

# Studium reakcí 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy

Bc. Radek Janovský

---

Diplomová práce  
2012



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2011/2012

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Radek JANOVSÝ**  
Osobní číslo: **T090566**  
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

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

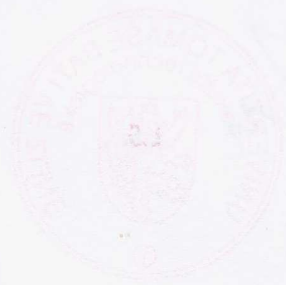
Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část

1. Nalézt v literatuře informace o syntézách 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů.
2. Na základě literární rešerše navrhnout postupy reakcí 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s alkalickými kyanidy.

### II. Praktická část

1. Příprava vybraných 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů a studium jejich reakcí s alkalickými kyanidy.



Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] databáze systému Reaxys <http://www.reaxys.com/>.

[2] Kafka, Stanislav; Klásek, Antonín; Polis, Jiri; Kosmrlj, Janez, Heterocycles, 2002, vol. 57, 1659-1682.

[3] databáze sciencedirect <http://www.sciencedirect.com>.

[4] databáze CrossFire.

Vedoucí diplomové práce:

**Ing. Michal Kovář**

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce:

**10. února 2012**

Termín odevzdání diplomové práce:

**7. května 2012**

Ve Zlíně dne 10. února 2012

  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
děkan



  
prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.  
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: RADEK JANOUŠKÝ

Obor: CHTP

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 6.5.2012



<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

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



(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

<sup>2)</sup> *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:*

(3) *Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).*

<sup>3)</sup> *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:*

(1) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

(2) *Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.*

(3) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

## ABSTRAKT

Cílem této práce je studium reakcí 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy jakož i příprava nových derivátů 3-substituovaných-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrilů, které vznikají substitucí příslušných halogenderivátů. V teoretické části je shrnuta současná problematika přípravy, reaktivity a využití výchozích látek a dosud popsáných derivátů chinolin-3-karbonitrilů. Experimentální část shrnuje poznatky získané při studiu zkoumaných reakcí a identifikaci látek pomocí metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on, 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril, kyanid, nukleofilní substituce

## ABSTRACT

Aim of this work is to study reactions of 3-substituted-3-halogenquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones with cyanides as well as preparation of new 3-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carbonitriles derivatives arising from substitution of the halogenderivates. Current issues of preparation, reactivity and use of reactants and yet described quinoline-3-carbonitriles derivatives are summarized in teoretical part. The knowledge gained from the study of examined reactions and from identification of substances using methods of stuctural analysis are included in experimental part.

Keywords: 4-hydroxyquinoline-2(1*H*)-one, 3-halogenquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile, cyanides, nucleophilic substitution

## Poděkování

Děkuji vedoucímu práce, Ing. Michalu Kovařovi za odborné vedení, čas věnovaný práci a přínosné konzultace. Děkuji kolektivu laboratoře 431 za pomoc při provádění reakcí a za jejich rady a připomínky a děkuji také prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljublaně za měření  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter a MS.

Prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

ÚVOD.....	10
<b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>11</b>
<b>1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY .....</b>	<b>12</b>
1.1 CHARAKTERISTIKA CHINOLINU.....	12
1.2 SUBSTITUOVANÉ CHINOLINY .....	14
1.2.1 4-hydroxychinolin-2-ony.....	14
1.2.2 3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diony .....	18
1.2.3 3-bromchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diony.....	21
1.2.4 Deriváty chinolin-3-karbonitrilů .....	23
1.3 SUBSTITUCE HALOGENU ZA KYANOSKUPINU .....	26
<b>2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE .....</b>	<b>30</b>
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>31</b>
<b>3 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE.....</b>	<b>32</b>
<b>4 PŘÍPRAVA VYBRANÝCH CHINOLONOVÝCH DERIVÁTŮ .....</b>	<b>33</b>
4.1 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH-4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i> )-ONŮ .....	33
4.2 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ.....	34
4.2.1 Příprava 3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionů.....	34
4.2.2 Příprava 1-methyl-3-brom-3-fenylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionu.....	35
4.3 PŘÍPRAVA 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-3-KARBONITRILŮ .....	35
<b>5 PROVEDENÍ POKUSŮ .....</b>	<b>37</b>
5.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i> )-ONY (1A-F).....	37
5.2 3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONY .....	39
5.2.1 3-chlorchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diony .....	39
5.2.2 3-brom-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dion .....	42
5.3 REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ S KYANIDY .....	43
5.3.1 3,4-epoxy-3-fenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5a) .....	43
5.3.2 3,4-epoxy-3-fenyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4- karbonitril (5b) .....	44
5.3.3 3-butyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5c) .....	45
5.3.4 4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-propyl-1,2,3,4- tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5d) .....	47
5.3.5 3-ethyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5f).....	48
5.3.6 3-methyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril (4e) .....	49
<b>6 VÝSLEDKY A DISKUZE.....</b>	<b>51</b>



6.1	3-CHLOR-1-METHYL-3-PROPYLCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DION (2D).....	51
6.2	REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-HALOGENCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-DIONŮ S KYANIDY .....	52
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>59</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>61</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>	<b>65</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>66</b>
	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>67</b>
	<b>SEZNAM PŘÍLOH.....</b>	<b>68</b>

## ÚVOD

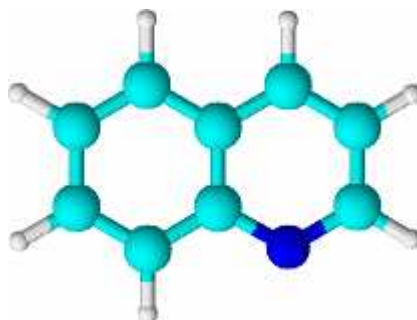
Studium chinolinových sloučenin má na Ústavu chemie fakulty Technické na univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně dlouholetou tradici. Velká pozornost je na Ústavu chemie věnována právě chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionům a jejich derivátům, neboť představují zajímavou skupinu látek s celou řadou biologických účinků. Cílem této práce je studium reakcí právě těchto halogenderivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů substituovaných v poloze 3 s kyanidy, konkrétně pak s kyanidy alkalickými. Zavedení nitrilové skupiny do polohy 3 na tomto chinolinovém uskupení pomocí nukleofilní substituce z výchozích halogenderivátů nebylo dosud popsáno. Vzhledem k tomu, že deriváty chinolin-3-karbonitrilů disponují zajímavými biologickými účinky, je žádoucí nalézt a popsat vhodné postupy jejich přípravy, jakož i identifikovat strukturu konečných produktů.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

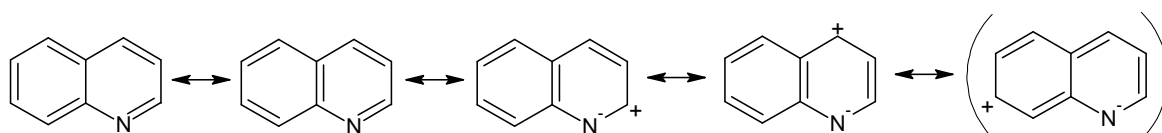
# 1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY

## 1.1 Charakteristika chinolinu

Obrázek 1 - Molekulový model chinolinu



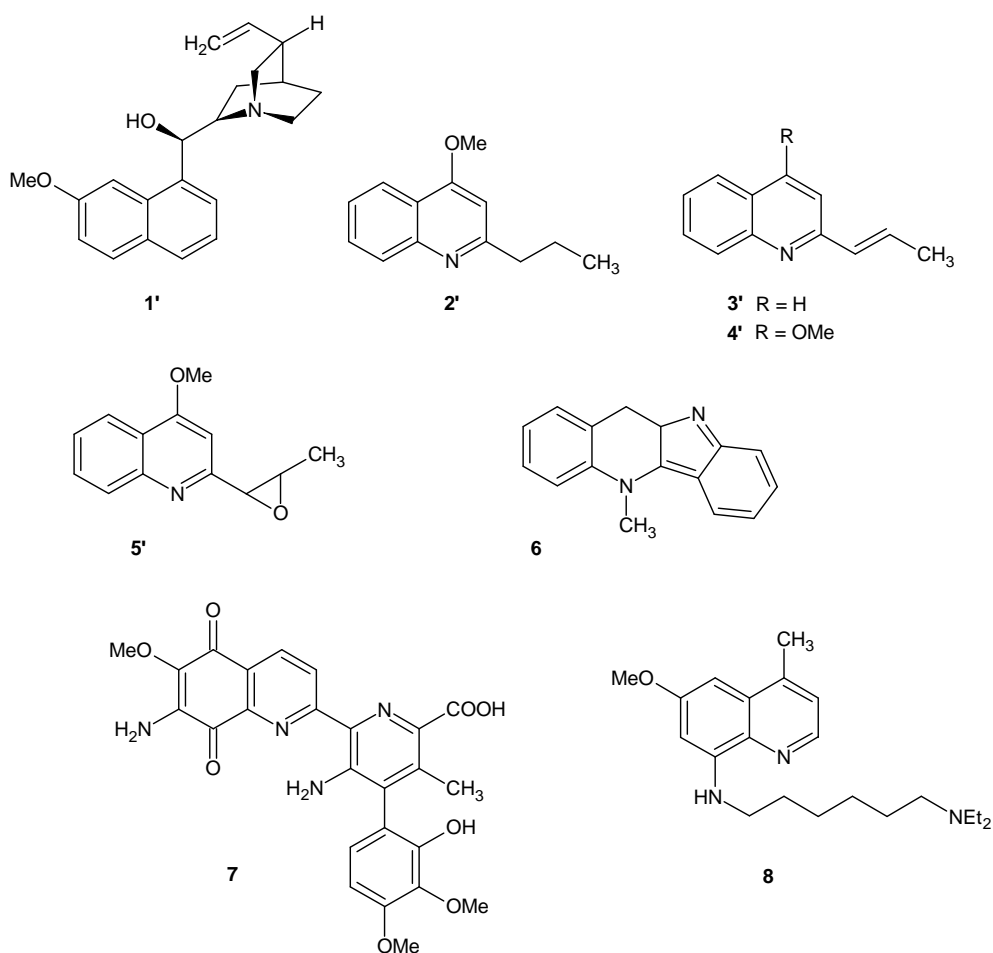
Aromatický chinolinový skelet se sumárním vzorcem  $C_9H_7N$  a molární hmotností 129,16 g/mol, je složen ze dvou cyklů. Tvoří jej benzen, k němuž je přikondenzován šestičlenný heterocyklus pyridin. Systematicky ho tedy můžeme pojmenovat benzo[b]pyridin, 1-azanaftalen nebo 1-benzazin. Je to bezbarvá olejovitá kapalina nepříjemného zápachu. Chinolin je málo rozpustný ve studené vodě, ale zcela se rozpouští při zahřátí a je rovněž rozpustný ve většině organických rozpouštědel. Bod tání je  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  a bod varu  $108\text{-}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Chinolinový kruh se vyskytuje v řadě přírodních sloučenin, převážně alkaloidů, a deriváty chinolinu představují rozsáhlou skupinu heterocyklů. Je používán k vytváření mnoha syntetických sloučenin s různými farmakologickými vlastnostmi.



Poprvé byl izolován z černouhelného dehtu v roce 1834. O několik let dříve v roce 1820 byl izolován chinin (**1'**) z kůry stromu chinovníku a nahradil tak surovou kůru chinovníku používanou jako antimalarikum. Slovo chinin (angl. *quinine*), z něhož je název pro chinolin (angl. *quinoline*) odvozen, pochází ze slova *quina*, což je španělský výraz pro lokální jihoamerický název označující kůru dřevin rodu *Cinchona*. Chinin se získává zejména z druhů chinovníku lékařského (*Cinchona officinalis*) a chinovníku pýřitého (*Cinchona pubescens*). Jejich kůra obsahuje 4-5 % chininu, výjimečně 14-16 % [1]. Navzdory jeho poměrně nízké účinnosti, hraje chinin stále významnou úlohu při léčbě malárie. Chinoliny izolované z kůry stromů *Galipea longiflora* (**2'-5'**), jsou účinné proti parazitům ro-

du *Leishmania*, kteří jsou původcem leishmaniózy (parazitální onemocnění tropických oblastí jižní Ameriky způsobené prvky). Kryptolepin (**6**) je indolchinolinový alkaloid, nacházející se v západoafrickém popínavém keři *Cryptolepis sanguinolenta*. Vývar z jeho kořenů je používán jako tradiční lék proti malárii a některým dalším chorobám [2]. Streptonigrin (**7**) je přírodně se vyskytující zástupce protirakovinotvorných antibiotik syntetizovaných s použitím chinolinových derivátů [3,4]. 8-(diethylaminohexylamino)-6-methoxy-4-methylchinolin (**8**) má vysokou účinnost proti prvku *Trypanozoma cruzi*, který je původcem Chagasovy nemoci (tropické parazitální onemocnění) [5].

Také některé 3,3-disubstituované chinolin-2,4-diony vykazují biologickou aktivitu a jsou předmětem výzkumu (např.: 1-substituované 3,3-diazido-chinolindiony jsou inhibitory agregace krevních destiček [6,7], 3-hydroxy-3-alkylchinolin-2,4-diony jsou součástí bakterií využívaných pro tvorbu antibiotik [8,9,10]).



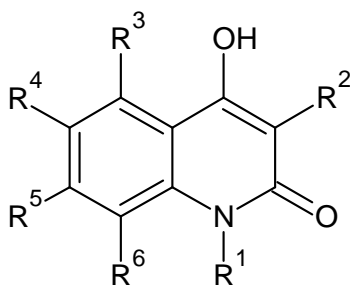
## 1.2 Substituované chinoliny

Práce pojednává o 3-substituovaných chinolindionech a proto bude věnován následující text právě jim. Skupina chinolinových derivátů je však velmi obsáhlá a pro účely této práce má smysl zmínit pouze některé. Nejprve ty, které sloužily jako výchozí látky pro následné halogenace a sice výchozí 3-substituované-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony, které lze připravit jednoduchou reakcí anilinu, či *N*-substituovaného anilinu se substituovaným diethylmalonátem. Kondenzací vznikají 3-substituované-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony, které byly dále použity k dalším reakcím.

Dále je třeba zmínit 3-substituované-3-halogenchinolin-2,4-diony, zvláště pak chlor a brom deriváty. Zavedení atomu halogenu do polohy 3 chinolindionu lze provést elektrofilní substitucí halogenu na keto-enol systém 4-hydroxy-2(1*H*)-chinolinu nebo nukleofilní výměnou halogenů na  $sp_3$  hybridizovaném uhlíku v případě 1,3-dikarbonylového systému (chinolin-2,4-dion).

Posledními substituovanými chinoliny, které jsou popsány v této práci jsou zástupci karbonitrilových derivátů, u kterých je nitrilová skupina navázána v poloze 3. Tyto látky nejčastěji fungují jako inhibitory různých receptorů a jsou tak předmětem výzkumu pro léčbu celé řady onemocnění (rakovina, atd.). Nejčastěji jsou syntetizovány cyklokondenzačními reakcemi z kyanoderivátů. Vzhledem k jejich potenciálním farmakologických vlastnostem se hledají i nové cesty jejich syntézy, kdy substituce nitrilové skupiny za halogen je jedna z možných.

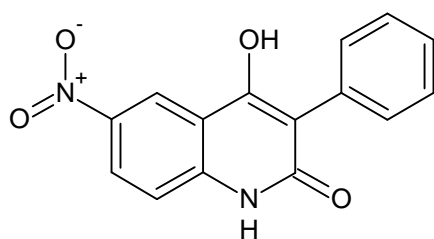
### 1.2.1 4-hydroxychinolin-2-ony



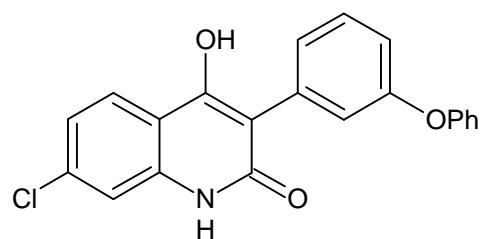


4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony s různými substituenty v poloze 3 představují skupinu látek s rozmanitou biologickou aktivitou. Nejčastěji se jedná o inhibiční aktivitu různých enzymů či receptorů. Například 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on účinkuje jako selektivní antagonist N-methyl-D-aspartátového receptorového komplexu (NMDA), jehož nadměrná stimulace způsobuje různé neurodegenerativní poruchy CNS [11]. V poloze 3 se u něj objevují různé substituenty, například fenoxifenyl nebo nitro skupina. Rovněž polohy 5, 6, 7 mohou být substituovány, především pak chlorem. Za všechny je možné uvést příklad 7-chlor-4-hydroxy-3-(3-fenoxifenyl)chinolin-2(1*H*)-onu (**9**).

Dalším příkladem látek, které vykazují inhibiční aktivitou budiž 3-aryl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony. Tyto látky inhibují aktivitu enzymu FAS (fatty acid synthase), který katalyzuje syntézu mastných kyselin [12]. Zvýšená exprese a aktivita tohoto enzymu bývá pozorována v nádorových buňkách a jeho inhibitory jsou proto předmětem výzkumu léčby rakoviny. Jako konkrétní příklad lze uvést 6-nitro-4-hydroxy-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on (**10**).

