

Reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů s aminoalkoholy

Bc. Hana Křemenová

Diplomová práce
2016



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Hana Křemenová**
Osobní číslo: **T14807**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů s aminoalkoholy**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Provedte literární rešerši na téma reakce halogenketonů s aminoalkoholy.

II. Praktická část

1. Provedte experimenty zaměřené na reakci vybraných 3-chlorchinolin-2,4-dionů s ethanolaminem.
2. Vyzkoušejte přesmyk výše získaných látek v kyselém prostředí.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] MCMURRY, John. Organická chemie. ISBN 978-80-214-3291-8.

[2] SVOBODA, Jiří. Organická syntéza I. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2000.

[3] Sdělení vyhledaná pomocí databází Reaxys, Synthetic reaction a SciFinder.

Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **15. ledna 2016**

Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2016**

Ve Zlíně dne 15. ledna 2016

doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: HANA KRĚMENOVÁ

Obor: CHFBAL

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 10.5.2016

Hana Krěmenová

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 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.

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). Odpirá-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 přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá studiem reakcí derivátů 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethanolaminem v *N,N'*-dimethylformamidu, při nichž byly úspěšně získány předpokládané produkty 3-(hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Ty byly následně podrobeny dalšímu zkoumání. Reakcemi s kyanatanem draselným byly získávány produkty v závislosti na substituci v polohách 1 a 3 na chinolinovém skeletu, konkrétně 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]-chinazolin-3,5-dion, 3-(3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-indoly a 3-hydroxyethylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-diony. Při reakci s trifosgenem byla snaha získat novou sloučeninu 3-(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, která se podařila izolovat z jedné vyzkoušené reakce.

Klíčová slova: nukleofilní substituce, 3-chlorchinolin(1*H*,3*H*)-2,4-dion, ethanolamin, 3-(hydroxyethylamino)-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion, kyanatan draselný, trifosgen.

ABSTRACT

This master thesis studies the reactions of derivatives of 3-chloroquinoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones with ethanolamine in *N,N'*-dimethylformamide, in which the assumed products of 3-(hydroxyethylamino)quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones have been successfully obtained. They were subsequently subjected to a series of reactions. During the reactions with potassium cyanate were obtained products depending on the substitution at positions 1 and 3 on the quinoline skeleton, namely 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]-quinazoline-3,5-dione, 3-(3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-indole and 3-hydroxyethylspiro[imidazolidine-5,3'-indol]-2,2'-dione. In the reaction with triphosgene was an effort to obtain the novel compound 3-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, which was successful isolate from the one tested reaction.

Keywords: nucleophilic substitution of 3-chloroquinoline (1*H*,3*H*) 2,4-dione, ethanolamine, 3-(hydroxyethylamino)-1*H*,3*H*-quinoline-2,4-dione, potassium cyanate, triphosgene.

V prvé řadě bych chtěla velice poděkovat vedoucímu mé diplomové práce, prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc., za cenné rady a připomínky, za ochotu vždy poradit, za obětavý a trpělivý přístup v průběhu celého zpracovávání této závěrečné práce.

Dále bych chtěla poděkovat Ing. Filipu Křemenovi a paní Haně Geržové za poskytování užitečných rad, předání potřebných zkušeností a za podporu a navození příjemné atmosféry během spolupráce v laboratoři.

Rovněž bych ráda poděkovala prof. Ing. Antonínu Lyčkovi, DrSc., za provádění NMR analýz a interpretaci jejich spekter, panu Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za čas, který věnoval měření a objasňování spekter ESI-MS, paní Ing. Lence Trhlíkové za měření elementární analýzy a EI-MS a celému kolektivu na Ústavu chemie pro kolegiální přístup.

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

OBSAH

ÚVOD	8
I TEORETICKÁ ČÁST	9
1.1 REAKCE α -HALOGENKETONŮ S AMINY	10
1.2 SYNTÉZA 3-AMINOCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	11
1.3 REAKCE 3-AMINOCHINOLIN-2,4-DIONŮ.....	16
1.4 REAKCE AMINODERIVÁTŮ CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ S BIS(TRICHLORMETHYL)KARBONÁTEM (TRIFOSGENEM).....	19
1.5 ETHANOLAMIN	21
1.5.1 Průmyslová produkce ethanolaminu	22
1.5.2 Průmyslové využití ethanolaminu	22
II PRAKTICKÁ ČÁST	24
2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE	25
3 DISKUZE	26
3.1 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN.....	26
3.1.1 3-Butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1 <i>H</i>)-on	26
3.1.2 3-Butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion.....	27
3.2 3-(HYDROXYETHYLAMINO)-3-ALKYL/ARYL-CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	27
3.3 REAKCE 3-(HYDROXYETHYLAMINO)-3-ALKYL/ARYL-CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)- DIONŮ S KYANATANEM DRASELNÝM	32
3.4 REAKCE 3-(HYDROXYETHYLAMINO)-3-BENZYL-1-METHYLCHINOLIN- 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONU S BIS(TRICHLORMETHYL)KARBONÁTEM (TRIFOSGENEM).....	37
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	39
4.1 POUŽITÉ POMŮCKY A PŘÍSTROJE.....	39
4.2 3-BUTYL-1-METHYL-4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ON	39
4.3 3-BUTYL-1-METHYL-3-CHLORCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DION	40
4.4 3-(HYDROXYETHYLAMINO)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	41
4.5 REAKCE HYDROXYETHYLAMINODERIVÁTŮ CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ S THIOKYANATANEM DRASELNÝM.....	48
4.6 3-BENZYL-1-METHYL-3(2-OXOOXAZOLIDIN-3-YL)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)- DION	53
ZÁVĚR	54
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	55
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	60
SEZNAM OBRÁZKŮ	61
SEZNAM TABULEK	62
SEZNAM PŘÍLOH	63

ÚVOD

Chinolinový skelet se v přírodě vyskytuje jako součást alkaloidů v mnoha rostlinách a z nich synteticky vytvořené deriváty, konkrétně chinolony, jsou velice dobře známy ve farmaceutickém průmyslu zejména svými antibiotickými, antituberkulotickými, protinádorovými či antialergickými účinky. Díky těmto vlastnostem jsou předmětem zájmu výzkumných institucí a je snaha syntetizovat stále nové sloučeniny na bázi chinolonu.

Chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony patří obecně k velmi hojně zkoumaným sloučeninám na Ústavu chemie FT UTB. Jejich reaktivita byla zkoušena rozličnými způsoby, zejména reakcemi 3,3-distubstituovaných derivátů, jako například nukleofilní substituce 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů primárními či sekundárními aminy za vzniku 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a jejich zajímavé přesmyky, které mohou vést až k získání derivátů benzodiazepinu.

V diplomové práci byla zaměřena pozornost na nukleofilní substituce 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů ethanolaminem, přičemž se získanými produkty byly vyzkoušeny možné přesmyky prostřednictvím kyanatanu draselného v kyselém prostředí nebo reakcí s trifosgenem.

I. TEORETICKÁ ČÁST

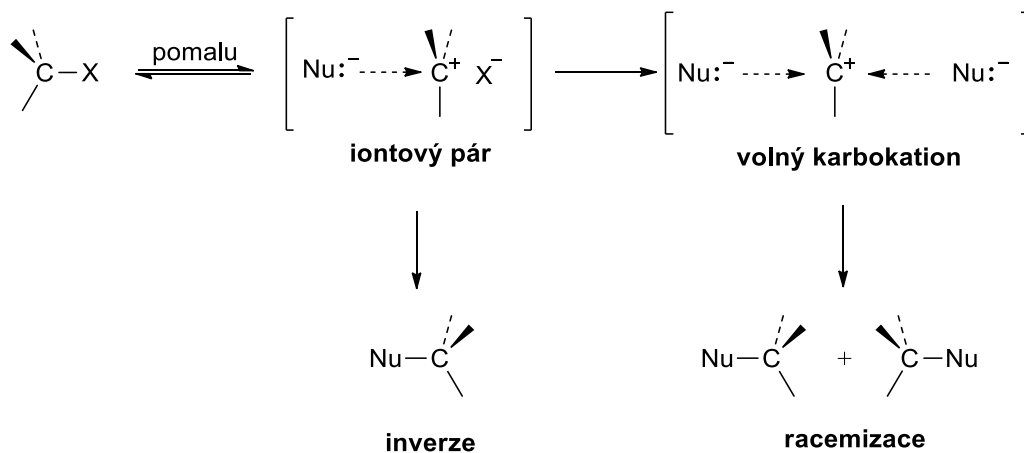
Tato diplomová práce se věnuje reakcím 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethanolaminem. Vzhledem k tomu, že v literatuře dosud nebyly publikovány podobné studie, které by se týkaly reakcí α -halogenketonů s aminoalkoholy, či konkrétně s ethanolaminem, bude teoretická část mé práce zaměřena na všeobecné příklady alkylace aminů a na konkrétní studie reakcí α -halogenketonů s aminy, které byly prováděny v předchozích letech.

1.1 Reakce α -halogenketonů s aminy

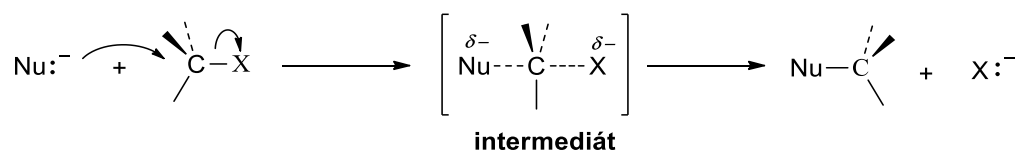
Aminy mají zásaditý charakter, který je dán volným elektronovým párem, jímž je obsazen čtvrtý orbital aminů či amoniaku. Tento volný elektronový pár snadno váže proton za vzniku amoniových solí. Zbývající tři vazby jsou obsazeny atomem vodíku či uhlíku a celkové uspořádání vazebných úhlů v aminech se blíží tetraedru. Nejzásaditější jsou terciární alifatické aminy, což je dáno kladným indukčním efektem na třech alkylových skupinách, který zvyšuje elektronovou hustotu na dusíkovém atomu. Méně zásadité jsou sekundární aminy, ještě méně primární a nejméně zásaditý je amoniak. Aromatické aminy (aniliny) jsou velmi málo bazické v důsledku konjugačního efektu.¹

Ketoskupina v α -halogenketonu je poměrně dobře stericky bráněná, aminy proto napadají α -halogen, který je značně reaktivní. Reakci α -halogenketonu s aminem se doporučuje provádět při nižších teplotách nebo v nepolárních rozpouštědlech, která ji zpomalují.¹

Reakce halogenderivátů s aminy patří mezi nukleofilní substituční reakce. Halogenderiváty se chovají jako elektrofil, jelikož vazba uhlík-halogen je polární a atom uhlíku je elektronově deficitní. Přistupující amin je tedy, díky výše popsaným vlastnostem, nukleofilem této reakce. Nukleofilní substituce probíhají buď monomolekulárním (S_N1) nebo bimolekulárním (S_N2) mechanismem. Při S_N1 reakci je odstupující skupina (halogen) odštěpena dříve, než se přiblíží nukleofil. Halogenderivát je pomalu disociován na karbokation a halogenidový anion. Přechodně vznikající karbokation je poté okamžitě zachycován nukleofilem. Vzhledem k tomu, že přechodně vytvořený karbokation je achirální, může být napaden nukleofilem z obou stran za vzniku racemické směsi (schéma 1). To ale není pravidlem, ve skutečnosti jen málo S_N1 substitucí probíhá s úplnou racemizací. Příčinou by mohla být existence iontových párů, které vznikají disociací substrátu. Jedná se o strukturu, kde jsou spolu oba ionty ještě volně spojeny, a kde je karbokation na jedné straně blokován odstupujícím aniontem vůči napadení nukleofilu. Poté dochází k inverzi konfigurace na stereogenním atomu uhlíku (schéma 1).²

Schéma 1: Průběh S_N1 nukleofilní substituce

Mechanismus S_N2 reakcí probíhá v jednom kroku, bez tvorby meziprojektu. Přistupující nukleofil napadá svým volným elektronovým párem halogenderivát z protilehlého směru vůči odstupující skupině, čímž ji vytlačuje i s elektronovým párem, který původně tvořil vazbu $C-X$. Dochází ke změně konfigurace za vzniku intermediátu, neboli přechodového stavu s pětivazným atomem uhlíku, který sdílí jak přistupující nukleofil, tak odstupující halogenidový anion. Tento intermediát se následně rozpadá na produkt a halogenidový anion (schéma 2).²

Schéma 2: Průběh S_N2 nukleofilní substituce

1.2 Syntéza 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Reakce chinolin-2,4-dionů s aminy byly studovány na naší fakultě v roce 2002. Jednalo se o reakce 3-chlor- (2) a 3-bromchinolin-2,4(1H,3H)-dionů (3) s nadbytkem primárních alkyl- či arylaminů v dimethylformamidu, které poskytovaly odpovídající 3-alkyl- či 3-arylamino deriváty 4.³ Tímto experimentem bylo navázáno na studii W. Stadlbauera a kolektivu z roku 1992, která se věnovala halogenačním reakcím chinolin 2,4-dionů elektrofilní substitucí do polohy 3.⁴ Již dříve bylo zjištěno, že 3,3-disubstituované chinolin-2,4-diony mají zajímavé biologické účinky (např. 3-aryl-3-chlorchinolin-2,4-diony mají herbi-

cidní účinky,⁵ 1-substituované 3,3-diazidochinolin-2,4-diony se uplatňují jako inhibitory agregace krevních destiček,⁶ 3-hydroxy-3-alkylchinolin-2,4-diony mají antibiotické účinky).⁷ W. Stadlbauer a kolektiv se na základě předchozích poznatků zabýval syntézami 3-halogenchinolin-2,4-dionů s 3-alkyl- nebo 3-arylovými substituenty s cílem zjistit jejich chemické a biologické vlastnosti. V jeho studii byly 3-substituované 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony (**1**) halogenovány bromem nebo sulfurylchloridem. Výchozí látky **1** byly syntetizovány ze substituovaných malonátů a vhodných anilinů (**a**, **c**), nebo fúzní reakcí s 1,2,3,4-tetrahydrochinolinem (**b**) bez rozpouštědla při teplotě 250–350 °C. V některých případech syntézy **1c** z **c** bylo potřeba použít dvoukrokovou metodu, přičemž v prvním kroku byly syntetizovány molondianilidy **1d**, které byly ve druhém kroku reakce cyklizovány na **1c** za použití oxidu fosforečného v methansulfonové kyselině (schéma 3).⁸

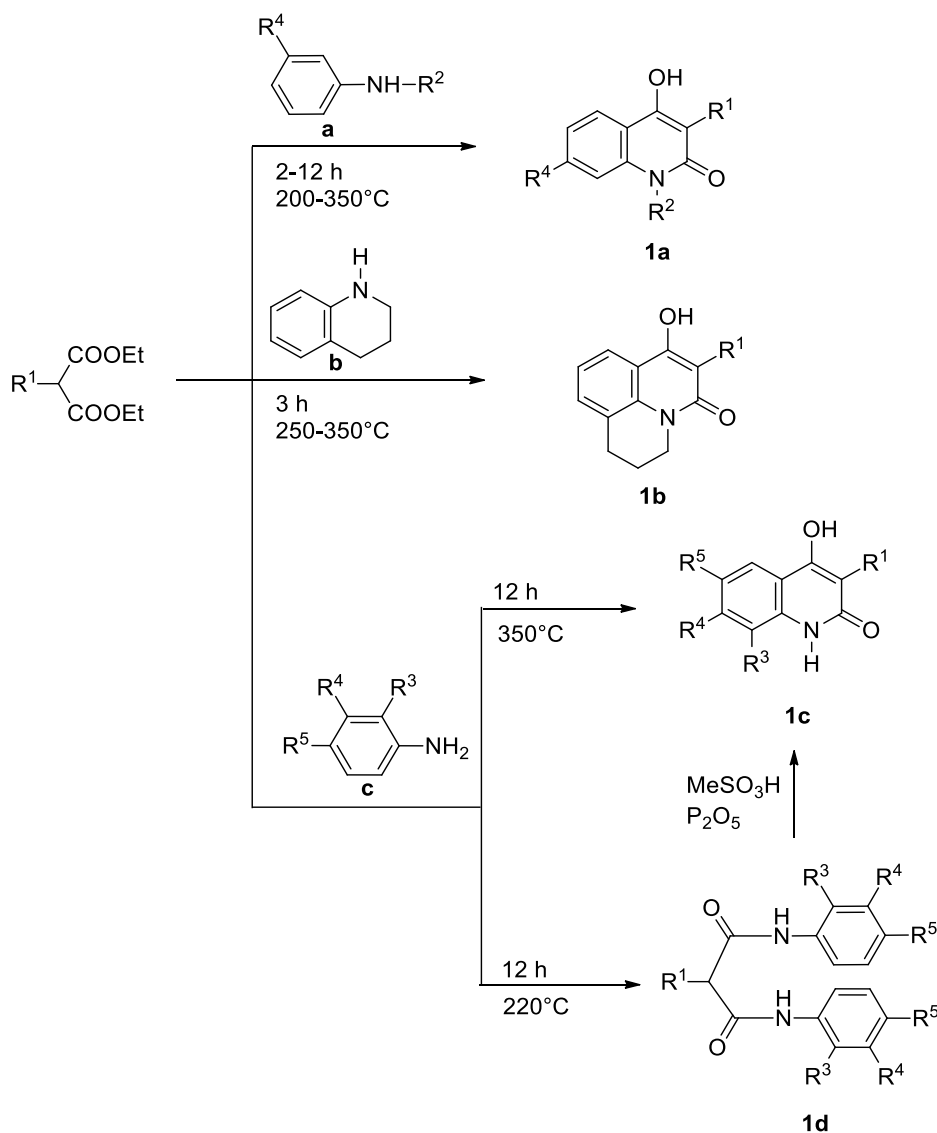


Schéma 3: Syntéza 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů

3-Bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**3**) byly získány reakcí 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů (**1a**, **1b**, **1c**) s elementárním bromem v kyselině octové. Syntéza 3-chlorchinolin-2,4-dionů (**2**) byla provedena za použití sulfurylchloridu v roztoku dioxanu, ze kterého bylo možno reakční produkt jednoduše izolovat (schéma 4).⁴ Tyto reakce se jeví jako vhodné pro přípravu halogenderivátů **2** a **3** a z toho důvodu byly vybrány Kafkou a kolektivem za nejkratší možný postup pro získání požadovaných primárních a sekundárních aminů (schéma 5).³

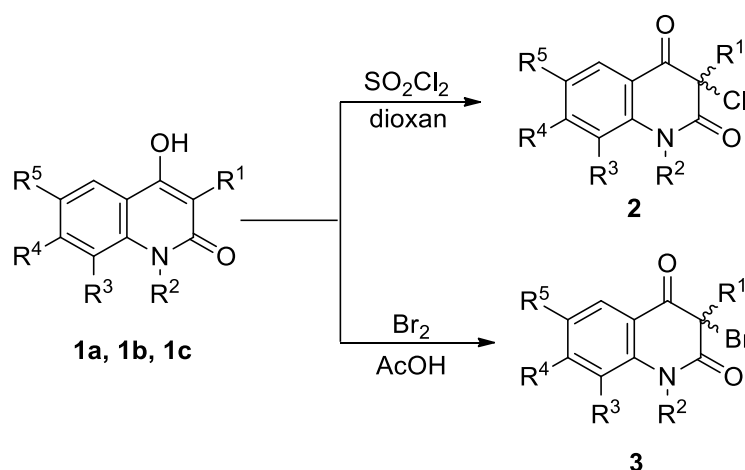


Schéma 4: Příprava 3-chlor- a 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

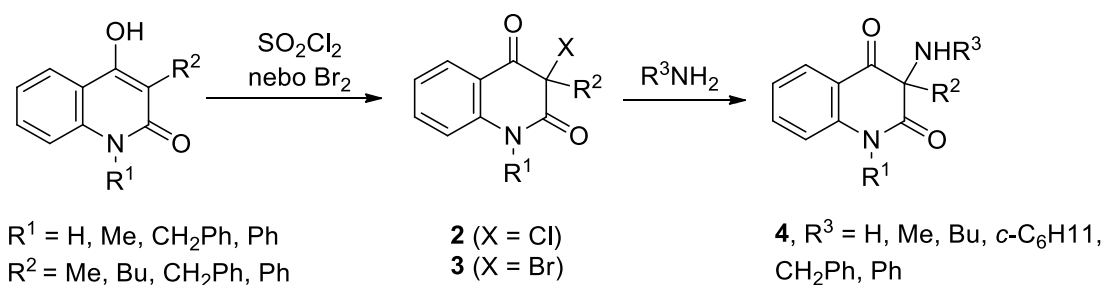


Schéma 5: Syntéza primárních a sekundárních 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Před experimenty zabývajícími se postupy pro získávání aminoderivátů **4** byla testována transformace 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **A** (schéma 6). Například Wittigova olefinace **A** s ethyl-(trifenyfosforanyliden)acetátem probíhala vysoce stereoselektivně za zisku *E*-ethoxykarbonylmethylenových derivátů **B**.⁹ V některých případech byly získány furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony (**C**), které pravděpodobně vznikly laktonizací mino-

ritně tvořeného *Z*-4-izomeru z **B**. Struktura **C** byla potvrzena nezávislými syntézami prostřednictvím intramolekulární Wittigovy reakce.¹⁰ Na druhé straně, 5,8-disubstituované 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**A**) podstoupily, za stejných reakčních podmínek jaké byly popsány pro syntézu **B**, kompletně rozdílnou reakci primárně za zisku produktů indolinového **D** a benzoxazinového **E** strukturálního typu.¹¹ Ukázalo se, že byly vytvořeny prostřednictvím komplexního molekulárního přesmyku **A**.¹²

