

**Studium využití
N-fenyl-2-(trifenylfosforanyliden)acetamidu
k syntéze derivátů chinolin-2-onu**

Bc. Pavel Kaloda

Diplomová práce
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Bc. Pavel Kaloda
Osobní číslo: T17254
Studijní program: N2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek
Forma studia: prezenční

Téma práce: Studium využití N-fenyl-2-(trifenyfosforanyliden)acetamidu k syntéze derivátů chinolin-2-onu

Zásady pro vypracování:

1. Provedte literární rešerši zaměřenou a) na syntézy chinolin-2,4-dionů a jejich tautomerů, jejich výskyt v přírodě a biologické účinky v pracích od r. 2015; b) na přípravu a syntetické využití (2-oxo-2-(arylamino)ethyl)fosfoniových solí.
2. Známým postupem připravte trifenyl(2-oxo-2-(fenylamino)ethyl)fosfonium-bromid a převedte ho na odpovídající ylid.
3. Provedte pokusy o přípravu 4-ethoxychinolin-2-onu kondenzací připraveného ylidu s diethyl-karbonátem a následnou cyklizací očekávaného produktu.
4. Provedte další pokusy s připravenými nebo poskytnutými sloučeninami podle pokynů vedoucího.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. McMurry, J.: Organická chemie. Praha: VŠCHT, 2015.
2. Proisl, K., Kafka, S., Košmrlj, J.: Chemistry and applications of 4-hydroxyquinolin-2-one and quinoline-2,4-dione-based compounds. *Curr. Org. Chem.* 2017, 21, 1949–1975.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **1. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/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 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/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);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně

.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací.

(1) Vysoká škola nevyjádřeně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ 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, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě díla vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní díla).

³⁾ 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, § 60 Školní díla:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Reakcí *N*-substituovaných anilinů **I** s chloracetylchloridem nebo s bromacetylbromidem byly připraveny odpovídající α -bromacetanilidy **II** resp. α -chloracetanilidy **III**. Halogenacetanilidy **II** a **III** byly podrobeny reakcí s trifenylfosfinem, a byly tak převedeny na odpovídající fosfoniové soli **IV**, resp. **V**. Eliminací bromovodíku z (2-amino-2-oxoethyl)trifenylfosfonium bromidů disubstituovaných na atomu dusíku **IVb,c** účinkem triethylaminu byly připraveny odpovídající *N,N*-disubstituované 2-(trifenylfosforanyliden)acetamidy **VIb,c**. Fosfoniová sůl s **VIa** s atomem vodíku na atomu dusíku při pokusech o eliminaci bromovodíku za různých podmínek buď nereagovala, nebo se rozložila na acetanilid a trifenylfosfinoxid. S *N,N*-difenyl-2-(trifenylfosforanyliden)acetamidem (**VIc**) byl proveden pokus o Wittigovy reakce s diethyl-karbonátem, avšak očekávaný 3,3-diethoxy-*N,N*-difenylakrylamid **VII** nebyl získán. Reakcí sloučeniny **VIc** s 3-butyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionem byl připraven 3a-butyl-5-methylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (**IX**).

Klíčová slova: syntéza, α -halogenacetanilid, fosfoniová sůl,

2-(trifenylfosforanyliden)acetamid, chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

ABSTRACT

By reacting *N*-substituted anilines **I** with chloroacetyl chloride or bromoacetyl bromide desired α -bromoacetanilides **II** and α -chloroacetanilides **III** were prepared. The haloacetanilides **II** and **III** reacted with triphenylphosphine and were converted to the corresponding phosphonium salts **IV** and respectively **V**. Elimination of hydrogen bromide from (2-amino-2-oxoethyl)triphenylphosphonium bromides disubstituted by the nitrogen atom **IVb, c** were prepared by effect of triethylamine to give corresponding *N,N*-disubstituted 2-(triphenylphosphorane-ylidene) acetamides **VIb, c**. In various attempts to eliminate hydrogen bromide hydrogen atom located on the nitrogen atom of phosphonium salt **VIa** did not react or compounds decomposed to acetanilide and triphenylphosphine oxide. *N,N*-diphenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)acetamide (**VIc**) was subjected to Wittig reaction with diethyl carbonate but the expected 3,3-diethoxy-*N,N*-diphenylacrylamide **VII** was not obtained. Reaction of **VIc** with 3-butyl-3-hydroxy-1-methylquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione gave 3 α -butyl-5-methylfuro [2,3-*c*]quinoline-2,4 (3*H*, 5*H*)-dione (**IX**).

Keywords: synthesis, α -haloacetanilide, phosphonium salt, phosphoranylidene, quinolone-2,4-2,4(1*H*,3*H*)-diones, 4-hydroxyquinolines

Na tomto místě bych rád poděkoval doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc., za odborné vedení, cenné rady a pomoc při realizaci této práce. Poděkování patří také Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D., za měření NMR spekter.

Děkuji prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Lublaně za měření NMR a HRMS.

Mé vřelé díky patří kolektivu laboratoře – Kristýně, Vendy, Kamče, Zuzce, Barče a paní laborantce Haně Geržové za příjemné pracovní prostředí a povzbuzení.

V neposlední řadě děkuji mým přátelům a zvláště mé rodině za neutuchající podporu, kterou mi projevovali v průběhu celého mého studia.

Dále děkuji za finanční podporu poskytnutou z prostředků projektu Interní grantové agentury Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně (IGA/FT/2018/007, IGA/FT/2019/010).

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

OBSAH

ÚVOD.....	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 IZOLACE CHINOLIN-2,4-DIONŮ A JEJICH TAUTOMERŮ Z PŘÍRODNÍCH ZDROJŮ.....	13
1.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONY IZOLOVANÉ Z PŘÍRODNÍCH PRODUKTŮ	13
1.2 CHINOLIN-2,4-DIONY IZOLOVANÉ Z PŘÍRODNÍCH ZDROJŮ	15
2 BIOLOGICKY AKTIVNÍ SYNTETICKÉ 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONY	17
3 SYNTÉZY DERIVÁTŮ 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONU.....	25
3.1 SYNTÉZY SUBSTITUOVANÝCH 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ	25
3.2 SYNTÉZY NESUBSTITUOVANÝCH 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ	27
II PRAKTICKÁ ČÁST.....	30
4 DISKUSE A VÝSLEDKY	31
4.1 PŘÍPRAVA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH 2-BROMACETAMIDŮ IIA-C	32
4.2 PŘÍPRAVA 2-CHLOR- <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH ACETAMIDŮ	33
4.3 PŘÍPRAVA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH (2-OXO-2-AMINOETHYL)TRIFENYLFOSFONIUM-BROMIDŮ IVA-C.....	34
4.4 POKUSY O PŘÍPRAVU 2-(METHYL(FENYL)AMINO)-2-OXOETHYL)TRIFENYLFOSFONIUM-CHLORIDU (V).....	35
4.5 PŘÍPRAVA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH 2-(TRIFENYLFORFORANYLIDEN)ACETAMIDŮ VI	36
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	38
5.1 SYNTÉZA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH 2-BROMACETAMIDŮ IIA-C.....	38
5.1.1 2-Brom- <i>N</i> -fenylacetamid (IIa)	38
5.1.2 2-Brom- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -fenylacetamid (IIb).....	39
5.1.3 2-Brom- <i>N,N</i> -difenylacetamid (IIc)	40
5.2 SYNTÉZA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH 2-CHLORACETAMIDŮ IIIA-B.....	41
5.2.1 2-Chlor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -fenylacetamid (IIIa)	41
5.2.2 2-Chlor- <i>N,N</i> -difenylacetamid (IIIb)	42
5.3 SYNTÉZA (2-OXO-2-AMINOETHYL)TRIFENYLFOSFONIUM-BROMIDŮ IVA-C.....	43
5.3.1 (2-Oxo-2-(fenylamino)ethyl)trifenylfosfonium-bromid (IVa).....	43
5.3.2 (2-(Methyl(fenyl)amino)-2-oxoethyl)trifenylfosfonium-bromid (IVb)	43
5.3.3 (2-(Difenylamino)-2-oxoethyl)trifenylfosfonium-bromid (IVc).....	44
5.4 POKUSY O PŘÍPRAVU (2-(DIFENYLAMIN)-2-OXOETHYL)TRIFENYLFOSFONIUM-CHLORIDU V	45
5.5 SYNTÉZA <i>N</i> -SUBSTITUOVANÝCH 2-(TRIFENYLFORFORANYLIDEN)ACETAMIDŮ	46
5.5.1 <i>N</i> -fenyl-2-(trifenylfosforanyliden)acetamid (VIa)	46
5.5.2 Syntéza <i>N</i> -substituovaných 2-(trifenylfosforanyliden)acetamidů (VIb, c).....	49
5.6 SYNTÉZA 4,4-DIETHOXY-1,1-DIFENYLBUT-3-EN-2-ON	50
5.7 DALŠÍ DOPLŇKOVÉ REAKCE	50
5.7.1 Syntéza ethyl 3,3-diethoxy akrylátu.....	50

5.7.2	Syntéza ethyl 2-cyklohexylidenacetátu	51
5.7.3	Syntéza 2-cyklohexyliden- <i>N</i> -fenylacetamidu	51
5.7.4	3a-butyl-5-methylfuro[2,3- <i>c</i>]chinolin-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion IX.....	52
ZÁVĚR		54
SEZNAM TABULEK.....		56
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....		57

ÚVOD

Deriváty chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu a jeho dvou tautomerů 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu a chinolin-2,4-dionu jsou v přírodě hojně zastoupené a mnoho vědeckých týmů se zabývalo jejich izolací z přírodních materiálů. Skupina těchto látek je ovšem mnohem objemnější. Mnohá odborná pracoviště se zabývají syntézou nových, v přírodě se nevyskytujících látek obsahujících chinolinový skelet. Bylo zjištěno, že látky s touto strukturou mají prokazatelnou biologickou aktivitu. Právě nejnovějším poznatkům z oblasti izolace, přípravy a biologické aktivity těchto sloučenin se věnuje teoretická část této práce.

Na Ústavu chemie Fakulty technologické UTB je chemie těchto sloučenin studována již dlouhou dobu. Naprostá většina látek izolovaných i uměle připravených je v poloze 3 na chinolinovém skeletu obsazena. Nebylo provedeno mnoho studií zaměřených na syntézu sloučenin, které mají třetí uhlík chinolinové kostry nesubstituovaný. Motivací této práce byla příprava v poloze 3 nesubstituovaných derivátů chinolin-2-onu novým postupem.

I. TEORETICKÁ ČÁST

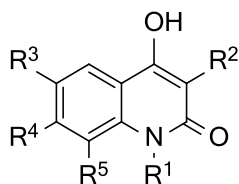
1 IZOLACE CHINOLIN-2,4-DIONŮ A JEJICH TAUTOMERŮ Z PŘÍRODNÍCH ZDROJŮ

1.1 4-Hydroxychinolin-2-ony izolované z přírodních produktů

Některé jednoduché 4-hydroxychinolin-2-ony jsou k nalezení i v přírodě. Nejjednodušší zástupce, sloučenina **1**, byl izolován z houby *Penicillium citrinum*¹ a také z asijského keře *Haplophyllum bucharicum*.² Z houby *P. citrinum* byl izolován *N*-methyl derivát **2**,³ který má schopnost vychytávat volné radikály⁴ a má také některé cytotoxické účinky.⁵

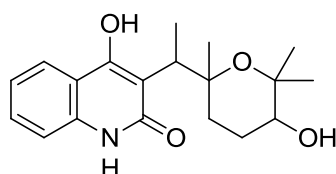
Tabulka 1: Substituenty sloučenin 1–7

1–7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	H	H	H
2	Me	H	H	H	H
3	Me	MeO	H	H	H
4	Me	MeO	H	H	MeO
5	H	H	Br	H	H
6	H	H	Br	Br	H
7	H	H	MeO	H	MeO

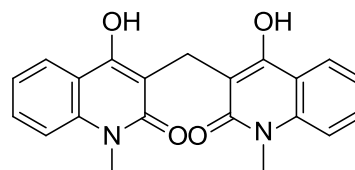


1-7

Z rostliny *Micromelum falcatum* patřící do čeledi routovitých byl izolován 3-methoxyderivát **3**.⁶ Jeho analog mající 2-methoxy skupiny, swietenidin **4**, byl izolován z kůry indického stromu *Chloroxylon Swietenia*. Přírodní bromochinolony **5** a **6** byly izolovány z mořské houby *Hyrtios erecta*. Bylo zjištěno, že sloučenina **5** inhibuje neuronální syntázu oxidu dusnatého u laboratorního potkana (WySrat rat).⁷ Ze dřeva stromu *Halfordia scleroxyla* byl izolován dimethoxychinolon **7**. Zajímavý přírodní hydroxychinolon bucharidin byl získán z keře *Haplophyllum bucharicum*, který vykazoval estrogení aktivitu u myší. Sloučenina **8**, pojmenovaná zanthobischinolon, se dvěma částmi chinolin-2-ony, byla získána z kořene *Zanthoxylum mutans*.

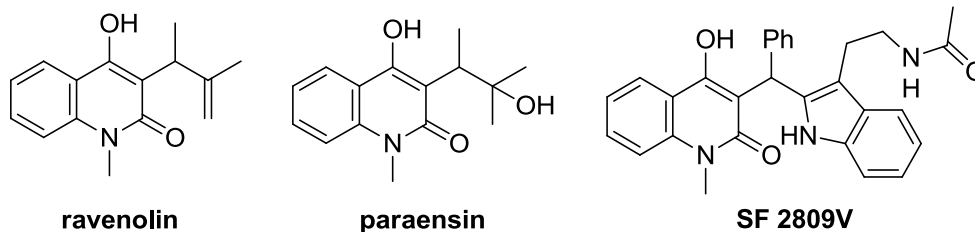


bucharidin

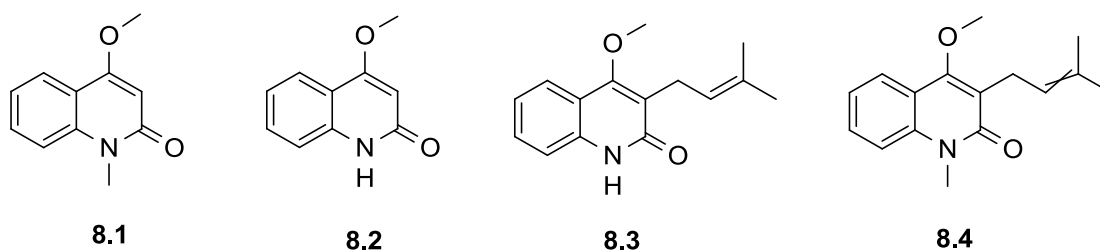


8

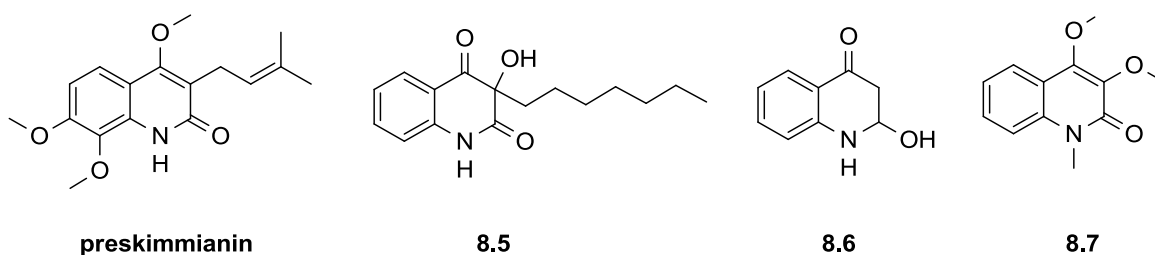
Rostliny z čeledi routovitých, do které patří i citrusové rostliny, obsahují různé deriváty chinolonu. Z listů citrusu *Ravenia spectabilis*⁸ byl izolován ravenolin, zatímco strukturně příbuzný paraensin z dřevnaté rostliny *Euxylophora paraensis*. Z fermentačního bujónu bakterie *Dactylosporangium sp.* je možné izolovat indolový derivát SF 2809-V.⁹



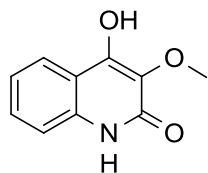
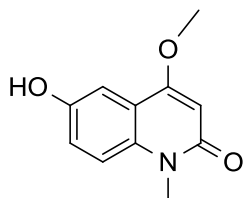
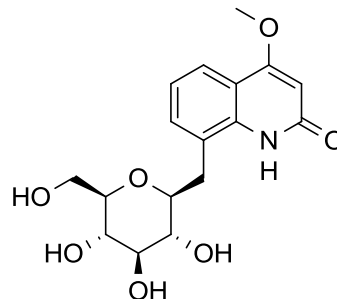
Řada derivátů 4-hydroxychinolin-2-onu se vyskytuje v přírodě ve formě etheru, tj. jako 4-alkoxychinolin-2-ony. Sloučenina **8.1** byla izolována z listů routy vonné (*Ruta raveolens*),¹⁰ z kůry korkovníku amurského (*Phellodendron amurense*),¹¹ z kůry kmene stromu *Helieta apiculata Benth.*,¹² ze stonku rostliny *Toddalia asiatica*¹³ a ze stonků rostliny *Clausena lansium*.¹⁴ Další zástupce 4-methoxychinolinu **8.2** byl izolován ze stonku rostliny *Clausena lansium*.¹⁴ Z plodů keře *Zanthoxylum zanthoxyloides* byla izolována látka **8.3** i látka **8.4**.^{15, 16}



Z rostliny *Dictamnus angustifolius* byla získána látka známá jako preskimmianin. Tento postup izolace podléhá patentové ochraně.¹⁷ Látka **8.5** byla izolována ze vzorku mořského sedimentu odebraného na pobřeží ostrova Jeju.¹⁸ V Nepálu byl úspěšně získán v poloze 3 nesubstituovaný 2-hydroxy-4(1*H*)-chinolinon **8.6** z plodů rostliny *Urea lobata*.¹⁹ Ze stonků a listů keře patřícího do čeledi routovitých *Clausena dunniana H. Lev.* byla izolována sloučenina **8.7**.²⁰

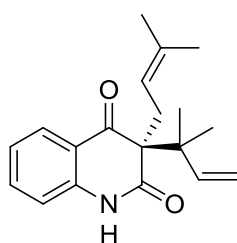
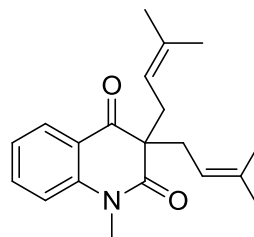


Z korálu rostoucího na pobřeží Rudého moře byla získána látka **8.8**.²¹ Ze stonku již zmíněné rostliny *Clausena lansium* byl izolován další methoxy derivát chinolin-2-onu **8.9**.¹⁴ Ze stejné rostliny byl vyizolován glukopyranosylový derivát **8.10**.¹⁴

**8.8****8.9****8.10**

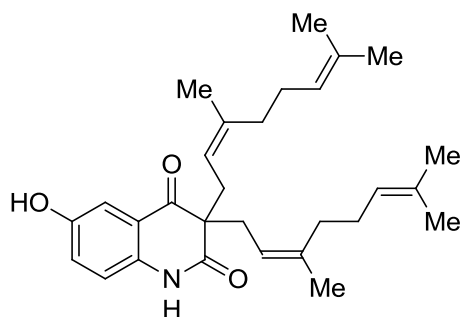
1.2 Chinolin-2,4-diony izolované z přírodních zdrojů

Buchapin byl izolován z epigové části *Haplophyllum bucharicum* a *H. tuberculatum*, a také z *Euodia roxburghiana*. Buchapin chrání buňky CEM-SS přes cytopatickými účinky HIV-1 *in vitro*, inhibuje replikaci HIV a vykazuje určitou cytotoxicitu.²² Podobný derivát **8.11** byl izolován ze dřeva *Esenbeckia flava* a *E. almawillia*.

