

# **Příprava a reakce derivátů chinolin-2,4-dionů s atomem síry v poloze 3**

Bc. Roman Kimmel

---

Diplomová práce  
2006



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství ochrany živ. prostředí

akademický rok: 2005/2006

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Roman KIMMEL**  
Studijní program: **N 2808 Chemie a technologie materiálů**  
Studijní obor: **Inženýrství ochrany životního prostředí**  
  
Téma práce: **Příprava a reakce derivátů chinolin-2,4-dionů s atomem síry v poloze 3.**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracovat literární rešerži na dané téma.
2. Připravit nové deriváty chinolin-2,4-dionů s atomem síry v poloze 3.
3. Ověřit biologické účinky nových derivátů.
4. Vyhodnotit dosažené výsledky.

Rozsah práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Dle pokynů vedoucího diplomové práce**

Vedoucí diplomové práce:

**Ing. Vladimír Mrkvička, Ph.D.**

Ústav potravinářského inženýrství a chemie

Datum zadání diplomové práce:

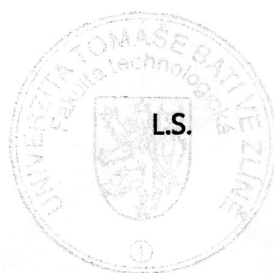
**20. února 2006**

Termín odevzdání diplomové práce:

**26. května 2006**

Ve Zlíně dne 20. února 2006

  
prof. Ing. Ignác Hóza, CSc.  
*děkan*



  
doc. Ing. Jaromír Hoffmann, CSc.  
*ředitel ústavu*

## ABSTRAKT

Předložená diplomová práce je rozčleněna do tří základních problematik. První část byla nasměrována na přípravu *1H,3H*-chinolin-2,4-dionů substituovaných v poloze 3 funkční skupinou obsahující atom síry. Reakcí 4-hydroxy-*1H*-chinolin-2-onů s dirhodanem bylo připraveno celkem třináct 3-thiokyanáto-*1H,3H*-chinolin-2,4-dionů. Druhá část práce popisuje hydrataci 3-thiokyanáto-*1H,3H*-chinolin-2,4-dionů kyselinou sírovou, která vede k tvorbě odpovídajících 3-karbamoylsulfanyl-*1H,3H*-chinolin-2,4-dionů a 3a-alkyl/aryl-3a*H,5H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů. Poslední část práce se zabývá termickým přesmykem thiazolochinolindionů, který poskytuje dva druhy produkty a to 1-alkyl/aryl-6*H*-thiazolo[3,4-*c*]chinazolin-3,5-diony a 4-amino-*1H*-chinolin-2-ony.

**Klíčová slova:** 3-thiokyanáto-*1H,3H*-chinolin-2,4-dion, 3-karbamoylsulfanyl-*1H,3H*-chinolin-2,4-dion, 3a-alkyl/aryl-3a*H,5H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dion

## ABSTRACT

Presented thesis is divided to 3 principal problems. The first area of problems was directed to the preparation of *1H,3H*-quinoline-2,4-diones substituted in position 3 with a functional group containing sulfur atom. Overall thirteen 3-thiocyanato-*1H,3H*-quinoline-2,4-diones was prepared by the reaction of 4-hydroxy-*1H*-quinolin-2-ones with thiocyanogen. The second part of thesis deals with the hydration of 3-thiocyanato-*1H,3H*-quinoline-2,4-diones by the action of sulfuric acid. The 3-carbamoylsulfanyl-*1H,3H*-quinoline-2,4-diones and of 3a-alkyl/aryl-3a*H,5H*-thiazolo[5,4-*c*]quinoline-2,4-diones as products of hydration/cyclodehydration was observed. The last part of thesis deals with the study of the thermal rearrangement of thiazoloquinolinediones, which afford two products 1-alkyl/aryl-6*H*-thiazolo[3,4-*c*]quinazoline-3,5-diones and 4-amino-*1H*-quinoline-2-ones.

**Keywords:** 3-thiocyanato-*1H,3H*-quinoline-2,4-dion, 3-carbamoylsulfanyl-*1H,3H*-quinoline-2,4-dion, 3a-alkyl/aryl-3a*H,5H*-thiazolo[5,4-*c*]quinoline-2,4-dion

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Vladimírovi Mrkvičkovi, Ph.D. za odborné vedení, rady a připomínky věnované mé diplomové práci.

**Motto:** „Nic nevzniká, nic se neztrácí, vše se mění.“ Antoine Laurent de Lavoisier

Souhlasím s tím, že s výsledky mé práce může být naloženo podle uvážení vedoucího diplomové práce a ředitele ústavu. V případě publikace budu uveden jako spoluautor.

Prohlašuji, že jsem na celé diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem pouze citoval.

**Ve Zlíně dne .....**

.....

podpis diplomanta

# OBSAH

ÚVOD.....	8
<b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>9</b>
<b>1. PŘEHLED O SOUČASNÉM STAVU PROBLEMATIKY.....</b>	<b>10</b>
1.1 PŘÍPRAVA A REAKCE 1 <i>H</i> -CHINOLIN-2-ONŮ S SR SKUPINOU V POLOZE 3.....	10
1.1.1 Příprava 4-hydroxy-1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3.....	10
1.1.2 Příprava 4-amino-1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3.....	14
1.1.3 Příprava 4-methoxy-1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3.....	16
1.1.4 Příprava 4-alkylthio-1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3.....	16
1.1.5 Příprava 4-alkyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3.....	17
1.1.6 Příprava v poloze 4 nesubstituovaných 1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skup. v pol. 3.....	18
1.1.7 Příprava 4-alkyl 1 <i>H</i> -chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3 .....	19
1.1.8 Příprava 1 <i>H</i> -chinolin-2-on-4-karboxylové kyseliny s SR skupinou v poloze 3 .....	20
1.1.9 Skupina 1 <i>H</i> -chinolin-2-onů obsahujících v poloze 3 atom síry, který je součástí dalšího kruhu. ....	21
1.1.10 Reakce vedoucí k různě substituovaným benzothieno[2,3- c]chinolonům.....	22
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>27</b>
<b>2 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE .....</b>	<b>28</b>
<b>3 VÝSLEDKY DIPL. PRÁCE S UVEDENÍM NOVÝCH POZNATKŮ.....</b>	<b>29</b>
3.1 PŘÍPRAVA 3-ALKYL(ARYL)-3-THIOKYANÁTO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -CHINOLIN-2,4-DIONŮ .....	29
3.2 SOUČASNÁ HYDRATACE A CYKLODEHYDRATACE 3-ALKYL/ARYL-3- -THIOKYANÁTOCHINOLIN-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -2,4-DIONŮ.....	32
3.3 TERMICKY INDUKOVANÝ MOLEKULÁRNÍ PŘESMYK 3A-ALKYL/ARYL- 3A <i>H</i> ,5 <i>H</i> --THIAZOLO[5,4- <i>C</i> ]CHINOLIN-2,4-DIONŮ A 3-ALKYL/ARYL-3- KARBAMOYLSULFANYL--1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -CHINOLIN-2,4-DIONŮ.....	37
3.4 MIKROBIOLOGICKÉ TESTY .....	41
3.4.1 Difuzní test s nasycenými disky .....	42
3.4.2 Testování na mikrotitrační destičce.....	45
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>47</b>

4.1	3-ALKYL/ARYL-3-THIOKYANÁTO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -CHINOLIN-2,4-DIONY (3) .....	47
4.2	OBECNÝ POSTUP PRO REAKCE 3-ALKY/ARYL-3-THIOKYANÁTO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - -CHINOLIN-2,4-DIONŮ (3) S KYSELINOU SÍROVOU .....	51
4.3	OBECNÝ POSTUP PRO KONVERZI THIOKARBAMÁTŮ 7 NA 4 <i>AH</i> ,5 <i>H</i> - -THIAZOLO[5,4- <i>C</i> ]CHINOLIN-2,4-DIONY (8) .....	55
4.4	OBECNÝ POSTUP PRO KONVERZI LÁTEK 7 A 8 NA 2, 11 A 12 .....	56
4.5	OBECNÝ POSTUP PRO PŘÍPRAVU 4-AMINO-2 <i>H</i> -CHINOLIN-2-ONŮ (12) Z 3 <i>AH</i> ,5 <i>H</i> -THIAZOLO[5,4- <i>C</i> ] CHINOLIN-2,4-DIONŮ (8) REDUKCÍ ZINKEM V KYSELINĚ OCTOVÉ.....	58
4.6	MIKROBIOLOGICKÁ ČÁST .....	60
4.6.1	Difuzní test s nasycenými disky .....	61
4.6.2	Testování na mikrotitrační destičce.....	63
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>64</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>		<b>67</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>		<b>72</b>

## ÚVOD

3,3-Disubstituované deriváty 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů představují zajímavý heterocyklický systém, který obsahuje reaktivní  $\beta$ -ketoamidové seskupení a umožňuje tak studium řady reakcí typických např. pro běžnější  $\beta$ -ketoestery. Řada derivátů chinolonů se objevuje v klinické praxi od konce 60. let 20. století. Např. 3-alkyl-3-hydroxyderiváty, vyskytující se v přírodě jako metabolity různých bakterií *Pseudomonas*, se vyznačují antibiotickou aktivitou.<sup>1-4</sup> 3-Alkyl(aryl)-3-nitroderiváty jsou účinnými antialergiky,<sup>5-7</sup> 3-alkyl(aryl)-3-chlor(brom)deriváty vykazují herbicidní aktivitu,<sup>8</sup> 3-alkyl(aryl)-3-fluorderiváty jsou účinné vůči intracelulárním patogenům a 3-alkyl-3-azidoderiváty inhibují agregaci krevních destiček.<sup>8</sup> Diazacoumestany, které jsou odvozeny od 3-fenyl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů, jsou nesteroidními antagonisty estrogenů.<sup>9,10</sup> Novější deriváty chinolonů se používají v moderních, vysoce specifických léčivech, především při infekčních onemocněních respiračního systému.

Problematika 3,3-disubstituovaných 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů je studována na Ústavu potravinářského inženýrství a chemie technologické fakulty Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně od r. 1995 a od té doby byla popsána řada nových 3,3-disubstituovaných 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů.

Cílem této diplomové práce bylo studium reaktivity 3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů na nové heterocyklické systémy, které budou nejen vykazovat vynikající stabilitu, ale vykážou i dobrý biologický účinek.



## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1. PŘEHLED O SOUČASNÉM STAVU PROBLEMATIKY

Prvním úkolem v literární rešerši bylo najít informace o 3,3-disubstituovaných 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionech, které by obsahovaly v poloze 3 –SH skupinu. Domníváme se, že thiolová skupina bude mít velmi dobré biologické účinky ve spojení s chinolony. Ale v literatuře se žádné takovéto látky nevyskytují. Proto bylo vyhledávání rozšířeno ještě o deriváty 1*H*-chinolin-2-onu, u kterých byla určena pouze podmínka přítomnosti –SR skupiny v poloze 3.

Rešerže byla provedena pomocí databáze Beilstein Cross-Fire, SciFinder Scholar a představuje kompletní souborný materiál o daném typu sloučenin, schematický přehled jednotlivých typů s literárními odkazy.

Příprava a reakce těchto 1*H*-chinolin-2-onů byla rozdělena podle charakteru substituentu v poloze 4 do 10 podskupin. Číslování látek v této části práce je kvůli odlišení od druhé části provedeno ve fontu Arial s podtržením.

### 1.1 Příprava a reakce 1*H*-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

#### 1.1.1 Příprava 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

Asi nejjednodušším způsobem přípravy 4-hydroxy-3-fenylthio-1*H*-chinolin-2-onů **3** nebo 3-dialkylaminothiokarbonylthio-4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onů **4** je reakce podle Kappeho a Schella,<sup>11</sup> tj. reakce příslušného substituovaného 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onu **1** s disulfidem **2**. V aromatické serii jsou to substituované difenyldisulfidy **2** a z alifatické série jde o tetraalkylthiuramdisulfidy **5**. Reakce probíhá při 95°C s výtěžky od 50% až do 90% (**Schéma 1**).

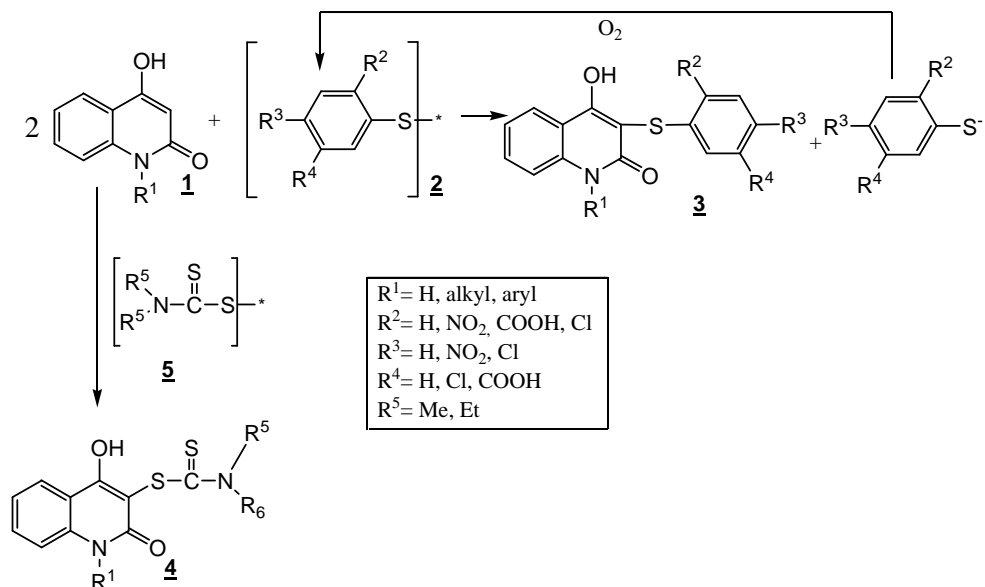


Schéma 1

4-Hydroxy-3-fenylthio-1*H*-chinolin-2-on **3** byl také získán jako vedlejší produkt kondenzace substituovaných dialkylmalonátů **6** s *N*-(1-*tert.* butylethyliden)anilinem **7** při přípravě 4-hydroxypyridin-2-onů **8**.<sup>12</sup> (Schéma 2).

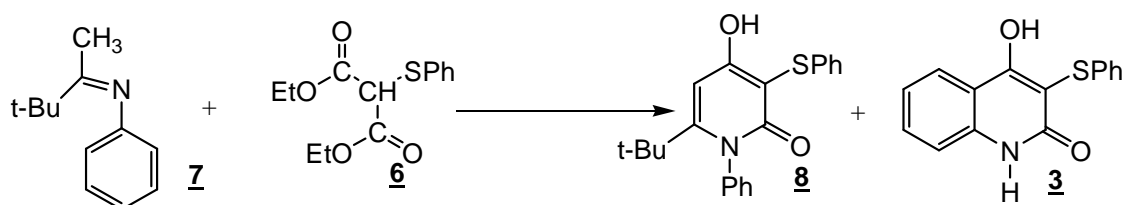


Schéma 2

4-Hydroxy-3-alkylthio-1*H*-chinolin-2-on **10** se dá připravit z 3-halogenderivátů **9** reakcí s tetrahydrothiofenem v roztoku ethanolu a konc. kys. chlorovodíkové.<sup>13</sup> (Schéma 3).

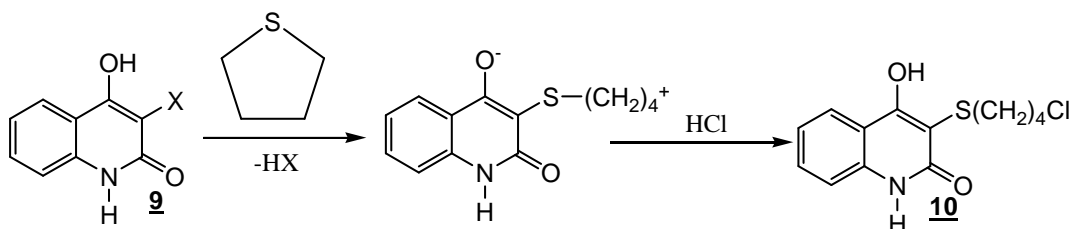


Schéma 3

Další skupinu reakcí tvoří přípravy 4-hydroxy-3-(aryl/alkylsulfoxy)-1*H*-chinolin-2-onu. První způsob vychází z ethylesteru 2-amino-4-chlorbenzoové kyseliny **11**, který s methan- resp. benzensulfonylderivátem kyseliny octové poskytuje příslušný amid **12**. Tento byl cyklizován methanolátem sodným za vzniku 4-hydroxy-7-chlor-3-methyl(fenyl)sulfonyl-1*H*-chinolin-2-onu **13**.<sup>14-16</sup> (Schéma 4).

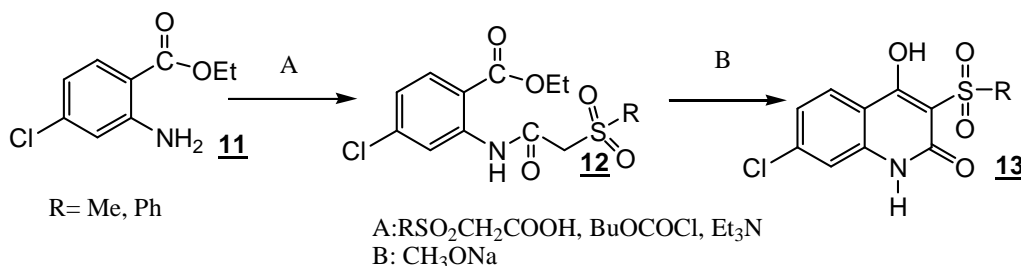


Schéma 4

Při biologickém testování produkt **13** vykazoval aktivitu jako antagonistu NMDA (receptory iontových kanálků).

Druhý způsob vychází z karbamátů **14** (R = SMe, SO<sub>2</sub>Me), které reakcí s hydridem sodným v THF poskytují odpovídající 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-ony **15**.<sup>17</sup> (Schéma 5).



Schéma 5

Třetí metoda vychází z 1-alkyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dionů **16**, které reakcí se substituovaným ethylesterem kyseliny octové dávají 4-hydroxy-3-alkyl/arylsulfonyl-1*H*-chinolin-2-ony **17**,<sup>18-23</sup> které jsou popisovány jako inhibitory proteinurie (Schéma 6).

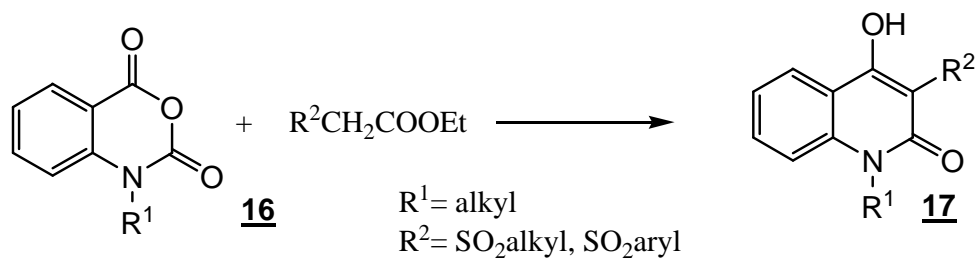
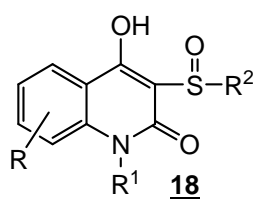


Schéma 6

Deriváty 4-hydroxy-3-alkyl/arylsulfinyl-1*H*-chinolin-2-onu **18** jsou v literatuře popisovány jako významné antialergeny.<sup>24</sup>



$\text{R} = \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H, alky, aryl}$

Sloučeninou obsahující v poloze 3 síru je i bis-(4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on-3-yl)sulfid **19**, který byl připraven z 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onu **1** varem s  $\text{SOCl}_2$  v dioxanu.<sup>25,26</sup> (Schéma 7).

