

Syntézy 4-hydroxypyridin-2-onů s využitím alfa-aminonitrilů

Bc. Petra Hoffmannová

Diplomová práce
2023



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Petra Hoffmannová**
Osobní číslo: **T21449**
Studijní program: **N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Syntézy 4-hydroxypyridin-2-onů s využitím alfa-aminonitrilů**

Zásady pro vypracování

- Zpracujte literární rešerši zaměřenou na metody syntézy 4-hydroxypyridin-2-onů
- Známými postupy připravujte alfa-aminonitrily a studujte jejich přeměny na odpovídající iminy eliminací kyanovodíku.
- Proveďte pokusy o přípravu 4-hydroxypyridin-2-onů kondenzací připravených iminů s malonáty.
- Pokuste se modifikovat produkty, zejména halogenací a redukcí.

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

Seznam doporučené literatury:

1. McMurry, J.: Organická chemie. 2015, Praha: VŠCHT.
2. Joule, J. A., Mills, K.: Heterocyclic chemistry at a glance, 2013, Chichester: Wiley.
3. Jessen, H. J., Gademann, K.: 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: Structures and synthetic approaches. Nat. Prod. Rep. 2010, 27, 1168-1185.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **31. prosince 2022**

Termín odevzdání diplomové práce: **12. května 2023**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 28. února 2023

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu 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

.....

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 nevýdělečně 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). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

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

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

ABSTRAKT

Reakcí primárních aromatických aminů s methylketony a kyanovodíkem byly připraveny α -aminonitrily **1**. Eliminací kyanovodíku byly α -aminonitrily **1** převedeny na iminy (anily) **2**, které byly podrobeny kondenzaci s bis-(2,4,6-trichlorfenyl)estery kyseliny malonové za vzniku derivátů 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-onů **3**. Kondenzace byly provedeny jednak konvenční metodou **A**, jednak metodou asistovanou mikrovlnami **B**. Kondenzací iminu **2c** s bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonátem **6a** byl získán v závislosti na původu esteru **6a** buď 3-butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1*H*)-on **3b** nebo 3-butyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1*H*)-on **4b**. Kondenzace iminu **2e** s bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-ethylmalonátem poskytla směs 1-(3,5-dimethylfenyl)-3-ethyl-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1*H*)-onu **3g** a 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1*H*)-onu **4g**.

Klíčová slova: syntéza, α -aminonitril, imin, 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-on, bis-(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty

ABSTRACT

By the reaction of aromatic amines with methylketones and hydrogen cyanide were prepared α -aminonitriles **1**. By elimination of hydrogen cyanide were α -aminonitriles **2** transformed to imines, which were subjected to condensation with bis-(2,4,6-trichlorophenyl)esters of malonic acid to form 4-hydroxypyridin-2(1*H*)-one derivatives **3**. Condensations were provided by two methods, convenient method **A** and microwave method **B**. By condensation of imine **2c** with bis-(2,4,6-trichlorophenyl)-2-butylmalonate **6a** was obtained corresponding 3-butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-6-phenylpyridine-2(1*H*)-one **3b** or 3-butyl-4-hydroxy-7-methoxyquinoline-2(1*H*)-one **4b**. By condensation of imine **2e** with bis-(2,4,6-trichlorophenyl)-2-ethylmalonate was obtained mixture of 1-(3,5-dimethylphenyl)-3-ethyl-4-hydroxy-6-phenylpyridine-2(1*H*)-one **3g** and 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylquinoline-2(1*H*)-one **4g**.

Keywords: synthesis, α -aminonitrile, imine, 4-hydroxypyridine-2(1*H*)-one, bis-(2,4,6-trichlorophenyl)malonate

Chtěla bych poděkovat panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc., za odborné vedení mé práce, cenné rady a předané zkušenosti v laboratoři a zejména za čas, který mi věnoval při konzultaci na mé diplomové práci.

Také bych chtěla poděkovat prof. RNDr. Leoně Buňkové, Ph. D. za umožnění testování antimikrobní aktivity na ÚIOŽP, a také za její čas a ochotu pomoci při práci v mikrobiologické laboratoři.

A především bych chtěla poděkovat rodině a přátelům, kteří mě provázeli mým studiem na vysoké škole, se kterými jsme se vzájemně podporovali a o kterých vím, že se na ně vždy budu moci spolehnout.

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONY	12
1.1 ZÁKLADNÍ SKELET - PYRIDIN	12
1.2 CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI.....	13
1.3 BIOLOGICKÁ AKTIVITA	13
1.3.1 Deriváty 4-hydroxypyridin-2-onů izolované z hub.....	13
1.3.2 Antiproliferační aktivita.....	14
1.3.3 Antibakteriální aktivita	15
2 METODY SYNTÉZY 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONŮ.....	16
2.1 HYDROGENACE-4-(BENZYLOXY)PYRIDIN-2(1 <i>H</i>)-ONU.....	16
2.2 PŘÍPRAVA Z 2-(2,2-DIMETHYL-4-OXO-4 <i>H</i> -1,3-DIOXIN-6- <i>YL</i>)ACETALDEHYDU.....	16
2.3 PŘÍPRAVA KONDENZACÍ IMINŮ S DERIVÁTY KYSELINY MALONOVÉ.....	17
2.3.1 Příprava iminů	17
2.3.2 α -Aminonitrily.....	18
2.3.3 Cyklizace iminů na hydroxypyridony	19
2.3.4 Bis(trichlorfenyl)estery kyseliny malonové.....	21
II PRAKTICKÁ ČÁST.....	23
3 VÝSLEDKY A DISKUZE	24
3.1 PŘÍPRAVA α -AMINONITRILŮ	24
3.2 PŘÍPRAVA IMINŮ	25
3.3 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONŮ.....	26
3.4 TESTOVÁNÍ BIOLOGICKÉ AKTIVITY α -AMINONITRILŮ.....	29
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	32
4.1 AMINONITRILY.....	32
4.1.1 2,3-Dimethyl-2-(fenylamino)butannitril (1a).....	32
4.1.2 2-((3,4-Dimethylfenyl)amino)-2,3-dimethylbutannitril (1b)	33
4.1.3 2-((3-Methoxyfenyl)amino)-2-fenylpropanitril (1c)	34
4.1.4 2-((4-Ethylfenyl)amino)-2,3,3-trimethylbutannitril (1d).....	35
4.1.5 2-((3,5-Dimethylfenyl)amino)-2-fenylpropanitril (1e).....	36
4.2 IMINY	37
4.2.1 N-(3,4-Dimethylfenyl)-3-methylbutan-2-imin (2b)	37
4.2.2 N-(3-Methoxyfenyl)-1-fenylethan-1-imin (2c)	37
4.2.3 N-(4-Ethylfenyl)-3,3-dimethylbutan-2-imin (2d)	38
4.2.4 N-(3,5-Dimethylfenyl)-1-fenylethan-1-imin (2e).....	39
4.3 BIS(TRICHLORFENYL)ESTERY KYSELINY MALONOVÉ	40
4.3.1 2-Butylmalonová kyselina (5a)	40

4.3.2	Bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonát (6a).....	41
4.3.3	2-Fenylmalonová kyselina (5b).....	41
4.3.4	Bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-fenylmalonát (6b).....	42
4.4	REAKCE IMINŮ 2C-E S BIS(2,4,6-TRICHLORFENYL)MALONÁTY	43
4.4.1	3-Butyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1 <i>H</i>)-on (4b)	43
4.4.2	3-Butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3b).....	44
4.4.3	3-Butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on	45
4.4.4	4-Hydroxy-1-(2-methoxyfenyl)-3,6-difenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3c)	46
4.4.5	6-(<i>terc</i> -Butyl)-1-(4-ethylfenyl)-4-hydroxy-3-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3f)	47
4.4.6	6-(<i>tert</i> -Butyl)-3-butyl-1-(4-ethylfenyl)-4-hydroxypyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3e).....	48
4.4.7	6-(<i>tert</i> -Butyl)-3-ethyl-1-(4-ethylfenyl)-4-hydroxypyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3d).....	49
4.4.8	3-Ethyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3a).....	50
4.4.9	Směs 1-(3,5-Dimethylfenyl)-3-ethyl-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)- onu (3g) a 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1 <i>H</i>)-onu (4g).....	51
4.4.10	3-Butyl-1-(3,5-dimethylfenyl)-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3h).....	52
4.4.11	1-(3,5-Dimethylfenyl)-4-hydroxy-3,6-difenylpyridin-2(1 <i>H</i>)-on (3i).....	53
ZÁVĚR		54
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....		55
SEZNAM OBRÁZKŮ		56
SEZNAM TABULEK		57

ÚVOD

Přírodní materiály jsou významným zdrojem chemických sloučenin pro vývoj léčiv. Zejména sekundární metabolity organismů obsahují široké spektrum biologicky aktivních látek. Značný počet studií se zabývá syntézou nových heterocyklických sloučenin, jež mají podobnou strukturu jako ty, které jsou izolovány z biologických materiálů¹. Mezi tyto sloučeniny patří i deriváty 4-hydroxypyridin-2-onu, které vykazují škálu biologických aktivit, jako je aktivita antimikrobní, antifungální, cytotoxická², či antiproliferační³. V přírodě se 4-hydroxypyridin-2-onový skelet vyskytuje v alkaloidech izolovaných z hub⁴. Tyto látky by mohly hrát roli ve výzkumu nových léčiv. Takový výzkum je žádoucí zejména z důvodu narůstající rezistence mikroorganismů na již známá antibiotika. Takové mikroorganismy způsobují infekce, jejichž léčba je obtížnější než u infekcí způsobených mikroorganismy nerezistentními. Antibiotická rezistence je globálním rizikem pro lidské zdraví a její rozvoj je rychlejší než vývoj nových léčiv; je tedy žádoucí hledat nové syntetické postupy pro vývoj léčiv⁵.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONY

Mnohé 4-hydroxypyridin-2-ony jsou biologicky aktivní látky. Tyto sloučeniny mají mnoho rozličných struktur a od toho se odvíjí i jejich různá biologická aktivita. Často se jedná o sekundární metabolity mikroorganismů, jako jsou alkaloidy, či pigmenty¹. Základem těchto sloučenin je pyridinový kruh.

1.1 Základní skelet - pyridin

Pyridin byl poprvé syntetizován v roce 1876 z acetyleny a kyanovodíku. Je to stabilní heterocyklická, aromatická sloučenina s šestičlenným kruhem, jejímž heteroatomem je dusík. Pyridin má tři π -vazby a na aromaticitě se nepodílí volný elektronový pár atomu dusíku.

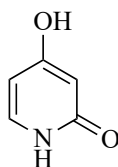


Pyridin může podléhat elektrofilním aromatickým substitucím, jako jsou halogenace, nitrace a sulfonace, v silně kyselém prostředí, kdy je navázán proton na volný elektronový pár atomu dusíku, který je prvním místem elektrofilního útoku. Elektrofilní substituce pak vlastně probíhá na pyridiniovém kationtu, jehož reaktivita však je ve srovnání s benzenem mnohem nižší. Adicí elektrofilů, jako jsou alkylhalogenidy a dialkyl-sulfáty, na heteroatom vznikají pyridiniové soli⁶. Typičtější pro pyridin jsou nukleofilní substituce, které probíhají do poloh 2, 4 a 6. Nejdéle známou nukleofilní substitucí na pyridinu je Čičibabinova reakce popsaná v roce 1914, která spočívá v aminaci amidem sodným⁷.

Pyridin je bezbarvá kapalná látka charakteristického zápachu, s normální teplotou varu 115,3 °C a teplotou tání -41,6 °C.⁶ Je slabou organickou bází, délky vazeb jsou podobné jako v benzenu, je ve vodě rozpustný a rozpouští mnoho organických látek.⁶

1.2 Chemické a fyzikální vlastnosti

4-Hydroxypyridin-2-on, nebo také 3-deazauracil, je pevná látka s teplotou tání 278 °C,⁸ jeho molová hmotnost je 111,1 g/mol a má hustotu 1,469 g/cm³ při teplotě .. °C.^{8,9}

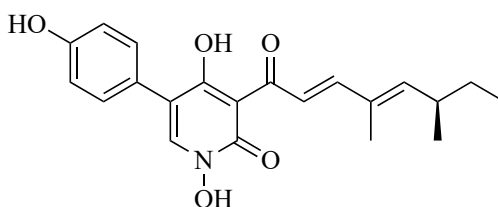


1.3 Biologická aktivita

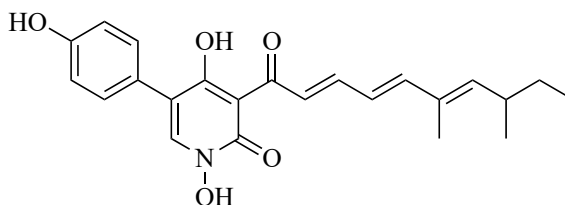
4-Hydroxypyridonové alkaloidy vykazují různou biologickou aktivitu, jako antifungální, antibakteriální, insekticidní, cytotoxickou², antiproliferační a neurotoxickou³.

1.3.1 Deriváty 4-hydroxypyridin-2-onů izolované z hub

Nejčastější známou funkcí těchto látek je funkce chemických mediátorů v regulaci chování mezi entomopatogenními houbami a jejich hostiteli z kmene členovců². Jedny z prvních zaznamenaných sloučenin s 4-hydroxypyridin-2-onovým základem a biologickou aktivitou jsou tenellin a bassianin, žluté pigmenty izolované z entomopatogenní houby *Beauveria bassiana*, jež parazituje na členovcích. Jedná se o deriváty 1,4-dihydroxy-5-(4-hydroxyfenyl)pyridin-2(1H)-onů.⁴

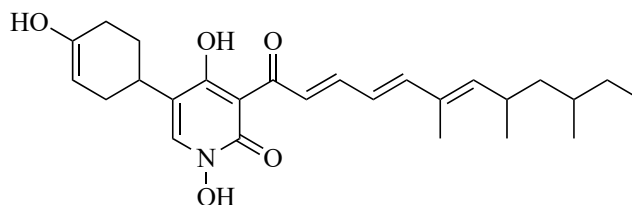


Obrázek 1 Tenellin

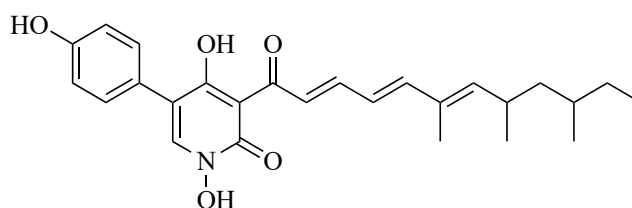


Obrázek 2 Bassianin

Ze sekundárních metabolitů houby *Paecilomyces militaris* byla izolována skupina alkaloidů militarinonů, přičemž dva z nich obsahují hydroxypyridonový skelet, a to militarinon A a militarinon D. Militarinon A vykazuje neuroregulační aktivitu¹⁰.



Obrázek 3 Militarinon A



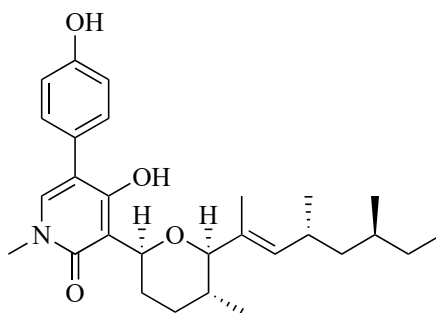
Obrázek 4 Militarinon D

Přítomnost hydroxypyridonových derivátů byla pozorována i u dalších druhů hub, například campyrdion D u *Campylocarpon sp.*¹¹, chaunolidon A u *Chaunopycnis sp.*¹², nebo antibiotikum ilicicolin H v myceliích houby *Cylindrocladium ilicola*¹³.

