

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



**Syntéza nových derivátů alkoxy-3-hydroxy-
4(1*H*)-chinolonů**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: Bc. Martin Boček

Studijní obor: Organická chemie N1407

Vedoucí práce: Mgr. Veronika Šamšulová

Konzultant: prof. Ing. Pavel Hradil, CSc.

Olomouc 2019

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

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

V Olomouci, 13. 5. 2019

.....

Bc. Martin Boček

Rád bych poděkoval své vedoucí Mgr. Veronice Šamšulové za odborné vedení, cenné rady a ochotu při zpracování práce. Dále děkuji prof. Ing. Pavlu Hradilovi, CSc. a celé jeho výzkumné skupině, za pomoc při řešení praktických problémů a RNDr. Sandře Benické za změření HRMS. V neposlední řadě také děkuji za měření NMR experimentů Mgr. Ondřeji Kováčovi, Mgr. Soni Krajčovičové, Mgr. Lukáši Jedinákovi, Ph.D. a Mgr. Františku Zálešákovi. Za provedení antimikrobiálních testů děkuji Lence Pospíšilové.

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu IGA PřF UP Olomouc - IGA_PrF_2018_29 (Vývoj nových syntetických metod pro přípravu biologicky aktivních látek).

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Bc. Martin Boček
Název práce: Syntéza nových derivátů alkoxy-3-hydroxy-4(1*H*)-chinolonů
Typ práce: diplomová
Pracoviště: Katedra organické chemie
Školitel: Mgr. Veronika Šamšulová
Rok obhajoby práce: 2019

Abstrakt:

Tato diplomová práce je zaměřena na přípravu nových derivátů 8-substituovaných 2-fenyl-3-hydroxy-4-(1*H*)-chinolonů. První část práce se zabývá zavedením thiokyanatanu nebo bromu přímo do polohy 8 na chinolonovém skeletu. Majoritní částí práce jsou transformace připraveného bromchinolonu, např. organolithné reakce s cílem připravit cyklus v poloze 1,8, nebo couplingové reakce. Transformace halogenchinolonů a syntézy cyklu v poloze 1,8 s atomy C, S a N jsou shrnuty v teoretické části.

Klíčová slova: chinolon, cyklizace, Ofloxacin, kyselina anthranilová, coupling
Počet stran: 94
Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Bc. Martin Boček
Title: Synthesis of new derivatives of alkoxy-3-hydroxy-4(1*H*)-quinolones
Type of thesis: Diploma
Department: Department of organic chemistry
Advisor: Mgr. Veronika Šamšulová
The year of presentation: 2019
Abstract:

The Diploma thesis is focused on synthesis of new derivatives of 8-substituted-2-phenyl-3-hydroxy-4(1*H*)-quinolones. First section of thesis deals with introduction of thiocyanate or bromine directly into position 8 in quinolone skeleton. Major part of thesis are transformations of prepared bromoquinolone, e.g. organolithium reactions in order to prepare cycle in positions 1,8, or coupling reactions. Transformations of halogenquinolones and synthesis of cycle in positions 1,8 with atoms C, S and N are summarized in theoretical part.

Keywords: quinolone, cyclization, Ofloxacin, anthranilic acid, coupling
Number of pages: 94
Language: Czech

Obsah

1	Seznam použitých zkratek	8
2	Úvod.....	11
3	Cíle práce	12
4	Teoretická část	13
4.1	Příprava derivátů chinolonů s cyklem v poloze 1,8	13
4.1.1	Pětičlenné cykly s C v poloze 8	13
4.1.2	Pětičlenné cykly s N v poloze 8.....	16
4.1.3	Šestičlenné cykly s C v poloze 8	17
4.1.4	Šestičlenné cykly se S v poloze 8	20
4.1.5	Šestičlenné cykly s N v poloze 8	22
4.2	Reakce 8-halogenchinolonů	24
4.2.1	Redukce halogenu	25
4.2.2	Substituce.....	26
4.2.3	Couplingové reakce	33
5	Diskuze	38
5.1	Reakce kyseliny dimethoxyanthranilové 5	39
5.2	Reakce dimethoxychinolonu 12	42
5.3	Jiný přístup k syntéze sloučenin 3 a 4	43
5.3.1	Příprava derivátu 3	43
5.3.2	Příprava derivátu 4	46
5.4	Reakce chinolonu 4	53

5.4.1	Reakce Ullmannova typu.....	53
5.4.2	Reakce na chinolinu.....	54
5.4.2.1	Zavedení benzylových chránících skupin	54
5.4.2.2	Zavedení methylenové chránící skupiny	55
5.4.2.3	Zavedení ethylenové chránící skupiny	58
6	Biologická aktivita.....	70
7	Experimentální část.....	72
8	Závěr	84
9	Seznam použité literatury	85
10	Přílohy.....	95

1 Seznam použitých zkratek

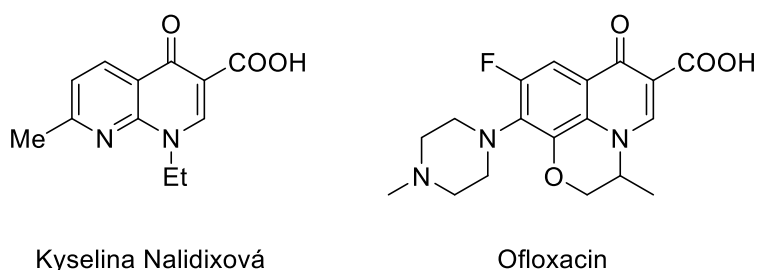
Ac	acetyl
ACN	acetonitril
AcOH	kyselina octová
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Bn	benzyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
CDCl ₃ - <i>d</i> ₁	deuterovaný chloroform
COD	cyklooktadien
<i>c</i> -Pr	cyklopropyl
dba	dibenzylidenaceton
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterovaný dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-ferrocenediyl-bis(difenylfosfin)
ekv.	ekvivalent

Et	ethyl
EtOH	ethanol
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
HMPA	hexamethylfosforamid
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
M.S.	molekulová síta
Me	methyl
MeI	methyljodid
MeOH	methanol
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MW	mikrovlnné záření
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidon
Ph	fenyl
Ph ₂ O	difenylether
PPA	kyselina polyfosforečná
PPh ₃	trifenyfosfin
rt	laboratorní teplota
RVO	rotační vakuová odparka
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl

Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
TfOH	trifluormethansulfonová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl

2 Úvod

Chinolony jsou významná skupina sloučenin s řadou různých biologických vlastností. Deriváty 4-chinolonů vykazují např. antivirotické, antimalarické, antituberkolické vlastnosti¹. Především se chinolony řadí do skupiny úspěšných antibiotik, která se používají na léčbu např. infekcí dýchacích a močových cest, kůže, nebo měkkých tkání². První komerčně prodávány zástupce chinolonů byla kyselina Nalidixová, syntetizovaná Georgem Lesharem. Tato látka byla uvedena na trh v roce 1964^{3,4} a dnes se setkáváme již se IV. Generací léčiv na bázi chinolonů. Mezi tato antibiotika se řadí i deriváty s cyklem v poloze 1,8 a jedním z nich je Ofloxacin (Obr. 1).

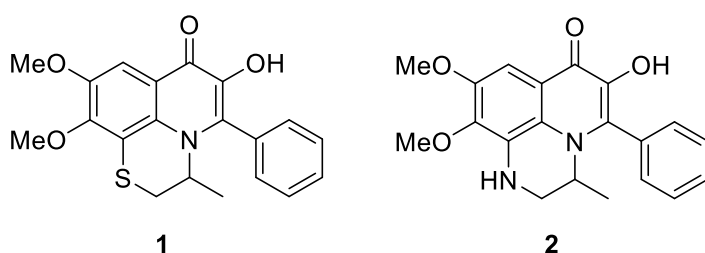


Kyselina Nalidixová

Ofloxacin

Obr. 1: Molekuly Kyselina Nalidixová a Ofloxacin

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou 2-substit.-3-hydroxy-chinolin-4(1*H*)-onů a analogů Ofloxacinu. Podobné látky jsou dlouhodobě studovány na Katedře organické chemie a mohly by mít zajímavé biologické účinky (Obr. 2).



Obr. 2: Cílové sloučeniny

Reakce pro přípravu chinolonů s cyklem v poloze 1,8 s atomy C, S a N v poloze 8 a reakce 8-halogenchinolonů jsou popsány v teoretické části.

3 Cíle práce

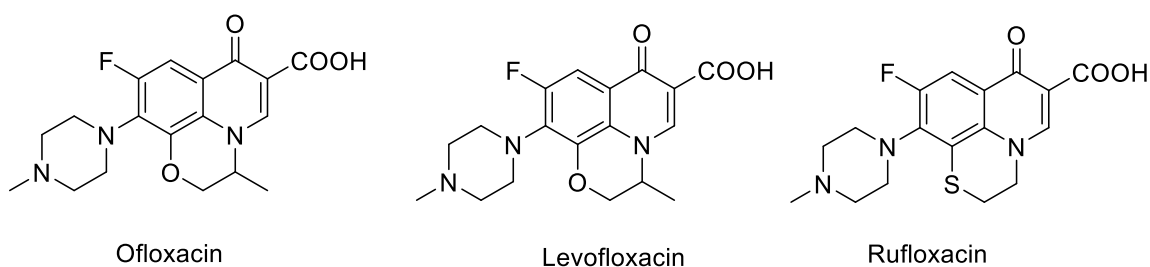
Cílem práce byla syntéza klíčových intermediátů 3-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-fenyl-8-thiokyanatochinolin-4(1*H*)-onu (**3**) a 8-brom-3-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-fenylchinolin-4(1*H*)-onu (**4**). Tyto intermediáty měly být využity především pro tvorbu cyklu v poloze 1,8 chinolonového skeletu, dále měla být prozkoumána jejich reaktivita a u výsledných derivátů stanovena antimikrobiální aktivita. Dalším cílem bylo vypracování literární rešerše na téma příprav různých derivátů chinolonů s cyklem v poloze 1,8 a reakce 8-halogenchinolonů.

4 Teoretická část

V této kapitole je uveden přehled příprav chinolonů s cyklem v poloze 1,8 a reakce 8-halogenchinolonů. Cílem této diplomové práce byla příprava sloučenin tohoto typu a podobné reakce byly zkušeny a jsou popsány v diskuzi.

4.1 Příprava derivátů chinolonů s cyklem v poloze 1,8

Mezi antibiotika na bázi chinolonů se řadí i deriváty s cyklem v poloze 1,8 jako jsou Ofloxacin, Levofloxacin nebo Rufloxacin (Obr. 3). V této kapitole je popsána příprava chinolonů s pěti a šestičlennými cykly v těchto polohách, obsahující v poloze 8 atom uhlíku, síru nebo dusík.



Obr. 3: Molekuly Ofloxacin, Levofloxacin, Rufloxacin

4.1.1 Pětičlenné cykly s C v poloze 8

V literatuře jsou popsány dva způsoby příprav těchto derivátů chinolonů. Buď je již pětičlenný kruh vytvořen a syntetizuje se chinolonový skelet nebo se na chinolonu syntetizuje pětičlenný kruh.

První metodou jsou reakce vycházející z indolů, kdy se tvoří pouze chinolonový kruh.

- a) Výchozí látkou byl různě substituovaný indol **I**, který cyklizoval v Eatonově činidle při 50 °C ve výtěžcích 90 a 93 %. V kyselině polyfosforečné po 1 hodině při 90 °C vznikal produkt ve 26 % výtěžku^{5,6} (Schéma 1).

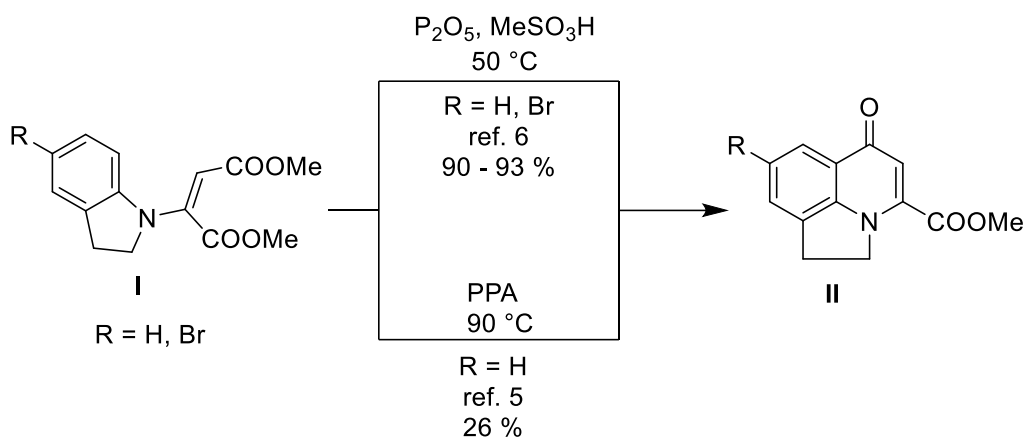


Schéma č. 1: Příprava pětičlenných cyklů s C v poloze 8

- b) Deriváty indolu **III** byl podroben reakci s diethyl (ethoxymethylen)malonátem při $110\text{ }^\circ C$ po dobu 3 hodin. Následná cyklizace vzniklého intermediátu byla provedena bez izolace přidáním kyseliny polyfosforečné při $120\text{ }^\circ C$ 3 hodiny, v inertní atmosféře dusíku⁷. Výtěžek byl 40 % (Schéma 2).

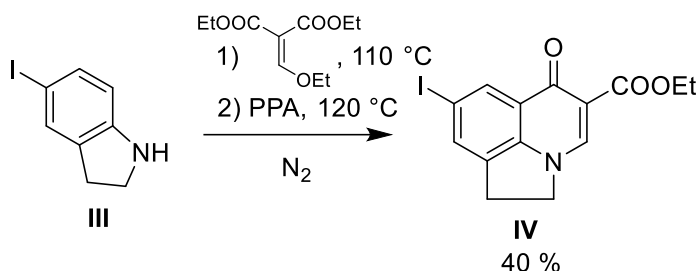


Schéma č. 2: Příprava pětičlenného cyklu s C v poloze 8

- c) Výchozí chalkon **V** poskytoval s hydroxidem sodným a 30 % peroxidem vodíku v THF po 6 - 8 hodinách za laboratorní teploty epoxid **VI** ve výtěžcích 54 - 86 %. Získaný epoxid cyklizoval použitím hydroxidu draselného za laboratorní teploty po dobu 4 hodin v THF za vzniku pyrrolchinolonu **VII**⁸. Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 54 - 82 % (Schéma 3).

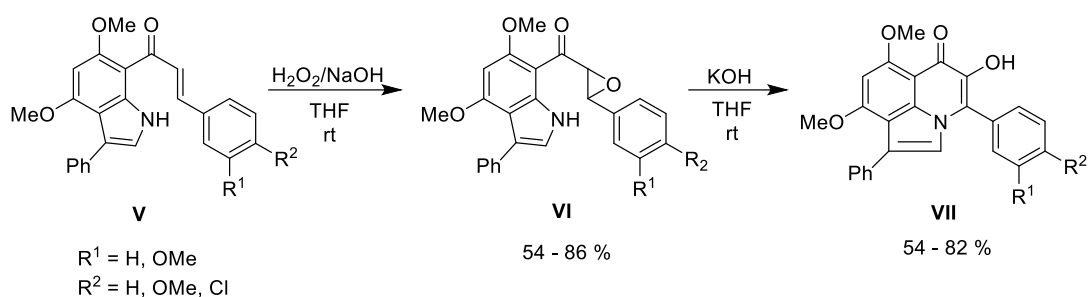
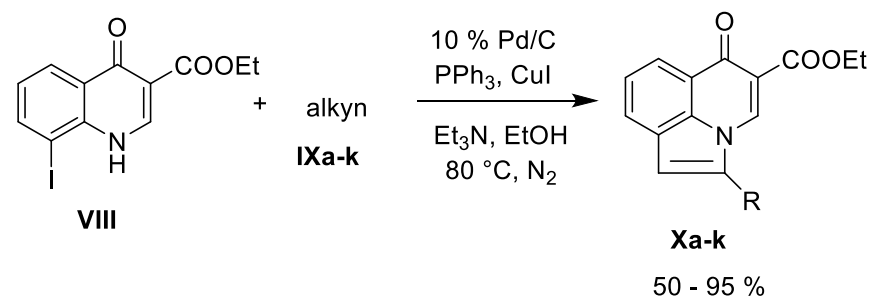


Schéma č. 3: Příprava pětičlenných cyklů s C v poloze 8

Druhou metodou je použití Sonogashira couplingu halogenderivátu s alkyne, kdy dochází zároveň k cyklizaci se sekundárním aminem za tvorby nenasyceného pětičlenného cyklu. Při použití terciárního aminu k cyklizaci nedochází (viz kapitola 4.2.3 Couplingové reakce).

- a) Výchozí látkou byl jodderivát **VIII**, který reagoval s deriváty acetylenu **IXa-k** v přítomnosti 10 % palladia na aktivním uhlí, trifenylofosfinu, jodidu měďného a triethylaminu v ethanolu při 80 °C po dobu 2 - 6 hodin v inertní atmosféře dusíku⁹. Produkty **Xa-k** vznikaly ve výtěžcích 50 - 95 % (Schéma 4).



použité alkyny:

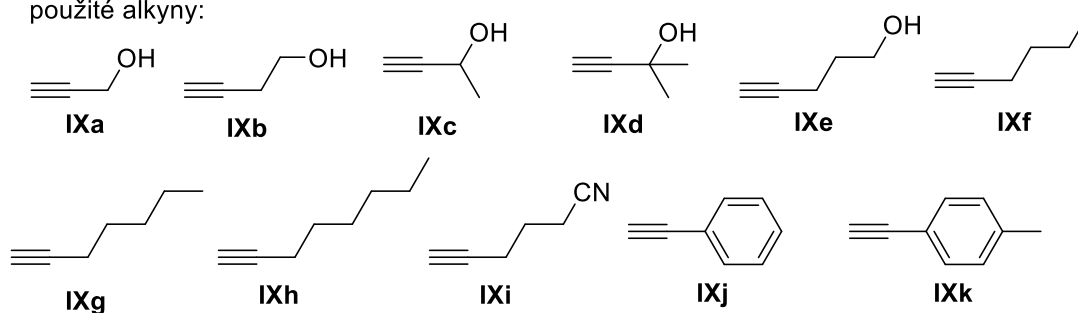


Schéma č. 4: Příprava pětičlenných cyklů s C v poloze 8

- b) Bromderivát **XI** reagoval s fenylacetylenem **XII** za katalýzy 10 % palladiem na aktivním uhlí, jodidem měďným a trifenyfosfinem. Reakce probíhala 5 hodin v bazickém prostředí triethylaminu v dioxanu při 110 °C v inertní atmosféře dusíku¹⁰. Výtěžky byly 62 - 68 % (Schéma 5).

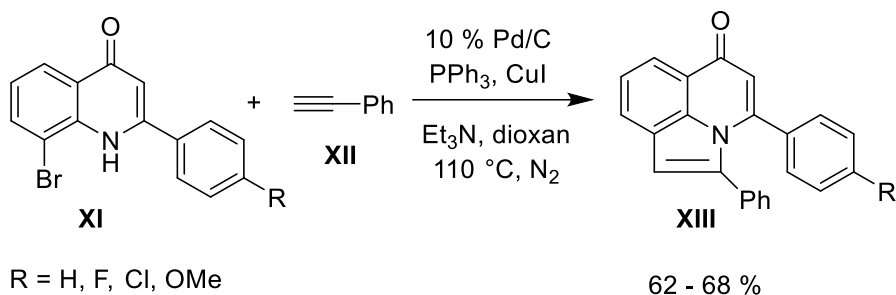


Schéma č. 5: Příprava pětičlenných cyklů s C v poloze 8

- c) Derivát **XIV** reagoval s acetylenem **IXb** za přítomnosti katalyzátoru Pd(PPh₃)₂Cl₂, jodidu měďného a triethylaminu. Reakce probíhala za varu v ethanolu v inertní atmosféře dusíku do odreagování výchozí látky¹¹. Produkt byl získán v 60 % výtěžku (Schéma 6).

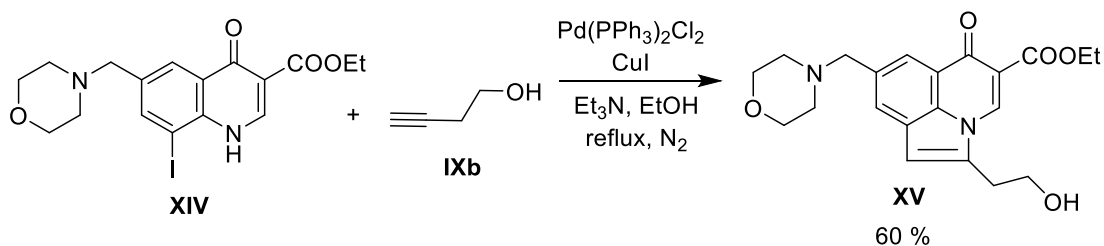


Schéma č. 6: Příprava pětičlenného cyklu s C v poloze 8

4.1.2 Pětičlenné cykly s N v poloze 8

Pro tvorbu pětičlenných kruhů s dusíkem je popsána pouze jedna metoda vycházející z 8-aminochinolonů.

- a) Derivát **XVI** byl redukován pomocí dihydrátu chloridu cínatého a DBU v DMF při laboratorní teplotě po dobu 6 hodin. Po filtraci reakční směsi přes celit

byl do filtrátu přidán derivát kyseliny skořicové **XVII**, HBTU a triethylamin a další reakce probíhala za varu 5 - 6 hodin¹². Výtěžky autoři neuvedli (Schéma 7).

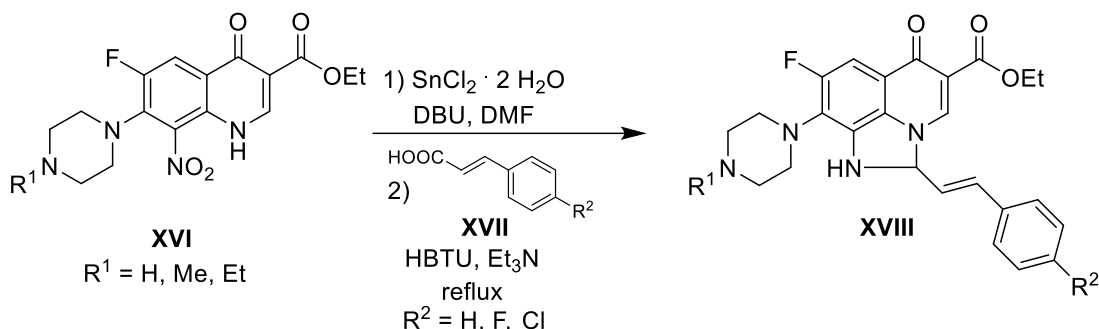


Schéma č. 7: Příprava pětičlenných cyklů s N v poloze 8

b) Různě substituované výchozí deriváty **XIX** byly nasazeny do reakce s karbonyldiimidazolem. Reakce probíhala v DMF při 80 °C 2 hodiny¹³. Výtěžky reakcí autoři neuvádí (Schéma 8).

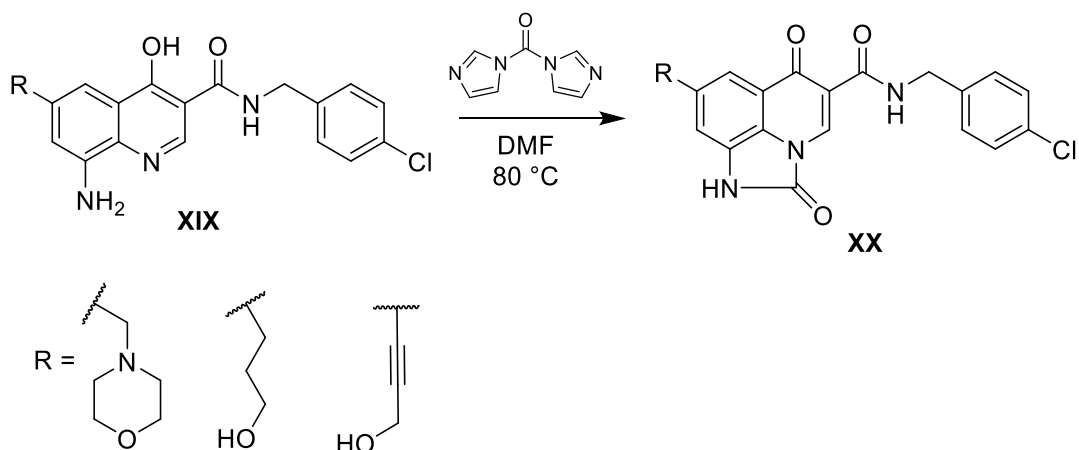


Schéma č. 8: Příprava pětičlenných cyklů s N v poloze 8

4.1.3 Šestičlenné cykly s C v poloze 8

Při syntéze chinolonů s šestičlenným cyklem s uhlíkem v poloze 8 se vychází z tetrahydrochinolinů. Chinolonový skelet se tvoří různými metodami, podle použité výchozí látky.

a) Cyklizace látky **XXI** byla provedena s katalytickým množstvím $\text{Ni}(\text{COD})_2$ a fosforečnanem draselným v DMF v inertní atmosféře dusíku. Dále byl přidán

trimethylfosfin v THF, chlorbenzen a morfolin a reakce byla zahřívána 48 hodin na 100 °C¹⁴. Výtěžnost byla 83 % (Schéma 9).

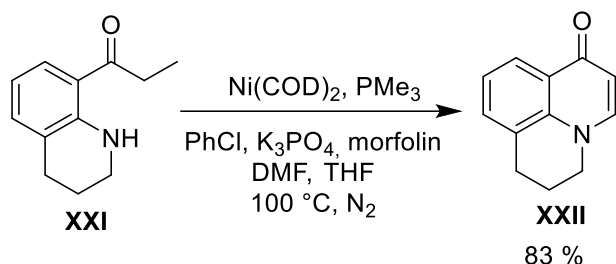


Schéma č. 9: Příprava šestičlenného cyklu s C v poloze 8

b) Reakcí **XXIII** s deriváty acetylenu **XXIV** v dichlorethanu za přítomnosti trifluormethansulfonylu měďnatého a kyseliny trifluormethansulfonové vznikaly chinolony **XXV** a **XXVI**. Reakce probíhaly 12 hodin při 120 °C a výtěžky byly 76 a 64 % (Schéma 10)¹⁵.

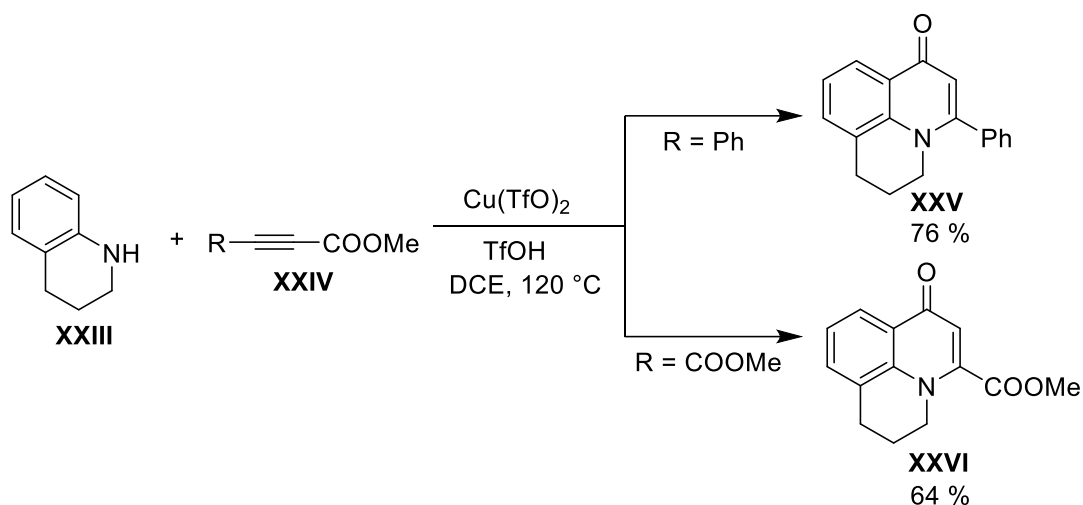


Schéma č. 10: Příprava šestičlenných cyklů s C v poloze 8

c) Deriváty **XXVII** reagovaly s diethyl (ethoxymethylen)malonátem 1 hodinu při 150 °C. Poté byla přidána kyselina polyfosforečná a po 30 minutách při 150 °C byl získán produkt **XXVIII** ve výtěžcích 58 - 78 % (Schéma 11)¹⁶.

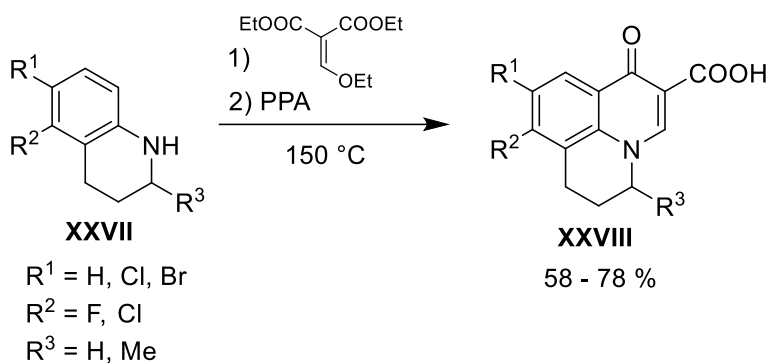


Schéma č. 11: Příprava šestičlenných cyklů s C v poloze 8

d) Sloučeniny **XXIX** byly podrobeny reakci s různými arylacetonitryly v přítomnosti *tert*-butanolátu sodného v pyridinu za varu po dobu 6 hodin¹⁷. Výtěžky reakcí byly v rozmezí 65 - 90 % (Schéma 12).

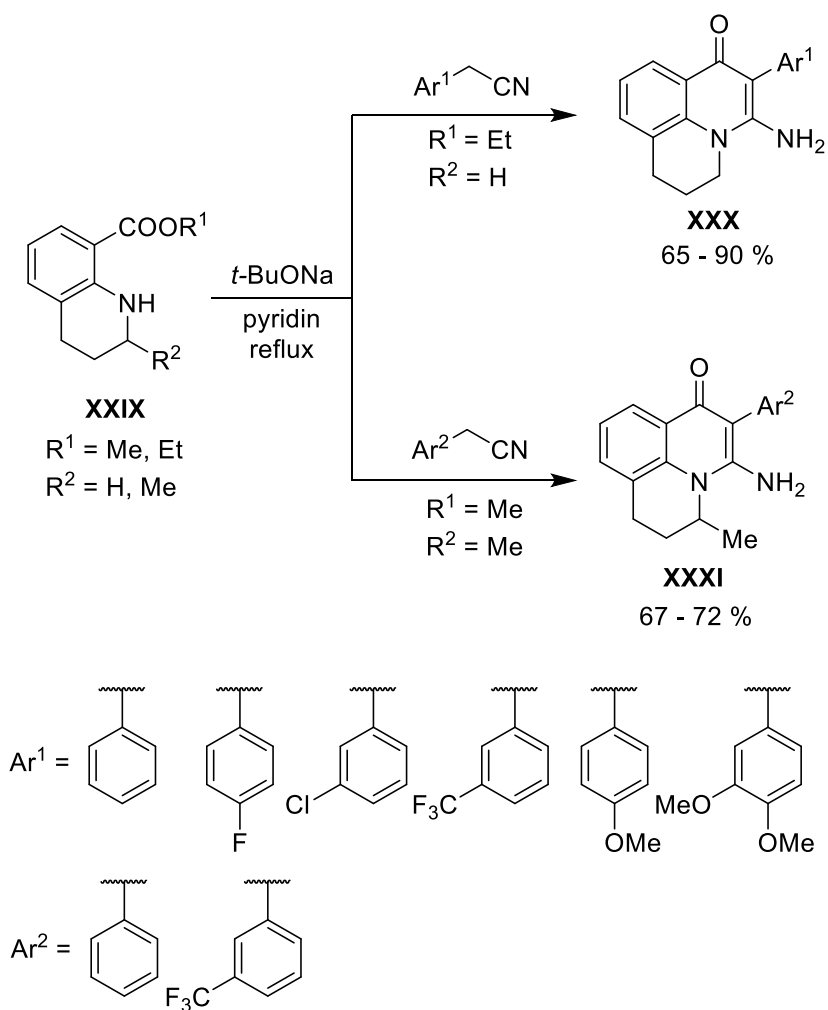


Schéma č. 12: Příprava šestičlenných cyklů s C v poloze 8

4.1.4 Šestičlenné cykly se S v poloze 8

První metodou je syntéza vycházející z benzoylacetátu **XXXII**, který reagoval v toluenu s dimethylformamid dimethylacetalem **XXXIII** 1 hodinu při refluxu za vzniku derivátu **XXXIV**. Poté reakcí s 2-aminoethanthiolem v ethanolu při laboratorní teplotě po 5 hodinách vznikl derivát **XXXV**. Hydridem sodným v THF při 0 °C docházelo k intramolekulární cyklizaci a po 15 minutách vznikla sloučenina **XXXVI**. Po hydrolyze záhřevem ve vodě po dobu 15 minut a okyselení vznikl Rufloxacin hydrochlorid **XXXVII**. Reakce byla provedena one-pot v celkovém výtěžku 61 % (Schéma 13)¹⁸.

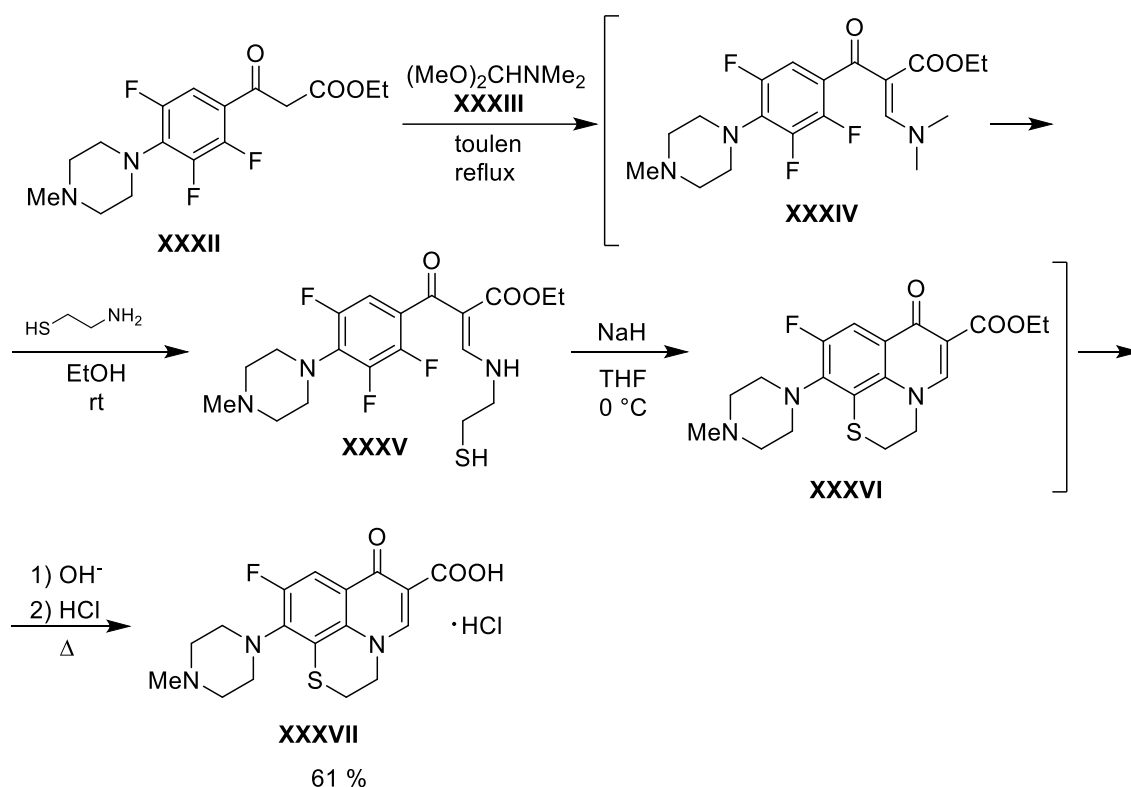


Schéma č. 13: Příprava šestičlenných cyklů se S v poloze 8

Další metody vycházejí z derivátů chinolonů, kdy se spodní kruh tvoří intramolekulární cyklizací.

- Chinolon **XXXVIII** byl převeden na mesylát **XXXIX** pomocí mesylchloridu v přítomnosti triethylaminu v dichlormethanu při -70 °C. Vzniklý mesylát cyklizoval pomocí sirovodíku v přítomnosti hydridu sodného v THF za vzniku sloučeniny **XL**. Výtěžky reakcí autoři neuvodili¹⁹ (Schéma 14).

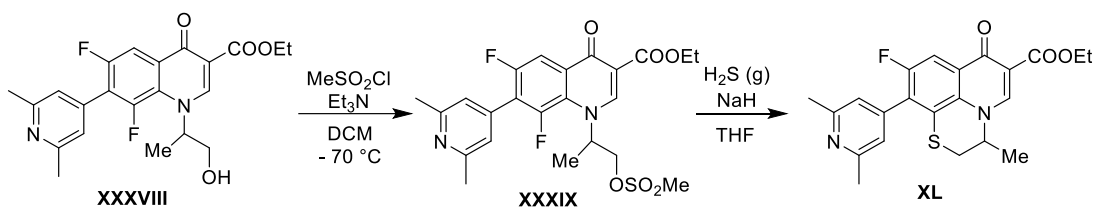


Schéma č. 14: Příprava šestičlenných cyklů se S v poloze 8

- b) Cyklizaci lze také provést použitím halogenderivátu s xantogenátem draselným. Ten reagoval s chinolonem **XLI** v DMF při laboratorní teplotě 12 hodin za vzniku thiomorfolinového kruhu. Následně byl kyselinou chlorovodíkovou hydrolyzován ester a chránící skupina za vzniku sloučeniny **XLIII** v 54 % výtěžku²⁰ (Schéma 15).

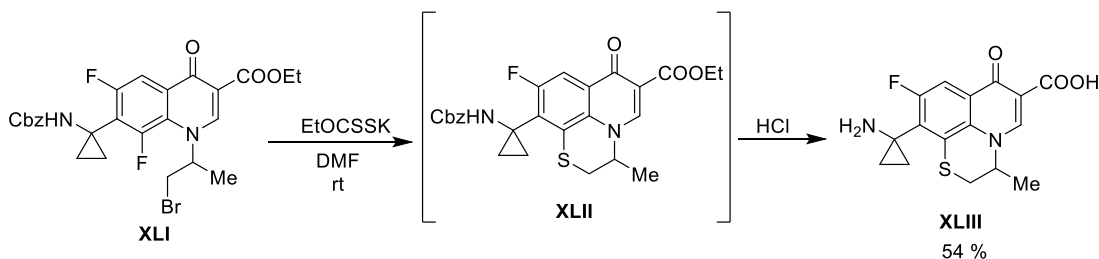


Schéma č. 15: Příprava šestičlenných cyklů se S v poloze 8

- c) Disulfid **XLV** byl redukován a cyklizován pomocí hydridu sodného v DMA. Vzniklý ester **XLVI** byl hydrolyzován pomocí 15 % HCl za vzniku Rufloxacinu **XXXVII**. Tyto reakce byly také prováděny one-pot s různými činidly, celkové výtěžky přesahovaly 75 % (Schéma 16).

Autoři uvádí, že lze disulfid redukovat hydridem sodným, disiřičitanem sodným, trifenyfosfinem v kyselině octové, nebo zinkem v kyselině chlorovodíkové. Cyklizace lze provést v bazickém prostředí, použitím hydridu sodného, uhličitanu draselného nebo sodného v DMF. Hydrolyza může probíhat za kyselých nebo bazických podmínek.

Výchozí disulfid **XLV** byl připraven z kyseliny 2,3,4,5-tetrafluorbenzoové **XLIV**. I tento postup lze provést one-pot po konečný rufloxacin **XXXVII**, v celkovém výtěžku 70 % (Schéma 16)²¹.

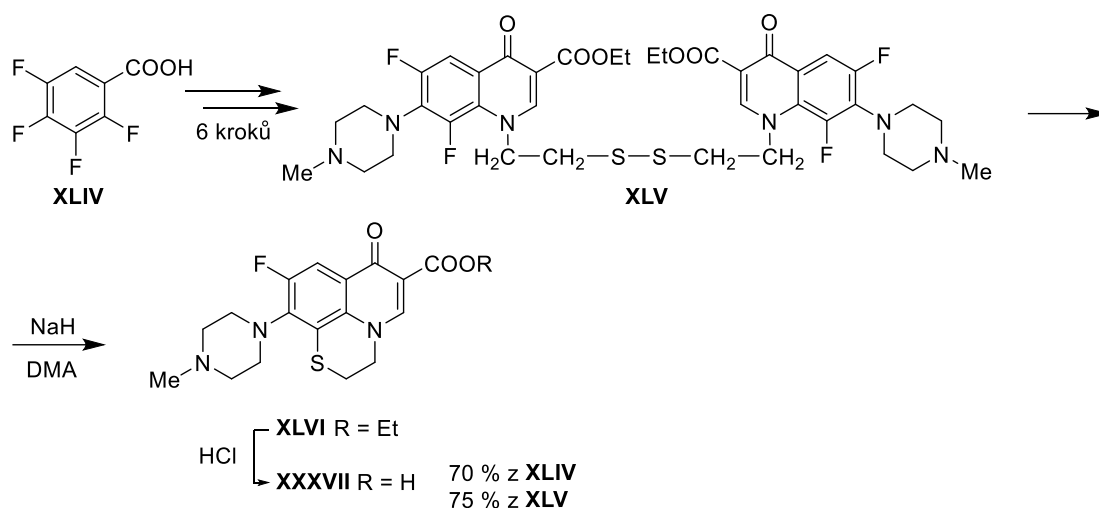


Schéma č. 16: Příprava šestičlenných cyklů se S v poloze 8

Při reakcích vycházejících z benzothiazinů je spodní kruh již vytvořen a syntetizuje se chinolon reakcí s derivátem malonové kyseliny a následnou Gould–Jacobs cyklizací.

Deriváty benzothiazinu **XLVII** reagovaly s diethyl (ethoxymethylen)malonátem 2 hodiny při 120 °C. Následná cyklizace probíhala pomocí kyseliny polyfosforečné 1 hodinu při 160 °C za vzniku esterů **XLVIII**²². Výtěžky byly v rozmezí 37 - 68 % (Schéma 17).

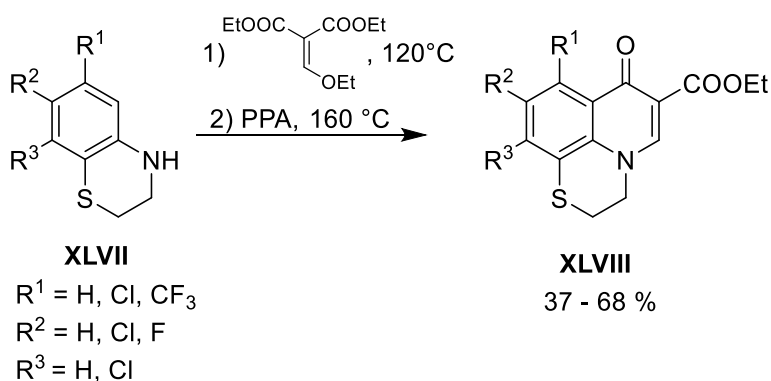


Schéma č. 17: Příprava šestičlenných cyklů se S v poloze 8

4.1.5 Šestičlenné cykly s N v poloze 8

První popsanou metodou tvorby těchto derivátů je tvorba dvou kruhů v jedné reakci, kdy se vychází z vhodně substituovaného benzoylacetátu.

Sloučenina **XLIX** reagovala s ethylen diaminem v acetonitrilu 1 hodinu při laboratorní teplotě za vzniku intermediátu **L**. Následně byl přidán uhličitán cesný a reakční směs byla zahřívána k varu 2 hodiny. Sloučenina **LI** vznikala ve výtěžku 54 % (Schéma 18)²³.

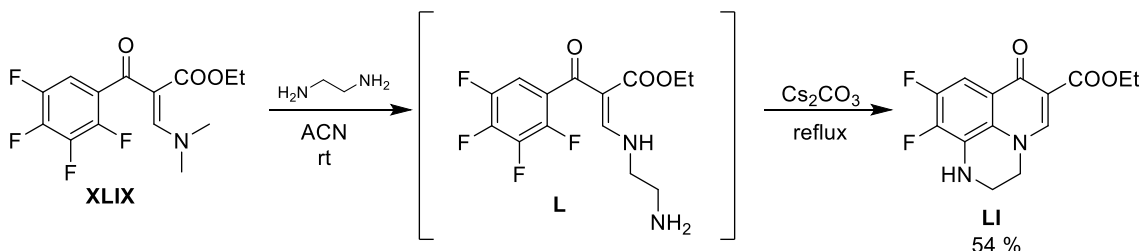


Schéma č. 18: Příprava šestičlenných cyklů s N v poloze 8

Další metoda vychází z chinoxalinu, kdy se syntetizuje chinolonový skelet reakcí s diethyl ethoxymethylenmalonátem a následnou cyklizací.

Deriváty chinoxalinu **LII** reagovaly s diethyl ethoxymethylenmalonátem 1 hodinu při 140 °C za vzniku **LIII**. Výtěžky reakcí byly 70 - 75 %. Záhřevem na 130 °C v kyselině polyfosforečné po dobu 1 hodiny došlo k cykloacylaci za vzniku derivátů chinolonů **LIV**. Výtěžky 50-55 % (Schéma 19)²⁴.

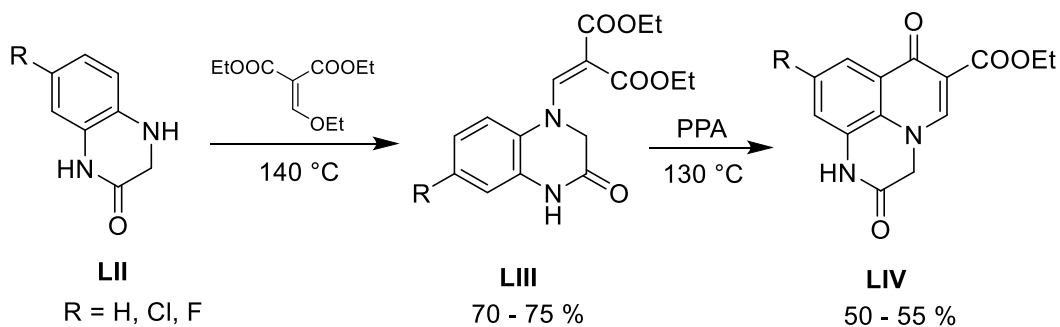


Schéma č. 19: Příprava šestičlenných cyklů s N v poloze 8

Dále je v literatuře uveden postup vycházející z chinolonů, kdy dochází k tvorbě šestičlenného cyklu použitím methylaminu.

a) Halogenchinolon **LV** cyklizoval s 30 % roztokem methylaminu v ethanolu po dobu 12 hodin při 50 °C. Produkt **LVI** vzniká ve výtěžku 69 % (Schéma 20)²⁰.

