

**Kinolonisynteetit**  
**ja valterioni C:n oksabisyklisen rungon synteesi**

Pro gradu-tutkielma  
Jyväskylän yliopisto  
Kemian laitos  
Rakenne- ja synteetikemia  
20.12.2016  
Mari Ella Mäkinen

## Tiivistelmä

Kirjallisuudessa käytiin läpi erilaisia kinolonisynteesejä, joita voitaisiin mahdollisesti hyödyntää antiviraalisen valterioni C-alkaloidin kokonaissynteesin loppuun saattamiseksi. Käytiin läpi perinteisiä 4-kinolonijohdannaisten valmistukseen käytettyjä Conrad–Limpach-, Gould–Jacobs- ja Camps-syntesejä, sekä esiteltiin lyhyesti myös joitain vaihtoehtoisia syntesejä.

Kokeellisessa osassa kuvattiin kolme erilaista lähestymistapaa valterioni C:n oksabisyklisen rungon valmistamiseksi. Viimeinen toteutunut bentsosuberoniähtöinen synteesireitti oli kohtuullisen lyhyt, ja välituotteiden sekä runkofragmentin saannot olivat hyviä (98 %) tai vähintäänkin kohtuullisia (57 %). Valterioni C:n oksabisyklirungon synteesin voidaan todeta olevan potentiaalinen lähtökohta valterioni C:n ja valterioni D:n kaltaisten bioaktiivisten alkaloidien kokonaissynteseille.

## Sisällysluettelo

Tiivistelmä .....	i
Sisällysluettelo .....	ii
Esipuhe.....	vii
Lyhenteet.....	viii
KIRJALLINEN OSA:.....	1
Kinolonisynteetit .....	1
1 Johdanto .....	2
2 4-Kinolonien tautomerisaatio.....	6
3 Perinteiset kinolonisynteetit .....	7
3.1 Conrad–Limpach-reaktio.....	7
3.2 Gould–Jacobs-reaktio .....	9
3.3 Camps-syklisaatio .....	13
4 Syklisaatio Eatonin reagenssilla.....	14
5 Vaihtoehtoiset uudet kinolonisynteetit .....	19
5.1 Intramolekulaariset hapettava Mannich- ja atsa-Michael-reaktiot .....	20
5.1.1 Intramolekulaarinen hapettava Mannich-reaktio .....	20
5.1.2 Intramolekulaarinen atsa-Michael-reaktio .....	24
5.2 One-pot-synteetit.....	26
6 Substituentit 4-kinolonijohdannaisten synteeseissä .....	27
7 Yhteenveto .....	35
KOKEELLINEN OSA:.....	36

Valterioni C:n oksabisyklisen rungon synteesi .....	36
8 Johdanto .....	37
9 Työn tarkoitus .....	40
10 Annulaatio-dekarboksylaatio-synteesireitti.....	42
10.1 Ftalimidin nitraus .....	45
10.2 Nitroimidin hydrolyysi dikarboksyylihapoksi .....	45
10.3 Fischer-esteröinti .....	46
10.4 Di-Claisen-annulaatio .....	47
10.5 Krapcho-dekarboksylaatio .....	48
10.6 Yhteenveto .....	49
11 Alkeenikytkentä-Syklisaatio-synteesireitti .....	50
11.1 Imidin muodostus nitroftaalianhydridistä.....	51
11.2 Imidihydrolyysi.....	51
11.3 Hofmann toisiintuminen .....	52
11.4 Sandmeyer-reaktio .....	54
11.5 Yhteenveto .....	54
12 Bentsosuberoneireitti .....	55
12.1 Bentsosuberonein 33 nitraus.....	56
12.2 8-Nitrobentsosuberonein 34 dibromaus ja dehydrobromaus vinyylbromidiksi 8 57	
12.3 Suzuki-kytkentä .....	58
12.4 Karbonyylin pelkistys .....	58

12.5	Transannulaarinen bromoetteröinti .....	59
12.6	Yhteenveto .....	61
12.7	Kokeelliset menetelmät.....	63
12.8	Annulaatio-dekarboksylaatio-reitti .....	64
12.8.1	5-nitroisindoliini-1,3-dioni.....	64
12.8.2	4-nitroftaalihappo .....	65
12.8.3	Dimetyyli-4-nitroftalaatti .....	65
12.8.4	Dimetyyli-2-nitro-5,9-diokso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annuleeni-6,8-dikarboksylaatti.....	66
12.8.5	Dimetyyli-5,9-diokso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annuleeni-6,8-dikarboksylaatti .....	67
12.8.6	7,8-dihydro-5H-benzo[7]annuleeni-5,9(6H)-dioni .....	67
12.9	Alkeenikykentä-syklisaatio-reitti.....	68
12.9.1	4-nitroisindolini-1,3-dioni .....	68
12.9.2	2-karbamoyyli-6-nitrobentsoehappo .....	69
12.9.3	2-amino-6-nitrobentsoehappo .....	69
12.9.4	2-bromo-6-nitrobentsoehappo.....	70
12.10	Bentsosuberoneireitti .....	71
12.10.1	3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni .....	71
12.10.2	9,9-dibromo-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni....	72
12.10.3	9-bromo-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni.....	73
12.10.4	9-fenylyli-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni .....	73
12.10.5	9-fenylyli-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oli.....	74

12.10.6	(5S*,6S*,9S*)-6-bromo-2-nitro-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro-5H-epoksibentso[7]annuleeni.....	75
13	Kirjallisuusviitteet.....	76
14	Liitteet.....	1
14.1	Yhdisteen 15 <sup>1</sup> H NMR.....	1
14.2	Yhdisteen 15 <sup>13</sup> C NMR.....	2
14.3	Yhdisteen 16 <sup>1</sup> H NMR.....	3
14.4	Yhdisteen 16 <sup>13</sup> C NMR.....	4
14.5	Yhdisteen 9 <sup>1</sup> H NMR.....	5
14.6	Yhdisteen 9 <sup>13</sup> C NMR.....	6
14.7	Yhdisteen 17 <sup>1</sup> H NMR.....	7
14.8	Yhdisteen 22 <sup>1</sup> H NMR.....	8
14.9	Yhdisteen 22 <sup>13</sup> C NMR.....	9
14.10	Yhdisteen 24 <sup>1</sup> H NMR.....	10
14.11	Yhdisteen 26 <sup>1</sup> H NMR.....	11
14.12	Yhdisteen 26 <sup>13</sup> C NMR.....	12
14.13	Yhdisteen 27 <sup>1</sup> H NMR.....	13
14.14	Yhdisteen 27 <sup>13</sup> C NMR.....	14
14.15	Yhdisteen 28 <sup>1</sup> H NMR.....	15
14.16	Yhdisteen 28 <sup>13</sup> C NMR.....	16
14.17	Yhdisteen 29 <sup>1</sup> H NMR.....	17
14.18	Yhdisteen 29 <sup>13</sup> C NMR.....	18

14.19	Yhdisteen 34 $^1\text{H}$ NMR.....	19
14.20	Yhdisteen 34 $^{13}\text{C}$ NMR.....	20
14.21	Yhdisteen 35 $^1\text{H}$ NMR.....	21
14.22	Yhdisteen 35 $^{13}\text{C}$ NMR.....	22
14.23	Yhdisteen 8 $^1\text{H}$ NMR.....	23
14.24	Yhdisteen 8 $^{13}\text{C}$ NMR.....	24
14.25	Yhdisteen 7 $^1\text{H}$ NMR.....	25
14.26	Yhdisteen 7 $^{13}\text{C}$ NMR.....	26
14.27	Yhdisteen 6 $^1\text{H}$ NMR.....	27
14.28	Yhdisteen 6 $^{13}\text{C}$ NMR.....	28
14.29	Yhdisteen 36 $^1\text{H}$ NMR.....	29
14.30	Yhdisteen 36 $^{13}\text{C}$ NMR.....	30

## Esipuhe

Pro gradu tutkielma ja erikoistyö tehtiin Jyväskylän yliopiston kemianlaitoksella, orgaanisen kemian osastolla välillä syksy 2015–kevät 2016 professori Petri M. Pihkon ryhmässä. Vastaavina ohjaajina toimivat prof. Petri M. Pihko ja tohtoriopiskelija Juha H. Siitonen.

Erikoistyön tavoitteena oli suunnitella ja tehdä synteesi antiviraaliselle valterioni C-alkaloidille. Myöhemmin työ rajattiin ajan puitteissa valterioni C:n oksabisykliseen runkorakenteeseen. Kirjallisuusosion tavoitteena oli tarkastella erilaisia kinolonisynteesejä, joista voisi olla mahdollisesti apua valterioni C:n kokonaissynteesin loppuun viemiseksi.

Haluan kiittää yliopiston kemian laitosta ja henkilökuntaa, ja esittää lämpimimmät kiitokseni ohjaajilleni Juha Siitoselle ja Petri Pihkolle erinomaisesta ja kärsivällisestä ohjauksesta. Kiitokset myös muille Pihko Group:in nykyisille ja entisille jäsenille, erityisesti tohtori Rosy Mallikille ja MS Katja Kärjelle työskentelystä valterioni C:hen liittyvien mittauksien ja testien parissa, sekä tohtoriopiskelija Sami Kortetille avusta erinäisissä tietoteknisissä ongelmissa. Tahdon esittää kiitokseni myös toiselle arvioijalleni lehtori Juhani Huuskoselle.

Lopuksi haluan välittää vielä suurimmat kiitokseni perheelleni ja ystäville tuesta ja läsnäolosta ja vielä erityisesti rakkaudella Jussille valtavasta tuesta.



## Lyhenteet

### A

**ACN**      asetonitriili

**AcOH**     etaanihappo

**AIBN**     Atsobisisobutyrynitriili

**app**        apparent = spektrissä havaittu multiplisiteetti

### B

**$\beta$ -D-Glu**     $\beta$ -D-glukoosi

**br**            broad = leveä signaali

### C

**CBS**        Corey–Bakshi–Shibata (-pelkistys/-katalyytti)

**COOEt**     etyyliesteriryhmä

**COOMe**    metyyliesteriryhmä

### D

**d**             dupletti

**dd**            dupletin dupletti

**dba**         dibentsylidiiniasetoni

<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Di-isopropyylietyyliamiini
<b>DMF</b>	dimetyyliformamidi
<b>DMSO</b>	dimetyylisulfoksidi
<b>E</b>	
<b>Et</b>	etyyliryhmä
<b>H</b>	
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography = nestekromatografia
<b>I</b>	
<b>IPA</b>	isopropyylialkoholi
<b>K</b>	
<b>KOt-Bu</b>	kalium- <i>tert</i> -butoksidi
<b>M</b>	
<b>Me</b>	metyyliiryhmä
<b>N</b>	
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosukkinimidi
<b>NaOt-Bu</b>	natrium- <i>tert</i> -butoksidi
<b>NEt<sub>3</sub></b>	trietyyliamiini

<b>NIS</b>	<i>N</i> -jodosukkinimidi
<b>P</b>	
<b>p</b>	pentetti
<b>Pg</b>	protective group = suojaryhmä
<b>per-6-ABCD</b>	per-6-aminosyklodekstriini
<b>PPA</b>	
<b>PPA</b>	polyfosforihappo
<b>p-TSA</b>	<i>p</i> -tolueenisulfonihappo
<b>p-TsOH</b>	<i>p</i> -tolueenisulfonihappo
<b>R</b>	
<b>RaNi</b>	Raney nickel = Raney-nikkeli
<b>S</b>	
<b>s</b>	singletti
<b>T</b>	
<b>t</b>	tripletti
<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>tert</i> -butyylialkoholi
<b>td</b>	tripletin dupletti
<b>TFA</b>	trifluoroetikkahappo

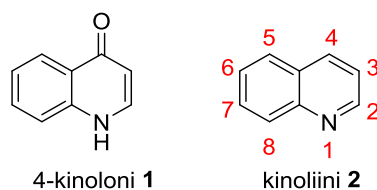
<b>TfOH</b>	trifluorometaanisulfonihappo
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetrametyyli-1-piperidiiniloksi
<b>THF</b>	tetrahydrofuraani
<b>THP</b>	tetrahydropyraani
<b>TLC</b>	Thin Layer Chromatography = ohutlevykromatografia

**KIRJALLINEN OSA:**

**Kinolonsynteesit**

## 1 Johdanto

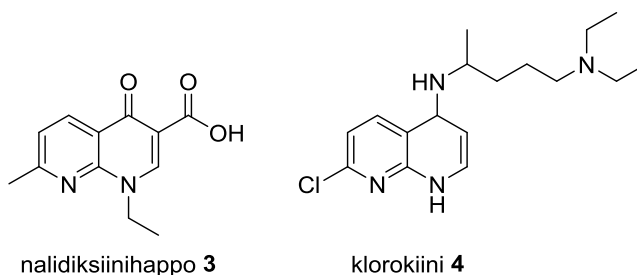
Kinolonyhdisteiden luokkaan kuuluu useita biologisesti aktiivisia johdannaisia ja lääkkeitä. Lääkekehityksen kannalta suuren mielenkiinnon kohteena ovat olleet erityisesti erilaiset 4-kinolonirungosta **1** johdetut yhdisteet. Kinoliinijohdannaisten perinteinen numerointi aloitetaan disyklisen rakenteen **2** tyypiatomista, ja 4-kinolonin määritelmä pidetään 4-asemassa olevaa karboksyyliiryhmää (kuva 1).



Kuva 1. Kinoliinijohdannaisten numerointi ja 4-kinolonirungon rakenne.

Monet kinolonit ovat bioaktiivisia, niiden ominaisuuksiin kuuluessa mm. antibakteriaalinen aktiivisuus<sup>1-7</sup>, antiviraalinen aktiivisuus<sup>2,3,5-9</sup> sekä tulehduksia ja syöpää estävät aktiivisuudet. Useilla 4-kinolonijohdannaisilla on todettu myös olevan antibioottista ja antiparasiittista aktiivisuutta, jonka vuoksi mm. malarian hoitoon on käytetty useita erilaisia kinolonijohdannaisia.<sup>2,3,8,10</sup>

Ensimmäinen synteettinen antimikrobiaalinen kinoloni, naliksiinihappo **3** havaittiin 60-luvulla malarialääke klorokiinin **4** valmistuksen sivutuotteena (kuva 2).<sup>1</sup>

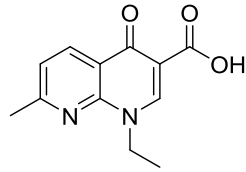
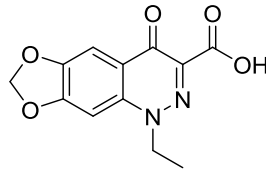
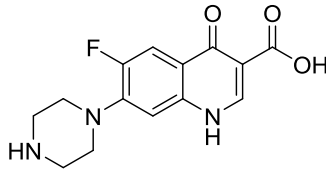
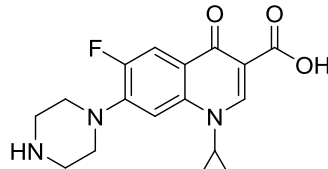
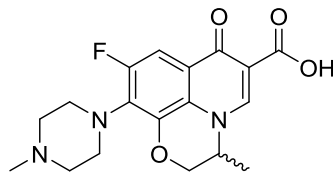
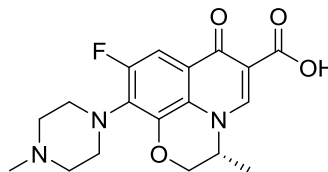
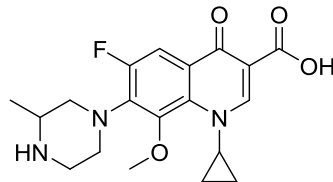
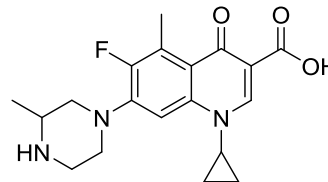
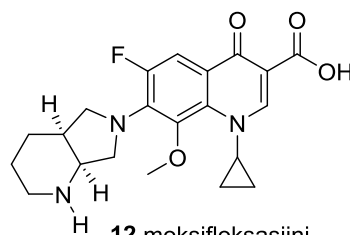
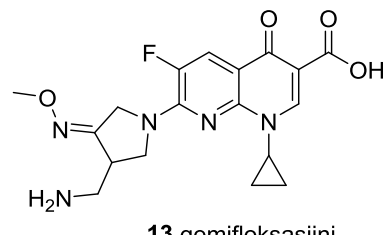


Kuva 2. Nalidiksiinihapon ja klorokiinin rakenteet.

Nalidiksiinihapolla havaittiin olevan antibakteriaalista aktiivisuutta erityisesti gram-negatiivisia bakteereja vastaan, jonka seurauksena sitä alettiin tutkia mahdollisena lääkeaineena mm. virtsatieinfektioita vastaan. Kinolonien lääkeainepotentiaalin havaitseminen johtikin edelleen useiden erilaisten kinolonipohjaisten lääkeaineiden kehitykseen. Kinolonipohjaiset lääkeaineet voidaan jakaa tähän mennessä neljään sukupolveen niiden biokemiallisten aktiivisuuksien perusteella (kuva 3).<sup>1,11,12</sup>

Ensimmäisen sukupolven kinolonien antibakteriaalinen aktiivisuus on kuitenkin rajallinen, jonka vuoksi tuli kehittää uusia, laajemman antibakteriaalisuuden omaavia kinolonijohdannaisia. Tästä kehittyikin kinolonien toinen sukupolvi, jonka kehityksen voidaan sanoa lähteneen liikkeelle norfloksasiinista **6**, jolla havaittiin olevan antibakteriaalista aktiivisuutta huomattavasti suuremmalle joukolle erilaisia gram-negatiivisia bakteereja. Norfloksasiinin **6** havaittiin olevan erittäin potentiaalinen ja kilpailukykyinen antibiootti verrattuna aiemmin käymisteitse valmistettujen antibioottien rinnalle, vaikkakin sen anti-gram-positiivinen aktiivisuus olikin vielä rajoittunutta. Erityisen mielenkiintoisen yhdisteen norfloksasiinista **6** teki sen rakenteellinen yksinkertaisuus ja helppo synteesi, jonka ansiosta mielenkiinto erilaisia 4-kinolonijohdannaisia kohtaan kasvoi merkittävästi. Norfloksasiinia **6** seuranneet muut toisen sukupolven kinolonijohdannaiset kuten siprofloksasiini **7**, ofloksasiini **8** ja levofloksasiini **9** omasivatkin taas jo laajemman antibakteriaalisuuden myös gram-positiivisia bakteereita kohtaan. Näillä uusilla toisen sukupolven kinoloneilla havaittiin olevan myös hyviä farmakokineettisiä ominaisuuksia. Siprofloksasiinin **7**, ofloksasiinin **8** ja levofloksasiinin **9** on todettu olevan myös kohtuullisen turvallisia, ja niitä onkin käytetty, ja käytetään edelleen lääkkeinä ympäri maailman.<sup>1,11</sup>

4-Kinolonijohdannaisten kolmas sukupolvi käsittää joukon erilaisia fluorokinoloneja kuten gatifloksasiini **10** ja grepafloksasiini **11**, jotka omaavat edelleen paremman antibakteriaalisuuden gram-positiivisia bakteerikantoja vastaan. Kolmanteen sukupolveen kuuluvilla erilaisilla fluorokinolonijohdannaisilla on havaittu olevan aktiivisuutta myös anerobisia bakteereita vastaan. Samanlaisia tuloksia on saatu myös neljännen sukupolven kinoloneilla, kuten moksifloksasiinilla **12** ja gemifloksasiinilla **13**.

**Ensimmäinen sukupolvi****1** nalidiksiinihappo**5** sinoksasiini**Toinen sukupolvi****6** norfloksasiini**7** siprofloksasiini**8** ofloksasiini**9** levofloksasiini**Kolmas sukupolvi****10** gatifloksasiini**11** grepafloksasiini**Neljäs sukupolvi****12** moksifloksasiini**13** gemifloksasiini

Kuva 3. Esimerkkejä kinolonien eri sukupolviin kuuluvista lääkeaineista.<sup>11,12</sup>

Varsinkin kolmannen ja neljännen sukupolven kinolonien bioaktiivisuuksia on tutkittu laajalti, ja niistä onkin löydetty myös epämieluisia ominaisuuksia. Joillain



johdannaisilla on havaittu olevan jopa vakavasti otettavaa toksisuutta, ja aiheuttavan mm. maksamyrkytyksiä, munuaisten vajaatoimintaa ja sydänongelmia. Tämä ei ole kuitenkaan vähentänyt mielenkiintoa uusien kinolonijohdannaisten tai kinolonipohjaisten lääkeaineiden kehittämisessä, sillä 4-kinolonijohdannaisten valmistamiseen kohtuullisen lyhyillä synteeseillä ja useilla erilaisilla substituenttiryhmillä. Tuhansia erilaisia kinolonijohdannaisten onkin jo valmistettu ja viimeaikoina on raportoitu useita tutkimuksia perinteisten synteesimenetelmien parantamiseksi, sekä uusien synteesireittien kehittämiseksi.<sup>1,11,12</sup>

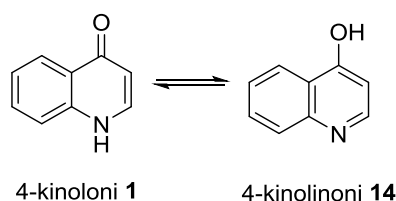
Erilaiset synteesit 4-kinolonien valmistamiseksi voidaan jakaa niin kutsuttuihin perinteisiin ja uusiin kinolonisynteeseihin. Vanhempiin paljon käytettyihin kinolonisynteeseihin kuuluvien Conrad-Limpach-reaktion<sup>13</sup>, Gould-Jacobs-reaktion<sup>14</sup> ja Camps-syklisaation<sup>15</sup> rinnalle on 2000- ja 2010-luvulla kehitetty useita vaihtoehtoisia kinolonisynteesejä. Perinteisten kinolonisynteeseiden heikkoutena on pidetty korkeita reaktiolämpötiloja, heikkoja saantoja ja huonoa regioselektiivisyyttä.<sup>2,13</sup> Tämän vuoksi niiden kehittäminen ja uusien tehokkaampien, reaktiolosuhteiltaan lempeämpien kinolonisynteeseiden kehitys on ollut viime aikoina suuren mielenkiinnon kohteena.

Tutkielmassa esitellyt nimireaktiot ovat laajasti kirjallisuudessa käsiteltyjä tunnettuja nimireaktioita.<sup>15</sup>

Huomioitavaa: esitellyt yhdisteet on numeroitu erikseen kirjallisessa ja kokeellisessa osassa. Yhdisteet on nimetty IUPAC:n suositusten mukaisesti ja lääkeaineiden nimet on suomennettu lääkelaituksen lääkeluettelon perusteella.<sup>16</sup>

## 2 4-Kinolonien tautomerisaatio

Kinolonisynteesien suunnittelussa ja erilaisten 4-kinolonijohdannaisten bioaktiivisten ja rakenteellisten ominaisuuksien kartoittamisessa tulee ottaa huomioon 4-kinoloneille **1** tyypillinen keto-enoli-tyyppinen tautomerisaatio (kaavio 1). 4-Kinolonin on havaittu olevan tasapainossa fenolisen tautomeerimuotonsa 4-kinolinonin **14** kanssa.<sup>10</sup> Tällainen tasapainotetussa tautomerisaatiossa tapahtuva protoninsiirto onkin kohtuullisen yleistä orgaanisilla molekyyileillä.<sup>17</sup>



Kaavio 1. 4-kinolonin tautomerisaatio.<sup>17</sup>

4-Kinoloneille **1** ominainen tautomerisaatio on hyvin samankaltainen kuin 4-hydroksipyridiineillä, joita pidetäänkin niiden rakenteellisena kantamuotona. On havaittu että yhdisteet ovat usein kiteisessä ketomuodossa **1** alhaisemmissa lämpötiloissa ja polaarisisissa olosuhteissa, kun taas korkeammassa lämpötiloissa ja laimeissa ei-polaarisissa olosuhteissa tasapaino näyttää suosivan fenolimuotoa **14**. Myös tiettyjen substituenttiefektien on havaittu vaikuttavan tautomeeritasapainoon, kuten esimerkiksi elektroniheytttä puoleensavetävien substituenttien aiheuttama polarisaatio aromaattisessa renkaassa. Kinolonien valmistuksen kannalta on kuitenkin positiivinen havainto että tautomeeritasapaino suosii 4-kinoloni- eli ketomuotoa **1** sekä kiinteässä että nestetilassa.<sup>10,17</sup>

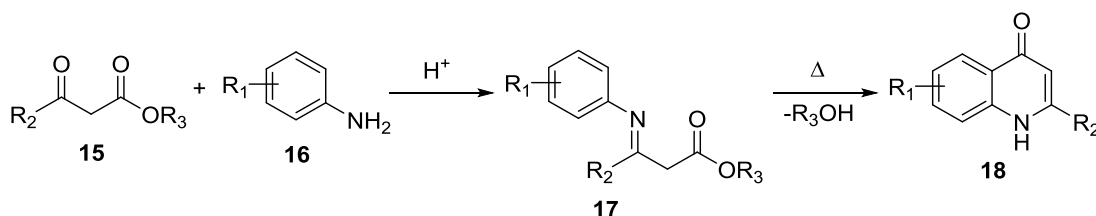
Eri tautomeerimuodot omaavat erilaisia fysikaalisia ja kemiallisia ominaisuuksia, jotka omalta osaltaan vaikuttavat yhdisteiden bioaktiivisuuksiin. Bioaktiivisuutta käsittelevissä tutkimuksissa on käytetty tätä tietoa hyväksi, ja selvitetty esimerkiksi 4-kinolonien vetysidosluovuttaja-ominaisuuksia lukitsemalla yhdisteitä jompaankumpaan tautomeerimuotoonsa.<sup>10</sup>

### 3 Perinteiset kinolonisynteetit

Perinteisiksi kinolonisynteeseiksi luokitellaan laajasti kinolonien valmistuksessa käytetyt Conrad–Limpach<sup>13</sup>- ja Gould–Jacobs<sup>14</sup>-reaktio sekä Camps-syklisaatio.<sup>15</sup> Näitä menetelmiä on arvosteltu jonkin verran niissä käytettävien rajujen reaktio-olosuhteiden, kuten korkeiden lämpötilojen vuoksi, mutta niiden on todettu silti olevan edelleenkin toimivia ja tehokkaita menetelmiä erilaisten 4-kinolonijohdannaisten valmistamiseksi.<sup>2</sup> Menetelmille on kehitelty myös erilaisia muunnelmia, joissa on pyritty parantamaan menetelmien saantoa ja löytämään miedompia reaktio-olosuhteita.

#### 3.1 Conrad–Limpach-reaktio

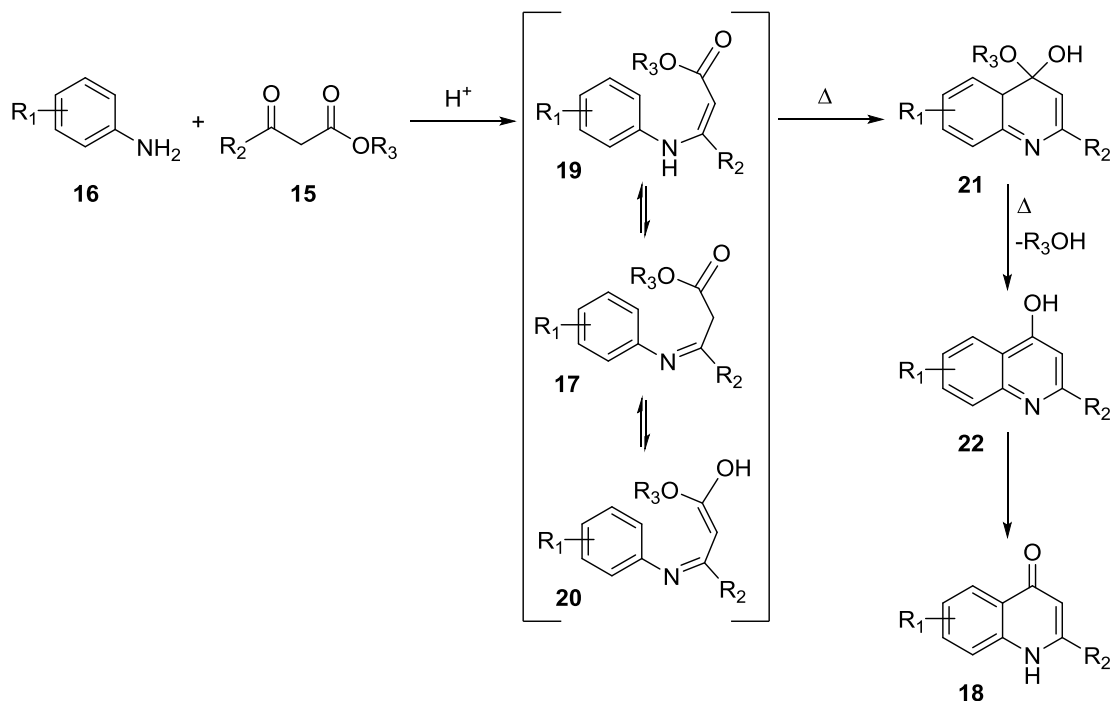
Klassinen Conrad–Limpach-reaktio perustuu  $\beta$ -ketoestereiden **15** ja substituoitujen amiinien **16** väliseen kondensaatioon, jota seuraa lämpötilariippuvainen intramolekulaarinen syklisaatio (kaavio 2).<sup>2,9,10,13,18–20</sup>



Kaavio 2. Conrad-Limpach-reaktio.<sup>13</sup>

Amiinien **16** ja  $\beta$ -ketoesterien **15** välisellä kondensaatiolla muodostuu korkeaenergiisiä välituotteita **17**, jonka vuoksi reaktio on vaatinut korkean kiehumispisteen liuottimia. Syklisaation kannalta parhaaksi lähtökohdaksi on todettu hemiketaalin **21** muodostava korkean energian imiini-enoli-tautomeeri **20** (kaavio 3), tai vaihtoehtoinen keteeni-imiinin **22** muodostava syklisaatio suoralla etanolin eliminaatiolla imini-esteristä **17**. Molemmat ehdotetut syklisaatiomekanismit perustuvat fenyylirenkaan aromaattisuuden

purkautumiseen, jonka vuoksi korkean kiehumispisteen liuottimien käyttö on ollut oleellista reaktion toimivuuden kannalta.<sup>13</sup>

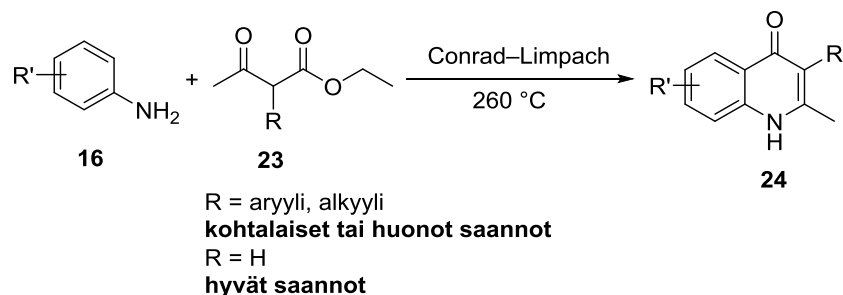


Kaavio 3. Conrad-Limpach-reaktion mekanismi.<sup>13</sup>

Syklisaatioreaktio on yleisesti tehty mineraaliöljyssä tai difenyylietterissä.<sup>10,19,20</sup> Kyseisten liuottimien huonoja puolia on kuitenkin niiden epäsuotuisat fysikaaliset ominaisuudet, niiden ollessa kiinteitä tai viskooseja alhaisissa lämpötiloissa, jonka vuoksi tuotteiden eristäminen reaktioseoksesta on ollut haasteellista. On kuitenkin tutkittu vaihtoehtoisia liuottimia Conrad-Limpach-reaktion saantojen parantamiseksi ja reaktiolämpötilojen alentamiseksi. Tutkimusten perusteella on havaittu että syklisaatioreaktio voidaan onnistuneesti tehdä myös etyylibentsoaatissa, jonka hyviä puolia on sen helppo poistettavuus, alhaisempi kiehumispiste, hajuttomuus ja halpa hinta.<sup>13</sup>

Conrad-Limpach reaktioiden huonoihin saantoihin ja monimutkaisiin puhdistusmenetelmiin on liitetty myös huomio  $\beta$ -ketoestereiden steerisistä tekijöistä. Steerisesti estyneiden  $\beta$ -ketoestereiden sijaan on käytetty vaihtoehtoisena lähtöaineena

etyyli-asetoasetaatteja, joita käyttämällä on pystytty valmistamaan erilaisia 4-kinolonijohdannaisia korkeammilla saannoilla (kaavio 4).<sup>2,18</sup>

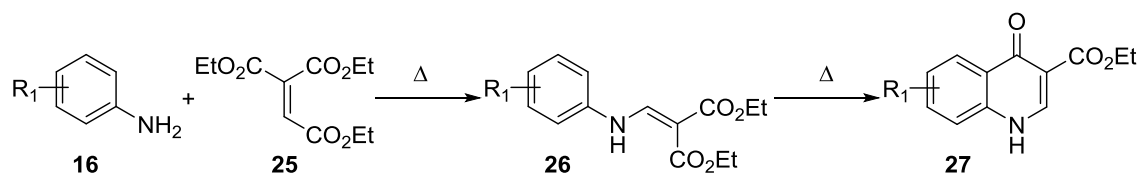


Kaavio 4. Conrad–Limpach reaktion saannot.<sup>2</sup>

Conrad–Limpach-menetelmällä on valmistettu onnistuneesti myös 5,6-substituoituja 4-kinolonyhdisteitä, mikä tekee menetelmästä erityisen mielenkiintoisen mahdollisena lähestymistapana valterioni C:n synteesin loppuun saattamiseksi. Näitä synteesiä on käyty vielä yksityiskohtaisemmin läpi kappaleessa 6.

### 3.2 Gould–Jacobs-reaktio

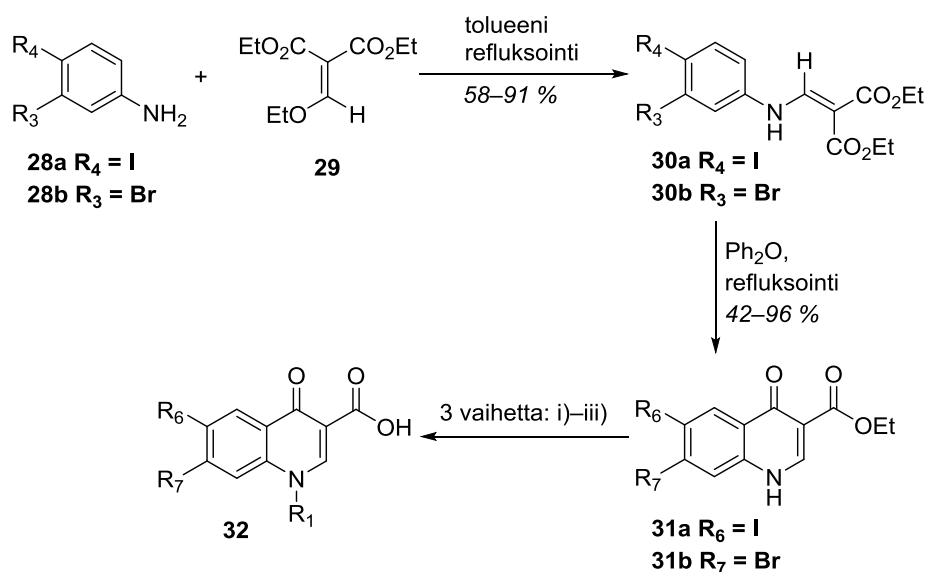
Perinteisellä Gould–Jacobs-synteesillä<sup>14</sup> voidaan valmistaa 4-hydroksi-karboksyylihappokinoloneja **27** etoksimetyleenimalonaattiestereiden **25** ja aniliinien **16** välisellä lämpöriippuvaisella kondensaatiolla, ja sitä seuraavalla korkean lämpötilan intramolekulaarisella syklisaatiolla mineraaliöljyssä 250 °C:ssa (kaavio 5).<sup>14</sup>



Kaavio 5. Gould–Jacobs-reaktio.<sup>14</sup>

Kinolonijohdannaisten valmistus Gould–Jacobs-reaktiolla perustuu additio-eliminaatio-reittiin, jossa muodostuneet malonaattiväli tuotteet **26** voidaan syklisoida sykloasylaation avulla lopullisiksi kinolonituotteiksi **27**. Syntyvien tuotteiden **27** on havaittu olevan riippuvaisia lähtöaineena käytettyjen aniliinien **16** symmetriaominaisuuksista. Gould–Jacobs reaktiolla voidaan valmistaa useita erilaisia 4-kinolonijohdannaisia. On havaittu, että varsinkin halogeenisubstituoidut aniliinit lähtöaineina mahdollistavat monien erilaisten substituenttien liittämisen 4-kinoloneihin. Aromaattiseen renkaaseen liitetty halogeeni (esim. kloori) voi toimia eräänlaisena synteettisenä kahvana esimerkiksi erilaisten aromaattisten renkaiden liittämiseksi haluttuun asemaan.<sup>3,4,11</sup>

Chen *et al.*<sup>3</sup> ovat valmistaneet C6- ja C7-aryylisubstituoituja 4-kinolonijohdannaisia **32** perinteisellä Gould–Jacobs-menetelmällä, käyttämällä lähtöaineina halogeenisubstituoituja aniliineja **28** sekä etoksi-etyleenimalonaattia **29** (kaavio 6).

