

Studium přípravy a přeměn furo[2,3-*c*]chinolinů
a pyrrolo[2,3-*c*]chinolinů

Stanislav Kröbl

Diplomová práce

2005



Univerzita Tomáše Bati ve
Zlíně

Děkuji vedoucímu diplomové práce Doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc. za odborné vedení, rady a připomínky věnované mé diplomové práci. Chtěl bych mu také poděkovat za ochotu a trpělivost s jakou se mi věnoval.

Dále bych chtěl poděkovat RNDr. Janu Růžičkovi za odbornou pomoc při realizaci testů protimikrobiální aktivity. V neposlední řadě patří mé poděkování také paní laborantce Haně Geržové nejenom za pomoc při práci v laboratoři organické chemie.

Souhlasím s tím, že s výsledky mé práce může být naloženo podle uvážení vedoucího diplomové práce a ředitele ústavu. V případě publikace budu uvedena jako spoluautor.

Prohlašuji, že jsem na celé diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval.

Ve Zlíně dne 27. května 2005

.....

podpis diplomanta

OBSAH

OBSAH	3
ÚVOD.....	4
1 TEORETICKÁ ČÁST	5
1.1 Furo[2,3- <i>c</i>]chinoliny.....	5
1.2 Furo[3,4- <i>c</i>]chinoliny.....	9
1.3 Furo[3,2- <i>c</i>]chinoliny.....	11
1.4 Pyrrolo[2,3- <i>c</i>]chinoliny	18
1.5 Pyrrolo[3,4- <i>c</i>]chinoliny	19
1.6 Pyrrolo[3,2- <i>c</i>]chinoliny	21
2 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE	30
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	32
Chemické pokusy	32
Testy protimikrobiální aktivity.....	39
4 DISKUSE VÝSLEDKŮ	42
ZÁVĚR	46
SUMMARY	47
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	48
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	52
SEZNAM TABULEK.....	53

ÚVOD

Tato práce navazuje na výsledky dosavadního výzkumu prováděného v oddělení chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, který je zaměřen na přípravu a syntetické využití kondenzovaných chinolinů, reaktivitu připravovaných nových typů sloučenin a studium reakčních mechanismů.

V přírodě jsou tyto látky hojně rozšířeny v rostlinné říši, a to zejména v alkaloidech, produktech metabolismu rostlin. Protože separace těchto látek z přírodních produktů je velmi složitá, připravují se převážně syntetickými postupy. Většina těchto syntéz se provádí za účelem získání farmakologicky účinných látek, neboť látky obsahující chinolinový skelet ve své molekule našly uplatnění při léčbě malárie, srdečních arytmií a taky jako antitusiva.

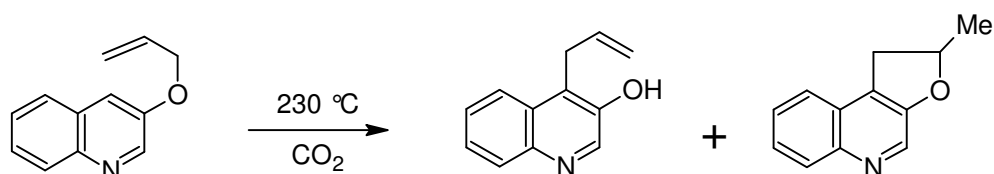
Tato práce je zaměřena na přípravu některých derivátů chinolinu za účelem sledování jejich biologické aktivity.

1 TEORETICKÁ ČÁST

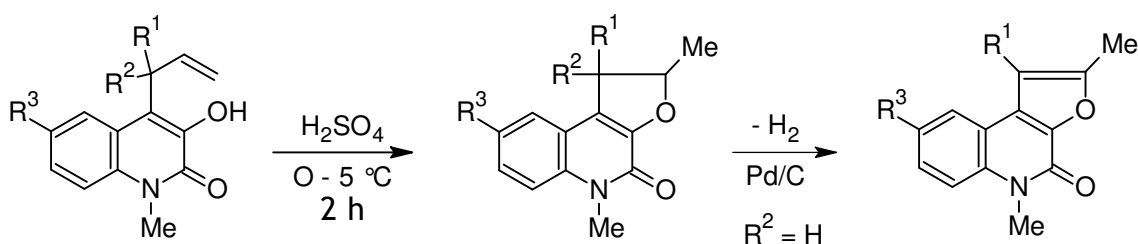
1.1 Furo[2,3-*c*]chinoliny

Pokud je mi známo, žádné látky reprezentující tuto skupinu sloučenin nebyly izolovány z přírodního materiálu.

Nejdéle známou sloučeninou s odpovídajícím tricyklickým skeletem je 2-methyl-1,2-dihydrofuro[2,3-*c*]chinolin, který byl poprvé připraven [1] jako hlavní produkt vedle menšího množství 4-allylchinolin-3-olu zahříváním 3-(allyloxy)chinolinu v zatavené trubici pod ochrannou atmosférou oxidu uhličitého na 230 °C. Je zřejmé, že Claisenovým přesmykem výchozího etheru primárně vzniká uvedený hydroxyderivát, ze kterého následným uzavřením kruhu vzniká tricyklická sloučenina [1].

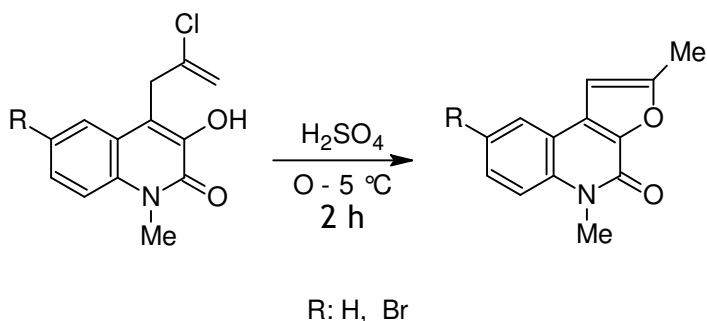


Serie 2,5-dimethyl-1,2-dihydrofuro[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-onů byla připravena cyklizací 4-allyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onů účinkem kyseliny sírové [2]. Z produktů nesubstituovaných v poloze 1 byly připraveny odpovídající 2,5-dimethylfuro[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony dehydrogenací na palladiovém katalyzátoru v difenyletheru za zvýšené teploty [2].

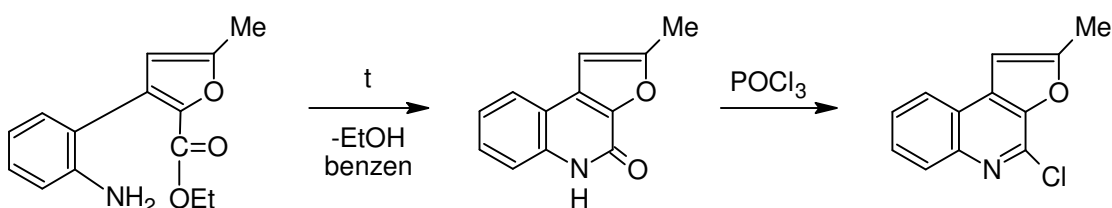


R ¹	H	H	Me	Me	Me
R ²	H	H	H	Me	Me
R ³	H	Br	Br	H	Br

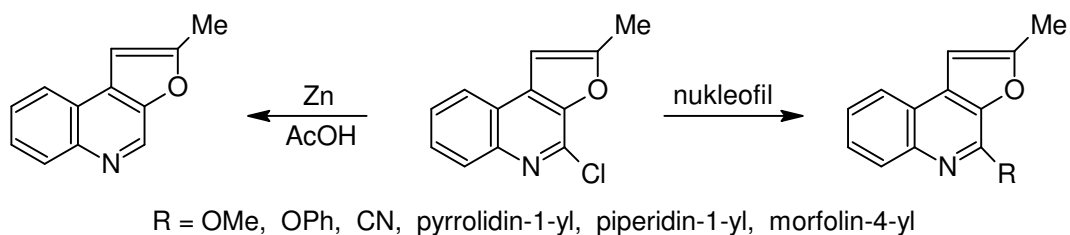
Účinkem kyseliny sírové na 4-(2-chlorprop-2-enyl)-3-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-ony vznikají přímo odpovídající 2,5-dimethylfuro[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony [2].



Japonští autoři [3] popsali přípravu 2-methylfuro[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu cyklizací ethyl-3-(2-aminofenyl)-5-methylfuran-2-karboxylátu a jeho přeměnu na 4-chlor-2-methylfuro[2,3-*c*]chinolin účinkem trichloridu-oxidu fosforečného.

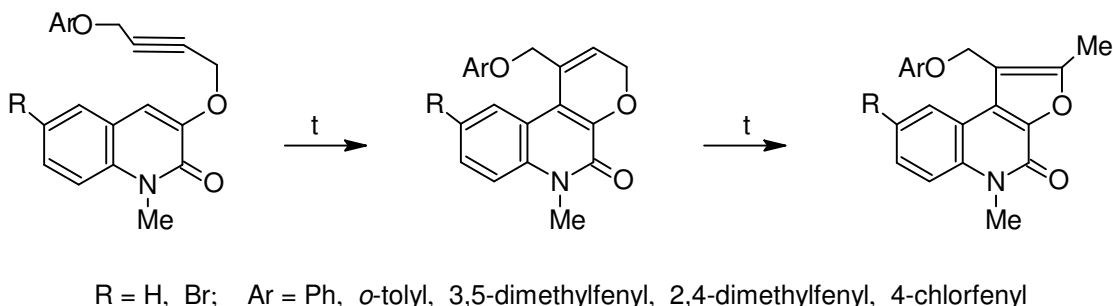


V naposled uvedeném chlorderivátu byl atom chloru nahrazen za atom vodíku redukcí zinkem v kyselině octové a jeho reakcemi s nukleofily byla připravena [3] řada 4-substituovaných 2-methylfuro[2,3-*c*]chinolinů.



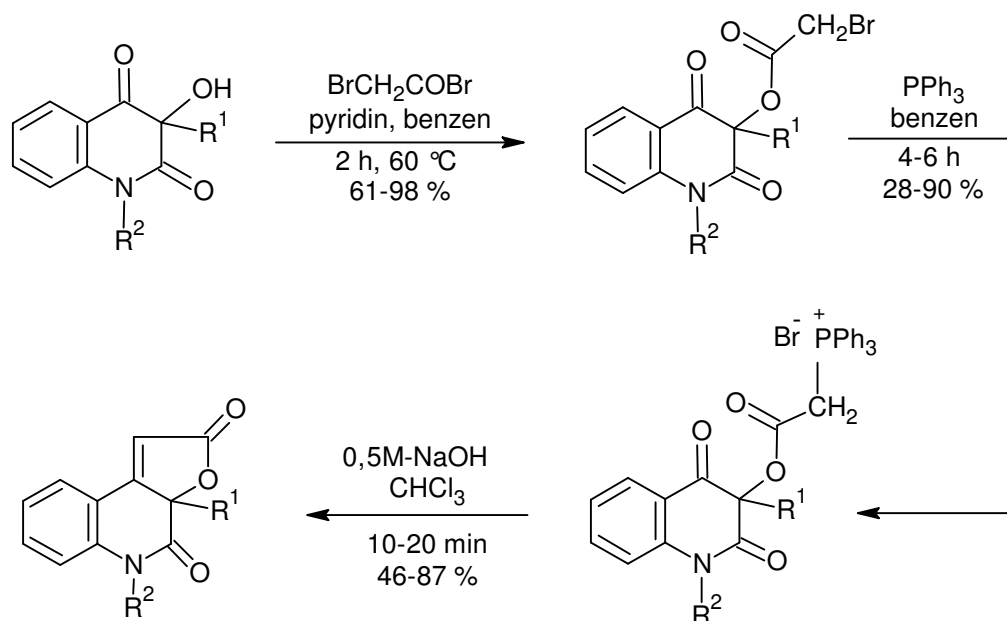
Další postupy [4],[5] spočívají v kontrakci pyranového kruhu 1-(aryloxymethyl)-3*H*-pyrano[2,3-*c*]chinolin-5(6*H*)-onů. Reakce probíhá s dobrými výtěžky 2,5-dimethyl-1-(aryloxymethyl)furo[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-onů zahříváním substrátů v *N,N*-diethylanilinu [4], ale i v jiných rozpouštědlech [5]. Uvedené pyrano[2,3-*c*]chinolin-5(6*H*)-ony byly

s velmi dobrým výtěžkem získány také z 1-methyl-3-[(4-aryloxybut-2-ynyl)oxy]chinolin-2(1*H*)-onů jejich zahříváním v chlorbenzenu v přítomnost kyseliny *p*-toluensulfonové [6], dobrých výtěžků bylo dosaženo i při provedení reakce v jiných rozpouštědlech [5].



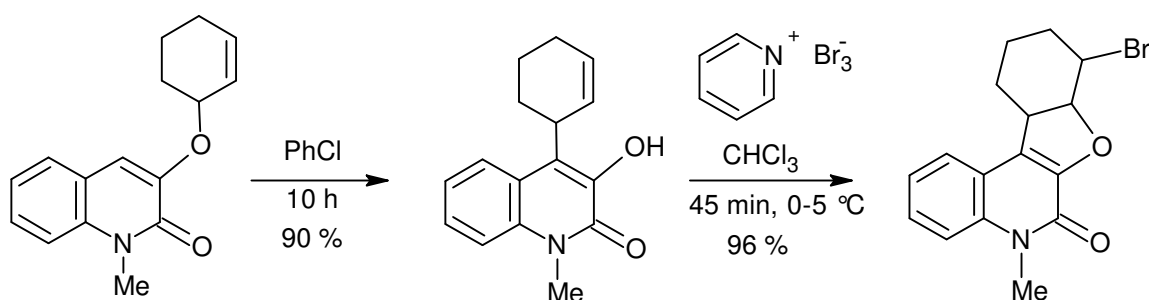
U 5-hydroxy-2-methylfuro[2,3-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu byly testovány jeho inhibiční účinky na enzymy [7]. Tato látka částečně inhibuje 5-lipoxygenázu lidských polymorfních leukocytů (5-LOX) a lipoxygenázu sojových bobů (15-LOX) [7], avšak vůči lidské krevní 5-lipoxygenáze (5-LOX) nevykazuje [7] žádný inhibiční účinek spojený s leukotrienem B₄.

2,3a,4,5-Tetrahydrofuro[2,3-*c*]chinolin-2,4-diony se připravují hladce intramolekulární Wittigovou reakcí 3-fosfonioacetox-2,4-chinolindionů účinkem hydroxidu sodného [8]. Uvedené fosfoniové soli se připraví ze 3-hydroxy-2,4-chinolindionů bromacetylací a následnou reakcí vzniklých 3-acetox-2,4-chinolindionů s trifenyfosfinem ve vařícím benzenu [8].



R^1	H	Me	Ph	H	Me	Ph	H	Me	Ph
R^2	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	PhCH_2	PhCH_2	PhCH_2	Ph	Ph	Ph

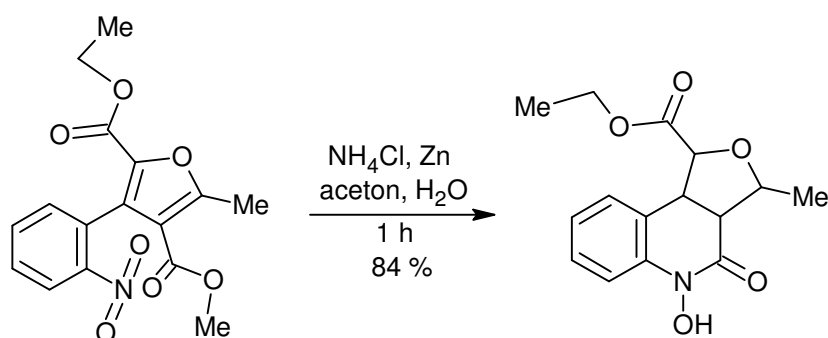
Sigmatropním tepelným přesmykem přechází 3-(cyklohex-2-enyl)oxy-1-methylchinolin-2(1H)-on ve vařícím chlorbenzenu na 4-(cyklohex-2-enyl)-3-methylchinolin-2(1H)-on, který účinkem pyridiniumtribromidu poskytuje 8-brom-5-methyl-7a,8,9,10,11,11a-hexahydro[1]benzofuro[2,3-*c*]chinolin-6(5H)-on [9].



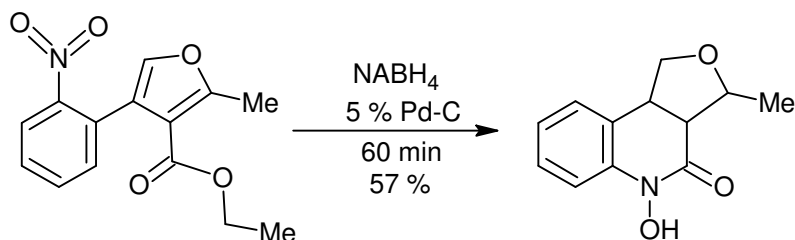
1.2 Furo[3,4-*c*]chinoliny

Z četných dosud popsaných sloučenin této skupiny uvádím alespoň ty, u kterých byly zjištěny biologické účinky a ty, které byly připraveny na Fakultě technologické UTB.