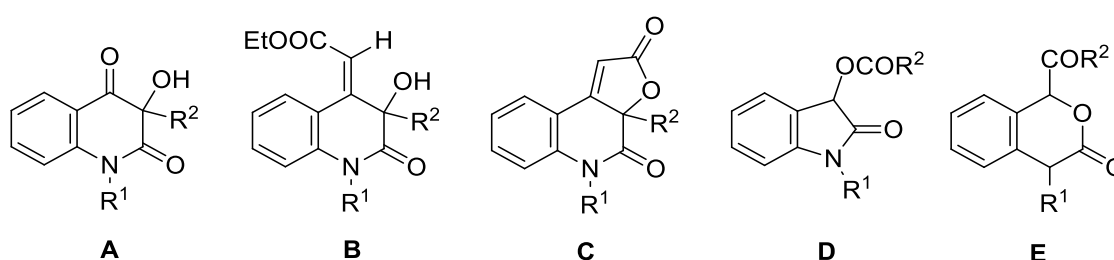


Schéma 6: Produkty transformace 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Rozmanitá reaktivita 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**A**) vedla k pokračování podobných studií u blízkce příbuzných 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**4**). V literatuře byly do té doby publikovány postupy zahrnující syntézu 3-amino-6-chlor-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, připraveného kyselou hydrolyzou odpovídajícího 3-acetamido derivátu, který byl získán přesmykem 6-chlor-4-hydroxy-3-imino-1-methyl-4-fenyl-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-onu.¹³ Amonolýzou chlorderivátů (**2**) vodným roztokem amoniaku se však všeobecně získaly odpovídající 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, a pouze 3-benzyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2**, $R^2 = \text{Bn}$) poskytoval 3-aminoderivát, ale v nízkém výtěžku.⁵

Několik 3-alkyl a 3-arylchinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů mající terciární amino skupinu v poloze 3 bylo připraveno reakcí sloučenin **2** nebo **3** se sekundárními aminy.¹⁴ 3-Alkyl či arylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony se sekundární aminoskupinou v poloze 3 (**4**, $R^3 = \text{H}$) dosud nebyly popsány. Špatná dostupnost sekundárních a zvláště primárních aminů **4** vedlo Kafku a kolektiv k prošetření různých postupů pro jejich syntézu.³

Jako první byla testována reakce 3-brom-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s trojnásobným přebytkem primárních alkylaminů a benzylaminu v benzenu. Postupy publikované v literatuře pro aminaci halogenderivátů **2** a **3** uvádějí, že jako rozpouštědlo byl obvykle používán *N,N'*-dimethylformamid (DMF).⁵ Na naší fakultě byl pro tyto reakce zvolen benzen, protože je možné jej snadno odstranit z reakční směsi. Aminace zahříváním

v benzenu pod zpětným chladičem probíhaly sice dobře, nicméně odpařením rozpouštědla byly získávány olejovité produkty, ze kterých nebylo možné izolovat odpovídající aminy **4**. Proto toto rozpouštědlo nebylo dále používáno. Byly tedy prováděny aminace v DMF při laboratorní teplotě. Reakce s alkylaminy nebo benzylaminy byly dokončeny do 24 hodin, zatímco aminace **2** či **3** s anilinem vyžadovaly delší reakční dobu nebo reagovaly při zvýšené teplotě. Ve většině případů bylo požadovaných aminů **4** dosaženo jednoduchým postupem, a to ve výtěžku 51–92 %. Bromderiváty **3** reagovaly podle očekávání rychleji než analogy chloru **2**, nicméně chlorderiváty poskytovaly čistější produkty. Proto použití **3** nebylo vzhledem k výtěžkům **4** vždy výhodné.³

Výše uvedené reakční podmínky byly použity dále pro syntézy analogů **4** ($R^3 = H$) majících primární aminoskupinu v poloze 3. Bylo zjištěno, že amonolýzou **2** či **3** s vodným roztokem amoniaku v DMF může být připraven pouze 3-benzyl substituovaný 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**4**) ($R^2 = Bn, R^3 = H$), zatímco pro syntézu jiných primárních 3-alkyl-3-amino a 3-aryl-3-amino analogů (**4**, $R^2 = \text{alkyl, aryl}, R^3 = H$), tento postup selhával. Výsledky jsou v souladu s aminací 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů uvedenou v literatuře.⁵

Další snaha o syntézu primárních aminů **4** směřovala k testování postupů pro získání 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**5**) (schéma 7). V předchozích studiích je uvedeno, že 3-chlorderiváty **2** reagovaly bez problému s azidem sodným za vzniku **5**.^{4,6} Na ÚCH FT UTB se domnívali, že látka **5** by poté mohla být snadno redukována na požadovaný produkt **4** ($R^3 = H$). Nejprve byly halogenderiváty **2** a **3** podrobeny reakci s azidem sodným. Podobně, jak je popisováno výše pro aminaci, bromderiváty **3** reagovaly rychleji než analogy chloru **2**, ale také poskytly značné množství vedlejších produktů.³

V dalším kroku byla provedena redukce **5** aplikací Staudingerovy reakce.¹⁵ Takto byl do míchacího se roztoku 3-benzyl-3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu pomalu přidán trifenylofosfan (při laboratorní teplotě nebo při 0°C), během čehož byl pozorován prudký vývoj plynu. Při testování reakční směsi pomocí TLC chromatografie byla pozorována jedna látka, jejíž *R_f* odpovídalo 3-benzyl-4-hydroxy-2(1*H*)-chinolinu, který byl poté izolován z reakční směsi v 90% výtěžku. Je známo, že trifenylofosfan může způsobovat debromaci určitých α -bromketonů, zatímco deazidace α -azido- β -ketoesterů byly pozorovány pod kompletně rozdílnými podmínkami – v radikální řetězové reakci s tributylcínhydridem.¹⁶ Podobně jako reakce azidu **5** s trifenylofosfanem, byla také studována redukce **5** na **1** zinkem v ledové kyselině chlorovodíkové nebo ve vroucí kyselině octové. Lepších výsledků bylo

dosaženo reakcí se zinkem a kyselinou octovou, která probíhala při teplotě pod 20 °C.³ Kromě 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1** a nějakých nedefinovaných vedlejších produktů byly jako majoritní produkty identifikovány sloučeniny **4**, které byly izolovány ve výtěžku 21–68 % (schéma 7).³

S ohledem na snadnost hydrolyzy halogen-substituovaných sloučenin (**2**) a (**3**) byla obrácena pozornost zpět k amonolýzám. Na rozdíl od výše popsaných postupů, byly nejvyšší výtěžky primárních aminů **4** (30–92 %) získány reakcí **2** či **3** s amoniakem, *in situ* generovaným z chloridu amonného a uhličitanu draselného v *N,N'*-dimethylformamidu v bezvodém prostředí.³

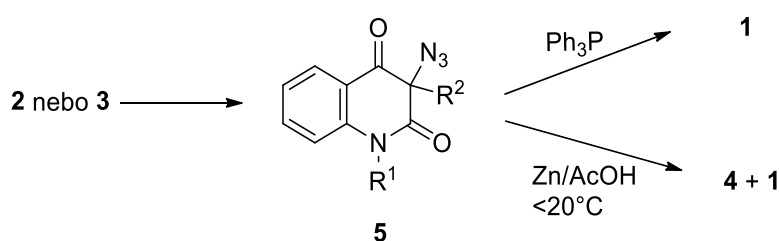
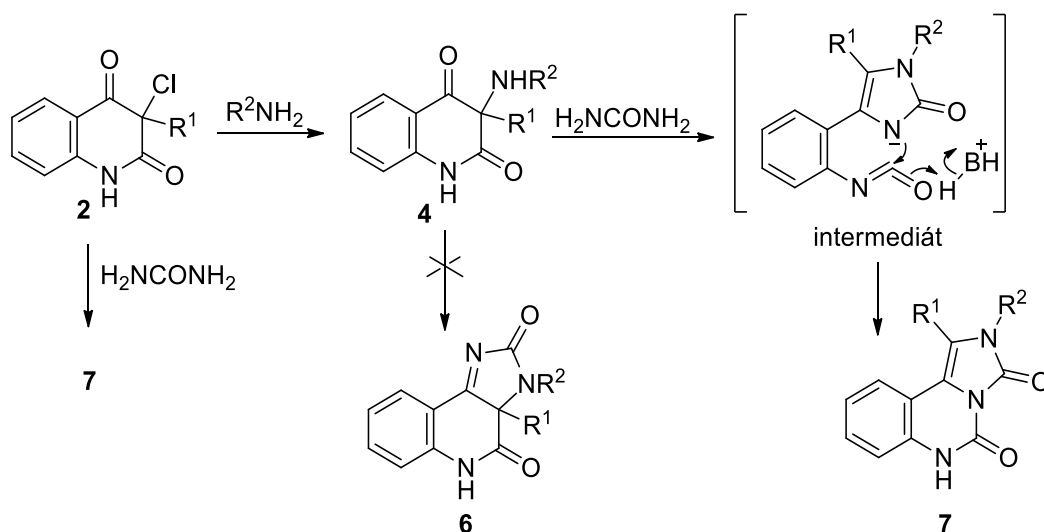


Schéma 7: Syntéza 3-azidochinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionů

1.3 Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů

V této diplomové práci byla zaměřena pozornost také na reakce derivátů (hydroxyethylamino)chinolin-2,4-dionů s kyselinou izokyanatou vygenerovanou *in situ* z kyanatanu draselného v kyselině octové. Klásek a kolektiv se zabývali nepřeberným množstvím podobných reakcí aminoderivátů chinolonů **4**, kterými navázali na předchozí výzkumy týkající se syntéz 3-aminochinolin-2,4-dionů. V roce 2002 se věnovali reakcím těchto látek s močovinou v kyselině octové za varu. Tepelným rozkladem močoviny ve vroucí kyselině octové se tvoří kyselina izokyanatá, která poté reaguje s α -aminoketony. Předpokládaným produktem byla sloučenina 3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2,4-dion (**6**). Avšak došlo k molekulárnímu přesmyku, jehož vlivem vznikly deriváty 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]-chinazolin-3,5-dionů (**7**) s poměrně vysokými výtěžky (63–95 %). Tyto látky byly pravděpodobně formovány přes intermediát obsahující izokyanátovou skupinu (schéma 8). Navrhovaný mechanismus ale může být použitelný pouze tehdy, obsahuje-li výchozí sloučenina sekundární laktamovou skupinu na chinolinovém jádře (**4**, $R^1 = \text{H}$). Stejně sloučeniny **7** byly získány také reakcí 3-chlorchinolin-2,4-dionů (**2**) s močovinou v roztoku ethylenglykolu, ale pouze s malými výtěžky, tj. 14–24 % (schéma 8).¹⁷

Schéma 8: Příprava 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]-chinazolin-3,5-dionů

V dalším roce byla testována opět reaktivita 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, ale na rozdíl od předchozí studie, obsahoval chinolinový skelet výchozí sloučeniny terciární laktamovou skupinu (**4**, R¹ = alkyl/aryl). Reakce probíhaly za stejných podmínek, tedy za varu s močovinou v kyselině octové. Struktury produktů těchto reakcí závisely na charakteru substituentu v poloze 3 a na atomech dusíku 3-aminoskupiny. Výchozí látky nesoucí primární aminoskupinu v poloze 3 poskytly produkty 3-(3-acylureido)-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-ony **8**. V případě, že výchozí derivát obsahoval sekundární aminoskupinu, reagoval v závislosti na tom, zda se v poloze α k C(3) vyskytoval vodíkový atom. Pokud ano, byly získány 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-diony **9**. Za nepřítomnosti vodíkového atomu v této poloze vedla reakce k získání 3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinoli-2,4-dionů **11** (schéma 9).¹⁸

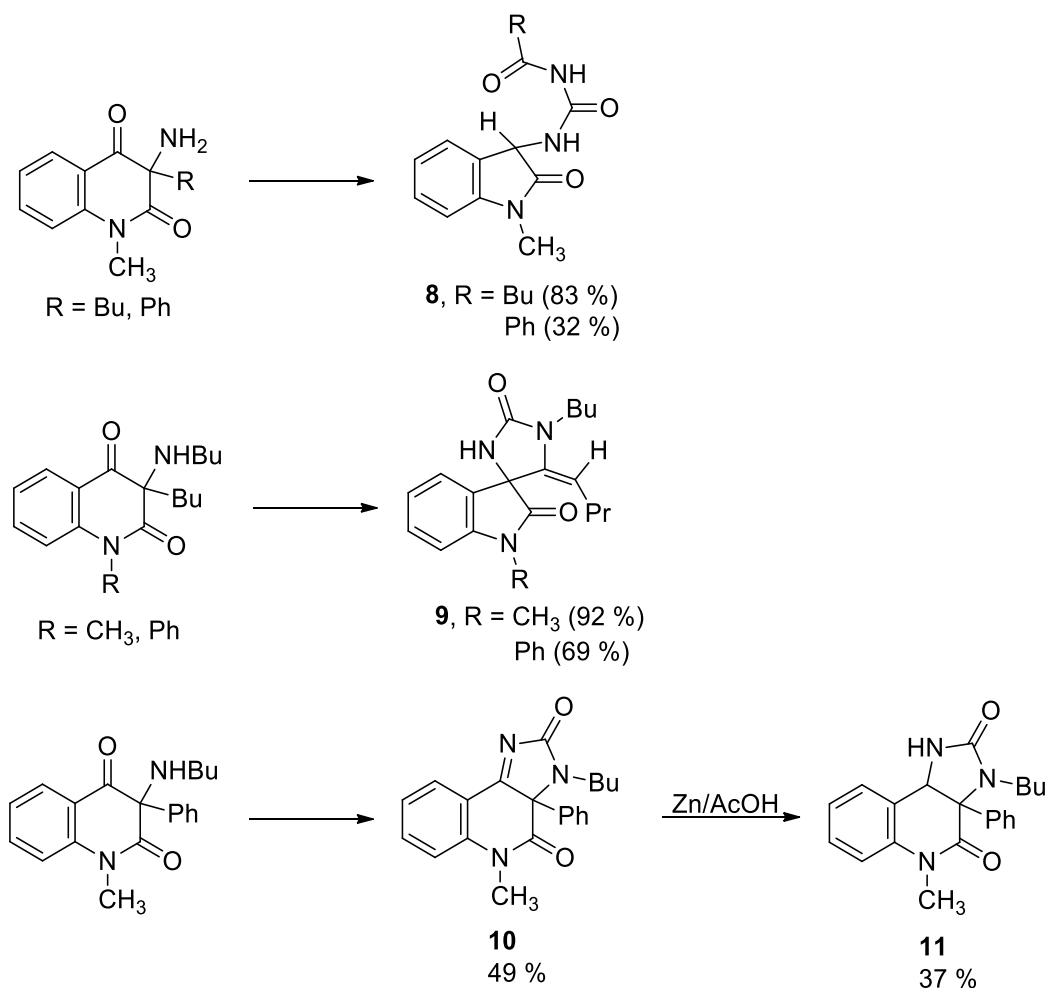


Schéma 9: Reakce 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů obsahující terciární laktamovou skupinu s močovinou

Další experimenty provedené na ÚCH FT UTB zahrnují reakce 3-alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (**4**; $\text{R}^1 = \text{alkyl}, \text{aryl}$) s alkyl/aryl izokyanáty. Tyto reakce probíhaly v dioxanu za získání buď 3-alkyl/aryl-3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionu **12** nebo 3a-alkyl/aryl-9b-hydroxy-3,3a,5,9b-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionu **13** nebo také směsi těchto dvou produktů. Ty byly od sebe odseparovány frakční krystalizací.¹⁹

Stejně výchozí látky, ale se sekundární laktamovou skupinou v chinolinovém skeletu (**4**; $\text{R}^1 = \text{H}$) byly použity pro testování jejich reaktivity s thiomčovinou jakožto zdroj thio- kyanaté kyseliny, či thiokyanatanem draselným jako zdroj kyseliny izothiokyanaté ve vroucí kyselině octové za vzniku produktu 2,3-dihydro-3-thioxoimidazo[1,5-*c*]chinazolin-5(6*H*)-onu **14**. V případě, že byla výchozí sloučenina substituována benzylovou skupinou v poloze 3, získal se 2,3-dihydro-2-thioxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on **16**. Stejně reakce

byly provedeny také s močovinou nebo kyanatanem draselným v kyselině octové za vzniku sloučenin 2,6-dihydro-imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-dionů **15** (schéma 10).²⁰

Také byly testovány substituované aminoketony **4** s kyanatanem draselným ve vroucí kyselině octové za získání stejných produktů, jako tomu bylo při reakcích s močovinou **17–20**. Za přítomnosti thiokyanatanu draselného vznikly sírné analogy těchto sloučenin **21–24** (schéma 10).²¹

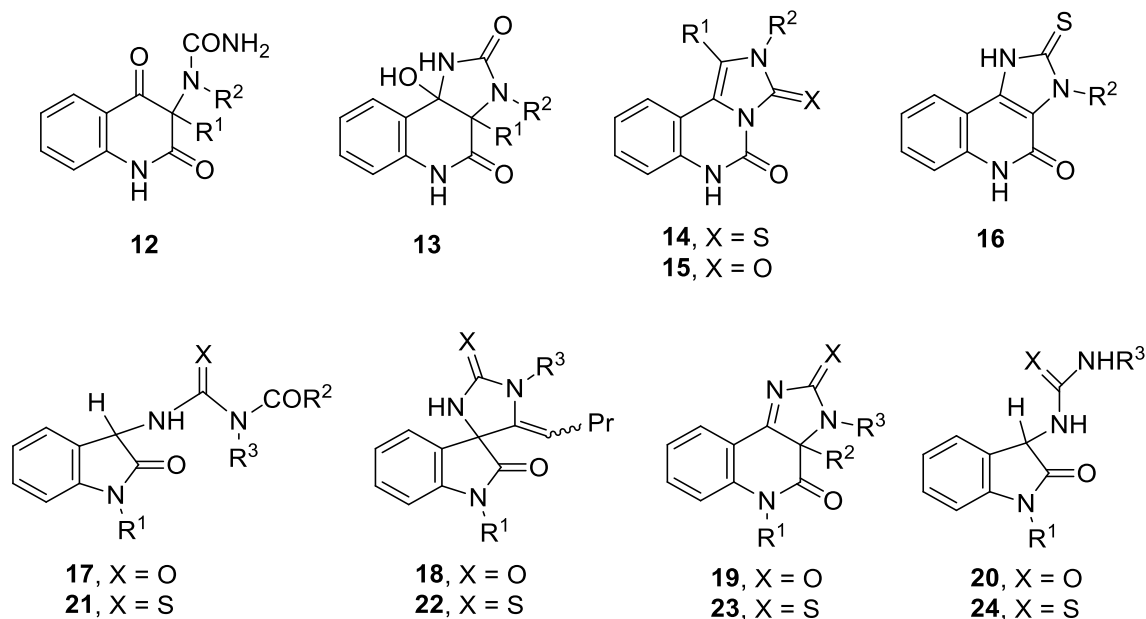


Schéma 10: Produkty reakcí 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s močovinou, thiomčovinou, kyanatanem či thiokyanatanem draselným

1.4 Reakce aminoderivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s bis(trichlormethyl)karbonátem (trifosgenem)

Poslední část diplomové práce byla věnována reakci hydroxyethylamino-derivátu chinolin-2,4-dionu s trifosgenem. Reakce s trifosgenem neboli bis(trichlormethyl)karbonátem byly také prováděny na ÚCH FT UTB. Jako výchozí látky byly použity 5-alkyl/aryl-4-(2-aminofenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ony **26** získané z předchozích experimentů reakcemi 3-ureidochinolin-2,4-dionů **24** ve vroucí kyselině octové za vzniku 3-ureidoindolů **25** a jejich následnou reakcí s koncentrovanou HCl (schéma 11). Reakce s trifosgenem byla dle postupu v předchozích studiích²² zkoušena s dichlormethanem (CH₂Cl₂) při pokojové teplotě, poté ve vroucím CH₂Cl₂. Ale tyto postupy nebyly úspěšné vzhledem k tomu, že

z reakční směsi byla v prvním případě získána výchozí sloučenina a ve druhém případě komplexní směs sloučenin.²³ Pokud ale byla tato reakce prováděna ve vroucím benzenu a za přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, byly získány žádoucí sloučeniny, dimery 1,3-bis[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]močoviny **27** (schéma 11). Další možností je provádět tuto reakci v benzenu při laboratorní teplotě za přítomnosti triethylaminu (TEA) a DMAP (dimethylaminopyridinu).²³

