

Studium nových možností syntetického využití 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Bc. Lucie Slintáková

Diplomová práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lucie SLINTÁKOVÁ**
Osobní číslo: **T09643**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **Studium nových možností syntetického využití
3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Provedte literární rešerši zaměřenou na typy zkoumaných reakcí a na dosud známé reakce 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů.

II. Praktická část

1. Vyzkoušejte možnosti přípravy určených substituovaných anthranilových kyselin oxidací 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů na N-(alfa-ketoacyl)anthranilové kyseliny a následující hydrolysou.
2. Převedte určené 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony na odpovídající 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty.
3. Provedte reakce 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů s trifenylofosfinem při různých teplotách, izolujte produkty a provedte resp. nechte u nich provést dostupné zkoušky, stanovení a měření k určení jejich složení a struktury a k jejich charakterisaci.
4. Vypracujte komentář a vyhodnocení dosažených výsledků.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

Odborná literatura pro rešerži bude dle pokynů vyhledána v dostupných databázích.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.**

Ústav chemie

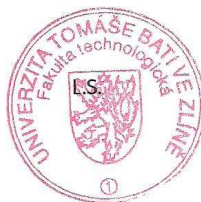
Datum zadání diplomové práce: **14. února 2011**

Termín odevzdání diplomové práce: **9. května 2011**

Ve Zlíně dne 14. února 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: ...*SLINTA'KOVÁ' LUCIE*.....

Obor: ...*CHTP*.....

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně ...*6.5.2011*.....


.....

²⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Tato práce se zabývá reaktivitou a možným syntetickým využitím 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. V literární části přibližuje hlouběji dosud známé reakce těchto sloučenin. Poznatky získané z experimentů provedených autorkou zahrnují jednak oxidaci titulních sloučenin kyselinou pentahydrogenjodistou a hydrolýzu oxidačních produktů, kterými jsou *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny, jednak možnost jejich využití k syntézám 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů.

Klíčová slova: 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, kyselina *N*-(α -ketoacyl)anthranilová, kyselina anthranilová, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetát, 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dion, Wittigova reakce

ABSTRACT

This diploma thesis is dealing with the reactivity and possible synthetic utilisation of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. The reactions of mentioned compounds, which have been known until now, are reviewed in the literature search section. The knowledge achieved in the experiments carried out by the author include oxidation of these compounds by paraperiodic acid to *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids and their hydrolysis as well as a possibility of their exploitation to the synthesis of 1-phenylfuro[2,3-*c*]quinoline-2,4(3*aH*,5*H*)-diones.

Keywords: 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acid, anthranilic acid, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl chloro(phenyl)acetate, 1-phenylfuro[2,3-*c*]quinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dione, Wittig reaction

Poděkování

Největší díky patří vedoucímu mé práce, doc. Ing. Stanislavu Kafkovi CSc. za věnovaný čas, obrovské úsilí a ochotu, které vynaložil při odborném vedení mé práce. Děkuji mu také za poskytnuté materiály a přínosné konzultace.

Ráda bych také poděkovala celému kolektivu z laboratoře 431 za pomoc v laboratoři a příjemné pracovní prostředí.

Děkuji také prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljubljani za změření ^1H a ^{13}C NMR spekter, HRMS a krystalografické měření.

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

OBSAH

ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-DIONY	11
1.1 PŘÍPRAVA 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	12
1.2 REAKCE 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	15
1.2.1 Acylace 3-hydroxychinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů na hydroxylové skupině v poloze 3	15
1.2.2 Reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s isokyanáty	16
1.2.3 Dehydratace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů účinkem koncentrovaných kyselin	17
1.2.4 Přesmyky 3-hydroxychinolin-2,4-dionového skeletu.....	18
1.2.5 Wittigovy reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů	20
1.2.6 Reaktivita spirosloučenin obsahujících strukturu chinolin-2,4-dionů.....	24
1.2.7 Oxidace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů	26
2 <i>N</i>-(A-KETOACYL)ANTHRANILOVÉ KYSELINY	27
3 ANTHRANILOVÉ KYSELINY	29
4 SLOUČENINY S FUROCHINOLINOVÝM SKELETEM	33
II PRAKTICKÁ ČÁST	37
5 VÝSLEDKY A DISKUZE	38
5.1 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE	38
5.2 VÝSLEDKY A DISKUZE	38
5.2.1 3-Hydroxychinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diony 2	38
5.2.2 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny 3	39
5.2.3 Kyselá hydrolyza 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoových kyselin 3.....	40
5.2.4 3-Substituované 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl- chlor(fenyl)acetáty (5)	42
5.2.5 3a-Ethyl/Fenyl-1-fenylfuro[2,3- <i>c</i>]chinolin-2,4(3a <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diony	45
6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	50
6.1 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE	50
6.2 3-ETHYL-3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY (2A-G).....	50
6.3 2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]BENZOOVÉ KYSELINY (3B-E)	53
6.4 2-AMINOBENZOOVÉ KYSELINY 4	54
6.5 ETHYL-2-AMINO-5-METHOXYBENZOÁT (4B').....	56
6.6 3-SUBSTITUOVANÉ 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3-YL- CHLOR(FENYL)ACETÁTY (5A,E-G).....	57
6.7 REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3- YL-CHLOR(FENYL)ACETÁTŮ (5A,E-G) S TRIFENYLFOSFANEM.....	60
ZÁVĚR	65

ÚVOD

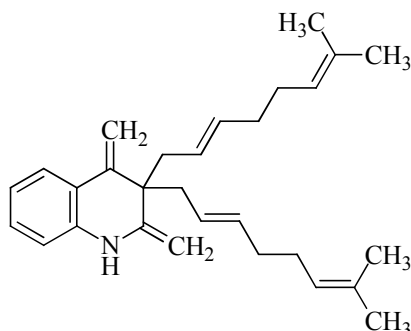
Chinolinové sloučeniny jsou dlouhodobě studovány na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně. Reaktivitě a syntetickému využití chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů v rámci tohoto výzkumu byla věnována značná pozornost, protože představují nejenom biochemicky zajímavý heterocyklický systém, ale také reaktivní sloučeniny obsahující ve své struktuře β -ketoamidové uskupení. Navazují na práci zaměstnanců a studentů působících na Ústavu chemie, kteří se touto problematikou zabývali. Předmětem mé práce je studium oxidace 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a také jejich využití v syntéze sloučenin s furochinolindionovým skeletem.

I. TEORETICKÁ ČÁST

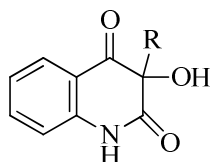
1 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1H,3H)-DIONY

3-Hydroxychinolindiony představují zajímavé heterocyklické sloučeniny, které ve své struktuře obsahují reaktivní ketoamidové uskupení, mohou tedy podléhat různým reakcím typickým např. pro deriváty β -ketokarboxylových kyselin. Tato problematika je již delší dobu studována na Ústavu chemie. Neméně zajímavý je fakt, že některé z nich byly také izolovány z přírody, popř. se vyznačují biologickou aktivitou.

Je obecně známo, že řada sloučenin s chinolinovým jádrem vykazuje pestrou biologickou aktivitu a některé se vyskytují v přírodě, např. jako chinolinové alkaloidy. Mnoho z nich slouží také jako léčiva [1]. 3,3-Disubstituované chinolin-2,4-diony byly v literatuře popsány jako potenciálně biologicky aktivní a také jako obsahové složky některých rostlin, např. severibuxin, izolovaný z kořene rostliny *Severinia buxifolia*, který vykazuje cytotoxickou aktivitu [2]. Proto se zdálo být zajímavé ověřit, zda v literatuře existují zmínky o výskytu 3-hydroxyderivátů v přírodě nebo o jejich účincích na živé soustavy.



Z bakterie *Pseudomonas aeruginosa* byly izolovány 3-alkyl-3-hydroxychinolin-2,4-diony [3].

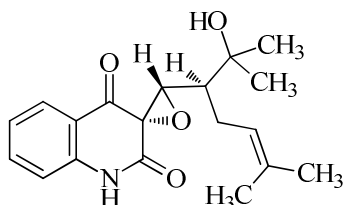


2a R = $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$, **2b** R = $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$

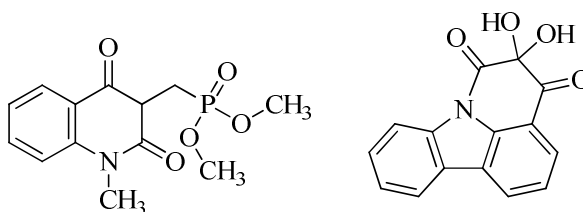
Nutno podotknout, že u této bakterie je v literatuře popsána produkce řady dalších derivátů chinolinu [1, 4]. Z kůry rostliny *Micromelum falcatum* byly izolovány dvě sloučeniny, 3-hydroxy-1-methyl-3-(2-oxopropyl-chinolin-2,4(1H,3H)-dion a 1-methyl-2-(3-hydroxy-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl)-acetát. Obě tyto sloučeniny vykazují mírnou toxicitu vůči larvám mořské krevety. Kromě zmíněných sloučenin byly

z rostliny *Micromelum falcatum*, která se používá v tradiční čínské medicíně, izolovány také další chinolinové deriváty [5].

Z nadzemních částí rostliny *Haplophyllum tuberculatum* byl izolován haplotubinin, který je odvozen od struktury 3-substituovaných 3-hydroxychinolin-2,4-dionů uzavřením oxiranového kruhu [6].

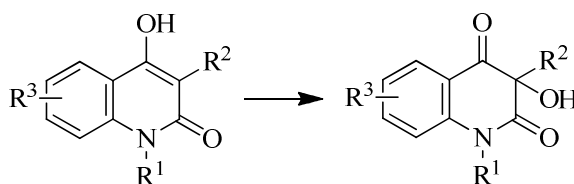


Některé synteticky připravené 3-hydroxychinolindiony byly testovány na biologickou aktivitu. Některé deriváty byly testovány na antimikrobiální aktivitu na bakteriích *Staphylococcus aureus* (grampozitivní kok) a *Escherichia coli* (gramnegativní tyčinka). Níže uvedené sloučeniny vykazovaly antimikrobiální aktivitu vůči testovaným stafylokokům, ale vůči *Escherichia coli* byly inaktivní [7]. Fosfát 3-hydroxychinolindionu, dimethyl-(1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl)-fosfát vykazoval v biologických testech anticholinesterasovou aktivitu [8]. 5,5-Dihydroxy-4,6-dioxo-5,6-dihydro-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]karbazol není striktně sloučeninou, jejichž strukturou se tato práce zabývá, nicméně obsahuje doménu 3-hydroxychinolin-2,4-dionů a v biologických testech vykazoval výraznou schopnost inhibovat protein-tyrosin fosfatase [9].



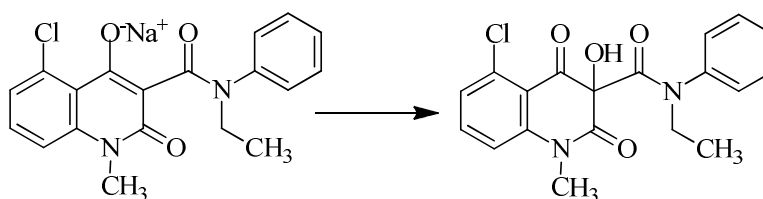
1.1 Příprava 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Nejvyužívanější metodou přípravy 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů je jednoznačně oxidace substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů.



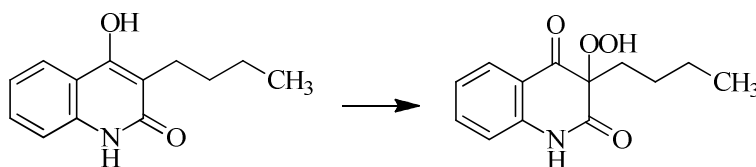
V literatuře je popsáno použití několika oxidačních činidel k této konverzi. Nejčastěji se používají peroxysloučeniny: peroxid vodíku v alkalickém prostředí [10, 11], 3-chlorperoxybenzoová kyselina v ethanolu [12] nebo v methanolu [13] a kyselina peroxyoctová ve vodném prostředí [14, 15].

5-Chlor-*N*-ethyl-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroxy-1-methyl-2,4-dioxochinolin-3-carboxamid byl připraven z jeho prekurzoru účinkem vodného roztoku síranu draselného, hydrogensíranu draselného, fosforečnanu sodného a peroxysíranu draselného [16].

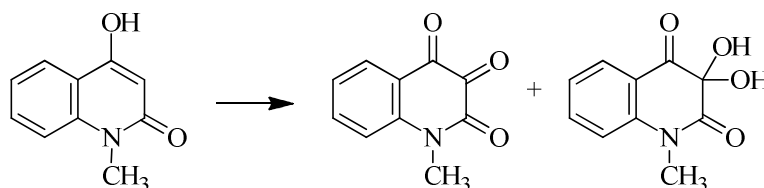


Metoda popsaná rakouskými autory zahrnuje nitraci 3-hydroxychinolindionů a následnou hydrolyzu vzniklé nitrosloučeniny ve vodné kyselině octové, popř. současné působení kyseliny dusičné a kyseliny octové při zvýšené teplotě [17].

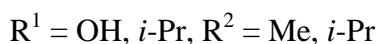
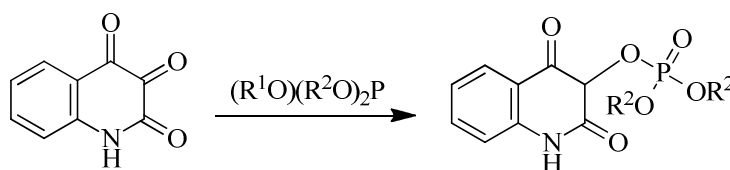
Oxidace 3-butyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu vzduchem v kyselině octové v přítomnosti octanu manganitého při pokojové teplotě neposkytuje 3-hydroxyderivát, ale jeho peroxyanalog [18].



Fotochemická reakce 4-hydroxy-1-methylchinolin-2-onu se singletovým kyslíkem v prostředí methanolu a bengálské červeně jako fotosenzibilizátoru poskytuje jako minoritní produkt derivát chinisatinu a jako majoritní produkt jeho hydrát, 3,3-dihydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion [19].

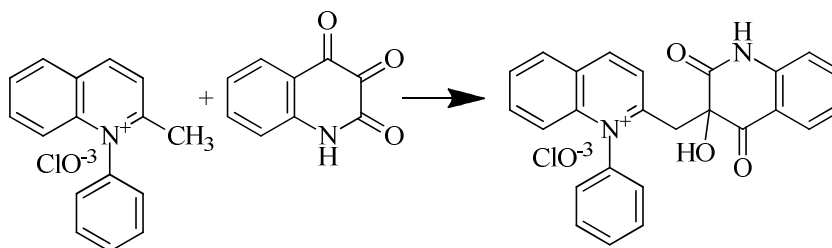


Chinisatin a jeho deriváty mohou také sloužit jako substráty k přípravě 3-hydroxychinolin-2,4-dionů. Deriváty nesubstituované v poloze 3 je možné připravit dle literatury reakcí redukční povahy s dimethylfosfitem při teplotě cca 100 °C. Takto vznikají příslušné estery kyseliny fosforečné [20].

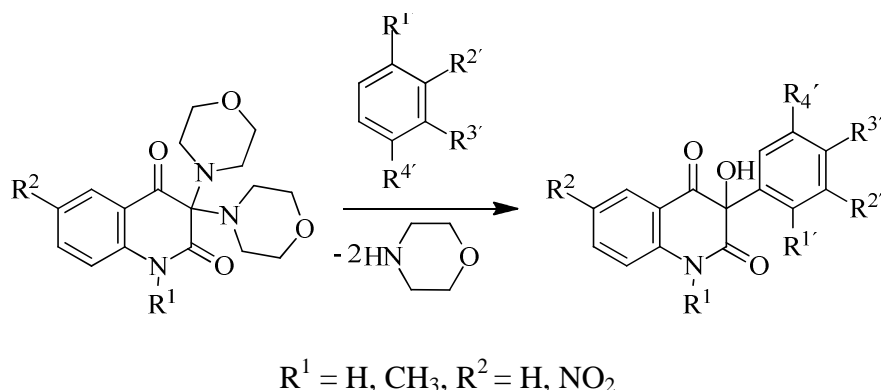


Obdobně také reakce 3,3-dihydroxychinolin-2,4-dionů s trialkylfosfity poskytují fosfáty 3-hydroxychinolin-2,4-dionů [21].

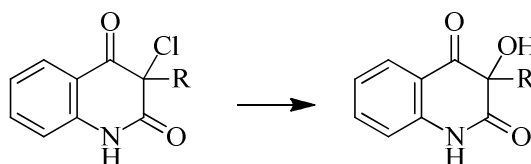
Zajímavější je využití chinisatinů jako substrátů pro Friedelovu – Craftsovu alkylation, kterou je možné do polohy 3 zavést různé aromatické substituenty (především více aktivované substituenty), což otevírá cestu k některým 3-hydroxychinolindionům, které by výše uvedenými postupy nemusely být dostupné. Příkladem může být následující reakce [22].



V literatuře je však spíše upřednostňován postup využívající chráněné chinisatiny – příslušné 3,3-di(morfolin-4-yl)-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Reakce se v tomto případě vedou ve směsi kyseliny octové a sírové a probíhají při pokojové teplotě [23].



Pochopitelně je možné 3-hydroxychinolindiony připravit také hydrolyzou příslušných 3-chlorderivátů, v literatuře je např. zmíněna zásaditá hydrolyza v prostředí vodného amoniaku při mírně zvýšené teplotě [16].



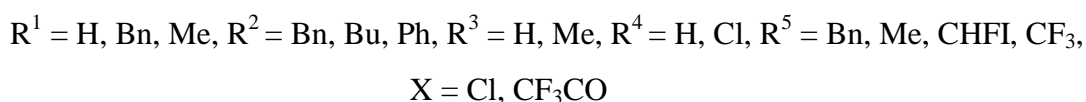
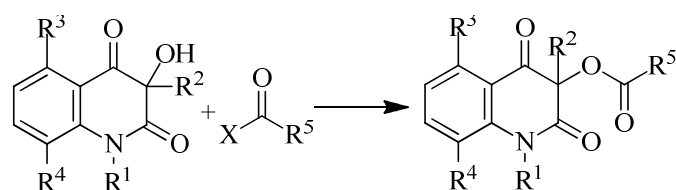
1.2 Reakce 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů

V literatuře je popsána řada reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů účinkem různých činidel. Některé z nich mohou být využitelné pro přípravu jiných sloučenin s chinolinovým uskupením. Problematika reaktivity těchto sloučenin je mimo jiné intenzivně studována na Ústavu chemie UTB ve Zlíně. Kromě klasických reakcí je v literatuře popsáno i několik zajímavých přesmyků těchto sloučenin, které vedou k jiným heterocyklickým systémům. V následující kapitole bude tato problematika přiblížena.

1.2.1 Acylace 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů na hydroxylové skupině v poloze 3

V literatuře je popsáno několik způsobů acylace hydroxylové skupiny v poloze 3 titulních sloučenin, ve kterých se 3-hydroxychinolin-2,4-dion chová jako terciární alkohol. Protože je hydroxylová skupina těchto sloučenin málo reaktivní, nelze s úspěchem využít

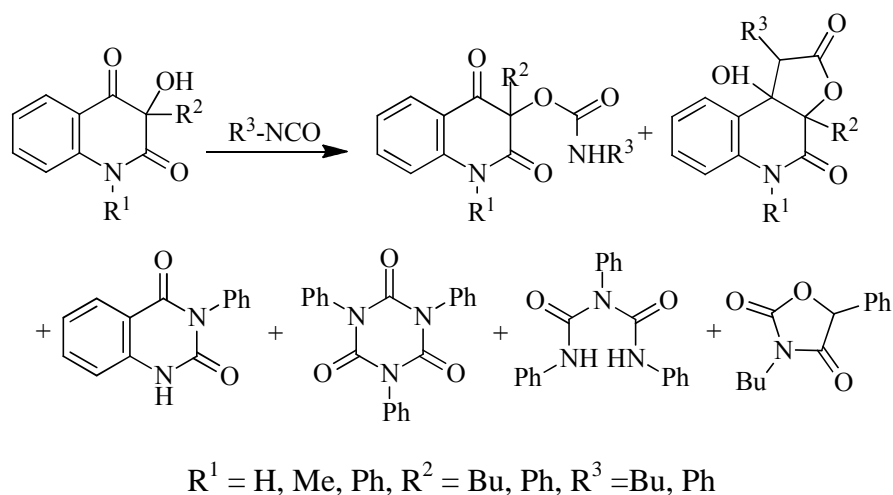
Fischerovy esterifikace, ale je nutno se uchýlit k reaktivnějším acylačním činidlům. Pro přípravu některých 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-trifluoracetátů lze dle literatury úspěšně použít příslušný trifluoracetanhydrid [24]. Zřejmě nejrozšířenější metodou pro převedení 3-hydroxychinolin-2,4-dionů na jejich estery je však jejich reakce s příslušným acylhalogenidem (používají se acylfluoridy, acylchloridy a acyljodidy). Tato reakce je v literatuře důkladně zdokumentována, provádí se obvykle v benzenu či dichlormethanu za přítomnosti pyridinu a poskytuje vysoké výtěžky očekávaných esterů [14, 24, 25, 26].



Nejčastěji se touto reakcí připravují estery mající na uhlíku α acylového zbytku atom halogenu. Takto připravené estery slouží jako edukty pro další reakce.

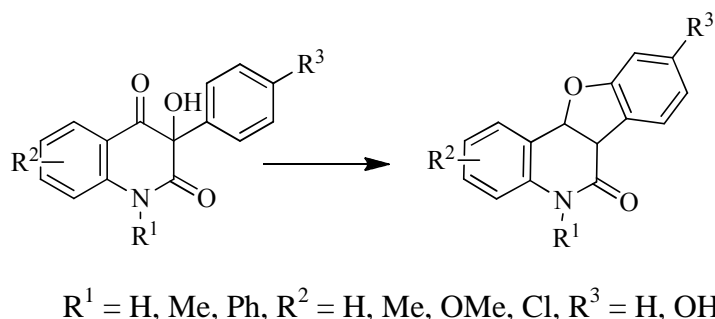
1.2.2 Reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s isokyanáty

Publikace V. Mrkvičky a spolupracovníků [27] popisuje reakci 3-hydroxychinolindionů s organickými isokyanáty (butylisokyanát, fenylisokyanát). Protože terciální hydroxylová skupina výchozích sloučenin vykazovala jen velmi malou reaktivitu vůči isokyanátovému činidlu, musely být reakce prováděné v acetonitrilu katalyzovány bazickým katalyzátorem, kterým byl 4-dimethylaminopyridin (DMAP). Ve většině případů reakce vedla ke směsi očekávaných 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-karbamátů a tricyklických sloučenin. Jako minoritní vedlejší produkty v případě reakcí s fenylisokyanátem byly zaznamenány také 3-fenylchinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion a 1,3,5-trifenyl-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion a substituovaný biuret. Při použití butylisokyanátu byl jako minoritní produkt pozorován 3-butyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion [27].



