

Studium reakcí 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s vybranými reaktanty

Tomáš Marcin

Bakalářská práce
2010



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie a mikrobiologie potravin
akademický rok: 2009/2010

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tomáš MARCIN**
Osobní číslo: **T06365**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Studium reakcí 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s vybranými reaktanty**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Zpracujte literární rešerši o syntézách 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů a jejich dosud popsaném využití k syntézám dalších sloučenin.
2. Výsledky pokusů zpracujte do bakalářské práce.

II. Praktická část

1. Připravte několik nových nebo popsaných 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů.
2. Proveďte reakce 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s reaktanty vybranými vedoucím práce a podle jeho návodů.
3. Podle možností proveďte u dvou připravených sloučenin zkoušky jejich antimikrobiálních účinků.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

- [1] McMurry J.: *Organická chemie*. VUTIUM, Brno 2007.
- [2] Stadlbauer W. et al.: *Monatsh. Chem.* 1992, 123; 617-636.
- [3] Kafka S. et al.: *Heterocycles* 2002, 57, 1659-1682.
- [4] Klásek A. et al.: *Tetrahedron* 2003, 59, 5279 — 5288.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

11. února 2010

Termín odevzdání bakalářské práce:

31. května 2010

Ve Zlíně dne 15. dubna 2010

doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Jan Hrabě, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: MARCIN TONKŠ

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 obhajoby¹⁾;
- 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. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ 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 § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 28.5.

Marcin

²¹ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

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

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlázení 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.

²² 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).

³¹ 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 užit 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 přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Byly připraveny 3-ethyl-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2**, **3** a **4a-e** reakcemi odpovídajících 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1a-e** s halogenačními činidly. Sloučeniny **4a-e** připravené reakcí substrátů s Lugolovým roztokem v zásaditém prostředí jsou prvními reprezentanty 3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. 3-Fenyl-4-hydroxy-6-methoxychinolin-2(1*H*)-on s Lugolovým roztokem za podmínek, při kterých byly připraveny jodderiváty **4a-e**, nereaguje. Byly provedeny pokusy pro porovnání reaktivity tří 3-ethyl-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**2**, **3**, a **4a**) lišících se atomem halogenu s azidem sodným v dimethylformamidu, které potvrdily očekávání, že jejich reaktivita se zvyšuje v uvedeném pořadí. Reakcí sloučeniny **4a** s naftalen-2-aminem vznikl 3-ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**6**) vedle neidentifikovaného produktu. Chlorderivát **2** se reakcí se semikarbazidem v benzenu při pokojové teplotě během 78 hodin jen zčásti přeměnil na hydroxychinolon **1a**, zatímco přeměna jodderivátu **4a** na sloučeninu **1a** proběhla úplně během 20 minut v ledové lázni za jinak stejných podmínek; při žádném z obou pokusů nebyl indikován vznik produktu substituce atomu halogenu dusíkatou skupinou.

Klíčová slova: 3-substituovaný 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, reaktivita, vliv substituce, 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, 2-naftylamin, semikarbazid.

ABSTRACT

3-Ethyl-3-halogenquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **2**, **3** and **4a-e** were prepared by the reactions of 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones **1a-e** with halogenating agents. Compounds **4a-e** prepared by the reaction of the substrates with Lugol's solution in basic medium are the first representatives of 3-iodoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. 3-Phenyl-4-hydroxy-6-methoxyquinolin-2(1*H*)-on did not react with Lugol's solution under conditions applied for the preparation of iododerivatives **4a-e**. The experiments for the comparison of the reactivity of three 3-ethyl-3-halogenoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, containing different halogen atoms, with sodium azide confirmed the expectation that the reactivity of them increases in the given order. By the reaction of compound **4a** with naphthalen-2-amine, 3-ethyl-3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**6**) was formed together with an unidentified product. The chloroderivative **2** treated with semicarbazide in benzene at room temperature for 78 hours was only partially converted to hydroxyquinolone **1a**, whereas the conversion of iododerivatives **4a** to compound **1a** was completed during 20 minutes in ice bath under the same conditions. The formation of any product of the substitution of halogen atom with nitrogen containing substituent was indicated in no of both last mentioned experiments.

Keywords: 3-substituted 3-halogenoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, reactivity, substitution effect, 3-ethyl-3-iodoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, 2-naphthylamine, semicarbazide.

Chtěl bych poděkovat Doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc. za odborné vedení, rady a čas věnovaný mé bakalářské práci. Chtěl bych mu také poděkovat za ochotu, trpělivost, a pevné nervy s jakými se mi věnoval.

Prohlašuji, že jsem na bakalářské/diplomové práci pracoval(a) samostatně a použitou literaturu jsem citoval(a). V případě publikace výsledků, je-li to uvedeno na základě licenční smlouvy, budu uveden(a) jako spoluautor(ka).

Ve Zlíně dne

.....

podpis studenta

OBSAH

ÚVOD.....	8
I TEORETICKÁ ČÁST.....	9
1 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	10
1.1 3-FLUORCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	10
1.2 3-CHLORCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	11
1.3 3-BROMCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	15
2 CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	18
3 VÝSLEDKY A DISKUSE	19
3.1 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ	19
3.2 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH 3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	19
3.2.1 Příprava 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (2).....	19
3.2.2 Příprava 3-brom-3-ethylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (3).....	20
3.2.3 Příprava 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionů (4a-d).....	20
3.2.4 Příprava 3-ethyl-3-jod-1-methylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (4e)	21
3.2.5 Pokus o přípravu 3-fenyl-3-jod-6-methoxychinolin-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu.....	21
3.3 PŘÍPRAVA 3-ETHYL-3-AZIDOCHINOLIN-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONU (5)	22
3.4 REAKCE S 2-NAFTYLAMINEM	22
3.5 REAKCE S HYDROCHLORIDEM SEMIKARBAZIDU	23
II PRAKTICKÁ ČÁST	24
4 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE.....	25
5 PROVEDENÍ POKUSŮ	26
5.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONY (1A-E).....	26
5.2 3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY (2,3,4A-E)	27
3-Ethyl-3-jod-1-methylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (4e)	29
5.3 3-ETHYL-3-AZIDOCHINOLIN-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DION (5)	30
5.4 REAKCE 3-ETHYL-3-JODCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONU (4A) S NAFTALEN-2-AMINEM.....	30
5.5 REAKCE 3-ETHYL-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>) DIONŮ (2,4A) SE SEMIKARBAZIDEM	31
5.5.1 Reakce 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (2) se semikarbazidem	31
5.5.2 Reakce 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (2) se semikarbazidem	31
ZÁVĚR	32

ÚVOD

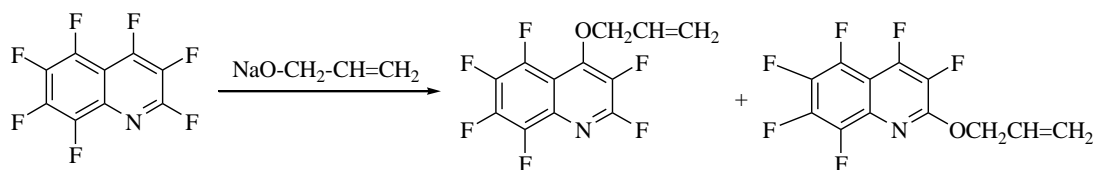
3-Halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony jsou sloučeniny získávané výhradně, synteticky, v přírodě nebyl žádný z nich nalezen. První 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony a 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly popsány v první polovině šedesátých let 20. století, přípravy 3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů byly poprvé publikovány v roce 1988 a o přípravě 3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů nejsou v literatuře dosud žádné zprávy. Chlorderiváty a bromderiváty se uplatnily jako meziprodukty v syntéze jiných derivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, a to i ve studiích prováděných na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně. Okruh dosud studovaných reakcí uvedených sloučenin je zatím poměrně úzký, lze však předpokládat, že najdou uplatnění v syntéze velkého počtu nových sloučenin.

