

Príprava nových tiazolochinolin-2,4-diónov neobsahujúcich substituent v polohe 3.

Miroslav Pastorek

Bakalárska práca
2006



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

nascannované zadání s. 1

nascannované zadání s. 2

ABSTRAKT

Táto bakalárska práca sa zaoberá prípravou derivátov tiazolochinolónov, ktorá nie sú substituované v polohe 3. Bol študovaný vplyv reakčného prostredia na vzniknuté produkty a na výťažky reakcie. Boli nájdené reakčné podmienky, pri ktorých vznikajú tieto produkty jednoduchou syntézou. Tieto látky sú veľmi stabilné v kyslom a zásaditom prostredí.

Kľúčové slová: Thiazolochinolindióny

ABSTRACT

This bachelor thesis deal with preparation of derivations thiazoloquinolines that are not substitute in position 3. There was investigated influence of reactionary environment on products and reactionary yields. There was found reactionary conditions, at which rise these products simple synthesis. These solids are very stable in acid and basic environment.

Keywords: Thiazoloquinolines

Ďakujem vedúcemu bakalárskej práce Ing. Vladimírovi Mrkvičkovi, Ph.D. za odborné vedenie, rady a pripomienky venované mojej bakalárskej práci. Ďakujem Veronike Plhákovéj, Danielovi Matejíkovi, Ondřejovi Rudolfovi, Žanete Mrlínovej, Romanovi Kimmlovi za pomoc v laboratórii, ďalej ďakujem za pomoc pani Hane Geržovej a ďakujem Evke Kuncovej, sestrám, rodičom a mnoho ďalším za podporu a zhovievavosť.

Motto: „Tým najkrásnejším, čo kedy môžeme zažiť, je tajomnosť. Je to ten základný pocit, ktorý je vždy na začiatku akéhokoľvek naozajstného umenia i vedy.“

Albert Einstein

Súhlasím s tým, že s výsledkami mojej práce môže byť naložené podľa uváženia vedúceho bakalárskej práce a riaditeľa ústavu. V prípade publikácie budem uvedený ako spoluautor.

Prehlasujem, že som na celej bakalárskej práci pracoval samostatne a použitú literatúru som iba citoval.

V Zlíne dňa

.....

podpis študenta

OBSAH

ÚVOD.....	7
I. TEORETICKÁ ČASŤ.....	8
1. Prehľad o súčasnom stave problematiky.....	9
1.1 Príprava derivátov chinolónov s atómom síry v polohe 3, ktorý nie je súčasťou ďalšieho kruhu.....	10
1.1.1 Chinolóny obsahujúce SCN skupinu v polohe 3.....	10
1.1.2 Chinolóny obsahujúce SO ₂ -R v polohe 3.....	10
1.1.3 Chinolóny obsahujúce SO ₃ -R v polohe 3.....	15
1.2 Príprava derivátov chinolónov s atómom síry v polohe 3, ktorý je súčasťou ďalšieho kruhu.....	17
II. PRAKTICKÁ ČASŤ.....	21
1. Stanovenie cieľov bakalárskej práce.....	22
2. Výsledky Bc. práce s uvedením nových poznatkov.....	23
2.1 Príprava derivátov tiazolochinolínov.....	23
3. Experimentálna časť.....	28
3.1 Všeobecný postup prípravy 3-Alkyl/aryl-3-tiokyanáto-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -chinolin-2,4- diónov.....	28
3.2 Všeobecný postup pre reakcie 3-alkyl/aryl-3-tiokyanáto-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -chinolin-2,4- diónov.....	30
ZÁVER.....	34
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY.....	35
ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK.....	37

ÚVOD

Deriváty *1H,3H*-chinolín-2,4-diónov predstavujú zaujímavý heterocyklický systém, ktorý obsahuje reaktívne β -ketoamidové zoskupenie a umožňuje tak štúdium rady reakcií typických napr. pre bežnejšie β -ketoestery. Rada derivátov chinolónov sa objavuje v klinickej praxi od konca 60 rokov 20. storočia. Napr. 3-alkyl-3-hydroxyderiváty, vyskytujúce sa v prírode ako metabolity rôznych baktérií *Pseudomonas*, sa vyznačujú antibiotickou aktivitou.¹⁻⁴ 3-Alkyl(aryl)-3-nitroderiváty sú účinnými antialergikami,⁵⁻⁷ 3-alkyl(aryl)-3-chlor(bróm)deriváty vykazujú herbicidnú aktivitu,⁸ 3-alkyl(aryl)-3-fluorderiváty sú účinné voči intracelulárnym patogénom a 3-alkyl-3-azidoderiváty inhibujú agregáciu krvných doštičiek.⁸ Diazacoumestany, ktoré sú odvodené od 3-fenyl-3-amino-*1H,3H*-chinolín-2,4-diónov, sú nesteroidnými antagonistami estrogénov.^{9,10} Novšie deriváty chinolónov sa používajú v moderných, vysoko špecifických liečivách, predovšetkým pri infekčných ochoreniach respiračného systému.

Problematika situovaných *1H,3H*-chinolín-2,4-diónov je študovaná na Ústave chémie technologickej fakulty Univerzity Tomáše Bati v Zlíne od r. 1995. a od tejto doby bola popísaná rada nových *1H,3H*-chinolín-2,4-diónov.

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo štúdium reaktivity derivátov *1H,3H*-chinolín-2,4-diónov s oxidom fosforečným na nové heterocyklické systémy, ktoré budú nielen vykazovať vynikajúcu stabilitu, ale vykážu i dobrý biologický účinok.

I. TEORETICKÁ ČASŤ

1. PREHĽAD O SÚČASNOM STAVU PROBLEMATIKY

Pri pokusoch o premenu tiokyanatánovej skupiny v látkach **1** bolo zistené, že pri hydratácii v koncentrovanej kyseline sírovej vznikajú príslušné tiokarbamáty **2**. Súčasne však dochádza k cyklodehydratácii látok **2** na [1,3]tiazolo[5,4-*c*]chinolín-2,4-dióny **3**.¹¹ Tiokarbamáty sú hydrolyticky nestabilné a menia sa pôsobením oxidu fosforečného na hydrolyticky stabilné látky **3**.

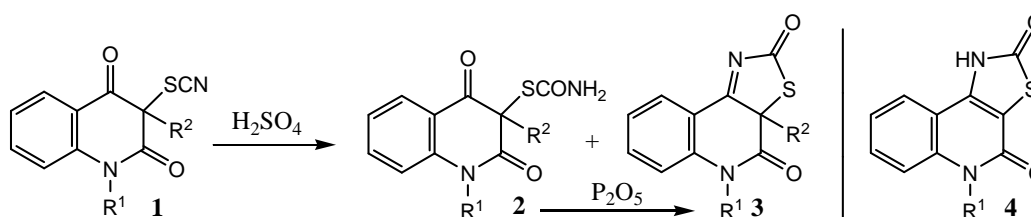


Schéma 1

V dvoch prípadoch bolo tiež zistené, že u východzích látok **2** s butylovou skupinou v polohe 3 dochádza v kyseline sírovej za prítomnosti vysokého množstva oxidu fosforečného k dealkylácii za vzniku tiazolochinolindiónu **4**. Tieto látky sú veľmi stabilné, s teplotou topenia nad 400°C, nerozpúšťajú sa v bežných rozpúšťadlách, sú na svetle stále a preto sme sa rozhodli týmito štruktúrami zaoberať.

Prvou úlohou v literárnej rešerši bolo nájsť informácie či taká látka existuje. Ale v literatúre sa žiadne takéto látky nevyskytujú. Preto bolo vyhľadávanie rozšírené ešte o deriváty obsahujúce v polohe 3 síru ako súčasť ďalšieho kruhu, alebo ako súčasť alifatického substituenta.

Rešeršia bola urobená pomocou databáze Beilstein Cross-Fire, Sci Finder Scholar a predstavuje súborný materiál o danom typu zlúčenín, schématický prehľad jednotlivých typov s literárnymi odkazmi.

Číslovanie látok v tejto časti práce je kvôli odlíšeniu od druhej časti urobené vo fontu Arial s podčiarknutím.

1.1 Príprava derivátov chinolónov s atómom síry v polohe 3, ktorý nie je súčasťou ďalšieho kruhu.

1.1.1 Chinolóny obsahujúce SCN skupinu v polohe 3.¹²

Látky obsahujúce SCN skupinu v polohe 3 tvoria základ pre syntézu tiazolochinolíndiónov (Schéma 1). 3-alkyl/aryl-3-kyanáto-1*H*,3*H*-chinolín-2,4-dióny **5** možno pripraviť reakciou 3-alkyl/aryl-4-hydroxy-1*H*-chinolín-2-onu **6** s dirodanom (Schéma 2). Samotnú látku **6** možno pripraviť reakciou substituovaného anilínu **8** s diethylalkyl/arylmalonátom. Reakcia prebieha pri teplote okolo 250 °C. (Schéma 2).

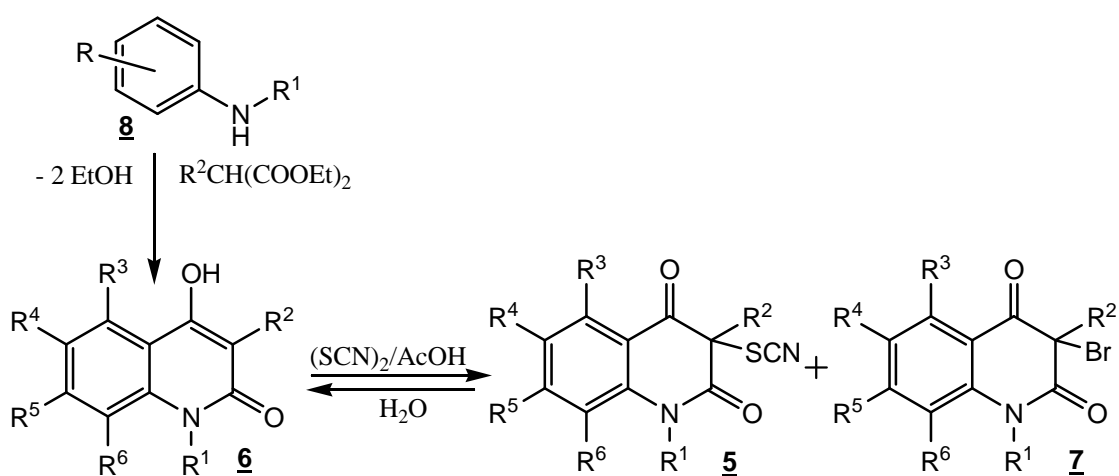


Schéma 2

Dirodan vzniká in situ reakciou KSCN v kyseline octovej s brómom. Do tejto zmesi je potom pridaná východzia látka **6** rozpustená taktiež v kyseline octovej.