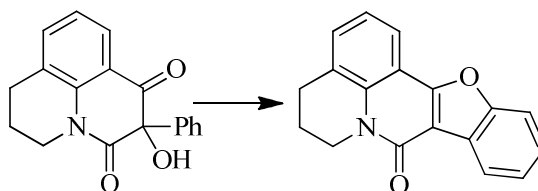
1.2.3 Dehydratace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů účinkem koncentrovaných kyselin

Skupina profesora Kappe studovala reakci 3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu účinkem koncentrovaných kyselin vedoucí k substituovaným benzofuro[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)onům. [21].



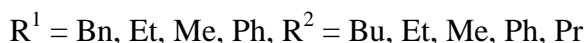
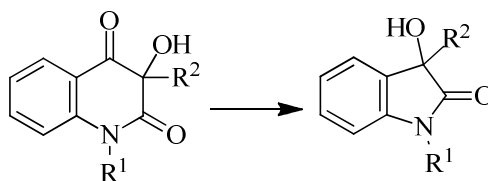
Reakce provedené v kyselině sírové při mírně zvýšené teplotě (cca 60 hodin) poskytovaly ve většině případů vysoké výtěžky produktů, stejně jako působení kyseliny methansulfonové a oxidu fosforečného při cca 150 °C (20 minut) [11, 20]. Problematická byla reakce těch sloučenin, které měly v poloze 7 atom chloru (snížení výtěžku způsobené pravděpodobně bočními reakcemi) [21].

Za stejných podmínek byl převeden také 2-fenyl-2-hydroxy-6,7-dihydropyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-1,3(2*H*,5*H*)-dion na 5,6-dihydrobenzofuro[3,2-*c*]pyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-8-(4*H*)-on [11].

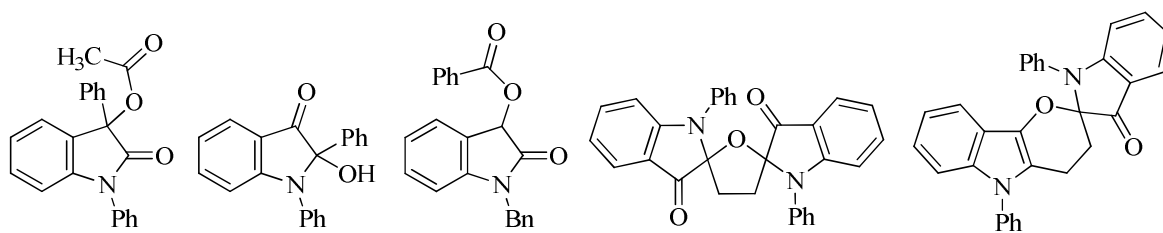


1.2.4 Přesmyky 3-hydroxychinolin-2,4-dionového skeletu

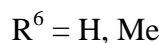
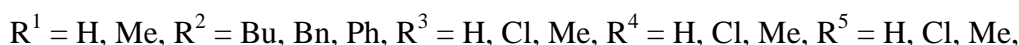
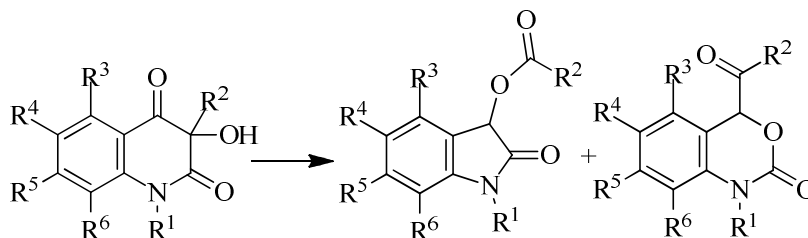
Velmi zajímavou reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů je bazicky iniciovaný přesmyk vedoucí k substituovaným 3-hydroxyindol-2-onům [14, 28].



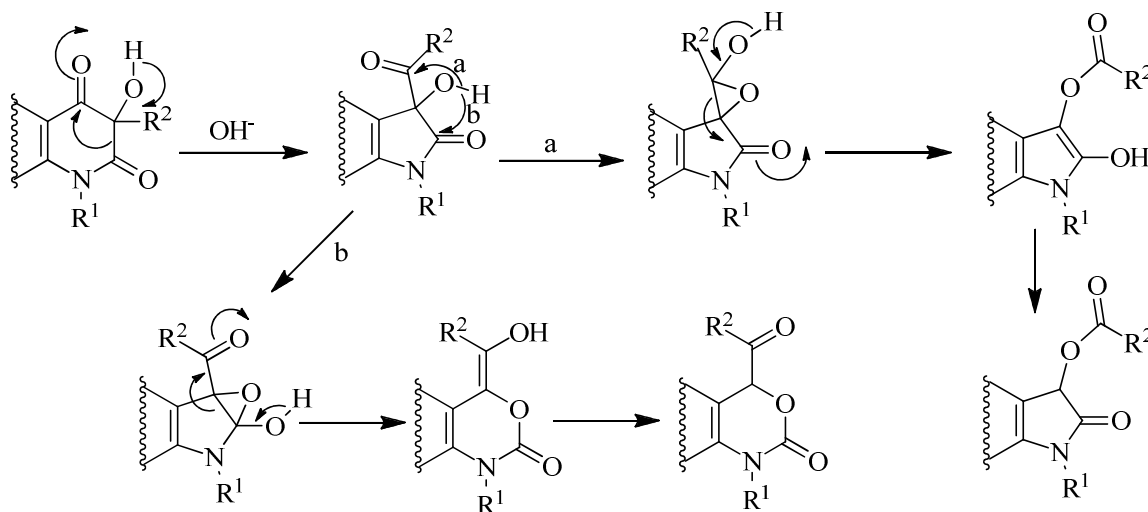
Práce S. Kafky a spolupracovníků [28] popisuje řadu těchto přesmyků provedených ve dvoufázové soustavě benzenu – vodný roztok hydroxidu draselného. Je zde popsáno několik vedlejších produktů. Kromě produktů, které lze přiřadit pravděpodobné bočné reakci – oxidaci eduktu v bazickém prostředí (kap. 1.2.7, s. 26), byly izolovány také následující vedlejší produkty. Přestože tyto sloučeniny ještě nebyly v literatuře dříve popsány, vzhledem k široké paletě biologických účinků různých indolových sloučenin, lze i u nich předpokládat potenciální biologickou aktivitu [28].



1,3 substituované 3-hydroxyindol-2-ony jsou také intermediáty přesmyků, které popsal ve své práci A. Klásek se spolupracovníky, kteří podrobili výchozí 3-hydroxychinolindiony varu v xylenu či cyklohexylbenzenu za přítomnosti DMAP popř. trifenylofosfanu, trifenylofosfanoxidu nebo *N,N*-tetramethylguanidinu jako bazických katalyzátorů [14].

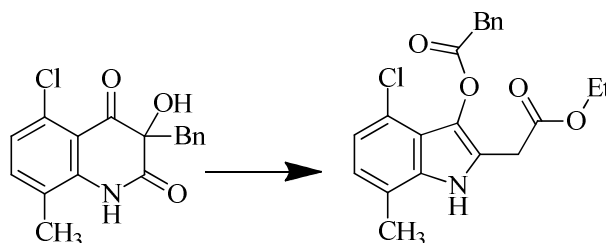


Při těchto reakcích vznikaly kromě derivátů isatinu a 3-alkyl-3-acyloxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů zejména 3-acyloxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony a isomerní 4-acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-ony. Tato reakce je tedy dvojitým přesmykem výchozí sloučeniny [14].

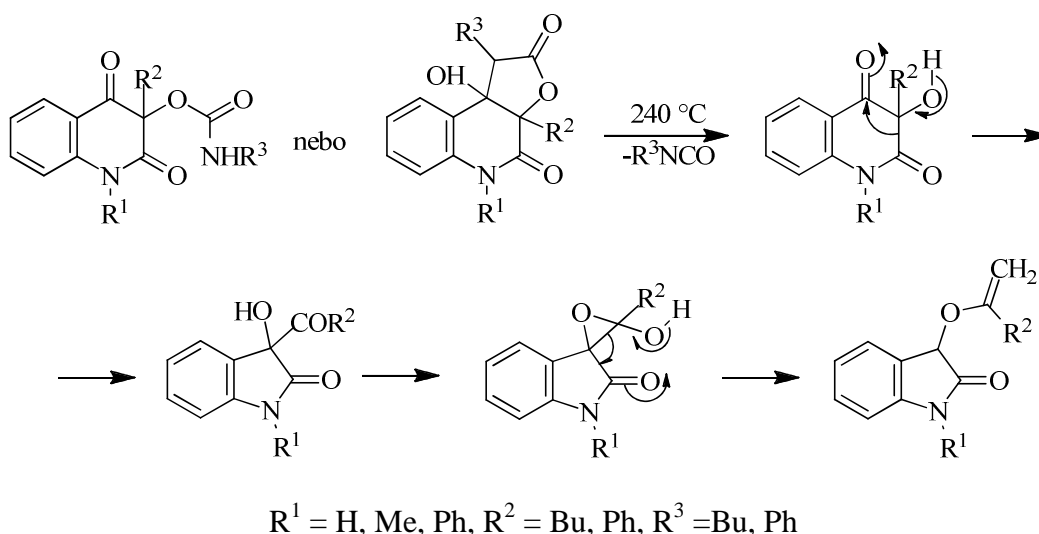


Vzniklé produkty jsou zajímavé, protože o nich není v literatuře mnoho zmínek a přesto vykazují významnou biologickou aktivitu, např. 3-acetoxy-5-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on vykazuje silné antihypoxické účinky u myši s indukovanou hypobarickou hypoxií [29].

Přesmyk podobný již zmíněným byl v literatuře popsán u 3-benzyl-3-hydroxy-5-chlor-8-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu v podmínkách vařícího xylenu a kyseliny octové, tedy za kyselé katalýzy, s výtěžkem 60 % [26].



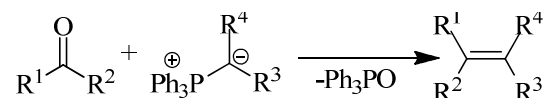
U karbamátů, jejichž syntéza byla diskutována výše (kapitola 1.2.2, s. 16), byla studována možnost jejich dalšího přesmyku, který by se podobal již výše zmíněným reakcím. Ve vařící kyselině octové nedocházelo k žádné reakci, přesmyk se podařilo vyvolat vystavením karbamátů vysokým teplotám (var v cyklohexylbenzenu) za přítomnosti organické báze – DMAP nebo trifenyfosfan. Při tomto přesmyku došlo k odštěpení karbamátového zbytku a vzniku 3-acyloxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů, které byly zmíněny již u předchozích reakcí [27].



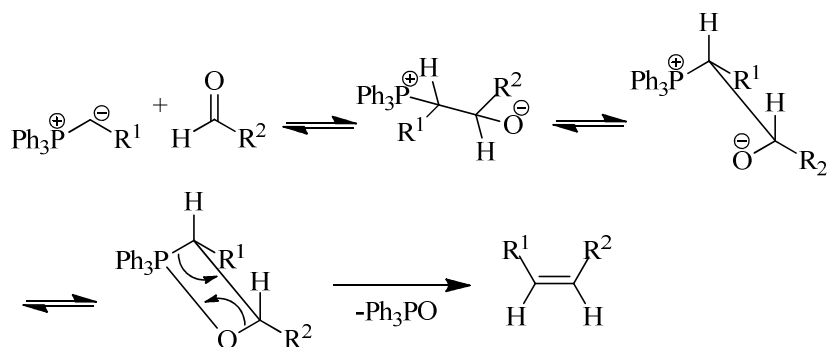
1.2.5 Wittigovy reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

Wittigova reakce patří k dnes již klasickým metodám organické syntézy. Jelikož se jedná o obecně známou reakci, není nutné ji obšírněji popisovat. Poprvé byla objevena v roce 1954 G. Wittigem, který za ni byl oceněn Nobelovou cenou za chemii v roce 1979. Jedná se o univerzální a elegantní metodu pro přípravu velké řady různě substituovaných

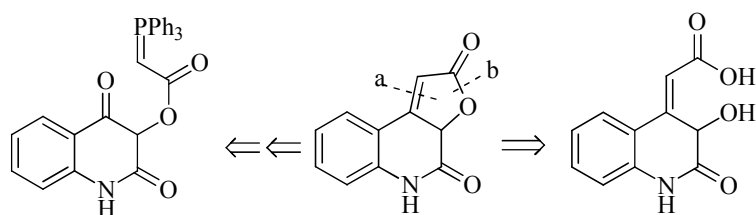
alkenů z aldehydů či ketonů reakcí s P-ylidy, které jsou dostupné eliminací halogenovodíku z vhodných kvarterních fosfoniových halogenidů. Takto připravené alkeny mají v případě jednoduchých ylidů na vzniklé dvojné vazbě obvykle konfiguraci Z [30]. Pro přípravu alkenů s konfigurací E je však možno použít tzv. Schlosserovu modifikaci Wittigovy reakce [31, 32]. Je však známo, že např. α -hydroxyketony reagují s ethyl(trifenyl- λ^5 -fosfanylid)acetátem za vzniku E-4-hydroxy-2-alkenoátů [33].



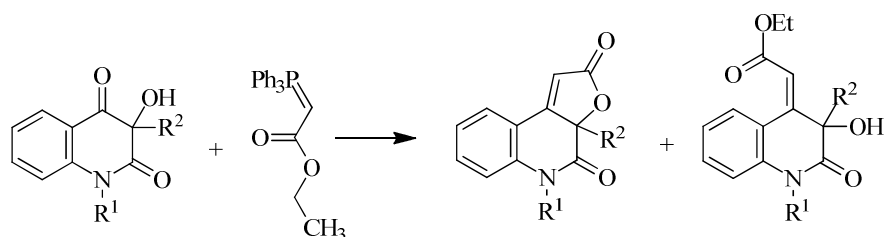
Reakční mechanismus předpokládá nukleofilní adici, která poskytuje betain, ve kterém jsou substituenty R₁ a R₂ stejně jako fosfoniová skupina a alkoholátový anion uspořádány transdiaxiálně. Rotací vazby C-C vzniká přes betain oxafosfetan. Následná eliminace poskytne alken a trifenylofosfanoxid [30].



V rámci výzkumu reaktivity 3-hydroxychinolin-2,4-dionů prováděných na Ústavu chemie je již delší dobu studován průběh Wittigových reakcí, ve kterých vystupuje oxoskupina v poloze 4 chinolinového skeletu jako keton pro reakci s ylidovým intermediátem. Hlavním cílem je příprava furochinolindionů, respektive 2-(chinolin-4-yliden)alkanových kyselin. Obecně lze říci, že k přípravě furochinolindionů intramolekulární Wittigovou reakcí lze z hlediska syntonového přístupu volit dvě strategie, od kterých se vyvíjí předpokládaný intermediát před cyklizací. Myšleným přerušením vazby C₁-C_{9b} dospějeme k ylidu, myšleným přerušením vazby esteru dospějeme ke kyselině 2-(3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-yliden)octové.

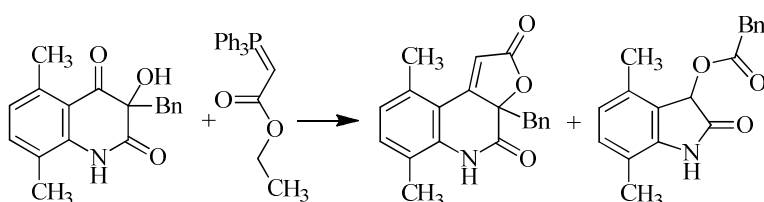


V jedné z prvních publikací na toto téma [15] popisuje S. Kafka a kolektiv reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s ethyl(trifenyl- λ^5 -fosfanyliden)acetátem za různých podmínek (zahřívání). Jako produkty těchto reakcí byly získány jednak ethyl-(2*E*)-(3-hydroxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4-(1*H*)-yliden)ethanoáty a také furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony. Poměry obou látek se měnily podle podmínek a také podle povahy výchozí sloučeniny. V některých případech byl získán pouze necyklický ester. Dále je nutno podotknout, že získané ethylestery mají na dvojné vazbě konfiguraci *E* a jsou necykli-zovatelné.[15].

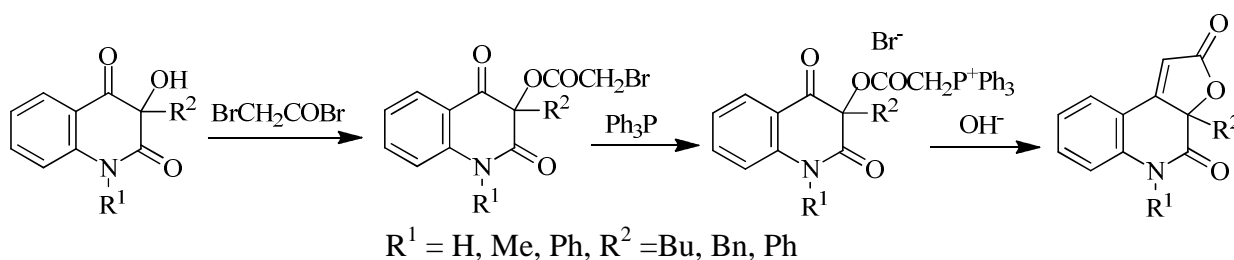


Následně byla připravena také série volných (2*E*)-(3-hydroxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4-(1*H*)-yliden)ethanových kyselin hydrolýzou ethyl-(2*E*)-(3-hydroxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4-(1*H*)-yliden)ethanoátů. Hydrolýza probíhala ve vodném roztoku hydroxidu draselného při zvýšené teplotě [15].

A. Klásek a kolektiv popisuje podobnou reakci 3-benzyl-3-hydroxy-5,8-dimethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethyl(trifenyl- λ^5 -fosfanyliden)acetátem v prostředí vroucího xylenu za přítomnosti kyseliny benzoové. Při této reakci byl získán příslušný furochinolindion a také 4,7-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl fenylacetát, tedy sloučenina, jejíž vznik byl diskutován výše [26].



V další publikaci A. Kláska a S. Kafky je popsán druhý způsob preparace furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů. Výchozí 3-hydroxychinolindion je nejprve převeden na bromacetát reakcí s bromacetyl bromidem a následnou reakcí s trifenyfosfanem se připraví fosfoniová sůl. Fosfoniová sůl pak v zásaditém prostředí přechází na ylid, který hladce poskytne intramolekulární Wittigovou reakcí furochinolindion [25].

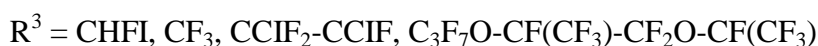
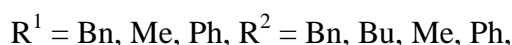
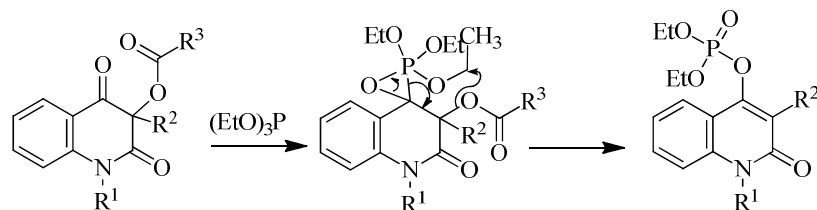


Je třeba zmínit, že doposud zmíněnými reakcemi byly připraveny pouze furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony nesubstituované v poloze 1. O přípravu sloučenin s atomem fluoru v poloze 1 usiloval K. Pomeisl a kolektiv, kteří výsledky své práce shrnuli ve své publikaci [24].

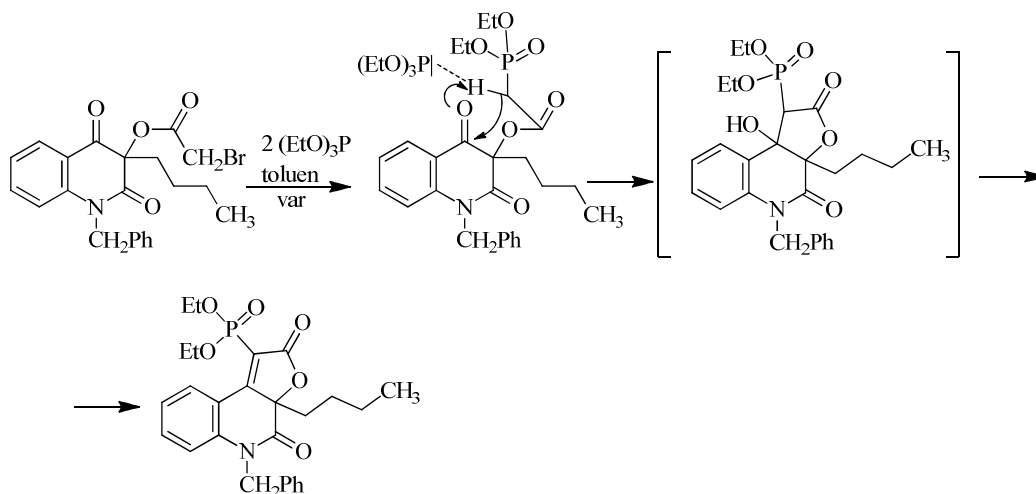
K vytvoření alkenové dvojné vazby ovšem nevyužili Wittigovy reakce, ale Wittigovy – Hornerovy reakce (Hornerova – Wadsworthova – Emmonsova reakce). K reakci použili 3-hydroxychinolin-2,4-diony, které byly nejprve acylovány vhodnými acylačními činidly, acylová skupina následně měla sloužit jako odstupující skupina. Jako reaktant byl použit ethyl-(diethoxyfosforyl)fluoracetát. Reakce však poskytla jen velmi malé výtěžky očekávaných 1-fluorfurochinolindionů (2 – 16 %), proto byla zvolena jiná strategie – příslušný α -fluor- α -halogenacylderivát byl vystaven účinku triethylfosfitu, což mělo vést k vytvoření intermediátu pro Wittigovu - Hornerovu reakci. Tato metoda však z hlediska přípravy furochinolindionů selhala, byl pozorován vznik enolfosfátů, což svědčí o tom, že současně proběhla modifikovaná Perkowova reakce [24].

Autoři studie se proto zaměřili na optimalizaci reakčních podmínek právě pro průběh Perkowovy reakce. Obměnami acylů na hydroxylové skupině v poloze 3 získali sérii vhodných odstupujících skupin pro tuto reakci. Touto skupinou může být např. 2,5-bis(trifluormethyl)-2,4,4,5,7,7,8,8,9,9,9-undekafluor-3,6-dioxanonanoyl nebo 2,3,3-trifluor-2,3-dichlorpropanoyl. Jako reakční činidlo byl použit triethylfosfit. Takto optimalizovaná modifikovaná Perkowova reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů poskytuje vysoké

výtěžky substituovaných diethyl 3-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-4-yl fosfátů. Vedlejšími produkty těchto reakcí byly substituované 4-ethoxychinolin-2(1*H*)-ony [24].