I. TEORETICKÁ ČÁST

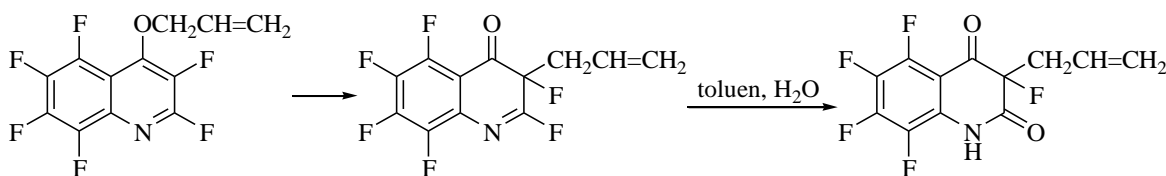
1 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

1.1 3-Fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

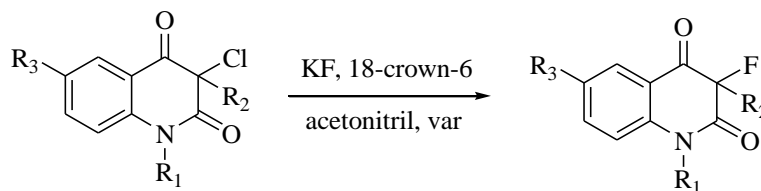
První připravenou sloučeninou této skupiny byl 3-allyl-3,5,6,7,8-pentafluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, který byl připraven třístupňovým postupem z 2,3,4,5,6,7,8-heptafluorchinolinu¹. Výchozí perfluorchinolin byl nejprve reakcí s allyloxidem sodným převeden na směs 2-allyloxy-3,4,5,6,7,8-hexafluorchinolinu a 4-allyloxy-2,3,5,6,7,8-hexafluorchinolinu¹.



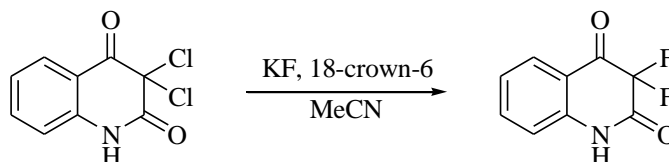
4-Allyloxyderivát při varu v xylenu podlehl Claisenovu přesmyku za vzniku 3-allyl-2,3,5,6,7,8-hexafluorchinolin-4-onu, a ten byl přeměněn hydrolýzou v nevysušeném toluenu na 3-allyl-3,5,6,7,8-pentafluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion¹.



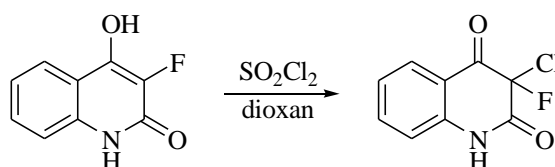
Další 3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které mají v poloze 3 kromě atomu fluoru navázanu alkylovou^{2,3} nebo fenylovou³ skupinu, byly připraveny z odpovídajících chloraanalogů substitucí atomu chloru atomem fluoru. Reakce probíhá působením fluoridu draselného v acetonitrilu v přítomnosti 18-crown-6-etheru při varu reakční směsi s dobrými nebo vysokými výtěžky².



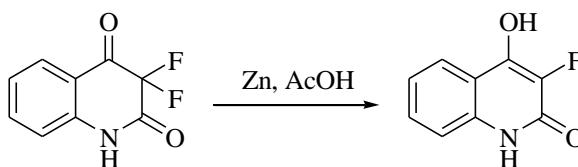
Stejnými činidly byl 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion převeden na jeho difluoranalog.



3-Chlor-3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion byl získán účinkem sulfurylchloridu na 3-fluor-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on v dioxanu³.



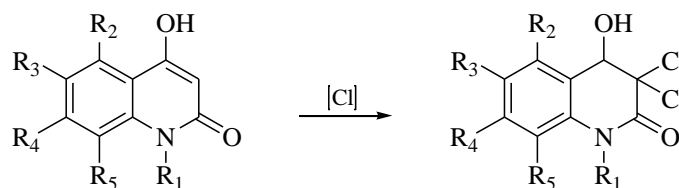
Z chemických přeměn 3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů je zatím, pokud je mi známo, v literatuře popsána jen redukce 3,3-difluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu zinkem v kyselině octové, kterou byl připraven 3-fluor-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on³, který je stálým tautomerem 3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu.



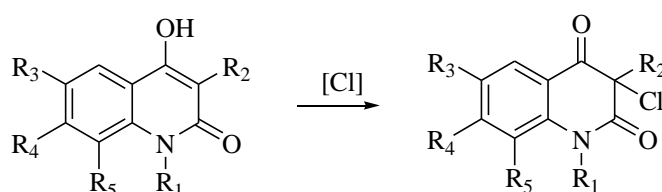
1.2 3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony se obecně připravují chlorací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů či jejich tautomerů, chinolin-2,4-diolů. Jako činidla byly použity chlor ve vodném zásaditém prostředí⁴, peroxid vodíku s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou⁵, hlavně se však používá sulfurylchlorid v dioxanu^{2,4,6-14}, případně v chloroformu¹⁵

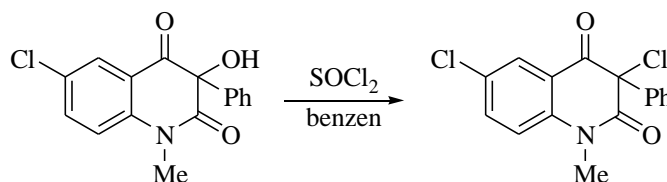
Výchozí sloučeniny nesubstituované v poloze 3 poskytují chlorací většinou přímo 3,3-dichlorderiváty. Touto reakcí byly připraveny přibližně dvě desítky sloučenin. V poloze 1 (jako substituent R^1) bývá kromě atomu vodíku navázána alkylová nebo fenylová skupina, jsou popsány i sloučeniny, které mají v poloze 1 navázanu skupinu pyridin-2-ylou a chinolin-2-ylou. Nejčastěji jsou známy 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony substituované v poloze 6 (substituent R^3), kde kromě atomu vodíku bývá alkylová skupina, fenylová skupina, methoxylová skupina nebo atom halogenu vyjma atomu jodu. V poloze 8 se vyskytují (jako substituent R^5) methylová nebo methoxylová skupina a atom chloru. Substituenty v polohách 5 a 7 (R^2 a R^4) bývají vzácně.



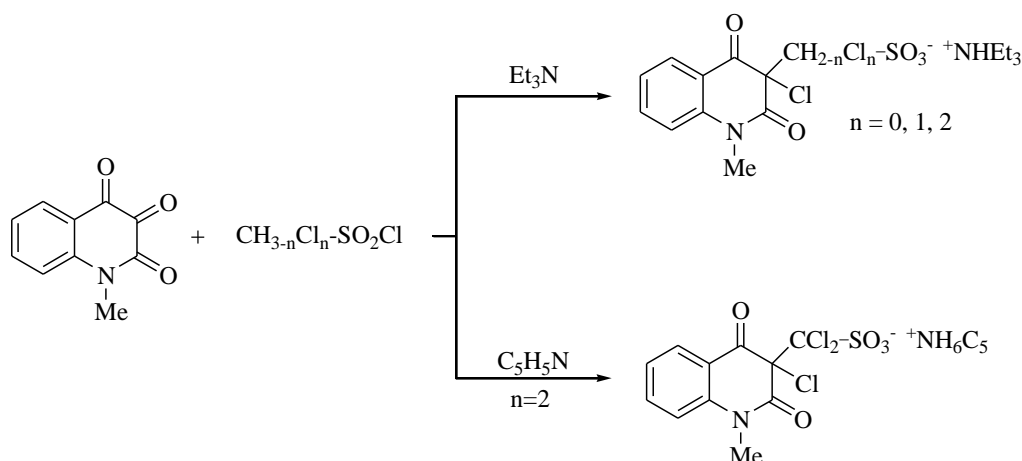
Chlorací 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů je popsáno mnohem více. V poloze 1, pokud jsou v ní výchozí látky a produkty substituovány, bývá navázána (substituent R^1) alkylová nebo fenylová, ojediněle také cyklohexylová skupina. V poloze 3 bývá společně s atomem chloru přítomna (substituent R^2) alkylová nebo fenylová skupina a ojediněle (viz kap. 1.1) také atom fluoru. Pokud jsou látky substituovány na benzenovém kruhu, bývají substituenty v polohách 6, 7, a 8 (R^3 , R^4 a R^5).



3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony lze připravit také z odpovídajících hydroxyderivátů substitucí hydroxylové skupiny účinkem thionylchloridu¹⁶.