1.1.2 Chinolóny obsahujúce SO_2-R v polohe 3.

Chinolóny s SO_2-R substituentom v polohe 3 sú zaujímavou skupinou látok. Mnohé z nich vykazujú biologickú aktivitu (napr. protívírovú aktivitu) a niektoré z nich sa vyskytujú v liečivých rastlinách ako ich účinná látka.

Prvou skupinou látok sú zlúčeniny 4-metylpropionyl-7-chloro-3-aryl/alkylsulfonyl-1*H*-chinolín-2-ony¹⁴ **10** ktoré vykazujú aktivitu ako antagonista NMDA (receptory iónových kanálikov). Substituent na sulfonylovej skupine je buď metylová, fenylová alebo p-nitrobenzylová skupina. Vznikajú intramolekulovou cyklizáciou metyl esteru 3-[4-

chloro-2-(2-(metánsulfonyl-acetylamo)-fenyl)akrylovej kyseliny **9** účinkom metanolátu sodného (CH_3ONa) v metanolu (Schéma 3).

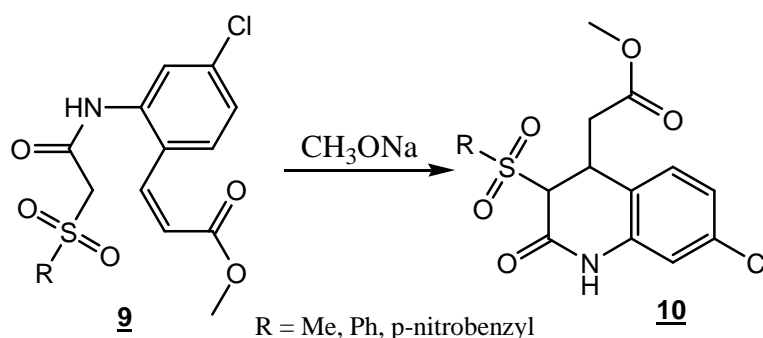


Schéma 3

Obdobne je možné pripraviť 4-hydroxy-7-chlor-3-(aryl/alkylsulfonyl)-1*H*-chinolín-2-on **13**.

Základom je syntéza ethylesteru 2-amino-chlorbenzoovej kyseliny **11** s alkyl- resp. arylsulfonylderivátom kyseliny octovej. Táto reakcia poskytuje príslušný amid **12**. Ten reaguje podobne ako látka **9** s metanolátom sodným a poskytuje produkt **13**^{15,16} (Schéma 4).

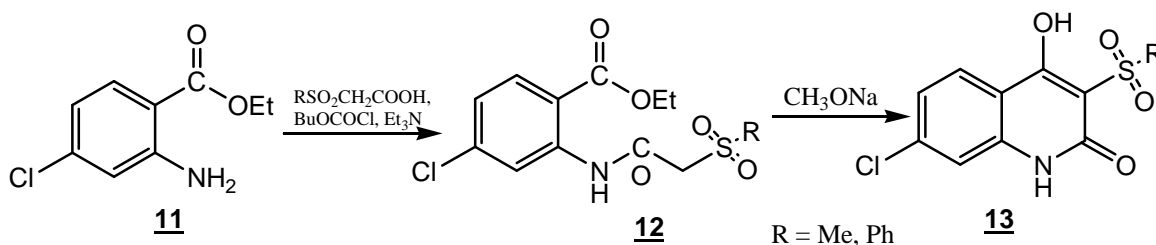
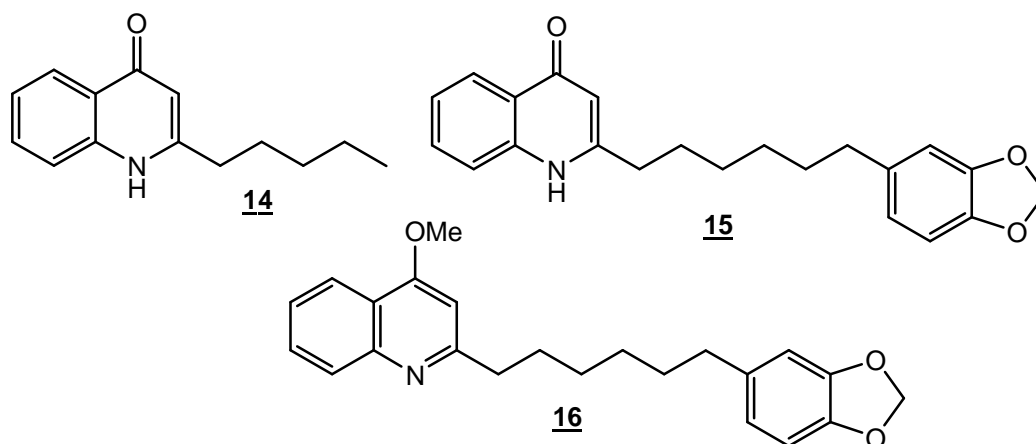


Schéma 4

Ďalšou skupinou biologicky aktívnych látok sú 2-substituované 4-chinolóny¹⁸. Niektoré z týchto 2-substituovaných 4-chinolónov sa vyskytujú v prírode a sú súčasťou liečivých zložiek. Napr. chinolón **14** bol izolovaný z morského druhu pseudomonad a má antibiotickú a ďalšiu biologickú aktivitu. Alkaloidy **15** a **16** boli izolované z koreňov *Ruta chalepensis*, čo je trvalá bylina vyskytujúca sa v severnej saudskej arábii, ktorá sa používa v ľudovej medicíne ako antirheumatikum a antispazmodikum.



Metóda prípravy týchto látok spočíva v konjugovanej adícii orto-funkciovaných anilínov s acetylovaným sulfónom **17**. Pri reakcii týchto látok dochádza k intramolekulovej acylácii na odpovedajúce chinolóny. Priame reakcie týchto dvoch zložiek mal za následok nízky výnos produktov, zvlášť keď anilín obsahoval v polohe orto- elektrón-akceptorný substituent ako napr. esterovú skupinu. Výnos z reakcií sa zlepšil pridaním DMAP do reakčnej zmesi, taktiež použitím *o*-jódanilínu alebo niektorého z jeho derivátov namiesto metylantranilátu alebo jeho derivátov.

Nenasýtený sulfón **17** sa preukázal ako užitočný v mnohých syntézach. Elektrón-akceptorná sulfónová skupina aktivuje priliajúcu dvojitú alebo trojitú väzbu smerom ku konjugovaným adíciam a cykloadíciam. Výsledné produkty sú nasýtené (ak je sulfónová skupina vedľa dvojitej väzby), alebo vinylové (ak je sulfónová skupina vedľa trojitej väzby) sulfóny. Nakoniec môže byť sulfónová skupina odstránená napr. redukčnou desulfonyláciou s hliníkovým amalgámom, oxidačnou cestou, alebo substitúciou použitím určitých organokovových zlúčenín.

Podobným spôsobom je možné konjugovanou adíciou amínov, obsahujúcich chlóralkylovú skupinu, pripraviť taktiež heterocyklické zlúčeniny. Rovnako možno pripraviť heterocyklické zlúčeniny z amidov obsahujúce esterovú skupinu (Schéma 5).

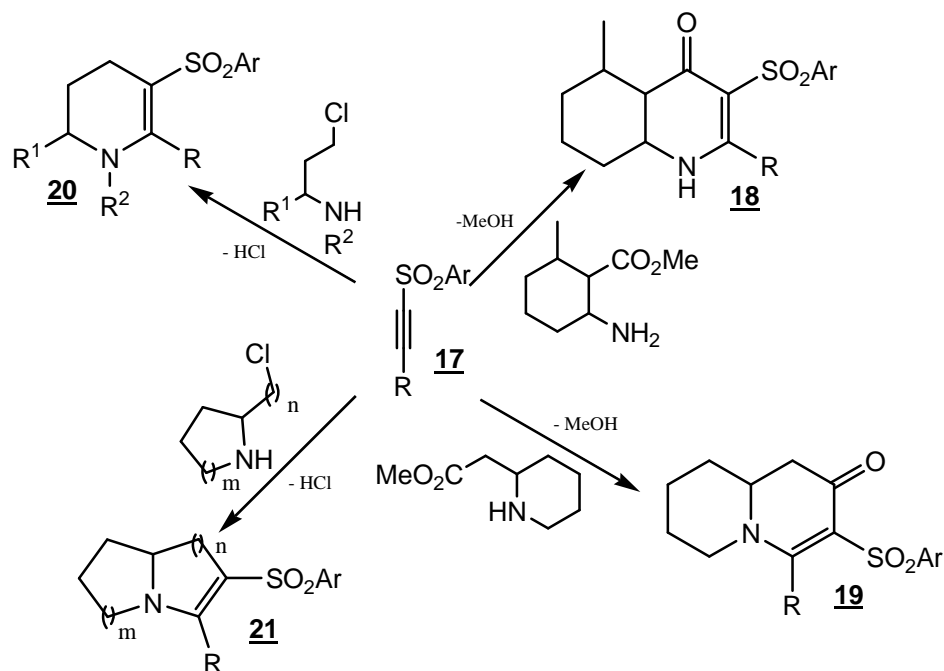


Schéma 5

Pri tejto reakcii dochádza tiež k intramolekulovej alkylácii alebo acylácii a k následnej cyklizácii.

