

# Studium syntézy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu

Lucie Maděryčová

---

Bakalářská práce  
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky  
akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie MADĚRYČOVÁ**  
Osobní číslo: **T10166**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium syntézy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu.**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část:

1. Stručně z chemického hlediska charakterizovat vlastnosti chinolinu.
2. Po prostudování dostupných odborných textů vypracovat literární rešerši zaměřenou na metody vedoucí k jednotlivým produktům syntetického plánu.

### II. Praktická část:

1. Pokusit se nalézt vhodnou syntetickou cestu pro přípravu 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu.
2. U získaných purifikovaných produktů vhodnými metodami určit jejich strukturu.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] McMurry John. Organická chemie. 1. vydání. Brno: VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8

[2] HUDLICKÝ Miloš. Preparativní reakce v organické chemii II. 1. vydání. Praha: ČSAV, 1955.

[3] KOVÁŘ Jan, NOVÁK Jiří. Preparativní reakce v organické chemii III. 1. vydání. Praha: ČSAV, 1956.

[4] KOVÁČ Jaroslav, KRUTOŠÍKOVÁ Alžběta, KADA Rudolf. Chémia heterocyklických zlúčenín. 1. vydanie. Bratislava: VEDA, 1982.

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

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **18. února 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce: **24. května 2013**

Ve Zlíně dne 18. února 2013

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



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

Příjmení a jméno: MADĚRYČOVÁ LUCIE

Obor: TVTKD

## 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 23. 5. 2013

  
.....

<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 nevydělečně 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 vzdělávacího 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 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 bakalářská práce zkoumá jednotlivé kroky syntetického plánu, které by mohly vést k přípravě 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu, možného prekurzoru biologicky aktivních látek. V teoretické části jsou kromě biologických účinků chinolinů se zaměřením na antimikrobiální a antifungální aktivitu těchto látek popsány také reakce teoreticky vedoucí k přípravě požadovaného diaminochinolinu. V praktické části jsou potom uvedeny výsledky provedených reakcí a popis získaných látek.

Klíčová slova: chinolin, biologická aktivita, chinolin-2,4-diol, nitrace, chlorace

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis explores steps of the synthetic plan which may lead to preparation of 4-acetoxy-2,3-diaminoquinoline, a possible precursor of biological active substances. Besides biological effects of quinoline which are focused on antimicrobial and antifungal activities, in theoretical part are also described reactions in theory leading to preparation of required diaminoquinoline. In practical part are described results of performed reactions and description of obtained compounds.

Keywords: quinoline, biological activity, quinoline-2,4-diol, nitration, chlorination

Ráda bych poděkovala vedoucímu této práce Ing. Romanu Kimmelovi, PhD. za to, že nade mnou nezlomil hůl a věnoval mi potřebný čas, rady a znalosti k vytvoření této práce.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě podporovala nejen během vzniku této práce ale i po celou dobu studia. Stejný dík patří také mému příteli.

Moje poděkování patří také kolegyním z laboratoře, se kterými čas při práci ubíhal rychleji.

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>1 CHINOLIN</b> .....	<b>12</b>
1.1 VLASTNOSTI CHINOLINU .....	12
1.2 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY CHINOLINŮ .....	12
<b>2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA CHINOLINŮ</b> .....	<b>15</b>
2.1 ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA CHINOLINŮ .....	15
2.1.1 Chinolinová antimikrobika přírodního původu.....	15
2.1.2 Chinolinová antimikrobika syntetického původu .....	17
2.1.3 Fotoalergie vyvolaná chinolony s antibakteriálním účinkem .....	18
2.2 ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA CHINOLINŮ .....	18
<b>3 PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ CHINOLIN-2,4-DIOLU</b> .....	<b>20</b>
3.1 PŘÍPRAVA 3-NITROCHINOLIN-2,4-DIOLŮ .....	20
3.1.1 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou .....	20
3.1.2 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou a kyselinou octovou .....	20
3.1.3 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou a dusitanovou solí .....	21
3.2 PŘÍPRAVA 2-HALOGENDERIVÁTŮ CHINOLINU .....	21
3.2.1 Reakce chinolinu s POCl <sub>3</sub> .....	22
3.2.2 Další možnosti přípravy 2-chlorderivátů chinolinu .....	23
3.3 AMINODERIVÁTY CHINOLINU .....	24
3.3.1 Příprava derivátů 2-aminochinolinu.....	25
3.3.2 Příprava 3-aminochinolinu redukcí NO <sub>2</sub> skupiny .....	26
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>28</b>
<b>4 VÝSLEDKY A DISKUSE</b> .....	<b>29</b>
4.1 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE .....	29
4.2 VÝSLEDKY A DISKUSE .....	29
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>35</b>
5.1 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ.....	35
5.2 NITRACE CHINOLIN-2,4-DIOLU (1).....	35
5.2.1 <i>Metoda A.</i> Nitrace sloučeniny 1 kyselinou dusičnou .....	35
5.2.2 <i>Metoda B.</i> Nitrace sloučeniny 1 směsí kyseliny dusičné v kyselině octové .....	35
5.3 POKUSY O ACETYLACI 4-HYDROXY-3-NITROCHINOLIN-2-ONU (2) .....	36
5.3.1 <i>Metoda C.</i> Zahřívání sloučeniny 2 s acetanhydridem v pyridinu .....	36
5.3.2 <i>Metoda D.</i> Reflux sloučeniny 2 se směsí Ac <sub>2</sub> O v AcOH.....	37
5.3.3 <i>Metoda E.</i> Zahřívání sloučeniny 2 s acetylchloridem v pyridinu .....	37
5.4 ACETYLACE CHINOLIN-2,4-DIOLU (1) .....	37
5.5 REAKCE 4-ACETOXYCHINOLIN-2-OLU (3) .....	38
5.5.1 Nitrace 4-acetoxychinolin-2-olu (3).....	38
5.5.2 Chlorace 4-acetoxychinolin-2-olu (3) .....	38
5.6 ALKOXYLACE CHINOLIN-2,4-DIOLU (1).....	39
5.6.1 <i>Metoda F, G.</i> Syntéza 4-metoxychinolin-2-olu (5) účinkem MeI. ....	39



5.6.2	Syntéza 4-ethoxychinolin-2-olu ( <i>10</i> ) diethylsulfátem. ....	42
5.7	CHLORACE 4-ETHOXYCHINOLIN-2-OLU ( <i>10</i> ) .....	43
5.8	POKUSY O NITRACI 4-ETHOXY-2-CHLORCHINOLINU ( <i>11</i> ) .....	43
5.8.1	<i>Metoda H.</i> Zahřívání sloučeniny <i>11</i> s kyselinou dusičnou .....	43
5.8.2	<i>Metoda I.</i> Zahřívání sloučeniny <i>11</i> s roztokem HNO <sub>3</sub> v AcOH. ....	44
5.8.3	<i>Metoda J.</i> Míchání sloučeniny <i>11</i> s acetyl-nitrátem. ....	44
5.8.4	Reakce sloučeniny <i>11</i> se 100% kyselinou dusičnou .....	44
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>46</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>		<b>48</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>		<b>52</b>

## ÚVOD

Látky obsahující chinolinový skelet jsou v dnešní době hojně využívány jako chemoterapeutika díky jejich značné biologické aktivitě. Od 19. století, kdy byl chinolin objeven a poprvé synteticky připraven, došlo ke značnému rozvoji syntézy těchto látek. Deriváty chinolinu našly uplatnění při léčbě nejrůznějších nemocí od bakteriálních infekcí, přes malárii až po léčbu pacientů s virem HIV. Biologické účinky látek obsahujících chinolinový skelet byly více popsány v teoretické části, a to hlavně účinky antimikrobiální a antifungální.

Protože v dnešní době dochází ke zvyšování rezistence bakterií vůči používaným chemoterapeutikům, a protože chinolinová antibiotika tvoří nezanedbatelnou skupinu dnes známých antimikrobik, syntéza nových derivátů chinolinu je velmi důležitá.

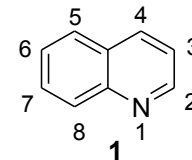
Cílem této práce je pokusit se nalézt vhodnou cestu přípravy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu, který by se mohl stát výchozí látkou pro přípravu dalších látek vykazujících biologickou aktivitu dle sledu reakcí, jak byly popsány v teoretické části. Přestože se jednotlivé kroky syntetického plánu mohou na první pohled jevit jako snadné a syntéza 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu jako bezproblémová, narazili jsme na řadu překážek, které byly příčinou odchýlení se od původního plánu a záměny sledu kroků při přípravě jednotlivých meziproductů vedoucích k přípravě požadovaného produktu.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 CHINOLIN

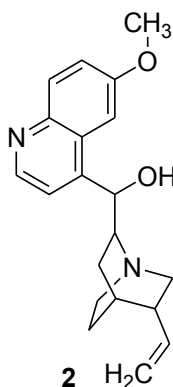
## 1.1 Vlastnosti chinolinu

Chinolin (**1**), jinak také známý pod názvy 1-azanaftalen, benzopyridin či leukol, je aromatická dusíkatá sloučenina, která ve své struktuře obsahuje benzenové a pyridinové jádro. Jeho molekulární vzorec je  $C_9H_7N$ .



Jedná se o hygroskopickou, bezbarvou kapalinu rozpustnou v mnoha organických rozpouštědlech a špatně rozpustnou ve vodě. S kyselinami poskytuje chinolin soli, s alkylačními činidly tvoří kvarterní chinoliniové soli a oxidací peroxidem vodíku vzniká chinolin-*N*-oxid.<sup>1</sup>

Poprvé byl chinolin získán v roce 1834 Friedliebem Ferdinandem Rungem, který jej získal extrakcí uhelného dehtu.<sup>2</sup> Později byl izolován ze směsi alkaloidů, mezi kterými byly v největší míře zastoupeny cinchonin a chinin (**2**), získaných extrakcí kůry chinovníku.<sup>3</sup>



Chinoliny jsou jednou z důležitých skupin heterocyklických sloučenin. Mnoho jejich derivátů vykazuje účinky baktericidní, protizánětlivé nebo účinky antimalarické.

## 1.2 Možnosti přípravy chinolinů

Chinoliny lze připravovat různými metodami. Syntetickou cestou byl chinolin poprvé připraven již v roce 1880 chemikem Zdenko Hansem Skraupem, po kterém si do dnešní doby nese jeho jméno. Skraupova syntéza vychází z reakce anilinu (**3**) s glycerolem nebo s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem **4** v přítomnosti kyseliny sírové a oxidačního činidla, např. nitrobenzenu nebo  $HNO_3$ , jak je naznačeno ve **Schématu 1**.<sup>4</sup>

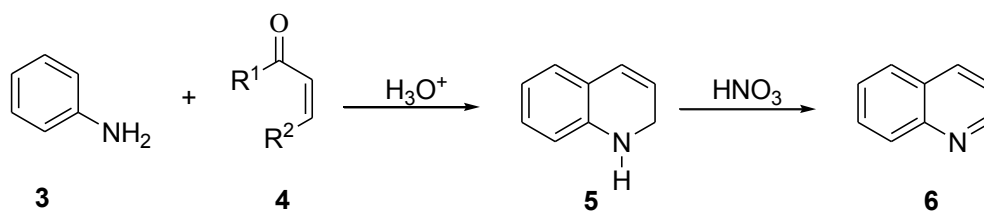


Schéma 1

Anilinu jako výchozí látky využívá také Combeho syntéza, Conradova-Limpachova syntéza, Doebnerova-Millerova syntéza, Gouldova-Jacobsova reakce nebo Knorrova syntéza.

Combeho syntéza (**Schéma 2**) zahrnuje kondenzaci anilinu (**3**) s  $\beta$ -diketony **7** v kyselém prostředí za vzniku substituovaných chinolinů **9**.<sup>5</sup>

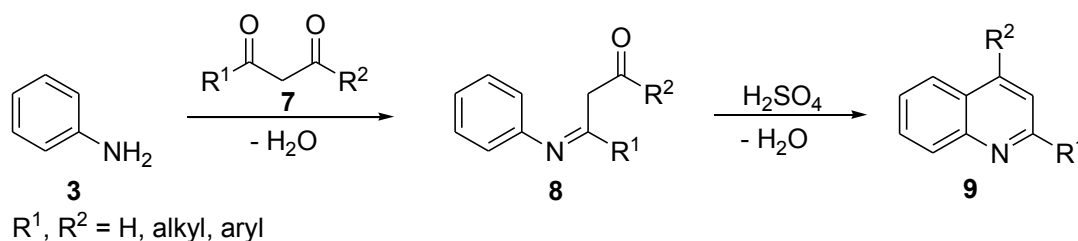


Schéma 2

Při Conradově-Limpachově (**Schéma 3**) syntéze reaguje anilin (**3**) s  $\beta$ -ketoestery **10** přes Schiffovu bázi **11** za vzniku 4-hydroxychinolinu **12**.<sup>6</sup>

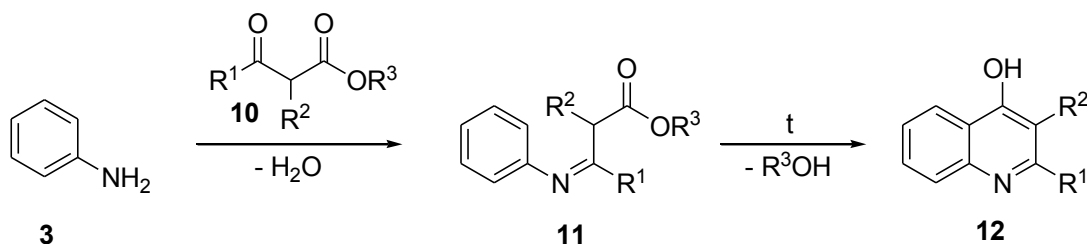


Schéma 3

Gouldova-Jacobsova metoda (**Schéma 4**) spočívá v reakci anilinu (**3**), nebo jeho derivátů, s derivátem kyseliny malonové **13** za zvýšení teploty, kdy je možné izolovat sloučeninu **15**, ze které je pak alkalickou hydrolyzou snadné získat volnou karboxylovou kyselinu, jejímž záhřevem dochází k dekarboxylaci za vzniku 4-hydroxychinolinu (**17**).<sup>7</sup>

