

Syntézy a studium přeměn derivátů pyridinu k získání zajímavých sloučenin z hlediska jejich potencionálních biologických účinků

Bc. Tereza Machoňová

Diplomová práce
2019

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Tereza Machoňová**
Osobní číslo: **T17257**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntézy a studium chemických přeměn derivátů pyridinu k získání zajímavých sloučenin z hlediska jejich potenciálních biologických účinků**

Zásady pro vypracování:

1. Provedte literární rešerši zaměřenou na syntézy pyridin-2,4-dionů a jejich tautomerů, jejich výskyt v přírodě a biologické účinky.
2. Známými postupy připravte zadané známé a případně i dosud nepopsané 4-hydroxypyridin-2-ony.
3. Provedte pokusy o přeměny 4-hydroxypyridin-2-onů na 3-halogen- a 3,5-dihalogenpyridin-2,4-diony.
4. Provedte případné další pokusy s připravenými nebo poskytnutými sloučeninami podle pokynů vedoucího.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. McMurry, J.: *Organická chemie*. Praha: VŠCHT, 2015.
2. Jessen, H. J., Gademann, K.: 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: Structures and synthetic approaches. *Nat. Prod. Rep.* 2010, 27, 1168–1185.

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

Datum zadání diplomové práce: **1. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

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

.....

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

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

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

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 nezahnuje 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

Reakcí iminů acyklických ketonů **2** s estery substituovaných malonových kyselin byly připraveny 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ony **3**. Analogicky kondenzací *N*-cyklohexylidenanilinu (**4**) s bis(2,4,6-trichlorfenyl)-malonáty byly získány odpovídající 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-ony **5**. Imin **2a** byl připraven přes α -anilidonitril **1**, zatímco anil **4** byl získán kondenzací anilinu s cyklohexanonem v přítomnosti molekulového síta. Chlorací hydroxypyridonů **3** sulfurylchloridem byly získány 3,5-dichlorpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **6**. Chlorace 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-onu **5b** vedla ke směsi, z níž byl izolován 3,8-dichlor-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **7**. Reakcí dichlorpyridindionů **6** s azidem sodným vznikly 3-azido-5-chlorpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **8** a redukce sloučenin **6** zinkem v kyselině octové poskytla 5-chlor-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ony **9**. Reakcí hydroxypyridonů **3** s 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionem **11a** byly získány 3-((2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)oxy)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **12**. 3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **11** byly připraveny známým dvoustupňovým postupem z anilinů a substituovaných diethyl-malonátů přes 4-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony.

Klíčová slova: syntéza, iminy, malonáty, 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ony, 3,5-disubstituované pyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony.

ABSTRACT

Reaction of imines of acyclic ketones **2** with esters of substituted malonic acids produced 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ones **3**. Analogously by condensation of *N*-cyclohexylidenaniline (**4**) with bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonates, the corresponding 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ones **5** were obtained. Imine **2a** was prepared *via* α -anilidonitrile **1**, while anil **4** was obtained by condensation of aniline with cyclohexanone in the presence of a molecular sieve. Chlorination of hydroxypyridones **3** with sulfuryl chloride afforded 3,5-dichloropyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones **6**. Chlorination of 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-one **5b** resulted in a mixture from which 3,8-dichloro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione **7** was isolated. Reaction of dichloropyridinediones **6** with sodium azide gave 3-azido-5-chloropyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones **8** and the reduction of compounds **6** with zinc in acetic acid furnished 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ones **9**. Reaction of hydroxypyridones **3** with 3-chloroquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione **11a** provided 3-((2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)oxy)quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **12**. 3-Chloroquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **11** were prepared by a known two-step procedure from anilines and substituted diethyl malonates *via* 4-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones.

Keywords: synthesis, imines, malonates, 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ones, 3,5-disubstituted pyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diones.

„Vzdělání je ta nejsilnější zbraň, kterou lze změnit svět.“

Nelson Mandela

Největší poděkování bych ráda věnovala panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc. za jeho odborné vedení mé práce a nedocenitelné rady a zkušenosti, o které se semnou za celou dobu studia podělil. Jsem mu vděčná za jeho nenahraditelný čas, který semnou strávil jak v laboratoři, tak při konzultování této práce. Dále děkuji za nekonečnou trpělivost a ochotu mi pomoci, bez ohledu na množství a intenzitu mých nepříjemných a sarkastických poznámek.

Děkuji prof. Dr. Janezovi Košmrljovi z Univerzity v Ljubljane za měření hmotnostních a NMR spekter.

Děkuji Ing. Lence Trhlíkové za provedené analýzy mých vzorků.

Děkuji za finanční podporu poskytnutou z prostředků projektu Interní grantové agentury Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně (č. projektu IGA/FT/2018/007, IGA/FT/2019/010).

Stejně tak děkuji Ing. Romanu Kimmelovi, Ph. D. za měření NMR spekter, za jeho nekonečné povzbuzování, pozitivní náladu a smích, který šířil po celou dobu naší laboratoří. Děkuji za tolerování mých neustálých nemístných poznámek na adresu laboratorního vybavení a stropního osvětlení. Velký dík mu také patří za cenné rady a praktické připomínky k mé práci v laboratoři.

Děkuji Hance Geržové za to, že byla vždy v laboratoři 411, když jsem ji potřebovala.

Děkuji Simonce, Peťovi, Anetce a Hedě, protože jsou to ti nejlepší kamarádi, které si člověk vůbec může přát.

Děkuji celému kolektivu Ústavu chemie, především Michalovi, bez kterého bych tu nešla.

Poslední a neméně významné poděkování patří celé mé rodině. Mamince Erice za její nekonečnou podporu a víru v to, že jsem nejlepší. Tatínkovi Romanovi a jeho ženě Marušce za vytvoření příjemného prostředí a neustálého pochopení, které pro mě po celou dobu studia měli. Bratrovi Renému za nikdy nevyslovenou, ale přesto všudypřítomnou podporu. Babičkám Ludmile a Emilii, tetě Marii. A Tomíkovi, protože tu byl semnou, mluvil, když jsem potřebovala, a mlčel, když měl.

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

OBSAH

ÚVOD.....	11
I. TEORETICKÁ ČÁST.....	12
1 PYRIDIN – ZÁKLADNÍ SLOUČENINA.....	13
1.1 4-HYDROXYPYRIDIN-2(1 <i>H</i>)-ON	13
1.1.1 Přírodní 4-hydroxy-3-acylpyridin-2(1 <i>H</i>)-ony	15
1.1.2 Přírodní 4-hydroxy-3-alkylpyridin-2(1 <i>H</i>)-ony.....	17
1.1.3 Přírodní 4-oxy-3-alkylpyridin-2(1 <i>H</i>)-ony	18
1.1.4 Elfamycinové pyridin-2(1 <i>H</i>)-ony.....	19
1.2 SYNTÉZA 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONŮ.....	20
1.2.1 Syntéza iminů přímou cestou	21
1.2.2 Syntéza iminů nepřímou cestou	21
1.3 CHLORACE 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONŮ A REAKCE JEJICH PRODUKTŮ.....	22
II. PRAKTICKÁ ČÁST.....	24
2 VÝSLEDKY A DISKUZE.....	25
2.1 PŘÍPRAVA IMINŮ	25
2.2 REAKCE IMINŮ S MALONÁTY	27
2.3 CHLORACE HYDROXYPYRIDONŮ	29
2.4 PŘÍPRAVA AZIDOSLOUČENIN	31
2.5 REDUKCE CHLOROVANÝCH HYDROXYPYRIDONŮ	32
2.6 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ A JEJICH REAKCE	32
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	36
3.1 2,3,3-TRIMETHYL-2-(FENYLAMINO)BUTANNITRIL (1).....	37
3.2 IMINY 2	37
3.3 4-HYDROXYPYRIDIN-2(1 <i>H</i>)-ONY 3	38
3.4 ROZTOK A (ROZTOK <i>N</i> -CYKLOHEXYLIDENANILINU (4)).....	41
3.5 4-HYDROXY-5,6,7,8-TETRAHYDROCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONY 5.....	41
3.6 3,5-DICHLOR-1-FENYLPYRIDIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY 6	43
3.7 3,8-DICHLOR-1,3-DIFENYL-5,6,7,8-TETRAHYDROCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)- DION (7B)	44
3.8 3-AZIDO-5-CHLOR-1-FENYLPYRIDIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY 8.....	45
3.9 6-(6- <i>TERC</i> -BUTYL)-5-CHLOR-4-HYDROXY-1-FENYLPYRIDIN-2(1 <i>H</i>)-ONY 9.....	46
3.10 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONY 10	48
3.11 3-CHLORFENYLCHINOLIN-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY 11	49
3.12 PYRIDONOVÉ DERIVÁTY CHINOLINDIONU 12.....	50
ZÁVĚR	52

ÚVOD

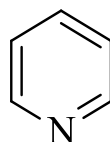
Dlouhá léta používání antibiotik a nedostatek léčiv vedly k rychlému rozvoji bakterií, které jsou odolné vůči současným druhům léků. Infekce způsobené těmito bakteriemi, které jsou rezistentní na různá antibiotika představují podstatné riziko pro lidské zdraví. V roce 2014 provedly společnost Wellcome Trust¹, která se zaměřuje na biomedicínský výzkum, a Ministerstvo zdravotnictví Spojeného Království revizi antimikrobiální rezistence (AMR), kde odhadly, že na celém světě přinejmenším 700 tisíc úmrtí ročně způsobily bakterie rezistentní na běžné léky.² Tuto informaci později potvrdila i Světová zdravotnická organizace (angl. World Health Organization – WHO).³ Potřeba nových druhů antibiotik je tedy zjevná.

Mezi velkým množstvím prací zabývajících se heterocyklickými sloučeninami je značný podíl studií, jejichž předmětem je chemie pyridinu a jeho derivátů. Za posledních několik desetiletí byly objeveny nové sloučeniny, kde hlavní skelet tvoří 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-on. U těchto struktur bylo prokázáno, že mají různé biologické účinky, například antibakteriální, hepatotoxické nebo insekticidní⁴, mohly by být tedy využity k přípravě nových druhů antibiotik.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 PYRIDIN – ZÁKLADNÍ SLOUČENINA

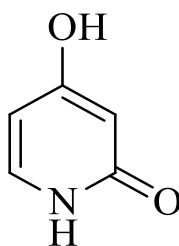
Sloučeniny s pyridinovým kruhem jsou součástí mnoha zajímavých biologicky aktivních sloučenin vyskytujících se v přírodě. Pyridin je bezbarvá, heterocyklická, aromatická sloučenina se zabudovaným jedním atomem dusíku ve své struktuře. Dále je snadno rozpustný v běžných organických rozpouštědlech. Jeho název, vytvořený podle záměnného nomenklaturního principu, je azabenzen, má sumární vzorec je C_5H_5N , a jeho molová hmotnost činí 79,0999 g/mol. Teplota tání pyridinu je $-42\text{ }^\circ\text{C}$ ⁵, teplota varu je $115\text{ }^\circ\text{C}$ ⁵. Pyridin je mísitelný s vodou, jeho hustota při $20\text{ }^\circ\text{C}$ je $0,982\text{ g/cm}^3$. Je to bezbarvá, charakteristicky zapáchající, vysoce hořlavá, zdraví škodlivá hyroskopická kapalina, která se využívá nejen ve farmaceutickém a gumárenském průmyslu.⁶⁻⁸



pyridin

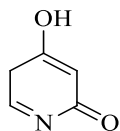
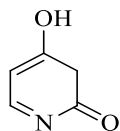
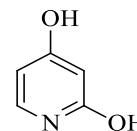
1.1 4-Hydroxypyridin-2(1H)-on

Existuje nespočet derivátů pyridinu, podstatným z hlediska této práce je skelet 4-hydroxypyridin-2(1H)-onu (dezaauracilu), který je součástí mnoha významných alkaloidů a antibiotik. Významným zdrojem jsou mikroorganismy, především houby a také rostliny. 4-Hydroxy-2(1H)-pyridon je světle oranžová látka, jeho sumárnímu vzorci $C_5H_5NO_2$ odpovídá molová hmotnost 111,1 g/mol, jeho teplota tání je $278\text{ }^\circ\text{C}$, a má hustotu $1,469\text{ g/cm}^3$.

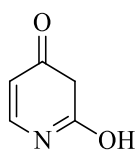
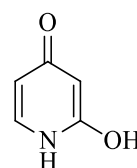
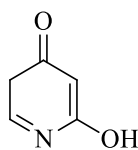
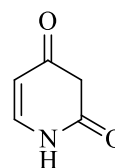


4-hydroxypyridin-2(1H)-on

Od nesubstituovaného 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onu můžeme odvodit následující tautomery:

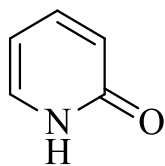
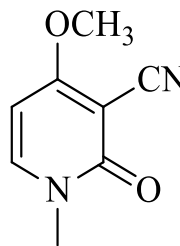
4-hydroxypyridin-2(5*H*)-on4-hydroxypyridin-2(3*H*)-on

pyridin-2,4-diol

2-hydroxypyridin-4(3*H*)-on2-hydroxypyridin-4(1*H*)-on2-hydroxypyridin-4(5*H*)-onpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

Struktura krystalického 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridonu byla prokázána rentgenovou strukturní analýzou.⁹ Katritzky¹⁰ a Bellamy¹¹ dospěli k závěru, že *N*-substituované pyridin-4-ony vykazují v infračervených spektrech absorpční pásy při vlnočtech nižších než 1600 cm⁻¹, zatímco pyridin-2-ony absorbují záření s vlnočty okolo 1650 cm⁻¹, což bylo později rovněž potvrzeno rentgenovými strukturními analýzami.¹²

Historie pyridonových alkaloidů sahá až do 19. století, kdy Tuson¹³ izoloval ze semen skočce obecného (*Ricinus communis*), okrasné rostliny z čeledi pryšcovitých, jedovatou krystalickou látku, kterou nazval ricinin¹³. Po určení složení bylo zjištěno, že destilací se zinkem poskytuje pyridin. Přítomnost dvou dvojných vazeb byla zjištěna hydrogenací. Struktura této látky byla objasněna v roce 1904 Maquennem a Philippem, kteří navrhli, že jde o substituovaný pyridin-2(1*H*)-on.¹⁴

pyridin-2(1*H*)-on

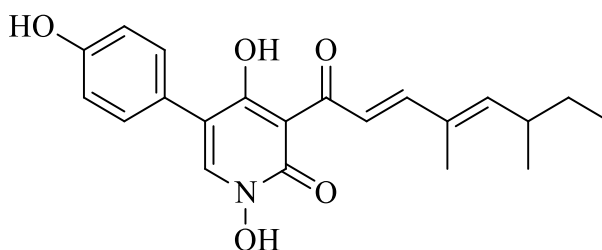
ricinin

V roce 1968, tedy mnoho desítek let po objevení ricininu, byly z přírodních zdrojů izolovány další biologicky aktivní látky. Významné alkaloidy a antibiotika obsahující 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridon můžeme rozdělit do čtyř skupin podle struktury molekul.⁴

1.1.1 Přírodní 4-hydroxy-3-acylpyridin-2(1*H*)-ony

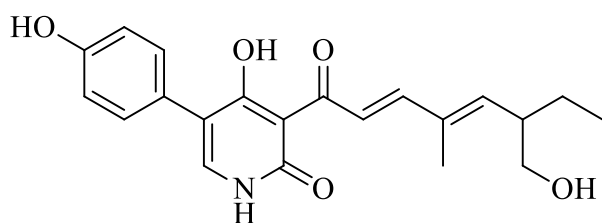
První skupina obsahuje 4-hydroxy-3-acyl modifikované pyridin-2(1*H*)-ony a ricinin. Ricinin spolu s vysoce toxickým ricinem jsou součástí skočce obecného. Ricinin je přítomen ve všech částech rostliny a vykazuje insekticidní aktivitu. U lidí však napadá játra a ledviny a může způsobit smrtící otravu. Semena skočce obecného obsahují asi 0,2 % ricininu.¹⁵ Na rozdíl od ricinu, který lze po neutralizaci využít pro výrobu ricinového oleje, ricinin nelze zneškodnit tepelným zpracováním.¹⁶⁻¹⁸