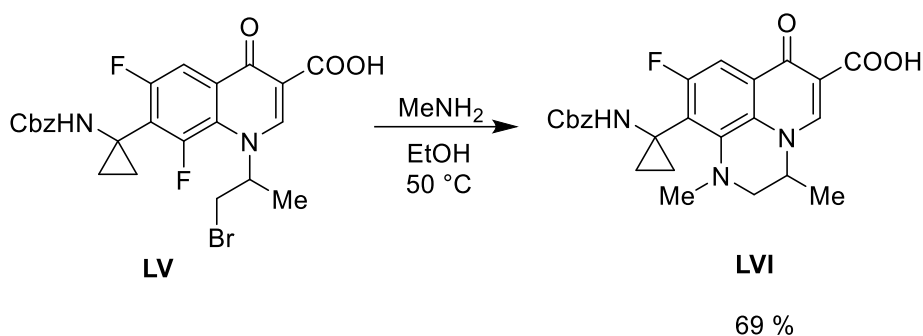


Schéma č. 20: Příprava šestičlenných cyklů s N v poloze 8

- b) Výchozí chinolon **LVII** cyklizoval na **LVIII** pomocí 40 % roztoku methylaminu v methanolu. Reakce byla provedena v acetonitrilu za přítomnosti triethylaminu při laboratorní teplotě po dobu 23 hodin²⁵. Výtěžnost reakce byla 61 % (Schéma 21).

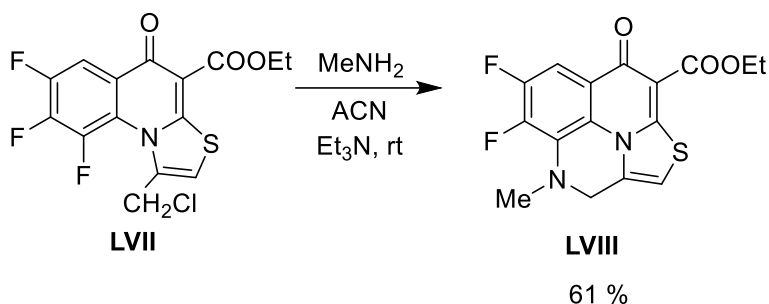


Schéma č. 21: Příprava šestičlenných cyklů s N v poloze 8

4.2 Reakce 8-halogenchinolonů

Chinolony s atomem halogenu v poloze 8 mohou podléhat řadě reakcí. V první řadě může být halogen redukován, to lze provést i selektivně. Dále existuje řada substitučních reakcí, které probíhají nejlépe pro fluorderiváty. Některé z těchto reakcí lze provádět selektivně v poloze 8. Také jsou popsány cross-couplingové reakce s těmito substráty. Nejčastěji Suzuki-Miyaura coupling s boronovými kyselinami, ale také byly úspěšně provedeny couplingy Sonogashira, Stille nebo Buchwald-Hartwig.

4.2.1 Redukce halogenu

Při Gould-Jacobs reakci pro přípravu chinolonů může docházet ke vzniku regioizomerů. Blokací jedné polohy halogenem vzniká pouze jeden regioizomer a halogen v poloze 8 je následně odredukován (Schéma 22)²⁶.

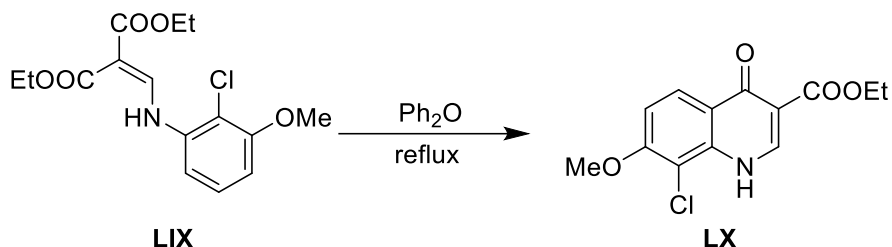


Schéma č. 22: Gould-Jacobs reakce

V literatuře jsou uvedeny redukce halogenu v poloze 8 použitím vodíku s palladiem na aktivním uhlí za různých reakčních podmínek. V některých případech lze selektivně redukovat halogen v poloze 8.

- Chlorderivát **LXI** byl nasazen do reakce s 5 % palladiem na aktivním uhlí v atmosféře vodíku. Reakce probíhala v methanolu přes noc v laboratorní teplotě²⁶. Výtěžek reakce byl 97 % (Schéma 23).
- Podobně je popsána reakce pro bromderivát **LXI**. Reakce probíhala s 10 % palladiem na aktivním uhlí a octanem sodným v kyselině octové přes noc při laboratorní teplotě²⁷. Výtěžnost byla 57 % (Schéma 23).
- Reakce byla také provedena s 10 % palladiem na aktivním uhlí a triethylaminem v ethanolu. Po 20 hodinách při 5 °C byl produkt získán ve výtěžku přes 90 %²⁸ (Schéma 23).

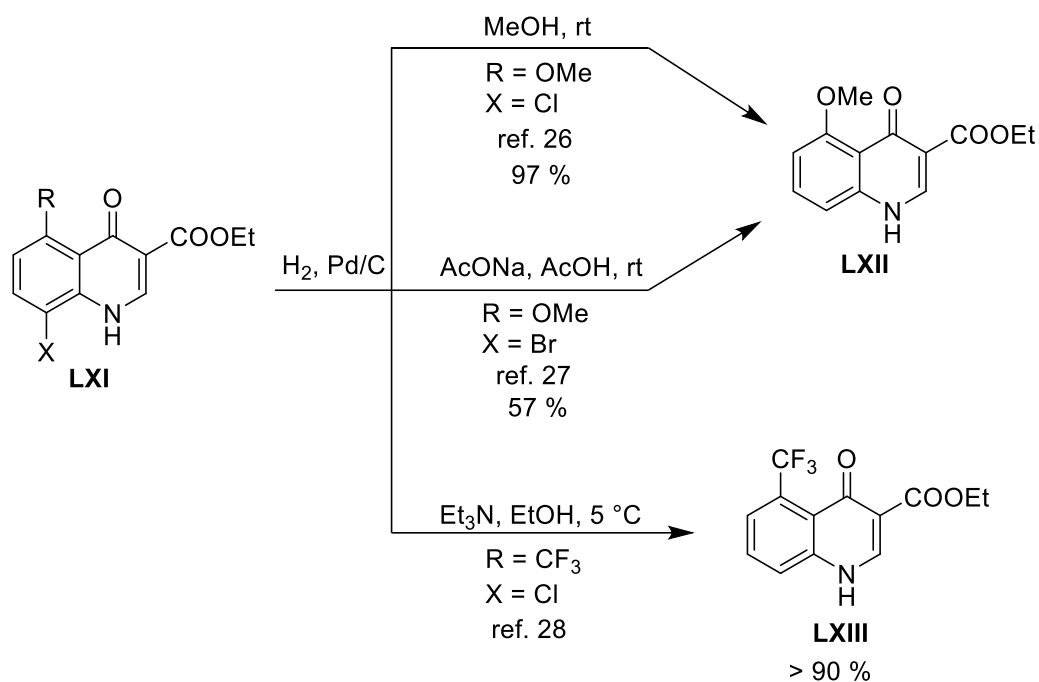


Schéma č. 23: Redukce halogenu

- d) Selektivní redukce halogenu v poloze 8 byla provedena u derivátu **LXIV**. Ten byl redukován vodíkem za katalýzy palladiem na aktivním uhlí v přítomnosti 2 N hydroxidu sodného ve směsi rozpouštědel dioxan a voda (2 : 1) při laboratorní teplotě²⁹. Výťažnost reakce 100 % (Schéma 24).

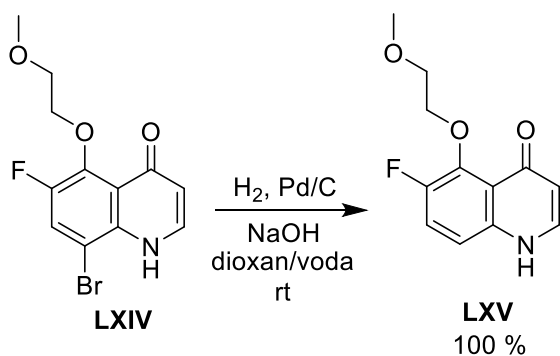


Schéma č. 24: Redukce halogenu

4.2.2 Substituce

Chinolony s halogenem v poloze 8 jsou vhodnou výchozí sloučeninou pro substituční reakce s různými činidly. První možností může být substituce za kyanidovou skupinu.

V literatuře jsou uvedeny pouze 2 metody, první je substituce nukleofilní, druhá couplingová reakce.

Pokud je v poloze 3 karboxylová skupina, dochází k její dekarboxylaci vlivem kyanidového aniontu³⁰ (Schéma 25).

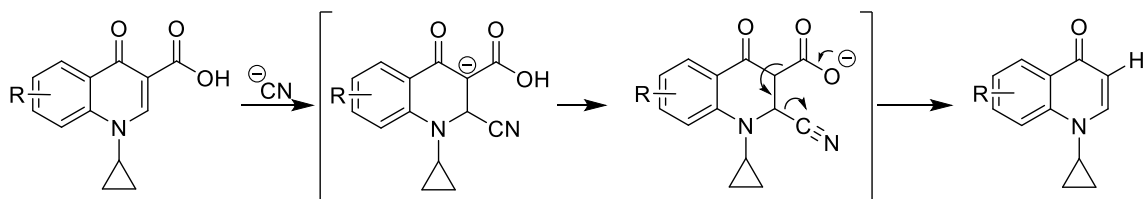


Schéma č. 25: Mechanismus dekarboxylace kyanidovým aniontem

a) Látka **LXVI** reagovala s kyanidem sodným v DMF při refluxu 5 minut. Vznikala směs dvou látek **LXVII** a **LXVIII** v poměru 60/40 (Schéma 26)³⁰.

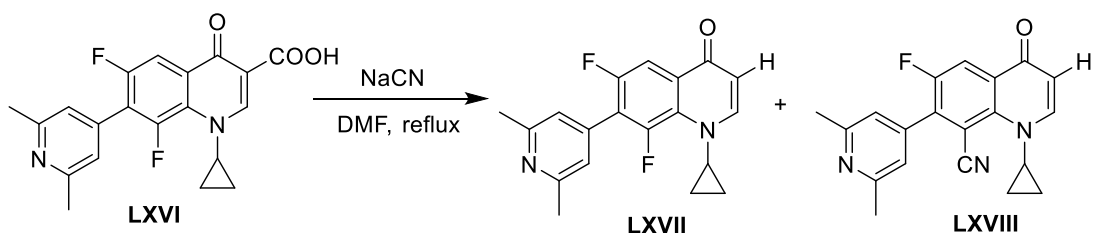


Schéma č. 26: Reakce LXVI s kyanidem sodným

b) Substituce bromu sloučeniny **LXIX** probíhala s kyanidem zinečnatým za katalýzy dppf, Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃ v DMF. Reakce probíhala 1 hodinu při 110 °C v inertní atmosféře dusíku. Chinolon **LXX** vznikal v 84 % výtěžku³¹ (Schéma 27).

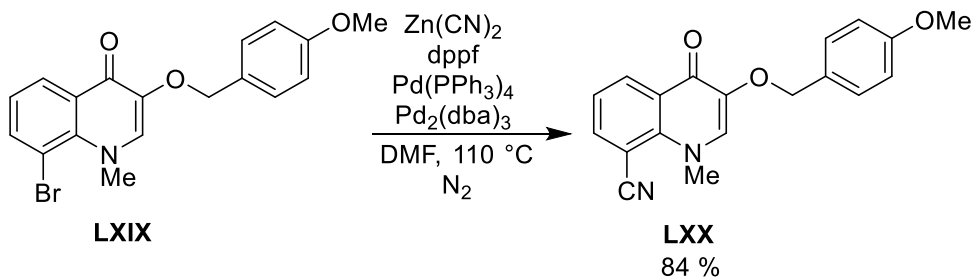


Schéma č. 27: Substituce kyanidovou skupinou

Další možností je substituce halogenu sirnými nukleofily. V literatuře jsou popsány pouze substituce fluoru. Změnou reakčních podmínek lze v některých případech provést substituci regioselektivně.

- a) **LXXI** reagoval s 15 % vodným roztokem methanthiolátu sodného v 1 N hydroxidu sodném za vzniku **LXXII**. Reakce probíhala 5 hodin při laboratorní teplotě. Výtěžnost reakce autoři neuvedli³² (Schéma 28).

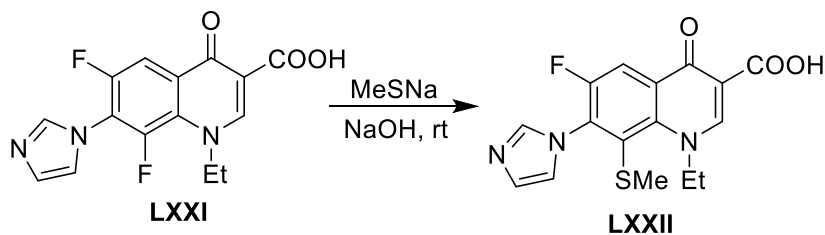


Schéma č. 28: Substituce thiolátovým aniontem

- b) *N*-Substituovaný trifluorchinolon **LXXIII** reagoval s různě para-substituovaným thiofenolem v přítomnosti hydridu sodného v DMSO. Při laboratorní teplotě dochází k dvojnásobně substituci za vzniku chinolonů **LXXIV**. Výtěžky byly v rozmezí 37 - 63 %, přičemž výtěžnost rostla v řadě Me-, Cl-, F-. Při záhřevu na 50 °C dochází k trojnásobné substituci thiofenolem za vzniku **LXXV** v 36 % výtěžku³³ (Schéma 29).

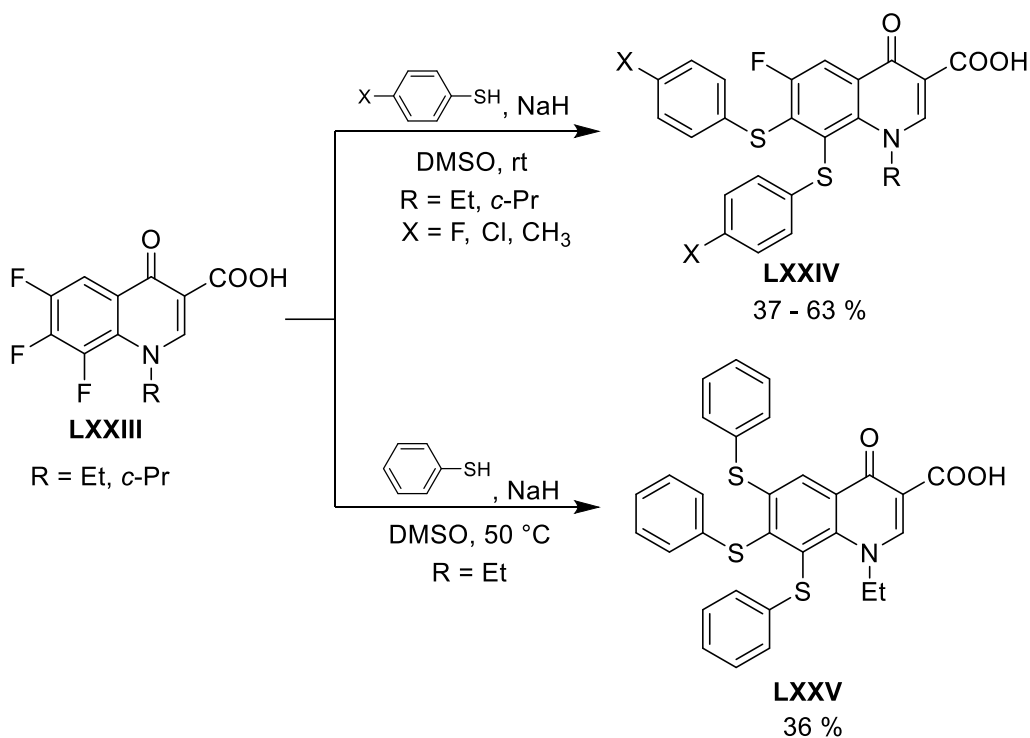


Schéma č. 29: Substituce thiolátovým aniontem

- c) Fluorderivát **LXXVI** byl podroben reakci s 2-merkaptobenzimidazolem **LXXVII** za přítomnosti 10 M hydroxidu sodného v ethanolu při 100 °C po dobu 20 hodin³⁴. Výťažnost reakce byla 40 % (Schéma 30).

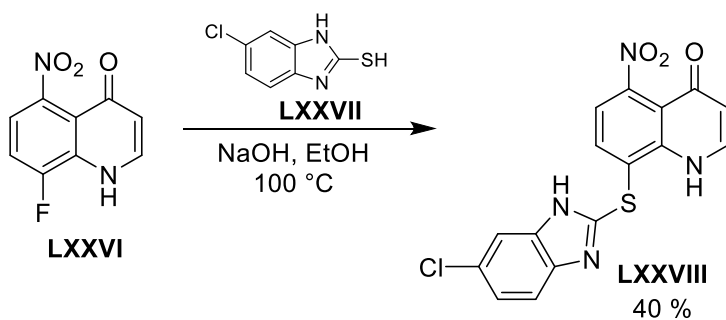


Schéma č. 30: Substituce thiolátovým aniontem

Halogen lze také substituovat použitím alifatických nebo aromatických O-nukleofilů.

- a) Výchozí derivát **LXXIX** byl rozpuštěn v methanolu a následně byl přidán 28 % roztok methanolátu sodného v methanolu. Reakce probíhala za laboratorní teploty 3 hodiny. Výtěžek autoři neuvodili³² (Schéma 31).

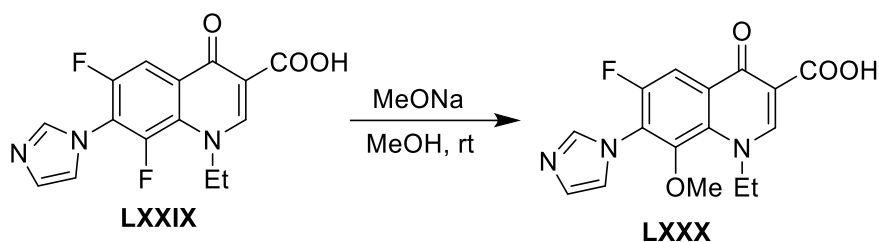


Schéma č. 31: Substituce methanolátovým aniontem

- b) Výchozí derivát **LXXXI** reagoval s methanolátem sodným v DMF při 100 - 140 °C po dobu 2 hodin za vzniku **LXXXII**. Výtěžek reakce autoři neuvedli³⁵ (Schéma 32).

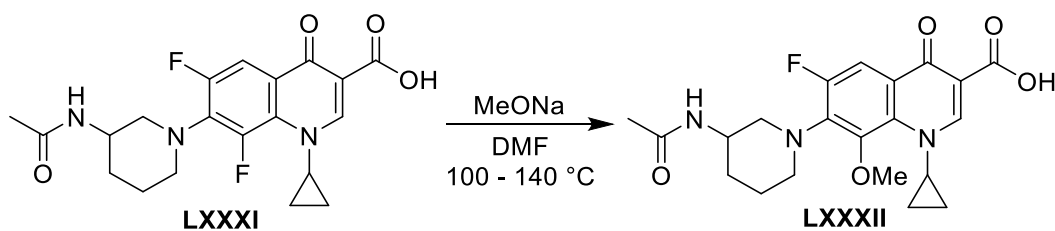


Schéma č. 32: Substituce methanolátovým aniontem

- c) Podobně byla substituce provedena u sloučeniny **LXXXIII**. Methanolát sodný zde reagoval s výchozí sloučeninou v DMSO při teplotě 120 - 140 °C po dobu 2 hodin. Výtěžek není uveden³⁵ (Schéma 33).

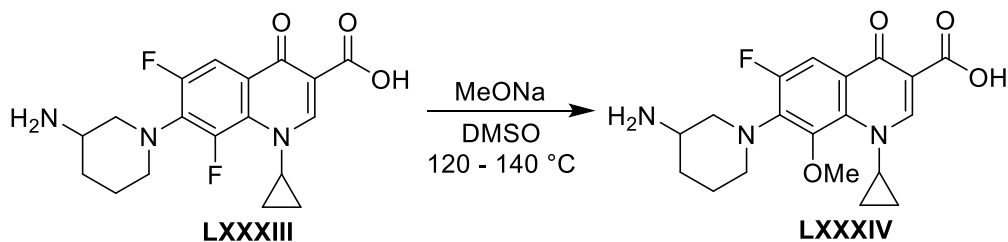


Schéma č. 33: Substituce methanolátovým aniontem

- d) Fluorderivát **LXXIII** byl podroben sérii reakcí s O-nukleofily. Reakce byly provedeny s různě substituovanými fenoly a báží 60 % hydridem sodným v DMSO. Při teplotě 60 °C a reakční době 5 hodin dochází k dvojnásobné substituci v polohách 7 a 8 za vzniku derivátů **LXXXV** ve výtěžcích 24 - 57 %. Při vyšší teplotě 140 °C

a reakčním časem 10 hodin dochází k trojnásobné substituci všech tří fluorů v polohách 6, 7, 8 za vzniku **LXXXVI** ve 28 % výtěžku³³ (Schéma 34).

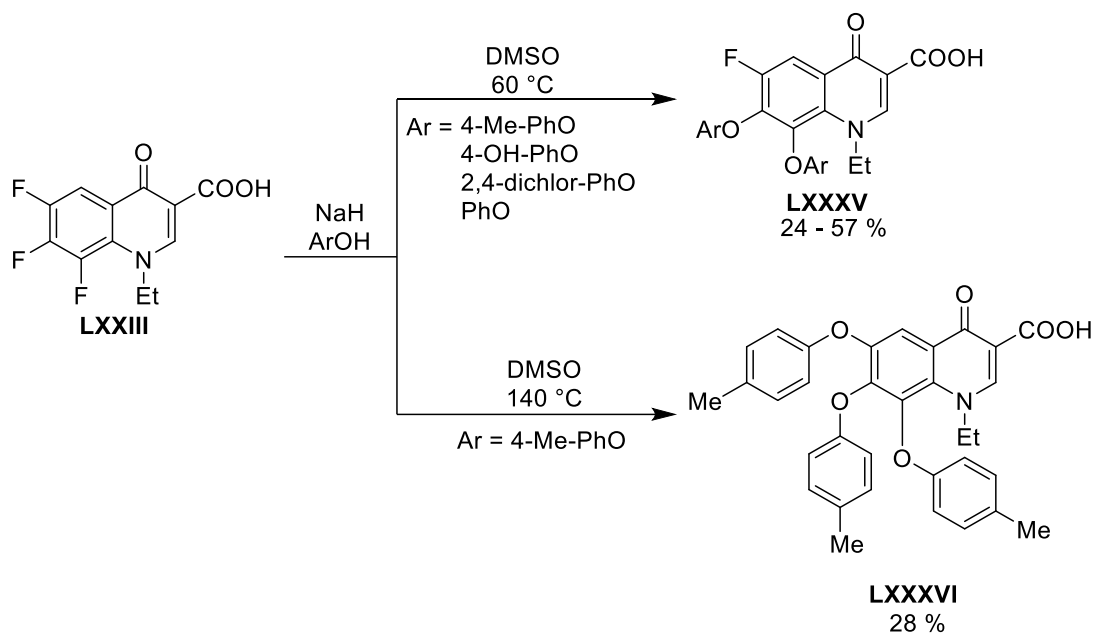


Schéma č. 34: Substituce fenolátovým aniontem

e) Obdobné výsledky byly získány při použití benzylalkoholu jako nukleofilu. Dvojnásobná substituce probíhala v 8 M hydroxidu draselném při 80 °C 6 hodin za vzniku látky **LXXXVII** ve výtěžcích 32 - 34 %. Při refluxu v 12 M hydroxidu draselném po dobu 8 hodin vzniká trojnásobně substituovaný derivát **LXXXVIII** ve 28 % výtěžku³³ (Schéma 35).

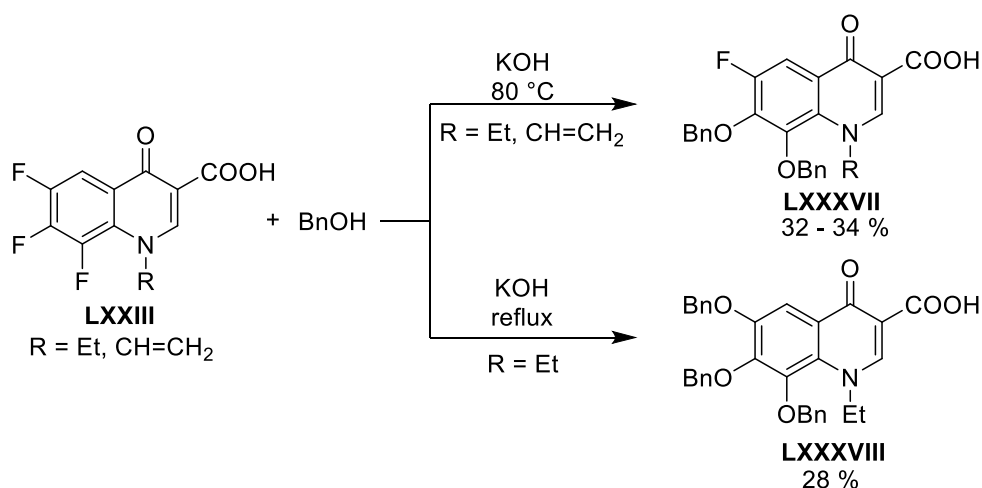


Schéma č. 35: Substituce pomocí benzylalkoholu

- f) Vyšší výtěžek dvojnásobné substituce 52 % byl získán při použití 4-methoxybenzylalkoholu **LXXXIX** jako nukleofilu. Tato reakce byla provedena s hydroxidem draselným při 75 °C 4 hodiny. Jako rozpouštědlo byl použit 4-methoxybenzylalkohol **LXXXIX**³¹ (Schéma 36).

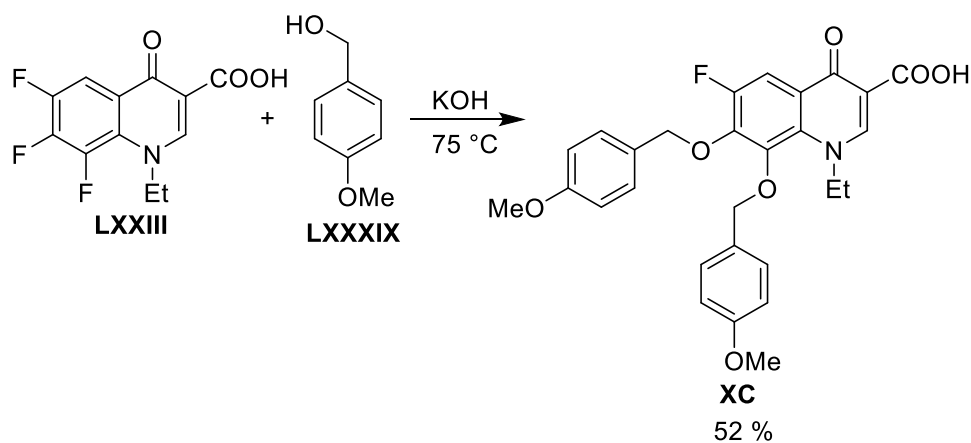


Schéma č. 36: Substituce pomocí 4-methoxybenzylalkoholu

- g) Při aromatické nukleofilní substituci fluoru v poloze 7 sloučeniny **XCI** s nitroethanem byla pozorována vedlejší reakce, kdy docházelo k druhé reakci v poloze 8 za vzniku sloučeniny **XCII**. Reakce probíhala s hydridem sodným v DMSO 12 hodin při 100 °C. Výtěžnost reakce není uvedena³⁶ (Schéma 37).

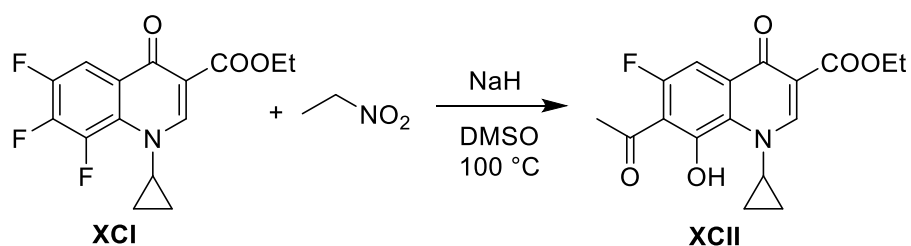


Schéma č. 37: Reakce **XCI** s nitroethanem

- h) Sloučenina **XCIII** byla podrobena intramolekulární cyklizaci v přítomnosti uhličitanu draselného v DMF při 45 - 50 °C po dobu 17 hodin. Zde však docházelo k přesmyku a vznikala směs dvou látek, které byly identifikovány jako **XCIV** a **XCIV**, ve výtěžku 20 % a poměru 9 : 1 (Schéma 38). Tyto sloučeniny byly rozlišeny pomocí posunů v NMR, ale nepovedlo se je od sebe oddělit³⁷ (Schéma 39).

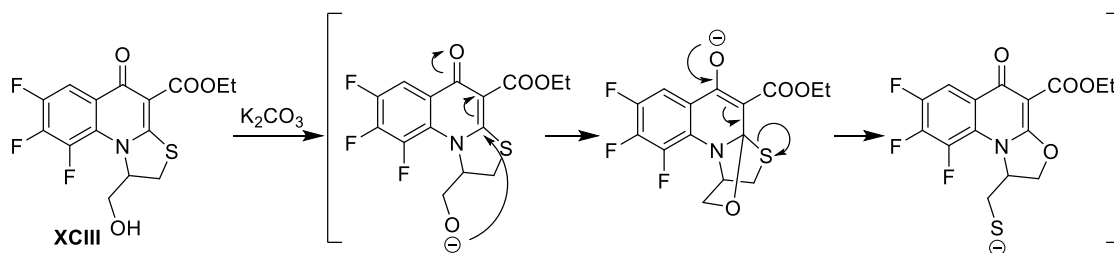


Schéma č. 38: Mechanismus přesmyku **XCIII**

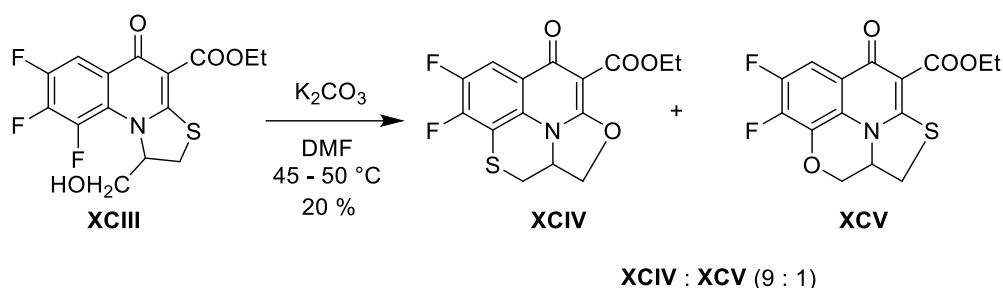


Schéma č. 39: Intramolekulární cyklizace **XCIII**

4.2.3 Couplingové reakce

8-Halogenchinolony jsou vhodné výchozí látky pro řadu couplingových reakcí. První možností je Suzuki-Miyaura coupling s různými boronovými kyselinami.

- a) Výchozí látkou byl halogenchinolon **XCVI**, který reagoval s arylboronovou kyselinou. Reakce probíhala s katalyzátorem $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ a uhličitánem draselným za varu ve směsi rozpouštědel dioxan/voda (3 : 1)³⁸. Výtěžnost reakcí byla 86 - 98 % (Schéma 40).

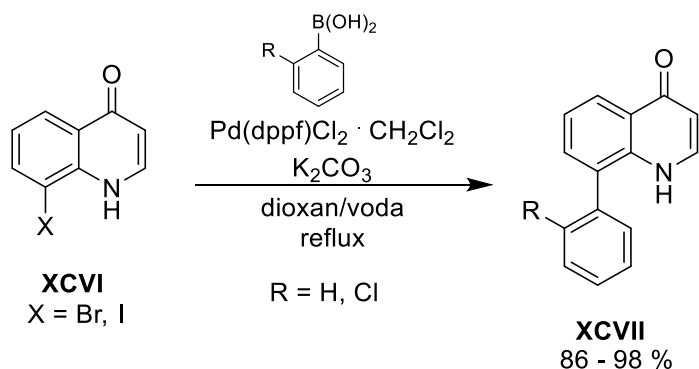


Schéma č. 40: Suzuki-Miyaura coupling

- b) Bromderivát chinolonu **XCVIII** byl předložen do reakční vialky s fenyloborovou kyselinou, octanem palladnatým, trifenyfosfinem, 2 M roztokem uhličitanu sodného ve směsi rozpouštědel ethanol/1,2-dimethoxyethan (1 : 4). Reakce probíhala v mikrovlnném reaktoru při 150 °C 10 minut. Produkt **XCIX** byl získán ve výtěžku 50 % (Schéma 41)³⁹.

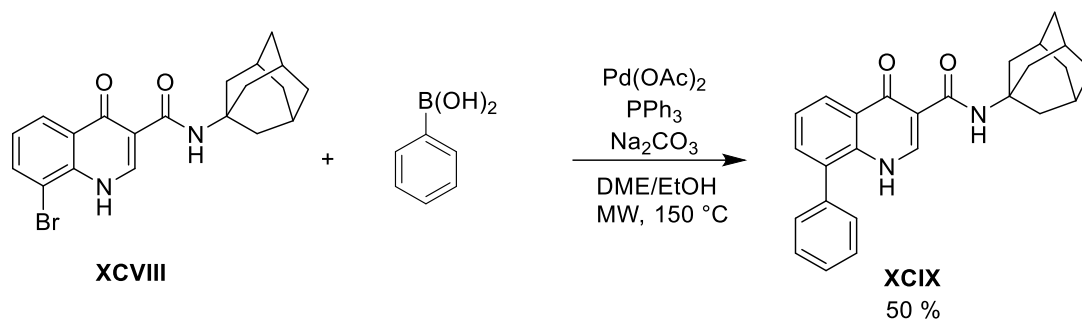


Schéma č. 41: Suzuki-Miyaura coupling

- c) Substituovaná boronová kyselina a uhličitan draselný byly suspendovány v dioxanu. Do další nádoby byl vložen derivát chinolonu **C** a $\text{Pd(PPh}_3)_4$ v dioxanu. Obě reakční směsi byly sonifikovány a smíchány a zahřívány na 95 °C v inertní atmosféře argonu po dobu 48 hodin. Produkty **CI** byly získány ve výtěžcích 22 - 70 % (Schéma 42)⁴⁰.

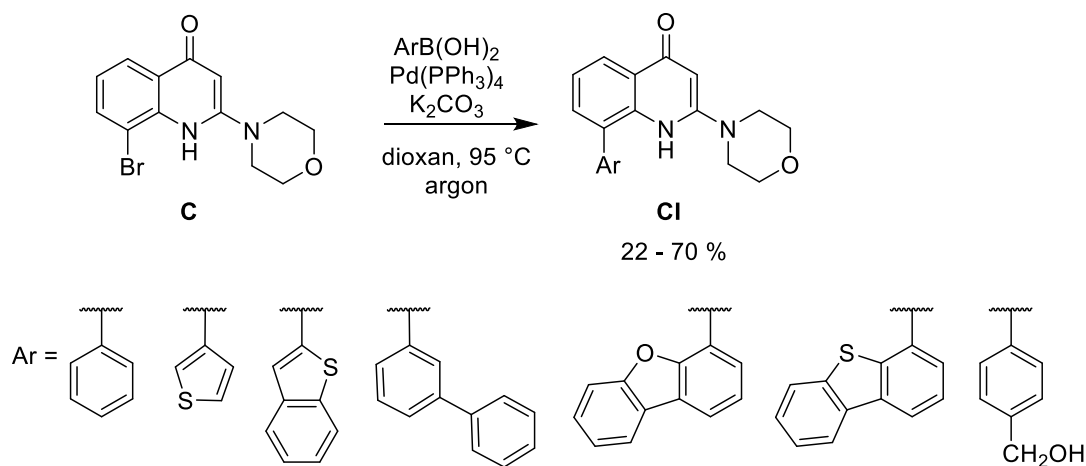


Schéma č. 42: Suzuki-Miyaura coupling

Dále jsou také popsány reakce s deriváty acetyleny za podmínek Sonogashira couplingu.

- a) Do roztoku jodchinolonu **CII** v toluenu s katalytickým množstvím DMF v inertní atmosféře dusíku byl přidán $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, jodid mědný, DIPEA a trimethylsilylacetylen. Reakce probíhala za laboratorní teploty 2 hodiny. Produkt **CIII** byl získán ve výtěžku 72 %. Chránící skupina byla následně odstraněna uhličitánem draselným v methanolu. Deprotekce probíhala 3 hodiny za laboratorní teploty⁴¹. Výtěžek reakce byl 84 % (Schéma 43).

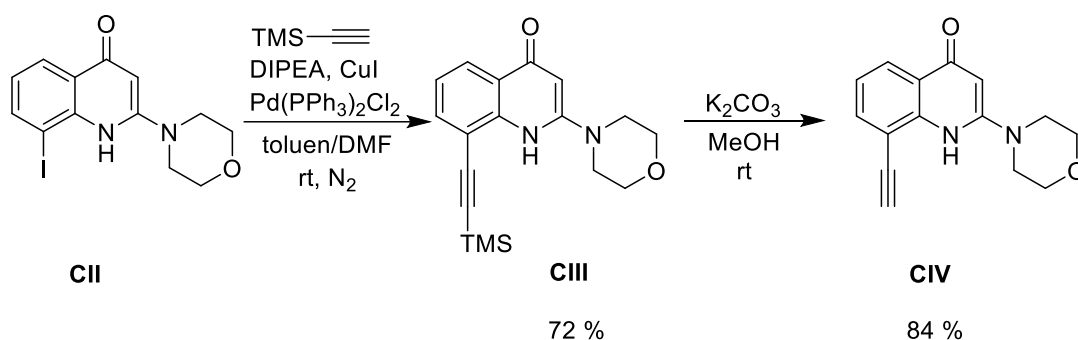


Schéma č. 43: Sonogashira coupling

- b) Jodderivát **CV** byl rozpuštěn v diethylaminu. Následně byl přidán jodid měďný, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a propargylalkohol. Reakce probíhala za laboratorní teploty 18 hodin⁴². Produkt **CVI** byl získán ve výtěžku 76 % (Schéma 44).

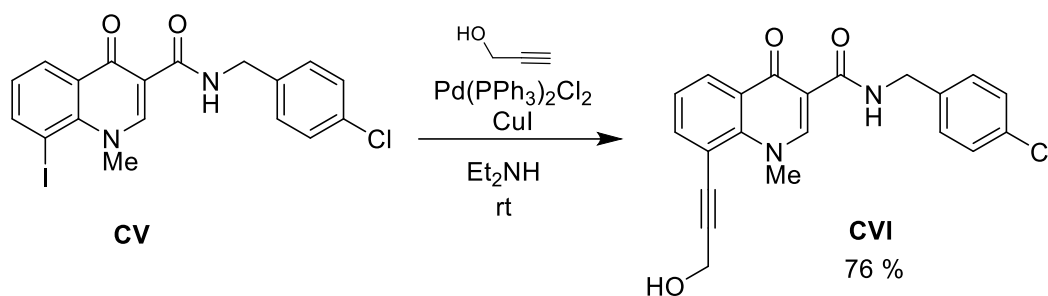


Schéma č. 44: Sonogashira coupling

Halogen v poloze 8 lze také substituovat reakcí s deriváty cínu za podmínek Stille couplingu.

Tributyl(vinyl)cín byl přidán do směsi fluoridu cesného, $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ a derivátu **CVII** v dioxanu v inertní atmosféře argonu. Reakce probíhala při 50 °C 16 hodin⁴³. Výtěžek byl 81 % (Schéma 45).

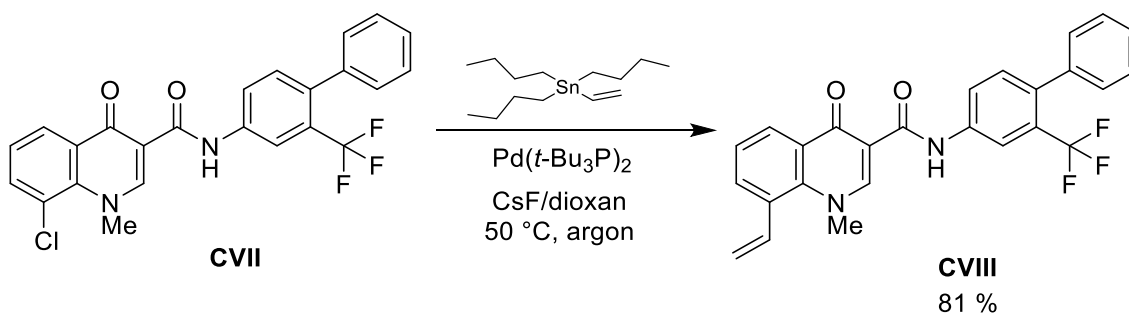


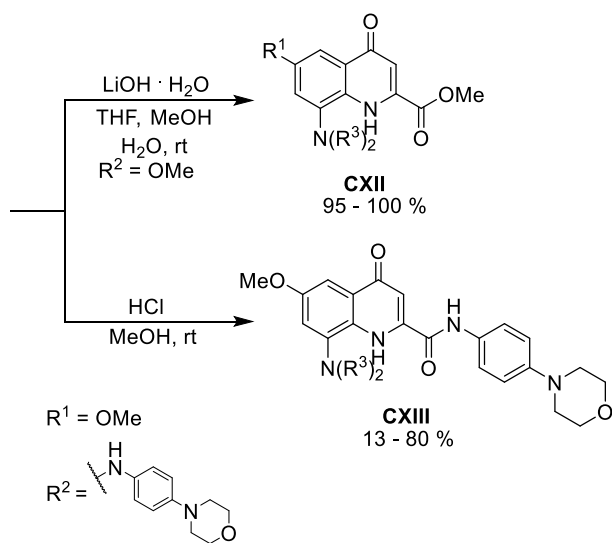
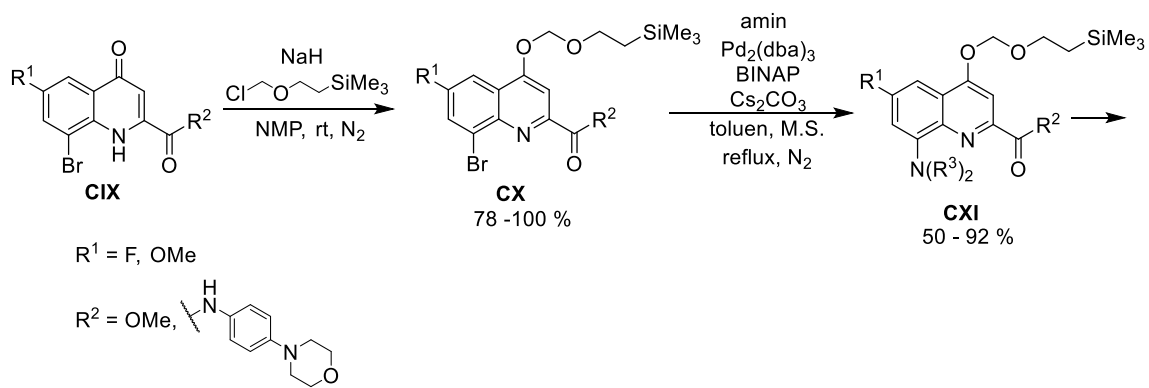
Schéma č. 45: Stille coupling

Pomocí Buchwald-Hartwigova couplingu lze připravit aminoderiváty chinolonů. V literatuře je popsána pouze jedna metoda přípravy těchto sloučenin, kdy je použit chinolon s protektivní skupinou, aby nedocházelo k deprotonaci a tím ke zvýšení elektronové hustoty na chinolonovém skeletu, které by znemožnilo další reakci.

Výchozí bromderivát **CIX** byl nejprve ochráněn reakcí s 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloridem v přítomnosti hydridu sodného v NMP za laboratorní teploty po dobu 2,5 hodin v inertní atmosféře dusíku. Výtěžnost byla v rozmezí 78 - 100 %.

Následný coupling **CX** s různými sekundárními aminy byl proveden za katalýzy $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, v přítomnosti ligandu BINAP, báze uhličitanu cesného, 4 Å molekulových sít v bezvodém toluenu při teplotě varu v inertní atmosféře dusíku po dobu 21 hodin. Výtěžky se pohybovaly mezi 50 - 92 % dle konkrétního derivátu.

Deprotekce **CXI** byla provedena monohydrátem hydroxidu lithného ve směsi rozpouštědel THF/methanol/voda za laboratorní teploty po dobu 5 hodin. Výtěžnost **CXII** byla 95 - 100 %. Druhou metodou deprotekce bylo použití 1 M kyseliny chlorovodíkové v methanolu při laboratorní teplotě po dobu 45 minut. Výtěžky **CXIII** byly v rozmezí 13 - 80 % (Schéma 46)⁴⁴.



použité aminy:

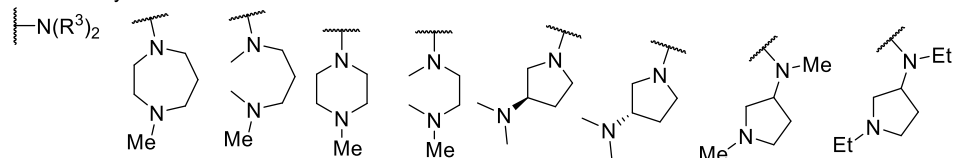
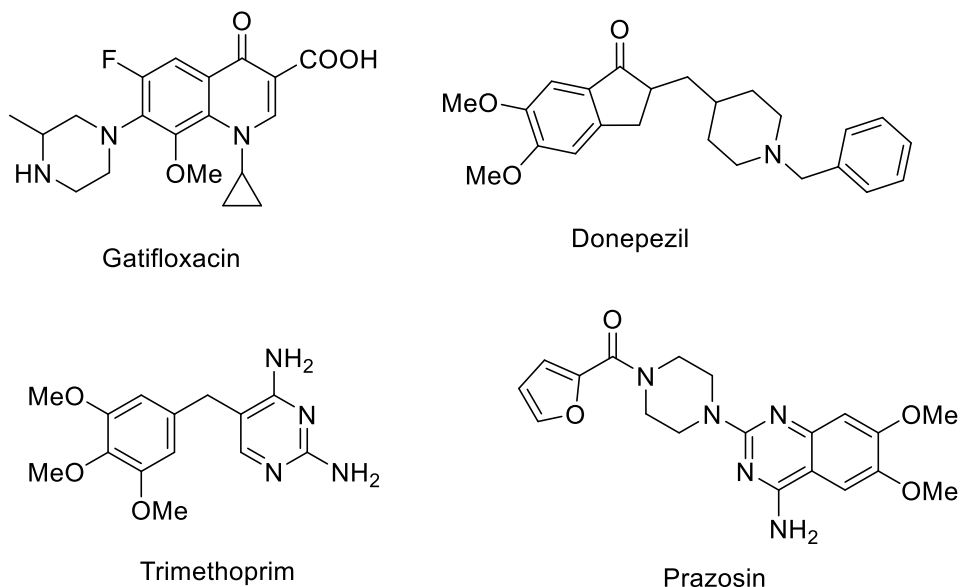


Schéma č. 46: Buchwald-Hartwig coupling

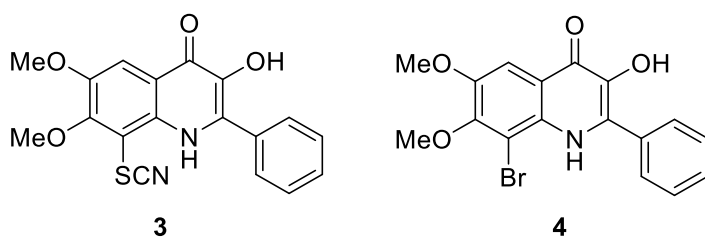
5 Diskuze

Cílem této práce bylo připravit 2-fenyl-3-hydroxy-4-(1*H*)-chinolony substituované v poloze 8. Aby bylo možné zavést substituenty do žádané polohy, musely být polohy 6 a 7 blokovány tak, aby nedocházelo k nežádoucím vedlejším reakcím. Do těchto poloh byly zvoleny methoxy skupiny jelikož jsou přítomné v řadě biologicky aktivních látek, například Gatifloxacin, Donepezil, Trimethoprim nebo Prazosin (Obr. 4).