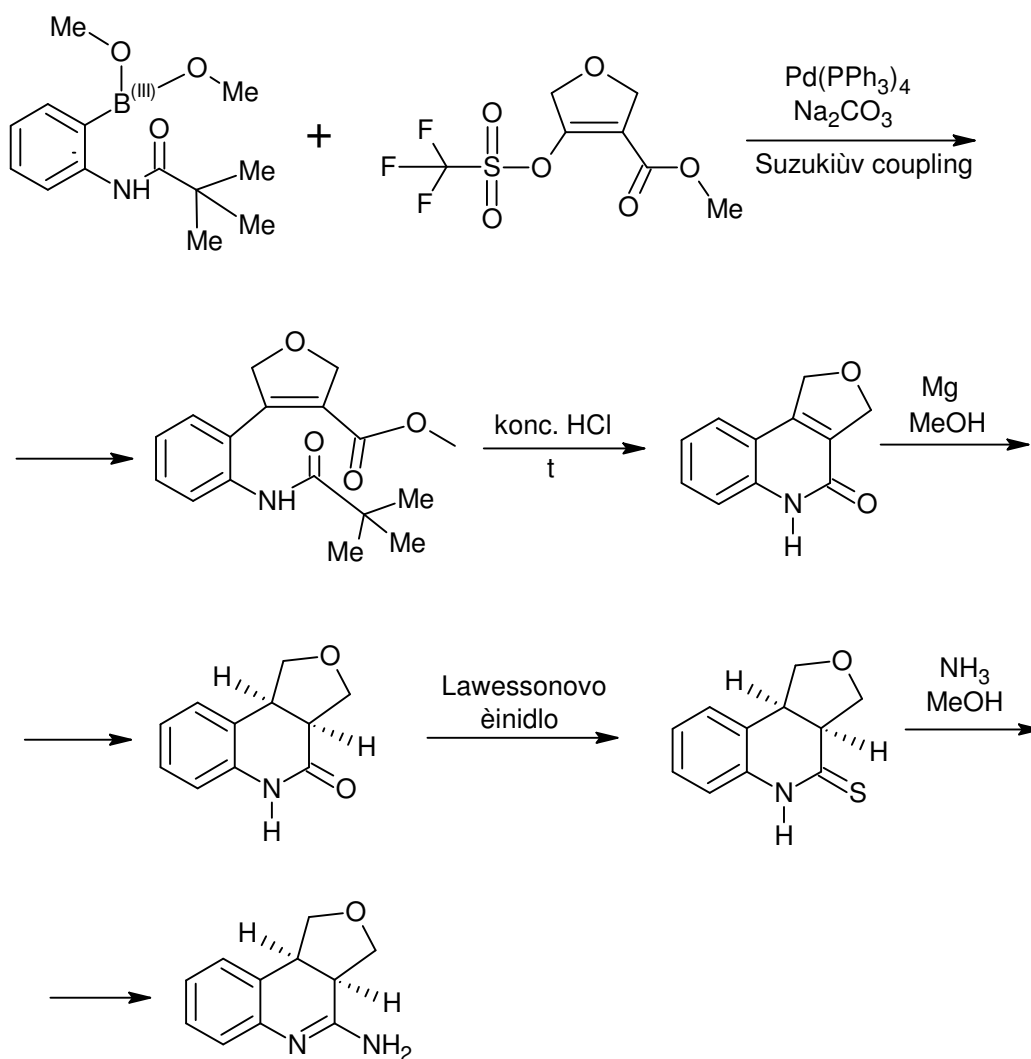
Účinkem zinku v přítomnosti chloridu amonného na ethyl-4-methoxykarbonyl-5-methyl-3-(2-nitrofenyl)furan-2-karboxylát v prostředí acetonu s vodou byl připraven ethyl-5-hydroxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,4-*c*]chinolin-1-karboxylát [10], který inhibuje lipoxygenázu sojových bobů [10].



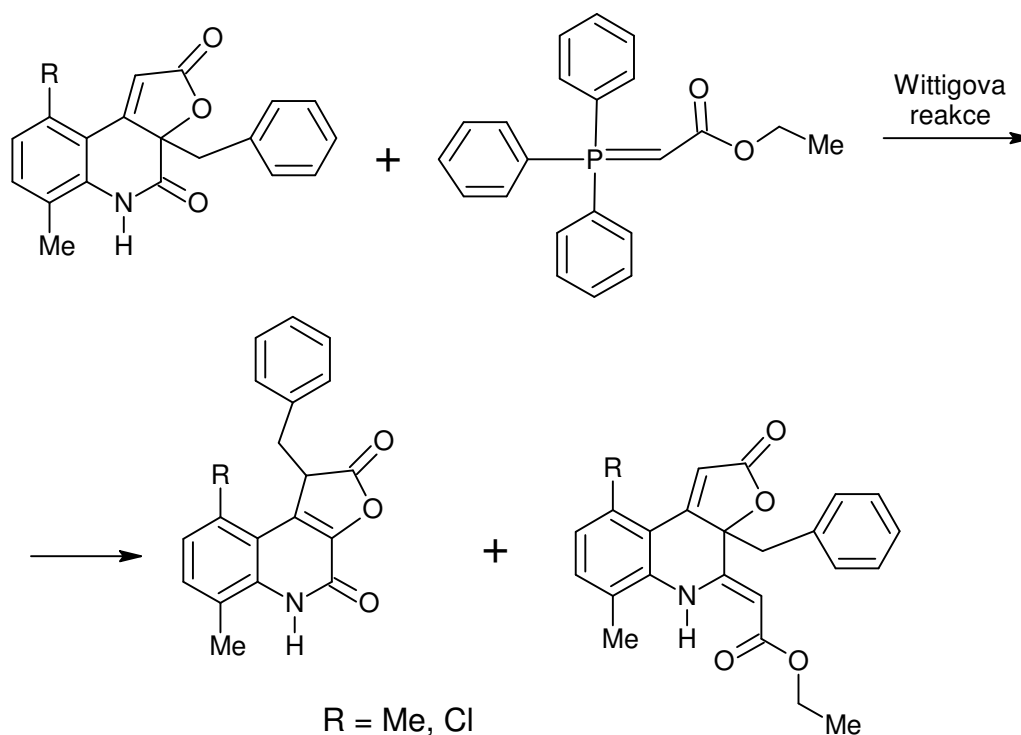
Podobná cyklizace byla provedena působením tetrahydridoboritanu sodného ve vodném methanolu v přítomnosti palladia na aktivním uhlí na ethyl-2-methyl-4-(2-nitrofenyl)furan-3-karboxylát [11]. Připravený 5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydrofuro[3,4-*c*]chinolin-4-on podobně jako předchozí derivát furo[3,4-*c*]chinolinu inhibuje lipoxygenázu [11]. Studovány byly jeho účinky na lipoxygenázu sojových bobů a na lidskou krevní lipoxygenázu [11].



Reakcí dimethyl-2-(pivalamido)fenylboronátu se 4-(methoxykarbonyl)-2,5-dihydrofuran-3-yl-trifluormethansulfonátem, s tetrakis(trifenyfosfino)palladiem a uhlíkatým sodným (Suzukiův coupling) ve vodném dimethoxyethanu byl připraven methyl-2,5-dihydro-4-(2-(pivalamido)fenyl)furan-3-karboxylát [12], který zahříváním s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou cyklizuje na furo[3,4-*c*]chinolin-4(1*H*,3*H*,5*H*)-on [12]. Redukcí této sloučeniny hořčíkem v methanolu byl připraven *cis*-1,3,3a,9b-tetrahydrofuro[3,4-*c*]chinolin-4(5*H*)-on, v němž byl reakcí s 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-2,4-disulfanylen-1,3,2,4-dithiadifosfetanem (Lawessonovým činidlem) nahrazen amidový atom kyslíku atomem síry, a získaný thion byl reakcí s amoniakem v methanolu převeden na *cis*-1,3,3a,9b-tetrahydrofuro[3,4-*c*]chinolin-4-amin [12]. Naposled uvedená sloučenina účinkuje jako inhibitor rekombinantní lidské syntázy oxidu dusnatého [12].

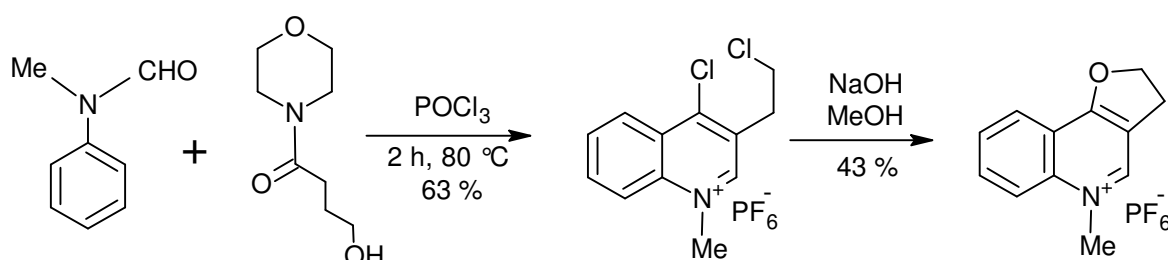


Klásek a spol. [13] publikovali, že při působení ethyl-trifenylfosforanylidenacetátu na 6,9-disubstituované 3a-benzylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-diony kromě Wittigovy reakce na amidové karbonylové skupině probíhá izomerizace substrátu na 6,9-disubstituované 1-benzyl-furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony [13].

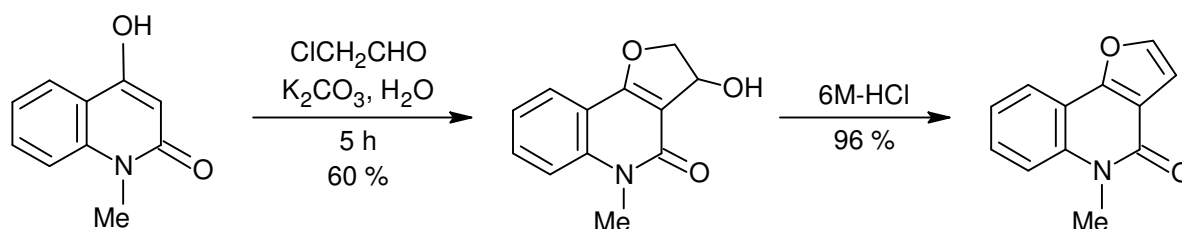


1.3 Furo[3,2-*c*]chinoliny

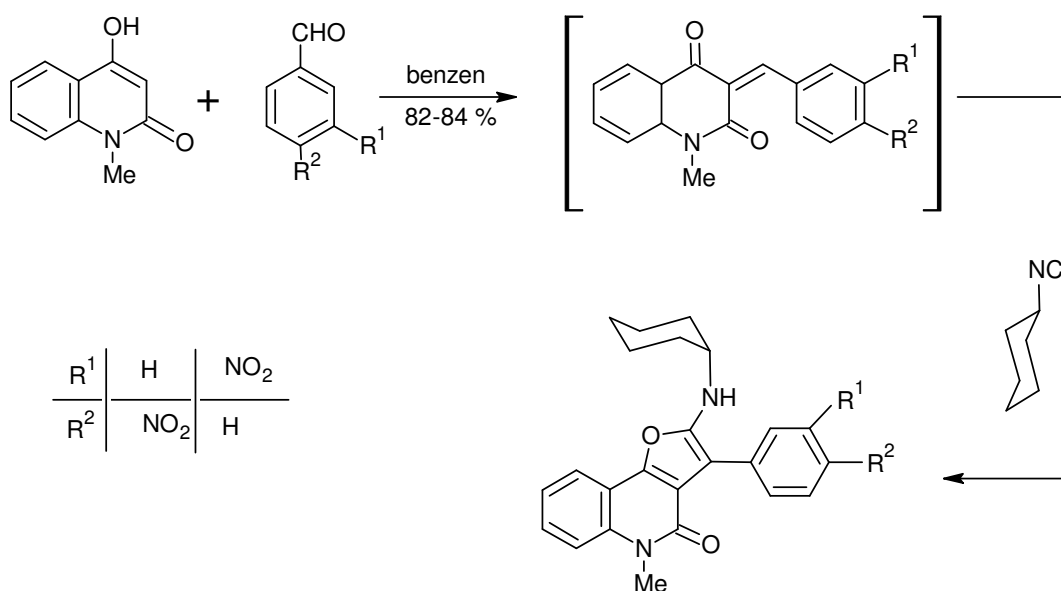
Meth-Cohn a Taylor [14] publikovali reakci *N*-methylformanilidu se 4-(4-hydroxybutyryl)morfolinem v přítomnosti trichloridu-oxidu fosforečného, která vede ke vzniku hexafluorofosforečnanu 4-chlor-3-(2-chloroethyl)chinolinia s 63 %ním výtěžkem, a ta přechází působením hydroxidu sodného v methanolu na 3,4-dihydrofuro[3,2-*c*]chinoliniovou sůl [14].



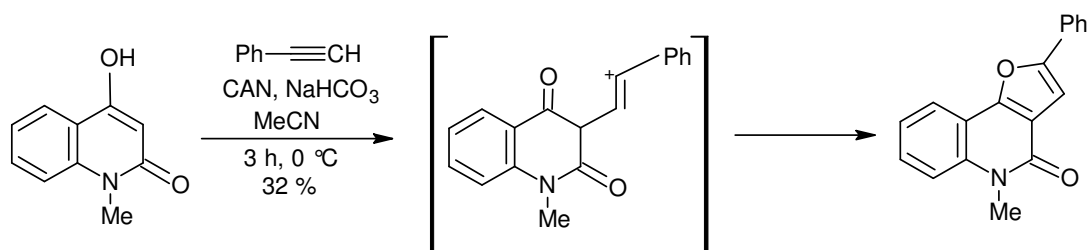
4-Hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on s chloracetaldehydem v přítomnosti vodného uhličitanu draselného přechází na 3-hydroxy-5-methyl-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on, který působením 6M-HCl poskytuje 5-methyl-furo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on s 96%ním výtěžkem [15].



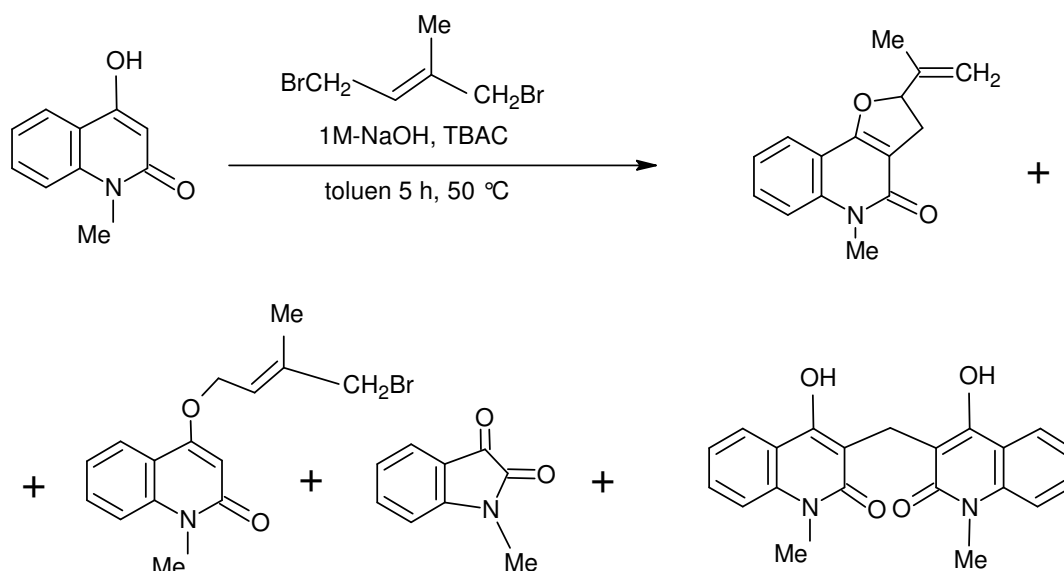
Kondenzací 4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu s 2- nebo 4-nitrobenzaldehydem vzniká odpovídající 2,4-dioxo-3-benzylidenchinolin, který se převede [4+1]cykloadiční reakcí s cyklohexylisokyanidem následovanou 1,3-posunem atomu vodíku na odpovídající 3-aryl-2-cyklohexylamino-5-methylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on [16].



Výhodná syntéza 5-methyl-2-fenylfuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-onu spočívá v oxidační cykloadici 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu s fenylacetylenem účinkem hexanitrátoceričitanu amonného (CAN) [17].

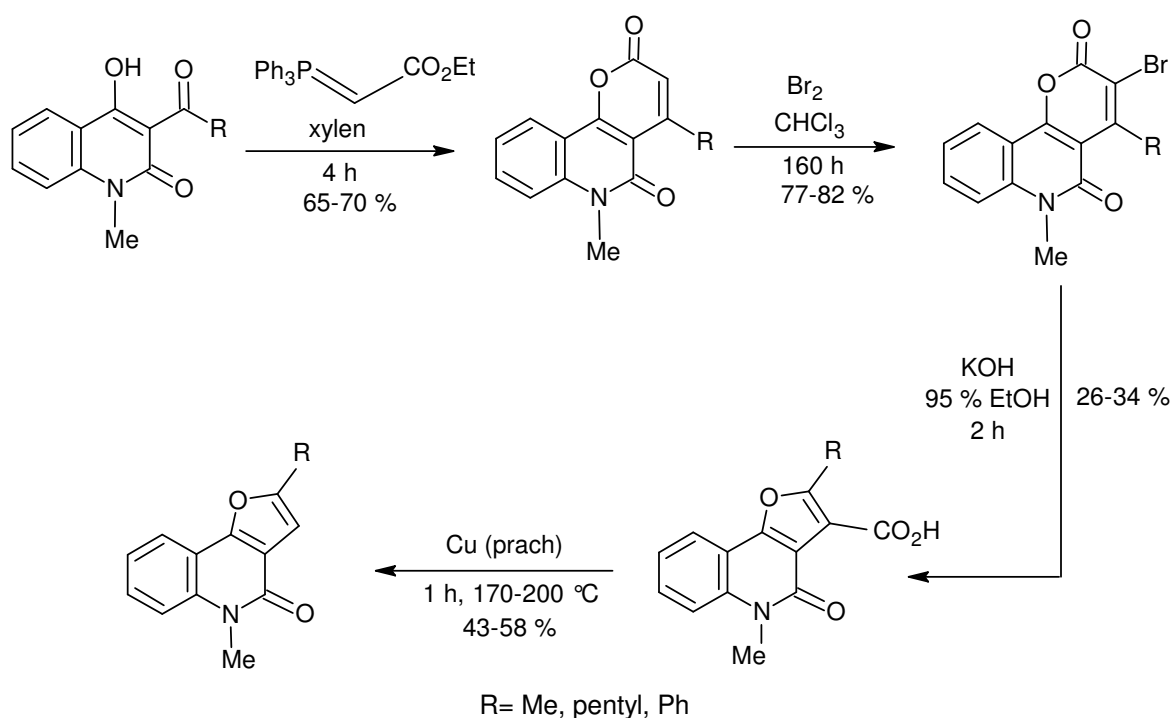


Reish a Iding [18] popsali reakci 4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu s 1,4-dibrom-2-methylbut-2-enem za katalýzy fázového přenosu (PTC), kterou vzniká ($\pm$)-2,3-dihydro-5-methyl-2-(propen-2-yl)furo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-on se 42 %ním výtěžkem. Vedle hlavního produktu byly zaznamenány další tři vedlejší produkty: *E*-4-(4-brom-3-methyl-2-buten-1-yl)-1-methylchinolin-2(1*H*)-on (8 %), 1-methylisatin (11 %) a bis(4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)methan (1,2 %) [18].