Mezi další zástupce této skupiny se řadí tenellin, který byl izolován z entomopatogenní houby *Beauveria tenella* a později také z *Beauveria bassiana*.¹⁹ Tenellin je schopen inhibice ATPázy v buněčných membránách, dále bylo zjištěno, že je patogenní pro hmyz, tudíž lze využít jako insekticid.^{6,20}

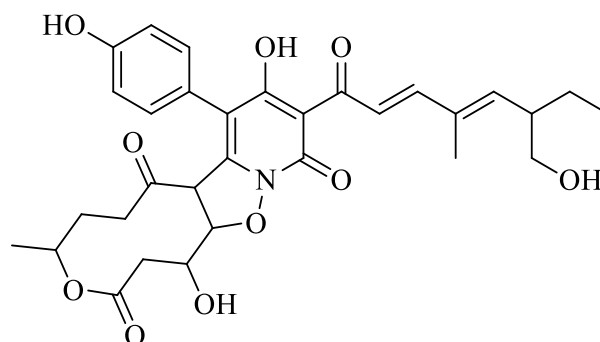


tenellin

Dalšími alkaloidy v této skupině jsou pyridovericin a pyridomakrolidin. Pyridovericin byl spolu s pyridomakrolidinem, stejně jako tenellin, izolován z houby *Beauveria bassiana* a oba tyto alkaloidy jsou schopny inhibovat tyrosinkinasa. Enzym tyrosinkinasa katalyzuje přenos fosfátové skupiny při procesu fosforylace. Pyridomakrolidin je jediný známý pyridinový alkaloid obsahující ve své struktuře 10-členný cyklický lakton.¹⁸

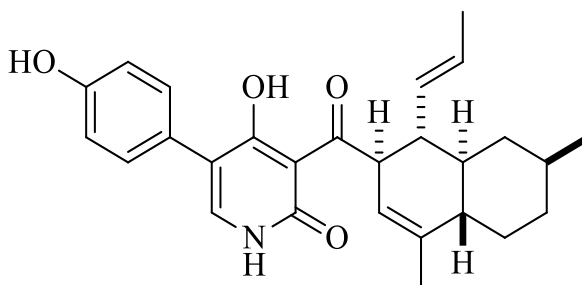


pyridovericin



pyridomakrolidin

Za nejvýznamnější alkaloid ze skupiny 4-hydroxy-3-acyl-pyridin-2(1H)-onů je však považován ilicicolin, který je znám jako antifungální antibiotikum, a který byl izolován z houby *Cylindrocladium ilicicola*. Jeho účinky byly testovány na mitotických HeLa buňkách, kde se jako charakteristický rys jeho cytotoxicity projevila agregace chromosomů.²¹

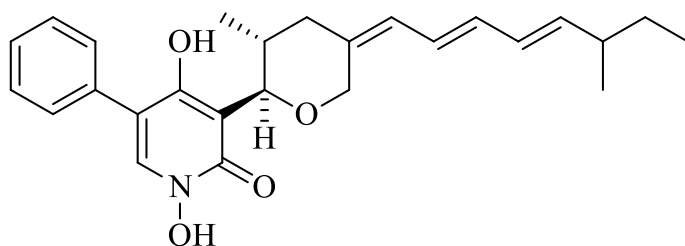


ilicicolin

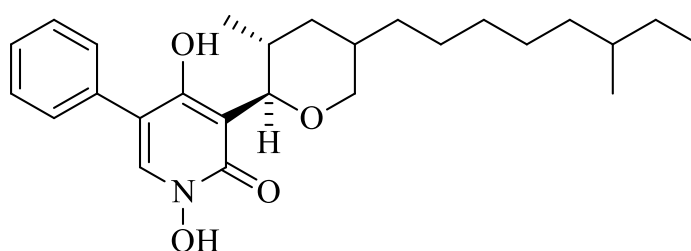
1.1.2 Přírodní 4-hydroxy-3-alkylpyridin-2(1H)-ony

Ve druhé skupině obsahující 4-hydroxy-3-alkylpyridin-2(1H)-ony se nachází několik významných biologicky aktivních alkaloidů.

Sloučenina TMC69 byla izolována z houbového kmene *Chrysosporium* sp. TC 1068. Je málo stabilní a vykazuje pouze mírnou cytotoxickou aktivitu. Kohno a kol.²² ji hydrogenací převedli na stabilnější a více toxickou hexahydrogenovanou formu TMC69-6H. Jedná se protinádorové antibiotikum, u kterého se při testech na laboratorních myších ukázalo, že v případě implantování genu pro melanom B16 a leukemii P388, dokáže prodloužit dobu života testovaných myší.^{22,23}

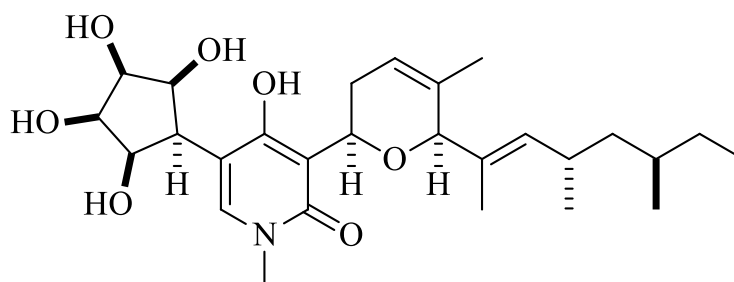


TMC69



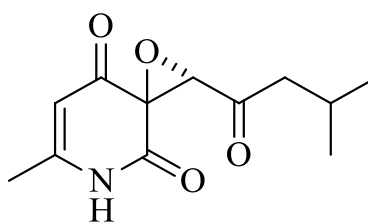
TMC69-6H

Další z významných alkaloidů řadících se do druhé skupiny je funiculosin. I zde byly potvrzeny široké fungicidní účinky, avšak žádná vědecká skupina dosud nedokončila celkovou syntézu této sloučeniny, která jako první přírodní produkt obsahuje unikátní *all-syn*-cyklopentantetrolový zbytek. Byl objeven v roce 1969 a jeho struktura byla vyřešena pomocí rentgenové krystalografie.²⁴⁻²⁰



funiculosin

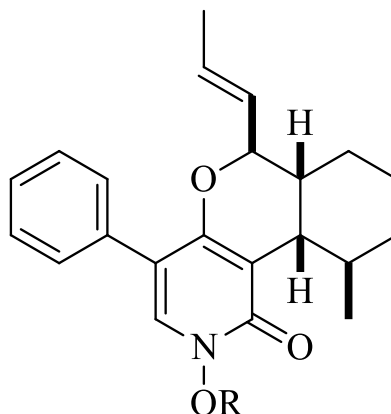
Flavipucin, také známý jako toxin B ovocné hniloby, obsahuje zajímavý spiro-epoxid, který je zřejmě zodpovědný za jeho biologickou činnost. Vykazuje antibiotickou aktivitu proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím a také proti fytotoxicitě (poškození rostlin pesticidy).^{22,23}



flavipucin

1.1.3 Přírodní 4-oxy-3-alkylpyridin-2(1H)-ony

Ze skupiny 4-oxy-3-alkylpyridin-2(1H)-onů stojí za zmínku dvě sloučeniny, leporin A a leporin B. Jedná se o bicyklické biaryly, které byly izolovány z plísně *Aspergillus leporis*. Zatímco leporin A vykazuje antimikrobní aktivitu proti kukuřičnému škůdci *Helicoverpa zea* a dále pak proti bakterii *Bacillus subtilis*, leporin B je induktorem hexokinasy II. Hexokinasa II (HKII) ovlivňuje gen luciferasy a to tak, že při zvýšené transkripci HKII se gen projevuje silněji. Gen luciferasa je enzym, díky kterému například svítí světlušky. Důležitější využití je však v napomáhání zviditelnění, tzv. bioluminiscence, kde výrazně usnadňuje orientaci v živých tkáních. Toto využití se jeví jako slibné například při léčbě onkologických pacientů, kdy je díky optickému zobrazovací a magnetické rezonanci možné sledovat hojení nově implantovaných tkání.²⁴



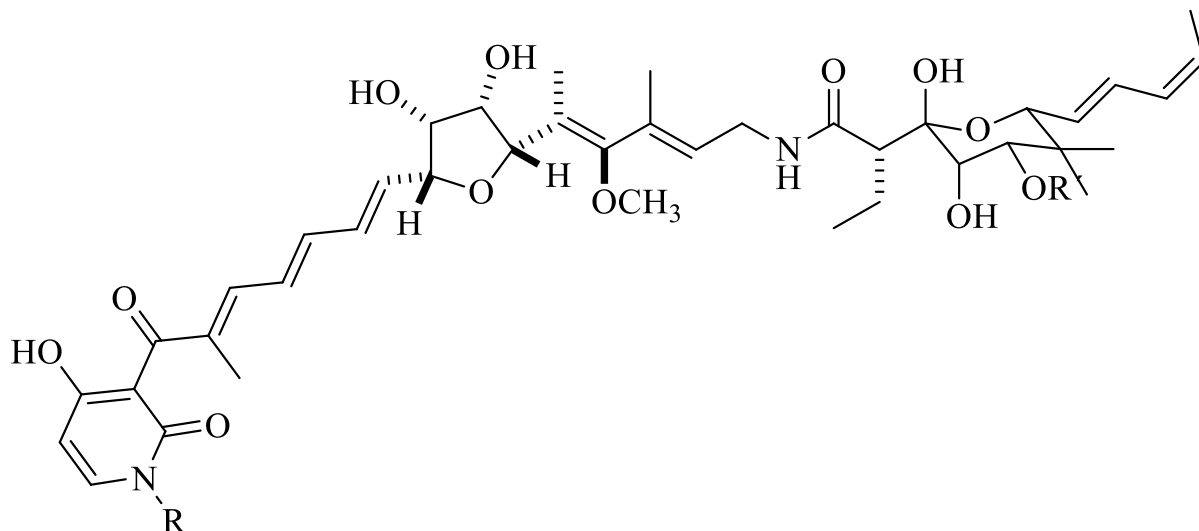
R = CH₃: leporin A; R = H: leporin B

1.1.4 Elfamycinové pyridin-2(1H)-ony

Elfamyciny jsou prozatím málo prostudovaná skupina antibiotik, protože jejich nízký farmakokinetický profil a špatná rozpustnost zabraňuje jejich využití jako terapeutických činidel. Momentálně jsou stále používány pouze jako nástroj při zkoumání působení elongačního faktoru EF-Tu (angl. *elongation factor thermo unstable*) na ribosomy. Elongační faktor Tu je jednou ze dvou jednotek transferového faktoru, který umožňuje postup ribozomu podél vlákna mRNA při translaci. Většina antibiotik se v polypeptidovém řetězci váže na ribosomy, existují však i jiné druhy, jejichž cílem není ribosom, ale právě tento elongační faktor.²⁵

Sem se řadí i kirromycin, nejvýznamnější pyridonový alkaloid čtvrté skupiny. Kirromycin je komplexní lineární polyketid izolován z bakterie *Streptomyces collinus* a působí jako inhibitor biosyntézy proteinu vazbou na bakteriální elongační faktor EF-Tu, konkrétně zabraňuje jeho uvolnění z ribosomu. Předchozí studie dále prokázaly silnou aktivitu proti streptokokům a některým kmenům enterokoků.

Další přírodní produkty ze skupiny elfamycinových pyridin-2(1H)-onů jsou strukturně podobné kirromycinu, jedná se o aurodox nebo efrotomycin.²⁶⁻³³



R = H; R' = H: kirromycin; R = CH₃; R' = H: aurodox;

R = CH₃; R' = disacharid: efrotomycin

Souhrnný článek o přírodních alkaloidech se strukturou 4-hydroxypyridin-2-onu publikovali Jessen a Gademann⁴ v roce 2010.

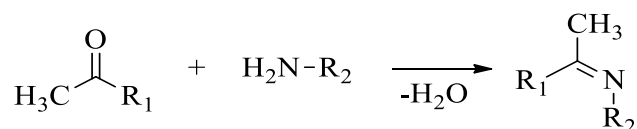
1.2 Syntéza 4-hydroxypyridin-2-onů

Kromě obecné možnosti přípravy 4-hydroxy-2-pyridonů z odpovídajících 4-hydroxy-2-pyranonů reakcí s amoniakem nebo s primárními aminy³⁴⁻³⁸ a četných individuálních metod³⁹⁻⁴⁵ existuje celá řada postupů vycházejících z derivátů kyseliny malonové a enaminů nebo jejich tautomerů, tedy iminů. Zatímco vůči enaminům je už diethyl-malonát dostatečně reaktivní,⁴⁶⁻⁴⁹ mělo se za to, že cyklizace iminů na 4-hydroxypyridony je možné dosáhnout pouze použitím reaktivnějších derivátů kyseliny malonové, jako jsou malonyldichlorid,^{50,51} suboxid uhlíku^{52,53} nebo bis(2,4,6-trichlorfenyl)-estery kyseliny malonové⁵⁴⁻⁵⁶ označované jako kouzelné malonáty (magic malonates).⁵⁷ První případy získání 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onů kondenzací iminů s diethyl-esterem kyseliny fenylmalonové publikoval T. Kappe se spolupracovníky.⁵⁸ Později byly popsány další příklady použití diethyl-fenylmalonátu a také použití diethyl-esterů, případně dimethyl-esterů, alkylmalonových kyselin a jiných substituovaných malonových kyselin,⁵⁹ mezi nimiž jsou zastoupeny také estery kyseliny methantrikarboxylové.⁶⁰⁻⁶²

1.2.1 Syntéza iminů přímou cestou

Iminy jsou sloučeniny, které ve své struktuře obsahují mezi atomy dusíku a uhlíku dvojnou vazbu. Termín „imin“ byl v roce 1883 vytvořen německým chemikem Albertem Ladenburgem.^{63,64}

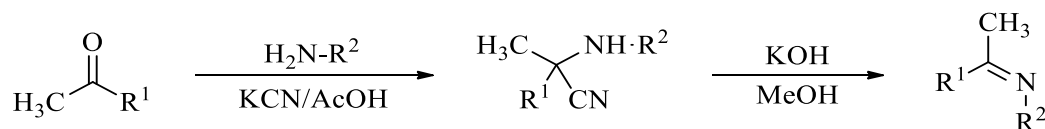
Nejčastěji se iminy připravují kondenzací primárních aminů s aldehydy nebo ketony. Takové reakce probíhají prostřednictvím nukleofilní adice následované eliminací vody za vzniku iminu. Vzhledem k tomu, že rovnováha této reakce se přiklání na stranu výchozích sloučenin, je třeba odstraňovat reakcí vznikající vodu. Obvykle se kondenzace provádí za katalýzy kyselinou v rozpouštědle, které je nemísitelné s vodou (xylen, toluenu, benzen), s azeotropickým oddestilováním vody.^{65,66} Výhodou této metody je provedení reakce během několika hodin, nevýhodou však je tvorba vedlejších produktů, díky kterým jsou finální výtěžky nízké. Druhou možností je použití vhodného dehydratačního činidla nebo molekulového síta.