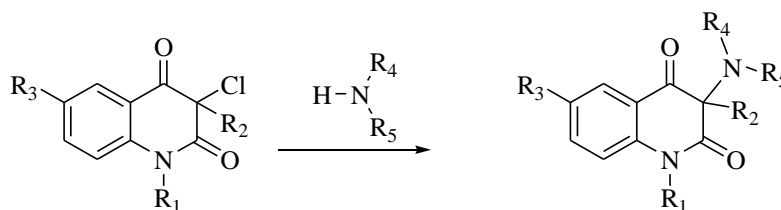


Reakcemi 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2,3,4-trionu s methansulfonylchloridem, jakož i s jeho mono- a dichlorderivátem v přítomnosti triethylaminu nebo pyridinu vznikají triethylamoniová resp. pyridiniová sůl kyseliny (3-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,4-dioxochinolin-3-yl)methansulfonové resp. jejích derivátů s atomy chloru v poloze α k sulfoskupině¹⁷.

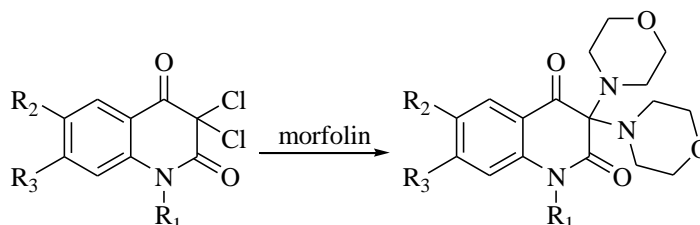


Největší syntetické využití 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů spočívá v substitucích atomů chloru. V kap. 1.1 už byla uvedena substituce atomu chloru atomem fluoru.

3-Substituované 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony poskytují reakci s morfolinem¹⁸ ($R^4R^5 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$) a s primárními ($R^5 = \text{H}$) aminy (butylaminem^{12,13}, benzylaminem¹², cyklohexylaminem¹² nebo anilinem¹²) v dimethylformamidu odpovídající aminoderiváty.



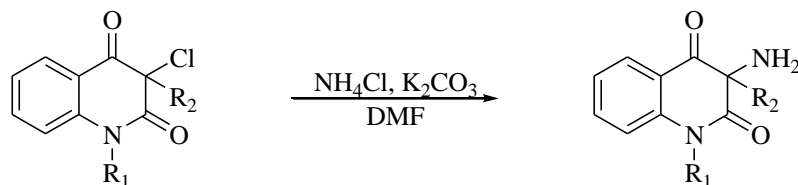
Některé 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byly působením morfolinu převedeny na odpovídající 3,3-dimorfolinoderiváty^{4,9}.



Působením koncentrovaného vodného amoniaku na 3-substituované 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony nevznikají odpovídající 3-aminoderiváty, ale probíhá hydrolýza vazby C–Cl a produkty jsou odpovídající 3-hydroxyderiváty¹⁸.

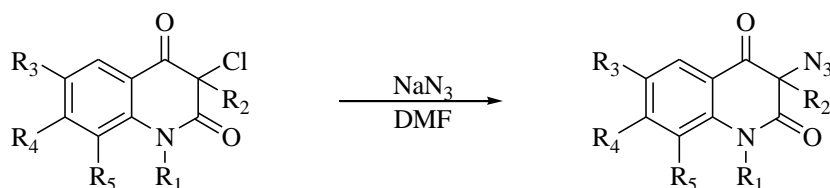
Náhradu atomu chloru v 3-benzyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu primární aminoskupinou lze provést reakcí s koncentrovaným amoniakem v dimethylformamidu¹⁸, u

jiných substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů však tato metoda selhává. Osvědčil se amoniak vyvíjený *in situ* reakcí chloridu amonného s uhlíčanem draselným, při použití dimethylformamidu jako reakčního prostředí^{12,13,19}.



Touto technikou, při použití hydrochloridu methylaminu místo chloridu amonného, byl atom chloru v několika 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionech nahrazen methylaminoskupinou¹².

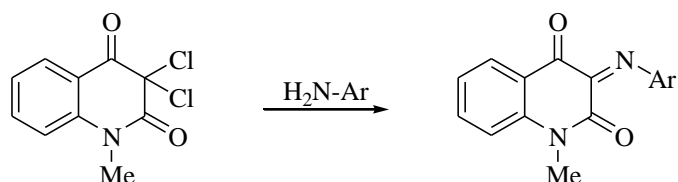
Reakcí 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s azidem sodným v dimethylformamidu vznikají odpovídající 3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony^{2,3,10,12}.



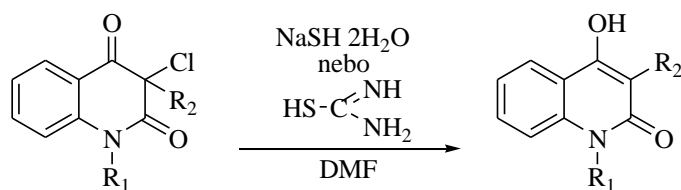
Analogicky 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony poskytují 3,3-diazidoderiváty¹⁰.



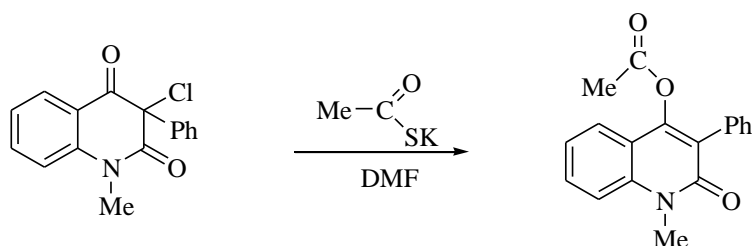
Reakcí 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s anilinem⁴ nebo s naftalen-2-aminem⁴ vznikají příslušné 3-(arylimino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony.



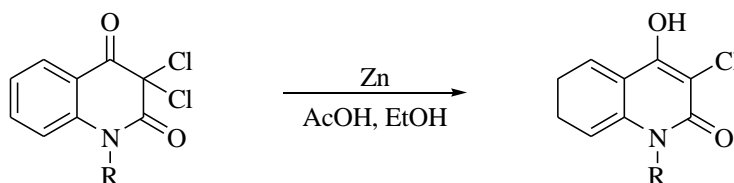
Substituce atomu chloru ve 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionech sulfanylovou skupinou není známa. Účinkem dihydrátu hydrogensulfidu sulfidu sodného v dimethylformamidu nenastává substituce atomu chloru, ale redukce substrátu na odpovídající 3-substituovaný 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on²⁰. Stejný redukční produkt vzniká, použije-li se místo hydrogensulfidu thiomčovina²⁰.



Redukčně působí také thiooctan draselný. Jeho reakcí s 3-chlor-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionem vzniká korespondující 4-acetoxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on²⁰.

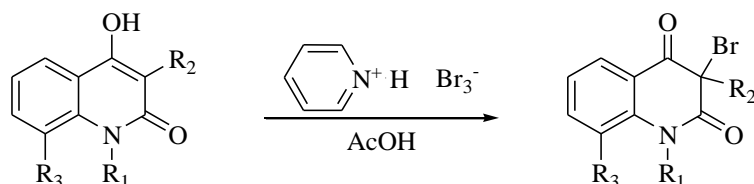


Redukcí 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů zinkem v kyselině octové, případně zředěné ethanolom, vznikají odpovídající 4-hydroxy-3-chlorchinolin-2(1*H*)-ony^{21,22}

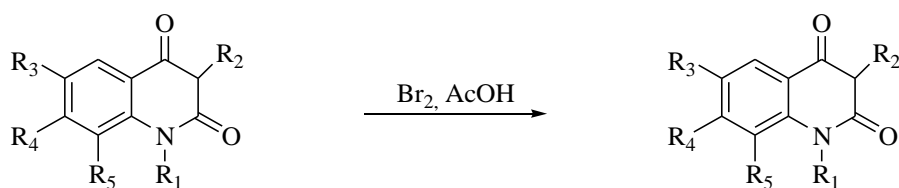


1.3 3-Bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

Stejně jako pro 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, výchozími látkami pro 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony jsou nejčastěji 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony. V prvních z těchto přeměn, které jsou v literatuře²³ popsány, byly jako bromací činidla použity pyridinium-tribromid v kyselině octové nebo *N*-bromsukcinimid v tetrachlormethanu.