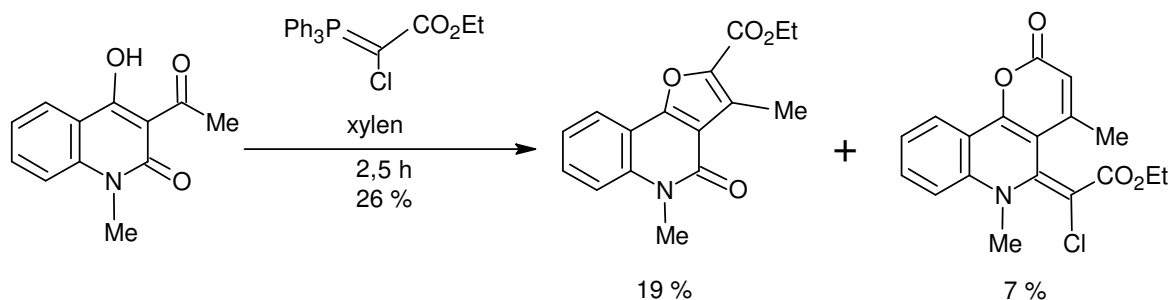


Působení ethyl-(trifenylfosforanyliden)acetátu na 3-acyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-ony vede ke vzniku 4-substituovaných 6-methyl-2*H*-pyrano[3,2-

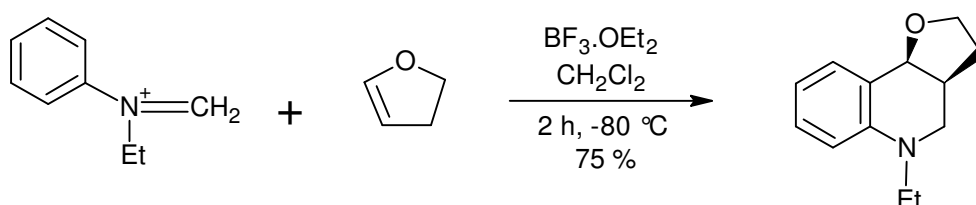
-c]chinolin-2,5(6*H*)-dionů, které bromací dávají odpovídající 3-brompyranochinoliny [19]. Alkalickou hydrolýzou přecházejí 3-brompyranochinoliny na 2-substituované 4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-3-karboxylové kyseliny, jež dekarboxylací za použití měděného prachu dávají odpovídající furo[3,2-*c*]chinolony [19].



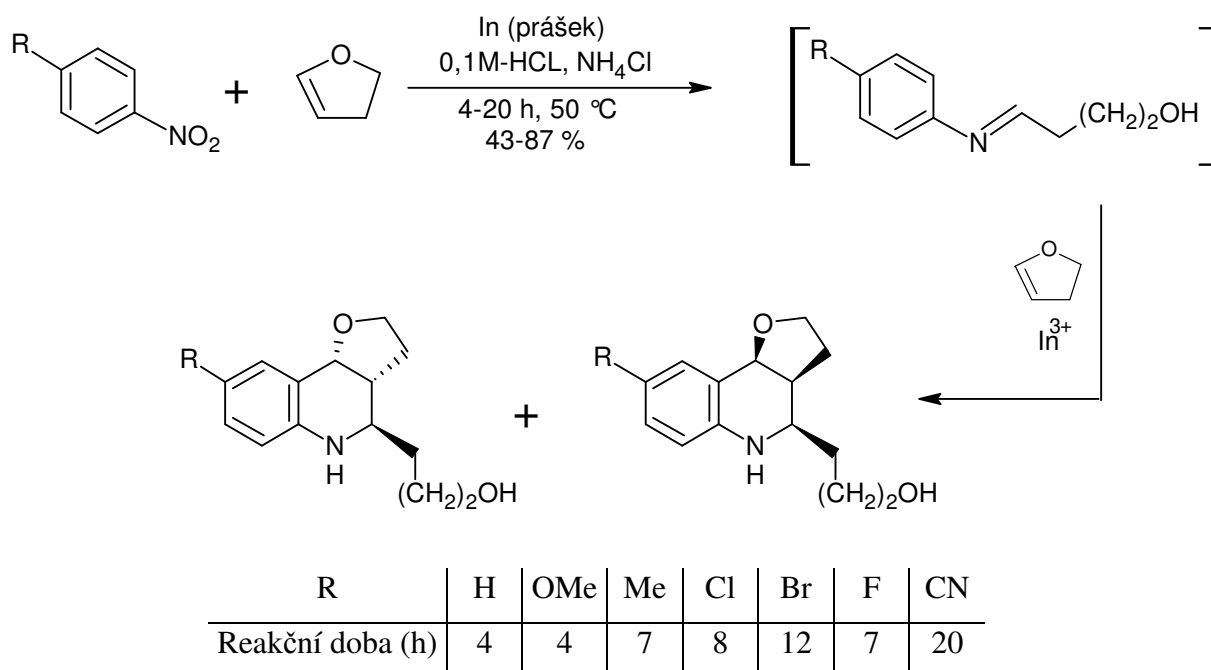
3-Acetyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on reakcí s ethyl-chlor(trifenylfosforanyliden)acetátem poskytuje ethyl-3,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-2-karboxylát (19%) a také ethyl-chlor(4,6-dimethyl-2-oxo-2,6-dihydro-5*H*-pyrano[3,2-*c*]chinolin-5-yliden)acetát (7 %), tedy reakce probíhá nejen na acetylové skupině, ale i na amidové karboxylové skupině. [19].



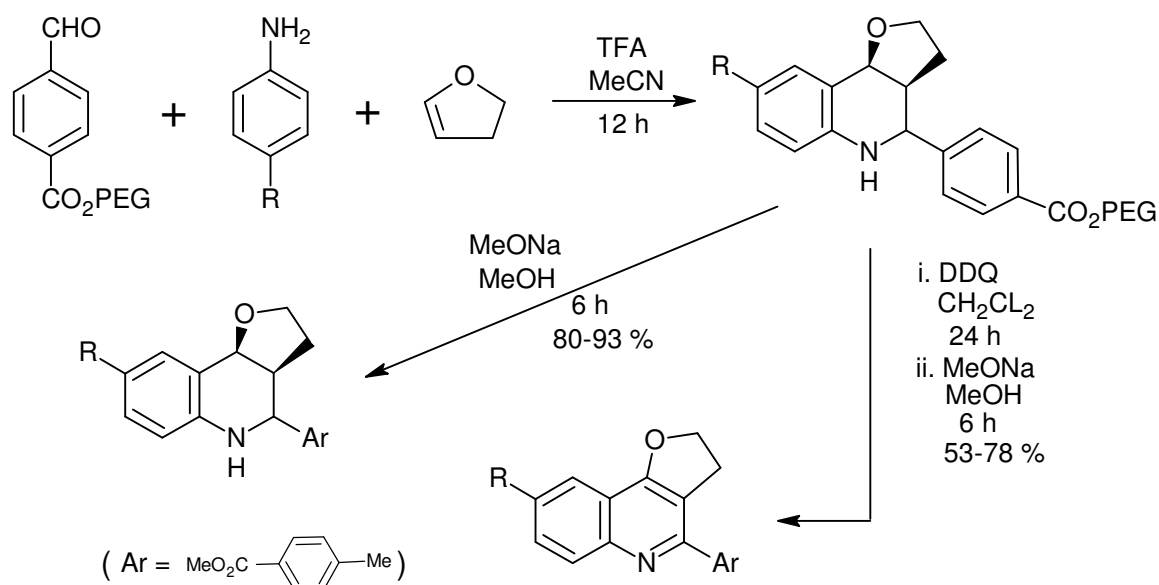
Příprava 5-ethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolinu byla dosažena v jednom kroku se 75%ním výtěžkem pomocí formálně $[4\pi+2\pi]$ cycloadiční reakce *N*-ethyl-*N*-methylenbenzenaminia s 2,3-dihydrofuranem jako dienofilem [20].



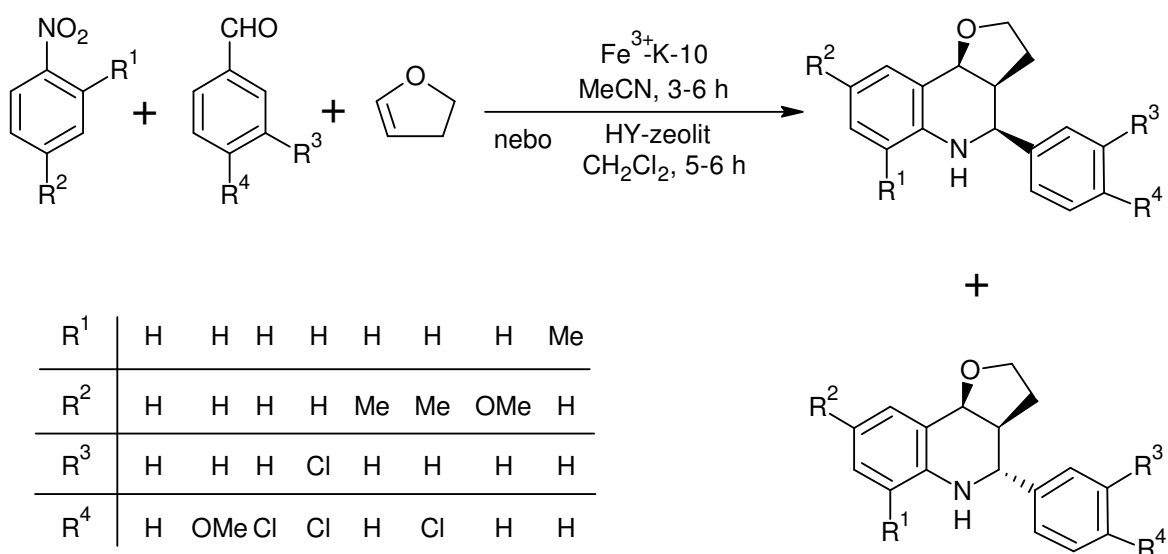
Indiem zprostředkovaná dominová reakce nitrobenzenů s 2,3-dihydrofuranem ve vodě se osvědčila pro syntézu *cis*- a *trans*-4-(3-hydroxypropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolinů s výtěžky 43-87 % [21],[22] Prvním stupněm reakčního mechanismu je redukce nitroskupiny, po níž následuje tvorba intermediárního iminu, a ten podléhá $[4+2]$ cykloadici s další molekulou 2,3-dihydrofuranu. Yadav a spol. [22] publikovali, že $[4+2]$ cykloadice intermediárního iminu s 2,3-dihydrofuranem může být provedena účinkem trifluormethansulfonátu skanditého v hexafluorofosforečnanu 1-butyl-3-methylimidazolia, bez použití rozpouštědel, přičemž se výtěžek produktů zvýší na 85 – 91 %.



V poslední době byl popsán [23] třístupňový postup syntézy 4-aryl-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolinů. V prvním stupni, který zahrnuje aza-Dielsovu – Alderovu reakci, reakcí esteru kyseliny 4-formylbenzoové a polyethylenglykolu (PEG) sloužícího jako nosič, anilinů a 1,2-dihydrofuranu se získají odpovídající 2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinoliny na PEG nosiči. Produkty prvního stupně se oxidují 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonem (DDQ) a nakonec se odštěpí polyethylenglykol, čímž se získají finální produkty s dobrými výtěžky a čistotou [23]. Odštěpením nosiče pomocí methoxidu sodného, aniž by byly produkty prvního stupně oxidovány, byly získány oba geometrické izomery 2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolinů s celkovými výtěžky 80-93 % [23].

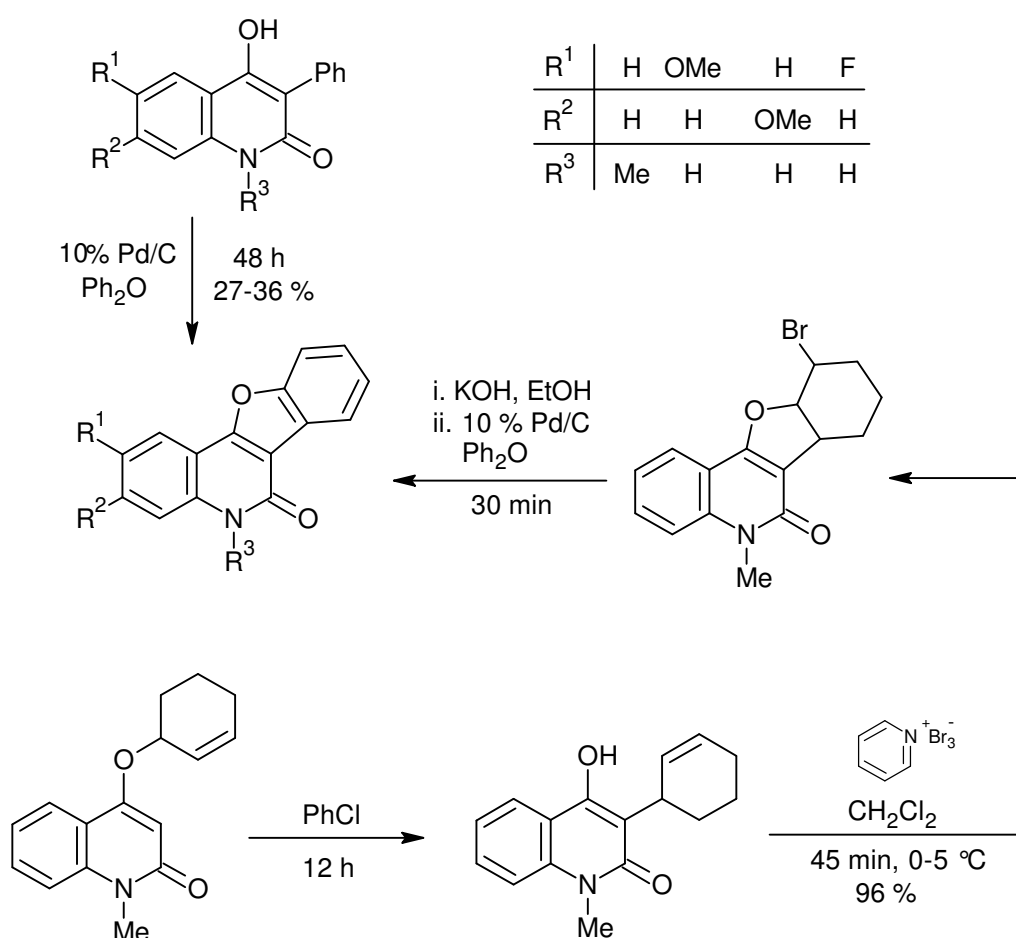


Srinivas a Das [24] ukázali, že hlinka montmorillonit Fe³⁺-K-10 a HY-zeolit jsou dvě pevné kyseliny, které lze použít při jednostupňové syntéze *cis*- a *trans*-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolinů reakcí benzaldehydů, anilinů a 1,2-dihydrofuranu s vysokými výtěžky (76-89 %). Ještě vyšších výtěžků (87-93 %) uvedených produktů se dosáhne při použití tetrafluoroboritanu lithného jako katalyzátoru [27], zatímco při katalýze hydrogensíranem draselným jsou výtěžky produktů nižší (60-67 %) [28].



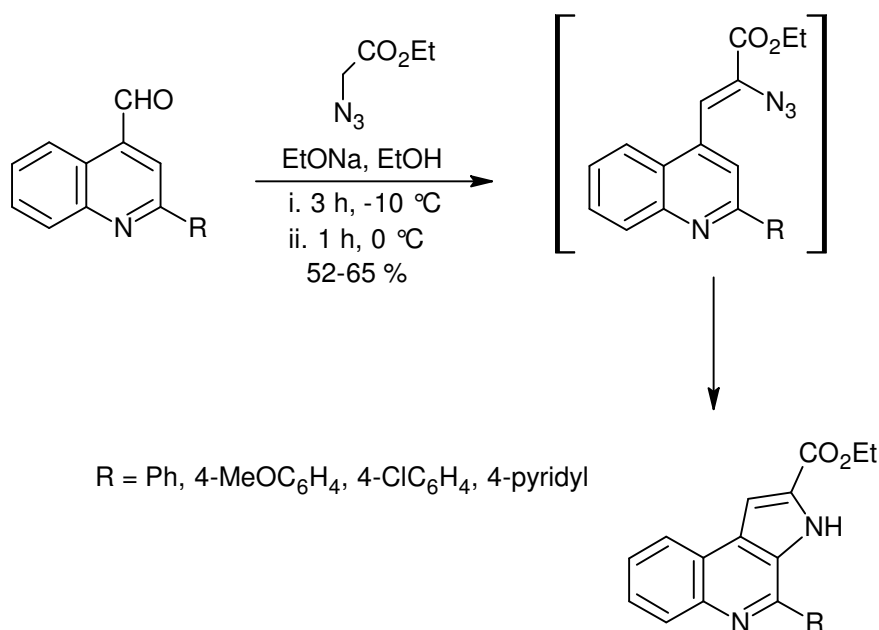
Benzofuro[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-ony se dají připravit dehydrogenační cyklizací 4-hydroxy-3-fenylchinolin-2(1*H*)-onů ve vařícím difenyletheru za katalýzy palladiem na aktivním uhlí; touto metodou byla připravena serie tří sloučenin s výtěžky 27 - 36 % [29].

5-Methylbenzofuro[3,2-*c*]quinolin-6(5*H*)-one byl připraven čtyřstupňovým postupem ze 4-(cyklohex-2-enyl)oxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu. [30] Výchozí sloučenina byla termickým Claisenovým přesmykem převedena na 3-(cyklohex-2-enyl)-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on, který účinkem pyridinium-tribromidu poskytl 10-brom-6b,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methylbenzofuro[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-on, ten byl dehydrobromován ethanolickým hydroxidem draselným a produkt dehydrobromace byl aromatizován ve vařícím difenyletheru v přítomnosti palladiového katalyzátoru [30].



