

Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich reakce s bromestery

Bc. Radek Bartošík

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. Radek Bartošík**
Osobní číslo: **T17549**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich reakce s bromestery**

Zásady pro vypracování:

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na přípravu thioimidazolů a jejich reakce s alkylačními činidly.
2. Připravte nejprve známé a pak nové 2-thioimidazochinolin-2-ony a studujte jejich reakci s bromoctanem ethylnatým v různých molárních poměrech.
3. Pokuste se převést produkty na tricyklické deriváty.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. McMURRY, J.: *Organická chemie*. Praha: VŠCHT, 2015. ISBN 3-527-31280-3.
2. PROISL, K., KAFKA, S., KOŠMRLJ, J.: Chemistry and applications of 4-hydroxyquinolin-2-one and quinoline-2,4-dione-based compounds. *Curr. Org. Chem.* 2017, 21, 1949-1975.
3. KLÁSEK, A., RUDOLF, O., ROUCHAL, M., LYČKA, A.: Reaction of 3-Hydroxyquinoline-2,4-diones with Inorganic Thiocyanates in the Presence of Ammonium or Alkylammonium Ions: the Unexpected Replacement of a Hydroxy Group by an Amino Group. *Helvetica Chimica Acta* 2015, 98, 318-335.

Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.**
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, považuji 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 nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

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

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

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

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

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

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

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo 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 přihlídá k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zaměřuje na přípravu 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich alkylačním reakcím s bromoacetatem ethylnatým za různých molárních poměrů. Výsledné estery, jsou zde podrobeny dalším reakcím, jejichž cílem je získat jejich tricyklické deriváty, které mohou naleznout uplatnění jako aditiva sloužící k modifikaci vedoucí ke zlepšení termostability polymerů.

Klíčová slova: 2-thioimidazochinolin-2-on, ethylbromacetát, chinolin-2,4-dion, thiokyanatan amonný, thioimidazoly, imidazochinoliny, alkylace.

ABSTRACT

This thesis focuses on the preparation of 2-thioimidazoquinolin-2-ones and their alkylation reactions with ethyl bromoacetate under various molar ratios. The resulting esters are subjected to further reactions in order to obtain their tricyclic derivatives, which may find use as modification additives to improve the thermostability of the polymers.

Keywords: 2-thioimidazoquinolin-2-one, ethyl bromoacetate, quinoline-2,4-dione, ammonium thiocyanate, thioimidazoles, imidazoquinolines, alkylation.

Chtěl bych tímto srdečně poděkovat vedoucímu mé diplomové práce prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc. a to především za ochotu, rady a profesionální přístup. Poděkování patří i paní Haně Geržové a Lukáši Bednáři za neutuchající pomoc v laboratoři a cenné rady. Dále pak prof. Ing. Antonínu Lyčkovi, DrSc., za provádění NMR analýz. Nemalý dík patří i všem pracovníkům a studentům Ústavu chemie Fakulty technologické. Na závěr děkuji vesmíru, že jsem se mohl narodit na tak překrásné planetě plné mystéria hodného k objevování.

Motto:

„Není, jak mně“

Autor

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 THIOXOIMIDAZOLY	12
1.1 CHEMICKÁ STRUKTURA.....	12
1.2 PŘÍPRAVA.....	13
1.3 VYUŽITÍ	16
1.4 REAKCE.....	17
1.4.1 Acetylace.....	18
1.4.2 Alkylace	19
2 IMIDAZOCHINOLINY	23
2.1 VYUŽITÍ	23
2.1.1 Léčiva.....	23
3 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONY	26
3.1 PŘÍPRAVA.....	26
3.2 MOŽNOSTI VYUŽITÍ	28
II PRAKTICKÁ ČÁST	29
4 CÍLE PRÁCE	30
5 POUŽITÉ ANALYTICKÉ PŘÍSTROJE A METODY	31
6 PŘÍPRAVA 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	32
6.1 SYNTÉZA 1-ALKYL-4-HYDROXY-3-FENYLCHINOLIN-2-ONŮ	32
6.2 PŘÍPRAVA 1-ALKYL-3-HYDROXY-3-BENZYLCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	33
6.3 PŘÍPRAVA 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	35
7 REAKCE 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ S BROMOCTANEM ETHYLNATÝM	37
8 POKUSY O PŘEVEDENÍ VÝSLEDNÝCH ESTERŮ NA TRICYKLIČKÉ DERIVÁTY	44
8.1 REDUKCE DIESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	44
8.2 ALKALICKÁ HYDROLÝZA ESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ.....	45
8.2.1 Alkalická hydrolýza diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů	45
8.2.2 Alkalická hydrolýza monoesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů	46
8.3 REAKCE 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ S ETHANOLAMINEM	48
8.3.1 Reakce kyselin 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem	48
8.3.2 Reakce kyselin 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem a SOCl ₂	48
8.3.3 Reakce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem katalyzovaná oxidem vápenatým	49

8.4	INTRAMOLEKULÁRNÍ CYKLIZAČNÍ REAKCE ESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	50
8.4.1	Cyklizace mono esteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s Na ₄ NO ₃	50
8.4.2	Cyklizace diesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s terc-butoxidem draselným	51
8.4.3	Cyklizace diesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU	52
8.4.4	Cyklizace monoesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU	53
8.4.5	Cyklizace monoesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu katalyzovaná 4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridinem	54
8.4.6	Cyklizace diesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s ethoxidem sodným	55
9	VÝSLEDKY A DISKUZE	56
9.1	PŘÍPRAVA 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	56
9.2	REAKCE 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ S BROMOCTANEM ETHYLNATÝM	56
9.3	REDUKCE DIESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	57
9.4	ALKALICKÁ HYDROLÝZA ESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	57
9.5	REAKCE 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ S ETHANOLAMINEM	57
9.6	INTRAMOLEKULÁRNÍ CYKLIZAČNÍ REAKCE ESTERŮ 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ	58
	ZÁVĚR	59
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	60
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	65
	SEZNAM OBRÁZKŮ	67
	SEZNAM SCHÉMAT	68
	SEZNAM TABULEK	70
	SEZNAM PŘÍLOH	71

ÚVOD

Cílem práce je příprava známých a nových 2-thioimidazochinolin-2-onů a studium jejich reakcí s bromoctanem ethylnatým v různých molárních poměrech. Jednou z možností využití výsledných látek je jejich kondenzace s difunkčními lineárními polyestery za vzniku polymerů obsahujících tvrdé heterocyklické bloky. Výsledné produkty by mohly nalézt uplatnění v syntéze termostabilních polymerů.

Teoretická část práce přibližuje problematiku thioimidazolů, imidazochinolinů a 2-thioimidazochinolin-2-onů. Popisuje vybrané chemické vlastnosti, metody příprav, reakce a praktické aplikace této obsáhlé skupiny látek s velmi širokým potenciálem využití v rozmanitých oblastech lidské činnosti.

Praktická část se zabývá přípravou 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich prekurzorů. Popisuje alkylaci 2-thioimidazochinolin-2-onů ethyl bromacetátem a další možnosti modifikace výsledných esterů (hydrolýza, cyklizace).

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

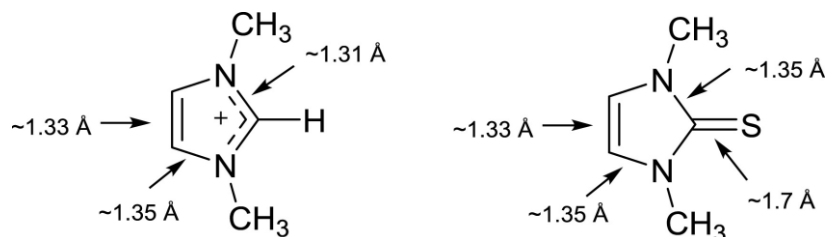
I. TEORETICKÁ ČÁST

1 THIOXOIMIDAZOLY

Thioxoimidazoly jsou deriváty imidazolu kdy je v poloze 2 navázán atom síry. Deriváty thioxoimidazolů (imidazol-2-thionů) jsou známy především pro své bioaktivní účinky [1].

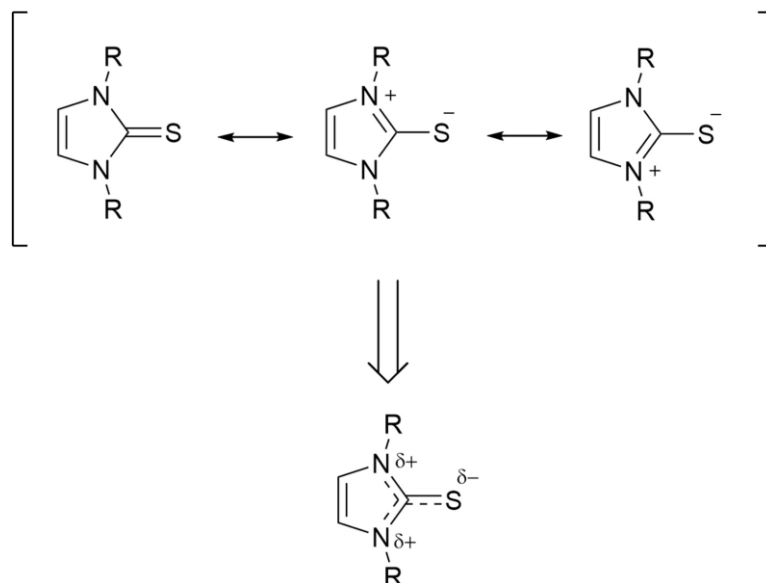
1.1 Chemická struktura

Chemická struktura imidazol-2-thionů a 1,3-dialkylimidazo-2-thionů byla studována teoreticky i experimentálně. Výsledek kvantově-chemických studií molekuly imidazol-2-thionu indikuje nerovnoměrnou distribuci hustoty π elektronů okolo vazby C – S, negativní náboj je koncentrován u exocyklického atomu síry. Rentgenovou analýzou imidazo-2-thionu a jeho derivátů bylo zjištěno, že molekula imidazo-2-thionu je planární a vazba C – S (~ 1.70 Å) je delší než typická C = S dvojná vazba (například délka dvojná vazba mezi atomem síry a uhlíku u thioacetonu je přibližně 1.63 Å) [2]. Délky vybraných vazeb 1,3-dimethylimidazo-2-thionu jsou znázorněny na Obrázku 1.



Obrázek 1: Srovnání délky vybraných vazeb u 1,3-dimethylimidazolového kationtu a 1,3-dimethylimidazo-2-thionu [2]

Délky vazeb a jejich úhly jsou podobné jako u odpovídajících solí imidazolů. Tudiž je pro zapsání imidazo-2-thionů vhodnější použití rezonančního hybridu (viz Obrázek 2) [3].



Obrázek 2: Zápis rezonančního hybridu imidazo-2-thionu [2]

1.2 Příprava

Pravděpodobně nejdůležitější metodou přípravy imidazo-2-thionů je přímá reakce mezi solí imidazolu a elementární sírou. Například, dialkylimidazolinium jodid snadno reaguje se sírou za vzniku 1,3-dialkylimidazol-2-thionů (viz. Schéma 1) [2], [4].

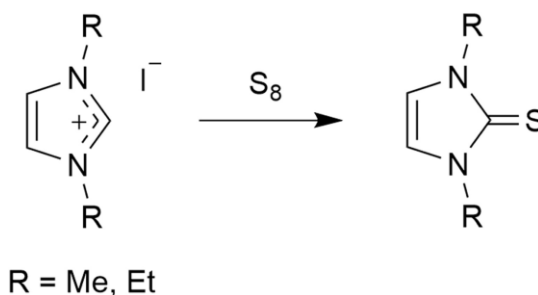


Schéma 1: Reakce dialkylimidazolinium jodidu se sírou [2]

Dalšími metodami syntézy je cyklizace α -aminoketonů, α -aminoacetalů nebo α -aminohydroxyketonů s isothiokyanáty, cyklizace α -hydroxyketonů s thiomocovinou nebo reakce 2-halogen derivátů imidazolu s nukleofilem obsahujícím atom síry [5].

Reakce aminoacetalu s isothiokyanátem dle Marckwalda byla roku 1889 vůbec první publikovaná syntéza 1-substituovaného imidazo-2-thionu. Další dveře syntézy

imidazo-2-thionu a jeho derivátů otevřel Lawson roku 1951. Jednalo se o reakci thiokyanatanu draselného s odpovídajícími hydrochloridy esterů aminokyselin. Marckwaldova metoda byla následně v roce 1997 modifikována Matsudou do zjednodušené, one-pot formy [6].

Příklad reakce α -aminoketonu s thiokyanáty je znázorněn na Schématu 2. Látka **1** (2-amino-3-oxo-*N*-fenylobutanamid) je typickým α -aminoketonem. Ten reaguje s thiokyanatan amonným v kyselém prostředí tvořeném kyselinou octovou s katalytickým množstvím kyseliny chlorovodíkové za vzniku 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu [1].

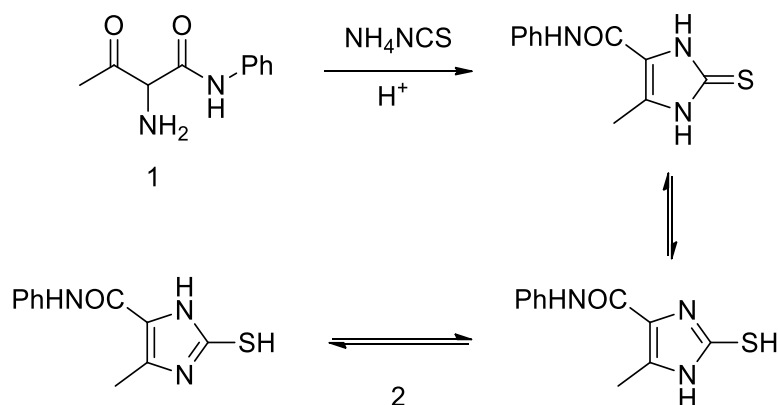


Schéma 2: Příprava 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu

Analogicky lze připravit substituovaný imidazo-2-thion reakcí s thiokyanatanem draselným (viz. Schéma 3) [7].

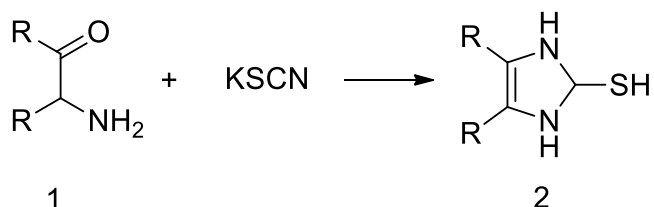


Schéma 3: Příprava substituovaného imidazo-2-thionu [7]

Zajímavou možností syntézy derivátů imidazo-2-thionů je syntéza vycházející z 4-methylimidazolu. Podstatou je reflux 4-methylimidazolu, *O*-fenylochlorothioformiátu, s

hydrogenuhličitanem sodným v 50 % vodném roztoku tetrahydrofuranu. Procentuální výtěžek odpovídajícího 4-methylimidazo-2-thionu **8** je 70 %. Tato transformace, která dovoluje přímou přípravu imidazo-2-thionu z imidazolu pravděpodobně probíhá dle Schématu 4 [5].

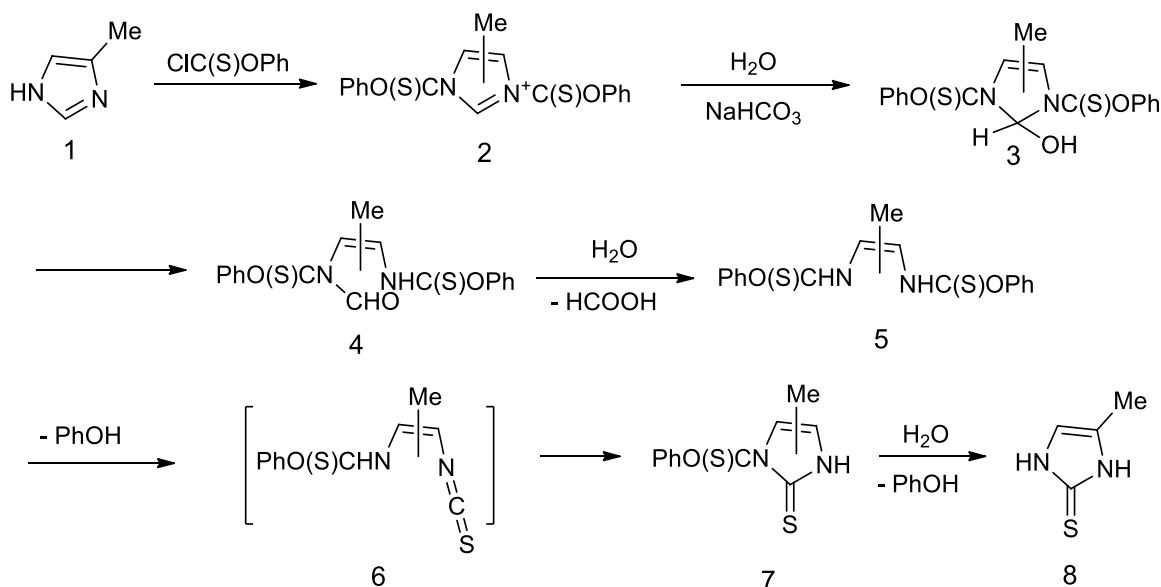
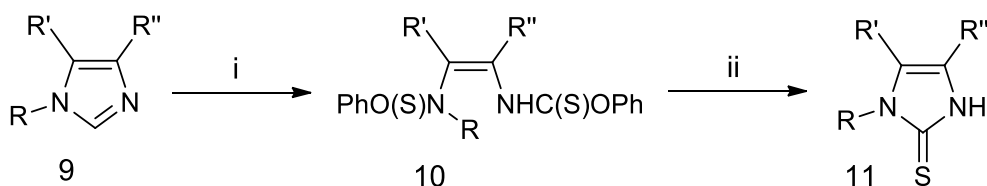


Schéma 4: ANRORC syntéza 4-methylimidazo-2-thionu

Jedná se o mechanismus ANRORC (z angl. Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure). Zahrnuje počáteční navázání hydroxidového iontu na C-2 atom imidazolinového kationtu **2**, následuje otevření kruhu a Bambergerovo štěpení **4**. Formamidový derivát **4** je rozložen isothiokyanátovým intermediátem **6** v alkalickém prostředí. Imidazolový kruh se uzavírá a produkt **7** je dále hydrolyzován na odpovídající 4-methylimidazo-2-thion **8** [5].

Podmínky výše zmíněné reakce (reflux, vodné prostředí, přítomnost báze) mohou být nekompatibilní s některými funkčními skupinami a tím snižovat rámcem použitelnosti reakce. Alternativně lze použít mírnější a praktičtější dvoustupňovou reakci. Otevření kruhu imidazolu O-fenyl chlorothioformiátem probíhá ve dvoufázovém systému (ether, voda) za pokojové teploty (Schéma 5). Produkt **10** je z organické fáze získán

oddestilováním rozpouštědla. Následně probíhá reakce s triethylaminem, v methanolu za pokojové teploty [5].



i). ClC(S)OPh, NaHCO₃, Et₂O, H₂O, r.t.

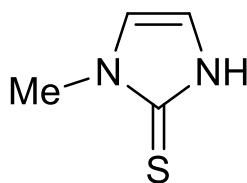
ii). Et₃N, MeOH, r.t.

Schéma 5: Dvoustupňová syntéza imidazo-2-thionů

1.3 Využití

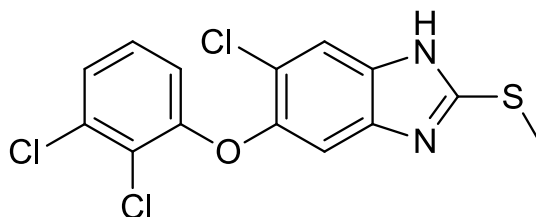
Thioimidazoly (imidazo-2-thiony) a jeho deriváty jsou již dlouhou dobu terčem zájmu pro jejich možnost využití v oblastech medicíny [8, 9], katalýzy [10], koordinační chemie nebo jako prekursorů při výrobě bezhalogenových iontových kapalin [2].

Imidazo-2-thiony a jejich benzoderiváty patří mezi důležitou třídu látek s širokým farmaceutickým a průmyslovým využitím. Již mnoho let se k léčbě hypertyreózy (zvýšená činnost štítné žlázy) používá lék Methimazole[®] (1-methylimidazo-2-thion) [5]. Chemická struktura tohoto léku je znázorněna na Obrázku 3.



Obrázek 3: Chemická struktura 1-methylimidazo-2-thionu

Hojně využívaným lékem na bázi imidazo-2-thionů je antiparazitikum triklabendazol (Egaten[®], Fasinex[®]). Triklabendazol působí proti jaterním motolicím (motolice jaterní, *Fascioloides magna*, *Fasciola gigantica*) [11]. Chemická struktura tohoto antiparazitika je znázorněna na Obrázku 4.