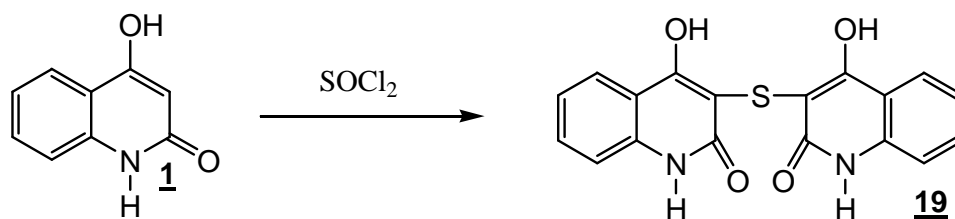


Schéma 7

3-Chlor-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion **20** reaguje s ethyl thioglykolátem za vzniku příslušného esteru kyseliny thiooctové **21**, který dále varem v acetonu a vodné  $\text{HCl}$  cyklizuje na 6*H*-[1,4]oxathiino[3,2-*c*]chinolin-2,5-dion **22**.<sup>27</sup> (Schéma 8).

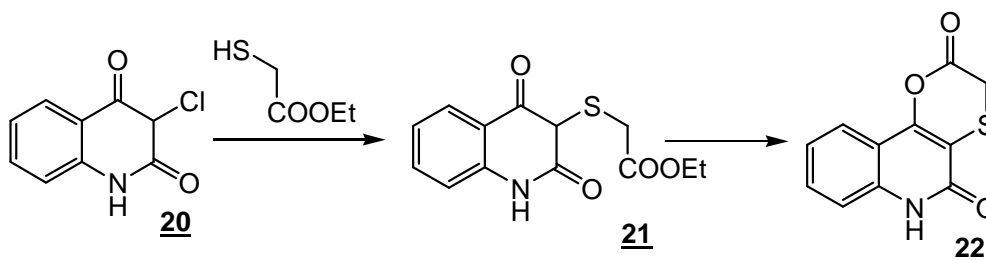


Schéma 8

### 1.1.2 Příprava 4-amino-1*H*-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

4-Amino-3-benzensulfonyl-1*H*-chinolin-2-on **24** byl připraven varem 2-benzensulfonyl-*N*-(2-kyanofenyl)-acetamidu **23** se sodíkem v DMF a ethanolu.<sup>28</sup> (Schéma 9).

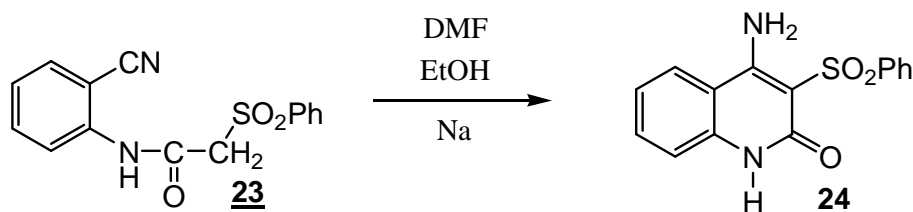


Schéma 9

4-Amino-1-methyl-3-methylthio-1*H*-chinolin-2-on **26** byl připraven reakcí chinazolinového derivátu **25** s ethanolickým hydroxidem sodným.<sup>29</sup> (Schéma 10).

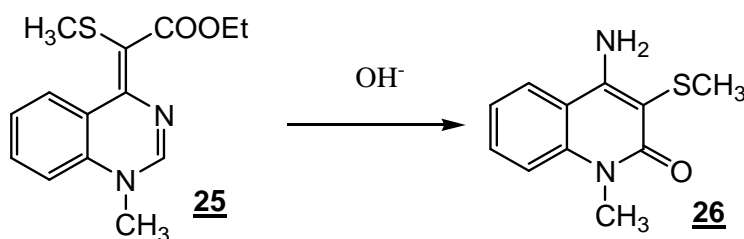


Schéma 10

*N*-(2-kyanofenyl)-2-jod-acetamid **27** reaguje s tetrahydrothiofenem a vzniká 1-[(2-kyanofenyl) aminokarbonylmethyl]tetrahydrothiofenium-jodid **28**, který v přítomnosti ethanolátu sodného a ethanolu cyklizuje a vzniká sulfoniová sůl **29**, která může reagovat pěti způsoby. První je redukce zinkem v kyselině octové, při níž vzniká

4-amino-3-butylthio-1*H*-chinolin-2-on **30**. V druhém případě reaguje **29** s ethanolátem sodným a vzniká 4-amino-3-(4-ethoxybutylthio)-1*H*-chinolin-2-on **31**. Ve třetím případě reaguje s triethylaminem v DMF a vzniká příslušná amoniová sůl **32**. Reakcí s rhodanidem draselným vzniká 4-amino-3-(4-thiokyanátobutylthio)-1*H*-chinolin-2-on **33**. V posledním případě reaguje se sulfidem sodným a vzniká 3,3'-[thiobis(butan-1,4-diyl)dithio]bis(4-amino-1*H*-chinolin-2-on) **34**.<sup>30</sup> (Schéma 11).

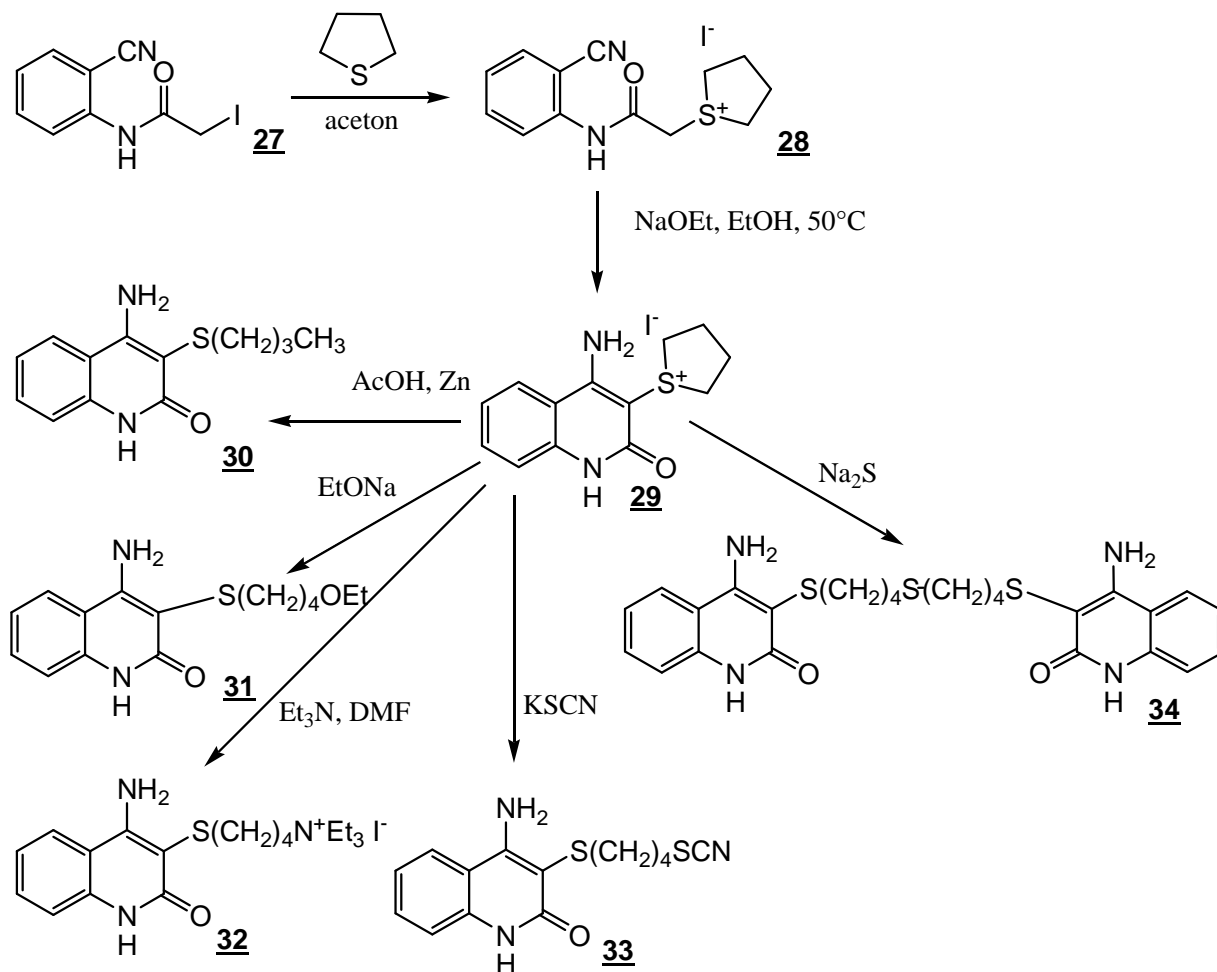


Schéma 11

Jako poslední je uveden příklad při kterém sice nevzniká sloučenina s volnou aminoskupinou v poloze 4, ale 5*H*-chinolin[3,4-*b*][1,4]benzothiazin-6(12*H*)-on **36**, který vznikl reakcí ze substituovaného 4-hydroxychinolin-2-onu **1** s 2-aminothiofenolem **35**. Při reakci nejprve vzniká z 2-aminothiofenolu disulfid a ten dále reaguje s 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onem **1**. Reakce probíhá za varu roztoku dioxanu za přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny.<sup>31</sup> (Schéma 12).

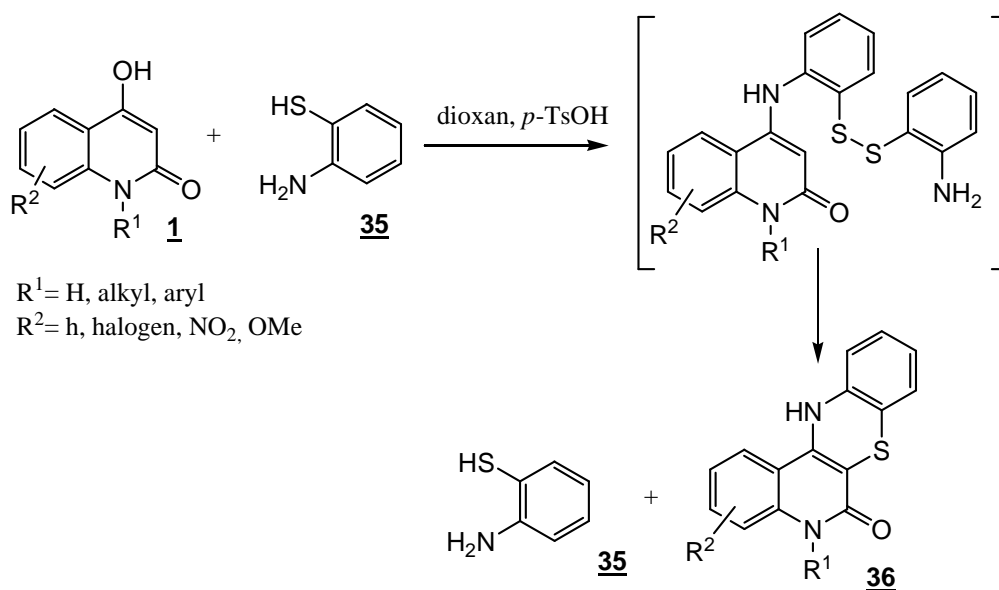


Schéma 12

### 1.1.3 Příprava 4-methoxy-1H-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

4,8-Dimethoxy-1H-chinolin-2-on **37** reagoval s dimethyldisulfidem v THF za přítomnosti *N,N,N,N*-tetramethylethylidenaminu za vzniku 4,8-dimethoxy-3-methylthio-1H-chinolin-2-onu **38**.<sup>32-34</sup> (Schéma 13).

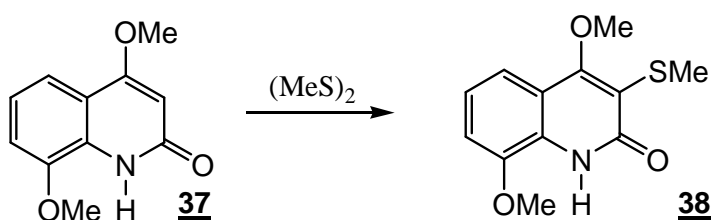


Schéma 13

### 1.1.4 Příprava 4-alkylthio-1H-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

1-Alkyl/aryl-4-chlor-3-nitro-1H-chinolin-2-on **39** reaguje s příslušným thiolem v přítomnosti  $\text{K}_2\text{CO}_3$  v roztoku *N*-methylpyrrolidonu a vzniká 3,4-alkyl/arylthio-1-alkyl/aryl-1H-chinolin-2-on **40**.<sup>35</sup> (Schéma 14).



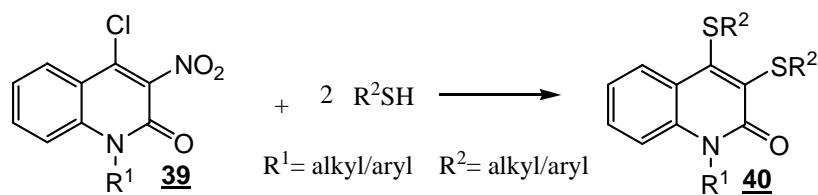


Schéma 14

### 1.1.5 Příprava 4-alkyl-1*H*-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

4-Alkenyl-3,4-dihydro-1-alkyl-3-methylthio-1*H*-chinolin-2-on **42** byl připraven reakcí 2-(methylsulfinyl)acetamidu **41** ve směsi anhydridu trifluoroctové kyseliny a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .<sup>36</sup> (Schéma 15).

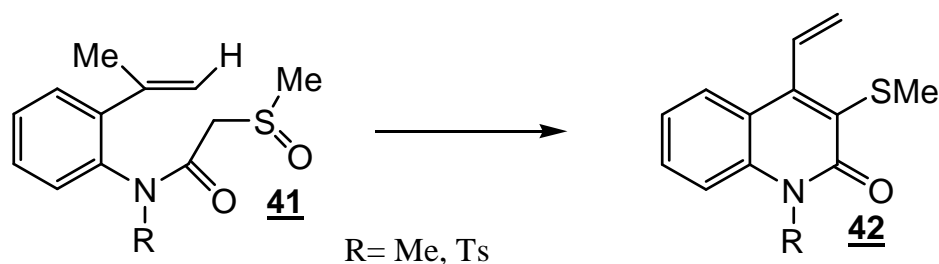


Schéma 15

3-Alkylthio-4-methyl-1*H*-chinolin-2-ony **44** byly připraveny reakcí *N*-chloracetyl-2--acetyl anilinu **43** s thiofenoly.<sup>37</sup> (Schéma 16).

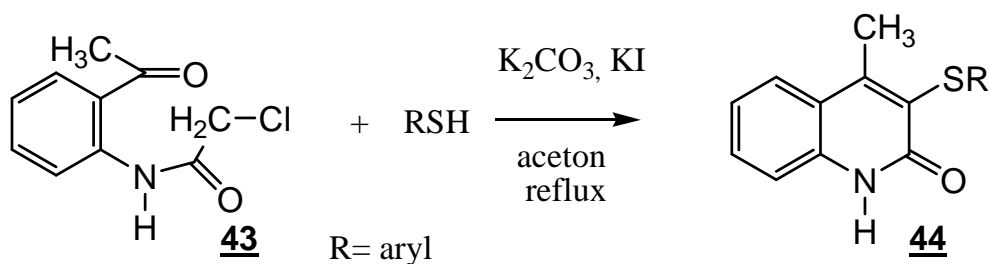


Schéma 16

Zajímavý je také způsob přípravy 3-(2-chlorethylthio)-4-methyl-1*H*-chinolin-2-onu **46**, který vzniká z 2-(2-chlorethylsulfanyl)-3-oxo-*N*-fenzyl-butyramidu **45** mícháním v 75%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  při 80°C.<sup>38</sup> (Schéma 17).

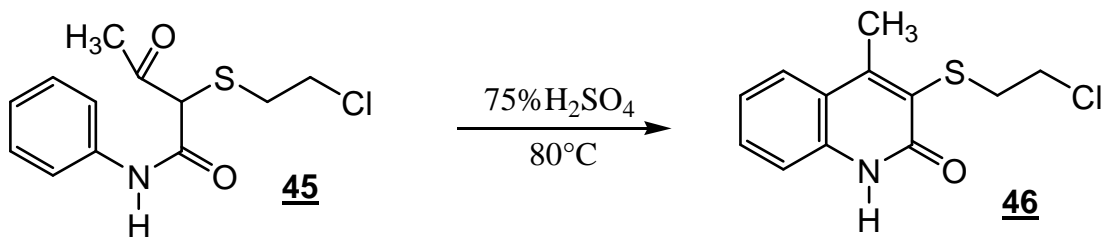
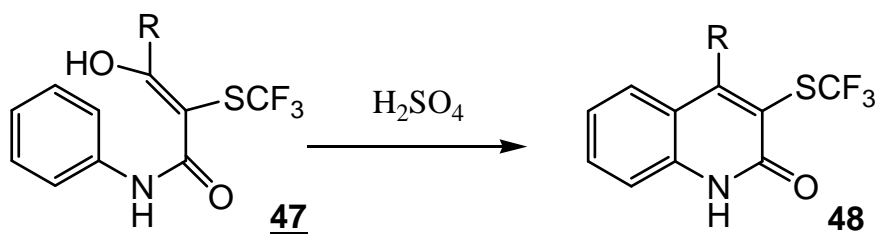


Schéma 17

Dehydratací  $\alpha$ -(trifluoroalkyl/arylthio)acetoacetanilidu **47** kyselinou sírovou při  $80-90^\circ C$  byly připraveny  $\alpha$ -(trifluoroalkyl/arylthio)-4-methyl/fenyl-1H-chinolin-2-ony **48**.<sup>39</sup> (Schéma 18).



R = Me, Ph

Schéma 18

### 1.1.6 Příprava v poloze 4 nesubstituovaných 1H-chinolin-2-onů s SR skup. v pol. 3

Rekce vychází z 4-brom-1H-chinolin-2-onu **49**, který poskytuje s ethyl-2-thioacetátem 3-[(karboxymethyl)thio]-1H-chinolin-2-on **50**.<sup>40</sup> (Schéma 19).

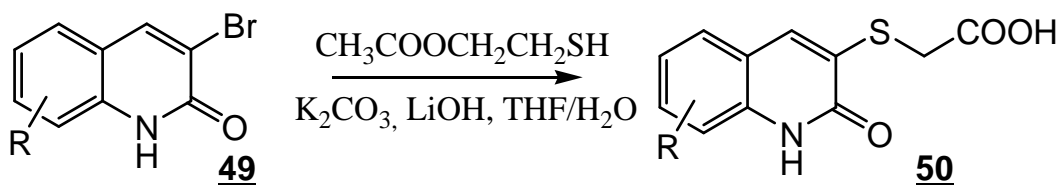


Schéma 19

Zajímavá je také reakce vycházející z 3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-onu **51** přes methyloxymethylový derivát **52**, který reakcí s disulfidem poskytne 3-fenylthio-1*H*-chinolin-2-on **53**.<sup>41</sup> (Schéma 20).

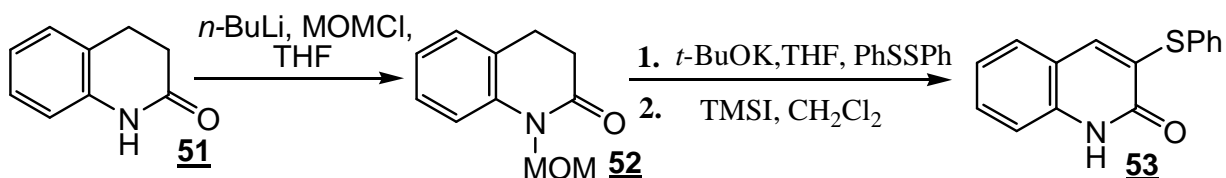


Schéma 20

Vielsmeierova reakce *N*-methyl-2-methylsulfanyl-*N*-fenylacetamidu **54** poskytuje 3-substituovaný chinolin-2-on **55**.<sup>42</sup> (Schéma 21).