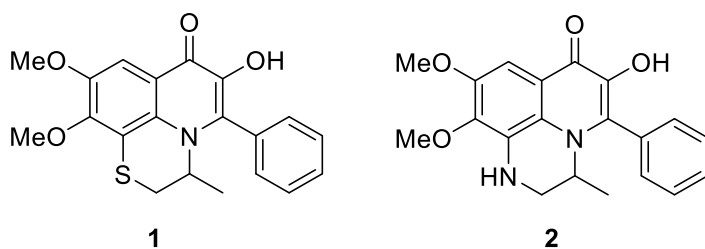
Obr. 4: Molekuly Gatifloxacin, Donepezil, Trimethoprim, Prazosin

Jako substituenty do polohy 8 byly zvoleny dvě funkční skupiny, thiokyanatan a brom (Obr. 5).



Obr. 5: Klíčové intermediáty 3 a 4

Tyto nové deriváty 3 a 4 měly dále sloužit jako intermediáty pro přípravu analogů léčiva Ofloxacinu (Obr. 6). Dále měla být zkoumána jejich reaktivita couplingovými reakcemi.



Obr. 6: Cílové sloučeniny **1** a **2**

5.1 Reakce kyseliny dimethoxyanthranilové **5**

Prvním krokem bylo zavedení reaktivní skupiny do polohy 3 kyseliny anthranilové, kterou lze následně snadno převést na chinolon⁴⁵ (Schéma 47).

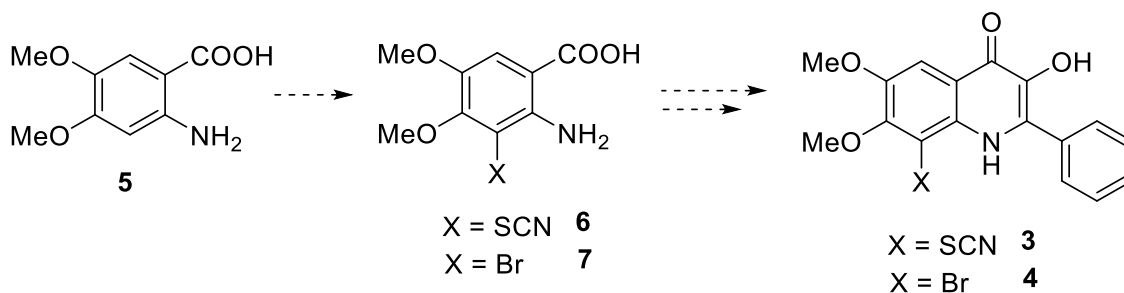


Schéma č. 47: Návrh syntézy klíčových intermediátů **3** a **4**

Dle literatury reagují obě reaktivní skupiny, thiokyanatan i brom, do polohy para vůči aminoskupině^{46,47}, ovšem kvůli blokaci této polohy byl předpoklad, že bude substituce probíhat do polohy ortho, která je navíc aktivována pro substituci elektrofilní methoxy skupinou.

Dle literatury lze -SCN skupinu zavést do molekuly použitím thiokyanatanu amonného s bromem v poměru 2 : 1 v kyselině octové⁴⁷ (Schéma 48). Při použití těchto podmínek však byla v reakční směsi obsažena majoritně výchozí kyselina s další látkou, která nebyla identifikována jako produkt.

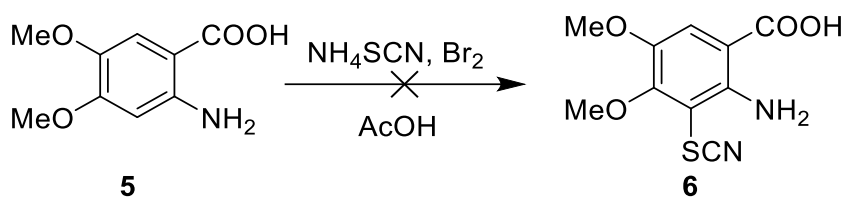


Schéma č. 48: Zavedení thiokyanatanu do molekuly

Podobné výsledky byly získány i pro použití NBS místo bromu, thiokyanatanu draselného místo amonného a nebo při změně poměrů činidel na 1 : 1. Ani změna rozpouštědla (methanol)⁴⁸ nevedla ke vzniku produktu (Tabulka 1).

Činidla	Poměr činidel	Teplota	Rozpouštědlo	Výsledek
NH ₄ SCN/ Br ₂	2 : 1	Rt	AcOH	směs
NH ₄ SCN/ Br ₂	1 : 1	Rt	AcOH	směs
NH ₄ SCN/ NBS	1 : 1	Reflux	AcOH	směs
NH ₄ SCN/ NBS	2 : 1	Rt	AcOH	směs
KSCN/ NBS	2 : 1	Rt	AcOH	směs
NH ₄ SCN/ Br ₂	2 : 1	Rt	MeOH	směs

Tabulka 1: Zavedení thiokyanátu do molekuly

Bromace je v literatuře popsána pro podobné látky, například 4-methoxy⁴⁹ a 4-methyl deriváty kyseliny anthranilové⁵⁰ a to reakcí s NBS nebo bromem v DMF nebo AcOH při laboratorní teplotě. Poloha para je v obou případech zablokována a skutečně dochází k substituci v poloze ortho vůči aminoskupině. Ovšem tyto podmínky se ukázaly být nevhodné pro kyselinu dimethoxyanthranilovou **5**. Vždy vznikala směs látek, ve které nebyl nalezen produkt a to ani po záhřevu reakční směsi (Schéma 49) (Tabulka 2).

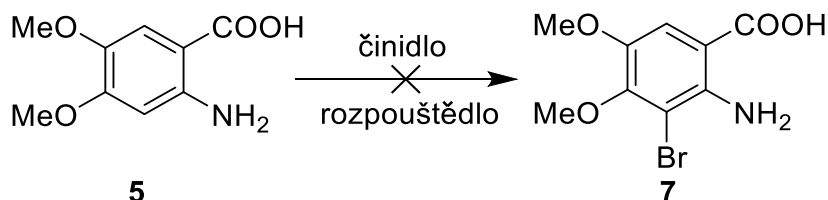


Schéma č. 49: Zavedení bromu do molekuly

Činidlo [ekv.]	Teplota [°C]	Rozpouštědlo	Výsledek
NBS (1)	rt	DMF	5 + směs
NBS (1)	100	DMF	5 + směs
NBS (2)	rt	DMF	5 + směs
Br ₂ (1)	rt	AcOH	5 + směs
Br ₂ (1)	reflux	AcOH	5 + směs
Br ₂ (1)	rt	EtOH	5 + směs

Tabulka 2: Zavedení bromu do molekuly

Při bromaci docházelo poměrně rychle ke vzniku směsi látek. Možným důvodem by mohly být vedlejší reakce na amino skupině, proto byla ochráněna acetyl skupinou. Tato chránící skupina byla zavedena pomocí acetanhydridu v kyselině octové za laboratorní teploty a požadovaný *N*-acetyl **8** byl izolován v 93 % výtěžku (Schéma 50).

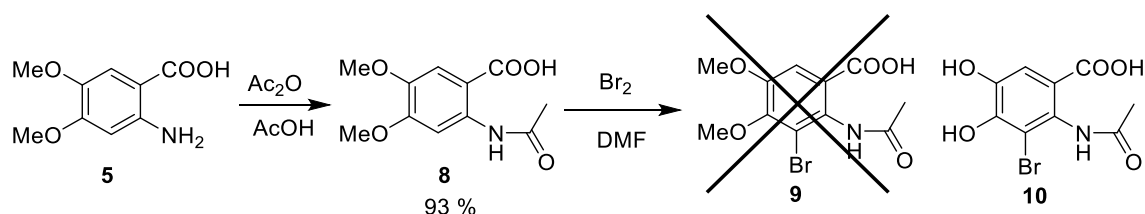


Schéma č. 50: Příprava *N*-acetyl derivátu **8** a jeho reakce s bromem

Následná bromace byla zkoušena v dimethylformamidu. Reakce s bromem probíhala velice pomalu a to i při záhřevu na 60 °C. Po 5 dnech byla v malém množství pozorována látka, která dle hmoty odpovídá sloučenině **10**. Její množství však ani po 2 týdnech nepřesáhlo 10 % oproti výchozímu *N*-acetylu. Při záhřevu k varu docházelo ihned ke vzniku směsi látek.

Metoda elektrofilní substituce na kyselině dimethoxyanthranilové bohužel nebyla úspěšná pro zavedení žádaných substituentů.

5.2 Reakce dimethoxychinolonu 12

Elektrofilní substituce byla dále zkoušena přímo na dimethoxychinolonu **12**. Ten byl připraven dle postupu z literatury, kdy kyselina anthranilová reaguje s bromacetofenonem v DMF za přítomnosti uhličitanu draselného za laboratorní teploty⁵¹. Fenacylester **11** vzniká v 94 % výtěžku. Následné cyklizace probíhají za varu a jsou popsány v řadě rozpouštědel. Z literatury byl reprodukován postup v NMP⁴⁵ a kyselině octové⁵², přičemž výhodnější byl postup s kyselinou octovou kvůli snadnější izolaci. Chinolon **12** byl získán v 89 % výtěžku (Schéma 51).

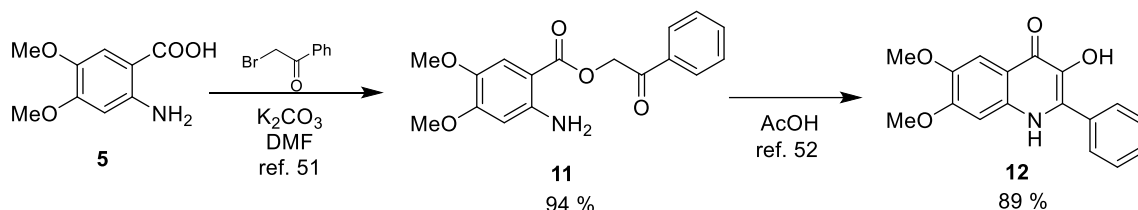


Schéma č. 51: Příprava dimethoxychinolonu 12

Připravený produkt byl podroben sérii reakcí s dirhodanem a bromem.

Chinolon **12** s dirhodanem, připraveným dle literatury z thiokyanatanu draselného a bromu⁵³ v DMF neposkytoval žádnou reakci (Schéma 52).

Bromace byla provedena s bromem v kyselině octové. Zde docházelo v malém množství k demethylaci, jinak byl v reakční směsi přítomen především výchozí chinolon **12** (Schéma 52).

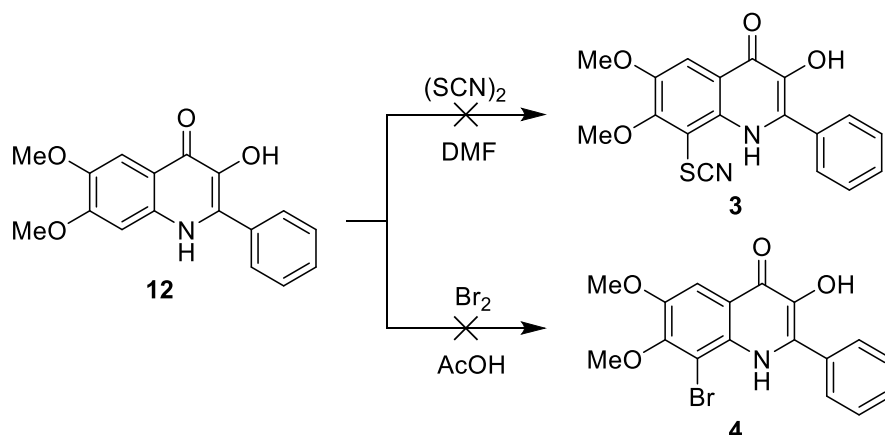


Schéma č. 52: Reakce dimethoxychinolonu 12 s dirhodanem a bromem

Ani reakcemi dimethoxychinolonu **12** s příslušnými elektrofilými se nepodařilo připravit požadované deriváty **3** a **4**.

5.3 Jiný přístup k syntéze sloučenin **3** a **4**

Po sérii těchto neúspěšných pokusů s kyselinou dimethoxyanthranilovou a z něj vzniklým chinolonem byl navržen nový syntetický postup vycházející z vanilinu (Schéma 53).

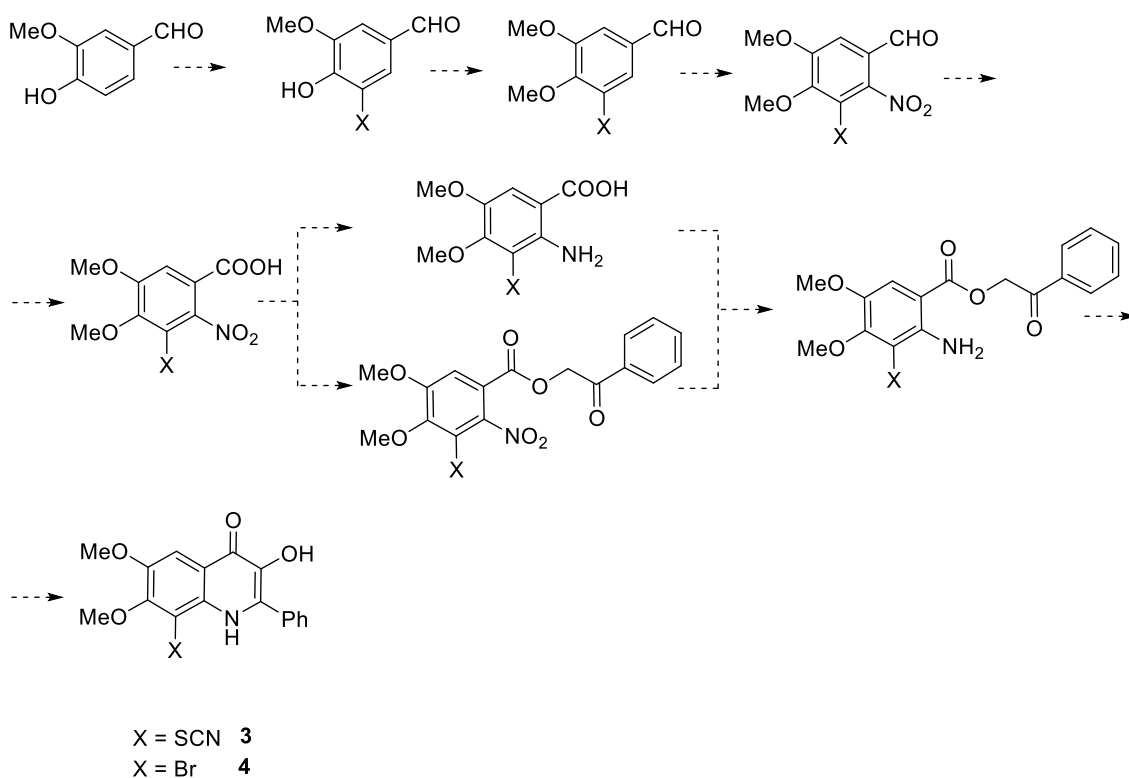


Schéma č. 53: Nový návrh syntézy klíčových intermediátů **3** a **4**

5.3.1 Příprava derivátu **3**

Pro zavedení thiokyanátové skupiny do vanilinu **13** a veratraldehydu **15** byla zkoušena substituce elektrofilní. Podmínky byly zvoleny stejné, jako u reakce s kyselinou dimethoxyanthranilovou **5**⁴⁷ (viz kapitola 5.1 Reakce kyseliny dimethoxyanthranilové **5**). V reakci však docházelo pouze ke vzniku směsi látek, která neobsahovala produkt. Optimalizace rozpouštědla a reakční teploty neměla na průběh reakce vliv.

Podmínky s dirhodanem⁵³ a bromidem draselným⁵⁴ poskytovaly stejný výsledek (Schéma 54) (Tabulka 3).

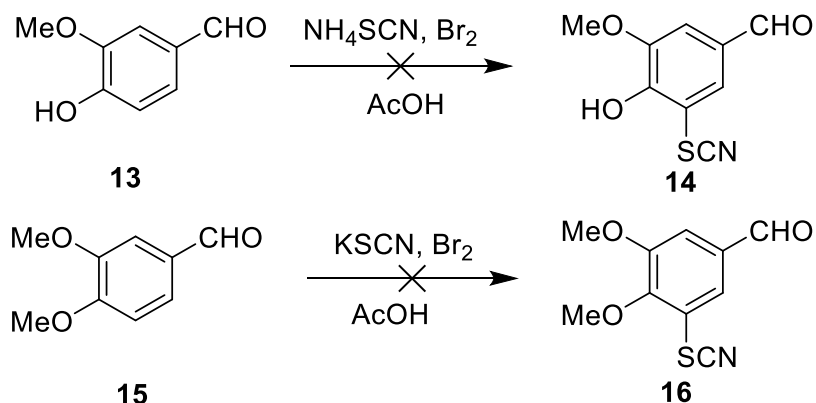


Schéma č. 54: Zavedení thiokyanatanu substitucí elektrofilní

Reagenty	Rozpouštědlo	Výsledek
13 + NH_4SCN + Br_2	AcOH	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	MeOH	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	toluen	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	sulfolan	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	anisol	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	ethylen glykol dimethyl ether	13 + nečistoty
13 + NH_4SCN + Br_2	NMP	13 + nečistoty
13 + dirhodan	DMF	13 + nečistoty
13 + KSCN + KBr + Br_2	MeOH	13 + nečistoty
15 + KSCN + Br_2	MeOH	15 + nečistoty
15 + KSCN + Br_2	DMF	15 + nečistoty
15 + KSCN + Br_2	AcOH	15 + nečistoty

Tabulka 3: Zavedení thiokyanatanu substitucí elektrofilní

Nukleofilní substituce s thiokyanatanem draselným byla zkoušena u připraveného intermediátu **23** (viz kapitola 5.3.2 Příprava derivátu **4**). Docházelo však k demethylaci za vzniku sloučeniny **18**. Její struktura byla potvrzena pomocí NMR experimentu NOE

(viz kapitola 10 Přílohy) (Schéma 55). Stejný výsledek byl získán po přidání mědi do reakce.

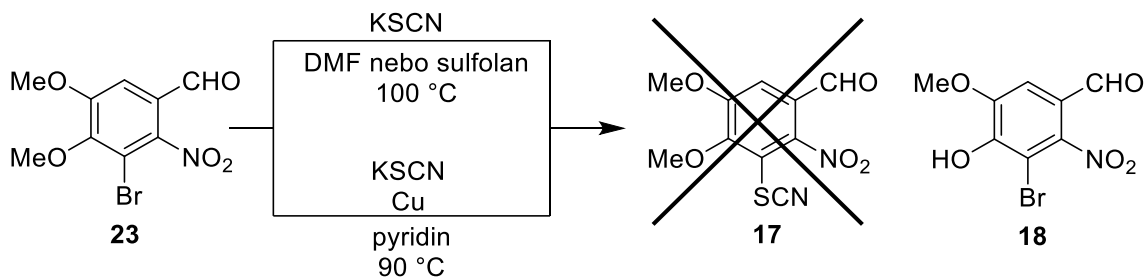


Schéma č. 55: Zavedení thiokyanatanu substitucí nukleofilní

Reaktivita nitroaldehydu **23** se sirnými nukleofily byla ověřována reakcí s thiofenolem. Vzniklý thiofenolátový aniont by měl být silnější nukleofil než thiokyanátový. Ovšem ani tato reakce neproběhla očekávaným způsobem. Ve směsi bylo detekováno pouze nepatrné množství substituovaného derivátu, zároveň však docházelo k demethylaci za vzniku sloučeniny **20** (Schéma 56).

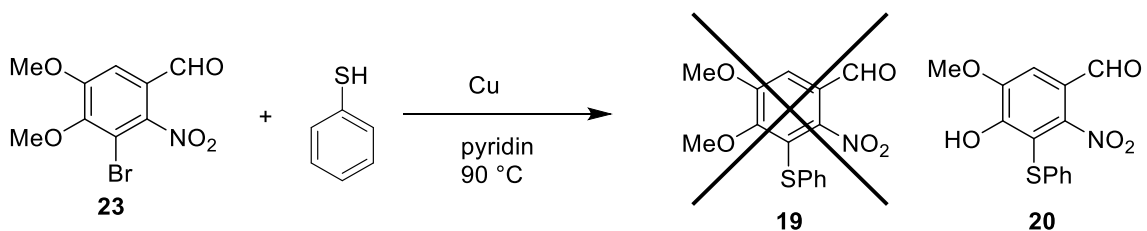


Schéma č. 56: Reakce sloučeniny **23** s thiofenolem

Žádnou z výše uvedených reakcí se nepodařilo zavést thiokyanatanovou skupinu do syntetické cesty pro přípravu derivát **3**.

5.3.2 Příprava derivátu 4

Příprava sloučeniny 21

Nejprve byla připravena sloučenina **21** z vanilinu **13** dle postupu v literatuře⁵⁵. Reakce probíhala v ethanolu s bromem při 50 °C 1,5 hodiny (Schéma 57).

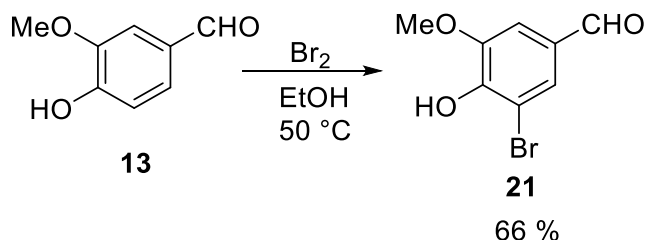


Schéma č. 57: Příprava sloučeniny **21**

Při menších pokusech byly získány nízké výtěžky kolem 50 %. Při vyšší násadě (23 g) dosahovaly výtěžky surového produktu až 90 % a po krystalizaci v toluenu byly kolem 66 %.

Příprava sloučeniny 22

Sloučenina **22** byla připravena z intermediátu **21** reakcí s methylačným činidlem. Prvně zvolený dimethylsulfát⁵⁵ poskytoval produkt s problémovými nečistotami. Naopak čistý produkt vznikl použitím methyljodidu jako alkylačního činidla⁵⁶.

Reakce s methyljodidem probíhala v DMF v přítomnosti uhličitanu draselného při laboratorní teplotě. Produkt vznikl v 89 % výtěžku a do dalších reakcí byl nasazen bez krystalizace (čistota HPLC 98 %, dle NMR obsaženo zbytkové rozpouštědlo) (Schéma 58).

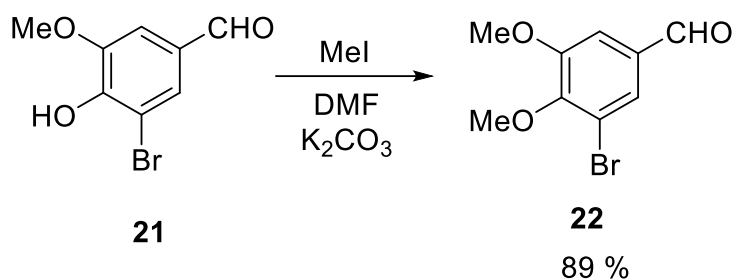


Schéma č. 58: Příprava sloučeniny **22**

Příprava sloučeniny 23

Pro nitraci intermediátu **22** byly zkoušeny různé nitrační směsi (Tabulka 4). Při reakcích v samotné 65 % kyselině dusičné⁵⁷ vznikal produkt **23** ve směsi. Při refluxu docházelo k oxidaci, dekarboxylaci a dvojnásobné nitraci za vzniku **24**. Sloučenina byla izolována v 47 % výtěžku a její struktura byla určena pomocí 2D NMR experimentů (viz kapitola 10 Přílohy) (Schéma 59).

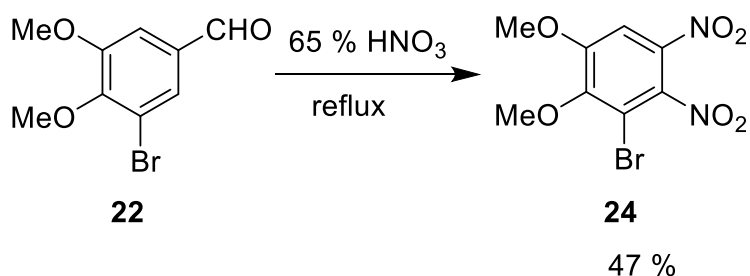


Schéma č. 59: Vznik nežádoucí sloučeniny **24**

Ani reakce v nitrační směsi 65 % HNO₃/ konc. AcOH nebo 65 % HNO₃/ konc. H₂SO₄ neposkytovaly čistý produkt **23**. Nejlepší výsledky byly získány reakcí s 65 % HNO₃/ Ac₂O a katalytickým množstvím konc. H₂SO₄ za laboratorní teploty⁵⁸. Surový produkt byl získán v 82 % výtěžku. Po krystalizaci z 2-propanolu byl získán produkt v celkovém výtěžku 65 % (Schéma 60).

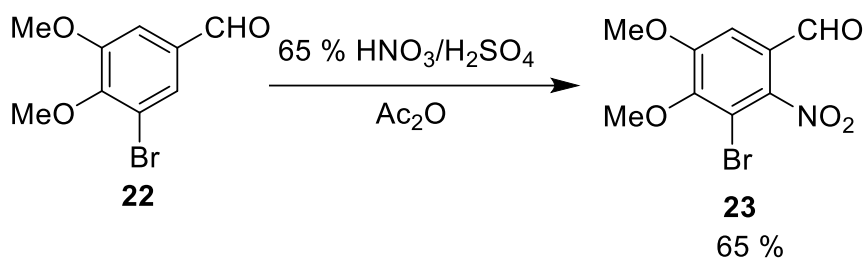


Schéma č. 60: Příprava sloučeniny **23**

Nitrační směs	HNO ₃ [ekv.]	Teplota	Výsledek
65 % HNO ₃	25	rt	23 + nečistota
65 % HNO ₃	35	reflux	24 (47 %)
65 % HNO ₃ / AcOH	11	reflux	23 + nečistota
65 % HNO ₃ / H ₂ SO ₄	1	reflux	23 + nečistoty
65 % HNO ₃ / H ₂ SO ₄ /Ac ₂ O	18	rt	23 (65 %)

Tabulka 4: Optimalizace nitrace

Příprava sloučeniny 25

Oxidace byla prováděna pomocí manganistanu draselného ve směsi rozpouštědel aceton/voda (Schéma 61).

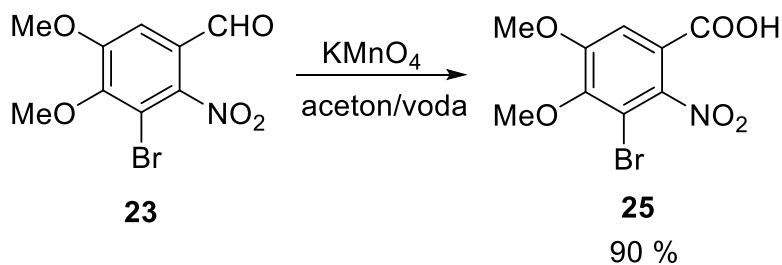


Schéma č. 61: Příprava sloučeniny **25**

Při menších pokusech použitím 1,5 ekvivalentu manganistanu za laboratorní teploty⁵⁹ výchozí látka nedoreagovala, varem nebo použitím 3 ekvivalentů oxidačního činidla⁶⁰ docházelo k úplné konverzi (Tabulka 5). Při větších pokusech (18 g) však docházelo k úplné konverzi i použitím menšího množství manganistanu (1,5 ekv.). Přebytný manganistan byl odstraněn přidáním ethanolu do reakční směsi a záhřevem na 40 °C.

Kyselina **25** byla připravena v 90 % výtěžku a surová použita do další reakce (čistota HPLC 99 %).

KMnO₄ [ekv.]	Teplota [°C]	Čas [hod]	Konverze dle TLC
1,5	rt	4	nedoreagováno
1,5	reflux	0,5	odreagováno
3	rt	0,5	odreagováno

Tabulka 5: Optimalizace oxidace

Příprava sloučeniny 7

Redukce nitroskupiny byla nejprve provedena pomocí vodíku s 10 % Pd/C v methanolu při laboratorní teplotě, kdy sice docházelo k redukci nitroskupiny, ale také bromu za vzniku kyseliny dimethoxyanthranilové **5** (Schéma 62).

Lepší výsledky byly získány použitím práškového železa v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Tato reakce probíhala 10 hodin za varu v ethanolu⁵⁰ (Schéma 62). Po izolaci však byly v surovém produktu obsaženy zbytky železa (identifikace dle ¹H NMR). Proto byla větší pozornost věnována optimalizaci zpracování reakční směsi. Pro odstranění zbytků železa byl přidán sulfid sodný. Touto metodou se však nepodařilo železo dokonale odstranit. Úpravou na pH 12 pomocí 30 % NaOH bylo veškeré železo vysráženo a odstraněno.

Kyselina **7** byla připravena v 95 % výtěžku a bez krystalizace nasazena do další reakce (čistota HPLC 99 %).

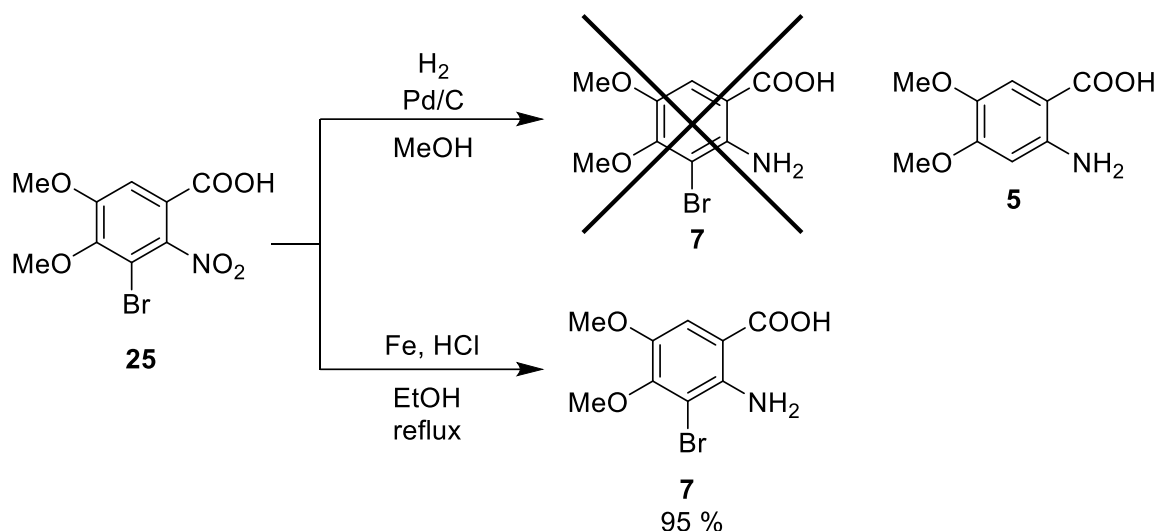


Schéma č. 62: Redukce nitro skupiny sloučeniny **25**

Příprava sloučeniny 27

Esterifikace kyseliny **25** probíhala s uhličitanem draselným a bromacetofenonem **26** v DMF při laboratorní teplotě⁵¹. Fenacylester **27** vznikal v 89 % výtěžku (Schéma 63).

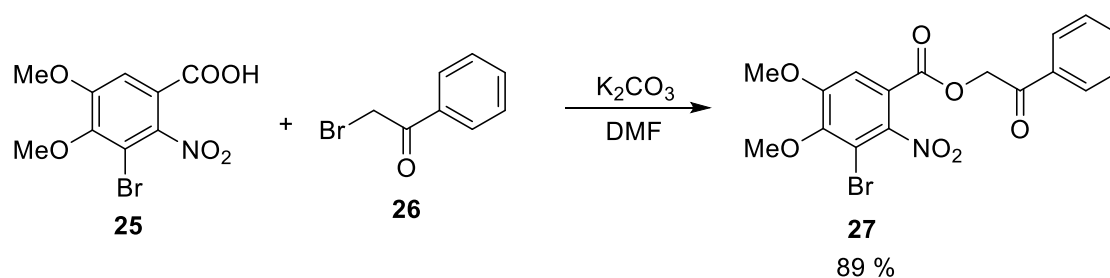


Schéma č. 63: Příprava sloučeniny **27**

Příprava sloučeniny 28

Redukce nitroskupiny byla nejprve provedena pomocí vodíku s 10 % Pd/C v methanolu za laboratorní teploty, kdy docházelo ke vzniku směsi látek. Při redukci železem za varu ve směsi rozpouštědel kyselina octová/acetón/voda⁴⁵ vznikal po 15 minutách produkt **28**, který byl izolován jako olejovitá látka ve výtěžku 91 % (Schéma 64).

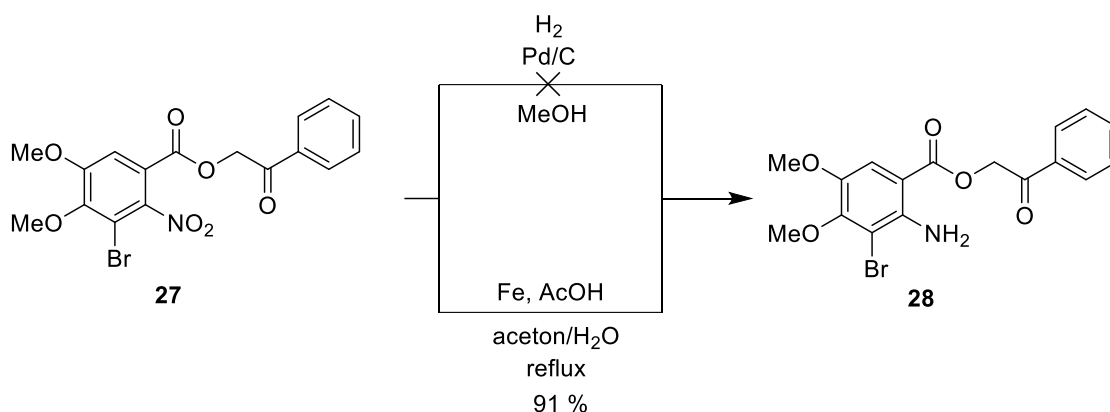


Schéma č. 64: Redukce nitro skupiny sloučeniny **27**

V krystalické formě byla sloučenina **28** získána esterifikací z aminokyseliny **7**. Reakce probíhala s uhličitánem draselným a bromacetofenonem **26** v DMF při laboratorní teplotě⁵¹. Produkt byl získán ve výtěžku 95 % (Schéma 65).

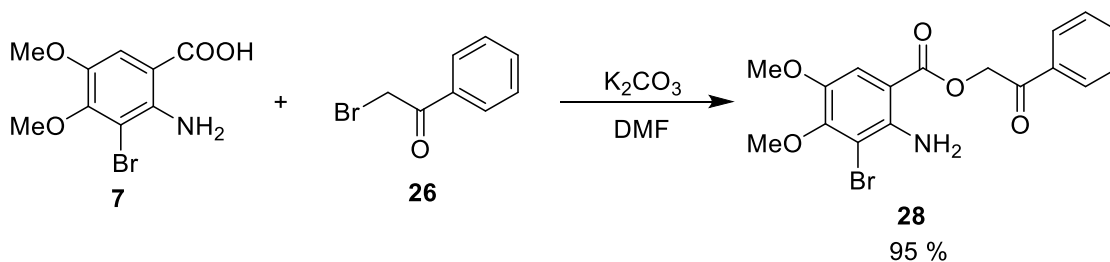


Schéma č. 65: Příprava sloučeniny **28**

Příprava sloučeniny 4

Pro cyklizaci byly zkoušeny různé reakční podmínky (Tabulka 6). Za varu v NMP⁴⁵ produkt nevznikal, v Eatonově činidle docházelo k demethylaci. Při nižší teplotě vznikal v Eatonově činidle produkt ve směsi s látkou **7** (Obr. 7). Menší množství nečistot vznikalo za varu v kyselině octové⁵², avšak nejlepší výsledky poskytovala kyselina trifluoroctová za varu. Po přečištění vymícháním v etheru byla získána sloučenina **4** v 85 % výtěžku (Schéma 66).

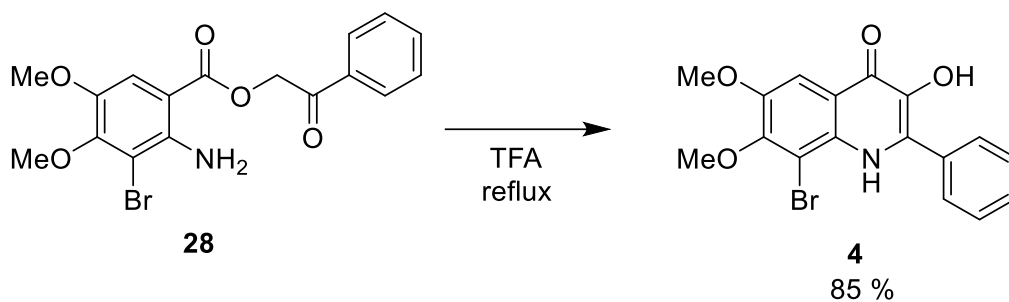
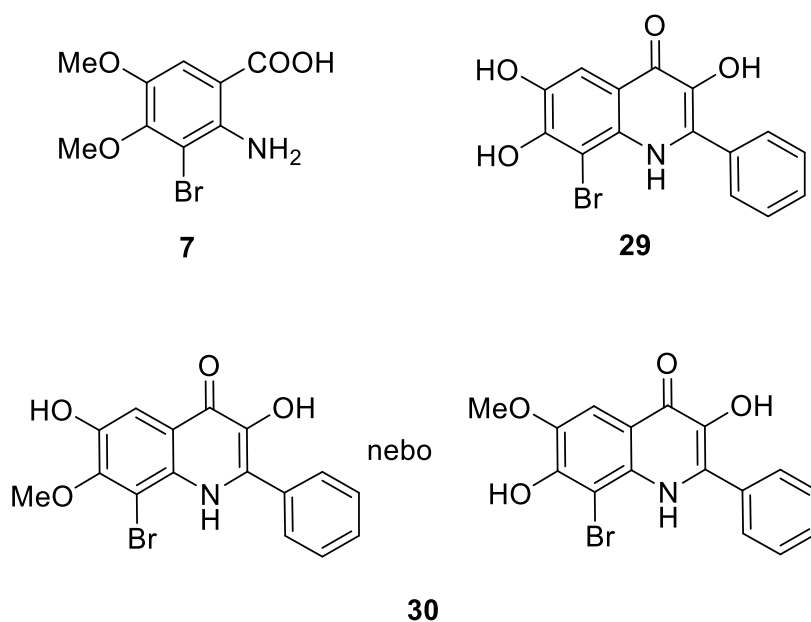


Schéma č. 66: Příprava sloučeniny 4

Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Výsledek
NMP	reflux	7 + další látka
Eatonovo činidlo*	reflux	29 + 30
Eatonovo činidlo*	70	4 + 7
AcOH	reflux	4 + nečistoty
TFA	reflux	4 (85 %)

Tabulka 6: Optimalizace cyklizace

*P₂O₅ + MeSO₃H



Obr. 7: Nežádoucí sloučeniny vznikající při cyklizacích

5.4 Reakce chinolonu 4

Připravený chinolon **4** sloužil jak výchozí látka pro přípravu cílových sloučeniny, jako jsou například deriváty ofloxacinu s cyklem v poloze 1,8, dále byl do polohy 8 zaváděn sulfid, alkohol, kyselina a kyanid. Také byla ověřována reaktivita vůči různým boronovým kyselinám za podmínek Suzuki couplingu (Schéma 67).

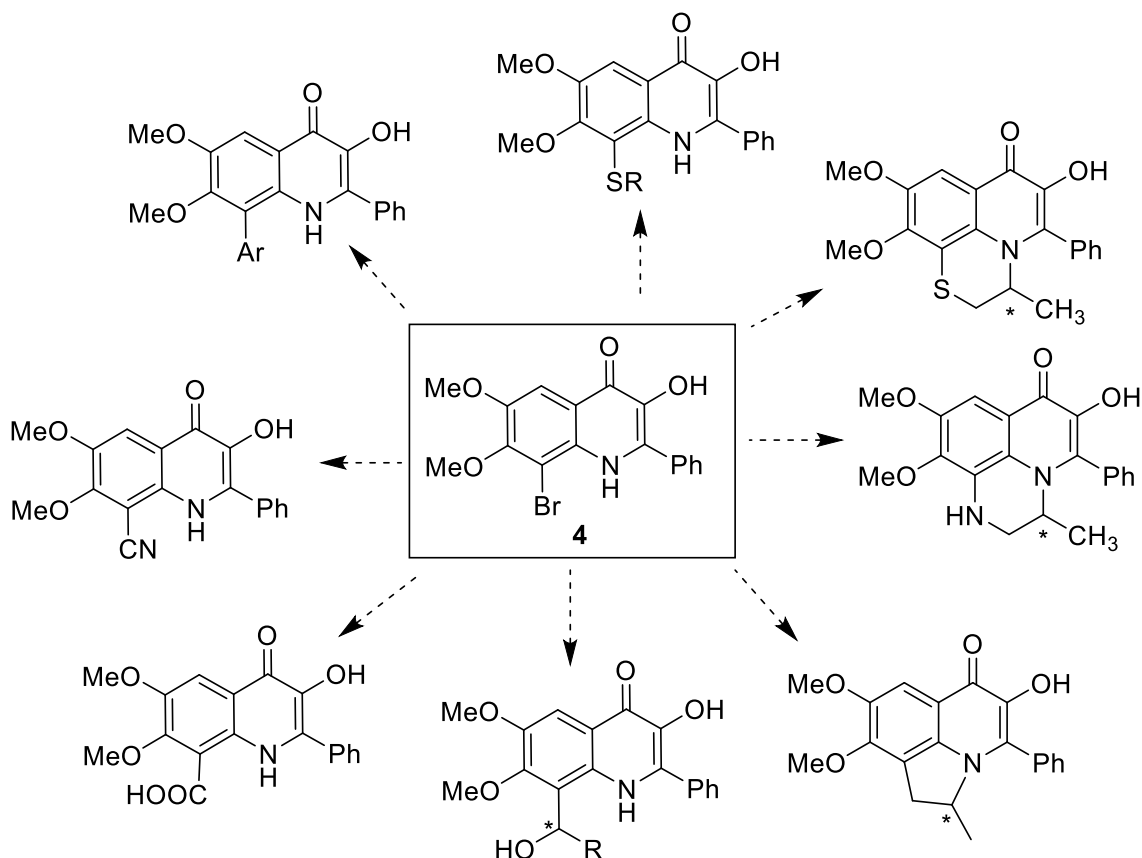


Schéma č. 67: Návrh transformací sloučeniny 4

5.4.1 Reakce Ullmannova typu

Tento typ nukleofilních substitucí je katalyzován mědí, kdy reagují N-, O-, S-, P-nukleofily s aromatickými halogenderiváty⁶¹.

Připravený bromderivát **4** byl nasazen do reakce se sírou nebo ethanthiolátem sodným v přítomnosti jodidu měďného a uhličitanu draselného. Reakce probíhala za varu v DMF v inertní atmosféře dusíku⁶² (Schéma 68). Produkt v reakční směsi nebyl nalezen, se sírou

vznikala neznámá látka, reakcí s ethanthiolátem vznikala směs dvou látek, které nebyly identifikovány.

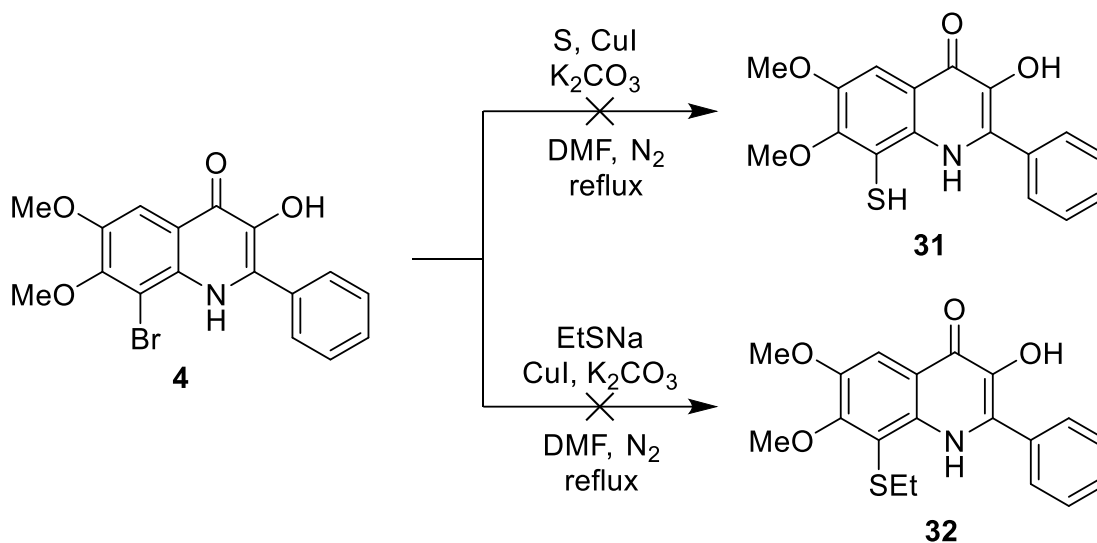


Schéma č. 68: Reakce Ullmannova typu

5.4.2 Reakce na chinolinu

Připravený bromovaný chinolon **4** nebyl vhodným intermediátem pro následující reakce, jelikož volné kyslíky 3-hydroxy-4-(1H)-chinolonového skeletu interagují s lithiovými solemi či katalyzátory na bázi palladia. Bylo proto nutné zavést vhodnou protektivní skupinu, která bude dostatečně stabilní při následujících reakcích.

5.4.2.1 Zavedení benzylových chránících skupin

Nejprve byly jako protektivní skupiny zvoleny benzyly. Reakce probíhala s benzylbromidem a uhličitanem draselným za varu v DMF^{63} . Vznikaly zde 2 izomery, které se bohužel nepodařilo rozdělit (krystalizace, chromatografie) a identifikovat. Navíc při reakci vzniká mnoho komplikovaných vedlejších produktů (Schéma 69).