Pri konjugovaných adíciach metyl antranilátov s acetylovaným sulfónom boli skúmané rôzne postupy dávajúce iné produkty alebo iné výnosy vychádzajúce z rôzne substituovaných amidov. Reakcia metyl antranilátu **22** s acetylovaným sulfónom **23** dala chromatograficky oddeliteľnú zmes geometrických izomérov - alyl sulfón **24** a vinyl sulfón **25** v pomere 81:19 (Schéma 6).

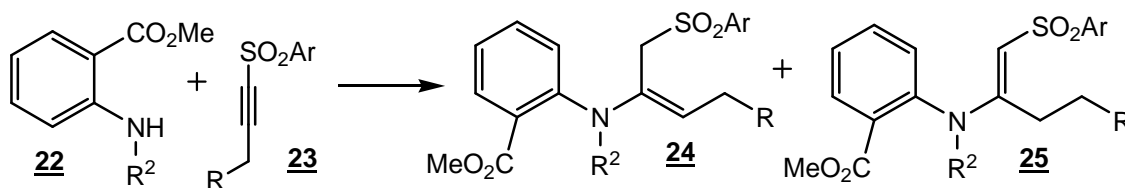
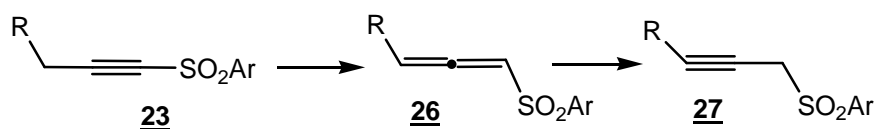


Schéma 6

Výnosy látok sa významne zvýšili po prídavku DMAP do reakčnej zmesi.

V mnohých prípadoch reakcia metyl antranilátu s acetylovaným sulfónom poskytla produkt, kde alyl sulfón **24** bol často hlavný popr. jediný produkt reakcie. Pôvodne sa predpokládalo, že dochádza k izomerizácii látky **25** na látku **24**. Táto zmena ale prebieha veľmi pomaly nato, aby bol alyl sulfón **24** jediný alebo hlavný produkt reakcie, preto bolo nutné hľadať iný dôvod. Prišlo sa na to, že ešte pred konjugovanou adíciou acetylovaného

sulfónu s metyl antranilátom dochádza k izomerizácii acetylovaného sulfónu a to dokonca na dva ďalšie geometrické izoméry (Schéma 7).



Urobilo sa niekoľko pokusov s týmito izomérmí a zistilo sa, že látka **24** vzniká konjugovanou adíciou príslušného antranilátu s izomérom **26** a naopak, látka **25** vzniká priamou konjugovanou adíciou s izomérom **23**. Izomerizácia látky **23** na látku **26** prebieha pomerne ľahko (15 min.). A to je práve dôvodom hlavného výskytu produktu **24**, pretože dochádza k izomerizácii **23** na **26** ešte pred konjugovanou adíciou s antranilátom.

Izomerizácia acetylovaného sulfónu sa katalyzuje bázami. Zistilo sa, že izomér **27** je najstálejší izomér a premena látky **23** na **27** trvá oproti izomerizácii na látku **26** niekoľko dní.

Navyše izomér **27** obsahuje dezaktivovanú trojitú väzbu, ktorá nemôže postúpiť konjugovanú adíciu. Preto bolo zisťované, či tento izomér je schopný reizomerovať späť na **26**. Ukázalo sa, že keď sa nechá izomér **27** reagovať za rovnakých podmienok s metyl antranilátom, výťažok produktu **24** je približne rovnaký.

Zatiaľčo izomér **27** je najviac stabilný sulfón, všetky tri izoméry sú v rovnováhe pod bázami katalyzovanými podmienkami. Presná úloha DMAP v týchto procesoch je zatiaľ nejasná, ale predpokláda sa, že sa zúčastňuje ako izomerizácie acetylovaného sulfónu tak aj konjugovanej adície.

Pri ďalších reakciach zahrnujúce iné deriváty antranilátu s derivátmi acetylovaného sulfónu nie je potrebné vychádzať z najreaktívnejšieho izoméru acetylovaného sulfónu **26**, pretože tento izomér môže byť pripravený priamo *in situ* v reakčnej zmesi z jeho izomérov.

Navyše bolo zistené, že použitím N-formyl antranilátu spolu s prídavkom DMAP zvýšilo výnosy najviac. Celý najvýhodnejší postup syntézy potom vychádza z derivátu *o*-iódanilínu, ktorý obsahuje N-formyl a ktorý bol konjugovanou adíciou s acetylovaným sulfónom prevedený na látku **28**. Táto látka bola prevedená na odpovedajúci ester **29** ako výsledok paládiom katalyzovanej karbonylácie (Schéma 8). Na chinolón **30** bola látka **29**

prevedená deprotonáciou a intramolekulovou adíciou použitím LiHMDS v THF. Chinolón sa potom podrobil redukujúcej desulfonylácii s hlinikovým amalgámom na výsledný produkt **31**.

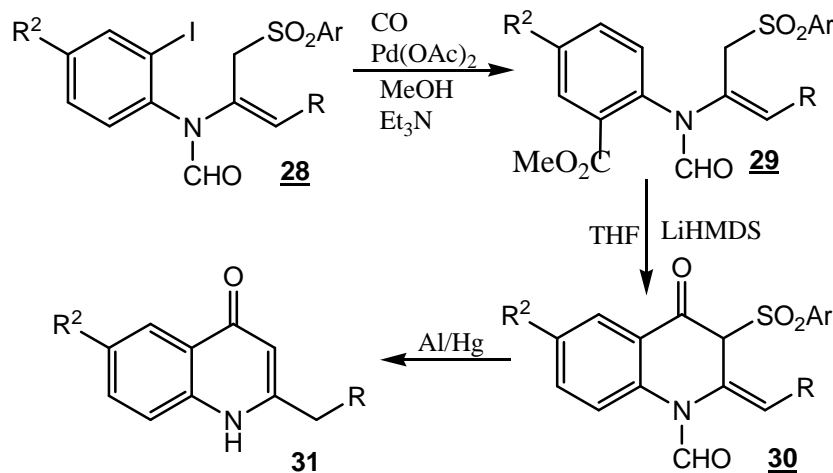


Schéma 8

Výroba jednotlivých alkaloidov **14**, **15** vychádza z výroby látky **32** rovnakým postupom ale s odpovedajúcim substituentom na acetylovanom sulfóne **33**. Výroba látky **16** vychádza z konverzie látky **15** (Schéma 9).

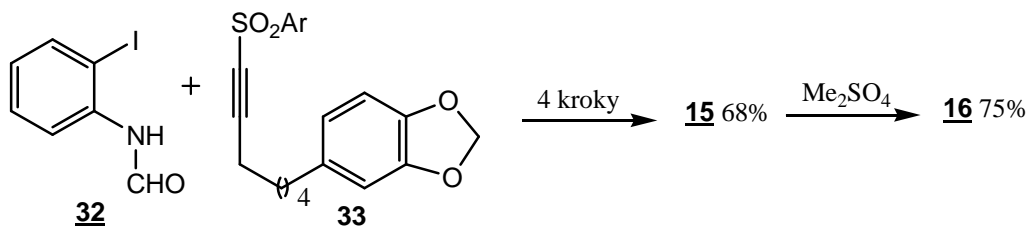


Schéma 9

1.1.3 Chinolóny obsahujúce SO₃-R v polohe 3.

Ďalšou skupinou biologicky aktívnych látok sú 4,4-disubstituované chinolínony, ktoré majú v polohe 4 triflórmetyllovú skupinu¹⁷. Táto skupina je pravdepodobne nositeľom biologickej aktivity. Syntéza týchto látok je práve sprostredkovaná cez chinolínony obsahujúce v polohe 3 fenylsulfonylovú skupinu

Niektoré z látok účinne pôsobia ako inhibítory HIV-1 reverznej transkriptázy. Podobne, iné z látok vykazujú zlepšujúcu antivírusovú aktivitu proti klinicky významným odrodám vírusov (K103N a L100I).

Základná zlučenina na prípravu týchto biologicky aktívnych látok je 6-chloro-4-(2-cyclopropyletynyl)-4-(trifluoromethyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-ón **38**.

Postup prípravy tejto zlučeniny je naznačené v Schéme 10.

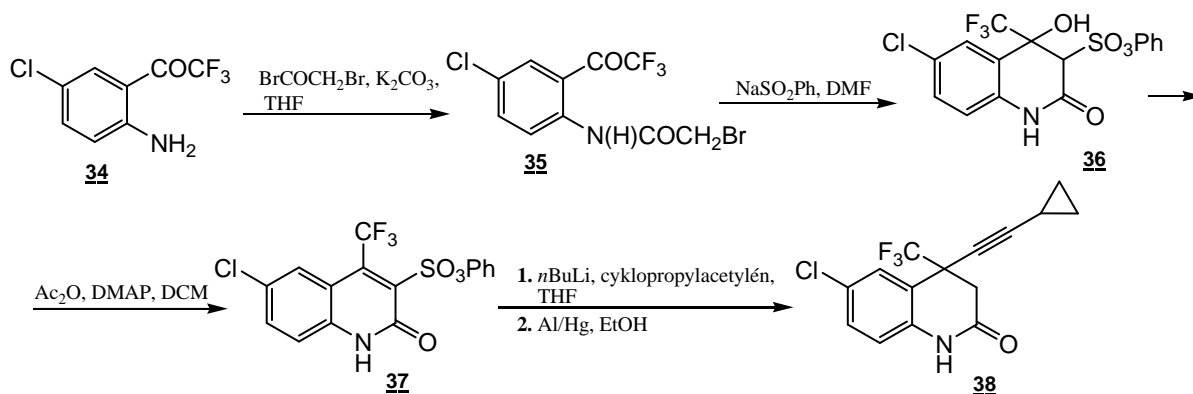


Schéma 10

Východzia látka na prípravu **38** je bežne dostupný 4-chloro-2-trifluoroacetylanilín **34**, ktorý bol acylovaný s bromacetyl bromidom v THF na látku **35**. Reakcia **35** so sodnou soľou benzénsulfónovej kyseliny v DMF malo za následok odtrhnutie brómu nasledované deprotonáciou a výsledok bola bicyklická zlučenina **36**. Následne za použitia acetanhydridu a DMAP v dichlórmetáne došlo k odtrhnutiu H₂O a vznikla látka **37** (94% výťažok). Tieto reakcie prebiehali pri teplote 25°C. Ďalej z látky **37** sa nukleofilnou adíciou cyklopropylacetylid lítia (pri teplote -78°C až 25°C) a jej následnou redukčnou desulfurizáciou s hliníkovým amalgámom v etanole získala látka **38**.