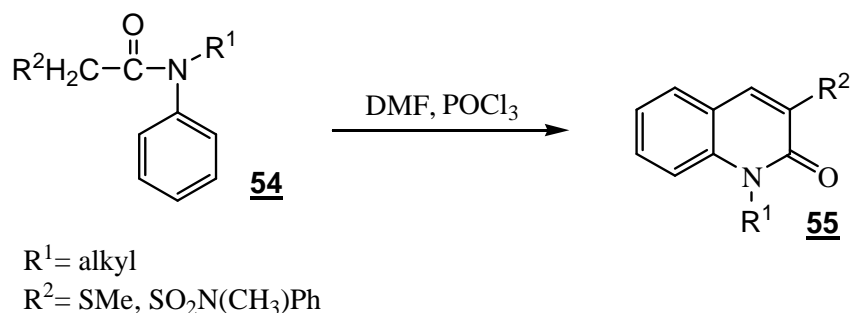


Schéma 21

### 1.1.7 Příprava 4-alkyl 1*H*-chinolin-2-onů s SR skupinou v poloze 3

Deriváty 3-benzensulfonyl-6-chloro-4-trifluoromethyl-1*H*-chinolin-2-onu **57**, který byl připraven z trifluoromethyl-(2-amino-5-chlorfenyl)ketonu **56**, jsou popisovány jako výchozí sloučeniny pro přípravu 4,4-disubstituovaných chinolonů, které vykazují biologickou aktivitu jako inhibitory HIV-1 reversní transkriptázy.<sup>43</sup> (Schéma 22).

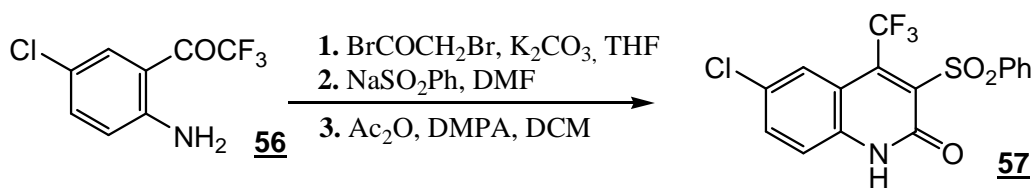


Schéma 22

7-Chlor-4-[(methoxykarbonyl)methyl]-3-(alkyl/arylsulfonyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on **59** byl připraven z methylesteru 3-(2-amino-4-chlorfenyl)akrylové kyseliny **58**.<sup>44</sup> (Schéma 23).

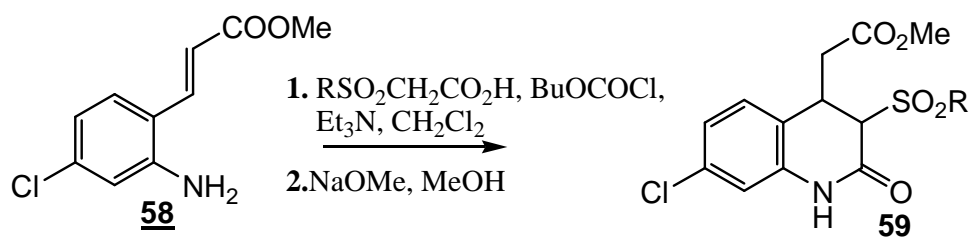
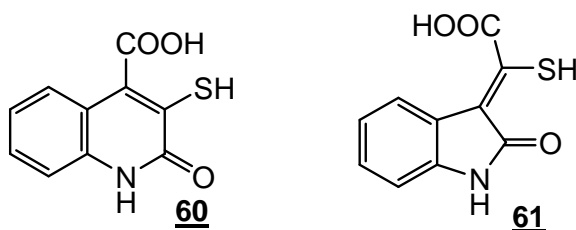


Schéma 23

### 1.1.8 Příprava 1H-chinolin-2-on-4-karboxylové kyseliny s SR skupinou v poloze 3

V roce 1923 byla popsána kyselina **60** a její příprava.<sup>45</sup> V roce 1975 bylo na základě NMR zjištěno, že nejde o látku **60**, ale o isatyliden-3-thiooctovou kyselinu **61**.<sup>46</sup> Přestože není v žádné databázi příprava látky **60** popsána, ještě v roce 1985 a 1992 jsou popsány její reakce.<sup>47,48</sup>



### 1.1.9 Skupina 1*H*-chinolin-2-onů obsahujících v poloze 3 atom síry, který je součástí dalšího kruhu.

Reakcí 1,3,3,3-tetrafluor-2-ethoxykarbonylpropensulfenylchloridu **62** s 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onem **1** v roztoku acetonitrilu vzniká 4-(2,2,2-trifluor-1-methoxykarbonyl ethylen)oxathiolo[4,5-*c*]chinolin-4-on **63**.<sup>49</sup> (Schéma 24).

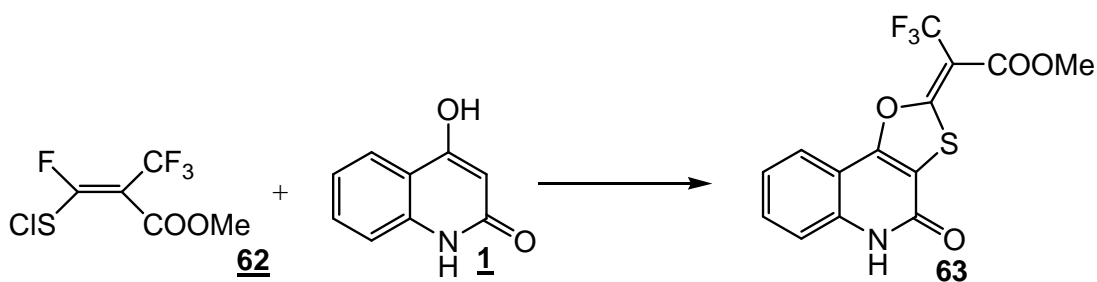


Schéma 24

Thiazolový derivát **64** v kyselině sírové při 45 - 40°C poskytuje s  $\text{NaN}_3$  a  $\text{CHCl}_3$  dva produkty, a to 2-fenyl-5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-4-on **65** a 2-fenyl-4-thiazolo[5,4-*c*]-isochinolin-5-on **66**.<sup>50</sup> (Schéma 25).

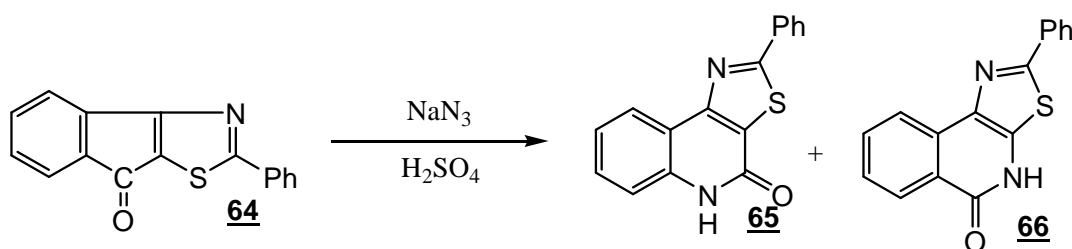


Schéma 25

Zajímavá je také Diels-Alderova reakce, při které reaguje 3-amino-5*H*-thieno[3,4-*c*]chinolin-4-on **67** s ethylesterem prop-2-ynové kyseliny **68** ve vroucím dioxanu a poskytuje ethylester 3a-amino-5-oxo-5,6-dihydro-3a*H*-4-thia-6-aza-cyklopropan[*j*]fenanthren-3-karboxylové kyseliny **69**.<sup>51</sup> (Schéma 26).

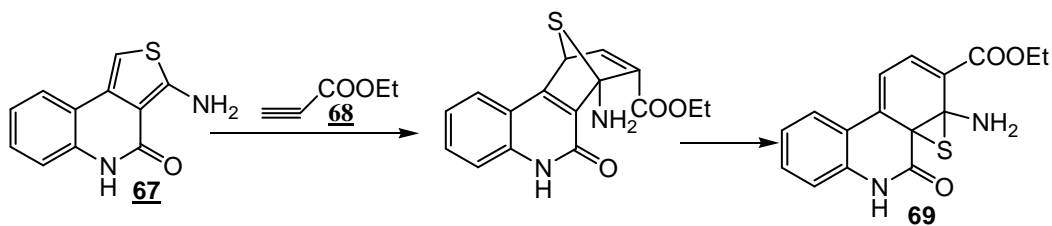


Schéma 26

### 1.1.10 Reakce vedoucí k různě substituovaným benzothieno[2,3-*c*]chinolonům

*N*-Fenylbenzo[*b*]thiofen-2-karboxamid **70** poskytuje fotocyklizací dva produkty podle přítomnosti kyslíku, a to 5*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin-6-on **71** a 5*H*,11*b*-dihydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*c*]chinolin-6-on **72**.<sup>52,53</sup> (Schéma 27).

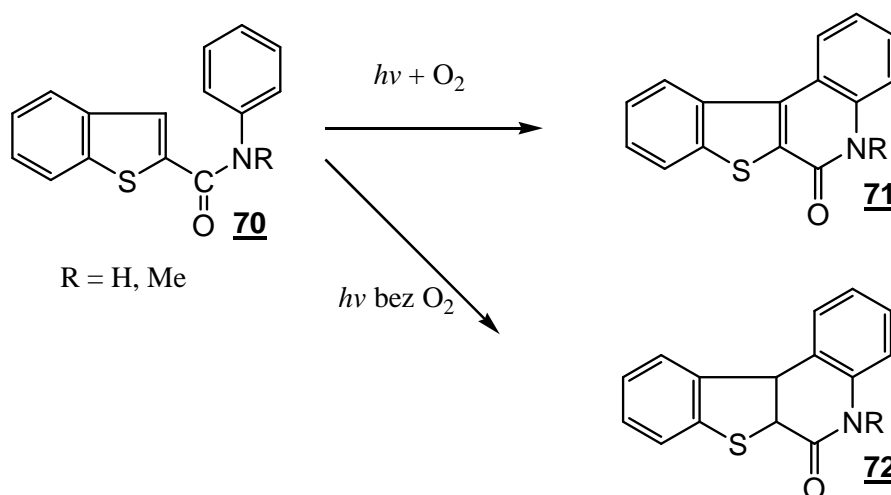


Schéma 27

#### 1.1.10.1 Příprava a reakce substituovaných benzothieno[2,3-*c*]chinolonů

Úplná syntéza vychází ze substituovaného benzaldehydu **73**, který reakcí s kyselinou malonovou v anilinu a pyridinu dává 3-fenylakrylovou kyselinu **74**.<sup>54,55</sup> Následuje reakce s thionylchloridem, při níž vzniká 3-chlor-benzo[*b*]thiofen-2-karboxylchlorid **75**.<sup>54-72</sup> Následuje sled reakcí, při kterých nejprve reaguje látka **75** se substituovaným anilinem a vzniká 3-chloro-*N*-fenylbenzo[*b*]thiofen-2-karboxamid **76**,

který je následně cyklizován UV zářením na 5*H*-benzo[4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin-6-on **77**. Ten se převede oxychloridem fosforečným na 6-chloro[1]benzothieno[2,3-*c*]chinolin **78**.<sup>54-</sup>  
<sup>76</sup> Tuto látku lze hydrogenovat na paládium na [1]benzothieno[2,3-*c*]chinolin **79**, který byl následně převeden methyljodidem na 5-methyl[1]benzothieno[2,3-*c*]chinolinium jodid **80**.<sup>57</sup> Druhou možností je reakce s hydrazinem, kdy vzniká 6-hydrazino[1]benzothieno[2,3-*c*]chinolin **81**, který může být převeden síranem měďnatým v kyselině octové na derivát **79**, nebo pomocí triethoxymethanu na [1]benzothieno[2,3-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinolin **82**.<sup>64,67,68</sup> Třetí možností je reakce s methanolátem sodným a vzniká 6-methoxy[1]benzothieno[2,3-*c*]chinolin **83**.<sup>62</sup> (Schéma 28).





[1]benzothieno[2,3-*c*]chinolin-6(5*H*)-thion **86**, který s methyljodidem dává 6-methylthio[1]benzothieno[2,3-*c*] chinolin **87**.<sup>77-79</sup> (Schéma 29).

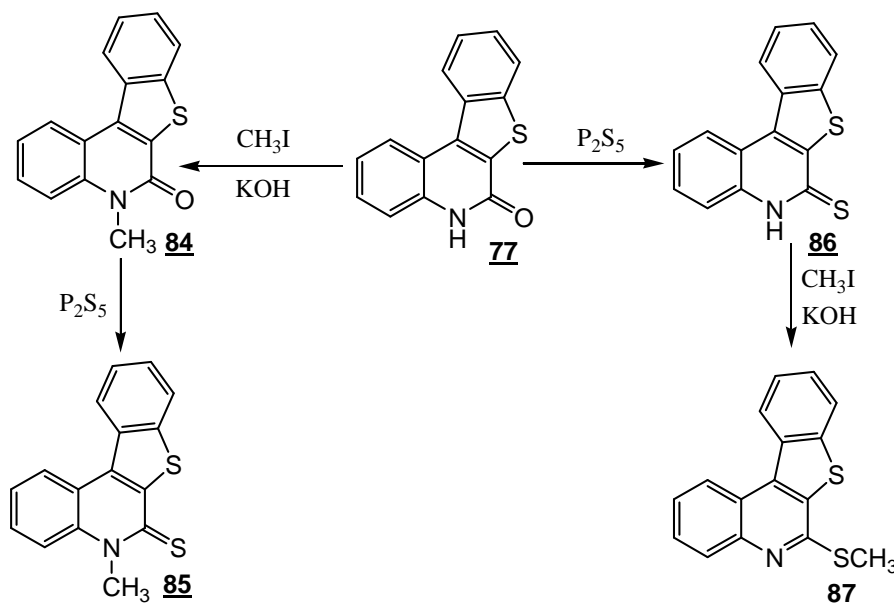


Schéma 29

Analogická je i další příprava, ale zde se vychází ze substituované 3-thiofen-3-yl-akrylové kyseliny **88**, která je thionylchloridem převedena na 3-chlor-thieno[2,3-*b*]thiofen--2-karbonylchlorid **89**, dále reakcí se substituovaným anilinem na 3-chloro-*N*-fenyl--thieno[2,3-*b*]thiofen-2-karbonylamid **90**, který působením UV záření cyklizuje na thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin-6(5*H*)-on **91**. Následuje reakce s oxychloridem fosforečným na 6-chlorthieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin **92**, který s methanolátem sodným dává 6-methoxythieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin **93**<sup>87</sup> a s hydrazinem poskytuje 6-hydrazinthieno [2',3':4,5]thieno[2,3-*c*] chinolin **94**. Byly popsány tři možnosti zpracování derivátu **94**. První je reakce se síranem měďnatým v AcOH, poskytující produkt thieno[2',3':4,5]thieno[2,3-*c*]chinolin **95**. Druhá je reakce s trimethoxymethanem, při níž vzniká [2',3':4,5]thieno[2,3-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinolin **96**. Poslední je reakce s dusitanem sodným v AcOH. Tato reakce dává thieno[2',3':4,5]thieno[2,3-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]chinolin **97**.<sup>80-86</sup> (Schéma 30).

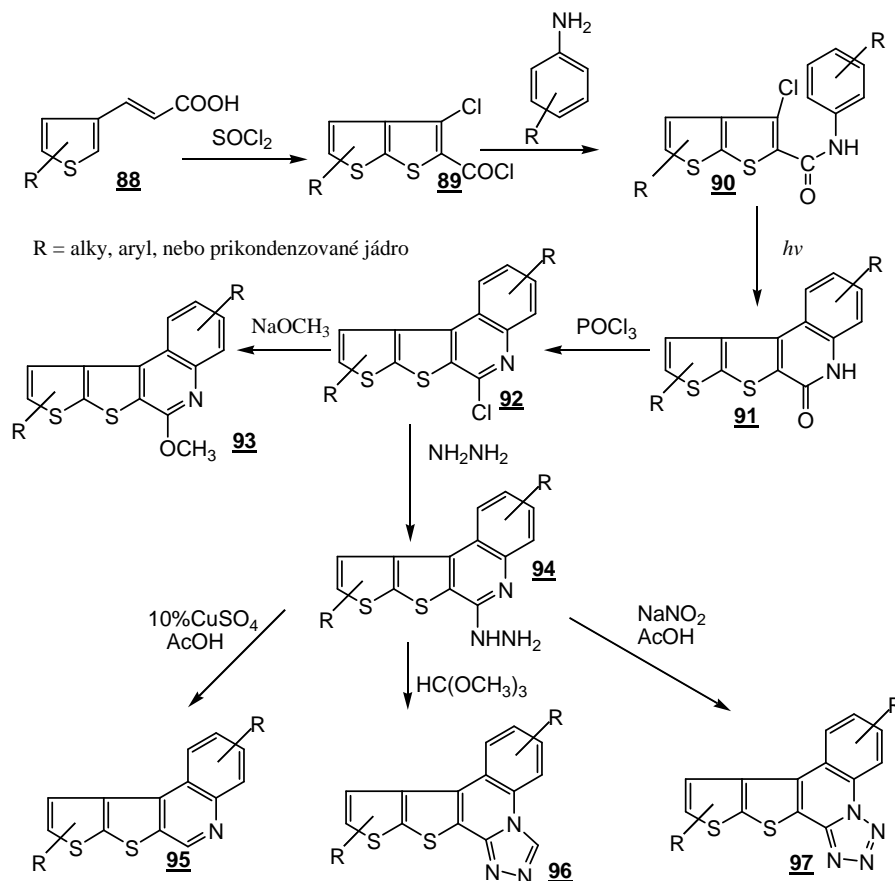


Schéma 30

Zajímavá je také příprava 5*H*-thieno[3,2-*c*]chinolin-4-onu **99** z thieno[3,2-*c*]chinolin-*N*-oxidu **98** reakcí s acetanhydridem nebo s TsCl/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Analogická je i příprava 5*H*-thieno[2,3-*c*]chinolin-4-onu **102** z thieno[2,3-*c*]chinolin-*N*-oxidu **101**. Produkty mohou reagovat s 2-dimethylaminoethylchloridem za vzniku 5-(2-dimethylaminoethyl)-4-oxo-4,5-dihydro[2,3-*c*]chinolin hydrochloridu **100** nebo 5-(3-dimethylaminopropyl)-4-oxo-4,5-dihydro[3,2-*c*]chinolin hydrochloridu **103**.<sup>88</sup> (Schéma 31).

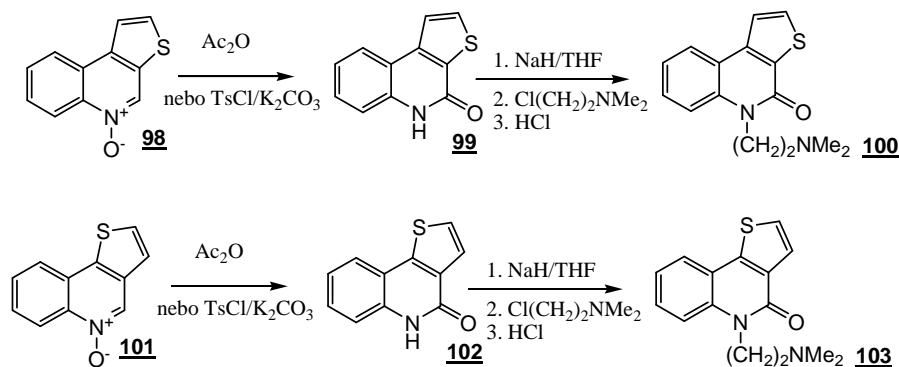


Schéma 31

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 2 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Cíle diplomové práce byly definovány jejím zadáním. Základním úkolem byla příprava některých nových 3,3-disubstituovaných derivátů 2,4-(1*H*,3*H*)-chinolindionů, které by obsahovaly v poloze 3 substituent s atomem síry a ověřit reaktivitu takto připravených látek.

Dalším úkolem a cílem bylo stanovení toxicity vybraných látek vůči některým kulturám mikroorganismů, a to z toho důvodu, že analogické sloučeniny byly popsány jako antibiotické složky některých bakterií.