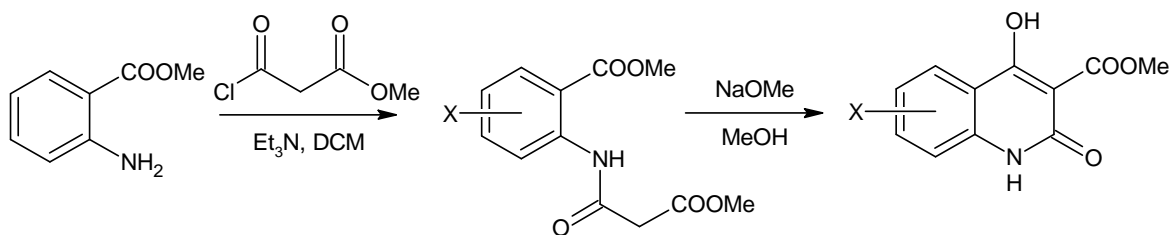


**10**

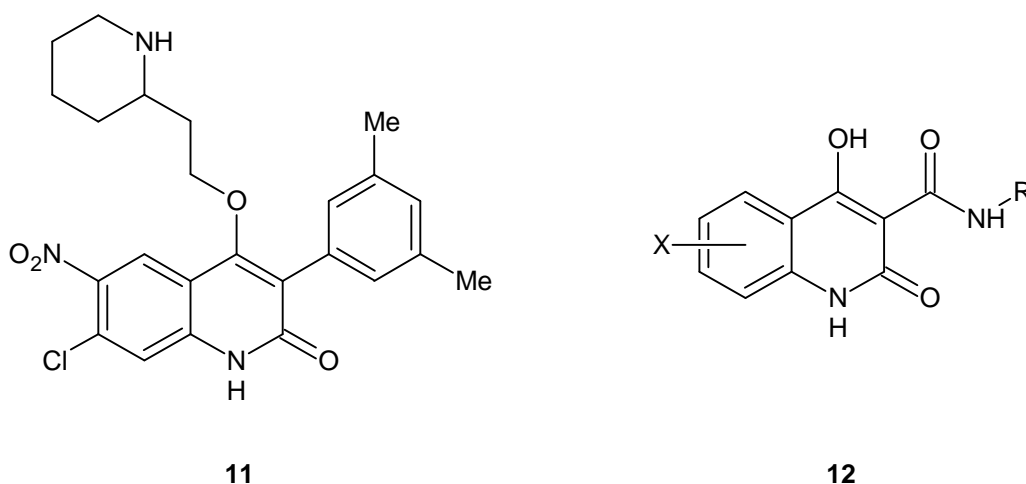


**9**

Reakcí jejichž produkty jsou 4-hydroxy-2-oxo-3-substituované chinoliny je celá řada. Ve většině případů se jedná o cyklizační a kondenzační reakce. V literatuře se lze například setkat s postupem, kde výchozí látkou pro vznik chinolinového kruhu je různě substituovaný methyl-2-aminobenzoát, který při reakci s dvouhlíkatou jednotkou (karbonylem), poskytuje methyl-2-acetaminobenzoát, který cyklizuje kondenzací na 4-hydroxy-2-oxochinolin [13,14,15]. Počet a poloha substituentů se odvíjí od použitých výchozích látek. Tak například ze substituovaného methyl 2-aminobenzoátu vzniká reakcí s methyl 3-chlor-3-oxopropanoátem methyl 2-[(3-methoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoát, který dále Dieckmannovou cyklizací poskytuje methyl 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxylát.

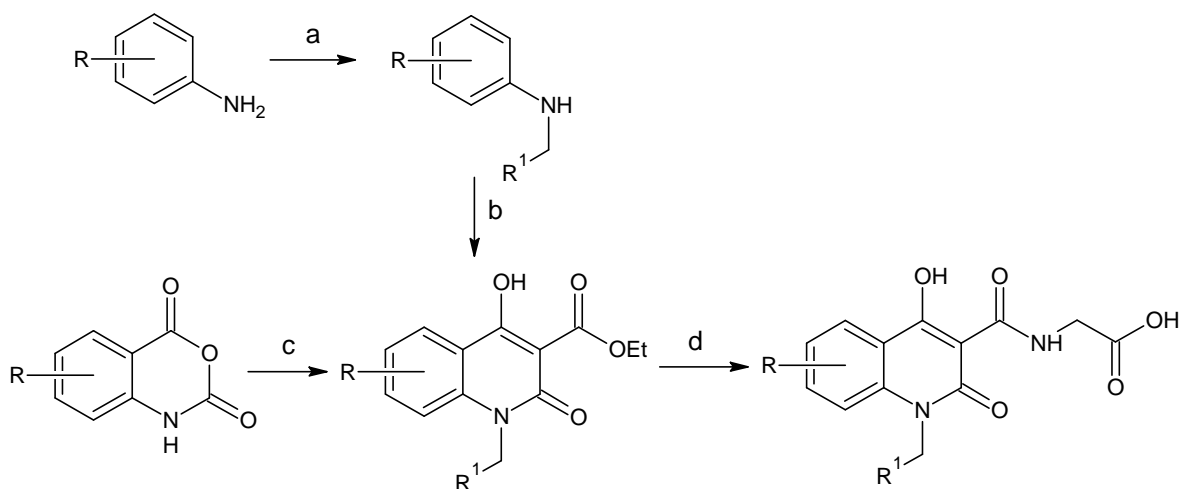


Tyto látky jsou výchozími látkami pro syntézu 3-arylchinolonů (**11**), které mají schopnost působit jako antagonisté hormonů řídících uvolňování gonadotropinů (gonadotropin releasing hormone – GnRH) [14,15]. Dále z nich byly syntetizovány 4-hydroxy-*N*-substituované-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxyamidy (**12**), které fungují jako inhibitory PAI-1 (plazminogen activator inhibitor-1) [13].



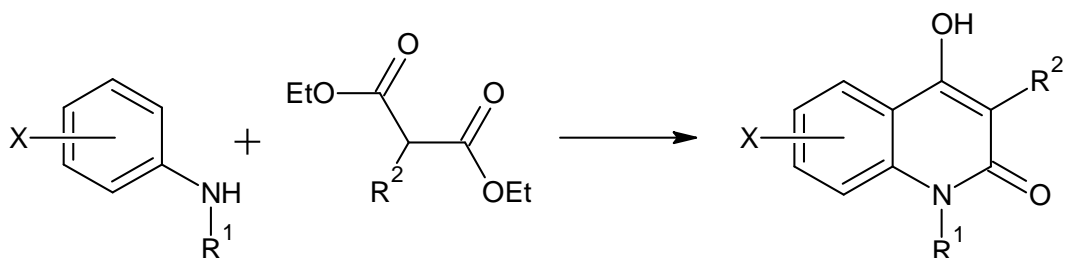
Pro syntézu 4-hydroxychinolin-2-onů je možno využít i mikrovlnné ozáření. Toho se využívá pro syntézu derivátů chinolinu a aminokyseliny tak, jak je vyobrazeno na schématu 1. Připravují se převedením substituovaného 2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionu na příslušný derivát. Nejprve je pomocí mikrovlnného ozáření 2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dion alkylován diestermalonátem v bazickém prostředí NaOH nebo DBU v přítomnosti rozpouštědla (DMF nebo 1,4-dioxan). Následuje *in situ* adice glycinu a opětovné ozáření (c,d). Výsledkem je příslušný produkt. První fázi reakce lze nahradit mikrovlnným ozářením směsí *N*-alkylovaného anilinu s triesterem methantrikarboxylátu (b).

Schéma 1



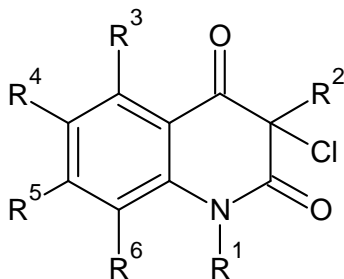
Deriváty 2-[(chinolin-3-yl)karbonyl]aminokyseliny inhibují aktivitu prolyl hydroxylázy a využívají se tak pro léčbu nemocí, na kterých se tento enzym podílí (např. chudokrevnost) [16].

Dalším postupem pro získání 3-substituovaných-4-hydroxychinolin-2-onů je často používaná metoda, kdy primární, či sekundární fenylamin reaguje s diethylmalonátem a kondenzuje za vzniku 4-hydroxychinolin-2-onu. Pokud je malonát substituovaný, objeví se substituent na chinolinovém skeletu v poloze 3. V případě použití sekundárního aminu je ve výsledném chinolinu substituována poloha 1 odpovídající skupinou. Benzenový kruh výchozího aminu bývá často substituován (převážně halogeny, methylovou nebo methoxy skupinou).

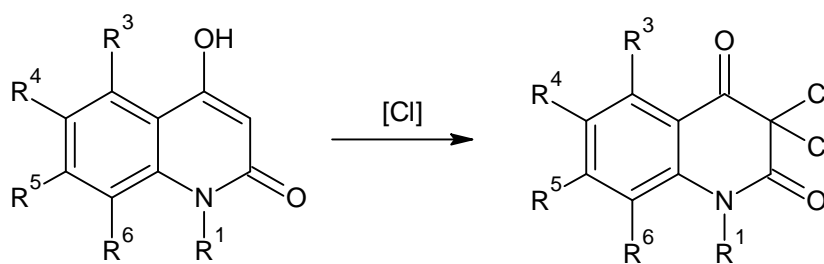


Výše popsané metody jsou dobře prostudovány a reakční postupy optimalizovány a poskytují tedy ve většině případů velmi vysoké výtěžky.

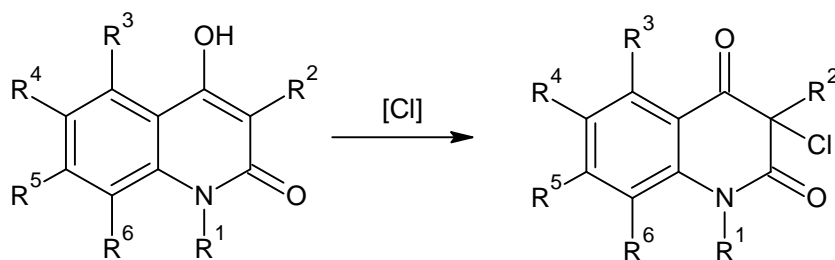
### 1.2.2 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony



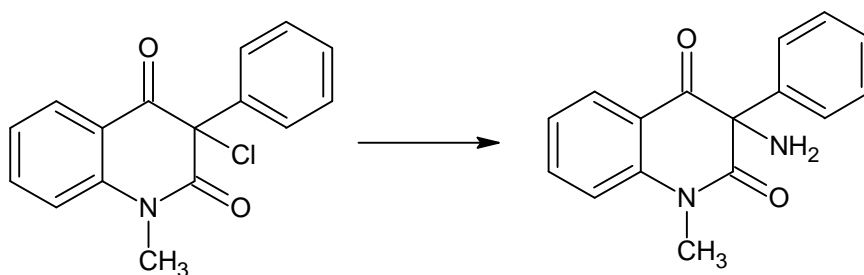
3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony lze připravit chlorací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů nebo 2,4-dihydroxychinolinů. Jednoduchá reakce využívá sulfuryl chlorid jako zdroj chloroniových iontů [17, 18]. Elektrofilní substituce může být provedena také působením plynného chloru vznikajícího *in situ* reakcí peroxidu vodíku s kyselinou chlorovodíkovou [19]. Další možnou metodou chlorace je reakce *t*-butyloxy chloridu s karboxylovými 1,3-dikarbonylovými sloučeninami [20]. Pro zavedení atomu chloru do molekuly lze použít i nukleofilní substituci, kdy se chlor vymění za jinou, například nitro skupinu [21]. V případě, že se v poloze 3 nachází substituent, vznikají 3-substituované-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Pokud jsou výchozí látky nesubstituované, vznikají 3,3-dichlorderiváty. Často jsou v poloze 1 a na benzenovém jádře navázány další substituenty.



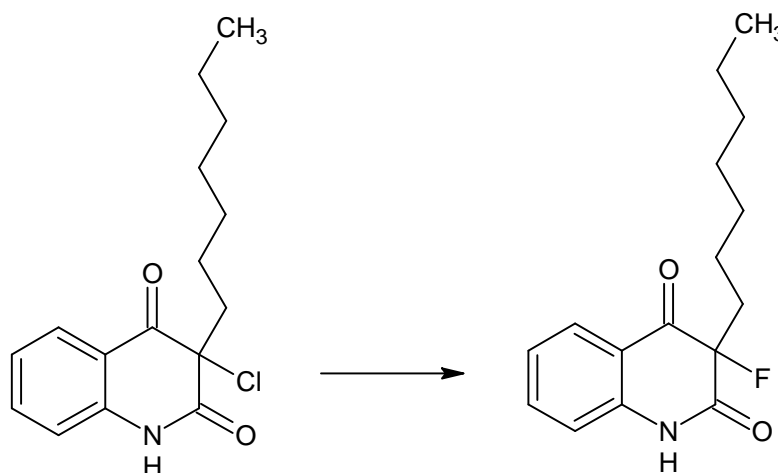
Více prostudovány jsou chlorderiváty obsazené v poloze 3 různými substituenty. Především alkylovými zbytky, fenylem, ale také různými funkčními skupinami, například nitroskupinou [22]. V poloze 1 se u těchto látek nejčastěji vyskytuje vodík, alkyl, fenyl, některé heterocykly a další. V dalších polohách na benzenovém jádře jsou nejběžnější methoxyskupina, alkylový zbytek a atomy halogenů, hlavně pak fluoru a chloru.



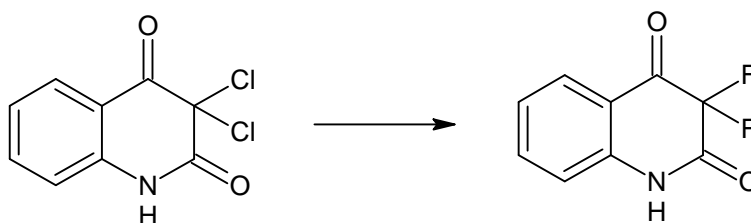
Chlor v poloze 3 lze nahradit a mohou tak vznikat další látky. Toho se využívá pro syntézu dalších, biologicky aktivních sloučenin. Namísto chloru lze zavést například aminoskupinu, primární či sekundární amin, azidovou nebo nitrilovou skupinu. Například 1-methyl-3-fenyl-3-chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion reaguje s amoniakem vznikajícím *in situ* reakcí chloridu amonného s uhličitarem draselným v DMF za vzniku 1-methyl-3-amino-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu [23].



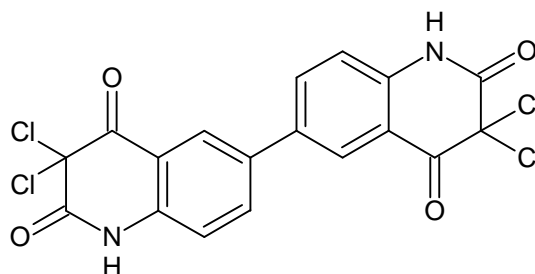
Chlorderiváty lze také odpovídajícím způsobem převést na jiné halogenderiváty. Například reakcí 3-heptyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s fluoridem draselným v 18-crown-6-éteru vzniká 3-heptyl-3-fluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion [24].



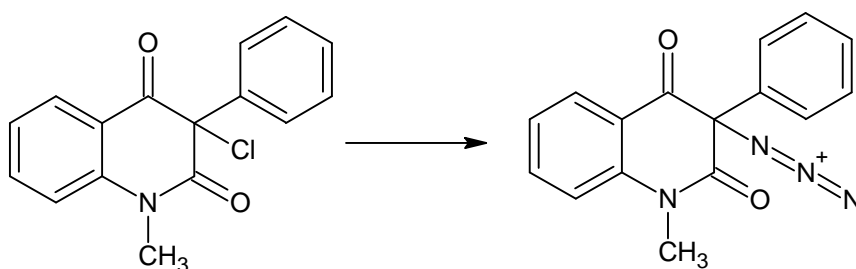
Analogicky tomuto příkladu vzniká z 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu 3,3-difluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.



Jako zástupci 3-chlorderivátů existují i různé dimery, např. 3,3,3',3'-tetrachlor-8,8'-dimethyl-1*H*,1'*H*-[6,6']bichinolinyl-2,4,2',4'-tetraon.



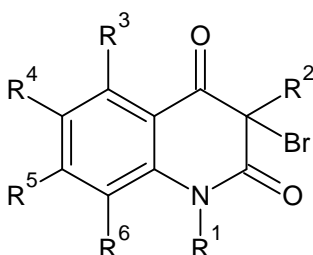
Reakce 3-substituovaného-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s azidem sodným v DMF poskytuje příslušný 3-substituovaný-3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion [25]. Stejně jako u 3,3-dihalogen derivátů i zde vzniká náhradou obou halogenů diazo sloučenina. Tyto sloučeniny jsou studovány pro svoji schopnost inhibovat agregaci krevních destiček, která je spouštěna mnoha faktory - adenosin difosfátem, kolagenem, aktivačním faktorem krevních destiček (PAF - platelet-activating factor) nebo stabilním prostaglandinem. Inhibicí jednotlivých faktorů lze docílit menší srážlivosti krve a pomoci tak osobám s rizikem infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice. Jako neúčinnější se jeví právě geminální 3,3-diazidy a 4-azido-3-nitrochinoliny [26].



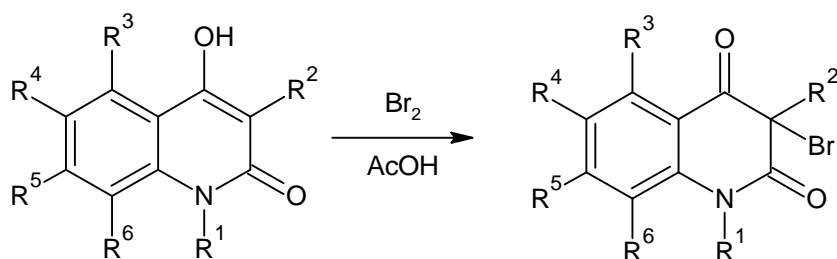


Reakcí thiomocoviny s 1-methyl-3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionem v dimethyformamidu, neposkytuje substituční produkt, ale redukuje se zpátky na odpovídající 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on. Stejná redukce nastává i při reakci 3-benzyl-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-onu s hydrogensulfidem sodným v dimehtylformamidu [27].

