

Průzkum reaktivity derivátů propanové kyseliny s 3-chlorchinolindiony

Pavína Bártková

Bakalářská práce
2022



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Pavčina Bártková
Osobní číslo:	T190055
Studijní program:	B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin
Specializace:	Chemie a analýza potravin
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Průzkum reaktivity derivátů propanové kyseliny s 3-chlorchinolindiony

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

1. Zpracovat literární rešerši zaměřenou na přípravu a biologické účinky analogů k připraveným derivátům v rámci DP.

II. Praktická část

1. Pro následné experimenty zajistit dostatečné množství výchozích 3-chlorchinolindionů.
2. Na základě informací obsažených v dostupné literatuře syntetizovat methyl-3-aminopropanoát a 3-chlorpropanamid.
3. Po přípravě dostatečného množství zmíněných derivátů kyseliny propanové sledovat jejich interakce s halogenovanými chinolindiony směřované k tvorbě vhodných prekurzorů pro syntézu nových 1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů.
4. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami instrumentální analýzy.
5. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat bakalářskou práci.

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] MC MURRY, J.: Organická chemie. 2005, 1.vyd., VŠCHT Praha.
- [2] TIETZE, L. F., EICHER, T., DIEDERICHSEN, U., SPEICHER, A., SCHÜTZENMEISTER, N.: Reactions and Syntheses: In Organic Chemistry Laboratory. 2015, 2nd ed., Wiley.
- [3] 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- α indoles and imidazoline-2-thiones. *Tetrahedron* 2010, 66, 2015-2025.
- [4] KLÁSEK, A., LYČKA, A., HOLČÁPEK, M., HOZA, I.: Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isocyanates. Synthesis of novel 3-(3'-alkyl/arylfureido)quinoline-2,4-diones and their cyclic carbinolamide tautomers. *J. Heterocyclic Chemistry* 2006, 43, 203-211.
- [5] GHORAB, M. M., AL-SAID, M. S., ARAFA, R. K.: Design, synthesis and potential anti-proliferative activity of some novel 4-aminoquinoline derivatives. *Acta Pharmaceutica* 2014, 64, 285-297.

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

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20. května 2022**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 28. února 2022

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji 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;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – 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);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem 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.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Teoretická část této bakalářské práce pojednává o možnostech přípravy chinolin-2,4-dionů nesoucích aminovou a amidovou skupinu v poloze 3, která je součástí alifatického, anebo cyklického řetězce. Dále jsou popsány bioaktivní vlastnosti chinolinů a jejich derivátů. V praktické části je diskutována syntéza směřovaná k přípravě 3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)chinolin-2,4-dionů a 3-(3-chlorpropanamido)chinolin-2,4-dionů. Veškeré získané produkty jsou následně charakterizovány pomocí metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: 3-chlorchinolindion, β -alanin, 3-chlorpropanamid, biologická aktivita, syntéza

ABSTRACT

The theoretical part of this bachelor thesis deals with the possibilities of preparation of quinoline-2,4-diones bearing amine and amide group in position 3, which is a part of an aliphatic or cyclic chain. Furthermore, the bioactive properties of quinolines and their derivatives are described. In the practical part, the synthesis directed to the preparation of 3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)quinoline-2,4-diones and (3-chloropropanamido)quinoline-2,4-diones is discussed. All products obtained are subsequently characterized by structural analysis methods.

Keywords: 3-chloroquinolidion, β -alanine, 3-chloropropanamide, biological activity, synthesis

Ráda bych touto cestou poděkovala mému vedoucímu Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D., za spolupráci a konzultace při zpracování mé bakalářské práce a zejména pak za cenné rady, podnětné připomínky a konstruktivní kritiku, kterou mi při vedení práce poskytl. Dále děkuji celému kolektivu laboratoře 410 a mým nejlepším spolužačkám za psychickou oporu. V neposlední řadě děkuji své rodině, přátelům a příteli za podporu a trpělivost během mého studia.

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

OBSAH

ÚVOD	8
I TEORETICKÁ ČÁST	9
1 CHINOLIN-2,4-DIONY NESOUCÍ ATOM DUSÍKU V POLOZE 3	10
1.1 DERIVÁT CHINOLIN-2,4-DIONU S AMINOVOU SKUPINOU V POLOZE 3	11
1.2 DERIVÁT CHINOLIN-2,4-DIONU S AMIDOVOU SKUPINOU V POLOZE 3	13
2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA	16
2.1 PROTIRAKOVINNÁ AKTIVITA	16
2.2 ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA.....	19
2.3 DIURETICKÉ AKTIVITY	21
II PRAKTICKÁ ČÁST	22
3 VÝSLEDKY A DISKUZE	23
3.1 INTRO	23
3.2 DISKUZE VÝSLEDKŮ	24
4 POUŽITÉ ZAŘÍZENÍ A PŘÍSTROJE	32
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	33
5.1 PŘÍPRAVA PREKURZORŮ A CÍLOVÝCH LÁTEK	33
5.2 PŘÍPRAVA FINÁLNÍCH LÁTEK.....	36
5.3 POSTUPY NEPOVEDENÝCH EXPERIMENTŮ	39
ZÁVĚR	41
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	42
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	44
SEZNAM OBRÁZKŮ	45
SEZNAM SCHÉMÁT	46

ÚVOD

Heterocyklické sloučeniny obsahující dusík představují významný typ kandidátů protirakovinných léčiv, a tudíž není překvapením, že bylo také popsáno mnoho sloučenin obsahující chinolinové jádro jako potenciální protinádorová farmaka.¹ Mimo tyto vlastnosti hrají důležitou roli i v oblasti antibiotik², antimalarik³ a antialergik⁴. Chinolin byl poprvé objeven a syntetizován v 19. století. Od té doby je ve formě jeho derivátů hojně vyráběn pro potřeby farmaceutického průmyslu.

V této bakalářské práci jsem směřovala pozornost na možnosti přípravy 3-aminochinolin-2,4-dionů s aminovým a amidovým řetězcem v poloze 3. Za tímto účelem měl být využíván 3-chlorpropanamid, deriváty β -alaninu a 3-halogenovaných chinolin-2,4-dionů. β -Alanin neboli kyselina 3-aminopropanová je přirozeně vyskytující se neesenciální aminokyselina. Mimo jiné je například součástí histidinových dipeptidů karnosinu a anserina, nebo vitamínu B5.

Během práce jsem se setkala s výrazně nízkou aktivitou komerčně dostupného 3-chlorpropanamidu s terciálním α -halogenketonem v prostředí anorganických bází a s téměř absolutní nerozpustností β -alaninu v rozpouštědlech běžně používaných při organické syntéze. Tato komplikace byla příčinou k vytvoření meziprojektu, který vedl ke snadnější přípravě požadované molekuly.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHINOLIN-2,4-DIONY NESOUcí ATOM DUSÍKU V POLOZE 3

Již při prvním pohledu na hlavní titulek rešeršní části bezpochyby každému čtenáři proběhne v hlavě myšlenka, že do této skupiny je možné zahrnout nepřeberné množství sloučenin velmi rozmanitých struktur a vlastností, a proto bude kladen důraz pouze na metody syntéz potenciálně využitelných k přípravě námi požadovaných sloučenin, které představují chinolin-2,4-diony nesoucí v poloze 3 substituovanou aminoskupinu nebo alifatický amid.

Vhodným výchozím materiálem pro syntézu obou zmiňovaných typů sloučenin jsou odpovídající 3-halogenchinolin-2,4-diony. Prakticky se pro potřeby dalších přeměn, představující substituci halogenidů jiným nukleofilem, využívá chlor a bromderivát. Výrazně větší oblibě se díky selektivitě jejich přípravy a možným vysokým výtěžkům těší chlorderiváty, které se obvykle získávají z reakce 4-hydroxychinolin-2-onů (**1**) se sulfurylchloridem v dioxanu (**Schéma 1**).⁵ Jsou také známy případy, kdy byly 3-chlorchinolin-2,4-diony (**2**) syntetizovány účinkem chloru vyvíjeného oxidací koncentrované kyseliny chlorovodíkové peroxidem vodíku (**Schéma 1**).⁶

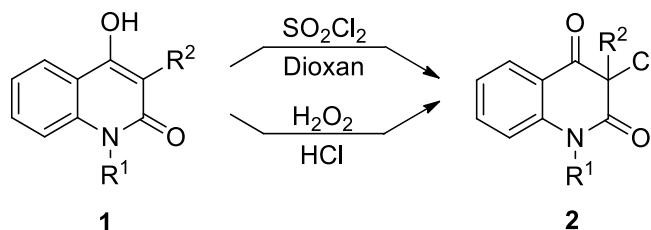


Schéma 1. Reakce chlorace 4-hydroxychinolin-2-onů (**1**).

1.1 Derivát chinolin-2,4-dionu s aminovou skupinou v poloze 3

Chinolin-2,4-diony nesoucí v poloze 3 primární aminovou skupinu se připravují amonolýzou 3-chlorchinolin-2,4-dionů (2) amoniakem, jehož zdrojem může být tlaková láhev s tímto plynem, nebo je možné jej vyvíjet *in situ* rozkladem chloridu amonného účinkem hydroxidů nebo uhličitánů. Alifatické aminoderiváty chinolin-2,4-dionů 4 se obvykle získávají klasickou nukleofilní substitucí odpovídajících 3-halogenderivátů primárním alkyl- nebo arylaminem v dimethylformamidu (DMF) v přítomnosti K_2CO_3 jako báze sloužící jednak jako aktivátor reakce a jednak k neutralizaci vznikajícího chlorovodíku, který naopak tvorbou amoniových solí reakci potlačuje (Schéma 2).⁷

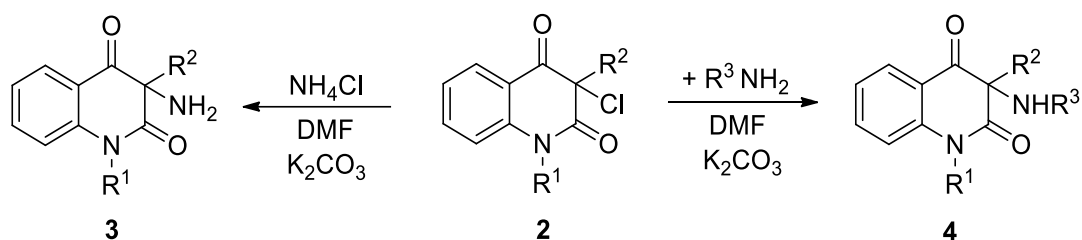


Schéma 2. Syntéza chinolin-2,4-dionů s primární a sekundární aminoskupinou.

Principiálně obdobnou reakcí je například interakce 3-brom-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2-onu (5) s *o*-fenylendiaminem ve vroucím DMF, lze tím připravit cyklické 3,4-diaminy chinolin-2-onů, pyrazinochinolony (Schéma 3).⁸

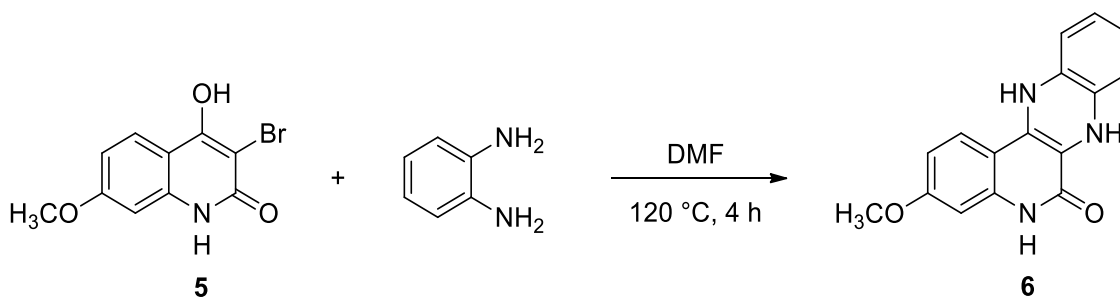


Schéma 3. Syntéza cyklického diaminu (6).