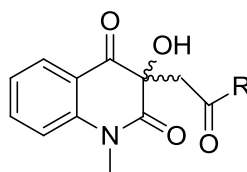
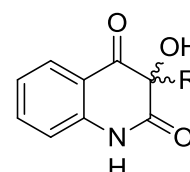
**buchapin****8.11**

Další chinolindion s podobnou strukturou je severibuxin izolovaný z citrusové rostliny *Severinia buxifolia*. Tato sloučenina vykazuje cytotoxickou aktivitu.

Z kůry kmene *Micromoleum falcatum* byly izolovány 3-hydroxychinolin-2,4-diony **8.12** a **8.13**.⁶



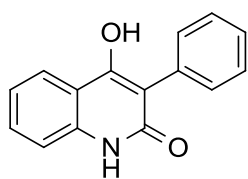
severibuxin

**8.12** (R = Me)
8.13 (R = MeO)**8.14** (R = nonyl)
8.15 (R = heptyl)

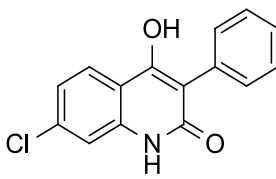
Obě vykazovaly toxicitu ($LD_{50} = 355$ a 143 mg/ml) proti larvám garnátů.⁶ Z *Pseudomonas aeruginosa* byly izolovány dva 3-hydroxychinolin-2,4-diony, nonylový derivát **8.14** a heptyl derivát **8.15**.

2 BIOLOGICKY AKTIVNÍ SYNTETICKÉ 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONY

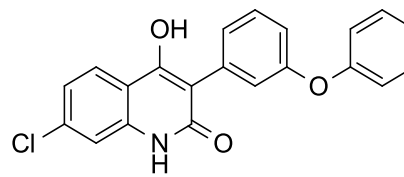
Jednoduchý fenylchinolon, NSC 16582, je antagonistou strychnin necitlivého glycinového místa na komplexu NMDA receptorů iontových kanálků. Ještě účinnější antagonistu receptoru NMDA je jeho chlor derivát, MDL 104653, který vykazuje antikonvulzivní aktivitu.



NSC 16582

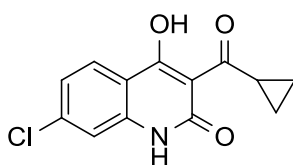


MDL 104653

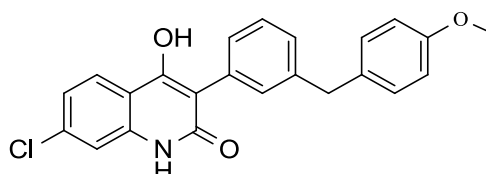


L-701324

Sloučenina L-701324 působí jako velmi silný antagonistu NMDA receptorů v důsledku vysoké afinity na glycinovém místě. V experimentech na myších způsobila orálně podávaná sloučenina hypolokomoce, dále byla také prokázána antikonvulzivní aktivita. Sedativní účinky látky L-701324 jsou srovnatelné s účinky diazepam. Tato sloučenina má také inhibiční účinek jak při vzniku depresí, tak i při jejich propagaci. Byla také patentována pro léčbu různých neurologických a psychiatrických potíží, včetně řady neurodegenerativních onemocnění.²³ Kromě látky L-701324 byla prokázána schopnost inhibovat NMDA receptor, stejně jako související účinky sedativní, neuroprotektivní a antikonvulzivní účinky i u jiných chinolonů, včetně sloučenin L-701352 a L-703717.

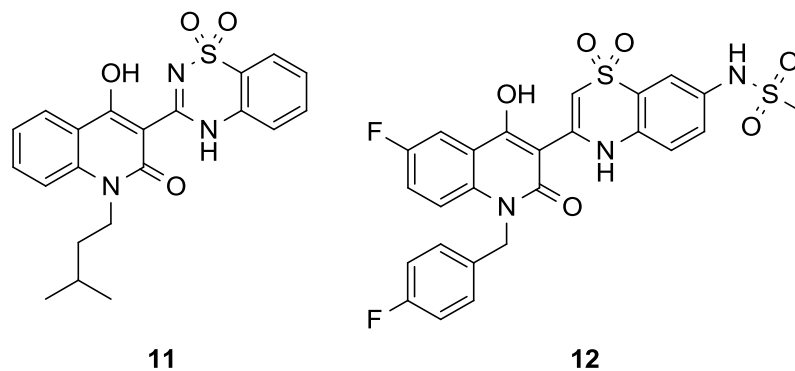


9

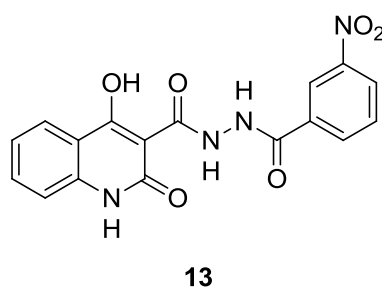


10

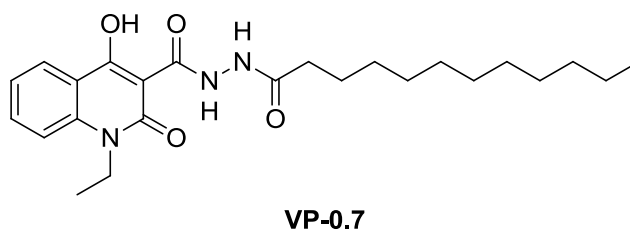
Některé deriváty 4-hydroxychinolin-2-ony mají významný antivirový účinek.²⁴ Sloučeniny 11 a 12 jsou zástupci vysoce účinných inhibitorů replikace viru hepatitidy typu C.²⁵ Účinek těchto sloučenin je způsoben inhibicí virové RNA polymerasy.²⁶



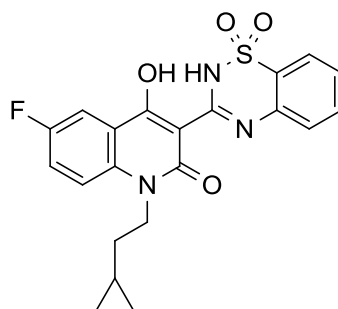
Jiné deriváty 4-hydroxychinolin-2-onu inhibují HIV-1 integrasu.²⁷ Byly navrženy a připraveny sloučeniny vycházející ze struktury 4-hydroxy-2-oxo-1,2,-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny nesoucí různé substituenty v poloze 1 (N1) a v poloze 6 (C6), které také působí jako inhibitory HIV-1 integrasy a potenciálně se mohou podílet na mechanismu chelatace kovů.²⁸ Byla syntetizována série hydrazidů 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin, které mají různě vysokou schopnost inhibovat HIV-1 integrasu.²⁷ Zdaleka nejúčinnější sloučeninou tohoto typu je hydrazid **13**.²⁷



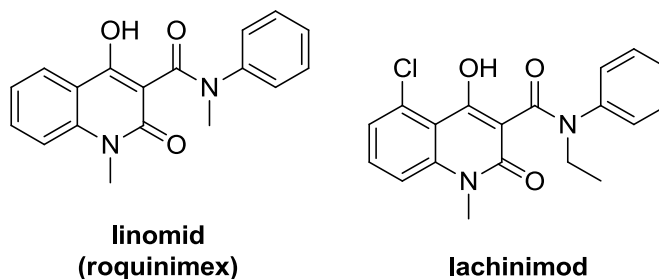
Zajímavostí je, že podobné hydrazidy působí jako alosterické modulátory enzymu glykogensyntasa patřící mezi kinasy.²⁹ Příkladem účinného modulátoru receptoru je sloučenina VP-0.7.^{29,30} Některé lidské inhibitory GSK-3 by mohly být použity jako modulátory růstu houby *Aspergillus fumigatus*, která je jedním z nejběžnějších zástupců rodu *Aspergillus*, a vykazují slibné účinky vedoucí k úplnému vyhubení invazivní aspergilózy.³⁰



Bylo také zjištěno, že sloučenina obsahující 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karbohydrazidovou skupinu v molekule vykazuje inhibiční aktivitu vůči acetylcholinesterase.³¹ 3-(1,1-Dioxo-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony, které obsahují ve své struktuře 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamid, účinně inhibují enzymatickou aktivitu viru hepatitidy typu C (HCV) a inhibují schopnost subgenomového replikonu HCV replikovat v buňkách Huh-7. Výzkum vztahů mezi strukturou a aktivitou zaměřený na substituenty na chinolinonovém kruhu vyústil objevem sloučeniny **14**.³²

**14**

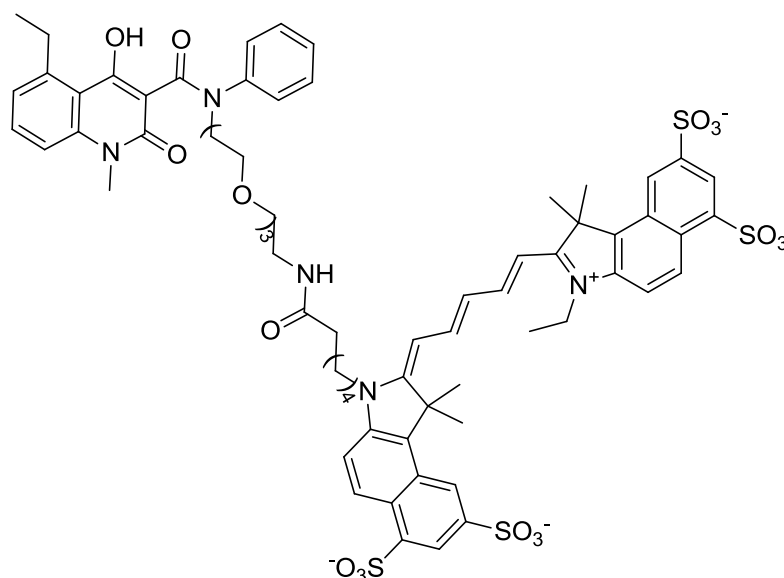
Některé 4-hydroxychinolin-2-ony jsou důležité imunomodulátory. V současné době probíhající výzkum v této oblasti vedl k rozvoji linomidu a jeho alternativy lachinimodu. Linomid, vyvinutý společností Activ Biotech a známý též jako roquinimex, je imunomodulační látka, která zvyšuje aktivitu NK lymfocytů a cytotoxicitu makrofágů.^{33,34,35} Je také inhibitorem angiogeneze a zvyšuje sekreci TNF- α .³⁶ Sloučenina byla zkoumána jako léčivo pro léčbu některých druhů rakoviny a autoimunitních onemocnění. Výzkum byl však kvůli kardiovaskulární toxicitě, která vykazuje vazodilatační účinky, zastaven.



V poslední době byl lachinimod vyvinut společností Active Biotech a Teva. Látka působí jako imunomodulátor a je zkoumána jako přípravek pro léčbu roztroušené sklerózy.³⁷ V Rusku byl lachinimod schválen jako léčivo pro léčbu relabující-rmitující roztroušené sklerózy pod obchodní značkou Nerventa.³⁸ 4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-on-

3-karboxamidy byly nedávno vyvinuty jako nová třída ligandů subnanomolekulárního kanabinoidního receptoru 2 (CB2, CB2R), které jsou dobře rozpustné ve vodě.³⁹

N-(3-Pyridylmethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-karboxamid vykazuje analergickou aktivitu.⁴⁰ Návrhy struktury derivátů, u kterých se prokázalo znatelné navýšení analergické aktivity, byly odvozeny za použití strategie biosterické náhrady.⁴¹ Analergická aktivita byla také zjištěna u několika dalších sloučenin, které vycházejí ze struktury *N*-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamidu.⁴² 5-Ethyl-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamid je součástí struktury nedávno vyvinuté specifické molekulární zobrazovací sondy Cy5.5-CES271 pro optické zobrazení lokální zánětlivé aktivity *in vivo*.⁴³

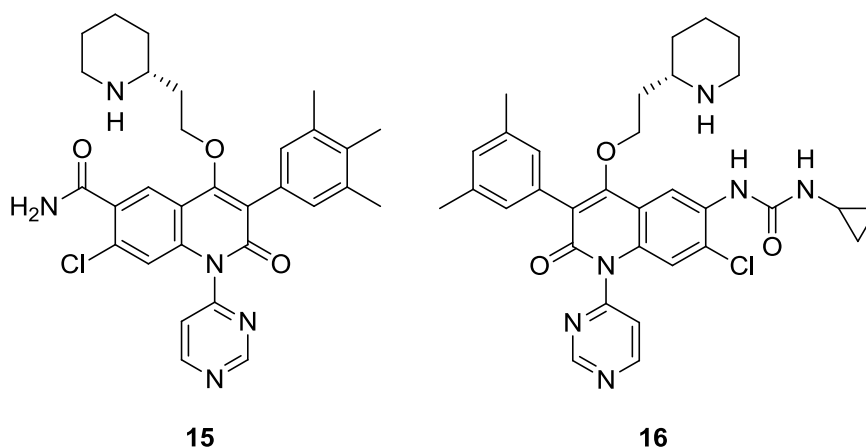


Cy5.5-CES271

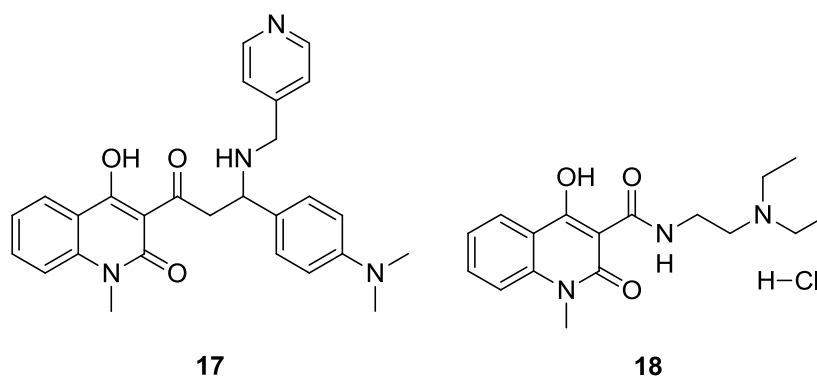
Některé deriváty kyseliny 2-[(chinolin-3-yl)karbonyl]aminoctové jsou inhibitory prolylhydroxylas, které mají potenciál při léčbě nemocí, např. anemie.⁴⁴

Deriváty kyseliny 4-(4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamido)benzoové jsou použitelné při léčbě poruch souvisejících s defektem buněčné diferenciaci, zejména osteoblastů a osteoklastů.⁴⁵ V programu zacíleném na vývoj léků proti africké trypanosomii (HAT), patřící mezi nejrozšířenější tropické nemoci, bylo zjištěno, že olát 3-(benzylkarbamoyl)-1-butyl-6-fluor-7-morfilin-2-oxo-1,2-dihydrochinolin sodný je účinný proti *Trypanosoma brucei brucei*.⁴⁶ Také bylo zjištěno, že několik *N*-substituovaných derivátů 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamidů vykazuje značnou antiproliferační aktivitu.⁴⁷

Určité deriváty 4-hydroxychinolin-2-onu funkcionalizované piperidinem jsou antagonisty savčího hormonu gonadotropinu (GnRH), který je zodpovědný za vývoj pohlavních orgánů, produkci pohlavních buněk a stimulaci produkce steroidních hormonů.⁴⁸ Jako příklad je možné uvést sloučeninu Q89 (**15**), která byla patentována jako potenciální léčivo při léčbě hypogonadismu. Podobné využití má i látka Q76 (**16**).⁴⁹

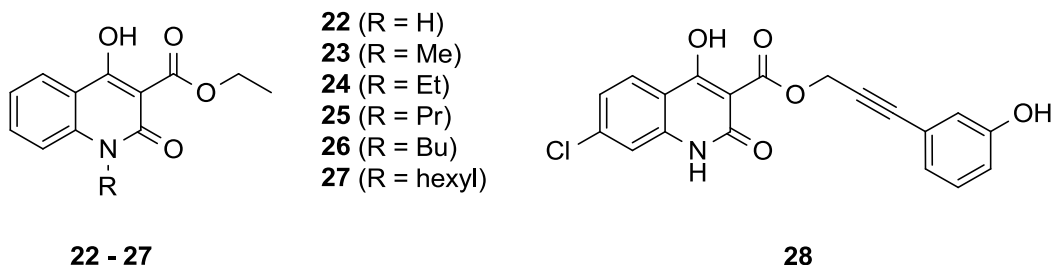


Sloučenina **17** účinkuje jako inhibitor glycerinaldehyd-3-fosfátdehydrogenasy (GAPDH), glykolytického enzymu exprimovaného pouze v samčích pohlavních buňkách. Inhibitory GAPDH by se potenciálně mohly stát mužskou antikoncepcí, a proto bylo použití sloučeniny **17** patentováno na reverzibilní snížení pohyblivosti mužských spermií a modulaci reprodukční funkce.⁵⁰



Ukrajinská výzkumná skupina zveřejnila přípravu řady 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamidů s potenciálním lokálním anestetickým účinkem. Nejúčinnější z připravených sloučenin vykazovaly srovnatelný účinek (sloučenina **18**) nebo účinek vyšší (sloučenina **19**) a nižší toxicitu ve srovnání se současně používaným lidokainem.⁵¹

sloučeniny působily antagonisticky na receptor NMDA a některé z nich vykazovaly antiepileptické vlastnosti na modelu autogenních křečí u myši. Za zmínku stojí sloučenina L 701 273 (**28**), která účinně inhibovala receptor NMDA, ale selhala při testování antiepileptických účinků.⁵⁷



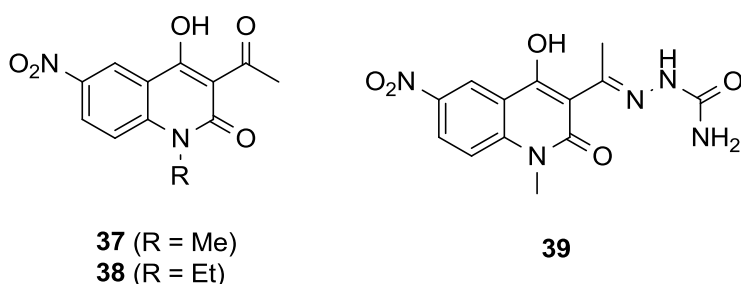
Zřetelné protizánětlivé účinky byly pozorovány v *N*-arylových derivátech **29–36**, které potlačují akutní exsudativní zánět vyvolaný karagenanem u myši.⁴⁴

Egyptští vědci připravili a zkoumali řadu 4-hydroxy-6-nitro-1*H*-chinolin-2-onů jako sloučeniny s potenciálními antibakteriálními a antifungálními účinky.⁵⁸ Látky **37–39** vykazovaly antimikrobiální aktivitu, inhibovaly růst bakterií *Bacillus cereus* a hub *Aspergillus flavus* a *A. niger*. Sloučeniny **37** a **38** také inhibovaly růst bakterií *Escherichia coli*.