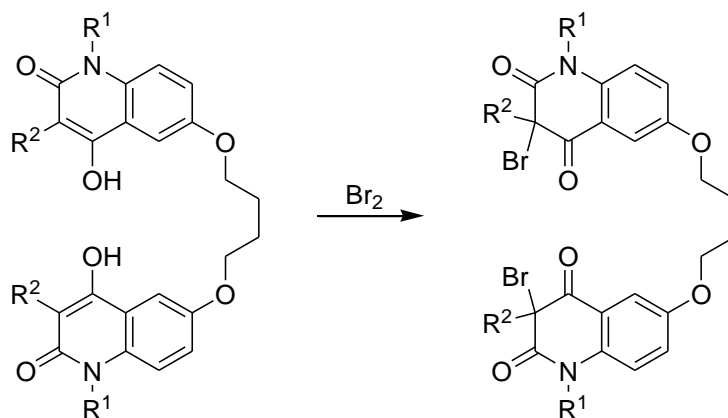


Nejčastěji se však k bromacím 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů používá brom v kyselině octové. Touto metodou byla připravena řada 3-substituovaných 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů^{2,3,12,20,24}. Ojedinele byla reakce s bromem provedena v chloroformu²⁴.



V některých případech, zejména je-li na benzenovém kruhu přítomen elektrondonorový substituent, probíhá kromě přeměny na kruhu s heteroatomem také substituce některých atomů vodíku na benzenovém kruhu, a tedy vznikají vedlejší produkty, kterými jsou 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony se zavedeným dalším jedním nebo více atomy bromu na benzenovém kruhu^{3,20}.

6,6'-[Butan-1,4-diylbis(oxy)]bis(4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony) substituované v polohách 3 chinolinových seskupení skupinami butylovými, benzylovými nebo fenylovými a jejich bis(*N*-methylderiváty) byly převedeny na odpovídající 6,6'-[butan-1,3-diylbis(oxy)]bis(3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony) bromem ve vodném roztoku hydroxidu sodného, v chloroformu nebo v tetrachlorethenu¹⁵.



3-Substituované 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony lze, obdobně jako jejich chloranalogy (kap. 1.2), využít k přípravě jiných sloučenin substitucí atomu bromu. Reakcí s azidem sodným v dimethylformamidu se připravují azidosloučeniny¹² a reakcí s butylaminem či s cyklohexylaminem v dimethylformamidu se nahrazuje atom bromu příslušně substituovanou aminoskupinou¹². Účinkem methoxidu sodného v methanolu lze atom bromu nahradit methoxylovou skupinou²⁴. Přeměna 3-substituovaných 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů na odpovídající 3-substituované 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony nastává varem substrátu s roztokem dusičnanu stříbrného v diethylenglykolu²³, zatímco při zahřívání v methanolicím roztoku hydroxidu draselného²³ dochází k nukleofilnímu útoku atomu bromu hydroxidovým aniontem, jehož důsledkem je redukce substrátu na odpovídající 3-substituovaný 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Stejně jako u chloranalogů (viz kap. 1.2), ani u 3-substituovaných 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů reakcí s dihydrátem hydrogensulfidu sulfidu sodného v dimethylformamidu nenastává substituce atomu halogenu sulfanylovou skupinou, ale redukce substrátu na odpovídající 3-sustituovaný 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on²⁰. Naposled uvedené redukční přeměny se nejvíce provádějí zinkem v kyselině octové^{15,23}. Jsou popsány také redukce hydrazinem v alkalickém vodně-alkoholickém prostředí¹⁵ a zahříváním s kollidinem²³.

3-Brom-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu poskytuje reakcí s thiooctanem draselným v dimethylformamidu, stejně jako jeho chloranalog (kap. 1.2), 4-acetoxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on²⁰.

2 CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Prvním cílem práce bylo vyzkoušet možnosti přípravy dosud nepopsaných 3-substituovaných 3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a, pokud to bude možné, připravit serii několika sloučenin tohoto typu.

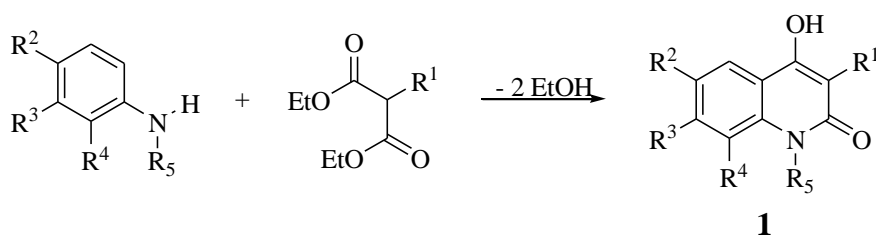
Dalším cílem bylo porovnání reaktivity 3-substituovaných 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů lišících se atomem halogenu s nukleofily a vyzkoušet možnost nahrazení atomu halogenu substituovanou hydrazinylovou skupinou.

Posledním cílem bylo vyzkoušet, zda atom jodu z 3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu může být přenesen na nukleofil obdobně, jako se na nukleofily přenáší thiokyanátoskupina ze 3-thiokyanátochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů²⁵.

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

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

Pro přípravu výchozích 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů byla využita dobře známá kondenzace anilinů s dialkyl-malonáty. Kondenzace byla prováděna na kovové lázni při teplotě od 140 do 260 °C. Tímto způsobem byly připraveny výchozí sloučeniny **1a-e**.



1	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵
a	Et	H	H	H	H
b	Et	H	H	OMe	H
c	Et	H	OMe	H	H
d	Et	OMe	H	H	H
e	Et	H	H	H	Me

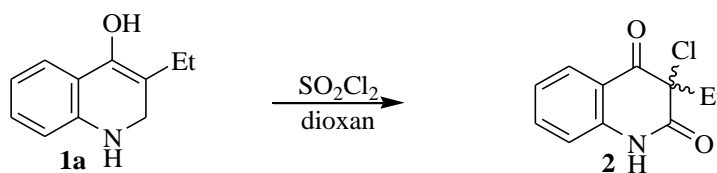
Výtěžky sloučenin **1a-d** se pohybovaly mezi 54 - 89 % teoretického výtěžku. Ukončení reakce se projevilo tím, že ustala destilace ethanolu. Doba reakce se pohybovala od 3 do 7. Ve většině případů musely být surové produkty přečištěny krystalizací z ethanolu nebo z ethylacetátu.

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

Pro přípravu 3-chlor- a 3-bromderivátů byly použity metody popsané v literatuře a s jejichž prováděním byly již na Ústavu chemie zkušenosti.

3.2.1 Příprava 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**)

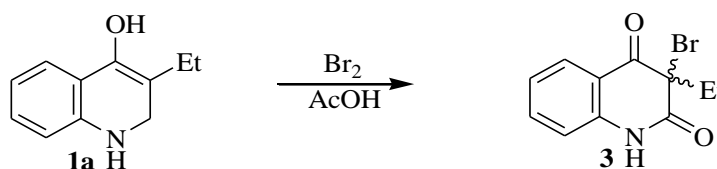
Pro přípravu tohoto chlorderivátu byla použita reakce hydroxychinolonu se sulfonylchloridem.



Příprava sloučeniny **2** byla provedena dvakrát, s výtěžky 60 % resp. 74 %. Při prvním pokusu došlo při nalití na led ke vzniku olejovité láky. Tato látka se podařila izolovat vytřepáními do chloroformu a z něho i vykrytalizovat. Získané krystaly bylo nutno přečistit, protože dle TLC byla indikována nezreagovaná výchozí látka.

3.2.2 Příprava 3-brom-3-ethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**3**)

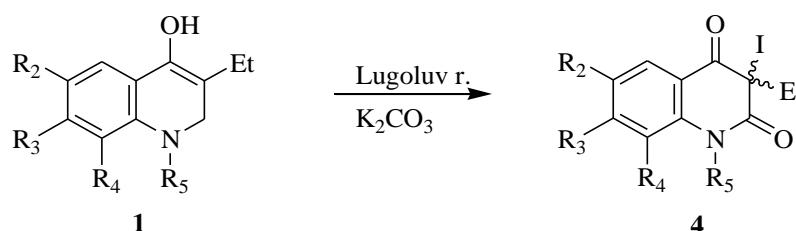
Pro přípravu byla použita reakce, kdy byl edukt **1a** za horka rozpuštěn v kyselině octové a následně po ochlazení byl postupně přikapán brom. Po přikapání celého objemu zůstal roztok zcela čirý, byl nalit na led a vzniklé krystaly byly odsáty.



Výtěžek reakce byl 93 %. Takto vzniklé krystaly se jeví jako zcela čisté jak dle TLC, tak dle hmotnostního spektra.