Aby sa mohol zaviesť substituent do polohy C-3, musel sa pripraviť z látky **38** chinolón chránený na atóme dusíku použitím PMBCl. Zreagovaním chráneného chinolónu s LDA a tozylazidom v THF sa získal chinolínón **39** s azido skupinou (Schéma 11) v dobrom množstve (93%).

Redukciou azidu na odpovedajúci amin sa urobilo alkyláciou alebo acyláciou a výjmutie chrániacej skupiny poskytlo zlučeninu **40** ako zmes diastereomérov v pomere 1:1.

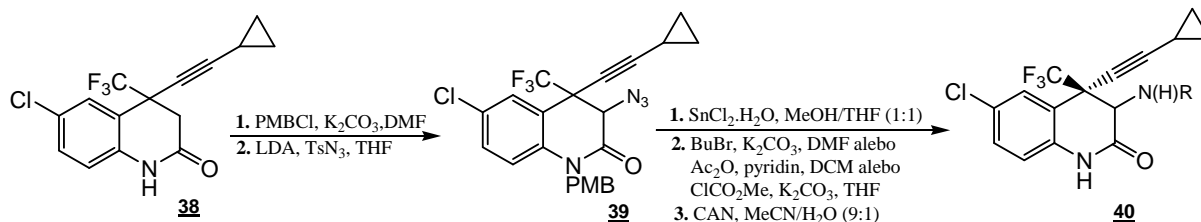
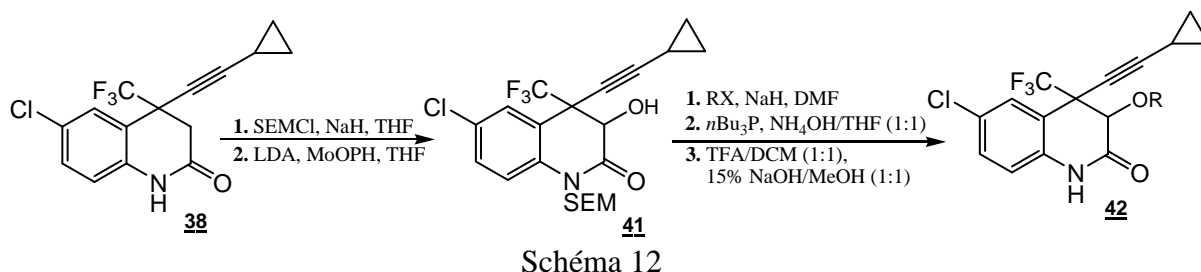


Schéma 11

Podobným spôsobom je možné na východziu látku **38** zaviesť hydroxidovú skupinu do polohy C-3 použitím LDA a MoOPH v THF na chránený chinolinón, ktorý sa pripravil použitím SEMCl a NaH v THF. Následnou alkyláciou hydroxilovej skupiny látky **41** sa získal výsledný produkt **42** ako zmes diastereomérov v pomere 1:1 (Schéma 12).



Tieto výsledné látky boli potom testované na enzymatickú inhibíciu. Zo skúšiek vyplýva, že východzí chinolón **38** prejavil dobrú aktivitu vo vzorku protivirového prostriedku. Ale aktivita proti jednotlivým odrodám vírusov (K103N a L100I) sa ukázala dosť malá.

V pokusu zlepšiť vlastnosti látok sa urobili ďalšie substitúcie v C-3 pozícii. Zavedenie skupiny obsahujúcej dusík malo za následok zhoršenie antivírovej aktivity.

Zlúčeniny s alkoxy skupinou v polohe C-3 mali lepšie výsledky v enzymatickej inhibícii než amino substituované zlúčeniny.

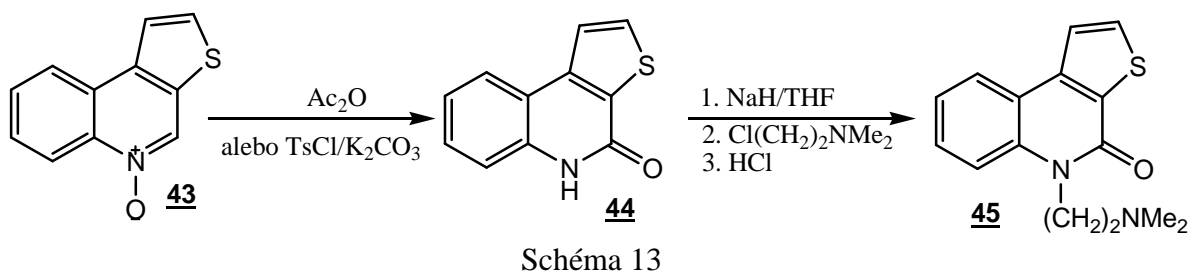
O-alkyl substituované zlúčeniny boli nevýrazné protivirové prostriedky. Zavedenie aryloxy substituenta v C-3 pozícii zlepšilo protivirovú aktivitu.

Zlúčeniny s pyridylmetyl a aminobenzyl substituentom v polohe C-3 sa ukázali ako najviac účinne proti odrodám vírusov.

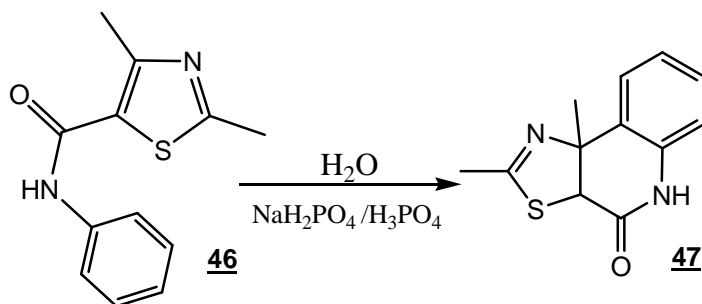
1.2 Príprava derivátov chinolónov s atómom síry v polohe 3, ktorý je súčasťou ďalšieho kruhu.

Prvou zlúčeninou je 5*H*-tieno[3,2-*c*]chinolin-4-ón **44**, ktorý sa pripravuje z tieno[3,2-*c*]chinolín N-oxidu **43** reakciou s acetanhydridom alebo s TsCl/K₂CO₃. Následne môže

látka reagovať s dimetylaminoetylchloridom za vzniku 5-(2-dimetylaminoetyl)-4-oxo-4,5-dihydro[2,3-*c*]chinolin hydrochloridu **45**¹⁹ (Schéma 13).



Ďalšou zaujímavou zlúčeninou je 2,9b-dimetyl-5,9b-dihydro-3a*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-4-ón **47**, ktorú je možno pripraviť z anilídu 2,4-dimetyl-tiazol-5-karboxylovej kyseliny **46** v acetonitrilu vo vode v prítomnosti pufru NaH₂PO₄/H₃PO₄²⁰ (Schéma 14).



Inú skupinu tvoria 1-benzotiofén[2,3-*c*]-14,15-dihydrochinolín-6-ony, ktoré sa pripravujú fotocyklizáciou benzo[*b*]tiofén-2-karboxy-*N*-anilídu^{21,22}. Túto fotocyklizáciu možno urobiť ako v aerobnom, tak i anaeróbnom prostredí (Schéma 15). Každá z týchto metód poskytuje iný pomer konečných produktov. Ožiareníem látky (100W vysokotlakovou ortuťovou lampou) **48** (R = H) v aerobnom prostredí v zmesi benzénu a acetaldehydu (10:1) došlo k oxidačnej cyklizácii a získala sa látka **49** (*t*_f >310°C, 45% výťažok), nasledovaná kryštalickým produktom **51** (*t*_f = 250-251°C, 15% výťažok) (Schéma 16). Keď reakcia prebehla pod prúdom dusíku v rozpúšťadle bez kyslíku (anaeróbne), látka **51** bola získaná ako hlavný produkt (50%) so stopovým množstvom **48** (R = H). Pod anaeróbnymi podmienkami látka **48** (R = metyl) tiež poskytla bezoxidačný produkt **50** (*t*_f = 168-169°C, 52% výťažok).

