

Studium reaktivity N-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin

Bc. Karel Proisl

Diplomová práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Karel PROISL**
Osobní číslo: **T09642**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **Studium reaktivity N-(alfa-ketoacyl)anthranilových kyselin**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Provedte literární rešerši zaměřenou na typy zkoumaných reakcí a na dosud známé reakce N-(alfa-ketoacyl)anthranilových kyselin.

II. Praktická část

1. Připravte potřebné N-(alfa-ketoacyl)anthranilové kyseliny.
2. Podrobně vybrané N-(alfa-ketoacyl)anthranilové kyseliny reakcím s acetanhydridem, thionylchloridem, hydroxylaminem, s hydrazinem a jeho deriváty. Produkty reakcí izolujte a proveďte resp. nechte u nich provést dostupné zkoušky, stanovení a měření k určení jejich složení a struktury a k jejich charakterisaci.
3. U vybraných sloučenin připravených z N-(alfa-ketoacyl)anthranilových kyselin vyzkoušejte provedení některých očekávaných možností jejich chemických přeměn.
4. Vypracujte komentář a vyhodnocení dosažených výsledků.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

Odborná literatura pro zadanou rešerži bude vyhledána v dostupných databázích.

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

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **14. února 2011**

Termín odevzdání diplomové práce: **9. května 2011**

Ve Zlíně dne 14. února 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: PROISL KAREL

Obor: CHTP

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby 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 9. 5. 11

Karel Proisl

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 nevyjádřeně 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, užíje-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 užit 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

Předložená práce zkoumá reaktivitu 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin, které byly připraveny oxidací 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů účinkem kyseliny pentahydrogenjodisté. V práci je popsána metoda konverze vybraných sloučenin na indolové deriváty Fischerovou indolovou syntézou za mírných podmínek, tyto reakce jsou porovnány s termicky iniciovaným přesmykem fenyldiazonů titulních sloučenin, připravených v rámci práce spolu s dalšími substituovanými hydrazony. U vybraných sloučenin popisuje cyklisaci účinkem thionylchloridu, která vedla ke vzniku 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onů a upřesňuje některá doposud zjištěná fakta o cyklodehydratacích těchto sloučenin a reaktivitě jejich produktů.

Klíčová slova: 2-(2-oxoalkanamido)benzoová kyselina, cyklodehydratace, Fischerova indolová syntéza, 4*H*-3,1-benzoxazin-4-on, 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion, 1,4-benzodiazepin-2,5-dion.

ABSTRACT

Presented thesis is dealing with reactivity of 2-(2-oxoalkanamido)benzoic acids, prepared by oxidation cleavage of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones with orthoperiodic acid. There are described conversions of selected title compounds to indole derivatives by Fischer indole synthesis. Results of these preparations are compared with thermal induced rearrangement of corresponding phenylhydrazones. Cyclisation of selected title compounds with thionyl chloride led to substituted 4*H*-3,1-benzoxazin-4-ones. Some new facts about cyclodehydrations of title compound were discovered.

Keywords: 2-(2-oxoalkanamido)benzoic acid, cyclodehydration, Fischer Indole Synthesis, 4*H*-3,1-benzoxazin-4-one, 4,1-benzoxazepine-2,5(1*H*,3*H*)-dione, 1,4-benzodiazepine-2,5-dione.

V první řadě bych chtěl poděkovat vedoucímu mé diplomové práce, doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc., za příkladné vedení, odborné rady, podnětné připomínky a čas věnovaný mé diplomové práci. Chtěl bych mu také poděkovat za ochotu, trpělivost a nasazení s jakým se mi věnoval.

Děkuji také prof. Dr. Janezi Košmrljovi a Damijaně Urankar z Univerzity v Ljubljani za měření NMR.

Za realizaci DSC analýzy děkuji doc. Ing. Petru Slobodianovi, Ph.D. z CPM UTB.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat paní laborantce Haně Geržové, Ing. Ondřeji Rudolfovi a Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D. za poskytnuté rady a kolegiální pracovní prostředí, stejně jako Bc. Lucii Slintákové za příjemnou spolupráci v laboratoři. Ing. Zuzaně Kozubkové děkuji za trpělivost a ochotu při měření EIMS a elementárních analys. Na tomto místě bych chtěl poděkovat také všem pedagogům z Ústavu chemie, kteří se podíleli na rozšiřování mých znalostí organické chemie.