Zahraniční autoři zjistili, že je možné z jednoho opticky čistého benzodiazepin-2,5-dionu v závislosti na použité bázi stereoselektivně získat oba možné enantiomery 3-aminochinolin-2,4-dionů. Objevili, že je-li transanulární přesmyk (S)-3-isopropylbenzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionu (**7**) způsoben účinkem KHMDS, je u produktu **8** zachována původní konfigurace jako u výchozího benzodiazepindionu. Záměnou báze za LiHMDS vzniká přednostně produkt **9** s inverzní konfigurací (Schéma 4).⁹

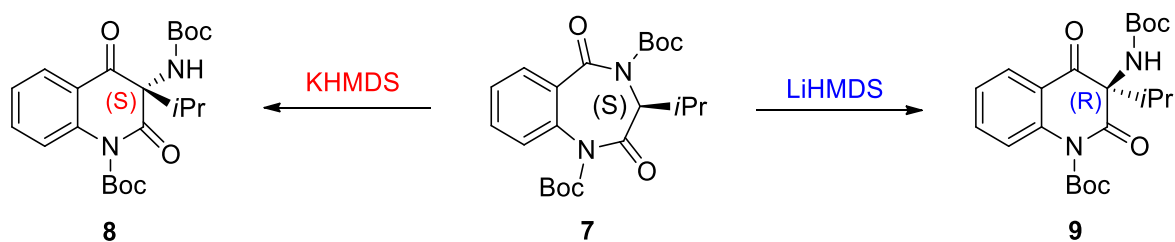


Schéma 4. Reakce k získání enantiomeru aminoderivátu chinolin-2,4-dionů.

1.2 Derivát chinolin-2,4-dionu s amidovou skupinou v poloze 3

3-(Acylamino)chinolin-2-ony (**10**) lze připravit obdobnou syntézou jako jejich 3-alkylová či 3-arylová analoga, a to kondenzací diesterů 2-(*N*-acyl)aminomalonové kyseliny s antraniláty. Reakce probíhá dvoustupňově, kdy v prvním kroku dochází k tvorbě anilidů (**11**), které následně účinkem methanolátu sodného v methanolu spontánně cyklizují za vzniku produktů **10** (Schéma 5).¹⁰

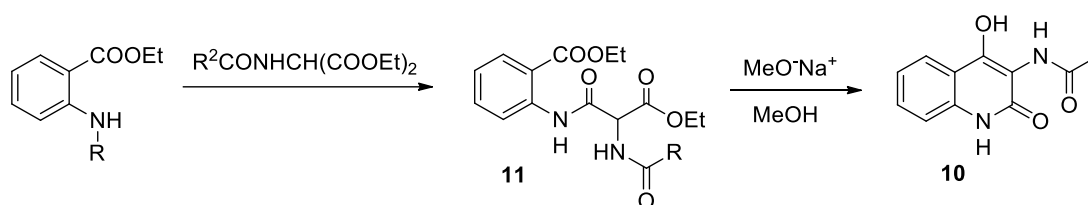


Schéma 5. Příprava 3-(acetylamino)-4-hydroxychinolin-2-onu (**10**).

Bromacetamidové deriváty (**12**) je možné získat v relativně dobrých výtěžcích z aminů (**13**) a bromacetyl bromidu (**14**) v benzenu za použití uhličitanu draselného jako báze. Záměnou benzenu za tetrahydrofuran a uhličitanu za Et₃N byla bromacetylace sloučeniny **13** za laboratorní teploty extrémně pomalá i v těch případech kdy byly použity velké nadbytky bromacetyl bromidu a triethylaminu (Schéma 6).¹¹

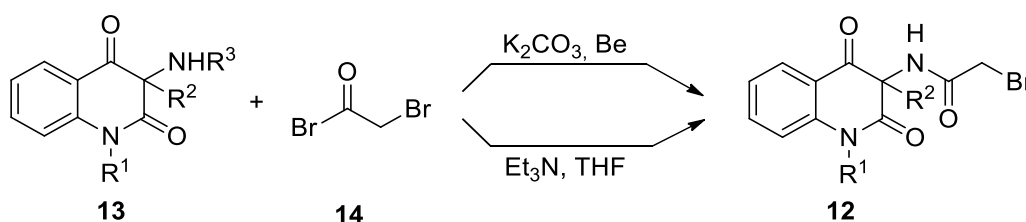


Schéma 6. Příprava bromacetamidového derivátu (**12**).

Další možná varianta syntézy amidových derivátů (**16**) je reakce anhydridu kyseliny octové k roztoku 3-aminochinolin-2,4-dionu (**15**) v pyridinu (**Schéma 7**). Tato reakce po 6 hodinách při laboratorní teplotě, anebo po 1 hodině ohřevu reakční směsi na 60 °C, poskytuje produkty v relativně dobrém výtěžku.¹¹

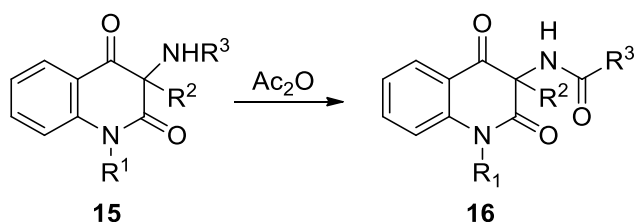


Schéma 7. Příprava amidového derivátu (**16**).

Cyklické amidochinolony je možné získat reakcí 3-aminochinolin-2,4-dionů (**17**) s ethyl-2-(trifenylfosfinylyden)acetátem ve vřoucím xylenu. Bylo popsáno, že reakce zpočátku probíhá Michaelovou adicí za vzniku meziproductu **18**, ve kterém mechanismem Wittigovy reakce dochází k intramolekulární cyklizaci postranního řetězce za tvorby pyrrolového kruhu (**Schéma 8**).¹¹

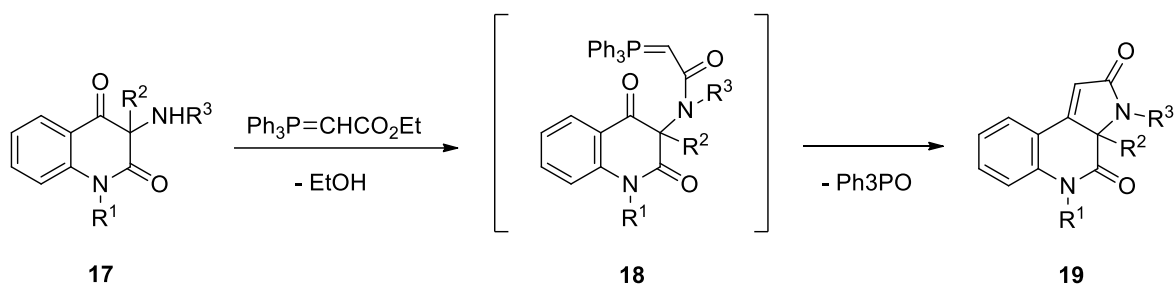


Schéma 8. Syntéza pyrrolochinolonu (**19**).

Reakcí terciárních 3-chlorchinolin-2,4-dionů s ethanolaminem vznikají nové 3-(2-hydroxyethylamino)chinolin-2,4-diony, které dále mohou být pomocí trifosgenu přetvořeny na oxazolonové deriváty chinolindionů (**20**) (Schéma 9).¹²

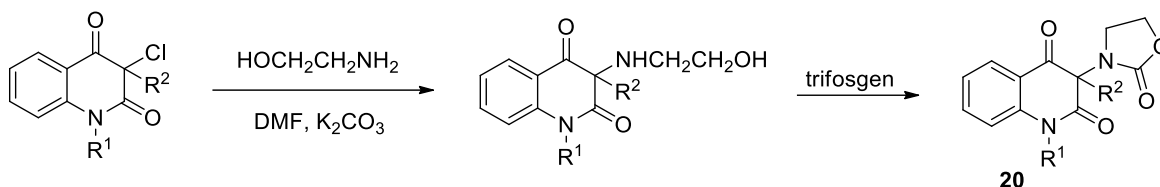


Schéma 9. Syntéza oxazolochinolindionů (**20**) přes hydroxyethylaminové deriváty chinolin-2,4-dionů.

Dalším příkladem syntézy amidových cyklických derivátů jsou pyrazinochinolony (**21**), které se mohou připravit dehydrogenací 3,4-diaminochinolin-2-onu (**22**) s kyselinou chloroctovou (Schéma 10). Sloučenina **22** se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny spolu s kyselinou chloroctovou v rozpouštědle DMF.¹³

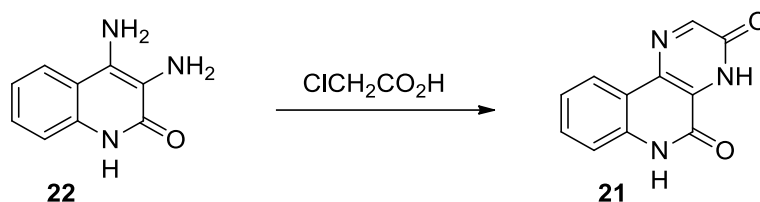


Schéma 10. Syntéza pyrazinochinolin-3,5-dionu.

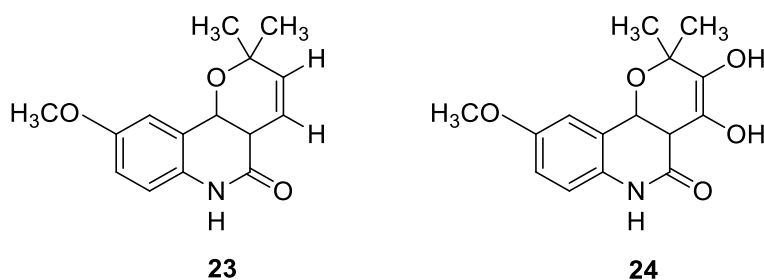
2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA

Obecně a velmi stručně je možné říci, že u sloučenin obsahujících chinolonový motiv je pozorováno mnoho typů biologických aktivit s různým terapeutickým využitím. Převážně jsou zkoumány jejich antifungální, protizánětlivé, antioxidační, antidiabetické účinky, případně jejich využití v boji s rakovinou, Alzheimerovou chorobou či při léčbě onemocnění centrálního nervového systému (CNS).

