

Studium přeměn 3-chlorchinolin-2,4-dionů na 2,4-dioxochinolin-3-karbonitrily

Bc. Zdeněk Černocho

Diplomová práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Zdeněk Černoch**
Osobní číslo: **T12423**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium přeměn 3-chlorchinolin-2,4-dionů na 2,4-dioxochinolin-3-karbonitrily**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Teoretické zpracování problematiky reaktivity a chemických vlastností nitrilů.
2. Biologické aspekty.
3. Význam použití chinolonů.

II. Praktická část

1. Příprava výchozích preparátů.
2. Optimalizace metod zavedení nitrilové skupiny.
3. Možné přeměny získaných nitrilů na další sloučeniny.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] FRIEDMAN, L.; SHECHTER, H.; J. Org. Chem., 25, 6, 877-879 (1960).

[2] JANOVSÝ, R.: Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati, Zlín 2012.

[3] MCMURRY, J. Organická chemie. Vyd. 1. V Brně: VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Ondřej Rudolf

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Datum zadání diplomové práce:

7. února 2014

Termín odevzdání diplomové práce:

12. května 2014

Ve Zlíně dne 7. února 2014



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: ZDENĚL ĀFELVOCH


Obor: CHEMIE POTRAVIN
A BIOAKTIVNĪCH
LATEK

PROHLÁŠENĪ

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 obhajoby¹⁾;
- 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. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ 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 § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 13.5.2014


.....

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 nevydělečně 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:

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zaměřuje především na optimalizaci přípravy, samotnou přípravu a charakterizaci nových chinolin-2,4-dionů nesoucích v poloze 3 nitrilovou skupinu ze snadno dostupných 3-chlorchinolin-2,4-dionů, které jsou v poloze 1 buď nesubstituované nebo substituované arylem či alkylem. S takto připravenými nitrily byly provedeny pokusy s redukčními činidly.

Klíčová slova: chinolin-2,4-dion, nukleofilní substituce, 3-chlorchinolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion, karbonitril, nitril, kyanid sodný, tetrahydridoboritan sodný, redukce karbonylů.

ABSTRACT

The diploma thesis is focused on preparation, its optimization and characterization of novel quinoline-2,4-diones bearing next to halogen nitrile group from easily accessible 3-chlorquinoline-2,4-diones which are in 1 unsubstituted or substituted by aryl/alkyl. Reductions were made with those compounds, aminomethylene group is expected on the other hand reduction of carbonyl group is also possible to give derivatives of hydroxyquinolines.

Keywords: quinoline, nucleophilic substitution, 3-chlorquinoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones, carbonitrile, nitrile, sodium cyanide, sodium tetrahydridoborate, reduction of carbonyles.

Chtěl bych tímto poděkovat vedoucímu diplomové práce Ing. Ondřeji Rudolfovi za pomoc, příkladné vedení a hlavně čas věnovaný přípravě této práce. Dále celé mé rodině za podporu v období finalizace tohoto díla a v neposlední řadě všem z laboratoře 431, zvláště pak Ing. Karlu Proislovi a paní laborantce Haně Geržové za jejich přátelský přístup a ochotu kdykoliv pomoci.

Motto:

„Trojí cestou můžeme dojít k moudrosti: za první cestou přemýšlení, cestou to nejušlechtlejší; za druhé cestou napodobování, cestou to nejlehčí, a za třetí cestou zkušenosti, cestou nejtěžší.“

Konfucius

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné. V případě publikace výsledků, je-li uvedeno na základě licenční smlouvy, budu veden jako spoluautor.

Ve Zlíně

.....

Podpis diplomanta

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 CHINOLONY	11
1.1 CHINOLIN	11
1.2 DERIVÁTY CHINOLINU – CHINOLONY	13
1.3 CHLORDERIVÁTY CHINOLONŮ.....	13
2 NITRILY	16
2.1 VLASTNOSTI NITRILŮ	16
2.2 PŘÍPRAVY NITRILŮ	18
2.3 REAKCE NITRILŮ	21
2.3.1 Adiční reakce nitrilové skupiny	21
2.4 PŘEMĚNY NITRILŮ.....	23
2.4.1 Hydrolýzy nitrilů.....	23
2.4.2 Nukleofilní adice na nitrilech.....	25
2.4.3 Redukce nitrilů	26
2.5 REDUKCE TETRAHYDRIDOBORITANEM SODNÝM	29
3 BIOLOGICKÉ ASPEKTY A VYUŽITÍ NITRILŮ	31
3.1 BIOLOGICKÁ UŽITNOST NITRILŮ A JEJICH DERIVÁTŮ	31
II PRAKTICKÁ ČÁST	35
4 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE	36
5 POUŽITÉ ANALYTICKÉ PŘÍSTROJE A METODY	37
6 PŘÍPRAVY VÝCHOZÍCH CHLORDERIVÁTŮ A KYANODERIVÁTŮ	38
6.1 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH CHLORDERIVÁTŮ.....	38
6.2 SYNTÉZA KYANODERIVÁTŮ CHINOLINŮ	40
6.2.1 Výběr metody přípravy karbonitrilů	41
6.2.2 Příprava dalších karbonitrilů	45
7 REDUKCE ZA PŘÍTOMNOSTI TETRAHYDRIDOBORITANU SODNÉHO	49
7.1 PROCES REDUKCE KYANODERIVÁTŮ	49
8 VÝSLEDKY A DISKUZE	52
8.1 KARBONITRILY.....	52
8.2 4-HYDROXY-KARBONITRILY.....	56
9 ZÁVĚR	59
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	60
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	65
SEZNAM OBRÁZKŮ	67
SEZNAM TABULEK	69
SEZNAM SCHÉMÁT	70
SEZNAM PŘÍLOH	71

ÚVOD

3-Halogenchinolin-2,4(1*H*, 3*H*)-diony, včetně substituovaných na atomu dusíku, se používají k přípravě jiných sloučenin nukleofilní substitucí atomu halogenu v poloze 3 různými skupinami. Dosud byly popsány substituce atomu chloru nebo bromu různými skupinami, avšak v literatuře doposud není zmínka o reakcích výše jmenovaných sloučenin s kyanidovými anionty. Na Ústavu chemie bylo provedeno doposud několik pokusů, při nichž tyto sloučeniny byly vystaveny působení kyanidu draselného či sodného a právě na tuto snahu předkládaná práce navazuje a rozšiřuje.

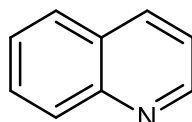
Získané poznatky, zvláště pak optimalizace metod a příprava nových sloučenin, mohou nalézt praktické využití u podobných reakcí v organické syntéze. Zároveň, bude-li to přínosné, získané sloučeniny mohou být podrobeny výzkumu z hlediska zajímavých fyzikálních či biologických vlastností.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHINOLONY

1.1 Chinolin

Základní skelet všech látek vyskytujících se v této práci je právě chinolinový skelet (Obrázek 1), jinak nazývaný také benzo[b]pyridin či 1-azanaftalen. Jedná se o hygroskopickou látku hůře rozpustnou ve vodě, dobře rozpustnou v organických rozpouštědlech.

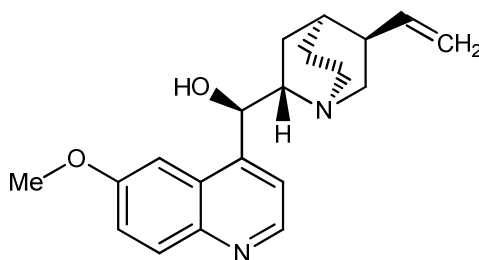


Obrázek 1: *Chinolinový skelet*

Tuto látku nalzáme v mnoha přírodních alkaloidech rostlin (*Echinops sp.*, *Ephedra pachyclada*, *Haplophyllum tuberculatum*, *Cinchona succiruba*, *Microdesmis keyana*, *Micromelum falcatum*, *Ruta chalepensis*)^[1], kdy se jedná o skutečně význačný přírodní heterocyklus a v poslední dekádě se stal předmětem zájmu mnoha výzkumných skupin, a to jak z pohledu organické syntézy, tak s pohledu farmacie či medicíny.

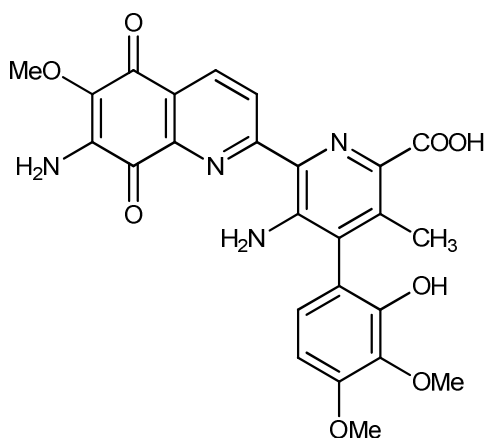
I když bylo zmíněno, že se jedná o látku vyskytující se v rostlinách, její první izolace byla provedena z kamenouhelného dehtu roku 1834 F. F. Rungem; právě tento způsob zůstává dodnes jako hlavní možnost získání minimálně substituovaného chinolinového skeletu.

Jak bylo uvedeno, chemická izolace probíhá z kamenouhelného dehtu, avšak látky založené na chinolinové bázi jsou v lidovém léčitelství známy již mnohem déle. Samotný název vyplývá ze slova *quina* – španělského výrazu označující kůru dřevin rodu *Cinchona*^[2]. Právě z těchto dřevin byl získáván chinin (derivát chinolinu, Obrázek 2), jež dodnes nalzá své využití při potlačování projevů malárie.



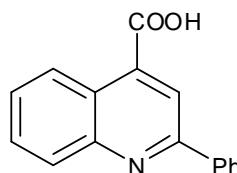
Obrázek 2: *Chinin*

Další deriváty chinolinu získávané z dřeviny *Galipea longiflora* potlačují nemoc leishmaniózu, jiný derivát – streptonigrin (Obrázek 3) působí jako protirakovinné agens.



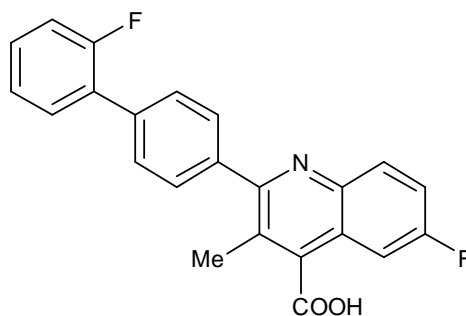
Obrázek 3: *Streptonigrin*

Některé 3,3-disubstituované chinoliny jsou předmětem dalšího výzkumu díky jejich schopnostem agregovat krevní destičky^[3], a jiné jejich analogy jsou součástí bakterií využívaných pro tvorbu antibiotik^[4]. Dle serveru <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> lze dohledat velká množství dat týkajících se různých derivátů chinolinů, které mají různorodé biologické či medicínální efekty. Mezi látky, které si zasluhují pozornost lze uvést cinchofen (Obrázek 4), který působí jako protizánětlivá látka a lze ji aplikovat při léčbě dny^[5].



Obrázek 4: *Cinchofen*

Brequinar (Obrázek 5) působící jako imunosupresivum a antineoplastické činidlo^[6].

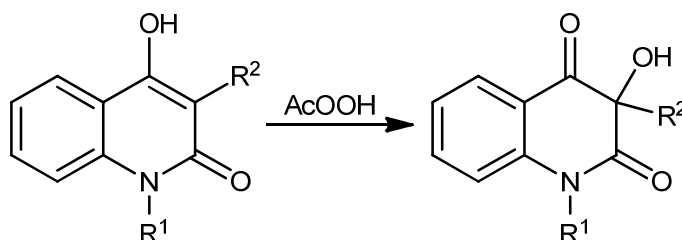


Obrázek 5: *Brequinar*

1.2 Deriváty chinolinu – chinolony

Jak již vyplývá z názvu kapitoly, následující text se bude zabírat hlavní skupinou látek a to derivátů chinolinu – chinolonů (chinolindiony), které se odlišují jak strukturně, tak svými vlastnostmi. Nutno dodat, že nebude sepisován souhrnný seznam všech známých derivátů apod., jelikož se jedná již o značně obsáhlou skupinu látek, která by si však v nejbližší době zasloužila díky svému potenciálu z pohledu organické syntézy, farmakologie či plastikářství publikaci shrnující dosud nabitě vědomosti.

Výchozími látkami této práce byly snadno dostupné 3-chlorchinolin-2,4-diony, jež byly v poloze 1 nesubstituované nebo substituované alkylem či arylem a v poloze 3 substituované taktéž arylem či alkylem. Krokem předcházejícím jejich syntéze, je příprava látek, jež je možno substituovat právě atomem chloru v poloze 3. Pro přípravu těchto výchozích sloučenin lze využít některou z mnoha dostupných metod: fotooxidace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu ^[7], oxidace 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu kyselinou peroxyoctovou ^[4,8] (Obrázek 6), nebo reakce 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,3,4-trionu popř. jejich hydrátů a aminoacetalů s fenoly^[9,10]. Stejně jako tyto látky lze využít přímo 3-hydroxychinolin-2,4-diony v závislosti na dalších uvažovaných přeměnách vznikající látky a s ohledem na předpokládané syntetické využití.



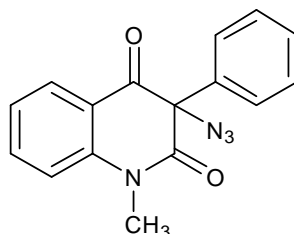
Obrázek 6: *Reakce 1,3-disubstituovaného 4-hydroxychinolin-2(1H)-onu s kyselinou peroxyoctovou*

1.3 Chlorderiváty chinolonů

Samotné 3-chlorchinolin-2,4(1*H*, 3*H*)-diony, které mohou být snadno připraveny již známými metodami^[11,12] s využitím sulfuryl chloridu^[13,14] jako reakční činidlo poskytující atom chloru. Mezi další možnosti, které v tomto případě lze brát v úvahu, je působení plynného chloru, který vzniká *in situ* při reakci peroxidu vodíku a kyseliny chlorovodíkové^[15], jinou možností je využití nukleofilní substituce, tzn. výměny atomu chloru za odlišnou funkční skupinu^[16]. I když jsou převážně využívány látky substituované v poloze 3, je dobré zmínit situaci s takto nesubstituovanými látkami. V tomto případě dochází k úplné chlo-

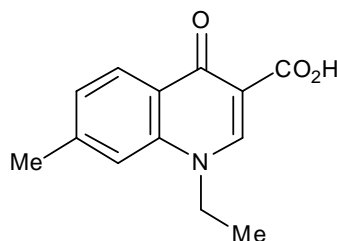
raci dané polohy a vzniku 3,3-dichlor derivátů. Jak již bylo zmíněno, pro tuto práci byly voleny látky v této poloze již substituovány a to buď alkylovou, nebo arylovou skupinou, stejně jako v poloze 1.

Jelikož chlor v poloze 3 lze snadno substituovat za jinou skupinu či atom, je možno takto připravovat další deriváty. Mezi tyto deriváty řadíme například aminy, azidy či nitrily a taktéž jiné halogenderiváty. Zajímavou reakcí je právě převedení chlorderivátu na jeho fluorový analog^[17] s ohledem na známé terapeutické užití fluorových analogů chinolonů. Již zmíněné azidy patří v dnešní době mezi látky s farmakologicky zajímavým potenciálem. Bylo zjištěno, že 3-substituované-3-azidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (Obrázek 7) jsou schopny inhibice agregace krevních destiček pomocí vlivu na jednotlivé faktory zapříčínující tento děj^[3] a tím pádem by mohly být medicínálně využity pro léčbu nemocí spojené s nadměrnou krvácivostí.

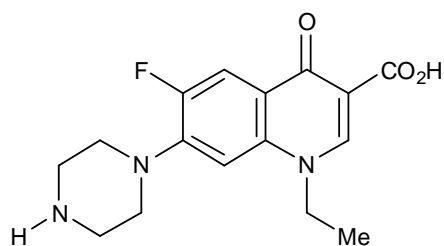


Obrázek 7: 3-azido-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion

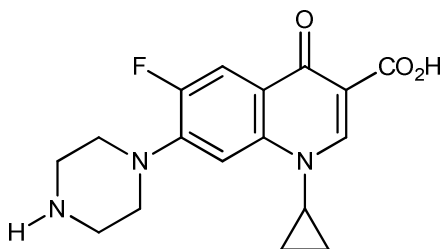
Výše zmíněné využití derivátů fluoru se ukázalo v rámci medicíny jako převratné. Právě zavedením tohoto atomu do polohy 6 vznikla nová skupina léčiv – fluorchinolony. Tyto látky byly, a stále jsou, 1000× účinnější antimikrobiální substance, nežli původně používaná kyselina nalidixová (Obrázek 8). Stejně tak zavedení piperazinové skupiny do polohy 7 způsobilo další rozšíření účinnosti (Obrázek 9 – Norfloxacin a 10 – Ciprofloxacin) proti gramnegativním bakteriím. Aby byla zajištěna dobrá biologická dostupnost při perorálním podávání, byly zavedeny methylové skupiny na piperazinový kruh.



Obrázek 8: Kyselina nalidixová

Obrázek 9: *Norfloxacin*

Prvně syntetizované látky byly využívány jako léčiva infekcí močových cest, po navýšení účinnosti (zavedením fluoru) se začalo využívat jejich účinků proti infekcím dýchacích cest aj. Obecně se jedná o širokospektrá baktericidní chemoterapeutika inhibující bakteriální topoisomerasy, čímž nedochází k dalšímu pomnožení bakterií a to v širokém spektru jejich zastoupení.^[18]

Obrázek 10: *Ciprofloxacin*

2 NITRILY

Hlavním tématem diplomové práce je oblast kyanidů. Jelikož se jedná o všeobecně známou látku, kolem které však koluje spousta nepřesných či nepodložených informací, někdy více někdy méně pravdivých, je namístě, aby byla tato oblast detailně popsána se všemi příslušnými aspekty a informacemi. Právě této problematice včetně chemismů reakcí, příprav a využití budou věnovány následující kapitoly.

2.1 Vlastnosti nitrilů

Skupina látek $R-C\equiv N$ může být nazývána dle IUPAC různorodě a to v závislosti na jejich poloze v rámci dané sloučeniny. Nomenklaturně se jedná o alkyl kyanid, název funkční skupiny jako takové je –nitril^[19] a jeho použití je obdobné jako u pravidel pojmenovávání karboxylových kyselin, využitím předpony lze pojmenovávat jako kyanid-, kdy tento způsob má stejné zásady jako při pojmenovávání halogenalkanů. Pravidla pojmenovávání použitím předpony či přípony jsou následující:

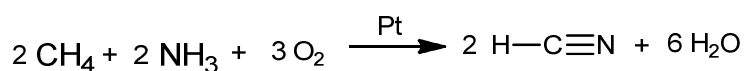
1. předpona kyano–
 - a. kořen názvu je založen na nejdelším řetězci, kdy skupina $-CN$ je substituentem
 - b. pravidla platí stejně jak pro alkany, tak pro alkyly
 - c. řetězec je číslován tak, aby $-CN$ skupina měla nejnižší číslo lokantu
2. přípona –nitril
 - a. kořen názvu je založen na nejdelším řetězci, který obsahuje uhlík skupiny $-CN$
 - b. pravidla platí stejně jak pro alkany, tak pro alkyly
 - c. jelikož –nitril musí být na konci řetězce, jedná se o uhlík C1 a není potřeba ho dále specifikovat
 - d. nomenklatura také umožňuje při pojmenovávání karboxylových kyselin nesoucích tuto skupinu nahrazení přípony –ová kyselina za –karbonitril

Při znalosti přesné nomenklatury lze přistoupit k popisu chemických a fyzikálních vlastností této sloučeniny.

