

Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů a studium jejich reaktivity

Bc. Petra Volková



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE (PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Petra Volková**
Osobní číslo: **T12867**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiroimidazolidin-5,3'-indol-2,2'-dionů a studium jejich reaktivity**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Nalézt v literatuře informace o syntézách 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiroimidazolidin-5,3'-indol-2,2'-dionů.
2. Na základě literární rešerše navrhnout reakce 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiroimidazolidin-5,3'-indol-2,2'-dionů s bromem dle pokynů vedoucího.

II. Praktická část

1. Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiroimidazolidin-5,3'-indol-2,2'-dionů a studium jejich reakcí s bromem.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] Mrkvička, V., Rudolf, O., Lyčka, A., Klásek, A., Tetrahedron, 2011,67,2407–2413.

[2] databáze Sciencedirect <http://www.sciencedirect.com/>

[3] databáze Reaxys <http://www.reaxys.com/>

Vedoucí diplomové práce:

Mgr. Monika Ondrášová, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce:

16. ledna 2015

Termín odevzdání diplomové práce:

4. května 2015

Ve Zlíně dne 16. ledna 2015


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: VOJKOVA' PETRA

Obor: CHEMIE PETROLIÍ A
BIODIVNÍCH LA'EK

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 4.5.2015

Volková

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

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

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

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

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

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

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

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-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

Cílem mé práce bylo připravit výchozí látky, 3-butylamino-3-alkyl/aryl-1'-fenyl/methyl-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, z příslušných substituovaných 4-hydroxy-chinolin-2(1*H*)-dionů chlorací a reakcí s butylaminem. Z výchozích látek byly reakcí s močovinou připraveny titulní sloučeniny, u kterých byla studována reakce s bromem. Všechny nově připravené látky byly popsány pomocí spektrálních metod (NMR, IR, MS).

Klíčová slova: chinolin-2,4-dion, 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, 3-aminochinolin-2,4-dion.

ABSTRACT

The aim of this work was to prepare a starting material, 3-butylamino-3-alkyl/aryl-1'-phenyl/methyl-quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, from the appropriate substituted 4-hydroxy-quinolin-2(1*H*)-diones chlorination and reaction with the butylamine. Title compounds were prepared from the starting materials by reaction with the urea. These compounds were monitored in reaction with bromine. All new prepared substances have been characterized by spectral methods (NMR, IR, MS).

Keywords: quinoline-2,4-dione, 3-chloroquinoline-2,4,(1*H*,3*H*)-dione, 3-aminoquinoline-2,4-dione.

Ráda bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce Mgr. Monice Ondrášové, Ph. D. za příkladné vedení a čas strávený nad mou diplomovou prací. Dále bych poděkovala Mgr. Robertu Víchovi, Ph. D. za měření hmotnostních spekter, Ing. Lence Trhlíkové za provedení elementární analýzy, prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc., prof. Ing. Antonínu Lyčkovi, DrSc. za zprostředkování a změření NMR spekter.

Dále chci poděkovat za užitečné rady a neustálý optimizmus paní laborantce Haně Geržové a celému kolektivu laboratoře ústavu chemie.

Také děkuji svému příteli, rodině a přátelům za podporu a pomoc během celého studia.

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

OBSAH

ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY	11
1.1 PŘÍPRAVA CHINOLINU	11
1.2 VÝZNAMNÉ DERIVÁTY CHINOLINU.....	12
1.3 SUBSTITUOVANÉ CHINOLINY.....	14
1.3.1 4-Hydroxychinolin-2-ony	14
1.3.2 3-Chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diony	17
1.3.3 3-Aminochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diony	18
1.3.4 Spiro sloučeniny	23
II PRAKTICKÁ ČÁST	26
2 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE.....	27
3 PROVEDENÍ POKUSŮ	28
3.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONY (1A-C).....	28
3.2 3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	30
3.2.1 3-Chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diony	30
3.3 REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ S AMINY	33
3.4 PŘÍPRAVA 3-BUTYL-4-ALKYLIDEN-1'-ALKYL/ARYL-1'H- SPIRO[IMIDAZOLIDIN-5,3'-INDOL]-2,2'-DIONŮ	36
3.5 BROMACE.....	39
4 DISKUZE	45
4.1 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH-4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ.....	46
4.2 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ	46
4.2.1 Příprava 3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů.....	46
4.3 REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ S AMINY	47
4.4 PŘÍPRAVA 3-BUTYL-4-ALKYLIDEN-1'-ALKYL/ARYL-1'H- SPIRO[IMIDAZOLIDIN-5,3'-INDOL]-2,2'-DIONŮ	49
4.5 BROMACE.....	50
ZÁVĚR	55
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	56
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	59
SEZNAM OBRÁZKŮ	60
SEZNAM TABULEK.....	61
SEZNAM PŘÍLOH.....	62

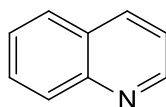
ÚVOD

Ústav chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně se dlouhodobě zabývá studiem chinolin-2,4-dionů a jejich derivátů, neboť představují zajímavou skupinu látek s celou řadou biologických účinků. V teoretické části popisují struktury odvozené od chinolinového skeletu, jejich účinky a přípravy těchto látek publikované v literatuře. V praktické části jsem studovala reakce chlorderivátů s butylaminem, následně spirosloučenin s bromem. Podařilo se mi připravit několik látek, které dosud nebyly publikovány. Jedná se zejména o 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-diony a jejich bromace.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY

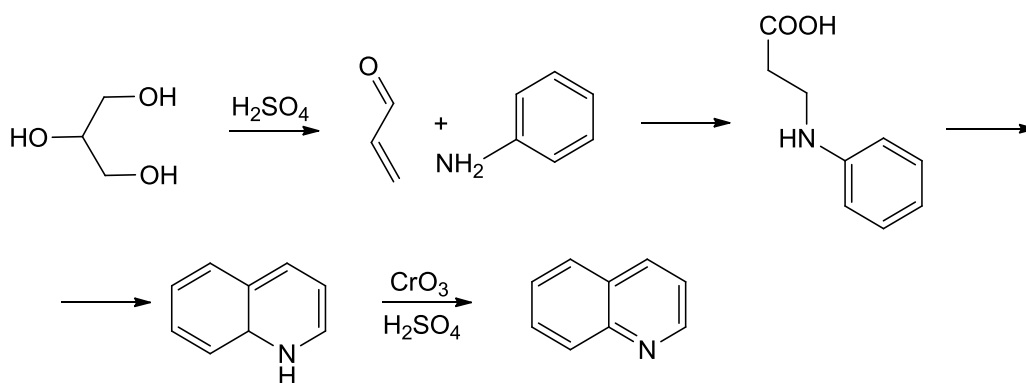
Chinolin představuje ve vodě špatně rozpustnou kapalinu charakteristické vůně. Benzo[b]pyridin byl poprvé získán alkalickou degradací alkaloidu cinchoninu. Získává se z černouhelného dehtu či z alkaloidu kůry chinovníku. Slouží jako dobré rozpouštědlo pro většinu organických sloučenin, čehož se využívá při organické syntéze [1]. Chinolin (Obrázek 1) má bazický atom dusíku a podléhá elektrofilním substitučním reakcím [2].



Obrázek 1: *Chinolinový skelet*

1.1 Příprava chinolinu

Nejčastěji se chinolin připravuje Skraupovou syntézou (Obrázek 2). Podle této metody se zahřívá směs anilinu a glycerolu s koncentrovanou kyselinou sírovou. Následnou oxidací vzniklého dihydrochinolinového derivátu dochází zahříváním na vzduchu v nitrobenzenu či oxidací oxidem chromovým [1].

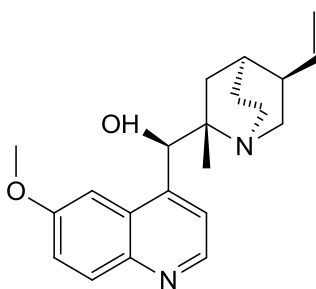


Obrázek 2: *Skraupova syntéza*

1.2 Významné deriváty chinolinu

Chinolin a chinolinové deriváty řadíme mezi důležité heterocyklické sloučeniny, které představují základní struktury mnoha přirozeně se vyskytujících látek. Zkoumání těchto látek je důležité kvůli jejich zajímavým biologickým a farmaceutickým vlastnostem [3].

Mezi nejznámější přírodní látky s chinolinovým jádrem patří chinin (Obrázek 3). Tento hlavní alkaloid kůry chininovníku se dlouhou dobu používal při léčbě malárie a horečky. I přes řadu nežádoucích účinků chininu, které představuje například poškození sluchového nervu, poruchy zraku (světloplachost, dvojité vidění), se používá k léčení malárie i v současnosti. Jako důvod je uváděn vznik rezistence některých *Plasmodii* vůči řadě syntetických antimalarik. Rezistence vůči chininu se však vyskytuje velmi vzácně [4].



Obrázek 3: *Chinin*

Malárii způsobují parazitičtí prvoci rodu *Plasmodium*. Nemoc přenáší na člověka infikované samice komára rodu *Anopheles*. V poslední době dochází k vytváření rezistence vůči většině dostupných léků, jako je například chlorochin, meflochin, amodiachin. Syntéza nových chemických látek pro léčbu malárie se zajímá o látky z řady 4-aminochinolin-pyrimidinů [5].

Přítomnost heteroarylové skupiny v postranním řetězci 7-chlor-4-aminochinolinu je užitečná pro návrh a vývoj nových účinných léčiv proti malárii. V současné době je nejslibnější v boji s malárií kombinovaná terapie založené na artemisininu (ACT). Avšak nedávné selhání léčby v jihovýchodní Asii a potenciální vznik rezistence naznačují, že hledání nových léků nebo nových kombinací je stále velmi nutné [6].

Antimalarická aktivita nových 4-aminochinolinů γ -laktamů byla hodnocena *in vitro* proti *Plasmodium falciparum*. Tento parazit je zodpovědný za téměř jeden milion úmrtí ročně, postihuje hlavně děti do 5 let a těhotné ženy [7].

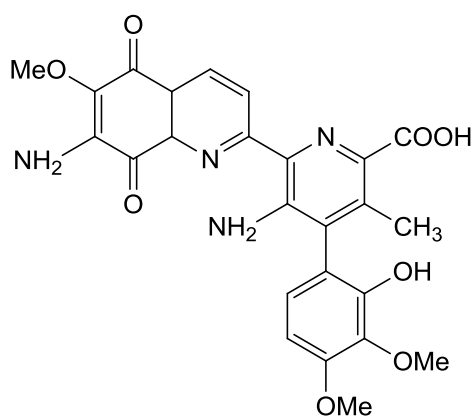
Ve snaze naleznout nová antimalarika s jednodušším skeletem bylo syntetizováno a vyzkoušeno mnoho látek, například plasmochin či chlorochin. Využívá se řady syntetických derivátů, které mají ve svém skeletu chinolinový kruh [1].

Syntetická antimalarika často ve své struktuře obsahují chinolin nesoucí v poloze 4 substituent s bazickou skupinou. Je možné, že tato farmaka interagují s DNA parazita. Typickým představitelem je chlorochin. Dále se používá meflochin, (R*,S*)-(±)- α -(piperidin-2-yl)-[2,8-bis(trifluormethyl)chinolin-4-yl]methanol, k terapii malárie rezistentní na chlorochin [4].

Syntéza chlorochinu vychází z *m*-chloranilinu, který kondenzací s diethyl-2-oxobutanedioátem a cyklizací meziprojektu poskytne ethyl-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-karboxylát. Hydrolyzou tohoto esteru a dekarboxylací vzniklé kyseliny se získá 7-chlor-4-hydroxychinolin, který se reakcí s trichloridem fosforu převede na 4,7-dichlorchinolin. Nukleofilní substitucí s N^1,N^1 -diethyl-pentan-1,4-diaminem se poskytne chlorochin [4].

Syntéza meflochinu vychází z 4-brom-2,8-bis(trifluormethyl)chinolinu, který reaguje s lithiem a následnou adicí na pyridin-2-karbaldehyd poskytne alkohol. Katalytickou hydrogenací pyridinového jádra alkoholu se získá meflochin [4].

Streptonigrin (Obrázek 4) představuje protinádorové antibiotikum izolované z kultur *Streptomyces flocculus* [8].



Obrázek 4: *Streptonigrin*

Streptonigrin patří do skupiny protinádorových činidel, které obsahují aminochinolin, dále sem řadíme například mitomycin C, aktinomycin, rifamycin. Vzhledem k možnému využití streptonigrinu v klinické chemoterapii má jeho výzkum velký význam [8].

O 4-chinazolinony se zajímá lékařství z hlediska jejich protirakovinné, antivirové, antimikrobiální, protikřečové a protizánětlivé aktivity. Fixace imidazové části s chinazolínovým kruhem poskytuje imidazochinoliny na bázi léků, anagrelid a quazinon, které se klinicky používají pro své antitrombotické a kardiotonické účinky [8, 9].

Sloučeniny typu 4-alkoxy-3,6-diarylchinolinů vykazují silný a selektivní antagonismus receptoru somatostatinu a jsou slibné pro léčbu akromegalie, diabetické retinopatie [10].

Byly zkoumány některé deriváty pyrido[1,2-*a*]pyrimidinu pro agregaci krevních destiček a byly také popsány inhibiční vlastnosti *in vitro* antiagregační aktivity některých 7-substituovaných 2-(dialkylamino)chromonů [11].

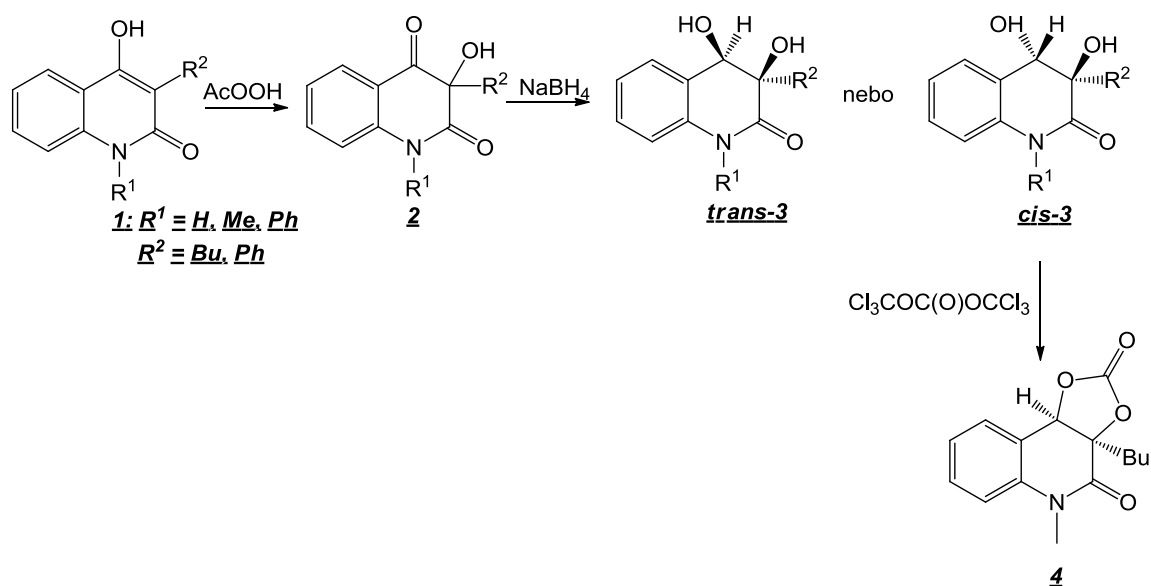
1.3 Substituované chinoliny

1.3.1 4-Hydroxychinolin-2-ony

2,4-Dichlorchinoliny a 4-chlorchinolin-2-ony jsou vytvořeny v přítomnosti *N,N*-dimethylanilinu. Spolu s těmito sloučeninami, bylo izolováno malé množství nových dihydrogenfosforečnan fosfátů 4-hydroxychinolin-2-onů. Trichlorid fosforylu je populární činidlo pro konverzi -CO-NH- skupin na -C(Cl)=N- skupiny. Proto není překvapující, že více než 600 reakcí, které popisují přeměnu chinolin-2-onů na 2-chlorchinoliny byly popsány v literatuře. 1-Nesubstituované 4-hydroxychinolin-2-ony reagují s trichloridem fosforylu nebo směsí trichloridu fosforylu a chloridu fosforečného, čímž se získá 2,4-dichlorchinolin [12].