Obecné schéma přípravy iminů přímou cestou

1.2.2 Syntéza iminů nepřímou cestou

Některé iminy lze připravit dvoustupňově. Prvním stupněm je příprava α -aminonitrilu z primárního aminu, ketonu a kyanidu alkalického kovu (Streckerova syntéza). Ve druhém kroku se z α -aminonitrilu eliminuje kyanovodík za vzniku iminu.⁵⁹



Obecné schéma přípravy iminů přes intermediát Streckerova typu

Provedení obou reakcí zpravidla není možné během jednoho dne, protože k provedení prvního kroku s vysokým výtěžkem je vhodné nechat reakci probíhat dostatečně dlouho, běžně 12 hodin (přes noc). Výhodou je, že nevznikají žádné vedlejší produkty, výsledný imin je spektrálně a analyticky čistý, aniž by jej bylo třeba destilovat. V literatuře⁵⁹ jsou pro sérii α -aminonitrilů uvedeny výtěžky od 78 do 99 % a iminy, až na jednu výjimku, z nich byly připraveny s výtěžky od 85 do 98 %.⁵⁹ Metoda je však omezena na arylaminy; v případě některých nitrilů (například nitrilu připraveného z cyklohexanonu a anilinu) probíhá místo eliminace HCN rozklad na původní keton a amin.⁶⁷ Mechanismus eliminace kyanovodíku účinkem methoxidu sodného byl studován pomocí kinetické studie.⁶⁸

1.3 Chlorace 4-hydroxypyridin-2-onů a reakce jejich produktů

V roce 1969 byla popsána chlorace 4-hydroxy-6-fenyl-pyridin-2-(1*H*)onu sulfurylchloridem v dioxanu, jejímž produktem je 6-fenyl-3,3,5-trichlorpyridin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion, který byl redukcí zinkem v kyselině octové převeden na 3,5-dichlor-6-fenyl-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-on.⁶⁹

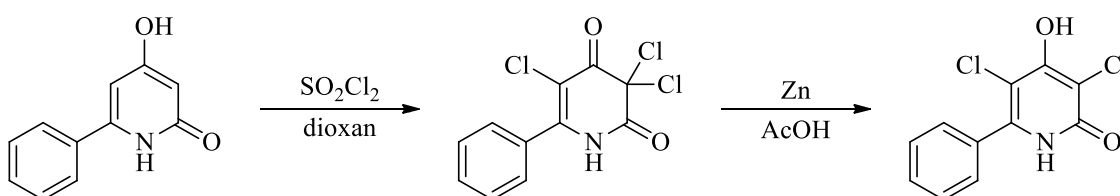


Schéma chlorace 4-hydroxy-6-fenyl-pyridin-2-(1*H*)onu sulfurylchloridem v dioxanu a následná redukce produktu zinkem

Chlorací 1,3,5-trisubstituovaných 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onů sulfurylchloridem v chloroformu byly připraveny odpovídající 3,5-dichlorpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a z nich byly redukcí zinkem v kyselině octové získány příslušné 5-chlor-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ony.^{59,70}

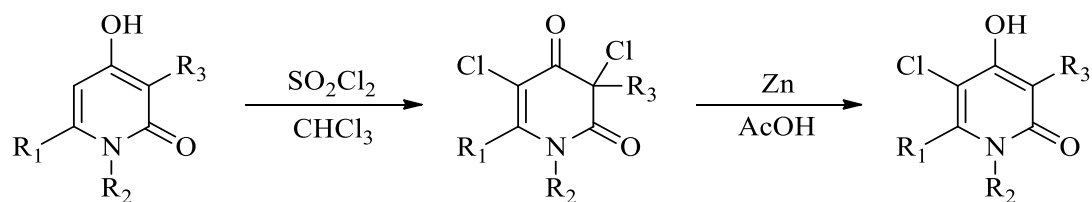


Schéma chlorace substituovaných 4-hydroxypyridin-2(1H)-onů
v chloroformu a následná redukce produktů zinkem

$R^1 = i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, o\text{-tolyl}$; $R^2 = 4\text{-chlorfenyl}, \text{Ph}$; $R^3 = \text{Ph}, \text{Me}, \text{Bu}$

Jiné studie chlorace 4-hydroxypyridin-2(1H)-onů a reaktivity jejích produktů,
pokud je mi známo, nebyly publikovány.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

2 VÝSLEDKY A DISKUZE

Zatímco v oblasti reaktivity a syntetického využití 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů dostupných kondenzací anilinů s estery malonových kyselin byla publikována početná řada studií, z nichž nezanedbatelná část byla provedena na Ústavu chemie FT UTB, prací z oblasti chemických přeměn analogických malonylheterocyklů, 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onů, je v literatuře mnohem méně. Záměrem této práce bylo připravit 4-hydroxypyridin-2-ony kondenzací esterů substituovaných malonových kyselin a provést jejich chloraci s využitím popsaných postupů,^{59,70} a dále pak vyzkoušet některé možnosti substituce atomu chloru.

2.1 Příprava iminů

Pro přípravu *N*-alkyldenbenzenaminu **2a** byl zvolen osvědčený dvoustupňový postup⁵⁹ (Schéma 1). V prvním stupni byl reakcí pinakolonu s anilinem a kyanovoníkem vyvíjeným *in situ* v kyselině octové z kyanidu draselného připraven meziprodukt Streckerova typu, α -anilidonitril **1**. Struktura tohoto meziproduktu byla potvrzena NMR spektry, signály v protonovém a uhlíkovém spektru byly přiřazeny pomocí 2D spekter. V literatuře⁵⁹ bylo dosud popsáno jen ¹H-NMR spektrum. V IČ spektru je absorpční pás valenční vibrace kyanskupiny při 2226 cm⁻¹.

Účinkem hydroxidu draselného v methanolu za varu byl z α -anilidonitrilu **1** eliminován kyanovodík, čímž vznikl anil **2a**, který byl izolován jednoduchým extrakčním postupem a byl získán v dostatečně čistém stavu, aniž by byl destilován. Jeho struktura byla potvrzena pomocí NMR spekter a signály jader ¹H a ¹³C byly přiřazeny pomocí 2D spekter. V literatuře⁵⁹ bylo dosud popsáno jen ¹H-NMR spektrum.

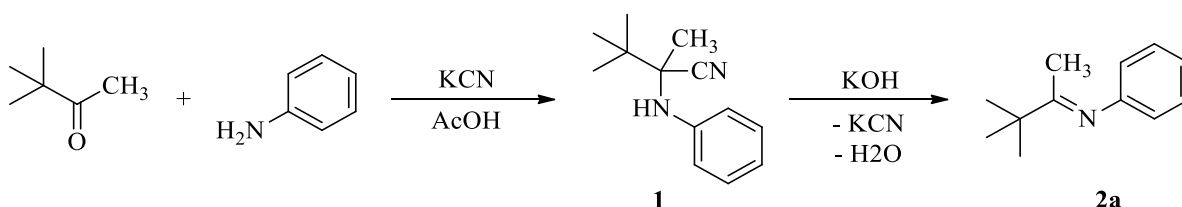
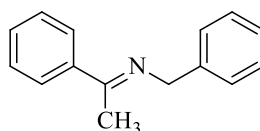


Schéma 1. Příprava iminu **2a** přes α -anilidonitril **1**

Imin **2b** byl k dispozici v laboratoři, avšak zjevně nečistý (přítomnost kapalně fáze) v důsledku částečného rozkladu. K jeho vyčištění stačila krystalizace z ethanolu. Překrystalizovaná látka měla b.t. blízký hodnotě uvedené v literatuře. Kromě toho byla její struktura potvrzena spektry NMR.



Imin **2b**

Již dříve byla popsána příprava odpovídajících 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů reakcí *N*-cyklohexylidenanilinu **4** se substituovanými malonylchloridy.⁵³ Zajímavé bylo pokusit se připravit některý z uvedených derivátů tetrahydrochinolinu reakcí anilu **4** s malonátem a v případě úspěchu vyzkoušet jeho reakci se sulfurylchloridem. Dřívější pokusy o přípravu tohoto anilu výše uvedeným dvoustupňovým postupem byly neúspěšné. Příprava příslušného α -anilinonitrilu je sice bezproblémová, avšak při pokusech o eliminaci kyanovodíku z něho účinkem hydroxidu draselného nebo methoxidu sodného se rozkládal zpět na cyklohexanon a anilin.⁶⁷

Při pokusech o přípravu anilu **4** kondenzací anilinu s cyklohexanonem s azeotropickým oddestilováním vody nebo s odstraňováním vody z reakční směsi pomocí molekulového síta, které provedli jiní pracovníci v laboratoři, se žádaný produkt, který podle GC-MS analýzy byl v reakčních směsích přítomen, nepodařilo izolovat. Problém s izolací a čištěním anilu **4** se mi podařilo obejít tak, že k jeho přípravě jsem použila kondenzaci anilinu s cyklohexanonem v benzenu při teplotě místnosti v přítomnosti molekulového síta, jejíž výhodou je, že prakticky nevznikají vedlejší produkty následnými reakcemi. Imin **4** jsem avšak neizolovala z reakční směsi, ale po uplynutí takové doby, kdy se podle GC-MS analýzy přestal jeho obsah v roztoku nad molekulovým sítem zvyšovat (delší než 3 dny), jsem k reakcím s malonáty použila přímo tento roztok (Roztok A).

Imin **2b** byl podroben reakci s bis(2,4,6-trichlorfenyl)-fenylnalonátem a očekávaný hydroxypyridon **3c** byl získán s uspokojivým výtěžkem 72 %.

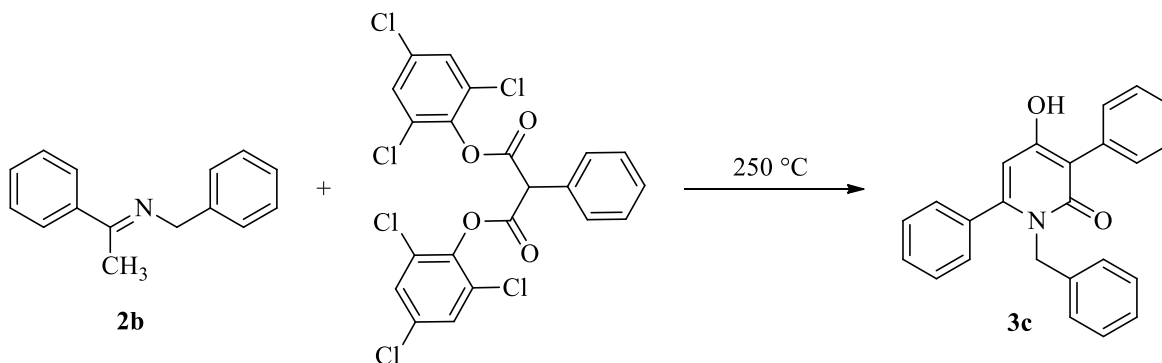


Schéma 4. Příprava sloučeniny **3c**

Anil **4** byl kondenzován s bis(2,4,6-trichlorfenyl)-estery kyselin butylmalonové a fenylnalonové. Pro reakce byl použit jeho roztok v benzenu obsahující zbytky anilinu a cyklohexanonu (výše zmíněný Roztok A), k němuž byl přidán příslušný "kouzelný malonát", načež byly ve vakuu z této směsi odpařeny těkavé složky a reakce byla provedena zahříváním odparku pod argonem na 245–255 °C. Oba deriváty 4-hydroxy-1-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-onu, 4-hydroxy-1-fenyl-5,6-tetramethylen-2-pyridony **5a** a **5b**, byly touto metodou připraveny s výtěžkem 53 % u sloučeniny **5a** a s lepším výtěžkem, téměř 79 %, v případě sloučeniny **5b**.

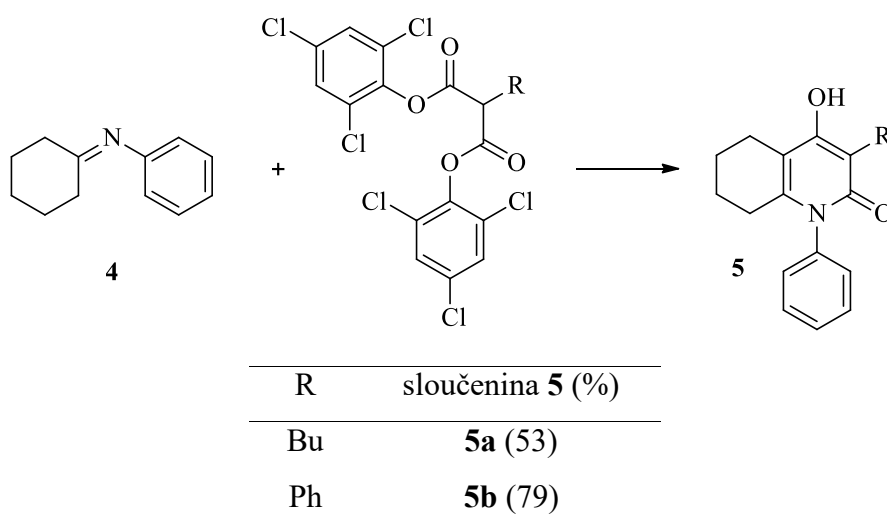


Schéma 5. Příprava sloučeniny **5**

Struktury všech hydroxypyridonů **3a-c** a **5a,b** byly potvrzeny NMR spektry. Pomocí 2D spekter byly přiřazeny všechny signály v $^1\text{H-NMR}$ i ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrech. Ač pro měření NMR spekter byla obecně dávána přednost CDCl_3 před $\text{DMSO-}d_6$, spektra sloučenin **3a,b** byla měřena v $\text{DMSO-}d_6$, protože v důsledku příliš nízké rozpustnosti nebylo možné změřit jejich $^{13}\text{C-NMR}$ spektra v CDCl_3 . Složení sloučenin **3b** a **5a,b** bylo potvrzeno pomocí HRMS a složení sloučenin **3c** a **5b** elementární analýzou. Všechny hydroxypyridony **3a-c** a **5a,b** byly charakterizovány IČ spektry.

2.3 Chlorace hydroxypyridonů

Byly připraveny příslušné dichlorderiváty **6a** a **6b** chlorací sloučenin **3a** a **3b**. Ve **Schématu 6** je zobrazena reakce příslušných hydroxypyridin-2(1H)-onů v chloroformu za přidání sulfurylchloridu, kde vzniká buď butylový derivát **6a**, kde výtěžek je slušných 65 % nebo fenylový derivát **6b**, kde se výtěžek pohybuje kolem 71 %. Struktury obou sloučenin **6** byly potvrzeny pomocí elementární analýzy, IČ a NMR spekter, kde byly pomocí 2D spekter přiřazeny všechny signály v $^1\text{H-NMR}$ i ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrech. Složení sloučeniny **6a** bylo navíc potvrzeno pomocí HRMS (ESI+).

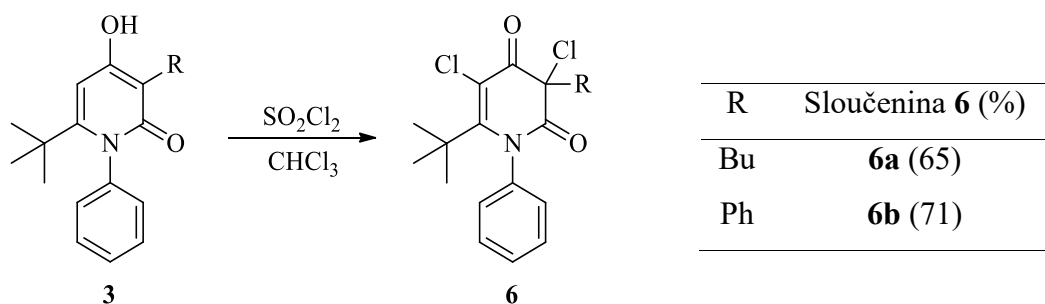


Schéma 6. Příprava sloučenin **6**

Mimo chlorace uvedené výše, byla vystavena analogickým podmínkám, působení sulfurylchloridu v dioxanu, i sloučenina **5b** připravená způsobem vyobrazeným ve **Schématu 5**. Je ovšem zarážející, že zatímco reakce (**Schéma 6**) sloučenin **3** se sulfurylchloridem poskytovaly během 15 minut sloučeniny **6** s výtěžkem vyšším jak 60 %, v tomto případě (**Schéma 7**) byla za stejný čas v reakční směsi přítomna hlavně výchozí látka **5b**. V HRMS (ESI+) směsi, která zbyla po separaci většiny sloučeniny **5b**, byly

přítomny 3 hlavní peaky, které odpovídaly protonizované molekule **5b**, protonizované molekule očekávaného halogenderivátu **7a** a protonizované molekule dihalogenderivátu, jemuž přisuzujeme strukturu **7b**. Opakovanou krystalizací se podařilo malé množství sloučeniny **7b** izolovat.