### 3 VÝSLEDKY DIPL. PRÁCE S UVEDENÍM NOVÝCH POZNATKŮ

#### 3.1 Příprava 3-alkyl(aryl)-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů

Je mnoho známých metod pro zavedení funkční skupiny obsahující síru do molekuly.<sup>89,90</sup> Pokusili jsme se o přípravu požadovaného produktu ze snadno přístupných 3-brom (nebo 3-chlor)-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (**4** nebo **5**).<sup>91</sup> Jenže reakce **4** s hydrogensulfidem sodným je redukčního charakteru a poskytuje 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-on (**2**) za současného vzniku elementární síry. Použitím bromderivátů **5** byly získány shodné výsledky. Obdobné výsledky byly také získány použitím dalších činidel obsahujících síru jako je thiosíran sodný, thioacetát draselný, thiokyanatan draselný a thiomocovina. Důvodem je to, že 3-halogen deriváty s "kladným nábojem" na halogenovém atomu jeví tak silný oxidační efekt, že všechny deriváty s volnou –SH skupinou jsou rychle oxidovány. Proto musí být 3-substituované 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony, mající sulfanylovou skupinu na C-3, připraveny jinou cestou než z 3-halogenderivátů **4** nebo **5**.

Jako další variantu uskutečňující náš cíl jsme sledovali možnost zavedení thiokyanátové skupiny do molekuly. Ačkoliv  $\alpha$ -thiokyanace  $\beta$ -dikarboxylových sloučenin není dobře popsána a produkty jsou obvykle náchylné k rozkladu,  $\alpha$ -thiokyanátoderiváty neschopné enolizace jsou poměrně stabilní.<sup>90</sup> V této práci popisují, že 3-alkyl(aryl)-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony (**3**) mohou být snadno připraveny reakcí 3-alkyl(aryl)-4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onu (**2**) s dirhodanem.

Reakční schéma je zobrazené na **schématu 32** i s klíčem substituentů (**Tab. I**). Výchozí 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-ony (**2**) byly připraveny kondenzací anilinů **1** se substituovanými diethyl malonáty podle známého postupu.<sup>92-94</sup>

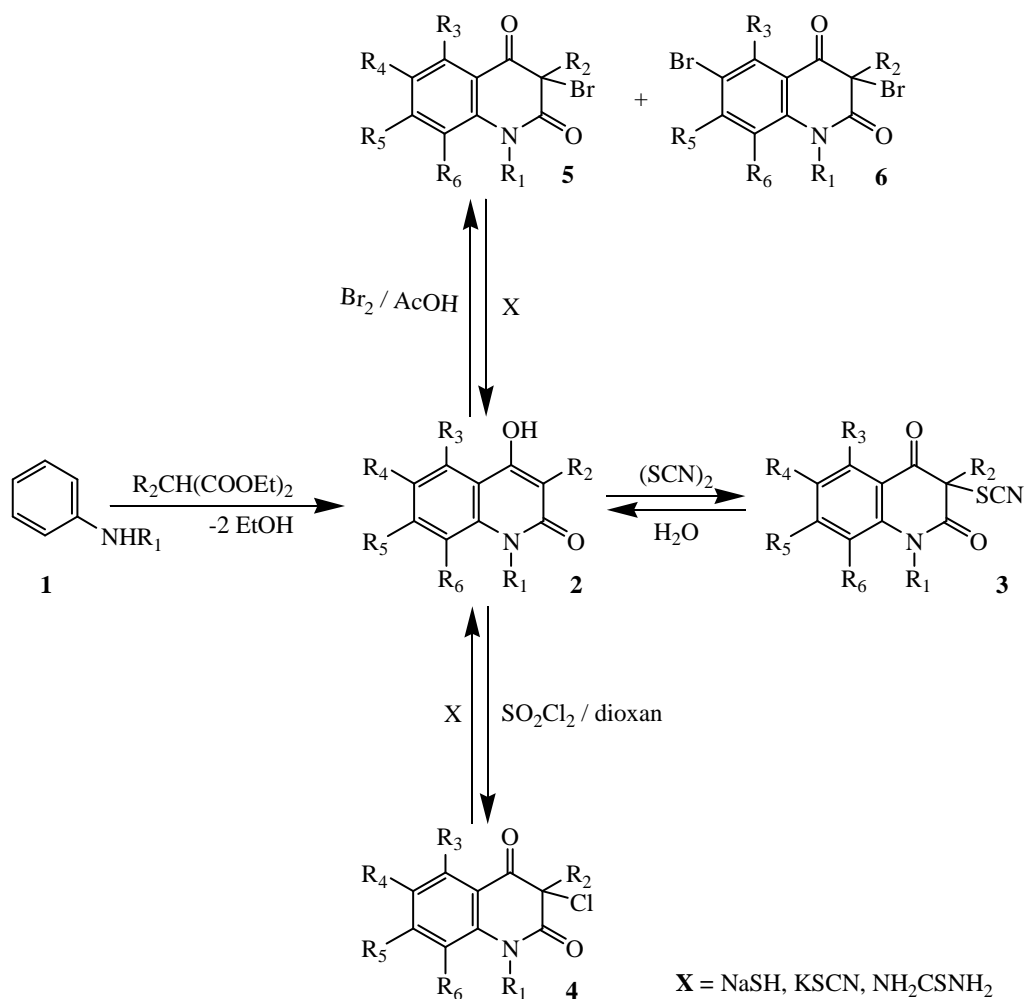


Schéma 32

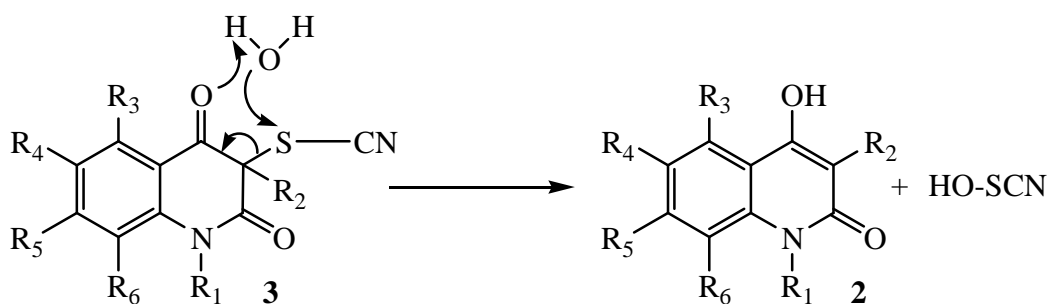
Tab. I: Připravené deriváty 3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (3)

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>R<sub>6</sub></b>
<b>3a</b>	H	Pr	H	F	H	H
<b>3b</b>	H	Bu	H	H	H	H
<b>3c</b>	H	Bu	H	Me	H	H
<b>3d</b>	H	Bu	H	Cl	H	H
<b>3e</b>	H	Bu	H	H	H	Me
<b>3f</b>	H	Bu	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
<b>3g</b>	H	Bu	Me	H	Me	H
<b>3h</b>	H	Bu	Me	H	H	Me
<b>3i</b>	H	Bu	Cl	H	H	Me
<b>3j</b>	Me	Bu	H	H	H	H
<b>3k</b>	Me	Ph	H	H	H	H
<b>3l</b>	Ph	Bu	H	H	H	H
<b>3m</b>	Ph	Ph	H	H	H	H

V úvodním experimentu bylo zjištěno, že reakce látky **2** s nadbytkem dirhodanu, vygenerovaným *in situ* z thiokyanatanu draselného v kyselině octové přidavkem bromu, dává směs dvou produktů. Nižší poměrové zastoupení v reakční směsi vykazoval produkt izolovaný a identifikovaný jako očekávaný 3-thiokyanátoderivát **3**. Jako hlavní reakční produkt byl identifikován 3-bromderivát **5**. Tato skutečnost ukazuje na to, že **2** a thiokyanatan draselný reagují s bromem přibližně stejnou rychlostí.

Proto v dalších experimentech byl napřed připraven roztok dirhodanu (přidáním bromu k nadbytku KSCN v kyselině octové), ke kterému byl v dalším kroku přidán roztok výchozí látky **2** v kyselině octové. Za těchto podmínek probíhá konverze **2** na **3** téměř kvantitativně (podle TLC). Látky **3** jsou však citlivé na hydrolyzu a zpracování roztoku reakční směsi s vodou mělo za následek rychlou konverzi derivátu **3** na výchozí látku **2** a žlutý polymerní maz. Podobný vznik žlutého polymerního materiálu během rozkladu  $\alpha$ -thiokyanato- $\beta$ -ketoesterů již byl popsán Prakashem a spol.<sup>90</sup>

Konverze derivátu **3** na výchozí látku **2** může být vysvětlena nukleofilním atakem vody na atom síry thiokyanátové skupiny (**Schéma 33**). Analogické transformace byly popsány<sup>95</sup> pro 3-brom-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony (**5**), které v methanolu za přítomnosti hydroxidu draselného reagovaly na 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-ony (**2**) a bromnan.



**Schéma 33**

Nežádoucí hydrolyza byla úspěšně potlačena ředěním reakční směsi roztokem octanu sodného místo vodou. Za těchto podmínek je neutralizována silná hypothiokyanátá kyselina (HOSCN), která pravděpodobně katalyzovala hydrolytické štěpení 3-thiokyanátoderivátů na látku **2**.

V krystalické formě jsou deriváty **3** relativně stabilní. V infračerveném spektru je charakteristický ostrý absorpční pás  $-SCN$  skupiny v úzkém oblasti  $2151\text{--}2154\text{ cm}^{-1}$ .

V případě 8-methyl substituovaných derivátů (**3e**, **h**, **i**) se tento absorpční pás přesune do oblasti mezi 2156 - 2158  $\text{cm}^{-1}$ . Další charakteristické pásy v IČ spekrech látek **3** se vyskytují v oblasti 1689 - 1720  $\text{cm}^{-1}$  (ketoskupina) a 1664 - 1677  $\text{cm}^{-1}$  (laktam).

Některé surové produkty thiokyanáční reakce obsahovaly malá množství 3-bromderivátů **5**, které byly izolovány sloupcovou chromatografií. Jejich struktury byly potvrzeny nezávislou bromací **2** bromem v kyselině octové. Bromace látek **2** však neposkytuje pouze 3-bromderiváty, ale také deriváty s bromem na benzenovém kruhu.

### 3.2 Současná hydratace a cyklodehydratace 3-alkyl/aryl-3-thiokyanátochinolin-1*H*,3*H*-2,4-dionů.

Při studiu nedávno publikované syntézy<sup>96</sup> 2-oxo-3-imidazolinů cyklodehydratací příslušných  $\alpha$ -ureidokarbonylových sloučenin nás napadlo, že hydratace a následná cyklodehydratace může být aplikována i na deriváty 3-thiokyanátochinolinů za vzniku 3*aH*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů (**8**) a 3-karbamoysulfanyl-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (thiokarbamátů) (**7**) jako meziprojektu. (Schéma 34).

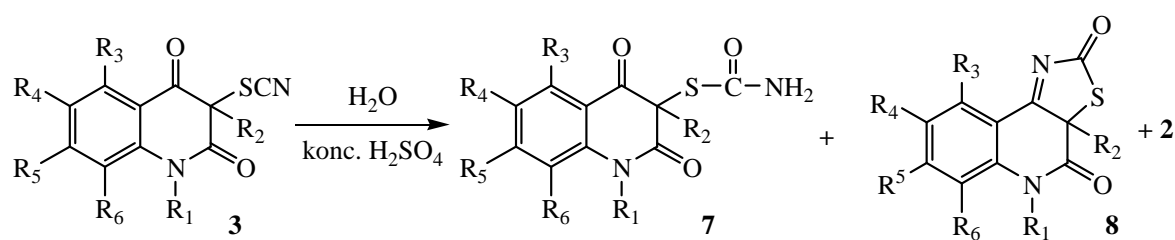


Schéma 34

Pro přípravu *N,N*-nesubstituovaných thiokarbamátů **7** nemohla být využita metoda vycházející z merkaptoderivátů,<sup>97</sup> protože syntéza 3-merkapt-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů není ještě známa. Thiokarbamáty byly připraveny kyselou hydratací organických thiokyanátů,<sup>98</sup> která však byla doposud aplikována jen v tom případě, kde thiokarbamáty jsou dostatečně stabilní. Nepřekvapilo nás, že hydratace  $\alpha$ -thiokyanáto- $\beta$ -dikarbonylových sloučenin na  $\alpha$ -karbamoysulfanyl- $\beta$ -dikarbonylové sloučeniny nebyla dosud publikována, což přisuzujeme tomu, že tyto látky jsou nestabilní a rychle se rozkládají na směs produktů.



Popsaná vysoká reaktivita 3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (**3**) s vodou,<sup>99</sup> při které vzniká látka **2** (**Schéma 32**), platí stejně i pro thiokarbamáty **7**. Tato vysoká citlivost vůči vodě způsobuje, že přeměna látky **3** na **7** není jednoduchou reakcí a může být uskutečněna jen použitím činidla, které obsahuje dostatečné množství vody k hydrataci a současně vodu odnímá. Hydratace byla provedena působením extra čisté konc. kyseliny sírové (96%) na derivát **3**. Reakce probíhala při laboratorní teplotě, obvykle po dobu 5 - 10 minut (**Metoda A**) (**Schéma 34**). V některých případech za těchto reakčních podmínek vznikaly tmavě zbarvené produkty, proto bylo použito i ředění 96% kyseliny sírové ledovou kyselinou octovou (**Metoda B**). Bohužel, ředění nezvětšilo výtěžek látek **7**, které byly izolovány spolu s 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onem (**2**) a thiazolochinolinem **8**. (**Schéma 34**).

Nízké izolované výtěžky látek **7** vyplývají výhradně z jejich reaktivity, buď v aplikovaném reakčním systému přeměnou na **8**, nebo během izolace a čištění, protože v roztoku se thiokarbamáty **7** za přítomnosti vody rychle přemění na látku **2**.<sup>100</sup> (**Schéma 35**).

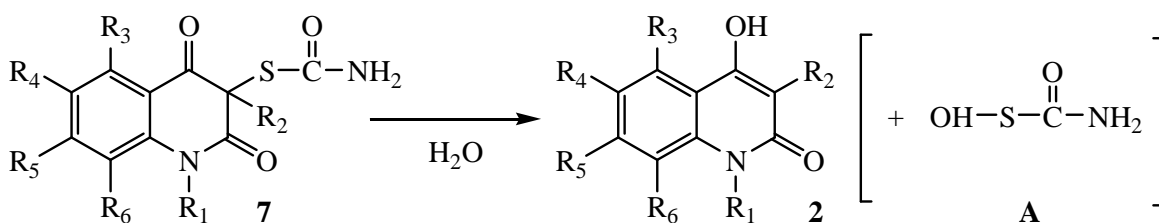


Schéma 35

Pomalá transformace **7** na **2** probíhá například už v chladném DMSO a v teplém roztoku absolutního ethanolu, zatímco ve vodném ethanolu tato přeměna probíhá během několik minut. Relativně stabilní jsou **7** v ledové kyselině octové, ale dokonce stopová množství vody způsobí okamžitou reakci.

Pomalá transformace **7** na **2** nastává také ve směsi etylacetát/benzen/silikagel, chromatografickém systému použitém k izolaci produktu. Z toho důvodu je rozklad látky **7** na silikagelu nejvýznamnější příčinou tvorby látky **2** a tudíž nízkých izolovaných výtěžků **7**. Navíc je chromatografická separace **7** od **2** obtížná tím, že obě látky mají blízké

chromatografické charakteristiky, takže nakonec nejvýhodnější pro separaci obou látek byla opakovaná krystalizace.

V roztoku kyseliny sírové jako dehydratačního činidla jsou thiokarbamáty **7** cyklodehydratovány *in situ* na produkt **8**. Transformace látky **7** na **8** byla potvrzena nezávislými experimenty, ve kterých látky **7e, g, k, l** poskytovaly v roztoku kyseliny octové za přítomnosti oxidu fosforečného (Metoda D) produkt **8e, g, k, l** ve výtěžcích 63–73%. (Schéma 36).

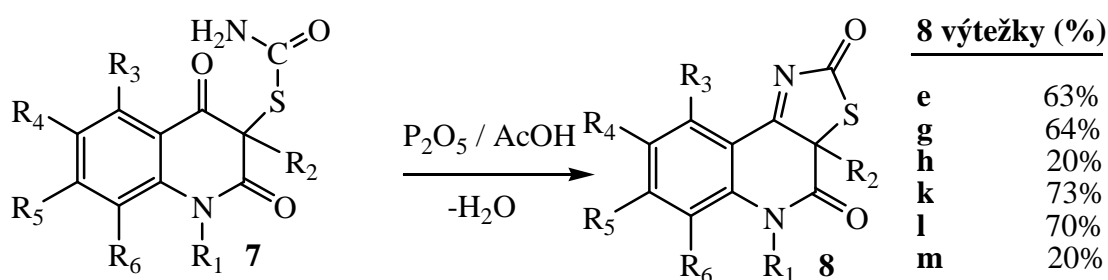


Schéma 36

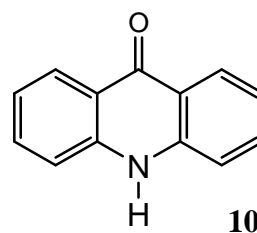
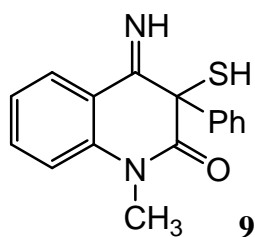
Byly provedeny pokusy o zvýšení výtěžku látky **8**, a to změnou složení hydratačního činidla a reakčního času. Prodloužení reakčního času (např. záznam 14 až 16 v **Tab. II**) právě tak jako přidavek oxidu fosforečného do reakční směsi se ukázaly jako prospěšné. Například výtěžek **8e** se zdvojnásobil z původně nízkého 26%ního, kdy reakce byla provedena ve směsi kyselina sírová/kyselina octová (**Tab. II, pokus 5**), na výtěžek 56% přidáním oxidu fosforečného (**pokus 6**).

Tab. II: Výsledky hydratace a cyklodehydratace látek **3c**, **e**, **g**, **h**, **k-m**

zázn.	vých.látka	Substituce						Metoda	Reakční čas (minuty)	Produkt, výtěžek			
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>			2	7	8	jiné
1	<b>3c</b>							A	5	–	42	21	
2		H	Bu	H	Me	H	H	B	5	–	44	38	
3								C	10	–	14	33	
4	<b>3e</b>							A	10	7	32	22	
5		H	Bu	H	H	H	Me	B	10	10	8	26	
6								C	10	–	–	56	
7	<b>3g</b>							A	15	–	48	1	
8		H	Bu	Me	H	Me	H	B	5	–	63	1	
9								C	15	–	55	27	
10	<b>3h</b>							A	5	–	84	7	
11		H	Bu	Me	H	H	Me	B	5	24	50	8	
12								C	10	–	72	24	
13	<b>3k</b>							A	40	–	25	24	
14		Me	Ph	H	H	H	H	B	1	–	33	20	
15								B	40	–	23	37	<b>9, 6</b>
16								B	90	–	–	58	
17	<b>3l</b>	Ph	Bu	H	H	H	H	A	5	20	–	32	
18								B	5	26	–	46	
19	<b>3m</b>	Ph	Ph	H	H	H	H	A	10	7	29	9	<b>10, 8</b>
20								B	10	24	1	22	

**metoda A:** 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, **B:** 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / AcOH (9/1, v/v), **C:** 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / AcOH (9/1, v/v), 6 ml/(mmol **3**) + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.6 g/(mmol **3**)) bylo přidáno po přidání **3**.

