

# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

**Přírodovědecká fakulta**

**Katedra organické chemie**

## **4-Chlor-3-formylkumarin, jeho příprava, reakce s DMSO a dalšími vybranými rozpouštědly**

### **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Vypracovala:	Bc. Marie Boháčová
Vedoucí diplomové práce:	Mgr. Ludmila Hradilová PhD.
Konzultant:	prof. Ing. Pavel Hradil, CSc.
Studijní obor:	Organická chemie
Studijní program:	Chemie
Typ studia:	Prezenční
Termín odevzdání práce:	6. 5. 2014

Děkuji svému vedoucímu práce Mgr. Ludmile Hradilové PhD. za odborné vedení a cenné rady, které mi poskytla při zpracování diplomové práce.

Děkuji prof. Ing. Pavlu Hradilovi CSc. za neobyčejnou ochotu, se kterou se mi věnoval a celému kolektivu laboratoří výzkumného oddělení Farmak a.s. za pomoc při řešení experimentální části diplomové práce.

Já, Marie Boháčová, prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod odborným dohledem Mgr. Ludmily Hradilové PhD. Veškerou použitou literaturu jsem uvedla na konci práce.

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci

V Olomouci dne:

.....

## Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Marie Boháčová
Název práce:	4-Chlor-3-formylkumarin, jeho příprava, reakce s DMSO a dalšími vybranými rozpouštědly
Typ práce:	Diplomová
Pracoviště:	Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta UP
Vedoucí práce:	Mgr. Ludmila Hradilová PhD.
Rok obhajoby práce:	2014

Abstrakt: Tato práce se zabývá přípravou a reaktivitou 4-chlor-3-formylkumarinu. Jako první byla studována jeho reakce s DMSO. Změnou podmínek, především teplotou a rozpouštědlem, lze získat až 9 různých látek. Bylo zjištěno, že 4-chlor-3-formylkumarin je velmi reaktivní a kromě DMSO reaguje i s dalšími rozpouštědly jako DMF, alkoholy nebo vodou. Další část této práce je zaměřena na chloraci 4-hydroxykumarinu. Pomocí pěti různých chloračních činidel, také v závislosti na jejich koncentraci a teplotě reakce, bylo připraveno 9 produktů. V teoretické části jsou zpracovány články, zaměřené na  $\beta$ -chlorvinyl aldehydy šestičlenných derivátů a šestičlenných derivátů s přikondenzovaným benzenovým jádrem, které obsahují heteroatom kyslík, síru anebo dusík.

Klíčová slova: 4-chlor-3-formylkumarin, 4-hydroxykumarin, DMSO, chlorační činidla, reakce s rozpouštědly

Počet stran:	62
Počet příloh:	14
Jazyk:	Čeština

**Bibliographical identification:**

Author's first name and surname: Marie Boháčová  
Title: 4-Chloro-3-formylcoumarin, preparation, reaction with DMSO and other selected solvents  
Type of thesis: Master  
Department: Department of organic chemistry, Faculty of science Palacky University, Czech Republic  
Supervisor: Mgr. Ludmila Hradilová PhD.  
The year of presentation: 2014

Abstract: This work deals with preparation and reactivity of 4-chloro-3-formylcoumarin. At first the reaction with DMSO was studied. Nine different substances were obtained by modification of conditions, mainly temperature and solvent. It was found out that 4-chloro-3-formylcoumarin is very reactive and besides DMSO reacts also with other solvents like DMF, alcohols and water. Next part of this work concentrates on chlorination of 4-hydroxycoumarin. Using five different chlorination agents depending also on concentration and reaction temperature nine substances were prepared. Theoretical part focuses on  $\beta$ -chlorovinyl aldehydes of six-membered ring derivatives and six-membered ring derivatives with condensed benzene ring, which contain following heteroatoms: oxygen, sulphur or nitrogen.

Keywords: 4-chloro-3-formylcoumarin, 4-hydroxycoumarin, DMSO, chlorinating agents, reaction with solvents

Number of pages: 62  
Number of appendices: 14  
Language: Czech

## Obsah

<b>1. Cíl práce.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Úvod.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Teoretická část.....</b>	<b>2</b>
3.1 Úvodní část.....	2
3.2 Zavedení formylskupiny .....	3
3.2.1 Vilsmeierova reakce .....	3
3.2.2 Cyklizace.....	12
3.2.3 Metalace .....	19
3.3 Zavedení halogenu.....	29
3.3.1 Metalace .....	29
3.3.2 Chlorace .....	29
3.4 Přeměna vhodné funkční skupiny na aldehydovou .....	30
3.4.1 Oxidace .....	30
3.4.2 Redukce.....	32
<b>4. Výsledky a diskuse .....</b>	<b>35</b>
4.1 Reakce 4-hydroxykumarinu <b>I</b> s oxychloridem fosforečným.....	35
4.2 Příprava standardů .....	37
4.3 Chlorace 4-hydroxykumarinu <b>I</b> .....	40
4.4 Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu <b>II</b> s DMSO.....	42
4.5 Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu <b>II</b> s dalšími rozpouštědly.....	44
<b>5. Experimentální část.....</b>	<b>47</b>
<b>6. Závěr.....</b>	<b>53</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>56</b>
<b>8. Seznam použitých symbolů a zkratek.....</b>	<b>60</b>
<b>9. Přílohy .....</b>	<b>62</b>

## 1. Cíl práce

Posouzení vhodnosti 4-chlor-3-formylkumarinu jako výchozí látky pro přípravu vícejaderných heterocyklů.

Studium reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s DMSO.

Příprava standardů vzniklých látek nezávislou cestou.

Studium reaktivity 4-chlor-3-formylkumarinu s dalšími rozpouštědly

Studium reakcí 4-hydroxykumarinu s chloračními činidly

## 2. Úvod

Touto diplomovou prací jsem navázala na svou bakalářskou práci, ve které jsem se věnovala přípravě prekurzorů pro deriváty kumarinu s anelovaným heterocyklickým kruhem v poloze 3,4. Jako nadějná výchozí látka se jevil 4-chlor-3-formylkumarin. Reakce, při kterých byl použit, byly ale špatně reprodukovatelné a téměř vždy vznikaly směsi více látek. Během analýzy této látky na NMR docházelo po rozpuštění v DMSO-*d*<sub>6</sub> překvapivě k intenzivnímu uvolňování plynu a vzniku celé řady látek. Protože tato reakce nebyla v literatuře nalezena, zaměřila jsem se na ni ve své praktické části diplomové práce a pokusila jsem se identifikovat uvolňovaný plyn i vznikající látky. Izolované látky byly identifikovány strukturní analýzou (HRMS, NMR). Díky tomu, že vznikaly směsi mnoha látek, bylo nezbytné syntetizovat standardy nezávislou cestou. Ty byly využity pro jednoznačnou identifikaci vznikajících látek. Kromě DMSO bylo ověřováno chování 4-chlor-3-formylkumarinu i v dalších rozpouštědlech.

Další zajímavou oblastí, na kterou jsem při své práci narazila, byla chlorace 4-hydroxykumarinu. Jako chlorační činidla byly zvoleny oxychlorid fosforečný, thionylchlorid, fosforylchlorid, chlorid fosforitý a *N*-chlorsukcinimid. Mým úkolem bylo prostudovat jaký vliv má teplota a použité chlorační činidlo na vznik, případně čistotu produktu.

Teoretickou část jsem zaměřila na přípravu  $\beta$ -chlorvinyl aldehydů, látek podobných 4-chlor-3-formylkumarinu.

### 3. Teoretická část

Díky řadě anomálií, na které jsem při syntéze 4-chlor-3-formylkumarinu a reakcích s ním narazila, jsem se v rešeršní části věnovala syntéze látek podobných, které mají v molekule formyl skupinu a halogen.

Konkrétně jsem se zaměřila na šestičlenné deriváty a šestičlenné deriváty s přikondenzovaným benzenovým jádrem, které obsahují heteroatom kyslík, síru anebo dusík.

#### 3.1 Úvodní část

Existuje celá řada metod přípravy těchto sloučenin. Do molekuly obsahující halogen je možné zavést formyl skupinu (kapitola 3.2), cyklizovat vhodnou alifatickou sloučeninu (kapitola 3.2.2) případně přeměnit některou z vhodných skupin na aldehyd (kapitola 3.4). Další možností je zavést do molekuly aldehydu halogen (kapitola 3.3), případně na něj některou skupinu přeměnit.

Hlavní metodou přípravy těchto derivátů je Vilsmeierova reakce. Reakčním činidlem je většinou DMF s  $\text{POCl}_3$  a jako intermediát vzniká iminiová sůl. Za podmínek Vilsmeierovy reakce probíhá i cyklizace, která se využívá především na přípravu derivátů pyridinu, chinolinu a pyranu. V některých případech této cyklizační reakci předchází Beckmannův přesmyk.

Další často využívanou metodou především při přípravě halogen formylpyridinů je metalace, která probíhá dvěma způsoby. První metoda spočívá v přeměně halogenpyridinů výměnou halogenu za kov. Nejběžnější činidla používaná při této přeměně jsou organolithné, Grignardovy sloučeniny a palladium. Tímto způsobem byly připraveny např. deriváty 2-halogen-3-formylpyridinu. Druhým způsobem syntézy je reakce *ortho*-lithium halogenpyridinu s DMF. Takto byly připraveny 4-halogen-3-formylpyridiny, 2-halogen-3-formylpyridiny, 3-halogen-4-formylpyridiny a 3-halogen-2-formylpyridiny.

Třetí významná metoda spočívá v převedení methyl skupiny na kyselinu nebo na její funkční deriváty (estery, nitrily, iminy) případně hydroxymethyl deriváty. Následnou specifickou transformací každého meziprojektu byl získán odpovídající aldehyd<sup>1</sup>.



## 3.2 Zavedení formylskupiny

Mezi základní reakci zavedení formylskupiny patří Vilsmeierova reakce. Jako činidlo se využívá chlormethyleniminiová sůl, která byla objevena roku 1927 a vzniká reakcí oxychloridem fosforečným a dimethylformamidu při teplotě  $-5$  až  $0^{\circ}\text{C}$ . Je popsána pro různé heterocyklické sloučeniny např. pyran, thiopyran, kumarin, chinolin, pyridin atd. Šestičlenné heterocyklické sloučeniny obsahující atom kyslíku nebo síry byly připraveny výhradně touto reakcí.

### 3.2.1 Vilsmeierova reakce

Vilsmeierova reakce byla nejprve využívána pro formylaci aktivovaných aromatických a karbonylových sloučenin. Dnes se využívá zejména při syntéze různých heterocyklických sloučenin jako jsou chinoliny, indoly a pyridiny.

Tato reakce je významný prostředek jak zavést formyl skupinu do aktivovaného aromatického kruhu. Zúčastněná chlormethyleniminiová skupina podléhá ataku různých nukleofilů. Pod vlivem Vilsmeierova činidla na ketony většinou vznikají sloučeniny obsahující  $\beta$ -chlorvinyl aldehydovou skupinu. Produkty těchto reakcí jsou ovlivněny především cyklickou nebo acyklickou podobou ketonu, přítomností dvojných vazeb a určité funkční skupiny obsahující kyslík. Některé šestičlenné heterocykly obsahující kyslík a síru jsou zmíněny níže<sup>1</sup>.

Reakce tetrahydrothiopyran-4-onu **1** pod Vilsmeierovými podmínkami (DMF,  $\text{POCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ) poskytuje směs produktů, přičemž požadovaný  $\beta$ -chlorvinyl aldehyd **2** byl izolován ve výtěžku 40 %. S ohledem na složité a anomální chování několika 2-cyklohexenonů (ve srovnání s cykloalkanony) při reakci s Vilsmeierovým činidlem, bylo zjišťováno, zda se endocyklická dvojná vazba bude chovat stejně jako  $\alpha,\alpha'$ -disubstituovaný keton. Dihydrothiopyran-4-on **3** za podobných podmínek poskytuje směs 4-chlor-3-formylthiopyranu **4** (30 %), 4-chlorthiopyranu **5** (37 %) a výchozí látky (20 %). Látky byly separovány vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Pokud byl dihydrothiopyran **3** substituovaný v poloze 5 a 6 fenylem, reakce probíhala rychleji a výtěžek se zvýšil na 58 %. 4-Chlor-3-formylthiopyran **4** lze připravit také oxidativní eliminací z látky **2** za použití *N*-chlorsukcinimidu a pyridinu ve výtěžku 66 %. S přebytkem NCS vzniká chlorderivát **6**<sup>2</sup> (Schéma 1).

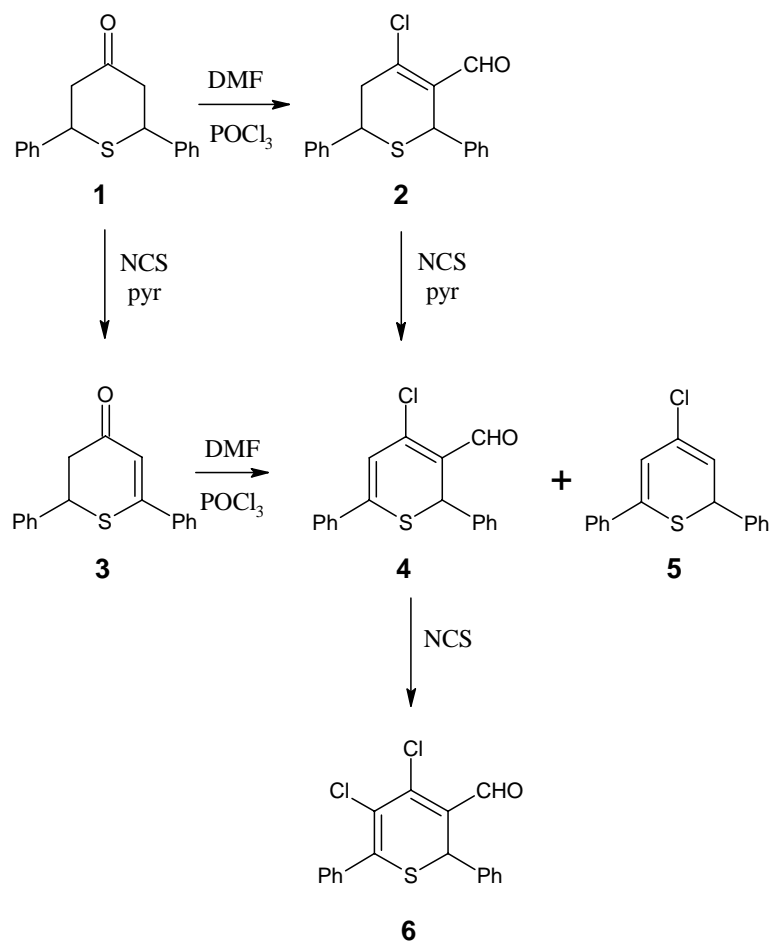


Schéma 1

Byl rovněž popsán pokus, kdy byl jako reakční činidlo vyzkoušen 1,1-dimethoxymethyl-*N,N*-dimethylamin. Podařilo se tak eliminovat vznik látky **5** jako vedlejšího produktu Vilsmeierovy reakce.

Látka **8** byla získána reakcí **3** s 1,1-dimethoxymethyl-*N,N*-dimethylaminu v toluenu a oddestilováním vzniklého methanolu ve výtěžku 69 %. Následnou deaminací v oxychloridu fosforečném byl získán aldehyd **4** ve výtěžku 77 %. Podobně lze aldehyd **2** získat z odpovídajícího tetrahydropyranu **1** ve výtěžku 63 %<sup>3</sup> (Schéma 2).

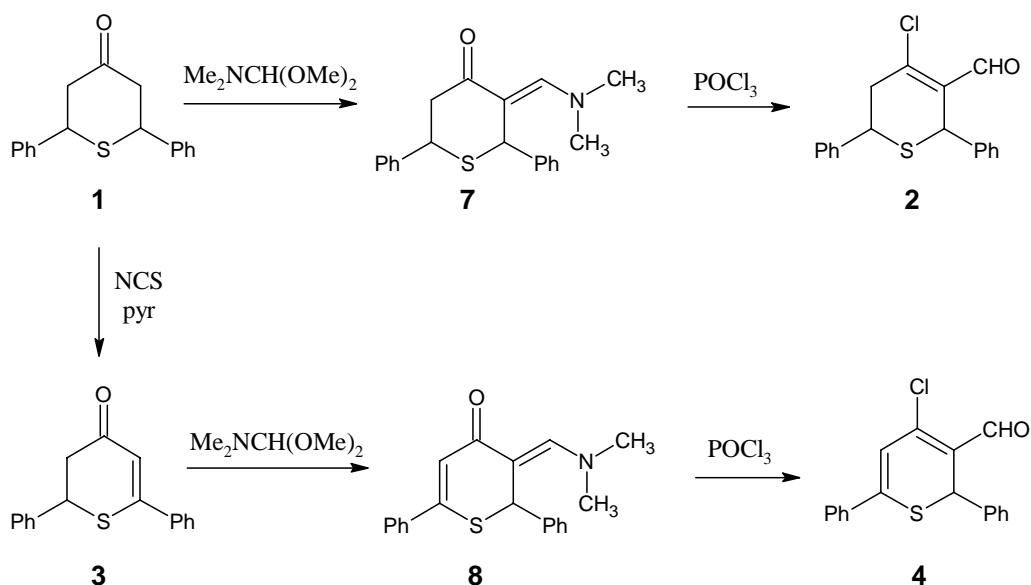


Schéma 2

Dále byl zkoumán vliv reakčních podmínek na průběh obdobné reakce ve skupině derivátů thiochromanonu. Thiochroman-4-on **9** reaguje za daných podmínek na  $\beta$ -chlorvinyl aldehyd **10**. Pokud byl použit přebytek Vilsmeierova činidla, teplota 100°C a delší reakční čas, proběhla zároveň i oxidace za vzniku vedlejšího produktu 3-formylthiochromonu **11** ve výtěžku 29 % (Schéma 3). V článku<sup>4</sup> byla tato reakce popsána pro 5,8-difluor derivát **9**. Do molekuly je kromě chloru možno zavést i brom. Jako bromační činidlo byl použit PBr<sub>3</sub> a reakce proběhla během 45 minut<sup>5</sup>.

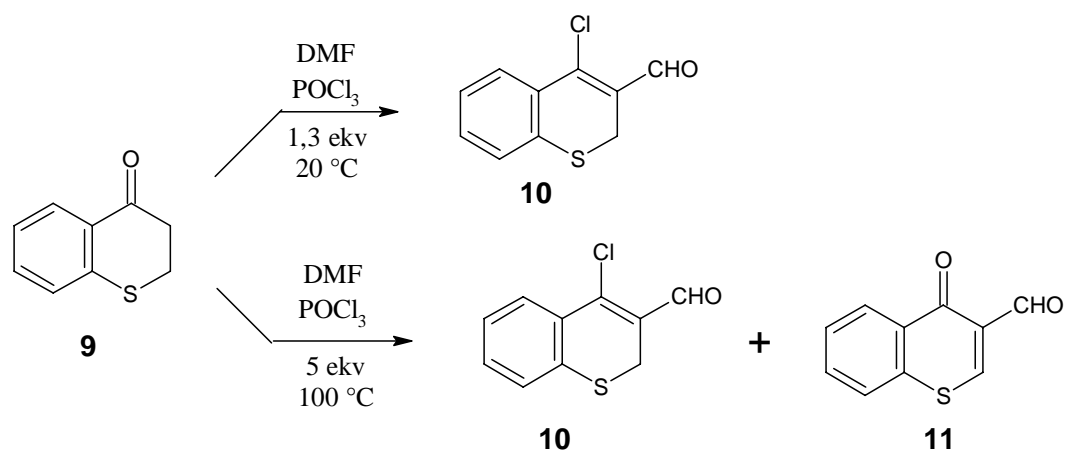


Schéma 3

Podobně reagují i odpovídající kyslíkaté heterocykly. Tetrahydropyran-4-on **12** s DMF a POCl<sub>3</sub> v trichlorethylenu při 20°C poskytuje po 24 hodinách aldehyd **13** ve výtěžku 44 %. Pro vznik brom derivátu byl místo oxychloridu fosforečného použit PBr<sub>3</sub><sup>6</sup>. Na rozdíl od

sirného analogu ale chroman-4-on **14** při 20°C neposkytuje požadovaný produkt. Aldehyd **15** vzniká ve výtěžku 36 % až při teplotě 35°C<sup>1</sup> (Schéma 4).

Reakce probíhá i s 6-chlor-8-fluorchromanonem nebo pokud je poloha 2 substituovaná fenolem, 4-methylfenolem nebo 4-methoxyfenolem. Výtěžek se pohybuje od 70 - 85 %<sup>7;4</sup>.

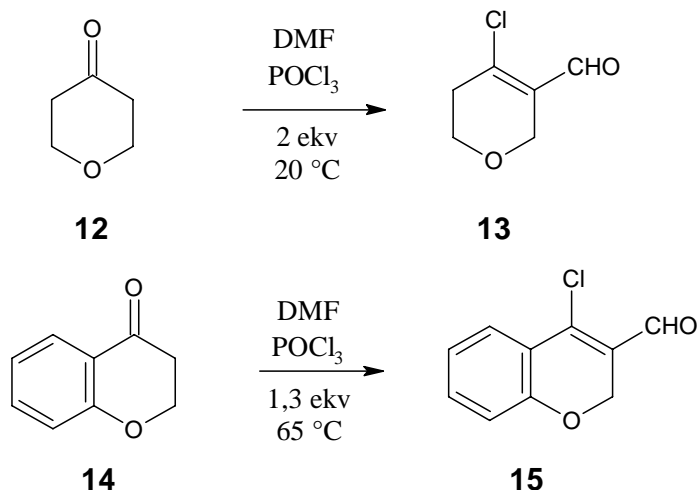


Schéma 4

Anelované kumarinové deriváty jsou široce rozšířené látky obsažené v rostlinách nebo synteticky dostupné sloučeniny s potenciálními farmakologickými účinky. Bylo zjištěno, že pro syntézu takových látek je vhodný 4-chlor-3-formylkumarin **16**, který je snadno dostupný Vilsmeierovou reakcí z 4-hydroxykumarinu **17**. V principu by přes tyto 3,4-difunkční kumariny mohla probíhat anelace mnoha heterocyklů, pokud je k dispozici reaktivní  $\beta$ -chlorvinyl aldehyd. Pokusy o připojení pyrazolového, pyryliového nebo chinolinového kruhu touto cestou se setkaly s problémy. Zkušenosti z experimentů dokládají, že kumarinové deriváty vykazují reaktivitu zvláště v podobě otevření kruhu na laktonové skupině, případně substituovatelnost atomu chloru v pozici 4. Takže připojení určitého kruhu vyžaduje vlastní reakční podmínky pro každý jednotlivý případ.

Z fenolů substituovaných v poloze *meta* a ethylesteru kyseliny malonové byly připraveny 4-hydroxykumariny **16** substituované v poloze 7, které vykazují fluorescenční vlastnosti<sup>8</sup>.

Syntéza 4-chlor-3-formylkumarinu **17** je většinou prováděna Vilsmeierovou reakcí 4-hydroxykumarinu **16** s POCl<sub>3</sub> a DMF<sup>9</sup>. Jako vedlejší produkt vznikal především 4-chlorkumarin **18** (složení ve směsi až 20 %)<sup>10</sup> a látka **19** (složení ve směsi až 50 %, pokud reakce probíhala při 60°C a stála ve vodě 2 dny)<sup>11</sup> (Schéma 5).

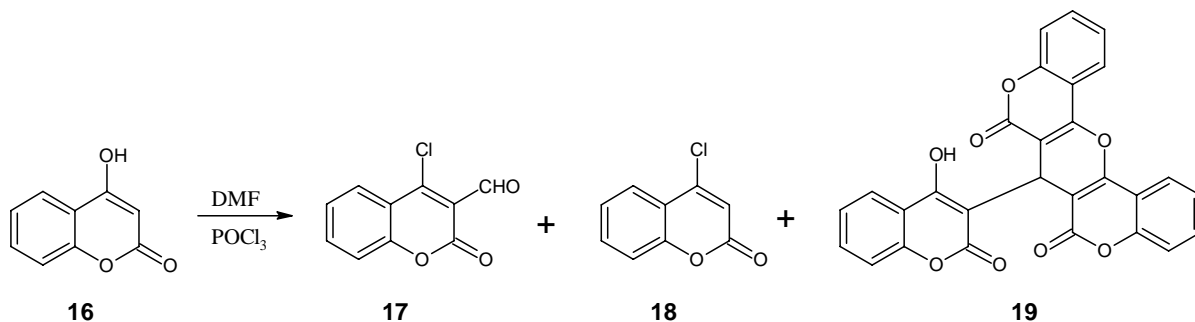


Schéma 5

Na rozdíl od kumarinových analogů, 4-hydroxychinolony **20** nemohou být formylovány a chlorovány Vilsmeierovým činidlem. Kinetické experimenty ukázaly, že u chinolonů chlorace do polohy 4 probíhá mnohem rychleji než zavedení formyl skupiny do polohy 3. Vzniklý 4-chlorchinolon dále Vilsmeierovu činidlu nepodléhá. Sloučenina **22** byla získána z 4-hydroxychinolin-2-onu **20** Reimer-Tiemannovou syntézou v malých výtěžcích (méně než 40 %) <sup>12</sup>. Naopak velmi dobré výtěžky (93 %) byly dosaženy při bazické hydrolyze fenylaminomethylenchinolin-2,4-dionů **21**. Tato látka byla připravena reakcí 4-hydroxy-2-chinolonu **20** s orthomravenčanem ethylnatým a anilinem.

Chlorace aldehydu **22** Vilsmeierovým činidlem, který by měl nukleofilní substitucí vyměňovat hydroxy skupinu, neposkytla 4-chlor-3-formylchinolon **25**, ale pokračovala další halogenací na 4-chlor-3-dichlormethylchinolon **24** ve výtěžku 73 %. Aby nevznikala směs produktů, teplota musela být udržována pod 5°C. Požadovaný produkt **25** byl získán až následnou kyselou hydrolyzou. Pokud byl dusík substituován, reakce probíhala i bez přítomnosti DMF. Pokud byla látka **22** zahřívána s oxychloridem fosforečným jako rozpouštědlem bez přítomnosti DMF, všechny kyslíkaté skupiny byly nahrazeny chlorem za vzniku 2,4-dichlor-3-dichlormethylchinolinu **23** ve výtěžku 90 %. Podobně jako u látky **24** i zde lze získat aldehyd **25** kyselou hydrolyzou ve výtěžku 52 %. Nepodařilo se ale najít selektivní metodu hydrolyzy, která by umožnila získat dichloraldehyd **26**. Při hydrolyze je totiž nejprve atakováno chinolinové jádro a až poté je přeměňována dichlormethyl skupina na aldehyd. Látka **26** nebyla získána ani oxidací methyl skupiny v 2,4-dichlor-3-methylchinolinu **27** pomocí oxidu seleničitého. Místo toho byla zaměněna chlor skupina v poloze 2 za oxo skupinu za vzniku laktamu **28**.

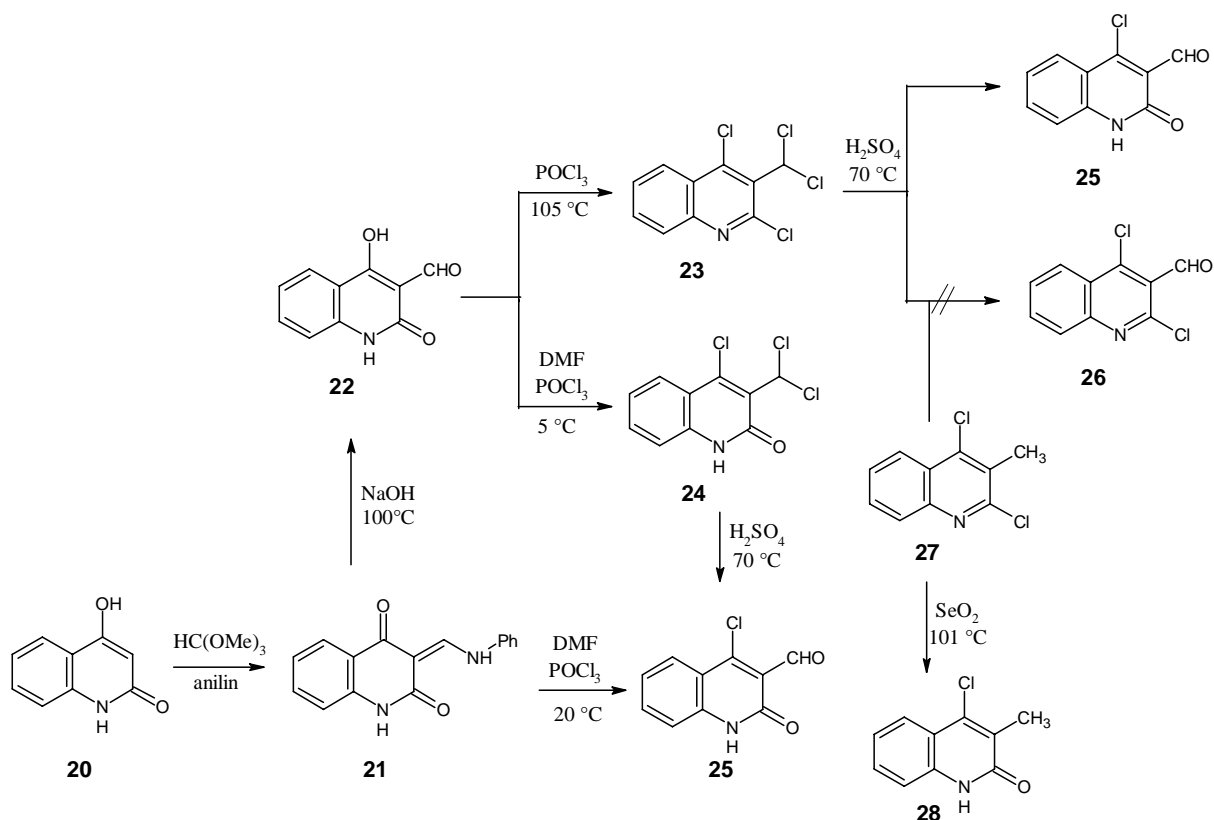


Schéma 6

Další experimenty ukázaly, že chlor skupiny v 2,4-dichlor-3-formylchinolinu **27** mají rozdílné chování v rozpouštědlech. V protickém rozpouštědle pouze chlor v poloze 2 podléhá nukleofilnímu ataku hydroxidového aniontu za vzniku 2-chinolonu. Naopak v aprotickém rozpouštědle je nejprve atakována poloha 4. Chlor v dichlormethylové skupině se svojí reaktivitou pohybuje mezi těmito dvěma případy. Z toho vyplývá, že přímou chlorací látky **22** vždy získáme sloučeninu **24** nebo **23**. K nahrazení aldehydické skupiny na dichlormethylovou dojde i pokud použijeme selektivnější chlorační činidlo DMF a oxychlorid fosforečný. 4-Chlor-3-formylchinolon **25** lze získat mnohem snadněji jedнокrokovou syntézou ve výtěžku 60 - 87 %, nechá-li se reagovat přímo fenylaminomethylenchinolin-2,4-dion **21** s Vilsmeierovým činidlem za laboratorní teploty<sup>13; 14</sup>. Výtěžek reakce byl ovlivněn substitucí v poloze 6, 7 a 8 methoxyskupinou, přičemž nejlepší výsledky poskytovala substituce v poloze 7. Výchozí 4-hydroxychinolin-2-on **20** reakcí s orthomravenčanem methylatým a aminem poskytuje fenylaminomethylenchinolin-2,4-dion **21**<sup>15</sup> (Schéma 6).

2,4-Dichlor-3-formylchinolin **26** byl nakonec získán otevřením isoxazolového kruhu a Beckmannovým přesmykem za Vilsmeierových podmínek.

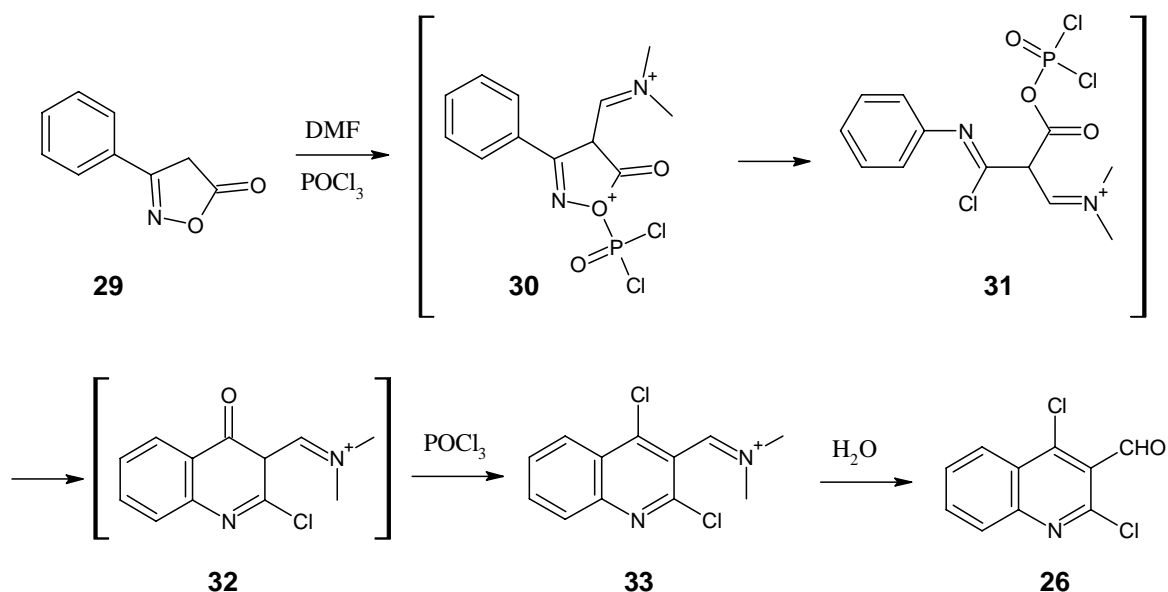


Schéma 7

Přeměna isoxazolu **29** na chinolin **26** patrně začíná tvorbou meziprojektu **30**. Ten podléhá štěpení vazby dusík – kyslík v isoxazolovém kruhu a současné migraci fenylové skupiny na elektronově deficitní dusík (Beckmannův přesmyk) a ataku chloridového aniontu na karbokationt za tvorby sloučeniny **31**. Následně probíhá nukleofilní atak fenylu na karboxylový uhlík za tvorby sloučeniny **32**, která s dalším  $\text{POCl}_3$  tvoří 2,4-dichlor-3-(dimethyliminomethyl)chinolin chlorid **33**. Ten ve vodném prostředí přechází na 2,4-dichlor-3-formylchinolin **26**<sup>16</sup> (Schéma 7).

Vilsmeierova reakce probíhá i na nasycených systémech. Jako příklad lze uvést formylaci a chloraci 4-dihydrochinolin-2(1H)-onu **34**, který poskytuje 2-chlor-3-formylchinolin **35** ve výtěžku 85 % (Schéma 8). Jako výchozí látku lze použít i chinolin substituovaný na přikondenzovaném benzenovém jádře halogeny (F, Cl, Br)<sup>17</sup>. Tato látka byla připravena ve dvou krocích. V prvním kroku kondenzací anilinu s 3-chlorpropionyl chloridem vznikl anilid (výtěžek 95 %), který cyklizuje za katalýzy Lewisovy kyseliny na dihydrochinolin ve výtěžku 78 %<sup>18</sup>.

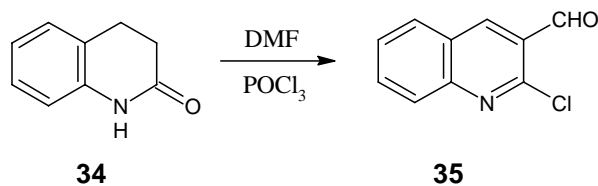


Schéma 8

Dalším příkladem Vilsmeierovy reakce je příprava 3-chlor-4-formylisochinolinu. Jinými reakcemi lze 3 a 4 substituované isochinoliny připravit obtížně.

Výchozí látka **36** byla získána kondenzací benzaldehydu s fenylacetonitrilem. Vilsmeierovou reakcí vzniká dimethylaminomethylen isochinolin **37**, který je dále oxidován manganistanem draselným v kyselém prostředí na  $\beta$ -chlorvinyl aldehyd **38** (výtěžek 54 %) (Schéma 9). Meziproduct **37** je stabilní pouze v krystalickém stavu. V bazickém prostředí navíc isomerizuje na aromatický protějšek. Pokud je oxidace prováděna v neutrálním prostředí, vzniká směs amidu a kyseliny.

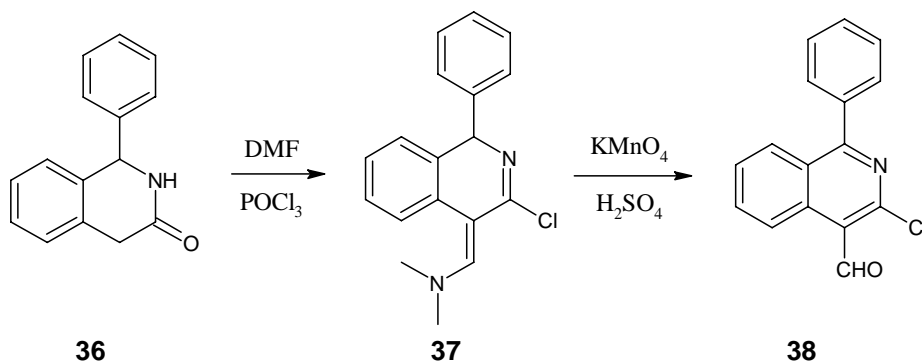


Schéma 9

Tato reakce probíhá i u jiných derivátů isochinolinu (Schéma 10).