Kyanidy obecně jsou chemické sloučeniny obsahující skupinu $-C\equiv N$. Tato skupina se vyskytuje jak v rámci organické, tak v rámci anorganické chemie. Obecně je záporně nabitá skupina CN^- v rámci anorganické chemie aniontem kyanovodíku/kyseliny kyan-

vodíkové HCN jinak zvanou formonitril nebo triviálně kyselina pruská. Jedná se o bezbarvou nebo lehce namodralou extrémně jedovatou kapalinu, která vře již při 25,6 °C. Její výpary jsou nejen jedovaté, ale také explozivní. Výpary jsou schopny při přímé expozici usmrtit člověka v horizontu sekund až minut – hlavními příznaky otravy jsou bolesti hlavy, nevolnost, pálení očí, zvracení, zrychlené dýchání, bradykardie, celková slabost; proniká plícemi do krevního oběhu a následně zasahuje srdce a CNS, přičemž dochází k úmrtí^[20] vlivem blokování enzymů tkáňového dýchání, dnes klasicky používanou protilátkou je hydroxykobalamin reagující s kyanidem za vzniku kyanokobalaminu snadno eliminovatelného játry.

Poznávacím znakem kyanovodíku/kyseliny kyanovodíkové je její vůně po mandlích. Za druhé světové války nacházela své uplatnění jako lidský jed (LD₅₀ přepočtené na HCN při požití je 1–3 mg/kg hmotnosti), později byla používána i jako jed na kosatky. Využití nachází jako prekurzor pro mnohé chemické substance a v širokém spektru průmyslových oborů – od makromolekulární chemie, hornictví přes galvanické pokovování až po farmacii. Vyrábí se oxidací směsi amoniaku a methanu za katalytického působení platiny (Obrázek 11), rozkladem formamidu, může být také získáván jako vedlejší produkt v koksárnách.



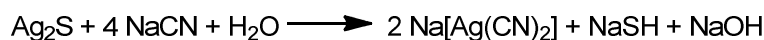
Obrázek 11: Výroba kyanovodíku

Kyanidy jako takové můžeme nalézt i ve zcela přírodních zdrojích. Typický je obsah kyanovodíku v různých semínkách a peckách běžného ovoce jako meruňky, jablka, broskve, limetky či přímo v mandlích. Vzniká jako produkt metabolismu rostlin. V jedlých částech tohoto ovoce se nachází jen zanedbatelné množství, produkují jej také některé bakterie či houby a řasy.

Další využití nachází v oblasti medicíny. Konkrétně nitroprusid sodný se využívá k laboratorní diagnostice a léčbě arteriální hypertenze^[21]. Zajímavostí je také využití sloučenin kyanidu (v průběhu První světové války) k léčbě TBC, lepry^[22] anebo ke zcela nehumánním účelům jako bojová chemická látka^[23].

Pro tuto diplomovou práci bylo zvoleno jako reakční činidlo zavádějící kyanidový aniont, kyanid sodný^[24]. Jeho výběr bude diskutován v kapitolách zaměřených na chemickou syntézu. Jedná se o anorganickou látku bílé barvy, dobře rozpustnou ve vodě. Vyrábí

se reakcí kyseliny kyanovodíkové s hydroxidem sodným za vzniku kyanidu sodného a vody; zpětně lze snadno převést kyanid sodný na kyselinu hydrolyzou. Celosvětová produkce přesahuje 500 000 tun ročně. Kyanid sodný se využívá k získávání čistého zlata, stříbra a mědi z jejich rud^[25], kdy vznikají dikyanidy kovů $[M(CN)_2]^-$ (Obrázek 12)^[26].

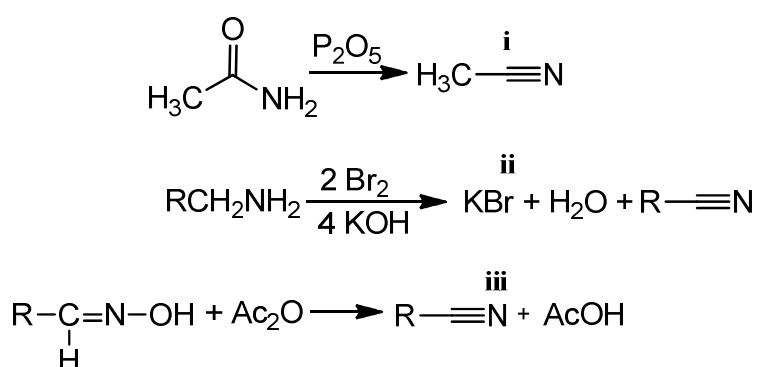


Obrázek 12: Čištění stříbra z jeho rudy

2.2 Přípravy nitrilů

Pro organickou chemii jsou zajímavé sloučeniny kyanidů nesoucí alkylový či arylový uhlovodíkový zbytek R-. Příkladem může být $\text{CH}_3\text{-CN}$ neboli acetonitril – rozpouštědlo mísitelné s vodou. Zajímavostí je skupenská změna na kapaliny u kyanidů vázaných na C_{13} uhlovodíkový zbytek, které se vyznačují charakteristickým oděrem. Možnosti přípravy různých kyanidů je mnoho:

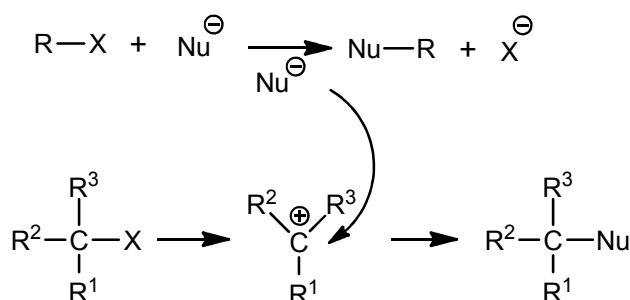
- reakce KCN či NaCN s R-X v prostředí R-OH
- reakcí RKSO_4 s KCN při zahřívání vzniká RCN a K_2SO_4
- z různých organických kyselin dehydratací jejich amidů (Obrázek 13i)
- z příslušných aminů bromací v zásaditém prostředí (Obrázek 13ii)
- z aldoximů reakcí s acetanhydridem (Obrázek 13iii)



Obrázek 13: Možnosti příprav kyanoderivátů

Nasadě jsou i složitější přípravy, jež budou uvedeny později, v tomto bodě by však bylo dobré vysvětlit mechanismus základních substitučních reakcí.

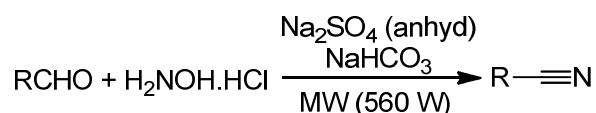
U jednodušších příprav kyanoderivátů dochází k nukleofilní substituci halogenu za kyanoskupinu. Práce zabývající se přímo těmito reakcemi na chinolinech a chinolindionech nebyly nalezeny, avšak mechanismus je nasnadě stejně jako u ostatních terciárních alkyl/arylhalogenidů. Jedná se o nukleofilní substituce prvního řádu, jež probíhají mononukleárním mechanismem, kdy sloučenina nejprve disociuje v ionty, kde právě tato rychlost následně určuje rychlost celé reakce; nukleofilní činidlo – zde nitrilová skupina, substituují atom halogenu vázaný na uhlíku se zředěným množstvím elektronů (Obrázek 14).



Obrázek 14: *Mechanismus nukleofilní substituce*

V následujícím textu budou uvedeny další možnosti zavádění nitrilové skupiny méně tradičními metodami.

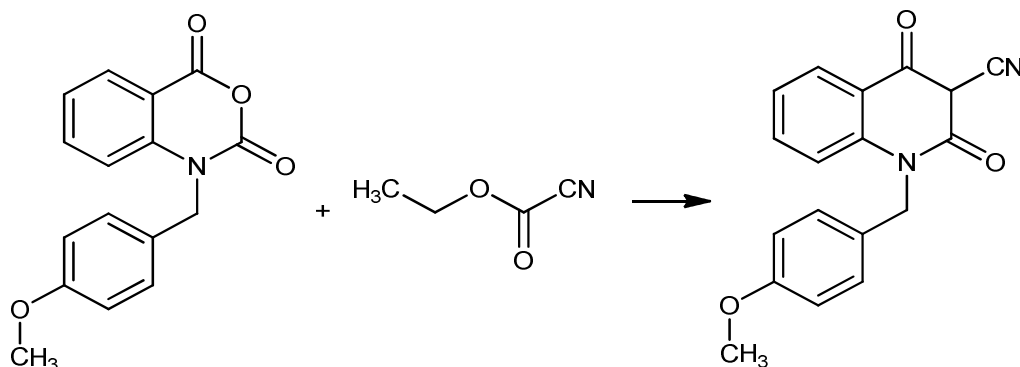
- a) z aldehydů a hydroxylaminů reagujících v prostředí anhydridu síranu sodného a hydrogenuhličitanu sodného za působení mikrovlnného záření^[27] (Obrázek 15)



Obrázek 15: *Příprava kyanidů pomocí mikrovln*

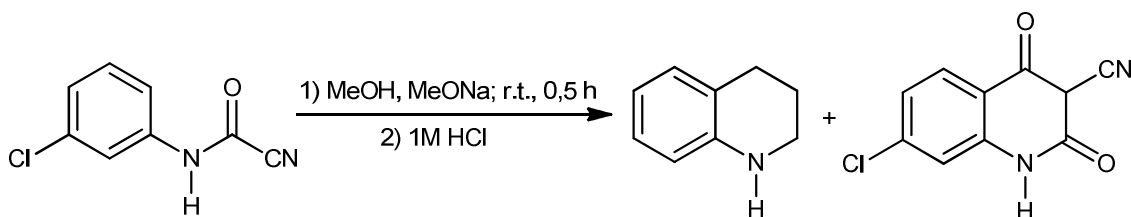
- b) z aldehydů či ketonů lze připravit nitrily i přímou reakcí s HCN za vzniku –OH skupiny a navázání skupiny –CN, vznik kyanhydrinů je velmi neobvyklý tím, že jde o jeden z mála příkladů protické adice kyseliny na karbonylovou skupinu^[28]. Z důvodů vysoké toxicity kyanovodíku se však výchozí látka mísí s roztokem sodné nebo draselné soli kyanidu ve vodě za okyselení kyselinou sírovou^[29]

- c) další možností je složitější reakce ethylu kyanoacetátu s hydridem sodným a 1-(4-methoxybenzyl)2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionem v prostředí *N,N*-dimethylacetamidu^[30]



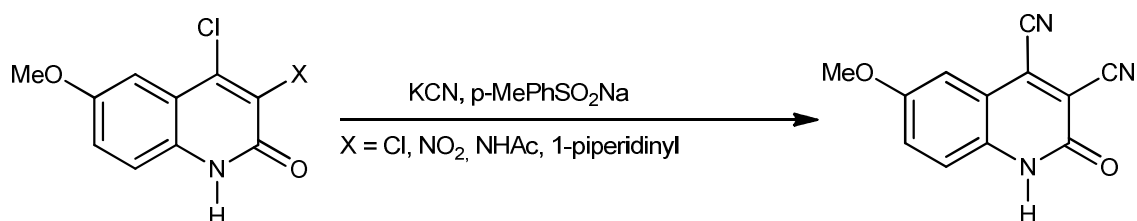
Obrázek 16: Příprava derivátu kyanidu pomoci ethylu kyanoacetátu

- d) mezi obdobné reakce můžeme zařadit i syntézu z 2-kyanoacetamido-4-chlorbenzoátu rozpuštěného v MeOH za přítomnosti methoxidu sodného^[31]



Obrázek 17: Uzavírání kruhu z výchozího 2-kyanoacetamido-4-chlorbenzoátu,

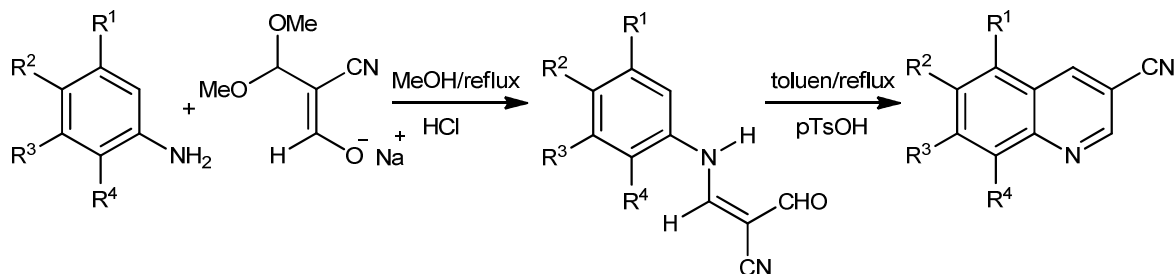
- e) zajímavou syntézou je reakce 6-methoxy-4-chlor-3-substituovaného-2(1*H*)-onu s kyanidem draselným, přičemž produkty byly bez ohledu na typ substituentu následně plně nahrazeny skupinou $-CN$ ^[32]



Obrázek 18: Úplná substituce skupinou $-CN$ do polohy 3

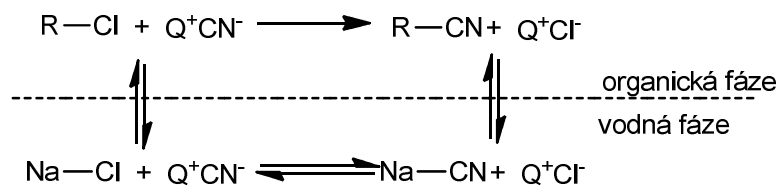
- f) zajímavou prací se zabývala skupina vědců^[33] s cílem připravit různě substituované chinolin-3-nitrily; základem se stala Combeho syntéza, avšak s jinými substráty.

Konkrétně heteroarylaminy a 3,3-dimethoxy-2-formyl-propannitril sodné soli, kdy vznikaly jako meziprodukty enaminy, které byly následovně cyklizovány v prostředí toluenu a kyseliny *p*-tolouensulfonové



Obrázek 19: Příprava chinolinových derivátů

- g) velmi zajímavou oblastí přípravy derivátů nitrilů je syntéza na pevné fázi z oblasti kombinatorální chemie; autoři daného článku ^[34] využili kyseliny kyanocetové, která byla navázána na Wangovu pryskyřici
- h) v neposlední řadě je nutno zmínit využití metoda PTC^[35], tzv. katalýza fázovým přenosem, který je založen na principu využívajícím agens zprostředkovávající reakci mezi dvěma látkami ve dvou různých prostředích, kdy dané agens je rozpustné v obou z nich, princip je osvětlen na Obrázku 20 (pzn. Q⁺ - kvartérní sůl):



Obrázek 20: Příprava nitrilů pomocí PTC

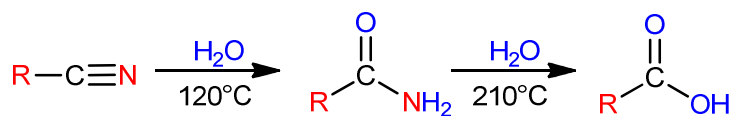
2.3 Reakce nitrilů

Nitrily jako takové mohou vstupovat do různých typů reakcí a mohou z nich být snadno vytvářeny nové látky. Právě tyto přechody napomáhají využití nitrilů jako meziproduktů pro další chemické reakce vedoucí k novým produktům obsahující nitrilovou skupinu, a to jak v její nezměněné formě, tak po její přeměně. V následujících částech textu budou uvedené různé reakce nitrilové skupiny následované jejich dalším využitím

2.3.1 Adiční reakce nitrilové skupiny

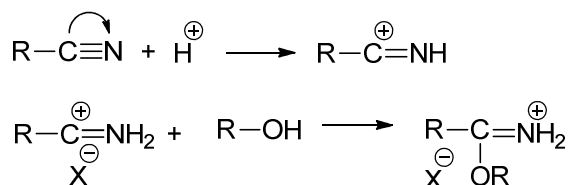
Na prvním místě jsou zcela nepochybně adiční reakce, které jsou pro tuto skupinu charakteristické. Probíhají obdobně jako u karbonylové skupiny C=O aldehydů a ketonů, avšak obtížněji. Každopádně primární produkty adice jednoduchých činidel (voda, alkoholy,

ly, amoniak) jsou stálé, což lze demonstrovat na příkladu adice vody na nitrily, která může být katalyzována kyselinou (Obrázek 21).



Obrázek 21: Adice vody na nitril

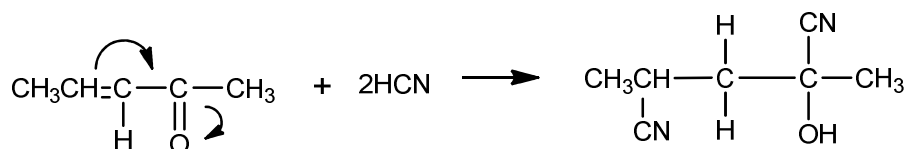
Další potenciální cestou je reakce nitrilů s alkoholy za přítomnosti kyselých katalyzátorů, kdy v tomto případě vznikají iminoethery (Obrázek 22).



Obrázek 22: Vznik iminoetherů

Významnou kapitolu tvoří adice samotného kyanovodíku, kdy z obecného hlediska dochází k elektrofilní adiční reakci k násobným vazbám. Ty jsou jak známo typické pro izolované dvojné vazby nebo pro čistě uhlíkaté konjugované systémy. V tomto případě je dvojná vazba konjugována s nenasycenou skupinou – nitrilovou, dochází k odtažení π elektronů dvojné vazby právě touto skupinou, čímž dochází ke směřování nukleofilních činidel do tohoto místa. Vzhledem k přesunu těchto elektronů k elektronegativnímu atomu dusíku připojuje se nukleofilní částice ke koncovému uhlíku konjugovaného systému.

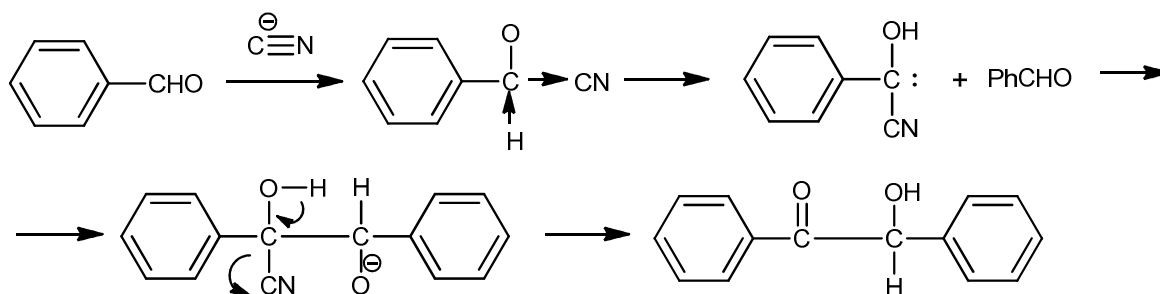
Tyto zákonitosti pak umožňují různým dalším činidlům následné reakce. Jako příklad lze uvést reakci α,β -nenasycených aldehydů a ketonů, které snadno adují dvě molekuly kyanovodíku. Reakce probíhá po stupních, kdy v prvním stupni vznikají 1,4-adicí kyanosloučeniny a reagují pak dále 1,2-adicí jako ostatní nasycené ketony nebo aldehydy (Obrázek 23). Z kinetických měření vyplynulo, že stupněm určující rychlost adice kyanovodíku je adice kyanidového aniontu na β -uhlík přítomného konjugovaného seskupení.



