

Reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů s kyanidovými ionty

Bc. Lukáš Bednář

Diplomová práce
2018/2019

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lukáš Bednář**
Osobní číslo: **T17250**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů s kyanidovými ionty**

Zásady pro vypracování:

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na reakce kyanidů s karbonylovými sloučeninami a alfa-halogenketony.
2. Studujte reakce 3-chlorchinolin-2,4-dionů s kyanidovými ionty v různém reakčním prostředí.
3. Pokuste se modifikovat produkty zejména redukcí a hydrolýzou.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. McMURRY, J.: *Organická chemie*. Praha: VŠCHT, 2015. ISBN 3-527-31280-3.
2. PROISL, K., KAFKA, S., KOŠMRLJ, J.: Chemistry and applications of 4-hydroxyquinolin-2-one and quinoline-2,4-dione-based compounds. *Curr. Org. Chem.* 2017, 21, 1949-1975.
3. KLÁSEK, A., KŘEMEN, F., KŘEMENOVÁ, H., LYČKA, A., ROUCHAL, M.: Reaction of 3-chloroquinoline-2,4-diones with ethanolamine and rearrangement of the reaction products. *Tetrahedron* 2017, 73, 1583-1593.

Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **1. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

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 ¹⁾;
- 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 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ 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 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užit 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.....

.....

¹⁾ 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 nevydělčně 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.

²⁾ 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:

hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo 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).

³¹⁾ 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). Odpírá-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 přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předložená diplomová práce se zabývá studiem reakcí 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů s kyanidem sodným ve dvou různých polárních rozpouštědlech, v aprotickém *N,N*-dimethylformamidu a protickém methanolu. Jednotlivé reakce poskytly předpokládané produkty, pro aprotické rozpouštědlo (DMF) 1,3-disubstituovanéchinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonitrily a pro protické rozpouštědlo (MeOH) 3,4-epoxy-3-substituovanéchinolin-2(*1H*)-on-4-karbonitrily, respektive 3-substituované-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(*1H*)-on-4-karbonitrily. Dále byla zkoumána redukce 1,3-disubstituovanýchchinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonilů za použití NaBH_4 jako redukčního činidla za zisku předpokládaných produktů 1,3-substituovaných-4-hydroxychinolin-2(*1H*)-on-3-karbonitrilů. Produkty reakcí byly analyzovány za použití metod IČ, ESI-MS, GC-MS, NMR.

Klíčová slova: chinolin, 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dion, kyanid sodný, tetrahydridoboritan sodný, nukleofilní substituce, nukleofilní adice, redukce, protické rozpouštědlo, aprotické rozpouštědlo

ABSTRACT

Presented master thesis studies the reactions of 3-chloroquinoline-2,4(*1H,3H*)-diones with sodium cyanide in two different polar solvents. An aprotic *N,N*-dimethylformamide and a protic methanol. From these reactions presumed products arised. For an aprotic solvent (DMF) 1,3-disubstitutedquinoline-2,4(*1H,3H*)-dione-3-carbonitriles has arised. And for an protic solvent (MeOH) 3,4-epoxy-3-substitutedquinoline-2(*1H*)-one-4-carbonitriles and/or 3-substituted-4-hydroxy-3-methoxyquinoline-2(*1H*)-one-3-carbonitriles has arised. Reduction of 1,3-disubstitutedquinoline-2,4(*1H,3H*)-dione-3-carbonitriles was been futher investigated. As a reducing agents sodium borohydride was used. From these reactions 1,3-disubstituted-4-hydroxyquinoline-2(*1H*)-one-3-carbonitriles has arised. Reaction products were analyzed using IR, ESI-MS, GC-MS and NMR.

Keywords: quinoline, 3-chloroquinoline-2,4(*1H,3H*)-dione, sodium cyanide, sodium borohydride, nucleophilic substitution, nucleophilic addition, reduction, protic solvent, aprotic solvent

V první řadě patří velké poděkování vedoucímu práce panu prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc. za cenné rady, připomínky, ochotu a velmi obětavý a trpělivý přístup v průběhu prací, které proběhly v rámci vypracování diplomové práce.

Dále patří velké poděkování paní Haně Geržové za poskytování užitečných rad a nikdy neutichajícího entuziasmu při práci v laboratoři i mimo ni.

V neposlední řadě patří velké poděkování panu prof. Ing. Antonínu Lyčkovi, DrSc. za provádění NMR analýz a interpretaci spekter, panu Ing. Romanu Kimmelovi, PhD. za měření NMR spekter, paní Ing. Lence Trhlíkové za měření elementární analýzy a panu Ing. Michalu Rouchalovi, PhD. za měření ESI-MS a také celému kolektivu Ústavu chemie na FT UTB za přátelský a kolegiální přístup.

Obrovské poděkování také patří Interní grantové agentuře Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, bez jejíž finančních prostředků by provedený výzkum nemohl proběhnout (č. projektu IGA/FT/2018/007 a IGA/FT/2019/010).

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

OBSAH

ÚVOD	11
1.1 REAKCE KYANIDŮ S A-HALOGENKETONY	13
1.2 REAKCE KYANIDŮ S KARBONYLOVÝMI SLOUČENINAMI.....	15
1.3 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYCHINOLIN-2(<i>1H</i>)-ONŮ	16
1.4 REAKCE 4-HYDROXYCHINOLIN-2-ONŮ	18
1.4.1 3-chlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-diony a 3,3-dichlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)- diony	18
1.4.2 Ostatní halogenace.....	19
1.4.3 3-hydroxychinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-diony	20
1.4.4 3-aminochinolin-2(<i>1H</i>)-ony	20
1.5 REDUKCE KARBONYLOVÝCH SLOUČENIN	21
1.6 V MINULOSTI STUDOVANÉ REAKCE 4-HYDROXYCHINOLIN-2(<i>1H</i>)-ONŮ.....	22
1.6.1 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-dionů s etanolaminem.....	22
1.6.2 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-dionů s kyanidem sodným v různých rozpouštědlech	22
1.6.3 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-dionů s fosforylchloridem.....	23
1 PRAKTICKÁ ČÁST	24
2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE	25
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	26
3.1 POUŽITÉ POMŮCKY A PŘÍSTROJE	26
3.1.1 Tenkovrstvá (TLC) a sloupcová chromatografie	26
3.1.2 Infračervená spektroskopie (IČ).....	26
3.1.3 Elektrosprejová ionizační hmotnostní spektroskopie (ESI-MS).....	26
3.1.4 Elementární analýza (EA).....	26
3.1.5 Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS)	27
3.1.6 Nukleární magnetická rezonance (NMR)	27
3.2 SYNTÉZA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN.....	27
3.2.1 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(<i>1H</i>)-on	27
3.2.2 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(<i>1H,3H</i>)-dion	28
3.3 REAKCE 1,3-SUBSTITUOVANÝCH-3-CHLORCHINOLIN-2,4(<i>1H,3H</i>)-DIONŮ S KYANIDY V DMF	29
3.4 REAKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-CHLORCHINOLIN-2,4(<i>1H,3H</i>)-DIONŮ S KYANIDY V METHANOLU.....	34
3.5 REDUKCE 3-SUBSTITUOVANÝCH-3-KARBONITRILCHINOLIN-2,4(<i>1H,3H</i>)- DIONŮ TETRAHYRIDOBORITANEM SODNÝM	40
4 DISKUZE	43

4.1	SUBSTITUENTY.....	43
4.2	SYNTÉZA 1,3-DISUBSTITUOVANÝCH-3-KARBONITRILCHINOLIN-2,4(<i>1H</i> , <i>3H</i>)- DIONŮ.....	43
4.3	SYNTÉZA 3,4-EPOXY-1,3-DISUBSTITUOVANÝCH-4-KARBONITRILCHINOLIN- 2(<i>1H</i>)-ONŮ A 1,3-DISUBSTITUOVANÝCH-4-HYDROXY-3-METHOXY-4- KARBONITRILCHUNOLIN-2(<i>1H</i>)-ONŮ.....	51
4.4	SYNTÉZA 1,3-DISUBSTITUOVANÝCH-4-HYDROXYCHINOLIN-2(<i>1H</i>)-ONŮ-3- KARBONITRIL.....	59
	ZÁVĚR.....	63
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	64
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	71
	SEZNAM SCHÉMAT.....	73
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	75
	SEZNAM TABULEK.....	76

ÚVOD

V předchozích letech byla ve dvou diplomových pracích snaha o navázání kyanidového a thiokyanatanového iontu na skelet chinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů substitucí chloridového iontu. Pro studium reakčních podmínek byla vybrána různá polární aprotická rozpouštědla (DMSO, acetonitril, DMF). Jak bylo prokázáno, reakce probíhala nejlépe v *N,N*-dimethylformamidu. Cílem diplomové práce je tedy rozšíření poznatků o reakčním mechanismu jednotlivých derivátů 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů v již zmíněném, polárním aprotickém rozpouštědle DMF a polárním protickém rozpouštědle methanolu. A provést redukce příslušných látek 1,3-disubstituovaných chinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonitrilů tetrahydridoboritanem sodným (NaBH_4). Následně sjednotit prozkoumané výsledky reakcí derivátů 4-hydroxychinolin-2-onů s kyanidy,¹ thiokyanatanem amonným,² aminoalkoholy³ a dalšími reaktanty.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Reakce kyanidů s α -halogenketony

Příběh nukleofilní substituce započal již v roce 1896, kdy německý chemik lotyšského původu Paul Walden položil základy pozoruhodným objevem svou prací *O vlivu vazby na optickou rotaci (Ueber den Einfluss der Bindung auf das optische Drehungsvermögen)*. Ve své práci zjistil, že se čisté enantiomery (+)- a (-)-2-hydroxybutandiové kyseliny, známé pod triviálním názvem kyselina jablečná, mohou přeměňovat sérií jednoduchých substitučních reakcí. Při reakci (-)-2-hydroxybutandiové kyseliny s chloridem fosforečným získal pravotočivou (+)-2-chlorbutandiovou kyselinu. V dalším reakčním kroku při působení alkalickým oxidem stříbrným izoloval (+)-2-hydroxybutandiovou kyselinu. Obdobně tomu bylo i v opačném případě, kdy při reakci (+)-2-hydroxybutandiové kyseliny s chloridem fosforečným izoloval levotočivou (-)-2-chlorbutandiovou kyselinu, která byla reakcí s alkalickým oxidem stříbrným přeměněna na (-)-2-hydroxybutandiovou kyselinu. Tento jev se nazývá Waldenův zvrát.^{4,5}

Na Waldenovu práci navázali ve 20. a 30. letech 20. století Joseph Kenyon a Henry Phillip, kteří si kladli za cíl objasnit mechanismus nukleofilních substitučních reakcí a zejména objasnit, jak k inverzi konfigurace dochází.^{4,6}

Reakci kyanidů s halogenderiváty lze zařadit mezi nukleofilní substituční reakce. Jelikož je atom uhlíku elektronově deficitní, z důvodu polární vazby mezi uhlíkem a halogenem, lze proto usoudit, že se halogenderiváty budou chovat jako elektrofil. Naproti tomu přístupující kyanoskupina bude v reakci zastupovat roli nukleofilu. Nukleofilní substituční reakce probíhají dvojím způsobem, buďto monomolekulárním mechanismem, takové reakce se označují jako S_{N1} reakce anebo bimolekulárním mechanismem, které se označují jako S_{N2} reakce.⁴

Základním rysem bimolekulární nukleofilní substituce S_{N2} je fakt, že nejlépe probíhají se stericky nebráněným substrátem, záporně nabitým nukleofilem a v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, jako je například *N,N*-dimethylformamid. Reakce typu S_{N2} probíhá v jednom reakčním kroku bez tvorby meziprojektu. Přístupující nukleofil atakuje halogenderivát volným elektronovým párem z opačného směru, oproti odstupující skupině. Tím dochází k vytlačení jak odstupující skupiny, tak i elektronového páru, který původně tvořil halogenovou vazbu C-X. Z tohoto důvodu dochází ke změně konfigurace a tím ke vzniku meziprojektu, neboli přechodovému stavu. V tomto stavu se atom uhlíku jeví jako pětivazný, sdílí totiž jak přístupující nukleofil, tak i odstupující halogenidový

anion. K inverzi dochází teprve tehdy, kdy dojde k vytvoření vazby mezi nukleofilem a příslušným atomem uhlíku, dochází tak k tvorbě produktu a úplnému rozpadu vazby mezi halogenidovým anionem a atomem uhlíku.^{4,7}

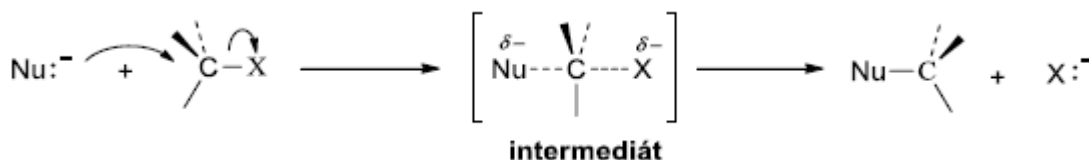


Schéma 1: Průběh nukleofilní substituce S_{N2}

Na rozdíl od bimolekulární substituční reakce S_{N2} , při monomolekulární nukleofilní substituci, označované jako S_{N1} , dochází v prvním kroku k odštěpení odstupující skupiny, halogenu dříve, než se přiblíží nukleofil. Halogenderivát je poté disociován v rychlost určujícím kroku na karbokation a halogenidový anion. Po vzniku karbokationu dochází velmi rychle k jeho zachycení nukleofilem. Přechodně vznikající karbokation je možné označit za achirální a to z důvodu jeho hybridizace, kde platí, že všechny vznikající meziprodukty jsou sp^2 -hybridizované a tím pádem je planární. Jelikož je tedy karbokation planární, nukleofil ho může napadnout z obou stran za vzniku racemátu, což je směs dvou enantiomerů příslušného derivátu v poměru 50:50 a nedochází tedy k Waldenovu zvratu.. Ač byl tento závěr potvrzen experimentálně, jen několik málo monomolekulárních nukleofilních substitucí probíhá s úplnou recemizací. Důvodem, proč tomu tak je, je existence iontových párů. Toto vysvětlení poprvé předložil ve své práci Saul Winstein.⁸ Při disociaci substrátu totiž dochází ke vzniku struktury, ve které jsou oba ionty volně spojeny a zároveň, kde je karbokation účinně bráněn odstupujícím anionem vůči napadení nukleofilem. Pokud tedy dochází k substituci dříve, než se oba ionty úplně oddělí, ve směsi dojde k úplné inverzi konfigurace (**Schéma 2**).⁴

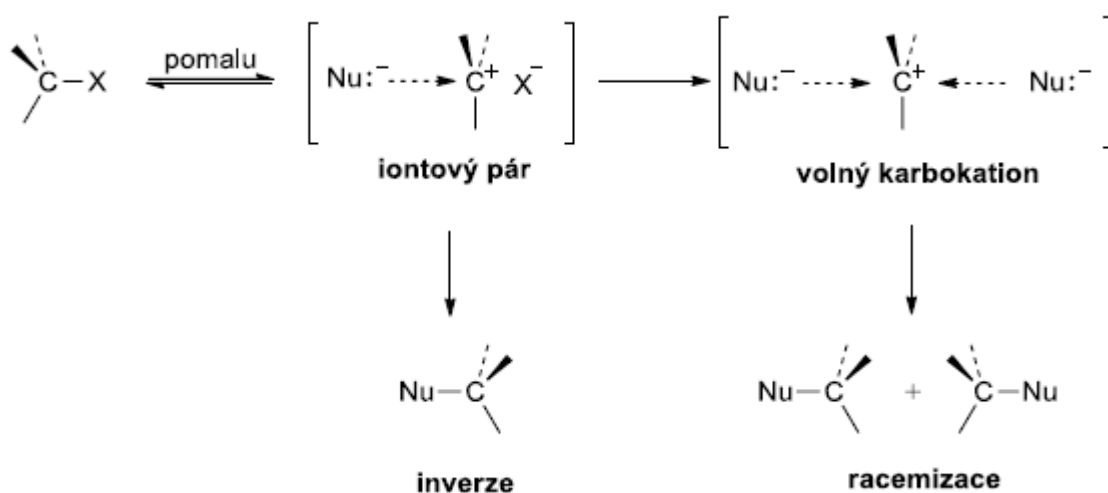


Schéma 2: Průběh nukleofilní substituce S_{N1}

1.2 Reakce kyanidů s karbonylovými sloučeninami

Další z možností reakčního mechanismu je reakce kyanidů s karbonylovými sloučeninami, tedy s aldehydy nebo ketony. Tento mechanismus se nazývá nukleofilní adice. Jelikož se předložená práce zabývá studiem reakcí α -halogenketonů, bude v následující podkapitole rozebírána pouze reakce kyanidů s ketony. Konkrétním příkladem nukleofilní adice je vznik kyanhydrinů. Tvorbou kyanhydrinů se zabýval počátkem 20. století Arthur Lapworth, který ve své práci prokázal, že se jedná o reverzibilní a bazicky katalyzovanou reakci.⁴

Reakce s čistým kyanovodíkem (HCN) probíhá velmi pomalu, pokud se ovšem přidá malé množství báze pro generování kyanidových iontů CN^- , reakce proběhne rychle. Další možnost pro katalyzování reakce je přidavek malého množství solí alkalických kovů kyanovodíku, například kyanid draselný (KCN) nebo kyanid sodný (NaCN). Adice kyanoskupiny na keton probíhá jako typická nukleofilní adice a vede ke vzniku tetraedrického intermediátu. Po jeho protonaci kyanovodíkem vzniká již zmíněný kyanhydrin a současně také dochází k regeneraci kyanidového anionu, CN^- (**Schéma 3**).⁴

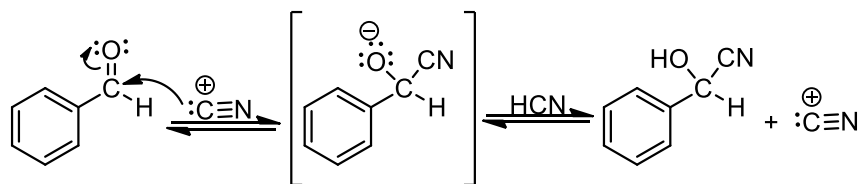


Schéma 3: Mechanismus nukleofilní adice CN⁻ na benzaldehyd

Obecně je výše zmíněná reakce neobvyklá tím, že se jedná o příklad adice protické kyseliny na karbonylovou skupinu. Na rozdíl od běžně používaných kyselin, jako příklad lze uvést kyselinu sírovou (H₂SO₄), kyselinu chlorovodíkovou (HCl) nebo kyselinu bromovodíkovou (HBr), které většinou netvoří adukty s karbonylovými sloučeninami z důvodu nepříznivých rovnovážných konstant pro vznik příslušného aduktu. Na rozdíl od toho v případě HCN je situace opačná a v rovnovážné směsi adukt převažuje.⁴

Tvorba kyanhydrinu nalézá své uplatnění v řadě reakcí. Jako například v redukci kyanoskupiny tetrahydridohlinitanem lithným (LiAlH₄) na primární aminoskupinu (-CH₂NH₂) nebo při hydrolyze zředěnou minerální kyselinou na karboxylovou skupinu.⁴

1.3 Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

V literatuře je možné dohledat obrovské množství postupů pro syntézu 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů. Mezi nejjednodušší a zároveň i nejvíce využívané metody pro syntézu lze zařadit tepelnou kondenzaci anilinu s různě substituovanými deriváty malonové kyseliny. Optimalizace metody probíhala po dlouhá léta. Zpočátku byly potřeba velké nadbytky substituovaného diethylmalonátu. Nejběžnější metodou v současné době je kondenzace anilinu s různě substituovanými diethylestery malonové kyseliny v ekvimolární poměru (1:1), popřípadě s menším nadbytkem příslušného derivátu diethylesteru. Touto metodou je možné připravit nepřeberné množství různě substituovaných chinolinů (**Schéma 4**).⁹⁻¹⁴

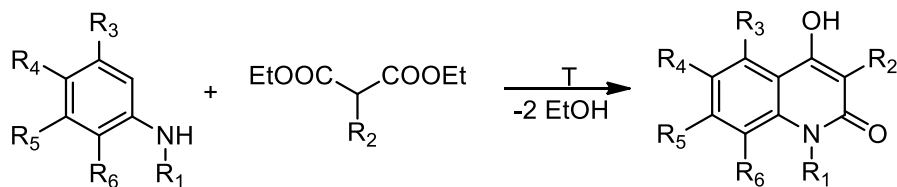


Schéma 4: Syntéza 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu tepelnou kondenzací anilinu s diethylmalonátem

Další možností pro přípravu 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů je modifikovaná Mukaiyamova aldolová adice *N*-methylbenzooxazin-2,4(*IH*,3*H*)-dionu s ((1-methoxyprop-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilanem nebo ((1-methoxy-2-fenylvinyl)oxy)trimethylsilanem, katalyzovaná chloridem titaničitým (TiCl_4), jež vede ke vzniku 4-hydroxy-1,3-dimethylchinolin-2-onu, popřípadě 4-hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(*IH*)-onu (Schéma 5).¹⁵

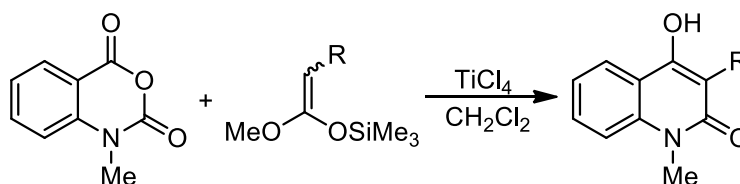


Schéma 5: Modifikovaná Mukaiyamova aldolová adice

V některých případech lze připravit 3-substituované 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-ony alkylací 3-nesubstituovaných derivátů. Pro uvedený příklad byla alkylace provedena alkyl jodidy za přítomnosti hydroxidu lithného (Schéma 6).¹⁶

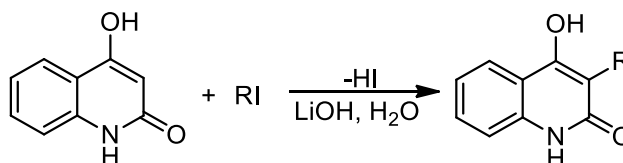


Schéma 6: Příprava 3-alkyl-4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onu alkylací 4-hydroxychinolin-2-onu

Pro přípravu 3-aryl-4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů se využívá Suzuki-Miyamurova reakce příslušných jodovaných chinolinů. Ovšem tato metoda syntézy je limitována nízkými výtěžky příslušných derivátů 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů.¹⁷ Dalším příkladem pro syntézu 3-substituovaných-4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů je zavedení arylthiolové skupiny do polohy 3 reakcí 3-nesubstituovaných prekurzorů s arylsulfonylhydrazidy v přítomnosti báze, atmosférického kyslíku a vhodného katalyzátoru. Této problematice byla věnována práce Paula a spol., kteří připravili třináct derivátů 3-aryltio-4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů. Reakce probíhaly v 1,4-dioxanu pod refluxem, jako báze byl použit 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) a jako katalyzátor komplex dimethylsulfid-bromid měďný.¹⁸

Další možností pro přípravu 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů je Dieckmannova kondenzace (Schéma 7) *N*-acyl-2-aminobenzoátu s použitím různých bazických činidel, jako například

sodíku v toluenu nebo xylenu,¹⁹⁻²⁵ sodných alkoxidů (nejčastěji methoxid sodný),²⁶⁻⁴¹ *tert*-butoxid draselný v dimethylsulfoxidu (DMSO),⁴¹ hydridu sodného,⁴⁰⁻⁴³ lithia,^{44, 45} sodíku^{46,47} nebo draslíku⁴⁸⁻⁵² a mnoho dalších.

