

# Syntézy chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s propargylovou skupinou a jejich reakce s azidosloučeninami

Bc. Iveta Kapavíková

---

Diplomová práce  
2013/2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav chemie  
akademický rok: 2013/2014

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Iveta Kapavíková**  
Osobní číslo: **T12866**  
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntézy chinolin-2,4(1H,3H)-dionů s propargylovou skupinou a jejich reakce s azidosloučeninami**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část

1. Provedte literární rešerši zaměřenou na syntézy a reakce derivátů chinolinu s terminální alkynovou skupinou v molekule.

### II. Praktická část

1. Známým postupem připravte několik 3-halogen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dionů a reakcí s propargylaminem je převedte na propargylaminoderiváty.
2. Známými postupy připravte azidobenzen a případně ještě jiné azidosloučeniny.
3. Alespoň dva připravené propargylaminoderiváty podrobte reakci s připravenými azidosloučeninami; produkty reakcí izolujte a charakterizujte dostupnými metodami.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] McMurry J.: Organická chemie. VUTIUM, Brno 2007.

[2] Svoboda J.: Organická syntéza I. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2000.

[3] Sdělení vyhledaná pomocí databází Reaxys a SciFinder.

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

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **7. února 2014**

Termín odevzdání diplomové práce: **12. května 2014**

Ve Zlíně dne 7. února 2014

  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.

*děkan*



  
doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: Kapoušková Iveta ..... Obor: CHPBL .....

## 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 užit 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 12.5.2014 .....

Kapoušková Iveta .....

---

<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 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.

<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 vzdělávacího 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

Reakcí 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2a-d** s propargylaminem byla připravena série čtyř 3-propargylaminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **3a-d**. Známými reakcemi byly připraveny (azidomethyl)benzen (**4**) a azidobenzen (**5**). U těchto azidosloučenin byla vyzkoušena tvorba známých derivátů 1*H*-1,2,3-triazolu **6a,b** a **7a,b** reakcemi s fenylacetylenem a s propargylalkoholem v dimethylformamidu za katalýzy sloučeninami Cu<sup>I</sup> generovaným *in situ* z pentahydrátu síranu měďnatého a mědi. Tento postup byl pak aplikován na reakce 3-propargylaminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **3a-d** s azidosloučeninami **4** a **5**, kterými bylo připraveno 7 látek, z nichž u čtyř (**8b,d** a **8a,d**) bylo pomocí HRMS prokázáno složení očekávaných sloučenin s chinolindionovou a triazolovou částí v molekule, v jednom případě (**8b**) navíc i elementární analýzou, a u dvou z uvedených čtyř sloučenin (**8b,d**) byla pomocí NMR spekter potvrzena očekávaná struktura.

Klíčová slova: syntéza, chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, propargylaminosloučeniny, azidosloučeniny, 1,3-dipolární adice, 1*H*-1,2,3-triazoly.

## ABSTRACT

A series of four 3-propargylaminoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **3a-d** was prepared by the reaction of 3-substituted 3-chloroquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **2a-d** with propargylamine. (Azidomethyl)benzene (**4**) and azidobenzene (**5**) were prepared by the known reactions. These were tested in Cu(I)-catalysed 1*H*-1,2,3-triazole formation with phenylacetylene and propargyl alcohol as reaction partners and dimethylformamide as a reaction solvent. Cu(I) catalyst was generated *in situ* from copper(II) sulfate pentahydrate and copper turnings. This procedure was then applied to the reactions of 3-propargylaminoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **3a-d** with azides **4** and **5**. Seven new products were prepared; the composition of four of them (**8b,d** and **8a,d**) was confirmed by HRMS. In one case (**8b**) the composition was corroborated by elemental analysis, and for two compounds (**8b,d**) the expected structure was confirmed by NMR.

Keywords: synthesis, quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, propargylaminocompounds, azidocompounds, 1,3-dipolar additions, 1*H*-1,2,3-triazoles.

Největší poděkování patří vedoucímu mé diplomové práce, panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc., za příkladné odborné vedení, podporu, trpělivost a čas věnovaný mé diplomové práci.

Děkuji prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Lubljaně za měření NMR a HRMS.

Dále bych chtěla velmi poděkovat celému kolektivu laboratoře, především Ing. Karlu Proislovi a paní laborantce Haně Geržové za pomoc v laboratoři a příjemné pracovní prostředí.

A v neposlední řadě děkuji mé rodině a blízkým za podporu, kterou mi projevovali po celou dobu mého studia.

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 LITERÁRNÍ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
1.1 SYNTÉZY DERIVÁTŮ CHINOLINU S TERMINÁLNÍ ALKYNOVOU SKUPINOU V MOLEKULE .....	11
1.2 DOSAVADNÍ POZNATKY O REAKTIVITĚ DERIVÁTŮ CHINOLINU S TERMINÁLNÍ ALKYNOVOU SKUPINOU V MOLEKULE .....	18
<b>II. PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>22</b>
<b>2 DISKUSE</b> .....	<b>23</b>
2.1 ÚVOD DO DISKUSE.....	23
2.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN.....	24
2.3 PŘÍPRAVA 3-(PROPARGYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ (3A-D) .....	25
2.4 PŘÍPRAVA AZIDOSLOUČENIN .....	26
2.5 “CLICK“ REAKCE 3-(PROPARGYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ (3A- D) S AZIDOSLOUČENINAMI 4 A 5 .....	28
<b>3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>31</b>
3.1 4-HYDROXY-3-METHYLCHINOLIN-2 (1 <i>H</i> )-ON (1A).....	31
3.2 3-CHLORCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )DIONY (2A,D).....	32
3.3 3-(PROPARGYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONY (3A-D).....	32
3.4 (AZIDOMETHYL)BENZEN (4).....	36
3.5 AZIDOBENZEN <sup>21</sup> (5).....	36
3.6 1-BENZYL-4-FENYL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL (6A) A (1-BENZYL-1 <i>H</i> -1,2,3- TRIAZOL-4-YL)METHANOL (6B).....	37
3.7 1,4-DIFENYL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL (7A) A (1-FENYL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4- YL)METHANOL (7B) .....	37
3.8 DERIVÁTY TRIAZOLU 8B-D .....	38
3.9 DERIVÁTY TRIAZOLU 9A-D.....	41
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>44</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>45</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>46</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	<b>47</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>49</b>



## ÚVOD

Struktura chinolin-2,4-diolu a dvou jeho tautomerů, 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu a chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu je přítomna v molekulách velkého počtu přírodních i syntetických sloučenin. Mnohé z nich vykazují zajímavé biologické účinky. Současně jsou sloučeniny s těmito strukturami ještě stále inspirující k zajímavým studiím jejich chemické reaktivity.

1,2,3-Triazolové uskupení má řadu vlastností, díky nimž je zajímavé například z hlediska supramolekulární chemie aniontů. Mnohé sloučeniny, které je obsahují, vykazují pozoruhodné biologické účinky, například antimikrobiální. Nejčastěji jsou připravovány 1,3-dipolární adicí azidosloučenin na terminální alkyne katalyzovanou měďnými sloučeninami. Vzhledem k tomu, že tato reakce je proveditelná s výchozími látkami obsahujícími rozmanité funkční skupiny, spektrum derivátů triazolu, které lze jejím využitím připravit, je velmi široké.

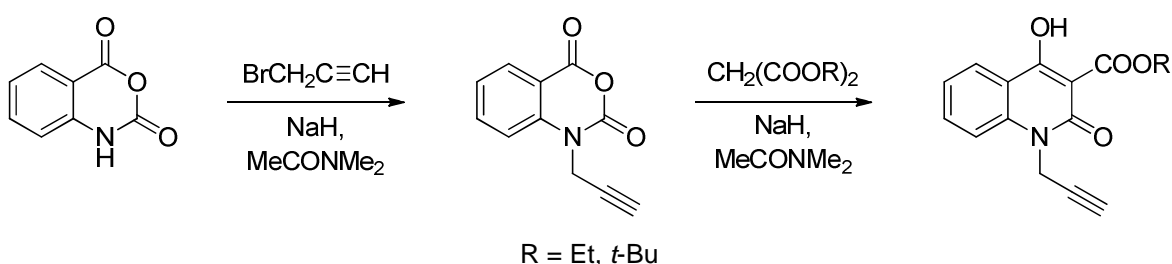
Na Ústavu chemie Fakulty technologické UTB byla v nedávné době vypracována studie cykloadičních reakcí 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s terminálními alkyne, kterými byla připravena první série sloučenin s chinolindionovým a triazolovým uskupením v molekule. Zmíněná studie inspiruje k provedení studie další, v rámci které bude využitím adice azidoskupiny na terminální alkynovou skupinu připravena nová série sloučenin se zmíněnými uskupeními v molekule, avšak terminální alkynová skupina bude součástí molekuly s chinolinovým skeletem a azidoskupina může být ve sloučeninách s rozmanitými strukturami. Cílem této práce je přispět k vypracování takové nové studie.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

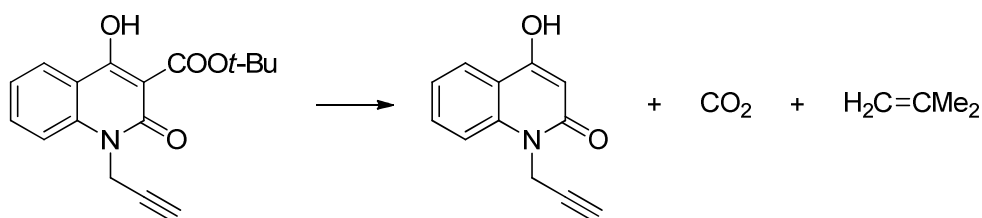
## 1 LITERÁRNÍ ČÁST

### 1.1 Syntézy derivátů chinolinu s terminální alkyňovou skupinou v molekule

4-Hydroxychinolin-2-ony s prop-2-yn-1-ylovou skupinou, která je běžně a také v této práci nadále uváděna jako skupina propargylová, na atomu dusíku a s alkoxykarbonylovou skupinou v poloze 3, tedy estery 4-hydroxy-2-oxo-1-propargyl-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny, byly připraveny dvoustupňovým postupem z isatového anhydridu, tj. 2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionu. V prvním stupni byl isatový anhydrid, po převedení na sodnou sůl účinkem hydridu sodného v *N,N*-dimethylacetamidu, alkylován propargylbromidem.<sup>1</sup> Připravený *N*-propargylderivát isatového anhydridu byl převeden na uvedené deriváty 4-hydroxychinolin-2-onu kondenzací s diethylesterem<sup>2</sup> nebo di(*tert*-butyl)esterem<sup>3</sup> kyseliny malonové, přičemž, stejně jako v prvním stupni, byl reakčním prostředím dimethylacetamid a k vytvoření karbaniontů z malonátů byl použit hydrid sodný.

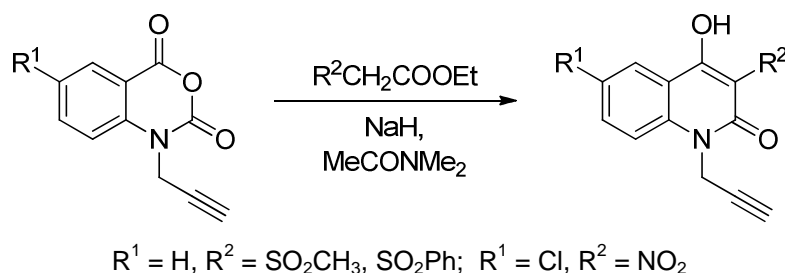


Pyrolysou 3-*tert*-butylesteru kyseliny 4-hydroxy-2-oxo-1-propargyl-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylové byl získán v poloze 3 nesubstituovaný 4-hydroxy-1-propargylchinolin-2(1*H*)-on.<sup>2</sup>

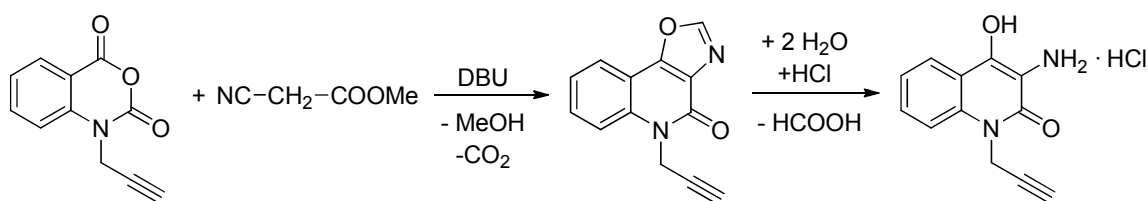


Lze předpokládat, že uvedený dvoustupňový postup je použitelný k přípravě široké škály 1-alkynyl-3-alkoxykarbonyl-4-hydroxychinolin-2-onů a jejich analogů bez substituentu v poloze 3, neboť alkylování isatového anhydridu nebo jeho derivátů se substituenty na benzenovém kruhu bylo připraveno více než devadesát sloučenin s různými skupinami<sup>1</sup> navázanými na atomu dusíku, mezi nimiž jsou skupiny propargylová, but-2-yn-1-ylová,

pent-4-yn-1-yllová a 3-fenylprop-2-yn-1-yllová, a kromě ethyl-esteru a *terc*-butylesteru kyseliny malonové by měly být ke kondenzacím se substituovaným isatovým anhydridem použitelné i jiné malonáty. Za stejných podmínek byly připraveny také odpovídající 3-substituované 1-propargyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony kondenzací 1-propargylisatových anhydridů s ethyl-nitroacetátem, s ethyl-(methylsulfonyl)acetátem a s ethyl-(fenylsulfonyl)acetátem.