Obrázek 23: Adice kyanoskupiny

Samotný kyanidový aniont může taktéž v reakcích vystupovat jako katalyzátor. Příkladem je benzoinová kondenzace, kdy dochází k reakci dvou molekul aromatických

aldehydů za vzniku α -hydroxyketonu za odštěpení vodíku přímo vázaného na karbonylu. Tato reakce probíhá díky katalýze kyanidovými anionty, které zvyšují aciditu tím, že se aduje na molekulu aldehydu a vytváří konjugovanou bázi kyanhydrinu, která následně přechází na druhou molekulu aldehydu (Obrázek 24).



Obrázek 24: Benzoinová kondenzace

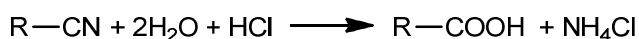
2.4 Přeměny nitrilů

Látky obsahující nitrilovou skupinu bývají často výchozími substráty pro přípravu dalších látek. V této kapitole budou zmíněny některé z těchto reakcí, avšak bude se jednat spíše o vybrané reakce, některé další možnosti budou následně ještě popsány v experimentální části práce.

Typické reakce pro nitrily jsou v zásadě dvě: hydrolýza a redukce. Každá z těchto reakcí má své typické náležitosti a obě mohou být prováděny širokým spektrem známých činidel. Z hlediska chemie budou nastíněny oba typy reakcí, avšak s ohledem na experimentální část budou podrobněji popsány redukce.

2.4.1 Hydrolýzy nitrilů

Tyto reakce probíhají u nitrilů v několika krocích, za katalýzy kyselinou nebo zásadou; nutno přiznat, že právě reakce s vodou je spíše otázkou teorie, kvůli velmi dlouhé reakční době a nízkých ba až zanedbatelných výtěžkům. Z těchto důvodů se přistupuje k použití buď kyselin nebo zásad. Jednou z možností kyselé hydrolýzy je zahřívání nitrilu s ředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dále kyselinou polyfosforečnou^[36] a kyselinami sírovou a bromovodíkovou^[37] Produktem této reakce je pak přímo karboxylová kyselina a sůl (Obrázek 25)^[29].



Obrázek 25: Kyselá hydrolýza HCl

Jelikož se jedná o významnou reakci v rámci organické syntézy, bude nastíněn o mechanismus této kyselý hydrolyzy (Schéma 1).

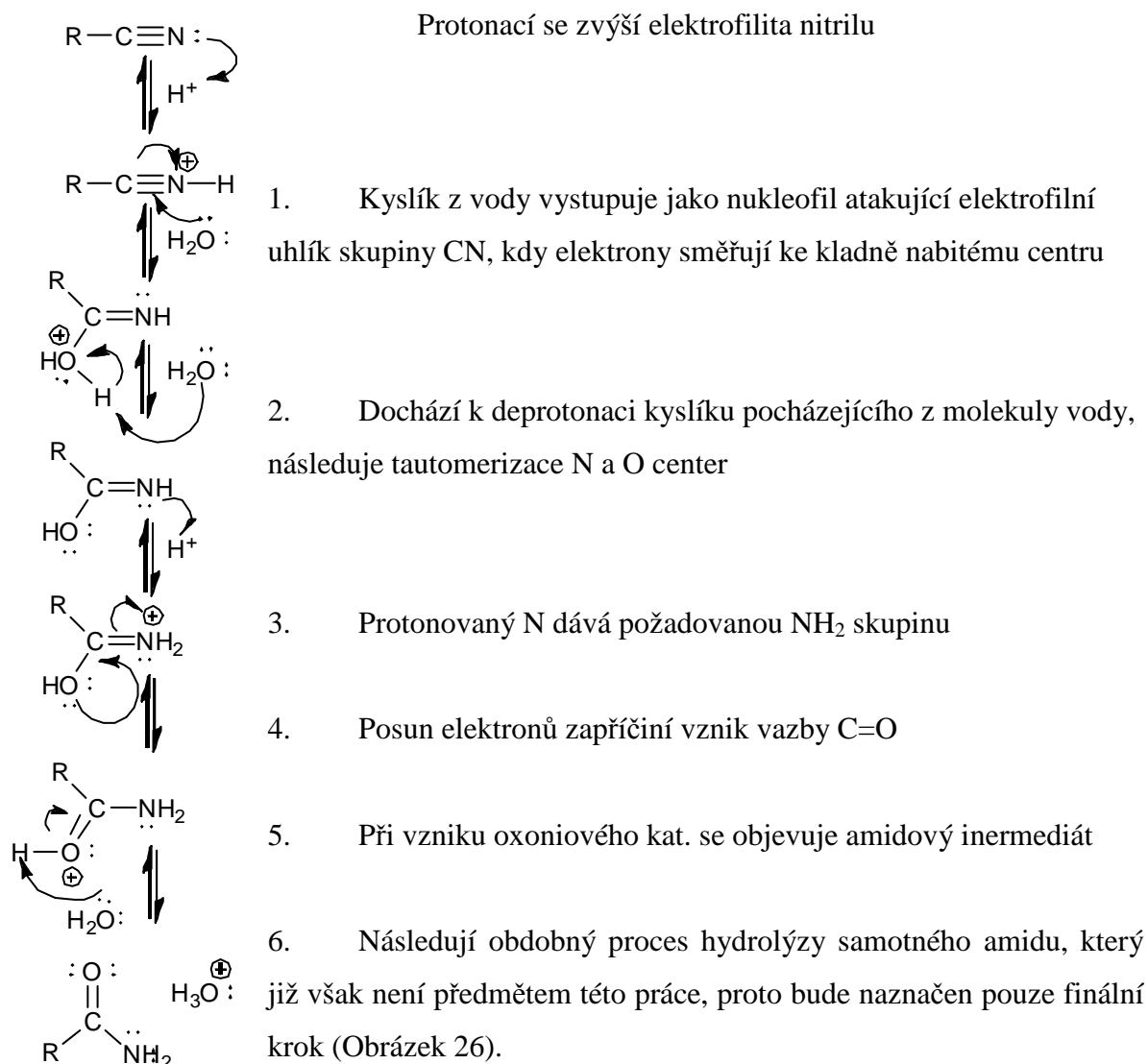
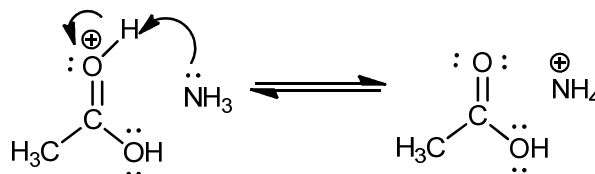
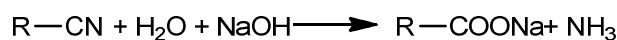


Schéma 1: Kyselá hydrolyza



Obrázek 26: Vznik karboxylové kyseliny

Obdobnou reakcí je hydrolyza za přítomnosti zásady. Zde se využívá hydroxidu sodného rozpuštěného ve vodě, produktem je však alkyl/arylenoát sodný a amoniak.

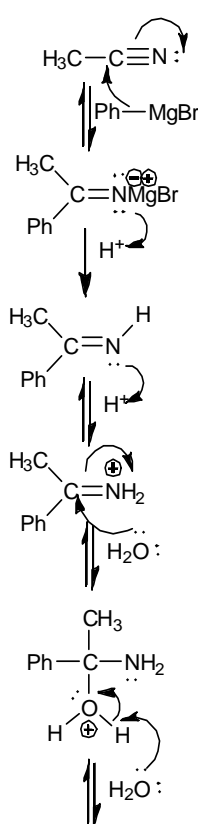


Obrázek 27: Bazická hydrolyza NaOH

Zajímavou prací je v tomto ohledu^[38], kdy tato výzkumná skupina využívá jako redukční činidlo perboritan sodný, popřípadě chlorid měďnatý bez použití rozpouštědel.

2.4.2 Nukleofilní adice na nitrilech

U těchto reakcí se využívá Grignardových činidel a organolithných činidel pro zavádění dalšího acylu do struktury za vzniku ketonu. Jak již bylo zmíněno, reakce probíhá obdobně jako u ketonů a aldehydů; reakce probíhá přes intermediát iminové soli, která je hydrolyzována na keton^[39](Schéma 2).



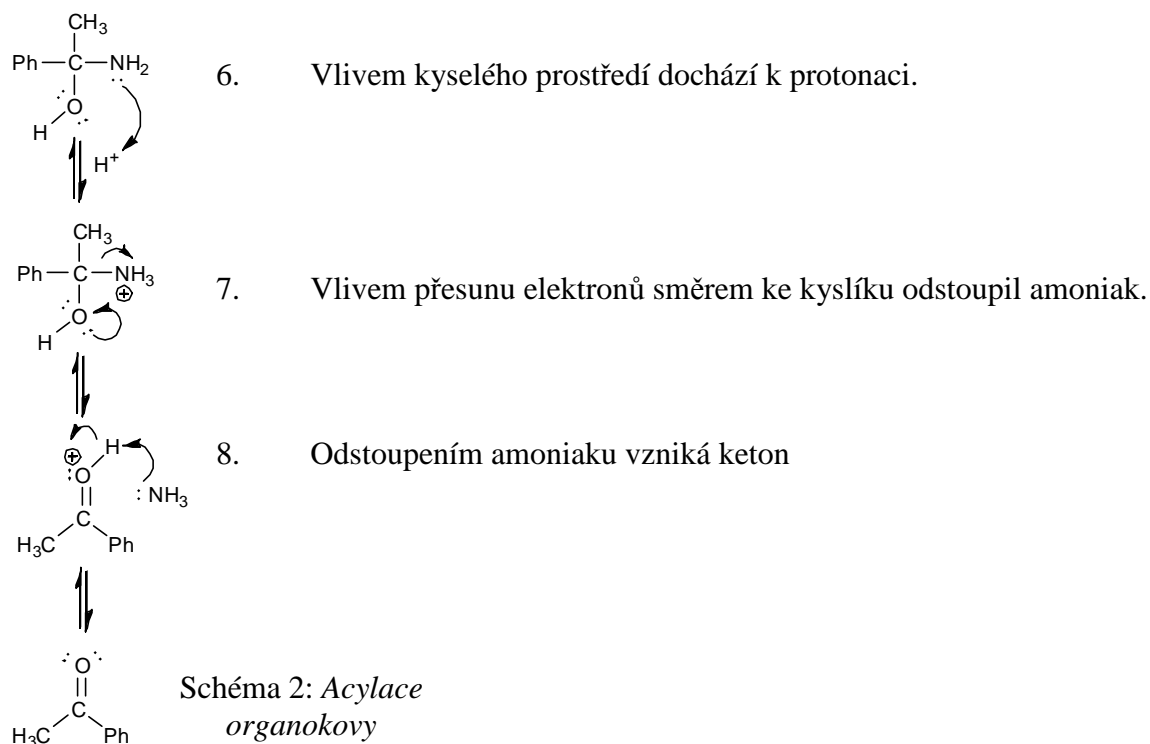
1. Nukleofilní uhlík z organokovových sloučenin směřuje k elektrofilnímu uhlíku nitrilové skupiny. Elektrony skupiny CN se pohybují směrem k elektronegativnímu N za tvorby intermediátu (komplex iminové soli).

2. Během acidobazické reakce přechází iminový komplex na imin

3. Vzniklý imin podléhá nukleofilní adici, kdy je však nezbytná kyselá katalýza kvůli protonaci.

4. Následuje atak nukleofilního kyslíku vody na elektrofilní uhlík za porušení π -vazby, čímž je neutralizována změna dusíku.

5. Kyslík z molekuly vody neutralizuje pozitivní náboj.

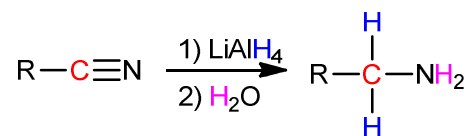


2.4.3 Redukce nitrilů

Pomocí redukce mohou být nitrily přeměněny na primární aminy, a to několika různými látkami: tetrahydroaluminanem lithným (LiAlH_4), diisobutylaluminium hydridem (DIBALH) a vodíkem za katalýzy kovem. Postupně budou nastíněny všechny tyto reakce s ohledem na jejich význam.

Během této reakce hydridový nukleofil atakuje elektrofilní uhlík nitrilu za vzniku iminového aniontu. Stabilizováno Lewisovou kyselinou může iminová sůl přijmout druhý hydridový aniont za vzniku dianionu, jež může být přeměněn na amin přidávkem vody^[40].

Obecně tato reakce probíhá následovně:



Obrázek 28: *Obecná redukce nitrilu*

Mechanismus této reakce je následující^[41]:

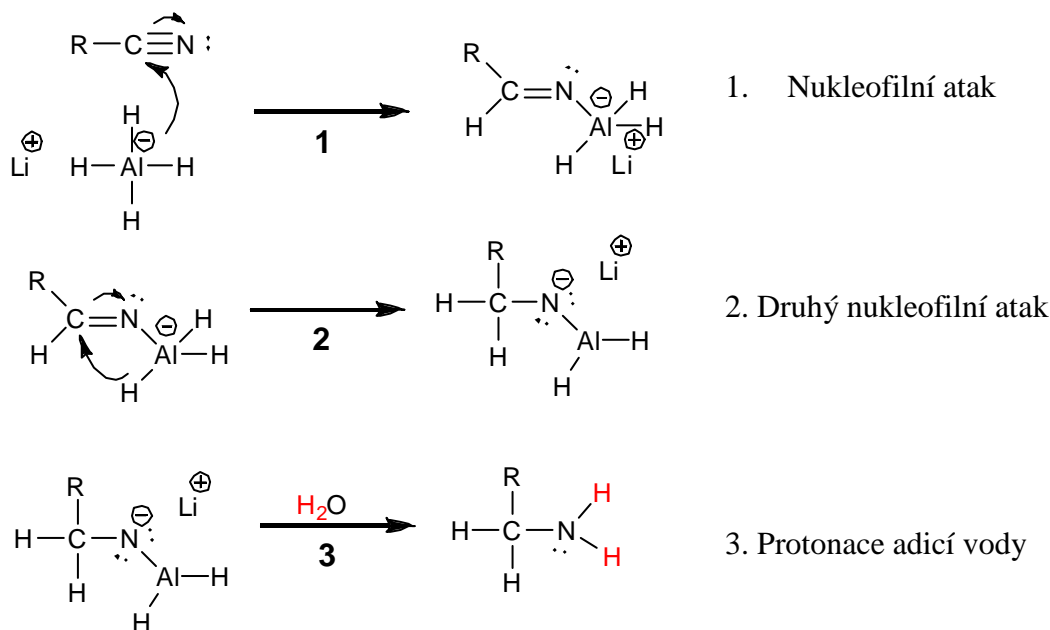
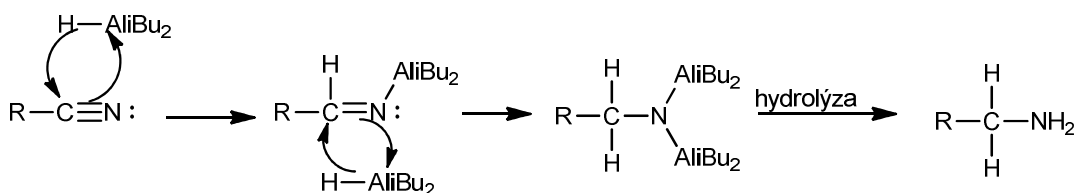


Schéma 3: *Mechanismus redukce LiAlH₄*

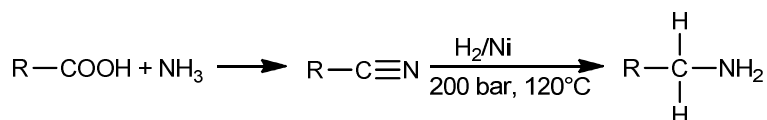
Reakce probíhají s vysokými výtěžky, problémem však bývá vysoká reaktivita tetrahydrogenhlinitanu lithného, čímž může docházet k případné redukci ostatních vázaných skupin.

Další možností je redukce pomocí DIBALH, která má výhodu v možnosti kontroly celé reakce díky faktu, že jedna molekula DIBALH nese vždy jen jeden hydridový ion. Kvůli objemným iso-butylovým skupinám jsou stericky snadno dostupné elektrofilní centra atakovány přednostně. Pro redukci je třeba přidat dva ekvivalenty DIBALH (Obrázek 29).



Obrázek 29: *Redukce pomocí DIBALH*

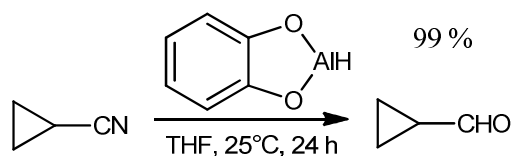
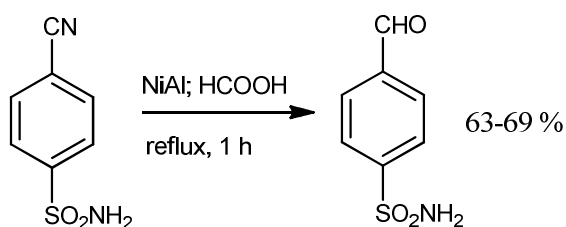
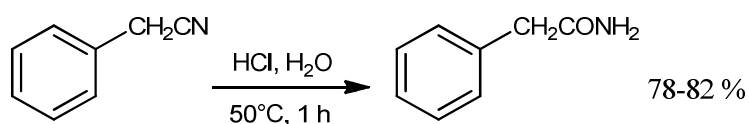
Průmyslově se nitrily redukují pomocí katalytické hydrogenace. Jedná se o jeden z důležitých kroků průmyslové výroby aminů z karboxylových kyselin (Obrázek 30).

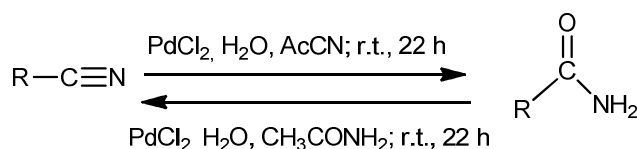
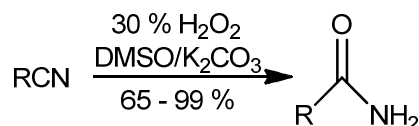


Obrázek 30: Průmyslová výroba aminů

Takto připravený ethylamin vychází z acetonitrilu je vedlejším produktem během akrylonitrilové syntézy z propylenu za katalytické amimoxidace. Ethylamin se následně využívá při mnoha dalších organických syntézách. Praktické využití nachází tato reakce taktéž při výrobě hexamethyldiaminu, který vzniká hydrogenací adiponitrilu. Nachází uplatnění jako výchozí látka pro výrobu nylonu 66^[42].

Redukce jako takové jsou hojně studovaným tématem a to nejen v průmyslovém měřítku, ale hlavně laboratorních pracích s ohledem na možnost syntéz různorodých organických sloučenin. Přípravám těchto látek se věnuje mnoho výzkumných skupin, které využívají jak zmíněný DIBALH^[43], tak i méně tradiční postupy. Některé z nich budou schematicky nastíněny.