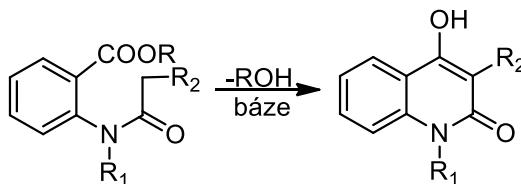


Schéma 7: Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu Dieckmannovou kondenzací

1.4 Reakce 4-hydroxychinolin-2-onů

1.4.1 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony a 3,3-dichlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony

Široké spektrum chinolin-2,4(1H,3H)-dionů s navázaným atomem chloru nebo bromu v poloze 3 může být velmi jednoduše připraveno chlorací popřípadě bromací příslušných derivátů 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů. Chlorace 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů, které mají v poloze 3 navázanou alkylovou, cykloalkylovou popřípadě arylovou skupinu, se běžně provádí za použití sulfurylchloridu (SO₂Cl₂) v 1,4-dioxanu za mírně zvýšené teploty (40-60 °C) (**Schéma 8**).⁵³⁻⁶¹

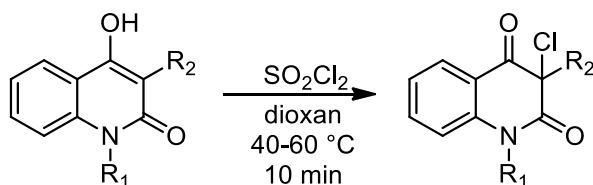


Schéma 8: Syntéza 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů reakcí 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů se sulfurylchloridem

Podobným způsobem je možné získat z 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů dichlorované deriváty 3,3-dichlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů. Prvotním krokem celé syntézy je nitrace 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu nitrační směsí kyseliny dusičné s kyselinou sírovou. V dalším kroku se postupuje stejně jako u chlorace 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů, jen s tím rozdílem, že se k navázání dvou atomů chloru do polohy 3 použije thionylchlorid (SOCl₂) (**Schéma 9**).^{59, 62-73}

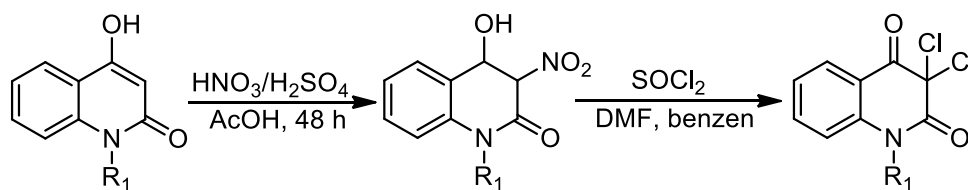


Schéma 9: Syntéza 3,3-dichlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí z 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu

Využití sulfylchloridu nebo thionylchloridu není ani zdaleka jedinou možností pro úspěšné provedení chlorace. Další z možností je využití chloru z externího zdroje.⁵⁹ Popřípadě *in-situ* generovaného chloru, který vzniká po smíchání peroxidu vodíku (H_2O_2) s kyselinou chlorovodíkovou (HCl).^{59, 64, 74-77} V neposlední řadě je možné využít směs alkalického chloridu s chlorečnanu rozpuštěnými v kyselině sírové.^{63, 78}

1.4.2 Ostatní halogenace

Chlor ovšem není jediný halogen, který je možné navázat na skelet 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů. Pro získání příslušných derivátů 3-bromchinolin-2,4(1H,3H)-dionů, popřípadě 3,3-dibromchinolin-2,4(1H,3H)-dionů se nejčastěji využívá brom s kyselinou octovou jako rozpouštědlem, při laboratorní teplotě (**Schéma 10**).^{56, 60, 79-83} Nepříznivou reakcí je přitom současná bromace do chinolinového jádra.

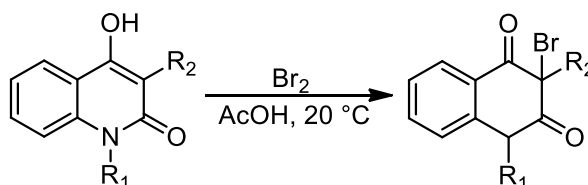


Schéma 10: Syntéza 3-bromchinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí s bromem v kyselině octové

V literatuře je možné dohledat spoustu způsobů syntézy různých derivátů 3-bromchinolin-2,4(1H,3H)-dionů. Jednu věc mají ovšem všechny syntézy společnou a to je využití bromu (Br_2). Co se liší, je použité rozpouštědlo. Bromace chinolin-2,4(1H,3H)-dionů byla úspěšně provedena také v 1,4-dioxanu a etanolu,⁷⁴ kyselině mravenčí,⁸⁴ ve vodném roztoku hydroxidu sodného,⁸⁵ vodném roztoku bromidu draselného⁸⁶ nebo v tetrachlormetanu.⁸⁷ Mimo výše zmíněná obvyklá rozpouštědla je možné dohledat postupy pro bromaci s méně tradičními, až exotickými směsmi. Například pyrimidium perbromidu v kyselině octové.⁸⁸ Popřípadě je možné využít *N*-bromsukcinimid s bezvodým chloristanem hořečnatým v acetonitrilu⁸⁹ nebo *N*-bromsukcinimid v dichlormetanu.⁹⁰

Dalším příkladem halogenace je substituce atomu chloru příslušných derivátů 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů anebo 3,3-dichlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů fluorem. Příslušné deriváty 3-fluorchinolin-2,4-dionů je možné získat po reakci fluoridu draselného v přítomnosti 18-crown-6-etheru v acetonitrilu.^{79, 80} Fluorací 6-nitro-1-propylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu se získá příslušný derivát 3,3-difluorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Jako fluorační činidlo byl dle patentu použit 1-chlormetyl-4-fluor-1,4-diazobicyklo[2.2.2]oktanbis(tetrafluorboritan), dostupný pod komerčním názvem Select-fluor®.⁹¹

Posledním příkladem halogenace je jodace 3-alkyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu ve vodném roztoku uhličitanu draselného s Lugolovým roztokem (jod v roztoku jodidu draselného). Při této reakci dochází k navázání atomu jódu do pozice 3.⁹²

Jednotlivé halogen deriváty chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů jsou cennými meziprodukty pro syntézu širokého spektra různě substituovaných derivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Substitučními reakcemi příslušných derivátů lze připravit například aminy,⁹³⁻⁹⁵ azidosloučeniny^{72, 79, 80} a mnoho dalších.

1.4.3 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony

Oxidací 4-hydroxychinolin-2-onů lze jednoduše připravit 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony. Jako oxidační činidlo lze použít například peroctovou kyselinu (**Schéma 11**),^{93, 96-102} další možností je použití peroxidu vodíku,^{79, 103, 104} 3-chlorperoxybenzoovou kyselinu^{79, 103} anebo komerčně dostupný Oxone® (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄).¹⁰⁵

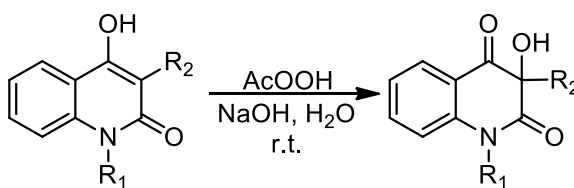


Schéma 11: Syntéza 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu reakcí 4-hydroxychinolin-2-onu s peroctovou kyselinou

1.4.4 3-aminochinolin-2(1*H*)-ony

První krok syntézy 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů spočíval v reakci 2-(*N*-methyl)-chloracetamid-5-chlorbenzofenonu s dusičnanem sodným (NaNO₃) za zisku 3-nitro-1-methyl-4-fenyl-6-chlorchinolinu-2(1*H*)-onu. Během reakce došlo k samovolné cyklizaci.

Následnou redukcí 3-nitro-1-methyl-4-fenyl-6-chlorchinolinu zinkem v HCl byly získány 3-aminochinolin-2(1H)-ony (**Schéma 12**).¹⁰⁶

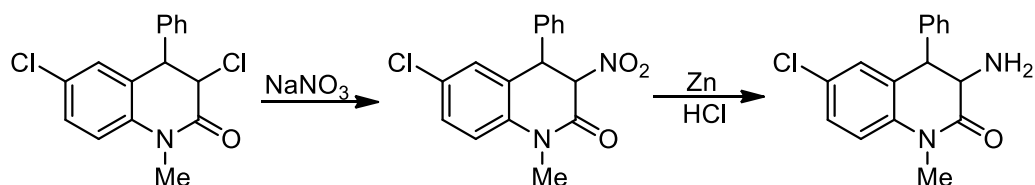


Schéma 12: Syntéza 3-aminochinolin-2(1H,3H)-onů kyselou hydrolyzou

1.5 Redukce karbonylových sloučenin

Redukovat lze hned několik typů karbonylových sloučenin, jako například aldehydy, ketony, karboxylové kyseliny a estery karboxylových kyselin. Redukcí aldehydů a ketonů lze lehce připravit příslušné alkoholy. Co se týče aldehydů, po redukcí dochází ke vzniku primárních alkoholů, a naopak u ketonů dochází ke vzniku sekundárních alkoholů. Pro případy karboxylových kyselin a esterů karboxylových kyselin, dochází redukcí ke vzniku primárních alkoholů. Stejně jako tomu bylo výše, tato kapitola se bude zabývat pouze problematikou redukce ketonů.⁴

Pro redukcí ketonů lze využít hned několik různých redukčních činidel, nejčastěji nachází využití tetrahydridoboritan sodný (NaBH_4) (**Schéma 13**) a to z důvodu snadného použití a bezpečnosti. Jedná se o bezbarvou krystalickou látku, se kterou lze manipulovat na vzduchu a pracovat v jak alkoholických, tak vodných roztocích. Mimo výše zmíněné vlastnosti má ještě jednu nespornou výhodu a to, že výtěžky z reakcí jsou vysoké. Dalším redukčním činidlem, který se velmi často používá je tetrahydridohlinitan lithný (LiAlH_4). Jedná se o reaktivnější látku, než je tomu v případě NaBH_4 . Tato našedivělá krystalická látka je dobře rozpustná v etheru a tetrahydrofuranu (THF). Ovšem co se týče bezpečnosti práce, tak na rozdíl od NaBH_4 není natolik bezpečná. LiAlH_4 prudce reaguje s vodou a při zahřívání nad $120\text{ }^\circ\text{C}$ se explozivně rozkládá.⁴

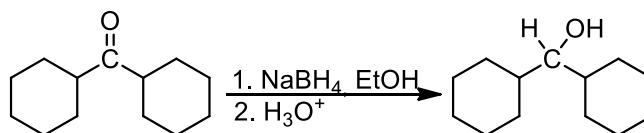


Schéma 13: Redukce dicyklohexylketonu NaBH_4

1.6 V minulosti studované reakce 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

V této podkapitole je přednesen krátký výčet různých prací zabývajících se problematikou reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů, které v posledních letech probíhaly na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně.

1.6.1 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s etanolaminem

Reakcí 3-chlor derivátů chinolin-2,4(1H,3H)-dionů s etanolaminem lze připravit příslušné deriváty 3-(3-hydroxyetylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu. Reakce probíhala v polárním aprotickém rozpouštědle *N,N*-dimethylformamidu. Studie se zabývala syntézou na širokém spektru různě substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů. Pro všechny deriváty byla izolována majoritní frakce 3-(3-hydroxyetylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu (Schéma 14).³

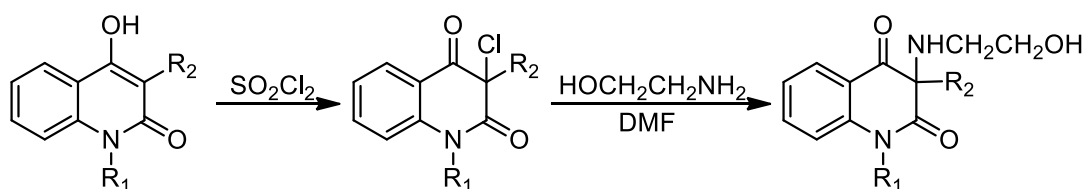


Schéma 14: Syntéza 3-(3-hydroxyetylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí 3-chlorchinolin-2,4-(1H,3H)dionu s etanolaminem v DMF

1.6.2 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s kyanidem sodným v různých rozpouštědlech

Reakce 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaCN probíhala ve třech různých aprotických polárních rozpouštědlech dimethylsulfoxidu (DMSO), acetonitrilu (MeCN) a *N,N*-dimethylformamidu (DMF). Reakce probíhaly s deriváty, při kterých se neuplatňovalo ve větší míře sterické bránění. Pro jednotlivé metody byl prokázán vznik požadovaných derivátů 3-karbonitrilu. Reakce poskytly největší výtěžky při použití DMSO jako rozpouštědla (Schéma 15).¹⁰⁷

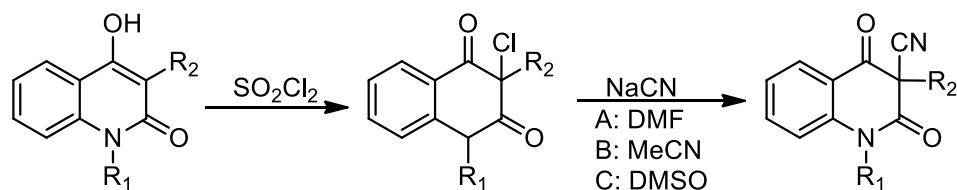


Schéma 15: Syntéza 3-karbonitrlnchinolin-2,4(1H,3H)-dionů reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu s NaCN v různých polárních aprotických rozpouštědlech

1.6.3 Reakce 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s fosforylchloridem

Reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu s POCl_3 , která probíhala v *N,N*-dimethylacetamidu (DMA) došlo ke vzniku příslušných derivátů 2,4-dichlorchinolinů. V tomto případě se jednalo o dealkylaci výchozí látky působením POCl_3 , která nese řadu výhod, mimo jiné bylo prokázáno, že reakce tohoto druhu jsou šetrné k výchozí látce, to je možné si představit způsobem nereaktivnosti alkoxylové skupiny na aromatickém jádře chinolinu (Schéma 16).¹⁰⁸

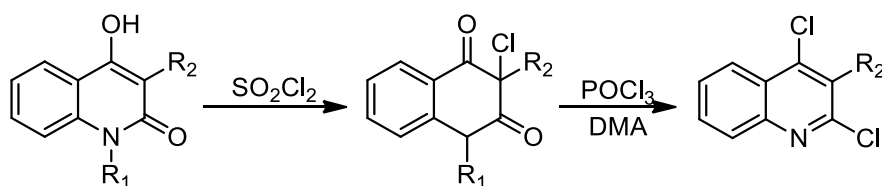


Schéma 16: Syntéza 2,4-dichlorchinolinů reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s POCl_3 v DMA

II. PRAKTICKÁ ČÁST

2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Dle zadání diplomové práce, hlavním cílem je studium reakcí 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů s kyanidy ve dvou polárních rozpouštědlech. Pro první sérii bylo zvoleno polární aprotické rozpouštědlo *N,N*-dimethylformamid (DMF) a pro druhou sérii bylo zvoleno polární protické rozpouštědlo methanol (MeOH). Dále bylo cílem provést redukce substituovaných chinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonitrilů pomocí tetrahydridoboritanu sodného (NaBH_4).

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité pomůcky a přístroje

3.1.1 Tenkovrstvá (TLC) a sloupcová chromatografie

Všechny zmíněné reakce byly v průběhu sledovány chromatografií na tenké vrstvě (TLC), která byla prováděna na destičkách Alugram® Sil G/UV₂₅₄ od firmy MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren. Pro případy sloupcové gradientové chromatografie byl jako stacionární fáze použit silikagel od firmy VWR CHEMICALS. Pro purifikaci získaných reakčních směsí byla použita mobilní fáze benzen/EtOAc.

3.1.2 Infračervená spektroskopie (IČ)

U všech látek, které byly získány ve formě krystalické látky byla měřena infračervená spektra na přístroji FT-IR ALPHA-T od firmy Bruker. Měření probíhalo metodou KBr tablet.

3.1.3 Elektrosprejová ionizační hmotnostní spektroskopie (ESI-MS)

Hmotnostní spektra byla měřena pomocí elektrosprejové ionizační hmotnostní spektroskopie (ESI-MS). Měření probíhalo na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X od firmy Bruker Daltonics s elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Měření byla provedena v pozitivním a negativním módu. Do iontového zdroje byly vzorky přivedeny v roztoku CHCl₃/H₂O (1:1, w:w) o koncentraci $c = 0,5 \text{ g.ml}^{-1}$, průtok kapilárou byl nastaven konstantně na $3 \text{ } \mu\text{l.min}^{-1}$. Napětí na kapiláře: -4,2 kV, teplota sušícího plynu: 220 °C, průtok sušícího plynu: $6 \text{ dm}^3.\text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu: 55,16 kPa. Jako rozprašovací a sušící plyn byl využit dusík (N₂).

3.1.4 Elementární analýza (EA)

Elementární analýza byla měřena na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer od firmy Thermo Fisher Scientific Inc. Pro účely této analýzy bylo stanoveno množství C, H a N.

3.1.5 Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS)

Pro kvalitativní stanovení finálních sloučenin byla použita metoda GC-MS, neboli plynová chromatografie s hmotnostní detekcí. Pro analýzu byl využit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010 s kolonou EQUITY1 (30 m, 0,32 mm, 1 μ m). Pro jednotlivé stanovení byl použit následující teplotní program: 100 °C/7 min, 30 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C. Jako nosný plyn bylo použito helium (He), iontový zdroj 200 °C, 70 eV. Veškeré analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 52 cm/s.

3.1.6 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Pomocí NMR byla měřena spektra při 302 K na přístroji Bruker Avance II od firmy Bruker. Při 500 MHz pro ^1H spektra a při 125 MHz pro ^{13}C spektra. Pro doplňkové měření NMR spekter byl použit přístroj JEOL ECZ 400 při 400 MHz pro ^1H spektra a při 100 MHz pro ^{13}C spektra. Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Chemické posuny signálů jader ^{13}C byly stanoveny oproti signálu ^{13}C v DMSO- d_6 (39,5 ppm) a posuny signálů ^1H byly stanoveny oproti signálů ^1H v DMSO- d_6 (2,49 ppm). Chemické posuny jader ^{13}C byly stanoveny oproti signálu ^{13}C v CDCl_3 (77,0 ppm) a posuny signálů ^1H byly stanoveny oproti signálu ^1H v CDCl_3 (7,27 ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

3.2 Syntéza výchozích sloučenin

V druhé podkapitole je popsána příprava 3-hydroxychinolin-2(*1H*)-onů a jejich následná přeměna na příslušné chlorderiváty, které sloužily jako výchozí sloučeniny pro prováděné experimenty. Jako vzorová reakce byla vybrána příprava 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2-onu a následná halogenace na příslušný chlorderivát 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dion.

3.2.1 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(*1H*)-on

4-hydroxychinolin-2(*1H*)-ony jsou nejčastěji připravovány reakcí substituované kyseliny malonové (substituovaného diethylmalonátu) s různě substituovaným anilinem. V literatuře je možné dohledat hned několik postupů pro syntézu 4-hydroxychinolin-2(*1H*)-onů s různě navázanými substituenty. Pro tyto účely se využívá porůznu substitu-

vaných anilinů a opět porůznu substituovaných diethylmalonátů. Pro účely předložené diplomové práce byly využity deriváty 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů, které byly v minulosti vyrobeny na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně. Jako vzorový příklad byla vybrána syntéza 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(*IH*)-onu, která probíhala reakcí diethyl(butyl)malonátu s *N*-fenylanilinem (**Schéma 17**). Výchozí látky byly naváženy do baňky, která byla upevněna na aparatuře se zpětným chladičem. Reakce probíhala na kovové lázni s Woodovým kovem a zahřívána na teplotu 300 °C. V reakci dochází ke vzniku etanolu, který byl jímán do předem zvážené baňky, která byla upevněna v aparatuře. Reakce byla sledována vážením baňky, do které byl jímán etanol. Reakce byla ukončena po oddestilování 90 % teoretického výtěžku etanolu. Reakční směs byla vylita do toluenu, který byl umístěn ve vodní lázni a nechala se zchladnout na laboratorní teplotu. Během chladnutí došlo k vykrytalizování produktu. Krystaly byly poté odsáty na Büchnerově nálevce a rozpuštěny v 500 ml 0,5 M NaOH. Rozpuštěné krystaly byly následně extrahovány do 100 ml toluenu. Vodný roztok byl poté zneutralizován koncentrovanou HCl. Po zneutralizování došlo ke vzniku žlutých krystalů, které byly odsáty na Büchnerově nálevce a promyty 75 ml destilované vody. Získané krystaly byly umístěny do sušárny a sušeny při teplotě 60 °C. Po vysušení byl produkt rekrystalizován v benzenu. Získané krystaly byly poté analyzovány pro potvrzení čistoty.