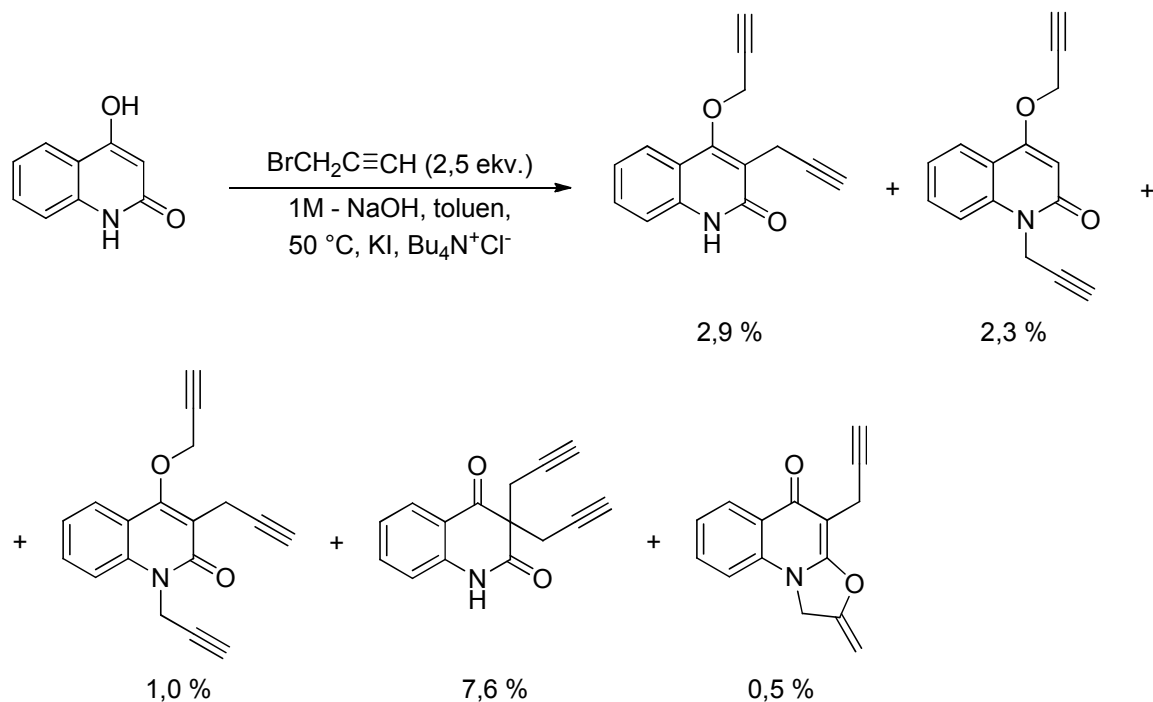


*N*-Substituční deriváty isatového anhydridu byly výchozími látkami také v syntézách 3-amino-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů, mezi nimiž byl 3-amino-4-hydroxy-1-propargylchinolin-2(1*H*)-on<sup>4</sup>. Nejprve byly kondenzací isatových anhydridů s methylisokynoacetátem v přítomnosti 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (DBU) připraveny odpovídající [1,3]oxazolo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony, které hydrolýzou kyselinou chlorovodíkovou v methanolu poskytly příslušné 3-amino-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony. Takto byl z 1-propargylisatového anhydridu přes 5-propargyl-[1,3]oxazolo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on připraven zmíněný 1-propargylchinolin-2(1*H*)-on.<sup>4</sup>

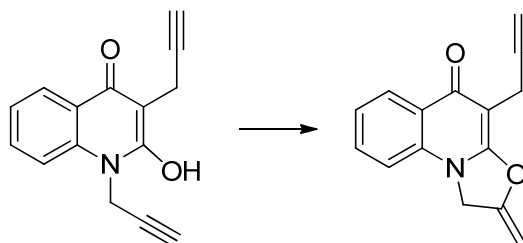


Výše uvedenou metodou připravené 3-amino-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony byly testovány na protialergickou aktivitu<sup>4</sup>, avšak výsledek testů pro 1-propargylderivát není uveden.

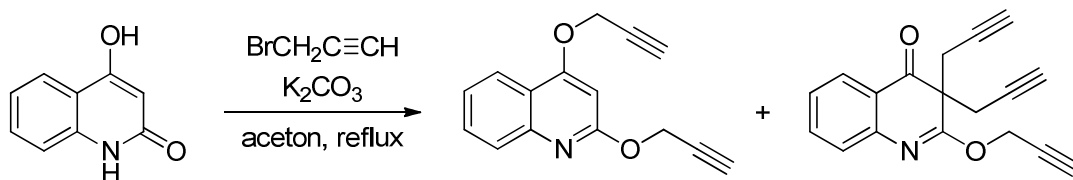
Alkylací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu přebytkem propargylbromidu ve dvoufázové soustavě vodného roztoku hydroxidu sodného a toluenu v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu byla s malým výtěžkem získána směs, z níž bylo sloupcovou chromatografií separováno celkem pět derivátů 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu nebo chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu se dvěma nebo třemi propargylovými skupinami v molekule a 2-methyliden-4-propargyl-1,2-dihydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]chinolin-5-on<sup>5</sup>.



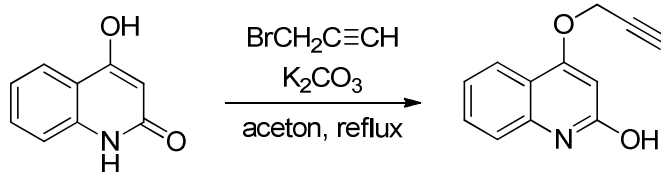
Vznik naposled uvedené sloučeniny, jejíž výtěžek činil jen 0,5 %, vysvětlují autoři<sup>5</sup> cyklizací 2-hydroxy-1,3-dipropargylchinolin-4(1H)-onu, o kterém předpokládají, že je intermediátem.



Provedením reakce 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu s propargylbromidem v acetonu v přítomnosti uhličitanu draselného byly získány 2,4-bis(propargyloxy)chinolin a 3,3-dipropargyl-2-propargyloxychinolin-4(3H)-on.<sup>6</sup>

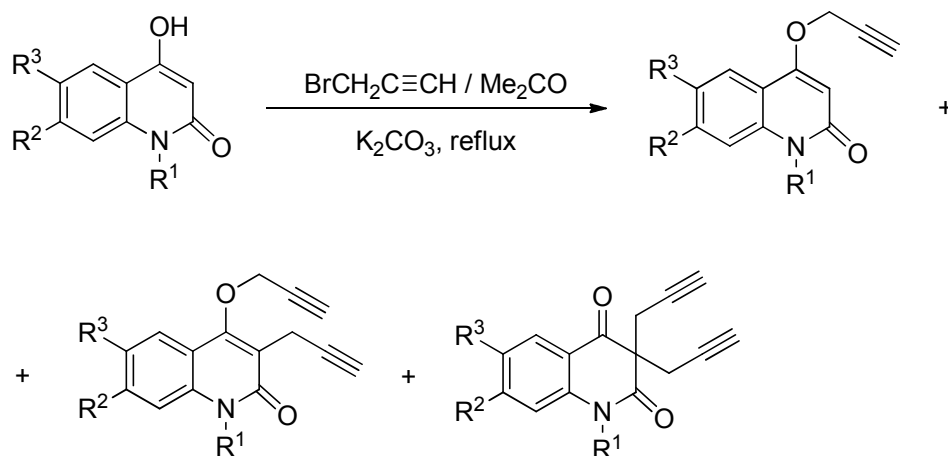


Touto metodou byl později připraven derivát pouze s jednou propargylovou skupinou, 4-propargyloxychinolin-2-ol<sup>7</sup>, s výtěžkem 75 %. Alkylace hydroxylové skupiny v poloze 4 byla potvrzena pomocí 2D NMR studia, konkrétně pomocí HMBC experimentu.<sup>7</sup>



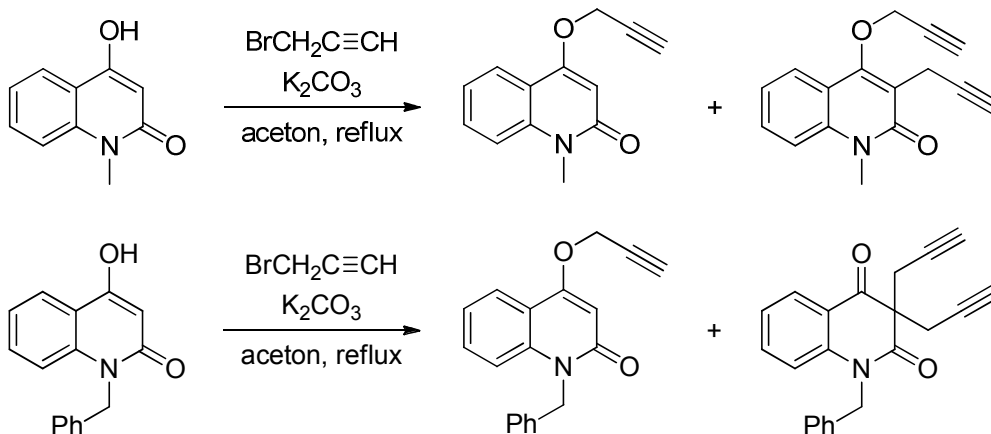
Naposled uvedená sloučenina vykazuje výraznou anti-HIV aktivitu.<sup>7</sup>

Ze směsí získaných reakcí *N*-methyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu, jeho 7-nitroderivátu a 6-bromderivátu, jakož i *N*-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu, s propargylbromidem v acetonu v přítomnosti uhličitanu draselného byly izolovány odpovídající 4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-ony, 3-propargyl-4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-ony a 3,3-dipropargylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony.<sup>8</sup>

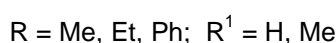
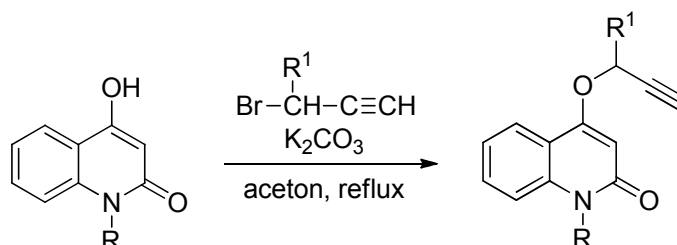


$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ;  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ,  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Br}$ ;  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$

Jiní autoři<sup>6</sup> uvádějí, že ze 4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu za výše uvedených podmínek připravili jen odpovídající 4-propargyloxyderivát a 3-propargyl-4-propargyloxyderivát, zatímco z 1-benzyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu takto vedle odpovídajícího 4-propargyloxyderivátu připravili 1-benzyl-3,3-dipropargylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

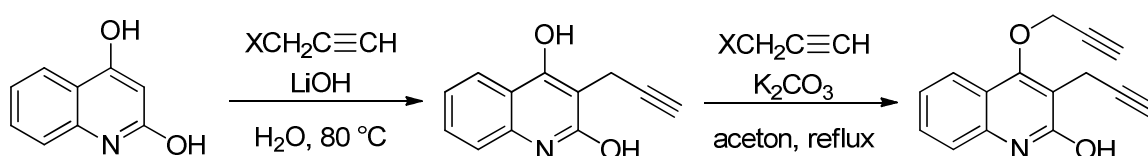


Stejné reakční podmínky byly použity k přípravě série 1-substituovaných 4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-onů a 4-(but-3-yn-2-yloxy)-1-methylchinolin-2(1*H*)-onů, kdy byla k izolaci těchto sloučenin použita sloupcová chromatografie, avšak autoři se nezmiňují o izolaci jiných produktů reakce.<sup>9</sup>

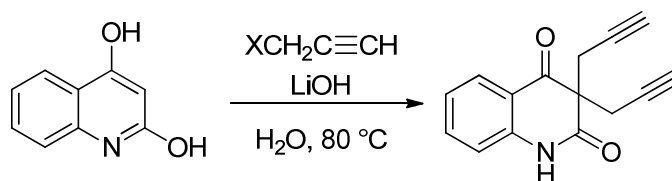


S výjimkou produktu se substituenty R = Me a R<sup>1</sup> = H, u kterého autoři<sup>9</sup> pouze odkazují na starší práci<sup>6</sup>, všechny produkty byly získány s výtěžky 60 – 65 %.

Působením alkyhalogenidů na vodný roztok hydroxidu lithného a chinolin-1,4-diolu při 80 °C a reakční době 12 hodin byly připraveny odpovídající 3-alkylchinolin-1,4-dioly s výtěžky 50 – 70 %, mezi nimi také 3-propargylchinolin-1,4-diol, jehož charakteristiky však autoři<sup>7</sup> neuvádějí. 3-Alkylchinolin-1,4-dioly pak byly varem se stejnými alkyhalogenidy, jako byly použity při jejich přípravě, v acetonu s uhličitánem draselným převedeny na odpovídající 3-alkyl-4-alkyloxychinolin-2-oly.<sup>7</sup> 3-Propargyl-4-propargyloxychinolin-2-ol byl touto reakcí připraven s výtěžkem 70 % a byla u něj zjištěna výrazná anti-HIV aktivita.<sup>7</sup>

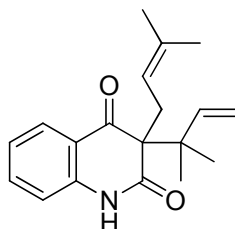


Alkylací chinolin-2,4-diolu ve vodě při zvýšení nadbytků hydroxidu lithného i alkylačního činidla a prodloužením reakční doby na 24 hodiny byla připravena série 3,3-dialkylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diolů s výtěžky 65 – 80 %, mezi nimi dipropargylderivát s výtěžkem 70 %.<sup>10</sup>



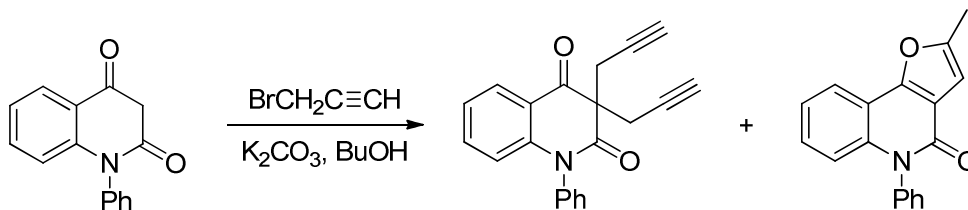
Autoři předpokládali, že 3,3-dialkylované produkty budou vznikat s vyšší selektivitou při provedení reakce ve vodě než v polárních aprotických rozpouštědlech, neboť voda obecně upřednostňuje C-alkylaci před O-alkylací.<sup>10</sup> Při použití hydroxidu sodného nebo draselného místo hydroxidu lithného je výtěžek 3,3-dialkylderivátu nižší, protože kation  $\text{Li}^+$  je menší než kation  $\text{Na}^+$  nebo  $\text{K}^+$  a proto se pevněji váže na atom kyslíku, čímž brání O-alkylaci.<sup>10</sup> Nalezení metody pro chemoselektivní alkylation chinolin-2,4-diolu v polze 3 bylo motivováno skutečností, že řada jeho 3-alkyl- nebo 3,3-dialkyl derivátů vykazuje inhibici HIV-1.<sup>10</sup> Příkladem takové látky je například přírodní sloučenina buchapin (

Obr. 1), která byla izolována z rostlin rodu *Haplophyllum* a *Euodia*.<sup>7,10</sup>



Obr. 1: Buchapin

Při provedení reakce 4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1*H*)-onu s propargylbromidem v molárním poměru 6 : 7 ve vařícím butan-1-olu v přítomnosti uhličitanu draselného izolovali autoři<sup>11</sup> z reakční směsi vedle nezreagovaného chinolonu 1-fenyl-3,3-dipropargylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion a 5-fenylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on s výtěžky 38 % resp. 44 %.