Obrázek 31: Redukce cyklopropankarbonitrilu^[44]Obrázek 32: Redukce 4-kyanobenzensulfnoamidu^[45]Obrázek 33: Redukce 2-fenylacetonitrilu^[46]

Obrázek 34: *Reverzibilní redukce*^[47]Obrázek 35: *Redukce peroxidem vodíku*^[48]

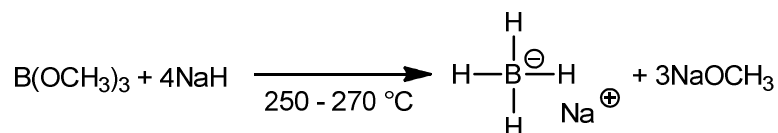
Dalšími použitelnými redukčními činidly mohou být například fluorid boritý v prostředí kyseliny octové nebo kyselina polyfosforečná^[49].

2.5 Redukce tetrahydridoboritanem sodným

S ohledem na experimentální část diplomové práce bude zmíněna tematika klasického redukčního činidla tetrahydridoboritanu sodného, který je používán pro transformace výchozích látek, použitých v této práci.

Jde o anorganickou sloučeninu NaBH_4 , jedná se o bílý prášek objevený okolo roku 1940 H. I. Schlesingerem^[50]. Látka je bez zápachu, dobře rozpustná ve vodě, problémem může být rozklad v kyselých roztocích. Ze strukturního hlediska se jedná o sůl skládající se z tetrahedrálního aniontu BH_4^- a sodného kationtu Na^+ ; stabilní je ve své krychlové formaci jako $\alpha\text{-NaBH}_4$, což lze připodobnit k NaCl .

Průmyslově je připravován stejně od dob jeho objevu:

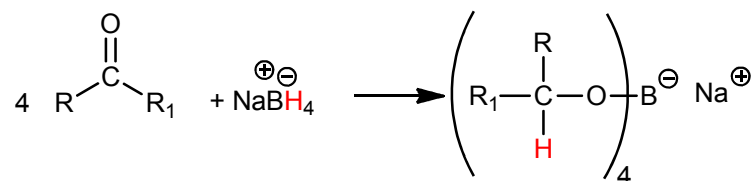
Obrázek 36: *Příprava NaBH_4*

Díky tomu, že tato látka redukuje široké spektrum organických sloučenin, vyrábí se jí meziročně obrovská kvanta. Nejčastěji se používá k redukci aldehydů a ketonů na alkoholy. Dále k redukci acyl chloridů, esterů thiolů a iminů. Běžně neredukuje estery, amidy a karboxylové kyseliny.

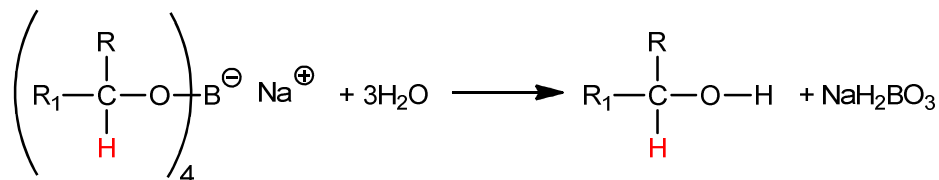
Z průmyslového hlediska je významná redukce oxidu siřičitého na dithioničitan sodný, který se používá jako bělidlo. Z titulu redukce aldehydů a ketonů na alkoholy následně vyplývá využitelnost NaBH_4 při výrobě mnoha antibiotik jako je chloramfenikol, dihydrostreptomycin nebo thiofenikol. Stejně tak se účastní syntézy mnoha steroidů či vitamínu A.

Samotná redukce pomocí NaBH_4 bývá relativně bezpečná a mírnější nežli například pomocí LiAlH_4 . Může se používat jako alkoholový nebo vodný roztok, který je alkalický. Samotný průběh reakce se dle použitých výchozích látek díky jejich reaktivitě a struktuře značně liší, mohou být použity různé teploty i různé poměry výchozí látky a redukčního činidla, avšak společné kroky redukce jsou následující^[42]:

1) Vznik komplexu



2) Přídavek vody za vzniku alkoholu

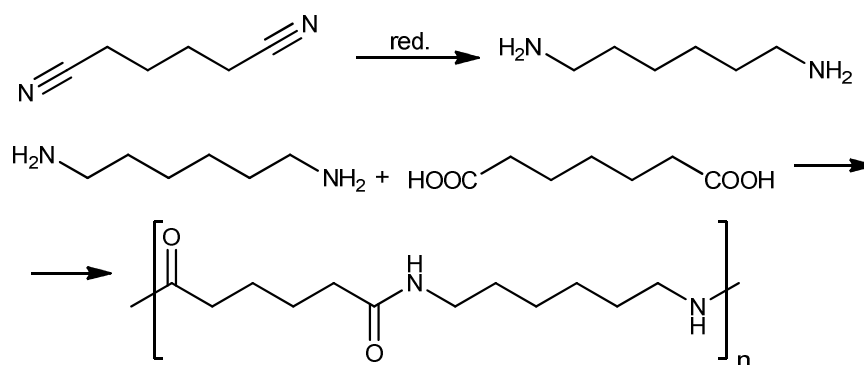


Obrázek 37: Redukce pomocí NaBH_4

3 BIOLOGICKÉ ASPEKTY A VYUŽITÍ NITRILŮ

V předchozích kapitolách bylo nastíněno mnohé z možností využití derivátů kyanidů. Převážně se však jednalo o průmyslové aplikace, například využití acetonitrilu či benzonitrilu jako účinného rozpouštědla a prekurzoru pro mnohé další látky.

Zajímavou látkou je akrylonitril, který slouží jako monomer pro výrobu polyakrylonitrilu, tvořícího akrylové vlákna. Může být také dimerizován za vzniku adiponitrilu, který již byl zmiňován v souvislosti s výrobou nylonu (redukci adiponitrilu vzniká hexamethyldiamin, který po reakci s kyselinou adipovou tvoří monomer pro polyamid – Obrázek 38).



Obrázek 38: Příprava monomeru pro nylon 66

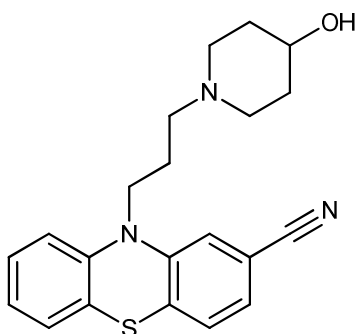
Část produkce je využívána pro použití ve formě fumigantu a také jako prekurzor pro výrobu akrylamidu a kyseliny akrylové^[42].

3.1 Biologická užitnost nitrilů a jejich derivátů

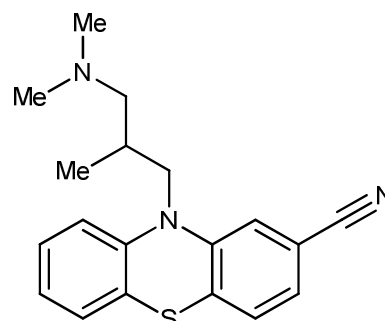
Nitrily se běžně vyskytují v širokém spektru rostlinných ba dokonce živočišných zdrojů. Bylo již nalezeno více než 10 přírodních zdrojů suchozemských i podmořských. Většinou se však vyskytují v peckách, zelí, kvěťáku či růžičkové kapustě (u posledních tří zmíněných dochází k jejich tvorbě po tepelné úpravě)^[51].

V dnešní době je v distribuci více než 30 farmaceutik obsahujících nitrilovou skupinu se širokým záběrem medicínální aplikace, kdy dalších 20 léčiv je ve vývoji. Všeobecně proto, že nitrilová skupina je relativně velká, prochází organismem nezměněná. Medikamenty obsahující tuto skupinu jsou využívány jako antidiabetické léčivo (Vildagliptin), látka k léčbě rakoviny prsu (Anastrozol) atd. V mnoha případech nitrilová skupina kopíruje funkčnost substrátů pro enzymy, kdy zároveň zvyšuje rozpustnost ve vodě, popřípadě sni-

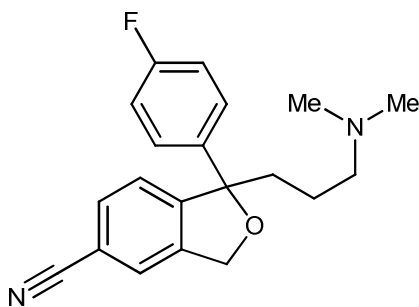
žuje citlivost k oxidativním změnám metabolismu jater^[52]. Jak bylo zmíněno, nitrilová funkční skupina se vyskytuje v mnoha léčivech, kdy některé z nich budou dále nastíněny.



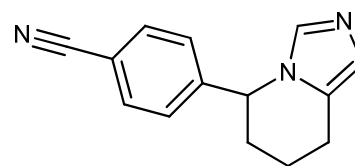
Obrázek 39: *Periciazin* –
antipsychotikum
k léčbě závislosti na opiátech



Obrázek 41: *Cyamemazin* –
antipsychotikum



Obrázek 40: *Citalopram* –
antidepresivum z třídy SSRI

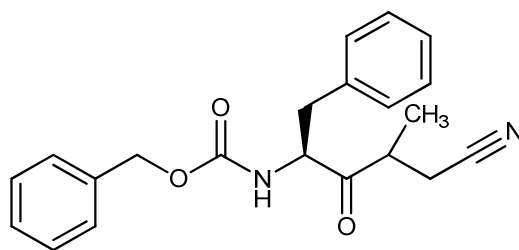


Obrázek 42: *Fadrozol* –
k léčbě rakoviny prsu

Dalším potenciálním směrem je tvorba látek typu 7-methyl-3-(3-chlorfenyl)-chinoxalin-2-karbonitril, pro jejich cytotoxické vlastnosti užité pro léčbu rakoviny^[53]. Mechanismus léčby je založen na tvorbě hypoxického prostředí lokálních oblastí buněk, čímž dochází k jejich usmrcení.

Taktéž byla objevena nová generace látek – azadipeptidů nitrilů, které jsou velmi slibnou skupinou látek v boji proti malárii. Bylo zjištěno, že tyto látky fungují jako velmi účinné inhibitory jednoho z kroků vývoje samotného parazita. Konkrétně se jedná o inhibitory cysteinové proteázy podobné papainu (falcipainu) a aspartové proteázy (plasmepsinu), jež v rámci rozkladu hemoglobinu tvoří aminokyseliny nezbytné právě pro vývoj parazita. Navíc zavedené nitrilové skupiny do jednotlivých skupin markantně navýšilo inhibiční aktivitu a stabilizovalo sloučeniny proti proteolytickým vlivům.

Jako zástupce skupiny těchto látek lze uvést například benzyl((2*S*)-5-kyano-4-methyl-3-oxo-1-fenylpentan-2-yl) karbamát s vysokou inhibiční aktivitou (Obrázek 43)^[54]:

Obrázek 43: *Inhibitor cysteinové proteázy*

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Cíle diplomové práce byly definovány jejím zadáním. Hlavním úkolem bylo studium podmínek pro selektivní syntézy kyanoderivátů chinolindionů s uspokojivými výtěžky a rozšířením jejich portfolia. Dalším úkolem byla možnost redukce karbonylové skupiny sousedící se skupinou nitrilovou za pomoci tetrahydrogenboritanu sodného.

5 POUŽITÉ ANALYTICKÉ PŘÍSTROJE A METODY

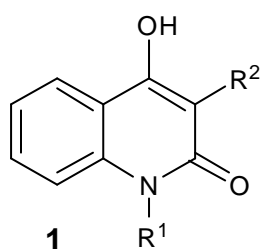
Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku, přičemž nebyly korigovány. Měření IČ spekter bylo provedeno na spektrometru Nicolet iS10 metodou KBr tablet. Chromatografie na tenké vrstvě byly provedeny na hliníkové fólii ALUGRAM[®] SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kiesegel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Elementární analýzy (C, H, N, S) byly měřeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra EI-MS byla měřena na spektrometru GC-MS QP2010 Shimadzu s přímou sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným plynem s konstantním průtokem 38 cm·s⁻¹. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. NMR spektra byla měřena při 302 K na přístroji Bruker Avance III při 500 MHz (¹H), 125 MHz (¹³C). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Konkrétně chemické posuny signálů jader ¹³C byly stanoveny vůči signálu ¹³C v DMSO-*d*₆ (39,5 ppm), posuny signálů ¹H byly stanoveny vůči signálu ¹H v DMSO-*d*₆ (2,49 ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

6 PŘÍPRAVY VÝCHOZÍCH CHLORDERIVÁTŮ A KYANODERIVÁTŮ

Tato kapitola shrnuje přípravu výchozích chlorderivátů a kyanoderivátů, včetně jejich specifikace a analýzy. Dále budou diskutovány jednotlivé metody a možnosti syntéz.

6.1 Příprava výchozích chlorderivátů

Pro přípravu chlorderivátů jako výchozích látek byly použity následující 1,3-alkyl/aryl-4-hydroxychinolin-2(1H)-ony **1a–1e**:



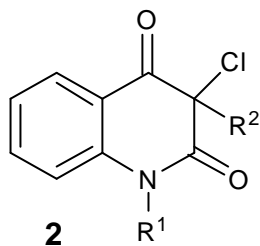
	1a	1b	1c	1d	1e
R¹	Me	H	Ph	Me	H
R²	Ph	Bu	Me	Me	Me

Tabulka 1: Substituenty látky **1**

Výchozí látky **1a**: 4-hydroxy-1-methyl-3-fenylchinolin-2(1H)-on, **1b**: 3-butyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on, **1c**: 4-hydroxy-3-methyl-1-fenylchinolin-2(1H)-on, **1d**: 4-hydroxy-1,3-dimethylchinolin-2(1H)-on, **1e**: 4-hydroxy-3-methylchinolin-2(1H)-on.

Samotná chlorace byla provedena dle^[17], kdy bylo 30 mmol výchozí látky převedeno do Ehrlenmayerovy baňky a bylo přidáno 156 ml dioxanu. Směs byla udržována pomocí vodní lázně při teplotě 50–60 °C. Po rozpuštění výchozí látky bylo postupně přikapáváno 6 ml SO₂Cl₂ za stálého míchání, reakce byla sledována pomocí TLC. Po přidání celého objemu SO₂Cl₂ reakce pokračovala ještě 20 minut. Směs byla následně vylita do 400 ml ledové tříště, přičemž se vysrážel produkt. Ten byl odsát a promyt asi 1 l vody, nechán sušit a dále zpracováván rekrystalizací.

Touto metodou byla připravena série látek 1,3-alkyl/aryl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů **2a–2e**, přičemž látky **2f**, **2g** a **2h** byly předem připravené:



	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
R₁	Me	H	Ph	Me	H	Ph	Me	Ph
R₂	Ph	Bu	Me	Me	Me	Bu	Bu	Et

Tabulka 2: Substituenty látky **2**

Jednotlivé látky byly podrobeny analýze pro ověření jejich struktury. Dle^[55] se typické pásy chloru v IR spektrech mohou nacházet na více místech, avšak v případě níže popsaných látek organicky vázanému chloru odpovídá pík v oblasti 770 cm^{-1} .

2a: *3-chlor-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H, 3H)-dion*. Látka byla připravena ve výtěžku 93 %, nažloutlá látka, teplota tání $123\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3057, 2361, 1713, 1687, 1601, 1489, 1471, 1448, 1417, 1348, 1307, 1264, 1239, 1189, 1172, 1141, 1087, 1060, 1033, 958, 908, 861, 816, 771, 756, 747, 719, 693, 665, 586, 562, 527.

2b: *3-butyl-3-chlorchinolin-2,4(1H, 3H)-dion*. Látka byla připravena ve výtěžku 77 %, bílá látka, teplota tání $136\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$, rekrystalizováno v benzenu, IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3209, 3147, 3091, 3004, 2954, 2870, 1709, 1689, 1613, 1599, 1486, 1467, 1439, 1372, 1361, 1301, 1254, 834, 810, 787, 758, 670, 601.

2c: *3-chlor-3-methyl-1-fenylchinolin-2,4(1H, 3H)-dion*. Látka byla připravena ve výtěžku 94 %, sytě žlutá látka, teplota tání $200\text{--}202\text{ }^{\circ}\text{C}$, rekrystalizováno v etanolu, IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3366, 3102, 3059, 2994, 2939, 1993, 1963, 1708, 1677, 1596, 1492, 1461, 1372, 1345, 1303, 1256, 1196, 1158, 1133, 1104, 1071, 1052, 1026, 962, 894, 877, 806, 771, 761, 699, 667, 646, 607, 536, 515.

2d: *3-chlor-1,3-dimethylchinolin-2,4(1H, 3H)-dion*. Látka byla připravena ve výtěžku 98 %, žlutá látka, teplota tání $100\text{--}104\text{ }^{\circ}\text{C}$, rekrystalizováno v hexanu, IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3366, 3125, 3087, 3041, 2996, 2940, 1967, 1943, 1707, 1669, 1604, 1496, 1471, 1422, 1361, 1306, 1268, 1191, 1174, 1122, 1096, 1048, 1019, 971, 868, 804, 763, 747, 669, 624, 603, 531. EI-MS (m/z , %): 225 (20), 223 (M^+ , 65), 189 (10), 188 (30), 160 (40), 144 (7), 134 (14), 133 (85), 132 (49), 131 (10), 130 (20), 118 (5), 117 (28), 116 (6), 106 (6), 105 (57), 104 (54), 103 (14), 102 (9), 92 (19), 91 (19), 90 (50), 89 (18), 79 (12), 78 (49), 77 (100), 76 (25), 75 (21), 74 (7), 66 (8), 65 (14), 64 (37), 63 (61), 62 (37), 61 (10), 54 (18), 53 (30), 52 (16), 51 (53), 50 (37). EA pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ vypočteno: C 59,07; H 4,51; N 6,26; nalezeno: C 59,36; H 4,46; N 6,19.

2e: *3-chlor-3-methylchinolin-2,4(1H, 3H)-dion*. Látka byla připravena ve výtěžku 98 %, žlutá látka, teplota tání $182\text{--}185\text{ }^{\circ}\text{C}$, rekrystalizováno v benzenu, IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3201, 3125, 3071, 3003, 2939, 2880, 1798, 1673, 1614, 1599, 1486, 1438, 1378, 1238, 1156,

1103, 1049, 966, 916, 835, 803, 769, 748, 680, 664, 601, 525, 514. EI-MS (m/z , %): 209 (M^+ , 8), 175 (9), 167 (9), 150 (6), 149 (66), 146 (12), 127 (8), 125 (9), 123 (8), 121 (7), 120 (8), 119 (11), 113 (11), 112 (7), 111 (14), 110 (5), 109 (10), 105 (6), 104 (6), 99 (16), 98 (8), 97 (25), 96 (9), 95 (15), 93 (7), 92 (12), 91 (9), 85 (34), 84 (14), 83 (32), 82 (11), 81 (15), 77 (7), 76 (7), 72 (5), 71 (60), 70 (24), 69 (42), 68 (6), 67 (13), 65 (10), 59 (6), 58 (8), 57 (100), 56 (25), 55 (56). EA pro $C_{10}H_8ClNO_2$ vypočteno: C 57,30; H 3,85; N 6,68; nalezeno: C 57,78; H 3,80; N 6,57.