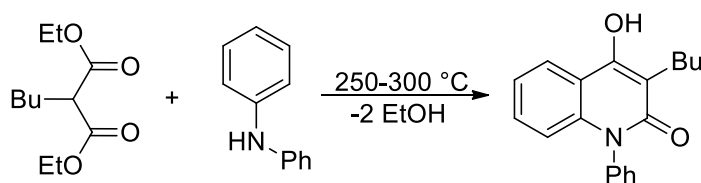


Schéma 17: Syntéza 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(*IH*)-on

3.2.2 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(*IH*,*3H*)-dion

Příslušné chlorderiváty byly připravovány v literatuře popsanou syntézou 4-hydroxychinolin-2(*IH*)-onů se sulfuryl chloridem v 1,4-dioxanu. Podle uvedeného postupu byl připraven 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(*IH*,*3H*)-dion. Jako výchozí látka byl použit produkt předchozí reakce uvedené ve **schématu 17**, 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(*IH*)-on. Výchozí látka byla převedena do baňky, do které byl rovněž přidán 1,4-dioxan, v poměru 14 ml/g výchozí látky. Reakční směs byla za stálého míchání ve vodní lázni zahřívána na teplotu 40-50 °C (**Schéma 18**). Po dosažení příslušné teploty byl do reakční směsi přikapáván dvou a půl násobný přebytek sulfurylchloridu. Po přidávku

celého podílu sulfurylchloridu byla reakční směs ještě po dobu 20 minut míchána. Po uplynutí této doby byla reakční směs přelita do 800 ml ledové tříště a po celou dobu míchána na magnetickém míchadle. Míchání probíhalo do rozpuštění veškerého ledu. Po jeho rozpuštění byl vodný roztok 7x vytřepán v 50 ml CHCl_3 . Organické podíly byly spojeny a vysušeny pomocí Na_2SO_4 po dobu 1 hodiny opět na magnetickém míchadle. Vysušená organická fáze byla poté odpařena na rotační vakuové odparce (RVO). Po odsátí byly získány žluté krystaly, které byly analyzovány pomocí IČ spektroskopie.

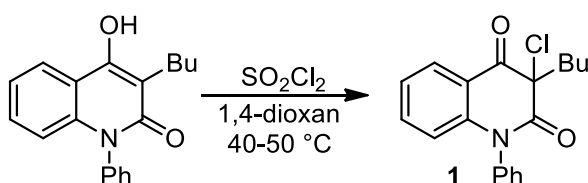


Schéma 18: Syntéza 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu

3.3 Reakce 1,3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s kyanidy v DMF

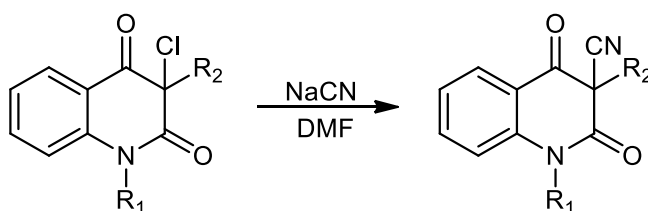


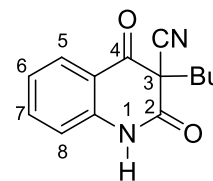
Schéma 19: Schéma syntézy 1,3-disubstituovanýchchinolin-2,4-dionu-3-karbonitrilu v DMF (metoda A)

Metoda A spočívala v rozpuštění příslušného výchozího 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu o látkovém množství 3 mmoly ve 12 ml DMF. Reakční směs byla poté zchlazena v ledové tříšti na teplotu $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a po dobu 1 hodiny byl přidáván NaCN o látkovém množství 3,5 mmol (**Schéma 19**). Provedené reakce byly sledovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC). Reakční doba se pohybovala v rozmezí od 3 po 6 hodin. Po uplynutí potřebné doby byla reakce ukončena vylitím do ledové tříště. Po rozpuštění ledu byla reakční směs přelita do děličky a byla provedena opakovaná extrakce (7-10x) za použití chloroformu (CHCl_3). Organická fáze byla sbírána do Erlenmayerovy baňky. Poté byl přidán síran sodný pro vysušení a odstranění potencionálně se vyskytující vody. Pro urychlení byla organická fáze sušena na magnetickém míchadle po dobu minimálně 1 hodiny a poté odpařena na RVO. Pro vyčištění a rozdělení vzniklých látek byla využita sloupcová chromatografie.

2a: 3-butylchinolin-2,4(1H,3H)-dion-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce 4,5 hodin, výtěžek 9 %, bod tání: 226-229 °C (EtOAc/hexan), $R_f = 0,35$ (20 % EtOAc v benzenu).

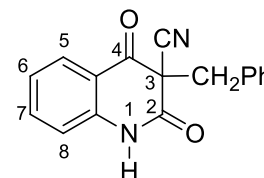
IČ: 3365, 3218, 3143, 3081, 2960, 2932, 2873, 2259, 1704, 1683, 1613, 1594, 1505, 1484, 1437, 1386, 1301, 1273, 1249, 1227, 1160, 1111,



1081, 1028, 999, 974, 960, 897, 874, 787, 760, 734, 685, 671, 644, 525 cm^{-1} . ESI-MS: 243 m/z ($M+H^+$), 281 m/z ($M+K^+$). EA pro $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,27); vypočítáno: 69,41 C; 5,82 H; 11,56 N; nalezeno: 69,29 C; 5,87 H; 11,29 N. GC-MS: 41 (8), 58 (5), 63 (7), 64 (12), 65 (10), 90 (10), 92 (22), 102 (6), 119 (14), 120 (10), 130 (6), 144 (14), 146 (12), 171 (40), 174 (26), 175 (15), 186 (51), 187 (11), 188 (11), 199 (100), 200 (13), 242 (10). ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,78 (H-5); 7,16 (H-6); 7,64 (H-7); 7,10 (H-8); 11,22 (H-1' (R^1)); 1,99 (H-1' (R^2)); 1,36 (H-2' (R^2)); 1,26 (H-3' (R^2)); 0,80 (H-4' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 248,9 (C-1); 165,8 (C-2); 61,0 (C-3); 187,6 (C-4); 117,3 (C-4a); 127,2 (C-5); 123,1 (C-6); 136,6 (C-7); 116,7 (C-8); 141,4 (C-8a); 116,0 (CN-3); 37,5 (C-1' (R^2)); 26,6 (C-2' (R^2)); 21,3 (C-3' (R^2)); 13,6 (C-4' (R^2)) ppm.

2b: 3-benzylchinolin-2,4(1H,3H)-dion-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 3 hodiny, výtěžek %, bod tání: 149-153 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,58$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3200, 3138, 3086, 3063, 2938, 2880, 2336, 2222,



1948, 1705, 1673, 1613, 1598, 1487, 1456, 1438, 1379, 1325, 1304, 1290, 1241, 1159, 1112, 1033, 952, 870, 836, 766, 745, 704, 683, 666, 626, 568, 523, 500 cm^{-1} . GC-MS: 50 (6), 51 (14), 63 (11), 64 (9), 65 (23), 76 (9), 77 (27), 78 (5), 89 (9), 90 (12), 91 (100), 92 (28), 102 (12), 13 (25), 119 (7), 120 (18), 131 (16), 146 (12), 207 (10), 275 (17), 249 (20), 276 (5). EA pro $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,29); vypočítáno: 73,90 C; 4,38 H; 10,14 N; nalezeno: 73,62 C, 4,15 H, 9,97 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,81 (H-5); 7,27 (H-6); 7,62 (H-7); 7,04 (H-8); 11,37 (H-1' (R^1)); 3,77 (H-1' (R^2)); 7,08 (H-3' (R^2)); 7,17 (H-4' (R^2)); 7,17 (H-5' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 164,4 (C-2); 66,0 (C-3); 188,3 (C-4); 116,9 (C-4a); 127,4 (C-5); 123,6 (C-6); 137,5 (C-7); 116,8 (C-8); 140,9 (C-8a); 116,9 (CN-3); 41,6 (C-1' (R^2)); 133,6 (C-2' (R^2)); 128,3 (C-3' (R^2)); 130,4 (C-4' (R^2)); 127,8 (C-5' (R^2)) ppm.

2c: 3-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-3-karbonitril

Žlutá krystalická látka, doba reakce: 3,5 hodiny, výtěžek 9 %, bod tání:

107-111 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,53$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ:

3243, 3192, 3067, 2926, 2360, 2339, 2252, 1957, 1784, 1720, 1682,

1614, 1487, 1449, 1363, 1329, 1253, 1231, 1159, 1137, 1075, 1039,

1011, 988, 945, 906, 874, 758, 698, 668, 647, 555, 525, 461 cm^{-1} . GC-MS: 62 (9), 63 (20),

64 (28), 65 (7), 76 (7), 89 (7), 90 (32) 91 (18), 92 (69), 115 (14), 119 (100), 146 (60), 234

(29), 235 (6), 261 (21), 262 (76), 263 (11). EA pro $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (262,26); vypočítáno:

73,27 C; 3,84 H; 10,68 N; nalezeno: 73,22 C; 3,67 H; 10,02 N ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400

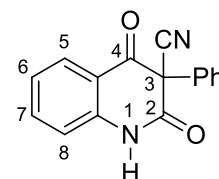
MHz): 7,73 (H-5), 7,43 (H-6), 7,92 (H-7), 11,60 (H-8), 11,06 (H-1' (R^1)), 7,30 (H-1' (R^2)),

7,39 (H-2' (R^2)), 7,25 (H-3' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 100 MHz): 159,8 (C-2), 64,3

(C-3), 182,2 (C-4), 115,2 (C-4a), 128,8 (C-5), 123,4 (C-6), 136,8 (C-7), 116,8 (C-8), 141,4

(C-8a), 115,2 (CN-3), 147,0 (C-1' (R^2)), 125,9 (C-2' (R^2)), 129,9 (C-3' (R^2)), 125,3 (C-4'

(R^2)) ppm.

**2d: 3-butyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-3-karbonitril**

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce 4,5 hodiny, výtěžek 8 %, bod

tání: 105-108 °C (benzen/cyklohexan), $R_f = 0,56$ (20 % EtOAc

v benzenu). IČ: 3442, 2959, 2932, 2873, 2261, 1700, 1675, 1661, 1603,

1475, 1420, 1364, 1297, 1247, 1222, 1175, 1112, 1072, 1037, 1015, 996,

959, 934, 875, 777, 757, 733, 666, 600, 529 cm^{-1} . ESI-MS: 257 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), 279 m/z

($\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256,30); vypočítáno: 70,29 C; 6,29 H; 10,93 N; nalezeno:

69,66 C; 6,19 H; 10,86 N. GC-MS: 41 (6), 44 (12), 57 (100), 58 (10), 91 (6), 131 (5), 147

(10), 256 (75), 291 (8), 316 (81), 317 (13), 367 (7), 441 (5). ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500

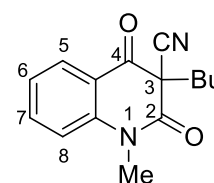
MHz): 7,86 (H-5); 7,27 (H-6); 7,77 (H-7); 7,42 (H-8); 3,39 (H-1' (R^1)); 1,99 (H-1' (R^2));

1,35 (H-2' (R^2)); 1,22 (H-3' (R^2)); 0,79 (H-4 (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz):

165,2 (C-2); 61,3 (C-3); 187,1 (C-4); 116,0 (C-4a); 127,4 (C-5); 123,4 (C-6); 136,7 (C-7);

116,2 (C-8); 142,5 (C-8a); 116,0 (CN-3); 30,2 (C-1' (R^1)); 37,6 (C-1' (R^2)); 26,7 (C-2'

(R^2)); 21,3 (C-3' (R^2)); 13,6 (C-4' (R^2)) ppm.

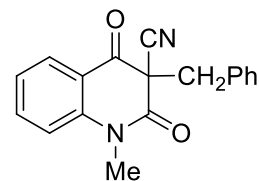


2e: 3-benzyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce 6 hodin, výtěžek 5 %, bod tání: 190-193 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,57$ (20 % EtOAc v benzenu).

IČ: 3123, 3090, 3071, 3035, 2954, 2928, 2257, 1714, 1677, 1603, 1496, 1472, 1439, 1424, 1364, 1300, 1220, 1169, 1158, 1120, 1091,

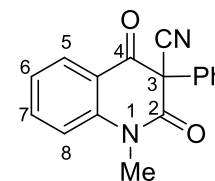
1077, 1042, 1004, 950, 931, 868, 844, 824, 765, 701, 667, 604, 585, 548, 527 cm^{-1} . ESI-MS: m/z (%): 290 ($\text{M}+\text{H}^+$), 313 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 329 ($\text{M}+\text{K}^+$). EA pro $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (290,32); vypočítáno: 74,47 C; 4,86 H; 9,65 N; nalezeno: 73,97 C; 4,82 H; 9,43 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): 7,84 (H-5), 7,89 (H-6), 7,67 (H-7), 7,65 (H-8), 2,74 (H-1' (R^1)), 2,89 (H-2' (R^1)), 7,21 (H-3' (R^1)), 7,17 (H-4' (R^1)), 7,11 (H-5' (R^1)), 3,32 (H-1' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 100 MHz): 165,6 (C-2), 60,7 (C-3), 187,5 (C-4), 117,1 (C-4a), 136,5 (C-5), 123,0 (C-6), 137,0 (C-7), 116,7 (C-8), 141,4 (C-8a), 115,9 (CN-3), 37,4 (C-1' (R^1)), 26,5 (C-1' (R^2)), 140,9 (C-2' (R^2)), 127,2 (C-3' (R^2)), 127,7 (C-4' (R^2)), 123,3 (C-5' (R^2)) ppm.

**2f: 3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-3-karbonitril**

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 3,5 hodiny, výtěžek 7 %, bod tání: 212-224 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,51$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ:

3329, 3089, 2952, 2250, 1673, 1603, 1504, 1471, 1418, 1355, 1318,

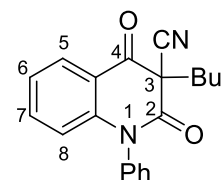
1303, 1278, 1230, 1173, 1155, 1140, 1061, 1051, 1015, 964, 907, 885, 836, 757, 736, 701, 648, 585, 549, 501 cm^{-1} . ESI-MS: 277 ($\text{M}+\text{H}^+$), 575 ($2\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (276,29); vypočítáno: 73,90 C; 4,38 H; 10,14 N; nalezeno: 73,06 C; 4,18 H; 9,97 N. GC-MS: 41 (54), 42 (15), 43 (100), 44 (54), 51 (19), 55 (47), 56 (20), 57 (41), 71 (37), 83 (17), 84 (13), 85 (34), 97 (12), 99 (16), 104 (9), 112 (5), 135 (17), 149 (23), 157 (11), 196 (10), 205 (22), 233 (31), 234 (26), 248 (7), 259 (19), 260 (16), 276 (35), 233 (12).

**2g: 3-butyl-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-3-karbonitril**

Bezbarvé kystaly, doba reakce: 3,5 hodiny, výtěžek 14 %, bod tání: 135-139 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,76$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3375,

3058, 2958, 2932, 2873, 2860, 2258, 1709, 1682, 1601, 1492, 1462, 1349, 1317, 1293, 1250, 1224, 1161, 1120, 1108, 1072, 1046, 1025, 984,

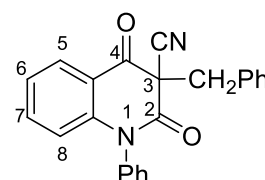
934, 877, 817, 778, 761, 729, 707, 690, 668, 628, 598, 528, 515 cm^{-1} . ESI-MS: 319 ($\text{M}+\text{H}^+$), 341 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 357 ($\text{M}+\text{K}^+$) 659 ($2\text{M}+\text{Na}^+$). EA pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (318,37); vypočítáno: 75,45 C; 5,70 H; 8,80 N; nalezeno: 75,20 C; 5,63 H; 8,79 N. GC-MS: 41 (76), 42 (7), 43 (36), 55 (30), 56 (10), 57 (100), 85 (29), 127 (9), 128 (10), 149 (22), 15 (33), 177 (10),



178 (12), 193 (7), 204 (14), 205 (46), 206 (15), 221 (11), 222 (20), 233 (49), 234 (68), 235 (22), 250 (86), 251 (50), 252 (8), 258 (13), 259 (32), 260 (37), 261 (89), 262 (99), 263 (26), 273 (12), 290 (14), 3,3 (14), 318 (63), 319 (15). ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,91 (H-5); 7,23 (H-6); 7,55 (H-7); 6,36 (H-8); 7,31 (H-2' (R¹)); 7,59 (H-3' (R¹)); 7,55 (H-4 (R¹)); 2,10 (H-1' (R²)); 1,41 (H-2' (R²)); 1,28 (H-3' (R²)); 0,84 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 235,0 (C-1); 165,2 (C-2); 61,9 (C-3); 187,1 (C-4); 118,4 (C-4a); 127,5 (C-5); 123,5 (C-6); 136,2 (C-7); 116,9 (C-8); 143,5 (C-8a); 115,9 (CN-3); 137,0 (C-1' (R¹)); 128, (C-2' (R¹)); 130,1 (C-3' (R¹)); 129,1 (C-4' (R¹)); 37,3 (C-1' (R²)); 26,8 (C-2' (R²)); 21,3 (C-3' (R²)); 13,6 (C-4' (R²)) ppm.

2h: 3-benzyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion-3-karbonitril

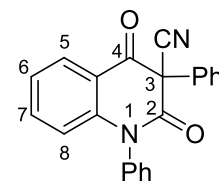
Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 5,5 hodiny, výtěžek 6 %, bod tání 197-200 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,63$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3344, 3066, 3032, 2927, 2245, 1711, 1677, 1600, 1493, 1464, 1351, 1301, 1268, 1161, 1139, 1104, 1048, 1029, 1003,



937, 919, 759, 703, 666, 596, 518, 507 cm^{-1} . GC-MS: 44 (23), 50 (7), 51 (26), 52 (5), 63 (12), 64 (15), 73 (7), 74 (6), 76 (6), 77 (31), 78 (11), 89 (15), 90 (20), 91 (85), 103 (6), 119 (10), 128 (5), 136 (9), 152 (14), 153 (8), 179 (7), 180 (100), 181 (15), 207 (10), 208 (6), 209 (38), 224 (7), 225 (75), 226 (8), 343 (11), 352 (5). EA pro $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (352,39); vy-počítáno: 78,39 C; 4,58 H; 7,95 N; nalezeno: 77,83 C; 4,32 H; 7,75 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,91 (H-5); 7,23 (H-6); 7,55 (H-7); 6,36 (H-8); 7,31 (H-2' (R¹)); 7,59 (H-3' (R¹)); 7,55 (H-4' (R¹)); 2,10 (H-1' (R²)); 2,17 (H-2' (R²)); 7,31 (H-3' (R²)); 7,59 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 235,0 (C-1); 165,2 (C-2); 61,9 (C-3); 187,1 (C-4); 118,4 (C-4a); 127,5 (C-5); 123,5 (C-6); 136,2 (C-7); 116,9 (C-8); 143,5 (C-8a); 115,9 (CN-3); 137,0 (C-1' (R¹)); 128,9 (C-2' (R¹)); 130,1 (C-3' (R¹)); 129,1 (C-4' (R¹)); 37,3 (C-1' (R²)); 137,0 (C-2' (R²)); 128,9 (C-3' (R²)); 130,1 (C-4' (R²)) ppm.

2i: 1,3-difenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4,5 hodiny, výtěžek 9 %, bod tání: 194-199 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,60$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3381, 3066, 2742, 2248, 1737, 1694, 1601, 1535, 1493, 1462, 1386, 1346, 1302, 1269, 1253, 1163, 1103, 1072, 1026, 990, 758, 696, 664,



589, 516 cm^{-1} . GC-MS: 44 (12), 51 (19), 57 (11), 58 (6), 75 (13), 77 (67), 78 (8), 105 (100), 106 (7), 133 (8), 146 (5), 163 (7), 207 (14), 208 (5), 220 (10), 221 (5), 251 (46), 252

(7), 321 (40), 322 (36), 323 (10), 338 (5). EA pro $C_{22}H_{14}N_2O_2$ (338,36); vypočítáno: 78,29 C; 4,17 H; 8,28 N; nalezeno: 78,11 C; 4,12 H; 8,13 N.