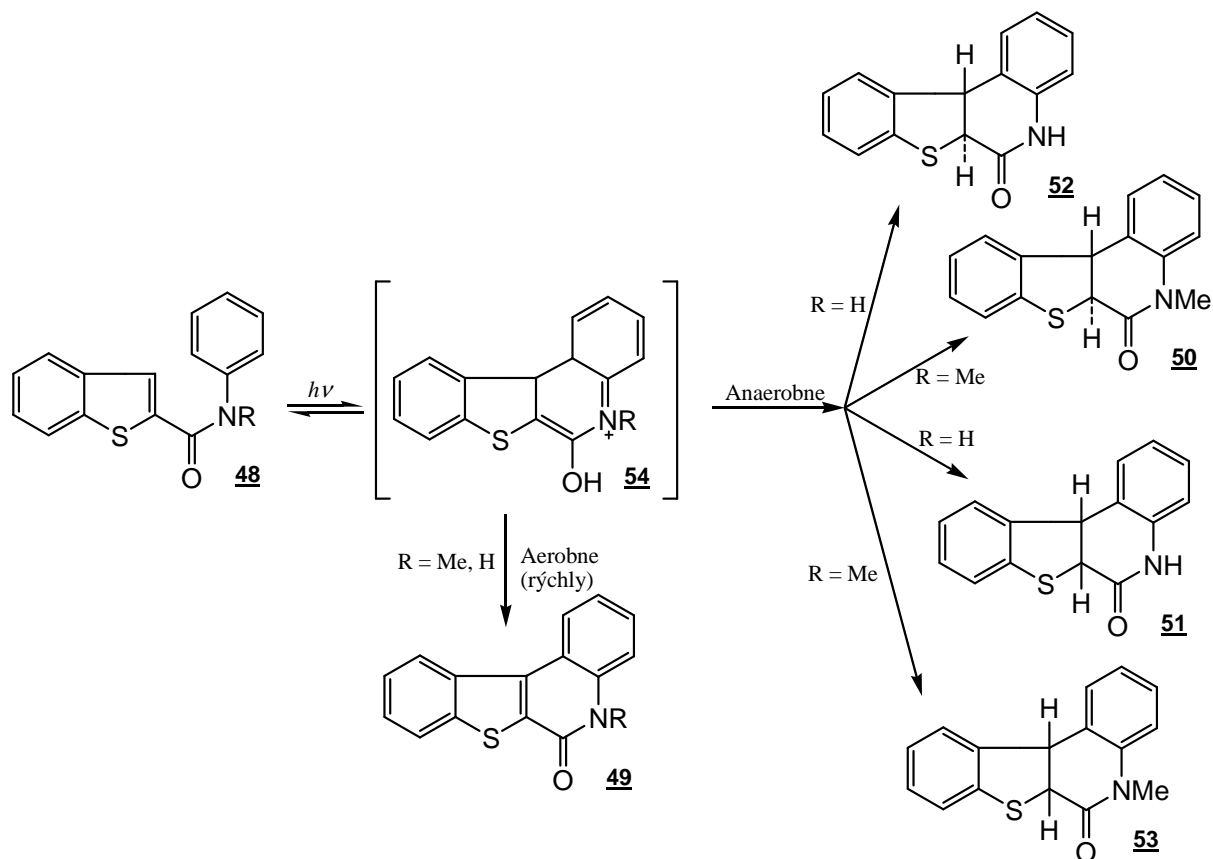


Schéma 15

Kompletná štruktúra **50** bola priamo stanovená rentgeno-štruktúrnou analýzou a NMR. Podobným spôsobom bola určená štruktúra **51** a to použitím sulfón derivátu ($t_r > 320^\circ\text{C}$) pripraveného oxidáciou **51** použitím 0,3% H_2O_2 v kyseline mravčej.

Cis štruktúra **53** bola potvrdená metyláciou **51** s metyljodidom a hydridom sodným.

Taktiež je treba poznamenať, že N – H anilid **48** ($R = \text{H}$) dáva cis produkt **51**, zatiaľ čo N – metyl anilid **48** ($R = \text{metyl}$) hlavne dáva trans izomér **50**.

Cis štruktúry týchto látok sú viac stabilné než trans. Ako príklad možno uviesť, že ak bol roztok látky **50** ponechaný v 10% NaOH - THF pri pokojovej teplote na 12 hodín, tak po tejto dobe bolo izolované približne 80% látky **53**.

Ožiarení látok **51** a **50** v aerobnom prostredí je možné dostať príslušné N – deriváty látky **49** avšak v menšom pomere než priamym pretvorením N-derivátov látky **48** na látku **49**.

Látky vychádzajúce z 2-metyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-onu **55** majú zaujímavu štruktúru. Reakciou látky **55** v etanole s hydroxylaminhydrochloridom (H₂NOH–HCl) za katalýzy NaOH vznikne 2-(hydroxyamino)chinolin-4(3*H*)-ón **56** (Schéma 16).

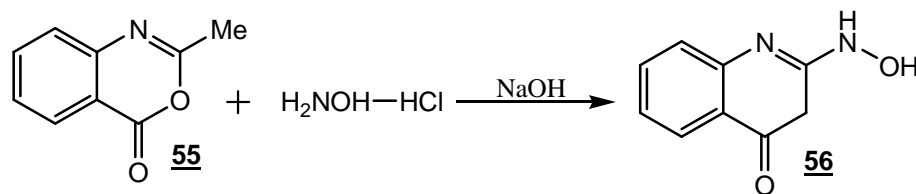


Schéma 16

Ďalšou reakciou **56** s látkou, obsahujúcou nitrózo skupinu možno pripraviť výsledné produkty s príslušným substituentom na dusíku, ktorý je súčasťou päťčlenného cyklu. Tak napr. reakciou **56** s 1-nitrózonaftalén-2-olom **57** vynikne 3-(2-hydroxynaftalén-1-ylimino)-2-(hydroxyamino)chinolin-4(3*H*)-ón **58**, ktorý po reakcii s 2-tiooctovou kyselinou **59** dáva produkt **60**²³ (Schéma 17).

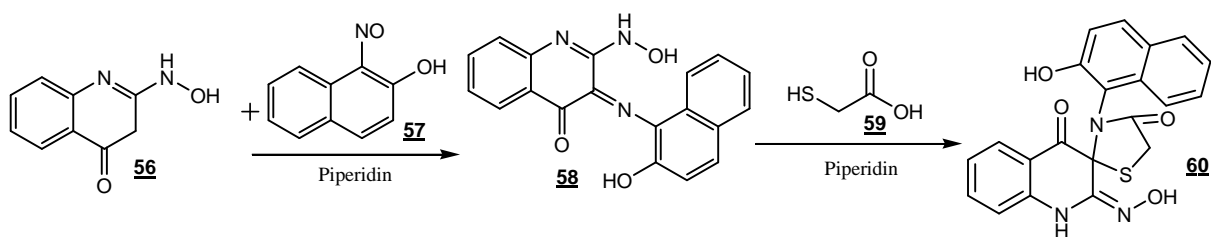
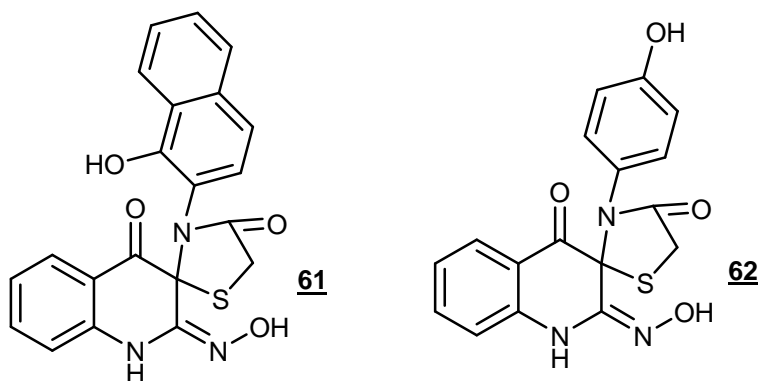


Schéma 17

Podobne bola rovnakým postupom pripravená látka **61**, kde namiesto látky **57** bol použitý 2-nitrózonaftalén-1-ol. Taktiež bola rovnako pripravená látka **62** za použitia 4-nitrózofenolu.



II. PRAKTICKÁ ČASŤ

1. STANOVENIE CIEĽOV BAKALÁRSKEJ PRÁCE

Ciele bakalárskej práce sú definované jej zadaním. Základnou úlohou bola príprava niektorých nových chinolónov obsahujúce síru ako súčasť ďalšieho cyklu. Zároveň bol skúmaný aj najvhodnejší postup výroby, ktorý by poskytol hlavný produkt v maximálnom výnose.

2. VÝSLEDKY Bc. PRÁCE S UVEDENÍM NOVÝCH POZNATKOV

2.1 Příprava derivátov tiazolochinolínov.

Ako bolo vyššie zmienené, táto metóda vychádza z chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diónov obsahujúcich v polohe 3 SCN skupinu. Postup výroby 3-SCN chinolindiónov je popísaný v kapitole 1.1.1.

Tieto chinolindióny sme využili na prípravu chinolónov, majúce síru v päťčlennom cykle spolu s dusíkom (Schéma 18). Ako je vidieť, príprava prebieha cez *N,N*-nesubstituované tiokarbamáty **2**. Tiokarbamáty boli pripravené kyslou hydratáciou látky **1**²⁴.

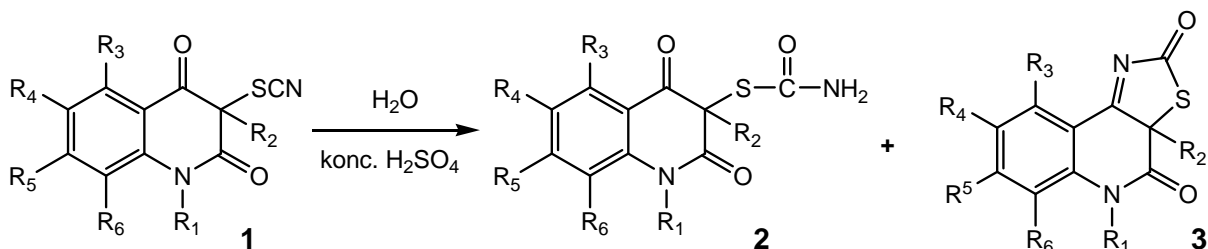
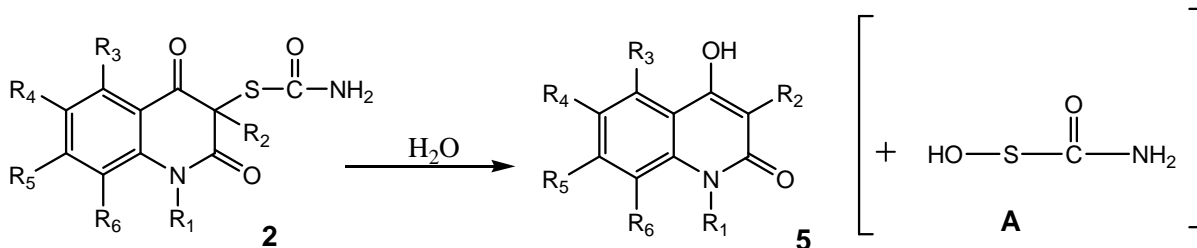