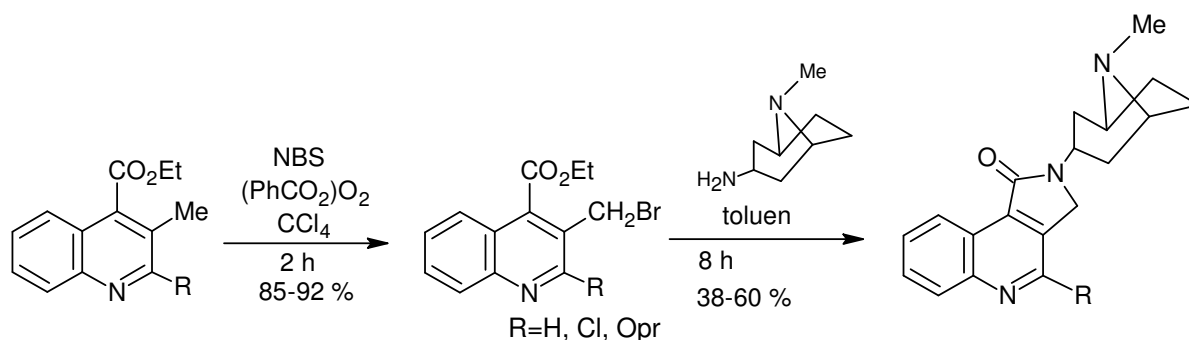
1.4 Pyrrolo[2,3-*c*]chinoliny

Syntéza ethyl-4-aryl-3*H*-pyrrolo[2,3-*c*]chinolin-2-karboxylátů byla provedena Knoevenagelovou kondenzací ethyl-azidoacetátu se 4-formylchinoliny v přítomnosti ethoxidu sodného následovanou cyklizací s uvolněním dusíku [31].

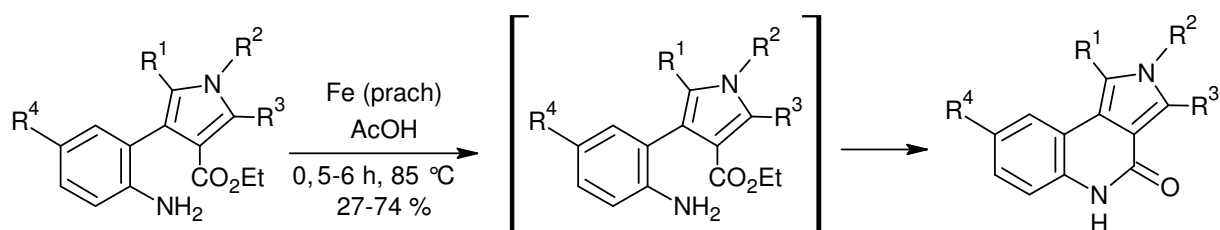


1.5 Pyrrolo[3,4-*c*]chinoliny

Bromací ethyl-3-methylchinolin-4-karboxylátů *N*-bromsukcinimidem (NBS) v přítomnosti dibenzoylperoxidu byly získány ethyl-3-brommethylchinolin-4-karboxyláty, které byly následně podrobeny cyklizační reakci s 8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktanem, a tak byly získány *endo*-2-(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]chinolin-1-ony [32]. O těchto sloučeninách bylo zjištěno, že jsou silnými a selektivními antagonisty serotoninu podobného receptoru 5-HT₃, a proto mohou být používány v různých patologických stavech centrálního nervového systému a jako antitusiva [32].

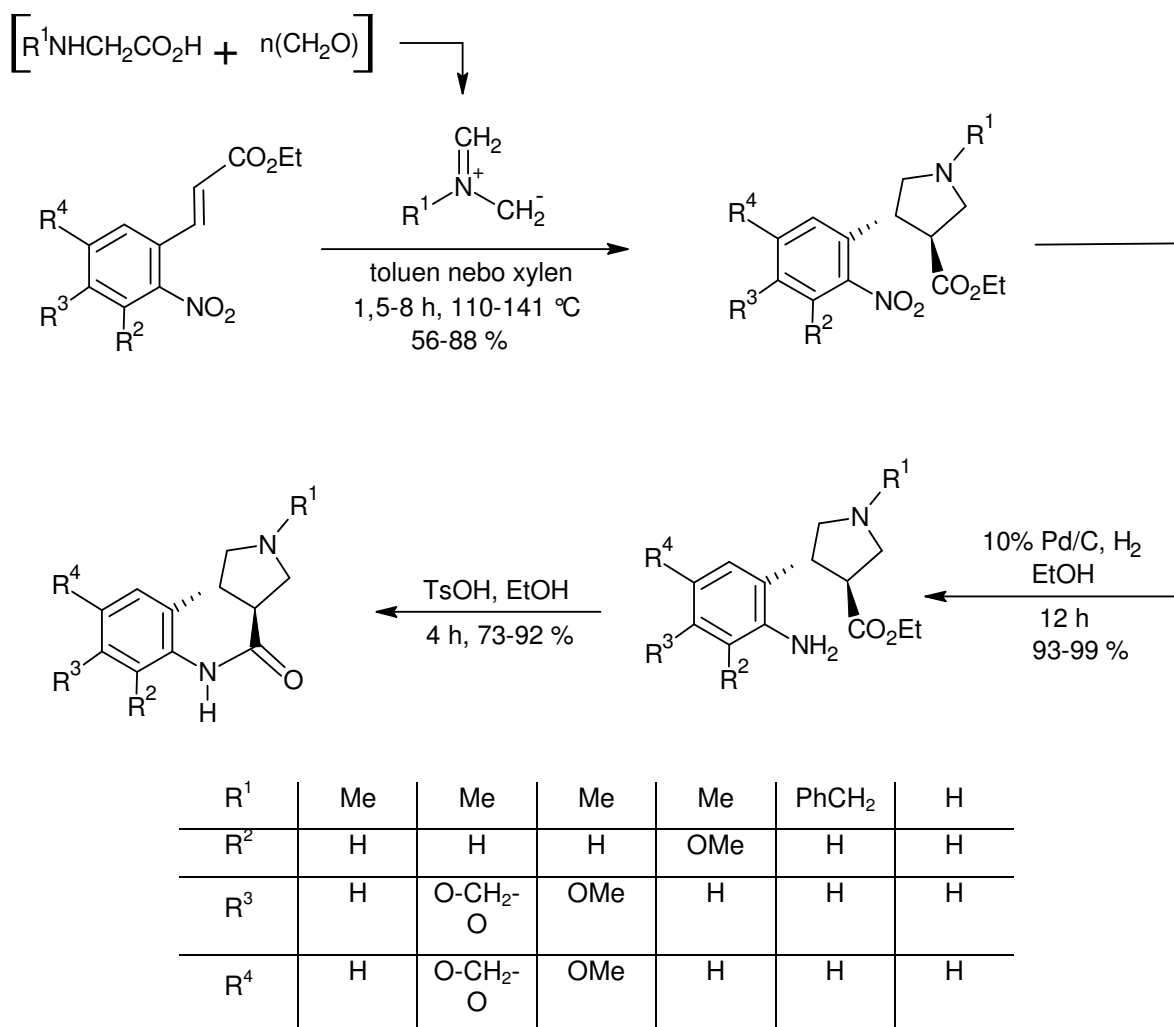


Nová syntetická cesta k získání 2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]chinolin-4-onu spočívá v cyklizaci ethyl-4-(2-nitrofenyl)pyrrol-3-karboxylátů za použití železného prachu a ledové kyseliny octové [33].



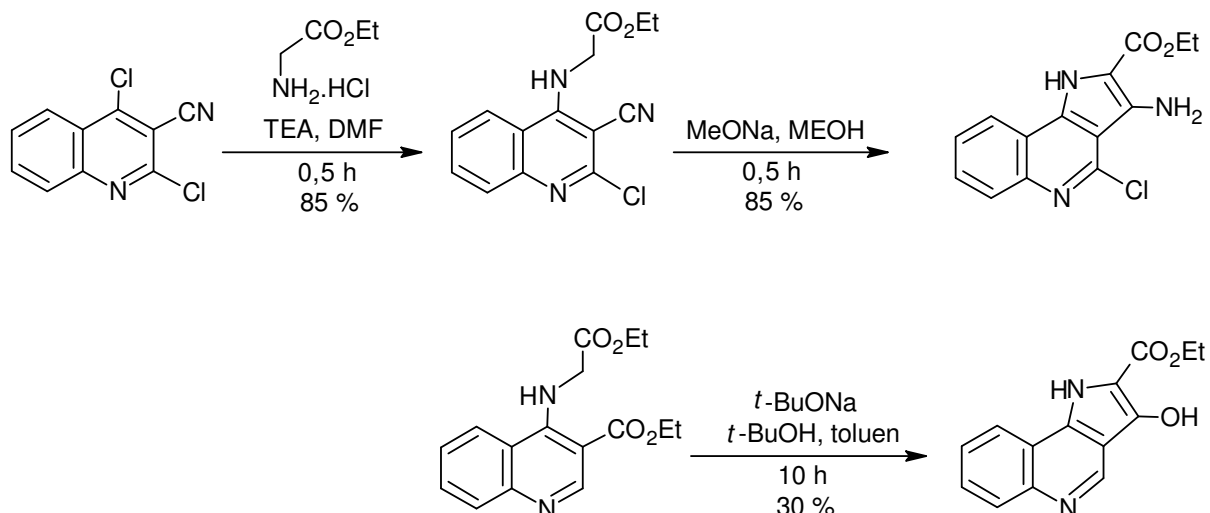
R^1	H	Me	H	H	H	H
R^2	H	H	H	H	Me	Ph
R^3	H	H	Me	H	Me	H
R^4	H	H	H	Cl	Cl	H
Reakční doba (h)	0,75	3	6	2	0,5	4

Ethyl-cinnamáty jako dipolarofily poskytují reakcí s paraformaldehydem v nadbytku *N*-methyl- nebo *N*-benzylglycinu odpovídající pyrrolidinové cykloadukty [34]. Hydrogenací těchto cykloaduktů v přítomnosti palladia na uhlí byly získány příslušné aniliny, které byly následně cyklizovány v přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny a poskytly 1,2,3,3a,5,9b-hexahydro-4*H*-pyrrolo[3,4-*c*]chinolin-4-ony [34].

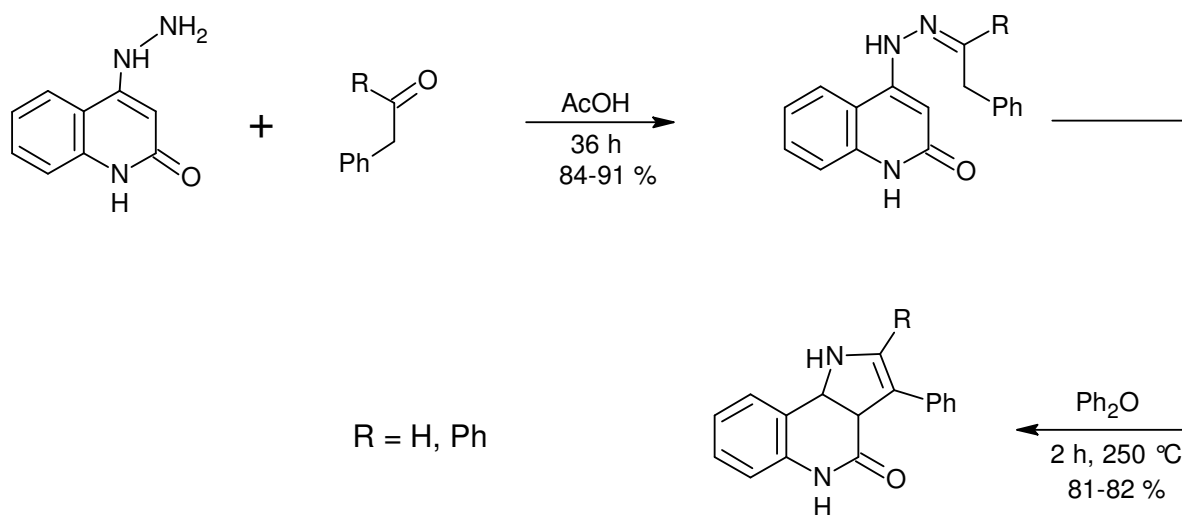


1.6 Pyrrolo[3,2-*c*]chinoliny

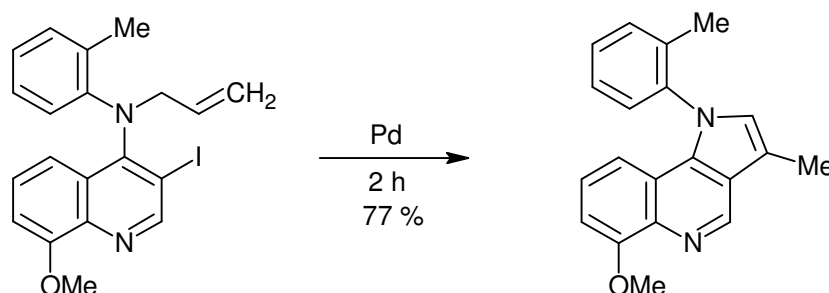
Příprava ethyl-3-amino-4-chlor-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin-2-karboxylátu byla provedena [35] s 85 %ním výtěžkem takto: Nukleofilní substituce atomu chloru v poloze 4 ve 2,4-dichlorchinolin-3-karbonitrilu pomocí hydrochloridu methyl-glycinátu vede ke vzniku odpovídajícího *N*-chinolinyglycinátu [35]. Cyklizací této sloučeniny působením methoxidu sodného byla připravena očekávaná tricyklická sloučenina [35]. Podobně, intramolekulární cyklokondenzací ethyl-*N*-(3-ethoxykarbonyl-chinolin-4-yl)glycinátu za použití *tert*-butoxidu sodného byl získán 3-hydroxy-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin-3-karboxylát [36].



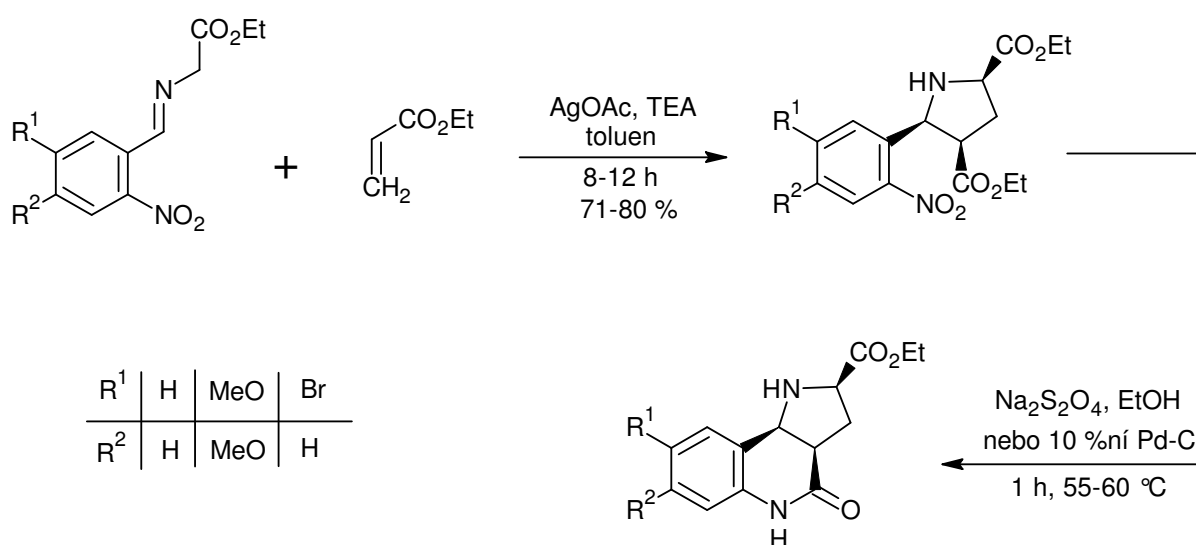
Reakcí 4-hydrazinochinolin-2(1*H*)-onu s fenylacetaldehydem nebo s deoxybenzoinem v kyselině octové byly připraveny odpovídající hydrazony [29]. Termickou cyklizací těchto hydrazonů hladce vznikají odpovídající 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony [29].



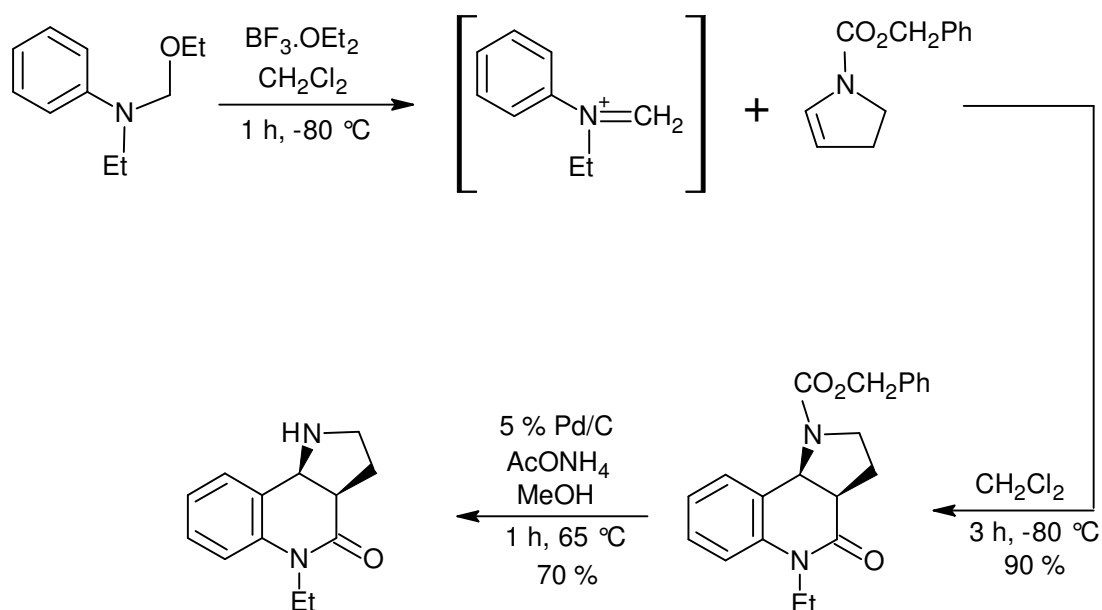
6-Methoxy-3-methyl-1-(2-methylfenyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin, který je použitelný jako inhibitor sekrece žaludeční kyseliny, zvláště proti vyvolání žaludečního vředu ethanolom, byl připraven palladiem katalyzovanou cyklizací 4-allylamino-3-jodchinolinu s výtěžkem 77 % [37].