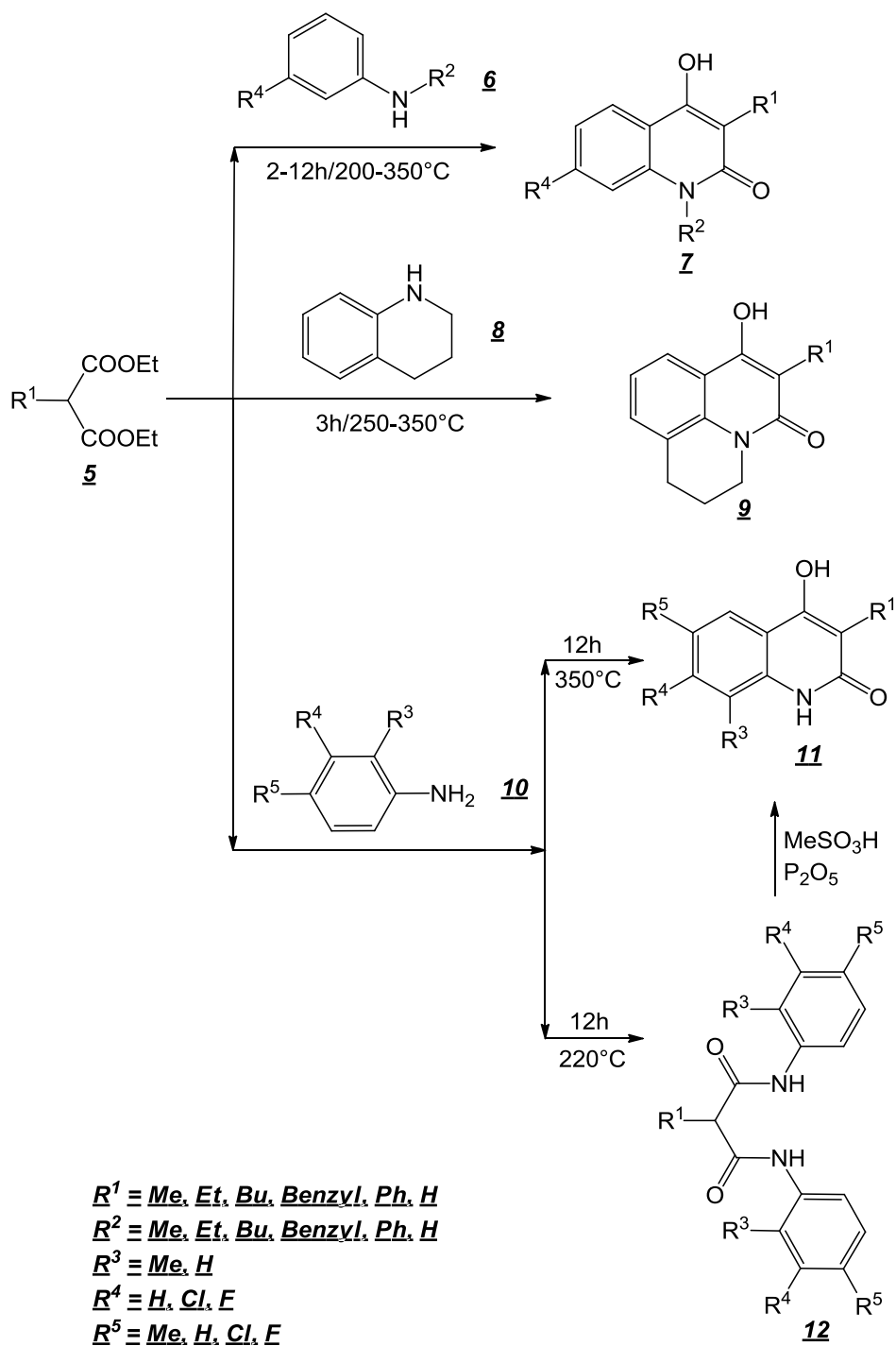
3-Hydroxychinolin-2,4-diony **2** jsou známé jako přírodní metabolity některých druhů *Pseudomonas* [13]. Tyto sloučeniny jsou dostupné několika způsoby: fotooxidací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1** (Obrázek 5), oxidací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů s peroxykyselinami. Studované reakce **2** s ethyl(trifenylfosforanyliden)acetátem produkují (*E*)-4-[(ethoxykarbonyl)methyliden]-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ony a 2,3a,4,

5-tetrahydrofuro[2,3-*c*]chinolin-2,4-diony. Stejná reakce s 3,5,8-trisubstituovanými výchozími sloučeninami je možná přes molekulární přesmyk **2**, 1,3-dihydro-3-fenylacetoxy-2*H*-indol-2-ony. 3-Acyloxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony a izomerní 4-acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-ony byly získány dvojitým přesmykem **2** ve vroucím xylenu v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) nebo trifenyfosfinu jako katalyzátoru nebo tepelně indukovaným přesmykem **2** ve vroucím cyklohexylbenzenu. Přesmyk sloučeniny **2** také probíhal ve vodném roztoku hydroxidu draselného za vzniku 2-hydroxyindoxylu nebo dioxindolu. Při redukci sloučeniny **2** pomocí NaBH₄ došlo ke vzniku diastereomerů **cis-3** a **trans-3**, které bylo možné rozlišit pomocí NMR spektra. Dále ze sloučeniny **cis-3** (se substituenty R¹ = Me, R² = Bu) došlo ke vzniku 3a-butyl-5,9b-dihydro-5-methyl[1,3]dioxol[4,5-*c*]chinolin-2,4(3a*H*)-dionu **4** [14].



Obrázek 5: Reakce s 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony

4-Hydroxy-2(1*H*)-chinolindiony **7**, **11** a benzochinolindiony **9** byly syntetizovány ze substituovaných malonátů **5** a příslušných anilinů **6** nebo **10**, respektive 1,2,3,4-tetrachinolinů **8** v poměru 1:1 ve fúzní reakci bez rozpouštědla při teplotách 250 až 350 °C za použití upravené laboratorní metody (Obrázek 6). V některých případech uzavření kruhu meziproductu malonesteranilidu do hydroxychinolinu se konalo pouze za nízkých vý-
těžků, způsobených vlivem přítoku chloro- nebo trifluoromethylových substituentů v benzenové části anilinů [15].



Obrázek 6: Reakce s malonáty

Alternativou je použití metody o dvou krocích, kde v prvním kroku vzniká malon-dianilid **12** reakcí sloučenin **5** a **10** v poměru 1:2 při 220 °C, která by mohla být cyklizována v druhém kroku z hydroxychinolidionů **11** při 150 °C za použití oxidu fosforečného v kyselině methylsulfonové [15].

Deriváty 3-hydroxychinolin-2-karboxylové kyseliny se vyznačují jako velice zajímavé z hlediska tvorby cyklických peptidů s protinádorovou aktivitou [16].

3-Chlor - a 3-bromchinolin-2,4-diony reagují s určitým činidlem obsahující atom síry (NaSH, ACSH, KSCN, thiomocovina), čímž se získají 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-ony [17].

Nedávno byly popsány reakce 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onů s thiokyanatany v kyselině octové. Thiokyanáty hrají důležitou roli v různých oblastech organické chemie, kde se thiokyanatanová skupina objevuje v řadě aktivních přírodních produktů [18].

1.3.2 3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

V poslední době bylo zjištěno, že 3,3-disubstituované chinolin-2,4-diony projevují značnou biologickou aktivitu. Například 1-substituované 3,3-diazido-chinolindiony jako inhibitory trombocytů nebo 3-hydroxy-3-alkylchinolin-2,4-diony obsažené v bakteriích s antibiotickou aktivitou. Proto 3-halogenchinolin-2,4-diony s 3-alkylovým nebo 3-arylovým substituentem, které vykazují podobné strukturní vlastnosti s aktivní methylenovou skupinou, byly syntetizovány s cílem zjistit jejich chemické a biologické vlastnosti [15].

Zavedení atomu halogenu do polohy 3 v chinolindionu může být dosaženo buď elektrofilní substitucí v keto-enol systému 4-hydroxy-2(1*H*)-chinolindionu halogeny nebo nukleofilní výměnou halogenu v sp^3 methylenovém uhlíku na 1,3-dikarboxylovém systému chinolin-2,4-dionu [15].

Elektrofilní substituce může být provedena například působením plynného chloru, který se připravuje *in situ* reakcí kyseliny chlorovodíkové a peroxidu vodíku. Použití této metody u chinolinů, bohatých na elektrony, omezuje tento způsob. Při jednoduché reakci se používá sulfurylchlorid jako zdroj chlorných iontů. Další vhodná metoda chlorace byla reakcí *t*-butyloxy-chloridu s karbocyklickými 1,3-dikarboxylovými sloučeninami. Většina bromací se provádí s bromem v kyselině octové. Pozornost je třeba věnovat přebytku bromu a dlouhé reakční době, která by měla vést k další a většinou nechtěné bromaci benzenového kruhu chinolinového jádra [15].

Byla zkoumána zejména syntéza azido, brom, chlor, fluor derivátů 3-substituovaných chinolin-2,4-dionů, protože některé z nich vykazují silnou biologickou aktivitu v předběžných testech [15].

1.3.3 3-Aminochinolin-2,4(1H,3H)-diony

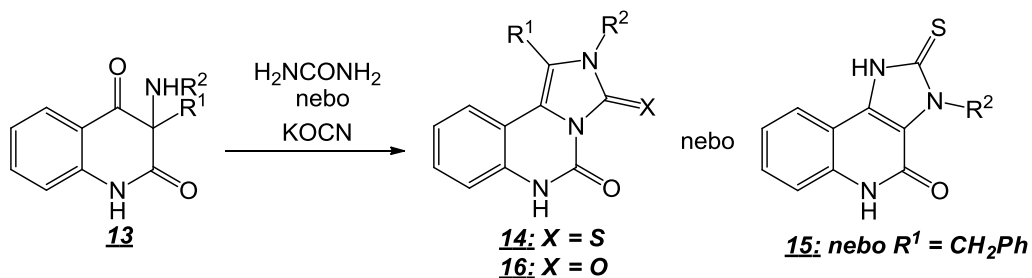
Význam derivátů aminochinolinů spočívá v jejich farmaceutických vlastnostech. Použití nachází jako antimalarikum, v léčbě HIV a Alzheimerovy choroby. Proto se vědci zaměřují na vývoj účinných metod jejich syntézy [3].

1-Substituované-3-aminochinolin-2,4-(1H,3H)-diony reagují s kyanatem draselným nebo thiokyanatem draselným ve vroucí kyselině octové, čímž se získají ureido- nebo thioureidooxindoly, spiro-oxindoly a dihydroimidazochinoliny. Nicméně v případě, že výchozí sloučeniny jsou substituovány benzylovou skupinou do pozice 3, debenzylace pokračuje, čímž se získá imidazochinolin [19].

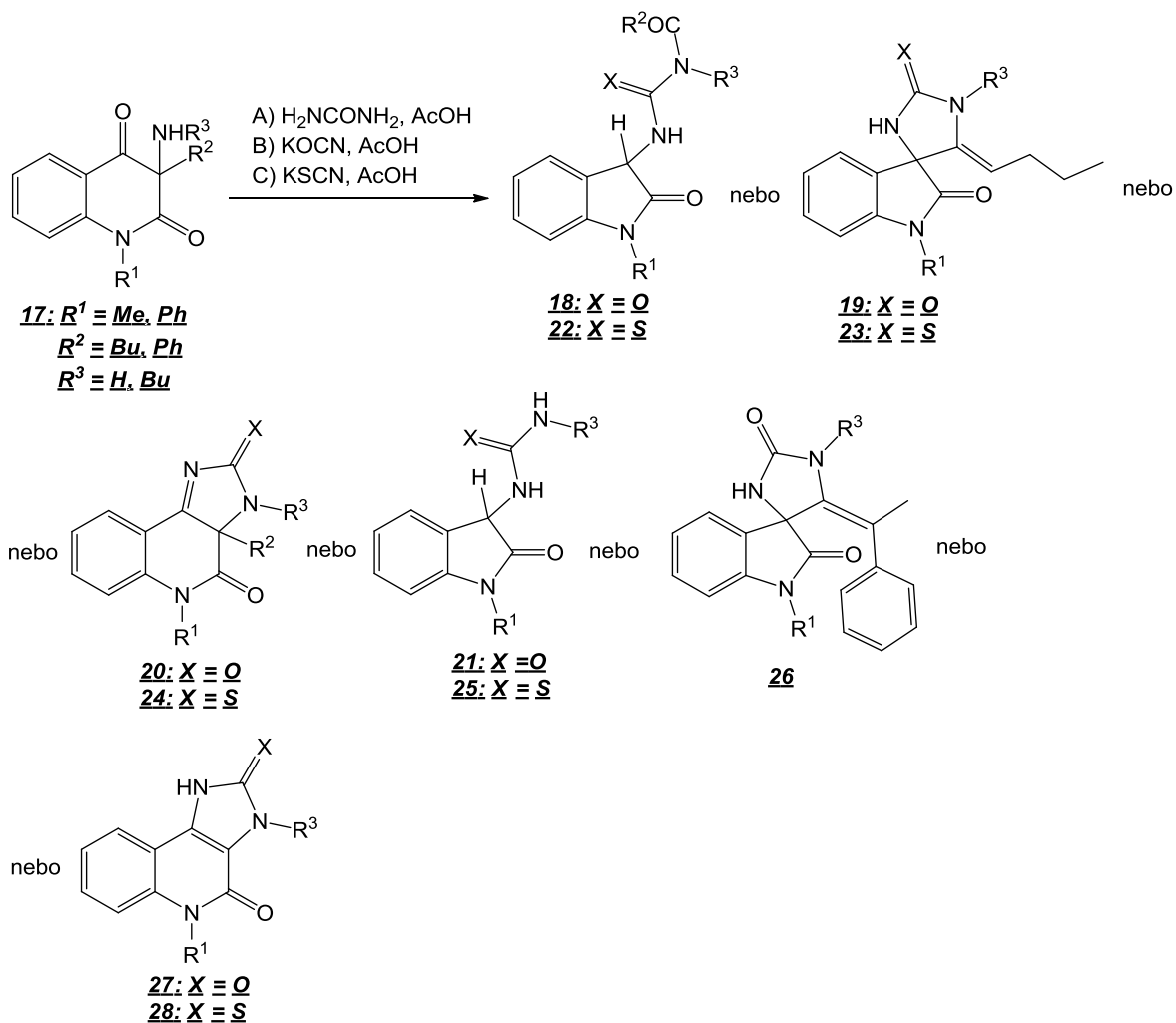
V poslední době byla publikována reakce 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů **13** s kyselinou isothiokyanatou (připravené *in situ* z thiokyanatanu draselného) ve vroucí kyselině octové. Dochází k přesmyku za vzniku 2,3-dihydro-3-thioxoimidazo[1,5-*c*]-chinolin-5(6H)-onů **14**, které dávaly vysoké výtěžky. Nicméně pokud byly substituované výchozí sloučeniny s benzylovou skupinou v poloze 3, debenzylací byly získány 2,3-dihydro-2-thioxo-1H-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5H)-ony **15**. Při použití thiomčoviny jako zdroje kyseliny thiokyanaté byly výtěžky podstatně nižší. Reakce **13** s močovinou nebo kyanatem draselným ve vroucí kyselině octové nevedla k benzylaci, místo toho byly získány 2,6-dihydro-imidazo[1,5-*c*]chinolin-3,5-diony **16** (Obrázek 7) [19].

Dále byly popsány reakce 1-substituovaných 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů s kyanatanem draselným (metoda B - sloučeniny **26**, **27**) nebo thiokyanatanem draselným (metoda C - sloučeniny **22-25**, **28**) ve vroucí kyselině octové (Obrázek 8) [19].

Nedávno byly popsány reakce 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů s močovinou ve vroucí kyselině octové. Očekávané 3,3a-dihydro-5H-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2,4-diony nevznikly, ale molekulární přesmyk proběhl a vznikly nové 2,6-dihydro-imidazol[1,5-*c*]-chinolin-3,5-diony. Jejich tvorba byla navržena přes meziprodukt obsahující izokyanatou skupinu [20].



Obrázek 7: Reakce s močovinou nebo kyanatanem draselným



Obrázek 8: Reakce s 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-diony

Mechanismus izokyanatu může být použit pouze tehdy, když výchozí sloučenina obsahuje sekundární laktamovou skupinu v jádře chinolinu. Proto se studují reakce močoviny se sloučeninami obsahující terciární laktamovou skupinu v chinolinovém kruhu.

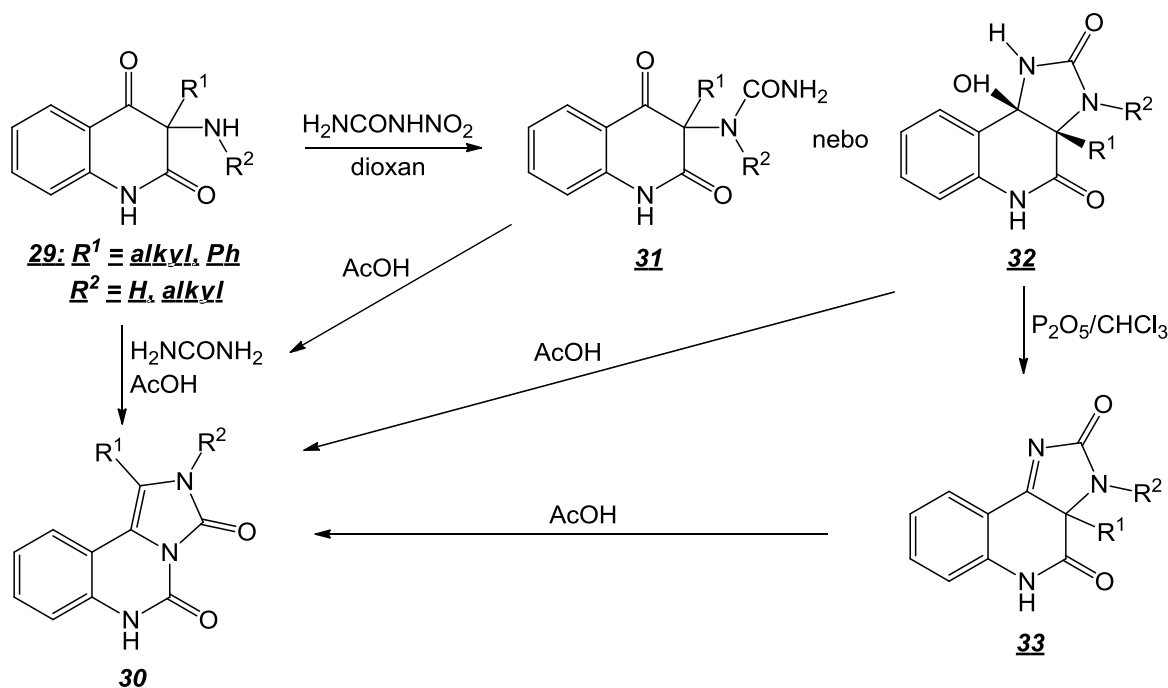
V současné studii bylo prokázáno, že 1-alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony reagují s močovinou ve vroucí kyselině octové jiným způsobem než substituované sloučeniny 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů. V závislosti na charakteru substituce výchozích sloučenin 1-alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů, a to buď molekulární přesmyk chinolinového systému na systém indolinonu přijde s tvorbou dosud nepopsanou 3-(3-acylureido)2,3-dihydro-1*H*-indol-2-ony nebo 4-alkylidene-1*H*-spiro[imidazolidine-5,3'-indol]-2,2'-diony nebo se očekává vznik 3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionů [20].

1-Nesubstituované 3-alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony reagují s 1-substituovanou a 1,1-disubstituovanou močovinou ve vroucí kyselině octové, čímž se získají 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-diony. Naproti tomu reakce těchto aminů s nitromočovinou v dioxanu dává vzniknout 3-alkyl/aryl-3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionům nebo 9*b*-hydroxy-3a-alkyl/aryl-3,3a,5,9*b*-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionům, které mohou bez problémů dehydratovat na 3a-alkyl/aryl-3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-diony. Všechny tři typy látek mohou být přeměněny na 2,6-dihydroimidazo[4,5-*c*]chinazolin-3,5-diony zahříváním pod zpětným chladičem v kyselině octové [19, 21].

V poslední době, byl popsán molekulární přesmyk 1-nesubstituovaných 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů **29** v reakci s močovinou ve vroucí kyselině octové. Tímto způsobem vznikly 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-diony **30** (Obrázek 9). Reakce nitromočoviny se sloučeninami 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů **29** v kyselině octové probíhá stejným způsobem jako s močovinou. Nicméně s nitromočovinou se přemění na kyseliny isokyanaté mnohem rychleji než s močovinou. Při reakci 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů **29** s nitromočovinou v dioxanu nebo vodném dioxanu vznikaly 3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony **31** nebo 9*b*-hydroxy-3,3a,5,9*b*-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-diony **32** [22].