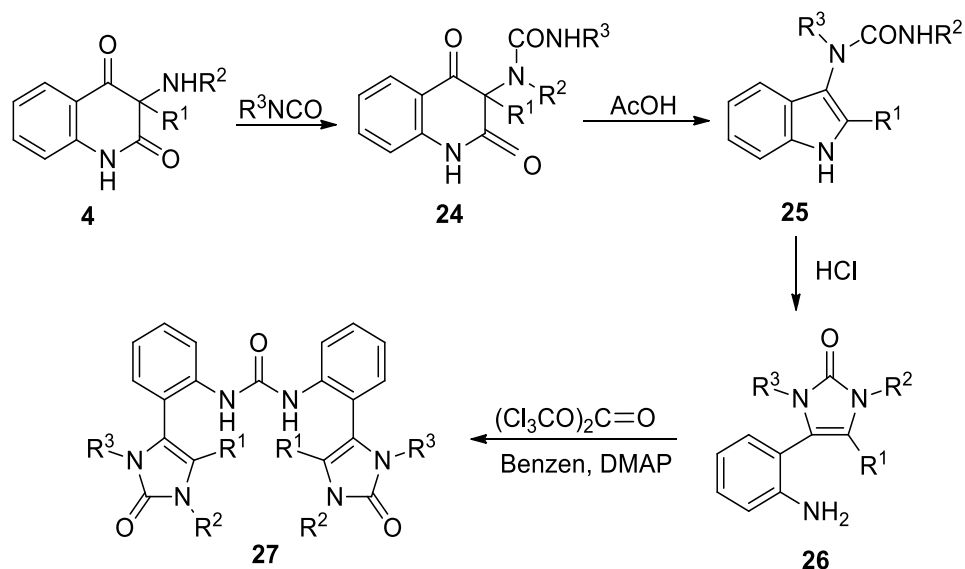


Schéma 11: Příprava 1,3-bis[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]močoviny reakcí s trifosgenem

Další prováděnou reakcí s trifosgenem byla syntéza sloučenin 3,3a-dihydrooxazolo[4,5-*c*]chinolin-2,4-(5*H*,9*bH*)-dionů **30**. Ty byly získány reakcí *cis*-3-amino-3,4-dihydro-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **29** s trifosgenem (schéma 12), přičemž zmíněné výchozí látky vznikly redukcí 3-minochinolin-2,4-dionů pomocí $NaBH_4$. Reakce **29** s trifosgenem probíhaly za stejných podmínek, jako výše popsáné, tedy v benzenu za přídavku TEA a DMAP.²⁴

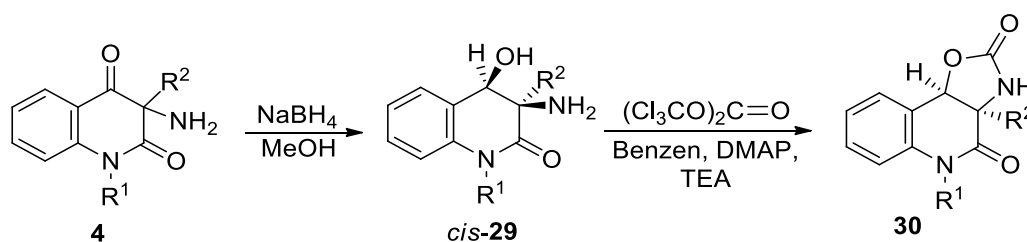


Schéma 12: Příprava 3,3a-dihydrooxazolo[4,5-*c*]chinolin-2,4-(5*H*,9*bH*)-dionů reakcí s trifosgenem

1.5 Ethanolamin

Ethanolamin, neboli 2-aminoethanol či monoethanolamin, jehož stechiometrický vzorec je HO(CH₂)₂NH₂, patří mezi běžné organické látky. Jedná se o bezbarvou hygroskopickou kapalinu, která je viskózní při pokojové teplotě, je rozpustná ve vodě, alkoholu a acetonu, nerozpustná v etheru a benzenu. Má charakteristickou vůni amoniaku a při zahřívání se rozkládá za produkce toxických a korozivních plynů zahrnujících oxidy dusíku. Reaguje s nitrátem celulózy, což může mít za následek požár nebo výbuch. Také prudce reaguje se silnými kyselinami a silnými oxidačními činidly. Struktura ethanolaminu se hojně vyskytuje v antihistaminikách, neboli lécích na alergie.²⁵

Tab. 1: Vlastnosti ethanolaminu²⁶

Sumární vzorec	C ₂ H ₇ NO
Molární hmotnost	61,08 g·mol ⁻¹
Hustota	1,016 g·cm ⁻³
Bod varu	69–71 °C
Bod tání	8–12 °C
Mísitelnost s vodou	mísitelný
Skupenství, barva	Viskózní bezbarvá kapalina
Zápach	Slabě po čpavku
Akutní toxicita	LD ₅₀ , orálně, potkan (mg·kg ⁻¹): 1 313 LD ₅₀ , dermálně, králík (mg·kg ⁻¹): 1 025
Zdraví škodlivý při:	Vdechování, styku s kůží (poleptání), požití
Životní prostředí	Toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky

1.5.1 Průmyslová produkce ethanolaminu

Ethanolamin je vyráběn z ethylenoxidu, který reaguje exotermicky s 20–30% vodným roztokem amoniaku při teplotě 60–150 °C a tlaku 3–15 MPa za vzniku směsi tří teoreticky možných ethanolaminů (schéma 13). Hlavním produktem této reakce je ethanolamin a vedlejšími produkty jsou diethanolamin a triethanolamin. Tyto produkty patří mezi nejjednodušší zástupce alkanolaminů neboli aminoalkoholů. Mají fyzikální vlastnosti jak alkoholů, tak aminů v jedné molekule. V průmyslové oblasti je monoethanolamin důležitou surovinou pro výrobu ethylendiaminu (schéma 14), který je významným chelatačním ligandem v komplexní chemii. Reakce pro jeho přípravu probíhá v přítomnosti katalyzátorů niklu v plynné fázi. Kromě toho slouží ethanolamin jako rozpouštědlo, stabilizátor a používá se také při syntéze léčiv, pesticidů atd.²⁷

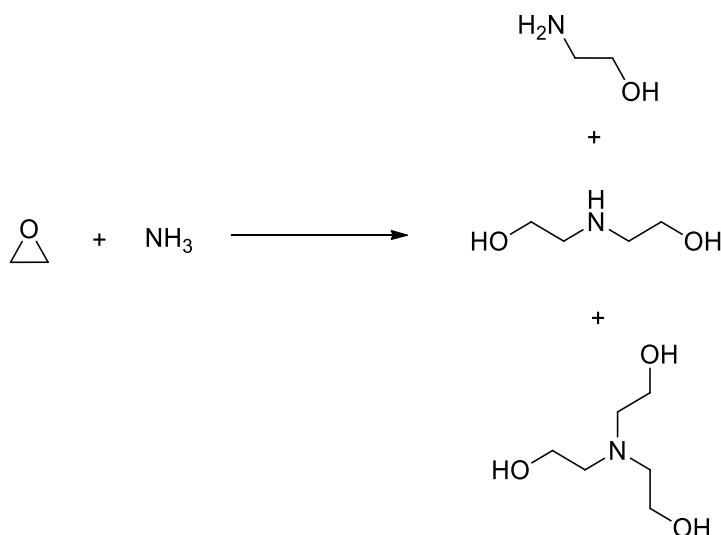


Schéma 13: Průmyslová příprava ethanolaminu

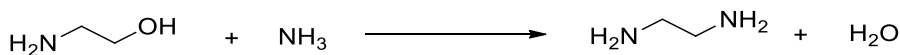


Schéma 14: Průmyslová výroba ethylendiaminu

1.5.2 Průmyslové využití ethanolaminu

Ethanolamin se v průmyslu využívá převážně jako inhibitor koroze v obráběcích kapalinách.²⁸ Je také běžnou součástí spotřebitelských produktů, jako jsou detergenty, odmašťovač, dezinfekční prostředky, produkty pro osobní péči a farmaceutické výrobky.²⁹ Je rovněž přirozenou složkou v rostlinách a zvířatech: druhá nejhojnější hlavní skupina ve

fosfolipidech v buněčných membránách a je tedy jedním z nejdůležitějších stavebních bloků v přírodě.³⁰

Ethanolamin je jedním z nejvhodnějších absorpčních rozpouštědel pro odstraňování oxidu uhličitého z kouřových plynů.³¹ Použití 2-aminoethanolu jako absorpčního rozpouštědla pro zachycování CO₂ po spalování je doprovázeno ztrátami ethanolaminu během odpařování kvůli jeho relativně vysokému tlaku par (30 Pa při teplotě 20 °C).³²

Po uvolnění do atmosféry reaguje 2-aminoethanol za denního světla zejména s hydroxylovými ($\cdot\text{OH}$) radikály. Je známo, že atmosférická oxidace aminů může vést k tvorbě potenciálně toxických sloučenin, jako jsou například nitrosaminy, nitraminy a nitraamidy,³³ které patří k obecně obávaným látkám. Tyto látky mají potenciál zhoršit kvalitu ovzduší tím, že přispívají k problémům jako je troposférický ozón, městský smog a kyselá dešť, jakož i produkce skleníkových plynů N₂O. Atmosférická oxidace ethanolaminu s hydroxylovými radikály je iniciována jímáním vodíkových atomů ze skupiny -NH₂, čímž mohou vznikat právě nitrosaminy a nitraminy, které jsou vysoce karcinogenní.³⁴

Byly prováděny studie v Evropském fotochemickém reaktoru (EUPHORE), kterým se vyšetřuje fotochemický rozklad látek znečišťujících ovzduší, a také se jím studují vytvářené produkty, které představují potenciální riziko pro zdraví a životní prostředí.³⁵ Tyto studie ukázaly, že na -NH₂ se odehrává méně než 10 % reakcí mezi OH a ethanolaminem. Nitramin ethanolaminu, 2-nitroaminoethanol (NO₂NHCH₂CH₂OH), byl zjištěn s výtěžkem mezi 0,3 % a 1,5 % a nitrosamin ethanolaminu, 2-nitrosoethanolamin (NONHCH₂CH₂OH), nebyl zjištěn vůbec.³⁶ V nedávné studii o vlivu emisí 2-aminoethanolu na životní prostředí, vzniklých při zachycování CO₂, bylo odhaleno, že nitraminy emitované s frakcí obsahující pouze 1 % emisí ethanolaminu, by mohly být problematické pro vodní prostředí o rozloze 40 x 40 km² kolem elektrárny emitující 40 tun ethanolaminu za rok zachycováním CO₂.³⁷ Dostupné údaje o primárních a sekundárních *N*-nitro-alkylaminech silně naznačují, že by mohly mít mutagenní a karcinogenní účinky.³⁸

Těkavé ztráty ethanolaminu při jeho absorpci CO₂ lze omezit. Emise ethanolaminu při zachycování CO₂ se výrazně liší v závislosti na provozních podmínkách, například na teplotě absorbéru v jeho horní části. Kromě toho promytí absorbéru vodou, či eliminátor mlhy, který je instalován v jeho horní části, podstatně snižuje těkavé ztráty z absorbéru. Emise po spalování bez promytí vodou se pohybují mezi 0,3 kg a 0,8 kg ethanolaminu na tunu zachyceného CO₂,^{39,40} zatímco vysoce účinným třístupňovým promýváním vodou se snižují emise zhruba o 0,02 kg ethanolaminu na tunu zachyceného CO₂.⁴¹

II. PRAKTICKÁ ČÁST

2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Jak již název napovídá, hlavním cílem předkládané diplomové práce bude studium reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethanolaminem. Očekávané 3-hydroxyethylamino-deriváty chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů budou podrobeny dalším experimentům s kyantánem draselným v kyselině octové. V jednom případě bude vyzkoušena také reakce 3-hydroxyethylamino-derivátů s trifosgenem v benzenu, triethylaminu a dimethylaminopyridinu. Produkty všech reakcí budou analyzovány pro zjištění jejich struktury a vybraných vlastností.

3 DISKUZE

3.1 Příprava výchozích sloučenin

V této kapitole bude popsána syntéza 3-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu a následně příprava chlorderivátu, který sloužil jako jedna z výchozích sloučenin pro experimenty prováděné v diplomové práci.

3.1.1 3-Butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on

Chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, či 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony jsou nejčastěji připravovány reakcí anilinu se substituovanou kyselinou malonovou. V literatuře bylo popsáno velké množství podobných reakcí s různou kombinací substituentů navázaných na anilinu a v α -poloze kyseliny malonové.^{42,43,44} Pro účely diplomové práce byly použity deriváty 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů ze sbírky těchto látek vyrobených na ÚCH FT UTB. Pro příklad byl mnou připraven 3-butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on (**1d**), jehož vznik spočíval v reakci *N*-methylanilinu (93 mmol) s diethyl(butyl)malonátem (93 mmol) (schéma 15). Reakční komponenty byly naváženy do baňky, která byla upevněna do aparatury se zpětným chladičem. Reakce probíhala v lázni s Woodovým kovem, při teplotě 270 °C. Vznikající ethanol byl jímán do předem zvážené baňky pro zjištění průběhu reakce. Při dosažení 90 % teoretického výtěžku ethanolu byla reakce ukončena. Ještě kapalná směs byla převedena do 150 ml toluenu, v němž vykrytalizoval produkt. Krystaly byly odsáty a rozpuštěny v 500 ml 0,5 M NaOH, který byl následně extrahován 100 ml toluenu. Vodný alkalický roztok byl zneutralizován koncentrovanou HCl. Vzniklé nažloutlé krystaly byly odsáty, promyty 50 ml destilované vody a dány sušit do sušárny při 60 °C. Dále byl produkt rekrystalizován v benzenu a analyzován pro potvrzení čistoty produktu.

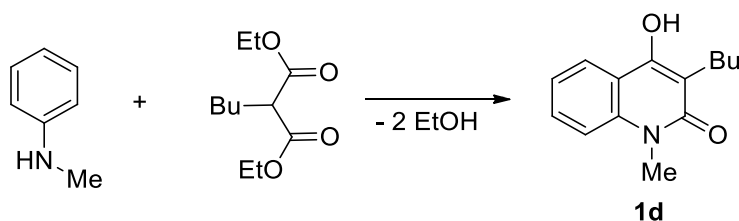


Schéma 15: Příprava 3-butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu

3.1.2 3-Butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

Výchozí chlorderiváty byly připravovány opět známou a v literatuře popsanou reakcí 4-hydroxchinolin-2(1*H*)-onů se sulfurylchloridem v roztoku dioxanu,^{4,5} podle níž byl také vyroben 3-butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2d**) z 3-butyl-1-methyl-4-hydroxchinolin-2(1*H*)-onu získaného z předchozí reakce (schéma 16). Výchozí látka (46 mmol) byla převedena do Ehrlenmayerovy baňky a následně bylo přidáno 150 ml dioxanu. Takto byla směs v baňce umístěna na magnetické míchadlo do vodní lázně. Směs byla zahřívána na teplotu 40–50 °C, při níž byla udržována po celou dobu reakce. Po dosažení této teploty byl pomalu přikapáván trojnásobný přebytek sulfurylchloridu, (138 mmol). Po dokončení přikapávání byla směs míchána ještě 15 minut. Následně byla reakční směs přelita do ledové tříště a míchána. Po rozpuštění ledu byl vodný roztok vytřepán celkem 7 x 50 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, vysušeny pomocí Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na vakuové rotační odparce (VRO). Byl získán hnědý olejovitý produkt, který byl následně podroben analýze IČ.

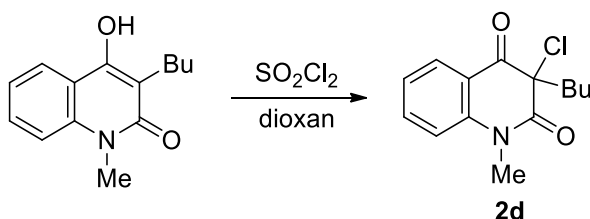


Schéma 16: Příprava 3-butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu

3.2 3-(Hydroxyethylamino)-3-alkyl/aryl-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

Náplní této kapitoly bude souhrn všech reakcí a jejich metodiky, které vedly ke vzniku nových, v literatuře dosud nepublikovaných sloučenin 3-((2-hydroxyethyl)amino)-3-alkyl/aryl-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **3**.

Zde je výčet některých reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, které lze v dosud vydaných publikacích nalézt:

- Vznik alkyl/aryl aminů reakcemi s amoniakem, primárními či sekundárními aminy.^{13,14}
- Vznik 3-nitrochinolin-2,4-dionů reakcí s kyselinou dusičnou.¹³
- Vznik 3-karbonitrilů chinolin-2,4-dionů reakcemi s kyanidem sodným.⁴⁵

- Vznik 3-azidochinolin-2,4-dionů reakcemi s azidem sodným.^{4,6,7}
- Vznik derivátů pyrazinochinolinu reakcí s 1,2-diaminoethanem.⁴⁶

Poslední zmiňovaný derivát pyrazinochinolinu byl zjištěn na ÚCH FT UTB náhodou, při objasňování reakčního mechanismu u přesmyku aminochinolindionového uskupení na deriváty benzodiazepinu. Během těchto experimentů bylo pozorováno, že reakce 3-chlorchinolindionu s 1,2-diaminoethanem nevede k jednoduchému navázání aminu pouze na 3. uhlík chinolindionu, nýbrž byla izolována odlišná sloučenina, která je produktem nukleofilní substituce a následné dehydratace za vzniku cyklického iminu, čímž byl získán příslušný derivát pyrazinochinolinu (schéma 17).⁴⁶

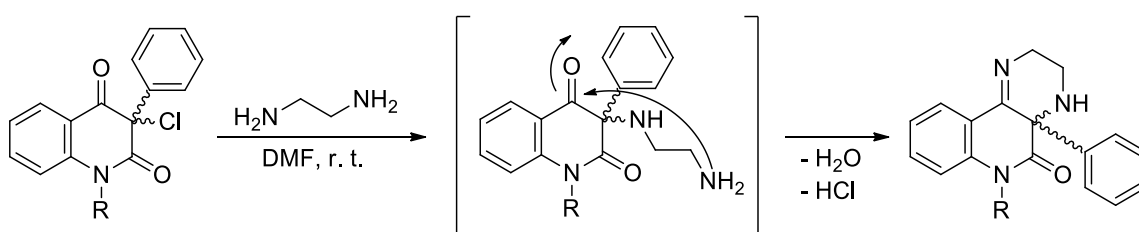


Schéma 17: Příprava derivátu pyrazinochinolinu

Na základě těchto předchozích zkušeností bylo rozhodnuto o provedení zmíněných reakcí pomocí aminů obsahujících ještě další funkční skupinu ve své struktuře. Aminoalkohol je v podstatě primární amin obsahující hydroxylovou skupinu a bylo předpokládáno, že se při reakcích bude chovat obdobně.

U různých alifatických i aromatických primárních aminů byla v řadě publikací ověřena metoda jejich reakce s 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Ta spočívá v rozpuštění chinolin-2,4-dionů v *N,N'*-dimethylformamidu s příslušným primárním aminem v mírně zásaditém prostředí (schéma 18).^{3,4}

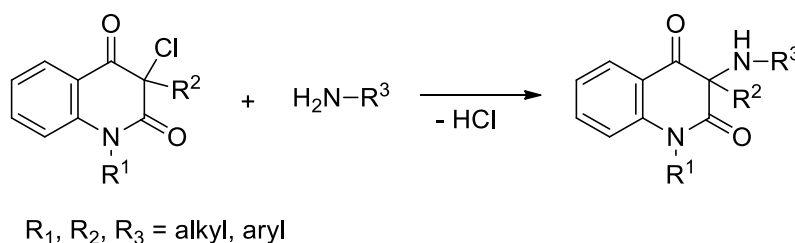


Schéma 18: Obecná rovnice reakce chlorderivátů chinolin-2,4-dionů s primárními aminy

Při aplikování této metody na mnou provedené experimenty byl po reakci 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s 2-aminoethanolem předpokládán vznik nových sloučenin hydroxyethylamino-derivátů **3** (schéma 19, tab. 2).

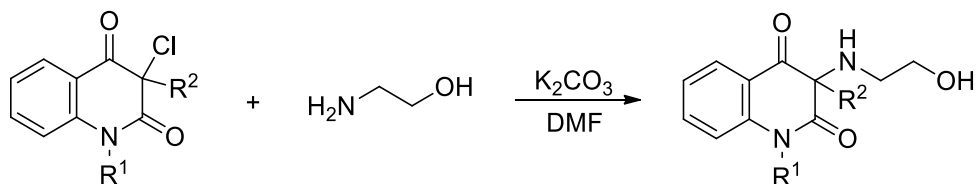


Schéma 19: Rovnice přípravy 3-(hydroxyethylamino)-3-alkyl/aryl-quinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **3**

Tab. 2: Substituenty výchozích chlorderivátů **2** a produktů z nich **3**

2, 3	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R¹	H	H	H	Me	Me	Me	Ph	Ph	Ph
R²	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph

Postup spočíval v reakci výchozí látky **2a-i** v *N,N'*-dimethylformamidu (DMF zvolen na základě předchozích výzkumů)^{3,6} s ethanolaminem. Obecně bylo použito 9 mmol výchozí látky. Po jejím rozpuštění v DMF byl do směsi přidáván K₂CO₃ ve více než dvojnásobném přebytku (21 mmol) pro zajištění mírně zásaditého prostředí po celou dobu reakce. Nakonec byl po kapkách přidán 2-aminoethanol přibližně v 5% přebytku oproti eduktu, toto množství bylo zvoleno pro zreagování maximálního množství 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Tato směs byla míchána na magnetickém míchadle při laboratorní teplotě, či s mírným zahřátím (30 °C) v olejové lázni po několik hodin. Průběh reakce byl pozorován pomocí TLC chromatografie. Po zreagování výchozí látky byla směs nalita do 200 ml ledové tříště. V případě látek **3e**, **3h** a **3i** vznikly krystaly již při rozpouštění ledové tříště. Tyto krystaly byly přefiltrovány. Další způsob čištění produktu byl zvolen dle stupně znečištění zjištěného pomocí TLC. V případě ostatních derivátů byla vodná směs po rozpouštění ledové tříště extrahována 6 x 30 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, třepány ještě 2 x 20 ml destilované vody, vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny na VRO. Další způsob čištění produktů byl rovněž zvolen dle TLC.