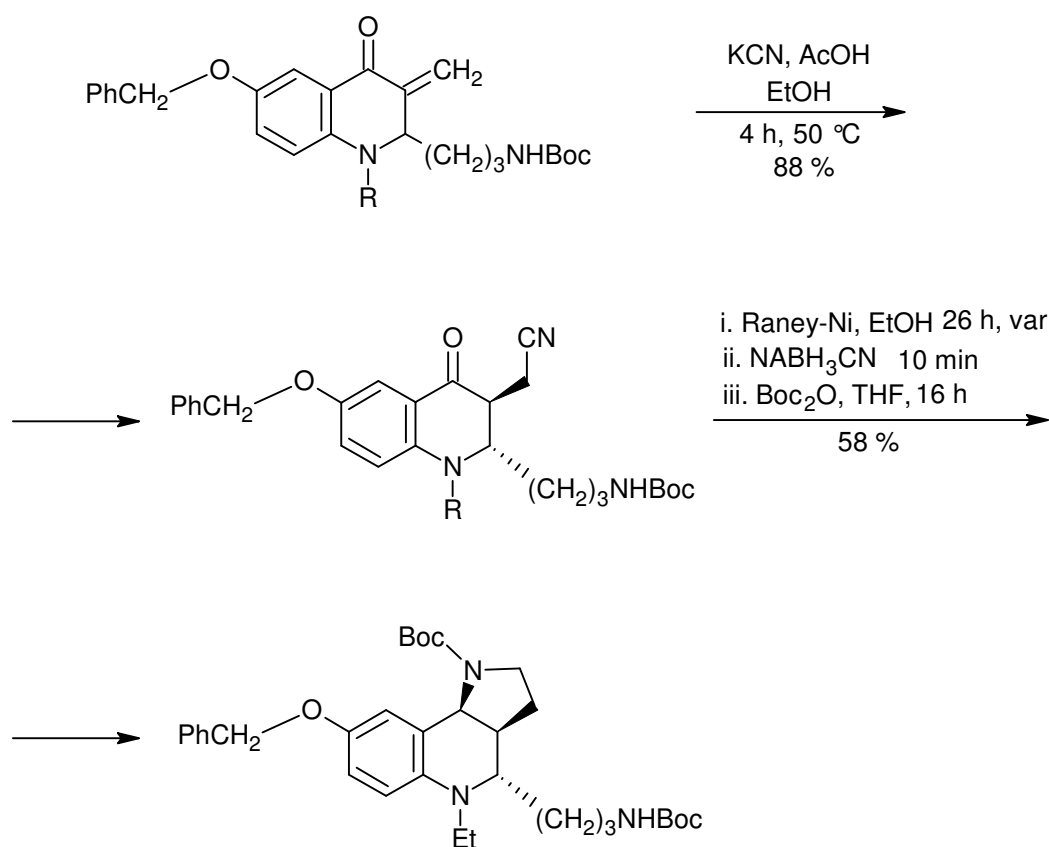
Ethyl-[[2-nitrofenyl)methylen]amino}acetáty byly podrobeny reakci s dipolarofilním ethyl-akrylátem za stereoselektivního vzniku *syn-endo* pyrrolidinových cykloaduktů [38]. Redukcí těchto cykloaduktů thiosíranem sodným nebo jejich hydrogenací v přítomnosti palladiového katalyzátoru byly připraveny ethyl-4-oxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin-2-karboxyláty s 86-98 %ním výtěžkem [38].



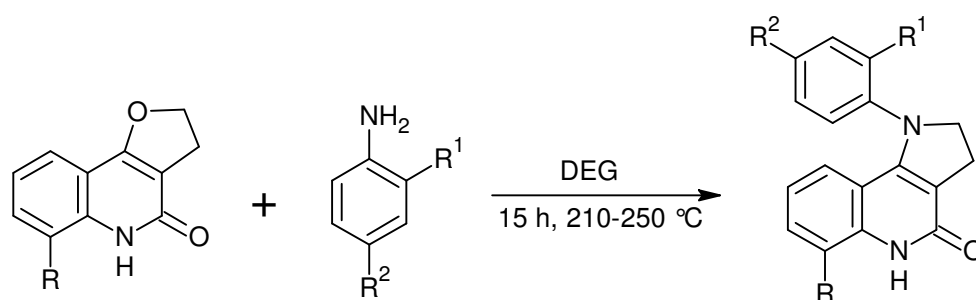
5-Ethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinoliny byly připraveny v jednom stupni s 90 %ním výtěžkem formálně $[4\pi+2\pi]$ cykloadicí *N*-ethyl-*N*-methylenbenzenaminia a 1-benzyloxykarbonyl-2-pyrrolinu jako dienofilu následovanou odstraněním chránicí skupiny [20].



tert-Butyl-3-(6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylene-4-oxo-1-tosylchinolin-2-yl)propylkarbamát působením kyanovodíku vyvíjeného *in situ* z kyanidu draselného a kyseliny octové hladce poskytuje odpovídající *trans*- (tetrahydro-4-oxochinolin-3-yl)acetonitrile s dobrým výtěžkem [39]. Tato sloučenina poskytuje redukční cyklizaci a debenzylaci příslušný 2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]chinolin [39].

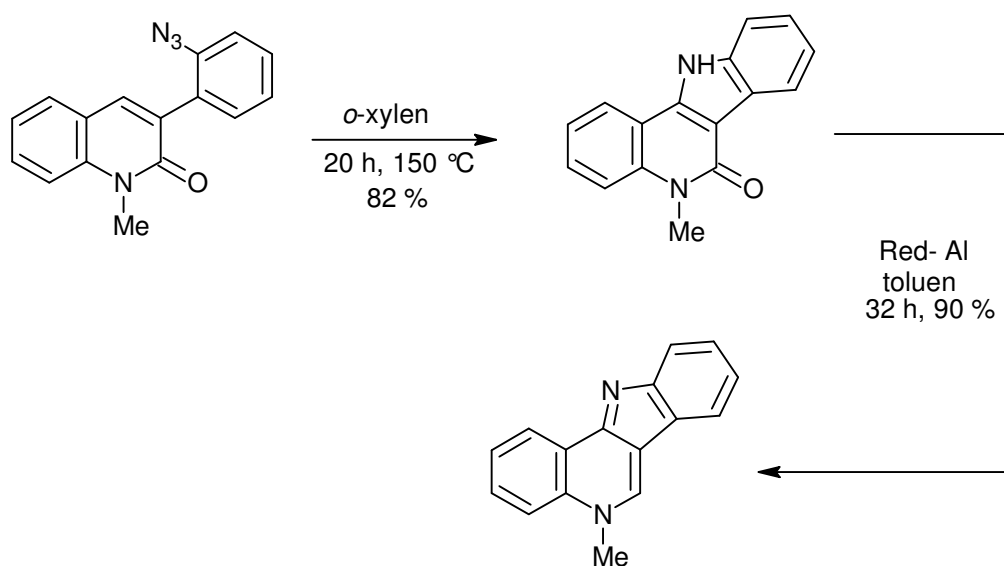


Reakcí 6-substituovaných-2,3- dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-onů s některými deriváty anilinu v diethylenglykolu (DEG) za zvýšené teploty a při dlouhé reakční době se nahradí atom kyslíku ve furanovém kruhu za atom dusíku se zbytkem molekuly použitého anilinu a produkty jsou 6-substituované 1-aryl-2,3-dihydropyrrolo[3,2-*c*]chinolin-4(5*H*)-ony, které se takto získají s 76-85 %ním výtěžkem [40].



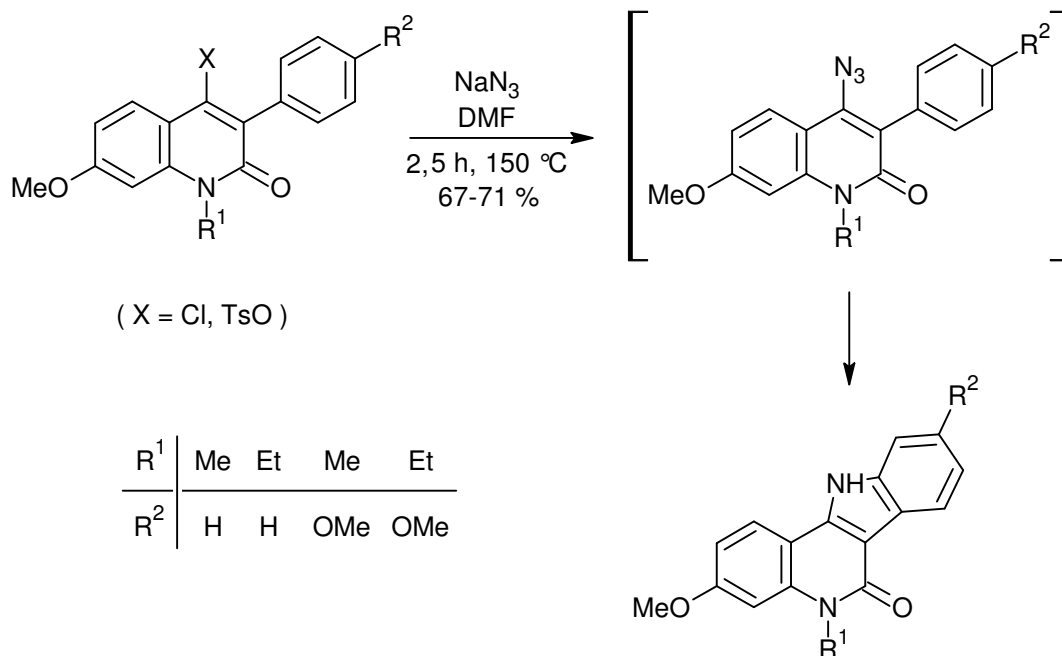
R	Me	Me	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	OCF ₃	OCF ₃
R ¹	Me	OMe	Me	Me	Me	OMe	Me	Me	Me	OMe
R ²	H	H	OMe	OH	H	H	OMe	F	H	H

Intramolekulární termickou cyklizací 1-methyl-3-(2-azidofenyl)chinolin-2(1*H*)-onu a následnou redukcí získaného 5-methyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-onu pomocí bis(2-methoxyethoxy)-dihydridohlinitanu sodného (Red-Al) vzniká 5-methyl-5*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin [41]. Tato sloučenina je alkaloid isocryptolepin, který byl izolován z kořenů západoafrického keře *Cryptolepis sanguinolenta* [42],[43],[44].

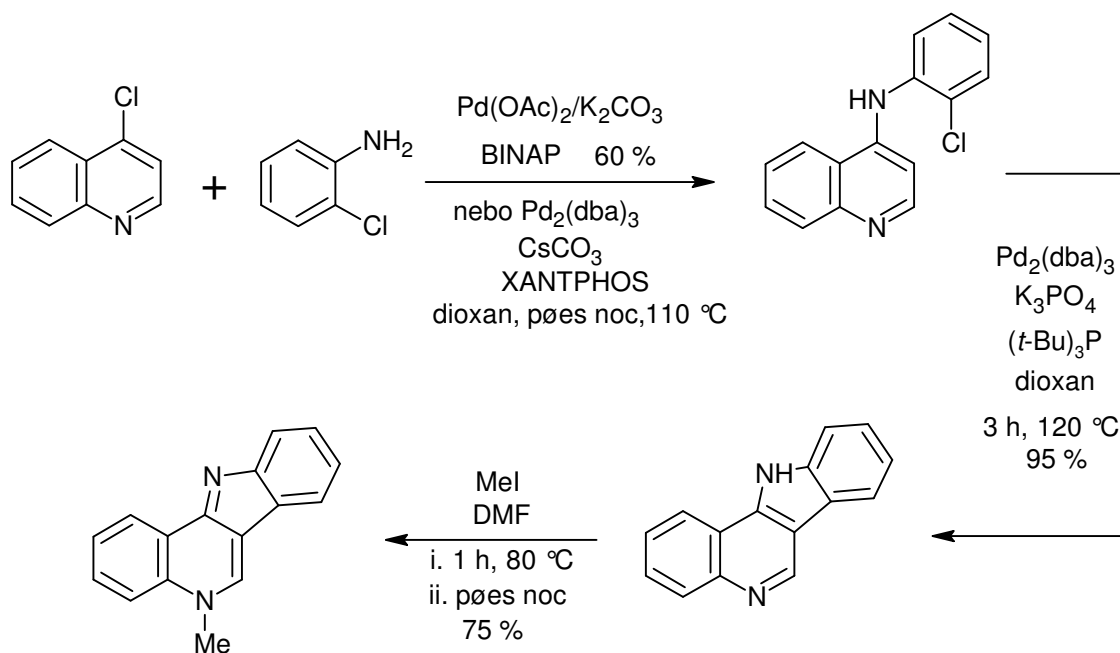


Reakcí 4-chlor- nebo 4-tosyloxy—1-alkyl-3-aryl-7-methoxychinolin-2(1*H*)-onů s azidem sodným ve vařícím dimethylformamidu vznikají odpovídající azidoderiváty, které

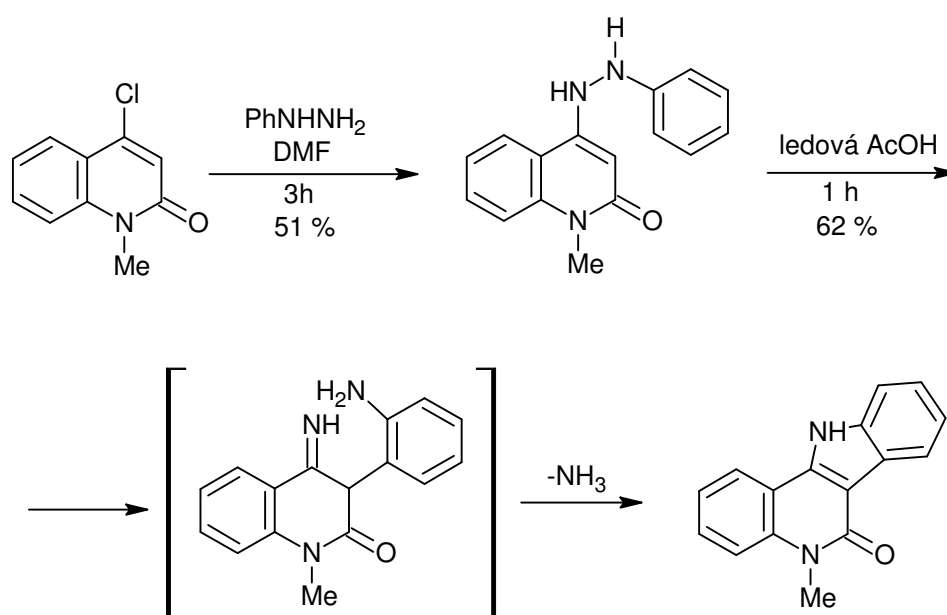
za reakčních podmínek podléhají termolytické cyklizaci za uvolnění dusíku a výslednými produkty jsou 5-alkyl-3-methoxy-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-ony [45].



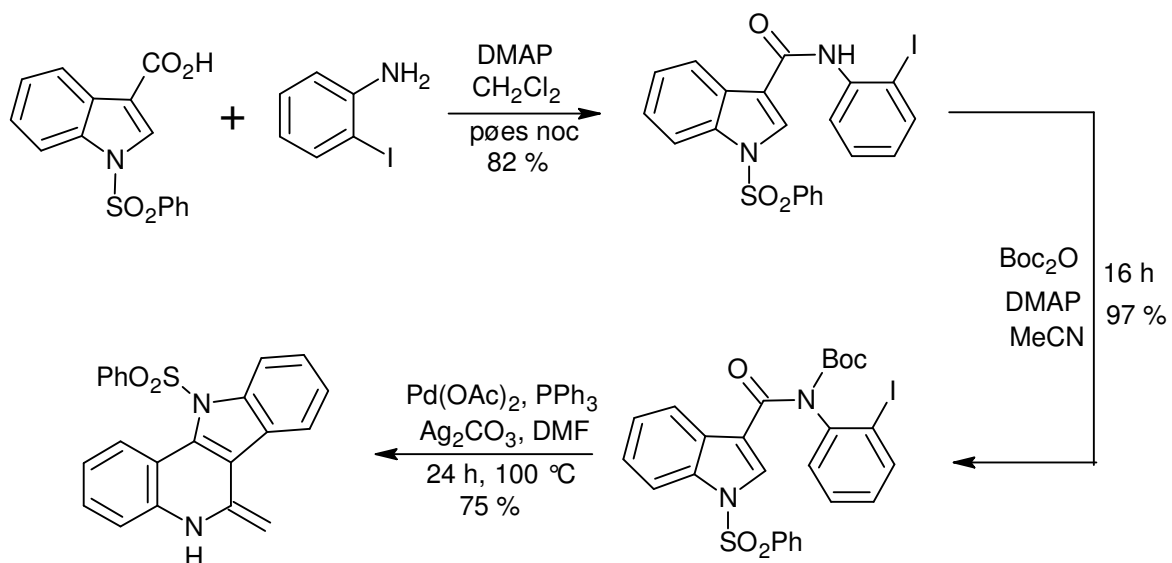
Nová cesta k získání tetracyklického isokryptolepinu vychází ze 4-chlorchinolinu, který Buchwaldovou-Hartwigovou reakcí s 2-chloranilinem poskytuje 4-(2-chloranilino)chinolin, z něho se cyklizací získá 11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin a ten methylovací methyljodidem poskytne žádaný alkaloid [46].



Variantou Fischerovy syntézy indolů je popsaná syntéza 11*H*-5-methylindolo[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-onu [47]. Substituční reakcí 4-chlor-1-methylchinolin-2(1*H*)-onu s fenylhydrazinem ve vařícím DMF vzniká odpovídající 4-fenylhydrazinochinolon, který ve vařící ledové kyselině octové přechází na žádanou sloučeninu s 62 %ním výtěžkem [47].



Intramolekulární Heckovou cyklizací 1-benzensulfonyl-3-(2-jodfenyl)aminokarbonyl-1*H*-indolu byl připraven 11-benzensulfonyl-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6(5*H*)-on, u kterého se předpokládají protinádorové účinky [48]. Výchozí sloučenina pro této syntézy byla připravena reakcí kyseliny 1-benzensulfonylindol-3-karboxylové s 2-jodanilinem v přítomnosti *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu [48].