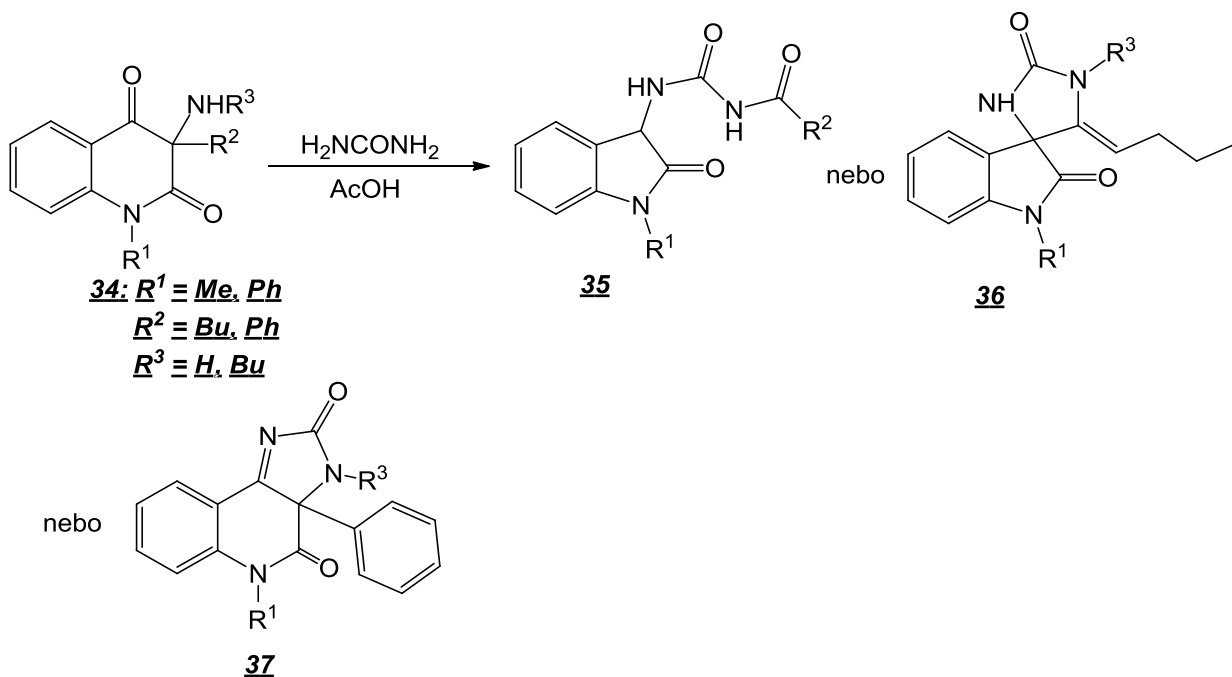
Dehydratací 9*b*-hydroxy-3,3a,5,9*b*-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionů **32** se získají velmi nestabilní 3a-alkyl/aryl-3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-diony **33**. Sloučeniny 3-ureido-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů **30**, 9*b*-hydroxy-3,3a,5,9*b*-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionů **32** a 3a-alkyl/aryl-3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionů **33** přeskupí imidazochinolinové deriváty **30** (2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-diony) varem v kyselině octové, proto se

předpokládá vznik meziproduktů molekulárního přesmyku 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů **29** v jejich reakci s močovinou [22].



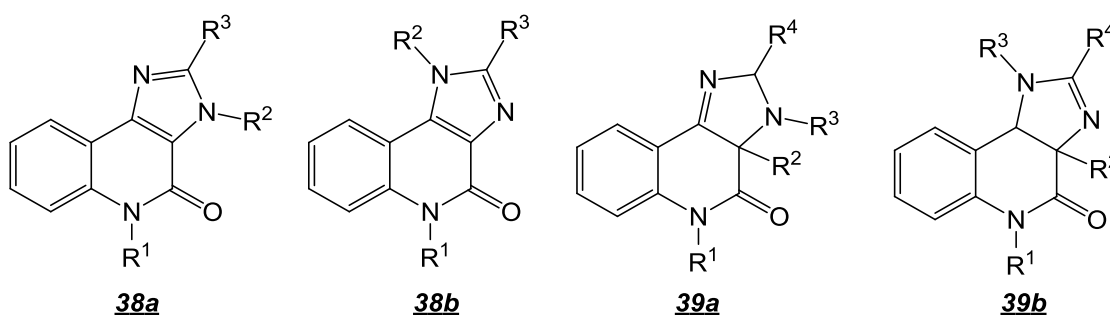
Obrázek 9: Přesmyk 3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-dionů

Naopak 3-alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony **34** substituované v poloze 1 s alkylem nebo arylem reagují s močovinou ve vroucí kyselině octové, čímž se získají tři různé typy sloučenin. V závislosti na charakteru substituce výchozích sloučenin dochází k molekulárnímu přesmyku chinolinového systému v indolinonu za vzniku 3-(3-acylureido)-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-onů **35** nebo 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů **36** nebo se očekává vznik 3,3a-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-dionů (Obrázek 10). Na rozdíl od analogické sloučeniny **33** jsou sloučeniny **37** relativně stabilní. Vzhledem k tomu, že sloučeniny **29** produkují nové heterocyklické systémy **31** a **32** s vysokými výtěžky reakcí s nitromočovinou v dioxanu nebo s isokyanáty, se studie zabývá analogickou reakcí 1-substituovaných α -aminoketonů **34**. Cílem práce bylo zjistit, zda sloučeniny, které mají být vytvořeny, odpovídají 3-ureido derivátům nebo jejich cyklické „karbinolamid“ formě a také ověření působení vlivu substituentů v polohách 1, 3 a na aminoskupině v pozici 3. Dále byly hledány produkty sloučenin **34** s nitromočovinou, sloučeniny **35** a **36** vzniklé varem v kyselině octové můžeme považovat za meziprodukty molekulárního přeskupení [22].



Obrázek 10: Reakce 3-alkyl/aryl-3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů

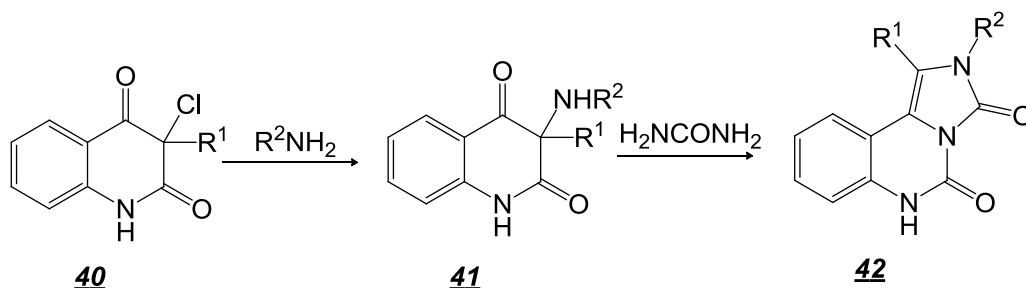
V literatuře je popsáno více než 100 derivátů imidazo[4,5-c]chinolin-2-dionů **38a,b**, které vykazují biologickou aktivitu v různých ohledech. Nicméně, žádná jednotlivá látka s imidazo[4,5-c]chinolinovým skeletem nemůže nést substituent v poloze 3a (**39a** nebo **39b**), kromě těch, které jsou formálně odvozeny od 3-alkyl/aryl-1H,3H-chinolin-2,4-dionů (Obrázek 11) [23].



Obrázek 11: Imidazo[4,5-c]chinolin-2-diony

V rámci systematického výzkumu 3,3-disubstituovaných-1H,3H-chinolin-2,4-dionů byly připraveny nové sloučeniny typu **39a**. Za vhodné výchozí materiály byly považovány

3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony **41**, jejíž příprava z 3-chlorderivátů **40** nebo 3-azidoderivátů byla popsána již dříve. Výskyt molekulárního přesmyku byl pozorován u všech nově připravených 2,6-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3,5-dionů **42** (Obrázek 12) [23].

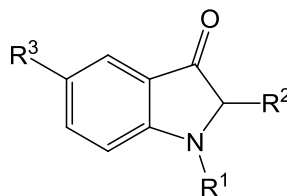


Obrázek 12: Vznik 2,6-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3,5-dionů

1.3.4 Spirosloučeniny

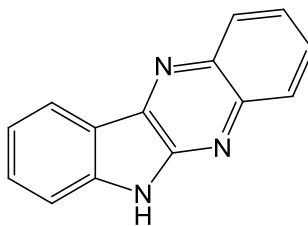
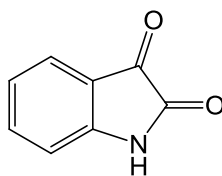
Široká škála zajímavých farmakologických účinků byla spojena s 2-chinolonovými deriváty. Představují účinné antagonisty receptorů, například receptory *N*-methyl-D-aspartátu a gama-aminomáselné kyseliny (GABA) [24].

Vědci se již mnoho let zabývají studiem dihydro-1*H*-indol-3-onů (Obrázek 13). Tato sloučenina se vyskytuje v přírodních produktech jako je například Austamid nebo Brevianamid, je také nedílnou součástí biologických sloučenin jako je třeba tryptamin [25].



Obrázek 13: Dihydro-1*H*-indol-3-ony

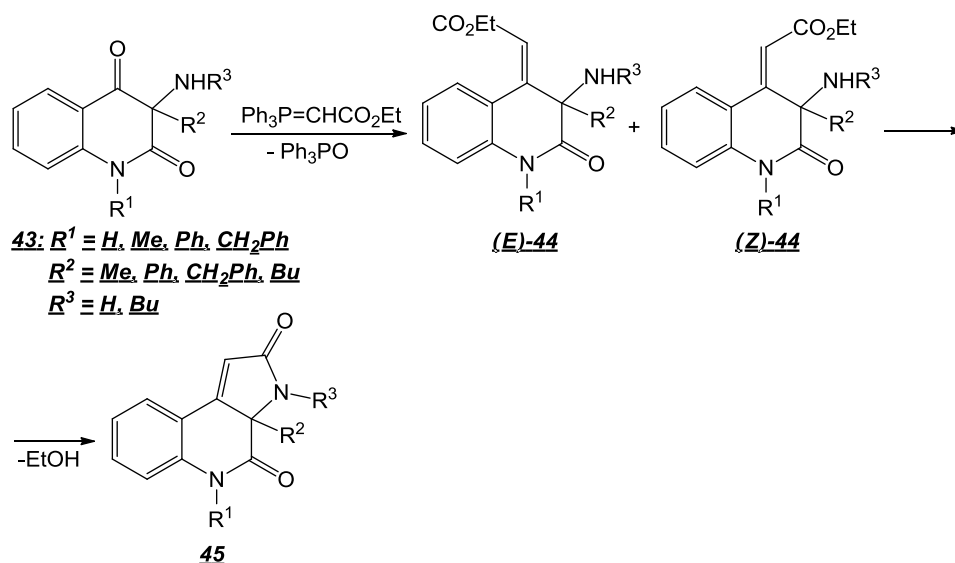
Tetracyklický kruhový systém 6*H*-indolo[2,3-*b*]chinoxalinu (Obrázek 14) byl syntetizován teprve v roce 1895 vědcem Schunckem a Marchlewskim z isatinu (indol-2,3-dionů, obrázek 15) a *o*-fenylendiaminu. Intenzivní studie některých derivátů se základními postranními řetězci v poloze 6, jako například 2,3-dimethyl-6-(2-dimethylaminoethyl)-6*H*-indolo[2,3-*b*]chinoxalin, vykazují silnou antivirovou aktivitu [26].

Obrázek 14: 6*H*-Indolo[2,3-*b*]chinoxalinObrázek 15: *Isatin*

U 3-acyloxy-5-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu byly zjištěny silné antihypoxické účinky u myši vystavených hypoxii [27].

Zkoumání reaktivity chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů vedla k řadě zajímavých produktů. Například Wittigova reakce 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s ethyl(trifenylfosforanyliden)acetátem poskytla požadované (2*E*)-(3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-yliden)acetáty. V některých případech byly vytvořeny furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony a izolovány ve formě *o*-produktů. Tvorba těchto sloučenin byla předběžně vysvětlena prostřednictvím přeskupení a byly přechodně vytvořeny furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony základním Wittigovým činidlem (Ph₃P=CHCO₂Et) nebo trifenylfosfanem [28].

Wittigovou olefinací 3-aminochinolin-2,4-dionů **43** s ethyl(trifenylfosforanyliden)acetátem (Ph₃P=CHCO₂Et) (Obrázek 16) se získají (*E*)-3-amino-4-ethoxykarbonylmethylen-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinolony **44** a pyrrolo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony **45**. Alternativní postup syntézy látky **45** vede přes 3-bromoacetamidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, jejich odpovídající trifenylfosfoniové soli. Za použitých reakčních podmínek byly soli obsahující fosfor nestabilní, částečně byly rozkládány na 3-acetamidochinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-diony během syntézy sloučeniny **45** [29].



Obrázek 16: Wittigova olefinace

Furochinoliny zajímají vědce kvůli svým izomerům ze skupiny furo[2,3-*b*]chinolin alkaloidů, které vykazují široký rozsah biologických vlastností, jako jsou antivirové či antimikrobiální vlastnosti. V chinolinovém kruhu se musí vyskytovat vhodný uhlíkový řetězec v poloze C-3, kdy je upraven furanový kruh v závislosti na přítomnosti substituentu kyslíku v poloze C-2 nebo C-4. Avšak pokud je zachován chinolinový kruh, je elektrofilní aromatická substituce velice obtížná v poloze C-3 [30].

3-Alkyl/aryl-3-amino-1*H*,3*H*-chinolin-2,4-diony mohou reagovat s alkyl/aryl isothiokyanatany za vzniku 3a-alkyl/aryl-1,2,3,3a-tetrahydro-9*b*-hydroxy-2-thioxo-5*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(9*bH*)-onů s vysokým výtěžkem [31]. Tyto sloučeniny podléhají přesmyku ve vroucí kyselině octové nebo pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové [32].

II. PRAKTICKÁ ČÁST

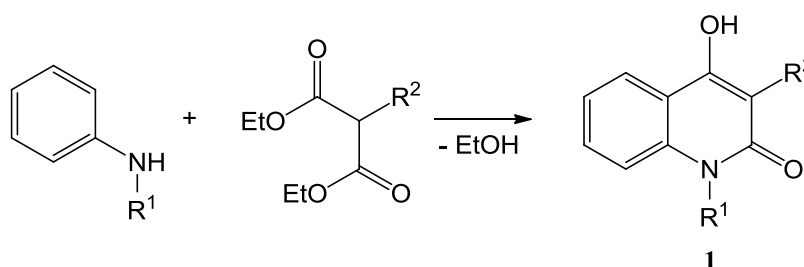
2 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nebyly korigovány. IČ spektra byla zaznamenávána na spektrometru Mattson 3000 technikou KBr tablet. Čistota látek byla kontrolována chromatografií na tenké vrstvě. Byly použity folie ALUGRAM[®] SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1108 Elementar Analyzer (Fisons Instrument). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji Shimazu QP-2010 nástrojem v rozsahu hmotností $m/z = 500$ až 600 . Charakteristika iontového zdroje 70 eV/200 °C. V práci jsou uvedeny pouze signály přesahující relativní hojnosti 5%. NMR spektra byla zaznamenána na spektrometru Bruker Avance při frekvenci 500,13 MHz pro ^1H , 125,76 MHz pro ^{13}C v DMSO- d_6 .

3 PROVEDENÍ POKUSŮ

3.1 4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony (1a-c)

Reakce příslušného anilinu či difenylaminu a substituovaného diethyl-malonátu byla provedena v destilační aparatuře (Obrázek 17), kdy byla reakční baňka ohřívána pomocí kovové lázně. Teplota lázně, korigována regulačním teploměrem, byla zvyšována až k hodnotě 250–270 °C.



Obrázek 17: Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

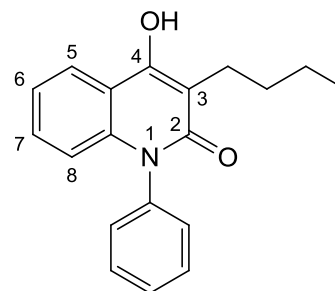
Tabulka 1: Experimentální údaje k přípravě sloučenin 1a–h

1	R ¹	R ²	Teplota [°C]	m _{EtOH} [g]	Reakční doba [h]	Výtěžek [%]
a	Ph	Pr	250	8,5	2	77
b	Ph	Ph	250	8,5	2	59
c	Me	Me	250	8,5	4	83
d	Ph	H	-	-	-	-
e	Ph	Me	-	-	-	-
f	Ph	Ph	-	-	-	-
g	Me	H	-	-	-	-
h	Me	Pr	-	-	-	-

Reakce byla zastavena po ukončení destilace EtOH, kdy průběh reakce byl kontrolován vážením oddestilovaného EtOH v předloze. Horká reakční směs byla nalita do toluenu (70 ml), vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě a rozpuštěna v 0,5M vodném roztoku NaOH. Roztok byl zfiltrován, extrahován toluenem (obvykle 3 × 15 ml) a následně okyselen 10% roztokem HCl. Vzniklá tuhá fáze byla promývána vodou do neutrálního pH, představovala surový produkt **1a–h**. Jednotlivé substituenty viz *Tabulka 1*.

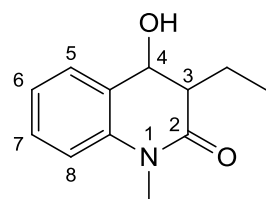
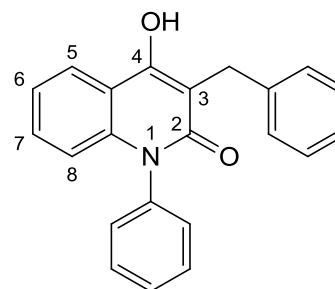
4-Hydroxy-1-fenyl-3-butylchinolin-2(1H)-on (1a). Výtěžek

77 %, bílé krystaly, b.t. 215 °C. IČ: 2951, 2925, 2870, 2353, 1630, 1604, 1577, 1562, 1498, 1454, 1394, 1354, 1338, 1302, 1275, 1227, 1174, 1159, 1136, 1111, 1068, 1045, 1024, 1003, 964, 941, 903, 856, 825, 756, 731, 698, 677, 665, 650, 573, 555, 532, 507 cm⁻¹.



4-Hydroxy-1-fenyl-3-benzylchinolin-2(1H)-on (1b). Výtěžek

59 %, béžové krystaly, b.t. 280–295°C. IČ: 3068, 1597, 1585, 1564, 1420, 1355, 1228, 1198, 1163, 1097, 1065, 1046, 964, 755, 693, 351, 561, 521, 475 cm⁻¹.



