

# Studium nitrace 2-aminochinolin-4-olu

Marianna Molnárová

---

Bakalárska práca  
2013

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

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

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marianna MOLNÁROVÁ**  
Osobní číslo: **T10175**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium nitrace 2-aminochinolin-4-olu**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část:

1. Stručně charakterizovat chinolinový skelet.
2. Krátce pojednat o metodách vedoucích k syntéze výchozího 2-aminochinolin-4-olu.
3. Po důkladném průzkumu dostupné literatury zpracovat rešerši o přípravách nitroderivátů chinolinu i pyridinu a jejich konverzi na odpovídající aminoderiváty.

### II. Praktická část:

1. Najít vhodný způsob přípravy 2-aminochinolin-4-olu.
2. Na základě dostupných literárních zdrojů se pokusit zavést nitroskupinu do polohy 3 chinolinového kruhu.
3. U získaných purifikovaných produktů vhodnými metodami určit jejich strukturu.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

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

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

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

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

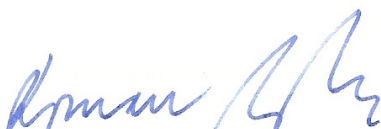
Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**

Ústav chemie

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


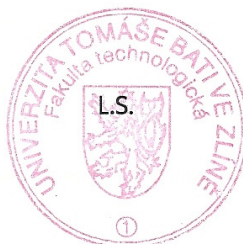
Termín odevzdání bakalářské práce: **24. května 2013**

Ve Zlíně dne 18. února 2013



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.

*děkan*



doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.

*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: ...MOLNÁŘOVÁ MARIANNA.....

Obor: .....TVTKD.....

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 20.05.2013

  
.....

<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **ABSTRAKT**

Hlavným cieľom predloženej bakalárskej práce bolo štúdium nitrácie 2-aminochinolín-4-olu. Práca je členená na dve hlavné časti - teoretickú, ktorá slúži ako podklad pre následne vykonané reakcie, ktoré sú náplňou praktickej časti práce. V teoretickej časti sú zhrnuté možné metódy nitrácie chinolínolov a ich potenciálnych transformácií na aminoderiváty. V praktickej časti sú obsiahnuté priebehy nitračných reakcií aminoquinolínov s rôznymi nitračnými činidlami za rozličných reakčných podmienok a analýza pripravených štruktúr.

**Kľúčová slova:** nitrácia, 2-aminochinolín-4-ol, interpretácia NMR

## **ABSTRACT**

The main goal of this bachelor thesis was doing a study of nitration 2-aminoquinolin-4-ol. The paper is divided into two parts - theoretical, which had served as a basis for reactions that were carried out as a part of practical section. In the first part, reader can find possible methods of nitration quinolines and their potential transformation to aminoderivatives. The second section involves processes of aminoquinolines nitration reactions, with different nitration agents in various reaction conditions, and analysis of prepared structures.

**Keywords:** nitration, 2-aminoquinolin-4-ol, interpretation of NMR

Rada by som sa touto cestou poďakovala predovšetkým svojmu vedúcemu práce Ing. Romanovi Kimmelovi, PhD. za odborné rady, podporu, pomoc a čas pri písaní tejto práce, a hlavne za jeho vždy optimistické nasadenie aj pri tých menej svetlých chvíľach, ktoré bolo pre mňa nesmiernou motiváciou pri realizácii práce.

Ďalej by som rada poďakovala kolektívu laboratória č. 102 za vytvorenie príjemných pracovných podmienok.

Svoje ďakujem by som chcela vyjadriť môjmu priateľovi Martinovi Horváthovi, za podporu a trpezlivosť, ktorú som u neho vždy našla počas štúdia a tvorbe tejto práce.

Významné poďakovanie patrí mojim rodičom Sylvii a Štefanovi, a bratovi Štefanovi za lásku, podporu a trpezlivosť prejaveneé behom celého štúdia. Preto by som rada túto prácu venovala práve im.

Prehlasujem, že odovzdaná verzia bakalárskej/diplomovej práce a verzia elektronická nahraná do IS/STAG sú totožné.

## OBSAH

ÚVOD.....	9
<b>I</b> <b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1</b> <b>VYUŽITIE CHINOLÍNOVÝCH A IZOCHINÍLOVÝCH DERIVÁTOV</b> <b>V KOZMETIKE</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b> <b>CHINOLÍN</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b> <b>SYNTÉZA HETEROCYKLICKÝCH NITROZLÚČENÍN</b> .....	<b>14</b>
3.1 <b>MECHANIZMY NITRACÍ AROMATICKÝCH ZLÚČENÍN VYUŽITÍM NAJČASTEJŠIE</b> <b>POUŽÍVANÝCH NITRAČNÝCH ČINIDIEL</b> .....	14
3.1.1    Nitrácia nitračnou zmesou.....	14
3.1.2    Nitrácie acetylnitrátom.....	15
3.1.3    Nitrácie s využitím solí dusičnanov .....	15
3.2 <b>NITRÁCIE AMINOPYRIDÍNU</b> .....	16
3.2.1    Syntézy nitroderivátov 2-aminopyridínov .....	16
3.2.2    Syntézy nitroderivátov 3-aminopyridínov .....	18
3.3 <b>SYNTÉZA NITRODERIVÁTOV CHINOLÍNU</b> .....	19
3.4 <b>MECHANIZMY SYNTÉZ JEDNOTLIVÝCH TYPOV AMÍNOV</b> .....	20
<b>II</b> <b>PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>23</b>
<b>4</b> <b>VÝSLEDKY A DISKUSIA</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b> <b>EXPERIMENTÁLNA ČASŤ</b> .....	<b>31</b>
5.1 <b>NITRÁCIA CHINOLÍNOVÝCH ZLÚČENÍN A ICH SPEKTRÁLNE A ANALYTICKE</b> <b>DÁTA</b> .....	31
5.1.1    Príprava 2-aminochinolín-4-ol monohydrátu (5') .....	31
5.1.2    Reakcia 2-aminochinolín-4-olu s kyselinou dusičnou .....	32
5.1.3    Reakcia 2-aminochinolín-4-olu so zmesou kyseliny dusičnej a kyseliny octovej .....	33
5.1.4    Reakcia 2-aminochinolín-4-olu (5') s acetylnitrátom.....	34
5.1.5    Acetylácia 2-aminochinolín-4-olu (5') .....	34
5.1.6    Reakcia <i>N</i> -(4-hydroxychinolín-2-yl)acetamidu (13') s 65% HNO <sub>3</sub> v 96% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	35
5.1.7    Reakcia <i>N</i> -(4-hydroxychinolín-2-yl)acetamidu (13') s 100% HNO <sub>3</sub> v 96% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	36
<b>ZÁVER</b> .....	<b>37</b>
<b>ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY</b> .....	<b>38</b>
<b>ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK</b> .....	<b>41</b>



## ÚVOD

Táto bakalárska práca popisuje jednu z troch možných syntetických ciest, vychádzajúcich zo zlúčeniny obsahujúcej vo svojej štruktúre 4-hydroxychinolín, ktorej finálnym produktom mala byť vytúžená molekula 2,3-diaminochinolín-4-ol.

Pre prípravu alifatických, prípadne cykloalifatických amínov je popísaná celá rada konverzií rôznych funkčných skupín, medzi ktoré môžeme zahrnúť napríklad alkyláciu amoniaku a jeho derivátov alkylhalogenidmi ( $R-X$ ), redukciu nitrilov ( $R-CN$ ), azidov ( $R-N_3$ ), amidov ( $R-CONR_2$ ) alebo reduktívnu amináciu aldehydov ( $R-CHO$ ) a ketónov ( $R_2CO$ ). Arylamíny sa najčastejšie, a to pre svoju relatívnu ekonomickú i procedurálnu nenáročnosť, pripravujú nitráciou príslušnej východiskovej aromatickej zlúčeniny a nasledujúcej redukcie nitroskupiny, pre ktorú sa v závislosti na okolnostiach využíva rada rôznych metód. Tento sled reakcií, t.j. pripraviť 3-nitroderivát 2-aminochinolín-4-olu a následne ho podrobiť redukčným podmienkam, bol vybraný k štúdiu.

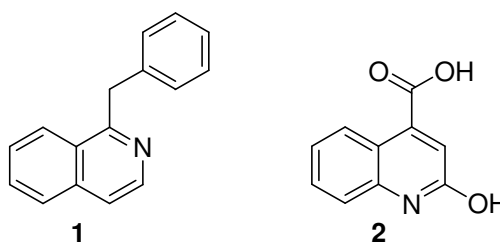
Myslím si, že požadovaný 2,3-diaminochinolín-4-ol je veľmi zaujímavý heterocyklický systém a to nielen z chemického, ale aj z farmaceutického hľadiska. Z pohľadu chemika obsahuje dve rôzne funkčné skupiny ( $-NH_2$ ,  $-OH$ ) viazané na heterocykle v susedných polohách, avšak svojím charakterom veľmi podobné. Obe tieto skupiny viac či menej disponujú jednak vlastnosťou viazať alebo odštepovať protón, tzn. že sa môžu v závislosti na reakčných podmienkach chovať ako kyseliny alebo ako bázy, inak povedané môžu vstupovať do reakcie ako elektrofil alebo ako nukleofil. Tento amfoterný charakter aj v menej zdatnom chemikovi vyvolá dojem, že už mnohokrát spomínaná zlúčenina v sebe ukrýva nespočetné množstvo ich najrôznejších modifikácií reakciami typickými pre fenoly a aromatické amíny.

## **I. TEORETICKÁ ČASŤ**

## 1 VYUŽITIE CHINOLÍNOVÝCH A IZOCHINÍLOVÝCH DERIVÁTOV V KOZMETIKE

Z prírodných surovín boli izolované zlúčeniny odvodené od chinolínu a chinolinolu, ktoré sú využívané v rôznych odvetviach farmácie, potravinárstva a kozmetiky. Z pohľadu študenta chémie a technológie kozmetických prípravkov je zaujímavé využitie prípravkov obsahujúcich substituované chinolíny a izochinolíny prírodného pôvodu v kozmetickom priemysle. V tejto kapitole uvediem látky obsahujúce chinolínový a izochinolínový skelet.