### 1.2.3 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

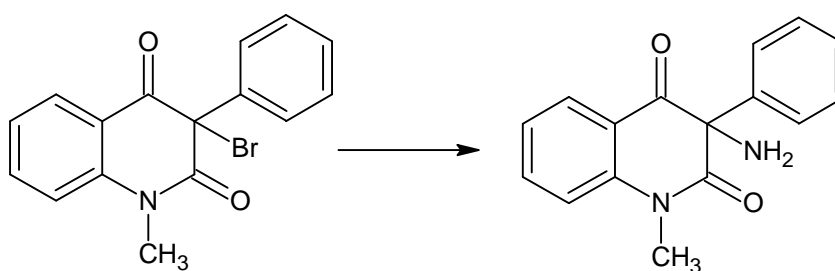


3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony se připravují bromací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-dionů. Nejpoužívanějším postupem bromace je reakce bromu v kyselině octové [18]. V literatuře se lze z důvodů rozpustnosti bromovaných látek setkat i se záměnou kyseliny octové za chloroform nebo hydroxid sodný [28]. Bromderiváty reagují v nukleofilních substitucích podstatně rychleji, ale jejich příprava je problematictější a výtěžky jsou zpravidla nižší než u odpovídajících chlorderivátů. Důležitými faktory ovlivňující bromaci chinolinu je reakční doba a povaha substituentů. Delší reakční čas, stejně jako elektrondonorní substituent totiž vedou ke vstupu bromu na benzenový kruh chinolinu a vznikají tak 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které mají brom navázán v polohách 5,6,7 nebo 8.

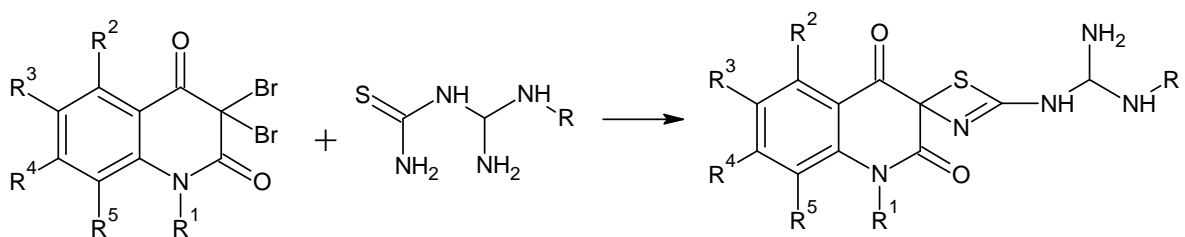


Tak například reakcí 3-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-dionu s bromem v kyselině octové vzniká při laboratorní teplotě 3-brom-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion [29,30,31] s výtěžkem lišícím se podle doby reakce. Stejným postupem lze připravit celou řadu dalších 3-substituovaných brom derivátů s možnými substituenty v dalších polohách.

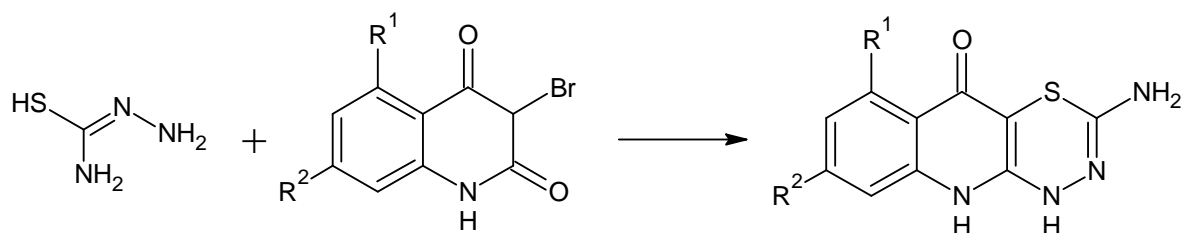
Podobně jako lze u chlorderivátů nahradit atom chloru jiným atomem, lze i u bromderivátů provádět tyto substituce. Například reakce s azidem sodným v DMF poskytuje příslušné azidosloučeniny. Metoxy skupinu lze namísto bromu zavést reakcí s metoxidem sodným za zvýšené teploty. 3-aminoderiváty se připravují podobně jako v případě chlorderivátů dvojitupňovou reakcí, kde v prvním kroku reaguje bromderivát s azidem sodným v DMF a v kroku druhém se působí zinkem v přítomnosti ledové kyseliny octové [24].



Reakcí primárního aminu, např. butylaminu s bromderiváty v DMF vznikají příslušné 3-substituované chinolony. Hydroxylaci 3,3-dibromderivátů lze provést dvojitupňovou reakcí, kde prvním krokem je ozařování reakce s kyslíkem v methylenové modři a toluenu a druhým krokem potom reakce s vodou [32]. Produktem je 3,3-dihydroxy derivát. 3,3-dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které mohou mít substituenty navázané na benzenovém jádře (nejčastěji se v poloze R<sub>3</sub> nachází metoxyskupina nebo halogen) jsou využívány pro reakce s 1-(diaminomethyl)thiomočovinou či jejími deriváty [33].

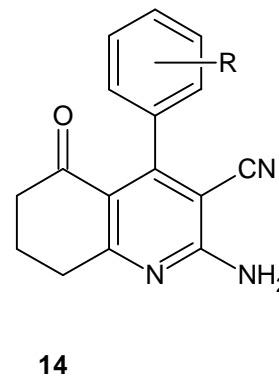
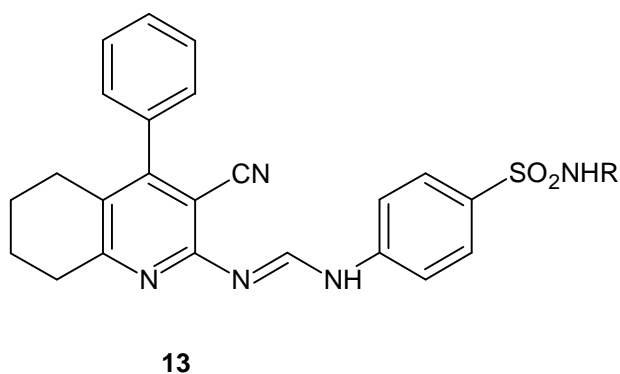


Podobné jsou reakce 5,7-substituovaných-3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s hydrazonem kyseliny thiokarbamové v DMSO při mikrovlnném ozáření. Vznikají tak 4,10-dihydro-5,7-substituované-9-oxo-quinolino[2,3-*e*]-2-amino-1,3,4-thiadiaziny. Thiadiaziny se používají proti plevelu a jako půdní fungicidy [30].

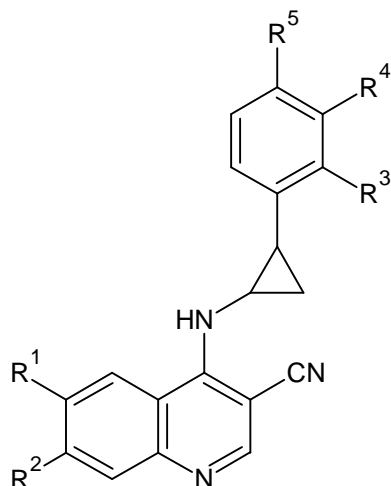


#### 1.2.4 Deriváty chinolin-3-karbonitrilů

Jak již bylo řečeno, chinolinové deriváty tvoří velice zajímavou skupinu látek z nichž některé disponují pozoruhodnou biologickou či farmaceutickou aktivitou. Chinolinové deriváty s nitrilovou skupinou v poloze 3 chinolinového kruhu představují podskupinu, ve které je rovněž přítomna řada biologicky aktivních látek. Látky této skupiny se používají v boji proti HIV, rakovině, malárii či jako inhibitory některých receptorů a enzymů. V současné době jsou předmětem výzkumu například 5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-karbonitrily. Tyto látky se používají pro léčbu rakoviny (**13**) ale vykazují i fungicidní účinky (**14**) [31].

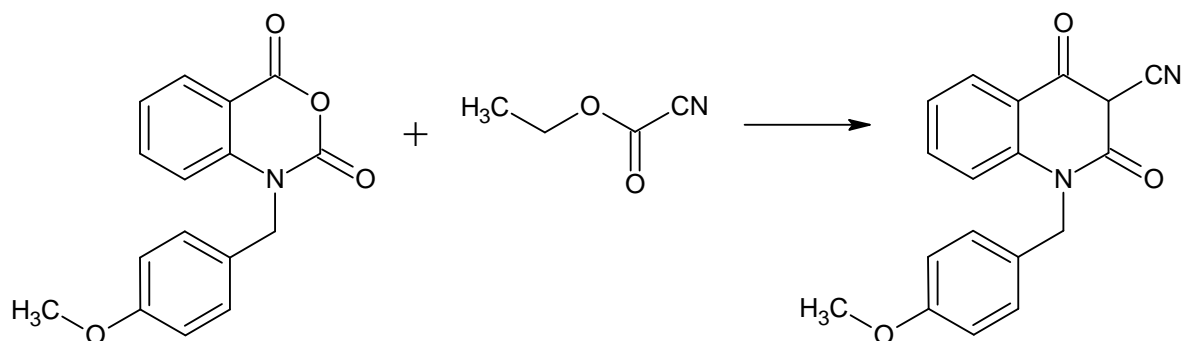


Další zajímavou skupinu látek tvoří 4-(2-aryl-cyklopropylamino)-chinolin-3-karbonitrily (**15**). Tyto látky fungují jako inhibitory receptorů pro EGF (epidermal growth factor) tyrosin kinázu. Nadměrná aktivita EGF receptorů je spojena s různými druhy rakoviny (např. plic, kůže, atd.) [34].



15

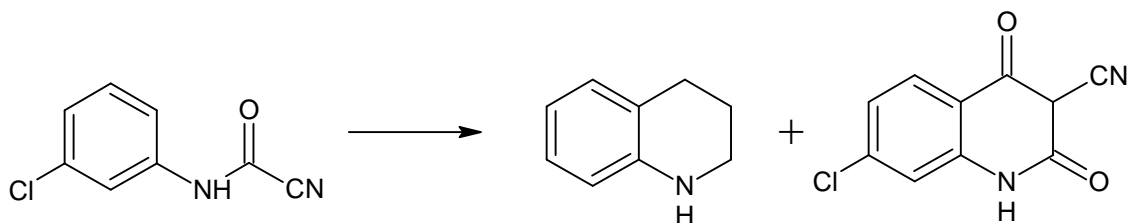
V literatuře jsou popsány také 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrily. Tak například 1-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril byl připraven tak, že se k roztoku ethyl kyanoacetátu v N,N-dimethylacetamidu přidá hydrid sodný a roztok 1-(4-methoxybenzyl)2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionu v N,N-dimethylacetamidu. Směs byla míchána při 120°C 19 hodin [35].



Stejným způsobem bylo připraveno několik dalších sloučenin. Řada z nich je substituována na benzenovém jádře chinolinového kruhu, převážně metoxy skupinami v polohách 5, 6 nebo 7. Jedna ze sloučenin obsahuje nitro skupinu v poloze 7.

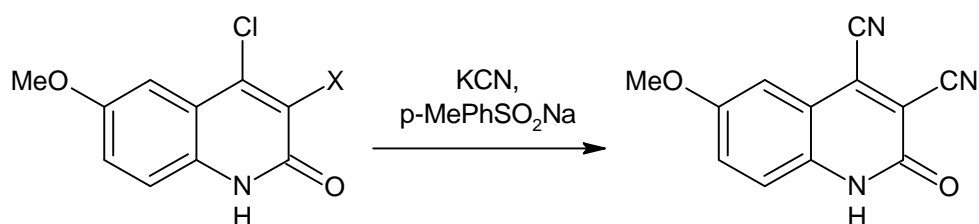
7-chlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril byl syntetizován z předem připraveného 2-kyanoacetamido-4-chlorbenzoátu, který byl rozpuštěn v methanolu s přidávkou metoxidu sodného. Reakce byla za stálého míchání ponechána 30 minut při pokojové teplotě a potom byla okyselena 1M kyselinou chlorovodíkovou. Pro-

dukt byl extrahován do ethylacetátu. Po odpaření rozpouštědla byl získán příslušný tetrahydrochinolin [36].



Mimo jiné byly připraveny také další deriváty 7-chlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu substituované v poloze 3 různými karbonylovými zbytky nebo pěti či šestičlennými heterocykly. Tyto látky fungují jako selektivní nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů a antagonisté AMPA receptorů. Proto pomáhají při léčbě neurodegenerativních poruch, schizofrenii a křečích [37]. Ve všech případech uvedených v literatuře je kyanoskupina zavedena do polohy 3 už při samotné syntéze chinolinového jádra. Zavedení kyanoskupiny do polohy 3 3-substituovaného chinolonu pomocí nukleofilní substituce, dosud nebylo provedeno.

Oblastí výzkumu chinolinových derivátů se zabývá i profesor Wolfgang Stadlbauer. Ten se svými spolupracovníky nechal reagovat 6-methoxy-4-chlor-3-substituovaný chinolin-2(1H)-on s kyanidem draselným za vzniku 3,4-dikarbonitrilové sloučeniny. Pozoruhodné je především to, že plně substituován byl nejen dichlorderivát, ale i nitro-, acetylamin- a piperidinylový substituent v poloze 3 [38].

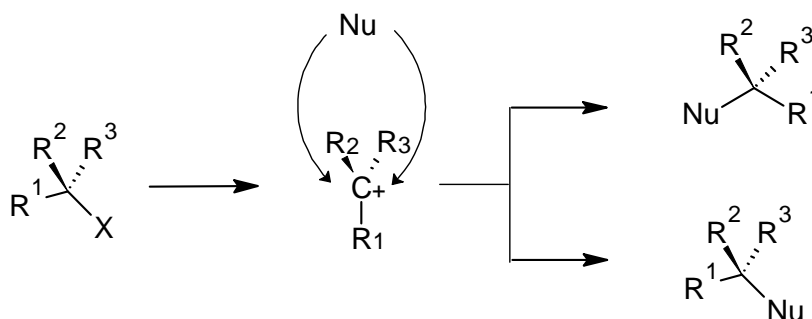


X = Cl, NO<sub>2</sub>, NH-Ac, 1-piperidinyl

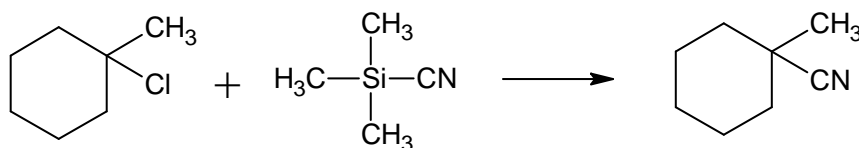
### 1.3 Substituce halogenu za kyanoskupinu

Příkladů nukleofilních substitucí, ve kterých figuruje jak halogen tak nitrilová skupina lze v literatuře nalézt poměrně velké množství. Bohužel o nukleofilních substitucích halogenu za kyanoskupinu, prováděných na chinolinech nebo na chinolin-2,4-dionech není zatím v literatuře zmínka. V této kapitole jsou proto popsány substituce podobného typu. Lze předpokládat, že substituce na chinolin-2,4-dionech probíhají stejně nebo velmi podobně jako na ostatních terciálních alkylhalogenidech.

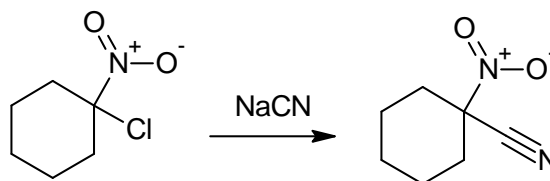
Obrázek 2 - schéma  $S_N1$  reakce u terciálního alkylhalogenderivátu a vznik racemátu



Pokud je halogenid terciální, lze předpokládat vznik racemické směsi příslušného karbonitrilu. Například při reakci 1-chlor-1-methylcyklohexanu s trimethylsilankarbonitrilem v dichlormethanu vzniká po 36 hodinách 1-methylcyklohexankarbonitril [39].

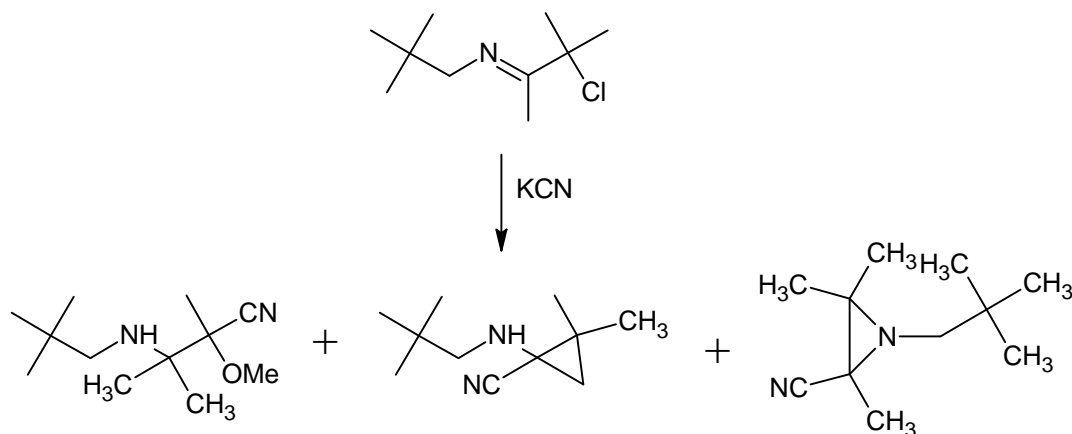


Obdobně při reakci 1-chlor-1-nitrocyclohexanu s kyanidem sodným v DMSO a DMF vzniká při  $-20$  až  $+10$  °C 1-nitrocyclohexankarbonitril [40].