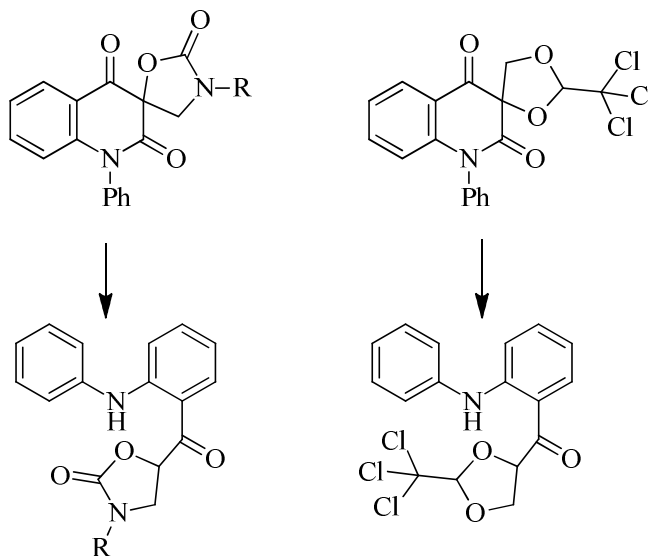
Zajímavým produktem reakce 1-benzyl-3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-bromacetátu s přebytkem triethylfosfitu v toluenu za varu – za těchto podmínek probíhá Arbuzovova reakce následovaná Claisenovou kondenzací poskytující příslušný furochinolindion [24].



1.2.6 Reaktivita spirosloučenin obsahujících strukturu chinolin-2,4-dionů

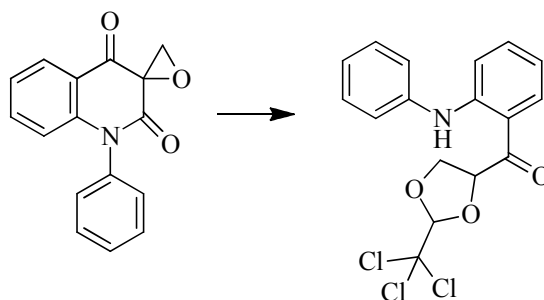
V literatuře jsou popsány také reakce některých spirosloučenin, které ve své molekule obsahují strukturu 3-hydroxychinolin-2,4-dionů, zaměření reakcí se omezuje na štěpení spirocyklického systému organickou bází. Skupina H. Siegela popisuje štěpení 2*H*,2'*H*-

spiro[1,3-oxazolidin-5,3'-chinolin]-2,2',4'(1'H)-trionů účinkem *tert*-butylaminu za zvýšené teploty na 2,4-substituované 1,3-dioxolany [34].

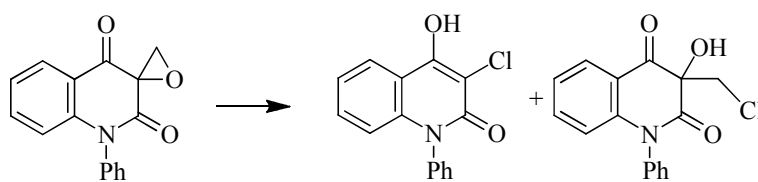


R = Ph, α -naftyl

Obdobné deriváty 2,4-substituovaného 1,3-dioxolanu poskytují 2'H-spiro[oxiran-2,3'-chinolin]-2',4'(1'H)-diony působením chloridu lithného v dimethylformamidu a následným zahříváním s *tert*-butylaminem [34].

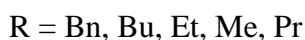
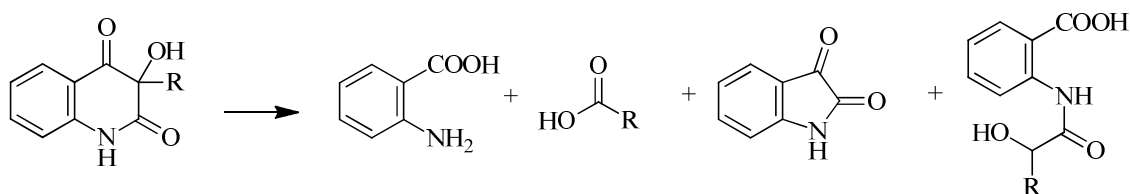


Edukty výše uvedených reakcí jsou dostupné adicí fenyloxyanátů, resp. 2,2,2-trichloracetaldehydu na 2'H-spiro[oxiran-2,3'-chinolin]-2',4'(1'H)-diony. Pokud se stejná sloučenina podrobí působení chloridu lithného v tetrahydrofuranu, poskytnou příslušný 3-chlor-4-hydroxychinolin-2-on a 3-(chlormethyl)-3-hydroxychinolin-2,4-dion, jehož vznik lze očekávat. Pokud se reakce prováděla za současného působení fluorovodíku, převažoval jako produkt očekávaný 3-hydroxychinolin-2,4-dion [34].

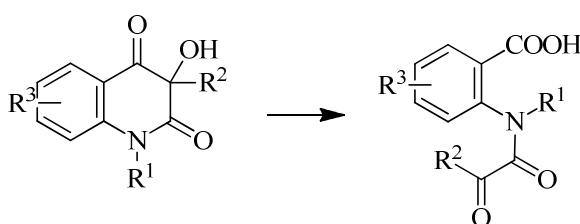


1.2.7 Oxidace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

Při přípravě a zpracování 3-hydroxychinolin-2,4-dionů bylo pozorováno, že za vhodných podmínek podléhají oxidaci. Tento jev studoval S. Kafka a kolektiv [35]. Titulní sloučeniny byly podrobeny oxidaci vzdušným kyslíkem v zásaditém prostředí vodného hydroxidu draselného. Při těchto oxidacích vzniká několik produktů, zejména pak kyselina anthranilová, příslušné karboxylové kyseliny, isatin a v malém množství také α -hydroxyacylanthranilové kyseliny [35].



Obměňováním oxidačních činidel a reakčních podmínek bylo zjištěno, že kyselina pentahydrogenjodistá a jodistan sodný oxidují 3-hydroxychinolin-2,4-diony za vzniku odpovídajících *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin [36, 37].

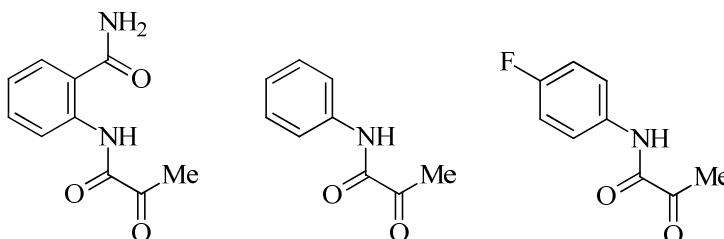


Přestože při ekvimolárních množstvích reaktantů a v prostředí různých rozpouštědel (kyselina octová, dimethylformamid) či za zvýšené teploty byly výtěžky očekávaných produktů nízké, časem byla vytvořena metoda oxidace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů v prostředí vodného ethanolu s molárním přebytkem kyseliny jodisté (4 – 8), která poskytuje vysoké výtěžky těchto sloučenin [36, 37].

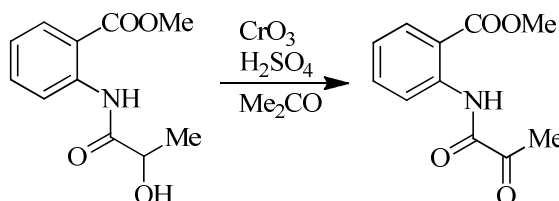
2 *N*-(α -KETOACYL)ANTHRANILOVÉ KYSELINY

N-(α -Ketoacyl)anthranilové kyseliny patří ke sloučeninám, jejichž výzkum probíhá na Ústavu chemie. Ve své struktuře zahrnují reaktivní uskupení α -ketokarboxylových kyselin a jednak strukturu kyseliny anthranilové, což je předurčuje jako zajímavé syntony pro přípravu některých heterocyklických sloučenin.

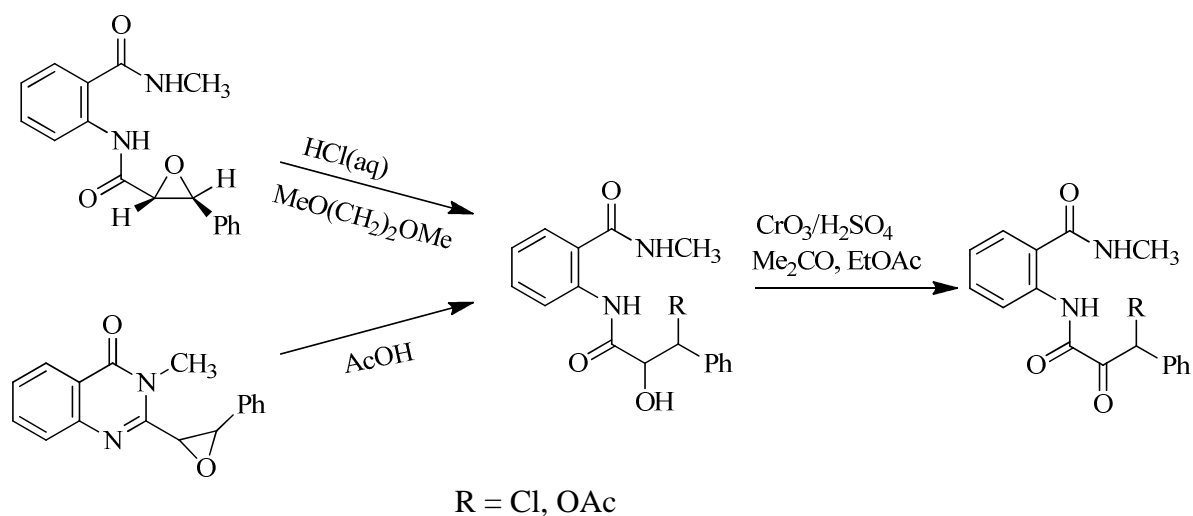
Některé jejich deriváty byly izolovány z přírodních zdrojů. 2-[(2-Oxopropanoyl)amino]benzamid byl izolován z mikroorganismů *Penicillium notatum*, *Colletotrichum lagenarium* či *Cladobotryum varium* [38, 39], což vede k domněnce, že *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny jsou metabolity těchto mikroorganismů. Jiné 2-oxo-*N*-fenylkarboxamidy vykazují také biologickou aktivitu. 2-Oxo-*N*-fenylpropanamid ovlivňuje aktivitu alkalické fosfatázy v boubelích měchožila větveného (*Echinococcus multilocularis*) [40]. Jeho derivát s atomem fluoru v poloze 4 benzenového kruhu vykazuje herbicidní účinky [41].



V literatuře popsané přípravy těchto sloučenin zahrnují např. oxidaci příslušného amidu kyseliny mléčné oxidem chromovým a kyselinou sírovou v acetonu [42].



Také další postupy popsané v literatuře se většinou omezují na zavedení α -hydroxyacylové skupiny a následnou oxidaci hydroxylové skupiny [43].



Přímější strategií přípravy těchto sloučenin představují reakce derivátů anthranilových kyselin s chloridy α -ketokarboxylových kyselin [44, 45].

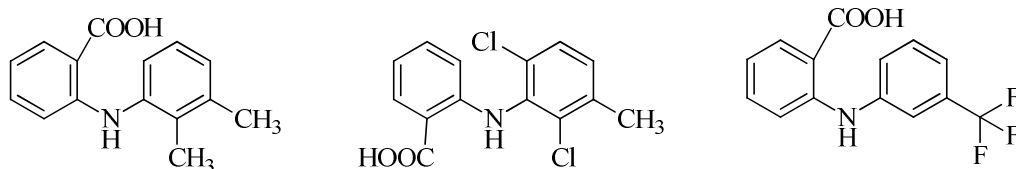
V literatuře uvedené reakce zahrnují zejména nabízející se cyklodehydratace [36, 46, 47]. Možnost hydrolyzy těchto sloučenin na odpovídající anthranilové kyseliny naznačil ve své bakalářské práci K. Proisl [36]. Uvádí několik pokusů o hydrolyzu 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny v prostředí kyseliny chlorovodíkové či sírové [36].

3 ANTHRANILOVÉ KYSELINY

Kyselina anthranilová a její deriváty jsou běžnými chemickými sloučeninami používanými v různých oblastech chemie a organické syntézy. Samotná kyselina anthranilová je intermediátem v biosyntéze tryptofanu u mikroorganismů. Bylo dokázáno, že bakterie ji syntetizují z kyseliny shikimové a L-glutaminu, resp. z chorismátu [48]. Z přírodních zdrojů byla izolována např. ze *Streptomyces sp.* [49, 50], z bakterií rodu *Bacillus* [51] a z *Paenibacillus polymyxa* [52], byla také izolována z plísně *Chaetomium thielavioideum* [53]. Byla však izolována také z řady vyšších rostlin, např. z listů borytu barvířského (*Isatis tinctoria*) [54] a z kořene příbuzné rostliny *Isatis indigotica* [55, 56], z listů protihy vzpřímené (*Tecoma stans*) [57], z plodů palmy *Serenoa repens* [58] a také z hledíku většího (*Antirrhinum majus*) [59].

K využití kyseliny anthranilové se vztahuje několik patentů, které popisují její použití, např. jako agrochemikálie pro snížení množství plodů ovocných stromů a zvýšení jejich kvality [60], dále jako komplexační činidlo [61]. Další patent popisuje využití kyseliny anthranilové jako prostředku podporujícího vstřebávání živin, fermentaci v bachoru a mikrobiální růst v zažívacím traktu krav a také zvyšující produkci mléka a mléčného tuku obsaženého v mléce [62]. Patent společnosti Rigel Pharmaceuticals popisuje kyselinu anthranilovou jako neselektivní inhibitor cyklooxygenázy a látku působící jako nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) pro řadu zánětlivých stavů [63].

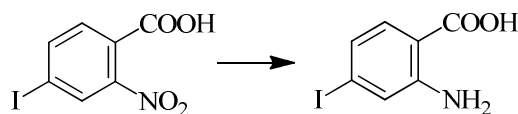
Zmiňujeme-li biologické účinky kyseliny anthranilové, je vhodné připomenout dobře známou skutečnost, že řada *N*-arylanthranilových kyselin nachází své uplatnění jako analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva. Za zmínku stojí např. kyselina mefenamová, meklofenamová a flufenamová [64].



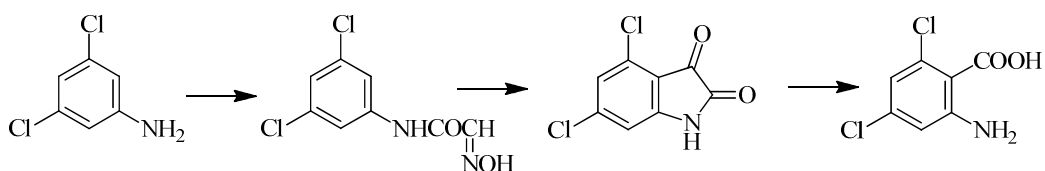
Některé estery anthranilových kyselin nalézají uplatnění v parfumerii [65], jiné substituované anthranilové kyseliny vykazují herbicidní účinky [66].

Pro přípravu různě substituovaných anthranilových kyselin se nabízí mnoho možných postupů. Mohou být připraveny např. redukcí vhodných nitrobenzoových kyselin. Praktická

aplikace této reakce je však omezená výrazným orientačním vlivem substituentů na regioselektivitu nitrace. [67].

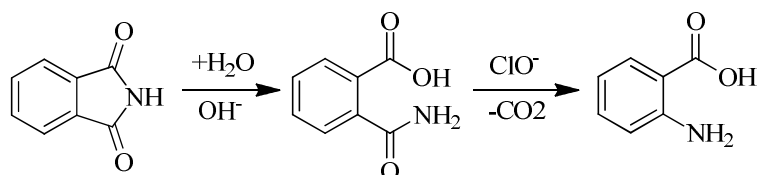


K běžným metodám přípravy anthranilových kyselin patří Sandmeyerova syntéza, která vychází z anilinů, které jsou převedeny na substituovaný isatin, jehož oxidace poskytne žádanou kyselinu anthranilovou. Příkladem může být preparace 4,6-dichloranthranilové kyseliny z 3,5-dichloranilinu [68].



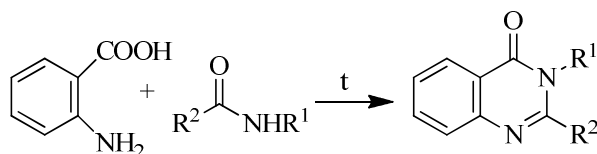
Při této reakci je anilin převeden působením hydrátu trichloracetaldehydu a hydroxylaminu v prostředí kyseliny chlorovodíkové, síranu sodného a vody na α -isonitroso-3,5-dichloracetanilid, který dehydratací v koncentrované kyselině sírové poskytne odpovídající isatin. Ten oxidací peroxidem vodíku ve vodném hydroxidu sodném poskytne kyselinu anthranilovou [68].

Kyselina anthranilová může být připravena také z ftalimidu působením alkalických chlornanů či bromnanů v alkalickém prostředí. Za těchto podmínek dochází k částečné hydrolýze ftalimidu na kyselinu ftalamovou, ze které Hoffmanovým odbouráváním amidů vzniká kyselina anthranilová. Jedná se také o jeden ze způsobů průmyslové výroby kyseliny anthranilové [69].

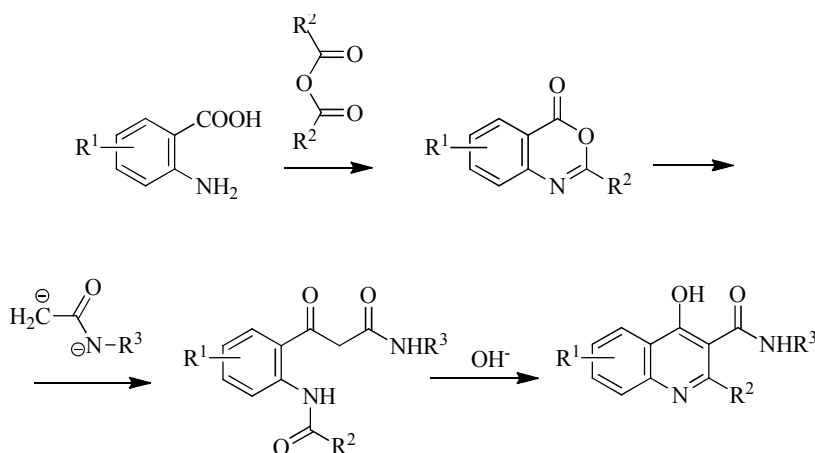


Tato reakce je také oblíbenou součástí laboratorních cvičení z organické chemie [70]. Další možnou přípravou kyseliny anthranilové je isomerizace 2-nitrotoluenu v prostředí alkoholového či vodného roztoku hydroxidu draselného [69]. Pochopitelně některé halogenderiváty jsou dostupné přímou halogenací, preparativní význam má např. jodace kyseliny anthranilové poskytující 5-jodanthranilovou kyselinu [71, 72, 73].

Příprava 3*H*-chinazolin-4-onů reakcí anthranilových kyselin s příslušným amidem je známa jako Niementowského reakce [74].

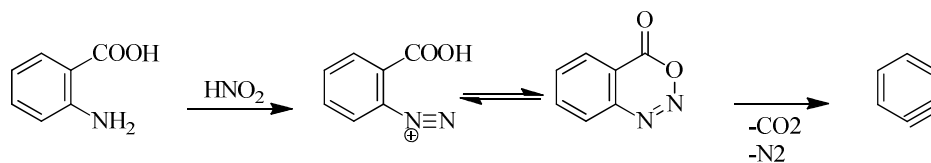


Z kyseliny anthranilové vychází také Campsova syntéza chinolinů, při které je kyselina anthranilová převedena účinkem anhydridu vhodné kyseliny na 4*H*-3,1-benzoxazin-4-on, který Claisenovou kondenzací poskytne keton, který v bazickém prostředí poskytne příslušný derivát 4-hydroxychinolinu [75].

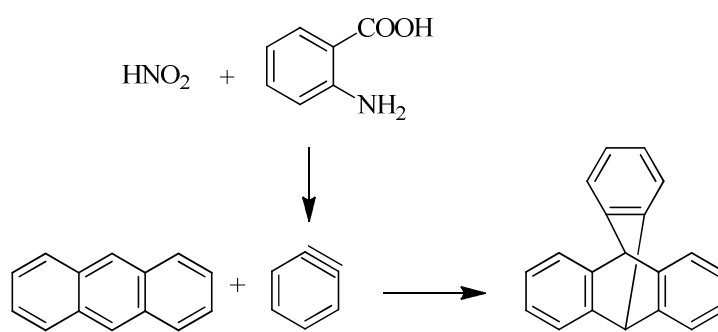


Kyselina anthranilová také může být využita k přípravě např. azobarviv (methylčervěň, syntetické indigo) [69], 2-halogenbenzoových kyselin [76], 1,4-benzoazepin-2,5-dionů [77], některých pyrrolo[2,1-*b*]chinazolinových sloučenin (alkaloid isaindigoton) [78] a di-benzodiazepinonů [79]. Dalším možným využitím je příprava Dess-Martinova činidla [76].

Reakce substituovaných kyselin anthranilových s kyselinou dusitou generovanou *in situ* je jednou z metod přípravy reaktivního benzynového intermediátu za mírných podmínek. [80, 81].

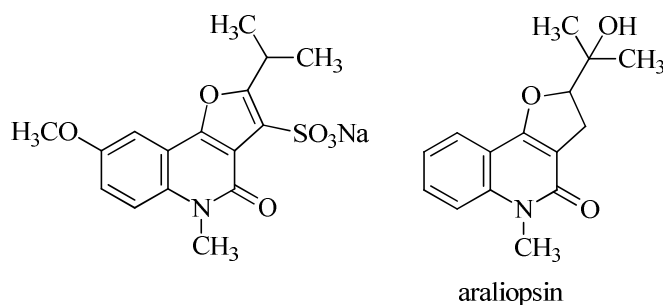


Ten lze využít k řadě syntéz. Ilustrativní reakce popisuje příklad využití takto generovaného 1,2-didehydrobenzenu při syntéze triptycenu z anthracenu [81].

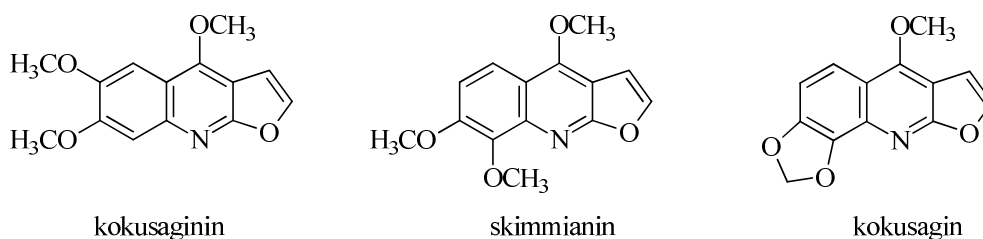


4 SLOUČENINY S FUROCHINOLINOVÝM SKELETEM

Příprava furochinolindionů byla zmíněna již výše u reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů. O furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionech v literatuře překvapivě není mnoho zmínek, nicméně doplňují řadu dosud popsaných sloučenin obsahujících kondenzovaný chinolinový a furanový cyklus. Takové sloučeniny jsou v literatuře popsány a vykazují biologickou aktivitu, např. 2-isopropyl-8-methoxy-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-3-sulfonan sodný působí jako blokátor napětím řízených draslíkových kanálů Kv 1.3, obsažených v lymfocytech (inhibice těchto kanálů a následná depolarizace nabízí novou potenciální možnost imunosuprese). Sloučenina je strukturně příbuzná s araliopsinem (což je obsahová složka rostlin z rodu *Araliopsis*) [82].