3.2.3 Příprava 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů (**4a-d**)

Tyto látky nebyly dosud popsány. Byly vyzkoušeny dva způsoby přípravy lišící se v pH prostředí. První postup v kyselém prostředí způsobeném kyselinou octovou sloužící zároveň k rozpuštění eduktu s následným přidavkem jodu se ukázal jako neúčinný a nebyl indikován žádný průběh reakce. Druhý způsob byl proveden v mírně zásadité oblasti pH způsobené 5 % roztokem uhličitanu draselného, který taktéž zároveň sloužil jako rozpouštědlo pro edukt. K tomuto roztoku byla postupně přikapána směs jodidu draselného, vody a jodu (Lugolův roztok). Již v průběhu přikapávání byl pozorován vznik krystalů, které měly barvu od jasně žluté až po cihlově červenou.



4	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a	H	H	H	H
b	H	H	OMe	H
c	H	OMe	H	H
d	OMe	H	H	H
e	H	H	H	Me

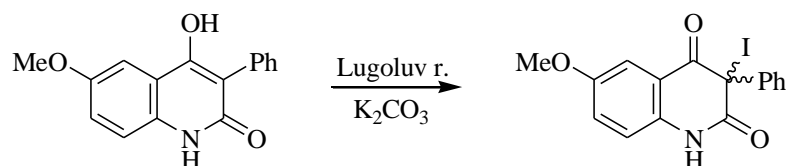
Výtěžky se pohybovaly od 59 do 62 %. Takto vzniklé látky se ve většině případech jevily jako velmi čisté a nebylo nutno je krystalizovat. Pokud byla indikována nečistota byl to ve všech případech zbytek nezreagovaného eduktu, který se dal odstranit rozpuštěním v chloroformu, v němž je výchozí látka velice špatně rozpustná. Při přečištění jiným způsobem (za horka, na chromatofickém sloupci) bylo prokázáno, že se vzniklý jod derivát snadno kazí a vzniká směs látek neodpovídající příslušnému jodderivátu.

3.2.4 Příprava 3-ethyl-3-jod-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (4e)

V této reakci byl zkoušen další vliv substituce na adici jodu. Reakce opět proběhla atypicky oproti již vytvořeným a potvrzeným jodderivátům. Edukt byl rozpuštěn v roztoku uhličitanu draselného a postupně byl přikapán Lugolův roztok. Došlo k vytvoření mazlavé až lepivé hmoty a při zkoušce na TLC byl indikován edukt, byl přidán další objem Lugolova roztoku po kterém došlo k vymizení výchozí látky. Tuhý podíl byl rozpuštěn a vodná část vytřepána v chloroformu. Na odparce bylo zahuštěno a dáno chromatografovat na sloupec. Byly získány krystaly, ale nepodařilo se izolovat zcela čistou látku. Dle TLC se nejednalo o edukt.

3.2.5 Pokus o přípravu 3-fenyl-3-jod-6-methoxychinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionu

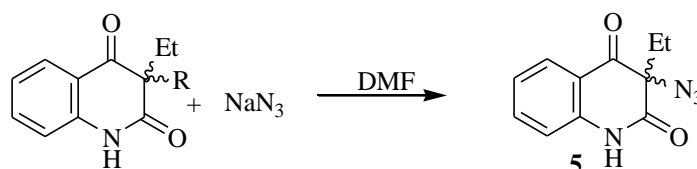
Byla provedena reakce jako zkouška, zdali je možná reakce jodu s hydroxychinolonem s jinou než ethylovou substitucí. Jako substituent v poloze 3 byla zvolena fenylová skupina. Očekávána byla reakce:



Po rozpuštění eduktu 3-hydroxy-3-fenylchinolin-2-(1*H*)-onu v uhličitanu draselném, jehož bylo třeba trojnásobné množství než u ethylových derivátů, byl postupně přikápan Lugolův roztok. Nedošlo však ke vzniku sraženiny, dle TLC neprobíhala žádná reakce.

3.3 Příprava 3-ethyl-3-azidochinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionu (**5**)

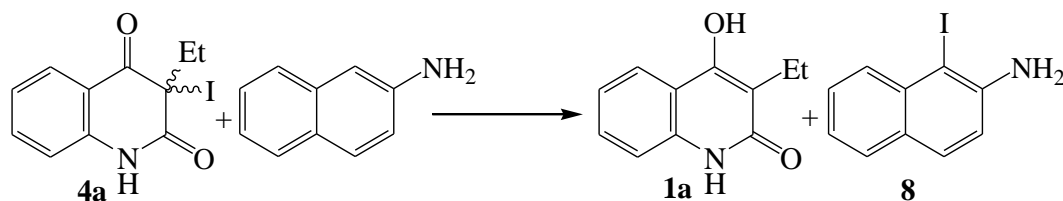
Tyto pokusy byly zaměřeny na zjištění závislosti reaktivity chinolindionů na halogenovém substituentu. Tři různé halogenderiváty byly použity k přípravě azidoderivátu **5**. Při použití 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2**) byla reakce ukončena po 5 hodinách podle indikace vymizení eduktu. Při použití 3-brom-3-ethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**3**) edukt vymizel již po dvou hodinách. Při použití 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**4a**) byla výchozí látka zreagovaná již po jedné hodině.



Výtěžnost reakcí byla od 45 do 88 %. Vzniklé látky se jevíly čisté dle TLC.

3.4 Reakce s 2-naftylaminem

Tento pokus byl prvním pokusem zaměřeným na zjištění, zda 3-substituované 3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony jsou schopny poskytovat atom jodu nukleofilům. Byla očekávána reakce:



Podobné reakce již byly na Ústavu chemie provedeny²⁵, ale přenášela se skupina –SCN. Do reakce byl použit 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**4a**) a 2-naftylamin. Reakce probíhala v benzenu za laboratorních podmínek po dobu 22 hodin a poté byla reakční směs dána na olejovou lázeň o teplotě 110 °C. Dle TLC byl indikován průběh reakce a postupné mizení eduktů. Reakce byla ukončena po 4 hodinách varu na olejové lázni. Reakční směs byla dána ochladit a byl odpařen benzen až na přibližný objem 20 ml. Takto zahuštěná směs byla ponechána v klidu 24 hodin. Došlo k vyloučení krystalů, které byly

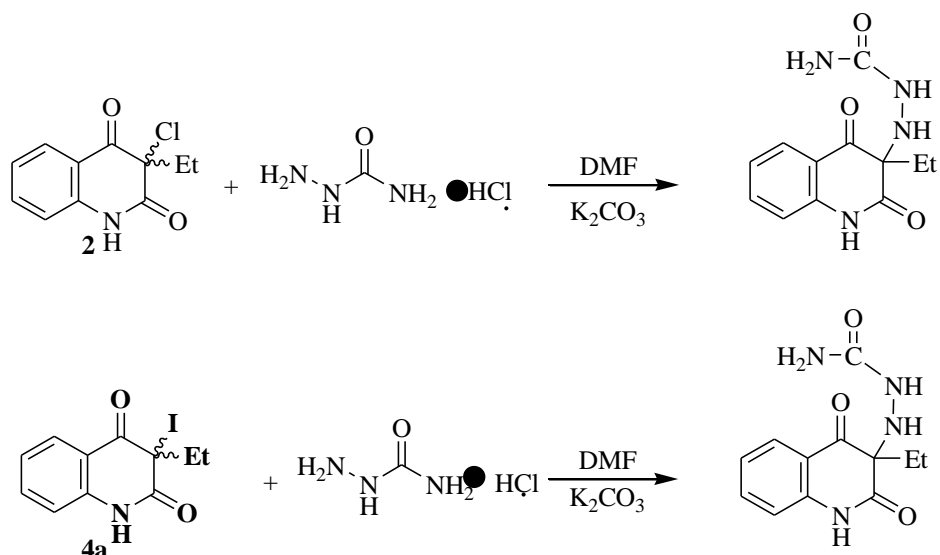
odsáty a identifikovány jako 3-ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, což nebyl předpokladaný produkt reakce. Domněnka je, že muselo dojít k reakci s vodou ze vzduchu. Filtrát byl chromatografován. Byla izolována olejovitá látka, nepodařilo se získat krystaly, ale pomocí Beilsteinovy zkoušky byla indikována přítomnost halogenu. Podle TLC tato není identická s žádným z eduktů ani s 3-ethyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onem (**1a**).

