

2-*O*-Glykosylace *N*-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů

Bc. Alena Němcová

Diplomová práce
2012



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Alena NĚMCOVÁ**
Osobní číslo: **T090569**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **2-O-Glykosylace N-nesubstituovaných
4-hydroxychinolin-2(1H)-onů**

Zásady pro vypracování:

1. Zpracujte literární rešerši o přípravách, výskytu v přírodě a biologické aktivitě O-glykosidů chinolinu.
2. Připravte vhodně chráněné deriváty 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů pro syntézu jejich 2-O-glukosidů.
3. Proveďte reakce 4-acetoxychinolin-2(1H)-onů s acetobrom- α -D-glukosou.
4. U získaných 2-O-glukosidů chinolinu se pokuste o odstranění acetylových chránicích skupin.
5. Vyhodnoťte výsledky experimentů a sepište diplomovou práci.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] HANESSIAN, S. Preparative carbohydrate chemistry. New York, Marcel Dekker, Inc., 1997, 648 s.

[2] ČERNÝ, M.; TRNKA, T.; BUDĚŠÍNSKÝ, M. Sacharidy. Praha, Vydala Česká společnost chemická v edici Chemické listy, 1. vydání, 2010, 178 s.

[3] STANĚK, J.; ČERNÝ, M.; KOCOUREK, J.; PACÁK, J. Monosacharidy. Praha, Nakladatelství československé akademie věd, 1. vydání, 1960, 519 s.

[4] Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Chemical Abstracts.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Roman Kimmel, Ph.D.

Ústav chemie


Datum zadání diplomové práce:

10. února 2012

Termín odevzdání diplomové práce:

7. května 2012

Ve Zlíně dne 10. února 2012



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan



prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: NĚMLOVÁ ALENA

Obor: UMP

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 užit 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 7.5.2012


.....

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 nevdělečně 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 uchozečem 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 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).

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 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 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

Tato práce se zabývá stereoselektivní 2-*O*-glykosylací *N*-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů na odpovídající 3-substituované 2-*O*-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-hydroxychinoliny. Hydroxylová skupina 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu byla chráněna acylací acetanhydridem v pyridinu a 4-acetyloxyderiváty byly podrobeny glykosylačním reakcím s 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glukopyranosylbromidem v přítomnosti oxidu stříbrného v acetonitrilu. Tyto reakce poskytly 2-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolin-4-yl acetáty v uspokojivých výtěžcích. U získaných sloučenin byly provedeny pokusy o jejich deacetylaci účinkem Et₃N nebo NH₃ v MeOH.

Prakticky u všech získaných produktů byla jejich charakterizace provedena běžnými spektrálními metodami (ESI-MS, EI-MS a IČ). U několika studovaných sloučenin bylo změřeno NMR.

Klíčová slova: 4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-ony, Acetobrom- α -D-glukosa, 2-*O*-Glykosylace, Koenigsova-Knorrova metoda, Deacetylace.

ABSTRACT

This diploma thesis deals with stereoselective 2-*O*-glucosylation of *N*-unsubstituted 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one into 3-substituted 2-(β -D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxyquinolines. Hydroxyl group of quinolinone was protected by acetylation using acetic anhydride in pyridine and the 4-*O*-acetyl derivatives were treated with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide and silver oxide in acetonitrile. The reaction furnished 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)quinolin-4-yl acetates in satisfactory yields. The gained products were deacetylated with Et₃N in MeOH and NH₃ in MeOH.

Practically all of the gained products were characterized by common spectral methods (ESI-MS, EI-MS and IR spectroscopy). Several of the studied compounds were measured by NMR spectroscopy.

Keywords: 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones, Acetobromo- α -D-glucose, 2-*O*-Glycosylation, Koenigs-Knorr method, Deacetylation.

V první řadě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé diplomové práce, Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D, za odbornou pomoc, vedení a především za trpělivost a čas věnovaný mé diplomové práci.

Děkuji také kolegyním Bc. Martině Cukrové a Bc. Janě Hermanové za příjemné pracovní prostředí v laboratoři 102. Dále bych chtěla poděkovat paní laborantce Haně Geržové, Ing. Ondřeji Rudolfovi a Ing. Karlovi Proislovi za poskytnuté rady a příjemné pracovní prostředí.

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

OBSAH

ÚVOD.....	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 CHINOLIN	12
2 MONOSACHARIDY	13
3 GLYKOSIDY	14
3.1 GLYKOSIDY V ŽIVÝCH ORGANISMECH	14
3.2 METODY PŘÍPRAVY GLYKOSIDŮ	17
3.2.1 Michaelova metoda	17
3.2.2 Helferichova metoda	18
3.2.3 Koenigsova-Knorrova metoda	19
3.2.4 Trichloracetimidátová metoda.....	20
3.3 SYNTÉZY GLYKOSIDŮ	22
II PRAKTICKÁ ČÁST	25
4 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE	26
5 VÝSLEDKY A DISKUZE	27
6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
6.1 PŘÍPRAVA VHODNÝCH GLYKOSYLOVÝCH AKCEPTORŮ 5	36
6.2 GLYKOSYLACE SLOUČENIN 5A-I ACETOBROM- α -D-GLUKOSOU 2.....	39
6.2.1 Metoda A. Reakce sloučeniny 5b v přítomnosti přebytku Cs_2CO_3	39
6.2.2 Metoda B. Reakce sloučeniny 5b za přítomnosti triethylaminu.....	40
6.2.3 Metoda C. Reakce sloučeniny 5b za přítomnosti hydridu sodného	40
6.2.4 Metoda D. Reakce sloučeniny 5b v přítomnosti Ag_2O	40
6.3 DEPROTEKCE SLOUČENIN 7A-C,G	46
6.3.1 Metoda E. Deacetylace glukosidu 7g účinkem triethylaminu v methanolu	46
6.3.2 Metoda F. Deacetylace glukosidu 7g účinkem amoniaku v methanolu	47
ZÁVĚR	48
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	50
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	53
SEZNAM OBRÁZKŮ	54
SEZNAM TABULEK	55
SEZNAM PŘÍLOH	56

ÚVOD

Chinolin je jednoduchý, v přírodě se běžně vyskytující, heterocyklický systém, který je obsažen v mnoha biologicky aktivních látkách a jeho deriváty nás obklopují denně v podobě léčiv, barviv, aditivních přísad a chuťových emulgátorů v potravinářství a představují důležitou skupinu heterocyklických látek, jejichž příprava je známá již od roku 1880. Ze všech možných chinolonů a jejich tautomerů, hydroxychinolinů, byly z přírodních surovin izolovány sloučeniny odvozené hlavně od chinolin-4(1*H*)-onu a od chinolin-2(1*H*)-onu. V literatuře je ve spojení s biologickou aktivitou popsáno mnoho substituovaných derivátů 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu.

Jako glykosidy se označují látky vznikající náhradou hydroxylové skupiny sacharidu necukerným zbytkem, tzv. aglykonem. Glykosidy zahrnují velmi širokou škálu látek, které se běžně vyskytují především v rostlinách, ale mohou být syntetizovány i některými živočichy a mikroorganismy. Vznik glykosidické vazby umožňuje syntézu komplexních polysacharidů, které mohou hrát důležitou roli v biologických procesech a patogenezi, a proto syntetické analogy těchto molekul umožňují další studium s ohledem na jejich biologický význam. Bylo vyvinuto mnoho syntetických metod pro přípravu glykosidů, ale jen málo z nich má obecnější využití. Příprava každého jednotlivého glykosidu má své optimální podmínky, odlišné od optimálních podmínek přípravy glykosidu jiného. První glykosylační reakce byla provedena Michaelem a Fischerem. Dalšími glykosylačními metodami uvedenými v této práci jsou Koenigsova-Knorrova, Helferichova a z novějších postupů také uvedena trichloracetimidátová metoda.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHINOLIN

Chinolin, také známý jako 1-azanaftalen, 1-benzazin, nebo benzo[*b*]pyridin, jeho sumární vzorec je C_9H_7N . Je to heterocyklická dusíkatá sloučenina, odvoditelná od naftalenu pomyslnou náhradou jednoho α -uhlíku v molekule dusíkem. Je to bezbarvá ostře páchnoucí kapalina, která časem účinkem světla žloutne, až hnědne. Chinolin je špatně rozpustný ve studené vodě, ale přesto je mírně hygroskopický. Dobře se rozpouští v horké vodě a v organických rozpouštědlech.

Poprvé byl izolován Ferdinandem Friedliebem Rungem roku 1834 z uhlého dehtu.^[1] Roku 1880 byl chinolin poprvé připraven syntetickou cestou a to chemikem českého původu Zdenko Hansem Skraupem. Skraupova syntéza je metoda vycházející z reakce anilinu a glycerolu v prostředí kyseliny sírové a oxidačního činidla.

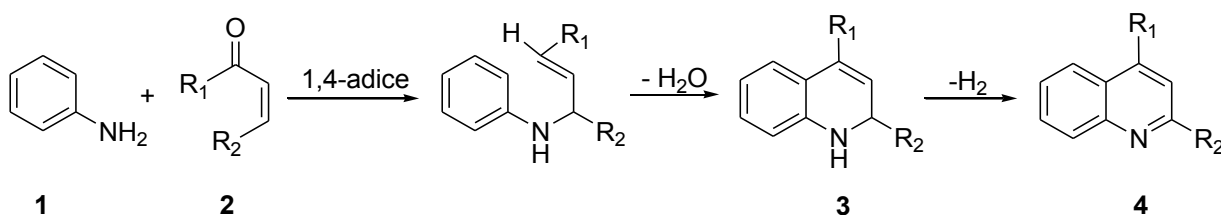


Schéma 1: Skraupova syntéza

Skraupova syntéza má čtyři hlavní kroky, v této metodě dochází k 1,4-adici primárního aminu **1** na α,β -nenasycený aldehyd nebo keton **2**. Dochází k uzavření kruhu dehydratací za vzniku 1,2-dihydrochinolinu **3**, posledním, čtvrtým krokem je oxidace 1,2-dihydrochinolinu na výsledný produkt chinolin **4**.^[2]

2 MONOSACHARIDY

Sacharidy patří k biologicky aktivním látkám a současně též k nejdéle známým organickým sloučeninám. Jsou základními složkami všech živých organismů, biologicky aktivními molekulami a nejrozšířenějšími organickými sloučeninami.^[3]

Názvem sacharidy se označují polyhydroxyaldehydy a polyhydroxyketony, které obsahují v molekule minimálně tři alifaticky vázané uhlíkové atomy, a také sloučeniny, které se z nich tvoří vzájemnou kondenzací za vzniku glykosidické vazby.

Nejjednoduššími cukry jsou monosacharidy. Jsou to takové sacharidy, které nemohou být dále hydrolyzovány na jednodušší cukry. Mnoho z nich je syntetizováno z jednodušších látek procesem glukoneogeneze. Základním monosacharidem je glukosa, která vzniká při fotosyntéze. Monosacharidy tvoří také jednu ze stavebních složek nukleových kyselin a bývají vázány v glykoproteinech a proteoglykanech.

Monosacharidy se ve většině případů chovají jako jednoduché alkoholy. Hydroxylové skupiny monosacharidů lze převádět na ethery a estery, se kterými se pak pracuje lépe než s volnými cukry. Protože monosacharidy mají v molekule více hydroxylových skupiny, jsou obvykle rozpustné ve vodě a nerozpustné v organických rozpouštědlech. Naproti tomu estery a ethery sacharidů jsou rozpustné v organických rozpouštědlech.

Esterifikace se provádí působením chloridů nebo anhydridů kyselin na sacharidy v přítomnosti báze, přičemž reagují všechny hydroxylové skupiny, včetně hydroxylové skupiny na anomerním centru.^[4]

3 GLYKOSIDY

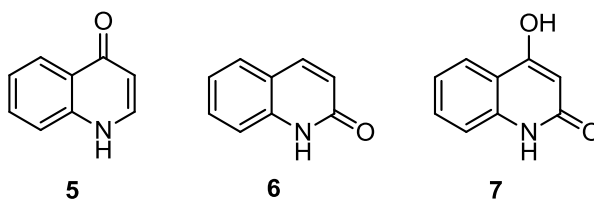
Glykosidy jsou velmi rozšířené přírodní látky. Vyskytují se především v rostlinách, ale některé z nich mohou být syntetizovány i živočichy a mikroorganismy. Jako glykosidy se nazývají deriváty cukrů, u nichž je hydroxylová skupiny v poloze 1 pyranosového či furanosového kruhu nahrazena zbytkem necukerné molekuly, tzv. aglykonem či geninem. Cukernou složkou (glykonem) je celá řada monosacharidů, pentos i hexos, v přírodě obvykle hojně zastoupených – glukosa, galaktosa, xylosa, arabinosa, rhamnosa apod. Biochemicky účinná je především necukerná složka. Fyziologický účinek závisí na chemické struktuře necukerné složky.

Je-li aglykon vázán přes atom kyslíku, glykosidy se označují jako *O*-glykosidy, podobně existují také *N*-glykosidy, *S*-glykosidy či *C*-glykosidy. Podle konfigurace poloacetalového hydroxyly vznikají α - nebo β -glykosidy. Rozlišujeme tzv. hologykosidy a heteroglykosidy. Vážou-li se mezi sebou glykosidově pouze monosacharidy, vznikají oligosacharidy nebo polysacharidy, které souhrnně označujeme jako hologykosidy (holosidy). Je-li na cukr glykosidově vázaná jiná necukerná složka (aglykon), nazýváme takové látky heteroglykosidy (heterosidy).