3-Ethyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on (1c). Výtěžek

83 %, bílé krystaly, b.t. 188–194°C. IČ: 2964, 1641, 1607, 1573, 1506, 1458, 1418, 1392, 1315, 1286, 1205, 1164, 1126, 1098, 1061, 1043, 1012, 952, 884, 752, 675, 620 cm⁻¹.

4-Hydroxy-1-fenyl-3-methylchinolin-2(1H)-on (1d). Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB. Identita látky **1d** byla kontrolována podle TLC, IČ a bodu tání.

3-Ethyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1H)-on (1e). Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB. Identita látky **1e** byla kontrolována podle TLC, IČ a bodu tání.

3-Benzyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1H)-on (1f). Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB. Identita látky **1e** byla kontrolována podle TLC, IČ a bodu tání.

4-Hydroxy-1,3-dimethylchinolin-2(1H)-on (1g). Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB. Identita látky **1g** byla kontrolována podle TLC, IČ a bodu tání.

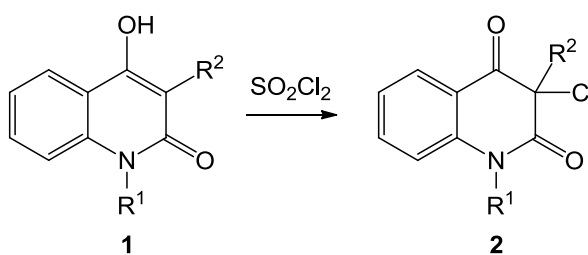
4-Hydroxy-1-methyl-3-butylchinolin-2(1H)-on (1h). Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB. Identita látky **1h** byla kontrolována podle TLC, IČ a bodu tání.

3.2 3-Halogenchinolin-2,4(1H,3H)-diony

3.2.1 3-Chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony

Bylo smícháno 40 mmol 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu se 160 ml dioxanu. Směs byla zahřívána na magnetickém míchadle při teplotě 40–50 °C. Postupně bylo přikapáváno 3,5 ml SO₂Cl₂, bílá pevná látka byla rozpuštěna na žlutý průhledný roztok. Poté bylo přidáno 5 ml SO₂Cl₂ a vše bylo mícháno 15 minut (Obrázek 18). Následně byl roztok nalit do kádinky s ledem. Po rozpuštění ledu byla tuhá látka odsáta přes fritu a směs byla neutralizována destilovanou vodou. Látka byla sušena při laboratorní teplotě. Byla provedena TLC, při výskytu nečistot byl chlorderivát rekrystalizován v ethanolu a vysušen. Jednotlivé substituenty jsou zobrazeny v *Tabulce 2*.

Látka **2a** byla rekrystalizována v ethanolu, **2e** v cyklohexanu. Při chloraci látky **2g** nevznikla krystalická látka, proto bylo nutné přidání chloroformu, vysušení Na₂SO₄ a následné odpaření rozpouštědla ve vakuové odparce. Produkt **2g** byl získán ve formě oranžového oleje.

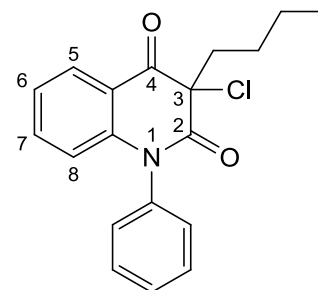


Obrázek 18: Příprava 3-chlorchinolin-
2,4(1H,3H)-dionů

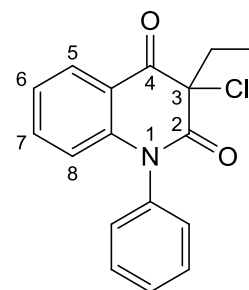
Tabulka 2: Experimentální údaje k přípravě
sloučenin 2a–h

2	R ¹	R ²	Teplota	Výtěžek	
			[°C]	[%]	
a	Ph	Pr	45	46	
b	Ph	Me	43	97	
c	Ph	H	50	97	
d	Ph	Ph	50	99	
e	Me	H	47	89	
f	Me	Me	45	80	
g	Me	Pr	50	81	olej
h	Me	Ph	48	80	

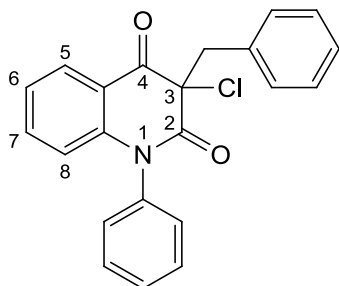
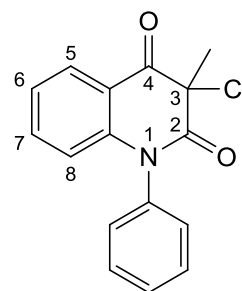
3-Butyl-3-chlor-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2a). Výtěžek 46 %, žluté krystaly, b.t. 94–96 °C. IČ: 3068, 3039, 2962, 2951, 2929, 2870, 1984, 1955, 1712, 1682, 1597, 1581, 1493, 1450, 1427, 1371, 1342, 1296, 1255, 1171, 1157, 1136, 1109, 1090, 1068, 1045, 1028, 1003, 968, 941, 910, 834, 822, 766, 748, 700, 671, 640, 619, 553, 530, 519 cm⁻¹.



3-Chlor-3-ethyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2b). Výtěžek 97 %, žluté krystaly, b.t. 158–165 °C. IČ: 3365, 3065, 2977, 2889, 1709, 1677, 1601, 1465, 1344, 1289, 1168, 1063, 898, 759, 699, 639, 533, 514 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 1,03 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 2H, CH₂), 7,41–7,68 (m, 5H, aromatika, Ph), 6,42–8,01 (m, 4H, aromatika) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 9,4 (CH₃), 30,3 (CH₂), 71,6 (C-3), 116,9, 118,9, 123,7, 128,0, 128,9, 130,4 136,5, 137,3, 166,7 (C-2), 188,0 (C-4) ppm.



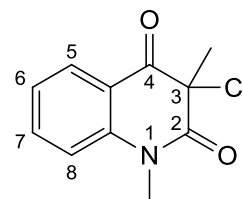
3-Chlor-3-methyl-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2c). Výtěžek 97 %, žluté krystaly, b.t. 206–207 °C. IČ: 3371, 3095, 3247, 1988, 1711, 1676, 1599, 1493, 1481, 1460, 1375, 1344, 1304, 1255, 1163, 1103, 1055, 966, 771, 698, 644, 613, 517 cm⁻¹.



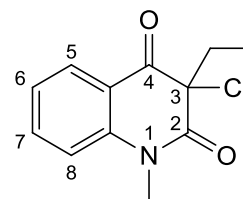
3-Benzyl-3-chlor-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2d).

Výtěžek 99 %, žluté krystaly, b.t. 136–137 °C. IČ: 3357, 3032, 2937, 2850, 1701, 1676, 1601, 1464, 1346, 1300, 1267, 1244, 1163, 1119, 1072, 856, 769, 702, 660, 507 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 3,72, 3,75 (m, 2H, CH₂), 6,30–7,99 (m, 4H, aromatika), 7,16–7,19 (m, 5H, aromatika-CH₂Ph), 7,17–7,67 (m, 5H, aromatika-NPh) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 44,1 (CH₂Ph), 70,2 (C-3), 117,0, 118,7, 124,0, 128,0, 128,7, 129,0, 129,3, 130,4, 130,5, 130,7, 133,3, 136,9, 143,0, 166,5 (C-2), 188,2 (C-4) ppm.

3-Chlor-1,3-dimethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2e). Výtěžek 89 %, žluté krystaly, b.t. 96–98 °C. IČ: 3850, 3673, 3646, 3626, 2940, 1705, 1668, 1605, 1496, 1471, 1422, 1361, 1305, 1190, 1096, 1055, 1048, 971, 763, 624 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 1,02 (s, 3H, NCH₃), 3,47 (s, 3H, CH₃), 7,32–7,98 (m, 4H, aromatika) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 20,3 (CH₃), 30,3 (NCH₃), 62,6 (C-3), 116,0, 119,3, 123,3, 127,9, 136,4, 142,2, 167,2 (C-2), 187,4 (C-4) ppm.

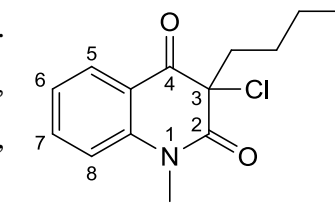


3-Chlor-3-ethyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2f). Výtěžek 80 %, světle žluté krystaly, b.t. 66–68 °C. IČ: 3855, 3822, 3736, 3651, 3630, 3090, 2958, 2878, 2345, 1698, 1669, 1601, 1494, 1474, 1494, 1432, 1362, 1295, 1253, 1178, 1123, 1104, 1058, 946, 826, 777, 747, 670, 643, 528, 441, 427 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 0,91 (m, 3H, CH₃), 2,34 (m, 2H, CH₂), 3,48 (s, 3H, NCH₃), 7,34–7,97 (m, 4H, aromatika) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 9,4 (CH₃), 29,9 (CH₂), 30,5 (NCH₃), 69,1 (C-3), 116,3, 119,1, 123,7, 128,0, 137,1, 142,2, 166,4 (C-2), 188,0 (C-4) ppm.

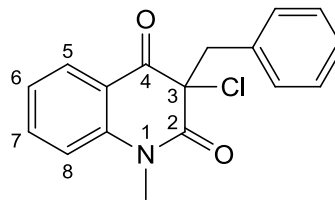


3-Butyl-3-chlor-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2g).

Výtěžek 81 %, oranžový olej. IČ: 3855, 3752, 3630, 2958, 2872, 1707, 1673, 1603, 1473, 1426, 1359, 1302, 1171, 1108, 1089, 994, 764, 670, 643, 529, 507, 456 cm⁻¹.

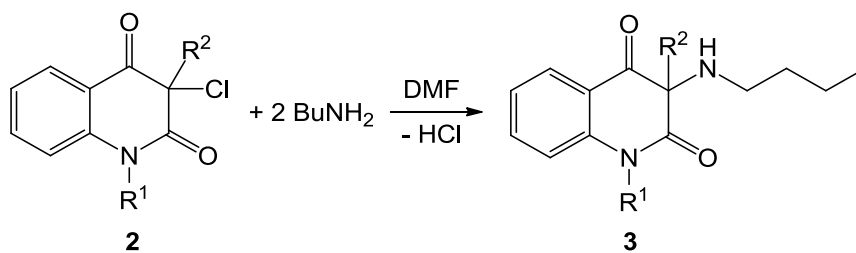
**3-Benzyl-3-chloro-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2i).**

Výtěžek 88 %, žluté krystaly, b.t. 132–135 °C. IČ: 3064, 3037, 2954, 1701, 1672, 1601, 1587, 1493, 1475, 1454, 1423, 1361, 1299, 1259, 1234, 1174, 1122, 1097, 1038, 1003, 964, 945, 899, 862, 766, 756, 700, 667, 640, 627, 567, 528, 517, 467, 438, 420, 411 cm⁻¹. Pro C₁₇H₁₄ClNO₂ (299,76) vypočteno: 68,12 %C, 4,71 %H, 4,67 % N; nalezeno: 67,86 %C, 4,69 %H, 4,37 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 3,43 (s, 3H, NCH₃), 3,73 (m, 2H, CH₂), 7,10–7,19 (m, 5H, aromatika Ph), 7,38–7,95 (m, 4H, aromatika) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 30,4 (NCH₃), 43,3 (CH₂Ph), 68,2 (C-3), 116,4, 118,7, 123,9, 127,5, 128,0, 128,3, 130,4, 133,5, 137,6, 142,0, 166,2(C-2), 188,0 (C-4) ppm.



3.3 Reakce 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s aminy

Bylo smícháno 10 mmol chlorderivátu s 20 ml DMF a za chlazení bylo přidáno 3,5 ml butylaminu (Obrázek 19). Směs byla míchána 24 hodin při laboratorní teplotě v olejové lázni. Dále byla směs nalita na led, odsáta přes fritu a vysušena. Při výskytu nečistot na TLC byla provedena rekrystalizace v etanolu, odsátí na fritě a vysušení. Tabulka 3 udává jednotlivé substituenty ke sloučeninám **3a–g**.



Obrázek 19: Příprava 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

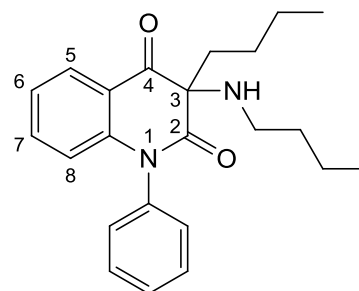
U látek **3b,c** byly získány poměrně vysoké výtěžky. Látka **3c** byla rekrystalizována v cyklohexanu. Látka **3b** byla rekrystalizována v hexanu.

Tabulka 3: *Experimentální údaje k přípravě sloučenin 3a–g*

3	R¹	R²	Výtěžek [%]	
a	Ph	Pr	82	
b	Ph	Me	73	
c	Ph	H	87	
d	Me	Pr	75	olej
e	Me	H	99	olej
f	Me	Me	52	olej
g	Ph	Ph	86	

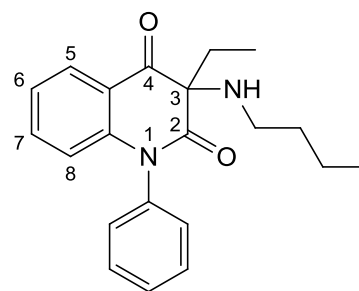
3-Butylamino-3-butyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

(**3a**). Výtěžek 82 %, bílé krystaly, b.t. 66–68 °C. IČ: 3434, 3064, 2956, 2927, 2859, 2374, 2010, 1968, 1698, 1664, 1596, 1459, 1353, 1322, 1295, 1160, 1107, 940, 769, 699, 516 cm⁻¹. Pro C₂₃H₂₈N₂O₂ (364,48) vypočteno: 75,79 %C, 7,74 %H, 7,69 % N; nalezeno: 75,25 %C, 7,98 %H, 7,52 %N.



3-Butylamino-3-ethyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

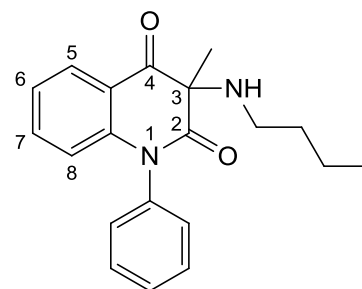
(**3b**). Výtěžek 73 %, žluté krystaly, b.t. 61–62 °C. IČ: 3300, 2956, 1702, 1667, 1596, 1492, 1459, 1349, 1313, 1242, 1193, 1163, 1143, 1107, 787, 764, 756, 732, 697, 660, 530 cm⁻¹. MS (EI): 336 (2), 308 (5), 307 (26), 293 (7), 266 (13), 265 (58), 264 (9), 252 (5), 251 (6), 250 (15), 223 (6), 196 (13), 195 (7), 180 (5), 167 (13), 112 (25), 84 (7), 77 (14), 73 (10), 72 (34), 70



(5), 56 (100), 55 (7), 44 (8), 43 (19), 42 (8), 41 (32) m/z (%). Pro $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336,43) vypočteno: 74,97 %C, 7,19 %H, 8,33 %N; nalezeno: 74,48 %C, 7,14 %H, 8,19 %N.

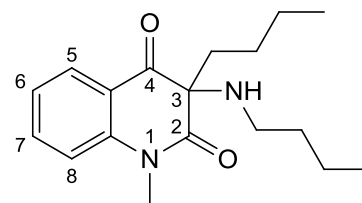
3-Butylamino-3-methyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-

dion (3c). Výtěžek 87 %, bílé krystaly, b.t. 68–69 °C. IČ: 3306, 3060, 2962, 2920, 2870, 2834, 1692, 1659, 1597, 1491, 1456, 1360, 1334, 1299, 1270, 1249, 1193, 1168, 1140, 1128, 1113, 1071, 1044, 1003, 981, 930, 894, 863, 825, 799, 767, 720, 697, 680, 654, 556, 530, 513, 468, 446, 431 cm^{-1} .



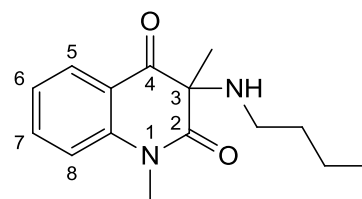
3-Butyl-3-butylamino-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

(3d). Výtěžek 75 %, oranžový olej. IČ: 3855, 3752, 3630, 3330, 2957, 2930, 2871, 1702, 1665, 1602, 1472, 1356, 1302, 1168, 1109, 1047, 758, 664, 530, 462, 421 cm^{-1} .
Nová látka.



3-Butylamino-1,3-dimethylchinolin-2,4(1H,3H)-dion

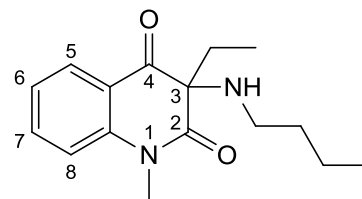
(3e). Výtěžek 98 %, žlutý olej. IČ: 3327, 2957, 2870, 1705, 1666, 1602, 1473, 1367, 1347, 1302, 102, 1169, 1141, 1105, 1045, 1022, 980, 786, 757, 664, 531, 457 cm^{-1} . MS



(EI): 260 (2), 190 (12), 161 (12), 160 (23), 148 (12), 132 (14), 98 (23), 77 (15), 72 (100), 57 (20), 42 (84), 41 (15) m/z (%). 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,85 (m, 3H, CH_3), 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,33 (m, 2H, CH_2), 1,37 (s, 3H, CH_3), 2,29 (m, 2H, CH_2), 3,44 (s, 3H, NCH_3), 7,26–7,89 (m, 4H, aromatika) ppm. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): 13,9, 19,9, 25,4 (CH_3), 29,9 (NCH_3), 32,2, 44,1, 69,6 (C-3), 115,8, 120,1, 123,0, 127,3 136,4, 142,8, 172,7 (C-2), 195,4 (C-4) ppm. Nová látka.