Metody izolace produktů:

Metoda A: Tímto postupem byly izolovány produkty, které dle TLC obsahovaly pouze jednu látku. Jednalo se o prostou rekrystalizaci ve vhodném rozpouštědle za horka s filtrací přes skládaný filtrační papír. Týkalo se to produktů **3c**, **3d**, **3f**, **3g**, **3i**.

Metoda B: Tento postup spočíval v přečišťování pomocí sloupcové kapalinové chromatografie. Jako stacionární fáze byl použit silikagel. Jeho množství a tím i velikost kolony se odvíjela od hmotnosti produktu a míry jeho znečištění. Obvykle byl volen třicetinásobek silikagelu oproti čištěné látce. Jako eluent byl použit benzen s postupným přidáváním ethylacetátu. Tato metoda byla použita u více znečištěných derivátů dle TLC, tedy u **3a**, **3b**, **3e**, **3h**. Získané frakce z chromatografie byly zpracovány rekrystalizací nebo dalším přečištěním na sloupcové chromatografii.

Mechanismus takových reakcí pravděpodobně probíhá nukleofilní substitucí, kdy 2-aminoethanol jakožto nukleofil napadá svým volným elektronovým párem chlorderivát na atomu uhlíku, který je součástí polární vazby C–Cl, je tedy elektronově deficitní. Odstupující chloridový aniont atakuje vodík z přístupující aminoskupiny a vylučuje se jako HCl (schéma 20). Důvodem, proč ethanolamin reaguje svou aminoskupinou a ne hydroxylovou skupinou je skutečnost, že rozdíl elektronegativit mezi atomem chloru a dusíku je vyšší, než mezi atomem chloru a kyslíku. K_2CO_3 byl pro tyto reakce použit za účelem zajištění zásaditého prostředí, pro neutralizaci vznikajícího HCl, aby nevznikala chloridová sůl.

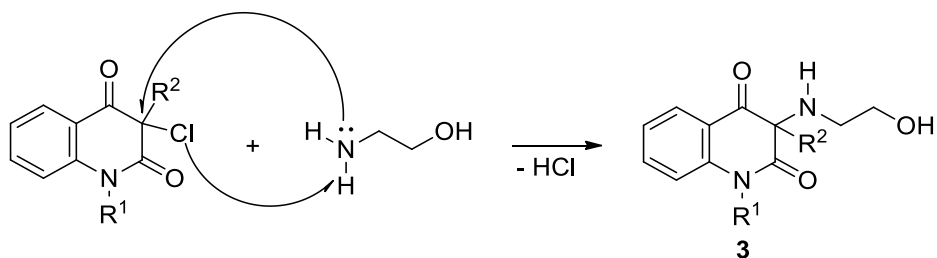


Schéma 20: Mechanismus reakcí vedoucích ke vzniku 3-(hydroxyethylamino)-3-alkyl/aryl-chinolin-2,4(1H,3H)-dionů **3**

Výše popsanými postupy byla připravena série látek 3-((2-hydroxyethyl)amino)-3-alkyl/aryl-chinolin-2,4(1H,3H)-dionů **3a–i**, které byly podrobeny instrumentálním analýzám, konkrétně IČ, elementární analýze, ESI-MS a NMR.

Reakce derivátů chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2** s ethanolaminem probíhaly snadno za laboratorní teploty a poskytly ve všech případech požadované 3-hydroxyethylamino-deriváty chinolin-2,4-dionů s poměrně vysokými výtěžky (tab. 3). V případě, že byly výchozí chlorderiváty substituovány v poloze 3 benzylovou skupinou, byla izolace očekávaného produktu obtížnější a kromě něj byly z chromatografie získány také vedlejší produkty, konkrétně 3-hydroxyderivát a výchozí 3-chlorderivát při izolování produktu **3b**, 3- a 4-hydroxyderivát při izolování produktu **3e** a 3-hydroxyderivát v průběhu získávání **3h**. Tyto známé produkty byly identifikovány na základě porovnání jejich zjištěného bodu tání, IČ spekter a také podle TLC chromatografie s identickými sloučeninami, které byly připravovány v rámci předchozích výzkumů.⁵² Další vedlejší produkty získané z chromatografie při izolaci sloučenin **3e** a **3h** jsou dimery 3-benzyl-3-((13-benzyl-12-oxo-11-methyl-11,12-dihydrochinolin-14-yl)oxy)-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **4e** a 3-benzyl-3-((13-benzyl-12-oxo-11-fenyl-11,12-dihydrochinolin-14-yl)oxy)-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **4h**. Mechanismus vzniku těchto látek bude předmětem dalšího zkoumání.

Tab. 3: Výtěžky produktů reakcí **2** s ethanolaminem

3	R ¹	R ²	Doba reakce (h)	Výtěžek (%)
a	H	Bu	9	51
b	H	Bn	5,5	16
c	H	Ph	24	69
d	Me	Bu	24	48
e	Me	Bn	24	31
f	Me	Ph	3	88
g	Ph	Bu	3	65
h	Ph	Bn	24	17
i	Ph	Ph	24	56

3.3 Reakce 3-(hydroxyethylamino)-3-alkyl/aryl-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanatanem draselným

Před samotným experimentem, kterým se zabývala tato diplomová práce, byly prováděny a popsány reakce aminoderivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s močovinou,^{17,18} nitro-močovinou,^{47,48} thiomčovinou,²⁰ kyanatany¹⁹ či thiokyanatany^{49,50,51} generující s kyselinou octovou *in situ* kyselinu izokyanatou či izothiokyanatou,^{20,21} poskytující širokou škálu nových heterocyklických sloučenin, jako jsou imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-diony, 3-(3-acylureido)-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-ony, 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-diony a spirosloučeniny odvozené od imidazolin-2-thionů. 3-Aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly také redukovány NaBH₄ a produkty těchto reakcí byly převedeny na 3-alkyl/aryl-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-ony.²⁴ S ohledem na zajímavé výsledky výše popsaných studií bylo předpokládáno, že získané hydroxyethylamino-deriváty **3** by mohly vést k molekulárnímu přesmyku podobným způsobem, jako tomu bylo u jednodušších 3-aminochinolindionů a to reakcí 3-(hydroxyethylamino)chinolin-2,4-dionů s kyanatanem draselným (KOCN) (schéma 21, tab. 4).

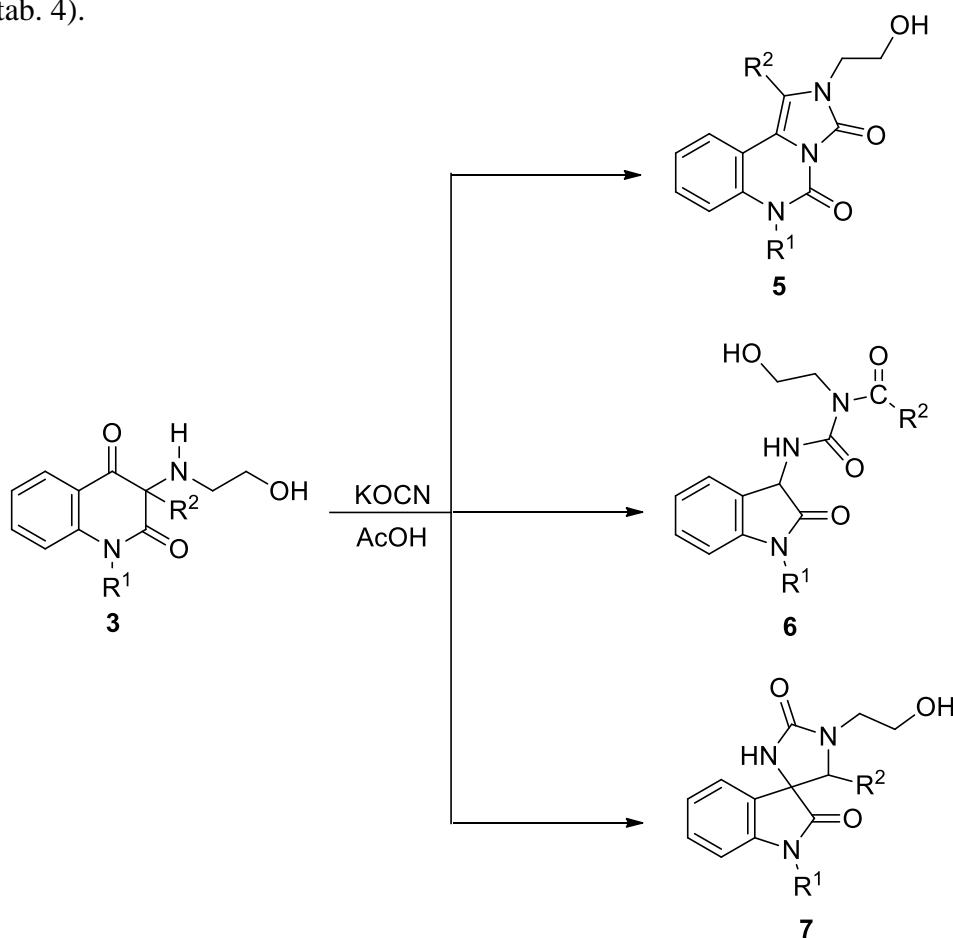


Schéma 21: Vznik předpokládaných produktů při reakci **3** s KOCN

Tab. 4: Substituenty výchozích chlorderivátů **3** a produktů z nich **5**

3, 5	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R¹	H	H	H	Me	Me	Me	Ph	Ph	Ph
R²	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph

Výchozí látka **3a-i** byla rozpuštěna v koncentrované kyselině octové. Baňka byla umístěna na magnetické míchadlo. Poté byl pomalu, v rozmezí asi 5 minut, přidáván kyantatan draselný (KOCN), který působením AcOH generuje při reakci kyselinu izokyanatou, přičemž se uvolňuje octan draselný (AcOK). Kyselina izokyanatá reaguje dále s výchozí látkou. Reakce probíhaly za laboratorní teploty několik hodin a jejich průběh byl kontrolován na TLC chromatografii. Množství výchozí látky a podle toho jednotlivých komponent bylo zvoleno tak, aby teoretický výtěžek byl dostatečný pro provedení instrumentálních analýz IČ, EA, ESI-MS, EI-MS, případně NMR i v případě že by produkty musely být čištěny sloupcovou kapalinovou chromatografií. Byl tedy zvolen 1 mmol výchozí látky.

Po doreagování byla reakční směs přelita za stálého míchání do 50 ml ledové tříště. V případě reakcí sloučenin **3b**, **3c**, **3h** a **3i** byly získány krystaly již při rozpouštění ledu. Ty byly následně odfiltrovány, vysušeny při 60 °C, rekrystalizovány a analyzovány. Matečný louch byl třepán 5 x 30 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny na VRO. Odparek byl krystalizován cyklohexanem, hexanem či ethylacetátem. Vzniklé krystaly byly po vysušení rekrystalizovány a porovnávány s krystaly získanými z ledové tříště. V případě, že tyto produkty nebyly podle TLC čisté, byly přečišťovány sloupcovou chromatografií v benzenu a následně byly rekrystalizovány. V případě sloučenin **3a**, **3d**, **3e**, **3f** a **3g** byla reakční směs po doreagování také nalita do 50 ml ledové tříště, ale krystaly z ní nebyly získány, vodná fáze tedy byla extrahována 5 x 30 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny na VRO. Z odparku byla opět snaha získat krystaly pomocí cyklohexanu, hexanu nebo ethylacetátu. Získané krystaly byly poté odsáty přes fritu, vysušeny při 60 °C, rekrystalizovány a podrobeny analýzám pro zjištění jejich struktury. Nečisté krystaly či olejovité odparky byly přečišťovány kolonovou chromatografií v benzenu (**5d**, **5e**).

Mechanismus těchto reakcí se může odvíjet od toho, zda je na heterocyklickém dusíku v chinolinovém skeletu navázán alkyl/aryl, či jestli je nesubstituovaný. V případě, že tento dusík neobsahuje substituent, mohla by reakce probíhat podle schématu 22. V prvním kroku

je na dusík hydroxyethylaminové skupiny navázán izokyanátový aniont (pocházející z kyseliny izokyanaté vygenerované reakcí izokyanatanu draselného s kyselinou octovou). Vznikající intermediát **A** je cyklizován odštěpením vody za současného navázání protonu a vzniku intermediátu **B**, kde dochází k otevření kruhu mezi uhlíky v polohách 2 a 3. Následuje odštěpení vodíku z heterocyklického dusíku na chinolinovém skeletu a otočení imidazolidinového kruhu kolem vazby spojující jej s původním chinolinovým skeletem vlivem tautomerické rovnováhy. Vznikající imidový aniont dává záporný náboj izokyanátové skupině v intermediátu **C**, který následnou protonací poskytuje tautomerní formu měnící se 1,3-vodíkovým posunem na konečný produkt **5** (schéma 22).

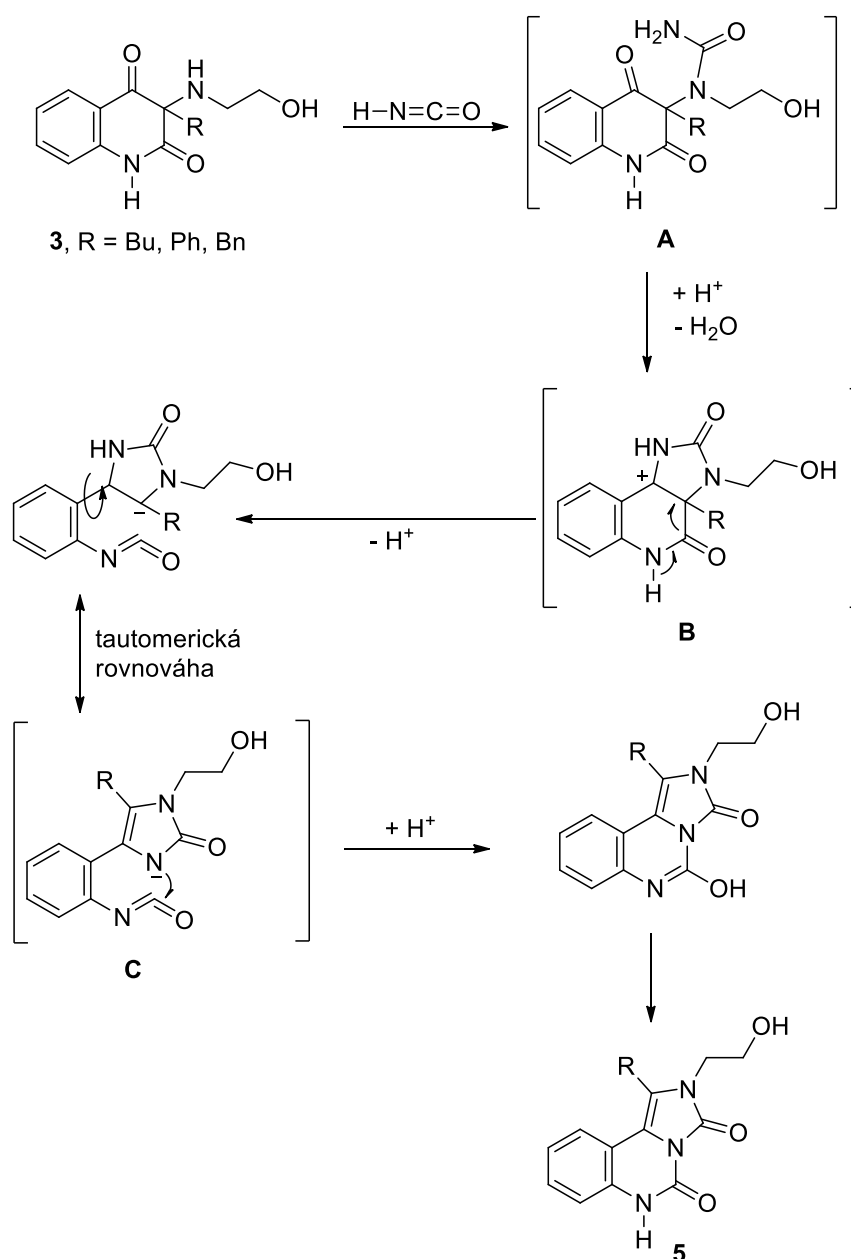


Schéma 22: Mechanismus přípravy sloučenin **5** z 1-nesubstituovaných **3**

Ve schématu 23 je navržený mechanismus reakcí 1-substituovaných 3-(hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s KOCN. Ten probíhá v prvním kroku pravděpodobně opět navázáním izokyanátového aniontu na dusík hydroxyethylaminové skupiny. Vznikající sloučenina **D** je v rovnováze s **E**, jejíž dehydratací vzniká imidazochinolinindion **F**, přičemž tato změna může být reverzibilní. Nukleofilním 1,2-posunem sekundární amidové skupiny v **E** a **F** vzniká klíčový intermediát **G**, který může být stabilizován eliminací protonu ze substituentu R^2 za získání produktu **7**. To je možné pouze v případě, že $R^2 = \text{Bu, Bn}$. Pokud $R^2 = \text{Ph}$, vznikne adicí vody nestabilní intermediát **H**, v němž rozštěpením vazby C–C mezi laktamovou skupinou a karbinolamidem jsou získány produkty **6** (schéma 23).

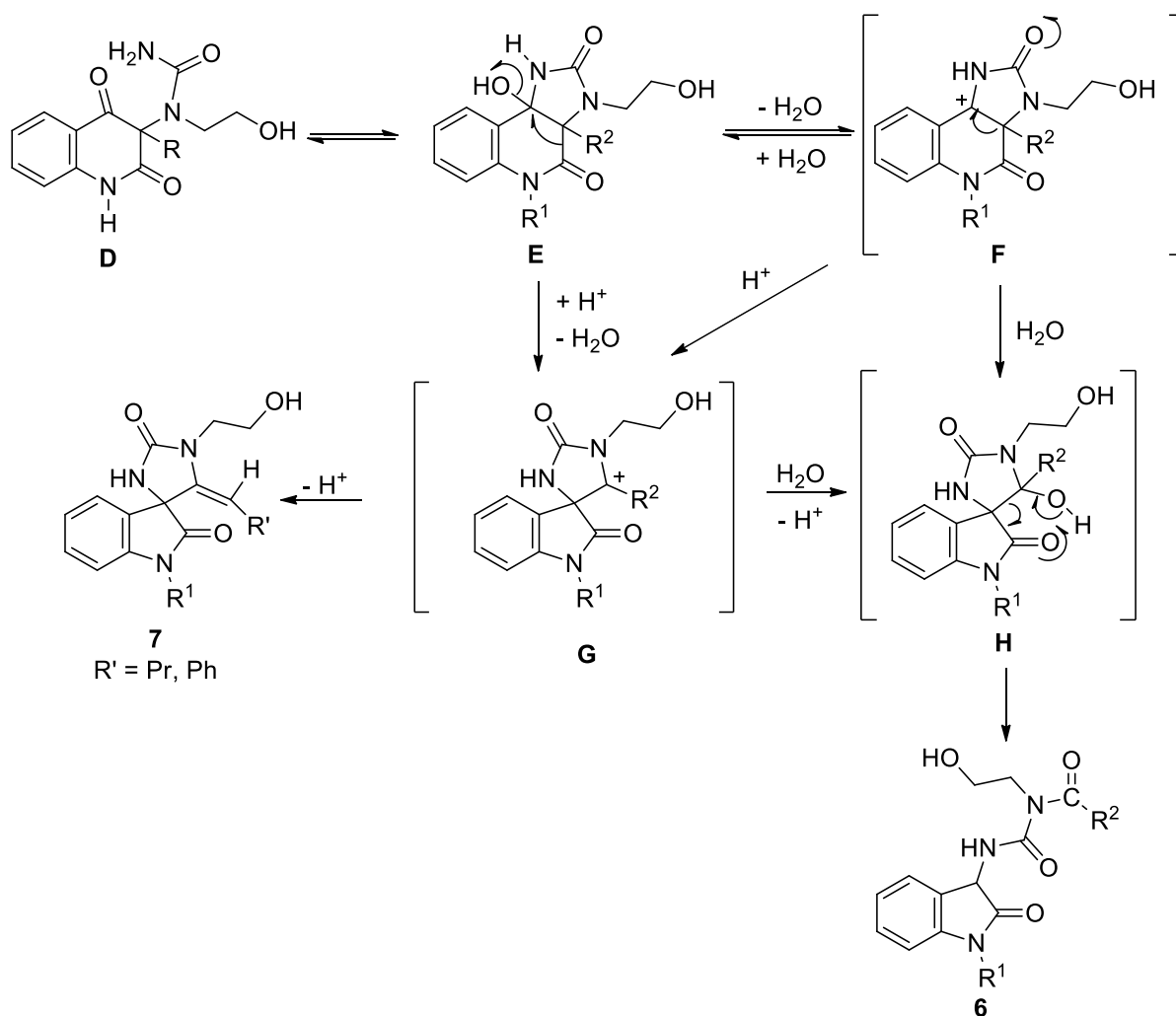


Schéma 23: Mechanismus přípravy **6** a **7** z 1-substituovaných **3**

U většiny získaných produktů zatím nebylo změřeno NMR spektrum, ale srovnáním IČ spekter, bodů tání a TLC chromatografie izolovaných produktů s látkami získanými v předchozích experimentech^{14,48} bylo možno usoudit, že se jednalo o očekávané struktury **5**, **6** a **7**. Ty byly následně potvrzovány výsledky z měření ESI-MS, EI-MS a díky elementární analýze.