2.1 Protirakovinná aktivita

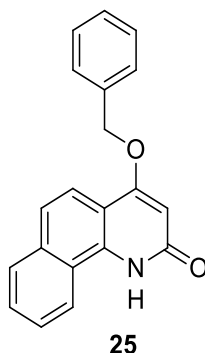
Jelikož je známo, že chinolinové deriváty způsobují zastavení buněčného cyklu, apoptózu a narušení migraci buněk, jsou důležité při zlepšování protirakovinných léků.¹⁴

Mezi takové látky patří například Haplamin (**23**) a jeho metabolit 3,4-dihydroxyhaplamin (**24**), který se používá k léčbě rakoviny varlat.¹⁵



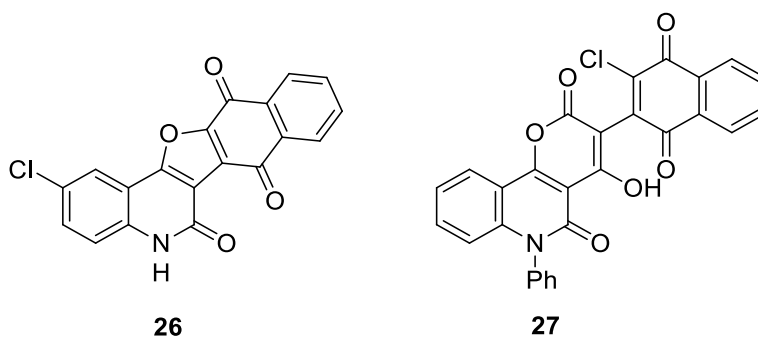
Obrázek 1. Strukturální vzorce haplaminu a 3,4-dihydroxyhaplaminu.

Další sloučeninou obsahující chinolonový motiv, kterou je možné potenciálně využít k léčbě jistého typu rakoviny, je 4-(benzyloxy)benzochinolin-2-on (**25**). Ten již s hodnotou IC_{50} 23,71 μ M způsobuje vlivem štěpení DNA apoptózu v buněčných nádorových liniích SKBR3, MCF-7, MDA-MB-231, čehož může být využito v oblastech léčby rakoviny prsu.¹⁶



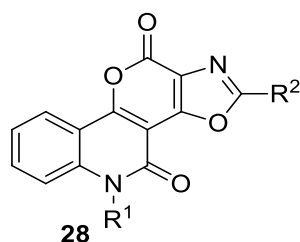
Obrázek 2. Struktura 4-(benzyloxy)benzochinolin-2-onu.

U sloučenin **26** a **27**, jejichž chemická struktura je znázorněna na **Obrázku 3**, bylo prokázáno, že při koncentracích 0,19 μ M u sloučeniny **26** a u sloučeniny **27** 0,16 μ M inhibují buněčnou linii melanomu s mutací BRAF, který dozajista představuje nejzávažnější typ rakoviny kůže, který se vyvíjí v melanocytech. Nacházejí se nejen v kůži, ale také například v oční duhovce, mozkové plěni nebo ve vnitřních orgánech.¹⁷



Obrázek 3. Struktury naftofurochinolin-6,7,12-trionu a pyranochinolin-2,5-dionu.

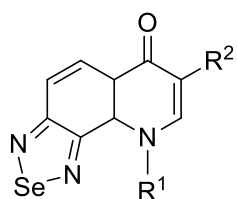
V roce 2019 Hassanin a spol. syntetizovali skupinu 2,5-dialkyloxazolopyranochinolonů (**28**), které byly podrobeny testům na cytotoxicitu karcinomu prsu (MCF-7), tlustého střeva (HCT-116) a hepatocelulárního karcinomu (HepG-2). Jako standardní léčivo byl použit 5-fluorouracil a ve všech případech byla nejsilnější aktivita prokázána u sloučeniny **28c** oproti standardnímu léčivu při koncentraci 16,2–28,3 μM .¹⁸



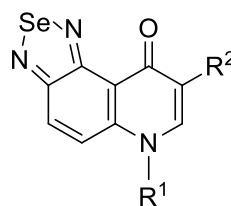
- 28a: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$
 b: $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Me}$
 c: $R^1 = \text{Bu}$, $R^2 = \text{Me}$
 d: $R^1 = \text{Bu}$, $R^2 = \text{Et}$
 e: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Nonyl}$

Obrázek 4. Struktura 2,5-dialkyloxazolopyranochinolin-4,11-dionů.

O selenodiazolochinolonech **29** a **30** uvedených na **Obrázku 5**, díky jejich cytotoxickému účinku vůči nádorovým buňkám, může být uvažováno, jako o látkách potenciálně využitelných jako nové chemoterapeutikum s imunomodulačními vlastnostmi a se schopností indukovat apoptotickou smrt rakovinných buněk.^{19,20}



- 29a: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$
 b: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOEt}$
 c: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOMe}$
 d: $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{COOEt}$

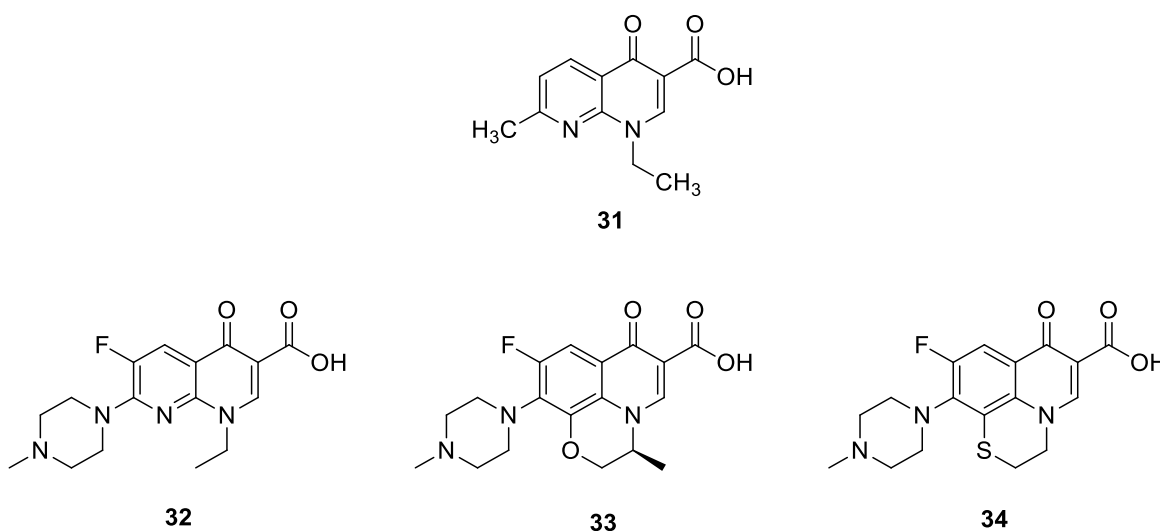


- 30a: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$
 b: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOEt}$
 c: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOMe}$
 d: $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{COOMe}$

Obrázek 5. Strukturní vzorce selenodiazolochinolonů.

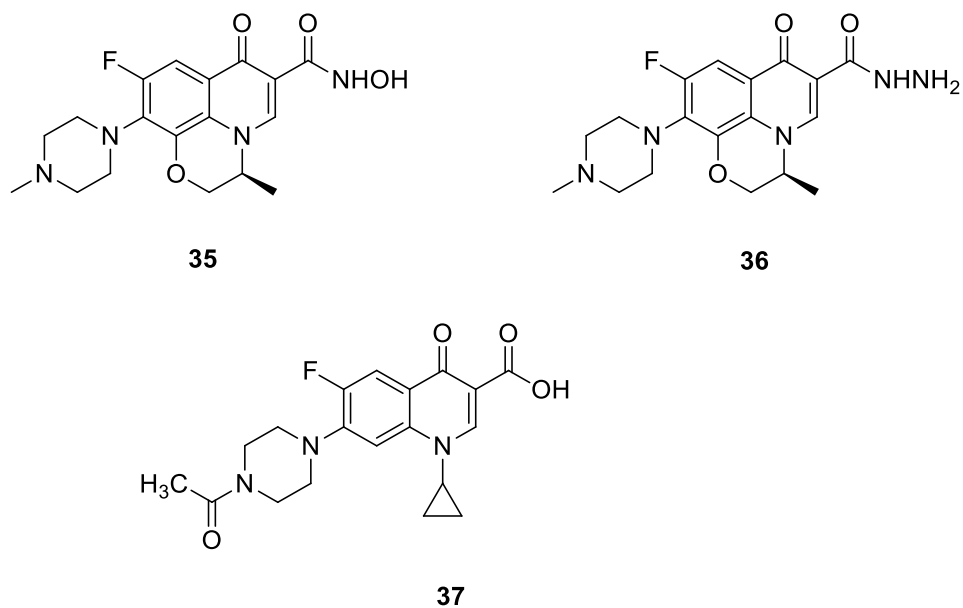
2.2 Antimikrobiální aktivita

V roce 1962 začal Lescher zkoumat chinolony jako antibakteriální léčiva. Jako první objevil kyselinu nalidixovou (**31**), která má mírnou aktivitu proti několika gramnegativním patogenům.²¹ Pokrok v této oblasti nastal během 80. let 20. století, kdy byl připraven bioisosterický analog kyseliny nalidixové, tj. norfloxacin (**32**), který se liší substitucí v poloze 6 a v poloze 7. Navázání atomu fluoru a piperazinylové skupiny na kostru chinolin-4-onu, vedlo k výrazně vyššímu antimikrobiálnímu účinku vůči podstatně rozmanitější druhové variabilitě. Dále se pak díky rozsáhlému výzkumu v této oblasti vyvíjely nové deriváty s ještě vyššími aktivitami, jako je levofloxacin (**33**) a rufloxacin (**34**).²²



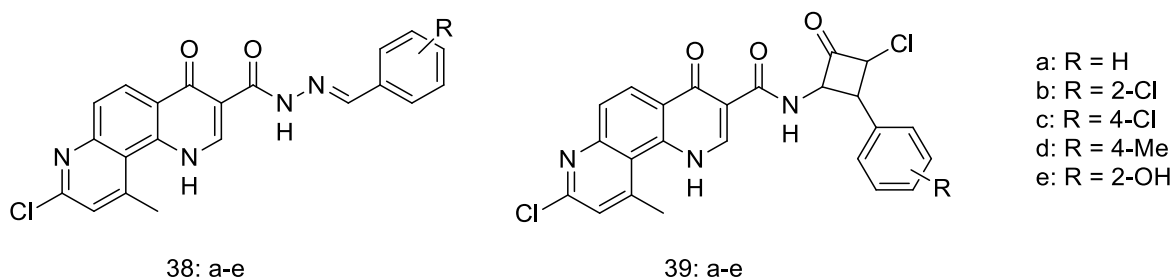
Obrázek 6. Vybraně zástupci chinolonových chemoterapeutik.

Levofloxacin hydroxamová kyselina (**35**) a hydrazidové deriváty (**36**) vykazují ureázovou inhibiční aktivitu proti *Proteus mirabilis*, která byla zkoumána pomocí indofenolové metody. Bylo zjištěno, že sloučenina **35** vykazuje aktivitu ve srovnání s referenčním N-acetylciprofloxacinem (**37**) ještě vyšší. Později studie molekulárního dokování potvrdily schopnost fluorochinolonhydroxamových kyselin se vázat k aktivnímu místu ureázy.²³



Obrázek 7. Vybraní zástupci chinolonových chemoterapeutik.

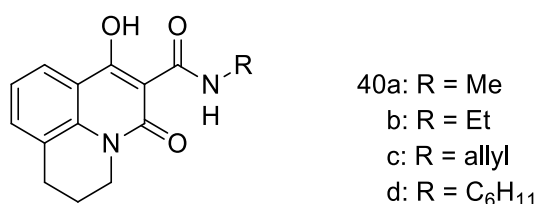
Pyridochinolonkarbohydrazidy (**38**) a azetidiny (**39**) vykazovaly značné antimykotické aktivity proti *C. albicans*, *A. clavatus* a *A. flavus*. Tyto sloučeniny byly porovnány s léčivem Griseofulvin, který má hodnotu MIC 500 $\mu\text{g/ml}$ a s léčivem Nystatin jehož hodnota MIC proti daným mikroorganismům je 100 $\mu\text{g/ml}$. Sloučeniny **38b** a **39e** s hodnotou MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ jsou srovnatelné s Nystatinem, ale oproti léčivu Griseofulvin vykazovaly pětikrát vyšší aktivitu.²⁴



Obrázek 8. Strukturní vzorce testovaných pyridochinolonkarbohydrazidů a azetidínů.