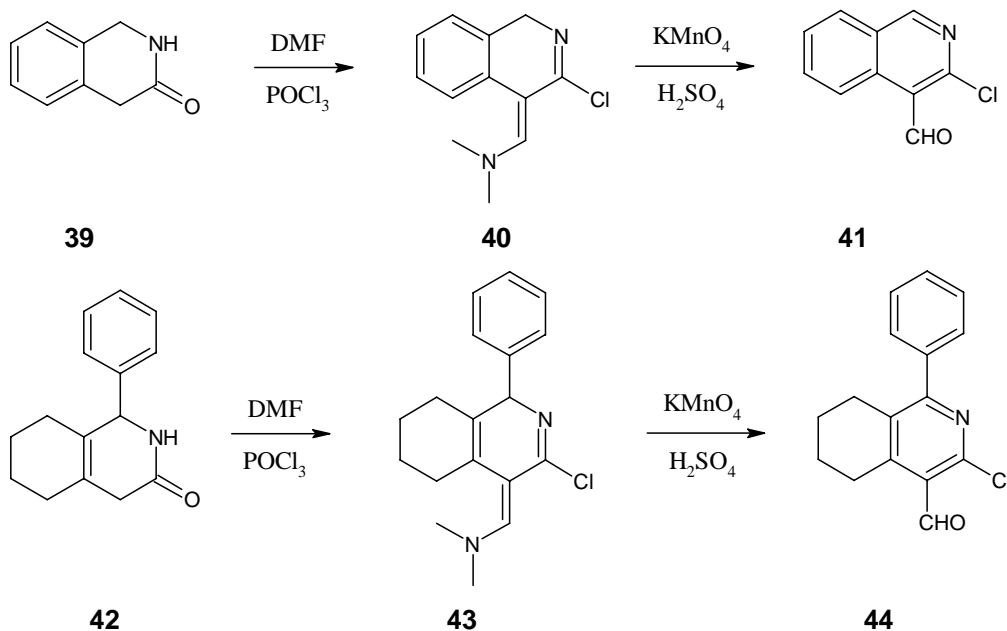


Schéma 10



Pokud je ale blokován dusík, jako v případě látky **45**, produkt **47** vznikl přímo po Vilsmeierově reakci. Je ovšem málo stabilní a rozkládá se v rozpouštědle už při laboratorní teplotě<sup>19</sup> (Schéma 11).

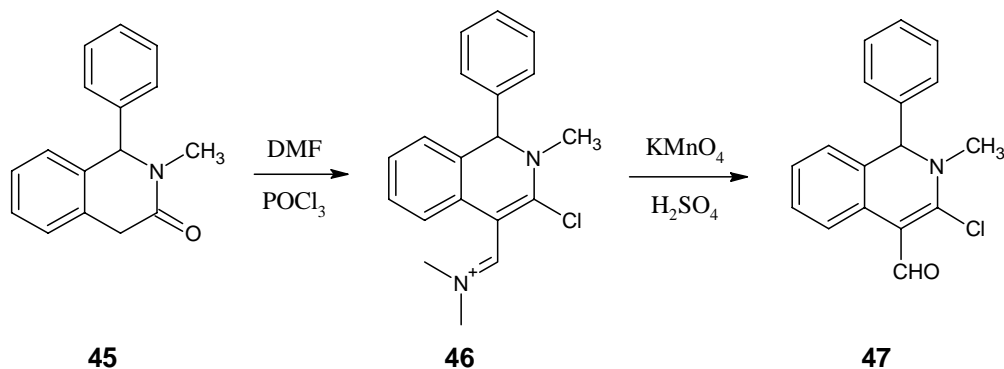


Schéma 11

Podobná reakce byla popsána i u pyridonu a glutarimidu. *N*-substituované glutarimidy reagují s DMF a POCl<sub>3</sub> při 70°C v chloroformu na *N*-substituované 2-chlor-3-formyl-6-hydroxy-1,4-dihydropyridiny. Při dalším pokračování tohoto výzkumu bylo zjištěno, že pokud reaguje glutarimid **48** substituovaný v poloze 4 fenyl skupinou s Vilsmeierovým činidlem v přebytku POCl<sub>3</sub> bez přítomnosti dalšího rozpouštědla při 100°C, probíhá dvojitá chlorformylace. Reakce probíhá přes meziprodukt **49**, který velmi snadno podléhá kyselé hydrolyze a poskytuje 2,6-dichlor-3,5-diformyl-1,4-dihydropyridin **50** ve výtěžku 66 %. Jako vedlejší produkt následkem samovolné oxidativní dehydrogenace v průběhu reakce nebo během zpracování vzniká 2,6-dichlor-3,5-diformylpyridin **51**. Tento pyridin lze získat ve výtěžku 90 % oxidací derivátu **50** pomocí dusičnanu amonnocerického. Nesubstituovaný glutarimid s Vilsmeierovým činidlem připraveným z oxalylchloridu a DMF poskytuje jinak nestabilní meziprodukt **49**. Kyselá hydrolyza poté poskytuje produkt **50** v celkovém výtěžku 50 % (Schéma 12).

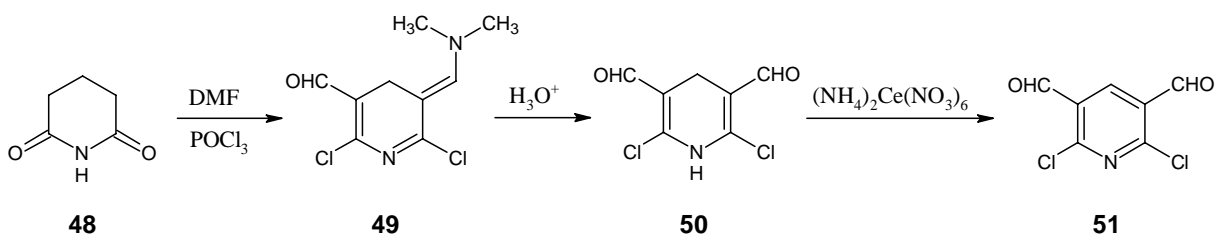


Schéma 12

Stejné podmínky byly použity pro reakci pyridonu **52**. 1,4-Dihydropyridin-3,5-dikarbaldehyd **53** vznikl ve výtěžku 75 %. V tomto případě je meziprodukt ještě náchylnější

k hydrolyze a proto se ho nepodařilo izolovat. Odpovídající pyridinový derivát **54** se opět podařilo získat oxidací<sup>20; 21</sup> (Schéma 13).

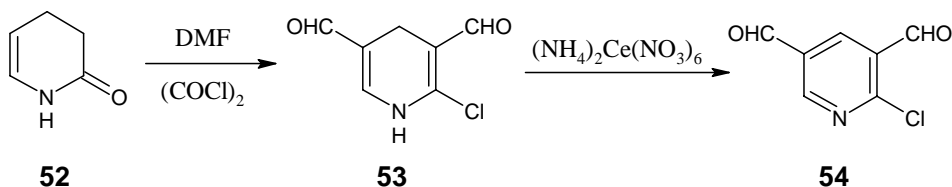


Schéma 13

### 3.2.2 Cyklizace

Cyklizací za Vilsmeierových podmínek byly připraveny deriváty pyranu, pyridinu a chinolinu. Cyklizace  $\beta$ -ketoamidů probíhá bez ohledu na substituci na dusíkovém atomu. *N*-alkyl, *N*-aryl i nesubstituované acetoacetamidy s halogenmetyleniminiovou solí poskytují 2-iminoformylpyrany. Reakce probíhá intramolekulární cyklizací iminiové soli s kyslíkatým nukleofilem. Výchozí látka *N*-arylacetoacetamid **55** byla připravena reakcí aromatického aminu s ethylacetoacetátem. Halogenmetyleniminiová sůl vzniká reakcí DMF s  $\text{POCl}_3$  a používá se pro Vilsmeierovu reakci aktivovaných aromatických, heteroaromatických a plně konjugovaných systémů.

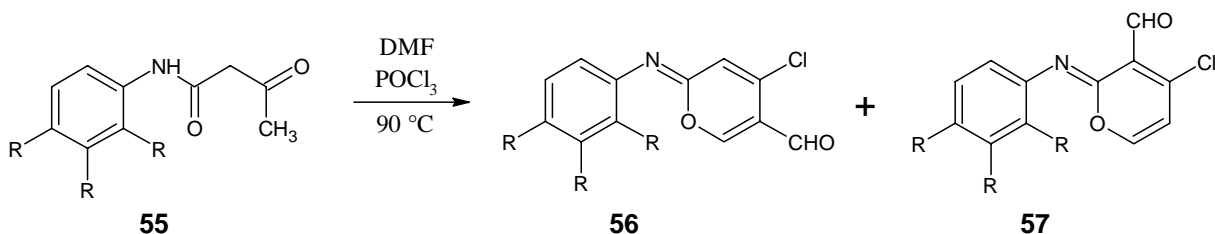


Schéma 14

Jako produkt byly získány regioisomery 2-fenylimino-4-chlor-5-formyl-2H-pyran **56** a 2-fenyl-4-chlor-3-formyl-2H-pyran **57** ve společném výtěžku 44 % a poměru 28 : 72. Zastoupení ve směsi (60 : 40 až 15 : 85) i výtěžek (40 - 62 %) je ovlivněn substituenty v *o*, *m* a *p* poloze. Pokud je v poloze *meta* atom chloru, vzniká přednostně látka **57**. Naopak substituce methyl skupinou v poloze *ortho* nebo methoxy skupinou v poloze *para* zvýhodňuje tvorbu produktu **56** (Schéma 14).

Terminální karbonylová skupina *N*-fenyl acetoacetamidu reaguje s chlormethyleniminiovou solí na chlorformyl derivát **58**. Reakce s dalším molem činidla na diformylderivát probíhá dvěma způsoby.

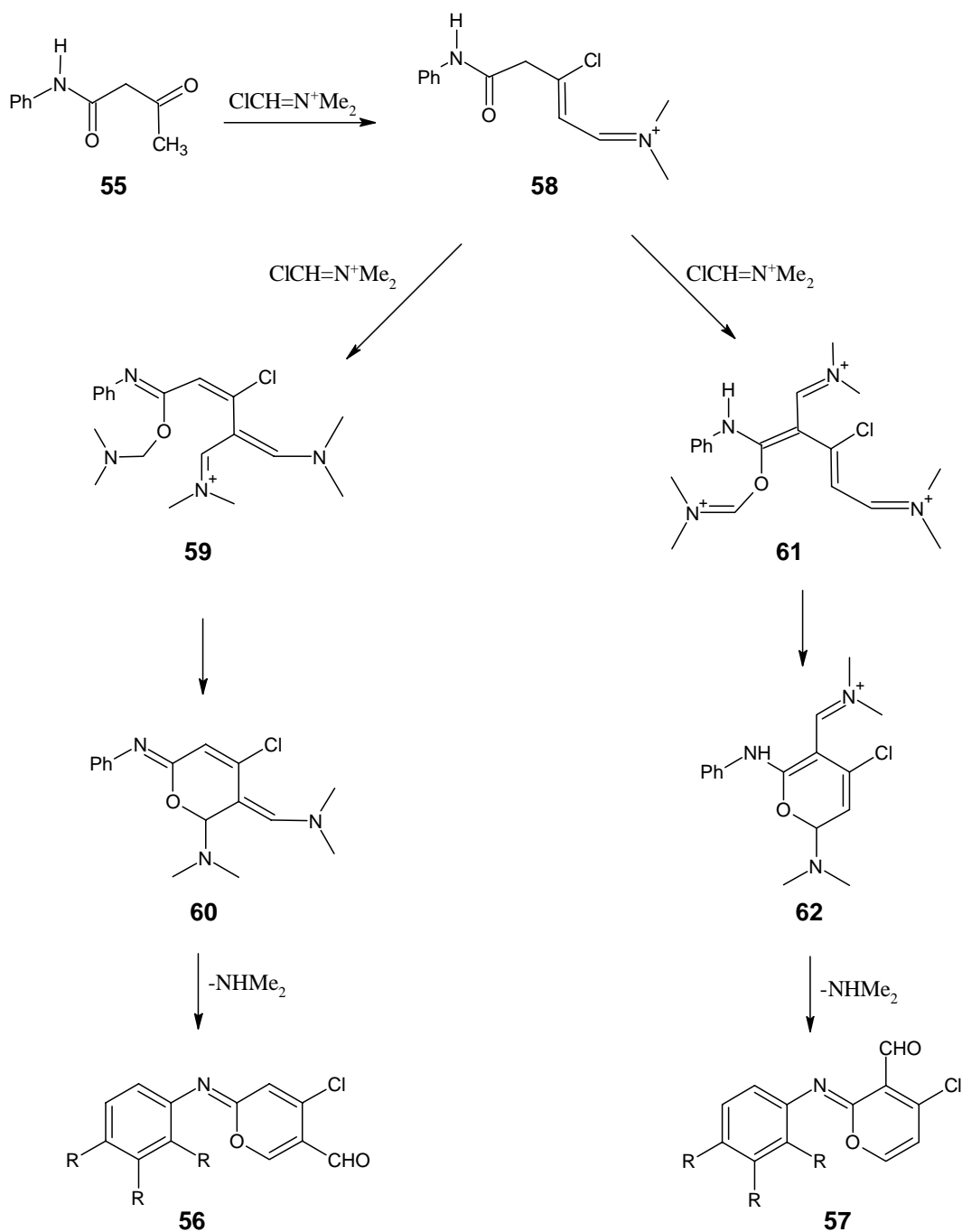


Schéma 15

V prvním případě karbonylová skupina podléhá *O*-formylaci, posunu vodíkových atomů z dusíku a substituci na terminálním aminu za vzniku meziproductu **59**. Následuje intramolekulární cyklizace na látku **60** a hydrolyza za současného odstoupení dimethylamino skupiny. V druhém případě je chlorformyl derivát **58** dále substituován halogenmetyleniminiovou solí na meziproduct **61**. Ten dále spontánně cyklizuje na meziproduct **62**, který ztrátou dimethylaminové skupiny tvoří produkt **57** (Schéma 15).



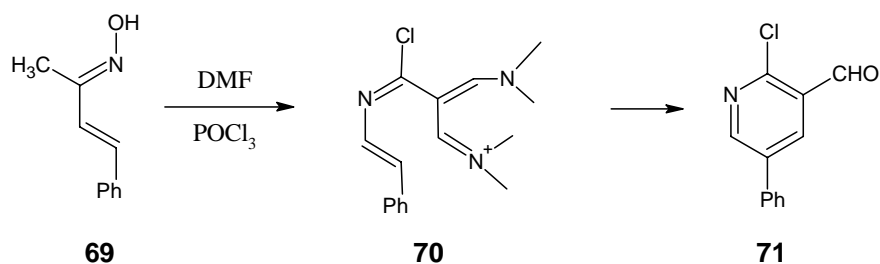


Schéma 18

Cyklizace amidů pro syntézu 2-chlornikotinaldehydů **73** byla nejprve prováděna za typických Vilsmeierových podmínek. Selektivita a výtěžek však byly mnohem lepší, pokud byl při přípravě Vilsmeierova činidla místo oxychloridu fosforečného použit difosgen nebo trifosgen.

Amid **72** byl rozpuštěn v DMF a poté bylo přidáno předem připravené Vilsmeierovo činidlo (DMF a POCl<sub>3</sub>/difosgen/trifosgen). Při použití 2,5 ekvivalentu Vilsmeierova činidla vznikal chlornikotinaldehyd **73** pouze ve výtěžku 10 %. Zvyšováním koncentrace Vilsmeierova činidla až na 7 ekvivalentů se výtěžek požadovaného 2-chlor-3-formylpyridinu **73** zvyšoval až na 64 %, zatímco vedlejší produkt **74** byl zachycen pouze ve stopovém množství. Záměnou POCl<sub>3</sub> za difosgen nebo trifosgen se selektivita tvorby chlornikotinaldehydu neměnila, ale zvyšoval se výtěžek reakce až na 88 - 94 % podle substituentů v poloze 5 a 6 (Schéma 19). Reakce byla provedena s následujícími substituenty: alkyly, estery kyselin a fenoly.

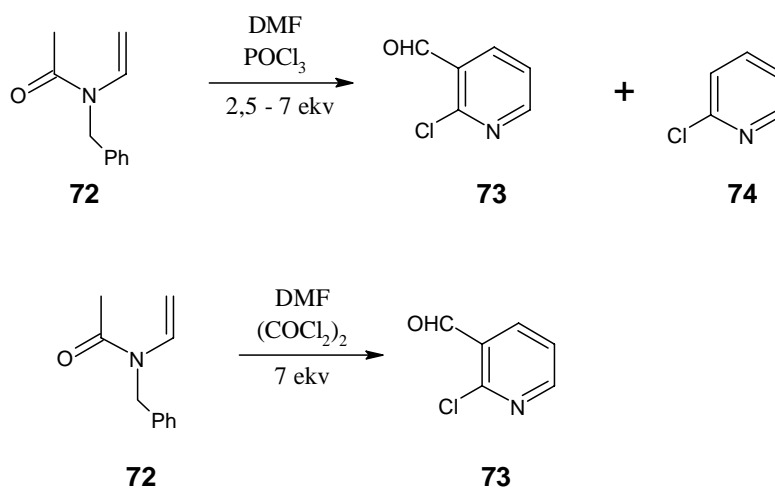


Schéma 19

Použití difosgenu a trifosgenu je velmi výhodné. Kromě zvýšení výtěžku reakce, jde o bezpečnější náhradu toxického plynu (fosgen). Proti  $\text{POCl}_3$  je možné pracovat za mírnějších reakčních podmínek a zabraňuje se tvorbě anorganických sloučenin fosforu.

Amid **72** reakcí s Vilsmeierovým činidlem poskytuje bis-enamin **75** obsahující atom chloru. Po formylaci vznikají dva možné formylované bis-enaminy **76** a **77**, které se mohou zacyklit na 2-chlor-5-alkylpyridin **74**, nebo podléhají další formylaci na látku **78** a následně cyklizují na aldehyd **73**. Proto je v reakci použit přebytek Vilsmeierova činidla<sup>24</sup> (Schéma 20).

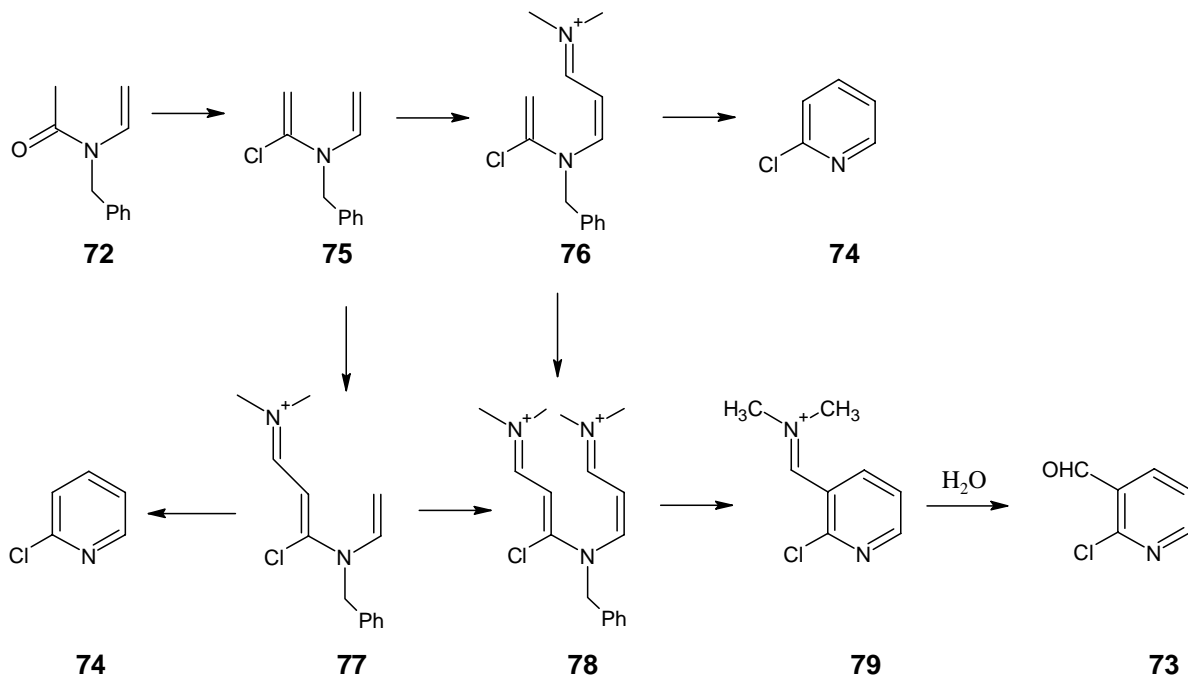


Schéma 20

Při přípravě 4-chlor-3-formylpyridinu **82** byl jako výchozí látka použit keton **80**. Methylketony, které mají enolizovatelnou methylenovou skupinu v  $\alpha'$  pozici, podléhají několikanásobné iminoalkylaci chlormethyleniminiovou solí.

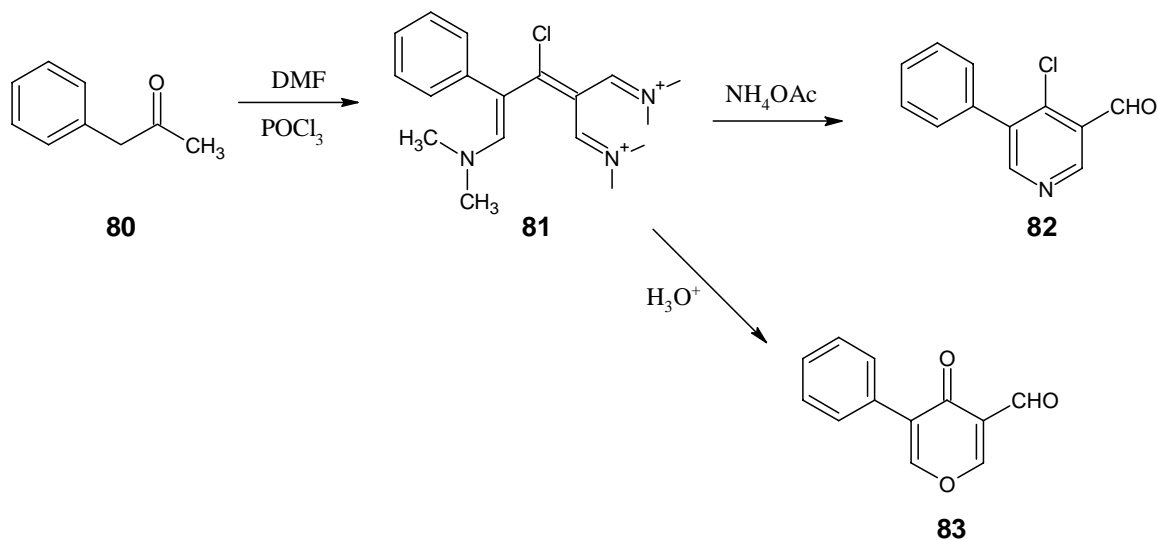


Schéma 21

Reakcí benzylmethylketonu **80** s Vilsmeierovým činidlem v DMF za laboratorní teploty vznikl meziprodukt **81**. Konečný produkt závisel na způsobu zpracování. Po hydrolýze vznikl 4-oxo-5-fenyl-3-formyl-4H-pyran **83** ve výtěžku 59 %, zatímco s octanem amonným za chladu vznikl 5-fenyl-4-chlor-3-formylpyridin **82** ve výtěžku 40 %<sup>25</sup> (Schéma 21).

Pro přípravu chinolinů byl jako výchozí látka zvolen acetanilid, keton (resp. oxim) nebo aminoacetofenon. Vilsmeierova reakce je vhodná metoda pro zavedení formyl skupiny do aktivovaných aromatických a heterocyklických sloučenin za mírných podmínek. Někdy zároveň s formylací nebo po formylaci neočekávaně probíhá cyklizace. Například během formylace fenylacetonnitrilu bylo získáno malé množství (8 %) 3-chlor-4-formylisochinolinu.

Dále bylo zjištěno, že cyklizace na 2-chlor-3-formylchinolin **35** probíhá jen u určitých substituovaných acetanilidů. Např. *p*-methoxyacetanilid za Vilsmeierových podmínek formylaci nepodléhá. Naopak *m*-methoxy-, *m*-methyl-, 3,4-dimethoxy- a 3,4,5-trimethoxyacetanilid **84** poskytuje směs dvou chinolinů **85** a **35** ve velmi dobrých výtěžcích, přičemž změnou reakčních podmínek může být rovnováha posunuta ve prospěch každého z nich.

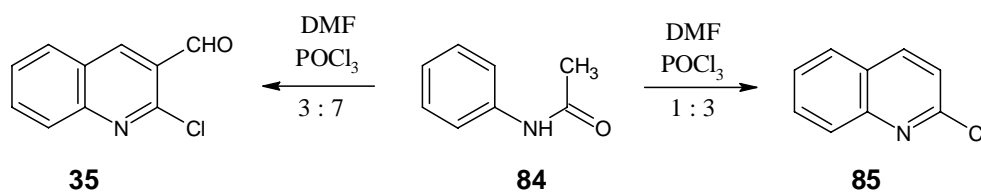


Schéma 22

Deriváty 2-chlorchinolinu **85** byly získány ve výtěžku 59 - 73 %, pokud byla reakce prováděna v tetrachlorethanu a v molárním poměru DMF : POCl<sub>3</sub> (1 : 3). Pro vznik derivátů 2-chlor-3-formylchinolinu **35** byla reakce prováděna v molárním poměru DMF : POCl<sub>3</sub> (3 : 7) bez použití rozpouštědla. Výtěžek reakce se pohyboval v rozmezí 64 - 92 % (Schéma 22). Chlor lze substituovat jodem reakcí s jodidem sodným v acetonu<sup>26; 27</sup>.

Pokud byla reakce prováděna pod ultrazvukem při 40°C, produkty vznikaly za výrazně kratší reakční čas, při nižší teplotě a ve větších výtěžcích. Např. 4-methylacetanilid poskytoval pod ultrazvukem produkt ve výtěžku 85 %, zatímco za normálních podmínek při 75°C pouze 50 %, u acetanilidů substituovaných v poloze 4 byl rozdíl ve výtěžcích až 40 % ve prospěch ultrazvuku. Kromě toho cyklizují i deaktivované acetanilidy (3-nitroacetanilid výtěžek 65 %), což za normálních podmínek není možné<sup>28</sup>.

Druhou možností jak připravit substituované 2-chlor-3-formylchinoliny **35** byla reakce fenylethanon oximů **87**. Nejprve probíhá Beckmannův přesmyk s migrací aryl skupiny za vzniku acetanilidů, jejichž cyklizace je popsána výše. Stejnou reakci podstupuje i *o*-hydroxyacetofenon oxim **89** a *o*-acetaminofenol **90** za vzniku 2-chlor-8-hydroxy-3-formylchinolinu **88**. Výchozí oxim **87** byl připraven reakcí fenylmethylketonu **86** s hydroxylamin hydrochloridem v octanu sodném<sup>29</sup> (Schéma 23).

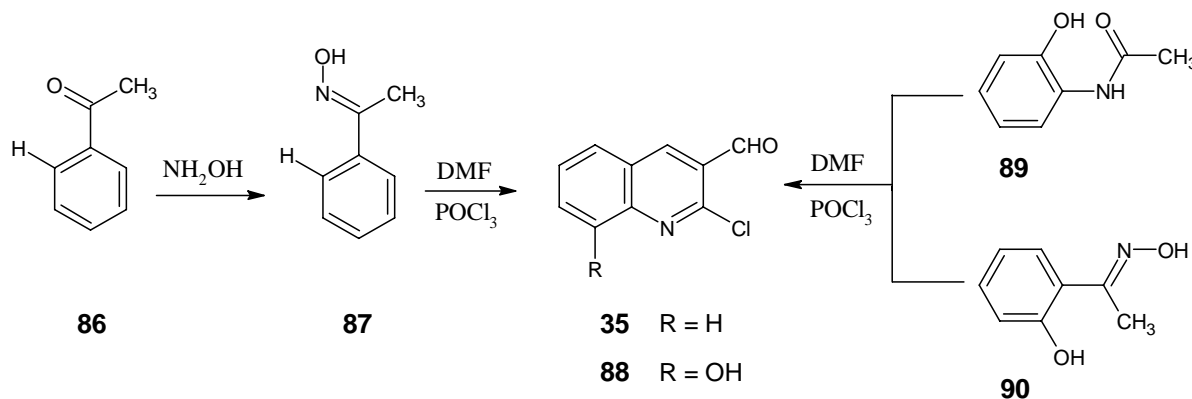


Schéma 23

2-Chlor-3-formylchinolin je vhodná výchozí látka pro syntézu různých heterocyklických sloučenin jako jsou diazepiny, lineární furo[2,3-*b*]chinoliny nebo Schiffovy báze<sup>30</sup>.

Pro přípravu 4-chlor-3-formylchinolinu **92** byl jako výchozí látka zvolen 2'-aminoacetofenon **91**. Vilsmeierova reakce probíhala 4 hodiny při 60°C (Schéma 24). Díky potenciálním farmakologickým účinkům byly připraveny deriváty substituované v poloze 6



nebo 7 methyl, methoxy a halogen skupinou, v poloze 5 methoxy skupinou a v poloze 8 methyl a methoxy skupinou.

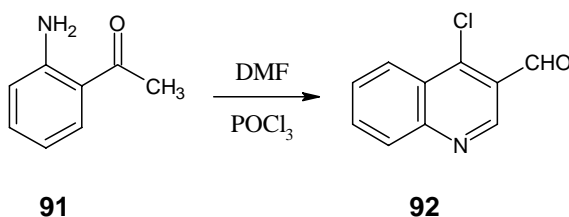
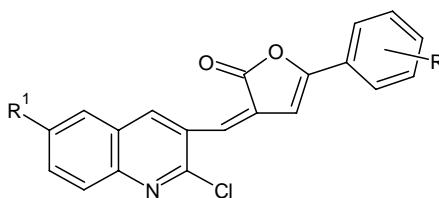


Schéma 24

Deriváty 2-chlorchinolinu byly studovány pro jejich protizánětlivé, antibakteriální a analgetické účinky. Byla nalezena významná aktivita proti *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*. Deriváty obsahující chlor a methoxy skupinu (Obrázek 25) měly stejný analgetický účinek jako ibuprofen<sup>31; 32; 33; 34</sup>.



$R^1 = \text{H, Me, OMe, Cl}$

$R = \text{H, 4-Me, 4-Br, 2,4-Me}$

Obrázek 25

### 3.2.3 Metalace

Vysoce chemoselektivně řízené zavedení hořčíku do heteroaromatických sloučenin umožnila přítomnost lithium-hořečnatých amidů. Aromatické a heteroaromatické organokovy mohou být připraveny různými metodami: výměna halogen-kov, zavedení kovu nebo přímá metalace. Přímá lithiace, diskutovaná dále v této kapitole, je sice často používanou metodou, ale má několik nevýhod. Provádí se za nízkých teplot, není zcela selektivní a je neslučitelná s mnoha funkčními skupinami. Tyto nevýhody mohou být překonány použitím odpovídajících hořečnatých sloučenin, které kombinují výhody dobré reaktivity a snášenlivosti s různými funkčními skupinami. Připravují se přímým zavedením kovu nebo výměnou halogen-kov. Pro přímé zavedení hořčíku do molekuly se používají hořečnaté amidy typu  $R_2\text{NMgX}$ , pro větší reaktivitu těchto bází se často přidává chlorid lithný. Příprava jedné z těchto bází je znázorněna ve (Schéma 26).

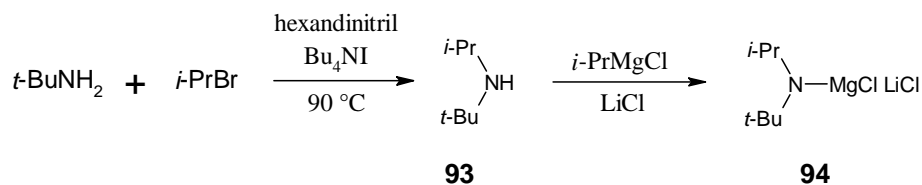


Schéma 26

*Terc*-butyl(isopropyl)amin **93** byl připraven reakcí isopropyl bromidu a *t*-butylaminu v hexandinitrilu jako rozpouštědla za katalýzy Bu<sub>4</sub>NI při 90°C ve výtěžku 75 %. Reakcí tohoto aminu **93** s isopropylmagnesium chloridem a chloridem lithným byl získán stericky bráněný hořečnatý amid **94** ve výtěžku 90 %.

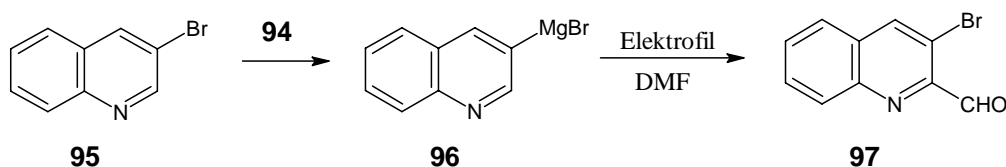


Schéma 27

Tento amid **94** reaguje s 3-bromchinolinem **95** za chladu na meziprodukt **96**. Pomocí DMF je do polohy 2 tohoto meziproduktu **96** zavedena formyl skupina a 3-brom-2-formylchinolin **97** byl získán ve výtěžku 81 %<sup>35</sup> (Schéma 27).

Elektrofilní substituce na  $\pi$ -deficitních heterocyklech jako pyridin a chinolin probíhají velmi špatně. Proto je metalace velice důležitou reakcí pro získávání různých funkčních derivátů těchto cyklických sloučenin. Jednou ze skupin, které řídí *ortho*-lithiaci heterocyklických sloučenin jsou halogeny. Následná reakce s elektrofilu poskytuje 3,4-disubstituované deriváty. Můžeme tak získat polyfunkční heteroaromatické sloučeniny, které nemohou být dosaženy jiným způsobem<sup>36</sup>.

Lithiace a následná formylace byla použita u tří derivátů pyridinu: 2-brompyridin **98**, 3-brompyridin **101** a 4-brompyridin **104**. Nejčastěji používanými reakčními podmínkami je LDA (připravený reakcí *n*-BuLi a diisopropylaminem) v THF a DMF, protože pro většinu derivátů poskytují největší výtěžky (Schéma 28). Byla vyzkoušena ale i jiná lithiační a formylační činidla<sup>37; 38</sup>.

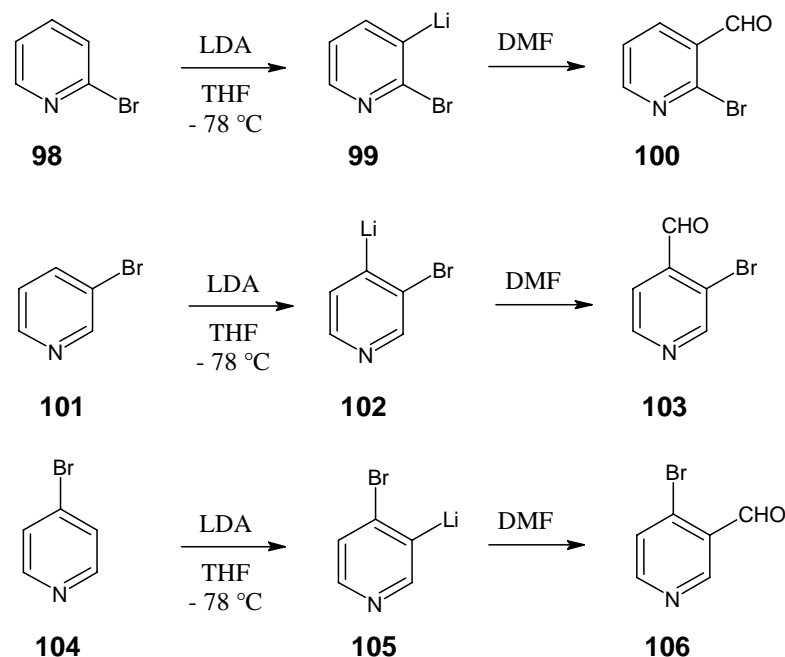


Schéma 28

2, 3 a 4-Halogenpyridiny byly regioselektivně lithiovány pomocí LDA v THF při  $-78^{\circ}\text{C}$  na relativně stabilní 2-halogen-3-lithio-, 3-halogen-4-lithio- a 4-halogen-3-lithiopyridiny. Stabilita substituovaného pyridinu klesá od fluoru k jodu. Zatímco jod derivát je krátkodobě stabilní až při  $-95^{\circ}\text{C}$ , brom derivát je stabilní 15 minut a chlor derivát hodinu při  $-78^{\circ}\text{C}$ . Naproti tomu fluor derivát je stabilní i za vysoké teploty a podléhá pouze reakci s jodem. Lithiace 3-chlorpyridinu probíhá z 96 % do polohy 4 a z 2 % do polohy 2 a 5<sup>39</sup>.

