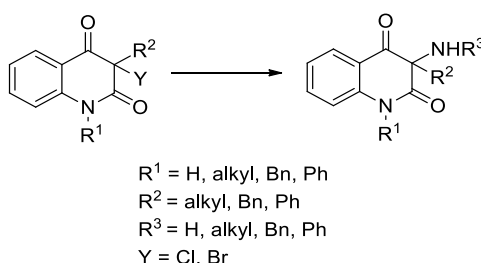


Schéma 6. Syntetická cesta vzniku 3-aminochinolin-2,4-dionů.

1.3.1 Syntéza chinolin-2,4-dionů s primárním aminem v poloze 3

Jak již bylo naznačeno výše, chinolin-2,4-diony s nesubstituovanou aminoskupinou **10** v poloze 3 je možné připravit reakcí 3-halogenderivátů **4** a **6** s amoniakem. Prakticky se využívají dvě možnosti, z nichž jedna spočívá v probublávání roztoku výchozí látky amoniakem. S tímto postupem jsou spjata jistá bezpečnostní rizika a nutná přítomnost tlakové lahve s plynem na daném pracovišti. Druhá varianta je principiálně stejná, pouze s tím rozdílem, že je amoniak vyvíjen přímo *in situ* z reakce

chloridu amonného a uhličitanu draselného (**Schéma 7**). Výtěžky z těchto reakcí jsou značně proměnlivé v závislosti na typu substituce v poloze 1 a 3. U některých derivátů lze izolovat pouze 30 % z teoretického množství, ovšem druhé je možné získat téměř kvantitativně.²²

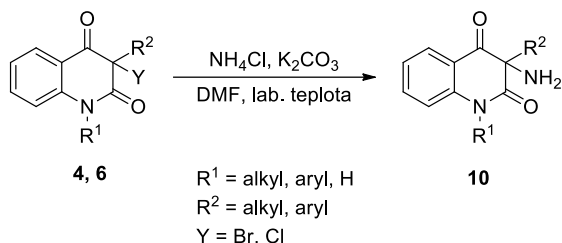


Schéma 7. Syntéza primárního aminoderivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3.

1.3.2 Syntéza chinolin-2,4-dionů se sekundárním aminem v poloze 3

Díky značné reaktivitě halogenu v poloze 3 na chinolindionovém uskupení lze relativně jednoduchou syntézou, probíhající klasickým mechanismem nukleofilní substituce, připravit i deriváty se sekundární aminoskupinou. Celkem spolehlivou metodou poskytující vysoké výtěžky, mimo jiné ověřenou ÚCH FT UTB, je reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionu **4** s primárním alkyl nebo arylaminem v prostředí DMF a uhličitanu draselného (**Schéma 8**).²³

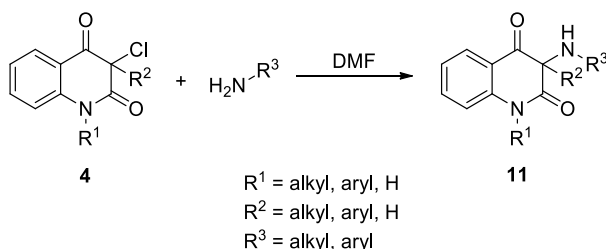


Schéma 8. Syntéza derivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3 se sekundárním aminem.

Uváděná metoda je natolik selektivní, že reakce sloučenin **4** s ethanolaminem při laboratorní teplotě poskytuje výhradně produkty **12**. Skutečnost, že v reakční směsi nebyly pozorovány 3-(2-aminoethoxy)chinolin-2,4-diony **13**, je možné vysvětlit větší nukleofilitou aminoskupiny oproti skupině hydroxylové (**Schéma 9**).²⁴

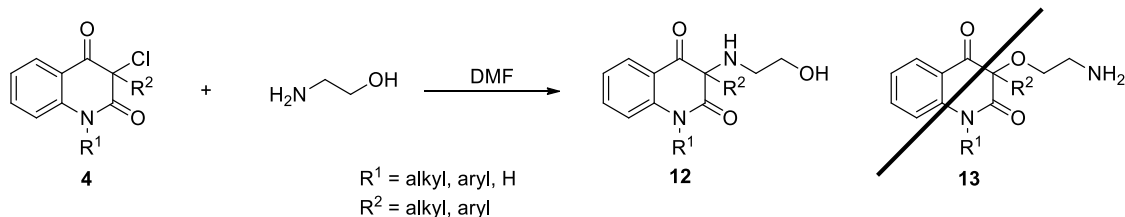


Schéma 9. Syntéza 3-(hydroxyethylamino)derivátu chinolin-2,4-dionu.

1.4 Syntéza chinolin-2,4-dionů s amidovým uskupením v poloze 3

Z reakce aminů **10** rozpuštěných v benzenu s bromacetyl bromidem v přítomnosti uhličitanu draselného, lze při laboratorní teplotě během dvou hodin získat většinu bromacetamidových derivátů chinolin-2,4-dionů **14** ve velmi dobrých výtěžcích pohybující se v průměru okolo 70 % (**Schéma 10**).²⁷

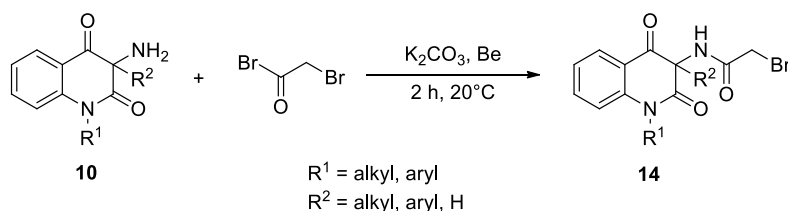


Schéma 10. Syntéza derivátu chinolin-2,4-dionu s amidovým uskupením v poloze 3.

Je ovšem zajímavé, že se autoři citované studie²⁷ setkali, dle mého názoru, s neočekávanou, téměř absolutní nereaktivitou v poloze 1 nesubstituovaného derivátu **15** za výše popsaných podmínek. Ovšem spíše by se dalo předpokládat, že substituce sloučeniny **15** bude s tak agresivním činidlem jako je acylhalogenid probíhat nejen na atomu dusíku primární aminoskupiny v poloze 3, ale také do jisté míry na poměrně méně reaktivním amidovém atomu dusíku v poloze 1. Nicméně záměna prokazatelně karcinogenního benzenu za podstatně šetrnější tetrahydrofuran, uhličitanu za triethylamin (TEA) a prodloužení reakční doby na dva dny byl sice očekávaný produkt **16** získán, avšak v ne velkém představující nejvýše 44 % z teoretického výtěžku (**Schéma 11**).

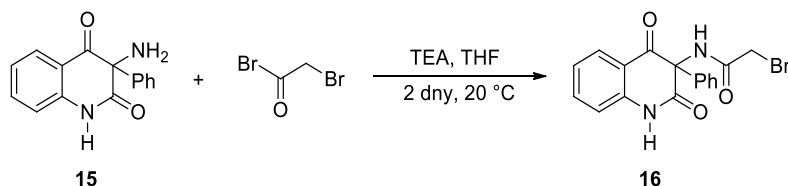


Schéma 11. Syntéza 3-fenylchinolin-2,4-dionu s amidovým řetězcem v poloze 3.

V případě, kdy je zájem o syntézu opticky čistých 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionu **19**, se nabízí údajně spolehlivá cesta vycházející z benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionů **17**, které je možné ve velkém množství a vysokou stereochemickou čistotou připravit reakcí probíhající několik desítek hodin z L-aminokyseliny a anhydridu kyseliny isatoové v kyselině octové při teplotě varu. (Schéma 12).²⁵

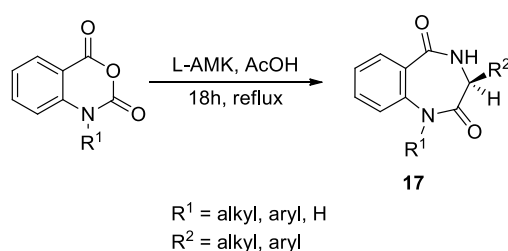


Schéma 12. Syntetická cesta ke vzniku benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu.

Po ochránění aminové skupiny v poloze 4 skupinou Boc, následovala redukce sloučeniny **18** účinkem LiHMDS nebo KHMDS v THF při -78°C , probíhající mechanismem Chanovy reakce, která je doprovázena kontrakcí heterocyklické části molekuly, poskytuje čisté enantiomery s opačnou absolutní konfigurací na chirálním centru (Schéma 13). Reakce prováděné při teplotách více se blížíci nule, již poskytovaly směsi obou enantiomerů v různých vzájemných poměrech.²⁵

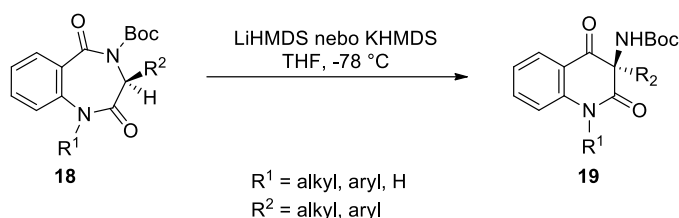


Schéma 13. Syntetická cesta vzniku derivátu chinolin-2,4-dionů z derivátu benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu.

Po odstranění *tert*-butyloxykarbonylové (Boc) chránící skupiny použitím kyseliny trifluoroctové je možné reakcí 3-aminochinolidionu **20** s anhydridem kyseliny bromoctové celkem efektivně připravit acetamidový derivát **21** (Schéma 14).²⁶

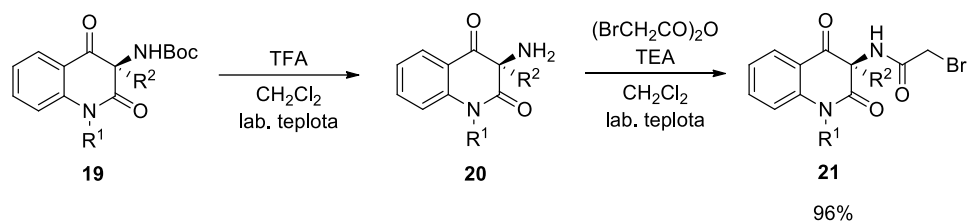


Schéma 14. Syntetická cesta k přípravě acetamidového derivátu chinolin-2,4-dionu.