Reakce 3-(hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s KOCN probíhaly rychle a snadno při laboratorní teplotě za získání poměrně vysokých výtěžků předpokládaných produktů **5**, **6** a **7** (tab. 5). Většina z nich byla dobře izolovatelná, ovšem všechny byly hůře rozpustné v běžně užívaných rozpouštědlech v naší laboratoři, jako je například benzen, chloroform či ethylacetát.

Získané produkty **b-i** byly identifikovány na základě IČ spekter, elementární analýzy, spekter z ESI-MS a některé také pomocí EI-MS. Pouze u sloučeniny **5a** jsou k dispozici výsledky z analýzy NMR, tudíž je možno říci, že struktura této látky byla potvrzena. Jelikož eduktem je 1-nesubstituovaný derivát **3**, mechanismus vedoucí ke vzniku **5a** pravděpodobně koresponduje s navrženým mechanismem dle schématu 22. Ten předpokládá katalyzované otevření heterocyklického kruhu v chinolin-2,4-dionovém skeletu vlivem přítomné kyseliny octové. Oproti tomu ostatní 1-nesubstituované deriváty **3b, c** reagovaly s KOCN dle mechanismu ve schématu 23 za vzniku produktů **6b** a **6c** pravděpodobně kvůli konjugovanému systému vazeb aromatických substituentů v poloze 1. Ostatní výchozí látky byly 1-substituované, proto lze předpokládat, že reakce probíhaly dle navrženého mechanismu ve schématu 23. Pokud $R^2 = \text{Bu, Bn}$ (**d, e, g, h**), byla předpokládána eliminace protonu z intermediátu **G** (schéma 23) za vzniku **7**. To se potvrdilo u derivátů **d, e, g**, ale v případě **e** byl získán také produkt **6**. U derivátu **h** předpokládaný produkt **7** nevznikl vůbec, pouze **6**. Deriváty **f** a **i** obsahující fenylový substituent v poloze 3 pravděpodobně reagovaly přes intermediát **H**, jelikož fenylový substituent neposkytuje proton, tudíž došlo k adici vody a k otevření kruhu za vzniku **6**.

Tab. 5: Výtěžky produktů reakcí **3** s KOCN

5, 6, 7	R ¹	R ²	Doba reakce (h)	Výtěžek (%)
5a	H	Bu	18	42
6b	H	Bn	4,5	29
6c	H	Ph	2,5	81
7d	Me	Bu	4,5	30
7e 6e	Me	Bn	1	3 30
6f	Me	Ph	4,5	76
7g	Ph	Bu	48	33
6h	Ph	Bn	3	45
6i	Ph	Ph	3	36

3.4 Reakce 3-(hydroxyethylamino)-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s bis(trichlormethyl)karbonátem (trifosgenem)

Do reakce dáno 2 mmol výchozího 3-hydroxyethylaminoderivátu (schéma 23), který byl rozpuštěn v 50 ml benzenu. Tato směs byla ochlazena v ledové tříšti a bylo pomalu přidáno 4,2 mmol triethylaminu (TEA) k neutralizaci HCl, poté 0,9 mmol katalyzátoru 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) a následně bylo po částech přidáno 0,75 mmol trifosgenu (TF) v průběhu asi 10 minut. Suspenze byla míchána při laboratorní teplotě a průběh reakce byl sledován pomocí TLC chromatografie. Po zreagování byla směs odpařena do sucha a k odparku přidáno 20 ml destilované H₂O a 20 ml CHCl₃. Směs se poté oddělila a vodný podíl byl extrahován 6 x 20 ml CHCl₃. Organické podíly byly spojeny a třepány ještě 2 x 20 ml destilované H₂O. Organický podíl byl promyt HCl (2,5%, 15 ml), vysušen Na₂SO₄, odpařen na VRO do sucha. Znečištěný produkt podle TLC byl přečišťován sloupcovou kapalinovou chromatografií v chloroformu.

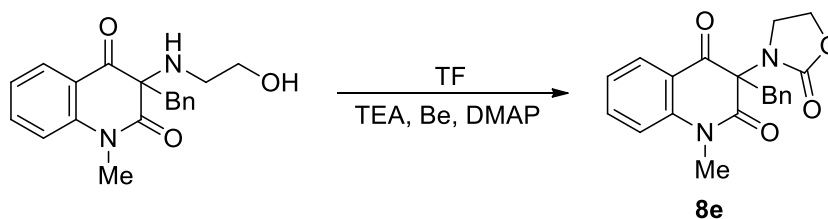


Schéma 24: Příprava 3-benzyl-1-methyl-3(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**8e**)

Touto jedinou provedenou reakcí byl získán očekávaný produkt 3-benzyl-1-methyl-3(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, který byl následně analyzován pomocí IČ spekter a elementární analýzy, jeho struktura byla potvrzena interpretací NMR spekter. ESI-MS a EI-MS zatím nebylo změřeno. Tyto experimenty budou předmětem dalších studií reakcemi s ostatními získanými deriváty 3-(hydroxyethylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité pomůcky a přístroje

Body tání byly měřeny na Koflerově bloku. Chromatografie na tenké vrstvě byly provedeny na hliníkové fólii ALUGRAM® SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kiesegel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Měření IČ spekter bylo provedeno na spektrometru FTIR ALPHA-T (Bruker) metodou KBr tablet. Elementární analýzy (C, H, N) byly měřeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra EI-MS byla získávána na spektrometru GC-MS QP2010 Shimadzu s přímou sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným plynem s konstantním průtokem 38 cm³·s⁻¹. ESI-MS bylo měřeno na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) s elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Veškerá měření byla provedena v pozitivním a negativním módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny v roztoku MeOH:H₂O (1:1, v:v) o koncentraci 0,5 g·ml⁻¹ při konstantním průtoku kapilárou 3 μl·min⁻¹. Napětí na kapiláře: -4,2 kV; teplota sušícího plynu (220 °C); průtok sušícího plynu (6 dm³·min⁻¹); tlak rozprašovacího plynu (55,16 kPa). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. NMR spektra byla měřena při 302 K na přístroji Bruker Avance III při 500 MHz (¹H), 125 MHz (¹³C). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Konkrétně chemické posuny signálů jader ¹³C byly stanoveny vůči signálu ¹³C v DMSO-*d*₆ (39,5 ppm), posuny signálů ¹H byly stanoveny vůči signálu ¹H v DMSO*d*₆ (2,49 ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

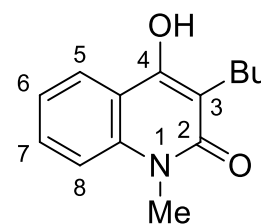
4.2 3-Butyl-1-methyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on

Reakční směs obsahující 93 mmol *N*-methylanilinu a 93 mmol diethyl(butyl)malonátu byly míchány v baňce za laboratorní teploty se sušícím nástavcem. Druhý den byla baňka přesunuta do kovové lázně s destilačním nástavcem a zahřívána nejprve na 180 °C zhruba 1 hodinu, poté byla teplota zvýšena na 270 °C. Při reakci byl jímán ethanol a postupně vážen, dokud jeho hmotnost nedosahovala 90 % jeho teoretického výtěžku. Po 9 hodinách byl vydestilován dostatek ethanolu a reakce byla ukončena. Horká reakční směs byla nalita do 150 ml toluenu, kde vykristalizovala. Krystaly byly odsáty na fritě a rozpuštěny v 500 ml 0,5 M

NaOH. Poté byl roztok extrahován 100 ml toluenu a zneutralizován koncentrovanou HCl na Kongo červeň. Vzniklá sraženina byla odsáta přes fritu, promyta 50 ml destilované vody a sušena v sušárně při 60 °C. Získané krystaly byly zpracovány rekrystalizací v benzenu a dále bylo u něj změřeno IČ spektrum.

1d: 3-Butyl-1-methyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on.

Bílá krystalická látka, doba reakce 10 hodin, výtěžek 57 %, bod tání 146–149 °C (benzen), bod tání uvedený v literatuře: 141 °C⁴, $R_f = 0,65$ (30 % EtOH v CHCl₃). IČ: 3155, 2954, 2868, 1904, 1632, 1582, 1505, 1465, 1416, 1341, 1324, 1280, 1192, 1157, 1095, 1082, 1043, 1007, 940, 905, 851, 808, 747, 670, 662, 620, 523, 471, 423 cm⁻¹.

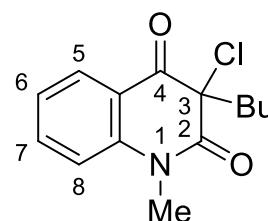


4.3 3-Butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion

Do Ehrlenmayerovy baňky bylo naváženo 46 mmol výchozí látky **1d** a následně bylo přidáno 150 ml dioxanu. Baňka byla umístěna do vodní lázně a zahřívána na teplotu 40–50 °C, přičemž došlo k rozpuštění látky, poté se pomalu přikapávalo 139 mmol sulfurylchloridu (SO₂Cl₂). Po dokončení přikapávání probíhala reakce ještě 15 minut a byla sledována na TLC. Poté přelita do 200 ml ledové tříště a po rozpuštění byla směs extrahována 7 x 50 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny a vysušeny Na₂SO₄, poté odpařeny na VRO, produkt rekrystalizován v benzenu a bylo u něj změřeno IČ spektrum.

2d: 3-Butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Olejovitá látka připravená z **1d**, doba reakce 1,5 hodiny, výtěžek 91 %, $R_f = 0,86$ (30 % EtOH v CHCl₃). IČ: 2958, 2935, 2871, 1706, 1673, 1602, 1473, 1359, 1301, 1255, 1170, 1120, 1108, 1089, 1051, 1004, 995, 958, 944, 833, 815, 763, 671, 642, 530, 507, 455, 435, 418 cm⁻¹.



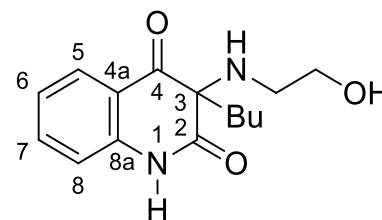
4.4 3-(Hydroxyethylamino)-2,4(1*H*,3*H*)-diony

Pro reakce bylo použito 9 mmol výchozích chlorderivátů **2a-i**, které byly rozpouštěny v 75 ml DMF. Po rozpuštění látky bylo pomalu přidáváno 21 mmol K₂CO₃ za stálého míchání a následně 12 mmol 2-aminoethanolu po kapkách. Reakce byly míchány při laboratorní teplotě a jejich průběh byl pozorován na TLC chromatografii. Pokud po několika hodinách stále nedoreagovaly (**3a**, **3b**), byly přesunuty do olejové lázně a zahřívány na 30 °C pod zpětným chladičem. Následně byly zpracovávány postupy popsány v diskuzní části a byly podrobeny analýzám, konkrétně IČ, EA, ESI-MS a NMR.

3a: 3-(Hydroxyethylamino)-3-butylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Připraveno z **2a** ve výtěžku 51 %. Doba reakce 9 hodin.

Zpracováno postupem B. Bílá krystalická látka, bod tání 62–68 °C (ethylacetát/hexan), *R_f* = 0,41 (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3425, 3235, 2958, 2927, 2860, 1702, 1667, 1612, 1597, 1485, 1361, 1313, 1251, 1063, 757, 665, 527



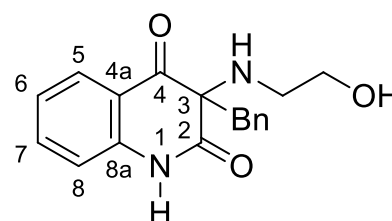
cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 277 (69, M+H⁺); 299 (3, M+Na⁺). EA pro C₁₅H₂₀N₂O₃ (276,33); vypočítáno: 65,20 % C; 7,30 % H; 10,14 % N; nalezeno: 64,93 % C; 7,48 % H; 9,88 % N. ¹H-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz): 7,76 (H-5); 7,12 (H-6); 7,60 (H-7); 7,9 (H-8); 2,60 (NH); 2,41; 2,35 (NHCH₂); 3,34; 3,38 (CH₂O); 4,52 (OH); 10,98 (H-1^c (R¹)); 1,12 (H-2^c (R²)); 1,12 (H-3^c (R²)); 0,74 (H-4^c (R²)) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-d₆; 126 MHz): 172,6 (C-2); 72,6 (C-3); 196,5 (C-4); 119,2 (C-4a); 126,7 (C-5); 122,8 (C-6); 136,4 (C-7); 116,4 (C-8); 141,7 (C-8a); 46,7 (NHCH₂); 60,8 (CH₂O); 39,3 (C-1^c (R²)); 25,1 (C-2^c (R²)); 22,3 (C-3^c (R²)); 13,8 (C-4^c (R²)) ppm.

Příprava 3-(Hydroxyethylamino)-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu

Zpracováno postupem B. Získány 3 frakce.

3b, frakce A: 3-(Hydroxyethylamino)-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

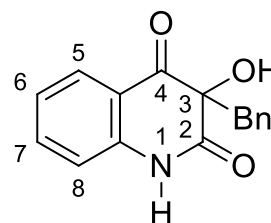
Připraveno z **2b** ve výtěžku 16 %. Doba reakce 5,5 hodiny. Bílé krystaly, bod tání 164–170 °C (ethylacetát/hexan). *R_f* = 0,80 (30 % EtOAc v CHCl₃). IČ: 3327, 3187, 3062, 2928, 2851, 1703, 1683, 1665, 1612, 1595,



1486,1457, 1436, 1373, 1297, 1235, 1158, 1047, 945, 912, 879, 851, 765, 726, 697, 666, 588, 504 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 311 (95, $\text{M}+\text{H}^+$); 643 (3, $\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (310,35); vypočteno: 69,66 % C; 5,85 % H; 9,03 % N; nalezeno: 69,62 % C; 5,96 % H; 8,93 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 500 MHz): 7,68 (H-5); 7,3 (H-6); 7,48 (H-7); 6,89 (H-8); 2,66 (NH); 2,34; 2,42 (NHCH₂); 3,36 (CH₂O); 4,50 (OH); 10,94 (H-1' (R¹)); 3,10 (H-1' (R²)); 6,96 (H-3' (R²)); 7,10 (H-4' (R²)); 7,10 (H-5' (R²)) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 126 MHz): 172,1 (C-2); 73,1 (C-3); 196,3 (C-4); 119,4 (C-4a); 126,4 (C-5); 122,6 (C-6); 136,4 (C-7); 116,2 (C-8); 141,5 (C-8a); 46,6 (NHCH₂); 60,8 (CH₂O); 45,5 (C-1' (R²)); 134,0 (C-2' (R²)); 130,0 (C-3' (R²)); 127,8 (C-4' (R²)); 126,9 (C-5' (R²)) ppm.

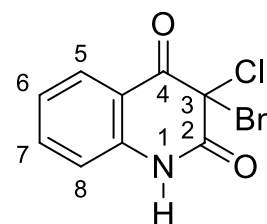
3b, frakce B: 3-Benzyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Bylo získáno z **2b** ve výtěžku 3 %. Bílé krystaly, bod tání 200–205 °C (benzen/hexan), v literatuře uvedeno: 205–207 °C (ethanol).⁴ $R_f = 0,35$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3327, 3236, 3026, 2927, 2851, 1717, 1672, 1614, 1596, 1485, 1454, 1433, 1365, 1290, 1267, 1237, 1214, 1159, 1138, 1108, 1043, 995, 980, 936, 769, 699, 670, 594, 527 cm^{-1} . Bylo srovnáno s IČ spektry autentických látek.⁵²



3b, frakce C: 3-Benzyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Bylo získáno z **2b** ve výtěžku 11 %. Nažloutlé krystaly, bod tání 189–192 °C (benzen/hexan), v literatuře uvedeno: 187–189 °C (ethanol).⁴ $R_f = 0,88$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3200, 3136, 3084, 3003, 2938, 2880, 1705, 1672, 1613, 1597, 1508, 1487, 1457, 1439, 1430, 1379, 1325, 1290, 1241, 1160, 1086, 1032, 952, 870, 836, 767, 745, 704, 683, 666, 627, 568, 523, 515 cm^{-1} . Bylo srovnáno s IČ spektry autentických látek.⁵²



3c: 3-(Hydroxyethylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Připraveno z **2c** ve výtěžku 69 %. Doba reakce 24 hodin.

Zpracováno postupem A. Bílá krystalická látka, bod tání

148–150 °C (benzen/hexan). $R_f = 0,46$ (30 % EtOAc

v CHCl_3). IČ: 3061, 2982, 2921, 1704, 1672, 1615, 1596,

1485, 1449, 1437, 1355, 1321, 1254, 1232, 1199, 1165,

1124, 1107, 1066, 1043, 1028, 944, 906, 833, 763, 749, 698, 668, 604, 544 cm^{-1} . ESI-MS:

m/z (%): 297 (90, $\text{M}+\text{H}^+$); 319 (3, $\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296,32); vypočteno: 68,91

% C; 5,44 % H; 9,45 % N; nalezeno: 68,95 % C; 5,68 % H; 9,58 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ;

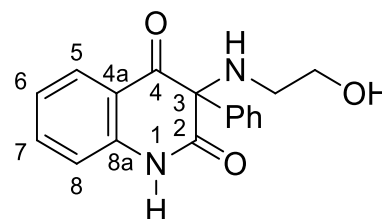
500 MHz): 7,70 (H-5); 7,8 (H-6); 7,59 (H-7); 7,10 (H-8); 3,2 (NH); 2,50 (NHCH $_2$); 3,47

(CH $_2$ O); 4,57 (OH); 11,26 (H-1' (R 1)); 7,36 (H-2' (R 2)); 7,33 (H-3' (R 2)); 7,30 (H-4' (R 2))

ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 171,7 (C-2); 76,1 (C-3); 194,1 (C-4); 118,5 (C-4a);

127,2 (C-5); 123,0 (C-6); 136,5 (C-7); 114,9 (C-8); 141,2 (C-8a); 47,1 (NHCH $_2$); 60,8

(CH $_2$ O); 137,8 (C-1' (R 2)); 126,6 (C-2' (R 2)); 128,8 (C-3' (R 2)); 128,6 (C-4' (R 2)) ppm.

**3d: 3-(Hydroxyethylamino)-1-methyl-3-butylquinolin-2,4(1H,3H)-dion.**

Připraveno z **2d** ve výtěžku 48 %. Doba reakce 24 hodin.

Zpracováno postupem A. Bílá krystalická látka, bod tání

102–104°C (benzen/hexan). $R_f = 0,47$ (30 % EtOAc

v CHCl_3). IČ: 3304, 2965, 2876, 2855, 1663, 1608, 1506,

1473, 1421, 1378, 1356, 1304, 1270, 1249, 1206, 1118,

1100, 1084, 1042, 1030, 978, 943, 823, 881, 847, 827, 771, 752, 666, 643, 610, 587, 531 cm^{-1} .

1 . ESI-MS: m/z (%): 291 (82, $\text{M}+\text{H}^+$). EA pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (290,36); vypočteno: 66,18 % C;

7,64 % H; 9,65 % N; nalezeno: 66,12 % C; 7,71 % H; 9,45 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 500

MHz): 7,85 (H-5); 7,22 (H-6); 7,37 (H-7); 7,42 (H-8); 2,55 (NH); 2,39 (NHCH $_2$); 3,39

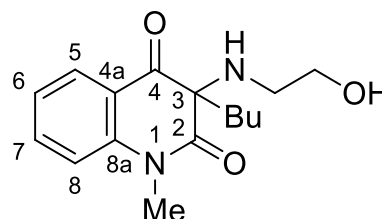
(CH $_2$ O); 4,48 (OH); 3,41 (H-1' (R 1)); 1,72 ((H-1' (R 2)); 1,10 (H-2' (R 2)); 1,10 (H-3' (R 2));

0,73 (H-4' (R 2)) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 172,4 (C-2); 73,1 (C-3); 195,3 (C-

4); 120,5 (C-4a); 127,0 (C-5); 123,0 (C-6); 136,4 (C-7); 115,8 (C-8); 142,6 (C-8a); 46,6

(NHCH $_2$); 60,9 (CH $_2$ O); 29,7 (C-1' (R 1)); 39,6 (C-1' (R 2)); 25,1 (C-2' (R 2)); 22,2 (C-3'

(R 2)); 13,7 (C-4' (R 2)) ppm.



Příprava 3-(Hydroxyethylamino)-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu

Zpracováno postupem B. Získány 4 frakce.

3e: 3-(Hydroxyethylamino)-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Připraveno z **2e** ve výtěžku 31 %. Doba reakce 24 hodin.

Bílá krystalická látka, bod tání 154–156 °C (ethylacetát).