3.4 Reakce 3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s kyanidy v methanolu

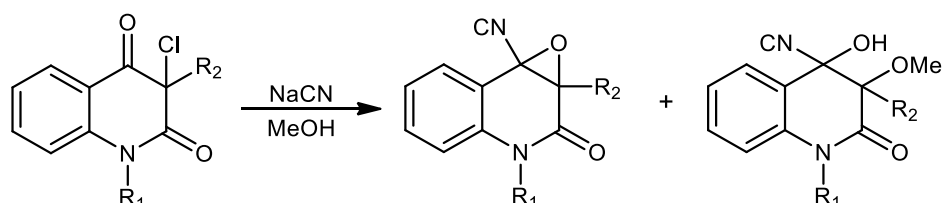


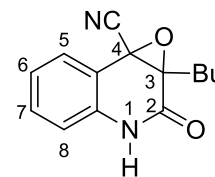
Schéma 20: Schéma syntézy 3,4-epoxy-1,3-disubstituovanýchchinolin-2(1H)-on-4-karbonitrilů a 1,3-disubstituovaných-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(1H)-on-4-karbonitrilů v MeOH (metoda B)

Metoda B se na rozdíl od výše uvedené metody A lišila pouze v použitém rozpouštědle a teplotě zahřívání. Příslušný výchozí derivát 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů o látkovém množství 3 mmoly byl rozpuštěn v 12 ml MeOH v případě alkylu (butyl) navázaného v poloze 3 a v 15 ml MeOH v případě arylu (fenyl, benzyl) v poloze 3. V případě, kdy byl v poloze 3 navázaný alkyl, probíhala reakce za laboratorní teploty a naopak pokud byl v poloze 3 navázaný aryl, reakce probíhala za zvýšené teploty 50-60 °C. Po rozpuštění výchozí látky byl do reakční směsi přidáván NaCN o látkovém množství 3,5 mmolu se 4 ml MeOH (**Schéma 20**). Přídavek NaCN u alkylu v poloze 3 probíhal po dobu 20 minut a u arylu v poloze 3 probíhal po dobu 2 hodin. Prováděné reakce byly sledovány pomocí TLC. Reakční doba u derivátů s alkylem v poloze 3 byla 3-4,5 hodin na rozdíl od toho u derivátů s arylem v poloze 3 byla reakční doba 4,5-5 hodin. Po uplynutí této doby byla reakce ukončena vylitím do ledové tříště. Po rozpuštění ledu byla reakční směs přelita do děličky a byla stejně jako u metody A provedena opakovaná extrakce (7-10x) $CHCl_3$. Organické fáze byly sbírány do Erlenmayerovy baňky. Pro odstranění potencionálně se vyskytující vody byla organická fáze vysušena pomocí Na_2SO_4 . Pro urychlení byla organická fáze spolu s Na_2SO_4 míchána na magnetickém míchadle po dobu minimálně 1 hodiny a poté odpařena na RVO. Pro vyčištění a rozdělení vzniklých látek byla provedena sloupcová chromatografie.

3a: 3,4-epoxy-3-butylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4 hodiny, výtěžek: 6 % (benzen/EtOAc), bod tání: 108-112 °C, $R_f = 0,69$ (20 % EtOAc v benzenu).

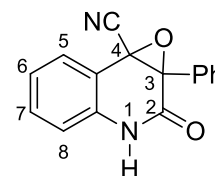
IČ: 3210, 3147, 3089, 2999, 2957, 2872, 2260, 1689, 1613, 1599, 1498, 1486, 1467, 1439, 1397, 1361, 1301, 1273, 1224, 1171, 1143, 1108,



1082, 1008, 968, 956, 915, 884, 871, 833, 787, 757, 723, 685, 670, 601, 564, 527, 518 cm^{-1} . GC-MS: 41 (100), 42 (12), 43 (26), 44 (17), 51 (20), 52 (10), 53 (9), 55 (51), 56 (18), 57 (62), 63 (10), 64 (8), 65 (6), 73 (12), 75 (33), 76 (22), 77 (17), 88 (6), 89 (9), 101 (15), 102 (27), 103 (26), 115 (9), 116 (8), 117 (11), 128 (11), 129 (12), 130 (32), 144 (6), 145 (12), 146 (20), 155 (16), 156 (11), 158 (45), 159 (12), 168 (11), 169 (12), 174 (13), 175 (10), 182 (14), 183 (15), (184 (51), 186 (58), 187 (11), 197 (14), 198 (5), 199 (6), 207 (27), 208 (7), 209 (8), 242 (14). EA pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242,27); vypočítáno: 69,41 C; 5,82 H; 11,56 N; nalezeno: 69,12 C; 5,71 H; 11,34 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,08 (H-5); 7,51 (H-6); 7,21 (H-7); 7,76 (H-8); 11,15 (H-1' (R^1)); 2,38 (H-1' (R^2)); 1,61 (H-2' (R^2)); 1,37 (H-3' (R^2)); 0,89 (H-4' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 65,2 (C-1a); 163,5 (C-2); 136,5 (C-3a); 116,1 (C-4); 132,0 (C-5); 122,9 (C-6); 128,4 (C-7); 114,5 (C-7a); 56,7 (C-7b); 114,2 (CN-4); 29,0 (C-1' (R^2)); 26,3 (C-2' (R^2)); 22,2 (C-3' (R^2)); 13,7 (C-4' (R^2)) ppm.

3c: 3,4-epoxy-3-fenylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 5 hodin, výtěžek 12 % (benzen), bod tání: 214-218 °C, $R_f = 0,60$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ:



3216, 3140, 3069, 2993, 2921, 2249, 1698, 1616, 1599, 1494, 1450,

1338, 1397, 1290, 1270, 1252, 1214, 1162, 1105, 1079, 1046, 1017, 1003, 989, 891, 819, 756, 696, 657, 587, 499 cm^{-1} . GC-MS: 41 (100), 42 (10), 43 (21), 50 (10), 51 (21), 52 (11), 53 (12), 55 (51), 56 (11), 57 (76), 63 (12), 64 (8), 65 (8), 68 (9), 69 (11), 75 (22), 76 (24), 69 (11), 75 (22), 76 (24), 77 (19), 88 (8), 89 (11), 90 (13), 101 (17), 102 (35), 103 (38), 115 (14), 116 (14), 117 (13). 128 (19), 129 (17), 130 (38), 144 (12), 145 (17), 146 (26), 157 (11), 158 (66), 159 (14), 168 (13), 169 (17), 174 (20), 175 (11), 184 (70), 185 (12), 186 (79), 187 (15), 198 (9), 199 (11), 242 (21), 262 (5). EA pro $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (262,26); vypočítáno: 73,27 C, 3,84 H, 10,68 N, nalezeno: 73,22 C, 3,67 H, 10,02 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,15 (H-4); 7,55 (H-5); 7,23 (H-6); 7,77 (H-7); 11,32 (H-1' (R^1)); 7,63 (H-2' (R^2)); 7,45 (H-3' (R^2)); 7,45 (H-4' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 66,0 (C-1a); 163,5 (C-2); 136,8 (C-3a); 116,2 (C-4); 132,1 (C-5); 122,9 (C-6); 128,4 (C-7);

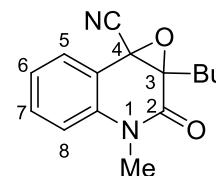
114,5 (C-7a); 59,1 (C-7b); 113,8 (CN-4); 130,5 (C-1' (R²)); 127,9 (C-2' (R²)); 128,1 (C-3' (R²)); 129,6 (C-4' (R²)) ppm.

3d: 3,4-epoxy-3-butyl-1-methylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4,5 hodiny, výtěžek 19 % (benzen/hexan), bod tání: 123-126 °C, *R_f* = 0,74 (20 % EtOAc v benzenu).

IČ: 2959, 2930, 2860, 2247, 1671, 1607, 1594, 1508, 1474, 1433, 1421, 1378, 1303, 1273, 1226, 1175, 1147, 1121, 1088, 1052, 1002, 947, 907,

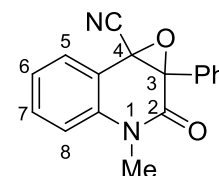
884, 861, 834, 765, 737, 645, 611, 548, 523 cm⁻¹. GC-MS: 41 (24), 51 (6), 57 (21), 63 (5), 101 (7), 102 (6), 114 (8), 115 (15), 116 (9), 117 (8), 127 (9), 128 (9), 140 (11), 141 (5), 142 (6), 143 (9), 155 (6), 160 (5), 168 (6), 169 (17), 170 (15), 172 (14), 173 (7), 197 (19), 198 (100), 199 (15), 200 (26), 256 (5). EA pro C₁₅H₁₆N₂O₂ (256,12); vypočítáno: 70,29 C; 6,29 H; 10,93 N; nalezeno: 69,75 C; 6,22 H; 10,55 N. ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): 7,54 (H-5), 7,12 (H-6), 7,92 (H-7), 7,26 (H-8), 3,44 (H-1 (R¹)), 2,78 (H-1 (R²)), 1,81 (H-2 (R²)), 1,60 (H-3 (R²)), 0,96 (H-4 (R²)) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆; 100 MHz): 163,5 (C-2), 65,1 (C-3), 56,0 (C-4), 131,6 (C-4a), 129,1 (C-5), 113,8 (C-6), 122,9 (C-7), 115,4 (C-8), 137,7 (C-8a), 114,8 (CN-4), 36,5 (C-1' (R¹)), 29,8 (C-1' (R²)), 26,6 (C-2' (R²)), 22,4 (C-3' (R²)), 13,5 (C-4' (R²)) ppm.



3f: 3,4-epoxy-3-fenyl-1-methylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

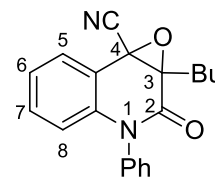
Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4,5 hodin, výtěžek 6 % (benzen/hexan), bod tání: 174-177 °C, *R_f* = 0,63 (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3353, 3064, 2982, 2934, 2867, 2242, 1687, 1602,

1583, 1492, 1464, 1371, 1337, 1303, 1267, 1253, 1203, 1178, 1162, 1134, 1105, 1066, 1044, 1026, 1001, 981, 934, 898, 869, 843, 825, 766, 759, 707, 692, 667, 648, 620, 559, 542, 520 cm⁻¹. GC-MS: 43 (13), 51 (31), 76 (8), 77 (35), 78 (6), 101 (9), 102 (19), 103 (8), 130 (8), 132 (12), 140 (13), 189 (5), 204 (12), 205 (9), 231 (12), 232 (8), 233 (10), 234 (20), 259 (100), 260 (80), 261 (14), 279 (6). EA pro C₁₇H₁₂N₂O₂ (276,29); vypočítáno: 73,90 C; 4,38 H; 10,14 N; nalezeno: 73,41 C; 4,15 H; 10,02 N. ¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz): 7,42 (H-5); 7,69 (H-6); 7,33 (H-7); 7,86 (H-8); 3,41 (H-1' (R¹)); 7,63 (H-2' (R²)); 7,48 (H-3' (R²)); 7,48 (H-4' (R²)) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆; 100 MHz): 65,8 (C-1a); 163,2 (C-2); 138,0 (C-3a); 116,2 (C-4); 132,4 (C-5); 123,3 (C-6); 128, (C-7); 115,4 (C-7a); 59,0 (C-7b); 113,7 (CN-4); 30,3 (C-1' (R¹)); 131,1 (C-1' (R²)); 127,8 (C-2' (R²)); 128,1 (C-3' (R²)); 128,7 (C-4' (R²)) ppm.



3g: 3,4-epoxy-3-butyl-1-fenylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

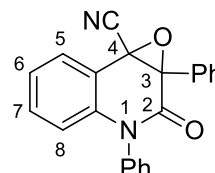
Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 3 hodiny, výtěžek 5 % (benzen/hexan), bod tání: 90-94 °C, $R_f = 0,77$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 2962, 2950, 2930, 2869, 2244, 1682, 1598, 1582, 1493, 1461, 1427, 1343, 1296, 1255, 1170, 1159, 1136, 1109, 1091, 1068, 1027, 1003,



969, 941, 910, 895, 839, 820, 766, 748, 701, 672, 640, 619, 555, 531, 519 cm^{-1} . GC-MS: 41 (16), 51 (18), 57 (11), 77 (28), 204 (11), 205 (7), 229 (18), 230 (8), 231 (10), 234 (11), 235 (6), 259 (54), 260 (100), 261 (23), 262 (8), 273 (22), 274 (16), 275 (7), 302 (20), 303 (5), 318 (5). EA pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (318,37); vypočítáno: 75,45 C; 5,70 H; 8,80 N; nalezeno: 75,45 C; 5,70 H; 8,80 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 6,37 (H-5); 7,44 (H-6); 7,25 (H-7); 7,96 (H-8); 7,24 (H-2' (R^1)); 7,62 (H-3' (R^1)); 7,54 (H-4' (R^1)); 2,39 (H-1' (R^2)); 1,68 (H-2' (R^2)); 1,38 (H-3' (R^2)); 0,91 (H-4' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 65,3 (C-1a); 163,3 (C-2); 138,0 (C-3a); 116,7 (C-4); 131,9 (C-5); 123,4 (C-6); 127,9 (C-7); 116,7 (C-7a); 57,0 (C-7b); 114,4 (CN-4); 139,0 (C-1' (R^1)); 128,8 (C-2' (R^1)); 130,0 (C-3' (R^1)); 128,6 (C-4' (R^1)); 29,6 (C-1' (R^2)); 26,3 (C-2' (R^2)); 22,3 (C-3' (R^2)); 13,7 (C-4' (R^2)) ppm.

3i: 3,4-epoxy-1,3-difenylchinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 5 hodin, výtěžek 9 % (benzen/hexan), bod tání: 178-180 °C, $R_f = 0,77$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3070, 3040, 2954, 2241, 1678, 1602, 1497, 1459, 1451, 1365, 1345,

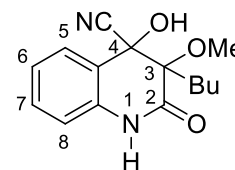


1333, 1296, 1276, 1241, 1223, 1176, 1158, 1120, 1072, 1017, 1003, 948, 904, 882, 849, 811, 754, 706, 695, 662, 650, 601, 522 cm^{-1} . GC-MS: 44 (40), 45 (19), 51 (12), 64 (6), 65 (8), 73 (25), 74 (9), 77 (35), 91 (9), 92 (10), 119 (15), 133 (12), 139 (14), 140 (14), 165 (8), 166 (14), 167 (46), 168 (10), 194 (7), 195 (100), 196 (22), 207 (79), 208 (14), 281 (30), 282 (6), 312 (12), 313 (14), 314 (6), 338 (6). EA pro $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (338,11); vypočítáno: 78,09 C; 4,17 H; 8,28 N; nalezeno: 77,88 C; 3,92 H; 8,13 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): 7,46 (H-5), 7,42 (H-6), 7,17 (H-7), 7,93 (H-8), 7,56 (H-1' (R^1)); 7,54 (H-2' (R^1)), 7,32 (H-3' (R^1)), 7,49 (H-1' (R^2)), 7,50 (H-2' (R^2)), 7,51 (H-3' (R^2)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 100 MHz): 163,1 (C-2), 83,3 (C-3), 65,9 (C-4), 127,8 (C-4a), 127,9 (C-5), 116,7 (C-6), 129,5 (C-7), 113,6 (C-8), 131,9 (C-8a), 115,1 (CN-4), 136,9 (C-1' (R^1)), 128,8 (C-2' (R^1)), 129,0 (C-3' (R^1)), 125,7 (C-4' (R^1)), 139,3 (C-1' (R^2)), 125,8 (C-2' (R^2)), 130,2 (C-3' (R^2)), 123,3 (C-4' (R^2)) ppm.

4a: 3-butyl-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4 hodiny, výtěžek 5 % (benzen/EtOAc), bod tání: 143-150 °C, $R_f = 0,43$ (20 % EtOAc v benzenu).

IČ: 3459, 3314, 3267, 2955, 2932, 2872, 2832 2360, 2340, 2261, 1705, 1665, 1613, 1594, 1558, 1482, 1385, 1348, 1323, 1240, 1220, 1174,

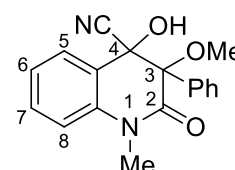


1096, 1072, 1052, 980, 955, 898, 875, 770, 683, 650, 819, 557, 498 cm^{-1} . GC-MS: 41 (23), 57 (49), 85 (22), 102 (6), 103 (12), 119 (6), 120 (6), 130 (7), 146 (7), 147 (100), 148 (12), 157 (29), 158 (8), 161 (15), 162 (24), 274 (12). EA pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (274,32); vypočítáno: 65,68 C; 6,61 H; 10,21 N; nalezeno: 66,44 C; 6,49 H; 9,53 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,47 (H-5); 7,13 (H-6); 7,44 (H-7); 6,97 (H-8); 5,94 (OH); 3,07 (OCH₃); 10,53 (H-1' (R¹)); 1,60 (H-1' (R²)); 1,49 (H-2' (R²)); 1,13 (H-3' (R²)); 0,76 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 169,4 (C-2); 76,8 (C-3); 83,6 (C-4); 118,1 (C-4a); 128,5 (C-5); 122,3 (C-6); 131,7 (C-7); 116,3 (C-8); 136,5 (C-8a); 115,3 (CN-4), 53,3 (OCH₃); 33,7 (C-1' (R²)); 22,1 (C-2' (R²)); 22,3 (C-3' (R²)); 13,9 (C-4' (R²)) ppm.

4f: 3-fenyl-1-methyl-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(IH)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 4,5 hodiny, výtěžek 8 %

(benzen/hexan), bod tání: 187-190 °C, $R_f = 0,52$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3314, 3055, 3027, 2979, 2941, 2850, 2359, 2243,



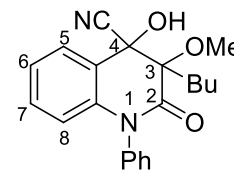
1677, 1662, 1603, 1503, 1494, 1454, 1439, 1310, 1293, 1269, 1221,

1189, 1145, 1133, 1098, 1078, 1046, 991, 970, 944, 889, 862, 848, 805, 772, 759, 715, 698, 651, 635, 598, 561, 532 cm^{-1} . GC-MS: 43 (25), 51 (20), 76 (6), 77 (20), 119 (17), 152 (9), 167 (18), 168 (34), 169 (6), 179 (7), 180 (16), 196 (24), 197 (5), 224 (8), 225 (100), 226 (16), 267 (17), 308 (7). EA pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308,33); vypočítáno: 70,12 C; 5,23 H; 9,09 N; nalezeno: 70,19 C; 5,10 H; 9,05 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): 7,47 (H-5); 7,13 (H-6); 7,44 (H-7); 6,97 (H-8); 5,94 (OH); 3,07 (OCH₃); 10,53 (H-1' (R¹)); 7,63 (H-2' (R²)); 7,48 (H-3' (R²)); 7,48 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 100 MHz): 169,4 (C-2); 76,8 (C-3); 83,6 (C-4); 118,1 (C-4a); 128,5 (C-5); 122,3 (C-6); 131,7 (C-7); 116,3 (C-8); 136,5 (C-8a); 115,3 (CN-4); 53,3 (OCH₃); 131,1 (C-1' (R²)); 127,8 (C-2' (R²)); 128,1 (C-3' (R²)); 128,7 (C-4' (R²)) ppm.

4g: 3-butyl-1-fenyl-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(1H)-on-4-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 3 hodiny, výtěžek 11 %,
bod tání: 204-207 °C (benzen), $R_f = 0,57$ (20 % EtOAc v benzenu).

IČ: 3071, 2952, 2927, 2869, 2282, 1628, 1604, 1588, 1563, 1499,
1454, 1391, 1378, 1354, 1339, 1300, 1275, 1226, 1176, 1159, 1110,



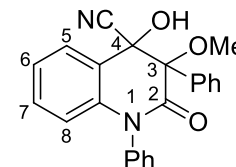
1067, 1046, 1025, 1004, 966, 941, 903, 818, 756, 697, 677, 651, 572, 555, 531, 525, 508
 cm^{-1} . GC-MS: 41 (12), 43 (15), 55 (14), 59 (7), 77 (17), 79 (35), 80 (10), 81 (15), 93 (33),
105 (9), 134 (19), 135 (100), 194 (75), 195 (100), 196 (20), 197 (10), 275 (16), 350 (7). EA
pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350,14); vypočítáno: 71,98 C, 6,33 H, 7,99 N, nalezeno: 71,74 C, 6,12 H,
7,81 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 7,47 (H-5); 7,13 (H-6); 7,44 (H-7); 6,97 (H-8);
5,94 (OH); 3,07 (OCH₃); 10,53 (H-1' (R¹)); 7,24 (H-2' (R¹)); 7,62 (H-3' (R¹)); 7,54 (H-4'
(R¹)); 2,39 (H-1' (R²)); 1,68 (H-2' (R²)); 1,38 (H-3' (R²)); 0,91 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR
(DMSO- d_6 ; 125 MHz): 169,4 (C-2); 76,8 (C-3); 83,6 (C-4); 118,1 (C-4a); 128,5 (C-5);
122,3 (C-6); 131,7 (C-7); 116,3 (C-8); 136,5 (C-8a); 115,3 (CN-4); 53,3 (OCH₃); 139,0 (C-
1' (R¹)); 128,8 (C-2' (R¹)); 130,0 (C-3' (R¹)); 128,6 (C-4' (R¹)); 29,6 (C-1' (R²)); 26,3 (C-
2' (R²)); 22,3 (C-3' (R²)); 13,7 (C-4' (R²)) ppm.

4i: 1,3-difenyl-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(1H)-on-4-karbonitril

Žlutá krystalická látka, doba reakce: 5 hodin, výtěžek 6 %, bod tání:

168-174 °C (benzen/hexan), $R_f = 0,65$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ:

3425, 3317, 3063, 3035, 2986, 2946, 2852, 2258, 1959, 1886, 1683,
1602, 1493, 1461, 1450, 1364, 1336, 1306, 1256, 1227, 1193, 1149,



1131, 1092, 1059, 1026, 1003, 991, 956, 921, 893, 858, 819, 754, 718, 700, 666, 640, 601,
550, 518 cm^{-1} . GC-MS: 40 (14), 44 (24), 51 (13), 57 (9), 77 (88), 78 (14), 90 (10), 94 (10),
102 (9), 103 (10), 105 (100), 106 (13), 107 (9), 118 (10), 119 (11), 127 (13), 128 (7), 140
(12), 152 (15), 164 (8), 165 (12), 177 (10), 190 (7), 193 (10), 209 (8), 210 (20), 227 (11),
238 (95), 239 (26), 243 (9), 259 (5), 260 (8), 284 (10), 285 (9), 310 (12), 322 (6), 326 (28),
327 (18), 343 (10), 370 (5). EA pro $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (370,40); vypočítáno: 74,58 C, 4,90 H,
7,56 N, nalezeno: 74,12 C, 4,72 H, 7,42 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): 7,39 (H-5),
7,01 (H-6), 7,36 (H-7), 8,09 (H-8), 8,57 (OH), 3,46 (OCH₃) 7,80 (H-1' (R¹)), 7,45 (H-2'
(R¹)), 7,22 (H-3' (R¹)), 7,46 (H-1' (R²)), 7,60 (H-2' (R²)), 7,52 (H-3' (R²)) ppm. ^{13}C NMR
(DMSO- d_6 ; 100 MHz): 162,3 (C-2), 112,1 (C-3), 81,7 (C-4), 122,5 (C-4a), 130,3 (C-5),
117,7 (C-6), 128,6 (C-7), 112,1 (C-8), 137,1 (C-8a), 116,2 (CN-4), 52,7 (OCH₃), 139,5 (C-

1' (R¹), 127,2 (C-2' (R¹)), 129,9 (C-3' (R¹)), 123,2 (C-4' (R¹)), 138,1 (C-1' (R²)), 128,0 (C-2' (R²)), 129,1 (C-3' (R²)), 126,7 (C-4' (R²)) ppm.