O basicky indukovaných *N*-acylacích aminů anhydridy organických kyselin je možné obecně tvrdit, že poskytují fantastické výtěžky, a že jsou regioselektivní i v případech, kdy je poloha 1 prostá substituce. Až v magickém výtěžku 96 %, lze získat amid chinolin-2,4-dionu v poloze 3 a to v pyridinu při 20–60°C po dobu jedné až šesti hodin nebo v toluenu při 20 °C po dobu čtyř hodin (**Schéma 15**). Reakční čas i prostředí je odvíjeno dle povahy výchozího aminu chinolin-2,4-dionu.²⁷

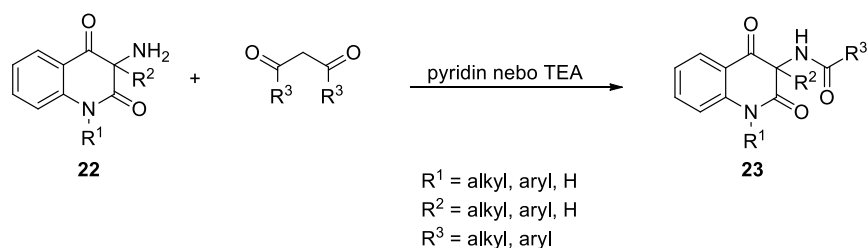


Schéma 15. Další ze syntetických cest k přípravě derivátů chinolin-2,4-dionů s amidovým uskupením v poloze 3.

Wittigovou olefinací 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionů prováděnou ve vroucím roztoku ethyl-(trifenylfosforanylid)acetátu xylenu lze získat (*E*)-3-amino-4-ethoxykarbonylmethylenchinolin-2-ony **24** a pyrrolo[2,3-*c*]chinolin-2,4-diony **25** (**Schéma 16**). Negativní stránkou této reakce je výtěžnost cyklických amidů **25**, která je i přes různorodé modifikace stále velmi nízká, a to především díky významnému množství nezreagovaného výchozího materiálu **11**, který je reakční směsí regenerován.²⁷

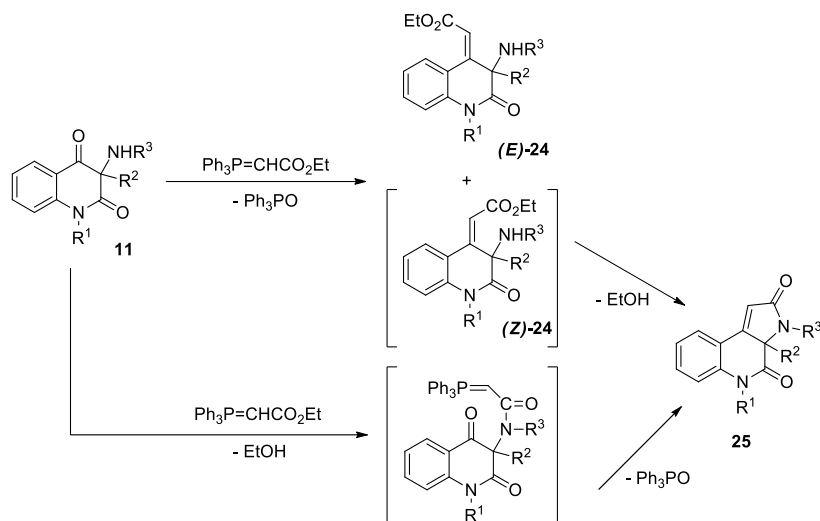


Schéma 16. Wittigova olefinace 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionů.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

2 VÝSLEKY A DISKUZE

Cílem této bakalářské práce byla příprava několika analogických chinolin-2,4-dionů spojených prostřednictvím aminového můstku s uhlíkovým řetězcem derivátů propanové kyseliny. Tyto látky jsou pravděpodobně schopné intramolekulárním přesmykem vytvořit nové zajímavé heterocyklické systémy, jako jsou benzodiazepiny (BZD), případně možnou následnou cyklizací postranního řetězce, i pyrrolobenzodiazepiny (PBD). Navržený syntetický plán předpokládal, že vhodnými prekursory pro přípravu jak 3-(3-chlorpropanoylamino)chinolin-2,4-dionů **IV**, tak i 3-(3-methoxy-3-oxopropylamino)chinolin-2,4-dionů **VI** jsou snadno dostupné 4-hydroxychinolin-2-ony **I**, které lze jednoduše převést přes chinolin-2,4-diony **II** s atomem chloru v poloze 3 na jejich aminoderiváty **III**. Dále pak, jak je možné vidět na **Schéma 17**, se syntéza v závislosti na požadovaném typu substituce derivátem kyseliny propanové v posledním kroku rozpojuje do dvou směrů.

Pro lepší orientaci v textu bylo zvoleno v praktické části číslování římskými číslicemi.

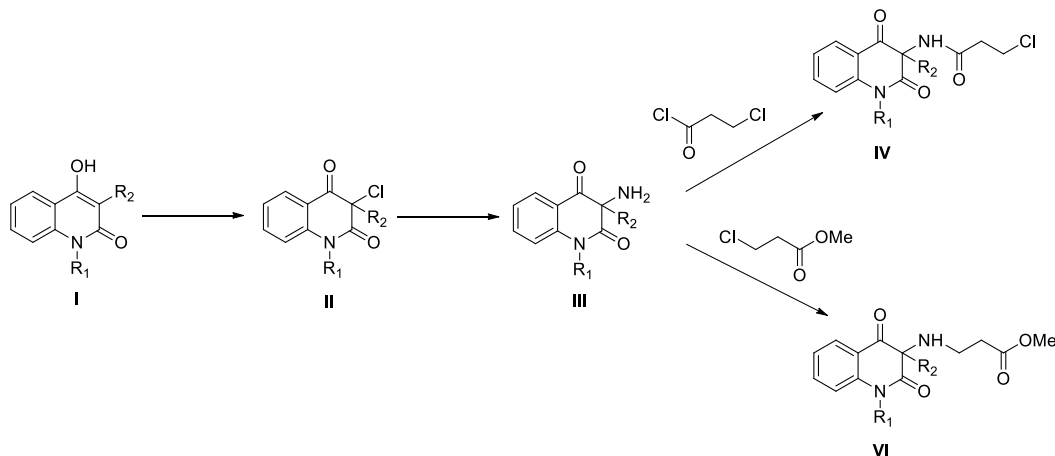


Schéma 17. Návrh syntetické cesty.

Prvotním krokem k vytouženému cíli byla příprava vhodných reagentů. Jednalo se prakticky pouze o přeměnu kyseliny 3-chlorpropanové na její methylester a chlorid. Počáteční pokusy byly směřovány k přípravě chloridu kyseliny 3-chlorpropanové, který byl připraven velmi snadno a ve vysokém výtěžku učebnicovou reakcí příslušné karboxylové kyseliny s thionylchloridem. Konkrétně byla 4 h vařena komerčně dostupná kyselina 3-chlorpropanová v thionylchloridu pod inertní atmosférou argonu (**Schéma 18**).

Výhodou těchto reakcí je, že jako vedlejší produkty vznikají oxid siřičitý a kyselina chlorovodíková, které se, společně s přebytečným SOCl_2 , z reakční směsi hravě odstraní pouhým odpařováním na RVO. Tímto jednoduchým způsobem lze získat produkt s výtěžkem blízce se pohybujícím kolem 90 % a v dostatečné kvalitě.

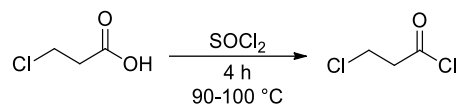
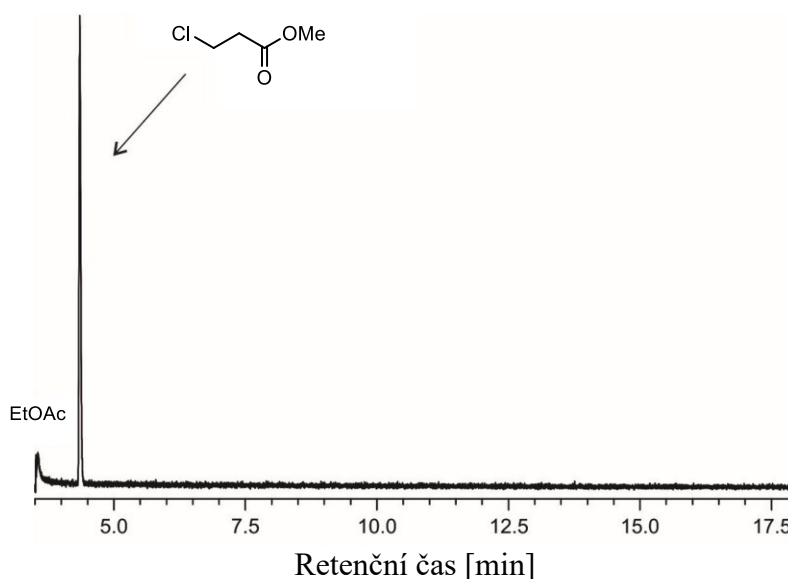


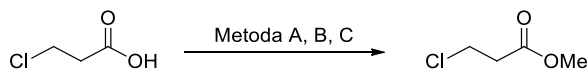
Schéma 18. Příprava 3-chlorpropanoylchloridu.

Ovšem vytvoření methylesteru kyseliny 3-chlorpropanové nebyl vůbec snadný úkol. Estery, jak je již obecně známo,²⁸ je možné připravovat Fisherovou esterifikací, při které v kyselém prostředí reaguje výchozí kyselina s alkoholem za vzniku esteru a vody. V této souvislosti bylo k suspenzi 3-chlorpropanové kyseliny v methanolu během několika minut přikapáno nadbytečné množství koncentrované HCl . Průběžně byly odebrány vzorky reakční směsi na GS-MS, která u vzorku odebraného po 2 h prokázala, že kyselina 3-chlorpropanová byla zcela přeměněna na její methylester (**Obrázek 1**). Po zpracování reakčního roztoku zředěného EtOAc , jeho extrakcí vodou a odpařením přebytečných těkavých látek z organického podílu na RVO, bylo získáno malé množství bezbarvé kapaliny obsahující mírně znečištěný ester svou hmotou odpovídající 30 % z teoretického výtěžku (**Metoda A**).



Obrázek 1. Chromatogram methyl-3-chlorpropanoátu.