Obrázek 4: Chemická struktura triklabendazolu (5-chlor-6-(2,3-dichlorfenoxy)-2-methylsulfanyl-3*H*-benzimidazol)

Byla vyvinuta léčiva na bázi imidazo-2-thionů sloužící v léčbě artritidy. Některé deriváty se vyznačují protizánětlivými nebo antioxidačními účinky [5]. Některé 2*H*-imidazo-2-thion deriváty vykazují inhibiční účinek na agregaci krevních destiček [12, 13].

Imidazo-2-thion C-nukleosid může sloužit jako prekurzor při syntéze azidonukleosidů a fluoronukleosidů. U těchto látek probíhá intenzivní farmaceutický výzkum v oblasti léčby AIDS [6]. Benzimidazol-2-thiony nachází uplatnění v průmyslu, zvláště jako antioxidanty při výrobě pryže či jako urychlovače její vulkanizace [5].

1.4 Reakce

Imidazo-2-thiony patří mezi aromatické heterocyklické sloučeniny. Negativní náboj je koncentrován u exocyklického atomu síry [2]. Thiolové skupiny jsou, podobně jako hydroxylové skupiny, slabě zásadité a podléhají podobným reakcím jako alkoholy. Na rozdíl od alkoholů ale obvykle netvoří vodíkové můstky, protože atom síry není dostatečně elektronegativní [14].

Jak již bylo zmíněno, imidazo-2-thiony vykazují známky tautomerie (Schéma 6). Ve sloučeninách se vyskytují jako thiony **1** nebo jako thioly **2**.

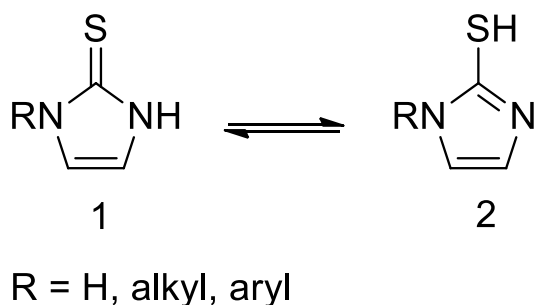
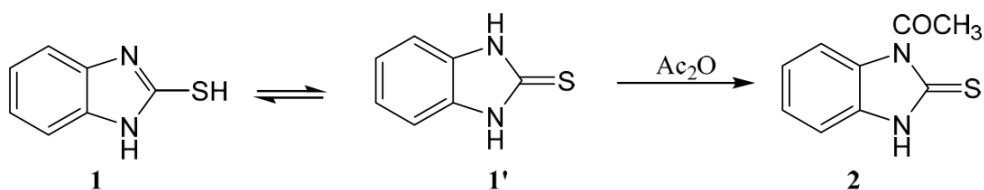


Schéma 6: Tautomerní formy imidazo-2-thionu

Bylo též poukázáno, že k ionizaci látky dochází z thionové formy. Kalkulace za využití programu HMO (Huckel Molecular Orbital) předpovídají vyšší stabilitu thionu **1** oproti thiolu **2**. Byla zjištěna uspokojivá korelace mezi pozorovanou hodnotou pKa a rozdílem energie σ -elektronů (ΔE) mezi tautomerem thioamidu a jeho resonančním efektem stabilizovaným aniontem, což podporuje přiřazované tautomerní vlastnosti. Další důkazy existence převládající thionové formy přináší několik reakcí přípravy Mannichových bází, kdy dochází k N-substituci namísto S-substituce [15].

1.4.1 Acetylace

Příkladem acetylace sloučenin obsahující imidazo-2-thiony je například reakce 1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-thionu **1** s anhydridem kyseliny octové za varu (viz. Schéma 7). Výsledný produkt 1-(2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazo-1-yl)ethanon **2** v přítomnosti báze zpětně deacetyluje na výchozí látku **1**. K velmi účinným bázím k deacetylaci této látky patří piperidin následovaný hydroxidem draselným, triethylaminem a uhličitanem draselným. Analogickým způsobem lze acetylovat i příbuzné deriváty například 5,6-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2(3*H*)-thion [16].

Schéma 7: Acetylace 1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-thionu [16]

1.4.2 Alkylace

Alkylace derivátu thioxoimidazolu ethyl bromacetátem je znázorněna na Schématu 8. Reakce 1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-thionu **1** probíhá v bezvodém acetonu za přítomnosti báze (triethylamin, uhličitán draselný). Většího procentuálního výtěžku bylo dosaženo použitím triethylaminu jako báze [16], [17].

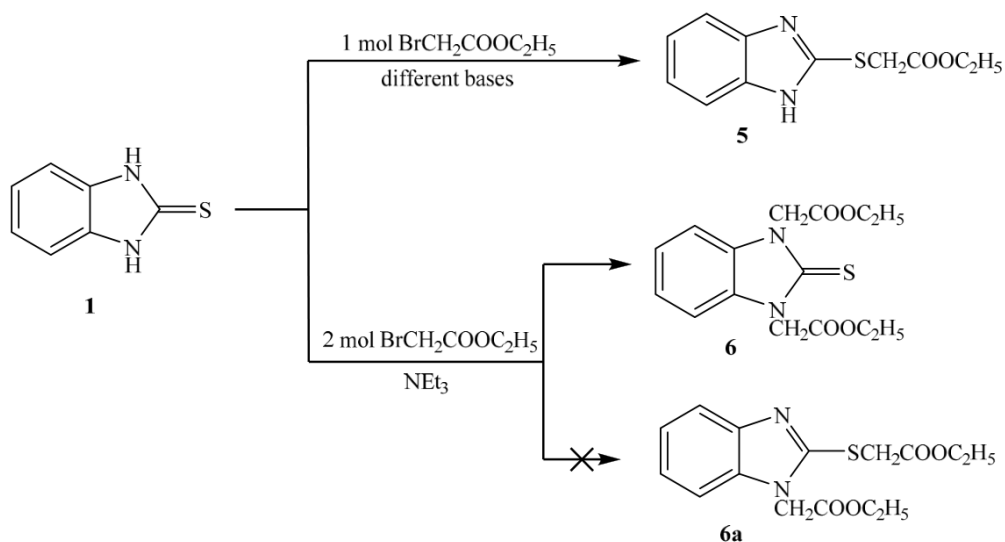


Schéma 8: Alkylace 1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-thionu ethylbromacetátem [16]

Reakcí látky **1** s dvojnásobným množstvím ethylbromacetátu v bezvodém acetonu v přítomnosti triethylaminu jako báze byl získán diethyl-2,2'-(2-thio-1*H*-benzo[*d*]imidazo-1,3(2*H*)-diy)diacetát **6** (viz. Schéma 7). Vznik látky **6a** byl vyloučen ^1H -NMR spektrem. V něm byly methylenové skupiny zobrazeny jako jeden singlet (látko **6** je symetrická).

Schéma 9 popisuje reakci 1-(2-thio-1*H*-benzo[*d*]imidazo-1-yl)ethanonu **2** s 1-brombutanem za přítomnosti triethylaminu jako báze. Touto reakcí byl získán produkt **8** 2-(butylthio)-1*H*-benzo[*d*]imidazol. Vodíkové NMR spektrum potvrdilo přítomnost vodíku na NH skupině vyjádřené singletem a nepoukázalo na přítomnost methylové skupiny, tím byla vyloučena přítomnost látky **7**. Acetylová skupina u látky **7** byla odštěpena přítomností báze [16].

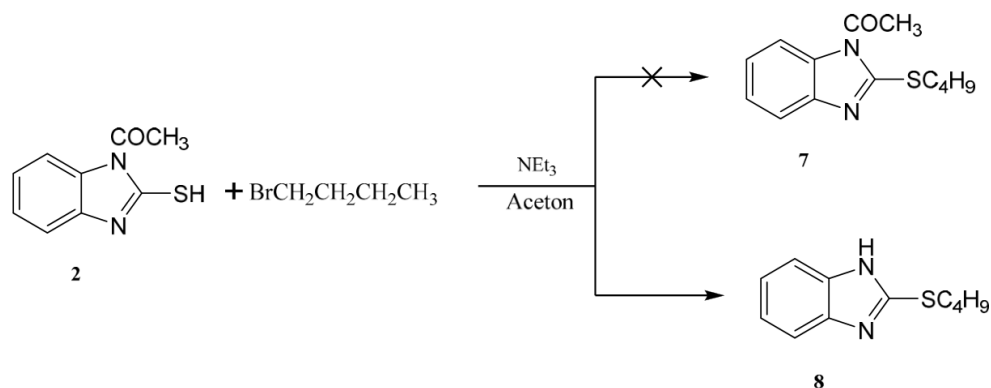


Schéma 9: Alkylace 1-(2-thio-1H-benzo[d]imidazo-1-yl)ethanonu [16]

Podobnou reakcí 1H-benzo[d]imidazo-2(3H)-thionu **1**, tentokrát s dibrompropanem v ethanolu, došlo k formaci 3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazolu **9** (viz. Schéma 10). Alkylace proběhla na atomu síry a byla následována intramolekulární cyklizací s dusíkovým atomem za vzniku tricyklického heterocyklu [16].

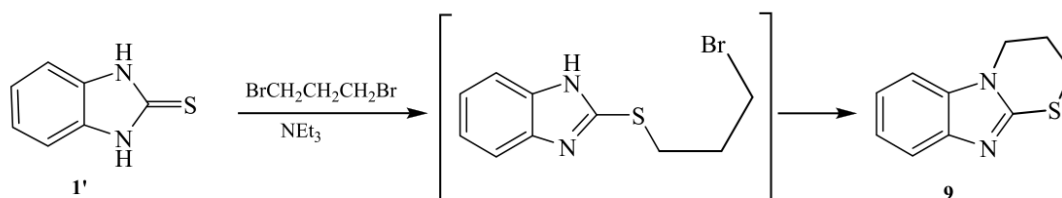


Schéma 10: Alkylace 1-(2-thio-1H-benzo[d]imidazo-1-yl)ethanonu dibrompropanem [16]

Alkylici benzylchloridem popisuje Schéma 11. Při použití benzylchloridu jako alkylačního činidla vzniká reakcí s 1-(2-thio-1H-benzo[d]imidazo-1-yl)ethanonem **2** v přítomnosti triethylaminu, 2-(benzylthio)-1H-benzo[d]imidazol **13**. Látka **12** 1-(2-(benzylthio)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethanon nebyla získána z důvodu odštěpení acetylové skupiny bázi [16].

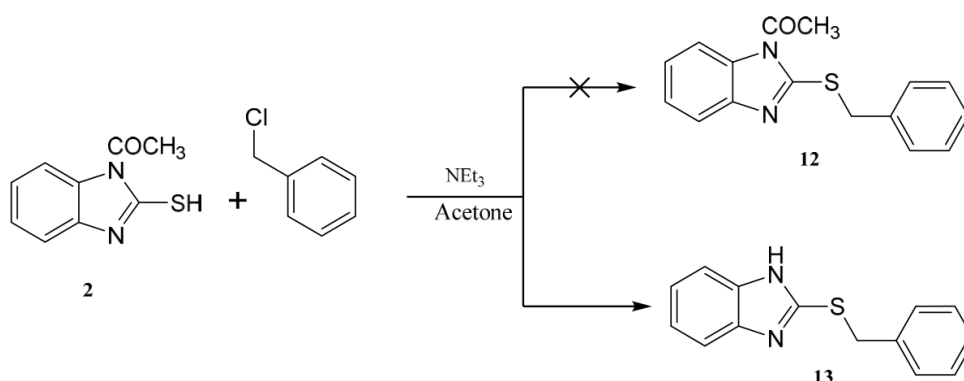


Schéma 11: Alkylace 1-(2-thio-1*H*-benzo[*d*]imidazo-1-yl)ethanonu benzylchloridem [16]

Alkylace 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu **2** alkylhalogenidy nebo α -halogen ketony ve vodném alkoholickém roztoku hydroxidu draselného vede k formaci příslušných 2-substituovaných alkylthio derivátů **3a-e** (Schéma 12). (Výchozí látka **2** byla získána dle Schématu 2, Kapitola 1.2) [1].

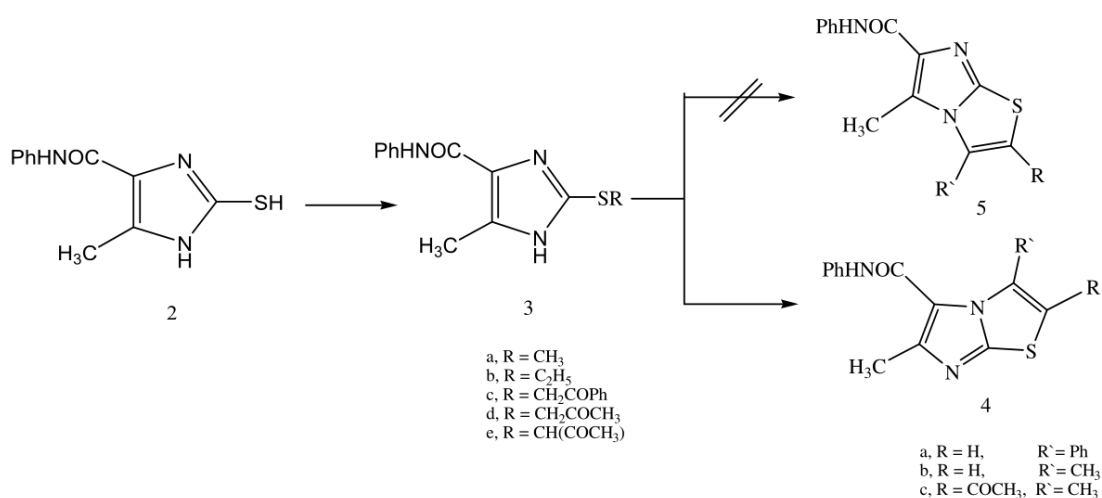
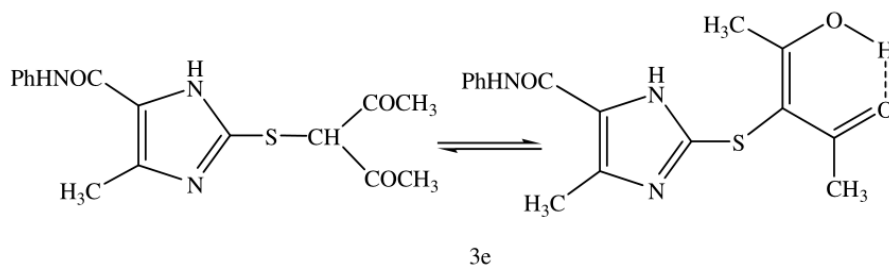


Schéma 12: Alkylace 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu [1]

Infračervené spektrum látky **3e** nevykazovalo známky ketonické (přesněji oxo) skupiny v okolí 1700 cm⁻¹. To je z největší pravděpodobnosti způsobeno vznikem intramolekulární vodíkové vazby (Schéma 13) [1].

Schéma 13: Vznik intramolekulární vodíkové vazby u látky **3e**

Cyklizací **3c-e** (Schéma 12) s anhydridem kyseliny octové v pyridinu za varu nebo záhřevem na 120 °C s polyfosforečnou kyselinou došlo ke vzniku různých derivátů 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazo-5-karboxanilidů **4a-c**. Vznik isomerické struktury **5** byl vyloučen srovnáním chemických posunů signálů $^1\text{H-NMR}$ spekter se spektry podobných chemických látek [1].

2 IMIDAZOCHINOLINY

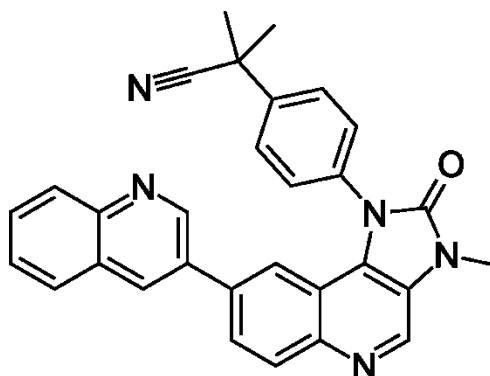
Imidazochinoliny patří mezi tricyklické organické sloučeniny. Tyto heterocyklické sloučeniny se skládají z pyridinového kruhu, který je na jedné straně spojen s benzenem, čímž vytváří chinolin, a na druhé straně s imidazolem.

2.1 Využití

Sloučeniny obsahující imidazochinolinové nebo imidazochinazolinové skupiny se vyznačují zajímavými vlastnostmi. Celkem bylo literaturou popsáno více jak sto imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on derivátů, z nichž nejméně polovina vykazuje jistý druh bioaktivních účinků [18], [19]. Jejich deriváty a sloučeniny jsou často používány pro své antivirové [20] a antialergické vlastnosti [21].

2.1.1 Léčiva

Dactolisib



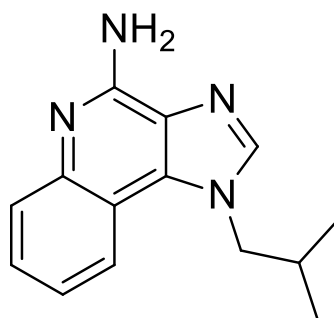
Obrázek 5: Struktura dactolisibu (2-methyl-2-{{4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]fenyl}propannitril)

Dactolisib je imidazochinolinový derivát (Obrázek 5), patřící mezi inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) a mTOR (z angl. mammalian target of rapamycin) kinázy, která se řadí mezi enzymy strukturou podobné PI3K [22]. Fosfatidylinositol 3-kinázy jsou enzymy z rodiny lipidových kináz. PI3K byly objeveny v 80. letech 20. století. Jejich funkcí je fosforylace inositolového kruhu fosfatidylinositolu na pozici 3-OH skupiny. Tyto enzymy jsou rozděleny do tří tříd (třída I, II a III) na základě jejich struktury, substrátové specifity, mechanismu aktivace a funkce. Konečnými produkty

těchto tříd jsou fosfatidylinositol-3-fosfát, fosfatidylinositol-3,4-bisfosfát a fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát [23].

Inhibiční vliv dactolisibu na PI3K a mTOR je intenzivně zkoumán v oblasti onkologie [24]. Fosfatidylinositol 3-kinázy jsou součástí signální dráhy PI3K/Akt/mTOR. Dráha PI3K/Akt/mTOR se účastní mnoha buněčných procesů zahrnujících transkripci, translaci, proliferaci, růst a přežití buněk. Poruchy v jednotlivých komponentách dráhy vedou k její deregulaci a vzniku nádorového onemocnění. Cílená inhibice jednotlivých složek signalizace může být stěžejní pro léčbu rakoviny [23]. První klinické testy dactolisibu proběhly u léčby pokročilé rakoviny prsu [25], a u nádorů slinivky břišní [26].

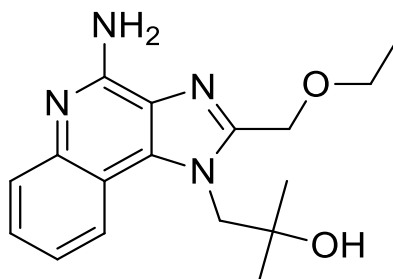
Imiquimod



Obrázek 6: Struktura imiquimodu (1-isobutyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin)

Imiquimod je imidazochinolinový derivát, který působí jako modifikátor imunitní reakce a používá se k léčbě genitálních bradavic, povrchového bazocelulárního karcinomu (bazaliomu) a aktinické keratózy [27] [28]. Je nejčastěji užíván ve formě topického krému pod obchodním názvem Aldara[®] [27]. V roce 2011 vypršela imiquimodu patentová ochrana a je tedy dostupný pod různými názvy v celé řadě generických přípravků [29]. Chemická struktura imiquimodu je znázorněna na Obrázku 6.

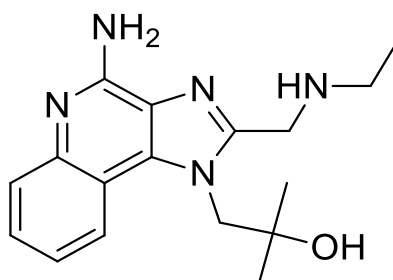
Resiquimod



Obrázek 7: Struktura resiquimodu

Resiquimod je léčivo, které působí jako modifikátor imunitní reakce. Chemická struktura resiquimodu je znázorněna na Obrázku 7. Má antivirovou a protikarcinogenní aktivitu. Používá se jako lokální gel při léčbě kožních lézí [30], které jsou způsobeny virem herpes simplex [31] a na kožní T buněčné lymfomy [32].