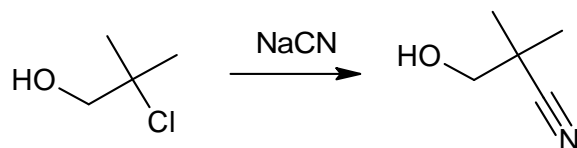




Diskutabilní oblastí při zavádění kyanoskupiny namísto halogenu je použití rozpouštědla. Běžně lze u terciálních alkyhalogenů předpokládat  $S_N1$  mechanismus a reakce by měla lépe probíhat v polárních protických rozpouštědlech jako jsou methanol nebo voda. V novější literatuře se však objevují převážně polární aprotická rozpouštědla jako dichlormethan, DMSO či DMF. Je možné, že se při reakcích v těchto aprotických rozpouštědlech neobjevují vedlejší reakce jako eliminace (při zahřívání reakční směsi) nebo přeskupení atomů (pokud může vzniknout stabilnější karbokationt, vzniká spíše produkt odvozený od tohoto stabilnějšího karbokationtu). Například při reakci kyanidu draselného s *N*-[(1*E*)-2-chlor-1,2-dimethylpropyliden]-2,2-dimethylpropan-1-aminem v methanolu vzniká krom dvou cyklických produktů také 3-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-methoxy-2,3-dimethylbutannitril [41].

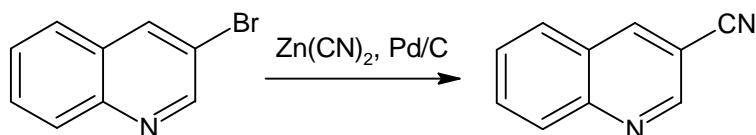


Naproti tomu reakce kyanidu sodného s 2-chlor-2-methylpropan-1-olu v methanolu při zahřátí probíhá dle očekávání a poskytuje 3-hydroxy-2,2-dimethylpropannitril [42].

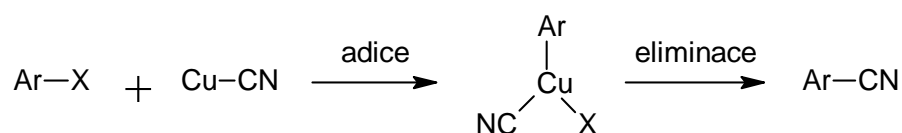


Daleko obtížnější je zavádění nitrilové skupiny do aromatické molekuly. V tomto případě lze použít například palladium jako katalyzátor. Tagaki popsal první katalýzu paladiem u aryl halidů už v roce 1973, ale i v poslední době je možné na toto téma nalézt mnoho studií. Jedním z problémů při katalýze paladiem je vedle vysoké ceny katalyzátoru také fakt, že paladium vytváří s  $CN^-$  iontem nereaktivní komplexy. Je tedy důležité kontrolovat ve směsi koncentraci kyanidu. Proto se jako zdroj kyanidového iontu namísto konvenčních

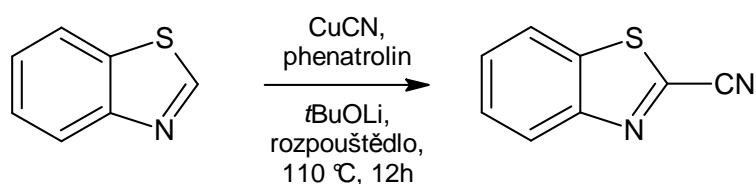
KCN a NaCN používají sloučeniny s těžko ionizovatelnou vazbou Kov-CN ( $\text{Zn}(\text{CN})_2$  nebo  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ ) [43]. K aktivování katalyzátorů se používá celá řada látek, např. zinkový prach,  $\text{Zn}/\text{Zn}(\text{OAc})_2$  nebo  $\text{Zn}/\text{ZnBr}_2$ . Navzdory pokrokům v syntéze jsou tyto reakce stále nevhodné pro průmyslovou výrobu.



Dalším možností syntézy těchto sloučenin je použití kyanidu měďného, který funguje jako katalyzátor, ve vysoko vroucím polárním rozpouštědle (DMF). Tzv. Rossemund-von-Braunova reakce probíhá pravděpodobně podle následujícího schématu. Nejprve dochází k adici kyanidu na arylhalogenid a po následné eliminaci vzniká produkt [44].



V literatuře se lze setkat i s přímou, kovem katalyzovanou kyanizací vazby C-H u heterocyklů. Po optimalizaci podmínek byl použit  $\text{CuCN}$  jako katalyzátor, phenanthrolin jako ligand,  $\text{NaCN}$  jako zdroj iontů (vykazoval nejlepší rozpustnost),  $\text{I}_2$  jako oxidant a směs dioxan/*m*-xylen byla použita jako rozpouštědlo.[44]



Jako katalyzátory kyanizací lze v literatuře najít i další sloučeniny a kovy, např. ruthenium ( $\text{RuCl}_3$ ), kobalt či nikl a jako zdroj  $\text{CN}^-$  iontu je často používán i trimethylsilan-karbonitril.

Jak bylo uvedeno výše, probíhá na terciálních alkylech substituce převážně  $\text{S}_{\text{N}}1$  mechanismem a teoreticky by při reakci 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu s  $\text{NaCN}$  či  $\text{KCN}$

měla vznikat racemická směs. Je třeba podotknout, že k plnému pochopení reakčního mechanismu u reakcí prováděných v této práci by bylo třeba dalšího podrobného studia.

## 2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Nejprve bylo dle zadání práce třeba připravit výchozí látky 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony s různými substituenty v poloze 3 (**1**). Tyto látky bylo třeba podrobit halogenaci, konkrétně pak chloraci či bromaci, jelikož chlor i brom sejevily jako dobře odstupující skupiny. Výsledné 3-chlor-3-substituované chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**2**) a 3-brom-3-substituované chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**3**) byly podrobeny reakcím s kyanidy. Hlavním cílem práce bylo popsat průběh těchto reakcí, pokud možno optimalizovat jejich provedení vhodnou volbou reakčních podmínek a určit, zdali jsou tyto reakce vhodné pro přípravu výsledných 3-substituovaných-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrilů (**4**). V neposlední řadě bylo třeba produkty reakcí charakterizovat pomocí metod strukturní analýzy.

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

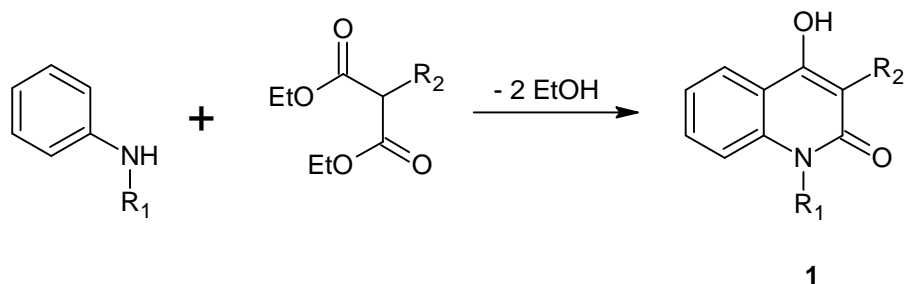
### 3 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM® SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Měření IČ spekter bylo realizováno na spektrometrech Mattson 3000 nebo Nicolet Avatar 380 technikou KBr tablet. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. NMR spektra byla měřena při 302 K na spektrometru Bruker Avance DPX 300 při frekvenci 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) resp. 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), nebo Bruker Avance III při 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Chemické posuny signálů jader  $^{13}\text{C}$  a  $^1\text{H}$  byly stanoveny vůči signálu  $^{13}\text{C}$  v DMSO-*d*6 (39.5 ppm) a  $\text{CDCl}_3$  (77 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici  $\delta$  (ppm). Multiplicity jsou označeny takto: *s* (singlet), *m* (multiplet).

## 4 PŘÍPRAVA VYBRANÝCH CHINOLONOVÝCH DERIVÁTŮ

### 4.1 Příprava 3-substituovaných-4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

Výchozí 3-substituované 4-hydroxy-2(1H)-ony, potřebné pro provádění dalších reakcí, byly připraveny kondenzací anilinu s diethylmalonátem.



Tabulka 1 – substituenty jednotlivých sloučenin

<b>1</b>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>a</b>	H	Ph
<b>b</b>	Me	Ph
<b>c</b>	Me	Bu
<b>d</b>	Me	Pr
<b>e</b>	Ph	Me
<b>f</b>	Ph	Et

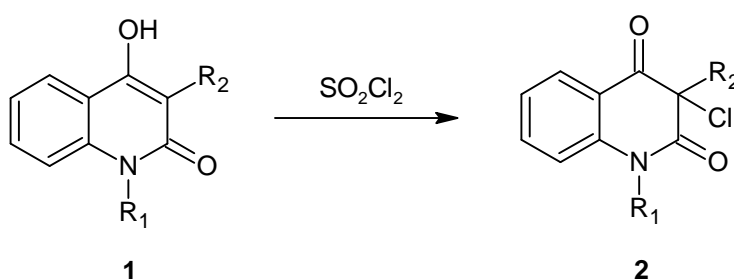
Reakce byla prováděna v kovové lázni při teplotách od 200 °C do 280 °C. Výtěžky se pohybovaly od 60 do 95 %. Reakce byla zastavena za 3 až 6 hodin, jakmile ustala destilace ethanolu. Nečistoty byly odstraněny extrakcí v toluenu. Čistý produkt byl vysrážen okyselením vodné fáze do mírně kyselé reakce. Tímto postupem byly připraveny sloučeniny **1a-f**.

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

Pro přípravu těchto sloučenin byly použity osvědčené postupy, které jsou popsány v odborné literatuře a často prováděny na Ústavu chemie.

### 4.2.1 Příprava 3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Pro přípravu chlorderivátů byly jako výchozí látky použity sloučeniny **1a-f** a jako chlorační činidlo byl použit sulfurychlorid. Celkem bylo připraveno 6 chlorderivátů **2a-f**, z toho derivát **2d** zatím není popsán v odborné literatuře.



Tabulka 2 – substituenty jednotlivých sloučenin

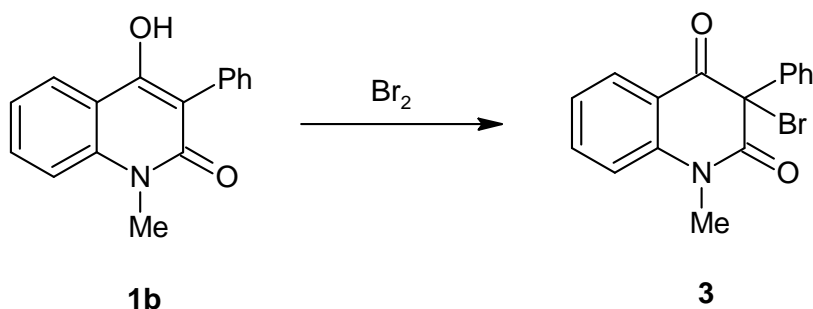
<b>1,2</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
<b>a</b>	H	Ph
<b>b</b>	Me	Ph
<b>c</b>	Me	Bu
<b>d</b>	Me	Pr
<b>e</b>	Ph	Me
<b>f</b>	Ph	Et

Výtěžky se pohybovali od 62 % do 95 %. V případě látky **2c** a **2d** se chlorderivát vyloučil jako olej a musel být extrahován do chloroformu. V některých případech produkt dle TLC vykazoval přítomnost výchozí látky a musel být přečištěn rekrystalizací v EtOH.



#### 4.2.2 Příprava 1-methyl-3-brom-3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu

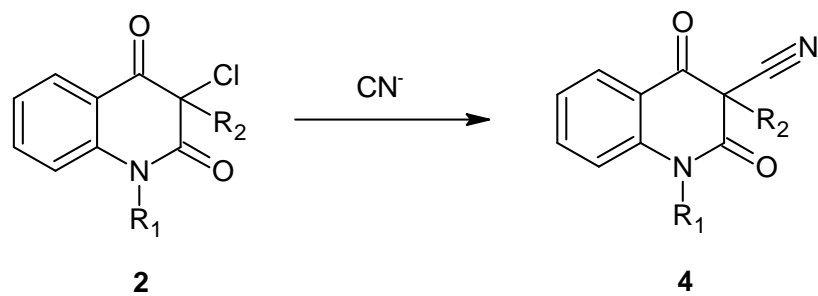
Vzhledem k tomu, že brom je při nukleofilních substitucích zpravidla lépe odstupujícím halogenem, byla u látky **1b** provedena bromace přidáváním bromu v kyselém prostředí.



Tímto způsobem byla připravena pouze jedna sloučenina **3**. Výtěžek reakce byl 74 %. Dle TLC byla v produktu stále přítomna výchozí látka a ten byl proto přečištěn rekrystalizací v benzenu. Vzhledem k tomu, že se v následujících nukleofilních substitucích neosvědčil brom jako lépe odstupující halogen a bromace se ukázala obtížněji proveditelná, bylo od dalšího použití bromderivátů upuštěno.

#### 4.3 Příprava 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrilů

V literatuře je popsáno několik chinolinových sloučenin s nitrilovou skupinou v poloze 3. K vytvoření těchto sloučenin byl ale vždy použit substituovaný karbonitril jako jedna z výchozích látek pro stavbu chinolinového skeletu [33, 34]. Nukleofilní substituce jako způsob zavedení této skupiny do polohy 3 popsán nebyl. Dle reakcí dosud prováděných na terciálních halogenderivátech se používala především aprotická polární rozpouštědla. Bylo ale možné najít i reakce prováděné v methanolu, či jiných protických rozpouštědlech [40]. Jako zdroj CN aniontu pro nukleofilní substituci byly vyzkoušeny soli kyseliny kyanovodíkové KCN a NaCN. Po několika pokusech byl z důvodu lepší rozpustnosti v používaných rozpouštědlech vybrán právě NaCN. Jako rozpouštědla byly z polárních aprotických rozpouštědel vyzkoušeny dimethylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF) a dimethylsulfoxid (DMSO). Z polárních protických rozpouštědel byl používán methanol. Takto byly jako substrát použity látky **2** se záměrem připravit látky **4a-f**.



Tabulka 3 – substituenty jednotlivých sloučenin

<b>2,4</b>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>a</b>	H	Ph
<b>b</b>	Me	Ph
<b>c</b>	Me	Bu
<b>d</b>	Me	Pr
<b>e</b>	Ph	Me
<b>f</b>	Ph	Et

## 5 PROVEDENÍ POKUSŮ

### 5.1 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony (1a-f)

V teoretické části bylo nastíněno několik postupů, jak tyto látky připravit pomocí cyklokondenzačních reakcí. Látky **1a-f** byly připraveny tak, že anilin, či příslušný N-substituovaný anilin (100 mmol) byl smíchán se substituovaným diethylmalonátem (105 mmol) v srdcové baňce a na kovové lázni byla směs zahřáta na 200 °C. Na baňku byla připevněna trubice s límcovým destilačním nástavcem s trubicí pro odvod ethanolu. Teplota, regulovaná termostatem, byla postupně zvyšována až na 290 °C. Z reakční směsi se po zahřátí začal uvolňovat ethanol. Množství oddestilového ethanolu je při vypočtení jeho teoretického výtěžku vhodným indikátorem průběhu reakce. Ta byla ponechána v chodu dokud neustala destilace ethanolu (3-5 hodin). Po ukončení reakce došlo při ochlazování k vykrytalizování produktu. Ten byl rozmíchán v 0,5M NaOH (300 ml) a toluenu (30 ml). Vznikl zakalený roztok, popřípadě roztok se sraženinou. V dělicí nálevce byl oddělen toluen a byla provedena dvojnásobná extrakce v toluenu (2x30 ml). Vodná fáze byla naředěna vodou na objem 0,8-2 l. Jestliže ani po naředění zákal nevytřel, byla vodná fáze zfiltrována. Filtrát byl za stálého míchání na magnetické míchačce vysrážen 10 % HCl do mírně kyselého pH. Vznikla bílá sraženina, která byla odfiltrována na fritě a vysušena. Experimentální údaje shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4 – experimentální údaje k přípravě sloučenin **1a-f**

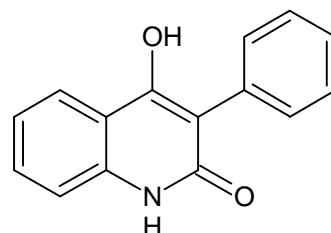
<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Teplota [°C]	m <sub>EIOH</sub> [g]	Reakční doba [h]	Výtěžek [%]
<b>a</b>	H	Ph	300	8,03	3	90
<b>b</b>	Me	Ph	300	-	3	95
<b>c</b>	Me	Bu	280	6,7	3	60
<b>d</b>	Me	Pr	260	7,53	4	80
<b>e</b>	Ph	Me	-	-	-	-
<b>f</b>	Ph	Et	-	-	-	-

Látky **1e** a **1f** byly připravovány na ústavu chemie ve velkém množství. 3-substituované 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony **1** jsou výchozími látkami vhodnými pro následnou halogenaci a přípravu 3-substituovaných 3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2**. Všechny reakce poskytovali poměrně vysoké výtěžky. Menší výtěžek u látky **1c**, který by se pravděpodobně zvýšil delším reakčním časem, indikuje i malý výtěžek ethanolu. V případě látky **1c** se po přečištění roztoku a jeho okyselení vysrážela i nečistota v podobě bílé kamenité látky. Ta byla odstraněna překrystalizováním produktu v ethanolu. V případě látky **1d** se objevila po okyselení nečistota ve formě nažloutlé lepivé látky. Tato látka byla odstraněna překrystalizováním produktu v benzenu.