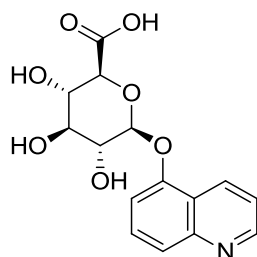
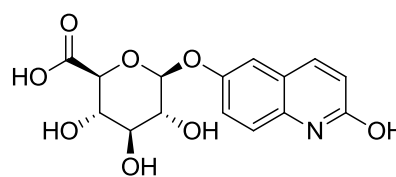
3.1 Glykosidy v živých organismech

Glykosidy jsou v přírodě velmi rozšířené a hrají důležitou roli v živých organismech. Různé syntetické glykosidy chinolinu vykazují zajímavé biologické vlastnosti.^[5]

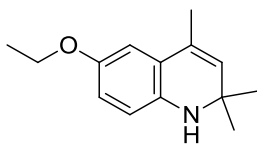
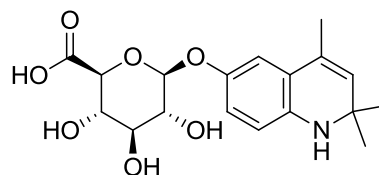
Ze všech možných chinolonů a jejich tautomerů, hydroxychinolinů, byly z přírodních surovin izolovány sloučeniny odvozené hlavně od chinolin-4(1*H*)-onu (**5**) a od chinolin-2(1*H*)-onu (**6**). V literatuře je ve spojení s biologickou aktivitou popsáno mnoho substituovaných derivátů 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu (**7**), které například vykazují protizánětlivou^[6], analgetickou^[7], antimikrobiální^[8-10] a fungicidní aktivitu^[8-10]. Mnohé také působí jako inhibitor HIV-1 proteázové aktivity.^[11]



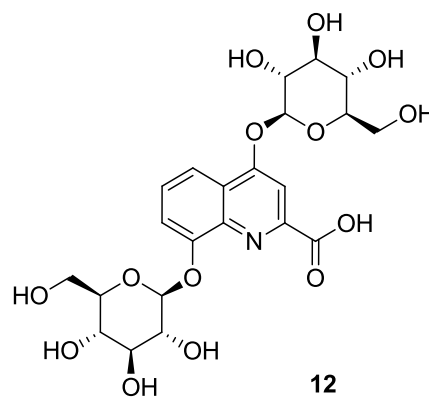
Glukuronidy některých chinolinolů byly izolovány z moči králíků jako metabolity chinolinových derivátů^[12-14]. Jako příklad je uveden chinolin-5-ol, který byl metabolizován na (chinolin-5-yl)- β -D-glukosiduronovou kyselinu (**8**). Jako další derivát, izolovaný z moči králíků, kterým byl s potravou podáván chinolin-2-ol, byl izolován glukuronid **9**. Je ovšem zajímavé, že při detoxikaci organismu metabolickou dráhou byla navázána glukosiduronová kyselina do polohy 6 a nedošlo k substituci vodíkového atomu volné hydroxylové skupiny substrátu.^[12]

**8****9**

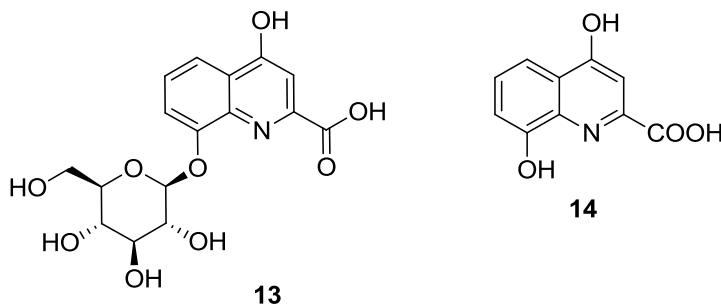
V moči králíků a myši byla nalezena (1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-yl)- β -D-glukopyranosiduronová kyselina (**11**) jako metabolit sloučeniny **10**, která se triviálně nazývá ethoxychin.^[16]

**10****11**

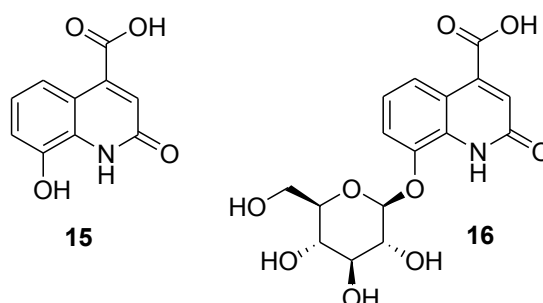
Nejen z larvy vosy *Vespa lewisi*, ale také z larev, kukel a dospělých jedinců včel medonosných (*Apis mellifera*) byla izolována 4,8-bis-(β -D-glukopyranosyloxy)chinolin-2-karboxylová kyselina (**12**).^[17]

**12**

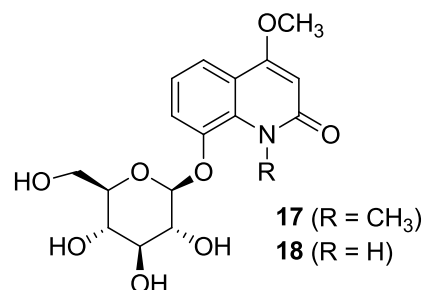
8-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-hydroxychinolin-2-karboxylová kyselina (**13**) vzniká jako fluorescenční metabolit tryptofan-xanthomatinové metabolické dráhy vyskytující se u mušek *Drosophila melanogaster*. Pokud je těmto muškám podávána xanthurenová kyselina (**14**), jsou schopny syntetizovat její 8- β -D-glukosid.^[18] Tento glukosid byl také nalezen v lidském očním zákalu^[19,20] a byl také izolován z lidské moči^[21].



Z obilí a kukuřičných zrn byla získána kyselina 8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-4-karboxylová (**15**). Vedle kyseliny **15** byl izolován také její 8- O - β -D-glukopyranosylový derivát **16**, známý též jako zeanosid B.^[22]



Z čínské léčivé rostliny *Echinops gmelinii* (*compositae*) byly extrakcí rozemleté biomasy butan-1-olem izolovány dva glykoalkaloidy, které byly následně charakterizovány jako 1-methyl-4-methoxy-8-(β -D-glukopyranosyloxy)chinolin-2(1*H*)-on (**17**) a 4-methoxy-8-(β -D-glukopyranosyloxy)chinolin-2(1*H*)-on (**18**).^[23]



3.2 Metody přípravy glykosidů

Vznik glykosidické vazby umožňuje syntézu komplexních polysacharidů, které mohou hrát důležitou roli v biologických procesech a patogenezi, a proto syntetické analogy těchto molekul umožňují další studium s ohledem na jejich biologický význam.

Z řady syntetických metod, které byly vypracovány, má jen několik málo z nich obecnější využití. Většinou jsou jednotlivé postupy omezeny na určitý typ aglykonu a mnohdy je jejich použití dáno také typem sacharidu. Příprava každého jednotlivého glykosidu má své optimální podmínky, odlišné od optimálních podmínek přípravy glykosidu jiného. Syntézy glykosidů vycházejí buď z nesubstituovaných monosacharidů, nebo z jejich plně acetylovaných derivátů, popřípadě z acetylovaných glykosylhalogenidů. Peracetylované halogenidy často umožňují vznik 1,2-*trans*-glykosidů.^[3]

První glykosylační reakce byla provedena Michaelem a Fischerem. Dalšími glykosylačními metodami jsou Koenigsova-Knorrova, Helferichova a z novějších postupů bude také uvedena trichloracetimidátová metoda.

Vznik glykosidu spočívá v navázání glykosylového donoru na glykosylový akceptor za přítomnosti aktivátoru a vhodných reakčních podmínek. Glykosylovým donorem je sacharid s vhodnou odstupující skupinou na anomerním centru. Sloučenina s nechráněnou nukleofilní hydroxylovou skupinou, která atakuje uhlík na oxokarbeniovém iontu za vzniku glykosidické vazby se nazývá glykosylový akceptor.^[24-26]

Reaktivita glykosylhalogenidů a stereoselektivita *O*-glykosylace přímo souvisí s povahou chránící skupiny glykosylového donoru nebo akceptoru, zejména na sousedním uhlíku C-2. Elektronakceptorové skupiny, např. acetylová nebo benzoylová skupina, snižují reaktivitu donoru či akceptoru, zatímco elektrondonorní skupiny (např. benzyl) vedou ke zvýšení reaktivity glykosylového donoru nebo akceptoru.^[27]

3.2.1 Michaelova metoda

Nejstarší metodou přípravy aromatických glykosidů je reakce acetylglykosylhalogenidu s fenolem za přítomnosti alkalických hydroxidů v absolutním alkoholu. Tento postup, kterým Michael^[28-30] získal vůbec první syntetické glykosidy, vede k náhradě atomu halogenu (Waldenův zvrát) a k odštěpení chránících acetylových skupin.

Z 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glukopyranosylchloridu **19** lze získat volný fenyl- β -D-glukopyranosid **20**.

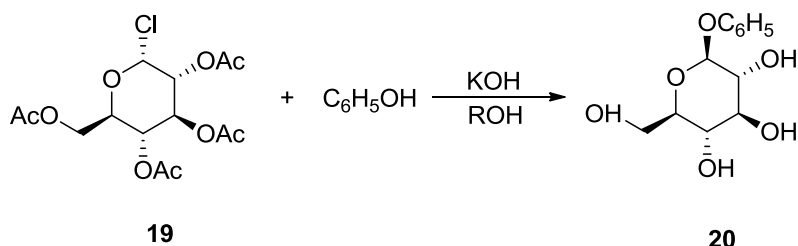


Schéma 2

Tento postup byl později modifikován^[31], absolutní alkohol byl nahrazen vodně alkoholovým nebo vodně acetonovým prostředím, což vedlo ke vzniku plně acetylovaných glykosidů.

3.2.2 Helferichova metoda

Další metodou je Helferichova metoda ve, které dochází ke vzniku arylglykosidu **23** reakcí plně acetylovaného monosacharidu **21** s fenolem **22** za přítomnosti kyselého katalyzátoru (Lewisovy kyseliny, *p*-toluensulfonová kyselina).^[32] Výhodou této metody je možnost použití plně acetylovaných derivátů monosacharidů, jejichž příprava je obvykle snazší než příprava acetylovaných glykosylhalogenidů.

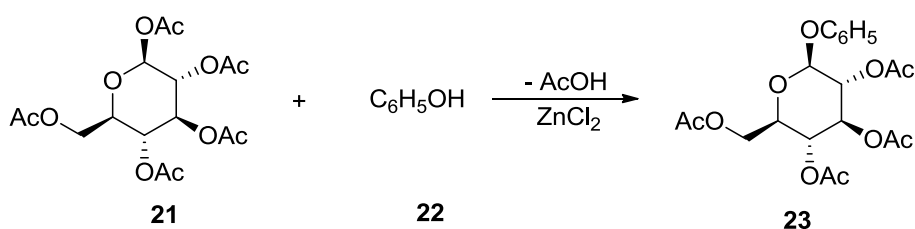


Schéma 3

Stereoselektivita reakce závisí na použité kyselině jako katalyzátoru. Použití *p*-toluensulfonové kyseliny při nižších teplotách poskytuje acetylované glykosidy s nezměněnou konfigurací, zatímco chlorid zinečnatý při vyšších teplotách a delší reakční době zvyhodňuje vznik α -glykosidu. Tato metoda se dnes používá jen zřídka kvůli

drastickým podmínkám, ale vedla k řešení související reakce pomocí různých kyselin a arylglykosylových donorů.^[33]

3.2.3 Koenigsova-Knorrova metoda

Koenigsova-Knorrova metoda^[34] je nejstarší a nejrozšířenější glykosylační metodou, byla mnohokrát modifikována^[35] a stále patří mezi velmi používané metody. Využívá glykosylhalogenidů jako glykosylových donorů, nejčastěji glykosylchloridy a glykosylbromidy **25**, které jsou relativně snadno dostupné z peracetylovaného monosacharidu **24** (Schéma 4).^[36,37] Tato metoda spočívá v reakci glykosylhalogenidu s alkoholem za vzniku glykosidů. Jako katalyzátory jsou využívány stříbrné soli (Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgOTf , AgClO_3) nebo rtuťnaté soli.

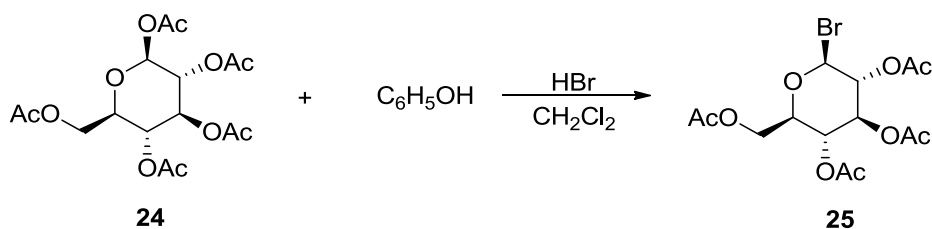


Schéma 4

Ve většině případů byl pozorován vznik 1,2-*trans*-produktu a to v důsledku účasti sousední skupiny. Pokud je chránící acetátová skupina na uhlíku C-2, probíhá intramolekulární nukleofilní posun odstupující skupiny a dochází k tvorbě orthoesteru. Meziprodukt je zodpovědný za začlenění alkoholu na pozici β . Ve Schématu 5 je uveden navrhovaný mechanismus Koenigsovy-Knorrovy reakce.

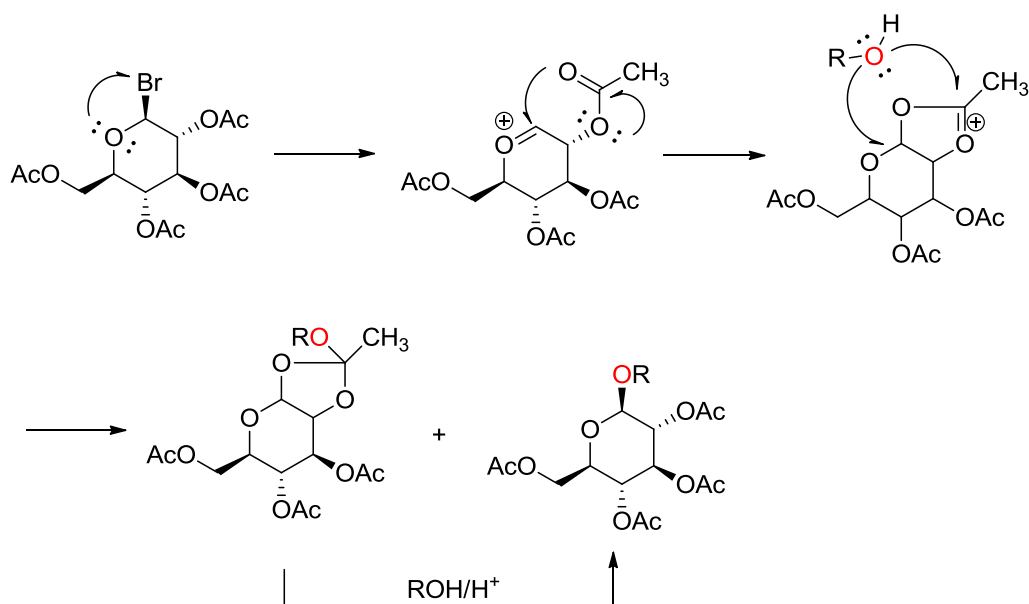


Schéma 5

Aplikací této metody se často získávají glykosidy s dobrou výtěžností. Hlavní nevýhodou Koenigsovy-Knorrovy metody je tepelná nestabilita mnoha glykosylhalogenidů.^[38]

3.2.4 Trichloracetimidátová metoda

Mezi nové postupy příprav glykosidů patří i trichloracetimidátová metoda, která je považována za univerzální glykosylační metodu. *O*-Glykosyltrichloracetimidáty byly vyvinuty jako nový typ glykosylových donorů **28**. Tyto donory jsou snadno dostupné ze sacharidů s volnou poloacetalovou skupinou **26**, která za přítomnosti báze reaguje s trichloracetonitrilem (**27**). Vznik glykosylového donoru je uveden ve **Schématu 6**. Jako aktivační činidlo pro glykosylační reakci akceptoru s donorem se využívají Lewisovy kyseliny (TMSOTf, BF₃·Et₂O, Sn(OTf)₂, AgOTf a nebo ZnCl₂·Et₂O).^[39]

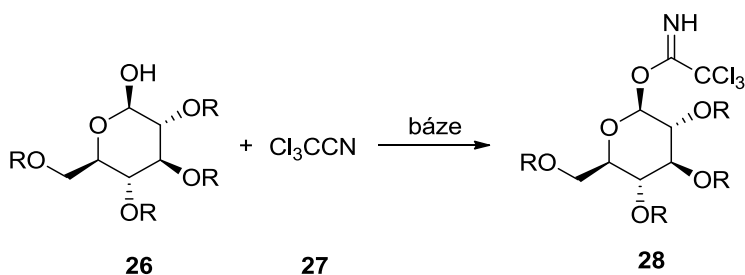


Schéma 6

Trichloracetimidátový donor **28** reakcí s alkoholem nebo fenolem, v přítomnosti kyselého činidla, poskytuje jako konečný produkt glykosid **29**.

