

# Studium reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s thiokyanatanem amonným

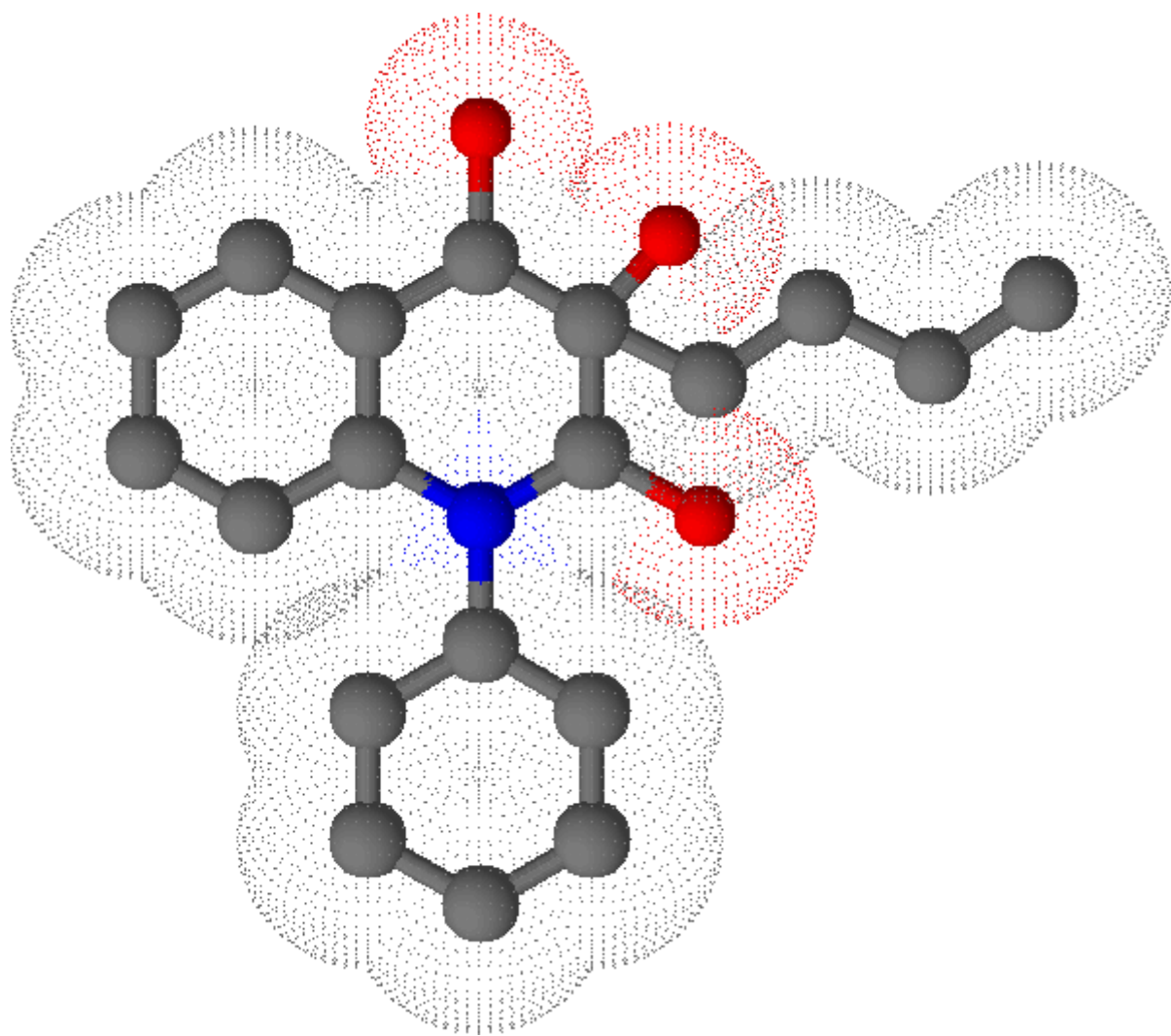
Zdeněk Černocho

---

Bakalářská práce  
2012

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky  
akademický rok: 2011/2012

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zdeněk ČERNOCH**  
Osobní číslo: **T09038**  
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**

Téma práce: **Studium nových reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s thiokyanatanem amonným**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracovat literární rešerši v dostupných databázích ScienceDirect, Web of Science, Reaxys, SciFinder.
2. Vybrat z navržených reakčních podmínek pro referenční sloučeninu vhodnou metodu k syntéze očekávaného produktu.
3. Provést reakce vybraných 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s thiokyanatanem amonným.
4. Vyhodnotit provedené experimenty.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

**Databáze ScienceDirect, Web of Science, Reaxys, SciFinder**

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Ondřej Rudolf**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

**24. února 2012**

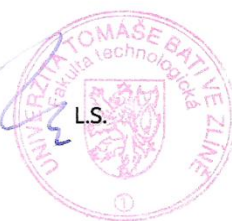
Termín odevzdání bakalářské práce:

**21. května 2012**

Ve Zlíně dne 24. února 2012



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
*děkan*



doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.  
*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: ČERNŮCH ZDENĚK

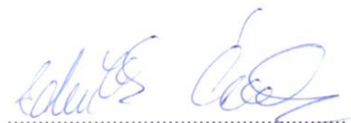
Obor: ČHTP-TECHNOLÓGIE  
VÝROBY TUKŮ, KOSMETIKY  
A DETERGENTŮ

## 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 <sup>1)</sup>;
- 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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 <sup>3)</sup> 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 21.5.2012



---

<sup>1)</sup> 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 nevýdělečně 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.

<sup>2)</sup> 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 dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>3)</sup> 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 dílo:

(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 výdělků 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 přihlédne k výši výdělků dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## ABSTRAKT

Substituované deriváty 3-hydroxychinolin-2,4-dionů reagují s thiokyanatanem amonným v kyselině octové a dávají nové odpovídající heterocyklické látky: 2,3-dihydro-5-alkyl/aryl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-ony anebo 1-alkyl/aryl-2,3-dihydro-3-thioxoimidazo-[1,5-*c*]chinazolin-5-ony nebo 3-(3'-alkyl/arylthioureido)-1-alkyl/aryl-2-oxo-2,3-dihydroindoly.

Klíčová slova: chinolin, chinolin-4-on, 3-hydroxychinolin-2,4-diony, thiokyanatan amonný, kyselina isothiokyanatá, C-debenzylace.

## ABSTRACT

Substituted 3-hydroxyquinoline-2,4-diones react with ammonium thiocyanate in acetic acid to give novel corresponding heterocyclic compounds: 2,3-dihydro-5-alkyl/aryl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ones or/and 1-alkyl/aryl-2,3-dihydro-3-thioxoimidazo-[1,5-*c*]quinazolin-5-ones or 3-(3'-alkyl/arylthioureido)-1-alkyl/aryl-2-oxo-2,3-dihydroindoles.

Keywords: quinoline, quinolin-4-one, 3-hydroxyquinolin-2,4-diones, ammonium thiocyanate, isothiocyanate acid, C-debenzylation.

Chtěl bych poděkovat mému vedoucímu práce Ing. Ondřeji Rudolfovi za poskytnutí cenných rad a odborných znalostí, dále prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc. za konstruktivní připomínky a pí. laborantce Geržové za neutuchající entusiasmus. Stejně tak chci poděkovat celé mé rodině za podporu a trpělivost při zpracovávání této práce.

Motto:

*„Čím výš vzlétneme, tím menší se zdáme těm, kteří nedovedou létat.“*

*F. Nietzsche*

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



# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>12</b>
<b>1 CHINOLIN</b> .....	<b>13</b>
1.1 VLASTNOSTI A ZDROJE CHINOLINU .....	13
1.2 CHEMICKÉ VLASTNOSTI .....	14
1.3 VYUŽITÍ CHINOLINŮ .....	15
1.3.1 Antivirální účinky .....	15
1.3.2 Účinky chininu .....	16
<b>2 CHINOLONY</b> .....	<b>19</b>
2.1.1 Jednotlivé skupiny chinolonů užívaných v praxi .....	20
2.1.2 Nežádoucí účinky chinolonů .....	21
2.1.3 Rozvoj rezistence a její vztah s přijímanou potravou .....	22
<b>3 VYBRANÉ SYNTÉZY CHINOLONŮ</b> .....	<b>23</b>
3.1 CHINOLINY PŘIPRAVENÉ Z ARYL-AMINŮ A DIKETONŮ .....	23
3.2 COMBEHO SYNTÉZA .....	23
3.3 CONRAD-LIMPACH-KNORROVA REAKCE .....	23
3.4 SKRAUPOVA SYNTÉZA .....	25
3.5 DÖBNER-MILLEROVA SYNTÉZA .....	26
3.6 FRIEDLÄNDEROVA SYNTÉZA .....	26
3.7 PFITZINGEROVA SYNTÉZA .....	26
3.8 POMERANZ-FRITSCHOVA SYNTÉZA .....	27
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>28</b>
<b>1 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE</b> .....	<b>29</b>
<b>2 REAKCE VYBRANÝCH 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONŮ S KYSELINOU ISOTHIOKYANATOU</b> .....	<b>30</b>
2.1 HLEDÁNÍ REAKČNÍCH PODMÍNEK .....	30
2.2 DISKUZE DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ .....	31
2.3 DISKUZE SPEKTRÁLNÍCH CHARAKTERISTIK ZÍSKANÝCH LÁTEK .....	34
<b>3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>36</b>
3.1 PŘÍPRAVA 3-ALKYL/ARYL-4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ .....	36
3.2 PŘÍPRAVA 3-ALKYL/ARYL-3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONŮ .....	36
3.3 PŘÍPRAVA 3-AMINO-3-ALKYL/ARYLCHINOLIN-2,4-DIONŮ .....	36
3.4 REAKCE 3-ALKYL/ARYL-3-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ S VYBRANÝMI REAKTANTY .....	37
3.5 POPISY VYZOLOVANÝCH A DOPOSUD NEPUBLIKOVANÝCH LÁTEK: .....	38
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>40</b>
<b>SEZNAM LITERATURY</b> .....	<b>41</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>43</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>44</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>45</b>

SEZNAM SCHÉMAT .....	46
PŘÍLOHA PI: IR SPEKTRUM 3-AMINO-3-BENZYL-1-FENYLCHINOLIN- 2,4-DIONU (3i) .....	47
PŘÍLOHA PII: IR SPEKTRUM 1-BUTYL-2,3-DIHYDRO-3-THIOXO- IMIDAZOL[1,5- <i>c</i> ]CHINAZOLIN-5(6 <i>H</i> )-ONU (5a) .....	48
PŘÍLOHA PIII: IR SPEKTRUM 2,3-DIHYDRO-5-FENYL-2-THIOXO-1H- IMIDAZO[4,5- <i>c</i> ]CHINOLIN-4(5 <i>H</i> )-ONU (6i).....	49
PŘÍLOHA PIV: IR SPEKTRUM 3-(3'-BUTYLTHIOUREIDO)-1-FENYL-2- OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOLU (7g).....	50

## ÚVOD

Tato práce se zabývá studiem nejen předeepsané reakce, ale zároveň se zaobírá širším pohledem na tuto zajímavou skupinu chemických látek. Jelikož chemií, reakcemi a vlastnostmi chinolin-2,4-dionů se pracovní skupiny Ústavu chemie zabývají více než jedno desetiletí, byla snaha v této práci částečně aktualizovat a dále obohatit již známé data o nové informace.

Teoretická část práce je zaměřena na přiblížení problematiky s pohledu popisu chinolinových preparátů. Farmaceutické použití chinolinových derivátů je omezeno na nejzákladnější, ale velmi důležité data a skutečnosti z výzkumu a praxe.

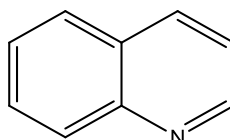
Praktická část se plně věnuje deklarovanému názvu práce. Jako cíl bylo určeno hledání nových derivátů chinolinů, které by bylo možno připravit z lehce dostupných 1,3-alkyl/aryl-3-hydroxychinolin-2,4-dionů působením thiokyanátu amonného. Po nalezení vhodné syntetické metody na modelové látce byla provedena série pokusů s 3-hydroxychinolin-2,4-diony které byly substituovány v polohách 1 a 3 vodíkem, alkylem nebo arylem.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 CHINOLIN

Jedná se o chemickou sloučeninu systematicky nazývanou benzopyridin (dále benzo[*b*]pyridin, 1-azanaftalen, 1-benzazin) o sumárním vzorci  $C_9H_7N$ , strukturně viz Obr. 1.

<sup>[1]</sup> Ve své podstatě se jedná o 2,3-nakondenzovaný benzenový a pyridinový kruh.