Návrh výkladu vzniku dihalogenderivátu **7b** vyjadřuje **Schéma 7**: Reakcí eduktu **5b** vznikne nejprve monochlorderivát **7a**, který je v rovnováze s jeho tautomerem **7a'**. Reakcí tautomeru **7a'** s další molekulou sulfurylchloridu pak vzniká sloučenina **7b**. Obtížně dělitelné směsi stejných látek podle TLC vznikaly i při provádění chlorace sloučeniny **5b** v chloroformu.

U sloučeniny **7b** byla změřena 2D NMR spektra. Ve spektru ^{13}C se neprojevil signál C-3 (pravděpodobně je velmi slabý) a místo očekávaných 8 píků atomů C fenylových skupin nesoucích atomy H je zobrazeno jen 7 (pravděpodobně 2 z těchto atomů C vykazují stejný chemický posun). Přiřazení signálů bylo možné provést jen zčásti. Ve spektru ^{15}N -HMBC se neprojevila žádná korelace, tedy neumožnilo přiřazení signálů H-2' a H-6', které by umožnilo pomocí dalších 2D spekter přiřadit signály dalších atomů benzenového kruhu vázaného v poloze 1. Ve spektru ^{13}C -HMBC se neprojevuje korelace mezi signálem atomu C-3 a signály atomů H-2'' a H-6'', proto nebylo možné identifikovat signály žádného atomu benzenového kruhu vázaného na C-3.

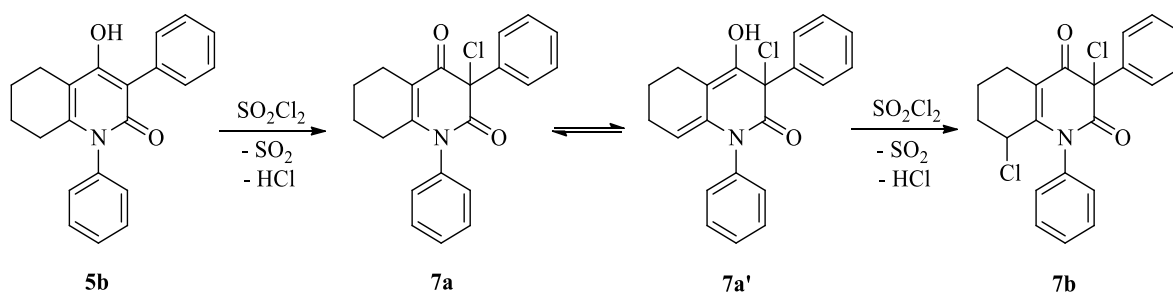


Schéma 7. Předpokládaný průběh chlorace sloučeniny **5b**

2.4 Příprava azidosloučenin

Mechanismem nukleofilní substituce s použitím azidu sodného v *N,N*-dimethylformamidu byl ve výchozích sloučeninách **6** nahrazen atom chloru azidoskupinou (Schéma 8). DMF jako rozpouštědlo byl vybrán z toho důvodu, že je polární a aprotické, tudíž byl předpoklad, že se atom dusíku naváže do polohy 3. Výchozími sloučeninami byly připravené dichlorderiváty 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridonů **6**. Roztok dichlorderivátu v DMF byl míchán při pokojové teplotě, azid sodný byl přidáván po malých dávkách během 30 minut. Konverze proběhla během 90 minut. Jelikož jsou azidosloučeniny citlivé na světlo, veškerá práce probíhala za tmy, tzn. baňka byla zabalena do Alobalu a při práci v digestoři nebylo rozsvíceno.

V obou případech proběhla reakce podle očekávání, substituce atomu chloru v poloze 3 se dala očekávat, jelikož karbonylové skupiny navázané v pozici 2 a 4 silně přitahují elektrony k sobě. Naopak nahrazení atomu chloru v poloze 5 bylo méně očekáváno, protože atom chloru v pozici 5 je silně přitahován elektrony dvojné vazby C5.

Výtěžky se pohybovaly v případě butylového derivátu **8a** okolo slušných 74 %, v případě fenylového derivátu **8b** to pak bylo ještě lepších 79 %. Struktury obou sloučenin byly potvrzeny pomocí NMR spekter, kde byly pomocí 2D spekter přiřazeny některé signály v ¹H-NMR i ve ¹³C-NMR spektrech. Sloučenina **8b** byla krystalizována za horka z benzenu, což napomohlo k úspěšným HRMS (ESI+), MS (ESI+) a MS (ESI-) analýzám a také navíc k elementární analýze. Všechna měření potvrdila strukturu a složení látky. IČ spektrum sloučeniny **8a** vykazuje, kromě obvyklých absorpčních pásů, také charakteristický vibrační pás azidoskupiny v 2119 cm⁻¹, u sloučeniny **8b** je tato hodnota 2115 cm⁻¹. Tyto reakce byly analogií již dříve popsaných reakcí chlorchinolindionů s azidem sodným.⁷¹

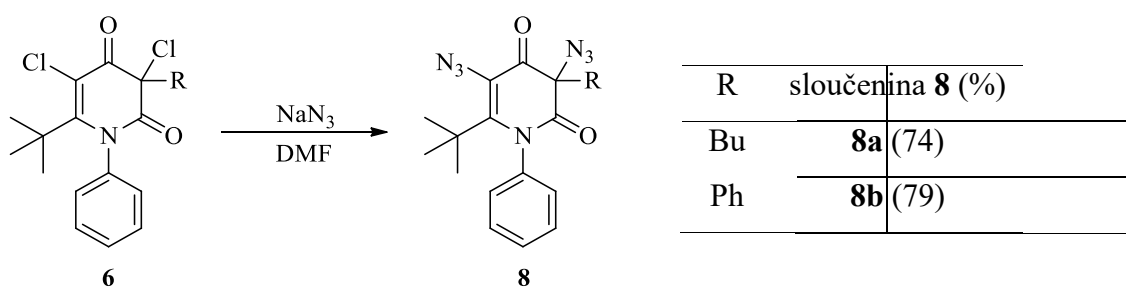


Schéma 8. Příprava sloučeniny **8**

2.5 Redukce chlorovaných hydroxypyridonů

Poslední reakcí, která byla provedena se sloučeninami **6** byla redukce zinkem v kyselém prostředí, konkrétně v kyselině octové (**Schéma 9**). Roztok dichlorderivátu **6** v kyselině octové byl zahřát k varu. Poté bylo zahřívání pozastaveno a za soustavného míchání byl přidán zinkový prach. Směs byla míchána ještě 2 minuty a poté okamžitě zfiltrována, aby nedošlo k odstranění i druhého atomu chloru. Výtěžky těchto reakcí se pohybovaly, v případě sloučeniny **9a** kolem 73 %, v případě sloučeniny **9b** pak velmi příznivých 86 %. U obou sloučenin byla změřena NMR spektra, 2D spektra napomohla přiřadit všechny signály v $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ spektrech. Látky **9a** a **9b** byly charakterizovány pomocí IČ spekter. U sloučeniny **9a** byla provedena elementární analýza, která potvrdila složení látky. U sloučeniny **9b** byla tato analýza provedena také, a spolu s HRMS (ESI+) potvrdila složení i v tomto případě.

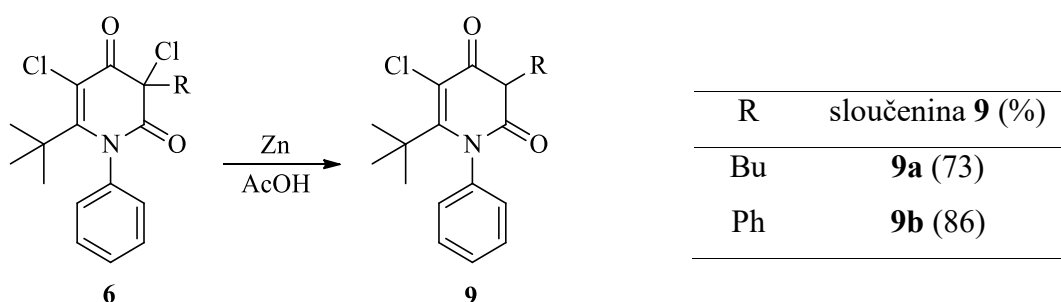
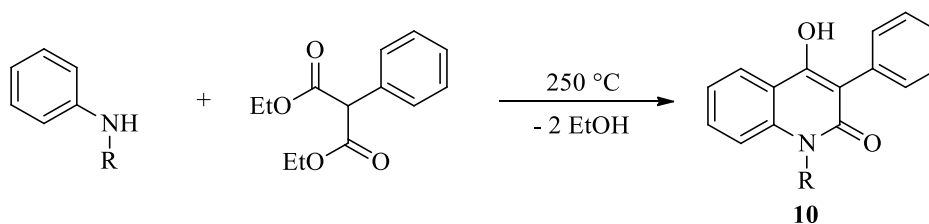


Schéma 9. Příprava sloučeniny **9**

2.6 Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů a jejich reakce

Ve **Schématu 10** jsou znázorněny 1,3-disubstituované 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony **10**, které byly nejprve podrobeny chloraci sulfurylchloridem a poté zvoleny jako výchozí sloučeniny pro přípravu pyridinových derivátů 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů. Tyto sloučeniny byly připraveny známou reakcí, která vychází z tepelné kondenzace anilinů s diethyl-esterem kyseliny malonové. Při reakci vzniká jako první anilid, který posléze při vyšší teplotě cyklizuje intramolekulární kondenzací. Reakce poskytovaly vysoké výtěžky přesahující 80 %. Identita připravených látek byla ověřena pomocí IČ spekter, která byla porovnána se spektry autentických sloučenin **10**.



R	sloučenina 10 (%)
H	10a (85)
CH ₃	10b (83)

Schéma 10. Příprava 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **10**

Přípravené 4-hydroxychinolin-2-ony **10** byly převedeny na odpovídající 3-chlorchinolin-2,4-diony **11**. Chlorace (**Schéma 11**) byla uskutečněna v dioxanu reakcí se sulfurylchloridem při udržování teploty reakční směsi mezi 50 – 55 °C. Tyto pokusy po 15 minutách poskytovaly žádané 3-chlorchinolin-2,4-diony **11** s vysokými výtěžky přesahujícími 90 %. Ani jedna ze sloučenin nebyla krystalizována, jejich čistota však byla ověřena pomocí IČ spekter a bodů tání každé z nich oproti těmto údajům autentických látek. Sloučenina **11a** má typický široký absorpční pás v oblasti kolem 3200 cm⁻¹, kde se vyskytuje skupina N–H, sloučenině **11b** absorpční pás v této oblasti chybí.

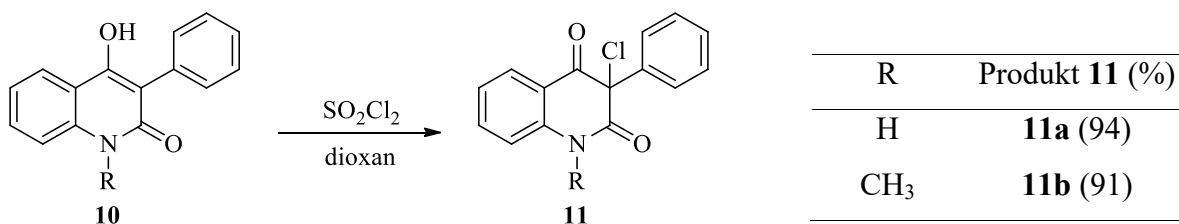
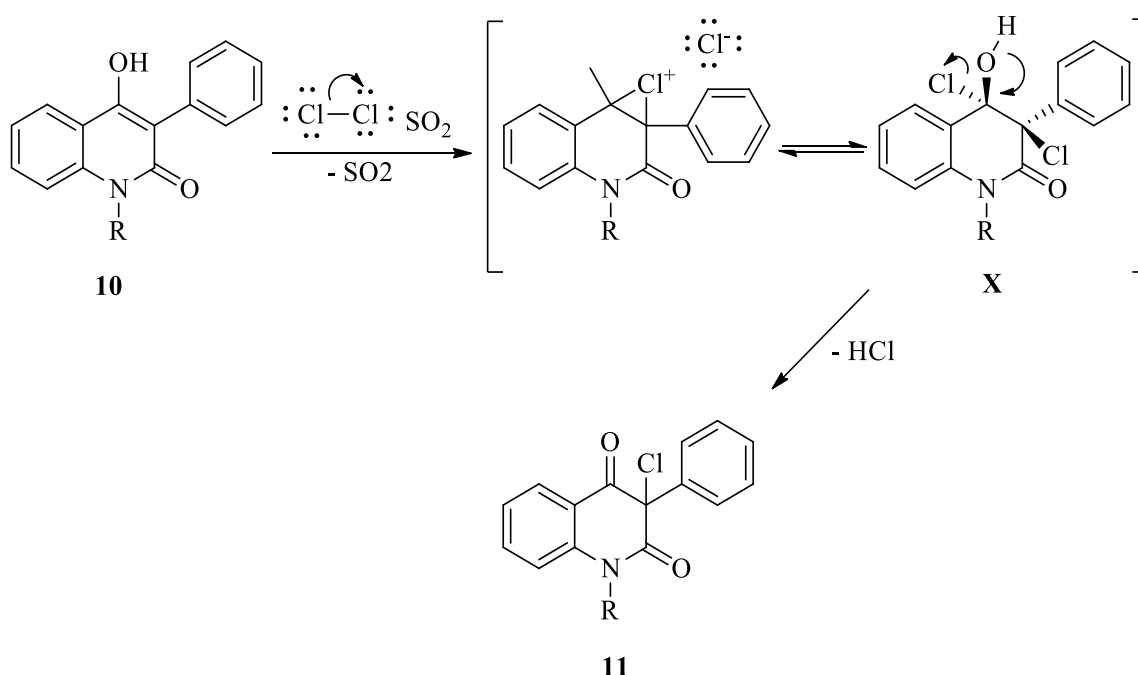


Schéma 11. Příprava sloučeniny **11**

Sulfurylchlorid je činidlo používáno pro chlorace různých sloučenin, protože se během reakce disociuje na oxid siřičitý a chlor. Působí tedy jako zdroj molekulárního chloru pro různé chlorační reakce.⁷²

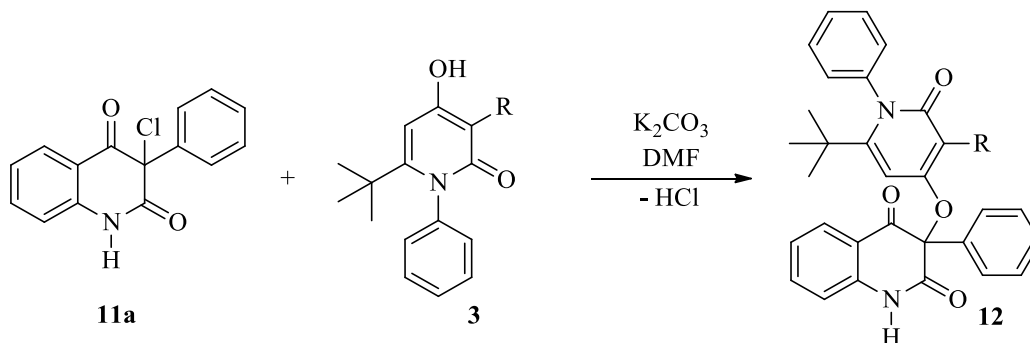
3-Substituované 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **11** vznikají tak, že v prvním kroku reakce dochází k adici vzniklé molekuly chloru na násobnou vazbu mezi 3. a 4. uhlíkem chinolinové struktury za tvorby nestabilního meziprojektu **X**, který se stabilizuje eliminací molekuly chlorovodíku.