Pro nízký výtěžek esteru získaného **Metodou A**, byl celý postup zopakován ještě jednou, ale s rozdílným zpracováním reakční směsi. Aby bylo možné vyloučit představy, že by daný ester mohl zůstat předchozí metodou při extrakci ve vodném podílu, byly ihned po ukončení reakce z reakční směsi odpařeny těkavé látky na RVO. Ovšem ani tato metoda nebyla více úspěšná. Požadovaný ester byl získán v podobně nízkém výtěžku (**Metoda B**). Jak již bylo řečeno výše, kyselina chlorovodíková vystupuje v reakci jako donor kyselého prostředí. Jelikož do předchozích reakcí vstupovala 35% kyselina chlorovodíková, která obsahuje vodu, byla vznesena úvaha, zda v reakčním roztoku není problematická právě ona. Přistoupilo se tedy k pokusu vhnět do roztoku kyseliny 3-chlorpropanové v bezvodém MeOH suchý chlorovodík, který vznikal reakcí chloridu vápenatého a kyseliny chlorovodíkové. Vyvíjený plyn byl sušen přes roztok koncentrované kyseliny sírové. Po průběžném monitorování směsi pomocí GS-MS byla reakce ukončena po 2 h, neboť bylo prokázáno, že veškerá kyselina 3-chlorpropanová byla konvertována na její methylester. Těkavější fáze byla odpařena a zůstala pouze fáze tmavě hnědého zabarvení, která byla podrobena NMR spektroskopii. Ta ukázala, že se jedná o chtěný ester, ale špatné kvality a malém výtěžku 13 % (**Metod C**).

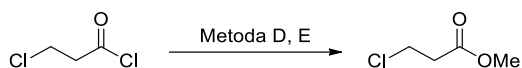


Metoda	R.doba (h)	Výtěžek (%)
A	2	30
B	2	27
C	2	13

Schéma 19. Příprava methylesteru kyseliny 3-chlorpropanové.

Z diskutovaných neúspěchů bylo od klasických postupů různě modifikovaných Fischerových esterifikací upuštěno a byla věnována pozornost jiným možnostem. Pro přípravu požadovaného methyl-3-chlorpropanoátu se zcela nabízelo využití již dříve připraveného 3-chlorpropanoylchloridu. Roztok acylchloridu v malém množství suchého benzenu, byl přikapán k ledově vychlazenému roztoku TEA v bezvodém methanolu (**Metoda D**). Ihned po dopadu prvních pár kapek se nad hladinou vytvořil hustý bílý dým, který se však po krátkém čase rozptýlil. Reakční směs byla opět monitorována pomocí GS-MS, která poukázala po 2 h, že se již v roztoku nenachází výchozí kyselina. Reakční roztok po zpracování poskytl opět ester s výtěžkem pouhým pár desítek procent. Bylo tedy

přistoupeno k jisté modifikaci postupu, kdy do roztoku nebyla přidána žádná báze (TEA). Chlorid kyseliny 3-chlorpropanové byl míchán v suchém dichlormethanu (DCM), ke kterému byl přikapán bezvodý MeOH (**Metoda E**). Reakce probíhala za laboratorní teploty pod inertní atmosférou argonu, kdy bylo průběžným sledováním opět pomocí GS-MS po 30 minutách zjištěno, že se v reakčním roztoku již nenachází výchozí 3-chlorpropanová kyselina a reakce byla ukončena. Po zpracování reakčního roztoku odpařením těkavých fází bylo získáno malé množství kapalné látky, která poskytovala daný ester tvořící 21 % z teoretického výtěžku. Jelikož výtěžky všech studovaných přeměn kyseliny 3-chlorpropanové na její ester nepřesahovaly magickou hranici 30 % bylo prozatím hledání vhodnějších metod pozastaveno.



Metoda	Báze	R.doba (h)	Výtěžek (%)
D	TEA	2	24
E	-	0,5	21

Schéma 20. Příprava methyl-3-chlorpropanoátu z 3-chlorpropanoylchloridu.

Jak již bylo naznačeno výše, syntéza vhodného prekursoru, 3-aminochinolin-2,4-dionu **IIIa**, byla odstartována přípravou 4-hydroxychinolin-2-onu **I** nesoucího methylovou skupinu v poloze 1 a v poloze 3 skupinu fenylovou. Postup této reakce je již, nejen na ÚCH FT UTB, dobře známým a natolik optimalizovaným procesem, že je možné reakce provádět jak s nízkými, tak i s vysokými navážkami základních surovin, které představují rozmanité deriváty anilinu s diethylestery kyseliny malonové. Tyto dvě látky jsou vzájemně termicky kondenzovány při vysokých teplotách za vzniku požadovaných derivátů 4-hydroxychinolin-2-onů **I** a současného uvolňování ethanolu, jehož destilace ze směsi a vážením zchladlého kondenzátu je klíčový parametr pro sledování průběhu reakce (**Schéma 21**).

Požadovaný 4-hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2-on **I** byl po dvojnásobném přečištění, vysrážením z jeho alkalického roztoku kyselinou chlorovodíkovou a krystalizací z vroucího ethanolového roztoku, získán ve vynikající kvalitě s výtěžkem 74 %.

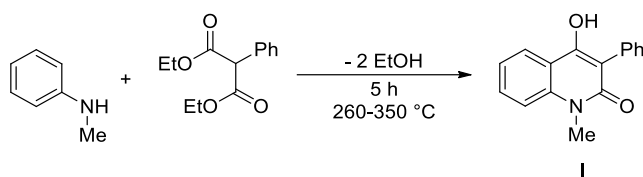


Schéma 21. Příprava 4-hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2-onu.

Chlorace 4-hydroxychinolin-2-onu **I** byla provedena účinkem sulfurylchloridu v mírně zahřátém dioxanu. Sulfurylchlorid, zde vystupuje jako činidlo, které je donorem molekuly chloru. Reakce nejprve probíhá jako klasická adice chloru na dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku C-3 a C-4 za tvorby nestabilního meziprojektu, ze kterého samovolnou, spontánní eliminací chlorovodíku vzniká 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4-dion **II**. Reakce je natolik rychlá a selektivní, že po 30 minutách byla na tenkovrstvé chromatografii pozorována pouze jedna skvrna odpovídající pravému produktu. Jednoduchým zpracováním, pouhým nalitím reakční směsi do ledové vody a překrystalizováním surového produktu z benzenu, byl získán absolutně čistý produkt **II** v dobrém výtěžku 60 % (**Schéma 22**).

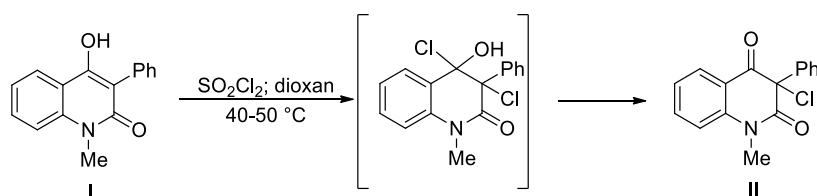


Schéma 22. Příprava 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4-dionu.

Následně byl 3-chlorderivát **II** nukleofilní substitucí atomu chloru amoniakem převeden na aminoderivát. Jelikož nebyla v danou dobu na pracovišti dostupná tlaková láhev s amoniakem, byl tento nukleofil vyvíjen *in situ* rozkladem chloridu amonného uhlíčanem draselným (**Schéma 23**). Jelikož po přidání výchozí látky **II** rozpuštěné v DMF do reakční směsi dochází při substituci atomu chloru v poloze 3 uvolněným amoniakem ke vzniku chlorovodíku, je nezbytné do reakce dávat uhlíčan v dostatečně vysokém nadbytku.

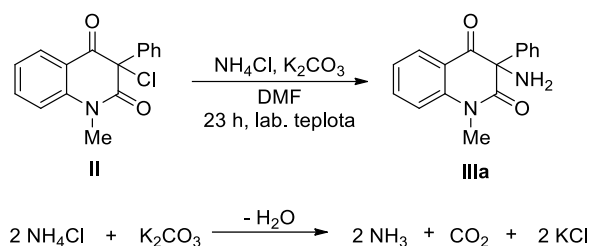
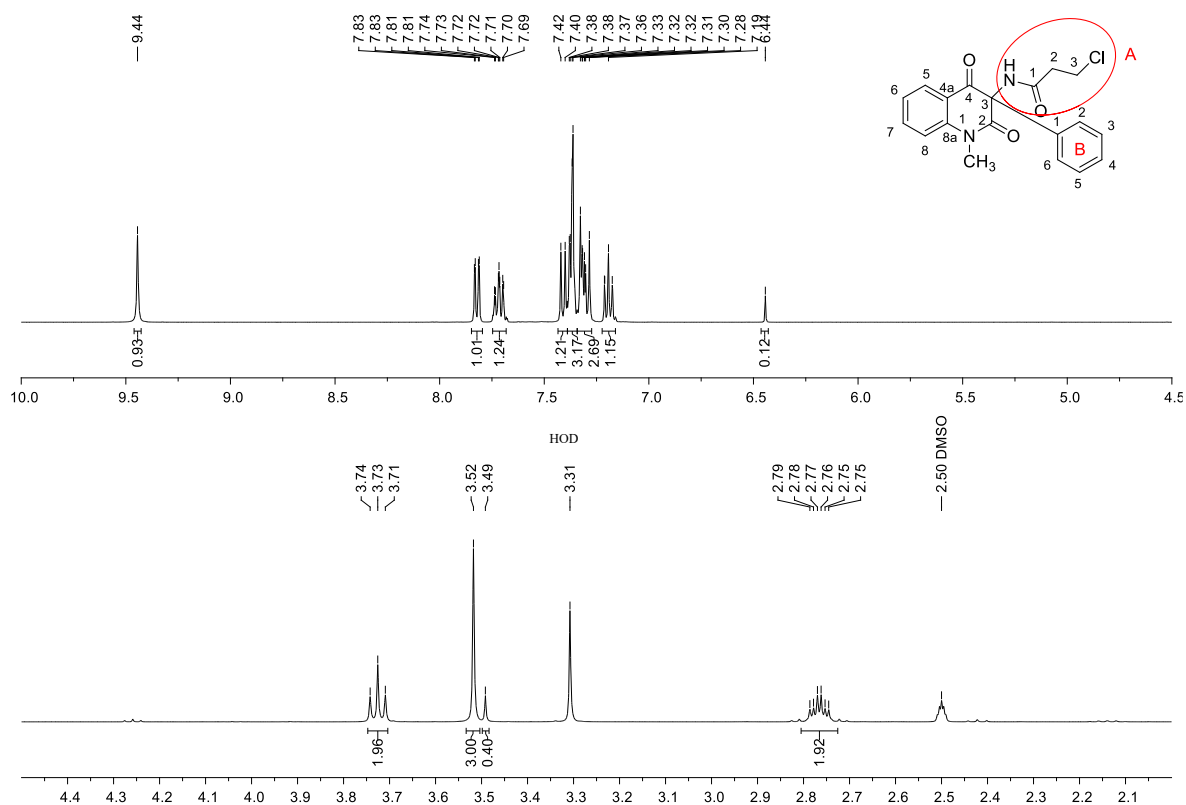


Schéma 23. Příprava 3-amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4-dionu.