Obr. 1: Obecná struktura chinolinu

### 1.1 Vlastnosti a zdroje chinolinu

Chinolin je bezbarvá kapalina svým zápachem evokující pyridin, která po delším vystavení slunečnímu záření markantně hnědne. Bod tání je  $-15^{\circ}\text{C}$  a bod varu odpovídá  $238^{\circ}\text{C}$  (při atmosférickém tlaku). <sup>[1]</sup> Jedná se o hygroskopickou látku špatně rozpustnou ve studené vodě, lépe rozpustnou v horké a výborně rozpustou v široké škále běžných organických rozpouštědel.

Čistý chinolin byl poprvé získán z kamenouhelného dehtu v roce 1834 F. F. Rungem, později se ho podařilo izolovat C. Gerhardtovi destilací chininu a podobných rostlinných alkaloidů za působení uhličitanu draselného. Stejným postupem se dá získat např. z kostního oleje, avšak obecně nejrozšířenější formou získávání chinolinu zůstává právě zmíněná izolace z dehtu.

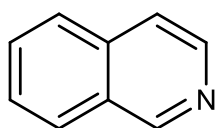
Kromě výše zmíněných zdrojů lze chinolinový skelet identifikovat i v čistě přírodních rezervoárech, v mikroorganizmech, živočiších, ale zejména pak rostlinách, kde tvoří komplex alkaloidového zázemí rostliny. <sup>[2]</sup> Alkaloidy jsou sekundární metabolity rostlin. V mnoha ohledech jejich funkce není zcela objasněna, avšak konkrétně vlastnosti derivátů chinolinu zajišťují obranyschopnost rostliny i v synergii s jinými látkami, proti napadení škůdci a původcům nemocí.

Právě z rostlinných zdrojů lze vhodnými postupy získávat další látky na bázi chinolinového skeletu, které dále slouží k vědeckým účelům při popisu vlastností těchto přírodních látek. Hlavními zdroji v rámci rostlin jsou plody, kořeny popř. kůra. Zástupci rostlin, ze kterých se podařilo získat chinoliny a jejich deriváty, jsou velmi rozmanité a nelze je jednotně taxonomicky zařadit, proto budou uvedeny pouze v abecedním seřazení: *Echinops* sp., *Ephedra pachyclada*, *Haplophyllum tuberculatum*, chinovník červený (*Cinchona*

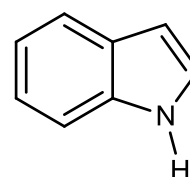
*succiruba*), *Microdesmis keyana*, *Micromelum falcatum*, Routa halebská (*Ruta chalepensis*),<sup>[3]</sup> *Severinia buxifolia*, *Zanthoxylum tsihanimposa*.

## 1.2 Chemické vlastnosti

Z pohledu chemie se chinoliny společně s isochinoliny (Obr. 2) a indoly (Obr. 3) řadí mezi heterocyklické sloučeniny s kondenzovanými kruhy, které ve své struktuře zahrnují jak benzenové jádro, tak i heterocyklický aromatický kruh.



Obr. 2: Isochinolin



Obr. 3: 1H-indol

Pokud by byla popisována reaktivita chinolinu, lze ji jednoznačně srovnávat s reaktivitou jednoduchých heterocyklů, konkrétně pyridinu. Tento fakt lze demonstrovat na přítomnosti bazického atomu dusíku a dále dostupnými reakcemi chinolinů na bázi aromatické elektrofilní substituce. Reakce zde probíhají přednostně na benzenovém kruhu, což vede ke vzniku směsi produktů.<sup>[4]</sup> Při popisu regioselectivity je nutné podotknout nejen podobnost s pyridinem a přednostními reakcemi na benzenovém jádře, ale taktéž souvislost s chemismy naftalenu. Právě typické upřednostňování vstupu substituentů do polohy  $\alpha$  u naftalenu se odráží v chemii chinolinů/isochinolinů preferováním poloh 5- a 8-. Zároveň tento fakt podporuje zmíněnou tezi o typické elektrofilní substituci, jakožto často užívaném mechanismu substituce. (Schéma č. 1)

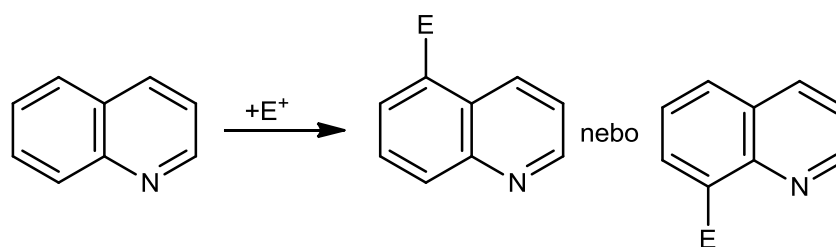


Schéma 1: Aromatická elektrofilní substituce

Zároveň je třeba si uvědomit, že stejně tak jak snadno probíhá aromatická elektrofilní substituce na benzenovém jádře, může probíhat aromatická nukleofilní substituce na pyridinovém. Tyto reakce jsou preferovány v polohách  $\alpha$  a  $\gamma$  vztaženo k dusíku, přičemž reaktivita je v tomto směru vyšší nežli u pyridinu. (Schéma č. 2)<sup>[5]</sup>

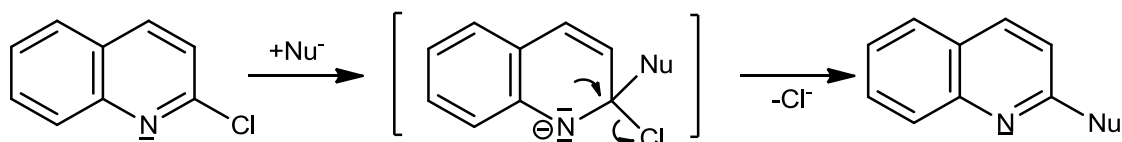


Schéma 2: Aromatická nukleofilní substituce

Zajímavostí tohoto reakčního mechanismu je zachování aromatických vlastností benzenového jádra díky jeho nízké rezonanční energii. <sup>[6]</sup>

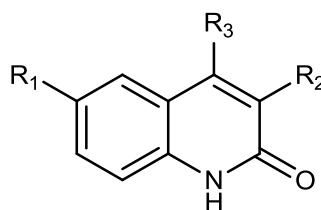
### 1.3 Využití chinolinů

Právě různorodé léčebné vlastnosti aplikovatelné jak ve farmaceutické tak třeba v klinické praxi, či dalších přidružených oborech vyvolaly nebývalý zájem o studium této skupiny látek. Dle <sup>[7]</sup> působí chinoliny a jeho deriváty jako účinné antimikrobiální preparáty, dále vykazují nezanedbatelný protinádorový, antivirální (proti hepatitis B, hepatitis C, HIV virům a herpesvirům), antialergický, antimalarický, atnituberkulotický, imunosupresivní, antidiabetický, antithrombotický účinek a mnohé další. <sup>[8]</sup> Pozoruhodným faktem zůstává, že i přes relativně široké spektrum využitelnosti chinolinů jako léčiv, není dodnes zcela objasněn mechanismus léčby těchto onemocnění. <sup>[9]</sup>

#### 1.3.1 Antivirální účinky

Konkrétní účinky chinolinů, jakožto inhibitorů HIV-1 reversní transkriptázy byly detailně studovány americkým týmem vědců a stále jsou předmětem dalšího výzkumu. Ten byl zaměřen na vliv 4,4-disubstituovaných chinolinů, kdy na C-3 byl navázán *O*-4-pyridylmethyl podporující antivirální aktivitu proti klinicky významným mutujícím virovým typům. <sup>[10]</sup>

Další skupina anglických vědců publikovala v <sup>[11]</sup> využití chinolonu (viz Obr. č. 4) s danými substituenty, jako vhodný objekt vykazující vysokou antivirovou aktivitu. Právě tato struktura vědcům nadmíru vyhovovala, protože skýtá velké výhody díky relativně snadné přípravě látky a dále kvůli dobře přístupným polohám 3-, *O*-, 6- potažmo 7-.



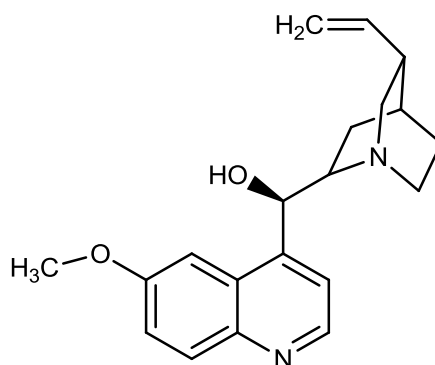
Obr. 4: Zkoumaný chinolin

Jako substituenty s největší antivirovou potencí byly označeny na  $R_1 = F, Cl$ ; na  $R_2 = n\text{-Pr}, i\text{-Pr}$  a na  $R_3 = \text{oxoderiváty cykloalkanů (ethery)}$  popř. jejich kombinace, ale pouze ty, které se jevily jako neúčinnější.

Výsledky zkoumání vedly k závěrům, že v poloze  $R_1$  vedla fluorace a chlorace k očekávaným antivirovým účinkům; v poloze  $R_2$  nebyl markantní rozdíl mezi použitými skupinami. Mezi substituenty na  $R_3$  se ukázal jako neúčinnější cyklopropylethynyl, který v kombinaci s chlorem/fluorem a isopropylem vykazoval nejvyšší účinnost.

### 1.3.2 Účinky chininu

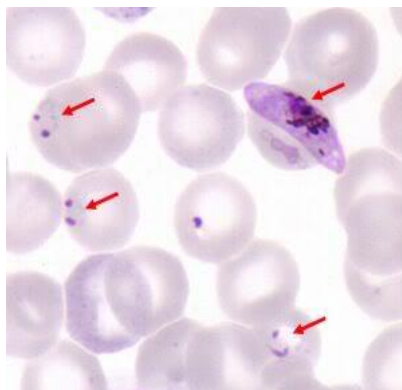
Při diskuzi o chinolinových medikamentech nelze opomenout chinin a jeho antimalarické vlastnosti, které značnou měrou přispívají k záchraně mnoha lidských životů na různých místech světa, zvláště pak na africkém kontinentě. Chinin je derivátem chinolinu o dané struktuře (Obr. 5). Do dnešní doby se nepodařilo vypracovat ekonomicky efektivní syntézu této látky z důvodů složitého chemismu látky.<sup>[12]</sup> V její struktuře se nacházejí čtyři chirální centra, z čehož vyplývá, že disponuje šestnácti různými izomery a pouze jeden z nich odpovídá izomeru izolovanému z hlavního zdroje této látky – chinovníku (*Cinchona officinalis*).<sup>[13]</sup>



Obr. 5: Struktura chininu

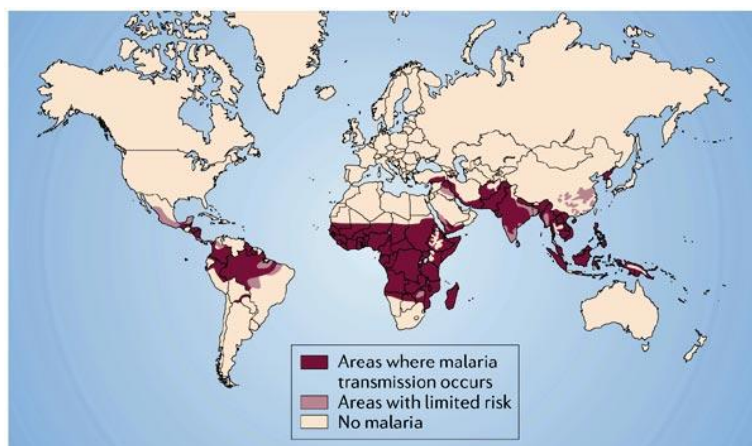
Malárie je onemocnění způsobené parazity rodu *Plasmodium* (*P. falciparum* (Obr. 6), *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*), které jsou přenášeny komáry rodu *Anopheles* (způsob přenosu viz Schéma č. 3). Projevuje se jako silné horečnaté onemocnění provázené bolestmi kloubů, tiky, dávením, křečemi, slabostí, bolestmi krajiny břišní s následovnou nevolností až zvracením způsobující postupnou ztrátu tělesné hmotnosti, mravenčením kůže – všechny tyto symptomy mohou vyvrcholit komatem následovaným smrtí postiženého.<sup>[14]</sup>





Obr. 6: *Plasmodium falciparum*<sup>1</sup>

Samotný přenos nemoci jako takové je velmi sofistikovaný pochod, který je níže zjednodušeně zobrazen. Ve své podstatě lze rozdělit vývoj do tří fází a to do fáze, kdy se nachází *P. falciparum* v komárovi ve formě sporozoitů, fáze kdy se po vstupu do lidského těla dostává do jater a třetí fáze, kdy je parazit uvolněn játry uvnitř červených krvinek do krevního oběhu. Celý kruh se uzavírá poté, kdy praskající červené krvinky obsahují obrovská kvanta gametocytů schopných infikovat další červené buňky, které se opět dostávají do komárů poté, co je člověk tímto komárem bodnut.