3.5 Redukce 3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů tetrahydridoboritanem sodným

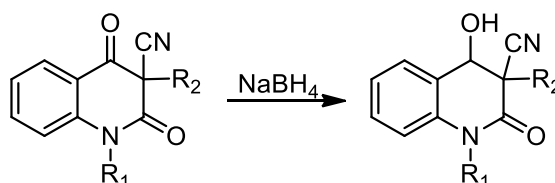


Schéma 21: Redukce 3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů NaBH₄

Příslušný výchozí derivát 3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2(1H,3H)-dionu (2 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml methanolu. Do reakční směsi bylo po dobu 5 minut za laboratorní teploty přidáván NaBH₄ (2,4 mmol) (Schéma 21). Po přidavku NaBH₄ došlo k vyčerení reakční směsi. Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut v ledové lázni. Reakce byla monitorována pomocí TLC. Po doreagování výchozí látky byla reakční směs vylita do ledové tříště o objemu 20 ml. Po vylití do ledové tříště byla do vodné fáze přikápana 0,25 ml HCl smíchaná se 4 ml destilované vody pro zneutralizování. Vzniklá sraženina byla odsáta na fritě. Po zneutralizování došlo k vykrytalizování sraženiny. Pokud ovšem vznikla mazlavá látka, vodná fáze byla opakovaně extrahována 7-10x CHCl₃ o objemu 15 ml. Organické fáze byly sbírány do Erlenmayerovy baňky a pro odstranění potenciálně se vyskytující se vody byl přidán Na₂SO₄. Po přidavku Na₂SO₄ byla baňka umístěna na magnetické míchadlo a míchána po dobu 1 hodiny. Poté byla organická fáze kvantitativně převedena do baňky a odpařena na RVO. Pro vyčištění a rozdělení vzniklých látek byla provedena sloupcová chromatografie.

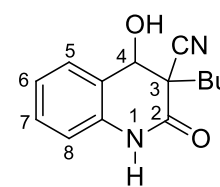
6a: 3-butyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 30 minut, výtěžek 41 % (benzen/hexan), bod tání: 172-174 °C, R_f = 0,24 (20 % EtOAc v benzenu).

IČ: 3427, 3211, 3088, 2960, 2931, 2872, 2260, 1682, 1599, 1490, 1441, 1419, 1377, 1293, 1241, 1202, 1157, 1129, 1082, 1047, 944, 918, 822,

756, 687, 670, 649, 637, 578, 535 cm⁻¹. ESI: 243 (M+H⁺), 267 (M+Na⁺), 551 (2M+Na⁺).

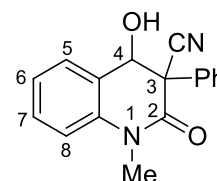
EA pro C₁₄H₁₆N₂O₂ (244,29); vypočítáno: 68,83 C; 6,60 H; 11,47 N; nalezeno: 68,51 C;



6,62 H; 11,30 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 5,10 (H-4), 7,37 (H-5); 7,26 (H-6); 7,07 (H-7), 6,90 (H-8); 6,54 (OH); 10,73 (H-1' (R¹)); 1,53 (H-1' (R²)); 1,32 (H-2' (R²)); 1,28 (H-3' (R²)); 0,84 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 164,5 (C-2); 50,8 (C-3); 68,1 (C-4); 124,8 (C-4a); 126,8 (C-5); 123,1 (C-6); 129,1 (C-7); 115,3 (C-8); 135,1 (C-8a); 119,0 (CN-3); 27,4 (C-1' (R²)); 26,6 (C-2' (R²)); 21,1 (C-3' (R²)); 13,8 (C-4' (R²)) ppm.

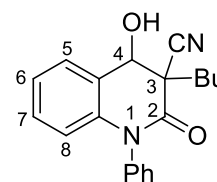
6f: 3-fenyl-1-methyl-4-hydroxychinolin-2(IH)-on-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 30 minut, výtěžek 19 % (benzen/hexan), bod tání: 154-159 °C, $R_f = 0,42$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3422, 2923, 2847, 2359, 2251, 1964, 1813, 1680, 1605, 1589, 1492, 1458, 1419, 1386, 1353, 1279, 1221, 1195, 1158, 1118, 1068, 1043, 975, 911, 839, 810, 757, 701, 679, 642, 627, 552, 509 cm^{-1} . ESI-MS: 279 (M+H⁺), 579 (2M+Na⁺). EA pro C₁₇H₁₄N₂O₂ (278,31); vypočítáno: 73,37 C; 5,07 H; 10,07 N; nalezeno: 72,84 C; 5,75 H; 9,99 N. GC-MS: 51 (17), 65 (5), 77 (24), 84 (5), 93 (6), 115 (5), 166 (6), 167 (26), 168 (94), 169 (16), 180 (6), 196 (50), 197 (100), 198 (14), 233 (18), 234 (6), 278 (67). ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 5,16 (H-4), 7,86 (H-5); 7,27 (H-6); 7,77 (H-7); 7,42 (H-8); 6,57 (OH); 3,23 (H-1' (R¹)); 7,54 (H-1 (R²)); 7,48 (H-2' (R²)); 7,37 (H-3' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 165,2 (C-2); 74,8 (C-3); 82,6 (C-4); 117,6 (C-4a); 128,1 (C-5); 121,8 (C-6); 130,3 (C-7); 116,0 (C-8); 135,3 (C-8a); 113,7 (CN-3); 34,3 (C-1' (R¹)), 129,7 (C-1' (R²)); 126,2 (C-2' (R²)); 126,9 (C-3' (R²)); 127,7 (C-4' (R²)) ppm.



6g: 3-butyl-1-fenyl-4-hydroxychinolin-2(IH)-on-3-karbonitril

Bezbarvá krystalická látka, doba reakce: 30 minut, výtěžek 10 % (benzen/hexan), bod tání: 130-138 °C, $R_f = 0,39$ (20 % EtOAc v benzenu). IČ: 3472, 2990, 2938, 2360, 2258, 1654, 1606, 1481, 1474, 1416, 1385, 1362, 1336, 1302, 1278, 1261, 1202, 1133, 1104, 1070, 1046, 1027, 984, 946, 923, 872, 832, 764, 738, 695, 679, 640, 533 cm^{-1} . EA pro C₂₀H₂₀N₂O₂ (320,38); vypočítáno: 74,98 C; 6,29 H; 8,74 N; nalezeno: 74,65 C, 6,15 H, 8,63 N. ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 4,81 (H-4), 7,36 (H-5); 7,14 (H-6); 7,33 (H-7); 7,65 (H-8); 3,84 (OH); 7,52 (H-1' (R¹)); 7,48 (H-2' (R¹)); 7,23 (H-3' (R¹)), 1,86 (H-1' (R²)); 1,35 (H-2' (R²)); 1,30 (H-3' (R²)); 0,87 (H-4' (R²)) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): 168,7 (C-2); 49,6 (C-3); 69,3 (C-4); 124,3 (C-4a); 127,3 (C-5); 122,4 (C-6); 127,7 (C-7); 116,5 (C-8); 135,9 (C-8a); 118,4 (CN-3); 138,5 (C-1' (R¹)), 125,2 (C-2' (R¹)), 127,6 (C-3' (R¹)),



122,3 (C-4' (R¹)), 24,2 (C-1' (R²)); 26,9 (C-2' (R²)); 21,5 (C-3' (R²)); 14,2 (C-4' (R²))
ppm.

4 DISKUZE

4.1 Substituenty

Pro všechny metody přípravy byly zvoleny stejné substituenty. Pro substituenty v pozici R^1 byl vybrán vodík (H), methyl (Me) a fenyl (Ph). Pro substituenty v pozici R^2 byl vybrán butyl (Bu), benzyl (Bn) a fenyl (Ph) (**Tabulka 1**).

Tabulka 1: Vybrané substituenty

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R_1	H	H	H	Me	Me	Me	Ph	Ph	Ph
R_2	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph	Bu	Bn	Ph

4.2 Syntéza 1,3-disubstituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Pro syntézu 1,3-disubstituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů bylo vybráno polární, aprotické rozpouštědlo *N,N*-dimethylformamid (DMF). Hlavním důvodem pro výběr DMF jako rozpouštědla byl předpoklad, že jednotlivé reakce poskytnou jako hlavní produkt v poloze 3 navázanou nitrilovou skupinou. Reakce v aprotickém polárním rozpouštědle probíhaly mechanismem nukleofilní substituce.

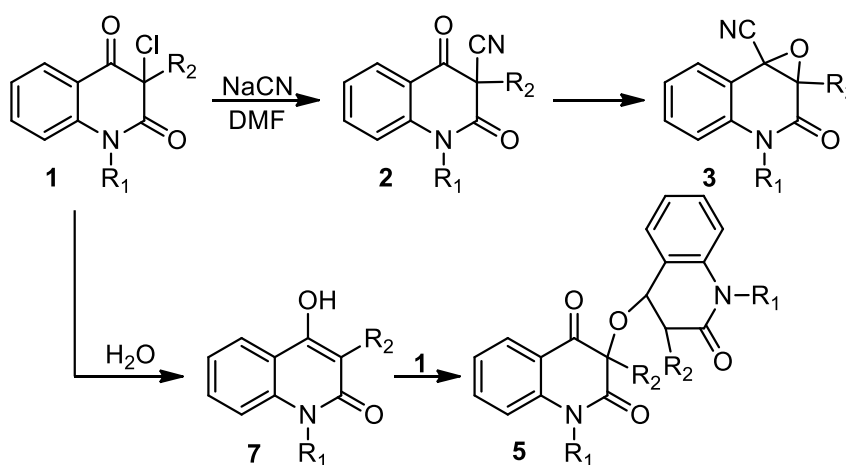


Schéma 22: Reakční schéma syntézy 1,3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Tabulka 2: Výtěžky reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s NaCN v DMF

	R ₁	R ₂	Doba přidávání NaCN [h]	Reakční doba [h]	1	2	3	5	7
a	H	Bu	1,5	4,5	-	9	-	6	-
b	H	Bn	1,5	3	40	-	-	-	-
c	H	Ph	1,5	3,5	-	-	12	-	5
d	Me	Bu	1,5	4,5	50	8	-	6	-
e	Me	Bn	1,5	6	15	5	-	-	15
f	Me	Ph	1,5	3,5	7	7	7	-	4
g	Ph	Bu	1,5	3,5	8	15	-	14	-
h	Ph	Bn	1,5	5,5	-	6	-	-	-
i	Ph	Ph	1,5	4,5	10	9	-	-	9

Ovšem, jak je patrné z pohledu na **Tabulku 2**, předpoklad vzniku majoritního produktu **2** je chybný. Jednotlivé reakční směsi bylo nutné po příslušném zpracování chromatograficky rozdělit sloupcovou chromatografií. V reakcích docházelo ke vzniku látky **3** (oxiran), **5** (nesymetrický dimer), **7** (hydroxyderivát) a také v mnoha případech nedošlo k doreagování výchozí látky **1**. Jak je možné vidět na **schématu 22** vznik ostatních produktů reakcí může být vysvětlen následující formou. Pro vznik látky **7** je předpoklad, že dochází k hydrolytické reakci výchozího 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Tato látka se pak v reakční směsi může účastnit reakce s další molekulou výchozího 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu a alkylací tak může dojít ke vzniku nesymetrického dimeru **5**. Dochází tedy k rozpadu dvojnásobné vazby v pyridinovém kruhu a přesunem elektronů ke vzniku dvojnásobné vazby na atomu kyslíku. V tomto stavu dochází k přiblížení další molekuly výchozího 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, u kterého je předpoklad, že proběhne hydrolytická reakce a dojde ke vzniku derivátu 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu. Pokud se tyto dvě molekuly dostanou do dostatečné blízkosti, dochází k navázání jedné molekuly do polohy **3** a tedy ke vzniku nesymetrického dimeru **5**. Výjimečně docházelo ke vzniku produktu nukleofilní adice, pro tuto skutečnost není v současné době vysvětlení a bude potřeba věnovat se problematice více v budoucnu pro přesnější objasnění vzniku látky **3**.

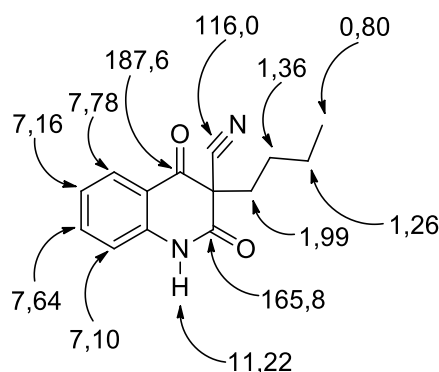
Vycházíme-li opět z **Tabulky 2**, v každé reakci prováděné v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla DMF, dochází ke vzniku příslušného derivátu 1,3-disubstituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Ovšem, jak je možné na první pohled vidět, výtěžky těchto reakcí nejsou nikterak závratné. Nabízí se vysvětlení, že důvodem pro nízké

výtěžky je sterická zábrana vzniklá přítomností jednotlivých substituentů v poloze 3 (R_2). Nabízí se tedy možnost nahrazením substituentu v poloze 3 za substituent, u kterého je větší pravděpodobnost nižšího vlivu sterické zábrany (například methyl, ethyl).

Dalším faktorem, který z velké části ovlivňuje výtěžky příslušných reakcí je použité rozpouštědlo. Jak je patrné v DMF dochází ke vzniku malého procenta kýženého 3-karbonitrilu. Je nasnadě, že by bylo vhodné příslušné reakce provést v jiných polárních aprotických rozpouštědlech, jako je například tetrahydrofuran (THF) anebo dimethylsulfoxid (DMSO).

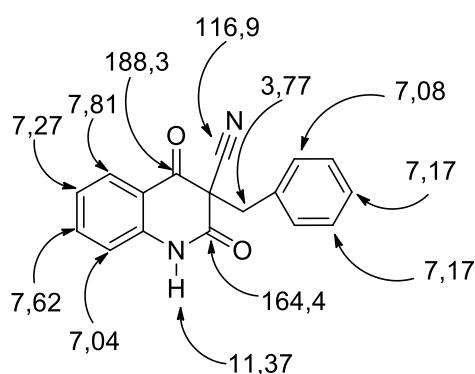
Faktem je, že u všech reakcí došlo ke vzniku hledaného derivátu 2. Všechny příslušné látky byly analyzovány pomocí IČ spekter, hmotnostní spektrometrií s elektrosprejovou ionizací (ESI-MS) nebo plynovou chromatografií (GC-MS) a pro přesnější charakteristiku byla využita nukleární magnetická rezonance (NMR) pro ^1H a ^{13}C . Analýza pomocí NMR chyběla pouze u látky **2i**.

Látka **2a**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2259 cm^{-1} , a také při 1704 a 1683 cm^{-1} pro karbonylové skupiny ($\text{C}=\text{O}$). Vznik 3-karbonitril derivátu byl dále potvrzen pomocí ESI-MS, v jejímž spektru byl nalezen molekulový pík 243 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) a také adukt molekulového píku 281 m/z ($\text{M}+\text{K}^+$). Dále bylo pro látku **2a** provedena analýza pomocí metody GC-MS, jež opět potvrdila vznik příslušné látky molekulovým píkem při 242 m/z . Z ^1H NMR spekter je možné vyčíst přítomnost vodíku navázaného na dusík v poloze 1 s chemickým posunem $11,22\text{ ppm}$, dále byla potvrzena přítomnost butylové skupiny v poloze 3, která vykazovala signály v alifatické oblasti s chemickými posuny $1,99\text{ ppm}$ pro H-1, $1,36\text{ ppm}$ pro H-2, $1,26\text{ ppm}$ pro H-3 a $0,80\text{ ppm}$ pro H-4. A v neposlední řadě byla potvrzena přítomnost chinolinového skeletu s chemickými posuny $7,78\text{ ppm}$ pro H-5, $7,16\text{ ppm}$ pro H-6, $7,64\text{ ppm}$ pro H-7 a $7,10\text{ ppm}$ pro H-8. Pro bližší určení a důkaz toho, že izolovaná látka obsahuje nitrilovou skupinu, bylo provedeno i ^{13}C NMR. Spektrum poskytlo informaci o přítomnosti nitrilové skupiny s chemickým posunem $116,0\text{ ppm}$. Dále byl prokázán výskyt karbonylových skupin s chemickým posunem $165,8\text{ ppm}$ pro C-2 a $187,6\text{ ppm}$ pro C-4.



Obrázek 1: Přiřazení signálů látky 2a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

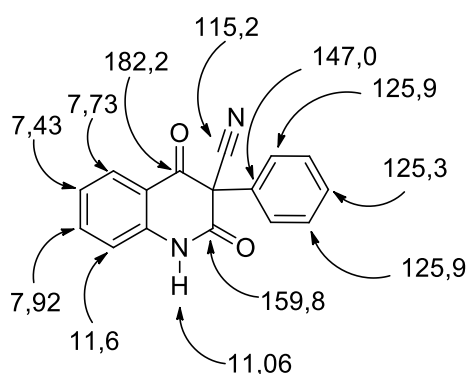
Látka **2b**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 benzylovou skupinu, vykazovala v IČ charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2222 cm^{-1} a dvěma signály při 1673 cm^{-1} a 1705 cm^{-1} pro karbonylové skupiny. Dále byl provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 276 m/z . Podložená hypotéza byla ověřena metodou NMR. V ^1H -NMR byly nalezeny signály odpovídající benzenu ve struktuře chinolinu s chemickými posuny $7,81\text{ ppm}$ pro H-5, $7,27\text{ ppm}$ pro H-6, $7,62\text{ ppm}$ pro H-7 a $7,04\text{ ppm}$ pro H-8. Dále byly v alifatické a aromatické oblasti objeveny signály patřící benzylové skupině s chemickým posunem $3,77\text{ ppm}$ pro H-1 v již zmíněné alifatické oblasti a s chemickými posuny $7,08\text{ ppm}$ pro H-3, $7,17\text{ ppm}$ pro H-4 a H-5 v aromatické oblasti. Další analýzou ^{13}C -NMR byla potvrzena přítomnost nitrilové skupiny s chemickým posunem $116,9\text{ ppm}$ a dvěma signály určujícími karbonylové skupiny s chemickými posuny $164,4\text{ ppm}$ pro C-2 a $188,3\text{ ppm}$ pro C-4.



Obrázek 2: Přiřazení signálů látky 2b v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **2c**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 fenylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2252 cm^{-1} , pro karbonylové skupiny ($\text{C}=\text{O}$) při 1682 cm^{-1} a 1720 cm^{-1} . Vznik 3-karbonitril derivátu byl dále potvrzen pomocí GC-MS, které potvrdilo vznik látky 2c molekulovým píkem při 262

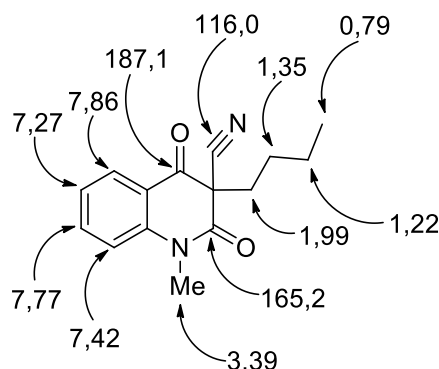
m/z. Pro bližší upřesnění bylo provedeno NMR. Z ^1H NMR je možné nalézt N-H skupinu s chemickým posunem 11,06 ppm. Dále je možné potvrdit přítomnost benzenového kruhu chinolinu a to při chemických posunech 7,73 ppm pro H-5, 7,43 ppm pro H-6, 7,92 ppm pro H-7 a 11,60 ppm pro H-8. Dále je možné z ^1H NMR vyčíst také přítomnost fenylu v pozici 3, vykazující se v aromatické oblasti signály 7,30 ppm pro H-1', 7,39 ppm pro H-2' a 7,25 ppm pro H-3'. Pro bližší určení a důkaz toho, že izolovaná látka obsahuje nitrilovou skupinu, bylo provedeno i ^{13}C NMR. Spektrum poskytlo informaci o přítomnosti nitrilové skupiny s chemickým posunem 115,2 ppm. Také byl prokázán výskyt karbonylových skupin s chemickým posunem 159,8 ppm pro C-2 a 182,2 ppm pro C-4.



Obrázek 3: Přiřazení signálů látky 2c v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

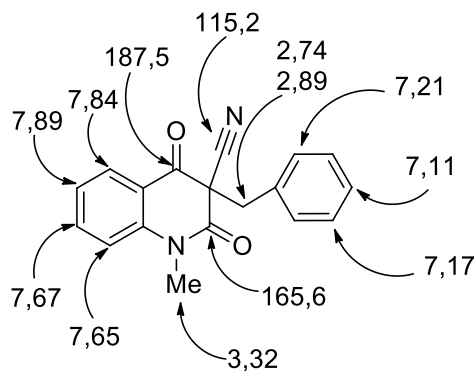
Látka **2d**, obsahující v poloze 1 methylovou skupinu a v poloze 3 butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2261 cm^{-1} a pro karbonylové skupiny ($\text{C}=\text{O}$) při 1675 cm^{-1} a 1700 cm^{-1} . Vznik požadovaného derivátu byl dále potvrzen pomocí metody ESI-MS, látka vykazovala molekulový pík 257 ($\text{M}+\text{H}^+$), ve spektru byl nalezen i adukt molekulového píku 279 m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$). Pro potvrzení bylo také provedeno další spektrometrické stanovení metodou GC-MS, které v příslušném spektru vykazovalo molekulový pík při 256 m/z. Pro bližší upřesnění o struktuře analyzované látky byla provedena analýza pomocí NMR. V ^1H NMR byla potvrzena přítomnost benzenového kruhu v aromatické oblasti s chemickými posuny 7,86 ppm pro H-5, 7,27 ppm pro H-6, 7,77 ppm pro H-7 a 7,42 ppm pro H-8. Dále bylo možné ze spektra vyčíst přítomnost metylové skupiny v poloze 1 v alifatické oblasti spektra s chemickým posunem 3,39 ppm a butylové skupiny s chemickými posuny 1,99 ppm pro H-1, 1,35 ppm pro H-2, 1,22 ppm pro H-3 a 0,79 ppm pro H-4. Pro potvrzení přítomnosti nitrilové skupiny v poloze 3 a dvou karbonylových skupin v poloze 2 a 4 bylo provedeno měření ^{13}C

NMR. Již zmíněná nitrilová skupina se vyznačuje chemickým posunem 115,2 ppm a karbonylové skupiny 159,8 ppm pro C-2 a 182,2 ppm pro C-4.