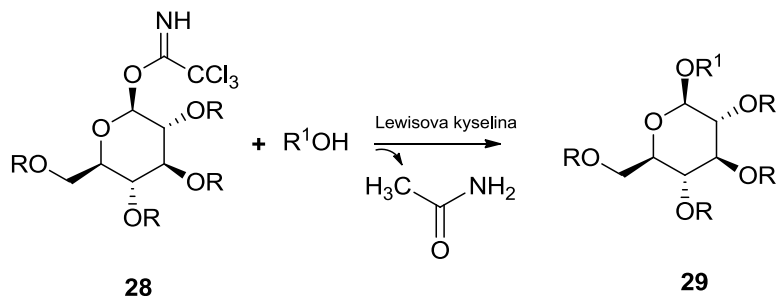


Schéma 7

Anomerní konfigurace (α/β) trichloracetimidátových donorů je rozhodující pro anomerní stereoselektivitu vzniku glykosidické vazby. β -Trichloracetimidáty lze selektivně připravit reakcí s K_2CO_3 ^[40] – kinetický produkt, zatímco použití NaH , Cs_2CO_3 nebo KOH ^[41] katalýzou fázového přenosu^[42] vede výhradně k α -trichloracetimidátům (termodynamický produkt).

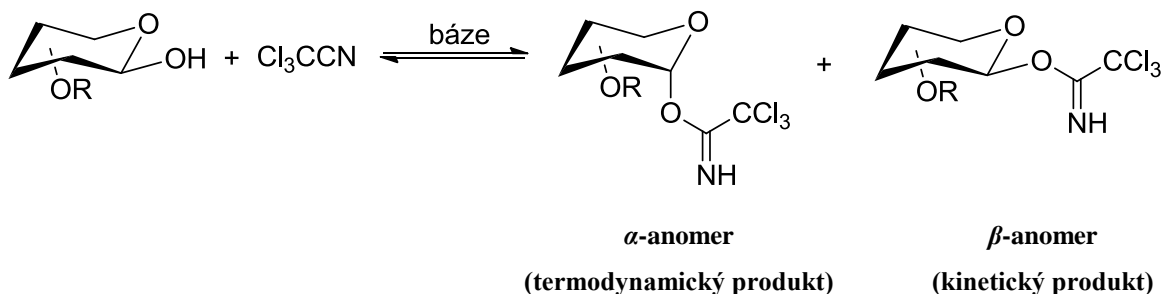


Schéma 8

3.3 Syntézy glykosidů

Mezi první pokusy o syntézu *N*-glykosidu chinolinu byly reakce^[43] derivátů 2-, 3- nebo 4-hydroxychinolinu (**30**) za přítomnosti oxidu stříbrného s acetobrom- α -D-glukosou ve vřoucím toluenu. Tyto reakční podmínky vedly k *O*-glukosylacím za vzniku 2-*O*- (**31**), 3-*O*- (**33**) nebo 4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolinu (**35**). Isomerní přeměna na *N*-glykosidy (**36**) katalyzovaná HgBr₂ byla úspěšná pouze v případě 4-*O*-glykosidu (**35**), i když s nízkým výtěžkem, zatímco 2-*O*- β -D-glukopyranosid (**31**) a 3-*O*- β -D-glukopyranosid (**33**) účinkem bromidu rtuťnatého vedly pouze k anomerizaci^[44,45] na odpovídající α -D-glykosidy (**32**, **34**) (Schéma 9).

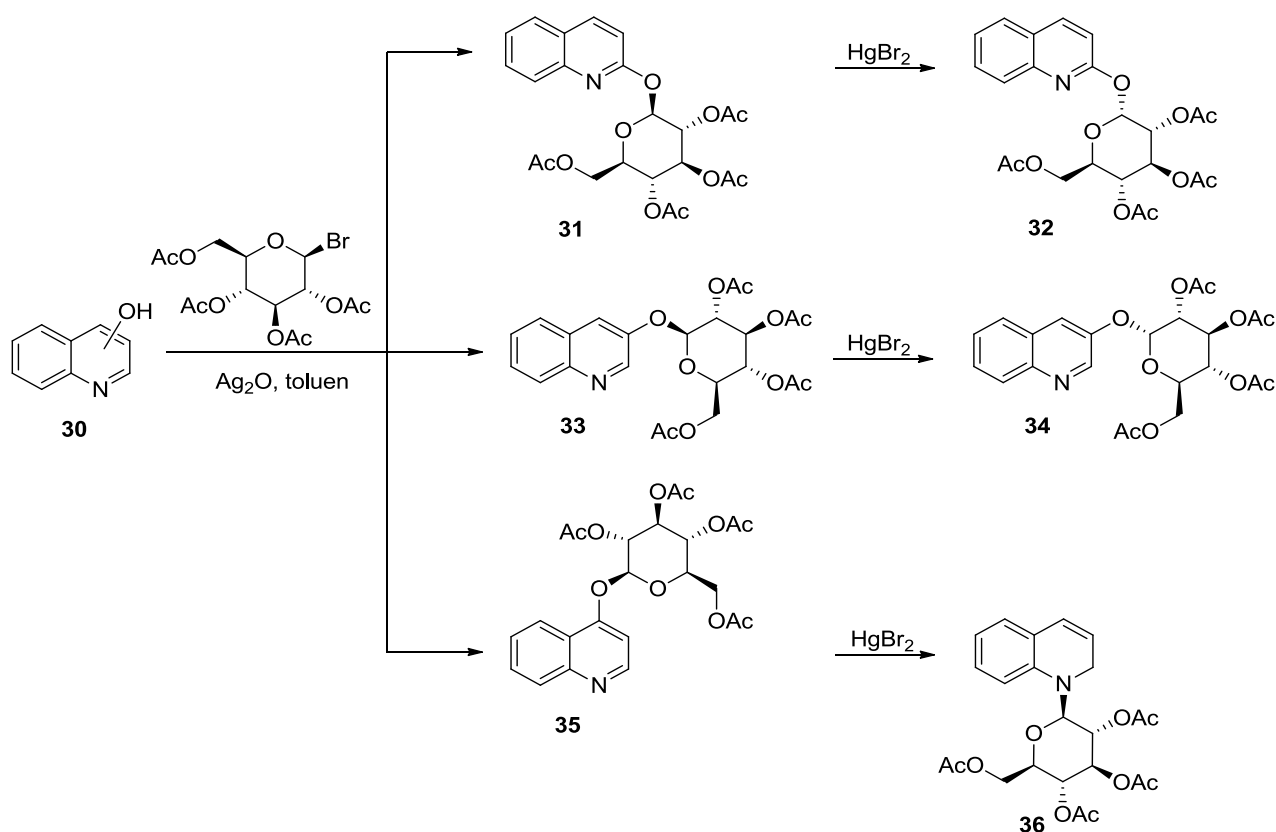


Schéma 9

Deacetylace sloučenin **33**, **34**, **35**, **36** probíhá snadno v přítomnosti methoxidu sodného jako katalyzátoru.^[46] Mnohem obtížnější je dosažení požadovaného cíle u 2-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)-D-glukopyranosidů **31**, **32** kvůli jejich citlivé imidoesterové struktuře. Tyto sloučeniny téměř vždy a prakticky s jakýmkoliv deacylačním činidlem reagují štěpením glykosidické vazby (Schéma 10).

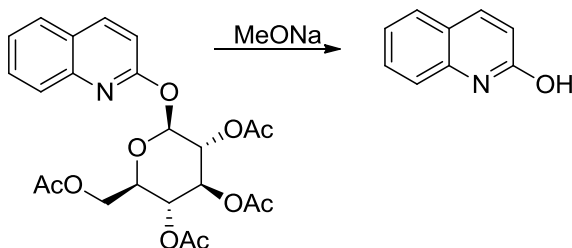


Schéma 10

Chinolin-4-ony (**37**) reakcí s acetobrom- α -D-glukosou v přítomnosti silné báze ve vodně acetonovém prostředí poskytují 4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (**38**) a 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glykopyranosyl)chinolin-4-on (**39**) (Schéma 11).

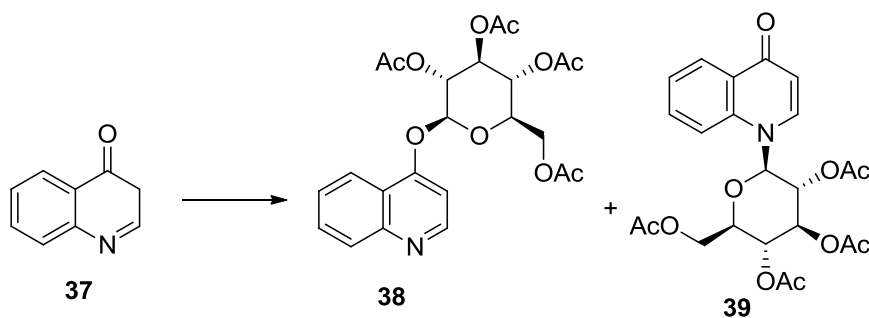


Schéma 11

Reakcí 4-ethoxychinolinu (**41**) s acetobrom- α -D-glukosou došlo ke vzniku α,β -anomerní směsi 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyl)chinolin-4-onu (**40**). Stejným reakčním podmínkám byly podrobeny 2-methoxychinolin (**42**) a 2-ethoxychinolin (**43**) za přítomnosti aprotického rozpouštědla, což vedlo nečekaně ke vzniku 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolinu (**44**) (Schéma 12).^[47]

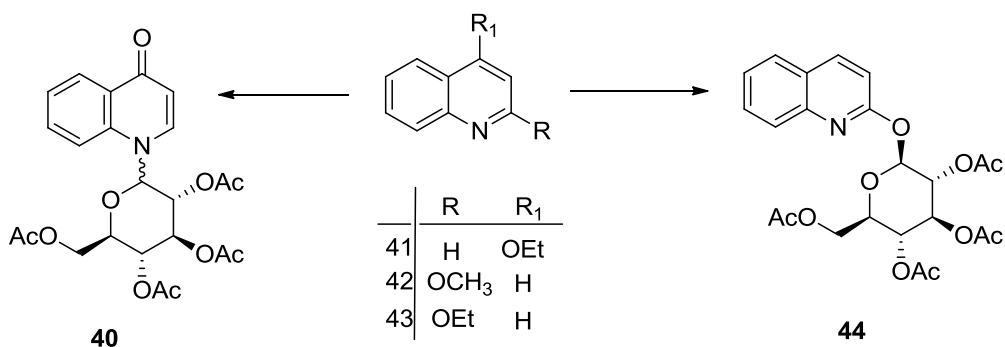


Schéma 12

K odstranění chránících skupin se obvykle používá báze, jejímž působením nedochází ke štěpení glykosidické vazby. První pokusy o deacetylaci byly prováděny zmýdlením za použití hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo hydroxidu barnatého. Bylo zjištěno, že v bezvodém prostředí je třeba mnohem méně než teoretické množství báze.^[48,49,50] Jako deacetylační činidlo můžeme využít i methoxid sodný, který pro odstranění acylových skupin jako první využili Fischer a Bergmann^[51] a zjistili, že pro úplnou deacetylaci acylovaného sacharidu postačuje i menší než ekvivalentní množství tohoto reagentu. Tato metoda byla modifikována Zemlénem, kdy byl acylovaný derivát nejprve rozpuštěn v chloroformu, k němuž byl následně přidán methoxid sodný v metanolu. Následně bylo prokázáno^[52,53], že zahřívání reakce, při katalytickém množství methoxidu sodného, vede ke zkrácení reakční doby. Pokud chceme docílit mírnějších reakčních podmínek, můžeme namísto methoxidu sodného použít methoxid barnatý nebo draselný. Deacylačním činidlem může být i metanolický amoniak^[54]. Roztok nebo suspenze acylovaného derivátu v absolutním metanolu byla nasycena amoniakem, nebo byl použit stejný objem již amoniakem nasyceného metanolu. Odstranění chránících skupin může probíhat i vlivem organické báze jako je například triethylamin.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE

V souladu se zadáním bylo mým cílem připravit vhodně chráněné deriváty 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony pro syntézu jejich 2-*O*-glukosidů. Následně byly provedeny reakce 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-onů s acetobrom- α -*D*-glukosou. Dále bylo mým úkolem pokusit se o odstranění acetylových chránících skupin u získaných 2-*O*-glukosidů. Připravené sloučeniny měly být co nejlépe charakterizovány všemi dostupnými metodami strukturní analýzy.

Pro lepší orientaci v textu jsou sloučeniny v praktické části číslovány odlišně od části teoretické a to arabskými číslicemi s podtržením.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

Již při dřívějších studiích^[5] se ukázalo, že při reakci acetobrom- α -D-glukosy (**2**) s 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onem (**1**) za přítomnosti ekvimolárního množství uhličitanu cesného v prostředí bezvodého acetonitrilu dochází k substituci vodíkového atomu hydroxylové skupiny substrátu **1** glykosylovou skupinou za vzniku 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolin-2(1*H*)-onu (**3**). Při použití trojnásobného přebytku uhličitanu cesného vůči glykosylovému akceptoru bylo z reakční směsi izolováno i jisté množství diglukosidu **4** (Schéma 13).

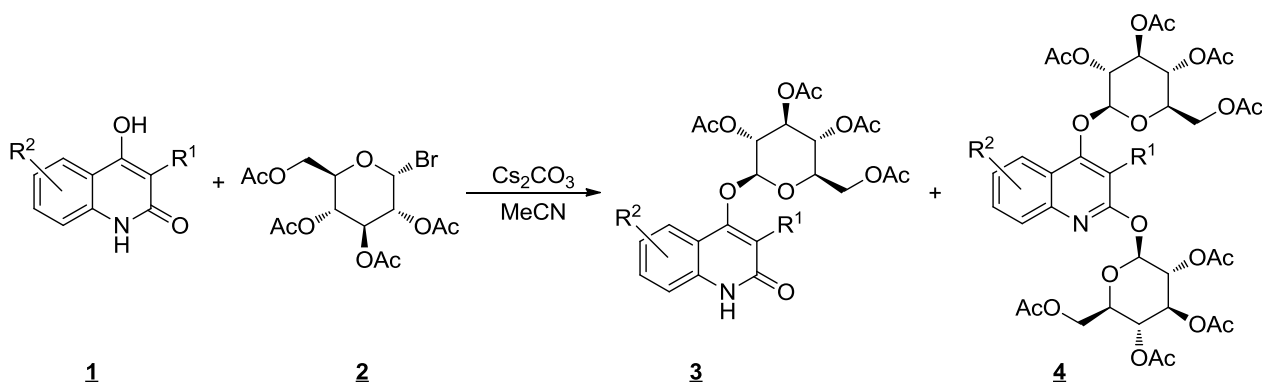


Schéma 13

Jelikož při této reakci, modifikované Koenigsově-Knorrově metodě, vzniká převážně 4-*O*-glukosid **3**, bylo pro syntézu požadovaných 2-*O*-glukosidů nutné hydroxylovou skupinu substrátu **1** ochránit a tím znemožnit substituci jejího vodíkového atomu.

