

**Syntézy nových
sloučenin vycházející
ze 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů
potenciálně využitelných
k úpravě vlastností
nebo k ochraně materiálů**

Ing. Karel Proisl, Ph.D.

Teze disertační práce

Teze disertační práce

**Syntézy nových sloučenin vycházející ze
4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů potenciálně
využitelných k úpravě vlastností nebo k ochraně
materiálů**

**Syntheses of Novel Compounds Based on
4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones Potentially Applicable for
Properties Modification or Protection of Materials**

Autor: **Ing. Karel Proisl, Ph.D.**

Studijní program: P2808 Chemie a technologie materiálů

Studijní obor: 2808V009 Chemie a technologie materiálů

Školitel: Doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

Oponenti: prof. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.
prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.
Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Zlín, leden 2018

© Karel Proisl

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.
Publikace byla vydána v roce 2018.

Klíčová slova: *4-hydroxychinolin-2-on, chinolin-2,4-dion, anthranilová kyselina, organická syntéza, biologická aktivita.*

Key words: *4-hydroxyquinolin-2-one, quinoline-2,4-dione, anthranilic acid, organic synthesis, biological activity.*

Plná verze disertační práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlín.

ISBN 978-80-7454-724-9

Abstrakt

Předložená disertační práce se zabývá syntézou a reaktivitou 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů, chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a sloučenin z těchto látek dostupných, především derivátů kyseliny anthranilové.

V literární části je kromě reaktivity přiblížena také biologická aktivita, přírodní výskyt a potenciální využití těchto sloučenin k úpravě vlastností nebo k ochraně materiálů. V druhé části práce jsou komentovány výsledky výzkumné činnosti autora publikované v odborné literatuře.

Tyto teze čtenáře stručně seznamují s disertační prací autora, obsahují stručné shrnutí potenciálního využití titulních sloučenin při úpravě vlastností a ochraně materiálů a komentují výzkumnou práci autora publikovanou v odborné literatuře.

Abstract

Presented dissertation thesis is focused on a synthesis and reactivity of 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones, quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones and the substances available therefrom, especially anthranilic acid derivatives.

In the literary part, biological activity, natural occurrence, and potential application of these compounds at modifying properties and/or protecting materials are discussed in addition to reactivity. The second part of the thesis deals with the results of the research activities of the author published in the literature.

This text summarizes briefly author's dissertation thesis and includes description of potential utilization of title compounds for modifying of material properties and/or for protection of materials. In the next step, a brief summary of published research is made.

OBSAH

1.	ÚVOD.....	5
2.	Potenciální využití 4 hydroxychinolin-2-onů a sloučenin z nich vycházejících k úpravě vlastností nebo k ochraně materiálů	5
2.1	Potenciální využití jako antioxidanty a antidegradanty	5
2.2	Potenciální využití jako biocidních aditiv	6
2.3	Využití chinolonových derivátů jako fluorescenčních sloučenin	7
2.4	Další možná využití chinolonových derivátů pro úpravu materiálů ..	8
2.5	Využití derivátů kyseliny 2-aminobenzoové a benzoxazin-4-onů ...	8
2.6	Možná omezení	10
3.	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	10
4.	PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH VÝSLEDKŮ A ŘEŠENÍ OKRUHŮ ZADÁNÍ.....	11
	Okruh zadání: Fischerova indolová reakce u N-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin.....	12
	Okruh zadání: Příprava 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů z 3-aminochinolin-2,4-dionů.....	13
	Okruh zadání: Potenciální aplikace připravovaných sloučenin.	14
5.	PŘÍNOS PRO VĚDU A PRAXI.....	15
	SEZNAM ZKRATEK	16
	ŽIVOTOPIS AUTORA.....	18
	LITERATURA	21

1. ÚVOD

Sloučeniny, které obsahují ve své struktuře 4-hydroxychinolin-2-onový systém a z nich odvozené chinolin-2,4-diony patří mezi velmi početnou a zajímavou skupinu chemických látek, které jsou dlouhodobě zkoumány také na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně. Proto není zvláštní, že na tomto pracovišti bylo v minulosti publikováno mnoho diplomových a také několik disertačních^{1,2} prací s podobnou tematikou.

Rešeršní část disertační práce se zaměřuje na 4-hydroxychinolony a chinolin-2,4-diony, které byly izolovány z přírody a na syntetické sloučeniny, které vykazují zajímavou biologickou aktivitu. V druhé části jsou popsány některé syntézy těchto sloučenin s důrazem na recentní literaturu. Tyto teze obsahují pouze shrnutí současné problematiky z hlediska potenciálního využití titulních sloučenin k ochraně či úpravě vlastností materiálů.

Databázovým nástrojem Reaxys bylo nalezeno bezmála 10 000 derivátů 4-hydroxychinolin-2-onu, z nichž u menší poloviny byly zkoumány některé biologické účinky. Chinolin-2,4-dionů je známo *cca* 2000. Zástupci obou skupin byly izolovány z některých hub, bakterií či rostlin a řada látek obsahujících strukturu 4-hydroxychinolonu či chinolin-2,4-dionu vykazuje *in vivo* nebo alespoň *in vitro* zajímavé biologické účinky.

2. Potenciální využití 4 hydroxychinolin-2-onů a sloučenin z nich vycházejících k úpravě vlastností nebo k ochraně materiálů

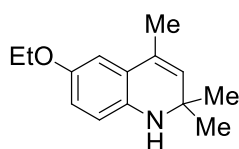
Řada 4-hydroxychinolin-2-onů a substituovaných chinolin-2,4-dionů či chinolin-2,3,4-trionů vykazují zajímavé účinky na živé organismy. Mnoho těchto sloučenin se také přirozeně v živých systémech vyskytuje. Tyto sloučeniny jsou zajímavé i z hlediska chemické struktury, reaktivity a případných chemických a fyzikálních vlastností. Idea jejich využití pro úpravu vlastností přírodních i syntetických materiálů je tedy poměrně logická. V následující kapitole budou stručně nastíněny možnosti využití těchto chemických individuů pro zmíněné účely.