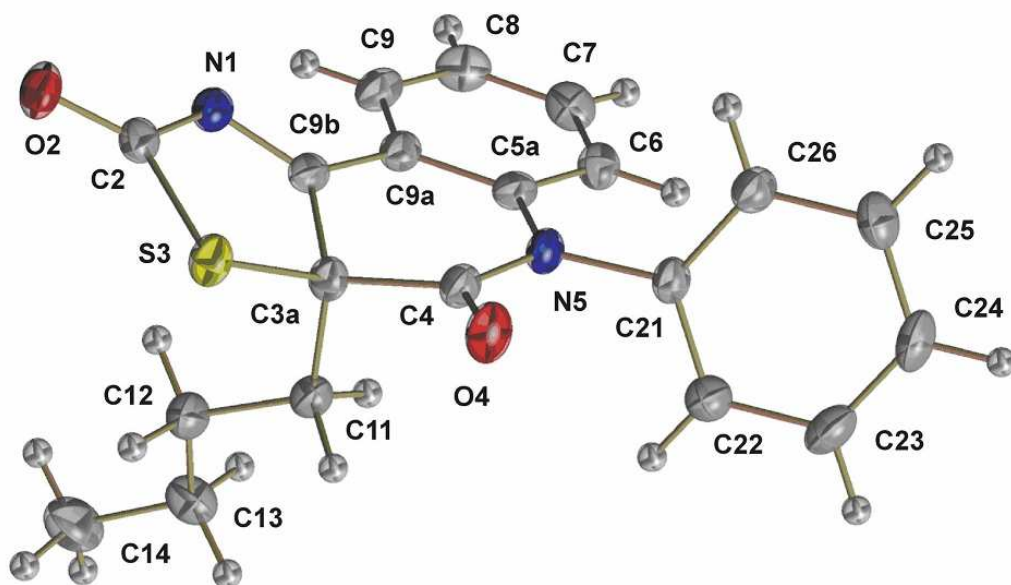
Vedle hlavních produktů **7** a **8** byly ještě získány dva vedlejší produkty: 3-fenyl-4-imino-1-methyl-3-merkpto-1*H*,3*H*-chinolin-2-on (**9**) z **3k** a 10*H*-akridin-2-on (**10**) z **3m**. (Tab. II).



Thiokarbamáty **7** byly charakterizovány IČ, MS a NMR spektroskopií. Navzdory krátké době životnosti derivátů **7** (od několika minut až po několik hodin) v DMSO- $d_6$  a jejich nízké rozpustnosti v jiných rozpouštědlech jsme byli schopni získat uspokojivá NMR spektra.

Postupné vymizení signálů látky **7** v jejím  $^{13}\text{C}$  NMR spektru a současné objevení uhlíkových rezonancí látky **2** souvisí s výskytem jedné další uhlíkové rezonance při 149,8 ppm, která byla připsána amino-(oxo)methansulfenové kyselině (**A**, Schéma 35) nebo pravděpodobněji produktu jejího rozkladu.<sup>100-101</sup>

Složení a struktura látek **8** byly stanoveny CHNS elementární analýzou, IČ, NMR a MS. V jednom případě, a to u látky **8I**, byla struktura potvrzena X-ray rentgenovým spektrem (**Obr. 1**).



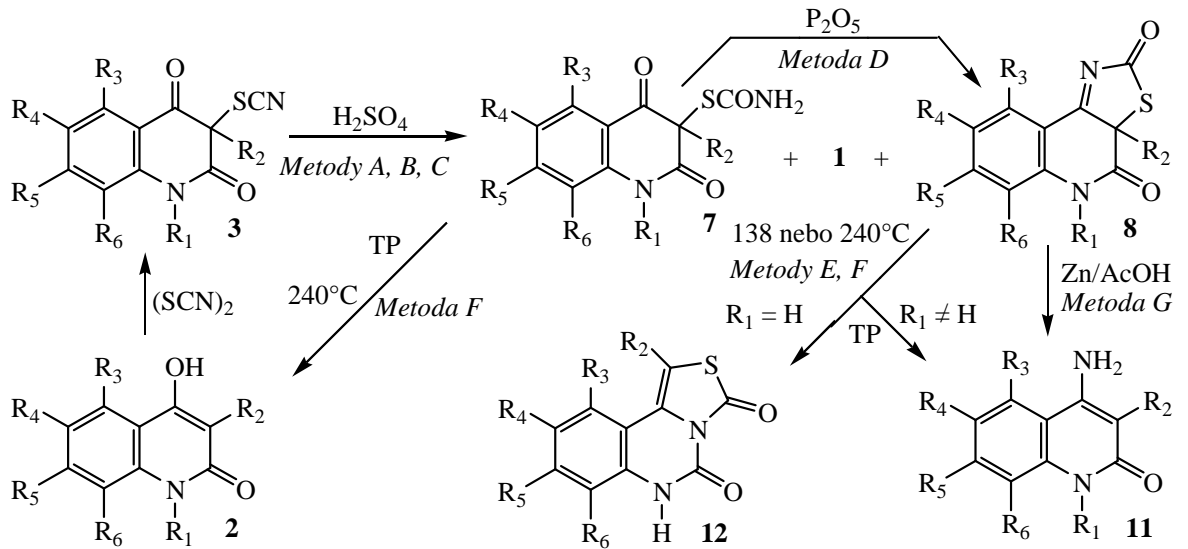
O: červený, N: modrý, S: žlutá.

**Obr. 1:** Výsledek krystalografického měření látky **8I**

### 3.3 Termicky indukovaný molekulární přesmyk 3a-alkyl/aryl-3aH,5H-thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-dionů a 3-alkyl/aryl-3-karbamoylsulfanyl-1H,3H-chinolin-2,4-dionů

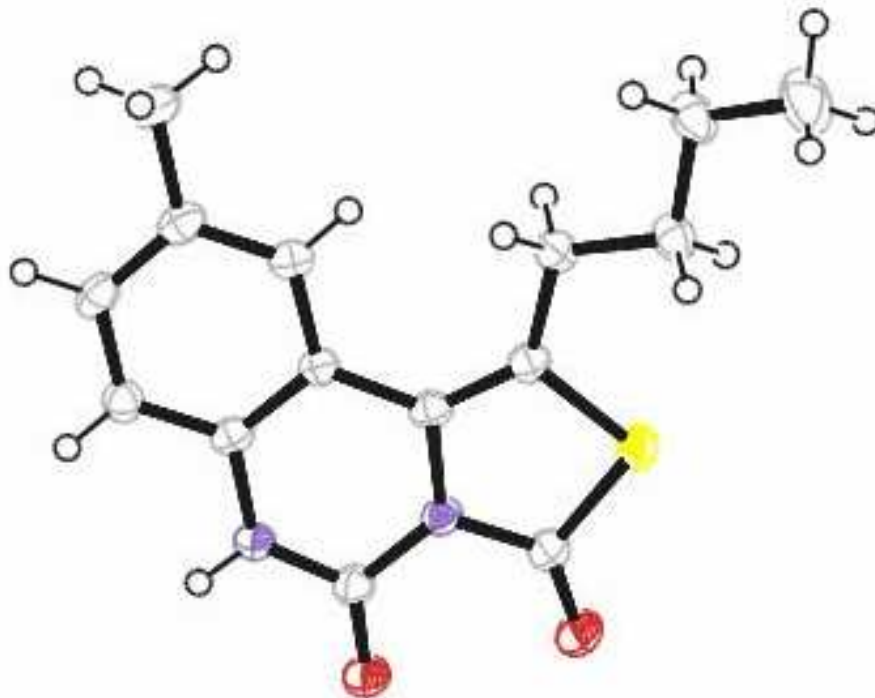
V této části diplomové práce se budu zabývat tepelnou nestálostí látek **7** a **8**. Při stanovení fyzikálních vlastností, a to konkrétně u bodu tání, jsem si všiml, že jeho rozmezí závisí na rychlosti ohřevu testované látky. Čím menší byla rychlost zahřívání, tím větší bylo rozmezí bodu tání. Široké rozmezí bodu tání se vyskytovalo přesto, že TLC chromatogramy látek vykazovaly v několika elučních systémech přítomnost čistého individua. Při velmi pomalém ohřevu došlo k rekrystalizaci a nově vzniklé krystaly vykazovaly odlišný a takřka ve všech případech ostrý bod tání.

Při podrobnějším výzkumu bylo zjištěno, že nejvíce těchto přeměn nastalo v rozmezí od 150°C do 260°C, převážně kolem teploty 250°C. Proto jsme se rozhodli studovat tepelně indukované přeměny látek **7** a **8** za varu v *p*-xylenu (138°C) (**Metoda E**) nebo v cyklohexylbenzenu (240°C) (**Metoda F**). Bylo zjištěno, že 3-karbamoylsulfanyl-1H,3H--chinolin-2,4-diony (**7**) jsou transformovány při dané reakci na 4-hydroxy-1H-chinolin-2--ony (**2**). Za stejných reakčních podmínek 3aH,5H-thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-diony (**8**) poskytují různé produkty v závislosti na typu substituce v pozici 1. Jestliže výchozí látky mají v této poloze jako substituent alkyl nebo aryl, jsou produkty reakce 4-amino-3--alkyl/aryl-1H-chinolin-2-ony (**11**). Jestliže je v poloze 1 vodíkový atom, dochází k molekulovému přesmyku za vzniku 1-alkyl/aryl-6H-thiazolo[3,4-c]chinazolin-3,5-dionů (**12**) ve vysokých výtěžcích (**Schéma 37**). Výsledek krystalografického měření látky **12c** je uveden na **Obr. 2**. Reakční podmínky a výsledky experimentů s přeměnami látek **7** a **8** jsou popsány v **Tab. III**.



TP – tepelný přesmyk

Schéma 37



O: červený, N: modrý, S: žlutá.

Obr. 2: Výsledek krystalografického měření látky **12c**

Tab. III: Výsledky termálních přeměn látek 7 a 8

zázn.	vých.látka	Substituce						Metoda <sup>a</sup>	Reakční čas (minuty)	Produkt, výtěžek <sup>b</sup>			
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>			2	11	12	jiné
1	7c	H	Bu	H	Me	H	H	F	15	36	–	–	
2	7d	H	Bu	H	Cl	H	H	F	30	86	–	–	
3	7h	H	Bu	Me	H	H	Me	F	15	55	–	–	
4	7i	H	Bu	Cl	H	H	Me	F	15	81	–	–	
5	7j	Me	Bu	H	H	H	H	F	15	56	–	–	
6	7k	Me	Ph	H	H	H	H	F	5	83	–	–	
7	7l	Ph	Bu	H	H	H	H	F	5	89	–	–	
8	8c	H	Bu	H	Me	H	H	F	10	–	–	71	
9		G	30	–	53	–							
10	8d	H	Bu	H	Cl	H	H	F	30	–	–	70	
11		G	10	–	35	–							
12	8e	H	Bu	H	H	H	Me	E	480	–	–	40	
13		G	30	–	38	–							
14	8h	H	Bu	Me	H	H	Me	F	30	67	–	–	
15	8k	Me	Ph	H	H	H	H	F	30	–	50	–	13, 29
16	8m	Ph	Ph	H	H	H	H	F	45	–	59	–	
17		G	10	–	54	–							

Metoda E - var v *p*-xylynu, F - var v cyclohexylbenzeny, G- redukce 8 zinkem v AcOH

Původně bylo předpokládáno, že látky 7 budou cyklizovat a následně přesmykovat v analogii s jejich strukturně příbuznými 3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony, které se předpokládají jako meziproducty reakce 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů s kyselinou isokyanatou, vznikající *in situ* rozkladem močoviny ve vroucí kyselině octové.<sup>96,102</sup> Ukázalo se však, že chování 3-ureido derivátů je odlišné od chování 3-karbamoylsulfanyl derivátů 7. Jako produkty reakce byly získány v tomto případě 4-hydroxy-2*H*-chinolin-2-ony (2), což vylučuje možnost předchozí cyklizace 7 na thiazolochinolinidiony 8, které se při termické zátěži chovají jinak (viz níže). Dá se předpokládat, že dochází ke štěpení termicky nestabilní vazby S-C a přenosu vodíku aminoskupiny na karbonylovou skupinu v poloze 4 (Schéma 38). Další osud fragmentu HNCOS je prozatím nejasný. Poněvadž produkty přeměny látek 7 na 2 nejsou z preparativního hlediska zajímavé, zaměřili jsme svou pozornost na studium termické přeměny látek 8.

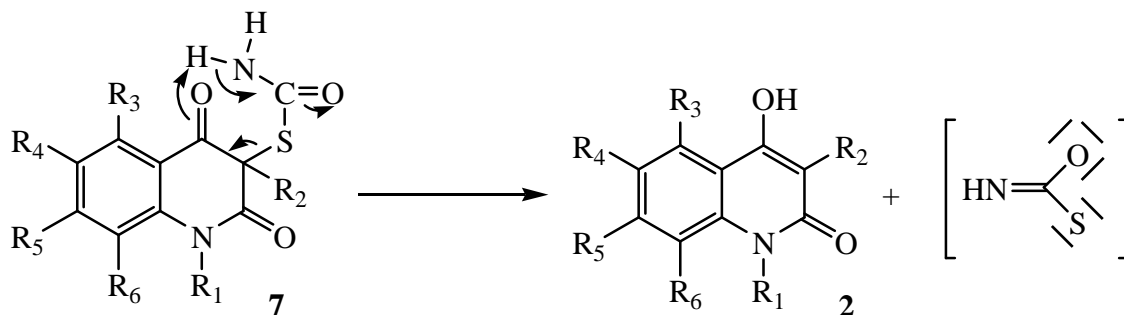


Schéma 38

Látky **8** poskytují termickou přeměnou dva různé produkty podle toho, zda je nebo není přítomen substituent na dusíkovém atomu laktamové skupiny. Jestliže je v této poloze přítomen substituent, produkty reakce jsou 4-amino-2*H*-chinolin-2-ony (**11**), které byly dříve získány redukcí látek **8** zinkem v kyselině octové.<sup>103</sup> I v tomto případě dochází k přerušení vazby C-S a vzniká intermediát **C** (Schéma 39).

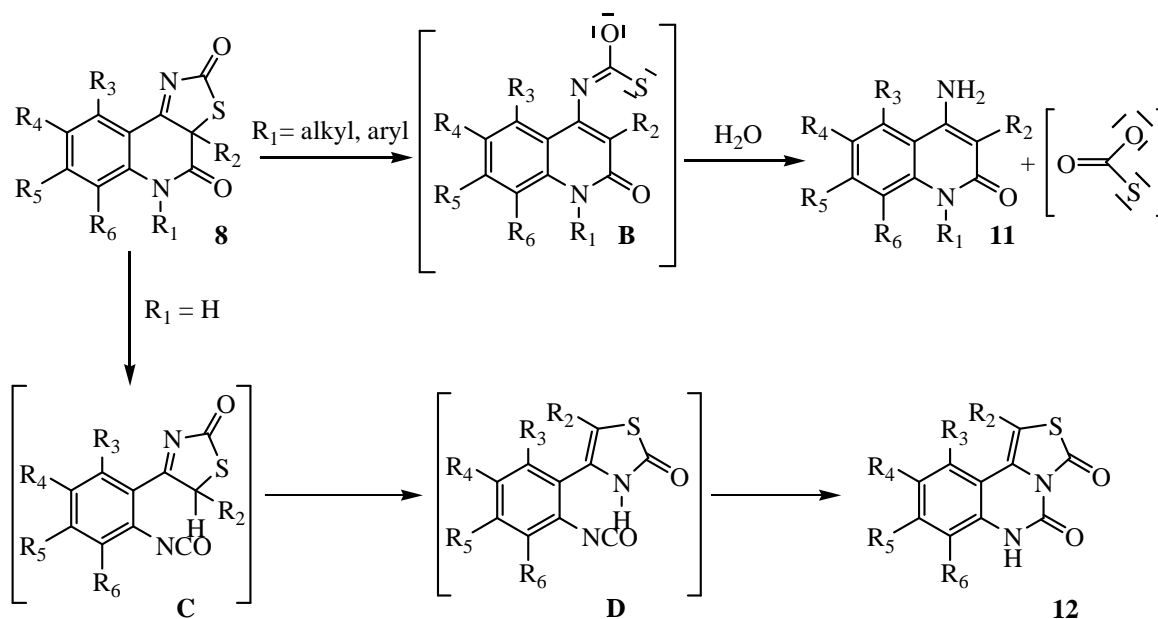


Schéma 39

Poněvadž však konečnými produkty jsou aminoderiváty **11** a v molekule nejsou k dispozici žádné vodíkové atomy, které by se mohly přesunout na dusíkový atom v poloze 4, musí buď docházet během reakce k dehydrohenaci rozpouštědla, nebo při zpracování reakční směsi k hydrolyze intermediátu **B** na produkt **11** a fragment  $\text{SCO}_2$ , který se následně rozkládá na nám doposud neznámé produkty. Jako vedlejší produkt přesmyku látky **8k** byla získána látka **13k**. Její struktura vyplynula z interpretace NMR a MS spekter. Vznik této látky se dá vysvětlit mechanismem, při kterém se z výchozí **8k** tvoří intermediát



E, který ztrácí atom síry a vzniklý isokyanát **F** cyklizuje na konečný produkt **13k**. (Schéma 40).

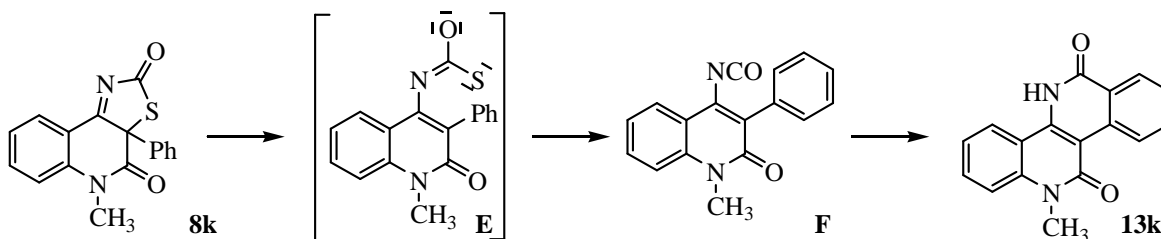
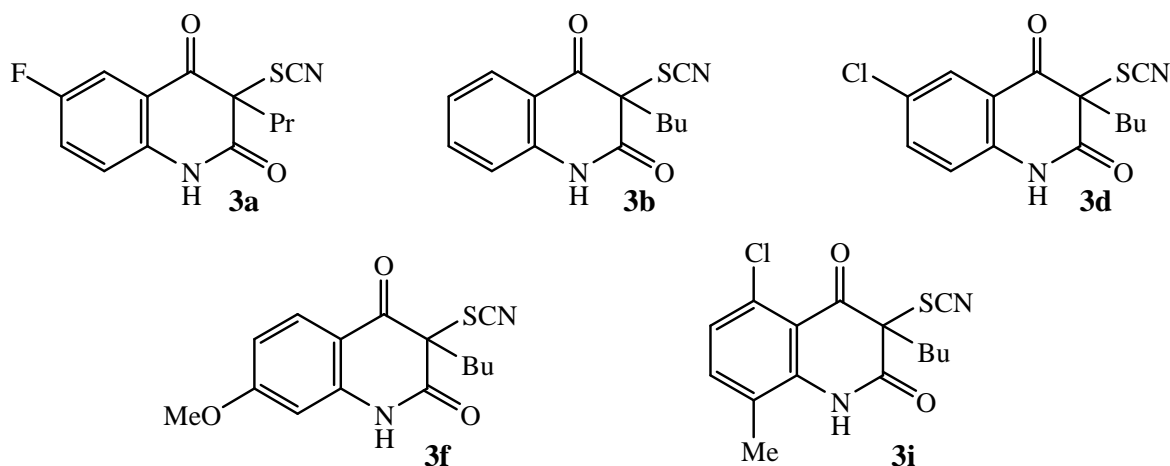


Schéma 40

K nejzajímavější termické přeměně dochází u těch látek **8**, které nejsou substituovány na dusíkovém atomu laktamové skupiny. Z interpretace NMR spekter a za použití 2D NMR experimentu vyplynulo, že produkty jejich přeměny mají thiazoloimidazolovou strukturu **12**. V průběhu reakce tedy dochází k molekulárnímu přesmyku analogickému přeměně 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů na 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,4-diony působením kyseliny isokyanaté, vznikající *in situ* rozkladem močoviny ve vroucí kyselině octové.<sup>96</sup> Průběh přesmyku se dá vysvětlit otevřením chinolonového kruhu v látce **8** za vzniku isokyanátového intermediátu **C**, který se isomerizuje na intermediát **B**, načež dochází k adici aminoskupiny na isokyanátovou skupinu za tvorby thiazolochinazolinedionů **12**. (Schéma 39).

### 3.4 Mikrobiologické testy

Posledním úkolem a cílem mé práce bylo zhodnocení protimikrobní účinnosti vybraných látek vůči některým kulturám mikroorganismů, a to z toho důvodu, že analogické sloučeniny byly popsány jako antibiotické složky některých bakterií. Pro testování byly vybrány deriváty **3a**, **3b**, **3d**, **3f**, **3i**.