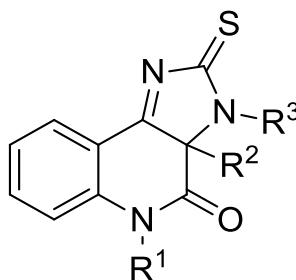
Základním kamenem struktury resiquimodu je, podobně jako u imiquimodu, 1H-imidazo[4,5-c]chinolin. Strukturně je resiquimod velmi podobný jiné léčivé látce a to gardiquimodu (Obrázek 8). Kde je kyslík v etherické skupině nahrazen dusíkem. Gardiquimod je v současné době intenzivně zkoumán jako potenciální inhibitor HIV-1 infekce makrofágů a T-lymfocytů [33].



Obrázek 8: Struktura gardiquimodu

3 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONY

Jsou látky patřící mezi tricyklické organické sloučeniny. Tyto heterocyklické sloučeniny se skládají z pyridinového kruhu, který je na jedné straně spojen s benzenem, čímž vytváří chinolin, a na druhé straně s thioxoimidazolem (imidazo-2-thionem). Chinolin je v poloze 2 osazen oxo skupinou. Obecný vzorec 2-thioxoimidazochinolin-2-onu je znázorněn na Obrázku 9.



Obrázek 9: Obecný vzorec 2-thioxoimidazochinolin-2-onu

3.1 Příprava

Byla popsána syntéza umožňující přípravu rozmanitého množství různě substituovaných 2-thioxoimidazochinolin-2-onů (Schéma 14). Jednou z možností je reakce substituovaných 3-aminochinolin-2,4-dionů **1** s thiokyanatanem draselným v prostředí kyseliny octové. Touto reakcí vzniká 3-alkyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on **5**. Uhlík C(3) ale musí obsahovat benzylovou funkční skupinu [34]. Tato látka vzniká díky přítomnosti silně kyselé isothiokyanaté kyseliny H-NCS ($pK_a - 1.3$), která je výsledkem isomerizace slabě kyselé thiokyanaté kyseliny H-SCN ($pK_a 5.4$). Kyselina isothiokyanatá silně okyseluje reakční směs, čímž dochází k odtržení benzylové skupiny [34], [35].

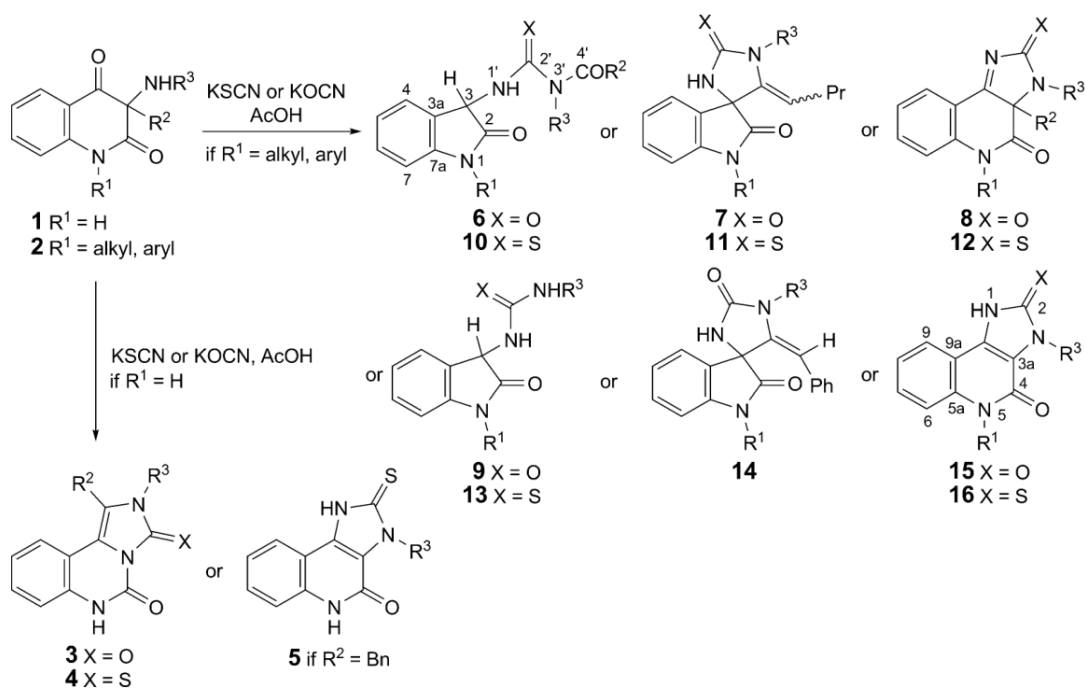
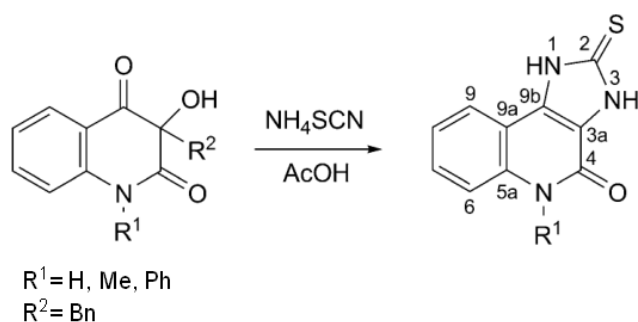


Schéma 14: Reakce substituovaných 3-aminochinolin-2,4-dionů s KOCN a KSCN

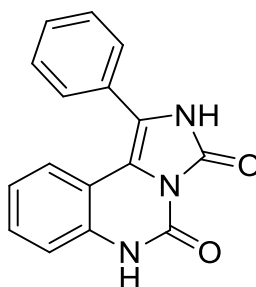
[34]

Další možností přípravy substituovaných 2-thioxoimidazochinolin-2-onů je reakce 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s thiokyanátem amonným v přítomnosti kyseliny octové [34]. Tuto reakci popisuje Schéma 15.

Schéma 15: Reakce 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s thiokyanátem amonným (upraveno dle [34])

3.2 Možnosti využití

Heterocyklické sloučeniny na bázi 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich deriváty mohou posloužit jako aditiva do polymerů, kdy můžou způsobit zlepšení některých technologických vlastností výsledných materiálů. Možnost využití již byla zkoumána například u 1-fenyl-2*H*,6*H*-imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-dionu (Obrázek 10). Tyto sloučeniny, a jejich analogy, se vyznačují vysokou tepelnou stabilitou. Teplota rozkladu 1-fenyl-2*H*,6*H*-imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-dionu překračuje 400 °C [18].



Obrázek 10: Chemická struktura 1-fenyl-2*H*,6*H*-imidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-dionu

Polymery vykazující vysokou tepelnou stabilitu jsou schopny odolávat teplotám až 300 °C po dobu až 25 000 hodin. Své vlastnosti (tvar a pevnost) si udržují i při krátkodobém (≤ 300 h) zahřátí na teplotu až 500 °C. Termostabilní polymery jsou v současné době velmi žádané, a do jejich výzkumu se proto zapojuje velké množství vědeckých kapacit. Většina polymerů s vylepšenou tepelnou stabilitou obsahuje aromatické či heterocyklické řetězce. Značný vliv na stabilitu má i přítomnost vodíkových vazeb, strukturní symetrie, přítomnost substituentů a stupeň (hustota) zesílení polymeru [36].

Důležitou vlastností, kterou musí jednotlivé deriváty těchto látek disponovat, je jejich dostatečná rozpustnost, která umožní začlenění vybraných aromatických či heterocyklických sloučenin do polymerních řetězců. To přináší další pole možností v oblasti vědecko-výzkumné práce založené na modifikaci těchto látek [18].

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍLE PRÁCE

Cíle diplomové práce byly definovány jejím zadáním. Hlavním cílem byla příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů a studium jejich reakce s bromoctanem ethylnatým. Dalším úkolem byla snaha o modifikaci výsledných derivátů.

5 POUŽITÉ ANALYTICKÉ PŘÍSTROJE A METODY

Chromatografie na tenké vrstvě byly provedeny na destičkách Alugram® Sil G/UV254 od firmy MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren. Pro případy sloupcové gradientové chromatografie byl jako stacionární fáze použit silikagel od firmy VWR CHEMICALS.

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku, přičemž nebyly korigovány. Měření IČ spekter bylo provedeno na přístroji FT-IR ALPHA-T od firmy Bruker. Měření probíhalo metodou KBr tablet.

Hmotnostní spektra byla měřena pomocí elektrosprejové ionizační hmotnostní spektroskopie (ESI-MS). Měření probíhalo na spektrometru GC-MS QP2010 Shimadzu s přímou sondou pro termodesorpci látek do 350 °C s GC kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm). Jako nosný plyn bylo využito helium s konstantním průtokem 38 cm.s⁻¹. ESI-MS bylo měřeno na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X od firmy Bruker Daltonics s elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Měření byla provedena v negativním módu. Do iontového zdroje byly vzorky přivedeny v roztoku MeOH/H₂O (1:1, w:w) o koncentraci $c = 0,5 \text{ g.ml}^{-1}$, průtok kapilárou byl nastaven konstantně na 3 $\mu\text{l.min}^{-1}$. Napětí na kapiláře: -4,2 kV, teplota sušícího plynu: 220 °C, průtok sušícího plynu: 6 dm³.min⁻¹, tlak rozprašovacího plynu: 55,16 kPa. Jako rozprašovací a sušící plyn byl využit dusík (N₂).

Elementární analýza byla měřena na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer od firmy Thermo Fisher Scientific Inc. Pro účely této analýzy bylo stanoveno množství C, H, N a S

Pomocí NMR byla měřena spektra při 302 K na přístroji Bruker Avance II od firmy Bruker. Při 500 MHz pro ¹H spektra a při 500 MHz pro ¹³C spektra. Pro doplňkové měření NMR spekter byl použit přístroj JOEL ECZ 400 při frekvenci 399,78 MHz pro ¹H a 100,55 MHz pro ¹³C. Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Chemické posuny signálů jader ¹³C byly stanoveny oproti signálu ¹³C v DMSO-*d*₆ (39,5 ppm) a posuny signálů ¹H byly stanoveny oproti signálů ¹H v DMSO-*d*₆ (2,49 ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

6 PŘÍPRAVA 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ

Tato kapitola zahrnuje přípravu výchozích 2-thioxoimidazochinolin-2-onů, včetně jejich specifikace a analýzy. Popisuje jejich syntézu, která začíná kondenzací derivátů anilinů s dialkyl-malonáty. Výsledné 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-ony jsou oxidovány na 2,4-diony a thiokyanatanem amonným převedeny na příslušné 2-thioxoimidazochinolin-2-ony.

6.1 Syntéza 1-alkyl-4-hydroxy-3-fenylchinolin-2-onů

Jako výchozí látky k přípravě 2-thioxoimidazochinolin-2-onů byly použity 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-ony **3** (Schéma 16), připravené kondenzací substituovaných anilinů **1** s dialkyl-malonáty **2** [19].

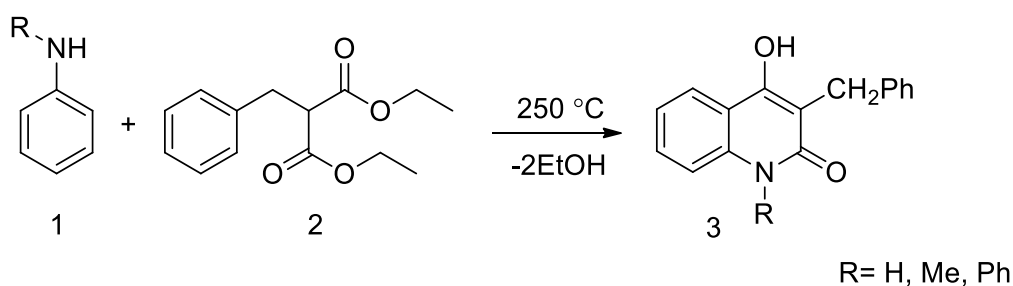
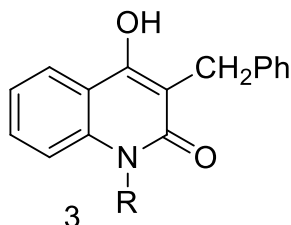


Schéma 16: Syntéza 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-onů

Příslušné N-substituované aniliny (0,2 mol) byly v molárním poměru 1:1 refluxovány s diethyl benzylmalonáty v kovové lázni při teplotě 250 - 260 °C. Reakce byla sledována za pomoci TLC a oddestilováním a vážením vzniklého ethanolu. Ukončení kondenzace nastalo po 5-7 hodinách, kdy bylo dosaženo procentuálního výtěžku $x_{\text{EtOH}} \geq 95\%$. Směs nalita do 400 ml vychlazeného toluenu. Vyloučená látka drcena, míchána a přefiltrována. Filtrační koláč rozpuštěn v 150 ml toluenu. Krátce povařen a za horka přefiltrován. Získané krystaly rozpuštěny v přibližně jednom litru 0,5M roztoku NaOH. Přidána lžice aktivního uhlí, suspenze byla promíchána a zfiltrována přes skládaný filtrační papír. Matečný louh okyselen koncentrovanou HCl, čímž došlo k vysrážení bílých krystalů. Ty byly zfiltrovány a propláchnuty vodou do neutrálního pH.

Touto metodou byla připravena série látek 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-onů **3a-c**.



Tabulka 1: Substituenty látky **3**

	3a	3b	3c
R	H	Me	Ph

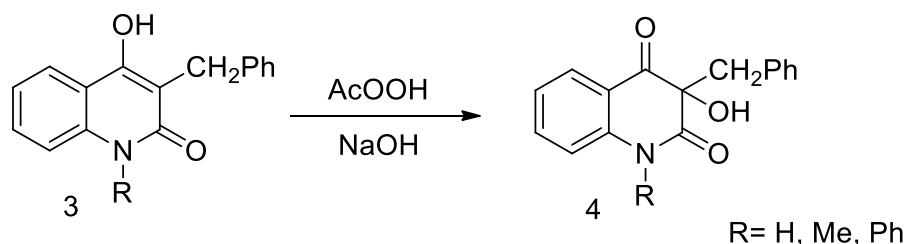
3a : 4-Hydroxy-3-benzylchinolin-2-on. Látka byla připravena ve výtěžku 47 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání 208-215 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3149, 3082, 3060, 3027, 3000, 1639, 1603, 1555, 1500, 1471, 1452, 1415, 1396, 1366, 1340, 1307, 1271, 1194, 1184, 1153, 1108, 1070, 1029, 954, 914, 860, 830, 780, 755, 705, 672, 639, 589, 533, 507, 462, 437 cm⁻¹.

3b : 1-Methyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-on. Látka byla připravena ve výtěžku 50 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání 226-229 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3082, 3060, 3028, 2933, 1630, 1606, 1581, 1495, 1462, 1454, 1423, 1412, 1392, 1350, 1338, 1282, 1192, 1146, 1093, 1043, 1030, 1011, 980, 968, 949, 914, 889, 852, 827, 818, 777, 756, 748, 700, 677, 667, 640, 586, 538, 528, 488, 457, 424 cm⁻¹.

3c : 1-Fenyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-on. Látka byla připravena ve výtěžku 68 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání 293-299 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3069, 1597, 1586, 1566, 1494, 1452, 1420, 1391, 1355, 1340, 1280, 1229, 1198, 1163, 1098, 1066, 1046, 1034, 1003, 964, 955, 909, 891, 827, 799, 756, 694, 678, 652, 619, 595, 561, 542, 522, 506, 476, 451, 434, 415 cm⁻¹.

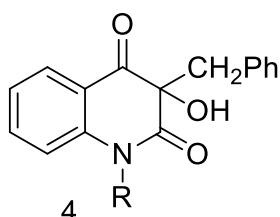
6.2 Příprava 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Výchozí 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-ony **3** jsou kyselinou peroxyoctovou v alkalickém prostředí převedeny na 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1H,3H)-diony **4** (Schéma 17). Reakce byla provedena dle [19].

Schéma 17: Příprava 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Výchozí edukt **3** (30 mmol) rozpuštěn v 90 ml 0,5M roztoku NaOH. Za chlazení pomalu přikapáváno 30 ml persterilu (peroctová kyselina 30 %). Po přidání celého množství mícháno ještě 30 minut. Vzniklá sraženina odsáta a proplachována vodou do pH≈7. Sraženina byla následně míchána se 100 ml 6 % NaHCO₃. Po 20 minutách suspenze přefiltrována. Filtrační koláč proplachována vodou do pH≈7. FK překrytalizován v EtOH s filtrací za horka.

Touto metodou byla připravena série látek 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **4a-c**.

Tabulka 2: Substituenty látky **4**

	4a	4b	4c
R	H	Me	Ph

4a : 3-Hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion. Látka byla připravena ve výtěžku 55 %, nažloutlá pevná látka, teplota tání 209-214 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3472, 3243, 3069, 3029, 2926, 2848, 1946, 1716, 1686, 1656, 1613, 1485, 1455, 1432, 1397, 1356, 1284, 1271, 1232, 1204, 1165, 1144, 1115, 1081, 1029, 963, 942, 910, 882, 854, 831, 769, 745, 695, 665, 587, 494, 434 cm⁻¹.

4b : 1-Methyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion. Látka byla připravena ve výtěžku 36 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání 117-123 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3451, 3281, 3028, 2924, 1709, 1678, 1631, 1604, 1493, 1472, 1420, 1360, 1301, 1214, 1170, 1103, 1079, 1025, 935, 913, 893, 866, 819, 761, 701, 669, 616, 596, 521, 481, 457 cm⁻¹.

4c : 1-Fenyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion. Látka byla připravena ve výtěžku 67 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání 170-172 °C, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr): 3343, 3068, 2927, 2861, 1935, 1812, 1711, 1678, 1600, 1493, 1465, 1344, 1302,

1267, 1243, 1210, 1186, 1171, 1140, 1105, 1088, 1049, 1027, 1000, 938, 920, 883, 822, 801, 770, 758, 725, 706, 667, 651, 621, 518, 508, 455, 436 cm^{-1} .

6.3 Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů

Příprava derivátů 2-thioimidazochinolin-2-onů probíhala dle [34] (viz Schéma 15). Příslušné 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **4** byly rozpuštěny v kyselině octové a refluxovány za přítomnosti nadbytku thiokyanatanu amonného (Schéma 18).

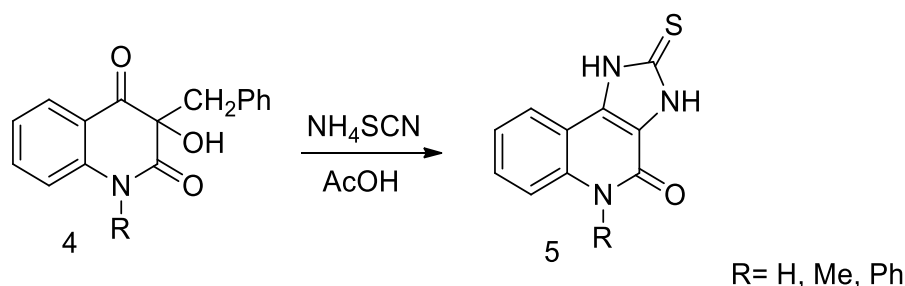
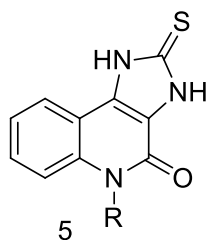


Schéma 18: Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů

Edukt **4** (20 mmol) byl rozpuštěn v 60 ml kyseliny octové. Bylo přidáno 240 mmol thiokyanatanu amonného a roztok byl refluxován po dobu 5 hodin. Reakce sledována za pomoci TLC. Vzniklá suspenze vlita do 700 ml ledové tříště a míchána po dobu 15 minut. Následně došlo k odfiltrování sraženiny. Filtrační koláč promýván vodou do neutrálního pH. FK překrystalizován v AcOH s filtrací za horka.

Touto metodou byla připravena série látek 5-alkyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-onů **5a-c**.



Tabulka 3: Substituenty látky **5**

	5a	5b	5c
R	H	Me	Ph

5a : 2-Thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on. Látka byla připravena ve výtěžku 72 %, nažloutlá pevná látka, teplota tání: netaje do 320 °C, rekrystalizováno v AcOH, IR (KBr): 3464, 3239, 3084, 2843, 2570, 1921, 1623, 1576, 1536, 1500, 1450, 1422, 1390, 1340, 1314, 1270, 1251, 1197, 1165, 1156, 1101, 1038, 998, 962, 883, 835, 758, 728, 689, 663, 603, 544, 518, 467, 457 cm⁻¹.

5b : 5-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on. Látka byla připravena ve výtěžku 65 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání: netaje do 320 °C, rekrystalizováno v AcOH, IR (KBr): 3483, 3086, 3000, 2933, 2841, 1788, 1681, 1654, 1624, 1583, 1496, 1450, 1418, 1393, 1373, 1355, 1326, 1243, 1207, 1189, 1164, 1110, 974, 930, 847, 836, 758, 738, 703, 675, 644, 578, 485, 462 cm⁻¹.