2.3 Diuretické aktivity

Chinolon-2-ony, na **Obrázku 9** znázorněné jako sloučeniny **40a–d**, byly popsány jako diuretika. Všechny sloučeniny byly při testech konfrontovány s furosemidem, jakožto standardním diuretickým léčivem. Výsledky ukázaly, že mezi testovanými deriváty byla nejvíce účinná sloučenina **40d**, která vykazovala diuretickou aktivitu 43 %. Pro srovnání, standardní léčivo furosemid má účinek přibližně 2,5krát vyšší. Ostatní zkoumané deriváty vykazovaly účinek velmi malý.²⁵



Obrázek 9. Chinolin-2-onová diuretika.

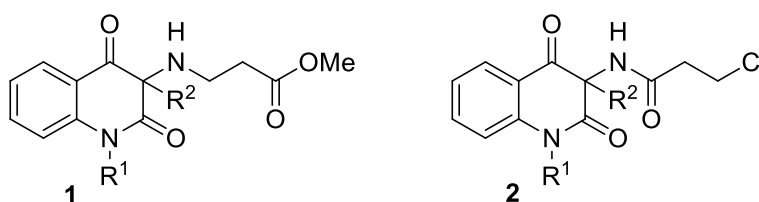
II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Intro

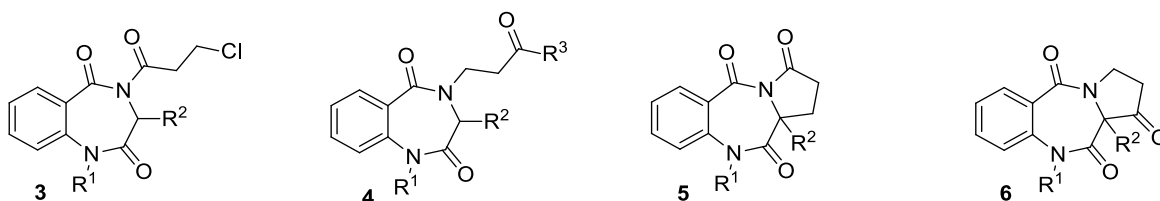
Chinolindiony, zejména 3-aminochinolin-2,4-diony jsou předmětem zájmu výzkumné skupiny prof. Kláska a doc. Kafky již řadu let, během kterých se jim a jejich spolupracovníkům či studentům pod jejich odborným vedením podařilo připravit nesčetný počet těchto derivátů a to jak alifatických, tak i cyklických. V návaznosti na již nasbíraných zkušenostech v této oblasti chemie, bylo hlavním cílem připravit sloučeniny **1** a **2** znázorněné na **Obrázku 10**.

Pro lepší orientaci v textu bylo zvoleno v praktické části číslování arabskými číslicemi od 1.



Obrázek 10. Chinolin-2,4-dion s aminovým (**1**) a amidovým (**2**) uskupením v poloze 3.

Na tyto deriváty by nemělo být pohlíženo pouze jako na nějaké nové, neznámé sloučeniny doplňující ohromnou množinu již známých látek podobných svou základní strukturou. Ba naopak, připravované sloučeniny **1** a **2** představují potenciálně vhodný výchozí materiál pro syntézu benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionů **3**, **4** a dokonce i benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1,5,11-trionů **5** nebo benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-3,5,11-trionů **6**. V literatuře se dozajista vyskytují i látky s tímto strukturálním motivem, avšak mnohdy je k nim cesta značně složitá, anebo neslibuje vysoké výtěžky požadovaných produktů.



Obrázek 11. Strukturální vzorce možných produktů přeměn látek **1** a **2**.

3.2 Diskuze výsledků

Jak vyplynulo z bakalářské práce, měly provedené experimenty využívat snadno dostupné 3-chlorchinolindiony. Při výběru syntéz vedoucích k 3-aminochinolindionům **1** a **2** se substituovanou aminoskupinou byl kladen důraz na hladký průběh provedení reakce a snadnou dostupnost výchozích surovin.

Pro syntézu sloučeniny **2** se nabízela reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů (**8**) s komerčně dostupným 3-chlorpropanamidem (**7**). Následně byla věnována pozornost přípravě sloučeniny **1**, která dle navržené syntetické cesty znázorněné ve **Schématu 11** předpokládala přípravu methyl-3-aminopropanoátu, případně jeho hydrochloridu **10**. Tento důležitý reaktant je možné teoreticky získat přímou Fischerovou esterifikací β -alaninu nebo převedením 3-aminopropanové kyseliny na její chlorid a následnou reakcí s methanolem. Závěrečný krok představoval reakci tohoto esteru s 3-chlorchinolin-2,4-dionem (**8**).

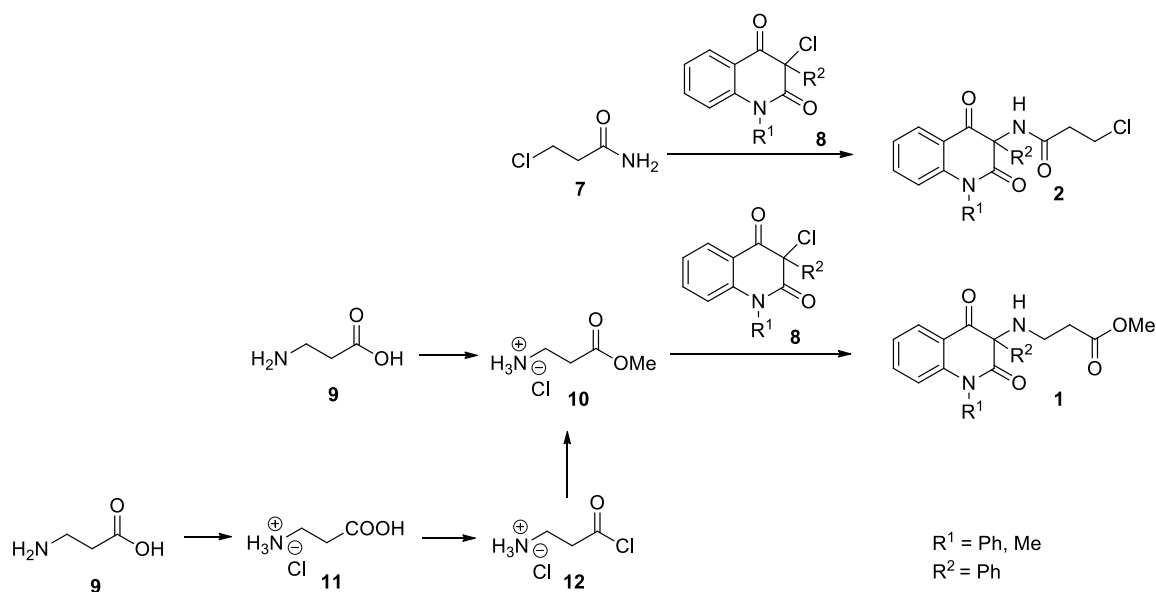


Schéma 11. Navržené reakční kroky přípravy daných sloučenin.

Jak již bylo řečeno, samotná práce vychází z přípravy 1,3-disubstituovaných 3-chlorchinolin-2,4-dionů (**8**), kterou předchází příprava 4-hydroxychinolin-2-onů (**13**), jejich syntéza je na Ústavu chemie prováděna již řadu let, během kterých byla optimalizována natolik, že je téměř dokonalá a poskytuje rozmanité deriváty ve vysokých výtěžcích. Tato metoda spočívá v termické kondenzaci anilínů s malonáty. V našem případě byl ponechán reagovat difenylamin s diethylfenylmalonátem za vysokých teplot pohybujících se v rozmezí od 150 °C do 300 °C. Tímto způsobem byl získán 1,3-difenyl-4-hydroxychinolin-2-on (**13**), který byl následně chlorován do polohy 3 účinkem sulfurylchloridu v dioxanu při teplotě 50 °C (**Schéma 12**). Jelikož se jedná o látky známé, bylo dostačujícím důkazem o pravosti sloučenin srovnání naměřených teplot tání a IČ spekter s hodnotami v literatuře. Ostatní použité deriváty 1,3-disubstituovaných 3-chlorchinolin-2,4-dionů, které se níže vyskytují v této práci, byly získány z laboratorních zásob.

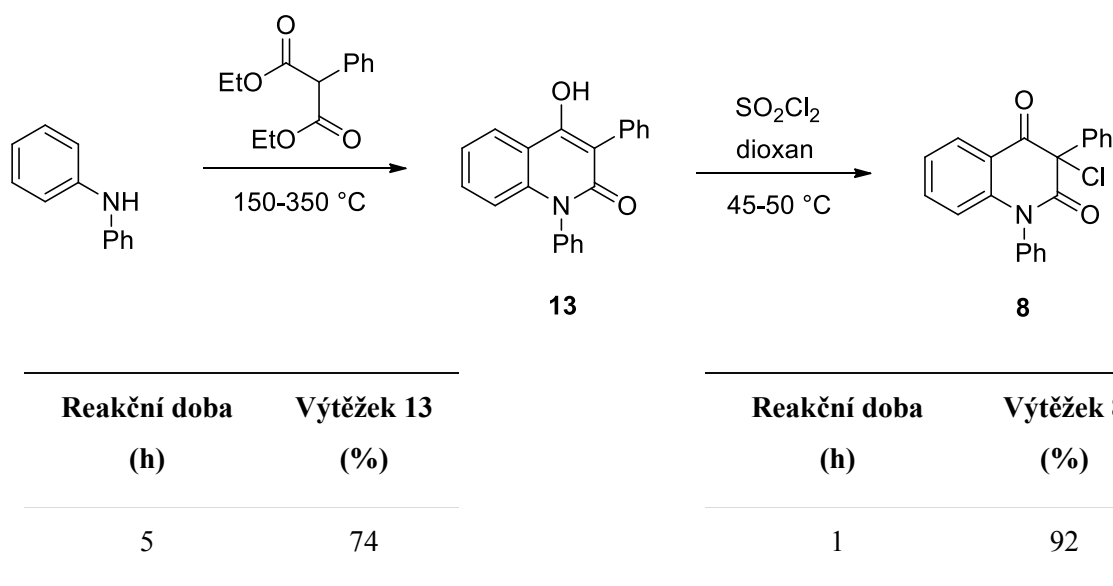
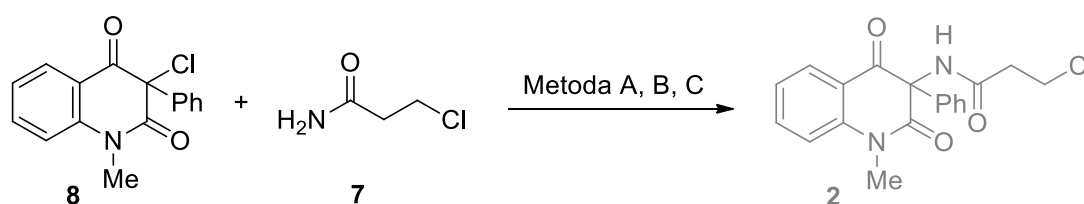


Schéma 12. Příprava výchozích sloučenin **8** a **13**.