2g: 3-bytul-3-chloro-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion. Látka byla převzata jako žlutý olej. IR (KBr) v $[cm^{-1}]$: 2958, 2934, 2872, 1707, 1673, 1602, 1472, 1427, 1359, 1302, 1108, 1089, 764, 749, 672, 643, 529.

2h: 3-chlor-3-ethyl-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion. Bílá látka, teplota tání 159–160 °C, rekrystalizace v benzenu. IR (KBr) v $[cm^{-1}]$: 3435, 3065, 2976, 1946, 1885, 1804, 1709, 1677, 1601, 1582, 1491, 1465, 1380, 1345, 1306, 1290, 1260, 1250, 1168, 1139, 1063, 898, 845, 768, 759, 741, 699, 669, 639, 619, 553.

6.2 Syntéza kyanoderivátů chinolinů

V teoretické části této práce bylo objasněno mnoho možností zavádění nitrilové skupiny, avšak pravdou zůstává, že v literatuře nebyla nalezena (kromě^[2]) práce pojednávající o reakcích sloučenin **2a–2h** s kyanidovými anionty. Objevují se sice analogické reakce α -halogenketonů s vázaným halogenem na terciárním atomu uhlíku s kyanidy, za vzniku odpovídajících β -ketonitrilů^[56,57], kdy zavádění této skupiny byly využity kyanid sodný a kyanid draselný, avšak jedná se pouze o analogii, tudíž pro naše látky bylo nezbytné nalézt podmínky selektivní syntézy a optimalizovat metody při uspokojujících výtěžcích, potažmo nalézt zcela nové sloučeniny. Jelikož se nitrilové deriváty chinolinů připravují převážně použitím substituovaného karbonitrilu jako výchozí látky pro tvorbu chinolinového skeletu^[58], bylo nutné aplikovat postupy zavádění nitrilové skupiny i z oblasti jiných heterocyklů. Byly nalezeny práce^[59,60], ve kterých byly kyanidové anionty zaváděny třemi metodami:

- 1) zdrojem CN^- byl KCN, reakčním médiem DMF; reakce byla provedena při teplotě 0 °C po dobu 3 h, výtěžky se pohybovaly okolo 20 %.

- 2) zdrojem CN^- byl $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{CN}^-$, reakčním mediem CH_2Cl_2 ; reakce byla provedena při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 30 min, výtěžky se pohybovaly okolo 55 %.
- 3) zdrojem CN^- byl NaCN , reakčním mediem EtOH a H_2O ; reakce byla provedena při laboratorní teplotě, výtěžky reakce se pohybovaly okolo 85 %.

Všechny tyto metody by byly teoreticky možné využít i pro tuto práci, avšak s ohledem na dobrou rozpustnost a dostupnost byl zvolen jako zdroj kyanidového aniontu kyanid sodný. Jako reakční média byly zkoušeny tři rozpouštědla: A) *N,N*-dimethylformamid (DMF), B) acetonitril (MeCN) a C) dimethylsulfoxid (DMSO). Dle Schématu 4 byly z látek **2** připraveny jejich kyanoderiváty **3**:

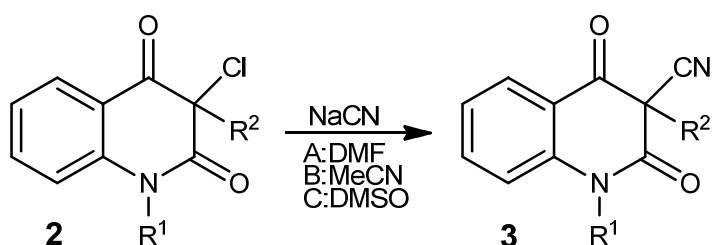


Schéma 4: Příprava kyanoderivátů

	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
R ₁	H	Ph	Me	H	Ph	Me	Ph
R ₂	Bu	Me	Me	Me	Bu	Bu	Et

Tabulka 3: Substituenty látky **3**

Z pohledu reakčního mechanismu se jedná o nukleofilní substituci, která byla detailně řešena v kapitole 2.2, konkrétně na Obrázku 14, proto již nebude znovu tato tematika rozebírána.

6.2.1 Výběr metody přípravy karbonitrilů

Při optimalizaci zavádění nitrilové skupiny, byly využity zmíněné rozpouštědla, přičemž důležitý byl i vliv teploty a doba reakce. Jednotlivé postupy byly následující:

Metoda **A**: Výchozí látka $n = 1,6$ mmol byla převedena do baňky a rozpuštěna v 6,4 ml DMF. Baňka se směsí byla vychlazena na ledové tříšti posypané NaCl na $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Po dobu 45 minut bylo postupně přidáváno 1,75 mmol NaCN , přičemž směs se zakalovala. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Po jedné hodině byla chladicí lázeň odstraněna a

reakce dále pokračuje další 3,5 hodiny. Poté byla směs vylita do 50 ml ledové tříště. Vzniklá látka byla odsáta na fritě a promyta vodou a sušena, vodný podíl byl vytřepán pomocí CHCl_3 a vysušen přídatkem Na_2SO_4 , po odfiltrování byla směs zahuštěna na vakuové odparce a dále zpracovávána rekrystalizací.

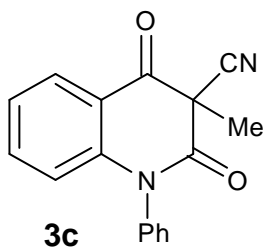
Metoda B: Výchozí látka $n = 1,6$ mmol byla převedena do baňky s 6,4 ml CH_3CN . Látka se rozpustila pouze částečně, proto se dále reagovalo v suspenzi. Baňka se suspenzí byla vychlazena na ledové tříšti posypané NaCl na -5°C . Po dobu 45 minut bylo postupně přidáváno 1,75 mmol NaCN . Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Po jedné hodině bylo chlazení odstraněno a suspenze byla na vodní lázni zahřátá na 45°C a reakce dále pokračovala další 3,5 hodiny. Suspenze byla následně odpařena dosucha a vzniklý olej byl zpracováván pomocí sloupcové chromatografie.

Metoda C: Výchozí látka $n = 1,6$ mmol byla převedena do baňky a rozpuštěna v 6,4 ml DMSO . Směs nebyla chlazená. Po dobu 1 hodiny bylo postupně přidáváno 1,75 mmol NaCN , přičemž se směs zakalovala. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Reakce byla ukončena po přídatku celého množství NaCN . Směs byla následně vylita do 50 ml ledové tříště, přičemž se vysrážel produkt. Ten byl odsát na fritě a promyt asi 1 l vody, dále byl zpracováván rekrystalizací.

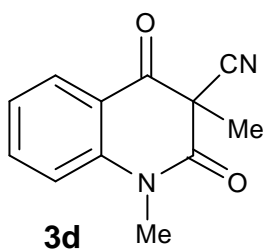
Při výběru metody bylo nezbytné provést sérii pokusů s vybranými látkami. Níže uvedená tabulka prezentuje výsledky jednotlivých pokusů za užití všech tří metod na stejných výchozích sloučeninách.

	R_1	R_2	výtěžek	metoda
3cA	Ph	Me	55 %	A
3dA	Me	Me	45 %	A
3eA	H	Me	55 %	A
3cB	Ph	Me	81 %	B
3dB	Me	Me	57 %	B
3eB	H	Me	46 %	B
3cC	Ph	Me	61 %	C
3dC	Me	Me	37 %	C
3eC	H	Me	27 %	C

Tabulka 4: Přehled optimalizace metod pro přípravu nitrilů



Látka **3c**: *1-phenyl-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Reakcí vznikla žlutá látka ve výtěžku 55 % (Metoda **A**) 81 % (Metoda **B**) a 61 % (Metoda **C**), teplota tání 196–199 °C, rekrystalizováno ve směsi benzen/hexan, IR (KBr) v [cm^{-1}]: 3431, 3384, 3081, 3007, 2948, 2236, 1987, 1960, 1722, 1684, 1597, 1492, 1460, 1373, 1336, 1300, 1250, 1202, 1158, 1099, 1071, 961, 912, 856, 779, 754, 701, 661, 646, 565, 538, 512. EI-MS (m/z , %): 277 (17), 276 (M^+ , 86), 260 (13), 260 (65), 259 (77), 254 (7), 247 (8), 233 (8), 231 (10), 229 (5), 225 (6), 209 (7), 208 (12), 204 (6), 196 (21), 195 (100), 194 (8), 192 (9), 182 (6), 181 (5), 180 (16), 168 (7), 167 (51), 166 (28), 147 (7), 146 (75), 140 (16), 139 (14), 130 (6), 115 (7), 102 (10), 92 (14), 91 (5), 90 (5), 83 (5), 78 (5), 77 (47), 76 (7), 63 (7), 51 (30). HRMS (m): vypočteno: 276,0899; nalezeno: 276,0896. ESI-HRMS (m): 277,0971 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 575,1687 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$. Látka totožná s publikovanou v [2].



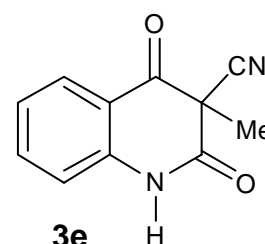
Látka **3d**: *1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Reakcí vznikla žluto-bílá látka ve výtěžku 45 % (Metoda **A**) 57 % (Metoda **B**) a 37 % (Metoda **C**), teplota tání 130–131 °C, rekrystalizováno ve směsi benzen/hexan, IR (KBr) v [cm^{-1}]: 3096, 3053, 2999, 2940, 2253, 1712, 1667, 1602, 1586, 1471, 1419, 1380, 1360, 1299, 1195, 1155, 1104, 1045, 1032, 982, 969, 938, 865, 783, 758, 740, 704, 662, 588, 556, 532. EI-MS (m/z , %): 215 (7), 214 (M^+ , 52), 185 (5), 174 (7), 171 (9), 160 (9), 159 (7), 158 (26), 133 (29), 132 (48), 130 (11), 118 (6), 106 (7), 105 (87), 104 (100), 103 (6), 102 (7), 92 (13), 90 (16), 89 (5), 78 (43), 77 (54), 76 (15), 75 (8), 63 (23), 63 (25), 62 (5), 57 (25), 53 (7), 52 (16), 51 (29), 50 (17). HRMS (m): vypočteno: 214,0742; nalezeno: 214,0742. ESI-HRMS (m): 215,0814 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 237,0636 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ESI-MS (m): 215,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 232,2 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, 237,2 [$\text{M}+\text{Na}+\text{H}$] $^+$, 253,1 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$, 451,2 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$. EA pro $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno: C 67,28; H 4,71; N 13,08; nalezeno: C 67,32; H 4,66; N 12,38. Nová látka.

Porovnáváním společných analýz a teplot tání lze soudit, že se pomocí těchto tří metod podařilo připravit stejnou látku, avšak v různých výtěžcích. Z tohoto pohledu se jako nejlepší jeví pro přípravu metoda **B**, kde byl výtěžek 57 %, problémem však zůstává

nutnost provedení chromatografii pro rozdělení jednotlivých frakcí, což značně prodlužuje dobu přípravy látky.

Látka **3e**: *3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Reakcí vznikla bílá látka ve výtěžku 55 % (Metoda **A**)

46 % (Metoda **B**) a 27 % (Metoda **C**) teplota tání 236–237 °C, rekrystalizováno v ethyl-acetátu, IR (KBr) v [cm⁻¹]: 3229, 3145, 3083, 3002, 2937, 2876, 2262, 1706, 1683, 1614, 1594, 1484, 1450,



1438, 1396, 1359, 1324, 1275, 1243, 1188, 1159, 1106, 1013, 985, 899, 863, 787, 755, 708, 669, 643, 524. EI-MS (*m/z*, %): 201 (5), 200 (M⁺, 41), 172 (9), 171 (14), 149 (12), 146 (14), 120 (10), 119 (100), 92 (57), 91 (14), 90 (16), 77 (6), 75 (9), 65 (12), 64 (32), 63 (24), 52 (16), 51 (8), 50 (10). HRMS (*m*): vypočteno: 200,0586; nalezeno: 200,0586. ESI-HRMS (*m*): 201,0659 [M+H]⁺, 423,1065 [2M+Na]⁺. ESI-MS (*m*): 201,2 [M+H]⁺, 218,2 [M+NH₄]⁺, 223,2 [M+Na]⁺, 239,1 [M+K]⁺, 423,1 [2M+Na]⁺. EA pro C₁₁H₈N₂O₂ vypočteno: C 66,00; H 4,03; N 13,99; nalezeno: C 66,57; H 3,96; N 13,63. Nová látka.

Látka byla v pozdějších fázích výzkumu připravována znova, pro navýšení výtěžku byl použit v reakci desetinasobek NaCN. Následné analýzy však vůbec neodpovídaly derivátu nitrilů. Vysoký obsah kyanidu ve směsi nejspíše způsobil vlivem silně zásaditého prostředí hydrolyzu jednotlivých reakčních meziproductů, jež nebylo možno dále oddělit.

Daná sloučenina **3e** byla připravena třemi metodami za využití tří různých rozpouštědel. Porovnáváním analýz lze soudit, že se podařilo připravit stejnou látku, avšak v různých výtěžcích. Z tohoto pohledu se jako nejlepší jeví pro přípravu metoda **A**, kde byl výtěžek 55 %.

Díky této optimalizaci byla pro další reakce vybrána jako vhodná metoda **A**, kvůli několika zásadním důvodům: v DMF se vždy rozpustily všechny komponenty reakční směsi na rozdíl od acetonitrilu; u většiny takto reagujících látek nebyla nutná následná sloupcová chromatografie; zpracování reakční směsi za použití DMSO sice vyžadovalo méně času a reakce probíhaly beze zbytku, avšak zpracování bylo komplikováno tvořením emulze s chloroformem. Proto, i přes vyšší výtěžky u některých reakcí s jinou metodou, nebyla zvolena tato možnost.

6.2.2 Příprava dalších karbonitrilů

Po výběru metody následovala příprava dalších derivátů, přičemž pro další účely byly samozřejmě využity i látky získané při optimalizaci. Proto kromě již uvedených látek byly připraveny následující:

	R ₁	R ₂	výtěžek	pzn. k metodě
3b	H	Bu	14 %	reakce probíhala 3 dny
3f	Ph	Bu	27 %	
3g	Me	Bu	29 %	reakce probíhala 3 dny
3h	Ph	Et	22 %	reakce probíhala 1 den

Tabulka 5: Další připravené deriváty nitrilů

Jak je již patrné z Tabulky 5, při přípravě derivátů byly částečně upraveny podmínky. Prodloužení reakční doby bylo způsobeno pomalou reakcí jednotlivých výchozích látek, pravděpodobně vlivem butylového, potažmo ethylového řetězce v poloze 3, které jakožto prostorově objemné skupiny znesnadňovaly vstup CN⁻. I přes prodloužení doby, výtěžky jednotlivých reakcí nebyly uspokojivé, což přímo souvisí se sterickým bráněním objemnými skupinami, navíc všechny reakce byly podrobeny sloupcové chromatografii pro získání čistých produktů, kdy při této separační metodě může docházet ke ztrátám. Následuje popis jednotlivých látek včetně komentářů o jejich přípravách, popis NMR spekter, jakožto rozhodujících analýz je obsažen v kapitole věnující se diskuzi.

Látka **3b**: 3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-

karbonitril. Látka byla připravena metodou **A** reakční doba 3 dny,

provedena chromatografie, získány dvě frakce, kdy první z nich

byla výchozí látka (17 %) a druhá produkt – bílé krystaly, ve vý-

těžku 14 %, teplota tání 226–228 °C, rekrystalizováno v ethyl-

acetát/hexan. IR (KBr) v [cm⁻¹]: 3204, 3142, 3080, 2930, 2916,

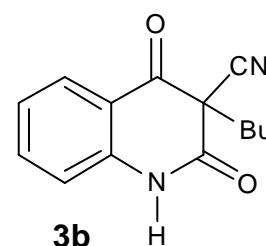
2872, 2259, 1704, 1684, 1612, 1593, 1505, 1483, 1436, 1385, 1300, 1226, 1159, 1111,

973, 959, 873, 786, 759, 670, 643, 525. EI-MS (*m/z*, %): 242 (M⁺, 10), 200 (13), 199

(100), 188 (11), 187 (10), 186 (51), 175 (15), 174 (26), 171 (40), 146 (12), 144 (14), 130

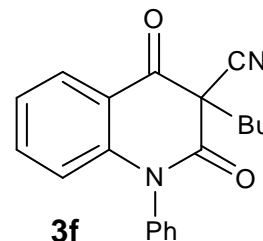
(6), 120 (10), 119 (14), 102 (5), 92 (22), 90 (10), 65 (10), 64 (12), 63 (7), 58 (5), 41 (8).

HRMS (*m*): vypočteno: 242,1055; nalezeno: 242,1055. ESI-HRMS (*m*): 243,1130 [M+H]⁺,



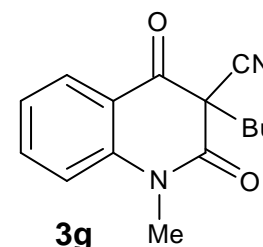
485,2176 $[2M+H]^+$, 507,2001 $[2M+Na]^+$. EA pro $C_{14}H_{14}N_2O_2$ vypočteno: C 69,41; H 5,82; N 11,56; nalezeno: C 68,49; H 5,78; N 10,85. Nová látka.

Látka **3f**: *1-fenyl-3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Látka byla připravena metodou **A**, provedena chromatografie, získáno celkem pět frakcí, kdy frakce první - výchozí látka (40 %), frakce 3 a 4 byly směsi olejů, frakce 5 (3 %) – 4-hydroxychinolin. Z frakce 2 byl získán produkt ve výtěžku 27 %, žlutá látka o bodu tání 137–140 °C, rekrystalizováno ze směsi benzen/hexan.



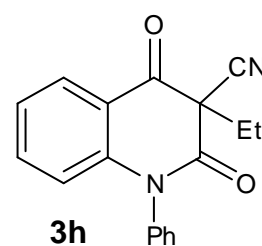
IR (KBr) v $[cm^{-1}]$: 3086, 3014, 2959, 2934, 2865, 2262, 1709, 1681, 1602, 1491, 1465, 1348, 1316, 1295, 1245, 1224, 1163, 1120, 1111, 1073, 1000, 980, 934, 878, 757, 708, 692, 666, 630, 528, 515. EI-MS (m/z , %): 319 (6), 318 (M^+ , 25), 276 (19), 275 (100), 264 (11), 263 (17), 262 (76), 261 (28), 251 (27), 250 (42), 209 (6), 208 (34), 196 (25), 195 (49), 166 (16), 92 (12), 80 (6), 77 (31), 51 (11). HRMS (m): vypočteno: 318,1368; nalezeno: 318,1363. ESI-HRMS (m): 319,1442 $[M+H]^+$, 659,2627 $[2M+Na]^+$. ESI-MS (m): 319,3 $[M+H]^+$, 336,3 $[M+NH_4]^+$, 341,2 $[M+Na]^+$, 357,2 $[M+K]^+$, 659,2 $[2M+Na]^+$. EA pro $C_{20}H_{18}N_2O_2$ vypočteno: C 75,45; H 5,70; N 8,80; nalezeno: C 76,53; H 5,88; N 8,86. Nová látka.

Látka **3g**: *3-butyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Látka byla připravena metodou **A** s prodloužením reakční doby na 3 dny, provedena chromatografie, získány čtyři frakce, kdy frakce tři a čtyři byl směsi olejů, frakce dva - výchozí látka (36 %) a frakce jedna byl produkt ve výtěžku 29 %, žlutá látka o teplotě tání 96–99 °C, rekrystalizováno cyklohexanem.