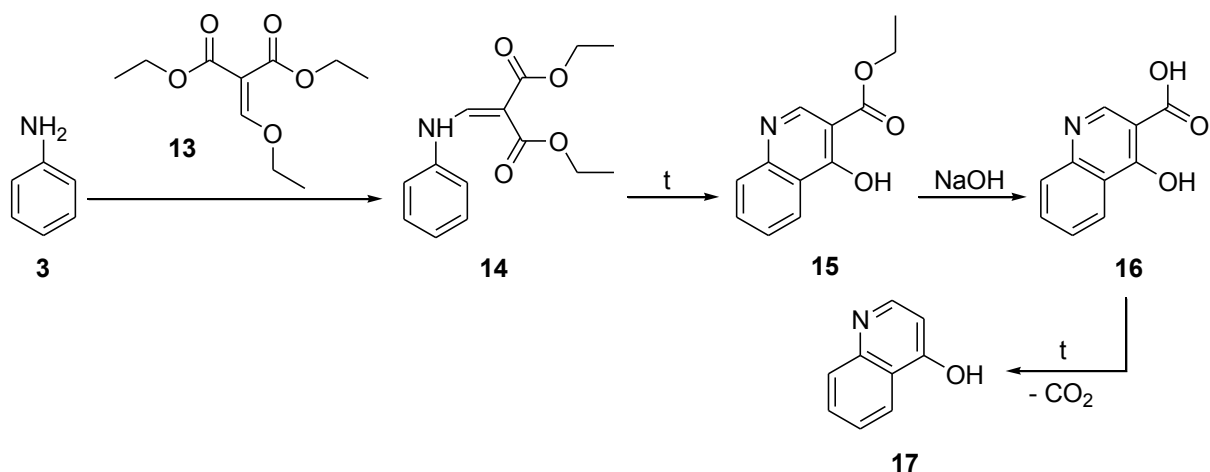


Schéma 4

Další metodou přípravy chinolinů je tzv. Friedländerova syntéza, kterou znázorňuje **Schéma 5**. Jedná se o reakci 2-aminobenzaldehydů **18** s ketony **19** za vzniku substituovaných chinolinů **20**. Reakce může být katalyzována kyselinou, bází nebo záhřevem.<sup>5</sup>

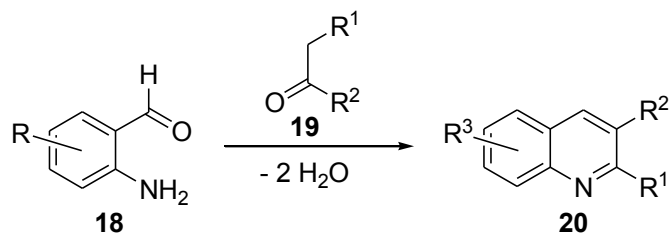


Schéma 5

Také sem můžeme zařadit Knorrovu syntézu (**Schéma 6**). Jedná se o přípravu  $\alpha$ -hydroxychinolinu z  $\beta$ -ketoesterů **22** a arylaminů **21**. Z meziprojektu  $\beta$ -ketoanilidu **23** pak působením kyseliny sírové vzniká 2-hydroxychinolin **24**.<sup>5</sup>

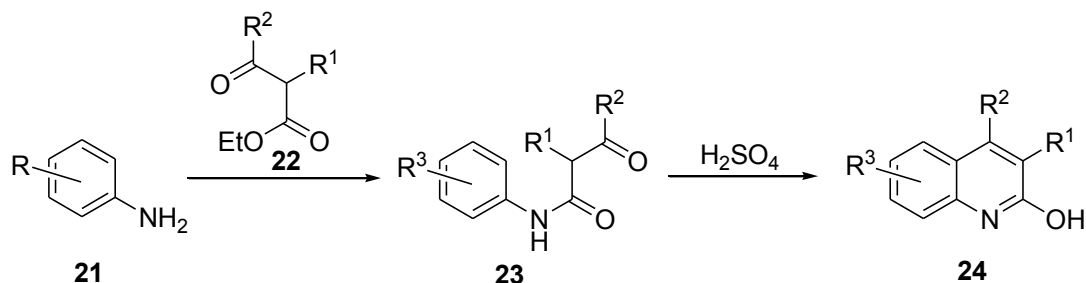


Schéma 6

## 2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA CHINOLINŮ

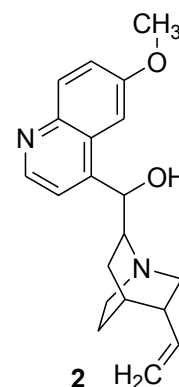
Chinolinový skelet můžeme nalézt v mnoha přírodních sloučeninách (například v alkaloidech z kůry chinovníku). Z farmakologického hlediska vykazuje chinolin širokou škálu biologických účinků. Bylo zjištěno, že jeho deriváty mají účinky antimalarické, antibakteriální, antifungální, antihelmintické, antikonvulzní, protizánětlivé či analgetické.<sup>8</sup>

Deriváty chinolinu se využívají k léčbě různých nemocí. Lze je využít k léčbě malárie, HIV, nádorů nebo bakteriálních infekcí.<sup>9</sup>

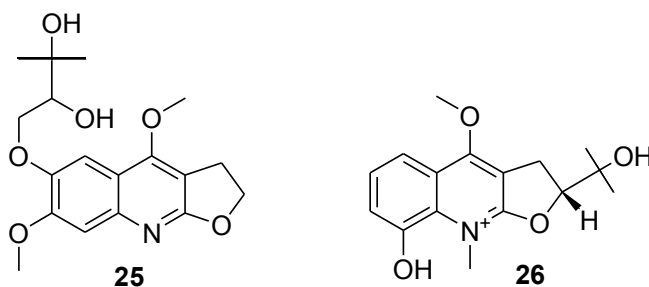
### 2.1 Antimikrobiální aktivita chinolinů

#### 2.1.1 Chinolinová antimikrobika přírodního původu

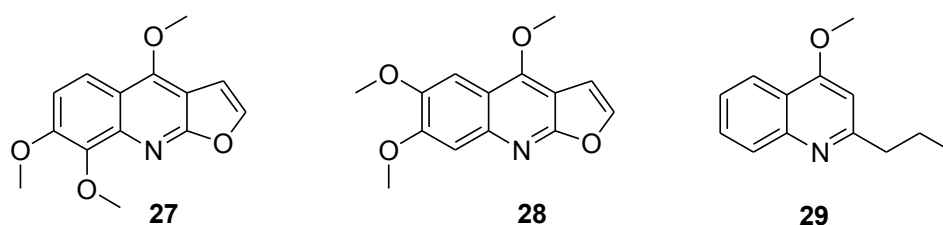
V přírodních sloučeninách se chinolinové alkaloidy vyskytují v hojném množství. Můžeme sem zařadit například chinin, kamptotecin nebo cinchonidin. Chinin (**2**) je pravděpodobně nejdůležitější chinolinový alkaloid, který se hojně využívá pro jeho antimikrobiální účinky. Extrakt z kůry chinovníku byl používán už peruánskými indiány Quechua jako lék proti horečce. Do Evropy tuto metodu přivedli Jezuité v 17. století. Od té doby se chinin stále používá k léčbě malárie a při svalových křečích. I přes snahu připravit tuto látku syntetickou cestou, extrakce chininu z chinovníkové kůry zůstává dodnes nejdůležitějším procesem zisku této látky. Velká část této produkce se využívá v nápojích, např. v toniku.<sup>10</sup>



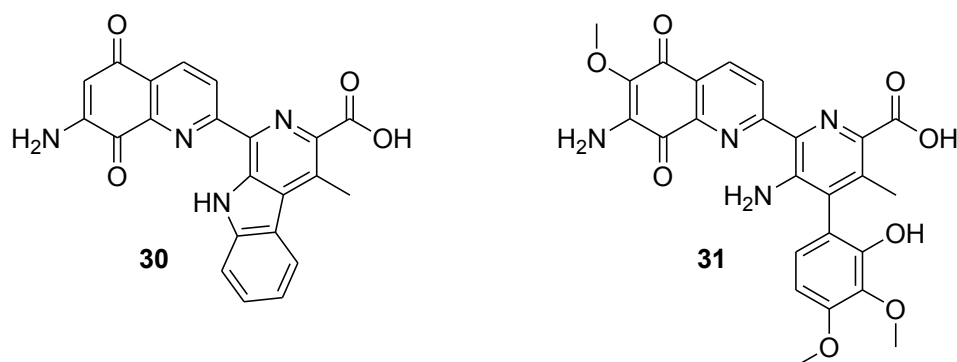
Chinovník je pouze jednou z mnoha rostlin obsahujících alkaloidy příbuzné chinolinu. Téměř v každé části světa je možno nalézt zajímavé rostliny, které mají antimikrobiální účinky. Z tohoto pohledu je zajímavá čeleď *Rutaceae*, skupina rostlin, u níž můžeme nalézt více než 50 alkaloidů známých pro svou antimikrobiální aktivitu. Mezi významné skupiny chinolinových derivátů, které vznikají jako metabolity čeledi *Rutaceae*, patří furochinoliny a chinolony. Mezi furochinoliny, třídu alkaloidů s antimikrobním účinkem, můžeme zařadit například kolbisin (**25**) z rostliny *Teclea afzelii* nebo pteleatin (**26**), který je možno nalézt v rostlině *Ptelea trifoliata*.<sup>10</sup>



Další rostlinou z čeledi *Rutaceae* obsahující chinolinové alkaloidy je *Galipea longiflora*. Z ní je možno izolovat alkaloidy jako skimmianin (**27**), kokusaginin (**28**) nebo chimmanin A (**29**).<sup>10</sup>



Rod *Streptomyces* je známý díky své produkci antimikrobiálních látek. Patří sem látky obsahující chinolinovou strukturu jako lavendamycin (**30**) nebo streptonigrin (**31**) s širokým spektrem účinku. Protože však mají tyto látky vysokou cytotoxicitu, není bezpečné používat je jako antimikrobika. Dále jsou tedy zkoumány pro jejich antivirovou aktivitu a možný účinek při léčbě rakoviny.<sup>10</sup>

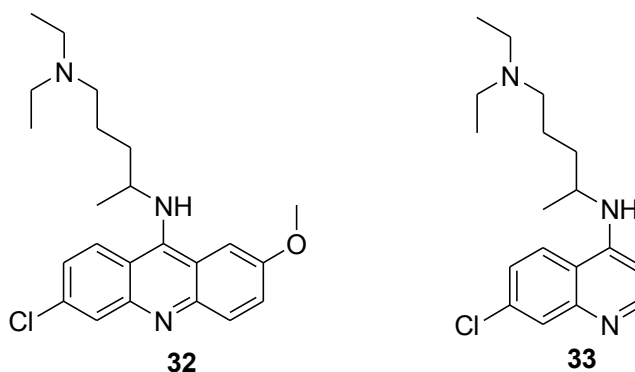


Přírodní antimikrobika mají velký potenciál využití nejenom díky své efektivitě, ale jsou také pro lidský organismus šetrnější. S vhodnou metodou zkoumání přírodních zdrojů, onemocnění a vhodnými biologickými zkouškami se tyto látky mohou stát léky blízké budoucnosti.<sup>10</sup>

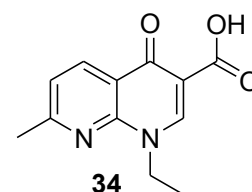


### 2.1.2 Chinolinová antimikrobika syntetického původu

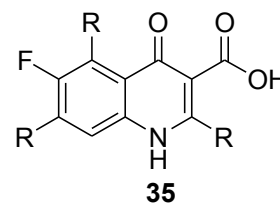
Hlavním impulzem syntézy chinolinových antimikrobiálních látek byla neschopnost uměle připravit chinin. Historie přípravy prvních chinolinových antimikrobik sahá až do období 1. světové války, kdy byla zvýšená potřeba léků proti malárii pro vojenské operace. Po válce byl v Německu poprvé připraven chinakrin (**32**). To vedlo k přípravě chlorochinu (**33**).



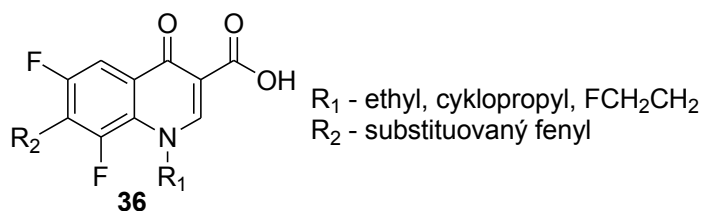
Obě tyto látky se dodnes používají při léčbě malárie.<sup>10</sup> Na konci 50. let 20. století Leshner objevil nalidixovou kyselinu (**34**) jako meziprodukt při přípravě chlorochinu.