Obr. 7: Místa rozšíření malárie<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> [http://www.malariaworld.org/sites/default/files/Plasmodium\\_falciparum%20%281%29.jpg](http://www.malariaworld.org/sites/default/files/Plasmodium_falciparum%20%281%29.jpg)

<sup>2</sup> [http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n9\\_supp/fig\\_tab/nrmicro1525\\_F2.html](http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n9_supp/fig_tab/nrmicro1525_F2.html)

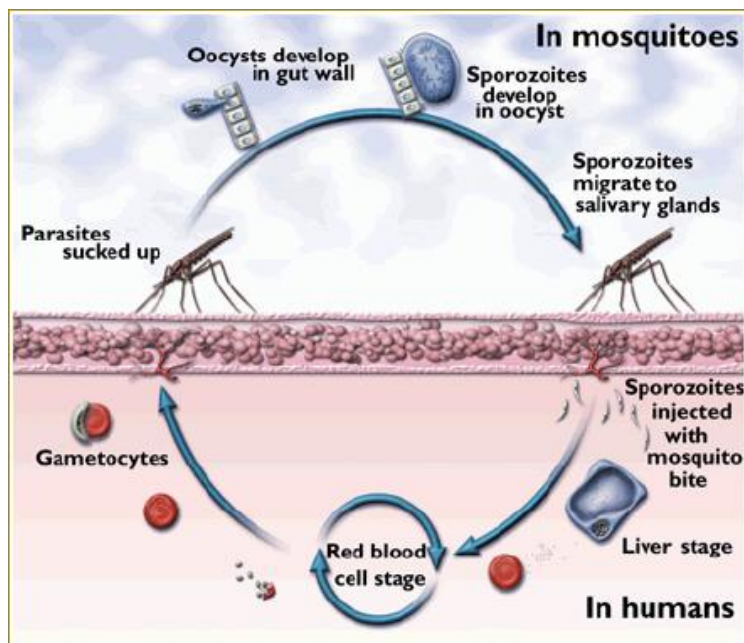


Schéma 3: Způsob přenosu *Plasmodium falciparum*<sup>3</sup>

Na Obr. č. 7 můžeme pozorovat místa s nejhustším výskytem malárie (tmavě červená), která vyvrací všeobecnou domněnku, že jde o onemocnění zasahující pouze Afriku. Jak patrně, vyskytuje se stejně tak v jižní části Jižní Ameriky, Indii, Thajsku, Malajsii a ostrovech Malých a Velkých Sund.<sup>[15]</sup>

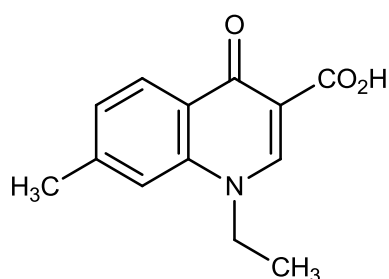
Léčba je v dnešní době značnou mírou zastoupena chlorochinem, primachinem, syntetickými látkami a právě chininem. Tyto látky mohou být podpořeny skupinou antibiotik tetracyklinů a clindamycinů. Podstatou fungování chininu je jeho protoplazmatický toxicita, způsobující blokaci transportních kanálů ve fosfolipidové dvojvrstvě parazitů. Problémem chininu je, že v dnešní době jsou vůči jeho účinkům některé kmeny *Plasmodium* imunní, a proto se navýšilo dávkování. Zvláště pak u dětí může docházet k předávkování chininem, což se projevuje hučením v uších, nemožností slyšet tóny o nízké frekvenci, nevolnost, chraptění atd.<sup>[16]</sup>

<sup>3</sup> [http://www.malariaworld.org/sites/default/files/plasmodium\\_falciparum.jpg](http://www.malariaworld.org/sites/default/files/plasmodium_falciparum.jpg)

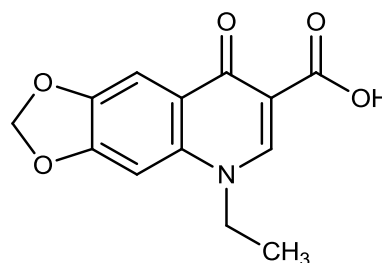
## 2 CHINOLONY

Při popisování problematiky chinolinů je naprosto nezbytné zmínit medicínální využití chinolonů jakožto primární sféru užítosti.

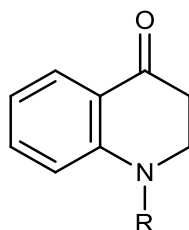
Chinolony jsou v dnešní době medicínou hojně předepisovány jako antibiotika. Již v roce 1962 byly tyto látky poprvé popsány, a to konkrétně kyselina nalidixová (Obr. č. 8). I přes fakt, že základem této látky je naftyridin-4-on a ne chinolin-4-on, řádíme z historického hlediska látku mezi chinolinové antibiotika první generace. Později byla připravena kyselina oxolinová (obr. č. 9). Všechny tyto látky jsou odvozeny od molekuly 2,3-dihydrochinolin-4-onu (obr. č. 10).



Obr. 9: Kyselina nalidixová

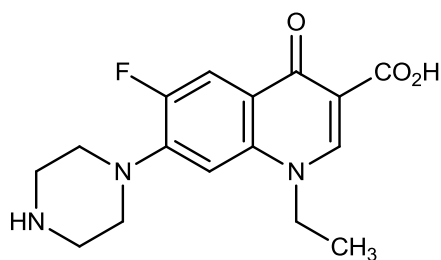


Obr. 8: Kyselina oxolinová

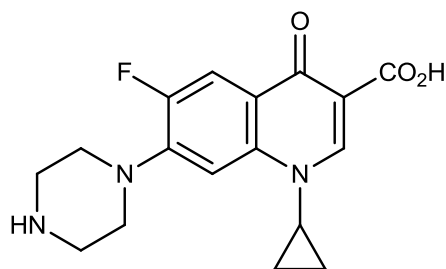


Obr. 10: 2,3-dihydrochinolin-4-on

Zlomovým bodem v aplikaci chinolonů v lékařské praxi bylo zavedení atomu fluoru do polohy 6,<sup>[7]</sup> čímž vznikla nová skupina léčiv – fluorchinolony. Tyto látky byly, a stále jsou, 1000x účinnější antimikrobiální substance, nežli kyselina nalidixová. Stejně tak zavedení piperazinové skupiny do polohy 7 způsobilo další rozšíření účinnosti (Obr. č. 11 - Norfloxacin a 12 - Ciprofloxacin) proti gramnegativním bakteriím. Aby byla zajištěna dobrá biologická dostupnost při perorálním podávání, byly zavedeny methylové skupiny na piperazinový kruh.



Obr. 11: Norfloxacin



Obr. 12: Ciprofloxacin

Prvně syntetizované látky byly využívány jako léčiva infekcí močových cest, po navýšení účinnosti (zavedením fluoru) se začalo využívat jejich účinků proti infekcím dýchacích cest aj. Obecně se jedná o širokospektrá baktericidní chemoterapeutika inhibující bakteriální topoizomerázy, což znamená, že selektivně inhibují syntézu DNA potažmo enzymatickou aktivitu bakteriální gyrázy. Právě tyto inhibované gyrázy – topoizomeráza II a IV pak v molekule bakterie nevytváří správně klíčky na vláknech chromozomů, čímž nedochází k dalšímu pomnožení bakterií a to v širokém spektru jejich zastoupení. Jako přehled používaných chinolonů v lékařské praxi je uvedena Tab. č. 1.

Tab. 1: Přehled chinolonů podle Andriole 1998

Nefluorované	Fluorované	Fluorované s rozšířeným spektrem	
k. nalidixová	norfloxacin	sparfloxacin	cinafloxacin
k. pipemidová	ciprofloxacin	levofloxacin	trovafloxacin
k. molinová	ofloxacin	grepafloxacin	alatrofloxacin
rosoxacin	pefloxacin	gatifloxacin	gemifloxacin
	enoxacin	temafloxacin	sitafoxacin
	lomefloxacin		moxifloxacin
	fleroxacin		
	rufloxacin		

### 2.1.1 Jednotlivé skupiny chinolonů užívaných v praxi

Nefluorované chinolony vykazují baktericidní vlastnosti proti gramnegativním mikroorganismům, naopak proti grampozitivním je účinek méně výrazný. V medicíně jsou využívány jako antiseptická činidla močových cest. Typickým zástupcem je kyselina nalidixo-

vá (Obr. č. 6), která se v ČR dříve používala jako chemoterapeutikum s úzkým spektrem působení. V dnešní době se již nepoužívá.

Fluorované chinolony taktéž dobře působí proti gramnegativním mikroorganismům (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.* či *Klebsiella sp.*) dále proti legionelám a chlamydiím či mykoplasmatům. Obecně se jedná o širokospektrální antimikrobiální chemoterapeutika léčící i silné pseudomonádové infekce. Mezi typické zástupce patří Norfloxacin, Pefloxacin, Enoxacin, Ofloxacin a Ciprofloxacin, který našel své uplatnění i v oftalmologii.

Fluorované chinolony vykazují širší spektrum účinnosti a jsou látky, které postihují jak gramnegativní a grampozitivní, tak atypické mikroorganismy. Jejich používání je v hlavní míře zaměřeno na léčbu infekcí dýchacího ústrojí. Z řady existujících látek jsou uvedeny používané jako např. Sparfloxacin, Levofloxacin, Alatrofloxacin či Moxifloxacin.

### 2.1.2 Nežádoucí účinky chinolonů

Stejně tak jako většina známých léčiv, tak i chinolony vykazují nežádoucí účinky. Jelikož se v moderní medicíně právě na bezpečnost léčiv kladou čím dál vyšší nároky, je nezbytné všechny tyto látky nejprve řádně otestovat než se stanou běžně užívanými.

Bohužel jako spousta jiných léků, i chinolony jsou potenciální alergogeny. Nejčastějšími projevy při jejich užívání jsou vyrážky a svědění. Naštěstí se jedná o mírný průběh a po ukončení léčby mizí. Mnohem větším problémem je fototoxicita, tzn. toxická odezva kůže po systémovém podání látky, jež je vyvolána nebo zvýšena po následovné expozici světlu. Právě tato vlastnost je nejmarkantnější u Sparfloxacinu. Dokonce se objevily i fotomutagenické vlastnosti u difluorchinolonů. Z těchto důvodů by se pacienti léčení chinolony měli preventivně vyhýbat velkým dávkám slunečního záření a soláriím.

Častým průvodním jevem léčby je narušení správné činnosti trávicího traktu, jako je řídká stolice, průjem, nechutenství, zvracení a nepříjemné bolesti abdominální krajiny. Dané problémy jsou závislé na dávkování a způsobu přijímání léčiva. Problémy se taktéž mohou vyskytnout v oblasti centrální nervové soustavy a smyslů, kdy závratě a bolesti hlavy patří mezi nejčastější. Obecnou vlastností chinolonů je prodlužování QT intervalu, <sup>[17]</sup> kdy tato vlastnost není objasněna. Tento problém může způsobovat následovnou tachykardii, která může vyústit až v náhlé úmrtí. Mezi další nežádoucí vlivy chinolonů lze řadit

trvalé těžké poškozování kloubních chrupavek, dříve hepatorenální selhání a částečná mutagenita.

### 2.1.3 Rozvoj rezistence a její vztah s přijímanou potravou

Při popisu účinků chinolonů, jejich vlastnostech a to jak pozitivních tak negativních musí být zmíněn taktéž vznik rezistencí na tyto antibiotika. Jak je uváděno v <sup>[18]</sup> jsou v dnešní době antibiotika užívána nejen lidmi, ale především jsou jimi dopovány chovná zvířata pro zamezení onemocnění a zrychlení růstu. Dochází tím k různým mutacím u bakterií zvířat, kdy mezi nejvíce rizikové patří *Escherichia coli*, *Salmonela* sp. a *Campylobacter* sp. Tyto bakterie se následovně mohou dostávat do lidí a vyvolávat rezistenci. Obecně vzato dle <sup>[7]</sup>, rezistence na chinolinová antibiotika může vzniknout jedním ze tří způsobů: strukturními změnami DNA gyráz, změnou permeability a pomocí efluxních pump.