2.1 Potenciální využití jako antioxidanty a antidegradanty

Některé jednoduché přírodní chinolony, jako je např. 4-hydroxy-1-methylchinolon vykazují schopnost vychytávat volné radikály. Podobný 4-methoxy-1-methylchinolon vykazuje navíc antifungální a antialgiální účinky. Je známo, že také řada jednoduchých syntetických 4-hydroxychinolin-2-onů

vykazuje antioxidační vlastnosti a schopnost vychytávat volné radikály. Tyto sloučeniny by tedy bylo možno potenciálně využít jako antidegradanty, které chrání materiál, do kterého jsou přidány proti oxidačnímu poškození.

Je vhodné zmínit, že za chemicky podobnou sloučeninu lze považovat i etoxychin³, který je průmyslově využíván jako antioxidant a stabilizátor tuků pro potraviny (označován jako E324). Toto potravinové aditivum je povoleno v USA, v Evropské unii je jeho využití pro potraviny zakázáno.

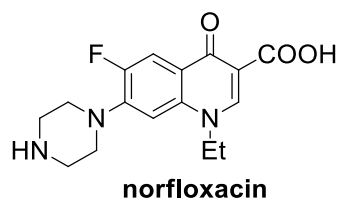


Etoxychin

2.2 Potenciální využití jako biocidních aditiv

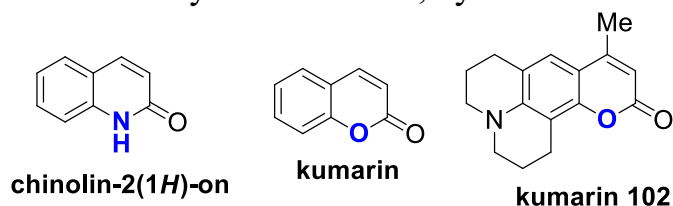
Chinolony vykazují antibakteriální a antifungální účinky. U 6-nitrochinolonů byly prokázány výrazné antibakteriální a antifungální účinky, sloučeniny účinně inhibovaly i růst plísní *Aspergillus niger* a *A. flavus*, které často napadají různé materiály. Jednoduché fluorované 4-hydroxychinolony inhibují růst *Mycobacterium tuberculosis*, stejně jako chinisatinové barvivo C. I. disperzní žluť 79 a řada podobných derivátů chinolin-2,3,4-trionu. Některé podobné sloučeniny vykazují i algicidní účinky. Je tedy reálné, že některé podobné sloučeniny by bylo možné využít k ochraně různorodých materiálů před škodlivými organismy. Takové sloučeniny by bylo možné aplikovat buď ve formě vhodného postřiku či impregnace nebo přímo jako přísady, která by byla součástí směsi pro přípravu materiálu. Zajímavou otázkou je, zda by bylo možné připravit polymerní materiály, které by byly přímo modifikovány takovými sloučeninami, případně kopolymery, kde by byla vhodná chinolonová sloučenina jedním z monomerů.

Podobné antibakteriálně funkcionalizované polymery byly již dříve připraveny na bázi polymethakrylátu či polyurethanu⁴, byly však modifikovány známými antibiotickými chinolin-4-ony. Byl také připraven⁵ polymer na bázi norfloxacinu, do jehož molekuly byl zaveden akrylový zbytek a následnou polymerací byl získán materiál vykazující mimořádnou antibakteriální účinnost. Tento polymer byl následně úspěšně přidáván do směsí s polyethylenem, polypropylenem či polykaprolaktonem⁵.

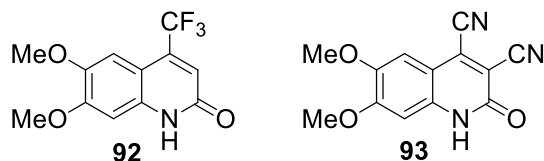


2.3 Využití chinolonových derivátů jako fluorescenčních sloučenin

Je na místě připomenout, že kyslíkaté analogy chinolin-2-onů – substituované kumariny představují významné fluorescenční sloučeniny, široce využívané v průmyslu⁷. Příkladem může být kumarin 102, významné laserové barvivo.

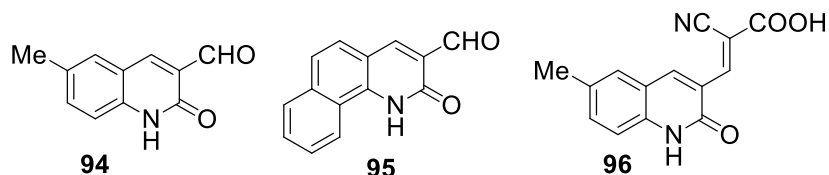


Některé deriváty chinolin-2-onu, dostupné ze 4-hydroxychinolin-2-onů, vykazují velmi nadějně fluorescenční vlastnosti; takovými sloučeninami jsou^{6,7} také 4-trifluormethyl-, 4-kyano- a 3,4-dikyanochinolony. Příkladem mohou být dimethoxychinolony **92** a **93**.



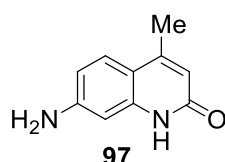
Řada chinolonů substituovaných pyrazolovým, isoxazolovým či pyridinovým uskupením byla zkoumána⁸ jako potenciální luminofory. Je známa celá řada chinolinových derivátů, které vykazují fluorescenci a mohou nalézt uplatnění např. jako fluorescenční sondy pro detekci bakterií⁹, nádorových buněk¹⁰ či cysteinu uvnitř živých buněk¹¹.

Recentně byla popsána¹² nová fluorescenční barviva¹³ na bázi chinolin-2-onů. Takovými fluorescenčními barvivy jsou například aldehydy **94** a **95** a kyselina **96**, získaná chemickými přeměnami¹³ aldehydu **94**.



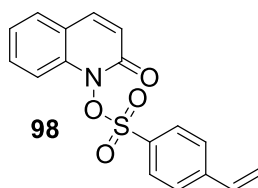
Jiné deriváty chinolin-2-onu mohou nalézt uplatnění jako fluorescenční sondy pro detekci kovových iontů, některé chinolinové a chinolonové deriváty byly také navrženy k šetrnému fluorescenčnímu značení pestré škály biomolekul¹⁴. Takové sloučeniny by mohly nalézt uplatnění jako luminofory, optické zjasňovače či absorbery UV-záření pro úpravu vlastností polymerních či jiných materiálů.