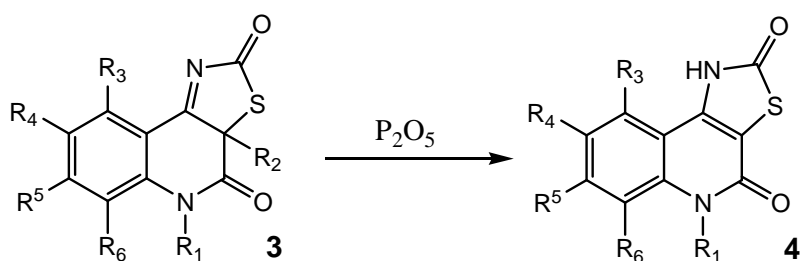
Schéma 18

Podobne ako 3-tianokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dióny **1**, sú náchylné na rozklad vodou aj tiokarbamáty **2** (Schéma 19). Citlivosť látky **2** na vodu je dôvodom toho, že premena **1** na **2** nie je vôbec jednoduchá a môže byť uskutočniteľná len s použitím činidla, ktoré obsahujú vodu na hydratáciu, ale zároveň vodu odnímajú. Preto bola hydratácia urobená za použitia konc. kys. sírovej (96%) a prebiehala pri laboratórnej teplote obvykle 5 - 10 min. Hydratácia bola skúmaná aj za použitia zmesi kys. sírovej a kys. octovej. Bohužial použitie tejto zmesi nemalo za následok väčšieho výnosu **2**, čo možno prisudzovať rozkladu látky **2** pri manipulácii (čistenie, izolácia) alebo priamo v reakčnej zmesi.

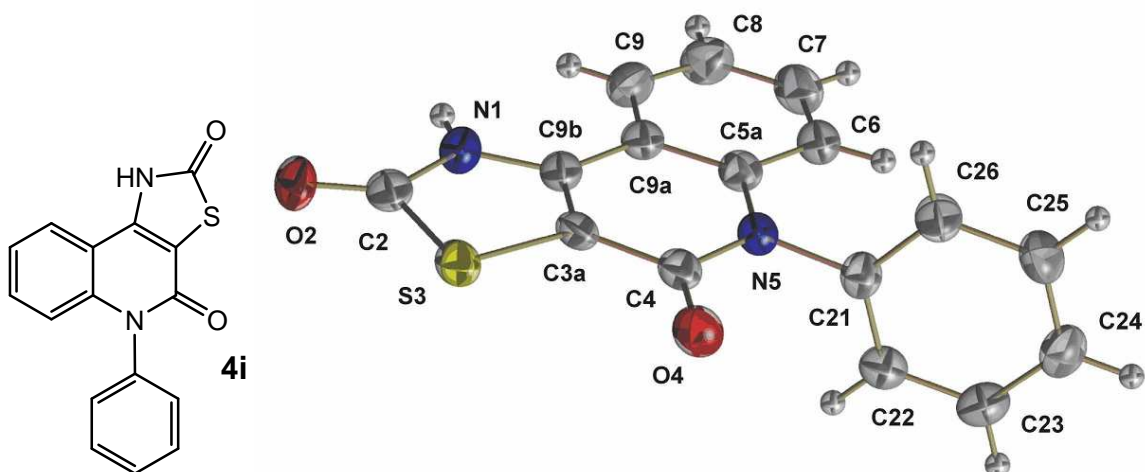
Ďalej boli urobené pokusy o zvýšenie výťažku látky **3** a to zmenou hydratačného činidla alebo reakčného času. Za účelom zvýšenia výťažku sa urobili pokusy aj s pridaním P₂O₅ do reakčnej zmesi. Bolo zistené, že predĺženie reakčného času, rovnako ako prídavok P₂O₅ malo za následok zvýšenie výťažku, u niektorých derivátov až na dvojnásobok.



Zaujímavé je, že pokiaľ bolo množstvo oxidu fosforečného príliš vysoké, vznikala nová látka **4** konverziou látky **3** (Schéma 20).



Tak napr. látka **4i** bola získaná ako vedľajší produkt z **1i** ($R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Bu}$, $R_{3-6} = \text{H}$) a jej štruktúra bola potvrdená rentgeno-štruktúrnou analýzou (Obr. 1).



Obr. 1

Úlohou mojej bakalárskej práce bola práve príprava niekoľko derivátov látky **4**. Prvou úlohou bolo zistenie optimálneho reakčného postupu, aby výnosy **4** boli čo

najvyššie. Postupy, ktoré sa sledovali, zahrnovali poradie, akým boli látky do reakčnej zmesi pridávané, množstvo P_2O_5 a nakoniec sa skúmala výsledná čistota produktu. Postup bol sledovaný s použitím zmesi kyselín - extra čistá kys. sírová / čistá kys. octová v pomere 9:1. Ďalej sa postup skúmal s použitím 0,6g P_2O_5 /(mmol východzej látky) a 2g P_2O_5 /(mmol východzej látky). Postupy boli testované pri reakcii 0,5g východzej látky **1a** (substitúcia - Tabuľka 2, záznam 1). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Výsledky reakčných postupov látky 1a.

Záznam	Metóda	Produkt / výťažok[%]	
		3	4
1	A	3a / (76)	—
2	B	3a / (57)	—
3	C	—	4a / (74)
4	D	3a / (69)	—

Metóda:

A: 1. zmes kyselín 2. východzia látka 3. 0,6g P_2O_5 / mmol

B: 1. zmes kyselín 2. 0,6g P_2O_5 / mmol 3. východzia látka

C: 1. zmes kyselín 2. východzia látka 3. 2g P_2O_5 / mmol

D: 1. zmes kyselín 2. 2g P_2O_5 / mmol 3. východzia látka

Ako jediná metóda postupu pre získanie **4** sa ukázala metóda C. Ostatné metódy poskytli produkt **3**. Poznatku, že tieto metódy poskytli veľmi dobré výťažky látky **3** bolo použité v iných prácach pri cielenej syntéze látky **3**.

Po overení metódy bolo prístupné k reakcii s väčším rozsahom látok. V polohe 3 boli volené skupiny alkylové, arylové a benzylové pre overenie reaktivity v polohe 3. Vo všetkých prípadoch bola použitá metóda C. Výnosy produktov **4** u jednotlivých skúmaných látok vychádzajúce z látok **1** sú v Tabuľke 2.

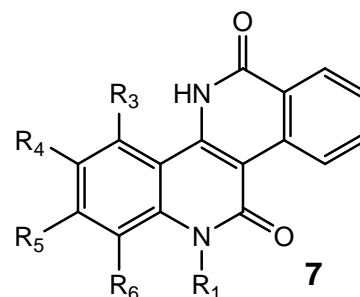
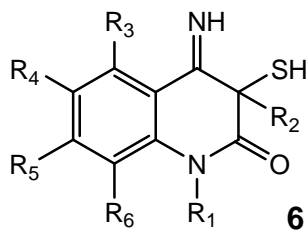
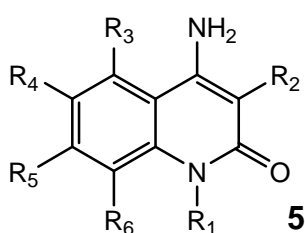
Tabuľka 2. Výnosy produktov kyslej hydrolýzy.

Zázn.	Východzia a 1	Substitúcia						Metóda	Produkt 4 (výťažok)
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆		
1	a	H	Bu	H	H	H	H	C	4a(59%)
2	b	H	Bu	H	Me	H	H	C	4b(64%)
3	c	H	Bu	H	H	H	Me	C	4c(46%)
4	d	H	Bu	H	Cl	H	H	C	4d(83%)
5	e	Me	Bu	H	H	H	H	C	4e(46%)
6	f	Me	Ph	H	H	H	H	C	6f(20%)
7	g	Me	CH ₂ Ph	H	H	H	H	C	4g(14%)
8	h	Ph	Et	H	H	H	H	C	3h(57%) + 5h(18%)
9	i	Ph	Bu	H	H	H	H	C	4i(62%)
10	j	Ph	Ph	H	H	H	H	C	23%

Po urobení pokusov podľa tabuľky 2 (východzie látky) sme zistili zaujímavé výsledky. Predpoklad, že pokiaľ bude v polohe 3 obsiahnutý alkyl, dôjde k jeho odtrhnutiu a vzniku 3 nesubstituovaného tiazolochinolinu, sa potvrdil. Výnimku tvorí pokus s látkou **1h**, ktorá má síce substituent v polohe 3 alkyl (etyl), ale na rozdiel od ostatných východzie látok s alkylom obsahuje na dusíku substituent fenyl a nie vodík alebo alkyl. Prítomnosť fenylu spôsobila to, že nedošlo k nami očakávanej dealkylácii, ale k vzniku 3a-etyl-5-fenyl-3a*H*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-diónu (**3h**) a to vo výbornom výťažku 57% a vedľa toho ešte vznikol 4-amino-3-etyl-1-fenyl-1*H*-chinolin-2-ón (**5h**) vo výťažku 18%. To ukazuje na to, že došlo k cyklohydratácii produktu a jeho následnej premene na 4-amino derivát. Túto reakciu sme poznali u analogických látok, kedy dochádzalo k tepelnej premene látok **3** na látky **5** pri teplote 250°C²⁵. Toto je u týchto látok prvý prípad, kedy došlo k tejto premene za laboratórnej teploty. Táto premena musela byť spôsobená iba väčším množstvom P₂O₅. Je ale zvláštne a nedokážeme si to zatiaľ vysvetliť, prečo reagovali **1h** a **1i** odlišne. Jediným rozdielom bola dĺžka reťazca.