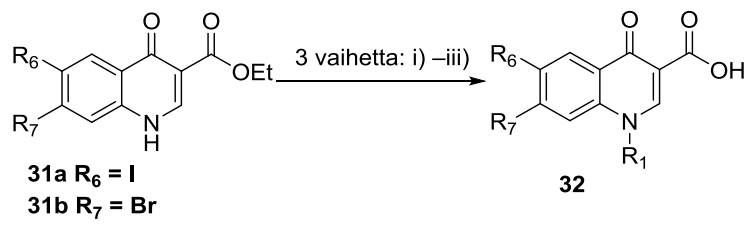


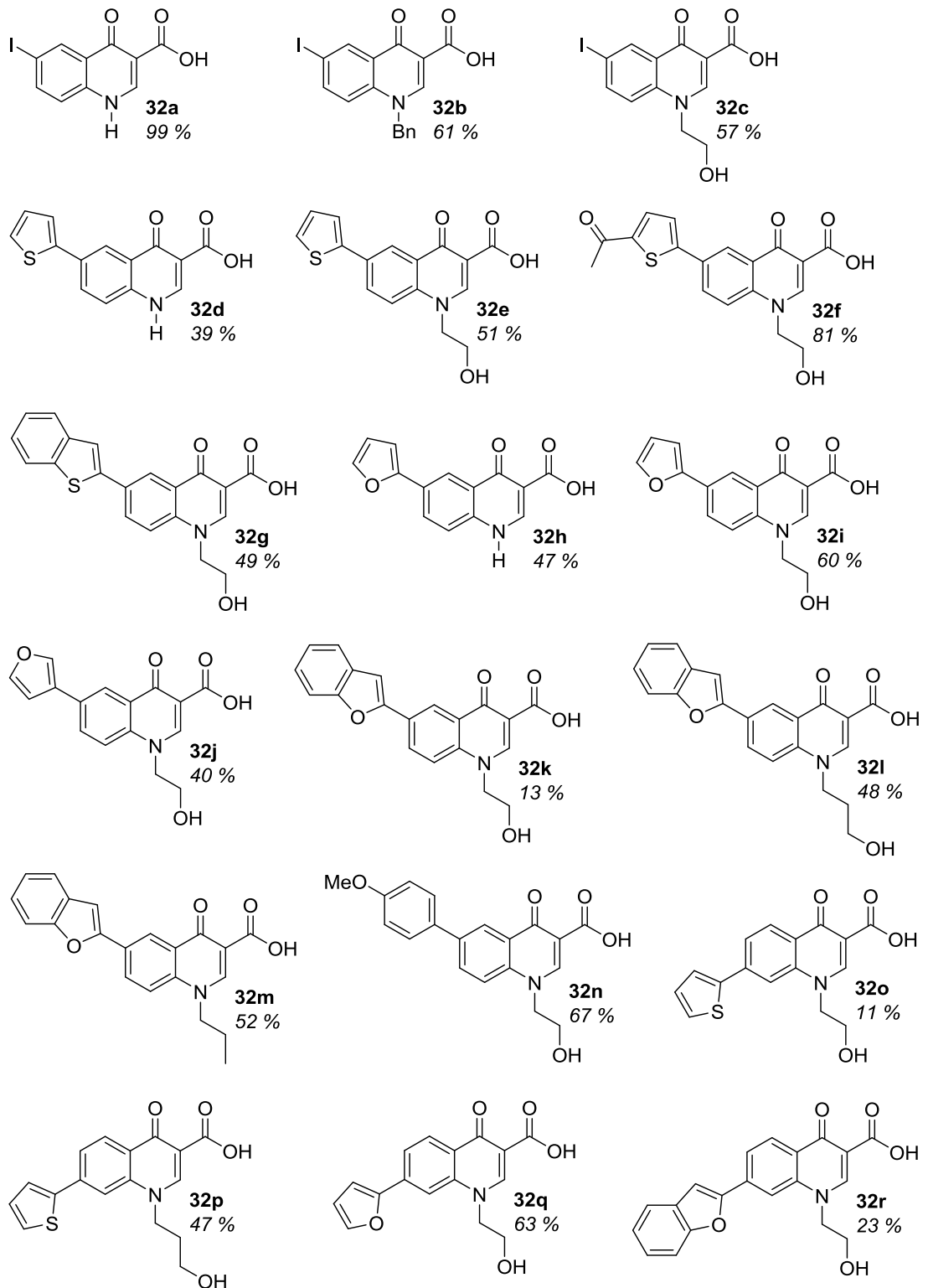
Kaavio 6. Gould–Jacobs-synteesi C6- ja C7-substituoiduille 4-kinolonijohdannaisille.<sup>3</sup>

Synteesin avainasemassa olleiden 4-kinoloni-3-karboksyylihappoväli tuotteiden **31** valmistuksen ensimmäisessä vaiheessa, additio-eliminaatio-reaktiolla aniliinien **28** ja etoksi-etyleenimalonaattien välillä, on saatu tuotettua haluttuja malonaattiväli tuotteita

**30** kohtuullisilla tai jopa hyvillä saannoilla. Malonaattiväliaineiden **30** intramolekulaarisella sykliisaatiolla on edelleen tuotettu haluttuja 4-kinoloni-3-karboksyylisäilyväliaineita **31** kohtuullisen hyvillä saannoilla difenyylietterissä refluksimalla. Valmistettujen 4-kinolonien **31** aromaattisessa renkaassa kiinni olevaa halogeenia on käytetty myöhemmässä vaiheessa eräänlaisena synteettisenä kahvana C6- ja C7-aryylisubstituoitujen 4-kinolonijohdannaisien **32** valmistamiseksi (taulukko 1, kuva 4).<sup>3</sup>

Taulukko 1. C6- ja C7-aryylisubstituoitujen 4-kinolonien substituutioreaktioiden reaktio-olosuhteet.<sup>3</sup>

Vaihe	Reaktio-olosuhteet	Huomioita
 <p><b>31a</b> R<sub>6</sub> = I <b>31b</b> R<sub>7</sub> = Br</p> <p><b>32</b></p>		
<b>i) N-alkylointi</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 100 °C 30 min alkyloiva reagenssi R <sub>2</sub> -Br, MW 110 °C 2,8 h	R <sub>1</sub> = H / C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> / Bn / EtOH / C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH
<b>ii) Suzuki-kytkentä</b>	R <sub>6</sub> /R <sub>7</sub> B(OH), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PdCl <sub>2</sub> , MW 130 °C 35 min	R <sub>6</sub> = I / O- tai S-sisältäviä rengasrakenteita R <sub>7</sub> = O- tai S-sisältäviä rengasrakenteita
<b>iii) Suojaryhmän poisto</b>	pTSA/MeOH (O-THP-suojaus) tai K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O (O-Ac-suojaus)	Saanto 11–99 % kolmen vaiheen yli <b>32a-r</b> (Kuva 4)



Kuva 4. C6,N1- ja C7,N1-substituoidut 4-kinolonit.<sup>3</sup>

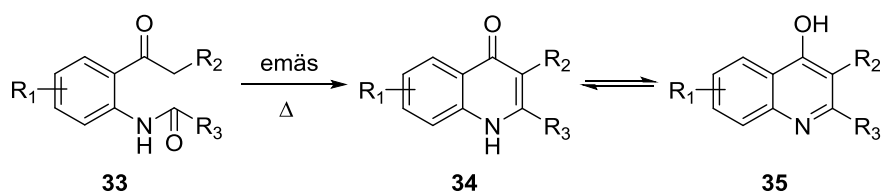


Aromaattisten rengassubstituenttien liittäminen C6- ja C7-asemiin on tehty kolmessa vaiheessa alkaen N1-aseman alkylaatiosta (vaihe **i**, taulukko 1), jota on seurannut varsinainen Suzuki-kytkentäreaktio aromaattisten boorihappojen kanssa (**ii**). Suzuki-reaktion optimoimiseksi oli hydroksyyliiryhmiä sisältävät alkylointireagenssit suojattu tetrahydropyraanilla (THP) tai *O*-Ac-suojauksella. Synteesin viimeisessä vaiheessa (**iii**) oli tuotettu haluttuja aryyli-substituoituja 4-kinoloni-3-karboksyylihappoja **32** *O*-suojauksen purulla ja saippuoinnilla vaihtelevilla saannoilla (11–99 %).<sup>3</sup>

Monet kinolonit ovat osoittaneet huonoa liukoisuutta perinteisellä Gould–Jacobs-menetelmällä, joka on johtanut aiemmin huonoihin saantoihin hankalan eristysprosessin seurauksena. Vaihtoehtoiseksi menetelmäksi on ehdotettu muunmuassa 4-kloori-kinoloniväliaineisiin perustuvaa menetelmää. 4-Kloorikinoloniyhdisteiden on havaittu olevan helpommin liukenevia ja sitä kautta helpommin eristettävissä reaktioseoksesta. 4-Kloorikinolonituotteiden on havaittu olevan myös helposti muokattavissa vastaaviksi 4-kinoloneiksi kloridi-anionin nukleofiilisellä siirtymällä.<sup>21</sup>

### 3.3 Camps-syklisaatio

Camps-syklisaatiota on ehdotettu vaihtoehtoisena metodina Conrad–Limpach- ja Gould–Jacobs-reaktioille. Camps-syklisaatio perustuu substituotujen 4-kinoloniinien valmistukseen *o*-asyyliaminoasetofenoneista emäksisessä alkoholissa (NaOH/etanoli) lämmityksen kanssa tuottaen kahta tautomeerituotetta.<sup>15</sup> Camps-syklisaatiota on käytetty myös laajasti 2-aryyli- ja 2-vinyyli-4-kinolonien **35** valmistukseen emäsaktivoitulla *N*-(ketoaryyli)amidien **33** syklisaatiolla NaOH:n kanssa dioksaanissa. (kaavio 7).<sup>7</sup>



Kaavio 7. Camps-syklisaatio.<sup>7</sup>

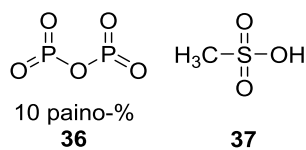
NaOH/dioksaani-emäsluoksen on havaittu olevan hyvä vaihtoehto Camps-syklisaatioissa, sen sopiessa erilaisille amideille. On havaittu, että NaOH/dioksaani-emäsluoksella on 4-kinolonijohdannaiset pystytty eristämään puhtaassa muodossa ilman että tarvitaan erillistä puhdistusta.<sup>7,22,23</sup> Camps-syklisaatiolle on testattu myös monia muita vaihtoehtoisia emäksiä.<sup>24</sup> Lähtöaineiden **33** substituenttien on havaittu vaikuttavan selkeästi tuotteiden tautomeeritasapainoon. Lähtöaineet joissa on käytettävissä olevia protoneja amidin  $\alpha$ -asemassa ovat johtaneet 4- ja 2-kinolonien seokseen vahvemmillä emäksillä, kun taas heikompia emäksiä käyttämällä on havaittu amidin  $\gamma$ -aseman deprotonoitumista.<sup>7</sup>

Camps-syklisaation lähtöaineet **33** on valmistettu perinteisesti *o*-aminoasetofenonien ja karboksyylihappojen tai happokloridien välisillä kondensaatioilla, tai anilidiinien Friedel–Crafts-asylaatioilla. Varsinkin Friedel–Crafts-asylaatiolla on havaittu monimutkaisia tuotteiden seoksia, jotka vaativat hankalaa puhdistusta. Camps-lähtöaineiden valmistamiseksi on suunniteltu myös vaihtoehtoisia mekanismeja kuten *o*-halofenonien kuparikatalysoitu amidaatio.<sup>7</sup>

Camps-syklisaatiolla on kyetty valmistamaan myös valterioni C:n synteessin kannalta mielenkiintoisia 5,6-substituoituja 4-kinolonyhdisteitä. Näitä synteesejä onkin käsitelty vielä yksityiskohtaisemmin kappaleessa **6**.

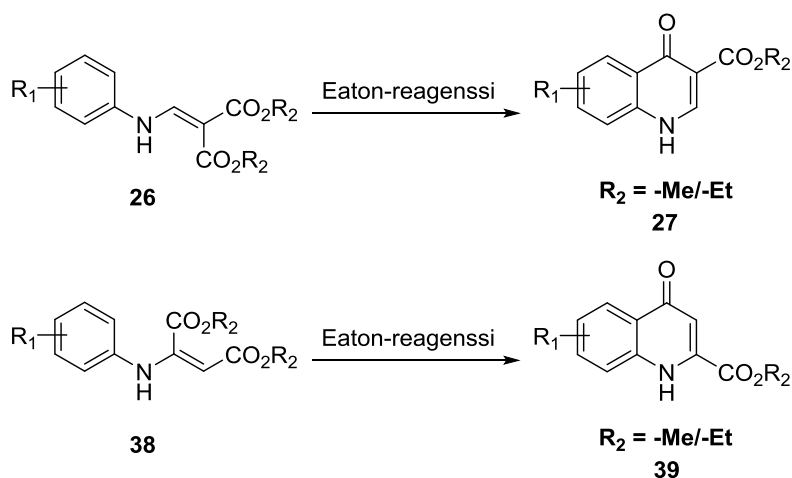
#### **4 Syklisaatio Eatonin reagenssilla**

Conrad–Limpach- ja Gould–Jacobs-syklisaatioissa käytettäville korkean kiehumispisteen liuottimille on havaittu löytyvän tehokas vaihtoehto, Eatonin reagenssi. Eatonin reagenssi koostuu fosforipentoksidin **36** ja metaanisulfonihapon **37** 1:10 paino-% seoksesta (kuva 5).<sup>25</sup>

Kuva 5. Eatonin reagenssi.<sup>25</sup>

Eatonin reagenssi kehitettiin 70-luvulla vaihtoehdoksi polyfosforihapon (PPA) käytölle orgaanisissa synteeseissä. Polyfosforihappo on laajalti käytetty tehokas reagenssi mm. aromaattisten ja olefiinisten yhdisteiden alkylaatio- ja asylaatioreaktioissa. PPA:lla on kuitenkin joitain reaktioiden kannalta epäsuotuisia fysikaalisia ominaisuuksia. Polyfosforihappo on hyvin viskoosi yhdiste, joka tekee sen käsittelystä erittäin hankalaa matalissa lämpötiloissa (<60–90 °C). Osa orgaanisista yhdisteistä liukenee hyvin huonosti PPA:han, ja on havaittu että suurissa teollisen mittakaavan reaktioissa PPA:ta on vaikea käsitellä myös korkeammissa lämpötiloissa. Tämä on johtanut vaihtoehtoisen reagenssin, Eatonin reagenssin, kehittämiseen. Eatonin reagenssin on havaittu olevan helposti käsiteltävä, hyvin erilaisia orgaanisia yhdisteitä liuottava ja turvallinen vaihtoehto polyfosforihapon tilalle. Eatonin reagenssi on tämän lisäksi myös halpa, sitä on helppo valmistaa ja reagenssijäämät voidaan helposti poistaa reaktioseoksista.<sup>25</sup>

Eatonin reagenssin on havaittu myös sopivan erittäin hyvin aniliiniderivaattien **26/38** sykloadditiolle 4-kinolonien synteeseissä (kaavio 8).<sup>26</sup>

Kaavio 8. Syklisaatio Eaton-reagenssilla.<sup>26</sup>

Erilaisten aniliiniderivaattien sykloadditioissa Eatonin reagensseilla on päästy huomattavasti korkeampiin saantoihin kuin aikaisemmillä menetelmillä. Eatonin reagenssin käyttö mahdollistaa myös huomattavasti miedommat olosuhteet, kuten alhaisemmat reaktiolämpötilat (<90 °C) ja tuotteiden yksinkertaisen eristyksen reaktioseoksesta.<sup>25–28</sup>

Zewge *et al.*<sup>26</sup> ovat havainneet tutkimuksessaan Eatonin reagenssin olevan hyvin käyttökelpoinen erilaisten 4-kinolonien ja muiden heterosyklisjohdannaisten synteeseissä. Tutkimuksen päätavoitteena on ollut kehittää mahdollisimman tehokas menetelmä tämän tyyppisten yhdisteiden syntetisoimiseksi lääkkeenkehityksen vaatimassa suuressa mittakaavassa. Zewge *et al.*<sup>26</sup> ovat valmistaneet useita erilaisia C2-karboksyyli- **39** ja C3-karboksyyli **27** -4-kinolonijohdannaisia Conrad–Limpach-tyyppisellä menetelmällä, käyttämällä syklisaatiovaiheeseen Eatonin reagenssia korkean kiehumispisteen liuottimien sijaan (taulukot 2 ja 3).

Taulukko 2. Syntetisoitujen 2-karboksyyli-4-kinolonien substituentit ja saannot.<sup>26</sup>

Koe	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Eristetty saanto (%)
1	OMe	H	H	H	98
2	Cl	Cl	H	H	95
3	OMe	H	H	Cl	94
4	H	H	OMe	H	85
5	Br	H	H	H	95
6	<i>i</i> -Pr	H	H	H	92
7	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	90
8	Cl	H	H	H	96
9	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	90

Tutkimuksessa<sup>26</sup> käytetyt enamiinisubstraatit **38** on valmistettu erilaisten aryylimidien **16** ja dimetyyliasetyleenidikarboksyylaatin **40** kondensaatiolla metanolissa tai isopropyylialkoholissa (IPA) 25–60 °C:en lämpötiloissa hyvillä saannoilla (taulukko 2). Eatonin reagenssin käytön on havaittu osoittautuvan tehokkaaksi menetelmäksi syklisoida eri tavoin substituoituja enamiineja **38**. On havaittu että menetelmä toimii hyvin myös elektrofiilisiä substituentteja sisältäville enamiineille, joiden on todettu aiemmin olevan huonoja substraatteja tällaisissa syklisaatioissa. Kaikissa tutkimuksessa tehdyissä kokeissa (**1–9**) on saatu tuotettua 2-karboksyyli-4-kinoloni-tuotteita **39** hyvillä saannoilla alle kolmessa tunnissa 50 °C:en lämpötilassa.

Taulukko 3. Syntetisoitujen 3-karboksyyli-4-kinolonien substituentit ja saannot.<sup>26</sup>

Koe	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Eristetty saanto (%)
1	Cl	H	H	H	96
2	H	H	OMe	H	90
3	F	H	H	F	94

Zewge *et al.*<sup>26</sup> ovat valmistaneet Eatonin reagenssilla syklistoimalla myös joitain 3-karboksyyli-4-kinoloni-johdannaisia **27** erilaisista aryyliamideista **16** ja dimetyylimetoksimetyleenimalonaatista **41** valmistetuista enamiineista **26** (taulukko 3). Enamiinien **26** syklistaatio Eatonin reagenssilla on tuottanut haluttuja 3-karboksyyli-4-kinolonituotteita **27** hyvillä saannoilla 2–5 tunnin aikana toluenissa refluksioimalla 80–90 °C:en lämpötiloissa. Hieman 2-karboksyyli-kinolonien syklistaatioita korkeamman reaktiolämpötilan tarpeen on todettu johtuvan enamiinisubstraattien **26** suhteessa suuremmasta steerisistä luonteesta. Tuotteiden on kuitenkin havaittu olevan helposti ja puhtaasti eristettävissä reaktioseoksesta saostamalla tuotteet **39/27** sekoituksella emäksisessä liuoksessa.

Tutkimuksessa oli valmistettu samalla menetelmällä onnistuneesti myös erilaisia heterosyklisiä 4-kinolonijohdannaisia, sekä valterioni C:n synteessin kannalta mielenkiintoisia 5,6-substituoituja 4-kinolonijohdannaisia, joita on esitelty tarkemmin kappaleessa **6**. Eatonin reagenssiin perustuvan menetelmän laajojen hyötyjen lisäksi on menetelmässä havaittu myös olevan tiettyihin reaktioihin perustuvia rajoitteita. Syklistaatio ei ole toiminut regioselektiivisesti käytettäessä meta-substituoiduista

aryyliamiineista johdettuja lähtöaineita, näiden reaktioiden tuottaessa myös useita sivutuotteita.<sup>26</sup>

Useat kinolonijohdannaiset ovat potentiaalisia johtomolekyylejä uusille lääkeaineille, jonka vuoksi tarvitaan tämän kaltaisia uusia, suurissakin mittakaavoissa luotettavasti toimivia puhtaita menetelmiä. Eatonin reagenssia on testattu syklisaatioreaktioissa myös seoksena toisten liuottimien kanssa, jonka seurauksena on kuitenkin havaittu että Eatonin reagenssi toimii parhaimmalla konversiolla kun sitä ei sekoiteta muiden liuottimien kanssa. Eatonin reagenssi on helposti poistettavissa reaktioseoksista sekoittamalla kylläisessä emäsluoksessa, jolloin kinolonituotteet saadaan sakkautumaan hyvällä saannolla ja puhtaudella reaktioseoksesta. Menetelmää on testattu myös monia eri substituentteja sisältäville aryliamiineille, ja havaittu että Eatonin reagenssin käyttö mahdollistaa myös elektronitiheyttä puoleensavetäviä substituentteja sisältävien yhdisteiden syklisaation, niiden ollessa yleensä epäsuotuisia lähtöaineita tällaisille syklisaatioille.<sup>26,27</sup>

## 5 Vaihtoehtoiset uudet kinolonisynteetit

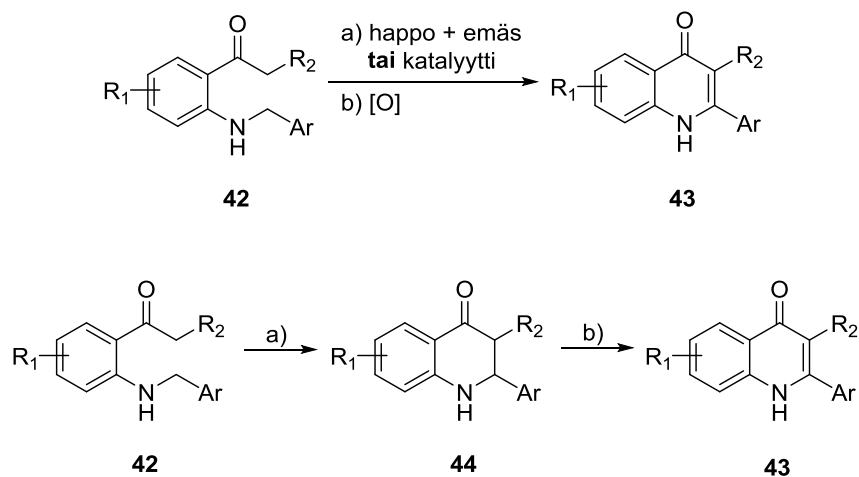
Monet erilaiset lääkeaineet sisältävät 4-kinoloniosia, jonka vuoksi uusien tehokkaampien kinolonisynteetien kehitykselle perinteisten rinnalle on kovaa kysyntää. Uusien kinolonisynteetien suunnittelussa on pyritty kehittämään lyhyempiä ja parempisaantoisia reaktioita erilaisten kinolonyhdisteiden valmistamiseksi. Uudemmissa kinolonisynteeseissä on myös kiinnitetty huomiota reaktioiden regioselektiivisyyden parantamiseksi. Näistä vaihtoehtoisista kinolonisynteeseistä on esitelty lyhyesti valikoidut, jo suosioon nousseet intramolekulaariset Mannich-reaktion muunnemat<sup>29</sup> ja atsa-Michael-reaktiot,<sup>30</sup> joiden lisäksi on luetteloitu joitakin mielenkiintoisia one-pot-synteesejä<sup>21,31-34</sup> 4-kinolonijohdannaisille.

## 5.1 Intramolekulaariset hapettava Mannich- ja atsa-Michael-reaktiot

Intramolekulaarista hapettavaa Mannich-reaktiota ja intramolekulaarista atsa-Michael-reaktioita on käytetty 2-aryyli-4-kinolonien ja 2-aryyli-2,3-dihydrokinolonien valmistukseen tehokkaasti ja miedoilla reaktio-olosuhteilla.<sup>29,30</sup>

### 5.1.1 Intramolekulaarinen hapettava Mannich-reaktio

Intramolekulaariset hapettavat Mannich-reaktiot (kaavio 9) esittävät yksinkertaisen ja siirtymämetallivapaan menetelmän 2-aryyli-4-kinolonien valmistamiseksi. Intramolekulaaristen hapettavien Mannich-reaktioiden vahvuuksiksi mainitaan niissä käytettävät yksinkertaiset ja miedot olosuhteet.



Kaavio 9. Intramolekulaarinen hapettava Mannich-reaktio.<sup>29</sup>

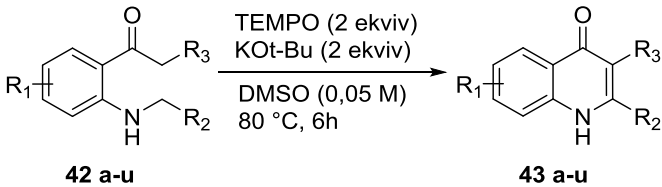


Intramolekulaarinen hapettava Mannich-menetelmä mahdollistaa monia erilaisia lähtöaineita kinolonireaktioille ja sillä on todettu pääsevän hyvin saantoihin niin elektrofiilisillä, kuin elektrofobisillakin substituenteilla yhdisteiden aromaattisessa renkaassa. Intramolekulaarisella hapettavalla Mannich-reaktiolla on todettu



saavutettavan myös hyviä enantioselektiivisyyksiä 2-aryyli-4-kinoloni- ja 2-aryyli-2,3-dihydro-4-kinolonijohdannaisten synteeseissä.<sup>29,35</sup>

Hu *et al.*<sup>29</sup> ovat kehittäneet Mannich-reaktion pohjalta uuden yksinkertaisen ja siirtymämetallivapaan menetelmän 2-aryyli-4-kinolonien **43** valmistamiseksi. Menetelmän eduiksi on mainittu miedot reaktio-olosuhteet, hyvät saannot ja monipuolisesti substituoidut substraatit. Tutkimuksessa on käytetty menetelmää, joka perustuu 2-aryyli-4-kinolonijohdannaisten **43** valmistamiseen vastaavista amideista **42** intramolekulaarisella hapettavalla C(sp<sup>3</sup>)–H/C(sp<sup>3</sup>)- kytkennällä (taulukot 4 ja 5).

Taulukko 4. Mannich-reaktiolla valmistettuja 2-aryyli-4-kinolonijohdannaisia.<sup>29</sup>

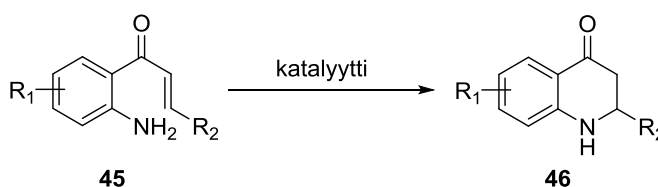
								
42	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	43	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Saanto
a	H	Ph	H	a	H	Ph	H	98 %
b	C6 = C7	Ph	H	b	C6 = C7	Ph	H	96 %
c	C6-	Ph	H	c	C6-	Ph	H	85 %
d	C6 = Br	Ph	H	d	C6 = Br	Ph	H	85 %
e	C7 = CF <sub>3</sub>	Ph	H	e	C7 = CF <sub>3</sub>	Ph	H	95 %
f		Ph	H	f		Ph	H	90 %
g	H	Ph <sub>2</sub>	H	g	H	Ph <sub>2</sub>	H	98 %
h	H	Ph(2,3-OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	h	H	Ph(2,3-OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	98 %
i	H	Ph(4-OCH <sub>3</sub> )	H	i	H	Ph(4-OCH <sub>3</sub> )	H	71 %
j	H	Ph(4-CF <sub>3</sub> )	H	j	H	Ph(4-CF <sub>3</sub> )	H	83 %
k	H	Ph(3-CH <sub>3</sub> )	H	k	H	Ph(3-CH <sub>3</sub> )	H	96 %
l	H	Ph(3-Cl)	H	l	H	Ph(3-Cl)	H	97 %

Taulukko 5. Mannich-reaktiolla valmistettuja 2-aryyli-4-kinolonijohdannaisia.<sup>29</sup>

42	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	43	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Saanto
<b>m</b>	H	Ph(2-Br)	H	<b>m</b>	H	Ph(2-Br)	H	<b>76 %</b>
<b>n</b>	H	Ph(4-F)	H	<b>n</b>	H	Ph(4-F)	H	<b>96 %</b>
<b>o</b>	H	Ph(2-F)	H	<b>o</b>	H	Ph(2-F)	H	<b>98 %</b>
<b>p</b>	H		H	<b>p</b>	H		H	<b>93 %</b>
<b>q</b>	H		H	<b>q</b>	H		H	<b>91 %</b>
<b>r</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	<b>r</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	<b>Ei havaittu</b>
<b>s</b>	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	<b>s</b>	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	<b>Ei havaittu</b>
<b>t</b>	H	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>t</b>	H	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>93 %</b>
<b>u</b>	H	Ph(2-F)	CH <sub>3</sub>	<b>u</b>	H	Ph(2-F)	CH <sub>3</sub>	<b>95 %</b>

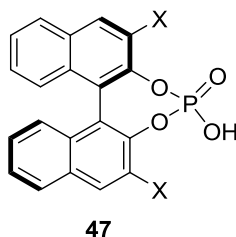
### 5.1.2 Intramolekulaarinen atsa-Michael-reaktio

Intramolekulaarista atsa-Michael-reaktiota (kaavio 10) on käytetty 2-aryyli-2,3-dihydro-4-kinolonijohdannaisten valmistukseen, tällaisten yhdisteiden ollessa laajan mielenkiinnon kohteena niiden lääkeaineaktiivisuuksien vuoksi. Atsa-Michael-menetelmän toimintaa on testattu erilaisilla katalyyteillä, kuten esimerkiksi kiraalisella fosforihappokatalyytillä.<sup>30,36,37</sup>



Kaavio 10. Intramolekulaarinen atsa-Michael-reaktio.<sup>30</sup>

Bhattacharya *et al.*<sup>30</sup> ovat valmistaneet erilaisia aryyli-substituoituja 2-aryyli-2,3-dihydro-4-kinoloneja **46** intramolekulaarisella atsa-Michael-reaktiolla. Uudessa atsa-Michael-reaktioon perustuvassa menetelmässä on käytetty kiraalista fosforihappokatalyyttiä **47** amiinien **45** syklisoimiseksi 2,3-dihydro-4-kinoloneiksi **46** (kuva 6).



Kuva 6. Atsa-Michael-reaktiossa käytetty kiraalinen fosforihappokatalyytti

Kiraalisen antimonitrikloridi-katalyytin käyttö on mahdollistanut 2-aryyli-2,3-dihydro-4-kinolonijohdannaisten **46** valmistamisen miedoissa olosuhteissa yksivaiheisella synteesillä ja hyvillä saannoilla (taulukko 6).

Taulukko 6. Fosforihappokatalysoidulla intramolekulaarisella atsa-Michael-reaktiolla valmistettuja 2-aryyli-4-kinolonijohdannaisia.<sup>30</sup>

45	R	46	R	Saanto
a	Ph	a	Ph	95 %
b	Ph(2-F)	b	Ph(2-F)	71 %
c	Ph(2-Cl)	c	Ph(2-Cl)	90 %
d	Ph(2-Br)	d	Ph(2-Br)	90 %
e	Ph(2-CH <sub>3</sub> )	e	Ph(2-CH <sub>3</sub> )	97 %
f	Ph(3-Br)	f	Ph(3-Br)	73 %
g	Ph(3-CH <sub>3</sub> )	g	Ph(3-CH <sub>3</sub> )	95 %
h	Ph(3-OCH <sub>3</sub> )	h	Ph(3-OCH <sub>3</sub> )	95 %
i	Ph(4-F)	i	Ph(4-F)	kvantitatiivinen
j	Ph(4-Cl)	j	Ph(4-Cl)	67 %
k	Ph(4-CH <sub>3</sub> )	k	Ph(4-CH <sub>3</sub> )	kvantitatiivinen
l	Ph(3,4,5-OCH <sub>3</sub> )	l	Ph(3,4,5-OCH <sub>3</sub> )	95 %
m	Ph <sub>2</sub>	m	Ph <sub>2</sub>	82 %
n		n		83 %
o		o		99 %
p	<i>t</i> -Bu	p	<i>t</i> -Bu	64 %

## 5.2 One-pot-synteesit

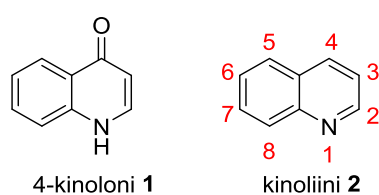
Erilaisia siirtymämetallivapaita one-pot-synteesiä on kehitelty vaihtoehtoiksi perinteisille kinolonisynteesille (taulukko 7). One-pot-reaktioita on kuvattu nopeiksi, helpoiksi ja ympäristöystävällisiksi 4-kinolonisynteesiksi.<sup>21</sup> One-pot-synteesillä on myös pyritty parantamaan kinolonisynteesien enantioselektiivisyyksiä.<sup>34</sup>

Taulukko 7. Erilaisia one-pot-synteesiä substituotujen 4-kinolonien valmistamiseksi.<sup>21,31-34</sup>

Synteesi	
<b>1</b> <sup>21</sup>	<p>Reaction 1: Aniline derivative <b>47</b> (with substituents <math>R_1</math> and <math>R_2</math>) reacts with diethyl acetylenedicarboxylate <b>48</b> in the presence of PPA, solvent-free (liuotivapaa), at room temperature (rt) for 90 °C to yield 4-kinolone <b>49</b>.</p>
<b>2</b> <sup>31</sup>	<p>Reaction 2: Bromo-ketone <b>50</b> (with substituents <math>R_1</math> and <math>R_2</math>) reacts with amine <b>51</b> (with substituents <math>R_3</math> and <math>R_4</math>) in two steps: a) DMSO, 100 °C, 30 min; b) <math>K_2CO_3</math>, 130 °C, 8 h to yield 4-kinolone <b>52</b>.</p>
<b>3</b> <sup>32</sup>	<p>Reaction 3: Bromo-ketone <b>53</b> (with substituents <math>R_1</math> and <math>R_2</math>) reacts with amide <b>54</b> (with substituents <math>R_3</math> and <math>R_4</math>) in the presence of <math>K_2CO_3</math>, DIPEA, and DMF. Conditions: 0 °C, 1 h; 110 °C, 1 h to yield 4-kinolone <b>55</b>.</p>
<b>4</b> <sup>33</sup>	<p>Reaction 4: Bromo-ketone <b>56</b> (with substituents <math>R_1</math> and <math>R_2</math>) reacts with amine <b>57</b> (with substituent <math>R_2</math>) in two steps: a) <math>Pd_2(dba)_3</math> (1 mol-%), xantphos (2,5 mol-%), <math>Cs_2CO_3</math>, dioksaani, 100 °C; b) NaOt-Bu (2 ekviv), 100 °C to yield 4-kinolone <b>58</b>.</p>
<b>5</b> <sup>34</sup>	<p>Reaction 5: Ketone <b>59</b> (with substituents <math>R_1</math> and <math>R_2</math>) reacts with aldehyde <b>60</b> (with substituent <math>R_2</math>) in the presence of Per-6-ABCD in ethanol/water (etanoli;vesi) at -5 °C for 15 h to yield 4-kinolone <b>46</b>.</p>

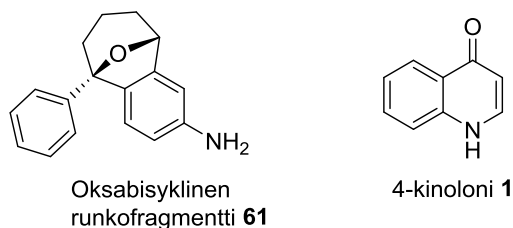
## 6 Substituentit 4-kinolonijohdannaisten synteeseissä

Kuten aiemmin jo todettiin, on erilaisia 4-kinolonijohdannaisia valmistettu valtava määrä ja uusia yhdisteitä tulee koko ajan lisää. Näin ollen myös erilaisia mahdollisia substituentteja eri asemiin, sekä useita niiden yhdistelmiä on kartoitettu laajalti. 4-Kinoloneille **1** onkin kirjallisuudessa esitetty substituentteja jokaiseen asemaan (kuva 7) ja myös lääkekehityksen kannalta kiinnostavia *N*- ja *O*-alkyloituja yhdisteitä on raportoitu.



Kuva 7. Kinoliinijohdannaisten substituenttien numerointi ja 4-kinolonin rakenne.

Lähestyttäessä kinolonien substituenttien tarkastelua valterioni C:n<sup>38–40</sup> synteessin kannalta voidaan rajata tarkastelu tiettyjen substituenttien yhdistelmiin. Mahdollisen valterioni C:n kokonaissynteessin viimeisen vaiheen tavoitteena olisi pystyä kokoamaan 4-kinoloni **1** jo valmistettuun oksabisykkliseen runkorakenteeseen **61** (kuva 8), jolloin tulee tarkastella lähemmin varsinkin 5,6-substituoituja 4-kinoloneja ja mahdollisia kinolonisynteesejä niiden valmistamiseksi.



Kuva 8. Valterioni C:n oksabisyklinen runkorakenne ja 4-kinolonin rakenne.

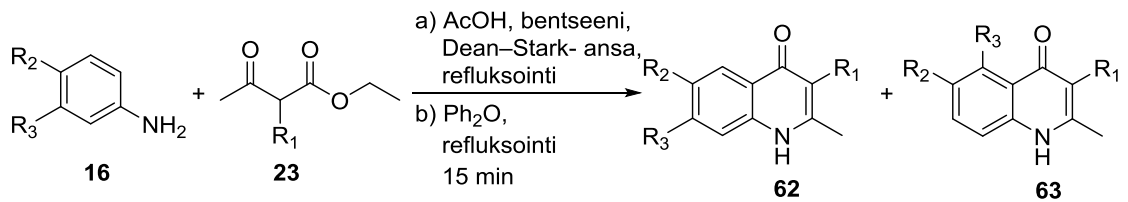
Valterioni C:n synteesin kannalta mielenkiintoisia koottuja 5,6-substituoituja 4-kinoloneja on eristetty perinteisen Conrad–Limpach-reaktion sivutuotteena<sup>10</sup>, sekä Conrad–Limpach-tyyppisellä synteesillä, jossa syklistaatioon on käytetty Eatonin reagenssia<sup>26</sup> (taulukko 8). Myös Camps-syklisaatiolla on valmistettu joitain 5,6-substituoituja johdannaisia.<sup>22,24</sup>

Taulukko 8. Conrad–Limpach-reaktiolla ja Camps-syklisaatiolla valmistetut mielenkiintoiset 5,6-substituoitut 4-kinolonit.

Menetelmä <sup>Kirj.</sup>	Syklisaatio	5,6-substituentit
Conrad–Limpach <sup>10</sup>	Ph <sub>2</sub> O, refluksointi	<b>C5–Cl + C6–Cl</b> <b>C5–Cl + C6–H</b> <b>C5–OMe + C6–H</b>
Conrad–Limpach <sup>26</sup>	Eatonin reagenssi, 50 °C	<b>C5–S–CH=N–C6</b>
Camps-syklisaatio <sup>22</sup>	NaOH, dioksaani, refluksointi	<b>C5–OH + C6–OME,</b> <b>C5–OH + C6–OH,</b> <b>C5–OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> + C6–OMe</b>
Camps-syklisaatio <sup>24</sup>	NaOH, dioksaani, refluksointi	<b>C5–H + C6–OCH<sub>2</sub>O–C7</b> <b>C5–H + C6–OME</b> <b>C5–OMe + C6–OMe</b> <b>C5–OH + C6–OME</b>

Cross *et al.*<sup>10</sup> ovat valmistaneet tutkimuksessaan C5- ja C7-substituoituja 4-kinolonijohdannaisia **62** meta-substituoiduista aniliineista Conrad–Limpach-reaktiolla (kaavio 11).



Kaavio 11. Conrad–Limpach-reaktio.<sup>10</sup>

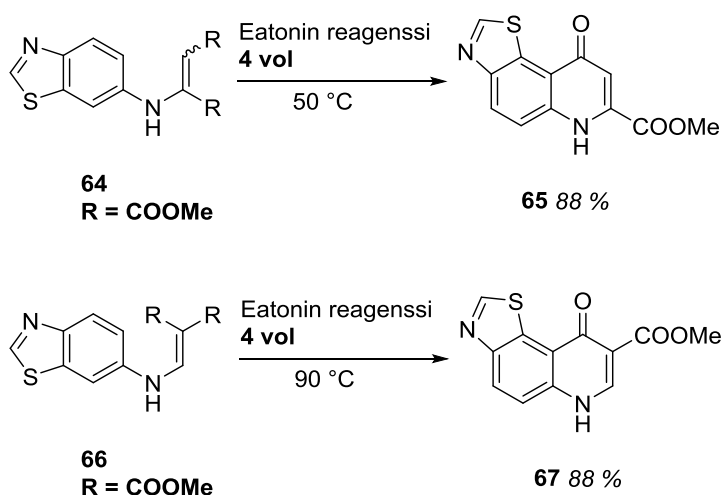
Kuten aiemmin todettu, on yksi Conrad–Limpach-menetelmän heikkouksista siihen kuuluvan syklistäation huono regioselektiivisyys. Cross *et al.* ovat havainneet C3-substituoituja 2-metyyli-4-kinoloneja koskevassa tutkimuksessaan C6- ja C7-substituoitujen 4-kinolonijohdannaisten valmistukseen käytetyn Conrad–Limpach-synteesin tuottavan sivutuotteenaan myös erilaisia 5,6-substituoituja 4-kinoloneja (taulukko 9).

Taulukko 9. Conrad–Limpach-menetelmällä valmistetut 6,7- ja 5,6-substituoitua 4-kinolonijohdannaista.<sup>10</sup>

<b>62</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>63</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Saanto (62:63)</b>
<b>a</b>	Ph	Cl	Cl	<b>a</b>	Ph	Cl	Cl	<b>54 % (1:1)</b>
<b>b</b>	Bn	H	OCH <sub>3</sub>	<b>b</b>	Bn	H	OCH <sub>3</sub>	<b>71 % (4:1)</b>
<b>c</b>	Bn	H	Cl	<b>c</b>	Bn	H	Cl	<b>45 % (3:2)</b>
<b>d</b>	Ph	H	OCH <sub>3</sub>	<b>d</b>	Ph	H	OCH <sub>3</sub>	<b>63 % (4:1)</b>
<b>e</b>	Ph	H	Cl	<b>e</b>	Ph	H	Cl	<b>92 % (1:1)</b>

Tutkimuksessa valmistettiin *m*-metoksi- ja *m*-kloorianiliinien **16** ja 2-substituoitujen asetoasetattien **23** sykliisaatiolla useita erilaisia 6,7- ja 5,6-substituoituja 4-kinoloni- isomeereja **62** ja **63** kohtuullisen hyvillä saannoilla. Sykliisaatiossa syntyneet isomeerit on kyetty eristämään tehokkaasti reaktioseoksesta kiteyttämällä päätuotteet **62** dimetyyliformamidista (DMF), ja puhdistamalla sivutuotteet **63** emäliuoksesta kromatografisella puhdistuksella (HPLC).<sup>10</sup>

Zewge *et al.*<sup>26</sup> ovat valmistaneet tutkimuksessaan erilaisia heterosyklisiä 4-kinolonijohdannaisia Conrad–Limpach-tyyppisistä lähtöaineista Eatonin reagenssilla syklistoimalla. Valterioni C:n synteesiä silmällä pitäen on poimittu näistä yhdisteistä pari mielenkiintoista esimerkkiä 5,6-substituoiduista heterosykleistä **65/67** (kaavio 12).



Kaavio 12. 5,6-substituoidut heterosykliset 4-kinolonijohdannaiset.<sup>26</sup>

Käytettäessä aminobentsotiatsoolisubstraatteja **64/66** oli havaittu syklisaation tapahtuvan selektiivisesti rikkiatomin viereiseen asemaan steerisesti vapaamman aseman sijaan, johtuen rikin elektronien synnyttämästä aktivaatiosta. Eatonin reagenssilla tehtävän syklisaation on todettu arveltu muistuttavan Friedel–Crafts-tyyppistä aromaattista substituutioreaktiota, joka selittäisi tutkimuksissa tehdyn havainnon, joka osoittaa elektronirikkaita substituentteja sisältävien substraattien kohonneen reaktiivisuuden.<sup>26</sup>

Chou *et al.*<sup>41</sup> ovat keskittyneet tutkimuksessaan suunnittelemaan ja valmistamaan 5,6-disubstituoituja 4-kinolonijohdannaisia sekä tutkineet näiden yhdisteiden mahdollisia syöpää ehkäiseviä aktiivisuuksia. Tutkimuksessa on esitelty kaksivaiheinen synteesireitti 5,6-substituoitujen 2-aryyli-4-kinolonien valmistamiseksi erilaisista amino-2-asetyylibentseeneistä **58** ja bentsyyliklorideista **67** (taulukot 8 ja 9).