Některé polymerní materiály, které byly modifikovány tak, že ve své struktuře obsahují chinolin-2-onové jednotky jsou již známy¹⁵. Materiál založený na modifikovaném PVP vykazoval¹⁶ intenzivní fluorescenci v přítomnosti terbitých iontů. Později byl připraven¹⁷ obdobný materiál na bázi modifikovaného polystyrenu. Za zmínku stojí, že tento výzkum byl realizován odborníky z AVČR. K modifikaci polymerů byla použita sloučenina **97**.



2.4 Další možná využití chinolonových derivátů pro úpravu materiálů

Velmi zajímavé vlastnosti byly pozorovány u některých 1-hydroxychinolin-2-onů. U těchto sloučenin dochází působením světla k rozštěpení labilní vazby N–O. Byly připraveny kopolymery chinolonu **98** a methyl-methakrylátu či akrylátu. Takto byly získány nové fotoresponzivní materiály u kterých byla prokázáno, že lze cíleně měnit smáčivost jejich povrchů pomocí světla¹⁸.



2.5 Využití derivátů kyseliny 2-aminobenzoové a benzoxazin-4-onů

Oxidačním štěpením 3-hydroxychinolin-2,4-dionů je možno připravit širokou paletu derivátů kyseliny 2-aminobenzoové, které by rovněž mohly nalézt uplatnění pro modifikaci některých materiálů.

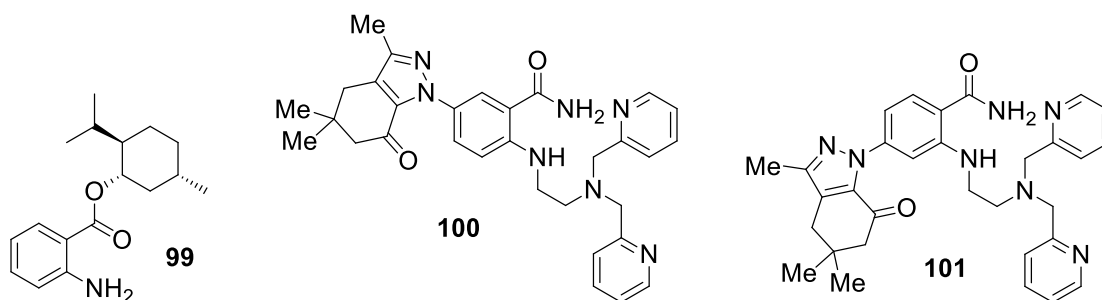
Řada derivátů kyseliny anthranilové vykazuje¹⁹ zajímavé fluorescenční vlastnosti a nachází uplatnění ve fluorescenční spektroskopii²⁰. Označování

některých biologických substrátů jednotkami 2-aminobenzamidu je běžnou součástí některých chromatografických metod^{21,22,23}.

Nedávno bylo zjištěno, že některé deriváty 2-aminobenzamidu jsou zajímavými dipolovými elektrety²⁴, které mohou otevřít cestu k vývoji materiálů se zajímavými vlastnostmi a mohou nalézt uplatnění ve fotovoltaiice či fotokatalýze.

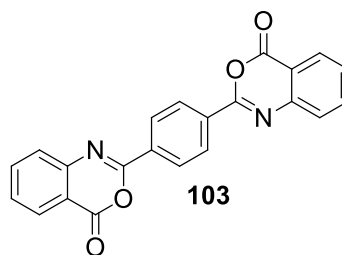
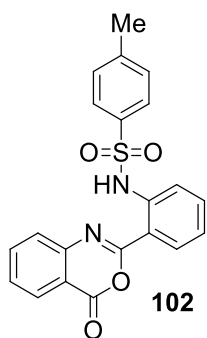
Některé deriváty kyseliny anthranilové lze využít jako UV-absorbéry, příkladem může být menthyl-anthranilát²⁵ (**99**).

Na bázi substituovaných 2-aminobenzamidů bylo v nedávné době připraveno^{26,27} několik zajímavých fluorescenčních sond selektivně citlivých vůči některým kovovým iontům. Sloučenina **100** označovaná jako ZnABA je selektivní fluorescenční sondou pro zinečnaté ionty, CdABA (**101**) je selektivní pro ionty kadmenné.



Vaječná papírová blána, na které byla imobilizována kyselina anthranilová se osvědčila jako fluorescenční biosenzor²⁸ pro detekci tetracyklinu. Kopolymery polyanthranilové kyseliny byly recentně zkoumány²⁹ v rámci výzkumu nových systémů distribuce léčiv. Přídavek komplexů kyseliny anthranilové do polyethylenu byl také zkoumán³⁰.

Deriváty kyseliny anthranilové, včetně těch dostupných oxidací chinolindionů, lze využít k syntéze substituovaných benzoxazinonů, u kterých byly v literatuře popsány zajímavé fluorescenční vlastnosti. Nedávno bylo připraveno³¹ několik elektroluminiscenčních zařízení OLED založených na benzoxazinonu **102**. Řada benzoxazinonů již našla uplatnění jako UV absorbéry pro stabilizaci polymerů. Příkladem může být sloučenina **103**, komerčně dostupná³² jako OMNISTAB UV 3638.



2.6 Možná omezení

Je nutno připomenout, že u některých přírodních 4-hydroxychinolonů bylo zjištěno, že vykazují estrogenní aktivitu. Takovými sloučeninami jsou např. foliosidin či bucharidin. Takové vlastnosti by představovaly komplikaci při praktickém využití těchto sloučenin, jelikož řada aditiv do polymerních materiálů byla z důvodů estrogenní aktivity výrazně omezena (ftaláty, bisfenol A). Některé syntetické 4-alkoxychinolin-2-ony ovlivňují metabolismus gonadotropin uvolňujícího hormonu a 4-hydroxychinolon **24** je patentován^{Chyba! Z} áložka není definována. ke snížení motility mužských spermií. Některé chinolony, obsahující v poloze 3 chinolonového kruhu imidazolové uskupení inhibují činnost štítné žlázy. Také tyto vlastnosti by mohly představovat problém při aplikaci některých 4-hydroxychinolonů pro úpravu materiálů.