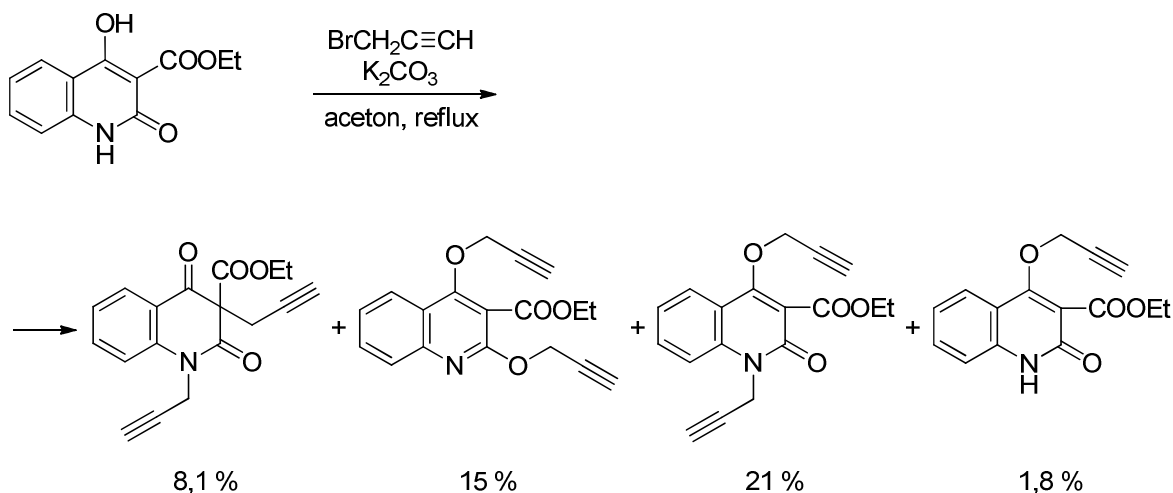


3-Brombut-1-yn a 1-aryloxy-4-chlorbut-2-yny poskytují reakcí s 1-substituovanými 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony za uvedených podmínek deriváty furo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu. Intermediáty těchto přeměn jsou sloučeniny s alkynylovými skupinami, které však nebyly izolovány.<sup>11</sup> O těchto reakcích je pojednáno na stranách 19-20. 2-Brom-2-methylbut-3-yn za uvedených podmínek nereagoval.<sup>11</sup>

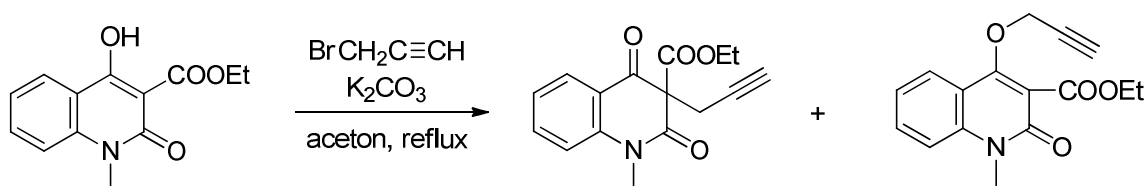
Němečtí autoři<sup>12</sup> popsali alkylation ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylátu a jeho 1-methylderivátu propargylbromidem v molárním poměru 2 : 3



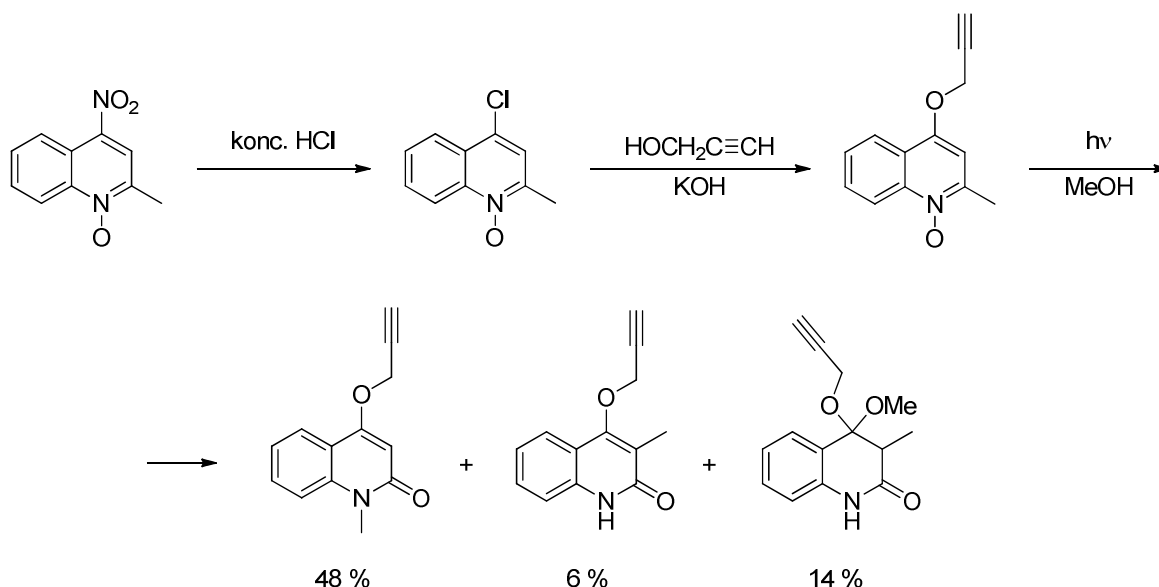
v acetonu za varu v přítomnosti nadbytku uhličitanu draselného a katalytického množství jodidu draselného. V prvním případě byly z reakční směsi izolovány tři sloučeniny se dvěma propargylovými skupinami v molekule a jedna sloučenina s jednou propargylovou skupinou v molekule.



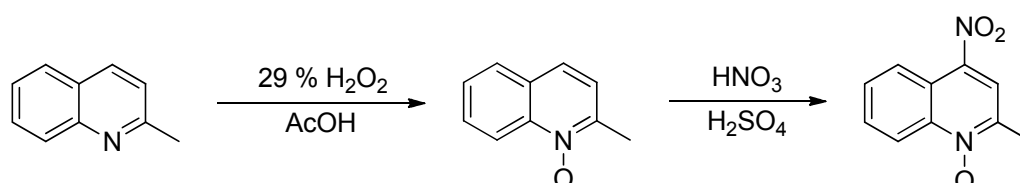
Druhý z uvedených substrátů poskytl za stejných reakčních podmínek ethyl-1-methyl-2,4-dioxo-3-propargyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karboxylát a ethyl-1-methyl-2-oxo-4-propargyloxy-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylát s výtěžky 5 % a 35 %. Reakce byla provedena také s přidavkem katalytického množství dicyklohexyl-18-crown-6 při použití stejných navážek ostatních látek, čímž se zvýšily výtěžky zmíněných produktů na 17 % a 45 %.



Japonští autoři<sup>13</sup> popsali třístupňový postup přípravy 1-methyl-4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-onu vycházející ze 4-nitro-2-methylchinolin-1-oxidu. Výchozí látka byla zahříváním s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou převedena na 4-chlor-2-methylchinolin-1-oxid.<sup>13</sup> Tento meziprodukt byl zahříváním jeho roztoku ve vysokém přebytku propargylalkoholu s hydroxidem draselným převeden na 4-propargyloxy-2-methylchinolin-1-oxid, který pak byl fotochemicky převeden na konečný produkt.<sup>13</sup> Jako vedlejší produkty fotochemické přeměny byly získány 3-methyl-4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-on a 4-methoxy-3-methyl-4-propargyloxy-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on.<sup>13</sup>

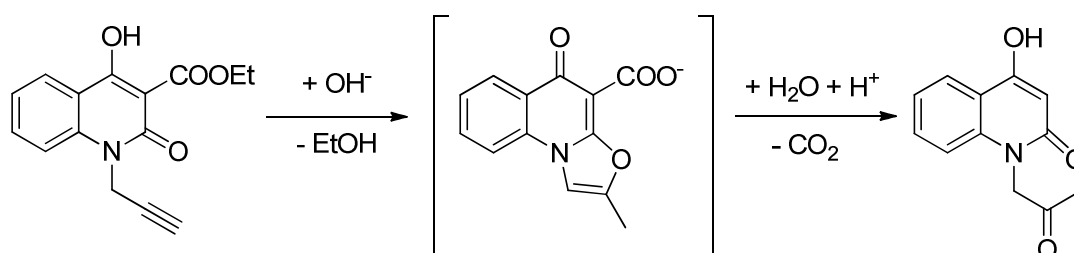


4-Nitro-2-methylchinolin-1-oxid lze připravit z 2-methylchinolinu (chinaldinu) dvoustupňovou syntézou přes 2-methylchinolin-1-oxid. Podle recentní publikace<sup>14</sup> je vhodným činidlem pro první stupeň 29 procentní peroxid vodíku v ledové kyselině octové a pro převedení prvního meziproductu na jeho nitroderivát se osvědčila nitrační směs.

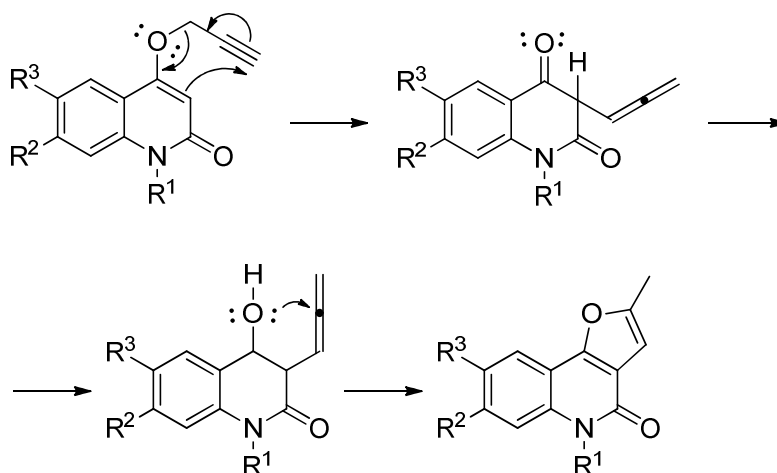


## 1.2 Dosavadní poznatky o reaktivitě derivátů chinolinu s terminální alkynovou skupinou v molekule

Ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylát byl působením vodného roztoku hydroxidu sodného za varu převeden na 4-hydroxy-1-(2-oxopropyl)chinolin-2(1H)-on.<sup>2</sup> Tato přeměna probíhá pravděpodobně přes derivát 5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]chinolin-5-onu.<sup>2</sup>



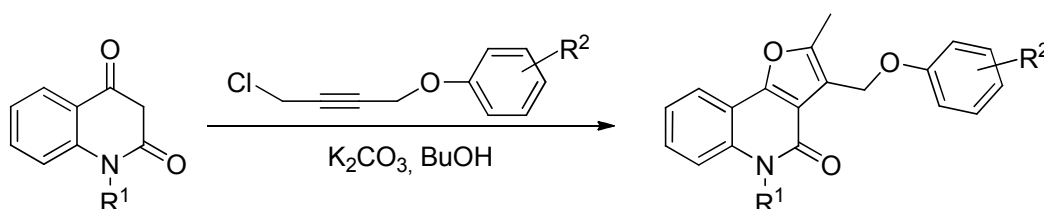
4-Propargyloxychinolin-2(1*H*)-ony se přeměňují ve vařícím hexamethylfosfortriamidu v přítomnosti uhličitanu sodného na odpovídající 2-methylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony,<sup>8</sup> které lze s využitím této reakce získat s dobrými výtěžky. Výchozí látky zřejmě nejprve podléhají bázi katalyzovanému Claisenovu přesmyku na 3-propadienylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a tautomerní formy těchto termicky labilních allenových intermediátů následně cyklizují na konečné tricyklické produkty.<sup>8</sup>



R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Br; R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

Působením propargylbromidu na 1-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on za varu v butanolu v přítomnosti uhličitanu draselného také zřejmě primárně vzniká propargyloxyderivát, který však nebyl izolován, byl získán 5-fenyl-2-methylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on a část substrátu byla regenerována<sup>11</sup>.