Taulukko 10. Aryyli-amidisubstraattien synteesi.<sup>41</sup>

<b>59</b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>68</b>	<b>R<sub>2</sub>'</b>	<b>R<sub>3</sub>'</b>	<b>R<sub>4</sub>'</b>	<b>68</b>	<b>Saanto</b>
<b>a</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>a</b>	F	H	H	<b>a</b>	<b>64 %</b>
<b>a</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>b</b>	H	F	H	<b>b</b>	<b>65 %</b>
<b>a</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>c</b>	H	H	F	<b>c</b>	<b>65 %</b>
<b>b</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	<b>a</b>	F	H	H	<b>d</b>	<b>90 %</b>
<b>b</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	<b>b</b>	H	F	H	<b>e</b>	<b>95 %</b>
<b>b</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	<b>c</b>	H	H	F	<b>f</b>	<b>84 %</b>
<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	<b>a</b>	F	H	H	<b>g</b>	<b>89 %</b>
<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	<b>b</b>	H	F	H	<b>h</b>	<b>87 %</b>
<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	<b>c</b>	H	H	F	<b>i</b>	<b>67 %</b>

Synteesireitin ensimmäisessä vaiheessa on valmistettu substituoiduista amino-2-asetyylibentseeneistä **59** ja bentsyyliklorideista **68** näitä vastaavia amideja **69** hyvillä saannoilla trietyyliamiinilla (NEt<sub>3</sub>) toluenissa. (Taulukko 10). Toisessa vaiheessa amidit **69** syklisoitiin edelleen vastaaviksi 2-aryyli-4-kinoloneiksi **70** Camps-

syklisaatiolla käyttäen emäseoksena *t*-butanolin ja kalium-*tert*-butoksidin seosta (taulukko 11).<sup>41</sup>

Taulukko 11. Camps-syklisaatiolla valmistettuja 2-aryyli-4-kinoloneja.<sup>41</sup>

<b>70</b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>R<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>7</sub></b>	<b>R<sub>2</sub>'</b>	<b>R<sub>3</sub>'</b>	<b>R<sub>4</sub>'</b>	<b>Saanto</b>
<b>a</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	F	H	H	<b>57 %</b>
<b>b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	F	H	<b>53 %</b>
<b>c</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	F	<b>55 %</b>
<b>d</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	F	H	H	<b>48 %</b>
<b>e</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	F	H	<b>45 %</b>
<b>f</b>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	F	<b>46 %</b>
<b>g</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	F	H	H	<b>61 %</b>
<b>h</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	F	H	<b>64 %</b>
<b>i</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	F	<b>64 %</b>

Haluttuja 5,6-substituoituja 2-aryyli-4-kinoloneja **70** on valmistettu Camps-syklisaatiolla *t*-BuOH/*t*-BuOK-seoksella kohtuullisen hyvillä saannoilla useilla erilaisilla substituenttiyhdistelmillä.<sup>41</sup>

Chen *et al.*<sup>24</sup> ovat valmistaneet erilaisia 5-, 6- ja 7-substituoituja 4-kinoloneja **73** Camps-syklisaatiolla. Camps-syklisaation substraatit **72** valmistettiin erilaisien aminoasetofenonien **59** ja happokloridien **71** välisellä reaktiolla trietyyliamiinilla (NEt<sub>3</sub>)

tolueenissa, jonka jälkeen syntyneet amidit **72** syklistoitiin emäksisessä natriumhydroksidin ja dioksaanin seoksessa (taulukot 10 ja 11).

Taulukko 12. Conrad–Limpach-reaktiolla valmistettuja 2-heteroaryyli-4-kinoloneja.<sup>24</sup>

<p> <math>\text{59 a-c} + \text{71 a-c} \xrightarrow[\text{tolueeni}]{\text{NEt}_3} \text{72 a-c}</math>  <math>\text{72 a-c} \xrightarrow{\text{NaOH/dioksaani}} \text{73 a-c}</math> </p> <p> <math>\text{R}' = \text{H, CH}_3</math>  <math>\text{X} = \text{Se, S, O}</math>  <math>\text{R}_2 = \text{COMe}</math> </p>								
59	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	72	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Saanto
a	H	-OCH <sub>2</sub> O-		a	H	-OCH <sub>2</sub> O-		58 %
b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	61 %
c	H	OCH <sub>3</sub>	H	c	H	OCH <sub>3</sub>	H	78 %
<p> <math>\text{72 a-c} \xrightarrow{\text{NaOH/dioksaani}} \text{73 a-c}</math> </p> <p> <math>\text{R}' = \text{H, CH}_3</math>  <math>\text{X} = \text{Se, S, O}</math> </p>								
72	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	73	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Saanto
a	H	-OCH <sub>2</sub> O-		a	H	-OCH <sub>2</sub> O-		58 %
b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	87 %
c	H	OCH <sub>3</sub>	H	c	H	OCH <sub>3</sub>	H	94 %

Taulukko 13. Conrad–Limpach-reaktiolla valmistettuja 2-heteroaryyli-4-kinoloneja.<sup>24</sup>

<b>59</b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>75</b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>Saanto</b>
<b>a</b>	H	–OCH <sub>2</sub> O–		<b>a</b>	H	–OCH <sub>2</sub> O–		<b>63 %</b>
<b>b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>75 %</b>
<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>52 %</b>
<b>75</b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>76</b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>R<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>7</sub></b>	<b>Saanto</b>
<b>a</b>	H	–OCH <sub>2</sub> O–		<b>a</b>	H	–OCH <sub>2</sub> O–		<b>60 %</b>
<b>b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>76 %</b>
<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>56 %</b>

Chen *et al.*<sup>24</sup> ovat tutkimuksessaan valmistaneet valterioni C:n synteesin kannalta mielenkiintoisia 5,6-metoksisubstituoituja 4-kinoloneja **73b** ja **76b** kohtuullisen hyvillä saannoilla 2-heteroaryylisubstituoituista amideista **72** ja **75**. Syklisaation optimoimiseksi on tutkittu myös useita erilaisia emässeoksia, kuten t-NuOOK/BuOH, t-BuONa, NaOH/BuOH sekä NaOH/dioksaani, joista parhaaksi on osoittautunut natriumhydroksidin ja dioksaanin seos.<sup>24</sup>

Esiteltyjen yhdisteiden  $x-y$  kaltaiset 5,6-substituoidut kinolonit eivät ole aiemmin olleet suuren kiinnostuksen kohteena, joten ne ovat olleet sivuosassa kirjallisuudessa. Useat 5,6-substituoidut 4-kinolonit ovat kuitenkin osoittaneet inhibointipotentiaalia mm. syöpäsoluja, HIV:tä ja C-hepatiittia vastaan, joten tämäntyyppisten yhdisteiden tutkiminen on tulevaisuudessa todennäköisesti lisääntymään lähiaikoina. Mikä näistä yhdisteistä ja menetelmistä tekee mielenkiintoisia tutkielman kannalta on se, että nämä menetelmät voisivat olla potentiaalisia kandidaatteja 4-kinolonin kokoamiseksi valterioni C:n oksabisykliseen runkorakenteeseen.

## 7 Yhteenveto

Erilaisilla 4-kinolonijohdannaisilla on todettu olevan useita erilaisia lääketieteen ja lääkekemian kannalta mielenkiintoisia bioaktiivisuuksia. Kinolonijohdannaisia onkin jo pidemmän aikaa käytetty erilaisina antibiootteina ja lääkkeinä, ja niitä tutkitaan edelleen laajalti useiden sairauksien kuten malarian, Alzheimerin, syövän ja HIV:n hoitoon.

Perinteiset kinolonisynteetit kuten Conrad-Limpach-, Gould-Jacobs- ja Camps-synteetit ovat edelleen laajalti käytettyjä menetelmiä 4-kinolonyhdisteiden valmistamisessa. Perinteisistä menetelmistä on esitetty myös muunnelmia, joissa on pystytty välttämään aikaisemmin havaittuja lämpötilaan ja liukoisuuteen liittyviä ongelmia mm. Eatonin reagenssin avulla. On kehitetty myös uusia vaihtoehtoisia menetelmiä, jotka ovat lyhyempiä ja joissa käytetään miedompia reaktio-olosuhteita. Nämä menetelmät tarvitsevat kuitenkin vielä tarkempaa tarkastelua, jotta niiden sopivuutta valterioni C:n synteesin osaksi voitaisiin kunnolla arvioida.

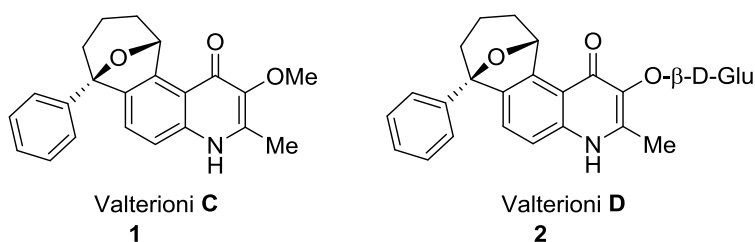
Potentiaalisia kandidaatteja valterioni C:n kinoloniosan kokoamiseksi voidaan nähdä olevan perinteiset laajalti tutkitut Conrad-Limpach-reaktio ja Camps-syklisaatio yhdistettynä uusiin, reaktio-olosuhteita sääteleviin menetelmiin.

**KOKEELLINEN OSA:****Valterioni C:n oksabisyklisen rungon synteesi**



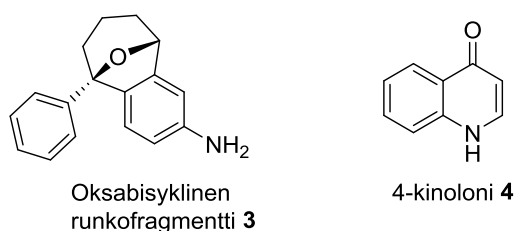
## 8 Johdanto

Valterioni C **1** on antiviraalinen luonnonaine, joka kuuluu bioaktiivisten valterioni-alkaloidien yhdisteperheeseen.<sup>38</sup> Valterioni-yhdisteperhe koostuu yhteensä 18:sta alkaloidista (kuva 11), joita on eristetty itämaisista kasveista.<sup>38,39,42–45</sup> Vuonna 2014 *Melochia*-suvun kasveista eristetyllä valterioni C:llä **1** ja D:llä **2** (kuva 9) on havaittu olevan HIV:n toimintaa inhiboivia vaikutuksia.<sup>38,39</sup>



Kuva 9. Valterioni C:n ja valterioni D:n rakenteet.<sup>38</sup>

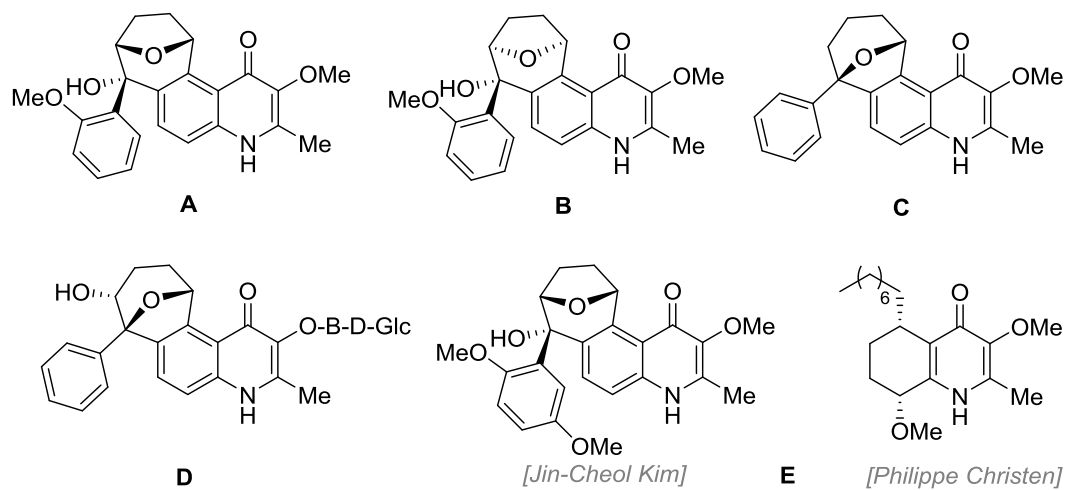
Valterioni C:llä **1** on todettu olevan soluja suojaavaa vaikutusta HIV-1:tä vastaan (> 50 % inhibointi 0,95  $\mu\text{M}$ :ssa) sen estäessä HIV:n integraasin toimintaa, sekä kapsidiproteiinien tuottoa tartunnan saaneissa soluissa.<sup>38</sup> Sen on todettu olevan kuitenkin vähemmän sytotoksinen muihin tunnettuihin valterioni-alkaloideihin verrattuna. Valterioni C:n on tämän lisäksi sytotoksinen hiirien P-388 leukemiasolulinjalla tehdyissä testeissä.<sup>39</sup> Valterioni C:n anti-HIV aktiivisuuden syynä pidetään 4-kinoloniin liittyntä oksabisyklorakennetta (kuva 10). Tämä rakenne kuitenkin poikkeaa muista tunnetuista HIV:n integraasi–transkriptaasi inhibiittoreista.<sup>46</sup>



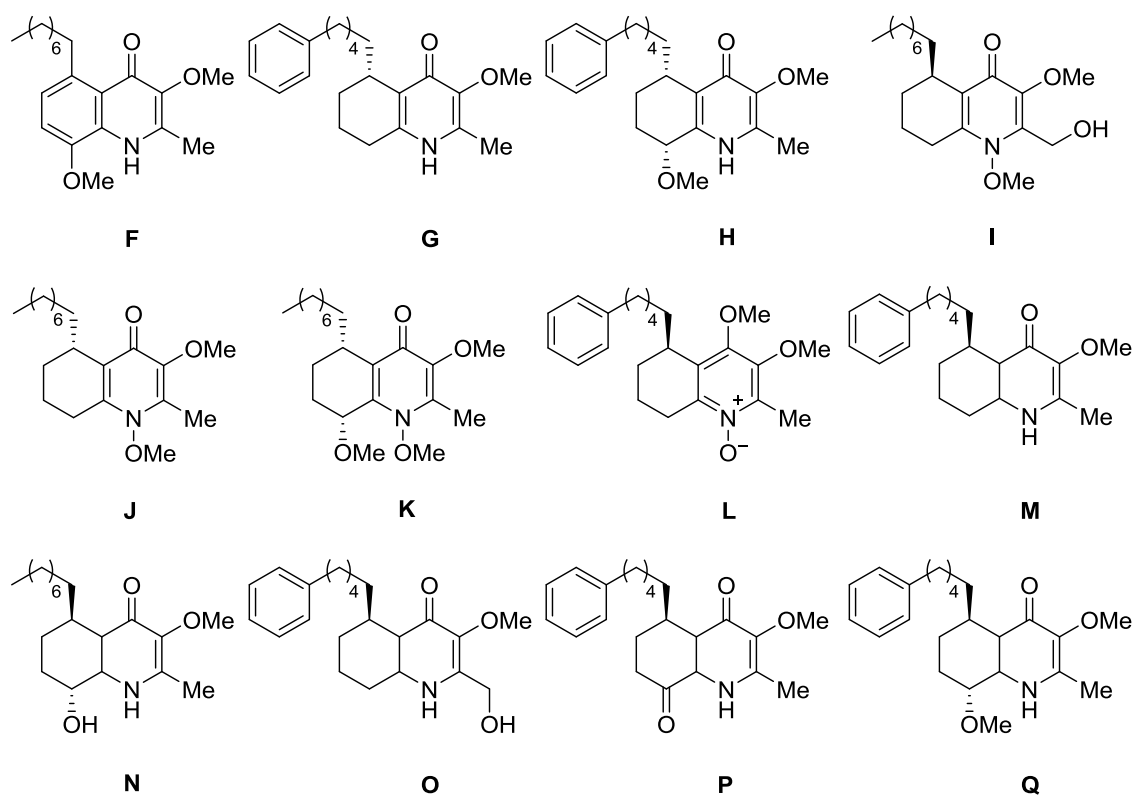
Kuva 10. Valterioni C:n oksabisyklorungon ja 4-kinolonin rakenne.

Valterioni C:lle **1** ei ole julkaistu synteesireittiä eikä sen absoluuttista stereokemiaa tunneta, lisäksi HIV:n lääkeresistenttien viruskantojen kehittyessä uusien HIV-integraasin estolääkkeiden kysyntä on jatkuvassa kasvussa.<sup>46</sup> Tämän vuoksi yksinkertaisen totaalisynteesin kehittäminen yhdisteelle olisi erittäin hyödyllistä lääke- ja biokemiallisten tutkimusten kannalta.

## Oksabisykliset valterioni-alkaloidit

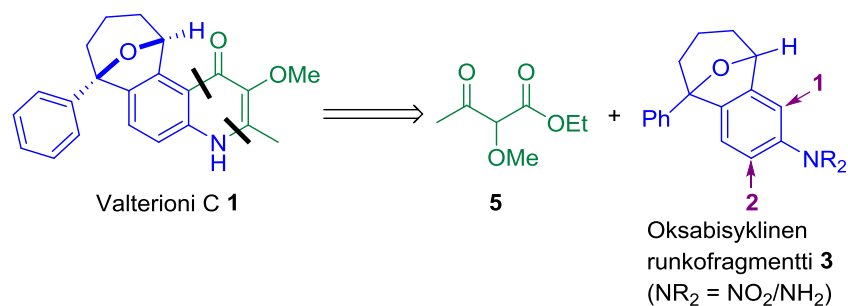


## Avoketjuiset valterioni-alkaloidit

Kuva 11. Tunnetut valterioni-alkaloidit. <sup>38,39,42-45</sup>

## 9 Työn tarkoitus

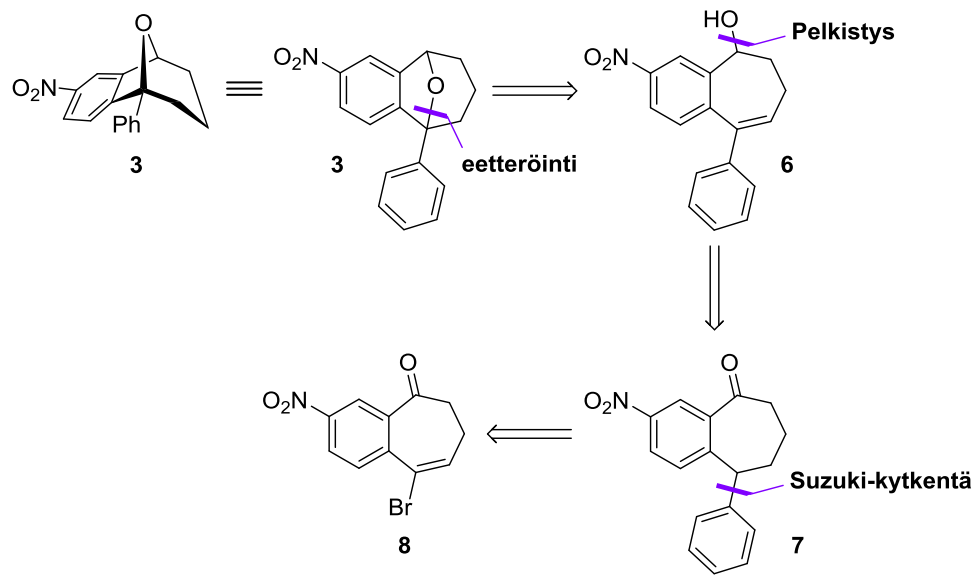
Valterioni C:n **1** kokonaissynteesisuunnitelmassa oli tarkoituksena koota 4-kinoloni sopivasti substituoituun oksabisykliseen runkorakenteeseen **3**. Suunnitelmassa kinolonin kokoaminen suoritettaisiin latentin typpifunktionaalisuuden avulla (kaavio 13). Suunnitelman haasteena on saada syklisaatio tapahtumaan regioselektiivisesti haluttuun asemaan (**1**). Selektiivisyysongelman ratkaisemiseksi voitaisiin mahdollisesti käyttää erilaisia suojaavia tai ohjaavia ryhmiä ei-halutussa asemassa (**2**), tai vaihtoehtoisesti käyttää kinolonin koonnille suotuisaa substituenttia halutussa asemassa (**1**).



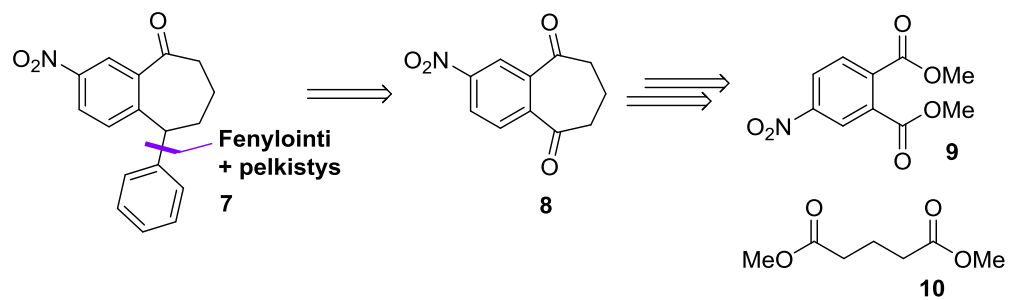
Kaavio 13. Retrosynteettinen ehdotelma kinolonin liittämiseksi valterioni C:n oksabisykliseen runkorakenteeseen.

Oksabisyklisen runkorakenteen **3** valmistamiseksi suunniteltiin kolme erilaista synteesireittiä (kaavio 14) Synteesireiteissä **b** ja **c** oli tarkoitus valmistaa oksabisyklirungon seitsenrenkasrakenne runkoihin **3** ja **11** dikarboksyylifragmentin **9** annulaatiolla dimetyyliglutaraatin kanssa (**b**) tai molekyylin sisäisellä Friedel–Crafts-tyyppisellä syklisaatiolla (**c**). Toteutuneessa synteesireitissä **a** kaavailtiin oksabisyklirunko **3** valmistettavaksi lähtöaineesta **8**, jolloin seitsenrenkaan muodostamiselta voidaan välttyä.

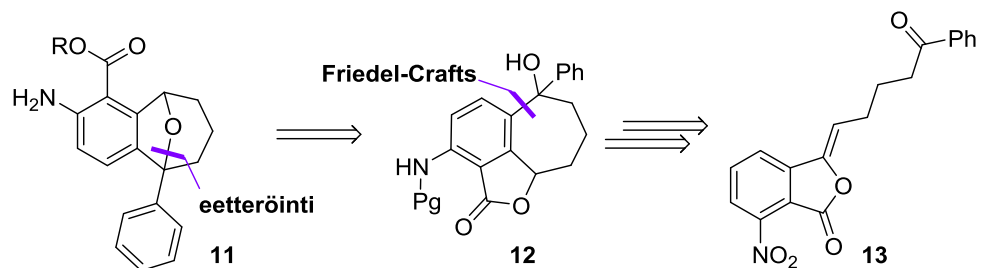
## a) Bentsosuberonein retrosynteesi



## b) Annulaatio-dekarboksylaatioreitin retrosynteesi



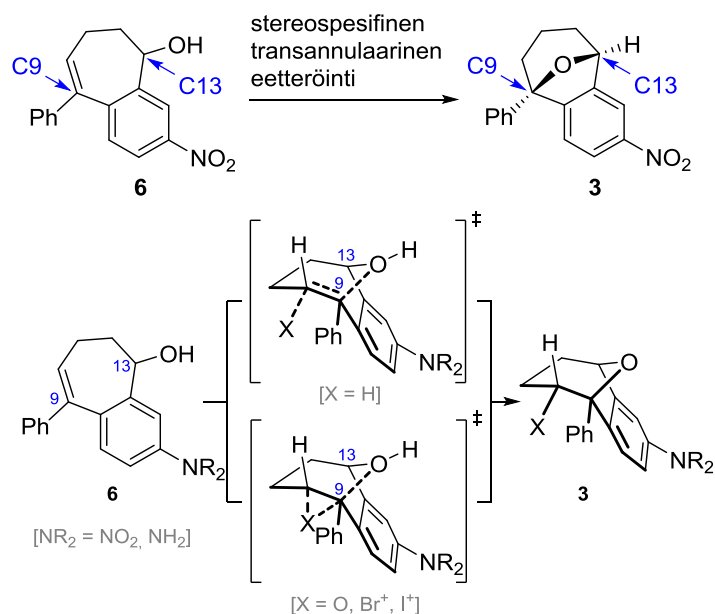
## c) Alkeenikytkentä-syklisaatio-reitin retrosynteesi



Kaavio 14. Valterioni C:n oksabisyklirungon retrosynteetit.

Rungon **3** viimeistelyvaiheen eetterisillan muodostus suunniteltiin tehtäväksi stereospesifisellä transannulaarisella eetteröinnillä. Aromattiseen renkaaseen fuusioituneen seitsenrenkaan jäykkyyden vuoksi hydroksidiryhmä hyökkää elektrofiilin

aktivoimaan kaksoissidokseen aina samalta puolelta. Tämä ohjaa C9-hiilen tertiäärisen stereokeskuksen muodostumaan C-13 hiilen hydroksidiryhmän avulla (kaavio 15).

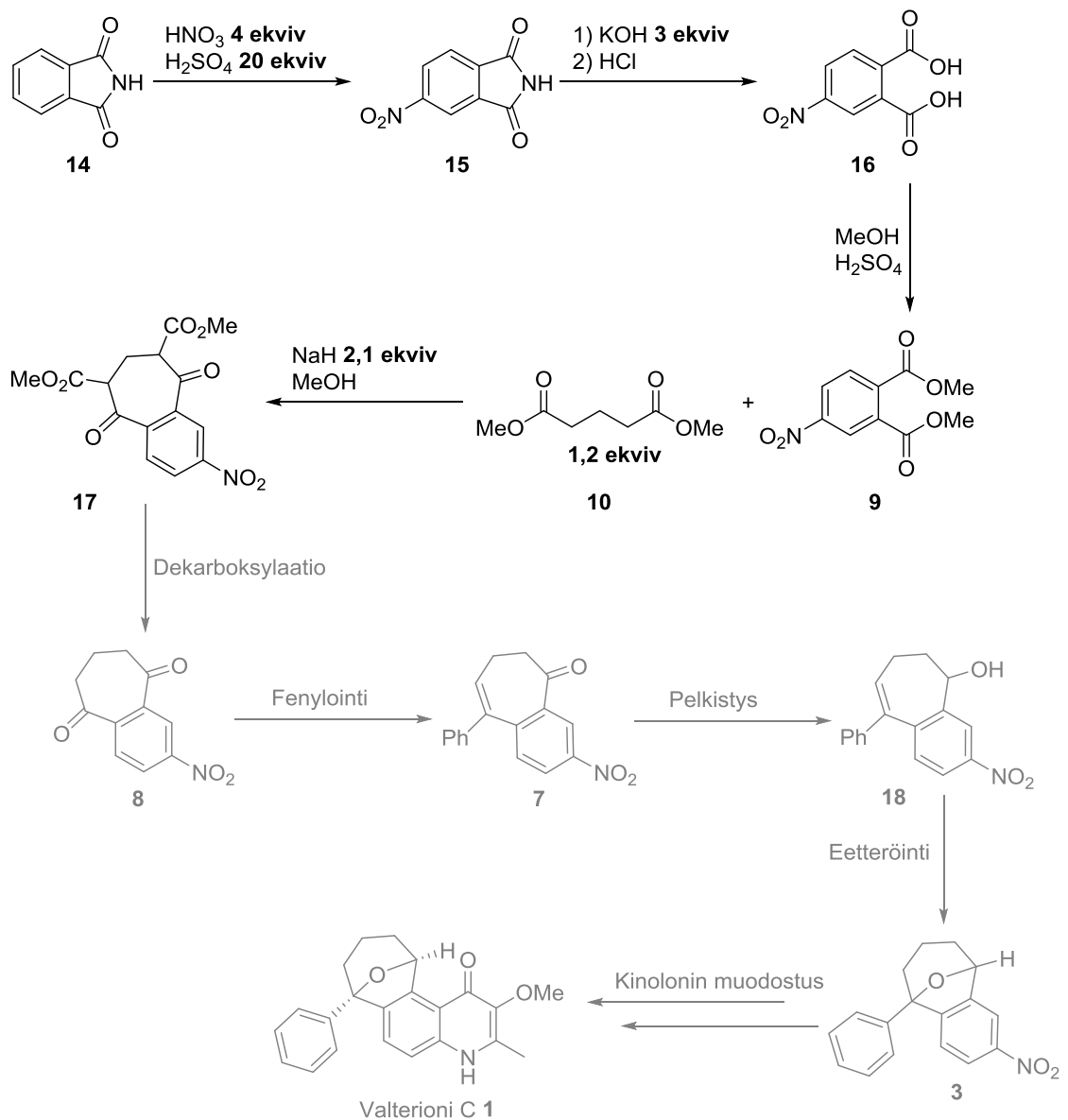


Kaavio 15. Elektrofiilin aktivoima C9–C13 eetterisillan muodostus.<sup>40</sup>

Valterioni C:n oksabisyklisen runkorakenteen valmistamiseksi suunnitelluista seuraavaksi esitellyistä synteesireiteistä 7-rengaslähtöaineeseen perustuva synteesireitti (a) tuotti onnistuneesti halutun runkorakenteen.

## 10 Annulaatio-dekarboksylaatio-synteesireitti

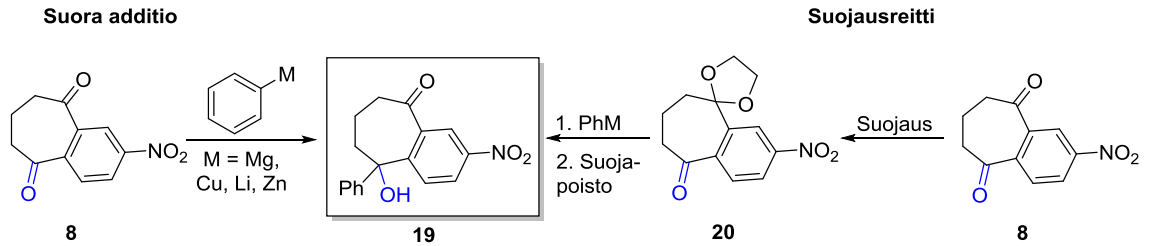
Ensimmäinen synteesireitti perustui valterioni C:n oksabisyklirungon seitsenrengasfragmentin muodostamiseen dimetyyli-4-nitroftalaatista **9** sekä dimetyyyliglutaraatista **10** di-Claisen-annulaation<sup>47</sup> avulla (kaavio 16). Toinen lähtöaine, dimetyyli-4-nitroftalaatti **9**, valmistettiin 4-nitroftaalihaposta tunnetulla menetelmällä.<sup>48</sup> Tämän reitin ongelmakohta oli valmistetun 6,8-dikarboksyyli-tuotteen **17** Krapcho-dekarboksylaatio.<sup>49</sup> Nitrattu dikarboksyylituote **17** ei reagoanut ollenkaan tai ei tuottanut haluttua tuotetta, kun taas nitraamattomalle annulaatiotuotteelle **7** dekarboksylointi toimi suoraviivaisesti kuten kirjallisuudessa.<sup>49</sup>



Kaavio 16. Annulaatio-dekarboksylaatio-synteesireitti.

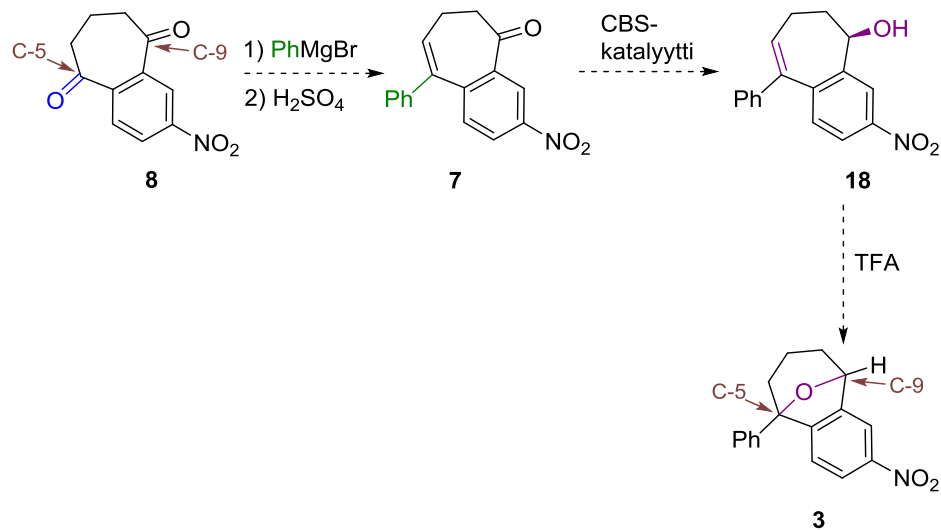
Jos dekarboksylaatio olisi toiminut nitratulla annulaatiotuotteella, olisi runkorakenne viimeistelty fenyyliryhmän ja eetterisillan muodostavilla reaktioilla haluttuihin C-5 ja C-9 aseisiin, joissa on onnistuttu aikaisemmin Grignard-reagenssien avulla symmetrisille molekyyleille. Yhdistettä **8** (kaavio 16) vastaavan nitraamattoman diketonin käsittely fenyylimagnesiumbromidilla on johtanut syklisoituneeseen hemiasetaaliin.<sup>50</sup> Jos tällainen suora additio ei olisi toiminut nitratulle yhdisteelle **17**, olisi ongelma kenties voitu ratkaista myös suojaamalla ei-halutussa asemassa oleva

karbonyyliryhmä esimerkiksi asetaalisuojauksen avulla (kaavio 17) – ongelmaksi tosin olisi voinut koitua suojauksen regioselektiivisyys.



Kaavio 17. Kaksi lähestymistapaa yhdisteen **7** valmistamiseksi.

Näin saadun alkoholin eliminaatio ja sitä seuraava CBS-pelkistys olisivat voineet johtaa edelleen enantiopuhtaaseen alkoholiin **18**. Tämän jälkeen voitaisiin saavuttaa runkorakenne **3** happokatalysoidun stereospesifisen syklisaation avulla (kaavio 18).



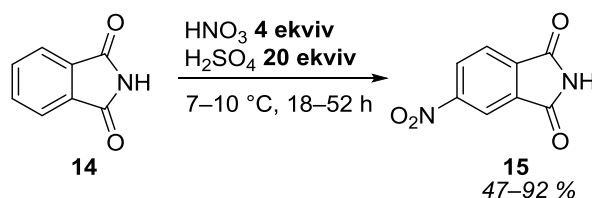
Kaavio 18. Ehdotelma diketonin fenylointiin ja eetteröintiin.



## 10.1 Ftalimidin nitraus

Synteesin lähtöainefragmentin **9** (kaavio 16) valmistamisessa lähdettiin liikkeelle tunnetulla ftalimidin nitrauksella<sup>51</sup> 4-asemaan. Reaktion saanto parani noin 50 %:sta 4 g mittakaavassa 92 %:in 10 g mittakaavassa (taulukko 14). Isomman mittakaavan raakatuotteet **15** olivat riittävän puhtaita jatkoreaktioita varten.

Taulukko 14. Ftalimidin nitraus.



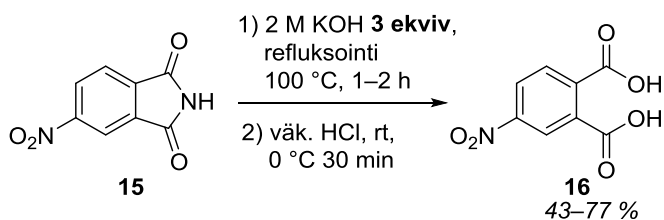
Koe	ftalimidi	HNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Saanto	Huomioita
1	4,0 g <b>1,0 ekv</b>	4,6 ml <b>4,0 ekv</b>	30,0 ml <b>20 ekv</b>	2,45 g <b>47 %</b>	Uudelleen- kiteytetty etanolista
2	10,0 g <b>1,0 ekv</b>	11,4 ml <b>4,0 ekv</b>	72,5 ml <b>20 ekv</b>	n.12 g <b>92 %<sup>a</sup></b>	Ei uudelleen- kiteytystä

<sup>a</sup>Mukana vielä jonkin verran kosteutta.

## 10.2 Nitroimidin hydrolyysi dikarboksyylihapoksi

Lähtöainesynteesin seuraavassa vaiheessa nitroimidi **15** hydrolysoitiin 4-nitroftaalihapoksi **16** kaliumhydroksidilla (taulukko 15). Tässä reaktiossa poikettiin hieman kirjallisuudessa kuvatusta menetelmästä<sup>52</sup> käyttämällä sammutuksessa suolahappoa typpihapon sijaan, jotta välttyttäisiin mahdollisilta voimakkailta typpihapon ja dietyylieetterissä epäpuhtautena olevan etanolin välisiltä hapetusreaktioilta eetteriuuton aikana.

Taulukko 15. Nitroimidin hydrolysointi dikarboksyylihapoksi.



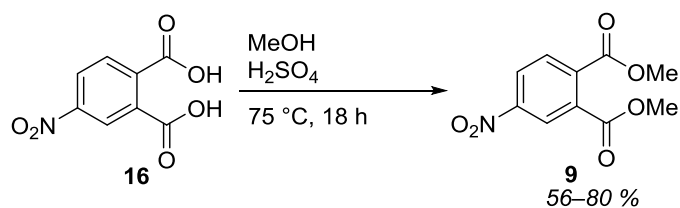
Koe	4-nitro-	KOH	HCl	Saanto	Sammutus
<b>1</b>	2,45 g <b>1,0 ekviv</b>	19,2 ml <b>3,0 ekviv</b>	n. 5 ml	1,15 g <b>43 %</b>	pH = 2
<b>2</b>	12 g <b>1,0 ekviv</b>	93,7 ml <b>3,0 ekviv</b>	n. 25 ml	10,20 g <b>77 %</b>	pH = 1

Reaktion saanto parani 2 g:n mittakaavan noin 40 %:sta 12 g:n mittakaavassa 77 %:in ja raakatuotteet olivat tarpeeksi puhtaita jatkoreaktioita varten. Saantoon ja reaktion käsittelyyn uuttovaiheessa vaikutti liuoksen pH happolisäyksen jälkeen, osittain protonoituneen karboksyylihapon sakkautuessa reaktioliuoksesta. Reaktioliuos tehtiin reilusti happamaksi (pH = 1), jolloin tuotteen **16** saanto parani huomattavasti.

### 10.3 Fischer-esteröinti

Lopuksi lähtöainefragmentti, dikarboksyylihappo **9** (taulukko 16) Fischer-esteröitiin<sup>48</sup> metanolin ja rikkihapon kanssa. Reaktion saanto parani 56 %:sta 2 g:n mittakaavassa 80 %:in 10 g mittakaavassa.

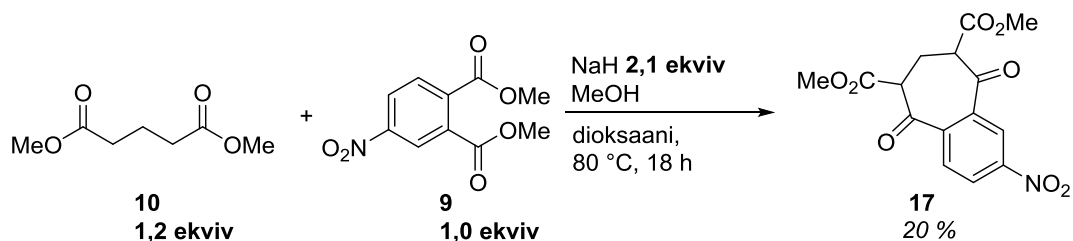
Taulukko 16. Dikarboksyylihapon esteröinti.