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

OBSAH

1	ÚVOD	9
2	LITERÁRNÍ ČÁST	10
2.1	2-(2-OXOALKANAMIDO)BENZOOVÉ KYSELINY	10
2.1.1	Biologická aktivita a izolace z přírodních zdrojů.....	10
2.1.2	Příprava 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin	12
2.1.3	Reakce 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin	13
2.2	2-[(1 <i>H</i> -INDOL-2-YLKARBONYL)AMIDO]BENZOOVÉ KYSELINY	17
2.2.1	Biologická aktivita a izolace z přírodních zdrojů.....	17
2.2.2	Příprava indolových sloučenin Fischerovou indolovou syntézou.....	17
3	DISKUSE	20
3.1	ÚVOD DO DISKUSE.....	20
3.2	PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN.....	21
3.3	REAKCE 2-(2-OXOALKANAMIDO)BENZOOVÝCH KYSELIN S DUSÍKATÝMI NUKLEOFILY	25
3.4	PŘÍPRAVA 2-[(1 <i>H</i> -INDOL-2-YLKARBONYL)AMIDO]BENZOOVÝCH KYSELIN	29
3.5	CYKLODEHYDRATACE SLOUČENIN 3	33
3.6	REAKTIVITA SLOUČENIN 11 A 12.....	38
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	43
4.1	4-HYDROXYCHINOLIN(1 <i>H</i>)-2-ONY (1)	43
4.2	2-SUBSTITUOVANÉ <i>N,N'</i> -BIS(ARYL)-PROPANDIAMIDY (1')	45
4.3	3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY (2)	46
4.4	2-{{OXO(ALKYL/ARYL)ACETYL}AMIDO}BENZOOVÉ KYSELINY (3).....	48
4.5	2-{{[2-(2-KARBAMOYLHYDRAZINYLIDEN)-2-ACYL]AMIDO}BENZOOVÉ KYSELINY (4).....	50
4.6	REAKCE SLOUČENINY 3A S ACETHYDRAZIDEM.....	52
4.7	REAKCE SLOUČENINY 3A S 2,4-DINITROFENYLHYDRAZINEM	53
4.8	REAKCE SLOUČENINY 3A SE SÍRANEM HYDRAZINIA	53
4.9	REAKCE SLOUČENINY 3A SE SÍRANEM HYDROXYLAMONNÝM	54
4.10	2-{{[2-(2-FENYLHYDRAZINYLIDEN)BUTANOYL]AMIDO}BENZOOVÉ KYSELINY (9)	54
4.11	2-[(1 <i>H</i> -INDOL-2-YLKARBONYL)AMIDO]BENZOOVÉ KYSELINY (10).....	57
4.12	2-ACYL-4 <i>H</i> -3,1-BENZOXAZIN-4-ONY (11)	60
4.13	REAKCE SLOUČENINY 3A V PROSTŘEDÍ ACETANHYDRIDU A PYRIDINU	62
4.14	REAKCE SLOUČENINY 11A V PROSTŘEDÍ ACETANHYDRIDU A PYRIDINU	63
4.15	REAKCE SLOUČENINY 11A S ANILINEM.....	63
4.16	REAKCE SLOUČENINY 11B S ANILINEM.....	64
	ZÁVĚR	66
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	69
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	67
	SEZNAM OBRÁZKŮ	73
	SEZNAM PŘÍLOH	75

1 ÚVOD

Cílem mé diplomové práce bylo studium reaktivity 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin s důrazem na možnosti jejich využití k přípravě některých heterocyklických sloučenin. V práci jsem se zaměřil především na reakce těchto sloučenin s některými dusíkatými nukleofilními činidly (substituované hydraziny, hydroxylamin) a také na cyklodehydratační reakce účinkem thionylchloridu. S vybranými produkty těchto reakcí jsem pak zkoušel další možnosti chemických přeměn.

V diplomové práci navazuji na výsledky dosažené při realizaci bakalářské práce, ve které jsem se zabýval především přípravou titulních sloučenin, ale také některými jejich reakcemi. Současný stav znalostí o reaktivitě těchto zajímavých syntonů jsem se pokusil shrnout v literární části.

Při zpracování literární části byly využity databáze Web of Science, Reaxys, Science Direct a databáze publikací ACS. Knižní zdroje byly dohledány v Ústřední knihovně UTB.

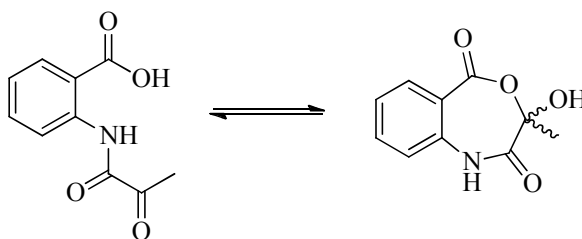
Mapy elektrostatických potenciálů vybraných sloučenin v diskusní části mají spíše ilustrativní charakter a byly vytvořeny za pomoci nekomerčního softwarového balíčku ORCA a open-source modelovacího software Avogadro Hartree-Fockovou metodou s bází 6-31G*.