Dále byly provedeny pokusy o navázání amidového řetězce na chinolindionový skelet. Za tímto účelem byl ponechán reagovat 3-chlorpropanamid (7), který byl získán z komerčních zdrojů, s 3-chlorchinolin-2,4-dionem (8) (Schéma 13). Amidy jsou všeobecně velmi málo reaktivní sloučeniny, a proto byly sledovány účinky základních zástupců jak anorganických tak organických bází. Reakční směsi byly monitorovány pomocí TLC po dobu sedmi dnů s občasným záhřevem na 50 °C (27 hodin). Tenkovrstvé chromatografie surových produktů prakticky ve všech případech poukázaly na vznik více jak pěti produktů, které byly opakovaně separovány na sloupci silikagelu s využitím mobilních směsí PE/EtOAc a Be/EtOAc. Ze změřených ¹H NMR spekter bylo patrné, že se podařilo získat pouze dvě chemická individua, která byla identifikována jako výchozí 3-chlorchinolin-2,4-dion (8) a jeho zredukovaná podoba 4-hydroxychinolin-2-on (13). Dostačujícím důkazem o pravosti sloučenin bylo srovnání hodnot s literaturou ²⁶ a s knihovnou spekter naší laboratoře. Zbylé vedlejší produkty se nepodařilo vzájemně oddělit a současně ani charakterizovat.



Metoda	Rozpouštědlo	Báze	Výtěžek (%)	
			8	13
A	DMF	K ₂ CO ₃	15	44
B	DCM	Et ₃ N	22	39
C	THF	Et ₃ N	54	23

Schéma 13. Pokusy o přípravu (3-chlorpropanoylamino)chinolin-2,4-dionu.

Po neúspěšné substituci atomu halogenu amidovou skupinou byla tato tematika prozatím opuštěna a dále bylo vynaloženo úsilí k přípravě sloučeniny **1**. Jak bylo popsáno v úvodní kapitole diskuzní části, k přípravě (3-methoxy-3-oxopropylamino)chinolin-2,4-dionu (**1**), bylo klíčové syntetizovat methylester β -alaninu, protože z dřívějších pokusů bylo zjištěno, že samotný β -alanin (**9**) s 3-chlorchinolindionem (**8**) nereaguje. Zabráni se tím možnosti tvořit zwitterion mezi karboxylovou a aminovou skupinou v závislosti na pH prostředí. Přípravou methylesteru by měla být zajištěná i vyšší rozpustnost v organických rozpouštědlech. Samotný β -alanin je rozpustný téměř jen ve vodě.

Jako první byla ověřena myšlenka připravit chlorid kyseliny **12** a ten následně nechat zreagovat s methanolem. Aby byla znemožněna polymerace případně vznikajícího 3-aminopropanoylchloridu (**12**), nejprve byly provedeny experimenty pro převedení β -alaninu na jeho hydrochlorid, který byl připravován na základě postupu uvedeným v odborné publikaci.²⁷ K β -alaninu byla přidána kyselina chlorovodíková a reakční roztok byl míchán 1 hodinu při laboratorní teplotě (**Schéma 14**). Po změření ^1H NMR odpařené směsi bylo spektrum srovnáno s výchozí látkou a bylo zjištěno, že jsou identická. Po tomhle neúspěchu připravit hydrochlorid **11** byl proveden pokus o získání sloučeniny **12** přímou reakcí β -alaninu s thionylchloridem upravením postupu z odborné literatury²⁸. V podstatě šlo o čtyř hodinové vaření suspenze β -alaninu v SOCl_2 pod inertní atmosférou argonu (**Schéma 14**). Za varu se z reakční směsi stala černá, asfaltovitá hmota, ze které se nepodařilo získat žádné individuum, proto byla bez dalšího zkoumání zlikvidována. Pravděpodobně během chlorace došlo, prostřednictvím aminoskupiny a acylhalogenidové skupiny, k polymeraci vznikajícího produktu.

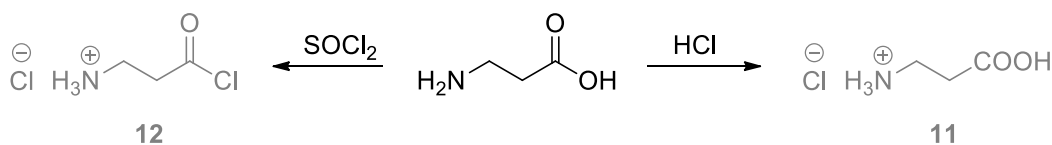
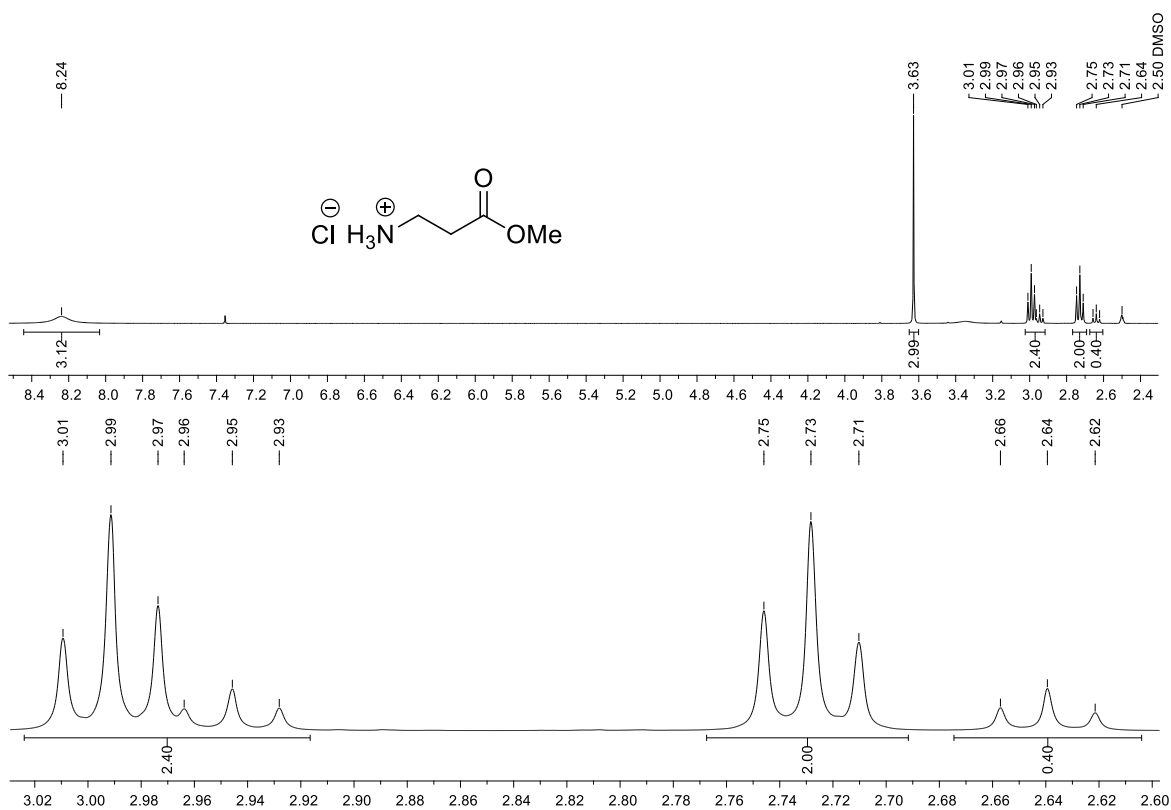


Schéma 14. Pokusy o přípravu sloučenin **11** a **12**.

Předešlé pokusy o konverzi β -alaninu na hydrochlorid methyl-3-aminopropanoát (**10**) byly dle literatury pomocí reakce thionylchloridu s roztokem aminokyseliny v methanolu, anebo přímé esterifikace methanolem katalyzované koncentrovanou kyselinou sírovou za varu neúspěšné.²⁹ Z tohoto důvodu byla vyzkoušena analogie Fischerovy esterifikace, ve které byl k suspenzi β -alaninu (**9**) v methanolu postupně přikapáván roztok kyseliny chlorovodíkové v methanolu za laboratorní teploty. Surový produkt získaný odpařením přebytečných těkavých látek z reakční směsi na RVO byl podroben ¹H NMR spektroskopii, která ukázala, že se jedná o směs požadovaného produktu **10** a nezreagovaného β -alaninu v poměru 4:1. Tento poměr byl určen na základě porovnání integrálních ploch signálů methylenových skupin β -alaninu a hydrochloridu **10** (dolní polovina **Obrázku 12**).



Obrázek 12. ¹H NMR spektrum sloučeniny **10**.

Z tohoto důvodu byla vyvinuta snaha o odstranění β -alaninu ze směsi jeho rozpuštěním ve vodě, ovšem došlo i k rozpuštění methylesteru **10**. Odpařením těkavých látek z ethylacetátového a chloroformového extraktu byly získány podstatně složitější směsi než v původním surovém produktu. Aby byla zajištěna větší konverze výchozí látky na požadovaný produkt, byla v opakovaném experimentu reakční směs míchána dvojnásobně delší dobu. Jelikož byla získána prakticky identická směs jako v předchozím případě, panuje jistý předpoklad, že v určitém okamžiku dojde k vytvoření chemické rovnováhy, a tudíž reakce dál neprobíhá (**Schéma 15**). Poněvadž je methylester **10** velmi hygroskopický a nebyl dostatečně vysušen, proto nebylo možné s jistotou přesností vypočítat skutečný výtěžek reakce.

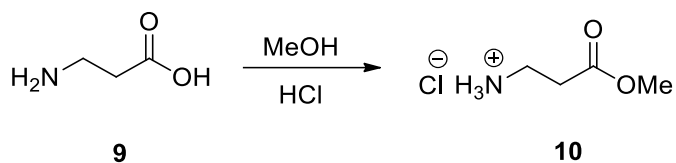


Schéma 15. Příprava chlorid methyl-3-aminopropanoátu.

Pro následné nukleofilní substituce halogenidového iontu aminoesterem **10** byla použita získaná, nijak nepřechištěná směs esteru **10** s β -alaninem, v 30% nadbytku oproti stechiometrickému množství. Konkrétně byla zkoušena substituce 3-chlorchinolin-2,4-dionů **8a–c** (deriváty byly získány z laboratorních zásob), které byly provedeny v prostředí DMF a K_2CO_3 jako báze (**Schéma 16**). Ve všech třech případech byly dle chromatografie na tenké vrstvě po 4 hodinách míchání reakční směsi při laboratorní teplotě spotřebovány výchozí látky, které se selektivně přeměnily na jeden hlavní produkt.