Známou používanou prírodnou surovinou v kozmetickom priemysle je mak siaty, lat. *Papaver somniferum* L. Táto rastlina obsahuje obrovské množstvo najrôznejších alkaloidov, medzi ktorými zaujímajú pomerne početnú skupinu 1-benzylizochinolínové deriváty (**1**) (napr. papaverín, xanthalin), ktoré vznikajú v rastlinných maticiach ako produkty sekundárneho metabolitu z primárneho prekursoru fenylalanínu.<sup>1,2,3</sup> Okrem týchto izochinolínových alkaloidov bola tiež nájdená 2-hydroxychinolín-4-karboxylová kyselina (**2**).<sup>4</sup>

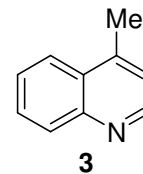


**Obrázok 1.** Štruktúra alkaloidov z maku siateho.

Zlúčeniny sú získavané zo semien rastliny dvojnásobnou extrakciou hexánom behom 1 h pri udržiavanej izbovej teplote reakčnej zmesi. Výsledkom extrakcie je makový olej používaný v gastronómii, ale aj v kozmetike, kde má zastúpenie vo vonných masiach, v kondicionéroch a mydlách, ale aj vo zvlhčujúcich krémoch s priaznivými účinkami proti starnutiu pleti.<sup>3</sup>

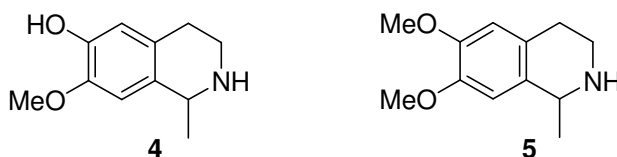
Pozoruhodné zastúpenie v kozmetickom priemysle nesie extrakt získaný z kávovníka, lat. *Coffea*. Okrem rôznych prítomných organických látok môžeme v extrakte nájsť aj deriváty pyridínu, pyrolu a chinolínu.<sup>5</sup> Kávový extrakt má širokú škálu využitia vďaka jeho protizápalovému účinku<sup>6</sup>, dokáže redukovať opuchy okolo očí a taktiež zmierňuje viditeľné kruhy pod očami a často je spájaný s redukovaním celulitídy na pokožke.<sup>7</sup> Zastúpenie nachádzame hlavne v krémových prípravkoch na telo, denných alebo nočných očných krémoch.

Populárne zastúpenie v kozmetickom priemysle si našiel aj pepermint, lat. *Mentha piperita*, ktorý je pestovaný pre výrobu éterického oleja, čerstvých alebo sušených plodín po celom svete.<sup>8</sup> Finálnym produktom získaným extrakciou zo stoniek alebo listov rastliny superkritickým oxidom uhličitým je extrakt, z ktorého bol popri iných zlúčeninách izolovaný 4-metylchinolín (**3**).<sup>9,10</sup>



Čerstvá a vysušená rastlina peperminta nachádza uplatnenie v čajoch, v ochucovaní jedál a pokrmov, nápojov tak alkoholických ako aj nealkoholických, naopak esenciálne pepermintové oleje sú intenzívne využívané ako aromatické prísady v rozmanitých produktoch ako žuvačky, zubné pasty, ústne vody a vďaka svojej antimikrobiálnej aktivite sú zastúpené v deodorantoch a repelentoch.<sup>11,12</sup>

Ďalším osviežujúcim a veľmi obľúbeným výťažkom obsiahnutým v rôznych kozmetických prípravkoch je extrakt z kaktusu, v ktorom vznikajú aj alkaloidy salsolinol (**4**) a salsolidín (**5**).<sup>13</sup>



**Obrázok 2.** Štruktúra salsolinolu a salsolidínu.

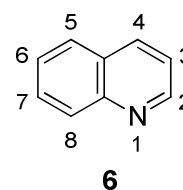
Prípravky obsahujúce spomínaný extrakt majú hydratačný efekt tým, že zabraňujú strate vlhkosti z pokožky, antioxidanty napomáhajú k zmierneniu vrások a tým vypínajú a vyhladzujú pokožku.<sup>14,15</sup>

## 2 CHINOLÍN

Chinolín je heterocyklická zlúčenina. Pod týmto pojmom máme na mysli zlúčeniny, v ktorých je jeden alebo viac atómov uhlíka vo svojom základnom cyklickom skelete nahradený najčastejšie atómom dusíka, kyslíka, síry a fosforu, avšak môžeme brať do úvahy prakticky ľubovoľný prvok napr. selén, telúr.<sup>16</sup> Tento heteroatóm vnáša do cyklu nové vlastnosti, a preto fyzikálne a chemické vlastnosti heterocyklov v prevažnej miere závisia od druhu heteroatómu.

Chinolín (**6**) so sumárnym vzorcom  $C_9H_7N$  sa skladá, ako je zrejme z **Obrázku 3**,

z dvoch kondenzovaných aromatických kruhov, benzenového a pyridínového, z čoho mu bol odvodený systematický názov benzo[*b*]pyridín.



Ako vyplýva z definície heterocyklických zlúčenín, pretože bol nahradený atóm uhlíku v naftaléne ako v základnej aromatickej zlúčenine, v polohe 1 atómom dusíka, je možné túto zlúčeninu pomenovať tiež ako 1-azonaftalén.

**Obrázok 3.** Chinolín

Chinolín je bezfarebná kvapalina s nepríjemným zápachom pripomínajúcim pyridín. V prípade dlhšieho pôsobenia svetla postupne žltne až hnedne. Je takmer nerozpustný vo vode, ale dobre rozpustný v organických rozpúšťadlách. Teplota varu chinolínu je  $237\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>17</sup> Chinolín a jeho deriváty sa bežne vyskytujú v prírode a niektoré zlúčeniny majú výrazné biologické účinky.

Z chemického hľadiska sa chinolín spolu s izochinolínom svojou reaktivitou a vlastnosťami podobajú reaktivite jednoduchších heterocyklov, a to predovšetkým pyridínu. Podobné vlastnosti vyplývajú z prítomnosti bázičného atómu dusíka, ktoré sú preukázateľne dostupnými reakciami chinolínu na bázi elektrofilnej aromatickej substitúcie. Tieto reakcie prebiehajú prednostne na benzénovom kruhu, čo vedie k vzniku zmesi produktov.<sup>18</sup>

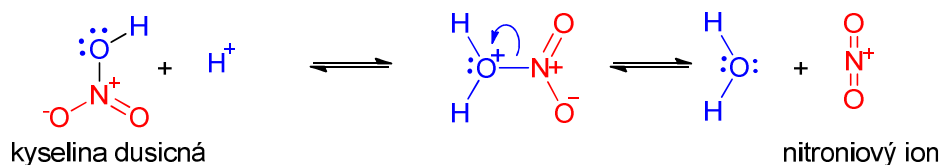
### 3 SYNTÉZA HETEROCYKlickÝCH NITROZLÚČENÍN

Pretože je skupina heterocyklických zlúčenín v dnešnej dobe s neustále rastúcim záujmom o chémiu heterocyklických zlúčenín značne rozsiahla, a to nielen pre farmaceutické účely v oblastiach syntézy medikamentov, ale aj v oblastiach potravinárstva, kozmetiky, polymérov, uvediem v nasledujúcich dvoch hlavných kapitolách iba prípravu nitroderivátov pyridínu a chinolínu, a to z toho dôvodu, že sa svojou štruktúrou najviac podobajú látke, na ktorej som študovala jej reakcie s nitračnými činidlami. Je mnoho známych činidiel, vďaka ktorým je možné zaviesť nitroskupinu na aromatickú zlúčeninu. Medzi najbežnejšie radíme tzv. nitračnú zmes, samotnú kyselinu dusičnú, zmes  $\text{HNO}_3$  a  $\text{Ac}_2\text{O}$ , poprípade  $\text{HNO}_3$  s  $\text{AcOH}$  alebo  $\text{KNO}_3$  s  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Nitrácia aromatických zlúčenín je významná reakcia, pretože konečný produkt substitúcie môže podliehať ďalším reakciám.

#### 3.1 Mechanizmy nitrácií aromatických zlúčenín využitím najčastejšie používaných nitračných činidiel

##### 3.1.1 Nitrácia nitračnou zmesou

Nitrácia aromatických zlúčenín, ako som už vyššie spomenula, sa obvykle uskutočňuje tzv. nitračnou zmesou, za ktorú sa obecné považuje zmes kyseliny dusičnej a kyseliny sírovej o rôznych koncentráciách v premenlivých vzájomných pomeroch v závislosti na konkrétnej štruktúre východiskovej zlúčeniny. V reakcii s nitračnou zmesou je nitroniový kation ( $\text{NO}_2^+$ ) elektrofilom, ktorý vzniká protonáciou kyseliny dusičnej účinkom kyseliny sírovej a následným odštiepením vody (**Schéma 1**).



**Schéma 1**

Vzniknutý nitroniový kation reaguje s aromatickým systémom (v **Schéme 2** znázornené na benzéne) za vzniku intermediárneho karbokatiónu tzv.  $\sigma$ -komplexu. Následnou stratou protónu nukleofilným atakom vody vzniká výsledný neutrálny produkt substitúcie, nitrobenzén (**Schéma 2**).<sup>18</sup>

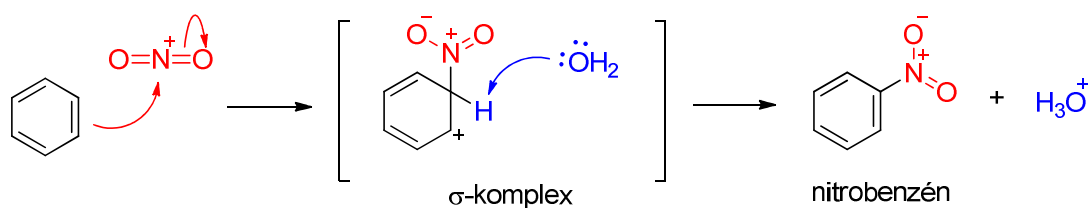


Schéma 2

### 3.1.2 Nitrácie acetylnitrátom

Nitrácie acetylnitrátom sú známe už od roku 1907. Priebeh reakcie pravdepodobne nie je polárny a predpokladá sa, že pri hlbkej teplote v inertnom rozpúšťadle sa nevytvorí dostatočné množstvo nitroniových kationtov. Produkt reakcie teda neodpovedá mechanizmu nitrácie polárnymi nitračnými činidlami. Podľa domnienky pána Hodgsona, ktorý predpokladá polárny mechanizmus nitrácie acetylnitrátom, je polarizácia v *ortho*-polohe silnejšia ako v *para*-polohe, a teda nitračné činidlo, acetylnitrát, vstupuje zväčša do polohy *ortho*- (Schéma 3).<sup>19</sup>

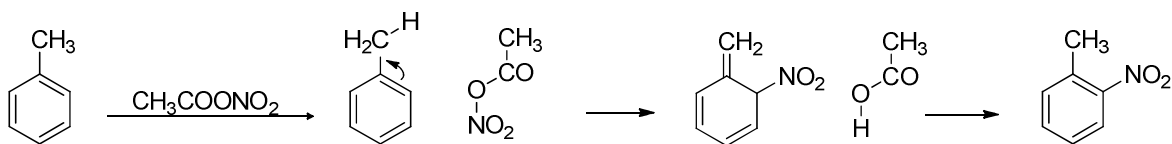


Schéma 3

### 3.1.3 Nitrácie s využitím solí dusičnanov

Charakter nitrácie dusičnanmi, či už zásaditými alebo kyslými, je jednoznačne polárny substitučný a podriaďuje sa orientačným pravidlám o vstupe nového substituenta do aromatického systému. Nitrátový anión v silne kyslom prostredí, najčastejšie v koncentrovanej kyseline sírovej, je schopný prijať protón a tým vytvorí molekulu kyseliny dusičnej, ktorá sa následne rozpadá na molekulu vody a nitroniový kation ( $\text{NO}_2^+$ ), ktorý vstupuje do reakcie podobne ako pri nitrácii kyselinou dusičnou v silne polárnom prostredí (Schéma 4).<sup>19</sup>