2 LITERÁRNÍ ČÁST

2.1 2-(2-oxoalkanamido)benzoové kyseliny

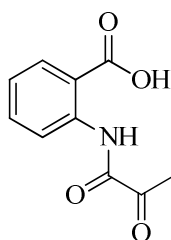
2-(2-oxoalkanamido)benzoové kyseliny představují zajímavé biochemické i syntetické intermediáty. Ve své struktuře obsahují uskupení 2-(acylamido)benzoových kyselin, které umožňuje cyklodehydratační uzavření 3,1-benzoxazin-4-onového kruhu a také reaktivní karbonylovou skupinu, která se může mj. podílet na vytvoření sedmičlenného 4,1-benzoxazepin-2,5-dionového cyklu.

Němečtí autoři¹, kteří se zabývali strukturou kyseliny 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzoové, navrhli na základě pozorování UV absorpčních spekter etanolového roztoku, že tato sloučenina v roztoku vytváří rovnovážný stav s cyklickou hydroxylaktonovou formou.

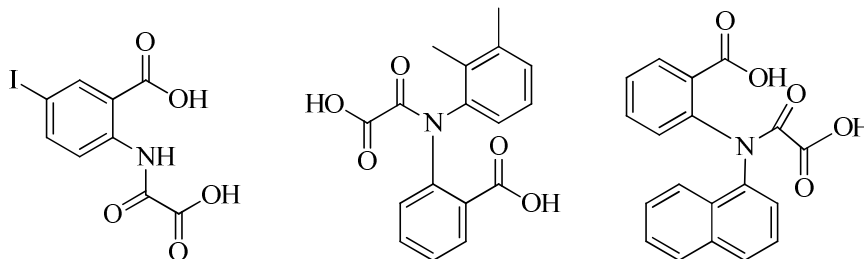


2.1.1 Biologická aktivita a izolace z přírodních zdrojů

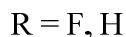
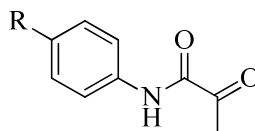
Některé 2-(2-oxoalkanamido)benzoové kyseliny a jejich deriváty se vyskytují v přírodě, nebo vykazují biologickou aktivitu. Kyselina 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzoová byla rozpoznána jako meziproduct biosyntézy kyseliny 2-amidobenzoové u bakterií *Enterobacter aerogenes*¹. Její amid se vyskytuje v přírodě²⁻⁵, byl izolován z plísní *Penicillium notatum*², *Penicillium chrysogenum*², *Colletotrichum lagenarium*³, *Fusarium sambucinum*⁴ a *Cladobotryum varium*⁵. V literatuře jsou zmíněny antiauxinové účinky této sloučeniny³.



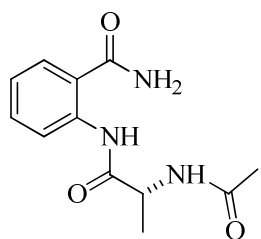
Deriváty kyseliny 2-[(karboxykarbonyl)amido]benzoové působí jako inhibitory některých protein-tyrosin fosfatů^{6,7}. Následující sloučeniny vykazují v tomto ohledu výraznou aktivitu.



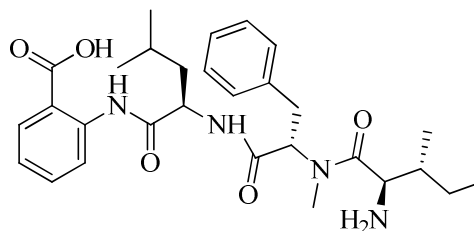
Také 2-oxo-N-fenylkarboxamidy vykazují účinky^{8,9} na živé soustavy, příkladem může být 2-oxo-N-fenylpropanamid, který ovlivňuje⁸ obsah glukosy a aktivitu alkalické fosfatasy v boubelích měchožila větveného (*Echinococcus multilocularis*) nebo jeho fluorderivát, který vykazuje herbicidní účinky⁹.



Je zajímavé, že z některých plísní byly izolovány deriváty 2-aminobenzoové kyseliny, které mají na dusíkovém atomu navázaný zbytek od aminokyseliny. Příkladem může být sloučeniny NI15501A, která byla izolována z plísní rodu *Penicillium*¹⁰, nebo hirsutellová kyselina A izolovaná z plísní rodu *Hirsutella*¹¹. S ohledem na fakt, že 2-oxoalkanové kyseliny jsou známými metabolity aminokyselin, mohla by mezi těmito látkami být nějaká metabolická souvislost.