Přitom aromatické sloučeniny substituované jodem jsou lehce dostupné jak klasickými reakcemi (halogenací, diazotací nebo výměnou halogenu) tak selektivnějšími (organokovové reakce). Navíc jod deriváty jsou vysoce reaktivní pro výměnu halogen-lithium,  $\text{S}_{\text{N}}1$  radikálová, Heckova reakce, crosscoupling nebo karbonylaci. Metalace jodpyridinu je zajímavá pro snadné získání polysubstituovaných jopyridinů, které se využívají pro syntézu komplexních polyaromatických sloučenin. Přesto nebyla metalace heterocyklických sloučenin s atomem jodu dlouho popsána<sup>40</sup>. Později bylo zjištěno, že metalace jodpyridinů je možná, pokud je na pyridinovém jádře substituent se záporným indukčním efektem (chlor nebo fluor Schéma 30). Tyto výsledky naznačují, že jod skupina neřídí metalaci a není schopna stabilizovat samotný lithio derivát<sup>41</sup>.

4-Chlor **108** respektive 4-fluorpyridiny **107** byly selektivně lithiovány pomocí *n*-butyllithia (neprobíhá zcela chemoselektivně) nebo lithium diisopropylamidu (LDA) v THF při  $-78^{\circ}\text{C}$ . 4-Halogen-3-lithiumpyridiny **109** a **110** byly připraveny ve výtěžku 85 %

respektive 70 %. Reakcí 4-chlor-3-lithiumpyridinu **110** s mravenčanem ethylnatým byl získán 4-chlor-3-formylpyridin **112** ve výtěžku 40 %. Zatímco chlor derivát tohoto aldehydu může být získán i reakcí s DMF (výtěžek 86 %) <sup>42</sup>, formylací 4-fluor-3-lithiumpyridinu **109** pomocí DMF vznikl 4-dimethylamino-3-formylpyridin **111** ve výtěžku 45 %, a to kvůli nukleofilní substituce fluoru lithiumdimethylamidem <sup>36</sup> (Schéma 29). Stejně probíhá reakce u 2,4-dichlorpyridinu s výtěžkem 95 % <sup>43</sup>.

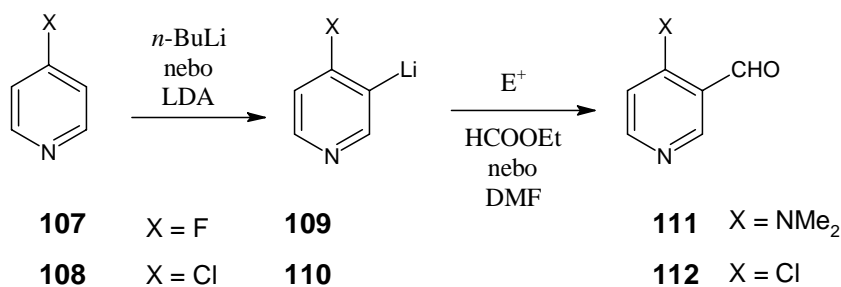


Schéma 29

3-Halogenpyridiny byly selektivně lithiovány do *ortho* polohy s *n*-BuLi (resp. LDA) za nízkých teplot a následnou reakcí s elektrofilem (DMF, HCOOEt) byly připraveny 4-formyl deriváty ve výtěžku 45 % (resp. 73 % <sup>44; 38</sup>). Při dvojnásobném přebytku 3-brompyridinu probíhá metalace pyridinového kruhu zároveň s přenosem halogenu do polohy 4. Další studie prokázaly, že ke stejné reakci dochází i pokud je 3-brompyridin substituován v poloze 2 halogenem. V obou případech vznikla směs 3-brom-2-halogen-4-formylpyridinu a 4-brom-2-halogen-3-formyl pyridinu. Pokud je jako výchozí látka použit 3-jodpyridin, reakce poskytuje přednostně 4-jod-2-halogen-3-formyl pyridinu.

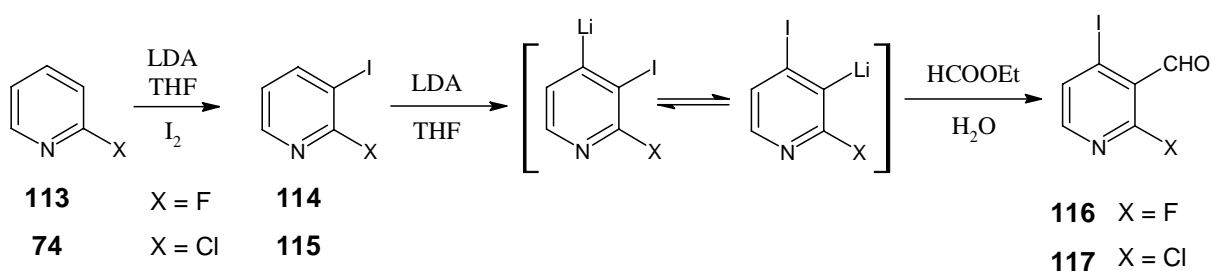


Schéma 30

2-Fluor a 2-chlor-3-jodpyridiny **114** a **115** byly připraveny z odpovídajících 2-halogenpyridinů **113** a **74** metalací a jodací. Reakcí těchto látek s LDA v THF při  $-70^\circ\text{C}$  a následně s mravenčanem ethylnatým vznikly 2-halogen-4-jod-3-formylpyridiny **116** a **117** ve výtěžcích přes 70 % (Schéma 30). Tato strategie byla použita i u 2-fluor-5-methylpyridinu (výtěžek 84 %) <sup>40; 45</sup>.

V literatuře byly popsány 3-formylpyridiny substituované v poloze 2 atomem chloru a bromu. Navíc se velmi často objevují i dihalogen deriváty, které podléhají metalaci a následné formylaci velmi ochotně a navíc poskytují dobré výtěžky.

Při klasickém reakčním uspořádání (LDA v THF a DMF) byl získán 2-brom-3-formylpyridin ve výtěžku 80 %<sup>46</sup>, 2,6-dichlor-3-formylpyridin<sup>47</sup> i 2-fluor-6-chlor-3-formylpyridin ve výtěžku 90 %<sup>48</sup>.

Další často využívané lithiační činidlo (*n*-BuLi) bylo použito při přípravě dibrom derivátu pyridinu **120**. Jako výchozí látka byl použit 2-amino-3,5-dibrompyridin **118**. Reakcí s bromem a dusitanem sodným za chladu ve 48 % HBr byl získán produkt **119** ve výtěžku 80 %. Následnou reakcí s *n*-BuLi a DMF v etheru při -78°C byl získán požadovaný 2,5-dibrom-3-formylpyridin **120** ve výtěžku 51 %<sup>49</sup> (Schéma 31).

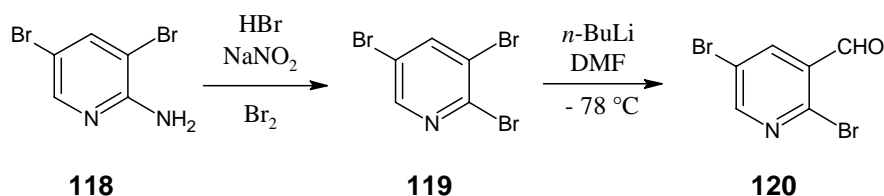


Schéma 31

Často využívaným elektrofilem je *N*-formylpiperidin. 2-Chlorpyridin **79** reagoval s fenyllithiem a diisopropylaminem jako katalyzátorem při -60°C. Poté byl k reakční směsi přidán *N*-formylpiperidin v THF. Výsledný produkt **73** byl získán ve výtěžku 39 %<sup>50</sup> (Schéma 32).

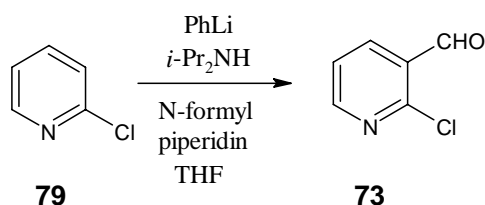


Schéma 32

Dichlorpyridiny **121** a **124** byly lithiovány do polohy 3 za použití LDA (resp. *n*-BuLi). Jako elektrofil byl použit v obou případech *N*-formylpiperidin. Odpovídající 2,4-dichlor-3-formylpyridin **123** vznikl ve výtěžku 72 %, 2,6-dichlor-3-formylpyridin **127** vznikl při použití LDA ve výtěžku 60 %, zatímco při použití *n*-BuLi byl výtěžek pouze 50 %. *n*-BuLi je méně selektivní pro substituci v poloze 3 a jako vedlejší produkt poskytuje 4-substituovaný pyridin **126**. Ten nicméně formylací s *N*-formylpiperidinem podléhá ekvilibraci na

3-lithiumpyridin **125**, takže látka **128** byla získána jen v malém množství (12 %)<sup>51</sup> (Schéma 33).

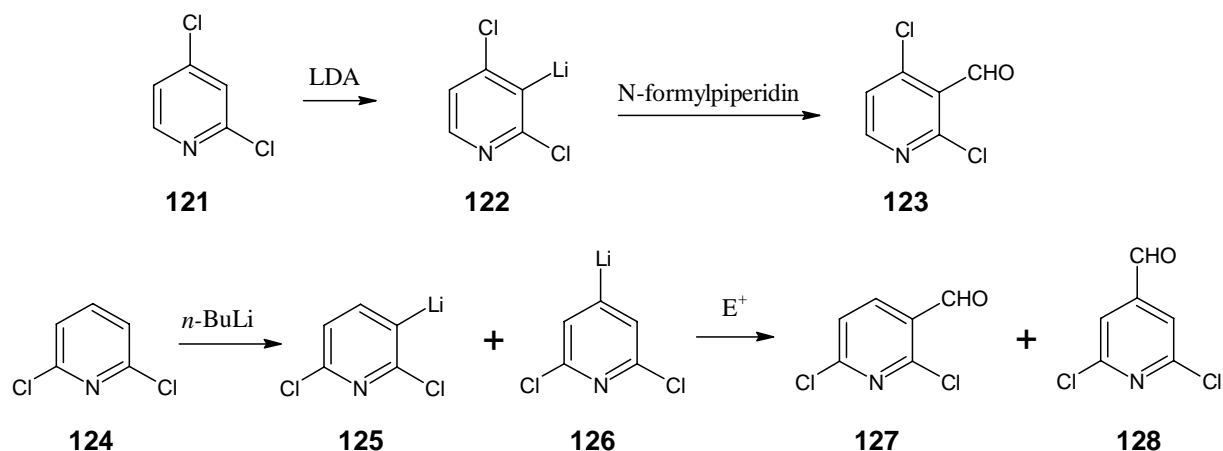


Schéma 33

Přímá metalace  $\pi$ -deficitních heterocyklů jako jsou pyridiny a chinoliny, poskytla jednoduchou přípravu různých pyridinových derivátů, které jsou vhodnými základními jednotkami pro syntézu heterocyklů. Zatímco metalace těchto dusíkatých derivátů byla popsána řadou autorů, pro diazinovou sérii jako pyrimidin, pyrazin a paridazin bylo popsáno jen několik reakcí<sup>41</sup>.

Při lithiaci chlorpyrimidinů je důležité, aby byl v reakci zajištěn přebytek metalacního činidla. Toho se dosáhne tím, že je substrát pozvolna přidáván do roztoku činidla. Pokud je v reakci nedostatek LDA, dochází k rozložení výchozích pyrimidinů. Reakce neprobíhá, pokud je jako rozpouštědlo použít ether. Při následné reakci s elektrofilu byly získány substituované pyrimidiny<sup>51</sup>.

2,4-Dichloropyrimidin **129** byl lithiován pomocí LiTMP v THF při  $-70^\circ\text{C}$  a po reakci s elektrofilem byla identifikována směs dvou látek **131** a **133** ve stejném zastoupení. To ukazuje, že nejprve vznikají dva lithio deriváty **130** a **132**. Při reakci tedy kromě *ortho*-lithiace do pozice 5, která je řízená chlor skupinou v poloze 4, probíhá i konkurenční metalace do polohy 6. Tato metalace je velmi neobvyklá, protože v molekule není žádná skupina řídící do polohy *ortho* vzhledem k poloze 6. V azinové řadě byla tato metalace bez *ortho* řídící skupiny popsána u samotného pyridinu, avšak za mnohem drastičtějších podmínek. Příčinou je nejspíš fakt, že 6 pozice v pyrimidinovém kruhu je silně aktivována k nukleofilnímu ataku oběma dusíkatými atomy, které přitahují elektrony. Z dalších experimentů vyplynulo, že pokud byla metalace látky **129** prováděna za nižší teploty ( $-100^\circ\text{C}$ ), vznikl přednostně lithio

derivát **130**. Na druhou stranu, pokud byla reakce prováděna se silně polárním činidlem jako hexamethylfosforamidem, vznikl přednostně derivát **132**<sup>52</sup> (Schéma 34).

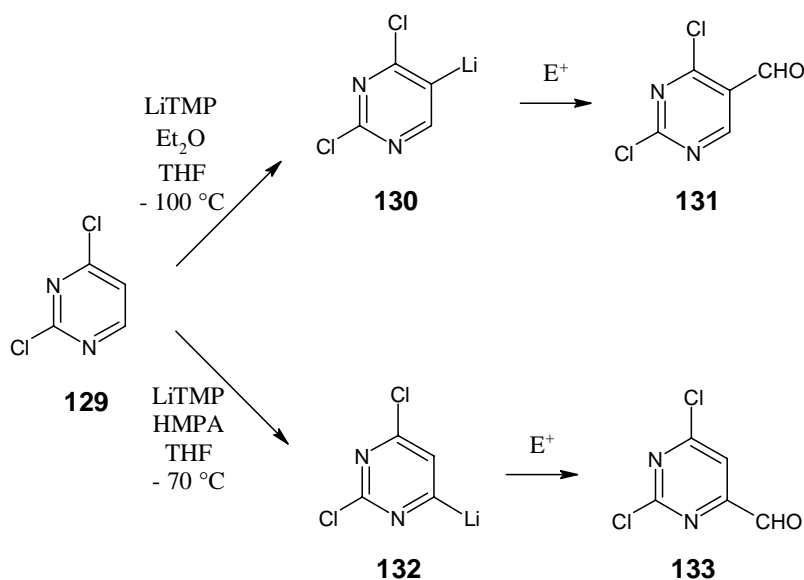


Schéma 34

Jak již bylo popsáno v článku<sup>39</sup>, *ortho*-lithiace 4-chlorpyridinu **108** probíhá do polohy 3 a poskytuje 4-chlor-3-lithiopyridin **110** (Schéma 28). Za stejných podmínek je 4,6-dichlorpyrimidin **134** (popř. 2,4,6-trichlorpyrimidin) regioselektivně lithiován do polohy 5 na 4,6-dichlor-5-lithiopyrimidin **135**<sup>53</sup> (Schéma 35).

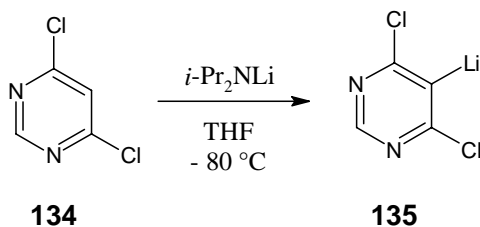


Schéma 35

Přímá metalace pyrimidinu do polohy 4 nastává i u 5-brompyrimidinu **136**<sup>54</sup> (Schéma 36).

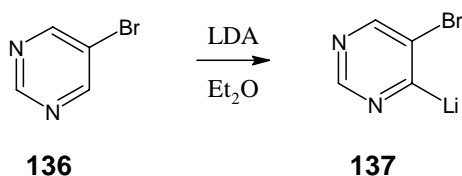


Schéma 36

Také chlorpyraziny jsou regioselektivně metalovány lithium amidy na 3-chlor-2-lithiopyraziny. Následná reakce s elektrofilu může být prováděna dvěma způsoby. Buď přímo v reakční směsi, kdy je elektrofil přítomen už při metalaci (např. chlortrimethylsilan),

nebo s roztokem předem připraveného lithio derivátu. V prvním případě lze použít pouze pár elektrofilů, které nereagují s alkylamidy, zatímco ve druhém případě lze použít různé elektrofilů.

Jodpyrazin **138** byl připraven nukleofilní substitucí chlorpyrazinu pomocí jodidu sodného v kyselině octové, sírové a acetonitrilu ve výtěžku 80 %. Následná metalace byla prováděna s různými činidly např. LDA, LiTMP nebo *N,N*-terc-butyl(1-isopropyl)pentylamidem a při různých reakčních časech. Hlavním problémem při použití alkyl- nebo aryl-lithia jako metalačního činidla pro  $\pi$ -deficitní kruhy je konkurenční nukleofilní adice, která snadno probíhá právě u diazinových sloučenin. Proto byly místo toho použity alkylamidy, které jsou k nukleofilním adicím méně náchylné. Nejlepších výtěžků bylo dosaženo po 5 minutách při použití LiTMP. Podobně byly vyzkoušeny 3 elektrofilů schopné zavést do molekuly aldehydovou skupinu (DMF, HCOOEt, *N*-formylpiperidin). Výtěžky 2-formyl-3-jodpyrazinu **139** byly menší než odpovídající chlor deriváty. Výsledky jsou znázorněny v následujícím schématu 37<sup>41</sup>.

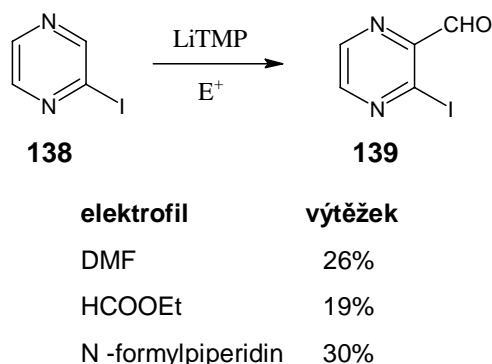


Schéma 37

Pro přímou lithiaci chlorpyrazinu **140** bylo jako metalační činidlo použito LiTMP a vzniklý lithio derivát **141** byl podroben reakci s mravenčanem ethylnatým, který poskytuje dobré výtěžky (73 %) 3-chlor-2-formylpyrazinu **142** (Schéma 38). Tento aldehyd je ale nestabilní a na vzduchu rychle tmavne. Při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  může být uchováván po dobu několika týdnů<sup>55</sup>.

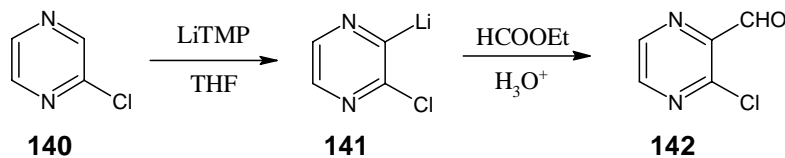


Schéma 38



Překvapivě reakce 2,6-dichlorpyrazinu **143** s 2-lithio-1,3-dithianem **144** poskytovala pouze 2,3-disubstituovaný produkt **145** ve výtěžku 69 %. Reakcí této látky **145** s jodmethanem a vodným uhlíčanem vápenatým v acetonitrilu byl získán aldehyd **142** ve výtěžku 68 %, tedy stejný produkt jako při reakci monosubstituovaného pyrazinu<sup>56</sup> (Schéma 39).

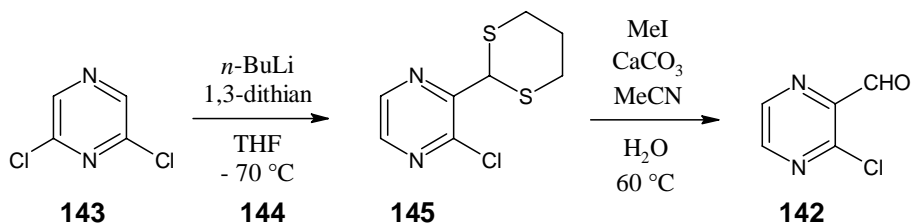


Schéma 39

Pyridazinové deriváty jsou obecně špatně připravitelné. Nejdostupnější derivát pyridazinu je maleinhydrazid (regulátor růstu rostlin), který snadno tvoří 3,6-dichlorpyridazin **146**. Lithiace byla prováděna pomocí LiTMP a vzniklý lithio derivát **147** reagoval s mravenčanem ethylnatým za vzniku 3,6-dichlor-4-formylpyridazinu **148**, který je ale na světle a vzduchu velmi málo stabilní<sup>55</sup> (Schéma 40).

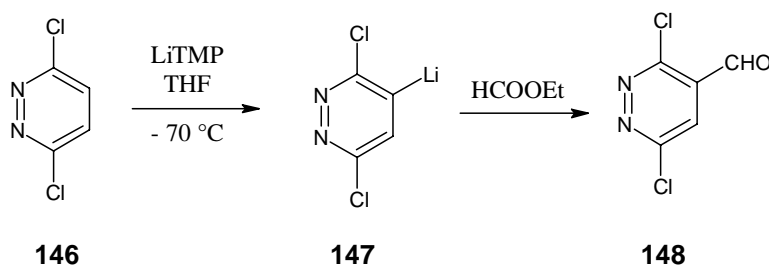


Schéma 40

Reakcí 2-chlorchinolinu **85** s LDA bylo do polohy 3 zavedeno lithium. Deprotonace kruhu je regioselektivně řízena chloridovým atomem. Reakce 2-chlor-3-lithiumchinolinu **149** poskytuje s elektrofilu 3-substituované 2-chlorchinoliny ve výtěžku 45 – 85 %. Do polohy 3 tak mohou být zavedeny různé funkční skupiny např. -TMS, -I, -CHO, -COOH, -B(OH)<sub>2</sub>, -S-Ph, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>3</sub>, sekundární a terciární alkoholy.

Směs THF, *n*-butyllithia a diisopropylaminu byla ochlazená na -75 °C a pomalu byl přidáván 2-chlorchinolin **85** v THF. Poté byl přidán požadovaný elektrofil (mravenčan ethylnatý). 2-Chlor-3-formylchinolin **35** byl získán ve výtěžku 45 %<sup>57</sup> (Schéma 41).

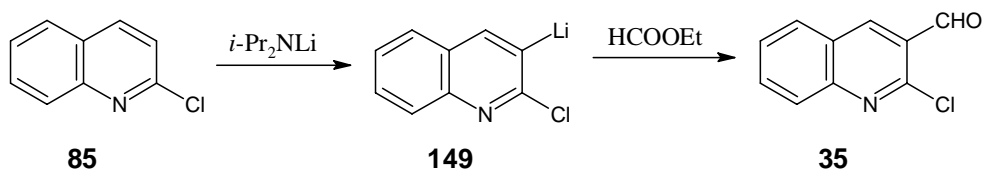


Schéma 41

Také cinnoliny (deriváty chinolinu se dvěma atomu dusíku v poloze 1, 2) podléhají řízené *ortho* formylaci. 4-Chlorcinnolin **150** byl nejprve reagoval s LiTMP v THF při  $-78^\circ\text{C}$ . Poté byl vzniklý lithium derivát formylován DMF na požadovaný 4-chlor-3-formylcinnolin **151** ve výtěžku 81 % (Schéma 42). LiTMP byl připraven reakcí 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu s *n*-butyllithiem v THF<sup>58</sup>.

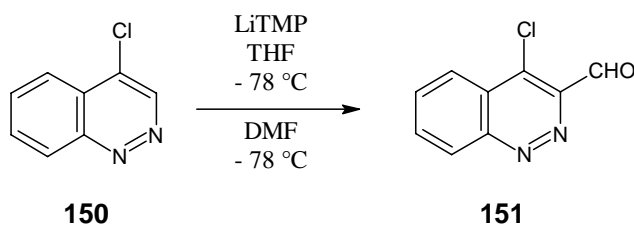


Schéma 42

Zajímavou reakcí byl připraven derivát 4-jod-3-formylpyridinu **155**. Do pyridinu byla nejprve metalací zavedena formyl skupina a teprve reakcí s dalším metaláčným činidlem bylo do molekuly zavedeno lithium. Tím vznikl cyklický meziprodukt, který podléhá substituci lithia za halogen.

Orientovanou lithiací 2-chlor-6-methoxy-pyridinu **152** pomocí *t*-BuLi v THF při  $-78^\circ\text{C}$  a následnou reakcí s formamidem **153** vznikl  $\alpha$ -amino alkoxid in situ. Přidáním *n*-BuLi docházelo k řízené lithiaci  $\alpha$ -amino alkoxidu na dianiont **154**. Tento meziprodukt reakcí s jodem poskytl aldehyd **155** ve výtěžku 78 %<sup>59</sup> (Schéma 43). V článku<sup>60</sup> byla použita jako výchozí látka 2-methoxy-pyridin.

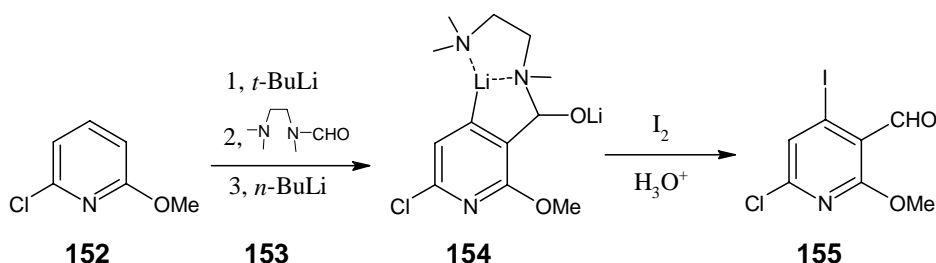


Schéma 43

### 3.3 Zavedení halogenu

#### 3.3.1 Metalace

Zavedení lithia do  $\pi$ -deficitního systému obsahujícího halogen je poměrně časté a hojně popsané. Reakcí s vhodným elektrofilem je poté do sloučeniny zavedena aldehydová skupina. Naproti tomu se jen málo autorů zabývá metalací do systému, který již aldehydovou skupinu obsahuje a poté se následnou reakcí s elektrofilem zavádí halogen.

Touto řízenou *o*-metalací byly připraveny dva *o*-jodoformylpyridiny **157** a **159**. Nejprve byla ochráněna karbonylová skupina LiTMDA, poté bylo zavedeno lithium do formylpyridinu **156** a **158** pomocí butyllithia. Nakonec byl substitucí elektrofilem získán produkt **157** nebo **159**. Reakce byla prováděna při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  a jako elektrofil byl použit jod (Schéma 44). Velmi nízké výtěžky reakce (20 %) se nepodařilo zvýšit změnou podmínek při přidávání elektrofilu, ani ochlazením reakční směsi<sup>61</sup>.

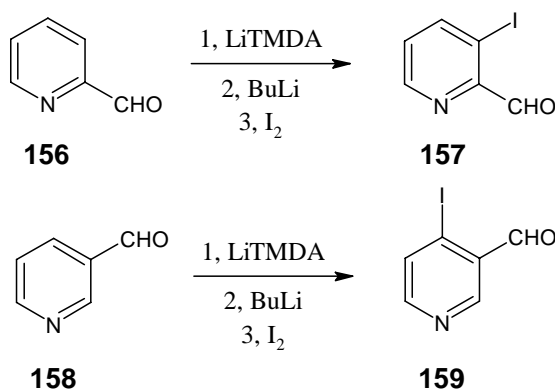


Schéma 44

V článku<sup>62</sup> byl na základě stejné reakce z nikotinaldehydu připraven 4-brom-3-formylpyridin **106** ve výtěžku 52 %. Jako elektrofil byl tentokrát použit 1,2-dibromtetrafluorethan.

#### 3.3.2 Chlorace

Substituované 3-chlor-2-formylchromony **162** byly připraveny ve dvou stupních. Nejprve byl 2-methylchromon **160** oxidován pomocí SeO<sub>2</sub> v xylenu. Po filtraci vyloučeného selenu a rozdělení reakční směsi chromatografií byl získán 2-formylchromon **161** ve výtěžku 45 - 60 % v závislosti na typu substituce. Ve druhém kroku byl 2-formylchromon **161** chlorován vodným roztokem chlornanu sodného v kyselině octové za laboratorní teploty, čímž byl získán 3-chlor-2-formylchromon **162** ve výtěžku 78 %<sup>63</sup> (Schéma 45).

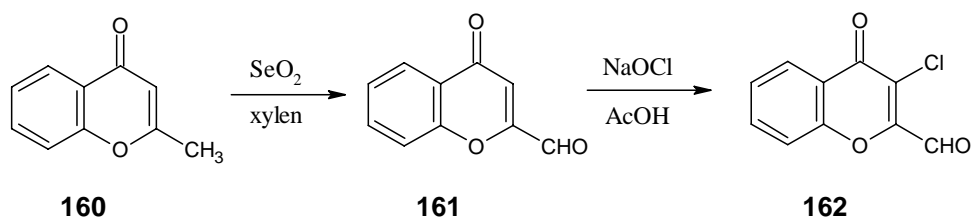


Schéma 45

### 3.4 Přeměna vhodné funkční skupiny na aldehydovou

#### 3.4.1 Oxidace

Jak již bylo řečeno, jednou z hlavních metod přípravy  $\beta$ -halogenvinyl aldehydů je oxidace. Existuje celá řada oxidačních činidel, ale ne všechny se dají použít u heterocyklických sloučenin nebo na přípravu aldehydů. V literatuře je jako výchozí látka téměř vždy používána sloučenina obsahující methyl skupinu, která se dá dobře oxidovat na kyselinu. Následnou redukcí komplexními hydridy je získán alkohol. Ten se velmi snadno oxiduje na aldehyd mírnými oxidačními činidly, jako jsou PCC, DCC nebo DMSO.

Vzhledem k tomu, že methylovou skupinu na pyridinu nelze přímo oxidovat na aldehyd, 3-chlor-2-formylpyridin **166** byl připraven syntézou o čtyřech krocích. Reakce probíhá přes kyselinu a alkohol, který je teprve oxidován na požadovaný aldehyd. V prvním kroku byl 3-chlor-2-methylpyridin **163** oxidován manganistanem draselným na 3-chlor-2-pyridinkarboxylovou kyselinu **164** ve výtěžku 45 %. Ve druhém kroku vytvořila tato kyselina s chlormravenčanem ethylnatým směsný anhydrid, který byl dále redukován pomocí  $\text{NaBH}_4$  na alkohol **165** ve výtěžku 67 %. V posledním kroku byl 2-(hydroxymethyl)-3-chlorpyridin **165** oxidován za použití DCC a bezvodé kyseliny fosforečné v DMSO na 3-chlor-2-formylpyridin **166** ve výtěžku 47 %<sup>64</sup> (Schéma 46).

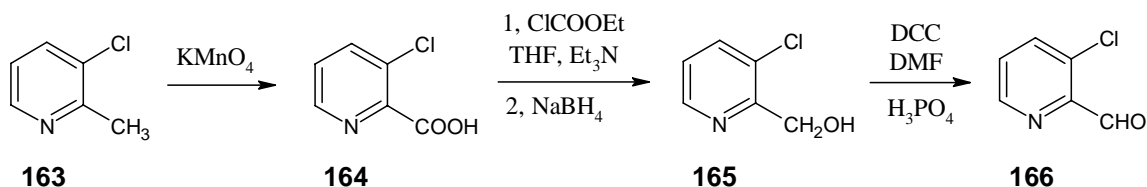


Schéma 46

Podobným postupem byly připraveny i deriváty 2-chlor-3-formylpyridinu **73**. Nejprve byl ester 2,6-dichlor- (resp. 2,4-dichlor-6-methyl) nikotinové kyseliny **167** redukován pomocí  $\text{LiAlH}_4$  a  $\text{AlCl}_3$  na odpovídající alkohol **165**. Ten byl podroben buď mírné oxidaci DMSO v kyselině octové a jejím anhydridu<sup>65</sup>, nebo Swernově oxidaci. Při Swernově oxidaci je jako

oxidační činidlo použit DMSO a oxalyl chlorid. Reakce je prováděna v dichlormethanu nejprve při  $-70^{\circ}\text{C}$  a po přidání alkoholu a triethylaminu za laboratorní teploty<sup>66</sup>.

Odpovídající alkohol **165** (výtěžek 80 %) lze získat reakcí 2-chlornikotinové kyseliny **169** s thionylchloridem a  $\text{NaBH}_4$ . Oxidace PCC poskytovala 2-chlor-3-formylpyridin **73** ve výtěžku 81 %<sup>67</sup> (Schéma 47).

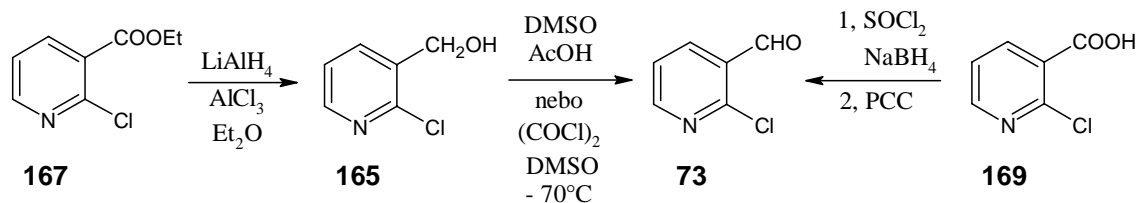


Schéma 47

Jeden z méně používaných způsobů přeměny methyl skupiny na aldehyd byl popsán u chinoxalinů. Jedná se o Kröknkeho metodu.

2-Chlor-3-methylchinoxalin **170** reakcí s jodem v pyridinu poskytuje meziprodukt **171** ve výtěžku 75 %. Tento meziprodukt byl rozpuštěn v methanolu a octanu draselném a po přidání *p*-nitrosodimethylanilinu byl získán meziprodukt **172** ve výtěžku 63 %. Požadovaný 2-chlor-3-formylchinoxalin **173** byl získán kyselou hydrolyzou (Schéma 48). Výchozí 2-chlor-3-methylchinoxalin **170** byl připraven chlorací 2-hydroxy-3-methylchinoxalinu oxychloridem fosforečným v téměř kvantitativním výtěžku 96 %<sup>68</sup>.

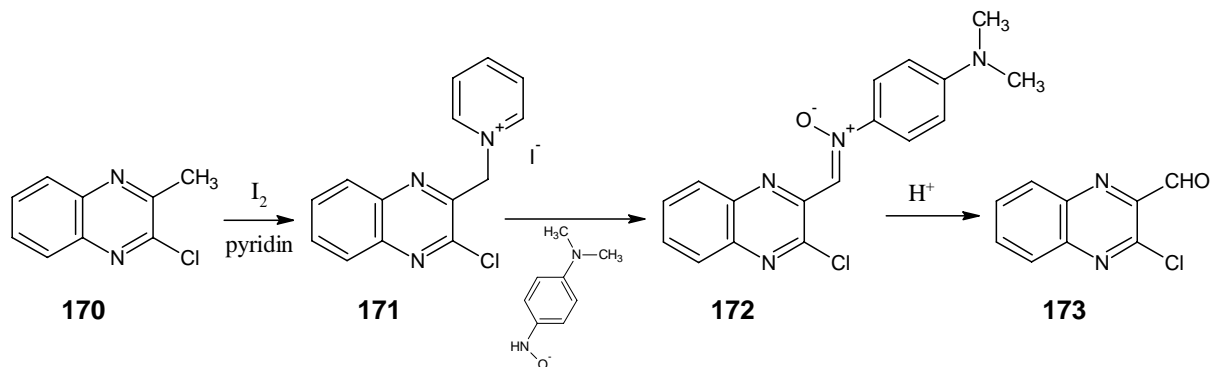


Schéma 48

Další způsob oxidace použitelný na různé typy alkoholů za mírných podmínek byl popsán v článku<sup>69</sup>. 2-Chlor-3-(hydroxymethyl)chinolin **174** byl dehydrogenován na 2-chlor-3-formylchinolin **35**. Jako oxidační činidlo byl použit diethyl azodicarboxylát (DEAD) **175** a katalytické množství  $\text{ZnBr}_2$ . Při použití DEAD vznikl jediný vedlejší produkt diethyl hydrazodicarboxylát ( $\text{DEADH}_2$ ) **176**, který je snadno oddělitelný chromatografií a navíc se dá zpětně oxidovat na DEAD **175** (Schéma 49).

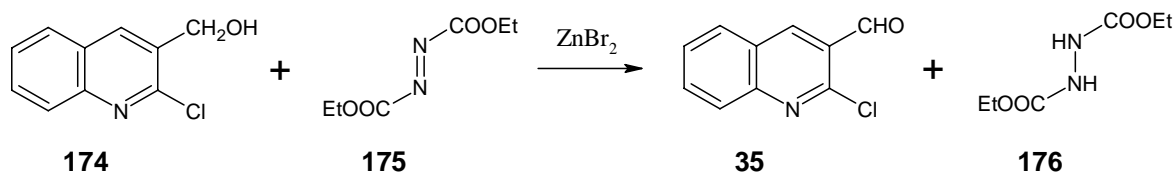


Schéma 49

Při přípravě nesubstituovaných bromformylpyridinů jsou vhodnou výchozí látkou brompikoliny, které jsou dobře dostupné nebo snadno připravitelné bromací nebo Sandmeyerovou reakcí. Kromě více krokové syntézy zmíněné výše (Schéma 46) lze využít radikálovou bromaci, která poskytuje velmi dobré výsledky.