Historické zkušenosti s podobnými průmyslovými aditivami, které zasahují do systému hormonální regulace či reprodukčních funkcí by měly nabádat k důkladnému prozkoumání 4-hydroxychinolonů a jejich derivátů před případnou praktickou aplikací. Na druhou stranu by mohly chinolony představovat poměrně bezpečné látky z hlediska toxicity. Dosud testované chinolin-2,4-diony a 4-hydroxychinolony vykazují nízkou toxicitu.

3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce byly logickým pokračováním mnohaletého výzkumu reaktivity 4-hydroxychinolin-2-onů, který dlouhodobě probíhá na Ústavu chemie a také částečně navazovaly na tematiku, kterou se autor disertační práce zabýval během bakalářského a magisterského studia.

Hlavním cílem bylo připravit substituované 4-hydroxychinolony a z nich příslušné chinolin-2,4-diony, které by byly podrobeny dalším reakcím za účelem výzkumu reaktivity chinolindionového systému. Výzkum reaktivity byl zaměřen především na 3-hydroxychinolin-2,4-diony a 3-aminochinolin-2,4-diony. Hlavním cílem disertační práce pak bylo připravit sérii 4-hydroxychinolin-2-

onů, převést je na 3-hydroxychinolin-2,4-diony a z těch následně oxidačním štěpením získat příslušné *N*- α -ketoacylanthranilové kyseliny. Z těch je možné připravit Fischerovou indolovou reakcí příslušné indolové deriváty.

Kromě výzkumu reaktivity studovaných sloučenin bylo cílem připravit také konkrétní deriváty, které by mohly být dále studovány z hlediska možných aplikací (biologická aktivita, využití při úpravě vlastností materiálů).

Během řešení problematiky také vyplynuly některé zajímavé skutečnosti, které byly dále zkoumány.

4. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH VÝSLEDKŮ A ŘEŠENÍ OKRUHŮ ZADÁNÍ

Okruh zadání: Syntéza a oxidační štěpení 3-hydroxychinolin-2,4-dionů.

Kafka, S.; Proisl, K.; Kašpárková, V.; Urankar, D.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: Oxidative ring opening of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones into *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10826–10835.

DOI: 10.1016/j.tet.2013.10.092

Komentář k PUBLIKACI I

Prvním důležitým tématem mé práce bylo studium oxidačního štěpení 3-hydroxychinolindionů kyselinou jodistou (popř. jodistanem sodným) a související příprava *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin. Tato reakce byla studována již během autorovy diplomové práce a následně byla její aplikace rozšířena na celou řadu substituovaných sloučenin. Reakční podmínky byly také optimalizovány pro preparativní účely.

Nejprve byly připraveny jednotlivé 4-hydroxychinolony tepelnou kondenzací substituovaných malonátů se substituovanými aniliny. Tyto látky byly následně působením kyseliny peroxyoctové převedeny na 3-hydroxychinolindiony. Tyto reakce probíhaly snadno a ve většině případů bylo dosaženo vysokých výtěžků. Samotné štěpení 3-hydroxychinolindionů bylo realizováno v prostředí vodného ethanolu působením kyseliny pentahydrogenjodisté nebo jodistanu sodného. Obě činidla se ukázala jako účinná, pro jednotlivé substituce však byly pozorovány individuální rozdíly. Publikace popisuje přípravu 16 substituovaných *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin, které se tímto způsobem

podářílo získat ve vysokých výtěžcích.

Při optimalizaci reakčních podmínek se ukázalo, že v některých případech dochází k rozkladu výchozích sloučenin za vzniku řady neidentifikovaných, často barevných produktů. K tomuto jevu docházelo především pokud byly reakce vedeny při vyšší teplotě nebo byla-li reakční doba dlouhá (několik dní). Významný vliv na případný vznik vedlejších produktů však mají pravděpodobně také nečistoty přítomné ve výchozí sloučenině nebo v použitém rozpouštědle.

Během práce na publikaci se autor potýkal s problémy při pokusu o oxidaci 3-benzyl-3-hydroxychinolin-2,4-dionu, kdy docházelo k rozkladu výchozí látky za vzniku složité směsi, benzaldehydu a barevných produktů. Jedním z prokázaných produktů reakce byl kromě benzaldehydu také isatin. Příčinou byla pravděpodobně vyšší citlivost benzylového substituentu vůči silně oxidujícímu prostředí. Tento problém byl vyřešen a úspěšná syntéza byla zveřejněna až v publikaci II. Vedením reakce v dvoufázovém prostředí (voda – ethyl-acetát) za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu byla úspěšně provedena oxidace i u benzylového derivátu. Dalším omezením byla také vyšší cena použitých jodistanových činidel, postupem času se však ukázalo, že k provedení reakce ve vysokém výtěžku stačí i jen malé přebytky oxidačního činidla.

Jako spoluautor jsem se významně podílel na jednotlivých syntézách včetně příprav jednotlivých výchozích sloučenin. Po domluvě se školitelem jsem se snažil optimalizovat reakční podmínky tak, aby bylo dosaženo vysokých výtěžků. Také jsem se podílel na sestavování rukopisu, především při sepisování experimentálních dat.

Okruh zadání: Fischerova indolová reakce u *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin.

Proisl, K.; Kafka, S.; Urankar, D.; Gazvoda, M.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: Fischer indolisation of *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids into 2-(indol-2-carboxamido)benzoic acids and 2-indolyl-3,1-benzoxazin-4-ones and their NMR study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2014**, *12*, 9650–9664.

DOI: 10.1039/C4OB01714E

Komentář k PUBLIKACI II

Další odborná publikace shrnuje možnosti konverze *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin na příslušné indolové deriváty s využitím Fischerovy indolové reakce. Příprava těchto sloučenin byla hlavní snahou mé disertační práce. Možnost přípravy těchto sloučenin jsem nastínil již v mé diplomové práci. Protože tyto sloučeniny jsou zajímavé jak z hlediska možné biologické aktivity, tak i z hlediska možných aplikací při úpravě vlastností materiálu, byly hledány cesty, jak je elegantně z výchozích anthranilových kyselin připravit.