3-Butylamino-3-ethyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-

dion (3f). Výtěžek 52 %, žlutý olej. IČ: 3336, 2958, 2931, 2872, 1702, 1666, 1602, 1473, 1357, 1301, 1196, 1168, 1105, 1047, 755, 663, 531, 461, 420 cm^{-1} . MS (EI): 274



(2), 245 (59), 231 (20), 203 (62), 188 (22), 161 (22), 148 (12), 146 (15), 134 (11), 112 (16), 77 (97), 72 (100), 57 (10), 56 (49), 41 (16) m/z (%). 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,72 (s, 3H, CH_3), 0,86 (m, 3H, CH_3), 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,36 (m, 2H, CH_2), 1,74, 1,80 (s,

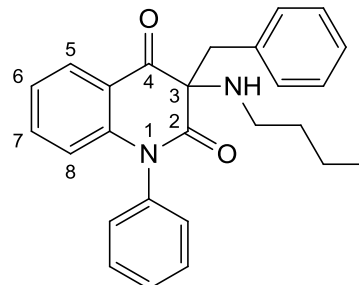
2H, CH₂), 2,30 (m, 2H, CH₂), 7,26–7,88 (m, 4H, aromatika) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 8,0 (CH₃), 13,9, 19,9, 23,3, 29,8 (NCH₃), 33,2 (CH₂), 44,2, 74,1 (C-3), 115,8, 120,7, 123,1, 127,0, 136,5, 142,7, 172,5 (C-2) 195,5 (C-4) ppm. Nová látka.

3-Benzyl-3-butylamino-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-

dion (3g). Výtěžek 86 %, žluté krystaly, b.t. 140–143 °C.

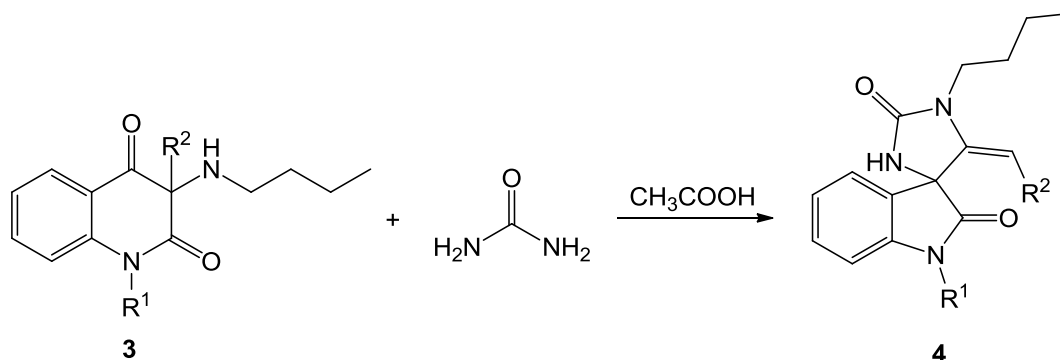
IČ: 3309, 3083, 3060, 3031, 2948, 2926, 2869, 2832, 1696, 1660, 1598, 1493, 1483, 1466, 1454, 1357, 1302, 1267, 1240, 1162, 1129, 1111, 1025, 941, 842, 780, 766, 735, 700, 524 cm⁻¹. Pro C₂₆H₂₆N₂O₂ (298,20) vypočteno:

78,36% C, 6,58 % H, 7,03 % N; nalezeno: 78,50 % C, 7,31 % H, 7,03 % N.



3.4 Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů

Bylo smícháno 5 mmol aminoderivátu, 1,8 g močoviny a 10 ml kyseliny octové (Obrázek 20). Směs byla míchána v olejové lázni 2 hodiny při varu. Poté byla směs nalita do 150 ml destilované vody. Mazlavá hmota byla rozpuštěna v benzenu. Po extrakci byla oddělena benzenová vrstva, která byla vysušena Na₂SO₄, následovala filtrace, odpaření do sucha na vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v malém množství benzenu a hexanu do tvorby zákalu. Vyloučené krystalky byly odsáty na fritě a sušeny při laboratorní teplotě. Rekrystalizace se prováděla v benzenu. Substituenty jednotlivých sloučenin **4a–h** jsou zobrazeny v *Tabulce 4*. U látky **4d** byla provedena rekrystalizace v etanolu. Látka **4e,f** byla rekrystalizována v benzenu.

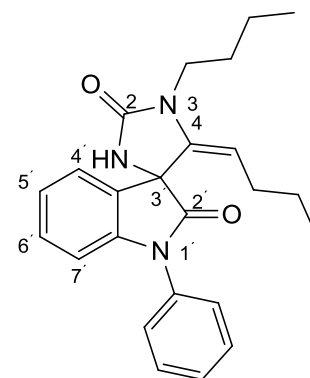


Obrázek 20: Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů

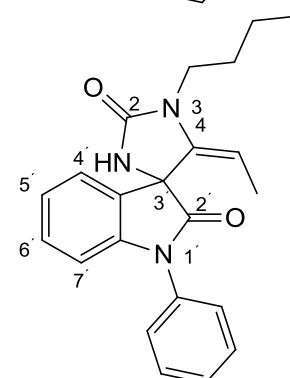
Tabulka 4: *Experimentální údaje*
k přípravě sloučenin 4a–h

4	R ¹	R ²	Výtěžek [%]
a	Ph	Pr	61
b	Ph	Me	47
c	Ph	H	39
d	Me	Pr	74
e	Me	H	50
f	Me	Me	45
g	Ph	Ph	83
h	Me	Ph	14

3-Butyl-4-butylden-1'-fenylospiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (4a). Výtěžek 61 %, bílé krystaly, b.t. 125–127 °C. IČ: 3219, 2957, 1743, 1702, 1673, 1612, 1593, 1499, 1481, 1465, 1451, 1422, 1365, 1325, 1311, 1295, 1196, 1175, 1130, 759, 750, 705, 623 cm⁻¹.



3-Butyl-4-ethyliden-1'-fenylospiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (4b). Výtěžek 47 %, bílé krystaly, b.t. 155–157 °C. IČ: 3676, 3650, 3630, 3198, 3086, 2951, 2869, 1737, 1713, 1675, 1610, 1594, 1498, 1480, 1465, 1454, 1428, 1366, 1322, 1311, 1297, 1248, 1226, 1198, 1170, 1130, 1088, 1040, 1025, 976, 939, 795, 754, 702, 702, 676, 621, 516, 483 cm⁻¹. MS (EI): 362 (13), 361 (50), 334 (5), 333 (17), 332 (10), 319 (27), 318 (65), 306 (7), 305 (10), 304 (28), 291 (15), 290 (16), 277

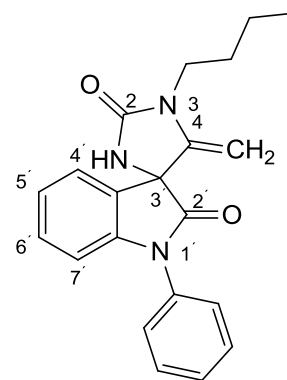


(7), 276 (9), 275 (7), 263 (13), 262 (51), 251 (17), 250 (100), 248 (7), 247 (7), 224 (20), 223 (9), 222 (16), 221 (9), 219 (6), 218 (6), 217 (6), 207 (5), 206 (5), 204 (6), 200 (15), 195 (14), 194 (34), 193 (10), 180 (11), 167 (8), 130 (6), 129 (7), 118 (5), 116 (6), 115 (7),

113 (8), 112 (76), 111 (6), 103 (5), 102 (6), 97 (5), 83 (5), 77 (27), 74 (6), 73 (5), 71 (5), 70 (7), 66 (13), 57 (18), 56 (12), 55 (23), 54 (13), 51 (11), 44 (10), 43 (9), 41 (25) m/z (%). Pro $C_{22}H_{23}N_3O_2$ (361,44) vypočteno: 73,11 %C, 6,41 %H, 11,63 % N; nalezeno: 72,92 %C, 6,45 %H, 11,28 %N. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,97 (m, 3H, CH₃), 1,20 (m, 3H, CH₃), 1,36 (m, 2H, CH₂), 1,52 (m, 2H, CH₂), 3,46 (m, 2H, CH₂), 4,68 (m, 1H, CH), 6,85-7,40 (m, 4H, aromatika), 7,46-7,66 (m, 5H, aromatika-Ph), 7,96 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): 9,84, 13,8, 19,4, 28,1, 39,1, 63,6, 92,6, 109,5, 124,2, 124,7, 130,0, 130,2, 133,9, 138,3 (C-4), 143,4, 157,7 (C-2), 172,2 (C-2'), ppm. Nová látka.

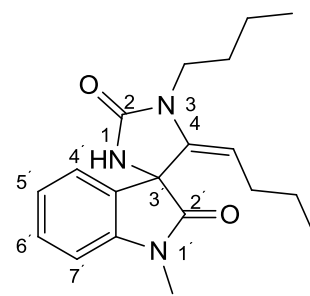
3-Butyl-4-methylen-1'-fenylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-

2,2'-dion (4c). Výtěžek 39 %, světle žluté krystaly, b.t. 175–178 °C. IČ: 3378, 3187, 3073, 2959, 2934, 2871, 1733, 1694, 1611, 1596, 1560, 1500, 1466, 1445, 1421, 1366, 1329, 1299, 1272, 1202, 1181, 1156, 1124, 977, 928, 837, 755, 702, 674, 622, 494 cm^{-1} . MS (EI): 347 (4), 319 (11), 318 (21), 305 (11), 290 (18), 276 (6), 262 (21), 25 (47), 222 (6), 194 (14), 116 (9), 98 (100), 77 (11), 66 (5), 57 (5), 51 (5), 42 (5), 41 (9) m/z (%). Pro $C_{21}H_{21}N_3O_2$ (347,01) vypočteno: 72,6 %C, 6,09 %H, 12,1 % N; nalezeno: 68,05 %C, 6,26 %H, 11,00 %N.



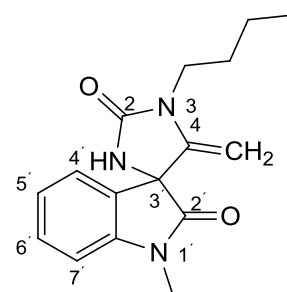
3-Butyl-4-butylden-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-

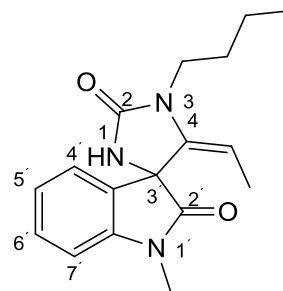
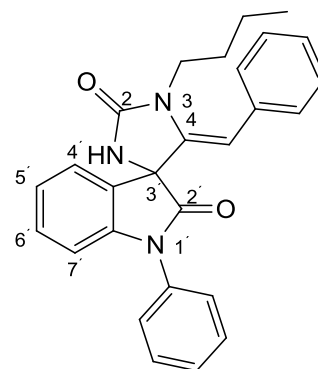
indol]-2,2'-dion (4d). Výtěžek 74 %, béžové krystaly, b.t. 198-200 °C. IČ: 3215, 3089, 2960, 2932, 2868, 1730, 1674, 1611, 1494, 1452, 1428, 1372, 1340, 1280, 1258, 1233, 1193, 1126, 1087, 1020, 933, 879, 764, 737, 660, 611, 538 cm^{-1} .



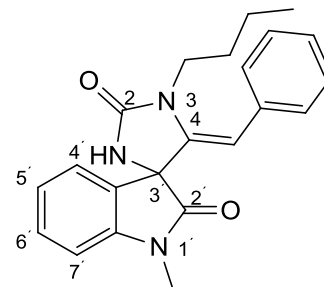
3-Butyl-1'-methyl-4-methylenspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-

2,2'-dion (4e). Výtěžek 50 %, světle žluté krystaly, b.t. 104–106 °C. IČ: 3324, 2958, 2931, 2872, 2364, 2345, 1710, 1655, 1630, 1613, 1578, 1560, 1509, 1493, 1468, 1420, 1375, 1348, 1306, 1261, 1200, 1153, 1124, 1090, 1019, 978, 931, 749, 680, 540 cm^{-1} .



3-Butyl-4-ethyliden-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-**2,2'-dion (4f).** Výtěžek 45 %, béžové krystaly, b.t. 194–196 °C.IČ: 3218, 3089, 2963, 2931, 2861, 1731, 1710, 1675, 1613, 1493, 1432, 1368, 1343, 1235, 1123, 1088, 1004, 941, 885, 763, 676, 593, 537, 490, 452 cm⁻¹. MS (ED): 299 (73), 284 (5), 271(11), 270 (22), 257 (39), 256 (34), 244 (17), 243 (13), 242 (49), 229 (20), 228 (31), 227 (10), 215 (9), 214 (13), 213 (15), 201 (14), 200 (47), 199 (11), 189 (12), 188 (100), 185 (15), 171 (6), 160 (35), 149 (15), 146 (8), 132 (18), 131 (17), 130 (9), 115 (10), 112 (61), 104 (9), 91 (6), 77 (9), 55 (7), 54 (8), 41 (23) m/z (%). Pro C₁₇H₂₁N₃O₂ (299,37) vypočteno: 68,21 %C, 7,07 %H, 14,04 % N; nalezeno: 70,40 %C, 7,22 %H, 13,33 %N.**4-Benzyliden-3-butyl-1'-fenylspiro[imidazolidin-5,3'-****indol]-2,2'-dion (4g).** Výtěžek 83 %, bílé krystaly, b.t.170–175 °C. IČ: 3070, 2955, 2807, 2724, 2345, 1706, 1663, 1594, 1561, 1518, 1492, 1466, 1420, 1369, 1323, 1279, 1225, 1171, 1153, 1117, 1070, 1049, 1026, 1012, 934, 750, 728, 701, 654, 601 502 cm⁻¹.**4-Benzyliden-3-butyl-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-****indol]-2,2'-dion (4h).** Výtěžek 14 %, bílé krystaly, b.t.192–195 °C. IČ: 3220, 3084, 2958, 2930, 2872, 1735, 1719, 1665, 1612, 1494, 1470, 1455, 1426, 1369, 1341, 1304, 1260, 1228, 1175, 1117, 1086, 1062, 1009, 951, 926, 865, 784, 750, 703, 674, 613, 538 cm⁻¹. Pro C₂₂H₂₃N₃O₂

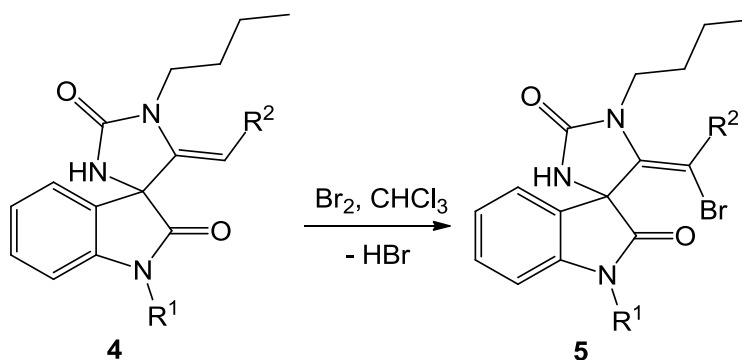
(361,44) vypočteno: 73,11 %C, 6,41 %H, 11,63 % N; nalezeno: 71,91 %C, 6,46 %H, 11,91 %N.



3.5 Bromace

Roztok bromu v chloroformu (0,68 M) se přidává po kapkách při teplotě místnosti za stálého míchání roztoku 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů (1 mmol) v chloroformu (25 ml) (Obrázek 21), dokud se roztok odbarvuje (1,8 ml). Poté se za chlazení přilévá triethylamin (1,5 mmol, 0,21 ml) a roztok se třikrát

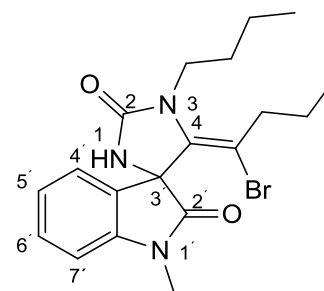
extrahuje kyselinou chlorovodíkovou (5%). Chloroformová vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Následuje krystalizace z vhodného rozpouštědla nebo sloupcová chromatografie. Substituenty jednotlivých sloučenin **5a–e** jsou zobrazeny v *Tabulce 5*.

Obrázek 21: *Bromace*

Tabulka 5: *Experimentální údaje k přípravě sloučenin 5a–e*

5	R¹	R²	Výtěžek [%]
a	Me	Pr	67
b	Me	Me	87
c	Me	Ph	80
d	Ph	Me	21
e	Ph	Pr	13

4-(1-Bromobutyliden)-3-butyl-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (5a). Výtěžek 67 %, světle žluté krystaly, b.t. 166–170°C. IČ: 3213, 3105, 2960, 2932, 2872, 1732, 1715, 1650, 1610, 1491, 1468, 1407, 1366, 1341, 1257, 1227, 1158, 1122, 1102, 1044, 1020, 989, 933,



878, 815, 785, 760, 696, 539, 488 cm^{-1} . Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_3$ (406,32) vypočteno: 56,16 %C, 5,95 %H, 10,34 % N; nalezeno: 55,71 %C, 6,11 %H, 9,99 %N. Nová látka.

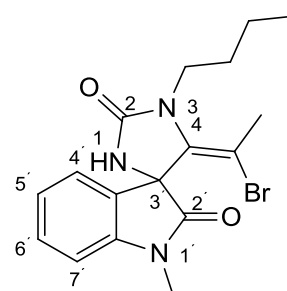
Látka 1: MS (EI): 407 (7), 405 (12), 378 (10), 376 (14), 327 (8), 326 (40), 296 (6), 285 (6), 284 (29), 270 (11), 242 (9), 241 (6), 240 (14), 228 (7), 226 (5), 216 (12), 213 (8), 211 (6), 199 (5), 198 (10), 189 (11), 188 (100), 184 (5), 161 (10), 160 (24), 146 (11), 134 (11), 132 (31), 131 (23), 129 (5), 128 (6), 127 (5), 118 (6), 116 (7), 115 (7), 106 (6), 104 (12), 102 (5), 91 (5), 82 (14), 80 (5), 78 (6), 77 (13), 57 (38), 56 (5), 55 (14), 54 (9), 53 (6), 43 (8), 42 (6), 41 (50) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,45 (m, 3H, CH_3), 0,96 (m, 3H, CH_3), 0,98 (m, 2H, CH_2), 1,37 (m, 2H, CH_2), 1,55 (m, 2H, CH_2), 1,62 (m, 2H, CH_2), 3,38 (s, 3H, NCH_3), 3,92 (m, 2H, CH_2), 7,14–7,42 (m, 4H, aromatika), 8,29 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 12,6, 13,8, 19,1, 21,2, 26,5, 29,6, 39,6, 65,1, 97,7, 109,0, 123,2, 124,2, 142,2, 130,0, 134,9, 143,4 (C-4), 157,9 (C-2), 172,2 (C-2') ppm.