Koe	4-nitroftaali- happo	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Saanto
<b>1</b>	1,81 g <b>1,0 ekviv</b>	20 ml <b>57 ekviv</b>	1 ml <b>2,2 ekviv</b>	1,16 g <b>56 %</b>
<b>2</b>	10,20 g <b>1,0 ekviv</b>	200 ml <b>100 ekviv</b>	10 ml <b>3,9 ekviv</b>	9,24 g <b>80 %</b>

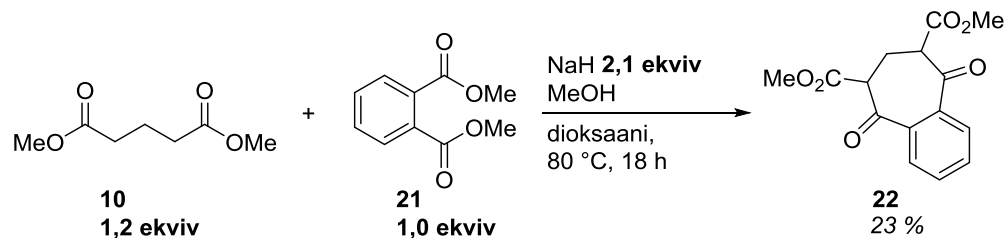
#### 10.4 Di-Claisen-annulaatio

Synteesireitin ensimmäinen väliaine **17** valmistettiin dimetyyli-glutaraatin **10** ja nitroftaaliesterin **9** välisellä risti-Claisen<sup>47</sup>-tyyppisellä kondensaatioreaktiolla (kaavio 19). Tuote assignoitiin <sup>1</sup>H NMR:n perusteella, mutta useista yrityksistä huolimatta reaktiota ei voitu enää toistaa, joten reaktion toimivuudesta ei ole varmaa tietoa.



Kaavio 19. Seitsenrengasfragmentin **17** valmistaminen dimetyyli-glutaraatin ja nitroftaali-happoesterin välisellä Claisen-tyyppisellä annulaatiolla.

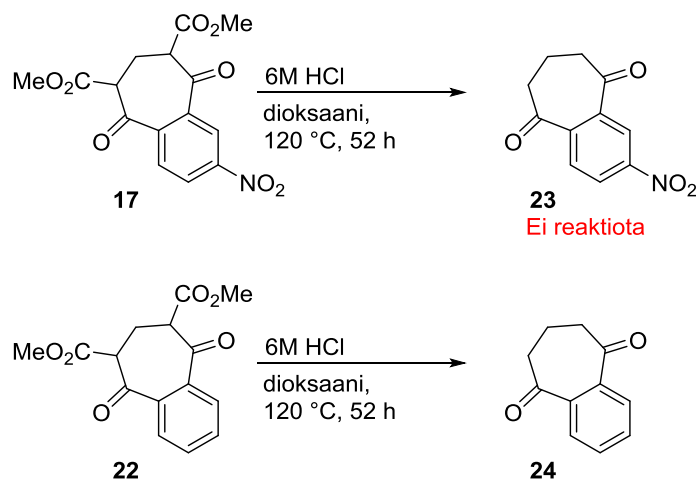
Reaktio tuotti oletettavasti haluttua tuotetta n. 20 %:n saannoilla sekä nitratulla **9** että nitraamattomalla **21** (kaavio 20) lähtöaineella. Nitraamattoman tuotteen **22**  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit vastasivat kirjallisuudessa esitettyjä tuloksia, mutta heikon saantonsa puolesta ei reaktiota voida todeta kovin käyttökelpoiseksi.



Kaavio 20. Seitsenrengasfragmentin **22** valmistaminen dimetyyliglutarraatin ja ftaalihappesterin välisellä Claisen-tyyppisellä annulaatiolla.

## 10.5 Krapcho-dekarboksylaatio

Nitratun dikarboksylaattifragmentin **17** tapauksessa Krapcho-dekarboksylaatio<sup>49</sup> ei toiminut, joka myös osaltaan kielisi Claisen-reaktion epäonnistumisesta. Tämän jälkeen testattiin nitraamattoman dikarboksylaattifragmentin **22** dekarboksylaatiota, joka toimi hyvin kirjallisuudessa<sup>49</sup> esitetyllä proseduurilla, eikä raakatuotteen NMR-spektreissä havaittu lähtöainetta. Nitroryhmän aiheuttamien mahdollisten elektronisten vaikutuksien kartoittaminen vaatisi lisää tutkimuksia. Vastaavanlaisien nitroyhdisteiden dekarboksylointeja ei ole myöskään raportoitu kirjallisuudessa. Testireaktio nitraamattoman annulaatituohteen **22** dekarboksylaatiolle valmistettiin Krapcho-dekarboksylaatiolla<sup>49</sup> 6 M suolahapolla (kaavio 21).



Kaavio 21. Nitratun ja nitraamattoman dikarboksylaattifragmentin dekarboksylaatio.

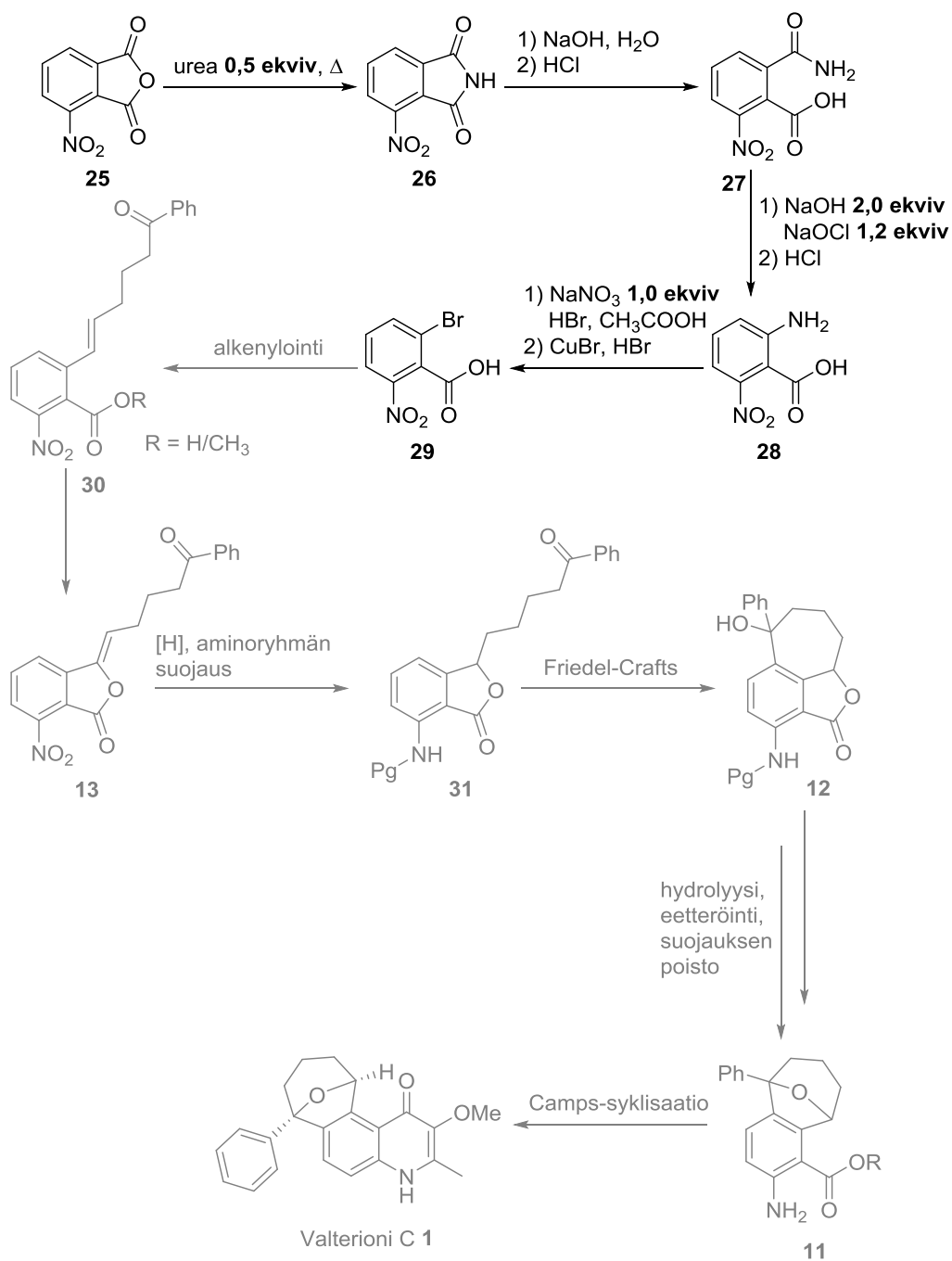
Raakatuote **24** sisälsi konsentroidin jälkeen vielä kosteutta, eikä sille ole määritetty tarkkaa saantoa. Raakatuotteen NMR-spektrissä ei havaittu muuta kuin haluttua tuotetta **24**. Hyvän konversion perusteella voidaan sanoa reaktion onnistuneen kohtalaisen hyvin.

## 10.6 Yhteenveto

Synteesisuunnitelman ensimmäisen lähtöaineen **9** valmistus oli helposti toteutettavissa ja välituotteita **15–9** pystyttiin valmistamaan kohtuullisilla (n. 40 %) tai hyvillä (n. 90 %) saannoilla. Ei voida kuitenkaan varmuudella sanoa Claisen-reaktion tuottaneen välituotetta **17**, jonka vuoksi valterioni C:n rungon valmistaminen tällä synteeseireitillä ei todennäköisesti ole mahdollista. Tämän vuoksi päätettiin tarkastella toisia lähestymistapoja runko-osan valmistamiseksi.

## 11 Alkeenikytkentä-Syklisaatio-synteesireitti

Toisen synteesisuunnitelman tarkoituksena oli johtaa valterioni C:n runkorakenne alkenoidusta välituotteesta **30** (kaavio 22). Synteesin lähtöaineena käytettiin 3-nitroftaalianhydridiä **25**, josta muodostettiin kolmen reaktion sarjalla alkylaatioon käytettävä 2-bromo-6-nitrobentsoehappo **29**.

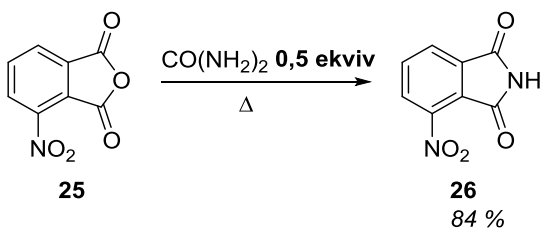


Kaavio 22. Alkeenikytkentä-syklisaatio-synteesireitti.

Synteesin jatkoreaktioissa, Sandmeyer-reaktion jälkeen, voitaisiin bromo-väliuotteen **29** alkylaatioon käyttää Stille-kytkentää.<sup>53</sup> Vastaavanlaisessa 2-bromo-6-nitrobentsoehapon alkyilykytkennässä on onnistuttu aiemmin hyvillä saannoilla.<sup>53</sup> Kytkentä tuotteesta **30** voitaisiin edelleen edetä kohti runko-osaa **12** alkeeniketjun vedytyksen, nitroryhmän suojauksen ja Friedel-Crafts-tyyppisen syklisaation kautta. Tämän jälkeen seuraisi seitsenrenkaan eetterisillan muodostus, hydrolyysi ja suojaryhmän poisto. Tämän suunnitelman vahvuutena on suunnitellussa runkofragmentissa **11** valmiiksi oikeassa asemassa oleva karboksyyliiryhmä, mikä mahdollistaisi valterioni C:hen kuuluvan kinoloniosan muodostuksen Camps-syklisaation<sup>54</sup> avulla.

### 11.1 Imidin muodostus nitroftaalianhydridistä

Synteesin ensimmäisessä vaiheessa valmistettiin nitroimidiväliuote **26** kuumentamalla 3-nitroftaalianhydridistä **25** urean kanssa (kaavio 23). Reaktio oli helppo toteuttaa sellaisenaan hyvillä saannoilla (69–85 %).

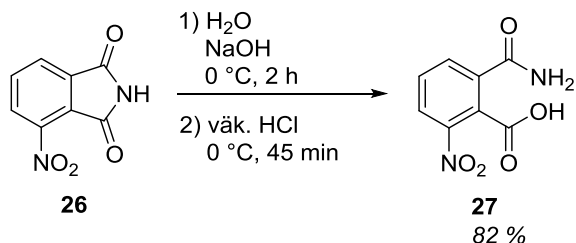


Kaavio 23. Imidin muodostus 3-nitroftaalianhydridistä.

### 11.2 Imidihydrolyysi

Nitroimidiväliuote **26** hydrolysoitiin natriumhydroksidilla ja syntynyt alkalisuola happamoitiin väkevällä suolahapolla (kaavio 24). Reaktio toimi suoraviivaisesti

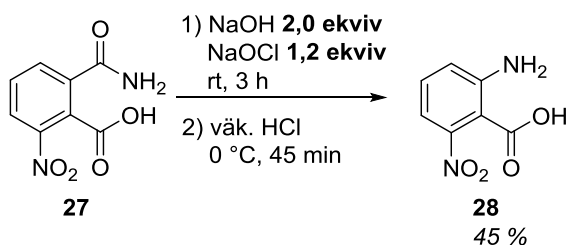
kirjallisuuden<sup>55</sup> mukaan ja halutun 2-karbamoyyli-6-nitrobensoehapon **27** saannot vaihtelivat 47 %:sta aina 82 %:in.



Kaavio 24. Imidihydrolyysi.

### 11.3 Hofmann toisiintuminen

2-Karbamoyyli-6-nitrobensoehaposta **27** valmistettiin vastaava nitroantraniilihappo **28** Hofmann-toisiintumisella<sup>56</sup> natriumhydroksidin ja natriumkloraatin avulla (kaavio 25).

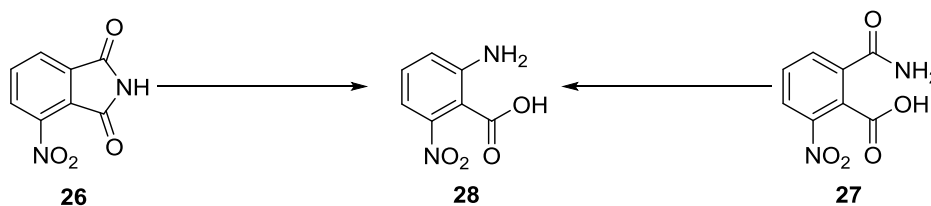


Kaavio 25. Hofmann toisiintuminen.

Tutkimalla kirjallisuutta<sup>55,56</sup> havaittiin että reaktion lähtöaineena voidaan käyttää välituotteen **27** lisäksi myös aikaisempaa nitroimidivälituotetta **26**. Sopivien reaktio-olosuhteiden löytämiseksi tehtiin useita kokeita (taulukko 17).



Taulukko 17. Hofmann-reaktion optimointi.



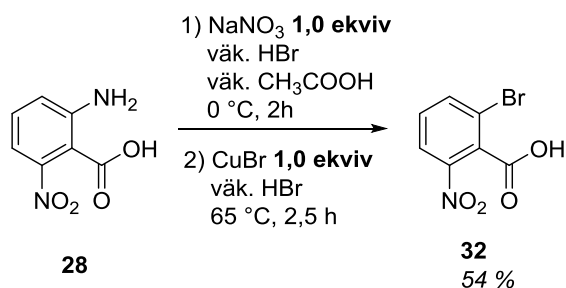
Koe <sup>K</sup>	Lähtöaine, reagenssit ja olosuhteet	Tulokset
1 <sup>55</sup>	27, Br <sub>2</sub> 2,0 ekviv, 30 % NaOH (aq), H <sub>2</sub> O, 0 °C–45 °C	Ei haluttua tuotetta
2 <sup>55</sup>	27, Br <sub>2</sub> 2,0 ekviv, 30 % NaOH (aq), H <sub>2</sub> O, 0 °C–45 °C	Ei reaktiota
3 <sup>57</sup>	27, Br <sub>2</sub> 2,0 ekviv, KOH 1,0 ekviv, H <sub>2</sub> O, 2M HCl, 0 °C–100 °C	Ei haluttua tuotetta
4 <sup>57</sup>	27, Br <sub>2</sub> 2,0 ekviv, KOH 1,0 ekviv, H <sub>2</sub> O, 2M HCl, 0 °C–100 °C	Ei haluttua tuotetta
5	26, Br <sub>2</sub> 1,0 ekviv, NaOH 4,6 ekviv, väk. HCl, väk. CH <sub>3</sub> COOH, 0 °C–100 °C	Tuote hajalla <sup>a</sup>
6 <sup>56</sup>	26, NaOH 2,0 ekviv, 6 % NaOCl (aq), väk. HCl, 0 °C–80 °C	Tuote 28 21 %
7 <sup>56</sup>	26, NaOH 2,0 ekviv, 6 % NaOCl (aq), väk. HCl, 0 °C–80 °C	Tuote 28 + muuta (2:1)
8 <sup>56</sup>	27, NaOH 2,0 ekviv, 6 % NaOCl (aq), väk. HCl, 0 °C–80 °C	Tuote 28 10 %
9 <sup>56</sup>	27, NaOH 2,0 ekviv, 10 % NaOCl (aq) 1,2 ekviv, väk. HCl, rt	Tuote 28 45 %

<sup>a</sup>Tuotteen <sup>13</sup>C NMR-spektrissä nähtiin 25 signaalia ja <sup>1</sup>H NMR-spektrissä ei nähty kuin sekavia multiplettejä.

Käytettäessä lähtöaineena karbamoyyliväliuotetta 27 päästiin parempaan 45 %:n saantoon. Lisäoptimoinnilla voidaan todennäköisesti parantaa molempien reaktioiden saantoja edelleen. Jos lähtöaineen 26 reaktion saanto saataisiin korkeammaksi, voitaisiin synteesireittiä lyhentää yhdellä reaktiolla.

## 11.4 Sandmeyer-reaktio

Nitroantraniilihaposta **28** valmistettiin vastaava bromoväliaine **32** Sandmeyer-reaktiolla<sup>55</sup> natriumnitraatin, vetybromidin ja kuparibromidin kanssa. Reaktin ensimmäisen vaiheen diatsoradikaalin muodostusta seurasi kuparikatalysoitu bromin radikaalireaktio 2-asemaan. Reaktio oli toistettavissa ja sillä päästiin kohtuullisen hyviin saantoihin (43–54 %).



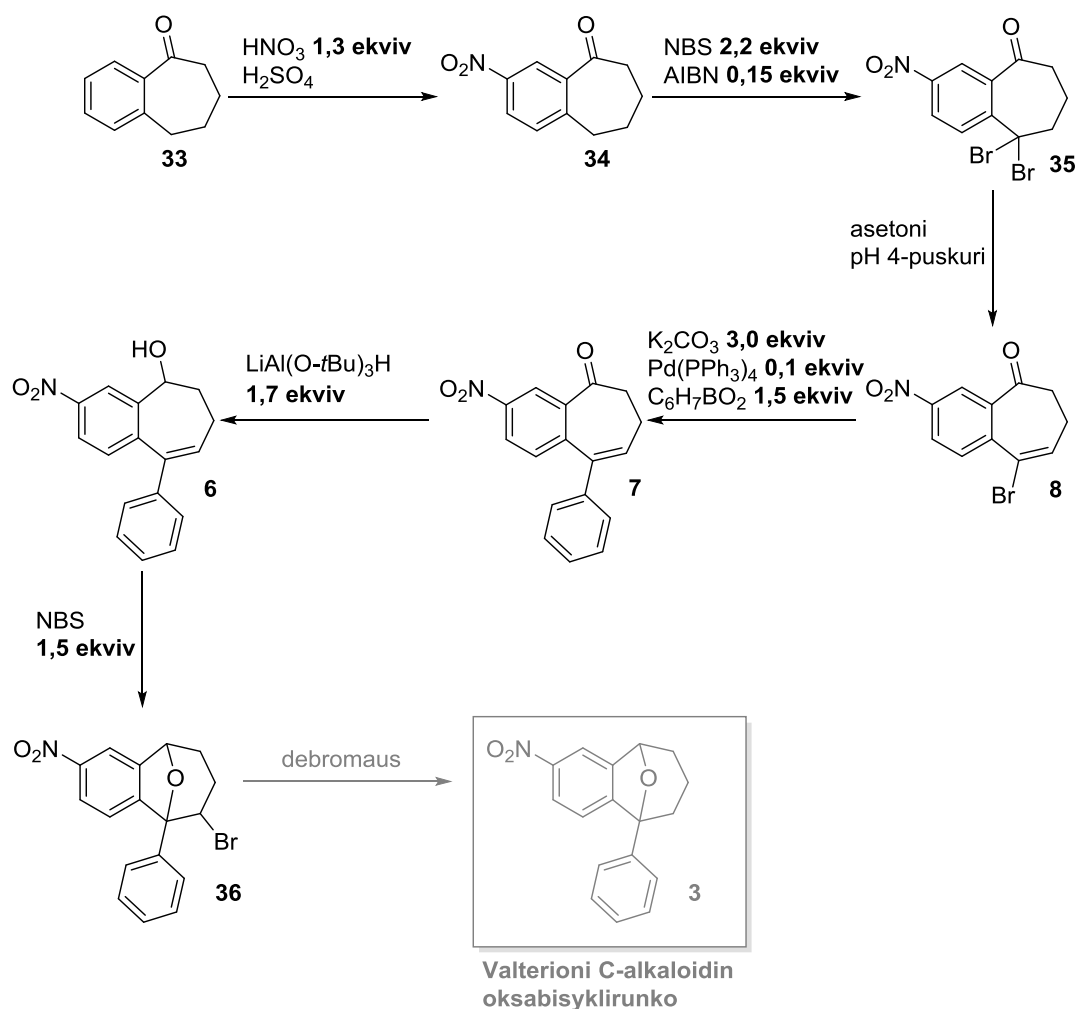
Kaavio 26. Sandmeyer-reaktio.

## 11.5 Yhteenveto

Synteesisuunnitelman alkyloitavan bromofragmentin **32** valmistus nitroanhydridistä **25** onnistui hyvillä saannoilla ja eteni suunnitellusti. Hoffman-reaktio anthraniilihapon **28** muodostamiseksi vaati jonkin verran optimointia, mutta lopulta valmistus onnistui kohtuullisella saannolla. Synteesireitissä on mahdollista potentiaalia valterioni c:n runkofragmentin ja jopa alkaloidin kokonaissynteesin viimeistelyyn. Synteesiä ei jatkettu bromofragmenttia pidemmälle rajallisen ajan puitteissa, sillä löydettiin mahdollisesti lyhyempi synteesireitti oksabisykloorin valmistamiseksi.

## 12 Bentsosuberoneireitti

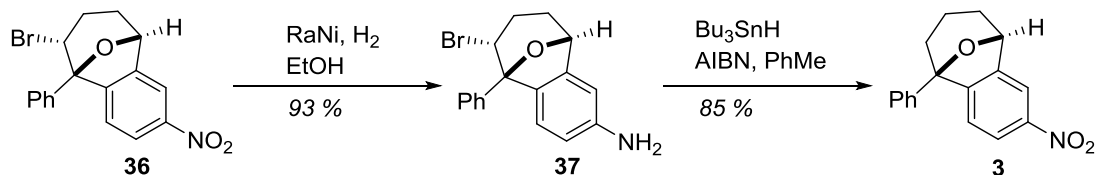
Kolmas synteesisuunnitelma perustui oksabisyklirungon **3** rakentamiseen 7-rengasrakenteen valmiiksi sisältävästä bentsosuberonista **33** (kaavio 27). Nitroryhmän tarkoituksena oli toimia asemana mahdolliselle kinoloniosan liittämiseen runkofragmenttiin **3**.



Kaavio 27. Bentsosuberoneireitti.

Nitratun bentsosuberonin **34** dibromaus ja dehydrobromaus<sup>58</sup> johtivat vinyylibromidifragmenttiin, joka voitiin edelleen fenyloida Suzuki-kytkennän<sup>59</sup> avulla. Kytkentätuotteen **6** transannulaarinen bromoetteröinti johti bromosubstituoituun runkorakenteeseen **36**. Rungon debromauksessa on onnistuttu tohtori Rosy Mallik:n

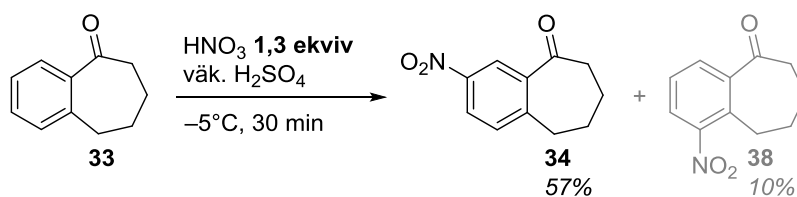
suorittamissa kokeissa<sup>40</sup>, joissa Raney-nikkelin avulla muodostettiin bromorunkofragmenttia **36** vastaava amiini **37**, joka saatiin edelleen debromattua pelkistävällä debromauksella AIBN:n ja Bu<sub>3</sub>SnH:n avulla 85 %:n saannolla (kaavio 28).



Kaavio 28. Tohtori Rosy Mallikin kokeet bromosubstituoidun runkofragmentin debromaamiseksi.<sup>40</sup>

## 12.1 Bentsosuberoinin **33** nitraus

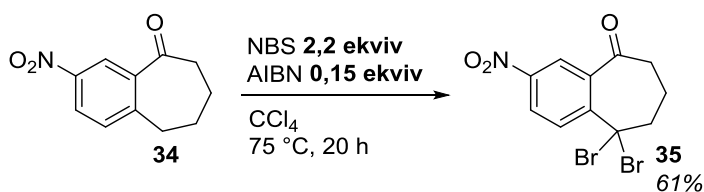
Bentsosuberoinin **33** nitraus C8-asemaan tehtiin kirjallisuutta<sup>60</sup> mukailleen typpihapon ja rikkihapon avulla (kaavio 30). Reaktio saatiin optimoinnin avulla toimimaan kohtuullisella 57 %:n saannolla. Reaktiossa muodostui haluttua 8-nitro- **34** sekä 6-nitrotuotetta **38** suhteessa 6:1, mikä vastasi kirjallisuudessa esitettyä suhdetta.<sup>60</sup>



Kaavio 29. Bentsosuberoinin nitraus.

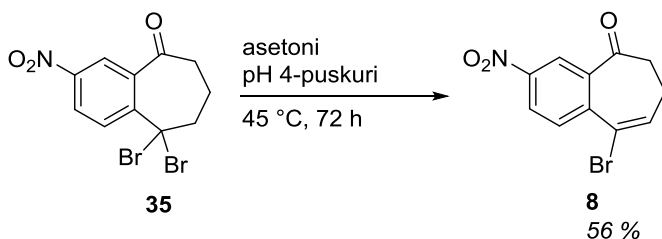
## 12.2 8-Nitrobentsosuberoinin **34** dibromaus ja dehydrobromaus vinylibromidiksi **8**

8-Nitrobentsosuberoinin dibromauksessa ja dehydrobromauksessa mukailtiin kirjallisuudessa esitettyä menetelmää<sup>58</sup>, jota optimoimalla saatiin valmistettua haluttu vinylibromidituote **8** (kaavio 30).



Kaavio 30. 8-Nitrobentsosuberoinin dibromaus

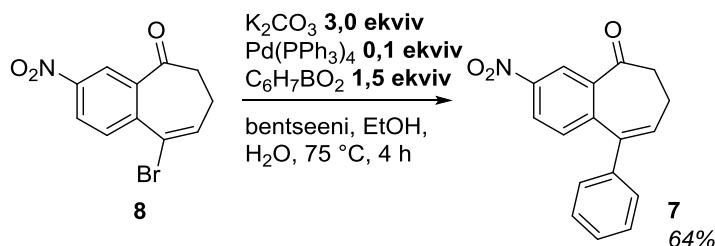
Kokeissa ei havaittu kirjallisuudessa<sup>58</sup> esitetyllä eliminaatiomenetelmällä asetonin/vesiseoksen avulla reaktiota. Juha Siitosen tekemät esikokeet osoittivat, ettei eliminaatio voi toimia emäksisissä olosuhteissa, vaan syntyy pelkistynyttä monobromituotetta. Kuitenkin vinylibromidin **35** eliminaatio asetonin ja pH 4-puskurin avulla tuotti haluttua vinylibromidituotetta **8** 56 %:n saannolla (kaavio 31). Reaktiossa syntyi sivutuotteena myös vinylibromidia **8** vastaavaa diketonia, joka vaikutti halutun tuotteen saantoon.



Kaavio 31. Dibromidin dehydrobromaus vinylibromidiksi.

### 12.3 Suzuki-kytkentä

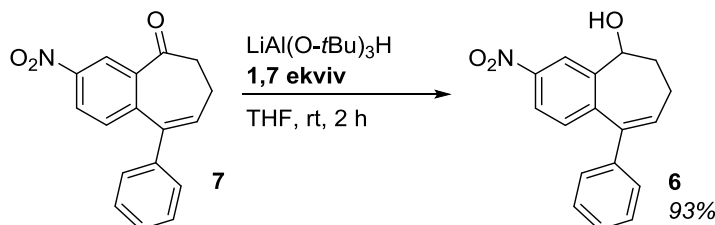
Valmistettuun vinyylibromidin **8** liitettiin fenyyliryhmä Suzuki-kytkennällä<sup>59</sup> kaliumkarbonaatin, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>:n ja fenyyliboorihapon avulla (kaavio 33). Kytkentäreaktio toimi hyvin ja haluttu tuotetta **7** saatiin 53–82 %:n saannoilla.



Kaavio 32. Fenyylin liittäminen vinyylialkeeniin.

### 12.4 Karbonyylin pelkistys

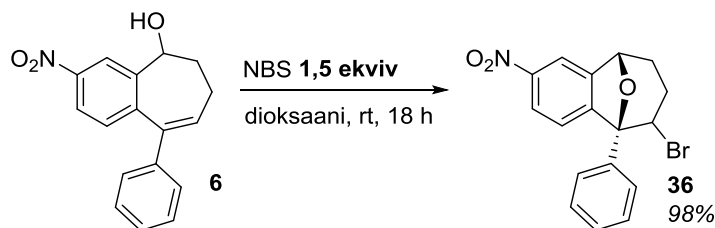
Kytkentätuote **7** pelkistettiin vastaavaksi alkoholiksi **6** LiAl(O-*t*Bu)<sub>3</sub>H:n avulla. Pelkistys toimi suoraviivaisesti ja tuotti haluttua alkoholia 93 %:n saannolla (kaavio 34). Karbonyylin pelkistämiskokeissa testattiin myös pelkistystä natriumboorihydridin avulla. Natriumboorihydridipelkistys tuotti haluttua tuotetta, mutta reaktio oli hitaampi ja tuotti epäpuhtaampaa tuotetta. Vahvempaa pelkistintä (LiAl(O-*t*Bu)<sub>3</sub>H) käytettäessä pelkistys tuotti puhtaasti suoraan halutun alkoholin **6**.



Kaavio 33. Karbonyylin pelkistys.

## 12.5 Transannulaarinen bromoetteröinti

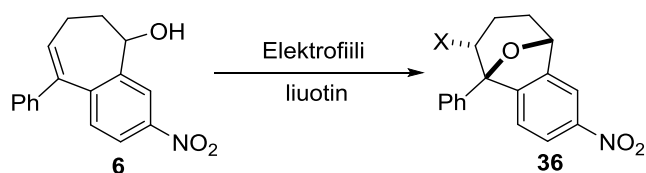
Oksabisyklisen runkofragmentin stereokemian lopullisesti lukitseva alkoholifragmentin **6** transannulaarinen bromoetteröinti NBS:n avulla tuotti halutun bromoetterifragmentin **36** 98 %:n saannolla (kaavio 34).



Kaavio 34. Transannulaarinen bromoetteröinti.

Alkoholin **6** syklistoimiseksi suoritettiin useita erilaisia kokeita (taulukko 18). Alkoholin **6** eetteröintikokeet Brønsted-hapoilla (1–6) tai Lewis-hapoilla (7–8) eivät tuottaneet haluttua tuotetta tai toimineet halutulla tavalla. Käsittely rikkihapolla (koe 7) tuotti hyvin pienen määrän (<20 %) syklistaatiotuotetta (X = H) useamman vuorokauden lämmityksellä dioksaanissa. Kokeet 10–11, joissa syklistaatiota testattiin halogenoiduilla sukkinimideilla (NBS/NIS), osoittautuivat huomattavasti tehokkaammiksi ja tuottivat haluttuja halogenoituja eettereitä (X = Br/I). Reaktio *N*-jodosukkinimidin kanssa eteni hitaasti, mutta käytettäessä *N*-bromosukkinimidia saatiin haluttu bromoetterifragmentti **z7** valmistettua kohtuullisessa ajassa (18 h) hyvällä saannolla (98 %).

Taulukko 18. Kokeet alkoholin syklistoisimiseksi.



Koe	Elektrofiili	Liuotin	Tulokset <sup>f</sup>
1 <sup>a</sup>	CF <sub>3</sub> COOH 1,0 ekv	ACN	Ei reaktiota
2 <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> COOH 35,0 ekv	DCM	Ei reaktiota
3 <sup>a</sup>	TfOH 1,0 ekv	ACN	Hidas hajoaminen
4 <sup>b</sup>	TfOH 30,0 ekv	DCM	Hajoaminen
5 <sup>b</sup>	<i>p</i> -TsOH 3,0 ekv	DCM	Ei reaktiota
6 <sup>b</sup>	<i>o</i> -klooribentsoehappo 3,0 ekv	DCM	Ei reaktiota
7 <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4M (aq) 45,0 ekv	dioksaani	20 % konversio (X = H) <sup>g</sup>
8 <sup>d</sup>	AgOTf 0,2 ekv, HFIP 3,0 ekv, TFE 3,0 ekv	PhMe	Ei reaktiota
9 <sup>d</sup>	Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0,2 ekv	ACN	Ei reaktiota
10 <sup>e</sup>	<i>N</i> -I-sukkinimidi 1,5 ekv	dioksaani	Hidas reaktio
11 <sup>e</sup>	<i>N</i> -Br-sukkinimidi 1,5 ekv	dioksaani	Tuote <b>36</b> 98 % (X = Br)

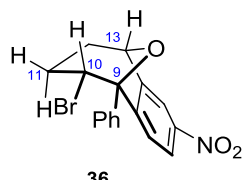
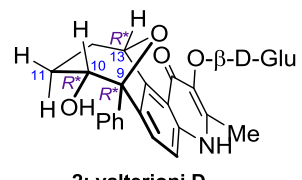
<sup>a</sup> 0,035 mmol lähtöainetta, 0,2–0,3 ml liuotinta rt 48 h, 50 °C 20 h. <sup>b</sup> 1,8 μmol lähtöainetta, 1,0 ml liuotinta, rt 1h. <sup>c</sup> 0,018 mmol lähtöainetta, 0,3 ml liuotinta, 80 °C 72h. <sup>d</sup> 0,071 mmol (koe 8)/0,035 mmol (koe 9) lähtöainetta, 0,5 ml liuotinta, rt 48 h, ei reaktiota, lämmitys 50 °C. <sup>e</sup> 0,018 mmol, 0 °C–rt, 18 h. <sup>f</sup> Analysointi TLC:llä. <sup>g</sup> Konversio määritetty raakatuotteen <sup>1</sup>H NMR-spektristä.

Valmistetun bromoetteri-fragmentin **36** suhteellinen stereokemia varmistettiin vertaamalla spektroskooppista dataa oletettavasti halutun stereokemian sisältävän



valterioni D-alkaloidin **2**  $^1\text{H}$  NMR-spektreihin (taulukko 19).<sup>38</sup> Bromoetterifragmentin **36**  $^1\text{H}$  NMR-signaalien perusteella stereokemia vastaa valterioni D:n stereokemiaa.

Taulukko 19. Bromoetterifragmentin **36** ja valterioni D:n  $^1\text{H}$  NMR-signaalit.<sup>40</sup>

	 <b>36</b>	 <b>2: valterioni D</b>
$^3J_{\text{H10-H11ax}}$	11,3 Hz	9,9 Hz
$^3J_{\text{H10-H11eq}}$	5,6 Hz	6,0 Hz
<b>H13</b>	5,45 (d, 2,1 Hz)	6,17 (d, 2,0 Hz)

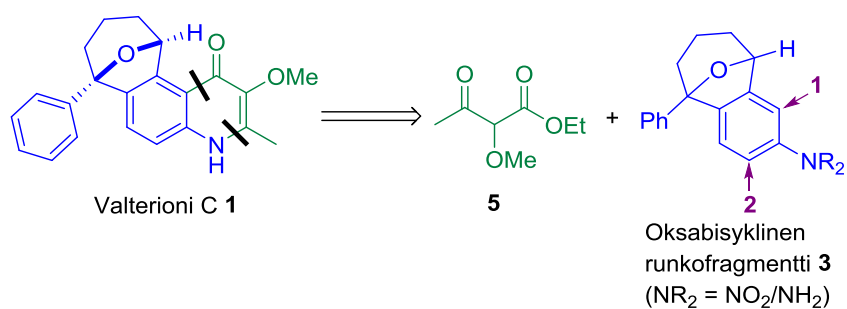
## 12.6 Yhteenveto

Bentsosuberoni-lähtöinen synteesireitti osoittautui tehokkaaksi tavaksi valmistaa valterioni C:n oksabisyklinen runkofragmentti. Synteesireitti on kohtuullisen lyhyt ja välituotteita **34–36** pystyttiin valmistamaan hyvillä tai vähintäänkin kohtuullisilla saannoilla. Oksabisyklirungon synteesin avainasemassa oleva eetterisillan muodostus vaati erityisesti suunnittelua toimiakseen, mutta lopulta päästiin erittäin hyviin saantoihin alkoholifragmentin transannulaarisella bromoetteröinnillä.

Suunniteltu ja toteutettu valterioni C:n oksabisyklirungon synteesi on potentiaalinen lähtökohta valterioni C:n ja valterioni D:n kaltaisten bioaktiivisten alkaloidien kokonaissynteesille. Runkorakenteen typpifunktionaalisuus mahdollistaa rakenteen viimeistelevän sopivasti substituoidun kinoloniosan liittämisen valmistettuun oksabisyklirunkoon.

Useita erilaisia kinolonyhdisteitä tunnetaan entuudestaan ja kinolonirakenteen muodostamiseen voitaisiin mahdollisesti käyttää jotain jo tunnetuista

kinoloninmuodostusreaktioista. Oksabisyklirungon ja kinoloniosan yhdistämisen haasteena on saada syklistaatio tapahtumaan regioselektiivisesti haluttuun asemaan (**1**) oikean rakenteen saavuttamiseksi (kaavio 35). Kinolonisynteesin suunnittelussa tulisi myös harkita mahdollisten suojaavien tai ohjaavien ryhmien käyttöä ei-halutussa asemassa (**2**).



Kaavio 35. Retrosynteettinen ehdotelma kinoloniosan liittämiseksi valterioni C:n oksabisykliseen runkoon.

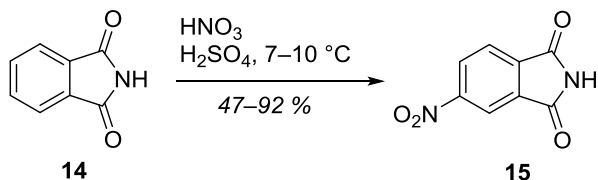
## 12.7 Kokeelliset menetelmät

Reaktiot tehtiin tarvittaessa argonkaasun alla käyttämällä uunikuivattuja astioita sekä kuivia liuottimia MBraun SPS-800-liuotinkuivausjärjestelmästä, poislukien dioksaani, joka kuivattiin tislaamalla natriumin päältä argonin alla. Reagenssit atseotrooppikuivattiin tarvittaessa toluenilla tai korkeavakuuissa argonin alla. Eikosteusherhissä reaktioissa käytettiin pääosin *p.a.*-laatuisia reagensseja ja HPLC-laatuksia liuottimia. Reaktioseosten pH:n arviointiin käytettiin pH-paperia (Fluka® Analytical pH 1–11). Analyyttisiin TLC-ajoihin käytettiin Merck silica gel F254 (200–400 mesh)-levyjä ja tulokset analysoitiin UV-valon avulla tai värjäämällä kuumennuksen avulla käyttäen KMnO<sub>4</sub>- (1 g KMnO<sub>4</sub>, 6,7 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,7 ml 1 M NaOH, 100 ml H<sub>2</sub>O), vanilliini- (6g vanilliini, 5ml väk. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3ml väk. etikkahappo, 250 ml EtOH) tai ninhydrini- (0.3 g ninhydrini, 1 ml AcOH, 100 ml EtOH) värjäysliuoksia. Tuotteesta riippuen puhdistukset tehtiin uudelleenkiteyttämällä tai flash-kromatografian avulla käyttäen Merck silica gel 60 (230–400 mesh) silikaa ja HPLC-laatuksia liuottimia.

<sup>1</sup>H- ja <sup>13</sup>C-NMR-mittaukset suoritettiin Bruker Avance 300 MHz- tai 400 MHz-spektrometreillä ja liuottimina käytettiin deuteroitua DMSO:a tai CDCl<sub>3</sub>:a. Yhdisteiden kemialliset siirtymät on ilmoitettu suhteessa liuottimien kemiallisiin siirtymiin (DMSO: δ 2,50 (<sup>1</sup>H); δ 39,52 (<sup>13</sup>C), CHCl<sub>3</sub>: δ 7,26 (<sup>1</sup>H); δ 77,16 (<sup>13</sup>C)). Sulamispisteet mitattiin Stuart Scientific Melting Point Apparatus SMP3-sulamispistemittarilla. IR-spektriin mittaukseen käytettiin Bruker Tensor 27 FTIR- ja Bruker optik ALPHA 309 ATR-spektrometrejä. Yhdisteiden tarkkojen massojen määrittämiseen käytettiin MicroMass LCT Premier ESI-TOF- massaspektrometriä.