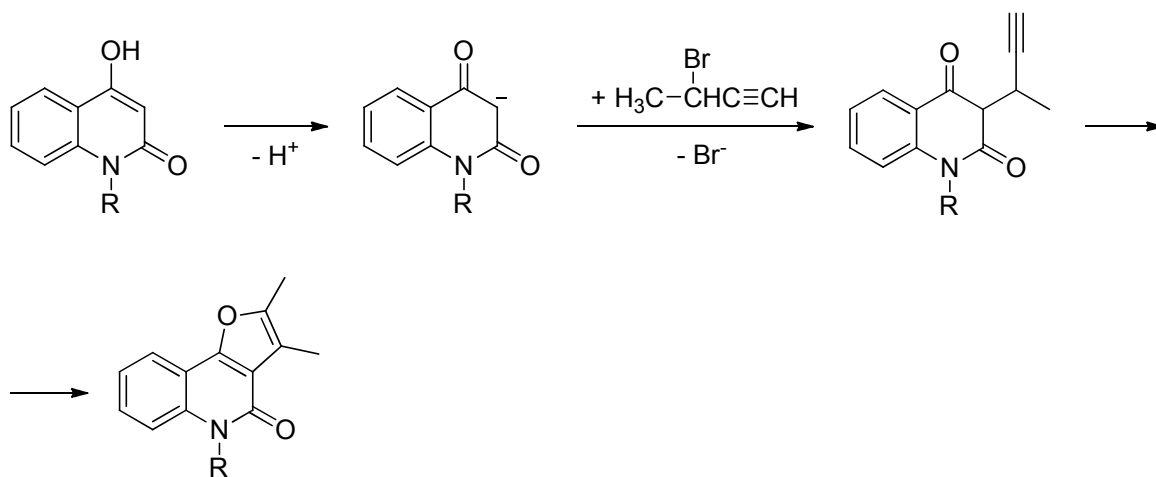
Také ze směsí připravených reakcí 1-methyl- nebo 1-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu se 4-chlor-1-fenoxybut-2-yny v přítomnosti uhličitanu draselného v butan-1-olu za varu nebyl izolován žádný z intermediárních 4-alkynyloxychinolin-2(1*H*)-onů, byly izolovány pouze nezreagované chinolony s výtěžky 19 – 42 % a odpovídající 2-methyl-3-(fenoxyethyl)furo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony s výtěžky 22 – 60 %.<sup>11</sup>



R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, 4-Br; R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, 2-Cl

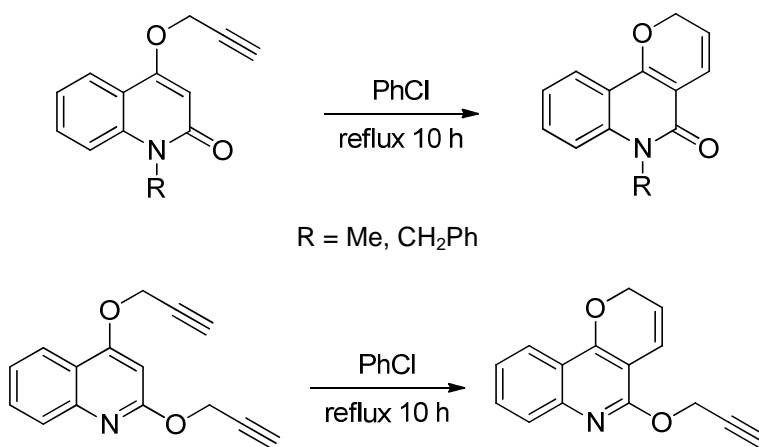
Při působení 3-brombut-1-ynu na 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on substituovaný v poloze 1 methylovou nebo fenylovou skupinou za podmínek uvedených v předchozím

odstavci se uplatňuje ze substrátu generovaný 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-idový anion.<sup>11</sup> Nukleofilním atakem bromderivátu zmíněným aniontem se tvoří intermediární 3-(but-3-yn-2-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, z něhož cyklizací vzniká odpovídající 2,3-dimethylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on, který je konečným produktem.<sup>11</sup>



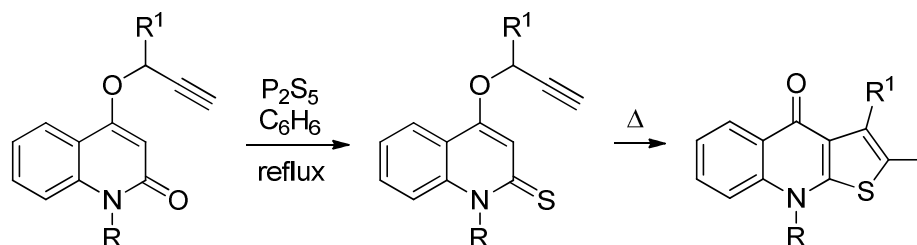
R = Me, Ph

1-Methyl-4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-on a jeho 1-benzylanalog byly varem jejich roztoků v chlorbenzenu převedeny na odpovídající *N*-substituované 2,6-dihydro-5*H*-pyrano[3,2-*c*]chinolin-5-ony.<sup>6</sup> Stejným postupem byl 2,4-bis(propargyloxy)chinolin přeměněn na 5-(propargyloxy)-2*H*-pyrano[3,2-*c*]chinolin.<sup>6</sup> Autoři předpokládají, že propargyloxyderiváty, podobně jako při přeměně na sloučeniny s furo[3,2-*c*]chinolinovým skeletem (s. 19), podléhají Claisenovu přesmyku, kterým vznikají allenové intermediáty, avšak ty za podmínek varu v chlorbenzenu tvoří šestičlenný kruh<sup>6</sup>, tedy vzniká pyrano[3,2-*c*]chinolinový skelet.



2,6-Dihydro-5*H*-pyrano[3,2-*c*]chinolin-5-ony se vyskytují v přírodě. Jejich příkladem je 2,2-dimethylderivát nazývaný flindersin.

Série 1-substituovaných 4-propargyloxychinolin-2(1*H*)-onů a 4-(but-3-yn-2-yloxy)-chinolin-2(1*H*)-onů byla reakcí se sulfidem fosforečným převedena na odpovídající chinolin-2(1*H*)-thiony a z nich byly varem jejich roztoku v chlorbenzenu připraveny 2-methylthieno[2,3-*b*]chinolin-4(9*H*)-ony.<sup>9</sup>



## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 2 DISKUSE

### 2.1 Úvod do diskuse

Regioselektivní 1,3-dipolární adice terminálních alkynů na azidosloučeniny katalyzovaná měďnými ionty za vzniku 1,4-disubstituovaných triazolů je označována jako “click“ reakce (Schéma 1). Tato reakce je velmi dobře dokumentována v odborné literatuře. Její mírné podmínky, široký rozsah a selektivita vedla k využití v široké oblasti chemie, včetně makromolekulárního inženýrství, nanotechnologií a vývoje léčiv<sup>15</sup>.

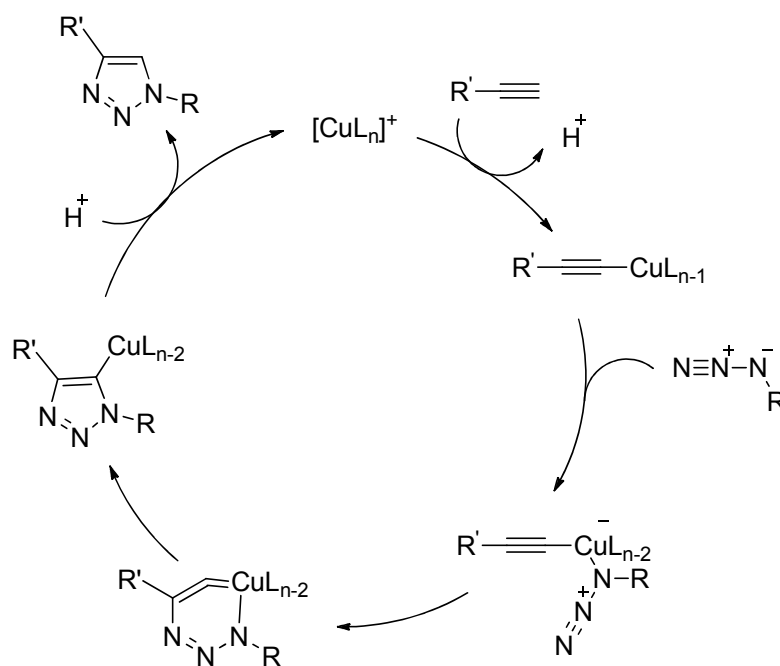


Schéma 1: Mechanismus “click“ reakce<sup>15</sup>

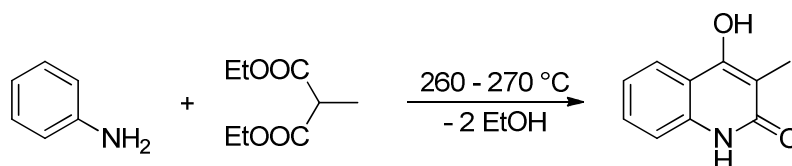
V rámci studia syntéz nových derivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu a jejich reaktivity byla na Ústavu chemie FT UTB připravena série 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, jejichž reaktivita byla odlišná než byla očekávána. Například Staudingerova reakce, redukce azidosloučenin pomocí trifenylofosfinu, nevedla k očekávaným 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionům, ale namísto toho proběhla deazidace, jejímiž produkty byly 4-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony.<sup>16</sup> Tato neočekávaná reaktivita vedla ke studiu reaktivity 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Jedním ze směrů studia byla příprava chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s triazolovým kruhem v molekule reakcí 3-alkyl/aryl-3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s terminálními alkyny.<sup>17</sup>

Tato práce navazuje na uvedenou studii. Rovněž je zaměřena na přípravu chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s triazolovým kruhem v molekule, avšak nositeli terminálních

alkynových skupin jsou reaktanty se strukturou chinolindionu v molekulách, 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, k jejichž přípravě bylo možné využít postupu, který se osvědčil pro přípravu jiných 3-alkylaminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů<sup>16</sup>. Z azidosloučenin byly vybrány azidobenzen a (azidomethyl)benzen protože patří k nejsnadněji dostupným azidosloučeninám.

## 2.2 Příprava výchozích sloučenin

4-Hydroxy-3-methylchinolin-2(1*H*)-on (**1a**) byl připraven obvyklou metodou<sup>18</sup> používanou k přípravě sloučenin tohoto typu, která je založena na kondenzaci anilinů s estery substituovaných malonových kyselin (*Schéma 2*).

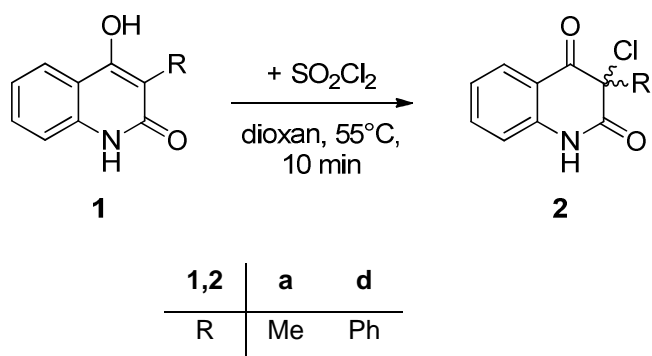


*Schéma 2*: Příprava výchozí sloučeniny **1a**

Výtěžek sloučeniny **1a** byl podprůměrný (61 %). To mohlo být způsobeno nevhodným tepelným režimem, kdy pravděpodobně došlo k oddestilování diethyl-methylmalonátu neboť hmotnost oddestilované kapaliny bylo vyšší než teoretická hmotnost uvolněného ethanolu. Identita připravené sloučeniny **1a** byla ověřena porovnáním jejího IČ spektra se spektrem autentické sloučeniny **1a**. Spektrum se vyznačuje širokým absorpčním pásem v oblasti 3095 – 2825 cm<sup>-1</sup>, který odpovídá valenčním vibracím ν(CH). Pás vyskytující se při vlnové délce 3326 cm<sup>-1</sup> odpovídá valenčním vibracím ν(OH) hydroxylové skupiny. Další typickou oblastí je silný pás při 1635 cm<sup>-1</sup> odpovídající valenčním vibracím ν(C=O). Dva pásy v oblasti 752 a 695 cm<sup>-1</sup> pravděpodobně náležejí minoritním deformačním vibracím γ(CCH).

Připravenou sloučeninu **1a** a její analog **1d**, který jsem dostala k dispozici, jsem reakcí se sulfurylchloridem v dioxanu převedla na odpovídající 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2a,d** (*Schéma 3*). Také tato reakce je běžně používána pro přeměny rozmanitých sloučenin typu **1** na odpovídající sloučeniny typu **2** a v literatuře je konkrétně popsáno její použití jak k přípravě sloučeniny **2a**<sup>19</sup>, tak k přípravě sloučeniny **2b**<sup>16</sup>.



Schéma 3: Chlorace sloučenin **1** sulfurylchloridem

Obě sloučeniny byly čištěny krystalizací z benzenu a v obou případech bylo dosaženo uspokojivých výtěžků (82 % v případě **2a** a 77 % v případě **2d**). Čistota sloučenin **2a,d** byla ověřena porovnáním jejich bodů tání a IČ spekter s body tání a IČ spektry jejich autentických preparátů, které byly v laboratoři k dispozici. Sloučeniny se vyznačují širokým absorpčním pásem v oblasti 3201 – 2925  $\text{cm}^{-1}$  odpovídajícím vibračním aromatického systému  $\nu(\text{CH})$ . Typické jsou pro tyto sloučeniny také silné pásy v oblasti 1716 – 1673  $\text{cm}^{-1}$  příslušné valenčním vibračním  $\nu(\text{C}=\text{O})$ .

### 2.3 Příprava 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů (**3a-d**)

Pro syntézu 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů byly použity sloučeniny **2a,d**, které jsem připravila a sloučeniny **2b,c**, které jsem dostala k dispozici. Aplikovány byly postupy popsané<sup>16</sup> dříve pro přípravu analogických sloučenin aminolýzou 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů primárními aminy. Reakce byly prováděny v dimethylformamidu za laboratorní teploty s použitím tří ekvivalentů propargylaminu (Schéma 4). V případech reaktantů **2a,b,d** byla reakce dokončena během 24 hodin. V případě přípravy propargylaminoderivátu **3c** byl pro dosažení úplné konverze po 24 h přidán do reakční směsi další jeden ekvivalent propargylaminu a výsledek další zkoušky (TLC) na přítomnost reaktantu **2c**, která byla provedena až za 3 dny, byl negativní.

Propargylaminoderiváty **3a,b** byly izolovány odpařováním kapalných složek z benzenového extraktu vodou zředěné reakční směsi. Sloučenina **3a** nebyla získána v čistém stavu; byl získán její kapalný solvát s dimethylformamidem, který byl bezpečně identifikován pomocí 2D NMR spekter (Příloha 1), která také umožnila přiřazení všech signálů  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{15}\text{N}$ . Sloučenina **3b** byla opakovaným přidáváním toluenu a odpařováním těkavých složek ve vakuu zbavena dimethylformamidem do té míry, že ztuhla.

Sloučeniny **3c,d** byly z benzenového extraktu vodou zředěné reakční směsi vytřepány do 5 % kyseliny chlorovodíkové. Zalkalizováním kyselých roztoků koncentrovaným vodným roztokem amoniaku se vyloučily a ztuhly.