Biologické zkoušky testování účinků látek **3a**, **3b**, **3d**, **3f** a **3i** byly zahájeny provedením difuzního testu s nasycenými disky. Všechny látky byly testovány v pěti koncentracích a to jak proti bakteriím tak i proti kvasinkám. Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v **Tab. IV - VIII**.

### 3.4.1 Difuzní test s nasycenými disky

**Tab. IV:** Sledování účinku látek **3a**, **3b**, **3d**, **3f** a **3i** na kvasinku *Saccharomyces cerevisiae* (% plochy porostlé MO); doba inkubace byla 48 hod

Koncentrac e [g/l]	Testované sloučeniny									
	3a		3b		3d		3f		3i	
25	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%	+	60%
10	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%	+	70%
2,5	+	30%	+	25%	-	0%	+	5%	+	90%
0,5	+	70%	+	90%	+	80%	+	90%	+	95%
0,2	+	100%	+	95%	+	100%	+	100%	+	100%
Kontrola – čistý DMSO			+	100%	+	100%				

+ : růst kvasinek

- : bez růstu kvasinek

Z **Tab. IV**, při difuzním testu s nasycenými disky, vyplývá, že téměř všechny testované látky jsou vůči testované kvasince účinné už od koncentrace 2,5 g/l **Obr. 3**. Při vyšších koncentracích (tj. 10 a 25 g/l) se kolem místa aplikace napuštěného filtračního papíru vytvořila inhibiční zóna (cca 4 mm), což bylo nejspíše způsobeno částečnou difuzí látky do agaru. Výjimkou je pouze látka **3i**, která nebyla toxická ani při nejvyšší použité koncentraci, proto byla z dalšího testování vypuštěna.



**Obr. 3:** Ukázka účinku látky **3f** na kvasinku *Saccharomyces cerevisiae*

**levá miska:** účinek látky **3f** o koncentraci 2,5 g/l;

**pravá miska:** účinek látky **3f** o koncentraci 10 g/l



**Obr. 4:** Působení disku napuštěného čistým DMSO

**Tab. V:** Sledování účinku látek **3a**, **3b**, **3d** a **3f** na bakterii *Staphylococcus aureus* (% plochy porostlé MO); doba inkubace byla 30 hod

Koncentrace [g/l]	Testované sloučeniny							
	3a		3b		3d		3f	
25	+	100%	+	80%	+	10%	+	20%
10	+	100%	+	100%	+	60%	+	90%
2,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,2	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
Kontrola – čistý DMSO			+	100%	+	100%		

+ : růst kvasinek

- : bez růstu kvasinek

**Tab. VI:** Sledování účinku látek **3a**, **3b**, **3d** a **3f** na bakterii *Staphylococcus aureus* (% plochy porostlé MO); doba inkubace byla 142 hod

Koncentrace [g/l]	Testované sloučeniny							
	3a		3b		3d		3f	
25	+	100%	+	90%	+	10%	+	20%
10	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
2,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,2	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
Kontrola – čistý DMSO			+	100%	+	100%		

+ : růst kvasinek

- : bez růstu kvasinek

**Tab. VII:** Sledování účinku látek **3a**, **3b**, **3d** a **3f** na bakterii *Escherichia coli* (% plochy porostlé MO); doba inkubace byla 30 hod

Koncentrace [g/l]	Testované sloučeniny							
	3a		3b		3d		3f	
25	+	10%	+	20%	+	50%	+	100%
10	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
2,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,2	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
Kontrola – čistý DMSO			+	100%	+	100%		

+ : růst kvasinek

- : bez růstu kvasinek

**Tab. VIII:** Sledování účinku látek **3a**, **3b**, **3d** a **3f** na bakterii *Escherichia coli* (% plochy porostlé MO); doba inkubace byla 142 hod

Koncentrace [g/l]	Testované sloučeniny							
	3a		3b		3d		3f	
25	+	20%	+	30%	+	80%	+	100%
10	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
2,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,5	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
0,2	+	100%	+	100%	+	100%	+	100%
Kontrola – čistý DMSO			+	100%	+	100%		

+ : růst kvasinek

- : bez růstu kvasinek

Jak je vidět z **Tab. V - VIII**, výrazné protibakteriální účinky zaznamenány nebyly. V místě aplikace disku napuštěného testovanou látkou docházelo k růstu bakterií (úplnému či částečnému) a tudíž nedocházelo k prořidnutí růstu téměř u žádných z testovaných koncentrací. Výjimku tvoří jen koncentrace 25 g/l, kde nastala jen částečná inhibice.

### 3.4.2 Testování na mikrotitrační destičce

Nejprve bylo provedeno testování účinku látek na kvasinku (*Saccharomyces cerevisiae*). Po době inkubace (72 hod), byl test vyhodnocen a ve všech naočkovaných jamkách byl jasně viditelný zákal a přítomnost živých kvasinek byla potvrzena vyočkováním suspenzí na SBA (růst ne ve všech případech). Tato skutečnost byla pro nás zarážející, protože v předchozím difuzním testu s nasycenými disky byly výsledky značně uspokojivé. Proto při dalším testování byla věnována zvýšená pozornost při aplikaci rozpuštěné látky do předem nadávkovaného rozkoku (TSB + suspenze bakterií ve fyziolog. roztoku) v jamce mikrotitrační destičky. Skutečnost byla taková, že při nadávkování testované látky (od konc. 2,5 g/l) docházelo ke vzniku sraženiny a k jejímu usazení na dno jamky. Při dávkování látek s nižšími koncentracemi než je 2,5 g/l sraženina sice nevznikala, ale zase byly látky natolik zředěny, že na mikroorganismy nepůsobily toxicky. Tato metoda se tedy nedá brát jako vhodná.

Z **Tab. IV** vyplývá několik skutečností. Jednak bylo prokázáno, že testované látky (s výjimkou **3i**) rozpuštěných v DMSO prokázaly fungistatický a částečně fungicidní účinek proti kvasinkám *Saccharomyces cerevisiae*. Druhým významným faktem bylo to, že se ukázala metoda nasycených disků jako použitelná pro testování látek nerozpustných ve vodě vůči nemyceliálním mikroorganismům jako jsou bakterie a kvasinky. Výsledky testování těchto látek vůči bakteriím metodou nasycených disků jsou tedy reprodukovatelné a lze konstatovat, že zkoumané látky nemají účinek vůči bakteriím.

Po zjištění těchto skutečností bylo rozhodnuto otestovat další deriváty s SCN skupinou v poloze 3 a ještě 3a-alkyl/aryl-3a*H*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-diony (**8**) v akreditované laboratoři. 3-Alkyl/aryl-3-karbamoylsulfanyl-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony (**7**) jsou pro testování nevhodné protože, v roztoku DMSO se jistě po dobu kultivace rozloží. Ostatní nově připravené látky se do zpracování této práce nepodařilo otestovat.

Byla připravena série látek, z jejichž testování by mohla vyplynout nejlepší vhodná substituce z hlediska účinku. Po vyhodnocení testu se ukázala jako nejvhodnější taková struktura 3-thiokyanátoderivátů, ve které je dusík N1 nesubstituovaný, poloha 3 nese alkyl (např. butyl) a benzenové jádro je obsazeno v polohách 5 a 7 methyly nebo methylem a chlorem. U 3a-alkyl/aryl-3a*H*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů (**8**) se jeví jako nejvýhodnější, když je N1 obsazen fenylem a poloha 3 také fenylem.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku nebo Gallenkampově aparatuře a nejsou korigovány. IČ spektra byla měřena na přístroji Perkin-Elmer 421 a 1310 a Mattson 3000 technikou KBr tablet. NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker DPX-300, resp. Varian INOVA-400 (400MHz pro  $^1\text{H}$ , 100MHz pro  $^{13}\text{C}$ ) v příslušných rozpouštědlech a teplotách uvedených u konkrétních látek. Chemické posuny  $\delta$  jsou udány v ppm a vztaženy k internímu TMS. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji VG-Analytical AutospecQ. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (Kavalier, Votice, resp. Aldrich 60, 70-230 mesh), jako mobilní fáze bylo použito benzenu a následně směsí benzen-ethylacetát s rostoucím podílem ethylacetátu (od 99:1 do 8:2,  $S_1$ ) stejně jako chloroformu a následně směsí chloroform-ethanol s rostoucím podílem ethanolu (19:1,  $S_2$ ). Průběh separace a také čistota produktů byly monitorovány pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) za použití elučních systémů benzen-ethylacetát, 4:1 a chloroform-ethanol, 9:1 a Silufolu UV 254 (Kavalier, Votice). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Perkin-Elmer 2400 CHN Analyser a EA 1108 Elemental Analyzer.

### 4.1 3-Alkyl/aryl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony (3)

#### Obecný postup:

Roztok příslušného 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onu (**2**) (10 mmol) v kyselině octové (50 ml) byl přidán po částech do míchaného roztoku  $(\text{SCN})_2$ , který byl připraven přidáním bromu (0,56 ml, 11 mmol) do roztoku KSCN (2,33g, 24 mmol) v kyselině octové (50 ml). Po 5 minutách míchání byla reakční směs vlita do dobře míchané směsi roztoku octanu sodného (1,98 g, 24 mmol) ve vodě (350 ml) a chloroformu (150 ml). Chloroformová vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována chloroformem (dvakrát 20 ml). Spojené chloroformové vrstvy byly třepány s 5%-ním roztokem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 ml) do vymizení výchozí látky **2**, vysušeny bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařeny do sucha ve vakuu. Z vysušeného zbytku byla látka **3** získána krystalizací z vhodného rozpouštědla. V případě, kdy byl přítomen ve směsi 3-brom-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (**5**) (dle TLC), byl surový produkt chromatografován na sloupci silikagelu (15 g) za použití benzenu a pak směsí benzen-ethylacetát (v poměru od 99:1 do 8:2) jako mobilní fáze. Produkt **5** byl čištěn krystalizací z vhodného rozpouštědla.

**6-Flor-3-propyl -3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3a)**

Výtěžek: 71% žlutých krystalů, t.t. 82 - 85°C (hexan)

Pro C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (278,302): vypočteno 56,10%C 3,98%H 10,07%N  
stanoveno 56,16%C 4,00%H 10,03%N

IČ spektrum: 3199, 3111, 3076, 2966, 2934, 2876, 2159, 1707, 1673, 1622, 1494, 1416, 1328, 1260, 1222, 1168, 880, 837, 767, 661, 616, 597, 505 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): odesláno na měření.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): odesláno na měření.

EIMS *m/z* (%) odesláno na měření.

**3-Butyl-3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3b)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

**3-Butyl-6-methyl-3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3c)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

**3-Butyl-6-chlor-3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3d)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

**3-Butyl-8-methyl-3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3e)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

**3-Butyl-7-methoxy-3-thiokyanáto-1H,3H-chinolin-2,4-dion (3f)**

Výtěžek: 75% žlutých krystalů, t.t. 99 - 100°C (benzen-hexan)

Pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (304,36): vypočteno 59,19%C 5,30%H 9,20%N  
stanoveno 59,25%C 5,36%H 9,00%N



IČ spektrum: 3065, 3034, 2959, 2934, 2901, 2155, 1696, 1656, 1610, 1584, 1528, 1483, 1420, 1377, 1298, 1279, 1197, 1169, 1132, 1117, 1026, 863, 810, 598 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): odesláno na měření.

EIMS *m/z* (%) 304 (M<sup>+</sup>, 11), 261 (36), 248 (52), 218 (47), 205 (100), 191 (54), 176 (39), 162 (11), 150 (32), 132 (10), 122 (17), 107 (19), 95 (5), 90 (6), 79 (14), 63 (15), 59 (31), 55 (23).

### **3-Butyl-5,7-dimethyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3g)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **3-Butyl-5,8-dimethyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3h)**

Výtěžek: 80% žlutých krystalů, t.t. 163 - 165°C (benzen)

Pro C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (302,39): vypočteno	63,55%C	6,00%H	9,26%N
stanoveno	63,46%C	6,17%H	9,01%N

IČ spektrum: 3261, 2962, 2929, 2862, 2155, 1697, 1673, 1579, 1506, 1459, 1450, 1354, 1288, 1257, 1220, 1029, 943, 821, 809, 790, 773, 739, 660, 579 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 10.37 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13.41, 17.27, 21.09, 21.66, 26.74, 35.68, 70.04, 110.42, 117.05, 123.12, 126.29, 128.23, 136.85, 138.47, 139.16, 166.59, 190.84 ppm.

EIMS *m/z* (%) 302 (M<sup>+</sup>, 8), 259 (47), 244 (100), 230 (8), 226 (9), 216 (26), 202 (57), 189 (32), 174 (16), 160 (5), 148 (11), 144 (8), 130 (9), 119 (19), 104 (12), 91 (17), 77 (11), 65 (7), 59 (10), 55 (11).

### **3-Butyl-5-chlor-8-methyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3i)**

Výtěžek: 67% žlutých krystalů, t.t. 180 - 182°C (benzen)

Pro C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (322,81): vypočteno	55,81%C	4,68%H	8,68%N
---	---------	--------	--------

stanoveno 55,74%C 4,74%H 8,57%N

IČ spektrum: 3214, 3163, 3104, 2953, 2870, 2153, 1721, 1713, 1686, 1581, 1486, 1456, 1334, 1279, 1261, 1216, 996, 822, 806, 789, 769, 666, 647, 572  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 0.81 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar-H), 10.56 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 13.40, 17.36, 21.53, 26.66, 35.50, 71.56, 110.51, 115.96, 124.83, 125.49, 130.50, 137.27, 140.30, 166.52, 187.97 ppm.

EIMS  $m/z$  (%) 322 ( $\text{M}^+$ , 16), 279 (62), 266 (65), 236 (50), 223 (100), 210 (27), 194 (33), 168 (22), 139 (35), 104 (26), 89 (8), 77 (20), 63 (8), 55 (12).

### **3-Butyl-1-methyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3j)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **3-Fenyl-1-methyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3k)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **3-Butyl-1-fenyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3l)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **1,3-Difenyl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (3m)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>104</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

## 4.2 Obecný postup pro reakce 3-alky/aryl-3-thiokyanáto-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (3) s kyselinou sírovou

K ledově vychlazené 96% kyselině sírové (30 ml) nebo směsi 96% kyseliny sírové a ledové kyseliny octové (30 ml, podle **Tab. II** v diskusi) byl za stálého míchání při 0°C přidán po částech během 5 minut thiokyanát **3** (5 mmol). Po rozpuštění látky **3** vznikl temně rudý roztok, který byl míchán při laboratorní teplotě a časy míchání byly dodrženy podle **Tab. II**. Po míchání byla směs nalita na rozdrcený led. Vysrážený produkt byl odfiltrován, vysušen a krystalizován z vhodného rozpouštědla, ve kterém docházelo k dobrému oddělení látek **7** a **8**. Vodný podíl byl několikrát extrahován chloroformem (3x 20 ml). Tyto organické vrstvy byly spojeny, vysušeny síranem sodným, spojeny s matečným roztokem po krystalizaci a to vše bylo podrobena sloupcové chromatografii užitím rozpouštědlového systému S<sub>1</sub> nebo S<sub>2</sub>. Byly získány produkty **2**, **7** a **8-10**. Reakční podmínky a výtěžky izolovaných thiokarbamatů **7** (kombinovaných výtěžků z krystalizace a ze sloupcové chromatografie), 3*aH*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů (**8**) a 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onů (**2**), jsou v **Tab. II**.

### S-(3-Butyl-6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl) thiokarbamat (7c)

Výtěžky: 42% (*Metoda A*), 44% (*Metoda B*) a 14% (*Metoda C*) bílých krystalů,

t.t.: 165 - 172°C (tetrahydrofuran - cyklohexan)

Pro C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (306,38): vypočteno 58,80%C 5,92%H 9,14%N

stanoveno 58,69%C 6,01%H 9,02%N

IČ spektrum: 3448, 3238, 3161, 2955, 2928, 2870, 1692, 1663, 1619, 1601, 1507, 1410, 1320, 1254, 1224, 826, 683, 669, 622, 538 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.73 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-4'), 1.00-1.25 (m, 4H, H-2'a H-3'), 1.74-1.85 (m, 2H, H-1'), 2.29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.41 (dd, *J* = 8.2 a 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.56 (s, 1H, H-5), 10.87 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR: (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.39, 19.99, 21.90, 25.94, 35.89, 65.19, 116.17, 118.72, 126.20, 131.25, 136.54, 139.22, 166.15, 170.79, 193.59 ppm.

EIMS *m/z* (%) 306 (M<sup>+</sup>, 4), 263 (9), 230 (7), 220 (42), 207 (100), 202 (10), 198 (36), 176 (11), 162 (13), 134 (27), 104 (12), 77 (9).



$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.74 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-4'), 1.10-1.23 (m, 4H, H-2' a H-3'), 1.70-1.82 (m, 2H, H-1'), 2.29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.72 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.78 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.43, 17.30, 21.88, 25.05, 26.45, 35.29, 66.94, 117.54, 122.05, 125.33, 128.23, 135.67, 138.24, 139.84, 166.01, 170.41, 193.53 ppm.

EIMS  $m/z$  (%) 320 ( $\text{M}^+$ , 6), 277 (28), 244 (18), 234 (85), 221 (100), 216 (23), 203 (41), 189 (32), 176 (23), 160 (5), 148 (33), 130 (6), 119 (21), 101 (12), 91 (16), 77 (6), 69 (11), 55 (16).

### S-(3-Fenyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl) thiokarbamat (7k)

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### S-(1,3-Difenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl) thiokarbamat (7m)

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### 3a-Butyl-8-methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-(3aH,5H)-dion (8c)

Výtěžky: 21% (Metoda A), 38% (Metoda B), 33% (Metoda C) žlutých krystalů,  
t.t.: 96 - 100°C (benzen-hexan)

Pro C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (288,37): vypočteno	62,48%C	5,59%H	9,71%N
stanoveno	64,73%C	5,77%H	8,87%N

IČ spektrum: 3311, 3280, 3031, 2964, 2942, 2860, 1708, 1619, 1571, 1494, 1413, 1321, 1292, 1234, 1150, 1118, 1090, 1036, 1019, 958, 887, 832, 783, 721, 684, 658, 630, 598, 583, 538 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-4'), 1.10-1.24 a 1.31-1.37 (two m, 3H a 1H, H-2' a H-3'), 1.80-1.92 a 2.08-2.20 (two m, 1H a 1H, H-1'), 2.34 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 7.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-6), 7.53 (dd,  $J = 8.3$  a 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 11.15 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.48, 19.94, 21.30, 27.11, 41.88, 77.47, 11.77, 116.82, 127.46, 132.90, 137.79, 138.64, 167.05, 185.03, 192.23 ppm.

EIMS  $m/z$  (%) 288 ( $M^+$ , 79), 255 (7), 245 (94), 232 (26), 217 (63), 203 (8), 185 (16), 157 (7), 131 (9), 89 (9), 78 (100).

### 3a-Butyl-6-methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-(3aH,5H)-dion (8e)

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### 3a-Butyl-7,9-dimethyl[1,3]thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-(3aH,5H)-dion (8g)

Výtěžky: 1% (*Metoda A*), 1% (*Metoda B*), 27% (*Metoda C*), a 64% (*Metoda D*) žlutých krystalů, t.t.: 145 – 152°C (THF - hexan)

Pro $C_{16}H_{18}N_2O_2S$ (302,39): vypočteno	63,55%C	6,00%H	9,26%N
stanoveno	63,60%C	6,02%H	9,26%N

IČ spektrum: 3309, 2953, 2927, 2864, 1706, 1691, 1617, 1572, 1555, 1515, 1460, 1349, 1286, 1230, 1174, 1100, 1063, 1036, 1023, 972, 867, 682, 658, 616, 550  $cm^{-1}$ .

NMR: odesláno na měření.

EIMS  $m/z$  (%): odesláno na měření.