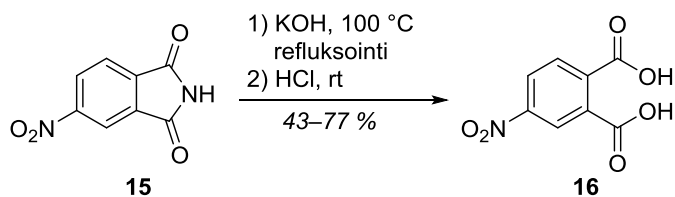
## 12.8 Annulaatio-dekarboksylaatio-reitti

### 12.8.1 5-nitroisindoliini-1,3-dioni



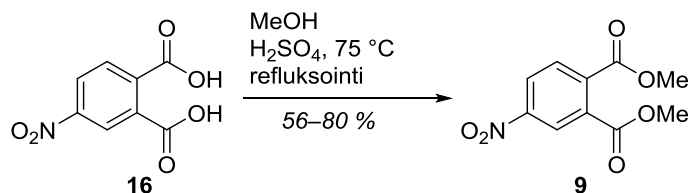
Yhdiste valmistettiin kirjallisuuden mukaan.<sup>51</sup> Typpihappo (4,6 ml, 0,11 mol, 4,0 ekviv) lisättiin rikkihappoon (30,0 ml, 0,54 mol, 20,0 ekviv) jäähauteessa ja annettiin lämpötilan tasaantua 12 °C:seen. Ftalimidi **14** (4,0 g, 27,19 mmol, 1,0 ekviv) lisättiin pienissä erissä samalla lasisauvalla sekoittaen ja tarkkailtiin että lämpötila pysyi alle 10 °C:ssa (n. 7 °C), jonka jälkeen jätettiin reaktioseos sekoittumaan viikonlopun yli (n. 52 tuntia). Vaaleankeltainen reaktioseos kaadettiin jäämurskan (200 ml) päälle samalla sekoittaen (lämpötila <10 °C). Nitraustuote suodatettiin ja pestiin jäävedellä 4 × 100 ml lasisauvalla sekoittaen, kunnes suodoksen pH oli noin = 6, jonka jälkeen kuivattiin tuote imulla. Tuote uudelleenkiteytettiin etanolista (50 ml, Etax Aa 99,5 massa-%). Tuotetta **15** saatiin kermanvalkoisena kiteisenä jauheena (2,45 g, 47 %). Sulamispiste: 198,3–200,1 °C (Kirj.<sup>51</sup> 198 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 11,83 (s, 1H, –NH), 8,61 (dd, 1H, *J* = 8,1, 2,0 Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 2,0, 0,4 Hz), 8,08 (dd, 1H, *J* = 8,1, 0,4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 167,6, 167,3, 151,4, 137,3, 134,1, 129,5, 124,5, 117,8. Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>61</sup>

### 12.8.2 4-nitroftaalihappo



Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>52</sup> 4-Nitroftalimidin **15** (2,45 g, 12,77 mmol, 1,0 ekviv) ja 2 M kaliumhydroksidiliuoksen (19,2 ml, 38,40 mmol, 3,0 ekviv) seosta refluksoititiin 2h. Tummanoranssiin reaktioseokseen (pH= 11) lisättiin tipoittain väkevää suolahappoa ( $\geq 37$  %, n. 5 ml) kunnes liuoksen pH= 2. Reaktioseos vaaleni reaktion aikana kirkkaan keltaiseksi. Reaktioseosta sekoitettiin jäähauteessa 30 minuutin ajan. Reaktioseos laimennettiin vedellä (n. 10 ml) ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla 3 × 60 ml. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Tuotetta **16** saatiin valkoisena kiteisenä jauheena (1,15 g, 43 %). Sulamispiste: 163,7–164,9 °C (Kirj.<sup>52</sup> 163–164 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,42 (td, 2H,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 7,89 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$ : 167,7, 166,3, 148,1, 139,3, 133,0, 130,0, 126,1, 123,6 Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.

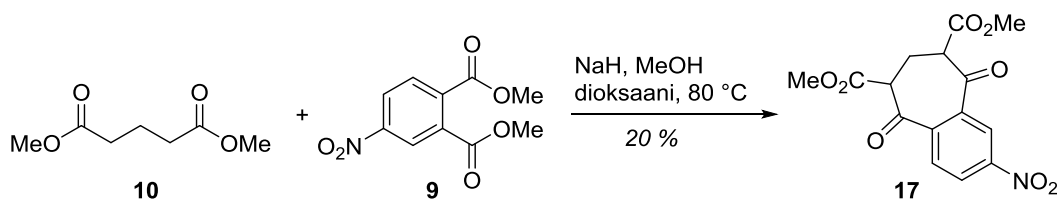
### 12.8.3 Dimetyyli-4-nitroftalaatti



Yhdiste valmistettiin kirjallisuuden mukaan.<sup>48</sup> 4-Nitroftaalihappo **16** (10,20 g, 48,33 mmol, 1,0 ekviv) liuotettiin metanoliin (200 ml, 4,94 mol) ja seokseen lisättiin hitaasti pisaroittain väkevä rikkihappo (10 ml, 0,19 mol, 3,9 ekviv). Reaktioseosta refluksoititiin yön yli (n. 18 h). Reaktioseos laimennettiin vedellä (180 ml) ja uutettiin 3 × 100 ml Et<sub>2</sub>O. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 100 ml kyll. NaHCO<sub>3</sub>. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Tuotetta **9** saatiin kermanvalkoisena

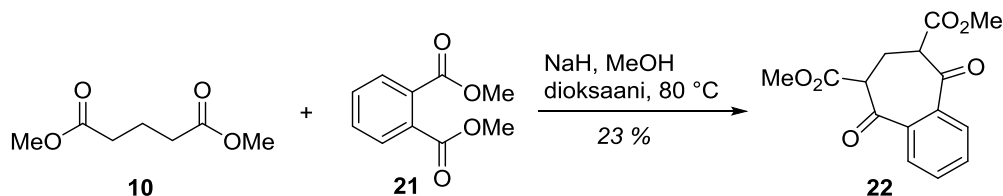
kiteisenä jauheena (9,24 g, 80 %). Sulamispiste: 65,4–66,9 °C (Kirj.<sup>62</sup> 66–67 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 8,38 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,3 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: .166,8, 165,54, 149,0, 138,2, 132,9, 130,2, 126,3, 124,6, 53,6, 53,4.

#### 12.8.4 Dimetyyli-2-nitro-5,9-diokso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annuleeni-6,8-dikarboksylaatti



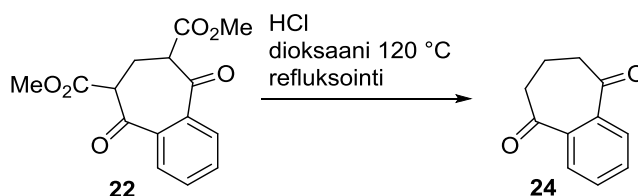
Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>47</sup> Argonpallolla varustettuun 50 ml kaksikaulakolviin lisättiin dimetyyli-4-nitroftalaatti **9** (207,6 mg, 0,87 mmol, 1 ekviv, kuivattu argonin alla), natriumhydridin 55–65 % mineraaliöljysuspensio (71,1 mg, 1,78 mmol, 2,1 ekviv, vakuumikuivattu) sekä dioksaani (5 ml, natriumkuivattu) sekoituksen kanssa. Dimetyylylgutaraatti **10** (0,15 ml, 1,02 mmol, 1,2 ekviv) lisättiin hitaasti tipoittain, jonka jälkeen lisättiin 3 pisaraa metanolia. Reaktioseosta sekoitettiin 80 °C:ssa 18 h. Reaktioseokseen (pH= 8) lisättiin tipoittain 2 M HCl:a kunnes pH= 7. Konsentroidiin vaaleanruskea jauhemainen raakatuote, pestiin vedellä (5 ml) 0°C:ssa ja uudelleenkiteytettiin metanolista (n. 5 ml). Tuotetta **17** saatiin vaaleana jauheena (54,5 mg, 19 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (d, 1H, *J* = 2,30 Hz), 8,40 (dd, 1H, *J* = 8,44, 2,30 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

### 12.8.5 Dimetyyli-5,9-diokso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annuleeni-6,8-dikarboksylaatti



Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>47,49</sup> Argonpallolla varustettuun 50 ml kaksikaulakolviin lisättiin dimetyyli-falaatti **21** (0,42 ml, 2,57 mmol, 1 ekviv, atseotrooppikuivattu), dimetyyli-glutaraatti **10** (0,45 ml, 3,09 mmol, 1,2 ekviv, atseotrooppikuivattu), natriumhydridin 55–65 % mineraaliöljysuspensio (219,3 mg, mmol, 2,1 ekviv), dioksaani (10,0 ml, natriumkuivattu) sekä 3 pisaraa metanolia. Reaktioseosta sekoitettiin 80 °C:ssa 18 h. Samean oranssiin reaktioseokseen (pH= 10) lisättiin tipoitain 2 M HCl kunnes pH= 7, jolloin muodostui tummanoranssi sakka. Raakatuote konsentroidiin, pestiin vedellä (n. 5ml) ja uudelleenkiteytettiin metanolista (3 ml). Tuotetta **22** saatiin vaaleana jauheena (0,17 g, 23 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 ja 7,57 (AA'BB', 4H), 3,89 (s, 6H), 2,98 (br.s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,0, 166,6, 134,2, 130,2, 128,2, 104,6, 52,3, 18,8. Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>47</sup>

### 12.8.6 7,8-dihydro-5H-benzo[7]annuleeni-5,9(6H)-dioni

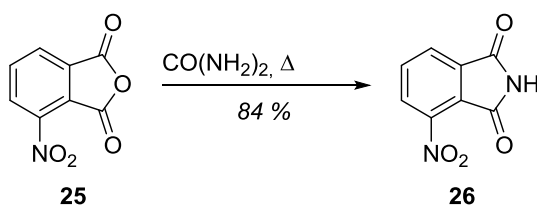


Yhdiste valmistettiin kirjallisuuden mukaan.<sup>49</sup> Syklisaatio tuote **22** (30,0 mg, 0,10 mmol, 1 ekviv) liuotettiin dioksaaniin (1,0 ml) ja lisättiin 6 M HCl (1,0 ml, 6,0 mmol). Reaktioseosta refluksoidiin 120 °C:ssa 4 h, jolloin väri tummeni kirkaasta

vaaleanruskeaan. Reaktioseosta refluksottiin vielä n. 48 h, jonka aikana seoksen väri vaaleni. Reaktioseosta uutettiin  $3 \times 10$  ml EtOAc. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 20 ml kyll.  $\text{NaHCO}_3$  (aq) ja 20 ml kyll.  $\text{NaCl}$  (aq). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidiin. Testireaktion saantoa ei määritetty.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 ja 7,64 (AA'BB', 4H), 2,91 (t, 4H,  $J = 6,84$  Hz), 2,13 (p, 2H,  $J = 6,78$ ). Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>49</sup>

## 12.9 Alkeenikykentä-syklisaatio-reitti

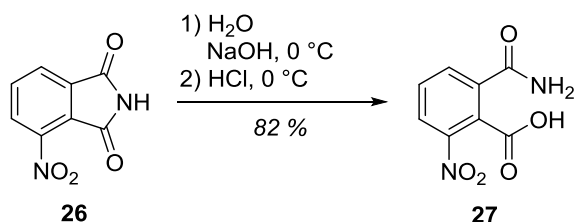
### 12.9.1 4-nitroisoidolini-1,3-dioni



Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>63</sup> 3-Nitroftaalihapon **25** (3,02 g, 15,65 mmol, 1,0 ekviv) ja urean (0,47 g, 7,82 mmol, 0,5 ekviv) seosta lämmitettiin n 2 minuuttia kunnes reaktioseoksen tilavuus kasvoi kaksinkertaiseksi. Tuote pestiin vedellä (5 ml) ja konsentroidiin. Tuotetta **26** saatiin keltaisena kiteisenä jauheena (2,53 g, 84 %). Sulamispiste: 217,0–218,5 °C (Kirj.<sup>64</sup> 209–211 °C);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 11,76 (leveä s, 1H, -NH), 8,23 (dd, 1H,  $J = 7,9, 1,0$  Hz), 8,11 (dd, 1H,  $J = 7,5, 1,0$  Hz), 8,03 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 Hz, DMSO)  $\delta$ : 167,6, 165,0, 144,7, 136,5, 135,0, 128,5, 127,1, 124,2.

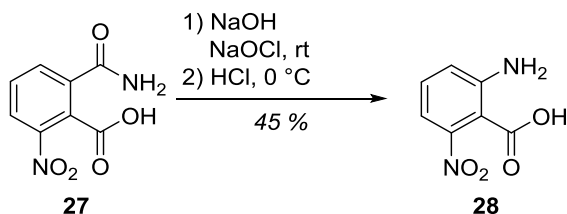


### 12.9.2 2-karbamoyyli-6-nitrobentsoehappo



Yhdiste valmistettiin kirjallisuuden mukaan.<sup>55</sup> 4-Nitroisindolini-1,3-dioni **26** (1,43 g, 7,42 mmol, 1,0 ekviv) liuotettiin veteen (17 ml) ja jäädytettiin 0 °C:een. Lisättiin tipoittain NaOH (2,0 ml, 30 % aq) ja sekoitettiin reaktioseosta 0 °C:ssa 2 h. Lisättiin tipoittain väkevä suolahappo (1,3 ml) ja sekoitettiin reaktioseosta 0 °C:ssa 45 min. Tuote suodatettiin, pestiin vedellä (1 ml) ja konsentroidtiin. Tuotetta **27** saatiin kermanvalkoisena kiteisenä jauheena (1,28 g, 82 %). Sulamispiste: 215,5–216,9 °C (Kirj.<sup>65</sup> 152–155 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,16 (br. s, 1H, –NH<sub>2</sub>), 8,13 (dd, 1H, *J* = 8,2, 1,1 Hz), 7,92 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,0 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,68 (br. s, 1H, –NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 167,6, 166,1, 147,2, 136,8, 132,7, 130,5, 129,3, 125,5. Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>55</sup>

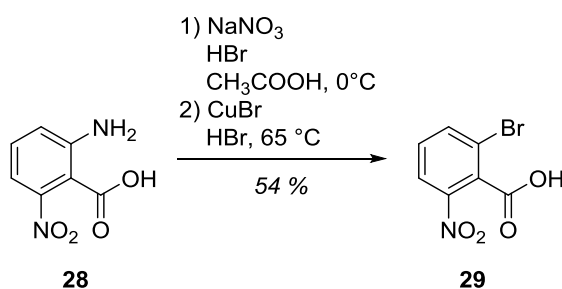
### 12.9.3 2-amino-6-nitrobentsoehappo



Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>56</sup> Liuotettiin 2-karbamoyyli-6-nitrobentsoehappo **27** (0,77 g, 3,68 mmol, 1,0 ekviv) 15 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (1,96 ml, 7,35 mmol, 2,0 ekviv). Lisättiin hitaasti pisaroittain 10 % natriumhypokloriitin vesiliuos (3,3 ml, 4,41 mmol, 1,2 ekviv) ja pidettiin reaktioseoksen pH= 12:sta lisäyksen aikana. Sekoitettiin reaktioseosta huoneenlämmössä 3 h. Lisättiin tipoittain väkevää suolahappoa kunnes seoksen pH = 2. Näin saatua sameaa

reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 45 min. Reaktioseos suodatettiin, pestiin kylmällä vedellä (5 ml) ja konsentroidtiin. Tuotetta **28** saatiin tumman oranssina kiteisenä jauheena (0,30 g, 45 %). Sulamispiste: 170,4–171,0 °C (Kirj.<sup>64</sup> 178–180 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,50 (br s, 1H, –NH<sub>2</sub>), 7,30 (app. t, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 166,4, 151,4, 149,9, 131,8, 120,1, 110,2, 105,8. Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>55</sup>

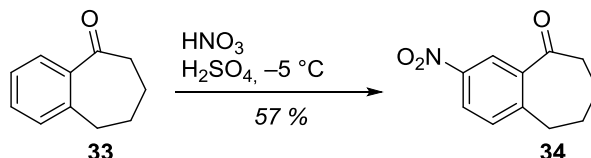
#### 12.9.4 2-bromo-6-nitrobentsoehappo



Yhdiste valmistettiin kirjallisuuden mukaan.<sup>55</sup> Liuotettiin 2-amino-6-nitrobentsoehappo **28** (0,25 g, 1,39 mmol, 1,0 ekviv) veteen (0,56 ml), väkevään etikkahappoon (0,84 ml) ja väkevään vetybromidiin (0,56 ml, ≥ 33 % etikkahapossa). Seos jäädytettiin –15 °C:een ja lisättiin hitaasti pisaroittain natriumnitraatin vesiliuos (0,28 ml, 1,39 mmol, 1,0 ekviv). Tummaa punaruskeaa reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 h. Seoksen väri vaaleni reaktion aikana. Reaktioseos kaadettiin kylmänä kuparibromidin (0,2 g, 1,39 mmol, 1,0 ekviv) ja väkevän vetybromidin (0,70 ml, 47 %) seokseen, annettiin lämmetä ja sekoitettiin huoneenlämmössä 20 min. Reaktioseosta sekoitettiin 65 °C:ssa 2,5 h, jäädytettiin huoneenlämpöön, laimennettiin vedellä (5 ml) ja uutettiin EtOAc:illa 3 × 3 ml. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin vedellä (4 × 3 ml) ja 3 ml kyll. NaCl (aq), kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Tuotetta **29** saatiin vaaleanruskeana kiteisenä jauheena (0,19 g, 54 %). Sulamispiste: 160,1–160,7 °C (Kirj.<sup>66</sup> 177,3–177,5 °C); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,23 (dd, 1H, *J* = 8,3, 1,0 Hz), 8,15 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 7,65 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 165,4, 145,8, 138,9, 132,2, 131,5, 123,9, 119,7.

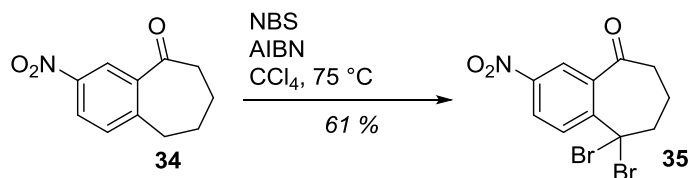
## 12.10 Bentsosuberoneireitti

### 12.10.1 3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni



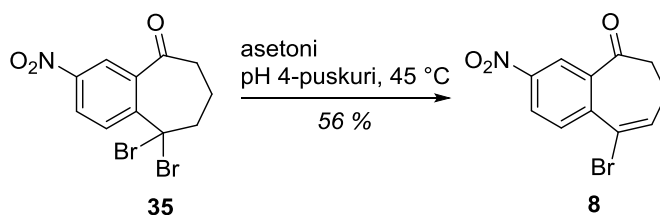
Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukailleen.<sup>60</sup> Jäähdytettiin väkevä rikkihappo (0,94 ml)  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin tipoitain bentsosuberoni **33** (0,47 ml, 3,12 mmol, 1,0 ekviv). Seokseen lisättiin hiljalleen pisarointain 30 minuutin aikana typpihappo/rikkihappo-seos ( $\text{HNO}_3$  0,28 ml,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,37 ml) ja tarkkailtiin reaktioseoksen lämpötilaa ( $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ...  $5\text{ }^\circ\text{C}$ ). Reaktioseokseen lisättiin jäätä (50 g 20 ml:ssa vettä) ja sekoitettiin voimakkaasti. Reaktioseosta uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla  $3 \times 20$  ml. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 20 ml:lla kyl.  $\text{NaHCO}_3$ , kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin raakatuote. Raakatuotetta saatiin vaaleankeltaisena kiteisenä jauheena (0,53 g, 82 %). Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla ( $\text{EtOAc}$ /Heksaani 20:80–30:70). Haluttua tuotetta **34** saatiin valkoisena jauheena (0,37 g, 57 %). Sp. 88,2–91,2  $^\circ\text{C}$  (Kirj.<sup>60</sup> 89–90  $^\circ\text{C}$ );  $R_f$  ( $\text{EtOAc}$ /Heksaani 30:70) = 0,5; IR (filmi,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 1686, 1608, 1524 1342, 1093;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,56 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 8,26 (dd, 1H,  $J = 8,3, 2,5$  Hz), 7,41 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 3,05 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 2,81 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 1,96 (pent., 2H,  $J = 6,6$  Hz), 1,87 (pent., 2H,  $J = 6,0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 203,6, 148,2, 147,2, 140,6, 131,2, 126,4, 124,1, 40,7, 32,7, 25,0, 20,8; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]$  laskettu  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}]^+$  228,0631, mitattu 228,0602,  $\Delta = 2,9$  mDa. Spektroskooppinen data vastaa kirjallisuuden arvoja.<sup>60</sup>

12.10.2 **9,9-dibromo-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni**



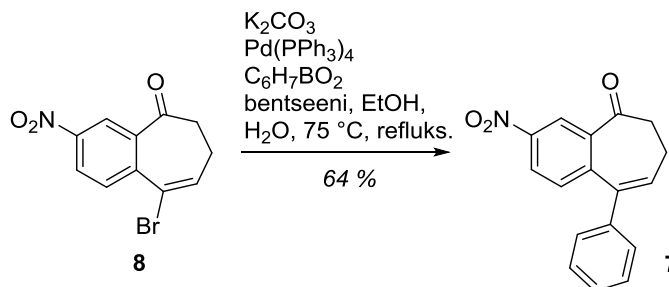
Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>58</sup> 8-Nitrobentsosuberoni **34** (0,35 g, 1,70 mmol, 1,0 ekviv), NBS (0,67 g, 3,75 mmol, 2,2 ekviv) ja AIBN (42 mg, 0,26 mmol, 0,15 ekviv) liuotettiin tetrakloorimetaaniin (3,5 ml) ja sekoitettiin reaktioseosta 75 °C:ssa argonin alla 1,5 h. Reaktioseokseen lisättiin vielä NBS (0,15 g, 0,85 mmol, 0,5 ekviv) ja AIBN (14,0 mg, 0,09 mmol, 0,05 ekviv) ja sekoitettiin reaktioseosta 75 °C:ssa 18,5 h. Suodatettiin saostunut sukkinimidisakka ja pestiin sakkaa 2 ml:lla dikloorimetaania. Konsentroidtiin suodos ja puhdistettiin raakatuote flash-kromatografialla (EtOAc/Heksaani 10:90–30:70). Tuotetta **35** saatiin keltaisena jauheena (0,38 g, 61 %).  $R_f$  (EtOAc/Heksaani 30:70) = 0,6; IR (filmi, cm<sup>-1</sup>): 3079, 2933, 1698, 1607, 1523, 1349, 1299, 1278, 1242, 1103; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,47 (dd, 1H,  $J$  = 8,9, 0,7 Hz), 8,30 (ddd, 1H,  $J$  = 8,9, 2,5, 1,1 Hz), 8,23 (dd, 1H,  $J$  = 2,5, 0,7 Hz), 3,16 (td, 2H,  $J$  = 6,3, 1,1 Hz), 2,92 (td, 2H, 7,4, 1,0 Hz), 2,22 (pent.d, 2H,  $J$  = 7,4, 1,1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 201,1, 149,4, 147,9, 136,7, 135,5, 125,3, 123,0, 65,1, 48,6, 40,8, 23,0.

## 12.10.3 9-bromo-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni



Yhdiste valmistettiin kirjallisuutta mukaillen.<sup>58</sup> Dibromidi **35** (0,38 g, 1,04 mmol) liuotettiin 1:1 asetoni-pH 4-puskuri-liuokseen (25 ml/25 ml) ja sekoitettiin reaktioseosta voimakkaasti 45 °C:ssa 72 h. Reaktioseosta uutettiin EtOAc:lla 3 × 20 ml. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroititiin. Tuote puhdistettiin flash-kromatografialla (EtOAc/Heksaani 10:90–30:70). Tuotetta **8** saatiin keltaisena kiteisenä jauheena (0,16 g, 56 %). Sp. 115,6–116,9 °C (Kirj.<sup>58</sup> 123 °C);  $R_f$  (EtOAc/Heksaani 30:70) = 0,5; IR (filmi,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3079, 3056, 2954, 2905, 1670, 1597, 1513, 1341, 1258, 837;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,51 (dd, 1H,  $J = 2,5, 0,3$  Hz), 8,36 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,5$  Hz), 7,93 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,00 (t, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 3,04–3,00 (m, 2H, AA'BB'), 2,46–2,39 (m, 2H, AA'BB');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 201,8, 147,8, 141,1, 138,8, 137,7, 132,1, 126,2, 124,3, 119,9, 45,9, 23,6; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  laskettu  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_3\text{Na}]^+$  303,958, mitattu 303,9587,  $\Delta = -0,7$  mDa.

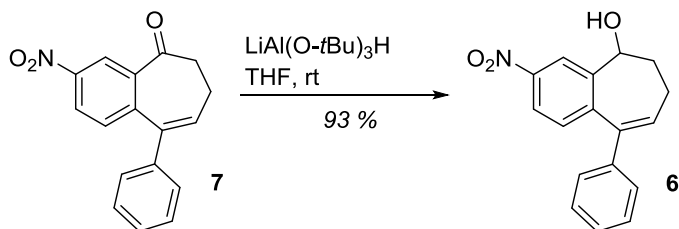
## 12.10.4 9-fenyyl-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oni



Proseduuri suunniteltiin kirjallisuuden mukaan.<sup>67</sup> Vinyylibromidi **8** (0,20 g, 0,7 mmol, 1,0 ekviv) liuotettiin bentseeniin (8,6 ml), lisättiin 1:1 vesi-etanoli-seos (2,2 ml/2,2 ml) ja seoksen läpi kuplitettiin argonia. Lisättiin seokseen argonin alla vakuumikuivatut

$K_2CO_3$  (0,29 g, 2,12 mmol, 3 ekviv),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,08 g, 0,07 mmol, 0,1 ekviv) ja fenyyliboorihappo (0,13 g, 1,1 mmol, 1,5 ekviv). Punaruskeaa reaktioseosta refluksottiin 75 °C:ssa 4h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (7,0 ml), pestiin vedellä ( $2 \times 10$  ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (EtOAc/Heksaani 15:85–20:80). Tuotetta **7** saatiin vaaleankeltaisena kiteisenä jauheena (0,13 g, 64 %). Sp. 136,7–137,9 °C;  $R_f$  (EtOAc/Heksaani 30:70) = 0,6; IR (filmi,  $cm^{-1}$ ): 3104, 2956, 1674, 1514, 1340, 737;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,57 (dd, 1H,  $J = 2,5, 0,3$  Hz), 8,21 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,5$  Hz), 7,38–7,32 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,25–7,18 (m, 3H), 6,68 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 3,08–3,03 (m, 2H, AA'BB'), 2,56–2,49 (m, 2H, AA'BB');  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 203,8, 147,2, 143,9, 142,5, 141,2, 140,9, 132,8, 131,6, 128,9 (2C), 128,4 (2C), 128,4, 125,6, 124,4, 47,3, 22,5; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+Na]$  laskettu  $[C_{17}H_{13}NO_3Na]^+$  302,0788, mitattu 302,0787,  $\Delta = 0,1$  mDa.

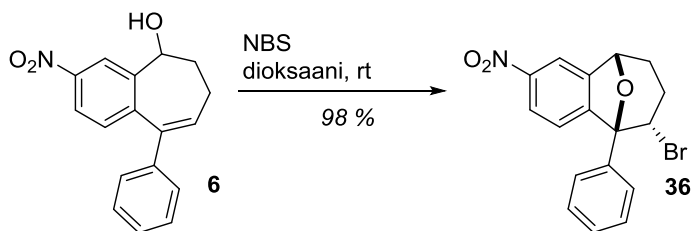
### 12.10.5 9-fenyyl-3-nitro-6,7-dihydro-5H-bentso[7]annulen-5-oli



KytKentätuote **7** (96,3 mg, 0,34 mmol, 1,0 ekviv, vakuumikuivattu) liuotettiin kuivaan THF:iin (9,6 ml), jäähdytettiin seos 0 °C:een ja sekoitettiin 0 °C:ssa argonin alla 20 min. Lisättiin  $LiAl(O-tBu)_3H$  (105,2 mg, 0,41 mmol, 1,2 ekviv), poistettiin jäähaude ja sekoitettiin reaktioseosta huoneenlämmössä 1 h. Reaktioseokseen lisättiin vielä  $LiAl(O-tBu)_3H$  (43,8 mg, 0,17 mmol, 0,5 ekviv) ja sekoitettiin reaktioseosta huoneenlämmössä 1h. Lisättiin reaktioseokseen hitaasti pisaroittain kyl.  $Na_2SO_4$  (aq) kunnes seos ei enää kuohunut. Lisättiin kiinteää natriumsulfaattia ja suodatettiin. Natriumsulfaattikerrosta huuhdottiin  $2 \times 10$  ml EtOAc ja suodos konsentroidtiin. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (EtOAc/Heksaani 20:80–30:70). Tuote **6** saatiin valkoisena kiteisenä jauheena (90,6 mg, 93 %). Sp.153,4–154,6 °C;  $R_f$  (EtOAc/Heksaani 30:70) = 0,5; IR

(filmi,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3482, 3061, 3020, 2920, 2856, 1503, 1320, 1052, 760, 694;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,65 (dd, 1H,  $J = 2,5, 0,4$  Hz), 8,09 (ddd, 1H,  $J = 8,5, 2,5, 0,4$  Hz), 7,36–7,31 (m, 3H), 7,23–7,19 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 4,97 (ddd, 1H,  $J = 9,9, 7,5, 4,6$  Hz), 2,74 (tt, 1H,  $J = 12,5, 6,9$  Hz), 2,27–2,19 (m, 1H), 2,17–2,05 (m, 2H), 1,93–1,80 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147,3, 145,8, 144,1, 141,5, 140,7, 131,2, 130,1, 128,8 (2C), 128,1 (2C), 128,0, 121,9, 119,5, 70,8, 43,6, 23,9; HRMS (ESI $^-$ ):  $m/z$  [ $\text{M}^-$ ] laskettu [ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ ] $^-$  280,0979, mitattu 280,0986,  $\Delta = -0,7$  mDa.

### 12.10.6 (5S\*,6S\*,9S\*)-6-bromo-2-nitro-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5,9-epoksibentso[7]annuleeni



Alkoholi **6** (5,0 mg, 17,8  $\mu\text{mol}$ , 1,0 ekviv) liuotettiin dioksaaniin (0,6 ml) argonin alla ja jäädytettiin seos 0 °C:seen. Lisättiin NBS (4,8 mg, 26,7  $\mu\text{mol}$ , 1,5 ekviv), annettiin lämmetä ja sekoitettiin reaktioseosta argonin alla huoneenlämmössä 18 h. Reaktioseos laimennettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :llä (2 ml) ja lisättiin natriumsulfiitin vesiliuosta (22 mg 2 ml:ssa). Uutettiin seosta  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla  $2 \times 1$  ml ja konsentroidiin yhdistetyt orgaaniset faasit. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla ( $\text{EtOAc}$ /Heksaani 10:90). Tuotetta **36** saatiin valkoisena kiteisenä jauheena (6,6 mg, 98 %). Sp. 130.3–132.0 °C;  $R_f$  ( $\text{EtOAc}$ /Heksaani 20:80) = 0.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3094, 3064, 2953, 2922, 2850, 2349, 2325, 1519, 1342, 1031;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,31 (dd, 1H,  $J = 8,2, 2,1$  Hz), 8,16 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 7,57–7,54 (m, 3 H), 7,46–7,41 (m, 3H), 5,45 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 4,92 (dd, 1H,  $J = 11,1, 5,4$  Hz), 2,40–2,28 (m, 2H), 1,76–1,71 (m, 1H), 1,42–1,34 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148,8, 147,6, 146,3, 137,4, 129,4, 128,7 (2C), 128,2 (2C), 125,9, 123,6, 115,7, 89,4, 79,0, 48,9, 31,4, 30,3; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] laskettu [ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{Na}$ ] $^+$  382,0049, mitattu 382,0044,  $\Delta = 0,5$  mDa.

### 13 Kirjallisuusviitteet

- (1) Andersson, M. I.; MacGowan, A. P. Development of the Quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51* (suppl\_1), 1–11.
- (2) Cross, R. M.; Manetsch, R. Divergent Route to Access Structurally Diverse 4-Quinolones via Mono or Sequential Cross-Couplings. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8654–8657.
- (3) Chen, Y. L.; Zacharias, J.; Vince, R.; Geraghty, R. J.; Wang, Z. C-6 Aryl Substituted 4-Quinolone-3-Carboxylic Acids as Inhibitors of Hepatitis C Virus. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (15), 4790–4800.
- (4) Khan, M. A.; Miller, K.; Rainsford, K. D.; Zhou, Y. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Substituted Ethyl 2-(Quinolin-4-Yl)-Propanoates. *Molecules* **2013**, *18* (3), 3227–3240.
- (5) Cincinelli, R.; Musso, L.; Beretta, G.; Dallavalle, S. 4-Quinolone Fused Heterocyclic Ring Systems by Intramolecular Reactions of 4-Quinolone-2-Carboxamides Dedicated to Professor Lucio Merlini on the Occasion of His 80th Birthday. *Tetrahedron* **2014**, *70* (52), 9797–9804.
- (6) Sales, E. M.; Figueroa-Villar, J. D. Recent studies about synthesis and biological activity of quinolones and derivatives: a review. *www.wjpps.com World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *5* (8).
- (7) Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Sequential Cu-Catalyzed Amidation-Base-Mediated Camps Cyclization: A Two-Step Synthesis of 2-Aryl-4-Quinolones from O-Halophenones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (21), 7968–7973.
- (8) Horta, P. C.; Henriques, M. S. C.; Ku??, N.; Paix??o, J. A.; O'Neill, P. M.; Cristiano, M. L. S.; Fausto, R. Synthesis, Structural and Conformational Analysis, and IR Spectra of Ethyl 4-Chloro-7-Iodoquinoline-3-Carboxylate. *Tetrahedron* **2015**, *71* (40), 7583–7592.
- (9) Greeff, J.; Joubert, J.; Malan, S. F.; Van Dyk, S. Antioxidant Properties of 4-Quinolones and Structurally Related Flavones. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 809–818.
- (10) Cross, R. M.; Monastyrskyi, A.; Mutka, T. S.; Burrows, J. N.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Endochin Optimization: Structure-Activity and Structure-Property Relationship Studies of 3-Substituted 2-Methyl-4(1 H)-Quinolones with Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (19), 7076–7094.



- (11) Mitscher, L. A. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559–592.
- (12) Andriole, V. T. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41* (Suppl 2), 113–119.
- (13) Brouet, J.-C.; Gu, S.; Peet, N. P.; Williams, J. D. A Survey of Solvents for the Conrad-Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (9), 5193–5196.
- (14) Gould, R. G.; Jacobs, W. A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (10), 2890–2895.
- (15) Organic name reactions by Merck Index [http://matematicas.udea.edu.co/~carlopez/Organic\\_Name\\_Reactions\\_Merck\\_Index.pdf](http://matematicas.udea.edu.co/~carlopez/Organic_Name_Reactions_Merck_Index.pdf) (13.12.2016)
- (16) Wahlroos, H., Kostianen, T. Lääkelaitoksen Päätös Lääkeluettelosta. *Suom. Säädoskok.* **2006**, *N:o 1179*, 3257–3315.
- (17) Todorov, A. R.; Nieger, M.; Helaja, J. Tautomeric Switching and Metal-Cation Sensing of Ligand-Equipped 4-Hydroxy-/4-Oxo-1,4-Dihydroquinolines. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (23), 7269–7277.
- (18) Dejon, L.; Speicher, A. Synthesis of Aurachin D and Isoprenoid Analogues from the Myxobacterium *Stigmatella Aurantiaca*. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (49), 6700–6702.
- (19) Lu, C.; Kirsch, B.; Maurer, C. K.; De Jong, J. C.; Braunshausen, A.; Steinbach, A.; Hartmann, R. W. Optimization of Anti-Virulence PqsR Antagonists Regarding Aqueous Solubility and Biological Properties Resulting in New Insights in Structure-Activity Relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 173–183.
- (20) Lu, C.; Kirsch, B.; Zimmer, C.; de Jong, J. C.; Henn, C.; Maurer, C. K.; Müsken, M.; Häussler, S.; Steinbach, A.; Hartmann, R. W. Discovery of Antagonists of PqsR, a Key Player in 2-Alkyl-4-Quinolone-Dependent Quorum Sensing in *Pseudomonas Aeruginosa*. *Chem. Biol.* **2012**, *19* (3), 381–390.
- (21) Huang, C.; Guo, J.-H.; Fu, H.-M.; Yuan, M.-L.; Yang, L.-J. Facile Synthesis of 4-Quinolone Derivatives via One-Pot Cascade Reaction under Transition-Metal-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3777–3781.
- (22) Cheng, Y.-Y.; Liu, C.-Y.; Tsai, M.-T.; Lin, H.-Y.; Yang, J.-S.; Wu, T.-S.; Kuo, S.-C.; Huang, L.-J.; Lee, K.-H. Design, Synthesis, and Mechanism of Action of 2-(3-Hydroxy-5-Methoxyphenyl)-6-Pyrrolidinylquinolin-4-One as a Potent

Anticancer Lead. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (18), 5223–5227.

- (23) Huang, S.-M.; Cheng, Y.-Y.; Chen, M.-H.; Huang, C.-H.; Huang, L.-J.; Hsu, M.-H.; Kuo, S.-C.; Lee, K.-H. Design and Synthesis of 2-(3-Alkylaminophenyl)-6-(Pyrrolidin-1-Yl)quinolin-4-Ones as Potent Antitumor Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (3), 699–701.
- (24) Chen, C. T.; Hsu, M. H.; Cheng, Y. Y.; Liu, C. Y.; Chou, L. C.; Huang, L. J.; Wu, T. S.; Yang, X.; Lee, K. H.; Kuo, S. C. Synthesis and in Vitro Anticancer Activity of 6,7-Methylenedioxy (or 5-Hydroxy-6-Methoxy)-2-(Substituted Selenophenyl)quinolin-4-One Analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (12), 6046–6056.
- (25) Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid. A Convenient Alternative to Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (23), 4071–4073.
- (26) Zewge, D.; Chen, C. Y.; 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.
- (27) Davie, B. J.; Valant, C.; White, J. M.; Sexton, P. M.; Capuano, B.; Christopoulos, A.; Scammells, P. J. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Analogues of Benzyl Quinolone Carboxylic Acid (BQCA) Designed to Bind Irreversibly to an Allosteric Site of the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (12), 5405–5418.
- (28) Mistry, S. N.; Valant, C.; Sexton, P. M.; Capuano, B.; Christopoulos, A.; Scammells, P. J. Synthesis and Pharmacological Profiling of Analogues of Benzyl Quinolone Carboxylic Acid (BQCA) as Allosteric Modulators of the M1 Muscarinic Receptor. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (12), 5151–5172.
- (29) Hu, W.; Lin, J. P.; Song, L. R.; Long, Y. Q. Direct Synthesis of 2-Aryl-4-Quinolones via Transition-Metal-Free Intramolecular Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Coupling. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1268–1271.
- (30) Bhattacharya, R. N.; Kundu, P.; Maiti, G. Antimony Trichloride: An Efficient and Mild Catalyst for Cyclization of 2-Aminochalcones to the Corresponding 2-Aryl-2,3-Dihydroquinolin-4(1 H)-Ones. *Synth. Commun.* **2010**, *40* (4), 476–481.
- (31) Liu, Q. L.; Li, Q. L.; Fei, X. D.; Zhu, Y. M. Metal-Free Intramolecular Amination: One-Pot Tandem Synthesis of 3-Substituted 4-Quinolones. *ACS Comb. Sci.* **2011**.
- (32) Lin, J.-P.; Long, Y.-Q. Transition Metal-Free One-Pot Synthesis of 2-Substituted

3-Carboxy-4-Quinolone and Chromone Derivatives. *Chem. Commun. Chem. Commun* **2013**, 49 (49), 5313–5315.

