

# **2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl- chlor(fenyl)acetáty a produkty jejich reakce s trifenylfosfanem**

Bc. Petr Pokoj

---

Diplomová práce  
2012



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav chemie  
akademický rok: 2011/2012

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Petr POKOJ**  
Osobní číslo: **T10439**  
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty a produkty jejich reakce s trifenylfosfanem**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracujte literární studii na dané téma.
2. Připravte výchozí látky.
3. Připravte daným postupem určené 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty.
4. Proveďte reakce 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů s trifenylfosfanem a optimalizujte reakční podmínky pro získání očekávaných 1-fenylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionů.
5. U jednoho z připravených 1-fenylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionů studujte jeho přeměny účinkem organické base za zvýšených teplot.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

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

[2] Slintáková L.: Diplomová práce. FT UTB, Zlín 2011

[3] Databáze Reaxys a SciFinder

Vedoucí diplomové práce:

**doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.**

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce:

**10. února 2012**

Termín odevzdání diplomové práce:

**7. května 2012**

Ve Zlíně dne 10. února 2012

  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
děkan



  
prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.  
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: POKOR PETR

Obor: CHTP

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 7.5.12

Petr Pokor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ABSTRAKT

V práci je popsána metoda konverze 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů na titulní sloučeniny užitím chlor(fenyl)acetylchloridu jako reakčního činidla. Titulní sloučeniny byly podrobeny působení trifenylfosfanu v *p*-cymenu za zvýšené teploty a produkty byly separovány sloupcovou chromatografií. V některých případech byly izolovány 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony, které se tvoří intramolekulární Wittigovou reakcí z ylidů vznikajících rozkladem primárně vzniklých fosfoniových solí. Výchozí 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly připraveny dvoustupňovou syntézou vycházející z kondenzace anilinů s diethyl-malonáty a následnou oxidací vzniklých sloučenin.

Klíčová slova: 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát, chlor(fenyl)acetyl-chlorid, 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4-dion, Wittigova reakce

## ABSTRACT

The thesis describes the method of conversion of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione in the title compounds by using chlorine(phenyl)acetylchloride as a reagent. Title compounds were subjected to the exposure of triphenylphosphane in *p*-cymene at elevated temperatures and the products were separated by column chromatography. In some cases were isolated 1-phenylfuro[2,3-*c*]quinoline-2,4(3*aH*,5*H*)-diones, which are formed by intramolecular Wittig reaction of ylides generated primarily due to the decomposition of phosphonium salts. Default 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones were prepared by two-step synthesis based on the condensation of anilines with diethyl Malone and subsequent oxidation of the resulting compounds.

Keywords: -hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-yl-chlorine(phenyl)acetate, chlorine(phenyl)acetylchloride, 1-phenylfuro[2,3-*c*]quinoline-2,4(3*aH*,5*H*)-dione, Wittig reaction

Na tomto místě bych rád vyslovil poděkování vedoucímu mé diplomové práce panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi Csc. za odborné vedení, poskytnuté rady, poskytnuté materiály a připomínky, které mi umožnili vypracování této práce. Chtěl bych mu také poděkovat za ochotu, nezměrné úsilí, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Rád bych také poděkoval paní Haně Geržové, Ing. Ondřeji Rudolfovi a Ing. Karlu Proislovi za praktické rady při práci v laboratoři a vytvoření příjemného pracovního prostředí.

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONY</b> .....	<b>11</b>
1.1 PŘÍPRAVA 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONŮ .....	12
1.2 REAKCE 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONŮ .....	14
1.2.1 Wittigovy reakce.....	14
1.2.2. Reakce s isokyanáty.....	22
1.2.3 Přesmyky 3-hydroxychinolin-2,4-dionů.....	23
1.2.4 Oxidace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů.....	24
<b>2 FUROCHINOLINDIONY</b> .....	<b>26</b>
2.1 REAKTIVITA FUROCHINOLINDIONŮ .....	26
<b>3 CHLOR(FENYL)ACETYL CHLORID</b> .....	<b>30</b>
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>31</b>
<b>4 DISKUSE</b> .....	<b>32</b>
4.1 CÍL DIPLOMOVÉ PRÁCE .....	32
4.2 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i> )-ONY 1 .....	32
4.3 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONY 2 .....	33
4.4 3-SUBSTITUOVANÉ 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3-YL- CHLOR(FENYL)ACETÁTY 3A-E.....	34
4.5 REAKCE 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3-YL- CHLOR(FENYL)ACETÁTŮ 3A-E S TRIFENYLFOSFANEM .....	38
4.6 CHLOR(FENYL)ACETYLCHLORID.....	41
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>44</b>
5.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i> )-ONY 1A-C.....	44
5.2 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONY 2A-E.....	45
5.3 3-SUBSTITUOVANÉ 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3- YLCHLOR(FENYL)ACETÁTY 3A-E .....	47
5.4 SUBSTITUOVANÉ 1-FENYLFURO[2,3- <i>C</i> ]CHINOLIN-2,4(3 <i>AH</i> ,5 <i>H</i> )-DIONY 4A,C,E .....	51
5.5 POKUS O PŘÍPRAVU CHLOR(FENYL)ACETYLCHLORIDU .....	53
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>54</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>56</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>59</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>60</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>61</b>



## ÚVOD

V rámci výzkumu realizovaném na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně dlouhodobě probíhá studium 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. 3-Hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony mohou být využity jako výchozí sloučeniny pro jejich převod na příslušné chlor-, nebo bromacetáty, popřípadě chlor(fenyl)acetáty. Předmětem mojí práce je studium reakce 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-ylchlor(fenyl)acetátů s trifenylfosfanem za účelem syntézy 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů.

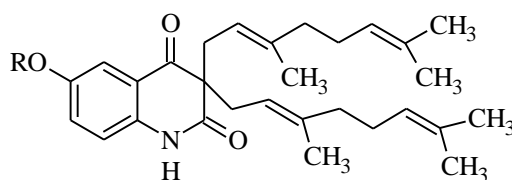
## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4-DIONY

3,3-disubstituované chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony představují heterocyklický systém, který obsahuje reaktivní  $\beta$ -ketoamidové uskupení a umožňuje tak řady reakcí typických pro deriváty  $\beta$ -ketokarboxylových kyselin. Mnohé 3,3-disubstituované chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly popsány jako biologicky aktivní a některé z nich byly izolovány z přírodních materiálů.

Sloučeniny odvozené od 3-hydroxy-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu vykazují antimikrobiální aktivitu vůči bakteriím *Staphylococcus aureus*<sup>2</sup>, 3-brom-3-methylderivát je antimikrobiálně aktivní vůči bakteriím *St. aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>3</sup>. Dimethyl-(1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl)-fosfát vykazoval v biologických testech anticholinesterasovou aktivitu<sup>4</sup>.

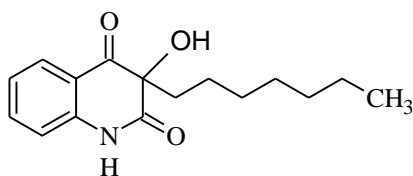
Severibuxin, tj. 6-Hydroxy-3,3-bis((*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**I**), byl nalezen v kořenech rostliny *Severinia buxifolia*, která je používána v čínském lidovém léčitelství zejména proti revmatismu, malárii nebo hadímu uštknutí. Severibuxin též vykazuje cytotoxickou aktivitu<sup>5</sup>.



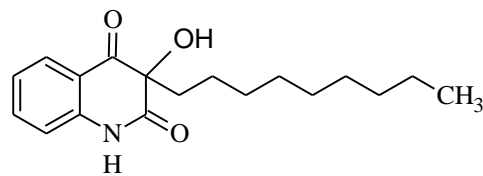
R= H, Ac

**I**

Z bakterie *Pseudomonas aeruginosa* byly izolovány 3-heptyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**II**) a 3-hydroxy-3-nonylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**III**)<sup>5,6</sup>.

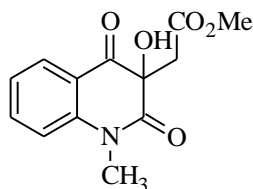


**II**

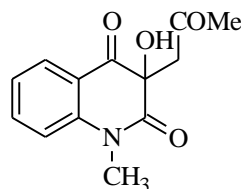


**III**

Dva chinolinové alkaloidy, 1-methyl-2-(3-hydroxy-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl)-acetát (**IV**) a 3-hydroxy-1-methyl-3-(2-oxopropyl-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**V**) byly izolovány z kůry rostliny *Micromelum falcatum*<sup>7</sup>.

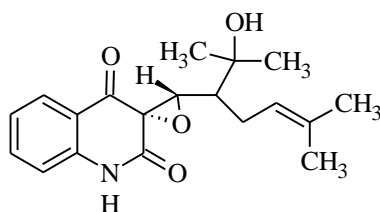


IV

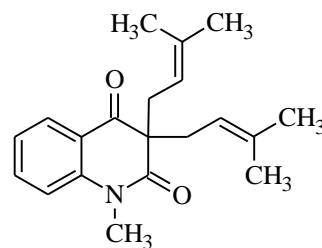


V

Z nadzemních částí rostliny *Haplophyllum tuberculatum* byl izolován haplotubulin<sup>9</sup> (**VI**), Ze dřeva rostliny *Esenbeckia flava* byl získán 1-methyl-3,3-bis(3-methylbut-2-enyl)chinolin-2,4-dion<sup>5,9</sup> (**VII**).



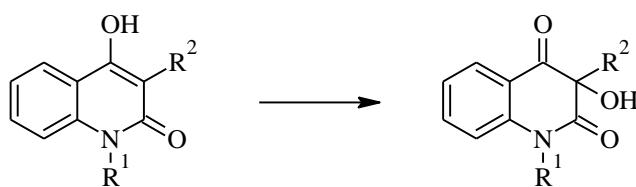
VI



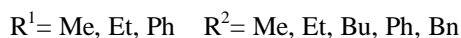
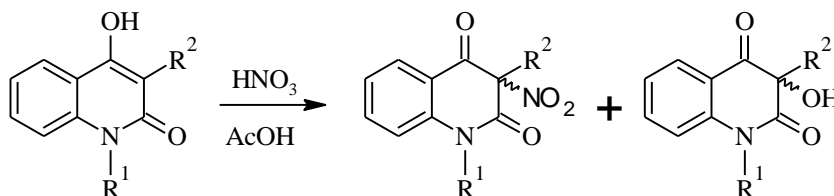
VII

### 1.1 Příprava 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

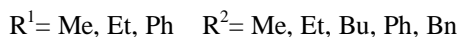
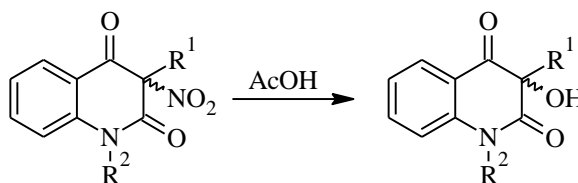
V literatuře je popsáno několik metod konverze 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů na 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Nejčastěji se používají peroxysloučeniny: peroxid vodíku v alkalickém prostředí<sup>10,11</sup>, kyselina 3-chlorperoxybenzoová<sup>12</sup> nebo kyseliny peroxyoctová přidávaná do vodně alkalického prostředí<sup>13</sup>.



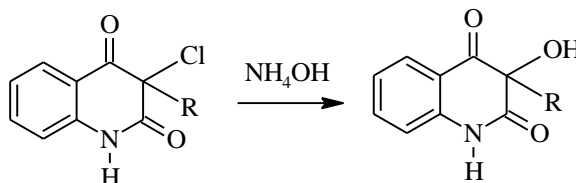
Jedna z možností přeměny substituovaných 4-hydroxychinolin-2-onů na 3-hydroxychinolin-2,4-diony je oxidace kyselinou dusičnou. Tuto možnost popsal Stadlbauer se spolupracovníky. Výchozí 4-hydroxychinolin-2-on byl nitrován kyselinou za účelem vytvoření 3-alkyl nebo 3-aryl-4-nitrochinolin-2,4-dionu. Jako nejlepší postup se ukázalo působení roztoku kyseliny dusičné v kyselině octové na výchozí sloučeninu po dobu pěti minut při teplotě 80°C. Při prodloužení doby reakce, popřípadě při zvýšení teploty docházelo k vytváření vedlejšího produktu, který byl později identifikován jako 3-substituovaný 3-hydroxychinolin-2,4-dion. Prodloužení reakční doby alespoň na 30 minut vedlo k úplnému vymizení 4-nitrochinolin-2,4-dionu a 4-hydroxychinolin-2,4-dion byl jediným produktem reakce<sup>14</sup>.



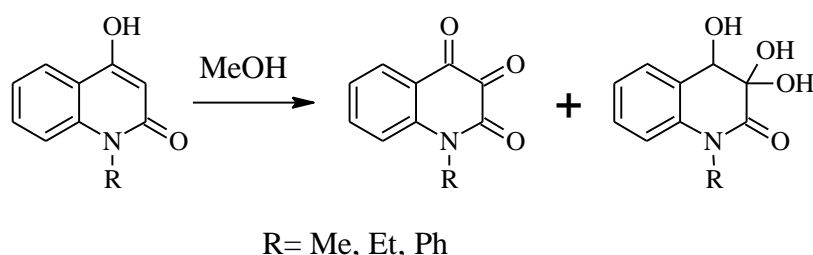
Izolovaný 4-nitrochinolin-2,4-dion je možno přeměnit na 3-hydroxychinolin-2,4-dion hydrolyzou v kyselině octové<sup>14</sup>.



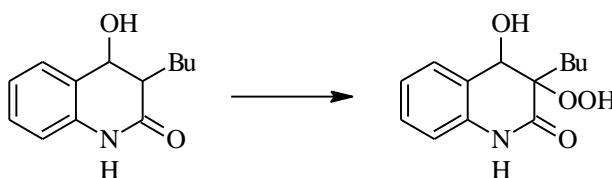
Taktéž je možné získat 4-hydroxychinolin-2,4-dion hydrolyzou příslušného 3-chlor derivátu. Tato hydrolyza probíhá působením hydroxidu amonného za mírně zvýšené teploty<sup>14</sup>.



Oxidaci 4-hydroxychinolin-2-onů je také možné uskutečnit singletovým kyslíkem v prostředí methanolu pomocí methylenové modři nebo bengálské červeně jako senzibilizátorů. Výsledkem této reakce je vznik 3,3-dihydroxy-1-methylchinolin-2,4-dionu. Tento produkt je hydrátem chinolin-2,3,4-trionu, který při reakci také vzniká jako minoritní produkt<sup>15</sup>.



Peroxyderivát 3-hydroxychinolin-2,4-dionů lze získat oxidací 3-butyl-4-hydroxychinolin-2-onu vzduchem v přítomnosti octanu manganatého a kyseliny octové<sup>16</sup>.



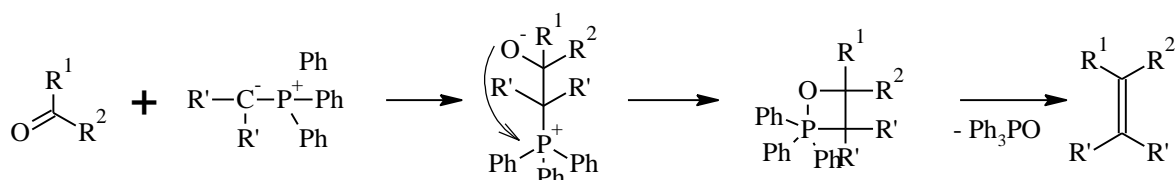
## 1.2 Reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

### 1.2.1 Wittigovy reakce

Wittigovy reakce dnes patří k velmi důležitým metodám organické syntézy. Svůj název nesou po svém objeviteli Georgi F. K. Wittigovi. Za svoji práci v oblasti organických sloučenin fosforu mu byla v roce 1979 udělena Nobelova cena.

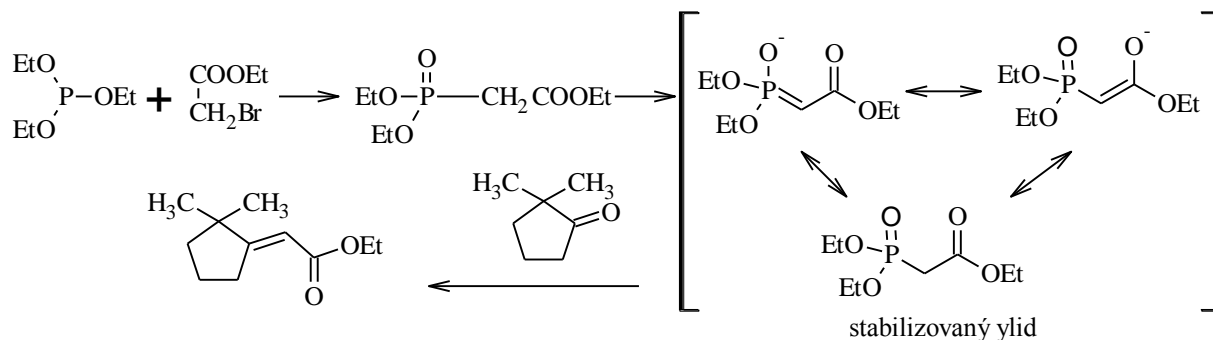
Podstatou této reakce je adice fosfonium-ylidu na aldehyd nebo keton, při které vzniká jako meziprodukt betain (neutrální bipolární sloučenina s náboji na nesousedních atomech). Meziprodukt Wittigovy reakce se neizoluje; spontánně se rozkládá přes stadium intermediátu se čtyřčlenným kruhem na alken a trifenyfosfanoxid. Výsledkem je náhrada oxoskupiny skupinou  $R_2C=$  původně vázanou na fosfor. Fosfonium-ylidy pro Wittigovu reakci se snadno připravují  $Sn2$ - reakcí primárních (a některých sekundárních) alkylhalogenidů

s trifenylofosfanem a následnou reakcí s bází. Trifenylofosfan je silný nukleofil v  $S_N2$ -reakcích a příslušné alkyl(trifenylo)fosfoniové soli vznikají ve vysokých výtěžcích. Atomy vodíku na atomu uhlíku v těsném sousedství kladně nabitého fosforu jsou slabě kyselé a silnými bázemi jako hydridem sodným nebo butyllithiem se mohou odtrhnout za vzniku neutrálního ylidu<sup>17,18</sup>.