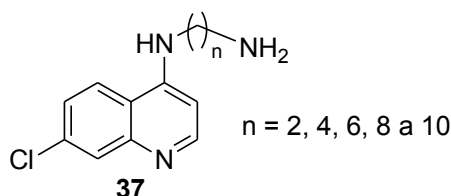
V 80. letech byly objeveny specifické modifikace nalidixové kyseliny, které výrazně vylepšily antibakteriální spektrum účinku. Jednou z těchto modifikací bylo přidání fluoru. V roce 1986 byl na trh uveden první fluorochinolon **35**, který byl určen pro člověka, norfloxacin. Od tohoto roku bylo schváleno více než 20 fluorochinolonů, které jsou stále k dostání. Mechanismus účinku fluorochinolonů spočívá v inhibici dvou bakteriálních enzymů – DNA gyrázy a enzymu topoizomeráza IV.<sup>11</sup> Používají se k léčbě infekcí způsobených zejména gramnegativními bakteriemi.<sup>12</sup>



Autoři Ma *et. al.* publikovali přípravu fenoxo-, fenylthio- a benzyloxy-substituovaných chinolonů **36**, které kromě aktivity proti parazitickému prvokovi *Trypanosoma cruzi*, původci Chagasovy choroby, vykazují řadu dalších antibakteriálních účinků.<sup>11</sup>



Tuberkulóza (TB), nakažlivá nemoc přenášená vzduchem, je celosvětovým problémem. Podle statistik je v současnosti tuberkulózou nakažena až třetina celosvětové populace. Původcem tuberkulózy je bakterie *Mycobacterium tuberculosis*. Závažným problémem při léčbě TB je vznik multirezistentního druhu TB, který neodpovídá na léčbu léky první volby jako je např. rifampicin. Proto je nutná příprava nových chemoterapeutik k léčbě této nemoci. De Souza *et. al.* ve své práci popsali přípravu derivátů 7-chlorochinolinu **37** s efektivním účinkem proti tuberkulóze.<sup>13</sup>



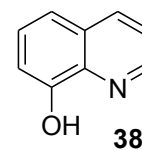
### 2.1.3 Fotoalergie vyvolaná chinolony s antibakteriálním účinkem

Chinolonové antibakteriální látky jsou dobře známé pro svůj vedlejší účinek – fotosenzitivitu. Pokud přijdou epidermální buňky do styku s ultrafialovým UVA zářením, v léčených buňkách dochází ke vzniku fotoaduktů. Tato fotomodifikace je pravděpodobně prvním krokem senzibilizace a vzniku fotoalergie. Při studii provedené v Japonsku v letech 1980–1996 bylo zjištěno 373 případů fotosenzitivity způsobené léky, z toho bylo 142 případů (38 %) způsobeno fluorochinolony. Výskyt fotosenzitivní dermatitidy také závisí na druhu fluorochinolonu. Fototoxicita a fotoalergenicita fluorochinolinů a jejich mechanismus v současné době podléhá intenzivnímu výzkumu.<sup>14</sup>

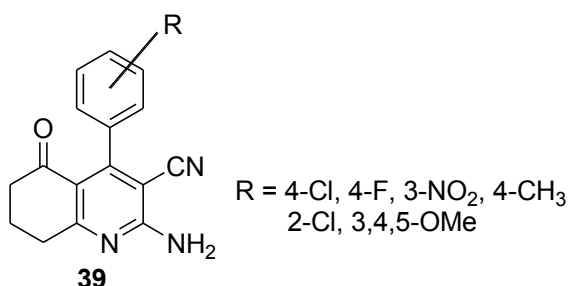
## 2.2 Antifungální aktivita chinolinů

Za poslední tři desetiletí došlo k výraznému zvýšení výskytu plísňových onemocnění. Získání nových léků při léčbě systémových mykóz je jedním z důležitých bodů při zkoumání těchto onemocnění. Systémové mykózy často doprovází stavy spojené s oslabením imunitního systému. V důsledku snížení antimykotické citlivosti nově vznikajících plísní u pacientů s oslabenou imunitou se zvyšuje potřeba nových antimykotických léků s novými způsoby působení. V léčbě plísňových onemocnění byl

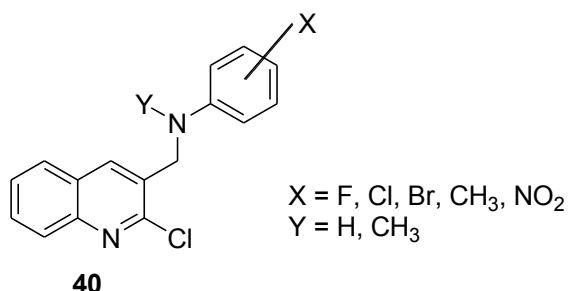
využíván zejména 8-hydroxychinolin (**38**) a jeho deriváty. Nové látky tohoto typu jsou stále zkoumány.<sup>15</sup>



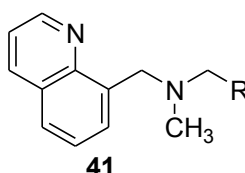
Gholap *et. al.* připravili určité tetrahydrochinoliny **39**, u kterých byla zjištěna aktivita proti plísním *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* a *Mucor* sp.<sup>16</sup>



U autorů Kumar *et. al.* můžeme nalézt přípravu několika sekundárních aminů **40** obsahujících 2-chlorochinolin. U těchto látek byla zjištěna aktivita proti plísním *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavis*, *Monascus purpureus* a *Penicillium citrinum*.<sup>17</sup>



Kharkar *et. al.* připravili sérii derivátů chinolinu **41** obsahujících terbinafin jako hlavní antifungální složku. Připravené látky obsahují v postranním řetězci různé aromatické kruhy.<sup>18</sup> Terbinafin je allylaminové antimykotikum, které je účinné proti širokému spektru plísní. Klinické studie ukazují, že tyto látky jsou účinné při léčbě kožních sporotrichóz nebo aspergilóz a dalších mykóz.<sup>19</sup>



### 3 PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ CHINOLIN-2,4-DIOLU

#### 3.1 Příprava 3-nitrochinolin-2,4-diolů

Nitrosloúčeniny patří mezi základní dusíkaté deriváty. Mnoho z nich je výchozími látkami pro další sloučeniny, transformací nitroskupiny a následnými přeměnami lze do aromatického kruhu zavést řadu funkčních skupin. Aromatické nitraci podléhají i velmi málo reaktivní substráty. Z hlediska mechanismu je nitrace aromatických sloučenin reakcí iontovou, a to elektrofilní substitucí. Účinnou částicí je zde nitroniový kation  $\text{NO}_2^+$ .<sup>1,20</sup> U chinolinolů se můžeme nejčastěji setkat s nitrací kyselinou dusičnou, dále s použitím směsi kyseliny dusičné v kombinaci s minerálními popř. karboxylovými kyselinami ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , kyselina octová, atd.).

##### 3.1.1 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou

Jedním z nejčastěji používaných způsobů přípravy 3-nitrochinolinů **43** je reakce chinolindiolu **42** s kyselinou dusičnou dle **Schématu 7**. Doba reakce je poměrně krátká, obvykle netrvá déle 60 minut. Reakce probíhá při teplotách 20–75 °C, kdy se po přidání kyseliny dusičné směs nejprve míchá za laboratorní teploty a poté se roztok zahřívá na vyšší teplotu.<sup>21,22</sup> Získávají se tak 3-nitroderiváty s výtěžky od 80 %, často však můžeme dostat i výtěžky vyšší než 90 %.

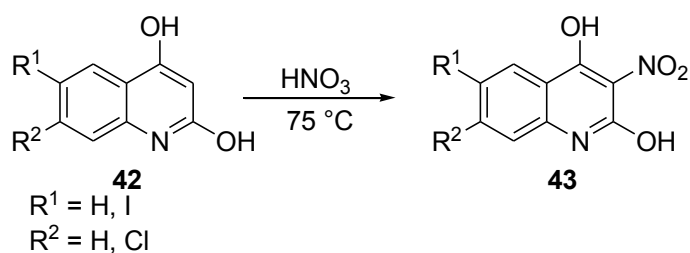


Schéma 7

##### 3.1.2 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou a kyselinou octovou.

V literatuře se jedná zřejmě o vůbec nejčastější způsob přípravy nitroderivátů chinolinu. Výchozí látka **44** se rozmíchává v ledové kyselině octové a po přidavku kyseliny dusičné se celá směs zahřívá na teplotu okolo 90 °C<sup>23</sup> (**Schéma 8**). Výtěžnost reakce opět dosahuje 90 % i více.

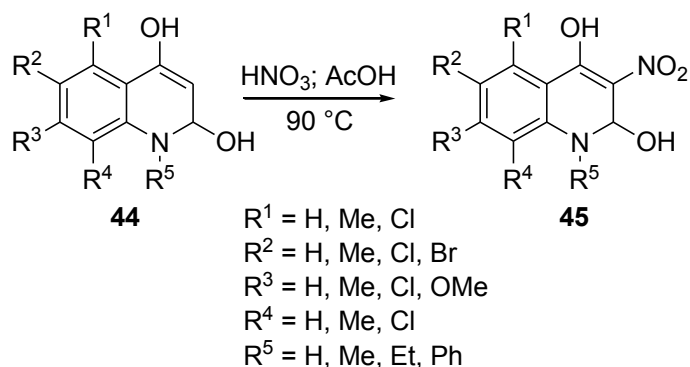


Schéma 8

### 3.1.3 Reakce chinolinů s kyselinou dusičnou a dusitanovou solí

K nitraci je také možno použít směs kyseliny dusičné a dusitanu sodného v kyselině octové. Schéma 9 znázorňuje reakci výchozího chinolonu **46** v ledové kyselině octové s kyselinou dusičnou a dusitanem sodným. Výsledkem této mírně exotermní reakce je pak požadovaný 3-nitroderivát **47**.<sup>24</sup>

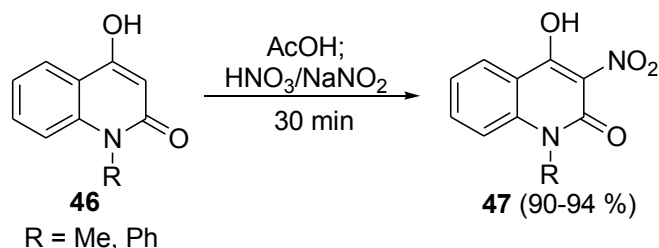


Schéma 9

## 3.2 Příprava 2-halogenderivátů chinolinu

Halogenderiváty chinolinu představují významnou skupinu látek nejen z hlediska jejich farmakologického účinku, ale také z chemického hlediska, kde bývají často využívány jako prekurzory dalších chinolinových derivátů.<sup>25</sup>

Mechanismem zavádění atomu halogenu do struktury chinolinu je nejčastěji elektrofilní substituce, kdy dochází k výměně vodíku hydroxylové skupiny za halogen. Příkladem chlorace může být jednoduchá reakce se sulfurylchloridem jako zdrojem chloru. Bromace je často prováděna účinkem bromu v kyselině octové. Pro přípravu organických fluorovaných sloučenin byly v literatuře popsány různé způsoby, mezi které můžeme zahrnout například přímé působení elementárního fluoru nebo působení silných fluoračních činidel jako fluoroacetát, *N*-fluorsulfoamin nebo *N*-fluorpyridiniové soli.<sup>26</sup>

Dále budou v práci zmíněny pouze metody přípravy chlorderivátů, a to z toho důvodu, že představují jeden krok ze syntetického plánu praktické části.

### 3.2.1 Reakce chinolinu s POCl<sub>3</sub>

V literatuře je příprava 2-chlorchinolinu **49** z výchozího chinolonu **48** reakcí s POCl<sub>3</sub> jednou z nejčastěji se vyskytujících metod. Jak doba reakce, reakční teplota, tak i výtěžnost jednotlivých produktů je proměnlivá. Např. pokud byl jako výchozí látka použit 8-methoxychinolin-2-on (**48a**), reakce probíhala při teplotě 89–90 °C po dobu 20 min s výtěžkem 93 %.<sup>27</sup> V případě použití 4-hydroxychinolin-2-onu (**48b**) se reakční čas prodlouží na 3 h s výtěžností reakce 66 %.<sup>28</sup> U výchozí látky 6-methylchinolin-2-onu (**48c**) se doba reakce s POCl<sub>3</sub> pohybuje okolo 17 h při teplotě 60 °C s výtěžkem 85 %.<sup>29</sup>

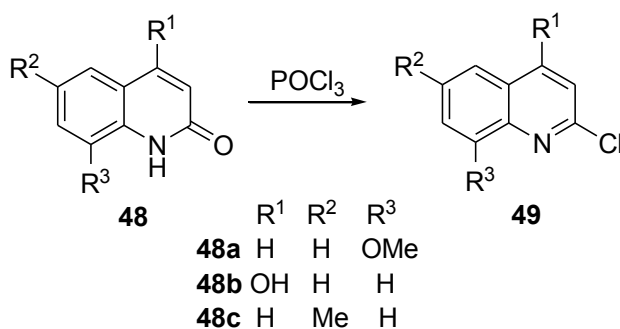


Schéma 10

Mechanismus účinku fosforylchloridu je možno znázornit na reakci s pyridonem **50**. Reaktivita pyridon-2-onu a chinolin-2-onu je v poloze 2 srovnatelná, a proto mechanismus účinku POCl<sub>3</sub> je ve **Schématu 11** znázorněn na pyridonu. Při reakci nejprve kyslík s fosforem vytvoří odstupující skupinu –OPOCl<sub>2</sub>, kterou lze snadno nahradit nukleofilem. Poté následuje aromatická nukleofilní substituce za vzniku chlorpyridinu (**51**).<sup>30</sup>

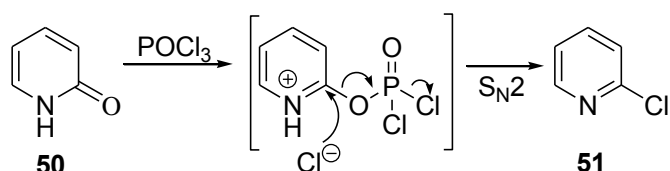


Schéma 11

U některých 4-hydroxychinolin-2-onů **52** může docházet vlivem působení vodíkových vazeb mezi hydroxylovou skupinou v poloze 4 a karbonylovou skupinou v poloze 3 ke zpomalování reakce a snižování výtěžku. Tomuto problému lze předejít přidávkou triethylaminu do reakční směsi<sup>31</sup> (**Schéma 12**).