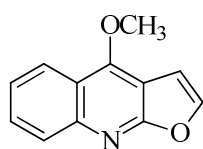
Kokusaginin a skimmianin, jejichž strukturu vyjadřuje následující vzorec, jsou známy obecně jako blokátory draslíkových kanálů [82].



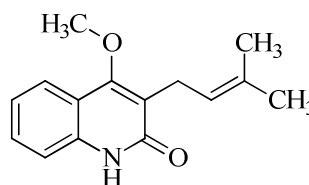
Furochinolinové alkaloidy jsou v přírodě rozšířeny jako obsahové složky vyšších rostlin. Zmíněný kokusaginin se například vyskytuje v rostlinách *Acronychia baueri*, *Evodia* (*E. alata*, *E. littoralis*, *E. xanthoxyloides*), *Flindersia* (*F. collina*, *F. dissosperma*, *F. maculosa*), *Glycosmis pentaphylla*, *Orixa japonica*, *Phebalium nudum*, a v routě vonné (*Ruta graveolens*). V rostlinách *Evodia xanthoxyloides* a *Orixa japonica* jej provází strukturně podobný kokusagin. Furochinolinový alkaloid skimmianin se vyskytuje v rostlinách *Acronychia baueri*, oslízáku líbezném (*Aegle marmelos*), *Casimiroa edulis*, *Choisya ternata*, třemdavě bílé (*Dictamnus albus*), *Fagara angolensis*, *Haplophyllum* (*H. perforatum*, *H. pedicellatum*, *H. foliosum*, *H. bucharicum*), a v některých skimiích (*Skimmia japonica*,

Skimmia laureola). V literatuře bývá také někdy označován jako pentaphyllin. Z třemdavy bílé (*Dictamnus albus*) byl izolován také alkaloid diktamnin, který bývá v literatuře někdy označován jako diktamin. Ten se vyskytuje také v oslzláku líbezném a v rostlinách *Boeninghausenia albiflora*, *Skimmia repents*, *Casimiroa edulis*, *Hortia arborea* a *Orixa japonica* [83]. U diktamninu byla zjištěna schopnost působit fotomutagenitu u bakterií [84].

Předpokládá se, že biosyntéza furochinolinových alkaloidů vychází ze 4-hydroxychinolin-2-onů, které C-prenylací na atomu uhlíku v poloze 3 chinolonového skeletu poskytují sloučeniny typu ataninu, které podléhají dalším biotransformacím poskytujícím pestrou paletu furochinolinových derivátů [83].



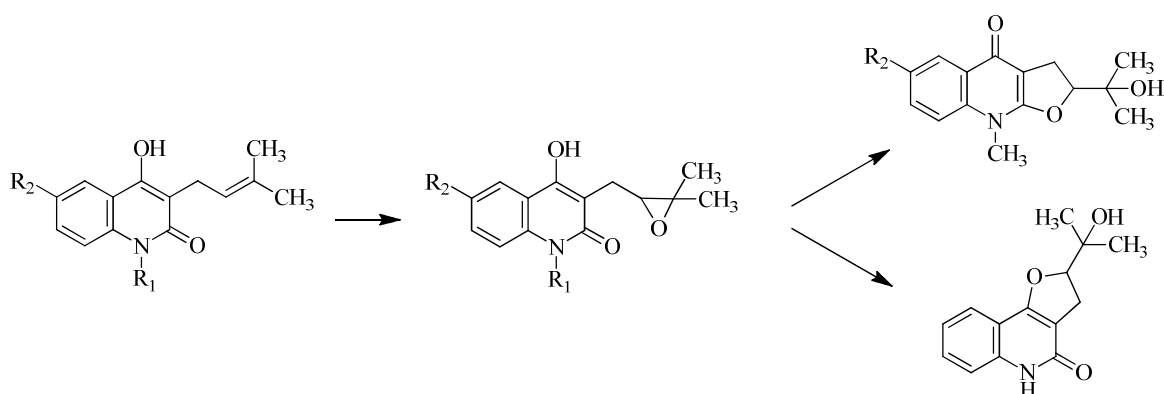
diktamnin



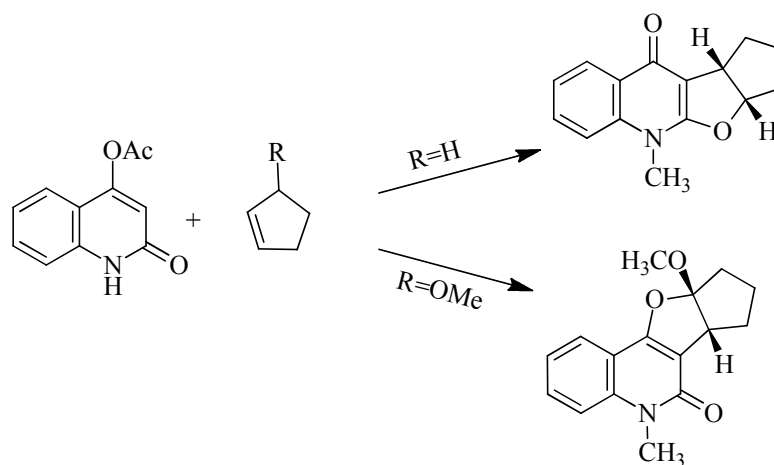
atanin

Furochinolinové alkaloidy vykazují kromě zmíněných účinků také účinky antibakteriální, protivirové a antifungální [85]. Jednou z motivací studia přípravy furochinolindionů je fakt, že řada protizánětlivých a analgetických léčiv obsahuje struktury aryloctových či arylpropionových kyselin (včetně derivátů obsahujících heteroarylové skupiny) a γ -laktony připojené k aromatickému systému vykazují z tohoto hlediska obzvlášť vysokou aktivitu [25, 86].

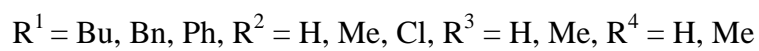
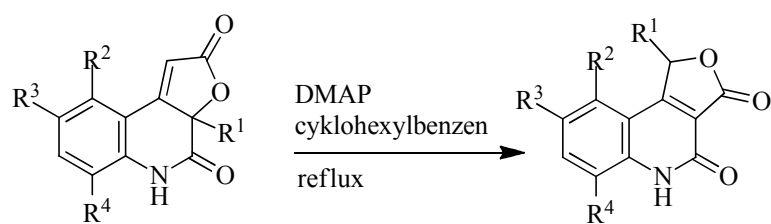
Kromě příprav zmíněných v kapitole 1.2.5 (s. 20) jsou v literatuře uvedeny syntézy isoplatydesminu ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$), *o*-methyltribalinu ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{OCH}_3$), které jsou deriváty 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]chinolin-4(9*H*)-onu, a 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu, které vycházející z příslušných analogů ataninu, tj. 4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)chinolin-2(1*H*)-onů. Jejich oxidací 3-chlorperoxybenzoovou kyselinou vznikají epoxidy, které působením kyseliny chlorovodíkové nebo hydroxidu sodného poskytují uvedené dihydrofurochinolony [82]. Je nutno poznamenat, že v literatuře není žádná zmínka, že by při epoxidaci výchozích sloučenin byl vypreparován také příslušný 3-hydroxychinolin-2,4-dion.



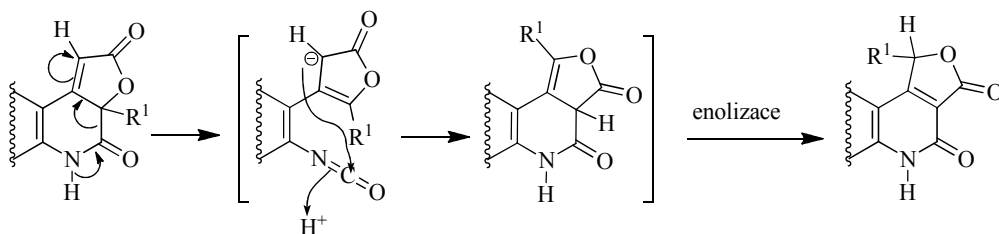
V literatuře je popsána fotochemická reakce 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-4-yl-acetátu s cyklopentenem nebo s 1-methoxycyklopentenem. Výsledkem sledu pericyklických reakcí a následné methylace na atomu dusíku je (6*S*,9*aS*)-9*a*-methoxy-5-methyl-7,8,9,9*a*-tetrahydro-5*H*-cyklopenta[4,5]furo[3,2-*c*]chinolin-6(6*bH*)-on v případě použití 1-methoxycyklopentenu a (3*aS*,10*bS*)-5-methyl-3,3*a*,5,10*b*-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[4,5]furo[2,3-*b*]chinolin-10(2*H*)-onu v případě, že je výchozím reaktantem cyklopenten [87].



Furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)diony nejsou zajímavé jen z hlediska možných biologických účinků, ale také z hlediska reaktivity. S. Kafka s kolektivem popsal termicky indukované přesmyky těchto sloučenin, které nemají atom uhlíku v poloze 1 substituovaný, v přítomnosti organické báze DMAP, jejichž produktem jsou furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony. Reakce byly prováděny ve vřucím cyklohexylbenzenu [88].



Tyto reakce ještě nejsou zcela prozkoumány, navržen byl následující mechanismus [88].



II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

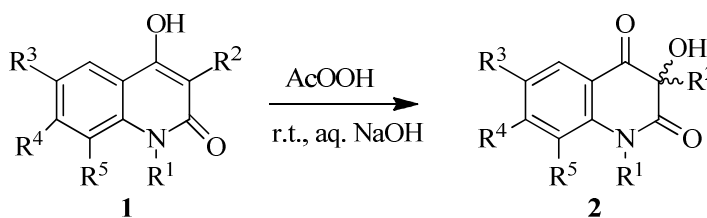
5.1 Stanovení cílů diplomové práce

V souladu se zadáním bylo mým úkolem připravit nejprve vybrané 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2** oxidací příslušných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1**. Dále se práce měla ubírat dvěma směry. Oxidačním štěpením sloučenin **2** měly být připraveny *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny, u kterých měla být ověřena možnost jejich kyselí hydrolyzy, vedoucí k substituovaným anthranilovým kyselinám. Po dohodě s vedoucím práce vybrané výchozí sloučeniny **2** měly být převedeny na odpovídající 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty reakcí s 2-chlor-2-fenylacetylchloridem. Tyto sloučeniny měly být následně podrobeny reakcím s trifenyfosfanem za účelem získání fosfoniových solí, které by byly použity k intramolekulárním Wittigovým reakcím, poskytujícím 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony. Úkolem bylo ověřit, zda jsou tyto reakce možné a využitelné i z preparativního hlediska. Připravené sloučeniny měly být co nejlépe charakterizovány pomocí dostupných zkoušek stanovení a měření.

5.2 Výsledky a diskuze

5.2.1 3-Hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2**

3-Hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony představují výchozí látky jak pro přípravu *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin **3** tak pro přípravu 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů **5**. Ačkoli je v literatuře popsáno více metod konverze 4-hydroxychinolin-4(1*H*)-onů **1** na sloučeniny **2** [10 – 16], při dosavadních výzkumech realizovaných na Ústavu chemie FT UTB se nejlépe osvědčila [14, 15, 36, 37] oxidace kyselinou peroxyoctovou přidávanou k vodnému roztoku sodné soli substrátu **1** s přebytečným hydroxidem sodným. Touto metodou byly připraveny sloučeniny **2a-g**, které jsou uvedeny v Tabulce 1.



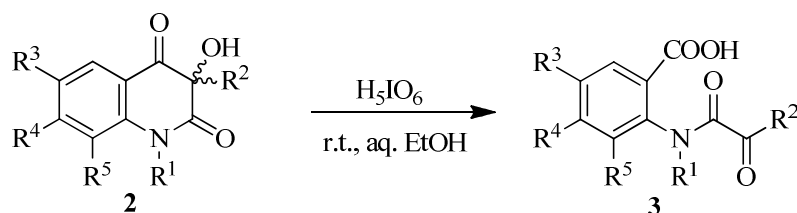
Tabulka 1 – Klíč k substituentům zkoumaných sloučenin

1, 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a	H	Et	H	H	H
b	H	Et	OMe	H	H
c	H	Et	H	OMe	H
d	H	Et	H	H	OMe
e	Me	Et	H	H	H
f	Me	Ph	H	H	H
g	H	Ph	H	H	H

Všechny sloučeniny byly připraveny standardním postupem s uspokojivými výtěžky (41 – 87 %). U sloučenin **2f** a **2g** byl nižší výtěžek (53 % a 41 %) způsoben pravděpodobně jejich nižší reaktivitou vůči oxidačnímu činidlu a z reakční směsi byla izolována výchozí sloučenina **1f** (23 %) a **1g** (48 %). Sloučeniny byly dle potřeby purifikovány krystalizací. Jejich čistota a totožnost s autentickými sloučeninami připravenými [36, 89] dříve na Ústavu chemie byla ověřena pomocí TLC, bodů tání a IČ spekter. Sloučeniny byly dále charakterizovány tenkovrstvou chromatografií a body tání. V některých případech byly provedeny také elementární analýzy a měření EIMS.

5.2.2 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny **3**

Sloučeniny **3b-e** byly připraveny oxidací hydroxychinolindionů **2b-e** kyselinou penta-hydrodenjodistou v prostředí vodného ethanolu v pětimolárním přebytku kyseliny penta-hydrogenjodisté.



Objemy použitého ethanolu a vody v jednotlivých pokusech závisely na rozpustnosti sloučeniny **2** a nejsou zatím optimalizovány. Snahou bylo, aby objem i koncentrace ethanolu v reakční směsi byly co nejnižší a současně aby směs byla na počátku reakce homogenní. Tímto postupem byly sloučeniny **3** připraveny s vysokými výtěžky (69 – 89 %). Pouze v případě sloučeniny **3e** byl výtěžek nižší – 34% teorie. To bylo způsobeno vyšší mírou vzniku vedlejších produktů a tím také většími ztrátami při čištění krystalizací. Experimentální údaje jsou shrnuty v Tabulce 2.

Tyto výsledky nejsou příliš překvapivé, protože kyselina pentahydrogenjodistá za stejných podmínek v sedmimolárním přebytku se již dříve k oxidaci chinolindionů na Ústavu chemie osvědčila [36, 37]. Připravené sloučeniny byly charakterizovány pouze tenkovrstvou chromatografií a body tání, jejich autentičnost byla ověřena porovnáním IČ spekter s preparáty totožných látek, dříve připravených a identifikovaných na Ústavu chemie [36].

Tabulka 2 – Experimentální údaje k přípravám sloučenin **3**^a

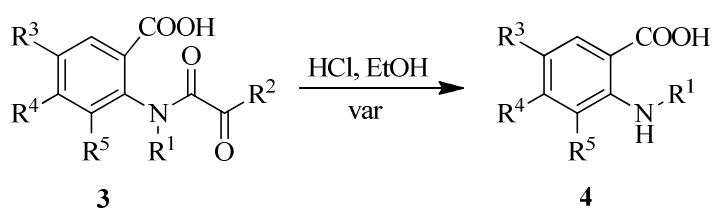
3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	V _{EtOH} [ml]	V _{H₂O} [ml]	Reakční doba [h]	Výtěžek
b	H	Et	OMe	H	H	130	200	24	79 %
b	H	Et	OMe	H	H	120	200	22	89 %
c	H	Et	H	OMe	H	70	70	47	69 %
d	H	Et	H	H	OMe	60	70	28	71 %
e	Me	Et	H	H	H	300	100	22	34 %

^a Ve všech případech bylo k reakci použito 12 mmol výchozí sloučeniny **2** a 72 mmol H₅IO₆.

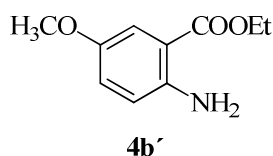
5.2.3 Kyselá hydrolýza 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoových kyselin **3**

Jednou z předpokládaných možností využití *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin **3** je příprava substituovaných anthranilových kyselin **4** hydrolýzou amidových vazeb v mole-

kulách sloučenin **3**. Provedení hydrolyzy sloučeniny **3a** účinkem 20% kyseliny chlorovodíkové v ethanolu dříve zkoušel K. Proisl [36]. Reakcí trvajících 7 dní při pokojové teplotě nebo 7 hodin při varu reakční směsi získal hydrochlorid kyseliny anthranilové. Naposled uvedeným postupem, avšak s použitím koncentrované (37 %) kyseliny chlorovodíkové, jsem zopakovala hydrolyzu sloučeniny **3a** a provedla také hydrolyzy sloučenin **3b-e**. V úvodním experimentu s hydrolyzou kyseliny 2-amino-3-methoxybenzoové účinkem 20% HCl došlo ke vzniku tmavého oleje, a problémy s purifikací vedly k úplnému selhání izolace, proto byla v dalších experimentech použita koncentrovaná HCl.



Signály v protonových spektrech zbytků po důkladném odpaření těkavých složek směsí po reakcích odpovídaly očekávaným anthranilovým kyselinám a případně také jejich ethyl-esterům. Nejvyšší podíl ethyl-esteru (**4b'**) byl ve zbytku po reakci sloučeniny **3b** a při zvlášť provedeném pokusu se mi jej podařilo izolovat.



Jiné signály v protonových spektrech nebyly přítomny, což svědčí o tom, že látky vzniklé z α -ketobutyrylových skupin vytěkaly. Vzhledem k tomu, že odparky směsí po reakcích sloučenin **3a,c-e** bylo možné krystalizovat z benzenu, zdálo se pravděpodobným, že ve vakuu vytěkal i chlorovodík a jsou v nich přítomny volné aminokyseliny **4a,c-e**. Ve volném stavu však byla získána jen aminokyselina **4e**. Elementární analýzy krystalizovaných produktů ukázaly, že ze sloučenin **3a,b** byly získány hydráty hydrochloridů anthranilových kyselin **4a,b**, ze sloučeniny **3c** byl připraven hydrochlorid aminokyseliny **4c** a ze sloučeniny **4d** byl získán hydrochlorid částečně ochuzený o chlorovodík, jehož elementární analýzy nejlépe odpovídají složení **4d** · 0,85HCl.

Experimentální údaje k hydrolyzám sloučenin **3a-e** jsou uvedeny v Tabulce 3.

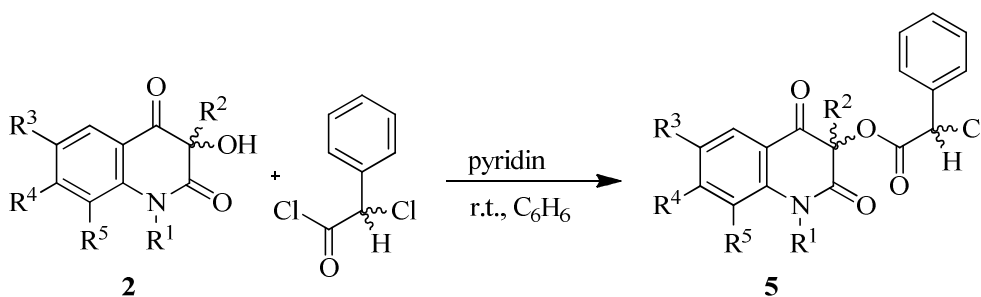
Tabulka 3 - Experimentální údaje k hydrolyzám sloučenin **3a-e**

3^a	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	V_{EtOH} [ml]	Reakční doba [min]	Izolovaný produkt	Výtěžek [%]
a	H	Et	H	H	H	40	160	4a . HCl . H ₂ O	49
b	H	Et	OMe	H	H	25	60	4b . HCl . H ₂ O	18
b	H	Et	OMe	H	H	25	60	4b'	9
c	H	Et	H	OMe	H	55	90	4c . HCl	37
d	H	Et	H	H	OMe	25	120	4d . 0,85HCl	40
e	Me	Et	H	H	H	25	150	4e	46

^a Ke všem pokusům bylo použito 2,40 mmol sloučeniny **3** a 36 ml 37% HCl.

5.2.4 3-Substituované 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty (**5**)

Pro přeměny sloučenin **2** na chlor(fenyl)acetáty **5** byla zvolena reakce s komerčně dostupným chlor(fenyl)acetylchloridem o čistotě 90 % provedená běžným způsobem v přítomnosti pyridinu. Očekávané estery **5a,e-g** byly touto reakcí připraveny s dobrými až vysokými výtěžky (65 – 88 %).



Z hlediska potvrzení struktury sloučenin **5** mohou přinést IČ spektra některé užitečné informace – nejvýraznějšími změnami při porovnání se spektry výchozích sloučenin **2** jsou absence absorpčních pásů v oblasti 3251 – 3514 cm⁻¹, které jsou způsobeny valenčními vibracemi ν(OH) a přítomnost silného absorpčního pásu o vlnočtu 1752 – 1758 cm⁻¹, který patrně odpovídá valenční vibraci ν(C=O) esterové karbonylové skupiny. Dále jsou přítomny vibrační pásy v oblasti vlnočtů 2878 – 3200 cm⁻¹ přiřaditelné valenčním vibracím ν(CH) aromatického systému, kterému náleží také dva intenzivní pásy při vlnočtech 695 – 697 cm⁻¹ a 735– 742 cm⁻¹ odpovídající deformačním vibracím γ(CH). Předpokladatelný

pás valenčních vibrací $\nu(\text{C-Cl})$ je u sloučenin **5** v oblasti vlnočtů $550 - 580 \text{ cm}^{-1}$, který je u sloučenin **5f** a **5g** méně výrazný, pravděpodobně vlivem přítomnosti fenylové skupiny [90].

Vzhledem k přítomnosti jednoho atomu chloru v molekule sloučenin **5**, lze v jejich hmotnostních spektrech očekávat kromě píků molekulových iontů M^+ také přítomnost charakteristických píků isotopových iontů $(M+2)^+$ a $(M+1)^+$, což se také potvrdilo. Naměřené poměry výšek píků jednotlivých isotopových iontů odpovídají vypočítaným poměrům, které vycházejí z přirozeného rozložení isotopů ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{12}C a ^{13}C . Charakteristický isotopový vzor také usnadnil identifikaci fragmentu, jehož hodnota m/z je 125, který odpovídá iontu $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+$, vznikajícímu α -štěpením chlor(fenyl)acetylového zbytku a který je přítomen v hmotnostních spektrech všech sloučenin **5**. Druhý fragment vzniklý tímto štěpením, jehož pík ve spektrech je jen nepatrný, ztrácí skupinu CO a je pozorován u sloučenin **5a** jako fragment s m/z 204, u **5e** s m/z 218, u **5f** s m/z 266 a u sloučeniny **5g** jako fragment s m/z 252.