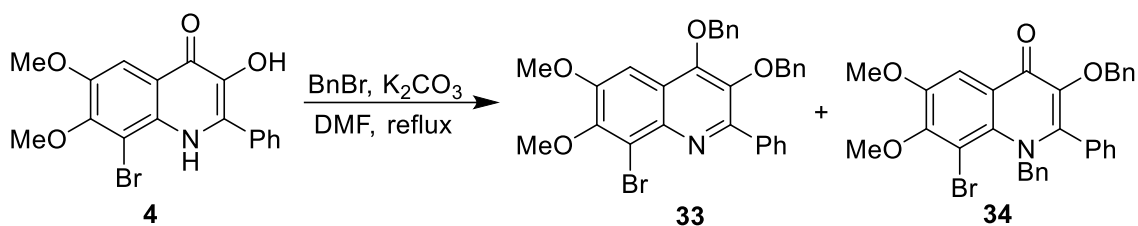


Schéma č. 69: Zavedení benzylových chránících skupin

5.4.2.2 Zavedení methylenové chránící skupiny

Dalším způsobem protekce byla tvorba methylenového můstku. Příprava probíhala s dibrommethanem a uhlíčanem draselným v DMF při teplotě varu dibrommethanu. Po krystalizaci v DMF byl chinolin **35** získán v 82 % výtěžku (Schéma 70).

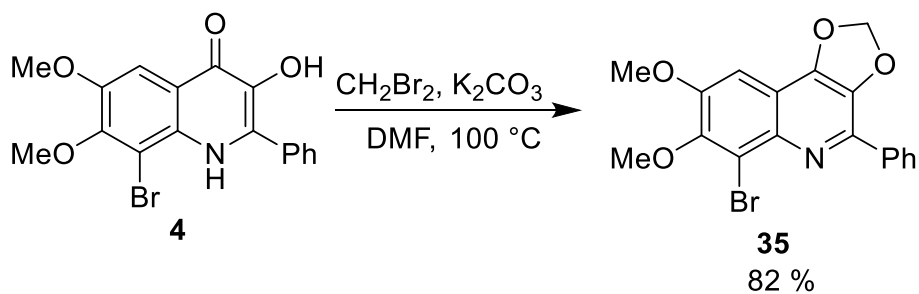


Schéma č. 70: Zavedení methylenové chránící skupiny

Problémem však byla jeho nerozpustnost. Rozpustit se tuto látku podařilo pouze za varu v několika málo rozpouštědlech, například v DMF, sulfolanu, pyridinu nebo HMPA. Přesto byl do dalších reakcí nasazen v suspenzi.

- a) Nejprve byla zkoušena reakce Ullmannova typu. Dle literatury reagují pouze aryljodidy se sirnými nukleofily za vzniku vazby C-S⁶⁴, proto byla snaha o přípravu jodovaného chinolinu. Reakce probíhala z bromderivátu **35** přes lithnou sůl. Reakce však nebyla úspěšná (viz níže) (Schéma 71).

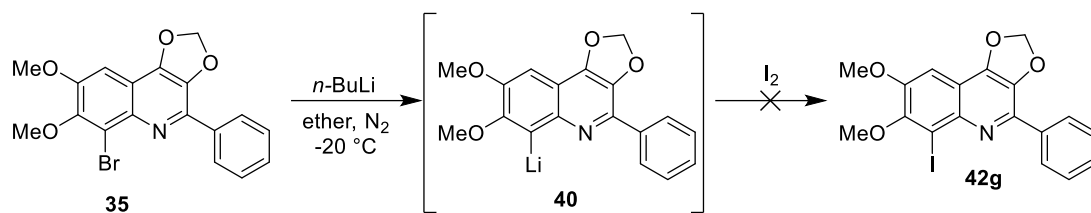


Schéma č. 71: Záměna halogenů

Reakce byla alespoň provedena z připraveného bromchinolonu **35**, kdy jako sirný nukleofil byla buď síra nebo ethanthiolát sodný v přítomnosti jodidu měďného a uhličitanu draselného v DMF. Reakce probíhala v inertní atmosféře dusíku při teplotě 90 °C (Schéma 72)⁶². Produkt však nevznikal, při reakci se sírou docházelo k ochránění za vzniku chinolonu **4**, ethanthiolát poskytoval směs látek.

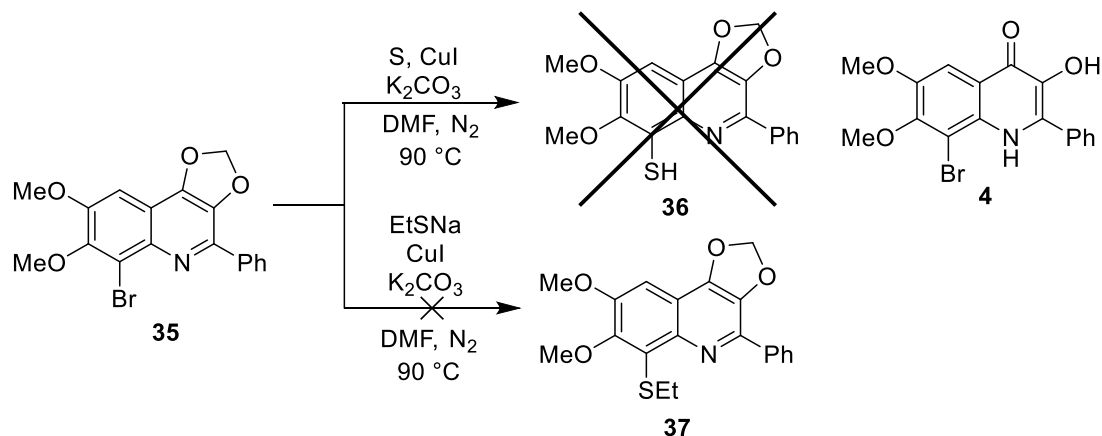


Schéma č. 72: Reakce Ullmannova typu

- b) Další zkoušenou reakcí byl Buchwald-Hartwig cross coupling. Reakce slouží k přípravě aromatických aminů, kdy dochází k nukleofilní substituci halogenu nebo pseudohalogenů za primární či sekundární amin. Používají se speciální katalyzátory a báze⁶⁵.

Chinolin **35** byl nasazen do reakce s allylaminem **38** v přítomnosti octanu palladnatého, ligandu BINAP a *tert*-butanolátu draselného. Reakční směs byla zahřívána na 60 °C v bezvodém toluenu v inertní atmosféře dusíku⁶⁶ (Schéma 73). Při těchto podmínkách však nedocházelo k žádné reakci, pravděpodobně kvůli nerozpustnosti výchozí látky.

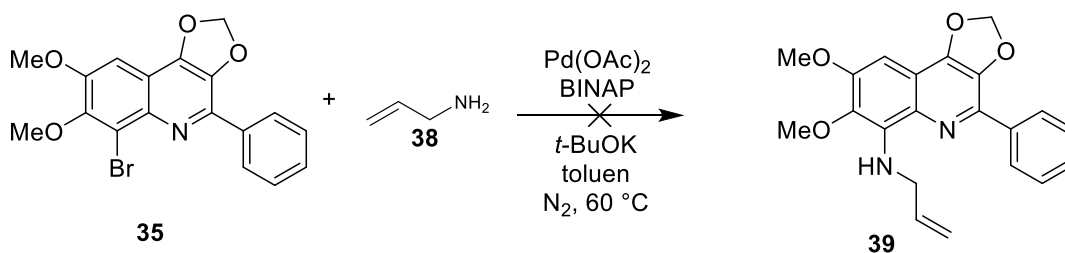


Schéma č. 73: Buchwald-Hartwig cross coupling

- c) Dále byly zkoušeny organolithné reakce. Reakcí chinolinu **35** s $n\text{-BuLi}$ v bezvodém etheru při -20°C v inertní atmosféře dusíku vznikal intermediát **40**⁶⁷. Jeho přítomnost byla dokázána rozkladnou reakcí s methanolem za vzniku **41** v 79 % výtěžku (Schéma 74). Výtěžnost reakce je snížena přítomností výchozí látky, kterou se nepodařilo odstranit ani změnou reakčních podmínek (teplota, čas, nadbytek $n\text{-BuLi}$). Nadbytkem lithiačního činidla docházelo k deprotekcí methylenového můstku.

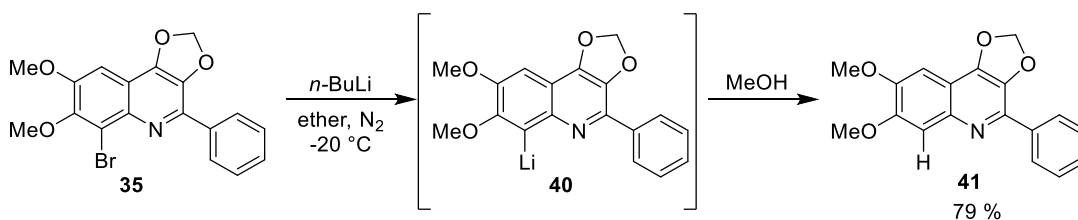


Schéma č. 74: Lithiace a příprava sloučeniny **41**

Vzniklý intermediát **40** byl podroben reakcím s různými reagenty (Schéma 75).

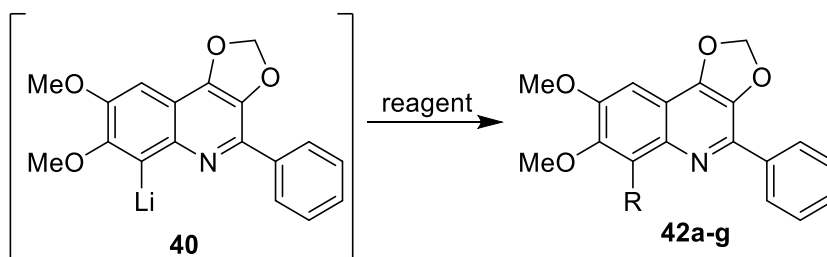
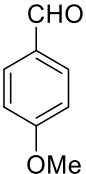
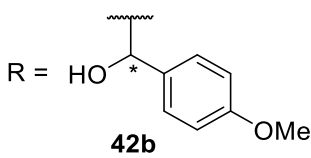
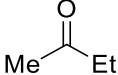
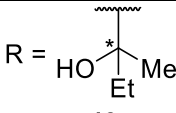
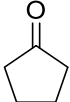
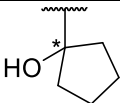
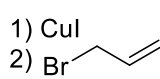
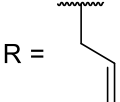


Schéma č. 75: Reakce intermediátu **40**

Do roztoku lithiovaného chinolinu **40** byla nejprve přidána síra⁶⁸, ale v reakční směsi vznikala především sloučenina **41**. Podobné výsledky byly získány i při reakcích

s karbonyly⁶⁹ a s oxidem uhličitým. Reakcí s jodidem měďným měl vznikat kuprát, který by byl alkylován allylbromidem⁶⁹, avšak opět docházelo pouze ke vzniku **41**. Stejný výsledek byl získán při reakci s jodem⁷⁰, kterou měla být připravena vhodná výchozí sloučenina pro reakci Ullmannova typu (Tabulka 7).

Reagent	Teoretický produkt	Výsledek
síra	R = SH 42a	41 + směs
	R =  42b	41 + směs
	R =  42c	41 + směs
	R =  42d	41 + směs
CO ₂	R = COOH 42e	41 + směs
1) CuI 2) Br- 	R =  42f	41 + směs
I ₂	R = I 42g	41 + směs

Tabulka 7: Reakce intermediátu **40**

5.4.2.3 Zavedení ethylenové chránící skupiny

Protektce chinolonu methylenovým můstkem poskytla velice málo rozpustný produkt, proto byla zvolena alternativa, a to ethylenový můstek.

Reakce chinolonu **4** s dibromethanem probíhala v přítomnosti uhličitanu draselného v DMF při teplotě varu dibromethanu⁷¹ (Schéma 76). Výtěžnost reakce byla 93 %.

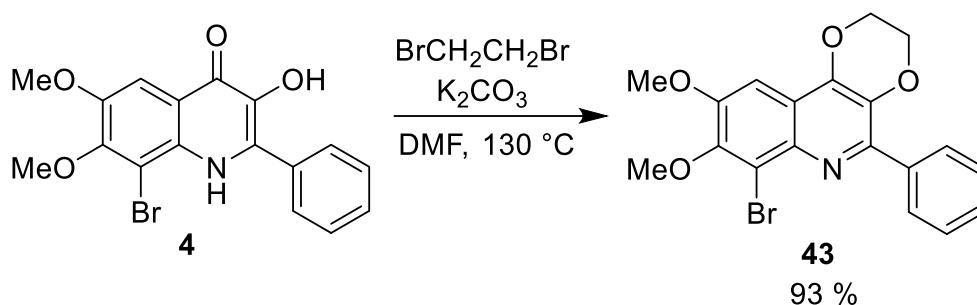


Schéma č. 76: Zavedení ethylenové chránicí skupiny

Vzniklý chinolin **43** skutečně vykazoval vyšší rozpustnost. Rozpouštěl se v DMF a THF, ve kterých se provádí reakce Ullmannova typu a lithiace, avšak v toluenu, ve kterém se provádí Buchwald-Hartwig cross coupling, se nerozpouštěl.

- a) Při reakci Ullmannova typu reagoval chinolin **43** se sírou nebo ethanthiolátem sodným v přítomnosti jodidu měďného a uhličitanu draselného. Reakce probíhala za varu v DMF v inertní atmosféře dusíku⁶². Reakcí se sírou docházelo k odredukování halogenu a demethylaci jedné nebo obou methoxy skupin. S ethanthiolátem sodným docházelo jen k jedné reakci, v malém množství vznikala nečistota **46** (Schéma 77). Při nižších teplotách neprobíhala žádná reakce.

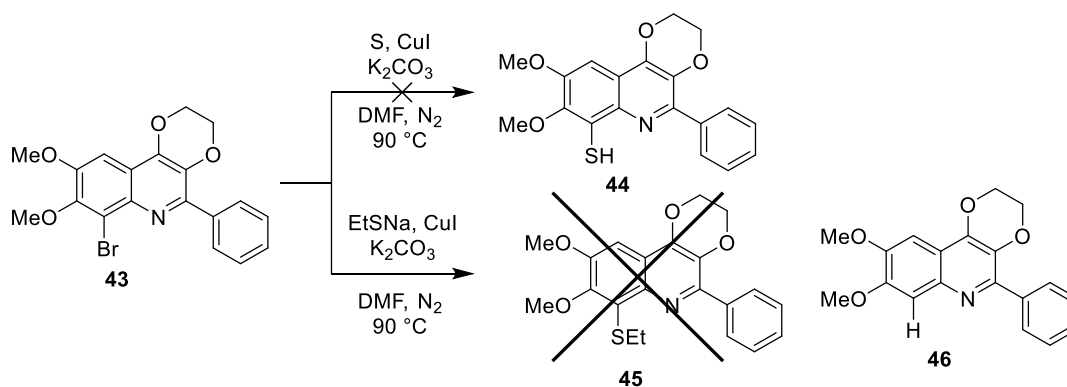


Schéma č. 77: Reakce Ullmannova typu

- b) Aminoderivát byl nejprve zkoušen připravit pomocí Buchwald-Hartwig cross couplingu. Chinolin **43** byl nasazen do reakce s allylaminem **38** za různých reakčních podmínek (Schéma 78) (Tabulka 8). Reakce s octanem palladnatým neprobíhala^{66,72}, nejspíše kvůli špatné rozpustnosti výchozí látky v toluenu. Reakce s XPhos Pd G2

v mikrovlnném reaktoru⁷³ také neprobíhala. Pro ověření reaktivity výchozí sloučeniny **43** byla provedena reakce s anilinem **47** opět v mikrovlnném reaktoru. Jako rozpouštědlo byl zvolen dioxan, ve kterém se výchozí látka dobře rozpouští, přesto však byla v reakční směsi pozorována pouze výchozí látka.

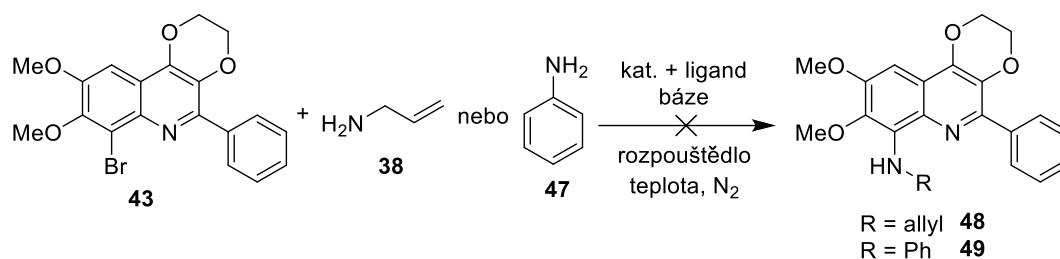


Schéma č. 78: Buchwald-Hartwig cross coupling

Reagent	Katalyzátor + ligand	Báze	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Výsledek
allylamin 38	Pd(OAc) ₂ + BINAP	<i>t</i> -BuOK	toluen	reflux	nereaguje
allylamin 38	Pd(OAc) ₂ + BINAP	Cs ₂ CO ₃	toluen	reflux	nereaguje
allylamin 38	XPhos Pd G2	K ₂ CO ₃	dioxan/voda (4:1)	150/MW, P = 150 W	nereaguje
allylamin 38	-	-	-	100/MW, P = 150 W	nereaguje
anilin 47	Pd(OAc) ₂ + Xantphos	Cs ₂ CO ₃	dioxan	140/MW, P = 150 W	nereaguje

Tabulka 8: Optimalizace Buchwald-Hartwig cross couplingu

Jelikož byla reakce s allylaminem neúspěšná, nabízela se substituce bromu za primární aminoskupinu, která může být následně alkylována allylbromidem, za tvorby sloučeniny **48** (Schéma 79).

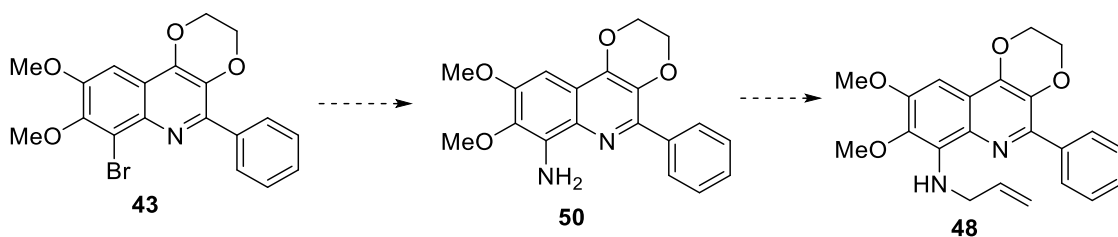


Schéma č. 79: Návrh přípravy sloučeniny **48**

Substituce bromu za aminoskupinu byla prováděna s azidem sodným⁷⁴ nebo amoniakem⁷⁵ za katalýzy Cu^+ ionty, požadovaný produkt však nevznikal. Úspěšná byla reakce v mikrovlnném reaktoru s amoniakem a pentahydrátem síranu měďnatého⁷⁶. Ta probíhala v ethanolu při 150 °C po dobu 3 hodin. Produkt zde vznikal ve směsi s vedlejším produktem **46**, proto bylo nutné jej přechistit pomocí sloupcové chromatografie. Produkt byl získán v olejovité formě ve výtěžku pouze 14 %, dle NMR obsahoval zbytková rozpouštědla (Schéma 80) (Tabulka 9).

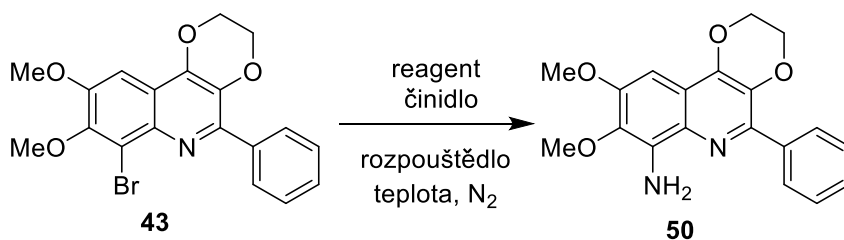


Schéma č. 80: Příprava sloučeniny **50**

Reagent	Činidla	Rozpouš tédlo	Teplota [°C]	Výsledek
NaN_3	CuI/ L-prolin	ethanol/v oda (1:1)	100	nereaguje
26 % NH_3	$\text{CuI/ K}_2\text{CO}_3$	DMSO	100	nereaguje
26 % NH_3	$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	ethanol	150/MW, P = 150 W	50 (14 %)

Tabulka 9: Optimalizace reakčních podmínek

Z důvodu nízkého výtěžku této reakce nebyla provedena substituce s allylbromidem.

Reakce s pentahydrátem síranu měďnatého v mikrovlnném reaktoru byla provedena také s allylaminem **38**, zde však docházelo pouze ke vzniku vedlejšího produktu **46** (Schéma 81).

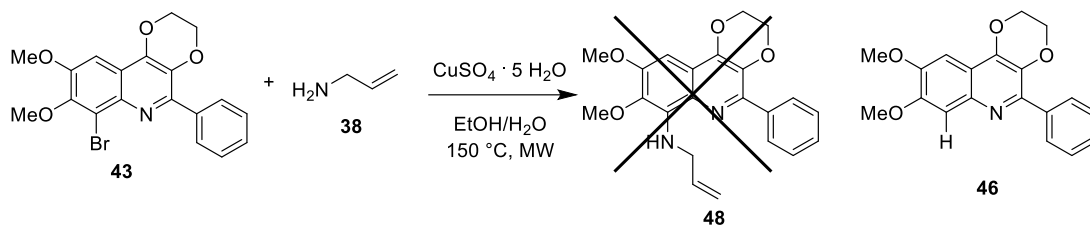


Schéma č. 81: Reakce **43** s **38** za katalýzy pentahydrátem síranu měďného

- c) Kyanoderivát **51** byl připraven reakcí chinolinu **43** s kyanidem měďným v DMF při 80 °C po dobu 6 dní⁷⁷. Produkt vznikal ve směsi s nežádoucím produktem **46** a po přečištění sloupcovou chromatografií byl získán ve výtěžku 38 %, dle NMR byla v krystalu obsažena zbytková rozpouštědla. Při refluxu docházelo k demethylaci jedné z methoxy skupin za vzniku **52** (Schéma 82).

Reakce byla úspěšná pro 50 mg pokus. Při větší násadě (500 mg) nebyla při 80 °C pozorována žádná reakce. Při varu docházelo v malém množství k demethylaci, ale vznikalo velké množství vedlejšího produktu **46**.

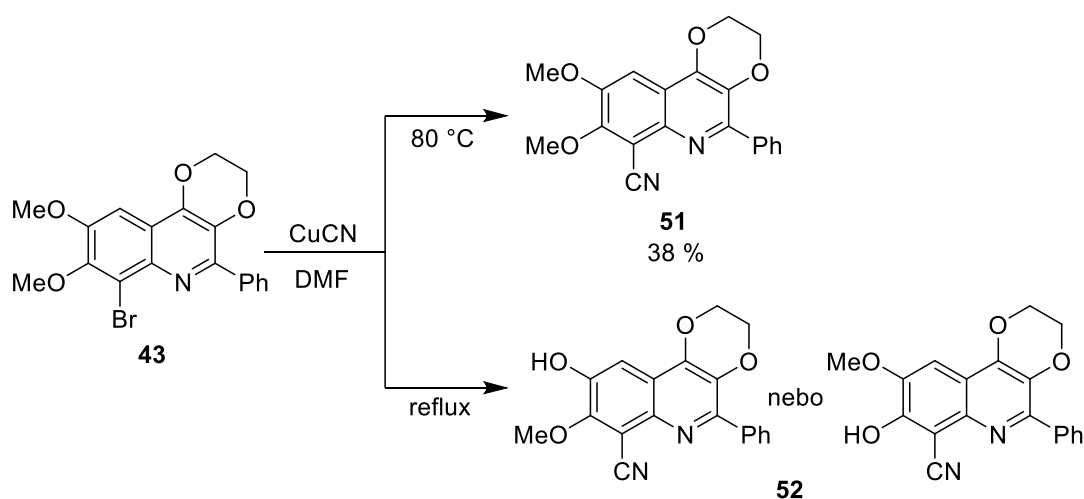


Schéma č. 82: Reakce **43** s kyanidem měďným

d) Pro syntézu série nových derivátů byl využit Suzuki-Miyaura coupling. Tato reakce slouží ke tvorbě C-C vazby, kdy reaguje aryl nebo vinyl boronová kyselina s aryl nebo vinylhalogeny v přítomnosti báze a katalyzátoru obsahující palladium⁷⁸.

Připravený bromderivát **43** reagoval s různými boronovými kyselinami **53a-e**. Reakce probíhaly s katalyzátorem XPhos Pd G2 a fosforečnanem draselným za varu ve směsi rozpouštědel dioxan/voda (4 : 1)⁷⁹ (Schéma 83). S některými boronovými kyselinami reakce neprobíhaly, často docházelo ke vzniku nežádoucího vedlejšího produktu **46**. Reakcí s **53a** a **53e** vznikal v malém množství produkt, ale z komplikovaných reakčních směsí nebylo možné jej izolovat.

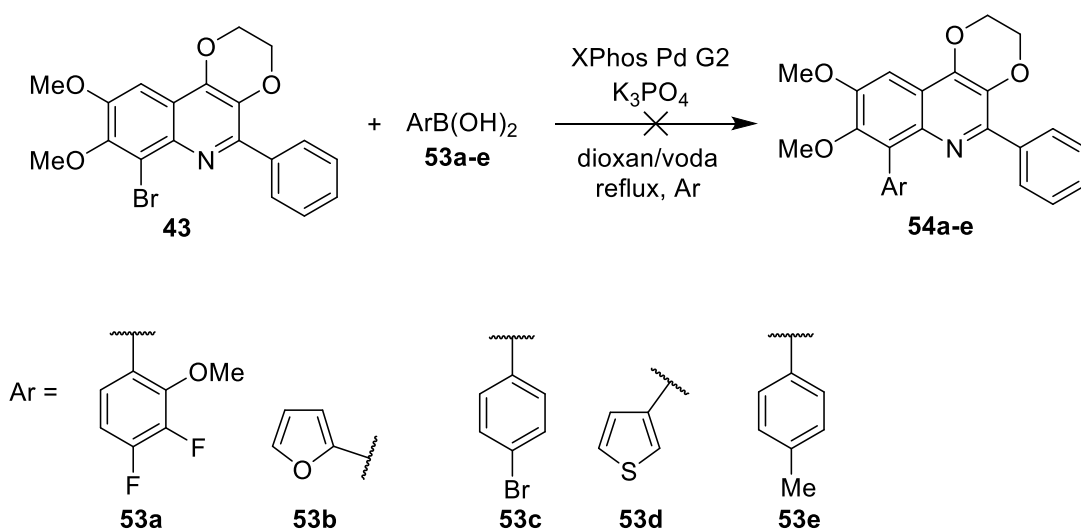


Schéma č. 83: Suzuki-Miyaura coupling s katalyzátorem XPhos Pd G2

Dále byl jako katalyzátor použit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ s uhlíčanem draselným při 70 °C ve směsi rozpouštědel dioxan/voda (5 : 1) v inertní atmosféře dusíku⁸⁰.

Reakce byla provedena s boronovou kyselinou **53e**, jelikož se jevila jako nejvíce reaktivní vůči výchozímu substrátu. Vznikal zde však pouze v malém množství vedlejší produkt **46** (Schéma 84).

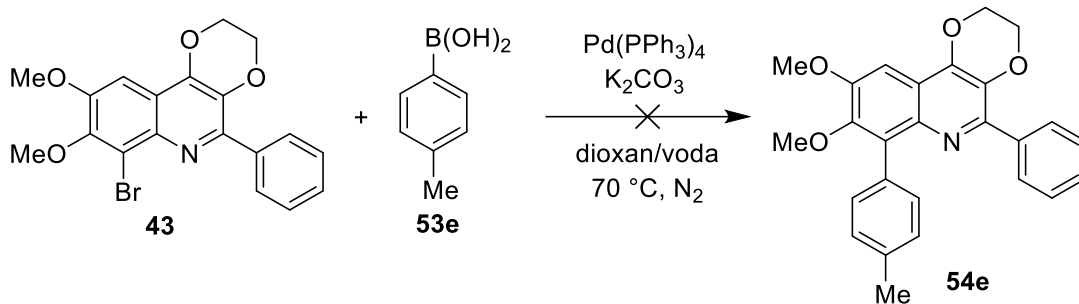


Schéma č. 84: Suzuki-Miyaura coupling s katalyzátorem $\text{Pd(PPh}_3)_4$

Reakce v mikrovlnném reaktoru s octanem palladnatým a triethylaminem ve směsi rozpouštědel ethanol/voda (1 : 1) při $120\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 90 minut neposkytla požadovaný produkt⁸¹ (Schéma 85). V reakční směsi byl detekován opět pouze nežádoucí produkt **46**.

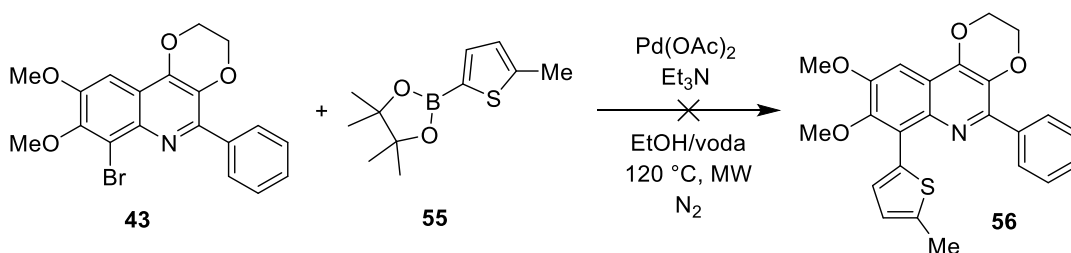


Schéma č. 85: Suzuki-Miyaura coupling s katalyzátorem Pd(OAc)_2 v mikrovlnném reaktoru

- e) Dále byly zkoušeny organolithné reakce pro tvorbu lithiovaného intermediátu **57**, který lze transformovat na řadu dalších sloučenin.

Lithiace probíhala v suchém THF s $n\text{-BuLi}$ při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ v inertní atmosféře dusíku⁶⁷. Vzniklý intermediát **57** byl opět prokázán rozkladem methanolem za vzniku **46** v 79 % výtěžku (Schéma 86).

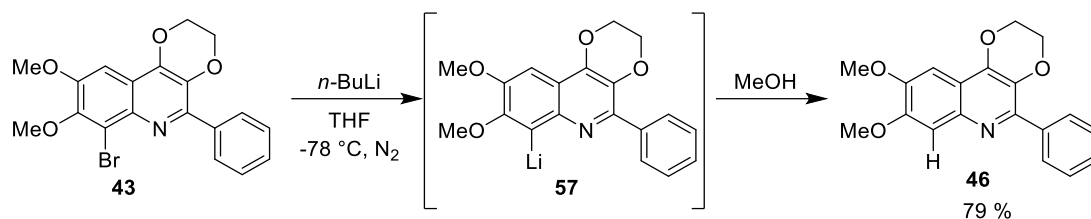


Schéma č. 86: Lithiace a příprava sloučeniny **46**

K takto připravenému lithiovanému intermediátu byla přidávána různá další činidla (viz níže). Ve všech reakcích vznikala jako nečistota látka **46**, proto bylo nutné produkty čistit sloupcovou chromatografií.

Příprava alkoholu **58** probíhala reakcí intermediátu **57** s *p*-anisaldehydem při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma 87)⁶⁹. Reakční směs byla míchána 2 hodiny při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a poté přes noc při laboratorní teplotě. Po neutralizaci reakční směsi a odpaření rozpouštědla byl produkt **58** izolován ve směsi s **46**. Pomocí sloupcové chromatografie se bohužel nepodařilo produkt od vzniklé nežádoucí látky **46** oddělit.

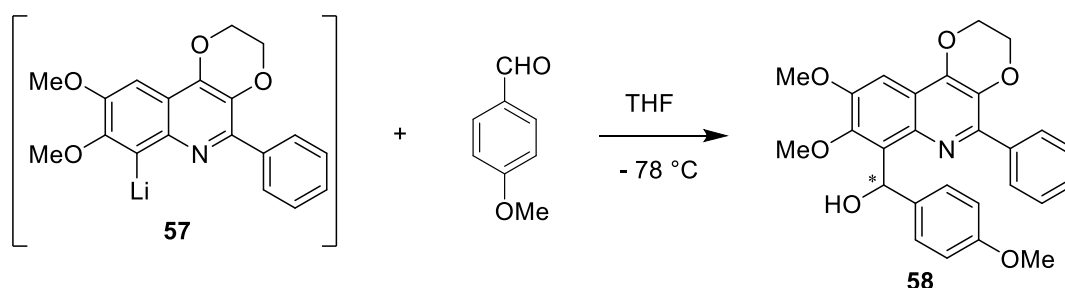


Schéma č. 87: Reakce intermediátu **57** s *p*-anisaldehydem

Při dalších reakcích měl být připraven thiol **59**, který by byl dále alkylován pomocí allylbromidu za vzniku derivátu **60** (Schéma 88).

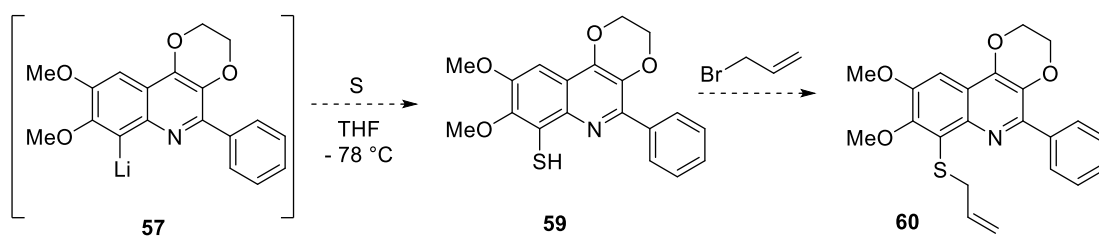


Schéma č. 88: Návrh syntézy sloučeniny **60**

Reakcí intermediátu **57** se sírou vznikl v malém množství thiol **59**, který za laboratorní teploty přecházel na disulfid⁶⁸ a vzniklý thiol tedy nebylo možné izolovat. Při dalším pokusu byl zkoušen vzniklý thiol alkylovat přímo in situ v reakční směsi ochlazené na -78 °C . Pro allylbromid nebyla alkylace úspěšná. Pro ověření reaktivity vzniklého thiolu byl přidán jako alkylační činidlo benzylbromid⁸², zde však docházelo ke vzniku thiolu **59** ve větším množství (70 %), než při přidání samotné síry. Avšak izolace thiolu pomocí sloupcové chromatografie nebyla úspěšná (Schéma 89).

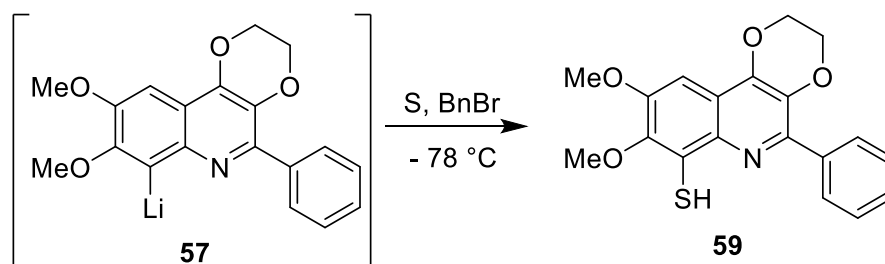


Schéma č. 89: Reakce intermediátu **57** se sírou a benzylbromidem při 50 mg pokusu

Při vyšší násadě (500 mg) docházelo při reakci intermediátu **57** se sírou a benzylbromidem k alkylosti (Schéma 90). Sloučeninu **61** se však nepovedlo izolovat ze směsi látek.

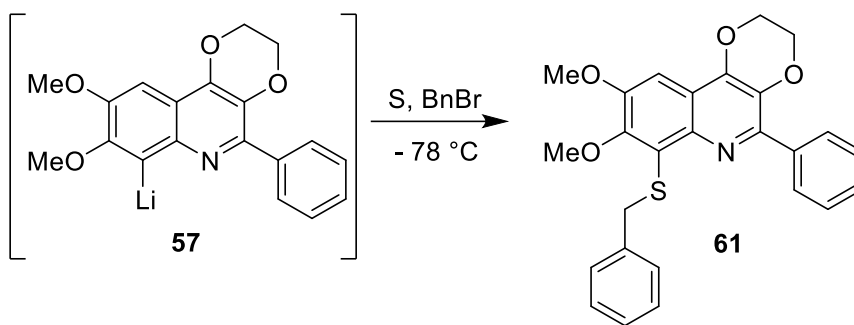


Schéma č. 90: Reakce intermediátu **57** se sírou a benzylbromidem při 500 mg pokusu

Při syntéze kyseliny **62** byl do roztoku intermediátu **57** při -78 °C přidán pevný oxid uhličitý. Reakce probíhala v inertní atmosféře dusíku při laboratorní teplotě 1 hodinu (Schéma 91). Vzniklá kyselina byla izolována ze směsi s **46** převedením na sůl a následným vysrážením. Výtěžek byl 68 %.

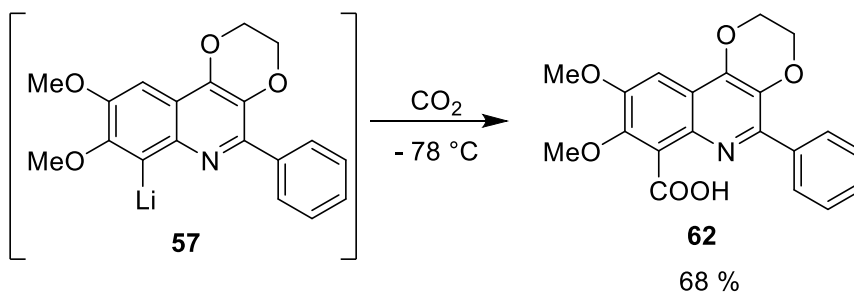


Schéma č. 91: Příprava sloučeniny **62**

Syntéza allylderivátu **64** probíhala z intermediátu **57** přidáním jodidu měďného při -78 °C . Poté byla reakční směs vytemperována na -5 °C a k roztoku vzniklého kuprátu **63** byl přidán allylbromid⁶⁹ (Schéma 92). Reakce probíhala 1 hodinu při -5 °C a 1 hodinu při laboratorní teplotě. Vzniklý produkt byl izolován sloupcovou chromatografií, výtěžek byl 56 % dle NMR byla v krystalu obsažena zbytková rozpouštědla.

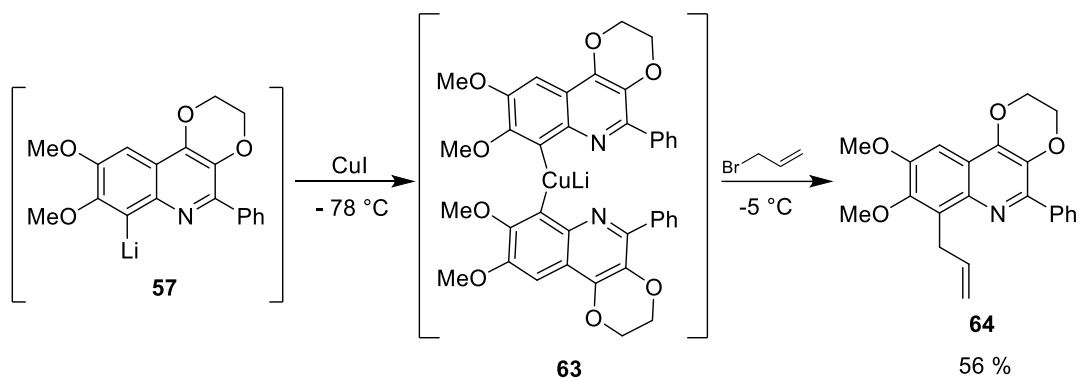


Schéma č. 92: Příprava sloučeniny **64**

Odstranění protektivní skupiny bylo provedeno pro deriváty **62** a **64**, jelikož byly připraveny ve vysokém výtěžku (Schéma 93). V kyselém prostředí docházelo především k demethylaci. Chloridem hlinitým⁸³ a boritým⁸⁴ docházelo k demethylaci a ke vzniku směsi látek. Sirná činidla, thiofenolát sodný⁸⁵, ethanthiolát sodný a sulfid sodný, většinou poskytovaly látky, které se nepodařilo identifikovat (Obr. 8) (Tabulka 10).

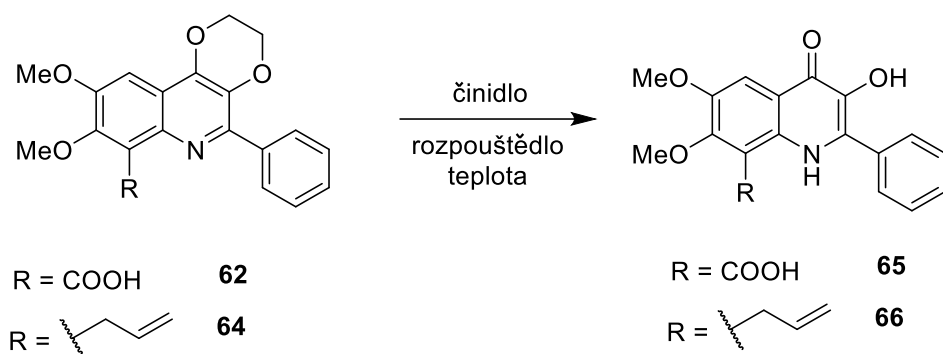
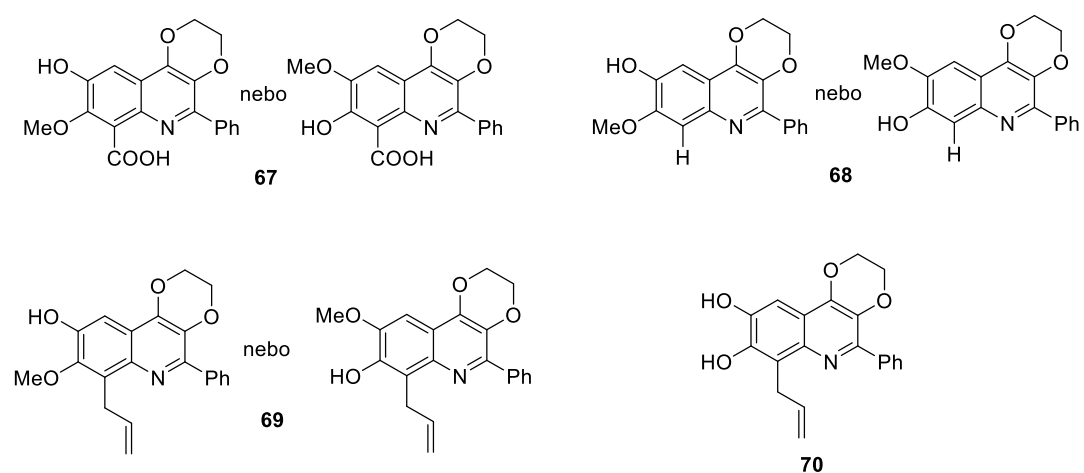


Schéma č. 93: Deprotekce sloučenin **62** a **64**

Výchozí látka	Činidlo	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Výsledek
kyselina 62	MeSO ₃ H	dioxan/voda	80	67 + 68
allylderivát 64	MeSO ₃ H	dioxan/voda	80	nereaguje
allylderivát 64	MeSO ₃ H	dioxan/voda	reflux	69 + 70
allylderivát 64	MeSO ₃ H	-	reflux	70 + směs
allylderivát 64	TFA	DCM	reflux	nereaguje
allylderivát 64	48 % HBr	voda	reflux	70 + směs
allylderivát 64	48 % HBr	-	reflux	70 + směs
kyselina 62	AlCl ₃ , N ₂	toluen	reflux	směs
kyselina 62	AlCl ₃ , N ₂	DCM	RT	62 + 67
allylderivát 64	AlCl ₃ , N ₂	toluen	reflux	směs
allylderivát 64	BCl ₃ , N ₂	DCM	RT	směs
kyselina 62	thiofenol, NaH	DMF	reflux	směs
allylderivát 64	thiofenol, NaH	DMF	reflux	směs
allylderivát 64	EtSNa	DMF	reflux	64 + neznámá látka
allylderivát 64	EtSNa, MeONa, N ₂	DMF	reflux	neznámá látka
kyselina 62	Na ₂ S	DMF/voda	RT	62 + neznámá látka
allylderivát 64	Na ₂ S	DMF/voda	RT	64 + neznámá látka

Tabulka 10: Deproteckce sloučenin **62** a **64**



Obr. 8: Nežádoucí sloučeniny vznikající při deprotekcích

6 Biologická aktivita

Přestože se nepodařilo připravit cílové sloučeniny, byly na antimikrobiální aktivitu otestovány alespoň připravené intermediáty **4, 27, 28, 35, 41, 43, 46, 50, 51, 62, 64**. Sloučeniny byly testovány na bakteriálních liniích *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium vaccae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli* na Katedře organické chemie Přírodovědecké fakulty agarovým difúzním testem a stanovením MIC.

Agarový difúzní test

Testované bakteriální kultury byly kultivovány v LB bujónu po dobu 18 - 24 hodin. Následně z nich byly připraveny standardizované suspenze $\sim 1.5 \times 10^8$ cfu/ml ve sterilním 0,9 % roztoku NaCl dle BaSO₄ 0,5 McFarlandova standardu. 100 μ l této suspenze bylo přidáno do 34 ml sterilního roztaveného a vytemperovaného (47 - 50 °C) Müeller-Hintonova agaru No. 2. Po jemném promíchání byl naočkovaný agar nalit do sterilní Petriho misky (245 mm x 20 mm, Greiner Bio-One) a byl ponechán ztuhnout. Do agaru byly poté vyřezány jamky o průměru 9 mm, které byly naplněny 50 μ l testovaných roztoků. Tyto roztoky byly připraveny do 20 mM koncentrace v DMSO a poté byly zředěny methanolem na konečnou koncentraci 2 mM. Petriho misky byly inkubovány při 37 °C po dobu 18 - 24 hodin a průměr inhibiční zóny (mm) byl změřen po 24 - 48 hodinách elektrickým posuvným měřítkem.

Stanovení MIC

Antimikrobiální aktivita daných sloučenin byla určena stanovením jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC) pomocí mikrodiluční bujónové metody. Pro účely experimentu byla použita 96-jamková mikrotitrační destička, která byla naplněna 50 μ l sterilního Fe deficitního MH2 bujónu.

Každá z testovaných sloučenin byla rozpuštěna v DMSO do koncentrace 10 mM a poté byla zředěna sterilním MH2 bujónem na konečnou koncentraci 800 μ M. 50 μ l roztoku

sloučeniny bylo přidáno do první jamky destičky a v každém dalším řádku byl roztok sloučeniny zředěn dvojnásobně.

Bakteriální kultury byly kultivovány v LB bujónu přes noc v inkubátoru při teplotě 37 °C. Následně byly zředěny solným roztokem dle 0,5 McFarlandova standardu ($1,5 \times 10^8$ cfu). 100 μ l této bakteriální suspenze bylo dále zředěno 14,9 ml MH2 bujónu. 50 μ l bakteriální suspenze (1×10^6 cfu/ml) bylo poté přidáno do každé jamky do celkového objemu 100 μ l/jamka, 5×10^5 cfu/ml. Koncentrační rozmezí sloučeniny bylo 200 - 0,1 μ M.