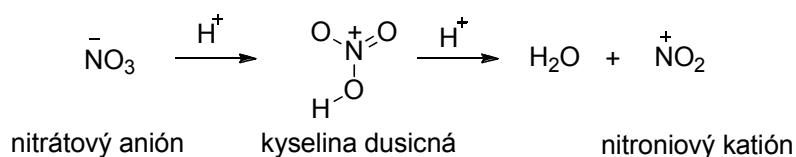
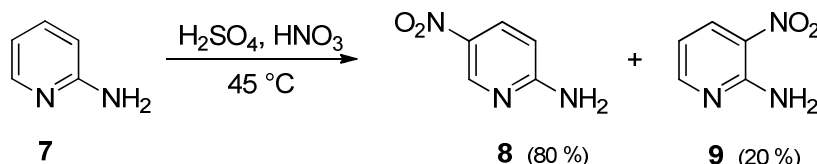


Schéma 4

## 3.2 Nitrácie aminopyridínu

### 3.2.1 Syntézy nitroderivátov 2-aminopyridínov

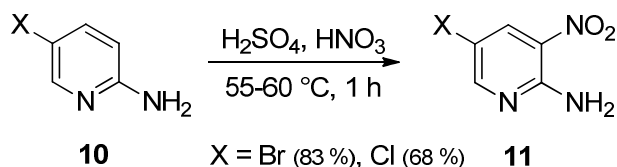
Nitráciou nesubstituovaného 2-aminopyridínu (**7**) zmesou kyseliny dusičnej a kyseliny sírovej pri teplote reakčnej zmesi 45 °C boli získané dva produkty, 2-amino-5-nitropyridín (**8**) a 2-amino-3-nitropyridín (**9**), v pomere 4:1 (**Schéma 5**).<sup>20</sup>



**Schéma 5**

Vznik zmesi produktov **8** a **9** je v súlade so všeobecne známym faktom, že elektrofilné substitúcie na atóme uhlíka pyridínového jadra v 2-aminopyridíne alebo v 2-hydroxypyridíne prebieha do polôh 3 a 5. Avšak zmienené funkčné skupiny orientujú v dôsledku najvyššej hustoty elektrónov prevažne vstup nového substituenta do polohy 5.

Obdobný fakt platí i pre nasledujúcu reakciu, ale preto, že bola u východiskovej zlúčeniny **10** poloha 5 už obsadená atómom halogénu, nitráciou roztoku 5-chlór-2-aminopyridínu aj 5-bróm-2-aminopyridínu v kyseline sírovej účinkom dymiacej kyseliny dusičnej behom 1 h pri teplote reakčnej zmesi udržovanej v rozmedzí 55–60 °C bol získaný iba jeden produkt **11** (**Schéma 6**).<sup>21,22</sup>



**Schéma 6**

V súvislosti so spomenutou reakciou sa určite pozornému čitateľovi ponúka otázka, prečo vstupuje nitroskupina iba do polohy 3, a prečo nevznikajú tiež produkty s nitroskupinou v polohách 4 a 6, keď východisková látka obsahuje atóm halogénu



viazaného v polohe 5 pyridínového kruhu, ktorý má obdobne ako aminoskupina, riadiaci vplyv do polohy *ortho*- a *para*-?

Vysvetlenie je prosté. Halogény sú výnimočné v tom, že sú *ortho*- a *para*- orientujúce a pritom slabo deaktivujúce, pretože indukujú elektróny v  $\sigma$ -väzbách ( $-I$  efekt), ktorými sú v benzénovom kruhu pripojené. Preto prevažuje iba orientácia aminoskupiny, ktorá je silne aktivujúcou skupinou pre elektrofilnú substitúciu ( $S_E$ ).

Z následne uvedených reakcií jasne vyplýva, že u 4-substituovaných- alebo 6-substituovaných-2-aminopyridínov *ortho*- a *para*- orientujúcimi aktivujúcimi (alkyl, alkoxy), poprípade deaktivujúcimi skupinami (halogény) vstupuje elektrofilná častica, hoci je to zarážajúce, iba do polohy 3.

Reakciou 2-amino-4-chlorpyridínu (**12**) s roztokom kyseliny sírovej a kyseliny dusičnej v pomere 1:1 (*w/w*) pri teplote 0–4 °C bol po 1 hodine získaný príslušný 3-nitroderivát **13** (Schéma 7).<sup>23</sup>

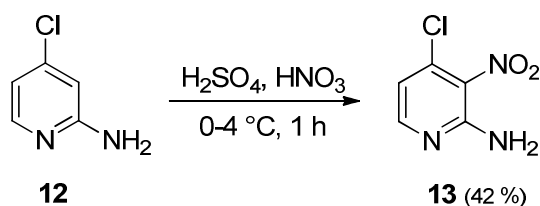


Schéma 7

Ako je naznačené v Schéme 8, účinkom koncentrovanej kyseliny sírovej a koncentrovanej kyseliny dusičnej v pomere 1:1 (*v/v*) za 1 hodinu na 2-amino-6-metylpyridín (**14**) vzniká 2-amino-6-metyl-3-nitropyridín (**15**) pri nízkych teplotách (0 °C).<sup>24</sup>

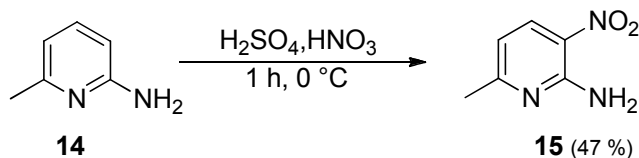


Schéma 8

Ďalšou možnou metódou ako zaviesť nitroskupinu do polohy 3 pyridínového jadra je reakcia 2-amino-6-metoxypyridínu (**16**) s nitračnou zmesou generovanou *in situ*

pôsobením kyseliny sírovej na dusičnan draselný. Táto reakcia bola uskutočnená pri teplote 75 °C (Schéma 9).<sup>25</sup>

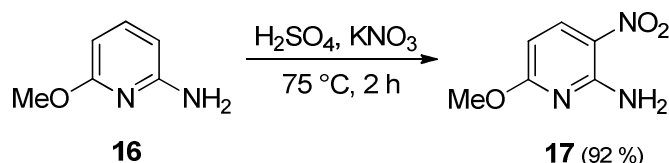


Schéma 9

### 3.2.2 Syntézy nitroderivátov 3-aminopyridínov

3-Aminopyridín má vlastnosti typického aromatického amínu. Je možné ho diazotovať a jeho diazoniové soli umožňujú analogické reakcie ako ich aromatické analógy, avšak zameriame sa iba na ich nitrácie.

Elektrofilná substitúcia na tomto, či už nesubstituovanom alebo substituovanom *ortho*- a *para*- aktivujúcimi alebo *meta*- deaktivujúcimi skupinami zastúpenými na heterocyklickom systéme prebieha prakticky iba v polohe 2 pyridínového kruhu.

V Schéme 10 je naznačená reakcia 3-aminopyridínu (18) s močovinou pri zvýšenej teplote udržiavanej okolo 160 °C za vzniku bis(pyridín-3-yl)močoviny (19) olejovitej konzistencie, ktorá bola následne podrobená nitrácii účinkom nitračnej zmesi kyseliny dusičnej s kyselinou sírovou. Výsledkom nitrácie bola molekula *N,N'*-bis(2-nitropyridín-3-yl)močoviny (20), ktorá bola pôsobením hydroxidu sodného v ethanole hydrolyzovaná za tvorby výsledného 3-amino-2-nitropyridínu (21).<sup>26</sup>

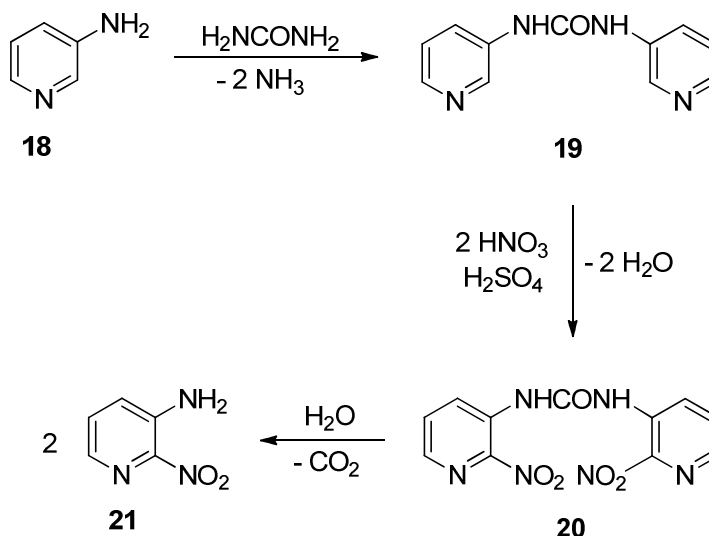


Schéma 10

Podobne reaguje aj pyridín nesúci sekundárnu amínovú skupinu v polohe 3. Jeho nitráciou pôsobením zmesi kyseliny dusičnej s kyselinou sírovou pri 0 °C bol behom 2 h selektívne získaný methyl(2-nitropyridín-3-yl)amín (**23**) (**Schéma 11**).<sup>27</sup>

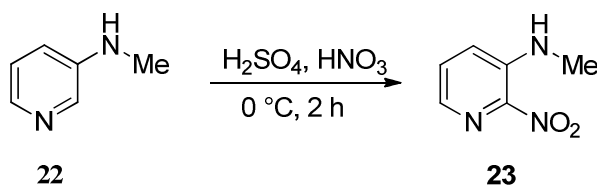


Schéma 11

Reakcia uvedená v **Schéme 12** podporuje tvrdenie, že ani relatívne silná deaktivujúca karboxylová skupina nemá výrazný vplyv na elektrofilnú aromatickú nitráciu 3-aminopyridínu. Reakciou 5-aminonikotínovej kyseliny (**24**) s nitračnou zmesou bola zavedená nitroskupina opäť do polohy 2 pyridínového kruhu. Pretože bola reakcia uskutočnená v methanole, nastala zároveň esterifikácia substrátu a z reakčnej zmesi bol izolovaný iba methylester kyseliny 5-amino-6-nitronikotínovej (**25**) vo výťažku 115 %.<sup>28</sup>

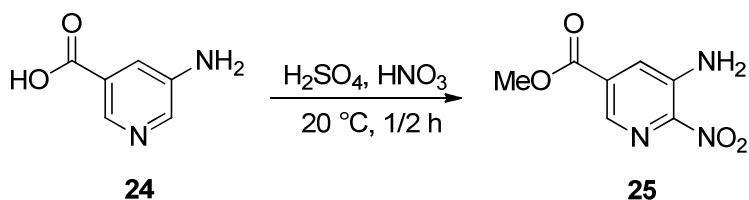


Schéma 12

### 3.3 Syntéza nitroderivátov chinolínu

V predchádzajúcej kapitole boli uvedené vybrané nitrácie aminopyridínu. Hlavným cieľom tejto bakalárskej práce bolo zaviesť nitroskupinu do polohy 3 2-aminochinolín-4-olu. Keďže sú podmienky nitrácie chinolínových derivátov podobné ako skoršie uvádzaných pyridínov, uvediem tu iba niekoľko zaujímavých prístupov k nitrozlučeninám získaných transformáciou rôznych substituentov.