Jako vhodné prekursory pro syntézy řady nových 2-*O*-glykosidů, nesoucích jako aglykon v poloze 1 chinolinový skelet, se jevily 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-ony **5**. Tyto výchozí látky, které byly následně podrobeny glykosylačním reakcím, byly připraveny analogií známého postupu^[55], který spočívá v reakci 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1** s acetanhydridem v pyridinu při laboratorní teplotě (Schéma 14, Tabulka 1). Pro sloučeniny **5b–i** byla jako substituent R¹ vybrána svým charakterem odlišná ethylová (elektronodonní) a fenylová (elektronakceptorní) skupina reprezentující malou alkylovou a relativně objemnou arylovou skupinu v blízkosti substituovaného místa (C-2). Substráty **5d–i** obsahovaly v poloze 6, 7 nebo 8 methoxylovou skupinu proto, že ji lze relativně snadno konvertovat na hydroxylovou skupinu a následně ji účelně substituovat. Byly také

připraveny na benzenovém kruhu nesubstituované 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-ony **5b,c** stejně jako plně nesubstituovaná sloučenina **5a**.

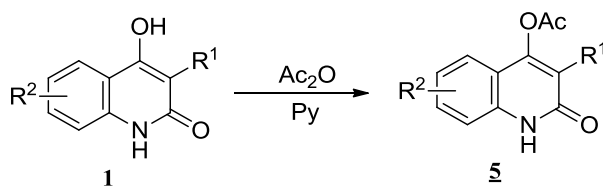


Schéma 14

Tabulka 1. Acetylace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů účinkem acetanhydridu v pyridinu.

Řádek	Vých. slouč. 1	Substituent		R. doba ^{a,b} [min]	Produkt 5	Výtěžek ^c [%]
		R^1	R^2			
1	1a	H	H	120	5a	61
2	1b	Et	H	25	5b	95
3	1c	Ph	H	105	5c	97
4	1d	Et	6-OMe	90	5d	75
5	1e	Et	7-OMe	60	5e	88
6	1f	Et	8-OMe	70	5f	85
7	1g	Ph	6-OMe	150	5g	90
8	1h	Ph	7-OMe	105	5h	78
9	1i	Ph	8-OMe	60	5i	90

^a Reakce byly provedeny při laboratorní teplotě. ^b Podle TLC analýzy. ^c Výtěžek izolovaného čistého produktu.

Výše stručně popsané podmínky Koenigsovy-Knorrovy metody, byly aplikovány pro glukosylaci předem připravených 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-onů **5**. Konkrétně jsme nechali reagovat 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-on (**5b**) s acetobrom- α -D-glukosou (**2**) za třímolárního přebytku uhličitanu cesného v suchém acetonitrilu (**Tabulka 2, Metoda A**). Reakční směs byla 14 dní míchána za laboratorní teploty pod inertní atmosférou. Průběh reakce byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), která i po tak dlouhé době v reakční směsi poukázala pouze na přítomnost nezreagované výchozí látky **5b**, z čehož jsme usoudili, že reakce za těchto podmínek neprobíhá.

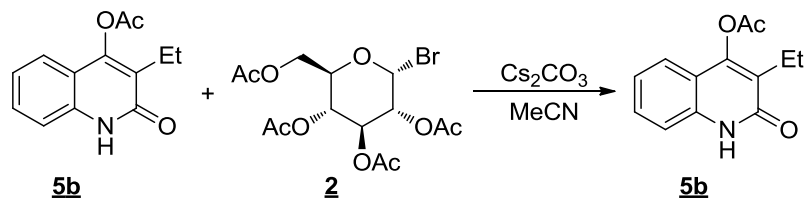


Schéma 15

U další metody přípravy 2-*O*-glukosidu chinolinového derivátu byla použita identická výchozí látka jako v předešlém případě, ale modifikovali jsme reakční prostředí. Jako rozpouštědlo byl použit suchý dimethylformamid (DMF) a triethylamin (**Tabulka 2, Metoda B**) nebo hydrid sodný (**Tabulka 2, Metoda C**) jako báze. V obou případech docházelo pouze k deacetylaci výchozí látky **5b** na 3-ethyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on (**1b**), který se již dále neměnil.

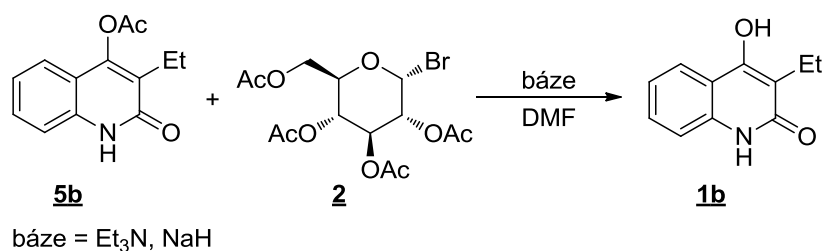


Schéma 16

Tabulka 2. Glukosylace sloučeniny **5b** za přítomnosti různýchází.

Řádek	Výchozí sloučenina	Rozpouštědlo	Báze	Metoda	R. doba [h]	Produkt	Výtěžek [%]
1	5b	MeCN	Cs ₂ CO ₃	A	331	5b	91
2	5b	DMF	Et ₃ N	B	120	1b	78
3	5b	DMF	NaH	C	120	1b	96
4	5b	MeCN	Ag ₂ O	D	90	7b	71

Následně bylo, jak je naznačeno na **Schématu 17**, experimentálně ověřeno, že bezkonkurenčně největší množství diglukosidu z nechráněného 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1** poskytuje za laboratorní teploty jeho reakce s acetobrom- α -D-glukosou **2** za přítomnosti oxidu stříbrného v bezvodém acetonitrilu.

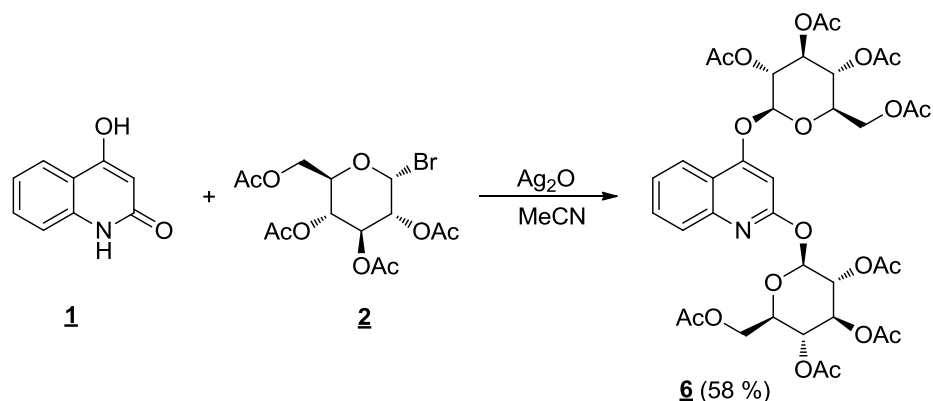


Schéma 17

Tyto glykosylační podmínky, tj. laboratorní teplota, bezvodý acetonitril jako rozpouštědlo a Ag_2O jako promotor reakce (**Tabulka 2, Metoda D**), byly aplikovány na již dříve zmiňovaný modelový substrát **5b**. Reakce 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-onu (**5b**) s acetobrom- α -D-glukosou **2** skutečně vedla k požadovanému 2-*O*-glukosidu **7b**. Jelikož jsme našli doposud jedinou variantu vedoucí k očekávanému cíli, byly glukosylace ostatních vybraných akceptorů **7a-i** provedeny stejnou metodou (**Schéma 18**), i když experimenty prováděné se stříbrnými solemi jsou neoblíbené jak z hlediska finanční náročnosti tak i z hlediska nesnadného odstraňování velmi jemného vyredukovaného stříbra. Výsledky z těchto reakcí jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

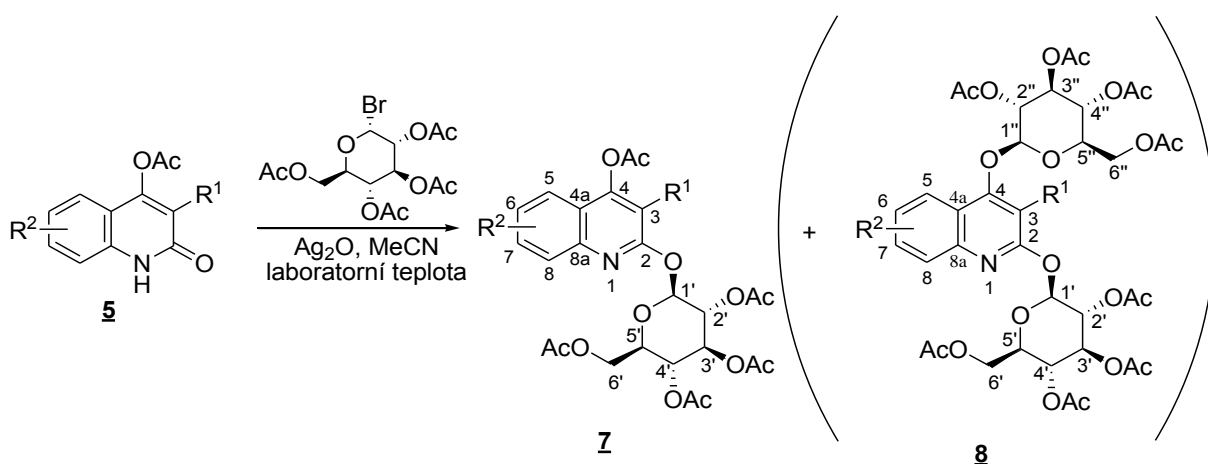


Schéma 18

Tabulka 3. Glukosylace 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-onů **5** acetobrom- α -D-glukosou (**2**) za aktivace Ag₂O (**Schéma 18, Metoda D**).^a

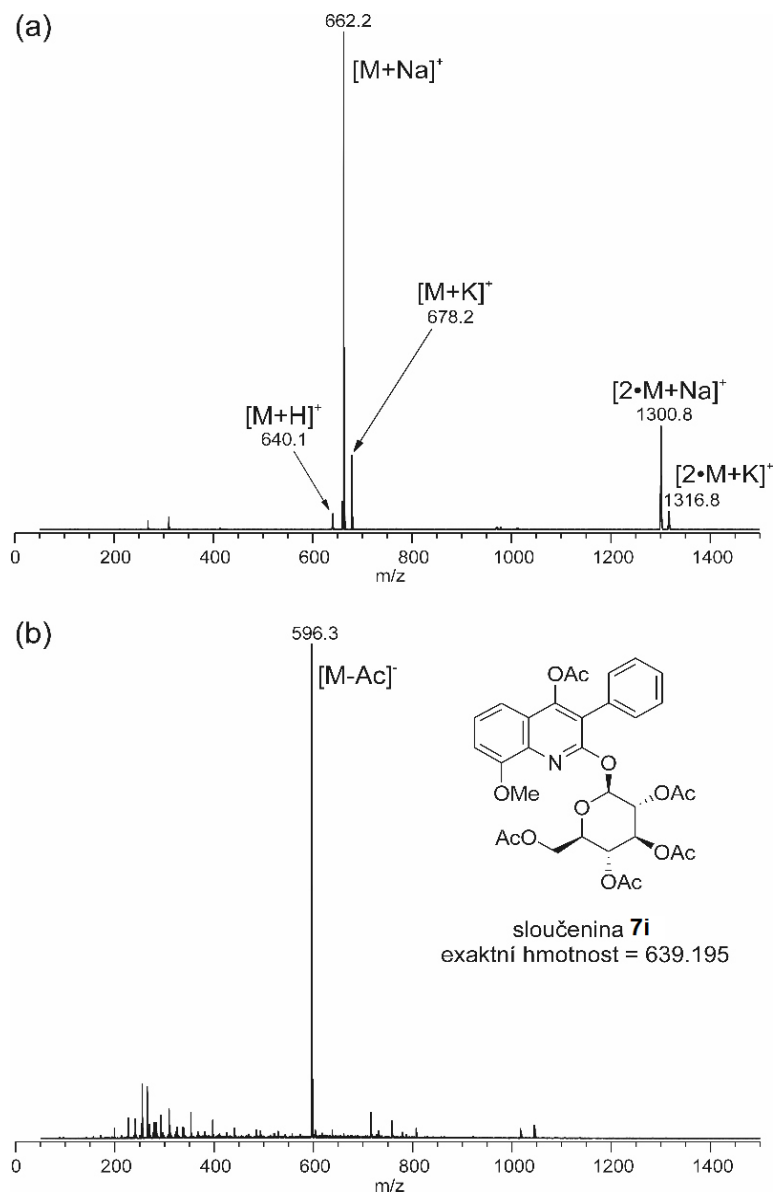
Řádek	Výchozí sloučenina	R ¹	R ²	Reakční doba ^b [h]	Produkty (výtěžek v %) ^c
1	5a	H	H	72	7a (69) 8a (30)
2	5b	Et	H	99	7b (71) -
3	5c	Ph	H	83	7c (78) -
4	5d	Et	6-OMe	76	7d (88) 8d (10)
5	5e	Et	7-OMe	70	7e (51) -
6	5f	Et	8-OMe	95	7f (35) 8f (20)
7	5g	Ph	6-OMe	70	7g (85) -
8	5h	Ph	7-OMe	69	7h (87) -
9	5i	Ph	8-OMe	218	7i (61) -

^a Reakce byly provedeny při laboratorní teplotě. ^b Podle TLC analýzy. ^c Výtěžek izolovaného čistého produktu.

Jak vyplývá z údajů uvedených v **Tabulce 3** provedené reakce vedly ve většině případů k požadovaným produktům **7**, které byly získány v relativně dobrých výtěžcích. V některých případech (**Tabulka 3**, Řádky 1, 4, 6) bylo tvoření monoglukosidů **7** doprovázeno vznikem bis-glukosylovaných produktů **8a,d,f**. Zda-li analogické bis-glukosidy u ostatních reakcí vznikaly či nevznikaly nemohu tvrdit, pouze mohu konstatovat, že z reakční směsi nebyly izolovány. Vznik vedlejších produktů **8** by bylo možné potlačit zvolením více stabilnější chránicí skupiny, tím mám na mysli například benzylovou skupinu.