- (33) Huang, J.; Chen, Y.; King, A. O.; Dilmeghani, M.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. A Mild, One-Pot Synthesis of 4-Quinolones via Sequential Pd-Catalyzed Amidation and Base-Promoted Cyclization. *Org. Lett.* **2008**, 10 (12), 2609–2612.
- (34) Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. Per-6-Amino- $\beta$ -Cyclodextrin as a Chiral Base Catalyst Promoting One-Pot Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-Dihydro-4-Quinolones. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (2), 744–751.
- (35) Mondal, B.; Pan, S. C. Primary Amino Acid Catalyzed Asymmetric Intramolecular Mannich Reaction for the Synthesis of 2-Aryl-2,3-Dihydro-4-Quinolones. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (48), 9789–9792.
- (36) Saito, K.; Moriya, Y.; Akiyama, T. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2-Substituted 2,3-Dihydro-4-Quinolones by a Protecting-Group-Free Approach. *Org. Lett.* **2015**, 17 (13), 3202–3205.
- (37) Derabli, C., Mahdjoub, S., Boulcina, R., Boumoud, B., Merazig, H., Debache, A. [C<sub>8</sub>dabco]Br: A Mild and Convenient Catalyst for Intramolecular Cyclization of 2-Aminochalcones to the Corresponding 2-Aryl-2,3-Dihydroquinolin-4(1H)-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52 (2), 99–103.
- (38) Jadulco, R. C.; Pond, C. D.; Van Wagoner, R. M.; Koch, M.; Gideon, O. G.; Matainaho, T. K.; Piskaut, P.; Barrows, L. R. 4-Quinolone Alkaloids From *Melochia Odorata*. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77 (1), 183–187.
- (39) Erwin; Noor, A.; Soekamto, N. H.; van Altena, I.; Syah, Y. M. Waltherione C and Cleomiscosin from *Melochia Umbellata* Var. *Degrabrata* K. (Malvaceae), Biosynthetic and Chemotaxonomic Significance. *Biochem. Syst. Ecol.* **2014**, 55, 358–361.
- (40) Mäkinen, M.E., Mallik, R., Siitonen, J. H., Kärki, K., Pihko, P. M. Towards Waltheriones C and D: Synthesis of the Oxabicyclic Core. *Synlett-käsikirjoitus lähetetty* **2016**.
- (41) Chou, L.-C.; Tsai, M.-T.; Hsu, M.-H.; Wang, S.-H.; Way, T.-D.; Huang, C.-H.; Lin, H.-Y.; Qian, K.; Dong, Y.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J.; Kuo, S.-C. Design, Synthesis, and Preclinical Evaluation of New 5,6- (or 6,7-) Disubstituted-2-(Fluorophenyl)quinolin-4-One Derivatives as Potent Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (22), 8047–8058.
- (42) Hoelzel, S. C. S. M.; Vieira, E. R.; Giacomelli, S. R.; Dalcol, I. I.; Zanatta, N.; Morel, A. F. An Unusual Quinolone Alkaloid from *Waltheria Douradinha*.

*Phytochemistry* **2005**, *66* (10), 1163–1167.

- (43) Gressler, V.; Stüker, C. Z.; Dias, G. de O. C.; Dalcol, I. I.; Burrow, R. A.; Schmidt, J.; Wessjohann, L.; Morel, A. F. Quinolone Alkaloids from *Waltheria* *Douradinha*. *Phytochemistry* **2008**, *69* (4), 994–999.
- (44) Cretton, S.; Breant, L.; Pourrez, L.; Ambuehl, C.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S. N.; Hamburger, M.; Perozzo, R.; Karimou, S.; Kaiser, M.; Cuendet, M.; Christen, P. Antitrypanosomal Quinoline Alkaloids from the Roots of *Waltheria Indica*. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (10), 2304–2311.
- (45) Cretton, S.; Dorsaz, S.; Azzollini, A.; Favre-Godal, Q.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S. N.; Voinesco, F.; Michellod, E.; Sanglard, D.; Gindro, K.; Wolfender, J.-L.; Cuendet, M.; Christen, P. Antifungal Quinoline Alkaloids from *Waltheria Indica*. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79* (2), 300–307.
- (46) Ewering, T. H., Markowitz, M. HIV-1 Integrase Inhibitors. *PRN Noteb.* **2008**, *13* (1–9).
- (47) Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Silvani, A. An Expedient Synthesis of Dimethyl 1-Benzyl-Cis-Piperidine-3,5-Dicarboxylate. *Synth. Commun.* **1997**, *27* (1), 69–77.
- (48) Guha, S. K.; Obora, Y.; Ishihara, D.; Matsubara, H.; Ryu, I.; Ishii, Y. Aerobic Oxidation of Cyclohexane Using N-Hydroxyphthalimide Bearing Fluoroalkyl Chains. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (9), 1323–1330.
- (49) Moritani, J.; Hasegawa, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Aerobic Oxidative Desymmetrization of Meso-Diols with Bifunctional Amidoiridium Catalysts Bearing Chiral N-Sulfonyldiamine Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (6), 1188–1191.
- (50) Hahn, W. E., Kryczka, B. Hydroxycarbonyl Derivatives and Analogs of Benzocycloheptene. Part VI. Reactions of Grignard Reagents with 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-Benzocycloheptene-5,9-Dione. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53* (1751–1764).
- (51) Huntress, E. H. and Shriner, R. L. 4-Nitroptalimide. *Org. Synth.* **1936**, *16*, 58.
- (52) Huntress, E. H., Shloss, E. L. and E. P. 4-Nitrophthalic Acid. *Org. Synth.* **1936**, *16*, 56.
- (53) Glossop, S. A Microwave-Assisted Alternative Synthesis of 8-Amino-2-Methyl-3,4-Dihydroisoquinolin-1-One. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *2007* (7), 981–983.

- (54) Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Sequential Cu-Catalyzed Amidation-Base-Mediated Camps Cyclization: A Two-Step Synthesis of 2-Aryl-4-Quinolones from O-Halophenones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (21), 7968–7973.
- (55) Chu, J. C. K.; Dalton, D. M.; Rovis, T. Zn-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Formal [4 + 2] Cycloaddition Involving Two Electron-Deficient Partners: Asymmetric Synthesis of Piperidines from 1-Azadienes and Nitro-Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (13), 4445–4452.
- (56) Bhowmik, S.; Pandey, G.; Batra, S. Substituent-Guided Switch between C-H Activation and Decarboxylative Cross-Coupling during Palladium/copper-Catalyzed Cascade Reactions of 2-Aminobenzoates with 2-Haloarylaldehydes. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (32), 10487–10491.
- (57) Gandhi, A., Dimartino, J. Chopra, R. Methods for the treatment of locally advanced breast cancer, Patent, 2014.
- (58) Khan, A. M., Proctor, G. R., (Mrs.) Rees, L. Novel Aromatic Systems. Part IV.\* Synthesis and Dehydrogenation of 4'-Hydroksy-1,2-Benzocycloheptatrienes. *J. Chem. Soc.* **1966**, 990–994.
- (59) Suzuki, A. Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995–1998. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576* (1–2), 147–168.
- (60) Murineddu, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Manca, I.; Lazzari, P.; Reali, R.; Pani, L.; Toma, L.; Pinna, G. A. Tricyclic Pyrazoles. 3. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Analogues of the Cannabinoid Antagonist 8-Chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)-N-Piperidin-1-Yl-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-C]pyrazole-3-Carboxamide. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (23), 7351–7362.
- (61) Kahouech, M. S.; Hriz, K.; Touaiti, S.; Bassem, J. New Anthracene-Based-Phthalocyanine Semi-Conducting Materials: Synthesis and Optoelectronic Properties. *Mater. Res. Bull.* **2016**, *75*, 144–154.
- (62) Williams, F. J.; Relles, H. M.; Donahue, P. E.; Manello, J. S. A Direct Synthesis of Phenoxy-Substituted Phthalic Anhydrides by Aromatic Nucleophilic Displacement. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (21), 3425–3431.
- (63) Furniss, Brian S., Hannaford, Antony J., Smith, Peter G. W., Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longman Singapore Publishers Pte Ltd, 1989.
- (64) Bhowmik, S.; Pandey, G.; Batra, S. Substituent-Guided Switch between C-H

Activation and Decarboxylative Cross-Coupling during Palladium/copper-Catalyzed Cascade Reactions of 2-Aminobenzoates with 2-Haloarylaldehydes. *Chemistry* **2013**, *19* (32), 10487–10491.

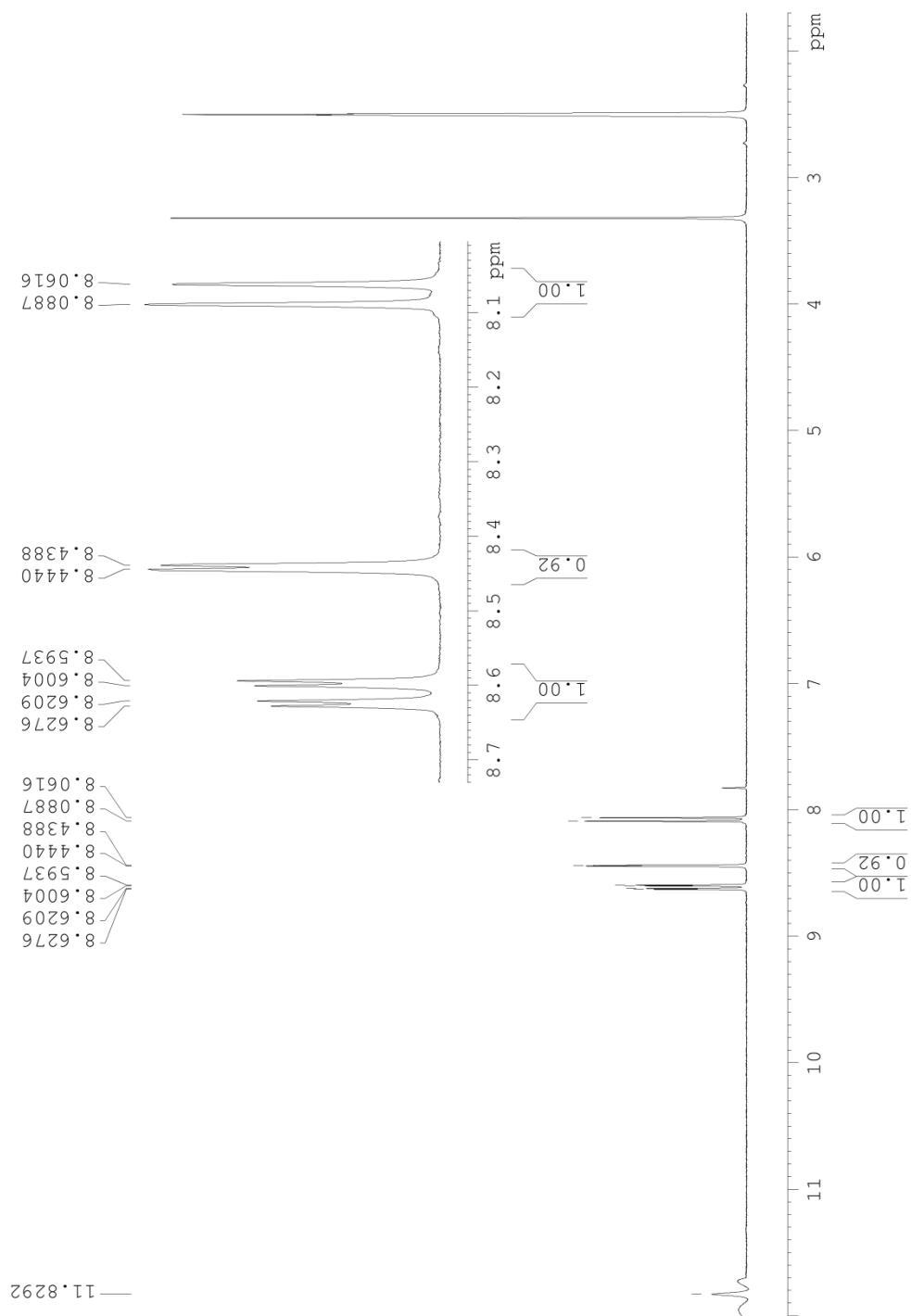
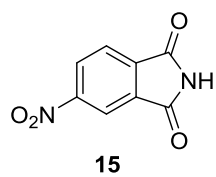
- (65) Kahn. No Title. *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 3877, 3879.
- (66) Erickson, J. L. E.; Dechary, J. M.; Pullig, T. R. The Bromo-2-Nitrobenzoic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (22), 5621–5623.
- (67) Landelle, G.; Turcotte-Savard, M.-O.; Marterer, J.; Champagne, P. A.; Paquin, J.-F. Stereocontrolled Access to Unsymmetrical 1,1-Diaryl-2-Fluoroethenes. *Org. Lett.* **2009**, *11* (23), 5406–5409.

## 14 Liitteet

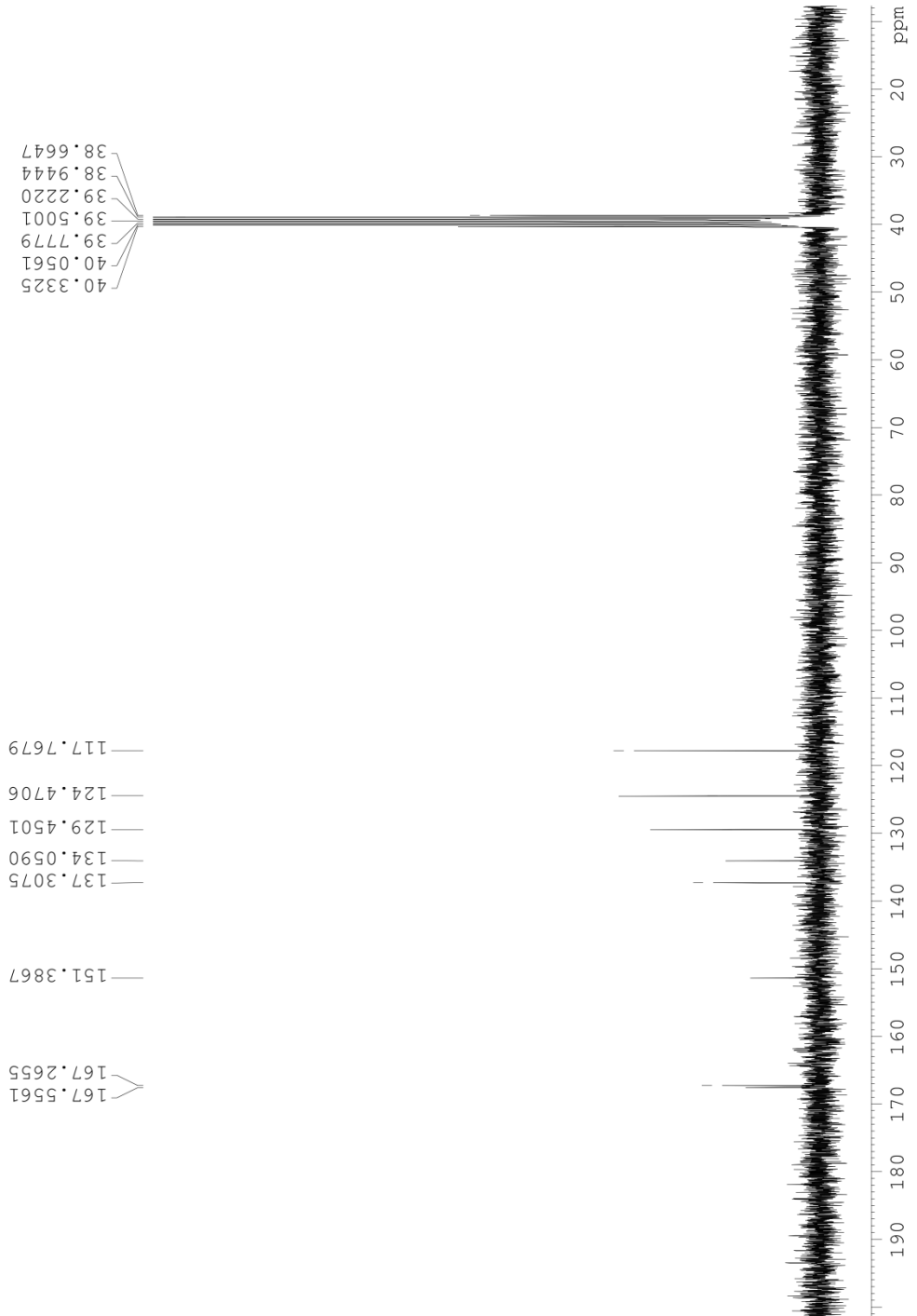
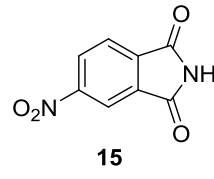
1–10: Annulaatio-dekarboksylaatio-reitin yhdisteiden  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit.

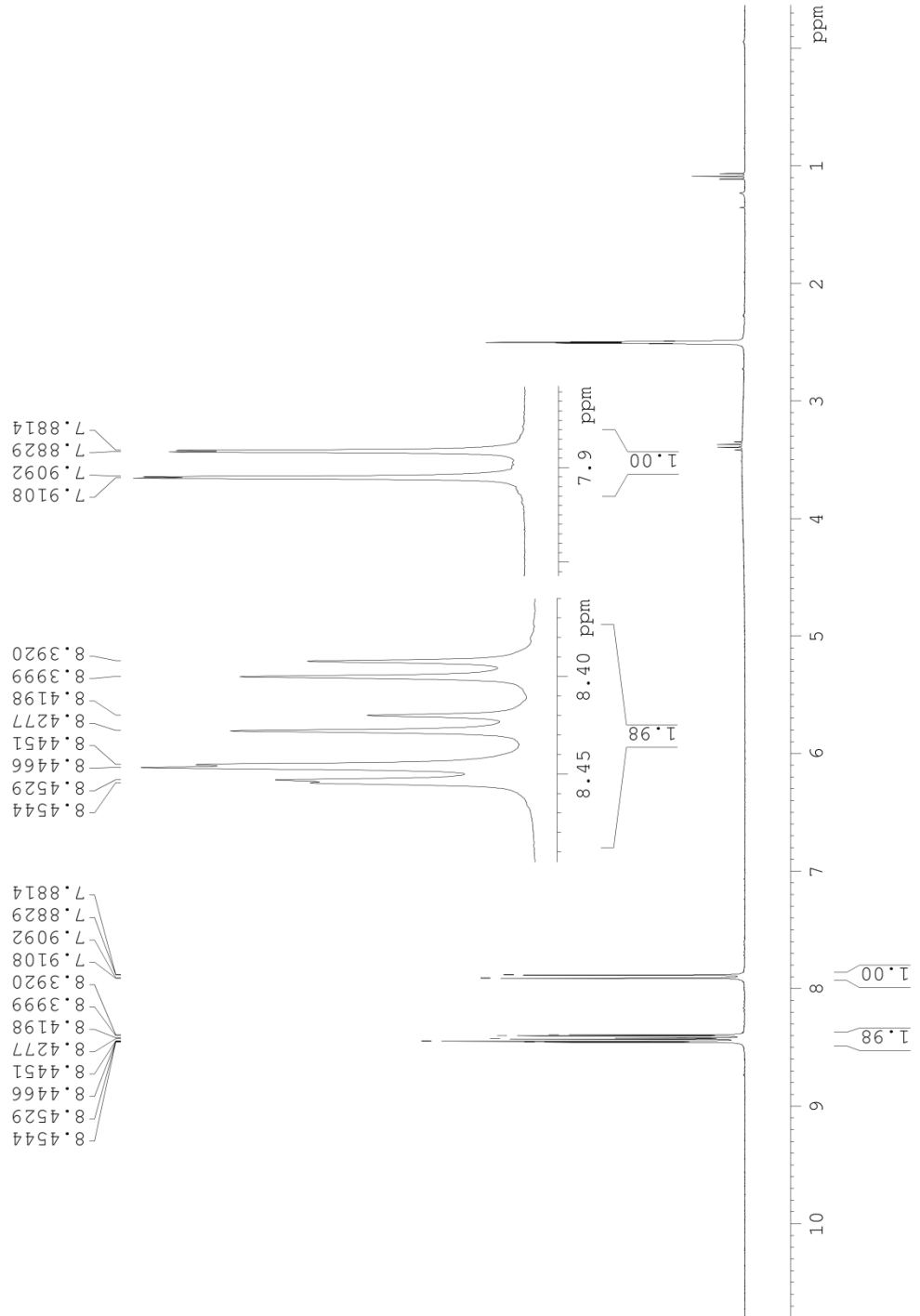
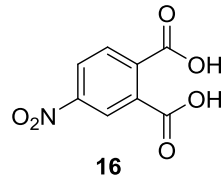
11–18: Alkeenikykentä-syklisaatio-reitin yhdisteiden  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit.

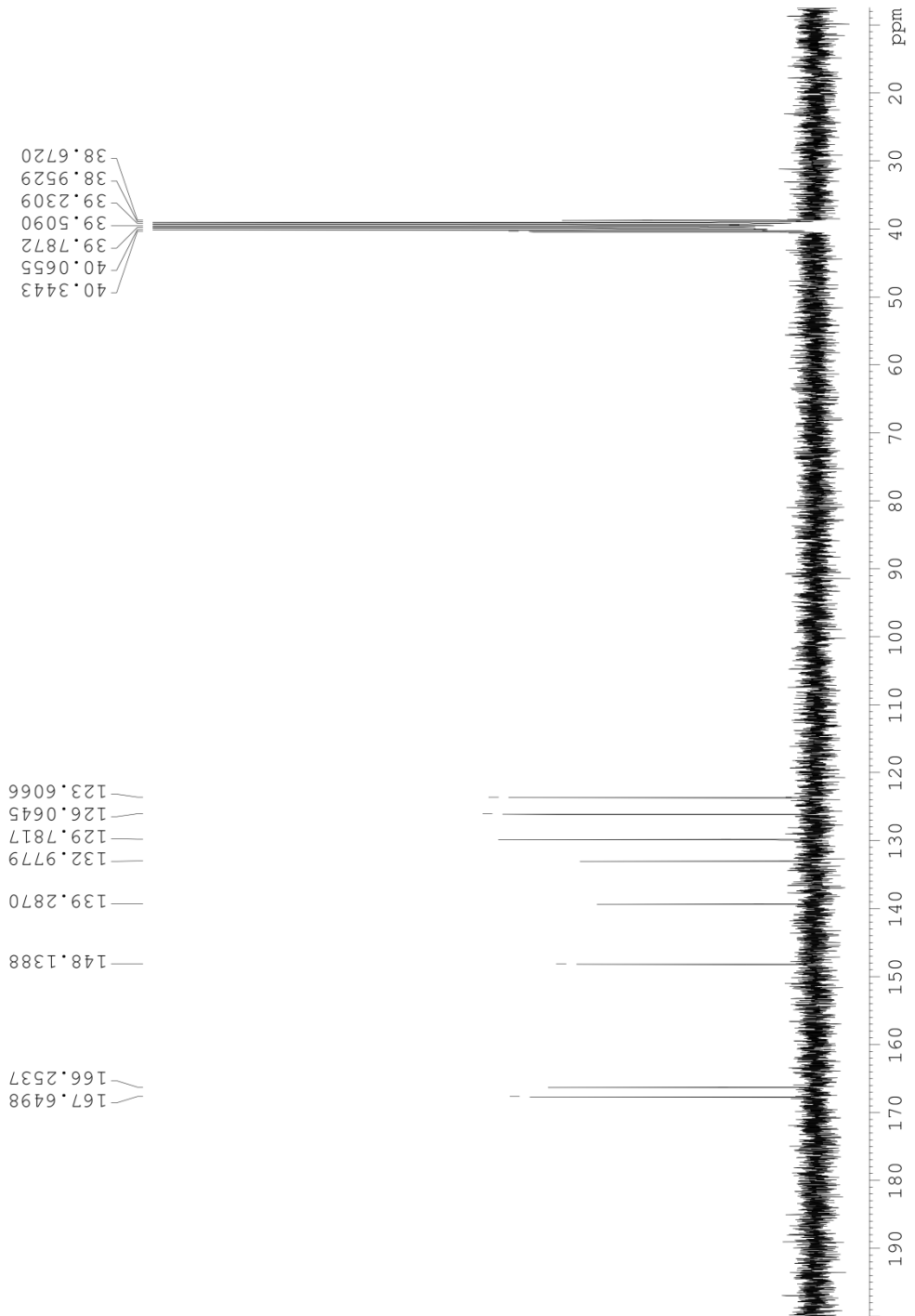
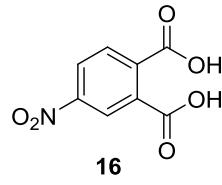
21–30: Bentsosuberonein yhdisteiden  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit.

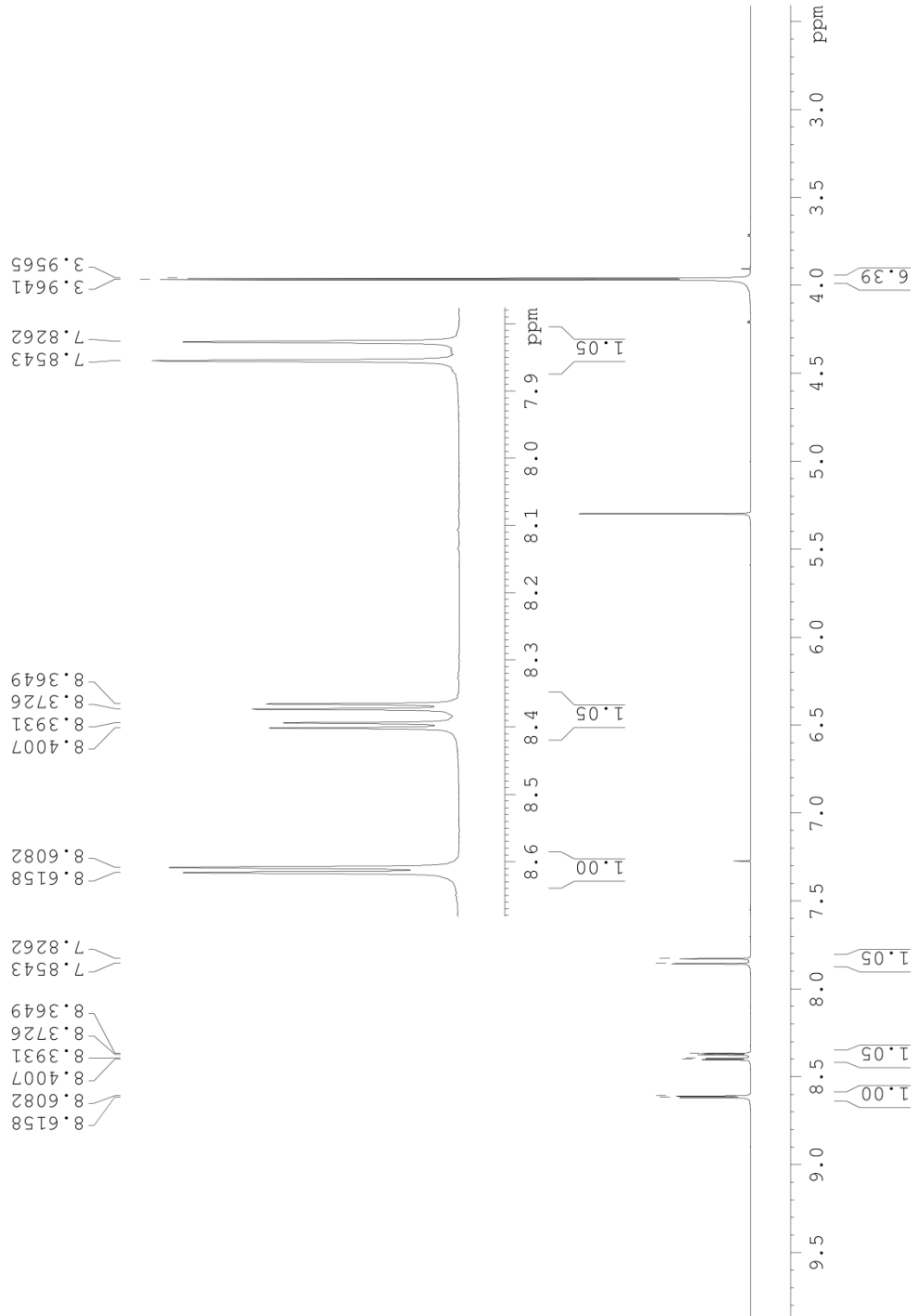
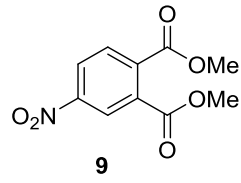
14.1 Yhdisteen 15  $^1\text{H}$  NMR

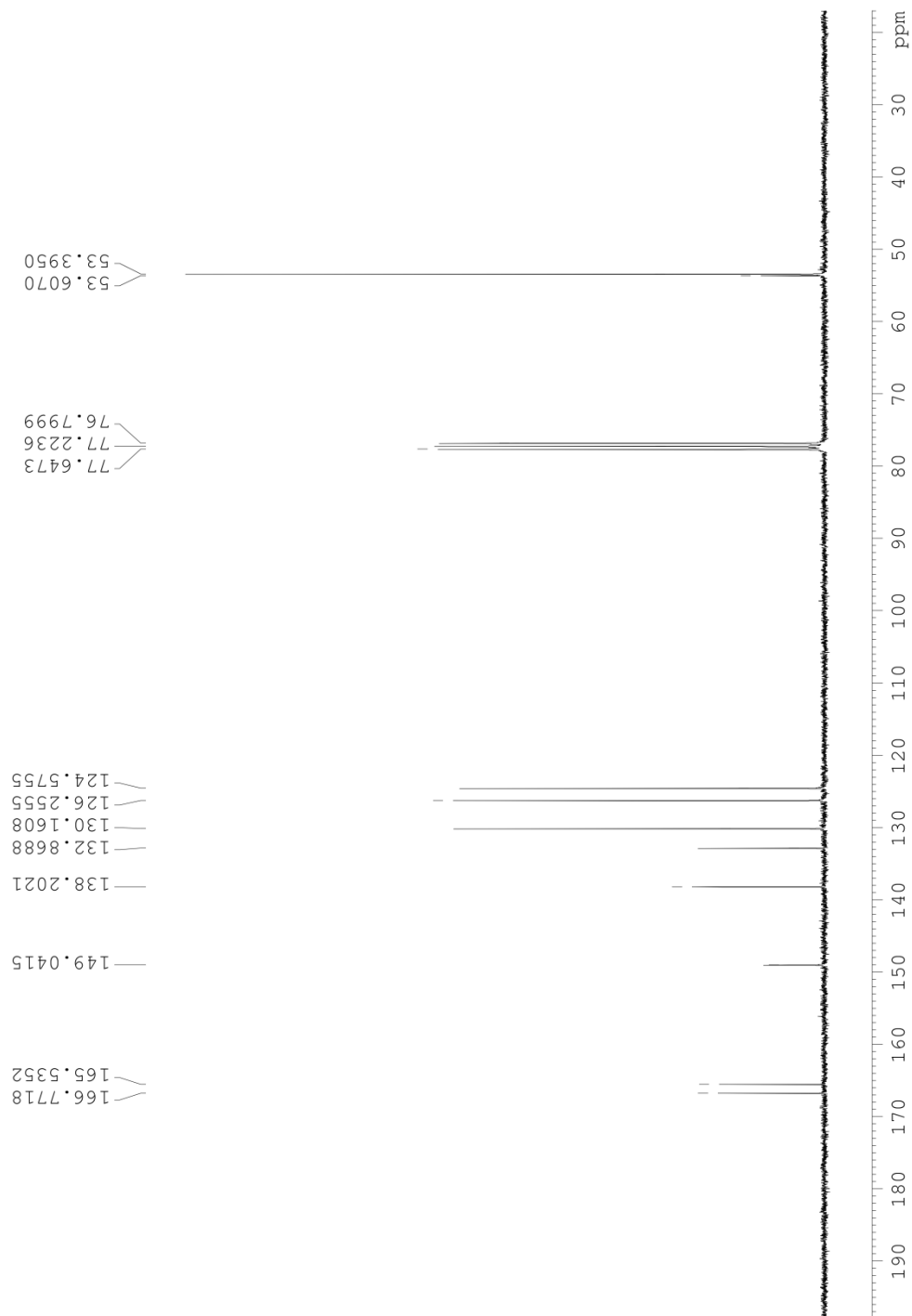
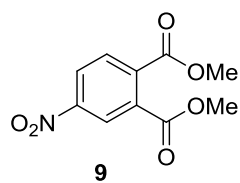


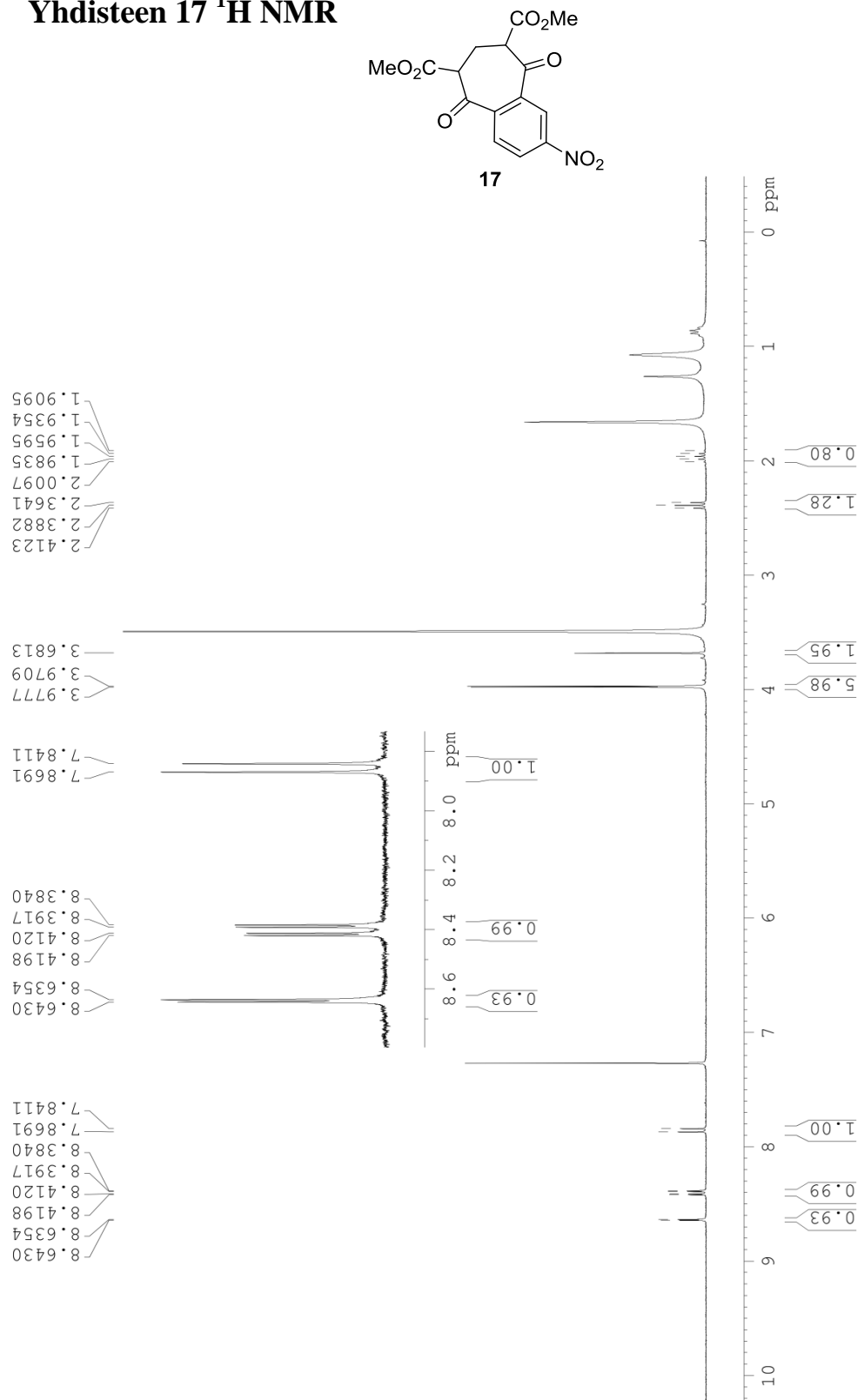
14.2 Yhdisteen 15  $^{13}\text{C}$  NMR

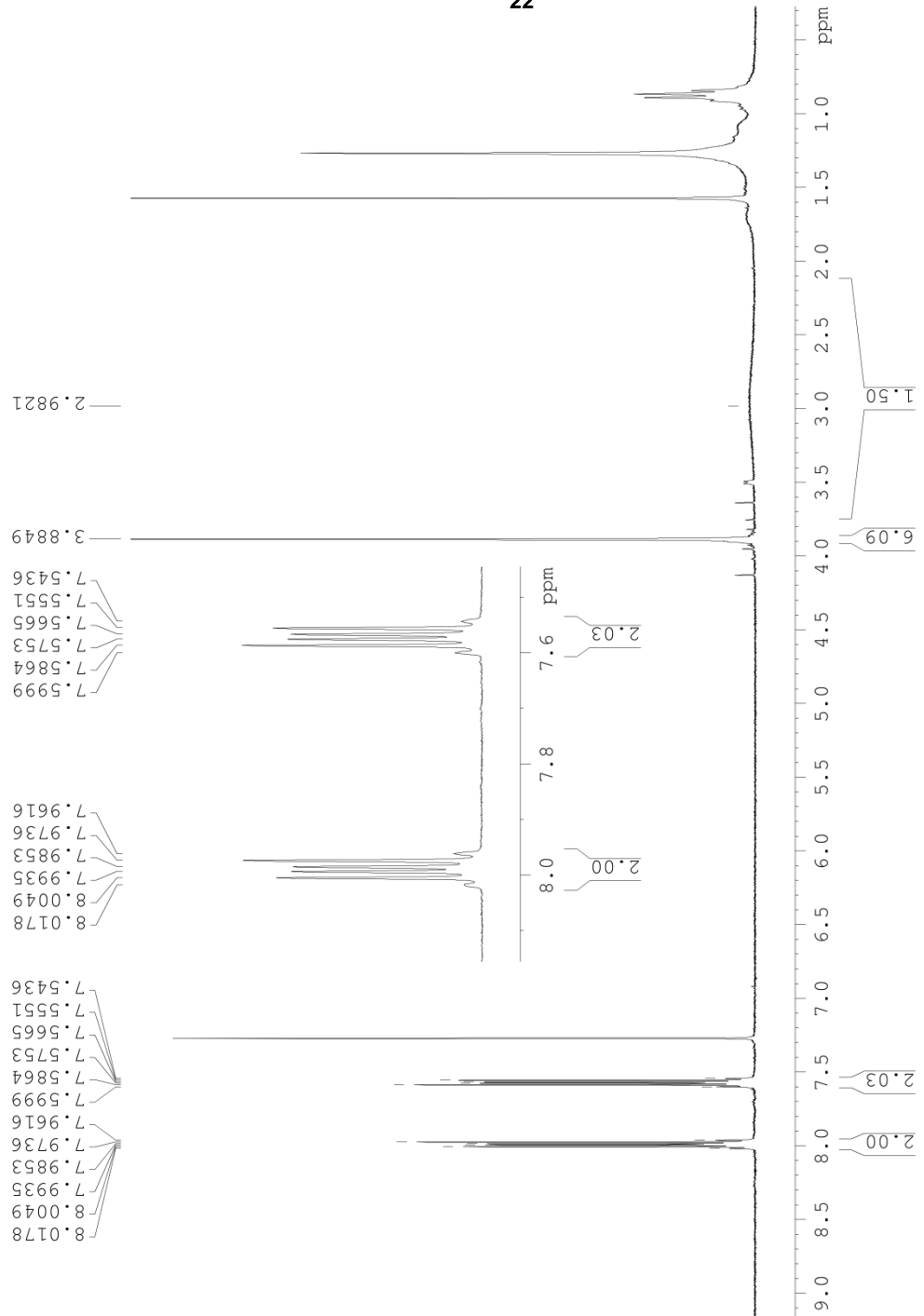
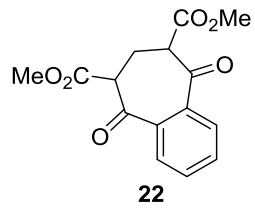
14.3 Yhdisteen 16  $^1\text{H}$  NMR