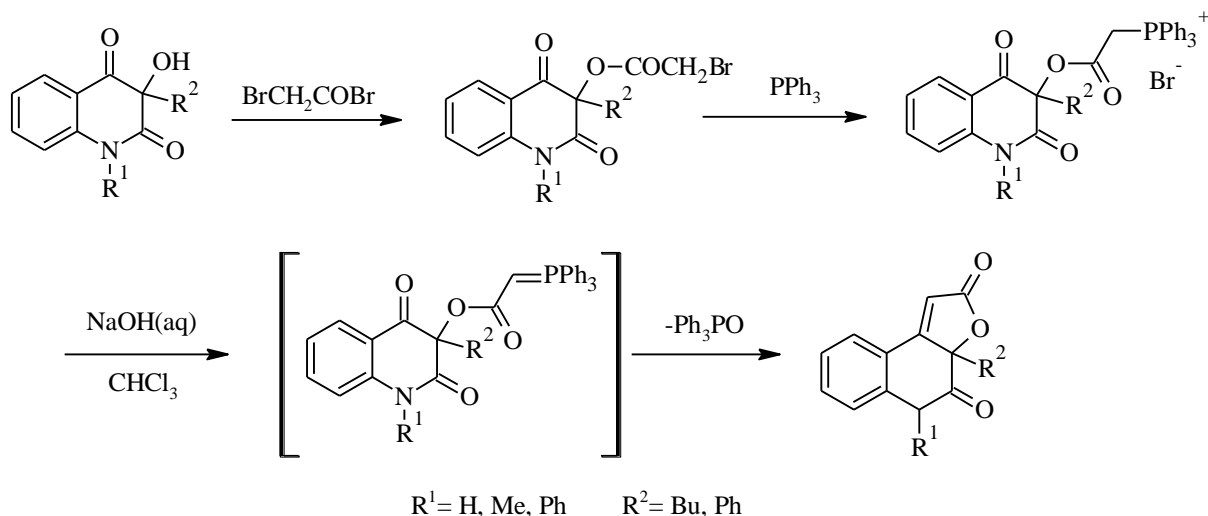


Použitím vhodné kombinace příslušného ylidu a aldehydu nebo ketonu je možno připravit širokou řadu mono-, di- a trisubstituovaných alkenů. Tetrasubstituované alkeny však tímto způsobem pravděpodobně pro sterickou zábranu během reakce připravit nelze. Skutečný význam Wittigovy reakce spočívá v přípravě čistých alkenů s definovanou strukturou. Lze takto získat řadu jinak velmi obtížně připravitelných alkenů. Vazba  $C=C$  je v produktu vždy v poloze původní karbonylové skupiny a s výjimkou izomerů  $E,Z$  nevznikají směsi regioizomerů<sup>17</sup>.

Vzhledem k velkému významu Wittigovy reakce pro organickou syntézu existuje celá řada modifikací základního provedení. Jednou z nejčastějších je tzv. Horner-Emmonsova (někdy také Wadsworth-Emmonsova) reakce, při které se generují ylidy z příslušných fosfonátů. Ty jsou snadno přístupné alkylací trifenylofosfanu halogenderiváty (Arbuzova reakce) a působením silné báze následně poskytují příslušný ylid. Je zajímavé, že obsahuje-li ylid elektronakceptorní skupinu na  $\alpha$ -uhlíku, vznikají tzv. stabilizované ylidy, jejichž strukturu lze vyjádřit pomocí několika mesomerních vzorců. Tento typ ylidů vykazuje při reakci s aldehydy vysokou stereoselektivitu, kdy vzniká přednostně ( $E$ )-izomer, zatímco obdobná Wittigova reakce nestabilizovaných ylidů, poskytuje převážně ( $Z$ )-izomer<sup>19</sup>.



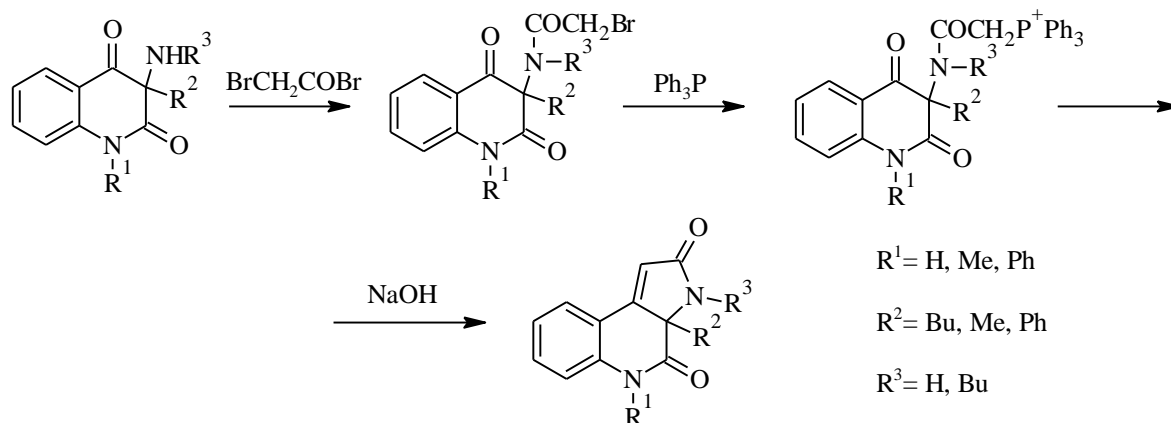
Na Ústavu chemie jsou studovány Wittigovy reakce chinolin-2,4-dionů. K jednomu z nejstarších výsledků těchto studií patří syntéza furo[2,3-c]chinolin-2,4-dionů využívající intramolekulární Wittigovy reakce. Výchozími sloučeninami v této syntéze jsou 3-hydroxychinolin-2,4-diony. Výchozí sloučenina se reakcí s bromacetyl bromidem převede na bromacetát. Následně je tento bromacetát převeden reakcí s trifenylofosfinem na fosfoniovou sůl. Fosfoniová sůl pak v zásaditěm prostředí přechází na ylid, který spontánně poskytlne intramolekulární Wittigovou reakcí furo[2,3-c]chinolin-2,4-dion<sup>20</sup>.



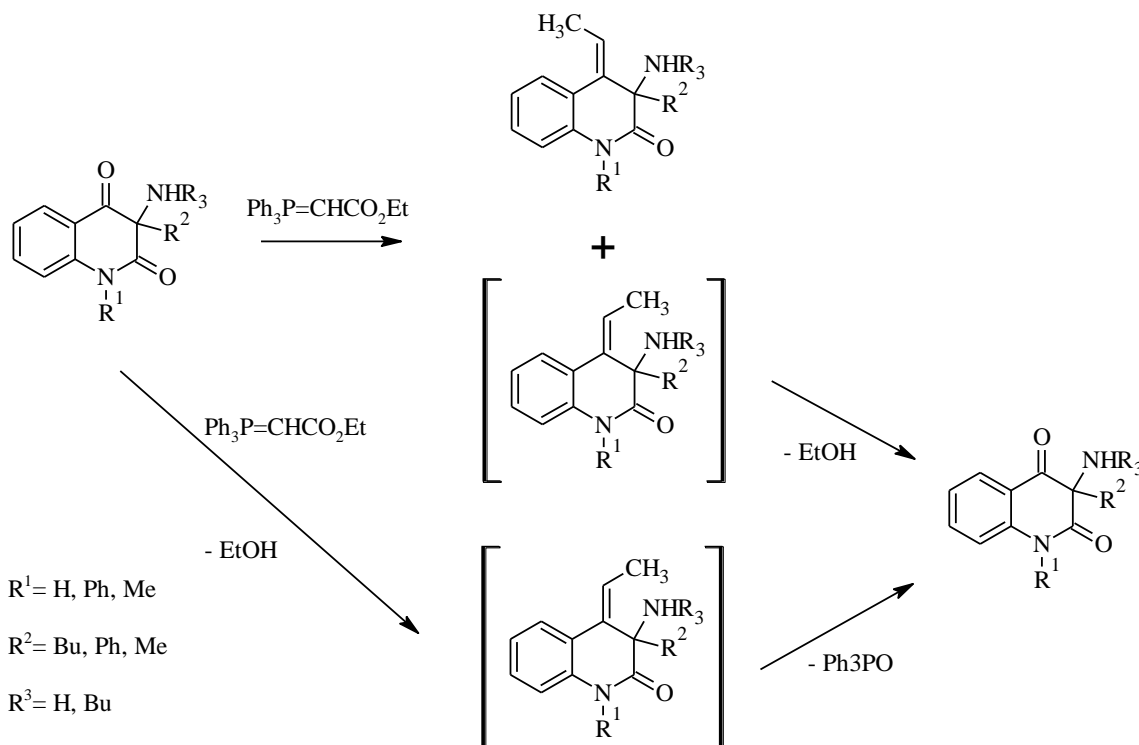
Podobně jako furo[2,3-c]chinolin-2,4-diony lze také připravit jejich dusíkaté obdoby, pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-diony. Narozdíl od přípravy furo[2,3-c]chinolin-2,4-dionů je jako výchozí sloučenina namísto 3-hydroxychinolin-2,4-dionu použit 3-aminochinolin-2,4-dion. Použitím bromacetyl bromidu je tato výchozí látka přeměněna na abromacetamid. Jako rozpouštědlo je nejčastěji použit benzen a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  jako báze. Fosfoniové soli jsou poté připraveny zahříváním v benzenu s trifenylofosfinem. Posledním krokem je převod fosfoni-



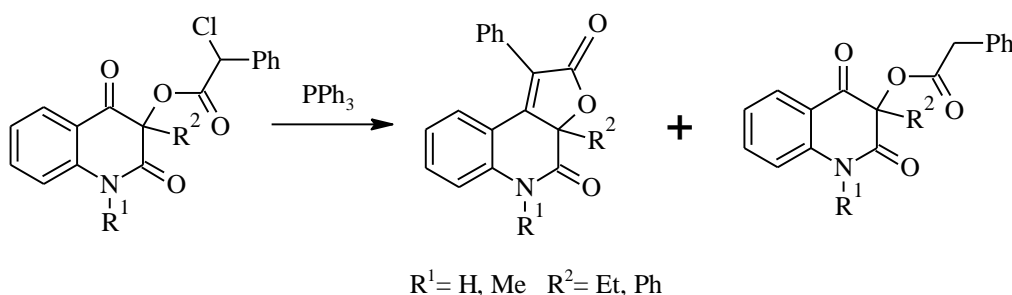
ové soli na ylidy, které spontánně intramolekulární Wittigovou reakcí zacyklizují na pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-diony<sup>21</sup>.



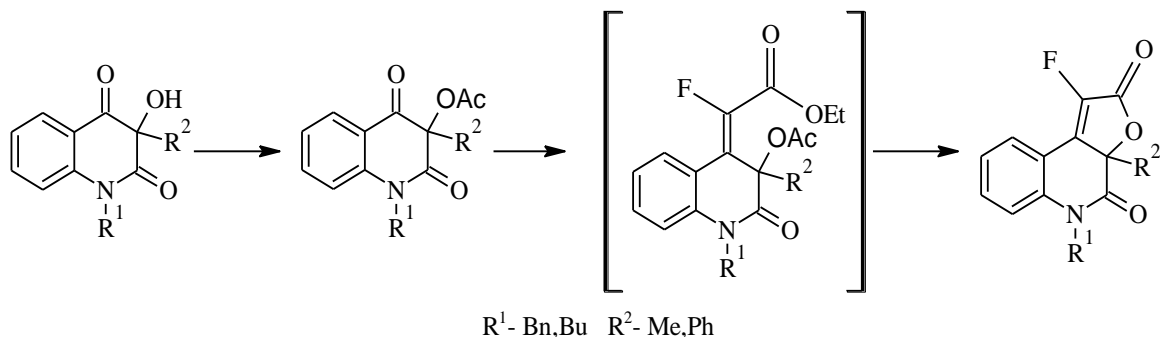
Druhou možností přípravy pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-dionu je reakce výchozího 3-aminochinolin-2,4-dionu s ethyl(trifenylfosfanylid)-acetátem. Tato reakce probíhá ve většině případů ve vroucím xylenu. Produktem této reakce je nejen požadovaný pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-dion, ale v některých případech také 4-ethoxykarbonylmethylen-3-aminochinolin-2-on<sup>21</sup>.



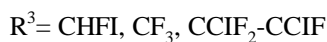
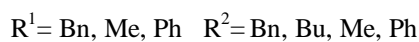
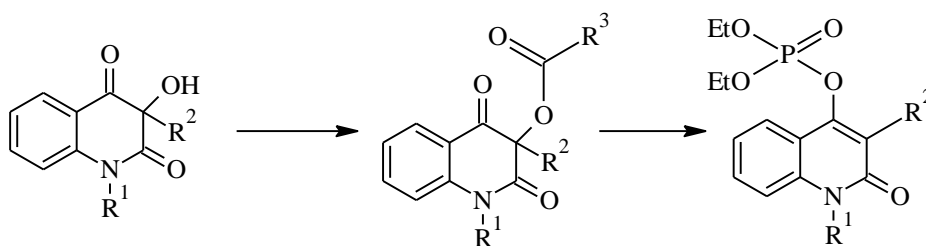
Přípravou 1-fenyl-furo[2,3-c]chinolin-2,4-dionů se zabývala Lucie Slintáková ve své diplomové práci. Reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s chlor(fenyl)acetylchloridem připravila odpovídající chlor(fenyl)acetáty. Chlor(fenyl)acetáty jsou méně reaktivní než bromacetáty. Nereagují s trifenylofosfanem ve vřoucím benzenu nebo toluenu. Při vyšších teplotách reakce probíhala, avšak nebyla získána žádná fosforová sůl. Z reakčních směsí byly izolovány 1-fenyl-furo[2,3-c]chinolin-2,4-diony, dehalogenované estery a trifenylofosfanoxid<sup>1</sup>.



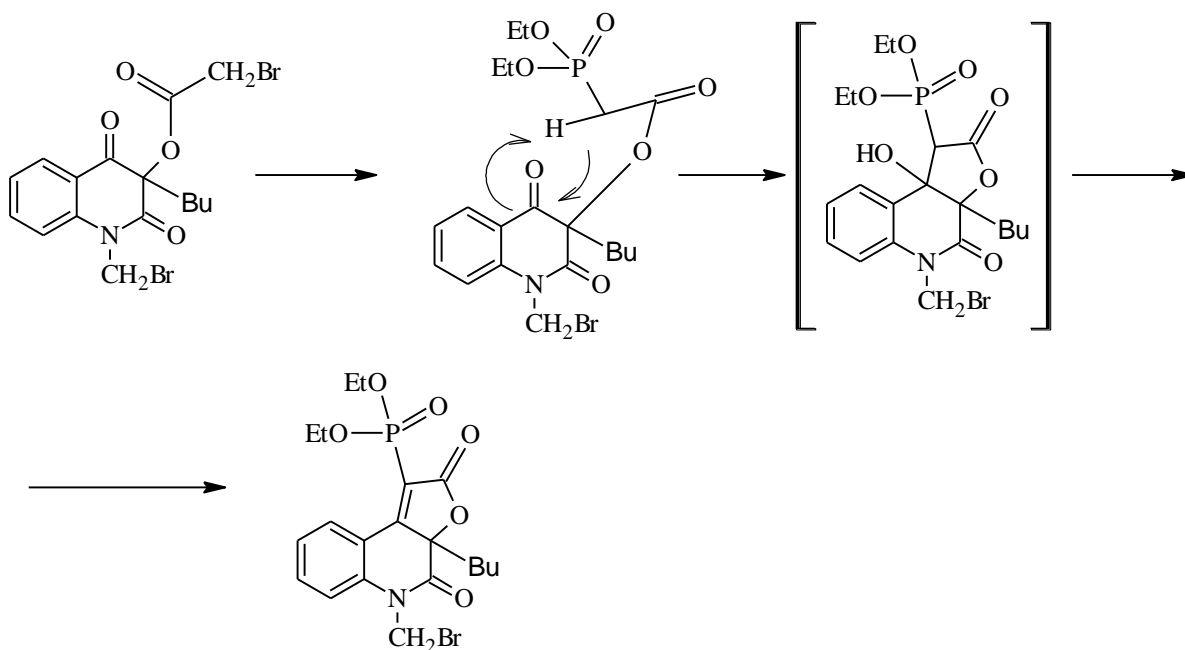
Možnosti syntézy furochinolondiových sloučenin s atomem fluoru ve své molekule studoval K. Pomeisl a kolektiv. V této studii však nebyly využity Wittigovy reakce, ale Wittig-Hornerovy reakce. Výchozí 3-hydroxychinolin-2,4-diony byly použitím vhodných acylačních činidel převedeny na 3-acetoxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. K reakci s 3-acetoxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony bylo jako reakční činidlo použita lithiová sůl ethyl-2-(diethoxyfosforyl)-2-fluor acetátu. Tímto postupem se však podařilo získat pouze velmi nízké výtěžky fluor-furochinolindionů, které se pohybovaly v hodnotách v rozmezí 2 až 16 %. Protože tyto výtěžky byly neuspokojivé, autoři zvolili pro syntézu 1-fluor-furochinolindionů jiný postup<sup>22</sup>.



Výchozí 3-hydroxychinolin-2,4-dion byl použitím flourojodacetylchloridu přeměněn na 2-fluoro-2-jodo-acetyl derivát. Tento halogenderivát byl poté vystaven působení triethylfosfitu. Tento postup se však ukázal být jako neúčinný, protože nedošlo k vytvoření žádného 1-fluorofurochinolindionu. Nicméně došlo k vytvoření enolfosfitů a 4-ethoxychinolin-2(1*H*)-onů<sup>22</sup>.

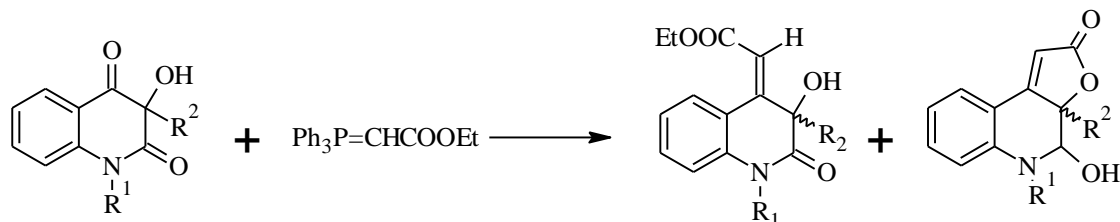


Další možnost syntézy furochinolindionů naznačili autoři v téže práci. Podstatou tohoto postupu je reakce 1-benzyl-3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-bromacetátu s triethylfosfitem v prostředí vařícího toluenu<sup>22</sup>.