První způsob zapříčiní mutaci dvou genu, kde chinolony působí, tím pádem se navyšuje rezistence, popř. je bakterie zcela rezistentní.

Druhý způsob je zodpovědný za aktivní eliminaci antibiotik z bakteriální buňky, anebo způsobí nepropustnost buněčné membrány pro chinolony.

Konečně třetí způsob je vlastně plně rozšířený aktivní transport látky z buňky, jež se prezentuje substrátovou specifitou.

Všechna tyto fakta poukazují jednoznačně na fakt, že užívání antibiotik by mělo být vždy uváženo už jen z toho důvodu, že při znehodnocení jednoho přípravku dojde vlastně ke znehodnocení celé skupiny.

### 3 VYBRANÉ SYNTÉZY CHINOLONŮ

#### 3.1 Chinoliny připravené z aryl-aminů a diketonů

Mezi základní způsoby přípravy chinolinů je zařazena reakce arylaminů s různě substituovanými dikarboxylovými sloučeninami. Uvedené Schéma 4 popisuje reakci anilinu s  $R^2, R^3, R^4$ -trissubstituovaným ketonem., jejíž meziproduct může být cyklizován za použití kyseliny.

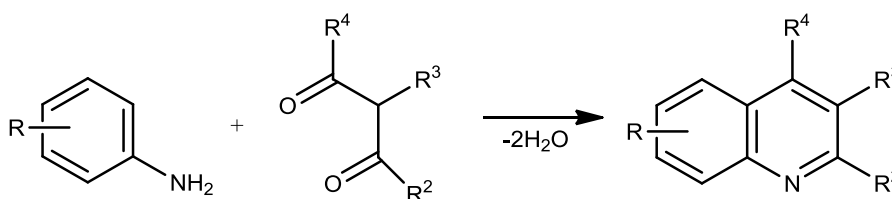


Schéma 4: Příprava chinolonů dle postupu 3.1

#### 3.2 Combeho syntéza

Tato syntéza je založena na kondenzaci substituovaných diketonů s arylaminy (zde anilín). Reakce vykazuje vysoké výtěžky  $\beta$ -amino-keetonů, které jsou cyklizovány za použití koncentrovaných minerálních kyselin. Samotná cyklizace probíhá jako elektrofilní substituce přes *O*-protonovaný amino-keeton, kterou následuje ztráta molekuly vody a obnovení aromatického charakteru chinolinu.

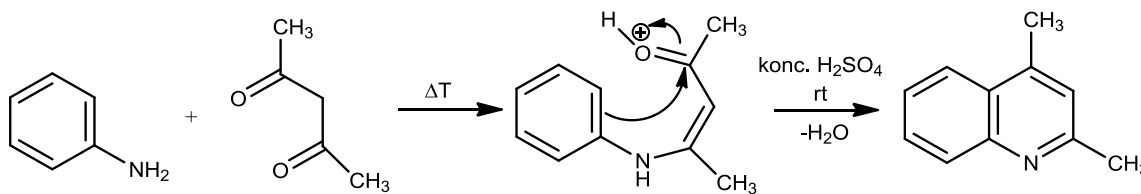


Schéma 5: Combeho syntéza

#### 3.3 Conrad-Limpach-Knorrova reakce

Uvedená reakce definuje fakt, že pokud se látka obsahující substituované diketony dostane v silně kyselém prostředí do 1,3-ketooxidačního stupně, výsledkem bude chinolon. Anilin a  $\beta$ -ketoestery reagují při nižších teplotách za vzniku meziproductu  $\beta$ -aminoakrylátu, která se cyklizuje na 4-chinolon. Při vyšších teplotách se tvoří  $\beta$ -

ketoanilidy a jejich cyklizace poskytuje 2-chinolony. Průběhu těchto reakcí odpovídá Schéma 6.

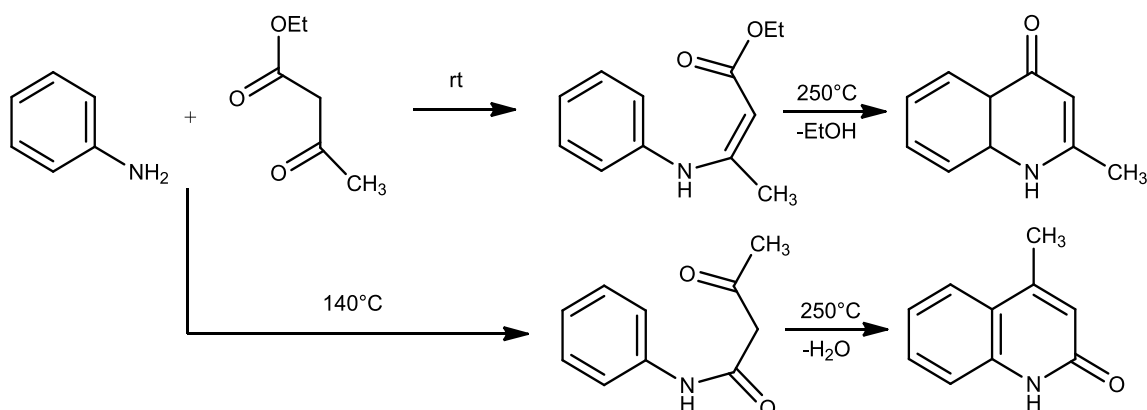


Schéma 6: Conrad-Limpach-Knorrova reakce

$\beta$ -aminoakryláty, jakožto výchozí látky pro cyklizaci 4-chinolonů, mohou být připraveny adicí anilinu na acetyldiestery popř. záměnou ethoxyskupiny za ethoxymethylenmaionát ( $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ), jak je uvedeno na Schématu 7 níže.

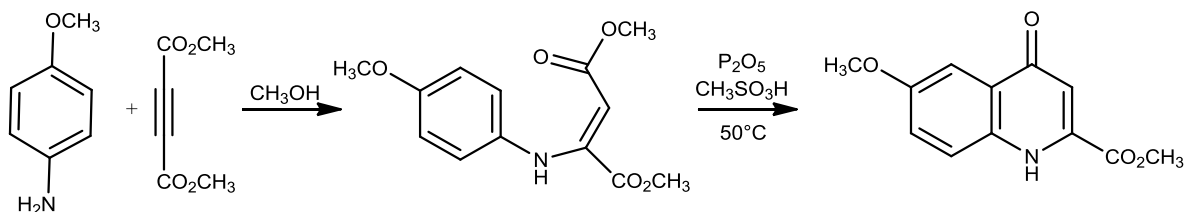


Schéma 7: Příprava  $\beta$ -aminoakrylátu s následnou cyklizací

Snadno dostupné chinoliny lze získávat z anilinu díky jednoduché derivatelnosti *N*-acetylu přes Vilsmeierovo činidlo (*N*-(chlormethylen)-*N*-methylmethanaminium chlorid), kdy se získávají 2-chlor-3-formylchinoliny. Na podobné bázi funguje i reakce uvedená níže.

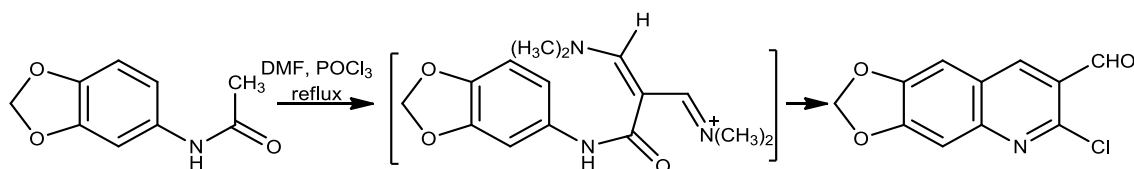


Schéma 8: Syntéza 6-chloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karbaldehydu

Cyklizace za stavu, kdy benzen obsahuje skupinu nesoucí elektron, který může zneusnadňovat krok elektrofilní substituce a následného zacyklizování, může být ovlivněna



několika způsoby. Nejjednodušším je jeho vysoký záhřev, který způsobí elektroncyklizace 1,3,5-3-azatrienu. Reakce je vyobrazena ve Schématu 9.

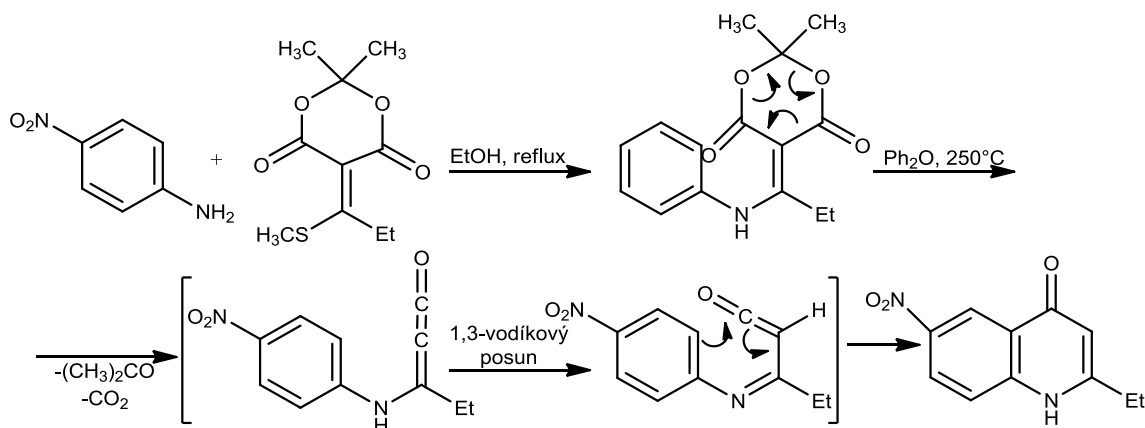


Schéma 9: Elektroncyklizace 1,3,5-3-azatrienu působením vysoké teploty

### 3.4 Skraupova syntéza

Je typickou reakcí přípravy chinolinu bez dalších substituentů. Dochází při ní k reakci anilinu, kyseliny sírové, glycerolu a oxidačních činidel za varu reakční směsi. Samotný mechanismus je založen na dehydrataci glycerolu na akrolein, jeho následovnému připojení na anilín, kdy toto uskupení je cyklizováno působením kyselého prostředí. Produktem je 1,2-dihydrochinolin, který byl dehydrogenován přítomným oxidačním činidlem (obvykle jsou používány buď nitrobenzen nebo kyselina trihydrogenarseničná).

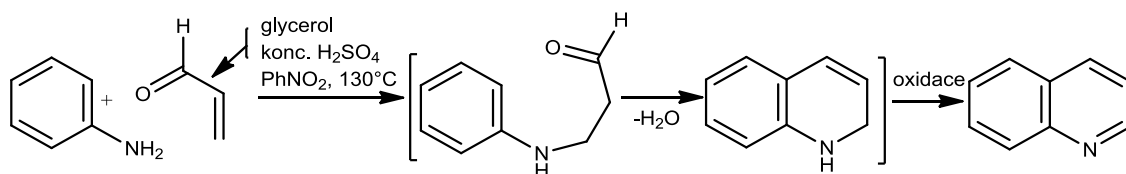


Schéma 10: Skraupova syntéza

Principiálně mohou meta-substituované arylaminy tvořit jak chinoliny se substitucí v 5- tak v poloze 7-. Prakticky ovšem, elektrondonorní substituent řídí uzavírání v poloze para, což odpovídá chinolinům se substitucí v poloze 7-, přičemž meta-halogen-arylaminy tvoří 7-halogen-izomery. K opačnému jevu dochází u meta-substituovaných arylaminů silně přitahujících elektrony, zde vznikají přednostně 5-substituované chinoliny.

### 3.5 Döbner-Millerova syntéza

Tato syntéza je opět založena na použití ketonu, avšak v tomto případě není interakce aminoskupiny anilínu s karbonylovou skupinou prvním krokem reakce.

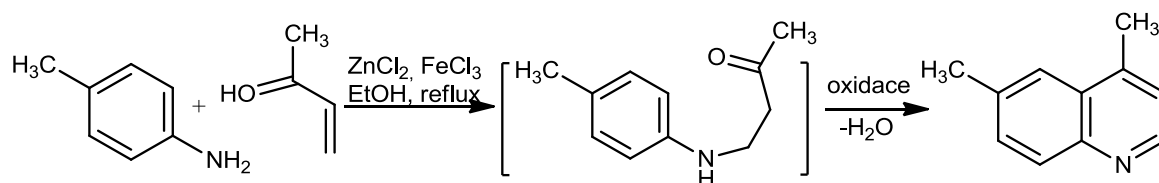


Schéma 11: Döbner-Millerova syntéza

### 3.6 Friedländerova syntéza

Touto metodou se v širokém měřítku dodnes syntetizují substituované chinoliny. Podstata je založena na kondenzaci ortho-acyl-arylaminu s ketonem nebo aldehydem (obsahující  $\alpha$ -metylenovou skupinu) při katalýze bázi či kyselinou. Samotná orientace kondenzace záleží na regioselektivitě enolátu. Při potřebě získávání 2-subst. chinolinů lze použít jako katalyzátor pyrrolidin.