V **Schéme 13** je uvedená nukleofilná substitúcia halogénderivátu chinolínu **26** účinkom dusitanu draselného v roztoku bezvodého dimethylsulfoxidu. Katalyzátorom tejto reakcie bola meďnatá soľ bis(trifluormethánsulfónovej) kyseliny, ktorá prebiehala za

zvýšenej teploty po dobu 48 hodín pod dusíkovou atmosférou za vzniku výsledného 3-nitrochinolínu (**27**) vo výťažku 62 %.<sup>29</sup>

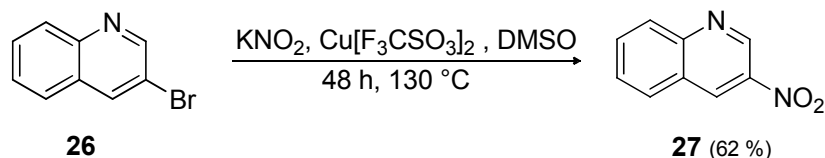


Schéma 13

Ďalšou možnosťou ako získať nitroderivát je oxidácia aminoskupiny. Túto možnosť využili<sup>30</sup> Beddy et. al., ktorí 3-aminochinolín (**28**) transformovali vo vodnom roztoku acetonitrilu účinkom *tert*-buthylhydroperoxidu za prítomnosti jodidu draselného (Schéma 14). Z reakčnej zmesi zahrievanej na 80 °C bol po 6 hodinách izolovaný nitroderivát **29** vo výťažku 83 %.

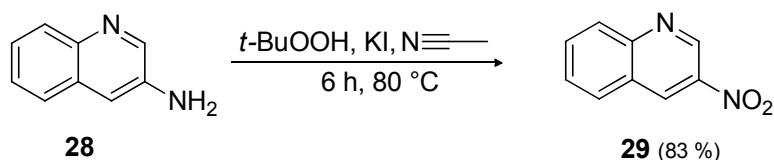


Schéma 14

Ako je vidieť v Schéme 15 pripravený 3-nitrochinolín (**31**) bol získaný po 12-hodinovom varu zlúčeniny **30** v zmesi pentahydrátu dusičnanu bizmutitého v benzéne za prítomnosti peroxodisírany draselného.<sup>31</sup>

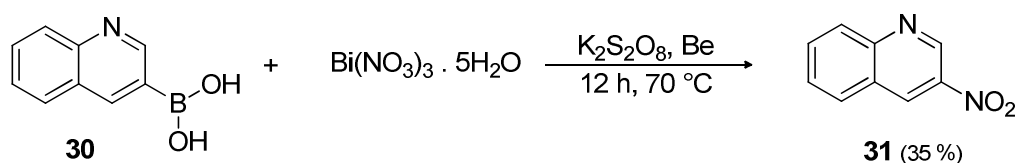


Schéma 15

### 3.4 Mechanizmy syntéz jednotlivých typov amínov

Zdalo by sa, že najľahším spôsobom prípravy ako primárnych, tak sekundárnych a terciárnych amínov bude bimolekulová nukleofilná substitúcia halogénalkánov s amoniakom, ktorú študoval už v roku 1850 Hofmann. Výsledkom jeho aminolýzy halogénalkánov v ethanolovom roztoku amoniaku bola zmes všetkých troch typov amínov s malým množstvom prítomnej organickej amóniovej soli. Vznik všetkých možných

štyroch produktov činí túto reakciu zo syntetického hľadiska ako vcelku nevhodnú (Schéma 16).<sup>17</sup>

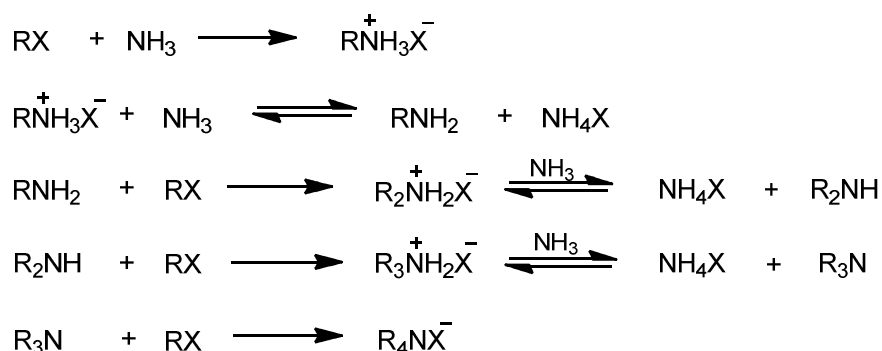


Schéma 16

Existujú metódy, pri ktorých vzniká čistý primárny amín bez prímiesí ostatných amínov alebo prítomnosti amóniovej soli. Jedným z možných spôsobov prípravy alkylamínov resp. arylamínov je redukcia nitroskupiny príslušnej zlúčeniny. Vhodným reprezentantom je katalytická hydrogenácia na platinovom, poprípade paládnatom katalyzátore (Schéma 17).<sup>18</sup>

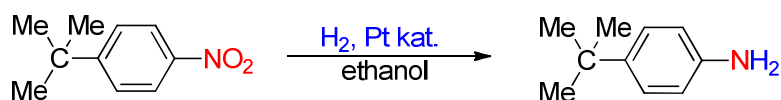


Schéma 17

Veľmi efektívnymi redukčnými činidlami sú taktiež železo, zinok a chlorid cínny v prostredí vodnej minerálnej kyseliny. Nitroalkány na príslušné amíny je možné redukovať aj hydridovými komplexnými zlúčeninami, ako je napríklad tetrahydridohlinitan lithný ( $\text{LiAlH}_4$ ) (Schéma 18).<sup>17</sup>

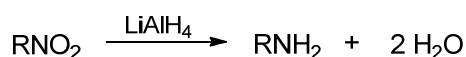
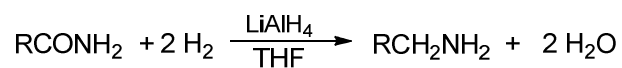
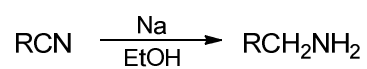


Schéma 18

Ďalšia metóda, ktorá poskytuje ako produkt primárny amín, spočíva v redukcii amidov karboxylových kyselín opäť pôsobením  $\text{LiAlH}_4$ , ktorá sa dosahuje dlhodobým varom amidu s tetrahydridohlinitanom lithným v roztoku tetrahydrofuránu (Schéma 19).<sup>16</sup>

**Schéma 19**

Jednou z mála pohodlných metod, kterými je možné připravit primární amín, je redukce alkylnitrilů vodíkem za přítomnosti niklu jako katalyzátora, případně roztokem sodíku v ethanole (**Schéma 20**).<sup>17</sup>

**Schéma 20**

## **II. PRAKTICKÁ ČASŤ**

## 4 VÝSLEDKY A DISKUSIA

Ako vyplýva zo zadania a súčasne tiež z názvu bakalárskej práce, dostala som za úlohu pokúsiť sa nitráciou 2-aminochinolin-4-olu pripraviť 2-amino-3-nitrochinolin-4-ol, poprípade jeho štruktúrny analóg, ktorý by mal na chinolínovom skelete v polohe 3 viazanú nitroskupinu a v polohe 2 primárnu či sekundárnu aminoskupinu. Tento žiadaný produkt sa po teoretickej stránke javí ako najjednoduchšie získateľný intermediát v syntéze vedúcej k 2,3-diaminochinolín-4-olu, eventuálne k jeho štruktúrnym derivátom (3-substituovaným 2,3-diaminochinolín-4(3*H*)-olom). Tieto spomínané 2,3-diaminoderiváty chinolínu sú zaujímavé nielen ako finálne produkty, ktoré neboli podľa môjho doterajšieho vedomia do dnešnej doby nikým syntetizované, čo je v terajšej modernej organickej chémii s každodenným nárastom ohromného množstva nových zlúčenín zarážajúce. Avšak už mnohokrát uvádzané 2,3-diaminochinolíny vo svojej štruktúre ukrývajú nesmierny potenciál pre syntézu rady nových heterocyklických zlúčenín prikondenzovaním nového päťčlenného, respektíve šesťčlenného kruhu s dvomi heteroatómami, ktoré je možné získať rozmanitou substitúciou 2,3-diaminového zoskupenia.

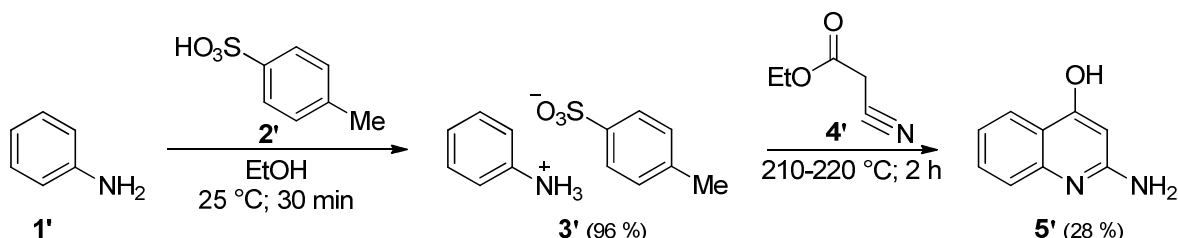
Pre priamu jedнокrokovú syntézu 2-aminochinolín-4-olu bolo od roku 1918 vypracovaných iba sedem metód využívajúcich štruktúrne odlišné východiskové látky, avšak iba tri publikácie z nich sú iného dáta.

Pre lepšiu orientáciu v textu sú zlúčeniny v praktickej časti číslované odlišne od časti teoretickej a to arabskými číslicami s apostrofom.

Naše prvé kroky, z dôvodu aktuálnej dostupnosti východiskových látok, viedli k príprave 2-aminochinolin-4-olu metódou publikovanou<sup>32</sup> Hardmanom a Partridge, ktorá spočíva v tavení anilínium-benzénsulfonátov respektíve anilínium-*p*-toluensulfonátov s ethyl-kyanoacetátmi. V tomto spojení bol najprv, prakticky so 100% výťažkom, pripravený anilínium-*p*-toluensulfát (**3'**), ktorý bol získaný behom 30 minút reakciou ethanolového roztoku *p*-toluensulfónovej kyseliny (**2'**; 102 mol) s anilínom (**1'**; 100 mol) pri laboratórnej teplote (**Schéma 21**). Sypká zmes, získaná z ethanolu prekryštalizovanej anilíniovej soli **3'** (5 mmol) a ethyl-kyanoacetátu **4'** (5 mmol) bola 2 h tavená pri teplote 210–220 °C. Po spracovaní reakcie publikovaným postupom bola podľa chromatografie na tenkej vrstve (TLC) získaná zmes piatich hlavných produktov, ktoré bolo nutné deliť opakovanou stĺpcovou chromatografiou mobilnou fázou CHCl<sub>3</sub>/EtOAc v pomere 9:1 (*v/v*).

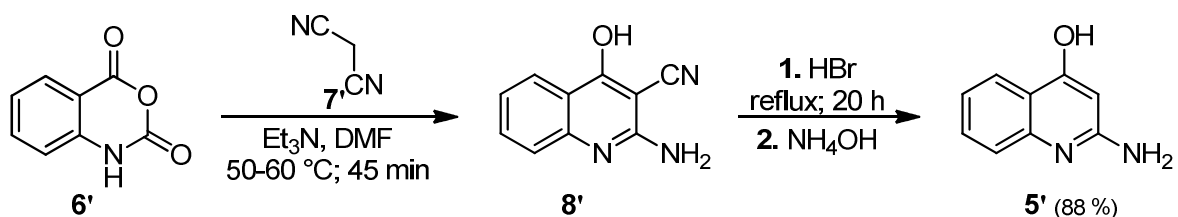


Týmto spôsobom sa podarilo izolovať iba čistý žiadaný produkt **5'** vo výťažku 28 %. Ostatné vedľajšie produkty sa nedarilo separovať a charakterizovať metódami štruktúrnej analýzy, a preto nie sú uvedené v **Schéme 21**.