Metody syntézy cílových sloučenin **IV** a **VI** se, v závislosti na orientaci připojeného zbytku kyseliny propanové k aminoskupině chinolin-2,4-dionu **III**, rozchází. Pro studium těchto reakcí byly vybrány tři deriváty 3-aminochinolin-2,4-dionu lišících se v substituci v polohách 1 a 3 (deriváty **IIIb** a **IIIc** byly získány z laboratorních zásob).

Jelikož se v dobrém výtěžku podařil připravit pouze 3-chloropropanoylchlorid, byla dále pozornost věnována převážně nukleofilní substituci probíhající mezi aminoskupinou v poloze 3 a acylchloridem. Obecně byl k roztoku výchozího chinolindionu **III** v tetrahydrofuranu (THF) pod inertní atmosférou přikapán triethylamin a po několika minutách roztok 3-chloropropanoylchloridu v THF. Tetrahydrofuran byl jako rozpouštědlo vybrán záměrně, protože z dřívějších pokusů víme, že vzniká-li při reakci $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$, který je v bezvodém THF velmi špatně rozpustný, lze jej odstranit pouhou filtrací.

Jako první bylo sledováno chování derivátu nesoucího v poloze 1 metylovou skupinu a v poloze 3 skupinu fenylovou. Průběžným monitorováním reakce pomocí chromatografie na tenké vrstvě bylo zjištěno, že veškerá výchozí látka **IIIa** byla po 2 h spotřebována a přeměněna na dva různé produkty, které byly po zpracování reakční směsi separovány na sloupci silikagelu s využitím směsi Be/EtOAc (4/1; v/v) jako mobilní fáze. Po izolaci byla obě chemická individua analyzována pomocí NMR, která potvrdila, že hlavní produkt je očekávaná sloučenina **IVa** v dobré kvalitě (**Obrázek 2**) a s relativním výtěžkem 61 %.

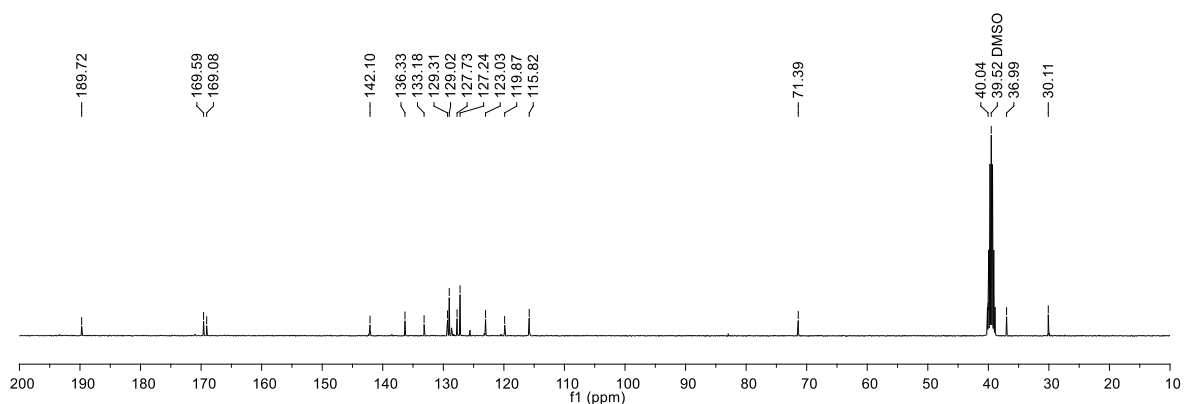


Obrázek 2. ^1H NMR spektrum hlavního produktu **IVa**.

Pro potvrzení struktury sloučeniny **IVa**, je nejvýznamnější alifatická část ^1H NMR spektra. V této části spektra jsou obsaženy tři signály, z nichž je možné vidět jeden dublet dubletu dubletů s chemickým posunem v oblasti okolo 2,75 ppm, který představuje dva protony H-2^A amidového řetězce. Singlet s chemickým posunem 3,52 ppm reprezentuje tři protony methylové skupiny vázané v poloze 1 na chinolindionovém skeletu. Vlevo od nich lze pozorovat dublet dubletů s chemickým posunem 3,73 ppm, který patří dvou protonům H-3^A. Při detailnějším pohledu na alifatickou část lze pozorovat dva signály, a to singlet s chemickým posunem 3,49 ppm a signál 6,44 ppm, které ukazují na 10% znečištění žádaného produktu. Dále pak oproti výchozímu derivátu **IIIa** přibyl ostrý singlet s chemickým posunem 9,44 ppm, který vystihuje proton nové vzniklé amidové skupiny. Ve zbývajících aromatické části spektra je možné pozorovat šest signálů, které náleží protonům aromatické části molekuly.

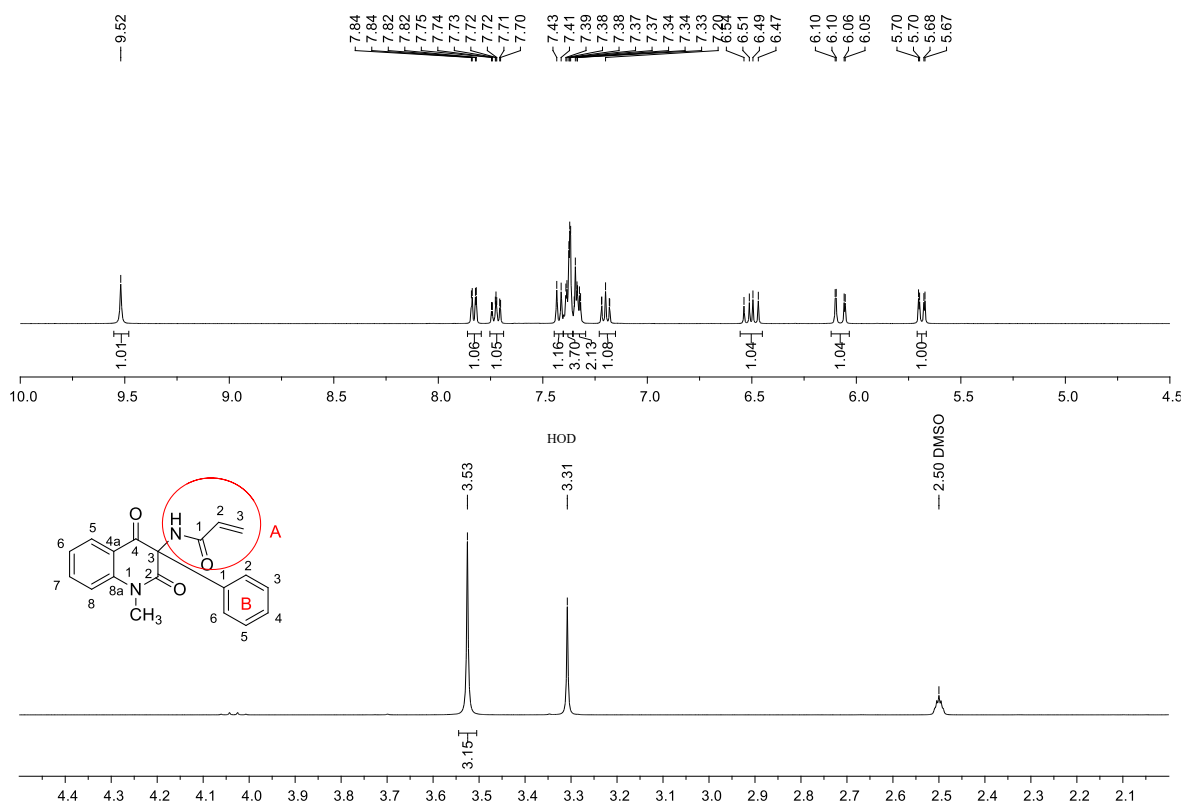
Identita produktu **IVa** byla potvrzena ^{13}C NMR spektrem (Obrázek 3), a to převážně signály s chemickými posuny 169,08 ppm, 169,59 ppm poukazující na přítomnost dvou amidových skupin, a pík s hodnotou 189,72 ppm zobrazující oxoskupinu. Při pohledu na část spektra charakterizující alifatické atomy uhlíku je nutné podotknout, že jsou oproti

4 očekávaným signálům vidět pouze 3. To je způsobeno podobným chemickým posunem částečně deuterovaného DMSO a atomu uhlíku C-3^A.



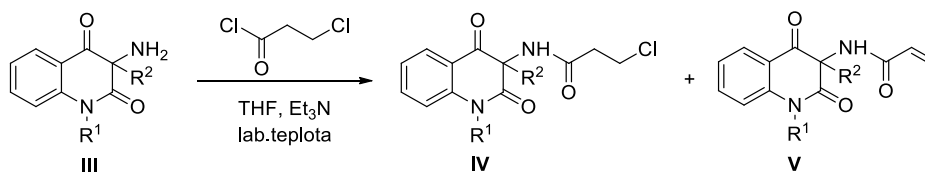
Obrázek 3. ¹³C NMR spektrum hlavního produktu **IVa**.

Izolovaný vedlejší produkt **Va** z diskutované reakce byl podroben ¹H NMR spektroskopii, jejíž výsledek se výrazně lišil oproti spektru hlavního produktu **IVa**. Změny nastaly převážně v rozmezí 2,6–3,8 ppm. V této oblasti spektra nebyly pozorovány signály methylenových skupin postranního řetězce. A naopak se vyskytly nové tři sady signálů v rozmezí 5,5–7 ppm patřící třem protonům amidového řetězce vázaného v poloze 3, které byly podrobným rozбором 2D NMR spekter přiřazeny k protonům alifatického řetězce eliminovaného produktu **Va** (**Obrázek 4**).



Obrázek 4. ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu eliminace Va.