5c : 5-Fenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on. Látka byla připravena ve výtěžku 76 %, bezbarvá pevná látka, teplota tání: netaje do 320 °C, rekrystalizováno v AcOH, IR (KBr): 3448, 3064, 2841, 2551, 1957, 1679, 1639, 1597, 1565, 1506, 1447, 1388, 1319, 1291, 1233, 1193, 1138, 1104, 1070, 1053, 1025, 980, 941, 844, 763, 704, 675, 664, 605, 542, 514, 459 cm⁻¹.

7 REAKCE 2-THIOXOIMIDAZOCHINOLIN-2-ONŮ S BROMOCTANEM ETHYLNATÝM

U připravených 2-thioxoimidazochinolin-2-onů byly prozkoumány reakce s bromoctanem ethylnatým v různých molárních poměrech. Cílem bylo získat deriváty obsahující jednu nebo dvě ethoxykarbonylethylové skupiny (Schéma 19).

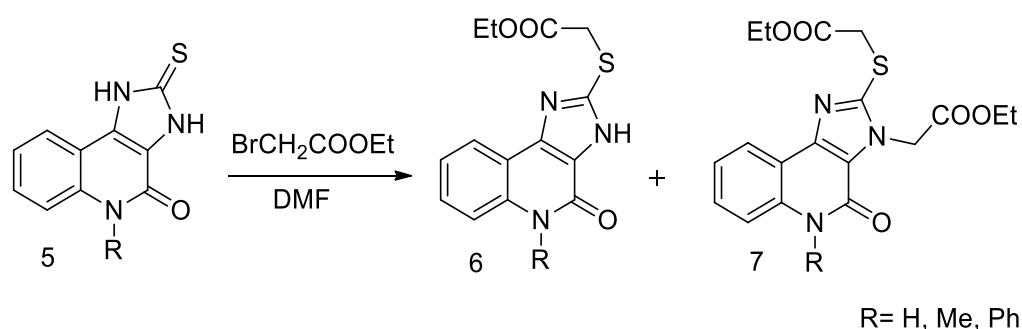


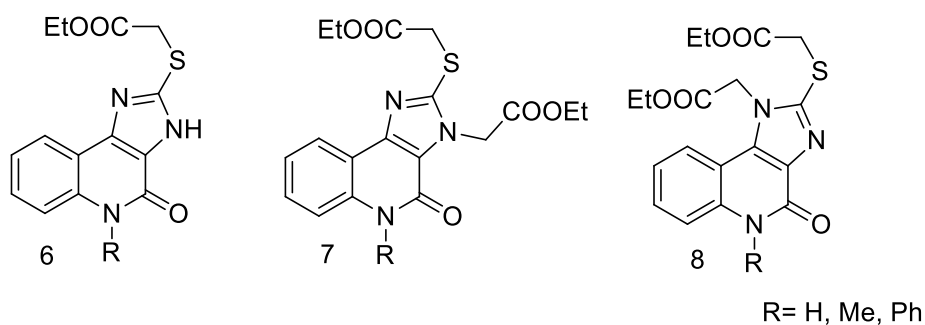
Schéma 19: Reakce 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethyl bromacetátem

Jednotlivé deriváty 2-thioxoimidazochinolin-2-onů **5** (10 mmol) byly spolu s práškovým K_2CO_3 (12 mmol) rozpuštěny v 40 ml DMF. Po zahřátí na 40 °C byl za míchání pomalu přikapáván bromoctan ethylnatý v molárních poměrech dle Tabulky 4. Reakce ukončena po 4 hodinách. Produkt byl ze suspenze extrahován chloroformem (4 x 50ml). Organický podíl třepán vodou (3 x 40 ml) a následně vysušen bezvodým síranem sodným. Po odfiltrování Na_2SO_4 , byl roztok odpařen do sucha a výsledná směs látek rozdělena sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Během analýzy, byla u diesteru při některých molárních poměrech zjištěna přítomnost jeho pozičního izomeru (regioizomeru) (Tabulka 4, Obrázek 11). Diester může mít jednu 2-ethoxy-2-oxoethylovou skupinu vázanou na jeden ze dvou dusíků, které jsou součástí imidazolového kruhu. Během experimentů bylo zjištěno, že s větší četností se váže na dusík číslo 3, tím vzniká látka **7a**, ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetát (Obrázek 11).

Tabulka 4: Výsledky reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethylbromacetátem

Označení a substituent [R]	Molární poměr EBA	Výtěžek látky 6 [%]	Výtěžek látky 7 [%]	Výtěžek látky 8 [%]
a [H]	1:1.1	6	28	5
	1:2.4	5	43	7
	1:4	4	45	0
b [Me]	1:1.1	49	16	0
	1:2.4	1	74	0
	1:4	0	79	0
b [Ph]	1:1.1	83	4	0
	1:2.4	56	27	0
	1:4	0	80	0



Obrázek 11: Výsledné produkty reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethylbromacetátem

6a : Ethyl 2-((4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 218-222 °C, rekrystalizováno v EtOAc, IR (KBr): 3338, 3085, 3032, 2979, 2918, 1730, 1649, 1549, 1479, 1462, 1421, 1353, 1334, 1307, 1252, 1201, 1172, 1161, 1110, 1026, 969, 932, 895, 868, 851, 817, 776, 750, 720, 685, 660, 640, 600,

562, 503, 468 cm^{-1} . EA pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (303.34) vypočteno: C 55.43, H 4.32, N 13.85, S 10.57; nalezeno: C 55.35, H 4.08, N 13.38, S 9.78.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.17$ (3 H, CH_3), $\delta = 4.12$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.22$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 7.24$ (1 H, **8**), $\delta = 7.42$ (1 H, **6**), $\delta = 7.42$ (1 H, **7**), $\delta = 7.94$ (1 H, **9**), $\delta = 11.60$ (1 H, **1'(R)**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 33.8$ (SCH $_2$), $\delta = 61.2$ (OCH $_2$), $\delta = 87.9$ (**1'(R)**), $\delta = 115.9$ (**9a**), $\delta = 116.0$ (**6**), $\delta = 121.4$ (**7**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 121.9$ (**9**), $\delta = 128.0$ (**8**), $\delta = 128.7$ (**9b**), $\delta = 138.3$ (**5a**), $\delta = 159.0$ (2 CS), $\delta = 168.6$ (COO), $\delta = 169.5$ (4 C=O), $\delta = 235.4$ (5 N-R).

6b : Ethyl 2-((4-oxo-5-methyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 231-237 °C, rekrystalizováno v benzenu, IR (KBr): 3441, 3083, 2982, 2926, 1730, 1649, 1573, 1481, 1454, 1427, 1404, 1356, 1301, 1256, 1222, 1176, 1164, 1117, 1028, 975, 949, 901, 868, 818, 756, 736, 711, 697, 679, 654, 571 cm^{-1} . EA pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (317.36) vypočteno: C 56.56, H 5.25, N 10.42, S 7.95; nalezeno: C 56.75, H 5.33, N 10.36, S 7.83.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.17$ (3 H, CH_3), $\delta = 3.17$ (3 H, **1'(R)**), $\delta = 4.12$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.22$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 7.24$ (1 H, **8**), $\delta = 7.42$ (1 H, **6**), $\delta = 7.42$ (1 H, **7**), $\delta = 7.94$ (1 H, **9**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 30.1$ (**1'(R)**), $\delta = 33.8$ (SCH $_2$), $\delta = 61.2$ (OCH $_2$), $\delta = 115.9$ (**9a**), $\delta = 116.0$ (**6**), $\delta = 121.4$ (**7**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 121.9$ (**9**), $\delta = 128.0$ (**8**), $\delta = 128.7$ (**9b**), $\delta = 138.3$ (**5a**), $\delta = 159.0$ (2 CS), $\delta = 168.6$ (COO), $\delta = 169.5$ (4 C=O), $\delta = 235.4$ (5 N-R).

6c : Ethyl 2-((4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 207-210 °C, rekrystalizováno benzen:hexan , IR (KBr): 3090, 3036, 2975, 2927, 2753, 1722, 1641, 1571, 1491, 1474, 1448, 1413, 1387, 1353, 1307, 1271, 1225, 1183, 1145, 1095, 1073, 1051, 1024, 975, 924, 900, 861, 842, 814, 760, 710, 678, 659, 575, 555, 520, 448 cm^{-1} . EA pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (379.43) vypočteno: C 63.31, H 4.52, N 11.07, S 8.45; nalezeno: C 61.89, H 4.89, N 8.95, S 7.36.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.19$ (3 H, CH_3), $\delta = 4.14$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.26$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 6.55$ (1 H, **6**), $\delta = 7.00$ (2 H, **2'(R)**), $\delta = 7.24$ (1 H, **8**), $\delta = 7.42$ (1 H, **7**), $\delta = 7.58$ (2 H, **4'(R)**), $\delta = 7.64$ (1 H, **3'(R)**), $\delta = 8.07$ (1 H, **9**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 14.1$ (CH_3), $\delta = 33.7$ (SCH_2), $\delta = 61.2$ (OCH_2), $\delta = 115.9$ (**9a**), $\delta = 116.4$ (**6**), $\delta = 121.8$ (**7**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 122.4$ (**9**), $\delta = 128.0$ (**8**), $\delta = 128.7$ (**9b**), $\delta = 128.7$ (**4'(R)**), $\delta = 129.6$ (**2'(R)**), $\delta = 130.0$ (**3'(R)**), $\delta = 138.3$ (**5a**), $\delta = 138.5$ (**1'(R)**), $\delta = 159.0$ (2 CS), $\delta = 168.6$ (COO), $\delta = 169.5$ (4 C=O), $\delta = 220.7$ (5 N-R).

7a : Ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 200-204 °C, rekrystalizováno v EtOAc, IR (KBr): 3453, 3165, 3126, 3052, 2986, 2846, 1738, 1662, 1556, 1466, 1436, 1376, 1304, 1224, 1174, 1098, 1025, 965, 898, 875, 762, 724, 701, 681, 669, 597, 512, 456 cm^{-1} . EA pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (389.43) vypočteno: C 55.52, H 4.92, N 10.79, S 8.23; nalezeno: C 55.55, H 4.80, N 10.65, S 8.12.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.18$ (3 H, CH_3), $\delta = 1.22$ (3 H, CH_3), $\delta = 4.13$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.19$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 4.22$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 5.33$ (2 H, N- CH_2), $\delta = 7.28$ (1 H, **8**), $\delta = 7.43$ (1 H, **6**), $\delta = 7.46$ (1 H, **7**), $\delta = 7.98$ (1 H, **9**), $\delta = 11.79$ (1 H, **1'(R)**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 34.7$ (SCH_2), $\delta = 46.4$ (N CH_2), $\delta = 61.3$ (OCH_2), $\delta = 61.6$ (OCH_2), $\delta = 88.8$ (**1'(R)**), $\delta = 115.3$ (**9a**), $\delta = 116.1$ (**6**), $\delta = 121.3$ (**9**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 122.3$ (**8**), $\delta = 128.4$ (**7**), $\delta = 136.2$ (**5a**), $\delta = 144.0$ (**9b**), $\delta = 151.1$ (4 C=O), $\delta = 154.7$ (2 CS), $\delta = 167.3$ (COO), $\delta = 168.2$ (COO), $\delta = 225.4$ (3 N), $\delta = 235.0$ (5 N-R).

7b : Ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 129-132 °C, rekrystalizováno benzen:hexan, IR (KBr): 3452, 3067, 2984, 2936, 2904, 1734, 1653, 1577, 1513, 1466, 1443, 1416, 1378, 1307, 1264, 1224, 1159, 1117, 1095, 1029, 980, 946, 898, 874, 859, 780, 755, 714, 677, 657, 573, 551, 480 cm^{-1} . EA pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (403.45) vypočteno: C 56.56, H 5.25, N 10.42, S 7.95; nalezeno: C 56.75, H 5.33, N 10.36, S 7.83.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.15$ (3 H, CH_3), $\delta = 3.17$ (3 H, **1'(R)**), $\delta = 3.60$ (3 H, CH_3), $\delta = 3.67$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.04$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.69$ (2 H, N- CH_2), $\delta = 6.34$ (2 H,

S-CH₂), $\delta = 6.34$ (1 H, **9**), $\delta = 6.83$ (1 H, **7**), $\delta = 6.87$ (1 H, **8**), $\delta = 7.45$ (1 H, **9a**), $\delta = 7.52$ (1 H, **6**).

¹³C-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), $\delta = 13.5$ (CH₃), $\delta = 30.1$ (**1'(R)**), $\delta = 45.5$ (NCH₂), $\delta = 60.2$ (CH₃), $\delta = 61.5$ (OCH₂), $\delta = 63.8$ (OCH₂), $\delta = 69.5$ (4 C=O), $\delta = 114.2$ (SCH₂), $\delta = 114.2$ (**9**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 122.0$ (**7**), $\delta = 125.6$ (**6**), $\delta = 128.4$ (**9a**), $\delta = 128.7$ (**8**), $\delta = 128.7$ (**9b**), $\delta = 134.1$ (COO), $\delta = 135.5$ (**5a**), $\delta = 159.0$ (2 CS), $\delta = 168.5$ (COO), $\delta = 266.5$ (3 N), $\delta = 266.5$ (5 N-R).

7c : Ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 129-131 °C, rekrystalizováno benzen:hexan, IR (KBr): 3034, 2984, 2934, 1755, 1660, 1576, 1510, 1491, 1462, 1440, 1417, 1376, 1310, 1261, 1219, 1200, 1175, 1148, 1127, 1096, 1024, 967, 896, 863, 847, 804, 767, 700, 679, 583, 531 cm⁻¹. EA pro C₂₄H₂₃N₃O₅S (465.52) vypočteno: C 61.92, H 4.98, N 9.03, S 6.89; nalezeno: C 61.89, H 4.89, N 8.95, S 7.36.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), $\delta = 1.23$ (3 H, CH₃), $\delta = 1.23$ (3 H, CH₃), $\delta = 4.16$ (2 H, O-CH₂), $\delta = 4.16$ (2 H, O-CH₂), $\delta = 4.32$ (2 H, S-CH₂), $\delta = 5.32$ (2 H, N-CH₂), $\delta = 6.58$ (1 H, **6**), $\delta = 7.34$ (2 H, **2'(R)**), $\delta = 7.37$ (1 H, **8**), $\delta = 7.40$ (1 H, **7**), $\delta = 7.57$ (1 H, **4'(R)**), $\delta = 7.64$ (2 H, **3'(R)**), $\delta = 8.13$ (1 H, **9**).

¹³C-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), $\delta = 14.0$ (CH₃), $\delta = 14.0$ (CH₃), $\delta = 34.7$ (SCH₂), $\delta = 46.4$ (NCH₂), $\delta = 61.3$ (OCH₂), $\delta = 61.6$ (OCH₂), $\delta = 115.8$ (**9a**), $\delta = 116.5$ (**6**), $\delta = 121.3$ (**3a**), $\delta = 121.7$ (**9**), $\delta = 122.8$ (**8**), $\delta = 128.5$ (**7**), $\delta = 128.9$ (**4'(R)**), $\delta = 129.4$ (**2'(R)**), $\delta = 130.0$ (**3'(R)**), $\delta = 137.2$ (**5a**), $\delta = 138.5$ (**1'(R)**), $\delta = 143.6$ (**9b**), $\delta = 151.9$ (2 CS), $\delta = 154.2$ (4 C=O), $\delta = 167.2$ (COO), $\delta = 168.2$ (COO), $\delta = 220.1$ (5 N-R), $\delta = 224.8$ (3 N).

8a : Ethyl 2-((1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetát. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 235-237 °C, rekrystalizováno ethanol, IR (KBr): 3457, 3174, 3016, 2973, 2876, 1743, 1680, 1549, 1514, 1456, 1428, 1403, 1370, 1350, 1309, 1225, 1174, 1117, 1023, 977, 941, 903, 873, 802, 755, 725, 687, 670, 565, 514 cm⁻¹. EA pro C₁₈H₁₉N₃O₅S (389.43) vypočteno: C 56.77, H 4.76, N 13.24, S 10.10; nalezeno: C 57.20, H 4.78, N 12.90, S 9.93.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 1.15$ (3 H, CH_3), $\delta = 1.16$ (3 H, CH_3), $\delta = 4.11$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 4.18$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 4.21$ (2 H, O- CH_2), $\delta = 5.50$ (2 H, N- CH_2), $\delta = 7.22$ (1 H, **8**), $\delta = 7.45$ (1 H, **6**), $\delta = 7.45$ (1 H, **7**), $\delta = 7.78$ (1 H, **9**), $\delta = 11.71$ (3 H, **1'(R)**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 14.0$ (CH_3), $\delta = 35.1$ (S CH_2), $\delta = 47.8$ (N CH_2), $\delta = 61.4$ (O CH_2), $\delta = 61.9$ (O CH_2), $\delta = 89.0$ (**1'(R)**), $\delta = 111.2$ (**9a**), $\delta = 116.5$ (**6**), $\delta = 120.6$ (**9**), $\delta = 121.8$ (**3a**), $\delta = 121.9$ (**8**), $\delta = 128.4$ (**7**), $\delta = 128.7$ (**9b**), $\delta = 135.5$ (**5a**), $\delta = 148.4$ (4 C=O), $\delta = 156.5$ (2 CS), $\delta = 167.3$ (COO), $\delta = 168.3$ (COO), $\delta = 224.1$ (1 N), $\delta = 238.8$ (5 N-R).

Tabulka 5: NMR chemické posuny esterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Pozice:	6a		6b		6c		7a		8a		7b		7c	
	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$
1 N	-	n.o. ^a b	-	n.o. ^a c	-	n.o. ^a d	-	n.o. ^a	-	- 224.1 b	-	n.o. ^a	-	n.o. ^a
2 CS	-	159.0	-	159.0	-	159.0	-	154.7	-	156.5	-	159.0	-	151.9
3 N	-	n.o. ^a b	-	n.o. ^a c	-	n.o. ^a d	-	- 225.4 a	-	n.o. ^a	-	- 266.5 b	-	-224.8 ^a
3a	-	121.8	-	121.8	-	121.8	-	121.8	-	121.8	-	121.8	-	121.3
4 C=O	-	169.5	-	169.5	-	169.5	-	151.1	-	148.4	-	69.5	-	154.2
5 N-R	-	- 235.4 e	-	- 235.4	-	- 220.7	-	- 235.0 b	-	- 233.8 b	-	- 266.5 b	-	-220.1 ^a
5a	-	138.3	-	138.3	-	138.3	-	136.2	-	135.5	-	135.5	-	137.2
6	7.42	116.0	7.42	116.0	6.55	116.4	7.43	116.1	7.45	116.5	7.52	125.6	6.58	116.5
7	7.42	121.4	7.42	121.4	7.42	121.8	7.46	128.4	7.45	128.4	6.83	122.0	7.40	128.5
8	7.24	128.0	7.24	128.0	7.24	128.0	7.28	122.3	7.22	121.9	6.87	128.7	7.37	122.8
9	7.94	121.9	7.94	121.9	8.07	122.4	7.98	121.3	7.78	120.6	6.34	114.2	8.13	121.7
9a	-	115.9	-	115.9	-	115.9	-	115.3	-	111.2	7.45	128.4	-	115.8
9b	-	128.7	-	128.7	-	128.7	-	144.0	-	128.7	-	128.7	-	143.6
SCH ₂	4.22	33.8	4.22	33.8	4.26	33.7	4.19	34.7	4.18	35.1	6.34	114.2	4.32	34.7
COO	-	168.6	-	168.6	-	168.6	-	168.2	-	168.3	-	134.1	-	168.2
OCH ₂	4.12	61.2	4.12	61.2	4.14	61.2	4.13	61.3	4.11	61.4	3.67	63.8	4.16	61.6
CH ₃	1.17	14.0	1.17	14.0	1.19	14.1	1.18	14.0	1.16	14.0	3.60	60.2	1.23	14.0
NCH ₂	-	-	-	-	-	-	5.33	46.4		47.8	4.69	45.5	5.32	46.4
									5.50					
COO	-	-	-	-	-	-	-	167.3	-	167.3	-	168.5	-	167.2
OCH ₂	-	-	-	-	-	-	4.22	61.6	4.21	61.9	4.04	61.5	4.16	61.3
CH ₃	-	-	-	-	-	-	1.22	14.0	1.15	14.0	1.15	13.5	1.23	14.0
1'(R)	11.60	87.9 ^e	3.17	30.1	-	138.5	11.79	88.8 ^e	11.71	89.0 ^e	3.17	30.1	-	138.5
2'(R)	-	-	-	-	7.	129.6	-	-	-	-	-	-	7.34	129.4
3'(R)	-	-	-	-	7.64	130.0	-	-	-	-	-	-	7.64	130.0
4'(R)	-	-	-	-	7.58	128.7	-	-	-	-	-	-	7.57	128.9

^a $\delta(^{15}\text{N})$ ^b $\delta(\text{NH}) = 13.67$ ^c $\delta(\text{NH}) = 13.5$ ^d $\delta(\text{NH}) = 13.82$ ^e $^1J(^{15}\text{N}, \text{H})$

8 POKUSY O PŘEVEDENÍ VÝSLEDNÝCH ESTERŮ NA TRICYKLICKÉ DERIVÁTY

Další ze série pokusů se zaměřovala na modifikace získaných mono a bis alkylovaných 2-thioxoimidazochinolin-2-onů. Estery byly podrobeny experimentům vedoucí k redukci, hydrolýze či k Dieckmannově intramolekulární kondenzaci.