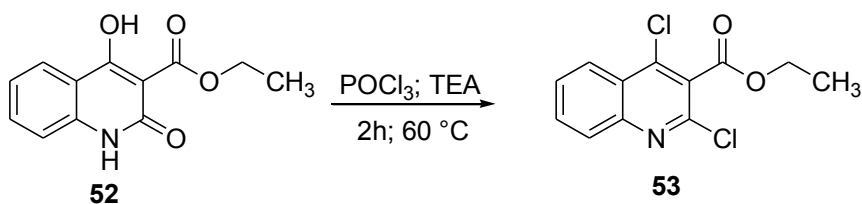


Schéma 12

### 3.2.2 Další možnosti přípravy 2-chlorderivátů chinolinu

Další možností přípravy chlorderivátů je reakce substrátu s chloridem fosforečným a fosforylchloridem, která je znázorněna na **Schématu 13**. Jako příklad lze uvést reakci 2-hydroxy-4-methylchinolinu (**54**) s chloridem fosforečným a fosforylchloridem při zvýšené teplotě za vzniku 2-chloro-4-methylchinolinu (**55**).<sup>32</sup>

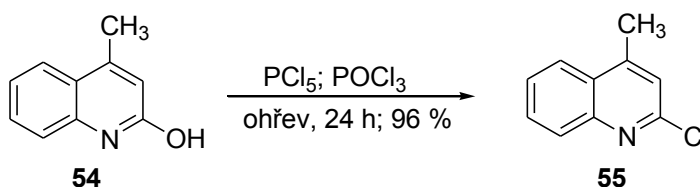


Schéma 13

Chlorchinolin **57** lze připravit i reakcí s thionylchloridem v DMF. **Schéma 14** znázorňuje výchozí chinolon **56** v chloroformu při reakci s thionylchloridem a *N,N*-dimethylformamidem při teplotě  $50\text{ }^\circ\text{C}$  za vzniku příslušného 2-chlorderivátu chinolinu **57**.<sup>33</sup>

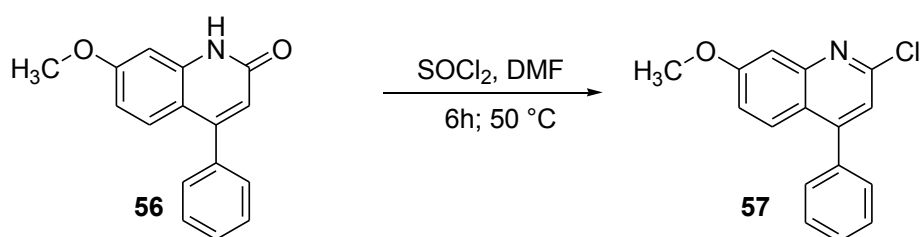


Schéma 14

Požadovaný 2-chlorchinolin **58** lze připravit i reakcí s  $\text{PhPOCl}_2$  dle **Schématu 15** bez vzniku velkého množství meziproduktů.<sup>34</sup>

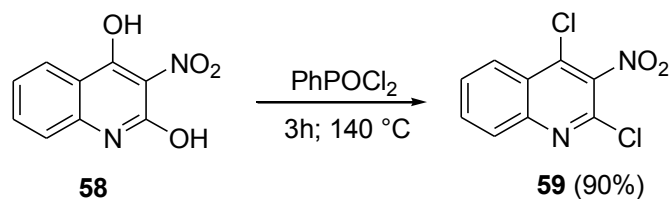


Schéma 15

K zajímavým způsobům přípravy chlorderivátů chinolinu můžeme zařadit reakce s použitím mikrovlnného ohřevu. Mikrovlnné záření může znatelně snížit reakční časy – z dnů na hodiny či z minut na sekundy.<sup>35</sup> Schéma 16 zobrazuje reakci 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu (**60**) s fosforylchloridem v dioxanu při 120 °C za vzniku příslušného chlorderivátu **61** s výtěžkem 81 %.<sup>36</sup>

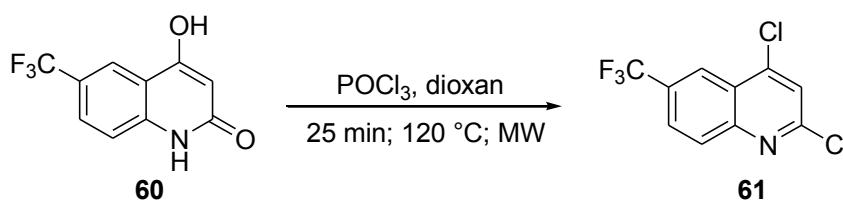


Schéma 16

### 3.3 Aminoderiváty chinolinu

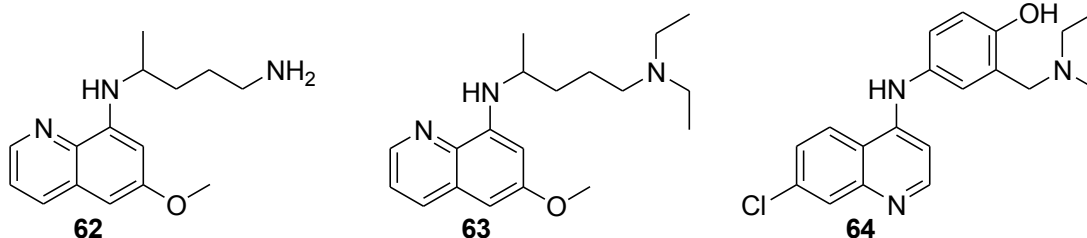
Aminy jsou jednou z důležitých skupin organických dusíkatých derivátů. Lze se na ně dívat jako na organické deriváty amoniaku, které se odvozují náhradou jednoho či více atomů vodíku uhlíkatými zbytky. Obsahují atom dusíku s volným elektronovým párem. Právě díky volnému elektronovému páru mají jak vlastnosti bází, tak i nukleofilů. Reagují s kyselinami za vzniku solí a s elektrofilními činidly v řadě iontových reakcí.

Aminy jsou bazičtějšími látkami než alkoholy, ethery nebo voda. Bazicitu aminů se dá vyjádřit pomocí konstanty kyselosti  $pK_a$ . V bazicitě aminů jsou však velké rozdíly. Hodnota  $pK_a$  amoniaku je 9,26, u jednoduchých alkylaminů se hodnoty  $pK_a$  jejich amoniových solí pohybují mezi 10 a 11. Arylaminy a heterocyklické aminy pyridin a pyrrol jsou naopak daleko méně bazické než alkylaminy. Hodnota  $pK_a$  amoniového iontu u pyridinu je 5,25 a u pyrrolu 0,4.<sup>4</sup>

Obecně se aminy připravují alkyací nebo arylací amoniaku a jeho derivátů, dále redukcí sloučenin obsahujících kromě dusíku i kyslík (nitroderiváty, nitrosoderiváty, oximy, amidy, nitrily kyselin, aj.), nebo reduktivní aminací aldehydů a ketonů.<sup>1</sup>

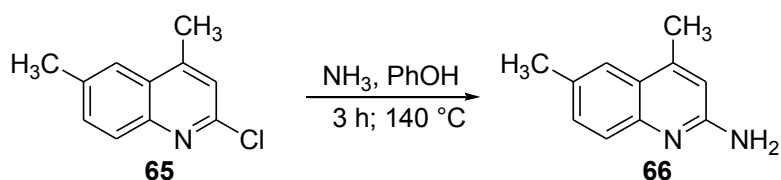


Významnými látkami jsou 2- a 4-aminoderiváty chinolinu, a to díky jejich farmakologickým účinkům. Lze sem zařadit látky s účinky proti malárii, viru HIV nebo látky účinné při léčbě Alzheimerovy choroby.<sup>37</sup> Aminochinoliny patří mezi jedny z vůbec nejpoužívanějších látek pro léčbu malárie. Můžeme sem zařadit léky, obsahující účinnou složku 8-aminochinolin, jako primachin (**62**), tafenochin nebo pamachin (**63**). Mezi skupinu derivátů 4-aminochinolinu pak patří chlorochin (**10**) nebo amodiachin (**64**).<sup>38</sup>



### 3.3.1 Příprava derivátů 2-aminochinolinu

2-Aminochinoliny mohou být substituovány z 2-chlorchinolinů různými způsoby. Můžeme sem zahrnout zahřívání chlorderivátu s methanolickým roztokem amoniaku pod tlakem, reakci s koncentrovaným vodným roztokem amoniaku, dále je možno použít chlorid zinečnatý v kombinaci s chloridem amonným ve vodě. **Schéma 17** popisuje přípravu 2-aminochinolinu **66** reakcí plynného amoniaku s fenolickým roztokem 2-chlorchinolinu **65** za zvýšené teploty.<sup>39,40</sup>



**Schéma 17**

Kromě fenolu se v literatuře můžeme setkat také s použitím rozpouštědel dioxanu či DMF. Reakce obvykle probíhají za teplot vyšších než 100 °C, reakční doba bývá také různá, pohybuje se však v řádu hodin.

**Schéma 18** ukazuje další možnost přípravy 2-aminochinolinu **7** z 2-chlorchinolinu **8**, a to použití acetamidu spolu s potaší. Reakční doba se pohybuje v rozmezí 1–2 hodin při teplotě okolo 200 °C. Výtěžnost reakce je 29–54 %.<sup>41</sup>

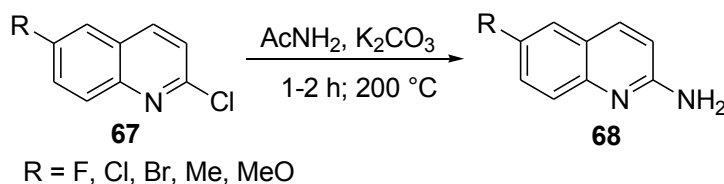


Schéma 18

### 3.3.2 Příprava 3-aminochinolinu redukcí NO<sub>2</sub> skupiny

Aminosloučeniny se často připravují úplnou redukcí nitroskupiny za vzniku aminoskupiny. Tato transformace však může probíhat ve více stupních podle **Schématu 19** – dvouelektronovou redukcí nejprve vznikají nitrosoderiváty, které po další redukcí tvoří hydroxylamin. Následná hydrogenolýza hydroxylové skupiny pak poskytuje požadovaný amin.<sup>20</sup>

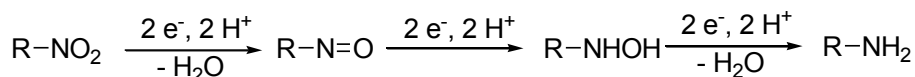


Schéma 19

Aromatické aminy je možno získat řadou metod. Patří sem například katalytická hydrogenace vodíkem na platinovém katalyzátoru (**Schéma 21**), transferhydrogenace a redukce kovy (Fe, Sn, Zn) jako činidla přenášejícími elektrony. Redukci lze také provést pomocí nízkovalečních sloučenin kovů (FeSO<sub>4</sub>, SnCl<sub>2</sub>, CrCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>3</sub>) a nekovů (Na<sub>2</sub>S, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Pro vznik aminů je nutné kyselé prostředí.<sup>20</sup>

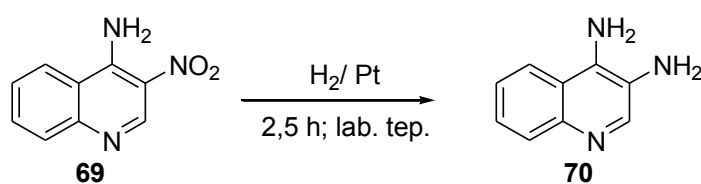


Schéma 20

Kromě platiny se jako katalyzátoru využívá také Raneyova niklu (**Schéma 5**) nebo Pd/C.<sup>42</sup> Katalyzátory na bázi niklu jsou obecně méně reaktivní než platinové katalyzátory.<sup>20</sup>

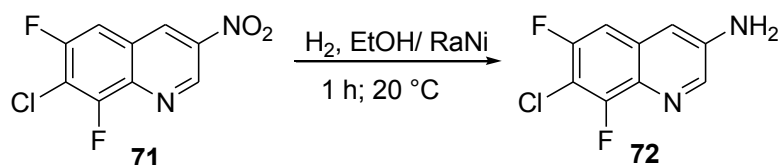
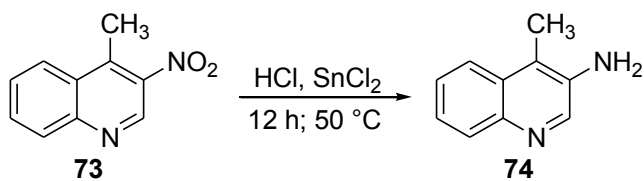


Schéma 21

Přípravu 3-aminochinolinu pomocí chloridu cínatého můžeme vidět v patentu firmy Pfizer inc. **Schéma 6** znázorňuje reakci 3-nitrochinolinu **73** jako výchozí látky nejprve s HCl při teplotě 50 °C s následným mícháním s SnCl<sub>2</sub> po dobu 12 h. Výsledkem reakce pak je požadovaný 3-aminochinolin **74**.<sup>43</sup>



**Schéma 22**

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 4 VÝSLEDKY A DISKUSE

### 4.1 Stanovení cílů bakalářské práce

Cíle bakalářské práce byly dány zadáním. Úkolem bylo pokusit se nalézt vhodnou cestu přípravy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu, tedy látky, která má potenciál být prekurzorem pro další biologicky aktivní látky, jelikož řada aminochinolinů nachází uplatnění jako nejrůznější antimikrobika.

Pro lepší orientaci jsou sloučeniny v praktické části číslovány odlišně než v teoretické části, a to kurzívou s podtržením.

### 4.2 Výsledky a diskuse

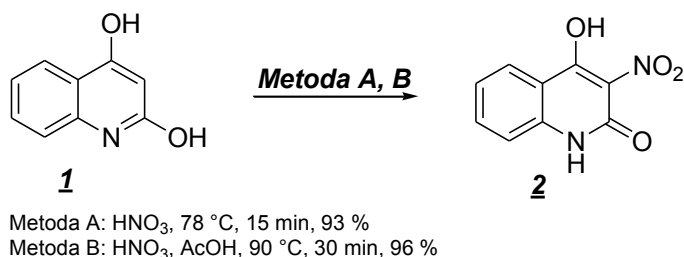
Pro přípravu rozmanitých aminů bylo do dnešní doby vypracováno mnoho syntetických metod, které jsem se pokusila stručně popsat v rešeršní části. Jako výchozí látka pro požadovaný 2,3-diamino-4-hydroxychinolin byl použit chinolin-2,4-diol (1), který byl zakoupen z komerčních zdrojů v 97% čistotě. Základní myšlenkou a současně nejméně stupňovou syntézou bylo zavést nitroskupinu do polohy 3, jejíž redukcí se získá primární amin, a substituovat hydroxylovou skupinu na C-2 atomem chloru a následně jej přeměnit vhodnou metodou na aminoskupinu. Nicméně nebylo zcela jasné pořadí jednotlivých reakčních kroků.

Průzkumem literatury bylo zjištěno, že nitrace chinolin-2,4-diolu (1) selektivně vede k 3-nitroderivátu 2, a proto byla syntéza zahájena tímto krokem.

K nitraci výchozího komerčního chinolin-2,4-diolu (1) byly použity dvě metody převzaté z literatury.<sup>21,23</sup> V první z nich (*Metoda A*) byla suspenze chinolin-2,4-diolu (1; 2 mmol) v 2,1 ml 65% kyselině dusičné 15 minut zahřívána na olejové lázni vytemperované na 78 °C, během kterých došlo zpočátku k rozpuštění a opětovnému vytvoření nové suspenze. Po zpracování reakční směsi a jejím nalitím na ledovou tříšť, byl izolován 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-on (2) ve výtěžku 93 % (**Schéma 23**).