Tabulka 2: Substituenty na aromatickém kruhu sloučenin 29–36

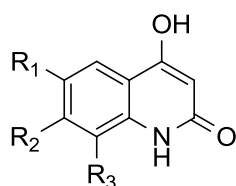
29–36	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
29	H	H	H	H
30	H	Me	Me	Cl
31	H	H	Me	H
32	H	H	MeO	H
33	H	MeO	H	H
34	Me	Me	H	H
35	H	H	Me	Cl
36	H	H	MeO	Cl

29 - 36



Skupina indických vědců připravila řadu fluorovaných chinolonů **40–45**, které vykazují mírnou fotocytotoxickou aktivitu a schopnost inhibovat růst *Mycobacterium tuberculosis*.⁵⁹ Nejvyšší fotocytotoxická aktivita i neúčinnější inhibice růstu *M. tuberculosis* byla pozorována u sloučeniny **44**. Ukázalo se, že zcela neaktivní je nesubstituovaný 4-hydroxychinolin-2-on.

Tabulka 3: Substituenty sloučenin 40–45



40 - 45

40–45	R ¹	R ²	R ³
40	F	H	H
41	H	F	H
42	H	H	F
43	CF ₃	H	H
44	H	CF ₃	H
45	H	H	CF ₃

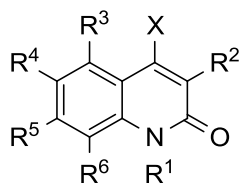
Tetrazolové deriváty **46** a **47** byly patentovány jako antidota proti benzoylisoxazolovým herbicidům, které snižují jejich fototoxicitu a chrání napadené rostliny.⁶⁰



46 (R = Me)

47 (R = Et)

V roce 2017 vyšla rozsáhlá studie, ve které bylo navrženo a následně připraveno 50 různě substituovaných chinolin-2(1H)-onů a dvou dalších strukturně příbuzných sloučenin, jež byly hodnoceny *in-silico* pro podobnost s léčivými. Celkem třináct látek, které měly v poloze 3 fenylovou skupinu, vykazovalo minimální inhibiční koncentraci proti *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra pod 10 μM a proti *Mycobacterium bovis* AN5A pod 15 μM. Žádný z těchto testovaných derivátů na potenciální genotoxicitu na MRC-5 buňkách nevykazoval signifikantní akutní toxicitu.⁶¹



R¹ = H, Me, Et, etc. R⁴ = H, OMe, F, Cl, Me
 R² = Me, pr, Ph, etc. R⁵ = H, OH, OMe, Me, F
 R³ = H, Me, Cl R⁶ = H, OH, Me, OMe

X = OH, OAc

3 SYNTÉZY DERIVÁTŮ 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONU

Vzhledem ke značnému zájmu o titulní sloučeniny bylo vyvinuto mnoho způsobů jejich přípravy. Většina z nich používá konvenční metody organické syntézy. Některé snahy byly motivovány potřebou získat cílové deriváty pro další výzkum.

3.1 Syntézy substituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů

Jednoduchým a široce používaným způsobem přípravy 4-hydroxychinolin-2-onů je tepelná kondenzace anilinů se substituovanými deriváty kyseliny malonové. Metoda se vyvinula v průběhu času. Zpočátku byly vyžadovány velké nadbytky substituovaného diethylmalonátu, který byl později zlepšen použitím aktivovaných diarylmalonátů. Nejběžnější přístup zahrnuje kondenzaci anilinového derivátu s diethylesterem substituované kyseliny malonové v ekvimolárním poměru nebo s mírným nadbytkem malonátu. Tímto způsobem je k dispozici pestrá škála substituovaných chinolonů **53** (schéma 1).^{62, 63}

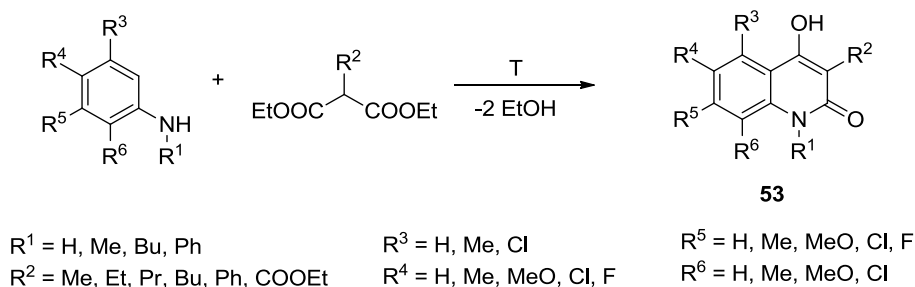


Schéma 1: Příprava 4-hydroxychinolin-2-onů tepelnou kondenzací anilinů s diethylmalonáty

Bohužel u některých chinolonů tato metoda poskytuje nízké výtěžky, což vede k hledání alternativních přístupů. V poslední době je v literatuře popsáno provádění těchto reakcí za podmínek mikrovlnného ohřevu namísto běžného zahřívání.^{64,65} Příkladem je syntéza chinolonu **54** uvedeného ve schématu 2.⁶⁶

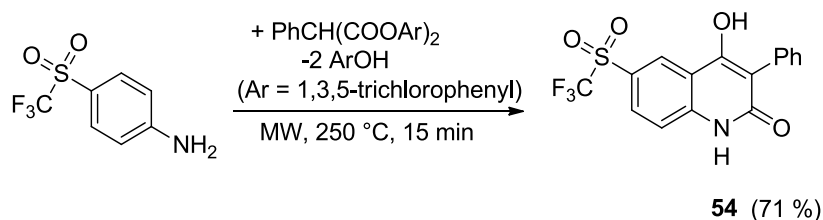


Schéma 2: Příklad použití mikrovlnného záhřevu k cyklokondenzaci substituovaného anilinu s aktivovaným arylmalonátem

3-Chlorchinolin-2,4-diony byly redukovány borohydridem sodným za vzniku *syn*- a *anti*-chlorhydrinů, jak bylo dokázáno NMR spektroskopii. Oba produkty byly následně podrobeny reakci s uhličitánem draselným. *Anti*-chlorhydriny daly vzniknout odpovídajícímu epoxidu, případně se přeskupily na 3-hydroxy-4-alkylchinolin-2-ony, zatímco *syn*-isomery nereagovaly, avšak při dlouhém stání v dimethylsulfoxidu se přeměnily na 3-substituované 4-hydroxychinolin-2-ony a v přítomnosti thionylchloridu poskytly *cis*- a *trans*-3,4-dichlorchinolin-2-ony (schéma 3).⁶²

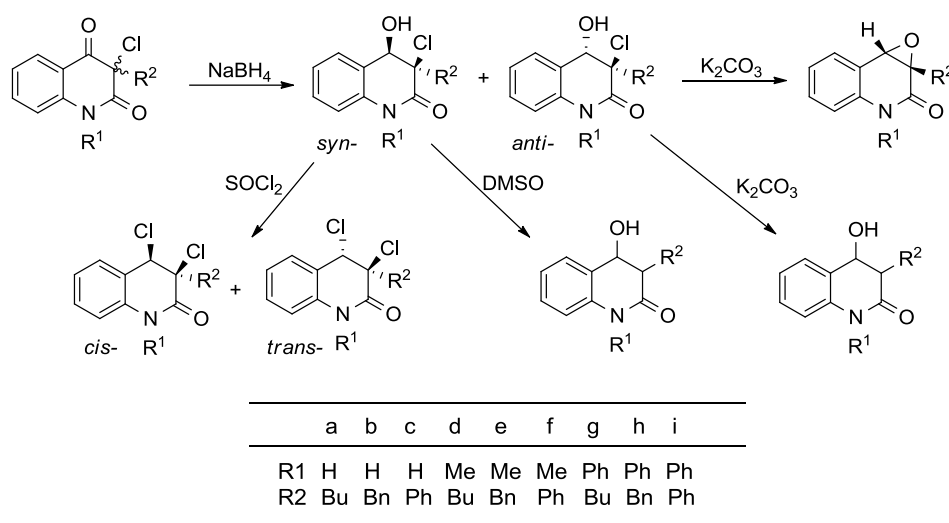


Schéma 3

3-Butylaminochinolindiony reagovaly s NaNO₂ v kyselině octové za vzniku odpovídajících *N*-nitroso derivátů. Analogické reakce 4-hydroxy-3-butylaminochinolindionů, jež byly získány redukcí 3-butylaminochinolindionů tetrahydridoboritanem sodným, poskytly rovněž odpovídající nitrosaminy. Následná redukce nitrosaminů tetrahydridohlinitanem lithným, která proběhla jak na ketonové, tak na laktamové karbonylové skupině, poskytla nečisté produkty, z nichž byly reakcí s kyselinou isokyanatou získány nové tricyklické benzoxadiazociny.⁶⁷

Reakcí terciárních 3-chlorchinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů s ethanolaminem vznikly 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4-diony (Schéma 4). Z těchto látek byly reakcí s trifosgenem získány 3-(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a dimerní sloučeniny s karbonátovým můstkem.⁶⁸

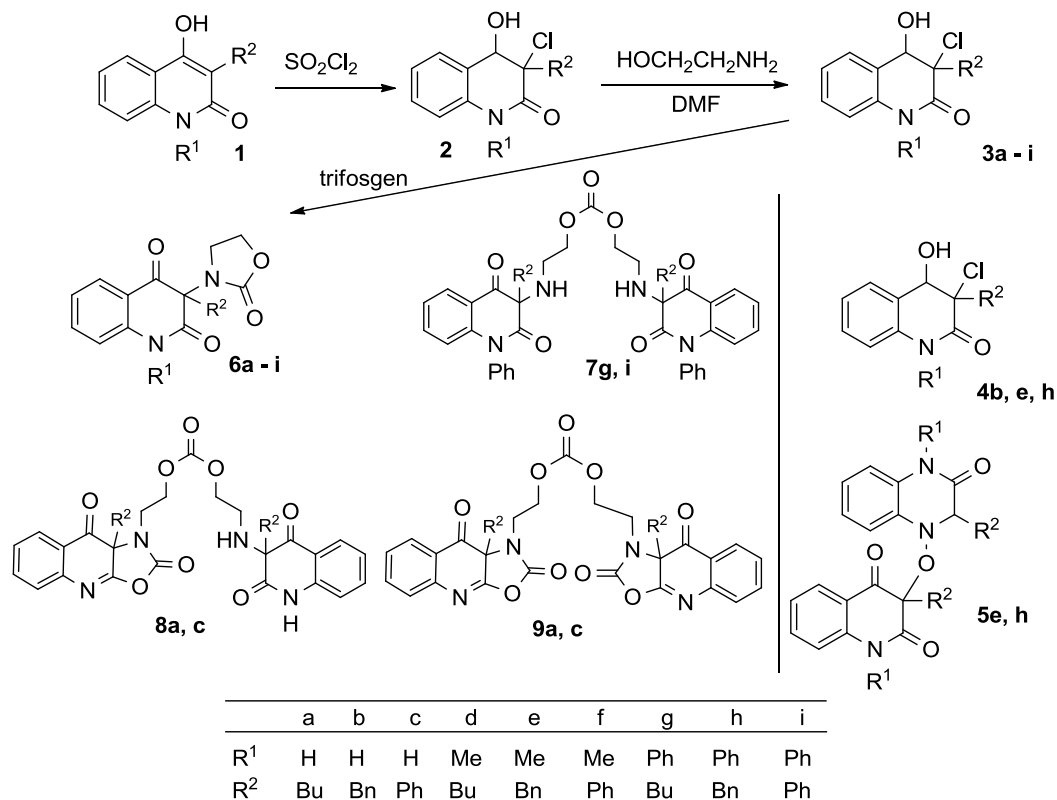
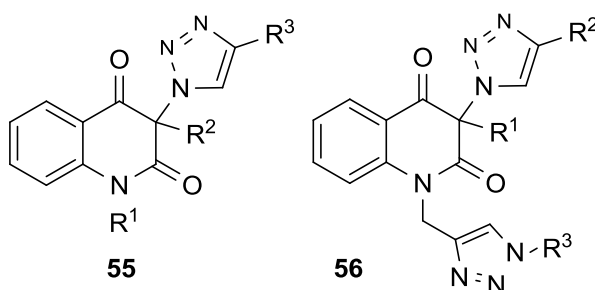


Schéma 4

Postup zavedení 1,2,3-triazolové skupiny do polohy 3 chinolin-2,4-dionu za vzniku sloučenin typu **55** byl již dříve popsán.⁶⁹ Jedna z posledních prací provedená na Ústavu chemie Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně zabývající se substituovanými chinolin-2,4-diony byla zaměřena na přípravu chinolindionů se dvěma triazolovými kruhy v molekule typu **56**.⁷⁰



3.2 Syntézy nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů

Obecně 3-nesubstituované 4-hydroxychinolin-2-ony nemohou být získány přímo kondenzací anilinů s estery kyseliny malonové. To je způsobeno reakcí intermediárně vytvořeného hydroxychinolonu s malonátem za vzniku odpovídajícího 4-hydroxy-2*H*-pyrano[3,2-*c*]chinolin-2,5(6*H*)-dionu **55** (schéma 5).⁷¹

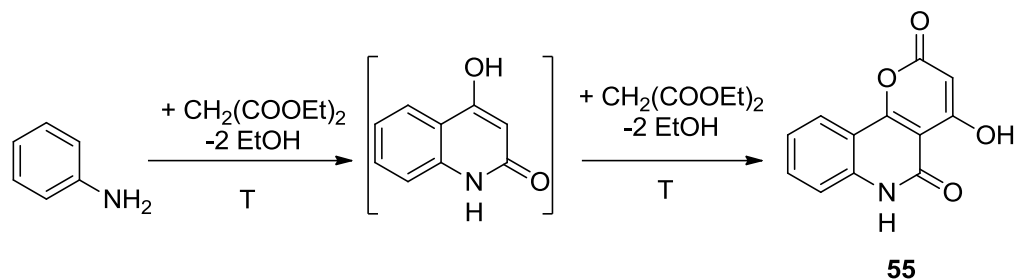


Schéma 5: Tvorba 4-hydroxy-2H-pyrano[3,2-c]chinolin-2,5(6H)-dionů reakcí anilinů s diethylmalonátem

Alternativně mohou být 3-nesubstituované 4-hydroxychinolin-2-ony připraveny z výše uvedených pyranochinolin-2-onů degradací pyranového kruhu přes 3-acetyl-4-hydroxychinolin-2-ony.⁷² Moderním příkladem takového způsobu je syntéza 4-hydroxy-1-methylchinolin-2-onu znázorněná ve schématu 6.

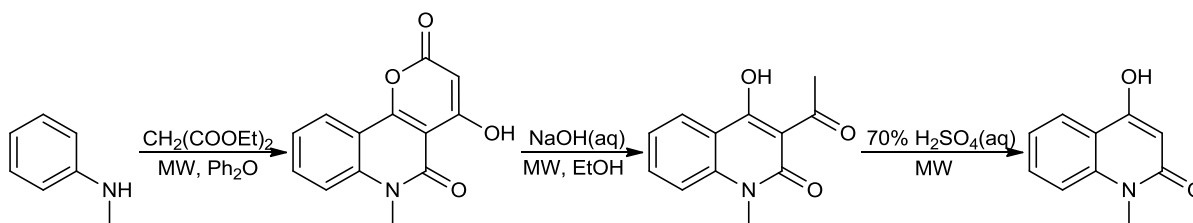


Schéma 6: Příprava 4-hydroxy-1-methylchinolin-2-onu přes pyranochinolin-2-on

Možnost syntézy s podporou mikrovlnného záření vycházející z anilinů a kyseliny malonové⁵⁷ nebo diethylmalonátu byla potvrzena na několika příkladech jako jeden z dobrých přístupů k 3-nesubstituovaným 4-hydroxychinolin-2-onům (schéma 7).

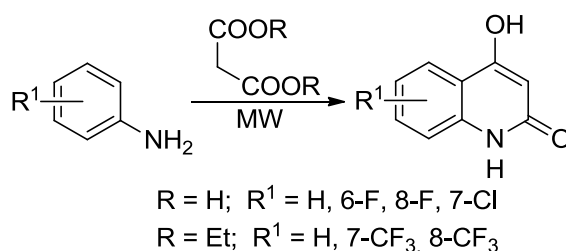


Schéma 7: Mikrovlnná syntéza 3-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů z anilinů a kyseliny malonové

Další možností syntézy 3-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů je cyklizace dianilidu kyseliny malonové **56** a jejích derivátů působením kyseliny polyfosforečné (schéma 8),^{73,74} kyseliny methansulfonové s oxidem fosforečným⁷⁵ nebo chloridu hlinitého.⁷⁶ Při vysokých teplotách dianilid kyseliny malonové nejprve tvoří keten, který následně cyklizuje za vzniku 4-hydroxychinolin-2-onu.