$R_f = 0,12$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3426, 3026, 2909,

1694, 1634, 1598, 1476, 1417, 1375, 1317, 1250, 1212,

1176, 1126, 1099, 1071, 1021, 1003, 952, 914, 873, 843,

818, 769, 737, 705, 661, 643, 583, 518 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 325 (28, $\text{M}+\text{H}^+$); 347 (93,

$\text{M}+\text{Na}^+$); 363 (9, $\text{M}+\text{K}^+$); 671 (18, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (324,37); vypočteno:

70,35 % C; 6,21 % H; 8,64 % N; nalezeno: 70,19 % C; 6,20 % H; 8,63 % N ppm. $^1\text{H-NMR}$

(DMSO-d_6 ; 500 MHz): 7,77 (H-5); 7,14 (H-6); 7,58 (H-7); 7,11 (H-8); 2,72 (NH); 2,38; 2,33

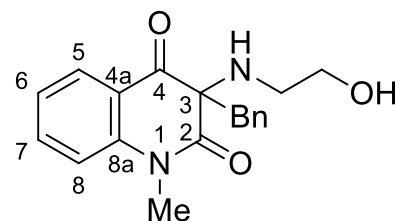
(NHCH_2); 3,49 (CH_2O); 4,49 (OH); 3,28 (H-1' (R^1)); 3,6 (H-1' (R^2)); 6,85 (H-3' (R^2)); 7,6

(H-4' (R^2)); 7,6 (H-5' (R^2)). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 126 MHz): 171,7 (C-2); 73,9 (C-3); 195,2

(C-4); 120,9 (C-4a); 127,0 (C-5); 122,9 (C-6); 136,4 (C-7); 115,5 (C-8); 142,4 (C-8a); 46,7

(NHCH_2); 60,8 (CH_2O); 29,5 (C-1' (R^1)); 47,0 (C-1' (R^2)); 133,6 (C-2' (R^2)); 129,7 (C-3'

(R^2)); 127,6 (C-4' (R^2)); 126,7 (C-5' (R^2)) ppm.



3e, frakce B: 3-Benzyl-3-((13-benzyl-12-oxo-11-methyl-11,12-dihydrochinolin-14-yl)oxy)-1-methylquinolin-2,4(1H,3H)-dion. (**4e**)

Bylo získáno z **2e** ve výtěžku 4 %. Bílá krystalická látka, bod tání 183–189 °C (benzen/cyklohexan). $R_f = 0,63$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3084, 3055, 3027, 3001, 2936, 1698, 1667, 1633,

1596, 1494, 1472, 1415, 1362, 1325, 1307, 1228, 1152, 1109,

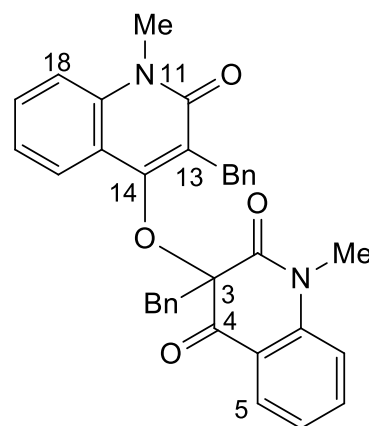
1074, 1041, 1014, 992, 932, 762, 752, 725, 699, 665, 545, 528,

504 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 529 (92, $\text{M}+\text{H}^+$); 551 (12, $\text{M}+\text{Na}^+$);

567 (3, $\text{M}+\text{K}^+$). EA: pro $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (528.60); vypočteno:

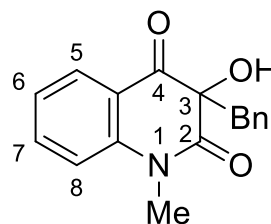
77,25 % C; 5,34 % H; 5,30 % N; nalezeno: 77,27 % C; 5,29 %

H; 5,25 % N.

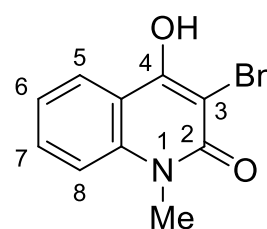


3e, frakce C: 3-Benzyl-1-methyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Bylo získáno z **2e** ve výtěžku 30 %. Bílá krystalická látka, bod tání 126–133 °C (benzen), v literatuře uvedeno: 131–133 °C (benzen).⁴ $R_f = 0,12$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3451, 3284, 1710, 1679, 1603, 1473, 1359, 1301, 1103, 761, 702 cm^{-1} . Bylo srovnáno s IČ spektry autentické látky.⁵²

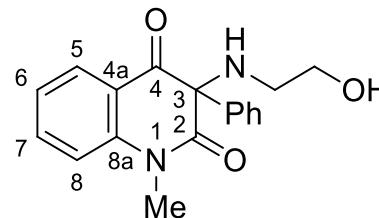
**3e, frakce D:** 3-Benzyl-1-methyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on.

Bylo získáno z **2e** ve výtěžku 2 %. Bílá krystalická látka, bod tání 223–229 °C (benzen/cyklohexan), v literatuře uvedeno: 226–228 °C (ethanol).⁴ $R_f = 0,65$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3445, 3300, 2925, 1710, 1680, 1603, 1472, 1359, 1301, 1104, 1025, 760, 696, 669 cm^{-1} . Bylo srovnáno s IČ spektry autentické látky.⁵²

**3f: 3-(Hydroxyethylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.**

Připraveno z **2f** ve výtěžku 88 %. Doba reakce 3 hodiny.

Zpracováno postupem A. Světle žlutá krystalická látka, bod tání 130–133 °C (hexan). $R_f = 0,37$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3299, 3057, 2934, 2857, 1705, 1671, 1603, 1491, 1471, 1443, 1417, 1349, 1305, 1256, 1195, 1183,



1109, 1076, 1054, 1039, 899, 853, 800, 764, 724, 708, 656, 597, 525, 512 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 311 (100, $\text{M}+\text{H}^+$). EA: pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (310,35); vypočteno: 69,66 % C; 5,85 % H; 9,03 % N; nalezeno: 69,63 % C; 5,93 % H; 8,96 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 500 MHz): 7,81 (H-5); 7,21 (H-6); 7,73 (H-7); 7,42 (H-8); 3,5 (NH); 2,61; 2,51 (NHCH₂); 3,53; 3,48 (CH₂O); 4,58 (OH); 3,55 (H-1' (R¹)); 7,32 ((H-1' (R²))); 7,32 (H-3' (R²)); 7,32 (H-4' (R²)) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 126 MHz): 171,2 (C- 2); 76,7 (C-3); 193,2 (C-4); 120,8 (C-4a); 127,4 (C-5); 123,3 (C-6); 136,4 (C-7); 116,0 (C-8); 142,3 (C-8a); 47,1 (NHCH₂); 61,0 (CH₂O); 30,0 (C-1' (R¹)); 137,9 (C-1' (R²)); 126,8 (C-2' (R²)); 128,9 (C-3' (R²)); 128,7 (C-4' (R²)) ppm.

3g: 3-(Hydroxyethylamino)-3-butyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

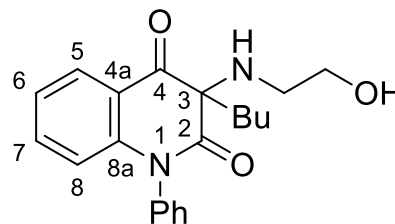
Připraveno z **2g** ve výtěžku 65 %. Doba reakce 3 hodiny.

Zpracováno postupem A. Nažloutlá krystalická látka, bod

tání 75–78 °C (hexan). $R_f = 0,52$ (30 % EtOAc v CHCl_3).

IČ: 3307, 2958, 1679, 1606, 1496, 1462, 1340, 1301, 1249, 1209, 1156, 1124, 1084, 1047, 941, 833, 764, 750,

703, 652 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 353 (100, $\text{M}+\text{H}^+$). EA: pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352,43); vypočteno 71,57 % C; 6,86 % H; 7,95 % N; nalezeno: 71,31 % C; 6,99 % H; 7,68 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,90 (H-5); 7,19 (H-6); 7,51 (H-7); 6,33 (H-8); 2,71 (NH); 2,51 (NHCH $_2$); 3,42 (CH $_2\text{O}$); 4,51 (OH); 7,61 (H-2' (R^1)); 7,33 ((H-3' (R^1))); 7,35 (H-4' (R^1)); 1,86 (H-1' (R^2)); 1,20 (H-3' (R^2)); 0,77 (H-4' (R^2)) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 171,2 (C-2); 76,7 (C-3); 193,2 (C-4); 120,8 (C-4a); 127,4 (C-5); 123,3 (C-6); 136,4 (C-7); 116,0 (C-8); 142,3 (C-8a); 47,1 (NHCH $_2$); 61,0 (CH $_2\text{O}$); 30,0 (C-1' (R^1)); 137,9 (C-1' (R^2)); 126,8 (C-2' (R^2)); 128,9 (C-3' (R^2)); 128,7 (C-4' (R^2)) ppm.

**Příprava 3-benzyl-3-(hydroxyethylamino)-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu**

Zpracováno postupem B, získány 3 frakce.

3h, frakce A: 3-Benzyl-3-(hydroxyethylamino)-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Připraveno z **2h** ve výtěžku 17 %. Doba reakce 24 hodin.

Bílá krystalická látka s bodem tání 115–118 °C (hexan).

$R_f = 0,30$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3440, 3306, 3062,

2980, 2887, 1687, 1602, 1495, 1462, 1351, 1335, 1304,

1262, 1248, 1207, 1179, 1164, 1138, 1113, 1074, 1039,

1018, 988, 965, 953, 812, 756, 729, 701, 682, 650, 596, 577, 513 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%):

387 (80, $\text{M}+\text{H}^+$); 406 (11); 409 (65, $\text{M}+\text{Na}^+$); 425 (3, $\text{M}+\text{K}^+$); 795 (13, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EA: pro

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (386,44); vypočteno 74,59 % C; 5,74 % H; 7,25 % N; nalezeno: 74,94 % C;

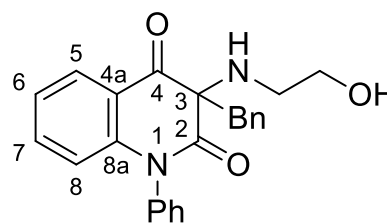
5,98 % H; 6,81 % N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,85 (H-5); 7,12 (H-6); 7,38 (H-7);

6,11 (H-8); 2,85 (NH); 2,56; 2,49 (NHCH $_2$); 3,40 (CH $_2\text{O}$); 4,52 (OH); 7,60 (H-2' (R^1)); 7,19

((H-3' (R^1))); 7,56 (H-4' (R^1)); 3,22 (H-1' (R^2)); 7,00 (H-3' (R^2)); 7,16 (H-4' (R^2)); 7,16 (H-

5' (R^2)) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 171,8 (C-2); 73,8 (C-3); 195,4 (C-4); 120,6

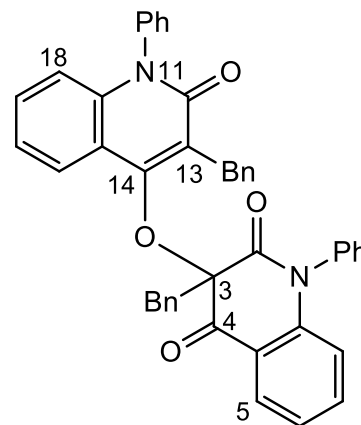
(C-4a); 126,9 (C-5); 123,1 (C-6); 136,1 (C-7); 116,4 (C-8); 143,4 (C-8a); 46,7 (NHCH $_2$);



60,8 (CH₂O); 137,3 (C-1' (R¹)); 137,9 (C-2' (R¹)); 130,3 (C-3' (R¹)); 129,0 (C-4' (R¹)); 46,7 (C-1' (R²)); 133,6 (C-2' (R²)); 130,2 (C-3' (R²)); 127,9 (C-4' (R²)); 127,2 (C-5' (R²)) ppm.

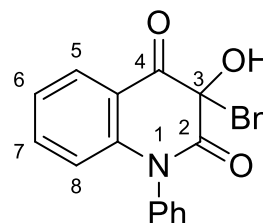
3h, frakce B: 3-Benzyl-3-((13-benzyl-12-oxo-11-fenyl-11,12-dihydrochinolin-14-yl)oxy)-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion. (**4h**)

Připraveno z **2h** ve výtěžku 5 %. Doba reakce 24 hodin. Bílá krystalická látka s bodem tání 111–119 °C (benzen). *R_f* = 0,65 (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3062, 3030, 2925, 2850, 1742, 1704, 1673, 1648, 1599, 1493, 1464, 1351, 1299, 1270, 1220, 1155, 1098, 933, 877, 761, 700, 660, 595, 555 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 364 (9); 583 (11); 653 (18, M+H⁺); 672 (19); 675 (82, M+Na⁺); 691 (14, M+K⁺); 1328 (8, 2M+Na⁺). EA: pro C₄₄H₃₂N₂O₄ (652,74); vypočteno 80,96 % C; 4,94 % H; 4,29 % N; nalezeno: 80,29 % C; 5,34 % H; 3,95 % N.



3h, frakce C: 3-Benzyl-1-fenyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion.

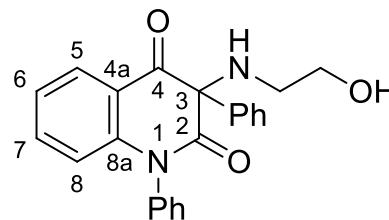
Připraveno z **2h** ve výtěžku 9 %. Bílá krystalická látka s bodem tání 169–171 °C (benzen), v literatuře uvedeno: 165–166 °C (benzen).⁴ *R_f* = 0,45 (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3343, 3068, 2927, 2861, 1711, 1678, 1600, 1493, 1465, 1443, 1344, 1302, 1267, 1140, 1105, 1000, 938, 801, 770, 758, 705, 667, 518, 508 cm⁻¹. Bylo srovnáno s IČ spektry autentické látky.⁵²



3i: 3-(Hydroxyethylamino)-1,3-difenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Připraveno z **2i** ve výtěžku 56 %. Doba reakce 24 hodin.

Zpracováno postupem A. Světle žlutá krystalická látka s bodem tání 153–156 °C (benzen). *R_f* = 0,36 (30 % EtOAc v CHCl₃). IČ: 3464, 3326, 3061, 2920, 2851, 1702, 1665, 1598, 1493, 1460, 1338, 1299, 1246, 1190, 1163, 1148,



1074, 926, 870, 766, 705, 575 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 373 (99, M+H⁺). EA: pro C₂₃H₂₀N₂O₃ (372,42); vypočteno: 74,18 % C; 5,41 % H; 7,52 % N; nalezeno: 73,70 % C; 6,51 % H; 6,75 % N. ¹H-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz): 7,81 (H-5); 7,13 (H-6); 7,45 (H-7); 6,33 (H-8); 3,10

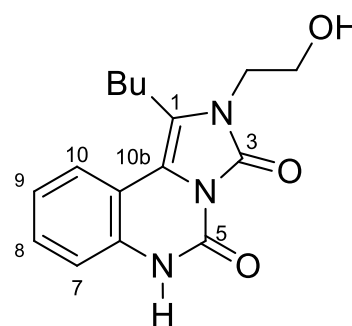
(NH); 2,61; 2,51 (NHCH₂); 3,48 (CH₂O); 4,57 (OH); 7,63 (H-2' (R¹)); 7,37 (H-3' (R¹)); 7,34 (H-4' (R¹)); 7,48 (H-2' (R²)); 7,35 (H-3' (R²)); 7,35 (H-4' (R²)) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-d₆; 126 MHz): 171,3 (C-2); 76,9 (C-3); 193,9 (C-4); 120,5 (C-4a); 127,5 (C-5); 123,3 (C-6); 135,8 (C-7); 116,6 (C-8); 143,0 (C-8a); 47,0 (NHCH₂); 60,9 (CH₂O); 137,4 (C-1' (R¹)); 130,3 (C-2' (R¹)); 129,1 (C-3' (R¹)); 128,8 (C-4' (R¹)); 137,4 (C-1' (R²)); 126,9 (C-2' (R²)); 129,1 (C-3' (R²)); 129,1 (C-4' (R²)) ppm.

4.5 Reakce hydroxyethylaminoderivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s thiokyanatanem draselným

Ke 2 mmol výchozí látky **3a-i** bylo přidáno 6 ml kyseliny octové a mícháno za laboratorní teploty do rozpuštění **3**. Poté, v rozmezí asi 5 minut, bylo pomalu přidáváno 3,125 mmol KOCN. Reakce probíhaly za stálého míchání při laboratorní teplotě. Zpracování reakční směsi proběhlo podle postupu popsaného výše. Produkty **5d** a **5e** byly chromatografovány v benzenu. Všechny získané látky byly analyzovány prostřednictvím IČ, EA, ESI-MS, u některých bylo provedeno NMR.

5a: 1-Butyl-2-(2-hydroxyethyl)imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5(2*H*,6*H*)-dion.

Připraveno z **3a** ve výtěžku 42 %. Doba reakce 18 hodin. Bílá krystalická látka s bodem tání 271–274 °C (ethanol). *R_f* = 0,83 (10 % EtOH v CHCl₃). IČ: 3423, 3207, 3097, 2959, 2926, 2875, 1754, 1672, 1631, 1609, 1586, 1488, 1468, 1435, 1380, 1340, 1311, 1288, 1259, 1058, 948, 897, 866, 802, 750, 696, 630, 586, 546 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 302 (97, M+H⁺); 471 (21, 3M+Ca²⁺); 625 (39, M+Na⁺); 340 (19; M+K⁺); 324 (61, M+Na⁺).

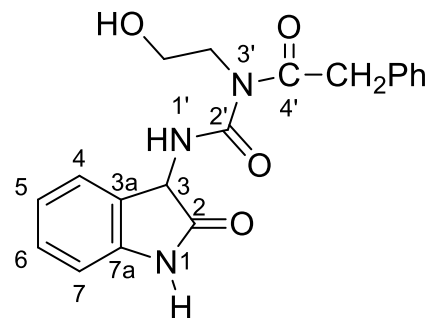


EI-MS: *m/z* (%): 301 (87), 259 (15), 258 (100), 228 (9), 215 (23), 214 (15), 186 (5), 173 (6), 172 (6), 171 (10), 129 (5), 118 (5), 45 (7), 44 (6). EA: pro C₁₆H₁₉N₃O₃ (301,34); vypočteno 63,77 % C; 6,36 % H; 13,97 % N; nalezeno: 63,51 % C; 6,51 % H; 14,06 % N. ¹H-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz): 6,97 (H-7); 7,17 (H-8); 7,07 (H-9); 7,50 (H-10); 3,68 (NCH₂); 3,58 (CH₂O); 4,95 (OH); 10,58 (H-1' (R¹)); 2,83 (H-1' (R²)); 1,52 (H-2' (R²)); 1,44 (H-3' (R²)); 0,93 (H-4' (R²)) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-d₆; 126 MHz): 119,8 (C-1); 148,2 (C-3); 145,0 (C-5); 145,0 (C-6a); 116,0 (C-7); 127,3 (C-8); 123,1 (C-9); 121,8 (C-10); 113,7 (C-10a); 111,5 (C-10b); 43,0 (NCH₂); 58,9 (CH₂O); 92,3 (C-1' (R¹)); 23,1 (C-1' (R²)); 29,1

(C-2' (R²)); 21,9 (C-3' (R²)); 13,8 (C-4' (R²)) ppm. ¹⁵N NMR (DMSO-d₆; 51 MHz): 254,6 (N-2); 232,0 (N-4); 264,6 (N-6) ppm.

6b: 3-(3'-Fenylacetyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol.

Připraveno z **3b** ve výtěžku 29 %. Doba reakce 4,5 hodiny. Bílá krystalická látka s bodem tání 202–211 °C (THF/cyklohexan). *R_f* = 0,28(10 % EtOH v CHCl₃). IČ: 3392, 3065, 2992, 2931, 2360, 1712, 1678, 1603, 1496, 1452, 1409, 1238, 1072, 1036, 1015, 760, 701, 657, 625, 550 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 376 (94, M+Na⁺); 392 (12); 419 (18); 489 (17); 729 (31). EA: pro C₁₉H₁₉N₃O₄

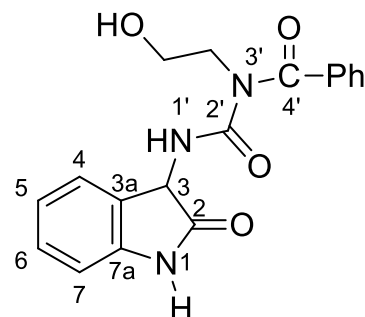


(353,37); vypočteno 64,58 % C; 5,42 % H; 11,89 % N; nalezeno: 64,85 % C; 5,57 % H; 11,01 % N.

6c: 3-(3'-Benzoyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol.

Připraveno z **3c** ve výtěžku 81 %. Doba reakce 2,5 hodiny.

Bílá krystalická látka s bodem tání 262–268 °C (ethanol). *R_f* = 0,31 (10 % EtOH v CHCl₃). IČ: 3196, 3063, 2974, 2922, 2880, 1686, 1600, 1493, 1461, 1410, 1372, 1336, 1298, 1249, 1205, 1130, 1091, 1070, 1046, 1021, 982, 949, 900, 820, 753, 703, 659, 601, 575 cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* (%): 340 (3, M+H⁺); 362 (92, M+Na⁺); 359 (12); 378 (6, M+K⁺); 388



(11); 395 (25); 528 (20); 701 (2M+Na⁺). EI-MS: *m/z* (%): 339 (8), 322 (21), 321 (100), 290 (37), 278 (11), 277 (46), 265 (11), 248 (6), 247 (16), 237 (12), 236 (20), 234 (13), 219 (10), 206 (8), 205 (8), 203 (8), 148 (8), 146 (35), 130 (6), 120 (60), 118 (28), 117 (14), 104 (36), 103 (8), 65 (8), 51 (8), 45 (8), 44 (7). EA: pro C₁₈H₁₇N₃O₄ (339,35); vypočteno 63,71 % C; 5,05 % H; 12,38 % N; nalezeno: 63,32 % C; 4,95 % H; 11,97 % N.

7d: 4-Butyliden-1*H*-3-hydroxyethyl-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion.

Připraveno z **3d** ve výtěžku 30 %. Doba reakce 4,5 hodiny.

Světle žlutá krystalická látka s bodem tání 161–163 °C (benzen).