Destička byla inkubována při 37 °C a po 18 hodinách byla každá jamka vizuálně vyhodnocena dle bakteriálního nárůstu. MIC bylo stanoveno jako nejnižší koncentrace sloučeniny potřebné k zastavení růstu bakterie vzhledem k relativnímu zákalu kontrolních jamek v řádku, které byly zředěny pouze rozpouštědlem DMSO, a sloužily jako kontrola růstu. Jako pozitivní kontrola byl použit ciprofloxacin, který byl přidán do kontrolního řádku v gradientu koncentrací 5 μ g/ml - 0,0025 μ g/l.

Žádná z testovaných sloučenin bohužel nevykazovala antibakteriální aktivitu.

7 Experimentální část

Průběh reakcí byl monitorován pomocí TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) s detekcí pod UV lampou (254 nm). Mobilní fáze je uvedena specificky u každé látky.

Stacionární fází pro sloupcovou chromatografii byl silikagel (VWR 40-63 mesh).

Pro některé reakce byl použit mikrovlnný reaktor (Discover SP Microwave Synthesizer CEM).

Sledování průběhu chemických reakcí a identifikace látek byla realizována na přístroji Waters ACQUITY UPLC s detektorem diodového pole (PDA) (Waters, Milford, MA, USA) ve spojení s hmotnostním detektorem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, USA) a ionizací elektrosprejem HESI (Thermo Scientific, USA). Mobilní fáze: gradient acetonitrilu v pufru (0,01 M octan amonný).

Analýza HRMS byla provedena na přístroji DionexUltimate 3000, ThermoExactiv plus, MA, USA, s ionizací elektrosprejem a orbitální pastí. Mobilní fáze: 80 % acetonitril a 20 % pufr (0,01 M octan amonný).

NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru od firmy JEOL (JEOL ECA400II) NMR 400 pracujícím při frekvenci 399,78 MHz (¹H) a 100,53 MHz (¹³C). Vzorokly byly rozpuštěny v DMSO-*d*₆ nebo CDCl₃-*d*₁ a měřeny při laboratorní teplotě. ¹H a ¹³C chemické posuny byly vztaženy ke střednímu signálu rozpouštědla.

Teploty tání byly měřeny na bodotávku VEB Analytik Dresden PHMK 78/1586.

2-(Acetylamino)-4,5-dimethoxybenzoová kyselina (8)

Kyselina dimethoxyanthranilová **5** (1 g; 5,1 mmol) byla suspendována v kyselině octové (10 ml). Poté byl přidán acetanhydrid (0,52 ml; 5,5 mmol). Kontrola reakční směsi probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Po odreagování výchozí látky byla suspenze přefiltrována a získaný krystal byl promyt kyselinou octovou. Produkt **8** byl získán ve výtěžku 1,1 g (93 %), t.t. 220 - 221 °C, lit.⁸⁶ t.t. 221 - 224 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₁H₁₃NO₅ [M-H]⁻: 238,0710; nalezeno: 238,0711.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 169.2, 168.2, 153.1, 143.3, 136.8, 112.6, 107.2, 103.0, 55.5, 55.5, 25.1.

¹H a ¹³C NMR bylo porovnáno s literaturou⁸⁶.

2-Oxo-2-fenylethyl 2-amino-4,5-dimethoxybenzoát (11)

Kyselina dimethoxyanthranilová **5** (5 g; 25,4 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (100 ml). Poté byl přidán uhličitan draselný (3,6 g; 26 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 5 minut a následně ochlazena na laboratorní teplotu. Dále byl přikapán bromacetofenon (4,9 g; 24,6 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml). Kontrola reakční směsi probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Po odreagování výchozí látky byla reakční směs nalita do ledové vody (500 ml) a 1 hodinu míchána. Vzniklý béžový krystal byl odsát a promyt vodou. Produkt **11** byl získán ve výtěžku 7,3 g (94 %), t.t. 136 – 138 °C, lit.⁴⁵ t.t. 142 - 143 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₇H₁₇NO₅ [M+H]⁺: 316,1179; nalezeno: 316,1179.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 193.4, 166.1, 155.2, 148.6, 139.4, 134.1, 133.8, 128.8, 127.7, 112.5, 99.1, 99.1, 66.0, 56.0, 55.2.

¹H NMR bylo porovnáno s literaturou⁴⁵.

3-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-fenylchinolin-4(1H)-on (12)

Sloučenina **11** (1 g; 3,2 mmol) byla přidána do kyseliny octové (10 ml). Vzniklá žlutá suspenze byla zahřívána k varu do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byla reakční směs nalita do ledové vody (30 ml), došlo k vyloučení béžové sraženiny. Ta byla odsáta a promyta vodou. Produkt **12** byl získán ve výtěžku 0,84 g (89 %), t.t. 326 - 330 °C, lit.⁴⁵ t.t. 332 – 335 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₇H₁₅NO₄ [M+H]⁺: 298,1074; nalezeno: 298,1073.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.36 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 168.6, 152.5, 146.2, 136.9, 134.1, 132.5, 129.5, 128.9, 128.2, 115.7, 102.9, 98.9, 55.5, 55.4.

¹H NMR bylo porovnáno s literaturou⁴⁵.

3-Brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (21)⁵⁵

Vanilin **13** (22,8 g; 0,15 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (78 ml). Následně byl přikapán brom (8 ml; 0,16 mol) tak, aby teplota nepřesáhla 35 °C. Poté byla reakční směs míchána 15 minut při laboratorní teplotě a následně 1,5 hodiny při 50 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán roztok siřičitanu sodného (0,5 g) v destilované vodě (5,5 ml). Po 5 minutách byla přidána kyselina trihydrogenfosforečná (1,8 ml) v destilované vodě (5 ml). Reakční směs byla 5 minut míchána při laboratorní teplotě a poté bylo upraveno pH na hodnotu 3-4 přidáním 10 % hydroxidu sodného tak, aby teplota nepřesáhla 30 °C. Následně byla reakční směs ochlazená na 5 °C a ponechána míchat přes noc. Nakonec byl produkt odsát a promyt destilovanou vodou (2 x 15 ml). Surový výtěžek činil 32,4 g (94 %). Krystalizace byla provedena za varu v toluenu s aktivním uhlím. Z 32,2 g surového krystalu byl získán produkt **21** ve výtěžku 22,2 g (66 %), t.t. 160 - 162 °C, lit.⁸⁷ t.t. 163 - 164 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₈H₇BrO₃ [M-H]⁻: 228,9495; nalezeno: 228,9497.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10.74$ (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 190.4$, 149.7, 148.6, 128.9, 128.7, 109.5, 109.2, 56.3.

^1H a ^{13}C NMR bylo porovnáno s literaturou⁸⁸.

3-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyde (22)

Sloučenina **21** (5 g; 21,6 mmol) byla rozpouštěna v *N,N*-dimethylformamidu (50 ml). Do roztoku byl přidán uhlíčan draselný (7,8 g; 56,4 mmol) a methyljodid (5 ml; 80,3 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě *n*-hexan : ethylacetát (7 : 3). Poté byla přidána destilovaná voda (250 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 150 ml). Nakonec byla organická fáze promyta solankou (180 ml), vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena na RVO. Získaná olejovitá kapalina byla rozmíchána a ochlazena v hexanu. Vzniklý krystal byl odsát a promyt hexanem. Produkt **22** byl získán ve výtěžku 4,7 g (89 %), t.t. 59 - 60 °C, lit.⁸⁷ t.t. 60 - 61 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$ $[\text{M-H}]^-$: 242,9651; nalezeno: 242,9652.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 9.88$ (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 190.9$, 153.8, 150.6, 133.1, 127.1, 117.0, 111.5, 60.4, 56.3.

^1H a ^{13}C NMR bylo porovnáno s literaturou⁸⁹.

3-Brom-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (23)⁵⁸

Sloučenina **22** (20,7 g; 84 mmol) byla rozpuštěna v acetanhydridu (85 ml) s 5 kapkami koncentrované kyseliny sírové. Vzniklý roztok byl míchán hodinu při laboratorní teplotě. Poté byl ochlazen na 0 °C a byla přikapána 65 % kyselina dusičná (105 ml; 1,5 mol) tak, aby teplota nepřesáhla 10 °C. Reakční směs byla míchána 2,5 hodiny při laboratorní teplotě a následně byla zahřívána na 60 °C do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě *n*-hexan : ethylacetát (7 : 3). Nakonec byla

reakční směs nalita do ledové vody (400 ml) míchána 30 minut a poté byl produkt odsát a promyt vodou. Surový produkt byl získán ve výtěžku 20,1 g (82 %). Krystalizace probíhala v 2-propanolu za varu s aktivním uhlím. Po krystalizaci byl získán produkt **23** ve výtěžku 16 g (65 %), t.t. 146 - 148 °C, lit.⁵⁸ t.t. 148 - 149 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₉H₈BrNO₅ [M+H]⁺: 289,9659; nalezeno: 289,9658.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H);
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 188.0, 153.9, 150.3, 142.4, 123.5, 116.8, 110.5, 61.0, 57.0.

¹H a ¹³C NMR bylo porovnáno s literaturou⁵⁸.

3-Brom-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzoová kyselina (25)

Sloučenina **23** (17,5 g; 60,3 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (200 ml). Postupně byl přikápan roztok manganistanu draselného (14,3 g; 90,5 mmol) v destilované vodě (230 ml). Během přikápu dochází k samovolnému zvýšení teploty na 40 °C. Poté byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě *n*-hexan : ethylacetát (7 : 3). Následně byla suspenze přefiltrována a ze získaného fialového filtrátu byl odpařen aceton. Poté byl přidán ethanol a reakční směs byla míchána při 40 °C do odbarvení. Ethanol byl následně odpařen na RVO, reakční směs přefiltrována a získaný žlutý filtrát byl okyselen pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený krystal byl odsát a promyt destilovanou vodou. Produkt **25** byl získán ve výtěžku 16,7 g (90 %), t.t. 202 - 205 °C, lit.⁹⁰ t.t. 203 - 204 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₉H₈BrNO₆ [M-H]⁻: 303,9451; nalezeno: 303,9454.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 14.22 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 163.1, 153.5, 149.3, 144.5, 120.4, 113.6, 109.9, 60.8, 56.7.

¹H NMR bylo porovnáno s literaturou⁹¹.

2-Amino-3-brom-4,5-dimethoxybenzoová kyselina (7)

Kyselina **25** (15,6 g; 51 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel ethanol (125 ml) a destilovaná voda (25 ml). Poté byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (20 ml) a práškové železo (8,7 g; 155,8 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu 5 hodin, poté byl přidán další podíl kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a železa (2,8 g; 50,1 mmol). Reflux probíhal dalších 5 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla do reakční směsi přidána destilovaná voda (100 ml) a následně bylo upraveno pH na 12 pomocí 30 % hydroxidu sodného. Poté byla reakční směs přefiltrována a z filtrátu byl odpařen ethanol na RVO. Druhá filtrace byla provedena přes skelný filtr pro odstranění posledních zbytků železa. Pak byla reakční směs okyselena na pH 3 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Sloučenina **7** byla získána ve výtěžku 13,3 g (95 %), t.t. 174 - 178 °C, lit.⁹⁰ t.t. 173 - 175 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro $C_9H_{10}BrNO_4$ [M-H]⁻: 273,9709; nalezeno: 273,9715.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 168.6, 151.3, 144.2, 142.5, 114.5, 105.8, 105.1, 60.1, 56.4.

2-Oxo-2-fenylethyl 3-brom-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzoát (27)

Kyselina **25** (500 mg; 1,6 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (8 ml). Poté byl přidán uhličitan draselný (260 mg; 1,9 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 5 minut. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán bromacetofenon (320 mg; 1,6 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byla reakční směs nalita do ledové vody (80 ml), míchána 1 hodinu a vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Produkt **27** byl získán ve výtěžku 618 mg (89 %), t.t. 105 - 107 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro $C_{17}H_{14}BrNO_7$ [M-H]⁻: 421,9870; nalezeno: 421,9873.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.99-8.01 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆)

$\delta = 191.8, 161.1, 153.6, 150.3, 144.7, 134.2, 133.5, 129.0, 127.9, 117.9, 113.4, 110.4, 68.3, 60.9, 56.9.$

2-Oxo-2-fenylethyl 2-amino-3-brom-4,5-dimethoxybenzoát (28)

Postup A:

Kyselina **7** (6,6 g; 23,9 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (33 ml). Poté byl přidán uhličitan draselný (3,4 g; 24,6 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 5 minut. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán bromacetofenon (4,7 g; 23,6 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (5 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byla reakční směs nalita do ledové vody (300 ml), míchána 1 hodinu a vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Produkt **28** byl získán ve výtěžku 8,8 g (95 %).

Postup B:

Sloučenina **27** (100 mg; 0,24 mmol) přidána do směsi rozpouštědel aceton (1 ml), destilovaná voda (200 μ l) a kyselina octová (20 μ l). Poté bylo přidáno práškové železo (84 mg; 1,5 mmol) a reakční směs byla refluxována 1 hodinu. Následně byl do reakční směsi přidán aceton (3 ml), hydrogenuhličitan sodný (40 mg) a aktivní uhlí a reflux probíhal dalších 15 minut. Nakonec byla reakční směs za horka zfiltrována a filtrát byl odpařen do sucha na RVO. Produkt **28** byl získán ve výtěžku 84 mg (91 %).

Teplota tání 118 - 120 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro $C_{17}H_{16}BrNO_5$ $[M+H]^+$: 394,0285; nalezeno: 394,0285.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.02$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 192.9, 165.7, 152.1, 144.3, 142.7, 133.9, 133.8, 128.9, 127.7, 113.9, 105.3, 104.3, 66.8, 60.1, 56.5.$

8-Brom-3-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-fenylchinolin-4(1H)-on (4)

Sloučenina **28** (8,8 g; 22,3 mmol) byla rozpuštěna v kyselině trifluoroctové (90 ml). Roztok byl zahříván k varu do odreagování výchozí látky. Kontrola reakční směsi probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byl roztok nalit do ledové vody (180 ml), 15 minut míchán a vzniklá suspenze byla odsáta a promyta vodou. Surový produkt byl přečištěn vymícháním v diethyletheru. Produkt **4** byl získán ve výtěžku 7,1 g (85 %), t.t. 178 - 179 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₇H₁₄BrNO₄ [M-H]⁻: 374,0022; nalezeno: 374,0025.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 169.0, 150.0, 149.2, 137.5, 132.4, 131.4, 130.9, 129.1, 128.2, 127.8, 119.1, 106.3, 104.4, 60.4, 56.0.

6-Brom-7,8-dimethoxy-4-fenyl-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]chinolin (35)

Sloučenina **4** (4 g; 10,6 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (40 ml). Poté byl přidán uhličitan draselný (5,1 g; 36,9 mmol) a dibrommethan (1,8 ml; 25,9 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C do odreagování výchozí látky, kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byla reakční směs nalita do ledové vody (200 ml), 1 hodinu míchána a nakonec odsáta a promyta vodou. Krystalizace probíhala v *N,N*-dimethylformamidu. Produkt **35** byl získán ve výtěžku 3,4 g (82 %), t.t. 261 - 262 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₈H₁₄BrNO₄ [M+H]⁺: 388,0179; nalezeno: 388,0181.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ = 8.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ = 153.1, 150.0, 149.4, 139.9, 139.6, 139.0, 136.2, 129.6, 128.7, 128.2, 119.6, 113.3, 103.0, 97.4, 61.0, 56.3.

7,8-Dimethoxy-4-fenyl-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]chinolin (41)

Do suché 10 ml slzové baňky opatřené septem a balonkem s argonem byla navážena sloučenina **35** (50 mg; 0,13 mmol) a pomocí stříkačky přes septum byl přidán bezvodý diethylether (5 ml). Reakční směs byla ochlazena na - 20 °C a poté byl pomalu přikapán 2,5 M roztok *n*-BuLi v hexanu (105 µl; 0,26 mmol). Směs byla míchána při -20 °C 1 hodinu, poté byl přidán methanol (5 ml) a směs byla dále míchána při laboratorní teplotě 1 hodinu. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO, vzniklý odparek byl rozmíchán v destilované vodě a přefiltrován. Produkt **41** byl získán ve výtěžku 32 mg (79 %), t.t. 162 - 170 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₈H₁₅NO₄ [M+H]⁺: 310,1074; nalezeno: 310,1077.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 151.6, 149.9, 148.7, 141.9, 137.9, 137.6, 135.8, 129.0, 128.5, 127.3, 109.8, 107.9, 102.6, 97.1, 55.7, 55.6.

7-Brom-8,9-dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin (43)

Sloučenina **4** (12,3 g; 32,7 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (120 ml). Poté byl přidán uhličitan draselný (15,8 g; 114,3 mmol) a dibromethan (6,8 ml; 78,9 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 130 °C do odreagování výchozí látky. Kontrola probíhala pomocí TLC v soustavě toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Poté byla směs nalita do ledové vody (600 ml) a míchána 1 hodinu. Nakonec byla vzniklá sraženina odsáta a promyta vodou. Produkt **43** byl získán ve výtěžku 12,2 g (93 %), t.t. 183 - 188 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₉H₁₆BrNO₄ [M+H]⁺: 402,0335; nalezeno: 402,0338.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.06 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 4.61 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 152.2, 148.4, 147.3, 143.0, 137.0, 135.6, 134.9, 129.3, 128.7, 127.9, 117.9, 117.8, 98.4, 65.0, 63.9, 60.2, 56.1.

8,9-Dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin-7-amin (50)

Do mikrovlnného reaktoru byla nasazena sloučenina **43** (50 mg; 0,12 mmol) a pentahydrát síranu měďnatého (20 mg; 0,08 mmol) v 26 % amoniaku (1 ml) a ethanolu (1 ml). Reakce probíhala 3 hodiny při teplotě 150 °C, výkonu 150 W a tlaku 300 PSI. Poté bylo z reakční směsi odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO a produkt byl izolován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5). Sloučenina **50** byla získána jako olejovitá látka ve výtěžku 6 mg (14 %).

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₉H₁₈N₂O₄ [M+H]⁺: 339,1339; nalezeno: 339,1338.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.02-8.04 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.50 (brs, 2H), 4.54-4.56 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 153.1, 143.9, 142.9, 137.5, 137.3, 134.6, 132.4, 129.7, 128.1, 127.8, 127.4, 117.4, 85.7, 64.8, 63.8, 59.3, 55.3 (ve spektru jsou nečistoty).

8,9-Dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin-7-karbonitril (51)

Sloučenina **43** (50 mg; 0,12 mmol) byla rozpuštěna v *N,N*-dimethylformamidu (1 ml). Poté byl přidán kyanid měďný (15 mg; 0,17 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 80 °C 6 dní. Následně byla směs nalita do ledové vody (10 ml) a extrahována do dichlormethanu (3 x 10 ml). Spojené extrakty byly promyty solankou a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci byl extrakt odpařen na RVO. Získaná směs látek byla rozdělena pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází *n*-hexan : ethylacetát : kyselina mravenčí (7 : 3 : 0,1). Produkt **51** byl získán ve výtěžku 25 mg (38 %), t.t. 210 - 218 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₂₀H₁₆N₂O₄ [M+H]⁺: 349,1183; nalezeno: 349,1184.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.03 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 4.62 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

¹³C spektrum nečitelné, obsahuje rozpouštědla nebo nečistoty.

8,9-Dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin (46)

Do suché 10 ml slzové baňky opatřené septem a balonkem s dusíkem byla navážena sloučenina **43** (100 mg; 0,25 mmol) a pomocí stříkačky přes septum byl přidán bezvodý tetrahydrofuran (4 ml). Roztok byl ochlazen na - 78 °C a poté byl pomalu přikapán 2,5 M roztok *n*-BuLi v hexanu (110 µl; 0,28 mmol). Reakční směs byla míchána 15 minut při - 78 °C, poté byl přidán methanol a směs byla dále míchána při laboratorní teplotě 1 hodinu. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO, odparek byl rozmíchán v destilované vodě a vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Produkt **46** byl získán ve výtěžku 63 mg (79 %), t.t. 214 - 220 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₁₉H₁₇NO₄ [M+H]⁺: 324,1230; nalezeno: 324,1228.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.57 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.39-4.41 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 150.6, 149.3, 146.7, 142.9, 139.5, 137.4, 133.7, 129.1, 128.2, 127.6, 114.6, 108.0, 97.9, 64.9, 63.7, 55.5.

8,9-Dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin-7-karboxylová kyselina (62)

Do suché 25 ml slzové baňky opatřené septem a balonkem s dusíkem byla navážena sloučenina **43** (500 mg; 1,2 mmol) a pomocí stříkačky přes septum byl přidán suchý tetrahydrofuran (15 ml). Roztok byl ochlazen na - 78 °C a poté byl pomalu přikapán 2,5 M roztok *n*-BuLi v hexanu (550 µl; 1,4 mmol). Reakční směs byla míchána 15 minut při - 78 °C a poté byl přidán pevný oxid uhličitý. Následně teplota reakční směsi samovolně vystoupala na laboratorní teplotu a reakce ještě probíhala 1 hodinu při této teplotě. Následně bylo odpařeno rozpouštědlo na RVO a odparek byl rozmíchán v 10 % roztoku NaOH. Suspenze byla zfiltrována a filtrát byl okyselen 3 % kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Produkt **62** byl získán ve výtěžku 313 mg (68 %), t.t. 249 - 252 °C.

ESI-HRMS: vypočteno pro C₂₀H₁₇NO₆ [M+H]⁺: 368,1129; nalezeno: 368,1128.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 13.26$ (brs, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 4.61 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 166.9, 151.7, 147.1, 146.2, 142.9, 136.9, 135.3, 134.6, 129.2, 128.6, 127.8, 127.4, 117.2, 99.4, 65.0, 63.9, 61.1, 55.9$.

7-Allyl-8,9-dimethoxy-5-fenyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]chinolin (64)

Do suché 25 ml slzové baňky opatřené septem a balonkem s dusíkem byla navážena sloučenina **43** (500 mg; 1,2 mmol) a pomocí stříkačky přes septum byl přidán suchý tetrahydrofuran (15 ml). Roztok byl ochlazen na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a poté byl pomalu přikapán 2,5 M roztok *n*-BuLi v hexanu (550 μl ; 1,4 mmol). Reakční směs byla míchána 15 minut při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a poté byla přidána suspenze jodidu měďného (120 mg; 0,6 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml). Reakce probíhala při $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 20 minut. Následně byl přidán allylbromid (116 μl ; 1,4 mmol) a reakční směs byla míchána 1 hodinu při $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a 1 hodinu při laboratorní teplotě. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a odparek rozmíchaný ve směsi rozpouštědel toluen : ethylacetát : kyselina mravenčí (25 : 25 : 0,5) pro odstranění nečistot. Po filtraci suspenze byl filtrát zahuštěn do sucha na RVO a produkt byl izolován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází toluen : ethylacetát (6 : 1). Produkt **64** byl získán ve výtěžku 252 mg (56 %), t.t. $134 - 140\text{ }^\circ\text{C}$.

ESI-HRMS: vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364,1543; nalezeno: 364,1544.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8.02$ (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.02-6.12 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 5H), 3.81 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 152.1, 147.9, 145.9, 143.0, 137.6, 137.2, 134.3, 129.8, 129.2, 128.4, 127.8, 117.3, 114.8, 97.0, 64.9, 63.9, 60.5, 55.5, 28.9$.

8 Závěr

V první části práce byla provedena literární rešerše na téma příprav různých derivátů chinolonů s cyklem v poloze 1,8 a reakce 8-halogenchinolonů.

Po té byla provedena syntéza klíčových intermediátů **3** a **4**, tyto látky nejsou v literatuře popsány. Kyselina dimethoxyanthranilová se zdála být aktivována pro substituci elektrofilní, přesto se thiokyanatan ani brom do molekuly zavést nepovedlo. Buď nedocházelo k žádné reakci, nebo vznikala směs látek, která produkt neobsahovala. Připravený dimethoxychinolon neposkytoval žádnou reakci s dirhodanem ani bromem.

Jelikož prvotní reakce nebyly úspěšné, byla navržena alternativní syntéza vycházející z vanilinu. Ani touto cestou se však nepovedlo připravit chinolon s thiokyanátovou skupinou. Buď neprobíhala žádná reakce, nebo docházelo k demethylaci.

Úspěšná byla příprava bromchinolonu **4**, avšak brom v poloze 8 byl labilní a během dalších reakcí docházelo k jeho částečné redukci vlivem činidla (*n*-BuLi) nebo vyšší teploty. Klíčovým krokem pro další reakce bylo nalezení vhodné protektivní skupiny pro kyslíky na chinolonovém skeletu. Benzylové chránící skupiny poskytovaly směs izomerů, kterou se nepodařilo oddělit, zavedením methylenového můstku vznikla velice nerozpustná látka, což komplikovalo další reakce. Úspěšnější výsledky byly získány při zavedení ethylenového můstku. Z této výchozí sloučeniny byly získány nové deriváty **50**, **51**, **46**, **62** a **64**. Couplingové reakce tohoto substrátu úspěšné nebyly. Navrženou syntetickou cestu se však nepodařilo dokončit, jelikož v poslední fázi nebyl nalezen způsob jak zvolenou chránící skupinu z molekuly odstranit.

Připravené intermediáty **4**, **27**, **28**, **35**, **41**, **43**, **46**, **50**, **51**, **62**, **64** byly testovány na antimikrobiální aktivitu na bakteriálních liniích *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium vaccae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli* s negativním výsledkem.

Celkově bylo připraveno a charakterizováno pomocí fyzikálně-chemických metod 11 nových sloučenin. U 4 již známých látek byla doplněna analytická data.

9 Seznam použité literatury

- (1) Boteva, A. A.; Krasnykh, O. P. The Methods of Synthesis, Modification, and Biological Activity of 4-Quinolones (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 757.
- (2) Oliphant, C. M.; Green, G. M. Quinolones: A Comprehensive Review. *Am. Fam. Physician* **2002**, *65*, 455–464.
- (3) Bisacchi, G. S. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story.” *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4874–4882.
- (4) Leshner, G. Y. *Antibacterial Agents, Synthetic - Nalidixic Acid and Other Quinolone Carboxylic Acids.*; Wiley, 1978; Vol. 2.
- (5) Kilic, H.; Bayindir, S.; Erdogan, E.; Saracoglu, N. Synthesis of Highly N-Substituted Indole Library via Conjugate Additions of Indoline and Their Synthetic Tool Potentials. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5619–5630.
- (6) Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. A Mild and Efficient Synthesis of 4-Quinolones and Quinolone Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276–4279.
- (7) Frydrych Simone, Victoire., C. Preparation of Macrolone Erythromycin Ketolide Derivatives as Antibacterial Agents., May 18, 2006.
- (8) Black, D. S.; Kumar, N.; Mitchell, P. S. R. Synthesis of Pyrroloquinolines as Indole Analogs of Flavonols. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2464–2473.
- (9) Layek, M.; Gajare, V.; Kalita, D.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Pal, M. Pd/C-Cu in Coupling-Cyclization Process: A General Synthesis of 2-Substituted 6-Oxopyrrolo[3,2,1-*Ij*]Quinoline Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3867–3871.
- (10) Mphahlele, M. J.; A. Oyeyiola, F. *ChemInform Abstract: One-Pot Site-Selective Sonogashira Cross-Coupling—Heteroannulation of the 2-Aryl-6,8-Dibromoquinolin-4(1H)-Ones: Synthesis of Novel 6-H-Pyrrolo[3,2,1-*Ij*]Quinolin-6-Ones.*; 2014; Vol. 38.

- (11) Dorow, R. L.; Herrinton, P. M.; Hohler, R. A.; Maloney, M. T.; Mauragis, M. A.; McGhee, W. E.; Moeslein, J. A.; Strohbach, J. W.; Veley, M. F. Development of an Efficient Synthesis of the Pyrrolquinolone PHA-529311. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 493–499.
- (12) Anguru, M. R.; Taduri, A. K.; Bhoomireddy, R. D. Synthesis, Molecular Docking and Antimycobacterial Evaluation of Imidazo Quinoline-5-Carboxylic Acids as Inhibitors of Mycobacterium Tuberculosis Pantothenate Synthetase. *J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, *9*, 299–306.
- (13) Anderson, D. J.; Beauchamp, T. J.; Bundy, G. L.; Ciske, F. L.; Farrell, J. R.; Graber, D. R.; Genin, M. J.; Judge, T. M.; Moon, M. W.; Schnute, M. E.; et al. Preparation of Heterocycle Carboxamides as Antiviral Agents., January 17, 2002.
- (14) Ueno, S.; Shimizu, R.; Maeda, R.; Kuwano, R. Synthesis of 4-Quinolones through Nickel-Catalyzed Intramolecular Amination on the β -Carbon of o-(N-Alkylamino)Propiophenones. *Synlett* **2012**, *23*, 1639–1642.
- (15) Xu, X.; Zhang, X. Direct Synthesis of 4-Quinolones via Copper-Catalyzed Anilines and Alkynes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4984–4987.
- (16) Ishikawa, H.; Tabusa, F.; Miyamoto, H.; Kano, M.; Ueda, H.; Tamaoka, H.; Nakagawa, K. Studies on Antibacterial Agents. I. Synthesis of Substituted 6,7-Dihydro-1-Oxo-1H,5H-Benzo[i,j]-Quinolizine-2-Carboxylic Acids. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1989**, *37*, 2103–2108.
- (17) Listunov, D.; Popov, K.; Tkachuk, T.; Volovenko, Y. Synthesis of Derivatives of 2-Amino-4-Quinolones from 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-8-Carboxylic Acids. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 660–662.
- (18) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Schiaffella, F. One-Pot Synthesis of Rufloxacin. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2301–2308.
- (19) Leshner, G. Y. Preparation and Testing of 9-Fluoro-6-Oxo-10-Pyridinylpyrido[1,2,3-de][1,4]Benzoxazine-6-Carboxylates and -Benzothiazine-6-Carboxylates as Antimicrobials., March 15, 1989.
- (20) Todo, Y.; Takagi, H.; Iino, F.; Fukuoka, Y.; Takahata, M.; Okamoto, S.; Saikawa,

- I.; Narita, H. Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. IX. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 3-Substituted 10-(1-Aminocyclopropyl)-9-Fluoro-7-Oxo-2,3-Dihydro-7H-Pyrido[1,2,3-de]-1,4-Benzoxazine-6-Carboxylic Acids and Their 1-Thio and 1-Aza Analogs. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1994**, *42*, 2569–2574.
- (21) Bellani, P. Preparation of Rufloxacin and Salts Thereof., May 4, 1995.
- (22) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Mascellani, G.; Pagella, P.; Palmioli, M.; Segre, G.; Terni, P. Quinolonecarboxylic Acids. 2. Synthesis and Antibacterial Evaluation of 7-Oxo-2,3 Dihydro-7H-Pyrido[1,2,3-de][1,4]Benzothiazine-6-Carboxylic Acids. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 465–473.
- (23) Reddy, C. N.; Mohan, H. R.; Rao, D. M. Synthesis of Novel Quinazolino-Quinolones as Potential Antibacterial Agents. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 440–448.
- (24) Baraldi, P. G.; Ruggiero, E.; Tabrizi, M. A. New Synthesis of Diazepino[3,2,1-*l*j]Quinoline and Pyrido[1,2,3-de]Quinoxalines via Addition-Elimination Followed by Cycloacylation. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 101–105.
- (25) Kondo, H.; Taguchi, M.; Inoue, Y.; Sakamoto, F. Preparation of Iminomethanothiazoloquinolonecarboxylates as Antibacterials., September 19, 1990.
- (26) Zhang, Y.; Guiguemde, W. A.; Sigal, M.; Zhu, F.; Connelly, M. C.; Nwaka, S.; Guy, R. K. Synthesis and Structure–activity Relationships of Antimalarial 4-Oxo-3-Carboxyl Quinolones. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2756–2766.
- (27) Hadida Ruah, S. S.; Hazlewood, A. R.; Grootenhuis, P. D. J.; Van Goor, F. F.; Singh, A. K.; Zhou, J.; McCartney, J. Quinolonecarboxamides as Modulators of ATP-Binding Cassette Transporters, Their Preparation, Pharmaceutical Compositions, and Use in Therapy., January 5, 2006.
- (28) Binch, H.; Fanning, L. T. D.; Botfield, M.; Grootenhuis, P. D. J.; Van Goor, F.; Numa, M. M. D. Preparation of Quinoline-3-Carboxamide Derivatives as Modulators of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator., April 29, 2010.

- (29) Davies, D. T.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Jarvest, R. L.; Pearson, N. D.; Sheppard, R. J. Preparation of Aminocyclohexene-Substituted Quinolines and Their Azaisosteric Analogues with Antibacterial Activity., February 19, 2004.
- (30) Reuman, M.; Eissenstat, M. A.; Weaver III., J. D. Cyanide-Mediated Decarboxylation of 1-Substituted-4-Oxoquinoline and 4-Oxo-1,8-Naphthyridine-3-Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8303–8306.
- (31) Liao, X.; Pearson, N. D.; Pendrak, I.; Sano, M. Preparation of Cephalosporins as Antibacterial Compounds., April 11, 2013.
- (32) Uno, T.; Takamatsu, M.; Inoue, Y.; Kawahata, Y.; Iuchi, K.; Tsukamoto, G. Synthesis of Antimicrobial Agents. 1. Syntheses and Antibacterial Activities of 7-(Azole Substituted)Quinolones. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2163–2169.
- (33) Ma, X.; Zhou, W.; Brun, R. Synthesis, in Vitro Antitrypanosomal and Antibacterial Activity of Phenoxy, Phenylthio or Benzyloxy Substituted Quinolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 986–989.
- (34) Teague, S. J.; Barber, S.; King, S.; Stein, L. Synthesis of Benzimidazole Based JNK Inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4613–4616.
- (35) Nagano, H.; Yokota, T.; Katoh, Y. Preparation and Testing of 1-Cyclopropyl-7-[(3-Aminoalkyl)-3-Piperidinyl]-4-Quinolone-3-Carboxylic Acids as Antibacterials., November 23, 1989.
- (36) Zhang, Z.; Zhou, W. Arylation of Nitromethane: Masked Nucleophilic Formylation of Fluoroquinolones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3855–3858.
- (37) Jinbo, Y.; Taguchi, M.; Inoue, Y.; Kondo, H.; Miyasaka, T.; Tsujishita, H.; Sakamoto, F.; Tsukamoto, G. Synthesis and Antibacterial Activity of a New Series of Tetracyclic Pyridone Carboxylic Acids. 2. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3148–3153.
- (38) Broumidis, E.; Koutentis, P. A. A One-Pot, Two-Step Synthesis of 3-Deazacanthin-4-Ones via Sequential Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura and Cu-Catalyzed Buchwald-Hartwig Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2661–2664.
- (39) Pasquini, S.; De Rosa, M.; Pedani, V.; Mugnaini, C.; Guida, F.; Luongo, L.; De

- Chiaro, M.; Maione, S.; Dragoni, S.; Frosini, M.; et al. Investigations on the 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif. 4. Identification of New Potent and Selective Ligands for the Cannabinoid Type 2 Receptor with Diverse Substitution Patterns and Antihyperalgesic Effects in Mice. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5444–5453.
- (40) Barbeau, O. R.; Cano-Soumillac, C.; Griffin, R. J.; Hardcastle, I. R.; Smith, G. C. M.; Richardson, C.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Golding, B. T. Quinolinone and Pyridopyrimidinone Inhibitors of DNA-Dependent Protein Kinase. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2670–2677.
- (41) Pirali, T.; Ciraolo, E.; Aprile, S.; Massarotti, A.; Berndt, A.; Griglio, A.; Serafini, M.; Mercalli, V.; Landoni, C.; Campa, C. C.; et al. Identification of a Potent Phosphoinositide 3-Kinase Pan Inhibitor Displaying a Strategic Carboxylic Acid Group and Development of Its Prodrugs. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1542–1554.
- (42) Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; Thaisrivongs, S.; Vaillancourt, V. A.; Schnute, M. E.; Tucker, J. A. Quinolinecarboxamides as Antiviral Agents, Especially against Viruses of the Herpes Family., July 13, 2000.
- (43) Harrington, P. E.; Croghan, M. D.; Fotsch, C.; Frohn, M.; Lanman, B. A.; Pennington, L. D.; Pickrell, A. J.; Reed, A. B.; Sham, K. K. C.; Tasker, A.; et al. Optimization of a Potent, Orally Active S1P1 Agonist Containing a Quinolinone Core. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 74–78.
- (44) Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Moore, W. C.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J. Synthesis of Novel Quinolone and Quinoline-2-Carboxylic Acid (4-Morpholin-4-Yl-Phenyl)Amides: A Late-Stage Diversification Approach to Potent 5HT1B Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 939–950.
- (45) Hradil, P.; Vanecek, J.; Hlavac, J.; Sevcik, J. Synthesis of 2-Substituted-6,7-Dimethoxy- and 6,7,8-Trimethoxy-3-Hydroxyquinolin-4(1H)-Ones. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 257–264.
- (46) Zhou, N.; Wang, L.; Thompson, D. W.; Zhao, Y. OPE/OPV H-Mers: Synthesis, Electronic Properties, and Spectroscopic Responses to Binding with Transition Metal Ions. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 125–143.

- (47) Stella, P. C. R.; Rajam, S.; Venkatraman, B. R. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Benzoxazole Derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2988–2993.
- (48) Butlin, R. J.; Pease, J. E.; Block, M. H.; Nowak, T.; Burrows, J. N. Preparation of Substituted N-Phenyl 2-Hydroxy-2-Methyl-3,3,3-Trifluoropropanamides Which Elevate Pyruvate Dehydrogenase Activity., March 15, 2001.
- (49) Jansa, P.; Simon, T.; Lansdon, E.; Hu, Y. E.; Baszczynski, O.; Dejmek, M.; Mackman, R. L. Preparation of Quinazoline Derivatives for the Treatment of HIV Infection., June 30, 2016.
- (50) Clews, J.; Curtis, A. D. M.; Malkin, H. The Synthesis of C₂-Symmetric and Axially Chiral Compounds for Recognition and Catalysis. [Erratum to Document Cited in CA134:115923]. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6097.
- (51) Hradil, P.; Hlavac, J.; Lemr, K. Preparation of 1,2-Disubstituted 3-Hydroxy-4(1H)-Quinolinones and the Influence of Substitution on the Course of Cyclization. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 141–144.
- (52) Kadrić, J.; Motyka, K.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Soural, M. Synthesis, Cytotoxic Activity, and Fluorescence Properties of a Set of Novel 3-Hydroxyquinolin-4(1H)-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3592–3595.
- (53) Rudolf, O.; Mrkvicka, V.; Lycka, A.; Rouchal, M.; Klasek, A. Modified Riemschneider Reaction of 3-Thiocyanatoquinolinediones. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1352–1372.
- (54) Cheng, X.; Erasga, N. O.; Filzen, G. F.; Geyer, A. G.; Lee, C.; Trivedi, B. K. Preparation of Thiazolylmethylthiophenylcarboxylates and Related Compounds as Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) Modulators., September 12, 2003.
- (55) Poloprovozní Postup Výroby Trimethoprimu, Chemofarma, 1986.
- (56) Wegener, A.; Miller, K. A. Total Synthesis of Avrainvilleol. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11655–11658.

- (57) Jones, T. G. H.; Robinson, R. LXXVII.—Experiments on the Orientation of Substituted Catechol Ethers. *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *111*, 903–929.
- (58) Huleatt, P. B.; Lau, J.; Chua, S.; Tan, Y. L.; Duong, H. A.; Chai, C. L. L. Concise, Efficient and Practical Assembly of Bromo-5,6-Dimethoxyindole Building Blocks. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1339–1342.
- (59) Iihama, T.; Fu, J. M.; Bourguignon, M.; Snieckus, V. Regiospecific Syntheses of All Isomeric Nitrofluorenones and Nitrofluorenes by Transition Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synthesis (Stuttg.)* **1989**, No. 3, 184–188.
- (60) Kathiravan, M. K.; Vidyasagar, N.; Khiste, R.; Chote, A.; Jain, K. Synthesis and Antihyperlipidemic Activity of Some Novel 4-Substituted-2-Substitutedmethyltriazino[6,1-b]Quinazolin-10-Ones and 2,4-Disubstituted-6,7-Dimethoxy Quinazoline. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, S395–S403.
- (61) Sambigiato, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- (62) Jiang, Y.; Qin, Y.; Xie, S.; Zhang, X.; Dong, J.; Ma, D. A General and Efficient Approach to Aryl Thiols: CuI-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Sulfur and Subsequent Reduction. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5250–5253.
- (63) Šamšulová, V.; Poláková, M.; Horák, R.; Šedivá, M.; Kvapil, L.; Hradil, P. Synthetic Approach to Novel Glycosyltriazole-3-Hydroxyquinolone Conjugates and Their Antimicrobial Properties. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1177*, 16–25.
- (64) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. *Synlett* **2003**, No. 15, 2428–2439.
- (65) Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. Buchwald-Hartwig Reaction: An Overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17–104.
- (66) Muresan, N.; Lu, C. C.; Ghosh, M.; Peters, J. C.; Abe, M.; Henling, L. M.; Weyhermoeller, T.; Bill, E.; Wieghardt, K. Bis(α -Diimine)Iron Complexes: Electronic Structure Determination by Spectroscopy and Broken Symmetry

- Density Functional Theoretical Calculations. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4579–4590.
- (67) Nishide, H.; Nishimura, S.; Mitani, S.; Minamida, K.; Kanamori, F.; Ogawa, M.; Kanbayashi, S.; Tanimura, T.; Higuchi, K.; Kominami, H.; et al. Preparation of Benzoylpyridine Derivatives as Synergistic Fungicides for Controlling Plant Disease., May 12, 2005.
- (68) Lujan-Montelongo, J. A.; Estevez, A. O.; Fleming, F. F. Alkyl Sulfinates: Formal Nucleophiles for Synthesizing TosMIC Analogs. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1602–1605.
- (69) Suggs, J. W.; Pearson, G. D. N. Facile Synthesis of 8-Substituted Quinolines. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1514–1515.
- (70) Picard, S.; Genin, E.; Clermont, G.; Hugues, V.; Mongin, O.; Blanchard-Desce, M. Octupolar Chimeric Compounds Built from Quinoline Caged Acetate Moieties: A Novel Approach for 2-Photon Uncaging of Biomolecules. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3899–3913.
- (71) Walker, D. P.; Wishka, D. G.; Piotrowski, D. W.; Jia, S.; Reitz, S. C.; Yates, K. M.; Myers, J. K.; Vetman, T. N.; Margolis, B. J.; Jacobsen, E. J.; et al. Design, Synthesis, Structure-Activity Relationship, and in Vivo Activity of Azabicyclic Aryl Amides as A7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8219–8248.
- (72) Fiorito, J.; Saeed, F.; Zhang, H.; Staniszewski, A.; Feng, Y.; Francis, Y. I.; Rao, S.; Thakkar, D. M.; Deng, S.-X.; Landry, D. W.; et al. Synthesis of Quinoline Derivatives: Discovery of a Potent and Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 285–294.
- (73) Tomanová, M.; Jedinák, L.; Košář, J.; Kvapil, L.; Hradil, P.; Cankař, P. Synthesis of 4-Substituted Pyrazole-3,5-Diamines via Suzuki–Miyaura Coupling and Iron-Catalyzed Reduction. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10200–10211.
- (74) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. An Expedient Copper-Catalyzed Access to 3-Aminoquinolinones, 3-Aminocoumarins and Anilines Using Sodium Azide. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1677–1687.

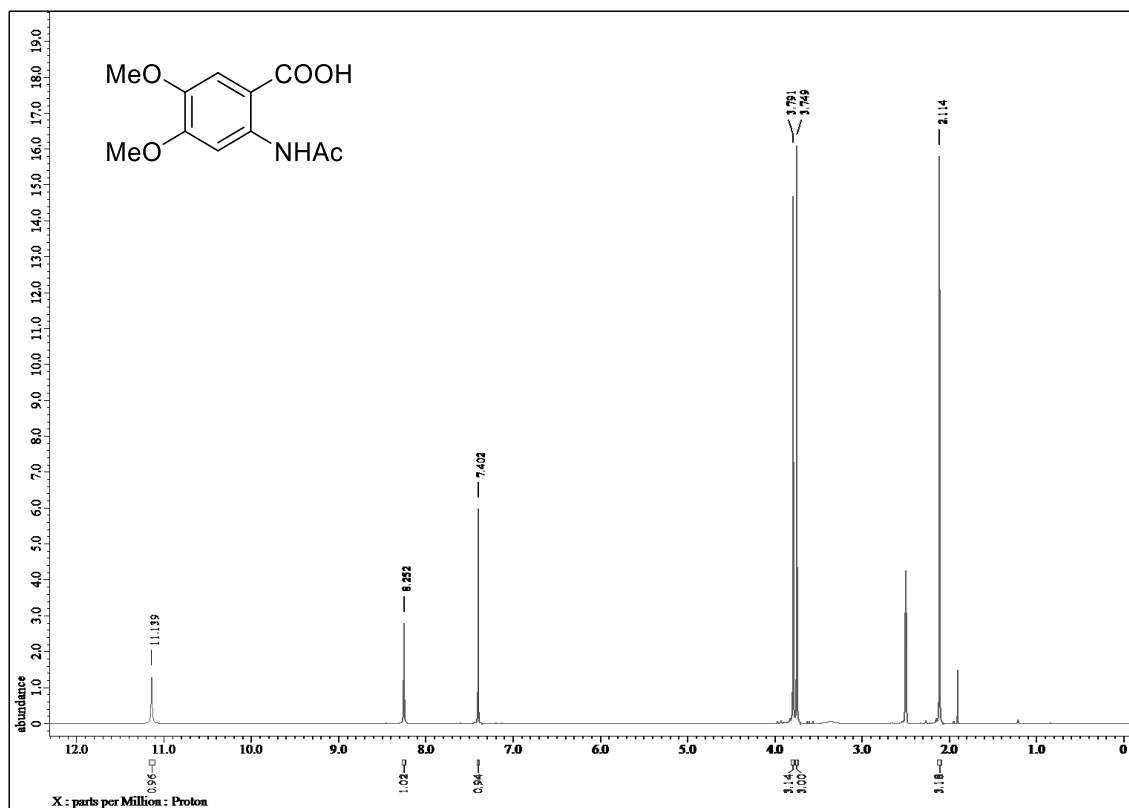
- (75) Wang, Y.; Luo, J.; Hou, T.; Liu, Z. Synthesis of a Novel Diol-Functionalized Poly(Ethylene Glycol)-Bridged Dicationic Ionic Liquid and Its Application in Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 586–593.
- (76) Amberg, W.; Ochse, M.; Braje, W.; Behl, B.; Hornberger, W.; Mezler, M.; Hutchins, C. W. Preparation of 4-Benzylaminoquinolines as GlyTI Inhibitors., February 26, 2009.
- (77) Takeda, K.; Terauchi, T.; Hashizume, M.; Shikata, K.; Taguchi, R.; Murata-Tai, K.; Fujisawa, M.; Takahashi, Y.; Shin, K.; Ino, M.; et al. Synthesis and Structure–activity Relationships of 8-Substituted-2-Aryl-5-Alkylaminoquinolines: Potent, Orally Active Corticotropin-Releasing Factor-1 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6559–6578.
- (78) Gujral, S.; Khatri, S.; Riyal, P. *Suzuki Cross Coupling Reaction-A Review*; 2012; Vol. 2.
- (79) Toman, D. Syntéza Derivátů (E)-N-Alkyl(Aryl)-4-(2-((Het)Aryl)Vinyl)-1H-Pyrazol-3-Karboxamidu, Univerzita Palackého v Olomouci, 2018.
- (80) Audia, J. E.; Dressman, B. A.; Shi, Q. Preparation of Cyclic Amino Acid Compounds for Inhibiting β -Amyloid Peptide Release and/or Its Synthesis., March 4, 2003.
- (81) Mehta, N.; Ferrins, L.; Leed, S. E.; Sciotti, R. J.; Pollastri, M. P. Optimization of Physicochemical Properties for 4-Anilinoquinoline Inhibitors of Plasmodium Falciparum Proliferation. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4*, 577–591.
- (82) Kress, T. H.; Leanna, M. R. Synthesis, Stability, and Reactions of 2,6-Dichlorophenyllithium. *Synthesis (Stuttg)*. **1988**, No. 10, 803–805.
- (83) Ladd, D. L.; Weinstock, J. Improved Synthesis of Fluoroveratroles and Fluorophenethylamines via Organolithium Reagents. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 203–206.
- (84) Ahn, S.; Han, Y. T. Concise Synthesis of the Bioactive Natural Polyhydroxynaphthoate Parvinaphthol B via Hauser-Kraus Annulation. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4779–4780.