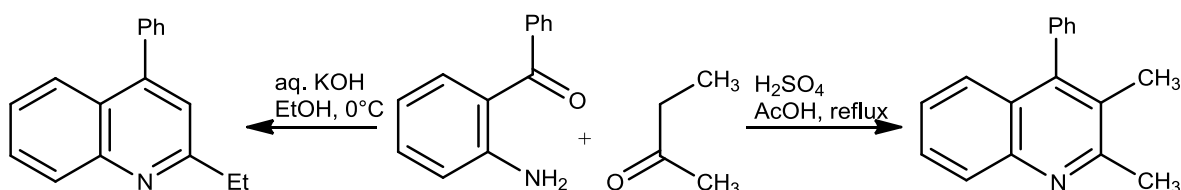


Schéma 12: Friedländerova syntéza

Úpravou této syntézy může být připraven dříve zmiňovaný naftyridin.

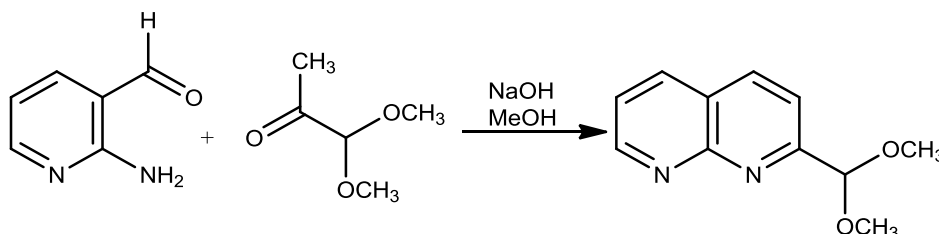


Schéma 13: Příprava naftyridinu

### 3.7 Pfitzingerova syntéza

Jedná se o metodu založenou na hydrolýze 1H-indol-2,3-dionu, která poskytuje ortho-aminoaryl-glyoxyláty, jež následovně reagují s ketony za vzniku chinolin-4-

karboxykyselin. Karboxylovou skupinu lze snadno odstranit pyrolýzou s oxidem vápenatým.

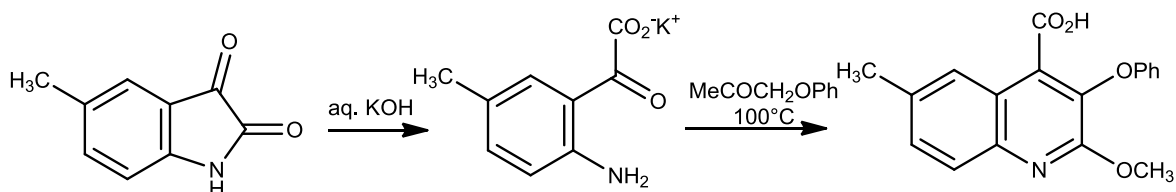


Schéma 14: Pfitzingerova syntéza

### 3.8 Pomeranz-Fritschova syntéza

Tato syntéza probíhá ve dvou částech. Nejprve je akrylaldehyd zkondenzován s aminoacetalem za vzniku arylaldiminu. Následuje cyklizace aldiminu silnou kyselinou, problémem je současná možnost hydrolyzy iminu, proto je do reakce dodána trifluoroctová kyselina s fluoridem boritým. Druhá část je velmi podobná Combeho, popř. Skraupově syntéze – dochází ke vzniku elektrofilního elementu, napadení aromatického kruhu a jeho následovnému obnovení.

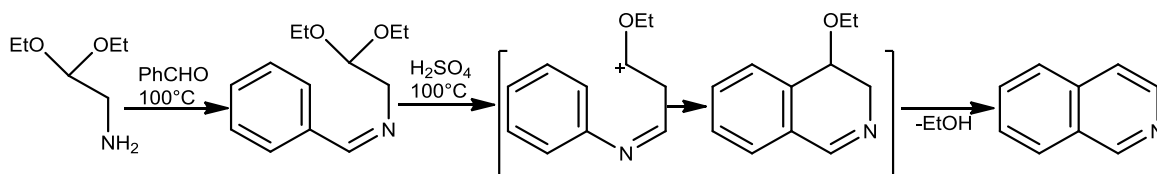


Schéma 15: Pomeranz-Fritschova syntéza

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 1 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Cíle bakalářské práce byly definovány jejím zadáním. Základním úkolem byla příprava některých nových derivátů chinolinů, které by bylo možno připravit z lehce dostupných 1,3-alkyl/aryl-3-hydroxychinolin-2,4-dionů působením thiokyanatu amonného.

## 2 REAKCE VYBRANÝCH 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONŮ S KYSELINOU ISOTHIOKYANATOU

Chemii, reakcemi a vlastnostmi chinolin-2,4-dionů se pracovní skupiny Ústavu chemie zabývají více než 15 let, a proto tato práce navazuje na získané bohaté zkušenosti předchozích let.

V nedávné době bylo zjištěno<sup>[19]</sup>, že při varu kyseliny octové a rozpuštěného thiokyanatanu draselného snadno vzniká *in situ* generovaná kyselina isothiokyanatá. Ta reaguje ochotně s 3-aminoderiváty chinolonů za vzniku celé škály nových heterocyklických sloučenin, konkrétně **5**, **6**, a **7** mající ve své struktuře několik různých typů a počtů heteroatomů.

Tato práce má obohatit již tak rozsáhlé znalosti o chování chinolin-2,4-dionů, konkrétně 3-hydroxychinolin-2,4-dionů. Myšlenkou byla příprava nových oxo-derivátů látek **5**, **6**, nebo **7**.

### 2.1 Hledání reakčních podmínek

Základním úkolem bylo zjistit zda-li a za jakých podmínek může modelová látka, byl zvolen 3-fenyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4-dion (**4e**), reagovat podle podmínek publikovaných v<sup>[20]</sup> nebo<sup>[19]</sup>.

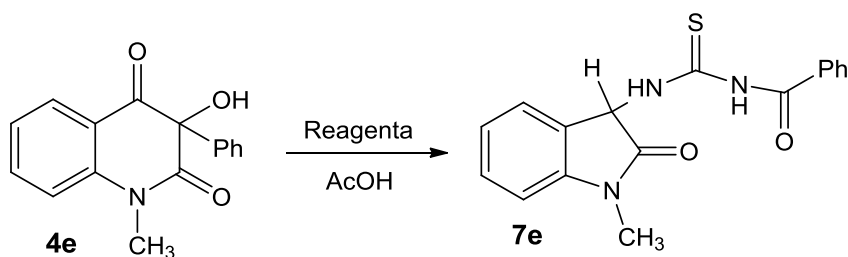


Schéma 16: Reakce modelové látky s vybranými činidly

Jestliže látka (**4e**) reagovala s thiokyanatanem draselným (KSCN) po dobu 5,5 hodiny, podařilo se z reakční směsi vyizolovat nazpět pouze 40% výchozí látky (Tab. č. 3) a žádný produkt. Avšak v případě, že činidlo KSCN bylo zaměněno za thiokyanatan amonný (NH<sub>4</sub>SCN), podařilo se po 5 hodinách varu vyizolovat 55% požadované a již dříve popsané látky **7e**. A zároveň, byl také produkt **7e** získán v případech, ve kterých se jako donor NH<sub>4</sub><sup>+</sup> iontů použil octan amonný (AcONH<sub>4</sub>) – 42 % nebo chlorid amonný (NH<sub>4</sub>Cl) – 22 %

v kombinaci s KSCN. Reakce 3-hydroxychinolonu s hydrouhličitánem amonným ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) a KSCN je uváděna jen pro ilustraci. Z reakčního média byla získána velmi složitá směs látek, která nebyla dále prakticky chromatograficky dělitelná, a proto bylo od použití tohoto substrátů upuštěno.

Z praktických důvodů byl zvolen jako reakční činidlo thiokyanatan amonný, aby byly odstraněny případné chyby při vícenásobném navažování komponent před započítáním samotné reakce.

Tab. 2: Nastavení podmínek reakce na modelové látce

Vstup	Reagenta	Reakční čas (hod)	Látka (Výtěžek, %)
1	KSCN	5,5	<b>4e</b> (40)
2	$\text{NH}_4\text{SCN}$	5	<b>7e</b> (55)
3	$\text{KSCN} + \text{AcONH}_4$	4	<b>7e</b> (42)
4	$\text{KSCN} + \text{NH}_4\text{Cl}$	4,5	<b>7e</b> (22)
5	$\text{KSCN} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$	5	reakce zrušena

## 2.2 Diskuze dosažených výsledků

Asi nejdůležitějším závěrem z dosažených výsledků můžeme prohlásit, že látky **4** poskytují ve valné většině případů totožné produkty při reakci s  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (Metoda A) jako reakce látek **3** s KSCN (Metoda B), Schéma 12. Výsledky konkrétních reakcí lze najít v Tab. č. 4. Je z ní patrné, že dosažené výtěžky metodou A jsou nižší nežli publikovanou metodou B a zároveň časová náročnost pokusů je mnohonásobně vyšší, z řádů minut na hodiny. Uspokojivé a zároveň srovnatelné výsledky metod A a B poskytovaly látky, které nesly v poloze 3 benzylovou skupinu **4c**, **4f** a **4i** za vzniku produktů **6** (60, 39 a 53 %), kdy u nich byla pozorována C-debenzylace, tak jak bylo publikováno v <sup>[19]</sup> a [20]. Vyšší výtěžky u látek **6** oproti dále diskutovaným produktům **5** a **7** byly nejspíše způsobeny velmi malou rozpustností produktů, pouze ve velmi polárních rozpouštědlech, jmenovitě AcOH nebo DMF; a nízkou rozpustností ve vodě a dále vysokou teplotou tání, přes 300°C. Naproti tomu látky **5a** a **5b** byly získány v nízkých výtěžcích (30 a 17 %) z **4a** a **4b**, i přes jejich špatnou rozpustnost a vysokou teplotu tání. Produkty **7** bylo možno získat

v průměrných případně v mírně podprůměrných výtěžcích do 55 % avšak s nazpět získanou výchozí látkou **4** do 40 % původní navážky.

Z dat uvedených v Tabulce 4 lze taktéž vypočítat vlastnost, že látky nesoucí v poloze 1 nebo 3 alkyl, poskytují povětšinou horší výsledky nežli látky nesoucí aryl a to u metody A i B, např. látka **4d** ( $R_1=CH_3$ ,  $R_2=Bu$ ) nereagovala vůbec naproti tomu **4g** ( $R_1=Ph$ ,  $R_2=Bu$ ) zreagovala alespoň do 25 % získaného produktu, nebo pro **4f** ( $R_1=CH_3$ ,  $R_2=Bn$ ) 39 % a pro **4i** ( $R_1=Ph$ ,  $R_2=Bn$ ) 53 %.

Mechanismus vzniku produktů **5**, **6** a **7** není doposud uspokojivě vysvětlen. Pravděpodobně úzce navazuje na chemismus reakce uvedený v již citovaných pracích, <sup>[19, 20]</sup> avšak předcházející kroky jsou neustále na poli nejistoty a musí být potvrzeny experimentálními daty.