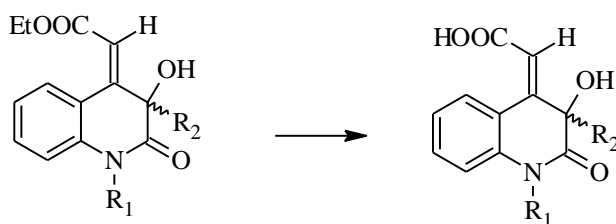


V práci S. Kafky a spolupracovníků je popsána reakce 3-hydroxy-2,4-chinolindionů s ethyl(trifenylfosfanylid) acetátem. Výsledkem této reakce jsou etylen-(2*E*)-3-hydroxy-3-

methyl-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4-yliden-ethanoláty. Veškeré produkty byly získány v konfiguraci E na dvojné vazbě. Furo[2,3-c]chinolin-2-diony vznikly jako vedlejší produkty intramolekulární Wittigovou reakcí<sup>23</sup>.



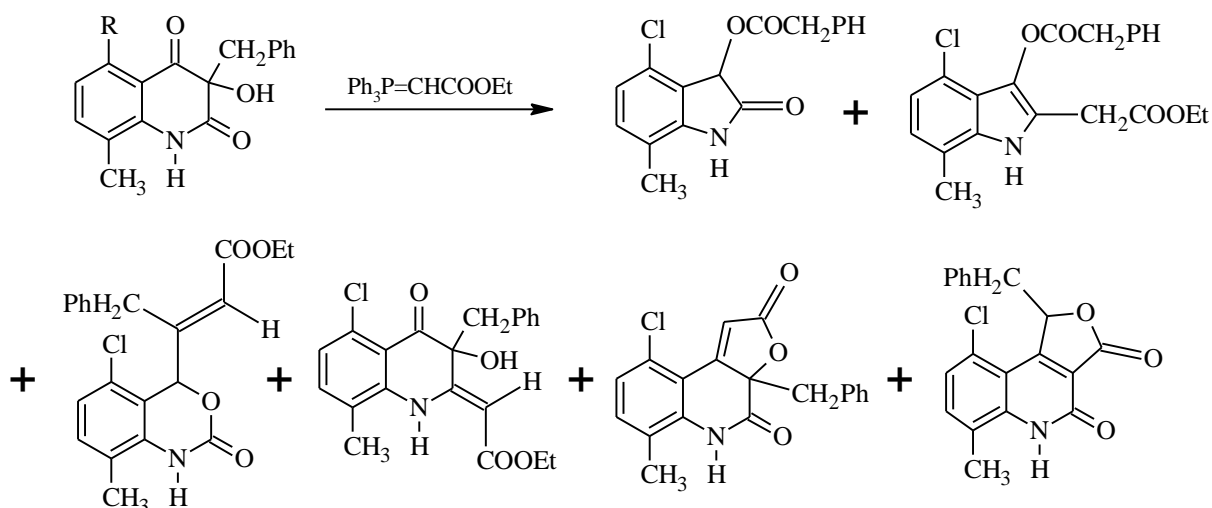
Získaná řada etylen-(2E)-3-hydroxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrochinolin-4-yliden ethanolátů může být hydrolýzou převedena na odpovídající E-4-karboxymethylen-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ony. Tato hydrolýza probíhá ve vodném roztoku hydroxidu draselného<sup>23</sup>.



Ve studiu této problematiky pokračoval Antonín Klásek a kolektiv. Na rozdíl od předchozí studie byla jako substrát zvolena sloučenina nesoucí substituent v poloze 5, konkrétně chlor a methylovou skupinu, a také v poloze 8, kde byla substituována methylová skupina. Jako reakční činidlo byl opět použit ethyl(trifenylfosfanylid) acetát<sup>24</sup>.

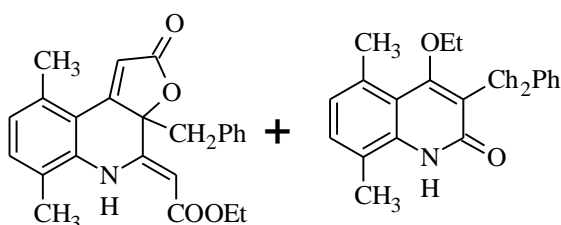
Při reakci chlorderivátu výchozí sloučeniny došlo k vytvoření několika produktů. Hlavním produktem reakce byl 4-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl-fenylacetát, k jeho vytvoření došlo bazicky katalyzovaným molekulárním přesmykem. Z něj poté Wittigovou reakcí na laktamovém kruhu vznikl ethyl [4-chloro-7-methyl-3-(2-fenylacetoxy)-1H-indol-2-yl]acetát. Stejně tak může být vysvětlen vznik (Z)-3-benzyl-5-chloro-2-ethoxykarbonylmethylen-3-hydroxy-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-onu. Zde však došlo k Wittigově reakci na laktonovém kruhu výchozí sloučeniny<sup>24</sup>.

(*E*)-4-(1-benzyl-2-ethoxykarbonylvinyl)-5-chloro-1,4-dihydro-8-methyl-3,1-benzoxazin-2-on je pravděpodobně produktem Wittigovy reakce derivátu 4-fenylacetyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-onu<sup>24</sup>.



Pokus byl poté opakován, ovšem za přítomnosti kyseliny benzoové jakožto katalyzátoru Wittigovy reakce. Hlavním produktem byl opět 4-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl-fenylacetát. Dále však došlo k vytvoření 3*a*-benzyl-9-chloro-6-methyl-2,3*a*,4,5-tetrahydrofuro[2,3-*c*]chinolin-2,4-dionu, jehož vznik při reakci bez přítomnosti kyseliny benzoové nebyl pozorován. Migrací benzylové skupiny po laktonovém kruhu také z něj vznikl 1-benzyl-9-chloro-6-methyl-1,3,4,5-tetrahydrofuro[3,4-*c*]chinolin-2,4-dion<sup>24</sup>.

Reakce methylového derivátu výchozí sloučeniny přinesla dva produkty, které při reakcích chlorových derivátů nebyly pozorovány. (*Z*)-3*a*-benzyl-5,8-dimethyl-2-ethoxykarbonylmetylen-2,3*a*,4,5-tetrahydrofuro[2,3-*c*]-chinolin-2-on a 3-benzyl-5,8-dimethyl-4-ethoxy-2(1*H*)-chinolinu<sup>24</sup>.

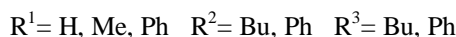
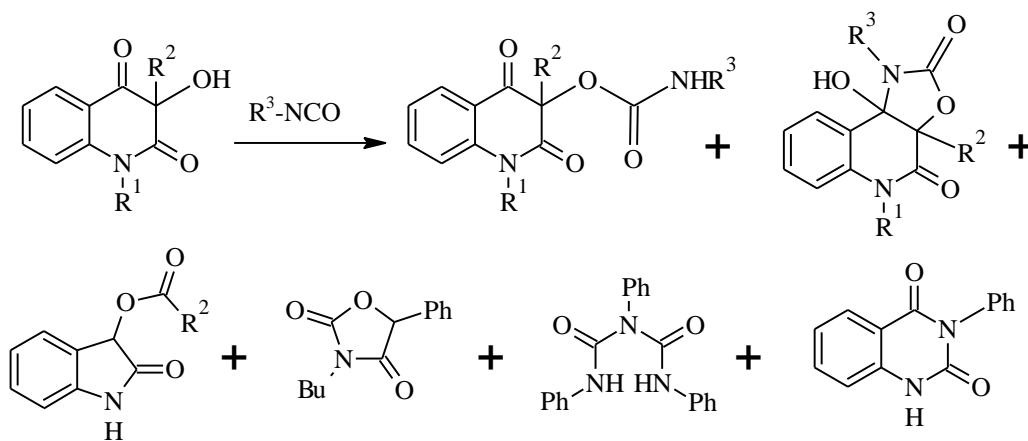


### 1.2.2 Reakce s isokyanáty

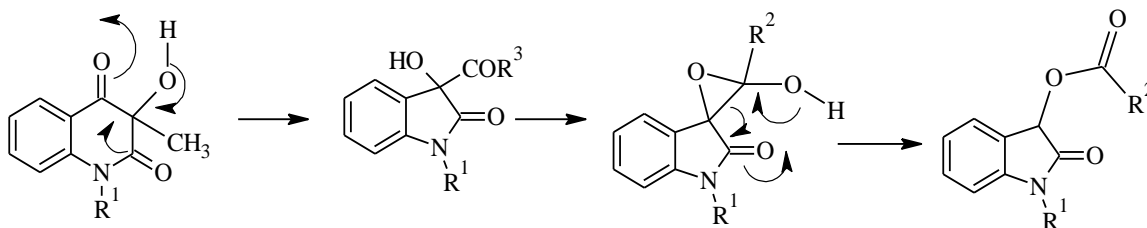
Reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s isokyanáty se ve své publikaci zabýval V. Mrkvička a kolektiv<sup>25</sup>.

Jakožto reakční činidla byly zvoleny butylisokyanát a fenylisokyanát. Prvotní experimenty ukázaly, že reaktivita terciální hydroxylové skupiny je velice nízká vůči izokyanátovému reaktantu. Reakce prováděné v acetonitrilu proto musely být katalyzovány bazickým katalyzátorem, v tomto případě 4-dimethylaminopyridinem (DMAP). Ve většině případů

reakce vedla k vytvoření směsi očekávaných 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-ylkarbamátů a 1,9b-dihydro-9b-hydroxyoxazolo[5,4-c]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-dionů. Kromě výše zmíněných látek však také došlo k vytvoření několika vedlejších produktů. V případě použití fenylisokyanátu jako reakčního činidla byly získány také 3-fenylchinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion a 1,3,5-trifenyl-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion. Při použití butylisokyanátu byl jako vedlejší produkt získán 3-butyl-5-fenyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion<sup>25</sup>.



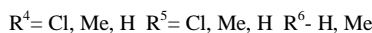
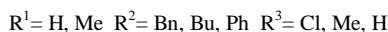
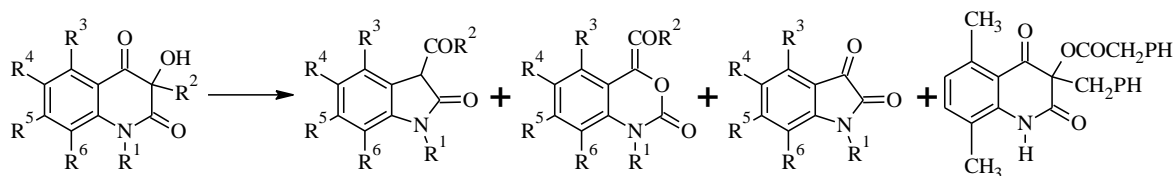
Po získání očekávaných produktů byla také studována možnost jejich přesmyku za účelem vzniku 3-(acyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů. K přesmyku došlo v prostředí vroucího cyklohexanu za přítomnosti trifenylofosfanu nebo 4-dimethylaminopyridinu<sup>25</sup>.



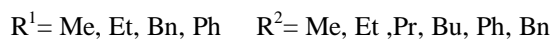
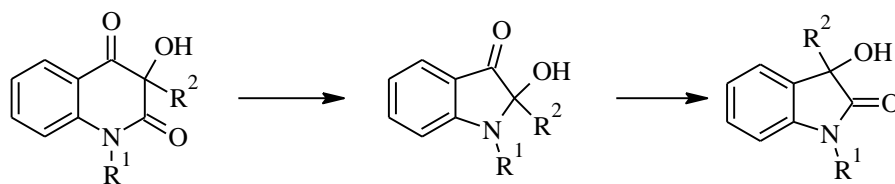
### 1.2.3 Přesmyky 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

Jako jedna z možností přesmyku 3-hydroxychinolin-2,4-dionů je v literatuře uváděn přesmyk za vzniku 3-acyloxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů a 4-acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-onů.

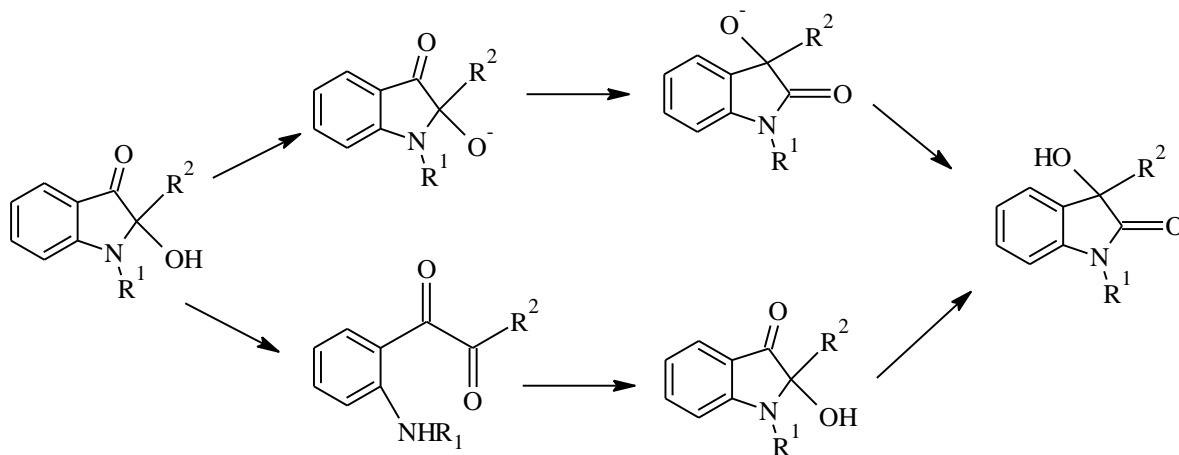
Přesmyk byl uskutečněn v prostředí vařícího xylenu, popřípadě cyklohexanolu a za přítomnosti či nepřítomnosti organické báze. Jako organická báze byl použit 4-dimethylaminopyridin, trifenylofosfan, trifenylofosfanoxid nebo *N,N,N,N*-tetramethylguanidin. Kromě očekávaného produktu bylo z reakce také izolováno několik vedlejších produktů. Při použití 4-dimethylaminopyridinu jako báze došlo také k vytvoření dioxindolu, bonzoxazinone, isatinu a esteru. Množství vedlejších produktů se měnilo v závislosti na substituentech výchozí sloučeniny. Například množství dioxindolu bylo nejvyšší v případech, kdy v poloze 3 byl substituovaný methyl, a naopak nejnižší za přítomnosti vodíku v poloze 6<sup>26</sup>.



Dalším z možných přesmyků, který byl studován na ústavu chemie, je reakce 3-hydroxychinolin-2,4-dionů vedoucí k 3-hydroxyindol-2-onům<sup>27</sup>.

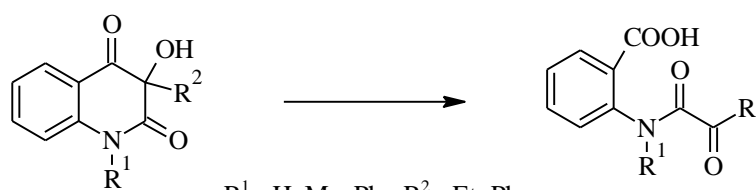


Tento přesmyk je bazicky iniciovaný, reakce probíhá dvoufázově ve vodném roztoku hydroxidu draselného a benzenu při teplotě místnosti a za přítupu vzduchu. Kromě vytvoření 3-hydroxyindol-2-onů došlo také k vytvoření 2-hydroxyindol-3-onů, a to v případech, kdy byla k reakci použita fenylovou skupinou substituovaná výchozí sloučenina. Možnosti přesmyku na 3-hydroxyindol-2-ony jsou uvedeny níže<sup>27</sup>.



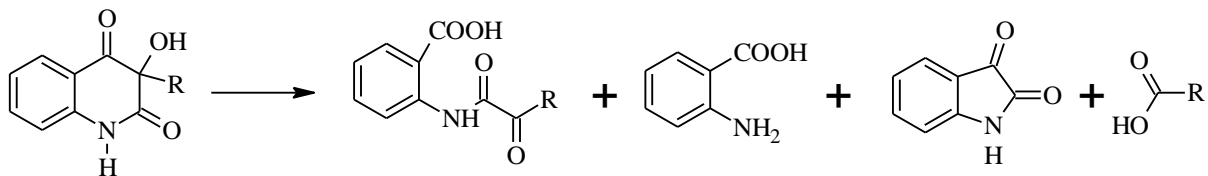
#### 1.2.4 Oxidace 3-hydroxychinolin-2,4-dionů

Při studiu reaktivity 3-hydroxychinolin-2,4-dionů bylo také zjištěno, že za vhodných podmínek může dojít k jejich oxidaci. Při působení kyseliny pentahydrogenjodisté, popřípadě jodistanu sodného dochází k otevření kruhu a k vzniku *N*-( $\alpha$ -ketoacyl)anthranilových kyselin<sup>28</sup>.