Obrázek 4: Přiřazení signálů látky 2d v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

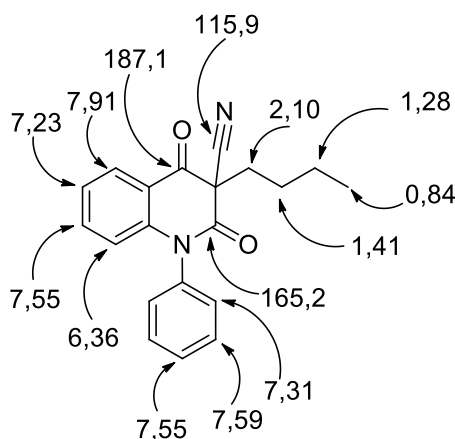
Látka **2e** obsahující v poloze 1 metylovou skupinu a v poloze 3 benzylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2257 cm^{-1} a pro karbonylové skupiny při 1677 cm^{-1} a 1714 cm^{-1} . Vznik kýženého derivátu 3-karbonitrilu byl potvrzen metodou ESI-MS. Látka vykazovala molekulový pík při 290 m/z pro $(\text{M}+\text{H}^+)$, ve spektru byly také přítomny adukty při 313 m/z pro $(\text{M}+\text{Na}^+)$ a při 329 m/z pro $(\text{M}+\text{K}^+)$. Pro bližší charakterizaci analyzované látky bylo provedeno měření pomocí NMR. Látka **2e** vykazovala signály v ^1H NMR pro přítomnost benzenového kruhu s chemickými posuny $7,84\text{ ppm}$ pro H-5, $7,89\text{ ppm}$ pro H-6, $7,67\text{ ppm}$ pro H-7 a $7,65\text{ ppm}$ pro H-8. V alifatické oblasti byly nalezeny dva signály pro diastereomerní vodíky CH_2 v benzylové skupině s chemickými posuny $2,74\text{ ppm}$ pro H-1 a $2,89\text{ ppm}$. V aromatické oblasti spektra byly dále nalezeny signály odpovídající benzenovému jádru benzylové skupiny s chemickými posuny $7,21\text{ ppm}$ pro H-3, $7,17\text{ ppm}$ pro H-4 a $7,11\text{ ppm}$ pro H-5. Pro upřesnění, že se skutečně jedná o derivát **2e** byla provedena analýza ^{13}C NMR, která poskytla informaci o přítomnosti nitrilové skupiny s chemickým posunem $115,9\text{ ppm}$, dále byly ve spektru nalezeny signály pro karbonylové skupiny s chemickými posuny $165,6\text{ ppm}$ pro C-2 a $187,5\text{ ppm}$ pro C-4.



Obrázek 5: Přiřazení signálů látky **2e** v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

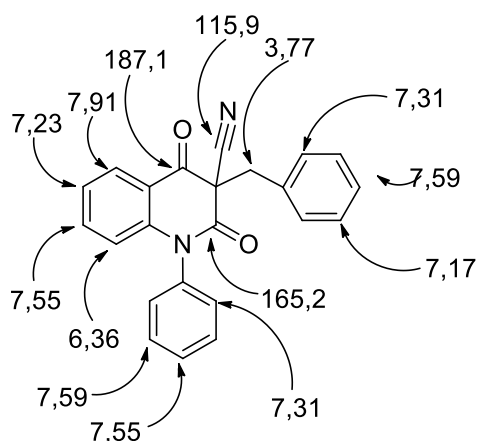
Látka **2f** obsahující v poloze 1 methylovou skupinu a v poloze 3 fenylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2258 cm^{-1} a pro karbonylové skupiny při 1682 cm^{-1} a 1709 cm^{-1} . Hypotéza, že se skutečně jedná o látku **2f** byla podpořena po provedení analýzy pomocí ESI-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 277 m/z pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ a dále byly také nalezen pík pro adukt při 575 m/z pro $(2\text{M}+\text{Na}^+)$. Pro bližší potvrzení byla provedena další charakterizace pomocí GC-MS, v jehož spektru byl opět nalezen molekulový pík při 276 m/z .

Látka **2g**, obsahující v poloze 1 fenylovou skupinu a v poloze 3 butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2258 cm^{-1} . Ve spektru byly dále nalezeny specifické signály pro karbonylové skupiny při 1682 cm^{-1} a 1702 cm^{-1} . Předloženou hypotézu podpořila analýza látky pomocí ESI-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 319 m/z pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ a také adukt při 357 m/z pro $(\text{M}+\text{K}^+)$. Další analýza, která poskytla ujištění, že se skutečně jedná o derivát 3-karbonitrilu bylo stanovení pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 318 m/z . Pro naprosté ujištění byla také provedena analýza pomocí NMR. V ^1H -NMR spektru byly nalezeny signály benzenový kruh v molekule chinolinu v aromatické oblasti s chemickými posuny $7,91\text{ ppm}$ pro H-5, $7,23\text{ ppm}$ pro H-6, $7,55\text{ ppm}$ pro H-7 a $6,36\text{ ppm}$ pro H-8. Dále byly v aromatické oblasti spektra objeveny signály patřící fenylové skupině v poloze 1 s chemickými posuny $7,31\text{ ppm}$ pro H-2, $7,59\text{ ppm}$ pro H-4 a $7,55\text{ ppm}$ pro H-4. V neposlední řadě byly v ^1H NMR spektru nalezeny signály v alifatické oblasti spektra patřící butylové skupině s chemickými posuny $2,10\text{ ppm}$ pro H-1, $1,41\text{ ppm}$ pro H-2, $1,28\text{ ppm}$ pro H-3 a $0,84\text{ ppm}$ pro H-4. Ve ^{13}C -NMR spektru byly nalezeny signály pro nitrilovou skupinu s chemickým posunem $115,9\text{ ppm}$ a také pro karbonylové skupiny s chemickými posuny $165,2\text{ ppm}$ pro C-2 a $187,1\text{ ppm}$ pro C-4.



Obrázek 6: Přiřazení signálů látky **2g** v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **2h**, obsahující v poloze 1 fenylovou skupinu a v poloze 3 benzylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2245 cm^{-1} a pro karbonylové skupiny ($\text{C}=\text{O}$) při 1677 cm^{-1} a 1711 cm^{-1} . Pro bližší specifikaci, zda se skutečně jedná o hledanou látku **2h** byla provedena analýza pomocí NMR. V ^1H -NMR spektru byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu v aromatické oblasti s chemickými posuny 7,91 ppm pro H-5, 7,23 ppm pro H-6, 7,55 ppm pro H-7 a 6,36 ppm pro H-8. Dle výše zmíněných informací, látka **2h**, obsahuje velké množství signálů v aromatické oblasti spektra ^1H -NMR. Hypotéza, že se skutečně jedná o požadovaný derivát 3-karbonitrilu vypovídají signály s chemickými posuny pro fenylovou skupinu v poloze 1, 7,31 ppm pro H-2, 7,59 ppm pro H-3 a 7,55 ppm pro H-4. Také signály benzylové skupiny byly ve spektru nalezeny. V alifatické oblasti byly nalezeny dva signály patřící dvěma diastereosimerním vodíkům s chemickými posuny 2,10 ppm pro H-1 a 2,17 ppm pro H-2. V aromatické oblasti byly objeveny signály poskytované benzenem s chemickými posuny 7,31 ppm pro H-3, 7,59 ppm pro H-4 a 7,55 ppm pro H-5. Pro ujištění byla provedena také analýza ^{13}C -NMR, která poskytla informaci o přítomnosti nitrilové skupiny s chemickým posunem 115,9 ppm a dvěma signály s chemickými posuny 165,2 ppm pro C-2 a 187,1 ppm pro C-4, určujícími karbonylové skupiny.



Obrázek 7: Přiřazení signálů látky 2g v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **2i**, obsahující v poloze 1 fenylovou skupinu a v poloze 3 také fenylovou skupinu vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2248 cm^{-1} a dvěma signály při 1694 cm^{-1} a 1737 cm^{-1} pro karbonylové skupiny. Pro potvrzení předložené hypotézy byla provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 338 m/z . Vzhledem k nízkému výtěžku nebyla provedena analýza pomocí NMR a bude třeba reakci opakovat v budoucnu.

4.3 Syntéza 3,4-epoxy-1,3-disubstituovaných-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů a 1,3-disubstituovaných-4-hydroxy-3-methoxy-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů

Pro syntézu 3,4-epoxy-1,3-disubstituovaných-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů a 1,3-disubstituovaných-4-hydroxy-3-methoxy-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů bylo vybráno polární, protické rozpouštědlo methanol (MeOH) (**Schéma 23**). Důležité je zdůraznit fakt, že v methanolu probíhala reakce jiným mechanismem a to nukleofilní adicí, než je tomu u polárních aprotických rozpouštědel.

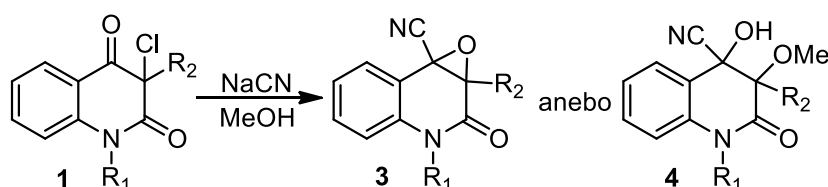


Schéma 23: Reakční schéma syntézy 3,4-epoxy-1,3-substituovaných-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů a 1,3-substituovaných-4-hydroxy-3-methoxy-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů

Tabulka 3: Výtěžky reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaCN v MeOH

	R ₁	R ₂	Doba přidávání NaCN [h]	Reakční doba [h]	3	4
a	H	Bu	0,5	4	6	5
b	H	Bn	1,5	4,5	-	-
c	H	Ph	1,5	5	-	-
d	Me	Bu	0,5	4,5	19	-
e	Me	Bn	1,5	5	-	-
f	Me	Ph	1,5	4,5	6	8
g	Ph	Bu	0,5	3	9	-
h	Ph	Bn	1,5	4,5	-	-
i	Ph	Ph	1,5	5	9	6

Původním předpokladem byly vyšší výtěžky, než tomu bylo u reakcí s aprotickým polárním rozpouštědlem DMF. Důvodem pro tento předpoklad je odlišný mechanismus reakce, jak je zmíněné výše, v tomto případě reakce probíhaly nukleofilní adicí. Jak je možné vidět při prvním pohledu na **Tabulku 3**, tento předpoklad nebyl zcela naplněn. Látky **3** a **4** vznikaly ve velmi podobných výtěžcích, jako tomu bylo u předchozí metody, v rozpětí 5-9 %, a pouze v jednom případě byl získán vyšší výtěžek 19 %.

Vycházíme-li ze **Schématu 23** reakcí kyanidu sodného v polárním protickém rozpouštědle dochází ke vzniku jedné, respektive dvou látek **3** a **4**. Primárním produktem reakcí je oxiran, látka **3**. Ke vzniku látky **4** dochází bazicky katalyzovaným nukleofilním otevřením oxiranového kruhu za vzniku methoxy derivátu. Otevřením kruhu dochází ke vzniku trans produktů.

Stejně jako tomu bylo u metody A, i v tomto případě použité rozpouštědlo velmi ovlivňuje průběh reakce. Nabízí se tedy otázka, jak výtěžky zvýšit, aby byla reakce kvantifikovatelná? Jednou z možností je využití sekundárních alkoholů jako rozpouštědla. V tomto případě by se mohlo uplatnit použití například isopropylalkoholu. Jako další rozpouštědla se nabízí butan-2-ol nebo pentan-2-ol, ovšem v těchto dvou případech není možné bez experimentu s jistotou říci, zda by k reakci došlo.

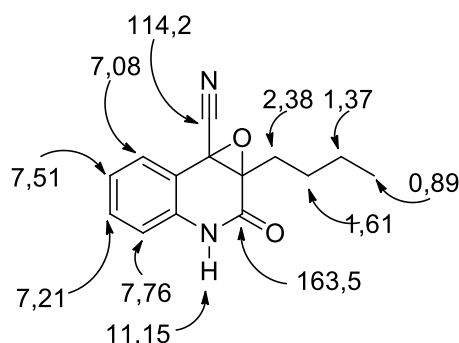
V reakcích docházelo ke vzniku hned několika produktů, ovšem pro podrobné popsání vznikajících látek by bylo potřeba se dané problematice věnovat i v budoucnu. Pro oddělení jednotlivých produktů bylo nutné chromatografické rozdělení na sloupcové koloně. Dle informací vyplývajících z **Tabulky 3**, tak ve všech případech, kde byly produkty izolovány, došlo ke vzniku derivátu **3**. A pouze ve třech případech u látek **a**, **f** a **i** byly izolovány

produkty **4**. Tento fakt tedy vypovídá o tom, že k bazicky katalyzovanému rozpadu oxiranového kruhu nedochází pokaždé. V současné chvíli není pro tuto skutečnost možné podrobné vysvětlení a bude potřeba se dané problematice věnovat v budoucnu.

Z důvodu časové náročnosti předložené práce látky **c**, **e** a **h** byly sice syntetizovány, ovšem už nedošlo k jejich chromatografickému rozdělení a není tedy zcela jasné, zda zde vznikala pouze látka **3**, **4** nebo obě látky dohromady. Pro upřesnění bude potřeba se práci věnovat i v budoucnu.

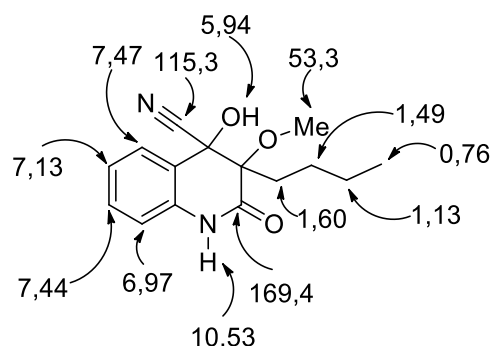
Pro všechny níže diskutované látky **3** a **4** byly provedeny analýzy pomocí IČ spekter, hmotnostní spektrometrií s plynovou chromatografií (GC-MS) a pro bližší charakteristiku byla využita nukleární magnetická rezonance (NMR) pro ^1H a ^{13}C .

Látka **3a**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 butylovou skupinu vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2260 cm^{-1} , ve spektru byly také nalezen signál pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1689 cm^{-1} a signály pro oxiranový kruh při $833\text{--}956\text{ cm}^{-1}$. Předloženou hypotézu podpořila analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 242 m/z . Pro bližší specifikaci byla také provedena analýza pomocí NMR. V ^1H -NMR byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $7,08\text{ ppm}$ pro H-5, $7,51\text{ ppm}$ pro H-6, $7,21\text{ ppm}$ pro H-7 a $7,76\text{ ppm}$ pro H-8. Dále byl ve spektru nalezen signál pro vodík v poloze 1 s chemickým posunem $11,15\text{ ppm}$. V alifatické oblasti spektra byly nalezeny signály pro butylovou skupinu s chemickými posuny $2,38\text{ ppm}$ pro H-1, $1,61\text{ ppm}$ pro H-2, $1,37\text{ ppm}$ pro H-3 a $0,89\text{ ppm}$ pro H-4. Pro přiřazení skupin, které nebyly viditelné v ^1H -NMR spektru bylo provedeno také měření ^{13}C -NMR. Ve spektru byl nalezen signál s chemickým posunem $114,2\text{ ppm}$ pro nitrilovou skupinu. Pro karbonylovou skupinu na C-2 byl objeven ve spektru objeven signál s chemickým posunem $163,5\text{ ppm}$. Dále byly ve spektru objeveny signály pro C-3 s chemickým posunem $136,5\text{ ppm}$ a C-4 s chemickým posunem $116,1\text{ ppm}$.



Obrázek 8: Přiřazení signálů látky 3a v ¹H NMR a ¹³C NMR [ppm]

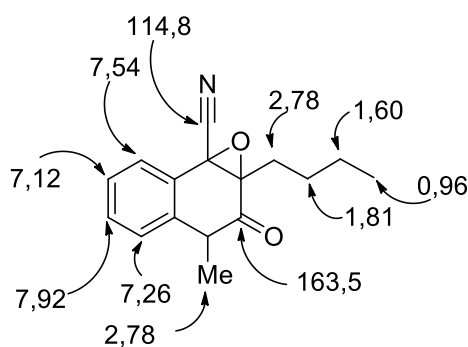
Látka **4a**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 obsahující butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru specifický vibrační pás pro nitrilovou skupinu (C≡N) při 2261 cm⁻¹. Dále byly ve spektru nalezeny vibrační pásy pro methoxy skupinu (OCH₃) při 2832 cm⁻¹ a karbonylovou skupinu 1665 cm⁻¹. Pro potvrzení hypotézy byla dále provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 274 m/z. Pro bližší určení byla provedena analýza pomocí NMR. V ¹H-NMR byly v aromatické oblasti spektra objeveny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny 7,47 ppm pro H-5, 7,13 ppm pro H-6, 7,44 ppm pro H-7 a 6,97 ppm pro H-8. Ve spektru byl dále nalezen signál pro NH skupinu s chemickým posunem 10,53 ppm, přítomnost methoxy skupiny byla potvrzena s chemickým posunem 3,07 ppm a pro hydroxy skupinu byl objeven signál při 5,94 ppm. V alifatické oblasti spektra byly nalezeny signály pro butylovou skupinu s chemickými posuny 1,60 ppm pro H-1, 1,49 ppm pro H-2, 1,13 ppm pro H-3 a 0,76 ppm pro H-4. Přítomnost nitrilové a karbonylové skupiny byla potvrzena pomocí ¹³C-NMR. Nitrilová skupina vykazovala signál s chemickým posunem 115,3 ppm a karbonylová skupina se vyznačuje chemickým posunem 169,4 ppm pro C-2.



Obrázek 9: Přiřazení signálů látky 4a v ¹H NMR a ¹³C NMR [ppm]

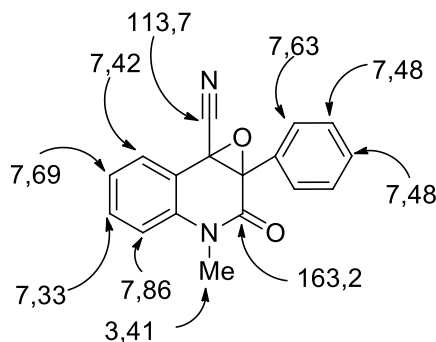
Látka **3d**, obsahující v poloze 1 methylovou skupinu a v poloze 3 butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu (C≡N) při 2247

cm^{-1} a pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1671 cm^{-1} . V IČ spektrum byly nalezeny vibrační pásy pro oxiran při 834 až 947 cm^{-1} . Pro podpoření hypotézy byla provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 256 m/z . Pro bližší specifikaci byla provedena analýza pomocí NMR. V $^1\text{H-NMR}$ byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $7,54 \text{ ppm}$ pro H-5, $7,12 \text{ ppm}$ pro H-6, $7,92 \text{ ppm}$ pro H-7 a $7,26 \text{ ppm}$ pro H-8. V alifatické oblasti spektra byly objeveny signály pro methylovou skupinu s chemickým posunem $3,44 \text{ ppm}$ pro H-1 a signály pro butylovou skupinu s chemickými posuny $2,78 \text{ ppm}$ pro H-1, $1,81 \text{ ppm}$ pro H-2, $1,60 \text{ ppm}$ pro H-3 a $0,96 \text{ ppm}$ pro H-4. Pro ověření správnosti bylo provedeno $^{13}\text{C-NMR}$. Ve spektru byly nalezeny signály pro nitrilovou skupinu s chemickým posunem $114,8 \text{ ppm}$ a pro karbonylovou skupinu s chemickým posunem $163,5 \text{ ppm}$ pro C-2.



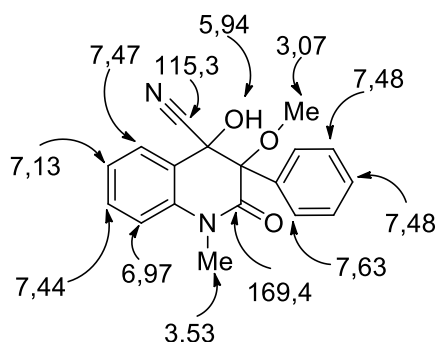
Obrázek 10: Přirazení signálů látky 3d v $^1\text{H NMR}$ a $^{13}\text{C NMR}$ [ppm]

Látka **3f**, obsahující v poloze 1 methylovou skupinu a v poloze 3 fenylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2242 cm^{-1} . Dále byl ve spektru nalezen vibrační pás pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1687 cm^{-1} a vibrační pásy pro oxiran při 825 až 934 cm^{-1} . Pro potvrzení, že se jedná o derivát 4-karbonitrilu byla provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík 276 m/z . Pro bližší specifikaci byla provedena analýza pomocí NMR. V $^1\text{H-NMR}$ byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $7,42 \text{ ppm}$ pro H-5, $7,69 \text{ ppm}$ pro H-6, $7,33 \text{ ppm}$ pro H-7 a $7,86 \text{ ppm}$ pro H-8. Ve spektru byl dále objeven signál pro methylovou skupinu v poloze 1 s chemickým posunem $3,41 \text{ ppm}$. V aromatické oblasti spektra byly objeveny signály patřící fenylové skupině s chemickými posuny $7,63 \text{ ppm}$ pro H-2, $7,48 \text{ ppm}$ pro H-3 a H-4. Pro ujištění, že analyzovaná molekula obsahuje nitrilovou skupinu v poloze 4, bylo provedeno $^{13}\text{C-NMR}$. Ve spektru byl jasně viditelný signál s chemickým posunem $113,7 \text{ ppm}$. Dále byl ve spektru objeven signál pro karbonylovou skupinu v poloze C-2 s chemickým posunem $163,2 \text{ ppm}$.