V molekulách esterů **5** je po dvou asymetrických atomech uhlíku – atom C v poloze α k esterové karbonylové skupině (C-2) a atom C v poloze 3 chinolinového skeletu (C-3'), z čehož vyplývá existence dvou diastereomerů. Protože atom C-2 má jiné vazebné partnery než atom C-3', tato stereogenní centra nemohou být navzájem enantiomerní a tedy žádný z diastereomerů není *meso*-sloučeninou.

Spektra NMR ukázala, že všechny připravené estery **5a,e-g** jsou směsí enantiomerů. V protonových spektrech esterů s ethylovou skupinou v poloze 3 chinolinového skeletu (**5a,e**) jsou zdvojeny signály methylových skupin ethylů (CCH_3), signály atomů vodíku vázaných na atomu dusíku (H-1') jsou zdvojeny jak ve spektru esteru **5a**, tak ve spektru esteru **5g**, a po dvou signálech skupin NCH_3 je ve spektrech obou esterů (**5e,f**) s methylovou skupinou vázanou na atomu dusíku. Diastereomery **5a** vykazují také rozdílné chemické posuny signálů atomu vodíku ve skupině CHCl a diastereomery **5e** se odlišují rozdílnými posuny signálů atomů vodíku v polohách 5 a 6 chinolinového uskupení (H-5' a H-6'). Zatímco signál H-5' jednoho diastereomeru **5g** je v multipletu společném s jiným protonem, H-5' druhého diastereomeru **5g** se projevuje odděleným signálem. Podle integrálů oddělených signálů lze přibližně stanovit zastoupení jednotlivých diastereomerů. Vybrané chemické posuny signálů v $^1\text{H-NMR}$ spektrech sloučenin **5** jsou uvedeny v Tabulce 4.

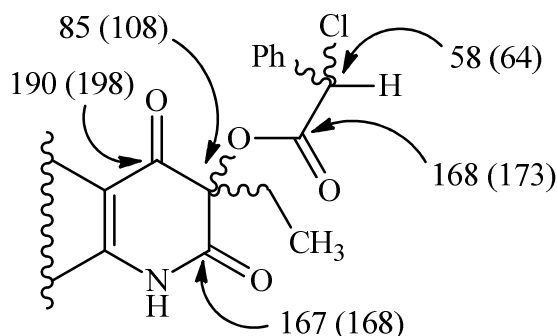
Překvapivě bylo zjištěno, že krystalizací sloučeniny **5a** se podařilo získat podíl krystalů, ve kterém výrazně převažoval podle $^1\text{H-NMR}$ spektra jeden diastereomer (přibližně 90 %), zatímco v dalších krystalických podílech mírně převažoval druhý diastereomer. U sloučenin **5e-g** se doposud podařilo získat pouze podíly s přibližně stejným zastoupením obou diastereomerů.

Tabulka 4 – Vybrané chemické posuny signálů v $^1\text{H-NMR}$ spektrech sloučenin **5**

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	$\delta(\text{CHCl})$ [ppm]	$\delta(\text{NH})$ [ppm]	$\delta(\text{NCH}_3)$ [ppm]
a	H	Et	H	H	H	6,23, 6,24	11,20, 11,23	-
e	Me	Et	H	H	H	6,25, 6,25	-	3,41, 3,43
f	Me	Ph	H	H	H	6,38, 6,38	-	3,52, 3,56
g	H	Ph	H	H	H	6,38, 6,38	11,54, 11,58	-

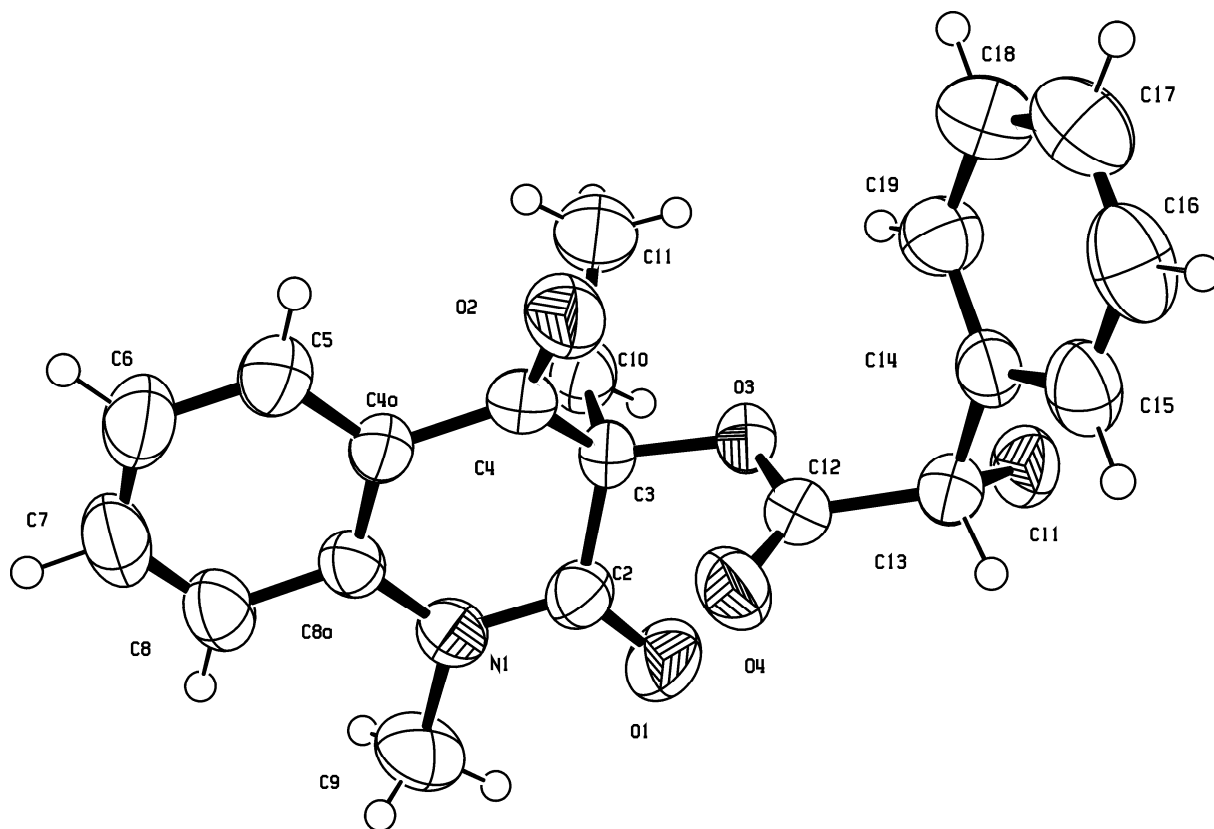
Ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektru esteru **5a** se projevují pouze signály majoritního diastereomeru, zatímco spektra esterů **5e-g** potvrzují, že jde o směsi diastereomerů. Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny HSQC a HMBC experimenty, exaktní přiřazení signálů $^{13}\text{C-NMR}$ spekter není možné. Na Obrázku 1 je znázorněno možné přiřazení signálů vybraným atomům esteru **5a**; hodnoty chemických posunů jsou uvedeny v ppm, v závorce je uvedeny hodnoty predikované pomocí Cambridgesoft ChemBioOffice Ultra v. 12.0 s 20-ti denní licencí.

Obrázek 1 – Možné přiřazení signálů v $^{13}\text{C-NMR}$ spektru sloučeniny **5a**



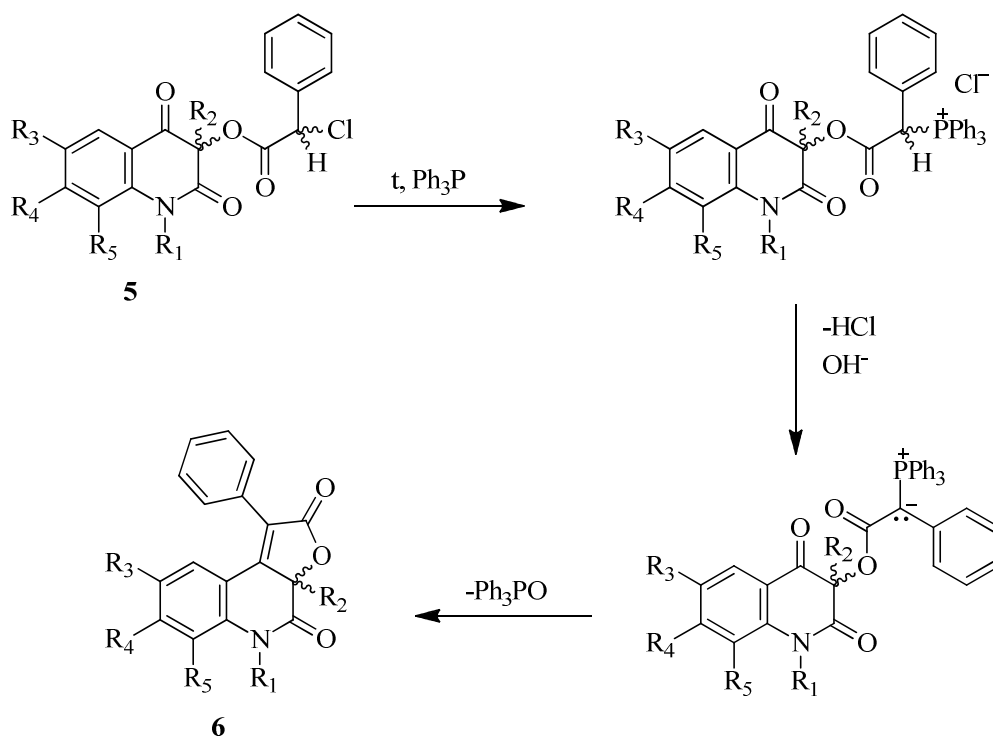
Ze směsi diastereomerů **5e** byl krystalizací ze směsi benzen – hexan připraven monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu krystalové mřížky, která ukázala, že krystal sloučeniny **5e** je tvořen racemickou směsí diastereomeru s relativní konfigurací 3'*R**,2*S**. Na Obrázku 2 je model s absolutní konfigurací 3'*R*,2*S*.

Obrázek 2 – Model sloučeniny 5e

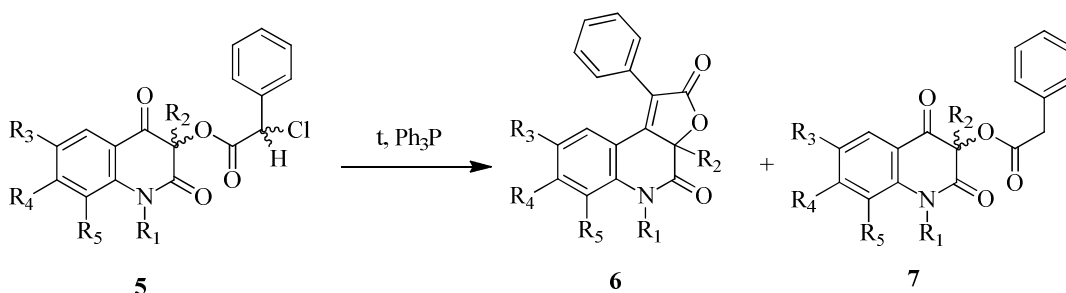


5.2.5 3a-Ethyl/Fenyl-1-fenyfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-diony

Příprava furo[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionů s alkylovou nebo fenylovou skupinou v poloze 3a je již delší dobu na Ústavu chemie studována, nicméně nikdy nebyly připraveny sloučeniny, které mají v poloze 1 fenylovou skupinu. Původním záměrem bylo převést sloučeniny **5** reakcí s trifenylofosfanem na příslušné fosfoniové soli. 1-Fenyfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-diony **6** by pak měly být snadno připraveny intramolekulární Wittigovou reakcí z fosfoniových solí generovaných ylidů. Takový postup se dříve osvědčil při přípravě furochinolindionů nesubstituovaných v poloze 1.



Nejprve byla zkoušena reakce sloučeniny **5a** s trifenylofosfanem při pokojové teplotě v toluenu, nedocházelo však k žádné reakci. Proto byla směs refluxována po dobu 12 hodin. Produktem byla směs, která byla zpracována sloupcovou chromatografií. Zpracováním reakční směsi však nebyla získána žádná fosfoniová sůl, ale dehalogenovaná sloučenina **7a** jako majoritní produkt, furochinolindion **6a** jako minoritní produkt a trifenylofosfanoxid, který vzniká při formaci sloučenin **6** i **7**. Je tedy zřejmé, že fosfoniová sůl je za zmíněných podmínek nestabilní a podléhá rozkladu za vzniku ylidu a chloroprostého esteru. Značná odlišnost průběhu těchto reakcí od dříve provedených na Ústavu chemie nebyla však zcela nepředpokladatelná – nestabilita primárně vznikajících fosfoniových solí je pravděpodobně způsobena přítomností fenylové skupiny navázané na ylidovém atomu uhlíku, neboť konjugací aromatického π -elektronového systému s tvořícím se ne vazebným elektronovým párem na ylidovém atomu uhlíku při odštěpování protonu se zvětšuje delokalizace záporného elektrického náboje.



Obměňováním reakčních podmínek (rozpuštědlo, teplota, molární přebytek trifenyfosfanu) mělo být docíleno zvýšení výtěžku sloučenin **6** a potlačení vzniku sloučenin **7**. To se podařilo jen částečně, výtěžky jednotlivých produktů v závislosti na reakčních podmínkách jsou uvedeny v Tabulce 5.

Tabulka 5 – Experimentální údaje k reakcím 3-substituovaných 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů (**5**) s trifenyfosfanem

5	R ¹	R ²	R ₃	R ₄	R ₅	r ^a	Rozpuštědlo	Teplota [°C]	Reakční doba [h]	Výtěžky [%]				
										6	7	5	Ph ₃ P	Ph ₃ P O
a	H	Et	H	H	H	2,0	toluen	≈110 ^b	12	5	70	-	47	^d
a	H	Et	H	H	H	2,1	xýlen	≈140 ^b	14	14	59	-	36	55
a	H	Et	H	H	H	1,4	<i>p</i> -cymen	160 ^c	10	26	-	-	^d	46
e	Me	Et	H	H	H	1,5	<i>p</i> -cymen	160 ^c	9	20	-	54	28	26
f	Me	Ph	H	H	H	1,3	<i>p</i> -cymen	160 ^c	7,5	39	-	23	33	44
g	H	Ph	H	H	H	2,0	<i>p</i> -cymen	≈176 ^b	11	3	49	-	43	55
g	H	Ph	H	H	H	1,4	<i>p</i> -cymen	160 ^c	8	27	-	-	34	28

^a Poměr látkového množství Ph₃P k látkovému množství reaktantu **5**. ^b Var reakční směsi. ^c Teplota lázně. ^d Výtěžek nebyl stanoven.

Z tabulky je patrné, že ideální podmínky pro konverzi sloučenin **5** na produkty **6** doposud nebyly nalezeny, lze však pozorovat jisté trendy vedoucí k jejich nalezení. Zřetelný je vliv teploty, výtěžek sloučenin **6** se zvyšuje souběžně s teplotou, nicméně při dosažení teploty cca 190 °C došlo již k rozkladu sloučenin v reakční směsi (zčernání) a dramatickému snížení výtěžku. Nejvyšších výtěžků sloučenin **6** bylo dosaženo při teplotě cca 160 °C. Zde je vhodné zmínit, že vedení reakcí v dusíkové atmosféře se ukázalo jako nezbytné.

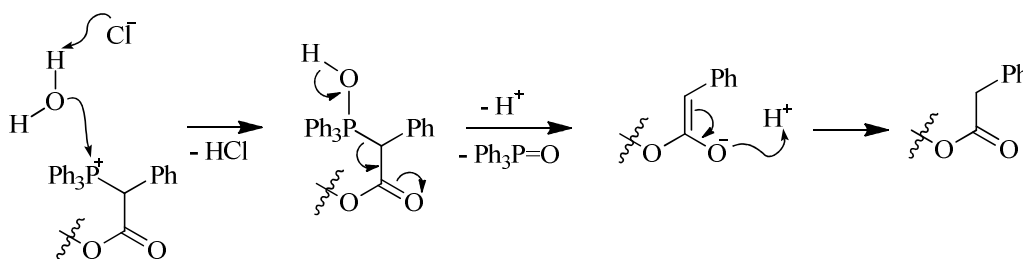
Infračervená spektra sloučenin **6** nepřináší příliš mnoho zajímavých údajů o struktuře, nicméně vykazují podobnost s výchozími estery **5**, u všech sloučenin lze pozorovat posun vlnočtů pásů valenčních vibrací $\nu(\text{C}=\text{O})$ z původních 1752 – 1758 cm⁻¹ na 1753 – 1762 cm⁻¹, což je v souladu s formací laktonového kruhu. Pozorovatelný je také zánik pásů v oblasti 1700 cm⁻¹, pozorovaný u sloučenin **2** a **5**, který pravděpodobně odpovídá valenčním vibracím $\nu(\text{C}=\text{O})$ na C-4 sloučenin **2** a **5** [90].

Provedené NMR experimenty jsou v dobré shodě s očekávanou strukturou, které odpovídají polohy jednotlivých aromatických vodíkových signálů a přítomností signálů vodíků H-1 u sloučenin **5a,g** a NCH₃ u sloučenin **5e, f**.

Tabulka 6 – Vybrané signály v ¹H-NMR spektrech sloučenin **6**

6	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	δ(H-6) [ppm]	δ(NH) [ppm]	δ(NCH ₃) [ppm]
a	H	Et	H	H	H	7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz)	10,83 (s)	-
e	Me	Et	H	H	H	7,34 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,0 Hz)	-	3,37 (s)
f	Me	Ph	H	H	H	7,35 (m)	-	3,45 (s)
g	H	Ph	H	H	H	7,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz)	11,08 (s)	-

Jak bylo zmíněno výše, při přípravě sloučenin **6a** a **6g** byly tyto získány pouze jako minoritní produkt, jako majoritní a nepředpokládaný produkt byly získány sloučeniny **7a** a **7g**, které byly identifikovány jako chloruprosté analogy sloučenin **5**. Pravděpodobně vznikají rozkladem fosfoniových solí při zpracování reakční směsi nukleofilním atakem molekuly vody na atom fosforu fosfoniové soli.



Zajímavé však je, že tento jev byl pozorován pouze u sloučenin s nesubstituovaným atomem dusíku v poloze 1, zatímco u sloučenin s methylovou skupinou v této poloze nebyl pozorován vznik sloučenin **7** a z reakční směsi byly izolovány pouze produkty **6** a nezreagovaná výchozí látka **5**. To by snad mohlo být způsobeno potenciální kyselostí vodíků v poloze 1, popř. v důsledku keto – enol tautomerie za reakčních podmínek. U sloučeniny **7a** a **7g** byla struktura potvrzena elementární analýzou a IČ spektry. U sloučeniny **7a** také fragmentací v EIMS. Infračervená spektroskopie se ukázala být užitečná při určování struktury sloučeniny **7a**, ve spektru, které je jinak velmi podobné výchozí sloučenině **5a**, lze pozorovat absenci pásu 561 cm⁻¹, který odpovídá valenční vibraci ν(C-Cl) v sloučenině **5a**.

Posun pásů valenčních vibrací $\nu(\text{C}=\text{O})$ karbonylové skupiny esteru z 1750 cm^{-1} (**5a**) na 1735 cm^{-1} (**7a**) je v souladu se skutečností, že přítomnost atomu chloru v blízkosti těchto skupin mírně zvyšuje vlnočet jejich vibrací. Obdobné změny v IČ spektru byly pozorovány také u sloučeniny **7g**.

Fragmentace sloučeniny **7a** v EIMS je analogická s fragmentací sloučeniny **5a**, a odpovídá chloruprosté sloučenině (nejsou přítomny izotopové píky, které by nasvědčovaly přítomnosti chloru). Nejvýraznějším fragmentem v hmotnostním spektru je tropyliový kation s m/z 91, který odpovídá produktu již zmíněného α štěpení (esterového zbytku).

Přestože struktury sloučenin **7** nebyly potvrzeny NMR experimentem, s přihlédnutím k provedeným analýzám lze předpokládanou strukturu považovat za vysoce pravděpodobnou.

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité analytické metody a přístroje

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-ms (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným médiem s konstantním průtokem 38 cm.s⁻¹. Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách *m/z* (% relativní intenzity). Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Rentgenová difrakční analýza krystalové mřížky sloučeniny **5e** byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD s plošným detektorem a s Mo-K_α zdrojem záření s grafitovým monochromátorem ($\lambda = 0,71072 \text{ \AA}$). NMR spektra byla měřena při 302 K na spektrometru Bruker Avance DPX 300 při frekvenci 300 MHz (¹H) resp. 75 MHz (¹³C), nebo Bruker Avance III při 500 MHz (¹H) resp. 125 MHz (¹³C). Pro měření protonových spekter byl použit tetramethylsilan jako vnitřní standard. Chemické posuny signálů jader ¹³C byly stanoveny vůči signálu ¹³C v DMSO-*d*₆ (39,5 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Multiplicity jsou označeny takto: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet), br (rozšířený). Infračervená spektra byla měřena na přístrojích Mattson 3000 nebo Nicolet Avatar-380 technikou KBr tablet.

6.2 3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony (2a-g)

V Erlenmayerově baňce byl rozpuštěn odvážený edukt **1** (32,00 mmol) ve 192 ml 0,5M (96 mmol) vodného roztoku NaOH. Do čirého roztoku byl za neustálého míchání na magnetické míchačce přikapáván roztok kyseliny peroxyoctové (Persteril 35%, 15 ml). Přikapávání bylo regulováno tak, aby směs příliš nepěníla; pokud se začala zahřívat, byla chlazená ve vodní lázni. Doba přikapávání se pohybovala od 45 do 60 minut. Poté byla reakční směs uložena na 60 minut do lednice. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě,

promyta 5% vodným roztokem K_2CO_3 (2 x 10 ml) a vodou (2 x 10 ml). Surový produkt byl podle potřeby čištěn krystalizací. V případě preparace sloučenin **2f,g** nebyla konverze eduktu na produkt úplná; okyselením uhličitanového promývacího louhu 10% HCl a odsátím vyloučené tuhé fáze na fritě byla regenerována část výchozí látky **1**.

3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (2a). Výtěžek 78 %,

žlutý prášek, b. t. 174 – 177 °C. $R_F = 0,52$ (20% EtOAc v benzenu).

IČ spektrum (cm^{-1}): 3456 (s), 3191 (w), 3065 (m), 2991 (m), 2940 (m), 2879 (w), 1709 (s), 1666 (s), 1616 (s), 1598 (m), 1511 (w), 1487

(s), 1461 (w), 1441 (m), 1381 (m), 1364 (m), 1317 (w), 1288 (w), 1259 (w), 1232 (w), 1185 (m), 1154 (m), 1103 (m), 1069 (w), 1035 (w), 1010 (w), 989 (m), 911 (w), 842 (m), 803 (w), 774 (m), 753 (m), 713 (w), 700 (w), 682 (w), 675 (w), 664 (w), 529 (w), 688 (m), 446 (w), 424 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2a**. Pro $C_{11}H_{11}NO_3$ (205,21) vypočteno: 64,38 %C, 5,40 %H, 6,83 %N; nalezeno: 64,37 %C, 5,41 %H, 6,59 %N. V literatuře [16] je uveden b. t. 174 – 176 °C.