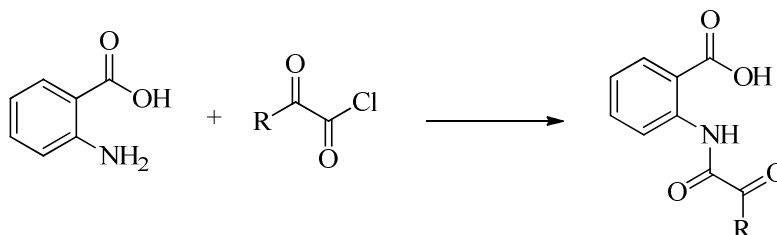
NI15501A



Kyselina hirsutellová A

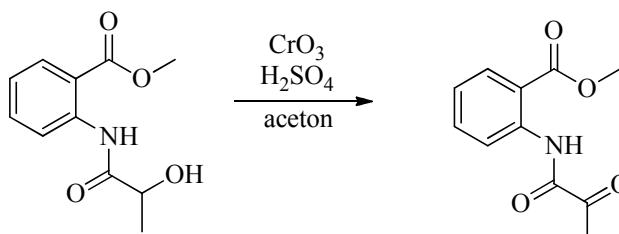
2.1.2 Příprava 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin

Jedním z nejjednodušších způsobů přípravy titulních sloučenin, který lze odvodit, je acylace 2-aminobenzoových kyselin vhodným acylačním činidlem odvozeným od příslušné 2-oxoalkanové kyseliny. V literatuře jsou popsány reakce kyseliny 2-aminobenzoové s 2-oxopropanoyl chloridem¹ a s oxo(fenyl)acetylchloridem⁵², poskytující uspokojivé výtěžky očekávaných produktů.



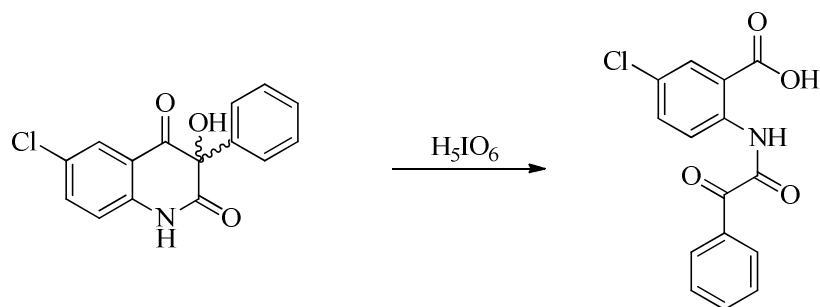
Obdobně lze připravit 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamid působením 2-oxopropanoyl chloridu na 2-aminobenzamid za přítomnosti triethylaminu jako organické báze^{12,13}.

Alternativou k výše popsaným metodám pak může být oxidace hydroxylové skupiny příslušných 2-[(2-hydroxyalkan)amido]benzoových kyselin a jejich derivátů, příkladem může být v literatuře zmíněná oxidace 2-[(2-hydroxypropanoyl)amido]benzoové kyseliny oxidem chromovým v prostředí kyseliny sírové a acetonu².

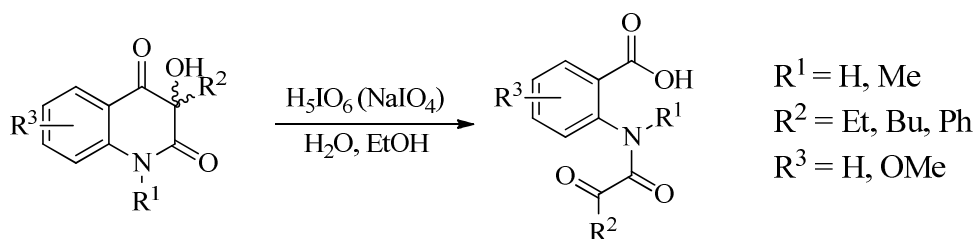


Smith a Rapoport¹⁴ popsali přípravy některých kyselin 2-[2-oxo-3-fenylpropanoyl]amino]benzoových a jejich funkčních derivátů s obdobnou strategií, kdy nejprve syntetizovali příslušné 2-[(2-hydroxyalkan)amido]benzoové kyseliny, které byly následně oxidovány oxidem chromovým v prostředí kyseliny sírové a acetonu.

Přístup k titulním sloučeninám přes 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony byl v literatuře poprvé popsán¹⁵ u 3-fenyl-3-hydroxy-6-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, který účinkem kyseliny pentahydrogenjodisté podlehe oxidacímu štěpení za vzniku 5-chlor-2-[[oxo(fenyl)acetyl]amido]benzoové kyseliny.