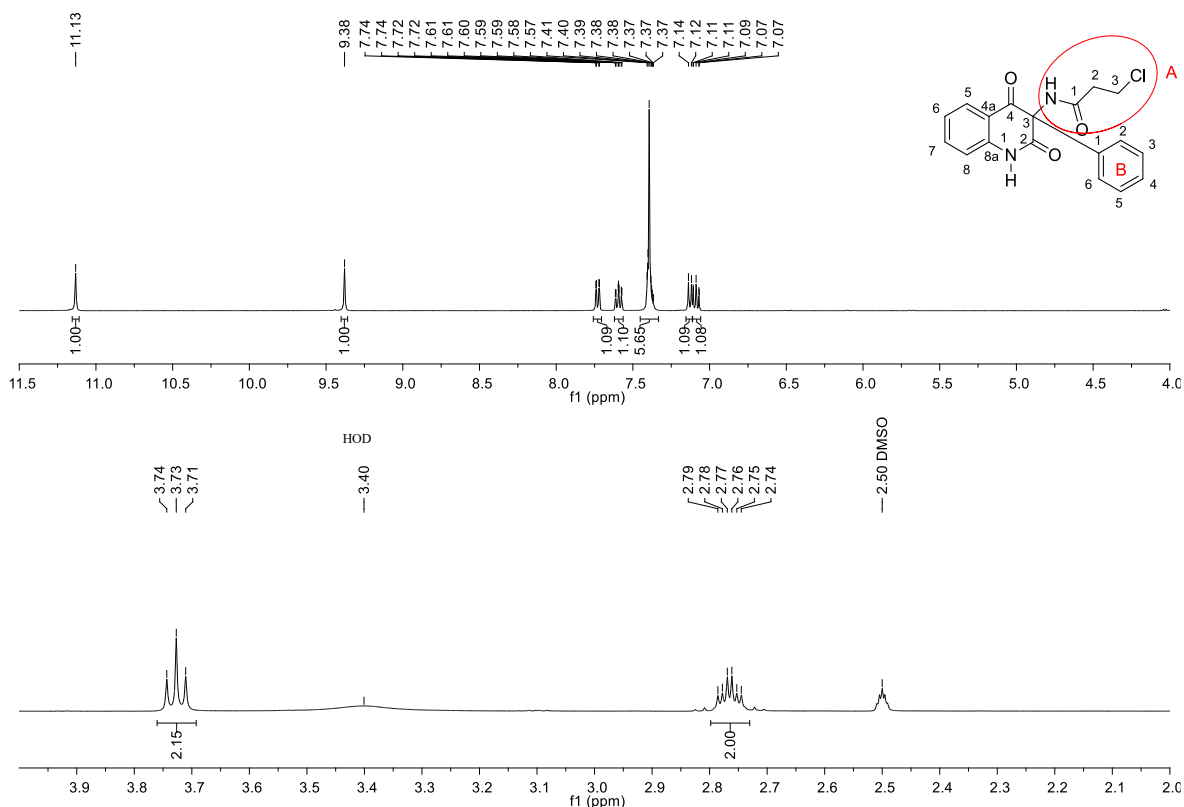
Aby bylo možné porovnat reaktivitu typově stejných sloučenin, následné experimenty s látkami **IIIb,c** probíhaly za identických podmínek. Jak je možné vypořadovat z tabulky **Schéma 24**, poměr produktu nukleofilní substituce a produktu následné eliminace, znázorněné reakce, výrazně závisí na druhu substituce heterocyklu.



Vých. I. III	R ¹	R ²	R.doba (h)	Výtěžek IV (%)	Výtěžek V (%)
a	Me	Ph	2	61	36
b	Ph	Bu	2	82	3
c	H	Ph	2	87	-

Schéma 24. Syntéza sloučenin IVa–c a Va–b.

Je možná, dovolím si říci, až paradoxní, že derivát **IIIc**, který má na atomu dusíku v poloze 1, byť podstatně hůře, ale štěpitelný atom vodíku, nepodléhal s tak reaktivní sloučeninou jako jsou acylhalogenidy dvojnásobné substituci. Toto tvrzení jasně potvrzuje signál s chemickým posunem 11,13 ppm náležící protonu cyklické amidové skupiny v poloze 1 na chinolindionovém skeletu (**Obrázek 5**). Takovou vysokou hodnotu ppm neobsahovalo ani jedno z předchozích spekter.



Obrázek 5. ^1H NMR spektrum hlavního produktu **IVc**.

Nízké výtěžky izolovaného methyl-3-chlorpropanoátu v nás evokovaly myšlenky, že k možným ztrátám dochází při zpracování reakční směsi na RVO. Proto byl nejprve proveden experiment, ve kterém byl připraven methyl-3-chlorpropanoát výše popsanou Fisherovou esterifikací. V okamžiku, kdy GS-MS analýza potvrdila, že se v reakční směsi nachází pouze methylester, byl k ní přidán TEA a 3-aminochinolin-2,4-dion **IIIa**. Směs byla dále míchána při laboratorní teplotě 4 dny a její složení bylo průběžně monitorováno pomocí TLC (**Schéma 25**).

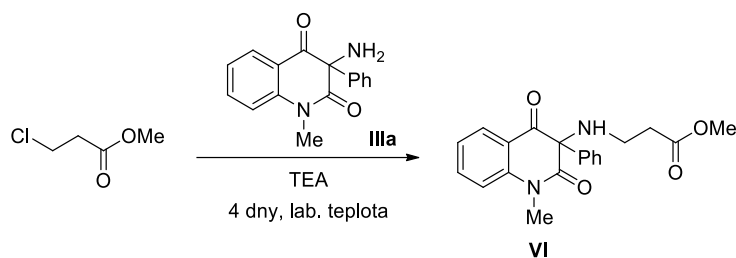


Schéma 25. Pokus o přípravu derivátu chinolin-2,4-dionu s uhlíkovým řetězcem methyl-3-chlorpropanoátu.

Postupným zahušťováním směsi na RVO docházelo ke krystalizaci $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$, který byl odstraněn filtrací. Odpařením zbytku rozpouštědla byla získána oranžová olejovitá kapalina složená ze tří produktů s velmi podobným retenční faktorem v nesčetném množství zkoušených mobilních fází. Z toho důvodu byly jednotlivé složky směsi velmi těžko separovatelné. Až po trojnásobné chromatografii na sloupci silikagelu se podařilo izolovat pouze jeden z nich, a to jen z jeho malé části, jehož výtěžek se pohyboval pouze okolo 13 %. ^1H NMR spektrum se nám nepodařilo do úplných detailů ztotožnit se strukturou požadovaného produktu VI. Ve spektru byly viditelné dva singlety patřící dvěma methylovým skupinám, z nichž jedna již byla přítomna ve výchozí látce IIIa v poloze 1 a druhá naznačuje navázání methylesterového řetězce na chinolindionový skelet. Nesrovnalosti se objevily v oblasti alifatických protonů, kde chybí jeden signál atomu vodíku uhlíkové řetězce. Domníváme se, že tento proton by se mohl nacházet pod některým ze signálů rozpouštědla či vody. Tuto myšlenku je možné potvrdit až pomocí 2D NMR analýzy, která dosud nebyla z časových důvodů uskutečněna.

3 CHARAKTERISTIKA PŘÍSTROJOVÉHO VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍCH METOD

Reagenty a rozpouštědla použité pro přípravu produktů byly zakoupeny z komerčních zdrojů Merck, VWR, Fisher Scientific a Siot Trade. Průběh reakcí a čistota produktů byly sledovány s využitím chromatografie na tenké vrstvě (TLC) silikagelu (Alugram® SIL G/UV 254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm naneseném na hliníkové plechu. Na kapalinovou sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Fluka Silica gel 60, 220–240 mesh s velikostí částic 35–75 μm a velikostí pórů 60 Å. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku (Helmut Hund GmbH, Wetzlar) a nebyly korigovány. Infračervená spektra (IČ) byla měřena spektrometrem FT-IR Alpha (Bruker Optic GmbH Ettlingen, Germany) metodou KBr tablet. NMR spektra byla měřena na spektrometru JEOL ECZ 400 při frekvenci 400 MHz (^1H), 101 MHz (^{13}C). Měření bylo prováděno při teplotě 300 K. ^1H NMR spektra byla kalibrována na residuální CHCl_3 s chemickým posunem 7,26 ppm nebo $\text{DMSO-}d_5$ s chemickým posunem 2,50 ppm. ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na signál ^{13}C $\text{DMSO-}d_6$ s chemickým posunem 39,52 ppm nebo na ^{13}C signál CDCl_3 s chemickým posunem 77,16 ppm. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm. Interakční konstanta J je uvedena v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dubletů), t (triplet), m (multiplet). Byl použit plynový chromatograf spojený s kvadrupólovým hmotnostním detektorem (GS-MS) Shimadzu GSMS-QP2010 s kolonou Supelco (30 m \times 0,32 mm \times 0,25 μm). Pro všechny provedené analýzy byl zvolen teplotní program: 50 $^\circ\text{C}$ / 7 min; 25 $^\circ\text{C}/\text{min}$ a teplotou nástřiku 250 $^\circ\text{C}$. Nosným plynem bylo helium, iontový zdroj 200 $^\circ\text{C}$, 70 eV. Analýzy byly prováděny za lineární konstantní rychlosti 5000 $\text{m}/\text{z}\cdot\text{s}^{-1}$. Ve výpisu signálů z hmotnostních spekter jsou uváděny hodnoty iontů s relativním zastoupením nejméně 10 % s výjimkou molekulových iontů. V závorkách za hodnotou m/z jsou uvedeny hodnoty intenzit jednotlivých fragmentů.

4 POPIS SYNTETICKÝCH POSTUPŮ A CHARAKTERISTIKA PŘIPRAVENÝCH SLOUČENIN

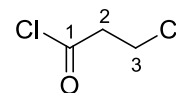
4.1 Příprava prekurzorů a výchozích látek

4.1.1 Syntéza chloridu 3-chlorpropanové kyseliny

K 3-chlorpropanové kyselině (5,4090 g; 50 mmol) bylo pozvolna na ledové lázni přidáno 15 ml thionylchloridu. Získaná suspenze byla v inertní atmosféře argonu 4 h vařena na olejové lázni (95–100 °C). Následně byl mírně nažloutlý reakční roztok ochlazen na laboratorní teplotu a přebytečné těkavé složky byly odpařeny na RVO.

3-Chlorpropanoylchlorid

Žlutý roztok: výtěžek 89 %.



^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 3,35 (t, 2H, H-2, $J = 6,4$ Hz); 3,76 (t, 2H, H-3, $J = 6,4$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 101 Hz), ppm: δ 37,78 (C-2); 49,34 (C-3); 171,07 (C-1).

4.1.2 Příprava methyl-3-chlorpropanoátu

Metoda A

K suspenzi 3-chlorpropanové kyseliny (1,0427 g; 10 mmol; 1 ekviv.) v 5 ml MeOH byl během 5 min přikapán roztok 35% HCl (0,5036 g; 15 mmol; 1,5 ekviv.) ve 2,5 ml MeOH. Vzniklý bezbarvý roztok byl dále 2 h míchán při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs zředěna 20 ml EtOAc, převedena do dělicí nálevky a extrahována 3 × 15 ml vody. Po extrakci byly organické fáze vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO.