8.1 Redukce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Vybrané diestery 2-thioxoimidazochinolin-2-onů byly podrobeny redukci LiAlH_4 s cílem převést estery na primární alkoholy (Schéma 20).

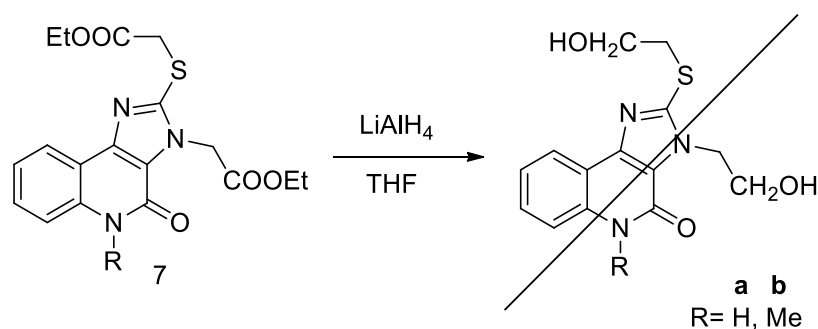


Schéma 20: Redukce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů lithno-hlinitým hydridem

Výchozí diester **7a**, **7b** ($\text{R}=\text{H, Me}$) (1,5 mmol) byl rozpuštěn v 15 ml THF, následně přidáno 4,5 mmol LiAlH_4 (molární poměr 1:3), mícháno 15 minut. Směs byla následně refluxována po dobu 2 hodin (90-100 °C). Sledováno TLC-> bezzměny. Reakce ukončena po 3 hodinách přidáním 0,15 ml vody a 0,15 ml 15 % NaOH a znovu 0,15 ml vody do odeznění reakce. Suspenze přefiltrována a propláchnuta THF. Matečný louh odpařen. Vznik bezbarvého oleje. K odparku přidáno 20 ml H_2O , třepáno 4x v 20 ml chloroformu. Organický podíl vysušen Na_2SO_4 . Po odpaření byla olejovitá směs (cca 1,3 g) rozpuštěna v chloroformu a dělena chromatografií na silikagelu, mobilní fáze $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$.

Tato reakce nepřinesla kýžené produkty. Většina výchozí látky nezreagovala, a byla zpětně izolována z odparku.

8.2 Alkalická hydrolýza esterů 2-thioimidazochinolin-2-onů

Tato část práce se zabývá alkalickou hydrolýzou esterů 2-thioimidazochinolin-2-onů, získaných z reakcí uvedených v Kapitole 7.

8.2.1 Alkalická hydrolýza diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů

Diestery 2-thioimidazochinolin-2-onů byly podrobeny alkalické hydrolýze s cílem převést estery na karboxylové kyseliny (Schéma 21).

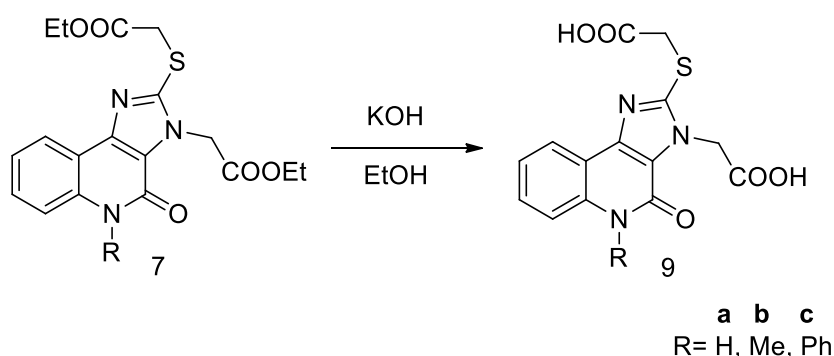


Schéma 21: Alkalická hydrolýza diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů

Výchozí diestery **7a;b;c** (R=H, Me, Ph) (0,5 mmol) byly za tepla rozpuštěny v adekvátním množství EtOH. Po zchlazení byly přidány 2 mmoly KOH (molární poměr 1:4) rozpuštěné v 3 ml EtOH. Směs byla míchána při pokojové teplotě 1,5 hodiny. Sledováno TLC. Vznik bílé sraženiny. TLC -> na startu. Následně proběhlo okyselení reakce na pH \simeq 1. Sraženina částečně rozpuštěna. Roztok míchán 30 minut. Ethanol za mírných podmínek vakuově odpařen. K odparku přidáno 30 ml vody, mícháno 30 minut. Roztok přefiltrován, promyt vodou. Získ krystalů.

9a : 2-((3-(Karboxymethyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 124-127 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3443, 3266, 3228, 3061, 2987, 2926, 2854, 1956, 1730, 1663, 1621, 1555, 1510, 1493, 1468, 1423, 1374, 1305, 1207, 1169, 1101, 1023, 966, 903, 759, 695, 659, 645, 599, 546, 512 cm^{-1} . ESI: (m-1)⁻: 331.9, m/z = 333. EA pro C₁₄H₁₁N₃O₅S

(333.319) vypočteno: C 50.45, H 3.33, N 12.61, S 9.62; nalezeno: C 51.83, H 3.68, N 12.49, S 9.43.

9b : 2-((3-(Karboxymethyl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 268-270 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3494, 3399, 3004, 2921, 2798, 2681, 2561, 2487, 1940, 1716, 1639, 1617, 1572, 1560, 1515, 1467, 1437, 1420, 1405, 1383, 1365, 1310, 1268, 1206, 1173, 1119, 110, 1044, 984, 922, 894, 831, 765, 740, 710, 677, 653, 592, 543, 462 cm⁻¹. ESI: (m-1)⁻: 345.9, m/z = 347. EA pro C₁₅H₁₃N₃O₅S (347.346) vypočteno: C 51.87, H 3.77, N 12.10, S 9.23; nalezeno: C 52.83, H 4.02, N 12.02, S 9.01.

9c : 2-((3-(Karboxymethyl)-5-fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 189-195 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3430, 3065, 2988, 2939, 2684, 2572, 1963, 1729, 1658, 1575, 1493, 1464, 1440, 1378, 1313, 1229, 1187, 1161, 1133, 1071, 1027, 972, 920, 884, 846, 823, 758, 711, 681, 665, 643, 608, 581, 521, 463 cm⁻¹. ESI: (m-1)⁻: 407.9, m/z = 409. EA pro C₂₀H₁₅N₃O₅S (409.415) vypočteno: C 58.67, H 3.69, N 10.26, S 7.83; nalezeno: C 59.10, H 3.65, N 10.11, S 7.28.

8.2.2 Alkalická hydrolyza monoesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Monoestery 2-thioxoimidazochinolin-2-onů byly podrobeny alkalické hydrolyze s cílem převést estery na karboxylové kyseliny (Schéma 22).

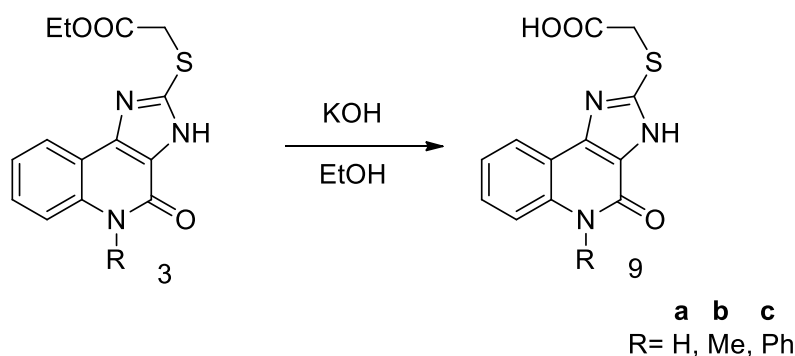


Schéma 22: Alkalická hydrolyza monoesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Výchozí monoestery **6a;b;c** (R=H, Me, Ph) byly za tepla rozpuštěny v adekvátním množství EtOH. Po schlazení byly přidány 1 mmol KOH (molární poměr 1:2) rozpuštěný v 3 ml EtOH. Reakce míchána při pokojové teplotě 3 hodiny. Sledováno TLC. Vznik bílé sraženiny. TLC -> Start. Následně proběhlo okyselení reakce na pH \approx 1. Sraženina částečně rozpuštěna. Roztok míchán 30 minut. Ethanol za mírných podmínek vakuově odpařen. K odparku přidáno 30 ml vody, mícháno 30 minut. Roztok přefiltrován, promyt vodou. Překrystalizováno v EtOH.

10a : 2-((4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 157-160 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3431, 3168, 2982, 2929, 1925, 1728, 1662, 1547, 1510, 1482, 1451, 1420, 1369, 1301, 1265, 1228, 1181, 1166, 1096, 1075, 1023, 975, 944, 901, 866, 819, 754, 725, 683, 661, 591, 569, 546, 508, 466 cm⁻¹. ESI: (m-1)⁻: 273.8, m/z = 275. EA pro C₁₂H₉N₃O₃S (275.283) vypočteno: C 52.36, H 3.30, N 15.26, S 11.65; nalezeno: C 54.05, H 3.45, N 15.12, S 11.25.

10b : 2-((5-Methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 243-247 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3472, 3085, 3036, 2983, 2925, 2362, 1715, 1643, 1572, 1521, 1484, 1452, 1428, 1410, 1385, 1356, 1321, 1301, 1259, 1224, 1172, 1116, 1042, 984, 913, 755, 712, 699, 678, 649, 572, 486 cm⁻¹. ESI: (m-1)⁻: 287.8, m/z = 289. EA pro C₁₃H₁₁N₃O₃S (289.310) vypočteno: C 53.97, H 3.83, N 14.52, S 11.08; nalezeno: C 54.05, H 3.65, N 14.21, S 10.87.

10c : 2-((5-Fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)octová kyselina. Bezbarvá pevná látka, teplota tání 239-244 °C, rekrystalizováno v EtOH, IR (KBr): 3430, 3068, 3029, 2974, 2925, 2870, 2362, 1723, 1646, 1569, 1513, 1479, 1450, 1410, 1387, 1354, 1308, 1275, 1226, 1168, 1143, 1109, 1072, 1051, 1025, 996, 975, 899, 848, 757, 711, 680, 610, 564, 523 474, 440 cm⁻¹. ESI: (m-1)⁻: 349.9, m/z = 350. EA pro C₁₈H₁₃N₃O₃S (351.379) vypočteno: C 61.53, H 3.73, N 11.96, S 9.13; nalezeno: C 60.87, H 3.95, N 11.47, S 8.68.

8.3 Reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem

8.3.1 Reakce kyselin 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem

Vybrané karboxylové kyseliny 2-thioimidazochinolin-2-onů byly podrobeny reakci s ethanolaminem s cílem převést kyseliny na jejich funkční deriváty (Schéma 23).

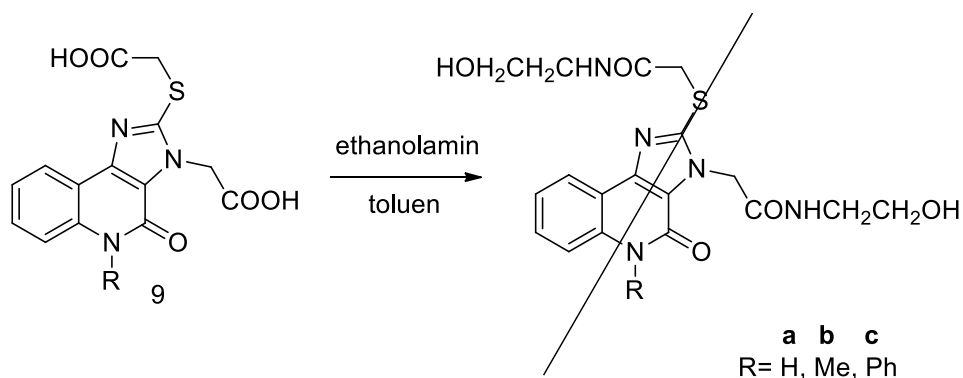


Schéma 23: Reakce diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem

Výchozí kyselina **9b;c** (R=Me, Ph) (0,3109 mmol) byla rozpuštěna v 25 ml toluenu, následně přidáno 0,06219 mmol HBO₂ (molární poměr 1:0,2) a 0,68398 mmol ethanolaminu (molární poměr 1:2,2), mícháno a refluxováno po dobu 4 hodin. Reakce sledována pomocí TLC. TLC nezměněno. Suspenze přefiltrována. Filtrační koláč IČ: odpad. Matečný louh odpařen, rozpuštěn v chloroformu a vytřepán NaHCO₃ (odstranění kyseliny). Organický podíl vysušen Na₂SO₄. Rekrystalizace BE:HE, dle IČ nečistota. Zlikvidováno. Předpokládaný produkt nevznikl.

8.3.2 Reakce kyselin 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem a SOCl₂

Vybrané karboxylové kyseliny 2-thioimidazochinolin-2-onů byly podrobeny reakci s ethanolaminem a SOCl₂ s cílem převést kyseliny na jejich funkční deriváty (Schéma 24). Nejprve dochází k halogenaci OH skupiny, následně pak k navázání ethanolaminu.

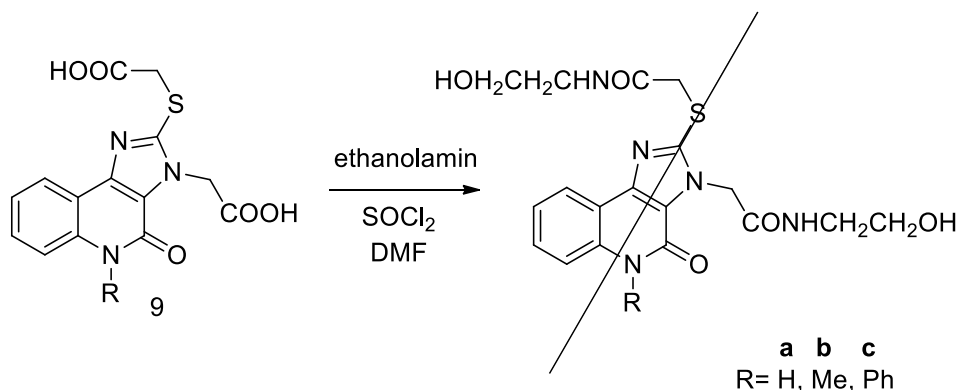


Schéma 24: Reakce kyselin 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem a SOCl_2

Výchozí kyselina **9b;c** (R=Me, Ph) (0,5 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml DMF, následně přidáno 1,1 mmol pyridinu, 1,05 mmol SOCl_2 a 1,05 mmol ethanolaminu, mícháno při pokojové teplotě 2 hodiny. Reakce sledována pomocí TLC. TLC nezměněno.

Reakce míchána 5 hodin při teplotě 40-45 °C. Reakční směs vlita do vody, třepána 3x 20 ml chloroform, organická část třepána 3x 20 ml H_2O . Následně vysušena Na_2SO_4 . Přefiltrována a odpařena. Odparek 245 mg chromatografií na silikagelu, mobilní fáze $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$. Většina látky nezreagovala. Předpokládaný produkt nevznikl.

8.3.3 Reakce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem katalyzovaná oxidem vápenatým

Vybrané diestery 2-thioxoimidazochinolin-2-onů byly podrobeny reakci s ethanolaminem katalyzované CaO s cílem převést estery na sekundární amidy (Schéma 25). Dle článku [37].

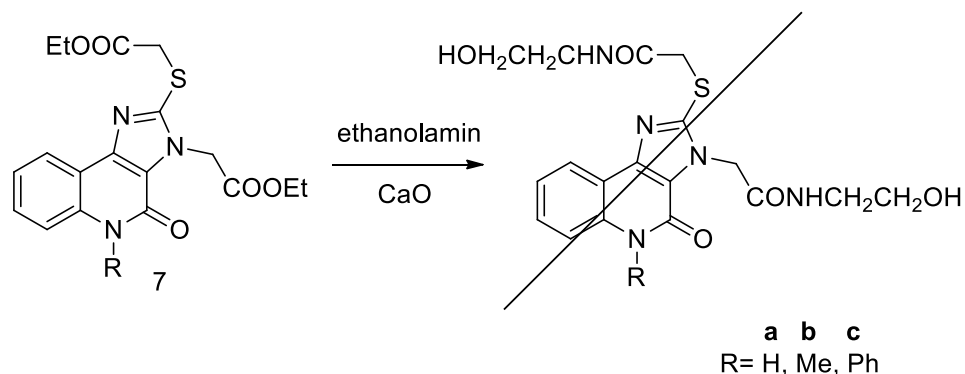


Schéma 25: Reakce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem katalyzovaná oxidem vápenatým

Výchozí diester **9c** (R=Ph) (0,5 mmol) byl rozpuštěn v 20 ml methanolu, přidány 2 mmol ethanolaminu a 71 mg CaO (20 % hmotnosti). Mícháno při teplotě 80-90 °C 3 hodiny. Reakce sledována pomocí TLC. Výsledná směs odpařena a chromatografována EtOAc/MeOH. Získ látky **11c**.

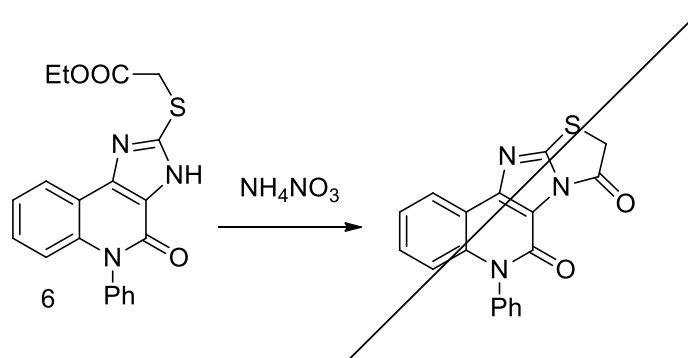
11c : Nažloutlá pevná látka, teplota tání 230-233°C, rekrystalizováno v chloroform/MeOH, IR (KBr): 3380, 3094, 2928, 2877, 2855, 2359, 1652, 1594, 1560, 1494, 1464, 1441, 1419, 1373, 1334, 1314, 1264, 1227, 1165, 1130, 1054, 964, 846, 804, 757, 703, 682, 666, 572, 533, 440 cm^{-1} . TLC čisté, dle NMR směs látek (viz příloha VI).

8.4 Intramolekulární cyklizační reakce esterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Další řádky jsou věnovány experimentům, jejímž cílem bylo u vybraný mono či bis alkylované 2-thioxoimidazochinolin-2-onů provést intramolekulární Dieckmannovu kondenzace esterů.

8.4.1 Cyklizace mono esteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s Na_4NO_3

Proběhla reakce ethyl 2-((4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetátu **6c** s Na_4NO_3 s cílem provést cyklizaci výchozí látky (Schéma 26).

Schéma 26: Cyklizace mono esteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s NH_4NO_3

Výchozí ester **6c** (R=Ph) (0,5 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 15 ml benzenu, po ochlazení přidáno 0,25 mmol NH_4NO_3 . Hodinu mícháno při pokojové teplotě. Následně dáno na olejovou lázeň, teplota udržována na 50 °C. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Teplota zvýšena na 70 °C. Dle TLC reakce neprobíhá. Další 3 hodiny reflux. TLC beze změny. Reakce ukončena, k suspenzi přidána H_2O , proběhla filtrace. Filtrační koláč: bezbarvá pevná látka (B.T. 202-205 °C, dle IČ - edukt). Matečný louh třepán 3x 10 ml benzen. Organické podíly spojeny. Překrystalizováno benzen:hexan. Cílený produkt nebyl získán.

8.4.2 Cyklizace diesteru 2-thioxoimidazochinolin-2-onu s terc-butoxidem draselným

Proběhla reakce ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetátu **7c** s terc-butoxidem draselným s cílem provést cyklizaci výchozího diesteru (Schéma 27).