3.5 Reakce s hydrochloridem semikarbazidu

Pro tyto pokusy byl zvolen nejdříve 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, který byl rozpuštěn v DMF, a tento roztok byl přikapán do směsi hydrochloridu semikarbazidu a uhlíčitanu draselného v DMF. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Reakce byla provedena za laboratorní teploty po dobu 78 hodin. Suspenze byla zfiltrována a pevná látka byla identifikována jako směs látek. Filtrát byl dále vytřepán benzenem a chloroformem, extrakty byly spojeny a zahuštěny. Vzniklý olej byl identifikován z převážné části jako výchozí látka a zpětně vyredukovaný hydroxychinolon (**1a**).

Jako druhá látka byl zvolen 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**4a**), u kterého byl předpoklad snazšího průběhu reakce. Proběhla její redukce na příslušný hydroxychinolon **1a**.

Pokusy ukázaly, že substituce ve smyslu následujících rovnic neprobíhají.



II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. IČ spektra byla měřena na FTIR spektrometru Nicolet Avatar System 320 technikou KBr tablet. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie FLUKA ANALYTICAL SILICAGELI TLC – CARDS / UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce Sigma – Aldrich chemie GHBH) v elučních systémech 10% ethanol v chloroformu, 5% ethanol v chloroformu a 25% ethyl-acetát v benzenu. 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-5ms (5% fenyl). Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách m/z(% relativní intenzity). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Thermo Elektron Corporation Flash EA 1112 Series v konfiguraci CHNS/O, vzorky byly navažovány na mikrováze Mettler MX-5 s přesností vážení na 1×10^{-6} g. NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance DPX 300 s 5-mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ -QNP sondou při frekvencích 300 MHz (^1H), a při teplotě 302 K a při použití tetramethylsilanu jako interního standardu. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm na stupnici δ . Ke chromatografii na sloupci byl používán Fluka Silica Gel 60, 220–440 mesh.

5 PROVEDENÍ POKUSŮ

5.1 4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony (1a-e)

Směs příslušného anilinu (100 mmol) a příslušného diethyl-malonátu (100 mmol) byla zahřívána v baňce spojené 10 cm trubicí s límcovým destilačním nástavcem s trubicí pro odvod destilátu na kovové lázni. Teplota lázně byla pozvolna zvyšována od 140°C do 270°C, podle rychlosti oddestilovávaného ethanolu a tak, aby nedestiloval nezreagovaný malonát, a poté byla udržována při 265 - 270° C, dokud destilace úplně neustala (5 - 11 hodin). Horká reakční směs byla nalita do toluenu (50 ml) a po vychladnutí byla kapalná fáze dekantována. K pevné fázi byl přidán čerstvý toluen (40 ml) a suspenze byla krátce povařena. Po vychladnutí byla pevná látka odsáta a rozpuštěna v 0,5 M-NaOH (250 ml). Roztok byl protřepán s aktivním uhlím a zfiltrován. Filtrát byl okyselen 10% kyselinou chlorovodíkovou na Kongo červeň. Vysrážený produkt byl odsát a po vysušení překrystaličován.

3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1a). Výtěžek 70 %, bílé krystaly, b. t. 265 – 267 °C (ethanol). IČ spektrum (cm^{-1}): 2960, 2869, 1950, 1922, 1636, 1604, 1589, 1552, 1522, 1500, 1479, 1463, 1448, 1429, 1400, 1370, 1327, 1270, 1204, 1158, 1150, 1115, 1058, 1039, 1032, 966, 953, 947, 914, 878, 849, 774, 753, 725, 689, 673, 663, 635, 543, 534, 496, 477, 459, 473, 418; spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1a**. V literatuře²⁴ je uveden b. t. 260 – 261 °C (ethanol).

3-Ethyl-4-hydroxy-8-methoxychinolin-2(1H)-on (1b). Výtěžek 54 %, bílé krystaly, b. t. 268 – 272 °C (ethanol - dimethylformamid). IČ spektrum (cm^{-1}): 2966, 2932, 2873, 1635, 1604, 1571, 1492, 1460, 1433, 1393, 1333, 1304, 1266, 1255, 1223, 1182, 1155, 1089, 1063, 1046, 975, 953, 933, 903, 869, 823, 770, 724, 677, 656, 647, 629, 527, 509, 465; spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1b**. V literatuře²⁶ je uveden b. t. 260 – 261 °C (methanol).

3-Ethyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1H)-on (1c). Výtěžek 89 %, bílé krystaly, b. t. 268 – 272 °C (ethanol - dimethylformamid). IČ spektrum (cm^{-1}): 3077, 2975, 1924, 1624, 1556, 1508, 1483, 1460, 1436, 1427, 1387, 1349, 1323, 1272, 1250, 1221, 1221, 1179, 1152, 1111, 1030, 979, 881, 854, 832, 800, 783, 747, 689, 669, 622, 535, 502, 484, 451; spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1c**. V literatuře²⁶ je uveden b. t. 260 – 261 °C (methanol).

3-Ethyl-4-hydroxy-6-methoxychinolin-2(1H)-on (1d). Výtěžek 57 %, bílé krystaly, b. t. 175 – 183 °C (ethanol). IČ spektrum (cm^{-1}): 2974, 2831, 2071, 1639, 1601, 1566, 1508, 1450, 1425, 1374, 1338, 1318, 1275, 1260, 1238, 1210, 1172, 1113, 1095, 1054, 1038, 944, 905, 885, 855, 818, 781, 761, 702, 648, 616, 577, 551, 497, 456, 434; spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1d**. V literatuře²⁷ je uveden b. t. 172 °C.

3-Ethyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on (1e). Výtěžek 89 %, bílé krystaly, b. t. 187,5 – 189,5 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 2964, 1640, 1606, 1584, 1571, 1507, 1458, 1417, 1391, 1343, 1315, 1285, 1165, 1126, 1098, 1061, 1012, 952, 884, 749, 620, 513, 486, 465, 447. Spektrum autentické sloučeniny **1e** nebylo k dispozici. V literatuře²⁸ je uveden b. t. 182 - 184 °C.

5.2 3-Halogenchinolin-2,4(1H,3H)-diony (2,3,4a-e)

3-Ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2)

Sloučenina **1a** (4,73 g, 25 mmol) byla suspendována v dioxanu (100 ml). K suspenzi byl za míchání na vodní lázni při 45 – 50 °C během 40 minut přikapán sulfurylchlorid (5 ml, 59 mmol). Během přikapávání došlo k rozpuštění suspenze za vzniku nažloutlého roztoku. Po přidání celého objemu sulfurylchloridu byl roztok ponechán míchán ještě 10 min při stejné teplotě. Roztok byl pak ponechán samovolně zchladnout, poté byl nalit na led (650 g), a směs byla míchána až do rozpuštění všeho ledu. Vysrážený produkt byl odsát a po vysušení překrytalizován. Výtěžek 74 %, bílé krystaly, b. t. 110 – 112 °C (benzen – hexan). IČ spektrum (cm^{-1}): 3214, 3148, 3088, 3005, 2980, 2940, 2879, 1827, 1709, 1685, 1612, 1597, 1507, 1486, 1460, 1433, 1385, 1358, 1324, 1294, 1254 1226, 1155, 1141, 1094, 1026, 1003, 979, 959, 924, 903, 876, 843, 802, 759, 683, 668, 600, 524, 463, 442, 409. IČ spektrum autentické sloučeniny nebylo k dispozici. V literatuře³ je uveden b. t. 106 °C.

3-Brom-3-ethylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (3)

Sloučenina **1a** (10 mmol) byla rozpuštěna za horka v kyselině octové (35 ml). Po vychladnutí na teplotu místnosti byl k roztoku za míchání postupně přikapán brom (2,00 g, 12,5 mmol). Vzniklý oranžovohnědý roztok byl ponechán míchat ještě 15 minut, poté byl nalit na led (100 g), a směs byla míchána do rozpuštění všeho ledu. Vyloučený bromderivát **3** byl vysušen na vzduchu a použit k dalším pokusům bez čištění. Výtěžek 93 %, žluté krystaly, b. t. 152 – 158 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3089, 3007, 2942, 1716, 1679, 1615,

1601, 1508, 1486, 1406, 1438, 1431, 1371, 1323, 1296, 1257, 1234, 1160, 1056, 997, 955, 909, 882, 870, 830, 763, 741, 666, 645, 593, 526, 512, 440, 417. IČ spektrum autentické sloučeniny **3** nebylo k dispozici. V literatuře³ je uveden b. t. 140 – 142 °C (etanol).