Metoda B

K suspenzi 3-chlorpropanové kyseliny (1,0639 g; 10 mmol; 1 ekviv.) v 5 ml MeOH byl během 5 min přikapán roztok 35% HCl (0,6720 g; 15 mmol; 1,5 ekviv.) ve 2,5 ml MeOH. Vzniklý bezbarvý roztok byl dále 2 h míchán při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs odpařena na RVO.

Metoda C

Suspenze 3-chlorpropanové kyseliny (1,0806 g; 10 mmol) s 5 ml MeOH byla 2 h probublávána suchým chlorovodíkem, vyvíjeným v druhé baňce z reakce CaCl_2 s konc. HCl, sušeným přes roztok koncentrované kyseliny sírové. Po ukončení reakce se v baňce vytvořily dvě fáze. Těkavá fáze byla odpařena na RVO, čímž byl získán tmavě hnědý roztok.

Metoda D

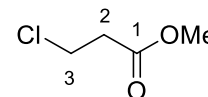
K ledově vychlazenému roztoku Et_3N (696,4 mg; 6,81 mmol; 1,25 ekviv.) v 5 ml MeOH byl během 5 min přikapán roztok acylchloridu (691,4 mg; 5,445 mmol; 1 ekviv.) ve 2 ml benzenu. Při dopadu prvních kapek na hladinu reakčního roztoku vznikal hustý bílý dým, který sice brzy celou baňku vyplnil, ovšem po krátkém čase se rozplynul. Reakční roztok byl nejprve 15 min míchán na ledové lázni a následně 2 h při laboratorní teplotě. Dále pak byl reakční roztok zředěn 10 ml DCM, převeden do dělicí nálevky, kde byl extrahován 3×15 ml destilované vody. Organické fáze byly po jejím vysušení Na_2SO_4 a přefiltrování, na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky.

Metoda E

K chloridu 3-chlorpropanové kyselině (1,2242 g; 10 mmol) bylo přidáno 5 ml DCM a 0,6 ml methanolu. Získaný roztok byl 30 minut míchán při laboratorní teplotě. Následně byla směs odpařena na RVO.

Methyl-3-chlorpropanoát

Bezbarvá kapalina: výtěžek uveden v **Schéma 19** a **Schéma 20**.



GS-MS ($R_t = 4,347$ min.): 55(14), 59(29), 63(53), 65(17), 87(100), 90(39), 93(13), 122(^{35}Cl , M^+ , 1,44), 124(^{37}Cl , M^+ , 0,42) m/z(%).

4.1.3 Termická kondenzace substituovaného anilinu s malonátem

Směs *N*-methylanilinu (32,49 g; 300 mmol; 1 ekvív.) v diethyl-fenylmalonátu (79,62 g; 330 mmol; 1,1 ekvív.) byla 5 h zahřívána na kovové lázni, jejíž teplota se, dle rychlosti destilace uvolňovaného ethanolu, postupně zvyšovala od 150 °C až do 350 °C. Po ukončení ohřevu byla tmavě hnědá tavenina za horka opatrně nalita do 250 ml toluenu, kde došlo k vyloučení hnědé krystalické látky, která byla přefiltrována přes fritu a opakovaně (5 × 200 ml) digerována v toluenu. Získaná pevná nažloutlá látka byla zcela rozpuštěna v 500 ml 0,5 M NaOH. Následně byly do roztoku přidány dvě lžičky aktivního uhlí. Vzniklá černá suspenze byla přefiltrována za sníženého tlaku. Poté byl filtrát slabě okyselen 10% HCl. Vzniklá sraženina byla přefiltrována přes fritu, kde byla důkladným promytím vodou zbavena zbytků kyseliny. Suchý surový produkt byl ještě přečištěn krystalizací z ethanolu.

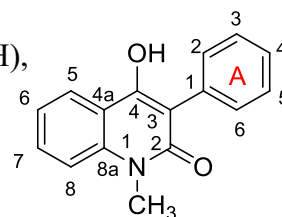
4-Hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2(1*H*)-on I

Nažloutlá krystalická látka: výtěžek 74 %, $t_f = 225\text{--}235$ °C (EtOH),

lit.²⁹ $t_f = 232\text{--}233$ °C (EtOH), $R_f = 0,31$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2955, 1626, 1568, 1504, 1425,

1307, 1250, 1229, 755, 691. Odpovídá lit.³⁰.



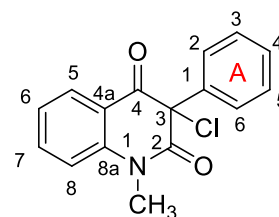
4.1.4 Chlorace 4-hydroxychinolin-2-onu II

K míchané, na 40–50 °C vytemperované suspenzi 4-hydroxychinolin-2-onu I (62,82 g; 250 mmol) v 600 ml dioxanu bylo postupně během 10 min přikapáno 41 ml SO_2Cl_2 . Během přikapávání se původní suspenze rozpustila a vzniklý žlutý reakční roztok byl dále 30 min míchán při stejné teplotě. Poté byl roztok nalit do 1500 ml ledové tříště, kde se vyloučila pevná látka, která byla přefiltrována přes fritu, důkladně promyta vodou a vysušena. Zbylý vodný filtrát byl v dělicí nálevce extrahován 3 × 250 ml CHCl_3 . Organické podíly byly vysušeny Na_2SO_4 a odpařeny na RVO. Spojené surové produkty byly přečištěny krystalizací jejich za horka nasyceného roztoku v benzenu.

3-Chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **II**

Nažloutlá krystalická látka: výtěžek 60 %, $t_f = 117\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$ (Be);
lit.³¹ $t_f = 121\text{--}123\text{ }^\circ\text{C}$ (Be), $R_f = 0,73$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 1714, 1687, 1601, 1472, 1348,
1239, 1141, 1061, 958, 908, 756, 694, 585, 460. Odpovídá lit.³¹.

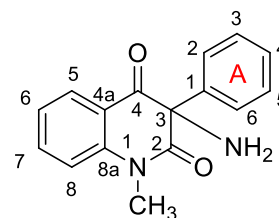


4.1.5 Aminolýza sloučeniny **III**

Do míchané, ledem vychlazené suspenze NH_4Cl (3,75 g; 70 mmol; 2 ekviv.) ve 175 ml DMF byl nejprve přisypán K_2CO_3 (19,43 g; 140 mmol, 4 ekviv.) a poté přikapán stejně vychlazený roztok výchozí látky **II** (10,1 g; 35 mmol, 1 ekviv.) ve 150 ml DMF. Smícháním všech reaktantů došlo ke vzniku žluté suspenze, která byla 23 h míchána při laboratorní teplotě a následně nalita do 1000 ml ledové vody. Vyloučený pevný podíl byl přefiltrován přes fritu a pečlivě promyt destilovanou vodou. Vodný filtrát byl ještě extrahován 7×100 ml benzenu. Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO. Sloučené surové produkty byly překrystalizovány z EtOAc.

3-Amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **IIIa**

Žlutá amorfnní látka: výtěžek 44 %, $t_f = 126\text{--}135\text{ }^\circ\text{C}$ (Be),
lit.³¹ $t_f = 132\text{--}135\text{ }^\circ\text{C}$ (Be), $R_f = 0,29$ (30 % EtOAc v CHCl_3);
0,16 (6% EtOAc v CHCl_3).



IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3367, 3067, 1700, 1661, 1601, 1470, 1356, 1102, 1000,
839, 767, 701. Odpovídá lit.³¹.

4.2 Příprava finálních derivátů 3-aminochinolin-2,4-dionů

4.2.1 Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů s chloridem 3-chlorpropanové kyseliny

Ke žlutému roztoku 3-aminochinolin-2,4-dionu (2 mmol, 1 ekviv.) ve 25 ml THF byl přikapán Et_3N (0,2729 g; 2,5 mmol; 1,25 ekviv.) a po 5 min chlorid kyseliny 3-chlorpropanové (0,3198 g; 2,5 mmol; 1,25 ekviv.). Získaný žlutý roztok byl dále 2 h míchán při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byl ze vzniklé suspenze odfiltrován

vyložený $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$, který byl na fritě promyt čistým THF. Z čirého žlutého filtrátu byly odpařeny těkavé podíly na RVO. Odparek byl dále rozpuštěn ve 35 ml CHCl_3 . Získaný roztok byl převeden do dělicí nálevky a extrahován nejprve 2×15 ml destilované vody a poté 1×30 ml NaHCO_3 . Organický podíl byl vysušen Na_2SO_4 a opětovně odpařen na RVO. Surový produkt byl dále rozpuštěn v malém množství CHCl_3 a s využitím směsí PE/EtOAc (5/3; v/v), CHCl_3 /EtOAc (7/3, v/v) a Be/EtOAc v Be (3/1, v/v) jako mobilní fáze přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu.

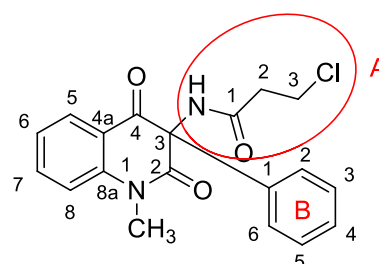
3-(3-Chlorpropanoylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion IVa

Nažloutlá krystalická látka: výtěžek 61 %, $t_f = 184\text{--}190$ °C (Be), $R_f = 0,21$ (25 % EtOAc v Be).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3340, 1653, 1598, 1469, 1354, 1295, 1125, 1041, 926, 752, 699, 573, 514, 460.

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,76 (ddd, 2H, H-2^A, $J = 6,6; 6,6; 3,2$ Hz); 3,52 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,73 (dd, 2H, H-3^A, $J = 6,6; 6,6$ Hz); 7,20 (dd, 1H, H-6, $J = 11,0; 3,9$ Hz); 7,28–7,33 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 7,36–7,38 (m, 3H, H-3^B, H-4^B, H-5^B), 7,41 (d, 1H, H-8, $J = 8,2$ Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7, $J = 8,8; 7,3; 1,7$ Hz); 7,82 (dd, 1H, H-5, $J = 7,7; 1,6$ Hz); 9,44 (s, 1H, NH-A).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 30,11 (CH_3); 36,99 (C-2^A), 40,04 (C-3^A); 71,39 (C-3); 115,82 (C-8); 119,87 (C-4a); 123,03 (C-6); 127,24 (C-2^B, C-6^B); 127,73 (C-5); 129,02 (C-3^B, C-5^B); 129,31 (C-4^B); 133,18 (C-1^B); 136,33 (C-7); 142,10 (C-8a); 169,08 (C-2); 169,59 (C-1^A); 189,72 (C-4).