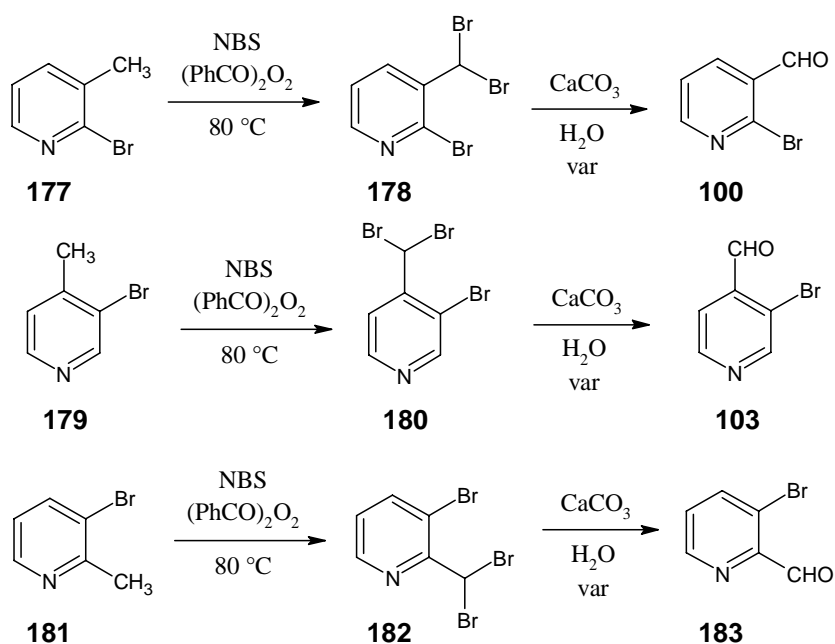


Schéma 50

Methyl skupiny brompikolinů **177**, **179** a **181** byly převedeny na brom-dibrom-methylpyridiny **178**, **180** a **182** za použití přebytku *N*-bromsukcinimidu ve výtěžku 76 - 83 %. Odpovídající aldehydy **100**, **103** a **183** byly získány bazickou hydrolyzou ve výtěžku 77 - 84 %<sup>70</sup> (Schéma 50).

### 3.4.2 Redukce

Dusíkaté šestičlenné heterocykly s aldehydovou skupinou v poloze 3 mohou být připraveny redukcí sloučenin obsahující vhodnou funkční skupinu např. nitril, ester nebo amid. K redukci byl nejčastěji používán DIBALH. Jako rozpouštědlo byl použit toluen nebo

dichlormethan a reakce byla prováděna při  $-78^{\circ}\text{C}$ . Při redukci amidu vznikl jako meziprodukt imin, který byl dále hydrolyzován na aldehyd.

2-Chlor- nebo 2-brom-3-formylpyridin **73** nebo **100** substituovaný v polohách 4, 6 nebo 4 a 6 methyl skupinou vznikl ve výtěžku 66 - 96 %. Výchozí 2-halogen-3-kyanopyridin **186** a **187** byl připraven halogenací. V případě chlorace nikotinamid *N*-oxidu **185** pomocí  $\text{PCl}_5$  a  $\text{POCl}_3$  byl chlor zaveden přímo na jádro do polohy 2. V ostatních případech byla substituována již přítomná hydroxy skupina sloučeniny **184** pomocí tetrabutylamonium bromidu ( $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ) a oxidu fosforečného ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) (Schéma 51).

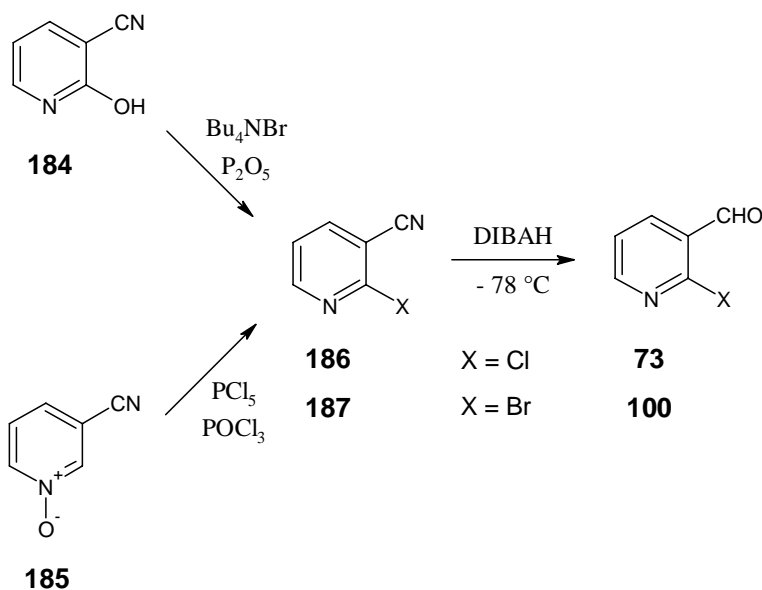


Schéma 51

Podobný výtěžek (67 %) byl získán při redukci cinnolinu **189**. Jako vedlejší produkt byl v tomto případě získán 3-formylcinnolin **190** (výtěžek 24 %). Jako redukční činidlo byl použit také Raneyův nikl s mravenčí kyselinou, i když výtěžek reakce byl o něco menší (58 %) <sup>71</sup>.

U *tert*-butyl 4-hydroxycinnolin-3-karboxylátu **188** byl reakcí s thionylchloridem kromě hydroxy skupiny chlorován i ester. Následnou reakcí s methanolem vznikl methyl 4-chlorcinnolin-3-karboxylát **189** ve výtěžku 97 % <sup>58; 72; 73; 74; 75</sup> (Schéma 52).

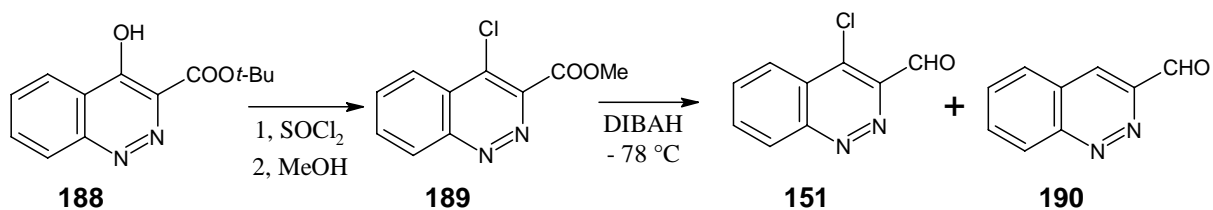


Schéma 52

Aldehydovou skupinu lze získat i redukcí trichlormethylové skupiny methoxidem sodným v THF. Nevýhodou této reakce je nízký výtěžek 4-chlor-3-formylcinnolinu (35 %) a substituce halogenu methoxy skupinou za vzniku vedlejšího produktu<sup>76</sup>.



## 4. Výsledky a diskuse

Původním cílem mé diplomové práce bylo nalezení vhodné výchozí látky, umožňující přípravu složitějších heterocyklických sloučenin odvozených od 4-hydroxykumarinu **I**. Nabízí se zde dva hlavní přístupy. První možností je přikondenzování dalšího cyklu na kumarinové jádro, druhou možností je připojení již vytvořeného heterocyklu ke kumarinu.

### 4.1 Reakce 4-hydroxykumarinu **I** s oxychloridem fosforečným

Jako vhodná výchozí látka se nabízela sloučenina 4-chlor-3-formylkumarin **II**. Její struktura obsahuje dvě potenciálně reaktivní místa v poloze 3 a 4, proto by mohla být vhodnou výchozí surovinou pro obě cesty vzniku heterocyklů. Látka **II** byla připravena Vilsmeierovou reakcí 4-hydroxykumarinu **I** s  $\text{POCl}_3$  a DMF podle článku<sup>77</sup>. V literatuře se objevuje řada prací, zabývající se reakcí 4-hydroxykumarinu s oxychloridem fosforečným. Ukázalo se, že složení reakční směsi je velmi citlivé na reakční podmínky a kromě požadovaného 4-chlor-3-formylkumarinu **II** lze získat i 4-chlorokumarin **III**<sup>10; 78; 77</sup>, 4-hydroxy-3-formylkumarin **IV**<sup>79</sup>, látku **V**<sup>80; 81</sup> a látku **VI**<sup>82</sup>.

Syntézu těchto látek jsem ověřila a optimalizovala jsem reakční podmínky a způsob zpracování (Schéma 53). Složení produktu záviselo především na volbě rozpouštědla, teplotě, při které byl přidáván oxychlorid fosforečný a na jakou teplotu byla následně reakční směs zahřívána. Špatná reprodukovatelnost byla způsobena nejen citlivostí na podmínky během reakce, ale velký vliv měl i samotný způsob zpracování. Bylo zjištěno, že 4-chlor-3-formylkumarin **II** reaguje s vodou již za laboratorní teploty, zvláště v alkalickém prostředí. Složení produktu je ovlivněno tedy i dobou, po kterou byla ponechána reakční směs ve vodě nasycené uhlíčanem sodným. Vysoká reaktivita látky se projevila i při analýze NMR. Ihned po rozpuštění sloučeniny **II** v  $\text{DMSO-}d_6$  se začal za laboratorní teploty vyvíjet neznámý plyn. Touto zajímavou reakcí jsem se začala zabývat podrobněji a věnovala jsem jí většinu času při vypracování diplomové práce.

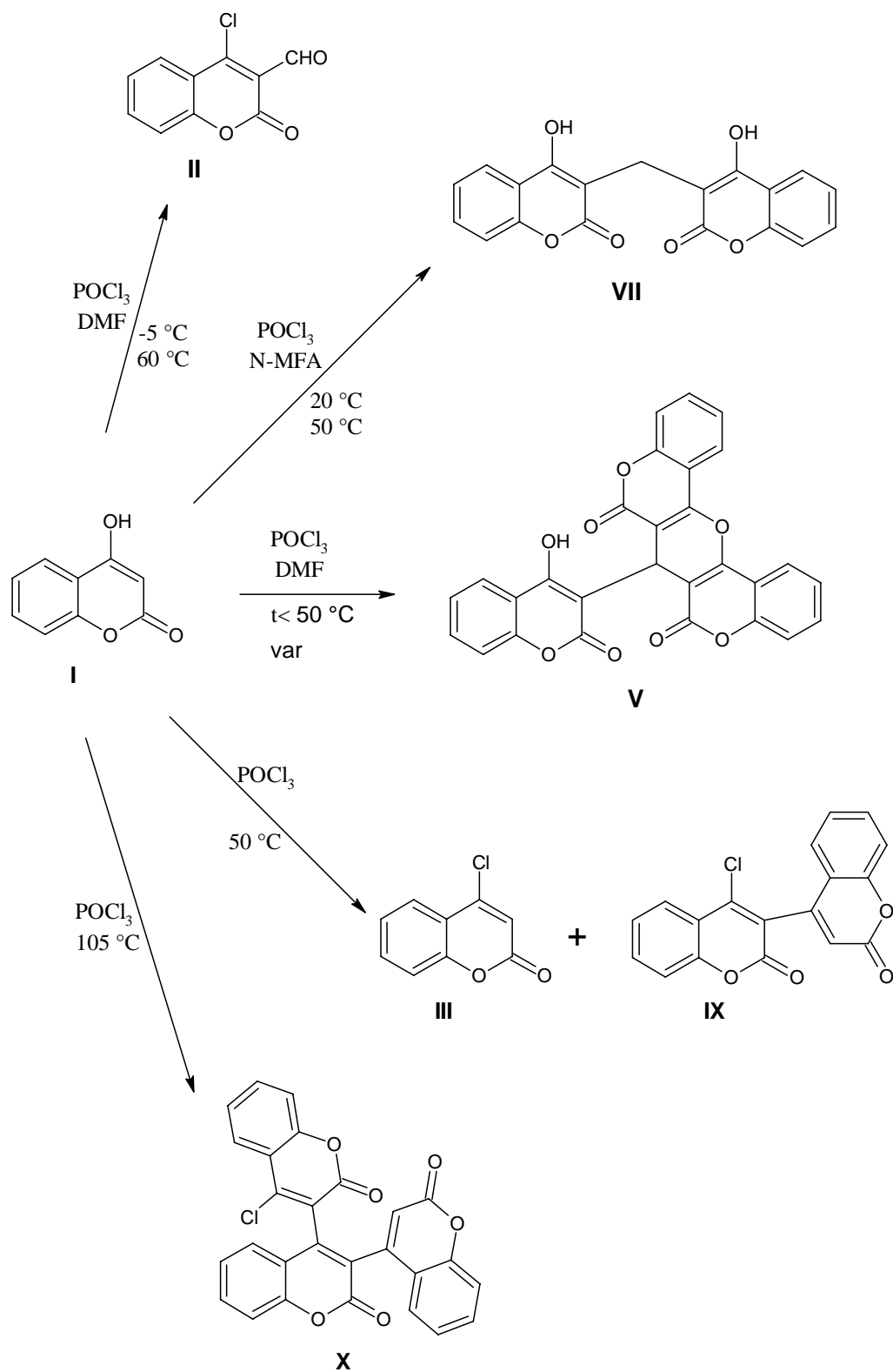


Schéma 53: *Reakce 4-hydroxykumarinu s oxychloridem fosforečným*

Jak již bylo zmíněno výše, pokud byl ke směsi 4-hydroxykumarinu I a DMF přidán POCl<sub>3</sub> při -5°C a následně byla reakční směs zahřívána na 60°C, vznikl jako hlavní produkt

4-chlor-3-formylkumarin **II**. Pokud byl použit místo DMF *N*-methylformanilid v prostředí dioxanu, produktem byla směs 4-hydroxykumarinu **I** a dikumarolu **VII**. Složení produktu bylo potvrzeno porovnáním TLC a NMR spektra se standardem. V matečném louhu bylo podle HPLC nalezeno asi 28 % 4-hydroxy-3-formylkumarinu **IV** (požadovaný produkt<sup>81</sup>), který se ale nepodařilo izolovat.

Dále bylo ověřeno, jaký vliv na složení produktu bude mít přidávání POCl<sub>3</sub> za laboratorní teploty. Reakční směs se samovolně ohřála přibližně na 55°C. Pokud byla reakce dále míchána bez záhřevu, produktem byl 4-chlor-3-formylkumarin **II**. Jestliže bylo po přidání POCl<sub>3</sub> okamžitě zahájeno zahřívání na 150°C, vznikla směs látek, kterou se nepodařilo rozdělit. Naopak, žádnou roli nehrálo, zda byla reakce zpracována za tepla nebo za studena. Pokud však byl použit postup z článku<sup>80</sup>, a teplota byla během přidávání oxychloridu fosforečného udržována pod 50°C po dobu 30 minut, a až poté zahřívána k varu, produktem byla látka **V**.

Tato reakce byla prováděna také bez rozpouštědla, za použití přebytku POCl<sub>3</sub>. Při zahřívání na 105°C byla produktem látka **X** (NMR nevyklučuje strukturu navrženou HRMS, ale přesné přiřazení signálů nebylo možné). Pokud byla reakční směs zahřívána na 50°C po dobu 5 hodin s desetinásobným přebytkem POCl<sub>3</sub>, v reakční směsi vznikla velká směs látek. Při koncentracích oxychloridu fosforečného (17 ekv. - 35 ekv.) byly v reakční směsi podle TLC přítomny pouze 2 látky. Po přečištění sloupcovou chromatografií byla z krystalické fáze získána čistá látka **IX** a z matečného louhu látka **III**. V článku<sup>83</sup> byl 4-chlorkumarin **III** získán po 1 hodině zahřívání jako hlavní látka ve výtěžku 65 %. Vedlejším produktem byla látka **X** (výtěžek 17 %). Z toho lze usoudit, že 4-chlorkumarin **III** s delším reakčním časem přechází na polykondenzované sloučeniny.

## 4.2 Příprava standardů

Dikumarol **VII** byl získán reakcí 4-hydroxykumarinu **I** s formalinem (Schéma 54). Na rozdíl od článku<sup>84</sup>, výchozí látka nebyla rozpuštěna v ethanolu, ale v horké vodě a reakce probíhala i bez přidání piperidinu.

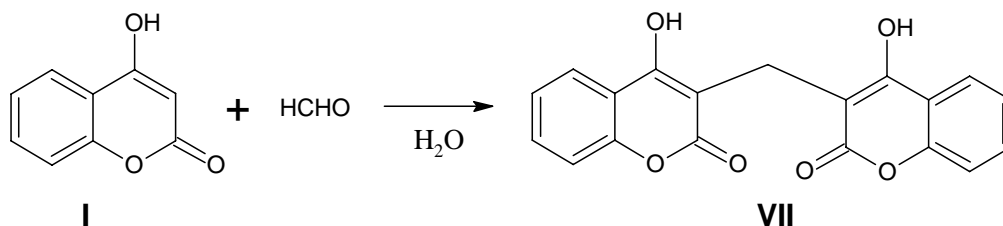


Schéma 54: Příprava dikumarolu

4-Hydroxy-3-formylkumarin **IV** se nepodařilo připravit žádnou z obměn Vilsmeierovy reakce v takovém množství, aby byl izolovatelný. Pomocí MS nebo NMR byl identifikován jako vedlejší produkt při přípravě látky **VII** a **V**. Nakonec byl tedy 4-hydroxy-3-formylkumarin **IV** získán reakcí 4-hydroxykumarinu **I** s orthomravenčanem ethylnatým v *p*-toluensulfonové kyselině<sup>82</sup> (Schéma 55). 4-Hydroxykumarin **I** byl přidáván za horka a pomalu, aby směs co nejméně pěnila. Poté byl objem reakční směsi destilací snižen na polovinu při teplotě 80°C. Podle MS vedlejší látka **VIII** tvořila asi 20 % směsi.

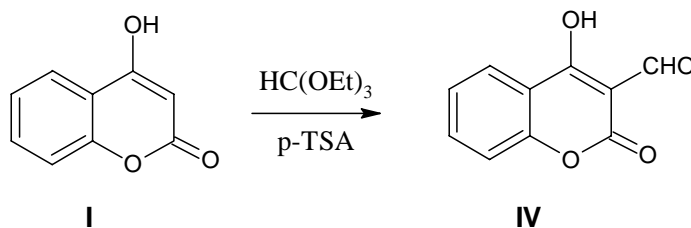


Schéma 55: Příprava 4-hydroxy-3-formylkumarinu

Dvoustupňovou syntézou byl připraven 3-chlor-4-hydroxykumarin **XI** podle článků<sup>85; 86</sup> (Schéma 56). Směs jodobenzendiacetátu, 4-hydroxykumarinu **I** a uhličitanu sodného ve vodě za laboratorní teploty poskytovala nestálý meziprodukt. Zahříváním s ethanolickým chlorovodíkem došlo ke vzniku produktu **XI**.

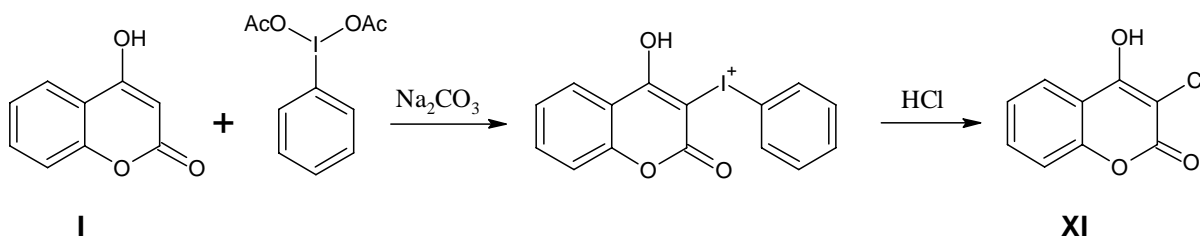


Schéma 56: Příprava 3-chlor-4-hydroxykumarinu

Při pokusu o přípravu 4-chlorkumarinu **III** reakcí 4-hydroxykumarinu **I** s thionylchloridem bylo zjištěno, že při použití tohoto chloračního činidla neprobíhá nukleofilní substituce do polohy 4. Pokud byl použit ekvivalent thionylchloridu, substituce proběhla do polohy 3 za vzniku 3-chlor-4-hydroxykumarinu **XI**, avšak spolu ve směsi s látkou

**XII** (Schéma 57). Ve snaze získat čistý 3-chlor-4-hydroxykumarin **XI**, byly změněny podmínky reakce (teplota, čas, rozpouštědlo, koncentrace), ale samotnou látku **XI** se izolovat nepodařilo.

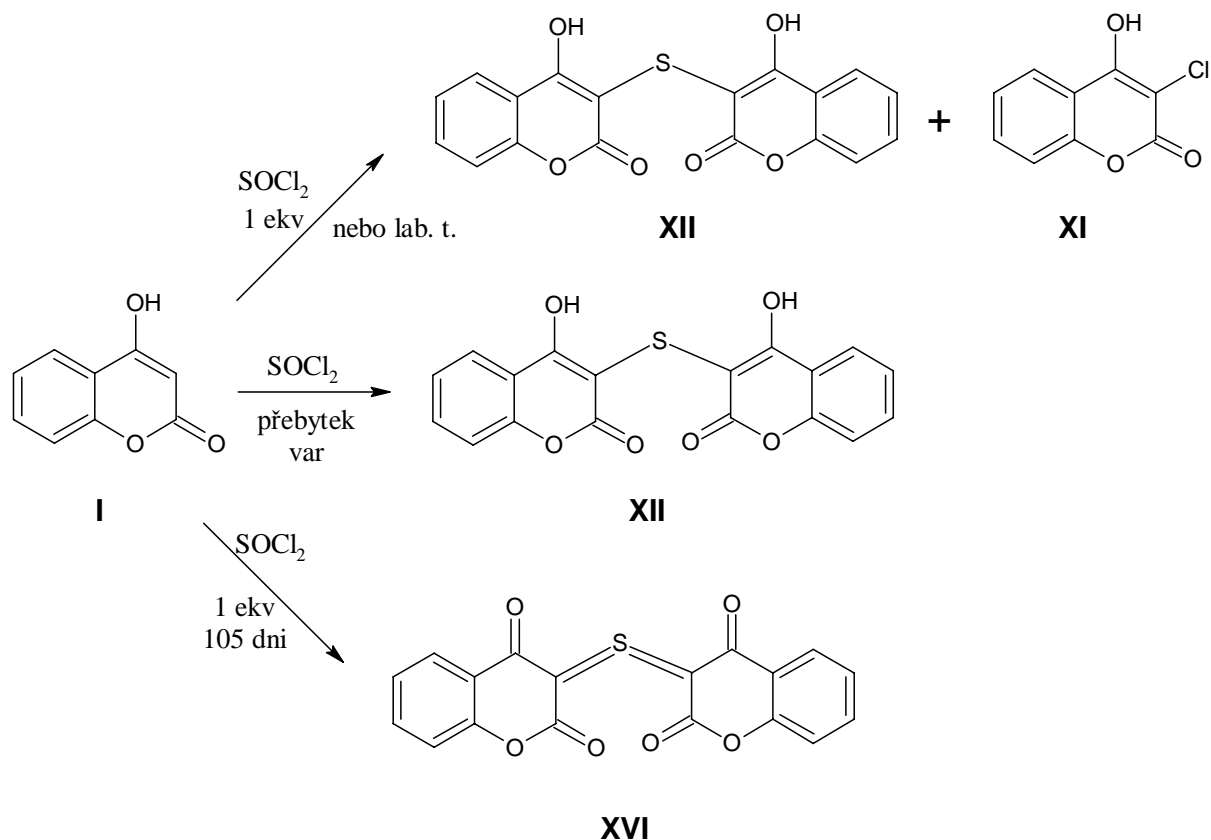


Schéma 57: *Reakce 4-hydroxykumarinu s thionylchloridem*

Bylo však prokázáno, že se vzrůstající koncentrací thionylchloridu nebo s delším reakčním časem roste výtěžek látky **XII**. Pokud byl thionylchlorid použit jako rozpouštědlo (více jak 20 ekv.), byla získána čistá látka **XII**<sup>87</sup>. Při použití jednoho ekvivalentu  $\text{SOCl}_2$  po 2 dnech zahřívání bylo v reakční směsi 70 % 3-chlor-4-hydroxykumarinu **XI**, 20 % látky **XII** a 7 % výchozí látky. Po dalších sedmi dnech záhřevu převažoval ve směsi produkt **XII** (obsah 68 %), zatímco látka **XI** tvořila pouze 30 % směsi. Pokud se reakční směs nechala reagovat delší dobu (3 měsíce) vznikla směs produktů, obsahující mimo jiné oxidovanou formu **XVI**. Látku **XI** se nakonec podařilo připravit jinou cestou (Schéma 56), podle článků<sup>85; 86</sup>.

Požadovaný 4-chlorkumarin **III** byl získán až za přítomnosti TEBA podle článku<sup>88</sup> (Schéma 58). Směs 4-hydroxykumarinu **I** a triethylbenzylammonium chloridu v acetonitrilu byla krátce zahřáta na 40°C. Poté byl k roztoku přidán  $\text{POCl}_3$ , čímž došlo k samovolnému

ohřevu reakční směsi. Reakční směs byla ochlazena na laboratorní teplotu a přidáním vody došlo k vykrystalizování produktu **III**.

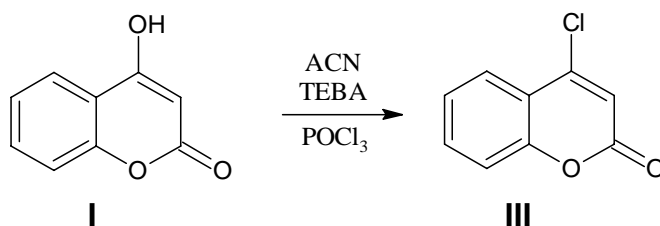


Schéma 58: Příprava 4-chlorokumarinu

### 4.3 Chlorace 4-hydroxykumarinu **I**

Další oblastí, na kterou jsem se zaměřila, byl účinek chloračních činidel na 4-hydroxykumarin **I** (Schéma 59). Již při přípravě chlorovaných standardů se ukázaly velké rozdíly v zastoupení produktů v závislosti na použitých činidlech.

Z výsledků ve Schématu 53 lze usuzovat, že hydroxy skupina v poloze 4 je snadno substituována chlorem z oxychloridu fosforu, ale současně je aktivována poloha 3. Při delších reakčních časech nebo za vyšší teploty sice k této substituci nedochází, ale vznikají polykondenzované deriváty.

Chlorace 4-hydroxykumarinu **I** pomocí  $\text{POCl}_3$  byla původně prováděna za laboratorní teploty v DMF jako rozpouštědlo. (Při Vilsmeierově reakci je reakční komponenta DMF v deseti molárním přebytku. Přidávání  $\text{POCl}_3$  probíhá za chladu.) Následně byla reakční směs zahřívána na 50 - 150°C. Při teplotě 50°C vznikl chloraldehyd **II** a v matečném louhu směs dále neidentifikovaných látek. Při vyšších teplotách vznikla rovnou směs látek, ze které stáním krystalizuje výchozí 4-hydroxykumarin **I**. V acetonitrilu reakce neprobíhala vůbec. Pokud byla reakce prováděna bez rozpouštědla pouze v přebytku  $\text{POCl}_3$  při teplotě 105°C, vznikl krystalický produkt **X**. Při teplotě 50°C vznikla směs dvou látek **III** a **IX** a produkt **X** zůstal v matečném louhu.

Naproti tomu, použití thionylchloridu umožňuje substituci pouze do polohy 3. Při použití ekvivalentu chloračního činidla vznikla směs dvou látek 3-chlor-4-hydroxykumarinu **XI** a sirného derivátu **XII** (dochází ke spojení dvou molekul 4-hydroxykumarinu **I**). Pokud byl použit přebytek chloračního činidla, vznikla pouze látka **XII**. Tato reakce byla prováděna za studena, za laboratorní teploty i za varu. Bylo zjištěno, že na rozdíl od koncentrace chloračního činidla, teplota reakční směsi nemá vliv na složení produktu, pouze na rychlost reakce.

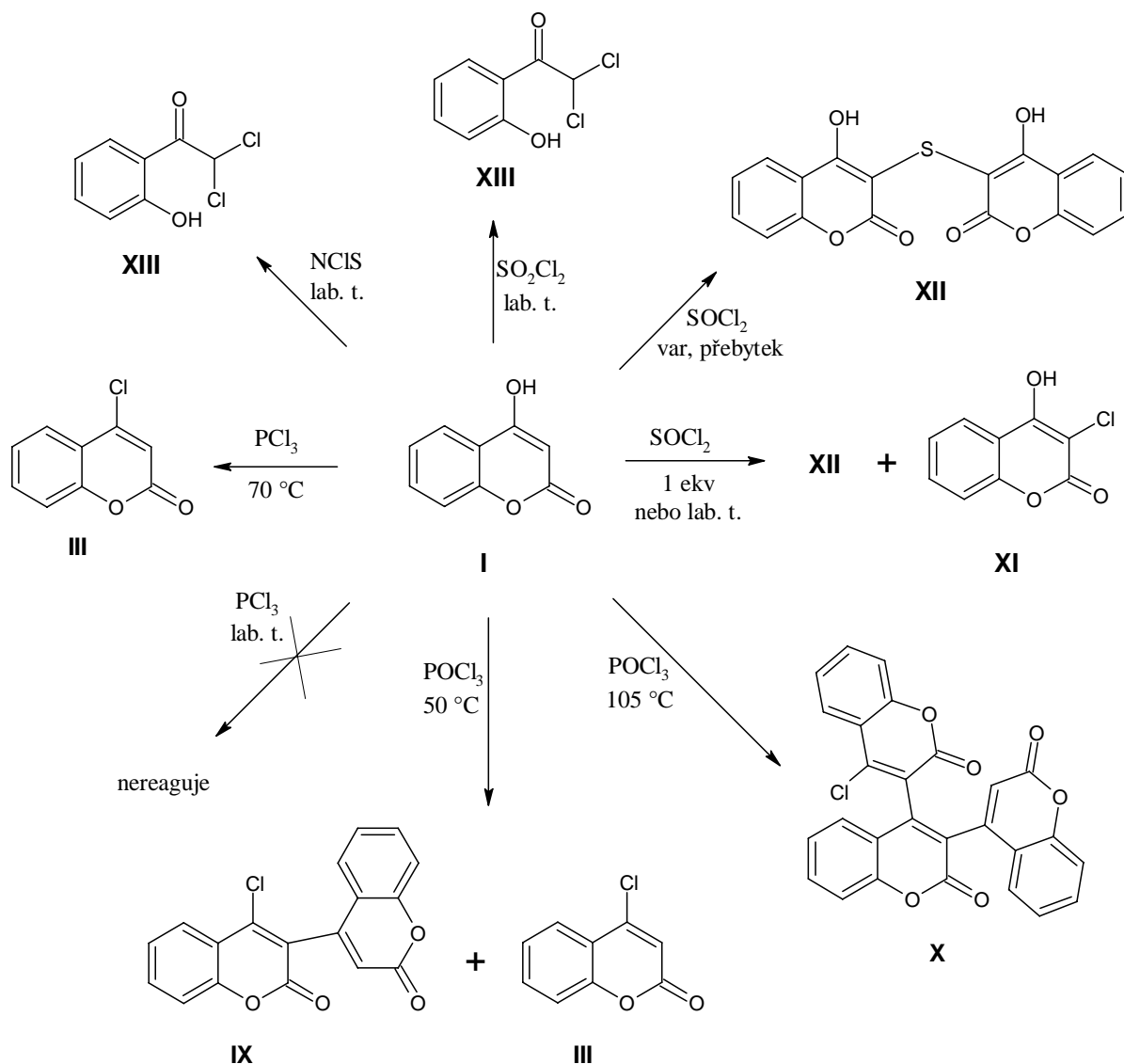


Schéma 59: Chlorace 4-hydroxykumarinu

Dále byl jako chlorační činidlo vyzkoušen fosforylchlorid. Pokud byl přidáván za studena, produktem byla směs látek **XII** a **XIII** (obsah ve směsi 39 % a 51 %). Při laboratorní teplotě vznikla pouze látka **XIII** v čistotě 95,6 %. Chlorid fosforitý za studena ani za laboratorní teploty s 4-hydroxykumarinem **I** nereaguje. Při teplotě 70°C ovšem vznikl 4-chlorokumarin **III**. Jako další chlorační činidlo byl vyzkoušen *N*-chlorsukcinimid. Reakce probíhala v DMF jako rozpouštědle a za laboratorní teploty. Ekvivalent NCS reagoval pomalu a v produktu **XIII** zůstala neodreagovaná výchozí látka. Dva ekvivalenty NCS poskytují produkt **XIII** téměř okamžitě.

#### 4.4 Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu II s DMSO

Nejdříve jsem se pokusila zachytit a analyzovat vznikající plyn. Analýza plynu probíhala ve spolupráci s analytickým oddělením na GC-MS. Plyn, který se vyvinul, byl oxid uhelnatý (Příloha 1). Reakční směs byla analyzována na TLC a bylo zjištěno, že obsahuje bohatou směs látek. Vlastní reakce tedy byla studována podrobněji. Po rozpuštění výchozí látky **II** v DMSO za laboratorní teploty se začala uvolňovat směs zmíněných plynů, po chvíli došlo k vyloučení pevné látky z roztoku. Vznikající směs látek se částečně podařilo rozdělit filtrací a sloupcovou chromatografií. Touto cestou byly izolovány 4 látky, které byly analyzovány pomocí MS. Zjištěná molekulová hmotnost 362, 196, 180 a 189 by ukazovala na sloučeniny **III**, **IV**, **VI** a **XI**. Kvůli jednoznačné identifikaci byla nezávislou cestou připravena série látek. Struktura látek **III**, **IV** a **XI** byla ověřena porovnáním TLC a LC-MS s připravenými standardy. Struktura látky **VI** byla navržena po interpretaci NMR s přihlédnutím k molekulové hmotnosti.

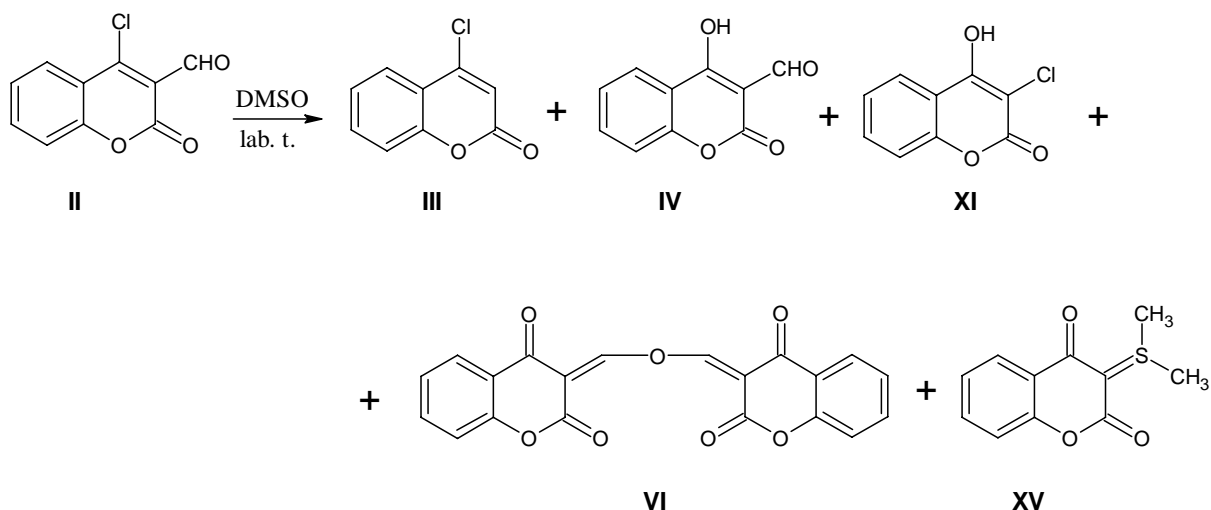


Schéma 60: Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s DMSO

Při chromatografii byl izolován také meziprodukt **XV**, který se časem rozkládá na směs látek. Jeho struktura byla navržena pomocí údajů z MS. Přítomnost tohoto meziproduktu by mohla vysvětlit vznik některých produktů. Bohužel byl meziprodukt **XV** zachycen v malém množství. Nebylo tedy možné identifikovat směs látek, na kterou se časem rozkládá. Tato látka **XV** byla v článku<sup>89</sup> připravena reakcí 4-hydroxykumarinu **I** s DMSO při 120°C po dobu 5 hodin.

Změnou reakčních podmínek jsem se pokusila změnit poměr vznikajících látek a zjednodušit tak jejich izolaci. V rozmezí vyzkoušených koncentrací DMSO (1 - 14 ekv.)



nebyl pozorován žádný vliv na složení produktu. Stejného výsledku bylo dosaženo i při odlišném zpracování. Reakční směs byla zfiltrována, nalita do vody přímo po odreagování, nebo po vychlazení na laboratorní teplotu. Průběh reakce byl kontrolován na TLC. Bylo zjištěno, že už po 5 minutách vznikla směs látek a po 20 minutách se složení reakční směsi neměnilo. Reakce byla prováděna nejen za laboratorní teploty, ale i při 60°C, 100°C a za varu. Ve všech případech vznikaly obdobné směsi látek jak v krystalické fázi, tak v matečném louhu. Jedinou výjimkou byla reakce s pětinasobnou navázkou při přebytku DMSO (14 ekv.) a za varu, kdy vznikla látka **XIV** s nečistotou (6 %) identifikovanou jako **VI**.

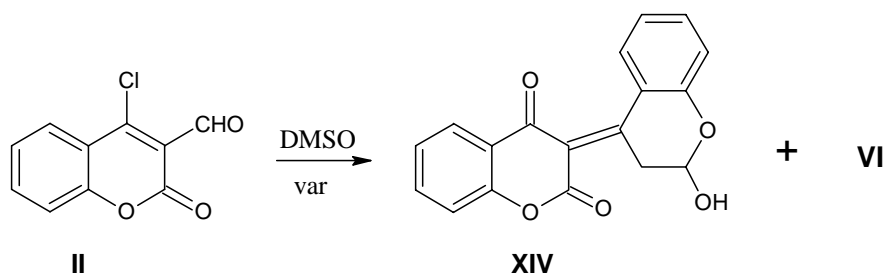


Schéma 61: Příprava 2'-hydroxy-[3,4'-bichromanylidene]-2,4-dionu

Vzhledem k poměrně rovnoměrnému zastoupení látek u ostatních reakcí, nebylo možno tuto směs identifikovat na TLC ani MS. Proto byly provedeny podobné pokusy při 20°C, 25°C a za varu. Po 3 hodinách míchání byly zfiltrovány vyloučené krystaly a spolu s matečnými louhy analyzovány na LC-MS.