Mechanismus chlorace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **11a-b**

Při nukleofilní substituci (**Schéma 12**), v případě této práce kondenzaci 3-chloro-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **11a** s deriváty 4-hydroxypyridin-2,(1*H*)-onu **3** vzniká, nahrazením atomu chloru za kyslík, strukturně objemná molekula pyridinových derivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **12**. Do reakční směsi byl za stálého míchání po malých dávkách přidáván K_2CO_3 , poté byla směs míchána 11 hodin ve vodní lázni zahříváné na 50 °C. Při této reakci formálně odstupuje chlorovodík, který je neutralizován přítomným uhličitanem draselným. Výtěžek je v případě přítomnosti butylového

substituentu nízkých 50 %, v případě fenylového pak obstojnějších 75 %. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ a HRMS připravených sloučenin **11a,b** jsou uvedeny v literatuře.⁷³



R	sloučenina 12 (%)
Bu	12a (50)
Ph	12b (75)

Schéma 12. Příprava sloučenin **12**

U veškerých produktů byla provedena analýza pomocí IČ spekter a měřeny body tání. Dále byla většina látek analyzována pomocí nukleární magnetické resonance (NMR) pro ^1H , ^{13}C , HH-COSY, HC-HMBC, HN-HMBC, HC-HSQC a DEPT-135. Některé látky byly podrobeny měření pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací (ESI-MS) nebo plynovou chromatografií (GC-MS).

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Činidla a rozpouštědla byla zakoupena z běžných komerčních zdrojů. Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) byly použity komerční hliníkové destičky s nanesenou vrstvou silikagelu (Alugram® SIL G/UV₂₅₄; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Fluka Silica gel 60, 220–240 mesh s velikostí částic 35–75 μm, velikost pórů 60 Å. Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

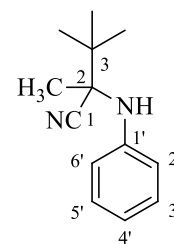
Infračervená spektra byla měřena na FT-IR spektrometru Alpha (Brucker Optic GmbH Ettlingen, Germany) technikou ATR nebo KBr tablet. NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance III při frekvenci 500 MHz (¹H), 126 MHz (¹³C) a 51 MHz (¹⁵N) při 300 K a na spektrometru JEOL ECZ 400 při frekvenci 400 MHz (¹H) a 101 MHz (¹³C) a 41 (¹⁵N). Měření byla provedena při teplotě 300 K. Jako interní standardy v ¹H NMR spektrech byly využity signály residua DMSO-*d*₅ s chemickým posunem δ 2,50 ppm a residua CHCl₃ s chemickým posunem δ 7,26 ppm. ¹³C NMR spektra byla kalibrována na ¹³C signál DMSO-*d*₆ s chemickým posunem 39,52 ppm resp. na ¹³C signál CDCl₃ s chemickým posunem 77,16 ppm. Chemické posuny signálů ve spektrech zkoumaných sloučenin jsou uvedeny v jednotkách ppm. Interakční konstanty *J* jsou uvedeny v jednotkách Hz. Multiplicita signálů je značena zkratkami s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), ddd (dublet dubletů dubletu), t (triplet), td (triplet dubletu), m (multiplet), br s (široký signál).

Pro GC-MS analýzy byl použit plynový chromatograf Shimadzu QP-2010 s kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (GC-EI-MS), který je opatřen knihovnou spekter NIST 02 a s kolonou Supelco SLB-5ms (30 m; 0,25 mm), nosným plynem bylo helium.

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS s elektrosprejovou ionizací. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental analyzer (Thermo Fischer Scientific Inc.).

3.1 2,3,3-Trimethyl-2-(fenylamino)butannitril (1)

Pinakolon (30,1 g; 0,3 mol) byl smíchán s kyselinou octovou (125 ml) a anilinem (30,7 g; 0,33 mol). Směs byla míchána v ledové lázni. Při snížení teploty na 5 °C byl za stálého míchání po malých dávkách přidán KCN (25,8 g; 0,33 mol) tak, aby byla teplota směsi udržena pod 10 °C. Směs byla ještě míchána do samovolného rozpuštění ledu v lázni a vytemperování na teplotu místnosti, a pak byla ponechána v uzavřené baňce přes noc v klidu. Poté byla zhoustlá směs zředěna 250 ml destilované vody a promíchána, načež byla zfiltrována přes fritu. Filtrační koláč byl promyt ještě destilovanou vodou (500 ml) a petroletherem (50 ml) a ponechán vyschnout v digestoři. Krystalizací z ethanolu bylo získáno 33,4 g (0,17 mol; 55 %) bezbarvé krystalické sloučeniny **1**, b. t. 104–105 °C, $R_f = 0,80$ (5 % EtOH v CHCl_3). V literatuře⁵⁹ je uveden b. t. 108–110 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,53 (s, 3H, N–C– CH_3), 3,59 (s, 1H, NH), 6,94–6,99 (m, 1H, H-4'), 6,99–7,03 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,25–7,30 (m, 2H, H-3', H-5').

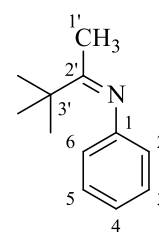
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 19,8 (CH_3), 25,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61,2 (C-2), 119,7 (C-2', C-6'), 121,5 (CN), 121,6 (C-4'), 129,3 (C-3', C-5'), 144,1 (C-1').

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 2975, 2226, 1605, 1514, 1465, 1406, 1384, 1317, 1254, 1156, 1122, 883, 750, 699, 520.

3.2 Iminy 2

N-(3,3-Dimethylbutan-2-yliden)anilin (**2a**)

V methanolu byl za horka rozpuštěn hydroxid draselný (11,2 g; 200 mmol) a roztok byl přes zpětný chladič přidán k vařící suspenzi anilinnitrilu **1** (12,1 g; 60 mmol) v methanolu (60 ml). Směs byla vařena 60 minut. Po ochlazení pod laboratorní teplotu k ní byla přidána studená voda (140 ml) a byla extrahována petroletherem (5 x 25 ml). Extrakt byl vytřepán vodou (2 x 50 ml) a sušen síranem sodným. Po jeho filtraci a odpaření těkavých složek ve vakuu do konstantní hmotnosti odparku zbyla světle žlutá kapalina, individuum dle TLC, $R_f = 0,75$ (5 % EtOH v CHCl_3), identifikovaná jako anil **2a** (10,0 g; 57 mmol; 95 %).



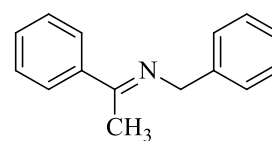
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,75 (s, 3H, H-1'), 6,63–6,65 (m, 2H, H-2, H-6), 6,99–7,02 (m, 1H, H-4), 7,26–7,28 (m, 2H, H-3, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 15,3 ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 27,9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 40,3 (C-3'), 119,1 (C-2, C-6), 122,7 (C-4), 128,9 (C-3, C-5), 152,4 (C-1), 177,5 (C-2').

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2966, 2869, 1650, 1594, 1477, 1364, 1242, 1200, 1142, 1070, 1024, 802, 770, 704, 527.

1-Fenyl-*N*-(1-fenylethyliden)methanamin (2b)

Krystalizací starého preparátu sloučeniny **2b** (15 g) z ethanolu bylo získáno 4,8 g (32 %) světle hnědých krystalů, b. t. 40 °C. V literatuře⁷⁴ je uveden b. t. 42 °C (petrolether), $R_f = 0,82$ (5 % EtOH v CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,27 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 7,09–7,14 (m, 1H), 7,34–7,60 (m, 7H), 7,85–7,91 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 16,1, 40,1, 55,5, 126,9, 127,1, 128,2, 129,2, 141,1, 141,5, 162,6.

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3022, 1631, 1601, 1493, 1447, 1376, 1349, 1268, 1044, 1025, 758, 727, 688, 571, 460.

3.3 4-Hydroxypyridin-2(1*H*)-ony 3

Metoda A

Směs anilu **2a** (1,76 g, 10,0 mmol), příslušného diethyl-malonátu (2,19 mmol) a *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu (0,012 g, 0,10 mmol) byla zahřívána v baňce opatřené destilačním nástavcem na kovové lázni. Teplota lázně byla postupně zvyšována na 270 °C tak, aby reakce nebyla příliš prudká a nedestiloval výchozí malonát, a pak byla udržována mezi 260 – 270 °C dokud neustala destilace ethanolu (3 - 5 h). Po vychladnutí byl produkt macerován diethyletherem (3 x 10 ml) a jeho krystalizací z vhodného rozpouštědla (20 ml ethanolu : 10 ml dimethylformamidu) byla získána odpovídající sloučenina **3**.

Metoda B

Směs příslušného iminu **2** (1,92 g, 10,95 mmol) a příslušného bis(2,4,6-trichlorfenyl)-malonátu (11,6 mmol) byla zahřívána do rozpuštění tuhé látky, poté odpařena při maximálním vakuu v 80 °C. Před vpuštěním vzduchu do baňky byla baňka vytemperována. Poté reakční směs zahřívána v baňce opatřené destilačním nástavcem na kovové lázni. Teplota lázně byla udržována mezi 240–250 °C po dobu 30 minut. Po vychladnutí bylo pomocí TLC ověřeno, že reakce proběhla. Reakční směs rozmíchána v petroletheru (20 ml) a ponechána 30 min v klidu. Vyloučená tuhá látka odsáta přes fritu, filtrační koláč promyt petroletherem (2 x 15 ml) a diethyletherem (2 x 7 ml). Krystalizací z vhodného rozpouštědla (100 ml ethanolu : 50 ml dimethylformamidu) byla získána odpovídající sloučenina **3**.

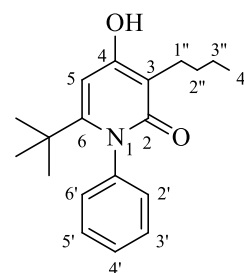
6-(*tert*-Butyl)-3-butyl-4-hydroxy-1-fenylpyridin-2(1*H*)-on (3a)

Výtěžek 0,33 g (1,1 mmol; 11 %, Metoda A) resp. 2,34 g, (7,8 mmol; 71 %, Metoda B) bezbarvý prášek, b. t. 285–300 °C, $R_f = 0,55$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3 butylu), 1,01 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,21-1,40 (m, 4H, H-2'', H-3''), 2,31 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-1 butylu), 6,16 (s, 1H, H-5), 7,17 (dd, 2H, $J = 7,7, 1,8$ Hz, H-2', H-6'), 7,38-7,48 (m, 3H, H-3', H-4' a H-5'), 10,05 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,9 (C-4''), 22,3 (C-2''), 22,9 (C-1''), 29,9 (C-3''), 31,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 98,1 (C-5), 108,5 (C-3), 127,9 (C-3', C-4', C-5'), 131,4 (C-2', C-6'), 140,6 (C-1'), 153,6 (C-6), 161,5 (C-4), 165,4 (C-2).

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3033, 2924, 2871, 2858, 1539, 1394, 1362, 1347, 1321, 1263, 1252, 1183, 1124, 756, 701.



6-(*tert*-Butyl)-4-hydroxy-1,3-difenylnpyridin-2(1*H*)-on (3b)

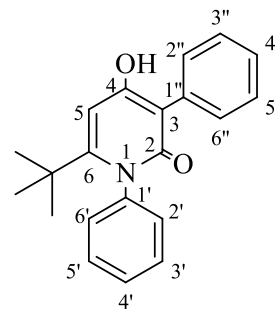
Výtěžek 3,68 g (11,5 mmol; 43 %, Metoda A) resp. 7,1 g (22,1 mmol; 84 %, Metoda B), bezbarvý prášek, b. t. 325–335 °C, $R_f = 0,40$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,07 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 6,33 (s, 1H, H-5), 7,14–7,19 (m, 1H, H-4''), 7,24–7,28 (m, 4H, H-2', H-6', H-3'', H-5''), 7,37–7,41 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7,42–7,48 (m, 3H, H-3', H-4', H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 31,0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 36,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 98,4 (C-5), 108,4 (C-3), 125,9 (C-4''), 126,9 (C-3'', C-5''), 128,0 (C-3', C-5'), 128,1 (C-4'), 130,7 (C-2'', C-6''), 131,4 (C-2', C-6'), 133,9 (C-1''), 140,4 (C-1'), 155,6 (C-6), 161,7 (C-4), 164,5 (C-2).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2972, 1584, 1541, 1487, 1403, 1384, 1349, 1254, 1208, 1084, 852, 751, 699, 613, 577.

HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 320,1645; nalezeno 320,1632.

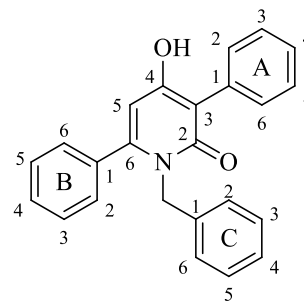
**1-Benzyl-4-hydroxy-3,6-difenylnpyridin-2(1*H*)-on (3c)**

Výtěžek 1,65 g (4,7 mmol; 77,9 %, Metoda B), světle žluté krystaly, b. t. 278–283 °C, $R_f = 0,66$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (s, 2H, CH_2), 6,00 (s, 1H, H-5), 6,86 (s, 2H, H-2^C, H-6^C), 7,19–7,25 (m, 3H, H-3^C, H-4^C, H-5^C), 7,26–7,30 (m, 2H, H-2^B, H-6^B), 7,32–7,36 (m, 2H, H-3^A, H-5^A), 7,37–7,39 (m, 2H, H-3^B, H-5^B), 7,42–7,49 (m, 3H, H-2^A, H-4^A, H-6^A), 7,50–7,55 (m, 1H, H-4^B), 10,61 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 47,7 (CH_2), 101,7 (C-5), 109,9 (C-3), 126,2 (C-4^A), 126,3 (C-2^C, C-6^C), 126,7 (C-4^C), 128,2 (C_6H_6), 128,3 (C-3^C, C-5^C), 128,4 (C-2^B, C-3^B, C-5^B, C-6^B), 129,3 (C-4^B), 130,9 (C-2^A, C-6^A), 134,2 (C-1^A), 135,2 (C-1^B), 138,0 (C-1^C), 148,6 (C-6), 161,2 (C-4), 162,6 (C-2).

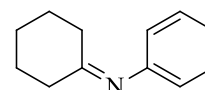
IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3181, 1628, 1601, 1568, 1495, 1400, 1301, 1214, 1200, 1151, 1052, 749, 698, 601, 587.



Pro $C_{24}H_{19}NO_2$ (353,41) vypočteno: 80,56 %C, 5,42 %H, 3,96 %N; nalezeno: 80,61 %C, 5,23 %H, 3,90 %N.

3.4 Roztok A (Roztok *N*-Cyklohexylidenanilinu (4))

K roztoku cyklohexanonu (2,08 g; 21,2 mmol) a anilinu (1,88 g; 20,2 mmol) v benzenu (20 ml) bylo přidáno molekulové síto 4 Å. Směs byla uzavřena pod argonovou atmosférou, míchána 4 h, ponechána v klidu a v denních intervalech byly vzorky kapalně fáze analyzovány pomocí GC-MS. Po 3 dnech se velikosti ploch píků cyklohexanonu, anilinu a *N*-cyklohexylidenanilinu ustálily na poměru $6,5 \pm 0,3 : 4,5 \pm 0,7 : 89 \pm 0,9$. Kapalná fáze s ustáleným složením je nadále označována jako roztok A.



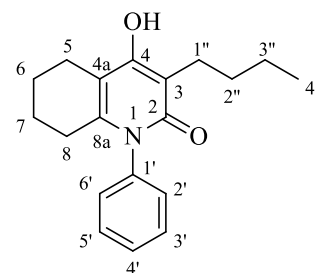
3.5 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-ony 5

K příslušnému bis(2,4,6-trichlorfenyl)-malonátu (5,05 mmol) v kapkovité baňce byl přidán roztok A (6 ml, tj. množství odpovídající 5 mmol anilinu použitého k jeho přípravě) a ze směsi byly na rotační odparce odpařeny těkavé složky (v závěru 8 torr, 80 °C). V baňce se směsí pak byla vytvořena argonová atmosféra a byla ponořena do kovové lázně ohřáté na 100 °C. Během 8 minut byla teplota lázně zvýšena na 250 °C a dalších 30 minut byla udržována v rozmezí 245–255 °C, načež byla baňka se směsí vynořena z lázně. Po vychladnutí byla baňka otevřena, látka byla macerována petroletherem a krystalizací nerozpustného podílu z ethanolu byl získán finální produkt.