1.3.2 Antiproliferační aktivita

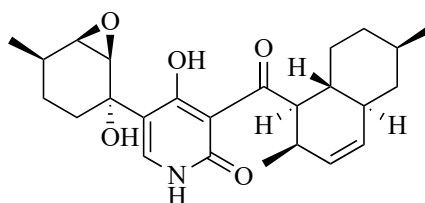
Přírodní látky mají význam ve vývoji chemoterapeutických látek, buďto ve formě, v jaké se v přírodě vyskytují, anebo v synteticky modifikované formě. Alkaloidy se strukturou 4-hydroxypyridin-2-onu v molekule jsou právě takovými látkami, které v několika studiích prokázaly biologickou aktivitu a některé z nich i vliv na životní cyklus rakovinotvorných buněk.

Z houby *Hericium alpestre* neboli korálovce jedlého byl izolován derivát 4-hydroxypyridin-2-onu sambutoxin. Tato houba byla tradičně užívána v čínské medicíně a doposud z ní bylo izolováno 83 biologicky aktivních látek patřících mezi terpenoidy, fenolické látky, mastné kyseliny a jiné. Na základě *in vitro* a *in vivo* testů byl sambutoxin popsán jako slibný antikarcinogenní kandidát¹⁴.



Obrázek 5 Sambutoxin

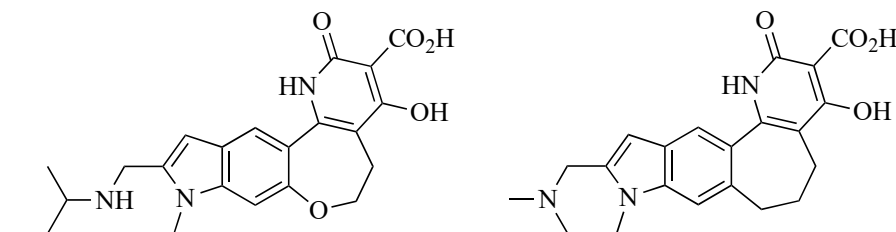
Slibnou antiproliferační aktivitu doposud prokazují i sloučeniny izolované z materiálů z moří a oceánů¹⁵. Jednou z takových sloučenin je hydroxypyridinový derivát apiosporamid. Ten vykazoval cytotoxickou aktivitu vůči několika typům rakovinotvorných buněk, a také cytostatický efekt vůči buňkám, které figurují při vzniku osteosarkomu¹⁶.



Obrázek 6 Apiosporamid

1.3.3 Antibakteriální aktivita

Velký význam z biologických aktivit 4-hydroxypyridin-2-onů má také antibakteriální aktivita, a to zejména proto, že stále roste množství bakteriálních kmenů rezistentních na známá antibiotická léčiva, což se stává velkou hrozbou pro lidské zdraví¹⁷. Je tedy žádoucí hledat takové látky, které jsou proti rezistentním bakteriím účinné. Byly objeveny například sloučeniny s indolovým a současně 4-hydroxypyridin-2-onovým uskupením, které jsou účinné proti bakteriím *E. Coli*, nebo *A. baumannii*¹⁸.

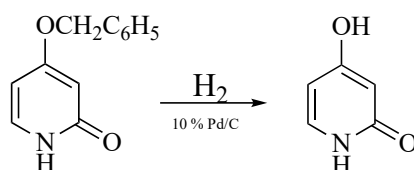


2 METODY SYNTÉZY 4-HYDROXYPYRIDIN-2-ONŮ

Je známo několik přístupů k syntéze 4-hydroxypyridin-2-onů z příslušných derivátů pyridinu, nebo například derivátů dioxanu. Jednou z možných metod syntézy 4-hydroxypyridin-2-onů je cyklizace iminů s deriváty kyseliny malonové.¹⁹

2.1 Hydrogenace-4-(benzyloxy)pyridin-2(1*H*)-onu

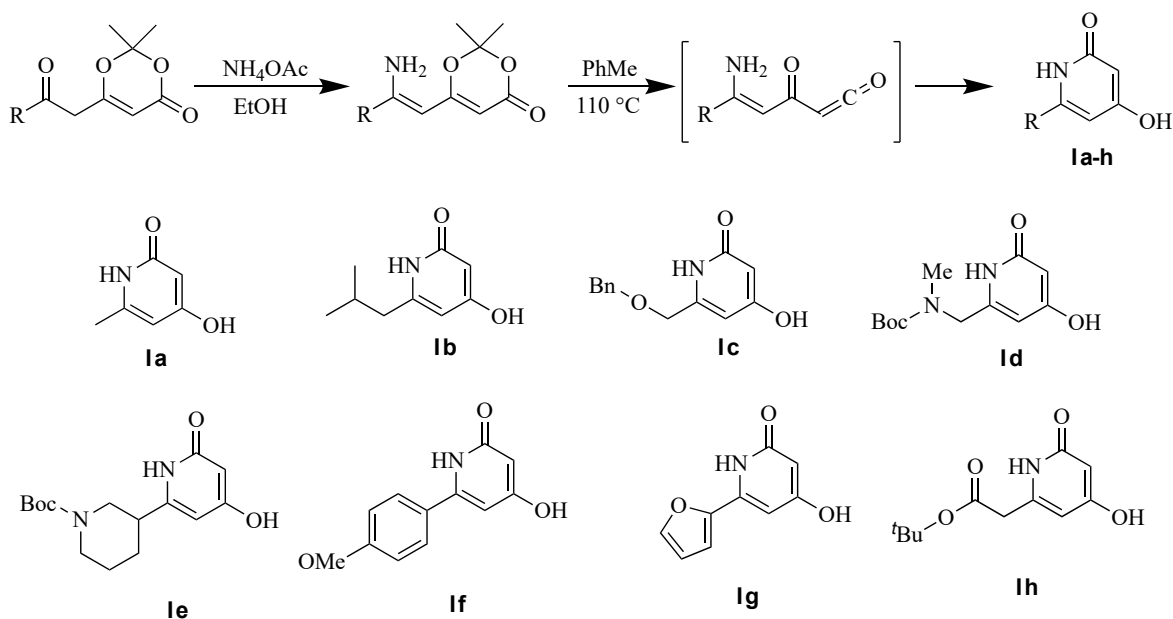
V roce 1974 byla popsána příprava 4-hydroxypyridin-2-onu hydrogenací 4-(benzyloxy) - pyridin-2(1*H*)-onu⁵.



Obrázek 7 Hydrogenace 4-(benzyloxy)pyridin-2(1*H*)-onu⁸

2.2 Příprava z 2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-dioxin-6-yl)acetaldehydu

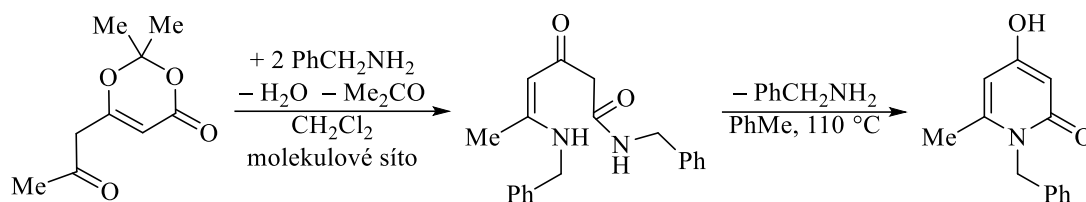
V roce 2011 byla popsána²⁰ příprava série 6-substituovaných 4-hydroxypyridin-2-onů **Ia-h** z 6-(acylmethyl)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-onů. Z výchozích sloučenin byly reakcí s octanem amonným v ethanolu při pokojové teplotě připraveny odpovídající enaminy, ze kterých byly výsledné produkty připraveny zahříváním v toluenu. Z enaminů nejprve tepelnou eliminací acetonu vznikají β -aminoacylketeny, které spontánně cyklizují.



Obrázek 8 Příprava 4-hydroxypyridin-2-onů z 6-(acylmethyl)-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-onů^{20,21}

Později, ve studii zaměřené na inhibitory antraxu, nemoci způsobované bakteriemi *Bacillus anthracis*, je uvedeno využití této metody k přípravě nesubstituovaného 4-hydroxypyridin-2-onu a opět jeho 6-methylderivátu.²¹

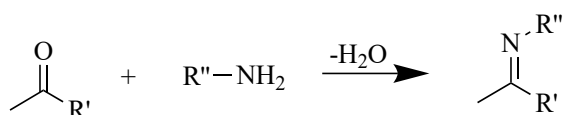
Reakcí 2,2-dimethyl-6-(2-oxopropyl)-4*H*-1,3-dioxin-4-onu s benzylaminem v dichlormethanu v přítomnosti molekulového síta byl připraven 1-benzyl-4-hydroxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-on.²⁰



2.3 Příprava kondenzací iminů s deriváty kyseliny malonové

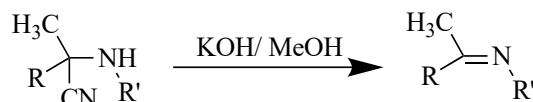
2.3.1 Příprava iminů

Nejnámější metodou přípravy iminů je kondenzace primárních aminů s karbonylovými sloučeninami. Jedná se o nukleofilní adici aminu na karbonylovou skupinu následovanou eliminací vody za vzniku iminu²².



Obrázek 9 Přímá kondenzace primárního aminu s karbonylovou sloučeninou

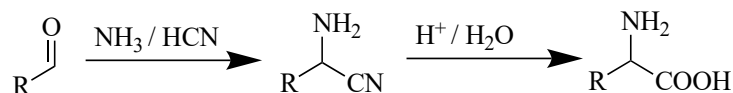
Iminy lze připravit eliminací kyanovodíku z α -aminonitrilů, které byly připraveny z aromatických primárních aminů a z ketonů. Jako vhodné výchozí ketony se ukázaly methyl(fenyl)ketony, kdy může být fenylová skupina substituovaná, či methyl(*tert*-butyl)keton¹³. Eliminace může být provedena zahříváním aminonitrilu s roztokem hydroxidu draselného v methanolu k varu po dobu 1 hodiny.²³



Obrázek 10 Eliminace kyanovodíku

2.3.2 α -Aminonitrily

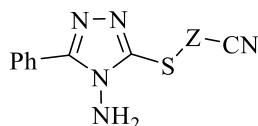
Alfa-aminonitrily jsou sloučeniny obsahující aminoskupinu a nitrilovou funkční skupinu. Jsou to důležité intermediáty ve Streckerově syntéze aminokyselin.²⁴



Obrázek 11 Streckerova syntéza aminokyselin

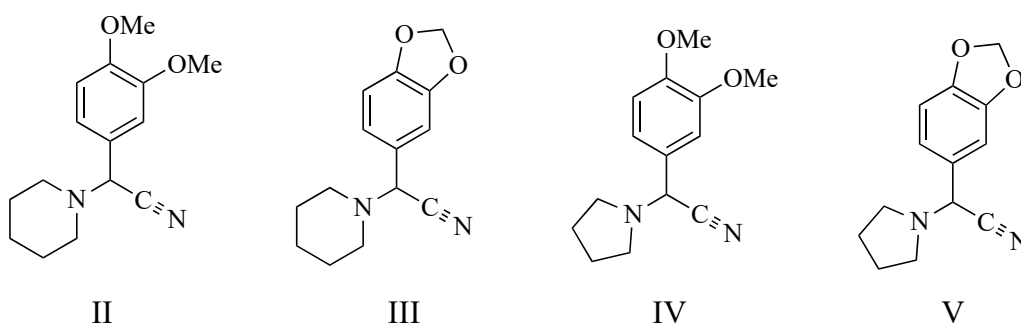
2.3.2.1 Biologická aktivita

Údajů o biologické aktivitě jakýchkoliv aminonitrilů je v literatuře málo. U nitrilů se (4-amino-5-fenyl-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanylovou skupinou v molekule byla pozorována antifungální aktivita proti kvasinkám *Candida albicans*, *C. tropicalis* a *S. Cerevisiae*.²⁵



N-substituované alfa-aminonitrily vykazovaly aktivitu proti rodu *Fusarium*.²⁶

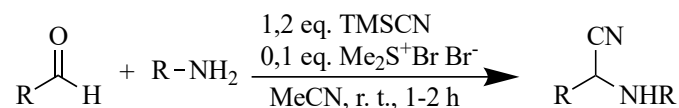
Na tropických komárech bylo pozorováno působení α -piperidinofenylacetonitrilů II-V na buněčné úrovni, a to konkrétně v mitochondriích. Bylo zjištěno, že inhibují zejména NADH-dehydrogenasu a sukcinát oxidasu, což vede až k oxidačnímu stresu. Lze je tedy považovat i za insekticidy.²⁷



Tyto látky tedy také vykazují jistou biologickou aktivitu, jsou však většinou používány spíše pro syntézu jiných, biologicky aktivnějších a farmaceuticky významnějších sloučenin.²⁸

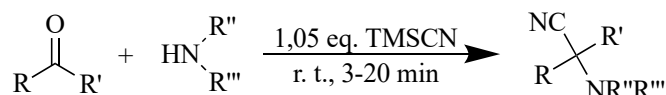
2.3.2.2 Metody přípravy

Je známo mnoho přístupů k přípravě α -aminonitrilů. Jedná se například o one-pot syntézu z příslušné karboxylové sloučeniny, aminu a trimethylsilylkyanidu katalyzovanou brom(dimethyl)sulfonium-bromidem za pokojové teploty.²⁹



Obrázek 12 Příprava α -aminonitrilu reakcí karboxylové sloučeniny s TMSCN¹⁷

Tato syntéza byla provedena i s jinými katalyzátory – dusičnanem bismutitým³⁰, [3-(3-silikapropyl)sulfanyl]propylesterem kyseliny sírové³¹. Vysoké výtěžky také poskytovala syntéza α -aminonitrilů z karboxylových sloučenin, sekundárních aminů a trimethylsilanakarbonitrolu bez použití rozpouštědla, přičemž největších výtěžků bylo dosaženo s cyklickými ketony.³²



Obrázek 13 Syntéza α -aminonitrilu bez použití rozpouštědla²⁰

Reakci lze provést i s použitím kyanidu alkalického kovu v kyselém prostředí¹⁴.

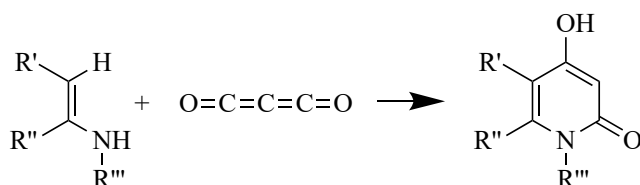


Obrázek 14 Příprava α -aminonitrilu s použitím KCN

2.3.3 Cyklizace iminů na hydroxypyridony

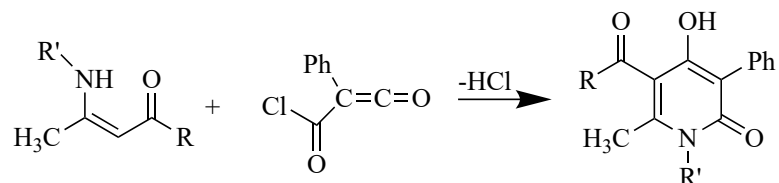
Již dřívější studie pomocí rentgenové difrakční analýzy prokázaly, že 4-hydroxy-2-pyridony jsou stabilnější, než jejich tautomerní forma pyridin-2,4-diony.³³

Úspěšně byly provedeny cyklizace derivátů enaminů se suboxidem uhlíku na 4-hydroxy-2-pyridony³⁴.