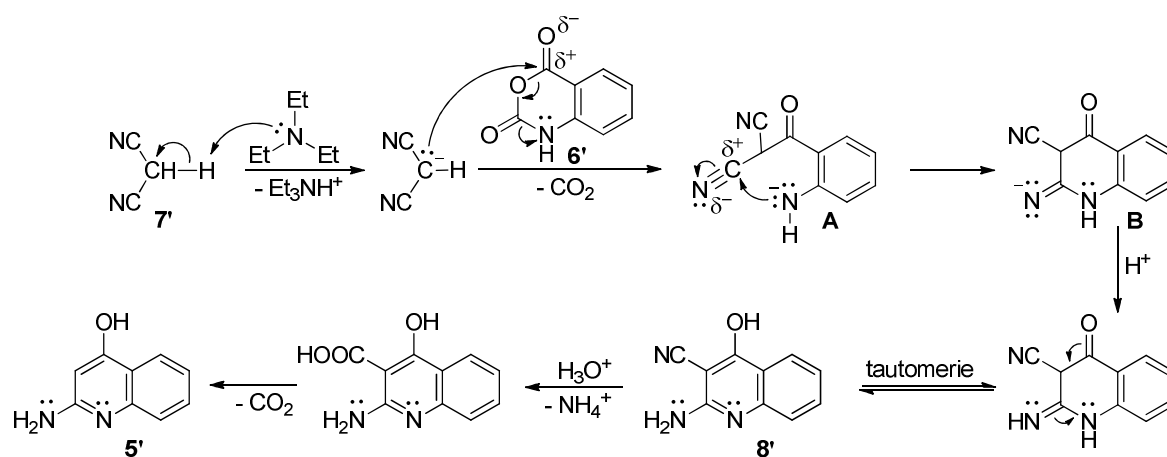
**Schéma 21.** Syntéza 2-aminochinolín-4-olu (**5'**) z anilíniovej soli **3'**.

Z dôvodu zložitej izolácie produktu z reakčnej zmesi a nízkeho výťažku bola hľadaná vhodnejšia metóda pre prípravu žiadaného 2-aminochinolín-4-olu (**5'**). Riešenie bolo nájdené v Kadimom a Lampherom popísanej<sup>33</sup> reakcii na 50–60 °C vytemperovaného roztoku anhydridu isatoovej kyseliny (**6'**; 63 mmol) v dimethylformamidu (DMF), do ktorého bol pozvoľna prikvapkávaný roztok malononitrilu (**7'**; 69 mmol) a triethylamínu (TEA; 69 mmol) v DMF (**Schéma 22**). Prakticky ihneď, s prvými kvapkami pridávaného roztoku malononitrilu dochádzalo v reakčnej zmesi k uvoľňovaniu značného množstva CO<sub>2</sub> pochádzajúceho z isatoového anhydridu. Priebeh reakcie bol monitorovaný pomocou TLC, ktorá po 45 minútach indikovala úplné zreagovanie východiskového anhydridu **6'**. Po ukončení reakcie bol roztok naliaty na ľadovo vychladenú 2M-HCl (pre odstránenie prebytočného TEA a malononitrilu), čím bol podľa citovanej literatúry<sup>33</sup> získaný surový 2-amino-4-hydroxychinolín-3-carbonitril (**8'**), ktorý bol ďalej bez purifikácie varom s azeotropickou kyselinou bromovodíkovou behom 20 h prevedený na 2-aminochinolín-4-ol (**5'**) s veľmi uspokojivým výťažkom (88 %).



**Schéma 22.** Syntéza 2-aminochinolín-4-olu (**5'**) z isatoového anhydridu (**6'**).

I keď bolo z rôzne substituovaných isatoových anhydridov pripravená rada derivátov 2-aminochinolin-4-olu, nebol podľa mojich informácií nikde popísaný mechanizmus vyššie komentovanej reakcie, čo je pre mňa záležajúce. Predpokladám, že účinkom silnej bázy, ako je v tomto prípade TEA, dôjde v propándinitrile k odtrhnutiu jedného z kyslých atómov vodíka v polohe 2 (**Schéma 23**). Vzniknutý nukleofil (dikyanomethanid) atakuje anhydrid istaoovej kyseliny v polohe 4 za tvorby oxidu uhličitého a záporne nabitého intermediátu **A**, u ktorého nastane intramolekulárna cyklizácia na intermediát **B**, ktorý po prijatí protónu poskytne neutrálny medziprodukt **8'**, u ktorého je varom s kyselinou bromovodíkovou hydrolyzovaná nitrilová skupina na skupinu karboxylovú. Keďže je vzniknutá zlúčenina v druhej tautomérskej forme  $\beta$ -ketokyselina, je nestabilná a teplom dochádza k jej samovoľnej dekarboxylácii a z reakcie je potom izolovaná iba zlúčenina **5'**.



**Schéma 23.** Predpokladaný mechanizmus vzniku zlúčeniny **5'** z isatoového anhydridu (**6'**).

Podľa navrhnutého plánu syntézy bolo úlohou zaviesť nitroskupinu na pripravený 2-aminochinolin-4-ol (**5'**) do polohy 3 chinolínového skeletu a pripraviť tak žiadaný 3-nitroderivát 2-aminochinolin-4-olu, ktorý sa javí ako vhodný a súčasne najviac nádejný prekursor pre prípravu 2,3-diaminochinolin-4-olu, ktorého syntéza bude v blízkej dobe predmetom bližšieho záujmu.

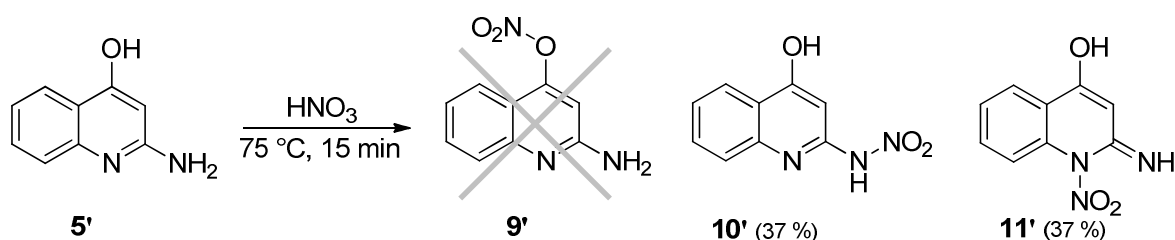
I keď nebola nájdená žiadna publikácia, v ktorej by sa venovali nitrácii akokoľvek substituovaného 2-aminochinolínu, je známych mnoho jednoducho uskutočniteľných reakcií 2-aminopyridínu prípadne 3-aminopyridínu. Keďže reakcie uskutočnené na heterocyklickom kruhu chinolin-2-onového skeletu prebiehajú podobne ako na

pyridín-2-onu, predpokladali sme, že sa budú tiež 2-aminochinolíny chovať analogicky ako 2-aminopyridíny, napriek tomu opak bol pravdou. Prakticky všetky nitrácie 2-aminoderivátu pyridínu publikované v impaktovaných časopisoch, niekoľko málo vybraných príkladov je uvedených v rešeršnej časti, poskytli minimálne 50 % 3-nitroderivátov 2-aminopyridínu.

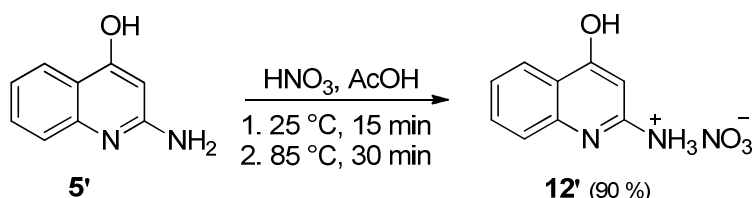
Napriek tomu, že som pre voľbu reakčných podmienok vychádzala z analógií pracovných postupov úspešných nitrácií 2-aminopyridínu, stále som sa stretávala s pomerne značnou nereaktivnosťou substrátu **5'**.

V prvom experimente, pri pokuse zaviesť nitroskupinu do polohy 3 chinolínového kruhu, bola ako nitračné činidlo použitá iba koncentrovaná kyselina dusičná. Konkrétne bola suspenzia 2-aminochinolín-4-olu (**5'**; 2 mmol) v 2,1 ml 65% kyseliny dusičnej, pripravená za laboratórnej teploty a následne zahrievaná 15 minút vo vopred vytemperovanom olejovom kúpeli na teplotu 72–74 °C. V reakčnej zmesi vznikal, podľa monitoringu pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC), iba jeden produkt, ktorý bol po izolácii z reakčného roztoku a jeho kryštalizácii charakterizovaný bežnými metódami štruktúrnej analýzy (NMR, MS, IČ) a elementárnou analýzou.

Všetky experimentálne namerané výsledky ukazujú, že bola do východiskovej zlúčeniny zavedená nitroskupina, avšak z nameraných 2D NMR spektier nie je možné s presnosťou dokázať, v ktorej polohe je naviazaná. So stopercentnou istotou môžem tvrdiť, že nitroskupina nie je bezprostredne viazaná na chinolínovom kruhu a preto pripadajú do úvahy iba tri možné polohy jej substitúcie (hydroxylová skupina, aminoskupina, heterocyklický atóm dusíku chinolínu). Myslím si, že variantu substitúcie atómu vodíku z hydroxylovej skupiny substrátu nitroskupinou môžeme zavrhnúť (zlúčenina **9'**, **Schéma 24**), pretože pokiaľ by tomu tak bolo, mal by v <sup>1</sup>H NMR byť pozorovateľný singlet aminoskupiny podobne ako u východiskovej zlúčeniny **5'** v oblasti 6,17 ppm. Napriek tomu sa v spektre vyskytujú dva signály s vysokými hodnotami ppm, podporujúce navrhnutú štruktúru zlúčenín **10'**, **11'**, z ktorých jeden je rozšírený singlet a druhý je ostrý singlet. Ani jeden z týchto dvoch uvedených signálov nevykazuje žiadnu koreláciu v 2D NMR spektrách, avšak z ich tvarov som si dovoľila predpokladať ich priradenie na základe porovnaní spektier analogických zlúčenín a to signál s hodnotou 12,96 ppm (NH) a signál s hodnotou 13,24 ppm (OH).

Schéma 24. Reakcia zlúčeniny **5'** s  $\text{HNO}_3$ .