Veškeré glykosylované produkty byly z reakční směsi izolovány sloupcovou chromatografií a purifikovány krystalizací. Jejich čistota byla ověřena pomocí TLC, IČ spekter a bodů tání. V některých případech byla ověřena struktura také pomocí NMR spektroskopie a kompletní přiřazení 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-onů **5** je uveden ve formě tabulky v **Příloze I** a v **Příloze II**. Výpis NMR spekter získaných glykosidů **7e,i** a **8a,f** je uveden v experimentální části. U připravených sloučenin **7** se mi pouze ve dvou případech podařilo vypěstovat vhodný monokrystal, a to ze sloučeniny **7i** (**Příloha III**) a **7f** (**Příloha IV**) jejich krystalizací z diethyletheru při laboratorní teplotě. Rentgenová difrakční analýza potvrdila polohu a β -anomerní konfiguraci pyranosového kruhu připojeného přes atom kyslíku k chinolinonu v poloze 2. Sloučeniny byly dále charakterizovány elementární analýzou a hmotnostní spektrometrií (EI-MS, ESI-MS).

Na **Obrázku 1** je uvedeno spektrum sloučeniny **7i** získané analýzou ESI-MS v pozitivním i v negativním skenovacím módu.

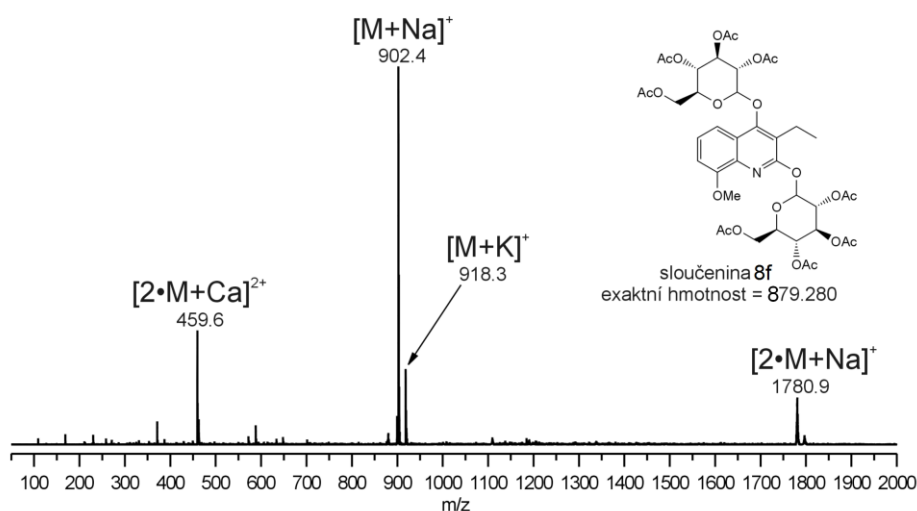


Obrázek 1. ESI-MS spektra sloučeniny **7i**; (a) +MS, (b) -MS.

V pozitivu je dominantním signálem sodný adukt molekulového iontu $[M+Na]^+$. Vyjma sodného aduktu byl ve spektru dále pozorován rovněž draselný adukt molekulového iontu $[M+K]^+$. Oba zmíněné signály byly doprovázeny jejich vyššími asociáty, tedy sodným $[2·M+Na]^+$ a draselným $[2·M+K]^+$ aduktutem dimeru sloučeniny **7i** s hodnotami 1301 a 1317 m/z . Jako minoritní byl ve spektru prvního řádu pozorován rovněž signál o m/z 640 odpovídající protonovanému molekulovému iontu $[M+H]^+$.

V negativním ESI-MS spektru prvního řádu byl jako jediný signál pozorován iont $[M-AcO]^+$ vznikající ztrátou acetylů z molekuly studované látky **7i** v průběhu ionizace elektrosprejem.

Na **Obrázku 2** je uvedeno další ESI-MS spektrum, a to sloučeniny **8f**, tentokrát pouze v pozitivním skenovacím módu.



Obrázek 2. ESI-MS spektrum prvního řádu sloučeniny **8f**, +MS

V pozitivním spektru prvního řádu byl pozorován jako dominantní signál sodný adukt molekulového iontu $[M+Na]^+$, který byl doprovázen aduktem draselným $[M+K]^+$. Ve spektru prvního řádu kladně nabitých iontů byly dále pozorovány dva signály odpovídající dimerům sloučeniny **8f**, a sice iont $[2·M+Na]^+$ o m/z 1781 a signál s hodnotou m/z 460, který byl dvojnásobně nabitý, z čehož bylo usouzeno, že se jedná o vápenatý adukt dimeru sloučeniny **8f** $[2·M+Ca]^{2+}$.

Deacetylace sacharidů se obvykle provádí silnou bází, jako je hydroxid sodný, amoniak nebo methoxid sodný, anebo organickou bází, jako je triethylamin. V našem případě byla u vybraných sloučenin **7a-c,g** deprotektce zkoumána dvěma způsoby a to refluxováním methanolického roztoku sloučeniny **7g** s přidavkem triethylaminu (Tabulka 4, Metoda E) a u sloučenin **7a,b,c** účinkem nasyceného roztoku amoniaku v methanolu při laboratorní teplotě (Tabulka 4, Metoda F).

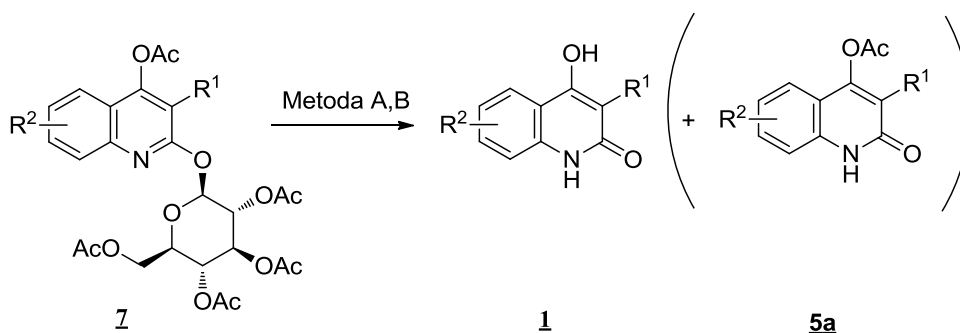


Schéma 19

Tabulka 4. Deprotekce acetylovaných glukosidů **7a-c,g**.

Řádek	Výchozí sloučenina	R ¹	R ²	Reakční čas [h]	Metoda	Produkt (výtěžek v %)	
1	7a	H	H	9,5	F	1a (34)	5a (42)
2	7b	Et	H	9	F	1b (90)	-
3	7c	Ph	H	9	F	1c (86)	-
4	7g	Ph	6-OMe	20	E	1g (82)	-

Z průběhu reakcí, které byly monitorovány pomocí tenkovrstvé chromatografie a posléze z charakterizace izolovaných produktů prostřednictvím IČ spektroskopie, jasně vyplývá, že výchozí látky deacetylce, acetylované 2-O-glukosidy derivátů 4-acetochinolinu **7a-c,g**, jsou značně labilní a dochází ke štěpení vazby cukr–aglykon, což se potvrdilo i při samotné krystalizaci sloučenin **7a-i** z diethyletheru. Tuto skutečnost také podporují poznatky uvedené v literatuře^[47], kde uvádí, že 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyloxy)chinoliny se kvůli jejich citlivé imidoesterové struktuře téměř vždy a prakticky s jakýmkoliv deacylačním činidlem reagují štěpením glykosidické vazby.

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Body tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM® SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo).

Infračervená spektra byla měřena na přístroji Nicolet Avatar-380 technikou KBr tablet. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu (s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-ms (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným médiem s konstantním průtokem 38 cm.s⁻¹. Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách *m/z* (% relativní intenzity). Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Rentgenová difrakční analýza krystalové mřížky sloučenin **7f** a **7i** byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD s plošným detektorem a s Mo-K α zdrojem záření s grafitovým monochromátorem ($\lambda = 0,71072 \text{ \AA}$). NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker DPX-300, resp. Varian INOVA-400 (400MHz pro ¹H, 100MHz pro ¹³C) v příslušných rozpouštědlech uvedených u konkrétních látek. Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz.

6.1 Příprava vhodných glykosylových akceptorů 5

K roztoku příslušného 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1a-i** (15 mmol) v pyridinu (45 ml) byl během 10 minut po kapkách přidán acetanhydrid (30 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu uvedenou v **Tabulce 1**. Vniklá bílá suspenze byla odpařena na RVO do sucha a ke zbylému pevnému residuu bylo přidáno 50 ml destilované vody, vzniklá suspenze byla přefiltrována a promyta do neutrálního pH. Získané surové produkty **5a-i** byly krystalizovány z ethanolu.

4-Acetoxychinolin-2(1*H*)-on (5a)

Bezbarvé jehlicovité krystaly; $t_f = 219\text{--}223\text{ }^\circ\text{C}$ (ethanol); $R_f = 44$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3012, 2923, 2850, 1762, 1673, 1567, 1505, 1439, 1382, 1264, 1200, 1186, 1154, 1139, 1077, 1010, 914, 881, 767, 658, 584, 510.

MS (EI) m/z (%): 50 (8), 51 (14), 52 (9), 55 (45), 56 (15), 57 (78), 59 (5), 62 (5), 63 (16), 64 (15), 65 (17), 67 (12), 68 (5), 69 (38), 70 (15), 71 (45), 76 (6), 77 (18), 81 (13), 82 (8), 83 (27), 84 (12), 85 (41), 91 (13), 92 (51), 93 (8), 95 (13), 96 (8), 97 (25), 98 (9), 99 (15), 104 (13), 105 (22), 110 (5), 111 (16), 112 (6), 113 (8), 119 (82), 120 (42), 121 (7), 123 (6), 125 (10), 127 (7), 132 (9), 133 (21), 139 (5), 141 (15), 149 (42), 161 (100), 162 (11), 167 (8), 203 ($[\text{M}]^+$, 10).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$:	vypočteno	65,02 % C	4,46 % H	6,89 % N
	stanoveno	64,89 % C	4,40 % H	6,78 % N

4-Acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-on (5b)

Bezbarvé jehlicovité krystaly; $t_f = 255\text{--}259\text{ }^\circ\text{C}$ (ethanol); $R_f = 22$ (30 % EtOAc v CHCl_3); $R_f = 54$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2976, 2858, 1766, 1661, 1577, 1501, 1435, 1368, 1198, 1180, 1137, 1099, 1064, 859, 760, 684, 658, 643.

MS (EI) m/z (%): 55 (10), 63 (7), 64 (8), 65 (12), 69 (11), 77 (9), 89 (5), 90 (7), 91 (5), 92 (19), 115 (9), 117 (5), 119 (5), 120 (15), 128 (5), 130 (7), 146 (9), 161 (5), 174 (100), 175 (11), 188 (43), 189 (99), 190 (13), 231 ($[\text{M}]^+$, 34).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ :	vypočteno	67,52 % C	5,67 % H	6,06 % N
	stanoveno	67,28 % C	5,62 % H	5,94 % N

4-Acetoxy-3-fenylchinolin-2(1H)-on (5c)

Jemné bezbarvé jehlicovité krystaly; $t_f = 265\text{--}269$ °C (ethanol); $R_f = 38$ (30 % EtOAc v CHCl₃); $R_f = 59$ (10 % EtOH v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2897, 2860, 1767, 1657, 1575, 1497, 1431, 1361, 1283, 1255, 1190, 1155, 1077, 880, 764, 752, 705, 690, 648, 556.

MS (EI) m/z (%): 63 (6), 65 (5), 77 (8), 92 (19), 120 (36), 149 (6), 152 (7), 180 (7), 218 (6), 236 (88), 237 (100), 238 (16), 279 ([M]⁺, 23).

¹H a ¹³C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ :	vypočteno	73,11 % C	4,69 % H	5,02 % N
	stanoveno	72,82 % C	4,64 % H	4,91 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-6-methoxychinolin-2(1H)-on (5d)

Jemné bezbarvé krystaly; $t_f = 232\text{--}237$ °C (ethanol); $R_f = 57$ (30 % EtOAc v CHCl₃); $R_f = 89$ (10 % EtOH v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2935, 2823, 1770, 1651, 1624, 1502, 1423, 1366, 1273, 1223, 1195, 1137, 1097, 1037, 853, 741, 645, 615.

MS (EI) m/z (%): 52 (5), 55 (11), 57 (6), 63 (5), 69 (11), 77 (5), 106 (14), 122 (8), 134 (9), 176 (7), 188 (5), 204 (77), 205 (10), 218 (39), 219 (100), 220 (13), 261 ([M]⁺, 41), 262 (6).

¹H a ¹³C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ :	vypočteno	64,36 % C	5,79 % H	5,36 % N
	stanoveno	64,16 % C	5,76 % H	5,23 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-7-methoxychinolin-2(1H)-on (5e)

Bezbarvá, vatovitá látka; $t_f = 225\text{--}227$ °C (ethanol); $R_f = 28$ (30 % EtOAc v CHCl₃); $R_f = 40$ (10 % EtOH v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2967, 2939, 2873, 1759, 1657, 1626, 1574, 1515, 1392, 1370, 1265, 1211, 1171, 1139, 1104, 1031, 897, 881, 831, 812, 780, 734, 673.

MS (EI) m/z (%): 55 (6), 63 (5), 69 (7), 107 (5), 150 (7), 204 (100), 205 (12), 218 (16), 219 (64), 220 (9), 261 ([M]⁺, 27).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:	vypočteno	64,36 % C	5,79 % H	5,36 % N
	stanoveno	64,31 % C	5,75 % H	5,20 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-8-methoxychinolin-2(1H)-on (5f)

Bezbarvé krystaly; $t_t = 174\text{--}181$ °C (ethanol); $R_f = 45$ (30 % EtOAc v CHCl_3); $R_f = 74$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3168, 3018, 2975, 2941, 1763, 1642, 1621, 1491, 1383, 1363, 1270, 1222, 1200, 1132, 1084, 1043, 1008, 940, 878, 797, 768, 735, 680, 611, 504.

MS (EI) m/z (%): 55 (32), 56 (13), 57 (69), 65 (5), 67 (7), 69 (38), 70 (15), 71 (52), 76 (5), 77 (6), 81 (8), 83 (16), 84 (9), 85 (36), 91 (5), 92 (5), 95 (10), 97 (16), 99 (14), 104 (7), 106 (6), 107 (5), 111 (11), 113 (7), 123 (5), 125 (6), 127 (5), 141 (16), 149 (66), 150 (11), 167 (11), 176 (6), 189 (7), 190 (24), 202 (8), 203 (5), 204 (48), 205 (7), 218 (83), 219 (100), 220 (14), 261 ($[\text{M}]^+$, 59), 262 (10), 307 (16).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze II**.

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:	vypočteno	64,36 % C	5,79 % H	5,36 % N
	stanoveno	64,16 % C	5,74 % H	5,16 % N

4-Acetoxy-3-fenyl-6-methoxychinolin-2(1H)-on (5g)

Bezbarvá, vatovitá látka; $t_t = 274\text{--}278$ °C (ethanol); $R_f = 35$ (30 % EtOAc v CHCl_3); $R_f = 62$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3000, 2938, 2854, 2826, 1774, 1656, 1626, 1496, 1420, 1355, 1282, 1219, 1192, 1177, 1136, 1063, 1034, 846, 765, 703, 649, 615.