Bylo zjištěno, že při nižších teplotách převládá ve směsi látka o molekulové hmotnosti 326 (obsah ve směsi přibližně 55 %). Ani pomocí NMR se nepodařilo této látce navrhnout odpovídající strukturu. Zároveň zůstává ve směsi neodreagovaná výchozí látka (obsah ve směsi přibližně 20 %). Se vzrůstající teplotou ubývá ve směsi látka o MS 326 a naopak se zvyšuje podíl látky **VI** (obsah ve směsi přibližně 40 %) společně s látkou **XIV** (obsah ve směsi přibližně 20 %). Obsah výchozí látky ve směsi za vyšší teploty nepřekračuje 5 %, ale vždy se objevuje v matečných louzích. Struktury těchto látek byly opět potvrzeny porovnáním se standardy. V matečném louhu byly objeveny látky, kterým byla přiřazena struktura **IV**, **XI** a **XV**. Pro příliš malou koncentraci těchto látek ve směsi nemohl být tento předpoklad ověřen na TLC ani NMR.

Vzhledem k předpokládané reaktivitě výchozí látky i produktů s řadou rozpouštědel běžně používaných při zpracování reakcí byla dále vyzkoušena lyofilizace. Po 10 minutách míchání za laboratorní teploty byla reakční směs ochlazená na teplotu 4 - 6°C a následně byl DMSO odpařen na lyofilizátoru. Reakční směs byla bez dalšího zpracování analyzována na

LC-MS. Ve směsi bylo pomocí standardů identifikováno 6 látek: **III**, **IV**, **VI**, **VIII**, **X** a látka o MS 326.

#### 4.5 Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu **II** s dalšími rozpouštědly

Mým dalším úkolem bylo ověřit reaktivitu 4-chlor-3-formylkumarinu **II** s různými rozpouštědly. Bylo zjištěno, že s DMF reaguje již za laboratorní teploty na látku **VI**. Přidání báze, kyseliny ani zahřátí na vyšší teplotu neovlivňuje výsledné zastoupení produktů. Stejná látka vzniká reakcí s NMP. V literatuře<sup>82</sup> byl tento produkt získán z matečného louhu při přípravě 4-chlor-3-formylkumarinu **II** z 3-brom-4-hydroxykumarinu Vilsmeierovou reakcí.

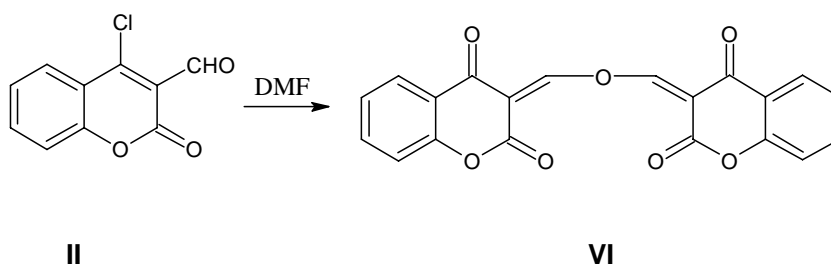


Schéma 62: *Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s DMF*

Dále byla studována reakce látky **II** s vodou. Podobně jako s DMF reaguje 4-chlor-3-formylkumarin **II** s vodou již za laboratorní teploty, avšak v průběhu reakce nedochází k rozpuštění výchozí látky a reakce probíhá mnohem pomaleji. Reakce poskytuje směs několika látek, které se filtrací nepodařilo zcela rozdělit. Hlavní látky z krystalické fáze se nepodařilo izolovat ani sloupcovou chromatografií a proto nemohly být identifikovány. Podle NMR by směs mohla obsahovat látku **VIII**. Na MS má největší relativní intenzitu pík odpovídající molární hmotnosti 662. Z matečného louhu byla chromatografií izolována látka **VIII**. Pomocí MS a NMR byla potvrzena přítomnost látky **V**, kterou se ale nepodařilo izolovat.

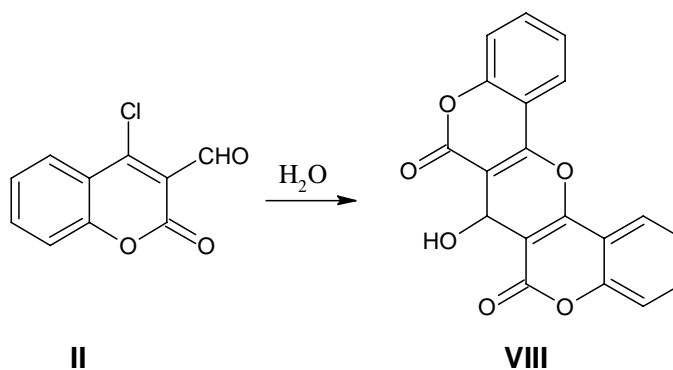


Schéma 63: *Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s vodou*

Podle LC-MS je obsah látky **VIII** ve směsi 55,9 %. Během analýzy však ztrácí vodu a ve spektru je vidět pík odpovídající molární hmotnosti 316. Jako jedna z nečistot (13,3 %) byla identifikována látka **V**. Látky **V** a **VIII** jsou rozlišitelné jen pomocí NMR, protože u MS obě poskytují pík o molekulární hmotnosti 316.

Při pokusu o přípravu propargylkumarinu, bylo zjištěno, že 4-chlor-3-formylkumarin reaguje s propargylalkoholem za vzniku látky **V**. Propargylalkohol byl použit současně i jako rozpouštědlo v deseti nebo dvaceti molárním přebytku. Při laboratorní teplotě až 60°C zůstávala i po týdnu míchání nezreagovaná výchozí látka. Při teplotě 70°C vznikl čistý produkt **V** po 4 dnech, při zahřívání k varu byla reakce ukončena po 8 hodinách. Pokud byl jako rozpouštědlo použit DMF, reakce probíhala podle Schématu 62 a přidaný propargylalkohol neměl na produkt žádný vliv.

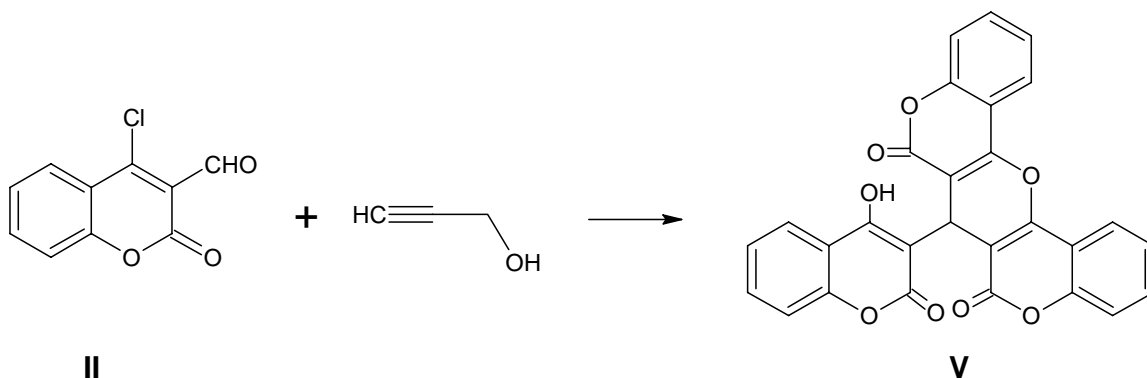


Schéma 64: *Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s propargylalkoholem*

Následně byla vyzkoušena reakce s dalšími rozpouštědly za laboratorní teploty. Methanol poskytoval směs látek **V**, **VIII** (společný obsah ve směsi 72 %) a **VI** (24 % obsah ve směsi). Ethanol reagoval pomaleji a ve směsi se objevily stopy další látky.

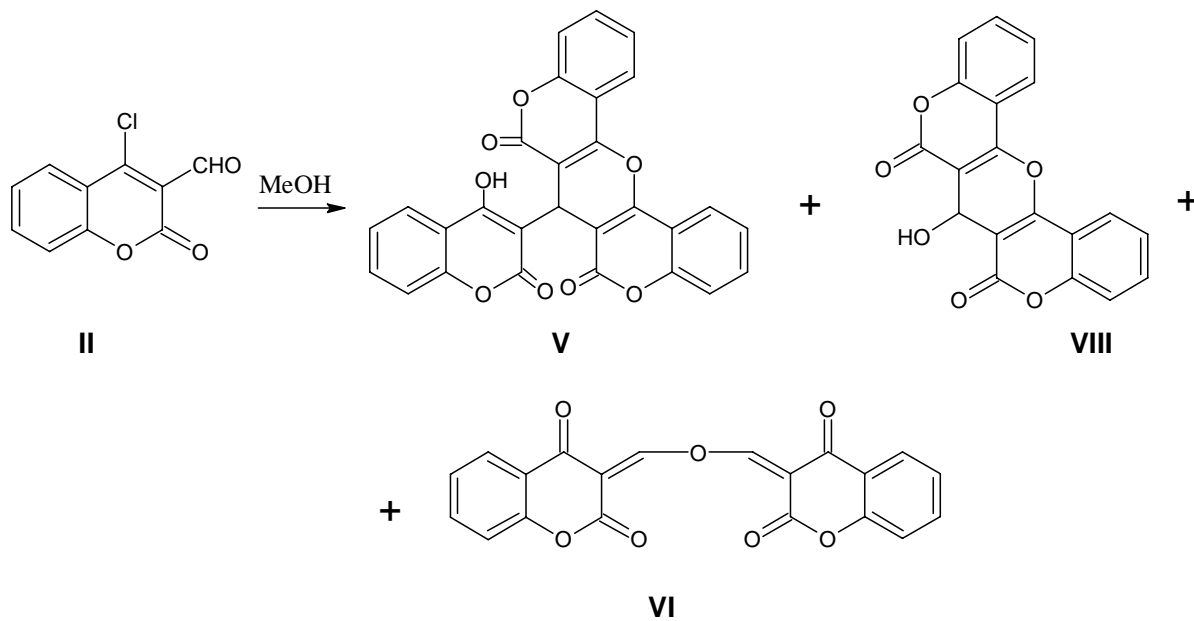


Schéma 65: *Reakce 4-chlor-3-formylkumarinu s methanolem*

Aprotická rozpouštědla jako THF, diethylether, aceton nebo ethylacetát s 4-chlor-3-formylkumarinem **II** nereagují.

## 5. Experimentální část

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. MS charakterizace byla prováděna na přístroji GC-MS Polaris Q v konfiguraci s přímou sondou, chemickou ionizací a kvadrupólovou iontovou pastí, nebo na přístroji LC-MS Exactive v konfiguraci s APCI nebo ESI ionizací a orbitální pastí. Při chemické ionizaci byl jako reakční plyn použit methan. NMR spektra byla měřena na přístroji Varian 400 spektrometr pracujícím při 399,90 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 100,56 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Měření probíhalo při 23°C (296,1 K). Látky byly rozpuštěny v DMSO-*d*6, deuterovaném chloroformu, deuterovaném acetonu nebo deuterované kyselině trifluoroctové.  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  chemické posuny byly vztaženy ke střednímu signálu rozpouštědla pro DMSO-*d*6, ( $\delta = 2,50$  ppm ( $^1\text{H}$ ),  $\delta = 39,43$  ppm ( $^{13}\text{C}$ )),  $\text{CDCl}_3$  (7,26 ppm ( $^1\text{H}$ ),  $\delta = 77,0$  ppm), aceton-*d*6 ( $\delta = 2,05$  ( $^1\text{H}$ ),  $\delta = 30,83$  ( $^{13}\text{C}$ )), TFA-*d* (11,60 ppm ( $^1\text{H}$ ), vztaženo na signál s nejvyšším posunem 162,43 ppm (126,8 (q) ( $^{13}\text{C}$ )). HPLC byla provedena za těchto podmínek: kolona- LiChrospher RP60, sel B, 5  $\mu\text{m}$ , 4 x 4 + 4 x 250 mm; mobilní fáze: ACN :  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) + 0,58 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , průtok 1 ml/min teplota kolony 303,15 K; detekce: UV 210 nm. Určení plynu bylo prováděno na přístroji GC-MS Agilent v konfiguraci EI, kvadrupól s kolonou HP-5 (30m x 0,25 mmID x 0,25  $\mu\text{m}$ ), MS 5975B a GC 6890.

TLC byla sledována na silikagelových deskách Polygram Sil G/UV254 s detekcí UV zářením.

### Používané chromatografické soustavy na TLC

S1	ethylacetát	
S2	<i>n</i> -hexan : ethylacetát	7 : 3
S3	<i>n</i> -hexan : ethylacetát : kyselina mravenčí	7 : 3 : 0,1
S4	toluen : ethylacetát	1 : 1
S5	toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí	25 : 25 : 0,5
S6	toluen : isopropanol : vodný amoniak	6 : 6 : 1
S7	<i>n</i> -hexan : ethylacetát : $\text{Et}_3\text{N}$	7 : 3 : 0,2

#### **4-Chlorkumarin III<sup>88</sup>**

##### *Postup A (Schéma 58)*

Ke směsi 4-hydroxykumarinu **I** (0,73 g; 4,5 mmol) a 17 ml acetonitrilu byl přidán TEBA (4,1 g; 18 mmol), čímž došlo k rozpuštění výchozí látky. Čirá žlutá reakční směs byla 10 minut míchána při teplotě 40°C a poté byl přidán POCl<sub>3</sub> (1,9 ml; 20 mmol). Reakční směs se samovolně ohřála na 50°C a byla míchána nejprve 30 minut při stávající teplotě, poté 1 hodinu při 80°C. Reakce byla sledována na TLC v S5. Aparatura byla po celou dobu zahřívání uzavřena chlorkalciovým uzávěrem. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla k reakční směsi nalita voda (16,5 ml). Po hodině míchání byl z reakční směsi oddestilován acetonitril na RVO a vzniklý žlutý krystalický produkt **III** byl odfiltrován ve výtěžku 0,44 g (54 %), t.t. 89 - 92°C, lit.<sup>88</sup> t.t. 91 - 92°C. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub> (180,6) [M+H]<sup>+</sup>: 181, 00508; naměřeno 181,00514 - viz Příloha 2 a 14.

##### *Postup B (Schéma 59)*

4-Hydroxykumarin **I** (1 g; 6,2 mmol) byl rozpuštěn v PCl<sub>3</sub> (1,8 ml; 21 mmol) a reakční směs byla zahřívána 30 minut na 70°C. Po odreagování (kontrola na TLC v S5) byla reakční směs nalita na vody a extrahována ethylacetátem, který byl následně odpařen na RVO. Produkt **III** byl získán ve výtěžku 0,1 g (9 %). MS, m/z: 181 (MH<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí HPLC a MS - viz Příloha 3.

#### **4-Hydroxy-3-formylkumarin IV<sup>82</sup>**

Roztok orthomravenčanu ethylnatého (30 ml) a *p*-toluensulfonové kyseliny (20 mg) byl přiveden k varu. Poté byl po částech přidáván 4-hydroxykumarin **I** (2 g; 12 mmol) a ihned byl objem reakční směsi pomalu snížen na polovinu destilací při teplotě 80°C. Po odpaření rozpouštědla byl získán žlutý krystalický produkt **IV** ve výtěžku 0,61 g (52 %), t.t. 136 - 140°C, lit.<sup>79</sup> t.t. 135 - 136°C. MS, m/z: 191 (MH<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí MS a NMR - viz Příloha 4 a 14.

#### **7-(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-6H-pyrano[3,2-c:5,6-c']dichromen-6,8(7H)-dion V<sup>80</sup>**

##### *Postup A (Schéma 53)*

4-Hydroxykumarin **I** (2,1 g; 13 mmol) byl rozpuštěn v DMF (7,7 ml; 100 mmol). Poté byl pomalu přidáván POCl<sub>3</sub> (1,35 ml; 14 mmol) tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 50°C. Po 30 minutách míchání byla reakční směs 15 hodin zahřívána k varu. Po vychladnutí byla

reakční směs nalita do vody nasycené chloridem sodným. Po dvou dnech míchání byly vzniklé krystaly odfiltrovány. Izolovaný produkt vedle žádané látky obsahoval NaCl, který byl odstraněn rekrystalizací ze směsi EtOH a voda za horka. Produkt **V** byl získán ve výtěžku 0,89 g (43 %), t.t. > 300°C, lit.<sup>11</sup> t.t. > 300°C. MS, m/z: 317 (MH<sup>+</sup>), 478 (MH<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí MS a NMR - viz Příloha 5 a 14.

*Postup B (Schéma 59)*

4-Chlor-3-formylkumarin **II** (1 g; 5 mmol) byl rozpuštěn v propargylalkoholu (2,7 ml; 46 mmol) a reakční směs byla 8 hodin zahřívána k varu. Vzniklý krystalický produkt **V** byl zfiltrován ve výtěžku 0,9 g (39 %). MS, m/z: 317 (MH<sup>+</sup>), 478 (MH<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí MS a NMR.

**3,3'-(oxydimethylen)bis-2H-1-chroman-2,4-dion VI**

*Postup A (Schéma 60)*

4-Chlor-3-formylkumarin **II** (1 g; 5 mmol) byl rozpuštěn v DMSO (5 ml; 70 mmol) a 2 hodiny míchán za laboratorní teploty. Reakce byla kontrolována na TLC S2. Bílý krystalický produkt **VI** byl filtrací získán ve výtěžku 0,06 g (7 %). MS, m/z: 363 (MH<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. Z matečného louhu byly sloupcovou chromatografií získány látky **III**, **IV**, **XI** a **XV**.

*Postup B (Schéma 62)*

4-Chlor-3-formylkumarin **II** (0,5 g; 2 mmol) byl rozpuštěn v DMF (5 ml; 65 mmol). Reakční směs byla 20 minut míchána za laboratorní teploty a poté nalita do vody. Filtrací byl získán krystalický produkt **VI** ve výtěžku 0,13 g (30 %), t.t. >300 C, lit.<sup>82</sup> t.t.>260°C. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> (362) [M+H]<sup>+</sup>: 363,04993; naměřeno 363,04974 - viz Příloha 6 a 14.

**Dikumarol VII<sup>90</sup>**

*Postup A (Schéma 54)*

4-Hydroxykumarin **I** (0,34 g; 2 mmol) byl rozpuštěn v horké vodě a poté byl přidán přebytek 37 % formalinu (0,1 ml; 2,7 mmol). Reakční směs byla půl hodiny zahřívána k varu a po ochlazení byl vyloučený krystal zfiltrován. Produkt **VII** byl získán ve výtěžku 0,3 g (85 %), t.t. 270 - 273 C, lit.<sup>90</sup> t.t. 262 - 268°C. MS, m/z: 337 (MH<sup>+</sup>), 336 (M<sup>+</sup>). Látka byla identifikována pomocí MS a NMR - viz Příloha 7 a 14.

### *Postup B ( Schéma 53)*

Nejprve byl *N*-methylformanilid (5,9 ml; 47,8 mmol) smíchán s oxychloridem fosforitým (4,5 ml, 48 mmol) a ochlazen na 20°C. Po hodině byl pomalu přidán dioxan (50 ml) a po půl hodině míchání byl ke směsi přisypán 4-hydroxykumarin **I** (4 g; 25 mmol). Po 20 minutách míchání se 4-hydroxykumarin rozpustil. Následně byla reakční směs 2,5 hodiny zahřívána na 50°C. Reakční směs byla dále nalita do 400 ml vody a růžová krystalická látka byla zfiltrována a usušena. Produkt byl získán ve výtěžku 3,29 g. MS, m/z: 163 (MH<sup>+</sup>). Podle NMR byl produkt určen jako směs 4-hydroxykumarinu **I** a dikumarolu **VII**.

### **7-Hydroxy-6H-pyrano[3,2-c:5,6-c']dichromen-6,8(7H)-dion VIII**

4-Chlor-3-formylkumarin **II** (2,08 g; 10 mmol) byl ponechán stát 14 dní za laboratorní teploty v 20 ml vody. Bílý krystal byl odfiltrován a za horka přečištěn v ethylacetátu. Podle TLC a HPLC je krystal i matečný louh směs látek, které byly rozděleny na koloně s toluenovou mobilní fází. Vzorky nanášené na kolonu byly zakotveny na silikagelu. Látka **VIII** byla získána z matečného louhu ve výtěžku 0,06 g (3,6 %). Látka byla charakterizována pomocí NMR - viz Příloha 14.

### **4-Chlor-[3,4']bichromenyl-2,2'-dion IX**

4-Hydroxykumarin **I** (1 g; 6 mmol) byl rozpuštěn v POCl<sub>3</sub> (15 ml; 160 mmol) a reakční směs byla 5 hodin zahřívána na 50°C. Po odreagování byla reakční směs nalita do vody. Vzniklý krystal byl odfiltrován, rozpuštěn v ethylacetátu a nanesen na kolonu. Jako mobilní fáze byla zvolena soustava toluen : ethylacetát (9:1). Produkt **IX** byl získán ve výtěžku 0,34 g (34 %), t.t. 286 - 288°C, lit.<sup>91</sup> t.t. 274 - 276°C. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>4</sub> (324) [M+H]<sup>+</sup>: 325,02621; naměřeno 325,02598 - viz Příloha 8 a 14.

Matečný louh byl extrahován do ethylacetátu, neutralizován uhličitánem sodným a zahuštěním do sucha byla získána směs látek o hmotnosti 0,48 g. Tato směs byla rozpuštěna v toluenu a nenesena na kolonu. Látka **III** byla získána ve výtěžku 0,35 g (31,5 %). MS, m/z: 181 (MH<sup>+</sup>).

### **4-Chlor-3,4':3',4''-trikumarin X**

4-Hydroxykumarin **I** (1 g; 6 mmol) byl rozpuštěn v POCl<sub>3</sub> (10 ml; 107 mmol) a reakční směs byla 3 hodiny zahřívána na 105°C. Během zahřívání reakční směs měnila barvu podle teploty. Po vychladnutí byla reakční směs nalita do směsi vody a ledu. Přidáním ethylacetátu vykristalizovaly nečistoty, které byly odfiltrovány, a matečný louh byl vyextrahován



ethylacetátem. Zahuštěním byl získán krystalický produkt **X** ve výtěžku 0,1 g (10 %), t.t. >300°C, lit.<sup>91</sup> t.t. 325 - 327°C. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>Cl (468,9) [M+H]<sup>+</sup>: 469,04734; naměřeno 469,04706 - viz Příloha 9 a 14.

### **3-Chlor-4-hydroxykumarin XI<sup>85; 86</sup>**

Jodobenzendiacetát (6,4 g; 20 mmol) byl rozpuštěn ve směsi 200 ml vody a uhličitanu sodného (2,1 g; 20 mmol). Po půl hodině míchání byl ke směsi přidán 4-hydroxykumarin **I** (3,2 g; 20 mmol) a 200 ml vody s rozpuštěným uhličitanem sodným (2,1 g; 20 mmol). Reakční směs byla 2 hodiny míchána za laboratorní teploty. Vyloučená krystalická látka byla zfiltrována a promyta vodou. Čistota meziprojektu byla ověřena na TLC na HPLC. Dále byl meziprojekt rozpuštěn v 250 ml ethanolického chlorovodíku a 4 hodiny zahříván k varu. Po vychladnutí bylo rozpouštědlo odpařeno, k odparku byla nalita voda a vyloučená krystalická látka byla odfiltrována. Produkt **XI** byl získán ve výtěžku 3,13 g (81 %), t.t. 140 - 142°C. Látka byla identifikována pomocí MS. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub> (196,6) [M+H]<sup>+</sup>: 197,00000; naměřeno 197,00005 - viz Příloha 10.

### **3,3'-Bis-(4-hydroxykumarinyl)-sulfid XII<sup>87</sup>**

4-Hydroxykumarin **I** (1 g; 6,2 mmol) byl rozpuštěn v thionylchloridu (10 ml) a reakční směs byla míchána 7 hodin za laboratorní teploty. Podle TLC S5 bylo zjištěno, že reakce probíhá velmi pozvolna a proto byla reakční směs dále zahřívána 10 hodin na 150°C. Po vychladnutí byla reakční směs nalita do ethanolu. Vyloučená bílá krystalická látka byla odfiltrována a promyta ethanolem. Produkt byl získán ve výtěžku 0,45 g (41 %), t.t. 291 - 292°C, lit.<sup>87</sup> t.t. 303 - 305°C. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S (354) [M+H]<sup>+</sup>: 355,02709; naměřeno 355,02702 - viz Příloha 11 a 14.

### **2,2-Dichlor-1-(2-hydroxyfenyl)ethanon XIII**

*Postup A (Schéma 59 – NCS)*

4-Hydroxykumarin (1 g; 6 mmol) byl rozpuštěn v DMF (10 ml; 130 mmol). Poté byl k reakční směsi přisypán *N*-chlorsukcinimid (2,4 g; 18 mmol). Po 15 minutách byla podle TLC S5 výchozí látka zcela odreagovaná. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována do ethylacetátu, který byl odpařen na RVO. Produkt **XIII** byl získán jako žlutooranžová olejovitá kapalina ve výtěžku 1,6 g. MS, m/z: 204,6 (MH<sup>+</sup>). Struktura byla potvrzena pomocí HPLC a MS.

*Postup B (Schéma 59 – SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)*

Směs 4-hydroxykumarinu (0,4 g; 20 mmol) a 1,2 ml SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byla 3 dny míchána za laboratorní teploty. Žlutý roztok byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem, který byl následně odpařen na RVO. Produkt **XIII** byl získán jako žlutooranžová olejovitá kapalina. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (202) [M+H]<sup>+</sup>: 202,96611; naměřeno 202,96625 - viz Příloha 12 a 14.

**2'-Hydroxy-[3,4'-bichromanyliden]-2,4-dion XIV**

4-Chlor-3-formylkumarin **II** (5,35 g; 26 mmol) byl rozpuštěn v DMSO (27 ml, 380 mmol) a 20 minut zahříván k varu. Reakční směs byla za horka nalita do vody. Po přidání ethylacetátu byl zfiltrováním získán krystalický produkt **XIV** ve výtěžku 0,57 g (14 %). Surový produkt dosahoval čistoty 94 %. Nečistota (obsah ve směsi 6 %) byla identifikována jako látka **VI**. Látka byla identifikována pomocí MS a NMR. ESI-HRMS: m/z vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (308) [M+H]<sup>+</sup>: 309,07575; naměřeno 309,07559 - viz Příloha 13 a 14.

## 6. Závěr

V rámci teoretické části jsem prostudovala tvorbu  $\beta$ -chlorvinyl aldehydů šestičlenných kyslíkatých, sirných a dusíkatých heterocyklů. Tyto sloučeniny lze připravit několika způsoby. Mezi nejpoužívanější metody se řadí Vilsmeierova reakce, kdy je aldehydická skupina zaváděna do molekuly, která již obsahuje halogen. Reakce je prováděna za chladu a jako činidlo se nejčastěji používá iminiová sůl vzniklá reakcí DMF s oxychloridem fosforečným. Méně často se využívá difosgen nebo trifosgen. Touto metodou byly připraveny pyran, thiopyran a jejich analogy s přikondenzovaným benzenovým kruhem, kumarin, chinolin, isochinolin a pyridin. Za podmínek Vilsmeierovy reakce pobíhá i cyklizace amidů, oximů nebo ketonů. Připraveny tak byly deriváty pyranu, pyridinu a chinolinu.

Druhou často využívanou metodou na přípravu  $\beta$ -chlorvinyl aldehydů je metalace a následná substituce lithia elektrofilem. Metalace byla prostudována u většiny dusíkatých šestičlenných derivátů. Jako lithiační činidlo byl použit lithium diisopropylamid nebo *n*-butyllithium. Reakce byla většinou prováděna v THF při  $-78^\circ\text{C}$ . Pro následnou substituci byl použit DMF nebo mravenčan ethylnatý. Lithium se dá zavést i do molekuly, která již obsahuje aldehydovou skupinu.

Třetí metodou je přeměna vhodné funkční skupiny na aldehydovou. Jednou z nich je alkoholová skupina, která se snadno oxiduje na požadovaný aldehyd. Bohužel, methyl skupinu, ze které se většinou při přípravě alkoholů vychází, se nepodařilo přímo oxidovat. Další možností bylo redukovat nitrilovou nebo esterovou skupinu. Jako redukční činidlo se nejčastěji využíval diisobutylaluminium hydrid.

V experimentální části jsem se zabývala derivátem 4-chlor-3-formylkumarinu. Látku jsem si zvolila pro její výhodnou substituci, která mohla být využita pro přípravu polykondenzovaných derivátů. Při práci s touto látkou jsem musela zohlednit její vysokou reaktivitu. Syntetickou část diplomové práce jsem věnovala prozkoumání reakcí s rozpouštědly a identifikaci vzniklých produktů. Velmi zajímavá byla reakce s dimethylsulfoxidem. Zde po rozpuštění látky **II** dochází ihned k reakci a uvolňování oxidu uhelnatého, který pochází z aldehydické skupiny. Při reakcích za různých podmínek vzniká celkem 9 látek. Nezávislou cestou jsem syntetizovala 5 látek: **III**, **IV**, **VI**, **X** a **XI**. Identifikace standardů proběhla na HRMS a NMR. Porovnáním připravených standardů a reakční směsi

na LC-MS bylo těchto 5 látek identifikováno. Látky **VIII** a **XIV** se podařilo identifikovat pomocí HRMS nebo NMR přímo. Struktura látky **XV** by pravděpodobně mohla odpovídat struktuře navržené na základě LC-MS a NMR. U látky o molekulové hmotnosti 326 se ani pomocí NMR nepodařilo navrhnout strukturu.

Změna koncentrace DMSO ani mírné ochlazení či zahřátí nemělo významný vliv na složení produktu, a ve všech případech vznikaly směsi látek. Až při přebytku DMSO a za varu byla produktem látka **XIV**, která byla jen mírně znečištěna látkou **VI**. Podle analyzovaných reakčních směsí se dá předpokládat, že za nižších teplot vzniká přednostně látka o MS 326, zatímco při vyšších teplotách převažují látky **VI** a **XIV**.

Zatímco reakce **II** s DMSO poskytuje převážně směsi, reakce s DMF poskytuje jediný produkt **VI**. Ostatní aprotická rozpouštědla jako THF, diethylether, aceton nebo ethylacetát s 4-chlor-3-formylkumarinem **II** nereagují.

Dále byla vyzkoušena reakce látky **II** s alkoholy a vodou. S methanolem poskytuje látka **II** směs tří látek **V**, **VIII** a **VI**. S ethanolem reakce probíhá pomaleji a v produktu se objevily stopy další látky. S propargylalkoholem vzniká čistá látka **V**. S vodou reaguje **II** nejpomaleji ze všech rozpouštědel. V reakční směsi vzniká směs látek, z které se ale filtrací a chromatografií podařilo izolovat látku **VIII**. Jednou z nečistot je látka **V**.

Během přípravy standardů jsem narazila na další zajímavou oblast, a to chloraci 4-hydroxykumarinu. Zejména reakce s oxychloridem fosforečným je v literatuře hojně popsána, ovšem výsledky se značně liší. Během své práce jsem reakci 4-hydroxykumarinu s oxychloridem fosforečným opakovala za různých podmínek a podařilo se mi tak připravit 6 látek: **II**, **III**, **V**, **VII**, **IX** a **X**. Pouze látku **VII** se nepodařilo izolovat. Látky **II**, **IX** a **X** byly identifikovány pomocí HRMS a NMR, látky **III** a **VII** byly identifikovány srovnáním MS s připravenými standardy a pomocí NMR nebo MS. Látka **V** byla identifikována pomocí NMR a MS.

Největší vliv na průběh reakce a vznik produktu má rozpouštědlo a teplota, při které je reakce prováděna. Při použití DMF jako rozpouštědla i reakční komponenty vzniká za nízké teploty 4-chlor-3-formylkumarin **II** podle Vilsmeierovy reakce. Při vyšších teplotách vzniká látka **V**. Pokud je místo DMF použit *N*-MFA, vzniká látka **VII** společně ve směsi s výchozí látkou **I**. Bez rozpouštědla při přebytku POCl<sub>3</sub> vzniká za nižší teploty látka **IX** a **III**, zatímco za vyšší teploty vzniká látka **X**.

Pomocí jiných chloračních činidel se mi podařilo připravit další 4 látky, avšak pouze látky **XII** a **XIII** byly izolovány a identifikovány pomocí HRMS a NMR. Při reakci s thionylchloridem vznikly látky **XII** a **XI**. Zatímco první látka **XII** vznikala samostatně při vyšších koncentracích thionylchloridu, látku **XI** se izolovat nepodařilo a její přítomnost ve směsi byla potvrzena pomocí MS a srovnáním se standardem. Pokud byla reakce prováděna dlouhodobě (3 měsíce), ve vzniklé směsi látek byla nalezena oxidovaná forma látky **XII**, jejíž struktura byla navržena na základě MS. Látka **XIII** byla připravena reakcí s fosforylchloridem i *N*-chlorsukcinimidem. Reakcí s chloridem fosforitým byla izolována látka **III**, jejíž struktura byla potvrzena pomocí MS a srovnáním se standardem.

Chlorací 4-hydroxykumarinu pomocí výše zmíněných činidel lze tedy připravit 9 různých látek. Na to, jaký vznikne produkt má rozhodující vliv použité chlorační činidlo, avšak jeho koncentrace nebo teplota při které je reakce prováděna, má velký vliv na čistotu produktu.

## 7. Literatura

1. Giles P. R., Marson Ch. M.: *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5227.
2. Vasumathi N., Ramana D. V., Ramadas S. R.: *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 2749.
3. Chen Ch. H., Reynolds G. A.: *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3144.
4. Barbosa J., Carson K. G., Gardyan M. W., Healy J. P., Han Q., Mabon R., Pabba P., Tarver Jr. J., Terranova K. M., Tunoori A., Xu X.: *US 2012/0302562 A1* 2012.
5. Gogoi S., Gogoi S., Boruah R. C.: *Synthesis.*, **2013**, 219.
6. Park CH.- M., et al.: *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 6902.
7. Krupadanam G. L. D., Reddy S. S., Venkati M., Ravikumar K., Swamy G. Y. S. K.: *Arkivoc.*, **2012**, 355.
8. Weissenfels M., Hantschmann A., Steinfuehrer T., Birkner E.: *Z. Chem.*, **1989**, 29, 166.
9. Strakova I., Petrova M., Belyakov S., Strakovs A.: *Chem. Heterocycl. Compds.*, **2003**, 39, 1608.
10. Al-Ayed A. S.: *Molecules.*, **2011**, 16, 10292.
11. Bandyopadhyay Ch., Sur K. R., Patra R., Sen A.: *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 3583.
12. Bhudevi M., Anwita R. R.: *Indian J. Chem. Sect B-Org. Med. Chem.*, **2009**, 48, 255.
13. Fiala W., Stadlbauer W.: *J. Prakt. Chem.*, **1993**, 335, 128.
14. Roschger P., Stadlbauer W.: *Liebigs. Ann. Chem.*, **1991**, 401.
15. Chilin A., et al.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 523.
16. Ashok K., Sridevi G., Umadevi Y.: *Synthesis.*, **1993**, 623.
17. Zheng Ch.- J., Jiang S.- M., Chen Z.- H., Ye B.- J., Piao H.- R.: *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2011**, 344, 689.
18. Tabart M., Picaut G., Desconclois J.- F., Dutka-Malen S., Huet Y., Berthaud N.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 919.
19. Bartmann W., Konz E., Ruger W.: *Synthesis.*, **1988**, 680.
20. Guzman A., Romero M.: *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5793.

21. Weissenfels M., Kaubisch S.: *Z. Chem.*, **1982**, 22, 23.
22. Amaresh R. R., Perumal P. T.: *Tetrahedron.*, **1999**, 55, 8083.
23. Ahmed S., Boruah R. Ch.: *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8231.
24. Gangadasu B., et al.: *Tetrahedron.*, **2006**, 62, 8398.
25. Thomas A. D., Asokan J., Asokan C. V.: *Tetrahedron.*, **2004**, 60, 5069.
26. Meth-Cohn O., Narine B.: *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 23, 2045.
27. Rigby J. H., Danca D. M.: *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4969.
28. Ali M. M., Sana S., Tasneem, Rajanna K. C., Saiprakash P. K.: *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 1351.
29. Alam M. M., Sarkar D. P., Husain A., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Shaharyar M., Alam O., Azam F.: *J. Serb. Chem. Soc.*, **2011**, 76, 1617.
30. Pawar R. A.: *Heterocycles.*, **1984**, 21, 568.
31. Seixas R. S. G. R., Silva A. M. S.: *Mon. Chem.*, **2011**, 142, 731.
32. Mathada B. S. D., Mathada M. B. H: *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, 57, 557.
33. Shah N. M., Patel M. P., Patel R. G.: *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 54, 239.
34. Srihari E., et al.: *Heterocycl. Commun.*, **2011**, 17, 111.
35. Rohbogner C. J., Wunderlich S. H., Clososki G. C., Knochel P.: *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1781.
36. Marsais F., Trécourt F., Bréant P., Quéguiner G.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 81.
37. de la Fuente M. C., Domínguez D.: *Tetrahedron.*, **2009**, 65, 3653.
38. Corey E. J., Pyne S. G.: *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3291.
39. Gribble G. W., Saulnier M. G.: *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4137.
40. Rocca P., et al.: *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7832.
41. Plé N., Turck A., Heynderickx A., Quéguiner G.: *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 9701.
42. Albanese D., Penso M., Zenoni M.: *Synthesis.*, **1999**, 1294.
43. Khoje A. D., Gundersen L.- L.: *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 523.
44. Haack T., et al.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 4425.