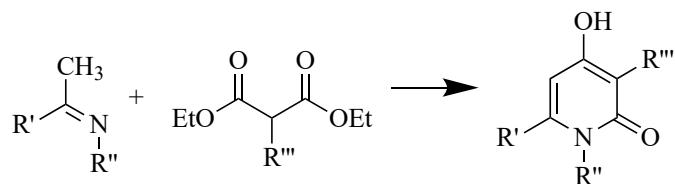
Obrázek 15 Cyklizace se suboxidem uhlíku

S enaminony poskytoval očekávané produkty chlorkarbonyl(fenyl)keten³⁵:

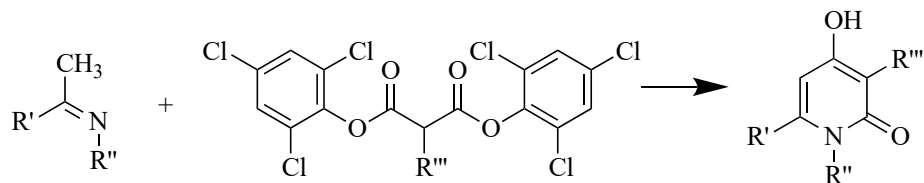


Obrázek 16 Cyklizace s chlorkarbonyl(fenyl)ketenem

Byl popsán vznik 4-hydroxypyridin-2-onu kondenzací iminů s deriváty malonové kyseliny. Úspěšně byl použit diethyl-fenylmalonát, některé reakce byly katalyzovány N,N-dimethylpyridin-4-aminem (Steglichovou bází). Byly také provedeny kondenzace iminů s bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty označovanými jako „Wunderester“ či „magic esters“. Tyto estery poskytovaly vyšší výtěžky, ale zejména zkracovaly reakční dobu. Zatímco s diethyl-fenylmalonáty byla reakční doba řádově v hodinách, s „Wunderestery“ byla 15 minut¹⁴.



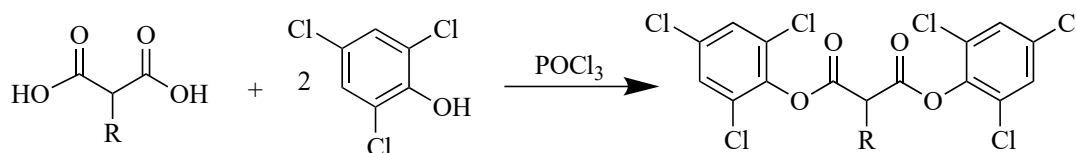
Obrázek 17 Kondenzace iminu s diethylesterem substituované kyseliny malonové



Obrázek 18 Kondenzace iminu s bis(trichlorfenyl)esterem substituované kyseliny malonové.

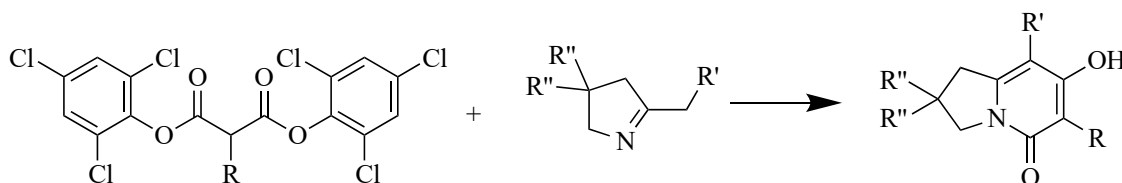
2.3.4 Bis(trichlorfenyl)estery kyseliny malonové

Příprava bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonátů byla popsána v roce 1967 a to reakcí 0,5 mol malonové kyseliny s 0,8 mol 2,4,6-trichlorfenolu a 1,05 mol trichloridem fosforu. Byla použita série několika malonových kyselin – nesubstituovaná malonová kyselina a substituovaná skupinami: methyl, ethyl, isopropyl, fenyl, benzyl³⁶.



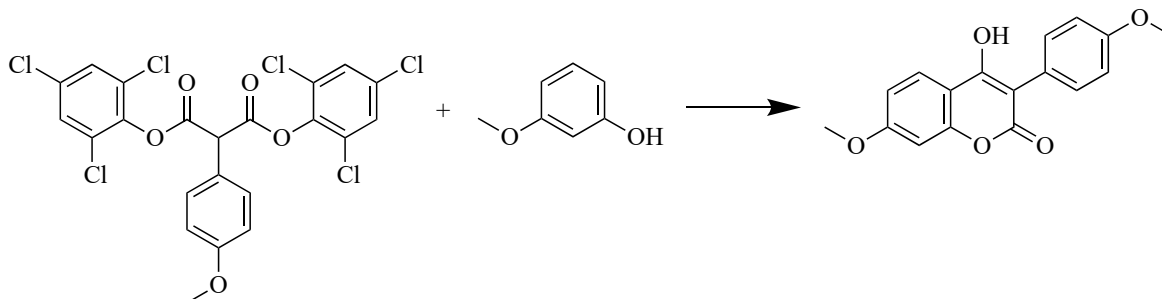
Obrázek 19 Příprava bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonátů

Tyto malonáty se také nazývají aktivní malonáty (AMEs), „magic malonates“, nebo „wunder esteren“. Jsou užívány jako 1,3-dielektrofilů v syntéze 5, 6 a 7 členných heterocyklů s oxo a hydroxy funkčními skupinami. Většina těchto kondenzací probíhá za vysokých teplot v rozmezí (150-250) °C, v závislosti na reaktivitě substrátu³⁷. Pokud je substrátem imin, je pak očekávaným produktem takové kondenzace 4-hydroxypyridin-2-on, jak bylo již uvedeno. Pokud je imin cyklický, produktem je bicyklický hydroxypyridon³⁸.



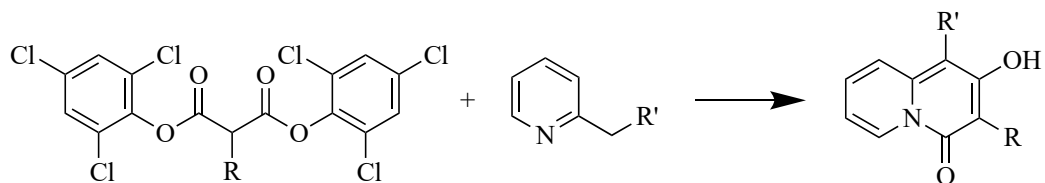
Obrázek 20 Reakce s cyklickým iminem

Bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty reagují i s jinými substráty a poskytují zajímavé produkty. Fenolické sloučeniny reagují s těmito malonáty za vzniku 4-hydroxykumarinů. Byla popsána reakce 3-methoxyfenolu s bis(2,4,6-trichlorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl) malonátem za vzniku 4-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-7-methoxykumarinu³⁹.



Obrázek 21 Využití AME pro přípravu substituovaného kumarinu

Je-li substrátem pro reakci s bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty 2-alkylpyridin, je možno očekávat 2-hydroxy-4-chinoliziny jako produkty. Vznik takových produktů je ještě podpořen, je-li na alkylu aktivující funkční skupina, není to však nezbytné⁴⁰.



Obrázek 22 Využití AME pro přípravu chinolizinů

Pro cyklizační reakce existují i jiné alternativy. Byly navrženy a vyzkoušeny bis(pentachlorofenyl)malonáty. Tyto látky se ale ukázaly jako méně reaktivní, velmi špatně rozpustné a pentachlorofenol je hůře odstranitelný⁴¹.

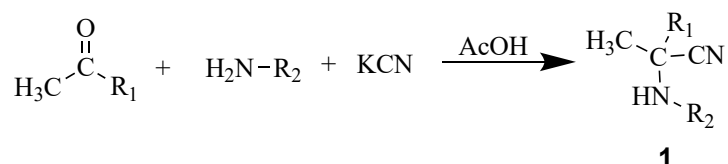
II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

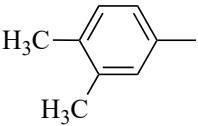
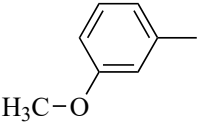
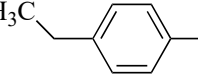
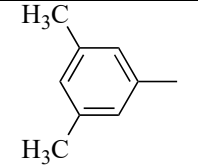
Záměrem práce bylo připravit známými postupy α -aminonitrily a eliminací kyanovodíku studovat jejich přeměny na odpovídající iminy a dále pak provést kondenzaci těchto iminů se substituovanými estery malonových kyselin na 4-hydroxypyridin-2-ony.

3.1 Příprava α -aminonitrilů

Příprava α -aminonitrilů byla provedena ověřeným postupem²³ reakcí primárního aminu s příslušným ketonem a kyanovodíkem vyvíjeným *in situ* v kyselině octové a kyanidu draselného.



Obrázek 23 Syntéza α -aminonitrilu

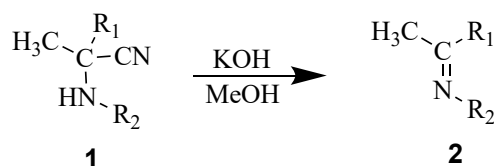
R ₁	R ₂	1 (výtěžek)
<i>i</i> -Pr	Ph	a (75 %)
<i>i</i> -Pr		b (42 %)
Ph		c (70 %)
<i>t</i> -Bu		d (88 %)
Ph		e (95 %)

Tabulka 1 Příprava sloučenin **1a-1e**

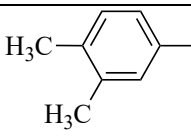
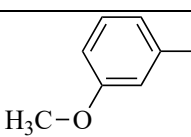
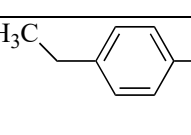
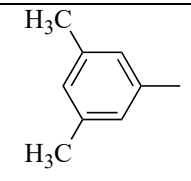
Byly připraveny aminonitrily **1a-1e**. V IČ spektrech všech těchto látek byl viditelný absorpční pás valenční vibrace kyanskupiny při přibližně 2226 cm^{-1} . Látka **1a** byla ověřena elementární analýzou. Látka **1b** nebyla popsána; její elementární analýza odpovídá vypočteným hodnotám a její struktura byla potvrzena NMR spektry. Látka **1c** již byla dříve připravena, avšak za použití trimethylsilylkyanidu, t. t. $105\text{ }^{\circ}\text{C}^{42}$. Struktura látky **1c** byla ověřena elementární analýzou, NMR spektry a IČ spektry, t. t. $110\text{-}114\text{ }^{\circ}\text{C}$. Látky **1d** a **1e** podle elementární analýzy obsahují vodu, která při laboratorní teplotě pevně vázána, jejich struktury byly potvrzeny NMR spektry.

3.2 Příprava iminů

Byly provedeny pokusy o přípravu iminů **2b-e** eliminací kyanovodíku z příslušných α -aminonitrilů účinkem hydroxidu draselného v methanolu²³.



Obrázek 24 Eliminace kyanovodíku za vzniku iminu

R ¹	R ²	2 (výtěžek)
<i>i</i> -Pr		b (-)
Ph		c (83 %)
<i>t</i> -Bu		2d (84 %)
Ph		2e (91 %)

Tabulka 2 Výtěžky připravených sloučenin **2**

Eliminace kyanovodíku u sloučeniny **1a** už byla provedena dříve⁴³. U sloučeniny **2b** nebyl pokus úspěšný; byla získána kapalina, která podle spekter NMR byla směs několika látek. Byly připraveny sloučeniny **2c-e**, jejichž struktura byla ověřena NMR spektry. V jejich IČ spektrech, na rozdíl od spekter výchozích α -aminonitrilů, nebyl přítomen absorpční pás odpovídající vibraci kyanoskupiny.

3.3 Příprava 4-hydroxypyridin-2-onů

Iminy **2c-2e** byly podrobeny kondenzaci se substituovanými bis(2,4,6-trichlorfenyl)estery kyseliny malonové. Tyto reakce byly provedeny konvenčně v kovové lázni (**Metoda A**) a v mikrovlnném reaktoru (**Metoda B**).

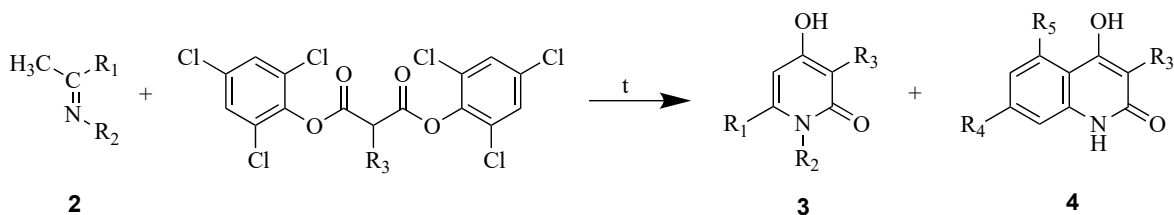
Provedla jsem tři pokusy o přípravu sloučeniny **3b** reakcí iminu **2c** s preparátem esteru **6a(1)**, který jsem připravila. Jeden z těchto pokusů byl proveden s konvenčním a dva s mikrovlnným ohřevem. Ve všech třech případech jsem získala jen 3-butyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1*H*)-on **4b**. Poté byly provedeny další čtyři pokusy s použitím téhož preparátu iminu **2c** s preparátem bis(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonátu **6a(2)**, který byl k dispozici v laboratoři, a jehož IČ spektrum bylo totožné se spektrem preparátu **6a(1)**. Z těchto pokusů jsem získala jen 3-butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1*H*)-on **3b**. Hydroxychinolon mohl vzniknout kondenzací anilinu odpovídajícího hydrolyze iminu **2c**; podle NMR spekter však nebyl v preparátu iminu **2c** tento anilin přítomen. Tato pozorování ukazují, že odpovídající anilin vznikl vzájemnou kondenzací molekul iminu **2c**, přičemž tato kondenzace byla katalyzována příměsí v preparátu **6a(1)**, která se neprojevila v jeho IČ spektru. Případy vzniku 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů reakcí diethylesteru nebo dimethylesteru substituované malonové kyseliny s anilem byly již v literatuře¹⁹ popsány.

Imin **2d** poskytl reakcemi se třemi různými bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty hydroxypyridony **3d-f**.

Reakcí iminu **2e** s bis(2,4,6-trichlorfenyl)–ethylmalonátem byla získána směs látek. Na základě výsledků pokusů s iminem **2c** a poznatků popsaných v literatuře¹⁹ bylo možné předpokládat, že produkt je směs 1-(3,5-dimethylfenyl)-3-ethyl-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1*H*)-onu (**3g**) a 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1*H*)-onu (**4g**). V NMR spektrech získané směsi jsou přítomny také signály ethanolu a diethyletheru, které byly použity při zpracování reakční směsi; ¹H-NMR spektrum odpovídá sloučeninám **3g**, **4g**, ethanolu a diethyletheru v molárním poměru 1:0,53:0,18:0,13. Sloučenina **4g** nebyla dosud

popsána, ale byl popsán⁴⁴ její analog 3-butyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1*H*)-on (**4'g**). Ve ¹³C-NMR spektru zmíněné směsi je 13 signálů v rozsahu 20,8-162,8 ppm, které korespondují se signály v popsáném spektru **4'**; chemický posun deseti z nich se liší od korespondujících signálů **4'** nejvýše o 0,07 ppm, signály při 162,75 a 159,39 ppm se od posunů korespondujících signálů **4'** liší o 0,16 resp. 0,20 ppm a signál při 111,06 ppm (zřejmě signál C-3) se liší o 0,62 ppm od korespondujícího signálu ve spektru **4'**. Po vyloučení signálů reziduálních rozpouštědel ethanolu a diethyletheru zbývá ve spektru 18 signálů, z nichž ještě dva přísluší sloučenině **4g** a 16 sloučenině **3g**. Signály s posunem 12,7 a 13,2 ppm podle spektra DEPT odpovídají atomům C s lichými počty navázaných atomů H, tedy methylovým skupinám ethylových skupin sloučenin **3g** a **4g**; intenzivnější z nich, při 12,7 ppm, přiřazují sloučenině A vzhledem k jejímu vyššímu obsahu. Signály s posunem 16,0 a 16,6 ppm podle spektra DEPT-135 odpovídají atomům methylenových skupin v ethylových skupinách sloučenin **3g** a **4g**; opět intenzivnější z nich, při 16,6 ppm, přiřazují sloučenině **3g**. Z elementární analýzy vyplývá, že produkt obsahuje také vodu – její výsledek odpovídá složení **3g**, **4g**, ethanol, diethylether a voda v molárním poměru 1:0,53:0,18:0,13:0,33.