MS (EI) m/z (%): 63 (8), 89 (5), 106 (12), 122 (10), 149 (7), 150 (14), 167 (7), 223 (6), 252 (7), 266 (64), 267 (100), 268 (17), 309 ($[\text{M}]^+$, 34).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze I**.

Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:	vypočteno	69,89 % C	4,89 % H	4,53 % N
	stanoveno	69,62 % C	4,81 % H	4,43 % N

4-Acetoxy-3-fenyl-7-methoxychinolin-2(1H)-on (5h)

Jemné, bezbarvé krystaly; $t_f = 236\text{--}239\text{ }^\circ\text{C}$ (ethanol); $R_f = 28$ (30 % EtOAc v CHCl_3); $R_f = 49$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3054, 2981, 2942, 2843, 1770, 1660, 1625, 1575, 1514, 1445, 1388, 1361, 1287, 1263, 1195, 1134, 1070, 1033, 882, 815, 797, 701, 685.

MS (EI) m/z (%): 43 (14), 63 (8), 77 (5), 106 (5), 107 (5), 150 (52), 151 (6), 238 (5), 266 (71), 267 (100), 268 (17), 309 ($[\text{M}]^+$, 18).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze II**.

Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:	vypočteno	69,89 % C	4,89 % H	4,53 % N
	stanoveno	69,57 % C	4,86 % H	4,39 % N

4-Acetoxy-3-fenyl-8-methoxychinolin-2(1H)-on (5i)

Jemné bezbarvé krystaly; $t_f = 195\text{--}197\text{ }^\circ\text{C}$ (ethanol); $R_f = 50$ (30 % EtOAc v CHCl_3); $R_f = 84$ (10 % EtOH v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3148, 3004, 2839, 1775, 1644, 1503, 1362, 1279, 1265, 1191, 1140, 1061, 875, 775, 734, 700.

MS (EI) m/z (%): 43 (28), 51 (5), 64 (5), 65 (5), 76 (5), 77 (8), 91 (5), 92 (11), 106 (6), 107 (5), 120 (5), 139 (5), 150 (16), 167 (6), 237 (15), 238 (31), 239 (5), 251 (12), 266 (88), 267 (100), 268 (17), 309 ($[\text{M}]^+$, 25), 310 (5).

^1H a ^{13}C NMR je uvedeno v **Příloze II**.

Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:	vypočteno	69,89 % C	4,89 % H	4,53 % N
	stanoveno	69,61 % C	4,84 % H	4,36 % N

6.2 Glykosylace sloučenin 5a-i acetobrom- α -D-glukosou 2**6.2.1 Metoda A. Reakce sloučeniny 5b v přítomnosti přebytku Cs_2CO_3**

Suspenze 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1H)-onu (5b, 1 mmol), acetobrom- α -D-glukosy (2; 3 mmol) a uhličitany cesného (3 mmol) v acetonitrilu (10 ml) byla přibližně 14 dní míchána při laboratorní teplotě (**Tabulka 2, Řádek 1**). Poté byla k reakční směsi přidáno 15 ml vody a vzniklý roztok byl extrahován dichlormethanem (7×15 ml). Spojené organické vrstvy byly po vysušení síranem sodným a filtraci odpařeny do sucha.

Z destilačního zbytku byl sloupcovou chromatografií s použitím směsi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20/1, v/v) jako mobilní fáze izolována pouze výchozí sloučenina **5b** (91 %).

6.2.2 Metoda B. Reakce sloučeniny **5b** za přítomnosti triethylaminu

Ke směsi 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-onu (**5b**, 1 mmol) a acetobrom- α -D-glukosy (**2**; 1 mmol) (Tabulka 2, Řádek 2) byly přidány 2 ml bezvodého DMF. Směs byla 15 minut míchána při laboratorní teplotě pod inertní dusíkovou atmosférou. Poté bylo k reakční směsi přidáno 0,2 ml triethylaminu a získaná suspenze byla za stejných podmínek míchána 5 dní. Reakční směs byla dále odpařena do sucha na RVO, rozpuštěna v EtOH a ponechána volně krystalizovat, čímž byl izolován 3-ethyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on **1b** ve výtěžku 78 %.

6.2.3 Metoda C. Reakce sloučeniny **5b** za přítomnosti hydridu sodného

Reakční směs složená z 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-onu (**5b**; 1 mmol) a 3 ml DMF (Tabulka 2, Řádek 3) byla po mírném zahřátí rozpuštěna. Vzduch byl z baňky vytěsněn dusíkem a následně byl k ochlazenému roztoku na laboratorní teplotu přidán NaH (3 mmol) a acetobrom- α -D-glukosa (**2**; 1 mmol). Po ukončení reakce byla reakční směs filtrována a získaný filtrát byl extrahován 8×15 ml benzenu. Benzenové vrstvy byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 a přefiltrovány přes filtrační papír. Filtrát byl odpařen na RVO, rozpuštěn v EtOH a ponechán volně krystalizovat. Z reakce byl izolován 3-ethyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on **1b** ve výtěžku 96 %.

6.2.4 Metoda D. Reakce sloučeniny **5b** v přítomnosti Ag_2O

Směsi 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-onů **5** (2 mmol), acetobrom- α -D-glukosy (**2**; 4 mmol) a oxidu stříbrného (2,5 mmol) v suchém acetonitrilu (20 ml) byly v temnu pod inertní atmosférou míchány po dobu uvedenou v Tabulce 3. Poté byly heterogenní směs přefiltrována za atmosférického tlaku přes čtyři, do sebe vložené, filtrační papíry (modrá páska-390) a následně odpařena na RVO.

Veškeré surové produkty **7** byly purifikovány sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze CHCl₃/EtOAc (7/1; v/v) pro sloučeniny **7g**, CHCl₃/EtOAc (7/2; v/v) pro sloučeniny **7h** CHCl₃/EtOAc (7/3; v/v) pro sloučeniny **7a-f,i**.

4-Acetoxy-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)chinolin (7a)

Bezbarvá vatovitá látka, $t_f = 137-145$ °C (diethylether); $R_f = 0,68$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2939, 2916, 1774, 1751, 1732, 1626, 1576, 1508, 1371, 1342, 1246, 1236, 1221, 1171, 1084, 1039, 910, 769, 600, 536.

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 81 (5), 97 (7), 98 (6), 109 (41), 119 (6), 127 (12), 139 (5), 161 (18), 162 (9), 169 (40), 331 (7), 533 ([M]⁺, 0)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1089,1 [2M+Na]⁺, 572,1 [M+K]⁺, 556,2 [M+Na]⁺

Pro C ₂₅ H ₂₇ NO ₁₂ :	vypočteno:	56,28 % C	5,20 % H	2,63 % N
	nalezeno:	56,50 % C	5,05 % H	2,89 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)chinolin (7b)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 148-152$ °C (diethylether); $R_f = 0,74$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2970, 2939, 2361, 1751, 1630, 1576, 1505, 1419, 1379, 1331, 1326, 1236, 1082, 1066, 1045, 912, 762, 731, 602

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 81 (6), 97 (8), 109 (54), 115 (6), 127 (18), 139 (8), 169 (65), 170 (7), 174 (8), 189 (13), 190 (10), 232 (5), 271 (5), 331 (10)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1145,1 [2M+Na]⁺, 600 [M+K]⁺, 584,2 [M+Na]⁺

Pro C ₂₇ H ₃₁ NO ₁₂ :	vypočteno:	57,75 % C	5,56 % H	2,49 % N
	nalezeno:	57,08 % C	5,38 % H	2,20 % N

4-Acetoxy-3-fenyl-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)chinolin (7c)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 60-70$ °C (diethylether); $R_f = 0,73$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2962, 2941, 1759, 1626, 1610, 1570, 1498, 1421, 1369, 1328, 1219, 1155, 1124, 1068, 1041, 908, 766, 733, 700, 600

MS (EI) m/z (%): 81 (10), 85 (6), 97 (13), 98 (6), 103 (6), 109 (97), 110 (7), 120 (16), 127 (27), 139 (10), 145 (7), 169 (100), 170 (9), 220 (5), 236 (31), 237 (43), 238 (27), 271 (6), 279 (9), 280 (16), 331 (14), 348 (5), 448 (9), 507 (5)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1241,1 [2M+Na]⁺, 648,2 [M+K]⁺, 632,2 [M+Na]⁺

Pro C ₃₁ H ₃₁ NO ₁₂ :	vypočteno:	61,08 % C	5,13 % H	2,30 % N
	nalezeno:	60,83 % C	5,23 % H	1,87 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-6-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7d)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 119-131$ °C (diethylether); $R_f = 0,82$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3013, 2970, 2939, 1773, 1756, 1736, 1616, 1509, 1409, 1368, 1350, 1236, 1221, 1193, 1096, 1034, 840, 826, 603

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 97 (6), 109 (45), 127 (15), 139 (6), 169 (44), 204 (10), 218 (8), 219 (47), 220 (11), 261 (59), 262 (11)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1205 [2M+Na]⁺, 614 [M+Na]⁺

Pro C ₂₈ H ₃₃ NO ₁₃ :	vypočteno:	56,85 % C	5,62 % H	2,37 % N
	nalezeno:	56,80 % C	5,61 % H	2,34 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-7-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7e)

bezbarvý olej; $R_f = 0,64$ (30 % EtOAc v CHCl₃).

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2939, 1759, 1630, 1577, 1508, 1421, 1404, 1369, 1348, 1234, 1163, 1128, 1097, 1066, 1039, 960, 910, 825, 600, 492

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 97 (8), 109 (40), 126 (5), 127 (11), 169 (35), 204 (24), 218 (6), 219 (34), 220 (10), 261 (29), 262 (7), 372 (5), 430 (8)

¹H NMR spektrum (CDCl₃), ppm: δ 1,08 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₃); 1,90, 1,98, 2,02, 2,05, 2,15 (5 × s, 15H, 5 × CH₃CO); 2,75 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH₂CH₃); 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,07 (ddd, 1H, $J_{H-5',H-6b'} = 2,4$ Hz, $J_{H-5',H-6a'} = 4,8$ Hz, $J_{H-5',H-4'} = 9,9$ Hz, H-5'); 4,18 (dd, 1H, $J_{H-6b',H-5'} = 2,4$ Hz, $J_{H-6b',H-6a'} = 12,4$ Hz, H-6b'); 4,29 (dd, 1H, $J_{H-6a',H-5'} = 4,8$ Hz,

$J_{\text{H-6a}',\text{H-6b}'} = 12,4$ Hz, H-6a'); 5,20–5,27 (m, 1H, H-4'); 5,37–5,49 (m, 2H, H-2', H-3'); 6,42 (m, 1H, H-1'); 7,02 (dd, 1H, $J_{\text{H-6,H-8}} = 2,5$ Hz, $J_{\text{H-6,H-5}} = 9,2$ Hz, H-6); 7,12 (d, 1H, $J_{\text{H-8,H-6}} = 2,5$ Hz, H-8); 7,95 (d, 1H, $J_{\text{H-5,H-6}} = 9,2$ Hz, H-5).

MS (ESI+) m/z : 1205 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 630,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 614,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}$: vypočteno: 56,85 % C 5,62 % H 2,37 % N

nalezeno: 56,16 % C 5,89% H 1,86 % N

4-Acetoxy-3-ethyl-8-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7f)

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 128-135$ °C (diethylether); $R_f = 0,64$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 1747, 1630, 1606, 1506,1431, 1377, 1227, 1120, 1103, 1086, 1065, 1045, 910, 808, 762, 744, 675, 600, 517

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1205 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 630,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 614,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

4-Acetoxy-3-fenyl-6-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7g)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 149-159$ °C (diethylether); $R_f = 0,74$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2962, 2943, 1759, 1739, 1759, 1739, 1618, 1508, 1427, 1398, 1367, 1236, 1192, 1178, 1124, 1084, 1066, 1034, 910, 825, 754, 700, 600

MS (EI) m/z (%): 41 (34), 42 (5), 43 (11), 44 (11), 54 (7), 55 (45), 56 (10), 57 (21), 59 (100), 60 (60), 67 (14), 68 (6), 69 (27), 70 (6), 71 (8), 72 (64), 73 (6), 74 (28), 81 (9), 82 (6), 83 (15), 95 (10), 96 (7), 97 (11), 100 (6), 111 (6), 112 (10), 114 (11), 116 (7), 126 (12), 128 (6)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 1300,1 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 662,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 678,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$

4-Acetoxy-3-fenyl-7-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7h)

Jemné bezbarvé krystaly, $t_f = 66-75$ °C (diethylether); $R_f = 0,75$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2968, 2939, 1759, 1626, 1581, 1572, 1504, 1421, 1369, 1221, 1132, 1068, 1041, 906, 883, 823, 756, 698, 673, 600

MS (EI) m/z (%): 55 (30), 57 (100), 59 (6), 67 (14), 69 (33), 70 (24), 71 (82), 72 (9), 73 (6), 81 (16), 82 (8), 83 (49), 84 (17), 85 (48), 86 (7), 95 (34), 96 (15), 97 (67), 98 (18), 99 (22), 108 (5), 109 (24), 110 (14), 111 (48), 112 (12), 113 (21), 119 (8), 123 (11), 124 (8), 125 (29), 126 (10), 127 (17), 129 (6), 133 (8), 137 (8), 138 (6), 139 (16), 141 (11), 145 (7), 147 (6), 151 (8), 152 (5), 153 (7), 155 (9), 165 (8), 167 (17), 181 (6), 183 (6), 211 (5), 279 (6), 325 (7)

MS (ESI+) m/z : 1301,1 $[2M+Na]^+$, 662,3 $[M+Na]^+$, 678,2 $[M+K]^+$

Pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}$:	vypočteno:	60,09 % C	5,20 % H	2,19 % N
	nalezeno:	59,14 % C	5,34 % H	1,98 % N

4-Acetoxy-3-fenyl-8-methoxy-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-chinolin (7i)

Bezbarvá krystalická látka, $t_f = 153\text{-}158\text{ }^\circ\text{C}$ (diethylether); $R_f = 0,54$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3015, 2969, 2936, 2887, 1777, 1760, 1740, 1619, 1606, 1497, 1421, 1370, 139, 1313, 1265, 1241, 1235, 1206, 1179, 1138, 1087, 1064, 923, 906, 811, 775, 743, 702, 683, 650, 605

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 81 (5), 97 (7), 109 (44), 127 (14), 139 (6), 169 (42) 238 (8), 266 (17), 267 (46), 268 (15), 309 (24), 310 (8), 639 ($[M]^+$, 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,92, 1,98, 2,01, 2,04, 2,11 ($5 \times \text{s}$, 15H, $5 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 4,05 (s, 3H, CH_3O), 4,05-4,09 (m, 1H, H-5'), 4,08-4,28 (m, 2H, H-6'), 5,13-5,19 (m, 2H, H-4' a H-3'), 5,35 (dd, 1H, $J = 9,2, 9,2$ Hz, H-2'), 6,43 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-1'), 7,09 (dd, 1H, $J = 7,7, 1,3$ Hz, H-7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 20,36 20,41 20,56 20,59 20,59 56,56 61,77 68,30 70,41 72,22 73,17 93,84 110,35 113,62 118,88 122,13 125,59 128,06 129,82 130,78 137,39 153,35 154,58 156,77 167,87 168,80 169,41 170,20