Látka 2: MS (EI): 407 (8), 405 (14), 378 (14), 376 (17), 327 (7), 326 (34), 322 (5), 320 (8), 285 (9), 284 (29), 270 (6), 267 (6), 242 (7), 241 (8), 240 (12), 228 (5), 227 (6), 216 (15), 213 (6), 211 (5), 210 (5), 209 (8), 199 (5), 198 (8), 190 (7), 189 (11), 188 (100), 186 (5), 182 (5), 176 (5), 161 (15), 160 (27), 146 (15), 144 (7), 139 (6), 134 (10), 132 (34), 131 (24), 128 (7), 127 (6), 118 (8), 117 (9), 116 (7), 115 (9), 105 (8), 104 (9), 103 (10), 102 (7), 99 (5), 89 (7), 82 (14), 79 (7), 78 (7), 77 (13), 68 (6), 57 (46), 56 (10), 55 (20), 54 (11), 53 (9), 52 (7), 44 (5), 43 (5), 41 (53), 40 (9) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,47 (m, 3H, CH_3), 0,98 (m, 3H, CH_3), 0,99 (m, 2H, CH_2), 1,39 (m, 2H, CH_2), 1,56 (m, 2H, CH_2), 1,63 (m, 2H, CH_2), 3,24 (s, 3H, NCH_3), 3,93 (m, 2H, CH_2), 7,15–7,42 (m, 4H, aromatika), 8,29 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 12,8, 13,9, 19,2, 22,0, 26,6, 30,5, 39,8, 66,2, 100,9, 108,9, 123,7, 130,6, 135,9 (C-4), 144,8, 158,5 (C-2), 172,7 (C-2') ppm.

4-(1-Bromoethyliden)-3-butyl-1'-methylspiro[imidazolidin-

5,3'-indol]-2,2'-dion (5b). Výtěžek 87 %, bílé krystaly, b.t.

188–194 °C. IČ: 3209, 3088, 2931, 2873, 27739, 2677, 2491, 1736, 1715, 1659, 1613, 1492, 1468, 1409, 1366, 1340, 1258, 1227, 1171, 1155, 1118, 1077, 1022, 985, 926, 890, 814, 781, 754, 696, 683, 631, 538, 499, 469 cm^{-1} . MS (EI): 379 (13),

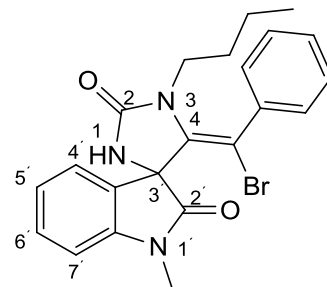


377 (11), 299 (8), 298 (40), 270 (7), 257 (8), 256 (51), 244 (6), 242 (18), 228 (6), 216 (14), 215 (6), 214 (31), 213 (16), 212 (5), 200 (7), 199 (18), 189 (13), 188 (100), 187 (5), 184

(8), 171 (7), 169 (5), 161 (7), 160 (35), 156 (7), 155 (5), 146 (6), 144 (6), 142 (5), 135 (5), 133 (8), 132 (26), 131 (26), 130 (6), 129 (8), 128 (7), 118 (8), 117 (10), 116 (7), 115 (9), 106 (5), 105 (7), 104 (14), 103 (7), 102 (7), 91 (6), 89 (7), 78 (5), 77 (17), 76 (5), 75 (7), 68 (7), 63 (5), 57 (18), 56 (8), 55 (13), 54 (9), 51 (7), 43 (9), 42 (7), 41 (41) m/z (%). Pro $C_{17}H_{20}BrN_3$ (378,26) vypočteno: 53,98 %C, 5,33 %H, 11,11 %N; nalezeno: 53,98 %C, 5,33 %H, 11,11 %N. Nová látka.

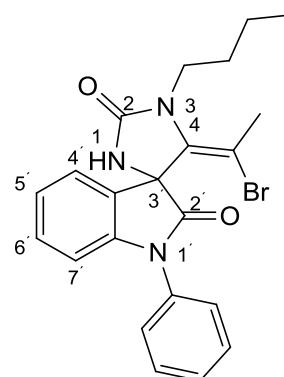
4-(1-Bromo(fenyl)methylen)-3-butyl-1'-methylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (5c).

Výtěžek 80 %, béžové krystaly, b.t. 155–158°C. IČ: 3197, 3083, 2960, 2932, 2873, 1736, 1651, 1610, 1493, 1472, 1394, 1366, 1349, 1317, 1285, 1227, 1161, 1114, 1103, 1086, 1055, 1013, 944, 911, 852, 796, 754, 733, 696, 631, 538, 508, 448 cm^{-1} . MS (EI):



442 (14), 441 (56), 440 (15), 439 (56), 361 (26), 360 (100), 333 (6), 332 (23), 319 (10), 318 (45), 317 (7), 305 (9), 304 (33), 303 (7), 288 (6), 277 (12), 276 (58), 275 (17), 274 (16), 273 (8), 270 (5), 262 (19), 261 (91), 260 (15), 259 (5), 248 (11), 247 (21), 246 (14), 245 (6), 234 (10), 233 (11), 232 (10), 231 (8), 229 (8), 228 (32), 219 (7), 218 (15), 217 (14), 216 (25), 215 (11), 204 (10), 203 (6), 200 (10), 197 (13), 195 (13), 190 (8), 189 (14), 188 (71), 187 (15), 171 (9), 169 (7), 165 (5), 161 (13), 160 (38), 159 (6), 146 (7), 145 (6), 144 (9), 143 (6), 132 (47), 131 (55), 130 (17), 129 (8), 128 (10), 118 (10), 117 (29), 116 (29), 115 (18), 114 (5), 106 (6), 105 (9), 104 (28), 103 (16), 102 (18), 101 (5), 91 (26), 90 (15), 89 (36), 88 (6), 78 (8), 77 (28), 76 (9), 75 (6), 63 (9), 55 (7), 51 (8), 45 (7), 44 (8), 42 (6), 41 (54) m/z (%). Pro $C_{22}H_{22}BrN_3O_2$ (440,33) vypočteno: 60,01 %C, 5,04 %H, 9,54 %N; nalezeno: 60,39 %C, 5,13 %H, 9,72 %N. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,94 (m, 3H, CH_3), 1,12 (m, 2H, CH_2), 1,24 (m, 2H, CH_2), 2,84 (s, 3H, NCH_3), 3,11 1,12 (m, 2H, CH_2), (7,10–7,41 (m, 4H, aromatika), 7,11–7,21 (m, 5H, Ph), 8,46 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): 13,5, 18,9, 26,56, 28,5, 39,2, 66,2, 93,5, 103,3, 109,1, 123,4, 123,7, 127,7, 128,8, 130,2, 137,2, 138,5 (C-4), 145,0, 157,9 (C-2), 171,9 (C-2') ppm. Nová látka.

4-(1-Bromoethyliden)-3-butyl-1'-fenylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (5d). Výtěžek 21 %, bílé krystaly, b.t. 192–195 °C. IČ: 3188, 3078, 2932, 2870, 1736, 1711, 1660, 1610, 1595, 1502, 1462, 1409, 1360, 1321, 1284, 1238, 1192, 1176, 1122, 1078, 934, 892, 761, 700, 634, 618, 508, 488, 469 cm^{-1} . Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (440,33) vypočteno: 60,01 %C, 5,04 %H, 9,54 % N; nalezeno: 59,76 %C, 5,18 %H, 9,23 %N.

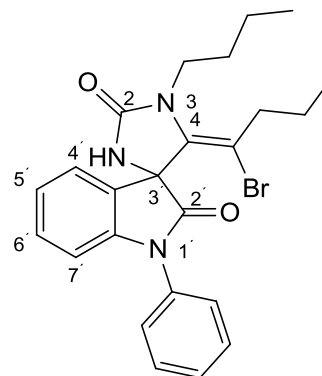


Nová látka.

Látka 1: MS (EI): 442 (5), 441 (21), 440 (6), 439 (21), 361 (20), 360 (76), 332 (24), 319 (13), 318 (55), 306 (7), 305 (6), 304 (20), 290 (7), 278 (10), 277 (11), 276 (47), 275 (18), 274 (8), 262 (6), 261 (12), 251 (17), 250 (100), 249 (5), 246 (6), 233 (8), 232 (5), 223 (5), 222 (11), 218 (6), 217 (7), 204 (6), 195 (7), 194 (31), 193 (9), 192 (6), 167 (5), 77 (21), 66 (10), 57 (9), 55 (5), 54 (5), 51 (7), 41 (24) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,97 (m, 3H, CH_3), 1,38 (m, 2H, CH_2), 1,57 (m, 2H, CH_2), 1,85 (m, 3H, CCH_3), 3,74 (m, 2H, CH_2), 6,77–7,40 (m, 4H, aromatika), 7,45–7,65 (m, 5H, NPh), 8,46 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 13,8, 19,1, 24,3, 30,2, 39,2, 65,3, 90,2, 109,3, 123,8, 124,5, 126,4, 127,7, 128,4, 129,9, 130,0, 133,6, 135,9 (C-4), 143,3, 157,9 (C-2), 171,7 (C-2') ppm.

Látka 2: MS (EI): 442 (5), 441 (20), 440 (5), 439 (19), 361 (22), 360 (82), 333 (6), 332 (25), 319 (14), 318 (57), 306 (8), 305 (6), 304 (20), 290 (7), 289 (5), 278 (10), 277 (11), 276 (47), 275 (18), 274 (8), 262 (7), 261 (12), 251 (17), 250 (100), 249 (5), 246 (6), 233 (8), 232 (5), 223 (5), 222 (12), 218 (7), 217 (7), 204 (6), 195 (7), 194 (31), 193 (9), 192 (6), 167 (5), 77 (21), 66 (10), 57 (9), 55 (5), 54 (5), 51 (7), 41 (24) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,98 (m, 3H, CH_3), 1,39 (m, 2H, CH_2), 1,58 (m, 2H, CH_2), 1,85 (m, 3H, CCH_3), 3,76 (m, 2H, CH_2), 6,75–7,41 (m, 4H, aromatika), 7,54–7,63 (m, 5H, NPh), 8,45 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 13,9, 19,2, 24,5, 30,6, 39,4, 66,3, 94,4, 109,9, 124,0, 124,7, 126,5, 128,0, 128,8, 130,0, 130,7, 134,1, 135,0 (C-4), 144,5, 158,3 (C-2), 171,7 (C-2') ppm.

4-(1-Bromopentyliden)-3-butyl-1'-fenylspiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dion (5e). Výtěžek 13 %, světle žluté krystaly, b.t. 75–78 °C. IČ: 3299, 2956, 2928, 2871, 1735, 1717, 1650, 1615, 1500, 1466, 1395, 1369, 1327, 1295, 1240, 1200, 1177, 1126, 1100, 1029, 1007, 931, 879, 803, 761, 748, 704, 671, 619, 488, 473 cm^{-1} . Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (467,12) vypočteno: 61,54 %C, 5,6 %H, 8,97 % N; nalezeno: 61,71 %C, 5,88 %H, 8,97 %N. Nová látka.



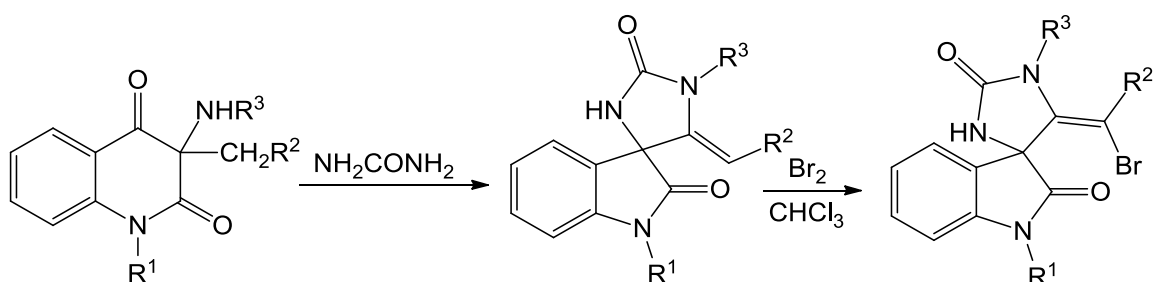
Látka 1: MS (EI): 470 (5), 469 (20), 468 (5), 467 (20), 440 (13), 438 (12), 389 (20), 388 (67), 360 (9), 358 (8), 347 (8), 346 (38), 332 (13), 304 (15), 303 (7), 302 (10), 290 (6), 278 (10), 275 (6), 274 (14), 262 (6), 260 (6), 259 (5), 251 (18), 250 (100), 246 (5), 232 (5), 223 (6), 222 (8), 218 (5), 208 (6), 204 (5), 195 (8), 194 (29), 193 (8), 180 (6), 138 (5), 134 (7), 132 (7), 82 (15), 80 (6), 77 (18), 66 (12), 65 (5), 57 (33), 55 (14), 54 (7), 51 (6), 43 (6), 41 (34) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,48–2,54 (m, 5H, Ph), 0,97 (m, 3H, CH_3), 1,38 (m, 2H, CH_2), 1,57 (m, 2H, CH_2), 2,63 (m, 2H, CH_2), 6,76–7,46 (m, 4H, aromatika), 7,44–7,67 (m, 5H, NPh), 8,49 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 12,6, 13,8, 19,1, 21,4, 29,6, 37,3, 39,2, 65,3, 98,0, 109,4, 124,4, 124,9, 126,2, 128,2, 128,4, 130,0, 130,1, 133,6, 134,9 (C-4), 143,1, 157,8 (C-2), 171,7 (C-2') ppm.

Látka 2: MS (EI): 470 (5), 469 (19), 468 (5), 467 (18), 440 (13), 438 (12), 389 (21), 388 (72), 360 (10), 358 (8), 347 (9), 346 (39), 332 (13), 304 (15), 303 (7), 302 (10), 290 (6), 289 (5), 278 (10), 275 (6), 274 (14), 273 (5), 262 (7), 260 (6), 259 (5), 251 (18), 250 (100), 246 (5), 232 (5), 223 (6), 222 (8), 218 (5), 208 (5), 204 (5), 195 (8), 194 (29), 193 (8), 180 (6), 138 (6), 134 (7), 132 (7), 82 (14), 80 (6), 77 (19), 66 (12), 65 (5), 57 (33), 55 (14), 54 (8), 53 (5), 51 (7), 43 (6), 41 (35) m/z (%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,50–2,55 (m, 5H, Ph), 0,98 (m, 3H, CH_3), 1,41 (m, 2H, CH_2), 1,58 (m, 2H, CH_2), 2,64 (m, 2H, CH_2), 6,78–7,47 (m, 4H, aromatika), 7,45–7,69 (m, 5H, NPh), 8,49 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 12,9, 13,9, 19,2, 22,0, 30,5, 38,3, 39,4, 66,4, 101,5, 109,9, 123,8, 124,4, 126,3, 128,4, 128,7, 130,7, 134,1, 135,9 (C-4), 144,5, 158,4 (C-2), 172,2 (C-2') ppm.

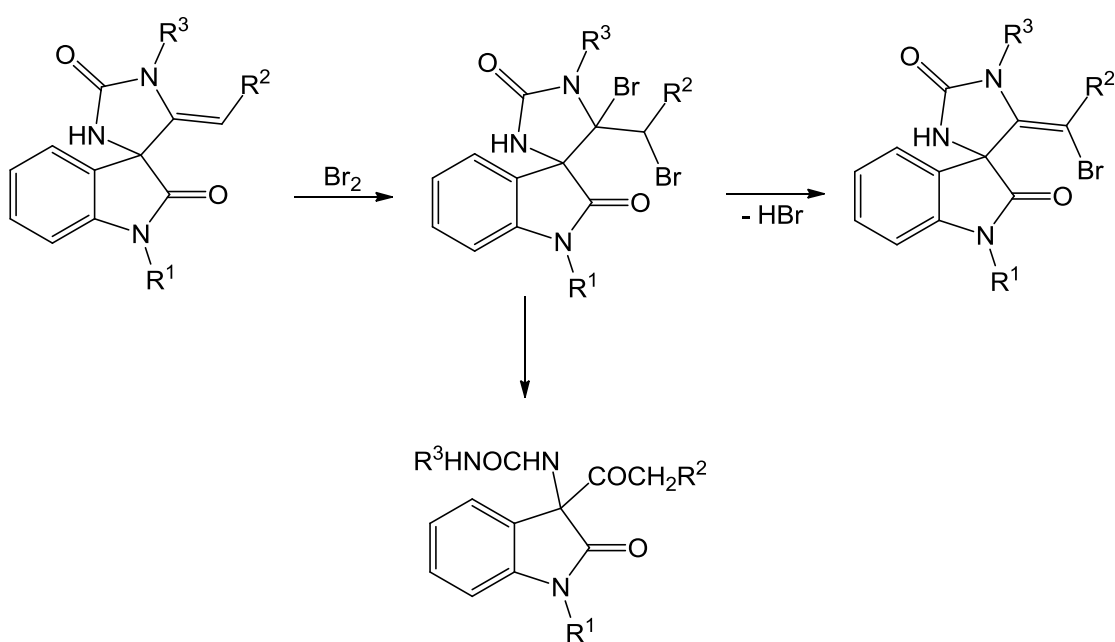
4 DISKUZE

Ve své diplomové práci jsem se zabývala látkami z řady 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů a jejich reakcemi s bromem (Obrázek 22). Při reakci s močovinou v kyselině octové vznikaly spirosloučeniny různých struktur.

Věnovala jsem se 3-alkyl/3-arylaminochinolindionům, kdy při reakci s kyselinou isokyanatou (generovanou *in situ* z močoviny ve vroucí kyselině octové) dochází k molekulárním přesmykům. Podle substituentu R^1 , R^2 , R^3 dochází ke vzniku imidazo[1,5-c]chinolin-3,5-dionů, spiro[imidazolin-5,3-indol]-2,2'-dionů nebo 3-ureido-indolin-2-onů. Bromace spirosloučenin může vést ke vzniku dalších zajímavých sloučenin (Obrázek 23).



Obrázek 22: Schéma reakčního postupu



Obrázek 23: Reakční schéma dalšího možného postupu

4.1 Příprava 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

K přípravě 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů **1** se využívá kondenzace primárních či sekundárních aminů se substituovaným diethylmalonátem. Sloučeniny **1** byly získány v dobrém výtěžku 59–83 %. Nižší výtěžek u **1b** mohl být způsobem delší reakční dobou. Struktura látek **1** byla ověřena porovnáním bodů tání a IČ spekter s literaturou. Pro všechny sloučeniny typu **1** je typický široký pás v oblasti 3070–2960 cm^{-1} , kde se projevují valenční vibrace $\nu(\text{OH})$ hydroxylové skupiny a vibrace aromatického systému $\nu(=\text{CH})$. Další výrazný absorpční pás v oblasti 1650–1620 cm^{-1} odpovídá vibraci $\nu(\text{C}=\text{O})$. Pás valenční vibrace $\nu(\text{C}-\text{O})$ v oblasti 1500–1100 cm^{-1} je přiřaditelný hydroxylové skupině. Dva pásy v oblastech 760–670 cm^{-1} náleží pravděpodobně deformačním vibracím $\nu(\text{CCH})$ a liší se podle substituce na aromatickém kruhu.