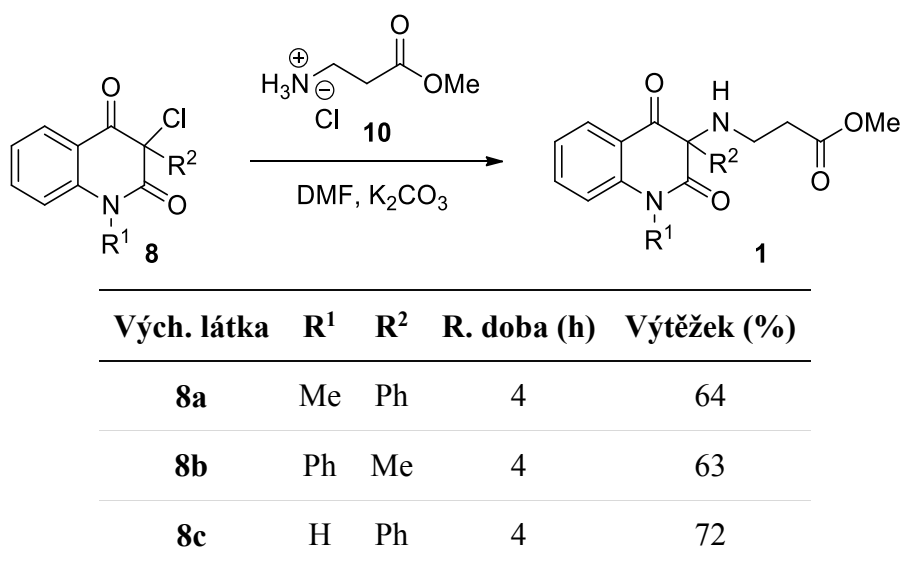
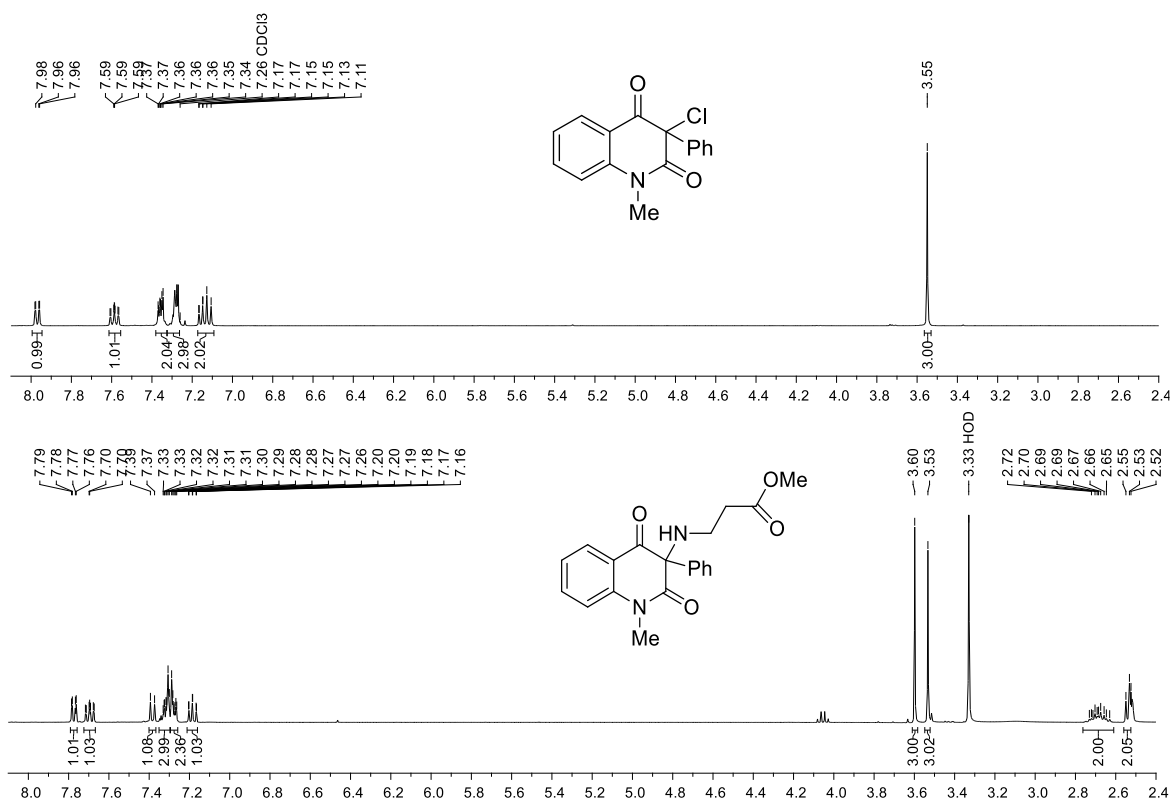


Schéma 16. Syntéza sloučenin **1a–c**.

Rychlý a nezvratný důkaz o úspěšné nukleofilní substitucí poskytla, po odstranění drobných nečistot ze surových produktů pomocí sloupcové chromatografie s použitím mobilní směsi Pe/EtOAc (1/1; v/v), změřená NMR spektra.

Při porovnání 1H NMR spekter výchozí látky 3-chlorchinolin-2,4-dionu **8a** (horní polovina **Obrázku 13**) a produktu **1a** (dolní polovina **Obrázku 13**) je na první pohled patrné, že v levých částech spekter v rozmezí od 7 ppm do 8 ppm se vyskytují signály aromatických protonů. Součet integrálních ploch signálů v obou případech prezentuje devět protonů, patřící chinolindionovému skeletu a fenylovému substituentu. Podstatně zajímavější je část spektra v oblasti od 2 ppm do 4 ppm, kde se vyskytují signály alifatických protonů. V 1H NMR spektru produktu **1a** se v této oblasti vyskytují, oproti spektru výchozí látky, tři signály navíc, jejichž součet integrálních ploch představuje sedm protonů. Po rozboru 2D NMR spekter vyplynulo, že singlet s posunem 3,60 ppm prezentuje methylovou skupinu postranního řetězce a dva multiplety charakterizují dvě methylenové skupiny v propanovém

řetězci. Pro úplnost je nutné podotknout, že srovnávaná spektra byla měřena v různých rozpouštědlech a spektrum sloučeniny **1a** bylo z důvodu překryvu CH₂ skupiny se signálem částečně deuterovaného DMSO, kalibrováno na vodu obsaženou v tomto rozpouštědle.



Obrázek 13. ¹H NMR spektrum výchozí látky **8a** v CDCl₃ (nahore), ¹H NMR spektrum produktu **1a** DMSO-d₆ (dole).

4 POUŽITÉ ZAŘÍZENÍ A PŘÍSTROJE

Reagenty a rozpouštědla byly zakoupeny z běžných komerčních zdrojů (Sigma Aldrich, Fisher Scientific, VWR). Retenční faktory v průběhu reakcí byly sledovány chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Pro tento účel byly použity komerční hliníkové destičky s vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) a s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Na sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60, 220–240 mesh s velikostí částic 35–75 μm , velikost pórů 60 Å. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nebyly korigovány.

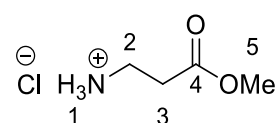
Infračervená spektra byla měřena metodou KBr tablet na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optik GmbH Ettlingen). NMR spektra byla měřena spektrometrem JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,75 MHz (^1H) a 100,55 MHz (^{13}C). Měření spekter bylo provedeno při teplotě 303 K. ^1H NMR spektra byla kalibrována na residuální DMSO- d_5 s chemickým posunem δ 2,50 ppm a ^{13}C NMR spektra byla korigována na ^{13}C signál DMSO- d_6 s chemickým posunem 39,52 ppm. Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách ppm. Interakční konstanta J je uváděna v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletu dublet), t (triplet), td (triplet dubletu), m (multiplet).

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Příprava prekurzorů a cílových látek

Syntéza hydrochloridu methyl-3-aminopropanoátu (10)

K suspenzi β -alaninu (1,7926 g; 20 mmol) v MeOH (10 ml) byl během 5 min přikapán roztok 35% HCl (3,0523 g; 30 mmol) v MeOH (5 ml). Získaná suspenze byla míchána při laboratorní teplotě 1 h. Následně byly z reakční směsi na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky a zbylý pevný podíl byl pro svou značnou hydroskopičnost dosušen v exsikátoru.



Bílá krystalická látka: výtěžek = 80 %, $t_f = 67-79\text{ }^\circ\text{C}$, lit.³⁰ $t_f = 88-90\text{ }^\circ\text{C}$.

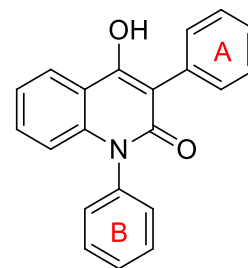
IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 2938, 1736, 1523, 1214, 1202, 1003, 796.

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,73 (t, 2H, H-3, $J = 7,1\text{ Hz}$); 2,99 (t, 2H, H-2, $J = 7,1\text{ Hz}$); 3,63 (s, 3H, H-5); 8,24 (s, 3H, H-1).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 31,22 (C-3); 34,54 (C-2); 51,70 (C-5); 170,66 (C-4).

Syntéza 1,3-difenyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-onu (13)

Směs difenylaminu (50,76 g; 300 mmol) a diethyl-fenylmalonátu (79,82 g; 330mmol) byla 5 h zahřívána na kovové lázni, jejíž teplota byla, dle rychlosti destilace uvolňovaného EtOH, postupně zvyšována z $250\text{ }^\circ\text{C}$ do $300\text{ }^\circ\text{C}$. Po ukončení ohřevu byla tavenina za horka nalita do 250 ml toluenu, čímž byla získána suspenze, která byla přefiltrována přes fritu. Pevný podíl byl ještě 2krát digerován ve 200 ml toluenu. Získaná pevná látka byla rozpouštěna v 500 ml 0,5M NaOH. Z počátku docházelo k rozpouštění pevné látky, ovšem postupem času se docházelo k vytvoření nové suspenze (vznikala špatně rozpustná sodná sůl), proto bylo přidáno 1000 ml vody a vše bylo dále mícháno 20 minut. K úplnému rozpouštění stejně nedošlo, a proto suspenze byla okyselena HCl. Vzniklá sraženina byla přefiltrována přes fritu, kde byla důkladným promýváním vodou zbavena zbytkové kyseliny a vysušena v sušárně.

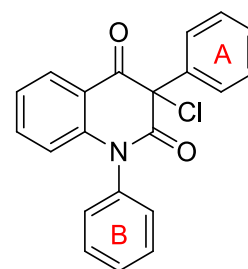


Bílá krystalická látka: výtěžek = 74 %, $t_f = 225\text{--}236\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOH), lit.³¹ $t_f = 232\text{--}234\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0,59$ (7/3 CHCl_3 v EtOAc)

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3048, 1615, 1558, 1492, 1224, 1059, 763, 693, 518. Odpovídá lit.³².

Syntéza 3-chlor-1,3-difenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (8)

K suspenzi 4-hydroxychinolonu (54,2 g; 175 mmol) v 525 ml dioxanu bylo po jejím vytemperování na $45\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$ během 5 min přikapán SO_2Cl_2 (36 ml g; 266 mmol). Vzniklý roztok byl dále 1 hodinu míchán při stejné teplotě. Poté byl reakční roztok ochlazen na laboratorní teplotu a nalit do 1000 ml ledové vody, kde se vyloučila pevná látka. Po rozpuštění ledu byla suspenze přefiltrována přes fritu, kde byl pevný podíl opakovaným promýváním vodou zbaven anorganických residuí a poté vysušen v sušárně. Surový produkt byl rozpuštěn ve 400 ml vroucího benzenu a za horka přefiltrován a nechán krystalizovat.

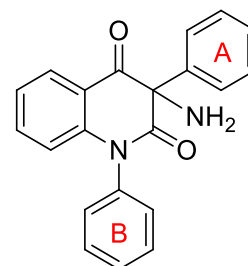


Bílá krystalická látka: výtěžek = 92 %, $t_f = 168\text{--}171\text{ }^\circ\text{C}$ (Be), lit.³³ $t_f = 170\text{--}172\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0,77$ (7/3 CHCl_3 v EtOAc), $R_f = 0,60$ (5/3 Pe v EtOAc).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3062, 1721, 1689, 1598, 1462, 1331, 1241, 1159, 1016, 746, 690, 523. Odpovídá lit.³³.