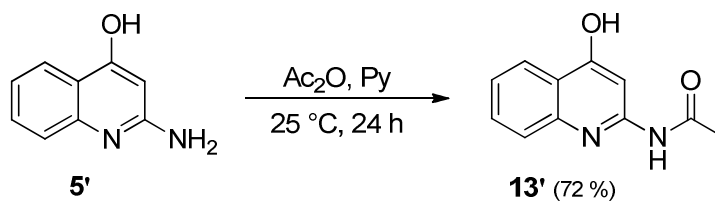
V niektorých prípadoch sa pre zavedenie nitroskupiny do molekuly organickej zlúčeniny využíva pôsobenie zmesi kyseliny dusičnej s karboxylovou kyselinou. V tomto spojení bol 2-aminochinolín-4-ol **5'** vystavený 15 minút pôsobeniu zmesi koncentrovanej kyseliny octovej s 65% kyselinou dusičnou pri laboratórnej teplote pričom nastala iba vizuálna zmena pôvodnej suspenzie, avšak TLC neindikovala žiadnu výraznú premenu východiskovej látky **5'**. Preto bola reakčná suspenzia ešte 30 minút ohrievaná na olejovom kúpeli vytemperovanom na  $84\text{--}86\text{ }^\circ\text{C}$ , napriek tomu bola v reakčnej zmesi podľa TLC iba nezreagovaná východisková zlúčenina. Aj tak bola reakčná zmes spracovaná obvyklým spôsobom, naliata na ľad a odfiltrovaná, a po jej analýze bolo usúdené, že sa jedná iba o amóniovú soľ **12'** (Schéma 25).

Schéma 25. Interakcia zlúčeniny **5'** so zmesou  $\text{HNO}_3$  a  $\text{AcOH}$ .

V závislosti na vyššie komentovaných nitráciách, ktoré nevedli k požadovanému cieľu, zaviesť nitroskupinu do polohy 3 chinolínového kruhu, bolo rozhodnuté, že na 2-aminochinolín-4-ol budeme aplikovať nie príliš obvyklé činidlo pre nitráciu analogických substrátov, acetylnitrát, ktorý bol pripravený opatrným nadávkovaním nitračnej zmesi (4,1 ml 65%  $\text{HNO}_3$  a 0,2 ml 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) do acetanhydridu (10 ml) vychladeného na  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ . Do takto vzniknutého nitračného činidla bola pri rovnakej teplote pridaná suspenzia zlúčeniny **5'** (4 mmol) v 6 ml acetanhydridu. Po 1 hodine v reakčnej zmesi nebola prítomná východisková látka, avšak výsledkom reakcie bola komplikovaná

zmes produktov, ktoré sa nedarilo z využitím opakovanej stĺpcovej chromatografie od seba separovať, preto bola táto metóda zavrhnutá.

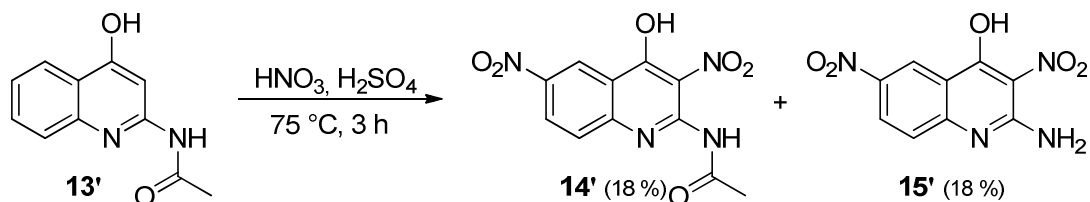
Táto značná neochota zlúčeniny **5'** reagovať s osvedčenými činidlami bežne používanými k nitrácii analogických heterocyklických aromatických zlúčenín nás doviedla k myšlienke, že ju spôsobuje primárna aminoskupina v susedstve reaktívneho centra. Preto bola konvertovaná na sekundárnu aminoskupinu. Pre tento účel bola vybraná acetylová skupina, ktorá bola zavedená, jak je zrejme zo **Schémy 26**, na atóm dusíku aminoskupiny bežne používanou publikovanou metódou spočívajúcou v reakcii 2-aminochinolín-4-olu (**5'**; 6 mmol) s acetanhydridom (15 mmol) pri laboratórnej teplote v prostredí pyridínu (22 ml). Z tejto reakcie boli po 24 hodinách izolované iba žiadaný produkt **13'** s výťažkom 72 % a nezreagovaná východisková látka **5'** (21 %). Je však veľmi záťažujúce, že pri reakcii nenastala súčasne substitúcia atómu vodíka hydroxylovej skupiny 2-aminochinolín-4-olu (**5'**), ktorá by sa dala očakávať.



**Schéma 26.** Acetylácia 2-aminochinolín-4-olu (**5'**) v pyridíne.

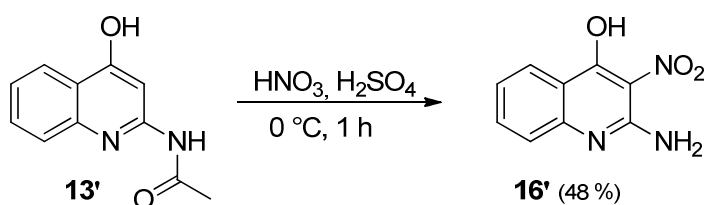
Takto získaný *N*-acetylderivát **13'** sa javil, po predchádzajúcich prezentovaných neúspešných pokusoch zaviesť nitroskupinu do polohy 3 chinolínového skeletu, ako posledná nádej vedúca k žiadanému a tak vytúženému úspechu. *N*-(4-Hydroxychinolín-2-yl)acetamid (**13'**; 0,5 mmol) bol vystavený pôsobeniu, po dobu 3 hodín pri teplote 75 °C, nitračnej zmesi zloženej z 65% kyseliny dusičnej (0,53 ml) a 96% kyseliny sírovej (0,7 ml). Po ukončení reakcie bola, ako je znázornené v **Schéme 27**, v reakčnom roztoku prítomná zmes dvoch produktov, ktoré sa nepodarilo, z dôvodu nízkej rozpustnosti surovej zmesi (približne 100 mg zmesi sa rozpustí v 100 ml vriaceho ethanolu) purifikovať stĺpcovou chromatografiou, od seba prostou kryštalizáciou separovať. Našťastie sú v NMR spektrách signály pripadajúce jednej aj druhej zlúčenine zmesi, a to jak v <sup>1</sup>H NMR, tak i v <sup>13</sup>C NMR, dobre rozlíšiteľné a bolo možné uskutočniť ich kompletne priradenie, na ktorého základe boli určené štruktúry zlúčenín **14'** a **15'** a tiež

ich pomerové zastúpenie, z ktorého boli následne vypočítané ich výt'azky (18 % zlúčeniny **14'**, 18 % zlúčeniny **15'**).



**Schéma 27.** Nitrácia zlúčeniny **13'** zmesou 65% HNO<sub>3</sub> a 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Riešenie bolo nájdené v reakcii znázornenej v **Schéme 28** roztoku *N*-acetylderivátu **13'** (1 mmol) v 96% kyseline sírovej, ku ktorej bolo pri 0 °C nadávkovaná nitračná zmes zložená z 100% kyseliny dusičnej a 96% kyseliny sírovej v pomere 1:1 (v/v). Reakcia prebehla pri rovnakej teplote behom 1 hodiny a po spracovaní reakčnej zmesi bol získaný iba jeden produkt, z ktorého nemáme namerané všetky potrebné spektrálne dáta pre určenie presnej štruktúry. Máme k dispozícii iba výsledky z elementárnej analýzy a z vysokorozlišujúceho hmotnostného spektrometra. Tieto údaje nasvedčujú, že je do molekuly zlúčeniny **13'** zavedená iba jedna nitroskupina. Keďže si myslíme, že poloha 3 chinolínového derivátu je reaktívnejšia ako benzénový kruh chinolínu, z dôvodu aktivujúceho vplyvu hydroxylovej skupiny, predpokladáme že sa jedná o zlúčeninu **16'**.



**Schéma 28.** Nitrácia zlúčeniny **13'** zmesou 100% HNO<sub>3</sub> a 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

## 5 EXPERIMENTÁLNÁ ČASŤ

Reagenty a rozpúšťadlá boli zakúpené z komerčných zdrojov (Fluka, Sigma Aldrich, Lukeš). Nitrácia zlúčeniny **5** bola uskutočnená pri  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  v sklenenom dvojplášťovom reaktore, v ktorom prúdil LPCH 3 ELEKTRONIK vymrazený ethanol ako chladiace médium a jeho cirkulácia bola zaistovaná ULTRATERMOSTATOM U2C. Priebeh reakcií bol monitorovaný pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC), pre ktorú boli použité komerčné hliníkové fólie s nanosenou tenkou vrstvou silikagélu (Alugram® SIL G/UV254, 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčným indikátorom pre UV 254 nm. Pre stĺpcovú chromatografiu bol použitý silikagél Fluka Silica gel 60, 220–440 mesh. Teploty tavenia boli merané na Koflerovom bloku a nie sú korigované. Infračervené spektrá boli merané na spektrometroch Perkin–Elmer 421 a 1310 a Mattson 3000 technikou KBr tabliet. NMR spektrá boli merané pri frekvenciách 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), pri použití tetramethylsilanu ako vnútorného štandardu a pri teplote 302 K na spektrometre Bruker Avance III 500 MHz. Chemické posuny sú uvedené v stupnici  $\delta$  (ppm). Interakčné konštanty ( $J$ ) sú uvedené v Hz. Multiplicity sú označené nasledovne: s (singlet), d (doublet), m (multiplet), br (rozšírený). Objasňovanie štruktúry a priradenie protónových a uhlíkových signálov bolo uskutočnené pomocou 2D NMR spektrálnych analýz ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gs-COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gs-HSQC a gs-HMBC). Hmotnostné spektrá a hmotnostné spektrá s vysokým rozlíšením boli merané na prístrojoch VG-Analytical AutospecQ a Q-TOF Premier. Výsledky sú uvedené ako  $m/z$  (relatívna intenzita). Elementárne analýzy (C, H, N) boli uskutočnené na prístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.)

### 5.1 Nitrácia chinolínových zlúčenín a ich spektrálne a analytické dáta

#### 5.1.1 Príprava 2-aminochinolín-4-ol monohydrátu (**5'**)

K teplému ( $50\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) roztoku isatoového anhydridu (10,19 g; 63 mmol) v 63 ml DMF bol behom 40 min prikvapávaný roztok z malonodinitrilu (4,60 g; 69 mmol) a triethylaminu (7 g; 69 mmol) v 21 ml DMF. Behom prikvapávania bol pozorovaný vývoj  $\text{CO}_2$ . Po prikvapávaní celkového roztoku bol reakčný roztok 45 min miešaný pri teplote  $50\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po ukončení reakcie bol roztok pozvoľna naliaty do 520 ml ľadovo vychladenej 0,2 M-HCl, pričom vznikala svetlozelená zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná.

Vysušená pevná látka bola rozpustená v 48% HBr (312 ml) za vzniku zelenohnedého roztoku, ktorý sa po ohreve zmenil v hustú suspenziu. Takto vzniknutá suspenzia bola 20 hodín pri teplote 145 °C refluxovaná a po ochladení boli vytvorené kryštály následne odfiltrované. Vysušené kryštály boli rozpustené v 120 ml horúcej vode, prefiltrované a zalkalizované roztokom NH<sub>4</sub>OH (25–27%) za tvorby zrazeniny. Surový produkt (9 g; 86 %) bol za horúca prekryštalizovaný z ethanolu (8 g; 75 %).