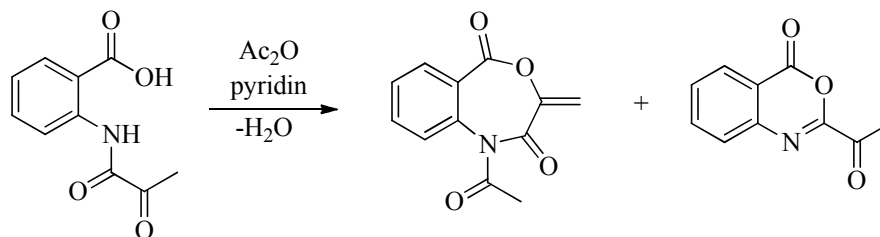
Problematika oxidace 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů kyselinou pentahydrogenjodistou byla podrobněji zkoumána na Ústavu chemie FT UTB, v rámci systematického výzkumu reaktivity těchto sloučenin^{16,17,49}. Bylo zjištěno, že reakce poskytují uspokojivé výtěžky 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin, jsou-li vedeny v ethanolu (popř. směsi ethanolu a vody) při pokojové teplotě a je-li oxidační činidlo v několikanásobném molárním přebytku vůči 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu. Zvýšení teploty reakční směsi nebo použití jiných rozpouštědel (kyselina octová, DMF) vedlo k podstatnému snížení výtěžku. Bylo také zjištěno, že použití jodistanu sodného místo kyseliny pentahydrogenjodisté nepřináší žádné výhody^{17,49} a výtěžky očekávaných produktů jsou při porovnání s kyselinou pentahydrogenjodistou nižší. Nejkratších reakčních dob a nejvyšších výtěžků 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin bylo zatím dosaženo při použití sedmimolárního přebytku kyseliny pentahydrogenjodisté vůči výchozí sloučenině^{16,17,49}.



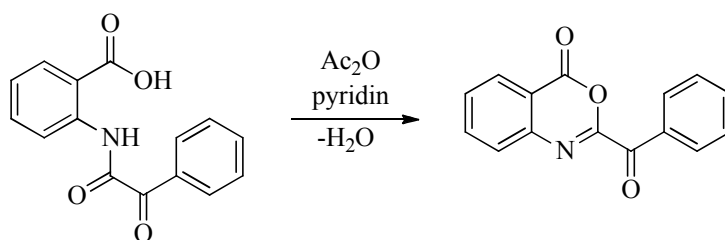
Výhodou této metody je kromě vysokých výtěžků a relativně snadného provedení reakce také možnost připravit širokou paletu různě substituovaných 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin.

2.1.3 Reakce 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin

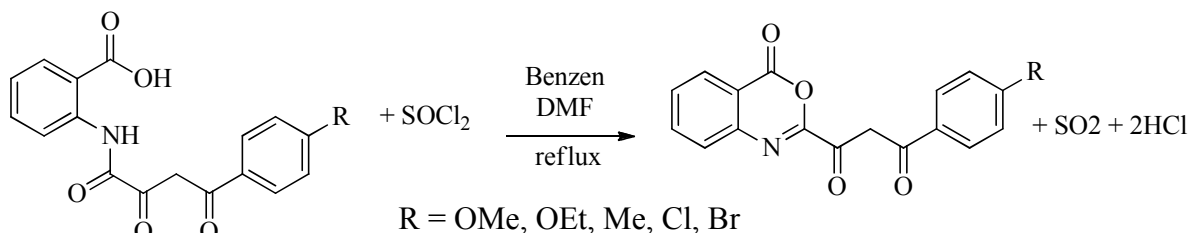
Reakce této sloučeniny s acetanhydridem v pyridinu vedla¹ ke vzniku 1-acetyl-3-methyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu jako k hlavnímu produktu a 2-acetyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onu, který byl získán jen v malém množství.



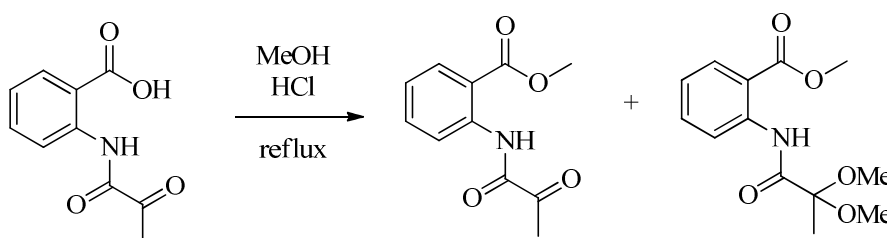
2-[[Oxo(fenyl)acetyl]amido]benzoová kyselina varem v acetanhydridu poskytla 2-benzoyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on⁵².



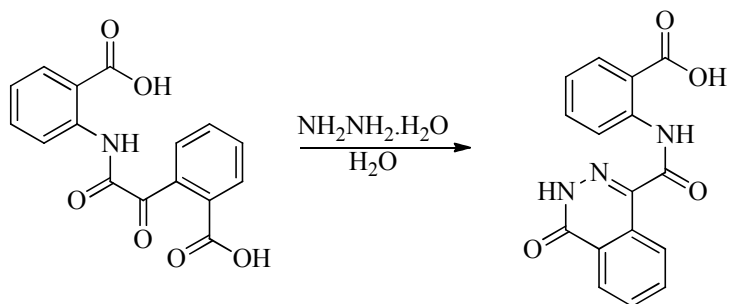
Účinkem thionylchloridu na 2-[(2,4-dioxo-4-fenylbutanoyl)amido]benzoové kyseliny ve vroucím benzenu za přítomnosti katalytického množství DMF jsou dostupné 1-(4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-2-yl)-3-fenylpropan-1,3-diony¹⁸