Byla připravena široká série substituovaných anthranilových kyselin, které byly následně podrobeny reakcím s fenylylhydrazinem za podmínek Fischerovy indolové reakce. Původní myšlenka přípravy příslušných fenylylhydrazonů s následným tepelným přesmykem se neosvědčila – při těchto pokusech docházelo k rozkladu sloučenin což mělo dramatický vliv na výtěžky produktů. Nejlépe se osvědčily reakce ve vroucí kyselině octové – za těchto podmínek sice vznikaly dva (v některých případech i tři) typy reakčních produktů (příslušné anthranilové kyseliny nesoucí indolové uskupení a také produkty jejich dehydratace – substituované benzoxazinony), produkty se však daly snadno oddělit krystalizací. Změnou reakčních podmínek (doba reakce, záměna kyseliny octové za výše vroucí kyselinu propionovou) bylo v některých případech možné ovlivnit poměr jednotlivých produktů.

V publikaci je také částečně diskutována reaktivita vznikajících benzoxazinonů, které se ukázaly jako poměrně reaktivní nukleofily s možným využitím v syntéze dalších sloučenin (např. amidů kyseliny anthranilové nesoucích indolový kruh). U získaných benzoxazinonů byly následně zkoumány také jejich fluorescenční vlastnosti, výsledky tohoto výzkumu však dosud nebyly publikovány.

Jako autor jsem provedl většinu syntéz a také jsem za konzultace se školitelem navrhoval jednotlivé syntetické postupy. Připravil jsem návrh rukopisu, který byl následně dokončen mým školitelem (ve spolupráci s ostatními spoluautory).

Okruh zadání: Příprava 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů z 3-aminochinolin-2,4-dionů.

Křemen, F.; Gazvoda, M.; Kafka, S.; Proisl, K.; Sřholcová, A.; Klásek A.; Urankar, D.; Košmrlj, J.: Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones by Base

Promoted Ring Expansion of 3-Aminoquinoline-2,4-diones. *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *82*, 715–722.

DOI: 10.1021/acs.joc.6b01497

Komentář k PUBLIKACI III

Další publikovaná práce byla zaměřena na reaktivitu 3-aminochinolindionů, které za vhodných podmínek v bazickém prostředí podléhají přesmyku, jehož produktem jsou substituované benzodiazepin-2,4-diony. Tyto sloučeniny pro mne byly zajímavé, protože obsahují strukturní podjednotku kyseliny anthranilové.

Během studia této reakce byla vyzkoušena celá řada různých podmínek a vhodných činidel. Nejlépe se osvědčilo použití benzyltrimethylamoniumhydroxidu, tetramethylguanidinu a ethoxidu sodného v ethanolu.

Hledáním vhodných podmínek se zabývalo také několik studentů během svých diplomových prací, především Ing. Filip Křemen, u jehož práce jsem byl konzultantem a který také provedl řadu syntéz. K největším problémům docházelo při pokusu o přesmyky 1-fenylderivátů, důvod tohoto chování nebyl objasněn. V těchto případech se nejlépe osvědčilo použití tritonu B jako báze.

Zajímavou skutečností také je, že připravené sloučeniny existují ve formě dvou konformerů – pseudo-axiálního a pseudo-ekvatoriálního. Tato skutečnost byla zjištěna a studována NMR experimenty.

Jako spoluautor jsem se podílel především při hledání vhodných podmínek reakce, při syntézách jednotlivých produktů a také při přípravě výchozích látek. Také jsem se teoreticky zabýval výskytem substituovaných benzodiazepindionů v přírodě a jejich možnými aplikacemi.

Okruh zadání: Potenciální aplikace připravovaných sloučenin.

Proisl, K.; Kafka, S.; Košmrlj, J.: Chemistry and Applications of 4-Hydroxyquinolin-2-one and Quinoline-2,4-dione based Compounds. *Current Organic Chemistry*, **2017**, *21*, 1949–1975.

DOI: 10.2174/1385272821666170711155631

Komentář k PUBLIKACI IV

Poslední předložená publikace je rešeršní prací a shrnuje poznatky o 4-hydroxychinolin-2-onech a chinolin-2,4-dionech, které jsem shromáždil během mého doktorského studia. Překvapilo mne, že na toto zajímavé téma v odborné literatuře ještě nevzniklo větší množství přehledných prací.

Tento článek vznikl jako společné dílo spolu s mým školitelem panem docentem Kafkou a panem profesorem Košmrljem. Podkladem pro článek bylo mé pojednání ke státní zkoušce a v něm obsažené poznatky, i když během přípravy článku došlo ještě k doplnění řady informací a dalším důležitým úpravám.

Vzhledem k povaze článku a k tomu, že řada informací je uvedena v literární části považuji další komentování článku za nadbytečné.

5. PŘÍNOS PRO VĚDU A PRAXI

Přínos mé disertační práce spočívá v několika rovinách. Během studia jsem získal řadu poznatků o reaktivitě zkoumaných sloučenin, které budou dále využity při výzkumu chinolonových derivátů na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně a řada z nich byla také již publikována v odborné literatuře. Byly získány také nové poznatky o aplikacích Fischerovy indolové syntézy, o reaktivitě některých benzoxazinonů, substituovaných anthranilových kyselin a benzodiazepindionů. Během mé práce bylo pozorováno několik zajímavých reakcí a přesmyků, které jsou námětem pro další odbornou práci.

Dále byla připravena řada nových sloučenin, které by mohly nalézt uplatnění jako biologicky aktivní látky nebo při ovlivňování vlastností materiálů. V některých případech byly připravené látky již zkoumány nebo testovány na případnou biologickou aktivitu, výsledky však dosud nebyly publikovány.

SEZNAM ZKRATEK

5HT	5-Hydroxytryptofan (označení receptorů).
Ar	Aryl.
Bu	Butyl.
CB	Kanabinoid (označení receptorů).
D	Dopamin (označení receptorů).
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en.
DMF	Dimethylformamid.
DMSO	Dimethylsulfoxid.
Et	Ethyl.
GAPDH	Glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenasa.
GnRH	Gonadotropin uvolňující hormon.
GSK	Glykogen synthasa kinasa.
IC ₅₀	Koncentrace, při které dojde k 50% inhibici zkoušeného systému.
LD ₅₀	Dávka, při které dojde k úhynu poloviny testovaných jedinců.
LiHMDS	Bis(trimethylsilyl)amid lithný.
Me	Methyl.
MW	Mikrovlny.
NMDA	<i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -aspartát (označení receptorů).
Me	Methyl.