3-Ethyl-3-hydroxy-6-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion

(2b). Výtěžek 87 %, žlutý prášek, b. t. 146 – 151 °C. $R_F = 0,20$

(20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3607 (s), 3428 (s), 3188 (m), 3067 (m), 2971 (w), 2917 (w), 1708 (s), 1669 (s),

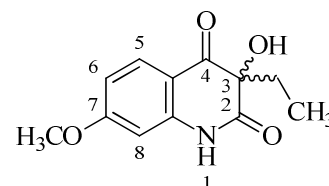
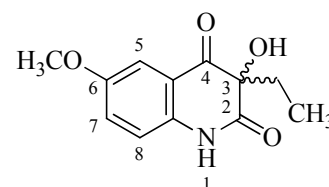
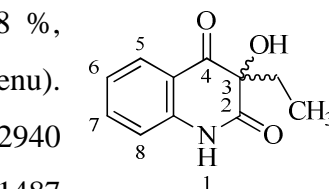
1624 (w), 1502 (s), 1460 (w), 1431 (m), 1362 (w), 1319 (w), 1281 (s), 1212 (s), 1160 (m), 1111 (m), 1062 (w), 1019 (m), 996 (w), 973 (w), 931 (w), 906 (w), 884 (w), 848 (m), 852 (w), 799 (w), 749 (w), 711 (m), 669 (w), 622 (w), 570 (w), 544 (w), 501 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2b**. V literatuře [10] je uveden b. t. 198 °C (DMF – voda).

3-Ethyl-3-hydroxy-7-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (2c).

Výtěžek 69 %, bezbarvé krystaly, b. t. 163 – 165 °C (benzen).

$R_F = 0,06$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3469

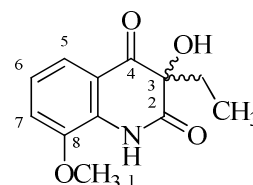
(w), 3330 (w), 3222 (m), 3072 (w), 2977 (m), 2933 (m), 2846 (w), 2361 (m), 2341 (w), 1722 (s), 1702 (s), 1688 (s), 1610 (s), 1586 (s), 1524 (m), 1482 (m), 1459 (w), 1442 (w), 1401 (w), 1368 (m), 1352 (w), 1274 (m), 1257 (w), 1245 (w), 1207 (w), 1104 (w), 1066



(s), 1033 (m), 1011 (w), 997 (w), 970 (w), 948 (w), 905 (m), 874 (w), 862 (m), 839 (w), 816 (w), 795 (m), 748 (m), 687 (w), 668 (w), 637 (w), 504 (s), 446 (m); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2c**. V literatuře [36] je uveden b. t. 159 – 162 °C.

3-Ethyl-3-hydroxy-8-methoxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2d). Výtě-

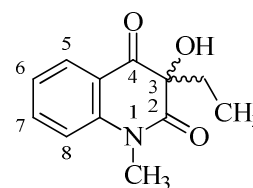
žek 52 %, žluté krystaly, b. t. 64 – 70 °C (benzen – cyklohexan). $R_F = 0,09$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3601 (s), 3482 (s), 3230 (w), 3081 (w), 2796 (w), 2940 (w), 1709 (s), 1670 (s), 1614



(m), 1593 (m), 1504 (s), 1464 (m), 1385 (w), 1371 (w), 1333 (w), 1309 (w), 1272 (s), 1205 (m), 1188 (w), 1099 (w), 1081 (w), 1067 (w), 1017 (m), 994 (m), 966 (w), 900 (w), 864 (w), 832 (w), 814 (w), 788 (w), 746 (m), 684 (w), 631 (w), 493 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2d**. V literatuře [36] je uveden b. t. 98 – 102 °C (benzen – cyklohexan).

3-Ethyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2e). Výtě-

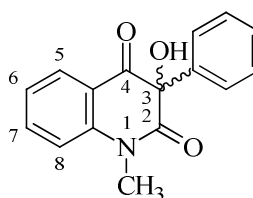
žek 76%, bílý prášek, b. t. 120 – 124 °C. $R_F = 0,26$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3380 (s), 3080 (w), 3042 (w), 2990 (w), 2941 (w), 2918 (w), 1712 (s), 1680 (s), 1651 (s), 1493 (w), 1473



(s), 1419 (w), 1359 (s), 1305 (m), 1272 (w), 1198 (m), 1150 (m), 1102 (s), 1060 (w), 1047 (w), 1000 (w), 761 (m), 755 (s), 725 (w), 666 (m), 531 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2e**. Hmotnostní spektrum: 220 ($M+1$)⁺ (4), 219 M^+ (28), 163 (52), 162 (100), 134 (10), 116 (6), 113 (5), 111 (8), 106 (9), 105 (6), 104 (8), 99 (6), 97 (11), 91 (6), 85 (18), 83 (12), 81 (7), 79 (7), 78 (8), 77 (21), 71 (26), 69 (15), 57 (43), 55 (15), 51 (7), 43 (29), 41 (12). V literatuře [13] je uveden b. t. 146 °C (cyklohexan – xylen).

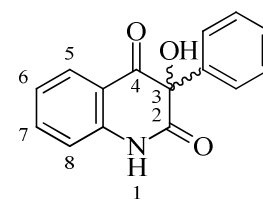
3-Hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2f). Výtě-

žek 53 %, bílý prášek, b. t. 144 – 150 °C. $R_F = 0,32$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3514 (w), 3422 (m), 3070 (w), 1709 (s), 1668 (s), 1629 (w), 1602 (s), 1494 (m), 1473 (s), 1417 (w), 1359



(s), 1319 (m), 1297 (m), 1251 (w), 1183 (w), 1099 (m), 1074 (w), 1060 (w), 1036 (w), 1015 (m), 962 (w), 948 (w), 885 (w), 867 (w), 779 (w), 759 (s), 744 (m), 721 (w), 700 (s), 667 (w), 640 (m), 583 (w), 529 (w), 493 (w), 459 (w), 440 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2f**. V literatuře [15] je uveden b. t. 158 – 161 °C.

3-Hydroxy-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2g). Výtěžek 41 %, bílý prášek, b. t. 269 – 276 °C. $R_F = 0,22$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3441 (s), 3251 (s), 3056 (w), 1732 (s), 1709 (s), 1674 (s), 1613(s), 1591 (w), 1495 (w), 1483 (s), 1450 (w), 1368 (s), 1338 (m), 1316 (w), 1266 (w), 1229 (m), 1170 (m), 1150 (w), 1109 (w), 1043 (w), 1036 (w), 1026 (m), 952 (w), 852 (w), 873 (w), 785 (m), 760 (m), 739 (m), 696 (m), 665 (w), 587 (w), 524 (w), 490 (w), 429 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2g**. V literatuře [15] je uveden b. t. 234 - 235 °C.

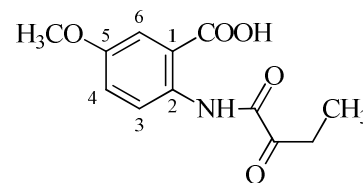


6.3 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny (3b-e)

K roztoku výchozí sloučeniny **2** (12,00 mmol) v ethanolu byl přidán vodný roztok H_5IO_6 (2,74 g, 72 mmol). Takto připravená reakční směs byla míchána na magnetické míchačce, dokud v ní byl přítomen edukt **2** (TLC). Odsátím vyloučené tuhé fáze na fritě a jejím promytím vodou (3×30 ml) byl získán první podíl produktu **3**. Filtrát byl extrahován benzenem (3×30 ml) a poté ethyl-acetátem, dokud byl v extraktu detegovatelný (TLC) produkt **3** (3 až 5×50 ml). Spojený benzenový a ethylacetátový extrakt byl sušen (Na_2SO_4), zfiltrován a odpařením rozpouštědel ve vakuu z něj byl získán druhý podíl surového produktu **3**. Podle potřeby byl produkt čištěn krystalizací. Údaje o jednotlivých preparacích jsou uvedeny v Tabulce 2 (s. 40).

5-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina

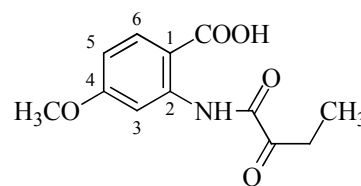
(3b). Bílý prášek, b. t. 199 – 202 °C. $R_F = 0,25$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3271 (s), 2978 (m), 2938 (w), 1722 (s), 1689 (s), 1673 (s), 1613 (m), 1594 (m), 1524



(s), 1457 (m), 1439 (s), 1426 (m), 1412 (m), 1399 (w), 1379 (w), 1358 (w), 1299 (s), 1287 (s), 1252 (s), 1216 (s), 1184 (w), 1152 (w), 1106 (m), 1083 (m), 1045 (s), 985 (w), 910 (m), 829 (m), 820 (m), 195 (w), 771 (w), 753 (m), 678 (w), 668 (m); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3b**. V literatuře [36] je uveden b. t. 197 – 200 °C.

4-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina

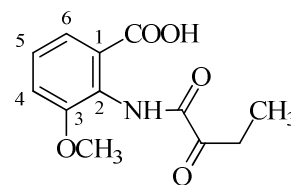
(3c). Bezbarvé krystaly, b. t. 201 – 203 °C (benzen). $R_F = 0,28$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3184 (m), 2972 (w), 2939 (w), 2577 (w), 1724 (w) 1698 (s), 1688 (s),



1662 (m), 1609 (s), 1582 (m), 1530 (m), 1459 (w), 1438 (w), 1412 (m), 1385(w), 1350 (w), 1336 (w), 1283 (m), 1249 (s), 1229 (w), 1211 (s), 1175 (w), 1157 (w), 1140 (m), 1106 (m), 1027 (m), 984 (w), 972 (w), 927 (w), 878 (w), 866 (w), 848 (w), 829 (m), 781 (w), 769 (w), 729 (w), 705 (w) 671 (w), 624 (w), 613 (m), 560 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3c**. V literatuře [36] je uveden b. t. 190 – 196 °C.

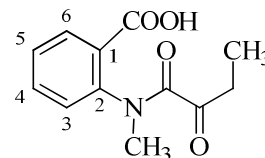
3-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3d).

Bezbarvý prášek, b. t. 146 – 148 °C. $R_F = 0,09$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3330 (s), 3087 (w), 2975 (w), 2944 (w), 2896 (w), 2840 (w), 1717 (s), 1679 (s), 1581 (m), 1538



(s), 1479 (s), 1457 (m), 1406 (w), 1368 (m), 1306 (m), 1288 (s), 1259 (w), 12114 (m), 1203 (m), 1180 (w), 1161 (m), 1111 (m), 1054 (s) 983 (m), 922 (m), 828 (m), 819 (m), 767 (m), 760 (m), 720 (m), 705 (w), 648 (m), 604 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3d**. V literatuře [36] je uveden b. t. 142 – 146 °C (benzen – cyklohexan).

2-[Methyl(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3e). Nahnědlé krystaly, b. t. 113 – 115 °C (benzen). $R_F = 0,09$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 2985 (m), 2609 (w), 2465 (w), 1731



(s), 1709 (s), 1631 (s), 1597 (s), 1488 (m), 1460 (w), 1446 (w), 1388 (m), 1342 (w), 1283 (w), 1236 (s), 1165 (w), 1140 (w), 1108 (w), 1083 (w), 1060 (w), 1037 (w), 964 (w), 889 (w), 861 (w), 819 (w), 790 (w), 774 (w), 733 (w), 716 (w), 692 (w), 670 (w), 643 (m), 533(w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3e**. V literatuře [91] je uveden b. t. 113 – 115 °C (EtOAc).

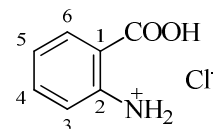
6.4 2-Aminobenzoové kyseliny 4

Edukt **3** byl v kapkovité baňce smísen s ethanolom a 37% HCl. Reakční směs byla zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem k varu. Var byl udržován, dokud nevy-mizela skvrna eduktu na TLC. Množství použitých látek a reakční doby jsou uvedeny v

Tabulce 3 (s. 42). Poté byla směs odpařena na rotační vakuové odparce do sucha a pod vakuem sušena 30 minut. Surový produkt byl čištěn krystalizací.

Hydrochlorid 2-aminobenzoové kyseliny - hydrát (4a . HCl . H₂O).

Bílé krystaly, b. t. 146 – 149 °C (benzen). $R_F = 0,31$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum: 3000 - 2700 (br), 2682 (m), 2569 (m), 2031

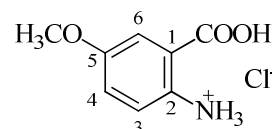


(w), 1962 (w), 1693 (s), 1623 (w), 1596 (w), 1560 (m), 1494 (m), 1460 (m), 1394 (m), 1322 (w), 1292 (w), 1218 (m), 1137 (w), 1099 (m), 1054 (w), 1034 (m), 828 (m), 795 (m), 752 (m), 685 (w), 650 (m), 592 (w), 511 (w), 497 (m). Pro C₇H₇NO₂ . HCl . H₂O (191,61) vypočteno: 43,88 %C, 5,26 %H, 7,31 %N; nalezeno: 44,22 %C, 5,29 %H, 7,29 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 6,68 (ddd, 1H, *J* = 7,5, 7,5, 1,1 Hz, H-4), 6,90 (dd, 1H, *J* = 8,3, 0,8 Hz, H-3), 7,31 (ddd, 1H, *J* = 7,7, 7,7, 1,6 Hz, H-5), 7,75 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz, H-6). V literatuře [36] je uveden b. t. 147 – 149 °C.

Hydrochlorid 2-amino-5-methoxybenzoové kyseliny - hydrát (4b . HCl . H₂O)

Surový produkt získaný dle obecného postupu (545,1 mg, bílá krystalická látka, b. t. 127 – 130 °C) byl dle NMR směsí očekávané sloučeniny **4b** a ethylesteru **4b'** v poměru 63:37. Tato směs byla krystalizována z EtOAc. První krystalizační podíl (83,7 mg, bezbarvé krystalky, b. t. 173 – 176 °C), byl homogenní dle TLC, dle EA odpovídal **4b**.HCl.H₂O.

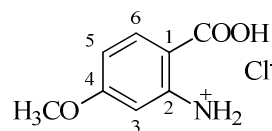
IČ spektrum (cm⁻¹): 3214 (m), 3050 – 2850 (br), 2556 (m), 1713 (s), 1685 (s), 1611 (s), 1509 (s), 1464 (m), 1395 (s), 1334 (w), 1306 (s), 1285 (m), 1270 (s), 1256 (s), 1233 (s), 1204 (w), 1090 (w), 1028



(m), 849 (w), 737 (w). Pro C₈H₉NO₃ . HCl . H₂O (221,64) vypočteno: 43,35 %C, 5,46 %H, 6,32 %N; nalezeno: 43,88 %C, 5,48 %H, 6,21 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 1,33 (t, *J* = 7,1Hz, CCH₃), 3,74 (s, OCH₃ v esteru), 3,77 (s, OCH₃ v kyselině), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₂), 7,14–7,19 (m, H-4 v esteru, H-4 v kyselině a H-3 v esteru), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, H-3 v kyselině), 7,32 (dd, *J* = 2,2, 1,1 Hz, H-6 v esteru), 7,39 (d, *J* = 2,9 Hz, H-6). V literatuře [92] je uveden b. t. 210 °C.

Hydrochlorid 2-amino-4-methoxybenzoové kyseliny (4c . HCl).

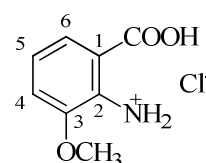
Nažloutlé krystaly, b. t. 167 – 171 °C (benzen). $R_F = 0,36$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3350 (w), 2900 - 2800 (br),



2577 (s), 2361 (m), 1967 (w), 1687 (s), 1631 (s), 1596 (s), 1551 (m), 1472 (m), 1426 (w), 1402 (s), 1337 (s), 1296 (m), 1245 (s), 1174 (s), 1159 (s), 1113 (s), 1093 (m), 1074 (m), 1021 (s), 943 (m), 858 (m), 841 (m), 815 (m), 773 (m), 721 (m), 685 (m), 616 (s), 514 (m), 458 (m), 450 (m). Pro $C_8H_9NO_3 \cdot HCl$ (203,62) vypočteno: 47,19 %C, 4,95 %H, 6,88 %N; nalezeno: 47,22 %C, 5,05 %H, 7,04 %N. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3,72 (3H, s, CH_3), 6,16 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, H-5), 6,30 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, H-3), 7,63 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-6). V literatuře [93] je uveden b. t. 178 – 180 °C.

Hydrochlorid 2-amino-3-methoxybenzoové kyseliny (4d . HCl). Našed-

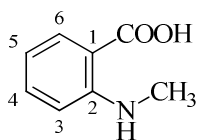
lé krystaly, b. t. 171 – 173 °C (benzen). $R_F = 0,47$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3497 (w), 3374 (w), 2610 (w), 2527 (w), 2362 (w), 1965 (w), 1908(w), 1702 (s), 1622 (m), 1592 (m), 1575 (m),



1540 (m), 1459 (s), 1398 (s), 1322 (s), 1281 (m), 1258 (m), 1228 (m), 1199 (m), 1178 (w), 1107 (m), 1065 (s), 1026 (m), 300 (w), 870 (m), 808 (s), 754 (s), 727 (s), 705 (w), 631 (w), 597 (m), 515 (s), 482 (m), 441 (m). Pro $C_8H_9NO_3 \cdot 0,85HCl$ (199,25) vypočteno: 48,49 %C, 5,01 %H, 7,07 %N; nalezeno: 48,38 %C, 4,89 %H, 7,09 %N. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3,81 (3H, s, CH_3), 6,9 (4H, br s, NH_3^+ a COOH), 6,54 (1H, dd, $J = 8,2, 7,8$ Hz, H-5), 6,98 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, H-4), 7,34 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, H-6). V literatuře [94] je pro **4d . HCl** uveden b. t. 204 – 205 °C.

2-(Methylamino)benzoová kyselina (4e). Nažloutlé krystaly, b. t. 167 –

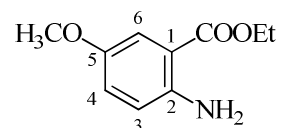
171 °C (benzen). $R_F = 0,53$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3387 (s), 3341 (br), 3130 (w), 2991 (w), 2897 – 2872 (br), 2823 (w),



2734 (br), 2645 (m), 2574 (w), 2490 (w), 2386 (w), 1798 (w), 1661 (s), 1614 (m), 1581 (s), 1519 (s), 1497 (s), 1472 (m), 1439 (s), 1409 (s), 1303 (m), 1266 (br), 1175 (s), 1163 (s), 1139 (m), 1122 (m), 1079 (m), 1036 (m), 970 (w), 905 (br), 863 (w), 846 (m), 836 (m), 821 (m), 805 (w), 772 (s), 749 (s), 696 (s), 657 (s), 597 (m), 577 (w), 559 – 545 (br), 512 (s), 434 (m), 405 (w). Pro $C_8H_9NO_2$ (151,16) vypočteno: 63,56 %C, 6,00 %H, 9,27 %N; nalezeno: 63,62 %C, 6,00 %H, 9,28 %N. V literatuře [95] je uveden b. t. 142 – 146 °C.

6.5 Ethyl–2-amino-5-methoxybenzoát (4b')

Sloučenina **3b** byla podrobena kyselé hydrolyze postupem uvedeným pro přípravu 2-aminobenzoových kyselin **4**. Ze surového produktu, který byl podle

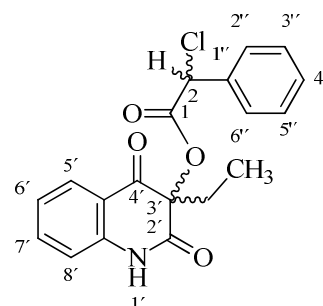


TLC smějí aminokyseliny **4b** a ethylesteru **4b'** byl ester **4b'** izolován sloupcovou chromatografií s použitím ethyl-acetátu jako mobilní fáze s výtěžkem 9 %. Žlutý prášek, b. t. 34 – 36 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3477 (s), 3372 (s), 2982 (m), 2834 (w), 1692 (s), 1590 (s), 1566 (s), 1497 (s), 1466 (m), 1428 (w), 1392 (w), 1370 (m), 1289 (s), 1247 (s), 1210 (s), 1184 (w), 1097 (m), 1042 (m), 868 (w), 823(w), 788 (w), 758 (w), 552 (w). Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195,22) vypočteno: 61,53 %C, 6,71 %H, 7,18 %N; nalezeno: 61,45 %C, 6,79 %H, 6,74 %N. V literatuře [96] je uveden b. t. 38 – 40 °C.

6.6 3-Substituované 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty (5a,e-g)

Ve 100 ml kapkovité baňce byl suspendován výchozí hydroxychinolindion **2** (15 mmol) v benzenu (45 ml). K roztoku byl přidán pyridin (1,31 g, 16,5 mmol) a chlor(fenyl)acetylchlorid (čistota 90 %, 4,07 g, 3,67g substance, 19,0 mmol). Baňka byla opatřena chlorkalciovou sušicí rourkou, reakční směs byla míchána na magnetické míchačce za průběžného sledování pomocí TLC 24 hodin (v případě sloučeniny **5e** 8 hodin). Po uvedené době nebyl výchozí hydroxychinolindion **2** v reakční směsi pomocí TLC detekovatelný. Reakční směs byla zfiltrována přes fritu. Filtrační koláč po propláchnutí 45 ml benzenu a 45 ml vody představoval první podíl surového produktu. Filtrát reakční směsi byl sušen Na_2SO_4 , rozpouštědla byla po odstranění sušidla odpařena na vakuové rotační odparce a získaný olej byl roztírán s cyklohexanem. Odsátím vyloučené tuhé fáze na fritě byl získán druhý podíl surového produktu. Odpařením cyklohexanu z matečného louhu byl získán třetí podíl surového produktu. Benzenový promývací louh byl extrahován vodou, sušen Na_2SO_4 a odpaření těkavých složek na vakuové odparce vedlo k čtvrtému podílu surového produktu. Surový produkt byl čištěn krystalizací z benzenu, jednoduchá krystalizace poskytla čisté produkty, které však představovaly směsi diastereomerů.