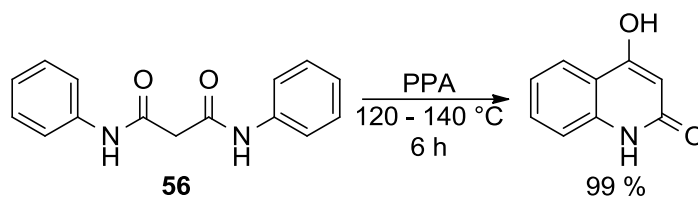


Schéma 8: Přeměna dianilidu kyseliny malonové na odpovídající 4-hydroxychinolin-2-on

V poslední době byla popsána elegantní dvoustupňová syntéza nesubstituovaného 4-hydroxy-2-chinolonu, která vycházela z anilinu a reaktivního substituovaného dioxandionu **57** (Meldrumovy kyseliny).⁷⁷ Meziprodukty monoanilidu kyseliny malonové byly dehydratovány pomocí Eatonova činidla (schéma 9).

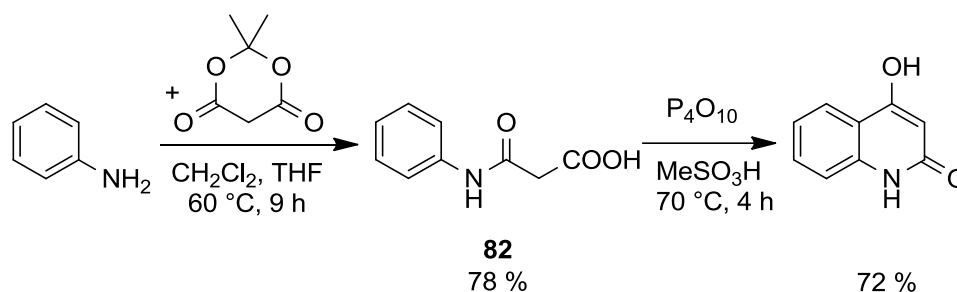


Schéma 9: Dvoukroková syntéza nesubstituovaného 4-hydroxychinolin-2-onu z anilinu a Meldrumovy kyseliny

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 DISKUSE A VÝSLEDKY

Problematika chinolinů, chinolonů, benzodiazepinů, jejich tautomerů a derivátů je na Ústavu chemie Technologické fakulty Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně již dlouhodobě studovaná. Za posledních 40 let byl publikován velký počet vědeckých publikací zabývajících se syntézou 4-hydroxy-2-chinolonů, avšak syntézou těch, které nejsou substituovány v poloze 3, se mnoho článků nezabývalo. Možnost syntézy, kterou se tato práce zabývá, dosud nebyla nikde publikována. 4-Hydroxychinolony nesubstituované v poloze 3 jsou poměrně špatně dostupné látky, poněvadž při jejich klasické přípravě z nesubstituovaných malonátů dochází obvykle k reakci příslušného anilinu se dvěma molekulami malonátu za vzniku pyronoderivátů, které je nutné následně obtížně odbourávat (**schéma 5**).

Cílem této diplomové práce bylo pokusit se o přípravu již zmíněného v poloze 3 nesubstituovaného 4-hydroxychinolin-2-onu, resp. 4-alkoxychinolin-2-onu z anilinu postupem s těmito kroky: (1) převedení anilinu jeho reakcí s chloracetylchloridem nebo s bromacetylchloridem na α -halogenacetanilid **II** nebo **III**, (2) reakce halogenacetanilidu **II** nebo **III** s trifenylofosfinem, která poskytne fosfoniovou sůl **IV**, resp. **V**, (3) eliminace halogenovodíku z fosfoniové soli **IV** nebo **V**, jejímž výsledkem bude *N*-fenyl-2-(trifenylofosforanyliden)acetamid **VI**, (4) příprava 3,3-diethoxy-*N*-fenylakrylamidu **VII** Wittigovou reakcí fosforanu **VI** s diethyl-karbonátem, (5) cyklizace sloučeniny **VII**, jejímž produktem bude 4-ethoxychinolin-2(1*H*)-on **VIII**. Tento postup vyjadřuje **Schéma 10**.

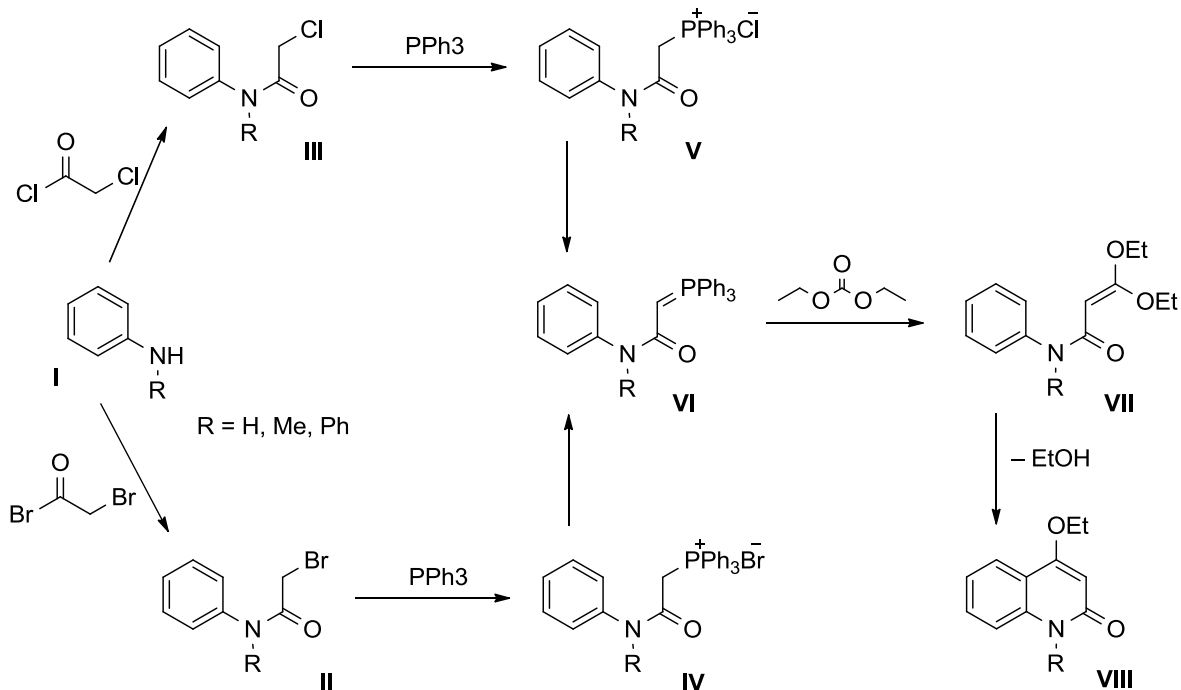


Schéma 10: Návrh syntézy

4.1 Příprava *N*-substituovaných 2-bromacetamidů **IIa-c**

Syntézy sloučeniny **IIa**,^{80,82} **IIb**,⁷⁸ i **IIc**⁷⁸ byly provedeny dle literatury. Triethylamin byl u všech reakcí v 10% nadbytku oproti bromoacetyl bromidu a stejně tak všechny reakce probíhaly za nízkých teplot (do 15 °C). Z tabulky uvedené ve **Schéma 11** vyplývá, že reakční doba se velmi lišila v závislosti na substituentu navázaném na atomu dusíku anilinu. Reakce byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie. Jestliže reakce neproběhla do 3 hodin, byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, poté byla ukončena. Výtěžek byl taktéž velmi rozdílný. V případě sloučeniny **IIa** byl výtěžek, kdy reakční doba byla nejkratší, uspokojivý. Opačným případem je *N,N*-difenylderivát **IIb**, kdy reakční doba byla nejdelší a výtěžek nízký.

2-Bromoacetamidy **IIa,b** byly získány odpařením dichlormethanu a následně byly přečištěny rekrystalizací – **IIa** z ethanolu a **IIb** z cyklohexanu. U látky **IIc** byly krystaly získány až krystalizací zbytku po odpaření rozpouštědla z methanolického roztoku při nízkých teplotách (do 7 °C); produkt byl černé barvy a byl ještě čištěn pomocí sloupcové chromatografie.

Produkty byly potvrzeny a charakterizovány pomocí NMR spektroskopie a jejich přesné složení bylo dokázáno elementární analýzou nebo hmotnostní spektroskopií.

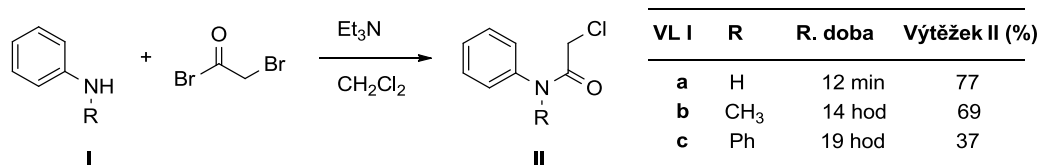


Schéma 11: Syntéza *N*-substituovaných 2-bromacetamidů

4.2 Příprava 2-chlor-*N*-substituovaných acetamidů

Postupem, který byl modifikací postupu popsaného v literatuře,⁸⁶ byly připraveny sloučeniny **III**. Výchozími látkami byly chloracetylchlorid a *N*-substituovaný anilin. Pro zachycení uvolňující se kyseliny chlorovodíkové reakce probíhaly v bazickém prostředí triethylaminu a jako rozpouštědlo byl použit toluen. Reakční směs byla přivedena k varu a následně vařena pod zpětným chladičem. Izolace výsledného produktu spočívala v odsátí vzniklých krystalů. Případně byla reakční směs nejprve vytřepávána 8% kyselinou chlorovodíkovou pro odstranění báze a poté 8% NaHCO₃ pro zneutralizování směsi, poté byla sušena bezvodým Na₂SO₄ a nakonec bylo odstraněno rozpouštědlo na rotační vakuové odparce. Rekrystalizace byla provedena z ethanolu.

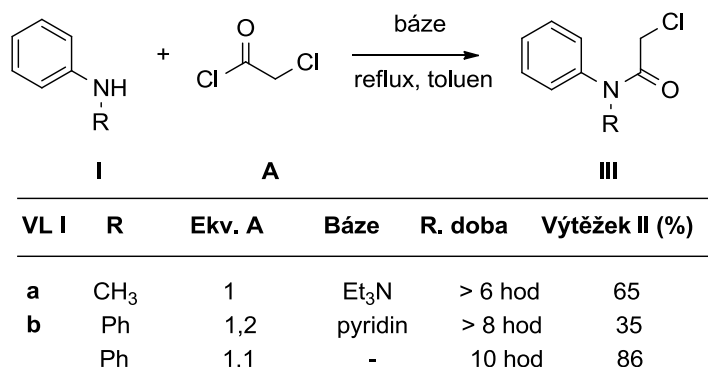


Schéma 12: Příprava *N*-substituovaných 2-chloracetamidů

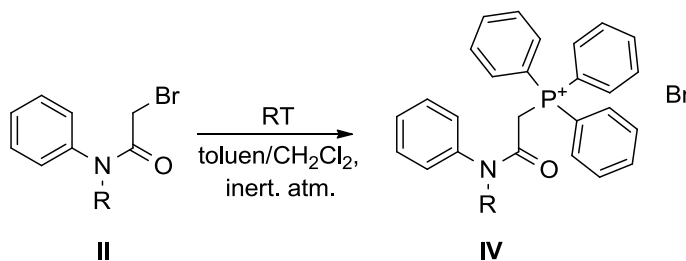
Doba varu, jak je patrné, je uvedena ve **Schéma 12**. U většiny reakcí byl reflux přerušen a reakční směs byla nechána přes noc při laboratorní teplotě, tudíž je celková reakční doba delší. Provedené reakce se lišily použitím různé báze i dosaženým výtěžkem. Za povšimnutí stojí především dvě skutečnosti. Při použití pyridinu byl výtěžek nejnižší a velmi dobrého výtěžku bylo dosaženo i bez použití báze.

Reakce byly dělány i s různým ekvimolárním poměrem výchozích látek, jen báze byla vždy v 10% nadbytku vůči chloracetylchloridu. Nejprve byly navažovány v ekvimolárním poměru, poté byl použit chlorid kyseliny chloroctové v nadbytku. Dle výtěžku i samotného průběhu reakce můžeme usoudit, že takto příprava nejlépe probíhá bez přítomnosti báze, kdy v reakční směsi vznikají přímo krystaly výsledného požadovaného produktu, které se snadno oddělí.

4.3 Příprava *N*-substituovaných (2-oxo-2-aminoethyl)trifenylfosfonium-bromidů **IVa-c**

Syntéza fosfoniových solí **IV** spočívala v reakci připravených látek **II** s trifenylfosfinem, kdy reaktanty byly v ekvimolárním poměru, případně byl trifenylfosfin v mírném nadbytku (**schéma 13**). Reakční doba byla u všech reakcí dlouhá, všechny přípravy probíhaly v inertní atmosféře a bylo dosaženo velmi dobrých výtěžků.

V případě látky **IVa** byla reakční směs míchána 5 hodin a další 4 dny byla nechána v klidu při laboratorní teplotě. Po 5 hodinách míchání dle tenkovrstvé chromatografie bylo patrné, že reakce zcela neproběhla. V reakční směsi byl trifenylfosfin ve stále velké koncentraci, avšak po 4 dnech stání již trifenylfosfin detekován nebyl.



VL II	R	Rozp.	R. doba	Výtěžek IV (%)
a	H	Toluen	> 5 hod	94
b	CH ₃	Toluen	47 hod	67
	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	17 hod	95
c	Ph	CH ₂ Cl ₂	17,5 hod	91

*Schéma 13: Příprava fosfoniových solí **IV***

Sloučenina **IVb** byla připravena dvěma způsoby. První metoda byla obdobou přípravy látky **IVa**. Reakce probíhala 47 hodin, poté byla ukončena. Krystaly byly odsáty, promyty a sušeny v sušárně při 50 °C. Ve druhém způsobu přípravy reakce probíhala v dichlormethanu. Poté byl produkt vysrážen přidaným toluenem a dichlormethan byl odpařen na rotační vakuové odparce. Produkt byl lepivý a k úplnému vykrytlování byl

dán do mrazáku. Při srovnání obou způsobů přípravy lze konstatovat, že lepším rozpouštědlem pro reakci je dichlormethan, ve kterém bylo dosaženo 95% výtěžku, kdežto v syntéze za použití toluenu byl výtěžek 67 %.

Volba postupu přípravy látky **IVc** vycházela z dobrých zkušeností s přípravou látky **IVb**. Rovněž byl použit dichlormethan namísto toluenu. Výchozí látky se v něm lépe rozpouštějí. Reakční doba byla 17,5 hodiny a poté byl produkt vysrážen toluenem.

Potvrzení získání požadovaných látek bylo provedeno pomocí nukleární magnetické rezonanční spektroskopie, elementární analýzy a případně HR-MS.

4.4 Pokusy o přípravu 2-(methyl(fenyl)amino)-2-oxoethyltrifenylfosfonium-chloridu (V)

Pro první pokus byl zvolen postup popsáný v literatuře.⁸⁷ Syntéza vycházela z připravené látky **IIIb**, jež byla podrobena reakci s trifenylofosfinem, který byl v 10% nadbytku, v toluenu (**Schéma 14**). Reakce probíhala za varu pod zpětným chladičem. Během prvních 5 hodin varu se nedopatřením z reakční směsi odpařila značná část toluenu. Po jeho doplnění byla reakční směs vařena dalších 13 hodin. Vzhledem k tomu, že reakční směs nebyla homogenní, podle TLC byla ve fázi nerozpustné v toluenu stále přítomna výchozí látka **IIIb**, a v literatuře⁷⁹ je popsán postup přípravy fosfoniových solí v roztocích s použitím směsi toluenu s acetonitrilem, byla směs zhomogenizována přidávkem acetonitrilu, byl k ní přidán další trifenylofosfinoxid a byla vařena ještě 3 hodiny. Látka, která byla získána, byla identifikována jako nečistý trifenylofosfinoxid.

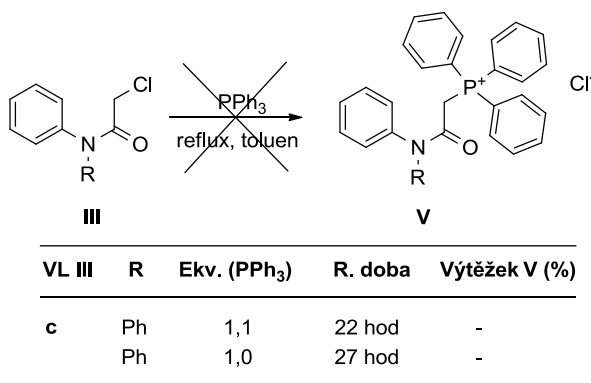


Schéma 14: Pokus o přípravu fosfoniové soli V

Po nezdaru byla reakce zopakována. Látky byly opět použity v ekvimolárním poměru a reakce byla provedena pod inertní atmosférou. Již v průběhu zahřívání reakční směs žloutla a vznikaly v ní kapky černého oleje. Po 27 hodinách černý viskózní podíl

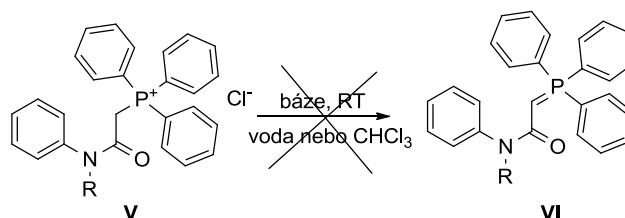
ztuhl. Po rozmělnění měla předpokládaná fosfoniová sůl **V** cihlově červenou barvu a byla velmi hygroscopická.

Z časových důvodů již nebylo provedení této reakce znovu zkoušeno.