Tuhé sloučeniny **3b-d** byly krystalizovány z benzenu, krystalizované sloučeniny byly získány s výtěžky od 40 do 68 %.

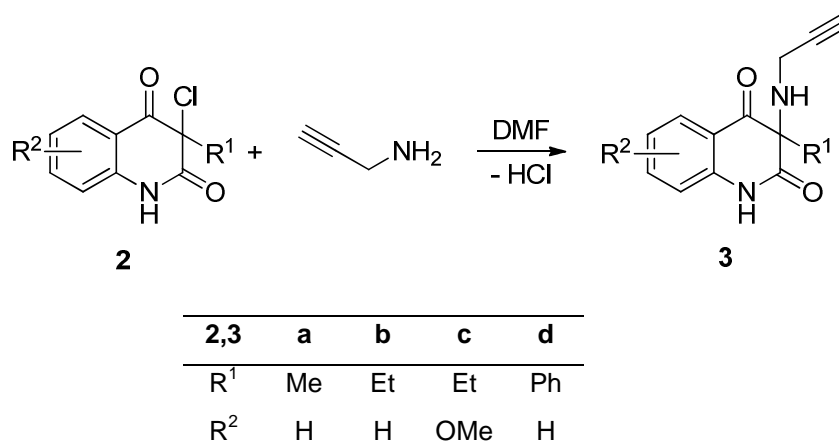


Schéma 4: Syntéza 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Složení sloučenin **3a,b,d** bylo potvrzeno hmotnostní spektrometrií s vysokým rozlišením, složení sloučeniny **3c** bylo potvrzeno její elementární analýzou a složení sloučeniny **3d** bylo potvrzeno hmotnostní spektrometrií s vysokým rozlišením i elementární analýzou. U sloučeniny **3d** byla stejně taktéž změřena 2D NMR spektra, která umožnila přiřazení všech signálů <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>15</sup>N. Ve hmotnostních spektrech s ionizací nárazem elektronů sloučenin **3b-d** jsou molekulové píky zastoupeny, avšak jen s nízkou relativní intenzitou (1-2 %), což je způsobeno rychlou fragmentací. V IČ spektrech sloučenin **3b-d** dominují dva silné absorpční pásy karbonylových skupin ν(C=O), při 1698 – 1706 cm<sup>-1</sup> a 1658 – 1680 cm<sup>-1</sup>.

## 2.4 Příprava azidosloučenin

Postupem, který byl modifikací postupu popsaneho v literatuře<sup>20</sup>, byl připraven (azidomethyl)benzen (**4**). Výchozími látkami pro jeho syntézu byly benzylbromid a azid sodný, reakce probíhala v prostředí DMF (Schéma 5). Při zahřívání reakční směsi na 70 °C došlo k úplné konverzi za 12 h. Při pokusu provedeném za laboratorní teploty reakce neprobíhala. Izolace produktu spočívala v odstranění většiny DMF z reakční směsi zředěné ethyl-acetátem extrakcí vodou, odpaření ethylacetátu, zředění zbytku hexanem, extrakci

zbytků DMF do vody a odpaření hexanu. Výsledná čirá kapalina měla být podle literatury prakticky čistá azidosloučenina **4**, její hmotnost činila 76 % teoretického výtěžku.

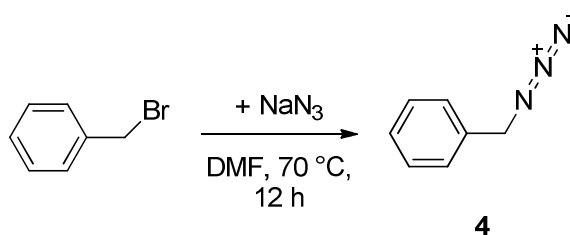


Schéma 5: Syntéza (azidomethyl)benzenu

Azidobenzen (**5**) byl připraven popsáným<sup>21</sup> postupem. Anilin byl diazotován ve dvoufázové soustavě tvořené ethyl-acetátem a kyselinou chlorovodíkovou roztokem dusitanu sodného při chlazení reakční směsi na 0 °C. Tak byla připravena směs obsahující benzendiazonium-chlorid, ke které byl přidán roztok azidu sodného za stálého chlazení (Schéma 6). Po následném zpracování postupem uvedeným v literatuře<sup>21</sup>, byl získán azidobenzen (**5**), hnědooranžová kapalina, s výtěžkem 74 %.

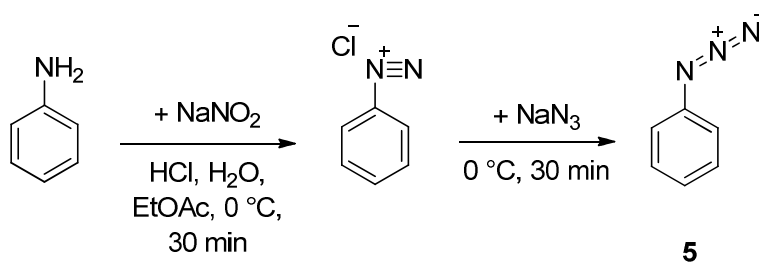


Schéma 6: Syntéza azidobenzenu

IČ spektra sloučenin se vyznačují silným absorpčním pásem při 2098 - 2096 cm<sup>-1</sup>, který odpovídá valenční vibraci azidoskupiny.

Pro verifikaci azidosloučenin **4** a **5** byly jejich reakcemi s fenylacetylenem a s propargylalkoholem připraveny popsané sloučeniny **6a,b** a **7a,b**. Těmito pokusy bylo současně vyzkoušeno v literatuře<sup>22</sup> popsané provedení cykloadičních reakcí v dimethylformamidu s katalyzátorem vytvořeným *in situ* z elementární mědi a síranu měďnatého (Schéma 7). Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán hydrogenuhličitán amonný. Izolace produktů byla prováděna sloupcovou chromatografií. Uvedené zpracování reakční směsi je součástí popsáného<sup>22</sup> postupu.

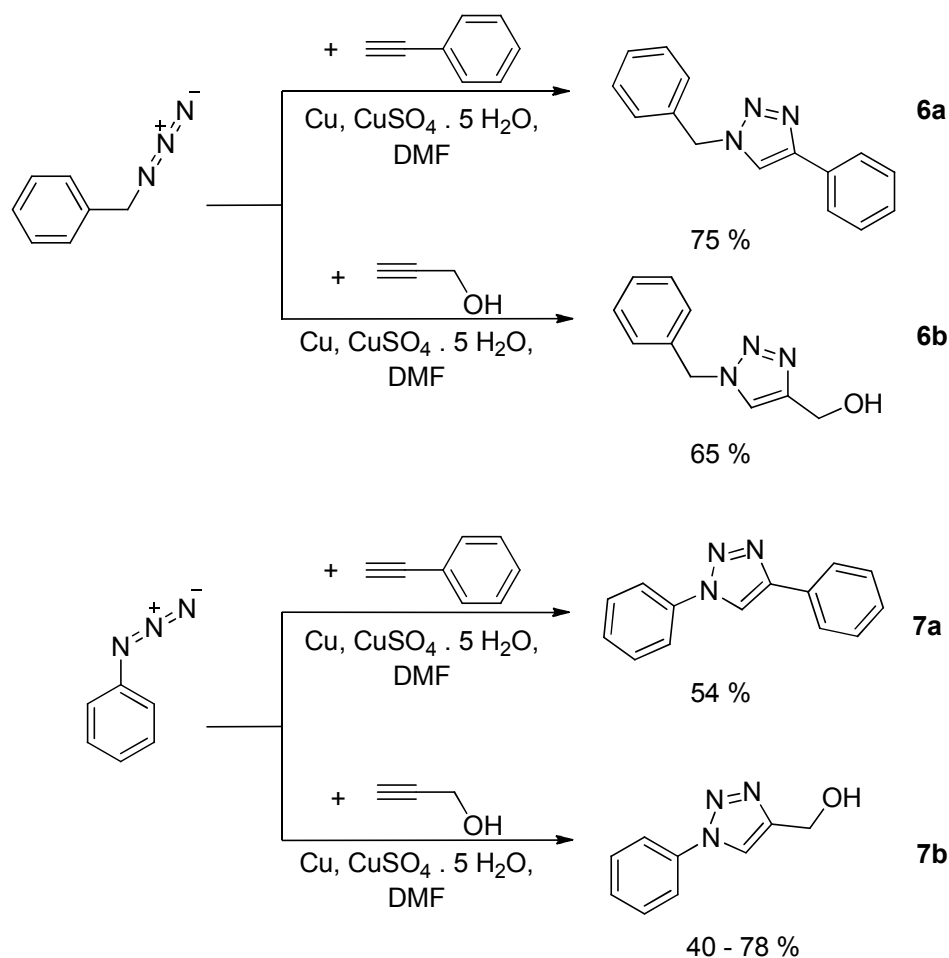


Schéma 7: Verifikační reakce azidosloučenin

V případě přípravy sloučeniny **7b** byly reaktanty navažovány nejprve v ekvimolárním poměru. Při tomto poměru bylo dosahováno výtěžků od 40 % do 60 %. Při nasazení azidobenzenu (**5**) a propargylalkoholu v molárním poměru 1,25:1, činil výtěžek sloučeniny **7b** 78 %. Z toho důvodu byly v následujících reakcích používány azidosloučeniny v přebytku.

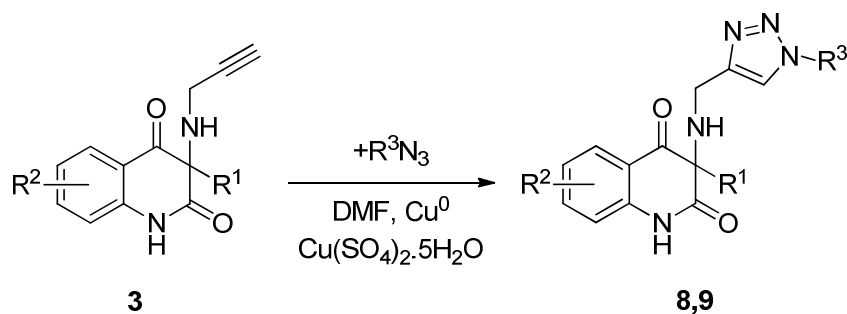
Pro identifikace sloučenin **6a,b** byly použity body tání. Sloučeniny **7a,b** byly rovněž identifikovány pomocí bodu tání a navíc bylo potvrzeno jejich složení pomocí HRMS.

## 2.5 “Click“ reakce 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**3a-d**) s azidosloučeninami **4** a **5**

V již výše zmíněné studii<sup>17</sup> byly pro přípravu sloučenin s 1,2,3-triazolovými skupinami v molekule použity 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a sloučeniny s terminální

alkylovou skupinou. Reakce probíhaly v prostředí DMSO, měďné ionty byly generovány z elementární mědi a  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  *in-situ*. Po skončení reakce byly reakční směsi ředěny dichlormethanem a sloučeniny mědi byly odstraňovány extrakcí roztokem chloridu amonného. Pro přípravu sloučenin s aminoskupinou v molekule se neosvědčila extrakce roztokem chloridu amonného, neboť se nepodařilo tímto postupem připravit čisté produkty.

Pro tuto práci bylo zvoleno odlišné reakční prostředí, a to prostředí DMF, z důvodu snadnějšího odpaření tohoto rozpouštědla než dimethylsulfoxidu. Byl aplikován popsáný<sup>22</sup> postup, ve kterém se nepoužívá extrakce roztokem chloridu amonného. K reakcím byly použity připravené 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **3a-d** a azidosloučeniny **4** a **5**. Stejně jako v citované studii<sup>17</sup> byly měďné ionty generovány z elementární mědi a  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  *in-situ*. Po uplynutí reakční doby byl přidán hydrogenuhličitan amonný. Následovalo odstranění sloučenin mědi pomocí sloupcové chromatografie.



	<b>8b</b>	<b>8c</b>	<b>8d</b>	<b>9a</b>	<b>9b</b>	<b>9c</b>	<b>9d</b>
R <sup>1</sup>	Et	Et	Ph	Me	Et	Et	Ph
R <sup>2</sup>	H	8-OMe	H	H	H	8-OMe	H
R <sup>3</sup>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	Ph	Ph	Ph

Schéma 8: Click“ reakce 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **3a-d** s azidosloučeninami **4** a **5**

Po odpaření těkavých složek po sloupcové chromatografii byly získány olejovité produkty. To mohlo být způsobeno nedokonalým odpařením DMF na VRO. Proto byl k produktům opakovaně přidáván toluen a těkavé složky byly znovu odpařovány na VRO. Takto byly získány tuhé surové sloučeniny **9c,d**. Ostatní produkty byly následně roztírány s cyklohexanem, čímž vytvořily tuhou fázi sloučeniny **8b,d** a **9b**. s výjimkou sloučeniny **8c** a **9a** byly takto získány tuhé látky. Sloučeniny **8c** a **9a**, které nevytvořily tuhou fázi, byly převedeny na hydrochloridy, které jsou tuhé.

Složení sloučenin **8b,d** a **9a,d** bylo potvrzeno pomocí hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením. Struktury sloučenin **8b,d** byla potvrzeny pomocí NMR spekter,

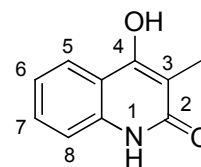
přičemž signály protonů bylo možné přiřadit porovnáním se spektry analogických popsaných<sup>16</sup> 3-aminchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. U všech látek **8** a **9** byla změřena IČ spektra.

### 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Body tání byly stanovovány na Koflerově bloku. Pro chromatografii na tenké vrstvě byly použity fólie ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kiesegel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové fólii, jejichž výrobcem je MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Spektra NMR byla měřena při 302 K na přístroji Bruker Avance III při 500 MHz (<sup>1</sup>H), 125 MHz (<sup>13</sup>C) a 51 MHz (<sup>15</sup>N). Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách δ (ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan. Odvození chemických posunů signálů jader <sup>13</sup>C bylo provedeno dle signálu <sup>13</sup>C v DMSO (39,5 ppm). Multiplicita signálů je vyjádřena takto: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet). IČ spektra byla měřena na spektrometru Nicolet Avatar 380 metodou KBr tablet. Hmotnostní spektra s ionizací nárazem elektronu byla měřena na spektrometru GS-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GS kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm), při použití helia jako nosného plynu s konstantní lineární rychlostí 38 cm.s<sup>-1</sup>. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla naměřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.).