Druhá nitrace (*Metoda B*) byla provedena přikapáním 0,65 ml koncentrované kyseliny dusičné do suspenze chinolin-2,4-diolu (1; 2 mmol) v ledové kyselině octové (2,6 ml) vytemperované na 90 °C (**Schéma 23**). Tato reakce poskytla identický produkt 2 s podobným výtěžkem (96 %).

Strukturní a fyzikální data překrystalizovaného produktu **2** z ethanolu byla ve shodě s daty publikovanými.



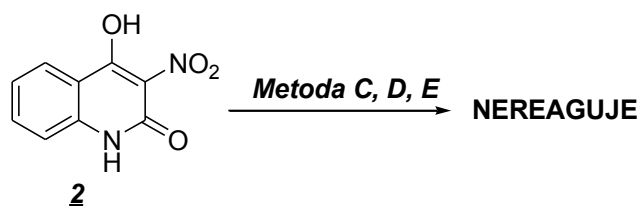
### Schéma 23

Aby bylo možné pokračovat v uvažovaném sledu syntézy a zavést tak atom chloru do polohy 2 chinolinového skeletu, je nutné z důvodu vyšší reaktivity hydroxylové skupiny v poloze 4 sloučeniny **2** ji nejprve ochránit vhodnou snadno odstupitelnou skupinou. Pro tyto účely byla vybrána acetylová skupina, která se prakticky vždy zavádí na hydroxylovou skupinu účinkem acetanhydridu. V literatuře jsou publikovány prakticky dvoje různé reakční podmínky, kterým jsme zmiňovaný substrát podrobili (**Schéma 24**).

Nejčtetnější z nich jsou reakce prováděné účinkem acetanhydridu v pyridinu při laboratorní teplotě (**Metoda C**). Nicméně 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-on (**2**; 0,6 mmol) nebylo možné v pyridinu (5 ml) při laboratorní teplotě rozpustit, proto byla směs zahřívána na olejové lázni při teplotě 80–85 °C a k takto získanému roztoku byl za horka nadávkován acetanhydrid (1,1 ml). Dle monitoringu pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla v reakční směsi přítomna pouze nezreagovaná výchozí látka **2**.

Druhý z publikovaných možných přístupů vedoucích k 4-acetooxyderivátům je vaření substrátů se směsí acetanhydridu v kyselině octové (**Metoda D**). V tomto spojení byla nechána za varu reagovat směs nitroderivátu **2** (1 mmol) v roztoku acetanhydridu (6 ml) v kyselině octové (24 ml) s katalytickým přídatkem octanu sodného (0,3 mmol). TLC po 3,5 hodinách indikovala úplné spotřebování výchozí látky, nicméně vznikla velmi složitá směs, ze které se nepodařilo ani opakovanou chromatografií získat chemicky čisté individuum.

Poslední možností, která se nabízela, byla reakce 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-onu (**2**; 1 mmol) v 5 ml pyridinu s acetylchloridem (1,4 mmol) při 80 °C (**Metoda E**). Po zpracování černé reakční směsi byla izolována pouze výchozí látka **2** (92 %) (**Schéma 24**).



Metoda C: Ac<sub>2</sub>O, Py, 75 °C, 16 h  
 Metoda D: Ac<sub>2</sub>O, AcOH, AcONa, 80 °C, 3 h  
 Metoda E: MeCOCl, Py, 80 °C, 2 h

### Schéma 24

Z takto získaných poznatků bylo usouzeno, že nitroskupina v poloze 3 má silně deaktivující vliv, a proto jsme se rozhodli zaměřit jednotlivé reakční kroky v uvažované syntéze, a to tak, že bude nejprve hydroxylová skupina v poloze 4 chinolin-2,4-diolu (**1**) konvertována na 4-acetoxylou skupinu a takto získaný meziprodukt bude podroben následujícím reakcím.

Z různých publikovaných způsobů byla aplikována mými kolegy dříve ověřená metoda poskytující v nejkratším čase nejlepší výtěžnost 4-acetoxychinolin-2-olu (**3**), což je var chinolin-2,4-diolu (**1**; 3 mmol) s acetanhydridem (17 ml) v prostředí koncentrované kyseliny octové (68 ml) s přidavkem octanu sodného (0,3 mmol). Touto reakcí byl poměrně hladce během 2,5 hodin získán produkt **3** ve výtěžku 85 %, který byl přečištěn pouze krystalizací z ethanolu.

Takto získaný 4-acetoxychinolin-2-ol (**3**) byl při pokusu o zavedení nitroskupiny na C-3 chinolinového kruhu vystaven nitračním podmínkám účinkem 65% kyseliny dusičné při teplotě 65–70 °C (**Schéma 25**). Touto reakcí byla opravdu zavedena nitroskupina do polohy 3, avšak došlo současně k odštěpení acetylové skupiny a byl tak získán 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-on (**2**; 93 %).

Jelikož jsme získali opět produkt s volnou hydroxylovou skupinou v poloze 4, pokusili jsme se nejprve u sloučeniny **3** zavést do polohy 2 atom chloru a nitraci provést až v dalším kroku. Substrát, 4-acetoxychinolin-2-ol (**3**; 1 mmol), byl účinkem fosforylchloridu (1 ml) během 35 minut při teplotě 90 °C kvantitativně převeden na jeden produkt, který po změření NMR identifikován jako 2,4-dichlorchinolin (**4**) (**Schéma 25**).

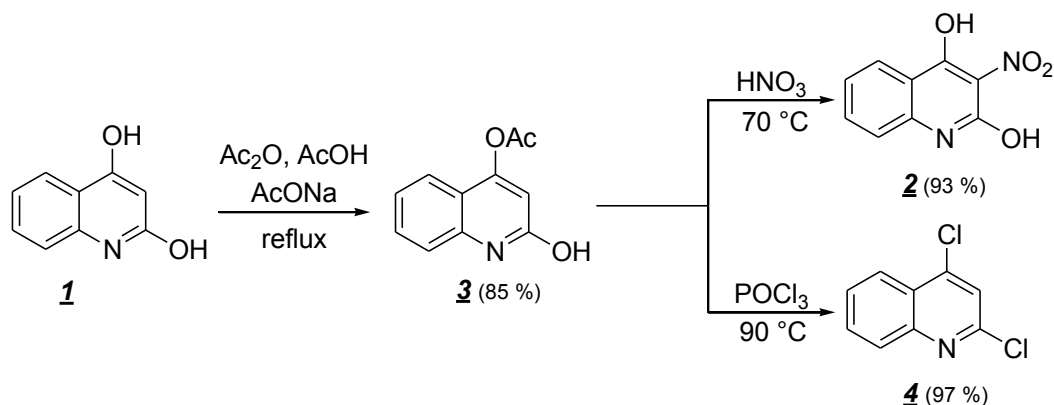


Schéma 25

Z výše diskutovaných experimentů jasně plyne, že acetylová skupina v 4-acetoxylovém seskupení na chinolinovém kruhu je silně labilní v kyselém prostředí a relativně snadno a prakticky okamžitě dochází k jejímu odštěpení. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto substituovat vodík z hydroxylové skupiny v poloze 4 chinolinového kruhu alkylovým zbytkem, protože alkoxylová skupina vykazuje mnohem vyšší stabilitu v daných podmínkách. Proto jsme se pokusili zavést do molekuly chinolin-2,4-diolu (**1**) jednoduchou alkylovou skupinu (Me, Et).

Reakcí (**Metoda F**), převzatou z literatury,<sup>44</sup> chinolin-2,4-diolu (**1**; 2 mmol) a potaše (4 mmol) s methyljodidem (4 mmol), která byla provedena dvacetijednashodinovým ohřevem reakční směsi v dimethylformamidu (DMF), byla získána směs tří produktů **5–7**, jejichž výtěžky a struktury jsou uvedeny ve **Schématu 26**, které byly od sebe separovány sloupcovou chromatografií eluovanou mobilní směsí  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  v poměru 7/3 (v/v). Tato reakce byla opakována téměř za identických reakčních podmínek, tzn. stejný poměr reaktantů refluxovaných (60–65 °C) v jiném rozpouštědle (aceton) – **Metoda G**. Přestože z reakční směsi bylo izolováno více produktů **5–9**, výtěžek žádaného produktu **5**, oproti reakci provedené v DMF, byl více jak dvojnásobný (48 %).

Řešení, jak elegantně prakticky kvantitativně zavést alkylovou skupinu selektivně na hydroxylovou skupinu chinolinového kruhu, bylo nalezeno v reakci chinolin-2,4-diolu (**1**; 2 mmol) s diethylsulfátem (4 mmol) při varu v acetonu. Z reakční směsi byl po čtyřech hodinách velmi snadným zpracováním (pouhé nalití reakční směsi na led a filtrace vysráženého produktu) izolován pouze jeden produkt **10** s výtěžkem 92 % (**Schéma 26**).

Získaný 4-*O*-alkylovaný chinolin-2-ol **10** (2 mmol) byl 1 h zahříván na 90 °C s fosforylchloridem (2 ml), jehož účinkem byl téměř kvantitativně (94 %) převeden na jeho



2-chlorderivát **11**, u kterého byly studovány nitrace za různých experimentálních podmínek (Schéma 26).

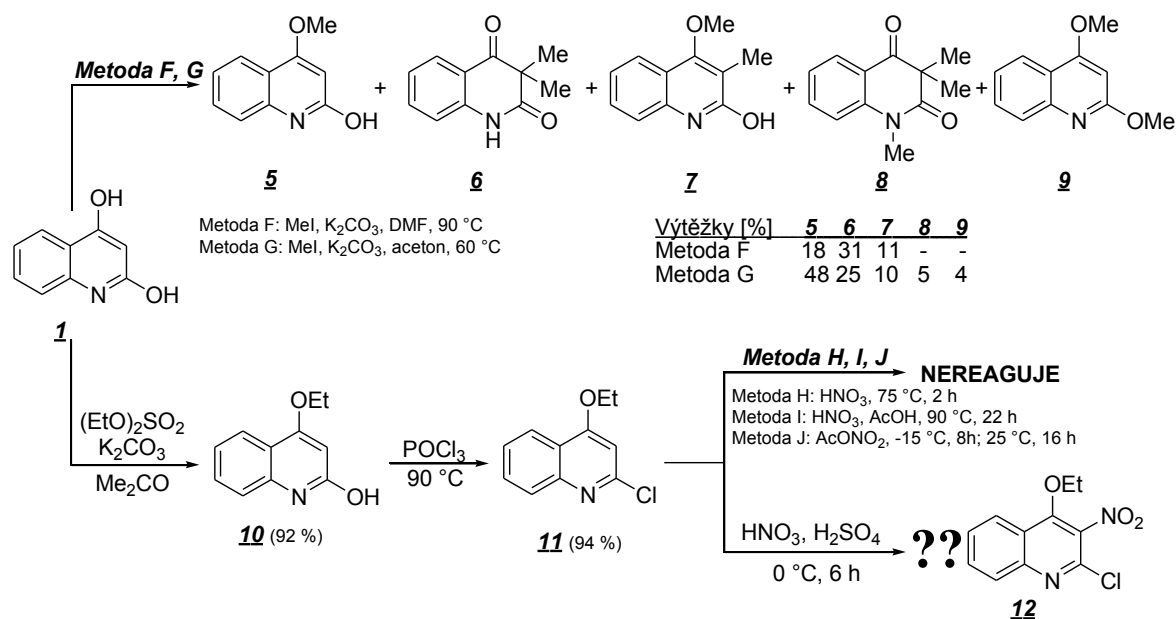


Schéma 26

První dva pokusy o přípravu nitroderivátu vycházely ze shodných podmínek úspěšných při nitraci chinolin-2,4-diolu (**1**) (Schéma 23). Tím je na mysli zahřívání substrátu **11** (1 mmol) v 65% kyselině dusičné (1,1 ml) při 75 °C (Metoda H) a v roztoku 65% kyseliny dusičné (0,33 ml) v kyselině octové (1,3 ml) při 90 °C (Metoda I). TLC v obou reakčních směsích i po dvaceti hodinách poukazovala pouze na přítomnost nezreagované výchozí látky.

Jedním z atraktivních, nepříliš využívaným nitračních činidel, je acetyl-nitrát, který byl připraven přidavkem nitrační směsi (4,1 ml 65% HNO<sub>3</sub> a 0,2 ml 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) do vychlazeného acetanhydridu (10 ml), jehož působením na 2-chlor-4-ethoxychinolin (**11**; 1 mmol) ve 2 ml acetanhydridu během osmihodinového chlazení na -15 °C a následným šestnáctihodinovým mícháním při laboratorní teplotě nenastala žádná změna (Metoda J). Z reakční směsi byla regenerována výchozí látka (92 %).

Vzhledem k silné neochotě substrátu **11** reagovat s hojně používanými nitračními činidly, výše komentovanými, byly nastoleny drsnější reakční podmínky.

Do roztoku 2-chlor-4-ethoxychinolinu (**11**, 1 mmol) v 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové (96%) byla při 0 °C nadávkována nitrační směs složená ze 7,5 ml 100% HNO<sub>3</sub> a z 2,5 ml 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po šestihodinovém intenzivním míchání směsi na ledové lázni byla z reakčního roztoku izolována pouze jedna látka **12** (247 mg), která byla přečištěna

krystalizací z benzenu. Podle zjištěného bodu tání a dle naměřeného IČ spektra bylo usouzeno, že se jedná o sloučeninu odlišnou od látky výchozí. Struktura této sloučeniny však nebyla identifikována, protože výsledky ze strukturních analýz nebyly před dokončením této práce známy. Jelikož v reakci vznikl pouze jeden produkt, je předpokládáno, že se jedná o očekávanou látku, a to z toho důvodu, že by poloha 3 měla být, jak vyplývá z poznatků reakcí provedených na Ústavu chemie do této doby, reaktivnější než jednotlivé polohy na benzenovém jádru chinolinu.

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Použité přístroje a vybavení

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. K tenkovrstvé chromatografii 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 MACHREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Infračervená spektra byla měřena na přístroji Nicolet Avatar-380 technikou KBr tablet. NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker DPX-300, resp. Varian INOVA-400 v příslušných rozpouštědlech uvedených u konkrétních látek. Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici  $\delta$  (ppm). Multiplicity jsou označeny takto: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletů), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet). 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<sup>-1</sup>. Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách m/z (% relativní intenzity). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.).