Zaujímavé sú reakcie s fenylom v polohe 3. Očakávali sme, že dôjde k zvýšeniu výťažku produktu **3**, ale v prvom prípade sme získali produkt **6f** 4-imino-1-metyl-3-fenyl-3-

sulfanyl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-ón vo výťažku 20%. Vznik tejto látky, ktorá bola popísaná v lit.²⁵ si dokážeme vysvetliť práve prítomnosťou fenylu v polohe 3, ktorý práve napomáha k udržaniu, spolu s NH skupinou, SH skupiny. V iných podobne substituovaných látkach, ktoré obsahovali alkyl v polohe 3 sa to nepodarilo. v prípade látky **1j** sa domnievame, že pôjde pravdepodobne o 12-metyl-5*H*,12*H*-dibenzo[*c,h*][1,6]naftyridin-6,11-dión **7j**. Nemáme síce doposiaľ NMR a MS ale podľa teploty topenia a podobného IČ podľa lit.²⁵ si dovoľujeme odhadnúť túto štruktúru.



3. Experimentálna časť

Teploty topenia boli namerané na Koflerovom bloku alebo Gallenkampovej aparátúre a nie sú korigované. IČ spektra boli meraná na prístroji Perkin-Elmer 421 a 1310 a Mattson 3000 technikou KBr tabliet. NMR spektra boli meraná na prístroji Bruker DPX-300, resp. Varian INOVA-400 (400MHz pre ^1H , 100MHz pre ^{13}C) v príslušných rozpúšťadlách a teplotách uvedených u konkrétnych látok. Chemické posuny δ sú udané v ppm a vzťahnuté k internému TMS. Hmotnostné spektra boli merané na prístroji VG-Analytical AutospecQ. Stĺpcová chromatografia bola robená na silikagelu (Kavalier, Votice, resp. Aldrich 60, 70-230 mesh), ako mobilná fáza bol použitý benzén a následne zmes benzén-etylacetát s rastúcim podielom etylacetátu (od 99:1 do 8:2, S_1) rovnako ako chloroformu a následne zmesí chloroform-etanol s rastúcim podielom etanolu (19:1, S_2). Priebeh separácie a tiež čistota produktov boli monitorované pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC) za použitia elučných systémov benzén-etylacetát, 4:1 a chloroform-etanol, 9:1 na Silufolu UV 254 (Kavalier, Votice). Elementárne analýzy boli robené na prístroji Perkin-Elmer 2400 CHN Analyser a EA 1108 Elemental Analyzer.

3.1 Všeobecný postup prípravy 3-Alkyl/aryl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diónov

(1).

Roztok príslušného 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-ónu (**6** viz. 1.1.1) (10 mmol) v kyseline octovej (50 ml) bol pridaný po častiach do miešaného roztoku $(\text{SCN})_2$, ktorý bol pripravený pridaním brómu (0,56 ml, 11 mmol) do roztoku KSCN (2,33g, 24 mmol) v kyseline octovej (50 ml). Po piatich minútach miešania bola reakčná zmes vliata do dobre miešanej zmesi roztoku octanu sodného (1,98 g, 24 mmol) vo vode (350 ml) a chloroformu (150 ml). Vrchná vodná vrstva bola vytrepaná v chloroforme (dvakrát 50ml). Spojené chloroformové vrstvy boli trikrát premyté 5%-ným roztokom K_2CO_3 (50 ml) do alkalického prostredia, vysušené bezvodým Na_2SO_4 a odparené do sucha vo vákuu. Z vysušeného zvyšku bola látka **1** získaná kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla. V prípade, kedy bol prítomný v zmesi 3-bróm-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dión (podľa TLC), bol surový produkt chromatografovaný na stĺpci silikagelu (15g) za použitia benzénu a potom zmesí benzén-etylacetát (v pomere od 99:1 do 8:2) ako mobilná fáza.

3-Alkyl/aryl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dióny

Charakteristika látok **1a-d, f, g, j** je uverejnená v článku¹². Charakteristika látok **1e, i** je uvedená v literatúre²⁵.

3-Ethyl-1-fenyl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dión (1h)

Výťažok 75% žltých kryštálov, t.t. 117-119°C (chloroform).

Pre C₁₈H₁₄N₂O₂S (322,39) vypočítané 67,06%C 4,38%H 8,69%N

stanovené - odoslané %C %H %N

IČ spektrum: 3106, 3096, 2990, 2976, 2939, 2155, 1679, 1659, 1598, 1581, 1492, 1461, 1424, 1342, 1327, 1294, 1248, 1162, 1068, 894, 846, 772, 758, 700, 627, 513 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): Odoslané na meranie.

EIMS *m/z* (%) odoslané na meranie.

3a-Etyl-5-fenyl-3a*H*,5*H*- tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (3h)

Výťažok 57% žltých kryštálov, t.t. 180-185°C (chloroform).

Pre C₁₈H₁₄N₂O₂S (322,39) vypočítané 67,06%C 4,38%H 8,69%N

stanovené - odoslané %C %H %N

IČ spektrum: 2963, 2924, 2853, 1718, 1688, 1602, 1583, 1490, 1461, 1378, 1347, 1328, 1298, 1283, 1266, 1245, 1162, 1152, 1096, 1075, 1037, 1027, 1013, 992, 782, 763, 754, 704, 681, 643, 618, 515, 464 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): Odoslané na meranie.

EIMS *m/z* (%) odoslané na meranie.

3.2 Všeobecný postup pre reakcie 3-alkyl/aryl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diónov (1a-j) so zmesou kyseliny sírovej (96%) a kyseliny octovej (pomer 9:1) a s oxidom fosforečným.

Tiokyanát **1** sa rozpustí v ľadovo vychladenej zmesi kyselín (3 - 10 min.). Po rozpustení vznikol temne červený roztok. Potom sa pridá po malých množstvách 2g P₂O₅/mmol látky **1**. Zmes sa mieša až kým nemá silno hnedú farbu (10 min. - 2 dni). Potom sa zmes naleje na ľadovú triešť, kde sa vyzráža biela látka. Látka sa odfiltruje, premyje dest. vodou do neutrálneho prostredia, vysuší a rekryštalizuje vo vhodnom rozpúšťadle. Filtrát sa vytrepe 2x v 50ml chloroformu. Chloroformová časť sa vysuší síranom sodným a odparí na vákuovej odparke.

1*H*,5*H*-Tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (**4a**)

Výťažok 59% bielych kryštálov, t.t. >360°C (chloroform).

Pre C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂ S (218,24) vypočítané	55,04%C	2,77%H	12,84%N
stanovené	55,06%C	3,10%H	12,55%N

IČ spektrum: 3453, 3297, 3154, 3104, 2989, 2965, 2881, 1665, 1643, 1599, 1543, 1515, 1446, 1422, 1384, 858, 754, 726, 679, 671, 620, 609 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2Hz 1H), 7.55 (t, *J* = 7.62 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 11.97(s,1H), 12.91 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 108.61, 110.01 (C-9a), 116.30 (C-6), 122.18 (C-8), 122.58 (C-9), 130.37 (C-7), 137.64 (C-5a), 140.06 (C-9b), 156.18, 171.59 ppm.

EIMS *m/z* (%) 218 (M⁺, 100), 162 (26), 190 (8), 157 (15), 145 (6), 129 (17), 118 (10), 102 (7), 91 (6), 76 (6).

8-Metyl-(1*H*,5*H*)- tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (**4b**)

Výťažok 64% žltých kryštálov, t.t. >400 °C (DMF).

Pro C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S (232,26) vypočítané	56,89%C	3,47%H	12,06%N
stanovené - odoslané			

IČ spektrum: 3224, 3035, 3012, 2967, 2686, 1692, 1679, 1638, 1601, 1560, 1513, 1480, 1425, 1409, 1389, 1198, 1136, 1027, 841, 753, 673, 635, 553.

6-Metyl-(1*H*,5*H*)- tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (4c)

Výtěžok 46% bielych kryštálov, t.t. >350 °C (benzén-cyklohexán).

Pre C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S (232,26)	vypočítané	56,89%C	3,47%H	12,06%N	13,81%S
	stanovené	56,67%C	3,22%H	11,97%N	13,27%S

IČ spektrum: 3224, 3035, 3012, 2967, 2686, 1692, 1679, 1638, 1601, 1560, 1513, 1480, 1425, 1409, 1389, 1198, 1136, 1027, 841, 753, 673, 635, 553.

¹H NMR: (CF₃CO₂D) δ 7.57 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-9). ¹³C NMR: (CF₃CO₂D) δ 17.66 (CH₃), 109.29, 112.99 (C-9a), 122.01 (C-9), 128.25 (C-8), 129.24 (C-6), 136.50 (C-7), 136.87 (C-5a), 146.03 (C-9b), 160.78, 179.62 ppm.

EIMS *m/z*: 232 (M⁺, 100), 204 (6), 189 (7), 176 (13), 143 (22), 131 (12), 116 (12), 89 (8), 81 (6), 69 (12), 57 (10).

8-Chlóro-(1*H*,5*H*)- tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (4d)

Výtěžok 83% bielych kryštálov, t.t. >410 °C (DMF).

Pre C ₁₀ H ₅ ClN ₂ O ₂ S (251,68)	vypočítané	47,53%C	1,99%H	14,03%N
	stanovené - odoslané	%C	%H	%N

IČ spektrum: 3138, 3065, 2982, 2851, 2710, 1690, 1642, 1616, 1599, 1559, 1523, 1479, 1434, 1385, 1105, 1083, 942, 893, 886, 826, 757, 671, 644, 629, 546, 476, 428cm⁻¹.

¹H, ¹³C NMR: odoslané na meranie.

EIMS *m/z*: odoslané na meranie.

5-Metyl-(1*H*,5*H*)-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (4g)

Pripravená z látok **1g** a **1e**. Výťažok z **1g** je 14 % hnedých kryštálov, z **1e** 46% žltých kryštálov, t.t. >360°C (chloroform).