PDFGR	Receptor růstového faktoru odvozený z krevních destiček.
Ph	Fenyl.
PPA	Kyselina polyfosforečná.
Pr	Propyl.
Py	Pyridyl.
T	Zvýšená teplota (záhřev).
THF	Tetrahydrofuran.
TNF- α	Faktor nádorové nekrózy (kachektin).
VEGR	Endoteliální vaskulární růstový faktor.

ŽIVOTOPIS AUTORA

Jméno: Karel
Příjmení: Proisl
Datum narození: 25. 11. 1985
Bydliště: Študlov 170, 756 12 Horní Lideč
Kontakt: 603 388 832
kproisl@itczlin.cz

Zaměstnání

2016–dosud Institut pro testování a certifikaci, a. s. – technický inženýr.

Vzdělání

2011–dosud Doktorské studium (předpokládané ukončení 2017, SZZ úspěšně proběhla 3. 2. 2016). Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Ústav chemie. Chemie a technologie materiálů. Nyní kombinovaná forma studia.

2009–2011 Magisterské studium. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická. Chemie potravin a bioaktivních látek. Získán titul Ing.

2006–2009 Bakalářské studium. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická. Chemie a technologie potravin. Získán titul Bc.

1997–2006 Gymnasium ve Valašských Kloboukách (osmileté gymnasium).

Účelové publikace

2016 Proisl, K.: Pojednání ke státní doktorské zkoušce.

2011 Proisl, K.: Studium reaktivity *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin. Diplomová práce.

2009 Proisl, K.: Studie oxidace chinolin-2,4-dionů kyselinou jodistou a jodistanem sodným. Bakalářská práce.

Původní sdělení v časopisech

2017 Proisl, K.; Kafka, S.; Košmrlj, J.: Chemistry and Applications of 4-Hydroxyquinolin-2-one and Quinoline-2,4-dione based Compounds. *Current Organic Chemistry*, **2017**, *21*, 1949–1975.

2016 Křemen, F.; Gazvoda, M.; Kafka, S.; Proisl, K.; Srholecová, A.; Klásek A.; Urankar, D.; Košmrlj, J.: Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones by Base

Promoted Ring Expansion of 3-Aminoquinoline-2,4-diones. *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *82*, 715–722.

- 2014 Proisl, K.; Kafka, S.; Urankar, D.; Gazvoda, M.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: Fischer indolisation of *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids into 2-(indol-2-carboxamido)benzoic acids and 2-indolyl-3,1-benzoxazin-4-ones and their NMR study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2014**, *12*, 9650–9664.
- 2013 Kafka, S.; Proisl, K.; Kašpárková, V.; Urankar, D.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: Oxidative ring opening of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones into *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10826–10835.
- Kafka, S., Pevec, A.; Proisl, K.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: 4-Hydroxy-1-methyl-3-phenylquinolin-2(1*H*)-one. *Acta Crystallogr., Sect. E.*, **2013**, *69*, 231.
- 2012 Kafka, S.; Pevec, A.; Proisl, K.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: 3-Ethyl-3-hydroxy-8-methoxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrate. *Acta Crystallogr., Sect. E.*, **2012**, *68*, 3199-3200.
- Kafka, S.; Pevec, A.; Proisl, K.; Kimmel, R.; Košmrlj, J.: 3-Ethyl-4-hydroxy-8-methoxyquinolin-2(1*H*)-one. *Acta Crystallogr., Sect. E.*, **2012**, *68*, 3198.
- Proisl, K.; Kafka, S.: Preparation and potential application of 2-(indol-2-yl)-3,1-benzoxazin-4-ones. *Plasty a kaučuk*, **2012**, *49*, 42-47.

Granty

- 2015 Interní grantová agentura UTB ve Zlíně; IGA/FT/2015/008 – spoluřešitel.
- 2014 Interní grantová agentura UTB ve Zlíně; IGA/FT/2014/010 – hlavní řešitel.
- 2013 Interní grantová agentura UTB ve Zlíně; IGA/FT/2013/003 – hlavní řešitel.
- 2012 Interní grantová agentura UTB ve Zlíně; IGA/FT/2012/043 – hlavní řešitel.
- 2010 Interní grantová agentura UTB ve Zlíně; IGA/18/FT/10/A – spoluřešitel.

Projekty

- 2015 Účast na projektu OPVK CZ.1.07/2.3.00/45.0015. Centrum pro podporu přírodovědných a technických věd: Technická a přírodovědná laboratoř pro děti a mládež Zlínského kraje.

Aktivní účast na mezinárodních konferencích

- 2013 Proisl, K.; Košmrlj, J.; Urankar, D.; Kafka, S.: Novel scaffolds based on anthranilic acid. *15th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Olomouc, leden

2013. Hlaváč J., Potáček M.: Book of Abstracts, s. PO 62. ISBN: 978-80-263-0502-6. *Ústní presentace.*

Proisl, K.; Urbánek, P.; Kuřitka, I.; Urankar, D.; Košmrlj, J.; Kafka, S.: Spectral properties of selected indolylbenzoxazinones. *15th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Olomouc, leden 2013. Hlaváč J., Potáček M.: Book of Abstracts, s. PO 62. ISBN: 978-80-263-0502-6. *Posterové sdělení.*

2012 Proisl, K.; Košmrlj, J.; Urankar, D.; Kafka, S.: A study of 2-substituted 3,1-benzoxazin-4-ones. *4th EuCheMS Chemistry Congress*. Praha, srpen 2012. Chem. Listy 106, 1340 (2012). ISSN 1803-2389. *Posterové sdělení.*

Proisl, K.; Košmrlj, J.; Urankar, D.; Kafka, S.: 2-(Indol-2-yl)-3,1-benzoxazin-4-ones. *13th Belgian Organic Synthesis Symposium*. Leuven (Belgie) červen 2012. *Posterové sdělení.*

2010 Kafka, S.; Proisl, K.; Slintáková, L.; Kimmel, R.; Urankar, D.; Košmrlj, J.: Study of reactivity and potential synthetic utilization of N-(α -ketoacyl)anthranilic acids. *14th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*. Vídeň, srpen 2010. Book of Abstracts.com, Gumpoldskirchen 2010, ISBN 978-3-9502992-0-5. *Posterové sdělení.*

2009 Kafka, S.; Kašpárková, V.; Proisl, K.; Košmrlj, J.: Oxidative pyridine ring opening at 3 hydroxyquinoline-2,4(1H,3H)-diones. *13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Bled, září 2009.