#### 3.1 4-Hydroxy-3-methylchinolin-2 (1H)-on (1a)

Směs anilinu (9,31 g, 100 mmol) a diethyl–methylmalonátu (17,7 g, 102 mmol) byla zahřívána v baňce opatřené destilačním nástavcem na kovové lázni. Teplota kovové lázně byla postupně zvyšována až na 260 – 270 °C, tato teplota byla udržována, dokud neustala destilace (4,5 h).



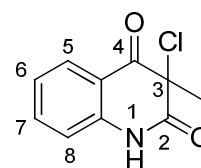
Průběh reakce byl monitorován vážením destilátu. Horká reakční směs byla opatrně nalita do toluenu (50 ml), vyloučená tuhá fáze byla po vychladnutí odsáta na fritě a suspendována v 0,5 M vodném roztoku NaOH (300 ml). Suspenze byla zfiltrována, filtrát byl extrahován toluenem (2 × 15 ml) a rafinát byl okyselen 10% HCl na Kongo červeň. Odsátím vyloučené tuhé látky, jejím promytím vodou (cca 100 ml) a vysušením při 50 °C bylo získáno 10,69 g (61 %) sloučeniny **1a**, bílá, b.t. 205 - 213 °C,  $R_f = 0,47$  (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>). V literatuře<sup>23</sup> je uveden b.t. 211-212 °C.

IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3326 (w), 2959 (w), 1635 (s), 1606 (s), 1591 (s), 1557 (m), 1516 (m), 1494 (m), 1420 (m), 1384 (m), 1366 (m), 1282 (w), 1164 (w), 752 (m), 695 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1a**.

### 3.2 3-Chlorchinolin-2,4(1H,3H)diony (2a,d)

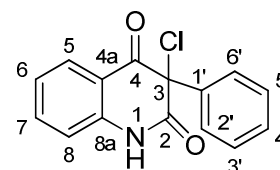
Příslušný 4-hydroxychinolin-2(1H)-on (40 mmol) byl suspendován v dioxanu (208 ml) a směs byla zahřáta na 50 – 55 °C. Poté byl přikapáván sulfuryl chlorid (8,0 ml, 13,3 g, 96 mmol), tak aby byla teplota reakční směsi udržena v uvedeném rozmezí. Vzniklý žlutý roztok byl míchán ještě 10 minut, ochlazen na 20 °C a nalita na ledovou tříšť (1,6 l). Vyloučená tuhá žlutá látka byla odsáta, promyta vodou, vysušena při 50 °C a její krystalizací z benzenu byl získána finální sloučenina **2**.

**3-Chlor-3-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2a)**. Výtěžek 82 %, žlutý prášek, b.t. 167 -173 °C (benzen),  $R_f = 0,74$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>19</sup> je uveden b.t. 172 °C



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3071 (w), 2938 (w), 1708 (s), 1673 (s), 1614 (m), 1599 (m), 1485 (m), 1439 (m), 1238 (w), 1156 (w), 966 (w), 769 (m), 665 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2a**.

**3-Chlor-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2d)**. Výtěžek 77 %, žlutý prášek, b.t. 177 – 183 °C (benzen),  $R_f = 0,64$  (30 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>24</sup> je uveden b.t. 181 °C.



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3201 (w), 2925 (w), 1716 (m), 1678 (s), 1613 (m), 1594 (m), 1485 (m), 1453 (w), 1364 (m), 1159 (w), 754 (m) 743 (w), 690 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2b**.

### 3.3 3-(Propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)diony (3a-d)

K příslušnému 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)dionu **2** (5 mmol) rozpuštěnému v dimethylformamidu (9 ml) byl přidán propargylamin (826 mg, 15 mmol) a směs byla



míchána při teplotě místnosti 24 h. S výjimkou přípravy sloučeniny **3c** po této době nebyla v reakční směsi prokazatelná přítomnost výchozí sloučeniny **2** (TLC) a reakční směs byla nalita do ledové tříště (100 g). V případě přípravy sloučeniny **3c** byl k reakční směsi přidán další propargylamin (5 mmol) a směs byla míchána ještě 3 dny, čímž bylo dosaženo úplné konverze výchozí sloučeniny **2c** a stejně jako v ostatních případech byla reakční směs nalita do ledové tříště (100 g).

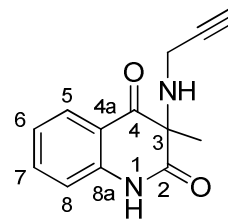
V případě přípravy sloučeniny **3a** byla emulze vzniklá nalitím reakční směsi na led opakovaně extrahována benzenem, dokud byla v extraktu přítomna látka prokazatelná pomocí TLC (11 × 20 ml). Benzenový roztok byl sušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a po odfiltrování sušidla byly těkavé složky odpařeny ve vakuu. Zbýlý olej byl identifikován jako adukt **3a** – dimethylformamid 1 : 2,2.

V případě sloučeniny **3b** byla emulze vzniklá nalitím reakční směsi na led opakovaně extrahována benzenem, dokud byla v extraktu přítomna látka prokazatelná pomocí TLC (17 × 20 ml). Benzenový roztok byl sušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a po odfiltrování sušidla byly těkavé složky odpařeny ve vakuu. K olejovitému odparku byl přidán toluen (7 ml) a těkavé složky byly odpařeny ve vakuu. Tento postup byl 6krát opakován. Po posledním odpaření zbyla hnědooranžová tuhá látka, z níž byl krystalizací z benzenu získán konečný produkt.

V případě sloučeniny **3c** byla emulze vzniklá nalitím reakční směsi na led opakovaně extrahována benzenem, dokud byla v extraktu přítomna látka prokazatelná pomocí TLC (7 × 25 ml). Benzenový roztok byl opakovaně extrahován 5 % HCl (celkem 100 ml) a kyselý extrakt byl zalkalizována koncentrovaným vodným roztokem amoniaku do zřetelně alkalické reakce na universální indikátorový papír. Vyloučila se okrová tuhá látka. Její krystalizací z benzenu byl získán konečný produkt.

V případě přípravy sloučeniny **3d** byla emulze vzniklá nalitím reakční směsi na led opakovaně extrahována benzenem, dokud byla v extraktu přítomna látka prokazatelná pomocí TLC (10 × 20 ml). Benzenový roztok byl opakovaně extrahován 5 % HCl (celkem 40 ml) a kyselý extrakt byl zalkalizována koncentrovaným vodným roztokem amoniaku do zřetelně alkalické reakce na universální indikátorový papír. Vyloučila se tmelovitá látka, která pod kapalinou do druhého dne ztvrdla a byla odsáta. Její krystalizací z benzenu byl získán konečný produkt.

**3-Methyl-3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion** - solvát s dimethylformamidem (**3a** . 2,2 DMF). Výtěžek (pro M = 389 g.mol<sup>-1</sup>) 1,52 g, 78 %, žlutý olej,  $R_f = 0,66$  (10 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,33 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2,73 a 2,89 (2 × s, 2 × 6,6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N v DMF), 2,95 (t, 1H,  $J = 2,5$  Hz, ≡CH), 3,29 (d, 2H,  $J = 2,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 7,10-7,14 (m, 2H, H6 a H8), 7,61 (ddd, 1H,  $J = 7,7, 7,7, 1,5$  Hz, H7), 7,78 (dd, 1H,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, H5), 7,96 (s, 2,2H, CHO v DMF), 10,94 (s, 1H, H1).

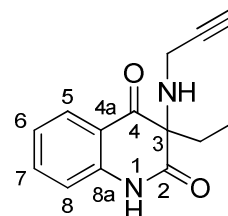
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 26,6 (CH<sub>3</sub>-3), 30,8 a 35,8 (2 × CH<sub>3</sub> v DMF), 33,3 (CH<sub>2</sub>), 68,6 (C3), 74,9 (≡CH), 82,3 (-C≡), 116,3 (C8), 118,3 (C4a), 122,5 (C6), 127,0 (C5), 136,1 (C7), 141,6 (C8a), 162,3 (CO v DMF), 173,0 (C2), 195,7 (C4).

<sup>15</sup>N NMR (51 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 40,9 (NCH<sub>2</sub>), 105,9 (DMF), 134,8 (N1).

IČ (cm<sup>-1</sup>): ν 3288 (w), 2924 (w), 1705 (s), 1667 (s), 1613 (m), 1597 (w), 1486 (m), 1438 (w), 1378 (w), 1348 (w), 759 (w), 666 (w).

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  Pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 229,0972, nalezeno 229,0968.

**3-Ethyl-3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (3b)**. Výtěžek 49 %, hnědý prášek, b.t. 129 – 133 °C (benzen),  $R_f = 0,52$  (5 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

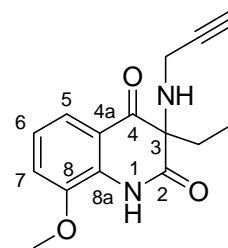


IČ (cm<sup>-1</sup>): ν 3281 (w), 3064 (w), 1698 (m), 1658 (s), 1655 (s), 1651 (m), 1611 (m), 1593 (m), 1484 (m), 1431 (w), 1376 (m), 1233 (w), 1163 (w), 666 (w).

MS (EI):  $m/z$  (%) 242 (M<sup>+</sup>, 1), 213 (13), 203 (13), 189 (100), 188 (21), 174 (67), 149 (14), 148 (17), 120 (32), 92 (18).

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  Pro C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 243,1128, nalezeno 243,1128.

**3-Ethyl-8-methoxy-3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (3c)**. Výtěžek 40 %, okrově hnědý prášek, b.t. 118 - 125 °C (benzen),  $R_f = 0,66$  (5 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).



IČ (cm<sup>-1</sup>): ν 3266 (w), 2927 (w), 1701 (s), 1666 (s), 1594 (m), 1506 (m), 1554 (m), 1368 (m), 1338 (m), 1264 (s), 1183 (m), 1011 (m), 930 (m), 744 (m).

MS (EI):  $m/z$  (%) 272 ( $M^+$ , 2), 220 (16), 219 (100), 218 (55), 204 (58), 190 (20), 189 (11), 176 (12), 150 (14), 55 (14).

Pro  $C_{15}H_{16}N_2O_3$  (272,30)

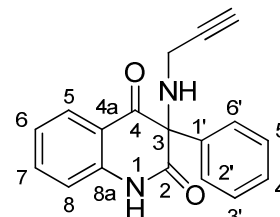
vypočteno: 66,16 %C, 5,92 %H, 10,29 %N

nalezeno: 65,95 %C, 5,90 %H, 9,71 %N.

### 3-Fenyl-3-(propargylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (3d).

Výtěžek 68 %, hnědý prášek, b.t. 143 - 146 °C (benzen),

$R_f = 0,55$  (30 % EtOH v  $CHCl_3$ ).



$^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3,02 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $C\equiv CH$ ),

3,29 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz,  $NHCH_2$ ), 3,34-3,50 (m, 2H,  $CH_2$ ), 7,09 (dd, 1H,  $J = 7,5, 7,5$  Hz, H6), 7,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8), 7,27-7,35 (m, 3H, H3', H4', H5'), 7,36-7,40 (m, 2H, H2', H6'), 7,55 (ddd, 1H,  $J = 8,3, 7,0, 1,3$  Hz, H7), 7,71 (dd, 1H,  $J = 7,8, 0,9$  Hz, H5), 11,28 (s, 1H, H1).

$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  33,8 ( $CH_2$ ), 75,1 ( $C\equiv CH$  nebo C3), 75,2 ( $C\equiv CH$  nebo C3), 82,3 ( $C\equiv CH$ ), 116,4 (C8), 119,1 (C4a), 122,9 (C6), 126,5 (C2', C6'), 127,2 (C5), 128,7 (C4'), 128,8 (C3', C5'), 136,3 (C7), 137,4 (C1'), 141,2 (C8a), 171,5 (C2), 193,2 (C4).

$^{15}N$ -NMR (51 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  43,7 ( $NHCH_2$ ), 137,8 (N1).

$I\check{C}$  ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3303 (m), 2937 (w) 1706 (s), 1680 (s), 1678 (s), 1613 (m), 1596 (w), 1459 (m), 1460 (w), 1441 (w), 1372 (w), 694 (w), 650 (w).

MS (EI):  $m/z$  290 ( $M^+$ , 1), 251 (33), 238 (17), 237 (100), 236 (30), 148 (38), 120 (22), 104 (35), 92 (12), 77 (22), 65 (10).

HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $C_{18}H_{15}N_2O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočteno 291,1128, nalezeno 291,1120.

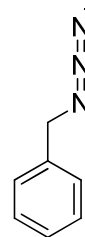
Pro  $C_{18}H_{14}N_2O_2$  (290,32)

vypočteno: 74,47 %C, 4,86 %H, 9,65 %N

nalezeno: 74,28 %C, 4,89 %H, 9,41 %N.

### 3.4 (Azidomethyl)benzen (4)

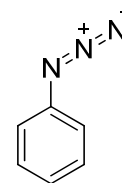
Směs benzylbromidu (10,26 g, 60 mmol), dimethylformamidu (140 ml) a azidu sodného (5,85 g, 90 mmol) byla míchána v temnu a zahřívána na 70 °C 12 h. Po této době nebyla v reakční směsi prokazatelná přítomnost benzylbromidu (TLC). Směs byla zředěna ethyl-acetátem (300 ml) a extrahována vodou (4 × 60 ml). Organická fáze byla sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a po odfiltrování sušidla byly těkavé složky odpařeny ve vakuu. Ke kapalnému odparku byl přidán hexan (100 ml) a směs byla extrahována vodou (3 × 20 ml). Z organické fáze byly po vysušení (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) odpařeny těkavé složky ve vakuu. Získaný odparek byl čirá kapalina, jež představovala konečný produkt **4**, výtěžek 5,85 g (74 %),  $R_f = 0,41$  (hexan).



IČ (cm<sup>-1</sup>): v 3448 (w), 3033 (w), 2926 (w), 2098 (s), 1497 (w), 1456 (w), 1350 (w), 1257 (w), 1202 (w), 751 (w), 699 (w).