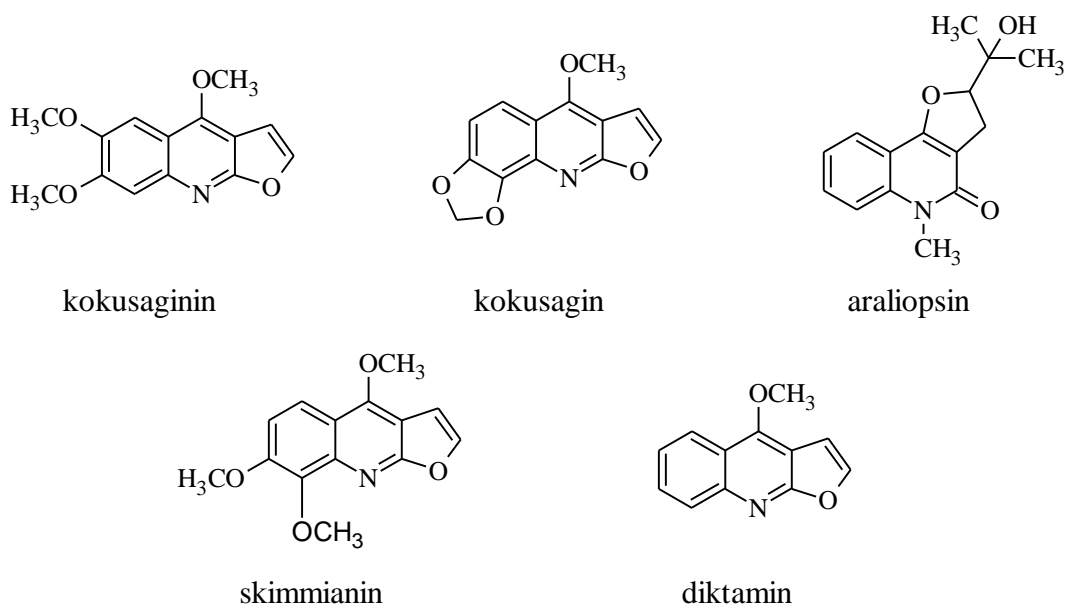


3-hydroxychinolin-2,4-diony také mohou podléhat oxidaci vzdušným kyslíkem v prostředí vodného roztoku hydroxidu draselného. Při oxidaci tímto způsobem vzniká několik produktů, především kyselina anthranilová či příslušné karboxylové kyseliny<sup>28</sup>.



## 2 FUROCHINOLINDIONY

Sloučeniny obsahující ve své molekule chinolinový a furanový cyklus nejsou pouze produkty chemické syntézy, ale také se v různých formách vyskytují v živé přírodě. Furochinolinové sloučeniny se v přírodě vyskytují především ve formě alkaloidů. Nalézt je můžeme v různých částech vyšších rostlin. Například alkaloidy diktamin a skimmianin byly nalezeny v rostlinách třemdavy bílé (*Dictamnus albus*) nebo v oslízáku líbezném (*Aegle marmelos*). Kokusaginin se vyskytuje v rostlinách *Acronychia baueri*, *Glycosmis pentaphylla*, *Orixa japonica*, *Phebalium nudum* a také v routě vonné (*Ruta graveolens*). Další alkaloid kokusagin byl izolován z rostlin *Evodia xathoxyloides* a *Orixa Japonica*<sup>29</sup>. Araliopsin se vyskytuje v rostlinách z rodu *Araliopsis*<sup>30</sup>.

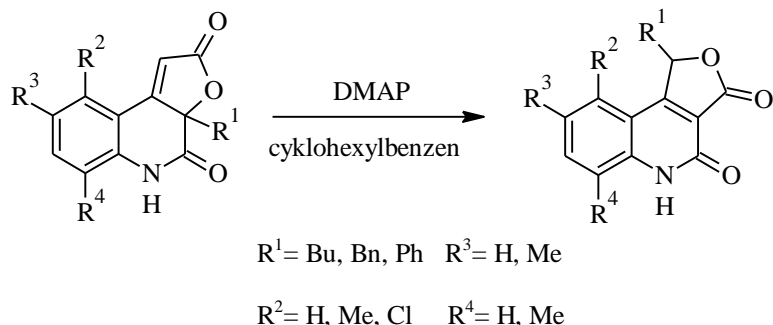


Některé z nich byly také popsány jako biologicky aktivní. Například kokusagin a skimmianin působí jako blokátory kalciových kanálků<sup>30</sup>. U diktaminu byla zjištěna jeho mutagenita u bakterií. Některé z furochinolinových alkaloidů také vykazují antimikrobiální a protivirou aktivitu<sup>31</sup>.

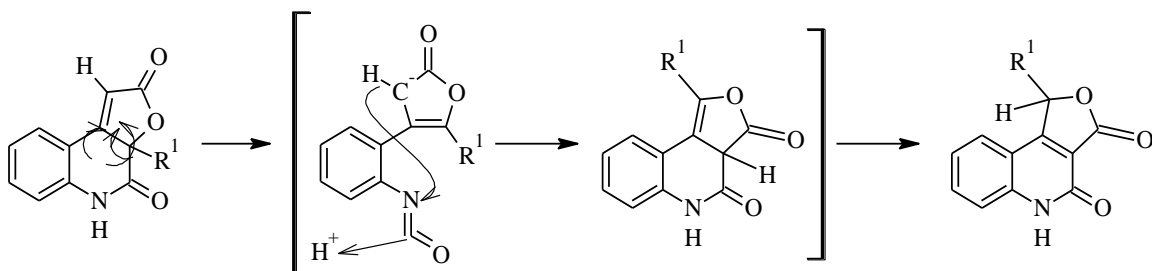
### 2.1 Reaktivita furochinolindionů

Kromě způsobu syntézy furo[2,3c]chinolin-2,4-dionů je také na Ústavu chemie studována jejich reaktivita. Popsány byly termicky iniciované přesmyky těchto sloučenin v přítomnosti organické báze 4-dimethylaminopyridinu, jejichž produktem jsou fu-

ro[3,4c]chinolin-2,4-diony. Tyto reakce byly prováděny v prostředí vroucího cyklohexylbenzenu<sup>32</sup>.

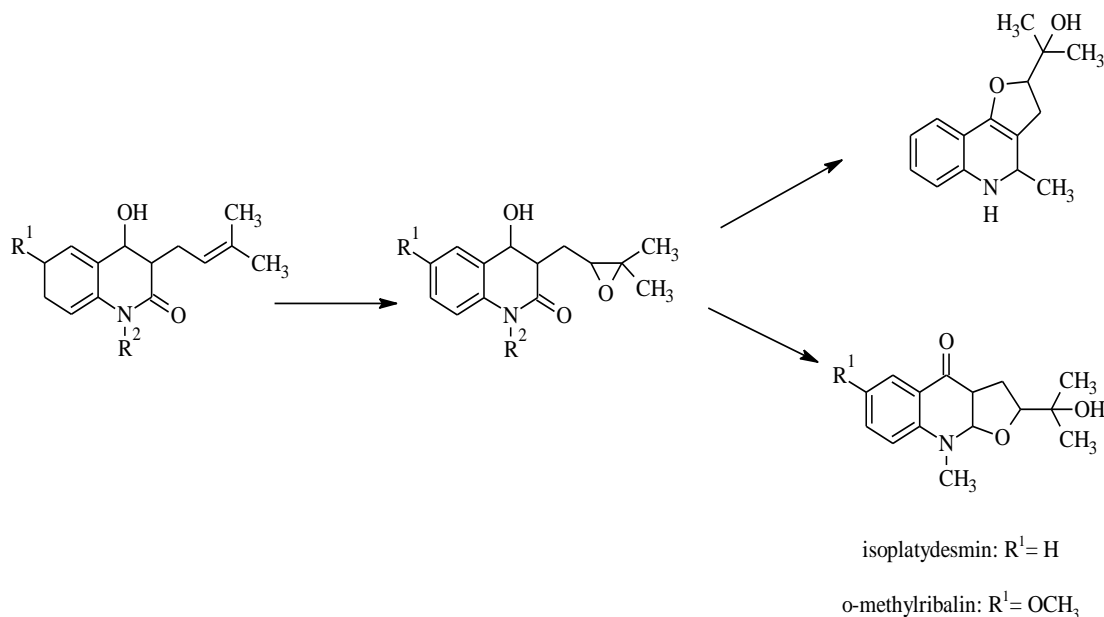


Je nutné zmínit, že přesmyky se podařilo uskutečnit pouze v případech, kdy výchozí sloučenina nebyla substituovaná v poloze 1. Autoři také ve své publikaci naznačili pravděpodobný průběh tohoto přesmyku<sup>32</sup>.

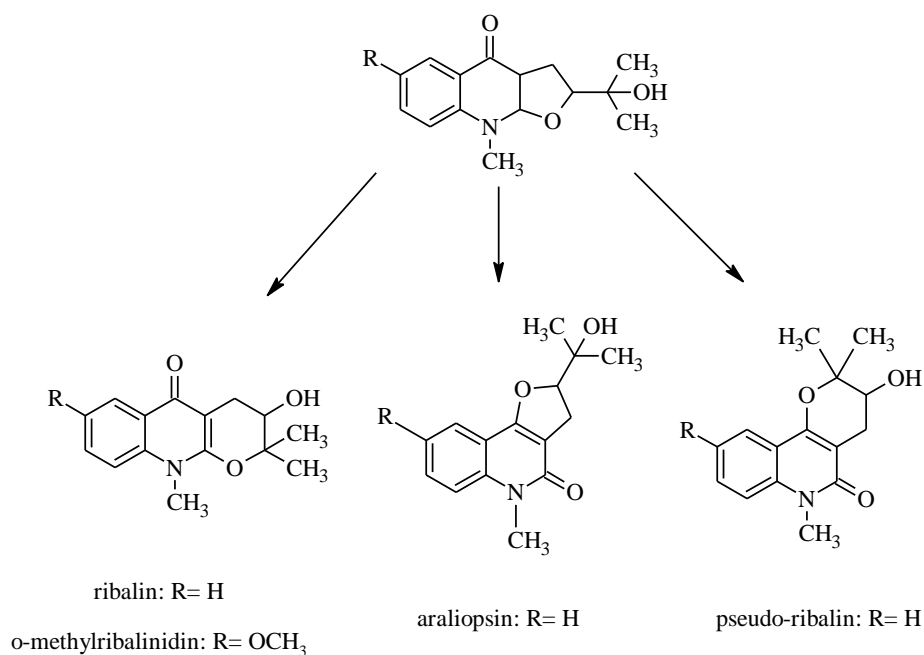


Možnostmi přípravy furochinolonových sloučenin se však nezabývá pouze ÚCH FT. V literatuře je možné nalézt způsob syntézy derivátů 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]chinolin-4(9*H*)-onu a 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu<sup>30</sup>.

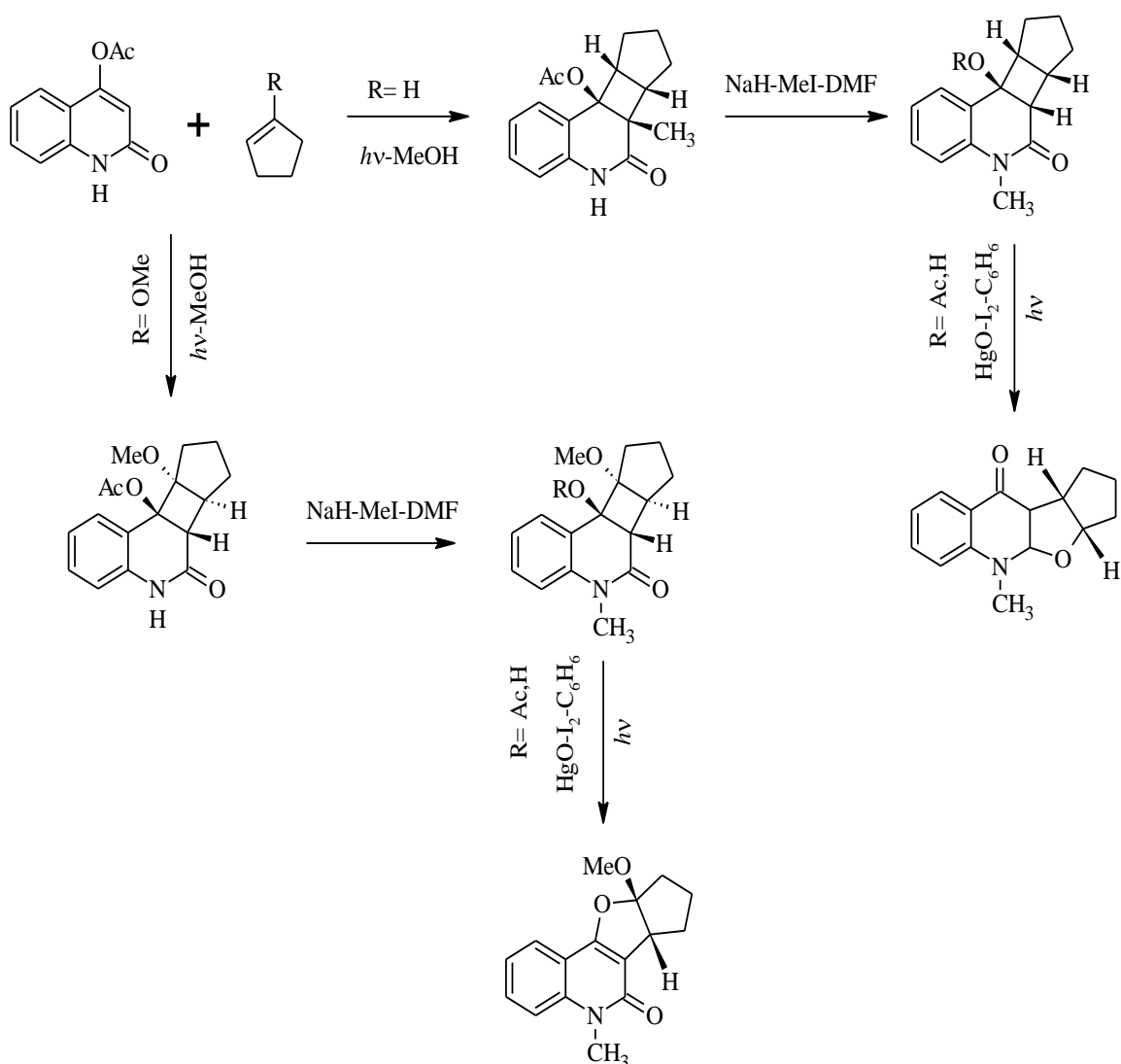
Výchozí látkou pro syntézu těchto sloučenin je 4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)chinolin-2-on. Oxidačním působením kyseliny chlorperoxybenzeové vznikají jako meziprodukty reakce epoxidové sloučeniny, 3-[(3,3-dimethyloxiran-2-yl)methyl]-4-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-ony. Příslušné dihydrofurochinolony poté vznikají reakcí epoxidového intermediátu s kyselinou chlorovodíkovou nebo s hydroxidem sodným. Reakce tedy může probíhat v bazickém i v kyselém prostředí<sup>30</sup>.



Molekulárním přesmykem isoplatydesminu, popřípadě o-methylribalinu mohou vzniknout další furochinolonové sloučeniny. Reakcí s acetanhydridem v pyridinu nebo s vodným hydroxidem sodným v methanolu vzniká ribalin, popřípadě o-ribalinidin. Přesmyk, při kterém vzniká araliopsin, se uskutečňuje reakcí s methoxidem sodným v metanolu po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Pseudo-ribalin je produktem přesmyku výchozí sloučeniny s vodným hydroxidem sodným v prostředí methanolu<sup>30</sup>.



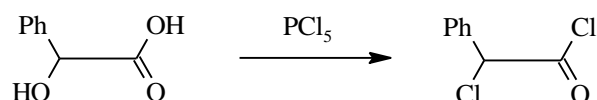
Furochinolonové sloučeniny lze také získat fotochemickou reakcí 4-acetoxychinolin-2-onu s cyklopentenem nebo 1-metoxycyklopentenem. Použitím 4-acetoxychinolin-2-onu s cyklopentenem lze získat *cis*-1,2,3,3a,5,10b-hexahydro-5-methyl-10*H*-cyclopenta[4,5]furo[2,3*b*]chinolin-10-on. Při použití 1-metoxycyklopentenu je produktem *cis*-2-methoxy-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-cyclopenta[4,5]-furo[3,2-*c*]chinolin-7-on. Celá tato syntéza je sledem několika reakcí, při kterých vzniká několik meziproductů<sup>33</sup>.



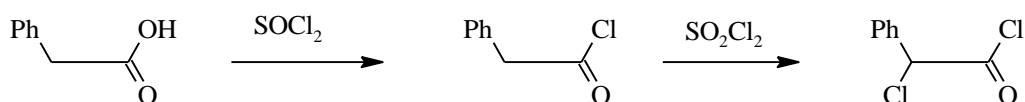
### 3 CHLOR(FENYL)ACETYL CHLORID

Chlor(fenyl)acetyl chlorid, popřípadě jeho bromový analog brom(fenyl)acetyl bromid je na Ústavu chemie používán při studiu intramolekulárních Wittigových reakcí. Využívá se při převodu 3-hydroxychinolin-2,4-dionů na příslušné chlor- nebo brom(fenyl)acetáty.

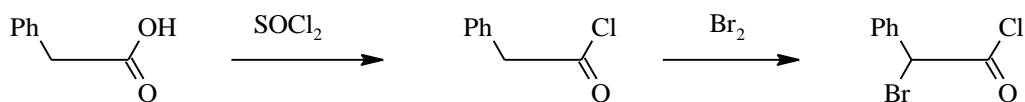
Postup výroby chlor(fenyl)acetyl chloridu popsal Paul Walden již v roce 1895<sup>34</sup>. Jako výchozí sloučeninu použil kyselinu mandlovou, ze které byl chlor(fenyl)acetyl chlorid připraven reakcí s chloridem fosforečným. Druhou možností syntézy při použití kyseliny mandlové jako výchozí sloučeniny je její reakce s thionylchloridem v cyklohexanu. Brom(fenyl)acetyl bromid lze analogicky připravit reakcí kyseliny mandlové s bromidem fosforečným<sup>34,35</sup>.



Další sloučeninou, ze které může syntéza chlor(fenyl)acetyl chloridu vycházet je kyselina chlorfenyloctová. Tuto možnost popsal Erwin Schwenk v roce 1948. Principem je reakce kyseliny chlorfenyloctové s thionyl chloridem za vzniku fenylacetyl chloridu jako mezi-produktu. Z něj je poté chlor(fenyl)acetyl chlorid připraven reakcí se sulfuryl chloridem<sup>36</sup>.



Samozřejmě lze vyrobit sloučeninu, která ve své molekule současně obsahuje atomy chloru i bromu, tedy brom(fenyl)acetyl chlorid. Způsob přípravy této sloučeniny je stejný jako postup při syntéze chlor(fenyl)acetyl chloridu z kyseliny chlorfenyloctové. Výrazným rozdílem však je použití bromu namísto sulfuryl chloridu ve druhé fázi přípravy. Brom(fenyl)acetyl chlorid je také možné připravit ve třech krocích, kdy je postupně použit thionyl chlorid, tetrachlormetan a kyselina bromovodíková<sup>37,38,39,40</sup>.



## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

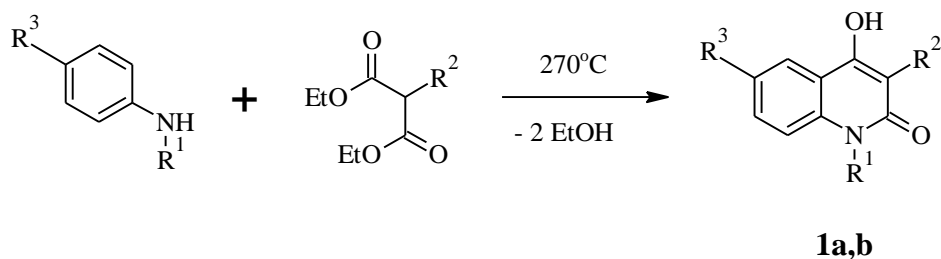
## 4 DISKUSE

### 4.1 Cíl diplomové práce

Cílem mé diplomové práce bylo připravit některé nové 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetáty a vyzkoušet jejich reaktivitu s trifenyfosfanem za účelem přípravy 1-fenylyfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů. V případě získání sloučeniny naposled uvedeného typu nesubstituované na atomu dusíku bylo záměrem podrobit ji působení zvýšené teploty v přítomnosti vybrané organické báze, které by mohlo vést k jejímu přesmyku na isomerní sloučeninu s furo[3,4-*c*]chinolin-3,4-dionovou strukturou.. Mým prvním úkolem směřujícím k uvedeným cílům bylo připravit 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony jako výchozí sloučeniny a tyto sloučeniny převést reakcí s chlor(fenyl)acetyl-chloridem na odpovídající 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetáty. Účelem výzkumu bylo také přispět k nalezení optimálních podmínek pro syntézy jmenovaných sloučenin.

### 4.2 4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-ony 1

4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-ony jsou v této práci využívány jako výchozí látky pro přípravu 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Dva z nich, sloučeniny **1a**<sup>42</sup> a **1b**<sup>27</sup> jsem připravil popsanou kondenzací anilinů s diethyl-malonáty. Sloučeniny **1c-e** jsem dostal k dispozici.



Tabulka 1- Výtěžky sloučenin **1a,b**

	<b>1a</b>	<b>1b</b>
R <sup>1</sup>	Me	Ph
R <sup>2</sup>	Ph	Et
R <sup>3</sup>	H	H
výtěžek [%]	95	77

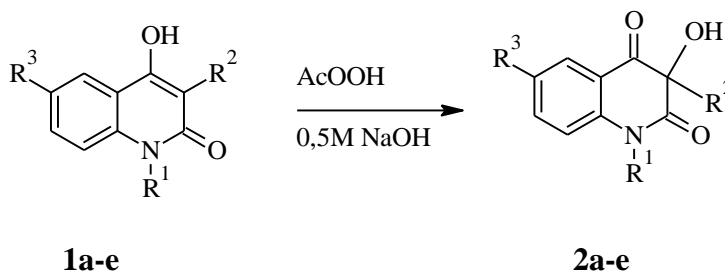


Výtěžky připravených 4-hydroxychinolin-2-onů **1a,b** jsou uspokojivé (77-95%), především výtěžek sloučeniny **1a** je nad očekávání vysoký (95%). Reakční doba se pohybovala v rozmezí od 2 do 5 hodin.

Autenticita látek byla ověřena porovnáním IČ spekter s IČ spektry sloučenin, které již byly na Ústavu chemie připraveny. V IČ spektrech sloučenin **1a,b** je přítomen středně silný široký pás v oblasti 2800-3200 cm<sup>-1</sup>. V tomto pásmu se projevují valenční vibrace hydroxylové skupiny (O-H) a také vazeb C-H v aromatickém systému. Přítomen je rovněž silný absorpční pás v oblasti 1600-1650 cm<sup>-1</sup>, který potvrzuje přítomnost skupiny C=O. Absorbční pás v oblasti 1100-1250 cm<sup>-1</sup>, který odpovídá skupině C-O je přítomen také. Kromě porovnání IČ spekter byly za účelem ověření čistoty stanoveny body tání a byla provedena chromatografie na tenké vrstvě. Žádný z připravených 4-hydroxychinolin-2-onů **1** nebylo nutné přechistit krystalizací a pro potřeby přípravy 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů byly použity v surovém stavu.

### 4.3 3-Hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2**

Možností oxidace 4-hydroxychinolin-2-onů **1** na 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2** je mnoho, některé z nich jsou popsány v literární části této práce. V této práci byla jako oxidační činidlo zvolena kyselina peroxyoctová, která se přidává k vodnému alkalickému roztoku substrátu. Tato metoda se dobře osvědčila v rámci výzkumu na Ústavu chemie, což je důvod proč byla v této práci využita. Konverze všech sloučenin **1** proběhla tímto způsobem při teplotě místnosti, reakční doba činila cca 1 hodinu.



Tabulka 2- Výtěžky sloučenin **2a-e**

	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>2e</b>
R <sup>1</sup>	Me	Ph	Ph	H	H
R <sup>2</sup>	Ph	Et	Ph	Et	Ph
R <sup>3</sup>	H	H	H	O-Me	O-Me
výtěžek [%]	74	80	85	86	53

Všechny sloučeniny byly připraveny s uspokojivými výtěžky (53-86%). Při přípravě sloučeniny **2e** byla promytím surového produktu 5% roztokem uhličitanu draselného a následným okyselením výluhu regenerována výchozí sloučenina **1e**. Totožnost připravených sloučenin byla potvrzena porovnáním naměřených IČ spekter s IČ spektry dříve připravených sloučenin na Ústavu chemie.

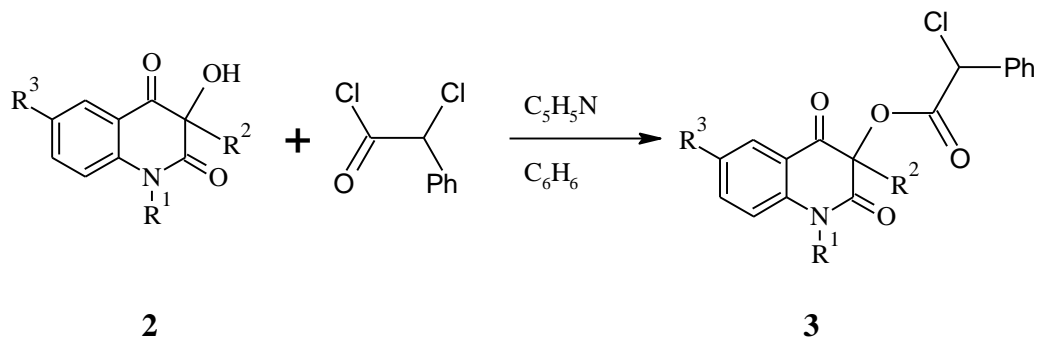
V IČ spektrech všech sloučenin **2** můžeme nalézt všechny pro ně charakteristické absorpční pásy: pás v oblasti 3400-3450 cm<sup>-1</sup> který odpovídá hydroxylové skupině O-H, nebo například silné absorpční pásy v oblasti od 1600 cm<sup>-1</sup> do 1710 cm<sup>-1</sup> které odpovídají skupinám C=O.

Taktéž byly stanoveny body tání a TLC. Všechny sloučeniny byly před dalším použitím přečištěny krystalizací ve vhodném rozpouštědle. Ke krystalizaci sloučenin **2a** a **2c** byl jako rozpouštědlo použit benzen, sloučenina **2b** byla krystalizována z xylenu a sloučeniny s methoxylovými skupinami v poloze 6 (**2d,e**) byly překrystalizovány z ethanolu.

#### 4.4 3-Substituované 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty **3a-e**

Pro převod 3-hydroxychinolin-2,4-dionů **2** na příslušné chlor(fenyl)acetáty **3** byl použit komerční chlor(fenyl)acetyl-chlorid o čistotě 90%. Reakce probíhala za přítomnosti pyridinu v benzenu. Chlor(fenyl)acetyl chlorid velmi snadno hydrolyzuje a to i v důsledku přítomnosti vzdušné vlhkosti, proto byla reakční baňka po celou dobu reakce vybavena chlor-kalciovou sušicí rourkou. Průběh reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě, reakce byla ukončena po vymizení výchozí sloučeniny **2** z reakční směsi. Obvyklá doba reakce

ve všech případech činila 24 hodin. Sloučeniny **3a,b,e** byly izolovány částečně z tuhého částečně z kapalně fáze reakční směsi, zatímco sloučenina **3c,d** byla přítomna pouze v kapalně fázi reakční směsi. Výtěžky jednotlivých sloučeniny **3** jsou uvedeny v následující Tabulce 3.

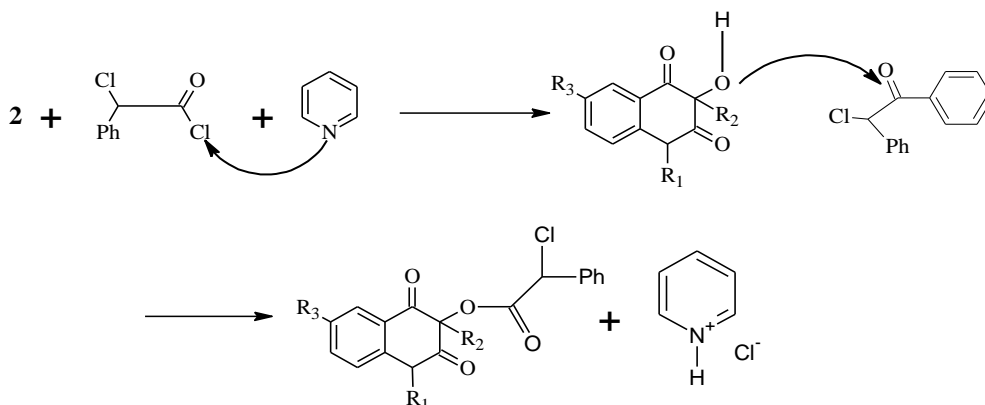


Tabulka 3- Výtěžky sloučenin **2a-e**

	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>3e</b>
R <sup>1</sup>	Me	Ph	Ph	H	H
R <sup>2</sup>	Ph	Et	Ph	Et	Ph
R <sup>3</sup>	H	H	H	O-Me	O-Me
výtěžek [%]	59	90	65	20	90

Výtěžky sloučenin **3a-c,e** jsou uspokojivé (59-90%), pouze výtěžek sloučeniny **3d** byl podstatně nižší (20%). Pravděpodobný důvod snížení výtěžku je částečná hydrolyza reakčního činidla chlor(fenyl)acetyl chloridu. Z reakční směsi též bylo izolováno značné množství výchozí sloučeniny **2d**. Žádný z připravených esterů **3** nebyl před dalším použitím přečištěn krystalizací.

Následující schéma popisuje mechanismus reakce, při kterém dochází k přeměně příslušných 3-hydroxychinolin-2,4-dionů na jejich chlor(fenyl)acetáty.

Obrázek 1- Mechanismus převodu látek **2** na **3**

V IČ spektrech chlor(fenyl)-acetátů **3** můžeme nalézt několik změn ve srovnání s IČ spektry sloučenin **2**. Jedná se především o absenci valenčních vibrací hydroxylové skupiny, nebo naopak přítomnost vibrací esterové karbonylové skupiny při 1754-1761  $\text{cm}^{-1}$ . Další výraznou změnou je přítomnost valenčních vibrací C-Cl při 696-737  $\text{cm}^{-1}$ . Přehled významných absorpčních pásů i jejich přiřazením je možné vidět v Tabulce 4.

Tabulka 4- Vybrané absorpční pásy v IČ spektrech sloučenin **3a-e**

vlnočít ( $\text{cm}^{-1}$ )	intenzita	
2900-3100	w	
1754-1761	s	
1680	s	
1160	m	
696-737	m	

Struktura esterů **3** byla potvrzena NMR spektry. Z NMR spekter je zřejmé, že získané látky **3** jsou směsí diastereomerů. V protonových spektrech látek **3b,d** s ethylovou skupinou v poloze 3 je patrné zdvojení signálů atomů vodíku v ethylové skupině. Estery **3d,e**, které nemají substituent v poloze 1, vykazují rozdílné posuny signálů atomů vodíku vázaných v této poloze. Látky **3b,c,d** také vykazují zdvojené signály vodíkových atomů ve skupině CHCl. Z integrálů dvojic signálů protonů lze stanovit zastoupení jednotlivých diastereomerů. Zatímco estery **3b,c,d** obsahují přibližně stejné zastoupení jednotlivých diastereomerů, látka **3e** vykazuje převážné zastoupení jednoho diastereomeru, poměr zastoupení v tomto případě činí přibližně 85:15.

<sup>13</sup>C-NMR spektra obsahují signály charakteristické pro uhlíkové atomy obsažené v molekule chlor(fenyl)-acetátů **3**. Signály atomů C ethylové skupiny sloučenin **3b,d** můžeme nalézt v oblastech od 6,89 do 7,17 ppm (CH<sub>3</sub>) a od 29,18 do 29,39 ppm (CH<sub>2</sub>), signál methoxylové skupiny sloučenin **3d,e** se nachází v oblasti 55 až 56 ppm. Velmi blízko něj je signál atmu uhlíku ve skupině CHCl (57 až 58 ppm).

<sup>13</sup>C NMR potvrzují předpoklad, že estery **3** jsou směsí diastereomerů, neboť většina signálů je zdvojených.

K charakterizaci struktury esterů **3b-e** přispělo také měření <sup>15</sup>N-NMR spekter. Posuny dusíkových signálů se téměř ve všech případech pohybují oblastech 132 až 134 [ppm]. Pouze dusíkový signál látky **3c** je dále než ostatní, konkrétně 150,77 ppm.

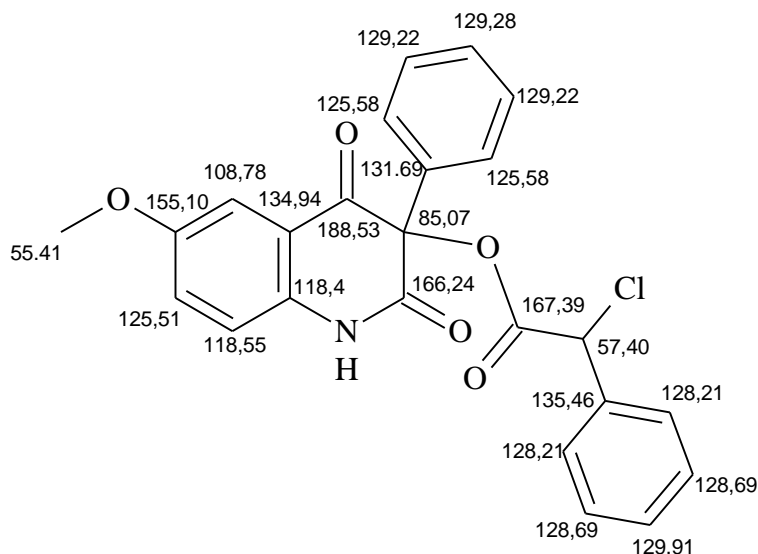
Vybrané chemické posuny signálů v <sup>1</sup>H-NMR spektrech látek **3** jsou uvedeny v Tabulce 5.

Tabulka 5 Vybrané chemické posuny signálů protonů v látkách **3b-e**

	$\delta$ (CHCl) [ppm]	$\delta$ (NH) [ppm]	$\delta$ (H-5) [ppm]	$\delta$ (H-8) [ppm]
<b>3b</b>	6,26 a 6,30	-	7,54-7,67	6,44
<b>3c</b>	6,4 a 6,43	-	7,86 a 7,9	6,5-6,53
<b>3d</b>	6,24 a 6,22	11,05 a 11,08	7,21 a 7,24	7,11 a 7,12
<b>3e</b>	6,38	11,38 a 11,43	7,15-7,20	7,15-7,20

Přesné přiřazení jednotlivých signálů není jednoduché určit. Například signály H-7 jsou smíšené v multipletu spolu se signály vodíků fenylových substituentů. S látkami **3b-e** byly kromě měření prostých spekter provedeny také další NMR experimenty (COSY, HMBC a

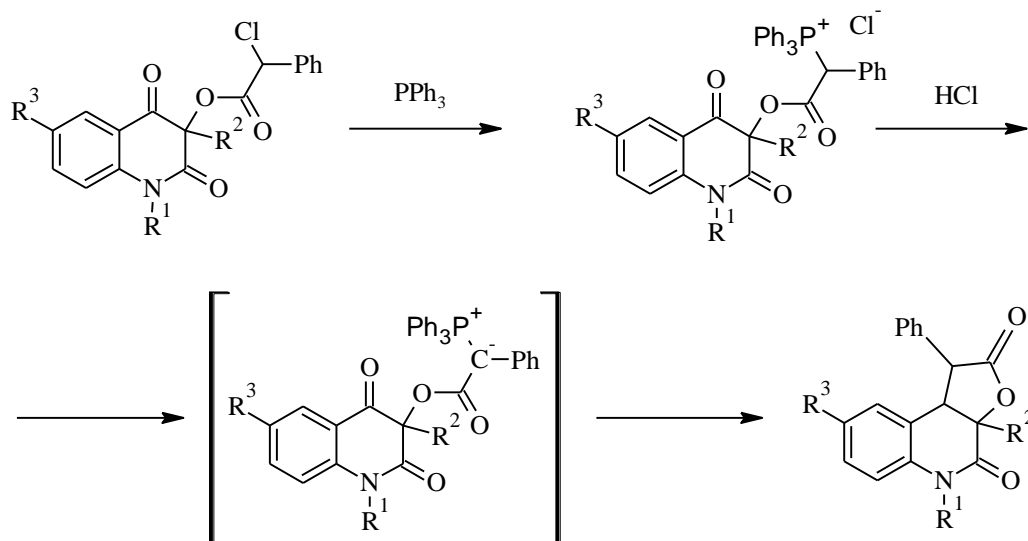
HSQC) pomocí nichž byly přiřazeny signály všech protonů a většiny atomů uhlíku. Na Obrázku 2 jsou uvedeny chemické posuny atomů  $^{13}\text{C}$  v převažujícím diastereomeru esteru **3e**. Rozdíly v chemických posunech korespondujících atomů uhlíku jednotlivých diastereomerů sloučenin **3b-e** se pohybují v rozmezí 0 až 0,3 ppm.