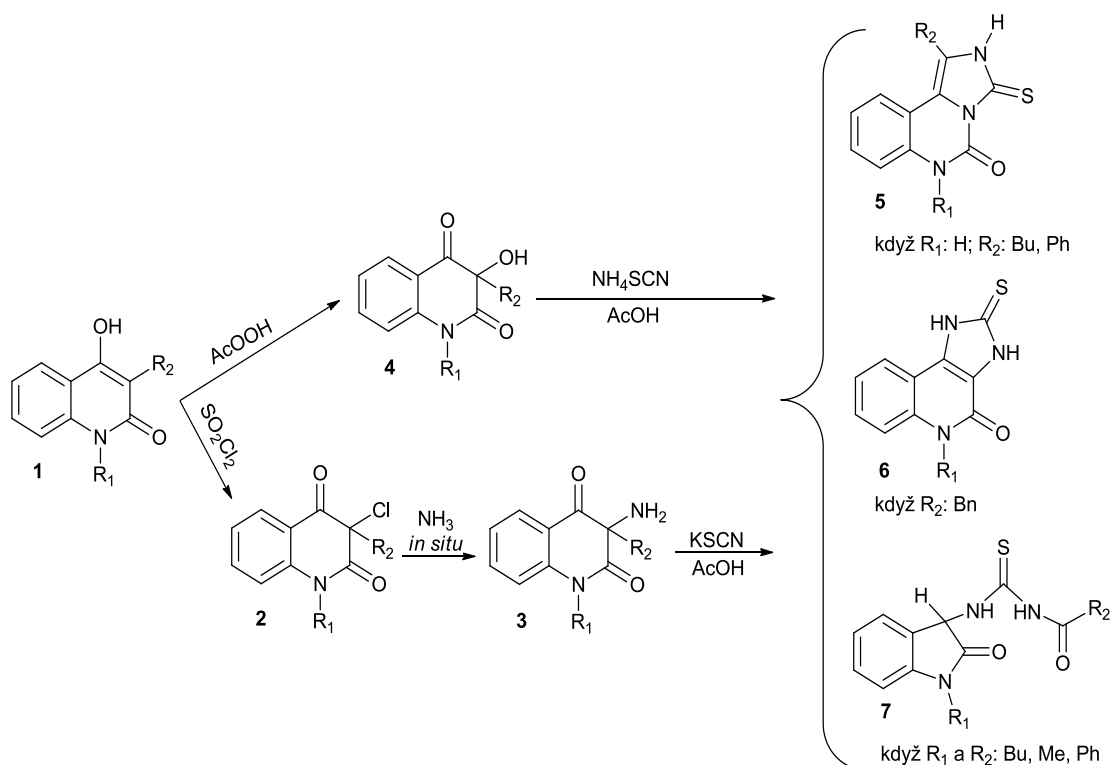


Schéma 17: Reakční schéma přípravy látek **5**, **6**, a **7**



Tab. 3: Reakce výchozích látek **3a-i** nebo **4a-i** dle metod **A** a **B**

Výchozí látka	Substituce			Metoda	Reakční čas (min)	Látka (Výtěžek, %)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
<b>4a</b>	H	Bu	-OH	<b>A</b>	300	<b>5a(30)+4a(15)</b>
<b>3a</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	5	<b>5a(93)<sup>[19]</sup></b>
<b>4b</b>	H	Ph	-OH	<b>A</b>	300	<b>5b(17)</b>
<b>3b</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	5	<b>5b(82)<sup>[19]</sup></b>
<b>4c</b>	H	Bn	-OH	<b>A</b>	240	<b>6c(60)</b>
<b>3c</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	9	<b>6c(70)<sup>[19]</sup></b>
<b>4d</b>	CH <sub>3</sub>	Bu	-OH	<b>A</b>	300	<b>4d(42)</b>
<b>3d</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	30	<b>7d(30)<sup>[20]</sup></b>
<b>4e</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-OH	<b>A</b>	300	<b>7e(55)</b>
<b>3e</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	35	<b>7e(74)<sup>[20]</sup></b>
<b>4f</b>	CH <sub>3</sub>	Bn	-OH	<b>A</b>	240	<b>6f(39)</b>
<b>3f</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	30	<b>6f(42)<sup>[20]</sup></b>
<b>4g</b>	Ph	Bu	-OH	<b>A</b>	270	<b>7g(25)+4g(39)</b>
<b>3g</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	30	<b>7g(72)</b>
<b>4h</b>	Ph	Ph	-OH	<b>A</b>	270	<b>7h(27)+4h(40)</b>
<b>3h</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	50	<b>7h(87)</b>
<b>4i</b>	Ph	Bn	-OH	<b>A</b>	270	<b>6i(53)</b>
<b>3i</b>			-NH <sub>2</sub>	<b>B</b>	20	<b>6i(64)</b>

### 2.3 Diskuze spektrálních charakteristik získaných látek

Bližší kompletní spektroskopický záznam všech nově připravených látek je uveden v experimentální práci níže.

#### *3-amino-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4-dion (3f) a 3-amino-3-benzyl-1-fenylchinolin-2,4-dion (3i)*

O IR spektrech látek **3i** a **3f** můžeme říci, že hlavní a dva charakteristické ostré pásy střední velikosti se nachází v oblasti 3390 a 3320  $\text{cm}^{-1}$ , které jsou typické pro oblast primárních aminů. Další charakteristické pásy se nacházejí v oblasti ostrého a intenzivního signálu karbonylové skupiny  $\pm 1700 \text{ cm}^{-1}$  a dále u 1650  $\text{cm}^{-1}$ , což je silný signál pro primární amidickou skupinu. Mnohé signály se i přes mírné posuny shodují s již publikovanou látkou 3-amino-3-benzyl-chinolin-2,4-dionem. (viz. PŘÍLOHA PI)

Analýzou hmotových spekter bylo dokázáno několik důležitých faktů. Např. molekulové píky si intenzitou i hodnotou odpovídají, dále úbytek o 91 jednotek  $m/z$  jak z molekulového tak i isotopického píku pro  $M^+$  vypovídají o ztrátě benzylu. Fragменты  $m/z = 161$  repektive 223, oba o relativní intenzitě 100 %, odpovídají o úbytku 119  $m/z$  a patří do fragmentačního vzorce těchto aminů.

#### *2,3-dihydro-5-methyl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4(5H)-on (6f) a 2,3-dihydro-5-fenyl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4(5H)-on (6i)*

Základní vzorec v IR spektrech těchto látek odpovídá struktuře již publikované látky **6c** s několika rozdíly, např. pásy v oblasti karbonylu, tedy 1680  $\text{cm}^{-1}$  pro **6f** nebo **6i** narozdíl od **6c**, kde se tento pík vyskytuje u 1700  $\text{cm}^{-1}$ , což může být způsobeno rozdílnou substitucí v oblasti N1 (**6c** = vodík, **6f** = methyl, **6i** = fenyl). Dále pásy v oblastech 1500 a 1450  $\text{cm}^{-1}$  vypovídající o přítomnosti N-H skupiny, i přestože v oblasti typických vibrací sekundárních aminů u 3350  $\text{cm}^{-1}$  není přítomen žádný pás. Pro skupinu C=S lze dohledat ve spektrech intenzivní pásy mezi 1200-1040  $\text{cm}^{-1}$ . (viz. PŘÍLOHA PIII)

Následnou analýzou a rozbořením MS spekter lze říct, že látky **6f** a **6i** vykazují dobrou stabilitu při fragmentaci. Jako důkaz může posloužit fakt, že  $M^+$  píky pro obě látky mají hodnotu relativní intenzity 100 %. A dále že jim předcházejí dva isotopické signály  $[M+1]^+$  a  $[M+2]^+$  což je způsobeno přítomností tří isotopů síry. Stejně tak je patrné, že  $M^+$  je nižší o 91 jednotek  $m/z$ , což odpovídá debenzylovaným produktům a následovně nepřítomnosti benzylu ve spektru. Bližší fragmentaci nelze uspokojivě vysvětlit z důvodu přítomnosti

velkého množství fragmentů avšak s velmi nízkou intenzitou okolo 10 relativních procent. Tímto způsobem se při MS analýze chovala i známá látka **6c**.

**3-(3'-butylthioureido)-1-fenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol (7g) a 3-(3'-benzoylthioureido)-1-fenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol (7h)**

O přítomnosti sekundárních N-H skupin ve strukturách **7** vypovídají pásy při 3239 nebo 3157  $\text{cm}^{-1}$ . Oblasti karbonylových pásů a amidických skupin odpovídají dva intenzivní píky při  $\pm 1700$  a při  $\pm 1675$   $\text{cm}^{-1}$ . V oblasti 1200 až 1070  $\text{cm}^{-1}$  se vyskytuje řada pásů vibračních pro skupinu C=S. (viz. PŘÍLOHA PIV)

$M^+$  látek **7g** a **7h** korespondují s předpokládanou molekulovou hmotností. Pro látku **7g** odpovídá fragmentační vzorec produktu obsahující butylovou skupinu na  $R_2$ , např. úbytek o  $m/z = 85$  (BuCO) a přítomnost fragmentů 283, případně fragmentu 267 který značí úbytek o strukturu BuCONH nebo prezenci signálu  $m/z = 57$  (Bu). Látka **7h** nesoucí na  $R_2$  fenyl se štěpí obdobným způsobem, avšak s nutným přihlédnutím k substituentu  $R_2$ . Např. až trojnásobná relativní intenzita pro  $\text{Ph}^+$  oproti **7g**, dále úbytek  $M^+$  o  $m/z = 121$  (NHCO-Ph) nebo přítomnost intenzivního signálu při  $m/z = 105$  (PhCO).

### 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Teploty tání byly měřeny na Köflerově bloku PolyTherm A. Infračervená spektra látek byla měřena na přístroji Nicolet iS10 technikou KBr tablet. Pozitivně - iontová hmotnostní spektra, EI-MS, byla naměřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu metodou přímého vstupu s rozsahem  $m/z = 50 - 600$ . Jako ionizační podmínky byly použity: 70 eV, 200°C a methan jako reakční plyn. Elementární analýza látek byla provedena pomocí přístroje Thermo Elektron Corporation Flash EA 1112 Series v provedení CHNS. Průběh reakcí a čistota preparátů byla sledována pomocí metody chromatografie na tenké vrstvě (TLC). Jako mobilní fáze byly použity směsi benzen/ethyl-acetát (4:1), chloroform/ethyl-acetát (7:3) a chloroform/ethanol (9:1) na komerčním silufolu ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>. Pro kolonovou chromatografii byl použit silikagel Fluka<sup>®</sup> Analytical 60 (70-230 mesh) a čisté rozpouštědla (benzen/ethyl-acetát/ethanol nebo chloroform/ethyl-acetát/ethanol) a jejich směsi v různých poměrech (99:1 až 1:99).

#### 3.1 Příprava 3-alkyl/aryl-4-hydroxychinolin-2-onů

##### Obecný postup:

Podle postupu uvedené v diplomové práci Ing. Karla Proisla.<sup>[21]</sup>

#### 3.2 Příprava 3-alkyl/aryl-3-hydroxychinolin-2,4-dionů

##### Obecný postup:

Podle postupu uvedené v dostupné literatuře.<sup>[22]</sup>

#### 3.3 Příprava 3-amino-3-alkyl/arylchinolin-2,4-dionů

##### Obecný postup:

Látky byly připraveny podle postupu uvedené v<sup>[23]</sup>.

*3-amino-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4-dion (3d)*. Látka byla připravena z 3-benzyl-3-chlor-1-methylchinolin-2,4-dionu podle<sup>[23]</sup> ve výtěžku 18 % vedle 3-benzyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4-dionu (36 %). Bezbarvé krystaly, teplota tání 101–104°C (benzen/hexan); IR (KBr)  $\nu$ : 3392, 3319, 3059, 3025, 2917, 1697, 1654, 1601, 1546, 1473, 1373, 1298, 1242, 1109, 1016, 943, 899, 852, 771, 735, 698, 663, 624, 582, 513  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 281 (8), 280 ( $M^+$ , 43), 190 (11), 189 (90), 162 (13), 161 (92), 133 (5), 118 (18), 116 (10), 106 (12), 105(5), 104 (10), 91 (11), 90 (7), 79 (6), 78 (9), 77 (23), 65 (20),

63 (6), 51 (10). Pro  $C_{17}H_{16}N_2O_2$  vypočteno: C 72,84; H 5,75; N 9,99. Nalezeno: C 72,86; H 5,75; N 9,63.

*3-amino-3-benzyl-1-fenylchinolin-2,4-dion (3i)*. Látka byla připravena z 3-benzyl-3-chlor-1-fenylchinolin-2,4-dionu podle <sup>[23]</sup> ve výtěžku 25 % vedle 3-benzyl-1-fenyl-3-hydroxychinolin-2,4-dionu (4 %). Bezbarvé krystaly, teplota tání 174–178°C (benzen); IR (KBr)  $\nu$ : 3394, 3321, 3062, 3027, 2925, 1708, 1673, 1598, 1494, 1463, 1344, 1300, 1288, 1245, 1209, 1136, 1105, 1072, 980, 933, 831, 798, 758, 712, 702, 667, 646, 592, 521, 501  $cm^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 343 (11), 342 ( $M^+$ , 45), 252 (16), 251 (94), 224 (17), 223 (100), 196 (18), 195 (13), 167 (24), 166 (8), 143 (9), 139 (6), 92 (9), 91 (56), 77 (24), 65 (7), 51 (13). Pro  $C_{22}H_{18}N_2O_2$  vypočteno: C 77,17; H 5,30; N 8,18. Nalezeno: C 77,06; H 5,31; N 7,76.