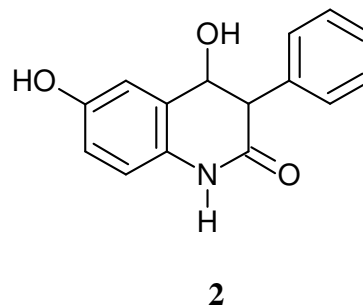
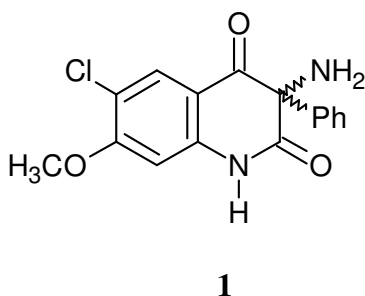
2 STANOVENÍ CÍLŮ DIPLOMOVÉ PRÁCE

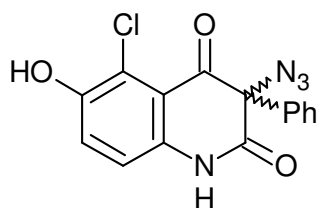
Tato diplomová práce byla součástí výzkumné činnosti prováděné skupinou chemie na Ústavu potravinářského inženýrství a chemie Fakulty technologické zaměřené na syntézy nových sloučenin vycházející ze 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů, na reaktivitu připravených sloučenin a na poznání reakčních mechanismů.

Jednou skupinou sloučenin, které byly na uvedeném pracovišti připraveny a pro jejichž syntézu byla vypracována obecná metoda [53],[13] jsou 3a-substituované furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-diony. U několika z naposled uvedených sloučenin bylo zjištěno, že se při zahřívání v přítomnosti zásad přeměňují na dosud nepopsané izomerní 1-substituované furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony a dosavadní systematicky provedené pokusy ukazují, že tyto přeměny mohou být zajímavé z preparativního hlediska [54]. Jedním z cílů této práce bylo vyzkoušet přeměny vybraných furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-dionů způsobem, který se již v několika případech osvědčil [54], tj. zahříváním výchozích sloučenin v cyklohexylbenzenu v přítomnosti *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu, a pokusit se také objasnit mechanismus reakce.

V analogii k popsáním metodám přípravy (*E*)-2-(2,3-dihydro-3-hydroxy-2-oxochinolin-4(1*H*)-yliden)acetátů [53] a furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-dionů [13], které vycházejí ze 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů a využívají intermolekulární [53] respektive intramolekulární [13] Wittigovu reakci sloučenin s trifenylfosforanylidem-acetylovou skupinou, je zkoumána reaktivita 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů [55],[56]. Cílem této práce bylo přispět také k tomuto výzkumu rozšířením řady 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, s nimiž už byly příslušné pokusy provedeny.

Dalším cílem práce bylo provedení některých dostupných zkoušek biologické aktivity s vybranými sloučeninami **1,2,3** připravenými na výše uvedeném pracovišti.



**3**

1: 3-amino-6-chlor-7-methoxy-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

2: 4,6-dihydroxy-3-fenyl-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on

3: 3-azido-5-chlor-6-hydroxy-3-fenylchinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dion

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Chemické pokusy

Body tání byly stanoveny na přístroji Boetius a nebyly korigovány. IČ spektra byla měřena na přístroji Mattson 3000 v KBr tabletách. NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker DPX-300 v DMSO- d_6 při 29 °C a při frekvenci 300,13 MHz (1H) resp. 75,47 MHz (^{13}C) s použitím tetramethylsilanu jako vnitřního standardu. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel Typ 60 o zrnitosti 70-230 mesh se středním průměrem pórů 60 Å (dodavatel Sigma-Aldrich Chemie). Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ (0,20 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG, Düren, Německo) v elučních systémech benzen-ethylacetát (4:1), chloroform-ethanol (19:1), nebo chloroform-ethanol (9:1).

Přesmyky furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů (4*a-c*)

Reakce byly prováděny v 10 ml baňce opatřené vzdušným chladičem (10 cm dlouhá trubice) se sušicí trubicí s pevným hydroxidem draselným zahříváné na kovové lázni. Teplota byla měřena v lázni. Vzorky reakční směsi byly odebírány, buď bez přerušení zahřívání nebo při přerušení zahřívání vynořením baňky z lázně, pomocí kapiláry vsouvané skrz vzdušný chladič po sejmutí sušicí trubice a vyfukovány do směsi chloroformu a ethanolu 9 : 1 (cca 0,2 ml). Získané roztoky vzorků byly použity k ověření přítomnosti výchozí sloučeniny **4** pomocí TLC; jakmile nebyla její přítomnost patrná, byla reakční směs nechána definitivně vychladnout a zpracována.

a) Přesmyk 3*a*-butyl-8-methylfuro[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionu (4*a*) v přítomnosti *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu. Ke sloučenině **4a** (200,2 mg; 0,7379 mmol) byly přidány *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (18,0 mg; 0,147 mmol) a cyklohexylbenzen (2,95 ml). Počáteční teplota 115 °C byla rychle zvýšena na 190 °C, dále byla udržována 33 minuty v rozmezí 180 – 190 °C, rychle zvýšena na 220 °C, udržována 48 minut v rozmezí 210 – 220 °C, během 11 minut zvýšena na 250 °C a nakonec 38 minut udržována v rozmezí 250 – 258 °C. Před dosažením teploty 190 °C se rozpuštěním pevné fáze reakční směsi vytvořila světlá kapalina, která se v průběhu dalšího zahřívání změnila v černohnědou. Vychladlá směs byla zfiltrována a filtrační koláč byl promyt benzenem. Filtrát byl chromatografován na sloupci silikagelu postupně benzenem (180 ml), směsí

benzen ethyl-acetát 9:1 (350 ml) a chloroformem (10 ml). Z prvních 70 ml eluátu byl získán odpařením rozpouštědla regenerován čistý (TLC) cyklohexylbenzen, z dalších frakcí byly získány směsi neidentifikovaných látek. Poté byl na sloupec nanesen roztok filtračního koláče v chloroformu (5 ml) a bylo pokračováno v eluci chloroformem. Po řadě frakcí (120 ml) obsahujících směsi neidentifikovaných látek byly zachyceny frakce (60 ml), z nichž bylo získáno 36 mg směsi (A) podle TLC obsahující sloučeninu **5a** a frakce (250 ml), které poskytly 60,1 mg (30 %) surové sloučeniny **5a** čisté podle TLC a IČ spektra (žluté krystaly, b. t. 250-255 °C). Ze směsi A byl chromatografií na sloupci izolován další podíl (31,6 mg; 16 %) surové sloučeniny **5a** čisté podle TLC a IČ spektra. Krystalizací spojených podílů surové sloučeniny **5a** z ethanolu bylo získáno 57,5 mg (29 %) sloučeniny **5a** s bodem tání 273-278 °C pro analýzu.

b) Přesmyk 3a-butyl-8-methylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionu (4a) v přítomnosti benzylaminu. Ke sloučenině **4a** (188,9 mg; 0,6962 mmol) byly přidány benzylamin (164,1 mg; 1,532 mmol) a cyklohexylbenzen (2,8 ml). Průběh zahřívání reakční směsi je uveden v tabulce č.1, celková doba zahřívání byla 225 minut. Odsátím pevné fáze z vychladlé reakční směsi, jejím promytím cyklohexanem a vysušením bylo získáno 83,8 g (44 %) surové sloučeniny **5a** s bodem tání 257 – 262 °C čisté dle IČ spektra. Krystalizací této surové látky (79,0 mg) z ethanolu bylo získáno 55,5 mg (31 % na reaktant **4a**) sloučeniny **5a** s bodem tání 268 – 276 °C. Filtrát reakční směsi byl chromatografován na sloupci (11,0 g silikagelu) s použitím benzenu a následně směsí benzen – ethylacetát 4 : 1 jako eluentu; z frakcí, v nichž byl pomocí TLC detektován pouze cyklohexylbenzen, bylo odpařením rozpouštědla ve vakuu získáno 1,01 g cyklohexylbenzenu čistého podle IČ spektra. Odparek dalších frakcí s obsahem cyklohexylbenzenu (TLC) poskytl chromatografií na sloupci (10,6 g silikagelu, eluce cyklohexanem) a odpařením rozpouštědla z příslušných frakcí další podíl (1,01 g) regenerovaného cyklohexylbenzenu.

Tabulka č.1 Průběh zahřívání reakční směsi při přesmyku sloučeniny **4a** v přítomnosti benzylaminu

<i>Doba</i> min	<i>Teplota</i> °C	<i>Doba</i> min	<i>Teplota</i> °C
25	117 – 122	18	200 – 210
4	122 – 160	10	210 – 220
25	160 – 170	7	220 – 230
2	170 – 180	15	230 – 245
15	170 – 190	5	245 – 250
2	190 – 195	85	250 – 265 ^a
12	195 – 200		

^a Var reakční směsi

c) Přesmyk 3a-fenyl-6,9-dimethylfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionu (4b).

Ke sloučenině **4b** (200,0 mg; 0,655 mmol) byly přidány *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (16,0 mg; 0,131 mmol) a cyklohexylbenzen. (2,65 ml). Teplota byla z počátečních 113 °C zvýšena během 7 minut na 206 °C. Při 190 – 195 °C se rozpustila pevná fáze. Po 1 minutě udržování teploty 206 °C, kdy se z kapalně reakční směsi rychle vyloučila objemná pevná fáze, bylo její zahřívání přerušeno vymořením baňky z lázně. K dokončení reakce byla baňka vnořena do lázně při 192 °C, během 2 minut byla teplota zvýšena na 199 °C, baňka byla opět vymořena a ponechána v klidu při teplotě místnosti 2 dny. Pevná fáze byla odsáta, promyta benzenem (10 ml) a její krystalizací bylo získáno 104,4 mg (52 %) sloučeniny **5b**.

d) Přesmyk 3a-fenyl-7-methoxyfuro[2,3-c]chinolin-2,4(3aH,5H)-dionu (4c).

Ke sloučenině **4c** (154,8 mg; 0,5037 mmol) byly přidány *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (12,0 mg; 0,0982 mmol) a cyklohexylbenzen. (2,0 ml). Zpětný chladič byl opatřen sušicí trubicí s pevným hydroxidem draselným. Teplota byla z počátečních 113 °C zvýšena během 9 minut na 190 °C a baňka s reakční směsí byla vymořena z lázně. K dokončení reakce byla baňka vnořena do lázně při 190 °C, během 7 minut byla teplota zvýšena na 205 °C a baňka byla opět vymořena. Během procesu nikdy úplně nevymizela pevná fáze. Reakční směs byla ponechána v klidu při teplotě místnosti 7 týdnů a zfiltrována. Oranžový filtrační koláč byl promyt cyklohexanem (3 ml). K filtrátu byl přidáván další cyklohexan, dokud se v něm vylučovala sraženina (22 ml), vzniklá suspenze byla zfiltrována přes původní filtrační koláč a všechna látka zachycená na filtru byla promyta ještě cyklohexanem (3 ml). Výsledný filtrační koláč (188,2 mg) byl suspendován v chloroformu (5 ml), směs byla zhomogenizována přidávkem ethanolu (2 ml), pak k ní byl přidán

silikagel (1,87 g) a byly z ní odpařeny těkavé složky ve vakuu při 50 °C. Silikagel s látkou byl nasypán na sloupec silikagelu (8,0 g) s chloroformem a látky byly eluovány postupně chloroformem (180 ml) a směsí chloroform - ethanol 99 : 1 (100 ml), 49 : 1 (100 ml) a 19 : 1 (120 ml). Odpařením rozpouštědla z frakcí, ve kterých byla pomocí TLC indikována sloučenina **5c** (eluent chloroform – ethanol 99 : 1 a 49 : 1) byl získán zbytek (62,0 mg), z něhož bylo krátkým povařením s ethanolem a odsátím krystalů z ochlazené suspenze získáno 37,0 mg (12 %) čisté (TLC) sloučeniny **5c** s bodem tání 260-265 °C identifikované (TLC, IČ spektrum) s autentickou sloučeninou **5c** [51]. Autentická sloučenina **5c** měla b.t. 253-256 °C (kyselina octová – ethanol)[51].

1-Butyl-8-methylfuro[3,4-c]chinolin-3,4(1H,5H)-dion (5a). Žluté krystaly, b. t. 273-278 °C (ethanol). IČ spektrum (cm^{-1}): 3310-3610 (br), 3154, 3096, 3031, 2954, 2927, 2871, 1766, 1671, 1601, 1571, 1508, 1466, 1391, 1352, 1330, 1289, 1235, 1207, 1191, 1146, 1112, 1051, 1035, 971, 958, 828, 818, 805, 758, 739, 700, 665, 639, 572, 509, 483, 447. ^1H -NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 0,85 (t, 3H, CH_3 butylu, $J = 7,0$ Hz), 1,16-1,42 (m, 4H, 2-H butylu a 3-H butylu), 1,80-1,88 a 2,19-2,29 (2xm, 2H, 1-H butylu), 2,40 (s, 3H, 8- CH_3), 5,87 (dd, 1H, 1-H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz), 7,36 (d, 1H, 6-H, $J = 8,5$ Hz), 7,56 (dd, 1H, 7-H, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz), 7,65 (s, 1H, 9-H), 12,06 (s, 1H, 5-H). ^{13}C -NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 13,72, 20,32, 21,77, 26,23, 33,12, 78,34, 113,31, 114,31, 116,19, 124,70, 131,94, 135,47, 139,77, 156,45, 166,49, 167,00. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271,31) vypočteno: 70,83 %C, 6,32 %H, 5,16 %N; nalezeno: 70,63 %C, 6,57 %H, 5,03 %N.

1-Fenyl-6,9-dimethylfuro[3,4-c]chinolin-3,4(1H,5H)-dion (5b). Bezbarvé krystaly, b. t. 335-342 °C rozkl. (dimethylformamid – ethanol). IČ spektrum (cm^{-1}): 3310-3640 (br), 3182, 3127, 3051, 2975, 2932, 1782, 1668, 1595, 1569, 1490, 1472, 1454, 1384, 1363, 1328, 1292, 1264, 1244, 1216, 1183, 1161, 1115, 1088, 1042, 992, 945, 922, 854, 830, 801, 775, 753, 700, 652, 600, 564, 506, 494, 460. ^1H -NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,18 a 2,46 (2xs, 2x3H, 2x CH_3), 6,88 (d, 1H, 7-H, $J = 7,5$ Hz), 7,20-7,28 (m, 3H, 1-H, 8-H a 4-H fenylu), 7,35-7,44 (m, 4H, 2-, 3-, 5- a 6-H fenylu), 11,19 (brs, 1H, 5-H). ^{13}C -NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 17,77, 21,71, 81,74, 114,29, 115,69, 122,60, 125,12, 128,09, 129,30, 129,60, 134,37, 134,97, 136,17, 141,27, 156,34, 165,13, 166,26. Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305,33) vypočteno: 74,74 %C, 4,95 %H, 4,59 %N; nalezeno: 74,47 %C, 5,04 %H, 4,61 %N.

3-Amino-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (6) [52]

K suspenzi jemně rozetřeného chloridu amonného (2,14 g; 40 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) byl za míchání v ledové lázni přidán jemně rozetřený uhličitan draselný (11,06 g; 80 mmol) a poté roztok 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)dionu (**7**), 5,43 g; 20 mmol) ve stejném rozpouštědle (50 ml). Reakční směs byla míchána bez přerušení ještě 22 h, přičemž během prvních dvou hodin volně roztál led v lázni a teplota reakční směsi se ustálila na 25 °C, a pak byla nalita do vody (850 ml). Vzniklý mírně kalný roztok byl zfiltrován a filtrát byl opakovaně vytřepáván benzenem, až byla přítomnost produktu v extraktu téměř neindikovatelná pomocí TLC (17 × 150 ml). Odsátím krystalů vyloučených přes noc ze shromážděných prvních sedmi podílů extraktu byl získán první podíl surového aminu **6** (1,2427 g; 24,6 %; bezbarvé krystaly, b.t. 202-205 °C; dle TLC a IČ spektra shodný s autentickou látkou **6** [52]). Matečný louh byl spojen s ostatními podíly extraktu, rozpouštědlo bylo oddestilováno z vařící vodní lázně za atmosférického tlaku a odpařením těkavých složek ze zbylého žlutého oleje ve vakuu vodní vývěvy z vařící vodní lázně byl získán druhý podíl surového produktu (4,4819 g; 88,9 %; žluté krystaly, b.t. 199-203 °C; přítomnost nečistot na TLC velmi slabě patrná a v IČ spektru nepatrná). Krystalizací prvního podílu surového produktu z ethyl-acetátu s filtrací horkého roztoku byl získán první podíl finálního produktu (0,9788 g; 19,4 %; bezbarvé krystaly, b.t. 208-211 °C, dle TLC a IČ spektra čistý). Krystalizací druhého podílu surového produktu z matečného louhu prvního podílu finálního produktu s přidavkem čerstvého ethyl-acetátu s filtrací horkého roztoku byl získán druhý podíl finálního produktu (2,3436 g; 46,5 %; nažloutlé krystaly, b.t. 205-208 °C, dle TLC a IČ spektra čistý). Celkem bylo získáno 3,3224 g (66 %) aminu **6**. V literatuře [52] je uveden b.t. 204-208 °C (benzen).

(2-Ethoxy-2-oxoethyl)trifenylfosfoniumbromid (8**) [49]**

K roztoku trifenylfosfinu (**9**), 65,5 g; 250 mmol) v benzenu (300 ml) byl přidán ethyl-bromacetát (**10**), 28 ml; 42 g; 250 mmol). Reakční směs byla míchána pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem 15 minut při teplotě místnosti, pak 30 minut za varu na vodní lázni, načež byla za míchání nechána volně vychladnout a ponechána v klidu přes noc. Vyloučily se bezbarvé krystaly, které byly z reakční směsi odsáty, promyty diethyletherem sušeným sodíkem (75 ml) a nechány vyschnout na vzduchu. Bylo získáno 85,25 g (79 %) fosfoniové soli **8**, b. t. 153-157 °C. V literatuře [49] je uveden b. t. 155-156 °C.