### 3.5 Azidobenzen<sup>21</sup> (5)

Směs anilinu (2,04 g, 21,9 mmol), ethyl-acetátu (40 ml), vody (5 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (12 ml) byla míchána při 0 °C 10 minut. Ke směsi byl přikapán roztok dusitanu sodného (2,55 g, 37 mmol) ve vodě (7,5 ml) během 3 minut, načež byla směs míchána ještě 30 minut při 0 °C. Následně byl ke směsi za stálého chlazení ledovou lázní přikapán roztok azidu sodného (2,41 g, 37,1 mmol) ve vodě (8 ml) během 5 minut. Po dalších 30 minutách míchání za chlazení byla k reakční směsi přidána voda (50 ml) a zředěná směs byla extrahována ethyl-acetátem (5 × 25 ml). Extrakt byl vytřepán 15 % roztokem uhličitanu sodného (15 ml) a vodou (15 ml) a poté byl sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Po odfiltrování sušidla byly těkavé složky odpařeny ve vakuu. Vzniklý odparek byla hnědooranžová kapalina, která představovala konečný produkt **5**, výtěžek 1,98 g (76 %).

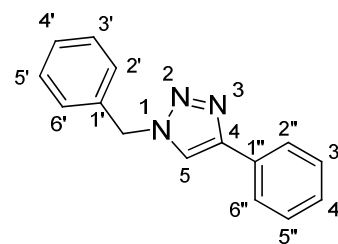


IČ (cm<sup>-1</sup>): v 3448 (w), 2925 (w), 2129 (s), 2096 (m), 1595 (m), 1493 (m), 1296 (m), 1130 (w), 1076 (w), 750 (m), 688 (w), 670 (w).

### 3.6 1-Benzyl-4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol (6a) a (1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (6b)

K roztoku sloučeniny **4** (186 mg, 1,4 mmol) v dimethylformamidu (4 ml) a fenylacetylenu (102 mg, 1,0 mmol) v případě přípravy **6a** resp. propargylalkoholu (56 mg, 1,0 mmol) v případě přípravy **6b** byla přidána elementární měď (241 mg, 3,8 mmol) a pentahydrát síranu měďnatého (25 mg, 0,1 mmol). Směs byla míchána v temnu při laboratorní teplotě, dokud byla dle TLC prokazatelná přítomnost výchozího alkyne. Pak byly ke směsi přidány hydrogenuhličitan amonný (64 mg, 0,8 mmol) a voda (0,20 ml). Směs byla ještě 5 minut míchána, nalita na sloupec silikagelu (10 g) a chromatografována dichlormethanem. Izolovaná sloučenina **6a** resp. **6b** byla krystalizována z benzenu.

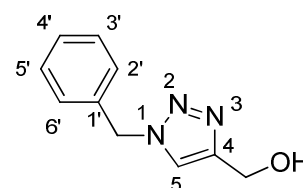
**1-Benzyl-4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol (6a).** Doba reakce 2 h, výtěžek 180 mg (75 %), bílé krystaly, b.t. 127 – 130 °C (benzen),  $R_f = 0,20$  (10 % EtOAc v hexanu). V literatuře<sup>25</sup> je uveden b.t. 128 – 130 °C.



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3128 (w), 3064 (w), 2950 (w), 1464 (m), 1443

(m), 1428 (w), 1224 (m), 1207 (w), 1190 (m), 1075 (m), 1050 (m), 921 (w), 767 (s), 719 (m), 698 (s).

**(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (6b).** Doba reakce 3 h, výtěžek 94 mg (49 %), růžové krystaly, b.t. 75 – 80 °C (benzen),  $R_f = 0,19$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>26</sup> je uveden b.t. 76 -78 °C.



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3263 (m), 3031 (w), 2936 (w), 1456 (m), 1222 (m), 1129 (m), 1064 (m), 1038 (m), 1016 (s), 839 (m), 789 (w), 765 (w), 719 (s), 692 (m).

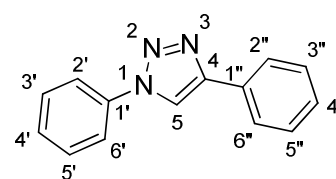
### 3.7 1,4-Difenyl-1*H*-1,2,3-triazol (7a) a (1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (7b)

K roztoku azidobenzenu (**5**, 289 mg, 2,5 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) a fenylacetylenu (261 mg, 2,5 mmol) v případě přípravy **7a** resp. propargylalkoholu (130

mg, 2,5 mmol) v případě přípravy **7b** byla přidána elementární měď (604 mg, 9,5 mmol) a pentahydrát síranu měďnatého (62 mg, 0,25 mmol). Směs byla míchána v temnu při laboratorní teplotě, dokud byla dle TLC prokazatelná přítomnost výchozího alkynu. Pak byly ke směsi přidány hydrogenuhličitan amonný (165 mg, 2,0 mmol) a voda (0,65 ml). Směs byla ještě 5 minut míchána, nalita na sloupec silikagelu (20 g) a chromatografována chloroformem. Izolovaná sloučenina **7a** resp. **7b** byla krystalizována z rozpouštědla uvedeného níže.

**1,4-Difenyl-1H-1,2,3-triazol (7a)**. Doba reakce 2 h, výtěžek

301 mg (54 %), bílé krystaly, b.t. 187 - 189 °C (benzen),  $R_f = 0,38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). V literatuře<sup>27</sup> je uveden b.t. 182 - 184 °C (petrolether - dichlormethan)

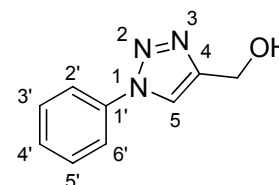


IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3122 (w), 3055 (w), 1505 (m), 1482 (w), 1466 (w), 1451 (w), 1416 (w), 1239 (w), 1229 (w), 1043 (m), 827,24 (w), 758 (s), 690 (m), 538 (w).

HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 222,1026, nalezeno 222,1023.

**(1-Fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (7b)**. Doba reakce 1,5 h,

výtěžek 231 mg (53 %), hnědé krystaly, b.t. 110 - 112 °C (ethylacetát),  $R_f = 0,30$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>28</sup> je uveden b.t. 110 - 111 °C.



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3382 (w), 3139 (w), 2926 (w), 1596 (w), 1503 (m), 1467 (m), 1351 (w), 1241 (m), 1062 (w), 1037 (m), 1008 (m), 817 (m), 758 (s), 687 (m).

HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 176,0818, nalezeno 176,0815.

### 3.8 Deriváty triazolu 8b-d

Ke směsi příslušné sloučeniny **3** (1,0 mmol), dimethylformamidu (4 ml) a (azidomethyl)benzenu (**4**, 186 mg, 1,4 mmol) byla přidána elementární měď (241 mg, 3,8 mmol) a pentahydrát síranu měďnatého (25 mg, 0,1 mmol). Směs byla míchána v temnu za laboratorní teploty, dokud byla prokazatelná přítomnost výchozí látky **3** (TLC). Po skončení reakce byl přidán hydrogenuhličitan amonný (64 mg, 0,8 mmol) a voda (0,20

ml) a směs byla míchána ještě 5 minut. Z reakční směsi byly produkty izolovány pomocí sloupcové chromatografie s použitím dichlormethanu jako mobilní fáze. K olejovitému odparku byl přidán toluen a těkavé složky byly odpařeny ve vakuu. Tento postup byl opakován. Odparek, který zůstal olejovitý, byl roztírán s cyklohexanem. Sloučeniny **8b** a **8d** vykrytalizovaly; krystaly byly odsáty a překrytalizovány z níže uvedených rozpouštědel.

**3-[[1-(Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-3-**

**ethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**8b**).** Doba reakce 24 h,

výtěžek 37 mg (10 %), růžové krystaly, b.t. 184-192 °C

(benzen),  $R_f = 0,46$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,75 (t, 3H,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,71-1,87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,79 (br s, 1H,

C3-NH), 3,55-3,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7,09-7,14 (m, 2H, H6 a H8), 7,29-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,61 (ddd, 1H,  $J = 7,7, 7,7, 1,5$  Hz, H7), 7,75 (dd, 1H,  $J = 7,4, 1,4$  Hz, H5), 8,00 (s, 1H, H5'), 10,98 (s, 1H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,8 ( $\text{CH}_3$ ), 32,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 52,7, 73,4, 116,3, 119,3, 122,6, 123,0, 126,7, 127,9, 128,1, 128,4, 128,7, 136,19, 136,23, 141,6, 146,3, 172,4 (C2), 195,9 (C4).

IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3298 (w), 2916 (w), 1699 (s), 1668 (s), 1611 (m), 1594 (w), 1484 (m), 1436 (w), 1365 (m), 1059 (w) 756 (w), 696 (w).

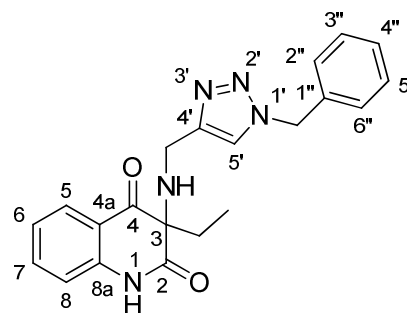
MS (EI):  $m/z$  (%) 375 ( $\text{M}^+$ ,1), 189 (29), 188 (21), 187 (81), 174 (36), 173 (13), 144 (13), 120 (15), 92 (17), 91 (100), 65 (14).

HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno 376,1768, nalezeno 376,1767.

Pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (375,42)

vypočteno: 67,18 %C, 5,64 %H, 18,65 %N

nalezeno: 67,49 %C, 5,66 %H, 18,55 %N.



**3-[[[1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (8d).** Doba reakce 24 h, výtěžek 6,5 %, bílý prášek, b.t. 194 – 197 °C (ethanol),  $R_f = 0,21$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

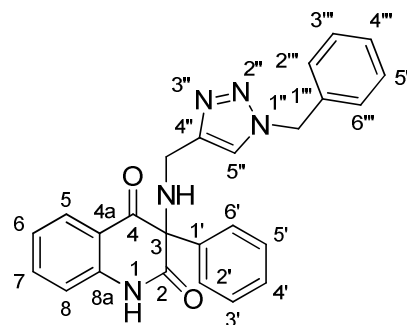
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,21 (br s, 1H, C3-NH), 3,60-3,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7,03-7,19 (m, 2H, H6 a H8), 7,19-7,51 (m, 10H, 2 x  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,51-7,63 (m, 1H, H7), 7,63-7,79 (m, 1H, H5), 8,05 (s, 1H, H5'), 11,27 (s, 1H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  52,7, 76,3, 116,5, 119,3, 123,0, 126,7, 127,2, 128,0, 128,1, 128,4, 128,8, 128,9, 136,2, 136,4, 137,2, 141,1, 146,4, 171,3 (C2), 193,6 (C4).

$\text{I}\check{\text{C}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3304 (w), 2910 (w), 1704 (s), 1671 (s), 1614 (m), 1594 (w), 1486 (m), 1450 (w), 1437 (w), 1354 (m), 1230 (w), 736 (m), 698 (w).

$\text{MS}$  (EI):  $m/z$  (%) 423 ( $\text{M}^+$ , 2), 251 (26), 237 (26), 236 (29), 187 (100), 120 (25), 91 (98), 77 (13).

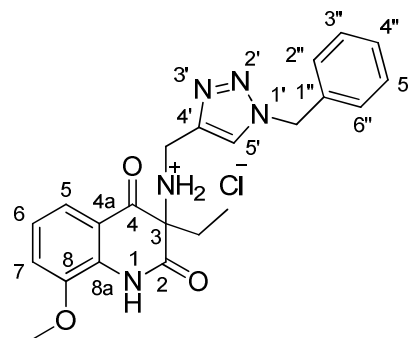
$\text{HRMS}$  (ESI+):  $m/z$  Pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno 424,1768, nalezeno 424,1771.



**Hydrochlorid 3-[[[1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-3-ethyl-8-methoxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (8c . HCl).**

Roztok sloučeniny **8c** (275 mg, 0,611 mmol) v methanolu (2,0 ml) byl smíšen s roztokem konc. HCl (0,15 ml, 0,018 mmol) v methanolu (2 ml). Odpařením těkavých složek ve vakuu bylo získáno 203 mg (38 %), hnědé krystaly, b.t. 129 – 135 °C.

$\text{I}\check{\text{C}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3381 (w), 2939 (w), 1717 (s), 1676 (s), 1614 (m), 1596 (m), 1504 (s), 1455 (m), 1335 (w), 1270 (s), 1235 (m), 1082 (w), 800 (w), 739 (m).





### 3.9 Deriváty triazolu 9a-d

Ke směsi příslušné sloučeniny **3** (1,2 mmol), dimethylformamidu (4 ml) a azidobenzenu (**5**, 191 mg, 1,6 mmol) byla přidána elementární měď (4,56 mmol) a pentahydrát síranu měďnatého (0,12 mmol). Směs byla míchána v temnu při laboratorní teplotě, dokud byla prokazatelná přítomnost výchozí látky **3**. Po skončení reakce byl přidán roztok hydrogenuhličitan amonný (76 mg, 0,96 mmol) a voda (0,24 ml) a směs byla míchána ještě 5 minut. Z reakční směsi byly produkty izolovány pomocí sloupcové chromatografie (10g silikagelu, eluce chloroformem v případech přípravy sloučenin **9a,d** resp. dichlormethanem v případech přípravy sloučenin **9b,c**). K olejovitému zbytku po odpaření těkavých složek ve vakuu byl přidán toluen a těkavé složky byly opět odpařeny ve vakuu. Tento postup byl nejméně dvakrát opakován.

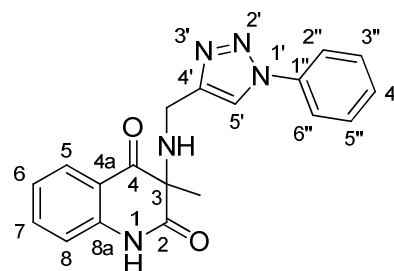
V případech sloučenin **9c,d** byly získány tuhé látky, které byly krystalizovány z níže uvedených rozpouštědel.