Imin **2c** byl podroben také reakci s diethylesterem kyseliny butylmalonové, tedy takové reakci, kterou už dříve byly s použitím konvenčního ohřevu připraveny 4-hydroxypyridon-2-ony¹⁹; tentokrát byl proveden pokus o tuto reakci v mikrovlnném reaktoru, ale žádaný produkt nebyl získán. Literatura¹⁹ pro reakce s diethylesterem kyseliny butylmalonové uvádí výtěžky v rozmezí 6,5-47 %, kdy jsou uvedeny reakční doby 4,25-6,5 hod při teplotách 220-280 °C. Reakční podmínky pro mikrovlnnou syntézu nebyly pravděpodobně dostatečně upraveny tak, aby kondenzace s diethylesterem kyseliny butylmalonové proběhla.



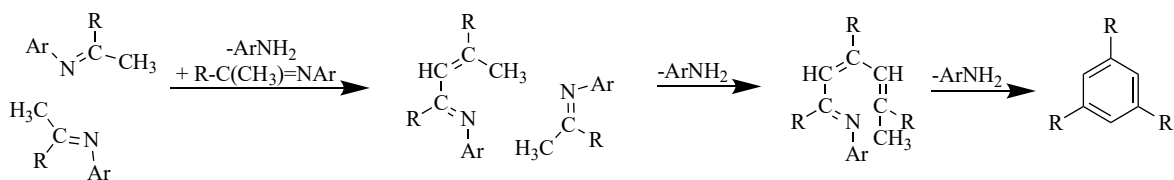
(4b, R⁴ = OCH₃; R⁵ = H)

(4g, R⁴; R⁵ = CH₃)

Obrázek 25 Reakce iminů s bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty

Imin	R ³	Metoda	Izolované sloučeniny
2c	Et	A	3a
2c	Bu	A	4b
2c	Bu	A, B	3b, 4b
2c	Ph	B	3c
2d	Et	A	3d
2d	Bu	A	3e
2d	Ph	B	3f
2e	Et	A	3g, 4g
2e	Bu	A	3h
2e	Ph	A	3i

Tabulka 3 Příprava sloučeniny 3



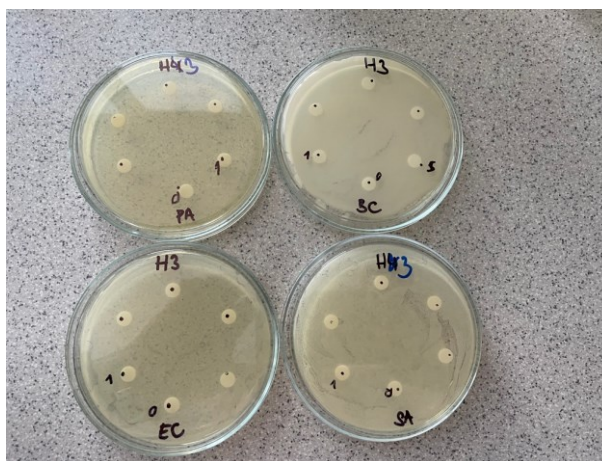
Ar = 3-methoxyfenyl

Obrázek 26 Autokondenzace iminu 2c

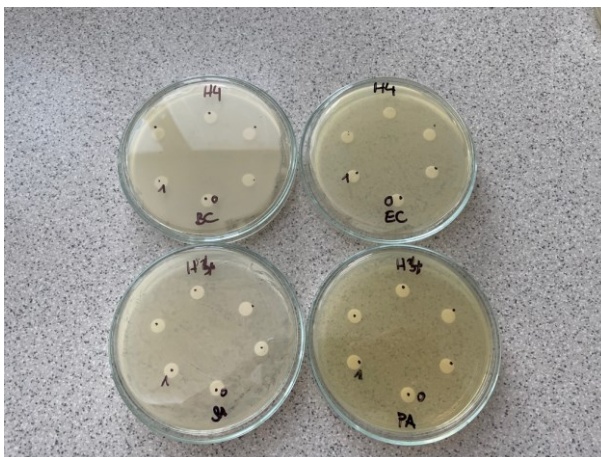
Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny NMR spektry a poměrné zastoupení uhlíku, vodíku a dusíku v jejich složení bylo potvrzeno elementární analýzou.

3.4 Testování biologické aktivity α -aminonitrilů

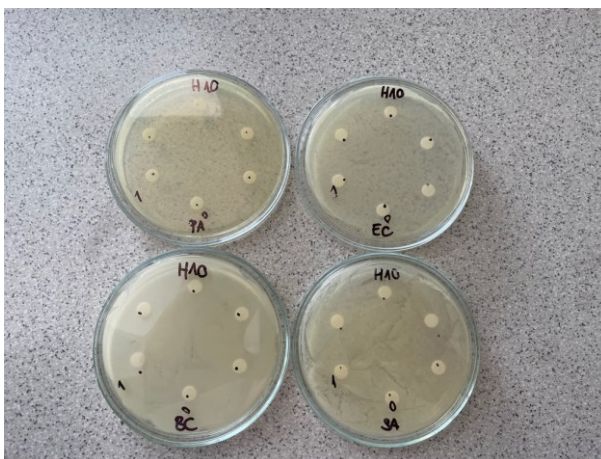
Některé studie^{45,46} popisují α -aminonitrily jako látky s potenciálem pro antimikrobní aktivitu. Pro zjišťování biologické aktivity byla použita disková difuzní metoda. Tato metoda sleduje inhibiční zóny kolem disků, na nichž je nanesena inhibiční látka. Tyto disky jsou aplikovány na tuhou půdu se zaočkovaným mikroorganismem. Byly připraveny půdy s Mueller-Hintonovým agarem. Testované látky **1a-1e** byly rozpuštěny v ethanolu a zředěny nutričním bujónem na požadované koncentrace. Ve fyziologickém roztoku byly připraveny suspenze bakterií *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* a *Staphylococcus aureus* o hustotě 0,5 MFu (jednotek McFarlanda, což odpovídá přibližné hodnotě $1,5 \times 10^8$ buněk/ml), která byla měřena pomocí denzitometru. Suspenze mikroorganismů o objemu 100 μ l byly naneseny na jednotlivé Petriho misky. Dále byly na misky aplikovány disky. Na každé misce byl disk s fyziologickým roztokem, sloužící jako negativní kontrola a další disky s 10 μ l testované látky o koncentracích 100 μ l, 200 μ l, 300 μ l, 400 μ l a 500 μ l. Takto připravené misky byly inkubovány při 30 °C po dobu 24 hodin. Na miskách byl po této době viditelný nárůst bakterií, avšak žádná z testovaných látek nevykazovala žádné inhibiční zóny, nelze tedy testované látky **1a-1e** považovat za látky, jež vykazují antimikrobní aktivitu vůči mikroorganismům *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* a *Staphylococcus aureus*.



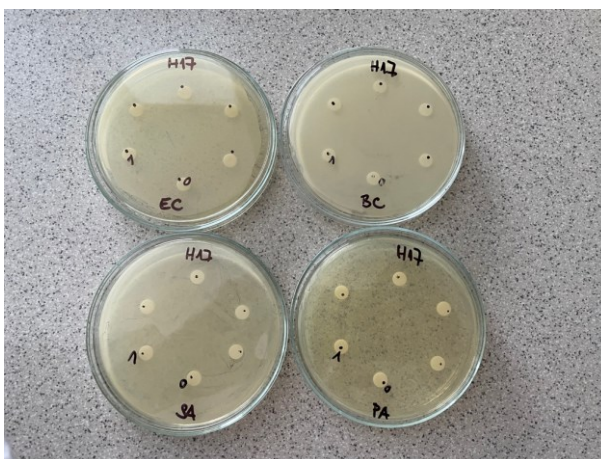
Obrázek 27 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou **1a**



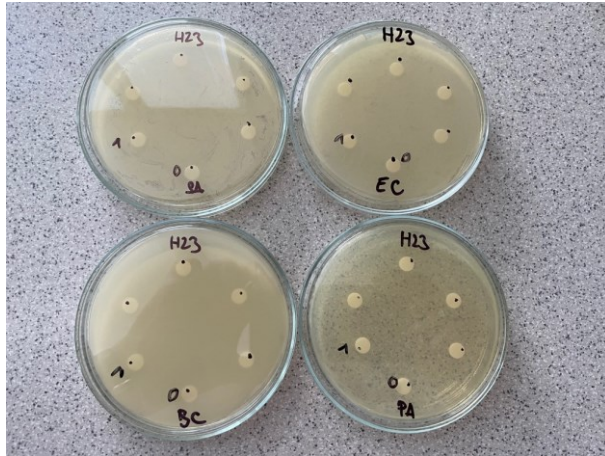
Obrázek 28 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou **1b**



Obrázek 29 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou **1c**



Obrázek 30 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou **1d**



Obrázek 31 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1e

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

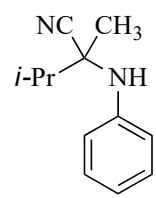
Činidla a rozpouštědla byla zakoupena z běžných komerčních zdrojů. Teploty tání byly stanoveny na Koflerově bloku. Pro tenkovrstvou chromatografii byly používány hliníkové destičky (Alugram® SIL G/UV₂₅₄, 0,2 mm silná vrstva silikagelu s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm, Macherey-Nagel).

NMR spektra byla měřena na spektrometru JEOL ECZ400R/S3 při frekvenci 400 MHz (¹H) a 101 MHz (¹³C). Signály reziduí deuterovaných rozpouštědel (DMSO-*d*₆ δ 2,50 ppm; CDCl₃ δ 7,26 ppm) byly využity jako interní standardy. Chemické posuny signálů v NMR spektrech jsou uvedeny v jednotkách ppm. Pro měření infračervených spekter byl používán FT-IR spektrometr Alpha-T (Bruker Optic GmbH Ettlingen, Germany), spektra byla měřena technikou ATR. Pro elementární analýzu byl použit přístroj Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer, Thermo Fisher Scientific Inc.

Pro reakce za asistence mikrovln byl použit mikrovlnný reaktor CEM Discover.

4.1 Aminonitrily

4.1.1 2,3-Dimethyl-2-(fenylamino)butannitril (**1a**)

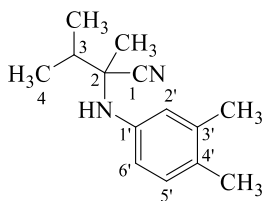
 3-Methylbutan-2-on (8,61 g; 100 mmol) byl smíchán s anilinem (10,26 g; 110 mmol) a kyselinou octovou (40 ml). Směs byla ochlazena v ledové lázni na 10 °C a za stálého míchání byl postupně přidáván KCN (9,79 g; 150 mmol) tak, aby teplota nepřekročila 10 °C. Směs byla míchána přes noc a poté nechána 4 dny v klidu. Do směsi bylo přidáno 100 ml vody a byla zfiltrována přes fritu. Filtrační koláč byl promýván vodou (200 ml) a následně petroletherem (100 ml) a pak byl sušen v sušárně při 50 °C. Bylo získáno 16,16 g (86 mmol; 86 %) nažloutlé krystalické látky, t. t. 54-59 °C, jejíž krystalizací bylo získáno 14,100 g (74,9 mmol; 75 %) sloučeniny **1a**, t. t. 60-67 °C. IČ spektra surového produktu a produktu po krystalizaci se shodovala.

IČ spektrum (ATR, cm⁻¹): 3369 (m), 2970 (w), 2234 (w), 1602 (s), 1522 (m), 1500 (m), 1466 (m), 1391 (w), 1381 (w), 1307 (m), 1256 (m), 1186 (m), 1130 (w), 1106 (w), 1034 (w), 749 (s), 694 (s), 519 (s)

Pro C₁₂H₁₆N₂ (188,27) vypočteno: 76,55 % C, 8,57 % H, 14,88 % N

nalezeno: 76,01 % C, 8,63 % H, 14,96 % N

4.1.2 2-((3,4-Dimethylfenyl)amino)-2,3-dimethylbutannitril (1b)



3-methylbutan-2-on (4,32 g; 50,2 mmol) byl smíchán s 3,4-dimethylanilinem (6,06 g; 50,0 mmol) a kyselinou octovou (22 ml). Směs byla zchlazena v ledové lázni na 10 °C a za stálého míchání byl po částech přidáván KCN (4,59 g; 70,5 mmol) tak, aby teplota byla pod 10 °C. Směs byla míchána přes noc a poté nechána 4 dny v klidu. Do směsi bylo přidáno 100 ml vody a byla zfiltrována přes fritu. Na fritě se nic nezachytilo. Frita byla promyta 100 ml petroletheru. Směs byla oddělena na vodnou a organickou fázi, kdy v organické fázi začaly samovolně vznikat krystaly. Bylo získáno 5,37 g (25 mmol; 50 %) nažloutlé krystalické látky, t. t. 54-59 °C. Látka byla krystalizována, čímž bylo získáno 4,52 g (20,9 mmol; 42 %) t. t. 63-66 °C. IČ spektra surového produktu a krystalizované látky byla shodná.

IČ spektrum (ATR, cm^{-1}): 3372 (m), 2963 (m), 2236 (w), 1619 (s), 1520 (s), 1505 (s), 1465 (m), 1447 (m), 1391 (w), 1378 (w), 1340 (w), 1317 (s), 1260 (m), 1200 (s), 1129 (m), 855 (s), 801 (s)

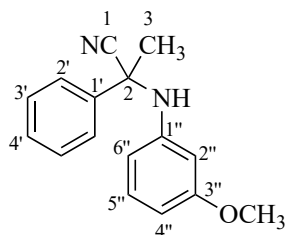
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,08 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, H-4), 1,20 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 -3), 1,52 (s, 3H, CH_3 -2), 2,11-2,27 (m, 1H, H-3), 2,20 (s, 3H, CH_3 -3'), 2,23 (s, 3H, CH_3 -4'), 3,35 (s, 1H, NH), 6,72–6,80(m, 2H, H-2', H-6'), 7,01 (d, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 16,5 (C-4), 17,9 (CH_3 -3), 19,0 (CH_3 -3'), 20,1 (CH_3 -4'), 21,7 (CH_3 -2), 35,9 (C-3), 58,0 (C-2), 116,5 (C-6'), 120,8 (C-2'), 121,7 (CN), 129,6 (C-4'), 130,4 (C-5'), 137,5 (C-3'), 141,8 (C-1').

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (216,33) vypočteno: 77,73 % C, 9,32 % H, 12,95 % N

nalezeno: 78,12 % C, 9,62 % H, 13,05 % N

4.1.3 2-((3-Methoxyfenyl)amino)-2-fenylpropannitril (1c)



3-methylbutan-2-on (12,12 g; 100 mmol) byl smíchán s anilinem (14,42 g; 120 mmol) a kyselinou octovou (40 ml). Směs byla zchlazena v ledové lázni na 10 °C a za stálého míchání byl po částech přidáván KCN (9,88 g; 150 mmol) tak, aby teplota byla pod 10 °C. Směs byla míchána přes noc a poté nechána 4 dny v klidu.

Do směsi bylo přidáno 100 ml vody s ledem a suspenze byla zfiltrována přes fritu. Filtrační koláč byl postupně promýván vodou (200 ml) a následně promýván petroletherem (100 ml). Produkt byl sušen v sušárně při 50 °C. (24,76 g, 97 % 98 mmol) t. t. 114-133 °C. Látka byla krystalizována a bylo získáno 17,68 g (70 mmol, 70 %) produktu. IČ spektra surového produktu a produktů po krystalizaci byla shodná.