- (85) Koryťáková, R. Syntéza a Reaktivita Heterocyklických Sloučenin Odvozených Od 2-Aryl-3-Substituovaných Chinolin-4(1H)-Onů a Jejich Biologické Vlastnosti, Univerzita Palackého v Olomouci, 2007.
- (86) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L. O-Hydroxylaminobenzaldehydes and the N-Acylated Derivatives Thereof. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 24–31.
- (87) Mao, J.-L.; Ran, X.-K.; Tian, J.-Z.; Jiao, B.; Zhou, H.-L.; Chen, L.; Wang, Z.-G. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4-Hydroxybenzene Acrylic Acid Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1549–1553.
- (88) Kavala, V.; Naik, S.; Patel, B. K. A New Recyclable Ditribromide Reagent for Efficient Bromination under Solvent Free Condition. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4267–4271.
- (89) Tadross, P. M.; Gilmore, C. D.; Bugga, P.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. Regioselective Reactions of Highly Substituted Arynes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1224–1227.
- (90) Raiford, L. C.; Perry, R. P. Structures Of The Mono- and Di-Bromoveratric Acids. *J. Org. Chem.* **1942**, *07*, 354–361.
- (91) Dechantsreiter, M. A.; Grob, J. E.; Mac Sweeney, A.; Miltz, W.; Randl, S.; Sedrani, R.; Sellner, H.; Sirockin, F.; Valeur, E. Preparation of Quinazoline Compounds as Modulators of the Complement Alternative Pathway for Treating Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Other Diseases., December 27, 2013.