IR (KBr) v $[cm^{-1}]$: 3324, 3083, 3027, 2959, 2929, 2859, 2247, 1976, 1934, 1792, 1669, 1607, 1593, 1508, 1474, 1432, 1378, 1303, 1272, 1225, 1174, 1124, 1087, 1052, 1025, 1001, 947, 907, 883, 860, 764, 737, 645, 610, 548, 523. EI-MS (m/z , %): 256 (M^+ , 75), 147 (10), 131 (5), 91 (6), 58 (9), 57 (100), 44 (11), 41 (6). HRMS (m): vypočteno: 256,1212; nalezeno: 256,1212. Pomocí ESI-MS byly nalezeny stejné fragmenty jako u ESI-HRMS (m): 257,1287 $[M+H]^+$, 279,1099 $[M+Na]^+$. EA pro $C_{15}H_{16}N_2O_2$ vypočteno: C 70,29; H 6,29; N 10,93; nalezeno: C 70,08; H 6,87; N 10,91. Nová látka.

Látka **3h**: 3-ethyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Látka byla připravena metodou **A** s prodloužením reakční doby na 1 den, provedena chromatografie, získáno devět frakcí. Frakce šest až devět – směs neoddělitelných olejů. Třetí, čtvrtá a pátá frakce (30 %) dle IR ve své struktuře sice obsahovaly

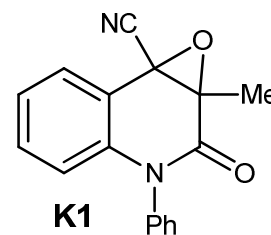


typický pík pro nitrilovou skupinu ($\nu = 2249 \text{ cm}^{-1}$), avšak ostatní oblasti vykazovaly známky znečištění sloučenin. První frakce (25 %) – směs výchozí látky a produktu. Z frakce 2 byl produkt získán ve výtěžku 22 %, bílá krystalická látka o teplotě tání $190\text{--}194 \text{ }^\circ\text{C}$, rekrystalizováno benzenem. IR (KBr) ν [cm^{-1}]: 3093, 3054, 2977, 2937, 2869, 2256, 1992, 1713, 1682, 1600, 1492, 1480, 1463, 1388, 1347, 1306, 1293, 1239, 1159, 1105, 1036, 1003, 955, 882, 792, 773, 760, 705, 693, 662, 630, 513. EI-MS (m/z , %): 291 (18), 290 (M^+ , 86), 276 (19), 275 (100), 262 (14), 261 (9), 208 (23), 196 (22), 195 (78), 167 (34), 166 (20), 146 (31), 140 (11), 139 (12), 92 (16), 83 (7), 77 (44), 76 (6), 64 (7), 63 (5), 51 (23), 50 (5). HRMS (m): vypočteno: 290,1055; nalezeno: 290,1056. ESI-HRMS (m): 291,1128 [$M+H$] $^+$, 603,2003 [$2M+Na$] $^+$. EA pro $C_{18}H_{14}N_2O_2$ vypočteno: C 74,47; H 4,86; N 9,65; nalezeno: C 74,11; H 4,83; N 9,00. Nová látka.

Jelikož se v podobné práci^[2] řešila možnost vzniku 3,4-epoxidů, byl proveden doplňkový pokus popsáný v této práci. Kdy $n = 1,6$ mmol výchozí látky bylo převedeno do baňky a rozpuštěno v 9,5 ml MeOH, přičemž látka se nerozpustila. Baňka se směsí byla vychlazená na ledové tříšti. Po dobu 1 h bylo postupně přidáváno 1,75 mmol NaCN, přičemž směs se zakalovala. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Po přidavku celého množství NaCN bylo chlazení odstraněno, po zahřátí na laboratorní teplotu se směs vyčeřila a veškeré její komponenty zcela rozpustily. Následovalo vložení na olejovou lázeň a zahřátí na teplotu varu rozpouštědla po dobu 2 h. Poté byla reakce ukončena vylitím do 50 ml ledové tříště. Vzniklá látka byla odsáta na fritě a promyta vodou a sušena, vodný podíl byl vytřepán pomocí $CHCl_3$ a vysušen přidavkem Na_2SO_4 , po odfiltrování byla směs zahuštěna na vakuové odparce a dále zpracovávána sloupcovou chromatografií. Byly získány tyto dvě látky s následujícími charakteristikami:

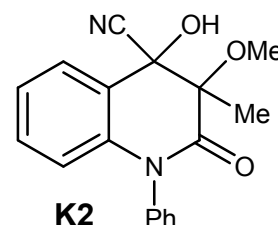
K1: 3-fenyl-1a-methyl-2-oxo-1a,2,3,7b-tetrahydrooxireno[2,3-c]chinolin-7b-karbonitril.

Získáno 38 % žluté krystalické látky, teplota tání 134–136 °C, rekrystalizováno v ethanolu. IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3347, 3071, 2918, 2248, 1958, 1885, 1804, 1681, 1600, 1588, 1497, 1489, 1460, 1449, 1353, 1299, 1278, 1213, 1143, 1128, 1071, 1051, 990, 966, 878, 858, 797, 752, 736, 705, 690, 650, 636, 582, 549, 525. EI-MS (m/z ,



%) : 276 (M^+ , 41), 234 (27), 207 (18), 182 (15), 168 (17), 140 (7), 139 (7), 126 (7), 125 (16), 124 (5), 113 (9), 112 (13), 111 (31), 110 (9), 99 (15), 98 (20), 97 (50), 96 (18), 91 (7), 85 (31), 83 (49), 82 (22), 81 (5), 71 (62), 70 (58), 69 (77), 68 (17), 67 (11), 57 (100), 56 (60), 55 (62), 54 (6), 43 (64), 42 (9), 41 (45). ESI-MS (m): 277,2 $[M+H]^+$, 299,2 $[M+Na]^+$, 315,1 $[M+K]^+$, 572,2 $[2M+Ca]^{2+}$. EA pro $C_{17}H_{12}N_2O_2$ vypočteno: C 73,9; H 4,38; N 10,14; nalezeno: C 73,39; H 4,38; N 9,99.

K2: 1-fenyl-4-hydroxy-3-methoxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-karbonitril. Získáno 15 % bílé krystalické látky, teplota tání 189–192 °C, rekrystalizováno benzen/cyklohexan.



IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3313, 3054, 3026, 2978, 2940, 2849, 1958, 1885, 1804, 1677, 1661, 1603, 1503, 1453, 1438, 1367, 1348, 1310, 1293, 1269, 1221, 1188, 1145, 1133, 1098, 1078, 1046, 1027, 990, 969, 944, 888, 862, 848, 804, 772, 759, 750, 715, 698, 651, 635, 597, 561, 535. EI-MS (m/z , %): 308 (M^+ , 86), 267 (5), 266 (30), 250 (11), 239 (6), 235 (23), 234 (100), 233 (39), 224 (12), 223 (7), 222 (17), 205 (22), 204 (6), 196 (7), 195 (6), 194 (7), 190 (8), 189 (60), 180 (10), 179 (7), 178 (9), 172 (6), 160 (13), 158 (20), 152 (8), 146 (7), 145 (14), 144 (5), 132 (36), 103 (6), 102 (6), 78 (5), 77 (30), 51 (15). ESI-MS (m): 309,2 $[M+H]^+$, 331,2 $[M+Na]^+$, 347,2 $[M+K]^+$, 639,2 $[2M+Na]^+$. EA pro $C_{18}H_{16}N_2O_3$ vypočteno: C 70,1; H 5,2; N 9,1; nalezeno: C 70,1; H 5,3; N 8,8.

7 REDUKCE ZA PŘÍTOMNOSTI TETRAHYDRIDOBORITANU SODNÉHO

Původním záměrem práce bylo věnovat se různým způsobům přeměn připravených kyanoderivátů, problémy však nastaly ve dvou základních aspektech: časová náročnost – většina čistých látek byla získána po sloupcové chromatografii; nízké výtěžky – pokud byla získána čistá látka, hmotnost se obvykle pohybovala v řádech desítek miligramů, což značně limitoval možnost dalšího využití. Proto bylo rozhodnuto vyzkoušet netradičtější způsob přeměny vzniklých látek. Klasické redukce, hydrolýzy či případné přeměny za přítomnosti organolithných a Grignardových činidel jsou studovány mnoha výzkumnými skupinami a zabývají se jimi mnohé práce, avšak redukce vedle nitrilové skupiny jsou nej- sou prozatím příliš prostudovány a námi používané mechanismy přípravy nebyly v literatuře nalezeny.

Redukce karbonylové skupiny jsou všeobecně dobře prostudovaným tématem, které lze podrobně studovat i v základních příručkách organické chemie. Problémem však může být selektivní redukce v rámci heterocyklu, který obsahuje další funkční skupiny. Proto jako nejvhodnějším redukčním činidlem pro získání hydroxyderivátů byl zvolen tetrahydridoboritan sodný, jež byl pro tyto účely využit i v pracích ^[9,61]. V kapitole 2.5 byl mechanismus redukčního působení této látky již objasňován, proto nebude probírán znovu.

7.1 Proces redukce kyanoderivátů

Samotná experimentální část byla založena na metodě z uvedené práce ^[61], avšak použitá modifikace byla převzata s již publikovaného článku ^[14].

Výchozí látka $n = 2$ mmol byla převedena do baňky a rozpuštěna v 10 ml MeOH. Do baňky s touto směsí bylo po dobu 5 minut postupně přidáváno 2,5 mmol NaBH₄, přičemž ze směsi unikal vznikající vodík ve formě bublinek. Po dvaceti minutách bylo do směsi přidáno asi 20 g ledové tříště, 0,25 ml koncentrované HCl a 4 ml vody, zároveň byla směs chlazená v ledové tříšti. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Vzniklá látka byla odsáta na fritě a promyta vodou a sušena, vodný podíl, nebo v případě vzniku mazlavého produktu byla směs vytřepána pomocí CHCl₃ a vysušen přidávkou Na₂SO₄, po odfiltrování byla směs zahuštěna na vakuové odparce a dále zpracovávána rekrystalizací.

Jednotlivé redukce byly připraveny s užším spektrem látek, než které byly připraveny, a to z důvodu nedostatku hmoty některých sloučenin, která byla přednostně použita pro zhotovení nezbytných analýz. Schéma 5 představuje proces redukce karbonylů, Tabulka 7 pak použité látky s produkty 3-alkyl-1-alkyl/aryl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitrilů a jejich výtěžky:

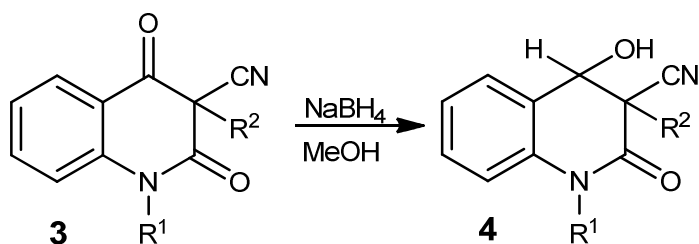


Schéma 5: Redukce karbonylu

	R ₁	R ₂	výtěžek	pzn. k metodě
4c	Ph	Me	10 %	chromatografováno
4d	Me	Me	49 %	chromatografováno
4e	H	Me	26 %	
4h	Ph	Et	58 %	

Tabulka 6: Připravené látky redukcí

V následující části textu budou blíže specifikovány jednotlivé látky skrze výsledky jejich analýz.

Látka **4c**: 1-fenyl-4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Látka byla připravena

v dvojnásobné navážce, provedena chromatografie, jako produkt identifikována frakce tři, výtěžek 10 %, teplota tání 132–136 °C.

Získáno ze směsi benzen/hexan. IR (KBr) v [cm⁻¹]: 3422, 2923,

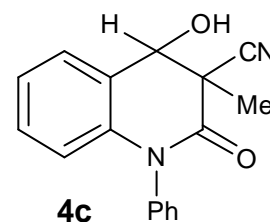
2847, 2251, 1964, 1813, 1680, 1605, 1589, 1492, 1458, 1419, 1386, 1353, 1279, 1221,

1195, 1159, 1119, 1068, 1044, 976, 911, 839, 810, 758, 701, 679, 642, 627, 552, 509. EI-

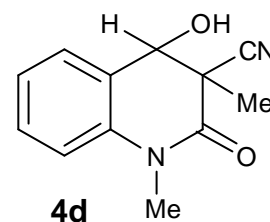
MS (*m/z*, %): 279 (13), 278 (M⁺, 67), 234 (6), 233 (18), 198 (15), 197 (100), 196 (50), 180

(6), 169 (16), 168 (94), 167 (26), 166 (6), 115 (5), 93 (6), 83 (5), 77 (24), 65 (5), 51 (17).

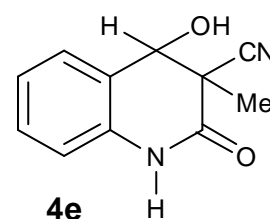
EA pro C₁₇H₁₄N₂O₂ vypočteno: C 73,4; H 5,1; N 10,1; nalezeno: C 74,5; H 5,7; N 9,2. Nová látka.



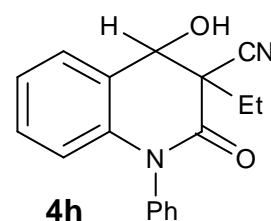
Látka **4d**: *4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Po ukončení reakce provedena chromatografie. Produktem byla třetí frakce, získána ve výtěžku 49 %, teplota tání 122–128 °C, získáno ze směsi benzen/hexan. IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3472, 3003, 2944, 2249, 1968, 1831, 1647, 1603, 1498, 1475, 1429, 1394, 1369, 1295, 1245, 1211, 1169, 1131, 1103, 1081, 1037, 942, 879, 831, 762, 713, 686, 654, 363, 606, 583, 557, 511. EI-MS (m/z , %): 217 (6), 216 (M^+ , 40), 136 (9), 135 (100), 134 (6), 130 (5), 118 (14), 107 (30), 106 (92), 91 (9), 79 (7), 78 (10), 77 (22), 65 (5), 51 (10). EA pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno: C 66,7; H 5,6; N 12,9; nalezeno: C 67,5; H 5,7; N 12,9. Nová látka.



Látka **4e**: *4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Z reakce byl získán produkt ve výtěžku 26 %, teplota tání 105–110 °C, rekrystalizováno benzenem. IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3426, 2985, 2920, 2265, 1681, 1613, 1599, 1488, 1450, 1438, 1387, 1355, 1298, 1250, 1207, 1177, 1117, 1075, 1034, 948, 832, 753, 694, 668, 648, 636, 529. EI-MS (m/z , %): 202 (M^+ , 22), 149 (6), 146 (7), 121 (82), 94 (6), 93 (100), 85 (6), 83 (6), 71 (10), 69 (5), 66 (9), 65 (7), 57 (11), 43 (12), 41 (6). EA pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno: C 65,3; H 5,0; N 13,8; nalezeno: C 62,3; H 5,1; N 11,7. HR-MS (m/z , %): 202 (M^+). HRMS (m): vypočteno: 202,0742; nalezeno: 202,0745. ESI-HRMS (m): 203,0818 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 225,0633 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 427,1353 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. Nová látka.



Látka **4h**: *3-ethyl-1-fenyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Z reakce byl získán produkt ve výtěžku 58 %, teplota tání 222–225 °C, rekrystalizováno v EtOAc. IR (KBr) v $[\text{cm}^{-1}]$: 3415, 2973, 2938, 2881, 2250, 1823, 1677, 1605, 1591, 1492, 1460, 1370, 1314, 1282, 1268, 1253, 1210, 1143, 1132, 1071, 1044, 970, 869, 838, 763, 698, 685, 643, 627, 593, 528, 509. EI-MS (m/z , %): 293 (11), 292 (M^+ , 51), 247 (14), 198 (14), 197 (100), 196 (41), 180 (8), 169 (13), 168 (73), 167 (19), 77 (15), 51 (9). EA pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno: C 73,9; H 5,5; N 9,5; nalezeno: C 73,1; H 5,5; N 9,4. Nová látka.

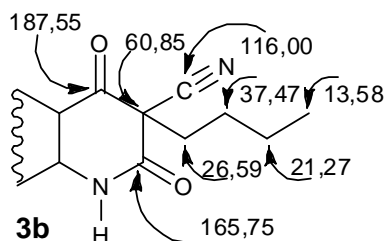


8 VÝSLEDKY A DISKUZE

8.1 Karbonitrily

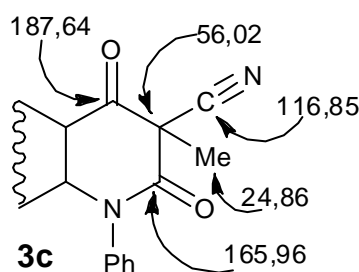
Připravená série karbonitrilů byla podrobena jednotlivým analýzám: IR, EI-MS, ESI-MS, HRMS, ESI-HRMS a NMR. Tyto analýzy posloužili k určení struktury a podávají bližší náhled do podstaty těchto sloučenin. Samotné látky byly připraveny dle optimalizované metody, mnoho z těchto látek však bylo nutné chromatografovat, což značně navyšovalo časovou náročnost jednotlivých příprav. Obecně látky s prostorově objemnějšími skupinami v poloze 3, konkrétně butyl a ethyl stericky bránily průběhu reakce, tvořily mazlavé látky, jež v některých případech ani nebylo možné zcela chromatografovat. Dalším problémem byly nízké výtěžky jednotlivých reakcí. Tyto ztráty mohli být zapříčiněny různými aspekty: neúplnou konverzí výchozí látky v produkt, rekrystalizace jednotlivých krystalů, nutnost chromatografie většiny látek.