### 3.4 Reakce 3-alkyl/aryl-3-hydroxychinolin-2-onů s vybranými reaktanty

#### Obecný postup Metoda A:

1 mmol 3-hydroxychinolin-2-onu se smísí s 12 mmol  $NH_4SCN$  (912 mg) a rozpustí se ve 3 ml AcOH. Směs se vaří se na olejové lázni a průběh reakce se sleduje pomocí TLC. Reakce je ukončena ochlazením baňky a nalitím reakčního roztoku do 50 ml ledové tříště. Vypadlá látka se odfiltruje přes fritu a promyje malým množstvím vody, nechá se sušit a dále zpracovává krystalizací nebo chromatografií. Vodný podíl se 3× vytřepává chloroformem, vysuší bezvodým  $Na_2SO_4$  a odpaří k suchu. Dále se zpracuje krystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

#### Obecný postup Metoda B:

Postup je popsán v publikacích <sup>[19]</sup> nebo <sup>[20]</sup>.

#### Obecný postup Metoda C:

1 mmol 3-hydroxychinolin-2-onu se smísí s 6 mmol  $KSCN$  (589 mg) a 6 mmol  $CH_3COONH_4$  (463 mg), směs se rozpustí ve 3 ml AcOH a vaří se na olejové lázni. Dále se postupuje stejně jako u **Metody A**.

#### Obecný postup Metoda D:

1 mmol 3-hydroxychinolin-2-onu se smísí s 6 mmol  $CH_3COONH_4$  (463 mg) a rozpustí se ve 3 ml AcOH a vaří se na olejové lázni. Dále se postupuje jako podle **Metody A**.

### Obecný postup Metoda E:

1 mmol 3-hydroxychinolin-2-onu se smísí s 6 mmol KSCN (589 mg) a 6 mmol  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (474 mg), směs se rozpustí ve 3 ml AcOH a vaří se na olejové lázni. Dále se postupuje jako podle **Metody A**.

### 3.5 Popisy vyizolovaných a doposud nepublikovaných látek:

*1-butyl-2,3-dihydro-3-thioxoimidazol[1,5-c]chinazolin-5(6H)-on (5a)*. Látka byla připravena Metodou A z **4a** ve výtěžku 30 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání 305-310°C s degradací (AcOH); Látka je identická ve všech analytických parametrech s publikovanou látkou <sup>[19]</sup>. (PŘÍLOHA PII)

*2,3-dihydro-1-fenyl-3-thioxoimidazol[1,5-c]chinazolin-5(6H)-on (5b)*. Látka byla připravena Metodou A z **4b** ve výtěžku 17 %. Nažloutlé krystaly, teplota tání 352-355°C s degradací (AcOH); Látka je identická ve všech analytických parametrech s publikovanou látkou <sup>[19]</sup>.

*2,3-dihydro-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4(5H)-on (6c)*. Látka byla připravena Metodou A z **4c** ve výtěžku 17 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání >340°C (AcOH); Látka je identická ve všech analytických parametrech s publikovanou látkou <sup>[19]</sup>.

*2,3-dihydro-5-methyl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4(5H)-on (6f)*. Látka byla připravena Metodou A z **4f** ve výtěžku 39 % nebo metodou B z **3f** ve výtěžku 42 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání >340°C (AcOH); IR (KBr)  $\nu$ : 3085, 2931, 2840, 1681, 1654, 1623, 1583, 1496, 1450, 1324, 1242, 1207, 1188, 1164, 1111, 1043, 973, 846, 835, 757, 738, 701, 675, 644, 586, 578, 485, 462  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 233 (6), 232 (14), 231 ( $\text{M}^+$ , 100), 230 (6), 203 (16), 202 (42), 176 (7), 170 (6), 144 (9), 143 (6), 129 (8), 118 (5), 117 (14), 116 (19), 103 (6), 102 (16), 89 (10), 77 (8), 76 (9), 75 (7), 51 (8). Pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$  vypočteno: C 57,13; H 3,92; N 18,17; S 13,86. Nalezeno: C 57,91; H 3,92; N 17,81; S 13,75.

*2,3-dihydro-5-fenyl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4(5H)-on (6i)*. Látka byla připravena Metodou A z **4i** ve výtěžku 53% nebo metodou B z **3i** ve výtěžku 64 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání >330°C (AcOH); IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 2841, 1678, 1639, 1597, 1566, 1504, 1491, 1446, 1311, 1232, 1192, 1138, 1053, 980, 856, 845, 764, 704, 675, 663, 603, 542, 515  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 295 (6), 294 (21), 293 ( $\text{M}^+$ , 100), 292 (60), 261 (11), 260 (15), 147 (11), 130 (6), 129 (9), 103 (11), 102 (10), 91 (6), 89 (6), 84 (9), 77 (26), 76 (11),

75 (7), 73 (11), 69 (8), 63(5), 60 (8), 55 (14), 51 (18). Pro  $C_{16}H_{11}N_3OS$  vypočteno: C 65,51; H 3,78; N 14,32; S 10,93. Nalezeno: C 65,54; H 3,78; N 14,18; S 10,65.

*3-(3'-benzoylthioureido)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol (7e)*. Látka byla připravena Metodou A z **4c** ve výtěžku 84 % Nažloutlé krystaly, teplota tání 219-223°C, červená (benzen); Látka je identická ve všech analytických parametrech s publikovanou látkou [20].

*3-(3'-benzoylthioureido)-1-fenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol (7h)*. Látka byla připravena Metodou A z **4h** ve výtěžku 27 % nebo Metodou B z **3h** ve výtěžku 87 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání 218-223°C, červená (benzen); IR (KBr)  $\nu$ : 3157, 3018, 2843, 1711, 1670, 1614, 1597, 1550, 1515, 1500, 1463, 1371, 1271, 1186, 1155, 1126, 1093, 1025, 823, 757, 723, 701, 667, 549, 491, 474, 459  $cm^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 388 (7), 387 ( $M^+$ , 27), 267 (6), 266 (37), 265 (5), 224 (7), 223 (18), 208 (8), 196 (5), 195 (12), 194 (6), 180 (18), 179 (5), 106 (8), 105 (100), 78 (6), 77 (74), 76 (6), 51 (21); Pro  $C_{22}H_{17}N_3O_2S$  vypočteno: C 68,20; H 4,42; N 10,85; S 8,28. Nalezeno: C 68,19; H 4,44; N 10,71; S 7,85.

*3-(3'-butylthioureido)-1-fenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol (7g)*. Látka byla připravena Metodou A z **4g** ve výtěžku 25% nebo metodou B z **3g** ve výtěžku 72 %. Bezbarvé krystaly, teplota tání 166-170°C (benzen/hexan); IR (KBr)  $\nu$ : 3239, 2960, 2870, 1704, 1686, 1616, 1541, 1500, 1481, 1466, 1377, 1298, 1236, 1207, 1176, 1161, 1119, 1072, 752, 696, 669  $cm^{-1}$ ; EI-MS ( $m/z$ , %): 368 (10), 367 ( $M^+$ , 43), 284 (9), 283 (48), 268 (6), 267 (18), 266 (100), 240 (10), 237 (6), 225 (6), 224 (40), 223 (34), 222 (11), 209 (7), 208(21), 181 (6), 180 (37), 179 (11), 178 (7), 167 (5), 152 (10), 85 (8), 77 (25), 57 (30), 51 (13). Pro  $C_{20}H_{21}N_3O_2S$  vypočteno: C 65,37; H 5,76; N 11,44; S 8,73. Nalezeno: C 65,14; H 5,74; N 11,26; S 8,65.

## ZÁVĚR

Tato práce byla zaměřena do oblasti heterocyklické chemie, přesněji chemie chinolin-2,4-dionů. Teoretická část uvádí základní a nezbytné informace o chemii, farmakologii a aplikaci chinolinových derivátů.

Experimentální část se zabývá praktickým pozměněním a provedením již známé reakce 3-aminochinolindionů s thiokyanatanem draselným v kyselině octové za 3-hydroxychinolin-2,4-dionů působením thiokyanatu amonného ve stejném reakčním prostředí. Po nalezení vhodné syntetické metody na modelové látce byla provedena série pokusů s 3-hydroxychinolin-2,4-diony které byly substituovány v polohách 1 a 3 vodíkem, alkylem nebo arylem. Byly získány jak popsané, tak i nové heterocyklické sloučeniny typu: 2,3-dihydro-5-alkyl/aryl-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-ony, 1-alkyl/aryl-2,3-dihydro-3-thioxoimidazo-[1,5-c]chinazolin-5-ony anebo 3-(3'-alkyl/arylthioureido)-1-alkyl/aryl-2-oxo-2,3-dihydroindoly, v závislosti na substituci výchozí látky v polohách 1 a 3. Můžeme konstatovat, že dosažené výsledky odpovídají předpokladům teoretických a praktických znalostí o chemii chinolonů.



**SEZNAM LITERATURY**

1. Quinoline. <http://www.1911encyclopedia.org>. [Online] 30. září 2006. [Citace: 2. květen 2012.] <http://www.1911encyclopedia.org/Quinoline>.
2. **Rudolf, Ondřej.** *Reakce 3-aminochinolin-2.4-dionů s thiomocovinou a thiokyanatanem draselným*. Zlín, Diplomová práce 2009.
3. **Al-Said MS, et al.** Studies on *Ruta chalepensis*, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine. *J ethnopharmacology*. 3, 28. 3 1990, Sv. 28.
4. **McMurry, John.** *Organická chemie*. Praha : VUTIUM: VŠCHT, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8.
5. **Joule, J a Mills, K.** *Heterocyclic chemistry 5th ed*. Hoboken : Wiley, 2009. ISBN 978-140-5133-005.
6. Energie rezonanční. <http://dasta.lf2.cuni.cz>. [Online] [Citace: 2. květen 2012.] <http://dasta.lf2.cuni.cz/dsmz/hypertext/SJABZ.htm>.
7. **Příborský, Jan.** *Chinolony*. Praha : MAXDORF s.r.o., 2000. ISBN 80-85912-16-3.
8. **Soural, Miroslav.** [www.prf.upol.cz](http://www.prf.upol.cz). [Online] 2011. [Citace: 1. květen 2012.] [http://www.prf.upol.cz/fileadmin/user\\_upload/PrF-dokumenty/Vedecka\\_rada/Habilitace\\_a\\_profesury/ukon\\_hab\\_prof/Soural\\_Miroslav/Habilitacni\\_prace\\_Soural.pdf](http://www.prf.upol.cz/fileadmin/user_upload/PrF-dokumenty/Vedecka_rada/Habilitace_a_profesury/ukon_hab_prof/Soural_Miroslav/Habilitacni_prace_Soural.pdf).
9. **Graves, R., Paul et al.** Discovery of Novel Targets of Quinoline Drugs in the Human Purine Binding Proteome. *Molecular Pharmacology*. 2002, Sv. 62.
10. **Patel, Mona et al.** Synthesis and Evaluation of Novel Quinolinones as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2001, Sv. 11.
11. **Freeman, A., George et al.** Design of Non-nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase with Improved Drug Resistance Properties. 2. *Journal of Medicinal Chemistry*. 24, 2004, Sv. 47.
12. **Harrison, Bryce A.** A review of Three Total Syntheses os Quinine and Quinidine. [www.princeton.edu](http://www.princeton.edu). [Online] 19. 5 2004. [Citace: 2. květen 2012.] [http://www.princeton.edu/~orggroup/supergroup\\_pdf/BAHgroupmeeting.pdf](http://www.princeton.edu/~orggroup/supergroup_pdf/BAHgroupmeeting.pdf).