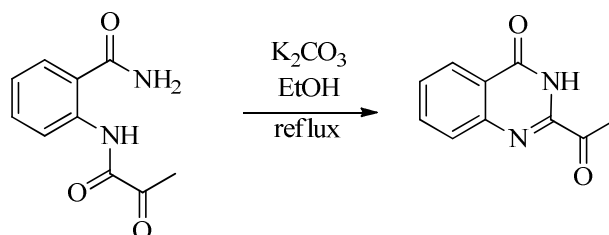
Další reakce 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin popsané v literatuře zahrnují např. esterifikaci methanolem katalyzovanou HCl, která však nevede pouze k očekávanému esteru, ale také k příslušnému esteru - acetalu¹.



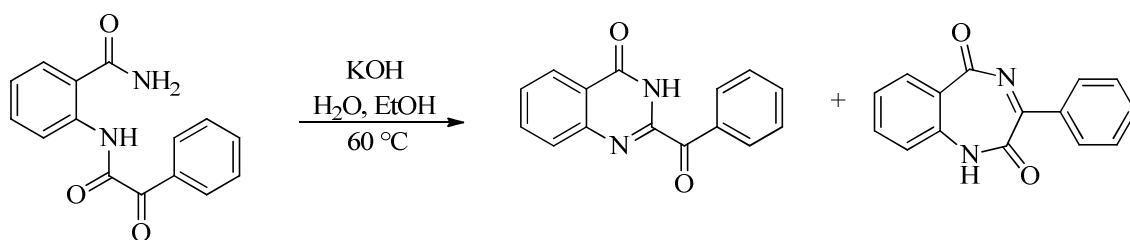
Reakce 2-[[2-(karboxyfenyl)amido](oxo)acetyl]benzoové kyseliny s hydrátem hydrazinu ve vodě vedla ke vzniku derivátu ftalazin-1(2H)-onu¹⁹.



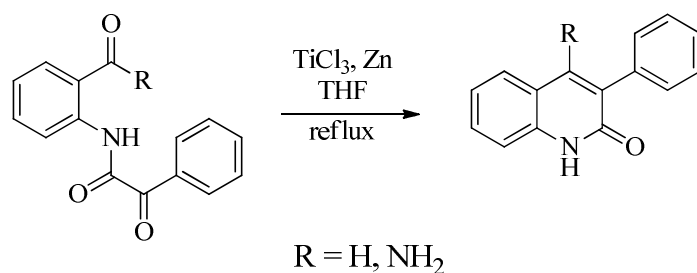
Pozornost je v literatuře věnována amidům 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin. U nejjednodušší sloučeniny tohoto typu – u 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamidů jsou v literatuře popsány zejména cyklizační reakce vedoucí k derivátům chinazolinu. Freed a spolupracovníci¹³ popisují přípravu 2-acetylchinazolin-4(3*H*)-onu působením uhličitanu draselného v ethanolu na 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamid. Produkt reakce se osvědčil¹³ pro přípravu různých kondenzovaných heterocyklických sloučenin obsahujících chinazolinový systém.



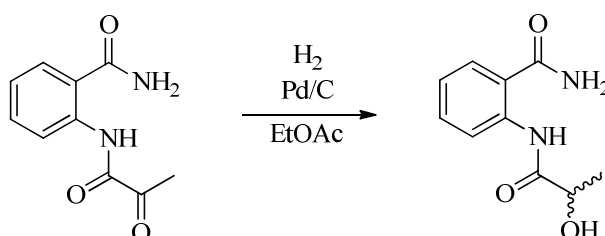
2-[[oxo(fenyl)acetyl]amido]benzamid poskytuje v prostředí hydroxidu draselného ve vodném ethanolu 2-(fenylkarbonyl)chinazolin-4(3*H*)-on ve výtěžku 45 %. V menší míře při této reakci vzniká také 3-fenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (ve výtěžku 23 %) ²⁰.



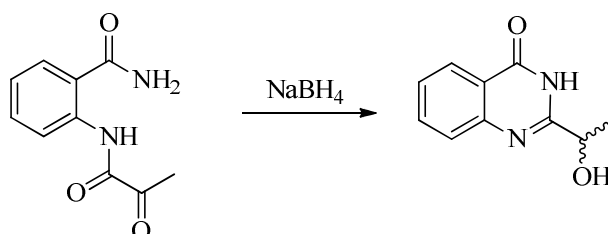
Působením chloridu titanitého a zinku v tetrahydrofuranu za tepla, na stejnou sloučeninu vzniká 4-amino-3-fenylchinolin-2(1*H*)-on. *N*-(2-Formylfenyl)-2-oxo-2-fenylacetamid poskytuje za stejných podmínek 3-fenylchinolin-2(1*H*)-on ve výtěžku 64 % ²¹.