Obrázek 2- Struktura esteru **3e** s hodnotami chemických posunů signálů atomů  $^{13}\text{C}$  v ppm.

#### 4.5 Reakce 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetátů **3a-e** s trifenyfosfanem

Pro reakce chlor(fenyl)acetátů **3** s trifenyfosfanem jsem zvolil podmínky (rozpouštědlo a teplotu), za kterých při pokusech L. Slintákové<sup>1</sup> vznikaly 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony s nejvyššími výtěžky. Jde o upravený postup, kterým byly dříve připraveny furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony nesubstituované v poloze 1. Předpokládáme fosfoniové soli, které vznikají z výchozích esterů **3** reakcí s trifenyfosfanem, za reakčních podmínek spontánně podléhají dalším reakcím. Eliminací chlorovodíku se tvoří ylidy, které intramolekulární Wittigovou reakcí poskytují 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony **4**. Tyto přeměny vyjadřuje následující schéma.



Tabulka 6- Klíč k substituentům látek 3,4

<b>3,</b> <b>4</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>a</b>	Me	Ph	H
<b>b</b>	Ph	Et	H
<b>c</b>	Ph	Ph	H
<b>d</b>	H	Et	OMe
<b>e</b>	H	Ph	OMe

Jako první byla zkoušena reakce sloučeniny **3a** s přebytkem trifenylofosfanu v poměru 1:2 při teplotě 160 °C. Reakce byla ukončena po dvanácti hodinách, neboť podle TLC se již neměnilo složení reakční směsi. Po vychládnutí došlo k vyloučení pevného podílu z reakční směsi. Tuhá látka vykazovala při TLC jednu modře fluoreskující skvrnu pod UV 254 nm. Podle literatury<sup>20,23</sup> je taková fluorescence jedním z charakteristických rysů furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů. Elementární analýza potvrdila, že jde o sloučeninu **4a**. Sloupcovou chromatografií kapalně fáze reakční směsi byly izolovány nezreagovaný trifenylofosfan, nezreagovaná výchozí látka **3a**, minoritní podíl sloučeniny **4a** a trifenylofosfinoxid. Sloučenina **4a** byla získána v uspokojivém výtěžku 39%.

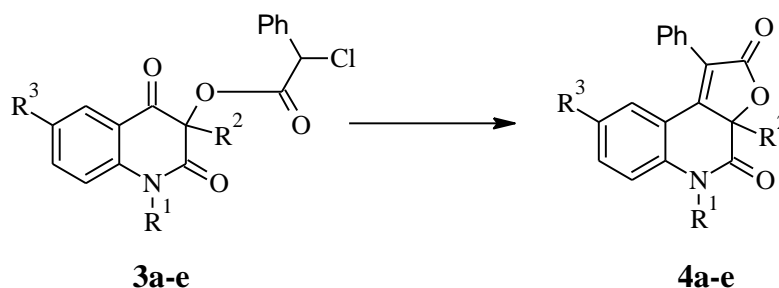
Za stejných podmínek jako látka **3a** byla reakci s trifenylofosfanem podrobena látka **3e**. Ve vychladlé reakční směsi nebyla přítomna žádná tuhá fáze. Sloupcovou chromatografií byla kromě látky **3e**, trifenylofosfinoxidu a neidentifikovaných látek izolována s nízkým výtěž-

kem (21 %) látka s bodem tání 315-318 °C, která modře fluoreskuje pod UV 254 nm, a kterou považují za sloučeninu **4e**, která ale není analyticky čistá.

Při pokusu s látkou **3b** provedeném při stejné teplotě jako s látkami **3a** a **3e** (160 °C) se nevyloučila tuhá fáze z reakční směsi. Sloupcovou chromatografií byla kromě nezreagovaných reaktantů a trifenylofosfinoxidu izolována olejovitá látka, která vykazuje fluorescenci očekávanou u sloučeniny **4b**, podle HRMS je v něm přítomna sloučenina s jí odpovídajícím sumárním vzorcem, avšak protonové spektrum ukázalo, že jde o směs. Protože pokus ukázal nízkou reaktivitu látky **3b** vůči trifenylofosfanu, byl opakován při teplotě 200 °C. Ani při provedení reakce při zvýšené teplotě se nepodařilo získat sloučeninu **4b** a olejovitý produkt, který ji pravděpodobně obsahoval, byl získán s nižším výtěžkem.

Reakce látky **3c** s trifenylofosfanem byla prováděna při 200 °C. Ve vychladlé reakční směsi po 6 hodinách zahřívání byla přítomna tuhá fáze, která byla odfiltrována a sloupcovou chromatografií z ní byly izolovány výchozí látka **3c** a pod UV 254 nm modře fluoreskující látka, která je podle HRMS a protonového spektra nečistou očekávanou sloučeninou **4c**. Kapalná fáze byla zahřívána pod dusíkem na 200 °C ještě dalších 13 hodin, avšak po jejím vychladnutí se z ní už žádná tuhá fáze nevyloučila a nebyl indikován vznik žádné fluoreskující látky.

Látka **3d** reagovala s trifenylofosfanem při 200 °C velmi neochotně. Reakční směs byla zahřívána celkem 50 hodin. Nebyl indikován vznik pod UV 256 nm fluoreskující látky, zahřívání vedlo ke ztmavnutí reakční směsi a látka **3d** v ní podle TLC zůstala přítomna.





Tabulka 7- experimentální údaje preparací látek **4**

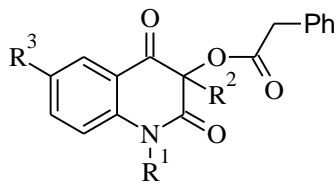
	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>r<sup>a</sup></b>	<b>Teplota lázně [°C]</b>	<b>Reakč- ní doba [h]</b>	<b>Výtě- žek [%]</b>
<b>4a</b>	Me	Ph	H	2,05	160	12	39
<b>4b</b>	Ph	Et	H	1,3	160	23	-
<b>4b</b>	Ph	Et	H	1,3	200	25	-
<b>4c</b>	Ph	Ph	H	1,3	200	19	10
<b>4d</b>	H	Et	OMe	1,3	200	50	0
<b>4e</b>	H	Ph	OMe	2	160	15	21

r<sup>a</sup> - poměr látkového množství trifenylofosfanu k látkovému množství výchozího esteru **3**

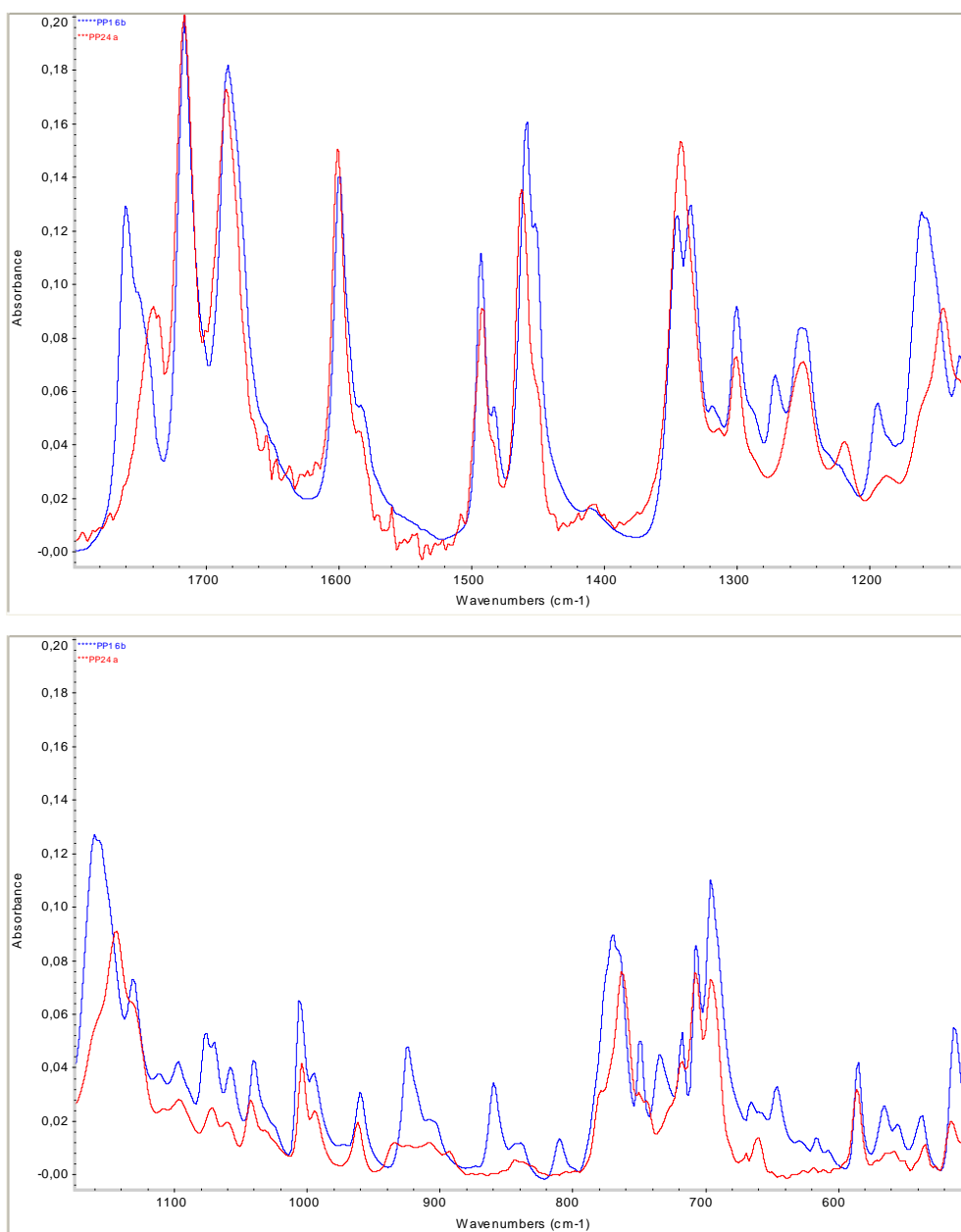
#### 4.6 Chlor(fenyl)acetylchlorid

V průběhu práce přestal být komerčně dostupný chlor(fenyl)acetylchlorid, proto jsem se pokusil o jeho přípravu. Byl zvolen postup podle E. Schwenka<sup>36</sup> spočívající v převedení výchozí kyseliny fenylactové na fenylacetylchlorid reakcí s thionylchloridem a chlorací uvedeného meziprojektu sulfurylchloridem. S produktem získaným popsáním postupem byly pro ověření jeho kvality provedeny pokusy o převedení hydroxyderivátů **2c** na estery **3c** za stejných podmínek, jak byly provedeny s komerčním činidlem.

Ze sloučeniny **2c** byla reakcí s ověřovaným činidlem získána látka (**3c'**), která se podle TLC při použití několika mobilních fází nelišila od látky **3c** připravené s použitím komerčního činidla. Odlišnost látek **3c** a **3c'** se však projevila stanovením bodu tání. Zatímco bod tání esteru **3c** se pohybuje okolo 160 °C, bod tání látky **3c'** je přibližně o 50 °C nižší. Elementární analýza látky **3c'** odpovídá směsi žádaného esteru **3c** a chloroprostého esteru **3c'** v molárním poměru 1 : 2,1. Krystalizací látky **3c'** se její bod tání zvýšil o 30 °C a elementární analýza překrytalizované látky odpovídala směsi látek **3c** a **3c'** v molárním poměru 1 :1,69.

Obrázek 3- Chloroprostý ester **3c'**

Další nápadné odlišnosti mezi látkami **3c** a **3c'** jsou patrné z jejich IČ spekter. V IČ spektru látky **3c'** přibýly valenční vibrace  $2922\text{ cm}^{-1}$  a  $2852\text{ cm}^{-1}$ , došlo k posunu vibrace  $1761\text{ cm}^{-1}$  esteru **3c** na  $1740\text{ cm}^{-1}$  látky **3c'**. Porovnání IČ spekter obou sloučenin můžeme vidět na následujícím obrázku, kde modré je spektrum esteru **3c** a červené přísluší látce **3c'**.

Obrázek 4- porovnání IČ spekter látek **3c** a **3c'**

U acylačního činidla, které jsem připravil, bylo změřeno také  $^1\text{H-NMR}$  spektrum, podle něhož jde o směs žádaného chlor(fenyl)acetylchloridu a fenylacetylchloridu, přičemž naposled jmenovaná sloučenina převládá. Z toho vyplývá, že konverze fenylacetylchloridu na chlor(fenyl)acetylchlorid účinkem sulfurylchloridu proběhla jen zčásti.

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. K tenkovrstvé chromatografii byly použity folie ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub> (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-ms (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným médiem s konstantním průtokem 38 cm.s<sup>-1</sup>. Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách *m/z* (% relativní intenzity).

Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). NMR spektra byla měřena při 296 K na Bruker Avance III při 500 MHz (<sup>1</sup>H) resp. 125 MHz (<sup>13</sup>C). Pro měření protonových spekter byl použit tetramethylsilan jako vnitřní standard. Chemické posuny signálů jader <sup>13</sup>C byly stanoveny vůči signálu <sup>13</sup>C v DMSO-*d*<sub>6</sub> (39,5 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici  $\delta$  (ppm). Pro směsi diastereomerů jsou uváděny hodnoty chemických posunů <sup>13</sup>C obou diastereomerů oddělené lomítkem, v případě zřetelně rozdílné intenzity signálů je hodnota příslušící intenzivnějšimu signálu podtržena. Přiřazení signálů u sloučenin bylo provedeno na základě rozboru 2D NMR spekter. Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Multiplicity jsou označeny takto: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), m (multiplet). Infračervená spektra byla měřena na přístroji Nicolet Avatar-380 technikou KBr tablet.

### 5.1 4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-ony 1a,b,e

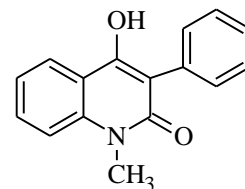
Příslušný anilin (100 mmol) byl v kapkovité baňce smísen se substituovaným ethylmalonátem (105 mmol), baňka byla připojena k destilačnímu nástavci a ponořena do předehřáté kovové lázně o teplotě okolo 100 °C. Teplota kovové lázně byla postupně zvyšována až na 265-270 °C tak, aby reakce nebyla příliš prudká. Konečná teplota byla udržována dokud neustala destilace EtOH. Hmotnost destilátu po skončení reakce sepohybovala okolo 90 % teoretického výtěžku EtOH. Horká reakční byla nalita do 50 ml toluenu, po vychladnutí byla tuhá látka odsáta na fritě a rozpuštěna v 0,5M vodném roztoku NaOH. Roztok byl poté zfiltrován. Filtrát byl extrahován toluenem (třikrát 20 ml) a okyselen 10 % HCl do kyselé reakce na Kongo červeň. Okyselením vyloučená tuhá látka byla odsáta na

fritě, promyta destilovanou vodou a sušena při 50°C do konstantní hmotnosti. Výtěžky sloučenin **1a,b** jsou uvedeny v Tabulce 1 na s. 32.

#### 4-Hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1H)-on (**1a**)

Bílá krystalická látka, b.t. 221-225 °C.

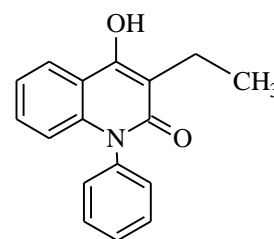
IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3060 (w), 1628 (s), 1612 (s), 1593 (s), 1581 (s), 1570 (s), 1504 (m), 1457 (w), 1425 (w), 1328 (m), 1307 (m), 1251 (m), 1230 (m), 1176 (w), 1167 (m), 1142 (w), 1115 (w), 1065 (w), 1041 (w), 972 (w), 868 (w), 836 (w), 786 (w), 756 (s), 693 (m), 667 (w), 646 (w), 553 (w), 511 (w), 487 (w), 467 (w), 452 (w), 438 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1a**.



#### 4-Hydroxy-1-fenyl-3-ethylchinolin-2(1H)-on (**1b**)

Bílá krystalická látka, b.t. 255-257 °C.

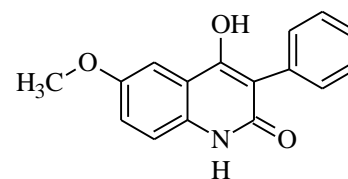
IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3070 (w), 2977 (w), 1632 (s), 1606 (s), 1585 (s), 1565 (s), 1499 (m), 1453 (w), 1397 (w), 1355 (w), 1336 (w), 1302 (w), 1289 (w), 1258 (m), 1219 (s), 1178 (s), 1158 (m), 1140 (w), 1111 (w), 1067 (w), 1045 (w), 1003 (w), 984 (w), 954 (w), 884 (w), 833 (w), 755 (m), 698 (m), 677 (m), 650 (m), 555 (m), 517 (m), 498 (w), 474 (w), 463 (w), 434 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1b**.



#### 4-Hydroxy-6-methoxy-3-fenylchinolin-2(1H)-on (**1e**)

Bílá krystalická látka, b.t. >300 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 2948 (m), 2831 (m), 1649 (s), 1611 (s), 1599 (m), 1588 (m), 1576 (m), 1508 (m), 1456 (m), 1426 (w), 1372 (m), 1285 (s), 1251 (m), 1214 (s), 1177 (m), 1140 (w), 1108 (w), 1039 (w), 945 (w), 865 (w), 816 (w), 792 (w), 776 (w), 749 (w), 706 (w), 691 (m), 661 (w), 628 (w), 570 (w), 544 (w), 509 (w), 459 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1e**.