Ethyl-(trifenylfosforanyliden)acetát (11) [49]

K roztoku soli **8** (42,93 g; 100 mmol) ve vodě (1000 ml) byl přidán 10%ní vodný roztok hydroxidu sodného (35 ml) a poté byl přidáván za protřepávání po kapkách další roztok hydroxidu, až byla směs alkalická na univerzální indikátorový papír. Vyloučila se těžká olejovitá fáze. Směs byla ponechána 1 h v klidu v ledové lázni a poté byla vodná fáze dekantována. Olejovitá fáze byla krátce roztírána skleněnou tyčinkou s malým množstvím diethyletheru. Ke vzniklé suspenzi krystalů byla přidána dekantovaná vodná fáze, směs byla 1 h chlazena v ledové lázni a zfiltrována. Krystaly byly promyty vodou (200 ml) a hexanem (40 ml) a poté nechány vyschnout na vzduchu. Bylo získáno 30,43 g (71 %) sloučeniny **11**, (b.t. 124-127 °C). V literatuře [50] je uveden b. t. 125-127 °C.

Reakce 3-amino-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (6) s ethyl-(trifenylfosforanyliden)-acetátem (11)

Směs aminu **6** (984 mg; 3,90 mmol), ylidu **11** (1,495 g; 4,29 mmol) a xylenu (6,5 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 24 h v průběhu tří dnů a ponechána 7 dní v klidu při teplotě místnosti. Odsátím vyloučené pevné látky a jejím promytím benzenem (3 × 3 ml) bylo získáno 126,2 mg surové sloučeniny **12** s bodem tání 295-300 °C, jejíž krystalizací z kyseliny octové bylo získáno 36,8 mg přečištěné sloučeniny **12** s bodem tání 298-300 °C (žluté krystaly). Z matečného louhu překrystalizovaného produktu byl zahuštěním ve vakuu, odsátím vyloučených krystalů a jejich promytím ethanolem (3 × 0,6 ml) získán další podíl (40,7 mg) překrystalizované sloučeniny **12** s bodem tání 301-304 °C, tedy celkem bylo získáno 77,5 mg překrystalizované sloučeniny **12**.

Filtrát po odsátí a promytí surové sloučeniny **12** byl ponechán 6 dní v klidu při teplotě místnosti. Odsátím vyloučené pevné látky bylo získáno 503,6 mg směsi (TLC) s bodem tání 167-172 °C. Krystalizací této směsi (495,6 mg) bylo získáno 289,7 mg látky s bodem tání 175-179 °C a ta (275 mg) byla chromatografována na sloupci silikagelu (10 g) chloroformem a následně směsí chloroform – ethanol 19 : 1. Z frakcí obsahujících hlavní složky bylo odpařením rozpouštědla získáno 243,8 mg látky s bodem tání 178-182 °C. Tato látka (223,7 mg) byla rozpuštěna ve směsi chloroformu s ethanolem, k roztoku byl přidán silikagel (2,5 g), ze suspenze byla ve vakuu odpařena rozpouštědla a zbytek po vysušení v sušárně při 45 °C byl chromatografován na sloupci silikagelu (10 g) směsí benzen – ethyl-acetát 4 : 1. Ve spojených frakcích, v nichž byly pomocí TLC indikovány pouze dvě hlavní rozpuštěné sloučeniny (frakce s minoritními látkami předcházely), byl po

několika hodinách patrný bílý zákal; po 6 dnech klidu při teplotě místnosti byla vyloučená pevná fáze odsáta a identifikována jako sloučenina **13** (36,2 mg, b. t. 273-278 °C), z filtrátu byl odpařením rozpouštědel ve vakuu získán ester **14** (103,2 mg, b. t. 155-160 °C). Z následujících frakcí, v nichž byla pomocí TLC indikována jen sloučenina **13**, byl získán bílý pevný odparek, který byl za horka rozpuštěn ve směsi ethanol – dinethylformamid. Ze vzniklého hnědého roztoku bylo po filtraci, odpaření rozpouštědel ve vakuu a vysušení v sušárně při 45 °C získáno 52,5 mg hnědého odparku, jehož promytím směsí chloroform – ethanol 19 : 1 (1 ml) byl získán další podíl sloučeniny **13** (19,2 mg, b. t. 275-280 °C).

Sloučenina 12. Žluté krystaly, b. t. 298-300 °C (kyselina octová), výtěžek 77,5 mg. IČ spektrum (cm^{-1}): 2960-3650 (br), 3404, 3301, 3189, 3097, 3068, 2919, 2850, 1754, 1728, 1682, 1650, 1619, 1561, 1468, 1453, 1434, 1410, 1331, 1200, 1157, 1137, 1068, 1006, 931, 894, 846, 810, 779, 760, 748, 724, 699, 602, 556, 532, 516, 490, 462.

3,3a-Dihydro-3a-fenyl-5H-pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-dion (13). Bezbarvé krystaly, b. t. 275-280 °C, výtěžek 55,4 mg (6 %). IČ spektrum (cm^{-1}): 2600-3670 (br), 3421, 3283, 3204, 3147, 3085, 3058, 3032, 2988, 2975, 2926, 2910, 2871, 1697, 1671, 1627, 1608, 1586, 1493, 1479, 1450, 1357, 1301, 1253, 1244, 1229, 1158, 1107, 1088, 1033, 975, 946, 869, 833, 781, 751, 714, 695, 683, 643, 567, 494, 464.

(E)-Ethyl-2-(3-amino-2,3-dihydro-3-methyl-2-oxochinolin-4(1H)-yliden)acetát (14).

Bezbarvá látka, b. t. 155-160 °C, výtěžek 103,2 mg (10 %). IČ spektrum (cm^{-1}): 2800-3640 (br), 3370, 3303, 3284, 3193, 3084, 3058, 2982, 2914, 2869, 1713, 1686, 1648, 1613, 1586, 1577, 1482, 1450, 1437, 1368, 1339, 1280, 1221, 1188, 1158, 1105, 1024, 1010, 947, 922, 886, 869, 850, 828, 771, 748, 701, 683, 655, 608, 586, 567, 552, 524, 506, 464, 453, 430.

Testy protimikrobiální aktivity

Pro stanovení biologické aktivity jsem po dohodě s vedoucím diplomové práce použil tři látky **1,2,3**.

S RNDr. Růžičkou jsme vybrali testování na dvou druzích bakterií a na jednom druhu kvasinek. V případě bakterií se jednalo o grampozitivní *Staphylococcus epidermidis* a o gramnegativní *Escherichia coli*. Jako zástupce kvasinek byl vybrán *Saccharomyces cerevisiae*. Ke stanovení biologické aktivity byla použita metoda mikrotitrační.

Postup stanovení

1) Příprava tryptického sojového bujonu (TSB)

TSB byl použit pro testování bakterií i kvasinek.

Složení:

Enzymatický kaseinový hydrolyzát (Imuna)	2,2 g
Sojový pepton	0,4 g
D-glukosa	1,2 g
NaCl	0,6 g
K ₂ HPO ₄	0,3 g
Voda destilovaná	100,0 ml

Navažování chemikálií bylo prováděno vyžíhanou a zchladlou lancetou, poté byla baňka s bujonem vložena do tlakového hrnce a nechána asi 30 min. sterilizovat.

2) Příprava roztoků látek

Z důvodu špatné rozpustnosti látek ve vodě (rozpustnost ve vodě by byla ideální) jsem musel najít vhodné rozpouštědlo, které by rozpustilo danou látku a zároveň mělo co nejmenší vliv na mikroorganismy. Tyto požadavky nejlépe splňoval dimethylsulfoxid (DMSO). Připravil jsem si roztoky o koncentracích 20 g/l, 10 g/l, 5 g/l, 3 g/l, 1 g/l, a 0,2 g/l..

3) Mikrotitrační metoda

Tato metoda byla provedena u všech tří sloučenin **1,2,3**, zároveň je vhodná pro testování bakterií i kvasinek. Do jamek mikrotitrační destičky se sterilní špičkou dávkovalo 145 µl TSB, 5 µl základních roztoků látky v DMSO a 50 µl suspenze mikroorganismů ve

fyziologickém roztoku. Do kontrolní jamky bylo očkováno 145 μ l TSB, 5 μ l sterilního fyziologického roztoku a 50 μ l suspenze mikroorganismů, což nám sloužilo jako kontrola růstu mikroorganismů.

3) Kultivace

Mikrotitrační destičky s bakteriemi i kvasinkami byly kultivovány při 37°C. Kultivace probíhala 48 hodin u bakterií i kvasinek.

Výsledky experimentů jsou zaznamenány v tabulkách.

Tab. č. 2: Sledování účinku látky **1** na příslušné kmeny bakterií.

	bakterie				kvasinka	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
c [g/l]	den 1	den 2	den 1	den 2	den 1	den 2
5	+	+	+	+	+	+
25	+	+	+	+	+	+
75	+	+	+	+	+	+
125	+	+	+	+	+	+
250	+	+	+	+	+	+
500	+	+	+	+	+	+
kontrola růstu	+	+	+	+	+	+

Tab. č. 3 Sledování účinku látky **2** na příslušné kmeny bakterií.

	bakterie				kvasinka	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
c [g/l]	den 1	den 2	den 1	den 2	den 1	den 2
5	+	+	*	*	+	+
25	+	+	*	*	+	+
75	+	+	*	*	+	+
125	+	+	*	*	+	+
250	+	+	*	*	+	+
500	+	+	*	*	+	+
kontrola růstu	+	+	+	+	+	+

Tab. č. 4: Sledování účinku látky **3** na příslušné kmeny bakterií.

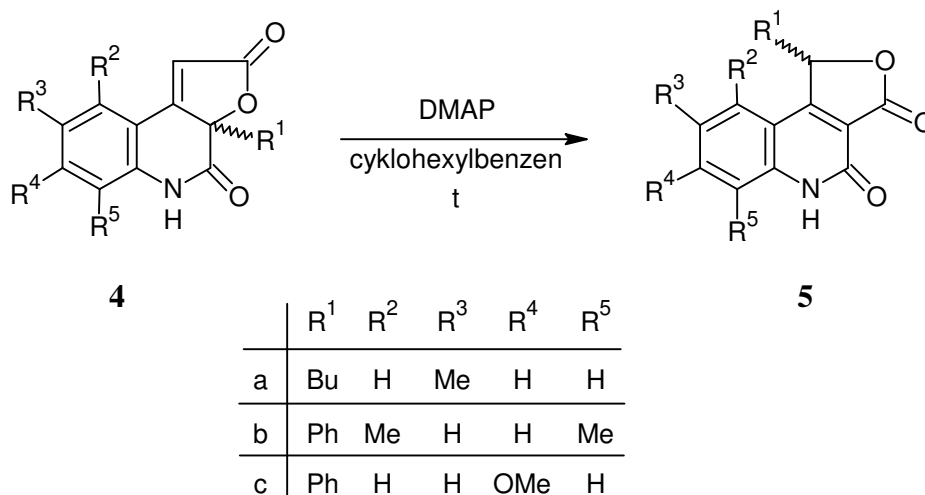
	bakterie				kvasinka	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
c [g/l]	den 1	den 2	den 1	den 2	den 1	den 2
5	+	+	+	+	+	+
25	+	+	+	+	+	+
75	+	+	*	*	+	+
125	*	*	*	*	+	+
250	*	*	*	*	+	+
500	*	*	*	*	+	+
kontrola růstu	+	+	+	+	+	+

+.....růst mikroorganismů

*.....slabý růst mikroorganismů

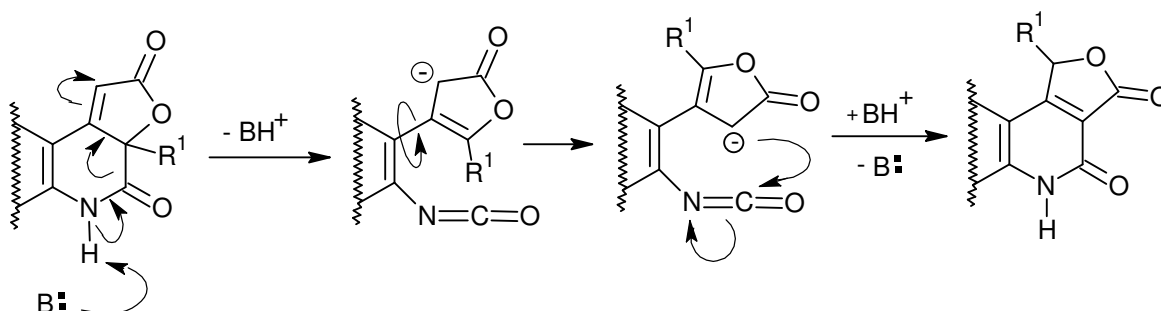
4 DISKUSE VÝSLEDKŮ

Z furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů **4a-c** byly zahříváním v cyklohexylbenzenu v přítomnosti *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu připraveny očekávané furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony **5a-c**. Sloučeniny **5a** a **5b** nebyly dosud známy. Sloučenina **5c** byla dříve získána jako vedlejší produkt při přípravě sloučeniny **4c** [51].



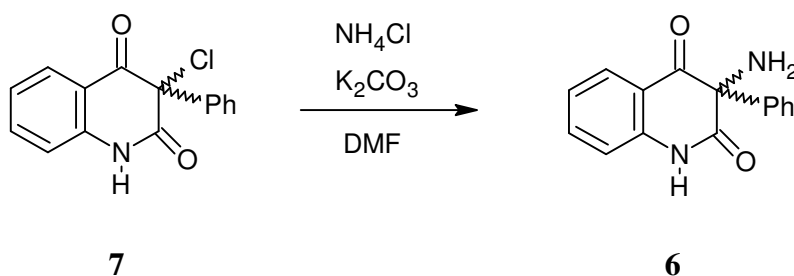
Sloučenina **4a** s alkylovou skupinou v poloze 3*a* reagovala pomaleji, než sloučeniny **4b** a **4c**, které mají v poloze 3*a* fenylovou skupinu. Vzhledem k tomu, že už byl znám negativní vliv zahřívání reakční směsi po vymizení výchozího furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionu na výtěžek izomerního furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-dionu, bylo zahřívání ukončeno vždy, jakmile přestal být reaktant **4** detektovatelný pomocí TLC. Sloučenina **4c** se projevila jako nejreaktivnější ze všech furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3*aH*,5*H*)-dionů, s nimiž byly dosud pokusy provedeny [54]. Současně rozdíly v reaktivitě sloučenin **4b** a **4c** ukázaly, že významný vliv na ni má i substituce na benzenovém kruhu. Velká závislost výtěžků sloučenin **5** na charakteru substituentů se dala na základě dosavadních poznatků [54] očekávat, stále však nelze formulovat pravidlo, které by umožňovalo předpovědět, zda určitá změna substituentu reaktantu bude mít za následek zvýšení nebo snížení výtěžku produktu. K objasnění reakčního mechanismu by mohla přispět identifikace vedlejších produktů. Proto byly provedeny pokusy o izolaci vedlejších produktů, avšak nebyly úspěšné a žádný vedlejší produkt nebyl identifikován.

Nejjednodušší návrh reakčního mechanismu, který je vyjádřen následujícím schematem, předpokládá vznik intermediátu s isokyanátoskupinou otevřením kruhu mezi atomy 3a-C a 4-C účinkem báze.



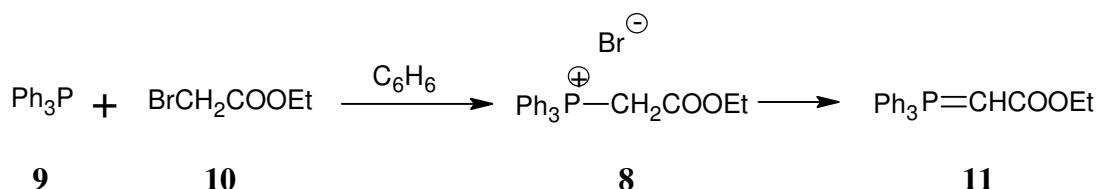
Toto schema je v souladu se zjištěním, že furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-diony substituované na atomu dusíku za uvedených podmínek nereagují [57]. Ve snaze o potvrzení navrženého mechanismu byl proveden přesmyk sloučeniny **4a** v přítomnosti nadbytku benzylaminu a místo katalytického množství *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu. Tato změna měla za následek zpomalení reakce, přičemž výtěžek připravené sloučeniny **5a** byl prakticky stejný, jako při provedení reakce za katalýzy *N,N*-dimethylpyridin-4-aminem. Nepodařilo se však izolovat derivát močoviny, který měl podle očekávání vzniknout reakcí intermediární isokyanátosloučeniny s benzylaminem, ani jiný vedlejší produkt. Navržený mechanismus tedy nebyl potvrzen ani vyvrácen.

V souladu se zadáním diplomové práce byl připraven 3-amino-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**6**) popsáním postupem [52] spočívajícím v amonolýze 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**7**), kdy amoniak je generován *in situ* reakcí chloridu amonného s uhličitánem draselným a reakčním prostředím je dimethylformamid.

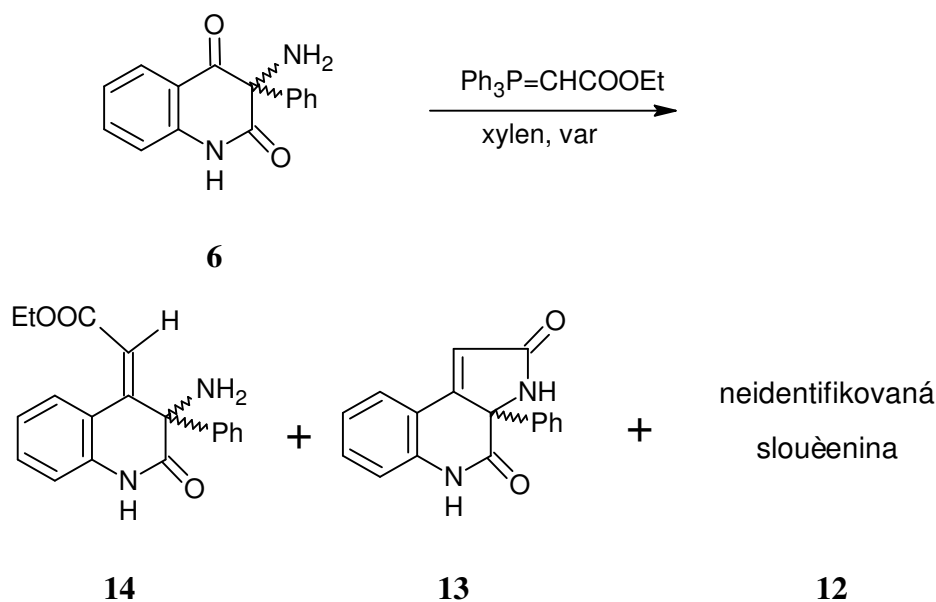


Vzniklý amin se izoluje z reakční směsi zředěné vodou extrakcí do benzenu. Vzhledem k nepříznivému rozdělení aminu **6** mezi vodnou a organickou fází má tato operace klíčový význam z hlediska jeho výtěžku. Pečlivým opakováním extrakce, dokud byla přítomnost aminu **6** v extraktu detekovatelná pomocí TLC, byl tento amin v čistém stavu získán s výtěžkem 66 %, zatímco v literatuře [52] je uveden výtěžek 53 %.