45. Guillier F., Nivoliers F., Cochenec C., Godard A., Marsais F., Quéguiner G.: *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 4421.
46. Chelucci G., et al.: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2839.
47. Leonard K., et al.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3463.
48. Zhou Q., Snider B. B.: *Org. Lett.*, **2011**, 13, 526.
49. Burzicki G., Voisin-Chiret A. S., Santos J. S. O., Rault S.: *Synthesis.*, **2010**, 2804.
50. Caijo F., Mosset P., Grée R., et al.: *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2181.
51. Radinov R., Chaney Ch., Haimova M.: *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4793.
52. Turck A., Plé N., Mojovic L., Quéguiner G.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 1377.
53. Radinov R., Haimova M., Simova E.: *Synthesis.*, **1986**, 886.
54. Kress T. J.: *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2081.
55. Turck A., Mojovic L., Quéguiner G.: *Synth. Commun.*, **1988**, 881.
56. Torr J. E., et al.: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 31.
57. Marsais F., Godard A., Queguiner G.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 1589.
58. Uehata K., et al.: *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, 2034.
59. Comins D. L., Baevsky M. F., Hong H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10971.
60. Fang F. G., Xie S., Lowery M. W.: *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6142.
61. Björk P., Aakermann T., Hörnfeldt A.- B., Gronowitz S.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 751.
62. Kelly T. R., Xu W., Sundaresan J.: *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6173.
63. Jagadeesh S. G., Krupadanam G. L. D., Srimannarayana G.: *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3827.
64. Iqbal N., et al.: *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1827.
65. Newkome G. R., Lee H.- W.: *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2800.
66. Dyck B., et al.: *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4100.
67. Read M. W., Ray P. S.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 1595.
68. Romanenko V. D., Burmistrov S. I.: *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii.*, **1973**, 852.



69. Cao H. T., Grée R.: *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1493.
70. Mandal A. B., Augustine J. K., Quattropiani A., Bombrun A.: *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6033.
71. Taurins A., Khouw V. T.: *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 1741.
72. Chelucci G., et al.: *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3359.
73. New J. S., et al.: *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 618.
74. Song Z. J., et al.: *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9658.
75. Kato Y., et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50, 1066.
76. Dainter R. S., Jackson T., Omar A. H. H., Suschitzky H., Wakefield B. J.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 283.
77. Sabatié A., Végh D., Loupy A., Floch L.: *Arkivoc.*, **2001**, 122.
78. Majumdar K. C., Bhattacharyya T.: *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4231.
79. Mulwad V. V., Shirodkar J. M.: *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 40, 377.
80. Graciet J.- Ch.: *EP1516895A1* 2005.
81. Ziegler E., Maier H.: *Mh. Chem. Bd.*, **1958**, 89, 787.
82. Rahman M., Khan K. Z., Siddiqi Z. S., Zaman A.: *Indian J. Chem. Sec B.*, **1990**, 29 B, 941.
83. Patel D., Kumari P., Patel N. B.: *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 726.
84. Khan K. M., et al.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 1963.
85. Zhu Q., Wu J., Fathi R., Yang Z.: *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3333.
86. Pongratz E., Kappe T.: *Mon. Chem.*, **1984**, 115, 231.
87. Klosa J.: *Arch. Pharm.*, **1953**, 7, 348.
88. Xiao D., et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9014.
89. Khan K.- Z., Minhaj N., Tasneen K., Zaman A.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1983**, 841.
90. Zhao H., et al.: *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 242.
91. Checchi S., et al.: *Gazzetta Chimica Italiana*, **1969**, 99, 501.

## 8. Seznam použitých symbolů a zkratek

ACN	acetonitril
APCI	chemická ionizace za atmosférického tlaku (atmospheric pressure chemical ionization)
Bu <sub>4</sub> NBr	tetrabutylamonium bromid
DCC	<i>N,N</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DCM	dichlormethan
DEAD	diethyl azodikarboxylát
DEADH <sub>2</sub>	diethyl hydrazodicarboxylát
DIBAH	diisobutylaluminium hydrid
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI	ionizace elektrosprejem (electrospray ionization)
GC-MS	plynová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)
LC-MS	kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií
LDA	lithium diisopropylamid
LiTMDA	<i>N'</i> -lithium- <i>N,N,N'</i> -trimethylethylendiamin
LiTMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidid
<i>N</i> -MFA	<i>N</i> -methylformanilid
MS	hmotnostní spektrometrie
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
NMP	<i>N</i> -methylpyrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
PCC	pyridinium chlorchromát

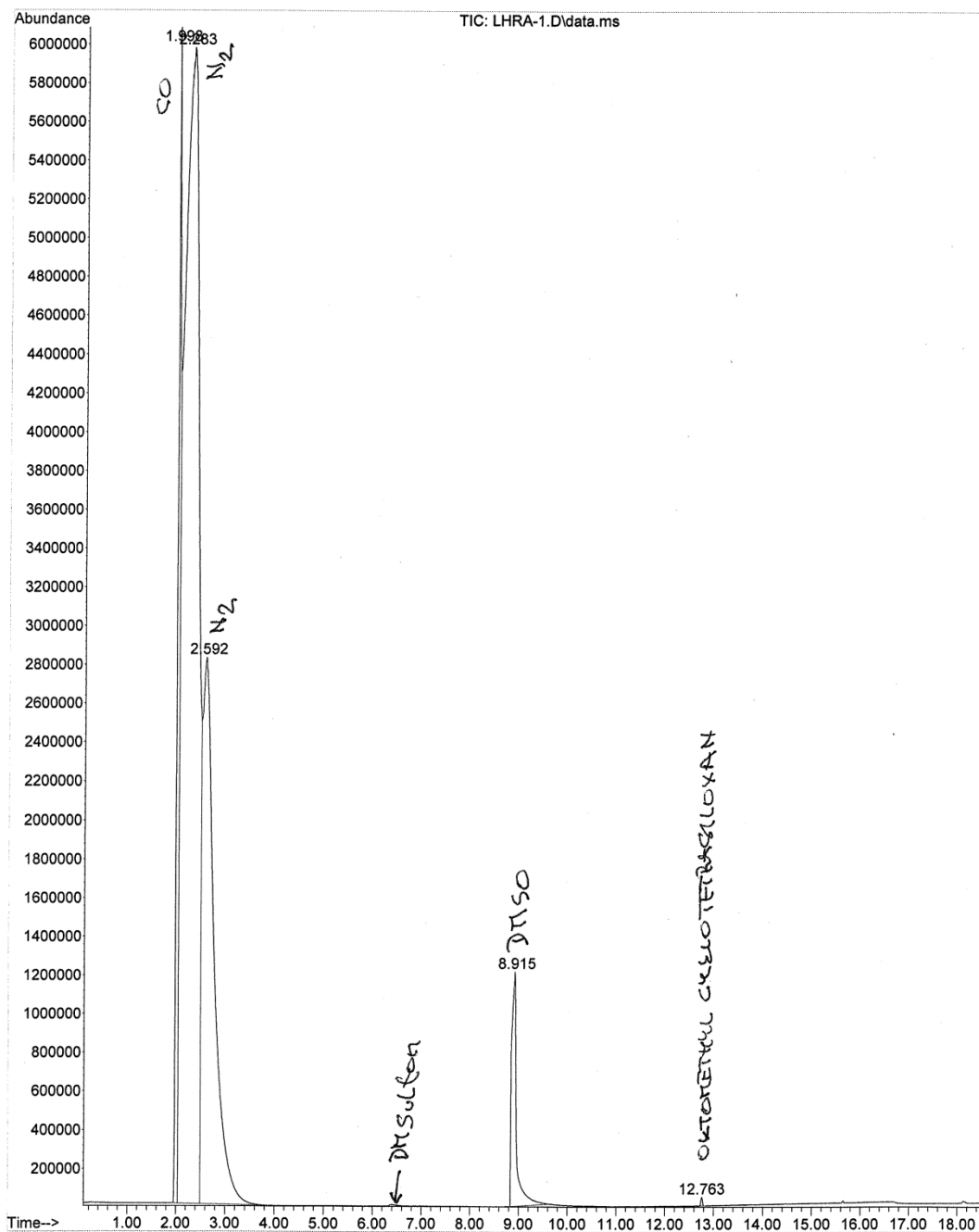
RVO	rotační vakuová odparka
TEBA	triethylbenzylammonium chlorid
TFA	trifluoroctová kyselina
TLC	tenkovrstvá chromatografie (Thin layer chromatography)
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina

## 9. Přílohy

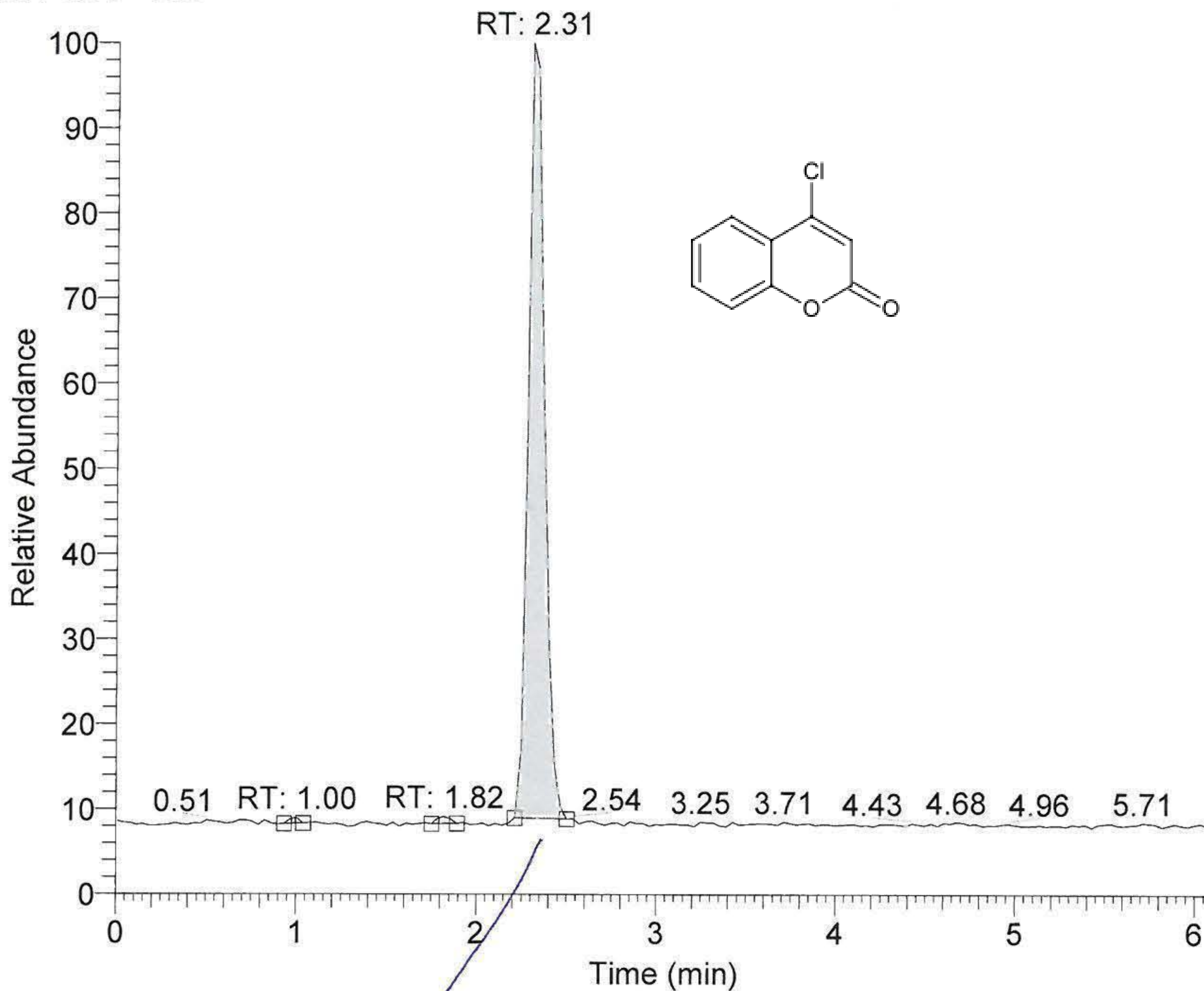
- Příloha 1: plyn unikající z reakce 4-chlor-3-formylkumarinu **II** s DMSO (GC-MS)
- Příloha 2: 4-Chlorkumarin **III** (HRMS)
- Příloha 3: 4-Chlorkumarin **III** (MS)
- Příloha 4: 4-Hydroxy-3-formylkumarin **IV** (MS)
- Příloha 5: 7-(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-6H-pyrano[3,2-c:5,6-c']dichromen-6,8(7H)-dion **V** (MS)
- Příloha 6: 3,3'-(oxydimethyliden)bis-2H-1-chroman-2,4-dion **VI** (HRMS)
- Příloha 7: Dikumarol **VII** (MS)
- Příloha 8: 4-Chlor-[3,4']bichromenyl-2,2'-dion **IX** (HRMS)
- Příloha 9: 4-Chlor-3,4':3',4''-trikumarin **X** (HRMS)
- Příloha 10: 3-Chlor-4-hydroxykumarin **XI** (HRMS)
- Příloha 11: 3,3'-Bis-(4-hydroxykumarinyl)-sulfid **XII** (HRMS)
- Příloha 12: 2,2-Dichlor-1-(2-hydroxyfenyl)ethanon **XIII** (HRMS)
- Příloha 13: 2'-Hydroxy-[3,4'-bichromanyliden]-2,4-dion **XIV** (HRMS)
- Příloha 14: Tabulka NMR spekter

# Příloha 1

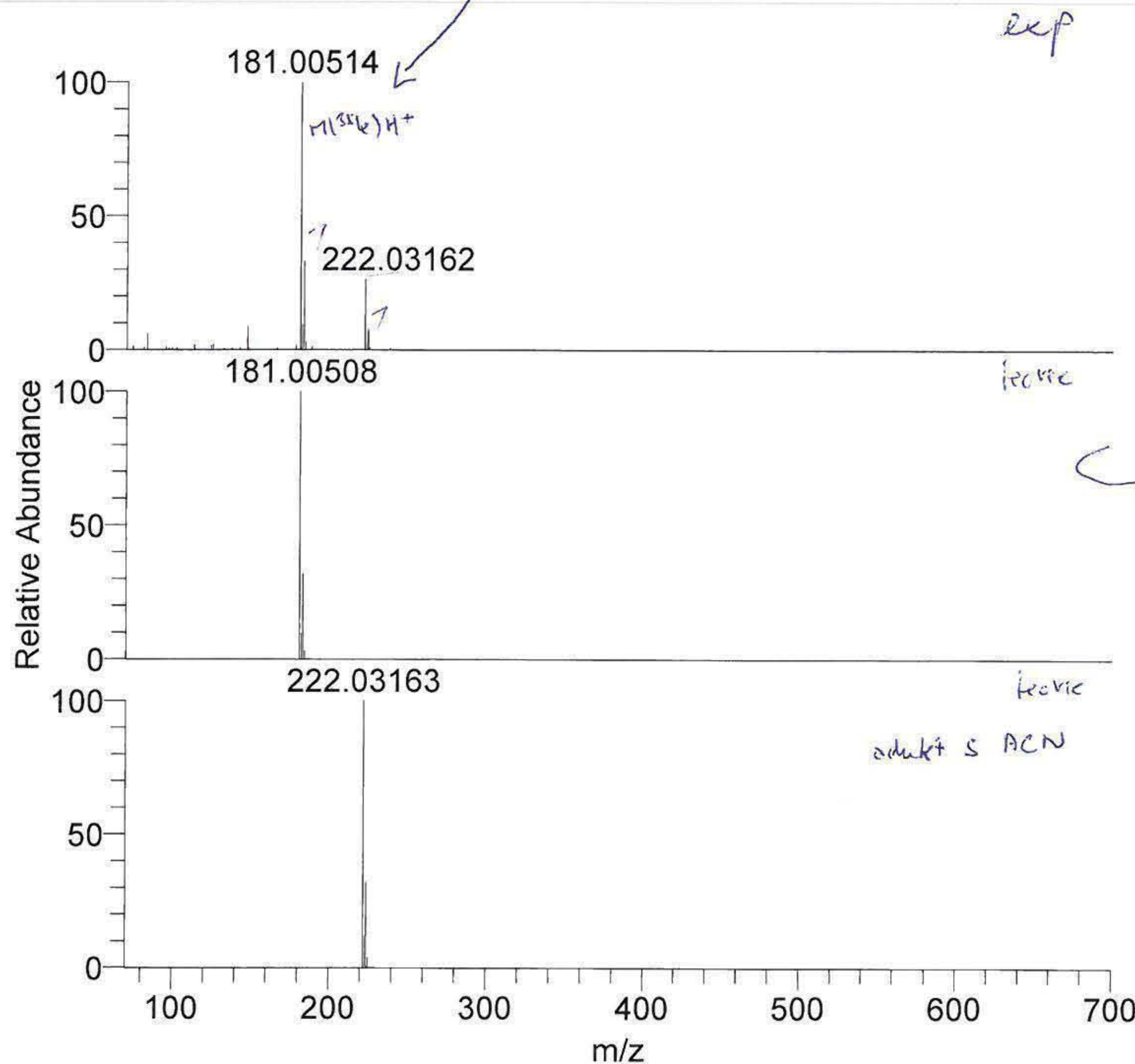
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\nezname\LHRA-1.D  
Operator :  
Acquired : 6 Mar 2014 10:57 using AcqMethod ALK.M  
Instrument : 6890N+5975  
Sample Name : balonek s plynem? CO + Dimethylsulfid?  
Misc Info : Lida Hradilova  
Vial Number: 1



RT: 0.00 - 6.09



NL: 8.19E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00] MS  
 MAR-10



NL:  
 1.60E7  
 MAR-10#129 RT: 2.28  
 AV: 1 T: FTMS {1,1} + p  
 APCI corona Full lock ms  
 [70.00-700.00]

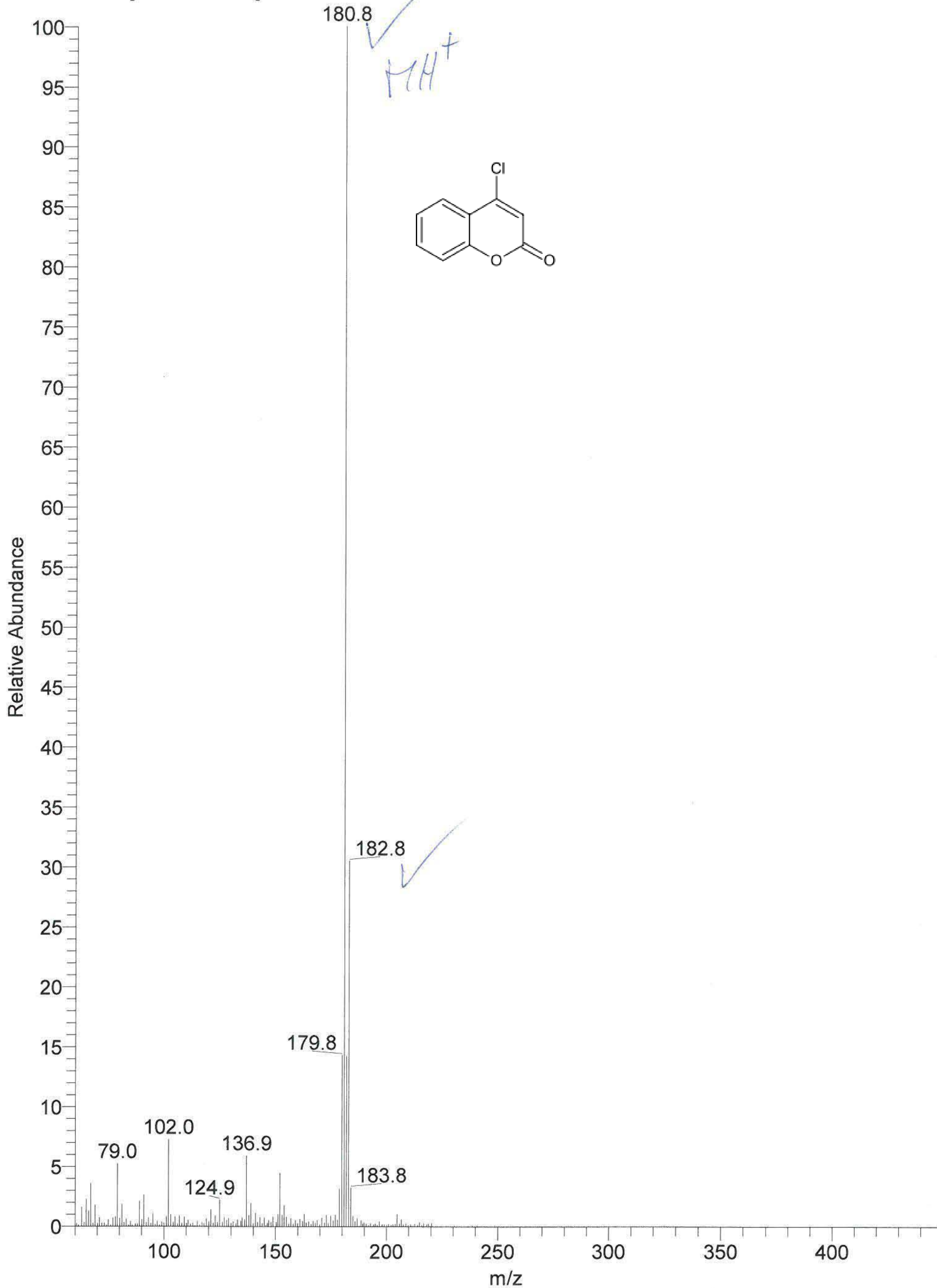
NL:  
 6.84E5  
C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl + H:  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>1</sub>  
 pa Chrg 1

NL:  
 6.67E5  
 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCI + H:  
 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>  
 pa Chrg 1

C:\Xcalibur\_method\DEP-CIMS\_IB.meth

MB-06 #4-55 RT: 0.07-0.49 AV: 52 NL: 8.59E4

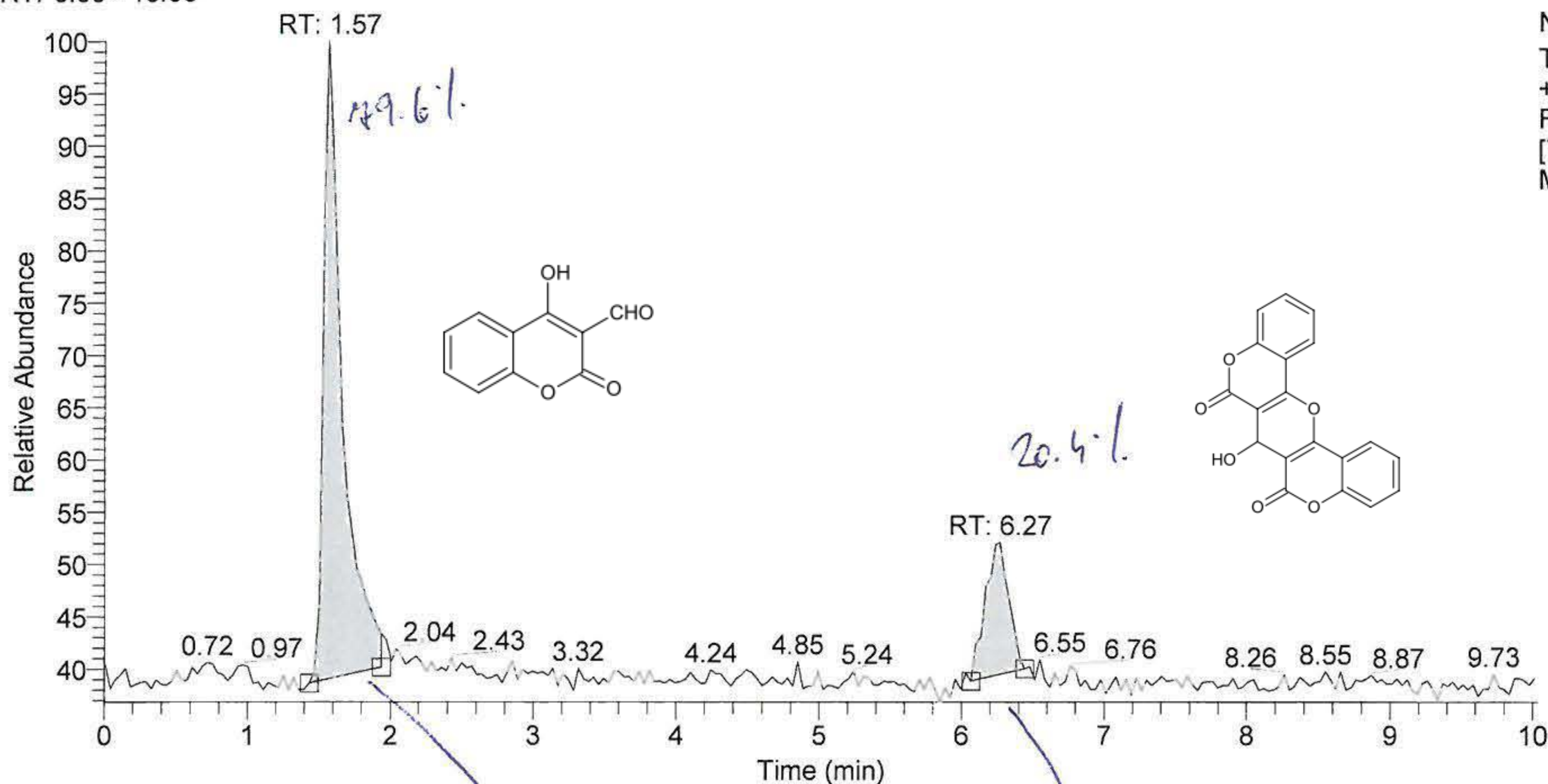
T: + c Full ms [60.00-600.00]



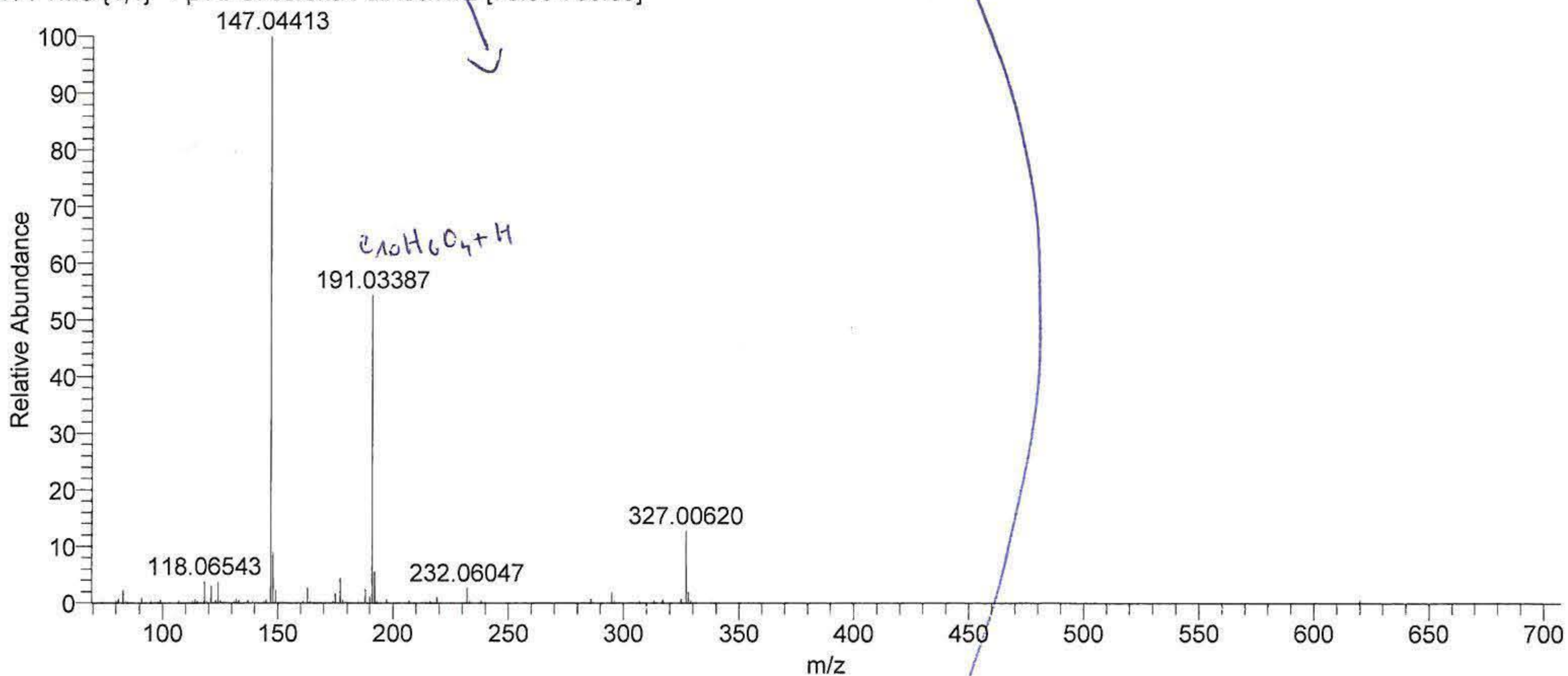
C:\Xcalibur\methods\LCMS\_APCI\_izo\_C.meth

RT: 0.00 - 10.03

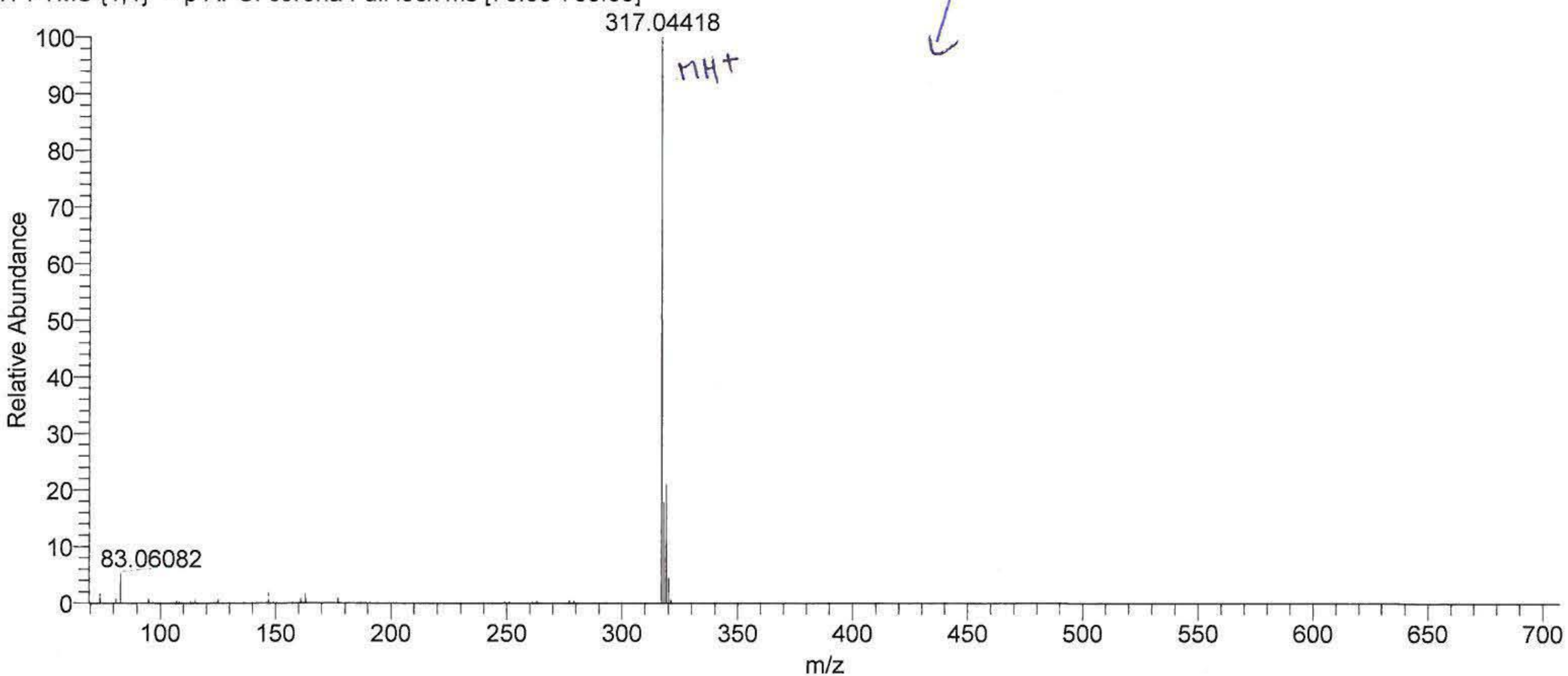
NL: 1.73E7  
TIC F: FTMS {1,1}  
+ p APCI corona  
Full lock ms  
[70.00-700.00] MS  
MAR-14



MAR-14 #85 RT: 1.50 AV: 1 SB: 17 7.07-7.26, 7.58-7.94 NL: 5.33E5  
T: FTMS {1,1} + p APCI corona Full lock ms [70.00-700.00]



MAR-14 #355 RT: 6.27 AV: 1 SB: 17 7.07-7.26, 7.58-7.94 NL: 1.19E6  
T: FTMS {1,1} + p APCI corona Full lock ms [70.00-700.00]