4.5 Příprava *N*-substituovaných 2-(trifenyloforforanyliden)acetamidů **VI**

Příprava *N*-substituovaných 3-(trifenylofosforanyliden)acetamidů, sloučenin **VI**, byla klíčová pro další syntézu. Nejprve byl proveden pokus s předpokládanou fosfoniovou solí **V** připravenou výše uvedeným postupem (**Schéma 15**). Směs této látky s vodou sestávající z těžší olejovité a lehčí vodné fáze byla ochlazená v mrazicím boxu tak, že se ve vodné fázi začal tvořit led a pak k ní byl přidán vychlazený roztok 0,5 M–NaOH. Vznikl pouze žlutý kalný roztok, popsaná⁸⁷ ve vodě nerozpustná sloučenina **VI** se nevyloučila.

Po neúspěšném pokusu o eliminaci bromovodíku z předpokládané sloučeniny **V** účinkem hydroxidu sodného ve vodném roztoku byl proveden tento pokus postupem popsaným v literatuře,⁸⁷ v němž byl jako báze použit triethylamin a rozpouštědlem byl chloroform. Ani tento pokus nebyl úspěšný, jeho produktem byl jen nečistý trifenylofosfinoxid.

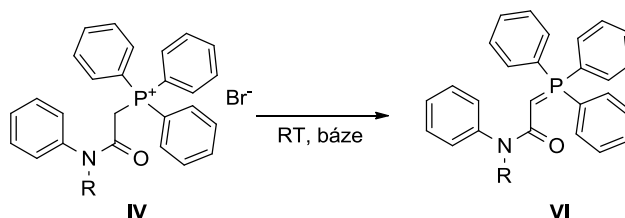


VL V	R	Báze (ekv.)	Rozp.	R. doba	Výtěžek VI (%)
c	Ph	NaOH (2,3)	H ₂ O	40 min	-
	Ph	Et ₃ N (1,3)	CHCl ₃	3 hod	-

Schéma 15

Poté byla provedena řada reakcí s různě substituovanými fosfoniovými solemi **IV** (**Schéma 16**). Bylo vynaloženo velké úsilí pro dosažení látky **VIa**, avšak ani jeden z pěti různých způsobů nebyl úspěšný. Převod fosfoniové soli na fosforanyliden mělo být dosaženo použitím báze. Nejprve byl použit vodný roztok hydroxidu sodného o molárním množství 1,3. Ovšem výsledným produktem byla pouze výchozí látka **IIa**. Po neúspěchu byl použit triethylamin rozpuštěný v chloroformu. Avšak ani tento způsob nevedl k dosažení cíle. Bylo vyzkoušeno přidávat bázi v několikanásobném nadbytku, jak je uváděno ve **Schéma 16**, ale ani tato varianta se neosvědčila. K získání potřebné látky **VIa**

nepomohlo ani působení vysoké teploty. Z výsledků elementární analýzy a vyhodnocení spekter nukleární magnetické rezonanční spektroskopie bylo zjištěno, že produktem těchto pokusů byla ekvimolární směs acetanilidu a trifenylyfosfin oxidu. Reakce neprobíhaly v interní atmosféře, tudíž případný produkt rychle hydrolyzoval. Z časových důvodů nemohla být opakování této syntézy věnována větší pozornost.



VL V	R	Báze (ekv.)	Rozp.	R. doba	Výtěžek VI (%)
a	H	NaOH (1,3)	H ₂ O	18 min	-
	H	Et ₃ N (1,3)	CHCl ₃	3 hod	-
	H	NaOH (1,1)	H ₂ O	25 min	-
	H	Et ₃ N (4,7)	CHCl ₃	1 hod (var)	-
	H	NaOH (2)	H ₂ O	25 min	-
b	CH ₃	Et ₃ N (10)	CH ₂ Cl ₂	4 hod	74
c	Ph	Et ₃ N (10)	CH ₂ Cl ₂	4 hod	65

Schéma 16

Na základě předchozích zkušeností byla při dalších reakcích vedoucích k látkám **VIb, c** vynaložena veškerá snaha zabránit vstupu vzdušné vlhkosti do reakční směsi, tudíž reakce probíhaly pod inertní atmosférou argonu. Do vyžíhané baňky byla navážena příslušná fosfoniová sůl s triethylaminem, který byl v desetinásobném molárním množství, a obě látky byly rozpuštěny v dichlormethanu. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 4 hodin. Po uplynutí této doby byla reakční směs odpařena do sucha. K odparku bylo přidáno 12 ml benzenu, ve kterém byl pevný podíl roztírán, aby se do něj produkt vyextrahoval. Poté byla suspenze zfiltrována a benzenový filtrát byl odpařen do sucha. K viskóznímu odparku byl přidán diethylether, ve kterém produkt vykristalizoval. Již na první pohled je ze **Schéma 16** patrné, že poslední dvě reakce probíhaly za rozdílných podmínek ve srovnání s pokusy o přípravu sloučeniny **VIa**. Báze byla použita ve větším nadbytku i rozpouštědlo bylo odlišné. Výtěžky z přípravy látek **VIb** a **VIc** byly dobré a analýzou nukleární magnetické rezonanční spektroskopie bylo potvrzeno dosažení požadované struktury.

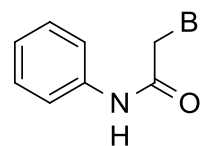
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Rozpouštědla a chemikálie, jež byly použity, byly zakoupeny u komerčních dodavatelů. Chromatografií na tenké vrstvě byl kontrolován průběh reakcí; byly k ní používány hliníkové destičky potažené silikagelem (Alugram® SIL G/UV₂₅₄; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Silikagel Fluka Silica gel 60, 220–240 mesh s velikostí částic 35–75 μm a velikost pórů 60 Å byl používán pro sloupcovou chromatografii. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Absorpční spektra sloučenin v infračervené oblasti byla měřena metodou KBr tablet nebo metodou ATR na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optik GmbH Ettlingen). NMR spektra byla získána na přístroji Bruker Avance III při frekvenci 500 MHz (^1H) nebo 126 MHz (^{13}C) a na spektrometru JEOL ECZ 400 při frekvencích 400 MHz (^1H), 101 MHz (^{13}C) nebo 162 MHz (^{31}P). Měření na obou přístrojích probíhala při 303 K. ^1H -NMR spektra byla kalibrována na residuální CHCl_3 s chemickým posunem δ 7,26 ppm nebo $\text{DMSO-}d_5$ s chemickým posunem δ 2,50 ppm. ^{13}C -NMR spektra byla kalibrována na signál CDCl_3 s chemickým posunem δ 77,16 ppm nebo na signál $\text{DMSO-}d_6$ s chemickým posunem δ 39,52 ppm. ^{31}P -NMR spektra byla kalibrována na signál trifenylofosfinu přidaného jako interní standard s chemickým posunem δ –5,30 ppm. Chemické posuny signálů ve spektrech připravených sloučenin jsou uvedeny v jednotkách ppm na stupnici δ . Interakční konstanty J jsou uvedeny v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dubletu), t (triplet), td (triplet dubletu), m (multiplet), br (široký signál). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla změřena na spektrometru Agilent 6224 Accurate-Mass TOF LC/MS s elektrosprejovou ionizací.

5.1 Syntéza *N*-substituovaných 2-bromacetamidů IIa-c

5.1.1 2-Brom-*N*-fenylacetamid (IIa)⁸⁰

Směs anilinu (4,67 g, 0,05 mol) a triethylaminu (6,15 g, 0,06 mol) byla rozpuštěna v 60 ml dichlormethanu. Za chlazení v ledové lázni a prudkého míchání byl po kapkách přidáván



bromacetylbromid (12,11 g, 0,06 mol). Doba přikapávání byla přibližně 5 minut a teplota reakční směsi nepřesáhla 15 °C. Po přidání celého objemu BrCH_2COBr byla reakční směs

míchána za chlazení dalších 5 minut a poté další hodinu při pokojové teplotě. Reakční směs byla odpařena do sucha (35 °C, 7 torr). K odparku bylo přidáno 25 ml ledové vody. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta, promyta 50 ml vody, sušena při 50 °C a překrystalizována z ethanolu. Bylo získáno 10,00 g (77 %) sloučeniny **IIa**, bílé krystaly, t. t. 132–134 °C, $R_f = 0,69$ (5% EtOH v CHCl_3). V literatuře⁸¹ je uveden t. t. 132 °C (ethanol–voda).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,01 (s, 2H, CH_2), 7,14–7,18 (m, 1H, H_{para}), 7,33–7,38 (m, 2H, H_{meta}), 7,50–7,54 (m, 1H, H_{ortho}), 8,17 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 29,47; 120,04; 125,20; 129,09; 136,86; 163,39.

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3296 (m), 3203 (m), 3145 (m), 3099 (m), 1657 (s), 1619 (s), 1608 (s), 1597 (s), 1498 (s), 1427 (m), 1335 (s), 1110 (m), 761 (m).

HRMS (ESI+): m/z pro $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 213,9862, nalezeno 213,9857.

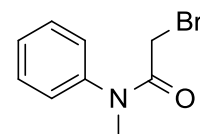
Pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}$ (214,06)

Vypočteno: 44,89 % C 3,77 % H 6,54 % N

Nalezeno: 44,96 % C 4,07 % H 6,47 % N.

5.1.2 2-Brom-*N*-methyl-*N*-fenylacetamid (**IIb**)⁸²

Nejprve byl připraven roztok *N*-methylanilinu (16,24 g, 0,15 mol) a triethylaminu (18,12 g, 18 mol) ve 200 ml dichlormethanu. Poté byl připraven roztok bromacetyl bromidu (34,55 g, 165 mol) ve 30 ml dichlormethanu, který byl po kapkách přidáván za stálého míchání a chlazení v ledové lázni k prvnímu roztoku. Doba přikapávání byla 40 minut a teplota reakční směsi nepřesáhla 15 °C. Již v průběhu přikapávání se v reakční směsi vytvářela světlá sraženina. Směs byla dál míchána při teplotě místnosti. Kontrolní TLC provedené po 1 hodině a 3,5 hodinách ukázaly, že v reakční směsi je stále velká koncentrace *N*-methylanilinu, a tak bylo v míchání pokračováno přes noc. Celková reakční doba byla 14 hodin. Do reakční směsi byla přidána 1M-HCl (50 ml). Sraženina se rozpustila a světle žlutá reakční směs změnila barvu na červenohnědou. Vodná fáze byla vytřepána dichlormethanem (3 × 30 ml) a následně sušena (Na_2SO_4). Roztok byl zfiltrován a na vakuové rotační odparce z něj byly odpařeny těkavé složky (45 °C, 4 torr). Olejovitý odparek ochlazením



vykrytalizoval. Produkt byl promyt dichlormethanem a překrytalizován z cyklohexanu. Bylo získáno 23,68 g (69 %) světle hnědých krystalů sloučeniny **IIb**, t. t. = 43–49 °C, R_f = 0,14 (CHCl_3), 0,78 (5% EtOH v CHCl_3). V literatuře⁸³ je uveden t. t. 46–47 °C. Produkt byl rekrystalizován z cyklohexanu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,27 (s, 3H, CH_3), 3,63 (s, 2H, CH_2), 7,23–7,28 (m, 2H, H_{ortho}), 7,33–7,39 (m, 1H, H_{para}), 7,39–7,45 (m, 2H, H_{meta}).

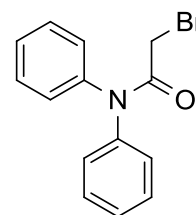
$^1\text{H-NMR}$ spektrum je ve shodě se spektrem uvedeným v literatuře.⁸⁹

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 26,90; 38,19; 127,14; 128,64; 130,13; 143,24; 166,62.

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3062 (w), 2972 (w), 1642 (s), 1595 (m), 1587 (m), 1497 (m), 1434 (m), 1383 (m), 1297 (m), 1226 (m), 1120 (m), 700 (s), 645 (m), 553 (s).

5.1.3 2-Brom-*N,N*-difenylacetamid (**IIc**)

Difenylamin (14,08 g, 0,083 mol) a triethylaminu (15,82 g, 0,156 mol) byly rozpuštěny ve 174 ml dichlormethanu. Bromacetyl bromid rozpuštěný ve 26 ml dichlormethanu byl po kapkách přidáván k předchozímu roztoku za intenzivního míchání a chlazení ledovou lázní. Homogenní reakční směs (krvavě červená)



byla míchána ještě 19 hodin při teplotě místnosti, načež byla okyselena 1M-HCl. Po oddělení organické fáze byla vodná fáze vytřepána dichlormethanem (3 × 30 ml). Organické fáze byly spojeny a sušeny bezvodým Na_2SO_4 . Po zfiltrování byly z filtrátu ve vakuu odpařeny těkavé složky. Tmavý odparek byl dispergován v methanolu. Vzniklá suspenze byla zfiltrována a nerozpustný podíl byl sušen na vzduchu. Za pokojové teploty ve filtrátu vznikala světlá sraženina, která se za horka rozpouštěla. Sraženina byla odfiltrována přes Büchnerovu nálevku a byla promyta 100 ml vroucího MeOH. Sraženina byla světle hnědé barvy. Filtrát byl tmavý, žlutozeleně zbarvený a byl dále zahuštěn ke krystalizaci. Vzniklé krystaly v zahuštěném filtrátu byly odsáty, promyty a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 16,0 g surového produktu. Rekrystalizace s aktivním uhlím byla neúčinná, tudíž byl produkt přečištěn pomocí kolonové filtrace (mobilní fáze – CHCl_3). Bylo získáno 7,021g (29 %) sloučeniny **IIc**, t. t. 116–120 °C. V literatuře⁸⁴ je uveden t. t. 118–120 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (s, 2H, CH_2), 7,05–7,60 (m, 10 H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 28,1, 126,1, 128,6, 129,3, 129,9, 142,3, 166,6.

Uvedená spektra jsou ve shodě se spektry v literatuře.⁸⁵

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3051 (w), 2986 (w), 1664 (s), 1489 (m), 1347 (s), 1333 (m), 1317 (s), 1311 (m), 1102 (m), 760 (m), 693 (s), 652 (m), 585 (s), 548 (m), 518 (m).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (290,16)

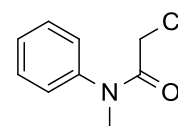
Vypočteno: 57,95 % C 4,17 % H 4,83 % N

Nalezeno: 58,09 % C 3,98 % H 4,78 % N

5.2 Syntéza *N*-substituovaných 2-chloracetamidů IIIa-b

5.2.1 2-Chlor-*N*-methyl-*N*-fenylacetamid (IIIa)⁸⁶

Nejprve byl připraven roztok *N*-methylanilinu (16,07 g, 0,15 mol) a triethylaminu (18,26 g, 0,18 mol) v toluenu (150 ml). Tento roztok byl vložen do ledové lázně. Za prudkého míchání byl do něj přikapáván toluenový roztok chloracetylchloridu (17,87 g, 0,15 mol). Doba přikapávání byla 30 minut a teplota reakční směsi nepřesáhla 15 °C. Následně byla reakční směs míchána 6 hodin a byla nechána přes noc volně stát při teplotě místnosti. Pevná fáze byla odsáta, promyta toluenem. Toluenový filtrát byl vytřepán nejprve 2 × 30 ml 1M-HCl, poté 2 × 30 ml 5% vodného roztoku NaHCO_3 , pak byl sušen bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrován a nakonec z něj byly ve vakuu odpařeny těkavé složky. Odparek byl černý viskózní olej, který byl dán do mrazáku ke krystalizaci. Bylo získáno 17,9738 g (65 %) bílých až nažloutlých krystalů, t. t. = 65–71 °C, R_f = 0,66 (5% EtOH v CHCl_3). Rekrystalizováno z EtOH. V literatuře⁸⁶ je uveden t. t. 67–68 °C.



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,32 (s, 3H, CH_3), 3,85 (s, 2H, CH_2), 7,23–7,28 (m, 2H, H_{ortho}), 7,36–7,42 (m, 1H, H_{para}), 7,42–7,49 (m, 2H, H_{meta}).

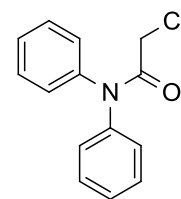
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 38,1; 41,6; 127,2; 128,7; 130,2; 142,9; 166,4.

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3045 (w), 2955 (w), 1670 (m), 1595 (w), 1491 (m), 1418 (m), 1404 (m), 1385 (m), 1260 (m), 1122 (m), 788 (m), 773 (m), 703 (s), 567 (m), 556 (s).

5.2.2 2-Chlor-*N,N*-difenylacetamid (**IIIb**)

Postup A

Nejprve byl difenylamin (3,38 g, 0,02 mol) rozpuštěn v toluenu (90 ml), do kterého byl za chlazení přikapáván chloracetylchlorid (2,48 g, 0,022 mol), jenž byl rozpuštěn v toluenu (30 ml). Tmavě zbarvená reakční směs byla refluxována 10 hodin. Po ukončení varu byla směs odpařena do sucha (45 °C, 7 torr). Bylo získáno 4,204 g (86 %) bílých lesklých krystalů sloučeniny **IIIb**, t. t. = 122–125 °C, $R_f = 0,72$ (5% EtOH v CHCl_3). V literatuře⁸⁷ je uveden t. t. 120–121 °C (diethyl ether).



Postup B

Obdobně jako u postupu A byl připraven roztok toluenu (150 ml) difenylaminu (25,44 g, 0,15 mol) a pyridinu (14,2 g, 0,18 mol), do kterého byl za intenzivního chlazení přikapáván roztok chloracetylchloridu (20,75 g, 0,18 mol) v toluenu (30 ml). Teplota reakční směsi nepřesáhla 15 °C. Směs byla míchána 8 hodin, poté byla nechána přes noc bez míchání při pokojové teplotě. Pevná fáze byla odsáta a promyta 2 × 20 ml toluenu. Kapalná fáze byla poté vytřepána 2 × 30 ml 8% HCl a následně 2 × 30 ml 8% NaHCO_3 . Organická fáze byla sušena bezvodým NaSO_4 a po zfiltrování byla odpařena do sucha na vakuové rotační odparce (40 °C, 5 torr). Tímto postupem bylo získáno 13,289 g (35 %) žlutých až světle hnědých krystalů sloučeniny **IIIb**, t. t. = 119–126 °C, $R_f = 0,72$ (5% EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (s, 2H, CH_2), 7,00–7,67 (m, 10H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 42,8; 126,7; 128,6; 129,7; 142,0; 166,3.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 303 K) δ 43,1, 125,9–128,8 br, 129,4, 142,0, 165,3.