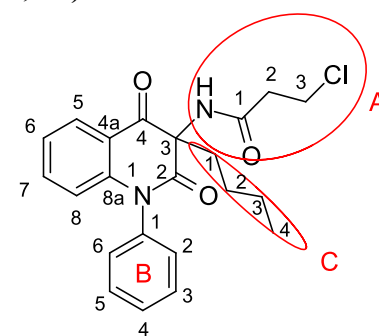
3-Butyl-3-(3-chloropropanoylamino)-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion IVb

Žlutá krystalická látka: výtěžek 82 %, $t_f = 175\text{--}184$ °C,

$R_f = 0,21$ (38 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3281, 3063, 2929, 1673, 1464, 1300, 753, 711, 534, 480.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 400 MHz), ppm: δ 0,87 (dd, 3H, H-4^C, $J = 7,2; 7,2$ Hz); 1,26–1,53 (m, 4H, H-2^C, H-3^C); 2,04–2,09 (m, 2H, H-1^C); 2,77 (dd,



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,76 (ddd, 2H, H-2^A, $J = 6,6; 6,6; 3,2$ Hz); 3,73 (dd, 2H, H-3^A, $J = 6,6; 6,6$ Hz); 7,13 (d, 1H, H-6^B, $J = 7,8$ Hz), 7,07-7,09 (m, 1H, H-2^B); 7,37-7,41 (m, 5H, H-3^B, H-4^B, H-5^B, H-5, H-6); 7,57-7,61 (m, 1H, H-8); 7,73 (dd, 1H, H-7, $J = 7,8; 1,4$ Hz); 9,38 (s, 1H, NH-1), 11,13 (s, 1H, NH-A).

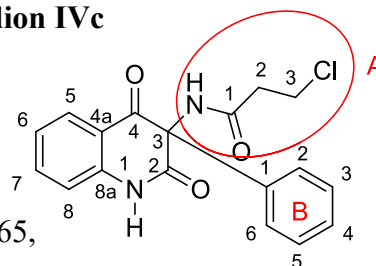
^{13}C NMR spektrum (CDCl₃, 101, MHz), ppm: δ 13,76 (C-4^C); 22,76 (C-3^C); 25,10 (C-2^C); 37,56 (C-1^C); 67,89 (C-3); 117,15 (C-8); 120,45 (C-4a); 123,40 (C-5, C-2^B, C-6^B); 128,36 (C-7, C-3^B, C-5^B); 129,17 (C-2^A, C-3^A); 135,82 (C-6); 137,60 (C-1^B); 144,00 (C-8a); 169,86 (C-1^A); 170,82 (C-2); 192,48 (C-4).

3-(3-Chlorpropanoylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion IVc

Bílá krystalická látka: výtěžek 87 %, $t_f = 222-224$ °C,

$R_f = 0,26$ (50 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3248, 3055, 2989, 2920, 2865, 1666, 1632, 1486, 1374, 1161, 743, 697, 664, 508.



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,76 (ddd, 2H, H-2^A, $J = 6,6; 6,6; 3,2$ Hz); 3,73 (dd, 2H, H-3^A, $J = 6,6; 6,6$ Hz); 7,13 (d, 1H, H-6^B, $J = 7,8$ Hz), 7,07-7,09 (m, 1H, H-2^B); 7,37-7,41 (m, 5H, H-3^B, H-4^B, H-5^B, H-5, H-6); 7,57-7,61 (m, 1H, H-8); 7,73 (dd, 1H, H-7, $J = 7,8; 1,4$ Hz); 9,38 (s, 1H, NH-1), 11,13 (s, 1H, NH-A).

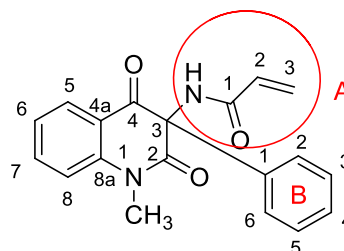
^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101, MHz), ppm: δ 36,95 (C-3^A); 40,09 (C-2^A); 71,16 (C-3); 116,35 (C-8); 118,72 (C-4a); 122,56 (C-5); 127,21 (C-2^B, C-6^B); 127,38 (C-4^B); 128,98 (C-3^B, C-5^B); 129,23 (C-7); 133,24 (C-6); 136,10 (C-8a); 141,12 (C-1^B); 169,45 (C-2); 169,61 (C-1^A); 190,74 (C-4).

3-(3-Akrylamido)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion Va

Bílá krystalická látka: výtěžek 36 %, $t_f = 237-240$ °C,

$R_f = 0,16$ (25 % EtOAc v Be).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3219, 2992, 2896, 1671, 1597, 1524, 1470, 1351, 1238, 980, 771, 699, 646, 526, 459.



^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 3,53 (s, 3H, -CH₃); 5,69 (dd, 1H, H-3^A, $J = 10,3; 2,0$ Hz); 6,08 (dd, 1H, H-3^A, $J = 17,2; 2,0$ Hz); 6,50 (dd, 1H, H-2^A, $J = 17,2; 10,3$ Hz);

7,18–7,22 (m, 1H, H-6); 7,32–7,35 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 7,37–7,39 (m, 3H, H-3^B, H-4^B, H-5^B); 7,42 (d, 1H, H-8, $J = 8,4$ Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7, $J = 8,8; 7,4; 1,7$ Hz); 7,83 (dd, 1H, H-5, $J = 7,7; 1,6$ Hz); 9,52 (s, 1H, NH-A).

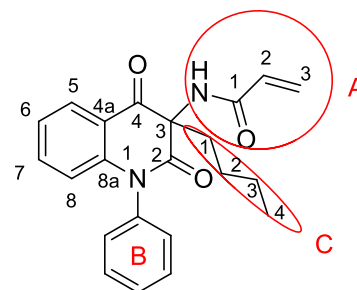
¹³C NMR spektrum (DMSO, 101, MHz), ppm: δ 30,11 (–CH₃); 71,50 (C-3); 115,85 (C-8); 119,91 (C-4a); 123,05 (C-6); 126,93 (C-3^A); 127,28 (C-2^B, C-6^B); 127,73 (C-5); 129,05 (C-3^B, C-5^B); 129,33 (C-4^B), 129,92 (C-2^A); 133,12 (C-1^B); 136,35 (C-7); 142,12 (C-8a); 164,83 (C-2); 169,12 (C-1^A); 189,84 (C-4).

3-(3-Akrylamino)-3-butyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion Vb

Žlutá krystalická látka: výtěžek 3 %, $t_f = 177\text{--}184$ °C,

$R_f = 0,26$ (50 % EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3226, 3043, 2924, 1674, 1461, 1236, 996, 759, 707, 654, 565, 485.

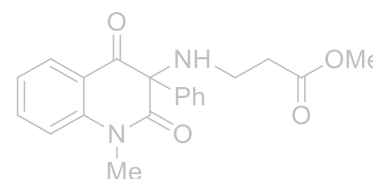


¹H NMR spektrum (CDCl₃, 400 MHz), ppm: δ 0,87 (t, 3H, H-4^C, $J = 7,2$ Hz); 1,26–1,30 (m, 2H, H-2^C); 1,55 (s, 1H, H-3^C); 2,04–2,12 (m, 2H, H-1^C); 5,71 (dd, 1H, H-3^A, $J = 9,9; 1,8$ Hz); 6,20 (dd, 1H, H-3^A, $J = 17,0; 9,9$ Hz); 6,29 (dd, 1H, H-2^A, $J = 17,0; 1,7$ Hz); 6,39 (s, 1H, NH-A); 6,47 (d, 1H, H-8, $J = 8,4$ Hz); 7,13 (t, 1H, H-6, $J = 7,5$ Hz); 7,35 (d, 2H, H-2^B, H-6^B, $J = 7,6$ Hz); 7,37–7,41 (m, 1H, H-7); 7,47–7,51 (m, 1H, H-4^B); 7,56 (t, 2H, H-3^B, H-5^B; $J = 7,3$ Hz); 8,09 (dd, 1H, H-5, $J = 7,8; 1,6$ Hz).

¹³C NMR spektrum (CDCl₃, 101, MHz), ppm: δ 13,77 (C-4^C); 22,78 (C-3^C); 29,82 (C-2^C); 37,76 (C-1^C); 67,64 (C-3); 117,16 (C-3^A); 120,61 (C-8); 123,32 (C-4a); 128,37 (C-2^B, C-6^B); 128,75 (C-5); 129,09 (C-3^B, C-5^B); 129,64 (C-4^B); 130,07 (C-7); 130,75 (C-6); 135,76 (C-2^A); 137,66 (C-1^B); 144,08 (C-8a); 165,53 (C-1^A); 171,13 (C-2); 198,85 (C-4).

4.2.2 Příprava chinolin-2,4-dionu s uhlíkovým řetězcem methyl-propanoátu VI

K suspenzi 3-chlorpropanové kyseliny (1,0622 g; 10 mmol, 1 ekviv.) v MeOH (5 ml) byl během 5 min přikapán roztok 35 % HCl (0,6072 g; 15 mmol, 1,5 ekviv.)



v MeOH (2,5 ml). Vzniklý bezbarvý roztok byl dále 3 h míchán při laboratorní teplotě. Následně byl přidán TEA a derivát chinolin-2,4-dionu **IIIa**. Ihned po přidání TEA byla

vytvořena bílá sraženina. Směs byla míchána po dobu 4 dnů při laboratorní teplotě. Dle TLC vznikly 3 produkty. Reakční směs byla po ukončení reakce zfiltrována a odpařena na RVO. Při odpařování došlo k opakovatelnému vytvoření bílé pevné látky, proto musela být směs několikrát během odpařování zfiltrována. Po poslední filtraci byl filtrát odpařen se ziskem oranžové kapaliny olejovité konzistence. Surový produkt byl dále rozpuštěn v malém množství CHCl_3 a s využitím směsi $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (7/3, v/v) a následně i PE/EtOAc (5/3; v/v a 1/1; v/v) jako mobilní fáze přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu.

ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo pokusit se o přípravu derivátů 3-aminochinolin-2,4-dionu s alifatickým řetězcem 3-chlorpropanoylu a methyl-propanoátu, které jsou potencionálně vhodnými prekurzory pro tvorbu benzodiazepin-2,5-dionů. Nejvýznamnější z pohledu biologického účinku jsou benzo-1,4-diazepiny, které se využívají ve farmacii převážně pro výrobu léků napomáhající v léčbě úzkostných stavů nebo nespavosti. Ve výzkumné skupině doc. Kafky je v poslední době soustředěna pozornost na možnosti přeměny 3-aminochinolindionů na BZD, případně až na PBD. Nyní je intramolekulární přesmyk 3-aminochinolindionů, a to jak s primární aminoskupinou, tak i se substituovanou alkylem, halogen- či hydroxyalkylem, cykloalkylem i alkynylem, velmi dobře optimalizován. Jak tomu ovšem bude u sloučenin s navázaným zbytkem od karboxylových sloučenin, v tomto okamžiku není známo, a proto jsou tyto experimenty plánované do budoucna.

Před samotnou syntézou musely být z počátku připraveny vhodné deriváty kyseliny 3-chlorpropanové. Příprava 3-chlorpropanoylchloridu probíhala bez větších problémů a poskytla vysoký výtěžek požadovaného chloridu. I přes veškeré modifikace přípravy methyl-3-chlorpropanoátu, které vycházely jak z 3-chlorpropanové kyseliny, tak i z jejího chloridu, byl požadovaný ester izolován pouze v nízkém výtěžku. Dále pak byl sestaven plán syntézy skládající se z pěti kroků, jehož počátek vycházel z přípravy 4-hydroxychinolin-2-onu. Tato syntéza je v naší výzkumné skupině značně prozkoumána a optimalizovaná natolik, že poskytuje velmi dobré výtěžky. Jeho následnou chlorací byl získán 3-chlorchinolin-2,4-dion, z něhož byl aminolýzou připraven jeho 3-aminoderivát. I tyto dvě reakce probíhaly bez větších obtíží a poskytly jednotlivé deriváty ve vysokých výtěžcích.

Po přípravě výchozích látek a prekurzorů bylo přistoupeno k samotnému navázání uhlíkatého řetězce k derivátu 3-aminochinolin-2,4-dionu. Celkově byly použity 3 deriváty **IIIa–c**, které poskytly hlavní produkty **IVa–c** v relativně vysokých výtěžcích. Nad naše očekávání byly získány i vedlejší produkty, které vznikly eliminací hlavního produktu **Va** a **Vb**. Derivát **IIIc** poskytl pouze jeden produkt **IVc**, což však neznamená, že nevznikal jeho eliminovaný vedlejší produkt. Ba naopak, je dosti možné, že vznikl ve stopovém množství, které nešlo izolovat. Po tomto úspěchu byl chtíč pokusit se i o přípravu derivátu chinolindionu s uhlíkatým skeletem methylesteru. Po vzniku esteru v reakčním roztoku, potvrzeného GS-MS, byl přidán k TEA s 3-aminoderivátem chinolin-2,4-dionu. Za předpokladu, že se jedná o pravý produkt, byla touto reakcí získána jedna látka ve skromném výtěžku 13 %.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	acetyl
Be	benzen
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonylová skupina
BZD	benzodiazepin
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylsuloxid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekviv.	ekvimolární množství
GS-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
KHMDS	bis(trimethylsilyl)amid draselný
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
NMR	nukleární magnetická resonance
Me, Et	methyl, ethyl
MIC	minimální inhibiční koncentrace
PBD	pyrrolbenzodiazepin
PE	petrolether
Ph	fenyl
R_f, R_t	retenční faktor, retenční čas
RVO	rotační vakuová odparka
t_t	teplota tání
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Syntéza 4-hydroxychinolin-2-onu.	10
Schéma 2. Syntéza 4-hydroxychinolin-2-onu mikrovlnným ozařováním.	11
Schéma 3. Intramolekulární cyklizační reakce za vzniku 4-hydroxychinolin-2-onu.	11
Schéma 4. Syntetické cesty vzniku mono a dihalogenderivátů chinolin-2,4-dionů.	12
Schéma 5. Syntéza fluorderivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3.	13
Schéma 6. Syntetická cesta vzniku 3-aminochinolin-2,4-dionů.	13
Schéma 7. Syntéza primárního aminoderivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3.	14
Schéma 8. Syntéza derivátu chinolin-2,4-dionu v poloze 3 se sekundárním aminem.	14
Schéma 9. Syntéza 3-(hydroxyethylamino)derivátu chinolin-2,4-dionu.	15
Schéma 10. Syntéza derivátu chinolin-2,4-dionu s amidovým uskupením v poloze 3.	15
Schéma 11. Syntéza 3-fenylchinolin-2,4-dionu s amidovým řetězcem v poloze 3.	15
Schéma 12. Syntetická cesta ke vzniku benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionu.	16
Schéma 13. Syntetická cesta vzniku derivátu chinolin-2,4-dionů z derivátu benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionu.	16
Schéma 14. Syntetická cesta k přípravě acetamidového derivátu chinolin-2,4-dionu.	17
Schéma 15. Další ze syntetických cest k přípravě derivátů chinolin-2,4-dionů s amidovým uskupením v poloze 3.	17
Schéma 16. Wittigova olefinace 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionů.	18
Schéma 17. Návrh syntetické cesty.	20
Schéma 18. Příprava 3-chlorpropanoylchloridu.	21
Schéma 19. Příprava methylesteru kyseliny 3-chlorpropanové.	22
Schéma 20. Příprava methyl-3-chlorpropanoátu z 3-chlorpropanoylchloridu.	23
Schéma 21. Příprava 4-hydroxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2-onu.	24
Schéma 22. Příprava 3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4-dionu.	24
Schéma 23. Příprava 3-amino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4-dionu.	25
Schéma 24. Syntéza sloučenin IVa–c a Va–b	28
Schéma 25. Pokus o přípravu derivátu chinolin-2,4-dionu s uhlíkovým řetězcem methyl-3-chlorpropanoátu.	30

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Chromatogram methyl-3-chlorpropanoátu.	21
Obrázek 2. ^1H NMR spektrum hlavního produktu IVa	26
Obrázek 3. ^{13}C NMR spektrum hlavního produktu IVa	27
Obrázek 4. ^1H NMR spektrum vedlejšího produktu eliminace Va	28
Obrázek 5. ^1H NMR spektrum hlavního produktu IVc	29

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Zhu H., Ma W., Han H., Han Y., Ma W., *Chemical Engineering Journal*, **327**, 91–99 (2017)
- ² Jing J., Li W., Boyd A., Zhang Y., Colvin V. L., Yu W. W., *Journal of Hazardous Materials*, **237–238**, 247–255 (2012)
- ³ Kanishchev O. S., Lavoignat A., Picot S., Médebielle M., Bouillon J. P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 4682–4686 (2013)
- ⁴ Nicolaou K. C., Gross J. L., Kerr M. A., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **33**, s. 735 (1996)
- ⁵ Bringmann G., Reichert Y., Kane V., *Tetrahedron*, **60**, s. 3539 (2004)
- ⁶ Dittmer C. D., Li Q., Avilov V. D., *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, 4682–4686 (2005)
- ⁷ De Macedo M. R., Kimmel R., Urankar D., Gazvoda M., Peixoto A., Cools F., Torfs E., Verschaeve L., Lima E. S., Lyčka A., Milićević D., Klásek A., Cos P., Kafka S., Košmrlj J., Cappoen D., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **138**, 491–500 (2017)
- ⁸ El-Agamey A. G. A., Abo Attaia A. A., *Archives of Applied Science Research*, **4**, 1339–1344 (2012)
- ⁹ Barreca, M. L., et al. *Journal of medicinal chemistry*, **56**, 2270–2282 (2013)
- ¹⁰ Kafka S., Proisl K., Kašpárková V., Urankar D., Kimmel R., Košmrlj J., *Tetrahedron*, **69**, 10826–10835 (2013)
- ¹¹ Kappe T., Karem A. S., Stadlbauer W., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **25**, 857–862 (1988)
- ¹² Lange J. H. M., Verveer P. C., Osnabrug S. J. M., Visser G. M., *Tetrahedron Letters*, **42**, 1367–1369 (2001)
- ¹³ Tsai I. L., Wun M. F., Teng C. M., Ishikawa T., Chen I. S., *Phytochemistry*, **48**, 1377–1382 (1998)
- ¹⁴ Lacy A., O’Kennedy R., *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 3797–3811 (2004)
- ¹⁵ Hariprasad V., Talele T. T., Kulkarni V. M., *Pharm. Pharmacol. komun.*, **4**, 365–372 (1998)
- ¹⁶ Sekar N., *Colourage*, **50**, 55–56 (2003)
- ¹⁷ Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G., Witoszynskij T., Kappe J., *Heterocycl. Chem.*, **29**, 1535 (1992)

- ¹⁸ Klásek A., Kafka S., Kappe T., *Sbírat. Čeština. Chem. Komun.*, **60**, 2137 (1995)
- ¹⁹ Klásek A., Lyčka A., Křemen F., Rouchal M., *Tetrahedron*, **72**, 4490–4497 (2016)
- ²⁰ Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H., Schindler G., Kappe T., *Monatshefte für Chemie*, **123**, 617–636 (1992)
- ²¹ Laschober R., Stadlbauer W., *Liebigs Annalen der Chemie*, **11**, 1083–1086 (1990)
- ²² Kafka S., Klásek A., Polis J., Kosmrlj J., *Heterocycles*, **52**, 1659–1682 (2002)
- ²³ Klásek A., Křemen F., Křemenová H., Lyčka A., Rouchal M., *Tetrahedron*, **73**, 1583–1593 (2017)
- ²⁴ Taran S., et al., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **36**, 944–947 (2000)
- ²⁵ Antolak A. S., Yao Z., Richoux G. M., Slobodnick C., Carlier R. P., *Org. Lett.*, **16**, 5204–5207 (2014)
- ²⁶ Farran D., Pierre A., Toupet L., Martinez J., Dewynter G., *European Journal of Organic Chemistry*, **11**, 2043–2047 (2011)
- ²⁷ Kafka S., Klásek A., Polis J., Rosenbreierová V., Palík C., Mrkvička V., Košmrlj J., *Tetrahedron*, **64**, 4387–4402 (2008)
- ²⁸ McMurry J., *Organická chemie*, 1. vyd., (2005)
- ²⁹ Molnárová M., *Diplomová práce*, 44 (2015)
- ³⁰ Dooley J. D., Reddy Chidipudi S., Lam H. W., *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 10829–10836 (2013)
- ³¹ Kafka S., Klásek A., *Heterocycles*, **57**, 1659–1682 (2002)