$R_f = 0,70$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3384, 2950, 2872,

1711, 1696, 1612, 1472, 1432, 1367, 1351, 1284, 1190, 1162,

1112, 1075, 1051, 1014, 989, 970, 846, 777, 766, 726, 681,

649, 569, 535 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 316 (5, $\text{M}+\text{H}^+$); 335

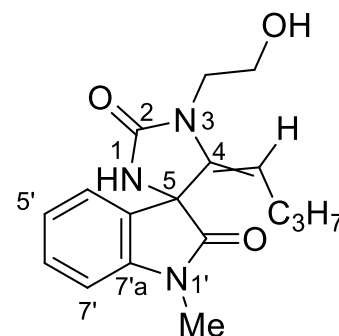
(15); 338 (100, $\text{M}+\text{Na}^+$); 653 (17). EI-MS: m/z (%): 315 (23),

297 (26), 285 (11), 272 (25), 257 (5), 241 (14), 229 (13), 228 (31), 215 (11), 214 (17), 201

(25), 200 (15), 188 (8), 185 (9), 173 (11), 132 (5), 130 (6), 129 (14), 128 (100), 98 (11), 84

(63), 57 (15), 55 (10), 45 (15), 43 (9), 41 (17). EA: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (315,37); vypočteno:

64,74 % C; 6,71 % H; 13,32 % N; nalezeno: 64,68 % C; 6,70 % H; 13,29 % N.

**Reakce 3-(hydroxyethylamino)-3-benzyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s KOCN**

Z chromatografie byly získány dvě frakce.

5e, frakce A: 4-Benzyliden-1*H*-3-hydroxyethyl-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion. (7e)

Připraveno z **3e** ve výtěžku 3 %. Doba reakce 1 hodina. Světle

žlutá krystalická látka s bodem tání 215–220 °C (benzen/hexan).

$R_f = 0,69$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3453, 2919, 1730,

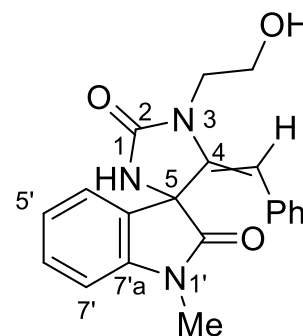
1693, 1670, 1608, 1471, 1418, 1366, 1347, 1292, 1134, 1080,

1017, 776, 754, 705, 649, 592 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 350 (9,

$\text{M}+\text{H}^+$); 369 (13); 372 (57, $\text{M}+\text{Na}^+$); 388 (7, $\text{M}+\text{K}^+$), 543 (15);

721 (13, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EA: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (349,14); vypočteno:

68,75 % C; 5,48 % H; 12,03 % N; nalezeno: 68,32 % C; 5,52 % H; 11,93 % N.



5e, frakce B: 3-(3'-Fenylacetyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1-methylindol.
(6e)

Připraveno z **3e** ve výtěžku 30 %. Doba reakce 1 hodina.

Bezbarvá krystalická látka s bodem tání 115–130 °C

(benzen). $R_f = 0,57$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3296,

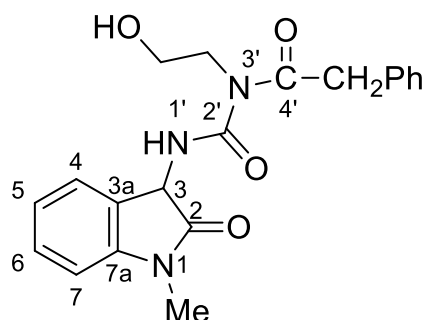
2939, 1702, 1668, 1476, 1414, 1370, 1307, 1232, 1139,

1120, 1097, 1074, 1009, 970, 756, 701, 681, 654, 606,

564, 539 cm^{-1} . ESI-MS [m/z (%): 390 (3, $\text{M}+\text{Na}^+$); 406

(16); 757 (12, $2\text{M}+\text{H}^+$);. EA: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (367,4);

vypočteno: 65,38 % C; 5,76 % H; 11,44 % N; nalezeno: 64,91 % C; 5,76 % H; 11,14 % N.



6f: 3-(3'-Benzoyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1-methylindol.

Připraveno z **3f** ve výtěžku 76 %. Doba reakce 4,5 hodiny.

Bílá krystalická látka s bodem tání 232–239 °C (benzen).

$R_f = 0,62$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3208, 1689, 1664,

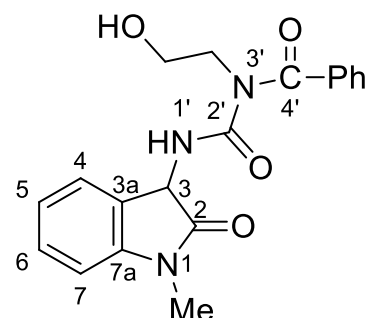
1606, 1472, 1410, 1367, 1304, 1274, 1130, 1094, 1052,

1027, 968, 948, 853, 810, 758, 703, 655, 627, 507 cm^{-1} . ESI-

MS: m/z (%): 354 (3, $\text{M}+\text{H}^+$); 373 (13); 376 (44, $\text{M}+\text{Na}^+$);

392 (10). EA: pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (353,37); vypočteno: 64,58

% C; 5,42 % H; 11,89 % N; nalezeno: 64,10 % C; 5,43 % H; 11,28 % N.



7g: 4-Benzyliden-1*H*-3-hydroxyethyl-1'-fenylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion.

Připraveno z **3g** ve výtěžku 33 %. Doba reakce 48 hodin. Bílá

krystalická látka s bodem tání 107–113 °C (benzen/hexan). R_f

= 0,77 (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3473, 3089, 2960, 2931,

2874, 1718, 1697, 1606, 1493, 1465, 1431, 1358, 1339, 1281,

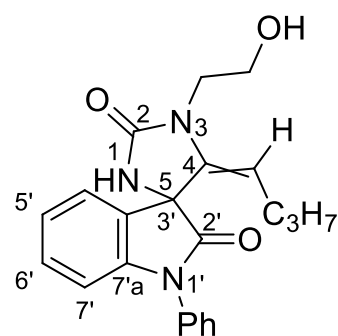
1248, 1163, 1123, 1053, 775, 756, 699, 684, 653, 601, 578, 513

cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 378 (5, $\text{M}+\text{H}^+$); 397 (12); 400 (98,

$\text{M}+\text{Na}^+$); 416 (5, $\text{M}+\text{K}^+$); 777 (35, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EI-MS: m/z (%):

377 (49), 359 (15), 346 (17), 334 (31), 291 (9), 290 (14), 276 (11), 263 (20), 250 (17), 194

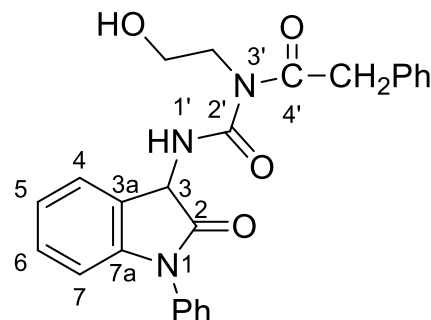
(9), 128 (100), 84 (53), 77 (19), 57 (6), 51 (5), 45 (5), 44 (9), 41 (9). EA: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$



(377,43); vypočteno: 70,01 % C; 6,14 % H; 11,13 % N; nalezeno: 70,49 % C; 6,37 % H; 10,98 % N.

4h: 3-(3'-Fenylacetyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1-fenylindol.

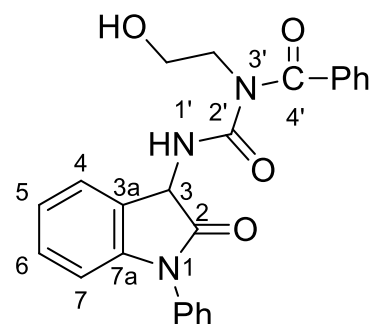
Připraveno z **3h** ve výtěžku 45 %. Doba reakce 3 hodiny. Bílá krystalická látka s bodem tání 233–238 °C (ethylacetát). $R_f = 0,55$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3406, 3320, 2937, 1718, 1682, 1606, 1497, 1446, 1411, 1352, 1306, 1236, 1133, 1073, 1053, 1021, 977, 765, 701, 655, 630, 562 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 430 (1, $\text{M}+\text{H}^+$);



452 (96, $\text{M}+\text{Na}^+$); 468 (20); 881 (14, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EA: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (429,47); vypočteno: 69,92 % C; 5,40 % H; 9,78 % N; nalezeno: 69,77 % C; 5,36 % H; 9,12 % N.

6i: 3-(3'-Benzoyl-3'-hydroxyethylureido)-2-oxo-2,3-dihydro-1-fenylindol.

Připraveno z **3i** ve výtěžku 36 %. Doba reakce 3 hodiny. Bílá krystalická látka s bodem tání 214–218 °C (ethylacetát). $R_f = 0,56$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ: 3461, 3284, 2923, 2889, 1715, 1664, 1604, 1490, 1464, 1406, 1353, 1301, 1266, 1229, 1130, 1099, 1072, 753, 699, 655, 610 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 416 (1, $\text{M}+\text{H}^+$); 435 (23); 438 (86, $\text{M}+\text{Na}^+$); 454 (14, $\text{M}+\text{K}^+$); 853 (20, $2\text{M}+\text{Na}^+$). EI-MS: m/z



(~%): 415 (8), 398 (19), 397 (70), 366 (14), 354 (6), 338 (8), 337 (11), 310 (9), 263 (22), 250 (14), 235 (9), 222 (8), 213 (7), 195 (19), 194 (14), 167 (6), 148 (100), 130 (13), 117 (14), 105 (19), 104 (95), 91 (12), 77 (40), 51 (11), 45 (16). EA: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (415,44); vypočteno: 69,39 C; 5,10 H; 10,11 N; nalezeno: C 69,02, H 5,21, N 9,81.

4.6 3-Benzyl-1-methyl-3(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1H,3H)-dion

Po zpracování reakce byl získaný produkt chromatografován v chloroformu žluté krystaly, které byly přečišťovány sloupcovou chromatografií v benzenu. Získány 2 frakce.

8e, frakce A: 3-Benzyl-1-methyl-3(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1H,3H)-dion.

Připraveno z **3e** ve výtěžku 37 %. Doba reakce 4 hodiny. Bílá

krystalická látka s bodem tání 200–207 °C (benzen/hexan).

$R_f = 0,44$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3029, 2979, 2922,

1743, 1700, 1665, 1602, 1474, 1455, 1441, 1414, 1369, 1318,

1302, 1264, 1240, 1170, 1142, 1036, 977, 922, 911, 867, 760,

737, 704, 663, 584, 546, 508 cm^{-1} . EA: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (350,37); vypočteno: 68,56 % C;

5,18 % H; 8,00 % N; nalezeno: 68,51 % C; 5,26 % H; 7,82 % N.

^1H -NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,71 (H-5); 7,06 (H-6); 7,47 (H-7); 6,91 (H-8); 4,17

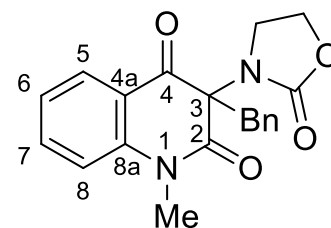
(NCH $_2$); 4,56 (CH $_2$ O); 3,38 (H-1' (R 2)); 6,80 (H-3' (R 2)); 6,99 (H-4' (R 2)) 6,99 (H-5' (R 2))

ppm. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 170,4 (C-2); 69,2 (C-3); 193,5 (C-4); 120,9 (C-4a);

126,4 (C-5); 122,9 (C-6); 136,4 (C-7); 115,3 (C-8); 142,0 (C-8a); 44,1 (NCH $_2$); 64,4; 157,8

(C=O); (CH $_2$ O); 29,4 (C-1' (R 1)); 43,9 (C-1' (R 2)); 131,0 (C-2' (R 2)); 129,6 (C-3' (R 2));

127,5 (C-4' (R 2)); 127,6 (C-5' (R 2)) ppm.



8e, frakce B: 3-benzyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion.

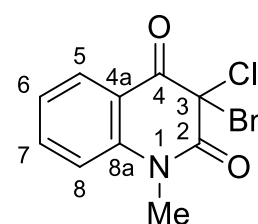
Připraveno z **3e** ve výtěžku 15 %. Nažloutlé krystaly, bod tání

142–148 °C (ethylacetát/hexan), v literatuře uvedeno: 136–137 °C

(methanol/benzen).⁴ $R_f = 0,10$ (30 % EtOAc v CHCl_3). IČ: 3429,

2909, 1694, 1634, 1599, 1476, 1375, 1317, 1071, 768, 705, 518

cm^{-1} . Bylo srovnáno s IČ spektry autentických látek.⁵²



ZÁVĚR

V předkládané diplomové práci byl prováděn výzkum reakcí známých sloučenin 1,3-alkyl/aryl substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethanolaminem, jakožto primárním aminem, který ve své struktuře obsahuje ještě jinou funkční skupinu. Jednalo se o nukleofilní substituce, jimiž bylo navázáno na předchozí studie týkající se reakcí obdobných výchozích látek s primárními či sekundárními aminy. Při reakcích s ethanolaminem byly získány očekávané produkty 3-(hydroxyethylamino)-1,3-alkyl/aryl-2,4(1*H*,3*H*)-diony ve vysokých výtěžcích a také zajímavé vedlejší produkty, zejména dimery dvou chinolindionových molekul. U hlavních produktů těchto nukleofilních substitucí byla následně testována jejich reaktivita s kyanatanem draselným a také byla vyzkoušena jedna reakce s trifosgenem. Chování výchozích látek v daném prostředí se odvíjelo podle typu substituentu navázaného v poloze 1 a 3 na chinolinovém skeletu. Předpokládanou strukturou získanou reakcí 1-nesubstituovaných derivátů s KOCN byl 1-alkyl/aryl-2-(2-hydroxyethyl)imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5(2*H*,6*H*)-dion, který se potvrdil srovnáním s již dříve provedenými experimenty. Ten vznikl ale pouze v jednom případě. Ostatní deriváty daly vzniknout také známým strukturám 3-(3'-hydroxyethylureido)-2-oxoindolům nebo nejčastěji izolovaným 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionům. Zatím není objasněno, jak přesně závisí vznik jednotlivých produktů na typu substituce, protože nebylo zaznamenáno striktní pravidlo, podle něhož by bylo možno usoudit, že daný typ substituce poskytuje daný typ produktu. Je pouze zřejmé, že reakce neprobíhaly stejným mechanismem jako tomu bylo u jednoduchých aminů v předchozích studiích, u kterých se předpokládala bazická katalýza.

Při reakci s trifosgenem docházelo k zacyklení hydroxyethylaminové skupiny navázáním C=O skupiny za vzniku nového zajímavého produktu 3-benzyl-1-methyl-3(2-oxo-oxazolidin-3-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Během této práce byly získány další cenné poznatky o reaktivitě chinolindionů, které jsou nyní zpracovávány také do vědeckého článku. Všechny nově získané sloučeniny budou předmětem dalšího zkoumání.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Ernest, I., Heřmánek, S.; *Preparativní reakce v organické chemii IV*; Vyd. 1. ČSAV v Praze, 1959.
- [2] McMurry, J.; *Organická chemie*; Vyd. 1. VUTIUM V Brně, 2007; Překlady vysokoškolských učebnic; ISBN 978-80-214-3291-8.
- [3] Kafka, S., Klásek A., Polis, J., Košmrlj, J.; Synthesis of 3-aminoquinoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones; *Heterocycles*; **2002**, *57*, 1659–1681.
- [4] Stadlbauer, W., Laschober, R., Lutschounig, H., Schindler, G., Kappe, T.; Halogenation reactions in position 3 of quinoline-2,4-dione systems by electrophilic substitution and halogen Exchange; *Monatshefte für Chemie*; **1992**, *123*, 617–636.
- [5] Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G., Witoszynskij T., Kappe T.; Synthesis of 3-nitroquinoline-2,4-diones and 3-aminoquinoline-2,4-diones - an unexpected route to 3-hydroxyquinoline-2,4-diones; *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1992**, *29*, 1535–1540.
- [6] Malle, E., Stadlbauer, W., Ostermann, G., a kol.; Organic azides in heterocyclic synthesis .10. Synthesis of new 2-substituted, 3-substituted, and 4-substituted azidoquinolines - inhibitors of human blood-platelet aggregation invitro; *European Journal of Medicinal Chemistry*; **1990**, *25*, 137–142.
- [7] Laschober, R., Stadlbauer, W.; Synthesis of 3-heptyl-2,4(1*H*,3*H*)-quinolindiones and 3-nonyl-2,4(1*H*,3*H*)-quinolindiones; *Liebigs Annalen der Chemie*; **1990**, *11*, 1083–1086.
- [8] Zima, V., Pytela, O., Kavalek, J.; Reactivity of nucleophiles in dimethyl-sulfoxide and its comparison with nucleophilic reactivity in protic medium; *Collection of Czechoslovak Chemical Communication*; **1989**, *54*, 2715–2720.
- [9] Kafka S., Kovář M., Klásek A., a kol.; Reaction of 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with ethyl(triphenylphosphoranylidene) acetate; *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1996**, *33*, 1977–1982.
- [10] Klásek A., Kafka S., Conversion of 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones to 2,3a,4,5-tetrahydrofuro[2,3-*c*]quinoline-2,4-diones via an intramolecular Wittig reaction, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1998**, *35*, 307–311.
- [11] Klásek A., Kořístek K., Polis J., Košmrlj J.; Unprecedented reactivity of 5-substituted 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate; *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1998**, *48*, 2309–2326.

- [12] Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J.; Synthesis of novel 3-acyloxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones and isomeric 4-acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-ones: Double rearrangement of 3-hydroxyquinoline-2,4(1H,3H)-diones; *Tetrahedron*; **2000**, *56*, 1551–1560.
- [13] Podesva C., Vagi K., Solomon C.; Synthesis and chemistry of 1-methyl-3-imino-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-one; *Canadian Journal of Chemistry*; **1968**, *46*, 2263.
- [14] Harfenist M., Magnien E.; Tetracyclic phenothiazines and related compounds. IV. Ketoamides alkylated and aminoalkylated on oxygen, and alkylated and aminated on carbon; *Journal of Organic Chemistr*; **1963**, *28*, 538–543.
- [15] Gololobov, Y. G., Kasukhin, L. F.; Recent advances in the Staudinger reaction; *Tetrahedron*; **1992**, *48*, 1353–1406.
- [16] Benati, L., Leardini, R., Minozzi, M., a kol.; Radical chain reactions of alpha-azido ketones with tributyltin hydride: reduction vs nitrogen insertion and 1,2-hydrogen shift in the intermediate N-stannylaminyl radicals; *Tetrahedron*; **2002**, *58*, 3485–3492.
- [17] Klásek, A., Kořistek, K., Lyčka, A., Holčapek, M.; Unprecedented reactivity of 3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea: an efficient synthesis of 2,6-dihydroimidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-diones; *Tetrahedron*; **2003**, *59*, 1283–1288.
- [18] Klásek, A., Kořistek, K., Lyčka, A., Holčapek, M., Reaction of 1-alkyl/aryl-3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea. Synthetic route to novel 3-(3-acylureido)-2,3-dihydro-1H-indol-2-ones, 4-alkylidene-1'H-spiro[imidazolidine-5,3'-indole]-2,2'-diones, and 3,3a-dihydro-5H-imidazo[4,5-c]quinoline-2,4-diones; *Tetrahedron*; **2003**, *59*, 5279–5288.
- [19] Klásek, A., Lyčka, A., Holčapek, M., Hoza, I., Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isocyanates. Synthesis of novel 3-(3'-alkyl/arylureido)quinoline-2,4-diones and their cyclic carbinolamide isomers; *J. Heterocyclic Chem.*; **2006**, *43*, 203–211.
- [20] Mrkvička, V., Lyčka, A., Rudolf, O., Klásek, A., Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanic acid—an easy pathway to thioxo derivatives of imidazo[1,5-c]quinazoline-5-ones and imidazo[4,5-c]quinoline-4-ones; *Tetrahedron*; **2010**, *66*, 8441–8445.

- [215] Mrkvička, V., Rudolf, O., Lyčka, A., Klásek, A., Reaction of 1-substituted 3-aminoquinolinediones with isocyanic and isothiocyanic acid; *Tetrahedron*; **2011**, *67*, 2407–2413.
- [22] Lortie, F., Boileau, S., Bouteiller, L.; N,N'-disubstituted ureas: Influence of substituents on the formation of supramolecular polymers; *L. Chem. – Eur. J.*, **2003**, *9*, 3008–3014.
- [23] Klásek, A., Lyčka, A., Holčapek, M.; Molecular rearrangement of 1-substituted 9b-hydroxy-3,3a,5,9b-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline-2,4-diones—an unexpected pathway to new indole and imidazolinone derivatives; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7059–7069.
- [24] Klásek, A., Lyčka, A., Rouchal, M., Rudolf, O., Růžička, A.; Reduction of 3-aminoquinoline-2,4-diones and deamination of the reaction products; *Helv. Chim. Acta*, **2014**, *97*, 595–611.
- [25] Klásek, A., Rudolf, O., Rouchal, M., Lyčka, A., Reaction of 3-hydroxyquinoline-2,4-diones with inorganic thiocyanates in the presence of ammonium or alkylammonium ions: the unexpected replacement of a hydroxy group by an amino group; *Helvetica Chimica Acta*; **2015**, *98*, 318–335.
- [26] [Http://www.pentachemicals.eu/](http://www.pentachemicals.eu/) [online] [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: http://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/e/bezplist_480.pdf.
- [27] *Chemicaland 21* [online] [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: <https://www.chemicaland21.com/industrialchem/organic/MONOETHANOL%2520AMINE.htm&prev=search>.
- [28] *ChemSpider* [online] [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.13835336.html>.
- [29] Geier, J., Lessmann, H., Dickel, H., a kol.; Patch tests results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG); *Contact Dermatitis*; **2004**, *51*, 118–130.
- [30] DiGuilio, R. M., Lee, R. J., Schaffer, S. T., Brasher, L. L., Teja, A. S.; Densities and viscosities of the ethanolamines; *J. Chem. Eng. Data*; **1992**, *37*, 239–242.
- [31] Bakovic, M., Fullerton, M. D., Michel, V., a kol., Metabolic and molecular aspects of ethanolamine phospholipid biosynthesis: the role of CTP: phosphoethanolamine cytidyltransferase (Pcyt2); *Biochem. Cell Biol.*; **2007**, *58*, 283–300.
- [32] Rochelle, G. T.; Amine scrubbing for CO₂ capture; *Science*; **2009**, *325*, 1652–1654.