3-Ethyl-3-jodchinolin-2,4(1H,3H)-diony (4a-d)

Příslušný edukt **1** (8 mmol) byl rozpuštěn v 5 % vodném roztoku K₂CO₃ (42 - 48 ml) při laboratorní teplotě a za míchání byl k roztoku přikapán Lugolův roztok (16 ml). Během přikavávání reaktantu se začaly v reakční směsi vylučovat žluté krystaly produktu. Kompletní reakční směs byla míchána ještě 5 minut a poté byl produkt odsát, ponechán vyschnout na vzduchu a případně překrystalizován.

3-Ethyl-3-jodchinolin-2,4(1H,3H)-dion (4a). Výtěžek 61 %, žluté krystaly, b. t. 176 – 183 °C (benzen). IČ spektrum (cm⁻¹): 3341, 3227, 3204, 3140, 3116, 3082, 3002, 2967, 2937, 2878, 1708, 1672, 1661, 1613, 1599, 1506, 1485, 1461, 1437, 1429, 1366, 1323, 1296, 1259, 1232, 1160, 1107, 1055, 1032, 998, 956, 908, 881, 869, 819, 783, 769, 760, 735, 677, 667, 645, 527, 508, 444, 439, 415. Pro C₁₁H₁₀INO₂ (315,11) vypočteno: 41,93 %C, 3,20 %H, 4,45 %N; nalezeno: 41,77 %C, 3,15 %H, 4,37 %N. ¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 0,85 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,2 Hz), 2,72-2,84 (m, 2H, CH₂), 7,06 (d, 1H, 8-H, *J* = 8,1 Hz), 7,23 (dd, 1H, Σ *J* = 15,2 Hz, 7-H), 7,59 (dd, 1H, Σ *J* = 14,4 Hz, 6-H), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, 5-H), 9,53 (s, 1H, 1-H). ¹³C-NMR spektrum (CDCl₃): 12,10, 29,47, 40,59, 116,30, 117,92, 124,07, 128,65, 136,12, 139,15, 170,86, 189,00. MS (EI) *m/z* (%): 205 (16), 190 (8), 189 (17), 188 (12), 174 (10), 149 (41), 148 (39), 147 (12), 146 (100), 130 (8), 120 (22), 119 (18), 118 (6), 97 (7), 93 (11), 92 (29), 91 (8), 90 (32), 85 (7), 83 (7), 77 (9), 76 (6), 71 (10), 69 (12), 65 (18), 64 (15), 63 (14), 57 (58), 55 (13), 51 (5), 50 (5), 43 (14), 41 (10).

3-Ethyl-3-jod-8-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (4b). Výtěžek 62 %, hnědé krystaly, b. t. 110 – 120 °C, IČ spektrum (cm⁻¹): 3181, 3098, 3072, 3008, 2971, 2934, 2874, 2844, 1692, 1656, 1614, 1600, 1503, 1470, 1450, 1362, 1338, 1297, 1272, 1239, 1192, 1178, 1083, 1049, 1006, 951, 938, 921, 896, 820, 782, 760, 739, 729, 702, 671, 654, 577, 509, 427, 433. Pro C₁₂H₁₂INO₃ · ½I vypočteno: 35,28 %C, 2,96 %H, 3,43 %N; nalezeno: 35,11 %C, 2,93 %H, 3,48 %N. MS (EI) *m/z* (%): 235 (60), 233 (7), 222 (17), 220 (19), 179 (66), 178 (83), 177 (30), 176 (100), 150 (20), 149 (31), 148 (15), 135 (14), 133 (8), 123 (7), 122 (8), 121 (40), 120 (19), 119 (13), 118 (8), 108 (13), 107 (18), 106 (21), 105 (6), 93 (10), 92 (20), 91 (25), 90 (8), 80 (5), 79 (12), 78 (15), 77 (23), 76 (13), 75 (6), 71 (7), 66 (7), 65

(20), 64 (9), 63 (12), 62 (6), 57 (40), 55 (8), 53 (7), 52 (19), 51 (21), 50 (10), 43 (14), 41(9).

3-Ethyl-3-jod-7-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (4c). Výtěžek 59 %, žluté krystaly, b. t. 129 – 132 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 2977, 2936, 2839, 1691, 1657, 1612, 1590, 1522, 1480, 1460, 1407, 1348, 1294, 1279, 1251, 1208, 1171, 1121, 1105, 1055, 1028, 997, 943, 882, 844, 803, 762, 694, 682, 658, 625, 562, 529, 469, 446. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{INO}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 40,70 %C, 3,70 %H, 3,96 %N; nalezeno: 40,53 %C, 3,39 %H, 4,02 %N. ^1H -NMR spektrum (DMSO-d_6): 0,66 (t, 3H, CCH_3 , $J = 7,2$ Hz), 2,50 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 3,33 (br s, 1H, OH), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 7,64 (d, 1H, 8-H, $J = 2,2$ Hz), 6,77 (dd, 1H, 6-H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz), 7,82 (d, 1H, 5-H, $J = 8,8$ Hz), 11,05 (br s, 1H, NH). ^{13}C -NMR spektrum (DMSO-d_6): 11,85, 28,57, 41,38, 55,74, 99,90, 110,39, 110,72, 129,66, 142,57, 165,31, 169,71, 188,17. MS (EI) m/z (%): 235(13), 223 (5), 222 (35), 194 (21), 179 (17), 178 (42), 177 (35), 176 (100), 164 (5), 150 (11), 149 (57), 122 (30), 120 (18), 107 (18), 106 (11), 105 (5), 95 (5), 94 (5), 92 (5), 91 (5), 85 (6), 79 (15), 78 (6), 77 (10), 71 (10), 69 (6), 65 (10), 64 (5), 63 (18), 62 (6), 57 (32), 55 (7), 52 (7), 51 (11), 43 (14). 41 (9).

3-Ethyl-3-jod-6-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (4d). Výtěžek 61 %, oranžové krystaly, b. t. 156 – 166 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3178, 3050, 2972, 2906, 2747, 2361, 2342, 1695, 1661, 1609, 1504, 1459, 1420, 1351, 1290, 1276, 1254, 1237, 1214, 1180, 1148, 1108, 1050, 1034, 1014, 956, 908, 871, 832, 797, 747, 734, 692, 668, 652, 612, 583, 552, 522, 477, 443, 417.

3-Ethyl-3-jod-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (4e)

Hydroxychinolon **1e** (1,50 g, 8 mmol) byl rozpuštěn v 5 % vodném roztoku K_2CO_3 (44 ml) při laboratorní teplotě a za míchání byl k roztoku přikapán Lugolův roztok (16 ml). Během přikavávání reaktantu se v reakční směsi vylučovala tmavě hnědá těžká olejovitá látka. Kompletní směs byla ponechána 3 dny v klidu v ledničce. Olejovitá fáze se změnila v tuhou látku, která vytemperováním na laboratorní teplotu neroztála. V kapalně fázi byl stále přítomen edukt **1e** (TLC). Za míchání při teplotě místnosti byla k suspenzi přidána další dávka Lugolova roztoku (10 ml). Po dalších 5 minutách už nebyl edukt **1e** detekovatelný (TLC). Tuhá fáze byla odsáta (tmavě hnědá, lepivá) a filtrát byl extrahován chloroformem (3×25 ml). Filtrační koláč byl rozpuštěn v extraktu, roztok byl po zahuštění ve vakuu chromatografován na sloupci silikagelu. Krystalizací olejovitého produktu bylo získáno 1,37 g (52 %) světle oranžových krystalů **4e**, b. t. 124 – 128 °C (benzen – hexan). IČ

spektrum (cm^{-1}): 3071, 2963, 2928, 2871, 1683, 1655, 1598, 1492, 1472, 1422, 1373, 1351, 1326, 1299, 1257, 1181, 1117, 1099, 1051, 1001, 946, 889, 857, 813, 771, 744, 685, 670, 664, 611, 575, 527, 482, 436, 404.

5.3 3-Ethyl-3-azidochinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (5)

K míchanému roztoku 3-ethyl-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**2** nebo **3** nebo **4a**, 2,95 mmol) v DMF (11,2 ml) byl během 2 minut po částech přidán azid sodný (92,6 mg, 3,75 mmol) a směs byla dále míchána bez přístupu světla do vymizení eduktu (TLC, 5,5 h pro **2**, 2 h pro **3** a 1 h pro **4a**), načež byla vylita do ledové vody. Filtrací vzniklé suspenze, promytím filtračního koláče vodou a jeho vysušením v temnu při 50°C byly získány bílé až nažloutlé krystaly azidosloučeniny **5** (78 % z **2**, 87 % z **3** a 48 % ze **4a**), b. t. 114 – 119 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3190, 3118, 3063, 2997, 2977, 2933, 2877, 2118, 1703, 1672, 1613, 1596, 1507, 1485, 1438, 1377, 1314, 1277, 1265, 1228, 1153, 1111, 1036, 994, 961, 874, 833, 788, 773, 749, 685, 664, 610, 552, 485, 441, 421. Spektrum autentické sloučeniny **5** nebylo k dispozici. V literatuře³ je uveden b.t. 115 – 117 °C (cyklohexan).