Syntéza 3-amino-1,3-difenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu

K suspenzi NH_4Cl (3,7692 g; 70 mmol) a K_2CO_3 (19,3231 g; 140 mmol) ve 175 ml DMF vytemperované na 0 °C byl přikapán roztok 3-chlorochinolin-2,4-dionu **3** (12,2999 g; 35 mmol) v 90 ml DMF. Směs byla po 23 h míchání při laboratorní teplotě nalita do ledové vody, kde se vyloučil pevný podíl, který byl přefiltrován přes fritu. Filtrát byl převeden do děličky a extrahován benzenem (5×100 ml). Ze spojených a vysušených (Na_2SO_4) organických podílů byly na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky. Odparek byl s vyloučenou pevnou látkou společně přečištěn krystalizací z horkého benzenu.



Bílá krystalická látka: výtěžek = 79 %, $t_f = 130\text{--}136$ °C (Be), lit.³⁴ $t_f = 128\text{--}133$ °C, $R_f = 0,35$ (5/3 Pe v EtOAc).

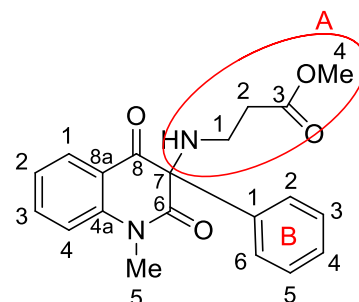
IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3389, 3068, 1710, 1675, 1599, 1460, 1337, 1299, 1245, 808, 765, 699, 596. Odpovídá lit.³⁴.

5.2 Příprava finálních látek

Syntéza 3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (1)

Směs 3-chlorchinolindionu (1 mmol), K_2CO_3 (2,6 mmol) a hydrochloridu methyl-3-aminopropanoátu (1,3 mmol) v 5 ml DMF byla pod inertní atmosférou argonu zahřívána na olejové lázni s teplotou 40–50°C po dobu 4 h. Následně s pomocí toluenu byl na RVO odpařen DMF. Zbylý olejovitý odparek byl rozpuštěn ve vodě, který byl dále vytřepán EtOAc (4 × 15ml). Ze spojených a vysušených (Na_2SO_4) organických podílů byly na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky. Získaný surový produkt byl přečištěn pomocí kolonové chromatografie s použitím mobilní směsi Pe/EtOAc (1/1, v/v).

3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (1a)

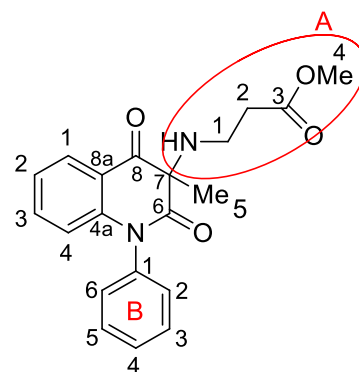


Žlutá olejovitá látka: výtěžek = 64 %, $R_f = 0,29$ (1/1 Pe v EtOAc).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 1778, 1737, 1675, 1612, 1543, 1240, 1043, 875, 766, 725, 587, 521, 422.

1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,54 (t, 2H, H-2^A, $J = 5.0$ Hz); 2,76–2,61 (m, 2H, H-1^A); 3,53 (s, 3H, H-5); 3,60 (s, 3H, H-4^A); 7,18 (td, 1H, H-2, $J = 7,7; 0,8$ Hz); 7,29–7,25 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 7,30–7,33 (m, 3H, H-3^B, H-4^B, H-5^B); 7,38 (d, 1H, H-4, $J = 8.2$ Hz); 7,72 – 7,66 (m, 1H, H-3); 7,77 (dd, 1H, H-1, $J = 7,7; 1,6$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 29,93 (C-5); 34,91 (C-2^A); 40,58 (C-1^A); 51,16 (C-4^A); 76,98 (C-7); 115,83 (C-4); 120,72 (C-8a); 123,17 (C-2); 126,66 (C-2^B, C-6^B); 127,28 (C-1); 128,63 (C-3, C-3^B, C-5^B); 128,77 (C-4^B); 132,11 (C-1^B); 142,11 (C-4a); 170.83 (C-6); 172,32 (C-3^A); 192,89 (C-8).

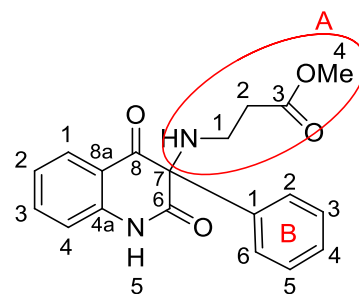
3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)-1-fenyl-3-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (1b)

Žlutá olejovitá látka: výtěžek = 63 %, $R_f = 0,19$ (1/1 Pe v EtOAc).

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 1713, 1647, 1596, 1492, 1460, 1368, 1333, 1244, 1192, 1070, 755, 705, 518.

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 1,49 (s, 3H, H-5); 2,43 (t, 2H, H-2^A, $J = 6,9$ Hz); 2,70 (td, 2H, H-1^A, $J = 7,0; 2,7$ Hz); 3,55 (s, 3H, H-4^A); 6,33 (d, 1H, H-4^B, $J = 8,2$ Hz); 7,23–7,15 (m, 1H, H-2); 7,40–7,33 (m, 2H, H-2^B, H-6^B); 7,56–7,46 (m, 2H, H-3^B, H-5^B); 7,62–5,9 (m, 2H, H-1, H-4); 7,90 (dd, 1H, H-3, $J = 7,8; 1,5$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 24,00 (C-5); 34,87 (C-2^A); 51,16 (C-1^A); 59,69 (C-4^A); 69,58 (C-7); 116,37 (C-4); 119,67 (C-8a); 122,86 (C-2^B, C-6^B); 127,26 (C-1); 128,72 (C-4^B); 129,16 (C-3, C-3^B, C-5^B); 130,08 (C-2); 135,59 (C-1^B); 137,59 (C-4a); 143,58 (C-6); 172,26 (C-3^A); 194,82 (C-8).

3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (1c)

Žlutá olejovitá látka: výtěžek = 72 % $R_f = 0,29$ (1/1 Pe v EtOAc).

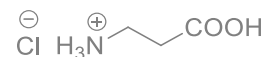
IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 1766, 1682, 1615, 1523, 1485, 1393, 1328, 1318, 1230, 1145, 930, 806, 728.

^1H NMR spektrum (DMSO, 400 MHz), ppm: δ 2,55–2,51 (m, 2H, H-2^A); 2,68 (t, 2H, H-1^A, $J = 6,7$ Hz); 3,59 (s, 3H, H-4^A); 7,17–7,08 (m, 2H, H-1, H-4); 7,41–7,30 (m, 5H, C-2^B, C-3^B, C-4^B, C-5^B, C-6^B); 7,60 (ddd, 1H, H-3, $J = 8,8; 7,3; 1,6$ Hz); 7,72 (dd, 1H, H-2, $J = 7,8; 1,3$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (DMSO, 101 MHz), ppm: δ 34,85 (C-2^A); 40,57 (C-1^A); 51,18 (C-4^A); 76,41 (C-7); 116,37 (C-4); 119,16 (C-8a); 122,88 (C-1); 126,60 (C-2^B, C-6^B); 127,13 (C-4^B); 128,55 (C-3); 128,74 (C-2, C-3^B, C-5^B); 136,32 (C-4a); 137,37 (C-1^B); 171,34 (C-6); 172,30 (C-3^A); 193,83 (C-8).

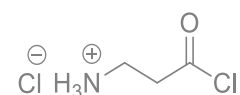
5.3 Postupy nepovedených experimentů

Pokus o přípravu hydrochloridu-3-aminopropanové kyseliny (11)



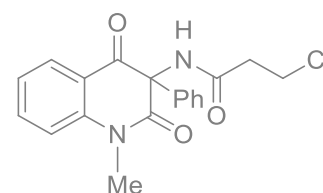
β -alanin (890 mg; 10 mmol) byl při teplotě 45 °C 20 minut míchán s koncentrovanou HCl (5ml; 50mmol; 35%). Dále byly z reakčního roztoku odpařeny na RVO přebytečné těkavé složky. Vznikla bílá pevná látka, která dle ^1H NMR neodpovídala požadovanému produktu.

Pokus o přípravu 3-aminopropanoylchloridu (12)



K β -alaninu (1,2748 g; 15 mmol) bylo pozvolna přidáno 5 ml thionylchloridu a získaná suspenze byla na olejové lázni 4 h vařena pod inertní atmosférou. Během varu se z reakční směsi stala absolutně černá, asfaltovitá hmota, ze které se nepodařilo vypreparovat žádné individuum, proto byla zlikvidována.

Pokus o přípravu 3-(3-chlorpropanamido)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (2)



Metoda A

Suspenze 3-chlorchinolindionu (285,7 mg; 1mmol), K_2CO_3 (287,4 mg; 2,1 mmol) a 3-chlorpropanamidu (132,3 mg; 1,05 mmol) se smíchala v 5 ml DMF. Žlutá suspenze byla míchána dohromady 7 dní s opětovaným záhřevem na 50 °C. Následně s pomocí toluenu byl na RVO odpařen DMF. Zbylý olejovitý odparek byl rozpuštěn ve vodě, který byl dále vytřepán EtOAc (4 × 15ml) a odpařen. Dle spekter surový produkt obsahoval různorodou směs sloučenin, proto byl chromatografován směsí Pe/EtOAc (1/1, v/v). Frakce byly změřeny na ^1H NMR spektrometru a získali jsme výchozí 3-chlorchinolin-2,4-dion a 4-hydroxychinolin-2-on.

Metoda B

Roztok 3-chlorchinolindionu (285,7 mg; 1 mmol), triethylaminu (219,8 mg; 2,1 mmol) a 3-chlorpropanamidu (117,1 mg; 1,05 mmol) v 5 ml DCM byl míchán 7 dní za občasného záhřevu na 50 °C. Postupem času vytvořená suspenze byla přefiltrována přes fritu, čímž se odstranil triethylamonium chlorid. Z filtrátu byly na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky. Odparek byl opakovaně chromatografován směsí Pe/EtOAc (5/3; v/v). Frakce byly změřeny na ^1H NMR spektrometru a bylo zjištěno, že surový produkt obsahoval 3-chlorchinolin-2,4-dion a 4-hydroxychinolin-2-on.

Metoda C

Roztok 3-chlorchinolindionu (285,7 mg; 1 mmol), triethylaminu (219,8 mg; 2,1 mmol) a 3-chlorpropanamidu (117,1 mg; 1,05 mmol) v 5 ml THF byl 7 dní míchán při laboratorní teplotě. Postupem času vytvořená suspenze byla přefiltrována přes fritu, čímž se odstranil v THF nerozpustný triethylamonium chlorid. Z filtrátu byly na RVO odpařeny přebytečné těkavé látky. Odparek byl nejprve částečně přečištěn sloupcovou chromatografií s využitím směsi Pe/EtOAc (5/3; v/v) jako mobilní fáze. Následně byla frakce, která podle nás obsahovala žádaný produkt dočištěna chromatografií směsí Be/EtOAc (3/1; v/v). Dle změřeného ^1H NMR spektra jsme získali výchozí 3-chlorchinolin-2,4-dion a 4-hydroxychinolin-2-on.