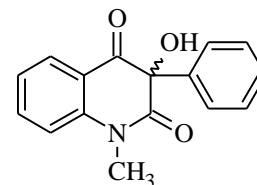
## 5.2 3-Hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony **2a-e**

Příslušný 4-hydroxychinolin-2(1H)-on **1** (20 mmol) byl rozpuštěn v Erlenmayerově baňce v 0,5M vodném roztoku NaOH (120 ml). K roztoku byl za stálého míchání na magnetické míchačce během 20 – 25 minut přikapán komerční roztok obsahující cca 35 % kyseliny peroxyoctové v kyselině octové Persteril (15 ml). Přikapávání Persterilu do reakční směsi bylo jednou přerušeno asi na 3 minuty z důvodu intenzivní tvorby pěny. Po přidání všeho

Persterilu byla reakční směs míchána ještě 30 minut při teplotě místnosti a poté byla zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt 5% vodným roztokem  $K_2CO_3$  (2x 30 ml) a vodou (2x 30 ml) a jeho krystalizací byla získána finální sloučenina **2**. Alkalický promývací louh byl okyselen 10% HCl na Kongo červeň, čímž se vyloučil nezreagovaný 4-hydroxychinolon **1**, který byl odsát a promyt vodou. Výtěžky 3-hydroxychinolin-2,4-dionů **2a-e** jsou uvedeny v Tabulce 2 (s. 34).

### 3-Fenyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2a**)

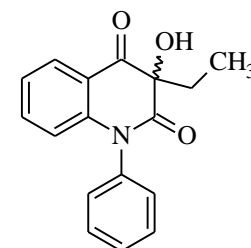
Bílá krystalická látka, b.t. 151-155 °C (benzen), v literatuře<sup>23</sup> je uveden b.t. 158 - 161 °C.



IČ spektrum ( $cm^{-1}$ ): 3422 (w), 3069 (w), 1708 (s), 1667 (s), 1602 (m), 1583 (m), 1474 (s), 1416 (w), 1359 (s), 1297 (m), 1251 (w), 1182 (w), 1099 (m), 1074 (w), 1060 (w), 1036 (w), 1015 (w), 885 (w), 779 (w), 759 (m), 744 (m), 720 (m), 700 (m), 639 (w), 583 (w), 529 (w), 458 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2a**.

### 1-Fenyl-3-hydroxy-3-ethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2b**)

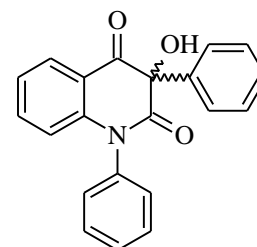
Bílá krystalická látka, b.t. 191-193 °C (xylen), v literatuře<sup>41</sup> je uveden b.t. 192 °C.



IČ spektrum ( $cm^{-1}$ ): 3387 (m), 2961 (w), 2927 (w), 1717 (s), 1685 (s), 1601 (m), 1407 (m), 1463 (m), 1379 (w), 1347 (m), 1322 (m), 1291 (m), 1256 (w), 1197 (w), 1179 (w), 1160 (w), 1122 (w), 1057 (w), 764 (w), 746 (m), 712 (m), 692 (w), 667 (w), 647 (w), 523 (w), 451 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2b**.

### 1-Fenyl-3-hydroxy-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2c**)

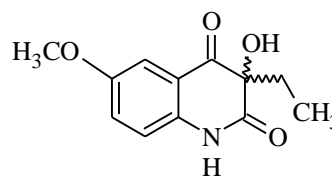
Bílá krystalická látka, b.t. 165-170 °C (benzen), v literatuře<sup>23</sup> je uveden b.t. 166 - 167 °C.



IČ spektrum ( $cm^{-1}$ ): 3350 (m), 3062 (w), 1714 (s), 1676 (s), 1598 (s), 1490 (m), 1462 (s), 1388 (w), 1340 (m), 1329 (m), 1302 (m), 1244 (w), 1188 (w), 1173 (w), 1161 (w), 1146 (m), 1102 (w), 1079 (w), 1049 (w), 1031 (w), 984 (w), 899 (w), 830 (w), 779 (m), 750 (w), 707 (m), 697 (m), 669 (w), 599 (m), 567 (w), 536 (w), 517 (w), 503 (w), 449 (w), 418 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2c**.

**6-Methoxy-3-hydroxy-3-ethylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2d)**

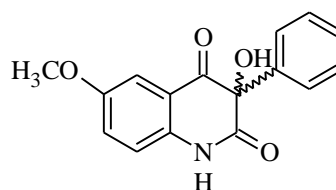
Bílá krystalická látka, b.t. 200-203 °C ethanol, v literatuře<sup>11</sup> je uveden b.t. 198 °C.



IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3610 (w), 3419 (w), 3189 (w), 3072 (m), 2972 (w), 2917 (w), 1709 (s), 1669 (s), 1625 (w), 1502 (s), 1461 (w), 1431 (m), 1366 (w), 1319 (w), 1282 (s), 1212 (m), 1182 (m), 1160 (w), 1111 (w), 1062 (w), 1020 (w), 997 (w), 974 (w), 931 (w), 906 (w), 884 (w), 848 (m), 826 (w), 799 (w), 749 (w), 711 (w), 668 (w), 622 (w), 544 (w), 501 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2e**.

**6-Methoxy-3-hydroxy-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2e)**

Žlutá krystalická látka, b.t. 227-231°C (ethanol), v literatuře<sup>11</sup> je uveden b. t. 204 °C.



IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (w), 3071 (w), 1700 (s), 1681 (s), 1639 (m), 1616 (m), 1500 (s), 1447 (w), 1418 (w), 1347 (m), 1279 (w), 1243 (w), 1211 (m), 1178 (w), 1151 (m), 1083 (w), 1039 (m), 984 (w), 932 (w), 899 (w), 867 (w), 849 (w), 794 (w), 775 (w), 738 (w), 696 (m), 662 (w), 618 (w), 598 (w), 565 (w), 536 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2d**.

### 5.3 3-Substituované 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-ylchlor(fenyl)acetáty 3a-e

V kapkové reakční baňce byla suspendována příslušná sloučenina **2** (5 mmol) v benzenu (30 ml). K roztoku byl přidán pyridin (5,85 mmol) a chlorfenyl(acetyl)chlorid (6,125 mmol). Reakční baňka byla opatřena chlorkalciovou sušící rourkou. Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce po dobu 24 hodin. Po uplynutí této doby již nebyla pomocí TLC detegována přítomnost výchozí látky **2**. Reakční směs byla poté zfiltrována na fritě. Filtrační koláč po promytí destilovanou vodou (3x 10 ml) představoval první podíl surového produktu. Kapalná fáze reakční směsi byla poté protřepána s 30 ml destilované vody. Po vytřepání byla organická fáze sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a po odstranění sušidla z ní bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové rotační odparce. Zbylý olej byl poté roztírán v cyklohexanu. Vzniklé krystaly byly odsáty na fritě. Tím byl získán druhý podíl surového produktu. Oba podíly byly sušeny v sušárně při 50 °C.

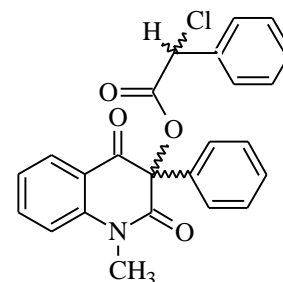
**1-Methyl-2,4-dioxo-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát (3a)**

Bílá krystalická látka, b.t. 134-137 °C, v literatuře<sup>1</sup> je uveden 130-132 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3071 (w), 3031 (w), 2933 (w), 1756 (m), 1714 (s), 1677 (s), 1604 (m), 1495 (w), 1473 (s), 1418 (w), 1359 (m), 1298

(w), 1268 (w), 1234 (w), 1168 (m), 1128 (w), 1095 (w), 1066 (w), 1041 (w), 1012 (w), 984 (w), 913 (w), 906 (w), 854 (w), 791 (w), 783 (w), 767 (w), 748 (w), 735 (m), 697 (m), 666 (w), 631 (w), 582 (w), 532 (w), 508 (w), 482 (w), 457 (w), 433 (w), 407 (w). IČ spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3a**.

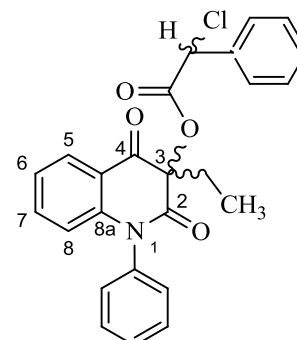
HRMS (ESI+): pro C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 420,0999; nalezeno 420,0997.



**3-Ethyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát (3b)**

Bílá krystalická látka, b.t. 113-119 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3435 (w), 2979 (w), 1754 (m), 1711 (s), 1678 (s), 1601 (m), 1494 (m), 1465 (s), 1360 (m), 1331 (m), 1307 (m), 1293 (m), 1249 (m), 1187 (m), 1165 (m), 1120 (w), 1109 (w), 1074 (w), 1003 (w), 982 (w), 955 (w), 916 (w), 854 (w), 807 (w), 783 (w), 767 (w), 751 (m), 738 (m), 707 (m), 697 (w), 665 (w), 645 (w), 550 (w), 524 (w), 509 (w), 447 (w).



EIMS m/z (%): 436 ([M{<sup>37</sup>Cl}+1]<sup>+</sup>, 5), 435 ([M{<sup>37</sup>Cl}]<sup>+</sup>, 18), 434 ([M{<sup>35</sup>Cl}+1]<sup>+</sup>, 14), 433 ([M{<sup>35</sup>Cl}]<sup>+</sup>, 49), 281 (28), 280 (100), 265 (9), 264 (20), 262 (5), 253 (18), 237 (7), 236 (33), 225 (9), 224 (16), 208 (17), 196 (69), 195 (16), 167 (16), 166 (10), 139 (6), 127 (24), 126 (6), 125 (76), 118 (18), 115 (5), 92 (9), 91 (14), 90 (19), 89 (18), 77 (26), 69 (23), 63 (6), 57 (14), 51 (10).

Pro C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> (433,88) vypočteno: 69,20 %C, 4,65 %H, 3,23 %H; nalezeno: 69,178 %C, 4,76 %H, 3,139 %N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 0,85-0,90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,09-2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,26 a 6,30 (2 × s, 49:51, 1H, CHCl), 6,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-8), 7,27 a 7,28 (2 × dd, 1H, J = 7,3, 7,3 Hz a J = 7,3, 7,3 Hz, H-6), 7,36-7,50 (m, 5H a 4 × H-Ar), 7,54-7,67 (m, 6H, H-7 a 5 × H-Ar), 7,91 a 7,95 (2 × dd, 49:51, J = 7,8, 1,5Hz a J = 7,8, 1,5Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): 7,17/7,22 (CH<sub>3</sub>), 29,25 (CH<sub>2</sub>), 57,71/57,78 (CHCl),



85,74/85,76 (C-3), 117,00 (C-8), 118,73/118,79 (C-8a), 123,87 (C-6), 127,66/127,96 (C-5), 128,34/128,64, 128,73/128,74, 128,78/128,95, 129,25/129,26, 129,28/129,33, 130,36/130,54, 135,69/135,78, 136,53, 136,91/136,96, 143,15/143,21 (C-7), 167,19/167,24, 167,42, 189,27/189,63 (C-4).

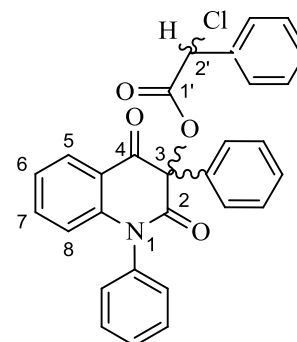
$^{15}\text{N}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 51 MHz): 132,54 (s)

HRMS (ESI+): pro C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 434,1156; nalezeno 434,1154.

### 2,4-Dioxo-1,3-difenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetát (3c)

Bílá krystalická látka, b.t. 160-7 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3033 (w), 1761 (s), 1716 (s), 1684 (s), 1600 (s), 1493 (m), 1459 (s) 1345 (m), 1335 (s), 1300 (m), 1271 (m), 1251 (m), 1194 (m), 1161 (m), 1132 (m), 1098 (w), 1077 (w), 1058 (w), 1041 (w), 1006 (m), 960 (w), 925 (w), 860 (w), 810 (w), 770 (m), 749 (w), 734 (w), 718 (w), 707 (m), 696 (m), 646 (w), 585 (w), 565 (w), 537 (w), 512 (w), 450 (w), 423 (w).



EIMS m/z (%): 483 ([M+2]<sup>+</sup>, 5), 481 ([M]<sup>+</sup>, 13), 329 (14), 328 (39), 312 (9), 284 (12), 195 (6), 167 (7), 127 (12), 125 (33), 118(5), 106 (8), 105 (100), 91 (7), 90 (8), 89 (9), 77 (41), 51 (8).

Pro C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> (481,92) vypočteno: 72,27 %C, 4,18 %H, 2,91 %N, nalezeno: 72,567 % C, 4,349 %H, 2,863 %N.

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 6,4 a 6,43 (2 × s, 46:54, 1H, H-2'), 6,5-6,53 (m, 1H, H-8), 7,23-7,28 (m, 1H, H-6), 7,39-7,6 (m, 15H, 3 × H-Ar), 7,6-7,64 (m, 1H, H-7), 7,86 a 7,9 (2 × dd, 1H, J= 1,4, 1,4 Hz a J= 1,4, 1,4 Hz, H-5).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 126 MHz): 57,63/57,65 (C-1'), 85,91 (C3), 117,39, 118,82, 118,85, 124,36 (C-6), 126,02, 126,10, 127,96, 128,20/128,21 (C-5), 128,34 (C-7), 128,74, 128,83, 128,88, 129,37, 129,46/129,48, 129,66, 129,69, 130,39, 131,2, 131,2, 135,52, 135,57, 136,41, 137,32, 137,36, 142,81/14287, 166,26/166,37 (C-2'), 167,67/167,75 (C-2), 187,8/188,12 (C-4).

$^{15}\text{N}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 51 MHz): 150,77 (s).

HRMS (ESI+): pro C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 482,1148; nalezeno 482,1154.

### 3-Ethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)-acetát (3d)

Žlutá krystalická látka, b.t. 160-164 °C.

IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3231 (w), 3070 (w), 2981 (w), 1758 (w), 1712 (s), 1681 (s), 1682 (w), 1500 (s), 1455 (w), 1428 (w), 1352 (w), 1282 (m), 1217 (w), 1201 (w), 1178 (w), 1158 (m), 1121 (w), 1080 (w), 1029 (w), 983 (w), 945 (w), 908 (w), 834 (w), 798 (w), 769 (w), 734 (w), 891 (w), 661 (w), 610 (w), 563 (w), 534 (w), 497 (w), 448 (w).

Pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$  (387,81) vypočteno: 66,14 %C, 4,16 %H, 3,21 %N; nalezeno: 66,28 %C, 4,18 %H, 3,23 %N.

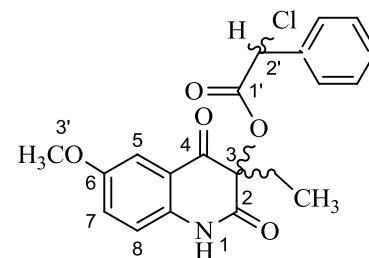
EIMS  $m/z$  (%): 389 ( $[\text{M}+2]^+$ , 16), 388 ( $[\text{M}+1]^+$ , 10), 387 ( $[\text{M}]^+$ , 46), 235 (16), 234 (44), 219 (6), 218 (26), 207 (6), 190 (16), 179 (11), 178 (53), 176 (13), 162 (6), 160 (6), 134 (7), 127 (31), 126 (8), 125 (100), 122 (13), 120 (9), 118 (20), 107 (6), 106 (22), 91 (16), 90 (25), 89 (24), 79 (9), 77 (6), 69 (7), 65 (5), 63 (12), 57 (20), 52 (6), 51 (5).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz): 0,77-0,86 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,86-2,05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,78 a 3,79 ( $2 \times s$ , 59:49, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 6,24 a 6,22 ( $2 \times s$ , 43:57, 1H,  $\text{CHCl}$ ), 7,11 a 7,12 ( $2 \times d$ , 1H, 47:53,  $J = 8,9$  Hz a  $J = 8,9$  Hz, H-8), 7,21 a 7,24 ( $2 \times d$ , 42:59, 1H,  $J = 3$  Hz a  $J = 3$  Hz, H-5) 7,35-7,51 (m, 6H, H-Ar), 7,55-7,59 (m, 2H, H-Ar), 11,05 a 11,08 ( $2 \times s$ , 42:58, 1H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 126 MHz): 6,89/6,97 ( $\text{CH}_3$ ), 29,18/29,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,56 (O $\text{CH}_3$ ), 57,57/57,77 (C-2), 85,00-85,07 (C-3), 108,45/108,49 (C-5), 118,62-118,36 (C-8), 125,18-125,25 (C-7), 127,97, 128,32/128,37, 128,73/128,75, 128,96, 129,28/129,29, 135,34/135,44, 135,75/135,85, 136,91, 154,95 (C-6), 167,47/167,63 (C-2), 167,14/167,2 (C-1), 190,13/190-47 (C-4).

$^{15}\text{N-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 51 MHz): 132,54 (s).

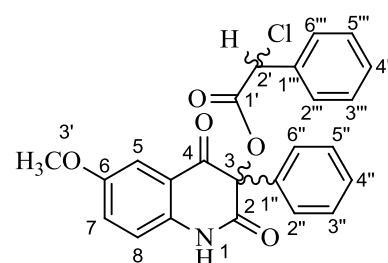
HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno 388,0949; nalezeno: 388,0946.



### 2,4-Dioxo-6-methoxy-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chloro(phenyl)-acetát (3e)

Žlutá krystalická látka, b.t. 188-192 °C.

IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3268 (w), 3070 (w), 1755 (m), 1715 (s), 1677 (s), 1617 (w), 1501 (s), 1458 (w), 1412 (w), 1350 (m),



1313 (w), 1286 (w), 1246 (w), 1216 (w), 1154 (m), 1032 (w), 1005 (w), 961 (w), 905 (w), 824 (w), 771 (w), 741 (w), 696 (m), 610 (w), 550 (w), 515 (w).

Pro  $C_{24}H_{19}ClNO_5$  (435,87) vypočteno: 61,94 %C, 4,68 %H, 3,61 %N; nalezeno: 61,969 %C, 4,715 %H, 3,163 %N.

EIMS  $m/z$  (%): 437 ( $[M\{^{37}Cl]\}^+$ , 7), 436 ( $[M\{^{37}Cl\}+1]^+$ , 5), 435 ( $[M\{^{35}Cl]\}^+$ , 21), 283 (14), 282 (46), 266 (6), 127 (6), 125 (20), 118 (7), 106 (12), 105 (100), 90 (5), 77 (16).