13. Chinovník lékařský. *www.listnate-stroma.atlasrostlin.cz*. [Online] [Citace: 23. 4 2012.] <http://listnate-stromy.atlasrostlin.cz/chinovnik-lekarsky>.
14. **Ryšavý, Bohumil**. *Základy parazitologie*. Praha : Státní pedagogické nakladatelství, 1989. ISBN 80-0420-864-9.
15. **Hay, I., Simon et al.** The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *THE LANCET Infectious Diseases*. 6, 2004, Sv. 4.
16. **Janneck, Laura a Koefman, Alex et al.** Clinical review of malaria for the emergency physician. *African Journal of Emergency Medicine*. 1, 2011, Sv. 3.
17. **Salvi, Vaibhav et al.** Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development. *Br J Pharmacol*. 1, 2010, Sv. 159.
18. **Fábrega, Anna et al.** Quinolone resistance in the food chain. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008, Sv. 31.
19. **Mrvička, Vladimír a kol.** Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanic acid - an easy pathway to thioxo derivatives of imidazol[1,4-c]quinazolin-5-ones and imidazol[4,5-c]quinolin-4-ones. *Tetrahedron*. 2010, Sv. 66.
20. **Mrkvička, Vladimír a kol.** Reaction of 1-substituted 3-aminoquinolinediones with isocyanic and isothiocyanic acid. *Tetrahedron*. 2011, Sv. 67.
21. **Proisl, Karel**. *Studium reaktivity N-( $\alpha$ -ketoacyl) anthranilových kyselin*. Zlín, Diplomová práce 2011.
22. **Kafka, Stanislav a kol.** Reaction of 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with ethyl(triphenylphosphoranylidene) acetate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1996, Sv. 33.
23. **Kafka, Stanislav a kol.** Synthesis of 3-aminoquinoline-2,4(1H,3H)-diones. *Heterocycles*. 2002, Sv. 57.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

Ac	acetyl
AcOH	kyselina octová
aq.	vodný
Bn	benzyl
Bu	butyl
DMF	dimethylformamid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektroniontovou ionizací
Et	ethyl
EtOH	ethanol
HIV	Human Immunodeficiency Virus
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infrared spectroscopy – infračervená spektroskopie
konc.	koncentrovaný
MeOH	methanol
<i>n</i> -Pr	n-Propyl
P.	<i>Plasmodium</i>
Ph	fenyl
rt	room temperature – laboratorní teplota (25°C)
<i>sp.</i>	species
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<i>Obr. 1: Obecná struktura chinolinu .....</i>	13
<i>Obr. 2: Isochinolin.....</i>	14
<i>Obr. 3: 1H-indol .....</i>	14
<i>Obr. 4: Zkoumaný chinolin .....</i>	15
<i>Obr. 5: Struktura chininu.....</i>	16
<i>Obr. 6: Plasmodium falciparum .....</i>	17
<i>Obr. 7: Místa rozšíření malárie .....</i>	17
<i>Obr. 11: Norfloxacin.....</i>	20
<i>Obr. 12: Ciprofloxacin .....</i>	20

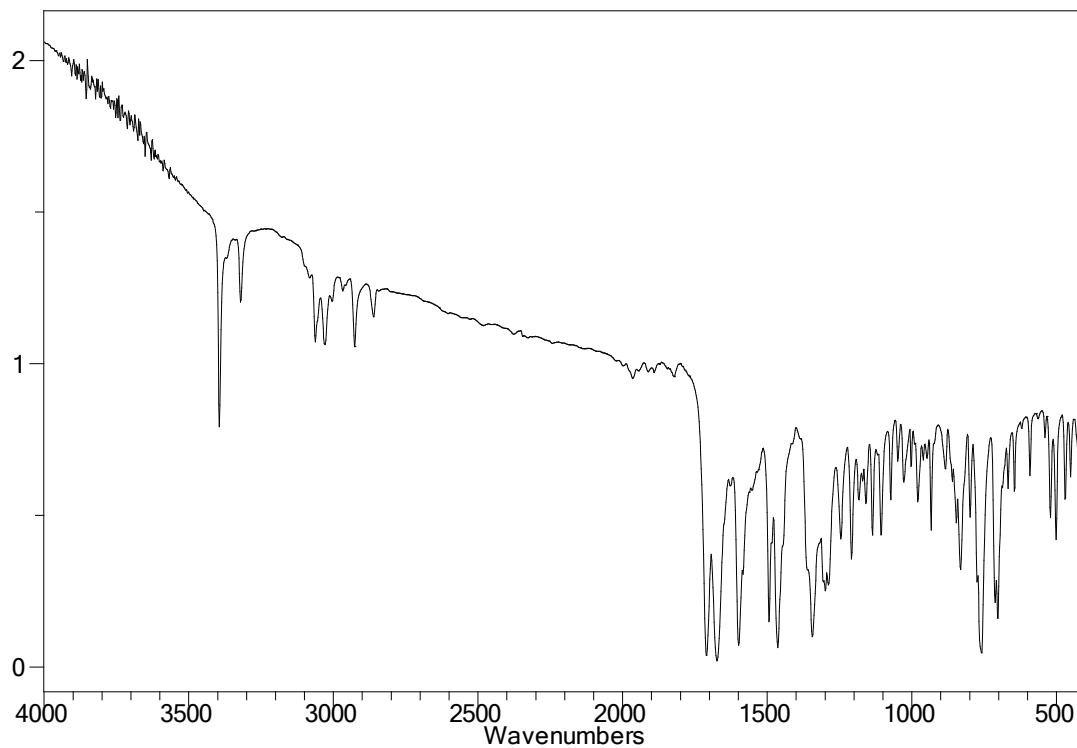
**SEZNAM TABULEK**

<i>Tab. 1: Přehled chinolonů podle Andriole 1998 .....</i>	20
<i>Tab. 2: Nastavení podmínek reakce na modelové látce.....</i>	31
<i>Tab. 3: Reakce výchozích látek <b>3a-i</b> nebo <b>4a-i</b> dle metod <b>A</b> a <b>B</b> .....</i>	33

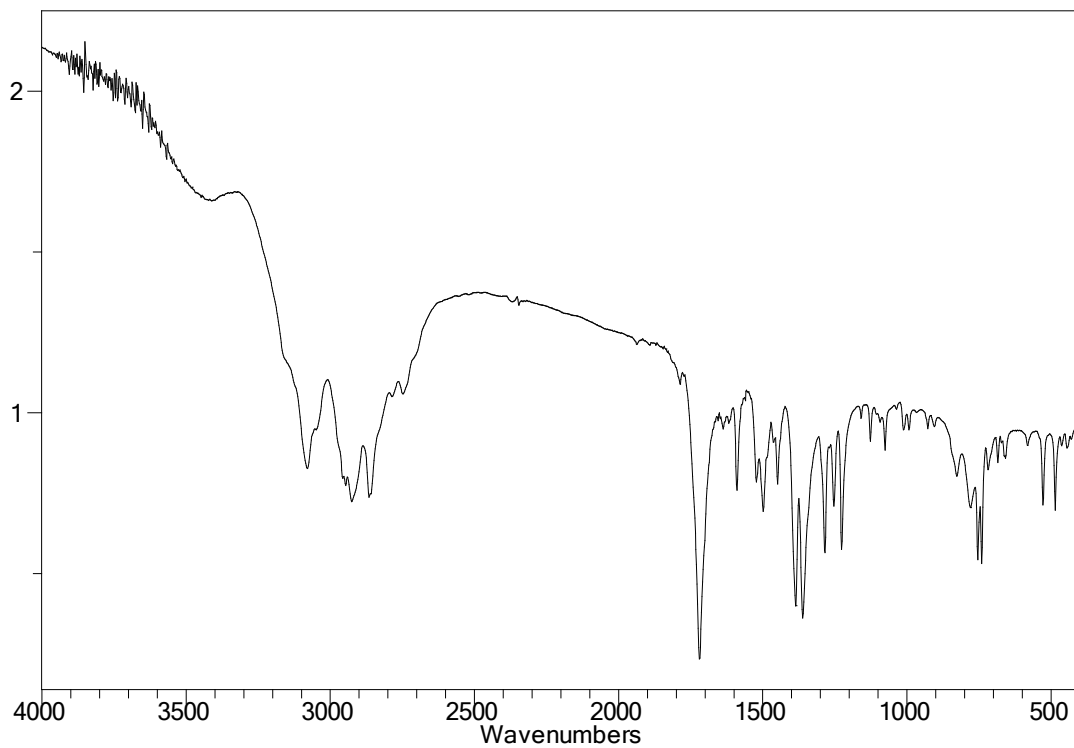
## SEZNAM SCHÉMÁT

<i>Schéma 1: Aromatická elektrofilní substituce .....</i>	14
<i>Schéma 2: Aromatická nukleofilní substituce .....</i>	15
<i>Schéma 3: Způsob přenosu Plasmodium falciparum .....</i>	18
<i>Schéma 4: Příprava chinolonů dle postupu 3.1 .....</i>	23
<i>Schéma 5: Combeho syntéza.....</i>	23
<i>Schéma 6: Conrad-Limpach-Knorrova reakce.....</i>	24
<i>Schéma 7: Příprava <math>\beta</math>-aminoakrylátu s následnou cyklizací.....</i>	24
<i>Schéma 8: Syntéza 6-chloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karbaldehydu .....</i>	24
<i>Schéma 9: Elektroncyklizace 1,3,5-3-azatrienu působením vysoké teploty .....</i>	25
<i>Schéma 10: Skraupova syntéza .....</i>	25
<i>Schéma 11: Döbner-Millerova syntéza.....</i>	26
<i>Schéma 12: Friedländerova syntéza .....</i>	26
<i>Schéma 13: Příprava naftyridinu .....</i>	26
<i>Schéma 14: Pfitzingerova syntéza .....</i>	27
<i>Schéma 15: Pomeranz-Fritschova syntéza .....</i>	27
<i>Schéma 16: Reakce modelové látky s vybranými činidly.....</i>	30
<i>Schéma 17: Reakční schéma přípravy látek <b>5</b>, <b>6</b>, a <b>7</b>.....</i>	32

**PŘÍLOHA P I: IR SPEKTRUM 3-AMINO-3-BENZYL-1-FENYLCHINOLIN-2,4-DIONU (3i)**

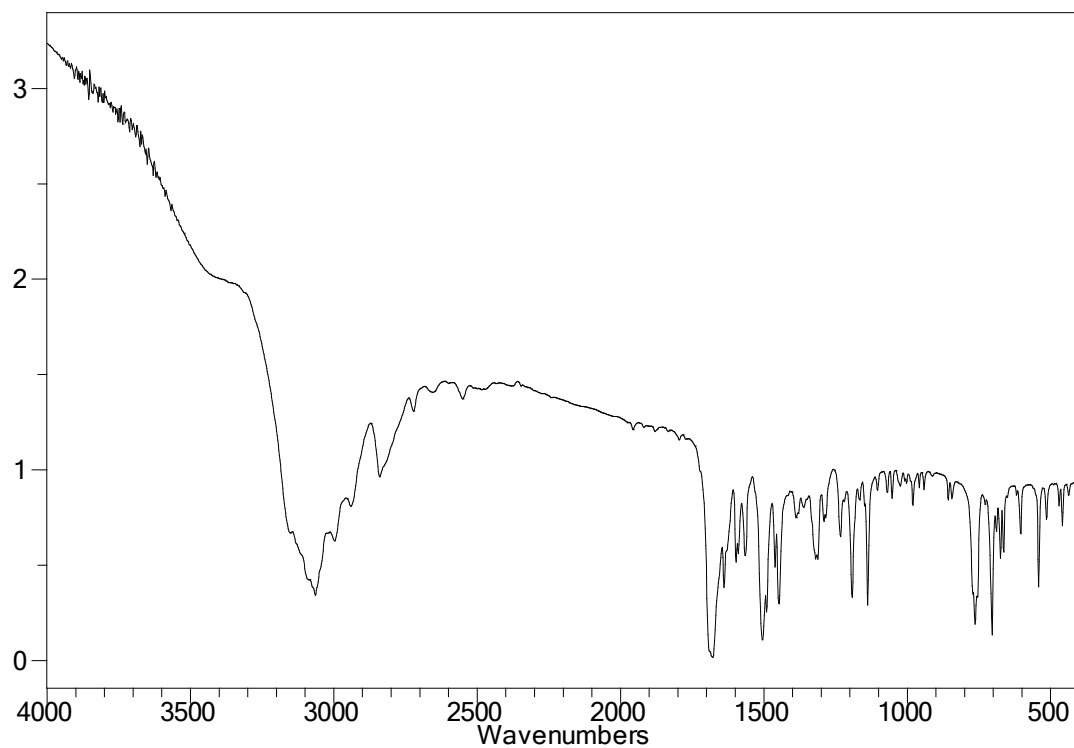


**PŘÍLOHA P II: IR SPEKTRUM 1-BUTYL-2,3-DIHYDRO-3-THIOXO-  
IMIDAZOL[1,5-*c*]CHINAZOLIN-5(6*H*)-ONU (5a)**





**PŘÍLOHA P III: IR SPEKTRUM 2,3-DIHYDRO-5-FENYL-2-  
THIOXO-1H-IMIDAZO[4,5-*c*]CHINOLIN-4(5*H*)-ONU (6i)**



**PŘÍLOHA P IV: IR SPEKTRUM 3-(3'-BUTYLTHIOUREIDO)-1-FENYL-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOLU (7g)**