Získané certifikáty a absolvované kurzy

2017 Kurz interpretace vibračních spekter (Spektroskopická společnost Jana Marka Marci).

LITERATURA

¹ O. RUDOLF. Syntéza heterocyklů na bázi chinolin-2,4-dionů a studium jejich vlastností a následných přeměn. Zlín, 2014. Disertační práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Vedoucí práce Prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.

² R. KIMMEL. Glukosylace 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů - cesta k analogům některých biologicky aktivních derivátů chinolinu. Zlín, 2010. Disertační práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Vedoucí práce Doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

³ L. TAIMR, M. PRUSÍKOVÁ, J. POSPÍŠIL. *Angewandte Makromolekulare Chemie*. **190**(1): 53-65. DOI: 10.1002/apmc.1991.051900104. ISSN 00033146.

⁴ T. PROVIDER, J. BAGHDACHI. Smart coatings II. *American Chemical Society*. 2009, **14**: 337. ISBN 0841272182.

⁵ W. S. MOON, J. C. KIM, K. H. CHUNG, E. S. PARK, M. N. KIM, J. S. YOON. Antimicrobial Activity of a Monomer and its Polymer Based on Quinolone. *Journal of Applied Polymer Science*. 2003, **90**(7): 1797-1801. DOI: 10.1002/app.12813. ISSN 0021-8995.

⁶ Fluorescence Properties of 6-Methoxy- and 6,7-Dimethoxyquinoline-3,4-dicarbonitriles. 14th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-14) 1-30 November 2010. Dostupné z: <http://boch35.uni-graz.at/~sta/lecture/066/poster/poster.html>.

⁷ A. M. KELTERER, G. URAY, W. M. F. FABIAN. Rational Design of Long-wavelength Absorbing and Emitting Carbostyrils Aided by Time-dependent Density Functional Calculations. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2015, **1055**: 25-32. DOI: 10.1016/j.comptc.2014.12.006. ISSN 2210271.

⁸ R. B. TOCHE, M. A. KAZI, S. P. PATIL, S. B. KANAWADE, M. N. JACHAK. Synthesis of Quinolone Substituted Pyrazoles, Isoxazoles and Pyridines as a Potential Blue Luminophors. *Journal of Fluorescence*. 2010, **20**(5): 1129-1137. DOI: 10.1007/s10895-010-0654-9. ISSN 1053-0509.

⁹ R. P. DHANAPAL, T. PERUMAL, M. DAMODIRAN, C. RAMPRASATH, N. MATHIVANAN. Synthesis of Quinoline Derivatives for Fluorescent Imaging Certain Bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012, **22**(20): 6494-6497. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.08.039. ISSN 0960894x.

¹⁰ Z. WU, P. SHAO, S. ZHANG, X. LING, M. BAI. Molecular Imaging of Human Tumor Cells that Naturally Overexpress Type 2 Cannabinoid Receptors Using a Quinolone-based Near-infrared Fluorescent Probe. *Journal of Biomedical Optics*. 2014, **19**(7): 076016. DOI: 10.1117/1.JBO.19.7.076016. ISSN 1083-3668.

¹¹ H. S. JUNG, J. H. HAN, T. PRADHAN, S. KIM, S. W. LEE, J. L. SESSLER, T. W. KIM, C. KANG, J. S. KIM. A Cysteine-selective Fluorescent Probe for the Cellular Detection

of Cysteine. *Biomaterials* . 2012, **33**(3): 945-953. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.040. ISSN 01429612.

¹² A. KOWALSKA, J. KOLIŃSKA, R. PODSIADŁY, J. SOKOŁOWSKA. Dyes Derived from 3-Formyl-2(1 H)-quinolone - Synthesis, Spectroscopic Characterisation, and their Behaviour in the Presence of Sulfhydryl and Non-sulfhydryl Amino Acids. *Coloration Technology*. 2015, **131**(2): 157-164. DOI: 10.1111/cote.12140. ISSN 14723581.

¹³ G. PARAMAGURU, R. V. SOLOMON, S. JAGADEESWARI, P. VENUVANALINGAM a R. RENGANATHAN. Tuning the Photophysical Properties of 2-Quinolinone-Based Donor-Acceptor Molecules through N - versus O -Alkylation: Insights from Experimental and Theoretical Investigations. *European Journal of Organic Chemistry* . 2014, **2014**(4): 753-766. DOI: 10.1002/ejoc.201301085. ISSN 1434193x.

¹⁴ S. PILLAI, M. KOZLOV, S. A. E. MARRAS, L. N. KRASNOPEROV, A. MUSTAEV. New Cross-Linking Quinoline and Quinolone Derivatives for Sensitive Fluorescent Labeling. *Journal of Fluorescence*. 2012, **22**(4): 1021-1032. DOI: 10.1007/s10895-012-1039-z. ISSN 1053-0509.

¹⁵ S. KUKLA, V. CIMROVÁ, D. VÝPRACHTICKÝ. Terbium Binding in Highly Luminescent Polymer Complexes. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 2006, **71**(9): 1333-1349. DOI: 10.1135/cccc20061333. ISSN 0010-0765.

¹⁶ D. VÝPRACHTICKÝ, V. CIMROVÁ, S. KUKLA, P. PAVLAČKOVÁ. Efficient Donor for Terbium Luminescence Based on Polymer Ligand Containing Quinolinone Fluorophore. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2006, **207**(3): 318-326. DOI: 10.1002/macp.200500454. ISSN 1022-1352.