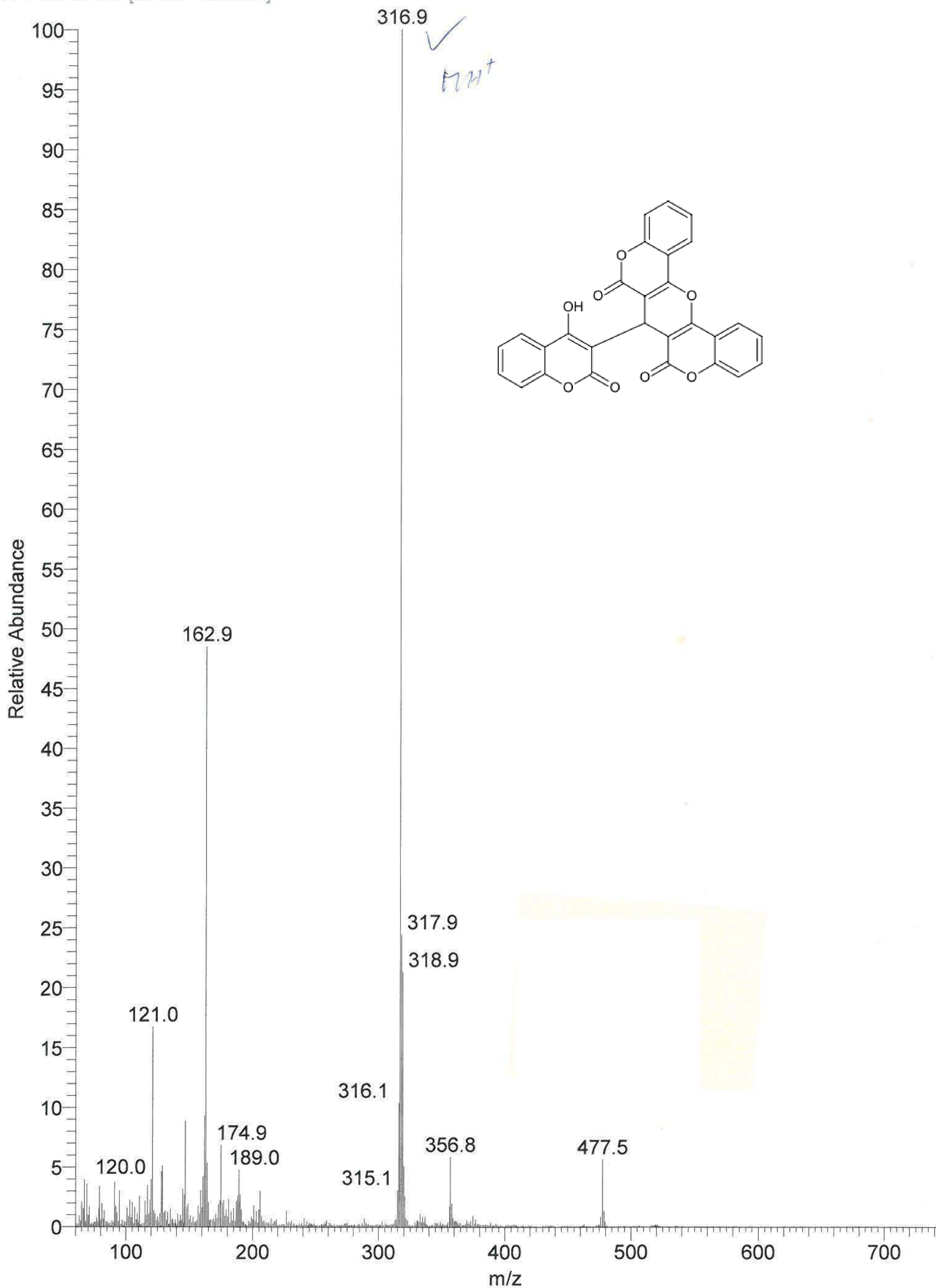




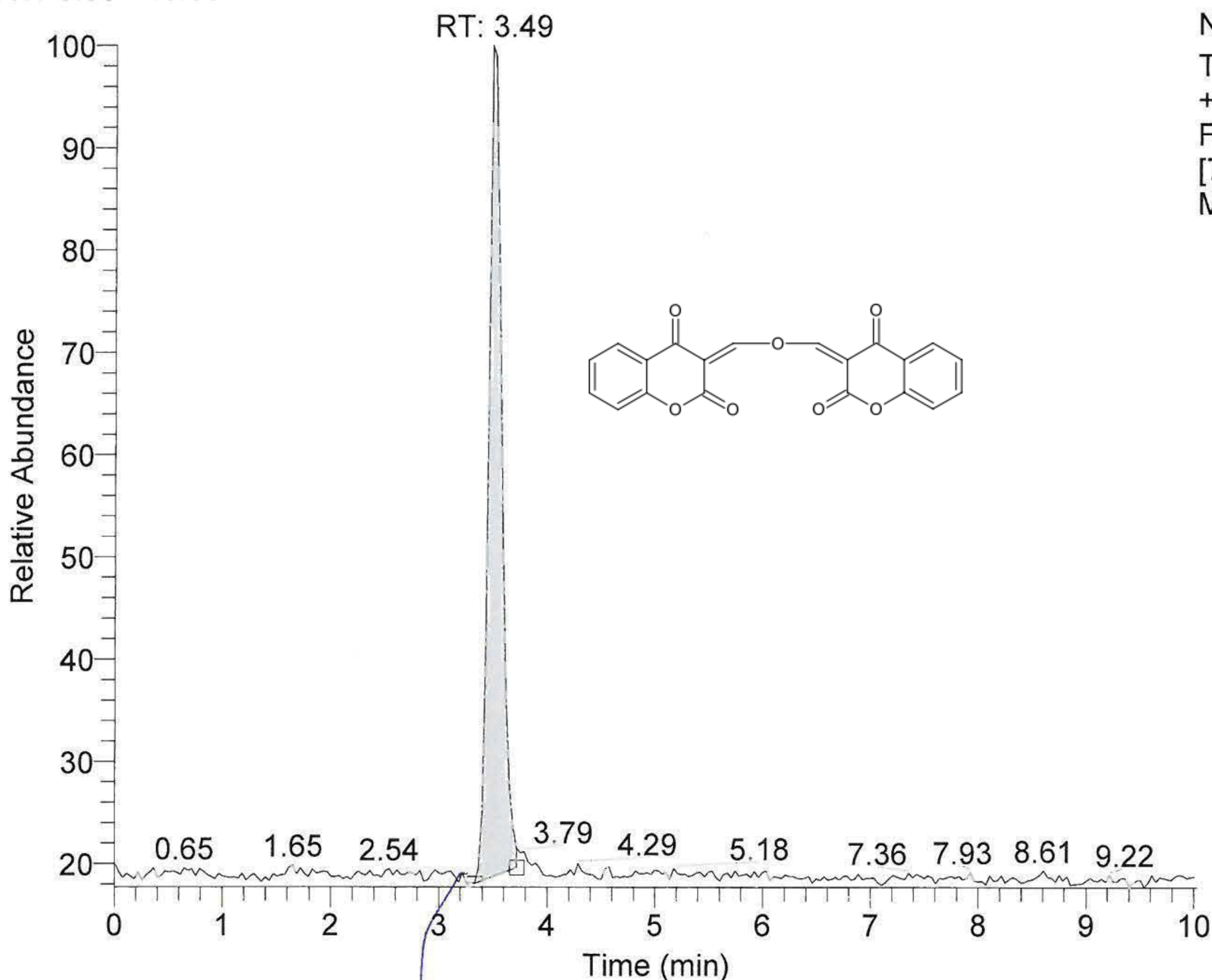
C:\Xcalibur\_method\DEP-CIMS\_IB.meth

MB-05 #89-112 RT: 1.11-1.39 AV: 24 NL: 2.42E5

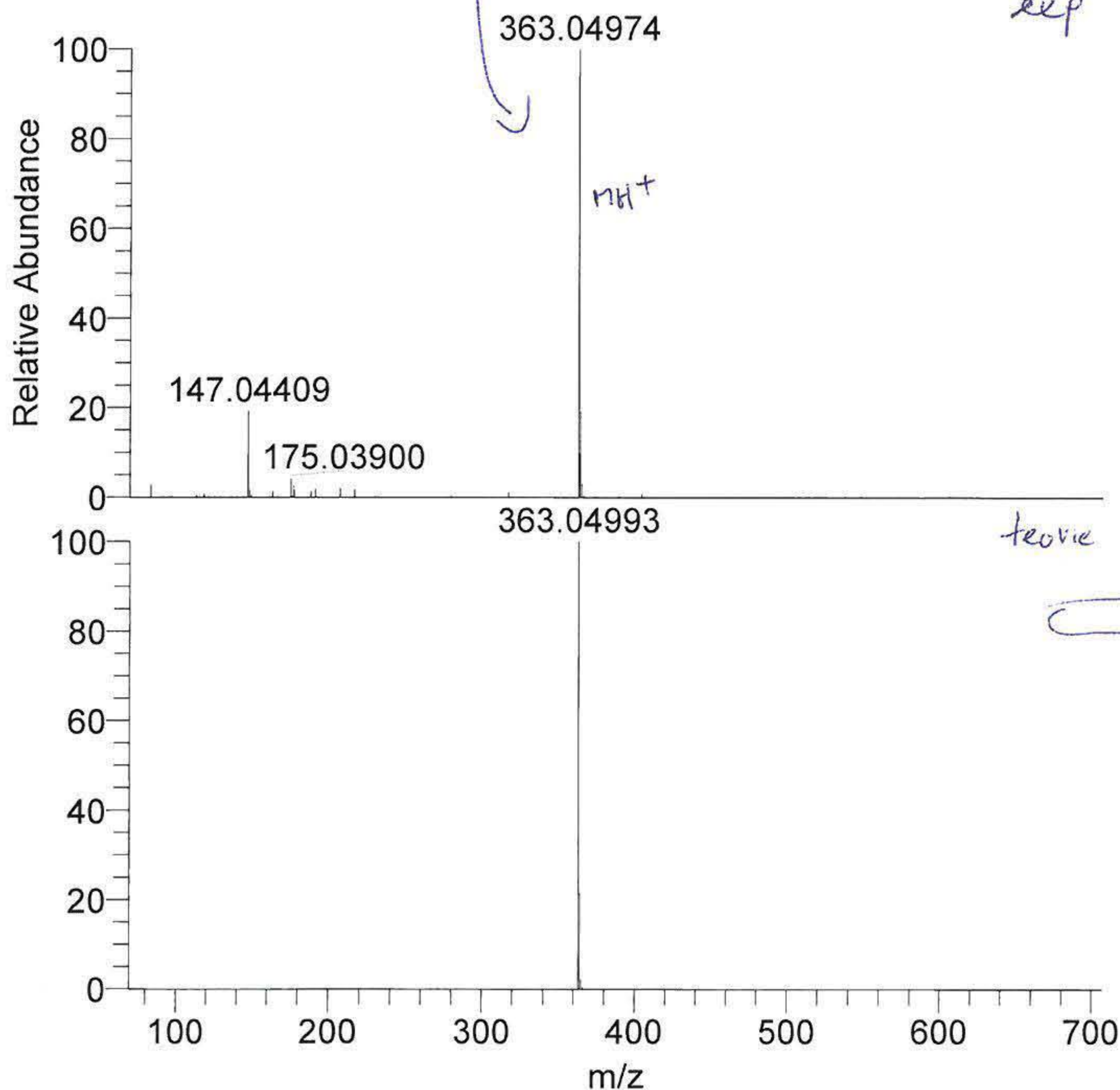
T: + c Full ms [60.00-1000.00]



RT: 0.00 - 10.03



NL: 3.58E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00] MS  
 MAR-12



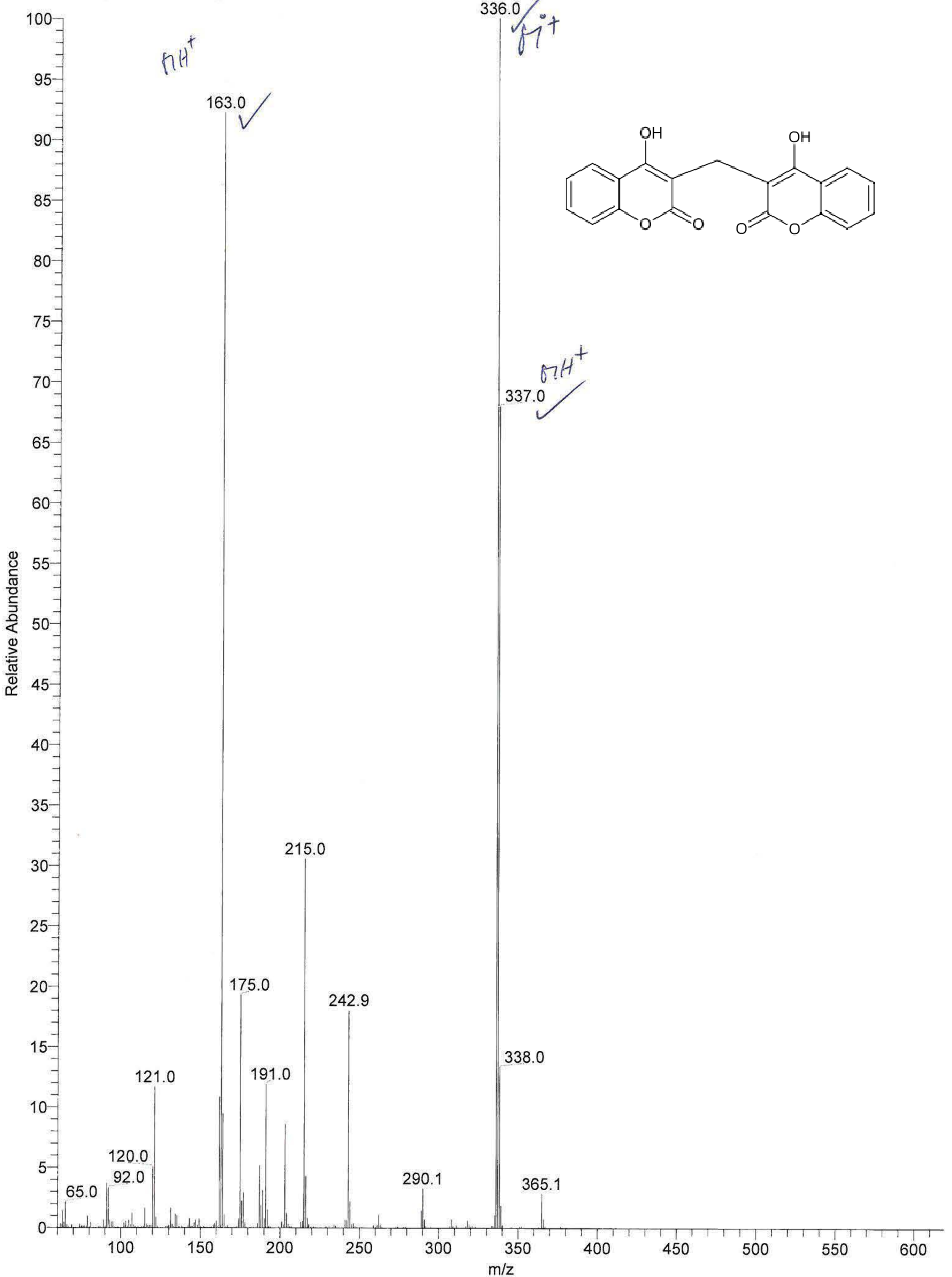
*exp*

NL: 3.96E6  
 MAR-12#193 RT: 3.43 AV: 1  
 SB: 16 7.07-7.27 , 7.59-7.95  
 T: FTMS {1,1} + p APCI  
 corona Full lock ms  
 [70.00-700.00]

*teorie*

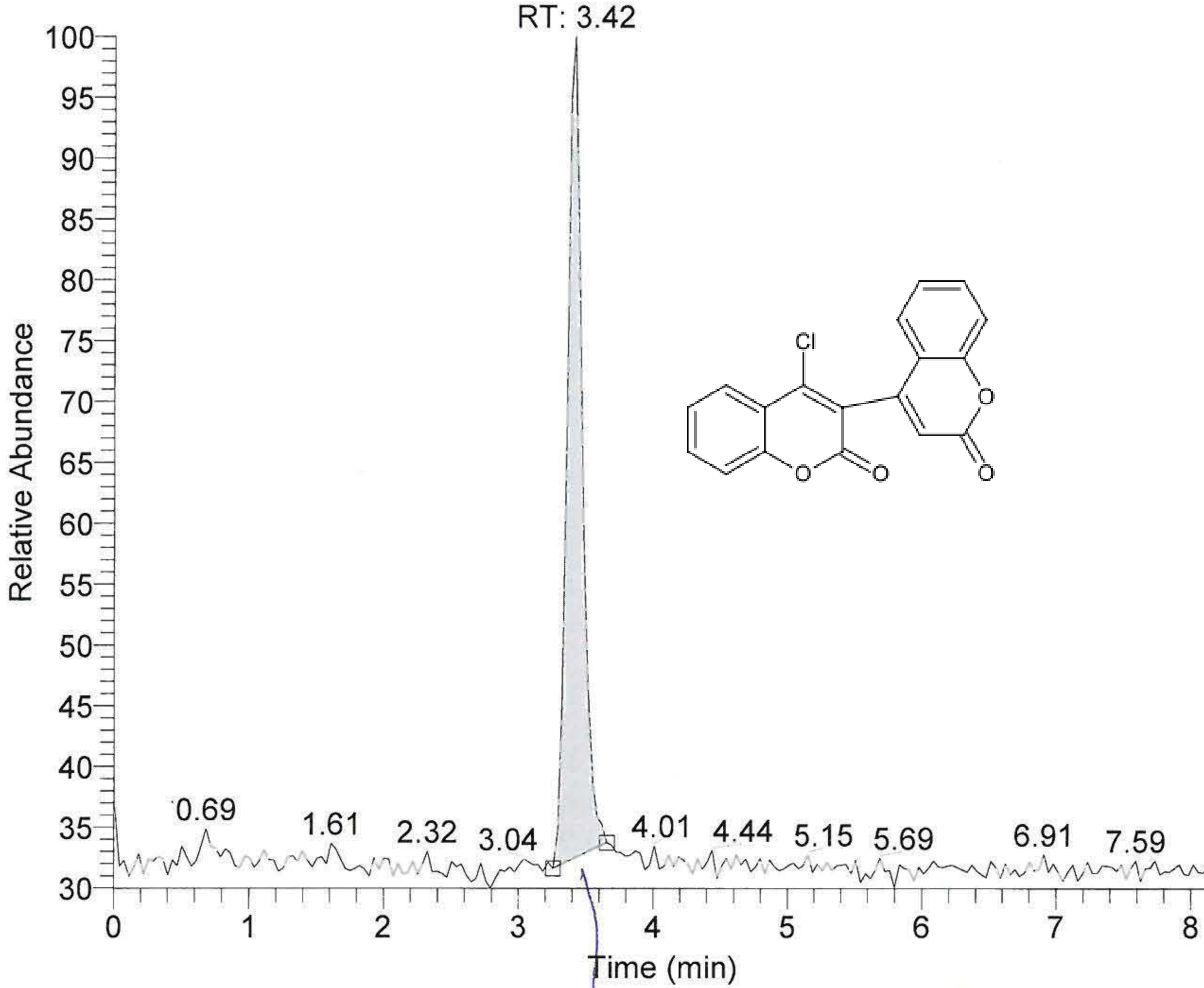
NL: 7.92E5  
 C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> +H:  
 C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>  
 pa Chrg 1

MB-03 #64-72 RT: 0.87-0.96 AV: 9 SB: 26 0.50-0.66, 1.21-1.37 NL: 3.23E5  
T: + c Full ms [ 60.00-1000.00]

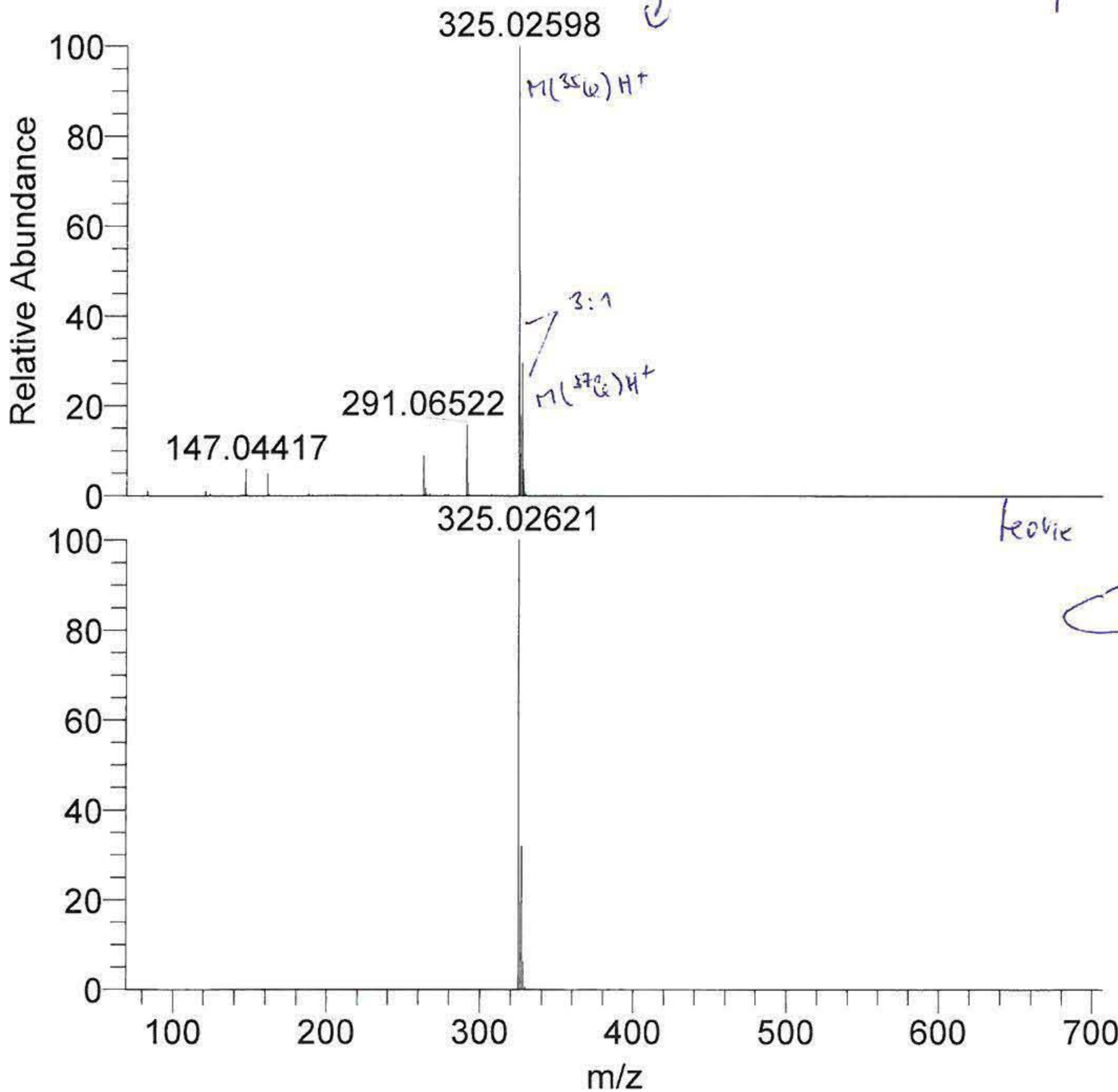


C:\Xcalibur\methods\LCMS\_APCI\_izo\_C.meth

RT: 0.00 - 8.15



NL: 2.11E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00] MS  
 MAR-11

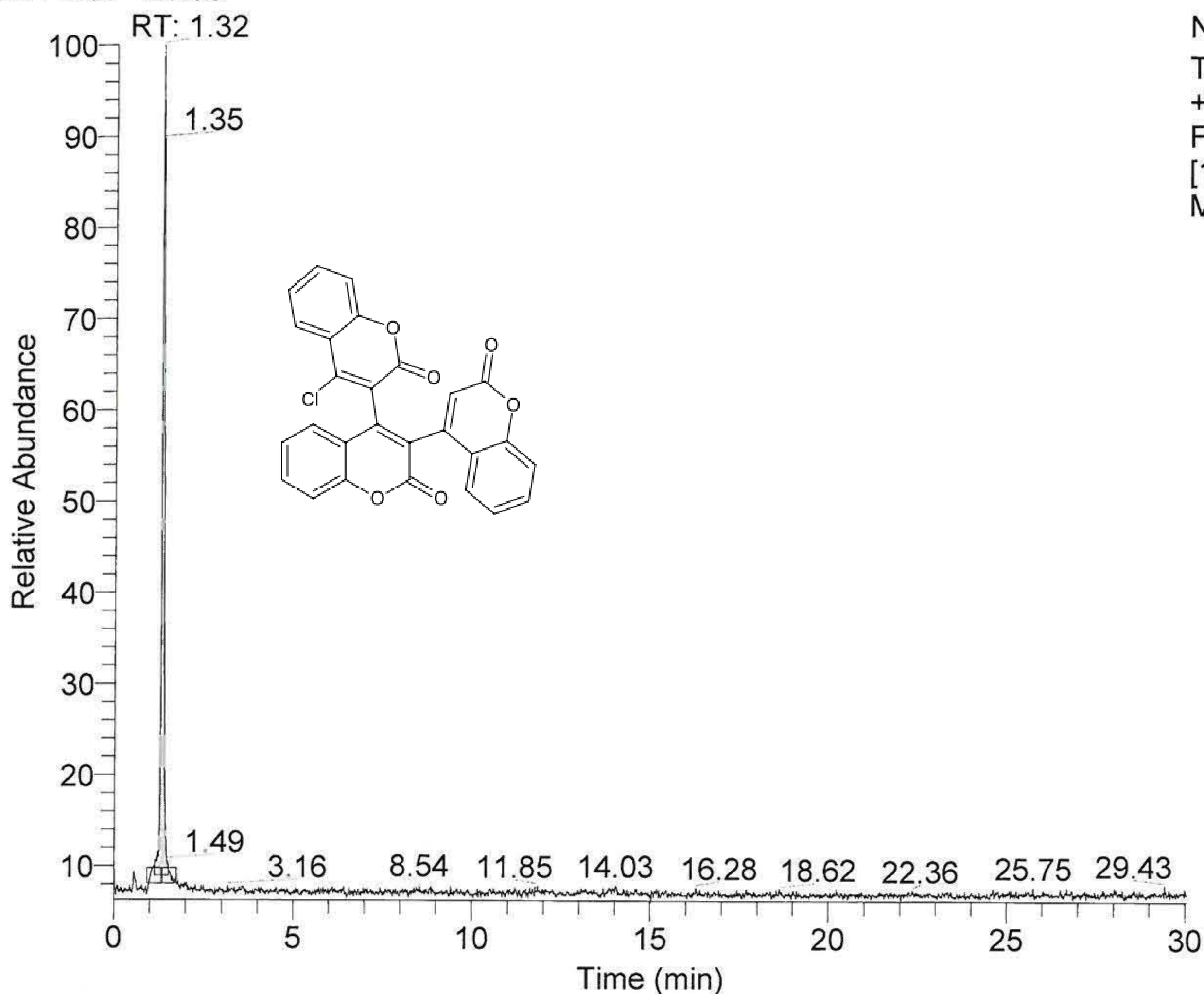


NL:  
 3.13E6  
 MAR-11#189 RT: 3.36 AV: 1  
 SB: 16 7.07-7.27 , 7.59-7.93  
 T: FTMS {1,1} + p APCI  
 corona Full lock ms  
 [70.00-700.00]

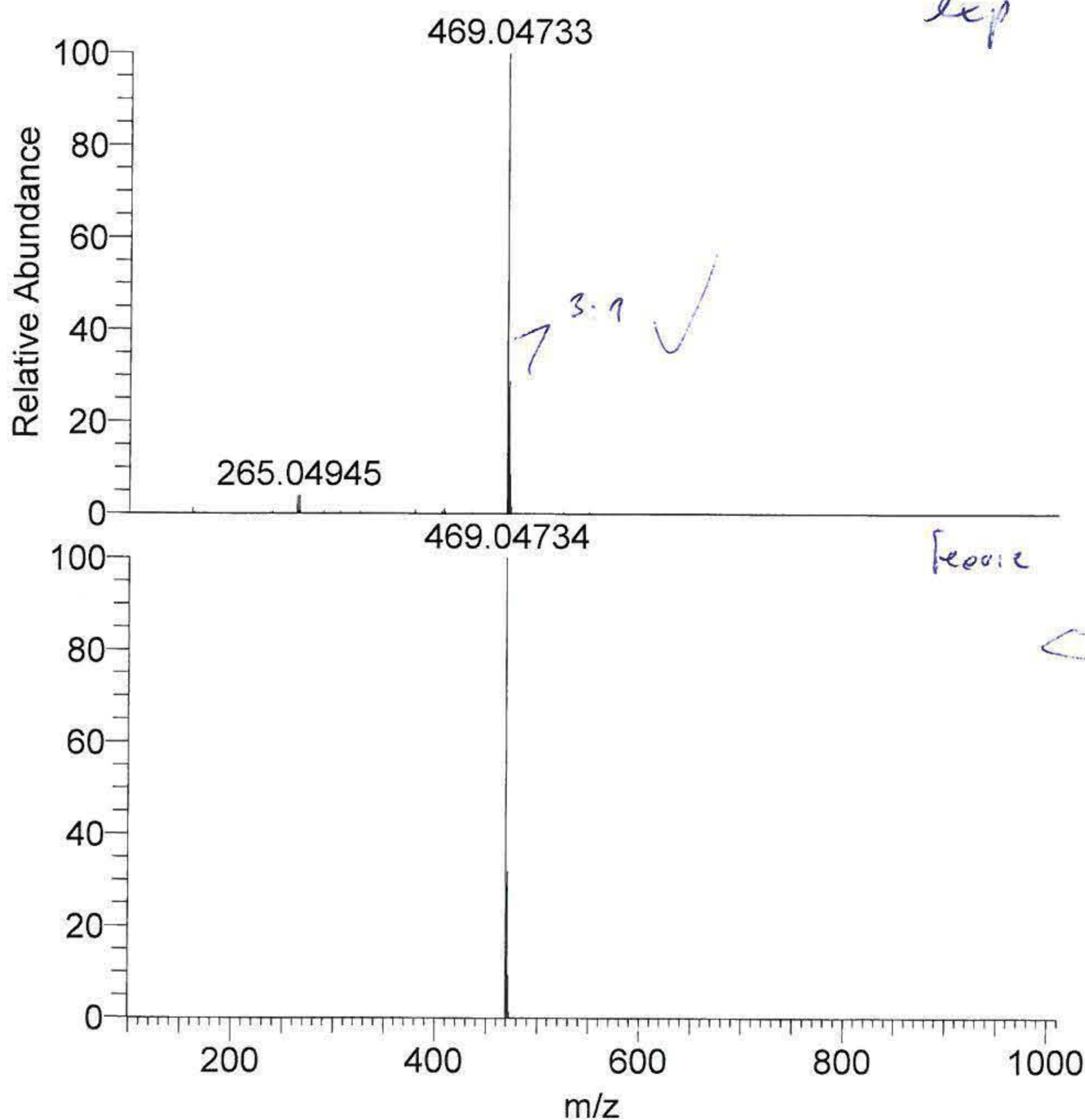
NL:  
 6.18E5  
 C<sub>18</sub> H<sub>9</sub> O<sub>4</sub> Cl +H:  
 C<sub>18</sub> H<sub>10</sub> O<sub>4</sub> Cl<sub>1</sub>  
 pa Chrg 1

C:\Xcalibur\methods\LCMS\_APCI\_izo\_Coctan.meth

RT: 0.00 - 30.03



NL: 6.32E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [100.00-1000.00]  
 MS MAR-012

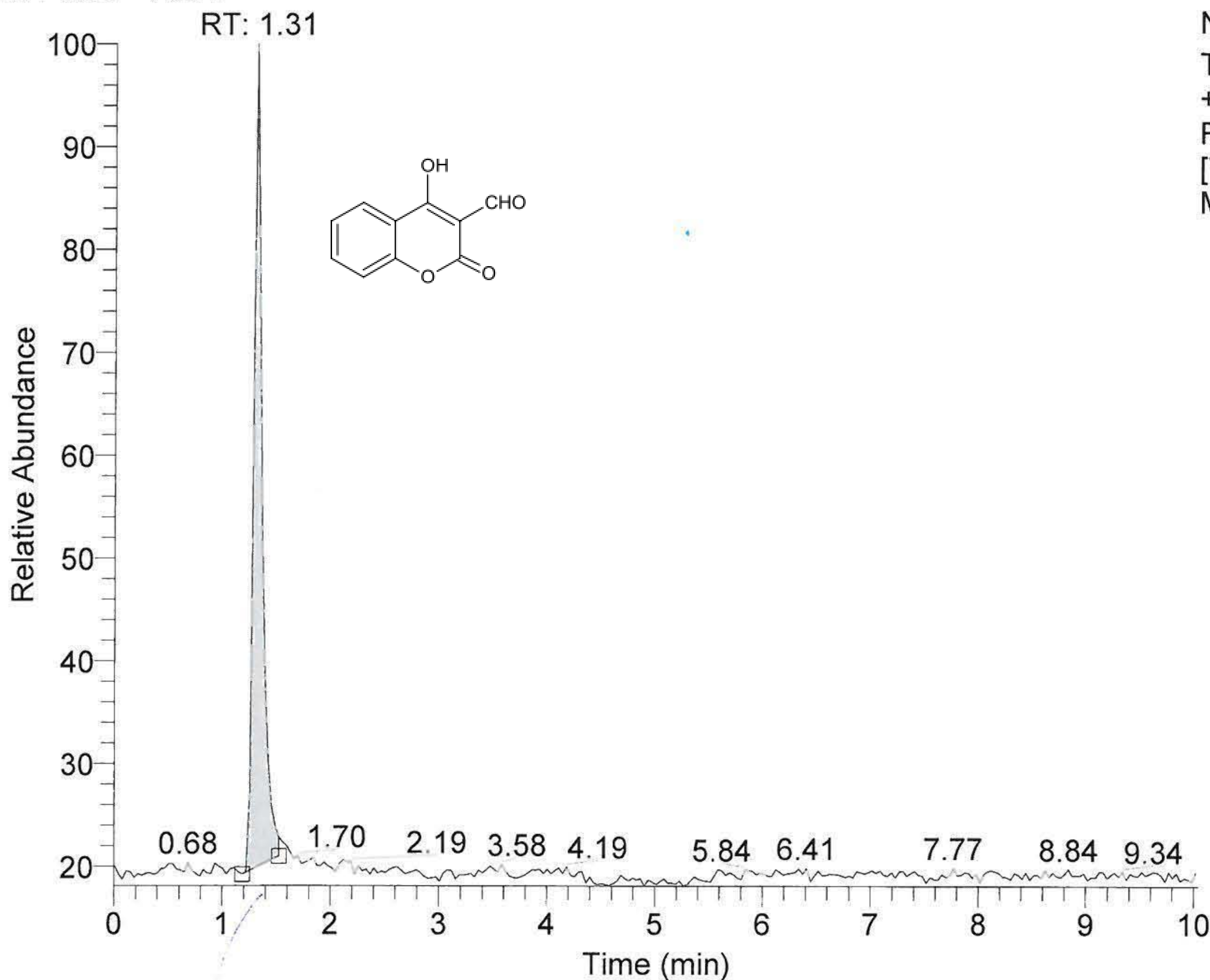


NL:  
 1.54E7  
 MAR-012#100-115 RT: 1.27-1.37  
 AV: 16 SB: 44 7.07-7.27 ,  
 7.58-7.94 T: FTMS {1,1} + p APCI  
 corona Full lock ms  
 [100.00-1000.00]

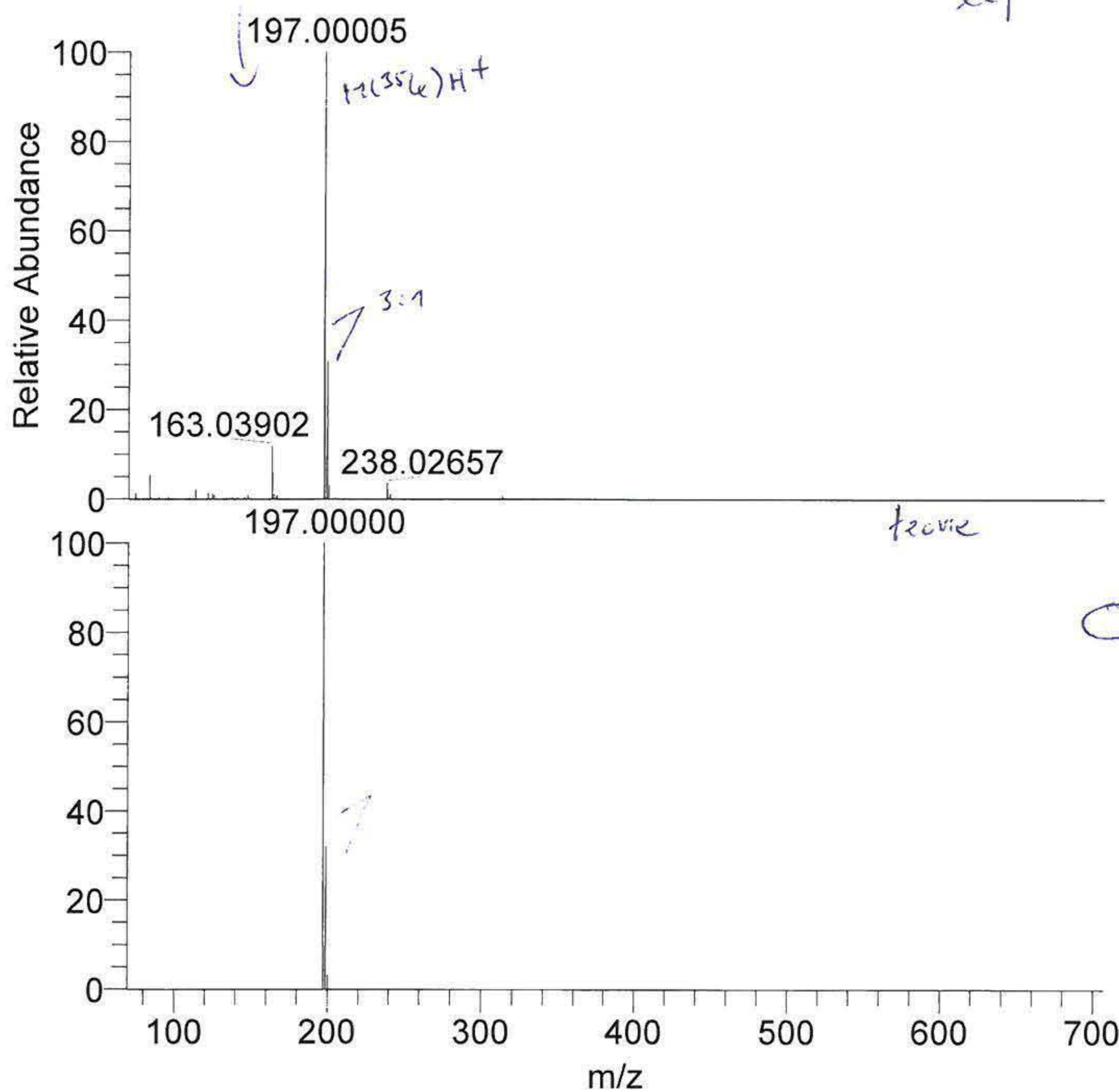
NL:  
 5.58E5  
 C<sub>27</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>Cl + H:  
 C<sub>27</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>Cl  
 pa Chrg 1