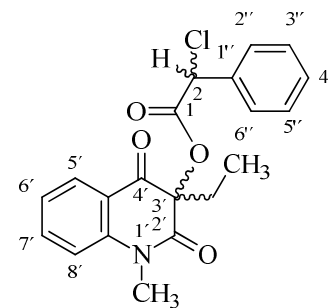
3-Ethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát (5a). Výtěžek 88 %, bílé krystaly, b. t. 220 – 224 °C (benzen). $R_F = 0,55$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3197 (w), 3138 (w), 3069 (m), 2980 (m), 2938 (m),



2880 (w), 1753 (s), 1709 (s), 1676 (s), 1614 (m), 1596 (m), 1508 (m), 1485 (s), 1454 (w), 1442 (m), 1387 (m), 1378 (m), 132 (w), 1307 (w), 1293 (m), 1252 (w), 1236 (w), 1186 (w), 1151 (s), 1115 (w), 1083 (m), 1031 (w), 1004 (w), 976 (w), 921 (m), 874 (w), 861 (w), 845 (w), 816 (w), 776 (m), 751 (m), 736 (s), 722 (w), 710 (w), 696 (m), 685 (w), 659 (w), 563 (w), 505 (w), 452 (w). Hmotnostní spektrum: 359 (M+2)⁺ (11), 358 (M+1)⁺ (7), 357 M⁺ (32), 205 (23), 204 (83), 189 (9), 188 (47), 177 (5), 160 (14), 148 (52), 146 (18), 142 (5), 132 (9), 130 (8), 127 (32), 126 (8), 125 (100), 120 (17), 119 (11), 118 (47), 92 (18), 91 (17), 90 (33), 89 (23), 69 (12), 64 (7), 57 (45), 44 (5), 41 (6). Pro C₁₉H₁₆NO₄ (357,79) vypočteno: 63,78 %C, 4,51 %H, 3,91 %N; nalezeno: 63,94 %C, 4,53 %H, 3,74 %N. HRMS (ESI⁺): Pro C₁₉H₁₇ClNO₄⁺ [(M+H)⁺] vypočteno: 358,0846; nalezeno: 358,0841. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 0,79 a 0,84 (2 × t, 0,10 : 0,90, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃), 1,88 – 2,03 (m, 2H, CH₂), 6,23 a 6,24 (2 × s, 0,89 : 0,11, 1H, CHCl), 7,16 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-8'), 7,19 (ddd, 1H, *J* = 7,6, 7,6, 0,6 Hz, H-6'), 7,40 – 7,48 (m, 3H, H-3'', H-4'' a H-5''), 7,55 – 7,59 (m, 2H, H-2'' a H-6''), 7,69 (ddd, 1H, *J* = 8,5, 7,0, 1,5 Hz, H-7'), 7,79 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, H-5'), 11,20 a 11,23 (2 × s, 91 : 9, 1H, H-1'). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 7,0, 29,1, 57,7, 85,2, 116,7, 118,1, 123,2, 127,2, 128,3, 128,4, 128,7, 129,3, 135,7, 137,0, 141,3, 167,7, 190,4.

3-Ethyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát (5e). Výtěžek 65 %, bílé krystaly, b. t. 113

– 118 °C (benzen). R_F = 0,61 (20% EtOAc v benzen). IČ spektrum (cm⁻¹): 2988 (w), 2937 (w), 1758 (m), 1740 (m), 1710 (s), 1678 (s), 1603 (s), 1495 (w), 1474 (s), 1455 (m), 1418 (w), 1384 (w), 1362 (s), 1337 (w), 1302 (s), 1280 (m), 1261 (w),



1246 (w), 1224 (w), 1182 (w), 1161 (m), 1095 (m), 1079 (w), 1049 (w), 1030 (w), 992 (w) 922 (w), 858 (w), 783 (w), 772 (w), 755 (w), 736 (m), 696 (w), 664 (w), 621 (w), 594 (w), 561 (m), 519 (w), 493 (w), 450 (w). Hmotnostní spektrum: 373 (M+2)⁺ (12), 372 (M+1)⁺ (8), 371 M⁺ (33), 219 (16), 218 (75), 203 (8), 202 (25), 191 (11), 174 (19), 163 (9), 162 (33), 155 (7), 146 (16), 141 (11), 139 (7), 137 (9), 135 (9), 134 (13), 133 (5), 131 (6), 127 (28), 125 (71), 124 (8), 123 (15), 121 (6), 119 (8), 118 (17), 113 (14), 112 (6), 111 (25), 110 (8), 109 (18), 107 (7), 106 (11), 105 (11), 99 (22), 98 (7), 97 (36), 96 (12), 95 (24), 91 (12), 90 (16), 89 (13), 85 (51), 83 (37), 82 (15), 81 (25), 77 (12), 71 (74), 70 (14), 69 (57), 67 (14), 57 (100), 56 (13), 55 (38), 43 (77), 41 (27). Pro C₂₀H₁₈ClNO₄ (371,81) vypočteno:

64,61 %C, 4,88 %H, 3,77 %N; nalezeno: 64,66 %C, 4,84 %H, 3,76 %N. HRMS (ESI+): Pro $C_{20}H_{19}ClNO_4^+$ $[(M+H)^+]$ vypočteno: 372,1003; nalezeno: 372,0992. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,76 a 0,79 (2 \times t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CCH_3), 1,87-2,01 (m, 2H, CH_2), 3,41 a 3,43 (2 \times s, 52 : 48, 3H, NCH_3), 6,25 (s, 1H, $CHCl$), 7,29 a 7,30 (2 \times dd, $J = 7,4$, 7,3 Hz, H-6'), 7,40-7,48 (m, 4H, H-8', H-3'', H-4'' a H-5''), 7,55-7,60 (m, 2H, H-2'' a H-6''), 7:80-7,84 (m, 1H, H-7'), 7,86 a 7,89 (2 \times dd, $J = 7,7$, 1,6 Hz, H-5'). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): 7,03, 70,9, 29,39, 29,41, 29,91, 29,94, 57,66, 57,75, 85,46, 85,48, 116,28, 116,28, 119,06, 119,13, 123,62, 123,63, 127,48, 127,48, 128,33, 128,37, 128,73, 128,76, 129,28, 129,30, 135,73, 135,77, 137,21, 137,27, 142,31, 142,38, 167,03, 167,09, 167,23, 167,44, 189,39, 189,71.

3-Fenyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-

chlor(fenyl)-acetát (5f). Výtěžek 71 %, bílé krystaly, b. t. 130

- 132 °C (benzen – cyklohexan 3 : 2). $R_F = 0,65$ (20% EtOAc

v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3495 (w), 3053 (w), 2937 (w),

1758 (s), 1689 (s), 1648 (m), 1605 (m), 1582 (w), 1493 (w),

1466 (m), 1452 (m), 1443 (w), 1416 (w), 1361 (m), 1337 (m),

1297 (w), 1272 (w), 1243 (w), 1171 (w), 1152 (m), 1070 (m), 1051 (w), 1010 (m), 978

(m), 957 (w), 876 (w), 795 (w), 780 (w), 771 (m), 754 (m), 729 (w), 706 (m), 673 (m), 653

(w), 640 (w), 611 (w), 550 (w), 523 (w), 474 (w), 456 (w). Hmotnostní spektrum: 421

$(M+2)^+$ (11), 420 $(M+1)^+$ (8), 419 M^+ (30), 267 (23), 266 (100), 250 (10), 222 (17), 162

(5), 127 (6), 125 (22), 118 (10), 106 (6), 105 (72), 104 (6), 90 (10), 89 (8), 77 (30). Pro

$C_{24}H_{18}ClNO_4$ (419,86) vypočteno: 68,66 %C, 4,32 %H, 3,34 %N; nalezeno: 68,30 %C,

4,29 %H, 3,36 %N. HRMS (ESI+): Pro $C_{23}H_{19}ClNO_4^+$ $[(M+H)^+]$ vypočteno: 420,1003;

nalezeno: 420,1000. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 3,52 a 3,56 (2 \times s, 62 : 38, 3H,

NCH_3), 6,38 (s, 0,58 : 0,42, 1H, $CHCl$), 7,25–7,55 (m, 10H), 7,57 – 7,63 (m, 2H), 7,79 –

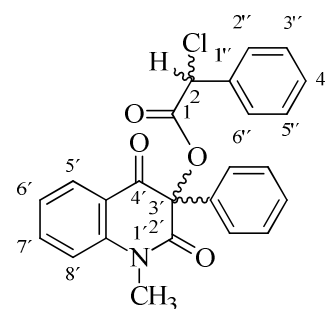
7,87 (m, 2H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): 30,19, 30,21, 57,55, 57,69, 85,72, 85,76,

116,64, 116,64, 119,09, 119,11, 124,04, 124,04, 125,95, 126,03, 127,96, 127,96, 128,33,

128,36, 128,82, 128,86, 129,38, 129,38, 129,40, 129,42, 130,22, 130,22, 131,59, 131,61,

135,53, 135,60, 137,57, 137,62, 142,03, 142,08, 166,22, 166,32, 167,46, 167,52, 187,94,

188,22.



3-Fenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-

chlor(fenyl)-acetát (5g). Výtěžek 83 %, bílé krystaly, b. t. 205

– 210 °C (benzen). $R_F = 0,57$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3194 (w), 3132 (w), 3078 (m), 2990 (m), 2922 (m), 2878 (w), 1752 (s), 1709 (s), 177 (s), 1612 (s), 1593 (m),

1508 (m), 1484 (s), 1453 (w), 1440 (m), 1371 (s), 1319 (w),

1295 (m), 1249 (w), 1231 (m), 1162 (s), 1134 (w), 1096 (w), 1055 (w), 1003 (m), 935 (m),

924 (m), 905 (m), 876 (w), 864 (w), 851 (w), 822 (w), 779 (m), 751 (s), 740 (s), 694 (s),

660 (m), 577 (w), 434 (m). Hmotnostní spektrum: 407 ($M+2$)⁺ (5), 406 ($M+1$)⁺ (3), 405 M^+

(13), 253 (21), 252 (46), 236 (6), 149 (6), 127 (9), 125 (25), 118 (14), 106 (8), 105 (100),

91 (8), 90 (9), 77 (21), 71 (7), 57 (8), 43 (7). Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ (405,83) vypočteno: 68,07

%C, 3,97 %H, 3,45 %N; nalezeno: 67,84 %C, 3,97 %H, 3,47 %N. HRMS (ESI⁺): Pro

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4^-$ [($M-H$)]⁻ vypočteno: 404,0690; nalezeno: 404,0696. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆,

500 MHz): 6,38 (s, 1H, CHCl), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 7H),

7,58-7,62 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 1,54 H), 7,77 (dd, 0,46H, $J = 7,8, 1,3$ Hz, H-5' v jednom

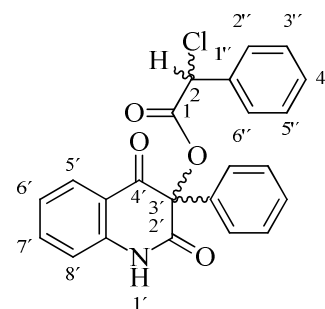
diastereomeru), 11,54 a 11,58 (2 × s, 0,46 : 0,54, 1H, H-1'). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126

MHz): 57,52, 57,70, 85,40, 85,48, 117,0, 117,0, 118,02, 118,05, 123,6, 123,6, 125,70,

125,76, 127,68, 127,70, 128,34, 128,37, 128,82, 128,86, 129,38, 129,38, 129,40, 129,40,

130,1, 130,1, 131,69, 131,73, 135,57, 135,67, 137,43, 137,48, 141,01, 141,08, 166,67,

166,81, 167,56, 167,62, 188,63, 188,94.



6.7 Reakce 3-substituovaných 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů (5a,e-g) s trifenylofosfanem

Směs esteru **5** (1,40 mmol), trifenylofosfanu a rozpouštědla (7 ml) byla zahřívána na olejové lázni za míchání v baňce opatřené zpětným chladičem s chlorkalciovou rourkou, při pokusech, kdy rozpouštědlem byl *p*-cymen, pod dusíkovou atmosférou. Množství trifenylofosfanu, teplota a reakční doba jsou uvedeny v Tabulce 5. Po vychladnutí byla reakční směs chromatografována na sloupci silikagelu (35 g).

Směsi vzniklé reakcí esteru **5a** byly chromatografovány s použitím postupně benzenu, směsí benzen – ethylacetát v poměrech 4:1 a 1:1, ethyl-acetátu a ethanolu jako mobilní

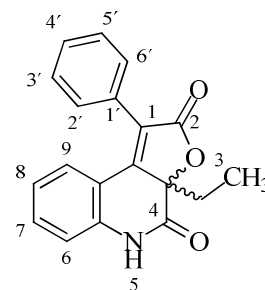
fáze a jednotlivé sloučeniny byly separovány v pořadí: nezreagovaný trifenylofosfan, **7a**, **6a** a trifenylofosfanoxid. Z příslušných frakcí byly uvedené sloučeniny získány odpařením rozpouštědla ve vakuu. Sloučenina **7a** byla ještě překrytalizována z cyklohexanu.

Směs vzniklá reakcí esteru **5e** byla chromatografována s použitím postupně benzen, směsí benzen – ethylacetát v poměrech 9:1, 4:1 a 1:1 a ethanolu jako mobilní fáze a jednotlivé sloučeniny byly separovány v pořadí: nezreagovaný trifenylofosfan, nezreagovaná výchozí látka **5e**, **6e** a trifenylofosfanoxid. Z příslušných frakcí byly uvedené sloučeniny získány odpařením rozpouštědla ve vakuu.

Směs vzniklá reakcí esteru **5f** byla chromatografována s použitím postupně benzen, směsí benzen – ethylacetát v poměrech 9:1 a 4:1 a ethanolu jako mobilní fáze a jednotlivé sloučeniny byly separovány v pořadí: nezreagovaný trifenylofosfan, nezreagovaná výchozí látka **5f**, **6f** a trifenylofosfanoxid. Z příslušných frakcí byly uvedené sloučeniny získány odpařením rozpouštědla ve vakuu.

Směsi vzniklé reakcí esteru **5g** byly chromatografovány s použitím postupně benzen, směsí benzen – ethylacetát v poměrech 9:1 a 4:1 a ethanolu jako mobilní fáze a jednotlivé sloučeniny byly separovány v pořadí: nezreagovaný trifenylofosfan, **7g**, **6g** a trifenylofosfanoxid. Z příslušných frakcí byly uvedené sloučeniny získány odpařením rozpouštědla ve vakuu.

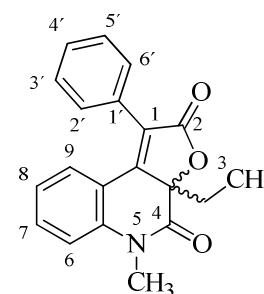
3a-Ethyl-1-fenylofuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dion (6a). Výtěžek 26 %, bílé krystaly, b. t. 236 – 239 °C. $R_F = 0,28$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3203 (w), 3147 (w), 3090 (w), 2984 (w), 2927 (w), 2881 (w), 1762 (s), 1697 (s), 1656 (w), 1613 (m), 1586 (w), 1478 (s), 1441 (w) 1383 (w), 1372 (m), 1338 (w), 1324 (w), 1310 (w), 1247 (m), 1180 (m), 1162 (w), 1127 (w), 1066 (w), 1051 (w), 1020 (w), 980 (m), 942 (w), 899 (w), 838 (w), 793 (w), 753 (s), 718 (w), 699 (w), 670 (w), 644 (w), 590 (m). Hmotnostní spektrum: 306 ($M+1$)⁺ (5), 305 M^+ (3), 249 (34), 248 (100), 222 (6), 221 (41), 220 (95), 219 (6), 193 (6), 192 (7), 191 (8), 190 (8), 166 (6), 165 (39), 164 (5), 144 (6), 118 (10), 89 (8), 57 (8). Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305,33) vypočteno: 74,74 %C, 4,95 %H, 4,59 %N; nalezeno: 74,30 %C, 5,20 %H, 4,53 %N. HRMS (ESI⁺): Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ [($M+H$)⁺] vypočteno: 306,1130; nalezeno: 306,1126. ¹H-NMR



(DMSO- d_6 , 300 MHz): 0,84 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3), 1,71-1,85 a 2,01-2,15 (2 x m, 2 x 1H, CH_2), 7,00 (dd, 1H, $J = 7,5, 7,5$ Hz, H-8), 7,11 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-6), 7,30 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-9), 7,41-7,49 (m, 6H, H-7 a C_6H_5), 10,78 (s, 1H, H-5). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,84 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,75-1,82 a 2,04-2,12 (2 x m, 2 x 1H, CH_2), 7,01 (dd, 1H, $J = 7,6, 7,6$ Hz, H-8), 7,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,30 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-9), 7,42-7,48 (m, 6H, H-7 a C_6H_5), 10,83 (s, 1H, H-5). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz): 6,7, 30,3, 84,9, 115,3, 115,6, 122,9, 124,0, 126,6, 128,3, 128,5, 129,0, 129,06, 129,14, 129,3, 132,7, 137,7, 154,2, 166,6, 170,6. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 126 MHz): 6,7, 30,3, 85,0, 115,3, 116,7, 123,0, 124,0, 126,7, 128,6, 129,0, 129,1, 129,2, 132,8, 137,7, 154,2, 166,6, 170,7.

3a-Ethyl-5-methyl-1-fenylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dion

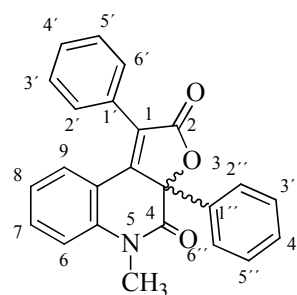
(6e). Výtěžek 20 %, bílé krystaly, b. t. 115 - 180 °C. $R_F = 0,48$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3081 (w), 3057 (w), 3032 (w), 2974 (w), 2936 (w), 2852 (w), 1756 (s), 1687 (s), 1651 (w), 1663 (w), 1604 (m), 1579 (w), 1499 (w), 1471 (s), 1445 (w), 1423 (w), 1387 (w), 1369 (m), 1315 (w), 1302 (w), 1277 (w), 1236 (w),



1196 (w), 1161 (m), 1125 (w), 1093 (m), 1074 (w), 1055 (w), 1002 (s), 973 (m), 928 (w), 885 (w), 870 (w), 807 (w), 790 (m), 771 (m), 759 (m), 750 (w), 730 (w), 710 (s), 698 (w), 669 (w), 639 (w), 570 (w), 546 (w), 527 (w), 484 (w), 470 (w), 454 (w), 434 (w). HRMS (ESI+): Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ [(M+H) $^+$] vypočteno: 320,1287; nalezeno: 320,1285. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,80 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CCH_3), 1,69-1,77 a 1,98-2,06 (2 x m, 2 x 1H, CH_2), 3,37 (s, 3H, NCH_3), 7,11 (dd, 1H, $J = 7,5, 7,5$ Hz, H-8), 7,34 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,0$ Hz, H-6), 7,40 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-9), 7,44-7,50 (m, 5H, C_6H_5), 7,56 (ddd, 1H, $J = 7,9, 7,9, 1,1$ Hz, H-7), 10,83 (s, 1H, H-5). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 126 MHz): 6,7, 29,9, 30,0, 84,9, 116,6, 116,8, 123,4, 123,7, 126,5, 128,6, 128,8, 129,1, 129,2, 132,8, 139,4, 153,4, 165,9, 170,6.

3a-Fenyl-5-methyl-1-fenylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dion

(6f). Výtěžek 39 %, bílé krystaly, b. t. 254 - 258 °C. $R_F = 0,39$ (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3053 (w), 2937 (w), 1758 (s), 1689 (s), 1648 (m), 1405 (m), 1582 (w), 1693 (w), 1466 (s), 1452 (m), 1442 (w), 1416 (w), 1361 (m), 1336 (m), 1297 (w), 1272 (m), 1243 (w), 1171 (m), 1151 (w), 1070 (m), 1051 (w), 1010 (m),



978 (m), 957 (w), 795 (w), 780 (m), 771(s), 754 (s), 729 (w), 706(s), 673 (w), 653 (w), 640

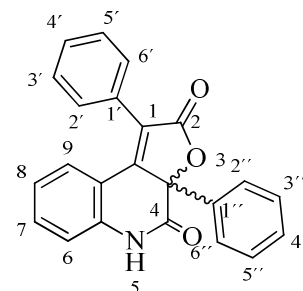
(w), 610 (w), 523 (m), 474 (w), 456 (w). Hmotnostní spektrum: 368 (M+1)⁺ (2), 367 M⁺ (8), 263 (19), 262 (100), 235 (10), 234 (56), 105 (31), 77 (32). Pro C₂₄H₁₇NO₃ (367,40) vypočteno: 78,46 %C, 4,66 %H, 3,81 %N; nalezeno: 78,07 %C, 4,77 %H, 3,51 %N. HRMS (ESI⁺): Pro C₂₄H₁₈NO₃⁺ [(M+H)⁺] vypočteno: 368,1287; nalezeno: 368,1282.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 3,45 (s, 3H, CH₃), 7,07 (dd, 1H, *J* = 7,5, 7,5 Hz, H-8), 7,30-7,35 (m, 3H, H-6, H-2" a H-6"), 7,35-7,41 (m, 4H, H-9, H-3", H-4", H-5"), 7,45-7,51 (m, 4H, H-7, H-2', H-4', H-6'), 7,58-7,62 (m, 2H, H-3', H-5'). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 30,3 (CH₃), 85,1 (C-3a), 116,9 (C-6), 117,6 (C-9a), 123,7 (C-8), 124,7 (C-1'), 126,2 (C-2", C-6"), 126,6 (C-9), 128,56, 128,59 (C-2', C-6'), 129,30 (C-3', C-5' nebo C-3", C-5"), 129,34 (C-3", C-5" nebo C-3', C-5'), 129,4 (C-4'), 130,0 (C-4"), 132,7 (C-7), 134,7 (C-1"), 138,9 (C-5a), 153,0 (C-9b), 164,7 (C-4), 170,5 (C-2).

¹⁵N-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): 128,3.

3a-Fenyl-1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-dion (6g).

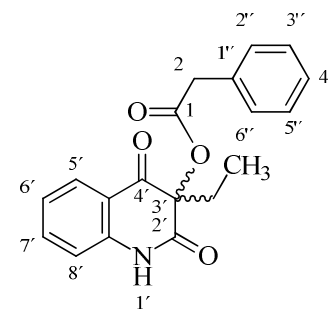
Bílé krystaly, b. t. 240 – 244 °C. R_F = 0,67 (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3204 (w), 3145 (w), 3077 (w), 2969 (w), 2925 (w), 2874 (w), 1760 (s), 1696 (s), 1654 (m), 1609 (m), 1583 (w), 1560 (w), 1534 (w), 1508 (w), 1491 (w), 1475 (m), 1448 (w), 1369 (m), 1326 (w), 1279 (w), 1246 (w), 1195



(w), 1170 (m), 1157 (w), 1143 (w), 1112 (w), 1075 (m), 1034 (w), 1001 (w), 983 (m), 837 (w), 776 (w), 754 (m), 744 (w), 727 (w), 696 (m), 669 (w), 641 (w), 603 (w), 593 (w), 516 (w). HRMS (ESI⁺): Pro C₂₃H₁₆NO₃⁺ [(M+H)⁺] vypočteno: 354,1130; nalezeno: 354,1130. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 6,98 (ddd, 1H, *J* = 7,6, 7,6, 0,8 Hz, H-8), 7,02 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H-6), 7,34-7,51 (m, 12H, H-7, H-9 a 2 × C₆H₅), 11,08 (s, 1H, H-5). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 85,1, 116,3, 116,7, 123,2, 125,3, 125,8, 126,2, 126,7, 128,4, 128,6, 128,8, 129,3, 129,4, 130,0, 132,7, 137,2, 153,7, 165,2, 170,6.