IČ spektrum (cm^{-1}): 3390 (m), 2836 (w), 2230 (w), 1614 (s), 1586 (m), 1495 (s), 1322 (m), 1281 (m), 1225 (s), 1193 (m), 1176 (m), 1161 (s), 1050 (m), 852 (s), 750 (s), 697 (s), 685 (s), 658 (w)

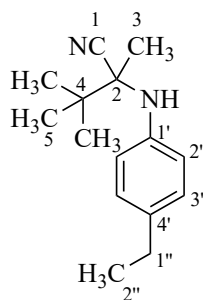
Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252,32) vypočteno: 76,16 % C, 6,39 % H, 11,1 % N, 6,34 % O

nalezeno: 75,34 % C, 6,42 % H, 11,05 % N, 7,19 % O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,94 (s, 3H, H-3), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 4,29 (s, 1H, NH), 6,09 (t, 1H, H-5''), 6,15-6,18 (dd, 1H, H-6''/H-4''), 6,35-6,38 (dd, 1H, H-6''/H-4''), 7,02 (t, 1H, H-4'), 7,25 (s, 1H, H-4'), 7,27-7,48 (m, 3H, H-3'), 7,6 (d, 2H, H-2').

DEPT-135-NMR (CDCl_3) δ 33,42, 55,05, 102,07, 105,64, 108,66, 124,96, 128,68, 129,32, 129,88.

4.1.4 2-((4-Ethylfenyl)amino)-2,3,3-trimethylbutannitril (1d)



3,3-dimethyl-2-butanon (10,330 g; 103 mmol) byl smíchán s 4-ethylanilinem (14,487 g; 119 mmol) a kyselinou octovou (40 ml). Směs byla zchlazena v ledové lázni na 10 °C a za stálého míchání byl po částech přidáván KCN (9,927 g; 152 mmol) a teplota reakční směsi byla udržována pod 10 °C. Poté byla směs vyjmuta z ledové lázně a míchána přes noc. Vznikla suspenze. Do směsi bylo přidáno 100 ml vody s ledem a byla zfiltrována přes fritu. Na fritě byla zachycena pevná látka. Reakční baňka byla ještě promyta 50 ml vody. Látka na fritě byla poté postupně promývána 100 ml petroletheru. Produktem byla pevná bílá látka. Bylo získáno 20,3732 g (88,4 mmol; 88 %), t. t. 79-87 °C.

IČ spektrum (cm^{-1}): 3407 (m), 2958 (m), 2225 (w), 1617 (m), 1518 (m), 1468 (w), 1403 (w), 1312 (m), 1258 (m), 1121 (w), 825 (s), 577 (w), 558 (w), 508 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20-1,24 (m, 12H, H-2'', H-4), 1,48 (s, 3H, H-3), 2,57-2,63 (m, 2H, H-1''), 3,46 (s, 1H, NH), 6,95-6,97 (d, 2H, H-2'), 7,10-7,12 (d, 2H, H-3').

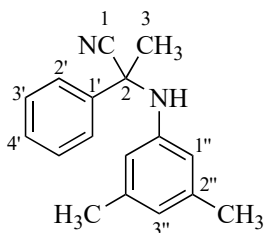
DEPT-135-NMR (CDCl_3) δ 15,73, 19,78, 25,21, 28,18, 121,25, 128,55.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 15,72, 19,78, 25,21, 28,16, 37,98, 61,82, 121,25, 121,70, 128,54, 138,34, 141,58.

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (230,36) vypočteno: 78,2 % C, 9,6 % H, 12,2 % N

nalezeno: 75,44 % C, 9,56 % H, 11,64 % N

4.1.5 2-((3,5-Dimethylfenyl)amino)-2-fenylpropannitril (1e)



Acetofenon (12,006 g; 100 mmol) byl smíchán s 3,5-dimethylanilinem (14,542 g; 120 mmol) a kyselinou octovou (40 ml). Směs byla zchlazena v ledové lázni na 10 °C a za stálého míchání byl po částech přidáván KCN (9,768 g; 150 mmol) a teplota reakční směsi byla udržována pod 10 °C. Poté byla směs vyjmuta z ledové

lázně a míchána přes noc. Reakční směs ztuhla. Do směsi bylo přidáno 100 ml vody s ledem a byla zfiltrována přes fritu. Na fritě byla zachycena pevná látka. Reakční baňka byla ještě promyta 50 ml vody. Látka na fritě byla poté postupně promývána 100 ml petroletheru. Produktem byla pevná šedá látka. Bylo získáno 23,808 g (95 mmol; 95 %), t. t. 170-181 °C. Část produktu (15 g) byla krystalizována v methanolu, získáno bylo 8,7 g (34,8 mmol) látky, t. t. 170-175 °C. IČ spektrum surového produktu bylo shodné se spektrem překrystalizované látky.

IČ spektrum (cm⁻¹): 3385 (m), 2992 (w), 2233 (w), 1601 (m), 1447 (m), 1340 (m), 1227 (m), 1189 (m), 1076 (w), 1023 (w), 826 (s), 764 (m), 702 (s), 690 (m), 516 (w).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,93 (s, 3H, H-3), 2,15 (s, 6H, CH₃-2''), 4,17 (s, 1H, NH), 6,19 (s, 2H, H-1''), 6,47 (s, 1H, H-3''), 7,33-7,42 (m, 3H, H-3', H-4'), 7,62–7,64 (m, 2H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21,5, 33,45, 57,23, 113,95, 120,84, 122,13, 124,49, 128,56, 129,23, 138,71, 140,28, 143,61.

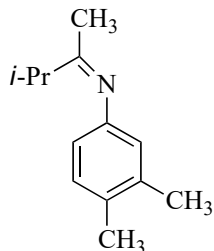
DEPT-135-NMR (CDCl₃) δ 21,5, 33,45, 113,95, 122,13, 124,99, 128,56, 129,23.

Pro C₁₇H₁₈N₂ (250,35) vypočteno: 81,6 % C, 7,3 % H, 11,2 % N

nalezeno: 79,55 % C, 7,21 % H, 11,02 % N

4.2 Iminy

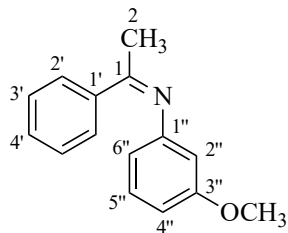
4.2.1 N-(3,4-Dimethylfenyl)-3-methylbutan-2-imin (2b)



Byl připraven roztok KOH (0,87 g; 15,5 mmol) v methanolu (6 ml). Aminonitril **1b** (1,077g; 5 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (7,5 ml) a pod zpětným chladičem přiveden k varu. K vroucí směsi byl přes zpětný chladič přidáván roztok KOH a methanolu. Směs byla poté vařena po dobu 1 h a následně ochlazena na pokojovou teplotu a nalita do vody s ledem (12,5 ml). Směs byla extrahována petroletherem (5 × 3 ml). Organická část byla vytřepána vodou (3 ml) a sušena síranem sodným. Síran sodný byl zfiltrován a od produktu byl odpařen petrolether na rotační vakuové odparce do konstantní hmotnosti. Produktem byla hnědá kapalina (0,67 g; 3,5 mmol; 71 %).

IČ spektrum (ATR, cm^{-1}): 2964 (m), 2922 (m), 2870 (w), 1656 (s), 1605 (m), 1495 (m), 1451 (m), 1381 (w), 1363 (m), 1253 (w), 1203 (m), 1145 (m), 874 (m), 822 (m), 441 (s).

4.2.2 N-(3-Methoxyfenyl)-1-fenylethan-1-imin (2c)



Látka **1c** (5,05 g; 20 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (26 ml) a takto připravená směs byla přivedena k varu pod zpětným chladičem. KOH (2,13 g; 38,0 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (15 ml) a tato směs byla přidána přes zpětný chladič k roztoku aminonitrilu a methanolu. Směs byla refluxována 1 hodinu, poté ochlazena na teplotu nižší, než teplota místnosti (15 °C). Směs byla nalita do ledové vody (45 ml) a okamžitě extrahována v petroletheru (5 × 15 ml). Po extrakci došlo v organické fázi ke tvorbě krystalické látky a organická fáze byla odfiltrována. Produktem byla nažloutlá krystalická látka (3,72 g; 16,53 mmol, 83 %), t. t. (56-62) °C. 1,17 g produktu bylo krystalizováno a bylo získáno 0,6176 g (2,7 mmol), t. t. 59-64 °C. IČ spektra látky před krystalizací a po krystalizaci byla shodná.

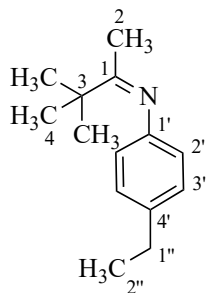
IČ spektrum (cm^{-1}): 2966 (w), 1920 (w), 1634 (m), 1582 (s), 1483 (w), 1448 (m), 1285 (w), 1260 (m), 1146 (m), 1036 (m), 908 (m), 847 (s), 772 (s), 743 (m), 688 (s), 574 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,24 (s, 3H, H-2), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,37 (m, 1H, H-2'') 6,37-6,39 (m, 1H, H-6''), 6,63-6,66 (m, 1H, H-4''), 7,22-7,27 (m, 1H, H-5''), 7,45 (m, 3H, H-3', H-4'), 7,96-7,98 (m, 2H, H-2').

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 17,5, 55,4, 105,2, 109,0, 111,8, 127,3, 128,5, 129,9, 130,6, 139,6, 153,3, 160,5, 165,7

DEPT NMR (CDCl_3) δ 17,5, 55,4, 105,2, 109,0, 111,8, 127,3, 128,5, 129,9, 130,6.

4.2.3 N-(4-Ethylfenyl)-3,3-dimethylbutan-2-imin (2d)



Látka **1d** (9 g; 39 mmol) byla rozpuštěna v 52 ml methanolu. Směs byla refluxována a přivedena k varu. Do směsi byl přes zpětný chladič přidán KOH (4,14 g; 74 mmol), jež byl předem rozpuštěn v methanolu (30 ml). Směs byla refluxována 1 hodinu, poté ochlazena na teplotu nižší, než teplota místnosti. Po ochlazení byla směs nalita do ledové vody (90 ml) a okamžitě extrahována petroletherem (5×30 ml). Oddělená organická fáze

byla sušena síranem sodným. Sušidlo bylo odfiltrováno a rozpouštědlo bylo od směsi odpařeno na rotační vakuové odparce. Produktem byla světle hnědá kapalina (6,6 g; 32,8 mmol; 84 %).

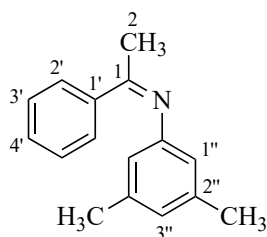
IČ spektrum (cm^{-1}): 2963 (m), 2929 (w), 2870 (w), 1651 (s), 1608 (w), 1504 (m), 1476 (w), 1462 (w), 1364 (m), 1243 (m), 1142 (s), 844 (s), 807 (w).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,21-1,25 (m, 12H, H-2', H-4), 1,75 (s, 3H, H-2), 2,58-2,64 (m, 2H, H-1'), 6,55-6,57 (d, 2H, H-2'), 7,12-7,09 (d, 2H, H-3').

DEPT-135-NMR (CDCl_3) δ 15,19, 15,79, 27,29, 28,30, 11903, 128,25.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 15,97, 19,78, 24,74, 25,21, 26,46, 28,05, 28,16, 44,38, 115,45, 121,25, 128,66, 134,68, 143,91, 214,29.

4.2.4 *N*-(3,5-Dimethylfenyl)-1-fenylethan-1-imin (**2e**)



Látka **1e** (5 g; 19,9 mmol) byla rozpuštěna ve 29 ml methanolu. Směs byla refluxována. Do směsi byl přes zpětný chladič přidán KOH (2,11 g; 37,8 mmol), jež byl předem rozpuštěn v methanolu (15 ml). Směs byla refluxována 1 hodinu, poté ochlazena na teplotu nižší, než teplota místnosti. Po ochlazení byla směs nalita do ledové vody (50 ml) a okamžitě extrahována petroletherem (4 × 20 ml). Oddělená organická fáze byla sušena síranem sodným, ten byl po usušení odfiltrován a rozpouštědlo bylo od směsi odpařeno na rotační vakuové odparce. Produktem byla žlutá pevná látka (4,04 g; 18 mmol; 91 %), t. t. 25-26 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2947 (w), 2917 (w), 2864 (w), 1631 (s), 1589 (s), 1447 (m), 1365 (m), 1297 (w), 1274 (s), 1181 (w), 1149 (m), 1026 (m), 917 (w), 847 (s), 761 (s), 691 (s), 671 (s), 571 (m).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H, H-2), 2,33 (s, 6H, CH₃-2''), 6,43 (s, 2H, H-1''), 6,74 (s, 1H, H-3''), 7,43-7,49 (m, 3H, H-3', H-4'), 7,96–7,98 (m, 2H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 17,42, 21,43, 117,07, 124,92, 127,21, 128,39, 130,39, 138,62, 139,73, 151,79, 165,11.

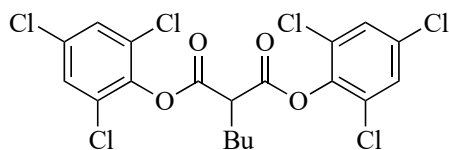
DEPT-135-NMR (CDCl₃) δ 17,42, 21,44, 117,07, 124,92, 127,21, 128,39, 130,39.

4.3 Bis(trichlorfenyl)estery kyseliny malonové

4.3.1 2-Butylmalonová kyselina (5a)

$\text{Bu}-\begin{matrix} \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ Hydroxid draselný (6,83 g; 122 mmol) byl rozpuštěn za zahřívání v ethanolu (35 ml) a roztok byl po ochlazení na pokojovou teplotu po částech během jedné hodiny přidán k roztoku diethyl-2-butylmalonátu (10,89 g; 50,3 mmol) v ethanolu (35 ml). Směs byla míchána přes noc, pak byla nechána 6 dní v klidu, následně k ní byla přidána voda (20 ml). a poté byla částečným odpařením na rotační vakuové odparce snížena její hmotnost na hmotnost 20 g. Zbytek byl vytřepán diethyletherem. Vodná fáze byla zchlazena pod 10 °C a postupným přidáním koncentrované HCl (10 ml) za současného chlazení ledovou lázní tak, aby teplota nepřekročila 15 °C, byla okyselena na Kongo červeň. Vyloučená pevná fáze byla rozpuštěna přidáním vody (5 ml) a roztok byl vytřepán diethyletherem (5 × 10 ml). Organická fáze byla sušena (Na₂SO₄), zfiltrována a z filtrátu bylo na RVO odpařeno rozpouštědlo, čímž bylo získáno 7,541 g (47 mmol; 93,6 %) bílé krystalické sloučeniny, t. t. 51-86 °C. V literatuře⁴⁷ je uvedena t. t. 102–103 °C. IČ spektrum (ATR, cm⁻¹): 2953 (w), 2921 (w), 2863 (w), 1698 (s), 1468 (w), 1409 (w), 1301 (m), 1281 (m), 1253 (m), 1219 (m), 1195 (m), 1112 (w), 1053 (w), 914 (w), 672 (w)

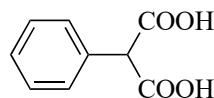
4.3.2 Bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonát (6a)



2-butylmalonová kyselina **5a** (7,5 g; 46,8 mmol) byla smíchána s 2,4,6-trichlorfenolem (19,6 g; 108,9 mmol) a postupně byl přidáván chlorid fosforylu (18,5 g; 122 mmol). Směs byla refluxována se sušící trubicí s vatou, dokud neustal vývoj chlorovodíku, jež byl kontrolován pH papírkem (7 hodin). Směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a vylita do vody s ledem (200 ml). K suspenzi byl přidán toluen (100 ml), čímž byla rozpuštěna pevná fáze. Byla oddělena organická fáze a dále vytřepávána 6 % roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Bylo sledováno pH vodné fáze a organická fáze byla vytřepávána, dokud pH nebylo alkalické. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, ten byl poté odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Látka byla suspendována v hexanu a přefiltrována přes fritu, produktem byla pevná krystalická látka (14,6 g; 28,2 mmol; 60 %), t. t. 91-97 °C.

IČ spektrum (cm^{-1}): 3087 (w), 2954 (w), 2857 (w), 1795 (m), 1771 (w), 1563 (s), 1446 (s), 1386 (m), 1232 (m), 1157 (m), 1086 (s), 1074 (s), 1040 (m), 1007 (m), 853 (s), 817 (s), 801 (s), 563 (w).