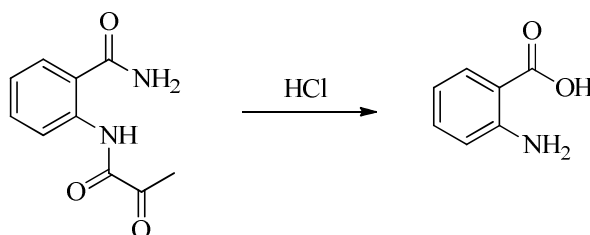
Hydrogenací derivátů 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin by mohly být dostupné příslušné 2-(2-hydroxyalkanamido)benzoové kyseliny. Tento fakt lze ilustrovat katalytickou hydrogenací 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamidu vodíkem za přítomnosti palladiového katalyzátoru (Pd/C) v ethylacetátu².



Účinkem tetrahydridoboritanu sodného na 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamid dochází k cyklisaci sloučeniny a následné redukci, jejímž hlavním produktem je 2-(1-hydroxyethyl)chinazolin-4(3*H*)-on².

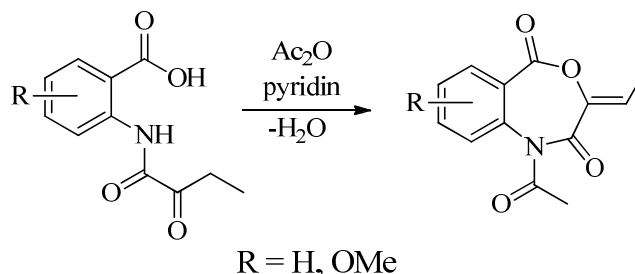


Působením koncentrované HCl na 2-[(2-oxopropanoyl)amido]benzamid dochází k hydrolyse za vzniku kyseliny anthranilové, která představuje jediný produkt, izolovaný z reakční směsi².



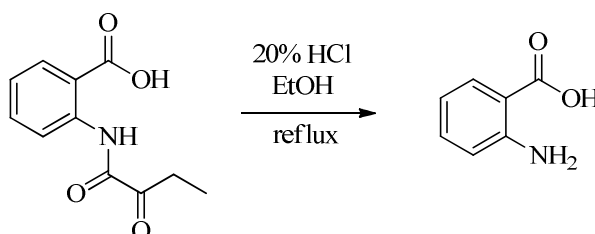
Reaktivita 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin byla recentně zkoumána také na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně^{17,49}. Podobně jako Lingens a Sprössler¹ v již zmíněném expe-

rimentu (*vide supra*) byl k dehydrataci vybraných 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin zvolena směs acetanhydridu a pyridinu. Takto byla připravena^{17,49} série (3*Z*)-1-acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů, jejichž struktura včetně konfigurace na exocyklické vazbě byla určena pomocí NMR.



Vznik benzoxazin-2-onů nebyl při provedených reakcích pozorován. Bylo také ověřeno, že 2-[[oxo(fenyl)acetyl]amido]benzoová kyselina za stejných podmínek poskytla 2-benzoyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on, který vznikal také při působení thionyl chloridu ve vroucím benzenu na stejnou sloučeninu^{22,49}.

U 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny bylo zjištěno, že působením 20% HCl v ethanolu za varu hydrolysuje, jediným izolovaným produktem této reakce byla kyselina 2-aminobenzoová, která byla získána ve formě hydrochloridu-hydrátu⁴⁹.

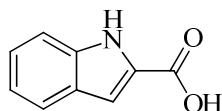


Hydrolysa těchto sloučenin by tedy mohla představovat alternativu k Sandmayerově přípravě 2-aminobenzoových kyselin přes isatiny.

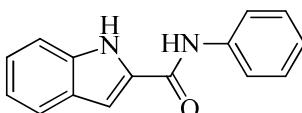
2.2 2-[(1*H*-Indol-2-ylkarbonyl)amido]benzoové kyseliny

2.2.1 Biologická aktivita a izolace z přírodních zdrojů

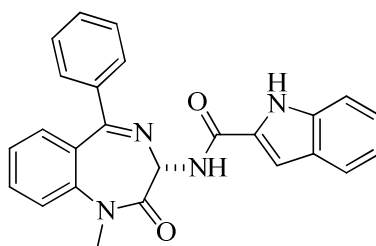
Kyselina indol-2-karboxylová, která byla izolována z čínské kulčiby *Strychnos cathayensis*²³, vykazuje schopnost inhibovat některé oxidasy D-aminokyselin²⁴. V biologických testech také vykazovala afinitu k NMDA receptorům²⁵. Ve shodě s uvedenými účinky je také zjištění, že sloučenina inhibuje specifické vázání glycinu a glutamátu v neuronálních membránách hipokampu u kryš²⁶.