Obrázek 11: Přiřazení signálů látky 3f v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

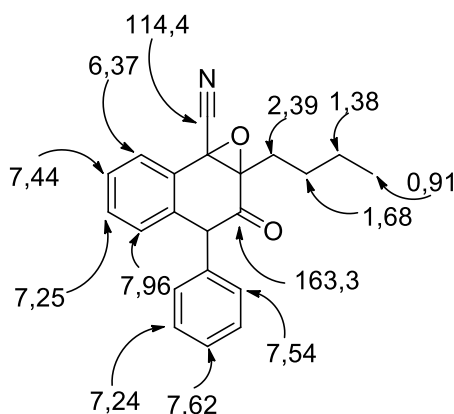
Látka **4f**, obsahující v poloze jedna methylovou skupinu a v poloze 3 fenylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2243 cm^{-1} . Dále byl ve spektru nalezen vibrační pás patřící methoxy skupině (OCH_3) při 2850 cm^{-1} . V neposlední řadě byl objeven vibrační pás odpovídající karbonylové skupině ($\text{C}=\text{O}$) při 1677 cm^{-1} . Pro potvrzení správnosti tvrzení, že se jedná o látku **4f** byla látka analyzována pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 308 m/z . Pro ujištění byla látka analyzována pomocí NMR. V ^1H -NMR byly objeveny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $7,47\text{ ppm}$ pro H-5, $7,13\text{ ppm}$ pro H-6, $7,44\text{ ppm}$ pro H-7 a $6,97\text{ ppm}$ pro H-8. V aromatické oblasti spektra byly také objeveny signály patřící fenylové skupině v poloze 3 s chemickými posuny $7,63\text{ ppm}$ pro H-2, $7,48\text{ ppm}$ pro H-3 a H-4. Spektrum vykazovalo signály pro methoxy skupinu s chemickým posunem $3,07\text{ ppm}$ a pro hydroxy skupinu s chemickým posunem $3,53$. Pro potvrzení správnosti hypotézy bylo provedeno i měření pomocí ^{13}C -NMR, které poskytlo informace o přítomnosti nitrilové skupiny s chemickým posunem $115,3\text{ ppm}$ a karbonylové skupiny s chemickým posunem $169,4$ na C-2.



Obrázek 12: Přiřazení signálů látky 4a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **3g**, obsahující v poloze 1 fenylovou skupinu a v poloze 3 butylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2244

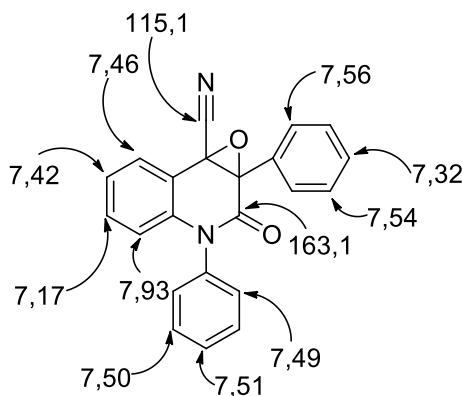
cm^{-1} . Ve spektru byla dále objevena karbonylová skupina ($\text{C}=\text{O}$) při 1682 cm^{-1} a dále vibrační pásy patřící oxiranu při 820 až 941 cm^{-1} . Pro potvrzení, že se jedná o 4-karbonitril byla provedena analýza pomocí CG-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 318 m/z . Pro jednoznačné určení, že se jedná o požadovanou látku **3g** byla provedena analýza pomocí NMR. V $^1\text{H-NMR}$ spektru byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $6,37 \text{ ppm}$ pro H-5, $7,44 \text{ ppm}$ pro H-6, $7,25 \text{ ppm}$ pro H-7 a $7,96 \text{ ppm}$ pro H-8. V aromatické oblasti spektra byly dále objeveny signály pro fenylovou skupinu v poloze 1 s chemickými posuny $7,54 \text{ ppm}$ pro H-2, $7,24 \text{ ppm}$ pro H-3 a $7,62 \text{ ppm}$ pro H-4. V alifatické oblasti spektra byly nalezeny signály pro butylovou skupinu v poloze 3 s chemickými posuny $2,39 \text{ ppm}$ pro H-1, $1,68 \text{ ppm}$ pro H-2, $1,38 \text{ ppm}$ pro H-3 a $0,91 \text{ ppm}$ pro H-4. Pro upřesnění, že se skutečně jedná o požadovanou molekulu byla provedena analýza $^{13}\text{C-NMR}$, která poskytla informace o přítomnosti nitrilové skupiny na C-4 s chemickým posunem $114,4 \text{ ppm}$. Dále byl prokázán výskyt karbonylové skupiny s chemickým posunem $163,3 \text{ ppm}$ pro C-2.



Obrázek 13: Přiřazení signálů látky **3g** v $^1\text{H NMR}$ a $^{13}\text{C NMR}$ [ppm]

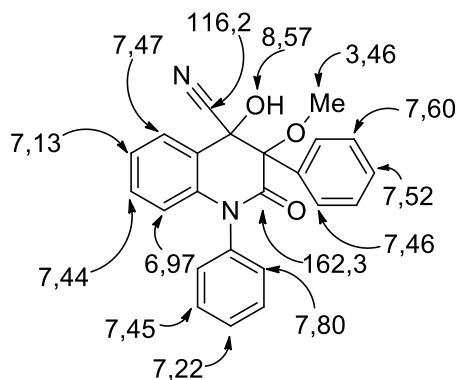
Látka **3i**, obsahující v poloze 1 a 3 fenylové skupiny, vykazovala v IČ spektru specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2241 cm^{-1} , pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1678 cm^{-1} a také pro oxiran při 811 až 948 cm^{-1} . Pro potvrzení předložené hypotézy byla provedena analýza metodou GC-MS, ve spektru byl nalezen molekulový pík při 338 m/z . Pro bližší specifikaci předkládané látky byla provedena analýza pomocí NMR. V $^1\text{H-NMR}$ byly nalezeny signály pro benzenovou část v molekule chinolinu s chemickými posuny $7,46 \text{ ppm}$ pro H-5, $7,42 \text{ ppm}$ pro H-6, $7,17 \text{ ppm}$ pro H-7 a $7,93 \text{ ppm}$ pro H-8. V aromatické oblasti bylo mimo jiné velké množství signálů odpovídající dvěma fenylovým skupinám. Pro fenylovou skupinu v poloze 1 byly nalezeny signály s chemickými posuny $7,49 \text{ ppm}$ pro H-1, $7,50 \text{ ppm}$ pro H-2 a $7,51 \text{ ppm}$ pro H-3. Pro feny-

lovou skupinu v poloze 3 byly ve spektru nalezeny signály s chemickými posuny 7,56 ppm pro H-1, 7,54 ppm pro H-2 a 7,32 ppm pro H-3. Pro ujištění, že se jedná o požadovanou látku **3i** bylo provedeno ^{13}C -NMR, v jehož spektru byly nalezeny signály pro nitrilovou skupinu s chemickým posunem 115,1 ppm karbonylovou skupinu 163,1 ppm.



Obrázek 14: Přiřazení signálů látky **3i** v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **4i**, obsahující v poloze 1 a 3 fenylovou skupinu, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2236 cm^{-1} . Ve spektru byly nalezeny vibrační pásy pro methoxy skupinu při 2852 cm^{-1} a pro karbonylovou skupinu při 1683 cm^{-1} . Pro potvrzení, že se jedná o požadovanou látku, byla provedena analýza pomocí GC-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 370 m/z . Pro přesnější identifikaci byla provedena analýza pomocí NMR. V ^1H -NMR byly nalezeny signály patřící benzenové části v molekule chinolinu vyznačující se chemickými posuny při 7,39 ppm pro H-5, 7,01 ppm pro H-6, 7,36 ppm pro H-7 a 8,09 ppm pro H-8. Jelikož analyzovaná molekula obsahuje další dvě fenylové skupiny v polohách 1 a 3, aromatická část spektra čítala velké množství signálů, pro fenylovou skupinu v poloze 1 byly přiřazeny signály s chemickým posunem 7,80 ppm pro H-1, 7,45 ppm pro H-2 a 7,22 ppm pro H-3. Fenylová skupina v poloze 3 se vyznačovala signály s chemickým posunem 7,46 ppm pro H-1, 7,60 ppm pro H-2 a 7,52 ppm pro H-3. Ve spektru byly také rozpoznány signály patřící hydroxy skupině s chemickým posunem 8,57 ppm a pro methoxy skupinu s chemickým posunem 3,46 ppm. Pro potvrzení bylo provedeno také měření ^{13}C -NMR, které poskytlo signály pro nitrilovou skupinu pro C-4 s chemickým posunem 116,2 ppm a pro karbonylovou skupinu pro C-2 s chemickým posunem 162,3 ppm.



Obrázek 15: Přřazení signálů látky 4i v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

4.4 Syntéza 1,3-disubstituovaných-4-hydroxychinolin-2(1H)-onů-3-karbonitril

Pro syntézu 1,3-disubstituovaných-4-hydroxychinolin-2(1H)-onů-3-karbonitrilů byla provedena redukce karbonylové skupiny v poloze 4 výchozí látky **2**. Redukce probíhala za přítomnosti tetrahydridoboritanu sodného (NaBH_4) (Schéma 24).

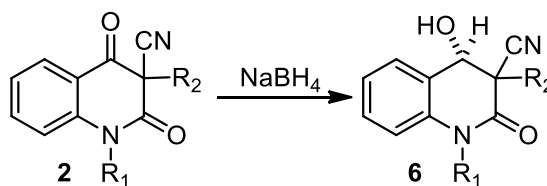


Schéma 24: Reakční schéma redukce na 1,3-substituované-4-hydroxy-3-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů

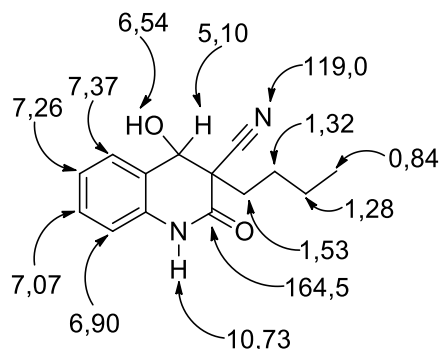
Tabulka 4: Výtěžky reakcí 1,3-disubstituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaBH_4

	R_1	R_2	Reakční doba [h]	6
a	H	Bu	0,5	41
b	H	Bn	-	-
c	H	Ph	-	-
d	Me	Bu	-	-
e	Me	Bn	-	-
f	Me	Ph	0,5	19
g	Ph	Bu	0,5	10
h	Ph	Bn	-	-
i	Ph	Ph	-	-

Hlavním důvodem pro provedení pouze tří redukčních reakcí jsou nízké výtěžky reakcí, které vedou ke vzniku látky **2**. Tyto reakce je nutné před provedením následujících pokusů optimalizovat. Co se ovšem týče již dokončených reakcí, dle informací v tabulce **4**, jedná se o časově nenáročnou syntézu s relativně uspokojivými výtěžky. Pro látku **a** byl získán výtěžek 41 %, v předložené problematice se tak jedná o velmi obstojné číslo. Ovšem co se týče látek **f** a **g**, zde již výtěžky nedosahovaly tak dobrých výsledků a bude nutné reakce optimalizovat. Jako první se nabízí nahrazení redukčního činidla, například za diisobutylaluminium hydrid (DIBAL-H). Nebo také upravení reakčních podmínek v závislosti na použitém redukčním činidle. Jako nejjednodušší řešení zde nabízí použití vyšší teploty po přidání redukčního činidla do reakční směsi. Svou roli by také mohla hrát doba, po kterou reakce bude probíhat.

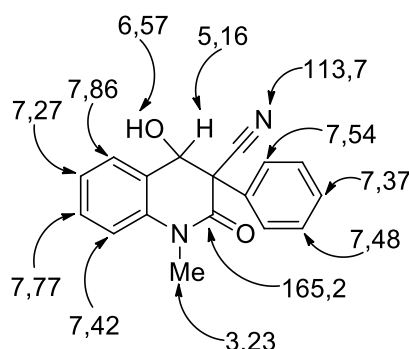
Další otázkou, která vyplývá z redukce chinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonitrilů je izomerie vzniklého produktu. U redukovaných látek ovšem nebyla z důvodu časové náročnosti potvrzena cis-trans izomerie. Pro její zjištění v budoucnu bude sledována vzájemná rotace substituentu R_2 v poloze 3 a hydroxylové skupiny v poloze 4.

Látka **6a**, obsahující v poloze 1 vodík a v poloze 3 butyl, vykazovala v IČ spektru charakteristické vibrační pásy pro hydroxy skupinu (OH) při 3427 cm^{-1} a pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2260 cm^{-1} . Ve spektru byl nalezen vibrační pás také pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1682 cm^{-1} . Pro podpoření předložené hypotézy byla provedena analýza metodou ESI-MS, v jehož spektru byl objeven molekulový pík při 243 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) a také adukt při 267 m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$). Pro bližší charakterizaci byla provedena analýza metodou NMR. V ^1H -NMR spektru byly nalezeny signály patřící benzenové části molekuly chinolinu s chemickými posuny $7,37\text{ ppm}$ pro H-5, $7,26\text{ ppm}$ pro H-6, $7,07\text{ ppm}$ pro H-7 a $6,90\text{ ppm}$ pro H-8. Ve spektru byl nalezen signál pro hydroxy skupinu s chemickým posunem $6,54\text{ ppm}$. Pro vodík v poloze jedna byl ve spektru nalezen signál pro H-1 s chemickým posunem $10,73\text{ ppm}$. V alifatické oblasti spektra byly objeveny čtyři signály pro butylovou skupinu s chemickými posuny $1,53\text{ ppm}$ pro H-1, $1,32\text{ ppm}$ pro H-2, $1,28\text{ ppm}$ pro H-3 a $0,84\text{ ppm}$ pro H-4. Ve ^{13}C -NMR byly objeveny signály pro nitrilovou skupinu s chemickým posunem $119,0\text{ ppm}$ a karbonylovou skupinu při $164,5\text{ ppm}$ pro C-2.



Obrázek 16: Přirazení signálů látky 6a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

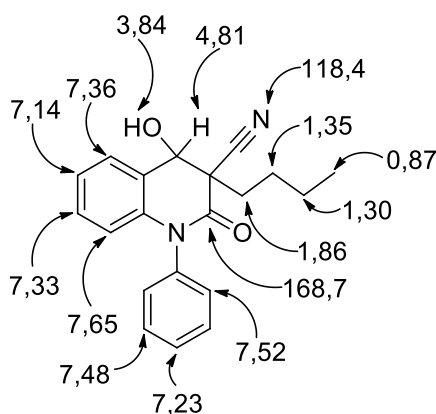
Látka **6f**, obsahující v poloze 1 methylovou skupinu a v poloze 3 fenylovou skupinu vykazovala specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2251 cm^{-1} a hydroxy skupinu (OH) při 3422 cm^{-1} . Dále byl ve spektru nalezen vibrační pás pro karbonylovou skupinu ($\text{C}=\text{O}$) při 1680 cm^{-1} . Pro potvrzení hypotézy byla provedena analýza látky **6f** pomocí ESI-MS, v jehož spektru byl nalezen molekulový pík při 279 ($\text{M}+\text{H}^+$) a také byla provedena analýza pomocí GC-MS, v jejímž spektru byl nalezen molekulový pík při 278 m/z. Pro bližší charakteristiku byla provedena analýza pomocí NMR. V ^1H -NMR spektru byly objeveny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny 7,86 ppm pro H-5, 7,27 ppm pro H-6, 7,77 ppm pro H-7 a 7,42 ppm pro H-8. Dále byl nalezen signál pro hydroxy skupinu s chemickým posunem 6,57 ppm. V aromatické oblasti spektra byly také objeveny signály pro fenylovou s chemickými posuny 7,54 ppm pro H-1, 7,48 ppm pro H-2 a 7,37 ppm pro H-3. A pro methylovou skupinu v poloze 1 při 3,23 ppm pro H-1. Ve ^{13}C -NMR byly nalezeny signály pro nitrilovou skupinu s chemickým posunem 113,7 ppm a pro karbonylovou skupinu C-2 165,2 ppm.



Obrázek 17: Přirazení signálů látky 6f v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]

Látka **6g**, obsahující v poloze 1 fenylovou skupinu a v poloze 3 butylovou skupinu vykazovala specifické vibrační pásy pro nitrilovou skupinu ($\text{C}\equiv\text{N}$) při 2258 cm^{-1} a pro hydroxy

skupinu (OH) při 3472 cm^{-1} . Ve spektru byl také nalezen vibrační pás pro karbonylovou skupinu (C=O) při 1654 cm^{-1} . Pro potvrzení předložené hypotézy, že se jedná o látku **6g**, byla provedena analýza pomocí NMR. V $^1\text{H-NMR}$ byly nalezeny signály pro benzenovou část molekuly chinolinu s chemickými posuny $4,81\text{ ppm}$ pro H-4, $7,36\text{ ppm}$ pro H-5, $7,14\text{ ppm}$ pro H-6, $7,33\text{ ppm}$ pro H-7 a $7,65\text{ ppm}$ pro H-8. Dále byly ve spektru objeveny signály v aromatické oblasti pro fenylovou skupinu v poloze s chemickými posuny $7,52\text{ ppm}$ pro H-1, $7,48\text{ ppm}$ pro H-2 a $7,23\text{ ppm}$ pro H-3. Pro butylovou skupinu v poloze 1 byly nalezeny signály v alifatické části spektra s chemickými posuny $1,86\text{ ppm}$ pro H-1, $1,35\text{ ppm}$ pro H-2, $1,30\text{ ppm}$ pro H-3 a $0,87\text{ ppm}$ pro H-4. V neposlední řadě se ve spektru vyskytoval signál pro hydroxy skupinu při $3,84\text{ ppm}$. Ve $^{13}\text{C-NMR}$ byly nalezeny signály odpovídající nitrilové skupině s chemickým posunem $118,4\text{ ppm}$ a pro karbonylovou skupinu C-2 při $168,7\text{ ppm}$.



Obrázek 18: Přiřazení signálů látky **6g** v $^1\text{H NMR}$ a $^{13}\text{C NMR}$ [ppm]

ZÁVĚR

V předložené diplomové práci byl prováděn výzkum reakcí sloučenin 1,3-disubstituovaných-3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů s kyanidem sodným ve dvou různých polárních rozpouštědlech, aprotickém DMF a protickém methanolu. V případě použití aprotického polárního rozpouštědla reakce probíhaly nukleofilní substitucí. Dle informací, které z diplomové práce vyplývají, byl u reakcí s DMF prokázán průběh bimolekulárním mechanismem nukleofilní substituce S_{N2} . Dále byla prokázána sterická zábrana substituentů v poloze 1 respektive v poloze 3, která velmi ovlivnila výtěžky předložených reakcí. Nabízí se tedy jedno z možných řešení a to je syntéza derivátů 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů s funkční skupinou, která nebude vykazovat tak velké sterické bránění, jako například methylová skupina v poloze 3.

Co se týče druhé metody syntézy, reakcí disubstituovaných 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů s kyanidem sodným v polárním protickém rozpouštědle methanolu, i zde došlo k tvorbě předpokládaných produktů 4-karbonitrilů. Ovšem stejně jako tomu bylo u první metody, ani tentokrát nebyly výtěžky zcela uspokojující a bude potřeba se dané problematice věnovat i v budoucnu. Zde se nabízí jako možné řešení využití jiného rozpouštědla, konkrétně by lepších výsledků mohlo být dosaženo za použití sekundárních alkoholů, jako je například izopropylalkohol, který je méně reaktivní, než použitý methanol. Nižší reaktivitou by tak nemělo docházet k otevření oxiranového kruhu a tím by mělo dojít ke zvýšení výtěžků u příslušných reakcí.

Při redukci byl prokázán vznik požadovaných derivátů 4-hydroxychinolin-2(*1H*)-on-3-karbonitrilů. Ovšem bude potřeba optimalizovat metody syntézy výchozích látek chinolin-2,4(*1H,3H*)-dion-3-karbonitrilů, aby redukce mohly být provedeny u všech předložených látek.

Dle zadání diplomové práce byly splněny všechny body, které byly zadány a byla prokázána tvorba příslušných derivátů karbonitrilů. Vzniklé obtíže při syntézách budou podrobeny dalšímu zkoumání, aby došlo k vyjasnění všech vzniklých otázek. Během práce byly získány cenné poznatky o mechanismech a reaktivitě 3-chlorchinolin-2,4(*1H,3H*)-dionů, které budou součástí v současné době připravované vědecké publikace na toto téma.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Janovský R. Studium reakcí 3-substituovaných-3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s kyanidy. Diplomová práce. *Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická*. **2012**.
- ² Černocho Z. Studium reakcí 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s thiokyanatanem amonným. Diplomová práce. *Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická*. **2012**.
- ³ Klásek A, Křemen F., Křemenová H., Lyčka A., Rouchal M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 73, 1583-1593.
- ⁴ McMurry J. Organická chemie. Praha: VUTIUM: VŠCHT, **2007**. ISBN 978-80-7080-637-1.
- ⁵ Walden P. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. **1896**, 20U, 569-585.
- ⁶ Kenyon J., Phillips H., Pittman V. P. *Journal of the Chemical Society*. **1935**. 1072-1084.
- ⁷ Cowdrey W. A., Hughes E. D., Ingold C. K., Masterman S., Scott A. D. *Journal of the Chemical Society*. **1937**. 1252-1271
- ⁸ Allred E. L., Winstein S. *Journal of American Chemical Society*. **1967**. 89, 16, 4012-4017.
- ⁹ McQuaid L. A. Smith E. C. R., Lodge D., Pralong E., Wikel J. H., Calligaro D. O., O'Malley P. J. *J. Med. Chem.*. **1992**. 35, 3423-3425.
- ¹⁰ Sechi M., Rizzi G., Bacchi A., Carcelli M., Rogolino D., Pala N., Sanchez T. W., Taheri L., Dayam R., Neamati N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**. 17, 2925-2935.
- ¹¹ Joensson S., Andersson G., Fex T., Fristedt T., Hedlund G., Jansson K., Abramo L., Fritzson I., Pekarski O., Runstroem A., Sandin H., Thuevesson I., Bjoerk A. *J. Med. Chem.* **2004**. 47, 2075-2088.
- ¹² Chai D., Colon M., Duffy K. J., Fitch D. M., Tedesco R., Zimmerman M. N. PCT Int. Appl. WO 2007/38571. **2007**.
- ¹³ Ruat M., Faure H., Gorojankina T., Mann A., Taddei M., Manetti F., Solinas A. Fr. Demande FR 2967353. **2012**.