**4-hydroxy-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on (1a).** Výtěžek 90 %, bílé krystaly. IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3284 (w), 3135 (w), 3058

(w), 3025 (w), 1949 (w), 1880 (w), 1806 (w), 1677 (m), 1646 (m), 1598 (w), 1546 (m), 1498 (m), 1473 (w), 1442 (m), 1405 (m), 1363 (w), 1349 (w), 1288 (m), 1241 (m), 1226 (w), 1176

(w), 1157 (w), 1145 (w), 1110 (m), 1072 (w), 1047 (w), 1031 (w), 975 (w), 867 (m), 833 (w), 790 (w), 759 (s), 690 (s), 674 (w), 661 (w), 557 (m), 536 (w), 509 (m), 474 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1a**.

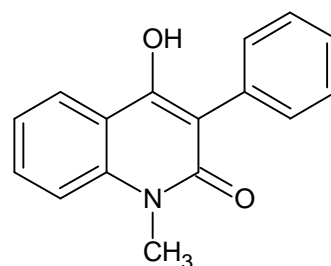


**4-hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on (1b).** Výtěžek 95 %, bíložluté krystaly. IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3060 (w),

3046 (w), 2954 (w), 2738 (w), 2657 (w), 2561 (w), 1940 (w), 1909 (w), 1882 (w), 1629 (s), 1581 (s), 1504 (m), 1457 (w), 1425 (w), 1328 (m), 1307 (m), 1251 (m), 1230 (m), 1166 (w),

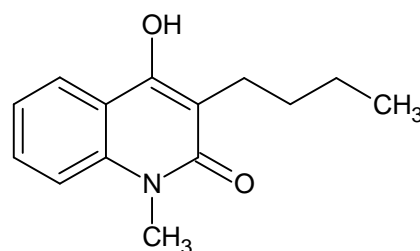
1143 (w), 1114 (w), 1064 (w), 1041 (w), 971 (w), 869 (w),

846 (w), 786 (w), 755 (s), 692 (s), 667 (w), 646 (w), 553 (w), 511 (m), 487 (w), 466 (w), 451 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1b**.



**4-hydroxy-1-methyl-3-butylchinolin-2(1*H*)-on (1c).**

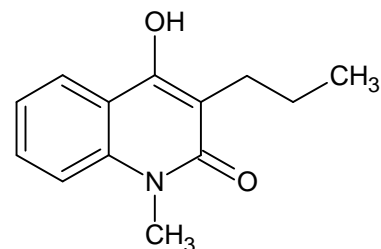
Výtěžek 60 %, bílé krystaly. IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3469 (w), 3151 (w), 3081 (w), 2954 (m), 2867 (w), 2850 (w), 1934 (w), 1905 (w), 1876 (w), 1785 (w), 1702 (w), 1633 (s), 1604 (s), 1581 (s), 1506 (m), 1465 (m), 1415



(m), 1374 (w), 1342 (m), 1320 (w), 1299 (w), 1280 (w), 1191 (s), 1157 (s), 1122 (w), 1106 (w), 1095 (w), 1081 (m), 1043 (w), 1006 (w), 941 (w), 904 (w), 850 (w), 808 (w), 777 (w), 748 (s), 680 (w), 663 (m), 619 (m), 555 (w), 524 (w), 497 (w), 470 (m), 453 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1c**.

**4-hydroxy-1-methyl-3-propylchinolin-2(1H)-on (1d).**

Výtěžek 80 %, bílé krystaly. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3463 (w), 3148 (w), 2960 (m), 2929 (w), 2871 (w), 1947 (w), 1914 (w), 1793 (w), 1716 (w), 1637 (s), 1606 (s), 1569 (s), 1511 (w), 1463 (m), 1434 (w), 1417 (w), 1392 (m), 1346 (m),



1334 (m), 1294 (w), 1276 (w), 1230 (s), 1164 (s), 1126 (w), 1099 (w), 1078 (w), 1051 (w), 1041 (w), 998 (w), 943 (w), 927 (w), 889 (w), 875 (w), 850 (w), 825 (w), 754 (s), 682 (m), 636 (m), 547 (w), 530 (w), 489 (w), 455 (w), 439 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1d**.

**4-hydroxy-3-methyl-1-fenylchinolin-2(1H)-on (1e).** Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB a byla potvrzena pomocí TLC, bodu tání a IČ jako identická se sloučeninou **1e**.

**4-hydroxy-3-methyl-1-ethylchinolin-2(1H)-on (1f).** Látka byla připravena na ústavu chemie FT UTB a byla potvrzena pomocí TLC, bodu tání a IČ jako identická se sloučeninou **1f**.

## 5.2 3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-diony

### 5.2.1 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony

10 mmol výchozího 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu bylo smícháno s 50 ml dioxanu. Vznikla bílá suspenze. Směs byla na magnetickém míchadle zahřata na 40 °C. Pipetou byl postupně po malých částech přidáván  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (24 mmol). V průběhu reakce byla teplota udržována v rozmezí 40-50 °C. Během přidávání  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  došlo postupně k vyčiření roztočku. Po přidání veškerého sulfurylchloridu byla směs ochlazena na pokojovou teplotu a nalita na ledovou tříšť (cca 200 g). Vyloučil se chlorderivát, který byl odsán na fritě, vysušen a byla u něj provedena TLC. V případě výskytu nečistot byl chlorderivát rekrystalizován v ethanolu a vysušen. Při chloraci látek **1c** a **1d** se produkt vyloučil ve formě oleje. U látek

**2c a 2d** byla po roztátí ledu směs vytřepána do chloroformu (3x30 ml), ten byl vysušen přidáním síranu sodného, zfiltrován a odpařen na vakuové odparce. Chlorderivát **2d** zatím nebyl popsán a byly proto u něj provedeny analýzy 2D NMR a MS. Chlorací byly připraveny látky **2a-f**. Menší výtěžky u látek **2c, d** byly způsobeny ztrátami při extrakci. Nevýhodou těchto látek je špatná manipulovatelnost, jejich výhodou potom lepší rozpustnost v následujících reakcích. Experimentální údaje shrnuje tabulka 5.

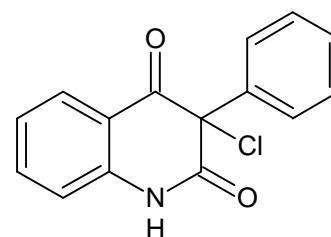
Tabulka 5 – experimentální údaje k přípravě sloučenin **2a-f**

<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Teplota [°C]	Reakční doba [min]	Výtěžek [%]
<b>a</b>	H	Ph	45	30	88
<b>b</b>	Me	Ph	45	35	91
<b>c</b>	Me	Bu	45	40	62*
<b>d</b>	Me	Pr	45	35	79*
<b>e</b>	Ph	Me	-	-	-
<b>f</b>	Ph	Et	45	25	95

\* látky získané jako olej

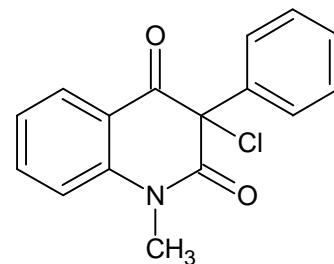
**3-chlor-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2a)**. Výtěžek 88

%, žluté krystaly. IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3201 (w), 3137 (w), 3079 (w), 3062 (w), 2991 (m), 2925 (m), 2871 (w), 2753 (w), 1982 (w), 1826 (w), 1716 (s), 1673 (s), 1612 (m), 1594 (m), 1508 (w), 1484 (s), 1452 (w), 1438 (w), 1398 (w), 1363 (s), 1319 (w), 1284 (w), 1251 (w), 1224 (w), 1193 (w), 1159 (m), 1118 (w), 1106 (w), 1058 (w), 1027 (w), 997 (w), 958 (w), 906 (w), 873 (m), 833 (m), 717 (w), 754 (s), 709 (w), 690 (m), 663 (m), 619 (w), 607 (m), 566 (w), 524 (w), 511 (w), 485 (w), 439 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2a**.



**3-chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2b).**

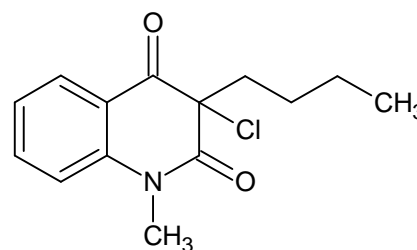
Výtěžek 91 %, žluté krystaly. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3077 (w), 3056 (w), 2944 (w), 2890 (w), 1976 (w), 1812 (w), 1714 (s), 1687 (s), 1602 (s), 1585 (w), 1488(w), 1471 (s), 1448 (w), 1417 (w), 1347 (s), 1307 (m), 1238 (w), 1172 (w), 1141 (w), 1060 (w), 1033 (w), 958 (w), 908 (w), 860 (w), 815 (m), 771



(w), 755 (m), 719 (w), 694 (m), 665 (w), 586 (w), 561 (w), 526 (w), 501(w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2b**.

**3-butyl-3-chlor-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2c).**

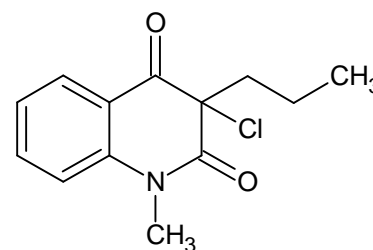
Výtěžek 62 %, žlutý olej. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3085 (w), 2958 (m), 2935 (m), 2871 (w), 2362 (w), 1706 (s), 1673 (s), 1602 (s), 1492 (m), 1473 (s), 1427 (w), 1359 (s), 1301 (m), 1255 (w), 1170 (w), 1120 (w),



1108 (w), 1089 (w), 1051 (w), 1031 (w), 1002 (w), 995 (w), 958 (w), 944 (w), 833 (w), 817 (w), 763 (s), 750 (m), 671 (w), 642 (w), 528 (w), 507 (w), 455 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2c**.

**3-chlor-1-methyl-3-propylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2d).**

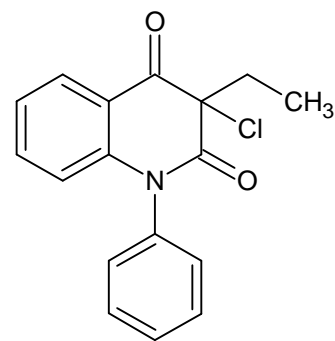
Výtěžek 79 %, žlutý olej. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3085 (w), 2964(m), 2937 (w), 2875 (w), 2362 (w), 2343 (w), 1706 (s), 1673 (s), 1602 (s), 1492 (m), 1473 (s) 1428 (w), 1359 (s), 1303 (m), 1259 (w), 1170 (w), 1120 (w), 1105



(m), 1087 (w), 1049 (w), 1027 (w), 993 (m), 958 (w), 902 (w), 840 (w), 765 (s), 750 (m), 669 (w), 642 (w), 528 (w) 511 (w), 453 (w); HRMS (ESI+): Pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2^+$  [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 252,0713. <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 0,91-0,93 (m, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 2,38-2,41 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,05-8,07 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 14,04, 18,50, 30,50, 39,26, 67,40, 115,15, 119,50, 123,75, 129,03, 136,73, 142,24, 167,30, 188,52 ppm.

**3-chlor-1-fenyl-3-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2e).** Látka byla připravena na ÚCH FT UTB a byla potvrzena pomocí TLC, bodu tání a IČ jako identická se sloučeninou **2e**.

**3-chlor-3-ethyl-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2f).** Výtěžek 92 %, žluté krystaly. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3365 (w), 3064 (w), 2992 (w), 2944 (w), 2886 (w), 1708 (s), 1677 (s), 1600 (s), 1581 (m), 1540 (w), 1492 (s), 1465 (s), 1425 (w), 1380 (w), 1344 (s), 1307 (m), 1290 (m), 1261 (w), 1249 (m), 1197 (w), 1168 (w), 1139 (w), 1116 (w), 1108 (w), 1062 (w), 1025 (w), 946 (w), 898 (w), 867 (w), 844 (w), 819 (w), 769 (w), 759 (m), 740 (w), 700 (m), 669 (w), 638 (m), 619 (w), 553 (w), 534 (w), 514 (w) 453 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2f**.



### 5.2.2 3-brom-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion

Vzhledem k tomu, že brom je v nukleofilních substitucích zpravidla lépe odstupující halogenem, byla jedna z látek (**1b**) podrobena bromaci.

10 mmol **1b** bylo rozpuštěno ve 100 % ledové  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (50 ml). Vznikla bílá suspenze, do které byl za stálého míchání po částech pipetou přikapáván  $\text{Br}_2$  (0,56 ml). Roztok se postupně zbarvil do oranžova. Po přidání veškerého  $\text{Br}_2$  byla směs ponechána 40 minut reagovat. Poté byla nalita na ledovou tříšť (cca 200 g), kde došlo k vyloučení žlutých krystalů. Jakmile se led rozpustil, byl roztok zfiltrován přes fritu a vysušen. Dle TLC obsahoval i nezreagovanou výchozí látku **1b** a byl proto překrytalizován v benzenu. Takto byla připravena látka **3**. Experimentální data shrnuje tabulka 6.

Tabulka 6 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny **3**

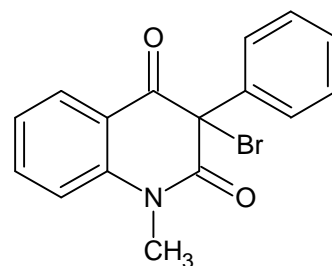
<b>3</b>	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Teplota [°C]	Reakční doba [min]	Výtěžek [%]
<b>a</b>	Me	Ph	21	50	74

Protože se bromace ukázala být hůře proveditelná než chlorace a následující reakce neprobíhaly lépe než s chlorem, bylo od dalšího použití bromderivátů upuštěno.

**3-brom-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3).** Výtěžek 74 %, žluté krystaly. IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3110 (w), 3056 (w), 2944 (w), 2890 (w), 1974 (w), 1812 (w), 1704 (s), 1666 (s), 1625 (w), 1598 (s), 1469 (s), 1444 (w), 1419 (w), 1351 (s), 1332 (w), 1303 (m),

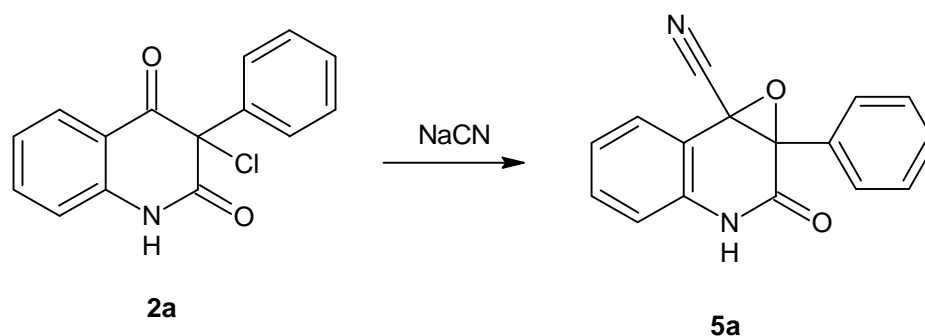


1255 (w), 1240 (w), 1226 (w), 1209 (w), 1168 (w), 1135 (m), 1089 (w), 1052 (w), 1033 (w), 1002 (w), 954 (w), 896 (w), 873 (w), 856 (w), 800 (w), 767 (w), 755 (w), 742 (s), 721 (w), 694 (m), 663 (w), 646 (w), 624 (w), 603 (w), 578 (w), 545 (w), 514 (w), 457 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3**.



### 5.3 Reakce 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s kyanidy

#### 5.3.1 3,4-epoxy-3-fenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5a)

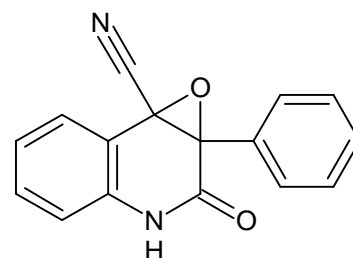


Výchozí chlorderivát **2a** (3 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (15 ml). **2a** není za laboratorní teploty v methanolu rozpustný a směs proto musela být zahřata na teplotu 60 °C. NaCN (3,5 mmol) bylo rozpuštěno v methanolu (4 ml) a postupně přikapáváno do reakční směsi. Doba přikapávání NaCN byla asi 2 hodiny. Reakce byla ponechána běžet dokud dle TLC nebylo množství eduktu velmi malé (72 hodin). Pro urychlení reakce byla směs zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem na teplotu 50 °C. Po ukončení reakce byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a nalita na ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po nalití směsi na led se vyloučil produkt **5a** ve formě bílooranžových krystalů. Po rozpuštění ledu byla směs zfiltrována na fritě a produkt vysušen.