Látka **3b**: *3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Tato reakce právě odpovídá výše popsaným problémům s výtěžkem i nezbytnou chromatografií. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2259 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1704 a 1684 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 242,1055, nalezené fragmentace ve spektru ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se čtyřmi signály, dále signál s posunem 11,21 ppm odpovídající vodíku vázanému na dusíku v poloze 1, signál tripletu s posunem 0,79/0,81/0,82 ppm odpovídá signálu vodíků na čtvrtém uhlíku butylového řetězce. Tři sousedící signály odpovídají zbylým vodíkům butylu. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále několik signálů, které jsou definovány na Obrázku 44:



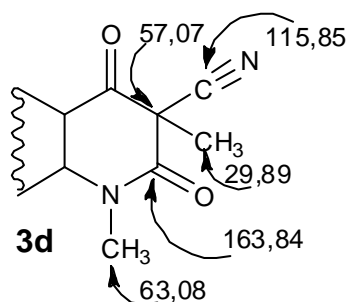
Obrázek 44: Přirazení signálů ^{13}C NMR spektra

Látka **3c**: *1-fenyl-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Reakce jako jedna z mála proběhla v solidním výtěžku (55 %) a bez nutnosti chromatografie (při použití DMF). Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2236 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1722 a 1684 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 276,0896, nalezené fragmentace ve spektru ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast s osmi signály, singletový signál s posunem 1,9 ppm odpovídá signálu vodíků methylové skupiny v poloze 3. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spletitá oblast signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále signály, které jsou definovány na Obrázku 45:

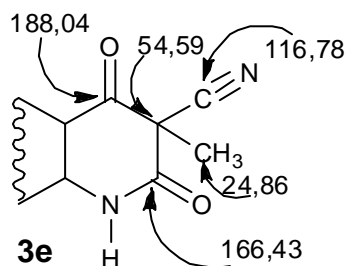


Obrázek 45: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

Látka **3d**: *1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. I tato reakce v prostředí DMF proběhla s dobrým výtěžkem (45 %) bez nutnosti chromatografie. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2253 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1712 a 1667 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 214,0742, nalezené fragmentace ve spektrech ESI-MS i ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se třemi signály, signál s posunem 3,35 ppm odpovídá vodíkům methylové skupiny v poloze 1 a singletový signál s posunem 1,84 ppm náležící methylové skupině polohy 3. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spletitá oblast signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále signály, které jsou definovány na Obrázku 46:

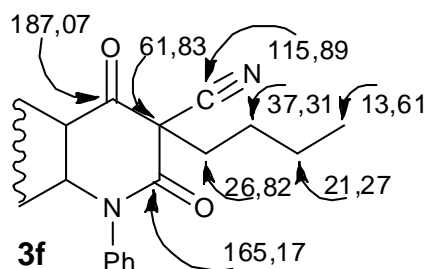
Obrázek 46: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

Látka **3e**: 3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Potvrzením dobré práce s rozpouštědlem DMF je tato reakce, která dávala produkt ve slušném výtěžku (55 %) a nebyla potřebná chromatografie. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2262 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1706 a 1683 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 200,0586, nalezené fragmentace ve spektrech ESI-MS i ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se čtyřmi signály, dále signál s posunem 11,23 ppm odpovídající vodíku vázanému na dusíku v poloze 1, signál s posunem 1,73 ppm odpovídá signálu vodíků methylové skupiny v poloze 3. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále několik signálů, které jsou definovány na Obrázku 47:

Obrázek 47: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

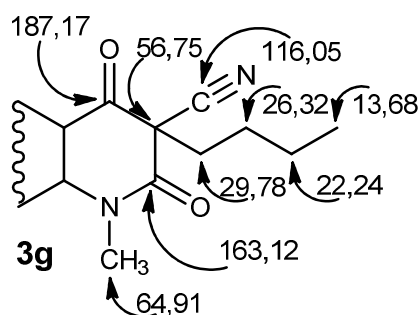
Látka **3f**: 1-fenyl-3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Reakce proběhla ve výtěžku 26 % s nutností chromatografie. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2262 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1709 a 1681 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 318,1363, nalezené fragmentace ve spektrech ESI-MS i ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se sedmi signály, signál tripletu s posunem 0,83/0,84/0,86 ppm odpovídá signálu vodíků na čtvrtém uhlíku

butylového řetězce. Tři sousedící signály odpovídají zbylým vodíkům butylu. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále několik signálů, které jsou definovány na Obrázku 48:



Obrázek 48: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

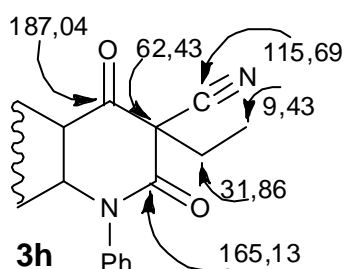
Látka **3g**: 3-butyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Po nezbytné chromatografii byl získán produkt ve výtěžku 29 %. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2247 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné vibrace při 1708 a 1669 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 256,1212, nalezené fragmentace ve spektrech ESI-MS i ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se třemi signály, signál s posunem 3,35 ppm odpovídá vodíkům methylové skupiny v poloze 1, signál tripletu s posunem 0,89/0,91/0,92 ppm odpovídá signálu vodíků na čtvrtém uhlíku butylového řetězce. Tři sousedící signály odpovídají zbylým vodíkům butylu. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále signály, které jsou definovány na Obrázku 49:



Obrázek 49: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

Látka **3h**: 3-ethyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril. Ani tato reakce se neobešla bez chromatografie, kdy byl získán produkt ve výtěžku 22 %. Produkt v IR spektru vykazoval silné vibrace při 2257 cm^{-1} , což odpovídá nitrilové skupině a silné

vibrace při 1713 a 1683 cm^{-1} , které odpovídají dvěma karbonylům. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 290,1056, nalezené fragmentace ve spektru ESI-HRMS odpovídají popsané látce. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast se sedmi signály, tripletový signál s posunem 1,06/1,04/1,03 ppm odpovídá signálu vodíků na druhém uhlíku ethylové skupiny v poloze 3, sousedící signály odpovídají vodíkům ethylu prvního uhlíku. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále signály, které jsou definovány na Obrázku 50:



Obrázek 50: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

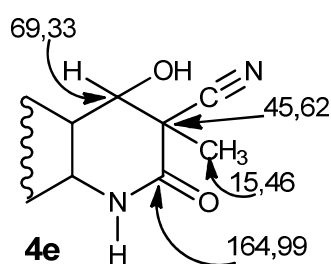
8.2 4-hydroxy-karbonitrily

S vybranou sérií karbonitrilů byla provedeny reakce s tetrahydridoboritanem sodným, za účelem redukce karbonylové skupiny v poloze 4. Průběh jednotlivých reakcí byl popsán v kapitole 7, nyní budou diskutovány jednotlivé analýzy, konkrétně: IR, EI-MS a v jednom případě i HRMS a NMR. Tyto analýzy posloužili k určení struktury a podávají bližší náhled do podstaty těchto sloučenin. Samotné látky byly připraveny dle již použité metody, kdy sice ve dvou případech bylo nezbytné provést sloupcovou chromatografii, avšak výtěžky jednotlivých reakcí, kromě látky **4c**, nebyly nejhorší. Nyní budou následovat diskuze jednotlivých připravených 4-hydroxy-karbonitrilů.

Látka **4c**: *1-fenyl-4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Produkt reakce byl získán pomocí chromatografie ve výtěžku 10 %. V IR spektru látka vykazovala velmi silný signál v oblasti 3422 cm^{-1} , což odpovídá hydroxylové skupině, jež vznikla právě provedenou redukcí v poloze 4. Dále se objevuje typický signál v oblasti 2251 cm^{-1} , který náleží nezredukované nitrilové skupině. Silná, avšak jediná vibrace při 1680 cm^{-1} vypovídá o přítomnosti pouze jednoho karbonylu. Analýzou EI-MS byla látka fragmentována a jako molekulový pík byl určen pík s $m/z = 278$, který odpovídá předpokládanému produktu reakce. NMR této látky nebylo v době odevzdávání práce k dispozici.

Látka **4d**: *4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. I tento produkt byl získán po přečištění za pomoci chromatografie, při výtěžku 39 %. V IR spektru látka vykazovala velmi silný signál v oblasti 3472 cm^{-1} , což odpovídá hydroxylové skupině, jež vznikla právě provedenou redukcí v poloze 4. Dále se objevuje typický signál v oblasti 2249 cm^{-1} , který náleží nezredukované nitrilové skupině. Silná, avšak jediná vibrace při 1648 cm^{-1} vypovídá o přítomnosti pouze jednoho karbonylu. Analýzou EI-MS byla látka fragmentována a jako molekulový pík byl určen pík s $m/z = 216$, který odpovídá předpokládanému produktu reakce. NMR této látky nebylo v době odevzdávání práce k dispozici.

Látka **4e**: *4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Produkt byl získán ve výtěžku 26 % bez nutnosti chromatografie. V IR spektru látka vykazovala velmi silný signál v oblasti 3426 cm^{-1} , což odpovídá hydroxylové skupině, jež vznikla právě provedenou redukcí v poloze 4. Dále se objevuje typický signál v oblasti 2265 cm^{-1} , který náleží nezredukované nitrilové skupině. Silná, avšak jediná vibrace při 1681 cm^{-1} vypovídá o přítomnosti pouze jednoho karbonylu. Analýzou HRMS byla potvrzena hmotnost molekulového píku (m): 202,0745, nalezené fragmentace ve spektrech EI-MS i ESI-HRMS odpovídají popsané látce. Předchozí spektra lze nalézt v sekci Přílohy. V ^1H NMR spektru se vyskytuje aromatická oblast s pěti signály, dále signál s posunem 10,74 ppm odpovídající vodíku vázanému na dusíku v poloze 1, signál s posunem 1,39 ppm odpovídá signálu vodíků methylové skupiny v poloze 3, signály s posunem 5,02 a 5,04 odpovídají vodíkům zredukovaného karbonylu, bez další analýzy je však nelze přesně přiřadit. V ^{13}C NMR spektru se vyskytuje spleť oblast signálů odpovídající aromatickému kruhu a dále několik signálů, které jsou definovány na Obrázku 51. Signál nitrilového uhlíku nebyl určen kvůli nemožnosti porovnání s podobnými spektry, popřípadě musela být provedena 2D-NMR spektroskopie.



Obrázek 51: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra

Látka **4h**: *3-ethyl-1-fenyl-4-hydroxy-2-oxo -1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*. Po provedení reakce přímo vypadl produkt ve výtěžku 58 % bez nutnosti chromatografie. V IR spektru látka vykazovala velmi silný signál v oblasti 3415 cm^{-1} , což odpovídá hydroxylové skupině, jež vznikla právě provedenou redukcí v poloze 4. Dále se objevuje typický signál v oblasti 2250 cm^{-1} , který náleží nezredukované nitrilové skupině. Silná, avšak jediná vibrace při 1677 cm^{-1} vypovídá o přítomnosti pouze jednoho karbonylu. Analýzou EI-MS byla látka fragmentována a jako molekulový pík byl určen pík s $m/z = 292$, který odpovídá předpokládanému produktu reakce. NMR této látky nebylo v době odevzdávání práce k dispozici.

9 ZÁVĚR

Zadání této diplomové práce určilo směr, kterým se bude ubírat, vytyčené cíle byly postupně dosahovány a komentovány. Jako první byly optimalizovány metody příprav kyanoderivátů na sérii látek **3c**, **3d** a **3e**, čímž byl získán základ pro další práci. Z těchto metod byla vybrána metoda **A** využívající dimethylformamidu jako rozpouštědla a kyanid sodný jako donor CN^- iontů. Dosahované výtěžky byly 45–55 %. Totožným způsobem byly připraveny další látky **3b**, **3f**, **3g**, **3h**. Získané látky byly analyzovány metodami FTIR, EI-MS, ESI-MS, HRMS, ESI-HRMS, EA a NMR, čímž byly potvrzeny jejich struktury. Jako doplňkový pokus k těmto látkám byla provedena reakce navazující na podobnou práci^[2], kdy tímto pokusem byla potvrzena možnost využití MeOH pro získání odlišných látek. Poslední částí práce byly redukce karbonylové skupiny sousedící se skupinou nitrilovou dle metody v^[61]. Tento výběr byl komentován v textu, obecně lze takto vzniklé látky využít v dalších organických syntézách. Byly připraveny čtyři látky **4c**, **4d**, **4e** a **4h**, kdy opět byly provedeny jednotlivé analýzy potvrzující strukturu. Do budoucna by bylo možno připravit ještě rozsáhlejší sérii výchozích kyanoderivátů a provést jejich redukce či jako jinou možnost – jejich hydrolýzy.

Seznam nově připravených látek:

- 3b** *3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 3d** *1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 3e** *3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 3f** *1-fenyl-3-butyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 3g** *3-butyl-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 3h** *3-ethyl-2,4-dioxo-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 4c** *1-fenyl-4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 4d** *4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 4e** *4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*
- 4h** *3-ethyl-1-fenyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karbonitril*

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] AL-SAID, Mansour S., M. TARIQ, M.A. AL-YAHYA, S. RAFATULLAH, O.T. GINNAWI a A.M. AGEEL. Studies on *Ruta chalepensis*, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 1990, vol. 28, issue 3, s. 305-312. DOI: 10.1016/0378-8741(90)90081-4.
- [2] JANOVSKEÝ, Radek. *Diplomová práce*. Univerzita T. Bati, Zlín 2012.
- [3] MALLE E., STADLBAUER W., OSTERMANN G., HOFMANN B., LEIS H. J., KOSTNER G. M.: *Eur. J. Med. Chem.*, roč. 25, s. 137.
- [4] KITAMURA, S.; HASHIZUME, K.; IIDA, T.; MIYASHITSA, E.; SHIRATA, K.; KASE, H. J.: *Antibiot.*, vol. 39, s. 1160.
- [5] AARON T. EGGEBEEN, MD, University of Pittsburgh Arthritis Institute, Pittsburgh, Pennsylvania. *Am Fam Physician*. 2007 Sep 15; 76(6):801-808.
- [6] [Http://medical-dictionary.thefreedictionary.com](http://medical-dictionary.thefreedictionary.com) [online]. 2014 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Antineoplastic+agents>
- [7] STADLBAUER, Wolfgang a KAPPE, Thomas. *Z. Naturforsch.*, B 1982, vol. 37, s. 1196.
- [8] STADLBAUER W., LUTSCHOUNIG H., SCHINDLER G., WITOSZYNSKYJ T., KAPPE T.: *J. Heterocycl. Chem.* 1992, vol. 29, s. 1535.
- [9] KAPPE T., ZIEGLER E., REICHEL-LENDER E., FRITZ P.: *Monatsh. Chem.* 1969, vol. 100, s. 951.
- [10] FABER K., STEININGER H., KAPPE T.: *J. Heterocycl. Chem.* 1985, vol. 22, s. 1081.
- [11] MALLE, E.; STADLBAUER, W.; OSTERMANN, G.; HOFMANN, B.; LEIS, H. J.; KOSTNER, G. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, s. 2537.
- [12] LASCHOBBER, R.; STADLBAUER, W. *Liebigs Ann. Chem.*, 1990, s.1083.
- [13] BOWMAN, R. E., T. F. GREY, D. HUCKLE, I. M. LOCKHART, M. WRIGHT a A.M. AGEEL. 634. The synthesis of some dialkylamino-2-quinolones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1964, vol. 28, issue 3, s. 3350-. DOI: 10.1039/JR9640003350.
- [14] KLÁSEK, Antonín, Ondřej RUDOLF, Michal ROUCHAL, Antonín LYČKA a Aleš RŮŽIČKA. Reaction of 4-hydroxy-2-quinolones with thionyl chloride—preparation of new spiro-benzo[1,3]oxathioles and their transformations. *Tetrahedron*. 2013, vol. 69, issue 2, s. 492-499. DOI: 10.1016/j.tet.2012.11.034.
- [15] STADLBAUER, W.; LASCHOBBER, R.; LUTSCHOUNIG, H.; SCHINDLER, G;

- KAPPE, T. *Monatshefte für Chemie*, 1992, vol. 123, s. 617-636.
- [16] LAKHVICH F. A., KOZINETS V., A., RUBINOV D. B., AKHREM A. A. *Zh. Org. Khim.*, 1987, vol. 23, s. 2626
- [17] KAFKA, S.; KLASEK, A.; POLIS, J.; KOSMRLJ, J. *Heterocycles*, 2002, vol. 57, č. 9, s. 1659-1682.
- [18] ČERNOCH, Z. *Bakalářská práce*. Univerzita T. Bati, Zlín 2012.
- [19] [Http://www.chem.ucalgary.ca/](http://www.chem.ucalgary.ca/) [online]. 2005 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/orgnom/nitriles/nitriles-01.html>
- [20] [Http://www.atsdr.cdc.gov/](http://www.atsdr.cdc.gov/) [online]. 2007 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: <http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg8.pdf>
- [21] FRIEDRICH, J.A. a J.F. BUTTERWORTH. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg.* 1995, vol. 81, č. 1, s. 152-62.
- [22] TAKANO, R. THE TREATMENT OF LEPROSY WITH CYANOCUPROL. *Journal of Experimental Medicine*. 1916-08-01, vol. 24, issue 2, s. 207-211. DOI: 10.1084/jem.24.2.207.
- [23] PITSCHMANN, Vladimír. *Chemici v laboratoři a na bitevním poli: kapitoly z dějin chemických, toxinových a zápalných zbraní : období od roku 1914 do roku 1945*. Praha: Naše vojsko, 2012, 615 s., [56] s. obr. příl. ISBN 978-80-206-1298-4.
- [24] FRIEDMAN, L. a HAROLD SHECHTER. Preparation of Nitriles from Halides and Sodium Cyanide. An Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide 1a. *The Journal of Organic Chemistry*. 1960, vol. 25, issue 6, s. 877-879. DOI: 10.1021/jo01076a001.
- [25] [Http://www.bt.cdc.gov/](http://www.bt.cdc.gov/) [online]. 2013 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: <http://www.bt.cdc.gov/Agent/cyanide/basics/facts.asp>
- [26] RUBO, A., KELLENS, R., REDDY, J., STEIER, N., HASENPUSCH, W. Alkali Metal Cyanides, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2006-01-15.
- [27] DEWAN., K. S., SINGH, R., KUMAR, A. One pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride using sodium sulphate (anhyd) and sodium bicarbonate in dry media under microwave irradiation, *ARKIVOC* Vol. 2006 Part (ii): General Papers pp. 41 - 44
- [28] MCMURRY, John. *Organická chemie*. Vyd. 1. V Brně: VUTIUM, 2007, xxv, 1176, 61, 31 s. ISBN 9788021432918
- [29] [Http://www.chemguide.co.uk](http://www.chemguide.co.uk) [online]. 2004 [cit. 2014-05-13]. Dostupné z: <http://www.chemguide.co.uk/organicprops/nitriles/preparation.html#top>
- [30] DIPTI, K. D.; HARESH, K. R.; AMIT, R. T.; VIRESH, H. S. *J. Serb. Chem.*,

- 2011, vol. 76, s. 4813.
- [31] PANNALA, M.; *et al.*: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, s. 5978–5982.
- [32] ENOUA, C. G, LAHM, G., URAY G., STADLBAUER, W. 6-Methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3,4-dicarbonitriles, A Red Compound Class with Solvent and pH Independent Green Fluorescence Maxima. *J. Heterocyclic Chem.* 2012, vol. 49.
- [33] CHARPENTIER, Patricia, Virginie LOBRÉGAT, Vincent LEVACHER, Georges DUPAS, Guy QUÉGUINER a Jean BOURGUIGNON. An efficient synthesis of 3-cyanoquinoline derivatives. *Tetrahedron Letters*. 1998, vol. 39, issue 23, s. 4013-4016. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00677-7.
- [34] SIM, Mui Mui, Cheng Leng LEE a A. GANESAN. Solid-phase combinatorial synthesis of 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*. 1998, vol. 39, issue 35, s. 6399-6402. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01320-3.
- [35] STARKS, Charles M. Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *Journal of the American Chemical Society*. 1971, vol. 93, issue 1. DOI: 10.1021/ja00730a033.
- [36] SNYDER, H. R., Clayton T. ELSTON a David B. KELLOM. Polyphosphoric Acid as a Reagent in Organic Chemistry. IV. Conversion of Aromatic Acids and their Derivatives to Amines 1. *Journal of the American Chemical Society*. 1953, vol. 75, issue 8, s. 2014-2015. DOI: 10.1021/ja01104a525.
- [37] KRIEBLE, Vernon K., Clarence I. NOLL a David B. KELLOM. The Hydrolysis of Nitriles with Acids. *Journal of the American Chemical Society*. 1939, vol. 61, issue 3, s. 560-563. DOI: 10.1021/ja01872a005.
- [38] CHEMAT, Farid, Martine POUX a Jacques BERLAN. ?Dry? hydrolysis of nitriles by sodium perborate and copper salts in heterogeneous media. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1996, issue 8, s. 1781-. DOI: 10.1039/P29960001781.
- [39] [Http://www.mhhe.com/](http://www.mhhe.com/) [online]. 2000 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: <http://www.mhhe.com/physsci/chemistry/carey/student/olc/ch20reactionsnitriles.html>
- [40] AMUNDSEN, Lawrence H. a Lloyd S. NELSON. Reduction of Nitriles to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride 1. *Journal of the American Chemical Society*. 1951, vol. 73, issue 1, s. 242-244. DOI: 10.1021/ja01145a082.
- [41] [Http://chemwiki.ucdavis.edu/](http://chemwiki.ucdavis.edu/) [online]. 2014 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Nitriles/Reactivity_of_Nitriles/Conversion_of_nitriles_to_1%C2%B0amines_using_LiAlH4