- ¹⁴ Corral R. A., Orazi O. O., Autino J. C. *Tetrahedron Lett.* **1983.** 24, 2359-2360.
- ¹⁵ Zikou L. C., Igglessi-Markopoulou O. *Synthesis.* **2008.** 1861-1866.
- ¹⁶ Ahmed N., Brahmabhatt K. G., Sabde S., Mitra D., Singh I. P., Bhutani K. K. *Bio-org. Med. Chem.* **2010.** 18, 2872-2879.
- ¹⁷ Lamblin M., Bares H., Dessolin J., Marty C., Bourgougnon N., Feplin F. X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012.** 5525-5533.
- ¹⁸ Paul S., Shrestha R., Edison T. N. J. I., Lee Y. R., Kim S. H. *Adv. Synt. Catal.* **2016.** 358, 3050-3056.
- ¹⁹ Tomita K. *Chem. Abstr.* **1952.** 46, 5044.
- ²⁰ Ohta T., Mori Y. *Pharm. Bull.* **1955.** 3, 388-391.
- ²¹ Ohta T., Mori Y. *Chem. Abstr.* **1956.** 50, 13055.
- ²² Terasaka M., Narahashi K. Ohta T. *Chem. Abstr.* **1956.** 50, 7824.
- ²³ Ohta T., Mori Y. *Chem. Abstr.* **1956.** 50, 7802.
- ²⁴ Cooke R. G., Haynes H. F. *Aust. J. Chem.* **1958.** 11, 225-229.
- ²⁵ Geissman T. A. Cho A. K. *J. Org. Chem.* **1959.** 24, 41-43.
- ²⁶ Bezuglyi P. A., Ukrainets I. V., Treskach V. I., Turov A. V., Gladchenko S. V., Krylov Y. F., Moryakov N. P., Aleksandrova G. M. *Pharm. Chem. J.* **1992.** 26, 138-141.
- ²⁷ Cai S. X., Drewe J. A., Shelton E. J., Litvak J., Sperandio D., Spencer J. R. *Chem. Abstr.* **2001.** 135, 331449.
- ²⁸ Spears G. W., Tsuji K., Tojo T., Nishimura H., Ogino T. *J. Heterocycl. Chem.* **2002.** 39, 799-804.
- ²⁹ Folkes A., Wang S., Golec J., Vicker N., Prisbylla M. P., Mac M. B., Epshteyn S. P., Webb R. R. *Chem. Absrt.* **2003.** 138, 55881.
- ³⁰ Pratt J. K., Betebenner D. A., Donner P. L., Green B. E., Kempf D. J., McDaniel K. F., Maring C. J., Stoll V. S., Zhang R. *Chem. Abstr.* **2004.** 141, 207235.

- ³¹ Boyle R. G., Imogai H. J., Cherry M., Humphries A. J., Navarro E. F., Owen D. R., Dales N. A., Lamarche M., Cullis C., Gould A. E. *Chem. Abstr.* **2005.** *142,* 355175.
- ³² Allen J. R., Burli R., Bryan M. C., Cao G. Q., Neira S. C., Reed A. B. *Chem. Abstr.* **2008.** *149,* 513704.
- ³³ Wagner R., Donner P. L., Kempf D. J., Maring C. J., Stoll V. S., Ku Y. Y., Pu Y. M. *Chem. Abstr.* **2008.** *148,* 168752.
- ³⁴ Lunniss C., Eldred C., Aston N., Craven A., Gohil K., Judkins B., Keeling S., Ranshaw L., Robinson E., Shipley T., Trivedi N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010.** *20,* 137-140.
- ³⁵ Gao J., Zhang J., Chen L., Wang A., Yang X., Zhou W. *Chem. Abstr.* **2011.** *156,* 337140.
- ³⁶ Marom E., Mizhiritskii M., Rubnov S. *Chem. Abstr.* **2012.** *157,* 45028.
- ³⁷ Liu Y. X., Zhao H. P., Wang Z. W., Li Y. H., Song H. B., Riches H., Beattie D., Gu Y. C., Wang Q. M. *Mol. Diversity.* **2013.** *17,* 701-710.
- ³⁸ Wang Q., Liu Y., Zhao H. *Chem. Abstr.* **2014.** *160,* 19116.
- ³⁹ Leonard K. A., Barbay K., Edwards J. P., Kreutter K. D., Kummer D. A., Maharooof U., Nishimura R., Urbanski M., Venkatesan H., Wang A., Wolin R. L., Woods C. R., Fourie A., Xue X., Cummings M. D., McClure K., Tanis V. *Chem. Abstr.* **2015.** *162,* 577038.
- ⁴⁰ Kumaraswami K., Shanmugam P. *Tetrahedron Lett.* **1988.** *29,* 2235-2238.
- ⁴¹ Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Davidenko A. A., Grinevich L. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015.** *50,* 1444-1449.
- ⁴² Walser A., Silverman G., Flynn T., Fryer R. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1975.** *12,* 351-358.
- ⁴³ Manetti F., Petricci E., Gabrielli A., Mann A., Faure H., Gorojankina T., Brasseur L., Hoch L., Raut M., Taddei M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016.** *121,* 747-757.
- ⁴⁴ DeVita R. J., Walsh T. F., Young J. R., Jiang J., Ujjainwalla F., Toupençe R. B., Parikh M., Huang S. X., Fair J. A., Goulet M. T., Wyvratt M. J., Lo J. L., Ren N., Yudkovitz J. B., Yang Y. T., Cheng K., Ciu J., Mount G., Rohrer S. P., Schaeffer

- J. M., Rhodes L., Drisko J. E., McGowan E., MacIntyre D. E., Vincent S., Carlin J. R., Cameron J., Smith R. G. *J. Med. Chem.* **2001.** *44*, 917-922.
- ⁴⁵ March S., Pelletier S. M. C., Plant A. *Tetrahedron Lett.* **2015.** *56*, 5859-5863.
- ⁴⁶ Kreimeyer A., Laube B., Sturgess M., Goeldner M., Foucaud B. *J. Med. Chem.* **1999.** *42*, 4394-4404.
- ⁴⁷ Young J. R., Huang S. X., Chen I., Walsh T. F., DeVita R. J., Wyvratt M. J., Goulet M. T., Ren N., Lo J., Yang Y. T., Yudkovitz J. B., Cheng K., Smith R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000.** *10*, 1723-1727.
- ⁴⁸ Carling R. W., Leeson P. D., Moore K. W., Moyes C. R., Duncton M., Hudson M. L., Baker R., Foster A. C., Grimwood S., Kemp J. A., Marshall G. R., Tricklebank M. D., Saywell K. L. *J. Med. Chem.* **1997.** *40*, 4053-4068.
- ⁴⁹ Kulagowski J. J., Baker R., Curtis N. R., Leeson P. D., Maver I. M., Moseley A. M., Ridgill M. P., Rowley M., Stansfield I., Foster A. C., Grimwood S., Hill R. G., Kemp J. A., Marshall G. R., Saywell K. L., Tricklebank M. D. *J. Med. Chem.* **1994.** *17*, 1402-1405.
- ⁵⁰ Birnberg N. C., Liu H., Weng Q. P., Shang H., Yin P., Rajur S. B., Kim H. O. *Chem. Abstr.* **2009.** *151*, 260695.
- ⁵¹ Leonard K. A., Barbay K., Edwards J. P., Kreutter K. D., Kummer D. A., Maharroof U., Nishimura R., Urbanski M., Venkatesan H., Wang A., Wolin R. L., Woods C. R., Pierce J., Goldberg S., Fourie A., Xue X. *Chem. Abstr.* **2014.** *160*, 606702.
- ⁵² Leonard K. A., Barbay K., Edwards J. P., Kreutter K. D., Kummer D. A., Maharroof U., Nishimura R., Urbanski M., Venkatesan H., Wang A., Wolin R. L., Woods C. R., Pierce J., Goldberg S., Fourie A., Xue X., Cummings M. D. *Chem. Abstr.* **2015.** *162*, 527176.
- ⁵³ Malle E., Stadlbauer W., Ostermann G., Hofmann B., Leis H. J., Kostner G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1990.** *25*, 137-142.
- ⁵⁴ Klásek A., Mrkvička V. *J. Heterocycl. Chem.* **2003.** *40*, 747-752.
- ⁵⁵ Hopkins A. L., Ren J., Milton J., Hanzen R. J., Chan J. H., Stuart D. I., Stammers D. K. *J. Med. Chem.* **2004.** *47*, 5912-5922.

- ⁵⁶ Kafka S., Hauke S., Salcinovic A., Soidinsalo O., Urankar D., Košmrlj J. *Molecules*. **2011**. *16*, 4070-4081.
- ⁵⁷ Rudolf O., Mrkvička V., Lyčka A., Rouchal M., Klásek A. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**. *50*, 100-110.
- ⁵⁸ Klásek A., Lyčka A., Křemen F., Rouchal M. *Tetrahedron Lett.* **2016**. *72*, 4490-4497.
- ⁵⁹ Ziegler E., Salvador R., Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1962**. *93*, 1376-1382.
- ⁶⁰ Kafka S., Klásek A., Polis J., Košmrlj J. *Heterocycles*. **2002**. *57*, 1659-1682.
- ⁶¹ Klásek A., Kořístek K., Lyčka A., Holčapek M. *Tetrahedron Lett.* **2003**. *59*, 5279-5288.
- ⁶² Fischer M., Laschober R., Preiss A., Kappe T. *Sci. Pharm.* **1996**. *64*, 353-358.
- ⁶³ Wittmann H. *Monatsh. Chem.* **1965**. *96*, 523-526.
- ⁶⁴ Ziegler E., Foraita H. G., Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1970**. *101*, 923-931.
- ⁶⁵ Schindler G., Kappe T. *Synthesis*. **1977**. 243-245.
- ⁶⁶ Kappe T., Lube W. *Chem. Ber.* **1979**. *112*, 3224-3431.
- ⁶⁷ Kappe T., Ravai Y., Stadlbauer W. *Monatsh. Chem.* **1983**. *114*, 227-241.
- ⁶⁸ Faber K., Steninger H., Kappe T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**. *22*, 1081-1085.
- ⁶⁹ Langhals H. *New J. Chem.* **2008**. *32*, 21-23.
- ⁷⁰ Kim C. H., Jung Y. S. *Chem. Abstr.* **2011**. *156*, 35004.
- ⁷¹ Enoua G. C., Lahm G., Uray G., Stadlbauer W. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**. *51*, 492-501.
- ⁷² Jung Y. S. Han S. B., Park U. G., lee J. H., Lee B. H., Song J. S. *Chem. Abstr.* **2014**. *162*, 92711.
- ⁷³ Freeze B. S., Gigstad K. M., Janowick D. A., Lee H. M., Shi Z., Soucy F., Vyskočil S. *Chem Abstr.* **2016**. *165*, 223999.
- ⁷⁴ Ziegler E., Salvador R., Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1963**. *94*, 941-949.
- ⁷⁵ George T., Tahilramani R. *Tetrahedron Lett.* **1968**. *24*, 1007-1010.
- ⁷⁶ Lutz R. E., Sanders J. M. *J. Med. Chem.* **1976**. *19*, 407-410.

- ⁷⁷ Bhide K. S., Mujumdar R. B. *Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1983.** 22, 1254-1256.
- ⁷⁸ Fournier C., Decombe J. C. *R. Seances Acad. Sci.* **1967.** 265, 1169-1171.
- ⁷⁹ Laschober R., Stadlbauer W. *Liebigs Ann. Chem.* **1990.** 1083-1086.
- ⁸⁰ Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H., Schindler G., Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1992.** 123, 617-636.
- ⁸¹ Klásek A., Polis J., Mrkvička V., Košmrlj J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002.** 39, 1315-1320.
- ⁸² Audisio D., Messaoudi S., Cegielkowski L., Peyrat J. F., Brion J. D., Methy-Gonnot D., Radanyi C., Renoir J. M., Alami M. *Chem. Med. Chem.* **2011.** 6, 804-815.
- ⁸³ Hamama W. S., Hassanien A. E., El-Fedawy M. G., Zoorob H. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2015.** 6, 492-496.
- ⁸⁴ Gaston J. L., Greer R. J., Grundon M. F. *J. Chem. Res.* **1985.** 1877-1892.
- ⁸⁵ Klásek A., Kafka S., Kappe T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995.** 60, 2137-2146.
- ⁸⁶ Okuzumi T., Sagi K., Yoshimura T., Tanaka Y., Nakanishi E., Ono M., Murata M. *Chem. Abstr.* **2003.** 139, 85646.
- ⁸⁷ Herfenist M., Magnien E. *J. Org. Chem.* **1963.** 28, 538-543.
- ⁸⁸ Huffman J. W. *J. Org. Chem.* **1961.** 26, 1470-1474.
- ⁸⁹ Wang Z., Wu J. *Tetrahedron Lett.* **2008.** 64, 1736-1742.
- ⁹⁰ Rudd M. T., McCauley J., Liverton N., Grise-Bard C., Brouchu M. C., Charron S., Aulakh V., Bachand B., Beaulieu P., Zaghdane H., Han Y., Ferrara M., Harper S., Summa V., Chackalamannil S., Venkatraman S., Shah U., Velazquez F. *Chem. Abstr.* **2013.** 159, 9353.
- ⁹¹ Wandeborn S. V., Cutler S. R. *Chem. Avstr.* **2016.** 164, 276921.
- ⁹² Proisl K., Kafka S., Košmrlj J. *Curr. Org. Chem.* **2017.** 21, 19, 1949-1975.
- ⁹³ Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G., Witoszynskij T., Kappe T. *J. Heterocycl. Chem.* **1992.** 29, 1535-1540.

- ⁹⁴ Klásek A., Mrkvička V., Lyčka A., Mikšík I., Růžička A. *Tetrahedron Lett.* **2009.** 65, 4908-4916.
- ⁹⁵ Klásek A., Lyčka A., Mikšík I., Růžička A. *Tetrahedron Lett.* **2010.** 66, 2015-2025.
- ⁹⁶ Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J. *Tetrahedron Lett.* **2000.** 56, 1551-1560.
- ⁹⁷ Kafka S., Klásek A., Košmrlj J. *J. Org. Chem.* **2001.** 66, 6394-6399.
- ⁹⁸ Rudolf O., Rouchal M., Lyčka A., Klásek A. *Helv. Chim. Acta.* **2013.** 96, 1905-1917.
- ⁹⁹ Kafka S., Proisl K., Kašpárková V., Urankar D., Kimmel R., Košmrlj J. *Tetrahedron Lett.* **2013.** 69, 10826-10835.
- ¹⁰⁰ Kafka S., Kovář M., Klásek A., Kappe T. *J. Heterocycl. Chem.* **1996.** 33, 1977-1982.
- ¹⁰¹ Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J. *Heterocycles.* **1998.** 48, 2309-2326.
- ¹⁰² Klásek A., Kořistek K., Kafka S., Košmrlj J. *Heterocycles.* **2003.** 60, 1811-1820.
- ¹⁰³ Stadlbauer W., Kappe T. *Anorg. Chem. Org. Chem.* **1982.** 37B, 1196-1200.
- ¹⁰⁴ Stadlbauer W., Schmut O., Kappe T. *Monatsh. Chem.* **1980.** 111, 1005-1014.
- ¹⁰⁵ Jansson K., Fristedt T., Olsson A., Svenddon B., Joensson S. *J. Org. Chem.* **2006.** 71, 1658-1667.
- ¹⁰⁶ Podesva C., Vagi K., Solomon C. *Can. J. Chem.* **1968.** 46, 2263-2269.
- ¹⁰⁷ Černocho Z. Studium přeměn 3-chlorchinolin-2,4-dionů na 2,4-dioxochinolin-3-karbonitrily. Diplomová práce. *Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.* **2014.**
- ¹⁰⁸ Rudolf O. Reakce derivátů chinolin-2,4-dionů s oxichloridem fosforečným. Baka-lářská práce. *Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.* **2007.**

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Bu	Butyl
Bn	Benzyl
CDCl ₃	Deuterovaný chloroform
CHCl ₃	Chloroform
DIBAL(-H)	Diisobutylaluminium hydrid
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
ESI	Elektrosperoiová ionizace
EtOAc	Etylacetát
GC	Plynová chromatografie
HCl	Kyselina chlorovodíková
IČ	Infračervená spektroskopie
LiAlH ₄	Tetrahydridohlinitan lithný
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MS	Hmotnostní spektrometr
NaBH ₄	Tetrahydridoboritan sodný
NaCN	Kyanid sodný
Na ₂ SO ₄	Síran sodný
NMR	Nukleární magnetická rezonance
Ph	Fenyl
POCl ₃	Fosforyl chlorid

Rf	Retenční faktor
S _{N1}	Monomolekulární nukleofilní substituce
S _{N2}	Bimolekulární nukleofilní substituce
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tenkovrstvá chromatografie
VRO	Vakuová rotační odparka

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Průběh nukleofilní substituce S_{N2}	14
Schéma 2: Průběh nukleofilní substituce S_{N1}	15
Schéma 3: Mechanismus nukleofilní adice CN^- na benzaldehyd	16
Schéma 4: Syntéza 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu tepelnou kondenzací anilinu s diethylmalonátem.....	16
Schéma 5: Modifikovaná Mukaiyamova aldolová adice	17
Schéma 6: Příprava 3-alkyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-onu alkylací 4-hydroxychinolin-2-onu	17
Schéma 7: Příprava 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu Dieckmannovou kondenzací	18
Schéma 8: Syntéza 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů reakcí 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů se sulfurylchloridem.....	18
Schéma 9: Syntéza 3,3-dichlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí z 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu	19
Schéma 10: Syntéza 3-bromchinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí s bromem v kyselině octové.....	19
Schéma 11: Syntéza 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí 4-hydroxychinolin-2-onu s peroctovou kyselinou	20
Schéma 12: Syntéza 3-aminochinolin-2(1H,3H)-onů kyselou hydrolyzou	21
Schéma 13: Redukce dicyklohexylketonu $NaBH_4$	21
Schéma 14: Syntéza 3-(3-hydroxyetylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu reakcí 3-chlorchinolin-2,4-(1H,3H)dionu s etanolaminem v DMF.....	22
Schéma 15: Syntéza 3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu s $NaCN$ v různých polárních aprotických rozpouštědlech	23
Schéma 16: Syntéza 2,4-dichlorchinolinů reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s $POCl_3$ v DMA	23
Schéma 17: Syntéza 3-butyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1H)-on	28
Schéma 18: Syntéza 3-butyl-1-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu	29
Schéma 19: Schéma syntézy 1,3-disubstituovanýchchinolin-2,4-dionu-3-karbonitrilu v DMF (metoda A)	29

Schéma 20: Schéma syntézy 3,4-epoxy-1,3-disubstituovanýchchinolin-2(1H)-on-4-karbonitrilů a 1,3-disubstituovaných-4-hydroxy-3-methoxychinolin-2(1H)-on-4-karbonitrilů v MeOH (metoda B).....	34
Schéma 21: Redukce 3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů NaBH ₄	40
Schéma 22: Reakční schéma syntézy 1,3-substituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů.....	43
Schéma 23: Reakční schéma syntézy 3,4-epox-1,3-substituovaných-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů a 1,3-substituovaných-4-hydroxy-3-methoxy-4-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů.....	51
Schéma 24: Reakční schéma redukce na 1,3-substituované-4-hydroxy-3-karbonitrilchinolin-2(1H)-onů.....	59

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Přiřazení signálů látky 2a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	46
Obrázek 2: Přiřazení signálů látky 2b v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	46
Obrázek 3: Přiřazení signálů látky 2c v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	47
Obrázek 4: Přiřazení signálů látky 2d v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	48
Obrázek 5: Přiřazení signálů látky 2e v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	49
Obrázek 6: Přiřazení signálů látky 2g v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	50
Obrázek 7: Přiřazení signálů látky 2g v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	51
Obrázek 8: Přiřazení signálů látky 3a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	54
Obrázek 9: Přiřazení signálů látky 4a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	54
Obrázek 10: Přiřazení signálů látky 3d v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	55
Obrázek 11: Přiřazení signálů látky 3f v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	56
Obrázek 12: Přiřazení signálů látky 4a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	56
Obrázek 13: Přiřazení signálů látky 3g v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	57
Obrázek 14: Přiřazení signálů látky 3i v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	58
Obrázek 15: Přiřazení signálů látky 4i v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	59
Obrázek 16: Přiřazení signálů látky 6a v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	61
Obrázek 17: Přiřazení signálů látky 6f v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	61
Obrázek 18: Přiřazení signálů látky 6g v ^1H NMR a ^{13}C NMR [ppm]	62

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Vybrané substituenty</i>	43
<i>Tabulka 2: Výtěžky reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaCN v DMF</i>	44
<i>Tabulka 3: Výtěžky reakcí 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaCN v MeOH</i>	52
<i>Tabulka 4: Výtěžky reakcí 1,3-disubstituovaných-3-karbonitrilchinolin-2,4(1H,3H)-dionů s NaBH₄</i>	59