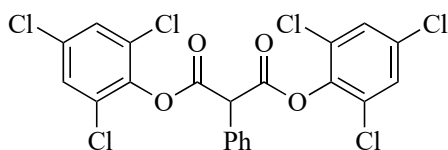
4.3.3 2-Fenylmalonová kyselina (5b)



Byl připraven roztok KOH (6,9 g; 123 mmol) v ethanolu (35 ml) za horka a roztok diethyl-2-fenylmalonátu (11,59 g; 49 mmol) a ethanolu (35 ml). Do roztoku diethyl-2-fenylmalonátu byl přidáván roztok KOH za stálého míchání po dobu 1 h. Směs byla míchána přes noc a dále nechána v klidu 7 dní. Do směsi bylo přidáno 20 ml H_2O a od směsi byl odpařen ethanol. Směs byla vytřepána 10 ml diethyletheru. Vodná fáze byla zchlazena na teplotu pod 15 °C a okyselována HCl, přičemž teplota byla stále udržována pod 15 °C. Poté byla třepána diethyletherem (5×10 ml). Organická fáze byla vysušena síranem sodným, ten byl následně odfiltrován a diethylether byl odpařen na odparce. Produktem byla nažloutlá pevná látka (4,7 g; 26,2 mmol; 53 %), t. t. 92-137 °C.

IČ spektrum (cm^{-1}): 3067 (w), 3035 (w), 2980 (w), 1685 (s), 1392 (m), 1287 (s), 1191 (m), 1153 (s), 865 (m), 755 (m), 714 (m), 696 (s), 659 (s), 598 (w), 569 (w), 495 (w), 450 (m)

4.3.4 Bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-fenylmalonát (6b)



2-fenylmalonová kyselina **5b** (4,16 g; 23,1 mmol) byla refluxována s 2,4,6-trichlorfenolem (7,29 g; 36,9 mmol) a s chloridem fosforily (7,41 g; 48,3 mmol).

Směs byla refluxována ve vodná lázni se sušící trubicí s vatou, po dobu šest hodin, poté ustal vývoj chlorovodíku, jež byl kontrolován pH papírkem. Směs byla zchlazena na pokojovou teplotu a vylita na led s vodou (120 ml). Ke směsi byl přidán toluen (60 ml) a organická fáze byla oddělena a následně vytřepávána 6 % roztokem NaHCO₃, přičemž pH vodné fáze bylo sledováno a směs byla vytřepávána, dokud nebylo pH neutrální. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, sušidlo bylo zfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na ROV do konstantní hmotnosti. Vznikl hustý, kapalný produkt. Do baňky s produktem bylo přidáno 10 ml methanolu, s nímž byl produkt roztírán pomocí skleněné tyčinky. V důsledku toho došlo ke krystalizaci a produktem byla pevná látka bílé barvy (6,23 g; 11,6 mmol; 50 %) t. t. 59- 70 °C

IČ spektrum (cm⁻¹): 3078 (w), 1789 (m), 1767 (m), 1565 (m), 1446 (s), 1384 (w), 1302 (w), 1227 (m), 1125 (s), 1083 (s), 850 (m), 819 (s), 740 (m), 704 (m), 687 (s).

Dále byl produkt krystalizován v methanolu s celkovým výtěžkem krystalizace 62 %.

Pevní krystaly 2,35 g, t. t. (95-104) °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 3077 (w), 2932 (w), 1789 (m), 1563 (m), 1446 (s), 1384 (m), 1302 (w), 1226 (m), 1125 (s), 1082 (s), 850 (m), 820 (s), 740 (m), 705 (w), 687 (m).

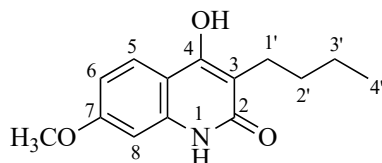
Druhé krystaly 0,83 g, t. t. (82-106) °C

IČ spektrum (cm⁻¹): 3075 (w), 2945 (w), 1788 (m), 1771 (m), 1564 (m), 1445 (s), 1386 (w), 1323 (w), 1229 (m), 1123 (m), 1086 (s), 852 (s), 818 (s), 802 (s), 742 (w), 688 (m).

4.4 Reakce iminů 2c-e s bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty

4.4.1 3-Butyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1H)-on (4b)

Metoda A



Imin **2c** (1,127 g; 5,00 mmol) byl navážen do baňky a poté byl přidán navážený preparát bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonátu **6a(1)** (2,595 g; 5 mmol). Baňka byla

zahřívána v kovové lázni pod argonem, na teplotu 235 °C po dobu 15 minut. Po zahřívání byla baňka ochlazena na teplotu místnosti a poté byl ke směsi přidán diethylether (5 ml).

Ve směsi došlo ke krystalizaci. Pevný podíl byl odsát na fritě a promyt třikrát 2 ml diethyletheru. Krystalizací filtračního koláče (3,825 g) byla získána bílá pevná látka s t. t. 202-204 °C (ethanol) identifikovaná jako hydroxychinolon **4b** (0,331 g; 1,3 mmol; 27 %).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,86-0,89 (t, 3H, H-4'), 1,26-1,42 (m, 4H, H-2', H-3'), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,72-6,73; 7,75-7,77 (d, 2H, H-6, H-5), 6,75 (s, 1H, H-8), 9,81 (s, 1H, NH), 11,08 (s, 1H, OH)

IČ spektrum (cm⁻¹): 3136 (w), 2959 (w), 2869 (w), 1618 (s), 1595 (s), 1556 (m), 1264 (w), 1224 (s), 1025 (s), 1180 (s), 1152 (s), 1111 (m), 1031 (w), 854 (m), 719 (w), 660 (w), 482 (m), 459 (m).

Metoda B

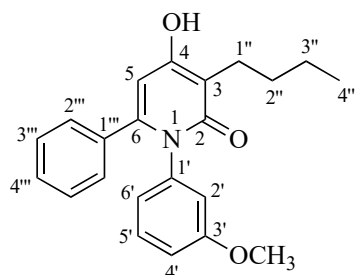
Směs iminu **2c** (0,065g, 0,29 mmol) a preparátu bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylmalonátu **6a(1)** (0,149g, 0,29 mmol) byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru. Produkt reakce byl suspendován v diethyletheru, rozpouštědlo bylo odsáto a byla získána sloučenina **4b** identifikovaná shodným IČ spektrem (t. t. 200-205 °C) se sloučeninou **4b** připravenou metodou A. Reakční teploty, reakční doby a výtěžky sloučeniny **4b** jsou uvedeny v Tabulce 4.

Kód vzorku	Teplota (°C)	Čas (min)	Výtěžek
4b_1	150	15	17 mg (17 %)
4b_2	200	13	29 mg (29 %)
4b_3	200	8	35 mg (35 %)

Tabulka 4 Reakční podmínky při přípravě hydroxychinolonu **4b** metodou B

4.4.2 3-Butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1H)-on (3b)

Metoda B



Tato sloučenina byla připravována reakcí iminu **2c** (0,065g, 0,29 mmol) s preparátem bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-butylymalonátu **6a(2)** (0,149g, 0,29 mmol) stejně, jako je uvedeno pro přípravu sloučeniny **4b** metodou B. Reakční teploty, reakční doby a výtěžky sloučeniny **3b** jsou uvedeny v Tabulce 5. T. t. 208-218 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,90 (t, 3H, H-4''), 1,28-1,47 (m, 4H, H-2'', H-3''), 6,43 (t, 2H, H-1''), 3,62 (s, 3H, H-OCH₃), 5,97 (s, 1H, H-5), 6,61-6,73 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 7,10 (t, 1H, H-2'), 7,08-7,18 (m, 5H, H-2''', H-3''', H-4''').

DEPT-135-NMR (DMSO- d_6) δ 14,49, 22,96, 23,64, 30,58, 55,73, 101,77, 113,62, 116,21, 122,56, 128,25, 128,64, 129,24, 129,26.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (3b) δ 14,49, 22,96, 30,58, 55,74, 101,75, 110,42, 113,62, 116,22, 122,56, 128,25, 128,64, 129,26, 136,3, 140,83, 146,80, 159,53, 161,83, 164,02.

IČ spektrum (cm^{-1}): 2958 (w), 2929 (w), 2867 (w), 1617 (s), 1595 (s), 1556 (m), 1264 (w), 1223 (s), 1205 (m), 1180 (m), 1152 (s), 1111 (m), 1031 (w), 855 (m), 828 (w), 801 (w), 483 (m), 459 (m).

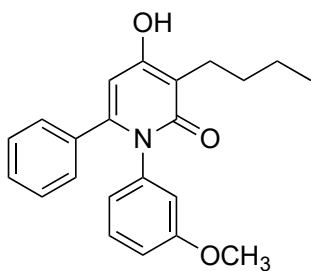
Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 73,11 % C, 6,79 % H, 3,88 % N;

nalezeno: 73,15 % C, 6,51 % H, 3,94 % N.

Kód vzorku	Teplota (°C)	Čas (min)	Výtěžek
3b_1	230	15	68 mg (68 %)
3b_2	200	10	69 mg (69 %)
3b_3	200	13	87 mg (87 %)
3b_4	200	13	65 mg (65 %)

Tabulka 5 Reakční podmínky při přípravě hydroxypyridonu **3b** metodou B

4.4.3 3-Butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1H)-on

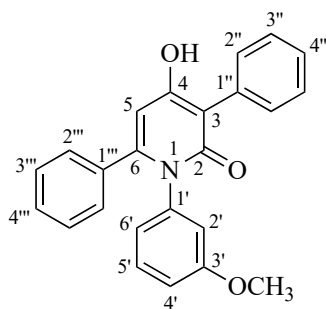


Byla provedena série pokusů o přípravu 3-butyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyfenyl)-6-fenylpyridin-2(1H)-onu (0,065g; 0,29 mmol) reakcí příslušného iminu **2c** a diethyl(butyl)malonátu (0,062g; 0,29 mmol) v mikrovlnném reaktoru. Příslušný malonát byl navážen v 10 % přebytku (0,061g). Tato reakce byla provedena dvakrát, poprvé při 200 °C po dobu 30 min a podruhé po dobu 50 min za stejné teploty. Z těchto reakcí nebyl získán žádný produkt. Byla připravena reakční směs s přidavkem 4-dimethylaminopyridinu (5 mg) jako katalyzátorem a provedena další série.

Kód vzorku	Teplota (°C)	Čas (min)
15_3	200	60 + 60
15_4	200	90
15_5	250	60

Tabulka 6 Reakční podmínky pro reakci s přidavkem katalyzátoru
Ani reakce katalyzované 4-dimethylaminopyridinem neposkytovaly produkty.

4.4.4 4-Hydroxy-1-(2-methoxyfenyl)-3,6-difenylypyridin-2(1H)-on (3c)



Imin **2c** (0,061 g; 0,270 mmol) a bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-fenylmalonát **6b** (0,146 g; 0,2 mmol) byly naváženy do zkumavky pro mikrovlnný reaktor. Výchozí látky reagovaly 10 min za teploty 200 °C. Poté byl do zkumavky přidán 1 ml diethyletheru a směs začala krystalizovat. Rozpouštědlo bylo odfiltrováno na fritě a produktem byla pevná bílá látka (0,096 g;

96 %), t. t. 294-311 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2834 (w), 2652 (w), 2613 (w), 1541 (m), 1393 (m), 1353 (w), 1284 (w), 1159 (w), 857 (w), 782 (m), 745 (m), 694 (s), 660 (w), 588 (m), 575 (m).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 6,11 (s, 1H, H-5), 6,68-6,77 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 7,10-7,45 (m, 10H, H-2', H-2'', H-3'', H-4'', H-2''', H-3''', H-4'''), 10,62 (s, 1H, H-OH).

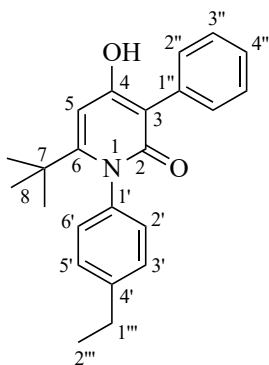
DEPT-135-NMR (DMSO-d₆) δ 31,20, 55,75, 101,99, 113,80, 116,22, 122,54, 126,68, 127,69, 128,32, 128,87, 129,24, 129,32, 131,38.

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 55,76, 101,97, 110,28, 113,81, 116,23, 122,54, 126,68, 127,69, 128,32, 129,25, 131,39, 134,52, 136,13, 140,69, 148,61, 159,58, 162,06, 163,18.

Reakce byla provedena ještě jednou za stejných podmínek, produktem byla opět pevná bílá látka (0,0877 g; 88 %), t. t. (293-310) °C, IČ spektra byla shodná.

Pro C₂₄H₁₉NO₃ (369,42) vypočteno: 78,0 % C, 5,2 % H, 3,8 % N, 13,0 % O

nalezeno: 77,58 % C, 5,22 % H, 3,8 % N, 13,4 % O

4.4.5 6-(*tert*-Butyl)-1-(4-ethylfenyl)-4-hydroxy-3-fenylpyridin-2(1H)-on (3f)

Byl proveden o pokus syntézu hydroxypyridonu v mikrovlnném reaktoru. Do zkumavky pro mikrovlnný reaktor byla navážena látka **2d** a **6b**, viz tabulka 4. Reakce byla provedena dvakrát podle podmínek uvedených v tabulce. Po provedení reakce byl do zkumavky přidán diethylether (1ml) a v reakční směsi došlo ke krystalizaci. Rozpouštědlo bylo odsáto na fritě a získána světle hnědá krystalická látka. IČ spektra produktů jednotlivých reakcí byla shodná. Produktem obou reakcí je látka **3f**, celkový výtěžek 0,681 g (2 mmol; 85 %).

Produkt	2d (g)	2d (mmol)	6b (g)	6b (mmol)
3f_1	0,061	0,3	0,161	0,30
3f_2	0,408	2,0	1,088	2,02

Tabulka 7 Navážky výchozích látek pro jednotlivé reakce

Kód vzorku	Teplota (°C)	Čas (min)	Výtěžek (g)	Výtěžek (%)	t. t. (°C)
3f_1	200	10	0,077	74	250 - 261
3f_2	200	17	0,604	86	252 - 259

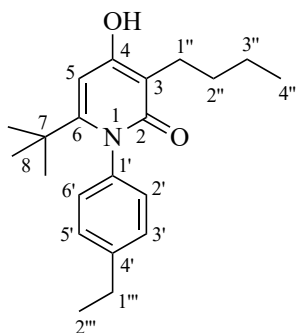
Tabulka 8 Reakční podmínky a výtěžky

IČ spektrum **3f** (cm⁻¹): 2966 (w), 2930 (w), 2869 (w), 1630 (w), 1585 (m), 1543 (s), 1508 (m), 1401 (m), 1377 (s), 1344 (m), 1206 (m), 1085 (w), 694 (s), 604 (m), 573 (w).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,07 (s, 9H, H-8), 1,20-1,24 (t, 3H, H-2'''), 2,64-2,70 (m, 2H, H-1'''), 6,31 (s, 1H, H-5), 7,13-7,39 (m, 9H, H-2', H-3', H-2'', H-3'', H-4''), 10,31 (s, 1H, OH).

Pro C₂₃H₂₅NO₂ (347,46) vypočteno: 79,5 % C, 7,3 % H, 4,0 % N, 9,2 % O

nalezeno: 77,96 % C, 7,31 % H, 3,93 % N, 10,8 % O

4.4.6 6-(*tert*-Butyl)-3-butyl-1-(4-ethylfenyl)-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-on (3e)

Byla provedena příprava hydroxypyridonu konvenční metodou v kovové lázni pod chladičem s přívodem argonu v rozmezí teploty (230-243)°C po dobu 20 min. Výchozí látky **2d** (0,627g; 3,1 mmol) a **6a** (1,594; 3,1 mmol). Po zahřátí byla baňka zchlazena na pokojovou teplotu, přidány 3 ml diethyletheru a rozpouštědlo odsáto na fritě. Produktem byla pevná bílá látka (0,6877g; 2,1 mmol, 68 %), t. t. 264-279 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2954 (w), 2927 (w), 2869 (w), 1638 (w), 1591 (m), 1547 (s), 1506 (w), 1396 (s), 1256 (m), 1211 (w), 1185 (w), 1127 (m), 1050 (w), 1024 (w), 825 (m), 605 (w).