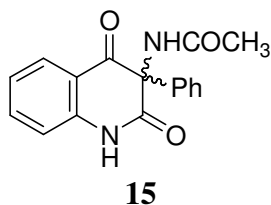
Pro provedení reakce aminu **6** s ethyl-(trifenylfosforanylidem)acetátem (**11**) bylo potřeba uvedený reaktant připravit. K přípravě ylidu **11** byl použit popsáný postup [49] vycházející z trifenyfosfinu (**9**) a ethyl-bromacetátu (**10**), jejichž reakcí se získá fosfoniová sůl **8**, a ta se eliminací bromovodíku účinkem vodného roztoku hydroxidu sodného přemění na konečný produkt **11**.



Reakcí aminu **6** s ylidem **11** provedenou standardním postupem [55],[56] v xylenu. Vznikla komplikovaná obtížně dělitelná směs. K separaci látek bylo použito kombinace sloupcových chromatografií a krystalizací. Podařilo se izolovat očekávané produkty, tj. nenasycený ester **14** a 3,3a-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-dion **13**. Kromě těchto očekávaných sloučenin byla izolována také sloučenina **12**, jejíž struktura není dosud známa.



Zatím je na základě porovnání s autenticou sloučeninou vyloučena totožnost sloučeniny **12** s očekávatelným *N*-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-fenylchinolin-3-yl)acetamidem (**15**). Podle IČ spektra jsou v molekule sloučeniny **12** dvě karbonylové skupiny, kterým odpovídají absorpční maxima s vlnovky 1728 cm^{-1} a 1754 cm^{-1} .



Pokus o syntézu 3,3a-dihydro-3a-fenyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*c*]chinolin-2,4-dionu z 3-amino-3-fenylchinolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dionu přes 2-[2,4-dioxo-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3yl)amino]-2-oxoethyl(trifenyl)fosfonium bromid z časových důvodů nebyl proveden.

Testy protimikrobiální aktivity

Tři sloučenin jsem provedl testy biologické aktivity. Z výsledků mikrotitrační metody, které jsou shrnuty v tab.č. 2 – tab.č.4 na str. 40-41, je patrné, že u sloučeniny **1** nebyly pozorovány žádné inhibiční účinky na použité kultury bakterií a kvasinky. U látky **2** byl zaznamenán slabší růst *Escherichia coli* při všech testovaných koncentracích (5 - 500 mg/l) proti růstu v kontrolních jamkách, což ukazuje na částečný vliv této sloučeniny na testovanou kulturu. Na ostatních kulturách byl pozorován znatelnější růst. U třetí testované látky **3** v koncentracích 75 – 500 mg/l byl také zaznamenán slabší růst *Escherichia coli* proti kontrole, zatímco v nižších koncentracích (5, 25 mg/l) byl růst srovnatelný s kontrolou. Stejně tak byl slabší růst *Staphylococcus epidermidis* oproti kontrole zjištěn v koncentracích 125 – 500 mg/l, v nižších koncentracích (5 - 75 mg/l) a u kvasinky ve všech koncentracích nebyl růst od kontroly odlišný.

ZÁVĚR

Zahříváním furo[2,3-*c*]chinolin-2,4(3a*H*,5*H*)-dionů **4a-c** v cyklohexylbenzenu s katalytickým množstvím *N,N*-dimethylpyridin-4-aminu byly připraveny očekávané furo[3,4-*c*]chinolin-3,4(1*H*,5*H*)-diony **5a-c** s výtěžky od 12 % do 52 %. Mechanismus těchto přesmyků nebyl objasněn.

Reakcí aminu **6** s ylidem **11** ve vařícím xyleny vznikla komplikovaná obtížně dělitelná směs, ze které byly s nízkými výtěžky izolovány očekávané produkty, tj. ester **14** s výtěžkem 10 % a 3,3a-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*c*]chinolin-2,4-dion **13** s výtěžkem 6 %. Kromě těchto očekávaných sloučenin byla izolována také dosud neidentifikovaná sloučenina **12**.

Z provedených mikrobiologických testů vyplývá, že sloučenina **1** nemá žádné inhibiční účinky na testované druhy mikroorganismů. U látky **2** byl zjištěn částečný vliv na omezení růstu *Escherichia coli* při všech koncentracích. Sloučenina **3** vykazuje zeslabení růstu *Escherichia coli* a *Staphylococcus epidermidis* při vyšších koncentracích této látky. Pro důkladné zjištění antimikrobiální účinnosti výše jmenovaných sloučenin by bylo nutno provést komplexnější testy.

SUMMARY

Three furo[2,3-*c*]quinoline-2,4(3*aH*,5*H*)-diones **4a-c** were converted to the expected furo[3,4-*c*]quinoline-3,4(1*H*,5*H*)-diones **5a-c** by heating in cyclohexyl benzene with catalytic amount of *N,N*-dimethylpyridine-4-amine. Compound **4a** with alkyl group in the position 3*a* reacted more slowly than compounds **4b** and **4c** bearing phenyl group in the position 3*a*. The differences between the reactivities of compounds **4b** and **4c** showed herewith that they are significantly influenced by the substitution of benzene ring. The yields of compounds **5** depend substantially on the character of all substituents. The reaction mechanism is not explained yet.

The reaction of 3-amino-3-phenylquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**6**) with ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (**11**) in boiling xylene afforded a complex mixture from which 3,3*a*-dihydro-3*a*-phenyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*c*]quinoline-2,4-dione (**13**) and (*E*)-ethyl 2-(3-amino-2,3-dihydro-3-methyl-2-oxoquinoline-4(1*H*)-ylidene)acetate (**14**) were isolated by repeated column chromatography and crystallisation in the yield 6 % and 10 %, respectively. Moreover, an unidentified compound (**12**) was isolated from the mentioned mixture.

The performed microbial tests have resulted in the conclusion, that compound **1** has not any inhibitor effect on tested species of microorganisms. A partial influence on grow inhibition of *Escherichia coli* was found in the case of compound **2** at all concentrations. The compound **3** in higher concentrations showed a grow inhibition of *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*. More complex tests would have to be performed to determine thoroughly the antimicrobial activity of mentioned compounds.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SHIMIZU, M. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. XLI. Claisen conversion of 3-allyloxyquinoline. *Yakugaku Zasshi* 1944, roč. 64, č. 10A, s. 47-48; Chem. Abstr. **1951**, 45, 49920.
- [2] MAJUMDAR, K. C., KUNDU, A. K., CHATTERJEE, P. Studies in [3,3] sigmatropic rearrangements: facile regioselective synthesis of furo[2,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-ones and 3*H*-pyrano[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ones. *J. Chem. Res. Miniprint* **1995**, roč. 51, s. 2301-2318.
- [3] USUI, T., TSUBONE, Y., TANAKA, A. Studies on furan derivatives. X. Preparation of 2-methylfuro[2,3-*c*]quinoline derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, roč. 22, č. 3, s. 849-852.
- [4] MAJUMDAR, K. C., KUNDU, A. K., BISWAS, P. Unusual ring contraction of 3*H*-pyrano[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ones to furo[2,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-ones. *Heterocycles* **1999**, roč. 51, č. 3, s. 471-474.
- [5] MAJUMDAR, K. C., KUNDU, A. K., BISWAS, P. Synthesis of furo[2,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-ones. *Heterocycles* **1999**, roč. 51, č. 10, s. 2399-2406.
- [6] MAJUMDAR, K. C.; KUNDU, A. K. Studies in sigmatropic rearrangement of 3-(4-aryloxybut-2-ynyloxy)-1-methylquinolin-2-ones: synthesis of 3*H*-pyrano[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ones and furo[2,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-ones. *Heterocycles* **1997**, roč. 45, č. 8, s. 1467-1475.
- [7] GÖRLITZER, K., FABIAN, J., JONES, P. G.; FROHBURG, P., DRUTKOWSKI, G. Furo[2,3-*c*]quinolines and furo[3,4-*c*]quinolines - synthesis and investigation of lipoxygenase inhibition. *Pharmazie* **2002**, roč. 57, č. 3, s. 159-168.
- [8] KLÁSEK, A. a KAFKA, S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, roč. 35, s. 307.
- [9] MAJUMDAR, K. C. a KUNDU, A. K. *Synth. Commun.*, **1996**, roč. 26, s. 4023.
- [10] GOERLITZER, K. a BEHRJE, H. *Pharmazie*, **1996**, roč. 51, s. 528-534.
- [11] GOERLITZER, K., FABIAN, J., JONES, P. G. FROHBURG, P. a DRUTKOWSKI, G. *Pharmazie*, **2002**, roč. 57, s. 159-168.

- [12] JAROCH, S., HOELSCHER, P., REHWINKEL, H., SUELZLE, D., BURTON, G., HILLMAN, M. a MCDONALD, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, roč. 12, s. 2561-2564.
- [13] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, K., POLIS, J. a KOSMRLJ, J. *Heterocycles*, **1998**, roč. 48, s. 2309-2326.
- [14] METH-COHN, O. a TAYLOR, D. L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, roč. 34, s. 3629.
- [15] MAJUMDAR, K. C. a BRATTACHARYYA, T. J. *Chem. Research, Synop.*, **1997**, s. 244.
- [16] NAIR, V., MENON, R. S., VINOD, A. U. a VIJI, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, roč. 43, s. 2293.
- [17] LEE, Y. R., BYUN, M. W. a KIM, B. S. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1998**, roč. 19, s. 1080.
- [18] REISCH, J. a IDING, M. *Pharmazie*, **1994**, roč. 49, s. 62.
- [19] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, K., SEDMERA, P. a HALADA, P. *Heterocycles*, **2003**, roč. 60, s. 799.
- [20] MALASSENE, R., SANCHEZ-BAJO, L., TOUPET, L., HURVOIS, J.-P. a MOINET, C. *Synlett*, **2002**, s. 1500.
- [21] CHEN, L., LI, Z. a LI, C.-J. *Synlett*, **2003**, s. 732.
- [22] YADAV, J. S., REDDY, B. V. S., UMA GAYATHRI, K. a PRASAD, A. R. *Synthesis*, **2002**, s. 2537.
- [23] WANG, Y.-G., LIN, X.-F. a CUI, S.-L. *Synlett*, **2004**, s. 1175.
- [24] SRINIVAS, K. V. N. S. a DAS, B. *Synlett*, **2004**, s. 1715.
- [25] YADAV, J. S., REDDY, B. V. S., MADHURI, C. R. a SABITHA, G. *Synthesis*, **2001**, s. 1065.
- [26] KUMAR, R. S., NAGARAJAN, R. a PERUMAL, P. T. *Synthesis*, **2004**, s. 949.
- [27] YADAV, J. S., REDDY, B. V. S., MADHURI, C. R. a SABITHA, G. *Synthesis*, **2001**, s. 1065.
- [28] KUMAR, R. S., NAGARAJAN, R. a PERUMAL, P. T. *Synthesis*, **2004**, s. 949.

- [29] CHEN, Y.-L., CHUNG, C.-H., CHEN, I.-J., CHEN, P. H. a JENG, H. Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, roč.10, s. 2705.
- [30] MAJUMDAR, K. C. a BRATTACHARYYA, T. *Synth. Commun.*, **1998**, roč. 28, s. 2907.
- [31] MOLINA, P., ALAJARRIN, M. a SANCHEZ-ANDRADA, P. *Synthesis*, **1993**, s. 225.
- [32] MAKOVEC, F., CAPPELLI, A., ANZINI, M., VOMERO, S. a ROVATI, L. C. *U. S. Pat.*, **2002**, roč. 6, s. 978.
- [33] DI SANTO, R., COSTI, R., FORTE, M. a GALEFFI, C. *Arkivoc*, **2004**, s. 181 (http://www.arkat-usa.org/ark/ARKIVOC/arkivoc_articles.asp).
- [34] VIRANYI, A., NYERGES, M., BLASKO, G. a TOKE, L. *Synthesis*, **2003**, s. 2655.
- [35] MEKKEIMER, R. A. *Synthesis*, **2000**, s. 2078.
- [36] BACHY, A., FRAISSE, L., KEANE, P., MENDES, E., VERNIERES, J. C. a SIMIAND, J. *Eur. Pat. Appl. EP*, **1994**, 587, 473 (*Chem. Abstr.*, **1994**, 121, 108763).
- [37] CHOI, J.-K., YUM, E. K., KIM, S. S., KANG, S. K., CHEON, H.G. a KIM, H.J. *PCT Int. Appl. WO*, **2000**, roč. 1, s. 696 (*Chem. Abstr.*, **2000**, 132, 93305).
- [38] NYERGES, M., FEJES, I. a TOKE, L. *Synthesis*, **1992**, s. 1823.
- [39] HARA, O., SUGIMOTO, K., MAKINO, K. a HAMADA, Y. *Synlett*, **2004**, s. 1625.
- [40] CHOI, J.-K., KIM, S. S., YUM, E. K., CHO, S. Y. a KANG, S. K. *PCT Int. Appl. WO*, **1997**, roč. 44, s. 342 (*Chem. Abstr.*, **1998**, roč. 128, s. 34754).
- [41] FRESNEDA, P. M., MOLINA, P. a DELAGADO, S. *Tetrahedron*, **2001**, roč. 57, s. 6197.
- [42] POUSSET, J.-L.; MARTIN, M.-T., JOSSANG, A. a BODO, B. *Phytochemistry* **1995**, roč. 39, s. 735-736.
- [43] SHARAF, M. H. M.; SCHIFF, P. L.; TACKIE, A. N.; PHOEBE, C. H. a MARTIN, G. E. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**; roč. 33, s. 239-244.

- [44] SHARAF, M. H. M.; SCHIFF, P. L.; TACKIE, A. N.; PHOEBE, C. H.; JOHNSON, R. L. a spol. *J. Heterocycl. Chem.*; **1996**, roč. 33; s. 789-798.
- [45] STADLBAUER, W., LASCHOB, R. a KAPPE, T. *Monatsch. Chem.*, **1991**, roč. 122, s. 853.
- [46] JONCKERS, T. H. M., MAES, B. U. W., LEMIERE, G. L. F., ROMBOOTS, G., PIETERS, L., HAEMERS, A. a DOMMISSE, R. A. *Synlett*, **2003**, s. 615.
- [47] ABASS, M. *Synth. Commun.*, **2000**, roč. 30, s. 2735.
- [48] MOUADDIB, A., JOSEPH, B., HASNAOUI, A. a MEROUR, J. Y. *Synthesis*, **2000**, s. 549.
- [49] VEČEŘA, M. a PANCHARTEK, J.: *Laboratorní příručka organické chemie*, SNTL, Praha **1987**, s. 73.
- [50] OEHME, G., PRACEJUS, H. a PRAKT, J. *Chem.* **1980**, roč. 322, č. 5, s. 798-808.
- [51] KAFKA, S.: *nepublikované výsledky*.
- [52] KAFKA, S., KLÁSEK, A., POLIS, J. a KOŠMRLJ, J.: *Heterocycles* **1998**, roč. 57, s. 1659-1682.
- [53] KAFKA, S., KOVÁŘ, M., KLÁSEK, A. a KAPPE, T.: *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, roč. 33, s. 1977-1982.
- [54] KAFKA S., KLÁSEK A., KOŠMRLJ J.: *nepublikované výsledky*.
- [55] KAFKA, S., KLÁSEK, A., KOŠMRLJ, J., POLIS, J.: *nepublikované výsledky*.
- [56] ROSENBREIEROVÁ, V.: *Diplomová práce*. FT UTB, Zlín **2003**.
- [57] KLÁSEK, A.: *nepublikované výsledky*.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

TBAC – tetrabutylamin chlorid

TFA – trifluoroctová kyselina

DMF – dimethylformamid

DMAP – dimethylamidopyridin

Boc₂O – bis(*tert*-butyl)-dikarbonát

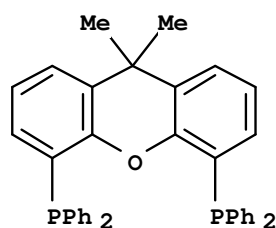
TEA – triethylamin

THF - tetrahydrofuran

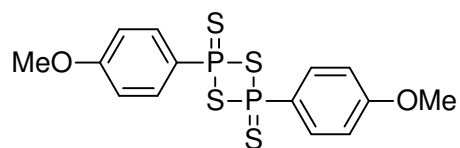
BINAP - 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binafthyl

Pd₂(dba)₃ - tris(dibenzylideneacetonyl)bis-palladium;

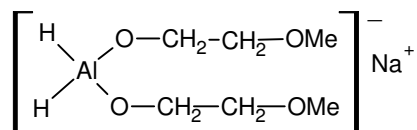
XANTPHOS - 9,9-dimethyl-4,5-bis(difenylfosfino)-9*H*-xanthen



Lawessonovo činidlo:



Red-Al:



SEZNAM TABULEK

- Tabulka č.1 Průběh zahřívání reakční směsi při přesmyku sloučeniny 4a v přítomnosti benzylaminu.
- Tabulka č.2 Sledování účinku látky **1** na příslušné kmeny bakterií.
- Tabulka č.3 Sledování účinku látky **2** na příslušné kmeny bakterií.
- Tabulka č.4 Sledování účinku látky **3** na příslušné kmeny bakterií.