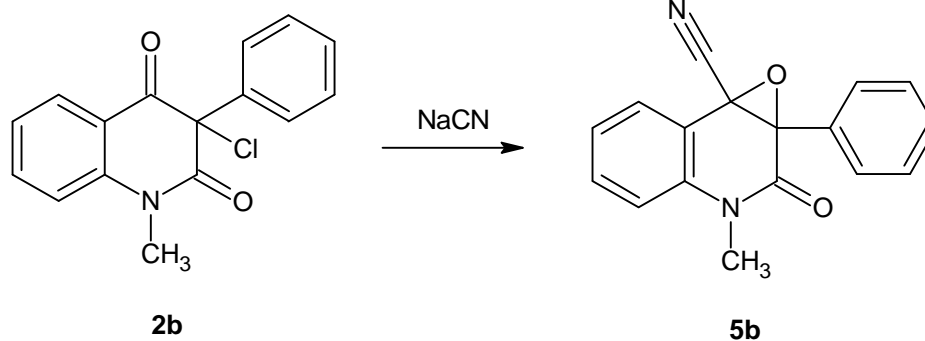
Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna. Rekrystalizace nebyla možná v žádném ze zkoušených rozpouštědel a byla proto provedena sloupcová chromatografie. Jako stacionární fáze byl použit silikagel (viz. použité analytické metody a

přístroje) a jako mobilní fáze byl použit chloroform. Po rozdělení látek byl chloroform odpařen na vakuové odparce a jednotlivé podíly zváženy.

**3,4-epoxy-3-fenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5a).** Výtěžek 20 %, bílé krystaly, b.t. 235 – 239 °C, IČ spektrum ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3212 (w), 3118 (w), 3068 (w), 2994 (w), 2929 (w), 2875 (w), 2250 (w), 1959 (w), 1808 (w), 1698 (s). 1616 (w), 1598 (m), 1496 (m), 1450 (w), 1438 (w), 1398 (w), 1355 (w), 1290 (w), 1255 (w), 1214 (w), 1047 (w), 1018 (w), 1004 (w), 989 (w), 910 (w), 892 (w), 881 (w), 829 (w), 755 (s), 698 (m), 684 (w), 657 (w), 588 (m), 499 (w), 482 (w), 449 (w). Pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  (262,26) vypočteno: 73,27 %C, 3,84 %H, 10,68 %N; nalezeno: 72,47 %C, 3,82 %H, 10,49 %N. HRMS (ESI+): Pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$  [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 263,0750; nalezeno: 263,0815. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7,15-7,17 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,63-7,64 (m, 2H), 7,77-7,78 (m, 1H), 11,31 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 59,03, 65,99, 113,77, 114,43, 116,20, 122,87, 127,84, 128,03, 128,41, 129,49, 130,50, 132,05, 136,82, 163,50 ppm.



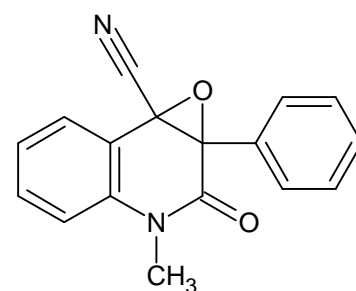
### 5.3.2 3,4-epoxy-3-fenyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5b)



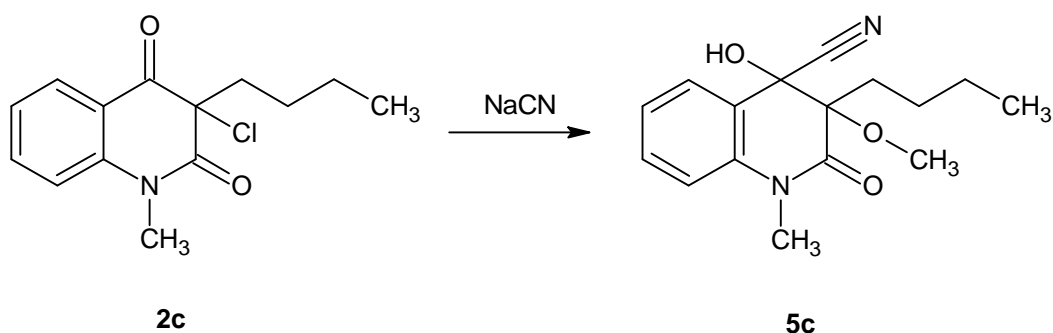
Výchozí chlorderivát **2b** (3 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (15 ml). **2b** není za laboratorní teploty v methanolu rozpustný a směs proto musela být zahřáta na teplotu 55 °C. NaCN (3,5 mmol) bylo rozpuštěno v methanolu (4 ml) a postupně přikapáváno do reakční směsi. Doba přikapávání NaCN byla asi 60 minut. Po přidání veškerého NaCN se z reakční směsi vysrážel produkt **5b** ve formě bílých krystalků. Dle TLC ze směsi vymizel edukt po vysrážení produktu a proto byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a nalita na

ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po rozpuštění ledu byla směs zfiltrována na fritě a produkt vysušen. Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna. Byla překrytalizována v benzenu, produkt odsán na fritě a vysušen.

**3,4-epoxy-3-fenyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5b).** Výtěžek 29 %, bílé krystaly, b.t. 219 – 225 °C, IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3328 (w), 3126 (w), 3089 (w), 3039 (w), 2952 (w), 2890 (w), 2250 (w), 1959 (w), 1922 (w), 1806 (w), 1673 (s), 1604 (m), 1589 (w), 1504 (w), 1471 (m), 1448 (w), 1417 (w), 1355 (m), 1319 (w), 1303 (w), 1278 (w), 1230 (w), 1174 (w), 1141 (m), 1060 (w), 1051 (w), 1025 (w), 1014 (w), 964 (w), 906 (w), 885 (w), 836 (w), 757 (s), 736 (w), 701 (m), 647 (m), 549 (w), 501 (w), 480 (w), 457 (w). Pro C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (262,26) vypočteno: 73,90 %C, 4,38 %H, 10,14 %N; nalezeno: 73,78 %C, 4,41 %H, 10,06 %N. HRMS (ESI<sup>+</sup>): Pro C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 277,0907; nalezeno: 277,0971. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 3,34 (s, 3H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,63 (s, 2H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR: δ = 30,24, 58,91, 65,75, 113,65, 115,38, 116,14, 123,26, 127,74, 128,02, 128,32, 128,75, 129,48, 131,04, 132,34, 138,01, 163,21 ppm.



### 5.3.3 3-butyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5c)



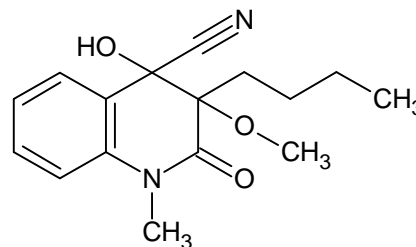
Výchozí chlorderivát **2c** (3 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (12 ml). NaCN (3,5 mmol) bylo rozpuštěno v methanolu (4 ml) a postupně přikapáváno do reakční směsi. Doba přikapávání NaCN byla asi 20 minut. Reakce byla ponechána běžet dokud dle TLC nevy-

mizel edukt (3 hodiny). Pro urychlení reakce byla směs zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem na teplotu 40 °C. Po ukončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a nalita na ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po nalití směsi na led se vyloučil produkt **5c** ve formě oleje. Po rozpuštění ledu byla směs v dělicí nálevce vytřepána do chloroformu (3x30 ml), do kterého dle TLC přešel produkt. Chloroformové podíly byly slity do jednoho, vysušeny síranem sodným a chloroform byl odpařen na vakuové rotační odparce.

Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna. Rekrystalizace nebyla možná v žádném ze zkoušených rozpouštědel a byla proto provedena sloupcová chromatografie. Jako stacionární fáze byl použit silikagel (viz. použité analytické metody a přístroje) a jako mobilní fáze byl použit chloroform. Po rozdělení látek byl chloroform odpařen na vakuové rotační odparce.

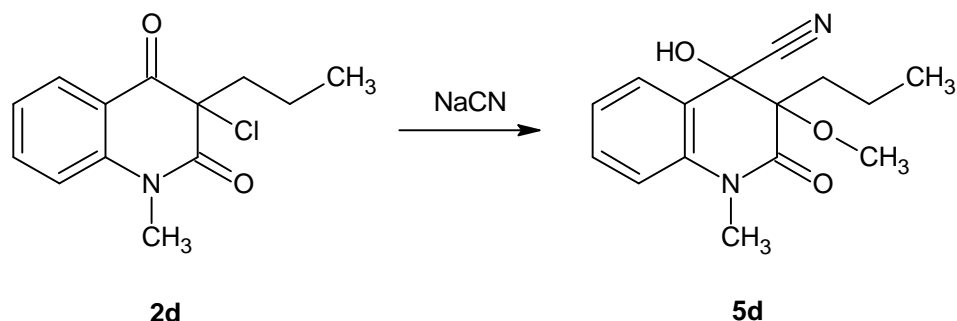
### **3-butyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-**

**karbonitril (5c).** Výtěžek 65 %, nažloutlé krystaly, b.t. 71 – 80 °C, IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3315 (s), 3023 (w), 2996 (w), 2954 (s), 2931 (s), 2871 (m), 2254 (w), 1963 (w), 1666 (s), 1629 (w), 1606 (s), 1508 (w), 1475 (s), 1434 (s), 1415 (w), 1398 (w), 1374 (s), 1340 (s), 1315 (w), 1288 (w), 1261 (m), 1220 (m), 1187 (w), 1137 (w), 1118 (m), 1089 (w), 1068 (s), 1029 (m), 1000 (m), 954 (w), 929 (s), 910 (w), 894 (w), 879 (w), 808 (w), 781 (w), 755 (s), 738 (m), 715 (w), 688 (w), 646 (w), 597 (m), 545 (w), 514 (w), 489 (w), 462 (w). Pro



$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256,29) vypočteno: 70,29 %C, 6,29 %H, 10,93 %N; nalezeno: 65,78 %C, 6,98 %H, 9,56 %N. HRMS (ESI<sup>+</sup>): Pro  $C_{15}H_{17}N_2O_2^+$  [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 257,1219; nalezeno: 289,1547. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 0,82-0,85 (*m*, 3H), 1,29-1,35 (*m*, 5H), 2,26-2,32 (*m*, 1H), 3,38 (*s*, 3H), 3,80 (*s*, 3H), 7,17-7,28 (*m*, 1H), 7,30-7,32 (*m*, 2H), 7,51-7,54 (*m*, 1H), 8,68 (*s*, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 13,63, 22,25, 26,49, 28,18, 19,71, 53,30, 64,20, 65,95, 115,59, 118,17, 122,70, 129,10, 130,78, 138,13, 163,98, 164,14 ppm.

### 5.3.4 4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (**5d**)

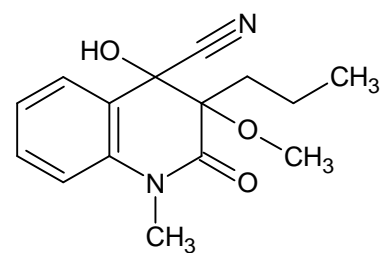


Výchozí chlorderivát **2d** (3,2 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (12 ml). NaCN (3,5 mmol) bylo rozpuštěno v methanolu (4 ml) a postupně přikapáváno do reakční směsi. Doba přikapávání NaCN byla asi 15 minut. Reakce byla ponechána běžet dokud dle TLC nebylo množství eduktu velmi malé (20 hodin). Pro urychlení reakce byla směs zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem na teplotu 50 °C. Po ukončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a nalita na ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po nalití směsi na led se vyloučil produkt **5d** ve formě oleje. Po rozpuštění ledu byla směs v dělicí nálevce vytřepána do chloroformu (3x30 ml), do kterého dle TLC přešel produkt. Chloroformové podíly byly slity do jednoho, vysušeny síranem sodným a chloroform byl odpařen na vakuové rotační odparce.

Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna. Rekrystalizace nebyla možná v žádném ze zkoušených rozpouštědel a byla proto provedena sloupcová chromatografie. Jako stacionární fáze byl použit silikagel (viz. použité analytické metody a přístroje) a jako mobilní fáze byl použit chloroform. Po rozdělení látek byl chloroform odpařen na vakuové rotační odparce.

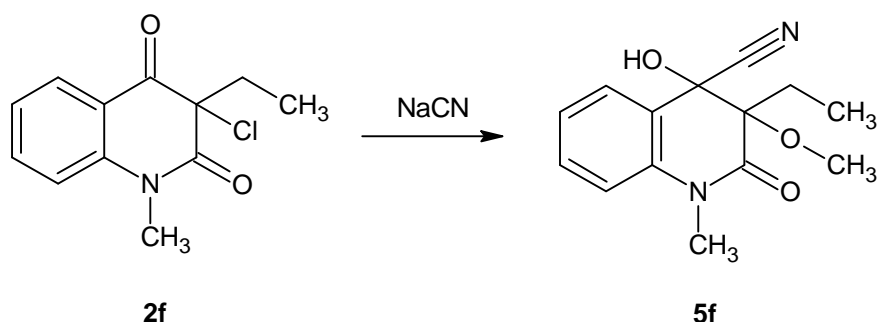
### 4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-

**karbonitril (5d).** Výtěžek 67 %, nažloutlé krystaly, b.t. 60 – 67 °C, IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3318 (s), 3126 (w), 3093 (w), 3077 (w), 3052 (w), 3025 (w), 2989 (w), 2960 (m), 2946 (m), 2927 (m), 2873 (m), 2281 (w), 2022 (w), 1957 (w), 1670 (s), 1604 (s), 1506 (w), 1471 (s), 1442 (s), 1423 (w),



1380 (s), 1361 (m), 1347 (s), 1317 (w), 1301 (w), 1292 (w), 1274 (w), 1232 (s), 1209 (w), 1193 (m), 1170 (w), 1143 (w), 1122 (s), 1110 (w), 1085 (s), 1052 (m), 1025 (m), 998 (m), 941 (w), 912 (m), 898 (w), 871 (m), 823 (w), 802 (w), 755 (s), 740 (w), 711 (m), 688 (w), 642 (w), 609 (m), 595 (w), 547 (w), 516 (w), 470 (m), 437 (w). Pro  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  (242,27) vypočteno: 69,41 %C, 5,82 %H, 11,56 %N; nalezeno: 65,46 %C, 6,66 %H, 10,02 %N. HRMS (ESI+): Pro  $C_{14}H_{13}N_2O_2^+$   $[(M+H)^+]$  vypočteno 243,1063; nalezeno: 275,1387.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  = 0,86-0,89 (*m*, 3H), 1,40-1,41 (*m*, 3H), 2,24-2,27 (*m*, 1H), 3,38 (*s*, 3H), 3,80 (*s*, 3H), 7,17-7,20 (*m*, 1H), 7,30-7,32 (*m*, 2H), 7,50-7,54 (*m*, 1H), 8,68 (*s*, 1H) ppm.  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  = 14,24, 17,91, 29,72, 30,63, 53,37, 64,09, 65,99, 115,59, 118,17, 122,69, 129,10, 130,79, 138,13, 164,00, 164,19 ppm.

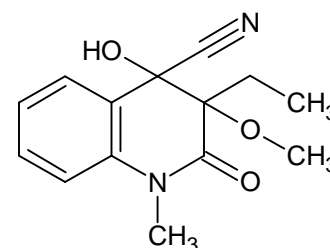
### 5.3.5 3-ethyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5f)



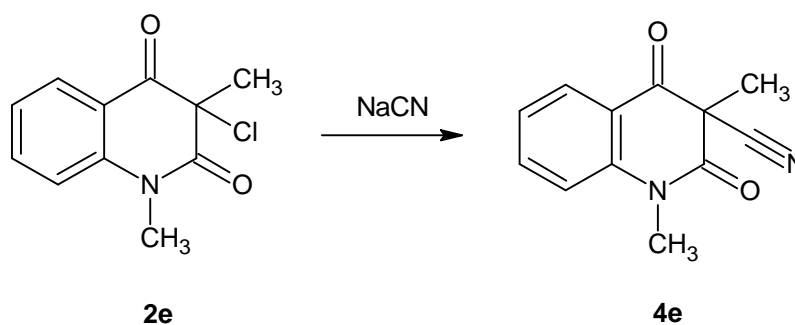
Výchozí chlorderivát **2f** (3,2 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (40 ml). **2f** není za laboratorní teploty v methanolu rozpustný a směs proto musela být zahřáta na teplotu 55 °C. NaCN (3,5 mmol) bylo rozpuštěno v methanolu (4 ml) a postupně přikapáváno do reakční směsi. Doba přikapávání NaCN byla asi 90 minut. Reakce byla ponechána běžet dokud dle TLC nebylo množství eduktu velmi malé (27 hodin). Pro urychlení reakce byla směs zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem na teplotu 50 °C. Po ukončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a nalita na ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po nalití směsi na led se vyloučil produkt **5f** ve formě krystalů. Po rozpuštění ledu byla směs zfiltrována na fritě a produkt vysušen.

Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna rekrystalicí v ethanolu. Krystaly byly odsáty na fritě a vysušeny.

**3-ethyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril (5f).** Výtěžek 35 %, bílé krystaly, b.t. 129 – 132 °C, IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3305 (s), 3054 (w), 3021 (w), 2985 (w), 2938 (m), 2884 (w), 2848 (w), 2238 (w), 1957 (w), 1878 (w), 1673 (s), 1664 (s), 1604 (m), 1504 (m), 1488 (w), 1463 (m), 1438 (m), 1371 (s), 1346 (s), 1328 (w), 1313 (w), 1290 (w), 1282 (w), 1238 (w), 1218 (w), 1189 (w), 1132 (w), 1103(w), 1083 (s), 1058 (m), 1010 (w), 952 (w), 941 (w), 914 (w), 894 (w), 869 (m), 831 (w), 804 (w), 754 (s), 711 (m), 696 (w), 649 (w), 632 (w), 619 (w), 593 (w), 557 (w), 526 (w), 507 (w), 495 (w), 474 (w), 437 (w). Pro C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (290,32) vypočteno: 74,47 %C, 4,86 %H, 9,65 %N; nalezeno: 71,72 %C, 5,71 %H, 8,81 %N. HRMS (ESI+): Pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 291,1063; nalezeno: 323,1390. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 1,00-1,04 (*m*, 3H), 1,45-1,49 (*m*, 1H), 2,26-2,31 (*m*, 1H), 3,85 (*s*, 3H), 6,22-6,24 (*m*, 1H), 7,13-7,19 (*m*, 2H), 7,29-7,32 (*m*, 1H), 7,36-7,37 (*m*, 2H), 7,52-7,55 (*m*, 1H), 7,58-7,62 (*m*, 2H), 8,77 (*s*, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR: δ = 9,06, 21,75, 53,39, 65,23, 66,18, 116,30, 117,98, 122,81, 128,65, 128,89, 129,23, 129,38, 130,24, 130,26, 130,42, 137,17, 139,40, 163,94, 164,15 ppm.