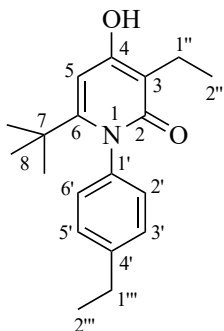
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,83-0,87 (t, 3H, H-4''), 1,02 (s, 9H, H-8), 1,20-1,24 (t, 3H, H-2'''), 1,24-1,38 (m, 4H, H-2'', H-3''), 2,28-2,32 (t, 2H, H-1''), 2,64-2,69 (m, 2H, 1'''), 6,14 (s, 1H, H-5), 7,04-7,06, 7,24-7,26 (d, 4H, H-2', H-3'), 9,97 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 14,45, 16,09, 19,07, 22,87, 23,51, 28,30, 30,49, 31,61, 36,76, 56,56 98,52, 109,00, 127,82, 131,75, 138,67, 144,15, 154,32, 161,97, 166,09.

DEPT-135-NMR (DMSO-d₆) δ 14,45, 16,09, 19,07, 22,87, 23,51, 28,30, 30,49, 31,61, 56,56 98,51, 127,82, 131,75.

Pro C₂₁H₂₉NO₂ (327,47) vypočteno: 77,0 % C, 8,9 % H, 4,3 % N, 9,8 % O

nalezeno: 76,46 % C, 9,10 % H, 4,25 % N, 10,19 % O

4.4.7 6-(*tert*-Butyl)-3-ethyl-1-(4-ethylphenyl)-4-hydroxypyridin-2(1*H*)-on (3d)

Byla provedena konvenční syntéza v rozmezí teplot (230-243) °C po dobu 20 min. Výchozí látky **2d** (0,684 g; 3,4 mmol) a bis-2,4,6-(trichlorfenyl)-ethylmalonát (1,65 g; 3,4 mmol). Produktem byla pevná látka (0,6734 g; 2,25 mmol, 67 %), t. t. 295-313 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2961 (w), 2927 (w), 2696 (w), 1644 (w), 1592 (s), 1545 (s), 1507 (w), 1400 (s), 1363 (w), 1282 (s), 1257 (w), 1190 (m),

1125 (m), 837 (w), 823 (m), 774 (w), 605 (w), 537 (w).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,92-0,95 (t, 3H, H-2''), 1,02 (s, 9H, H-8), 1,21-1,24 (t, 3H, H-2'''), 2,30-2,35, 2,64-2,69 (m, 4H, 1'', 1'''), 6,14 (s, 1H, H-5), 7,05-7,07, 7,25-7,27 (d, 4H, H-2', H-3'), 10,0 (s, 1H, OH).

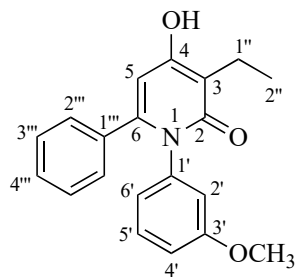
¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 13,24, 16,06, 17,07, 19,07, 28,30, 31,61, 36,76, 56,56, 98,56, 110,25, 127,83, 131,76, 138,64, 144,16, 154,38, 161,76, 165,91.

DEPT-NMR (DMSO-d₆) δ 13,24, 16,06, 17,07, 19,07, 28,30, 31,61, 56,56, 98,56, 127,83, 131,76.

Pro C₁₉H₂₅NO₂ (299,41) vypočteno: 76,2 % C, 8,4 % H, 4,7 % N, 10,7 % O

nalezeno: 75,40 % C, 8,50 % H, 4,63 % N, 11,47 % O

4.4.8 3-Ethyl-4-hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-6-phenylpyridin-2(1H)-on (3a)



Byla provedena konvenční syntéza v rozmezí teplot (230-240) °C po dobu 20 min. Výchozí látky **2c** (0,654 g; 2,9 mmol) a bis-2,4,6-(trichlorfenyl)-ethylmalonát (1,425 g; 2,9 mmol). Produktem byla pevná látka (0,6752 g; 2,10 mmol; 72 %), t. t. 221-228 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2962 (w), 2928 (w), 2629 (w), 1628 (w), 1605 (m), 1588 (m), 1545 (s), 1488 (m), 1396 (s), 1288 (m), 1276 (m), 1208 (s), 1125 (m), 1047 (m), 858 (m), 758 (m), 697 (s), 578 (m).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,01-1,05 (t, 3H, H-2''), 2,42-2,47 (m, 2H, H-1''), ,62 (s, 3H, OCH₃), 5,96 (s, 1H, H-5), 6,61-6,76 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 7,08-7,12 (t, 1H, H-4'''), 7,16-7,20 (m, 5H, H-2', H-2''', H-3''')

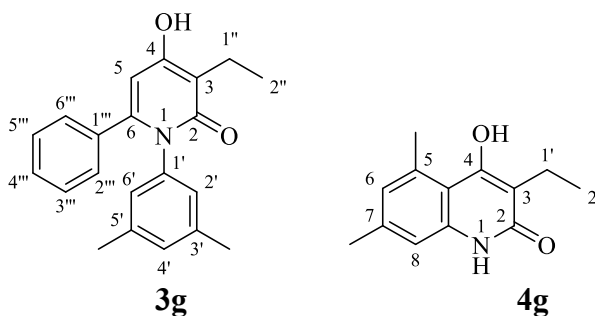
¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 13,30, 13,85, 17,20, 55,74, 101,78, 111,65, 113,65, 116,21, 122,56, 128,25, 128,64, 129,27, 136,28, 140,80, 146,87, 159,54, 161,64, 163,87.

DEPT-135-NMR (DMSO-d₆) δ 13,30, 17,21, 55,74, 101,76, 113,65, 116,20, 122,56, 128,25, 128,64, 129,27.

Pro C₂₀H₁₉NO₃ (321,38) vypočteno: 74,8 % C, 6,0 % H, 4,4 % N, 14,9 % O

nalezeno: 72,17 % C, 6,03 % H, 4,51 % N, 17,29 % O

4.4.9 Směs 1-(3,5-Dimethylfenyl)-3-ethyl-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1H)-onu (**3g**) a 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1H)-onu (**4g**)



Imin **2e** (0,468 g; 2,10 mmol) byl navážen do baňky a byl k němu přidán bis-(2,4,6-trichlorfenyl)-2-ethylmalonát (1,00 g; 2,04 mmol). Baňka byla zahřívána v kovové lázni pod argonem, na teplotu 220-240 °C po dobu 20 minut. Po zahřívání byla baňka ochlazena na teplotu místnosti a poté byla směs suspendována v diethyletheru (5 ml). Pevný podíl byl odsát na fritě a promyt diethyletherem (3 × 2 ml). Filtrační koláč byl identifikován jako směs **3g**, **4g**, ethanolu, diethyletheru a vody v poměru 1:0,53:0,18:0,13:0,33 (0,384 g; 0,85 mmol **3g** a 0,45 mmol **4g**; 62 %), t. t. 245-258 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2964 (w), 2927 (w), 2633 (w), 1626 (s), 1587 (s), 1540 (s), 1392 (s), 1375 (m), 1290 (m), 1265 (w), 1198 (m), 1159 (m), 1122 (m), 848 (s), 779 (w), 759 (m), 746 (m), 698 (s).

3g: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,02 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, H-2''), 2,12 (s, 6H, CH₃-3' a CH₃-5'), 2,44 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-1''), 5,95 (s, 1H, H-6), 6,66 (s, 2H, H-2' a H-6'), 6,78 (s, 1H, H-4'), 7,11-7,16 (m, 2H, H-2''' a H-6'''), 7,16-7,20 (m, 3H, H-3''', H-4''' a H-5'''), 10,30 (s, 1H, OH).

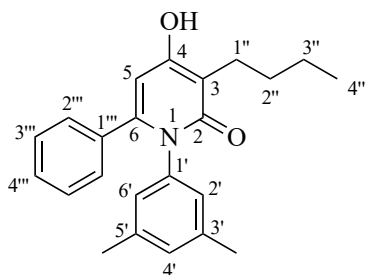
3g: ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,7, 16,6, 20,4, 101,1, 111,8, 127,2, 127,6, 128,0, 128,6, 128,7, 135,7, 137,1, 138,9, 146,3, 161,0, 163,4.

4g: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₃), 2,26 (s, CH₃-5 nebo CH₃-7), 2,54 (q, *J* = 7,3 Hz, CH₂), 2,68 (s, CH₃-5 nebo CH₃-7), 6,71 (s, H-6 nebo H-8), 6,89 (s, H-6 nebo H-8), 9,57 (s, NH nebo OH), 11,06 (s, NH nebo OH).

4g: ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,2, 16,0, 20,8, 23,8, 111,1, 112,0, 113,1, 126,1, 135,4, 138,5, 138,8, 159,4, 162,8.

Pro C₂₁H₂₁NO₂ · ½H₂O · 0,53C₁₃H₁₅NO₂ · 0,18C₂H₆O · 0,13C₄H₁₀O vypočteno: 75,38 %C, 7,03 %H, 4,67 %N; nalezeno: 75,39 %C, 6,82 %H, 4,67 %N.

4.4.10 3-Butyl-1-(3,5-dimethylfenyl)-4-hydroxy-6-fenylpyridin-2(1H)-on (3h)



Byla provedena konvenční syntéza v rozmezí teplot (230-240) °C po dobu 20 min. Výchozí látky **2e** (0,6456 g; 2,89 mmol) a **6a** (1,553 g; 3 mmol). Produktem byla pevná látka (0,68 g; 2 mmol; 68 %), t. t. 231-261 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 2916 (w), 2862 (w), 2634 (w), 1633 (w), 1584 (m), 1545 (s), 1493 (m), 1398 (s), 1307 (m), 1294 (m), 1220 (w), 1127 (w), 846 (m), 761 (w), 696 (s), 598 (m), 568 (w).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.88-0.92 (t, 3H, H-4''), 1,27-1,47 (m, 4H, H-2'', H-3''), 2,12 (s, 6H, CH₃-3'), 2,40-2,44 (t, 2H, H-1''), 5,94 (s, 1H, H-5), 6,65 (s, 2H, H-2'), 6,78 (s, 1H, H-4'), 7,12-7,18 (m, 5H, H-1''', H-2''', H-3''', H-4'''), 10,26 (s, 1H, OH).

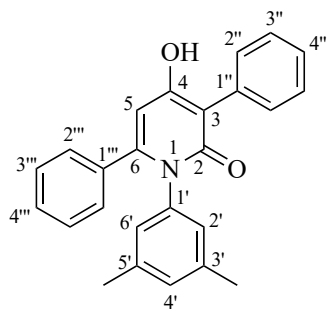
¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 14,49, 21,07, 22,95, 23,63, 30,58, 101,67, 110,40, 127,81, 128,22, 128,59, 129,12, 129,26, 136,32, 137,61, 139,53, 146,83, 161,75, 164,12.

DEPT-135-NMR (DMSO-d₆)δ 14,49, 21,07, 22,95, 23,65, 30,58, 101,66, 127,81, 128,22, 128,59, 129,12, 129,25.

Pro C₂₃H₂₅NO₂ (347,46) vypočteno: 79,5 % C, 7,3 % H, 4,0 % N, 9,2 % O

nalezeno: 76,93 % C, 7,33 % H, 3,96 % N, 11,78 % O

4.4.11 1-(3,5-Dimethylfenyl)-4-hydroxy-3,6-difenylpyridin-2(1H)-on (3i)



Byla provedena konvenční syntéza v rozmezí teplot (230-240) °C po dobu 20 min. Výchozí látky **2e** (0,218 g; 0,97 mmol) a **6b** (1,553 g; 0,97 mmol). Produktem byla pevná látka (0,30 g; 0,82 mmol; 84 %), t. t. 315-326 °C.

IČ spektrum (cm⁻¹): 3027 (w), 2919 (w), 2660 (w), 1631 (m), 1597 (m), 1578 (m), 1545 (m), 1493 (m), 1390 (m), 1348 (m),

1310 (m), 1223 (w), 1178 (w), 1089 (w), 1025 (w), 848 (m), 780 (m), 692 (s).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 6H, CH₃-3'), 6,09 (s, 1H, H-5), 6,73 (s, 2H, H-2'), 6,79 (s, 1H, H-4'), 7,20-7,46 (m, 10H, H-1'', H-2'', H-3'', H-4'', H-1''', H-2''', H-3''', H-4'''), 10,59 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 19,07, 21,08, 56,57, 101,90, 110,31, 126,66, 127,68, 127,82, 128,29, 128,84, 129,25, 131,38, 134,57, 136,15, 137,72, 139,39, 148,65, 162,00, 163,29.

DEPT-135-NMR (DMSO-d₆) δ 19,07, 21,08, 56,57, 101,90, 126,66, 127,68, 127,82, 128,29, 128,84, 129,25, 131,38.

Pro C₂₅H₂₁NO₂ (367,45) vypočteno: 81,7 % C, 5,8 % H, 3,8 % N, 8,7 % O

nalezeno: 80,41 % C, 5,72 % H, 3,80 % N, 10,07 % O

ZÁVĚR

Byla provedena literární rešerše zaměřená na metody syntézy 4-hydroxypyridin-2(1H)-onů. Dále byly provedeny přípravy α -aminonitrilů **1a-e** reakcí ketonu s kyanovodíkem vyvíjeným *in situ* v kyselině octové a kyanidu draselného, přičemž α -aminonitrily **1b,d** a **e** nebyly dosud popsány. Z příslušných α -aminonitrilů byly provedeny pokusy o eliminaci kyanovodíku za vzniku iminů, kdy byly úspěšně připraveny iminy **2c-e**.

Kondenzací iminu **2c-e** se substituovanými estery malonových kyselin byly připraveny dosud nepopsané 4-hydroxypyridin-2(1H)-ony **3a-i**. Látka **3g** vznikala ve směsi s 3-ethyl-4-hydroxy-5,7-dimethylchinolin-2(1H)-onem **4g**. Reakcí iminu **2c** vznikal v případě použití malonátu **6a** 3-butyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1H)-on **4b**.