4.2 Příprava 3-substituovaných 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Pro přípravu substituovaných halogenchinolinů byly použity postupy vyzkoušené na Ústavu chemie, které byly popsány v odborné literatuře.

4.2.1 Příprava 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Výchozí 3-substituované 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony **1** byly chlorovány sulfonylchloridem v dioxanu. Sloučeniny typu **2** byly získány jako pevné krystalické látky s poměrně vysokými výtěžky (80–99 %), kromě látky **2g**, která byla získána ve formě oranžového oleje. Rekrystalizace látek probíhala v ethanolu (**2a**) či v cyklohexanu (**2e**). Čistota látek byla zjištěna pomocí TLC. Totožnost látek byla ověřena srovnáním bodů tání a IČ s literaturou. Významnou absorpci lze vidět v oblasti 3050–2870 cm^{-1} , mohla by odpovídat valenční vibraci $\nu(=\text{CH})$ aromatického systému. Další výrazné pásy nalezneme v oblasti 1710–1600 cm^{-1} , které pravděpodobně odpovídají vibracím $\nu(\text{C}=\text{O})$. V rozmezí 780–750 cm^{-1} můžeme pozorovat valenční vibrace $\nu(\text{C}-\text{Cl})$.

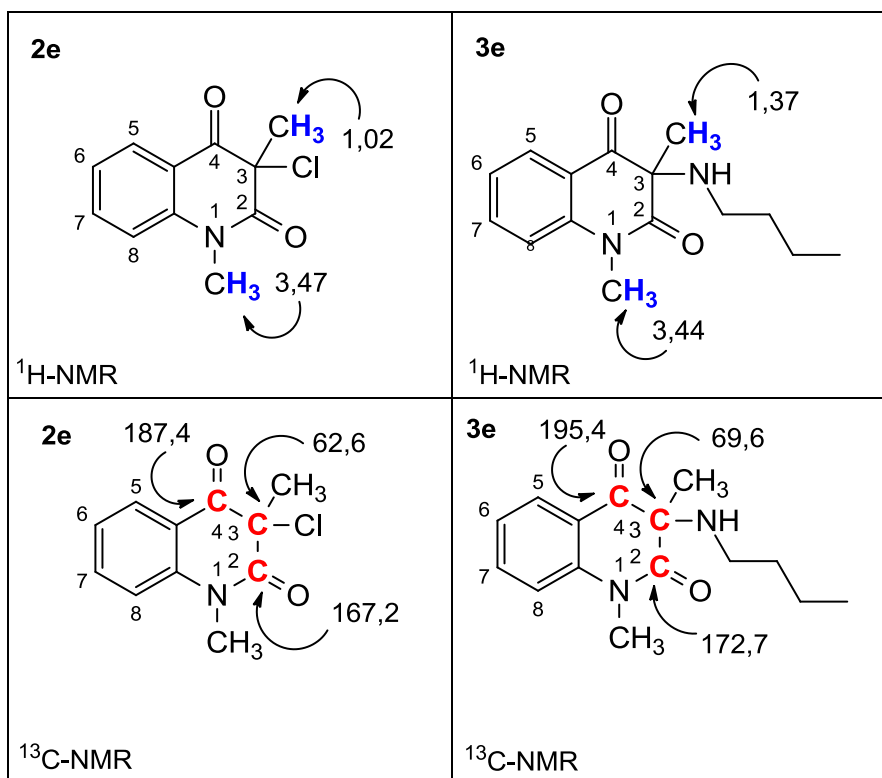
Předpokládanou strukturu látky **2e** potvrdilo ^1H NMR spektrum, ve kterém do aromatické oblasti spadají signály přiřazené k aromatickým protonům (7,32–7,98 ppm). Signály vodíků methylových substituentů na N-1 a C-3 rezonují v oblasti 3,47 a 1,02 ppm. Ve spektru ^{13}C NMR sloučeniny **2e** se vyskytovaly charakteristické píky karbonylových uhlíků ($\text{C}=\text{O}$) s posuny 167,2 a 187,4 ppm (Obrázek 24).

^1H NMR spektrum potvrdilo i strukturu látky **2f**, kde se vyskytovaly, podobně jako u výše popsané látky **2e**, signály aromatických protonů v oblasti 7,34–7,97 ppm. V protonových spektrech lze dále pozorovat signály vodíků methylového (N-1) a ethylového (C-3) substituentu, které rezonují v oblasti 3,48, 2,34 a 0,91 ppm. Charakteristické karbonyly s posuny 166,4 a 188,0 ppm byly zaznamenány ve spektru ^{13}C NMR.

4.3 Reakce 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s aminy

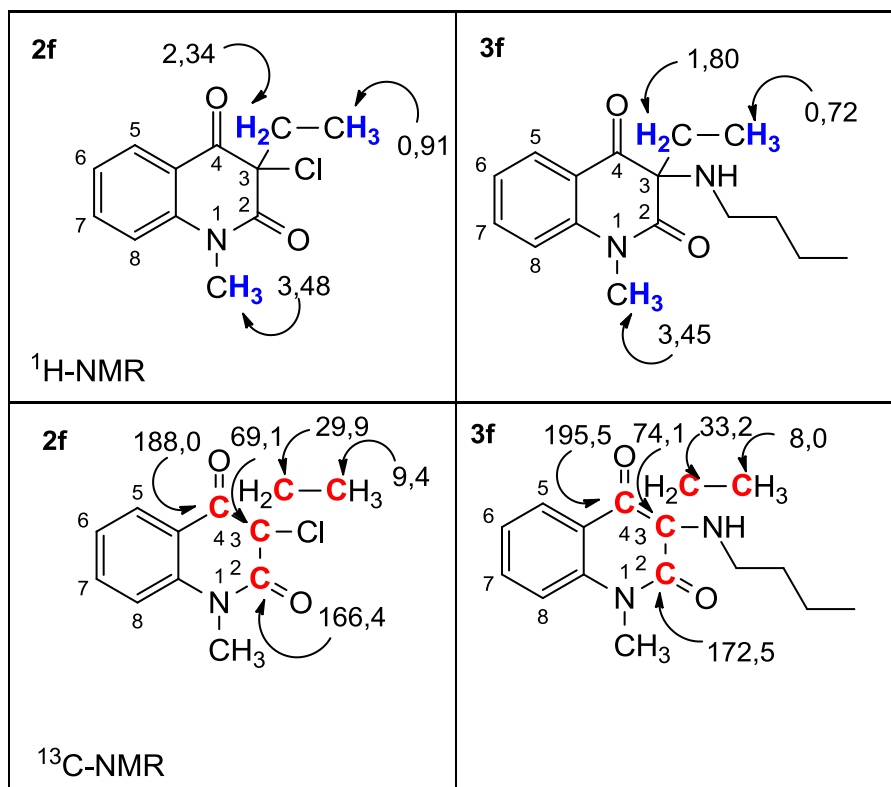
K převedení chlorderivátu **2** na aminoderivát **3** bylo potřeba provést reakce látek **2** s butylaminem v rozpouštědle DMF. Sloučeniny **3** byly získány s vysokým výtěžkem (73–99 %). Kromě látky **3f**, která byla izolována ve formě oleje, tudíž mohl být úbytek látky způsobem nedostatečným vytřepáním látky v benzenu. Ve formě oleje byly získány také sloučeniny **3d**, **e**. Produkty byly rekrystalizovány v hexanu (**3a**, **b**, **c**) a EtOAc (**3g**). Z analýzy IČ spektra je patrný zdvojený vibrační pás v oblasti 2960–2930 cm^{-1} představující vibrace $\nu(\text{N-H})$. Charakteristické jsou i vibrace aromatických skupin $\nu(\text{C-H})$ v rozmezí hodnot 2960–2870 cm^{-1} . Dále jsou patrné silné vibrační pásy karbonylových skupin $\nu(\text{C=O})$ v oblasti 1710–1660 cm^{-1} . Střední zdvojený pás byl také sledován v oblasti 3500–3000 cm^{-1} odpovídající valenční vibraci $\nu(\text{N-H})$.

Struktura aminů **3e** a **f** byla potvrzena NMR spektrometrií. Důkaz o butylové skupině vykazuje chemický posun v oblasti 0,85–2,29 ppm v ^1H spektru, který se u výchozí látky **2e** se neobjevil. V uhlíkových spektrech se vyskytují chemické posuny u látky **3e** v oblasti 13,9, 19,9, 23,2, 44,1 ppm, které by mohly představovat butylový substituent. Dále jsou patrné rozdíly v chemických posunech karbonylů ve spektru ^{13}C NMR. U sloučeniny **2e** jsou tyto posuny 167,2 a 187,4 ppm a u sloučeniny **3e** byly zaznamenány posuny 172,7 a 195,4 ppm. Největší rozdíly dokazující strukturu sloučenin **3e** jsou znázorněny níže (Obrázek 24).



Obrázek 24: Rozdíly ve struktuře výchozího chlorderivátu **2e** a produktu aminu **3e** dle NMR (hodnoty v ppm)

U sloučenin **2f** a **3f** se projeví rozdílné chemické posuny v ¹H spektru, kde u látky **2e** vykazoval vodíkový signál ethylové skupiny hodnoty 0,91 (CH₃) a 2,34 (CH₂) ppm. U sloučeniny **3f** byly chemické posuny v ¹H spektru o hodnotách 0,72 (CH₃) a 1,80 (CH₂) ppm. V ¹³C NMR spektru byl pozorován značný rozdíl v chemických posunech karbonylů. U látky **2f** byl posun v oblasti 166,4 (C-2) a 188,0 (C-4) ppm. U látky **3f** to byly hodnoty 172,5 (C-2) a 195,5 (C-4) ppm (Obrázek 25).



Obrázek 25: Rozdíly ve struktuře výchozího chlorderivátu **2f** a produktu aminu **3f** dle NMR (hodnoty v ppm)

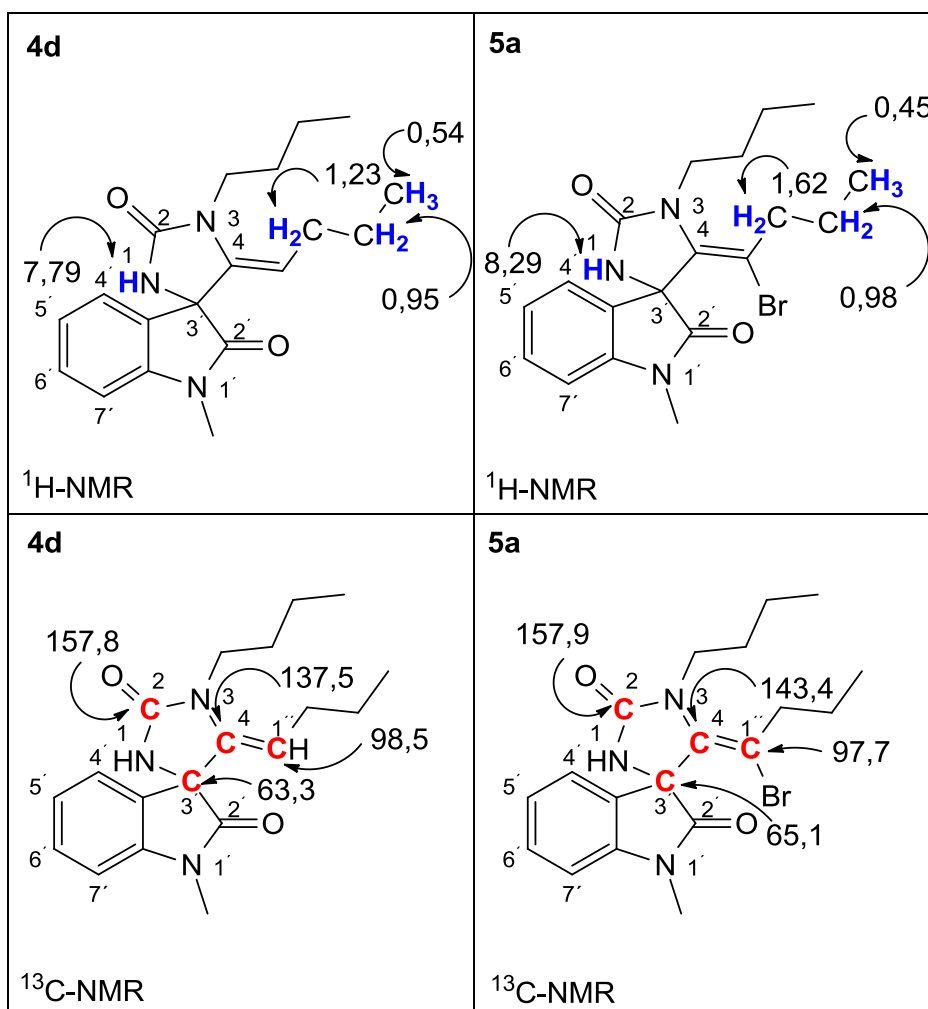
4.4 Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů

Reakce aminoderivátů s močovinou se prováděla v kyselině octové za varu při míchání v olejové lázni. Sloučeniny **4** byly získány ve výtěžcích 5–96 %. Látka **4g** měla velmi malý výtěžek z důvodu výskytu dvou látek, které nebylo možné rozdělit chromatografií. Stejný problém se vyskytl u látek **4c** a **d**. Rekrystalizace látek probíhala ve směsi benzen/hexan (**4a**, **b**, **c**, **e**), ethanolu (**4d**) nebo v benzenu (**4f**, **g**). U sloučenin **4c**, **e**, **g** se podle TLC vyskytovalo více látek ve směsi, proto byla provedena sloupcová chromatografie, ale ani ta neumožnila rozdělení látek. Z tohoto důvodu nebyly sloučeniny **4c**, **e**, **g** použity pro další reakce. Z analýzy IČ spektra je patrný zdvojený vibrační pás v oblasti 2960–2930 cm^{-1} představující vibrace $\nu(\text{N-H})$. Charakteristické jsou i vibrace aromatických skupin $\nu(\text{C-H})$ v rozmezí hodnot 2960–2870 cm^{-1} . Dále jsou patrné silné vibrační pásy karbonylových skupin $\nu(\text{C=O})$ v oblasti 1730–1700 cm^{-1} .

^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla měřena pouze u látky **4b**. Rozdíly v jednotlivých chemických posunech s produktem **5d** lze pozorovat v obrázku níže uvedeném (Obrázek 28).

4.5 Bromace

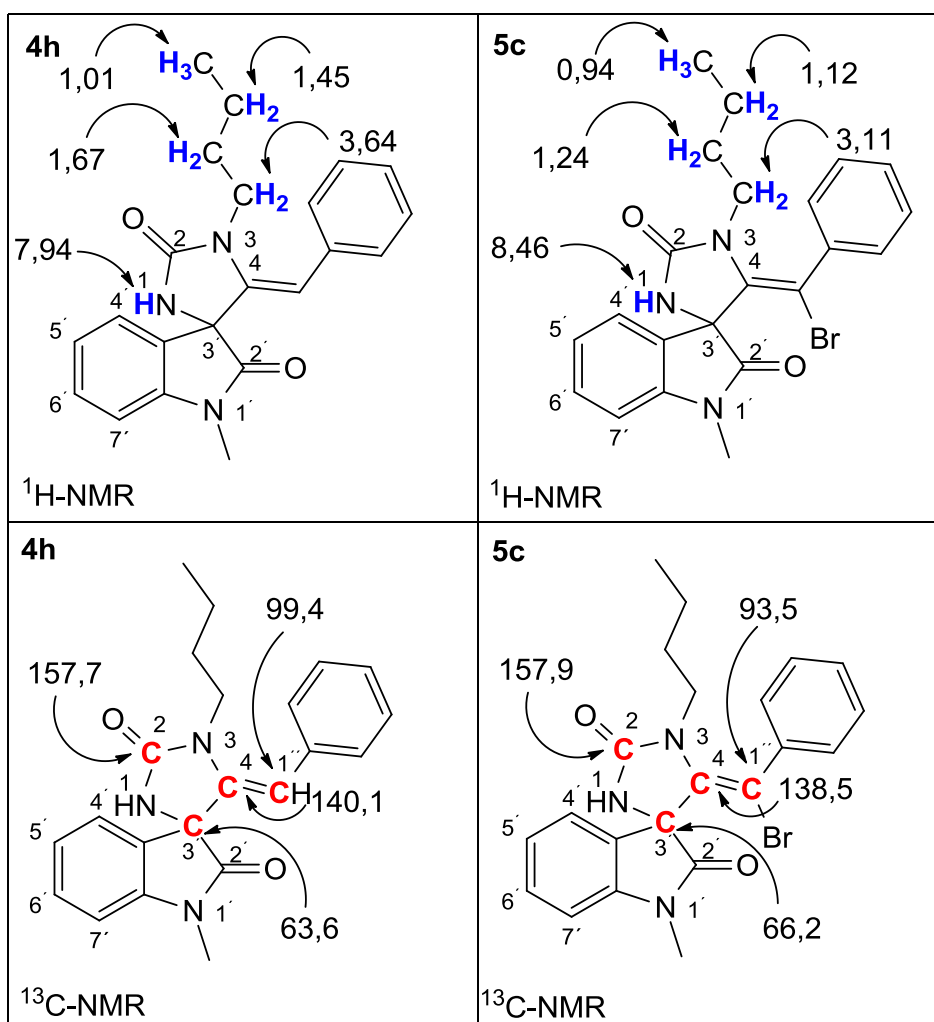
Bromace byla prováděna v chloroformu, kdy se k roztoku přidával TEA a následně byla směs extrahována kyselinou chlorovodíkovou. Ke krystalizaci bylo použito vhodné rozpouštědlo nebo byly látky přečištěny pomocí sloupcové chromatografie.