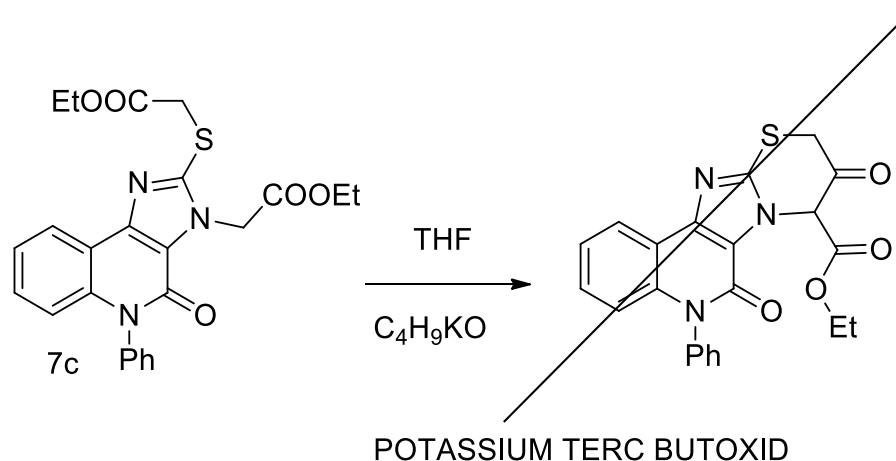


Schéma 27: Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s terc-butoxidem draselným

Výchozí diester **7c** (R=Ph) (0,25 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 5 ml THF, po malých dávkách přidán 0,375 mmol terc-butoxid draselný (molární poměr 1:1,5). Mícháno při laboratorní teplotě po dobu 75 minut. Následně dáno na olejovou lázeň, teplota udržována na 40 °C. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Proto další 2 hodiny reflux. Reakce ukončena, k suspenzi přidáno asi 0,5 ml H₂O. Suspenze okyselena 5 % HCl. Bylo přidáno 10 ml H₂O a třepáno 3x 10ml chloroform. Organické podíly spojeny, třepány 10 ml H₂O, vysušeny za pomoci Na₂SO₄. Roztok přefiltrován a odpařen k suchu. Odparek: olejovitá směs látek. Chromatografie na silikagelu, mobilní fáze: benzen:ethylacetát. Cílený produkt nebyl získán.

Analogická reakce byla provedena i v molárním poměru 1:4, bez uspokojivých výsledků.

8.4.3 Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU

Proběhla cyklizační reakce ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetátu **7c** s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (DBU) s cílem provést cyklizaci výchozího diesteru (Schéma 28).

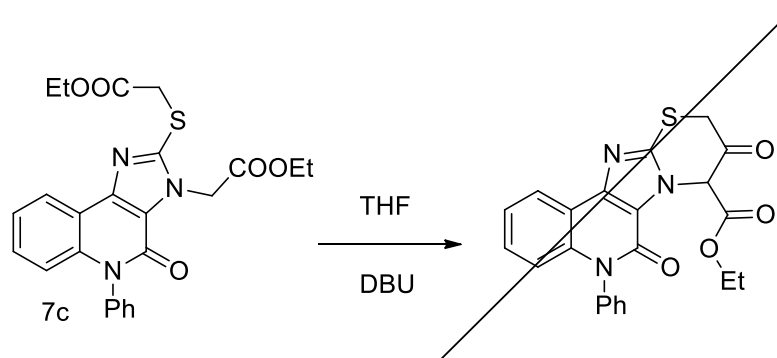


Schéma 28: Cyklizace diesteru 2-thioximidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU

Výchozí diester **7c** (R=Ph) (0,25 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 5 ml THF, po malých dávkách přidáno 0,375 mmol DBU (molární poměr 1:1,5). Mícháno při laboratorní teplotě. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Následně dáno na olejovou lázeň, teplota udržována na 40 °C. Po hodině TLC: většina látky nezreagovala. Proto další 2 hodiny reflux. Reakce ukončena, k roztoku přidáno 5 ml H₂O. Suspenze okyselena 5 % HCl. Roztok třepán 3x 10 ml chloroform. Organické podíly spojeny, třepány 10 ml H₂O, vysušeny za pomoci Na₂SO₄. Roztok přefiltrován a odpařen k suchu. Odparek chromatografován cílený produkt nebyl získán.

Analogická reakce byla provedena i v molárním poměru 1:4, bez uspokojivých výsledků.

8.4.4 Cyklizace monoesteru 2-thioximidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU

Proběhla cyklizační reakce ethyl 2-((4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetátu **6c** s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (DBU) s cílem provést cyklizaci výchozího esteru (Schéma 28).

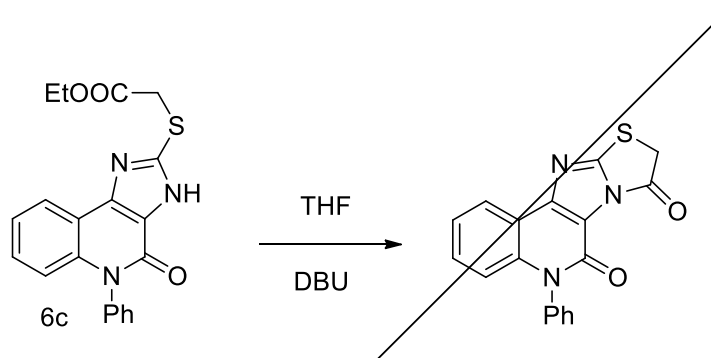


Schéma 29: Cyklizace monoesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU

Výchozí ester **6c** (R=Ph) (0,5 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 5 ml THF, po malých dávkách přidáno 0,25 mmol DBU (molární poměr 2:1). Mícháno při laboratorní teplotě. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Následně dáno na olejovou lázeň, teplota udržována na 40 °C. Po hodině TLC: výchozí látky nezreagovala. Reflux 5 hodin. TLC beze změny. Reakce ukončena, odpařen k suchu. Odparek chromatografován cílený produkt nebyl izolován. Zisk výchozí látky.

Analogická reakce byla provedena i v molárním poměru 1:4, bez uspokojivých výsledků.

8.4.5 Cyklizace monoesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná 4-*N,N*-dimethylaminopyridinem

Proběhla cyklizační reakce **6c** ethyl 2-((4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-yl)thio)acetátu s 4-*N,N*-dimethylaminopyridinem (DMAP) s cílem provést cyklizaci výchozího esteru (Schéma 30).

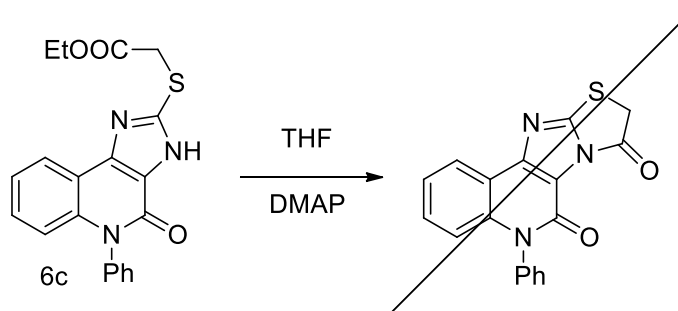


Schéma 30: Cyklizace monoesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná 4-*N,N*-dimethylaminopyridinem

Výchozí ester **6c** (R=Ph) (0,5 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 5 ml THF, přidáno 0,25 mmol DMAP (molární poměr 2:1). Mícháno při teplotě 40 °C. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Další 2 hodiny reflux. TLC beze změny. Reakce ukončena po 6 hodinách. Roztok odpařen chromatografován. Zisk výchozí látky.

Analogická reakce byla provedena i v molárním poměru 2:2, bez uspokojujivých výsledků, získána výchozí sloučenina.

8.4.6 Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s ethoxidem sodným

Proběhla cyklizační reakce ethyl 2-((3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-fenyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-yl)thio)acetátu **7c** s ethoxidem sodným s cílem provést cyklizaci výchozího diesteru (Schéma 31).

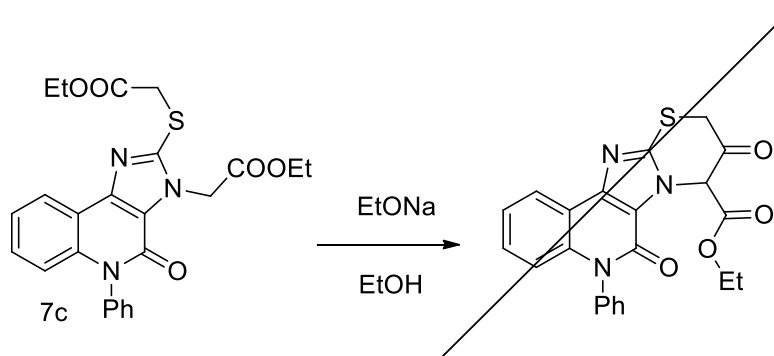


Schéma 31: Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s ethoxidem sodným

Výchozí diester **7c** (R=Ph) (0,5 mmol) byl za tepla rozpuštěn v 7 ml EtOH. Po ochlazení bylo po malých dávkách přidáno 5 ml EtONa. Mícháno při laboratorní teplotě. Reakce sledována pomocí TLC. Po hodině TLC beze změny. Přidáno dalších 5 ml EtONa, reflux 2 hodiny. Reakce ukončena. Suspenze okyselena 5 % HCl. Roztok třepán 5x 10 ml chloroform. Organické podíly spojeny, vysušeny za pomoci Na₂SO₄. Roztok přefiltrován a odpařen k suchu. Odparek chromatografován, zisk eduktu. Cílený produkt nebyl izolován.

9 VÝSLEDKY A DISKUZE

9.1 Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů

Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů vycházela z poznatků odborné literatury [19], [34]. Použité, lehce modifikované, metody opakovaně přinášely poměrně dobré výtěžky. Výsledné produkty byly v čisté podobě často získány pouhou rekrystalizací, což tuto třífázovou organickou syntézu značně urychlovalo. Výsledné látky **3a-c**, **4a-c**, **5a-c** byly charakterizovány za pomoci infračervená spektroskopie a výsledná spektra porovnána s literaturou.

9.2 Reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s bromoetanem ethylnatým

U připravených 2-thioimidazochinolin-2-onů byly prozkoumány reakce s bromoetanem ethylnatým v různých molárních poměrech. Cílem bylo získat deriváty obsahující jednu nebo dvě ethoxykarbonylethyllové skupiny. Reakce probíhala se třemi deriváty 2-thioimidazochinolin-2-onů (**5a-c**) v molárních poměrech EBA 1:1.1; 1:2.4; 1:4. Při molárním poměru 1:1.1 dochází přednostně k zisku mono alkylovaného produktu. Se zvyšujícím molárním poměrem EBA se poměr mono ku bis alkylovaných produktů obrací ve prospěch diesterů. Tento jev je nejvíce patrný u látky **5c**, kdy je na dusík v poloze 5 navázána fenylová funkční skupina. Pokud je v poloze 5 navázán vodík, látka **5a** 2-thio-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4(5*H*)-on, vzniká mono alkylovaný produkt velmi neochotně, a to i při nízkých molárních poměrech EBA.

Z dosavadních výsledků lze vysoudit domněnku, že se zvětšujícím se substituentem R v poloze 5 dochází přednostně k S-alkylaci. Thiolová skupina je slabě zásaditá, a je v tomto případě, v porovnání s dusíky v imidazolu, silnějším nukleofilem. Lze předpokládat, že ethylbromacetát nejdříve reaguje na atomu síry, a pokud je v nadbytku nebo je atom síry obsazen, vybírá si méně stericky bráněný dusík.

Tato myšlenka je podpořena odbornou literaturou [16]. Zde byla popsána reakce 1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-thionu **1'** s dibrompropanem (Schéma 10). V prostředí triethylaminu jako báze došlo nejdříve k alkylaci na atom síry s následnou intramolekulární cyklizací s dusíkovým atomem imidazolového cyklu.

9.3 Redukce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Byla zkoumána možnost redukce diesterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů za pomoci LiAlH_4 . Tato reakce nepřinesla kýžené produkty (deriváty primárních alkoholů). Výsledkem byl vznik komplexní směsi látek. Chromatografií byl izolován pouze výchozí edukt. Další látky se na chromatografii dělily velmi neochotně a v čisté podobě byly izolovány v nízkých množstvích.

9.4 Alkalická hydrolyza esterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Další série pokusů se zabývala alkalickou hydrolyzou esterů **6a-c**, **7a-c**. Získané látky byly charakterizovány za pomoci IR, EA a NMR. NMR spektra přinesla zjištění, že některé hydrolyzy neproběhly úplně a výsledné látky obsahovaly část nezreagovaných eduktů. U ^1H NMR spekter kyselin **9a,c** a **10a,b** jsou patrné silné signály ethoxylových skupin v oblasti 1- 1,5 ppm (Příloha I-III, VI). NMR spektra látek **9b** a **10c** jsou součástí přílohy IV a V.

Látka **9b**: ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6), $\delta = 3.67$ (3 H, CH_3), $\delta = 4.17$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 4.23$ (2 H, N- CH_2), $\delta = 7.37$ (1 H, **8**), $\delta = 7.58$ (2 H, **7**, **6**), $\delta = 8.10$ (1 H, **9**), $\delta = 13.20$ (1 H, -OH). ^{13}C -NMR (500 MHz, DMSO-d_6), $\delta = 34.9$ (S CH_2), $\delta = 46.4$ (N CH_2), $\delta = 115.8$ (**9a**), $\delta = 116.0$ (**6**), $\delta = 121.3$ (**8**), $\delta = 121.8$ (**9**), $\delta = 122.5$ (**7**), $\delta = 128.7$ (**5a**), $\delta = 137.1$ (**3a**), $\delta = 142.8$ (2 CS), $\delta = 151.7$ (4 C=O), $\delta = 154.2$ (**9b**), $\delta = 168.7$ (COO), $\delta = 169.6$ (COO).

Látka **10c**: ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6), $\delta = 4.20$ (2 H, S- CH_2), $\delta = 6.55$ (1 H, **6**), $\delta = 7.37$ (2 H, **8**, **3'(R)**), $\delta = 7.58$ (5 H, **7**, **1'(R)**, **2'(R)**), $\delta = 8.08$ (1 H, **9**). ^{13}C -NMR (500 MHz, DMSO-d_6), $\delta = 34.1$ (S CH_2), $\delta = 116.4$ (**6**), $\delta = 121.9$ (**3a**), $\delta = 122.4$ (**9**), $\delta = 128.0$ (**8**), $\delta = 128.7$ (**4'(R)**), $\delta = 129.6$ (**2'(R)**), $\delta = 130.0$ (**3'(R)**), $\delta = 138.0$ (**9b**), $\delta = 138.5$ (4 C=O), $\delta = 169.8$ (COO).

9.5 Reakce 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem

Přímá reakce kyselin 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem nepřinesla cílený produkt. Proto došlo k modifikaci reakce přidáním thionyl chloridu. Nicméně i tak vznikaly obtížně dělitelné směsi, u nichž se na základě IR a TLC nedala předpokládat existence amidové skupiny. U poslední reakce s ethanolaminem byl jako edukt použit diester a k reakci přidán katalyzátor (oxid vápenatý). Výsledná látka je dle NMR spekter

směsí. U vodíkového spektra jsou patrné ethoxylové skupiny (1.23 ppm) eduktu. Nově vzniklé píky v oblasti 8.03 až 8.32 ppm by, dle počítačových simulací, mohly odpovídat vodíkům na amidových skupinách. Reakci je možné dále upravit použitím oxidu vápenatého, který je modifikovaný benzyl bromidemem [37]. Při optimalizaci separační metody má tato reakce potenciál k získání cílové struktury.

9.6 Intramolekulární cyklizační reakce esterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů

Cílem dalších experimentů, bylo u vybraných mono či bis alkylovaných 2-thioxoimidazochinolin-2-onů provést intramolekulární Dieckmannovu kondenzace esterů. Byly vyzkoušeny různé reakční podmínky a rozmanité druhy katalyzátorů (ethoxid sodný, t-butoxid draselný, DMAP, DBU). Žádná z popsaných reakcí ale nepřinesla důkaz o uskutečnění kondenzace esterů.

ZÁVĚR

Tato práce se zabývala především syntézou 2-thioimidazochinolin-2-onů a jejich reakcemi s bromoctanem ethylnatým. Byla optimalizována metoda příprav esterů 2-thioimidazochinolin-2-onů. Prokázalo se, že změnou molárního poměru EBA lze upřednostnit tvorbu mono či bis alkylovaného produktu. Získané látky byly analyzovány metodami IR, EA a NMR, čímž byly potvrzeny jejich struktury. Redukce esterů 2-thioimidazochinolin-2-onů a snaha o jejich cyklizaci nepřinesla kýžené výsledky.

Během alkalických hydrolyz získaných esterů docházelo k problémům s čistotou výsledných kyselin. Výsledné látky byly často znečištěny eduktem. Důvodem byla použitá metoda ke sledování průběhu hydrolyzy (TLC). Ta se v tomto případě ukázala jako neefektivní.

Do budoucna je potřeba vylepšit metodiku hydrolyzy esterů 2-thioimidazochinolin-2-onů, aby výsledné kyseliny mohly být podrobeny detailní analýze a charakterizaci. Tyto látky by pak mohly posloužit k dalším výzkumným činnostem.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FATY, Rasha, Alaa GAAFAR a Ayman YOUSSEF. Selective cyclization of S-substituted imidazolethione: Synthesis of polysubstituted imidazothiazoles. *Journal of the Iranian Chemical Society* [online]. 2015, **12**. Dostupné z: doi:10.1007/s13738-015-0621-0
- [2] MAGEED, Ahmed H., Brian W. SKELTON, Alexandre N. SOBOLEV a Murray V. BAKER. Exploring structural and conformational behaviour of cyclophanes incorporating imidazole-2-thiones. *Tetrahedron* [online]. 2018, **74**(24), 2956–2966. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2018.04.074
- [3] SATHYANARAYANA, D.N., S.V.Kasmir RAJA a R. SHUNMUGAM. Vibrational spectra of imidazoline-2-thione and imidazoline-2-one. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* [online]. 1987, **43**(4), 501–506. ISSN 0584-8539. Dostupné z: doi:10.1016/0584-8539(87)80051-X
- [4] SLIVARICHOVA, Miriam, Rosenildo CORREA DA COSTA, Joshua NUNN, Ruua AHMAD, Mairi F. HADDOW, Hazel A. SPARKES, Thomas GRAY a Gareth R. OWEN. Two synthetic routes to bis(1-methyl-imidazole-2-thione)methane and bis(1-benzyl-imidazole-2-thione)methane complexes including sulfur atom insertion into copper–NHC bonds. *Organometallic Chemistry: from Stereochemistry to Catalysis to Nanochemistry honoring Professor John Gladysz's 65 birthday* [online]. 2017, **847**, 224–233. ISSN 0022-328X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jorganchem.2017.05.015
- [5] XU, J. a J.-C. YADAN. A New and Convenient Synthesis of Imidazole-2-thiones from Imidazoles. *Synlett* [online]. 2000, **1995**(03), 239–241. ISSN 0936-5214. Dostupné z: doi:10.1055/s-1995-4931
- [6] ZENG, Run-Sheng, Jian-Ping ZOU, San-Jun ZHI, Jun CHEN a Qi SHEN. Novel Synthesis of 1-Aroyl-3-aryl-4-substituted Imidazole-2-thiones. *Organic Letters* [online]. 2003, **5**(10), 1657–1659. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol030024l
- [7] SHARMA, Anil Kumar. A convenient Approach for the Synthesis of Imidazole Derivatives using microwaves. *Der Pharmacia Lettere*. 2012.
- [8] CONGIU, Cenzo, Maria Teresa COCCO a Valentina ONNIS. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2008, **18**(3), 989–993. ISSN 0960-894X. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.023
- [9] GERMANAS, Juris P., Shugauang WANG, Andrew MINER, Wayne HAO a Joseph M. READY. Discovery of small-molecule inhibitors of tyrosinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2007, **17**(24), 6871–6875. ISSN 0960-894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2007.10.014
- [10] ELEFTHERIADIS, Nikolaos, Evanthia SAMATIDOU a Constantinos G. NEOCHORITIS. First catalytic hetero-Diels–Alder reaction of imidazole-2-thiones