Byla studována antimikrobní aktivita α -aminonitrilů **1a-e** na mikroorganismech *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* a *Staphylococcus aureus*, přičemž nebyla detekována biologická aktivita u žádného z testovaných α -aminonitrilů na žádný z použitých mikroorganismů.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

t. t.	Teplota tání
CDCl_3	Deuterovaný chloroform
DMSO-d_6	Deuterovaný dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
IČ	Infračervená spektrometrie
J	Interakční konstanta
MHz	Megahertz
NMR	Nukleární magnetická resonance
Ppm	Parts per milion
<i>sp.</i>	species
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
TMSCN	Trimethylsilylkyanid
AcOH	Kyselina octová
MeOH	Methanol
AME	Aktivní malonát
KOH	Hydroxid draselný
MFu	McFarland

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Tenellin.....	13
Obrázek 2 Bassianin.....	13
Obrázek 3 Militarionon A.....	14
Obrázek 4 Militarionon D.....	14
Obrázek 5 Sambutoxin.....	15
Obrázek 6 Apiosporamid.....	15
Obrázek 7 Hydrogenace 4-(benzyloxy)pyridin-2(1 <i>H</i>)-onu ⁸	16
Obrázek 8 Příprava 4-hydroxypyridin-2-onů z 6-(acylmethyl)-2,2-dimethyl-4 <i>H</i> -1,3-dioxin-4-onů ^{20,21}	16
Obrázek 9 Přímá kondenzace primárního aminu s karbonylovou sloučeninou.....	17
Obrázek 10 Eliminace kyanovodíku.....	17
Obrázek 11 Streckerova syntéza aminokyselin.....	18
Obrázek 12 Příprava α -aminonitrilu reakcí karbonylové sloučeniny s TMSCN ¹⁷	19
Obrázek 13 Syntéza α -aminonitrilu bez použití rozpouštědla ²⁰	19
Obrázek 14 Příprava α -aminonitrilu s použitím KCN.....	19
Obrázek 15 Cyklizace se suboxidem uhlíku.....	19
Obrázek 16 Cyklizace s chlorkarbonyl(fenyl)ketenem.....	20
Obrázek 17 Kondenzace iminu s diethylesterem substituované kyseliny malonové.....	20
Obrázek 18 Kondenzace iminu s bis(trichlorfenyl)esterem substituované kyseliny malonové.....	20
Obrázek 19 Příprava bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonátů.....	21
Obrázek 20 Reakce s cyklickým iminem.....	21
Obrázek 21 Využití AME pro přípravu substituovaného kumarinu.....	21
Obrázek 22 Využití AME pro přípravu chinolizinů.....	22
Obrázek 23 Syntéza α -aminonitrilu.....	24
Obrázek 24 Eliminace kyanovodíku za vzniku iminu.....	25
Obrázek 25 Reakce iminů s bis(2,4,6-trichlorfenyl)malonáty.....	28
Obrázek 26 Autokondenzace iminu 2c	28
Obrázek 27 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1a	29
Obrázek 28 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1b	30
Obrázek 29 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1c	30
Obrázek 30 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1d	30
Obrázek 31 Petriho misky s jednotlivými mikroorganismy a disky s látkou 1e	31

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Příprava sloučenin 1a-1e	24
Tabulka 2 Výtěžky připravených sloučenin 2	25
Tabulka 3 Příprava sloučeniny 3	28
Tabulka 4 Reakční podmínky při přípravě hydroxychinolonu 4b metodou B.....	43
Tabulka 5 Reakční podmínky při přípravě hydroxypyridonu 3b metodou B	44
Tabulka 6 Reakční podmínky pro reakci s přídavkem katalyzátoru.....	45
Tabulka 7 Navážky výchozích látek pro jednotlivé reakce	47
Tabulka 8 Reakční podmínky a výtěžky	47

LITERATURA

1. Zhang, W.-Y.; Zhong, Y.; Yu, Y.; Shi, D.-F.; Huang, H.-Y.; Tang, X.-L.; Wang, Y.-H.; Chen, G.-D.; Zhang, H.-P.; Liu, C.-L.; Hu, D.; Gao, H.; Yao, X.-S. 4-Hydroxy Pyridones from Heterologous Expression and Cultivation of the Native Host. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3338-3346. ISSN 0163-3864. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.0c00675
2. Jessen, H. J., Gademann, K.: 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: Structures and synthetic approaches. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168-1185. ISSN 0265-0568. DOI: 10.1039/b911516c
3. Kamali, M.; Shahi, S. Catalytic Swit ching in the Multi-component Synthesis of Novel Thioethers Based on 4-Hydroxy-2-pyridones. *Org. Prep. Proced. Int.* **2022**, *54*, 167-177. ISSN 0030-4948. DOI: 10.1080/00304948.2021.2010468
4. McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Wat, C.-K.; Vining, L. C.; Wright, J. L. C. Tenellin and bassianin, metabolites of *Beauveria* species. Structure elucidation with ¹⁵N- and doubly ¹³C-enriched compounds using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 281-282. ISSN 0022-4936. DOI: 10.1039/c39740000281
5. Frieri, M.; Kumar, K.; Boutin, A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health* **2017**, *10*, 369-378. ISSN 1876-0341. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.08.007
6. Scriven, E. F. V.; Murugan R. Pyridine and Pyridine Derivatives. *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* **2005**, *20*, 1-53.
DOI: 10.1002/0471238961.1625180919031809.a01.pub2
7. Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. New reactions for Compounds containing the Pyridine Nucleus. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, *46*, 1216-1236.
8. Shone, R. L.; Coker, V. M.; Moormann, A. E. A convenient synthesis of 4-hydroxy-2-pyridone. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 389-390. ISSN 0022-152X. DOI: 10.1002/jhet.5570120237
9. Wilson, C. C. Refinement of two different crystal structures simultaneously from a multiple-crystal sample: neutron study of 3-deazauracil and lead hydrogen arsenate at 100 K. *J. Mol. Struct.* **2001**, *560*, 239-246. ISSN 0022-2860. DOI: 10.1016/S0022-2860(00)00757-2
10. Schmidt, K.; Riese, U.; Li, Z.; Hamburger, M. Novel Tetramic Acids and Pyridone Alkaloids, Militarinones B, C, and D, from the Insect Pathogenic Fungus *Paecilomyces militaris*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378-383. ISSN 0163-3864. DOI: 10.1021/np020430y
11. Zhu, M.; Zhang, X.; Feng, H.; Che, Q.; Zhu, T.; Gu, Q.; Li, D. Campyridones A–D, pyridone alkaloids from a mangrove endophytic fungus *Campylocarpon* sp. HDN13-

307. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5679-5683. ISSN 0040-4020. DOI: 10.1016/j.tet.2016.07.080
12. Shang, Z.; Li, L.; Esposito, B. P.; Salim, A. A.; Khalil, Z. G.; Quezada, M.; Bernhardt, P. V.; Capon, R. J. New PKS-NRPS tetramic acids and pyridinone from an Australian marine-derived fungus, *Chaunopycnis* sp. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7795-7802. ISSN 1477-0520. DOI: 10.1039/C5OB01058F
13. Matsumoto, M., Minato H. Structure of ilicocolin H, an antifungal antibiotic. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3827-3830. ISSN 0040-4039. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)93121-6
14. Li, L.-N.; Wang, L.; Cheng, Y.-N.; Cao, Z.-Q.; Zhang, X.-K.; Guo, X.-L. Discovery and Characterization of 4-Hydroxy-2-pyridone Derivative Sambutoxin as a Potent and Promising Anticancer Drug Candidate: Activity and Molecular Mechanism. *Mol. Pharmaceutics* **2018**, *15*, 4898-4911. ISSN 1543-8384. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00525
15. Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 144-222. ISSN 0265-0568. DOI:10.1039/c2np00090c
16. Zhang, Y.; Zhang, Q.; Bao, J.; Huang, J.; Zhang, H. Apiosporamide, A 4-hydroxy-2-pyridone Alkaloid, Induces Apoptosis Via PI3K/Akt Signaling Pathway In Osteosarcoma Cells. *OncoTargets Ther.* **2019**, *12*, 8611-8620. ISSN 1178-6930. DOI: 10.2147/OTT.S218692
17. Bush, K.; Courvalin, P.; Dantas, G.; Davies, J.; Eisenstein, B.; Huovinen, P.; Jacoby, G. A.; Kishony, R.; Kreiswirth, B. N.; Kutter, E.; Lerner, S. A.; Levy, S.; Lewis, K.; Lomovskaya, O.; Miller, J. H.; Mobashery, S.; Piddock, L. J. V.; Projan, S.; Thomas, C. M.; Tomasz, A.; Tulkens, P. M.; Walsh, T. R.; Watson, J. D.; Witkowski, J.; Witte, W.; Wright, G.; Yeh, P.; Zgurskaya, H. I. *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, *9*, 894-896. ISSN 1740-1526. DOI: 10.1038/nrmicro2693
18. Gerasyuto, A. I.; Arnold, M. A.; Wang, J.; Chen, G.; Zhang, X.; Smith, S.; Woll, M. G.; Baird, J.; Zhang, N.; Almstead, N. G.; Narasimhan, J.; Peddi, S.; Dumble, M.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Branstrom, A. A.; Prasad, J. V. N.; Karp, G. M. Discovery and Optimization of Indolyl-Containing 4-Hydroxy-2-Pyridone Type II DNA Topoisomerase Inhibitors Active against Multidrug Resistant Gram-negative Bacteria *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 4456-4475. ISSN 0022-2623 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00114

19. Kafka, S. Kappe, T. Synthesis of 4-hydroxy-2(1*H*)-pyridones from azomethines and substituted dialkylmalonates. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1019-1031. ISSN 0026-9247. DOI: 10.1007/BF00806968
20. Patel, B. H.; Mason, A. M.; Barrett, A. G. M. Synthesis of 6-Substituted-4-Hydroxy-2-pyridinones via Intramolecular Ketene Trapping of Functionalized Enamine-Dioxinones. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5156-5159. ISSN 1523-7052. DOI: 10.1021/ol202028t
21. Jiao, G.-S.; Kim, S.; Moayeri, M.; Thai, A.; Cregar-Hernandez, L.; McKasson, L.; O'Malley, S.; Leppla, S. H.; Johnson, A. T. Small molecule inhibitors of anthrax edema factor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 134-139. ISSN 0960-894X. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.11.040
22. Karabatsos, G. J.; Lande, S. S. STRUCTURAL STUDIES BY NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE---XVIII. CONFORMATIONAL AND CONFIGURATIONAL ISOMERISM OF N-ALKYL IMINES. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3907-3922. ISSN 0040-4020. DOI:10.1016/S0040-4020(01)92599-2
23. Landor, S. R.; Sonola, O. O.; Tatchell, A. R. Asymmetric Reduction of Schiff's Bases with Lithium Aluminium Hydride-Monosaccharide Complexes to Give Optically Active Secondary Amines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1658-1661. ISSN 0009-2673. DOI: 10.1246/bcsj.57.1658
24. Cleaves, H. J. Aminonitrile. In *Encyclopedia of Astrobiology*. (Muriel Gargaud, M., ed.), str. 39-40. Springer-Verlag, Berlin 2011. ISBN 978-3-642-11271-3. DOI: 10.1007/978-3-642-11274-4_66
25. Collin, X.; Sauleau, A.; Coulon, J. 1,2,4-Triazolo mercapto and aminonitriles as potent antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2601-2605. ISSN 0960-894X DOI: 10.1016/S0960-894X(03)00378-0
26. Kirino, O.; Oshita, H.; Oishi, T.; Kato, T. Preventive Activities of N-Substituted- α -aminonitriles against Fusarium Diseases. *Agric. Biol. Chem.* **2014**, *44*, 25-30. ISSN 0002-1369. DOI: 10.1080/00021369.1980.10863919
27. Borrero Landazabal, M. A.; Carreno Otero, A. L.; Kouznetsov, V. V.; Duque Luna, J. E.; Mendez-Sanchez, S. C. Alterations of mitochondrial electron transport chain and oxidative stress induced by alkaloid-like α -aminonitriles on *Aedes aegypti* larvae. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2018**, *144*, 64-70. ISSN 0048-3575. DOI: 10.1016/j.pestbp.2017.11.006

28. Grundke, C.; Vierengel, N.; Opatz, T. α -Aminonitriles: From Sustainable Preparation to Applications in Natural Product Synthesis. *The Chem. Rec.* **2020**, *20*, 989-1016. ISSN 1528-0691. DOI: 10.1002/tcr.202000066
29. Das, B.; Ramu, R.; Ravikanth, B.; Reddy, K. R. (Bromodimethyl)sulfonium Bromide Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles. *Synthesis.* **2006**, 1419-1422. ISSN 0039-7881. DOI: 10.1055/s-2006-926421
30. Sheik Mansoor, S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N. An efficient one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles via Strecker reaction catalysed by bismuth(III) nitrate. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S202-S210. ISSN 13196103. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.10.009
31. Ghasemi, S.; Baghernejad, M.; Niknam, K. Sulfuric acid {[3-(3-silicapropyl)sulfanyl]propyl}ester as a recyclable solid acid catalyst for the synthesis of α -amino nitriles. ISSN 2252-0236 *Iran. J. Catal.* 2013, *3*, 165-169.
32. Baeza, A.; Najera, C.; Sansano, J. M. Solvent-Free Synthesis of Racemic α -Aminonitriles. *Synthesis.* **2007**, 1230-1234. ISSN 0039-7881. DOI: 10.1055/s-2007-965974
33. Katritzky, A. R.; Jones R. A. Infrared absorption of heteroaromatic and benzenoid six-membered monocyclic nuclei. Part X. Pyridones and pyridithiones *J. Chem. Soc.* **1960**, 2947-2953. ISSN 0368-1769. DOI: 10.1039/jr9600002947
34. Kappe, T.; Ziegler, E. Carbon Suboxide in Preparative Organic Chemistry. New synthetic methods. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 491-504. ISSN 0570-0833. DOI :10.1002/anie.197404911
35. Abaszadeh, M.; Sheibani, H.; Saidi, K. The reaction of (chlorocarbonyl)phenyl ketene with enaminones: A novel synthesis of some 5-acyl-4-hydroxy-2-(1*H*)-pyridinones and 7-hydroxy-5-oxo-1,4-diazepin derivative. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 96-99. ISSN 0022-152X. DOI: 10.1002/jhet.14
36. Kappe, T. Synthesen von Heterocyclen, 95. Mitt: Chinolizine und Indolizine I. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 874-886. ISSN 0026-9247. DOI:10.1007/BF00901390
37. Kappe, T. Bis(2,4,6-trichlorphenyl)malonate. In: e-EROS Encycl. Reagents Org. Synth. Wiley, **2001**. ISBN 978-0-470-84289-8. DOI: 10.1002/047084289X.rb202
38. Dannhardt, G.; Meindl, W.; Gussmann, S.; Ajili, S.; Kappe, T. Anti-mycobacterial 7-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-5-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 505-510. ISSN 0223-5234. DOI: 10.1016/0223-5234(87)90290-X

39. Kappe, T.; Brandner, A. Notizen: Eine einfache Synthese des Cumöstrols / A Simple Synthesis of Coumestrol. *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1974**, *29*, 292-293. ISSN 0044-3174 DOI: 10.1515/znb-1974-3-445
40. Kappe, T.; Linnau, Y. Chinolizine und Indolizine, XIII. Acyl-2-hydroxy-4-chinolizinone. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 349-358. ISSN 0026-9247. DOI:10.1007/BF00798958
41. Dvortsák, P.; Resofszki, G.; Huhn, M.; Zalántai, L. REACTIONS OF PENTACHLOROPHENYL ESTERS OF MALONIC ACID DERIVATIVES—II. PREPARATION AND INVESTIGATION OF PYRIMIDINE BETAINES. *Tetrahedron.* **1976**, *32*, 2117-2120. ISSN 0040-4020. DOI: 10.1016/0040-4020(76)85119-8
42. Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Ghigo, G. *o*-Benzenedisulfonimide and its chiral derivative as Brønsted acids catalysts for one-pot three-component Strecker reaction. Synthetic and mechanistic aspects. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4058-4068. DOI: 10.1039/C2OB25584G
43. Nikam, B. P.; Kappe, T. Synthesis of 3-Acetyl-4-hydroxy-1-phenylpyridin-2(1*H*)-one Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 215-220. ISSN 1943-5193. DOI: 10.1002/jhet.2030
44. Klásek, A.; Kořistek, K.; Polis, J.; Košmrlj, J. Synthesis of Novel 3-Acyloxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones and Isomeric 4-Acyl-1,4-dihydro-3,1-benzoxazin-2-ones: Double Rearrangement of 3-Hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1551-1560. DOI: 10.1016/s0040-4020(00)00057-0
45. Shaikh, I., Hosamani K., Krujogi M. Design, synthesis, and evaluation of new α -aminonitrile-based benzimidazole biomolecules as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Archiv der Pharmazie.* **2018**, 351. DOI:10.1002/ardp.201700205
46. Almeida, H. M., Oliveira I., Ferreira S. *Aminonitrile Potential in Terms of Pharmacological and Clinical Applicability.* **2022**, Basel, Switzerland: MDPI, 9258. DOI:10.3390/mol2net-07-09258
47. Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S.; Chirinko, J. M. Jr. α Anions of Carboxylic Acids. II. Formation and Alkylation of α -Metalated Aliphatic Acids. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451-458. DOI: 10.1021/jo00968a027