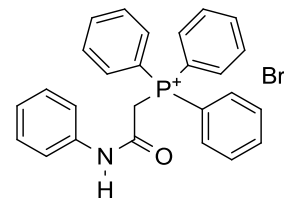
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 323 K) δ 42,8, 127,4, 129,2, 141,9, 165,2.

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3005 (w), 2945 (w), 1676 (s), 1587 (w), 1490 (m), 1362 (m), 1263 (m), 782 (m), 751 (m), 732 (m), 699 (m), 689 (s), 657 (m), 606 (s), 571 (m).

5.3 Syntéza (2-oxo-2-aminoethyl)trifenylfosfonium-bromidů IVa-c

5.3.1 (2-Oxo-2-(fenylamino)ethyl)trifenylfosfonium-bromid (IVa)⁸⁸

Suspenze bromderivátu **IIa** (4,28 g, 0,020 mol) a PPh₃ (5,45 g, 0,0208 mol) v benzenu (25 ml) byla vařena 5 hodin. V průběhu této doby se usadila tuhá fáze. Dle TLC byl v kapalně fázi stále přítomen edukt. Po 4 dnech stání při teplotě místnosti již v kapalně fázi nebyla prokazatelná přítomnost PPh₃. Tuhá fáze byla odsáta a promyta malým množstvím benzenem. Po vysušení bylo získáno 8,96 g (94 %) bílé tuhé látky **IVa**, t. t. = 280–290 °C, R_f = 0,32 (5% EtOH v CHCl₃). V literatuře⁸⁹ je uveden t. t. 200–202 °C (rozklad).



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,25 (d, 2H, *J* = 14,4 Hz, CH₂), 7,00–7,05 (m, 1H, H_{para} v NPh), 7,17–7,21 (m, 2H, H_{ortho} v NPh), 7,58–7,65 (m, 8H, H_{meta} v NPh, H_{meta} v PPh₃), 7,72–7,77 (m, 3H, H_{para} v PPh₃), 7,81–7,88 (m, 6H, H_{ortho} v PPh₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 33,5 (d, ¹J_{P-C} = 55,2 Hz, CH₂), 118,2 (d, ¹J_{P-C} = 88,4 Hz, C_{ipso} v PPh₃), 120,33 (s), 124,70 (s), 128,7 (s), 130,3 (d, *J*_{P-C} = 13,3 Hz), 134,2 (d, *J*_{P-C} = 10,7 Hz), 135,2 (d, ⁴J_{P-C} = 3,1 Hz, C_{para} v PPh₃), 137,8 (s), 160,7 (d, ²J_{P-C} = 5,0 Hz, CO).

³¹P-NMR (209 MHz, CDCl₃) δ 22,15.

IČ (ATR, cm⁻¹) ν 3053 (w), 3014 (w), 1681 (s), 1600 (m), 1553 (m), 1497 (w), 1438 (m), 1335 (w), 1109 (m), 756 (m), 743 (m), 717 (w), 690 (m), 510 (m), 483 (w)

HRMS (ESI⁺): *m/z* Pro C₂₆H₂₃NOP⁺ ([M+H]⁺) vypočteno 396,1512, nalezeno 396,1508

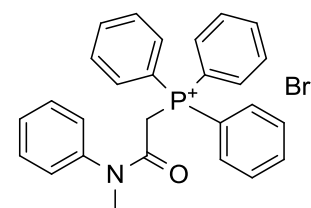
Pro C₂₆H₂₃BrNOP (476,35)

Vypočteno: 65,56 % C 4,87 % H 2,94 % N

Nalezeno: 65,50 % C 4,57 % H 2,95 % N

5.3.2 (2-(Methyl(fenyl)amino)-2-oxoethyl)trifenylfosfonium-bromid (IVb)

Směs látek **IIb** (2,53 g, 0,011 mol) a PPh₃ (2,88 g substance, 0,011 mol) ve 25 ml toluenu byla míchána při teplotě místnosti a inertní atmosféře. Po 47 hodinách dle TLC



již v reakční směsi nebyl PPh_3 . Tuhá fáze byla odsáta, promyta a sušena při $50\text{ }^\circ\text{C}$. Bylo získáno 3,641 g (67 %) látky **IVb**, bílá, t. t. $200\text{--}208\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0,10$ (5% EtOH v CHCl_3).

Látka **IVb** byla připravena i odlišným způsobem. Látky ve stejném poměru byly smíchány a zcela rozpuštěny v 10 ml dichlormethanu. Reakce běžela 17 hodin pod inertní atmosférou. Do reakční směsi bylo přidáno 10 ml toluenu. V roztoku vznikaly bílé vločky. Směs byla následně odpařována na vakuové rotační odparce pro odstranění dichlormethanu. Na dně vznikl žlutý velmi hustý olej a stěny baňky byly pokryty bílou sraženinou. Poté bylo do suspenze přidáno dalších 15 ml toluenu a bez zahřívání znovu odpařováno. Tuhá fáze byla lepivá, sraženina na stěnách byla pevná. Baňka se suspenzí byla dána do mrazáku ke krystalizaci. Odsátím tuhé látky ze suspenze byla získána bílá látka **3b**. Bylo získáno 5,141 g (95 %), t. t. $197\text{--}211\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0,10$ (5% EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,41 (s, 3H, CH_3), 5,43 (d, 2H, $^2J_{\text{P-H}} = 13,0$ Hz, CH_2), 7,32–7,37 (m, 1H, H_{para} v NPh), 7,45–7,53 (m, 4H), 7,56–7,63 (m, 8H), 7,67–7,73 (m, 4H), 7,78–7,86 (m, 6H), 7,89–7,97 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 34,5 (d, CH_2 , $^1J_{\text{P-C}} = 63,6$ Hz), 41,45 (s, CH_3), 119,39 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 89,6$ Hz, C_{ipso} v PPh_3), 127,45 (s), 128,84 (s), 130,08 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 12,2$ Hz, C_{meta} v PPh_3), 130,58 (s), 134,11 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 10,5$ Hz, C_{ortho} v PPh_3), 134,62 (d, $^4J_{\text{P-C}} = 2,7$ Hz, C_{para} v PPh_3), 142,19 (s, C_{ipso} v NPh), 163,49 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3,3$ Hz, CO).

$^{31}\text{P-NMR}$ (167 MHz, CDCl_3) δ 22,35.

IČ (ATR, cm^{-1}) v 3041 (w), 2754 (w), 2686 (w), 1648 (m), 1434 (m), 1387 (m), 1375 (m), 1105 (m), 763 (m), 716 (m), 705 (m), 682 (s), 521 (s), 499 (m), (s), 489 (s).

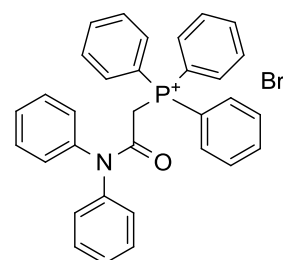
Pro $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{BrNOP}$ (490,3713)

Vypočteno: 66,13 % C 5,14 % H 2,86 % N

Nalezeno: 66,42 % C 5,01 % N 2,75 % N

5.3.3 (2-(Difenylamino)-2-oxoethyl)trifenylfosfonium-bromid (**IVc**)

Postup přípravy látky **IVc** je obdobný jako u přípravy látky **IVb**. Obě dvě výchozí látky byly naváženy ve stejném množství (0,052 mol) a byly rozpuštěny v 6 ml dichlormethanu. Již přidavek 1 ml dichlormethanu stačil k úplnému rozpuštění reagentů. Reakce probíhala 17,5 hodiny v inertní atmosféře. Po skončení reakce bylo



do směsi přidáno 6 ml toluenu, ve kterém se okamžitě vysrážela bílá látka, po promíchání se opět rozpustila. Směs byla odpařována na vakuové rotační odparce pro odstranění dichlormethanu. Poté bylo do směsi přidáno dalších 6 ml toluenu a ta byla následně odpařována bez zahřívání. Vznikal lepivý produkt, který byl roztírán do bílého prášku. Pevný podíl byl zfiltrován, promyt a sušen při 50 °C. Bylo získáno 2,620 g (91 %) produktu **IVc**, bílá, t. t. 162–171 °C, $R_f = 0,12$ (5% EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (d, 2H, $^2J_{\text{P-H}} = 13,0$ Hz, CH_2), 6,71–7,93 (m, 25H, H_{ar}). Spektrum je ve shodě se spektrem uvedeným v literatuře.⁸⁷

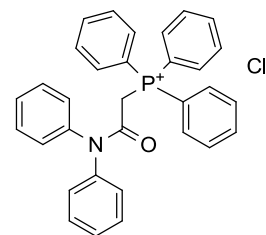
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 35,66 (d, CH_2 , $^1J_{\text{P-C}} = 62,1$ Hz), 119,34 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 89,4$ Hz, C_{ipso} v PPh_3), 126,57 (s), 128,48 (s), 129,18 (s), 130,11 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 13,1$ Hz), 134,20 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 10,6$ Hz), 134,69 (d, $^4J_{\text{P-C}} = 2,8$ Hz), 141,33 (s), 163,98 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3,2$ Hz, CO).

$^{31}\text{P-NMR}$ (167 MHz, CDCl_3) δ 23,33.

ĪČ (ATR, cm^{-1}) v 2999 (w), 2782 (w), 2721 (w), 1661 (m), 1486 (w), 1436 (w), 1359 (m), 1111 (m), 758 (m), 742 (w), 718 (m), 704 (m), 692 (s), 504 (m), 492 (s).

5.4 Pokusy o přípravu (2-(difenylamin)-2-oxoethyl)trifenylfosfoniumchloridu **V**⁸⁷

(PK 16) Byla navážena látka **IIIb** (0,0025 mol), trifenylfosfín PPh_3 (0,00275 mol), které byly rozpuštěny v toluenu. Po vytemperování olejové lázně na 120 °C byla do ní vložena baňka s reakční směsí. Po 13 hodinách refluxu byly do



směsi přidány 3 ml acetonitrilu a 0,001 mol PPh_3 . Po zfiltrování byla reakční směs odpařena do sucha. Černý, velmi viskózní odparek byl promyt toluenem pro zbavení přebytečného PPh_3 . K vytvrzení produktu byl nejdříve použit cyklohexan a následně diethylether. Poté byl produkt sušen na odparce (70 °C, 5 torr). Reakční doba – 28 hodin. Bylo získáno 0,845 g (66 %).

Po nezdaru byl pokus zopakován a modifikován. Reakce nyní probíhala v inertní atmosféře a poměr výchozích látek byl 1 : 1. Se stoupající teplotou reakční směsi v baňce vznikaly kapky černého oleje. Toluenný roztok postupně žloutl, až nakonec získal červenohnědé zbarvení. Reakční doba byla 27 hodin. Se snižující se teplotou reakční směs tuhla. Toluenný roztok byl slit a po rozmělnění černý pevný zbytek měl cihlově červenou barvu.

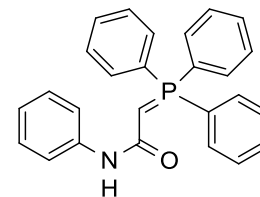
Produkt na vzduchu velmi rychle reagoval s vlhkostí. Produkt byl nadále uchován pod diethyletherem. Pokus byl opět neúspěšný.

5.5 Syntéza *N*-substituovaných 2-(trifenylfosforanylidenu)acetamidů

5.5.1 *N*-fenyl-2-(trifenylfosforanylidenu)acetamid (VIa)

Postup A

Převedení fosfoniové soli **IIa** na požadovaný fosforanyliden mělo být dosaženo pomocí bazického prostředí NaOH. Byly připraveny roztoky látky **IIa** (0,0067 mol) ve 150 ml vody a NaOH (0,011 mol) ve 2 ml vody. Látka **IIa** nebyla ve vodě zcela rozpuštěna. Po smíchání roztoku NaOH se reakční směs vyčeřila a byla míchána 18 minut. V reakční směsi vznikla bílá sraženina, která byla odsáta a promyta 60 ml vody. Bylo získáno 3,162 g, bílá, t. t. = 263–270 °C. Pomocí IČ bylo zjištěno, že získaný produkt je totožný s výchozí látkou **IIa**.



IČ (KBr, cm^{-1}) v 3430 (w), 3052 (m), 3015 (m), 1682 (s), 1601 (m), 1555 (m), 1494 (m), 1437 (m), 1335 (m), 1109 (m), 756 (m), 743 (m), 690 (m), 510 (m), 481 (w).

Postup B

Následně byla regenerovaná látka **IIa** (0,006 mol) rozpuštěna ve 48 ml CHCl_3 . Roztok byl čirý. Do něj byl přidán 1 ml Et_3N (0,007 mol). Reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti a následně byla odstavena po dobu 7 dní. Poté byla reakční směs odpařena do sucha (35 °C, 7 torr). Odparek byl rozmíchán ve 12 ml benzenu a necháno 30 minut v klidu. Pevná fáze byla odsáta, promyta čistým benzenem a sušena při pokojové teplotě. Benzenový filtrát byl odpařen na vakuové rotační odparce a vznikl viskózní olej, který byl následně rozpuštěn v malém množství benzenu s přidavkem hexanu. Necháno na vzduchu ke krystalizaci. Odsátý pevný produkt byl bílý, t. t. 225–230 °C a dle infračervené spektroskopie bylo spektrum až na oblast 2470–2990 cm^{-1} shodné s výchozí látkou **IIa**. Spektrum krystalů získaných z benzenových filtrátů bylo dle infračervené spektroskopie odlišné od prvních krystalů. Bylo získáno 0,643 g, t. t. = 94–102 °C, $R_f = 0,24$ a $0,32$ (5% EtOH v CHCl_3).

IČ (ATR, cm^{-1}) v 3440 (w), 3014 (m), 2739 (m), 2678 (m), 1682 (s), 1600 (m), 1554 (m), 1496 (m), 1437 (m), 1335 (m), 1109 (m), 756 (m), 717 (m), 691 (m), 510 (m).

HRMS (ESI⁺): m/z pro $C_{26}H_{23}NOP^+$ ($[M+H]^+$) vypočteno 396,1512; stanoveno 396,1518.

Pro $C_{26}H_{22}NOP$ (395,43)

Vypočteno: 78,97 % C 5,61 % H 3,54 % N

Stanoveno: 75,43 % C 5,60 % H 3,39 % N

Pro $C_{26}H_{22}NOP \cdot H_2O$ (413,45)

Vypočteno: 75,53 % C 5,85 % H 3,39 % N

Postup C

Bylo vyzkoušeno provést reakci v $CHCl_3$ a bazickém prostředí vodného roztoku NaOH. Reakce probíhala 25 minut. Dle TLC v reakční směsi byla stále velká koncentrace výchozí látky a byla nechána v klidu 7 dní. Poté byla oddělena organická vrstva, která byla extrahována vodou (2×5 ml), následně sušena Na_2SO_4 a nakonec odpařena do sucha ($35^\circ C$, 4 torr). Vznikl velmi viskózní olej světle hnědého zbarvení. Odparek byl rozpuštěn v malém množství benzenu s přidavkem hexanu a nechán volně krystalizovat. Bylo získáno 0,119 g pevné látky bílé barvy, t. t. = $100\text{--}104^\circ C$. Dle infračervené spektroskopie bylo zjištěno, že spektrum získaného produktu je až na nižší pás v rozsahu $3340\text{--}3660\text{ cm}^{-1}$ shodné s krystaly z benzenových filtrátů z předchozího přístupu.

IČ (KBr, cm^{-1}) v 3449 (w), 3305 (m), 3265 (m), 1684 (s), 1599 (m), 1551 (s), 1498 (m), 1438 (s), 1318 (s), 1263 (m), 1183 (s), 1120 (s), 753 (s), 722 (s), 693 (s), 540 (s).

Pro $C_{26}H_{22}NOP$ (395,43)

Vypočteno: 78,97 % C 5,61 % H 3,54 % N

Stanoveno: 74,17 % C 5,55 % H 3,31 % N

Pro $C_{26}H_{22}NOP \cdot 1,5 H_2O$

Vypočteno: 73,92 % C 5,97 % H 3,32 % N

Postup D

Regenerovaná látka **IIa** (teor. 0,0046 mol) z přístupu 2 byla rozpuštěna v 37 ml $CHCl_3$. Do čirého roztoku byly přidány 3 ml Et_3N (0,021 mol). Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hodinu, poté byla nechána 7 dní při RT. TLC (10% EtOH $CHCl_3$), 2 skvrny, $R_f = 0,50$ (edukt) a 0,67. Část reakční směsi byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru ($120^\circ C$, 15 minut). Reakční směs zhnědla, ale její složení se

nezměnilo a byla přidána k původní reakční směsi. Do něj byl poté přidán roztok 0,22 M – NaOH a následně byla míchána 90 minut. $R_f = 0,14; 0,37; 0,51$ (10% EtOH v CHCl_3). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována CHCl_3 (15 x 5 ml). 1.–4. podíl extraktu přidány k původní organické vrstvě. 15. podíl extraktu již neobsahoval látky detekovatelné TLC. 5.–15. podíl byl spojen a sušen Na_2SO_4 . Po zfiltrování byl roztok odpařován (40 °C, 6 torr). Vznikl bílý krystalický zbytek o $m = 0,019$ g. Původní organická vrstva s 1.–4. podílem extraktu byla následně odpařena (40 °C, 6 torr). Vznikl hnědý olej o $m = 1,632$ g, který byl dán do ledničky. Po týdenním stání odparek ztvrdl, t. t. = 91–101 °C. Rekrystalizace proběhla ve směsi benzen hexan v poměru 1 : 1. Dle infračervené spektroskopie je produkt shodný s krystaly z předchozího přístupu 3.

IČ (KBr, cm^{-1}) v 3450 (w), 3305 (w), 3265 (m), 1684 (s), 1599 (m), 1551 (m), 1498 (m), 1437 (m), 1318 (m), 1183 (s), 1120 (s), 753 (m), 722 (s), 693 (m), 539 (s).