5.4 Reakce 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (4a) s naftalen-2-aminem

K roztoku sloučeniny **4a** (631 mg, 2 mmol) v benzenu (150 ml) byl přidán roztok naftalen-2-aminu (287 mg, 2 mmol) v tomtéž rozpouštědle (20 ml) a kompletní směs byla míchána 22 hodin při teplotě místnosti. Po celou uvedenou dobu zůstala směs homogenní. Dle TLC vznikly 2 hlavní produkty a koncentrace reaktantů se snížila. Roztok pak byl 4 hodiny vařen pod zpětným chladičem, čímž reaktanty prakticky vymizely (TLC), načež byl zahuštěn ve vakuu přibližně na 20 ml. Přes noc se vyloučily krystaly, které byly odsáty, promyty benzenem a po vysušení identifikovány jako 3-ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**6**). Z matečného louhu byla chromatografií na sloupci silikagelu (eluce postupně benzenem a směsmi benzen ethylacetát v poměrech 9:1 a 4:1) získána tmavě hnědá olejovitá látka, která dle TLC je chemické individuum.

3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6). Výtěžek 242 mg (59 %), šedé krystaly, b. t. 171 – 174,5 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3456, 3065, 2991, 29391708, 1666, 1615, 1511, 1486, 1441, 1381, 1335, 1317, 1295, 1259, 1231, 1185, 1154, 1104, 1069, 1034, 999, 909, 841, 801, 774, 752, 675, 529, 478, 446, 424. Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **6**. V literatuře¹⁸ je uveden b. t. 170 – 172 °C.

5.5 Reakce 3-ethyl-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*) dionů (2,4a) se semikarbazidem

5.5.1 Reakce 3-ethyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (2) se semikarbazidem

K roztoku hydrochloridu semikarbazidu (557 mg, 5 mmol) v dimethylformamidu (12,5 ml) byl za míchání na ledové lázni přidán uhličitán draselný (1,38 g, 10 mmo) a poté byl přidán roztok eduktu **2** (558 mg, 2,5 mmol) ve stejném rozpouštědle (6,5 ml), který byl předem ochlazen na 5 °C. Směs byla míchána ještě 20 minut na ledové lázni a pak při laboratorní teplotě. Po 78 hodinách (pomocí TLC neprokazatelný úbytek sloučeniny **2** a jen dvě velmi slabé skvrny produktů) byla nalita na led (40 g). Po rozpuštění všeho ledu bylo filtrace a vysušením filtračního koláče získáno 72,9 mg pevné látky, která je podle TLC směs hlavně eduktu **2** a sloučeniny **1a**. Filtrát byl extrahován benzenem (14 × 25 ml) a poté chloroformem, dokud byly v extraktu indikovány (TLC) rozpuštěné látky. Ze spojených extraktů byly po vysušení (Na₂SO₄) a odpaření těkavých složek ve vakuu zbyl hnědý olej (404 mg), který dle TLC obsahoval pouze sloučeniny **2** a **1a**.

5.5.2 Reakce 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (2) se semikarbazidem

K roztoku hydrochloridu semikarbazidu (557 mg, 5 mmol) v dimethylformamidu (12,5 ml) byl za míchání na ledové lázni přidán uhličitán draselný (1,38 g, 10 mmo) a poté byl přidán roztok eduktu **4a** (788 mg, 2,5 mmol) ve stejném rozpouštědle (6,5 ml), který byl předem ochlazen na 5 °C. Po dalších 20 minutách míchání na ledové lázni už nebyla ve směsi přítomna sloučenina **4a** a byla indikována přítomnost pouze sloučeniny **1a**. Směs byla ponechána přes noc v ledničce a poté zfiltrována. Filtrační koláč (bílý) měl po vysušení hmotnost 48,7 mg, b. t. 165 – 167 °C a neobsahoval žádnou látku na TLC detekovatelnou UV detekcí. Z filtrátu se okyselením 10 % kyselinou chlorovodíkovou vyloučila pevná látka, která byla odsáta a identifikována (TLC) jako **1a** (348,7 mg, 53 %), b. t. 263 – 267 °C.

ZÁVĚR

Jako edukty pro přípravu látek **2**, **3**, **4a-e**, byly připraveny příslušné deriváty 3-ethyl-4-hydroxychinolon-2(1*H*)-onů. Ve většině případů bez komplikací a v dobrém výtěžku pak z nich následně připraveny požadované 3-halogenderiváty **2**, **3**, **4a-e**. Už těmito reakcemi byl částečně ověřen předpoklad reaktivity jednotlivých halogenderivátů se zaměřením hlavně na 3-ethyl-3-jodchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, který jsme podrobily několika typickým reakcím při nichž byla pozorována, až na jednu výjimku, zvýšená reaktivita oproti jiným halogenderivátům a to do té míry kdy došlo místy až ke zpětné redukci na výchozí **1a** což poukazuje i na nestabilitu této látky. Ke zpětné redukci došlo při reakci se semikarbazid hydrochloridem, kdy byl očekáván průběh reakce oproti látce **2**. Při reakci **4a** s azidem sodným za vzniku **5** došlo ke zkrácení reakční doby až na jednu pětinu oproti látce **2** a na polovinu oproti látce **3**, výtěžnost reakce byla nižší což by se ale dalo odbourat optimalizací reakčních podmínek a zpracování reakční směsi. Také byl pokus využít nestability látky **4a** k přenosu jodu na 2-naftylamin

LITERATURA

1. Brooke, G. M.; Eggleston, I. M.; Hale, F. A. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *38*, 421 – 434.
2. Laschober, R.; Stadlbauer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *11*, 1083 – 1086.
3. Stadlbauer, W.; Laschober, R.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 617 – 636.
4. Fournier, C.; Decombe, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3367 – 3371.
5. Bhide, K. S.; Mujumdar, R. B. *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, *22*, 1254 – 1256.
6. Ziegler, E.; Foraita, H. G.; Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 324 – 328.
7. Meier, H.; Luettke, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1303 – 1333.
8. Kappe, T.; Ravai, Y.; Stadlbauer, W. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 227 – 241.
9. Faber, K.; Steininger, H.; Kappe, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1081 – 1085.
10. Malle, E.; Stadlbauer, W.; Ostermann, G.; Hofmann, B.; Leis, H. J.; Kostner, G. M. *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, *25*, 137 – 142.
11. Fischer, M.; Laschober, R.; Preiss, A.; Kappe, T. *Sci. Pharm.* **1996**, *64*, 353 – 358.
12. Kafka, S.; Klásek, A.; Polis, J.; Košmrlj, J. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1659 – 1682.
13. Klásek, A.; Kořistek, K.; Lyčka, A.; Holčapek, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5279 – 5288.
14. Langhals, H. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 21 – 23.
15. Klásek, A.; Kafka, S.; Kappe, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 2137 – 2146.
16. Podesva, C.; Solomon, C.; Vagi, K.. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 435 – 439.
17. Hanefeld, W.; Spangenberg, B. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 85 – 88.
18. Stadlbauer, W.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Witoszynskij, T.; Kappe, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1535 – 1540.
19. Klásek, A.; Mrkvička, V.; Lyčka, A.; Mikšík, I.; Růžička, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4908 – 4916.
20. Klásek, A.; Polis, J.; Mrkvička, V.; Košmrlj, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1315 – 1320.
21. Ziegler, E.; Salvador, R.; Kappe, T. *Monatsh. Chem.* **1962**, *93*, 1376 – 1382.
22. George, T.; Tahilramani, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1007 – 1010.
23. Huffman, J. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1470 – 1474.
24. Ukrainets, I. V.; Taran, S. G.; Evtifeeva, O. A.; Gorokhova, O. V.; Filimonova, N. I.; Turov, A. V. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1995**, 204 – 207.
25. Klásek, A.; Mrkvička, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 747 – 752.

26. Cooke, R. G.; Haynes, H. F. *Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, 273 – 276.
27. Stadlbauer, W.; Kappe, T; *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 1005 – 1016.
28. Eistert, B.; Borggreffe, G.; Selzer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *725*, 37 – 51.