Obrázek 26: Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny **4d** a produktu bromace **5a** dle NMR (hodnoty v ppm)

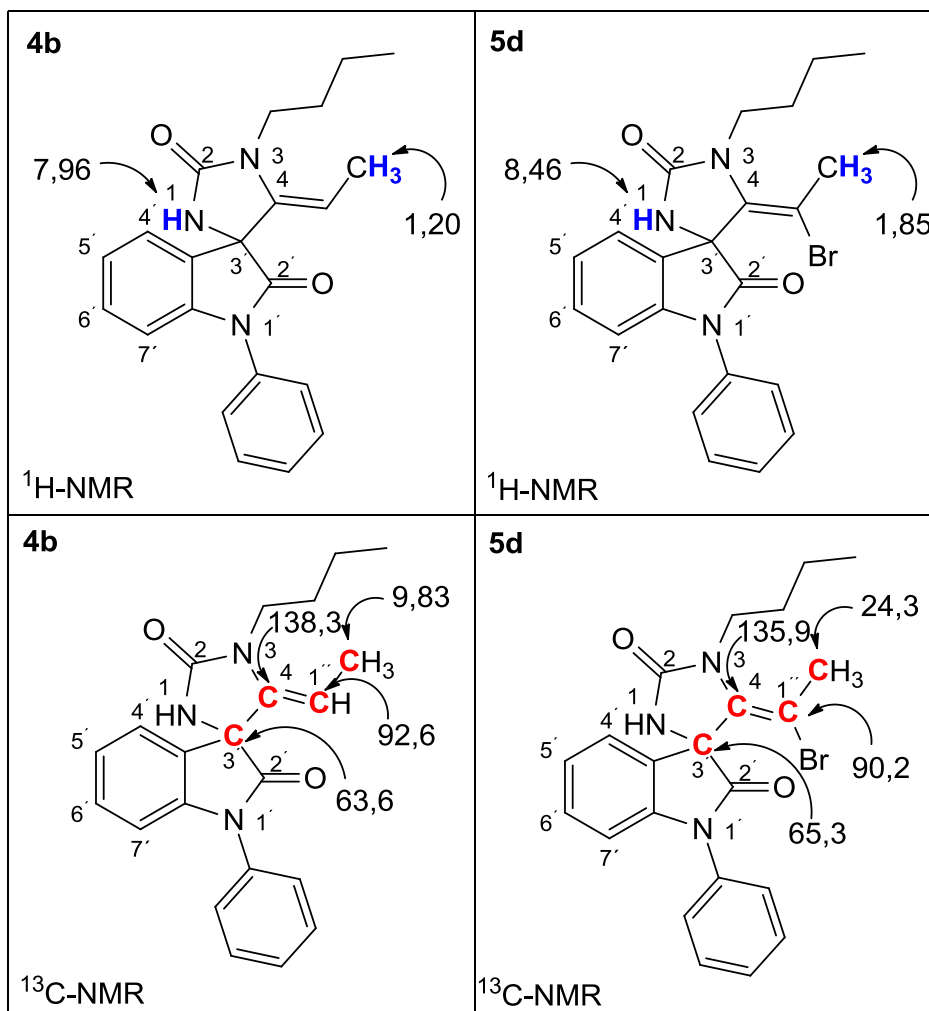
^1H NMR spektra u látky **4d** [11] a **5a** vykazovala rozdíly v chemických posunech v oblasti NH-skupiny a v oblasti propylového substituentu. V ^{13}C NMR spektrech byly patrné posuny signálů u C-1", C-2, C-4 a C-5. Rozdíly v jednotlivých chemických posunech lze pozorovat na obrázku výše uvedeném (Obrázek 26).

V protonových spektrech lze pozorovat singletový vodíkový atom z NH skupiny, který se liší svým chemickým posunem ve výchozí spirosloučenině **4h** [10] a látce **5c**. Odlišné chemické posuny se vyskytují i na butylovém substituentu navázaném na atomu dusíku v poloze N-3. V ^{13}C NMR spektrech byly patrné chemické posuny v polohách C-1", C-2, C-4 a C-5. Největší rozdíly mezi výchozí látkou a produktem jsou znázorněny níže na obrázku 27.



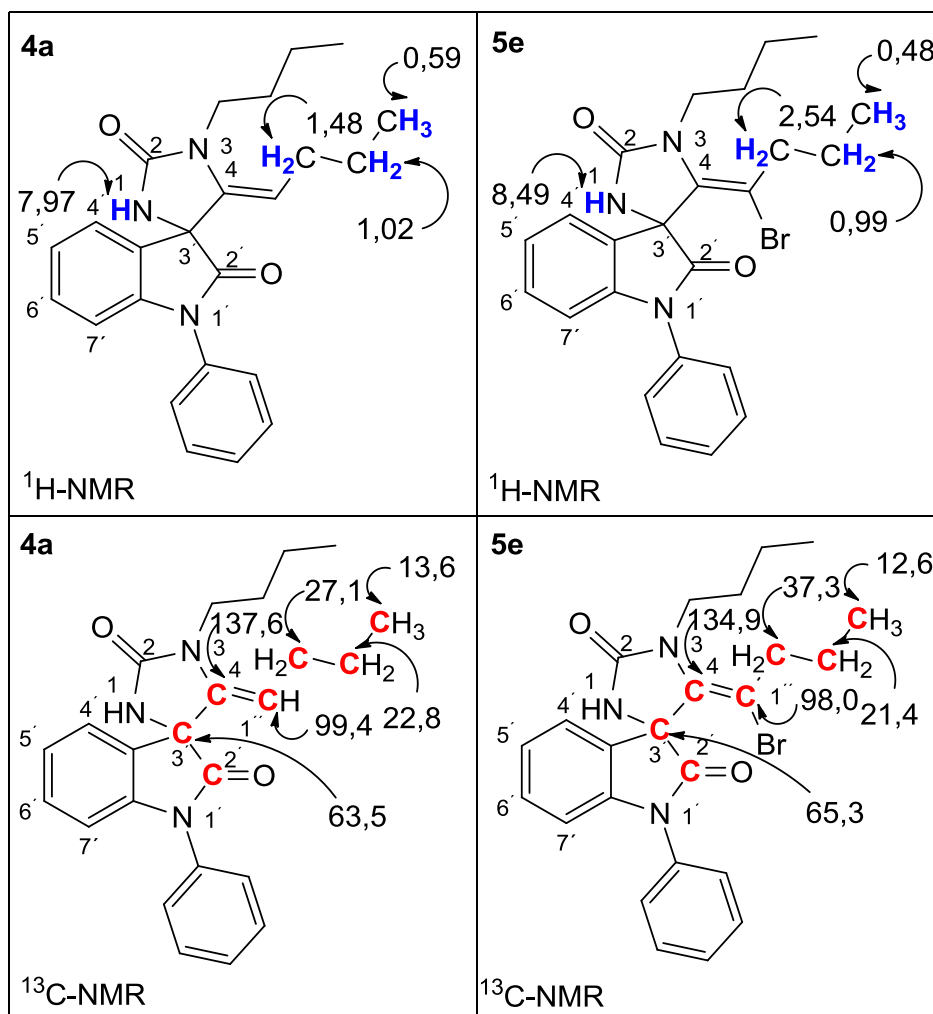
Obrázek 27: Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny **4h** a produktu bromace **5c** dle NMR (hodnoty v ppm)

U sloučenin **4b** a **5d** byly zřejmé rozdíly ve spektrech ^1H NMR v poloze NH skupiny, na methylovém substituentu. Uhlíková spektra vykazují změnu chemických posunů v oblasti C-1'', C-4, C-5. Chemické posuny vybraných signálů můžeme pozorovat na obrázku 28.



Obrázek 28: Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny **4b** a produktu bromace **5d** dle NMR (hodnoty v ppm)

Předpokládaná struktura **5e** odpovídala ^1H NMR spektru. U výchozí látky **4a** [11] a produktu reakce **5e** byl v signálech vodíku patrný rozdíl v chemickém posunu v oblasti skupiny NH a propylového substituentu. V uhlíkovém spektru se chemické posuny sloučenin lišily zejména v polohách C-1'', C-2', C-4, C-5 a na propylovém substituentu. Přiřazení vybraných signálů je zobrazeno na obrázku 29.



Obrázek 29: Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny **4a** a produktu bromace **5e** dle NMR (hodnoty v ppm)

Výtěžky sloučenin **5** se pohybovaly v rozmezí 13–87 %. Nízký výtěžek zejména u látky **5e** byl zřejmě způsobem ztrátami při sloupcové chromatografii. Rekrystalizace látek byla většinou prováděna ve směsi benzen/hexan (**5a**, **b**, **c**, **d**). V IČ spektru byla sledována, kromě již dříve popsaných valenčních vibrací, valenční vibrace $\nu(\text{C-Br})$ v oblasti $540\text{--}530\text{ cm}^{-1}$.

U látky **5c** lze v hmotnostním spektru pozorovat pík 441 $[\text{M} + \text{H}]^+$, pík 360 vznikl odštěpením atomu bromu. Hmotnostní spektrometrie potvrdila strukturu látky.

V hmotnostním spektru látka **5c** poskytovala jedno spektrum. Směs látek **5a**, **d**, **e** dávaly dvě spektra signálů, která však byla téměř totožná. MS spektra byla uvedena v charakteristice jednotlivých látek. Výsledky NMR vychází v souladu s hmotnostní spekt-

rometrií. Látka **5c** poskytovala jednu sadu signálů. Směsi sloučenin **5a**, **d**, **e** poskytovaly dvě řady signálů, proto by bylo vhodné udělat ještě analýzu NOESY. Tak by bylo možné látky odlišit a daly by se jim jednoznačně přiřadit signály. Směs látek pravděpodobně způsobuje izomerie (*E*) a (*Z*).

ZÁVĚR

Cílem mé práce bylo připravit výchozí látky z řady 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'-dionů. U těchto sloučenin byla sledována reakce s bromem. Byl zkoušen způsob zpracování bromovaných sloučenin s 5% kyselinou chlorovodíkovou.

Příprava výchozích chinolinů odpovídala reakcím vyzkoušeným na Ústavu chemie. Následné chlorace byly prováděny se sulfurylchloridem, který dával vysoké výtěžky 3-chlorchinolindionů. Reakce byla nenáročná na čas a provedení. Dále při reakci s butylaminem v DMF docházelo ke vzniku aminochinolindionů. Hůře se zpracovávaly látky, které vznikly ve formě olejů **3d**, **e**, **f**. U látky **3d** nebyly provedeny podrobnější analýzy. Reakce byly časově náročnější (24 h), provedení bylo jednoduché. Příprava spiro-sloučenin spočívala v přidání močoviny a kyseliny octové. Se sloučeninami **4c**, **e**, **g** jsem dále nepracovala, neboť při reakci zřejmě vznikaly dvě látky, které nešly rozdělit ani sloupcovou chromatografií. NMR některých spiro-sloučenin již bylo publikováno.

Připravené spiro-sloučeniny reagovaly s bromem v chloroformu za přidávání TEA. Podle TLC byly látky čisté. Z konečných produktů se mi úspěšně podařily připravit látky **5a-e**. Struktura vzniklých sloučenin byla potvrzena analytickými metodami IČ, EA, MS, NMR. U sloučenin **5a**, **c**, **d**, **e** byla změřena a popsána ¹H NMR a ¹³C NMR spektra. V MS i NMR se vyskytovala spektra směsi látek u **5a**, **d**, **e**, což může být způsobeno izomery (*E*) a (*Z*). Přesné přiřazení všech signálů ¹H NMR a ¹³C NMR spekter nebylo možné, neboť nebyly provedeny experimenty NOESY, HSCQ a HMBC.

Navržený reakční systém se potvrdil a lze jej použít pro uvedené látky. Jsou však ještě nutné podrobnější analýzy.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] KOZMÍK, V.: *Heterocyklické sloučeniny*. Organická chemie 2.
- [2] McMURRY, J.: *Organická chemie*. Vysoké učení technické v Brně, **2007**, ISBN 978-80-214-3291-8.
- [3] HWANG, B., H., PARK, S., H., CHOI, E., B., PARK, CH., S., LEE, H., K., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6698-6704.
- [4] HAMPL, F., PALEČEK, J.: *Farmakochemie*. 1. vyd., VSCHT Praha, Praha 2002, ISBN 80-7080-495-5, strana 310, 320.
- [5] DEEPAK, K., SHABANA, I., K, BABU, L., T., PRIJA, P., DIWAN, S., R., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, *89*, 490-502.
- [6] DANDIA, A., UPRETI, M., RANI, B., PANT, U., C., GUPTA, I., J., *Journal of Fluorine Chemistry*, **1998**, *91*, 171-174.
- [7] KANISHCHEV, O., S., LAVOIGNAT, A., PICOT, S., MÉDEBIELLE, M., BOUILLON, J., P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, *23*, 6167-6171.
- [8] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223403> [online] 2015 [cit. 2015-03-03]
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223403>.
- [9] LI, G., KAKARLA, R., GERRITZ, S., W., PENDRI, A., MA, B., *Tetrahedron*, **2009**, *50*, 6048-6052.
- [10] NOLT, M., B., ZHAO, Z., WOLKENBERG, S., E., *Tetrahedron*, **2008**, *49*, 3137-3141.
- [11] BRACCIO, M., D., ROMA, G., LEONCINI, G., *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 27-38.
- [12] RUDOLF, O., MRKVIČKA, V., LYČKA, A., ROUCHAL, M., KLÁSEK, A., *J. Heterocyclic Chem*, **2011**.
- [13] POMEISL, K., KVÍČALA, J., PALETA, O., KLÁSEK, A., KAFKA, S., KUBELKA, V., HAVLÍČEK, J., ČEJKA, J., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10549-10561.
- [14] RUDOLF, O., ROUCHAL, M. LYČKA, A., KLÁSEK, A., *Helvetica Chimica Acta*, **2013**, *96*, 1905-1917.
- [15] STADLBAUER, W., LASCHOBBER, R., LUTSCHOUNIG, H., SCHINDLER, G., KAPPE, T., *Monatshefte für Chemie*, **1992**, *123*, 617-636.

- [16] RIEGO, E., BAYÓ, C., CUEVAS, C., ALBERICIO, F., ÁLVAREZ, M., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1407-1411.
- [17] RUDOLF, O., MRKVIČKA, V., LYČKA, A., ROUCHAL, M., KLÁSEK, A., *Helvetica Chimica Acta*, **2012**, *95*, 1352.
- [18] KLÁSEK, A., MRKVIČKA, V., *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 747.
- [19] MRKVIČKA, V., RUDOLF, O., LYČKA, A., KLÁSEK, A., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2407-2413.
- [20] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, A., LYČKA, A., HOLČAPEK, M., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5279-5988.
- [21] KLÁSEK, A., LYČKA, A., HOLČAPEK, M., HOZA, I., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9953-9961.
- [22] KLÁSEK, A., LYČKA, A., HOLČAPEK, M., KOVÁŘ, M., HOZA, I., *Heterocyclic Chem.*, **2006**, *43*, 1251.
- [23] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, K., LYČKA, A., HOLČAPEK, M., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1283-1288.
- [24] KLÁSEK, A., MRKVIČKA, V., PEVEC, A., KOŠMRLJ, J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5646.
- [25] MÉROUR, J., GADONNEIX, P., MALAPEL-ANDRIEU, B., DESABRE, E., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1995-2002.
- [26] BERGMAN, J., ENGQVIST, R., STALHANDSKE, WALLBERG, H., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1033-1048.
- [27] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, K., POLIS, J., KOŠMRLJ, J., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1551-1560.
- [28] KAFKA, S., KOŠMRLJ, J., KLÁSEK, A., PEVEC, A., *Tetrahedron*, **2008**, *49*, 90-93.
- [29] KAFKA, S., KLÁSEK, A., POLIS, J., ROSENBREIEROVÁ, V., PALÍK, C., MRKVIČKA, V., KOŠMRLJ, J., **2008**, *64*, 4387-4402.
- [30] VENKATARAMAN, S., BARANGE, D., K., PAL, M., *Tetrahedron*, **2006**, *47*, 7317-7322.
- [31] PRUCKOVÁ, Z., KLÁSEK, A., LYČKA, A., MIKŠÍK, I., RŮŽIČKA, A., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9103-9115.

- [32] KLÁSEK, A., LYČKA, A., MIKŠÍK, I., RŮŽIČKA, A., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2015-2025.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ACT	Artemisinin
Bu	Butyl
DMF	Dimethylformamid
DMPA	4-(Dimethylamino)-pyridinu (DMAP)
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
Et	Ethyl
GABA	Gama-aminomáselná kyselina
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSCQ	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IČ	Infračervená spektroskopie
Me	Methyl
MS	Hmotnostní spektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NMR	Nukleární magnetická rezonance
Ph	Fenyl
Pr	Propyl
TEA	Triethylamin
TLC	Tenkovrstevná chromatografie

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 2: <i>Skraupova syntéza</i>	11
Obrázek 1: <i>Chinolinový skelet</i>	11
Obrázek 3: <i>Chinin</i>	12
Obrázek 4: <i>Streptonigrin</i>	13
Obrázek 5: <i>Reakce s 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony</i>	15
Obrázek 6: <i>Reakce s malonáty</i>	16
Obrázek 7: <i>Reakce s močovinou nebo kyanatanem draselným</i>	19
Obrázek 8: <i>Reakce s 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-diony</i>	19
Obrázek 9: <i>Přesmyk 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů</i>	21
Obrázek 10: <i>Reakce 3-alkyl/aryl-3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů</i>	22
Obrázek 11: <i>Imidazo[4,5-c]chinolin-2-diony</i>	22
Obrázek 12: <i>Vznik 2,6-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3,5-dionů</i>	23
Obrázek 13: <i>Dihydro-1H-indol-3-ony</i>	23
Obrázek 14: <i>6H-Indolo[2,3-b]chinoxalin</i>	24
Obrázek 15: <i>Isatin</i>	24
Obrázek 16: <i>Wittigova olefinace</i>	25
Obrázek 17: <i>Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů</i>	28
Obrázek 18: <i>Příprava 3-chlorchinolin-</i>	30
Obrázek 19: <i>Příprava 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů</i>	33
Obrázek 20: <i>Příprava 3-butyl-4-alkyliden-1'-alkyl/aryl-1'H-spiro</i>	36
Obrázek 21: <i>Bromace</i>	40
Obrázek 22: <i>Schéma reakčního postupu</i>	45
Obrázek 23: <i>Reakční schéma dalšího možného postupu</i>	45
Obrázek 24: <i>Rozdíly ve struktuře výchozího chlorderivátu 2e a</i>	48
Obrázek 25: <i>Rozdíly ve struktuře výchozího chlorderivátu 2f a</i>	49
Obrázek 26: <i>Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny 4d a</i>	50
Obrázek 27: <i>Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny 4h a</i>	51
Obrázek 28: <i>Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny 4b a</i>	52
Obrázek 29: <i>Rozdíly ve struktuře výchozí spirosloučeniny 4a a</i>	53

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: <i>Experimentální údaje k přípravě sloučenin 1a–h</i>	28
Tabulka 2: <i>Experimentální údaje k přípravě</i>	31
Tabulka 3: <i>Experimentální údaje k přípravě</i>	34
Tabulka 4: <i>Experimentální údaje</i>	37
Tabulka 5: <i>Experimentální údaje k přípravě sloučenin 5a–e</i>	40

SEZNAM PŘÍLOH

PŘÍLOHA 1: PŘEHLED PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ S BROMEM	63
---	-----------

PŘÍLOHA 1: PŘEHLED PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ S BROMEM