Postup E

Výchozí látka **IIa** (0,006 mol) byla rozpuštěna v 50 ml CHCl_3 . K tomuto roztoku fosfoniové soli bylo přidáno 30 ml roztoku 0,4M – NaOH. Reakční směs byla intenzivně míchána 35 minut. Poté byla organická vrstva oddělena a vodná fáze byla extrahována CHCl_3 (5 x 10 ml). 1.–4. extrakt byl spojen, 5. podíl byl oddělen. Všechny roztoky byly sušeny Na_2SO_4 a zfiltrovány. TLC původní organické vrstvy a 1.–4. extraktu bylo totožné $R_f = 0,54$ a 0,71 (10% EtOH v CHCl_3). V původním CHCl_3 -roztoku byly obě skvrny stejně intenzivní. V 1.–4. extraktu byla skvrna o $R_f = 0,71$ sotva patrná. 5. extrakt byl odpařen na VRO (36 °C, 6 torr) a bylo získáno 0,005 g. Odpařením 1.–4. extraktu na vakuové rotační odparce (36 °C, 6 torr) bylo získáno 0,045 g. Původní organická vrstva byla přidána k odparce 1.–4. extraktu a byla odpařena (36 °C, 5 torr). Bylo získáno 2,324 g produktu, bílá, t. t. = 99–106 °C. Dle infračervené spektroskopie na rozdíl produktu 3. přístupu nebyla v pásmu 3340–3660 cm^{-1} téměř žádná absorpce a přibyl velmi slabý pás při 1398 cm^{-1} .

IČ (KBr, cm^{-1}) v 3305 (w), 3265 (m), 1684 (s), 1599 (m), 1551 (s), 1498 (m), 1438 (s), 1318 (s), 1263 (m), 1183 (s), 1120 (s), 753 (s), 722 (s), 693 (s), 539 (s).

Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NOP}$ (395,43)

Vypočteno: 78,97 % C 5,61 % H 3,54 % N

Stanoveno: 75,43 % C 5,62 % H 3,48 % N

Pro $C_{26}H_{22}NOP \cdot H_2O$ (413,45)

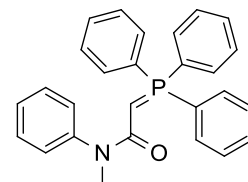
Vypočteno: 75,53 % C 5,85 % H 3,39 % N

5.5.2 Syntéza *N*-substituovaných 2-(trifenylfosforanyliden)acetamidů (VIb, c)

Do vyžíhané baňky, která zchladla pod argonem, byly postupně naváženy reagenty – příslušná fosfoniová sůl (0,004 mol) a Et_3N (0,043 mol), které byly rozpuštěny ve 20 ml DCM. Reakční směs byla míchána 4 hodiny. Poté byla reakční směs odpařena do sucha na vakuové rotační odparce (35 °C, 5 torr). Následně bylo k odparku přidáno 12 ml benzenu a suspenze byla roztírána tak, aby se do benzenu vyextrahoval produkt. Suspenze byla zfiltrována, filtrační koláč byl probyt benzenem (2 × 5 ml) a benzenový filtrát byl odpařen do sucha (45 °C, 6 torr). Filtrační koláč byl následně znovu rozpuštěn ve 20 ml dichlormethanu, k němuž bylo přidáno 6 ml Et_3N . Po odpaření benzenu zůstal žlutý olej, který vykrytalizoval přidáním diethyletheru. Rekrystalizací z ethylacetátu byla získána výsledná sloučenina VI.

N-methyl-*N*-fenyl-2-(trifenylfosforanyliden)acetamid (VIb).

Výtěžek 74 %, bílý až světle žlutý prášek, t. t. = 173 – 183 °C, R_f = 0,26 (10% EtOH v $CHCl_3$).



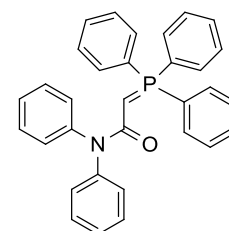
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,75 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz, H-2), 3,29 (s, 3H, N- CH_3), 7,06–7,16 (m, 1H, H_{para} v NPh_2), 7,27–7,36 (m, 2H, H_{ortho} v NPh_2), 7,36–7,57 (m, 11H, H_{meta} v NPh_2 , H_{meta} v PPh_3 , H_{para} v PPh_3), 7,59–7,73 (m, 6H, H_{ortho} v PPh_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 33,8 (d, $^1J_{P-C} = 130,9$ Hz), 127,0 (s), 128,7 (s), 128,9 (s), 128,8 (d, $^1J_{P-C} = 204,3$ Hz), 128,6 (d, $^3J_{P-C} = 12,1$ Hz), 131,9 (d, $^4J_{P-C} = 2,6$ Hz), 132,2 (d, $^2J_{P-C} = 9,8$ Hz), 133,3 (d, $^2J_{P-C} = 8,8$ Hz).

^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 17,1.

N,N-difenyl-2-(trifenylfosforanyliden)acetamid (VIc).

Výtěžek 65 %, bílý prášek, t. t. = 206 – 213 °C, R_f = 0,18 (10% EtOH v $CHCl_3$).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,81 (d, 1H, H-2, $^2J_{P-H} = 23,7$ Hz),

7,01–7,09 (m, 2H, H_{para} v NPh_2), 7,20–7,28 (m, 4H, H_{meta} v NPh_2), 7,28–7,34 (m, 4H, H_{ortho} v NPh_2), 7,39–7,48 (m, 6H, H_{meta} v PPh_3), 7,48–7,58 (m, 3H, H_{para} v PPh_3), 7,61–7,72 (m, 6H, H_{ortho} v PPh_3).

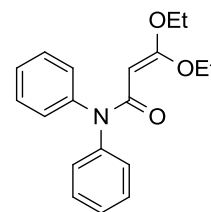
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 37,6 (d, C-2, $^1J_{\text{P-C}} = 127,9$ Hz), 124,1 (s, C_{para} v NPh_2), 127,6 (s, C_{ortho} v NPh_2), 128,6 (s, C_{meta} v NPh_2), 128,6 (d, 3C, $^1J_{\text{P-C}} = 91,8$ Hz, C_{ipso} v PPh_3), 128,8 (d, 6C, $^3J_{\text{P-C}} = 12,2$ Hz, C_{meta} v PPh_3), 131,7 (d, 3C, $^4J_{\text{P-C}} = 2,3$ Hz, C_{para} v PPh_3), 133,2 (d, 6C, $^2J_{\text{P-C}} = 10,1$ Hz, C_{ortho} v PPh_3), 146,2 (s, C_{ipso} v NPh_2), 171,8 (d, 1C, $^2J_{\text{P-C}} = 10,8$ Hz, C-1).

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 17,7.

NMR spektra jsou ve shodě se spektry uvedenými v literatuře.⁹⁰

5.6 Syntéza 4,4-diethoxy-1,1-difenylbut-3-en-2-on

Do vyžíhané baňky bylo naváženo 0,284 g (0,0006 mol) sloučeniny **VIc**, k ní byly přidány 4 ml diethylkarbonátu (3,9 g, 0,033 mol) a směs byla vařena pod zpětným chladičem v inertní atmosféře. Díky špatnému vortexu se nedařilo teplotu stabilizovat na

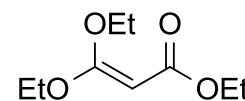


stejně hodnotě a kolísala mezi 80–140°C. Po jeho odpojení směs byla refluxována 80 minut. Poté byla nechána přes víkend při laboratorní teplotě. Poté byla vařena další 4,5 hodiny a nechána 6 dní v lednici. V baňce vznikly krystaly. Ty byly odsáty a sušeny na vzduchu. Bylo získáno 0,09 g, t. t. = 190–205 °C. Infračervená spektroskopie potvrdila shodu s výchozí látkou **VIc**. Na tenkovrstvé chromatografii filtrátu (10% EtOH v CHCl_3) byly patrné 4 významné skvrny a další 2 méně výrazné, $R_f = 0,18; 0,66; 0,74; 0,84$. Filtrát byl vysušen na rotační vakuové odparce při 40 °C a maximálním vakuu. Poté byl přečištěn kolonovou chromatografií, avšak nebylo dosaženo úspěchu.

5.7 Další doplňkové reakce

5.7.1 Syntéza ethyl 3,3-diethoxy akrylátu

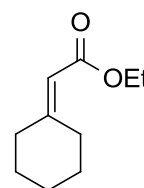
Do varné baňky bylo nasazeno 0,505 g (0,00145 mol) ethyl 2-(trifenylfosforanylid)acetátu a 3 ml (2,925 g; 0,0147 mol) diethylkarbonátu. Po rozpuštění výchozích látek a vytemperování olejové lázně byla do ní baňka s reakční směsí vložena a následně vařena 15 minut při 130 °C pod zpětným chladičem. Po 5 minutách reakční směs zežloutla. Dle tenkovrstvé chromatografie bylo zjištěno, že reakce ještě



neproběhla. Po pěti dnech stání při teplotě místnosti v reakční směsi byly nalezeny krystaly, po odebrání vzorku byla směs refluxována dalších 30 minut. Infračervená spektroskopie dokázala, že spektrum krystalu je shodné s trifenyfosfinoxidem. Avšak to nebyla stále dostatečně dlouhá doba. Nejdříve byl stav reakce kontrolován 2× po 2,5 hodinách, poté byla nechána pod zpětným chladičem 2× 11 hodin. Celková reakční doba byla 35 hodin. Reakční směs v průběhu vaření ztmavla a na jeho konci byla tuhá. Tento zbytek byl rozpuštěn v 10 ml chloroformu. Ten byl následně odpařen a ke zbytku bylo přidáno 2,4 ml hexanu a 0,12 ml ethylacetátu. Směs byla dekantována, zbytek v baňce byl vysušen na vakuové rotační odparce. K dekantované kapalině bylo přidáno 50 mg Celite 500 FINE a následně zfiltrováno a odpařeno na rotační vakuové odparce ($m = 0,023$ g). Krystaly, které byly získány, nebyly žadáným produktem. Byla získána výchozí látka (ethyl 2-(trifenyfosforanylid)acetát) a trifenyfosfin oxid.

5.7.2 Syntéza ethyl 2-cyklohexylidenacetátu

K bezbarvému roztoku cyklohexanonu (1,060 g; 0,0108 mol) rozpuštěného v toluenu byl přidán ethyl 2-(trifenyfosforanylid)acetát (3,912 g; 0,0112 mol) a následně byla reakční směs vložena do olejové lázně vytemperované na 140 °C, kde byla refluxována 23 hodin. Barva reakční směsi se v průběhu reakce změnila ze světle žluté na tmavě hnědou. Poté byla směs odpařena na vakuové rotační odparce po dobu, kdy destilát v chladiči viditelně kondenzoval. Destilát byl zachycen do vialky (cca 0,2 ml). K reakční směsi byl přidán roztok 1 ml ethylacetátu a 19 ml hexanu a byla postavena do lednice. O dva dny později byly vzniklé krystaly odsáty, promyty a sušeny na vzduchu. K filtrátu byl přidán Celite 500 FINE a znovu zfiltrován a nechán 5 dní v ledničce. Vyloučil se těžký olej a 2 krystaly. Kapalina byla od oleje dekantována a baňka s olejem a krystaly byla evakuována (35 °C; 14 torr). Vysušený zbytek byl dán do lednice.

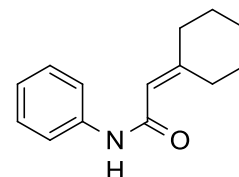


Bylo získáno 3,253 g světle hnědého prášku s místy leklými krystalky, t. t. = 97–102 °C.

IČ (KBr, cm^{-1}) v 3055 (w), 2900 (w), 1607 (w), 1484 (w), 1438 (m), 1372 (w), 1331 (w), 1190 (m), 1121 (m), 996 (w), 892 (w), 755 (w), 722 (s), 697 (m), 542 (s).

5.7.3 Syntéza 2-cyklohexyliden-N-fenylacetamidu

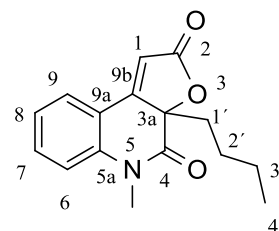
Sloučenina **IVa** (0,430 g, 0,001 mol), cyklohexanon (1 ml, 0,0097 mol) a triethylamin 0,5 ml, 0,0034 mol) byly naváženy do



baňky. Reakční směs byla poté krátce (5 minut) míchána a nechána 3 dny stát při pokojové teplotě. Tenkovrstvá chromatografie potvrdila, že reakce neproběhla, a tak byla směs refluxována na olejové lázni 10 hodin a poté byla nechána stát dalších 5 dní. Barva reakční směsi je velmi tmavá. Na stěnách baňky vznikly drobné krystalky. Tmavá kapalina byla slita a černý zbytek byl $2 \times 1,5$ ml opláchnut hexanem, který byl přidán ke kapalně fázi. Zbytek byl zbaven těkavých složek na rotační vakuové odparce při $50\text{ }^\circ\text{C}$, ale stále byl lepkavý. Bylo získáno 0,106 g, TLC (0,5% EtOH v CHCl_3): 4 významné skvrny – 2 shodné s ethyl 2-(trifenylfosforanyliden)acetátem, R_f zbylých dvou skvrn = 0,32 a 0,72. Tento podíl byl vyhozen. Ke kapalnému podílu bylo přidáno 12 ml hexanu. Množství hexanu bylo $4\times$ větší než původní kapalně fáze. V baňce vznikly 2 fáze. Následně byl hexan odpařen tak, aby zůstala jedna vrstva. Odparek byl následně rozpuštěn ve 12 ml CHCl_3 . Poté byla organická fáze $3\times$ vytřepána vodou. Posléze byla sušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena na 80 % původní hmotnosti.

5.7.4 3a-butyl-5-methylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3H,5H)-dion IX

Do vyžíhané baňky bylo naváženo 0,258 g (0,0055 mol) sloučeniny **VIc**, 0,136 g (0,0055 mol) 3-butyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu a obě látky byly rozpuštěny v 1,5 ml xylenu. Tato látka byla již dříve připravena na Ústavu chemie. Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem



v inertní atmosféře 6 hodin. Z výsledku tenkovrstvé chromatografie bylo určeno 5 významných na sebe navazujících skvrn. V reakční směsi vznikla pevná fáze, ta byla odsáta a promyta xylenem. Bylo získáno 0,078 g, šedý prášek, t. t. = $196\text{--}216\text{ }^\circ\text{C}$. Z výsledků NMR bylo zjištěno, že požadovaný produkt nevznikl, ale došlo k vytvoření třetího 5četného kruhu. Filtrát byl dán k přečištění na sloupcové chromatografii, avšak k úspěchu to nevedlo. Z tenkovrstvé chromatografie bylo patrné, že produkty z kolony byly silně znečištěné – 5 a více skvrn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-4'), 1,14–1,33 (m, 4H, H-2', H-3'), 1,59–1,68 (m, 1H, H-1' α), 2,02–2,13 (m, 1H, H-1' β), 3,40 (s, 3H, N-CH₃), 6,05 (s, 1H, H-1), 7,14 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6), 7,21 (ddd, 1H, $J = 7,5, 7,5, 0,9$ Hz, H-8), 7,51–7,58 (m, 2H, H-7, H-9). Spektrum je v dobré shodě se spektrem uvedeným v literatuře.⁹¹

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13,8 (C-4'), 22,3 (C-3'), 24,6 (C-2'), 30,2 (N- CH_3), 37,5 (C-1'), 86,9 (C-3a), 112,3 (C-1), 115,8 (C-6), 117,3 (C-9a), 124,1 (C-8), 127,1 (C-9), 133,3 (C-7), 139,4 (C-5a), 162,8 (C-9b), 167,1 (C-4), 171,0 (C-2).

IČ (KBr, cm^{-1}) ν 2920 (w), 2855 (w), 1740 (m), 1724 (m), 1684 (s), 1645 (m), 1599 (m), 1467 (m), 1328 (w), 1246 (m), 1235 (w), 1104 (w), 930 (m), 849 (w), 771 (s).

ZÁVĚR

Literární rešerší bylo dokázáno, že látky se strukturou chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a jeho tautomerů, 4-hydroxychinolin-(2*H*)-onu a chinolin-1,4-diolu jsou hojně zastoupeny v rostlinné říši, ale jsou k nalezení i v říši živočišné. Významnou čeledí rostlin je čeleď routovitých, do které patří i citrusové plody. Z mnohých přírodních zdrojů je možné tyto látky izolovat a některé postupy izolace podléhají patentové ochraně. Významné deriváty 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu se vyskytují ve formě etheru, avšak složitější struktury substituentů nejsou výjimkou. Zvláštností je, že ze zdařilých izolací těchto látek je minimum látek obsahující chinolinový skelet, které jsou v poloze 3 nesubstituované. Mnohé sloučeniny, ať už vyizolované nebo uměle syntetizované, mají biologické účinky.

Po úspěšné přípravě série *N*-substituovaných 2-chloracetamidů a 2-bromacetamidů v dobrých výtěžcích byly získané sloučeniny podrobeny reakci s trifenyfosfinem. Přestože příprava fosfoniových solí z 2-chloracetamidů již byla v literatuře popsána, vynaložené úsilí k zopakování těchto dlouhotrvajících reakcí kýžený výsledek nepřineslo a z časových důvodů nebylo možné se jimi dále zabývat. V případě derivátů 2-bromacetamidů bylo u všech látek dosaženo úspěšné syntézy odpovídajících fosfoniových solí zpravidla ve velmi dobrých výtěžcích.

Zásadním krokem celé práce byla příprava 2-(trifenyfosforanyliden)acetamidů. Po nezdarech v pokusech o přípravu *N*-substituovaných 2-(trifenyfosforanyliden)acetamidů (**VI**) přes odpovídající 2-oxo-2-aminoethyl)trifenyfosfonium-chloridy **V** jsem se zaměřil na jejich syntézu z fosfoniových solí připravených z *N*-substituovaných 2-bromacetamidů. Úspěšná byla syntéza *N,N*-difenyl-2-(trifenyfosforanyliden)acetamidu (**VIc**) a *N*-fenyl-*N*-methyl-2-(trifenyfosforanyliden)acetamidu (**VIc**). Příprava *N*-fenyl-2-(trifenyfosforanyliden)acetamidu (**VIa**) přes veškerou snahu úspěšná nebyla.

Po neúspěšném pokusu o provedení Wittigovy reakce *N,N*-difenyl-2-(trifenyfosforanyliden)acetamidu (**VIc**) s diethyl-karbonátem byla vyzkoušena reaktivita sloučeniny **VIc** vůči 3-butyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Naposled uvedenou reakcí byl získán jeden z očekávaných produktů, 3a-butyl-5-methylfuro [2,3-*c*]chinolin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (**IX**), což ukazuje, že sloučenina **VIc** a potenciálně i její analogy jsou využitelné pro Wittigovy reakce. K výkladu skutečnosti, že druhý z očekávaných produktů naposled uvedené reakce, (*E*)-2-(3-butyl-3-hydroxy-1-methyl-

2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-yliden)-*N,N*-difenylacetamid, buď nevznikl vůbec, nebo jen jako minoritní produkt nebyl izolován, by bylo třeba dalšího výzkumu.