- [42] [Http://www.chemgapedia.de/](http://www.chemgapedia.de/) [online]. 2013 [cit. 2014-05-06]. Dostupné z: http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/2/vlu/oxidation_reduktion/re_d_nitr_amin.vlu.html
- [43] MAGOMENDOV, N. A. *Org. Lett.* 2003, vol. 5, s. 2509.
- [44] CHA, J. S., KWON, O. O., KIM, J. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1996, vol. 17, s. 725.
- [45] STATSKUN B., BACKEBERG O. G. *J. Chem. Soc.* 1965, s. 5775.
- [46] WERNER W. *Org. Synth., Coll. Vol. IV.*, 760.
- [47] MAFFIOLI, Sonia I., Ettore MARZORATI a Alessandra MARAZZI. Mild and Reversible Dehydration of Primary Amides with PdCl₂ in Aqueous Acetonitrile. *Organic Letters*. 2005, vol. 7, issue 23, s. 5237-5239. DOI: 10.1021/ol052100l.
- [48] Katritzky, Alan R., Boguslaw Pilarski, and Laszlo Urogi. "Efficient Conversion of Nitriles to Amides with Basic Hydrogen Peroxide in Dimethyl Sulfoxide." *Synthesis* 1989.12 (1989): 949-50.
- [49] HAUSER, Charles R., Charles J. EBY a Jacques BERLAN. The Conversion of β -Ketonitriles to β -Ketoamides by Boron Fluoride in Aqueous Acetic Acid and by Polyphosphoric Acid 1. *Journal of the American Chemical Society*. 1957, vol. 79, issue 3, s. 725-727. DOI: 10.1021/ja01560a061.
- [50] SCHLESINGER, H. I., Herbert C. BROWN, B. ABRAHAM, A. C. BOND, Norman DAVIDSON, A. E. FINHOLT, James R. GILBREATH, Henry HOEKSTRA, Leo HORVITZ, Earl K. HYDE, J. J. KATZ, J. KNIGHT, R. A. LAD, Darwin L. MAYFIELD, Louis RAPP, D. M. RITTER, Anthony M. SCHWARTZ, Irving SHEFT, L. D. TUCK a A. O. WALKER. New Developments in the Chemistry of Diborane and the Borohydrides. I. General Summary 1. *Journal of the American Chemical Society*. 1953, vol. 75, issue 1, s. 186-190. DOI: 10.1021/ja01097a049.
- [51] FLEMING, Fraser F., Fraser F. FLEMING, B. ABRAHAM, A. C. BOND, Norman DAVIDSON, A. E. FINHOLT, James R. GILBREATH, Henry HOEKSTRA, Leo HORVITZ, Earl K. HYDE, J. J. KATZ, J. KNIGHT, R. A. LAD, Darwin L. MAYFIELD, Louis RAPP, D. M. RITTER, Anthony M. SCHWARTZ, Irving SHEFT, L. D. TUCK a A. O. WALKER. Nitrile-containing natural products. *Natural Product Reports*. 1953, vol. 16, issue 5, s. 597-606. DOI: 10.1039/A804370A.
- [52] FLEMING, Fraser F., Lihua YAO, P. C. RAVIKUMAR, Lee FUNK a Brian C. SHOOK. Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010-11-25, vol. 53, issue 22, s. 7902-7917. DOI: 10.1021/jm100762r.
- [53] HU, Yunzhen, Qing XIA, Shihao SHANGGUAN, Xiaowen LIU, Yongzhou HU a

- Rong SHENG. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-Di-N-oxide Derivatives as Hypoxic Selective Anti-tumor Agents. *Molecules*. 2012, vol. 17, issue 12, s. 9683-9696. DOI: 10.3390/molecules17089683.
- [54] LÖSER, Reik, Jiri GUT, Philip J. ROSENTHAL, Maxim FRIZLER, Michael GÜTSCHOW a Katherine T. ANDREWS. Antimalarial activity of azadipeptide nitriles. *Bioorganic*. 2010, vol. 20, issue 1, s. 252-255. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.10.122.
- [55] BERNSTEIN, M, D CRUIKSHANK a S SANDFORD. Near-infrared spectra of laboratory H₂O-CH₄ ice mixtures. *Icarus*. 2006, vol. 181, issue 1, s. 302-308. DOI: 10.1016/j.icarus.2005.10.021.
- [56] MIESCHER K., BILLETER J. R.: Ger. (1951), DE 820896
- [57] KOBLER H., SCHUSTER K. H., SIMCHEN G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, s. 1946-1962
- [58] DABHOLKAR, VIJAY V., PARAB, SAGAR D. *Indian Journal of Chemistry, sekce B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 2007, vol. 46, s. 195 - 200.
- [59] WEEBER, Kaitlyn a Jacob SCHWARZ. Synthesis of Cyanoacetyl Oxazolidinones. *Synthesis*. 2012, vol. 44, issue 13, s. 1993-1996. DOI: 10.1055/s-0031-1291123.
- [60] LEE, Sunkyung, Taemi KIM, Byung Ho LEE, Sung-eun YOO, Kyunghye LEE a Kyu Yang YI. 3-Substituted-(5-arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as NHE-1 inhibitors. *Bioorganic*. 2007, vol. 17, issue 5, s. 1291-1295. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.12.012.
- [61] PODESVA, C., C. SOLOMON a K. VAGI. Synthesis and chemistry of 1-methyl-3-hydroxy-3-phenyl-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-dione. *Canadian Journal of Chemistry*. 1968, vol. 46, issue 3, s. 435-439. DOI: 10.1139/v68-069.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AcOOH	<i>kyselina peroxyoctová</i>
CNS.....	<i>centrální nervová soustava</i>
LD	<i>letální dávka</i>
TBC.....	<i>tuberkulóza</i>
KCN.....	<i>kyanid draselný</i>
NaCN	<i>kyanid sodný</i>
K ₂ SO ₄	<i>síran draselný</i>
Na ₂ SO ₄	<i>síran sodný</i>
NaHCO ₃	<i>hydrogenuhličitan sodný</i>
MW	<i>mikrovlny</i>
MeONa.....	<i>methoxid sodný</i>
p-MePhSO ₂ Na	<i>paratoluensulfonát sodný</i>
NH-Ac.....	<i>N-acetylamin</i>
pTsOH.....	<i>paratoluensulfonová kyselina</i>
LiAlH ₄	<i>tetrahydrogenhlinitan lithný</i>
DIBALH	<i>diisobutylaluminium hydrid</i>
THF	<i>tetrahydrofuran</i>
HCOOH	<i>kyselina mravenčí</i>
PdCl ₂	<i>chlorid paladnatý</i>
AcCN	<i>acetonitril</i>
CH ₃ CONH ₂	<i>acetamid</i>
r.t.	<i>room temperature (teplota místnosti)</i>
DMSO.....	<i>dimethylsulfoxid</i>
NaBH ₄	<i>tetrahydrogenboritan sodný</i>

red.	<i>redukce</i>
SSRI.....	<i>selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu</i>
KBr.....	<i>bromid draselný</i>
IČ	<i>infračervený</i>
IR	<i>infrared</i>
SO ₂ Cl ₂	<i>sulfuryl chlorid</i>
TLC.....	<i>tenkovrstvá chromatografie</i>
EI-MS.....	<i>hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací</i>
EA	<i>elementární analýza</i>
DMF.....	<i>dimethylformamid</i>
Bu ₄ N ⁺ CN ⁻	<i>tetrabutylammoniumkyanid</i>
CHCl ₃	<i>chloroform</i>
HRMS	<i>hmotnostní spektrometrie vysokého rozlišení</i>
ESI-HRMS....	<i>hmotnostní spektrometrie vysokého rozlišení s elektron-sprejovou ionizací</i>
NMR	<i>nukleární magnetická rezonance</i>

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: <i>Chinolinový skelet</i>	11
Obrázek 2: <i>Chinin</i>	11
Obrázek 3: <i>Streptonigrin</i>	12
Obrázek 4: <i>Cinchofen</i>	12
Obrázek 5: <i>Brequinar</i>	12
Obrázek 6: <i>Reakce 1,3-disubstituovaného</i>	13
Obrázek 7: <i>3-azido-1-methyl-3-fenylchinolin-2,4(1H, 3H)-dion</i>	14
Obrázek 8: <i>Kyselina nalidixová</i>	14
Obrázek 9: <i>Norfloxacin</i>	15
Obrázek 10: <i>Ciprofloxacin</i>	15
Obrázek 11: <i>Výroba kyanovodíku</i>	17
Obrázek 12: <i>Čištění stříbra z jeho rudy</i>	18
Obrázek 13: <i>Možnosti příprav kyanoderivátů</i>	18
Obrázek 14: <i>Mechanismus nukleofilní substituce</i>	19
Obrázek 15: <i>Příprava kyanidů pomocí mikrovln</i>	19
Obrázek 16: <i>Příprava derivátu kyanidu pomoci ethylu kyanoacetátu</i>	20
Obrázek 17: <i>Uzavírání kruhu z výchozího 2-kyanoacetamido-4-chlorbenzoátu</i> ,	20
Obrázek 18: <i>Úplná substituce skupinou –CN do polohy 3</i>	20
Obrázek 19: <i>Příprava chinolinových derivátů</i>	21
Obrázek 20: <i>Příprava nitrilů pomoci PTC</i>	21
Obrázek 21: <i>Adice vody na nitril</i>	22
Obrázek 22: <i>Vznik iminoetherů</i>	22
Obrázek 23: <i>Adice kyanoskupiny</i>	22
Obrázek 24: <i>Benzoinová kondenzace</i>	23
Obrázek 25: <i>Kyselá hydrolyza HCl</i>	23
Obrázek 26: <i>Vznik karboxylové kyseliny</i>	24
Obrázek 27: <i>Bazická hydrolyza NaOH</i>	24
Obrázek 28: <i>Obecná redukce nitrilu</i>	26
Obrázek 29: <i>Redukce pomoci DIBALH</i>	27
Obrázek 30: <i>Průmyslová výroba aminů</i>	28

Obrázek 31: Redukce cyklopropankarbonitrilu	28
Obrázek 32: Redukce 4-kyanobenzensulfnoamidu	28
Obrázek 33: Redukce 2-fenylacetonitrilu	28
Obrázek 34: Reverzibilní redukce	29
Obrázek 35: Redukce peroxidem vodíku	29
Obrázek 36: Příprava NaBH_4	29
Obrázek 37: Redukce pomocí NaBH_4	30
Obrázek 38: Příprava monomeru pro nylon 66	31
Obrázek 39: Periciazin – antipsychotikum	32
Obrázek 40: Citalopram – antidepresivum z třídy SSRI	32
Obrázek 41: Cyamemazin – antipsychotikum	32
Obrázek 42: Fadrozol – k léčbě rakoviny prsu	32
Obrázek 43: Inhibitor cysteinové proteázy	33
Obrázek 44: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	52
Obrázek 45: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	53
Obrázek 46: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	54
Obrázek 47: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	54
Obrázek 48: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	55
Obrázek 49: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	55
Obrázek 50: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	56
Obrázek 51: Přiřazení signálů ^{13}C NMR spektra	57

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: <i>Substituenty látky 1</i>	38
Tabulka 2: <i>Substituenty látky 2</i>	38
Tabulka 3: <i>Substituenty látky 3</i>	41
Tabulka 4: <i>Přehled optimalizace metod pro přípravu nitrilů</i>	42
Tabulka 5: <i>Další připravené deriváty nitrilů</i>	45
Tabulka 7: <i>Připravené látky redukcí</i>	50

SEZNAM SCHÉMÁT

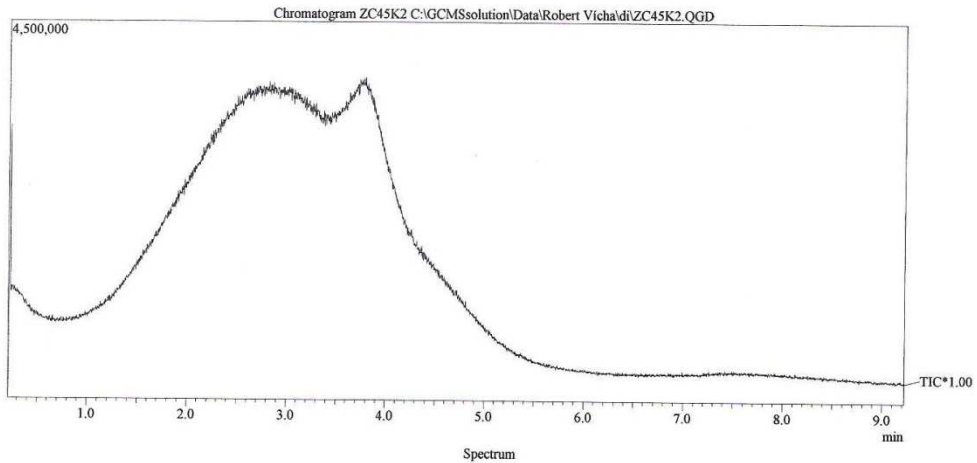
Schéma 1: <i>Kyselá hydrolýza</i>	24
Schéma 2: <i>Acylace organokovy</i>	26
Schéma 3: <i>Mechanismus redukce LiAlH_4</i>	27
Schéma 4: <i>Příprava kyanoderivátů</i>	41
Schéma 5: <i>Redukce karbonylu</i>	50

SEZNAM PŘÍLOH

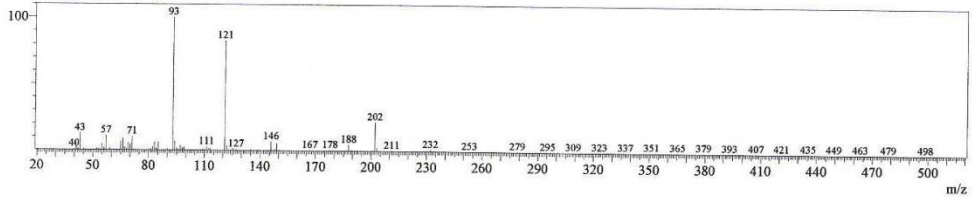
Příloha I:	EI-MS spektrum látky 4e	72
Příloha II:	HRMS spektrum látky 4e	73
Příloha III:	IR spektrum látky 4e	74

PŘÍLOHA PI: EI-MS LÁTKY 4e

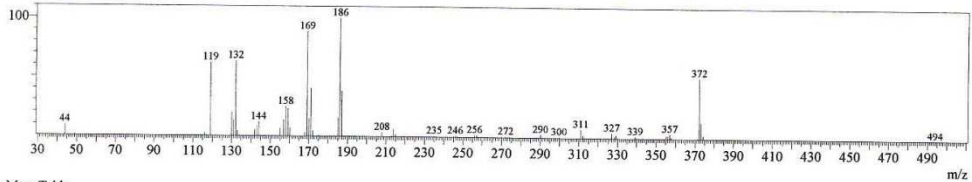
Sample Information
 Analyzed by : Lenka Trhliková
 Analyzed : 18.4.2014 11:19:38
 Sample Type : Unknown
 Level # : 1
 Sample Name : ZC45K2
 Sample ID : ZC45K2
 IS Amount : [1]=1
 Sample Amount : 1
 Dilution Factor : 1
 Vial # : 1
 Injection Volume : 1.00
 Data File : C:\GCMSsolution\Data\Robert Vicha\di\ZC45K2.QGD
 Org Data File : C:\GCMSsolution\Data\Robert Vicha\di\ZC45K2.QGD
 Method File : C:\GCMSsolution\Data\Robert Vicha\di\hanka_di_opt_01.qgm
 Org Method File : C:\GCMSsolution\Data\Robert Vicha\di\hanka_di_opt_01.qgm
 Report File :
 Tuning File : C:\GCMSsolution\Data\tuning files\2014_04_16.qgt
 Modified by : Lenka Trhliková
 Modified : 18.4.2014 11:28:53



Line#:1 R.Time:2.8(Scan#:1042)
 MassPeaks:264
 RawMode:Averaged 1.0-3.6(319-1358) BasePeak:93(181830)
 BG Mode:Averaged 3.6-4.4(1358-1683)



Line#:2 R.Time:3.8(Scan#:1430)
 MassPeaks:117
 RawMode:Averaged 3.3-5.5(1236-2119) BasePeak:186(40941)
 BG Mode:Averaged 2.3-3.3(828-1236)



Mass Table
 Line#:1 R.Time:2.813(Scan#:1042)
 MassPeaks:264

PŘÍLOHA P II: HRMS LÁTKY 4e

Qualitative Compound Report

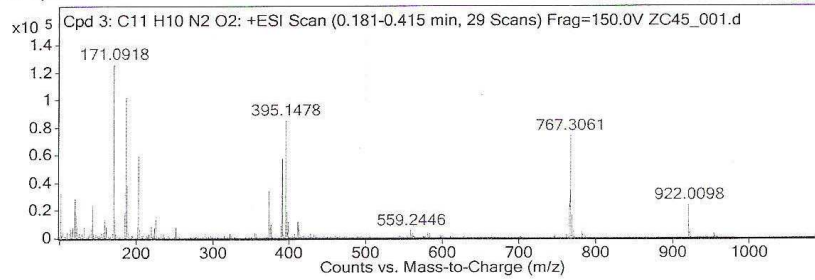
Data File	ZC45_001.d	Sample Name	Unavailable
Sample Type	Unavailable	Position	Unavailable
Instrument Name	Unavailable	User Name	Unavailable
Acq Method		Acquired Time	Unavailable
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Damijana.m
Comment	Sample information is unavailable		

Compound Label	m/z	RT	Algorithm	Mass
Cpd 3: C11 H10 N2 O2	203.0818	0.236	Find by Molecular Feature	202.0745

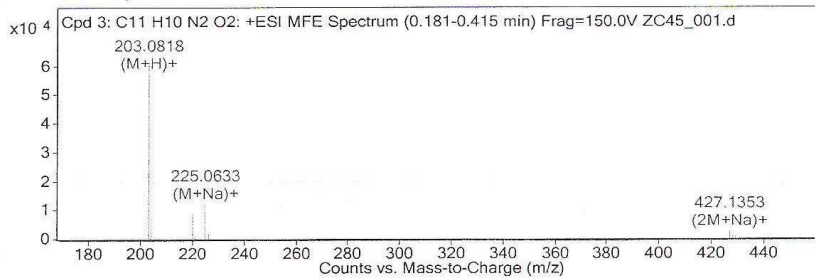
Compound Identification Results

Ion Mass	Calc Ion Mass	Difference	IonFormula	IonSpecies	Best
203.0818	203.0815	-0.3	C11 H11 N2 O2	(M+H)+	✓

MS Spectrum



MFE MS Zoomed Spectrum



PŘÍLOHA P III: IR LÁTKY 4e