### 5.2 Nitrace chinolin-2,4-diolu (1)

#### 5.2.1 Metoda A. Nitrace sloučeniny 1 kyselinou dusičnou

Za laboratorní teploty připravená suspenze chinolin-2,4-diolu (1; 2 mmol; 322 mg) v 2,1 ml 65% HNO<sub>3</sub> byla 15 min zahřívána na olejové lázni při teplotě 78 °C. Po ukončení ohřevu byla žlutá suspenze ochlazená na laboratorní teplotu, nalita do 25 ml ledové vody a po rozpuštění veškerého ledu byla pevná, žlutá, vatovitá látka odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu a vysušena. Získaný surový produkt 2 (383 mg; 93 %) byl za varu rozpuštěn ve 120 ml ethanolu, za horka přefiltrován a nechán krystalizovat (352 mg; 85 %).

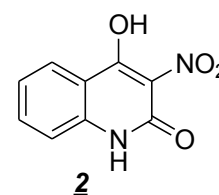
#### 5.2.2 Metoda B. Nitrace sloučeniny 1 směsí kyseliny dusičné v kyselině octové

K suspenzi chinolin-2,4-diolu (1; 2 mmol; 323 mg) v 2,6 ml ledové AcOH bylo za laboratorní teploty během minuty přikapáno 0,65 ml 65% HNO<sub>3</sub>, čímž došlo ke vzniku absolutně nemíchatelné bílé suspenze, která byla 30 min zahřívána na olejové lázni

(90 °C). Během ohřevu došlo ke vzniku žlutého reakčního roztoku, z kterého opět nastala velmi hustá žlutá suspenze, která byla po ukončení reakce ochlazena na laboratorní teplotu, nalita do 25 ml ledové vody a po rozpuštění veškerého ledu byla pevná, žlutá, vatovitá látka odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu a vysušena. Surový produkt **2** (396 mg; 96 %) byl za varu rozpuštěn ve 130 ml ethanolu, za horka přefiltrován a nechán krystalizovat (368 mg; 89 %).

#### 4-Hydroxy-3-nitrochinolin-2(1H)-on (**2**)

Žlutá vatovitá látka,  $t_f = 236\text{--}242$  °C rozklad (EtOH), [lit. 216 °C<sup>45,23</sup>; 241 °C<sup>46</sup>; 250 °C<sup>47</sup>];  $R_f = 0,28$  (50 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>), 0,56 (75 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).



IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3153, 2995, 2863, 2736, 1674, 1528, 1326, 1248, 1028, 767.

MS (EI) m/z (%): 50 (17), 51 (23), 52 (9), 62 (7), 63 (17), 64 (17), 65 (15), 74 (5), 75 (10), 76 (35), 77 (47), 78 (7), 90 (41), 91 (10), 92 (28), 102 (8), 103 (10), 104 (13), 116 (10), 117 (7), 118 (7), 119 (17), 120 (18), 144 (47), 145 (8), 146 (100), 147 (12), 148 (11), 173 (8), 176 (10), 190 (16), 206 (M<sup>+</sup>, 79), 207 (9).

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  7,29 (dd, 1H H-6); 7,35 (d, 1H, H-8); 7,66 (dd, 1H, H-7); 8,05 (d, 1H, H-5); 12,00 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  114,13 (C-4a); 115,88 (C-8); 122,36 (C-6); 124,51 (C-5); 127,27 (C-3); 133,15 (C-7); 138,14 (C-8a); 155,84 (C-2); 156,39 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  144,65 (N-1).

HRMS (ESI+) pro C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno: 207,0400; nalezeno: 207,0399.

EA pro C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> :	vypočteno:	52,43 % C	2,93 % H	13,59 % N
	stanovenno:	52,29 % C	2,91 % H	13,39 % N

### 5.3 Pokusy o acetylaci 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-onu (**2**)

#### 5.3.1 Metoda C. Zahřívání sloučeniny **2** s acetanhydridem v pyridinu

K roztoku 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-onu (**2**; 0,6 mmol; 124 mg) v 5 ml pyridinu (Py) vytemperovanému na 80–85 °C bylo během 1 min přidáno 1,1 ml Ac<sub>2</sub>O. Takto

získaný reakční roztok byl zahříván 2 h při stejné teplotě, během kterých dle TLC nenastávala žádná změna, proto byla reakce ukončena.

### 5.3.2 Metoda D. Reflux sloučeniny 2 se směsí Ac<sub>2</sub>O v AcOH

Ke směsi 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-onu (**2**; 1 mmol; 207 mg) a AcONa (0,3 mmol; 13 mg) bylo za laboratorní teploty přidáno 30 ml roztoku Ac<sub>2</sub>O v AcOH v poměru 1:4 (v/v) a žlutá reakční suspenze byla přivedena k refluxu (teplota olejové lázně 165 °C), při kterém okamžitě došlo k jejímu rozpuštění, a vznikl žlutý roztok, který postupně červenal. Reakce byla ukončena po 3,5 hodinovém varu, rudý roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a poté byl odpařen na RVO. Protože výsledkem reakce byla směs produktů, ze které se nepodařilo žádaný produkt izolovat, nebyla směs dále zkoumána.

### 5.3.3 Metoda E. Zahřívání sloučeniny 2 s acetylchloridem v pyridinu

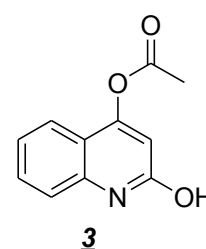
Ke směsi 4-hydroxy-3-nitrochinolin-2-onu (**2**; 1 mmol; 207 mg) v 5 ml Py bylo za laboratorní teploty přidáno 106 mg (1,4 mmol) acetylchloridu a žlutá reakční suspenze byla zahřívána na olejové lázni při teplotě 80 °C. Reakce byla ukončena po 2 h. Černý reakční roztok byl po ochlazení nalit na 100 ml ledové tříště, kde se nic nevytloučilo, vše bylo mírně okyseleno a extrahováno 10 × 50 ml CHCl<sub>3</sub>, organické vrstvy byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny na RVO. Surový produkt obsahoval pouze nezreagovanou výchozí látku (92 %) a malé množství dalších nečistot.

## 5.4 Acetylace chinolin-2,4-diolu (**1**)

Ke směsi chinolin-2,4-diolu (**1**; 3 mmol; 483 mg) a AcONa (0,3 mmol; 30 mg) bylo za laboratorní teploty přidáno 85 ml roztoku Ac<sub>2</sub>O v AcOH v poměru 1:4 (v/v) a bezbarvá reakční suspenze byla přivedena k refluxu (teplota olejové lázně 165 °C), při kterém okamžitě došlo k jejímu rozpuštění, a vznikl mírně nažloutlý roztok. Reakce byla ukončena po 2,5 h, mírně nažloutlý roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a poté byl odpařen na RVO do sucha. Pevný odparek byl promyt 3 × 50 ml vody a vysušen. Surový produkt **3** byl překrytalizovaný z EtOH, čímž byly získány bezbarvé vatovité krystaly s výtěžkem 85 %.

### 4-Acetoxychinolin-2-ol (**3**)

Bezbarvé vatovité krystaly,  $t_f = 217\text{--}221$  °C (EtOH), [lit. 220 °C<sup>48</sup>; 214–216 °C<sup>49</sup>; 214–217 °C<sup>50</sup>; 211–212 °C<sup>51</sup>; 221–222 °C<sup>52</sup>; 218–219 °C<sup>53</sup>];  $R_f = 0,2$  (30 % EtOAc v CHCl<sub>3</sub>), 0,6 (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).



IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3148, 3069, 3000, 2854, 2743, 1767, 1438, 1188, 889, 657.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  2,43 (s, 3H  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6,40 (s, 1H, H-3); 7,22 (dd, 1H, H-6); 7,37 (d, 1H, H-8); 7,58 (dd, 1H, H-7); 7,66 (d, 1H, H-5); 11,91 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  20,80 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 112,35 (C-3); 114,83 (C-4a); 115,50 (C-8); 122,02 (C-6); 122,48 (C-5); 131,49 (C-7); 138,93 (C-8a); 156,05 (C-4); 162,26 (C-2); 168,11 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  150,08 (N-1).

MS (EI)  $m/z$  (%): 42 (5), 43 (88), 50 (7), 51 (12), 63 (7), 64 (6), 65 (10), 69 (7), 76 (7), 77 (26), 78 (5), 92 (21), 104 (12), 105 (18), 119 (58), 120 (30), 132 (13), 133 (26), 161 (100), 162 (11), 203 ( $\text{M}^+$ , 27).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 204,0655; nalezeno: 204,0642.

EA pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ :  
vypočteno: 65,02 % C    4,46 % H    6,89 % N  
stanoveno: 65,22 % C    4,57 % H    6,99 % N

## 5.5 Reakce 4-acetoxychinolin-2-olu (3)

### 5.5.1 Nitrace 4-acetoxychinolin-2-olu (3)

Za laboratorní teploty připravená suspenze 4-acetoxychinolin-2-olu (1 mmol; 204 mg) v 1 ml 65%  $\text{HNO}_3$  byla 15 min zahřívána na olejové lázni při teplotě 65–70 °C. Po ukončení ohřevu byla žlutá suspenze ochlazena na laboratorní teplotu, nalita do 25 ml ledové vody a po rozpuštění veškerého ledu byla pevná, žlutá, vatovitá látka odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu a vysušena. Surový produkt **2** (193 mg; 93 %) byl za varu rozpuštěn v 70 ml ethanolu, za horka přefiltrován a nechán krystalizovat (153 mg; 74 %).

### 5.5.2 Chlorace 4-acetoxychinolin-2-olu (3)

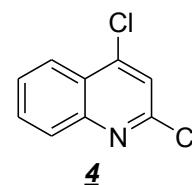
Suspenze 4-acetoxychinolin-2-olu (1 mmol; 203 mg) v 1 ml  $\text{POCl}_3$  byla 35 min zahřívána ve vytemperované olejové lázni na 90 °C. Po ukončení reakce byl světle žlutý roztok nalit na 50 ml ledové tříště, kde se po 10 min vyloučila pevná bezbarvá látka. Takto vzniklá suspenze byla 15%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zalkalizována a přefiltrována přes fritu a promyta

vodou, čímž byl získán surový produkt **4** (192 mg; 97 %), který nebyl z důvodu velké rozpustnosti v hexanu krystalizován.

### 2,4-Dichlorchinolin (**4**)

Bezbarvá tuhá látka,  $t_f = 64\text{--}66\text{ }^\circ\text{C}$ , [lit.  $66\text{--}67\text{ }^\circ\text{C}^{54}$ ;  $61\text{--}63\text{ }^\circ\text{C}^{55}$ ];  $R_f = 0,73$  (30 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ), 0,75 (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 3066, 1614, 1554, 1399, 1273, 1146, 856, 772, 710.



$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  7,51 (s, 1H, H-3); 7,66 (dd, 1H, H-6); 7,80 (dd, 1H, H-7); 8,04 (d, 1H, H-8); 8,19 (d, 1H, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  121,98 (C-3); 124,20 (C-5); 125,190 (C-2); 127,90 (C-6); 128,99 (C-8); 131,56 (C-7); 144,39 (C-4); 148,14 (C-8a); 149,85 (C-4a).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  294,76 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 197,9872; nalezeno: 197,9875.

EA pro $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$ :	vypočteno:	54,30 % C	3,04 % H	7,04 % N
	stanoveno:	54,01 % C	3,14 % H	7,24 % N

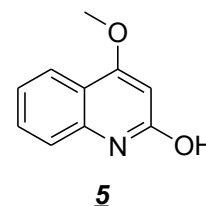
## 5.6 Alkoxylace chinolin-2,4-diolu (**1**)

### 5.6.1 Metoda F, G. Syntéza 4-methoxychinolin-2-olu (**5**) účinkem MeI.

Suspenze chinolin-2,4-diolu (**1**; 2 mmol; 323 mg) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 mmol; 555 mg) v 16 ml rozpouštědla (*Metoda F* – DMF; *Metoda G* –  $\text{Me}_2\text{CO}$ ) byla 2 h zahřívána na olejové lázni. Následně byl do ochlazené reakční směsi jednorázově přidán roztok MeI (2 mmol; 290 mg) ve 2 ml rozpouštědla a směs opět dále zahřívána na olejové lázni po dobu 6,5 h. Jelikož i po této době byla v reakční směsi stále přítomna výchozí látka **1**, bylo do nažloutlé reakční suspenze přidáno další množství MeI (2 mmol; 285 mg ve 2 ml rozpouštědla) a suspenze byla zahřívána přes noc. Reakce byla ukončena po 21 h, ochlazená na laboratorní teplotu a nalita na 70 ml ledové tříště. Po rozpuštění ledu byl roztok extrahován  $5 \times 50$  ml  $\text{CHCl}_3$ . Organické fáze byly spojeny, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Získaná směs produktů byla chromatografována směsí  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  v poměru 7/3 (v/v) a jednotlivé separované produkty **5–7** byly přečištěny krystalizací z vhodného rozpouštědla.

**4-Methoxychinolin-2-ol (5)**

Světle okrová tuhá látka,  $t_f = 264\text{--}266\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc/EtOH), [lit. 249–252  $^\circ\text{C}^{54,56}$ ; 254–256  $^\circ\text{C}^{57}$ ; 250–253  $^\circ\text{C}^{58}$ ; 254–255  $^\circ\text{C}^{59,60,61}$ ];  $R_f = 0,34$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ), 0,66 (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).



IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3152, 3013, 2876, 1676, 1392, 1237, 1116, 981, 762, 498.

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  3,94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,03 (s, 1H, H-3); 7,20 (dd, 1H, H-6); 7,39 (d, 1H, H-8); 7,51 (dd, 1H, H-7); 7,90 (d, 1H, H-5); 12,02 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  55,98 ( $\text{OCH}_3$ ); 95,99 (C-3); 115,54 (C-4a); 116,04 (C-8); 122,15 (C-6); 122,76 (C-5); 131,17 (C-7); 138,35 (C-8a); 164,94 (C-4); 166,11 (C-2).

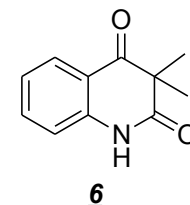
$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  145,36 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 176,0706; nalezeno: 176,0707.