- and in silico biological evaluation of the cycloadducts. *Tetrahedron* [online]. 2016, **72**(14), 1742–1748. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2016.02.034
- [11] STUART, M.C., M. KOUIMTZI, S.R. HILL a World Health ORGANIZATION. *WHO Model Formulary 2008* [online]. B.m.: World Health Organization, 2009. Nonserial Publication Series. ISBN 978-92-4-154765-9. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=hdA6eGJGTRoC>
- [12] HUNG, Truong Ngoc, Gábor VARGA, Zoltán KÓNYA, Ákos KUKOVECZ, Gábor KOZMA, Viktor HAVASI, Pál SIPOS, Grzegorz MLOSTOŃ a István PÁLINKÓ. The aggregation behaviour of 2H-imidazole-2-thione derivatives in solution, the solid state and over polycrystalline gold surface. *Journal of Molecular Structure* [online]. 2019, **1180**, 26–30. ISSN 0022-2860. Dostupné z: doi:10.1016/j.molstruc.2018.11.076
- [13] V. HARRIS, Neil, Christopher SMITH, Michael ASHTON, Andrew W. BRIDGE, Carl BUSH, Edward C. J. COFFEE, Donald I. DRON, Mark F. HARPER, David J. LYTHGOE a C G NEWTON. Acyl-CoA:Cholesterol O-Acyl transferase (ACAT) inhibitors. 1. 2-(Alkylthio)-4,5-diphenyl-1H-imidazoles as potent inhibitors of ACAT. *Journal of medicinal chemistry* [online]. 1992, **35**, 4384–92. Dostupné z: doi:10.1021/jm00101a016
- [14] MCMURRY, J. *Organic Chemistry* [online]. B.m.: Brooks/Cole Cengage Learning, 2011. ISBN 978-0-8400-5453-1. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=oVv4Az7VJRYC>
- [15] SAVJANI, Jignasa K a Anuradha K GAJJAR. Pharmaceutical importance and synthetic strategies for imidazolidine-2-thione and imidazole-2-thione derivatives. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS* [online]. 2011, **14**(24), 1076—1089. ISSN 1028-8880. Dostupné z: doi:10.3923/pjbs.2011.1076.1089
- [16] EL ASHRY, El Sayed, Yeldez EL KILANY, Nariman M. NAHAS, Assem BARAKAT, Nadia ALQURASHI, Hazem GHABBOUR a Hoong-Kun FUN. Synthesis and Crystal Structures of Benzimidazole-2-thione Derivatives by Alkylation Reactions. *Molecules* [online]. 2015, **21**, 12. Dostupné z: doi:10.3390/molecules21010012
- [17] SHINGALAPUR, Ramya V., Kallappa M. HOSAMANI, Rangappa S. KERI a Mallinath H. HUGAR. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2010, **45**(5), 1753–1759. ISSN 0223-5234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2010.01.007
- [18] SZYSZKOWSKA, Agnieszka, Karol HECLIK, Damian TRZYBIŃSKI, Krzysztof WOŹNIAK, Antonin KLASEK a Iwona ZARZYKA. Synthesis, spectroscopic characterization and DFT calculations of monohydroxyalkylated derivatives of 1-phenyl-2H,6H-imidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-dione. *Journal of Molecular Structure* [online]. 2017, **1127**, 708–715. ISSN 0022-2860. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.025>

- [19] PROISL, Karel, Stanislav KAFKA a Janez KOŠMRLJ. Chemistry and Application of 4-Hydroxyquinolin-2-one and Quinoline-2,4-dione–Based Compounds. *Current Organic Chemistry* [online]. 2017, **21**. Dostupné z: doi:10.2174/1385272821666170711155631
- [20] HEMMI, Hiroaki, Tsuneyasu KAISHO, Osamu TAKEUCHI, Shintaro SATO, Hideki SANJO, Katsuaki HOSHINO, Takao HORIUCHI, Hideyuki TOMIZAWA, Kiyoshi TAKEDA a Shizuo AKIRA. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88–dependent signaling pathway. *Nature Immunology*. 2002, **3**, 196.
- [21] PEET, Norton P., Larry E. BAUGH, Shyam SUNDER a Jon E. LEWIS. Synthesis and antiallergic activity of some quinolinones and imidazoquinolinones. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 1985, **28**(3), 298–302. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm00381a007
- [22] LIU, Ta-Jen, Dimpny KOUL, Tiffany LAFORTUNE, Ningyi TIAO, Rui Jun SHEN, Sauveur-Michel MAIRA, Carlos GARCIA-ECHEVERRIA a W K Alfred YUNG. NVP-BEZ235, a novel dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor, elicits multifaceted antitumor activities in human gliomas. *Molecular cancer therapeutics* [online]. 2009, **8**(8), 2204–2210. ISSN 1538-8514. Dostupné z: doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0160
- [23] NOVÁČKOVÁ, Kamila. *Inhibitory fosfatidylinositol 3-kinázy v terapii nádorových onemocnění*. Pardubice, 2018. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice Fakulta chemicko-technologická.
- [24] MAIRA, Sauveur-Michel, Frédéric STAUFFER, Christian SCHNELL a Carlos GARCÍA-ECHEVERRÍA. PI3K inhibitors for cancer treatment: where do we stand? *Biochemical Society Transactions* [online]. 2009, **37**(1), 265–272. ISSN 0300-5127. Dostupné z: doi:10.1042/BST0370265
- [25] NOVARTIS PHARMACEUTICALS. A Phase I/II Study of BEZ235 in Patients With Advanced Solid Malignancies Enriched by Patients With Advanced Breast Cancer. *Clinicaltrials.gov* [online]. 21. prosinec 2006. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620594>
- [26] NOVARTIS PHARMACEUTICALS. BEZ235 Phase II Trial in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET) After Failure of mTOR Inhibitor Therapy. *Clinicaltrials.gov* [online]. 2. květen 2016. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01658436>
- [27] *Fachinformation Aldara® 5 % Creme* [online]. B.m.: MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 7. duben 2019. Dostupné z: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/39/003976.pdf>
- [28] FANTI, P. A., E. DIKA, S. VACCARI, C. MISCIAL a C. VAROTTI. Generalized psoriasis induced by topical treatment of actinic keratosis with imiquimod. *International Journal of Dermatology* [online]. 2006, **45**(12), 1464–1465. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02980.x

- [29] A. JOHNSON, Jennifer. Medicis buys Graceway Pharmaceuticals for \$455M. *Phoenix Business Journal* [online]. 29. listopad 2011. Dostupné z: <https://www.bizjournals.com/phoenix/news/2011/11/29/medicis-buys-graceway-pharmaceuticals.html?page=all>
- [30] THIERS, B.H. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Yearbook of Dermatology and Dermatologic Surgery* [online]. 2009, **2009**, 327–328. Dostupné z: doi:10.1016/S0093-3619(08)79249-9
- [31] WU, Jashin J., David B. HUANG a Stephen K. TYRING. Resiquimod: a new immune response modifier with potential as a vaccine adjuvant for Th1 immune responses. *Antiviral Research* [online]. 2004, **64**(2), 79–83. ISSN 0166-3542. Dostupné z: doi:10.1016/j.antiviral.2004.07.002
- [32] ROOK, Alain H., Joel C. GELFAND, Maria WYSOCKA, Andrea B. TROXEL, Bernice BENOIT, Christian SURBER, Rosalie ELENITSAS, Marie A. BUCHANAN, Deborah S. LEAHY, Rei WATANABE, Ilan KIRSCH, Ellen J. KIM a Rachael A. CLARK. Topical resiquimod can induce disease regression, eradicate malignant T cells and enhance T cell effector functions in cutaneous T cell lymphoma. *Blood* [online]. 2015. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2015-02-630335
- [33] BUITENDIJK, Maarten, Susan K ESZTERHAS a Alexandra L HOWELL. Gardiquimod: a Toll-like receptor-7 agonist that inhibits HIV type 1 infection of human macrophages and activated T cells. *AIDS research and human retroviruses* [online]. 2013, **29**(6), 907–918. ISSN 1931-8405. Dostupné z: doi:10.1089/aid.2012.0313
- [34] KLÁSEK, Antonín, Ondřej RUDOLF, Michal ROUCHAL a Antonín LYČKA. Reaction of 3-Hydroxyquinoline-2,4-diones with Inorganic Thiocyanates in the Presence of Ammonium or Alkylammonium Ions: the Unexpected Replacement of a Hydroxy Group by an Amino Group. *Helvetica Chimica Acta* [online]. 2015, **98**. Dostupné z: doi:10.1002/hlca.201400189
- [35] MRKVIČKA, Vladimír, Antonín LYČKA, Ondřej RUDOLF a Antonín KLÁSEK. Reaction of 3-aminoquinoline-2,4-diones with isothiocyanic acid—an easy pathway to thioxo derivatives of imidazo[1,5-c]quinazolin-5-ones and imidazo[4,5-c]quinolin-4-ones. *Tetrahedron* [online]. 2010, **66**(43), 8441–8445. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.08.056>
- [36] SZYSZKOWSKA, Agnieszka, Antonin KLASEK, Sylwia PAWŁĘDZIO, Damian TRZYBIŃSKI, Krzysztof WOŹNIAK a Iwona ZARZYKA. New diols with imidazoquinazoline ring. *Journal of Molecular Structure* [online]. 2018, **1153**, 230–238. ISSN 0022-2860. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.014>

- [37] ZHANG, Jie, Dan CAI, Shanshan WANG, Ying TANG, Zhao ZHANG, Ya LIU a Xiaoqing GAO. Efficient method for the synthesis of fatty acid amide from soybean oil methyl ester catalysed by modified CaO. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* [online]. 2014, **92**(5), 871–875. Dostupné z: doi:10.1002/cjce.21948

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac ₂ O	anhydrid kyseliny octové
AcOH	octová kyselina
AcOOH	kyselina peroctová
AIDS	syndrom získaného selhání imunity
Akt	proteinkináza B
ANRORC	Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure
BE	benzen
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DMAP	14- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	elementární analýza
EBA	bromoctan ethylnatý
ESI-MS	elektrosprejová ionizační hmotnostní spektroskopie
Et	ethyl
Et ₂ O	diethylether
Et ₃ N	triethylamin
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
EtONa	ethoxid sodný
FT	Fakulta technologická
FT-IR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
HE	hexan

HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
HMO	Huckel Molecular Orbital
IČ	infračervená spektroskopie
IGA	Interní grantová agentura
Me	methyl
MeOH	methanol
mTOR	mammalian target of rapamycin
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
r.t.	pokojová teplota
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Srovnání délký vybraných vazeb u 1,3-dimethylimidazolového kationtu a 1,3-dimethylimidazo-2-thionu [2]	12
Obrázek 2: Zápis rezonančního hybridu imidazo-2-thionu [2]	13
Obrázek 3: Chemická struktura 1-methylimidazo-2-thionu	16
Obrázek 4: Chemická struktura triklabendazolu (5-chlor-6-(2,3-dichlorfenoxy)-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -benzimidazol).....	17
Obrázek 5: Struktura dactolisibu (2-methyl-2-{4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]chinolin-1-yl]fenyl}propannitril)	23
Obrázek 6: Struktura imiquimodu (1-isobutyl-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]chinolin-4-amin)	24
Obrázek 7: Struktura resiquimodu	25
Obrázek 8: Struktura gardiquimodu	25
Obrázek 9: Obecný vzorec 2-thioimidazochinolin-2-onu	26
Obrázek 10: Chemická struktura 1-fenyl-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>c</i>]chinazolin-3,5-dionu	28
Obrázek 11: Výsledné produkty reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethyl bromacetátem	38

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Reakce dialkylimidazolium jodidu se sírou [2]	13
Schéma 2: Příprava 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu	14
Schéma 3: Příprava substituovaného imidazo-2-thionu [7].....	14
Schéma 4: ANRORC syntéza 4-methylimidazo-2-thionu.....	15
Schéma 5: Dvoustupňová syntéza imidazo-2-thionů.....	16
Schéma 6: Tautomerní formy imidazo-2-thionu	18
Schéma 7: Acetylace 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-2(3 <i>H</i>)-thionu [16]	18
Schéma 8: Alkylace 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-2(3 <i>H</i>)-thionu ethylbromacetátem [16]	19
Schéma 9: Alkylace 1-(2-thio-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-yl)ethanonu [16].....	20
Schéma 10: Alkylace 1-(2-thio-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-yl)ethanonu dibrompropanem [16]	20
Schéma 11: Alkylace 1-(2-thio-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-yl)ethanonu benzylchloridem [16]	21
Schéma 12: Alkylace 2-thio-4-methylimidazo-5-karboxanilidu [1]	21
Schéma 13: Vznik intramolekulární vodíkové vazby u látky 3e	22
Schéma 14: Reakce substituovaných 3-aminochinolin-2,4-dionů s KOCN a KSCN [34]	27
Schéma 15: Reakce 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů s thiokyanatanem amonným (upraveno dle [34]).....	27
Schéma 16: Syntéza 1-alkyl-4-hydroxy-3-benzylchinolin-2-onů.....	32
Schéma 17: Příprava 1-alkyl-3-hydroxy-3-benzylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů	34
Schéma 18: Příprava 2-thioimidazochinolin-2-onů.....	35
Schéma 19: Reakce 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethyl bromacetátem	37
Schéma 20: Redukce diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů lithno-hlinitým hydridem.....	44
Schéma 21: Alkalická hydrolýza diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů	45
Schéma 22: Alkalická hydrolýza monoesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů	46
Schéma 23: Reakce diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem.....	48
Schéma 24: Reakce kyselin 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem a SOCl ₂	49
Schéma 25: Reakce diesterů 2-thioimidazochinolin-2-onů s ethanolaminem katalyzovaná oxidem vápenatým	50

Schéma 26: Cyklizace mono esteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s NH_4NO_3	51
Schéma 27: Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s terc-butoxidem draselným	52
Schéma 28: Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU	53
Schéma 29: Cyklizace monoesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná DBU.....	54
Schéma 30: Cyklizace monoesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu katalyzovaná 4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridinem.....	54
Schéma 31: Cyklizace diesteru 2-thioimidazochinolin-2-onu s ethoxidem sodným.....	55

SEZNAM TABULEK

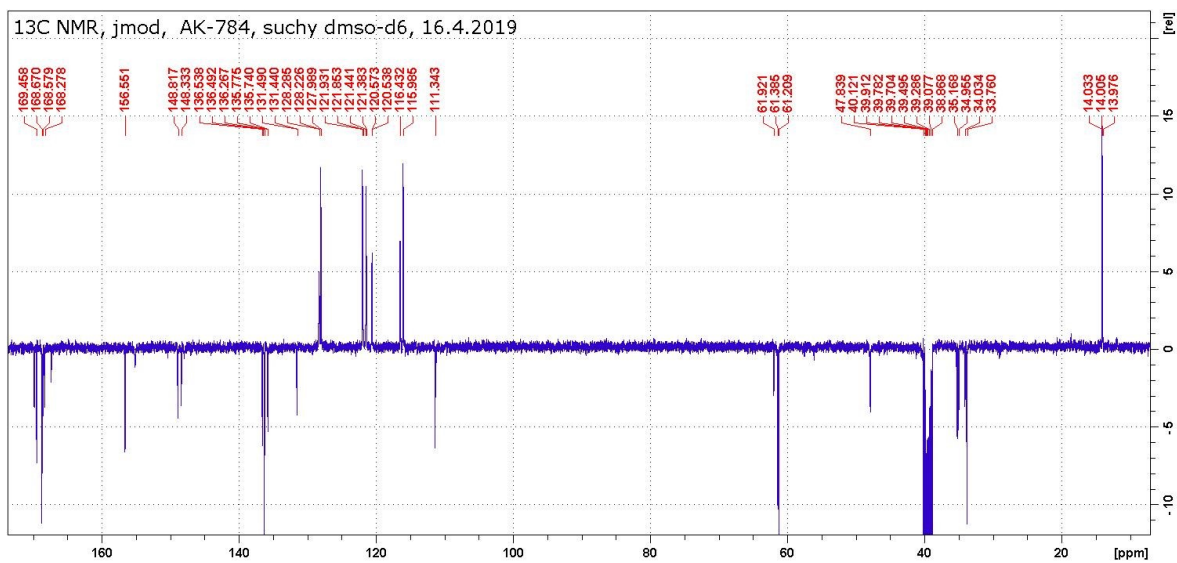
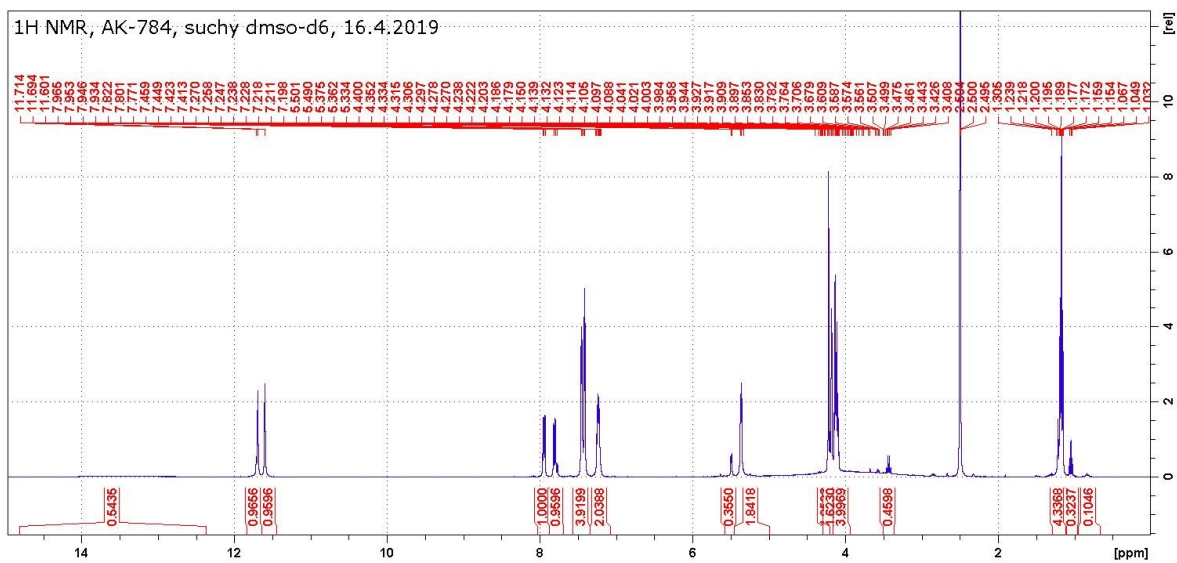
Tabulka 1: Substituenty látky 3	33
Tabulka 2: Substituenty látky 4	34
Tabulka 3: Substituenty látky 5	35
Tabulka 4: Výsledky reakce 2-thioxoimidazochinolin-2-onů s ethylbromacetátem	38
Tabulka 5: NMR chemické posuny esterů 2-thioxoimidazochinolin-2-onů	43

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha I: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 10a.....	72
Příloha II: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 9a.....	73
Příloha III: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 10b.....	74
Příloha IV: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 9b.....	75
Příloha V: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 10c.....	76
Příloha VI: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 9c.....	77
Příloha VII: ^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 11c.....	78

PŘÍLOHA P I: 10A

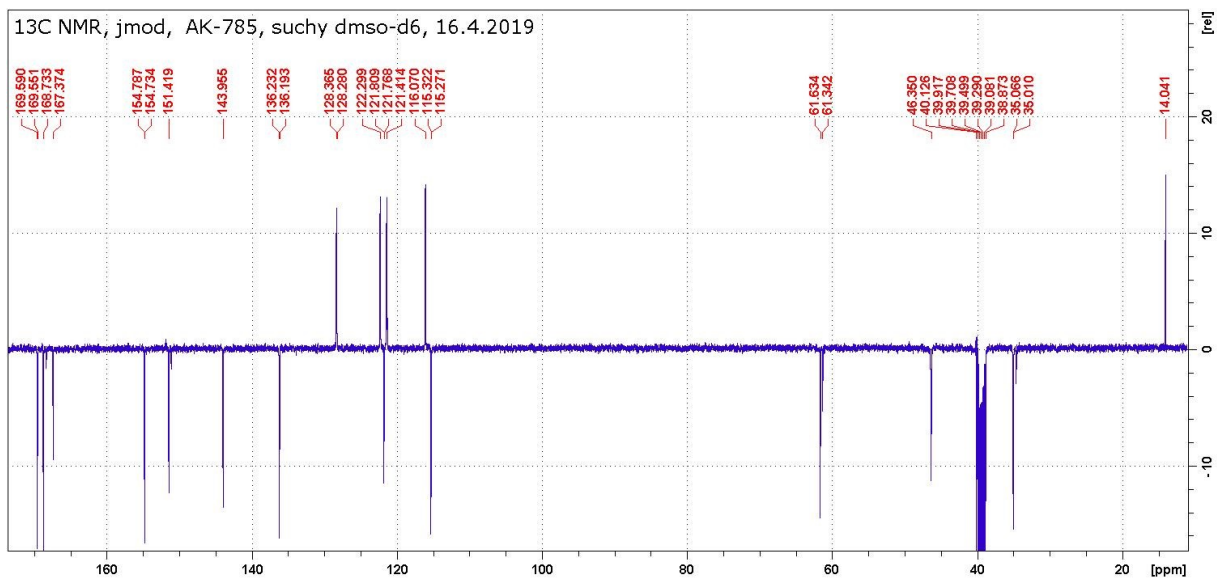
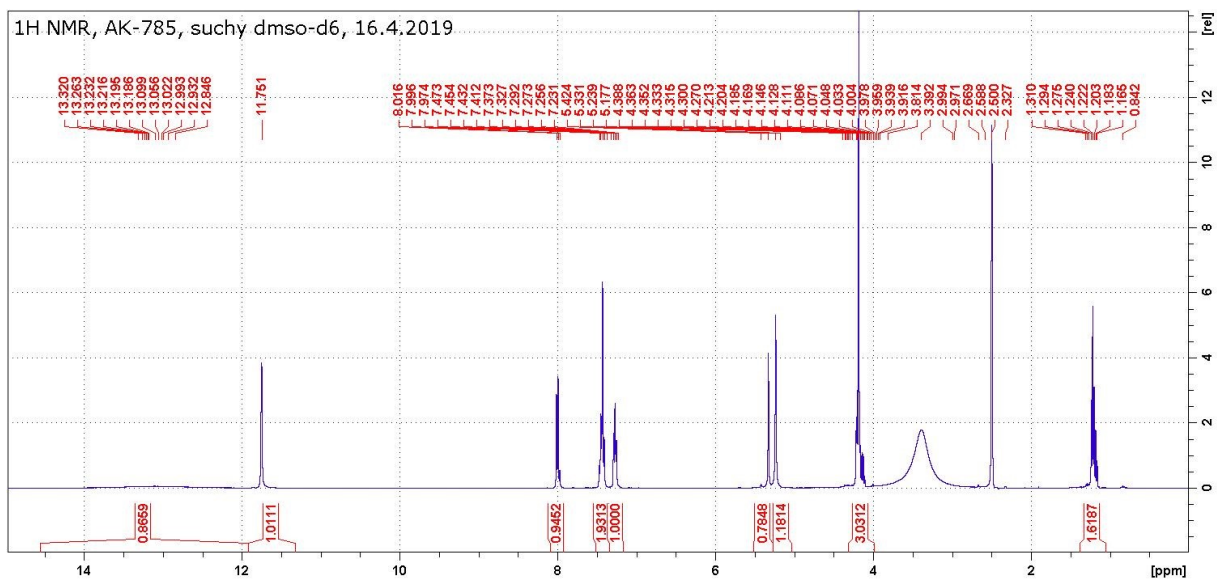
^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **10a**



Směs látek, silné signály ethoxylových skupin.