V případech přípravy sloučenin **9a,b** byl odparek, který byl stále olejovitý, roztírán s cyklohexanem. Sloučenina **9b** vykristalizovala; její krystaly byly odsáty a překrystalizovány z benzenu.

Sloučenina **9a** byla získána po odpaření cyklohexanu v podobě oleje.

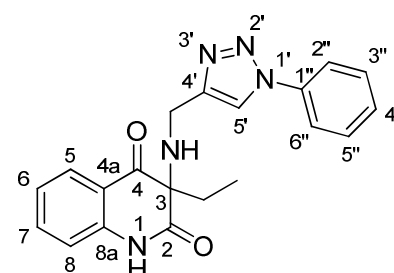
**3-Methyl-3-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino}chinolin-2,4(1H,3H)-dion (**9a**).** Doba reakce 2h, výtěžek 323 mg (77 %), žlutý olej,  $R_f = 0,33$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3061 (w), 2922 (w), 1707 (m), 1670 (s), 1612 (m), 1597 (m), 1502 (m), 1485 (m), 1375 (w), 1346 (w), 1045 (w), 758 (m), 691 (w).



**3-Ethyl-3-[(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino}chinolin-2,4(1H,3H)-dion (**9b**).** Doba reakce 3h, výtěžek 196 mg (45 %), béžový prášek, b.t. 120 – 124 °C (benzen).

IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3324 (w), 2922 (w), 1708 (s), 1665 (s), 1612

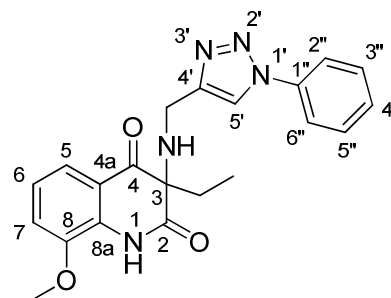


(m), 1597 (m), 1504 (m), 1484 (s), 1364 (m), 1228 (w), 755 (m), 688 (w).

MS (EI):  $m/z$  (%) 361 ( $M^+$ , 1), 203 (14), 189 (14), 174 (24), 173 (100), 159 (18), 145 (13), 130 (58), 120 (14), 118 (35), 77 (49).

**3-Ethyl-8-methoxy-3-[[1-(fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (9c).** Doba reakce 3 h, výtěžek 296 mg (63 %), hnědé krystaly, b. t. 57 – 65 °C (benzen),  $R_f = 0,71$  (5 % EtOH v  $CHCl_3$ ).

IČ ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  2927 (w), 2849 (w), 1706 (s), 1670 (s), 1614 (m), 1597 (m), 1503 (s), 1457 (m), 1265 (m), 1237 (m), 1079 (w), 1044 (w), 759 (m), 739 (w).

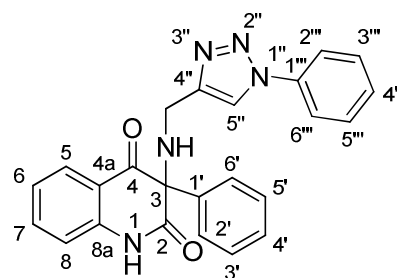


**3-Fenyl-3-[[1-(fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (9d).** Doba reakce 1,5 h, výtěžek 98 mg (20 %), světle žluté krystaly, b.t. 172 – 180 °C (diethylether),  $R_f = 0,43$  (30 % EtOH v  $CHCl_3$ ).

IČ ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3058 (w), 2917 (w), 1704 (s), 1671 (s), 1613 (m), 1595 (m), 1501 (m), 1486 (m), 1356 (m), 1053 (w), 763 (m), 697 (w).

MS (EI):  $m/z$  (%) 316 (32), 237 (22), 99 (20), 97 (28), 85 (32), 83 (21), 71 (42), 57 (100), 43 (20).

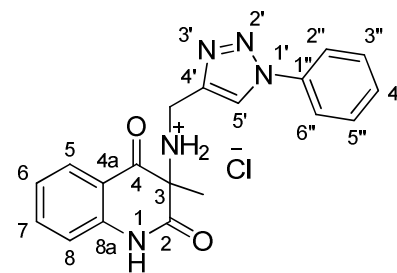
HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $C_{24}H_{20}N_5O_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočteno 410,1612, nalezeno 410,1608.



**Hydrochlorid 3-methyl-3-[[1-(fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (9a . HCl).**

Roztok sloučeniny **9a** (117 mg, 0,337 mmol) v methanolu (1,0 ml) byl smíšen s roztokem konc. HCl

(0,045 ml, 0,54 mmol) v methanolu (13,5 ml). Odpařením těkavých složek ve vakuu bylo získáno 113 mg (91 %) žlutých krystalů **9a . HCl**, b.t. 110 – 117 °C.



IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 2972 (m), 2847 (m), 1718 (s), 1678 (s), 1612 (s), 1596 (m), 1501 (m), 1484 (s), 1355 (m), 1239 (m), 1047 (w), 760 (m), 690 (w).

HRMS (ESI+):  $m/z$  Pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno 348,1455, nalezeno 348,1451.

## ZÁVĚR

Průzkum v literatuře ukázal, že skupina dosud popsaných derivátů chinolin-1,4-diolu a jeho tautomerů, 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu a chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, s terminální alkynylovou skupinou v molekule, je omezena na sloučeniny s jednou nebo více alkynylovými (až na výjimky propargylovými) skupinami, kterými jsou nahrazeny atomy vodíku na atomu dusíku, v hydroxylových skupinách nebo na atomu uhlíku v poloze 3. Nebyly nalezeny žádné zprávy o reakcích těchto sloučenin s azidosloučeninami.

V souladu se zadáním byly známým postupem připraveny dva 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které byly vedle dalších dvou analogů podrobeny reakci s propargylbromidem. Ve všech čtyřech případech z pořízených hmotnostních spekter s vysokým rozlišením nebo z výsledku elementární analýzy vyplývá složení produktů v souladu s očekávanými 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a u dvou z nich byla očekávaná struktura potvrzena pomocí 2D NMR experimentů.

Znáмыми reakcemi byly připraveny (azidomethyl)benzen a azidobenzen. Jejich kvalita z hlediska použitelnosti k cykloadičním reakcím s terminálními alkyny byla ověřena přípravou známých sloučenin jejich reakcemi s fenylacetylenem a propargylalkoholem. Těmito pokusy bylo současně vyzkoušeno provedení cykloadičních reakcí v dimethylformamidu s katalyzátorem vytvořeným *in situ* z elementární mědi a síranu měďnatého, o jehož aplikaci na přípravu zmíněných známých sloučenin nejsou v literatuře zprávy.

Všechny čtyři připravené 3-(propargylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly podrobeny reakci alespoň s jednou z výše uvedených azidosloučenin. U čtyř ze sedmi produktů těchto reakcí bylo hmotnostní spektrometrií s vysokým rozlišením potvrzeno elementární složení odpovídající očekávaným sloučeninám s chinolindionovým skeletem a s triazolovým kruhem v molekule a u dvou z nich byla potvrzena očekávaná struktura pomocí NMR spekter. Tím byl splněn také poslední úkol zadání této práce.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

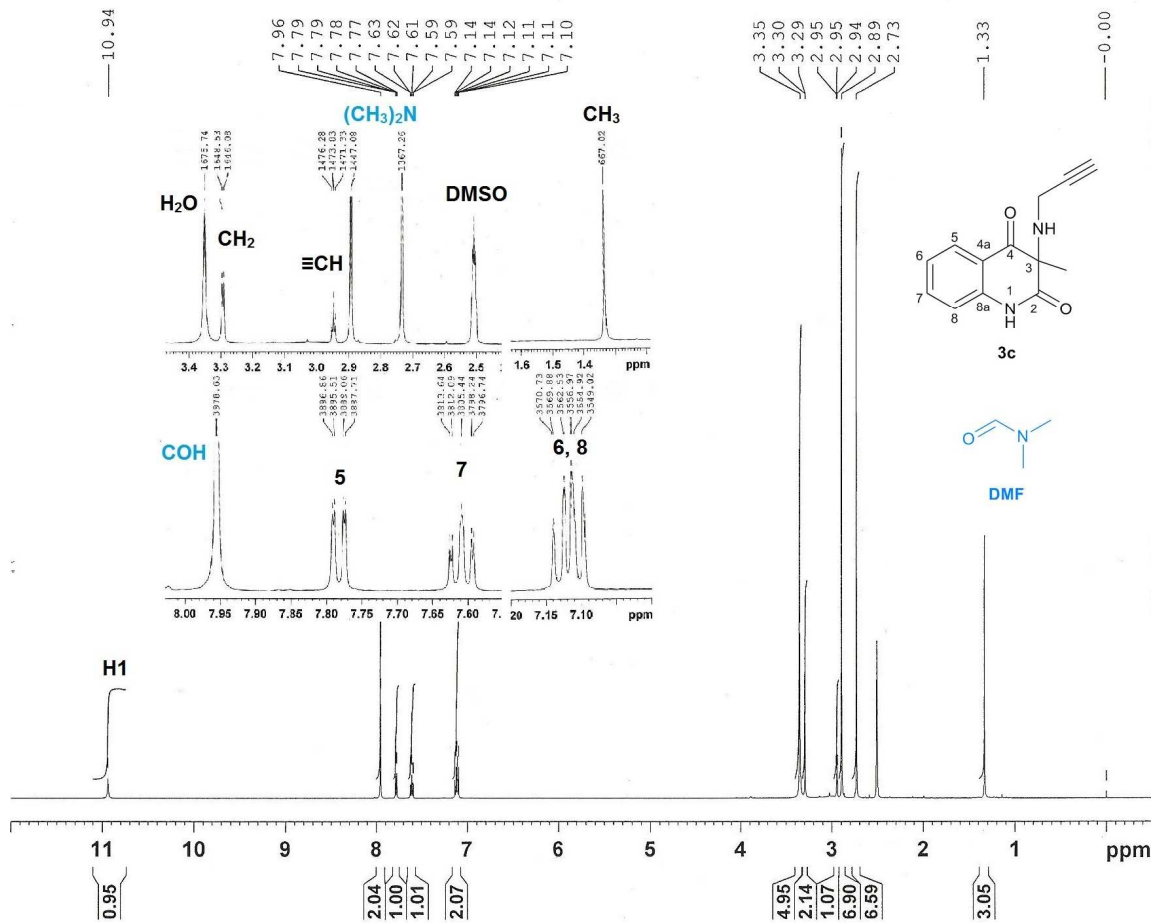
Bu	Butyl
COSY	Korelační spektroskopie
DBU	1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid.
DMSO- <i>d</i>	Deuterovaný dimethylsulfoxid
EIMS	Hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací
ESI	Elektrosprejová ionizace
Et	Ethyl
HMBC	Heteronukleární korelace přes více vazeb
HRMS	Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením
IČ	Infračervená spektroskopie, příp. infračervený
Me	Methyl
NMR	Nukleární magnetická resonance
Ph	Fenyl
<i>t</i> -Bu	1,1-dimethylethyl
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
VRO	Vakuová rotační odparka

**SEZNAM OBRÁZKŮ *OBR. 1: BUCHAPIN***

*Obr. 1: Buchapin* ..... 16

**SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1: H <sup>1</sup> -NMR sloučeniny <b>3c</b> . 2,2 DMF .....	48
---	----

Příloha 1:  $^1\text{H}$ -NMR sloučeniny **3c**, 2,2 DMF



**SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

1. Hardtmann G. E., Koletar G., Pfister O. R.: *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 565-572.
2. Coppola G. M., Hardtmann G. E., Pfister O. R.: *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 825-831.
3. Coppola G. M., Hardtmann G. E.: *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1605-1610.
4. Suzuki M., Matsumoto K., Miyoshi M., Yoneda N., Ishida R.: *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2602-2607.
5. Reisch J., Bathe A.: *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, *320*, 737-742.
6. Majumdar K. C., Choudhury P. K.: *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1087-1100.
7. Ahmed N., Brahmabhatt K. G., Sabde S., Mitra D., Singh I. P., Bhutani K. K.: *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2872-2879.
8. Rao V. S., Darbarwar M.: *Synthesis* **1989**, 139-141.
9. Majumdar K. C., Ghosh M., Jana M.: *Synthesis* **2002**, 669-673.
10. Ahmed N., Brahmabhatt K. G., Singh I. P., Bhutani K. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 237-240.
11. Majumdar K. C., Choudhury P. K.: *Heterocycles* **1991**, *32*, 73-78.
12. Reisch J., Iding M., Schoenweiler D.: *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 861-863.
13. Kaneko C., Naito T., Hashiba M., Fujii H., Somei M.: *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1813-1819.
14. Zhou Y., Li J., Liu H., Zhao L., Jiang H.: *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8511-8514.
15. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V. V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V. V.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
16. Kafka S., Klásek A., Polis J., Košmrlj J.: *Heterocycles* **2002**, *57*, 1659-1682.
17. Kafka S., Hauke S., Salcinovic A., Soidinsalo O., Urankar D., Kosmrlj J.: *Molecules.* **2011**, *16*, 4070 - 4081.
18. Kafka S., Proisl K., Kašpárková V., Urankar D., Kimmel R., Košmrlj J.: *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10826-10835.
19. Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H., Schindler G., Kappe T.: *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 617-636.

20. Lee J. H., Gupta S., Jeong W., Rhee Y. H., Park J.: *Angew. Chem Int. Ed.* **2012**, *51*, 10851-10855.
21. Cheng H., Wan J., Li M.-I., Liu Y., Lu X., Liu J., Xu Y., Chen J., Tu Z., Cheng Y.-S. E., Ding K.: *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2144-2153, Supporting Info.
22. Urankar D., Košmrlj J.: *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 3817-3822.
23. Wittmann H., Reichel D., Ziegler E.: *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 2225-2237.
24. Malle E., Stadlbauer W., Ostermann G., Hofmann B., Leis H. J., Kostner G. M.: *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 137-142.
25. Doiron J., Soultan A. H., Richard R., Picot N.: *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010-4024.
26. Alonso F., Moglie Y., Moglie M., Radivoy G.: *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1875-1884
27. Shao C., Wang X., Zhang Q., Luo S., Zhao J., Hu Y.: *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832-6836.
28. Silva F., Ferreira V., Gonzaga D., Senger M. R., Silva F. P.: *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 461-476.