EA pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ :	vypočteno:	68,17 % C	5,72 % H	7,95 % N
	stanoveno:	68,28 % C	5,76 % H	7,84 % N

**3,3-Dimethylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (6)**

Bezbarvá tuhá látka,  $t_f = 196\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$  (Be-cHex), [195  $^\circ\text{C}^{62}$ ; 150  $^\circ\text{C}^{63}$ ];  $R_f = 0,56$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ), 0,82 (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).



IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3193, 3005, 2875, 1614, 1486, 1389, 1244, 1156, 953, 752.

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  1,54 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 7,06 (d, 1H, H-8); 7,16 (dd, 1H, H-6); 7,57 (dd, 1H, H-7); 7,96 (d, 1H, H-5); 9,87 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  23,57 ( $2 \times \text{CH}_3$ ); 52,81 (C-3); 116,28 (C-8); 118,49 (C-4a); 123,56 (C-6); 127,99 (C-5); 135,99 (C-7); 140,79 (C-8a); 176,66 (C-2); 197,95 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  133,03 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 190,0863; nalezeno: 190,0866.

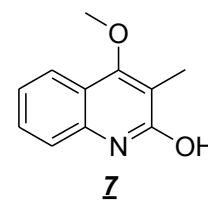
EA pro $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ :	vypočteno:	69,83 % C	5,86 % H	7,40 % N
	stanoveno:	69,88 % C	5,87 % H	7,51 % N



**4-Methoxy-3-methylchinolin-2-ol (Z)**

Bezbarvá tuhá látka,  $t_f = 166\text{--}168\text{ }^\circ\text{C}$  (Be-cHex), [lit.  $198\text{--}199\text{ }^\circ\text{C}^{64}$ ];  $R_f = 0,44$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $0,76$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3008, 2850, 1655, 1573, 1434, 1363, 1104, 891, 763, 695.



$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,23 (dd, 1H, H-6); 7,44–7,5 (m, 2H, H-7, H-8); 7,78 (d, 1H, H-5); 12,32 (br s, 1H, OH).

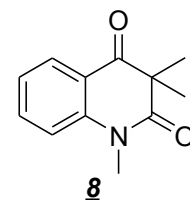
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  9,87 ( $\text{CH}_3$ ); 61,07 ( $\text{OCH}_3$ ); 116,11 (C-8); 117,18 (C-4a); 118,55 (C-3); 122,29 (C-6); 122,53 (C-5); 129,95 (C-7); 137,30 (C-8a); 162,31 (C-4); 166,44 (C-2).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 190,0863; nalezeno: 190,0865.

EA pro $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ :	vypočteno:	69,83 % C	5,86 % H	7,40 % N
	stanoveno:	69,90 % C	5,89 % H	7,47 % N

**1,3,3-Trimethylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (8)**

Žlutý olej;  $R_f = 0,51$  (37,5 % EtOAc v PE),  $0,69$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ),  $0,63$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).



$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  1,49 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 3,47 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 7,17 (d, 1H, H-8); 7,18 (dd, 1H, H-6); 7,63 (dd, 1H, H-7); 8,01 (d, 1H, H-5).

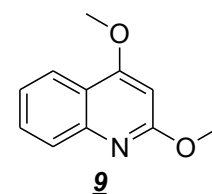
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  23,92 ( $2 \times \text{CH}_3$ ); 29,89 (N- $\text{CH}_3$ ); 53,15 (C-3); 114,72 (C-8); 119,93 (C-4a); 123,04 (C-6); 128,23 (C-5); 135,86 (C-7); 143,13 (C-8a); 174,32 (C-2); 197,75 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  121,11 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 204,1019; nalezeno: 204,1034.

**2,4-Dimethoxychinolin (9)**

Bezbarvý olej;  $R_f = 0,08$  (37,5 % EtOAc v PE),  $0,31$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ),  $0,47$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).



$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  3,67 (s, 3H, C-2- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, C-4- $\text{OCH}_3$ ); 6,04 (s, 1H, H-3); 7,22 (dd, 1H, H-6); 7,33 (d, 1H, H-8); 7,58 (dd, 1H, H-7); 7,96 (d, 1H, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  29,06 (C-2-OCH<sub>3</sub>); 55,82 (C-4-OCH<sub>3</sub>); 96,47 (C-3); 114,04 (C-8); 116,48 (C-4a); 121,65 (C-6); 123,34 (C-5); 131,20 (C-7); 1139,72 (C-8a); 162,66 (C-4); 163,85 (C-2).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  137,50 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 190,0863; nalezeno: 190,0865.

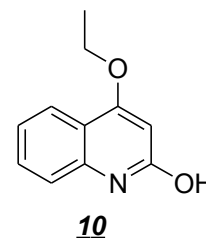
### 5.6.2 Syntéza 4-ethoxychinolin-2-olu (**10**) diethylsulfátem.

Suspenze chinolin-2,4-diolu (**1**; 2 mmol; 323 mg) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 mmol; 558 mg) v 10 ml  $\text{Me}_2\text{CO}$  byla 3 h refluxována na olejové lázni. Následně byl do ochlazené suspenze jednorázově přidán roztok  $(\text{EtO})_2\text{SO}_2$  (4 mmol; 623 mg) ve 2 ml  $\text{Me}_2\text{CO}$  a směs opět dále refluxována na olejové lázni při 60 °C po dobu 4 h. Po této době byla bezbarvá reakční suspenze ochlazená na laboratorní teplotu a odpařena na RVO do sucha. K odparku bylo přidáno 40 ml vody, vše bylo důkladně promícháno, suspenze byla přefiltrována přes fritu a pevný podíl promyt vodou. Po překrystalizování surového produktu **10** (347 mg; 92 %) ze směsi 30 ml EtOAc a 10 ml EtOH byly získány pevné bezbarvé krystaly (226 mg; 59 %).

#### 4-Ethoxychinolin-2-ol (**10**)

Bezbarvá tuhá látka,  $t_f = 234\text{--}236$  °C (EtOAc/EtOH), [lit. 225 °C<sup>65</sup>; 223–226 °C<sup>66</sup>];  $R_f = 0,19$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ), 0,40 (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2971, 2841, 1643, 1443, 1386, 1227, 1119, 1033, 778, 617.



$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  1,54 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,20 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,01 (s, 1H, H-3); 7,19 (dd, 1H, H-6); 7,43 (d, 1H, H-8); 7,50 (dd, 1H, H-7); 7,93 (d, 1H, H-5); 12,48 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  14,31 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 64,46 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 96,30 (C-3); 115,63 (C-4a); 116,16 (C-8); 122,02 (C-6); 122,76 (C-5); 131,06 (C-7); 138,49 (C-8a); 164,17 (C-4); 166,45 (C-2).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  145,74 (N-1).

HRMS (ESI+) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 190,0863; nalezeno: 190,0864.

EA pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : vypočteno: 69,83 % C 5,86 % H 7,40 % N  
stanoveno: 69,80 % C 5,82 % H 7,32 % N

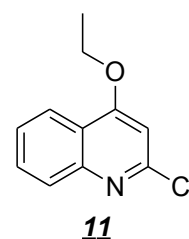
## 5.7 Chlorace 4-ethoxychinolin-2-olu (10)

Suspenze 4-ethoxychinolin-2-olu (10; 2 mmol, 378 mg;) ve 2 ml POCl<sub>3</sub> byla 1 h zahřívána v olejové lázni vytemperované na 90 °C. Po ukončení reakce byl světle žlutý roztok nalit na 150 ml ledové tříště, kde se po důkladném škrábání vyloučilo velmi malé množství pevné bezbarvé látky. Takto vzniklá bezbarvá suspenze byla přefiltrována přes fritu. Vodný filtrát byl extrahován 3 × 50 ml CHCl<sub>3</sub>, organické podíly byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na RVO do sucha. Surový produkt 11 (389 mg; 94 %) byl za varu rozpuštěn v cca 15 ml hexanu, za horka přefiltrován, mírně zahuštěn a nechán krystalizovat (336 mg; 81 %).

### 4-Ethoxy-2-chlorchinolin (11)

Bezbarvá tuhá látka,  $t_f = 81\text{--}85\text{ }^\circ\text{C}$  (hexan), [lit. 83–84 °C<sup>67</sup>; 84 °C<sup>68</sup>];  
 $R_f = 0,65$  (30 % EtOAc v CHCl<sub>3</sub>), 0,73 (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3874, 3691, 2982, 1619, 1510, 1394, 1320, 1116, 932, 757.



<sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 1,58 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,25 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,70 (s, 1H, H-3); 7,49 (dd, 1H, H-6); 7,70 (dd, 1H, H-7); 7,93 (d, 1H, H-8); 8,16 (d, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 14,37 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,79 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 101,58 (C-3); 120,40 (C-4a); 122,08 (C-5); 125,87 (C-6); 128,06 (C-8); 130,78 (C-7); 148,15 (C-8a); 151,56 (C-2); 163,04 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 275,11 (N-1).

HRMS (ESI+) pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno: 208,0524; nalezeno: 208,0523.

EA pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: vypočteno: 63,32 % C 5,31 % H 6,71 % N

stanoveno: 63,30 % C 5,27 % H 6,69 % N

## 5.8 Pokusy o nitraci 4-ethoxy-2-chlorchinolinu (11)

### 5.8.1 Metoda H. Zahřívání sloučeniny 11 s kyselinou dusičnou

Roztok 2-chlor-4-ethoxychinolinu (11; 1 mmol; 207 mg) v 1,1 ml 65% HNO<sub>3</sub> zahříván 1,5 h za intenzivního míchání na olejové lázni vytemperované na 75 °C. Po ukončení ohřevu byl reakční roztok nalit na cca 100 ml ledové tříště, kde se vyloučilo velké množství bezbarvé látky, která byla odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu. Po

analýze produktu bylo zjištěno, že z reakční směsi byla kvantitativně regenerována výchozí látka.

### 5.8.2 *Metoda I. Zahřívání sloučeniny II s roztokem HNO<sub>3</sub> v AcOH.*

K roztoku 2-chlor-4-ethoxychinolinu (II; 1 mmol; 208 mg) v 1,3 ml ledové AcOH bylo za laboratorní teploty přikapáno 0,33 ml 65% HNO<sub>3</sub>. Vzniklý žlutý roztok byl zahříván 22 h za intenzivního míchání na olejové lázni vytemperované na 90 °C. Po ukončení ohřevu byl reakční roztok nalit na cca 100 ml ledové tříště, kde se vyloučilo velké množství bezbarvé látky, která byla odfiltrována přes fritu, promyta vodou do neutrálu. Po analýze produktu bylo zjištěno, že z reakční směsi byla kvantitativně regenerována výchozí látka.

### 5.8.3 *Metoda J. Míchání sloučeniny II s acetyl-nitrátem.*

Ve dvouplášťovém reaktoru o objemu 50 cm<sup>3</sup>, který byl spojen s externím chladícím zařízením, byla během 30 min k vychlazeným 10 ml Ac<sub>2</sub>O na -15 °C velmi opatrně přikapána směs 65% HNO<sub>3</sub> (4,1 ml) a 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2 ml). Při přidávání směsi kyselin bylo pečlivě monitorováno, aby teplota reakční směsi nepřesáhla -5 °C. Po přidání veškeré směsi kyselin do acetanhydridu byla do vzniklé směsi během 2 min dávkována suspenze 2-chlor-4-ethoxychinolinu (II; 1 mmol; 207 mg) ve 2 ml Ac<sub>2</sub>O. Při přidávání výchozí látky reakční roztok pomalu žloutnul. Protože i po 8 h byla v reakční směsi dle TLC přítomna výchozí látka, byla směs přes noc míchána při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena po 24 h. Po této době byla reakční směs nalita na cca 100 ml ledové tříště, během rozpouštění ledu se nevyloučila žádná pevná látka. Vodný filtrát byl extrahován 18 × 50 ml CHCl<sub>3</sub>. Organické žluté vrstvy byly spojeny, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Po analýze produktu bylo zjištěno, že z reakční směsi byla kvantitativně regenerována výchozí látka.

### 5.8.4 *Reakce sloučeniny II se 100% kyselinou dusičnou*

2-Chlor-4-ethoxychinolin (II; 1 mmol; 208 mg) byl za laboratorní teploty rozpuštěn v 2,5 ml 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a vzniklý žlutý roztok byl ochlazen na 0 °C na ledové lázni. K takto ochlazenému roztoku byla přidána ledová směs 100% HNO<sub>3</sub> (2,5 ml) v 2,5 ml 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Vzniklý žlutý roztok byl dále 3 h míchán na ledové lázni. Poté bylo ke směsi za laboratorní teploty přidáno dalších 5 ml 100% HNO<sub>3</sub>. Reakce byla ukončena po 6 h. Po ukončení reakce byl roztok nalit na 100 ml ledové tříště, kde se vysrážela bíložlutá pevná látka, která

byla odfiltrována přes fritu a promyta vodou do neutrálu. Surový produkt **12** (247 mg; byl za varu rozpuštěn v 10 ml benzenu, za horka přefiltrován, zahuštěn a nechán krystalizovat. Vzorek získané látky byl odeslán na NMR, aby mohla být potvrzena jeho struktura.

### **Sloučenina 12**

Světle žlutá tuhá látka,  $t_f = 205\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$  (hexan),  $R_f = 0,12$  (10 % EtOAc v PE), 0,32 (5% EtOAc v PE).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 2990, 1621, 1595, 1498, 1397, 1132, 1022, 946, 852, 825, 746.

NMR spektrum: odesláno na měření

HRMS (ESI+) spektrum: odesláno na měření

EA: odesláno na měření

## ZÁVĚR

Cílem práce, jak už plyne z jejího názvu, bylo prostudovat možnosti přípravy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu. Tato látka by mohla být zajímavá z hlediska možnosti jejího převedení na látky vykazující biologickou aktivitu, jelikož, jak bylo uvedeno v teoretické části, řada látek s různými biologickými účinky ve své molekule obsahuje strukturu aminochinolinu.

Za výchozí látku byl zvolen komerční chinolin-2,4-diol (**1**), jehož nitrací byl celý syntetický plán úspěšně zahájen. Následující krok syntézy, acetylace nitroderivátu **2**, však už tak úspěšný nebyl. Ukázalo se, že acetylová skupina je v kyselém prostředí značně nestabilní, proto bylo nutné původně zamýšlený sled reakcí zaměnit. Pokusili jsme se tedy o acetylaci látky **1** a získali tak 4-acetoxychinolin **3**. Nicméně při pokusu o její nitraci byl získán opět 3-nitroderivát **2** s volnou hydroxylovou skupinou na C-4, čímž jsme se znovu dostali do slepé uličky. Byla tedy nutná další záměna kroků syntetického plánu, a tak byla provedena chlorace látky **3**. Výsledkem byl dichlorderivát chinolinu **4**, který ale v syntetickém plánu nenacházel své uplatnění.