¹⁷ D. VÝPRACHTICKÝ, F. MIKEŠ, J. LOKAJ, V. POKORNÁ, V. CIMROVÁ. Resonance Energy Transfer from Quinolinone Modified Polystyrene-block-poly(styrene-alt-maleic anhydride) Copolymer to Terbium(III) Metal Ions. *Journal of Luminescence*. 2015, **160**: 27-34. DOI: 10.1016/j.jlumin.2014.11.023. ISSN 00222313.

¹⁸ M. IKBAL, R. BANERJEE, S. ATTA, A. JANA, D. DHARA, A. ANOOP, N. D. P. SINGH. Development of 1-Hydroxy-2(1 H)-quinolone-Based Photoacid Generators and Photoresponsive Polymer Surfaces. *Chemistry - A European Journal*. 2012, **18**(38): 11968-11975. DOI: 10.1002/chem.201104065. ISSN 09476539.

¹⁹ N. RAJENDIRAN, T. BALASUBRAMANIAN. Dual fluorescence of N-Phenylanthranilic Acid: Effect of Solvents, pH and β -Cyclodextrin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2007, **68**(3): 867-876. DOI: 10.1016/j.saa.2006.12.072. ISSN 13861425.

²⁰ Y. F. QIAO, D. U. Lin, J. ZHOU, Y. HU, L. LI, B. LI, Q. H. ZHAO. Synthesis, Structures, and Fluorescent Properties of Azo Anthranilic Acid and its Cu(II), Co(II), and Ni(II) Complexes. *Journal of Coordination Chemistry*. 2014, **67**(15): 2615-2629. DOI: 10.1080/00958972.2014.948870. ISSN 0095-8972.

- ²¹ S. TEP, M. HINCAPIE, W. S. HANCOCK. A MALDI-TOF MS Method for the Simultaneous and Quantitative Analysis of Neutral and Sialylated Glycans of CHO-expressed Glycoproteins. *Carbohydrate Research*. 2012, **347**(1): 121-129. DOI: 10.1016/j.carres.2011.10.005. ISSN 00086215.
- ²² K. R. ANUMULA. New High-performance Liquid Chromatography Assay for Glycosyltransferases Based on Derivatization with Anthranilic Acid and Fluorescence Detection. *Glycobiology*. 2012, **22**(7): 912-917. DOI: 10.1093/glycob/cws067. ISSN 0959-6658.
- ²³ Y. ISHIBASHI, Y. NAGAMATSU, S. MEYER, A. IMAMURA, H. ISHIDA, M. KISO, N. OKINO, R. GEYER, M. ITO. Transglycosylation-based Fluorescent Labeling of 6-Gala Series Glycolipids by Endogalactosylceramidase. *Glycobiology*. 2009, **19**(7): 797-807. DOI: 10.1093/glycob/cwp051. ISSN 0959-6658.
- ²⁴ J. LARSEN, E. M. ESPINOZA, V. I. VULLEV. Bioinspired Molecular Electrets: Bottom-up Approach to Energy Materials and Applications. *Journal of Photonics for Energy*. 2015, **5**(1): 055598. DOI: 10.1117/1.JPE.5.055598. ISSN 1947-7988.
- ²⁵ A. KIKUCHI, K. SHIBATA, R. KUMASAKA, M. YAGI. Excited States of Menthyl Anthranilate: a UV-A Absorber. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013, **12**(2): 246-253. DOI: 10.1039/C2PP25190F. ISSN 1474-905x.
- ²⁶ J. JIA, Q. C. XU, R. C. LI, X. TANG, Y. F. HE, M. Y. ZHANG, Y. ZHANG, G. W. XING. Tetrahydroindazolone Substituted 2-Aminobenzamides as Fluorescent Probes: Switching Metal Ion Selectivity from Zinc to Cadmium by Interchanging the Amino and Carbamoyl Groups on the Fluorophore. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012, **10**(31): 6279. DOI: 10.1039/c2ob25852h. ISSN 1477-0520.
- ²⁷ J. JIA, Z. Y. GU, R. C. LI, M. H. HUANG, C. S. XU, Y. F. WANG, G. W. XING, Y. S. HUANG. Design and Synthesis of Fluorescent Sensors for Zinc Ion Derived from 2-Aminobenzamide. *European Journal of Organic Chemistry*. **2011**(24): 4609-4615. DOI: 10.1002/ejoc.201100388. ISSN 1434193x.
- ²⁸ A. WANG, Y. BAI, H. GAO, S. WANG. A Tetracycline-selective Fluorescent Biosensor Using Anthranilic Acid Immobilized on a Glutaraldehyde-coated Eggshell Membrane. *Anal. Methods*. 2015, **7**(16): 6842-6847. DOI: 10.1039/C5AY01047K. ISSN 1759-9660.
- ²⁹ A. MURUGESAN, B. MEENARATHI, L. KANNAMMAL, S. PALANIKUMAR, R. ANBARASAN. Synthesis, Characterization and Drug Delivery Activity of Poly(anthranilic acid) Based Triblock Copolymer. *Synthetic Metals*. **189**: 143-151. DOI: 10.1016/j.synthmet.2014.01.015. ISSN 03796779.
- ³⁰ I. V. KALINOVSKAYA, A. N. ZADOROZHNYAYA, V. E. KARASEV. The Dispersity and Distribution of Luminophors in High-pressure Polyethylene. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2008, **82**(12): 2156-2158. DOI: 10.1134/S0036024408120327. ISSN 0036-0244.

³¹ H. PANG, W. G. ZHANG, S. M. ZHAO. The Electroluminescent Devices Based on Benzoxazinone as Strong Fluorescent Material. *Advanced Materials Research*. 2011, **380**: 339-343. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.380.339. ISSN 1662-8985.

³² DELTACHEM (QINGDAO) CO.,LTD . 2010. Dostupné z: <http://www.deltachem.net/enProductList.aspx?id=22>

Karel Proisl

Syntézy nových sloučenin vycházející ze 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů potenciálně využitelných k úpravě vlastností nebo k ochraně materiálů

Syntheses of Novel Compounds Based on 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones Potentially Applicable for Properties Modification or Protection of Materials

Teze disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,
nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín.

Náklad: vyšlo elektronicky
Sazba: Karel Proisl

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2018

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7454-724-9