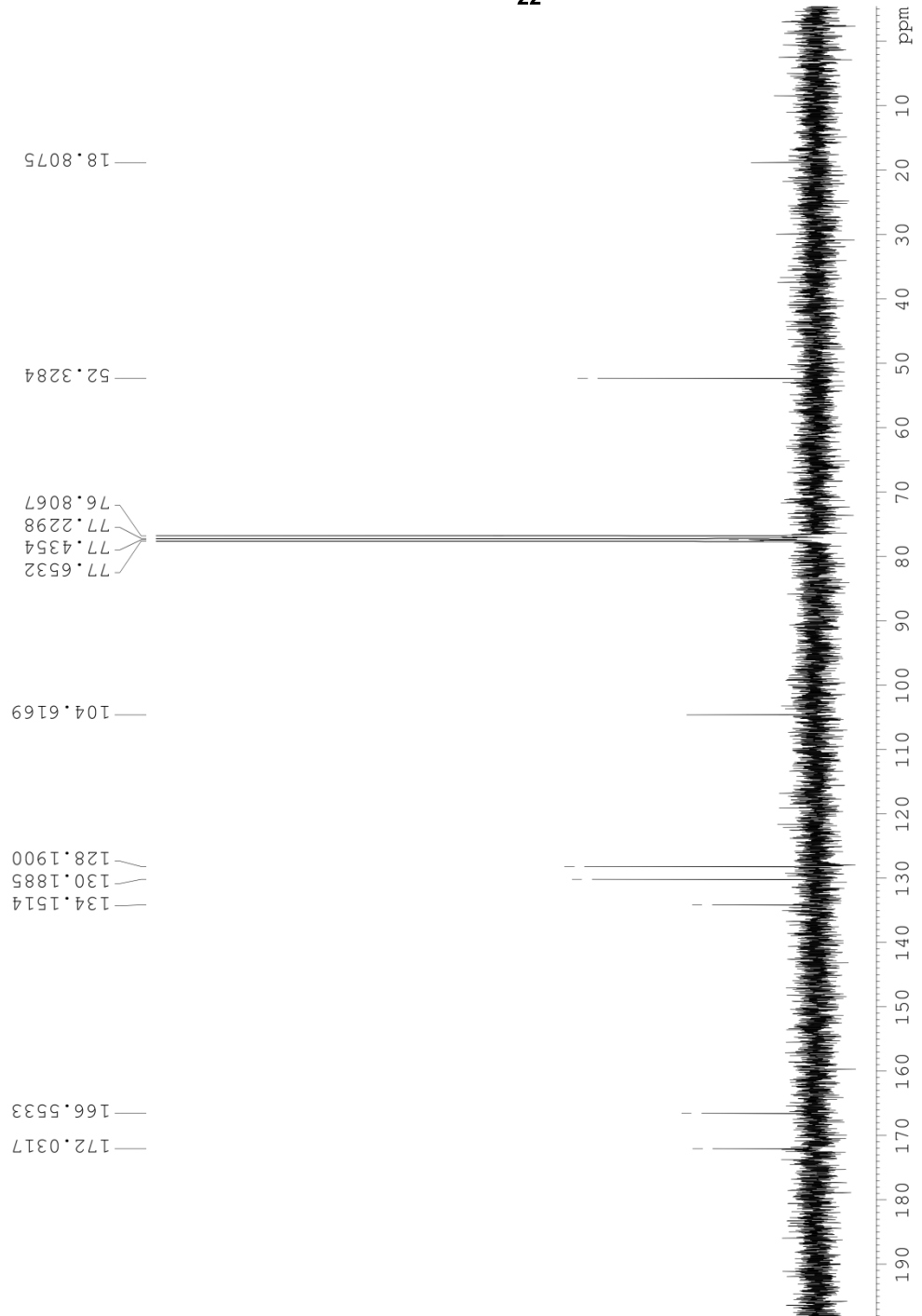
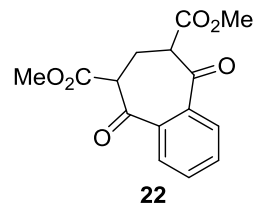
14.4 Yhdisteen 16  $^{13}\text{C}$  NMR

14.5 Yhdisteen 9  $^1\text{H}$  NMR

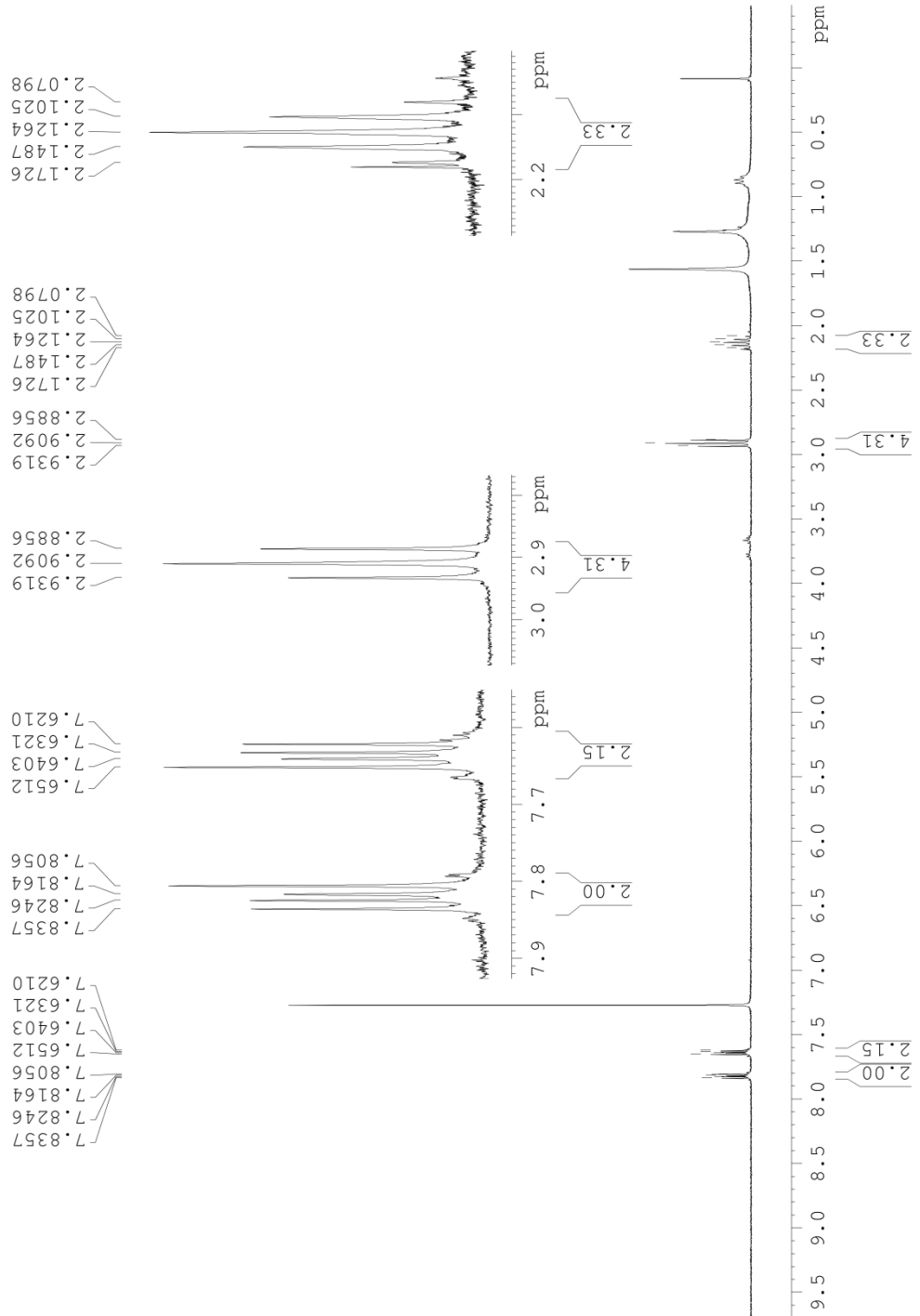
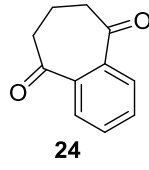
14.6 Yhdisteen 9  $^{13}\text{C}$  NMR

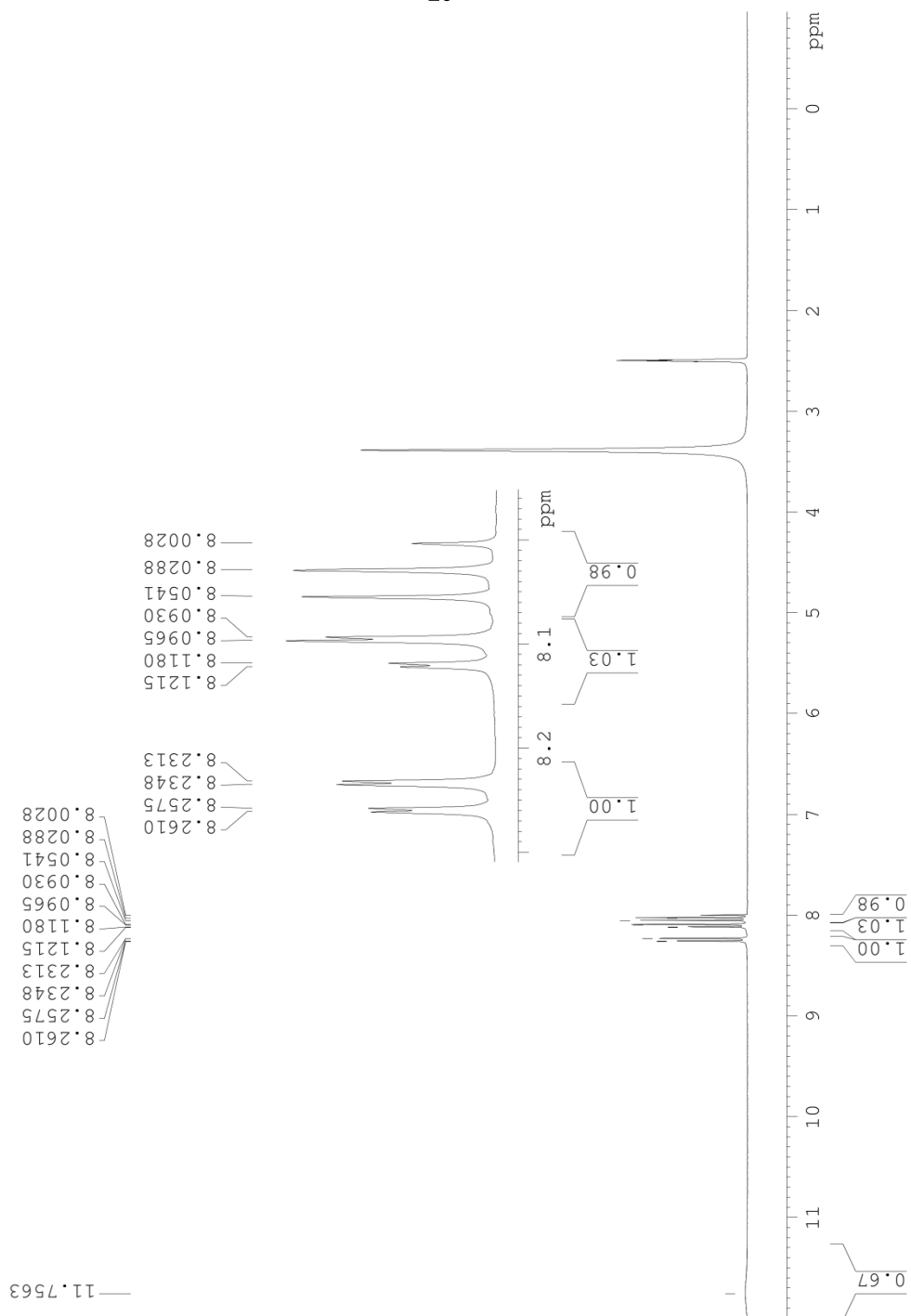
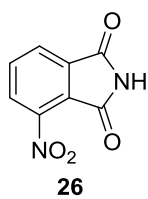
14.7 Yhdisteen 17  $^1\text{H}$  NMR

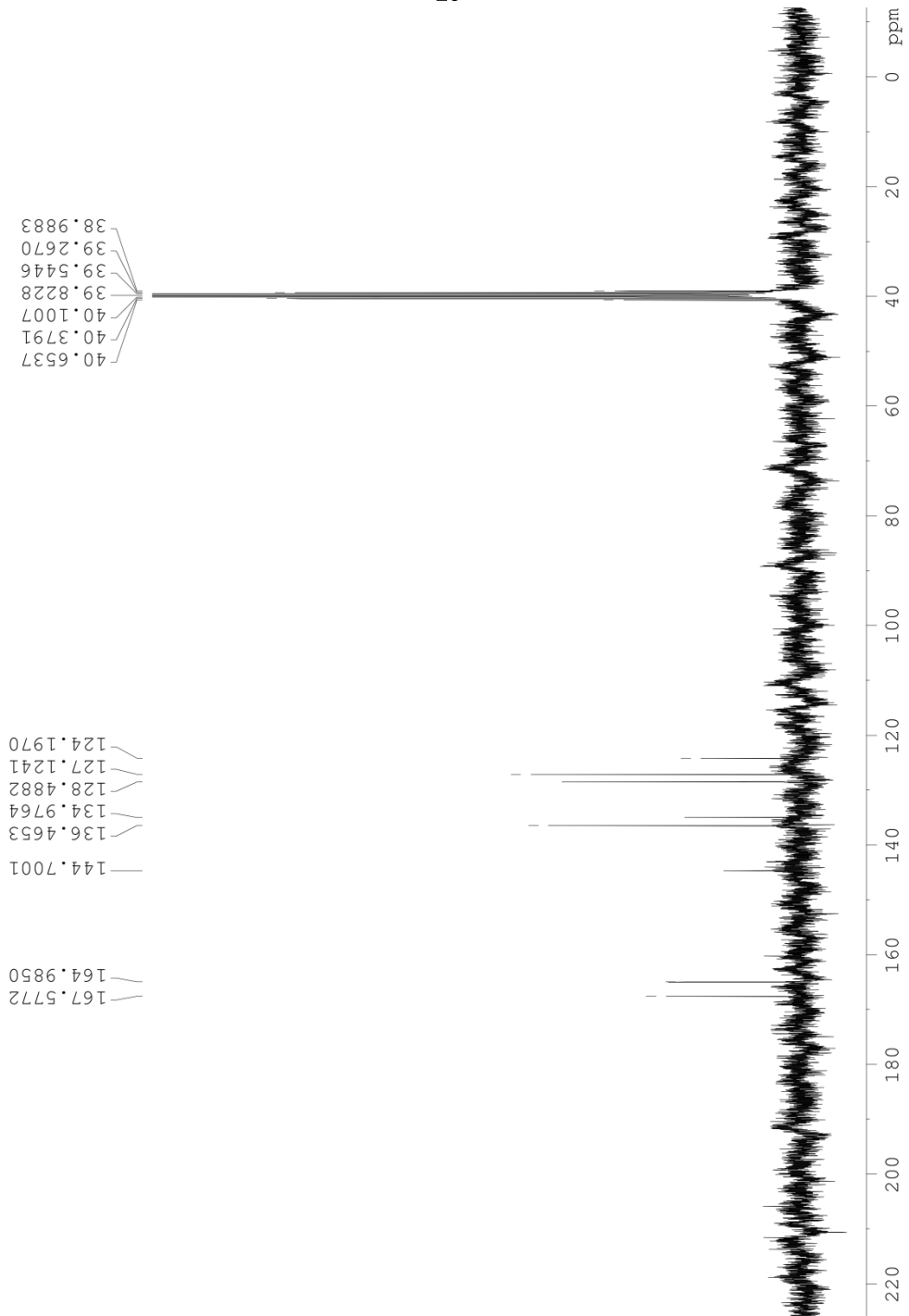
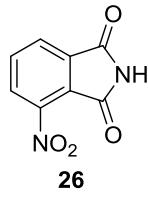
14.8 Yhdisteen 22  $^1\text{H}$  NMR

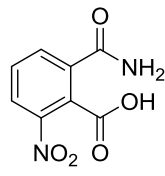
14.9 Yhdisteen 22  $^{13}\text{C}$  NMR



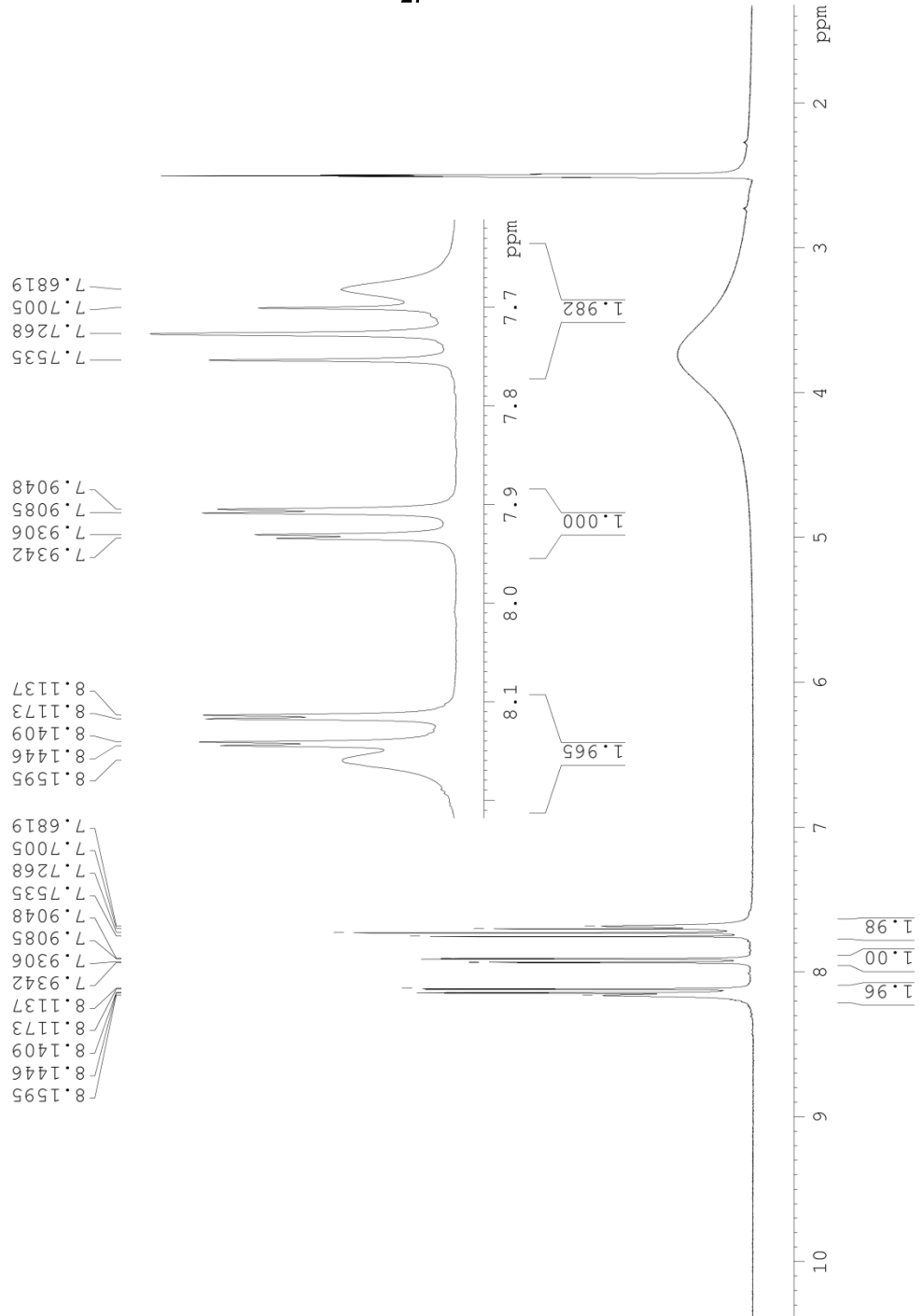
14.10 Yhdisteen 24  $^1\text{H}$  NMR

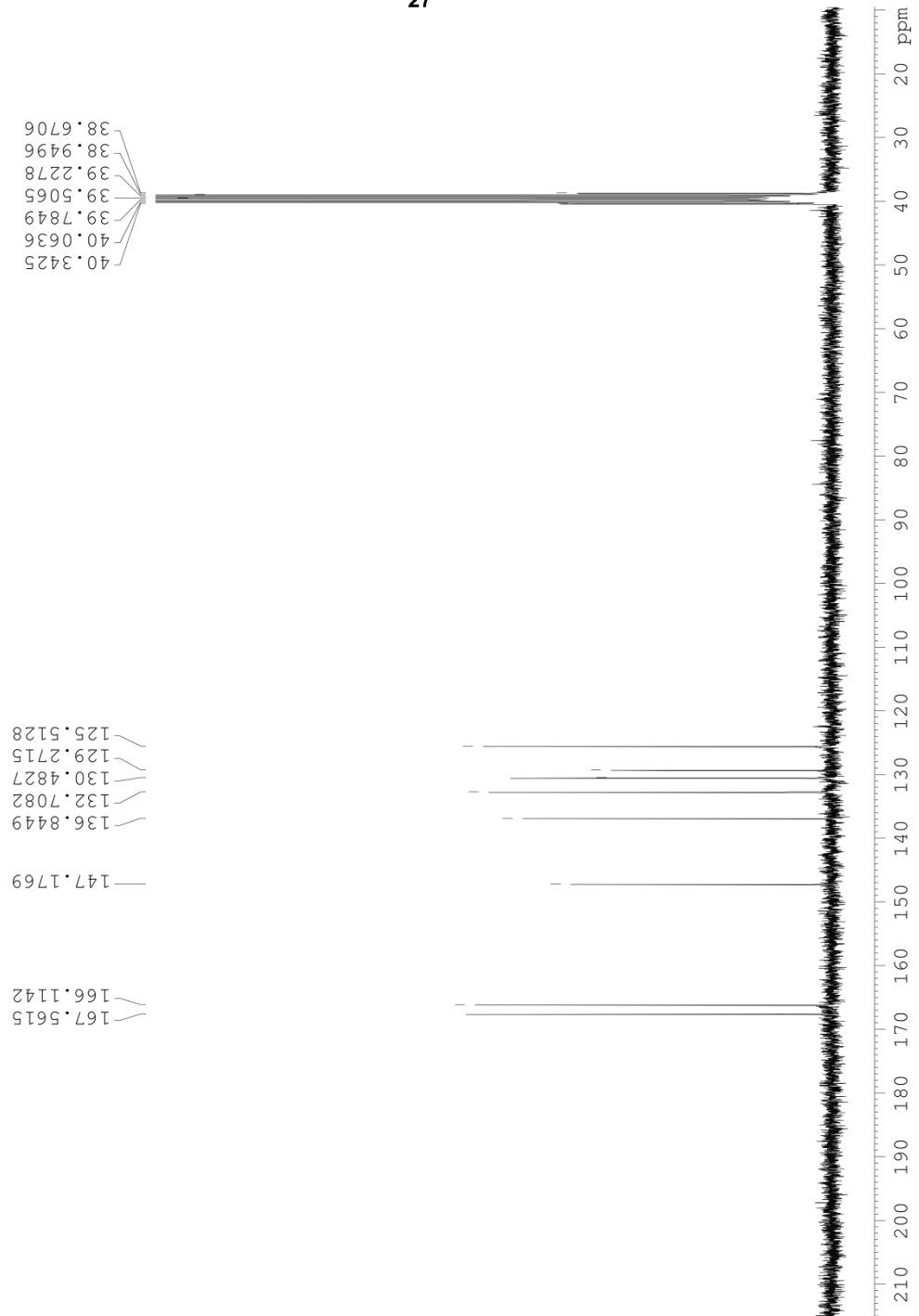
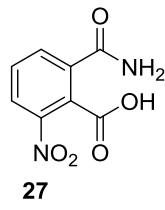
14.11 Yhdisteen 26  $^1\text{H}$  NMR

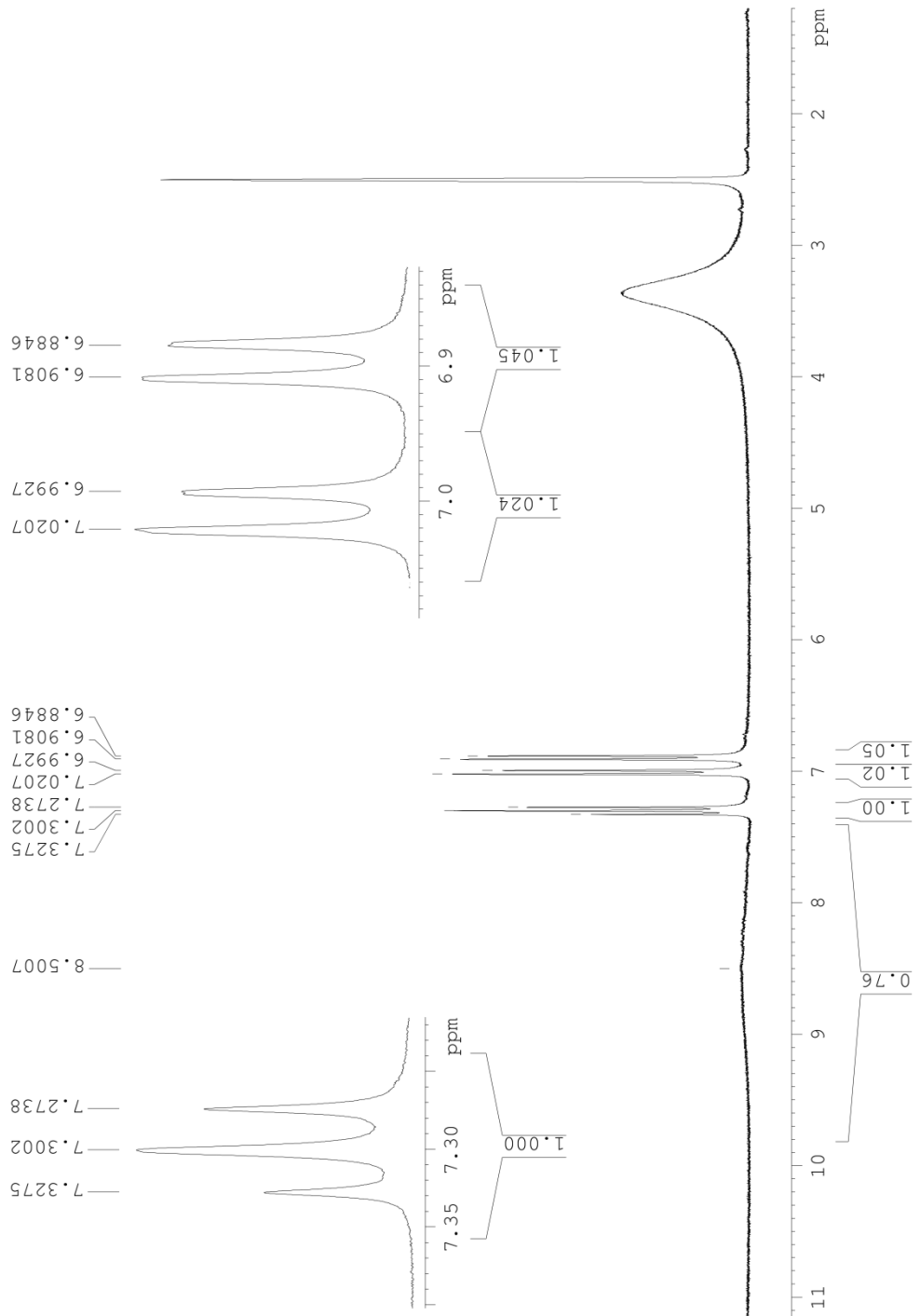
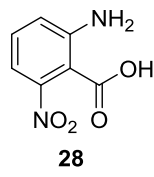
14.12 Yhdisteen 26  $^{13}\text{C}$  NMR

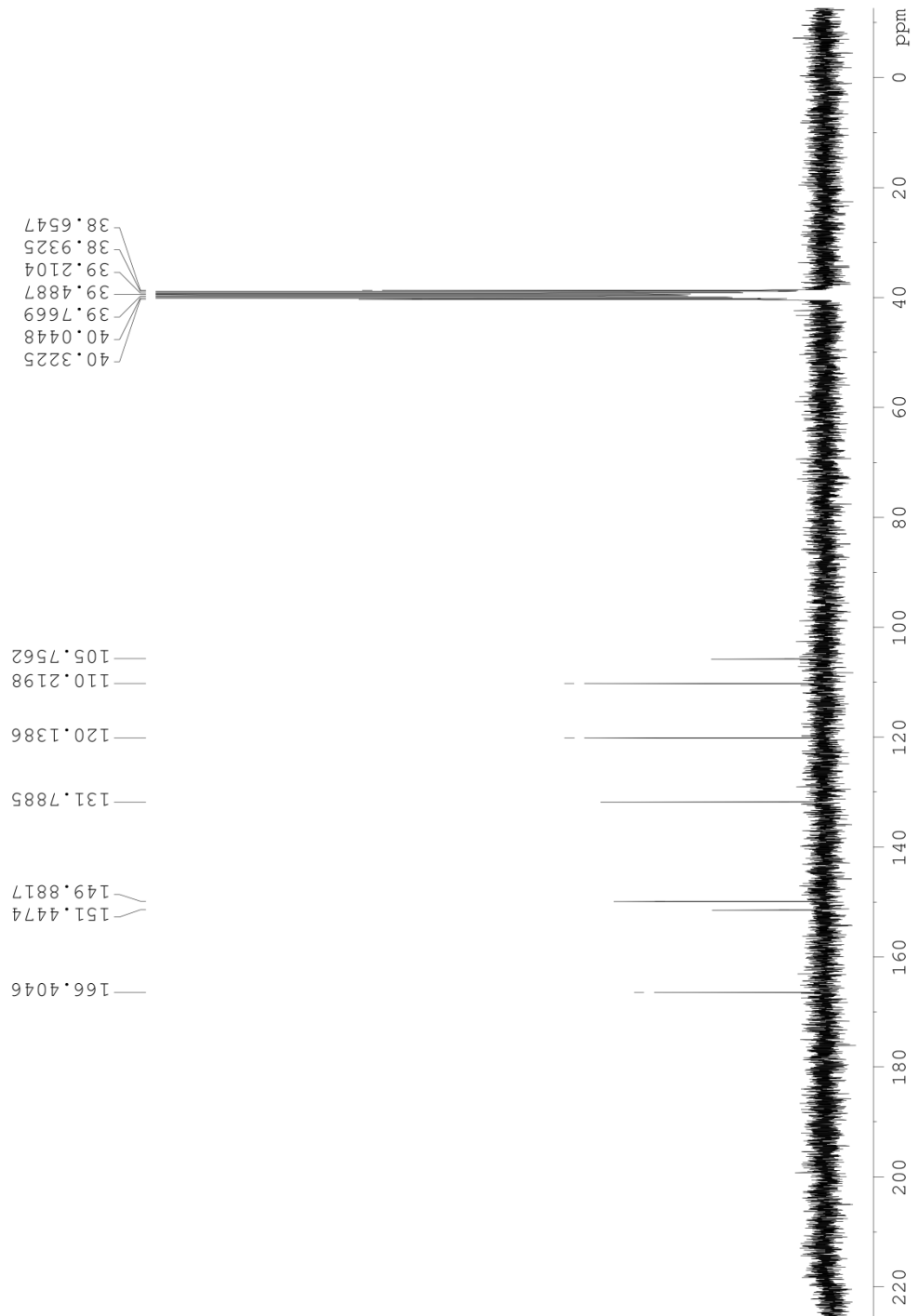
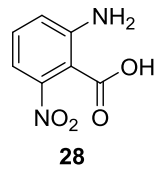
14.13 Yhdisteen 27  $^1\text{H}$  NMR

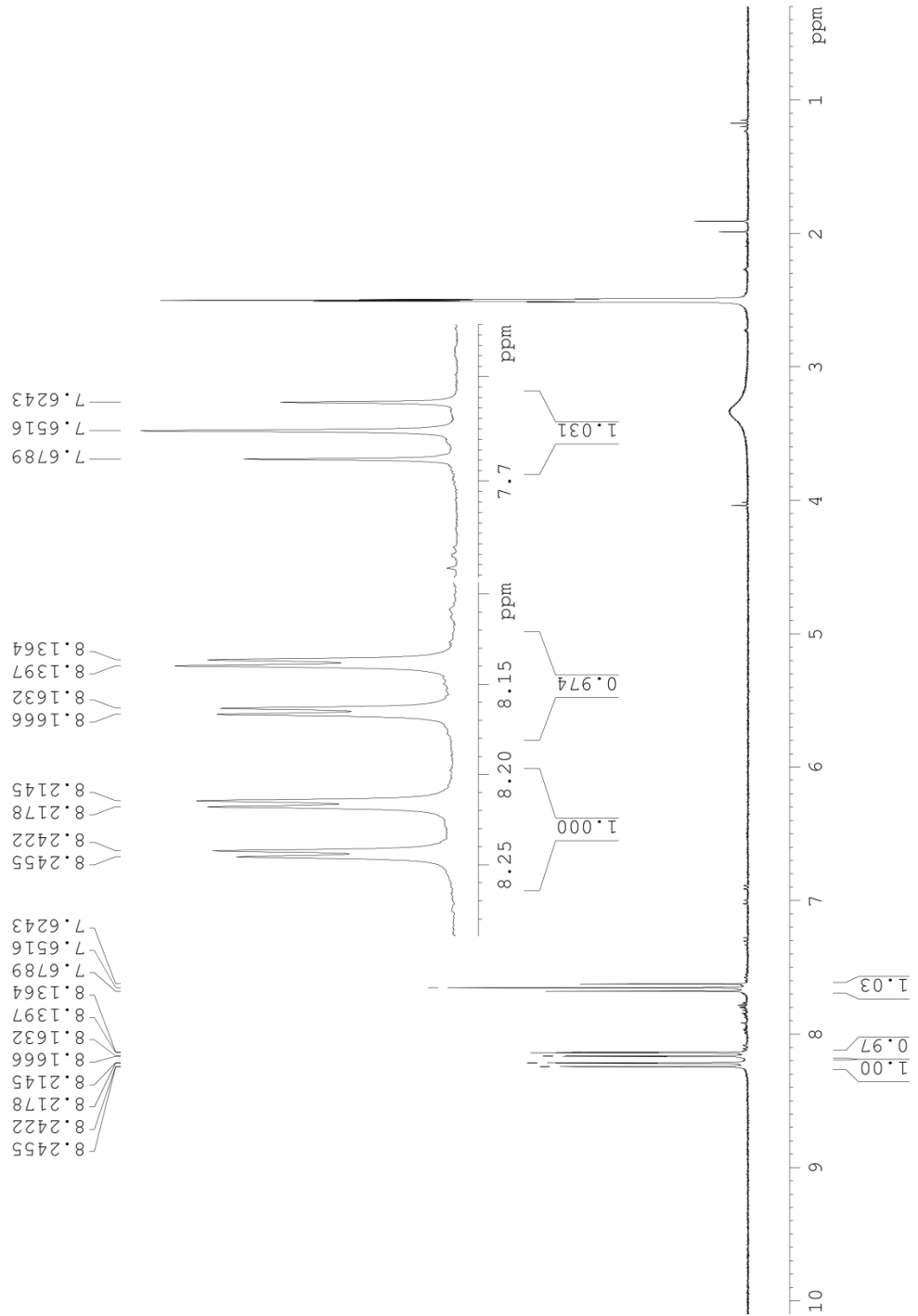
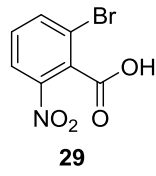
27



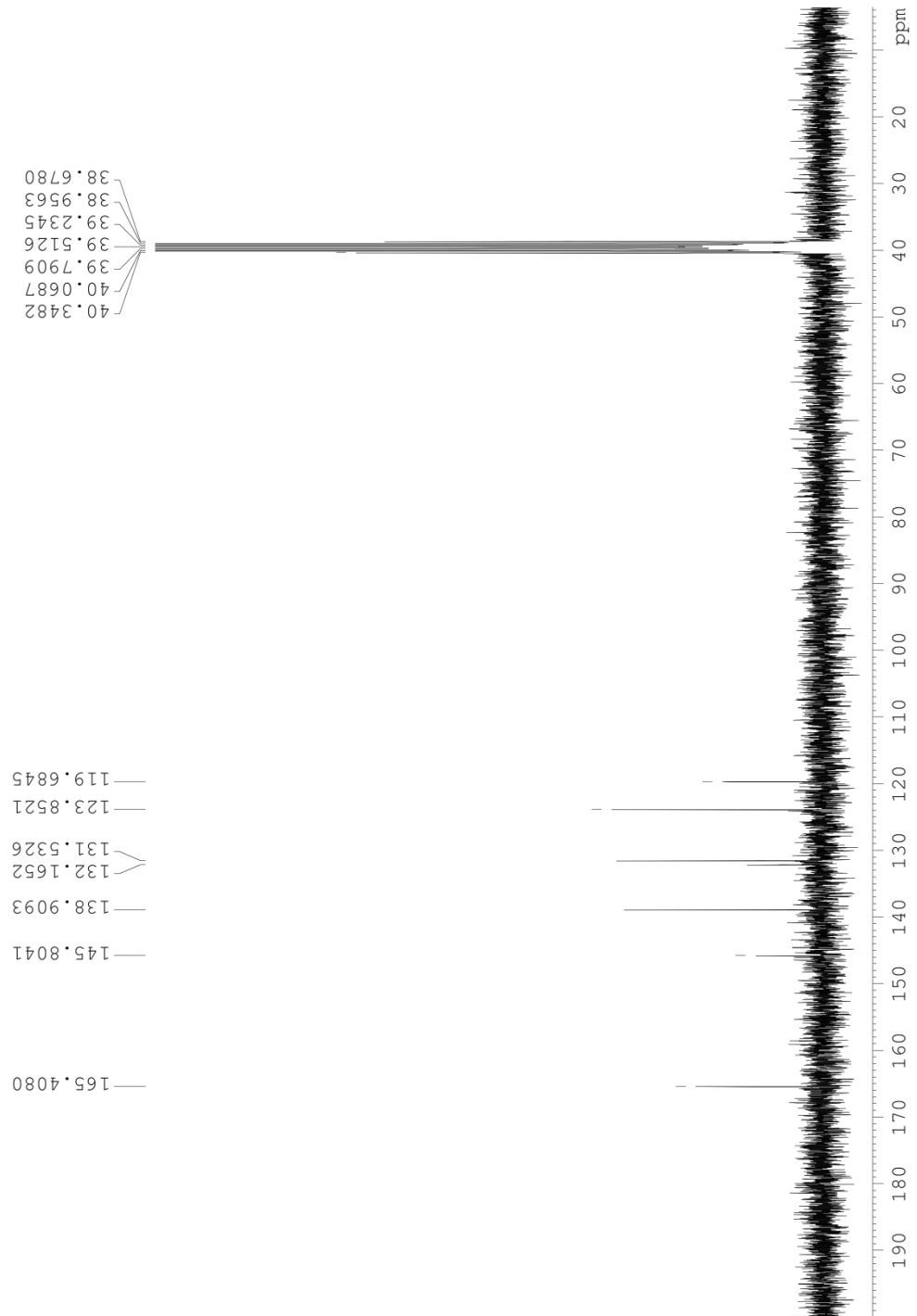
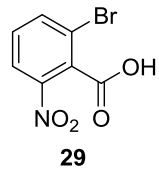
14.14 Yhdisteen 27  $^{13}\text{C}$  NMR

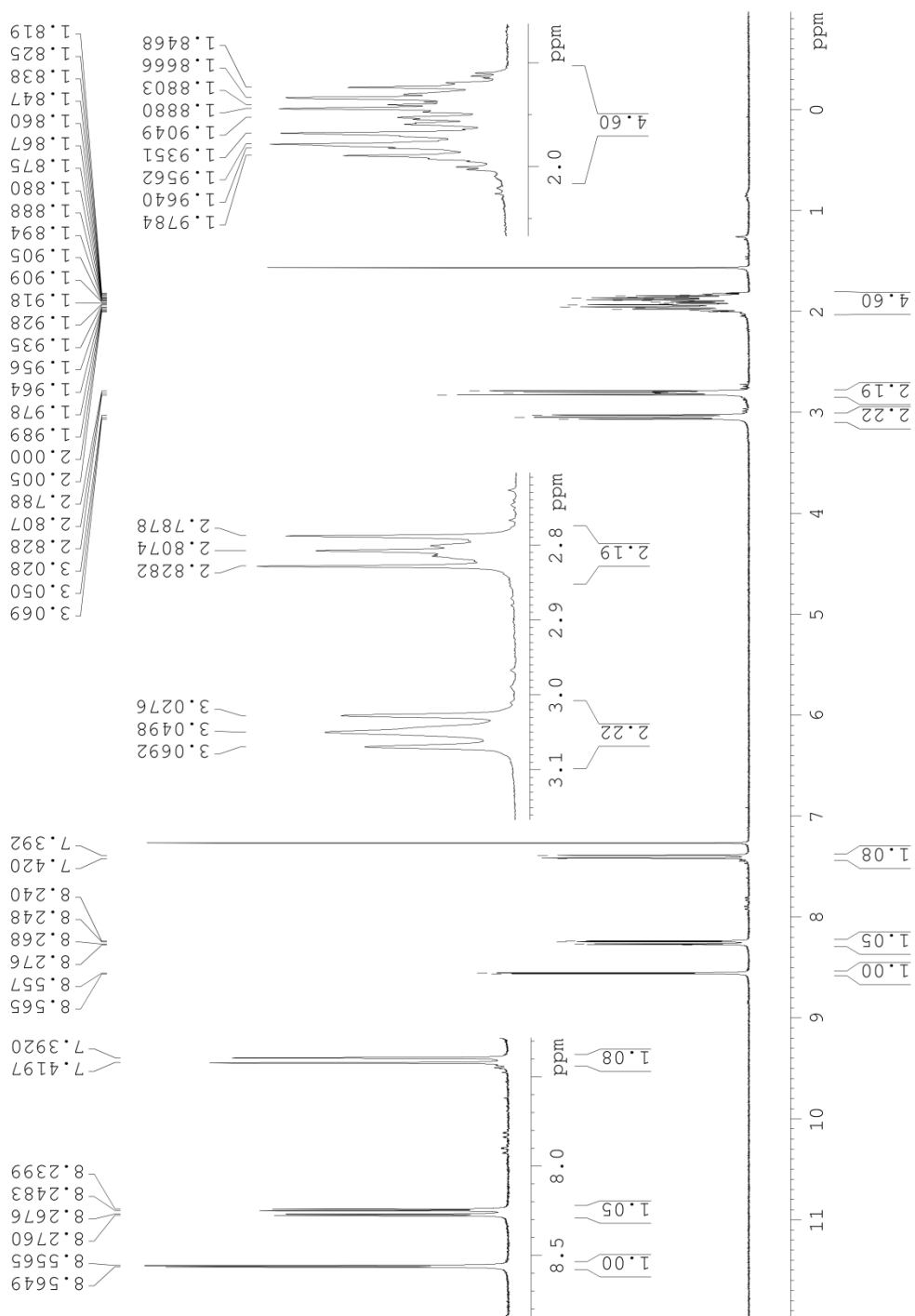
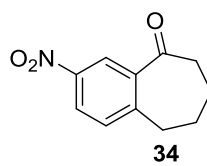
14.15 Yhdisteen 28  $^1\text{H}$  NMR