MS (ESI+) m/z : 1316,8 $[2M+K]^+$, 1300,8 $[M+Na]^+$, 678,2 $[M+K]^+$, 662,2 $[M+Na]^+$

Pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}$:	vypočteno:	60,09 % C	5,20 % H	2,19 % N
	nalezeno:	60,02 % C	5,23 % H	2,08 % N

2,4-bis-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolin (8a)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 119-130$ °C (diethylether); $R_f = 0,51$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2941, 2923, 2902, 1751, 1624, 1606, 1514, 1429, 1369, 1350, 1225, 1186, 1090, 1066, 1036, 908, 835, 760, 727, 702, 600

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 44 (6), 81 (5), 97 (9), 98 (13), 109 (27), 126 (6), 127 (7), 169 (25), 331 (5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,99-2,13 (m, 24H, $8 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 3,99-4,05 (m, 2H, H-5' a H-6 α'), 4,11 (dd, 1H, $J = 10,0, 1,8$ Hz, H-5"), 4,21 (dd, 1H, $J = 9,9, 1,8$ Hz, H-6 $\alpha\beta''$), 4,28-4,33 (m, 2H, H-6 β' a H-6 β''), 5,16-5,22 (m, 2H, H-1' a H-4'), 5,28-34 (m, 2H, H-4" a H-3'), 5,36-5,44 (m, 2H, H-2" a H-3"), 5,50 (dd, 1H, $J = 7,6, 6,2$ Hz, H-2'), 6,43 (s, 1H, H-3), 6,51-6,54 (m, 1H, H-1"), 7,42 (dd, 1H, $J = 7,0, 7,0$ Hz, H-6), 7,65 (dd, 1H, $J = 7, 7$ Hz, H-7), 7,78 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H-8), 7,93 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 20,60, 20,60, 20,63, 20,63, 20,67, 20,67, 20,72, 20,72, 61,70, 61,73 68,17 68,26, 70,76 70,81, 72,25 72,35 72,61 73,18 92,94 94,34 97,80 119,24 121,72 124,85 127,26 130,63 146,46 160,23 161,32 169,36 169,46 169,55 169,58 170,11 170,20 170,63 170,63.

MS (ESI+) m/z : 1680,9 $[2\text{M}+\text{K}]^+$, 1665 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 844,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Pro $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NO}_{20}$:	vypočteno:	54,08 % C	5,27 % H	1,70 % N
	nalezeno:	53,62 % C	5,22 % H	1,89 % N

3-Ethyl-6-methoxy-2,4-bis-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolin (8d)

Bezbarvý amorfni prášek, $t_f = 105-114$ °C (diethylether)

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2966, 2941, 1755, 1609, 1578, 1509, 1412, 1369, 1349, 1234, 1166, 1064, 1040, 985, 908, 834, 599

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 44 (6), 81 (6), 97 (11), 98 (14), 109 (24), 126 (7), 127 (7), 169 (27), 219 (5), 331 (5)

Vzorek byl odeslán na měření NMR a výsledky jsem doposud neobdržela.

MS (ESI+) m/z : 918,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 902 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 880,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_{21}$:	vypočteno:	54,61 % C	5,61 % H	1,59 % N
	nalezeno:	54,50 % C	5,59 % H	1,62 % N

3-Ethyl-8-methoxy-2,4-bis-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)chinolin (8f**)**

Bezbarvý amorfní prášek, $t_f = 178-186$ °C (diethylether); $R_f = 0,64$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2939, 2881, 2846, 1753, 1753, 1620, 1606, 1504, 1379, 1232, 1169, 1084, 1065, 1039, 910, 762, 742, 600

MS (EI) m/z (%): 43 (100), 44 (6), 81 (5), 97 (10), 98 (14), 109 (32), 126 (7), 127 (8), 169 (33), 331 (6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3); 1,92, 1,97, 1,99, 2,02, 2,05, 2,05, 2,07, 2,15 ($8 \times$ s, 24H, $8 \times \text{CH}_3\text{CO}$); 2,79 (m, 2H, CH_2); 3,54 (ddd, 1H, $J_{\text{H-5}',\text{H-6b}'} = 2,4$ Hz, $J_{\text{H-5}',\text{H-6a}'} = 4,9$ Hz, $J_{\text{H-5}',\text{H-4}'} = 9,7$ Hz, H-5'); 3,92 (dd, 1H, $J_{\text{H-6b}',\text{H-5}'} = 2,4$ Hz, $J_{\text{H-6b}',\text{H-6a}'} = 12,4$ Hz, H-6b'); 4,02 (s, 3H, CH_3O); 4,07 (ddd, 1H, $J_{\text{H-5}'',\text{H-6b}''} = 2,5$ Hz, $J_{\text{H-5}'',\text{H-6a}''} = 4,9$ Hz, $J_{\text{H-5}'',\text{H-4}''} = 10,1$ Hz, H-5''); 4,17 (dd, 1H, $J_{\text{H-6b}'',\text{H-5}''} = 2,5$ Hz, $J_{\text{H-6b}'',\text{H-6a}''} = 12,4$ Hz, H-6b''); 4,19 (dd, 1H, $J_{\text{H-6a}'',\text{H-5}''} = 4,9$ Hz, $J_{\text{H-6b}'',\text{H-6a}''} = 12,4$ Hz, H-6a''); 4,26 (dd, 1H, $J_{\text{H-6a}'',\text{H-5}''} = 4,9$ Hz, $J_{\text{H-6a}'',\text{H-6b}''} = 12,4$ Hz, H-6a''); 5,08 (d, 1H, $J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} = 8,0$ Hz, H-1'); 5,19 (dd, 1H, $J_{\text{H-4}',\text{H-3}'} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H-4}',\text{H-5}'} = 9,7$ Hz, H-4'); 5,23 (m, 1H, H-4''); 5,29 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}',\text{H-2}'} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} = 9,3$ Hz, H-3'); 5,43 (m, 2H, H-2'', H-3''); 5,46 (dd, 1H, $J_{\text{H-2}',\text{H-1}'} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} = 9,3$ Hz, H-2'); 6,49 (m, 1H, H-1''); 7,01 (dd, 1H, $J_{\text{H-7},\text{H-5}} = 1,2$ Hz, $J_{\text{H-7},\text{H-6}} = 7,8$ Hz, H-7); 7,30 (dd, 1H, $J_{\text{H-6},\text{H-5}} = 7,8$ Hz, $J_{\text{H-6},\text{H-7}} = 8,4$ Hz, H-6); 7,63 (dd, 1H, $J_{\text{H-5},\text{H-7}} = 1,2$ Hz, $J_{\text{H-5},\text{H-6}} = 8,4$ Hz, H-5).

MS (ESI+) m/z : 1780,9 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 918,3 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$, 902,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 459,6 [$\text{M}+\text{Ca}$] $^{2+}$

Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_{21}$: vypočteno: 54,61 % C 5,61 % H 1,59 % N

nalezeno: 54,78 % C 5,68% H 1,73% N

6.3 Deprotekce sloučenin 7a-c,g**6.3.1 Metoda E. Deacetylace glukosidu 7g účinkem triethylaminu v methanolu**

Směs glukosidu 7g v roztoku triethylaminu v methanolu (0,5 M; 1 ml) byla refluxována pod inertní atmosférou po dobu uvedenou v **Tabulce 4**. Surový produkt byl získán odpařením reakční směsi do sucha na RVO. Surový produkt 7 byl purifikován sloupcovou chromatografií za použití mobilní fáze $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (19/1; v/v). Produkt byl izolován krystalizací z ethanolu, čímž jsme získali sloučeninu 1g.

6.3.2 Metoda F. Deacetylace glukosidu 7g účinkem amoniaku v methanolu

Směs acetylovaného derivátu 7g byl za laboratorní teploty rozpuštěn v amoniakálním methanolu (nasyčený při 0 °C) a míchán do vymizení výchozí látky, což bylo detekováno pomocí TLC (**Tabulka 4**). Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena na RVO a produkt 1g byl izolován krystalizací z ethanolu.

ZÁVĚR

Cílem práce bylo provést 2-*O*-glykosylace *N*-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů (**1**). Jelikož při *O*-glykosylaci sloučenin **1a-i** dochází především ke vzniku 4-*O*-glykosidu, bylo nejprve nutné ochránit hydroxylovou skupinu substrátu **1a-i** a tím znemožnit substituci jejího vodíkového atomu. Jako vhodné prekurzory se osvědčily 4-acetoxychinolin-2(1*H*)-ony **5a-i**, které byly získány reakcí sloučenin **1a-i** s acetanhydridem v pyridinu.

U vybraného modelového substrátu, 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-onu (**5b**), byly vyzkoušeny čtyři různé glykosylační reakce. V prvním případě jsme nechali reagovat sloučeninu **5b** s acetobrom- α -D-glukosou (**2**) za třímolárního přebytku uhličitanu cesného v suchém acetonitrilu. Průběh reakce byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie, která poukázala pouze na přítomnost nezreagované výchozí látky **5b**.

V dalším případě byla použita jako výchozí látka pro glykosylační reakce opět sloučenina **5b**, ale došlo ke změně reakčního prostředí. Jako rozpouštědlo byl použit suchý dimethylformamid a triethylamin nebo hydrid sodný jako báze. V obou případech docházelo pouze k deacetylaci výchozí látky **5b** na 3-ethyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on (**1b**).

Vhodné řešení bylo nalezeno v použití bezvodého acetonitrilu jako rozpouštědla a Ag₂O jako promotoru reakce. Tyto rekační podmínky byly aplikovány na již dříve zmiňovaný modelový substrát **5b**. Reakce 4-acetoxy-3-ethylchinolin-2(1*H*)-onu (**5b**) s acetobrom- α -D-glukosou **2** skutečně vedla k požadovanému 2-*O*-glukosidu **7b**. Posléze byly tyto podmínky aplikovány i na všechny ostatní glykosylové akceptory **5a,c-i** ze kterých byly získány 2-*O*-glukosidy **7a,c-i** v uspokojivých výtěžcích. V některých případech byla jejich tvorba doprovázena vznikem bis-glukosylovaných produktů **8a,d,f**.

Dále bylo mým cílem pokusit se odstranit chránící skupiny získaných produktů **7a-c,g**, což bylo provedeno dvěma způsoby a to varem methanolického roztoku sloučeniny **7g** s triethylaminem a u sloučenin **7a,b,c** účinkem nasyceného roztoku amoniaku v metanolu při laboratorní teplotě. Bylo zjištěno, že acetylované 2-*O*-glukosidy derivátů 4-acetoxychinolinu **7a-c,g**, jsou značně labilní a dochází ke štěpení vazby cukr–aglykon.

Na závěr lze říci, že byla nalezena vhodná metoda pro selektivní glukosylaci *N*-nesubstituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1a-i**. Výsledné 4-acetoxy-2-(β-D-glukopyranosyloxy)chinolin-2(1*H*)-ony **7a-i** byly získány v dobrých výtěžcích. Produkty deacetylací nejsou stálé a rozkládají se na příslušný 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on a cukerný zbytek.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Skraup, Z. H. *Berichte* 1880, roč. 13, s. 2086.
- [2] Červinka, O.; Dědek, V.; Ferles, M. *Organická chemie*. Druhé vydání, Praha, Nakladatelství SNTL/ALFA, 1980, str. 696.
- [3] Staněk, J.; Černý, M.; Kocourek, J.; Pacák, J. *Monosacharidy*. První vydání, Praha, Nakladatelství ČSAV, 1960
- [4] McMurry, J. *Organická chemie* (Ed.: Svoboda, J.). První vydání, Brno, Nakladatelství VUTIUM, 2007. Kapitola „Biomolekuly: Sacharidy“ str. 943–984. ISBN 978-80-214-3291-8. Autorizovaný překlad z originálního anglického vydání „Organic Chemistry“.
- [5] Kimmel, R.; Kafka, S.; Košmrlj, J. *Carbohydr. Res.* 2010, roč. 345, s. 768-779
- [6] Matta, A. D.; Santos, C. V. B.; Pereira, H. S.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Oliveira, M. R. P.; Souza, M. C. B. V.; Moussatché, N.; Ferreira, V.F. *Heteroatom. Chem.* 1999, roč. 10, s. 197-202.
- [7] Ukrainets, I. V.; Gorokhova, O. V.; Taran, S. G.; Bezugly, P. A.; Turov, A. V.; Marusenko, N. A.; Evtifeeva, O. A. *Khim. Geterotsykl. Soed.* 1994, roč. 7, s. 958-966; *Chem. Abstr.* 1995, roč. 122, 213902.
- [8] Ukrainets, I. V.; Gorokhova, O. V.; Taran, S. G.; Bezugly, P. A.; Filimonova, N. I.; Turov, A. V. *Khim. Geterotsykl. Soed.* 1994, roč. 10, s. 1400-1405; *Chem. Abstr.* 1995, roč. 123, 32931.
- [9] Ukrainets I. V.; Taran, S. G.; Evtifeeva, O. A.; Gorokhova, O. V.; Filimonova, N. I.; Turov, A. V. *Khim. Geterotsykl. Soed.* 1995, roč. 2, s. 204-207; *Chem. Abstr.* 1995, roč. 123, 227964.
- [10] Girges M. M.; Hana, M. A.; Hassan, H. M.; Moawad, E. B. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1988, roč. 53, s. 3179-3183; *Chem. Abstr.* 1989, roč. 111, 115002.
- [11] Lunney, E. A.; Hagen, S. E.; Domagala, J. M.; Humblet, C.; Kosinski, J.; Tait, B. D.; Warmus, J. S.; Wilson, M.; Ferguson, D.; Hupe, D.; Tummino, P. J.; Baldwin, E. T.; Bhat, T. N.; Liu, B.; Erickson, J. W. *J. Med. Chem.* 1994, roč. 37, s. 2664-2677.
- [12] Smith, J. N. *Biochem. J.* 1953, 55, 156-160; *Chem. Abstr.* 1953, roč. 47, s. 74-283.
- [13] Smith, J. N.; Williams, R. T. *Biochem. J.* 1954, roč. 56, s 325-329.