Pre C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S (232,26) vypočítané	56,89%C	3,47%H	12,06%N
stanovené	53,76%C	3,70%H	11,36%N

IČ spektrum: 3440, 3021, 2921, 2848, 1783, 1763, 1650, 1594, 1565, 1507, 1493, 1451, 1416, 1389, 1325, 1309, 1199, 1166, 1114, 1077, 1029, 1020, 996, 967, 888, 749, 729, 696, 653, 621, 605, 556, 470 cm⁻¹.

¹H ¹³C NMR odoslané na meranie.

EIMS *m/z* (%) 232 (M⁺, 100), 204 (9), 189 (10), 176 (17), 171 (11), 161 (9), 131 (8), 116 (7), 102 (9), 77 (6).

5-Fenyl-1*H*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión (4i)

Výťažok 62% bielych kryštálov t.t. 327-331°C (etylacetát)

Pre C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (294,33) vypočítané	56,89%C	3,47%H	12,06%N
stanovené	53,76%C	3,70%H	11,36%N

IČ spektrum: 3062, 3010, 2965, 2884, 2819, 2745, 1705, 1679, 1651, 1631, 1561, 1517, 1455, 1322, 1228, 1166, 1110, 1089, 757, 699, 654, 632, 514 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6), 7.30-7.40 (m, 3H, 2 x *o*-Ph, H-8), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.52-7.69 (m, 3H, 2 x *m*-Ph, *p*-Ph), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-9), 13.07 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 108.47, 110.78 (C-9a), 116.48 (C-6), 122.56 (C-8), 123.05 (C-9), 128.92 (C-4 z fenylu), 129.17 (C-2 a C-6 z fenylu), 129.99 (C-3 a C-5 z fenylu), 130.48 (C-7), 137.05 (C-1 z fenylu), 139.59 (C-5a), 139.89 (C-9b), 155.52, 171.47 ppm.

EIMS *m/z* (%) 294 (M⁺, 100), 266 (41), 237 (23), 221 (14), 205 (13), 161 (6), 102 (9), 77 (23), 66 (6).

Látka pripravená reakciou 1j s P₂O₅ (4j)

Výťažok 23% nažltlých kryštálov t.t. >410°C (chloroform).

Štruktúra bližšie neurčená.

IČ spektrum: 3108, 3047, 2986, 2892, 2817, 1707, 1627, 1617, 1584, 1562, 1526, 1451, 1428, 1372, 1346, 1216, 1186, 1156, 1117, 1079, 1046, 977, 946, 908, 846, 752, 724, 670, 664, 653, 620, 556, 542, 478, 442 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): Odoslané na meranie.

EIMS *m/z* (%) odoslané na meranie.

4-Amino-3-etyl-1-fenyl-1*H*-chinolin-2-ón (5h)

Výťažok 18% bielych kryštálov t.t. 175-195°C (benzén).

Pre C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O (264,33)	vypočítané	77,25%C	6,10%H	10,60%N
	stanovené – odoslané	%C	%H	%N

IČ spektrum: 3362, 3187, 3073, 2974, 2932, 2875, 1681, 1658, 1601, 1566, 1496, 1465, 1353, 1328, 1303, 1259, 1206, 1176, 1131, 1073, 1049, 1004, 978, 952, 927, 883, 852, 805, 754, 724, 670, 654, 636, 620, 574, 516, 466 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): Odoslané na meranie.

EIMS *m/z* (%) odoslané na meranie.

4-Imino-1-metyl-3-fenyl-3-sulfanyl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-ón (6f)

IČ a t.t. sú rovnaké ako lit.²⁵.

Záver

Táto bakalárska práca naväzuje na prácu a čerpá poznatky z Ústavu chémie na Univerzite Tomáše Bati. Zaoberá sa syntézou 1*H*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-diónov vzniknuté intramolekulovou cyklizáciou 3-tiokyanátochinolin-2,4-diónov. Pri pokusoch nájst' najvhodnejší postup prípravy týchto látok sme použili v reakčnej zmesi väčšie množstvo P₂O₅, ktorého dehydratačný účinok viedol podľa predpokladu k prešmyku medziproduktu 3*aH*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dion práve na tieto látky. Najvhodnejší postup, pri ktorom vznikol žiadaný produkt v dobrom výnose sa potom aplikoval na všetky podobné reakcie. Ale nie všetky reakcie dali odpovedajúci 1*H*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión. V závislosti od substituentu na dusíku a v polohe 3 niektoré reakcie poskytli iné produkty. Iné produkty je možno pozorovať u látok majúce na dusíku (poloha 1) alebo v polohe 3 fenyly. Tak napríklad 3-ethyl-1-fenyl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dión poskytol 4-amino-3-etyl-1-fenyl-1*H*-chinolin-2-ón a 3-etyl-5-fenyl-3*aH*,5*H*-tiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dión. Východzia látka 3-fenyl-1-metyl-3-tiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dión poskytla ako produkt 4-imino-1-metyl-3-fenyl-3-sulfanyl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-ón. Možno tak konštatovať, že výskyt fenylového substituentu či už na dusíku alebo v polohe 3 má výrazný vplyv na výsledné produkty.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATURY

- 1) Laschober R. Stadlbauer W.: *Liebigs Ann. Chem.* **11**, 1083 (1990)
- 2) Neuenhaus W., Budzikiewicz H.: *Z. Naturforsch. B.* **34**, 313 (1979)
- 3) Kitamura S., et al.: *J. Antibiot.* **39**, 1160 (1986)
- 4) Budzikiewicz H., Schaller U., Korth H., Pulverer G.: *Monatsh. Chem.* **110**, 974 (1979)
- 5) Beecham Group Ltd. (Buckle D.E., Cantello B.C.C., Smith H., investors): *Ger. Offen.* 2,424,076 (1974); *Chem. Abstr.* **82**, 139976 (1975)
- 6) Buckle D.E., Cantello B.C.C., Spicer B.A.: *J. Med. Chem.* **18**, 726 (1975).
- 7) Buckle D.E., Outred D.J., Ross J.W., Smith H., Smith R.J., Spicer B.A., Gasson B.: *J. Med. Chem.* **22**, 158 (1979).
- 8) Malle E., Stadlbauer W., Ostermann G., Hoffmann B., Leis H.J., Kostner G.M.: *Eur. J. Med. Chem.* **25**, 137 (1990).
- 9) Hörlein U.: *Chem. Ber.* **87**, 463 (1954).
- 10) Boeckelheide V., Ainsworth C.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2132 (1950).
- 11) Schaefer H., et al., *Prakt. Chem.* **321**, 695 (1979).
- 12) Klasek A., Polis J., Mrkvička V., Kosmrlj J., *J. Heterocycl. Chem.* **39**, 1315-1320 (2002).
- 13) Prakash O., Kaur H., Batra H., Rani N., Singh S. P., Moriarty R. M., *J. Org. Chem.* **66**, 2019 (2001).
- 14) Carling R. W., Leeson P. D., Moore K. W., Smith J.D, Moyes Ch. R., et al, *J. Med. Chem* **36**, 3397-3408 (1993).
- 15) Kulkarni B.A., Ganeson A., *Chem Commun.* **7**, 785-786 (1998).
- 16) Goerlitzer K., Webwe J., *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. **314**, 276-279 (1981).
- 17) Patel M., McHugh R. J., Cordova B. C., Klabe R. M., Bacheler L. T., Viitanen S. E., Rodgers J. D., *Bioorg. Med. Chem. Let* **11**, 1943-1945 (2001).
- 18) Back T. G., Parvez M., Wulff J. E., *J. Org. Chem.* **68**, 2223-2233 (2003).
- 19) Gronowitz S., Timari G., *J. Heterocycl. Chem.* **27**, 1501-1504 (1990).
- 20) Dao D. C., Ferguson G., *Cryst. Struct. Commun* **51**, 1823-1825 (1995).
- 21) Kanaoka Y., et al., *J. Org. Chem.* **40**, 3001-3003 (1975).

- 22) Flippen J. L., et al., *Acta Crystallogr. Sect.* **33B**, 3262 (1977).
- 23) Soleiman A. H., Koraiem A. I. M., Mahmoud N. Y., *J. Chin. Chem.Soc.* **51**, 553-560 (2004).
- 24) Hydrochloric acid: Zil'berman E. N., Lazaris A. Y., *J. Gen. Chem. USSR.* **33**, 1012-1014 (1963); *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Smith M. B., March J., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 2001: p 1179. Sulfuric acid: Riemschneider R., Orlick G., *Monatsch. Chem.* **84**, 313-318 (1953). Trifluoroacetic acid: LeMaréchal A. M., Robert A., Lehán I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 351-356 (1993).
- 25) Mrkvička V., *Disertační práce, Univerzita Palackého v Olomouci – Katedra organické chemie přírodovědecké fakulty, Zlín* (2004).

ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK

Ac	acetyl
AcOH	kys. octová
Ac₂O	acetanhydrid
Ar	aromatický substituent
Bu	butyl
BuOH	butanol
CAN	amóniumnitrát céru
DCM	dichlórmetán
DMF	dimetylformamid
DMS	dimetylsulfát
DMSO	dimetylsulfoxid
DIPEA	N,N'-Diizopropyletylamín
DMAP	4-(N,N-dimetylamino)pyridín
EIMS	hmotnostná spektroskopia s elektronovou ionizáciou
Et	etyl
EtOH	etanol
HRMS	vysokorozlišovacie hmotové spektrometry
LDA	diizopropylamid lítium
LiHMDS	hexametyldisilazan lítium
Me	metyl
MeOH	metanol
MoOPH	Oxidodiperoxymolybdén
Ph	fenyl
PMBCl	<i>p</i> -Metoxybenzyloxymetyl chlorid

SEMCI 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl chlorid

Ts tozyl

TFA trifluoroctová kyselina

THF tetrahydrofuran