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Substituenty sloučenin 1–7</i>	13
<i>Tabulka 2: Substituenty na aromatickém kruhu sloučenin 29–36.....</i>	23
<i>Tabulka 3: Substituenty sloučenin 40–45</i>	24

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 El-Neketi, M.; Ebrahim W; Lin W.; Gedara S.; Badria F.; Saad H.-E. A.; Lai D.; Proksch P. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1099–1104.
- 2 Bessonova, I. A. *Khim. Prir. Soedin.* **2000**, 261-262; *Chem. Nat. Compd.* **2000**, *36*, 323–324.
- 3 Lai, D.; Broetz-Oesterhelt, H.; Mueller, W. E. G.; Wray, V.; Proksch, P. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 100–106.
- 4 Angeleska, S.; Kefalas, P.; Detsi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2325–2328.
- 5 Audisio, D.; Messaoudi, S.; Cojean, S.; Peyrat, J.F.; Brion, J.D.; Bories, C.; Huteau, F.; Loiseau, P. M.; Alami, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *52*, 44–50.
- 6 Luo, X.M.; Qi, S.H.; Yin, H.; Gao, C.H.; Zhang, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, *57*, 600–602.
- 7 Aoki, S.; Ye, Y.; Higuchi, K.; Takashima, A.; Tanaka, Y.; Kitagawa, I.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 1372–1374.
- 8 Tabassum, F.; Hasan, C.M.; Masud, M.M.; Islam, S.N.; Ahsan, M.; *Asian Journal of Chemistry*; vol. 31; nb. 1; **2019**; p. 139–142.
- 9 Yamamoto, Y.; Harimaya, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 238–239.
- 10 Sampaio, O., Vieira, L., Bellete, Beatriz King-Diaz, B., Lotina-Hennsen, B., Da Silva, M., Veiga, T. *Molecules*, 2018, *23*(10).
- 11 Akihisa, T.; Yokokawa, S.; Ogihara, E.; Matsumoto, M.; Zhang, J.; Kikuchi, T.; Koike, K.; Abe, M.; *Chemistry and Biodiversity*; **2017**, vol. 14; 7.
- 12 Fernandes, T. S.; Copetti, D.; do Carmo, G.; Neto, A. T.; Pedroso, M.; Silva, U. F.; Mostardeiro, M. A.; Burrow, R. E.; Dalcol, I. I.; Morel, A. F.; *Phytochemistry*; vol. 141; **2017**; 131–139.
- 13 Li, W.; Zhang, J. S.; Huang, J. L.; Jiang, M. H.; Xu, Y. K.; Ahmed, A.; Yin, S.; Tang, G. H.; *RSC Advances*; vol. 7; 49; **2017**; p. 31061–31068.
- 14 Liu, J.; Li, C. J.; Ni, L.; Yang, J. Z.; Li, L.; Zang, C. X.; Bao, X. Q.; Zhang, D.; Zhang, D. M.; *RSC Advances*; vol. 5; 98; **2015**; p. 80553–80560.
- 15 Guetchueng, S. T.; Nahar, L.; Ritchie, K. J.; Ismail, F.M.D.; Evans, A.R.; Sarker, S.D.; *Phytochemistry Letters*; vol. 26; **2018**; 125–129.
- 16 Du, Y.Q.; Liu, H.; Li, C.J.; Yang, J.Z.; Ma, J.; Zhang, D.; Sun, H.; Zhang, D.M.; *Journal of Asian Natural Products Research*; vol. 17; 11; **2015**; p. 1048–1053.
- 17 Patent; China Pharmaceutical University; Sun Jianbo; Li Qiangqiang; Wang Bing; (10 pag.); CN107629065; **2018**; Chinese.
- 18 Kim, H.; Chung, B.; Cho, E.; Bae, S.; Oh, K.; Hwang, J.; Shin, J.; *Marine Drugs*; vol. 17; nb. 2; **2019**; Art.No: 133.
- 19 Shrestha, S.; Park, J.H.; Cho, J.G.; Lee, D.Y.; Jeong, R.H.; Han, J.T.; Cho, S. K.; Lee, D.S.; Baek, N.I.; *Chemistry of Natural Compounds*; vol. 52; nb. 1; (2016); p. 178–180; *Khim. Prir. Soedin.*; nb. 1; **2016**; 152–154.
- 20 Cao, N.; Chen, Y.; Ma, X.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Li, J.; Jiang, Y.; *Phytochemistry*; vol. 151; **2018**; p. 1–8.
- 21 Elnaggar, M.S.; Ebada, S.S.; Ashour, M.L.; Ebrahim, W.; Singab, A.; Lin, W.; Liu, Z.; Proksch, P.; *Fitoterapia*; vol. 116; **2017**; p. 126–130.
- 22 Hadaruga, D. I. *J. Agroaliment. Processes Technol.* **2011**, *17*, 360–370.
- 23 Haydon, P. G.; Halassa, M. M.; Fellin, T.; Ding, S.; Zhu, Y. PCT Int. Appl. WO 2007/002285, Jan 4, 2007; *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 93591.

- 24 Paeshuyse, J.; Vliegen, I.; Coelmont, L.; Leyssen, P.; Tabarrini, O.; Herdewijn, P.; Mittendorfer, H.; Easmon, J.; Cecchetti, V.; Bartenschlager, R.; Puerstinger, G.; Neyts, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3433–3437.
- 25 Barreca, M. L.; Manfroni, G.; Leyssen, P.; Winquist, J.; Kaushik-Basu, N.; Paeshuyse, J.; Krishnan, R.; Iraci, N.; Sabatini, S.; Tabarrini, O.; Basu, A.; Danielson, U. H.; Neyts, J.; Cecchetti, V. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2270–2282.
- 26 Hendricks, R. T.; Fell, J. B.; Blake, J. F.; Fischer, J. P.; Robinson, J. E.; Spencer, S. R.; Stengel, P. J.; Bernacki, A. L.; Leveque, V. J. P.; Le Pogam, S.; Rajyaguru, S.; Najera, I.; Josey, J. A.; Harris, J. R.; Swallow, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3637–3641.
- 27 Deng, J.; Sanchez, T.; Al-Mawsawi, L. Q.; Dayam, R.; Yunes, R. A.; Garofalo, A.; Bolger, M. B.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4985–5002.
- 28 Sechi, M.; Rizzi, G.; Bacchi, A.; Carcelli, M.; Rogolino, D.; Pala, N.; Sanchez, T. W.; Taheri, L.; Dayam, R.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2925–2935.
- 29 Morales-García, J. A.; Palomo, V.; Redondo, M.; Alonso-Gil, S.; Gil, C.; Martínez, A.; Perez-Castillo, A. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 194–204.
- 30 Sebastian, V.; Manoli, M.-T.; Perez, D. I.; Gil, C.; Mellado, E.; Martínez, A.; Espeso, E. A.; Campillo, N. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 281–289.
- 31 Tomassoli, I.; Ismaili, L.; Pudlo, M.; de los Ríos, C.; Soriano, E.; Colmena, I.; Gandía, L.; Rivas, L.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1–10.
- 32 Tedesco, R.; Shaw, A. N.; Bambal, R.; Chai, D.; Concha, N. O.; Darcy, M. G.; Dhanak, D.; Fitch, D. M.; Gates, A.; Gerhardt, W. G.; Haleboua, D. L.; Han, C.; Hofmann, G. A.; Johnston, V. K.; Kaura, A. C.; Liu, N.; Keenan, R. M.; Lin-Goerke, J.; Sarisky, R. T.; Wiggall, K. J.; Zimmerman, M. N.; Duffy, K. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 971–983.
- 33 Xiao, Z.-Y.; Zhou, W.-X.; Zhang, Y.-X.; Cheng, J.-P.; He, J.-F.; Yang, R.-F.; Yun, L.-H. *Life Sci.* **2007**, *81*, 1403–1410.
- 34 Li, X.; Klintman, D.; Sato, T.; Hedlund, G.; Schramm, R.; Jeppsson, B.; Thorlacius, H. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *143*, 865–871.
- 35 Bjork, A.; Jonsson, S.; Fex, T.; Hedlund, G. PCT Int. Appl. WO 2000/003991, Jan 27, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 93219.
- 36 Shi, J.; Xiao, Z.; Ihnat, M. A.; Kamat, C.; Pandit, B.; Hu, Z.; Li, P.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1187–1189.
- 37 Knappertz, V.; Kaye, J. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2015/0094332, Apr 2, 2015; *Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 485042.
- 38 State Register of Medicinal Products. Registration certificate Nr JIII-002125. [On line]; http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=64645&t= (accessed August 8, 2016).
- 39 Mugnaini, C.; Brizzi, A.; Ligresti, A.; Allara, M.; Lamponi, S.; Vacondio, F.; Silva, C.; Mor, M.; Di Marzo, V.; Corelli, F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 7. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1052–1067.
- 40 Ukrainets, I. V.; Mospanova, O. V.; Bereznyakova, N. L.; Davidenko, O. O. *Zh. Org. Farm. Khim.* **2015**, *13*, 41–46.
- 41 Ukrainets, I. V.; Mospanova, E. V.; Davidenko, A. A. *Khim.-Farm. Zh.* **2016**, *50*(6), 15–18; *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 365–368.
- 42 Ukrainets, I. V.; Taran, E. A.; Andreeva, K. V. *Khim.-Farm. Zh.* **2016**, *50*(7), 9–13; *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 431–435.

- 43 Faust, A.; Voeller, T.; Busch, F.; Schaefers, M.; Roth, J.; Hermann, S.; Vogl, T. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2015**, *51*, 15637–15640.
- 44 Proisl, K., KAFKA, S., KOSMRLJ, J., *Current Organic Chemistry*, **2017**, *21*.
- 45 Ruat, M.; Faure, H.; Gorojankina, T.; Mann, A.; Taddei, M.; Manetti, F.; Solinas, A.. Fr. Demande FR 2967353, May 18, **2012**.
- 46 Hiltensperger, G.; Hecht, N.; Kaiser, M.; Rybak, J.-C.; Hoerst, A.; Dannenbauer, N.; Mueller-Buschbaum, K.; Bruhn, H.; Esch, H.; Lehmann, L.; Meinel, L.; Holzgrabe, U. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 4442–4452.
- 47 Banu, S.; Bollu, R.; Bantu, R.; Nagarapu, L.; Polepalli, S.; Jain, N.; Vangala, R.; Manga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 400–410.
- 48 Janovick, J. A.; Patny, A.; Mosley, R.; Goulet, M. T.; Altman, M. D.; Rush, T. S., III; Cornea, A.; Conn, P. M. *Mol. Endocrinol.* **2009**, *23*, 157–168.
- 49 Janovick, J. A.; Brothers, S. P.; Cornea, A.; Bush, E.; Goulet, M. T.; Ashton, W. T.; Sauer, D. R.; Haviv, F.; Greer, J.; Conn, P. M. *Mol. Cell. Endocrinol. Mol. Cell. Endocrinol.* **2007**, *272*, 77–85.
- 50 O'Brien, Deborah A.; Eddy, Edward M. U. S. Pat. Appl. Publ. US 2005/0266515, Dec 1, 2005; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 17596.
- 51 Ukrainets, I. In: *Pain Management - Current Issues and Opinions*; Racz, G. B.; Noe, C. E., Eds; InTech: Rijeka, **2012**, pp. 63–81.
- 52 Pudlo, M.; Luzet, V.; Ismaili, L.; Tomassoli, I.; Iutzeler, A.; Refouvelet, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2496–2507.
- 53 Takagaki, H.; Aoki, Y.; Ishiwara, M.; Mizutani, N. PCT Int. Appl. WO 2005/012251, Feb 10 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 191276.
- 54 Kieffer, C.; Cohen, A.; Verhaeghe, P.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Remusat, V.; M'Rabet, M. K.; Rault, S.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 282–294.
- 55 Renhowe, P. A.; Pecchi, S.; Shafer, C. M.; Machajewski, T. D.; Jazan, E. M.; Taylor, C.; Antonios-McCrea, W.; McBride, C. M.; Frazier, K.; Wiesmann, M.; Lapointe, G. R.; Feucht, P. H.; Warne, R. L.; Heise, C. C.; Menezes, D.; Aardalen, K.; Ye, H.; He, M.; Le, V.; Vora, J.; Jansen, J. M.; Wernette-Hammond, M. E.; Harris, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 278–292.
- 56 Moskal, J. R. PCT Int. Appl. WO 2015/171770, Nov 12, 2015; *Chem. Abstr.* **2015**, *163*, 681574.
- 57 Joshi, K. A.; Patil, D. D.; Gejji, S. P. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2007**, *813*, 9–19.
- 58 El-Agamey, A.-G. A.; Abo Attaia, A. A. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2012**, *4*, 1339–1344.
- 59 Arya, K.; Agarwal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 86–93.
- 60 Koehn, A.; Van Almsick, A.; Ahrens, H.; Ziemer, F.; Doerner-Rieping, S.; Rosinger, C. H.; Hacker, E. PCT Int. Appl. WO 2012/123420, Sep 20, 2012; *Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 512455.
- 61 De Macedo, M.B., Kimmel, R., Urankar, D., Gazvoda, M.; Peixoto, A.; Cools, F.; Torfs, E.; Verschaeve, L.; Lima, E.S.; Lycka, A., et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**, *138*, 491–500.
- 62 Klásek, A.; Lyčka, A.; Křemen, F.; Rouchal, M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4490–4497.
- 63 Křemen, F.; Gazvoda, M.; Kafka, S.; Proisl, K.; Srholecová, A.; Klásek, A.; Urankar, D.; Košmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 715–722.
- 64 Manetti, F.; Petricci, E.; Gabrielli, A.; Mann, A.; Faure, H.; Gorojankina, T.; Bresseur, L.; Hoch, L.; Ruat, M.; Taddei, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 747–757.

- 65 Ranjith, P. K.; Mary, Y. S.; Panicker, C. Y.; Anto, P. L.; Armakovic, S.; Armakovic, S. J.; Musiol, R.; Jampilek, J.; Van Alsenoy, C. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1135*, 1–14.
- 66 Rivkin, A.; Adams, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2395–2398.
- 67 Klásek, A., Lyčka, A., Křemen, F., Růžička, A., Rouchal, M.; *Helvetica Chimica Acta*, **2016**, *99*(1), 50–62.
- 68 Klásek, A., Křemen, F., Křemenová, H., Lyčka, A., Rouchal, M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1583–1593.
- 69 Kafka, S.; Hauke, S.; Salcinovic, A.; Soidinsalo, O.; Urankar, D.; Kosmrlj, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4070–4081.
- 70 Miličević, D., KIMMEL, R., Gazvoda, M., Urankar, D., Kafka, S., Košmrlj, J.; *Molecules*. **2018**, *23*(9).
- 71 Dong, Y.; Shi, Q.; Pai, H. C.; Peng, C. Y.; Pan, S. L.; Teng, C. M.; Nakagawa-Goto, K.; Yu, D.; Liu, Y. N.; Wu, P. C.; Bastow, K. F.; Morris-Natschke, S. L.; Brossi, A.; Lang, J. Y.; Hsu, J. L.; Hung, M. C.; Lee, E. Y. H. P.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2299–2308.
- 72 Ahvale, A. B.; Prokopcová, H.; Šefčovičová, J.; Steinschifter, W.; Täubl, A. E.; Uray, G.; Stadlbauer, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 563–571.
- 73 Rufchahi, E. O. M.; Gilani, A. G.; Taghvaei, V.; Karimi, R.; Ramezanzade, N. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1108*, 623–630.
- 74 Yoshioka, M.; Strovel, J. W.; Padia, J. K. PCT Int. Appl. WO 2016/077656; *Chem. Abstr.* **2016**, *164*, 614524.
- 75 Moradi Rufchahi, E. O.; Pouramir, H.; Yazdanbakhsh, M. R.; Yousefi, H.; Bagheri, M.; Rassa, M. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 425–428.
- 76 Klug, M. G.; Mattei, P.; Mueller, W.; Neidhart, W.; Nettekoven, M. H.; Pflieger, P.; Plancher, J.-m. PCT Int. Appl. WO 2003/028726, Apr 10, 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 287536.
- 77 Im, I.; Lee, E. S.; Choi, S. J.; Lee, J. Y.; Kim, Y. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3632–3636.
- 78 McAllister, L. A.; Turner, K. L.; Brand, S.; Stefaniak, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6497–6507.
- 79 Inoue, T.; Morita, M.; Tojo, T.; Yoshihara, K.; Nagashima, A.; Moritomo, A.; Ohkubo, M.; Miyake, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1219–1233.
- 80 Pitta, E.; Rogacki N. K.; BALABON, O.; Huss, S.; Cunningham, F.; Lopez-Roman, E. M.; Joossens, J.; augustyns, K.; Ballell, L.; Bates, R. H.; Van derVeken, P. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*(14), 6709–6728. ISSN 0022-2623.
- 81 Briard, E.; Pike, V. W. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 217–232.
- 82 McAllister, L. A.; Turner, K. L.; Brand, S.; Stefaniak, M.; Procter, D. J., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6497–6507.
- 83 Kumari, N.; Chadha, N.; Srivastava, P.; Mishra, L. C.; Bhagat, S.; Mishra, A. K.; Tiwari, A. K., *Chemical Biology and Drug Design*, **2017**, vol. 90, # 4, 511–519.
- 84 Omodt, G., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1964**, *53*, 1499–1501.
- 85 Esumi, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704–5707.
- 86 Otsuka, R.; Maruhashi, K.; Ohwada, T., *Synthesis*, **2018**, *50*, 2041–2057.
- 87 Diehl, K., Himbert, G., *Chemische Berichte*. **1986**, *119*, 2874–2888.
- 88 Pavlov, G. P., Kormachev, V. V., Soikova, M. A., Burtseva, N. L., Kazymov, A. V., *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1987**, *57*, 1955–1959.

- 89 Diehl, Klaus; Himbert, Gerhard; Henn, Lothar; *Chemische Berichte*, **1986**, 119, 2430–2443
- 90 Makramalla, M. G.; Diab, M. T.; Sherren, C. N.; Hendsbee, A. D.; Masuda, J. D.; Robertson, K. N.; Clyburne, J. A. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, 187, 1537–1554.
- 91 Kafka, S.; Kovář, M.; Klásek, A.; Kappe, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1977–1982.