### **2-Aminochinolín-4-ol monohydrát (5')**

Bezfarebná vatovitá látka,  $t_f = 304\text{--}309\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0,38$  (33 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0,57$  (50 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3326, 3107, 2979, 1671, 1612, 1598, 1516, 1501, 1464, 1448, 1376, 1345, 1269, 1249, 1142, 1041, 838, 759, 611, 564, 495.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  5,24 (s, 1H, H-3); 6,17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,11 (dd, 1H, H-6); 7,26 (d, 1H, H-8); 7,44 (dd, 1H, H-7); 7,90 (d, 1H, H-5); 10,68 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  89,41 (C-3); 116,22 (C-4a); 121,35 (C-6); 123,43 (C-8); 124,50 (C-5); 130,24 (C-7); 138,49 (C-8a); 154,27 (C-2); 175,10 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm:  $\delta$  69,30 (NH<sub>2</sub>); 115,99 (N-1).

MS (EI)  $m/z$  (%): 51 (7), 63 (6), 65 (12), 66 (10), 68 (5), 76 (5), 77 (15), 80 (7), 92 (25), 104 (8), 119 (20), 120 (53), 131 (11), 132 (11), 160 (100), 161 (M<sup>+</sup>, 11).

HRMS (ESI+) pre C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočítané: 161,0709; nájdené: 161,0713.

Pre C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočítané:	60,66 % C	5,66 % H	15,72 % N
	nájdené:	60,62 % C	5,63 % H	15,69 % N

### **5.1.2 Reakcia 2-aminochinolín-4-olu s kyselinou dusičnou**

Suspenzia 2-aminochinolín-4-olu (**5'**; 2 mmol; 320 mg) v 2,1 ml 65% HNO<sub>3</sub> bola zahrievaná na olejovom kúpeli pri teplote 72–74 °C po dobu 15 min. Po ukončení ohrevu bol hnedý roztok ochladený na laboratórnu teplotu, naliaty do 30 ml ľadovej vody, kde sa vylúčila zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná cez fritu, premytá vodou do neutrálu a vysušená. Získaný surový produkt (151 mg; 37 %) bol prekryštalizovaný z ethanolu (82 mg; 20 %).

### **N-(4-Hydroxychinolin-2-yl)nitroamid (10') alebo 2-imino-1-nitro-1,2-dihydrochinolin-4-ol (11')**

Svetlobéžová tuhá látka,  $t_f = 242\text{--}244\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0,56$  (20 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0,74$  (33 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).



IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3486, 3194, 2737, 2616, 1625, 1588, 1459, 1438, 1401, 1340, 1262, 1250, 1227, 1175, 1164, 1043, 1022, 905, 845, 815, 765, 504.

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  7,47–7,52 (m, 2H, H-3, H-6); 7,76–7,83 (m, 2H, H-7, H-8); 7,05 (d, 1H, H-5); 12,96 (br s, 1H, NH), 13,24 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  96,18 (C-3); 116,78 (C-4a); 118,25 (C-8); 122,88 (C-5); 124,67 (C-6); 133,10 (C-7); 137,82 (C-8a); 157,93 (C-2); 166,45 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  142,11 (N-1).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 206,0560; nájdené: 206,0556.

HRMS (ESI-) pre  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3^-$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) vypočítané: 204,0415; nájdené: 204,0419.

### 5.1.3 Reakcia 2-aminochinolín-4-olu so zmesou kyseliny dusičnej a kyseliny octovej

K suspenzii 2-aminochinolín-4-ol (2 mmol; 321 mg) v 2,6 ml ľadovej AcOH bolo za laboratórnej teploty behom minúty prikvapkávaných 0,65 ml 65%  $\text{HNO}_3$ , pričom vznikla nemiešateľná biela suspenzia, ktorá bola 30 min zahrievaná na olejovom kúpeli (teplota kúpeľa bola udržiavaná v rozmedzí 84–86 °C). Po ukončení ohrevu bola svetložltá suspenzia ochladená na laboratórnu teplotu, naliata do 30 ml ľadovej vody a po rozpustení všetkého ľadu bola pevná, vatovitá látka odfiltrovaná cez fritu, premytá vodou do neutrálu a vysušená. Získaný surový produkt (369 mg; 90 %) bol prekryštalizovaný z ethanolu (308 mg; 75 %).

#### 4-Hydroxychinolin-2-amonium nitrát (12')

Nažltlá kryštalická látka,  $t_f = 214\text{--}219$  °C;  $R_f = 0,22$  (20 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0,48$  (33 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3337, 3200, 1682, 1614, 1517, 1473, 1441, 1035, 1006, 751, 730, 695, 548, 498, 426.

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  6,36 (s, 1H, H-3); 7,46 (dd, 1H, H-6); 7,61 (d, 1H, H-8); 7,78 (dd, 1H, H-7); 7,80–8,04 (m, 3H, H-5,  $\text{NH}_2$ ); 12,83 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  91,53 (C-3); 116,06 (C-4a); 117,29 (C-8); 123,14 (C-5); 124,28 (C-6); 132,93 (C-7); 137,39 (C-8a); 155,61 (C-2); 165,30 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  88,80 ( $\text{NH}_3^+$ ), 132,30 (N-1).

MS (EI)  $m/z$  (%): 51 (7), 63 (6), 65 (12), 66 (10), 68 (5), 76 (5), 77 (15), 92 (25), 104 (8), 119 (20), 120 (53), 131 (11), 132 (11), 160 (100), 161 ( $\text{M}^+$ , 11).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 161,0709; nájdené: 161,0710.

Pre C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> :	vypočítané:	48,43 % C	4,06 % H	18,83 % N
	nájdene:	48,18 % C	4,07 % H	18,52 % N

#### 5.1.4 Reakcia 2-aminochinolín-4-olu (5') s acetylnitrátom

V dvojplášťovom reaktore o objeme 50 cm<sup>3</sup>, ktorý bol spojený s externým chladiacim zariadením, bolo behom 30 min k vychladeným 10 ml Ac<sub>2</sub>O na -15 °C veľmi opatrne prikvapkávaná zmes 65% HNO<sub>3</sub> (4,1 ml) a 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2 ml). Pri pridávaní zmesi kyselín bolo dôkladne monitorované, aby teplota reakčnej zmesi nepresiahla -5 °C. Po pridaní celej zmesi kyselín do acetanhydridu bola do vzniknutej zmesi behom 2 min dávkovaná suspenzia 2-amino-4-hydroxychinolinu (5'; 4 mmol; 638 mg) v 6 ml Ac<sub>2</sub>O. Reakcia bola ukončená po 1 h a reakčná zmes naliata na 200 ml ľadovú triedu pričom sa behom rozpúšťania ľadu vylúčilo malé množstvo pevnej látky, ktorá bola odfiltrovaná cez fritu. Žltý, kyslý vodný filtrát bol extrahovaný 16 × 50 ml CHCl<sub>3</sub>. Organické žlté vrstvy boli spojené, vysušené Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrované a odparené na RVO. Získaný pevný podiel bol spojený s odparenými extraktmi a opakovane chromatografovaný zmesou DCM/EtOH v pomere 9/1 (v/v). Nepodarilo sa izolovať žiadnu čistú látku.

#### 5.1.5 Acetylácia 2-aminochinolín-4-olu (5')

K suspenzii 2-aminochinolín-4-olu (6 mmol; 961 mg) v 22 ml pyridínu bol za laboratórnej teploty a intenzívneho miešania behom 2 min prikvapkávaných 1,4 ml (15 mmol) Ac<sub>2</sub>O, čím bol získaný číry bezfarebný roztok. Po ukončení reakcie (24 h) bol slabo opalescentný roztok prefiltrovaný cez filtračný papier a odparený na RVO. Získaný surový produkt (873 mg; 72 %) bol prekryštalizovaný z *i*PrOH (763 mg; 63 %).

#### *N*-(4-Hydroxychinolin-2-yl)acetamid (13')

Okrová vatovitá látka, *t*<sub>f</sub> = 307–310 °C; *R*<sub>f</sub> = 0,32 (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3212, 2362, 2344, 1698, 1378, 1346, 1201, 1143, 1050, 1021, 934, 875, 816, 781, 758, 716, 631, 563, 529, 488.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ 2,16 (s, 3H, -NHCOCH<sub>3</sub>), 3,39 (br s, 1H, OH), 5,77 (br s, 1H, H-3), 7,33 (dd, 1H, H-6); 7,62 (dd, 1H, H-7); 7,70 (d, 1H, H-8); 8,04 (d, 1H, H-5), 10,84 (br s, 1H, -NHCOCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  24,10 ( $-\text{NHCOCH}_3$ ); 95,54 (C-3), 111,42 (C-4a), 118,77 (C-8); 123,23 (C-6); 124,43 (C-5); 131,37 (C-7); 137,82 (C-8a), 170,95 (C-4), 171,61 (C-2), 177,27 ( $-\text{NHCOCH}_3$ ).

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 203,0815; nájdené: 203,0815.

Pre $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ :	vypočítané:	65,34 % C	4,98 % H	13,85 % N
	nájdené:	65,21 % C	4,87 % H	13,94 % N

### 5.1.6 Reakcia *N*-(4-hydroxychinolin-2-yl)acetamidu (**13'**) s 65% $\text{HNO}_3$ v 96% $\text{H}_2\text{SO}_4$

K suspenzii *N*-(4-hydroxychinolín-2-yl)acetamidu (**13'**; 0,5 mmol; 101 mg) v 0,7 ml 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bolo za laboratórnej teploty behom minúty prikvapávaných 0,53 ml 65%  $\text{HNO}_3$  a získaná zmes bola 3 h zahrievaná na olejovom kúpeli vytemperovanej na 75 °C. Po ukončení ohrevu bola svetložltá suspenzia ochladená na laboratórnu teplotu, naliata do 30 ml ľadovej vody, kde sa vyzrážala svetložltá pevná látka, ktorá bola odfiltrovaná cez fritu, premytá vodou a vysušená. Získaný surový produkt (135 mg) bol prekryštalizovaný z ethanolu (96 mg z ktorých podľa NMR je výt'azok zlúčeniny **14'** 18 % a zlúčeniny **15'** 18 %).

#### Dáta namerané zo zmesi zlúčeniny **14'** a **15'**

Pastelovožltá vatovitá látka,  $t_f > 355$  °C;  $R_f = 0,36$  a  $R_f = 0,50$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 3178, 3053, 1709, 1646, 1612, 1578, 1530, 1478, 1419, 1343, 1273, 1186, 1149, 1110, 1007, 966, 847, 767, 747, 582, 420.

Pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_{11}$ :	vypočítané:	44,29 % C	2,60 % H	20,66 % N
	nájdené:	44,03 % C	2,55 % H	20,32 % N

#### *N*-(4-Hydroxy-3,6-dinitrochinolin-2-yl)acetamid (**14'**)

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  2,21 (s, 3H,  $-\text{NHCOCH}_3$ ); 7,92 (d, 1H, H-8); 8,51 (dd, 1H, H-7); 8,85 (d, 1H, H-5), 11,75 (br s, 1H, OH), 13,06 (br s, 1H,  $-\text{NHCOCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  23,62 ( $-\text{NHCOCH}_3$ ), 121,00 (C-8); 121,60 (C-5); 124,48 (C-4a); 127,33 (C-7), 140,85 (C-8a), 143,77 (C-6), 170,45 ( $-\text{NHCOCH}_3$ ).

#### 2-Amino-3,6-dinitrochinolin-4-ol (**15'**)

$^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  7,54 (d, 1H, H-8); 8,20 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 8,40 (dd, 1H, H-7); 8,75 (d, 1H, H-5), 11,15 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  118,36 (C-8); 118,88 (C-3), 122,01 (C-5), 122,77 (C-4a); 127,23 (C-7), 141,08 (C-8a), 142,63 (C-6), 142,83 (C-4), 167,27 (C-2).