PŘÍLOHA P II: 9A

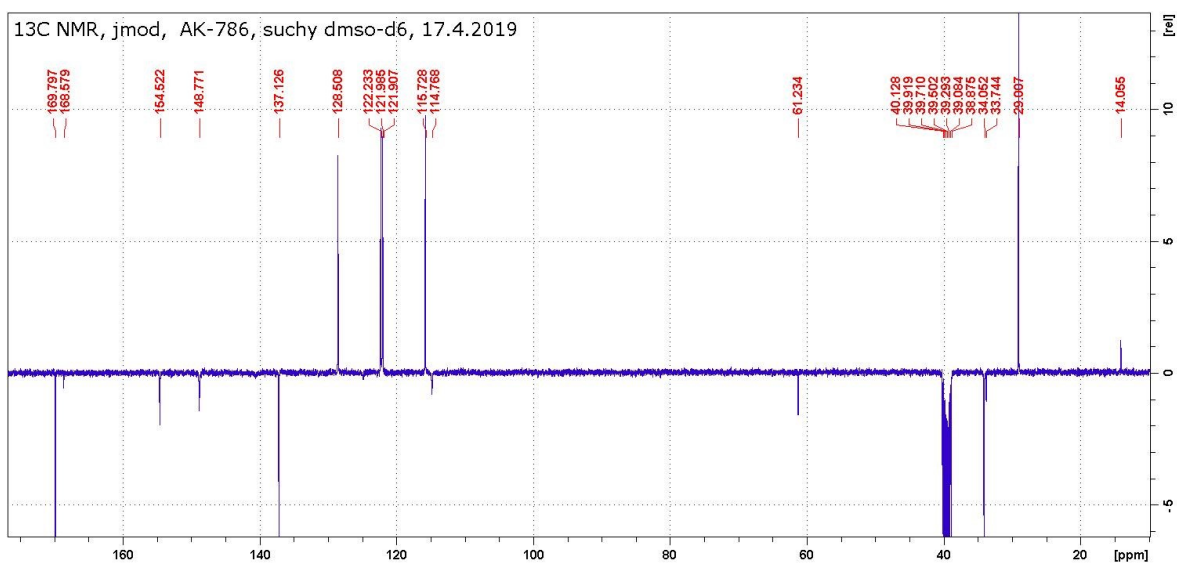
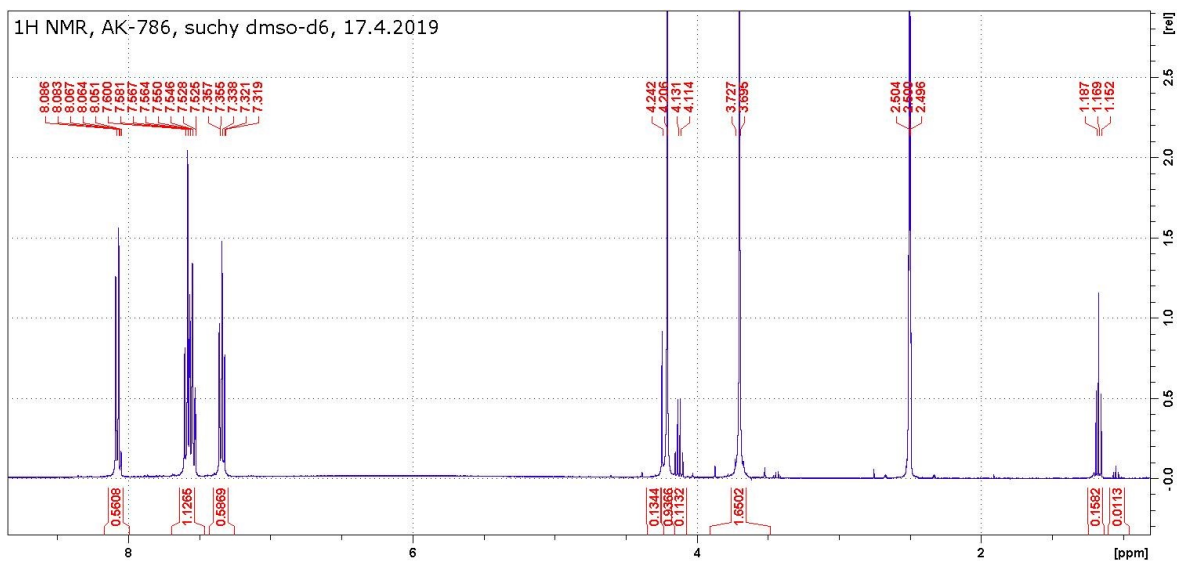
^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **9a**



Směs látek, silné signály ethoxylových skupin.

PŘÍLOHA P III: 10B

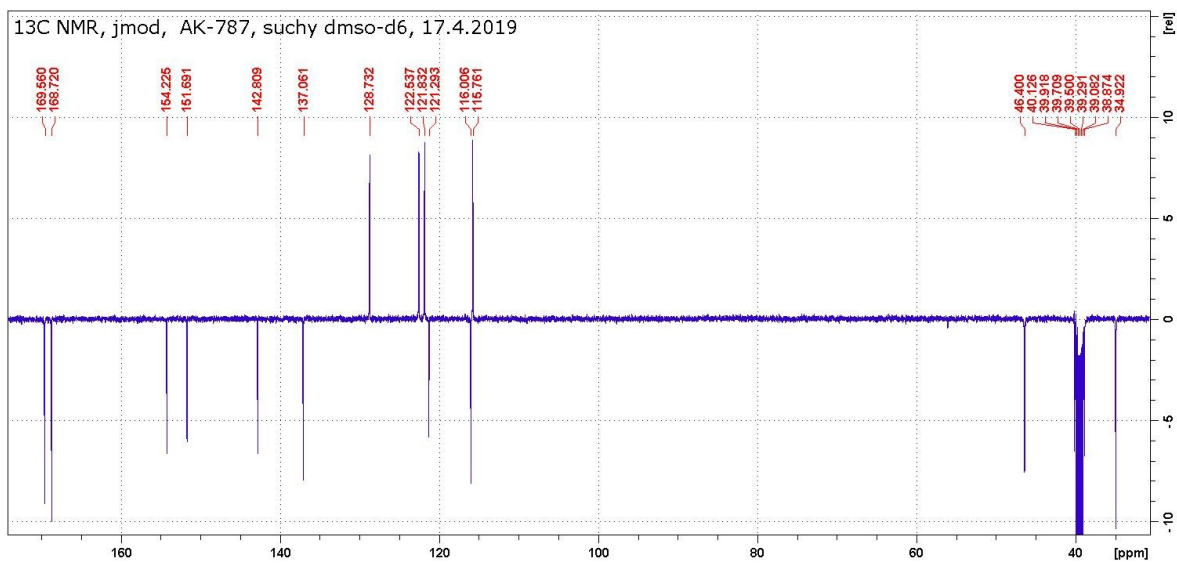
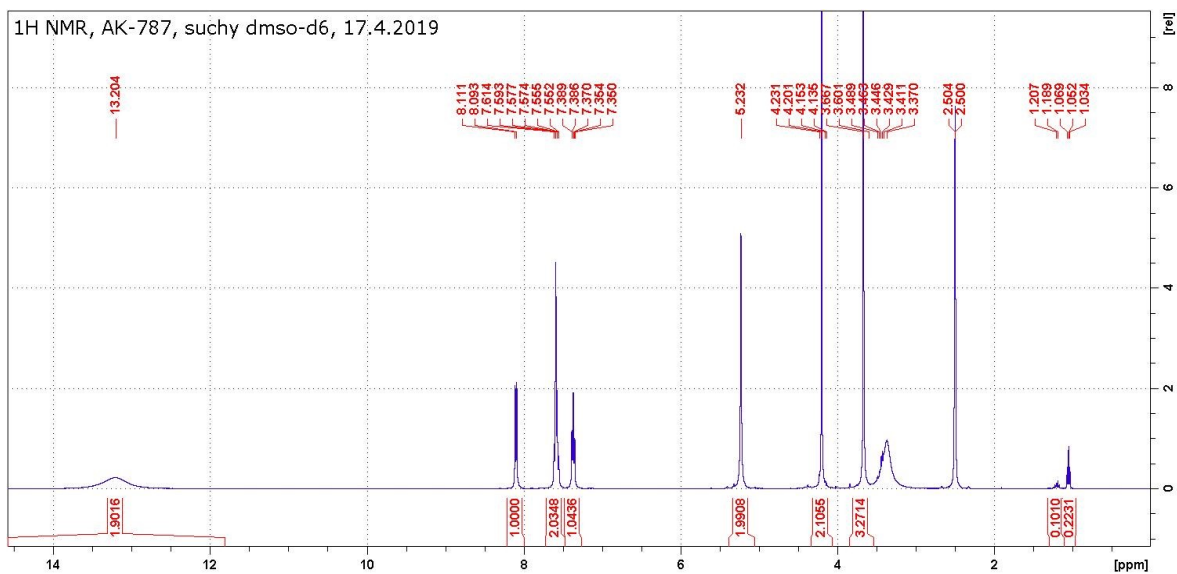
^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **10b**



Směs látek, slabé signály ethoxylové skupiny.

PŘÍLOHA P IV: 9B

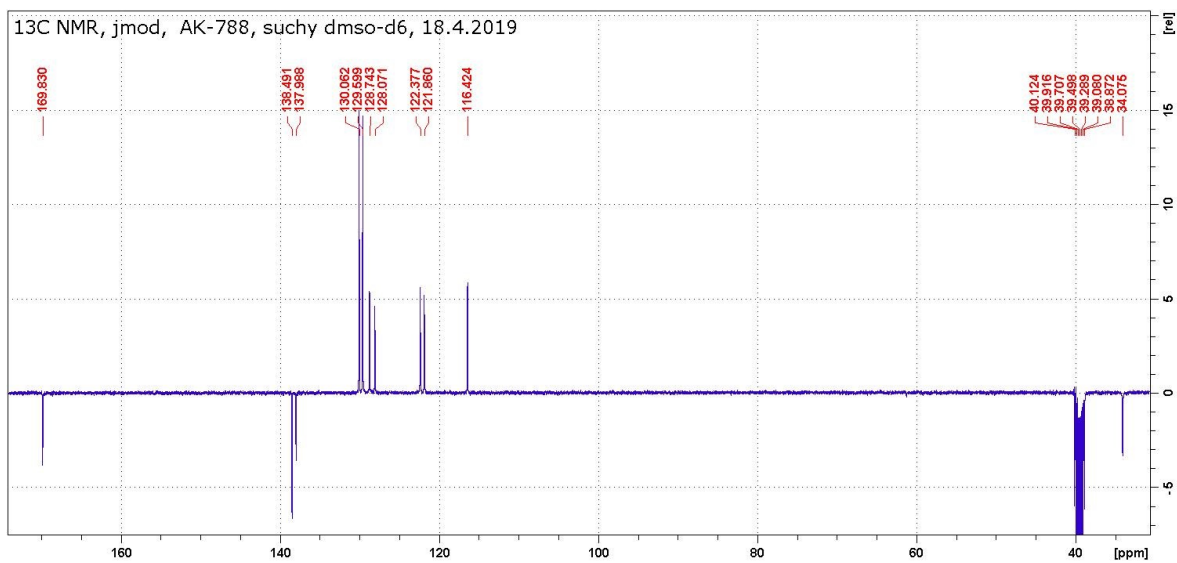
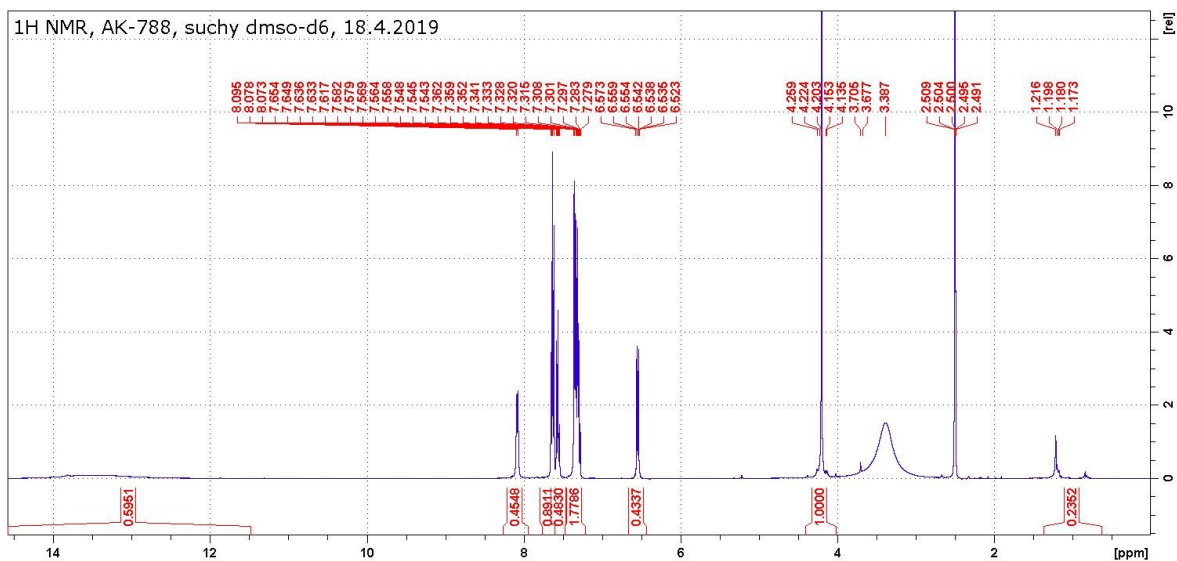
^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **9b**



Kompletně hydrolyzovaný vzorek.

PŘÍLOHA P V: 10C

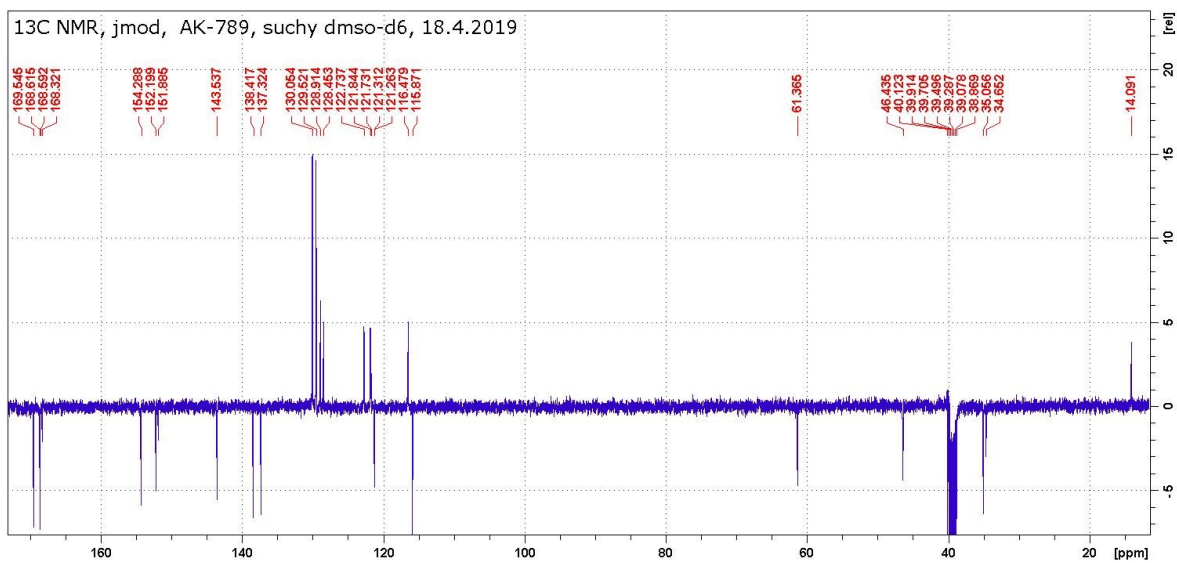
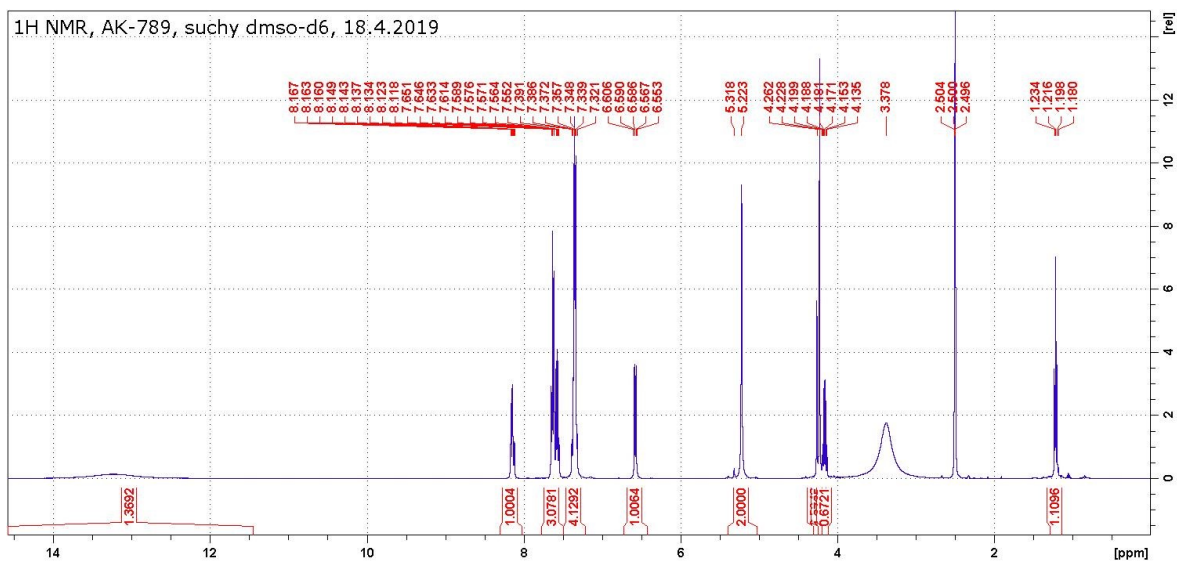
^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **10c**



Kompletně hydrolyzovaný vzorek.

PŘÍLOHA P VI: 9c

^1H , ^{13}C NMR spektrum látky 9c



Směs látek, slabé signály ethoxylové skupiny.

PŘÍLOHA P VII: 11C

^1H , ^{13}C NMR spektrum látky **11c**