3-Butyl-4-hydroxy-1-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-on (5a)

Výtěžek 0,80 g (2,7 mmol; 53 %), bezbarvý prášek, b. t. 222–225 °C (ethanol), $R_f = 0,73$ (5 % EtOH v $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, H-4''), 1,34–1,43 (m, 2H, H-3''), 1,47–1,55 (m, 2H, H-2''), 1,62–1,74 (m, 4H, H-6, H-7), 2,05–2,11 (m, 2H, H-8), 2,46–2,56 (m, 4H,



H-5, H-1''), 5,89 (s, 1H, OH), 7,16 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-2', H-6'), 7,35–7,41 (m, 1H, H-4'), 7,42–7,49 (m, 2H, H-3', H-5').

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (C-4''), 21,7 (C-6), 21,8 (C-5), 22,5 (C-7), 23,2 (C-3''), 23,6 (C-1''), 28,6 (C-8), 30,6 (C-2''), 107,4 (C-4a), 109,7 (C-3), 128,3 (C-4'), 128,7 (C-2', C-6'), 129,6 (C-3', C-5'), 139,2 (C-1'), 141,3 (C-8a), 160,2 (C-4), 164,0 (C-2).

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3062, 2945, 2865, 1637, 1602, 1574, 1545, 1432, 1412, 1393, 1228, 1201, 1170, 1121, 1072, 713.

HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 298,1802; nalezeno 298,1802.

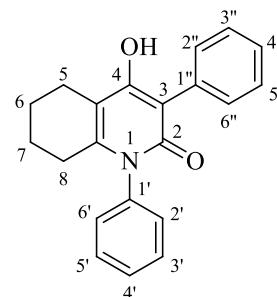
Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297,39): vypočteno: 76,73 %C, 4,71 %N

nalezeno: 76,40 %C, 4,76 %N.

4-Hydroxy-1,3-difenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1H)-on (5b)

Výtěžek 1,24 g (3,9 mmol; 79 %), bezbarvý prášek, b. t. 234–235 °C (ethanol), $R_f = 0,46$ (20 % EtOAc v Be). V literatuře⁵³ je uveden b. t. 243–244 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65–1,78 (m, 4H, H-6, H-7), 2,12–2,19 (m, 2H, H-8), 2,53–2,62 (m, 2H, H-5), 5,95 (s, 1H, OH), 7,19–7,25 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,32–7,36 (m, 1H, H-4'), 7,37–7,42 (m, 1H, H-4'), 7,43–7,49 (m, 6H, H-3', H-5', H-2'', H-6'', H-3'', H-5'').



^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21,7 (C-6), 21,9 (C-5), 22,5 (C-7), 28,9 (C-8), 107,6 (C-4a), 110,3 (C-3), 128,2 (C-4''), 128,4 (C-4'), 128,7 (C-2', C-6'), 129,4 (C-4''), 129,5 (C-3', C-5'), 130,8 (C-2'', C-6''), 131,7 (C-1''), 138,9 (C-1'), 143,6 (C-8a), 159,9 (C-6), 162,7 (C-2).

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3059, 2941, 1634, 1599, 1570, 1549, 1492, 1387, 1298, 1251, 1185, 1165, 1092, 748, 716.

HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 318,1489; nalezeno 318,1497.

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (317,38): vypočteno: 79,47 %C, 6,03 %H, 4,41 %N

nalezeno: 78,37 %C, 6,40 %H, 4,42 %N.

3.6 3,5-Dichlor-1-fenylpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony 6

Do suspenze příslušného hydroxypyridonu **3** (10 mmol) a chloroformu (30 ml) byl po kapkách během 2 min přidán sulfurylchlorid (4,18 g, 30,97 mmol), a vzniklý žlutý roztok byl míchán ještě 15 minut. Poté byla přidána voda s ledem (7 ml). Po roztání ledu byla organická vrstva oddělena, vodná vrstva byla extrahována chloroformem (2 x 2 ml). Spojená organická fáze byla sušena síranem sodným, zfiltrována přes filtrační papír a těkavé složky z ní byly odpařeny ve vakuu. Olejovitý odparek byl rozmíchán s malým množstvím diethyletheru a směs byla uložena do mrazicího boxu (-15 °C) přes noc. Po vytemperování na teplotu místnosti byl vyloučený produkt **6** odsát a sušen při 50 °C.

6-(*tert*-Butyl)-3-butyl-3,5-dichlor-1-fenylpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**6a**)

Výtěžek 2,38 g (6,47 mmol; 65 %), žlutý prášek, b. t. 95–110 °C, $R_f = 0,84$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-4''), 1,24–1,35 (m, 2H, H-3''), 1,38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1,75–1,82 (m, 2H, H-2''), 2,53–2,57 (m, 2H, H-1''), 7,37–7,42 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,52–7,55 (m, 2H, H-2', H-6').

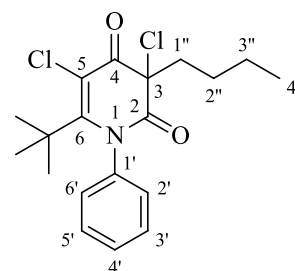
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 13,9 (C-4''), 22,3 (C-3''), 25,7 (C-2''), 30,7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 46,1 (C-1''), 49,2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 72,1 (C-3), 93,5 (C-5), 98,5 (C-6), 127,8 (C-5'), 128,3 (C-3'), 128,6 (C-4'), 131,4 (C-6'), 132,6 (C-2'), 140,3 (C-1'), 168,5 (C-2), 186,6 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2957, 2934, 2871, 1760, 1718, 1677, 1540, 1487, 1452, 1373, 1290, 1193, 1103, 723, 659.

HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 368,1179; nalezeno 368,1172.

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (368,30): vypočteno: 61,96 %C, 6,29 %H, 3,80 %N

nalezeno: 61,73 %C, 6,22 %H, 3,77 %N.



6-(*t*-Butyl)-3,5-dichlor-1,3-difenylnpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6b)

Výtěžek 2,75 g (7,1 mmol; 71 %), žluté krystaly, b. t. 195–200 °C, $R_f = 0,74$ (5 % EtOH v CHCl_3).

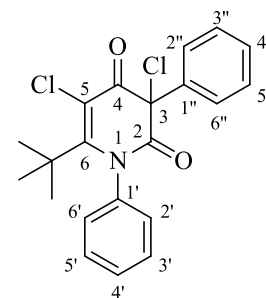
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7,32–7,36 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7,36–7,48 (m, 8H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-3'', H-4'', H-5'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 29,1 ($(\text{CH}_3)_3$), 40,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81,0 (C-3), 121,4 (C-5), 126,3 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 128,5 (C-4'), 128,9 (C-3', C-5'), 129,8 (C-2', C-6'), 130,3 (C-4''), 136,9 (C-1''), 139,9 (C-1'), 160,7 (C-6), 167,1 (C-2), 185,6 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3068, 2971, 1724, 1687, 1532, 1491, 1448, 1296, 1264, 1133, 1085, 1041, 738, 721, 691.

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (388,29): vypočteno: 64,96 %C, 4,93 %H, 3,61 %N

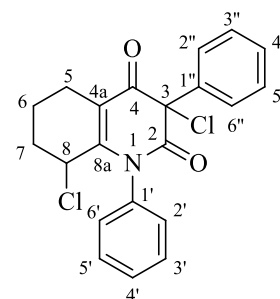
nalezeno: 64,46 %C, 4,89 %H, 3,57 %N.

**3.7 3,8-Dichlor-1,3-difenyln-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (7b)**

Suspenze sloučeniny **5b** (0,533 g; 1,68 mmol) v dioxanu (8,2 ml) byla zahřáta na 50 °C a za míchání k ní byl přidán sulfurylchlorid (0,51 g, 3,8 mmol). Vzniklý žlutý roztok byl ještě 10 min míchán při 50 – 53 °C a po ochlazení vodní lázní na 20 °C byl nalit do vody s ledem (65 ml). Vyloučená pevná fáze byla odsáta, promyta na fitru vodou a nechána vyschnout na vzduchu.

Krystalizací z benzenu byla izolována nezreagovaná sloučenina **5b** (0,35 g, 1,10 mmol, 65 %), jež byla identifikována pomocí IČ spektra a NMR spekter. Z matečného louhu bylo odpařeno rozpouštědlo a opakovanými krystalizacemi ze směsi benzen – cyklohexan bylo získáno malé množství nažloutlého prášku identifikovaného jako sloučenina **7b**, b. t. 178 °C (benzen – cyklohexan), $R_f = 0,75$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,77–1,89 (m, 2H, H-6), 1,89–1,95 (m, 2H, H-7 α), 2,01–2,08 (m, 2H, H-7 β), 2,46–2,52 (m, 2H, H-5), 4,24–4,28 (m, 1H, H-8), 7,11–7,14 (m, 1H), 7,38–7,58 (m, 9H).



^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 15,8 (C-6), 22,6 (C-5), 31,3 (C-7), 52,3 (C-8), 115,2 (C-8a), 126,8, 129,4, 129,8, 129,9, 130,0, 130,9, 135,5, 135,7, 147,8 (C-4a), 169,0 (C-2), 190,0 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2927, 2850, 1715, 1678, 1628, 1550, 1489, 1449, 1393, 1314, 1253, 1192, 745, 693, 622.

HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 386,0709; nalezeno 386,0705.

3.8 3-Azido-5-chlor-1-fenylpyridin-2,4(1H,3H)-diony 8

K suspenzi příslušného dichlorderivátu **6** (1,63 mmol) v DMF (10 ml) byl při laboratorní teplotě za míchání v baňce obalené hliníkovou folií po malých dávkách přidán NaN_3 (318 mg, 4,89 mmol). Směs míchána v uzavřené baňce ještě 90 min a poté byla nalita do vody s ledem (40 ml). Po roztání ledu byla tuhá fáze sloučeniny **8** odsáta, opakovaně promyta vodou (celkem 20 ml) a sušena při 50 °C.

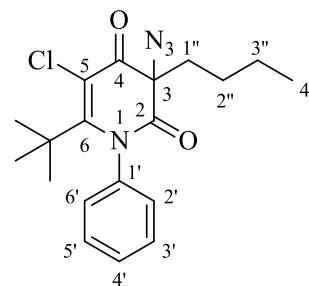
3-Azido-3-butyl-6-(*tert*-butyl)-1-fenyl-5-chlorpyridin-2,4(1H,3H)-dion (8a)

Výtěžek 0,46 g (1,2 mmol; 73 %), tmavě žlutý prášek, b. t. 80–95 °C, $R_f = 0,90$ (5 % EtOH v CHCl_3).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-4''), 1,25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,28–1,44 (m, 4H, H-2'', H-3''), 2,17–2,23 (m, 2H, H-1''), 6,89–7,12 (m, 1H, H-4'), 7,30–7,52 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6').

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13,8 (C-4''), 22,4 (C-3''), 26,4 (C-2''), 29,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39,3 (C-1''), 40,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77,6 (C-3), 119,9 (C-5), 125,1 (C-4'), 128,7 a 129,0 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 139,7 (C-1'), 162,3 (C-6), 170,7 (C-2), 188,7 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2959, 2872, 2119, 1722, 1690, 1541, 1489, 1288, 1250, 1206, 1165, 1115, 730, 695, 670.



3-Azido-6-(terc-butyl)-5-chlor-1,3-difenylypyridin-2,4(1H,3H)-dion (8b)

Výtěžek 0,41 g (1,04 mmol; 79 %), žluté krystaly,
b. t. 115–125 °C, $R_f = 0,78$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 7,35–7,55 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 29,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80,0 (C-3), 121,5 (C-5), 126,6, 128,6, 129,0, 130,0, 130,7, 133,8, 139,5, 160,8 (C-6), 169,0 (C-2), 187,4 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 2972, 2115, 1719, 1687, 1541, 1488, 1305, 1249, 1148, 1062, 786, 766, 721, 698, 665.

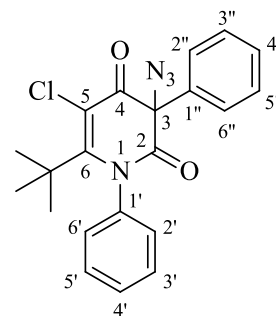
HRMS (ESI⁺): m/z pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2^+$ ($[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$) vypočteno 367,1208; nalezeno 367,1202.

MS (ESI⁺): m/z 417,1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 389,0 ($[\text{M}-\text{N}_2-\text{Na}]^+$).

MS (ESI⁻): m/z 393,2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), 365,1 ($[\text{M}-\text{N}_2-\text{H}]^-$).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (394,85): vypočteno: 63,88 %C, 4,85 %H, 14,19 %N

nalezeno: 63,53 %C, 4,70 %H, 14,34 %N.

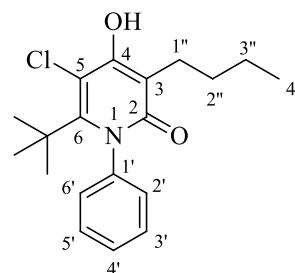
**3.9 6-(6-terc-Butyl)-5-chlor-4-hydroxy-1-fenylypyridin-2(1H)-ony 9**

Příslušný dichlorderivát **6** (1,29 mmol) byl rozpuštěn v kyselině octové (13 ml) a roztok byl zahřát k varu. Poté byl po malých částech přidán zinkový prach (422 mg; 6,45 mmol) tak rychle, aby směs bez vnějšího zahřívání mírně vřela. Pak byla směs ještě 2 min míchána a poté ihned zfiltrována. Filtrát byl ochlazen vodní lázní přibližně na teplotu místnosti a vylit do vody (26 ml). Vyloučená odpovídající sloučenina **9** byla odsáta a 0,5-M HCl (24 ml) a sušena při 50 °C.

6-(*tert*-Butyl)-3-butyl-5-chlor-4-hydroxy-1-fenylpyridin-2(1*H*)-on (9a)

Výtěžek 0,25 g, (0,74 mmol; 73,5 %), bílý prášek,
b. t. 180–190 °C, $R_f = 0,66$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, H-4''), 1,21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,30–1,40 (m, 2H, H-3''), 1,45–1,53 (m, 2H, H-2''), 2,51–2,56 (m, 2H, H-1''), 6,49 (br s, 1H, OH), 7,15–7,19 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,34–7,41 (m, 3H, H-3', H-4', H-5').



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (C-4''), 23,1 (C-3''), 24,7 (C-1''), 30,1 (C-2''), 31,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109,6 (C-5), 111,6 (C-3), 128,3 (C-2', C-6'), 128,3 (C-4'), 130,0 (C-3', C-5'), 141,5 (C-1'), 151,1 (C-2 nebo C-4), 156,4 (C-6), 164,9 (C-2 nebo C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3054, 2956, 2926, 2871, 1613, 1586, 1499, 1484, 1450, 1388, 1248, 1205, 1181, 1115, 704.

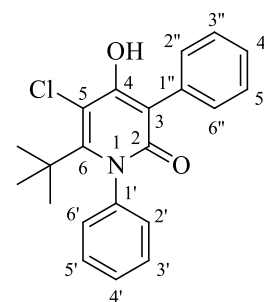
Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ (333,85): vypočteno: 68,35 %C, 7,25 %H, 4,20 %N

nalezeno: 68,49 %C, 7,26 %H, 4,17 %N.

6-(*tert*-butyl)-5-Chlor-4-hydroxy-1,3-difenylpyridin-2(1*H*)-on (9b)

Výtěžek 0,78 g, (2,2 mmol; 85,6 %), žlutý prášek, b. t. 235–240 °C,
 $R_f = 0,54$ (5 % EtOH v CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 6,37 (br s, 1H, OH), 7,21–7,25 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,28–7,34 (m, 1H, H-4''), 7,35–7,43 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-5''), 7,45–7,49 (m, 2H, H-2'', H-6'').