### 5.3.6 3-methyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril (4e)

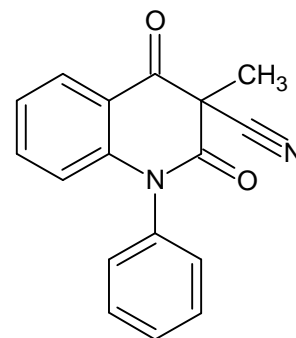


Výchozí chlorderivát **2e** (3,2 mmol) byl rozpuštěn v DMF (12,8 ml). Reakce byla zahájena v ledové lázni s přidávkem NaCl (-7 °C) a NaCN (3,5 mmol) byl přisypáván ve formě prášku. V průběhu reakce potom došlo k rozpuštění ledu a teplota vystoupala na konečných 22 °C. Doba přidávání NaCN byla asi 2 hodiny. NaCN se po přidávání roz-pouštěl pomalu a na dně tvořil hromádky. Reakce byla ponechána běžet dokud dle TLC nebylo množství eduktu velmi malé (4 hodiny). Po ukončení reakce byla směs nalita na

ledovou tříšť (cca 50 g) a baňka byla vymyta dalšími kousky ledu. Po nalití směsi na led se vyloučil produkt **4e** ve formě krystalů. Po rozpuštění ledu byla směs zfiltrována na fritě a produkt vysušen.

Výsledná sloučenina obsahovala nečistoty a musela být proto přečištěna rekrystalizací v ethanolu. Krystaly byly odsáty na fritě a vysušeny.

**3-methyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril (4e).** Výtěžek 23 %, bílé krystaly, b.t. 187 – 195 °C. IČ spektrum (cm<sup>-1</sup>): 3380 (w), 3081 (w), 3039 (w), 3006 (w), 2948 (w), 2235 (m), 1961 (w), 1887 (w), 1722 (s), 1685 (s), 1596 (s), 1492 (m), 1459 (s), 1373 (m), 1336 (s), 1313 (m), 1299 (m), 1251 (m), 1203 (w), 1159 (w), 1133 (w), 1099 (w), 1070 (w), 1024 (w), 962 (w), 914 (w), 856 (w), 779 (w), 754 (m), 732 (w), 701 (m), 692 (w), 661 (w), 646 (w), 565 (w), 538 (w), 512 (w). Pro C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (276,29) vypočteno: 73,90 %C, 4,38 %H, 10,14 %N; nalezeno: 73,518 %C, 4,44 %H, 10,03 %N. HRMS (ESI+): Pro C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] vypočteno 277,0899; nalezeno: 277,0972. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 3,25 (s, 3H), 6,37-6,38 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR: δ = 24,85, 56,02, 116,85, 116,95, 117,91, 123,45, 127,63, 128,82, 129,16, 129,26, 130,08, 130,37, 136,33, 136,95, 143,57, 165,95, 187,64 ppm.





## 6 VÝSLEDKY A DISKUZE

### 6.1 3-chlor-1-methyl-3-propylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2d**)

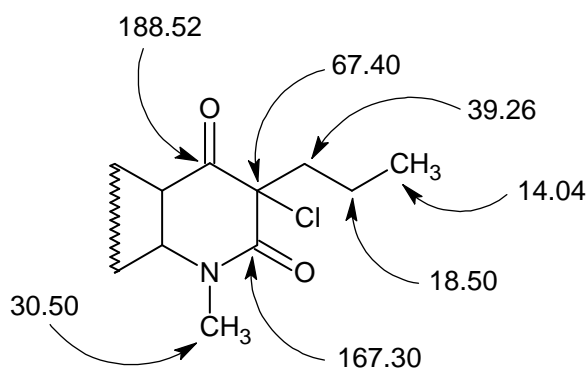
Výchozími látkami pro přípravu všech halogenderivátů byly sloučeniny **1**. Chlorací z nich potom byly připraveny odpovídající chlorderiváty **2**. Tyto chlorderiváty byly následně použity jako výchozí látky pro následující reakce. Látka 1-methyl-3-chlor-3-propylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**2d**) dosud nebyla popsána a byla proto odeslána na analýzy 2D NMR a MS.

Předpokládanou strukturu **2d** potvrdilo <sup>1</sup>H NMR spektrum, kde do aromatické oblasti spadají 4 multiplety přiřazené aromatickým protonům (7,20-8,07 ppm). V této oblasti se nachází i signál chloroformu, který byl pro měření použit jako solvent. Signály vodíků propylového substituentu na C-3 a methylového na N-1 rezonují v oblasti 0,91-3,53 ppm. Ve spektru je přítomen i signál s posunem 3,70 ppm, který pravděpodobně náleží reziduálnímu dioxanu, ve kterém byla chlorace prováděna, a který nebyl zcela odstraněn. Ten dle tabulek [45] rezonuje v chloroformu při 3,71 ppm.

Jeho přítomnost byla potvrzena i v <sup>13</sup>C NMR spektru, kde dle literatury [45] poskytuje signál s posunem 67,14 ppm. Ve spektru sloučeniny **2d** jsou signály 67,07 a 67,40 ppm. Pomocí 2D NMR spektra bylo určeno, že signál dioxanu má chemický posun 67,07 ppm. Signál 67,40 ppm pak patří kvartérnímu uhlíku C-3. Charakteristické jsou i píky karbonylových uhlíků (C=O) s posuny 167,30 a 188,52 ppm. Přesné přiřazení signálů vybraných atomů znázorňuje obrázek 3.

Obrázek 3 - přiřazení vybraných signálů

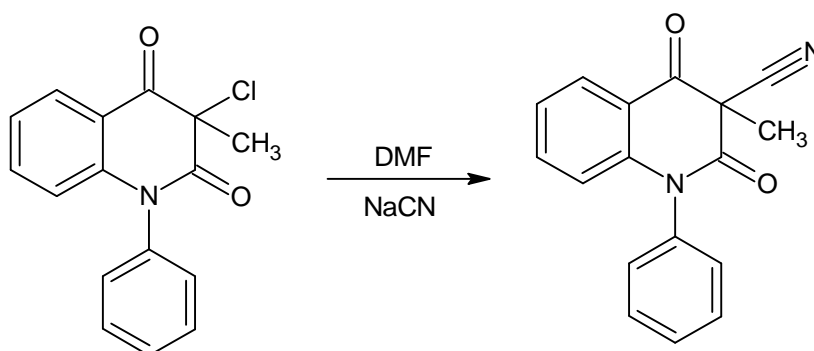
v <sup>13</sup>C NMR spektru látky **2d**



## 6.2 Reakce 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy

Lze předpokládat, že atom chloru na 3-substituovaném-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu bude reagovat s nitrilovou skupinou kyanidu a podstupovat nukleofilní substituci. Výsledky ukázaly, že klíčová je pro tuto reakci volba rozpouštědla a substituent v poloze 3. Po provedení strukturních analýz bylo zjištěno, že pouze nukleofilní substituce provedená v DMF poskytuje očekávaný produkt **4e** a sice 3-methyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Při ostatních reakcích, které byly prováděny v methanolu dochází k vedlejším reakcím, kterých se účastní právě methanol. Rozhodující vliv na to, jak bude výsledný produkt vypadat má při reakci s methanolem i substituent v poloze 3. Jeho struktura stabilizuje nebo destabilizuje vznikající karbokationt a ovlivňuje tak reakce na uhlících C-3 a C-4.

Jako nejvhodnější se tedy jeví použití aprotických polárních rozpouštědel. Ze zkoušených rozpouštědel (DMF, DMSO, THF) nejvíce vyhovoval právě DMF, který ale pouze v případě látky **4e** poskytoval krystalickou látku. V ostatních případech vznikaly tmavé mazlavé látky, se kterými se dále špatně pracovalo, a které byly sloupcovou chromatografií obtížně dělitelné. Dalším z teoreticky vhodných rozpouštědel, by mohl být dichlormethan, který byl dle odborné literatury [34] používán při podobných nukleofilních substitucích. V případě reakce **2e** s kyanidem sodným v DMF vzniká očekávaný produkt **4e**. Experimentální údaje shrnuje tabulka 7.



Tabulka 7 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny **4e**

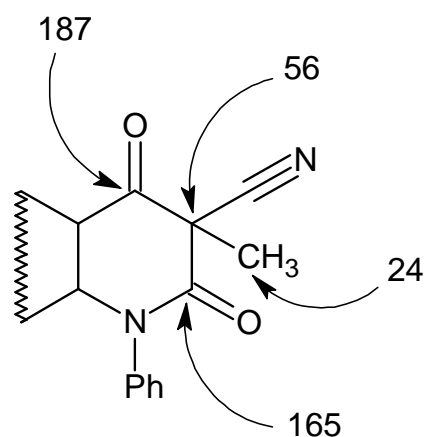
<b>4</b>	Teplota [°C]	Doba přidávání NaCN [h]	Reakční doba [h]	Výtěžek [%]
<b>e</b>	-7 → 22	2	4	23

Nízký výtěžek byl zřejmě způsoben ztrátami při dvojnásobné rekrystalizaci produktu. Z analýzy IČ spektra je patrná neobvykle silná vibrace nitrilové skupiny při  $2235\text{ cm}^{-1}$ . Charakteristické jsou i vibrace aromatických skupin (CH) v oblasti  $2879\text{--}3081\text{ cm}^{-1}$  a také silné vibrační pásy dvou karbonylových skupin (C=O) v oblasti  $1685\text{ a }1722\text{ cm}^{-1}$ .

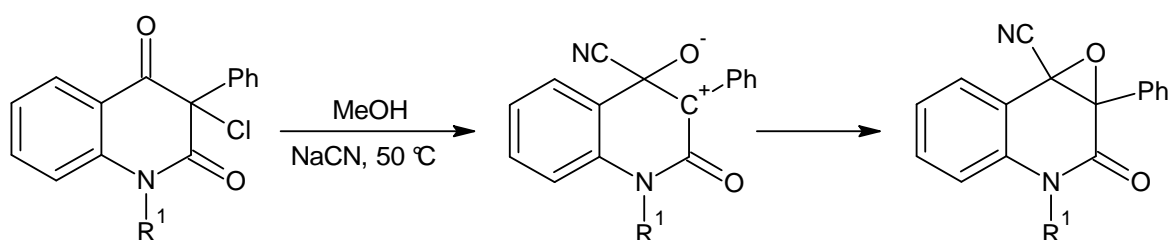
Také hmotnostní spektrometrie potvrdila strukturu látky **4e** píkem molekulového iontu  $(M+H)^+$ , jehož  $m/z$  je 277.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru je mimo aromatickou oblast pouze jeden signál přiřaditelný methylovým vodíkům ( $\text{CCH}_3$ ). Další signály mimo aromatickou oblast s posunem 2,5 a 3,3 ppm jsou pravděpodobně signály DMSO a vody a nenáleží molekule. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru jsou mimo aromatickou oblast patrné dva signály karbonylových uhlíků (C=O), dále signál zmíněného methylového uhlíku a aromatického kvartérního uhlíku (C-3). Přesné přiřazení všech signálů  $^{13}\text{C}$ , stejně jako signálu uhlíku nitrilové skupiny ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), který se nachází v aromatické oblasti, nebylo možné neboť nebyly provedeny HSQC a HMBC experimenty. Přiřazení signálů vybraných atomů v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru znázorňuje obrázek 4.

Obrázek 4 - přiřazení vybraných signálů v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru látky **4e**



V případě použití methanolu jako rozpouštědla, rozhoduje o konečné podobě produktu s největší pravděpodobností substituent v poloze 3. V případě látek **5a**, **b** je na uhlíku C-3 navázán fenyl. Pravděpodobně tedy dochází k tomu, že fenyl v reakci delokalizací elektronů stabilizuje vznikající karbokationt a brání tak navázání kyanoskupiny a methoxyskupiny do polohy 3. Kyanoskupina se váže na uhlík C-4 a karbokationt vytváří cyklus s elektronodorním kyslíkem na C-4. Vzniká tak 3,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-3-fenylchinolin-4-karbonitril. Experimentální údaje shrnuje tabulka 8.



Tabulka 8 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny **5a,b**

<b>5</b>	R <sup>1</sup>	Teplota [°C]	Doba přidávání NaCN [h]	Reakční doba [h]	Výtěžek [%]
<b>a</b>	H	60	2	72	20
<b>b</b>	Me	55	1	1	29

Snížení výtěžků lze přičíst rekrytalizaci produktu **5b** a přítomným ztrátám. U látky **5a** potom docházelo ke ztrátám při provádění sloupcové chromatografie a čištění produktu od vedlejších látek, které vznikaly.

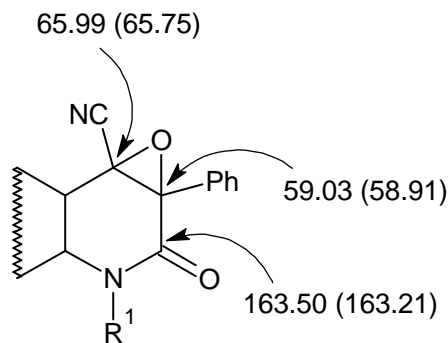
Částečnému určení struktury napomohly opět některé vibrační pásy IČ spekter, charakteristické pro jednotlivé funkční skupiny. U obou sloučenin jsou IČ spektra vzhledem k jejich struktuře prakticky totožná. Nitrilová skupina poskytuje signál u obou sloučenin ve stejné vlnové délce 2250 cm<sup>-1</sup>. Na rozdíl od sloučeniny **4e** je v IČ spektrech sloučenin **5a**, **b** přítomen jen jeden silný vibrační pás charakteristický pro karbonylovou skupinu (C=O). U sloučeniny **5a** se nachází ve vlnočtu 1698 cm<sup>-1</sup> a u sloučeniny **5b** ve vlnočtu 1673 cm<sup>-1</sup>. Rozdílný posun je nejspíše způsoben methylovou skupinou na sousedním atomu dusíku. Aromatická část sloučenin vibruje v oblastech 2875 – 3212 cm<sup>-1</sup>.

Vzhledem k tomu, že sumární vzorec je stejný jako u sloučenin, jejichž vznik byl předpokládán, tak u sloučenin, které reálně vznikaly, byly výsledky elementární analýzy i hmotnostní spektrometrie poněkud matoucí, neboť stejné výsledky by poskytovaly i očekávané deriváty 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrilů, které ve skutečnosti nevznikaly. MS spektra tedy zobrazují píky molekulových iontů  $(M+H)^+$  s hodnotou  $m/z$  263 (**5a**) a 277 (**5b**).

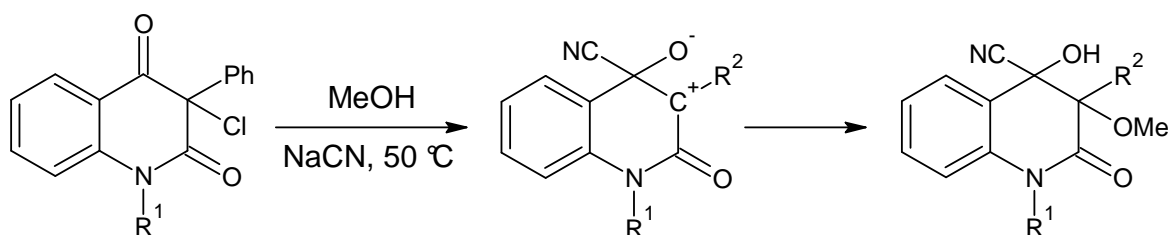
Ani  $^1\text{H}$  NMR spektrum nepřineslo detailnější informace o struktuře látek v oblastech uhlíků C-3 a C-4. Signály zde poskytují uhlíky v aromatické oblasti 7,15-7,87 ppm, dále pak vodík (NH) sloučeniny **5a** s velmi výrazným posunem (11,31 ppm) a methylenové vodíky ( $\text{NCH}_2$ ) sloučeniny **5b** s intenzitou 3,18 a posunem 3,34 ppm. Přítomny jsou tak jako u všech  $^1\text{H}$  NMR spekter charakteristické píky DMSO (2,5 ppm) a vody (3,3 ppm).

Překvapující informace přineslo až detailnější studium  $^{13}\text{C}$  NMR spekter. Oproti sloučenině **4e** se u obou látek vyskytuje pouze jeden signál karbonylového uhlíku ( $\text{C}=\text{O}$ ) a sice s posunem 163,50 (**5a**) a 163,21 (**5b**). Rozdílný posun je patrně způsoben methylovým substituentem na dusíku u látky **5b**. V oblasti 58-66 ppm se vyskytují u obou sloučenin dva signály, což poukazuje na přítomnost dvou  $\text{sp}_3$  hybridizovaných atomů uhlíku. Mimo to je u sloučeniny **5b** přítomen i signál methylové skupiny ( $\text{NCH}_3$ ). Stejně jako v předchozím případě je přesné přiřazení všech signálů  $^{13}\text{C}$ , stejně jako signálu uhlíku nitrilové skupiny ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), který se nachází v aromatické oblasti, nemožné neboť nebyly provedeny HSQC a HMBC experimenty. Pravděpodobné přiřazení signálů vybraných atomů v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru znázorňuje obrázek 5.