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz): 3,75 a 3,77 ( $2 \times s$ , 83:17, 3H,  $CH_3$ ), 6,38 (s, 1H,  $CHCl$ ), 7,15-7,20 (m, 2H, H-5 a H-8), 7,31-7,37 (m, 3H, H-7, H-2'' a H-6''), 7,38-7,43 (m, 3H, H-3'', H-4'' a H-5''), 7,43-7,48 (m, 2H, H-3''' a H-5'''), 7,48-7,51 (m, 1H, H-4'''), 7,58-7,63 (m, 2H, H-2''' a H-6'''), 11,38 a 11,43 ( $2 \times s$ , 15:85, 1H, NH).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 126 MHz): 55,41 ( $CH_3$ ), 57,40/57,61 (C-2'), 85,07/85,19 (C-3), 108,78 (C-5), 118,40 (C-8a), 118,55 (C-8), 125,51 (C-7), 125,58/125,63 (C-2'' a C-6''), 128,21/128,25 (C-2''' a C-6'''), 128,69/128,72 (C-3''' a C-5'''), 129,22 (C-3'' a C-5''), 129,28 (C-4''), 129,91 (C-4'''), 131,69/131,75 (C-1''), 134,94/135,03 (C-4a), 135,46/135,58 (C-1'''), 155,10 (C-6), 166,24/166,36 (C-2), 167,39/167,46 (C-1'), 188,53/188,83 (C-4).

$^{15}N$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 51 MHz): 134,6 (s).

HRMS (ESI+): pro  $C_{24}H_{19}ClNO_5$  ( $[M+H]^+$ ) vypočteno 436,0946; nalezeno 436,0948.

#### 5.4 Substituované 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-diony 4a,c,e

Směs chlor(fenyl)acetátu, trifenylfosfanu a *p*-cymenu byla zahřívána na olejové lázni v baňce opatřené zpětných chladičem. Reakce probíhala v prostředí dusíkové atmosféry. Po ukončení reakce a vychladnutí byla reakční směs chromatografována na sloupci silikagelu. Výtěžky vzniklých 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů jsou uvedeny v tabulce 7. Směsi vzniklé reakcí esteru **3a,b** byly chromatografovány s použitím postupně benzenu, směsí benzen – ethylacetát v poměrech 9:1 a 4:1, ethyl-acetátu a ethanolu jako mobilní fáze.

Směsi vzniklé reakcí esteru **3c,d** byly chromatografovány s použitím postupně benzenu, směsí benzen – ethylacetát v poměru 9:1 a ethanolu jako mobilní fáze.

Směsi vzniklé reakcí esteru **3e** byly chromatografovány s použitím postupně benzenu,

směsí benzen – ethylacetát v poměrech 19:1 a 9:1, ethyl-acetátu a ethanolu jako mobilní fáze.

#### 5-Methyl-1,3a-difenylyfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dion 4a

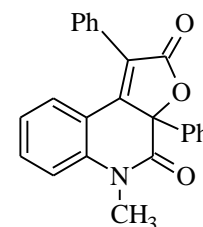
Bílá krystalická látka, b.t. 261-4°C v literatuře<sup>1</sup> je uveden b.t. 254-258 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 2926 (w), 1758 (s), 1689 (s), 1648 (w), 1605 (w), 1466 (m), 1452 (w), 1452 (w), 1443 (w), 1415 (w), 1362 (w), 1337 (w), 1272 (w), 1243 (w), 1171 (w), 1152 (w), 1071 (w), 1010 (w), 978 (w), 780 (w), 771 (w), 754 (w), 729 (w), 706 (w), 627 (w), 640 (w), 611 (w), 523 (w), 456 (w).

EIMS m/z (%): 368 ([M+1]<sup>+</sup>, 2), 367 ([M]<sup>+</sup>, 7), 263 (19), 262 (100), 235 (12), 234 (64), 219 (10), 204 (7), 178 (5), 165 (6), 105 (35), 77 (46), 51 (6).

Pro C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (367,4) vypočteno: 78,46 %C, 4,66 %H, 3,81 %N, nalezeno: 78,734%C; 4,682%H; 3,608%N.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): pro C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 368,1295; nalezeno: 368,1271.

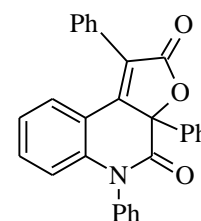


#### 1,3a,5-Trifenylyl-1,9b-dihydro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dion 4c

Bílá krystalická látka, b.t. 192-199 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3064 (w), 2922 (w), 1762 (s), 1711 (s), 1602 (w), 1492 (w), 1464 (m), 1450 (w), 1361 (w), 1320 (w), 1288 (w), 1266 (w), 1158 (w), 1086 (w), 1068 (w), 1043 (w), 1003 (w), 990 (w), 967 (w), 854 (w), 814 (w), 781 (w), 758 (m), 741 (w), 701 (m), 640 (w), 614 (w), 510 (w).

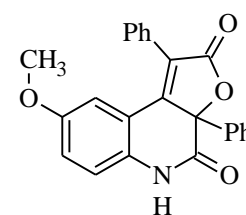
HRMS (ESI<sup>+</sup>): pro C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno 430,1429; nalezeno 430,1438.



#### 8-Methoxy-1,3a-difenylyl-5,9b-dihydrofuro[2,3-c]chinolin-2,4(1H,3aH)-dion 4e

Žlutá krystalická látka, b.t. 315-318 °C.

IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3060 (w), 2959 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1759 (s), 1687 (s), 1655 (w), 1587 (w), 1487 (m), 1469 (w), 1447 (w), 1429 (w), 1361 (w), 1294 (w), 1227 (w), 1191 (w), 1175 (w), 1142 (w), 1121 (w), 1076 (w), 1042 (w), 987 (w), 870 (w), 815 (w), 760 (w), 740 (w), 724 (w), 696 (w), 662 (w), 650 (w), 627 (w), 600 (w), 592 (w), 558 (w), 516 (w), 443 (w).



EIMS m/z (%): 384 ( $[M+1]^+$  7), 383 ( $[M]^+$  24), 283 (7), 279 (18), 278 (93), 267 (8), 266 (5), 251 (7), 250 (41), 235 (10), 222 (10), 219 (5), 207 (6), 179 (10), 178 (7), 105 (100), 91 (11), 78 (5), 77 (68), 76 (5), 51 (8), 44 (11).

Pro  $C_{24}H_{17}NO_4$  (383,4) vypočteno: 75,19 %C, 4,47 %H, 3,65 %N, nalezeno: 74,510 %C; 5,512 %H; 3,231 %N.

## 5.5 Pokus o přípravu chlor(fenyl)acetylchloridu

V kapkové reakční baňce byla suspendována kyselina fenyloctová (100 mmol) v 20 ml  $SOCl_2$ . Reakční baňka byla opatřena zpětným chladičem a chlorkalciovou sušící rourkou a zahřívána za míchání na magnetické míchače po dobu 2 hodin na olejové lázni tak, aby reakční směs vřela (85 °C v lázni). Potom byl k roztoku v časovém rozmezí 2 hodin přidáván  $SO_2Cl_2$  za stálého míchání. Po přidání všeho  $SO_2Cl_2$  byl roztok míchán ještě 1 hodinu a po vychladnutí uschován do druhého dne v lednici. Přebytný  $SOCl_2$  a  $SO_2Cl_2$  byly odpařeny na vakuové odparce z téměř vařící vodní lázně.

## ZÁVĚR

Cílem mojí diplomové práce bylo připravit zadané 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty a podrobit je reakci s trifenylofosfanem.

Výchozími sloučeninami pro syntézu titulních sloučenin jsou 3-hydroxychinolin-2,4-diony, které byly získány oxidací 4-hydroxychinolin-2-onů kyselinou peroxyoctovou. 3-Hydroxychinolin-2,4-diony **2a-e** byly získány s vysokými výtěžky (53-86 %) a v dostatečném množství pro další experimenty, které nevyžadovalo jejich další přípravu. Jejich struktura byla potvrzena porovnáním IČ spekter s IČ spektry již dříve připravených autentických sloučenin.

Připravené 3-hydroxychinolin-2,4-diony **2a-e** byly reakcí s chlor(fenyl)acetylchloridem převedeny na odpovídající 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl-chlor(fenyl)acetáty. Identifikace sloučenin byla provedena s využitím infračervené spektroskopie, elementárních analýz, HMRS a NMR spektroskopie. Kromě měření protonových a uhlíkových spekter byly také provedeny dvourozměrné NMR experimenty (COSY, HMBC a HSQC). Díky těmto měřením mohly být přesně přiřazeny signály atomů vodíků a uhlíků.

K přípravě látky **3** byl použit komerční chlor(fenyl)acetylchlorid, přesto jsem se pokusil o přípravu vlastního činidla. Pro tento pokus jsem zvolil postup spočívající v převedení výchozí kyseliny fenylacetylchloridové na fenylacetylchlorid reakcí s thionylchloridem a chlorací uvedeného meziproductu sulfurylchloridem. Experiment však nedopadl úspěšně, výsledný produkt byl směsí žádaného chlor(fenyl)acetylchloridu a převládajícího fenylacetylchloridu. Použitím tohoto činidla při reakci se sloučeninou **2c** tak pravděpodobně došlo ke vzniku požadovaného esteru **3c**, ale také chloroprostého esteru.

Z dříve provedených výzkumů na Ústavu chemie je známo, že reakce látek **3** s trifenylofosfanem vede ke vzniku 1-fenylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů. Všechny reakce látek **3** byly prováděny ve vysokých teplotách v atmosféře dusíku. V některých případech, konkrétně při syntéze sloučenin **4a** a **4c**, došlo k jejich vyloučení z reakční směsi po vychladnutí.

Posledním bodem této práce bylo studium termicky iniciovaného přesmyku vybrané sloučeniny **4** v přítomnosti organické báze. Možnost přesmyku byla sledována pouze u sloučenin, které nenesou substituent v poloze 1. Pro tyto pokusy proto byly důležité látky **4d,e**. Pokus o syntézu sloučeniny **4d** však byl neúspěšný, k vytvoření této sloučeniny nedošlo.

Sloučenina **4e** nebyla získána v potřebné analytické čistotě a z časových důvodů nebyla spolehlivě potvrzena její identita, proto ke studiu přesmyků sloučenin **4** nedošlo.

Identifikace sloučenin **4** proběhla především na základě měření IČ spekter, dále EA, EIMS a HMRS. U sloučenin **4a-c** bylo také změřeno protonové NMR spektrum, nicméně ke změření  $^{13}\text{C}$  NMR a 2D NMR z časových důvodů bohužel nedošlo. S přihlédnutím na provedené analýzy však považují strukturu sloučenin **4** za pravděpodobnou.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SLINTÁKOVÁ L.: *Diplomová práce*. Univerzita Tomáše Bati, Zlín **2011**.
- [2] PRISYAZHNYUK, P. V.; PATRATII, V. K.; PRODANCHUK, N. G.; TASHCHUK, K. G.; FEDORYAK, S.D. *Khim.-Farm. Zh.* **1984**, 18, s. 440.
- [3] UKRAINETZ, I. V.; TARAN, S. G.; EVTIFEEVA, O. A.; GOROKHOVA, O. V.; FILIMONOVA, N. I.; TUROV, A. V. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1995**, s. 204 - 207.
- [4] BOULOS, L. S.; YAKOUT, E. M.; SIDKY, M. M.: *Phosphorus, Sulfur Silicon Rel. Elements*, **1984**, 21, s. 47.
- [5] WU, T. S.; LEU, Y. L.; CHAN, Y. Y.; LIN, F. W.; LI, C. Y.; CHI, L. S.; KUO, S. C.; *Phytochemistry*, **1998**, 49, s. 1467.
- [6] NEUENHAUS, W.; BUDZIKIEWICZ, H.; KORT H.; PULVERER G.: *Z. Naturforsch.*, **1979**, 34B, s. 313.
- [7] LUO, M. X.; QI, S. H.; YIN, H.; GAO, C. H.; ZHANG, S.: *Chem. Pharm. Bull*, **2009**, 57, s. 600.
- [8] AL-REHAILY, A. J.; AL-HOWIRINY, T. A.; AHMAD, M. S.; AL-YAHYA M. A.; EL-FERALY, F. S.; McPHAIL, A. T.: *Phytochemistry*, **2001**, 57, s. 597.
- [9] DREYER, D. L. *Phytochemistry*. **1980**, 19, s. 941.
- [10] CHEN, Y. L.; CHUNG, C. H.; CHEN, I. L.; CHEN, P. H.; JENG, H. Y.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, s. 2705.
- [11] STADLBAUER, W.; KAPPE, T.: *Monatsh. Chem.*, **1985**, 116, s. 1005.
- [12] LASCHOBBER, R.; STADLBAUER, W.: *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 11, s. 1083.
- [13] KAFKA, S.; KOVÁŘ, M.; KLÁSEK, A.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, s. 1977.



- [14] STADLBAUER, W.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; WITOSZYNSKYJ, T.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, s. 1535.
- [15] YE, J. H.; QIN, Z.; ZHOU, B.; ZHANG, W.; TIAN, G.; YUAN, L.; XU, J. H.: *Org. Prep. Proced. Int.*, **2009**, 41, s. 83.
- [16] RAHMAN, M. T.; NISHINO, H.: *Org. Lett.*, **2003**, 5, s. 2887.
- [17] McMURRY J., *Organická chemie*. 1. vyd. Brno : VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8.
- [18] MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B.: *Chem. Rev.*, **1989**, 89, s. 863.
- [19] SVOBODA J. *Organická chemie I*. 1.vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha **2005**. ISBN 80-7080-561-7.
- [20] KLÁSEK, A.; KAFKA, S.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, s. 307.
- [21] KAFKA, S.; KLÁSEK, A.; POLIS, J.; ROSENBREIEROVÁ, V.; PALÍK, C.; MRKVIČKA, V.; KOŠMRLJ, J.: *Tetrahedron*, **2008**, 64, s. 4387.
- [22] POMEISL, K.; KVÍČALA J.; PALETA, O.; KLÁSEK, A.; KAFKA, S.; KUBELKA, V.; HAVLÍČEK, J.; ČEJKA, J.: *Tetrahedron*, **2007**, 63, s. 10549.
- [23] KAFKA, S.; KOVÁŘ, M.; KLÁSEK, A.; KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, s. 1977.
- [24] KLÁSEK, A.; KOŘISTEK, K.; POLIS, J.; KOŠMRLJ, J.: *Heterocycles*, **1998**, 48, s. 2309.
- [25] MRKVIČKA, V.; LYČKA, A.; VÍCHA, R.; KLÁSEK, A.: *Helv. Chim. Acta*, **2011**, 94, s. 78.
- [26] KLÁSEK, A.; KOŘISTEK, K.; POLIS, J.; KOŠMRLJ, J.: *Tetrahedron*, **2000**, 56, s. 1551.
- [27] KAFKA, S.; KLÁSEK, A.; KOŠMRLJ, J.: *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, s. 6394.

- [28] PROISL K. *Bakalářská práce*. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín **2009**.
- [29] WILLAMAN, J. J.; SCHUBERT, B. G.: *Alkaloid – bearing Plants and their Contained Alkaloids*, Washington: U. S. Government Printing Office, **1961**, 287s
- [30] BUTENSCHÖN, I.; MÖLLER, K.; HÄNSEL, W.: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, s. 1249.
- [31] ASHWOOD-SMITH, M. J.; TOWERS, G. H. N.; ABRAMOWSKI, Z.; POULTON, G. A.; LIU, M.: *Mutat. Res., Genet. Toxicol.*, **1982**, 102, s. 401.
- [32] KAFKA, S.; KOŠMRLJ, J.; KLÁSEK, A.; PEVEC, A.: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, s. 90.
- [33] SUGINOME, H.; KOBAYASHI, K.; ITOH, M.; SEKO, S.: *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, s. 4933.
- [34] WALDEN, P. *Chemische Berichte*, **1895**, 28, s. 1295
- [35] KING; McMILLAN: *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, s. 833.
- [36] SCHWENK; PAPA: *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, s. 3626.
- [37] HARPP, D.N.: *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, s. 3420.
- [38] FOURNEAU; NICOLITCH: *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1928**, 43, s. 1239.
- [39] SOHDA, T.; MIZUNO, K.; IMAMIYA, E.; TAWADA, H.; MEGURO, K.; et al.: *Chem.&Pharm. Bull.* **1982**, 30, s. 3601.
- [40] FISHER, M.J.; et al.: *Bio.&Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, s. 4973
- [41] STADLBAUER, W., KAPPE, T.: *Zeits f. Naturfors.*, **1982**, 37, s. 1196.
- [42] STADLBAUER W.; SCHMUT, O.; KAPPE, T.: *Monatsh. Chem.*, **1980**, 111, s. 1005  
– 1014

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

COSY Korelační spektrometrie.

EA Elementární analýza

EIMS Hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací.

Et Ethyl.

DMAP 4-Dimethylaminopyridin.

HMRS Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením.

HRMS Heteronukleární vícevazebná korelace.

HSQC Heteronukleární jednovazebná koherence.

IČ Infračervená spektrometrie.

Me Methyl.

NMR Nukleární magnetická resonance.

Ph Fenyl.

TLC Chromatografie na tenké vrstvě.

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1- Mechanismus převodu látek <b>2</b> na <b>3</b> .....	36
Obrázek 2- Struktura esteru <b>3e</b> s hodnotami chemických posunů signálů atomů <sup>13</sup> C v ppm.....	38
Obrázek 3- Chloruprostý ester <b>3c'</b> .....	42
Obrázek 4- porovnání IČ spekter látek <b>3c</b> a <b>3c'</b> .....	42

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1- Výtěžky sloučenin <b>1a,b</b> .....	32
Tabulka 2- Výtěžky sloučenin <b>2a-e</b> .....	34
Tabulka 3- Výtěžky sloučenin <b>2a-e</b> .....	35
Tabulka 4- Vybrané absorpční pásy v IČ spektrech sloučenin <b>3a-e</b> .....	36
Tabulka 5- Vybrané chemické posuny signálů protonů v látkách <b>3b-e</b> .....	37
Tabulka 6- Klíč k substituentům látek <b>3,4</b> .....	39
Tabulka 7- experimentální údaje preparací látek <b>4</b> .....	41