### 3a-Butyl-6,9-dimethyl[1,3]thiazolo[5,4-c]chinolin-2,4-(3aH,5H)-dion (8h)

Výtěžky: 7% (*Metoda A*), 8% (*Metoda B*), 24% (*Metoda C*), a 20% (*Metoda D*) žlutých krystalů, t.t.: 175 - 178°C (benzen)

Pro $C_{16}H_{18}N_2O_2S$ (302,39): vypočteno	63,55%C	6,00%H	9,26%N
stanoveno	63,57%C	6,00%H	9,21%N

IČ spektrum: 3237, 3185, 3102, 2959, 2927, 2872, 1707, 1692, 1609, 1568, 1505, 1461, 1385, 1352, 1291, 1251, 1105, 1036, 809, 780, 746, 718, 680, 596, 581  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-4'), 1.00-1.50 (m, 4H, H-2'a H-3'), 1.83-1.94 (m, 1H, H<sub>A</sub>-1') a 2.03-2.15 (m, 1H, H<sub>B</sub>-1'), 2.32 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 7.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.40 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}C$  NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.47, 17.47, 21.06, 21.32, 27.13, 31.42, 78.91, 114.48, 123.31,

126.05, 136.82, 137.65, 138.72, 166.63, 185.33, 191.81 ppm.

EIMS  $m/z$  (%) 302 ( $M^+$ , 100), 269 (15), 259 (77), 246 (55), 241 (13), 231 (46), 217 (26), 199 (36), 185 (13), 173 (17), 145 (16), 130 (13), 115 (11), 103 (17), 91 (13), 77 (19), 59 (11).

### **3a-Fenyl-5-methyl [1,3]thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-(3a*H*,5*H*)-dion (8k)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **3a-Butyl-5-fenyl[1,3]thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-(3a*H*,5*H*)-dion (8l)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

### **3a,5-Difenyl[1,3]thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-(3a*H*,5*H*)-dion (8m)**

Bylo připraveno podle literatury .<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

## **4.3 Obecný postup pro konverzi thiokarbamátů 7 na 4a*H*,5*H*- -thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-diony (8)**

(Metoda D)

K míchanému roztoku látky **7** (0,3 mmol) v kyselině octové (3 ml) bylo přidáno 45 mg (0.3 mmol)  $P_2O_5$  při laboratorní teplotě. Po 5 minutách byla teplota zvýšena na 50°C a udržována 1 hodinu. Bylo přidáno další množství  $P_2O_5$  (45 mg, 0.3 mmol). Reakce byla monitorována pomocí TLC a po vymizení skvrny výchozí látky (obvykle po 3 hodinách) byla reakční směs nalita na rozdrcený led. Sraženina byla odsáta, krystalizována z vhodného rozpouštědla a produkt **8** byl získán v těchto výtěžcích (%): **8e** (63), **8g** (64), **8h** (20), **8k** (73), **8l** (70), **8m** (20). Fyzikální a spektroskopická data **8g**, **8h** jsou uvedena výše.

#### 4.4 Obecný postup pro konverzi látek 7 a 8 na 2, 11 a 12

Roztok příslušné výchozí látky **7** nebo **8** (0,8 mmol) v *p*-xylynu (**Metoda E**) nebo cyklohexylbenzenu (**Metoda F**) (3 ml) byl refluxován (čas v **Tab. III**) a reakce byla monitorována pomocí TLC. Po vymizení skvrny výchozí látky byla reakční směs ochlazena, vykrystalizovaný surový produkt byl odfiltrován a rekrystalizován z příslušného rozpouštědla. Filtrát byl chromatografován na sloupci silikagelu a byl získán další podíl produktu popřípadě vedlejší produkty. Výtěžky produktů jsou v **Tab. III**. Struktura všech izolovaných produktů **2** byla ověřena podle bodu tání a IČ spekter s autentickými vzorky.

##### 4-amino-3-fenyl-1-methyl-chinolin-2(1H)-on (**11k**)

Bylo připraveno podle literatury.<sup>105</sup> Odpovídá podle t.t. a podle IČ.

##### 4-amino-1,3-difenyl-chinolin-2(1H)-on (**11m**)

Výtěžek: 54% bílých krystalů, t.t.: 336 - 340°C (ethanol)

Pro C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O (312,36): vypočteno	80,75%C	5,16%H	8,97%N
stanoveno	80,59%C	4,93%H	8,77%N

IČ spektrum: 3452, 3330, 3237, 3217, 3069, 1643, 1600, 1581, 1554, 1504, 1489, 1444, 1425, 1354, 1317, 1283, 1235, 1171, 1152, 1069, 1015, 955, 757, 700, 660, 516 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.01 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8), 7.15-7.62 (m, 12H, H-6, H-7 and ten Ph-H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 105.57, 114.17, 115.27, 120.95, 123.49, 126.72, 128.02, 128.33, 129.49, 129.62, 130.10, 130.97, 134.99, 138.53, 140.10, 147.99, 160.82 (C=O) ppm.

EIMS, *m/z* (%) 312 (M<sup>+</sup>, 67), 311 (M-1, 100), 109 (6), 97 (9), 85 (7), 77 (10), 69 (16), 57 (17).

##### 1-Butyl-9-methyl-6H-thiazolo[3,4-*c*]chinazolin-3,5-dion (**12c**)

Výtěžek 71% (**Metoda F**) bílých krystalů, t.t. 245 - 246°C (ethylacetát-hexan)



Pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (288,36): vypočteno 62,48%C 5,59%H 9,71%N  
stanoveno 62,56%C 5,65%H 9,70%N

IČ spektrum: 3267, 2957, 2927, 2869, 1754, 1668, 1504, 1339, 1320, 1288, 1244, 1222, 1142, 828, 757, 600, 501 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4'), 1.36-1.53 (m, 2H, H-3'), 1.53-1.69 (m, 2H, H-2'), 2.30 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1'), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.15 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 7.46 (s, 1H, H-9), 10.79 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13.52 (C-4'), 20.58 (C-3'), 21.67 (C-2'), 27.39 (C-1'), 30.62, 111.98, 113.91, 114.93, 123.39, 124.59, 130.13, 131.91, 132.51, 144.68 (C-5), 166.33 (C-3) ppm.

EIMS, *m/z* (%): 288 (M<sup>+</sup>, 84), 245 (100), 217 (66), 189 (11), 185 (15), 157 (6), 131 (8), 116 (6), 89 (8), 77 (6).

#### 1-Butyl-9-chlor-6H-thiazolo[3,4-*c*]chinazolin-3,5-dion (12d)

Výtěžek 70% (*Metoda F*) bílých krystalů, t.t.: 253 - 255°C (ethanol)

Pro C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (308,78): vypočteno 54,46%C 4,24%H 9,07%N 10,38%S  
stanoveno 54,26%C 4,32%H 8,85%N 10,12%S

IČ spektrum: 3211, 2959, 2929, 2871, 1756, 1681, 1671, 1612, 1487, 1332, 1318, 1284, 1249, 1224, 1144, 1127, 829, 749, 608, 586, 535 cm<sup>-1</sup>.

NMR: odesláno na měření.

EIMS, *m/z* (%): 308 (M<sup>+</sup>, 88), 267 (45), 266 (15), 265 (100), 247 (10), 237 (77), 230 (19), 209 (16), 205 (122), 197 (9), 151 (9), 136 (7), 124 (7), 100 (6), 83 (7), 69 (12), 57 (14).

#### 1-Butyl-7methyl-6H-thiazolo[3,4-*c*]chinazolin-3,5-dion (12e)

Výtěžky 40% (*Metoda E*) a 86% (*Metoda F*) bílých krystalů, t.t.: 215 - 218°C (ethylacetát)

Pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (288,39): vypočteno 62,48%C 5,59%H 9,71%N 11,12%S  
stanoveno 62,22%C 5,73%H 9,58%N 10,85%S

IČ spektrum: 3247, 3218, 3150, 2953, 2928, 2869, 1795, 1743, 1671, 1596, 1574, 1469, 1366, 1307, 1266, 1254, 1218, 1138, 1097, 933, 773, 728, 623, 589  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR: odesláno na měření.

EIMS,  $m/z$  (%): 288 ( $M^+$ , 85), 246 (23), 245 (100), 227 (9), 217 (80), 189 (12), 185 (17), 159 (9), 131 (12), 116 (13), 89 (12), 69 (12), 57 (16).

### 8-Methyl-1*H*,8*H*-isochinolino[4,3-*c*]chinolin-2,7-dion (13k)

Výtěžek 29% bílých krystalů, t.t.  $>350^\circ\text{C}$  (BuOH)

Pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (276,29): vypočteno 73,90%C 4,38%H 10,14%N

stanoveno 73,69%C 4,51%H 9,95%N

IČ spektrum: 3117, 3032, 1679, 1631, 1590, 1569, 1472, 1455, 1349, 1316, 1032, 971, 821, 790, 763, 716, 680, 626, 579  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.37 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.74 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 11.95 (br s, 1H, NH) ppm.

EIMS  $m/z$  (%): 276 ( $M^+$ , 100), 247 (24), 232 (5), 219 (8), 190 (5), 138 (8), 83 (5), 69 (7), 57 (10).

## 4.5 Obecný postup pro přípravu 4-amino-2*H*-chinolin-2-onů (12) z 3*aH*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*] chinolin-2,4-dionů (8) redukcí zinkem v kyselině octové

(Metoda G)

K míchanému roztoku výchozí sloučeniny **8** (0,7 mmol) v kyselině octové (6 ml) byl postupně přidán práškový zinek (3,15 mmol) při teplotě  $50^\circ\text{C}$ . Podle TLC reakce proběhla do 10 minut. Poté byl roztok odfiltrován od nezreagovaného zinku a filtrát byl odpařen k suchu. K odparku byl přidán  $\text{CHCl}_3$ . Část odparku se nerozpustila a roztok byl opět přefiltrován. Pevný nerozpuštěný podíl byl identifikován jako octan zinečnatý

s bodem tání 234 - 240°C. Filtrát byl odpařen k suchu a krystalován z příslušného rozpouštědla.

#### 4-Amino-3-butyl-6-methyl-1*H*-chinolin-2-on (11c)

Výtěžek: 53% bílých krystalů, t.t.: 203-205°C (benzen)

Pro C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (230,31): vypočteno 73,01%C 7,88%H 12,16%N  
stanoveno 57,76%C 6,47%H 8,00%N

IČ spektrum: 3486, 3349, 3227, 2962, 2926, 2855, 1642, 1621, 1588, 1549, 1514, 1429, 1396, 1334, 1287, 1227, 1213, 812, 685, 664, 556, 475 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-4'), 1.36 (m, 4H, H-3'and H-2'), 1.82 (s, 3H), 2.34 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 2H, H-1'), 6.03 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 7.74 (s, 1H, H-5), 10.77 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.12 (C-4'), 20.65 (Ar-CH<sub>3</sub>), 22.31 (C-3'), 23.47 (C-2'), 29.69 (C-1'), 104.74, 113.67, 114.91, 122.08, 129.05, 130.14, 135.54, 147.70, 162.53 (C=O) ppm.

EIMS, *m/z*: 230 (M<sup>+</sup>, 26), 215 (14), 201 (39), 188 (98), 187 (87), 159 (16), 97 (8), 83 (9), 69 (18), 60 (30).

#### 4-Amino-3-butyl-6-chlor-1*H*-chinolin-2-on (11d).

Výtěžek 35% bílých krystalů, t.t.: 235 - 238°C (ethanol)

Pro C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (250,72): vypočteno 62,28%C 6,03%H 11,17%N  
stanoveno 62,02%C 6,06%H 10,90%N

IČ spektrum: 3357, 3243, 2954, 2929, 2868, 1629, 1588, 1499, 1437, 1380, 1174, 1049, 905, 817, 784, 637, 522 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-4'), 1.36 (m, 4H, H-3'and H-2'), 2.48 (s, 2H, H-1'), 6.17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7), 8.06 (s, 1H, H-5), 10.94 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.05 (C-4'), 22.26 (C-3'), 23.46 (C-2'), 29.49 (C-1'), 105.73, 115.06, 116.70, 121.89, 124.48, 128.87, 136.35, 146.87, 162.37 (C=O) ppm.

EIMS,  $m/z$ : 250 ( $M^+$ , 24), 235 (17), 221 (41), 208 (100), 207 (77), 190 (9), 179 (15), 97 (10), 83 (12), 69 (16), 57 (22).

#### 4-Amino-3-butyl-8-methyl-1H-chinolin-2-on (11e)

Výtěžek: 38% bílých krystalů, t.t.: 163 - 166°C (benzen)

Pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (230,31): vypočteno 73,01%C 7,88%H 12,16%N

stanoveno 72,86%C 7,80%H 11,91%N

IČ spektrum: 3457, 3318, 3272, 3206, 2954, 2932, 2870, 1648, 1619, 1593, 1567, 1495, 1407, 1366, 1215, 1153, 773, 740, 634, 616, 578, 525  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H, H-4'), 1.30-1.47 (m, 4H, H-3' and H-2'), 2.40 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.51 (s, 2H, H-1'), 6.11 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-6), 7.25 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H-7), 7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 10.01 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.09 (C-4'), 17.30 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 22.25 (C-3'), 23.42 (C-2'), 29.63 (C-1'), 104.48, 113.79, 119.94, 120.38, 122.84, 130.32, 135.91, 148.26, 162.81 (C=O) ppm.

EIMS,  $m/z$ : 230 ( $M^+$ , 26), 215 (14), 201 (39), 188 (98), 187 (87), 159 (16), 97 (8), 83 (9), 69 (18), 60 (30) ppm.

## 4.6 Mikrobiologická část

### Metodika:

Ke stanovení protimikrobní aktivity těchto látek byly jako testovací MO vybráni zástupci grampozitivních (G+) i gramnegativních (G-) bakterií a zástupce kvasinek.

Z bakteriálních kmenů byly zastoupeny: *Staphylococcus aureus* CCM 3953 (kultura je mezinárodní standardní kmen pro testování antimikrobních disků) a *Escherichia coli* CCM 3954 (kultura je mezinárodní standardní kmen pro testování antibakteriálních disků). Z kvasinek byl vybrán kmen: *Saccharomyces cerevisiae* CCM 8191 (kultura se používá

jako testovací organismus pro testování antibiotik). Každá látka byla testována vůči vybraným bakteriím i kvasince.

Postupovalo se podle známé difuzní metody, protože respirační testy (mezi něž patří i respirometrické testy na aktivovaném kalu) nepostihují všechny možnosti účinku protimikrobních látek. Metody, které postihují všechny možné účinky látek na mikroorganismy jsou takové, které působí na rostoucí buňky. Difuzní metoda je založena na aplikaci sledované látky přímo na kulturu mikroorganismů v agarovém mediu.

#### 4.6.1 Difuzní test s nasycenými disky

##### **I) Příprava živné půdy**

Pro kultivaci kvasinek byl použit komerčně dostupný Sabouraud dextrosový agar (SBA, HIMEDIA). V infúzní lahvi se suspendovalo 29,55g SBA v 500 ml destilované vody a po nabotnění (cca 10 min) byla lahev vložena do autoklávu, kde byla 20 minut sterilizována při 115°C, přičemž se všechny SBA rozpustil. Po ochlazení asi na 50°C byla směs vlita do sterilních petriho misek a nechala se ztuhnout.

Pro kultivaci bakterií byl použit Mueller-Hinton agar (MHA).

<u>Složení:</u> Trypton (HIMEDIA) .....	17,5 g
Agar (HIMEDIA) .....	17,0 g
Živný bujon (IMUNA) .....	4,0 g
Škrob (LACHEMA) .....	1,5 g
Destilovaná voda .....	1000 ml

V infúzní lahvi se suspendovalo příslušné množství jednotlivých, výše uvedených složek a po nabotnění (cca 10 min) byla lahev vložena do autoklávu, kde byla 20 minut sterilizována při 115°C, přičemž se všechny komponenty rozpustily. Po ochlazení asi na 50°C byla směs vlita do sterilních petriho misek a nechala se ztuhnout.

##### **II) Příprava roztoků látek 3a, 3b, 3d, 3f, 3i**

Do vysterilizovaných odměrných baněk (5 ml) bylo vyžíhanou a zchládlou lacentou naváženo vypočtené množství (1; 2,5; 12,5; 50; 125 mg) testovaných látek. Látky byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu (DMSO), protože se v něm dobře rozpustí a současně toto rozpouštědlo nevykazuje výraznou toxicitu vůči použitým mikroorganismům. Dále byly odměrné baňky dimethylsulfoxidem doplněny po rysku.

Byly tedy připraveny roztoky látek **3a**, **3b**, **3d**, **3f**, **3i** v DMSO o koncentracích: 0,2; 0,5; 2,5; 10 a 25 g/l.

### **III) Očkování SBA a MHA kulturami a aplikace roztoků látek**

Na povrch ztuhlého agaru, v každé petriho misce, bylo nanášeno mikropipetou 100  $\mu$ l bakteriální suspenze ve fyziologickém roztoku (2. stupeň McFarlandovy stupnice) (v případě MHA), resp. kvasinky (v případě SBA). Potom byla sterilní, skleněnou, zahnutou tyčinkou (vyžíhanou v plameni a ochlazenou na vzduchu) rozetřena suspenze po celém povrchu agaru.

Na předem vysterilizované a vysušené (autokláv, poté vysušení při 70°C po dobu 2 hod.) kruhové filtrační papíry, s povrchem  $S = 24,63 \text{ cm}^2$ , bylo sterilní špičkou dávkováno 150  $\mu$ l z každé koncentrace jednotlivých látek (nutno dávkovat po celém povrchu filtračního papíru) a necháno rozpít. Poté napuštěný filtr. papír byl položen na povrch naočkovaného agaru. Před aplikací filtr. papíru bylo důležité, aby povrch živné půdy nezůstal vlhký, protože by tak nedošlo k nárůstu dobře viditelných mikrobiálních kolonií, ale spíše k vytvoření nepřehledného povlaku. Dále byly misky uzavřeny a dány do tmy. Všechno bylo provedeno dvakrát vedle sebe, včetně slepých pokusů se samotným DMSO.

### **IV) Inkubace**

Napuštěný filtr. papír byl po 5-ti hodinovém působení z živné půdy oddělán.

Celková doba inkubace u bakterií byla 30 hod. a 142 hod. při teplotě 30°C.

Celková doba inkubace u kvasinek byla 48 hod. při teplotě 25°C.

### **V) Hodnocení**

Po inkubaci byl růst MO na dotykové ploše agaru hodnocen vizuálně a vyjadřován jako % plochy pod filtrem porostlé mikroorganismy.

#### 4.6.2 Testování na mikrotitrační destičce

##### I) Příprava živné půdy

Pro kultivaci kvasinek byl použit tryptický sojový bujon (TSB).

<u>Složení:</u> Enzymatický kaseinový hydrolyzát (HIMEDIA) .....	2,2 g
Sojový pepton (HIMEDIA) .....	0,4 g
D-glukosa (p.a., LACHEMA) .....	1,2 g
NaCl (p.a., LACHEMA) .....	0,6 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (p.a., LACHEMA).....	0,3 g
Destilovaná voda .....	100 ml

Do infúzní lahve se jednotlivě nadávkovaly výše uvedené složky a rozsuspendovaly se v daném množství dest. vody. Po nabotnění (cca 10 min) byla lahev vložena do autoklávu, kde byla 20 minut sterilizována při 115°C, přičemž se všechno TSB rozpustilo. Po sterilizaci byl ochlazen na laboratorní teplotu.

##### II) Příprava roztoků látek 3a, 3b, 3d, 3f, 3i

Bylo použito stejných roztoků jako v případě 4.6.1.II.

##### III) Očkování TSB kulturami a aplikace roztoků látek

Do jamek mikrotitrační destičky bylo sterilní špičkou dávkováno 145 µl TSB, 5 µl testovaných předem připravených roztoků látek v DMSO a 50 µl suspenze ve fyziologickém roztoku (2. stupeň McFarlandovy stupnice). Dále byly provedeny i kontroly růstu (místo roztoku látky v DMSO se dávkoval DMSO samotný) a také kontroly sterility (místo suspenze ve fyziologickém roztoku se do roztoku látky o nejnižší konc. a TSB dávkoval fyz. roztok samotný). Při této metodě jsou vstupní koncentrace látek ještě 40x ředěny, takže koncentrace látek v testu jsou 5; 12,5; 62,5; 250; 625 mg/l.

##### IV) Inkubace

Celková doba inkubace byla 72 hod při teplotě 25°C.

##### V) Hodnocení

Růst mikroorganismů byl hodnocen vizuálně dle vytvořeného zákalu, případně v uvedených případech vyočkováním suspenzí na povrch čistých SBA.