Obrázek 5 - přiřazení vybraných signálů v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru látky **5a** (bez závorky) a látky **5b** (v závorce)



Pokud je v poloze 3 navázán alifatický substituent a jako rozpouštědlo je použit methanol jako v případě látek **5c**, **d**, **f**, není vznikající karbokationt tímto substituentem stabilizován a na uhlík C-3 se potom pravděpodobně váže methoxy skupina pocházející z methanolu. Nitrilová skupina je nejspíše navázána na uhlík C-4, tak jako v případě sloučenin **5a**, **b**. Takto vznikaly látky **5c**, **d**, **f**. Experimentální údaje shrnuje tabulka 9.



Tabulka 9 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny **5c,d,f**

<b>5</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Teplota [°C]	Doba přidávání NaCN [min]	Reakční doba [h]	Výtěžek [%]
<b>c</b>	Me	Bu	40	20	3	65
<b>d</b>	Me	Pr	50	15	20	67
<b>f</b>	Ph	Et	55	90	27	35

Výchozí látky **2c** a **2d** byly olejovité a rozpouštěly se v methanolu i za nižších teplot. Reakce byly zahřívány z důvodu jejich urychlení. V průběhu reakce byla prováděna TLC. Reakce byly ukončeny pokud ze směsi dle TLC vymizel edukt nebo ho bylo ve směsi

přítomno jen malé množství. Malý výtěžek látky **5f** je způsoben ztrátami při dvojnásobné rekrystalizaci produktu v methanolu.

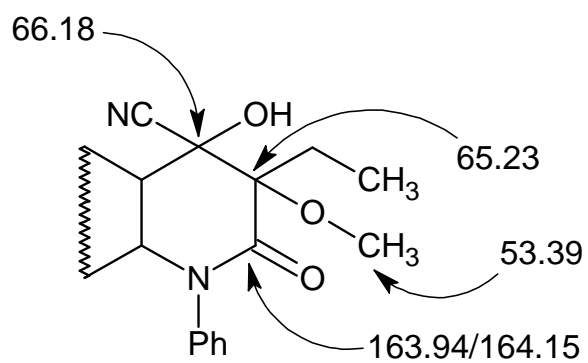
Určování struktury látek opět napomohla IČ, kde je oproti předchozím produktům u všech třech látek přítomen silný signál OH skupiny v oblastech 3305-3318  $\text{cm}^{-1}$ . Nitrilová skupina poskytuje slabý signál v oblastech 2238-2281  $\text{cm}^{-1}$ . Charakteristický je i pík jedné ketoskupiny (C=O) v oblasti 1666-1673  $\text{cm}^{-1}$ . Methoxy skupina (OMe) by měla poskytovat vibrační pásy v oblastech 1100-1300  $\text{cm}^{-1}$ . V případě sloučenin **5c**, **d**, **f** jsou přítomny silné signály v oblastech 1068-1085  $\text{cm}^{-1}$ , které mohou náležet právě této skupině.

Hmotnostní spektrometrie v tomto případě o struktuře látek napověděla více než v případě látek **5a**, **b** neboť určila sumární vzorec sloučenin, který dle MS obsahoval 3 atomy kyslíku, což napovídalo o přítomnosti další funkční skupiny obsahující kyslík. Sumární vzorec obsahoval také o jeden atom uhlíku a čtyři atomy vodíku více. To poukazuje na možnou přítomnost jak OH skupiny, tak methoxy skupiny. Píky molekulových iontů  $(M+H)^+$  měly hodnotu  $m/z$  289 (**5c**), 275 (**5d**) a 323 (**5f**)

V  $^1\text{H}$  NMR spektru byl přítomen navíc jak signál vodíku v OH skupině s posunem 8,68 (**5c**, **d**) a 8,77 (**5f**) ppm, tak i signál 3 vodíků methoxy skupiny ( $\text{OCH}_3$ ) s posunem 3,80 (**5c**, **d**) a 3,85 (**5f**) ppm. Posuny vodíků methoxy skupiny byly určeny porovnáním spekter se spektrem látky **5b**. Vodíky vázané na aromatickém kruhu molekuly poskytují signály s posunem 7,17-7,54 (**5c**, **d**) a 6,22-7,62 (**5f**) ppm. Zajímavé signály poskytovaly alifatické zbytky v poloze 3. Koncová methylová skupina rezonuje v oblasti 0,82-1,04 ppm. K nezvykle velkému rozdílu v posunu a štěpení signálů dochází na uhlíku navázanému na uhlík C-3, který nese dva diastereotopní vodíky. Nejlépe to lze pozorovat na spektru sloučeniny **5f**, kde jeden z vodíků má posun 1,45-1,49 a druhý 2,26-2,31 ppm. U sloučenin **5c**, **d** splývá multiplet diastereotopního vodíku s nižším posunem se signály vodíků methylenových skupiny.

Vzhledem k přítomnosti dvou asymetrických uhlíků C-3 a C-4 poskytuje karbonylový uhlík C-2 (C=O) ve spektrech látek **5c**, **d**, **f** zdvojený signál, což signalizuje pravděpodobnou přítomnost diastereoizomerů. Přesné přiřazení signálů k jednotlivým atomům uhlíku nebylo možné z výše uvedených důvodů. Pravděpodobné přiřazení vybraných signálů znázorňuje obrázek 6.

Obrázek 6 - přiřazení vybraných signálů  
v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru látky **4f**





## ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo prostudovat reakce 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy. Byly připraveny odpovídající 3-substituované-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které byly podrobeny reakcím s alkalickými kyanidy a vznikající produkty byly popsány pomocí metod strukturní analýzy.

Výchozími látkami halogenderivátů byly 3-substituované-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony. Ty byly připraveny tradičními postupy používanými na ÚCH UTB s vysokými výtěžky. Celkem bylo připraveno šest výchozích hydroxychinolonů. Tyto látky byly podrobeny halogenacím za vzniku příslušných halogenderivátů. Pro další reakce byly používány pouze chlorderiváty neboť chlorace poskytovala uspokojivé výtěžky a byla nenáročná na provedení a čas.

Pro samotné reakce s kyanidy byly jako zdroj kyanidového iontu vybrány alkalické kyanidy. Jako první byl použit kyanid draselný, ale z důvodu lepší rozpustnosti v používaných rozpouštědlech byl nakonec využíván kyanid sodný. Pro reakce halogenderivátů s kyanidy byla zkoušena celá řada rozpouštědel. Dle výsledků strukturní analýzy vznikal očekávaný produkt pouze v DMF. Reakce s ním však ve většině případů poskytovaly tmavé mazlavé látky a pouze v jednom případě vznikla látka krystalická (**4e**). Reakce s methanolem poskytovaly ve většině případů směs látek, která však byla krystalická a bylo snadné s ní dále pracovat. Výsledné směsi byly čištěny rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií. Nižší výtěžky u některých produktů byly způsobeny právě nutným čištěním.

Po provedení strukturních analýz se ukázalo, že u látek **2a**, **b**, **c**, **d**, **f** docházelo v přítomnosti methanolu k vedlejším reakcím na atomech C-3 a C-4. Struktura výsledného produktu byla u těchto sloučenin ovlivněna substituentem na atomu C-3. U látek **5a** a **5b** byl v poloze 3 navázán fenyl, který pravděpodobně stabilizoval karbokationt vznikající po odstoupení atomu chloru a znemožnil tak navázání další funkční skupiny do polohy 3. Nitrilová skupina se vážala na uhlík C-4 a mezi atomy C-3 a C-4 vznikal spojením přes kyslík další tříčlenný cyklus. Pokud byl v poloze 3 navázán alifatický substituent (**5c**, **d**, **f**), vážala se nitrilová skupina do polohy 4 a na atom C-3 se navázala methoxy skupina. Struktury vznikajících sloučenin byly potvrzeny analytickými metodami – IČ, EA, MS, NMR

Dosažené výsledky naznačují směr, kterým by se měl ubírat případný další výzkum reakcí 3-substituovaných-3-halogenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] HENRY H.: *Šest rostlin, které změnilly svět*, Academia 2004, Akademie věd České republiky, Praha, ISBN 80-200-1179-X, strana 22.
- [2] WRIGHT, C.W.; ADDAE-KYEREME, J.; BREEN, A.-G.; BROWN, J.E.; COX, M.F.; CROFT, S.L.; GÖKÇEK, Y.; KENDRICK, H.; PHILLIPS, R.M.; POLLET, P.L.: *J. Med. Chem.*, 2001, roč. 44, s. 3187.
- [3] NICOLAOU, K.C.; GROSS, J.L.; KERR, M.A.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, roč. 33, s. 735.
- [4] BRINGMANN, G.; REICHERT, Y.; KANE, V.: *Tetrahedron*, 2004, roč. 60, s. 3539.
- [5] CHIARI E.; OLIVEIRA A. B.; PRADO M. A. F.; ALVES R. J.; GALVÃO L. M. C.; ARAUJO F. G.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, roč. 40, s. 613.
- [6] KAPPE C. O.: unpublished
- [7] MALLE E., STADLBAUER W., OSTERMANN G., HOFMANN B., LEIS H. J., KOSTNER G. M.: *Eur. J. Med. Chem.*, roč. 25, s. 137.
- [8] LASCHNER R., STADLBAUER W.: *Liebigs Ann. Chem.*, 1990, s.1083.
- [9] KITAMURA, S.; HASHIZUME, K.; IIDA, T.; MIYASHITA, E.; SHIRATA, K.; KASE, H. J.: *Antibiot.*, roč. 39, s. 1160.
- [10] NEUENHAUS, W.; BUDZIKIEWICZ, H.; KORTH, H.; PULVERER, G.: *Monatsh. Chem.*, roč. 110, s. 974.
- [11] ZHANG-LIN ZHOU et al: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, roč. 9, s. 2061–2071.
- [12] LORETTA, A.; et al.: *J. Med. Chem.*, 1992. roč. 35 (18), s. 3423-3425.
- [13] RIVKIN, A.; et al.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, roč. 16, s. 4620-4623.
- [14] FOLKES, A.; et al.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, roč. 12, s. 1063-1066.

- [15] YOUNG, J. R.; et al.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, roč. 10, s. 1723-1727.
- [16] DEVITA, J. R.; et al.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, roč. 9, s. 2615-2620.
- [17] MALLE, E.; STADLBAUER, W.; OSTERMANN, G.; HOFMANN, B.; LEIS, H. J.; KOSTNER, G. M.: *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, s. 2537.
- [18] LASCHOBBER, R.; STADLBAUER, W.: *Liebigs Ann. Chem.*, 1990, s.1083.
- [19] STADLBAUER, W.; LASCHOBBER, R.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; KAPPE, T.: *Monatshefte für Chemie*, 1992, roč. 123, s. 617-636.
- [20] Witoszynsky Th. (1972) Ph.D. thesis. University of Graz, p. 58; Lakhvich F. A., Kozinets V., A., Rubinov D. B., Akhrem A. A. (1987) *Zh. Org. Khim.* 23:2626
- [21] SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; patent WO2007/38571 A2, 2007, s. 19-20.
- [22] DROZD, V. N.; KNYAZEVA, V. N.; NAM, N. L.; LEZINA, V. P.; MOZHAJEVA, T. YA.; SAVEL'EV, V.L.: *Russian Journal of Organic Chemistry*, 1993, roč. 29, s. 653-658, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1993, roč. 29, s. 782-788.
- [23] KAPPE, T.; ZIEGLER: *Monatshefte fuer Chemie*, 1964, roč. 95, s. 415,419.
- [24] KAFKA, S.; KLASEK, A.; POLIS, J.; KOSMRLJ, J.: *Heterocycles*, 2002, roč. 57, č. 9, s. 1659-1682.
- [25] LASCHOBBER, R.; STADLBAUER, W.: *Liebigs Annalen der Chemie*, 1990, č. 11, s. 1083-1086.
- [26] MALLE, E.; STADLBAUER, W.; OSTERMANN, G.; HOFMANN, B.; LEIS, H. J.; KOSTNER, G. M.: *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, roč. 25, s. 137-142.
- [27] KLASEK, A.; POLIS, J.; MRKVICKA, V.; KOSMRLJ, J.: *Journal of Heterocyclic Chemistry*; 2002, roč. 39, č. 6, s. 1315-1320.
- [28] KLASEK, A.; KAFKA, S.; KAPPE, T.: *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1995, roč. 60, č. 12, s. 2137-2146.

- [29] KAFKA, S.; KLASEK, A.; POLIS, J.; KOSMRLJ, J.: *Heterocycles*, 2002, roč.. 57, č. 9, s. 1659-1682.
- [30] STADLBAUER, W.; LASCHNER, R.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; KAPPE, T.: *Monatshefte fuer Chemie*, 1992, roč. 123, č. 6, s. 617-636.
- [31] STADLBAUER, W.; LASCHNER, R.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G.; KAPPE, T.: *Monatshefte fuer Chemie*, 1992, roč. 123, č. 6, s. 617-636.
- [32] MAHRAN, M. REFAT; ABDU, WAFAA M.; SIDKY, MAHMOUD M.; WAMHOFF, HEINRICH: *Synthesis*, 1987, č. 5, s. 506-508.
- [33] DABHOLKAR, VIJAY V.; PARAB, SAGAR D.: *Indian Journal of Chemistry, sekce B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 2007, roč. 46, s. 195 - 200.
- [34] DABHOLKAR, V. V.; MORE, G. D.: *Indian Journal of Chemistry, oddíl B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 2004, roč. 43, č. 3, s. 682-684.
- [35] DIPTI, K. D.; HARESH, K. R.; AMIT, R. T.; VIRESH, H. S.: *J. Serb. Chem.*, 2011, roč. 76, s. 4813.
- [36] PANNALA, M.; et al.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, roč. 17, s. 5978–5982.
- [37] TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY; *Pyrazoloquinolone derivative and use thereof*, Patent: EP1719771 A1, 2006, Patent Family: WO2005/80392 A1; EP1719771 A1; US2007/281963 A1; US7842701 B2.
- [38] ENOUA, G. C.; LAHM, G.; URAY G.; STADLBAUER, W.: *J. Heterocycl. Chem.*, 2012, roč. 49, přijato v dubnu 2012, v tisku.
- [39] REETZ, MANFRED, T.; CHATZIOSIFIDIS, IOANNIS; KUENZER, HERMANN; MUELLER-STARKE, HANS: *Tetrahedron*, 1983, roč. 39, s. 961-966.
- [40] MATA CZ, ZYGMUNT; PIOTROWSKA, HANNA; POPLAWSKA, MAGDALENA: *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry*; 1988, roč. 36, č. 7-8, s. 333-337.

- [41] DE KIMPE, NORBERT; SULMON, PAUL; VERHE, ROLAND; DE BUYCK, LAURENT; SCHAMP, NICEAS: *Journal of Organic Chemistry*; 1983, roč. 48, č. 23, s. 4320-4326.
- [42] CHERBULIEZ E. et al.: *Helvetica Chimica Acta*; 1962, roč. 45, s. 1071-1075.
- [43] HANNAH, YU; RACHEL, N. R.; WILLIAM, D. M.; JIANSHENG, XU; SCOTT, A. M.: *J. Org. Chem.*, 2011, roč. 76, č. 2.
- [44] HIEN-QUANG, DO; DAUGULIS, O.: *Organic Letters*, 2010, roč. 12, č. 11, s. 2517-2519.
- [45] GOTTLIEB, E. H.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A.: *J. Org. Chem.*, 1997, roč. 62, s. 7512-7515

## SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Bu	Butyl
EA	Elementární analýza
Et	Ehtyl
EtOH	Ethanol
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]dodeka-7-an
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	High resolutiuon mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie s vysoký rozliše-
HSQC	ním)
IČ	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Me	Infračervený
MeOH	Methyl
MS	Methanol
	Mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie)
NMR	Nuclear magnetic resonance (nukleární magnetická rezonance)
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography (tenkovrstvá chromatografie)

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Molekulový model chinolinu .....	12
Obrázek 2 - schéma S <sub>N</sub> 1 reakce u terciálního alkylhalogenderivátu a vznik racemátu .....	26
Obrázek 3 - přiřazení vybraných signálů v <sup>13</sup> C NMR spektru látky <b>2d</b> .....	51
Obrázek 4 - přiřazení vybraných signálů v <sup>13</sup> C NMR spektru látky <b>4e</b> .....	53
Obrázek 5 - přiřazení vybraných signálů v <sup>13</sup> C NMR spektru látky <b>5a</b> (bez závorky) a látky <b>5b</b> (v závorce) .....	55
Obrázek 6 - přiřazení vybraných signálů v <sup>13</sup> C NMR spektru látky <b>4f</b> .....	58



## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – substituenty jednotlivých sloučenin.....	33
Tabulka 2 – substituenty jednotlivých sloučenin.....	34
Tabulka 3 – substituenty jednotlivých sloučenin.....	36
Tabulka 4 – experimentální údaje k přípravě sloučenin <b>1a-f</b> .....	37
Tabulka 5 – experimentální údaje k přípravě sloučenin <b>2a-f</b> .....	40
Tabulka 6 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny <b>3</b> .....	42
Tabulka 7 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny <b>4e</b> .....	53
Tabulka 8 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny <b>5a,b</b> .....	54
Tabulka 9 – experimentální údaje k přípravě sloučeniny <b>5c,d,f</b> .....	56

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha P 1: přehled prováděných reakcí s kyanidy .....	69
---	----

## PŘÍLOHA P 1: PŘEHLED PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ S KYANIDY