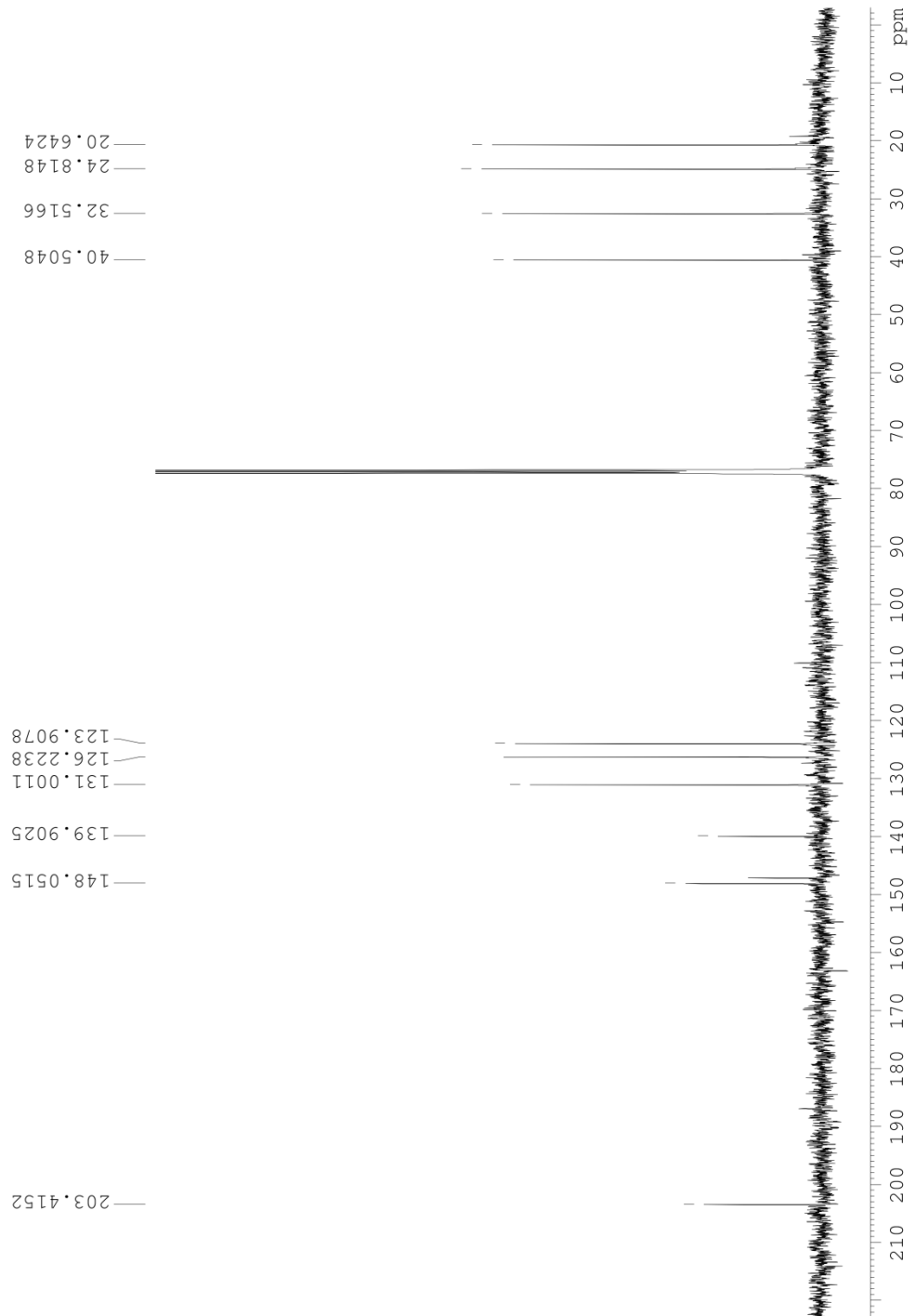
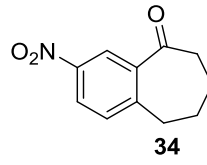
14.16 Yhdisteen 28  $^{13}\text{C}$  NMR

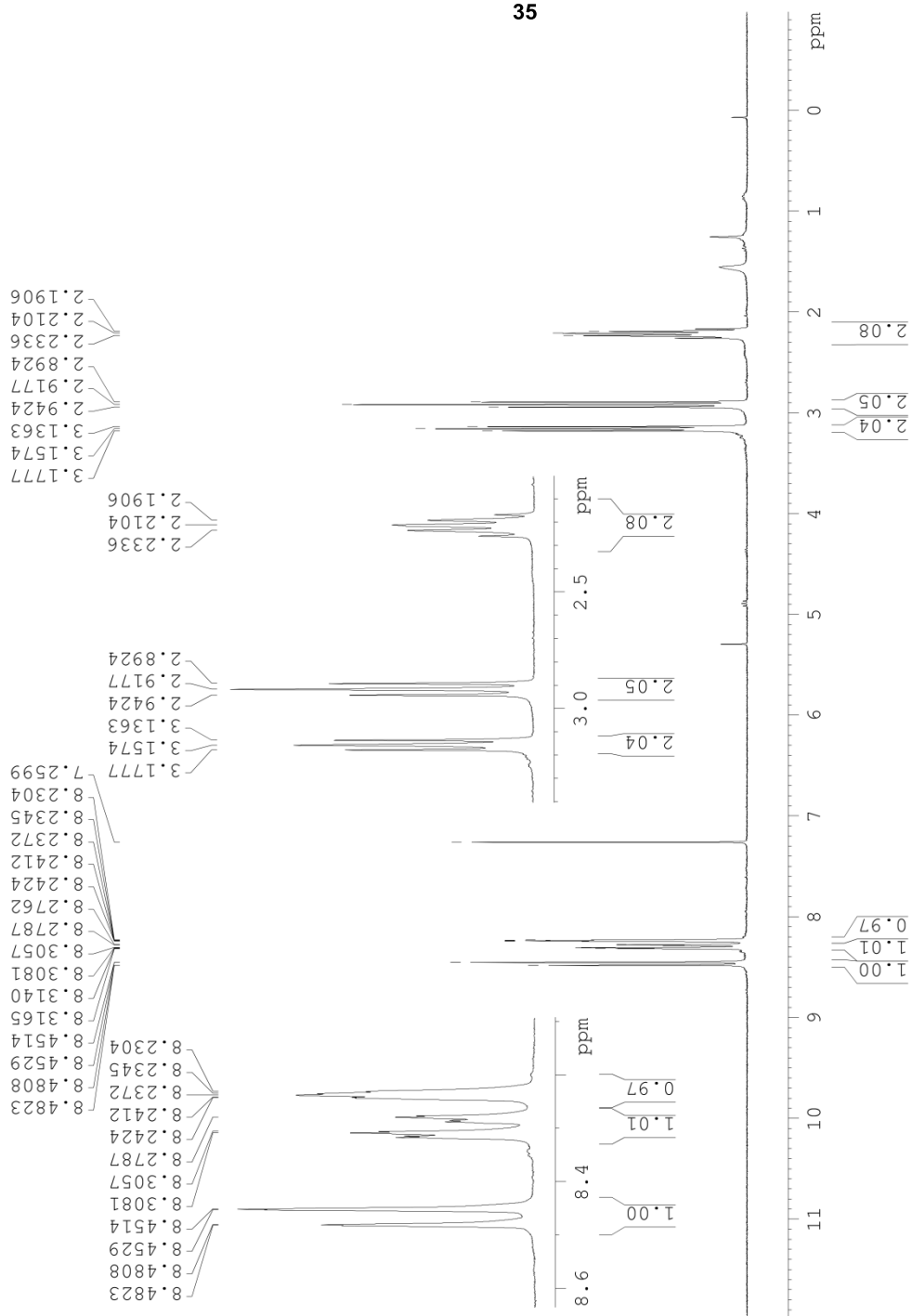
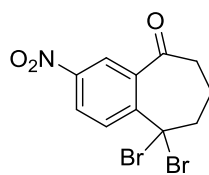
14.17 Yhdisteen 29  $^1\text{H}$  NMR

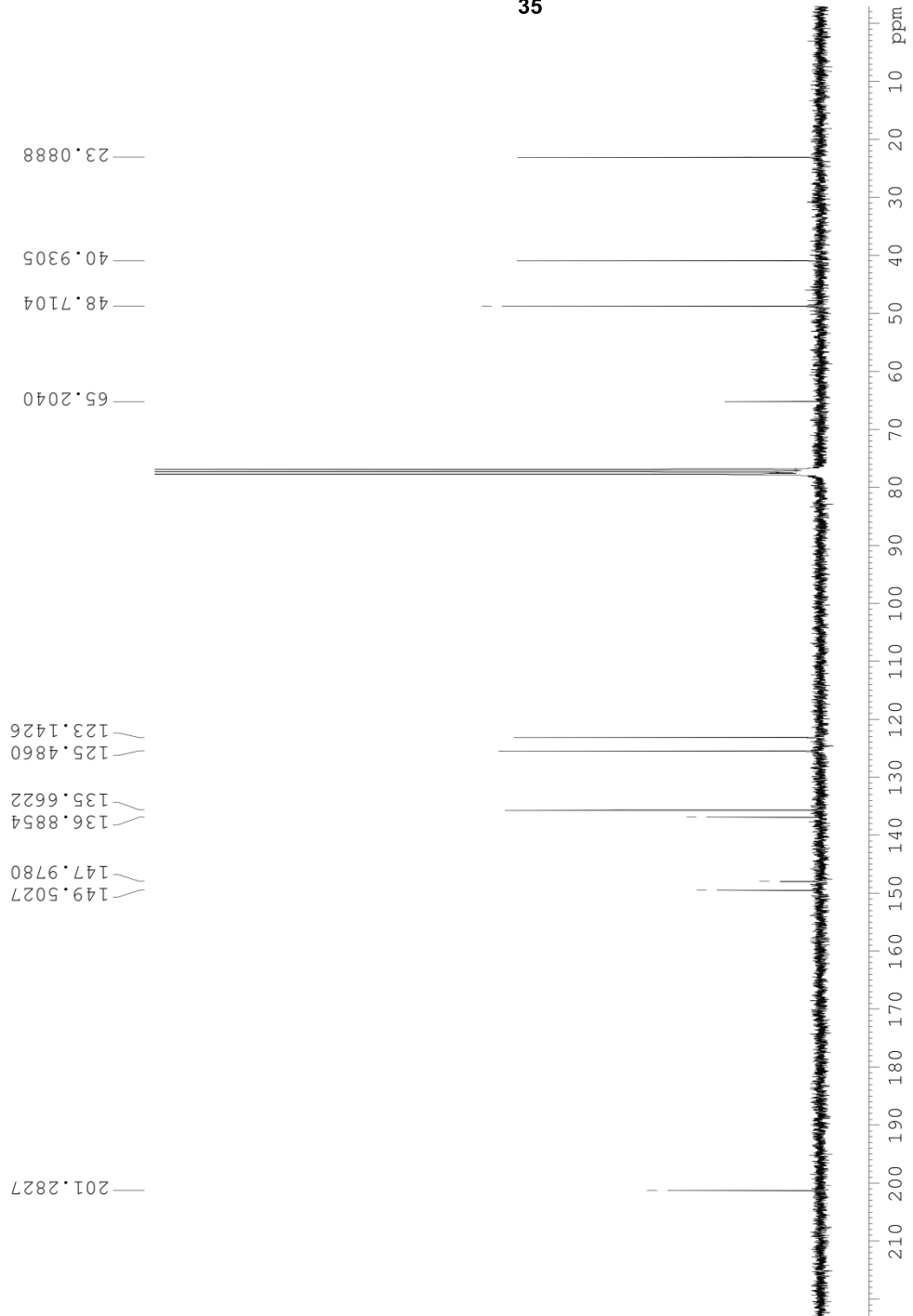
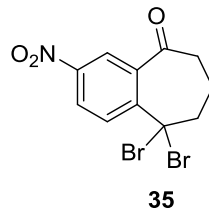


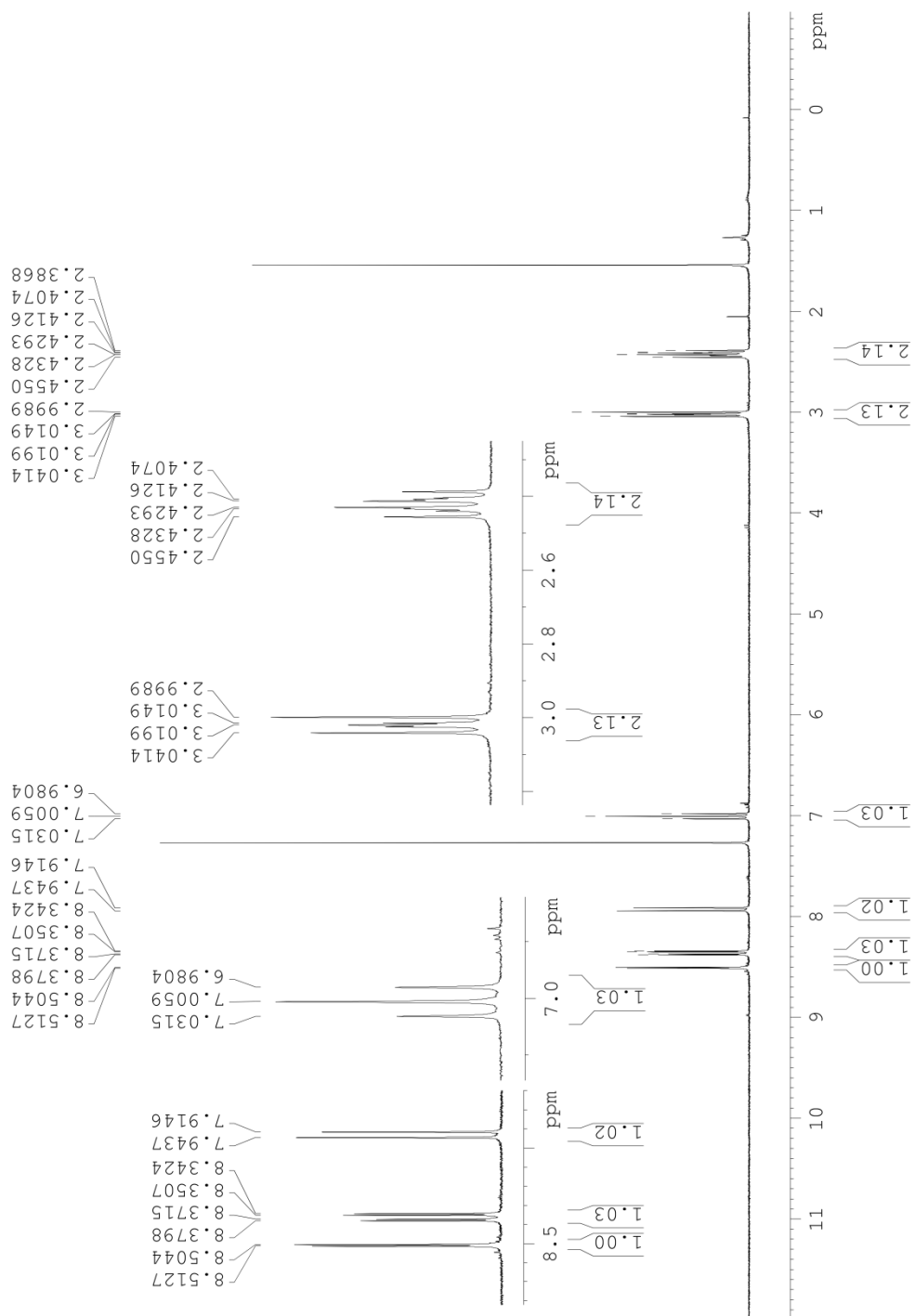
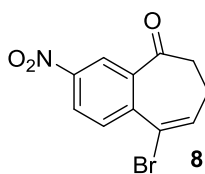
14.18 Yhdisteen 29  $^{13}\text{C}$  NMR

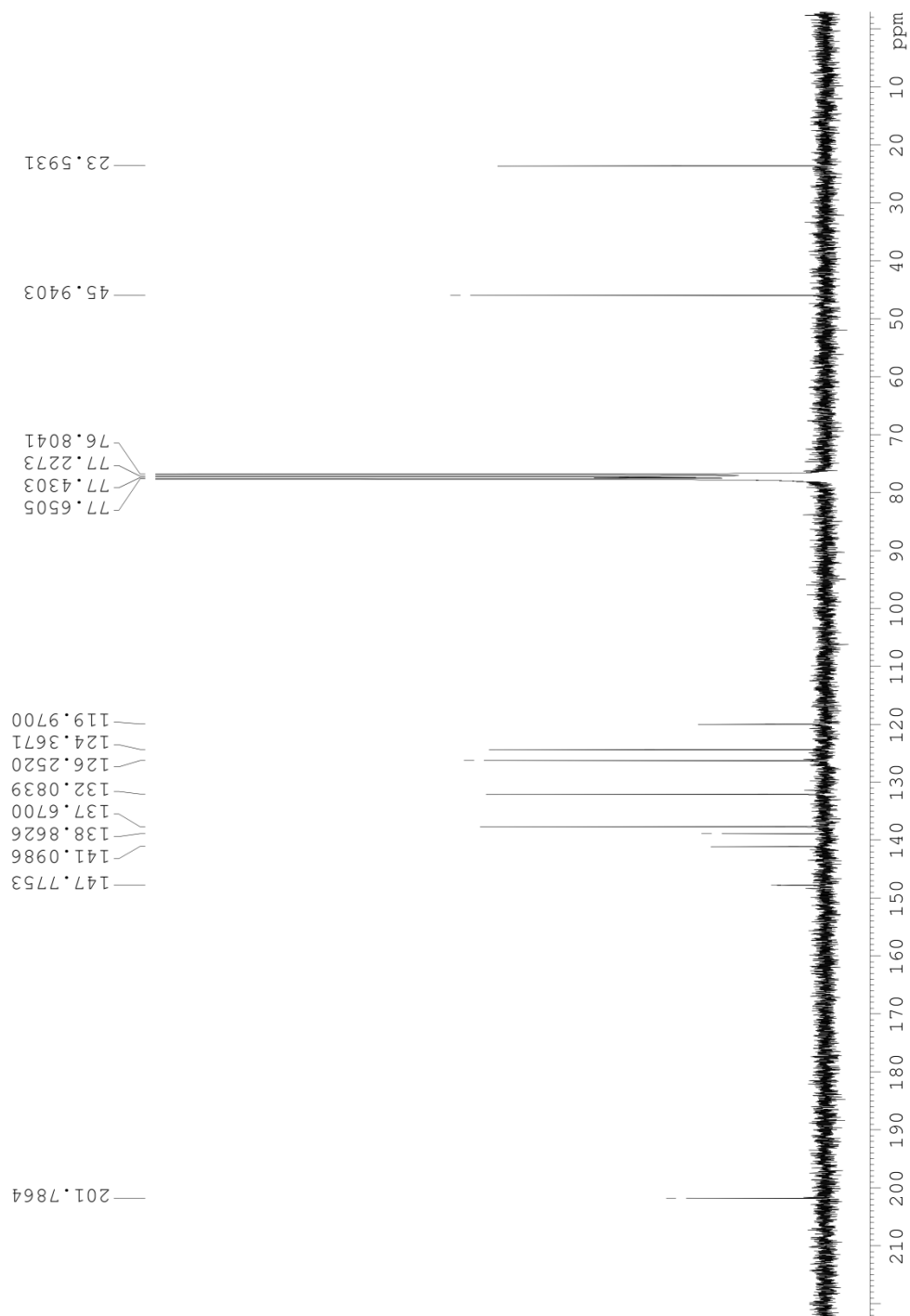
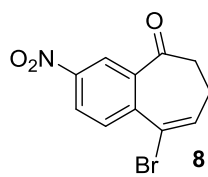
14.19 Yhdisteen 34  $^1\text{H}$  NMR

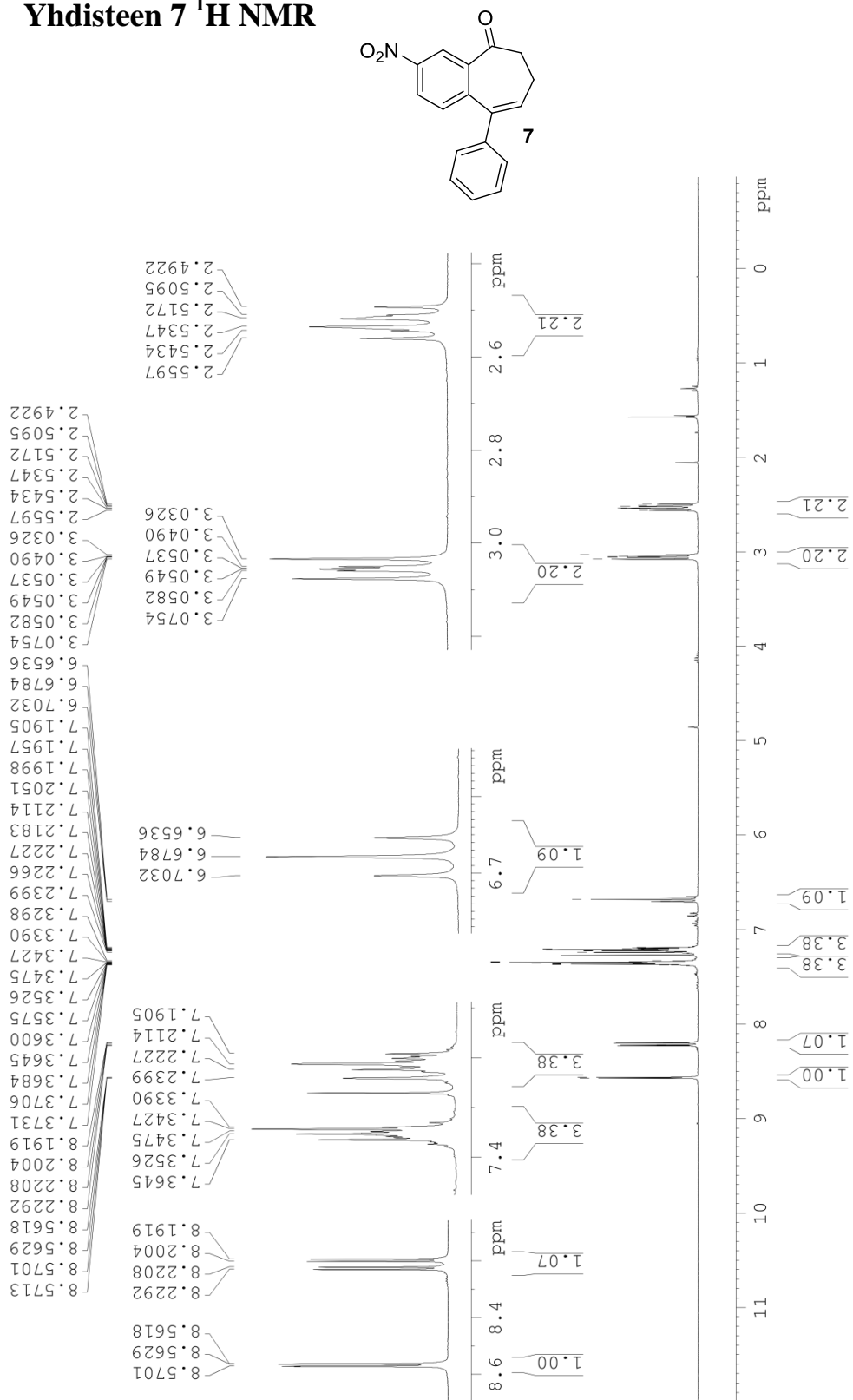
14.20 Yhdisteen 34  $^{13}\text{C}$  NMR

14.21 Yhdisteen 35  $^1\text{H}$  NMR

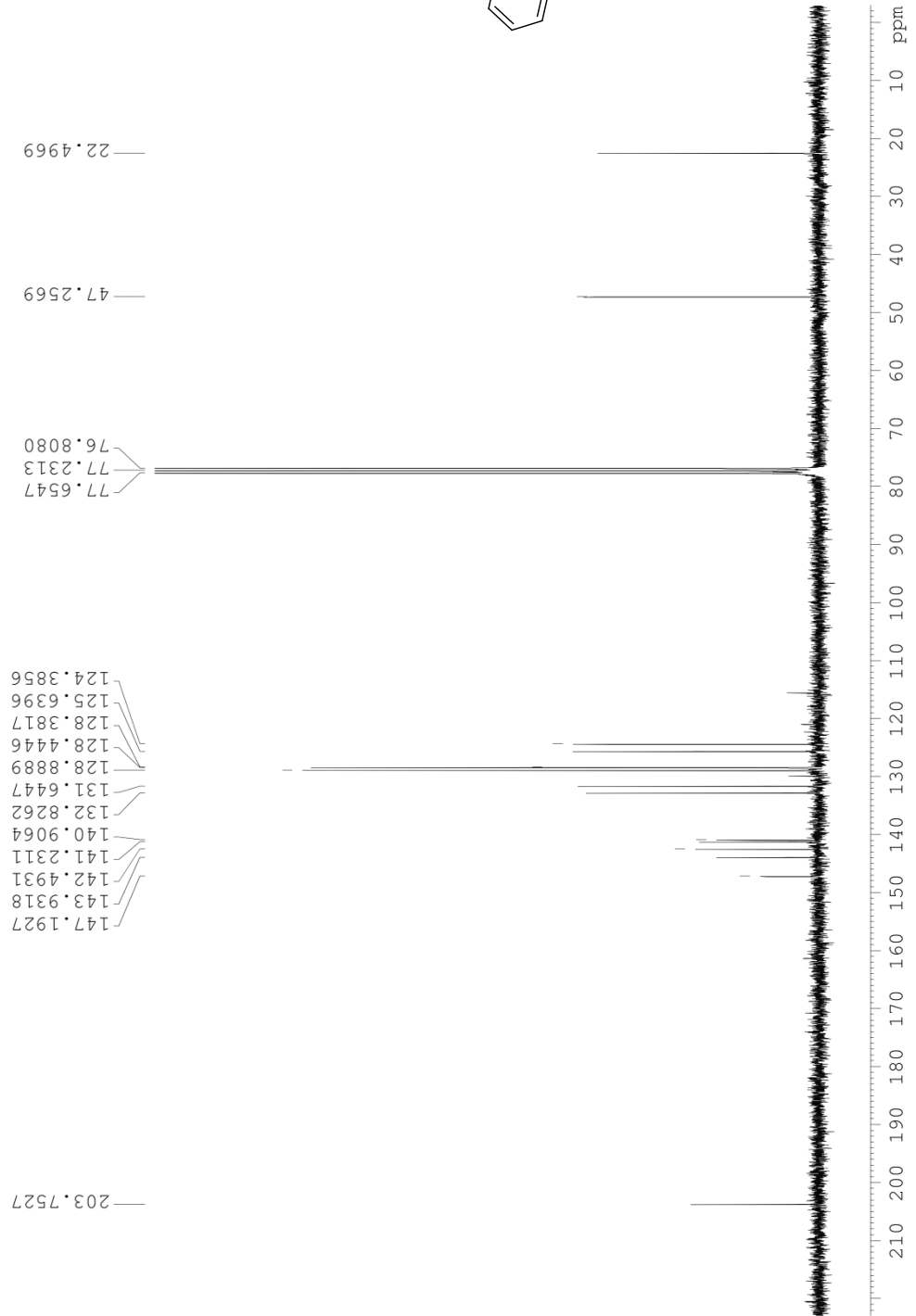
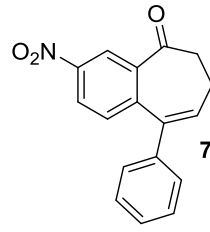
14.22 Yhdisteen 35  $^{13}\text{C}$  NMR

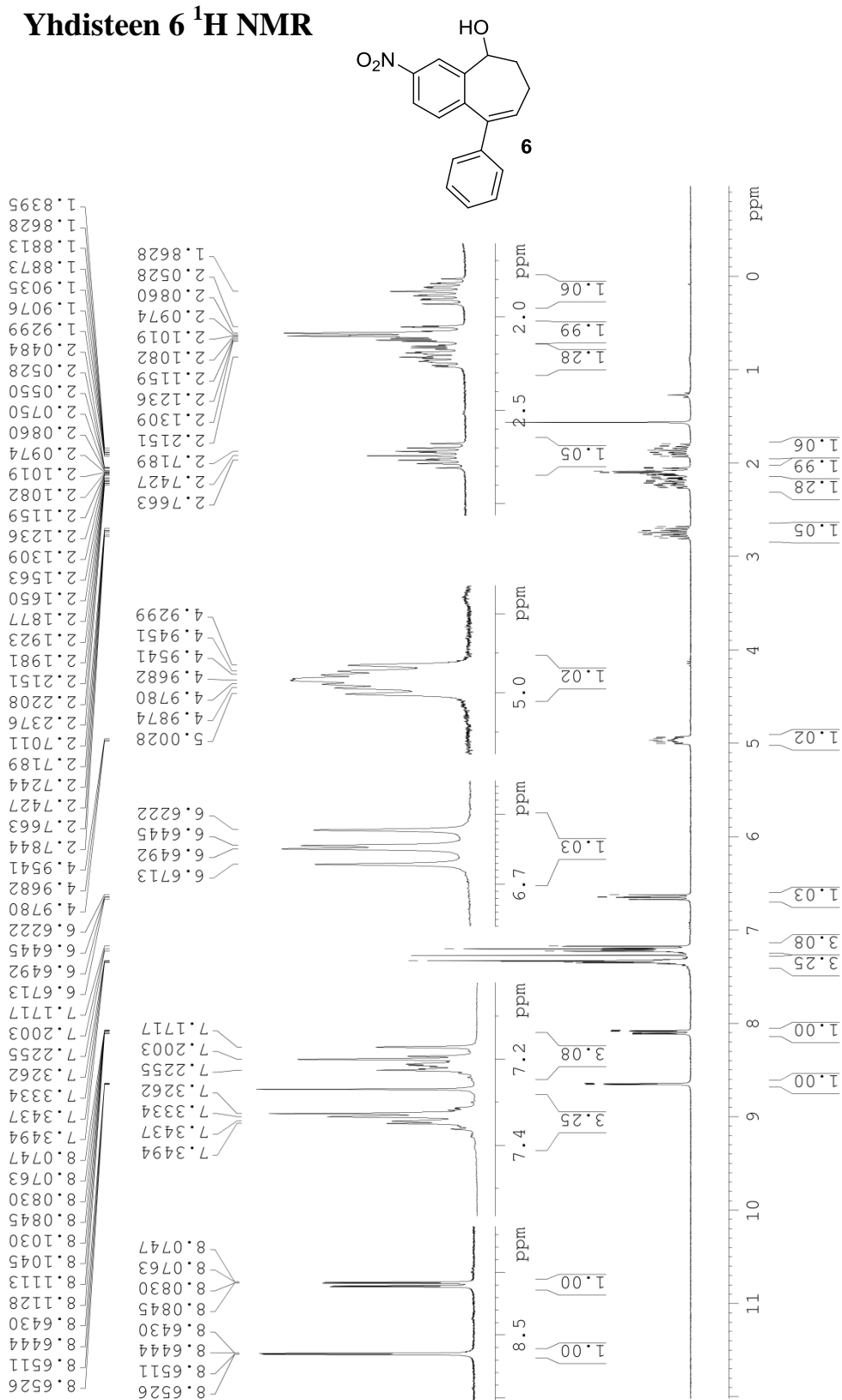
14.23 Yhdisteen 8  $^1\text{H}$  NMR

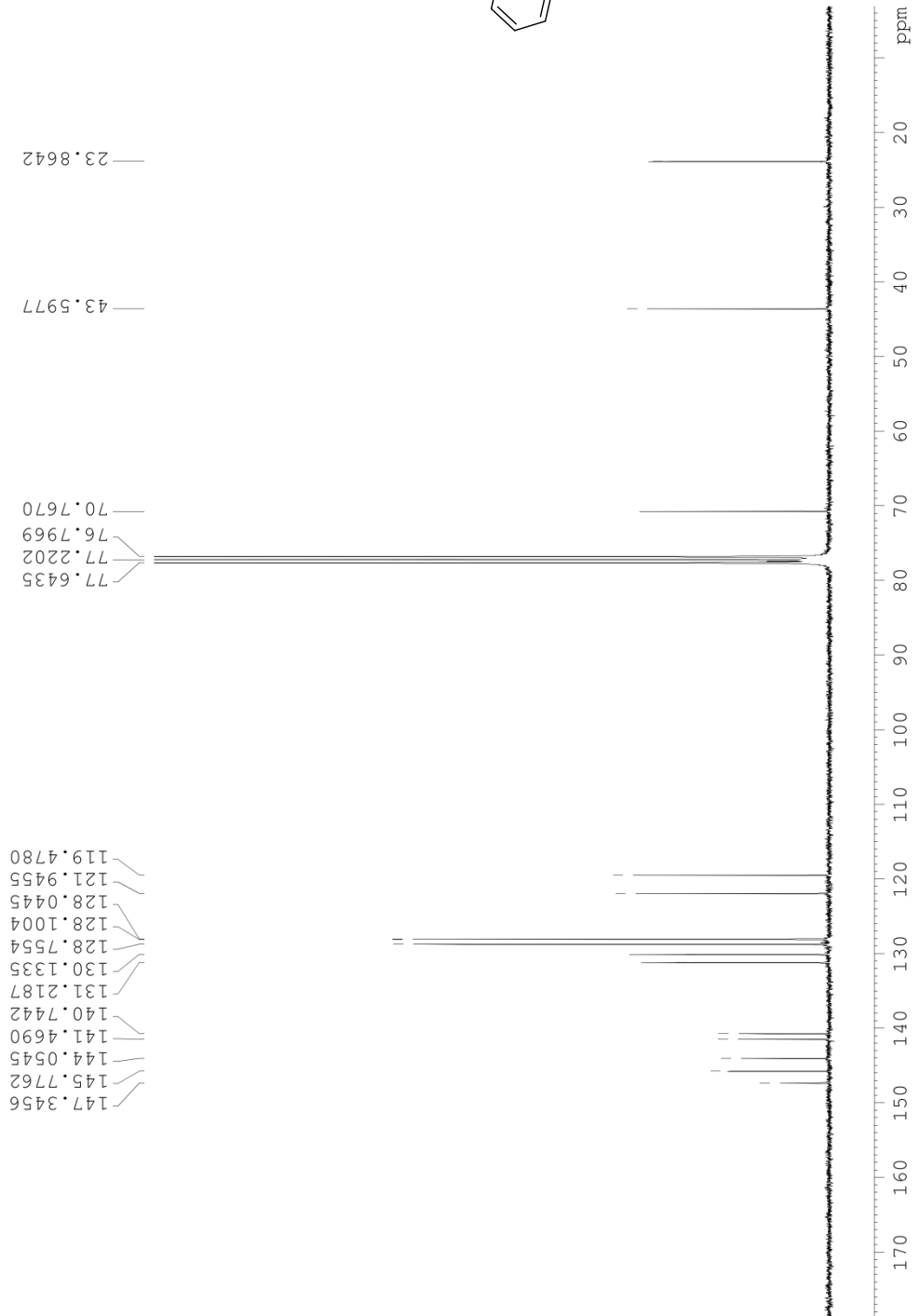
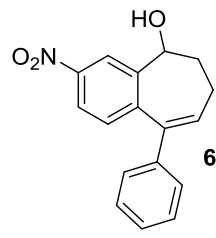
14.24 Yhdisteen 8  $^{13}\text{C}$  NMR

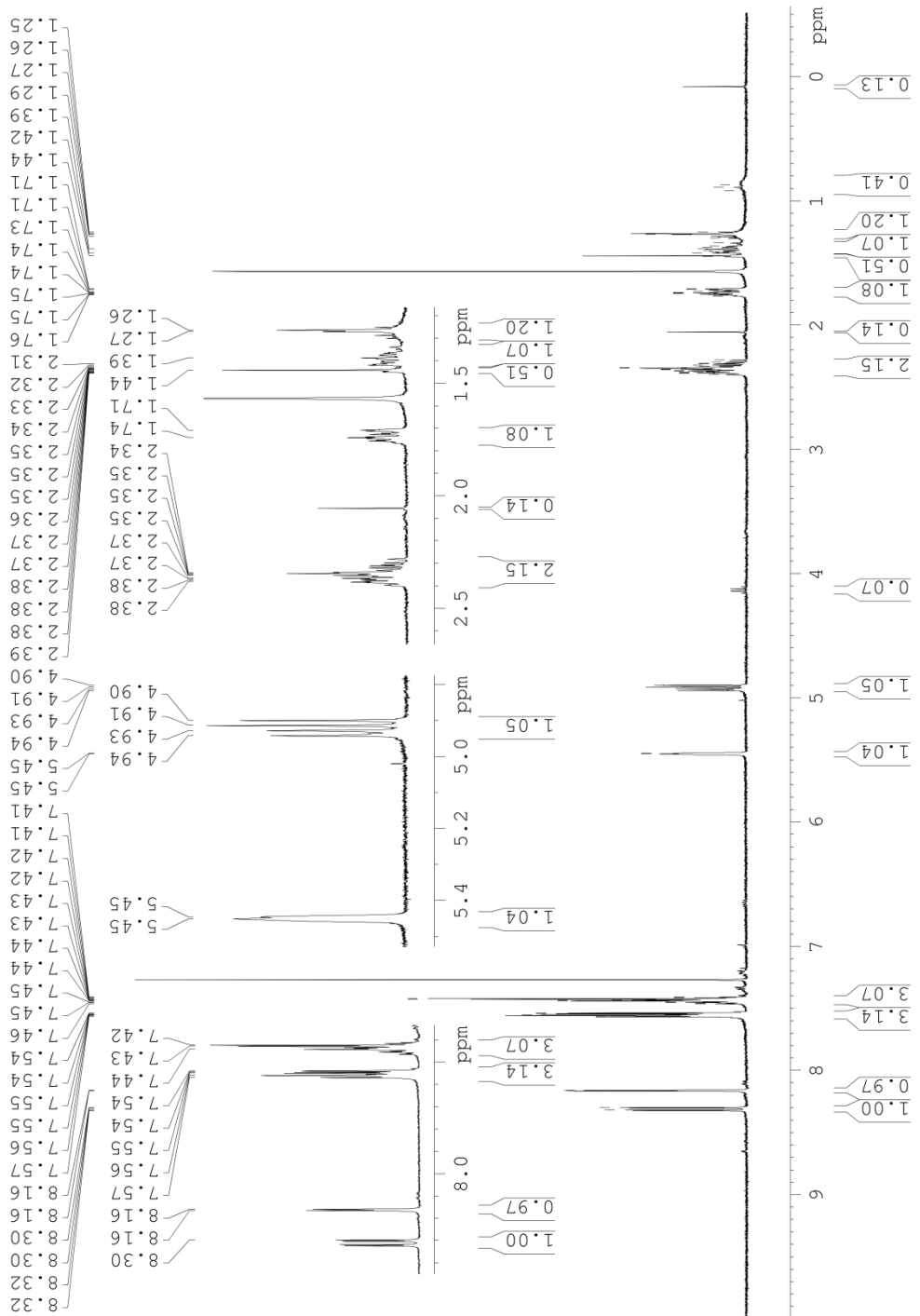
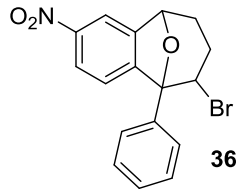
14.25 Yhdisteen 7  $^1\text{H}$  NMR



14.26 Yhdisteen 7  $^{13}\text{C}$  NMR

14.27 Yhdisteen 6  $^1\text{H}$  NMR

14.28 Yhdisteen 6  $^{13}\text{C}$  NMR

14.29 Yhdisteen 36 <sup>1</sup>H NMR

14.30 Yhdisteen 36  $^{13}\text{C}$  NMR