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 31,2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 40,7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 109,8 (C-5), 110,7 (C-3), 128,2 (C-4''), 128,3 (C-3', C-5'), 128,5 (C-4'), 128,6 (C-3'', C-5''), 130,1 (C-2', C-6'), 130,6 (C-2'', C-6''), 131,7 (C-1''), 141,4 (C-1'), 153,7 (C-6), 156,9 (C-2 nebo C-4), 163,7 (C-2 nebo C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3057, 1619, 1482, 1385, 1271, 1200, 1178, 1141, 1027, 795, 779, 742, 714, 693, 614.

HRMS (ESI⁺): m/z Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno 354,1255; nalezeno 354,1254.

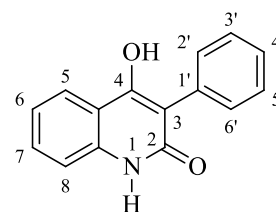
Pro $C_{21}H_{20}ClNO_2$ (353,84): vypočteno: 71,28 %C, 5,70 %H, 3,96 %N

nalezeno: 71,38 %C, 5,65 %H, 3,94 %N.

3.10 4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony 10

4-Hydroxy-3-fenylchinolin-2(1H)-on (10a)

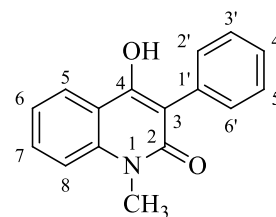
Anilin (23,4 g; 250 mmol) byl smíchán s diethylfenylmalonátem (61,3 g, 254 mmol) a baňka se směsí, opatřená destilačním nástavcem, byla vložena do kovové lázně o teplotě 120 °C. Teplota lázně byla postupně zvyšována, při 220 °C započala destilace. Teplota byla zvýšena na 250 °C a udržována, dokud přibývalo destilátu (2 h). Látka v baňce krystalicky ztuhla. Po vychladnutí byla suspendována v 0,5 M-NaOH (625 ml, 312 mmol), k suspenzi přidáno toluen (100 ml), směs byla míchána 15 minut a poté byla zfiltrována. Filtrační koláč byl opakovaně promyt toluenem (celkem 50 ml). Z filtrátu oddělena organická vrstva, vodná vrstva byla vytřepána toluenovým promývacím louhem a ještě čerstvým toluenem (50 ml). Z vodné vrstvy bylo odebráno 100 ml, v odebraném podílu byl suspendován filtrační koláč, suspenze byla zředěna vodou (100 ml), míchána 20 minut a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt vodou (20 ml). Původní filtrát spojený s vodným promývacím louhem byl okyselen 2,5-M HCl do kyselé reakce na univerzální indikátorový papír. Vyloučená sraženina byla odsáta, promyta vodou a sušena při 50 °C, čímž bylo získáno 45,2 g (0,19 mol; 74,9 %) sloučeniny **10a**, bezbarvý prášek, b. t. 244–252 °C, $R_f = 0,18$ (5 % EtOH v $CHCl_3$). V literatuře⁷⁵ je uveden b. t. 273 – 275 °C.



IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3448, 2964, 1645, 1611, 1588, 1500, 1471, 1408, 1366, 1288, 1245, 1158, 759, 696, 557. Spektrum se shoduje se spektrem autentické sloučeniny **10a**.

4-Hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1H)-on (10b)

N-Methylanilin (21,9 g; 200 mmol) byl smíchán s diethyl-fenylmalonátem (48,2 g, 200 mmol) a baňka se směsí, opatřená destilačním nástavcem, byla vložena do kovové lázně o teplotě 100 °C. Teplota lázně byla postupně zvyšována, při 170 °C začala destilace. Teplota byla zvyšována na 260 °C a udržována, dokud přibývalo destilátu. Látka byla z baňky za horka vylita do toluenu (100 ml), ke vzniklé suspenzi byl přidán 0,5 M-NaOH (500 ml), směs byla míchána 1,5 h a poté byla zfiltrována. Vodná vrstva filtrátu byla oddělena, opakovaně vytřepána toluenem (celkem 200 ml) a okyselena zředěnou 2,5 M-HCl do kyselé reakce na univerzální indikátorový papír (110 ml). Vyloučená sraženina byla odsáta, promyta vodou (300 ml) a sušena při 50 °C, čímž bylo získáno 41,56 g (0,17 mol, 82,8 %) sloučeniny **10b**, bílý prášek, b. t. 216–235 °C, $R_f = 0,33$ (5 % EtOH v CHCl_3). V literatuře⁷⁶ je uveden b. t. 223–225 °C. IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3443, 3061, 2956, 1628, 1596, 1581, 1572, 1426, 1329, 1308, 1252, 1230, 1168, 756, 693. Spektrum se shoduje se spektrem autentické sloučeniny **10b**.



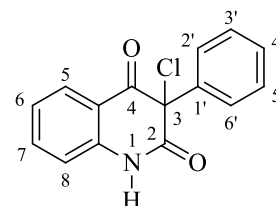
3.11 3-Chlorfenylchinolin-2,4-(1H,3H)-diony 11

Do suspenze příslušného hydroxychinolonu **10** (20 mmol) a dioxanu (80 ml) byl po kapkách během 2 min přidán sulfurylchlorid (6,7 g; 48 mmol), a vzniklý žlutý roztok byl míchán ještě 10 min při teplotě 55 °C. Poté byla přidána voda s ledem (270 ml) a směs vložena na 90 min do chladničky (5 °C). Vyloučený produkt **11** odsát, promyt vodou (200 ml) a sušen při 50 °C.

3-Chlor-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (11a)

Výtěžek 5,12 g (18,8 mmol; 94 %), světle žlutý prášek, b. t. 178–182 °C, $R_f = 0,56$ (5 % EtOH v CHCl_3). V literatuře⁷¹ je uveden b. t. 182–185 °C.

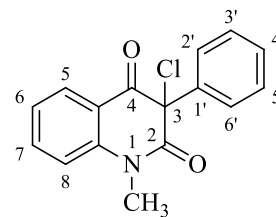
IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3201, 3137, 3082, 2992, 2925, 1716, 1680, 1613, 1595, 1485, 1365, 833, 754, 743, 690.



3-Chlor-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (11b)

Výtěžek 5,78 g, (20,0 mmol; 91 %), světle žlutý prášek, b. t. 120–121 °C, $R_f = 0,48$ (20 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁷⁷ je uveden b. t. 154 °C (ethanol).

IČ (KBr, cm^{-1}): ν 3393, 3064, 1713, 1687, 1601, 1472, 1449, 1348, 1306, 1140, 816, 772, 755, 719, 694.

**3.12 Pyridonové deriváty chinolindionu 12**

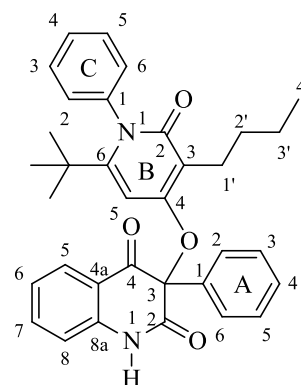
V dimethylformamidu (20 ml) byly dispergovány chlorchinolindion **11a** (1,00 mmol) s příslušným hydroxypyridonem **3** (1,00 mmol). Za míchání byl ke směsi po malých dávkách přidán K_2CO_3 (280 mg; 2,03 mmol) během 30 min a v míchání bylo pokračováno ještě 11 hodin. Poté byla směs zředěna vodou (80 ml) a okyselena 0.5M-HCl na univerzální indikátorový papír. Vzniklá obtížně filtrovatelná suspenze byla zahřívána 15 min na 50 °C, ochlazená přibližně na teplotu místnost a chlazená 1 h v chladničce při 5 °C. Vyloučená sloučenina **12** pak byla hladce odsáta na fritě, promyta vodou a sušena při 50 °C.

3-((6-(*tert*-Butyl)-3-butyl-2-oxo-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)oxy)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (12a)

Výtěžek 0,26 g (0,49 mmol; 50 %), bezbarvý prášek, b. t. 241–244 °C, $R_f = 0,38$ (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,72 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0,90 (s, 3H, H-4'), 1,30–1,45 (m, 2H, H-3'), 1,45–1,65 (m, 2H, H-2'), 2,50–2,65 (m, 2H, H-1'), 5,36 (s, 1H, H-5^B), 7,10–7,65 (m, 12H, H-6, H-8, H-2^A, H-3^A, H-4^A, H-5^A, H-6^A, H-2^C, H-3^C, H-4^C, H-5^C, H-6^C), 7,70–7,90 (m, 2H, H-5, H-7), 11,88 (s, 1H, C-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,8 (C-4'), 22,4 (C-3'), 23,4 (C-1'), 29,7 (C-2'), 30,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 36,6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 85,67 (C-3), 95,2 (C-5^B), 112,5 (C-3^B), 117,2 (C-8), 118,1 (C-4a), 124,1 (C-6), 125,1 (C-2^A, C-6^A), 127,6 (C-5), 129,7 (C-4^A), 138,0 (C-7), 141,1 (C-8a), 154,2 (C-6^B), 158,7 (C-2^B), 164,8 (C-4^B), 168,2 (C-2), 190,4 (C-4).



IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3060, 2959, 2921, 2869, 1718, 1684, 1629, 1548, 1483, 1350, 1245, 1207, 1140, 764, 698.

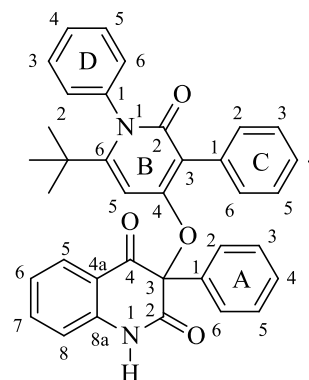
3-((6-(*tert*-Butyl)-2-oxo-1,3-difenyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)oxy)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (12b)

Výtěžek 0,42 g, (0,75 mmol; 75 %), bezbarvý prášek, b. t. 260–262 °C, R_f = 0,30 (5 % EtOH v CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,78 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5,47 (s, 1H, H-5^B), 7,27–7,31 (m, 1H, H-8), 7,33–7,35 (m, 1H, H-6), 7,60 (dd, 2H, J = 8,3, 1,4 Hz, H-2^D, H-6^D), 7,80 (ddd, 1H, J = 8,5, 7,0, 1,6, H-7), 7,87 (dd, 2H, J = 7,91, 1,61 Hz, H-5), 11,96 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 30,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 86,0 (C-3), 95,4 (C-5^B), 111,9 (C-3^B), 117,4 (C-8), 118,0 (C-4a), 124,2 (C-6), 125,1 (C-2^A, C-6^A), 126,8 (C-4^D), 127,2 (C-3^A, C-5^A), 127,7 (C-5), 129,6 (C-4^A), 130,8 (C-2^D, C-6^D), 132,9 (C-1^A), 138,1 (C-7), 141,1 (C-8a), 156,4 (C-6^B), 190,25 (C-4).

IČ (ATR, cm^{-1}): ν 3062, 2975, 2913, 1718, 1686, 1624, 1549, 1480, 1349, 1313, 1269, 1226, 1193, 1100, 698.



ZÁVĚR

Ve shodě se zadáním byla provedena literární rešerše zaměřená na syntézu pyridin-2,4-dionů, jejich výskyt v přírodě, biologické účinky a způsoby izolace. Dále byly dvěma způsoby, přímou a nepřímou cestou, připraveny výchozí látky **2** a **4**. Imin **2a** byl připraven přes α -anilidonitril **1**, zatímco anil **4** byl získán kondenzací anilinu s cyklohexanonem v přítomnosti molekulového síta.

Reakcí iminů acyklických ketonů **2** s estery substituovaných malonových kyselin byly připraveny dosud nepopsané 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-ony **3a-c**. Látky **3a,b** byly jednoduchým postupem založeným na reakci se sulfurylchloridem převedeny na příslušné 3,5-dichlorpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **6a,b**. Reakcí dichlorpyridindionů **6a,b** s azidem sodným vznikly 3-azido-5-chlorpyridin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **8**. Sloučeniny **6a,b** byly také redukovány zinkem v kyselině octové za vzniku 5-chlor-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onů **9a,b**.

Analogicky kondenzací *N*-cyklohexylidenanilinu **4** s bis(2,4,6-trichlorfenyl)-malonáty byly získány odpovídající 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2(1*H*)-ony **5a,b**. Chlorací tetrahydrochinolin-2(1*H*)-onu **5b** byla získána směs, z níž byl izolován 3,8-dichlor-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **7b**. Tato látka se bohužel nepodařilo izolovat ve větším množství, se kterým by bylo možné dále pracovat. Reakcí hydroxypyridonů **3a,b** s 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionem **11a** byly získány sloučeniny nového typu **12a,b**. Jedná se o první případy sloučenin, v nichž je struktura pyridin-2(1*H*)-onu spojena přes atom kyslíku se strukturou chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Sloučenina **11a** a její analog **11b** byly připraveny známým dvoustupňovým postupem z anilinů a substituovaných diethyl-malonátů přes 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony **10a,b**. Pro nedostatek času nebyly provedeny analogické pokusy s druhým chlorchinolindionem **11b**. Většinu připravených sloučenin se podařilo získat v uspokojivých výtěžcích, přičemž téměř ve všech případech byly výtěžky vyšší v případě fenylového substituentu než butylového v poloze 3.

V budoucnu by bylo dobré ještě více optimalizovat postupy jednotlivých reakcí a prozkoumat biologickou aktivitu nově připravených sloučenin, protože, jak již bylo zmíněno v úvodu, látky obsahující ve své molekule strukturu 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onu, by se mohly stát klíčovými pro přípravu nových druhů léčiv, především antibiotik.