3-Ethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-

fenylacetát (7a). Žluté krystaly, b. t. 165 – 172 °C (cyklohexan). R_F = 0,23 (20 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3198 (w), 3138 (w), 3067 (w), 2990 (m), 2938 (m), 2879 (m), 1735 (w), 1710 (s), 1677 (s), 1612 (m), 1595 (w), 1508 (w), 1485 (s), 1457 (w), 1441 (w), 1379 (m), 1326 (w), 1290 (w),



1263 (m), 1253 (w), 1163 (m), 1132 (w), 1132 (w), 1083 (w), 1009 (w), 899 (w), 877 (w), 833 (w), 778 (w), 751 (w), 736 (m), 698 (w), 666 (w) 622 (w), 528 (w), 506 (w), 476 (w), 450 (w), 424 (w). Hmotnostní spektrum: 324 (M+1)⁺ (5), 323 M⁺ (26), 205 (46), 204 (19), 177 (5), 149 (28), 148 (45), 146 (6), 120 (10), 119 (9), 118 (59), 92 (18), 91 (100), 65 (19), 57 (38). Pro C₁₉H₁₇NO₄ (323,34) vypočteno: 70,58 %C, 5,30 %H, 4,33 %N; nalezeno: 70,14 %C, 5,30 %H, 4,13 %N.

3-Fenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-fenylacetát

(7g). Bezbarvé krystaly, b. t. 187 – 192 °C (benzen). R_F = 0,72

(20 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3196 (w), 3135

(w), 3080 (m), 2990 (w), 2923 (w), 2877 (w), 1759 (m), 1733 (s),

1710 (s), 1677 (s), 1611 (s), 1593 (m), 1508 (w), 1496 (w), 1484

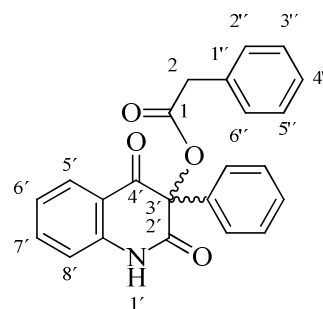
(s), 1452 (w), 1440 (m), 1369 (s), 1297 (m), 1267 (s), 1251 (w),

1231 (w), 1188 (w), 1163 (m), 1141 (s), 1109 (w), 1097 (w), 1056 (w), 1003 (w), 921 (w),

904 (w), 878 (w), 839 (w), 781 (w), 762 (m), 741 (m), 710 (m), 696 (s), 666 (w), 577 (w),

528 (w), 512 (w), 491 (w), 434 (w). Pro C₂₃H₁₇NO₄ (371,39) vypočteno: 74,38 %C, 4,61

%H, 3,77 %N; nalezeno: 74,17 %C, 4,65 %H, 3,55 %N.



ZÁVĚR

Cílem mé diplomové práce bylo nejprve připravit odpovídající 3-hydroxychinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-diony a následně je podrobit některým reakcím za účelem studia nových možností jejich syntetického využití. Experimentální práce se ubírala dvěma směry. Jednak byla studována možnost oxidace titulních sloučenin kyselinou pentahydrogenjodistou a následná hydrolýza vzniklých produktů, jejímž cílem byla preparace substituovaných anthranilových kyselin. Druhý směr se zaměřoval na možnost syntézy 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů, čímž navazoval na zajímavou problematiku furochinolinových sloučenin, která byla diskutována v literární části.

Výchozí 3-hydroxychinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-diony byly připraveny již ověřenými postupy ve vysokých výtěžcích a dostatečném množství pro další experimenty. Také oxidace těchto látek kyselinou pentahydrogenjodistou poskytla příslušné *N*- α -ketoacylanthranilové kyseliny ve vysokých výtěžcích. Hydrolýzou těchto látek v kyselině chlorovodíkové a ethanolu za varu byly získány příslušné anthranilové kyseliny, nicméně výtěžky nespĺňovaly původní očekávání, sloučeniny byly získávány ve formě hydrochloridů či hydrochloridů – hydrátů a jejich purifikaci komplikoval fakt, že současně vznikalo větší množství ethylanthranilátů. Identifikace sloučenin byla provedena s využitím infračervené spektroskopie, elementárních analýz a NMR spektroskopie. Původní očekávání, že by tato reakce mohla být plnohodnotnou alternativou Sandmeyerově syntéze přes isatiny se zatím nespĺnilo, tato metoda však přesto může představovat řešení při přípravě některých běžnými postupy obtížněji dostupných anthranilových kyselin.

Titulní sloučeniny byly dále studovány z hlediska možnosti jejich konverze na 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony. Byla zvolena metoda, která se dříve osvědčila na Ústavu chemie pro přípravu 1-nesubstituovaných analogů – tedy acylace hydroxylové skupiny α -chlor(fenyl)acetylchloridem, nukleofilní substituce atomu chloru trifenylfosfanem a eliminace halogenovodíku následovaná intramolekulární Wittigovou reakcí vzniklého P-ylidu. Tato možnost byla zajímavá, protože 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony dosud nebyly připravovány. Příprava odpovídajících esterů byla úspěšně provedena u vybraných sloučenin, které byly identifikovány jako směsi diastereomerů všemi dostupnými metodami (IČ, EA, EIMS, HRMS, NMR). U sloučeniny **5e** se také podařilo vypěstovat krystal vhodný pro rentgenovou strukturní analýzu, ze které vyplývá, že

se jedná o diastereomer s konfigurací *S,S*. V případě sloučeniny **5a** se podařilo připravit preparát, v němž byl dle NMR jeden z diastereomerů ve vysokém přebytku nad druhým, avšak z tohoto preparátu se nepodařilo připravit vhodný krystal pro rentgenovou strukturní analýzu. Při provádění experimentů, které měly vést k preparaci příslušných fosfoniových solí, tj. při reakcích s trifenylofosfanem, bylo nutno reakce vést při vyšších teplotách, což vedlo ke vzniku směsi produktů. Izolace produktů sloupcovou chromatografií poskytla očekávané 1-fenylofuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony **6** a v případě látek **5a** a **5g** také dehalogenované výchozí estery v různých výtěžcích, které se lišily podle reakčních podmínek. Výtěžky očekávaných sloučenin **6** se pohybovaly od 3 do 39 %. Dosažené výsledky naznačují směr, který by mohl vést k nalezení optimálních podmínek, za nichž by mohly být sloučeniny **6** připravovány s dobrými výtěžky. Struktury sloučenin **6** byly potvrzeny dostupnými metodami – IČ, EA, EIMS, HRMS, NMR.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SLINTÁKOVÁ, L.: *Bakalářská práce*. Univerzita Tomáše Bati, Zlín 2009.
- [2] WU, T. S.; LEU, Y. L.; CHAN, Y. Y.; LIN, F. W.; LI, C. Y.; CHI, L. S.; KUO, S. C.; CHEN, C. F.; WU, Y. C.: *Phytochemistry*, 1998. roč. 49, s. 1467.
- [3] NEUENHAUS, W.; BUDZIKIEWICZ, H.; KORT H.; PULVERER G.: *Z. Naturforsch.*, 1979. roč. 34B, s. 313.
- [4] LÉPINE, F.; MILOT, S.; DÉZIEL, E.; HE, J.; RAHME, L. G.: *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2004. roč. 15, s. 862.
- [5] LUO, M. X.; QI, S. H.; YIN, H.; GAO, C. H.; ZHANG, S.: *Chem. Pharm. Bull*, 2009. roč. 57, s. 600.
- [6] AL-REHAILY, A. J.; AL-HOWIRINY, T. A.; AHMAD, M. S.; AL-YAHYA M. A.; EL-FERALY, F. S.; HUFFORD, C. D.; McPHAIL, A. T.: *Phytochemistry*, 2001. roč. 57, s. 597.
- [7] PRISYAZHNYUK, P. V.; PATRATII, V. K.; PRODANCHUK, N. G.; TASHCHUK K. G.; FEDORYAK, S. D.: *Pharm. Chem. J.*, 1984. roč. 18, s. 258.
- [8] BOULOS, L. S.; YAKOUT, E. M.; SIDKY, M. M.: *Phosphorus, Sulfur Silicon Rel. Elements*, 1984. roč. 21, s. 47.
- [9] WU, S.; MILETIC, A. V.; VANG, T.; VAQUEZ-RODRIGUEZ, J.; CERIGNOLI, F.; ARIMURA, Y.; WILLIAMS, S.; HAYES, T.; VASILE, S.; PELLECCIA, M.; MUSTELIN, T.; TAUTZ, L.; VOSSIUS, S.; RAHMOUNI, S.; MOUTSCHEN, M.: *J. Med. Chem.*, 2009. roč. 52, s. 6716.
- [10] STADLBAUER, W.; KAPPE, T.: *Monatsh. Chem.*, 1985. roč. 116, s. 1005.
- [11] CHEN, Y. L.; CHUNG, C. H.; CHEN, I. L.; CHEN, P. H.; JENG, H. Y.: *Bioorg. Med. Chem.*, 2002. roč. 10, s. 2705.
- [12] LASCHOBBER, R.; STADLBAUER, W.: *Liebigs Ann. Chem.*, 1990. roč. 11, s. 1083.
- [13] STADLBAUER, W.; KAPPE, T.: *Z. Naturforsch.*, 1982. roč. 37B, s. 1196.

-
- [14] KLÁSEK, A.; KOŘISTEK, K.; POLIS, J.; KOŠMRLJ, J.: *Tetrahedron*, 2000. roč. 56, s. 1551.
- [15] KAFKA, S.; KOVÁŘ, M.; KLÁSEK, A.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1996. roč. 33, s. 1977.
- [16] STADLBAUER, W.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; WITOSZYNSKYJ, T.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1992. roč. 29, s. 1535.
- [17] STADLBAUER, W.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; WITOSZYNSKYJ, T.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1992. roč. 29, s. 1535.
- [18] RAHMAN, M. T.; NISHINO, H.: *Org. Lett.*, 2003. roč. 5, s. 2887.
- [19] YE, J. H.; QIN, Z.; ZHOU, B.; ZHANG, W.; TIAN, G.; YUAN, L.; XU, J. H.: *Org. Prep. Proced. Int.*, 2009. roč. 41, s. 83.
- [20] SIDKY, M. M.; MAHRAN, M. R.; EL-KATEB, A. A.; HENNAWY, I. T.: *Phosphorus, Sulfur Silicon Rel. Elem.*, 1981. roč. 10, s. 409.
- [21] KAPPE, T.; BRANDNER, A.; STADLBAUER, W.: *Monatsh. Chem.*, 1987. roč. 118, s. 1177.
- [22] PRISYAZHNYUK P. V.; PATRATII, V. K.; PRODANCHUK, N. G.; TASHCHUK, K. G.; FEDORYAK, S. D.: *Pharm. Chem. J.*, 1984. roč. 18, s. 258.
- [23] FABER K.; STEINIGER, H.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1985. roč. 22, s. 1081.
- [24] POMEISL, K.; KVÍČALA J.; PALETA, O.; KLÁSEK, A.; KAFKA, S.; KUBELKA, V.; HAVLÍČEK, J.; ČEJKA, J.: *Tetrahedron*, 2007. roč. 63, s. 10549.
- [25] KLÁSEK, A.; KAFKA, S.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1998, roč. 35, s. 307.
- [26] KLÁSEK, A.; KOŘISTEK, K.; POLIS, J.; KOŠMRLJ, J.: *Heterocycles*, 1998. roč. 48, s. 2309.
- [27] MRKVIČKA, V.; LYČKA, A.; VÍCHA, R.; KLÁSEK, A.: *Helv. Chim. Acta*, 2011. roč. 94, s. 78.

-
- [28] KAFKA, S.; KLÁSEK, A.; KOŠMRLJ, J.: J. Org. Chem., 2001. roč. 66, s. 6394.
- [29] MANZILIS, L.; GARALIENE, V.; STANKEVICIUS, A.; RISELIS, S.: Khim. Farm. Zh., 1985. roč. 19, s. 960.
- [30] MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B.: Chem. Rev., 1989. roč. 89, s. 863.
- [31] SCHLOSSER, M.; CHRISTMANN, K. F.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1966. roč. 5, s. 126.
- [32] COREY E. J.; YAMAMOTO, H.; HERRON, D. K.; ACHIWA, K. J.: Am. Chem. Soc., 1970. roč. 92, s. 6635.
- [33] GARNER, P.; RAMAKANTH, S.: J. Org. Chem., 1987. roč. 52, s. 2929.
- [34] SIEGEL, H.; WITTMANN, H.: Monatsh. Chem., 1982. roč. 113, s. 1005.
- [35] KAFKA, S.; KOŠMRLJ, J.; KLÁSEK, A.: Chem. listy, 1997. roč. 91, s. 674.
- [36] PROISL, K.: *Bakalářská práce*. Univerzita Tomáše Bati, Zlín 2009.
- [37] KAFKA, S.; KAŠPÁRKOVÁ, V.; PROISL, K.; KOŠMRLJ, J.: 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, 20. – 23. září 2009.
- [38] TEZUKA, Y.; HUANG, Q.; KIKUCHI, T.; TUBAKI, K.: Chem. Pharm. Bull., 1994. roč. 42, s. 2612.
- [39] KIMURA, Y.; INOUE, T.; TAMURA, S.: Agric. Biol. Chem., 1973. roč. 37, s. 2213.
- [40] AUDIM, P.; SARCINON, M. E.; PARIS, J.; PETAVY, A. F.: Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1992. roč. 27, s. 285.
- [41] CHAKRABORTY, K.; DEVAKUMAR, C.: J. Agric. Food Chem., 2005. roč. 53, s. 7899.
- [42] SUTER, P. J.; TURNER, W. B.: J. Chem. Soc. C., 1967. s. 2240.
- [43] SMITH, H. V.; RAPOPORT, H.: J. Am. Chem. Soc., 1969. roč. 91, s. 6083.
- [44] HART, D. J.; MAGOMEDOV, N. A.: J. Am. Chem. Soc., 2001. roč. 123, s. 5892.

-
- [45] SHIBUYA, M.; SAKURAI, H.; MAEDA, T.; NISHIWAKI, E.; SAITO, M.: *Tetrahedron Lett.*, 1986. roč. 27, s. 1351.
- [46] LINGENS, F.; SPROESSLER, B.: *Liebigs Ann. Chem.*, 1967. roč. 702, s. 169.
- [47] RABILLOUD, G.; SILLION, B.: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975. s. 2682.
- [48] SRINIVASAN, P. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1959. roč. 81, s. 1772.
- [49] MASKEY, R. P.; HUTH, F.; GRUEN-WOLLNY, I.; LAATSCH, H.: *Z. Naturforsch.*, 2005. roč. 60B, s. 63.
- [50] YANG, S. W.; CORDELL, G. A.: *J. Nat. Prod.*, 1997. roč. 60, s. 44.
- [51] MASKEY, R. P.; ASOLKAR, R. N.; KAPAUN, E.; WAGNER-DOEBLER, I.; LAATSCH, H.: *J. Antibiot.*, 2002. roč. 55, s. 643.
- [52] LEBUHN, M.; HEULIN, T.; HARTMANN, A.: *FEMS Microbiol. Ecol.*, 1997. roč. 22, s. 325.
- [53] SEKITA, S.; YOSHIHIRA, K.; NATORI, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, 1980. roč. 28, s. 2428.
- [54] HARTLEB, I.; SEIFERT, K.: *Planta Med.*, 1994. roč. 60, s. 578.
- [55] WU, X.; LIU, Y.; SHENG, W.; SUN, J.; QIN, G.: *Planta Med.*, 1997. roč. 63, s. 55.
- [56] KONG, W.; ZHAO, Y.; SHAN, L.; XIAO, X.; GUO, W.: *Biol. Pharm. Bull.*, 2008. roč. 31, s. 1301.
- [57] KUNAPULI, S. P.; VAIDYANATHAN, C. S.: *Phytochemistry*, 1984. roč. 23, s. 1826.
- [58] HAENSEL, R.; SCHOEPFLIN, G.; TIMPLER, H.: *Planta Med.*, 1966. roč. 14, s. 261.
- [59] PANDE, H. R.; HARKISS, K. J.: *Planta Med.*, 1976. roč. 30, s. 317.
- [60] TAMINCO, N. V.; WILLIAMS, R.; DECKERS, T.; ROOSE, P.; DE SAEGHER, J. J.: WO 2010/116256 A2, 2010.
- [61] Marinus Pharmaceuticals WO 2008/66899 A2, 2008.

-
- [62] Novus International, Inc. US 2008/15217 A1, 2008.
- [63] Rigel Pharmaceuticals, Inc. US 2007/117775 A1, 2007.
- [64] HAMPL, F.; PALEČEK, J.: Farmakochemie. Praha : VŠCHT Praha, 2002. 415 s. ISBN 80-7080495-5.
- [65] YADAV, G. D.; KRISHNAN, M. S.: Org. Process Res. Dev., 1998. roč. 2, s. 86.
- [66] GARETH, J. T.: J. Agric. Food. Chem., 1984. roč. 32, s. 747.
- [67] GROETHE J.: Prakt. Chem, 1878. roč. 18, s. 326.
- [68] SHEIBLEY F. E.; McNULTY, J. S.: J. Org. Chem., 1956. roč. 21, s. 17.
- [69] ČIČIBABIN, A. E.: Základy organickej chémie II. Bratislava : SVTL, 1960. 688 s.
- [70] Masarykova univerzita v Brně: Přírodovědecká fakulta: Katedra organické chemie: Organická chemie – laboratorní cvičení: Úloha 11: Kyselina anthranilová [online]. [2011-4-13]. Dostupný z URL: <<http://ustavchemie.sci.muni.cz/laboratore/C3060/tasks/task11.html>>.
- [71] KLEMME, C. J.; HUNTER, J. H.: J. Org. Chem., 1940. roč. 5, s. 227.
- [72] WALLINGFORD, V. H.; KRUEGER, P. A.: Org. Synth., 1939. roč. 19, s. 37.
- [73] WHEELER; JOHNS: Am. Chem. J., 1910. roč. 43, s. 403.
- [74] TIERNEY, J. P.; LIDSTRÖM, P.: Microwave Assisted Organic Synthesis. Oxford : Blackwell Publishing, 2005. 296 s. ISBN 1-4051-1560-2.
- [75] LI, J. J.: Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Hoboken : Wiley-Interscience, 2005. 584s. ISBN 0-471-30215-5.
- [76] CLAYDEN, J.; GEEVES, N.; WARREN, S.: Organic Chemistry. Oxford : University Press, 2000. 1508s. ISBN 0-198-50346-6.
- [77] TIETZE, L. F.; BRASCHE, G.; GERICKE K. M.: Domino Reactions in Organic Synthesis. Weinheim : Wiley-VCH, 2006. 631 s. ISBN 3-527-29060-5.

-
- [78] LIU, J. F.; YE, P.; SARGENT, K.; YOHANNES, D.; BALDINO, C. M.; WILSON, C. J.; NG S. C.: *Org. Lett.*, 2005. roč. 7, s. 3363.
- [79] HOLZGRABE, U.; HELLER, E.: *Tetrahedron*, 2003. roč. 59, s. 781.
- [80] ČERVINKA, O.: *Chemie organických sloučenin*. Praha : SNTL, 1985. 1136s.
- [81] FRIEDMAN, L.; LOGULLO, F. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1963. roč. 85, s. 1549.
- [82] BUTENSCHÖN, I.; MÖLLER, K.; HÄNSEL, W.: *J. Med. Chem.*, 2001. roč. 44, s. 1249.
- [83] WILLAMAN, J. J.; SCHUBERT, B. G.: *Alkaloid – bearing Plants and their Contained Alkaloids*, Washington : U. S. Government Printing Office, 1961. 287s.
- [84] ASHWOOD-SMITH, M. J.; TOWERS, G. H. N.; ABRAMOWSKI, Z.; POULTON, G. A.; LIU, M.: *Mutat. Res., Genet. Toxicol.*, 1982. roč. 102, s. 401.
- [85] BOYD, D. R.; SHARMA, N. D.; BARR, S. A.; CARROLL, J. G.; MacKERRACHER, D.; MALONE, J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000. s. 3397.
- [86] CLOSSE, A.; HAEFLIGER, W.; HAUSER, D.: *J. Med. Chem.*, 1981. roč. 24, s. 1465.
- [87] SUGINOME, H.; KOBAYASHI, K.; ITOH, M.; SEKO, S.: *J. Org. Chem.*, 1990. roč. 55, s. 4933.
- [88] KAFKA, S.; KOŠMRLJ, J.; KLÁSEK, A.; PEVEC, A.: *Tetrahedron Lett.*, 2008. roč. 49, s. 90.
- [89] KAFKA, S.: *Nepublikované výsledky*.
- [90] MILATA, V.; SEGL'A, P.: *Spektrálne metódy v chémii*. Bratislava, STU, 2004. 328s. ISBN 80-227-2049-6.
- [91] PROISL, K.: *Nepublikované výsledky*.
- [92] FRIEDLAENDER, P.: *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1916. roč. 49, s. 955.

[93] KARIMOV, A.; TELEZHENETSKAYA, M. V.; YUSUNOV, S. Y.: Chem. Nat. Compd., 1982. roč. 18, s. 466.

[94] EWINS, A.: J. Chem. Soc., 1912. roč. 101, s. 544.

[95] AITKEN, R. A.; MURRAY, L.: J. Org. Chem., 2008. roč. 73, s. 9781.

[96] BHUIYAN, M.; DELOWER, H.; ZHU, K. X.; TRY, A.; JENSEN, P.: Eur. J. Org. Chem., 2010. roč. 24, s. 4662.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac – acetyl

Bn – benzyl

Bu – butyl

i-Bu – isobutyl

Et – ethyl

Me – methyl

Ph – fenyl

Pr – propyl

i-Pr – isopropyl

DMAP – 4-dimethylaminopyridin

IČ – infračervený

NMR – nukleární magnetická rezonance

EA – elementární analýza

EIMS – hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací

HRMS – spektroskopie s vysokým rozlišením

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 – Možné přiřazení signálů v ^{13}C -NMR spektru sloučeniny **5a**44

Obr. 2 – Model sloučeniny **5e**45

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – Klíč k substituentům zkoumaných sloučenin.....	39
Tabulka 2 – Experimentální údaje k přípravám sloučenin 3	40
Tabulka 3 – Experimentální údaje k hydrolýzám sloučenin 3a-e	42
Tabulka 4 – Vybrané chemické posuny signálů v ¹ H-NMR spektrech sloučenin 5	44
Tabulka 5 – Experimentální údaje k reakcím 3-substituovaných 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů (5) s trifenyfosfanem.....	47
Tabulka 6 – Vybrané signály v ¹ H-NMR spektrech sloučenin 6	48

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha P 1: EIMS histogram a rozbor fragmentace sloučeniny 7a	82
---	----

PŘÍLOHA P 1: EIMS HISTOGRAM A ROZBOR FRAGMENTACE SLOUČENINY 7a