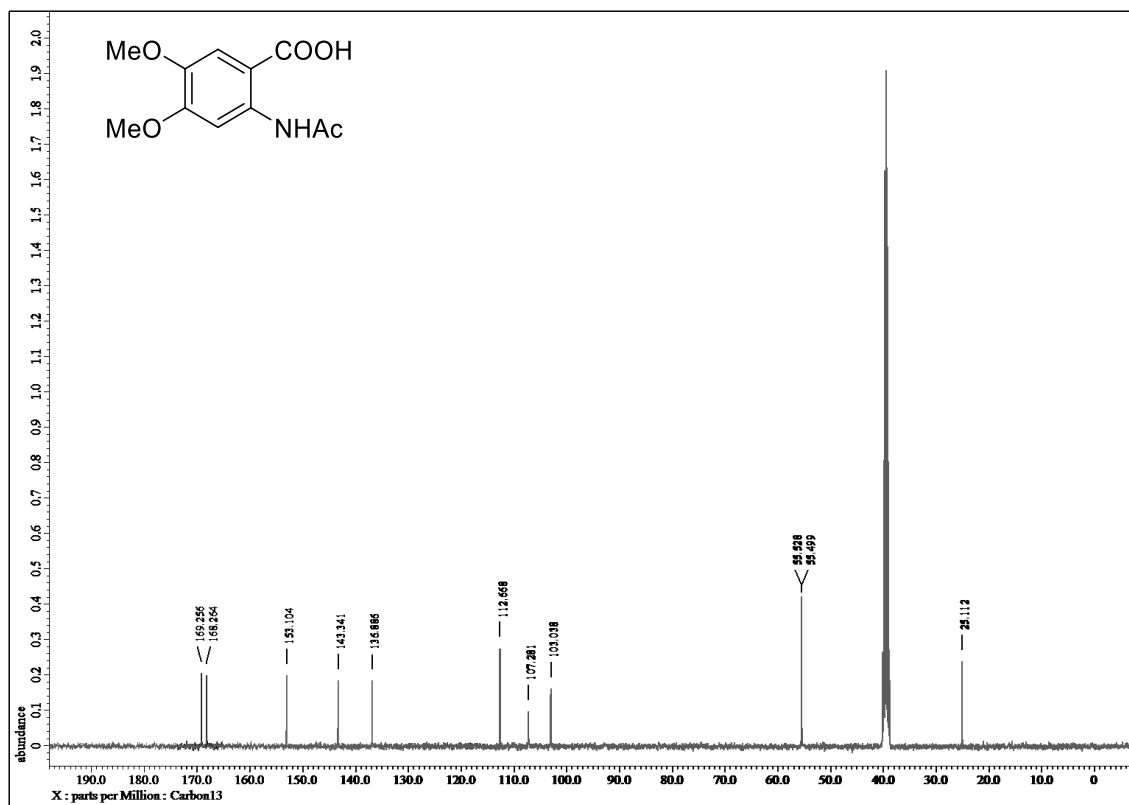
10 Přílohy

Sloučenina 8

^1H NMR spektrum

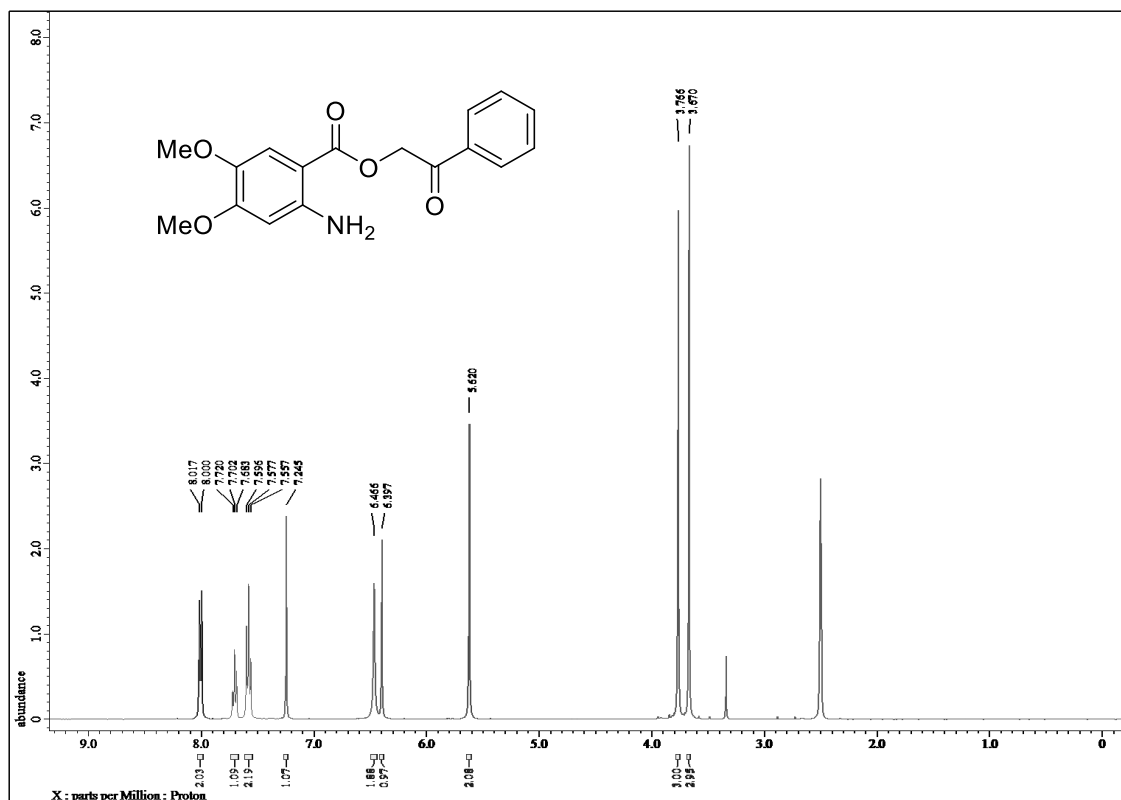


^{13}C NMR spektrum

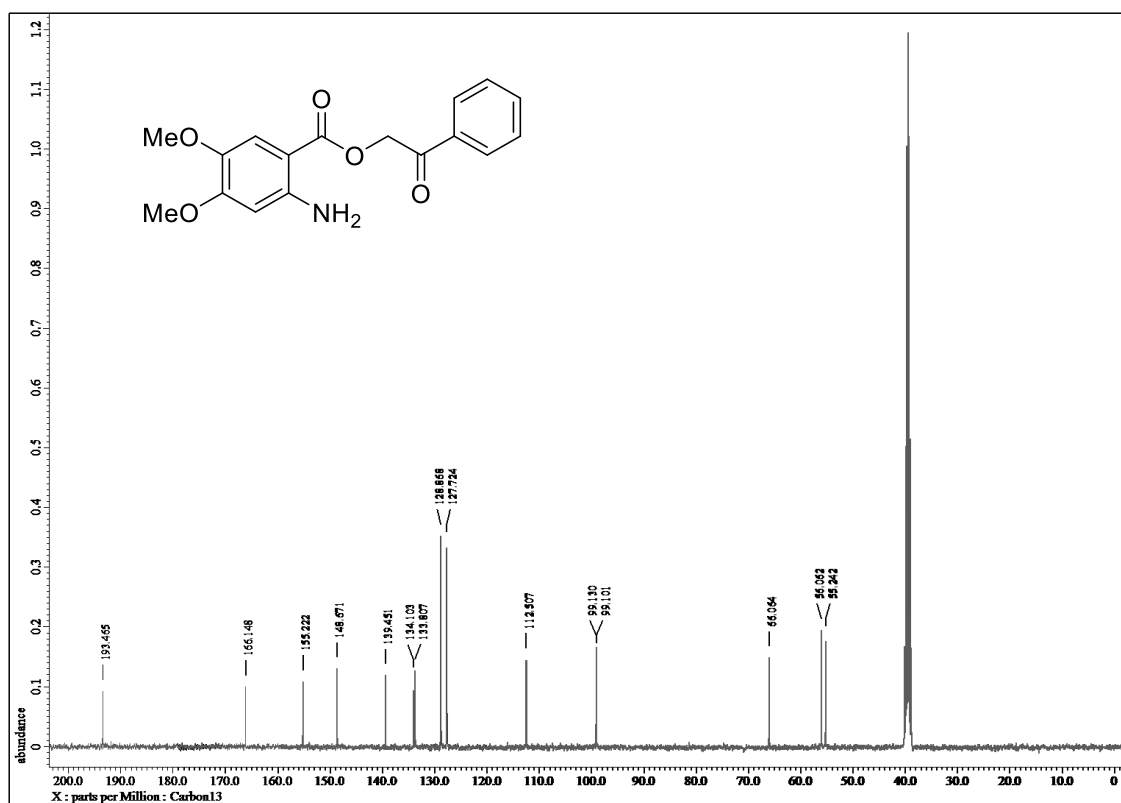


Sloučenina 11

¹H NMR spektrum

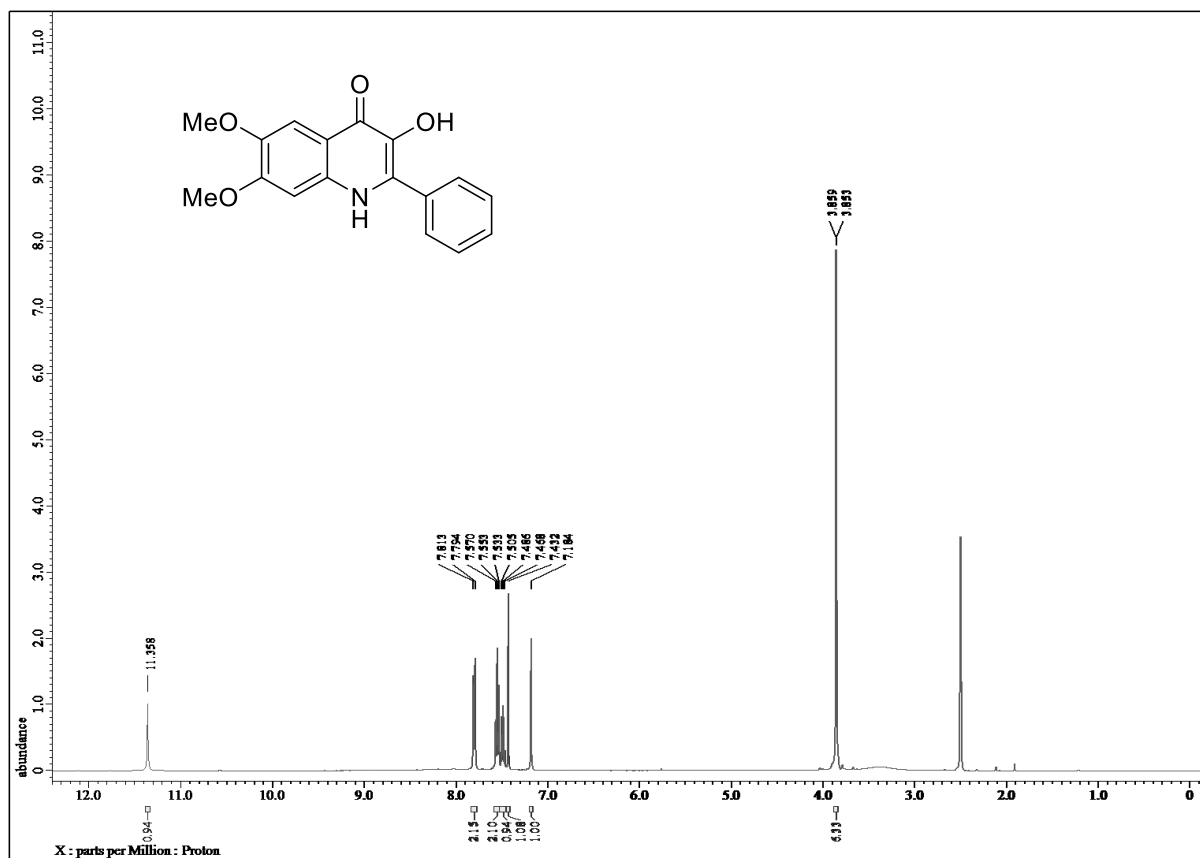


¹³C NMR spektrum

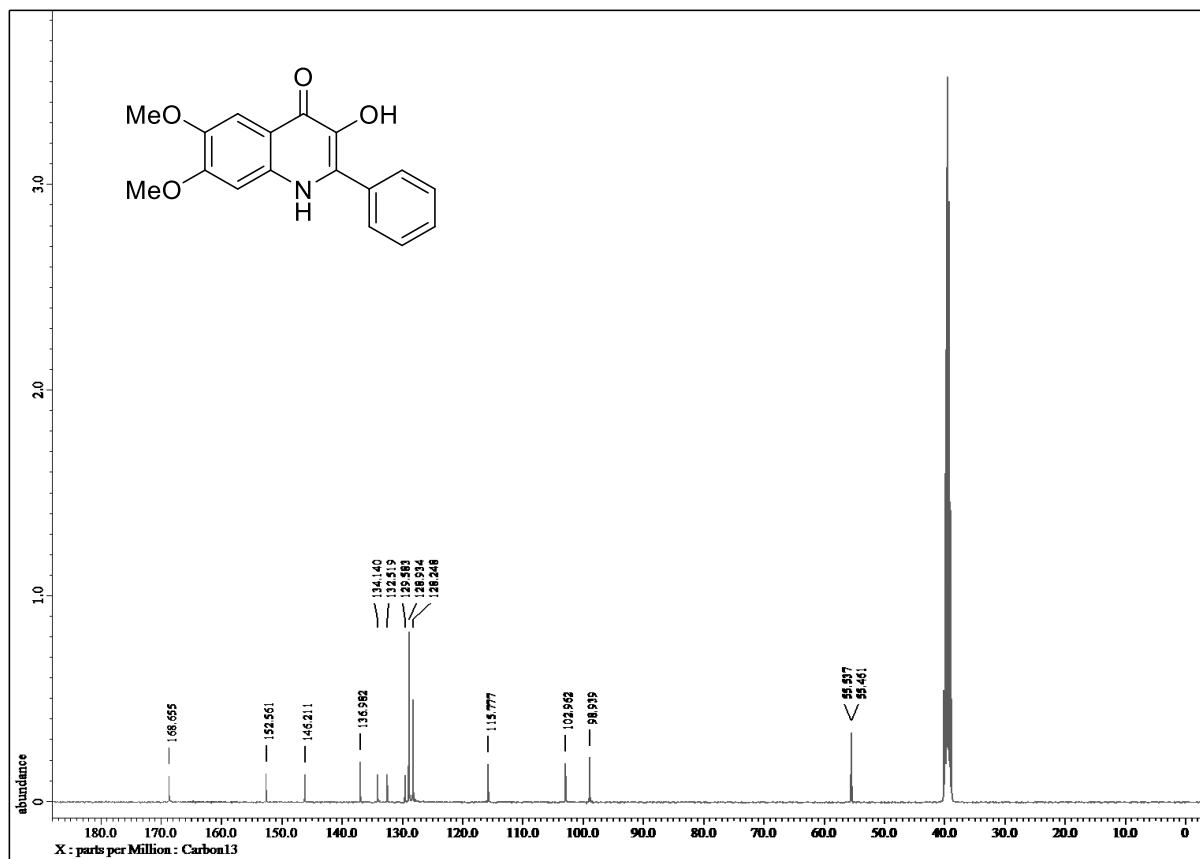


Sloučenina 12

^1H NMR spektrum

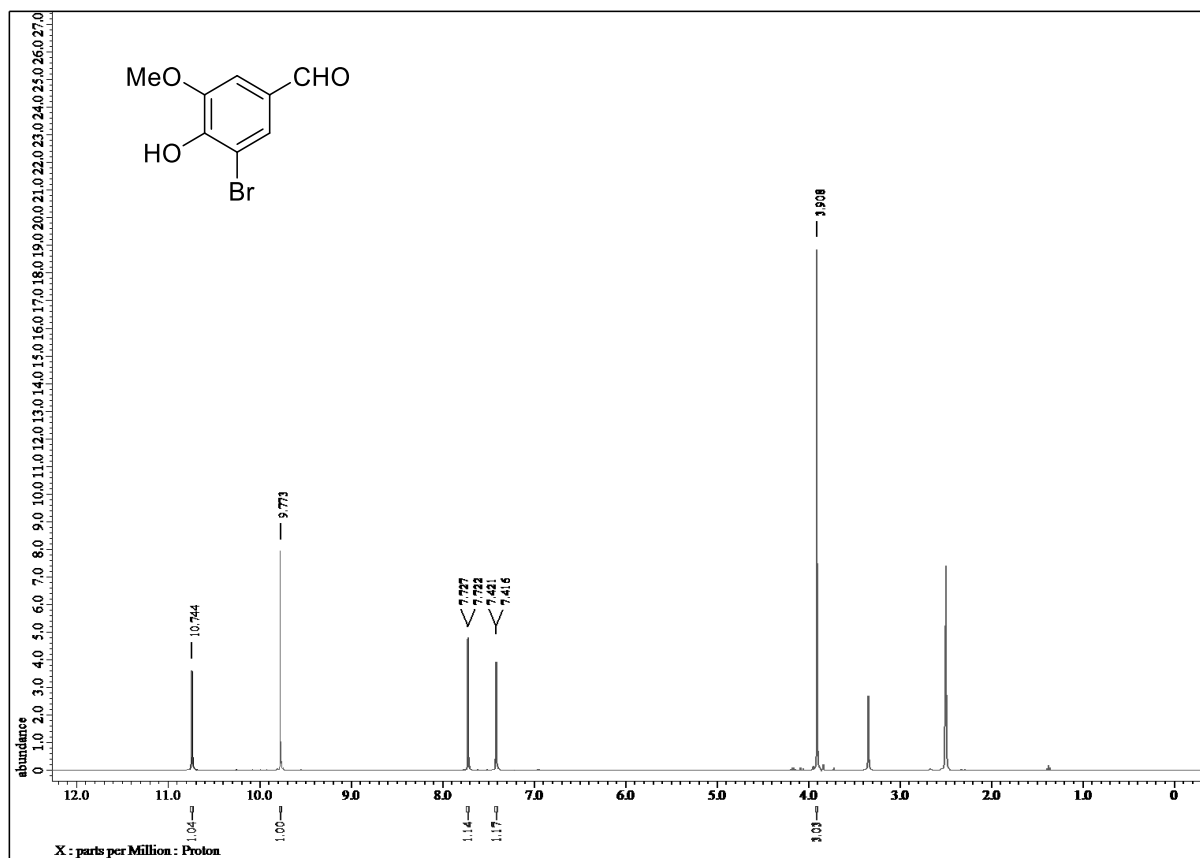


^{13}C NMR spektrum

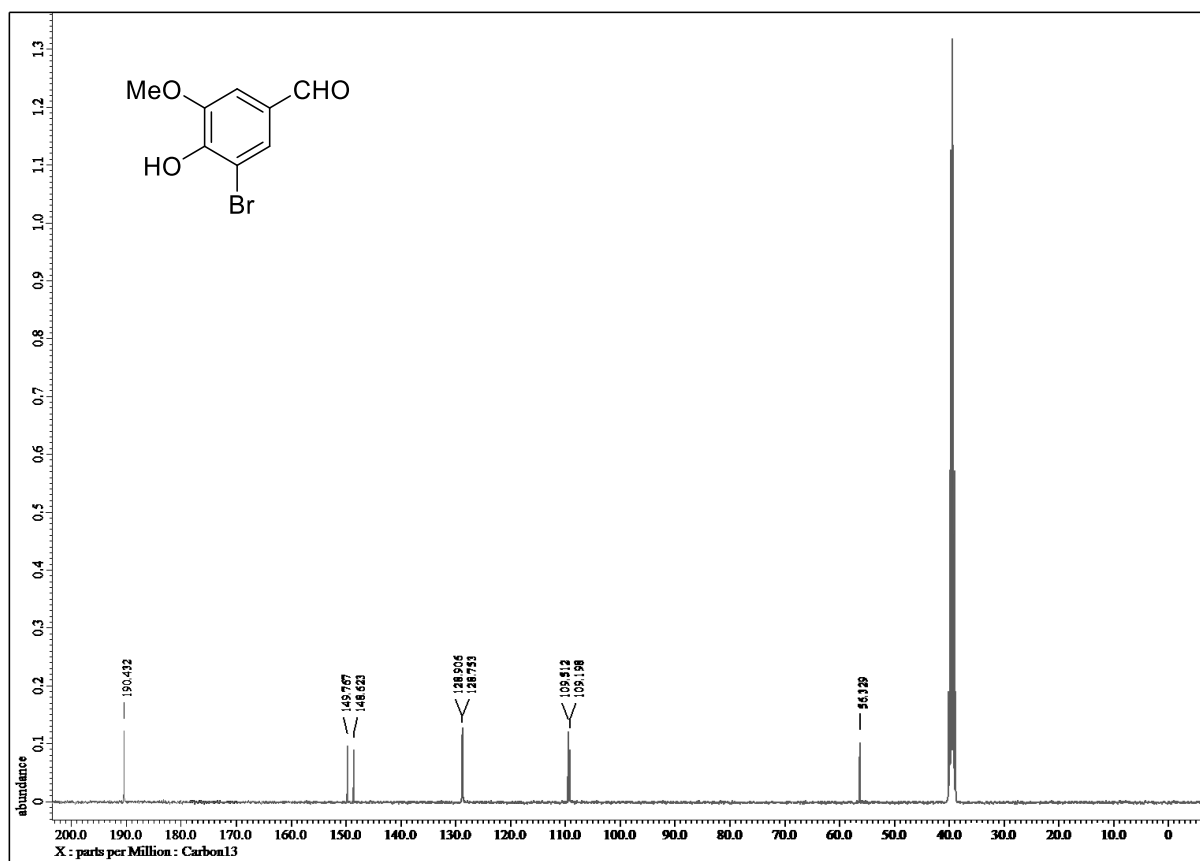


Sloučenina 21

^1H NMR spektrum

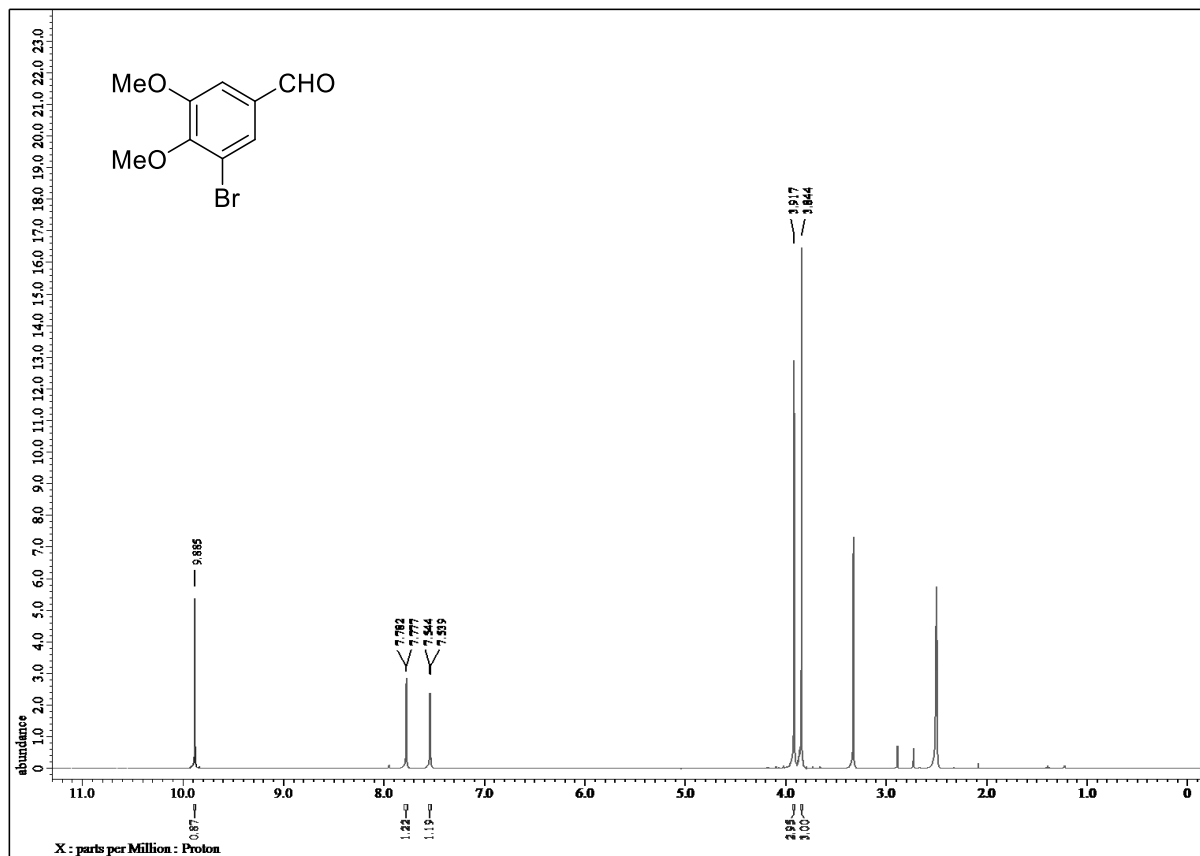


^{13}C NMR spektrum

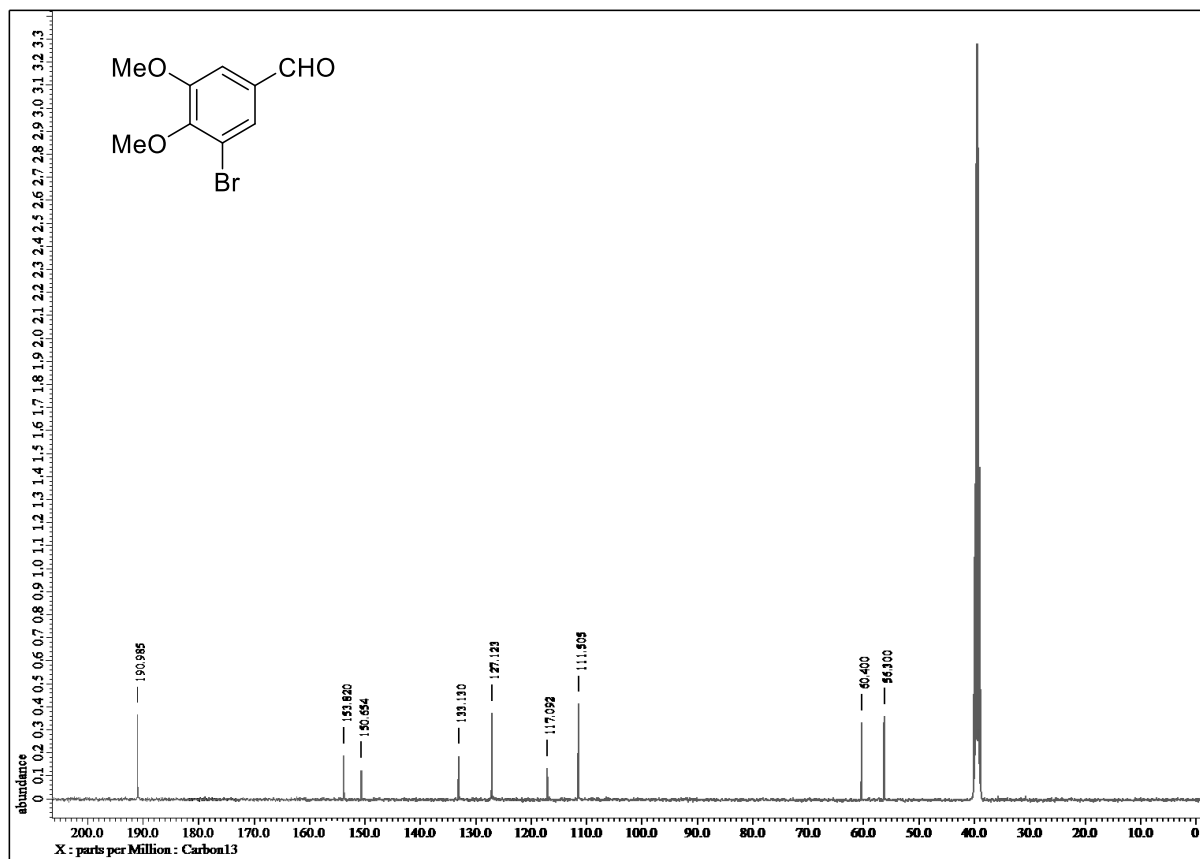


Sloučenina 22

^1H NMR spektrum

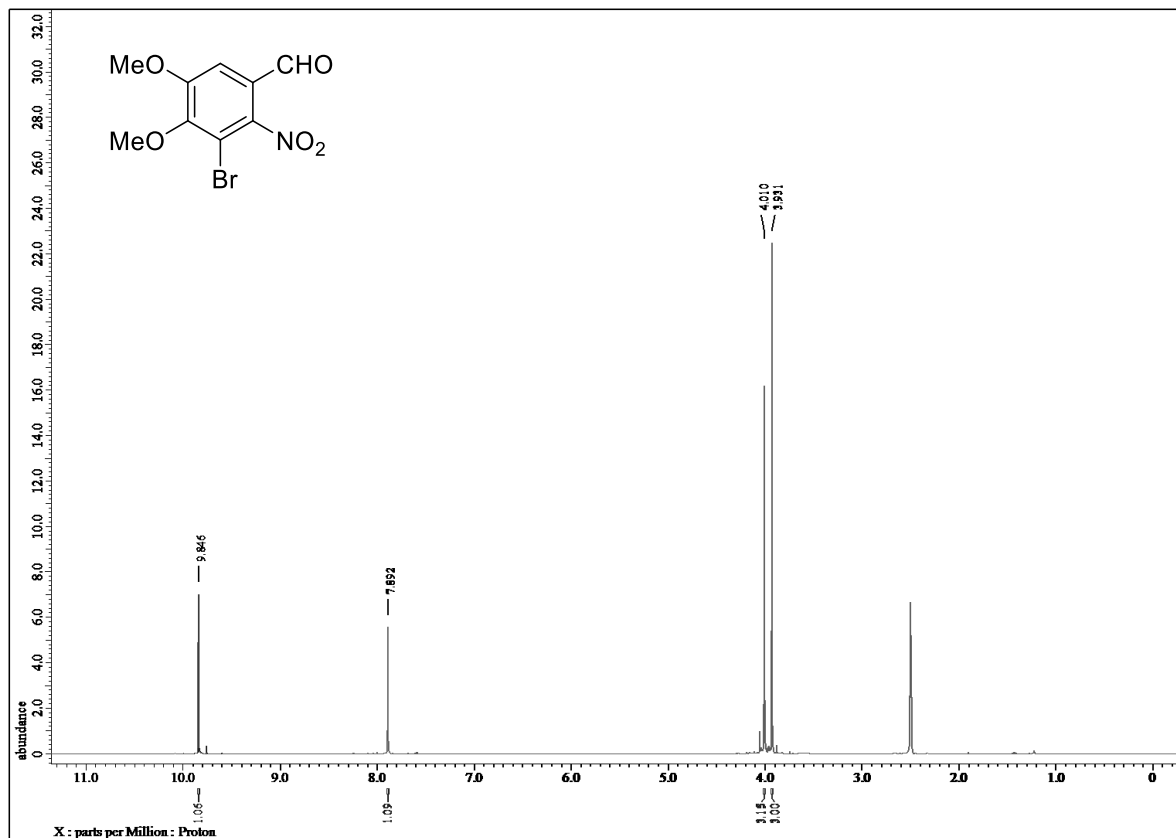


^{13}C NMR spektrum

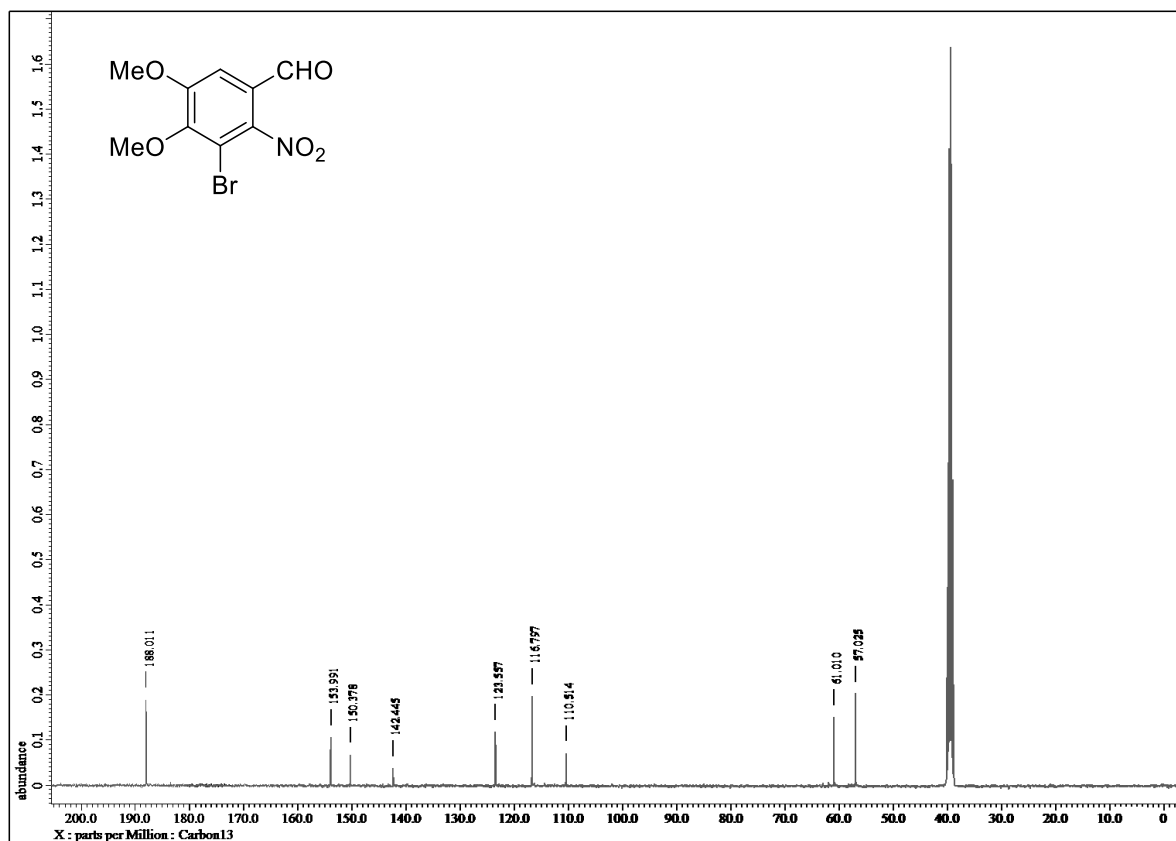


Sloučenina 23

^1H NMR spektrum

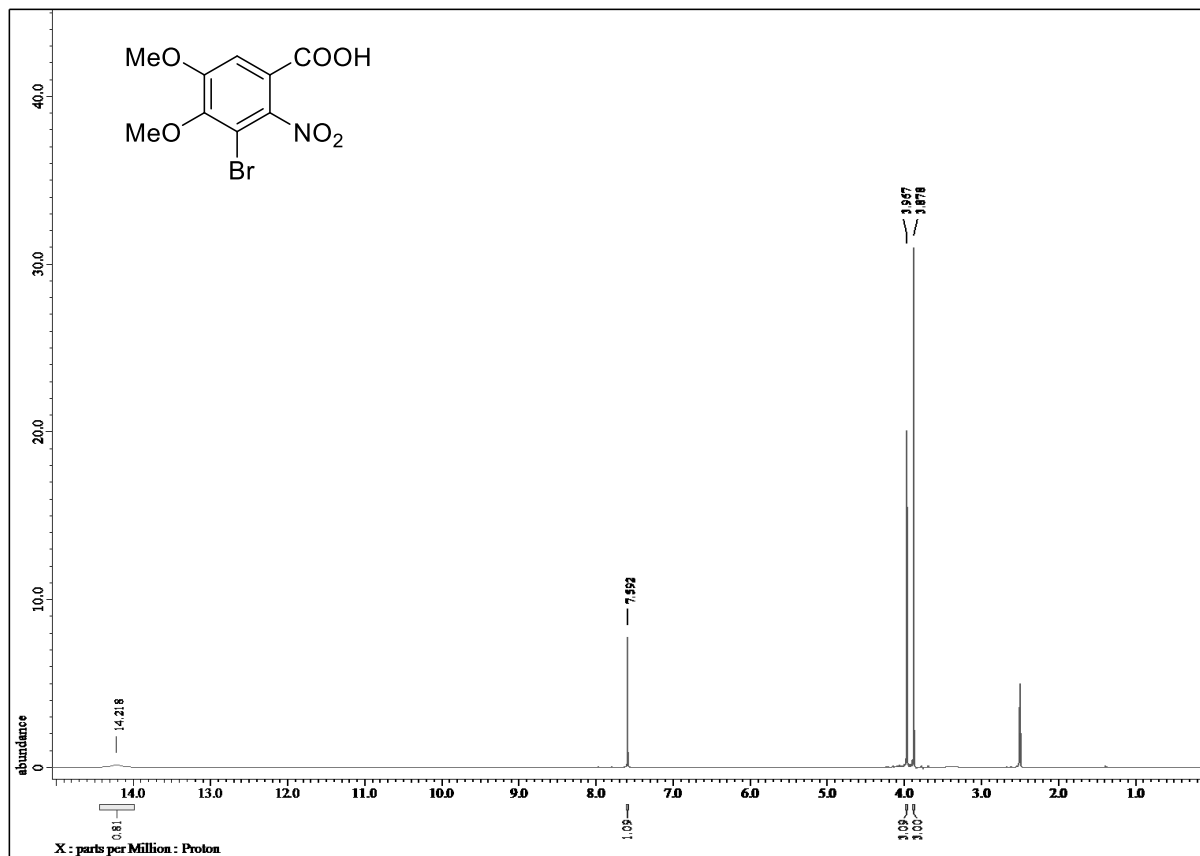


^{13}C NMR spektrum

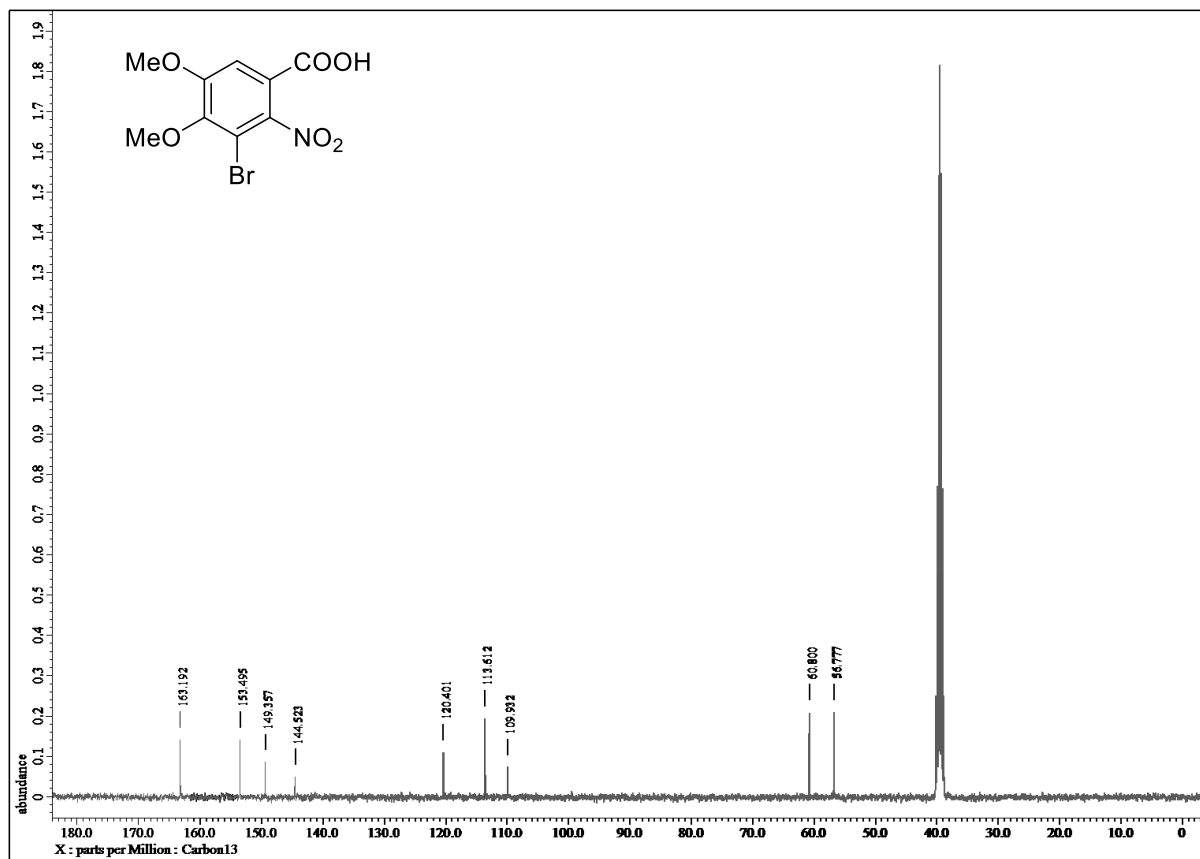


Sloučenina 25

^1H NMR spektrum

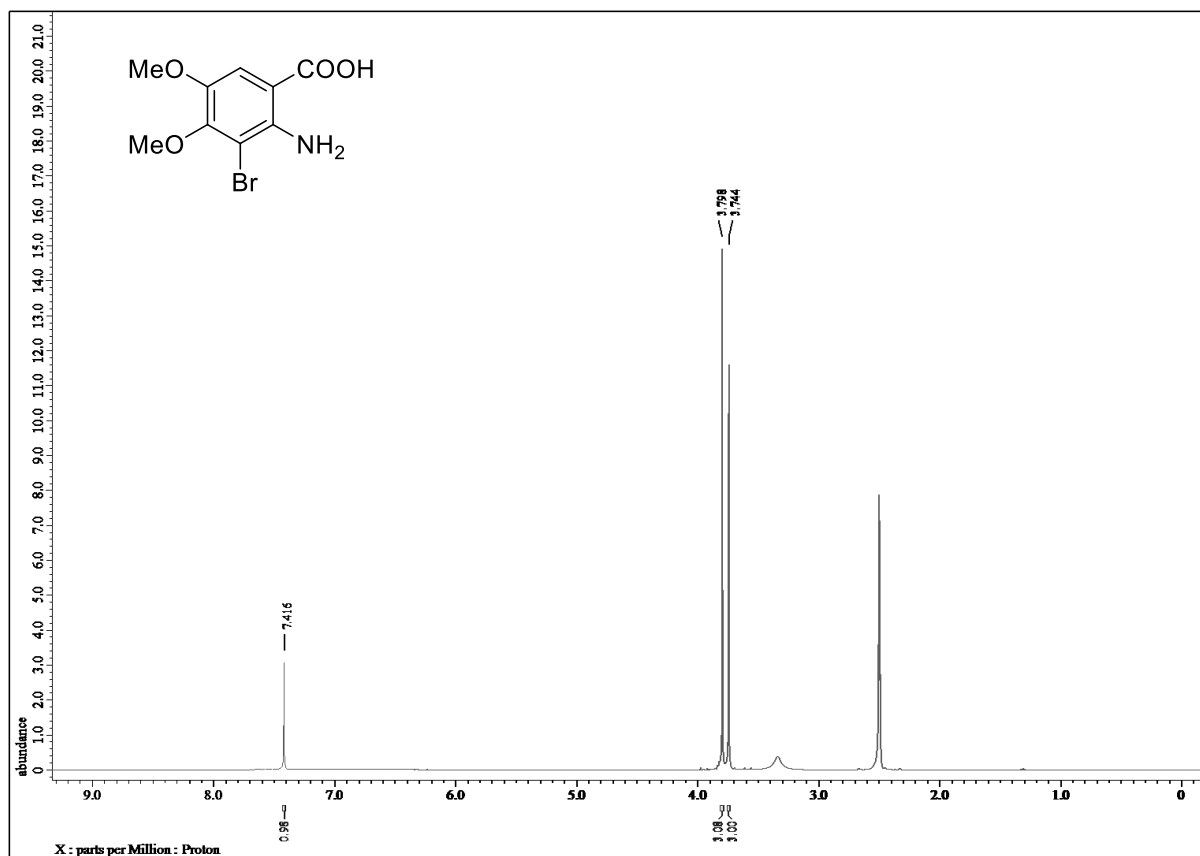


^{13}C NMR spektrum

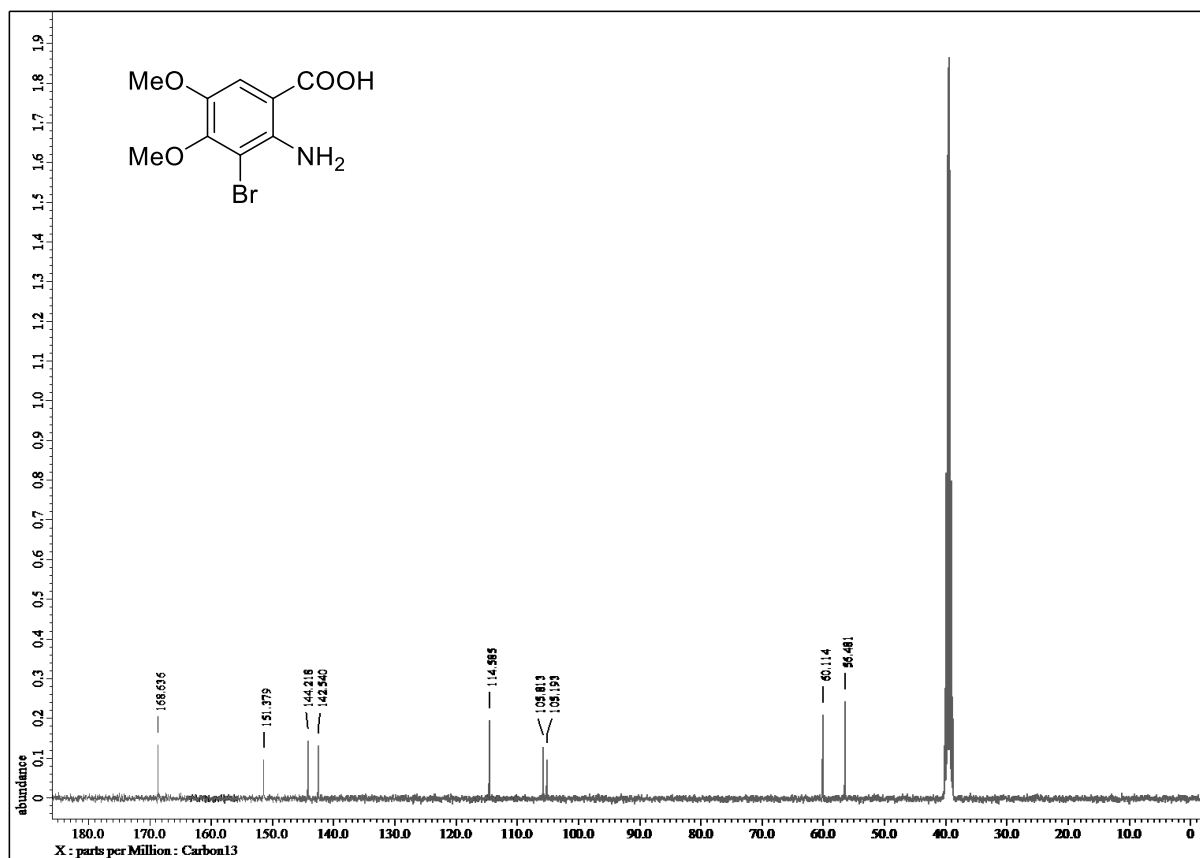


Sloučenina 7

^1H NMR spektrum

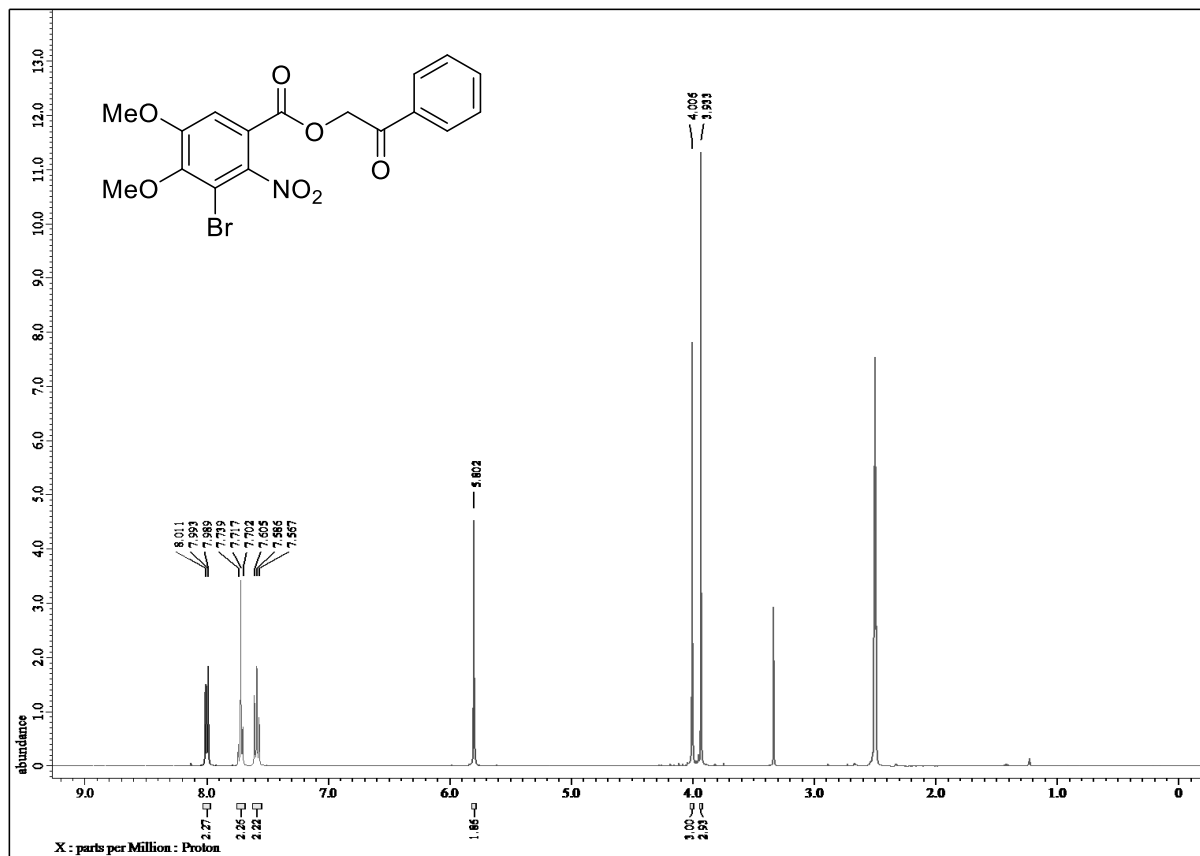


^{13}C NMR spektrum

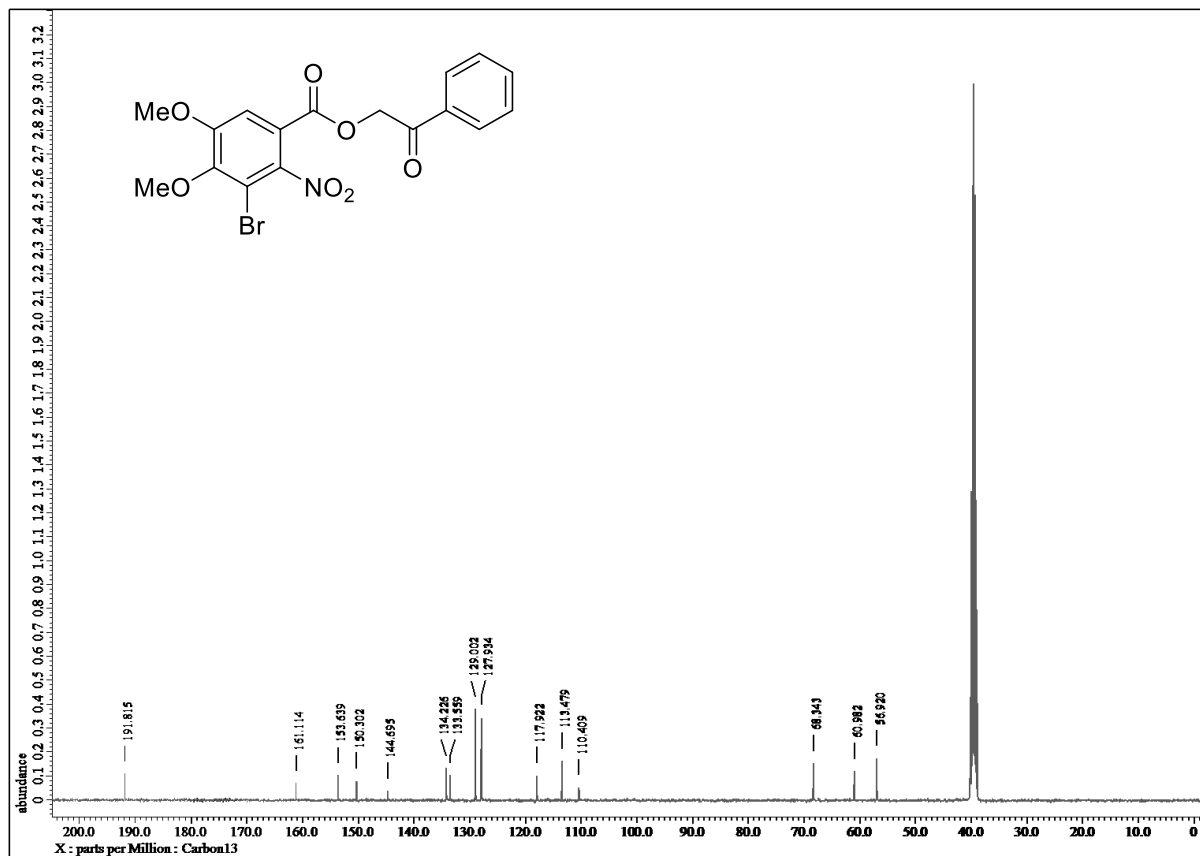


Sloučenina 27

^1H NMR spektrum

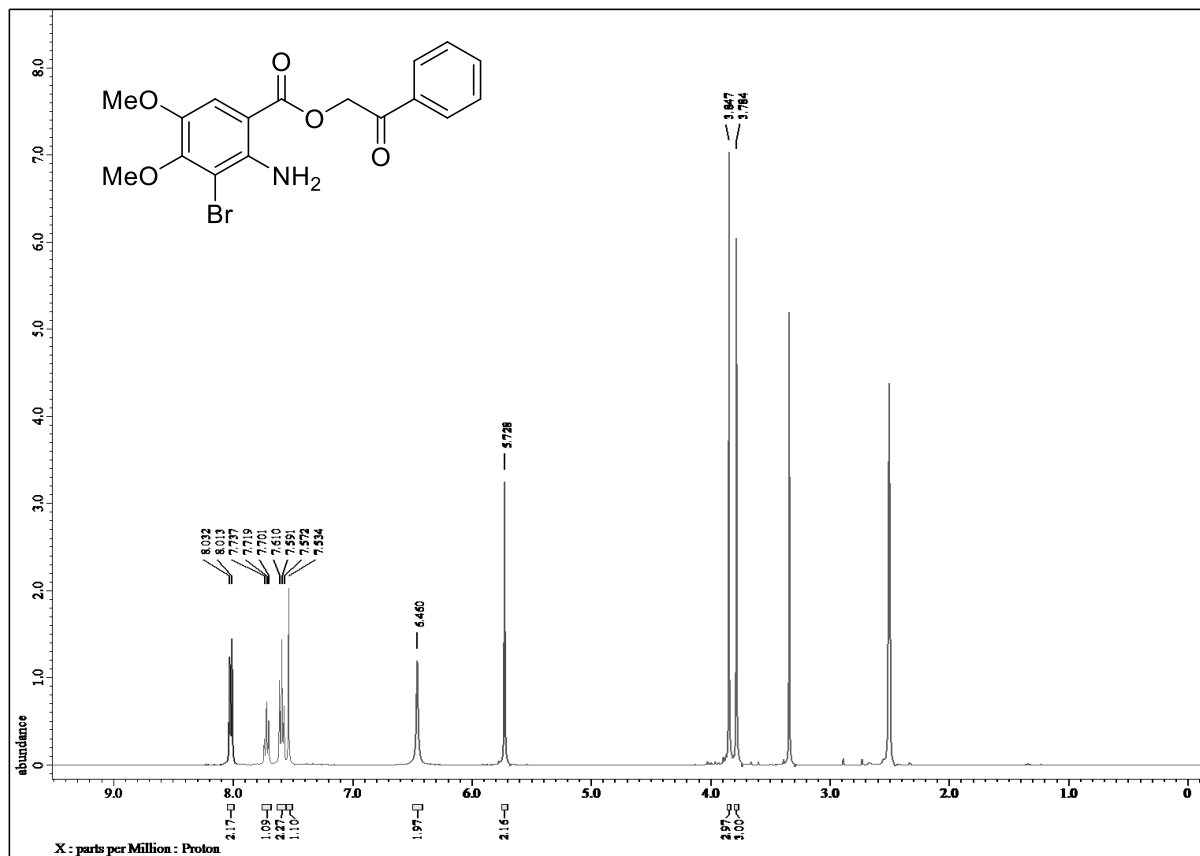


^{13}C NMR spektrum

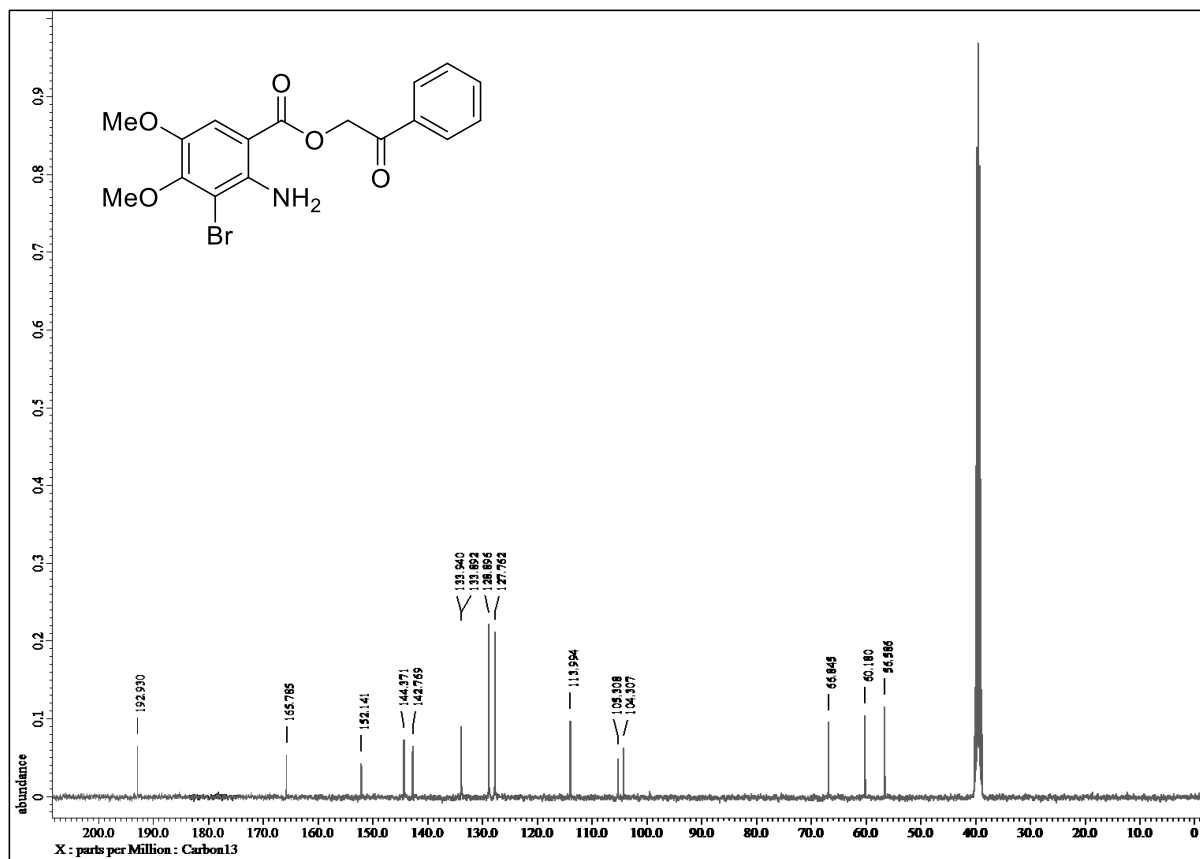


Sloučenina 28

¹H NMR spektrum

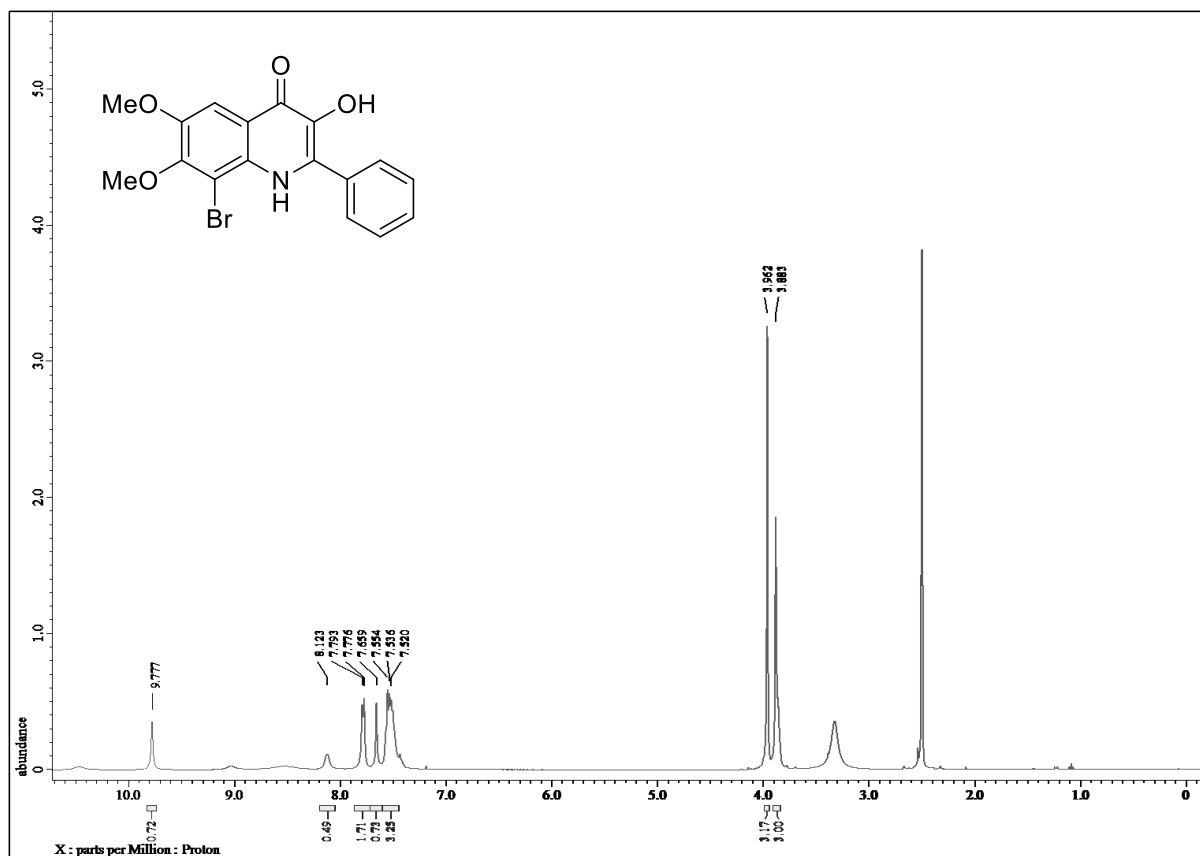


¹³C NMR spektrum

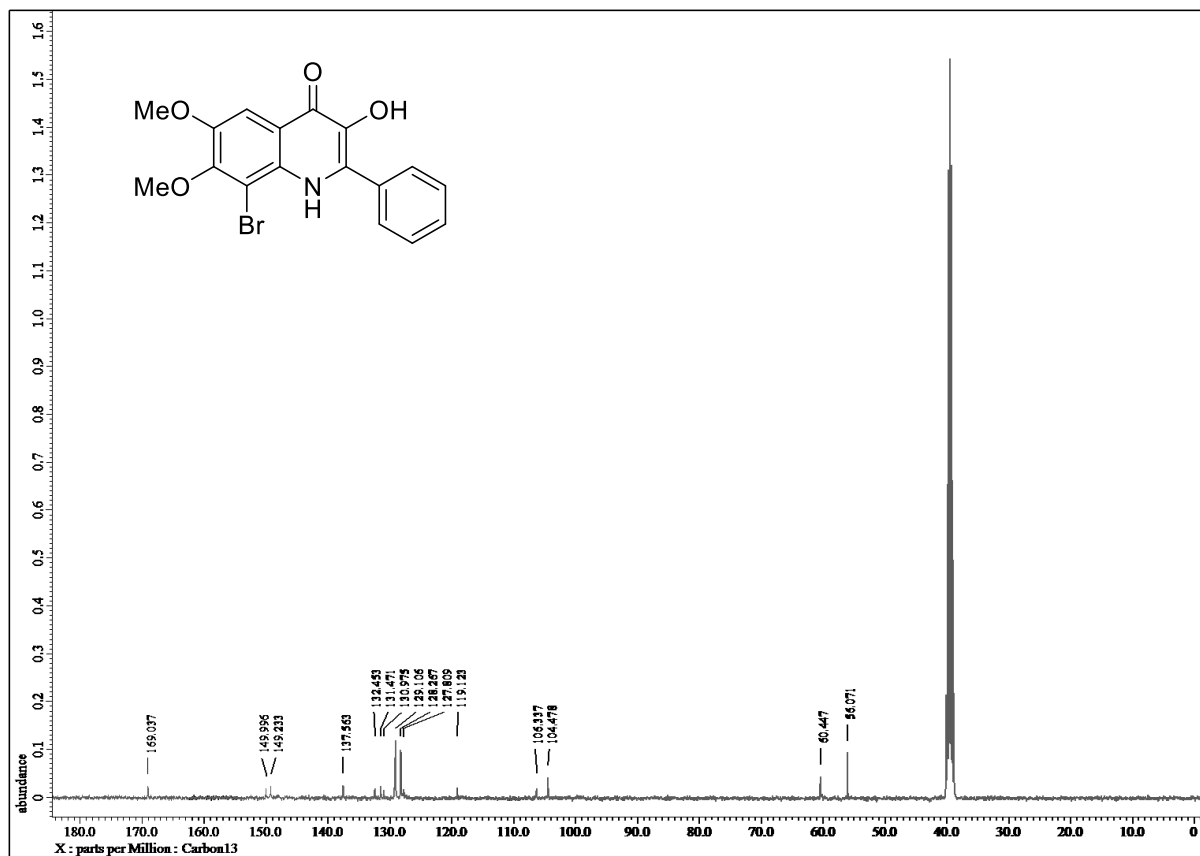


Sloučenina 4

^1H NMR spektrum

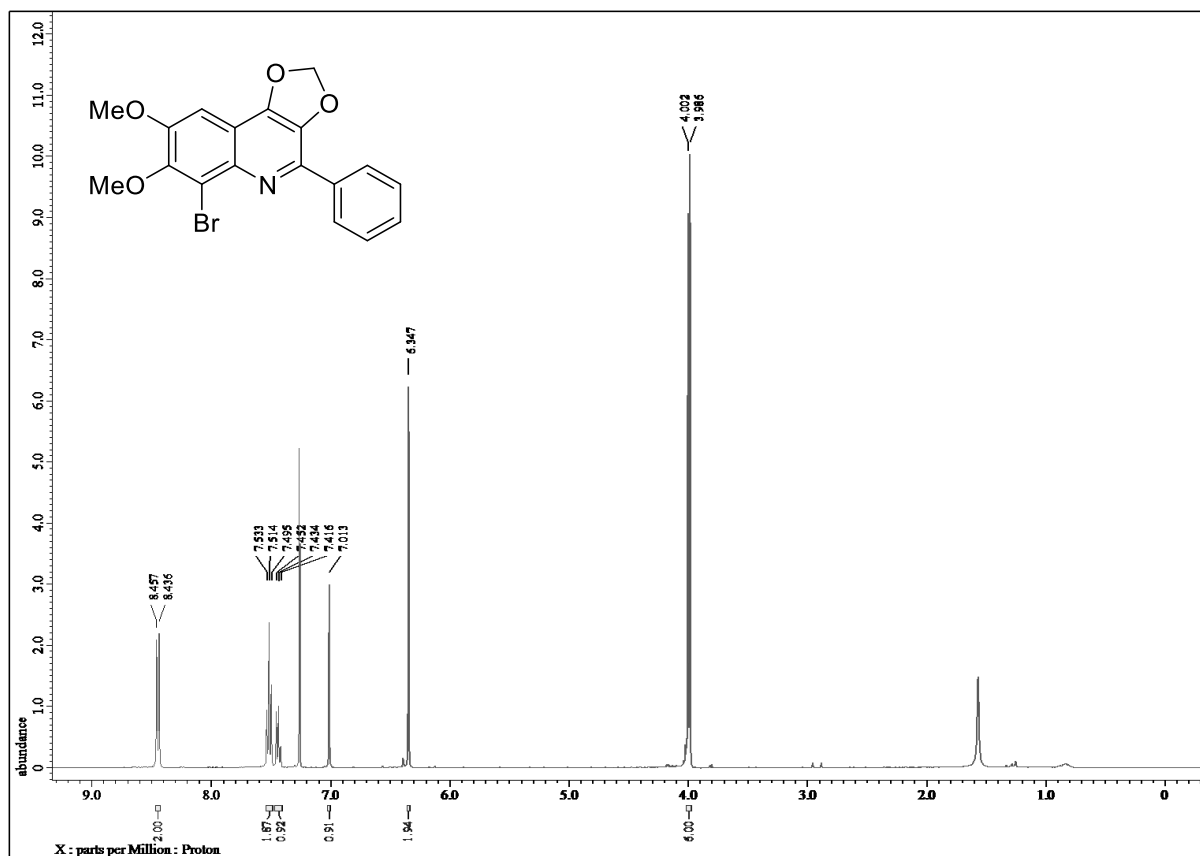