SEZNAM OBRÁZKŮ

• Pyridin	13
• 4-hydroxypyridin-2(1 <i>H</i>)-on	13
• 4-hydroxypyridin-2(5 <i>H</i>)-on	14
• 4-hydroxypyridin-2(3 <i>H</i>)-on	14
• pyridin-2,4-diol	14
• 2-hydroxypyridin-4(3 <i>H</i>)-on	14
• 2-hydroxypyridin-4(1 <i>H</i>)-on	14
• 2-hydroxypyridin-4(5 <i>H</i>)-on	14
• pyridin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion	14
• pyridin-2(1 <i>H</i>)-on	15
• ricinin	15
• tenellin	15
• pyridovericin	16
• pyridomakrolidin	16
• ilicicolin	16
• TMC69	17
• TMC69-6H	17
• funiculosin	18
• flavipucin	18
• leporin A, leporin B	19
• kirromycin, aurodox, efrotomycin	20
• Imin 2b	26

SEZNAM SCHÉMÁT

• Obecné schéma přípravy iminů přímou cestou	21
• Obecné schéma přípravy iminů přes intermediát Streckerova typu	21
• Schéma chlorace 4-hydroxy-6-fenyl-pyridin-2-(1 <i>H</i>)onu sulfurylchloridem v dioxanu a následná redukce produktu zinkem	22
• Schéma chlorace substituovaných 4-hydroxypyridin-2(1 <i>H</i>)-onů v chloroformu a následná redukce produktů zinkem	23
• Schéma 1. Příprava iminu 2a přes α -anilinonitril 1	25
• Schéma 2. Příprava <i>N</i> -cyklohexylidenanilinu 4	27
• Schéma 3. Příprava sloučeniny 3a a 3b	27
• Schéma 4. Příprava sloučeniny 3c	28
• Schéma 5. Příprava sloučeniny 5	28
• Schéma 6. Příprava sloučenin 6	29
• Schéma 7. Předpokládaný průběh chlorace sloučeniny 5b	31
• Schéma 8. Příprava sloučeniny 8	32
• Schéma 9. Příprava sloučeniny 9	33
• Schéma 10. Příprava 4-hydroxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů 10	33
• Schéma 11. Příprava sloučeniny 11	34
• Mechanismus chlorace 4-hydroxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů 11a-b	34
• Schéma 12. Příprava sloučenin 12	35

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AMR	Antimikrobiální rezistence
ATR	Zeslabená úplná reflektance (angl. <i>Attenuated Total Reflectance</i>)
b. t	Bod tání
CDCl_3	Deuterovaný chloroform
COSY	Třívazebná homonukleární korelace
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
$\text{DMSO-}d_6$	Deuterovaný dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
EF-Tu	Termonestabilní elongační faktor (angl. <i>Elongation factor thermo unstable</i>)
ESI-MS	Hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
GC-MS	Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí
HMBC	Třívazebná heteronukleární korelace
HRMS	Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
HSQC	Jednovazebná heteronukleární korelace
HX	Hexokináza
IČ	Infračervená spektrometrie
J	Interakční konstanta
m/z	Mass number/charge number
MHz	Megahertz
mRNA	Mediátorová ribonukleová kyselina
NMR	Nukleární magnetická resonance
ppm	Parts per million
R_f	Retenční faktor
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě

UV Ultrafialové záření

WHO Světová zdravotnická organizace (angl. *World Health Organization*)

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Welcome Trust Sanger Institute [online]. London UK, [cit. 13.3.2019]. Dostupné z: <https://wellcome.ac.uk>.
2. O'Neill, J. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the future health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance* [online]. Dostupné z: https://amrreview.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.
3. Světová zdravotnická organizace [online]. *Antimikrobiální rezistence: Globální zpráva o dohledu 2014* WHO, Ženeva, Švýcarsko, [cit. 13.3.2019]. **2014**. Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.
4. Jessen, H. J.; Gademann K. 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168–1185.
5. Ferles, M.; Jizba, J. *Chemie pyridinu*; Nakladatelství ČSAV: Praha, **1957**, s. 16–18.
6. Červinka, O.; Dědek, V.; Ferles, M. *Organická chemie*, druhé přepracované vydání; SNTL: Praha, 1982.
7. NIST, National Institute of Standards and Technology [online]. U. S. Department of Commerce, [cit. 13.3.2019]. Dostupné z: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=110-86-1&Units=SI>.
8. McMurry, J.; *Organická chemie*. VŠChT: Praha; 2015.
9. Low, J. N.; Wilson, C. C. *Acta Cryst. C* **1983**, *39*, 1688-1690.
10. Katritzky, A. R.; Jones, R. A.; Infrared absorption of heteroaromatic and benzenoid six-membered monocyclic nuclei. X. Pyridones and pyridthiones. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1947.
11. Bellamy, L. J.; Rogasch, P. E. Use of solvent effects in the identification of carbonyl absorption in pyridones. *Spectrochim. Acta* **1960**, *16*, 30-34.
12. Knops, H. J.; Born, L.; Novel 3,5-diarylpyridones and their structures. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2973–2976.
13. Tuson, R. V.; Note on an alkaloid contained in the seeds of the *Ricinus communis*, or castor-oil plant. *J. Chem. Soc., Trans.* **1864**, 195–197.
14. Maquenne, L.; Philippe, L. Over the Constitution of the Ricinine. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1904**, *139*, 840–843.

- 15 Teličková, Z. Nejjedovatější rostliny světa, *Příroda* **2008**, listopad–prosinec, 68–69. ISSN 1803-3318.
- 16 Marco, S. Über Ricinin. *Chem. Zentralbl.* **1895**, 68, 853.
- 17 Staněk, J. *Alkaloidy*. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, **1957**.
- 18 Takahashi, S.; Uchida, K.; Kakinuma, N.; Hashimoto, R.; Yanaqisawa, T.; Nakagava, A. The structures of pyridovericin and pyridomacrolidin, new metabolites from the entomopathogenic fungus, *Beauveria bassiana*. *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 1051–1054.
- 19 Eley, K. L.; Halo, M.; Song, Z.; Powles, H.; Cox, R. J.; Bailey, A. M.; Lazarus, C. M.; Simpson, T. J. Biosynthesis of the 2-pyridone tenellin in the insect pathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *ChemBioChem*, **2007**, 8, 289–297.
- 20 Jeffs, L. B.; Khachatourians, G. G. Toxic properties of *Beauveria* pigments on erythrocyte membranes. *Toxicon*, **1997**, 35, 1351–1356.
- 21 Hayakawa, S.; Minato, H.; Katagiri, K. The Ilicicolins, Antibiotics from *Cylindrocladium Ilicicola*. *J. Antibiot.* **1971**, 24, 9, 653–654. ISSN: 0021-8820.
- 22 Kohno, J.; Hirano, N.; Sugawara, K.; Nishio, M.; Hashiyama, T.; Nakanishi, N.; Komatsubara, S. Structure of TMC-69, a new antitumor antibiotic from *Chrysosporium* sp. TC 1068. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1731–1735.
- 23 Furstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. Total synthesis and reassessment of the phosphatase-inhibitory activity of the antitumor agent TMC-69-6H., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5361–5364.
- 24 Ando, K.; Suzuki, s.; Saeki, T.; Tamura, G.; Arima, K. Antiviral and antitumor antibiotics. XIII. Funiculosin, a new antibiotic. 1. Isolation, biological and chemical properties. *J. Antibiot.*, **1969**, 22, 189–194.
- 25 Prezioso, S. M.; Elfamycins: inhibitors of elongation factor-Tu. *Mol. Microbiol.*, **2017**, 106(1), 22–34.
- 26 Tavecchia, P.; Marazzi, A.; Dallanoce, C.; Trani, A.; Ciciliato, I.; Ferrari, P.; Selva, E.; Ciabatti, R. Synthesis and biological evaluation of new fragments from kirromycin antibiotic. *J. Antibiot.*, **1996**, Tokyo 49, 1249–1257.
- 27 Cammack, R. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Rev. ed. New York: Oxford University Press, **2006**. ISBN 0-19-852917-1.
- 28 Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *The Molecular Biology of the Cell: Garland Science*, **2002**. (4th. ed). ISBN 0-8153-3218-1.

29. Wax, R.; Maises, W.; Weston, R.; Birnbaum, J. Efrotomycin, a new antibiotic from *Streptomyces lactamdurans*. *J. Antibiot.* **1976**, Tokyo 29, 670–673.
30. Weber, T.; Welzel, K.; Pelzer, S.; Vente, A.; Wohlleben, W. Exploiting the genetic potential of polyketide producing streptomycete. *J. Biotechnol.*, **2003**, 106, 221–232.
31. Berger, J.; Lehr, H.; Teitel, S.; Maehr, H.; Grunberg, E. A new antibiotic X-5108 of *Streptomyces* origin. I. Production, isolation and properties. *J. Antibiot.* **1973**, Tokyo, 26, 15–22.
32. Hall, C. C.; Watkins, J. D.; Georgopapadakou, N. H. Effects of elfamycins on elongation factor Tu from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 322–325.
33. Chinali, G.; Wolf, H.; Parmeggiani, A.; Effect of Kirromycin on Elongation Factor Tu. *Eur. J. Biochem.* **1977**, 75, 55–65.
34. Wang, C. S.; Easterly, J. P.; Skelly, N. E. Reaction of dehydroacetic acid with ammonia. *Tetrahedron* **1971**, 27, 2581–2589.
35. Kilbourn, E. E.; Seidel, M. C. Synthesis of *N*-alkyl-3-carboxy-4-pyridones. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1145–1148.
36. Castillo, S.; Ouadahi, H.; Herault, V. Reaction of 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone with primary amines: synthesis of *N*-substituted 2-pyridinones and hexanamide intermediates. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, 257–261.
37. Tan, S. F.; Ang, K. P.; Jayachandran, H.; Sammes, M. P. Effects of 5-acyl substituents on some properties of pyran-2,4-diones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1972-1999)* **1984**, 1317–1321.
38. Groutas, W. C.; Stanga, M. A.; Brubaker, M. J.; Huang, T. L.; Moi, M. K.; Carroll, R. T. Substituted 2-pyrones, 2-pyridones, and other congeners of elasnin as potential agents for the treatment of chronic obstructive lung diseases. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1106–1109.
39. Knops, H. J.; Born, L. Novel 3,5-diarylpyridones and their structures. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2973-2976.
40. Mee, J. D. 1-Phenylpiperidine-2,4,6-trione. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2135–2136.
41. Rastogi, R. R.; Ila, H.; Junjappa, H. Novel method for the synthesis of substituted and fused 3-cyano-4-(methylmercapto)-2(1*H*)-pyridones using α -oxoketene *S,S*-diacetals. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 645.

42. Jiang, J. B.; Urbanski, M. J. Synthesis of novel bicyclic 2-amino-4(1*H*)-pyridones. Reaction of lactim ethers with α -cyanoacetone dianion. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 259–262.
43. Stachel, H. D.; Wiesend, B.; Kreiner, C. Derivatives of 4,5-dihydroxypyridones by ring expansion. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1413–1418.
44. Rigby, J. H.; Burkhardt, F. J. Vinyl isocyanates as aza diene equivalents. A method for the synthesis of functionalized 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridones. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1374–1376.
45. Kappe, T.; Stelzel, H. P.; Ziegler, E. Synthesis of heterocycles. 210. Synthesis of pyridones from enamines and cyanoacetic acids. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 953–963.
46. Daneshtalab, M.; Kato, T. Studies on reactive intermediates. Part V. Reaction of ketene dimer with benzimidazole. *Heterocycles* **1986**, *24*, 419–422.
47. Prelog, V.; Szpilfogel, S. Cycloalkenopyridines. III. Pyrindan and bz-tetrahydroquinoline. *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1684–1692.
48. Klosa, J. Derivatives of ethyl 2,4-dihydroxy-6-methyl-3-pyridinecarboxylate. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1952**, *285*, 453–459.
49. Schrötter, E.; Niedrich, H.; Schick, H. An improved synthesis of the potential antihypertensive agent fusaric acid. *Pharmazie* **1984**, *39*, 155–158.
50. Ziegler E., Beleggratis K. Syntheses of heterocycles. XC. A synthesis of substituted 4-hydroxy-2-pyridones. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 219–220.
51. Elvidge, J. A.; Zaidi, N. A. Heterocyclic syntheses with malonyl chloride. IX. 2-Substituted 4-chloro-6-pyrimidones from certain nitriles. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2188–2198.
52. Ziegler E., Hradetzky F., Eder M. Synthesis of heterocycles. LXXXVII. Cycloaddition of carbon suboxide to heteroaromatic ketoanils. *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 1394–1398.
53. Ziegler, E.; Kleineberg, G.; Beleggratis, K. Syntheses of heterocycles. LXXXVIII. Synthesis of *N*-aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylenepyrid-2-ones. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 77–81.
54. Kappe, T.; Baxevanidis, G.; Ziegler, E. Syntheses of heterocycles. 156. Reactions of ethyl β -aminocrotonate. Modification of the Pechmann reaction. *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 1392–1399.

55. Kappe, T.; Chirazi, M. A. A.; Stelzel, H. P.; Ziegler, E. Syntheses of heterocycles. 162. Synthesis of *N*-malonyl heterocycles. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 586–598.
56. Celerier, J. P.; Eskenazi, C.; Lhommet, G.; Maitte, P. Studies of a series of functionalized hydroindolizines. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 953–955.
57. Kappe T. Use of Magic Malonates, AME', Bis-(2,4,6-trichlorophenyl)-malonates. In *Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis (EROS)*; Pacquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1995, 1, 577-579.
58. Kappe, T.; Ajili, S.; Stadlbauer, W. Active malonate esters as synthons for heterocycles: preparation of 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridones. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 463–468.
59. Kafka, S.; Kappe, T. Synthesis of 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridones from azomethines and substituted dialkyl malonates. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1019–1031.
60. Ito, K.; Miyajima, S. Retro-ene reactions in heterocyclic synthesis. II. A facile synthetic method for 4-hydroxy-2-pyridones. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1037–1044.
61. Branstrom, A.; Josyula, V. P. V. N.; Arnold, M. A.; Gerasyuto, A. I.; Karp, G.; Wang, J. Pyridinone compounds as antibacterial agents and their preparation. PCT Int. Appl. WO 2013/033240, **7. 3. 2013**.
62. Gerasyuto, A. I.; Arnold, M. A.; Wang, J.; Chen, G.; Zhang, X.; Smith, S.; Woll, M. G.; Baird, J.; Zhang, N.; Almstead, N. G.; Narasimhan, J.; Peddi, S.; Dumble, M.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Branstrom, A. A.; Prasad, J. V. N.; Karp, G. M. Discovery and Optimization of Indolyl-Containing 4-Hydroxy-2-Pyridone Type II DNA Topoisomerase Inhibitors Active against Multidrug Resistant Gram-negative Bacteria. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 4456–4475.
63. Kafka, S.; Aigner, R.; Kappe, T. Reaction of malonates with camphoranile. Synthesis of 4-hydroxy-2-pyridones attached to the bornane ring system. *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1105–1109.
64. Ladenburg, A. Ueber die Imine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 1149–1152.
65. Roschger, P. *Thesis*, Karl Franzens University of Graz, **1992**.
66. Wolf, T. *Thesis*, Karl Franzens University of Graz, and references cited therein, **1974**.
67. Kafka S. Nepublikované výsledky.

68. Landor, S. R.; Sonola, O. O.; Tatchell, A. R. Asymmetric syntheses. Part 10. The synthesis and reduction of N-phenylazomethines with a lithium aluminum hydride-3-O-benzyl-1,2-O-cyclohexylidene- α -D-glucopyranose complex to give optically active secondary amines. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.:* 1, **1978**, 605.
69. Kappe, T.; Baxevanidis, G.; Ziegler, E. Syntheses of heterocycles. CXXXIII. Chlorination of 4-hydroxy-2-(1H)-pyridones. *Monatsh. Chem.* **1969**, 100, 1715–1721.
70. Schnell, B. Synthesis and reactions of 4-hydroxy-2(1H)-pyridones with thienyl and pyridyl substituents in position 6 starting with azomethines and malonates. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 541–548.
71. Malle, E.; Stadlbauer, W.; Ostermann, G.; Hofmann, B.; Leis, H. J.; Kostner, G. M. Organic azides in heterocyclic synthesis. Part 10. Synthesis of new 2-, 3-, and 4-substituted azidoquinolines: inhibitors of human blood platelet aggregation in vitro. *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25(2), 137–42.
72. Kharasch, M. S.; Brown, H. C. Chlorinations with sulfur chloride. I. The peroxide-catalyzed chlorination of hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61(8), 2142–2150.
73. Milićević, D.; Kimmel, R.; Gazvoda, M.; Urankar, D.; Kafka, S.; Košmrlj, J. Synthesis of bis(1,2,3-triazole) functionalized quinoline-2,4-diones. *Molecules*, **2018**, 23(9), 2310/1–2310/21.
74. Brune, H. B.; Unsin, J.; Hemmer, R.; Reichhardt, M. Investigation of the mechanism of the rhodium(I) catalyzed hydrogen transfer reaction of secondary alcohols to imines. *J Organomet. Chem.*, **1989**, 369, 335–342.
75. Fu, L.; Huang, X.; Wang, D.; Zhao, P.; Ding, K. Copper(I) iodide catalyzed synthesis of quinolinones via cascade reactions of 2-halobenzocarbonyls with 2-arylamides. *Synthesis* **2011**, 1547–1554.
76. Rudolf, O.; Mrkvička, V.; Lyčka, A.; Rouchal, M.; Klasek, A. Reaction of Some 2-Quinolone Derivatives with Phosphoryl Chloride: Synthesis of Novel Phosphoric Acid Esters of 4-Hydroxy-2-quinolone. *J Heterocycl. Chem.*, **2013**, 50(S1), 100–110.
77. Stadlbauer, W.; Laschober, R.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. Organic azides in heterocycle synthesis. Part 16. Halogenation reactions in position 3 of quinoline-2,4-dione systems by electrophilic substitution and halogen exchange. *Monatsh. Chem.*, **1992**, 123(6), 617–636.