ZÁVĚR

Ačkoliv byla tato bakalářská práce zaměřena na přípravu 3-(3-methoxy-3-oxo-propylamino)chinolin-2,4-dionů **1** a 3-(3-chlorpropanamido)chinolin-2,4-dionů **2**, byla při hledání vhodného studijního materiálu nezbytného k vytvoření rešerše, koncentrována pozornost na syntézu chinolin-2,4-dionů nesoucích aminovou nebo amidovou skupinu v poloze 3, které jsou součástí jak alifatického, tak i cyklického řetězce. Dále pak jsou naznačeny vlastnosti chinolinonů, díky kterým jsou hojně využívány pro potřeby farmaceutického průmyslu.

Za touhou naplnit zadání byly, za účelem přípravy chinolin-2,4-dionu **2** s 3-chlorpropanamidovou skupinou v poloze 3, provedeny tři experimenty, které vycházely ze stejného 3-chlorchinolin-2,4-dionu **8** a komerčně dostupného 3-chlorpropanamidu. Výsledky těchto reakcí doprovázených účinkem dvou různých bází, K_2CO_3 a Et_3N , byly i přes předem očekávanou rezistenci propanamidu, překvapivé a žalostné. Ani v jednom případě se nepodařil připravit požadovaný produkt **2**. Zvolené podmínky reakce vedly pouze u části výchozí látky k „odredukování“ halogenu za současného vzniku 4-hydroxychinolin-2-onu **13**, případně k tvorbě složitější směsi blíže nespecifikovaných látek.

Protože je z dřívějších zkušeností známo, že β -alanin se neochotně rozpouští v rozpouštědlech běžně používaných při organické syntéze, vyjma vody, předcházela samotnou syntézu chinolin-2,4-dionů **1** se substituovanou aminoskupinou zbytkem derivátů karboxylových kyselin příprava jeho funkčního derivátu znemožňujícího tvorbu zwitterionu.

Po úspěšné Fischerově esterifikaci β -alaninu methanolem v prostředí konc. kyseliny chlorovodíkové, byl ester, konkrétně hydrochlorid methyl-3-aminopropanoát (**10**), nechán reagovat s třemi různými 3-chlorchinolin-2,4-diony **8** v prostředí DMF a uhličitanu draselného za identických reakčních podmínek (4 h, laboratorní teplota). Dle relativních výtěžků izolovaných a na sloupci silikagelu přečištěných produktů **1a–c**, ve všech případech převyšujících hranici 60 %, je možné tvrdit, že zvolená metoda je velmi vhodná pro přípravu analogických derivátů, které mohou představovat potencionálně vhodné prekursory v syntéze nových, zcela nepopsaných benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionů, případně i benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepintronů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Arafá R. K., Hegazy G. H., Piazza G. A., Abadi A. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **63**, 826–832 (2013)
- ² Magesh C. J., Makesh S. V., Perumal P. T., *Biorg. Med. Chem. letter*, **14(9)**, 2035–2040 (2004)
- ³ Isaka M., Tanticharoen M., Kongsaree P., Thebtaranonth Y., *J. Org. Chem.*, **66(14)**, 4803–4808 (2001)
- ⁴ Kamperdick C., Van N. H., Van Sung T., Adam G., *Phytochem*, **50(1)**, 1444–1448 (2007)
- ⁵ Klásek A., Rudolf O., Rouchal M., Lyčka A., Růžička A., *Tetrahedron*, **69**, 492–499 (2013)
- ⁶ Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H., Schindler G., Kappe T., *Monatshefte für Chemie*, **123**, 617–636 (1992)
- ⁷ Kafka S., Klásek A., Polis J., *Heterocycles*, **57**, 1659–1681 (2002)
- ⁸ Hamana S. W., Hassanien E. A., El-Fedawy G. M., Zoorob H. H., *J. Heterocyclic Chem.*, **52**, 492–496 (2014)
- ⁹ Farran D., Archirel P., Toupet L., Martinez J., Dewynter G., *Eur. J. Org. Chem.*, **11**, 2043–2047 (2011)
- ¹⁰ Ukrainets I. V., Taran S. G., Sidorenko L. V., Gorokhova O. V., Ogirenko A. A., Turov A. V., Filimonova N. I., *Chem. Heterocycl. Compds.*, **32(8)**, 960–970 (1996)
- ¹¹ Kafka S., Klásek A., Polis J., Rosenbreierová V., Palík C., Mrkvička V., Košmrlj J., *Tetrahedron*, **64**, 4387–4402 (2008)
- ¹² Klásek A., Křemen F., Křemenová H., Lyčka A., Rouchal M., *Tetrahedron*, **73**, 1583–1593 (2017)
- ¹³ Gewald K., Schäfer H., Bellmann P., Müller H., *Chem. Ber.*, **124**, 1237–1241 (1990)
- ¹⁴ Afzal O., Kumar S., Haider MR., Ali MR., Kumar R., Jaggi M., Bawa S., *Eur. J. Med Chem*, **97**, 871–910 (2015)
- ¹⁵ Ea S., Giacometti S., Ciccolini J., Akhmedjanova J., Aubert C., *Planta Med*, **74(10)**, 1256–1268 (2008)
- ¹⁶ Banerji B., Killi SK., Katarkar A., Chatterjee S., Tangella Y., Prodhan C., Chaudhuri K., *Biorg. Med Chem*, **25(1)**, 202–212 (2017)
- ¹⁷ Aly AA., El-Sheref EM., Bakheet ME., Mourad MA., Bräse S., Ibrahim MA., Nieger M., Garvalov BK., Dalby KN., Kaoud TS., *Biorg. Chem.*, **82**, 290–305 (2019)

- ¹⁸ Hassanin HM., Abd Elmoneam WR., Mostafa MA., *Med Chem Res*, **28**, 28–38 (2019)
- ¹⁹ Jantová S., Paulovičová E., Paulovičová L., Topol'ská D., Pánik M., Milata V., *Imunol Invest*, **46(4)**, 341–360 (2017)
- ²⁰ Jantová S., Topol'ská D., Janošková M., Pánik M., Milata V., *Interdiscip Toxicol*, **9(3–4)**, 106–112 (2016)
- ²¹ Patel MN., Gandhi DS., Parmar PA., *Inorg. Chem. Commun.*, **15**, 248–251 (2012)
- ²² Wagman AS., Cirz R., McEnroe G., Aggen J., Linsell MS., Goldblum AA., Lopez S., Gomez M., Miller G., Simons LJ., *Chem Med Chem*. **12(20)**, 1687–1692 (2017)
- ²³ Abdullah MA., Abuo-Rahma GE-DA., Abdelhafez E-Sm., Hassan HA., Abd El-Baky RM., *Biorg Chem*, **70**, 1–11 (2017)
- ²⁴ Patel NB., Pathak KK., *Med Chem Res*, **21(8)**, 2044–2055 (2012)
- ²⁵ Golik N. Y., Andreeva K., Gorokhova O., *Chem. Heterocycl. Compoud.*, **46(12)**, 1459 (2011)
- ²⁶ Kafka S., Proisl K., Kašpárková V., Urankar D., Kimmel R., Košmrlj J., *Tetrahedron*, **69(51)**, 10826–10835 (2013)
- ²⁷ Fleck M., Ghazaryan V. V., Giester G., Petrosyan A. M., *Journal of Molecular Structure*, **1222**, 1–11 (2020)
- ²⁸ Novotný M., Hrabálek A., Janušová B., Novotný J., Vávrová K., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **20(9)**, 2726–2728 (2010)
- ²⁹ Khilchenko M., Diplomová práce, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, fakulta technologická, 33 (2020)
- ³⁰ Mastitski A., Troska A., Järv J., *Organic Preparations and Procedures International*, **53**, 472–478 (2021)
- ³¹ Rudolf O., Mrkvička V., Lyčka A., Rouchal M., Klásek A., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **(50)**, 100–110 (2013)
- ³² Khilchenko M., Diplomová práce, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, fakulta technologická, 42 (2020)
- ³³ Klásek A., Mrkvička V., Pevec A., Kosmrlj J., *J. Org. Chem.*, **69(17)**, 5646–5651 (2004)
- ³⁴ Klásek A., Mrkvička V., Mikšík I., Růžička A., *Tetrahedron*, **66(11)**, 2015–2025 (2010)

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AcOH	kyselina octová
Be	benzen
Boc	terc-butyloxykarbonyl
CNS	centrální nervová soustava
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethylacetát
IČ	infračervená spektroskopie
<i>i</i> Pr	isopropyl
KHMDS	bis(trimethylsilyl)amid draselný
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
Me	methyl
MIC	minimální inhibiční koncentrace
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pe	petrolether
Ph	fenyl
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Strukturní vzorce haplaminu a 3,4-dihydroxyhaplaminu.	16
Obrázek 2. Struktura 4-(benzyloxy)benzochinolin-2-onu.	17
Obrázek 3. Struktury naftofurochinolin-6,7,12-trionu a pyranochinolin-2,5-dionu.	17
Obrázek 4. Struktura 2,5-dialkyloxazolopyranochinolin-4,11-dionů.	18
Obrázek 5. Strukturní vzorce selenodiazolochinolonů.	18
Obrázek 6. Vybraní zástupci chinolonových chemoterapeutik.	19
Obrázek 7. Vybraní zástupci chinolonových chemoterapeutik.	20
Obrázek 8. Strukturní vzorce testovaných pyridochinolonkarbohydrazidů a azetidinů.	21
Obrázek 9. Chinolin-2-onová diuretika.	21
Obrázek 10. Chinolin-2,4-dion s aminovým (1) a amidovým (2) uskupením v poloze 3.	23
Obrázek 11. Strukturní vzorce možných produktů přeměn látek 1 a 2.	23
Obrázek 12. ¹ H NMR spektrum sloučeniny 10.	28
Obrázek 13. ¹ H NMR spektrum výchozí látky 8a v CDCl ₃ (nahore), ¹ H NMR spektrum produktu 1a DMSO-d ₆ (dole).	31

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Reakce chlorace 4-hydroxychinolin-2-onů (1).....	10
Schéma 2. Syntéza chinolin-2,4-dionů s primární a sekundární aminoskupinou.	11
Schéma 3. Syntéza cyklického diaminu (6).	11
Schéma 4. Reakce k získání enantiomeru aminoderivátu chinolin-2,4-dionů.	12
Schéma 5. Příprava 3-(acetylamino)-4-hydroxychinolin-2-onu (10).....	13
Schéma 6. Příprava bromacetamidového derivátu (12).	13
Schéma 7. Příprava amidového derivátu (16).	14
Schéma 8. Syntéza pyrrolochinolonu (19).	14
Schéma 9. Syntéza oxazolochinolindionů (20) přes hydroxyethylaminové deriváty chinolin-2,4-dionů.....	15
Schéma 10. Syntéza pyrazinochinolin-3,5-dionu.....	15
Schéma 11. Navržené reakční kroky přípravy daných sloučenin.	24
Schéma 12. Příprava výchozích sloučenin 8 a 13.	25
Schéma 13. Pokusy o přípravu (3-chlorpropanoylamino)chinolin-2,4-dionu.	26
Schéma 14. Pokusy o přípravu sloučenin 11 a 12.	27
Schéma 15. Příprava chlorid methyl-3-aminopropanoátu.	29
Schéma 16. Syntéza sloučenin 1a–c.	30