- [33] Kapteina, S., Slowik, K., Verevkin, S. P., Heintz, A.; Vapor pressures and vaporization enthalpies of a series of ethanolamines; *J. Chem. Eng. Data*; **2005**, *50*, 398–402.
- [34] Grosjean, D.; Atmospheric chemistry of toxic contaminants: 6. Nitrosamines: Dialkyl nitrosamines and nitrosomorpholine; *J. Air Waste Manage. Assoc.*; **1991**, *41*, 306–311.
- [35] Karl, M., Dye, C., Schmidbauer, N. a kol.; Study of OH-initiated degradation of 2-aminoethanol; *Atmos. Chem. Phys.*; **2012**, *12*, 1881–1901.
- [36] *Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo (CEAM)* [online] [cit. 2016-03-05]. Dostupné z: <http://euphore.es/queeseuphore.html>.
- [37] Nielsen, C. J., D'Anna, B., Dye, C. a kol.; Atmospheric chemistry of 2-aminoethanol (MEA); *Energy Procedia*; **2011**, *4*, 2245–2252.
- [38] Karl, M., Wright, R. F., Berglen, T. F., Denby, B.; Worst case scenario study to assess the environmental impact of amine emissions from a CO₂ capture plant; *Int. J. Greenhouse Gas Control*, **2011**, *5*, 439–447.
- [39] Hassel, M., Frei, E., Streeter, A. J., Wiessler, M.; Pharmacokinetics of N-nitrodimethylamine and N-nitromethylamine in the rat; *Carcinogenesis*; **1990**, *11*, 357–360.
- [40] Goff, G. S., Rochelle, G. T., Monoethanolamine degradation: O₂ mass transfer effects under CO₂ capture conditions; *Ind. Eng. Chem. Res.*; **2004**, *43*, 6400–6408.
- [41] Koornneef, J., van Keulen, T., Faaij, A., Turkenburg, W.; Life cycle assessment of a pulverized coal power plant with postcombustion capture, transport and storage of CO₂; *Int. J. Greenhouse Gas Control*; **2008**, *2*, 448c467.
- [42] Jung J.-C., Jung Y.-J., Park O.-S.; A convenient one-pot synthesis of 4-hydroxycoumarin, 4-hydroxythiocoumarin, and 4-hydroxyquinoline-2(1H)-one; *Synthetic Commun.*; **2001**, *31*, 1195–1200.
- [43] Gao, W.-T., Hou, W.-D., Zheng, M.-R.; Clean and Convenient One-Pot Synthesis of 4-Hydroxycoumarin and 4-Hydroxy-2-quinolinone Derivatives; *Synthetic Commun.*; **2010**, *40*, 732–738.
- [44] Freeman, G. A., Andrews, C. W., Hopkins, A. L., a kol.; Design of non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase with improved drug resistance properties 2; *J. Med. Chem.*; **2004**, *47*, 5923–5936.
- [45] Černoč, Z.; Studium přeměn 3-chlorchinolin-2,4-dionů na 2,4-dioxochinolin-3-karbonitrily; *Diplomová práce*; Univerzita Tomáše Bati, Zlín **2014**.

- [46] Křemen, F.; Studium přesmyků 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů; *Diplomová práce*; Univerzita Tomáše Bati, Zlín **2014**.
- [47] Klásek, A., Lyčka, A., Holčapek, M., Hoza, I.; Reaction of 3-Amino-1*H*,3*H*-quinoline-2,4-diones with Nitrourea. Synthetic Route to Novel 3-Ureidoquinoline-2,4-diones and Imidazo[4,5-*c*]quinoline-2,4-diones; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9953–9961.
- [48] Klásek, A., Lyčka, A., Holčapek, M., Kovář, M., Hoza, I.; Molecular rearrangement of 1-Substituted 3-Aminoquinoline-2,4-diones in Their Reaction with Urea and Nitrourea. Synthesis and Transformations of Reaction Intermediates; *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, *43*, 1251–1260.
- [49] Klásek, A., Mrkvička V., Lyčka, A., Mikšík, I., Růžička, A.; Reaction of 1-substituted 3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanates. An easy pathway to generate novel 2-thioxo-10*H*-spiro[imidazoline-5,30-indole]-2,2'-diones; *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4908–4916.
- [50] Prucková, Z., Klásek, A., Lyčka, A., Mikšík, I., Růžička, A.; Synthesis of 2-thioxoimidazolines via reaction of 1-unsubstituted 3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanates. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9103–9115.
- [51] Klásek, A., Lyčka, A., Mikšík, I., Růžička, A.; Reaction of 3-phenyl-3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanates. Facile access to novel spiro-linked 2-thioxoimidazolidine-oxindoles and imidazoline-2-thiones; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2015–2025.
- [52] Kafka, S., Klásek, A., Kovář, M.; Reaction of 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with ethyl(triphenylphosphoranylidene)acetate. *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1977–1982.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl.
Be	Benzen.
Bn	Benzyl.
Bu	Butyl.
DMAP	Dimethylaminopyridin.
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid.
EA	Elementární analýza.
EI	Elektronová ionizace.
ESI	Ionizace elektrosprejem.
Et	Ethyl.
EtOAc	Ethylacetát.
IČ	Infračervená spektroskopie.
Me	Methyl.
MS	Hmotnostní spektrometr.
NMR	Nukleární magnetická rezonance.
Ph	Fenyl.
Rf	Retenční faktor.
S _N 1	Monomolekulární mechanismus nukleofilní substituce.
S _N 2	Bimolekulární mechanismus nukleofilní substituce.
TEA	Triethylamin.
TF	Trifosgen.
THF	Tetrahydrofuran.
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě.
VRO	Vakuová rotační odparka.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Schéma 1: Průběh S _N 1 nukleofilní substituce.....	11
Schéma 2: Průběh S _N 2 nukleofilní substituce.....	11
Schéma 3: Syntéza 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů.....	12
Schéma 4: Příprava 3-chlor- a 3-bromchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů	13
Schéma 5: Syntéza primárních a sekundárních 3-aminochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů.13	
Schéma 6: Produkty transformace 3-hydroxychinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů	14
Schéma 7: Syntéza 3-azidochinolin-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů	16
Schéma 8: Příprava 2,6-dihydro-imidazo[1,5- <i>c</i>]-chinazolin-3,5-dionů.....	17
Schéma 9: Reakce 3-aminochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů obsahující terciární laktamovou skupinu s močovinou	18
Schéma 10: Produkty reakcí 3-aminochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů s močovinou, thiomočovinou, kyanatanem či thiokyanatanem draselným	19
Schéma 11: Příprava 1,3-bis[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)fenyl]močoviny reakcí s trifosgenem.....	20
Schéma 12: Příprava 3,3a-dihydrooxazolo[4,5- <i>c</i>]chinolin-2,4-(5 <i>H</i> ,9 <i>bH</i>)-dionů reakcí s trifosgenem	21
Schéma 13: Průmyslová příprava ethanolaminu	22
Schéma 14: Průmyslová výroba ethylendiaminu.....	22
Schéma 15: Příprava 3-butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1 <i>H</i>)-onu	26
Schéma 16: Příprava 3-butyl-1-methyl-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu.....	27
Schéma 17: Příprava derivátu pyrazinochinolinu	28
Schéma 18: Obecná rovnice reakce chlorderivátů chinolin-2,4-dionů s primárními aminy	28
Schéma 19: Rovnice přípravy 3-(hydroxyethylamino)-3-alkyl/aryl-chinolin- 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů 3	29
Schéma 20: Mechanismus reakcí vedoucích ke vzniku 3-(hydroxyethylamino)-3- alkyl/aryl-chinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů 3	30
Schéma 21: Vznik předpokládaných produktů při reakci 3 s KOCN.....	32
Schéma 22: Mechanismus přípravy sloučenin 5 z 1-nesubstituovaných 3	34
Schéma 23: Mechanismus přípravy 6 a 7 z 1-substituovaných 3	35
Schéma 24: Příprava 3-benzyl-1-methyl-3(2-oxooxazolidin-3-yl)chinolin- 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (8e).....	37

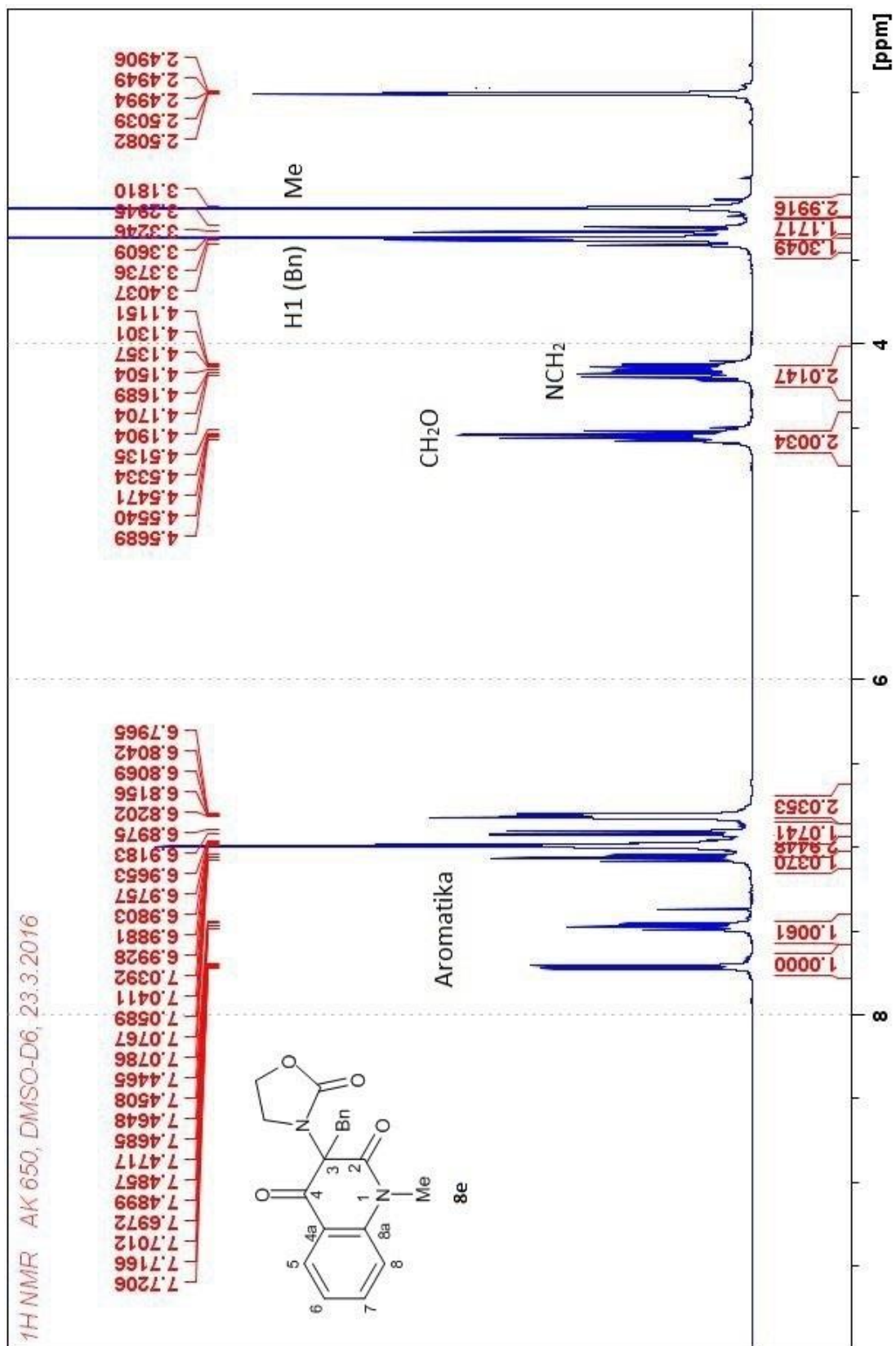
SEZNAM TABULEK

Tab. 1: Vlastnosti ethanolaminu ²⁶	21
Tab. 2: Substituenty výchozích chlorderivátů 2 a produktů z nich 3	29
Tab. 3: Výtěžky produktů reakcí 2 s ethanolaminem	31
Tab. 4: Substituenty výchozích chlorderivátů 3 a produktů z nich 5	33
Tab. 5: Výtěžky produktů reakcí 3 s KOCN	37

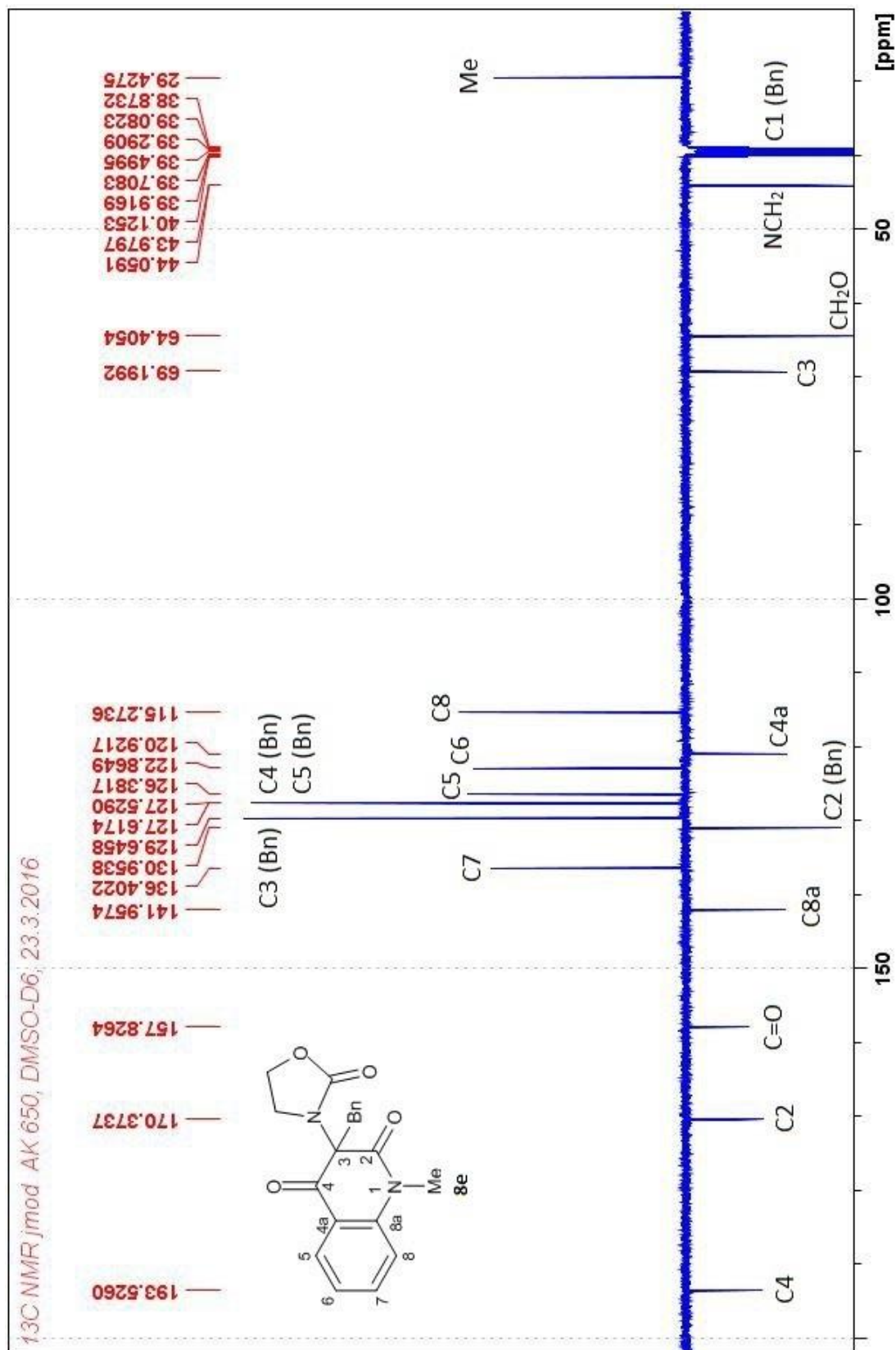
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha P I: ^1H -NMR sloučeniny 8e.	64
Příloha P II: ^{13}C -NMR sloučeniny 8e.	65
Příloha P III: IČ spektrum sloučeniny 3e.....	66
Příloha P IV: ESI-MS spektrum sloučeniny 3e.....	68

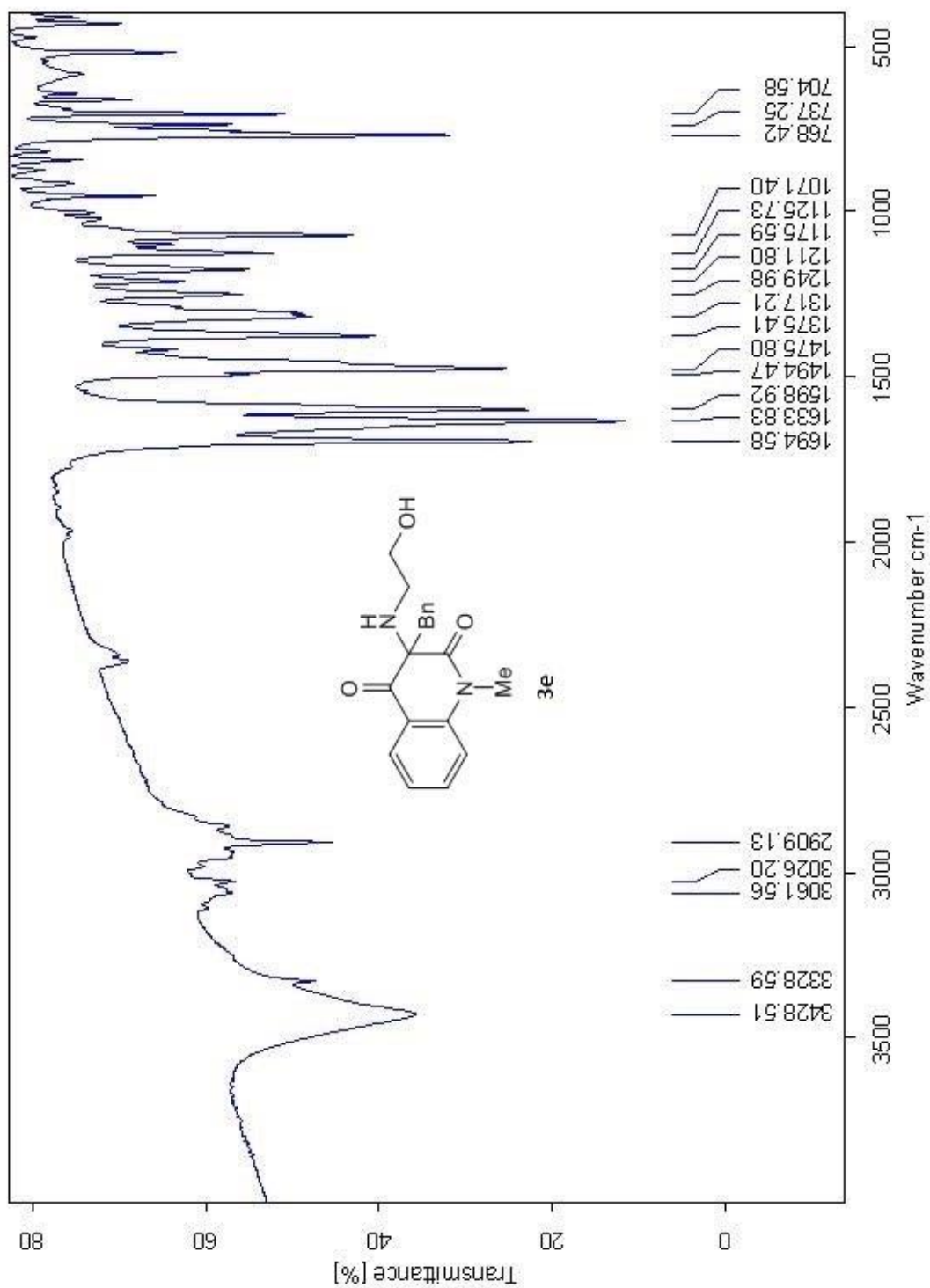
PŘÍLOHA P I: ¹H-NMR SLOUČENINY 8E



PŘÍLOHA P I: ¹³C-NMR SLOUČENINY 8E



PŘÍLOHA P III: IČ SPEKTRUM SLOUČENINY 3e



PŘÍLOHA P IV: ESI-MS SPEKTRUM SLOUČENINY 3E