- [14] Smith, J. N.; Williams, R. T. *Biochem. J.* 1955, roč. 60, s. 284–290.
- [15] Inagami, K., Kaihara, M., Price, J. M. *J. Biol. Chem.* 1965, roč. 240, s. 3682.
- [16] Burka, L. T.; Sanders, J. M.; Matthews, H. B. *Xenobiotica* 1996, roč. 26, s. 597-611; *Chem. Abstr.* 1996, roč. 125, 131539.
- [17] Ishiguro, I.; Ikeno, T.; Matsubara, H. *Yakugaku Zasshi* 1974, roč. 94, s. 116-123; *Chem. Abstr.* 1974, roč. 80, 118417.
- [18] Ferre, J.; Real, M. D.; Mensua, J. L.; Jacobson, K. B. *J. Biol. Chem.* 1985, roč. 260, s. 7509-7514; *Chem. Abstr.* 1985, roč. 103, 51491.
- [19] Shirao, E.; Ando, K.; Inoue, A.; Shirao, Y.; Balasubramanian, D. *Exp. Eye Res.* 2001, roč. 73, s. 421-431; *Chem. Abstr.* 2001, roč. 136, 115013.
- [20] Thiagarajan, G.; Shirao, E.; Ando, K.; Inoue, A.; Balasubramanian, D. *Photochem. Photobiol.* 2002, roč. 76, s. 368-372; *Chem. Abstr.* 2002, roč. 138, 23081.
- [21] Cain, C. D.; Schroeder, F. C.; Shankel, S. W.; Mitchnick, M.; Schmertzler, M.; Bricker, N. S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 2007, roč. 104, s. 17873-17 878 *Chem. Abstr.* 2007, roč. 148, 93513.
- [22] Tateshi, K., Matsushima, Y., Shibata, H. *Agr. Biol. Chem.* 1989, roč. 53, s. 2545.
- [23] Yan-fang, S., Yang, L., Cheng-yun, G., De-an, G. *Journal of Asian Natural Products Research, September* 2004, roč. 6(3), s. 223–227
- [24] Boons, Geert-Jan; Karl J. Hale (2000). *Organic synthesis with carbohydrates.* Blackwell Publishing. ISBN 978-1850759133.
- [25] Crich, D.; Lim, L. *Org. React.* 2004, roč. 64, s. 115.
- [26] Bufali, S.; Seeberger, P. *Org. React.* 2006, roč. 68, s. 303.
- [27] *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance.* Edited by Alexei V. Demchenko. Copyright , 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. All rights reserved. ISBN: 978-3-527-31780-6
- [28] Michael A., *Am. Chem. J.* 1879, roč. 1, s. 105.
- [29] Michael A., *Compt. rend.* 1879, roč. 89, s. 355
- [30] Michael A., *Am. Chem. J.* 1885, roč. 6, s. 336.
- [31] Fischer E., Armstrong E. F.: *Ber.* 1901, roč. 34, s. 2885.
- [32] Helferich B., Schmitz-Hillebrecht E., *Ber.* 1933, roč. 66, s. 378.
- [33] Sisido K., *J. Soc. Chem. Ind. Japan.* 1936, roč. 39, s. 219.
- [34] Koenigs W., Knorr E., *Chem. Ber.* 1901, roč. 34, s. 957-981.

- [35] Wulff G., Röhle G., *Angew. Chem.* 1974, roč. 86, s. 173-187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, roč. 13, s. 157-174.
- [36] Mukayama T., Murai Y., Shoda S., *Chem. Lett.* 1981, 431-432.
- [37] Randall J. L., Nicolau K. C., *Fluorinate Carbohydrates: chemical and biological aspects*, N. F. Taylor Eds., American Chemical Society, Washington, 1988.
- [38] Paulsen H., *Angew. Chem.* 1982, roč. 94, s. 184-201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, roč. 21, s. 155-182.
- [39] Douglas S. P., Whitfield D. M., Krepinsky J., *J. Carbohydr. Chem.* 1993, roč. 12, s. 131-136.
- [40] Schmidt R. R., Michel J., *Liebigs Ann. Chem.* 1984, s. 1343-1357.
- [41] Urban F. J., Moore B. S., Breitenbach R., *Tetrahedron Lett.* 1990, roč. 31, s. 4421-4424.
- [42] Patil V. J., *Tetrahedron Lett.* 1996, roč. 37, s. 1481-1484.
- [43] Fischer E., Helferich B., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1914, roč. 47, 210.
- [44] Wagner G., Schmidt R., *Arch. Pharm.* 1965, roč. 298, s. 466.
- [45] Wagner G., Schmidt R., *Chem.* 1964, roč. 4, s. 1451.
- [46] Zemplén G., Pacsu E., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1929, roč. 62, s. 1613.
- [47] Wagner R., Schmidt R., *Arch. Pharm.* 1965, roč. 298, s. 481.
- [48] Fischer E., Mechel L., *Ber.* 1916, roč. 49, s. 2813.
- [49] Hudson C.S., Brauns D.H., *J. Am. Chem. Soc.* 1915, roč. 37, s. 1283.
- [50] Abderhalden E., Zemplén G., *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 1911, roč. 72, s. 58.
- [51] Fischer E., Bergmann M., *Ber.* 1919, roč. 52, s. 829.
- [52] Zemplén G., Pacsu E., *Ber.* 1929, roč. 62, s. 1613.
- [53] Zemplén G., Gerecs A., Hadácsy I., *Ber.* 1936, roč. 69, s. 1827.
- [54] Kuhn R., Zilliken F., Gauhe A., *Chem. Ber.* 1953, roč. 86, s. 466.
- [55] Barr, S. A.; Neville, C. F.; Grundon, M. F.; Boyd, D. R.; Malone, J. F.; Evans, T. A. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* 1995, roč. 4, s. 445-452.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

α -ABG	1-brom-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glukopyranosa
Ac	acetyl
Ac ₂ O	acetanhydrid
DMF	dimethylformamid
EA	elementární analýza
EIMS	hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací
ESI	elektronsprejová ionizace
Et	ethyl
Et ₃ N	triethylamin
EtOAc	ethyl-acetát
IČ	infračervená spektroskopie
Me	methyl
MeCN	acetonitril
MeONa	methanolát sodný; methoxid sodný
NaH	hydroxid sodný
NMR	nukleární magnetická resonance
ORTEP	z angl. <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> . Druh grafického výstupu v rentgenové difraktometrii
Ph	fenyl
Py	pyridin
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
RVO	rotační vakuová odparka

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. ESI-MS spektra sloučeniny 7i ; (a) +MS, (b) -MS.	32
Obrázek 2. ESI-MS spektrum prvního řádu sloučeniny 8f , +MS.....	33

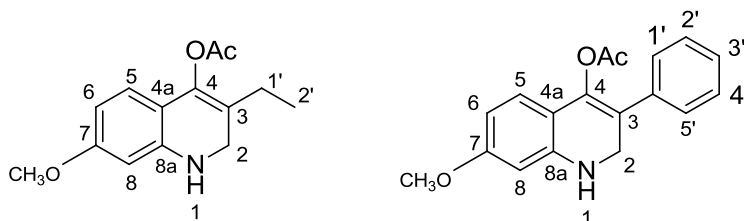
SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Acetylace 4-hydroxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů acetanhydridem v pyridinu.....	28
Tabulka 2. Glukosylace sloučeniny 5b za přítomnosti různých bází.	29
Tabulka 3. Glukosylace 4-acetoxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů 5 acetobrom- α -D-glukosou (2) za aktivace Ag ₂ O.....	31
Tabulka 4. Deprotekce acetylovaných glukosidů 7a-c,g	34

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha I. Chemické posuny ^1H a ^{13}C ve sloučeninách <u>6a-f.</u>	57
Příloha II. Chemické posuny ^1H a ^{13}C ve sloučeninách <u>6g-i.</u>	58
Příloha III. <i>ORTEP</i> diagram sloučeniny <u>7i</u>	59
Příloha IV. <i>ORTEP</i> digram sloučeniny <u>7f</u>	60

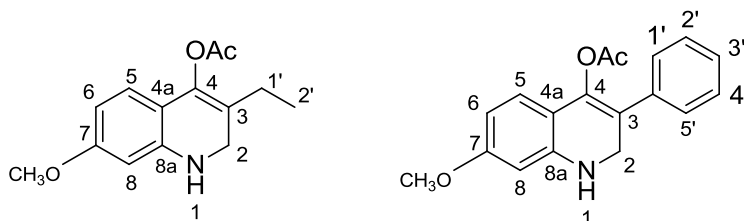
Příloha I. Chemické posuny ^1H a ^{13}C (hodnoty v závorkách, Hz, $\pm 0,3$ Hz) ve sloučeninách **5a-f** měřeno v DMSO- d_6 .



	5a		5b		5c		5d		5e		5f	
	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$
1		–	11,98	–	12,21	–	11,88	–	11,83	–	11,08	–
2	–	–	–	162,3	–	161,7	–	161,8	–	162,8	–	161,8
3		–	–	125,7	–	124,1	–	126,2	–	122,5	–	126,3
4	–	–	–	151,7	–	152,2	–	151,3	–	152,0	–	151,8
4a	–	–	–	115,2	–	115,2	–	115,9	–	109,2	–	115,8
5		7,58	122,3	7,69	123,0	6,95	104,2	7,47	123,9	<i>a</i>	113,9	
6		7,24	122,1	7,29	122,3	–	154,5	6,84	111,0	<i>a</i>	122,1	
7		7,56	130,4	7,64	131,3	7,23	119,2	–	161,0	<i>a</i>	111,0	
8		7,40	115,2	7,44	115,3	7,35	116,7	6,89	98,0	–	145,8	
8a	–	–	–	137,2	–	137,9	–	131,7	–	138,9	–	127,2
1'	–	–	2,47	17,8	–	131,8	2,47	18,0	2,42	17,7	2,48	17,9
2'	–	–	1,08	12,4	7,38	128,0	1,07	12,4	1,05	12,5	1,07	12,4
3'	–	–	–	–	7,48	129,8	–	–	–	–	–	–
4'	–	–	–	–	7,43	128,0	–	–	–	–	–	–
CH₃CO		2,55	20,4	2,19	20,4	2,55	20,4	2,51	20,4	2,53	20,4	
CH₃CO	–	–	–	168,5	–	167,9	–	168,5	–	168,5	–	168,4
CH₃O	–	–	–	–	–	–	3,83	55,7	3,82	55,5	3,95	56,2

^a $\delta(^1\text{H}) = 7,13\text{--}7,20$

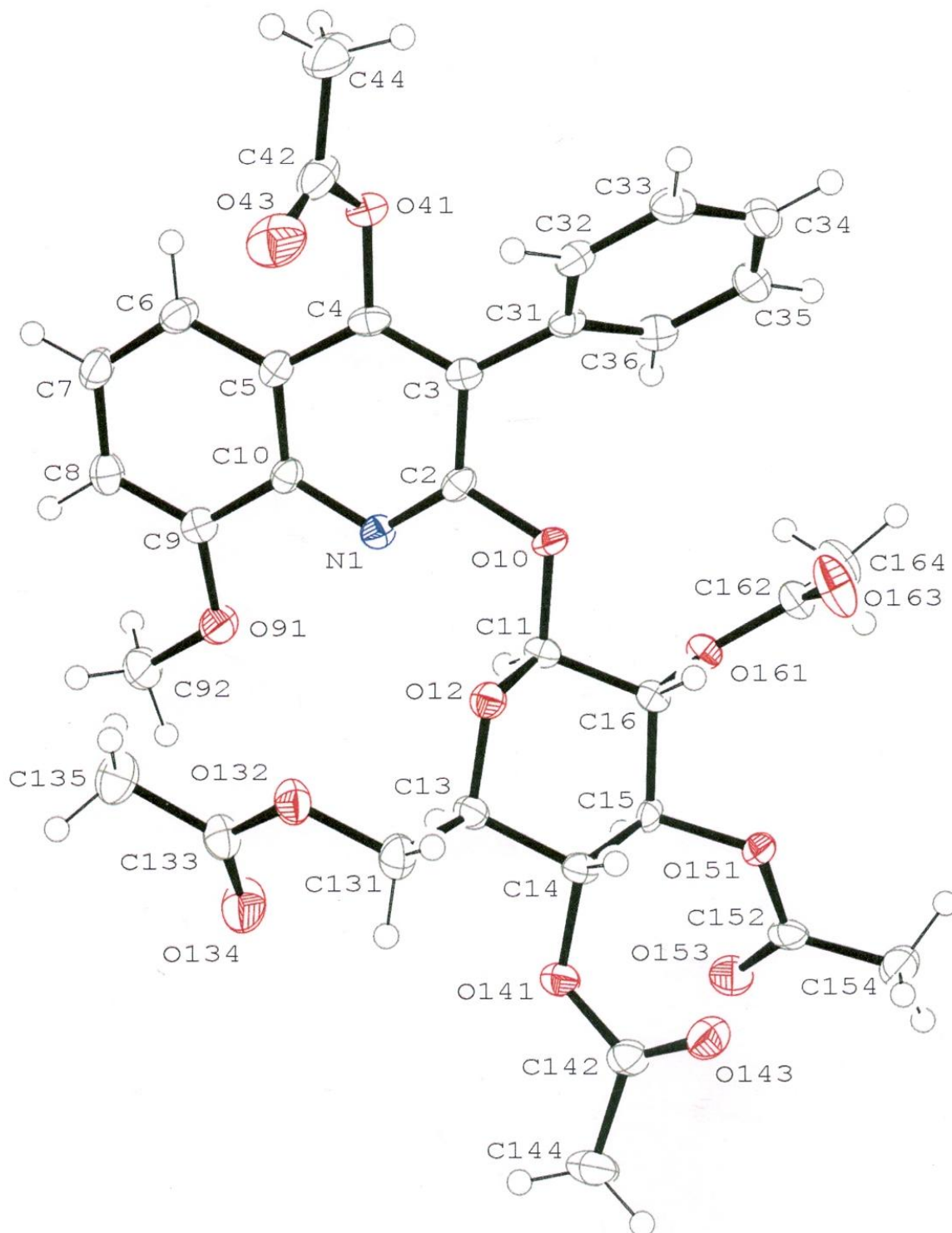
Příloha II. Chemické posuny ^1H a ^{13}C (hodnoty v závorkách, Hz, $\pm 0,3$ Hz) ve sloučeninách **5g-i** měřeno v DMSO- d_6



	5g		5h		5i	
	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$
1	12,10	–	12,05	–	11,32	–
2	–	161,1	–	162,1	–	161,3
3	–	124,5	–	121,1	–	124,7
4	–	151,8	–	152,5	–	152,3
4a	–	115,9	–	109,2	–	115,8
5	7,07	104,6	7,60	124,7	<i>b</i>	114,5
6	–	154,6	6,89	111,4	<i>b</i>	122,3
7	7,32	120,4	–	161,8	<i>b</i>	
						111,8
8	7,40	116,8	6,94	98,0	–	145,9
8a	–	132,5	–	139,8	–	126,3
1'	–	132,0	–	132,1	–	131,9
2'	7,37	127,9	7,35	127,9	7,36	127,9
3'	7,47	129,8	7,45	129,9	7,48	129,7
4'	7,43	128,0	7,41	127,7	7,42	128,0
CH₃CO	2,18	20,4	2,17	20,4	2,18	20,3
CH₃CO	–	167,8	–	167,9	–	167,9
CH₃O	3,86	55,7	3,89	55,6	3,98	56,3

^b $\delta(^1\text{H}) = 7,21\text{--}7,29$

Příloha III: ORTEP diagram sloučeniny 7i



Příloha IV: ORTEP diagram sloučeniny **7f**