Protože se acetyloxylová skupina v poloze 4 chinolinového jádra ukázala jako nevhodná, pokusili jsme se protekci hydroxylové skupiny provést alkylovou skupinou. Přestože jsme provedli mnoho reakcí, jak alkylovou skupinou substituovat atom vodíku hydroxylové skupiny, ukázala se jako vhodná pouze jedna, a to reakce chinolin-2,4-diolu (**1**) s diethylsulfátem. Takto 4-*O*-alkylovaný produkt **10** byl převeden na odpovídající 2-chlorderivát **11** účinkem  $\text{POCl}_3$ . Sloučenina **11** se pak stala výchozí látkou pro zavedení nitroskupiny do chinolinového skeletu. Jelikož pokusy o nitraci chinolin-2,4-diolu (**1**) byly úspěšné, vycházeli jsme ze stejných reakčních podmínek. Bohužel se ukázalo, že látka **11** nereaguje s 65% kyselinou dusičnou, ani se směsí kyseliny dusičné a kyseliny octové. Proto bylo k dalšímu pokusu vybráno méně obvyklé nitrační činidlo – acetyl-nitrát. Výsledek však byl stejný jako u předchozích metod, byla pouze regenerována výchozí látka **11**. Proto jsme se rozhodli nastolit drastičtější reakční podmínky, ve kterých figurovala nitrační směs složená ze 100% kyseliny dusičné a koncentrované kyseliny sírové. Tyto podmínky vedly k úplnému zreagování výchozí látky, kterou z důvodu nedostatku času nemáme charakterizovanou běžnými metodami strukturní analýzy, a tudíž se můžeme pouze domnívat, že jsme byli úspěšní.

Jak z práce vyplývá, syntéza byla z důvodu neočekávané nízké reaktivity jednotlivých meziproduktů v navržené syntetické cestě náročnější než bylo na počátku předpokládáno, a proto jsme nedospěli k žádanému cíli. Nicméně si myslím, že byl udělán v této oblasti chemie značný kus práce.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> Červinka O.; V. Dědek; M. Ferles. *Organická chemie*. 1. vyd. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, **1969**, 1070 s.
- <sup>2</sup> Runge, F. *Pogg. Ann.* **1834**, 31, 68.
- <sup>3</sup> Gerhardt, C. *Pogg. Ann.* **1842**, 42, 310.
- <sup>4</sup> McMurry, J. *Organická chemie*. Vyd. 1. VUTIUM: VŠCHT, **2007**, 1176 s. ISBN 978-80-214-3291-8.
- <sup>5</sup> Li, J. J. *Name reactions: a collection of detailed reaction mechanisms*. Vyd. 3. New York: Springer, **2006**, 652 s. ISBN 35-403-0031-7.
- <sup>6</sup> Kannappan, N.; B. S. R. Reddy; S. Sen; R. Nagarajan; S. Dashpute. *J. Appl. Chem. Res.* **2009**, 9.
- <sup>7</sup> Gould, R. G.; W. A. Jacobs, S. Sen, R. Nagarajan; S. Dashpute. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 10, 2890–2895.
- <sup>8</sup> Marella, A.; O. P. Tanwar; R. Saha; M. R. Ali; S. Srivastava; M. Akhter; M. Shaquiquzzaman; M. M. Alam. *Saudi Pharm. J.* **2013**, 21, 1, 1–12.
- <sup>9</sup> Narender, P.; U. Srinivas; M. Ravinder; B. Ananda Rao; Ch. Ramesh; K. Harakishore; B. Gangadasu; U. S. N. Murthy a V. Jayathirtha Rao. *Bioorgan. Med. Chem.* **2006**, 14, 13, 4600–4609.
- <sup>10</sup> Musiol, R.; T. Magdziarz; A. Kurczyk. *Formatex.* **2011**.
- <sup>11</sup> Ma, X.; W. Zhou; R. Brun. *Bioorgan. Med. Chem.* **2009**, 19, 3, 986–989.
- <sup>12</sup> Ozyanik, M.; S. Demirci; H. Bektas; N. Demirbas; A. Demirbas; A. Karaoglu. *Turk. J. Chem.* **2012**, 36, 233–246.
- <sup>13</sup> De Souza, M. V. N.; K. C. Pais; C. R. Kaiser; M. A. Peralta; M. D. L. Ferreira; M. C. S. Lourenaso. *Bioorgan. Med. Chem.* **2009**, 17, 4, 1474–1480.
- <sup>14</sup> Tokura, Y. *J. Dermato. Sci.* **1998**, 18, 1–10.
- <sup>15</sup> Musiol, R.; J. Jampilek; V. Buchta; L. Silva; H. Niedbala; B. Podeszwa; A. Palka; K. Majerz-Maniecka; B. Oleksyn; J. Polanski. *Bioorgan. Med. Chem.* **2006**, 14, 10, s. 3592–3598.



- <sup>16</sup> Gholap, A. R.; K. S. Toti; F. Shirazi; R. Kumari; M. K. Bhat; M. V. Deshpande; K. V. Srinivasan; K. Majerz-Maniecka; B. Oleksyn; J. Polanski. *Bioorgan. Med. Chem.* **2007**, 15, 21, 6705–6715.
- <sup>17</sup> Kumar, A.; K. Srivastava; S. R. Kumar; S. K. Puri; P. M. S. Chauhan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6530–6533.
- <sup>18</sup> Kharkar, P. S.; M. N. Deodhar; V. M. Kulkarni. *Med. Chem. Res.* **2009**, 18, 421–432.
- <sup>19</sup> Pérez, A. *Mycoses.* **1999**, 42, 111–114.
- <sup>20</sup> Svoboda, J. *Organická syntéza I.* Vyd. 1. Praha: VŠCHT, **2000**, 302 s. ISBN 80-7080-385-1.
- <sup>21</sup> Shukla, N. M.; S. S. Malladi; C. A. Mutz; R. Balakrishna; S. A. David. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 11, 4450–4465.
- <sup>22</sup> Dagan, A. C.; Y. Lamotte; O. Mirguet. Glaxosmithline LLC. [patent]. WO2012/119978. Uděleno **2012**.
- <sup>23</sup> Cai, S. X.; Z. Zhou; J. Huang; E. R. Whitemore; Z. O. Egbuwoku; J. E. Hawkinson; R. M. Woodward; E. Weber; J. F. W. Keana. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 23, 4682–4686.
- <sup>24</sup> Roschger, P.; W. Fiala; W. Stadlbauer. *J. Heterocyclic. Chem.* **1992**, 29, 225–231.
- <sup>25</sup> Ukrainets, I. V.; S. G. Taran; O. A. Evtifeeva; O. V. Gorokhova; P. A. Bezuglyi; A. V. Turov; L. N. Voronina; N. I. Filimonova. *Chem. Heterocyc. Compd.* **1994**, 30, 5, 591–595.
- <sup>26</sup> Stadlbauer, W.; R. Laschober; H. Lutschounig; G. Schindler; T. Kappe. *Monats. Chem.* **1992**, 123, 617–636.
- <sup>27</sup> Glennon, R. A.; R. M. Slusher; R. A. Lyon; M. Titeler; J. D. McKenney. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 11, 2375–2380.
- <sup>28</sup> Cheng, P.; Q. Gu; W. Liu; J. Zou; Y. Ou; Z. Luo; J. Zeng. *Molecules.* **2004**, 16, 12, 7649–7661.
- <sup>29</sup> Schlewer, G.; P. Desos; C. G. Wermuth. *Heterocycles.* **1989**, 28, 2, 1085–1099.
- <sup>30</sup> Clayden, J.; S. Warren. *Organic chemistry.* Oxford: University Press, **2001**
- <sup>31</sup> Stadlbauer, W.; S. Prattes; W. Fiala. *J. Heterocyclic. Chem.* **1998**, 35, 627.
- <sup>32</sup> Kato, T.; A. Hakura; T. Mizutani; K. Saeki. *Mutat. Res.* **2000**, 465, 173–182.

- <sup>33</sup> Nanni D.; P. Pareschi; C. Rizzoli; P. Sgarbotto; A. Tundo. *Tetrahedron*. **1995**, 51, 9045–9062.
- <sup>34</sup> Izumi, T.; J. Sakaguchi; M. Takeshita; H. Tawara; K. Kato; H. Dose; T. Tsujino; Y. Watanabe; H. Kato. *Bioorgan. Med. Chem.* **2003**, 11, 12, 2541–2550.
- <sup>35</sup> Larhed, M.; A. Hallberg. *Drug Discov. Today*. **2001**, 6, 8, 406–416.
- <sup>36</sup> Glasnov, T. N.; W. Stadlbauer; C. O. Kappe. **2005** *J. Org. Chem.* 70, 10, 3864–3870.
- <sup>37</sup> Hwang, B. H.; S. H. Park; E. B. Choi; CH. S. Pak; H. K. Lee. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 28, 6698–6704.
- <sup>38</sup> Arjunan, V.; S. Mohan, P. S. Balamourougane a P. Ravindran. *Spectrochim. Acta A*. **2009**, 74, 5, 1215–1223.
- <sup>39</sup> Kóródi, F. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 1841–1846.
- <sup>40</sup> Warner, P.; A. J. Barker; A. L. Jackman; K. D. Burrows; N. Roberts; J. A. M. Bishop; B. M. O'Connor; L. R. Hughes. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15, 2761–2768.
- <sup>41</sup> Inglis, S. R.; C. Stojkoski; K. M. Branson; J. F. Cawthray; D. Fritz; E. Wiadrowski; S. M. Pyke; G. W. Booker. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 22, 5405–5417.
- <sup>42</sup> Tabart, M.; G. Picaut; M. Lavergne; S. Wentzler; J. Malleron; S. Dutka-Malen; N. Berthaud. *Bioorgan. Med. Chem.* **2003**, 13, 7, 1329–1331.
- <sup>43</sup> Didiuk, M.; K. J. Filipiski; A. Guzman-Perez; E. C. Lee; J. A. Pfefferkorn; B. Tevens; M. Tu. Pfizer INC. [patent]. WO2013/14569 A1. Uděleno **2013**.
- <sup>44</sup> Deng, X.; Ch. Wei; M. Song; K. CHAI; Z. Sun; Z. Quan. *B. Kor. Chem. Soc.* **2010**, 31, 2, 447–452.
- <sup>45</sup> Buckle, D. R.; Cantello, B. C. C.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 726–732.
- <sup>46</sup> Süss, O.; Möller, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 593, 91–126.
- <sup>47</sup> Dolle, V.; Fan, E; Nguyen, C. H.; Aubertin A-M.; Kirn, A.; Andreola, M. L.; Jamieson, G.; Tarrago-Litvak, L.; Bisagni, E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4679–4686.
- <sup>48</sup> Priya, N.; Gupta, A.; Chand, K.; Singh, P.; Kathuria, A.; Raj, H. G.; Parmar, V. S.; Sharma, S. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4085–4094.
- <sup>49</sup> Selig, P.; Bach, T. *Synthese*. **2008**, 2177–2182.

- <sup>50</sup> Kappe, T.; Korbuly G.; Pongratz, E. *Monats. Chem.* **1983**, *114*, 303–315.
- <sup>51</sup> Okamoto, T.; Kimura, E.; Iwasaki, S.; Yamamoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2083–2087.
- <sup>52</sup> Price, J. R.; Smith, L. W. *Australian J. Chem.* **1956**, *9*, 139–140.
- <sup>53</sup> Bornstein, J.; Reid, W. J.; Torres, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2760–2762.
- <sup>54</sup> Ramasamy, A. K.; Balasubramaniam, V.; Mohan, K. *E-J. Chem.* **2010**, *7*, 3, 1066–1070
- <sup>55</sup> Eisch; Comfort. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2288, 2292.
- <sup>56</sup> Ramasamy, A. K.; Balasubramaniam, V.; Mohan, K. *Asian J. Chem.* **2012**, *24*, 4726–4728.
- <sup>57</sup> Bessonova, I. A. *Chem. Nat. Compd.* **2000**, *36*, 323–324.
- <sup>58</sup> Nickisch, K.; Klose, W.; Nordhoff, E.; Bohlmann, F. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3086–3088.
- <sup>59</sup> Bessonova, I. A.; Yunusov, S. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **1989**, *25*, 18–20.
- <sup>60</sup> Hayashi, E.; Shimada, N. *Yakuga. Zasshi.* **1977**, *97*, 627–640.
- <sup>61</sup> Acheson, R. M.; Bolton R. G.; Hunter. I. *J. Chem. Soc.* **1970**, 1067–1070.
- <sup>62</sup> Evans, A. R.; Martin, R.; Taylor, G. A.; Yap, C. H. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 1635–1640.
- <sup>63</sup> Bergman, J.; Brynolf, A.; Vuorinen, E. *Tetrahedron.* **1986**, *42*, 3689–3696.
- <sup>64</sup> Kaneko, C.; Naito, T.; Hashiba, M.; Fujii, H.; Somei, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1813–1819.
- <sup>65</sup> Nieuwenhuis; Arens, *Recl. Trav. Chim. Pay-B.* **1957**, *76*, 999, 1004.
- <sup>66</sup> Coppola, G. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 825–831.
- <sup>67</sup> Belli, M. L.; Illuminati, G. M. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 345–355.
- <sup>68</sup> Buchmann, F. J.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1357–1360.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

Ac	acetyl
AcNH <sub>2</sub>	acetamid
AcOH	kyselina octová
AcONa	octan sodný
Ac <sub>2</sub> O	acetanhydrid
AcONO <sub>2</sub>	acetyl-nitrát
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	elementární analýza
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
(EtO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	diethylsulfát
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
Me	methyl
Me <sub>2</sub> CO	aceton
MeCOCl	acetylchlorid
MeI	methyljodid
MS (EI+)	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
MW	Mikrovlnný ohřev
NMR	Nukleární magnetická rezonance
PE	petrolether
Ph	fenyl
Py	pyridin

$R_f$	retenční faktor
TEA	triethylamin
$t_t$	teplota tání