### 5.1.7 Reakcia *N*-(4-hydroxychinolín-2-yl)acetamidu (13') s 100% $\text{HNO}_3$ v 96% $\text{H}_2\text{SO}_4$

K vychladenému roztoku *N*-(4-hydroxychinolín-2-yl)acetamidu (1 mmol; 204 mg) v 2,5 ml 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bola pridaná ľadová zmes 100%  $\text{HNO}_3$  (2,5 ml) v 2,5 ml 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Vzniknutý žltý roztok bol ďalej 1 h miešaný na ľadovom kúpeli. Po ukončení reakcie bol roztok naliaty na 100 ml ľadovej drti, kde sa vyzrážala svetložltá pevná látka, ktorá bola odfiltrovaná cez fritu, premytá vodou a vysušená. Získaný surový produkt (99 mg; 48 %) bol prekryštalizovaný z THF (80 mg; 39 %).

#### 2-amino-3-nitrochinolín-4-ol (16')

Pastelovožltá tuhá látka,  $t_f = 304\text{--}308$  °C;  $R_f = 0,58$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3197, 3089, 3052, 1709, 1647, 1595, 1529, 1486, 1344, 1272, 1187, 1110, 1007, 852, 791, 750, 578.

HRMS (ESI+) pre  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočítané: 205,0487; nájdené: 205,0489

Pre $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ :	vypočítané:	52,69 % C	3,44 % H	20,48 % N
	nájdené:	52,72 % C	3,48 % H	20,51 % N

## ZÁVER

V predloženej bakalárskej práci boli študované, ako vyplynulo zo zadania práce, interakcie rôznych široko používaných nitračných činidiel s 2-aminochinolín-4-olom za účelom syntézy 2-amino-3-nitrochinolín-4-olu.

Samotným nitráciám predchádzala príprava východiskovej zlúčeniny **5'**. Boli vyskúšané celkom 2 postupy prípravy 2-aminochinolín-4-olu **5'**, ktorých metodika bola prevzatá z dostupných publikácií. Prvá metóda spočívala v tavení anilínium-*p*-toluensulfonátu **3'** s ethyl-kyanoacetátom **4'**, avšak výsledkom reakcie bola zmes piatich produktov, z ktorých požadovaný 2-aminochinolín-4-ol predstavoval len 28 % celkového výťažku. Druhá metóda bola ešte úspešnejšia s celkovým výťažkom zlúčeniny **5'** 88 %, pričom syntéza pozostávala najprv z reakcie anhydridu kyseliny isatoovej **6'** s roztokom malononitrilu **7'** a triethylamínu v prostredí DMF, čím vznikol medziprodukt **8'**, ktorý bol varom s HBr transformovaný na požadovanú molekulu **5'**.

Následne bol získaný 2-aminochinolín-4-ol podrobený nitráciám za odlišných reakčných podmienok. Najprv bola východisková látka **5'** ponechaná reagovať so samotnou kyselinou dusičnou. Uskutočnené spektrálne analýzy ukázali, že produkt obsahoval jednu naviazanú nitroskupinu, napriek tomu to nebol žiadaný produkt. Ďalším pokusom naviazať nitroskupinu do polohy 3 chinolínového kruhu bola reakcia zlúčeniny **5'** so zmesou kyseliny octovej s kyselinou dusičnou, ktorá však taktiež nevedla k požadovanému cieľu.

Neochota chinolínového kruhu viazať nitroskupinu bola prisúdená prítomnosti voľnej aminoskupiny, ktorá ako vyplynulo z uskutočnených experimetov interaguje so študovanými nitračnými činidlami, preto bola prevedená acetyláciou na sekundárnu aminoskupinu. Získaný *N*-acetylderivát reakciou so zmesou koncentrovanej kyseliny dusičnej a kyseliny sírovej poskytol zmes dvoch dinitroderivátov 2-aminochinolín-4-olu **14'** a **15'**. Riešenie bolo nájdené v identickej reakcii, ktorá prebehla behom 3 hodín pri teplote 0 °C s nitračnou zmesou, v ktorej, si myslím, hrala rolu 100% kyselina dusičná.

V nasledujúcom štúdiu bude predmetom záujmu optimalizácia metódy, za účelom zvýšenia výťažku 2-amino-3-nitrochinolín-4-olu a jeho následná transformácia na 2,3-diaminochinolín-4-ol redukciou vhodnými činidlami.

**ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY**

- <sup>1</sup> TOMKO, J. *Farmakognózia*. 2. vydanie. Martin: Osveta, **1999**.
- <sup>2</sup> BETLEY, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, **1998**.
- <sup>3</sup> HAVRLETOVÁ, M.; FIŠER, F.; ROTREKL, J.; MUCHOVÁ, D.; HLINKOVÁ, A.; ČERTÍK, M.; MALIAR, T.; KOLEK. *Mak siaty pre Slovensko*. CVRV Piešťany, **2012**. ISBN 978-80-89417-43-8.
- <sup>4</sup> SCHMID, H.; KARRER, P. *Helvetica Chimica Acta*, **1945**, 55, s. 156.
- <sup>5</sup> MACRAE, R., Edited by R.J. Clarke and R. *Coffee*. London: Elsevier Applied Science, **1988**. ISBN 18-516-6186-7.
- <sup>6</sup> KERZENDORFER, C.; O'DRISCOLL, M.; AITANI, M. UVB and Caffeine: Inhibiting the DNA Damage Response to Protect Against the Adverse Effects of UVB. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. roč. 6, č. 1, s. 9-. ISSN 14726882. DOI: 10.1038/jid.2009.99.
- <sup>7</sup> SHIMODA, H.; SEKI, E.; AITANI, M. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. roč. 6, č. 1, s. 9-. ISSN 14726882. DOI: 10.1186/1472-6882-6-9. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/6/9>.
- <sup>8</sup> BIENVENU, F.; PETERSON, L.; EDWARDS, J. *Native and Scotch spearmint oil production: in Tasmania and Victoria : a report for the Rural Industries Research and Development Corporation*. Barton, A.C.T: Rural Industries Research and Development Corp, **1999**. ISBN 06-425-7931-8.
- <sup>9</sup> BARTON, P.; HUGHES, R. E.; HUSSEIN, M. M. *Supercritical carbon dioxide extraction of peppermint and spearmint*, **1992**, J. Supercritical Fluids, 5: 157-162.
- <sup>10</sup> AGULIAR, F. *The EFSA Journal*, **2008**, 792, 1–63.
- <sup>11</sup> LAWRENCE, B. M. *Mint: The Genus Mentha* [online]. CRC Press: Boca Raton, **2007** [cit. 2013-03-04]. ISBN 0849307791.
- <sup>12</sup> HAMOUD, R.; SPORER, F.; REICHLING, J.; WINK, M.. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. **2012**, 19, 969–976. ISBN 0944-7113.

- <sup>13</sup> CRAIG, P. N.; NABENHAUER, F. P.; WILLIAMS, P. M.; MACKO, E.; TONER, J. *Journal of the American Chemical Society*, **1952**, 74 (5), 1316–1317. DOI: 10.1021/ja01125a051.
- <sup>14</sup> MAUSETH, J. D.; *Collapsible water-storage cells in cacti*. **1995**, Bulletin of the Torrey Botanical Club, 122, 145–151.
- <sup>15</sup> KOLE, P. L.; JADHAV, H. R.; THAKURDESAI, P.; NAGAPPA, A. N. *Cosmetic potential of herbal extracts*. **2005**, 4, 315–321. ISSN 0975-1092.
- <sup>16</sup> ČERVINKA, O.; DĚDEK, V.; FERLES, M. *Organická chemie*. 4. vydanie. Praha : SNTL/ALFA, **1991**. ISBN 80-85427-03-6.
- <sup>17</sup> DEVÍNSKY, F. *Organická chémie pre farmaceutov*. Martin : Osveta, **2001**. ISBN 80-8063-056-9.
- <sup>18</sup> McMURRY, J. *Organická chemie*. 1. vydanie. Brno : VUTIUM, **2007**. ISBN 978-80-214-3291-8.
- <sup>19</sup> KOVÁŘ, J.; NOVÁK, J. *Preparativní reakce v organické chemii III*. 1. vydanie. Praha : ČSAV, **1956**.
- <sup>20</sup> KOKARS, V.; YANISHEVSKII, A.; KAMPARS, V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2002**, 38, 805–809; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **2002**, 38, 912–917.
- <sup>21</sup> DING, Z. C.; MA, X.; ZHOU, W. *Synthetic Communications* **2012**, 42, 2791–2796.
- <sup>22</sup> FLATT, A. K.; DIRK, S. M.; HENDERSON, J. C.; SHEN, D. E.; SU, J.; REED, M. A.; TOUR, J. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8555–8570.
- <sup>23</sup> CHEN, D.; MA, Y.; XIONG, B.; SHEN, J.; WANG, Y.; AI, J.; CHEN, Y.; GENG, M. *Chem–MedChem* **2012**, 7, 1057–1070.
- <sup>24</sup> OHMORI, J.; KUBOTA, H.; SHIMIZU-SASAMATA, M.; OKADA, M.; SAKAMOTO, S. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 1331–1338.
- <sup>25</sup> DEADY, L. W.; KORYTSKY, O. L.; ROWE, J., E. *Australian Journal of Chemistry* **1982**, 35, 2025–2034.
- <sup>26</sup> PLANKER et al. *German Patent*, **1990**, US4952697.
- <sup>27</sup> PLAZEK et al. *Roczniki Chemii* **1935**, 15, 365–370.

- <sup>28</sup> RUEL, R.; CHANTIGNY, Y.; MARINIER, A.; RENE, P.; BOUVIER, M. *English Patent*, **2012**, WO2012/3576.
- <sup>29</sup> AMAL, J. P. J.; PRIYADARSHINI, S.; LAKSHMI, K. M.; MAHESWARAN, H. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1511—1513.
- <sup>30</sup> REDDY, K. R.; MAHESWARI, C. U.; VENKATESHWAR, M.; KANTAM, M. L. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2009**, *351*, 93—96.
- <sup>31</sup> MANNA, S.; MAITY, S.; RANA, S.; AGASTI, S.; MAITI, D. *Organic Letters* **2012**, *14*, 1736—1739.
- <sup>32</sup> HARDMAN, R.; PARTRIDGE, M. W. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3878–3884
- <sup>33</sup> KADIN, B.; LAMPHERE, C. H. *Synthesis Comm.* **1977**, 500–501.



**ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK**

Ac <sub>2</sub> O	acetanhydrid
AcOH	kyselina octová
DCM	dichlórmetán
DMF	dimethylformamid
EtOAc	ethylacetát
EtOH	ethanol
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HRMS	hmotnostná spektrometria s vysokým rozlíšením
HSQC	heteronuclear single-quantum correlation
IČ	infračervená spektroskopia
<i>i</i> PrOH	izopropanol
LiAlH <sub>4</sub>	tetrahydridohlinitan lithný
Me	methyl
MS	hmotnostná spektroskopia
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
Py	pyridín
RVO	rotačná vákuová odparka
S <sub>E</sub>	elektrofilná substitúcia
TEA	triethylamín
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> -butylhydroperoxid
THF	tetrahydrofurán
TLC	chromatografia na tenkej vrstve