^{13}C NMR spektrum

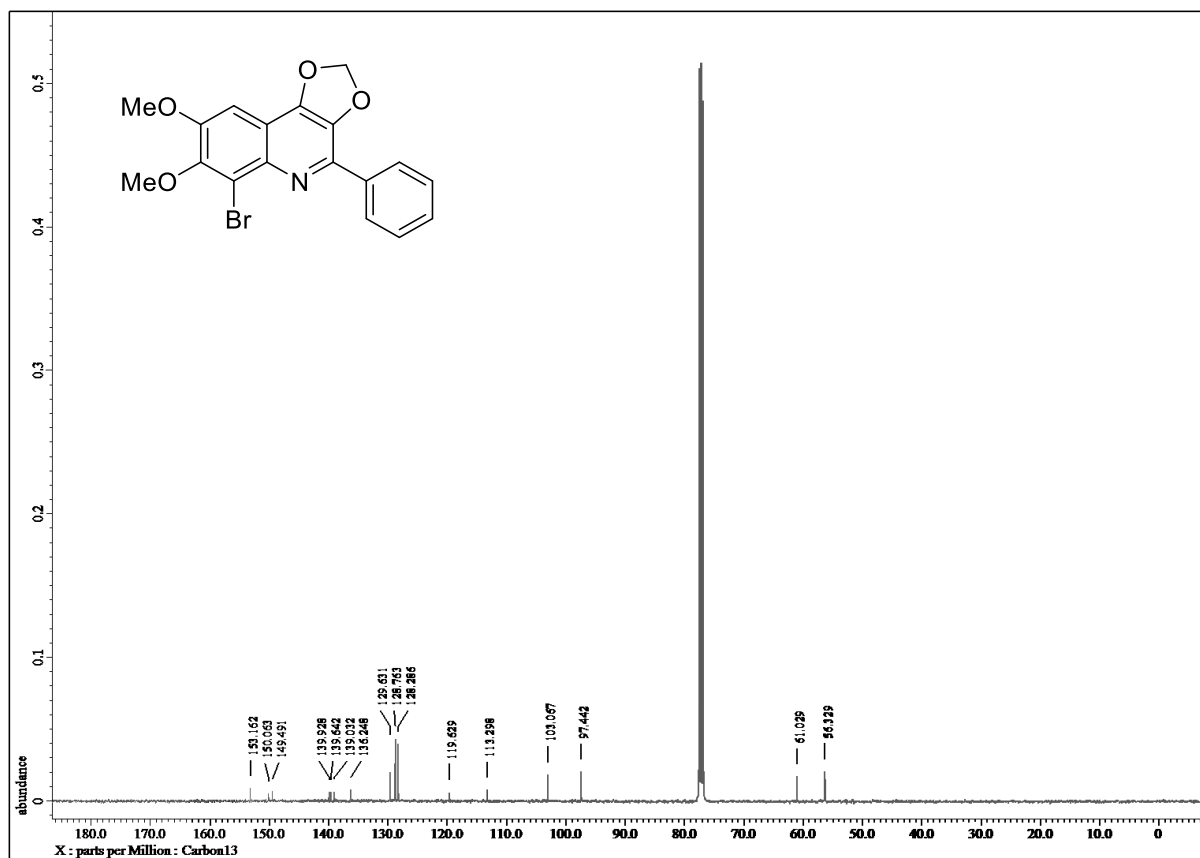


Sloučenina 35

^1H NMR spektrum

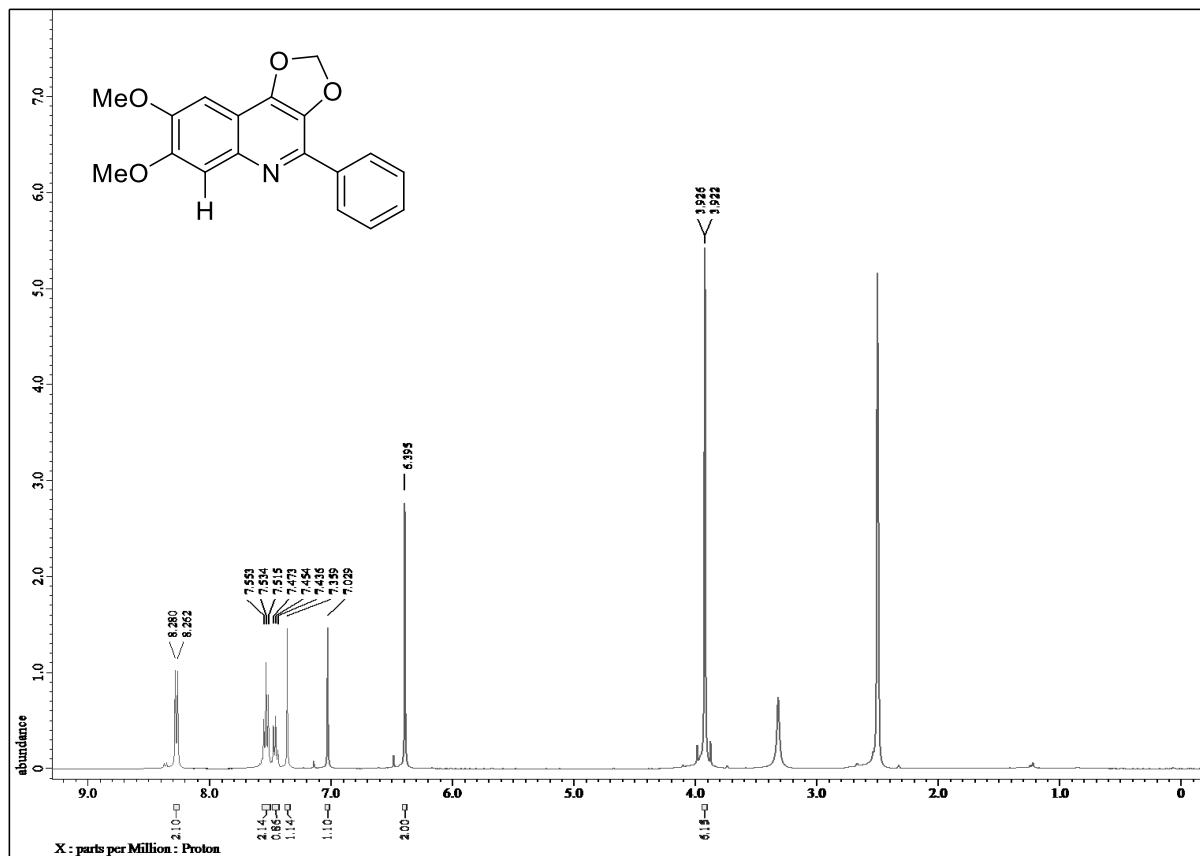


^{13}C NMR spektrum

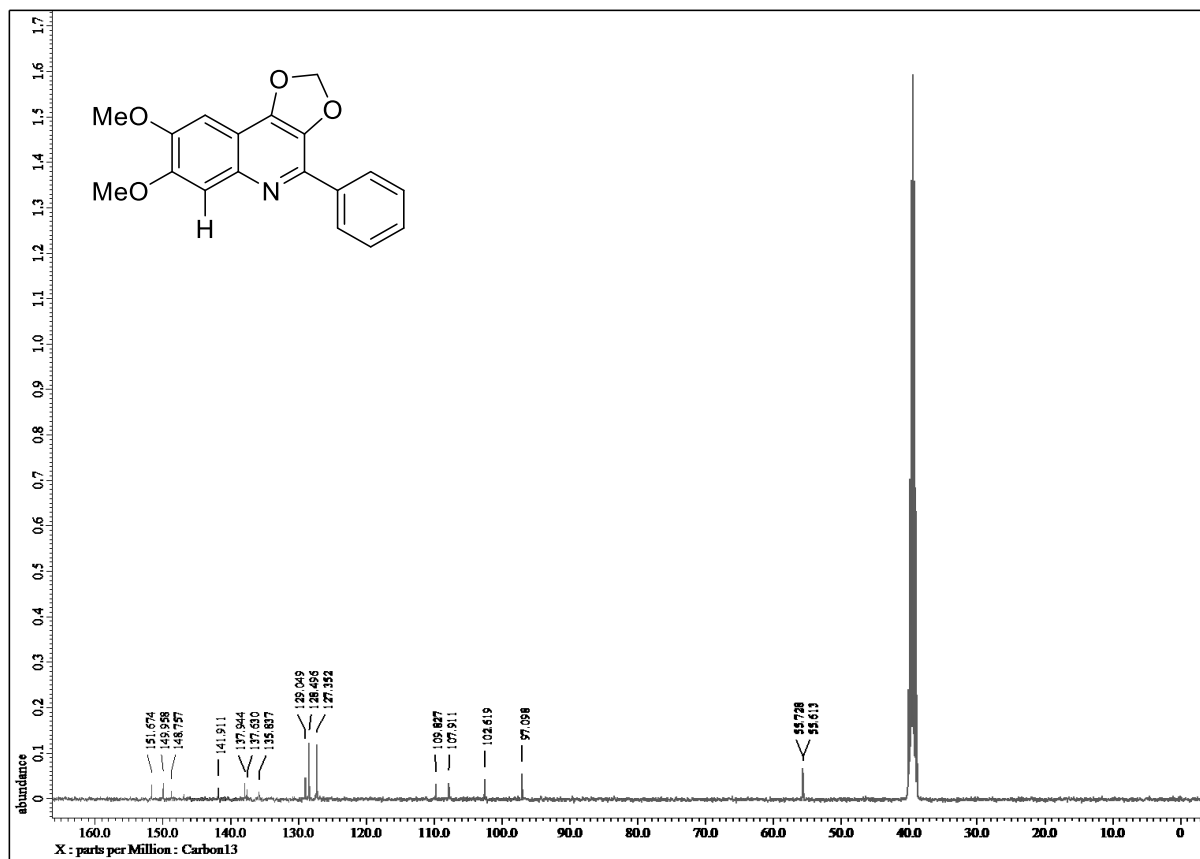


Sloučenina 41

¹H NMR spektrum

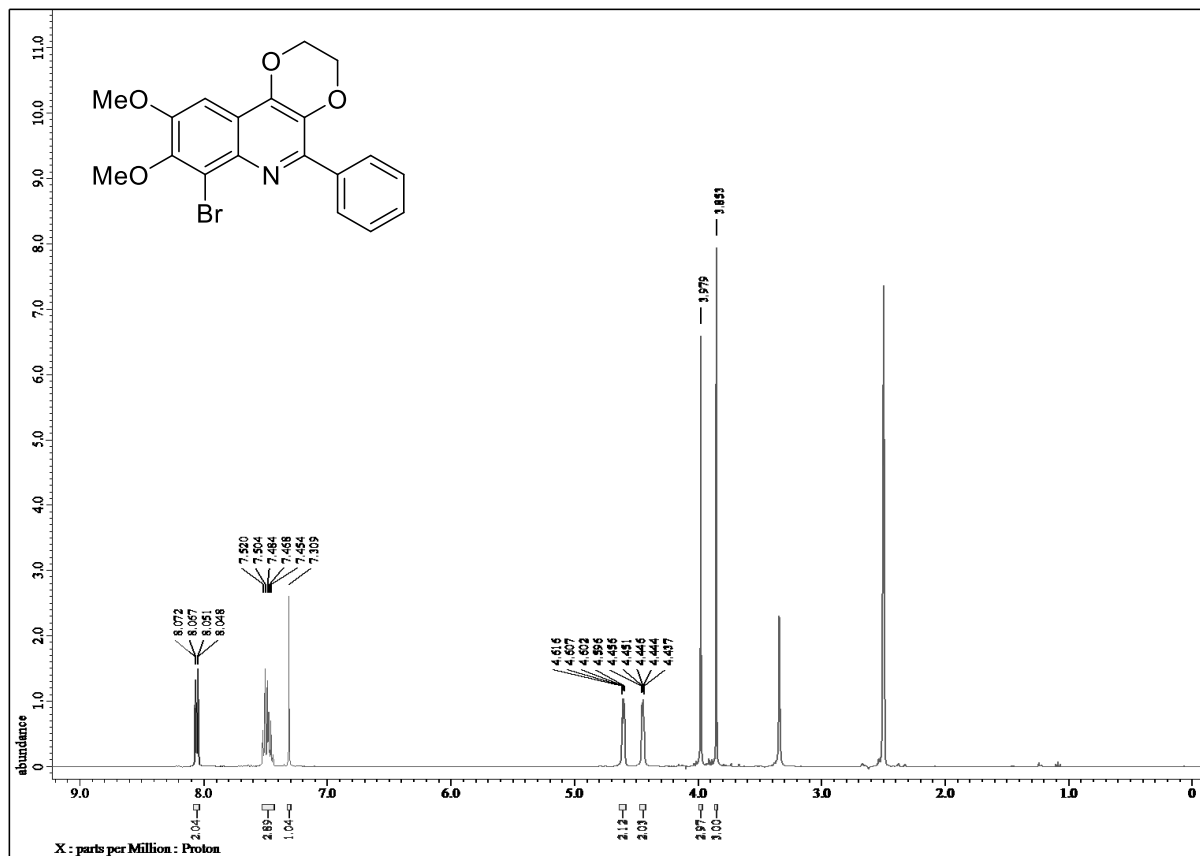


¹³C NMR spektrum

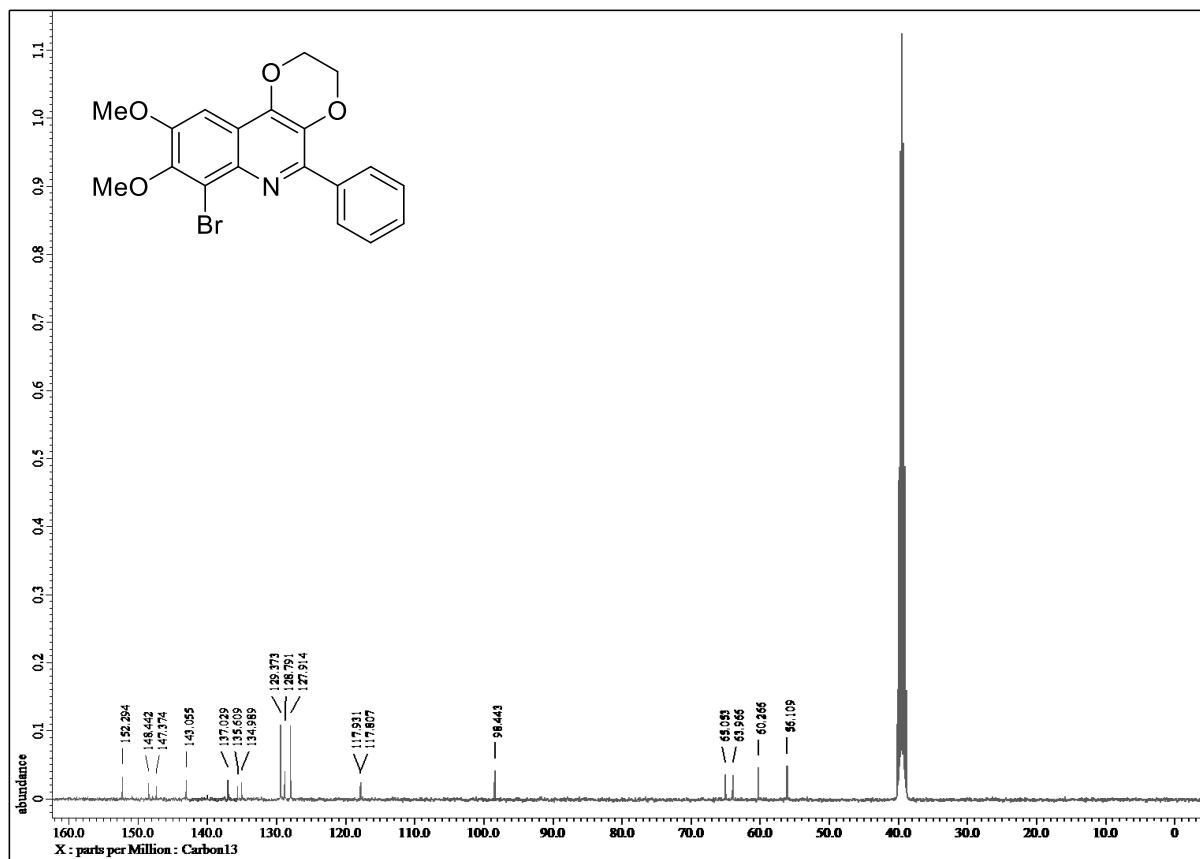


Sloučenina 43

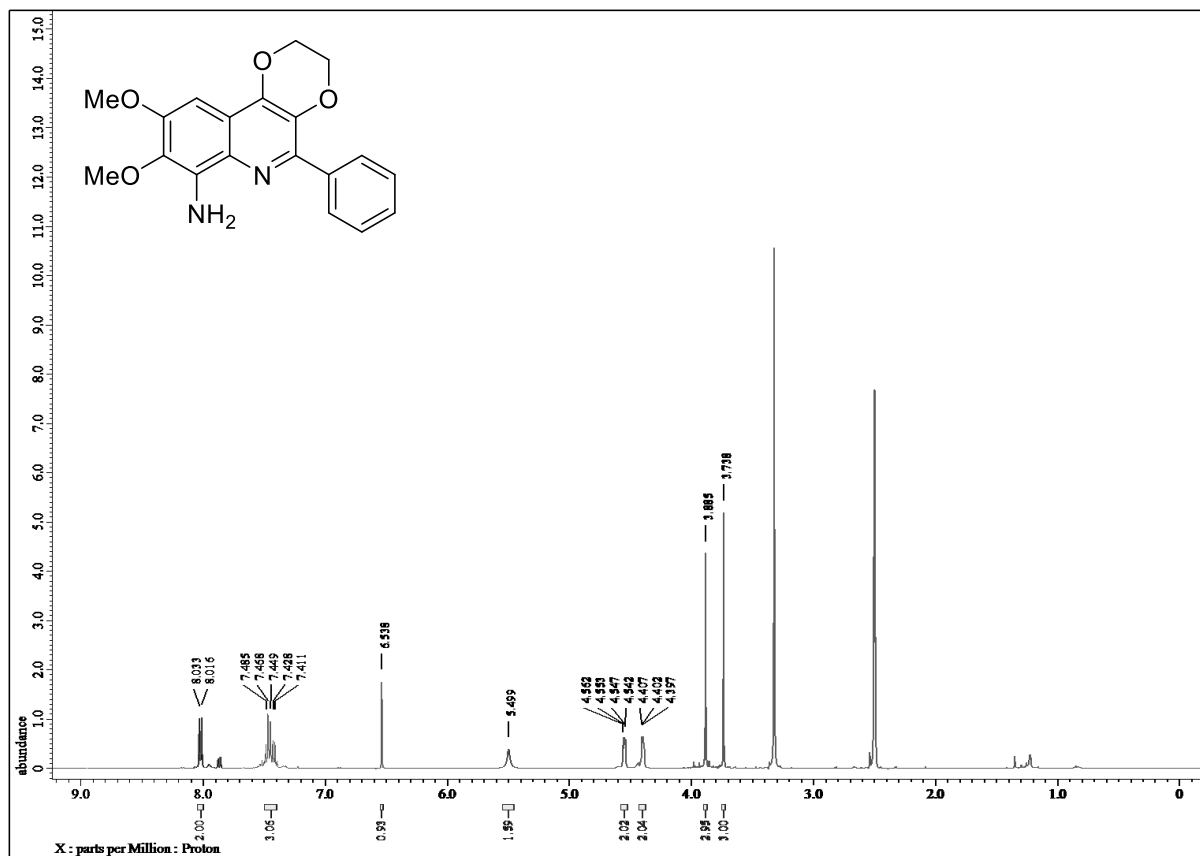
¹H NMR spektrum



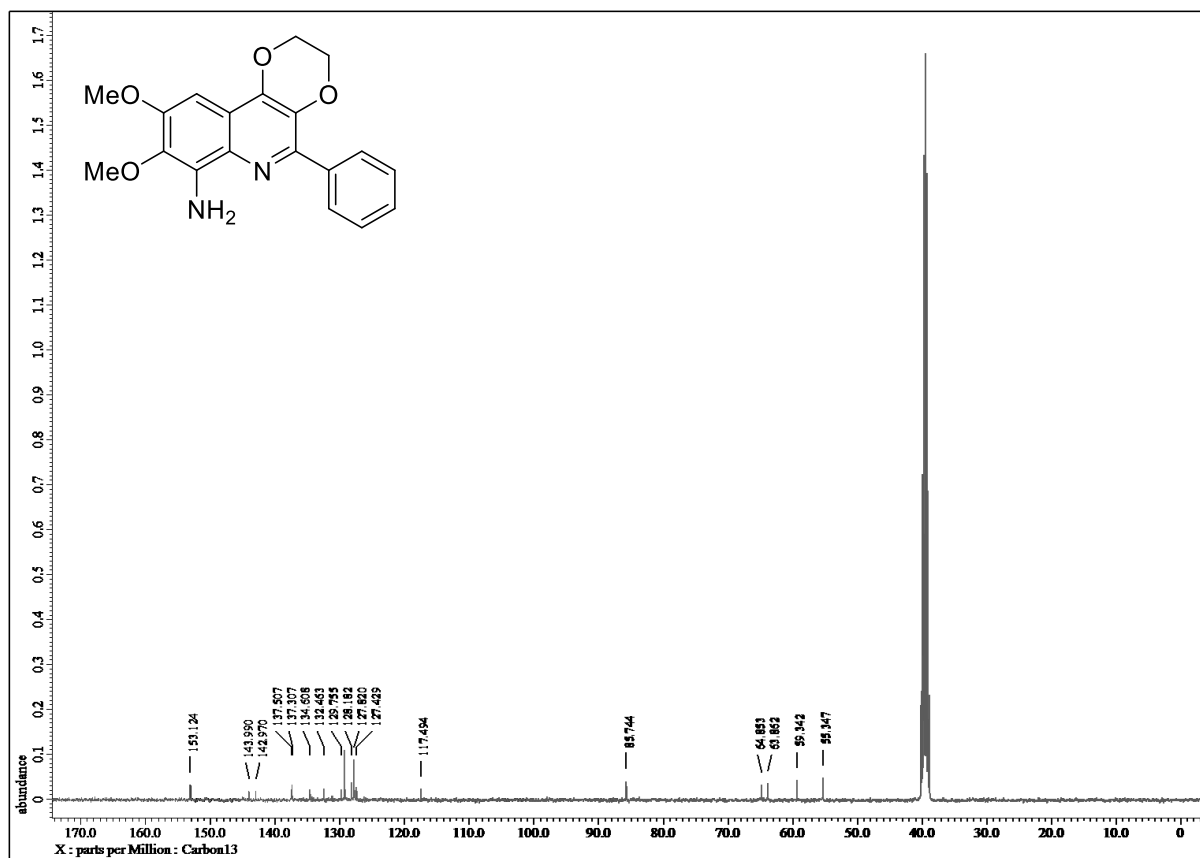
¹³C NMR spektrum



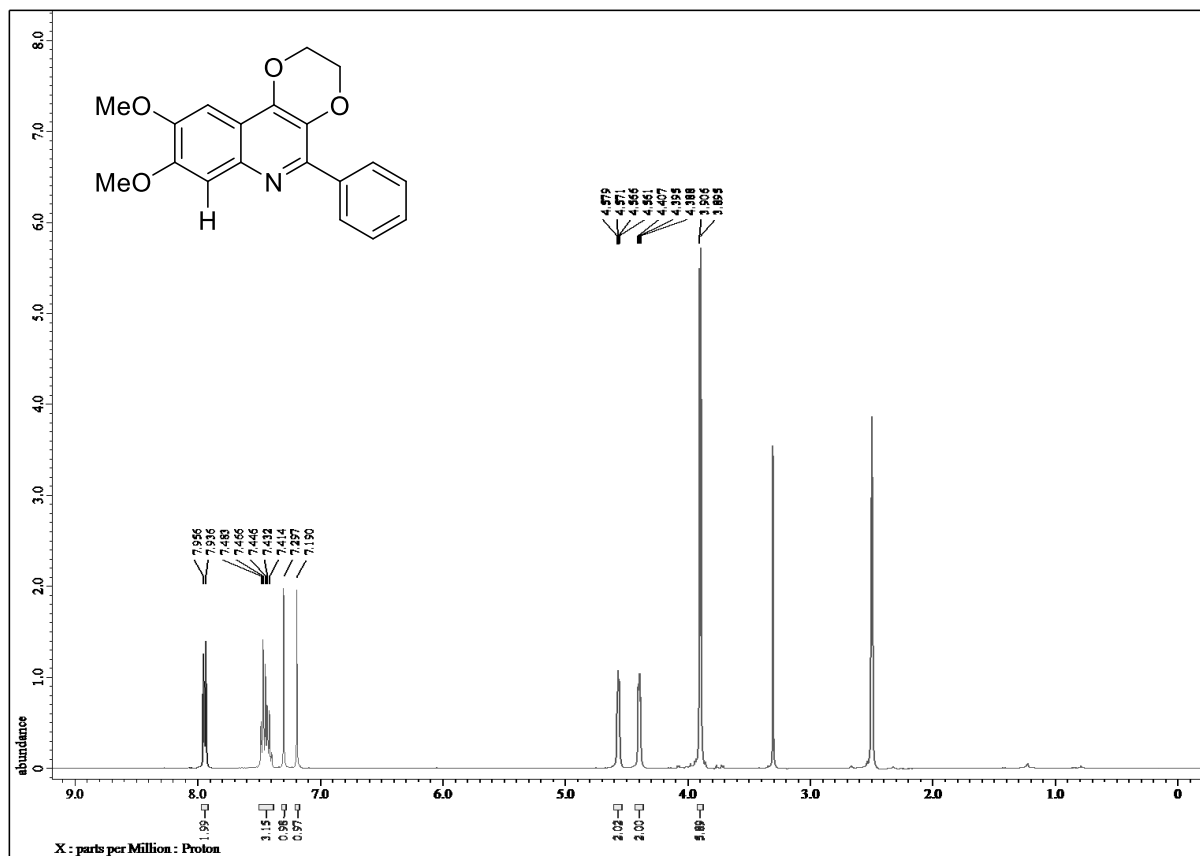
Sloučenina **50**
 ^1H NMR spektrum



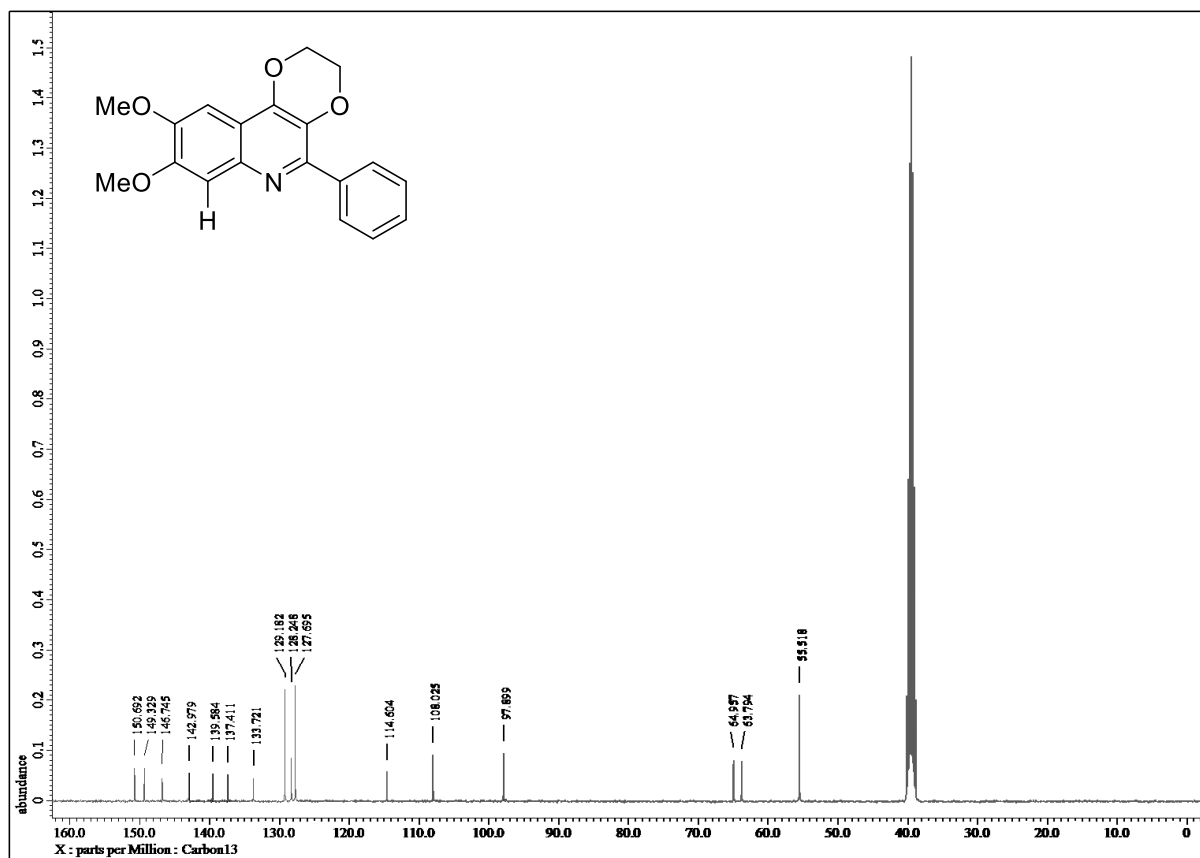
^{13}C NMR spektrum



Sloučenina 46
¹H NMR spektrum

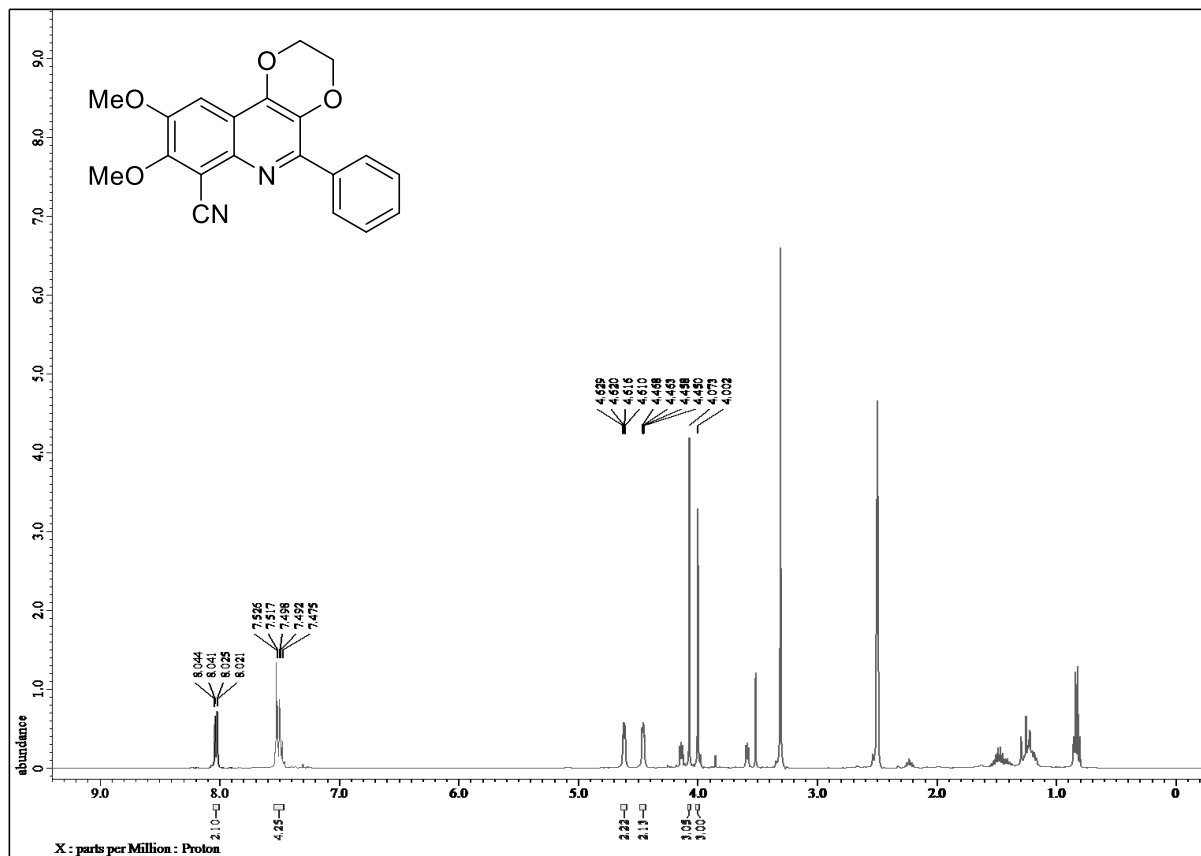


¹³C NMR spektrum



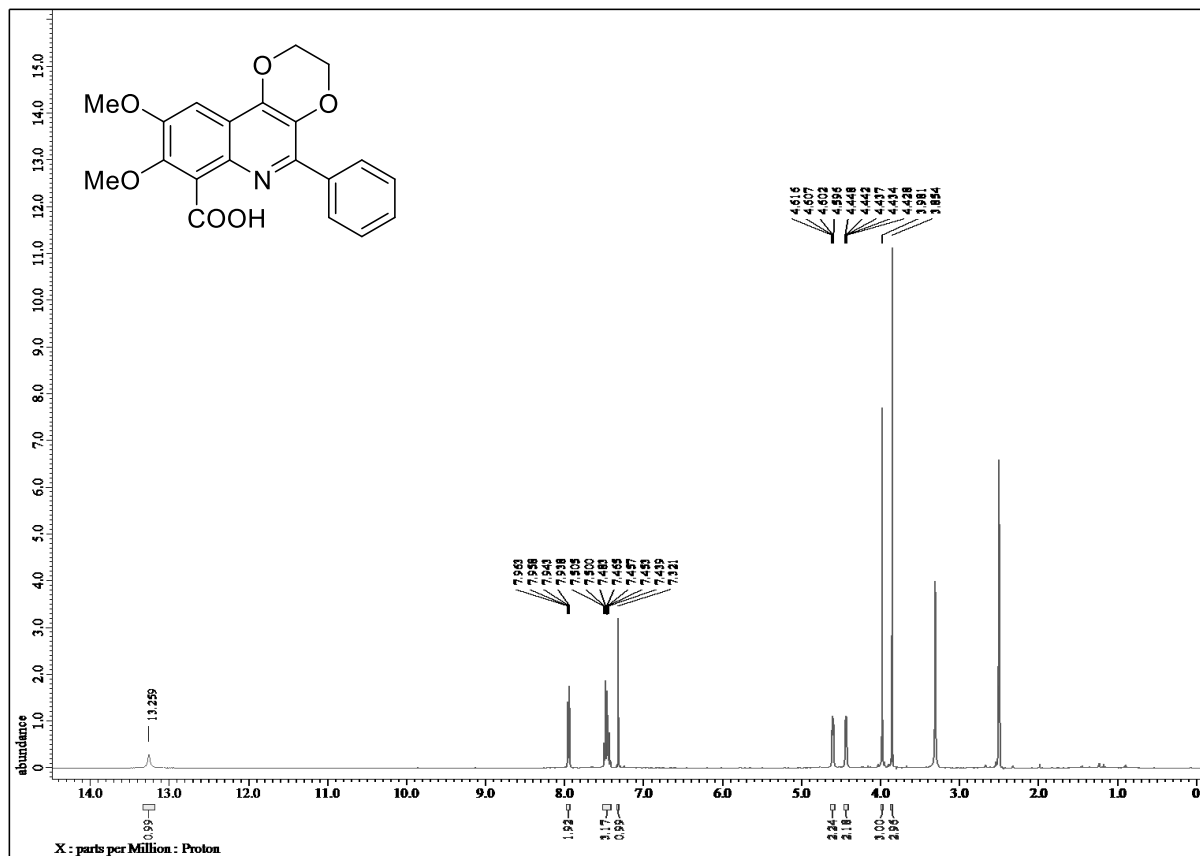
Sloučenina 51

^1H NMR spektrum

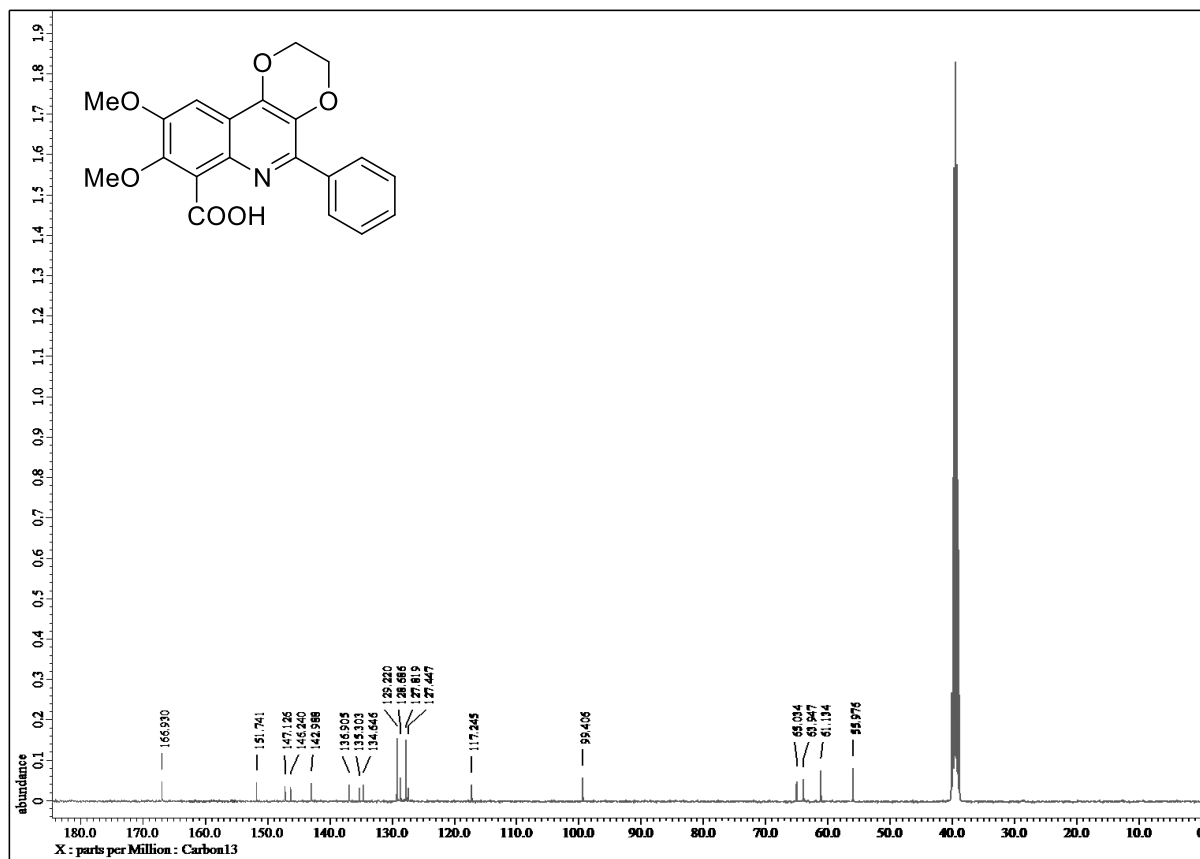


Sloučenina 62

^1H NMR spektrum

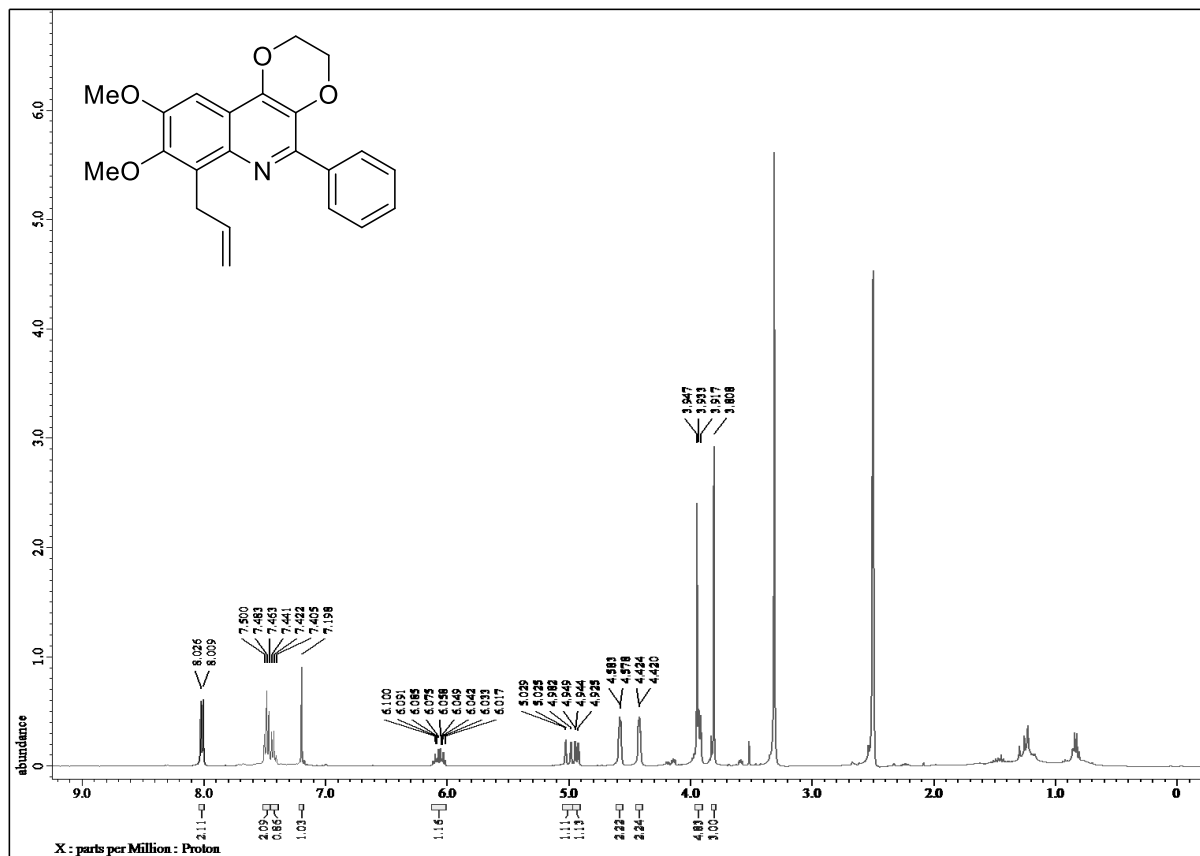


^{13}C NMR spektrum

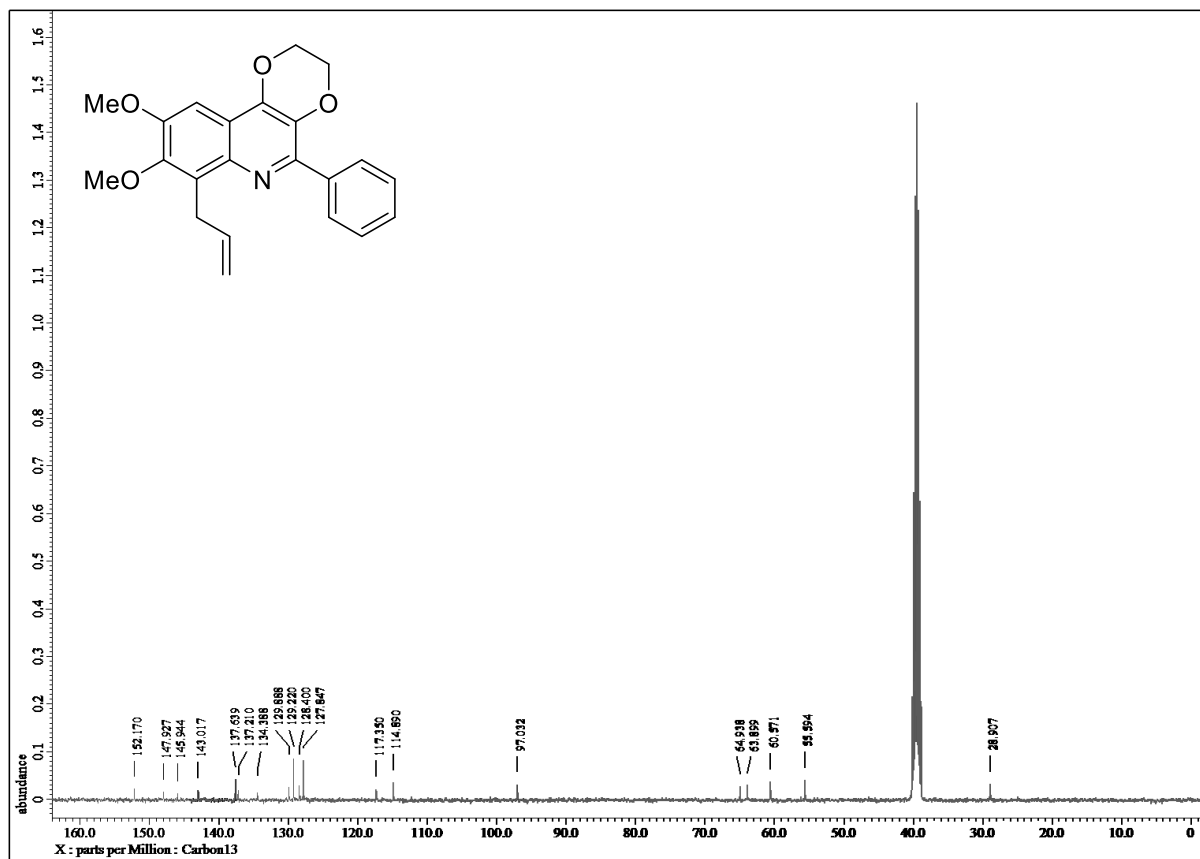


Sloučenina 64

¹H NMR spektrum

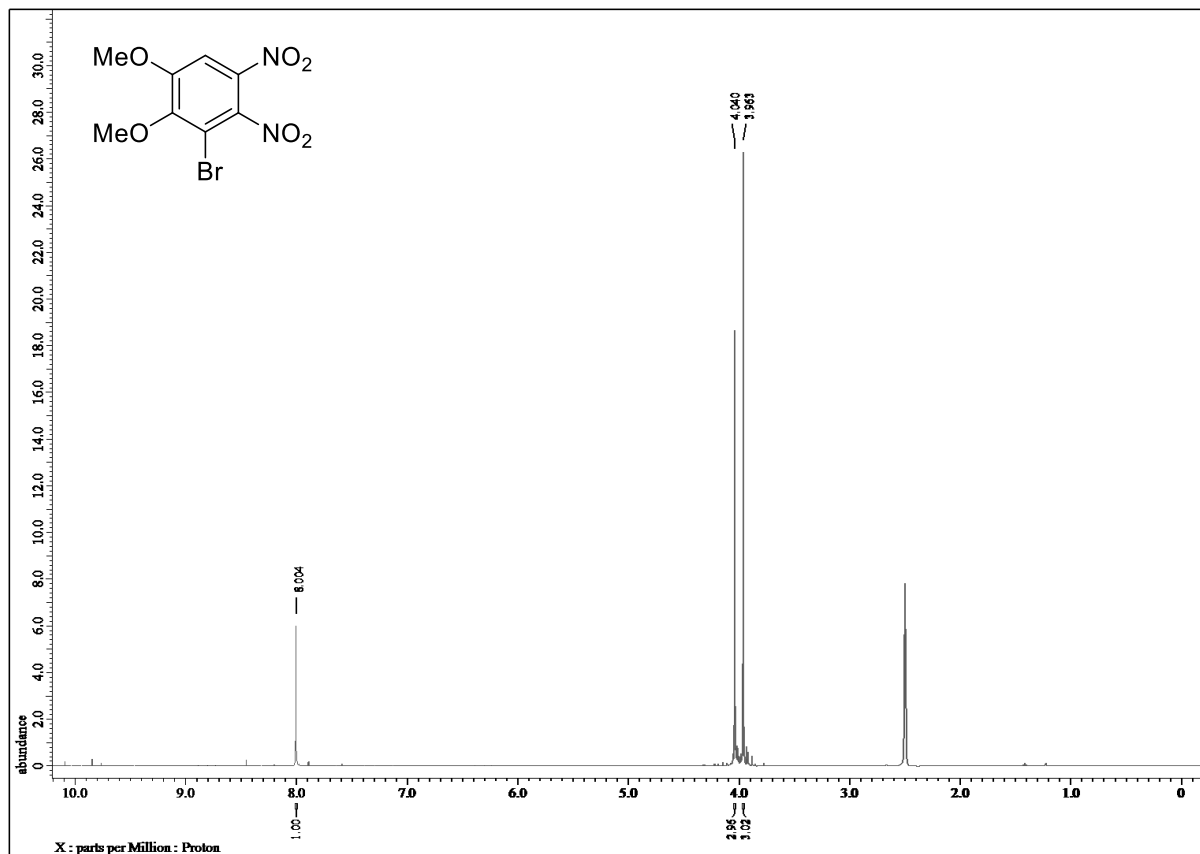


¹³C NMR spektrum

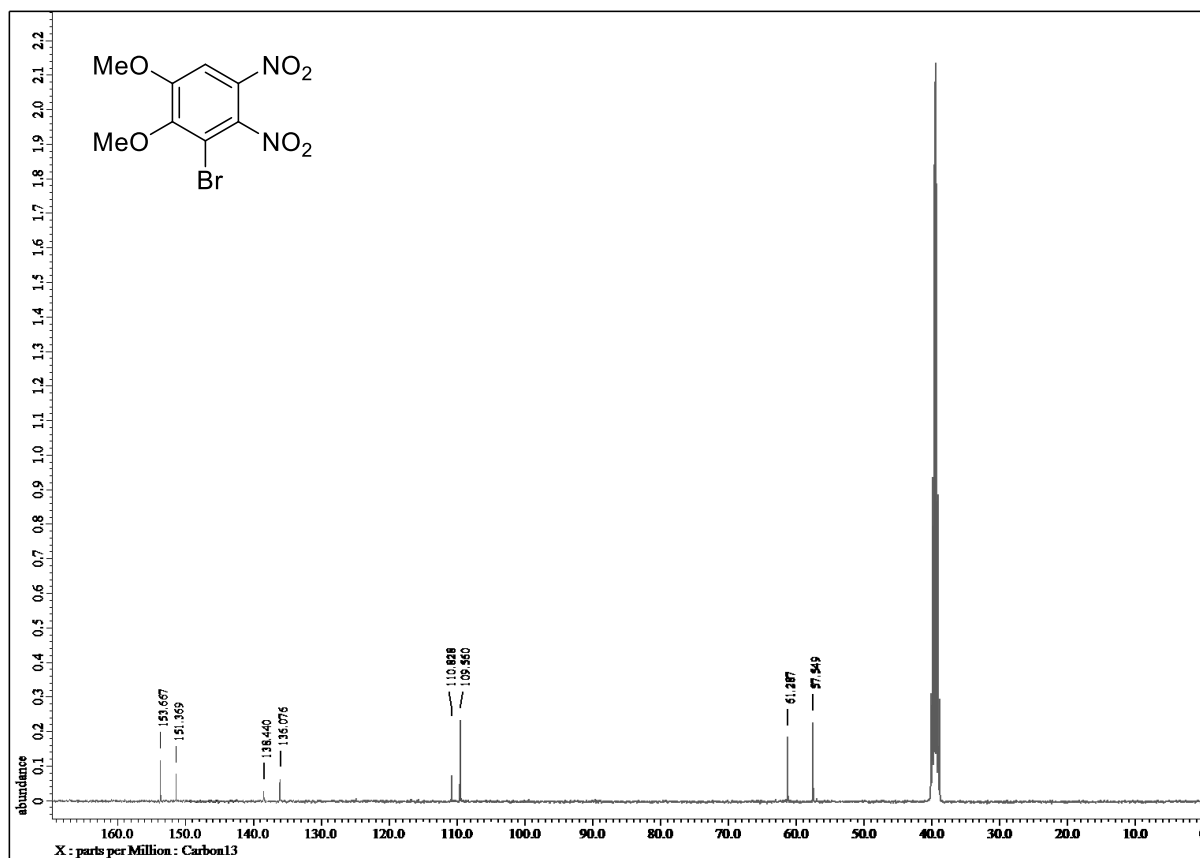


Sloučenina 24

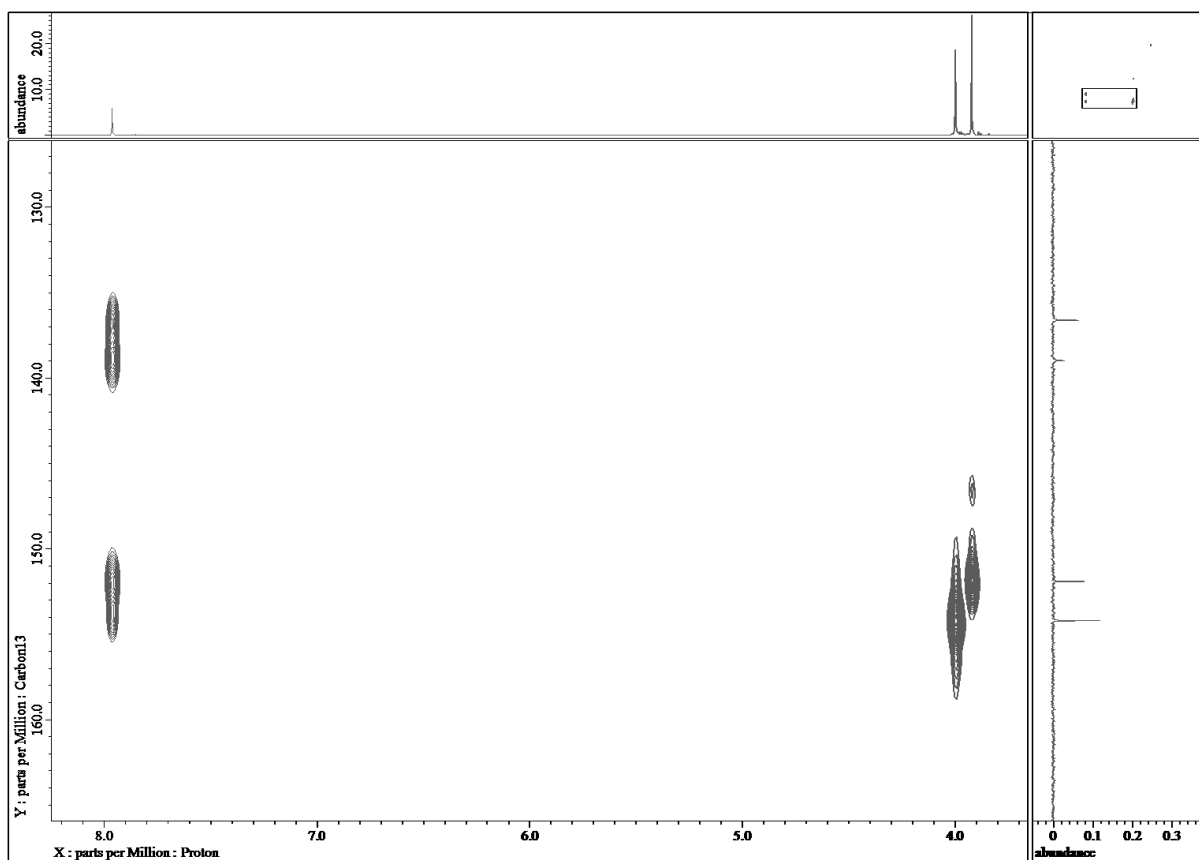
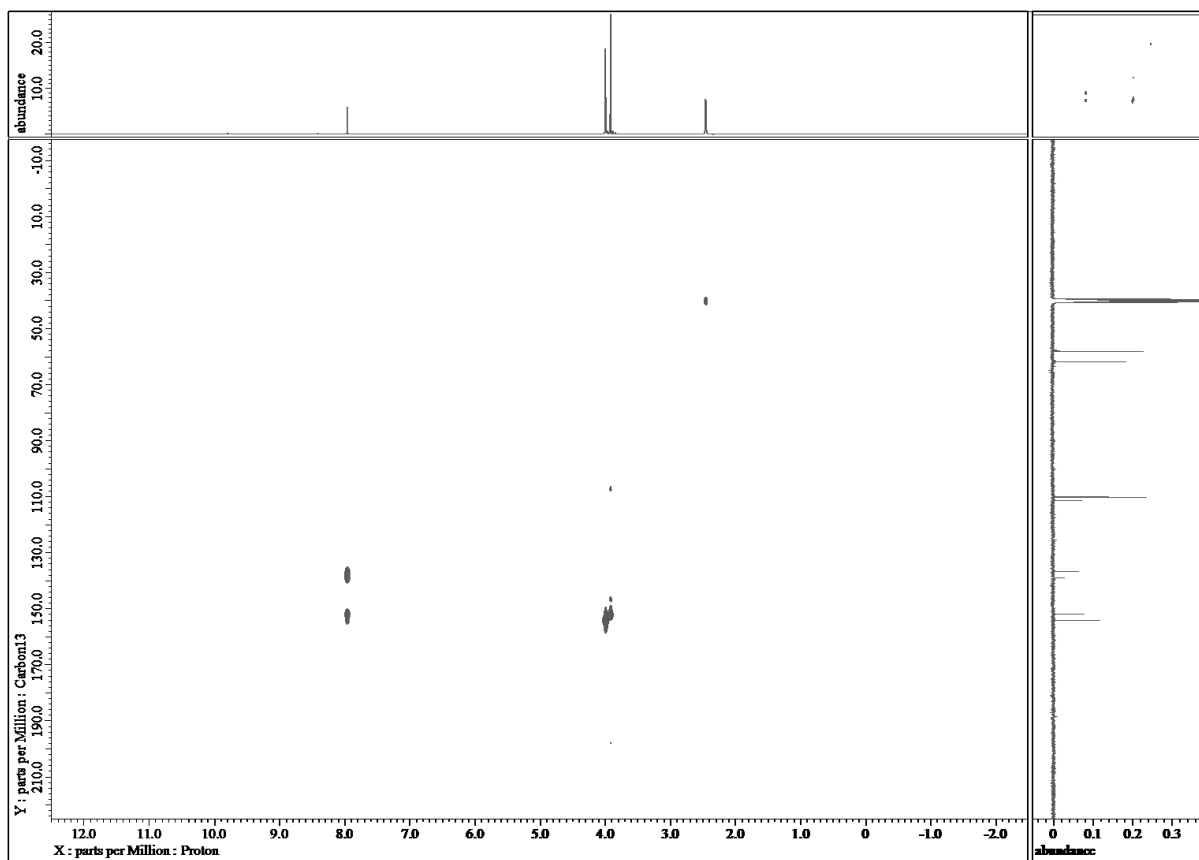
^1H NMR spektrum



^{13}C NMR spektrum

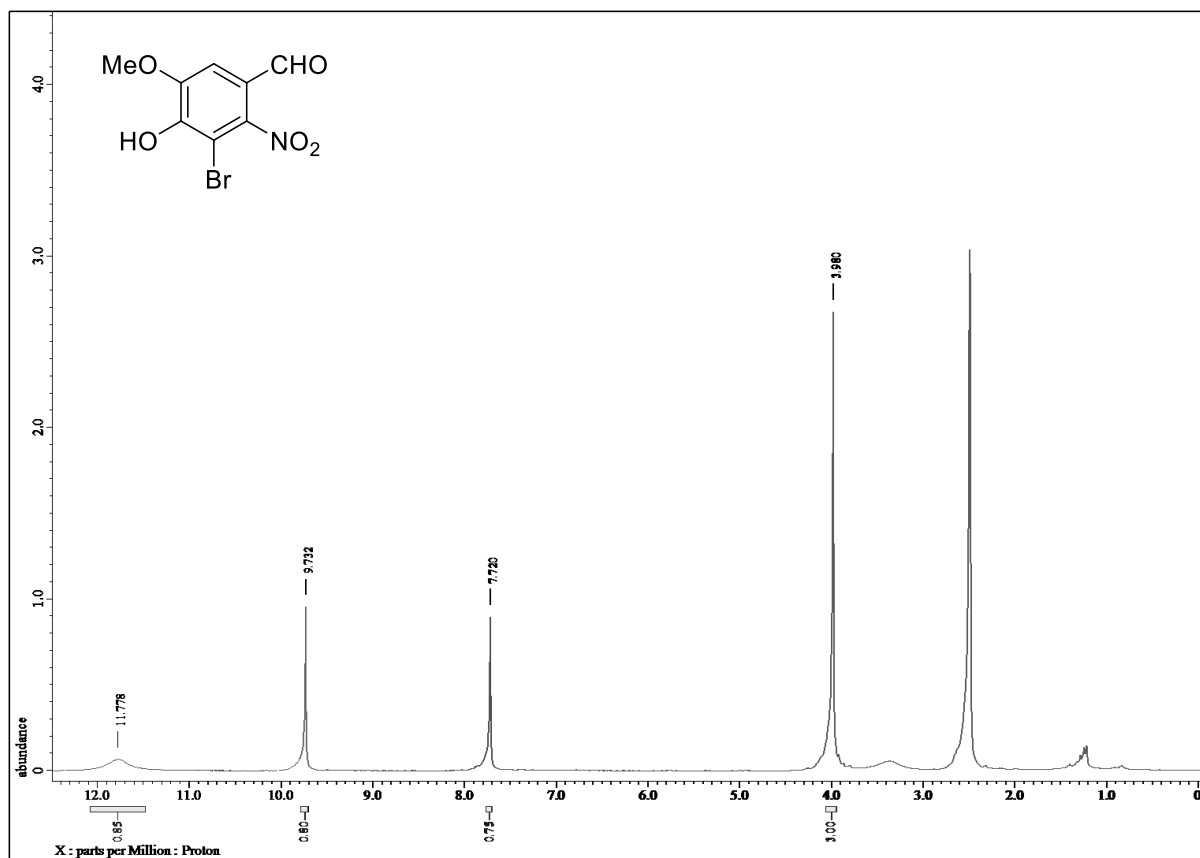


2D - HMBC

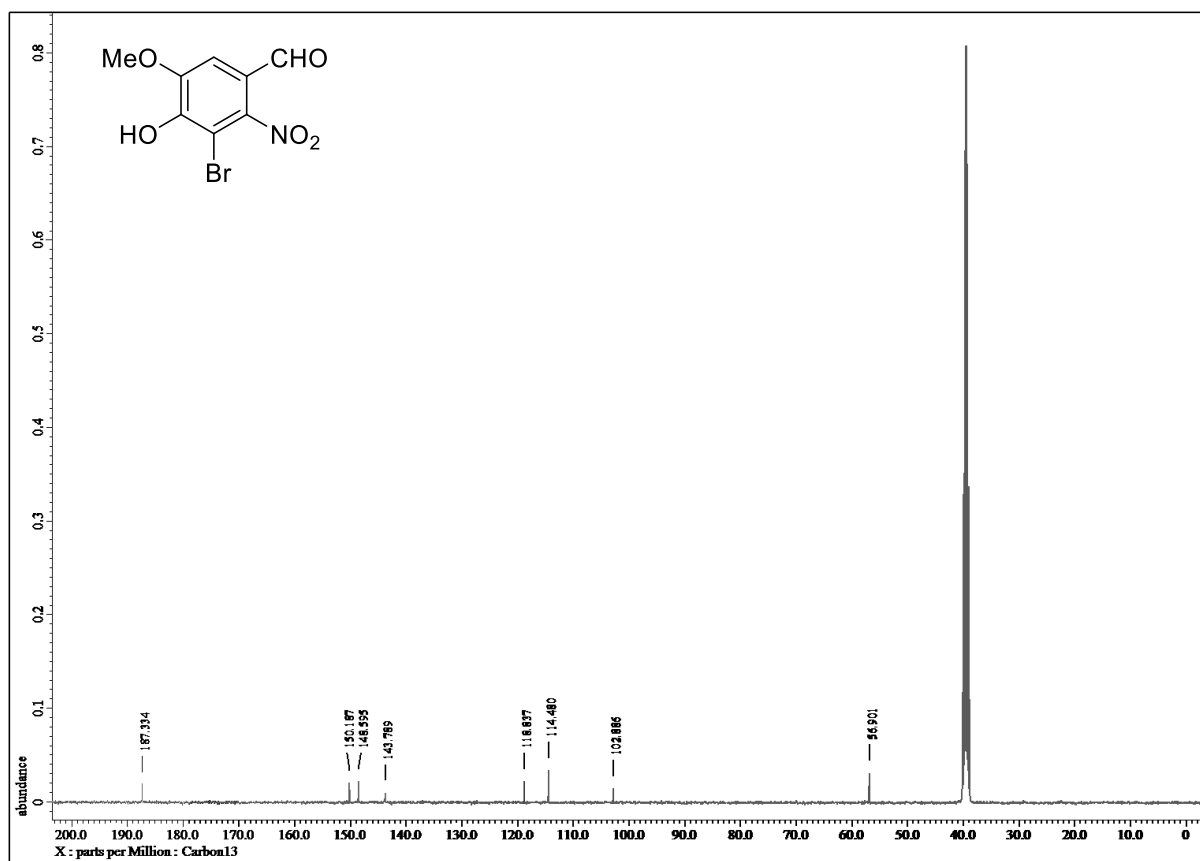


Sloučenina 18

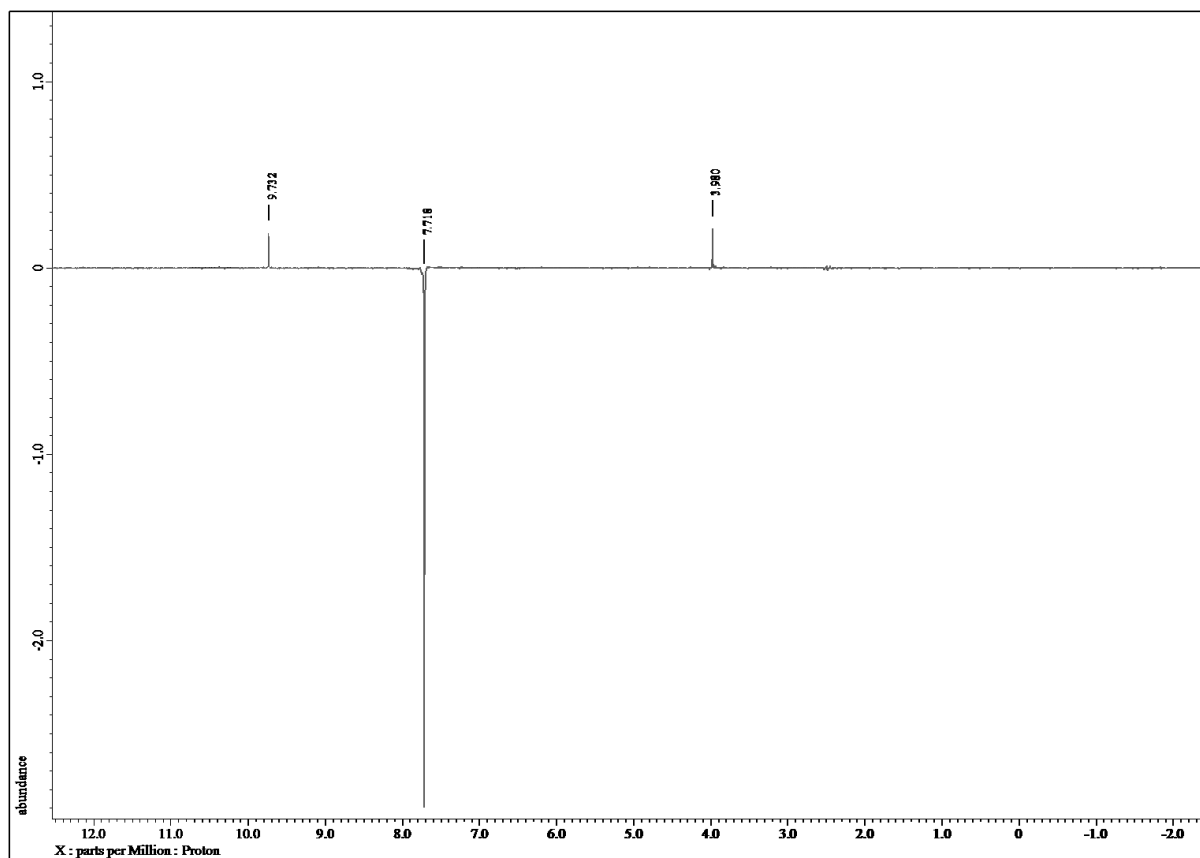
^1H NMR spektrum



^{13}C NMR spektrum



1D - NOE CH skupiny



1D - NOE CH₃ skupiny