## ZÁVĚR

Předložená diplomová práce se zabývá čtyřmi okruhy problematik vázaných na přípravu a studium reaktivity 3,3-disubstituovaných derivátů 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů. Základní myšlenkou bylo připravit 3,3-disubstituovaný derivát 1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionu, který by obsahoval v poloze 3 skupinu SH. Ukázalo se však, že látky obsahující –SH skupinu v poloze 3 nelze připravit z halogenderivátů **3**, poněvadž všechna činidla obsahující –SH skupinu (NaSH, KSCN, thiomocovina) působí na halogenderiváty redukčně za vzniku 4-hydroxy-2-(1*H*)-chinolonu (**2**) a sama se oxidují na disulfidy (**Schéma 32**). Byla tedy zvolena nepřímá metoda. Řešení bylo nalezeno v reakci 4-hydroxy-2-(1*H*)-chinolonu (**2**) s dirhodanem (SCN)<sub>2</sub>, který se generuje reakcí thiokyanatanu draselného s bromem v kyselině octové. Podle chromatografie na tenké vrstvě vzniká produkt **3** téměř okamžitě a prakticky kvantitativně, problémem byla jeho izolace ze směsi, při které dochází ke vzniku výchozích 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onů (**2**), ale ten byl vyřešen přidáním octanu sodného (k neutralizaci velmi silné kyseliny hypothiokyanaté HOSCN). Čisté thiokyanátoderiváty **3** jsem získal chromatografií vedle malého množství 3-bromderivátů **5** jako vedlejšího produktu reakce (**viz schéma 32**). Vzhledem k tomu, že ve vodných roztocích 3-thiokyanátoderivátů **3** dochází velmi snadno k jejich přeměně na příslušné 4-hydroxy-2-(1*H*)-chinolony (**2**), což je vlastně redukce, nabízí se vysvětlení spočívající v nukleofilním ataku vody na atom síry, který má elektropositivní charakter v důsledku připojení na tři silně elektronakceptorové skupiny. Tato reakce, nepříznivá z hlediska přípravy 3-thiokyanátoderivátů **3**, však může být teoreticky využita k přenosu thiokyanátové skupiny na atom uhlíku nebo dusíku.

Druhou částí mé práce byly reakce 3alkyl/aryl-3-thiokyanato-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů (**3**) s kyselinou sírovou. Očekávali jsme, že dojde k žádané hydrataci skupiny -SCN. Kyselina sírová byla vybrána proto, že jsme věděli na základě výše uvedených skutečností, že činidlo může obsahovat pouze minimální množství vody. Reakce probíhá přidáním látky **3** do ledem vychlazené směsi kyseliny sírové během 5 minut. Z reakční směsi byly získány dva reakční produkty a to 3a-alkyl/aryl-3*H*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dion (**8**) a námi požadovaný 3-alkyl/aryl-3-karbamoylthio-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (**7**). Dále bylo zjištěno, že vzájemný poměr produktů **7** a **8** může být částečně regulován, když je použita místo samotné kyseliny sírové směs kyseliny sírové a kyseliny octové. Při snižování podílu kyseliny octové a zvyšování podílu kyseliny sírové se zvyšuje výtěžek žádaného produktu



7. Dále byla provedena cyklodehydratace látek **7** na **8** reakcí roztoku látky **7** v kyselině octové s P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Třetí část mé diplomové práce se zabývá termicky katalyzovanými přesmyky u látek 3a-alkyl/aryl-3a*H*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů (**8**) a 3-alkyl/aryl-3-karbamoylthio-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dion (**7**). Reakce byla provedena varem látek **7** a **8** v cyklohexylbenzenu nebo *p*-xyleny. Byly získány tři produkty. Var látky **7** v cyklohexylbenzenu poskytuje pouze jeden produkt a to nezajímavý 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-on (**2**). Proto byla raději soustředěna pozornost na reakce látek **8**. Tato reakce dává dva různé produkty podle toho, jaká je substituce na laktamovém dusíkovém atomu ve výchozí látce. Jestliže je substituentem na dusíku vodíkový atom, dochází k termickému přesmyku a vzniká 1-alkyl/aryl-6*H*-thiazolo[3,4-*c*]chinazolin-3,5-dion (**12**). Pokud je na dusíku alkyl nebo aryl, vzniká 4-aminoderivát 2-chinolonu. 4-Aminoderiváty **11** byly také připraveny redukcí látek **8** zinkem v kyselině octové. Těchto reakcí může být využito pro přípravu nových thiazolochinazolinů.

V mikrobiologické části diplomové práce byly sledovány účinky čtyř thiokyanatoderivátů **3a**, **3b**, **3d** a **3f** proti vybraným kvasinkám a bakteriím. Ke zjišťování těchto účinků bylo vzhledem k nerozpustnosti těchto látek použity dvě metody, přičemž obě byly založeny na působení těchto látek vůči rostoucím organismům. Při testování se za reprodukovatelnou metodu dá brát pouze metoda s nasycenými disky, při níž byly látky rozpuštěny v DMSO. Za těchto podmínek prokázaly uvedené látky o koncentraci 2,5 g/l (a vyšších) výrazný inhibiční účinek vůči kvasince *Saccharomyces cerevisiae*. Výrazná aktivita vůči bakteriím nebyla prokázána u žádné ze čtyř testovaných látek. Výjimku tvořily jen látky s konc. 25 g/l, u kterých nastala jen částečná inhibice růstu. Je zajímavé, že látky, které byly účinné na bakterie *Staphylococcus aureus* nebyly účinné na bakterie *Escherichia coli* a naopak. Za nejvhodnější struktury 3-thiokyanátoderivátů byly označeny ty, ve které je dusík N1 nesubstituovaný, poloha 3 nese alkyl (např. butyl) a benzenové jádro je obsazeno v polohách 5 a 7 methyly nebo methylem a chlorem. U 3a-alkyl/aryl-3a*H*,5*H*-thiazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionů (**8**) se jeví jako nejvýhodnější, když je N-1 obsazen fenylem a poloha 3 také fenylem.

Výsledky ukázaly, že studované látky představují velmi reaktivní systémy, které lze snadno transformovat na nové heterocykly.

Látky které ještě nebyly testovány na biologickou aktivitu budou testovány, a pokud projeví nějakou biologickou aktivitu, bude dále s touto skupinou látek pracováno.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) Laschober R. Stadlbauer W.: *Liebigs Ann. Chem.* **11**, 1083 (1990)
- 2) Neuenhaus W., Budzikiewicz H.: *Z. Naturforsch. B.* **34**, 313 (1979)
- 3) Kitamura S., et al.: *J. Antibiot.* **39**, 1160 (1986)
- 4) Budzikiewicz H., Schaller U., Korth H., Pulverer G.: *Monatsh. Chem.* **110**, 974 (1979)
- 5) Beecham Group Ltd. (Buckle D.E., Cantello B.C.C., Smith H., investors): *Ger. Offen.* 2,424,076 (1974); *Chem. Abstr.* **82**, 139976 (1975)
- 6) Buckle D.E., Cantello B.C.C., Spicer B.A.: *J. Med. Chem.* **18**, 726 (1975).
- 7) Buckle D.E., Outred D.J., Ross J.W., Smith H., Smith R.J., Spicer B.A., Gasson B.: *J. Med. Chem.* **22**, 158 (1979).
- 8) Malle E., Stadlbauer W., Ostermann G., Hoffmann B., Leis H.J., Kostner G.M.: *Eur. J. Med. Chem.* **25**, 137 (1990).
- 9) Hörlein U.: *Chem. Ber.* **87**, 463 (1954).
- 10) Boeckelheide V., Ainsworth C.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2132 (1950).
- 11) Schnell B., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **130**, 1147 – 1158 (1999).
- 12) Kafka S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **128**, 1019-1032 (1997).
- 13) Kappe T., Korbuly G., Pongratz E., *Monatsh. Chem.* **114**, 303-316 (1983).
- 14) Rowley M., Leeson P. D., Stevenson G. I., Moseley A., M., Stansfield I., et al., *J. Med. Chem.* **36**, 3386-3396 (1993).
- 15) Kulkarni B. A., Ganesan A., *Chem. Commun.* **7**, 785-786 (1998).
- 16) Goerlitzer K., Weber J., *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. **314**, 276-279 (1981).
- 17) Ruano J. L. G., Pedregal C. R. J., *Heterocycles*. **32**, 2151-2159 (1991).
- 18) Tsuji K., Spears G. W., Nakamura K., Tojo T., Seki N., Sugiyama A., Matsuo M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 85 - 88 (2002).
- 19) Tojo T., Spears G. W., Tsuji K., Nishimura H., Ogino T., Seki N., Sugiyama A., Matsuo M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2427 - 2430 (2002).
- 20) Coppola G. M., *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 1217-1221 (1983).
- 21) Coppola G.M., Hartmann G.E., *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 1605-1610 (1979).
- 22) Detsi A., Bardakos V., Markopoulos J., Igglessi-Markopoulou O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **24**, 2909-2914 (1996).

- 23) Mitos Ch., Zografos A., Igglessi-Markopoulou O., *Heterocycles*. **51**, 1543 - 1562(1999).
- 24) Hartmann E. G., *United states patent*. **4124587**, (1978).
- 25) Ziegler E., Kappe T., *Monatsh.Chem.* **96**, 77-81(1965).
- 26) Ziegler E., Hanus H.D., *Monatsh.Chem.* **96**, 1030-1035(1965).
- 27) Georgie T., Tahilramani R., *Tetrahedron*. **24**, 1007-1010(1968).
- 28) Schaefer H., et al., *Prakt.Chem.* **321**, 695 (1979).
- 29) Deangelis G., Hess J. H., *Tetrahedron Lett.* **19**, 1451(1969).
- 30) Gewalt K., Rehwald M., Gruner M., *Liebigs Ann.Chem.;* **5**, 457-464(1993).
- 31) Jayashree A., Rao V. S., Darbarwar M., *Synth.Commun.* **20**, 919-924(1990).
- 32) Tagawa Y., Kawaoka T., Goto Y., *J.Heterocycl.Chem.* **34**, 1677-1684(1997).
- 33) Fernandez M., Cuesta E., Avendano C., *Synthesi.* **23**, 1362-1364(1995).
- 34) Martin O., Cuesta E., Avendano C., *Tetrahedron*. **51**, 7547-7554(1995).
- 35) Roschger P., Fiala W., Stadlbauer W., *J.Heterocycl.Chem.* **29**, 225(1992).
- 36) Sato T., Ito T., Ishibashi H., Nasazuji I., *Chem.Pharm.Bull.* **38**, 3331-3334(1990).
- 37) Hashim S. R., Reddy P. T., *Indian J.Chem.Sect.* **40**, 357 – 360(2001).
- 38) Hahn H., Chang K. H., Lee W. S., Yoo J. U., *J.Heterocycl.Chem.* **33**, 2055-2058(1996).
- 39) Kolasa A., *J.Fluorine Chem.* **38**, 257-262(1988).
- 40) Desos P., Lepagnol J. M., Morain P., Lestage P., Cordi A., *J.Med.Chem.* **39**, 197(1996).
- 41) Nagata T., Koide Y., Nara K., Itoh E., Arisawa M., *Chem.Pharm.Bull.* **44**, 451(1996).
- 42) Chupp P. J., Metz S., *J.Heterocycl.Chem.* **16**, 65(1979).
- 43) Patel M., McHugh R. J., Cordova B. C., Klabe R. M., Bacheler L. T., Erickson-Viitanen S., Rodgers J.D., *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **11**, 1943 – 1946(2001).
- 44) Carling R. W., et al., *J.Med.Chem.* **36**, 3397-3408(1993).
- 45) Granacher G., Mahal A., *Helv. Chim.Acta.*, **6**, 467 (1923).
- 46) Sawayama T. et al., *Chem.Pharm.Bull.* **24** 2305-2311(1976).
- 47) Thiruvikraman S. V., Seshadri S., *Indian J.Chem.Sect.* **26B**, 695-696(1987).
- 48) Nagarajan K., Shah R. K., *Indian J.Chem.Sect.* **31B**, 316-321(1992).
- 49) Kovregin A. N., Sizov A. Y., Ermolov A. F., *Russ.Chem.Bl.* **50** 1255 – 1258(2001).

- 50) Arcus C.L., Barrett G.C., *J.Chem.Soc.* 2098-2102(1960).
- 51) Al-Omran F., Khalik M. A., Al-Awadhi H., Elnagdi M. H., *Tetrahedron*. **52**, 11915(1996)
- 52) Kanaoka Y., et al., *J.Org.Chem.* **40**, 3001-3003(1975).
- 53) Flippen et al., *Acta Crystallogr.Sect.* **33B**, 3262(1977).
- 54) Kudo H., Castle R. N., Lee M. L., *J.Heterocycl.Chem.* **22**, 211-214(1985).
- 55) Camoutsis Ch., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **30** 153-156(1993).
- 56) Gakhar H. K., Kaur R., Gupta S. B., *Monatsh.Chem.* **126**, 1253-1256(1995).
- 57) Luo J. K., Musmar M. J., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **28**, 1309-1313(1991).
- 58) Luo J. K., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **28**, 1825-1830(1991).
- 59) Luo J. K., Cabal M. P., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **38**, 137(2001).
- 60) Jayachandran T., Paramasivam R., Ramakrishnan, V. T., *Indian J.Chem.Sect.* **25B**, 89(1986).
- 61) Koruznjak D. J., Slade N., Zamola B., Pavelic K., Karminski B., Zamola G., *Chem.Pharm.Bull.* **50**, 656 – 660(2002).
- 62) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **34**, 1829(1997).
- 63) Musmar M. J., Zektzer A. S., Castle R. N., Dalley N. K., *J.Heterocycl.Chem.* **30**, 487(1993).
- 64) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **33** 923-926(1996).
- 65) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., Castle L. W., *J.Heterocycl.Chem.* **33** 185(1996).
- 66) Luo J. K., Zektzer A. S., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **28**, 737-743(1991).
- 67) Sasaki K., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **29**, 963-965(1992).
- 68) Sasaki K., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **29** 1613-1615(1992).
- 69) Luo J. K., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **30** 1167-1172(1993).
- 70) Luo J. K., Zektzer A. S., Castle R. N., Crouch R. C., Shockcor J. P., Martin G. E., *J.Heterocycl.Chem.* **30**, 453-460(1993).
- 71) Halverson A. P., Castle L. W., *J.Heterocycl.Chem.* **33**, 727-730(1996).
- 72) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **37**, 171 – 174(2000).
- 73) Luo J. K., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **27** 1031-1033(1990).

- 74) Luo J. K., Cabal M. P., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **37**, 997(2000).
- 75) Malesevic M., Karminski-Zamola G., Bajic M., Boykin D. W., *Heterocycles.* **41**, 2691-2700(1995).
- 76) Stuart J. G., Khora S., McKenney J. D., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **24**, 1589-1594(1987).
- 77) McKenney J. D., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **24**, 1525-1529(1987).
- 78) McKenney J. D., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **24**, 1103-1108(1987).
- 79) Pakray S., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **23**, 1571-1577(1986).
- 80) Luo J. K., Kudo H., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **32**, 317(1995).
- 81) Halverson A. P., Castle L. W., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **33**, 119-122(1996).
- 82) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **35**, 1441 – 1444(1998).
- 83) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.*, **32**, 659-664(1995).
- 84) Luo J. K., Federspiel R. F., Castle R. N., *J.Heterocycl.Chem.* **34**, 1597-1602(1997).
- 85) Karminski-Zamola G., Pavlicic D., Bajic M., Blazevic N., *Heterocycles.* **32**, 2323-2327(1991).
- 86) Dogan J., Karminski-Zamola G., Boykin D. W., *Heterocycles.* **41**, 1659-1666(1995).
- 87) Castle S. J., Luo J. K., Kudo H., Castle R. N., Lee M. L., *J.Heterocycl.Chem.* **25**, 1363-1365(1988).
- 88) Gronowitz S., Timari G., *J.Heterocycl.Chem.* **27**, 1501-1504(1990).
- 89) Mataugi M., Murata K., Gotanda K., Nambu H., Anilkumar G., *J. Org. Chem.*, **66**, 2434 (2001).
- 90) Prakash O., Kaur H., Batra H., Rani N., Singh S.P., Moriarty R.M., *J. Org. Chem.*, **66**, 2019 (2001).
- 91) Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H., Schindler G., Kappe T., *Monatsh. Chem.*, **123**, 617 (1992).
- 92) Klásek A., Kořistek K., Polis J., and Košmrlj J., *Heterocycles*, **48**, 2309 (1998).
- 93) Klásek A., Kořistek K., Polis J., and Košmrlj J., *Tetrahedron*, **56**, 1551 (2000).
- 94) Stadlbauer W., Schmut O., and Kappe T., *Monatsh. Chem.*, **111**, 1005 (1980).
- 95) Huffman J.W., *J. Org. Chem*, **26**, 1470 (1961).

- 96) (a) Klásek A., Kořistek K., Lyčka A., Holčapek M., *Tetrahedron*. **59**, 1283–1288(2003). (b) Klásek A., Kořistek K., Lyčka A., Holčapek M., *Tetrahedron*. **59**, 5279–5288(2003).
- 97) (a) Jones W. D, Reynolds K. A., Sperry, C. K., Lachicotte R. J., Godleski S. A., Valente R. R., *Organometallics*. **19**, 1661–1669(2000). (b) Mizuno T., Takahashi J., Ogawa A., *Tetrahedron*. **59**, 1327–1331(2003). (c) Wynne J. H., Jensen S. D., Snow A. W., *J. Org. Chem.* **68**, 3733–3735(2003).
- 98) Hydrochloric acid: Zil'berman E. N., Lazaris A. Y., *J. Gen. Chem. USSR*. **33**, 1012–1014(1963); *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Smith M. B., March J., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 2001: p 1179. Sulfuric acid: Riemschneider R., Orlick G., *Monatsch. Chem.* **84**, 313–318(1953). Trifluoroacetic acid: LeMaréchal A. M., Robert A., Leban I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 351–356(1993).
- 99) Klásek A., Mrkvička V., *J. Heterocycl. Chem.* **40**, 747–752(2003).
- 100) Huffman J. W., *J. Org. Chem.* **26**, 1470–1474(1961).
- 101) Davis F. A., Jenkins R. H., Rizvi S. Q. A., Yocklovich S. G., *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 3467–3474(1981).
- 102) Klásek, A.; Kořistek, K.; Lyčka, A.; Holčapek, M. *Tetrahedron*, in the press.
- 103) Klásek, A.; Mrkvička, V.; Košmrlj, J. *Heterocycles*, in preparation.
- 104) Klásek A., Polis J., Mrkvička V., and Košmrlj J., *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 1315 (2002).
- 105) Klásek A., Mrkvička V., Pevec A., and Košmrlj J., *J. Org. Chem.* **69**, 5646–5651(2004).

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

<b>Ac</b>	acetyl
<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	acetanhydrid
<b>AcOH</b>	kys. octová
<b>Be</b>	benzen
<b>Bu</b>	butyl
<b>CCM</b>	Česká sbírka mikroorganismů Brno
<b>CDK</b>	obecné regulátory buněčného cyklu eukaryot
<b>CHB</b>	cyklohexylbenzen
<b>DMSO</b>	dimethylsulfoxid
<b>DMF</b>	dimethylformamid
<b>EIMS</b>	hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací
<b>Et</b>	ethyl
<b>EtOH</b>	ethanol
<b>HRMS</b>	vysokorozlišovací hmotové spektrometry
<b>IČ</b>	infračervená spektroskopie
<b>Me</b>	methyl
<b>MHA</b>	Mueller – Hinton agar
<b>MOM</b>	methoxymethyl
<b>NMDA</b>	receptory iontových kanálků
<b>NMR</b>	nukleární magnetická rezonance
<b>OMe</b>	metoxy skupina
<b>Ph</b>	fenyl
<b>Pr</b>	propyl
<b>Py</b>	pyridin



---

<b><i>p</i> - TsOH</b>	paratoluensulfonová kyselina
<b>SBA</b>	Sabouraud dextrosový agar
<b>THF</b>	tetrahydrofuran
<b>TLC</b>	tenkovrstvá chromatografie
<b>TSB</b>	tryptický sojový bujon
<b>t – Bu</b>	terciární butyl