C:\Xcalibur\methods\LCMS\_APCI\_izo\_C.meth

RT: 0.00 - 10.04



NL: 3.51E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00] MS  
 MAR-08

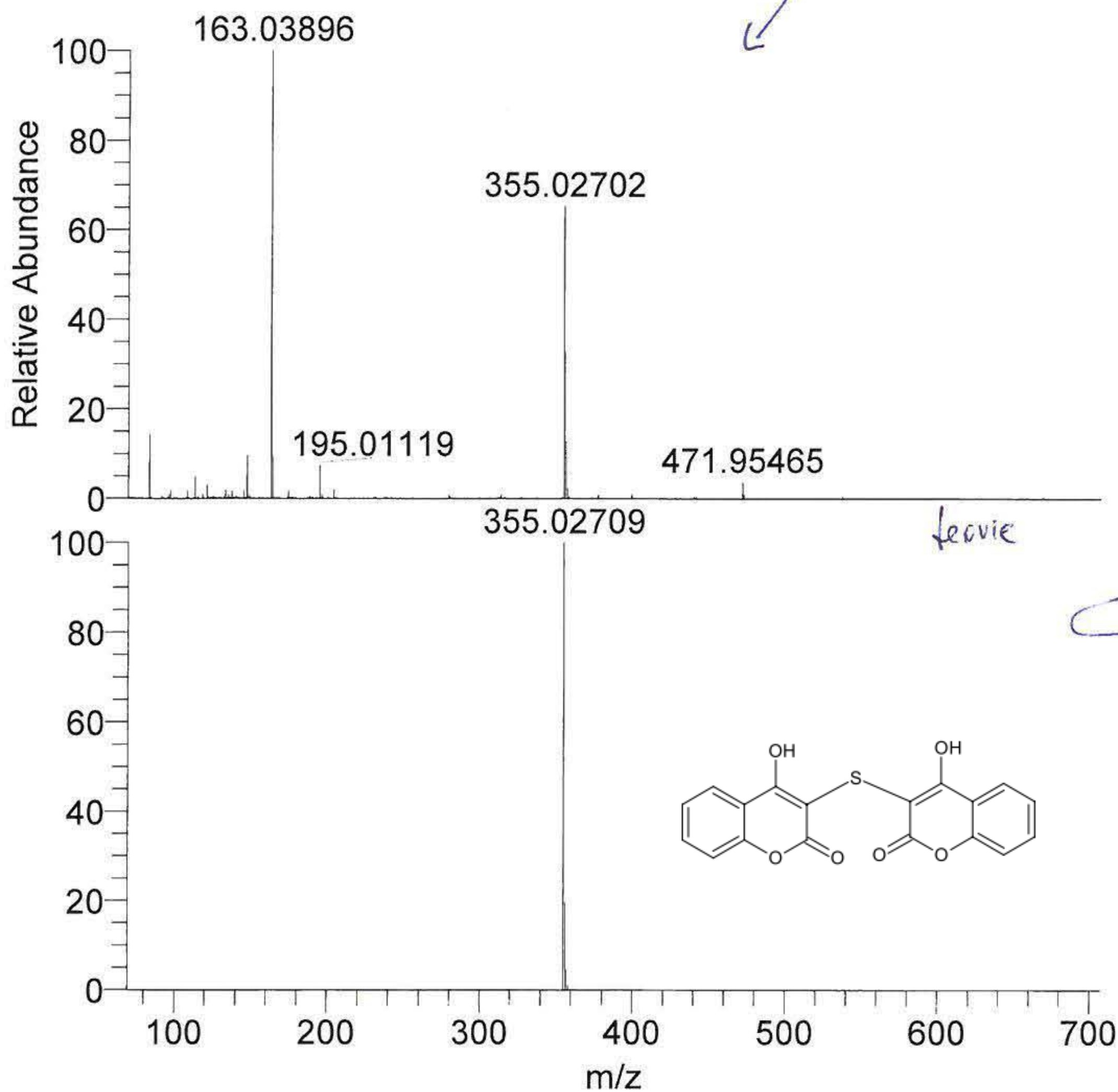
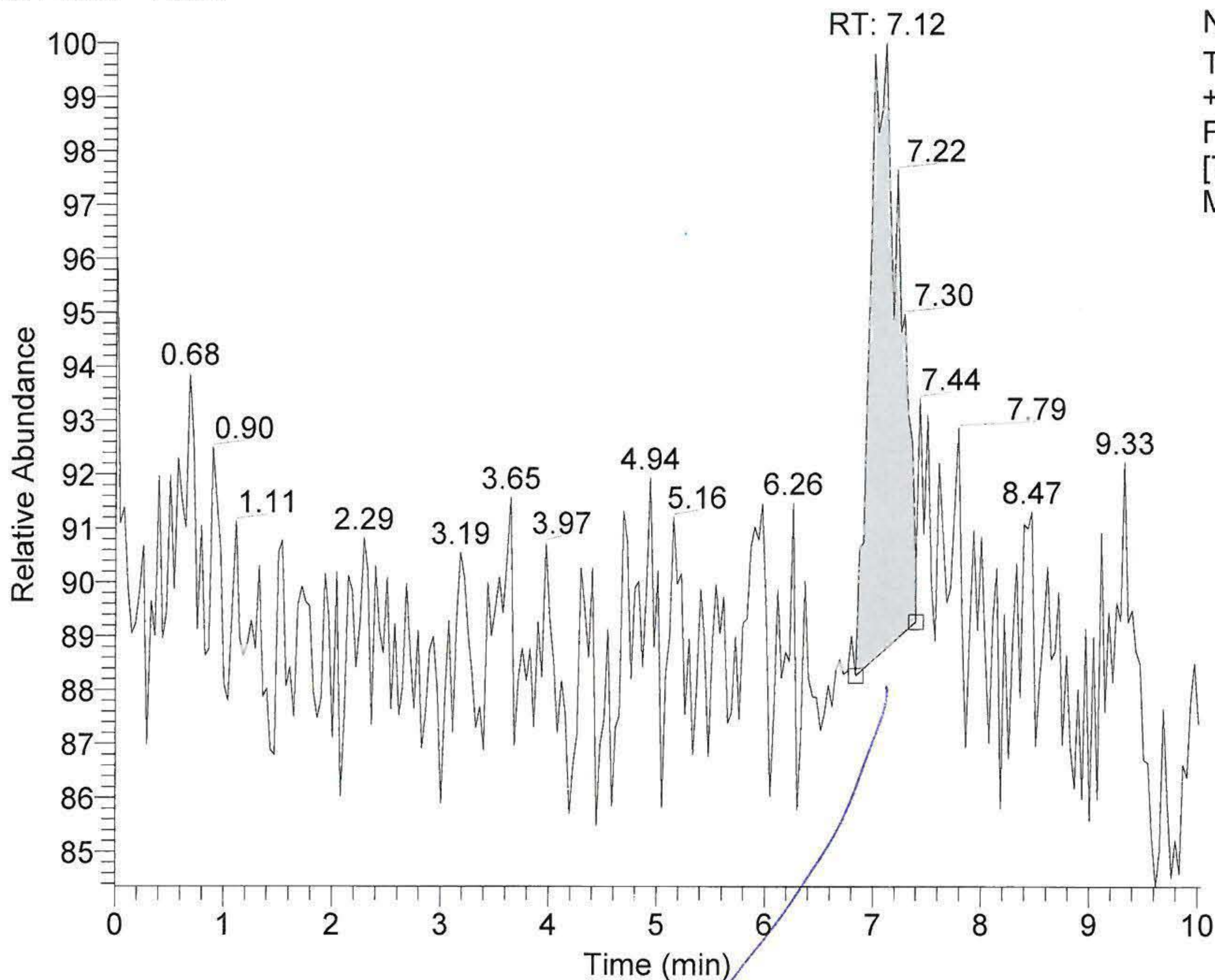


*exp*

NL:  
 1.33E6  
 MAR-08#71 RT: 1.25 AV: 1  
 SB: 17 7.07-7.27 , 7.59-7.95  
 T: FTMS {1,1} + p APCI  
 corona Full lock ms  
 [70.00-700.00]

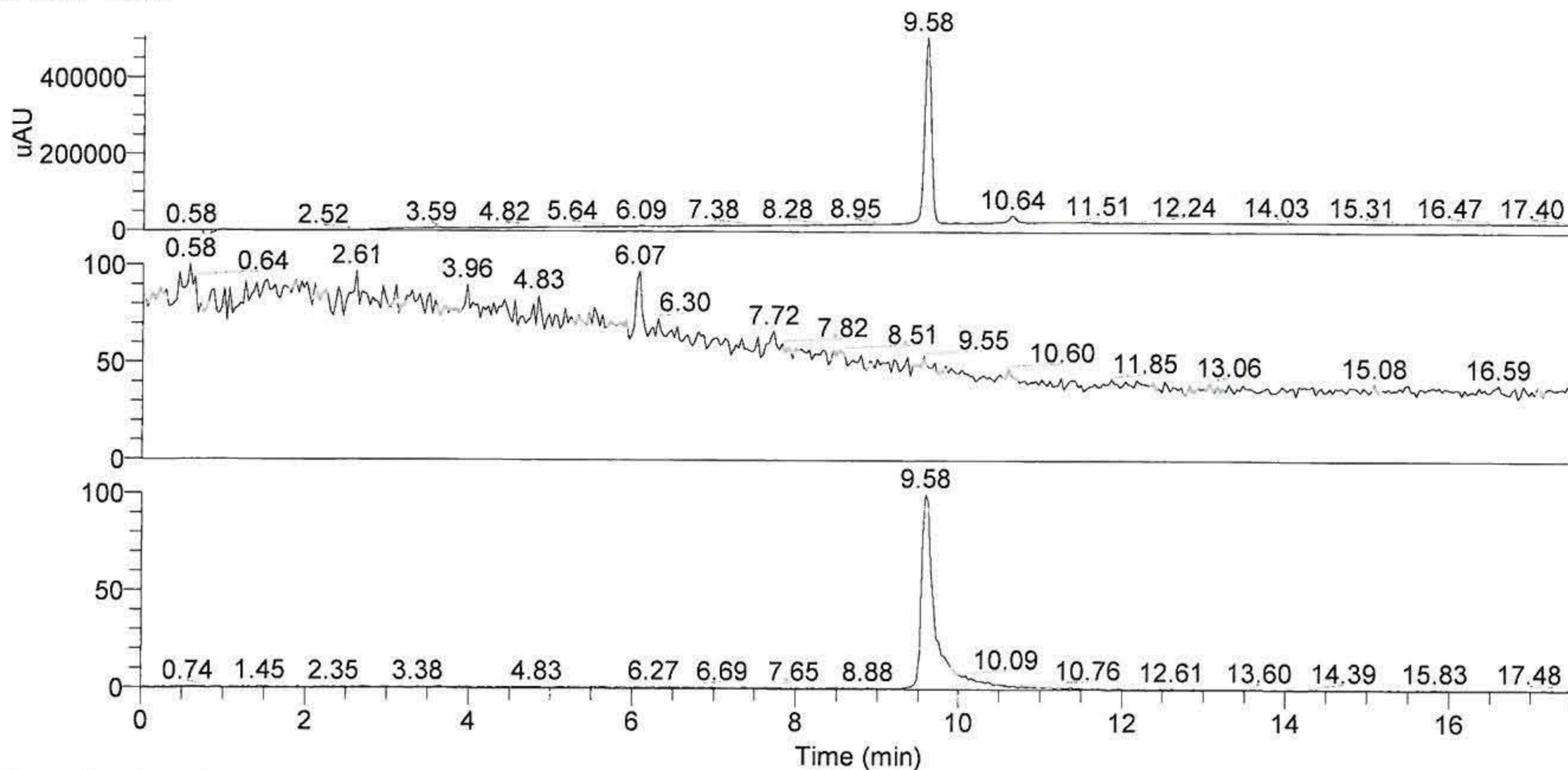
NL:  
 6.82E5  
 C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl + H:  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>1</sub>  
 pa Chrg 1

RT: 0.00 - 10.03



NL:  
2.94E5  
MAR-09#393 RT: 7.02 AV: 1  
SB: 21 6.19-6.62 , 7.58-7.83  
T: FTMS {1,1} + p APCI  
corona Full lock ms  
[70.00-700.00]

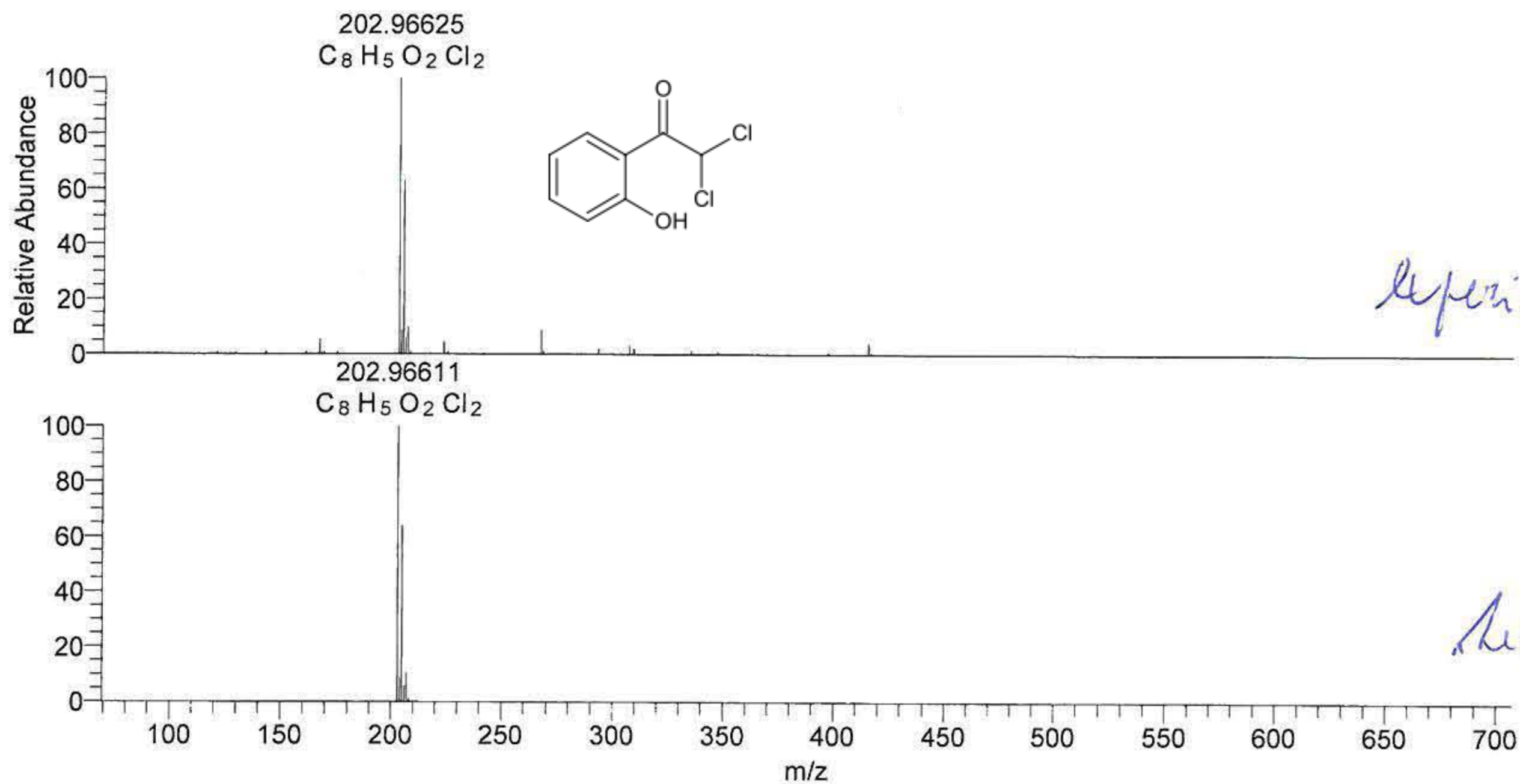
NL:  
7.70E5  
C<sub>18</sub> H<sub>10</sub> O<sub>6</sub> S +H:  
C<sub>18</sub> H<sub>11</sub> O<sub>6</sub> S<sub>1</sub>  
pa Chrg 1



NL: 5.06E5  
Total Scan PDA MAR-013

NL: 4.61E6  
TIC F: FTMS {1,2} - p ESI  
Full lock ms [70.00-700.00]  
MS MAR-013ms

NL: 1.01E5  
m/z= 202.95-202.97 F:  
FTMS {1,2} - p ESI Full  
lock ms [70.00-700.00]  
MS MAR-013ms



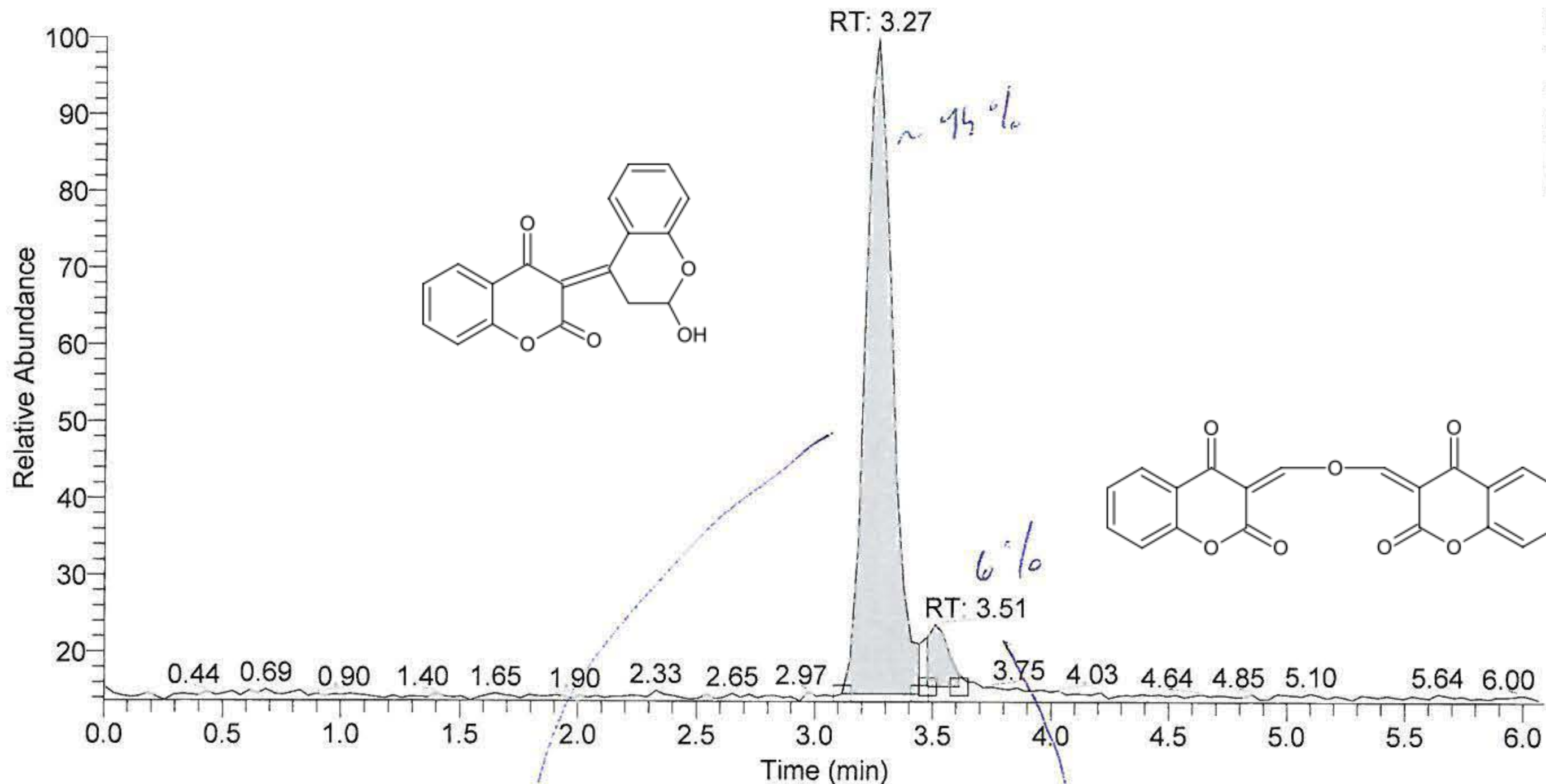
NL:  
7.30E4  
MAR-013ms#586-595 RT:  
9.55-9.68 AV: 5 SB: 44  
8.35-9.28 , 10.87-11.36 T:  
FTMS {1,2} - p ESI Full lock ms  
[70.00-700.00]

*Experiment*

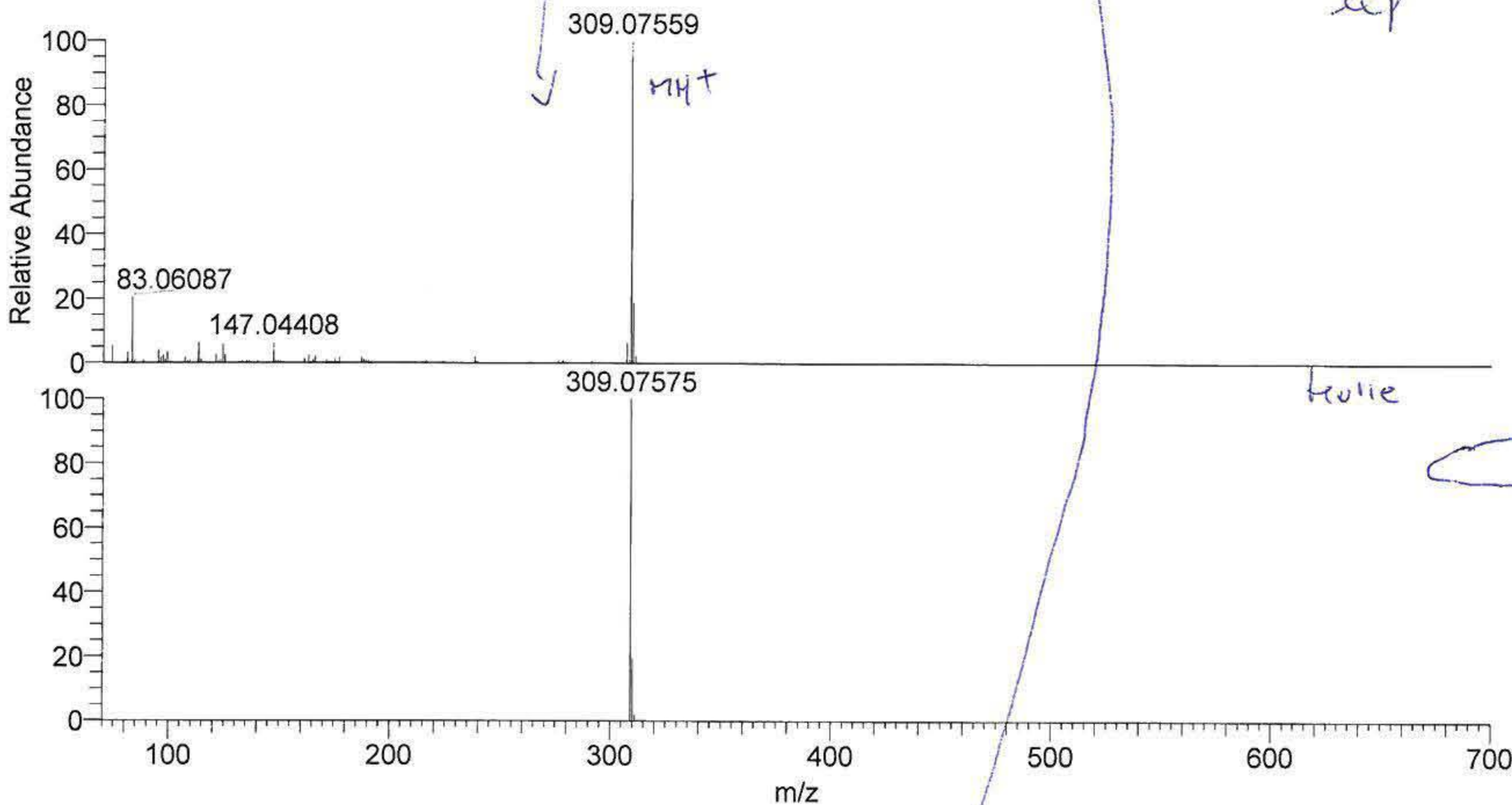
NL:  
5.24E5  
C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  
C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
pa Chrg 1

*Acid*

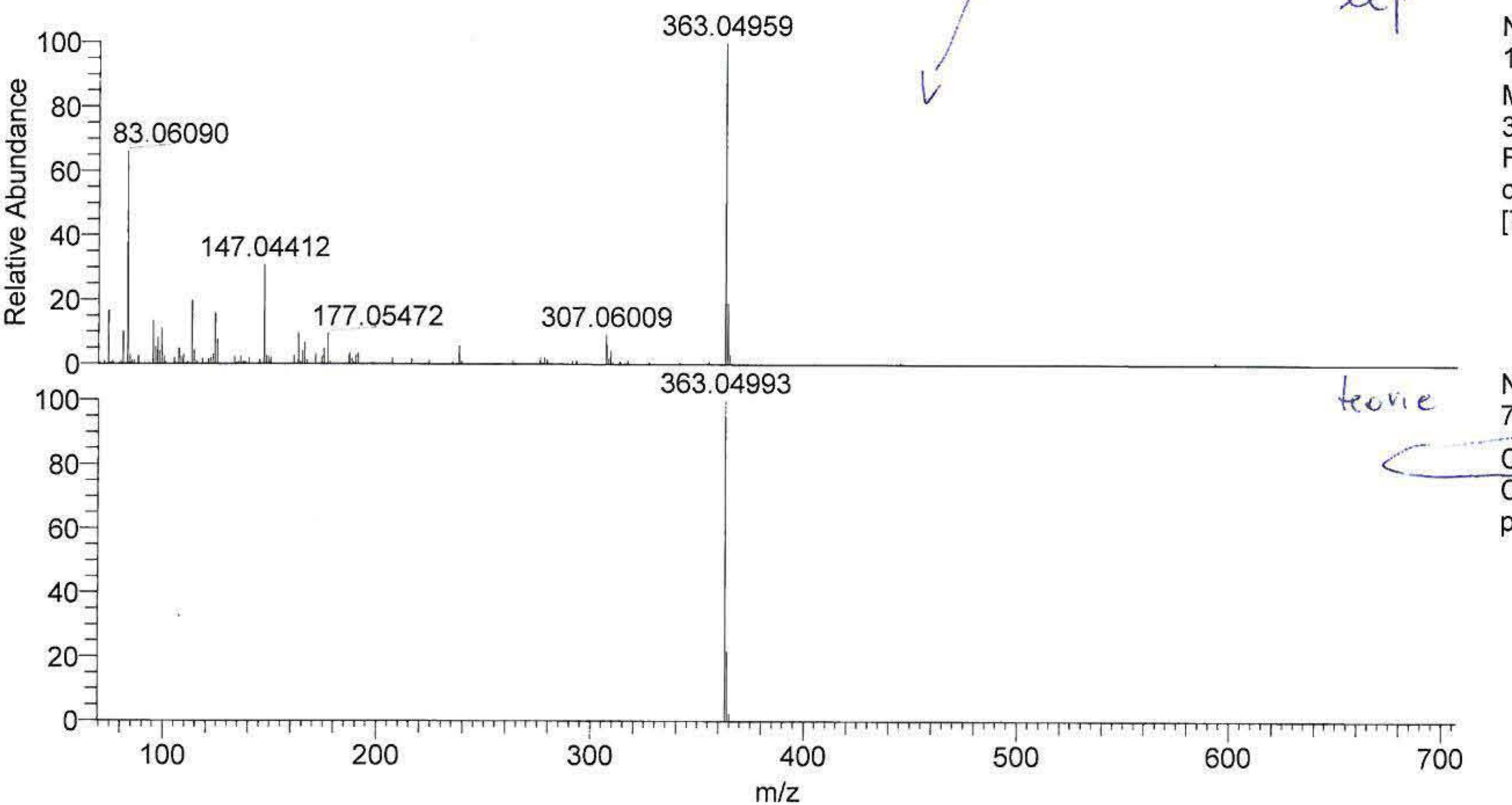




NL: 4.66E7  
 TIC F: FTMS {1,1}  
 + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00] MS  
 MAR-13

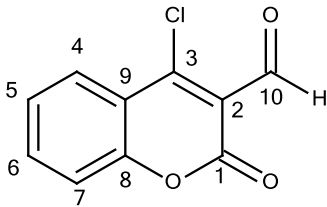
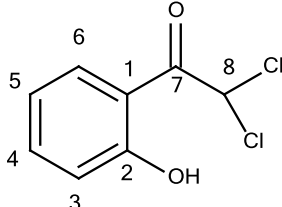
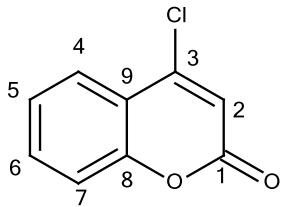
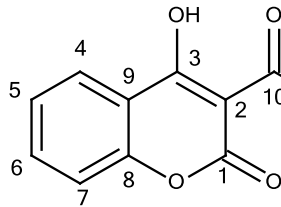


NL: 4.87E6  
 MAR-13#179 RT: 3.18  
 AV: 1 T: FTMS {1,1} + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00]

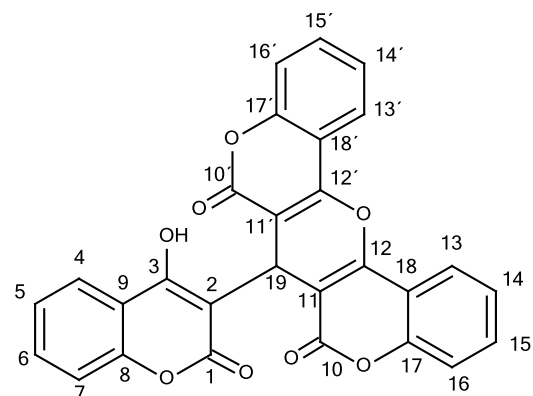
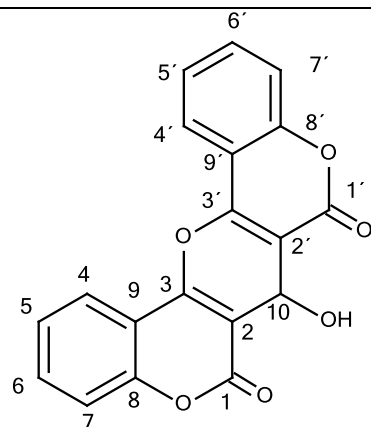


NL: 1.47E6  
 MAR-13#200-203 RT: 3.51-3.54  
 AV: 2 T: FTMS {1,1} + p APCI corona  
 Full lock ms  
 [70.00-700.00]

# Příloha 14

																
látka	<b>II</b> aceton (2,05 ppm, 30,83 ppm)				<b>XIII</b> DMSO (2,50 ppm, 39,43 ppm)				<b>III</b> CDCl <sub>3</sub> (7,26 ppm, 77,0 ppm)				<b>IV</b> DMSO (2,50 ppm, 39,43 ppm)			
<b>C</b>	$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]	$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]	$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]	$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]
<b>1</b>	158,2	-	-	-	118,9	-	-	-	159,0	-	-	-	160,5	-	-	-
<b>2</b>	119,0	-	-	-	158,6	-	-	-	115,4	-	-	-	102,1	-	-	-
<b>3</b>	151,5	-	-	-	117,5	7,02	1H, dd	8,2; 0,9	149,7	-	-	-	174,7	-	-	-
<b>4</b>	127,4	8,20	1H, dd	8,1; 1,3	136,1	7,52	1H, ddd	8,4; 7,2; 1,8	125,5	7,88	1H, dd	8,2; 1,6	125,1	7,99	1H, dd	8,3; 1,7
<b>5</b>	125,5	7,55	1H, ddd	7,7; 7,5; 1,0	119,6	6,97	1H, ddd	8,1; 7,2; 1,1	124,8	7,39- 7,35	1H, m	-	124,6	7,44- 7,40	1H, m	-
<b>6</b>	135,6	7,87	1H, ddd	8,4; 7,4; 1,5	131,1	7,76	1H, dd	7,9; 1,7	133,2	7,62	1H, dt	7,4; 1,6	136,0	7,80	1H, ddd	8,4; 7,4; 1,7
<b>7</b>	116,9	7,48	1H, dd	8,3; 0,7	187,8	-	-	-	117,0	7,39- 7,35	1H, m	-	117,1	7,44- 7,40	2H, m	-
<b>8</b>	153,3	-	-	-	70,5	7,60	1H, s	-	152,9	-	-	-	154,9	-	-	-
<b>9</b>	118,4	-	-	-	<b>OH</b>	11,16	1H, s	-	118,0	-	-	-	115,7	-	-	-
<b>10</b>	186,7	10,28	1H, s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	192,4	9,86	1H, s	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>OH</b>	7,56	1H, brs	-





látka	<b>VIII</b> DMSO (2,50 ppm, 39,43 ppm)				<b>V</b> TFA (11,60 ppm,				
<b>C</b>	$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]		$\delta_C$ [ppm]	$\delta_H$ [ppm]	nH, typ	J [Hz]
<b>1+1'</b>	159,9	-	-	-	<b>1</b>	161,0	-	-	-
<b>2+2'</b>	105,6	-	-	-	<b>2</b>	102,3	-	-	-
<b>3+3'</b>	154,1	-	-	-	<b>3</b>	162,0	-	-	-
<b>4+4'</b>	123,3	8,40	2 H, dd	7,9; 1,4	<b>4</b>	123,9	8,03	1H, d	7,9
<b>5+5'</b>	124,9	7,56-7,52	4 H, m	-	<b>5</b>	123,9	7,37	1H, t	7,6
<b>6+6'</b>	133,4	7,79	2H, dt	7,8; 1,5	<b>6</b>	132,3	7,61	1H, dt	7,8; 1,5
<b>7+7'</b>	116,7	7,56-7,52	4 H, m	-	<b>7</b>	116,1	7,31	1H, d	8,2
<b>8+8'</b>	152,1	-	-	-	<b>8</b>	152,2	-	-	-
<b>9+9'</b>	112,9	-	-	-	<b>9</b>	116,0	-	-	-
<b>10</b>	52,8	5,45	1H, s	-	<b>10+10'</b>	159,6	-	-	-
<b>11</b>	-	-	-	-	<b>11+11'</b>	102,3	-	-	-
<b>12</b>	-	-	-	-	<b>12+12'</b>	154,7	-	-	-
<b>13</b>	-	-	-	-	<b>13+13'</b>	123,0	8,39	2H, dd	8,0; 1,5
<b>14</b>	-	-	-	-	<b>14+14'</b>	124,8	7,55-7,50	2H, m	-
<b>15</b>	-	-	-	-	<b>15+15'</b>	133,0	7,76	2H, dt	7,9; 1,6
<b>16</b>	-	-	-	-	<b>16+16'</b>	116,5	7,55-7,50	2H, m	-
<b>17</b>	-	-	-	-	<b>17+17'</b>	151,9	-	-	-
<b>18</b>	-	-	-	-	<b>18+18'</b>	112,9	-	-	-
<b>19</b>	-	-	-	-	<b>19</b>	25,3	5,55	1H, s	-
					<b>OH</b>		12,38	1H, brs	-

látka	<b>X</b> TFA (11,60 ppm, --- ppm)				<b>IX</b> CDCl <sub>3</sub> (7,26 ppm, 77,0 ppm)				<b>XIV</b> DMSO (2,50 ppm, 39,43 ppm)				
	C	δ <sub>C</sub> [ppm]	δ <sub>H</sub> [ppm]	nH, typ	J [Hz]	δ <sub>C</sub> [ppm]	δ <sub>H</sub> [ppm]	nH, typ	J [Hz]	δ <sub>C</sub> [ppm]	δ <sub>H</sub> [ppm]	nH, typ	J [Hz]
<b>1 (19)*</b>	164,1	-	-	-	-	156,9	-	-	-	158,9	-	-	-
<b>2 (20)*</b>	98,8	-	-	-	-	119,8	-	-	-	100,8	-	-	-
<b>3 (21)</b>	177,9	-	-	-	-	150,2	-	-	-	195,6	-	-	-
<b>4 (22)</b>	125,7	8,32-8,29	1H, m	-	126,8	8,02	1H, ddd	7,7; 1,8; 0,8	-	130,5	7,81	1H, dd	8,0; 1,7
<b>5 (23)</b>	125,9	7,13	1H, t	7,7	125,6	7,50- 7,43	1H, m	-	-	119,5	7,01- 6,97	1H, m	-
<b>6 (24)</b>	137,8	7,55-7,42	1H, m	-	134,6	7,76- 7,69	1H, m	-	-	135,9	7,54	1H, dt	7,2; 1,7
<b>7(25)</b>	117,0	7,04	1H, d	8,4	117,1	7,50- 7,43	1H, m	-	-	117,5	7,04	1H, dd	8,3; 0,8
<b>8 (26)</b>	153,8	-	-	-	-	152,7	-	-	-	159,3	-	-	-
<b>9 (27)</b>	116,7	-	-	-	-	117,6	-	-	-	119,6	-	-	-
<b>10</b>	173,9	-	-	-	-	157,1	-	-	-	86,6	6,61	1H, dd	11,4; 6,2
<b>11</b>	123,4	-	-	-	-	115,3	6,58	1H, s	-	30,6	3,63	1H, dd	15,5; 11,5
<b>12</b>	155,3	-	-	-	-	177,8	-	-	-	166,2	3,05	1H, dd	15,5; 6,2

<b>13</b>	126,4	7,55-7,42	1H, m	-	125,8	8,26	1H, dd	7,9; 1,4	122,5	7,75	1H, dd	7,8; 1,5
<b>14</b>	129,7	7,55-7,42	1H, m	-	125,4	7,50-7,43	1H, m	-	124,4	7,45-7,41	1H, m	-
<b>15</b>	138,2	7,82-7,78	1H, m	-	134,1	7,76-7,69	1H, m	-	133,0	7,72	1H, ddd	7,5; 7,4; 1,7
<b>16</b>	119,1	8,32-8,29	1H, m	-	118,3	7,50-7,43	1H, m	-	116,6	7,50	1H, d	8,2
<b>17</b>	155,5	-	-	-	156,8	-	-	-	154,3	-	-	-
<b>18</b>	121,6	-	-	-	124,1	-	-	-	111,6	-	-	-
<b>19 (1)*</b>	161,2	-	-	-					<b>OH</b>	11,18	1H, s	-
<b>20 (2)*</b>	118,8	-	-	-					-	-	-	-
<b>21 (3)</b>	153,3	-	-	-								
<b>22 (4)</b>	126,2	7,82-7,78	1H, m	-								
<b>23 (5)</b>	126,5	7,26-7,20	1H, m	-								
<b>24 (6)</b>	135,8	7,55-7,42	1H, m	-								
<b>25 (7)</b>	116,9	7,26-7,20	1H, m	-								
<b>26 (8)</b>	152,4	-	-	-					-	-	-	-
<b>27 (9)</b>	117,4	-	-	-								

\* 3-9 a 21-27 jsou vždy od jednoho cyklu, nelze ale s jistotou tvrdit, který má navázaný chlor. 1, 2, 19, 20 nelze určit, ke které skupině signálů patří- není zde korelace v HMBC