N-Fenyl-1*H*-indol-2-karboxamid je inhibítorem MAO, s mírnou selektivitou MAO-B, autoři studie zabývající se jeho účinky, navrhovali možnost využití podobných sloučenin jako antidepresiv nebo antiparkinsonik²⁷.



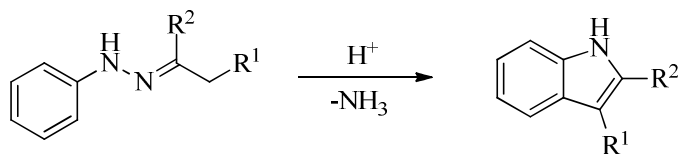
Zajímavým derivátem kyseliny indol-2-karboxylové je devazepid, který přestože je benzo-diazepinovým derivátem, nepůsobí na GABA_A receptory, ale působí jako antagonistu receptoru CCK_A. V současnosti je studováno jeho možné využití k léčbě chorob trávicího traktu²⁸.

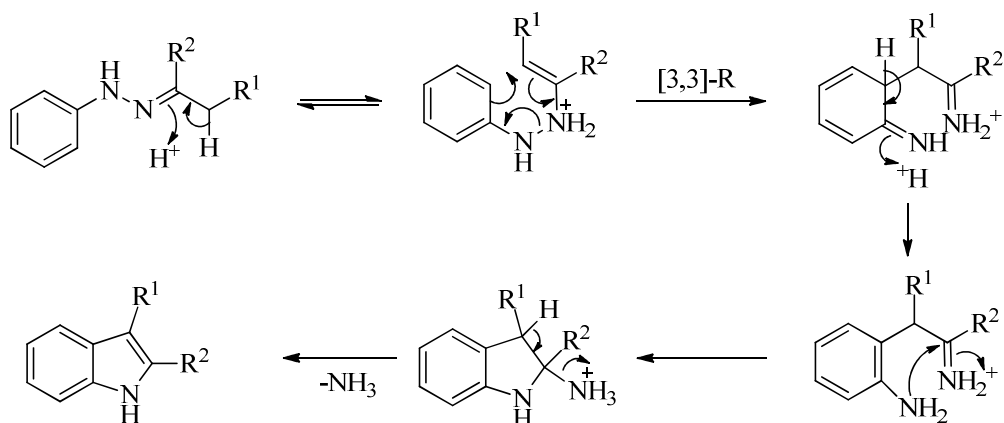


devazepid

2.2.2 Příprava indolových sloučenin Fischerovou indolovou syntézou

Fischerova indolová syntéza je reakce poprvé popsána v roce 1883. Je to reakce arylhydrazonů, které působením vysokých teplot, popř. kyselin cyklizují za vytvoření indolového uskupení. S postupem času bylo potvrzeno, že se jedná o pericyklickou reakci, konkrétně o [3,3]-sigmatropní přesmyk. Mechanismus reakce je uveden níže²⁹.





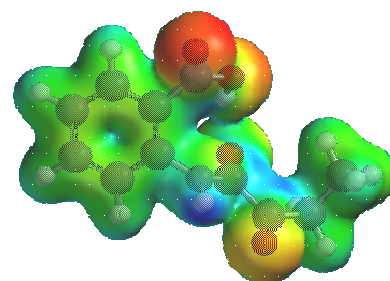
Přestože existuje více metod syntézy indolových sloučenin, Fischerova metoda má stále svůj význam a i po více než sto letech jsou tyto reakce intenzivně zkoumány. Důvodem je mimo jiné fakt, že řada indolových sloučenin nachází uplatnění jako farmaka, recentní studie se týkají např. modifikací stávajících syntéz triptanů³³, což jsou antimigrenika.

Kromě zvýšené teploty se k provedení reakce obvykle používají kyselé katalyzátory. K běžným katalyzátorům patří kyselina polyfosforečná^{30,31} a další minerální kyseliny, jako např. kyselina chlorovodíková³². V některých případech lze použít hydrochloridy fenylhydrazinů, popř. hydrazonů, a z nich odštěpený chlorovodík je pro průběh reakce dostačující^{33,32}. V recentních preparacích uvedených v literatuře je jako katalyzátor úspěšně použita např. kyselina fosfomolybdenová³⁴, organické kyseliny, např. kyselina methansulfonová³², trifluoroctová³⁵ nebo octová^{33,35}, která je zároveň používána jako rozpouštědlo. Používány jsou také některé Lewisovské kyseliny, jako např. chlorid zinečnatý³⁶, recentní zmínky v literatuře popisují také úspěšné použití dusičnanu bismutitého³⁷.

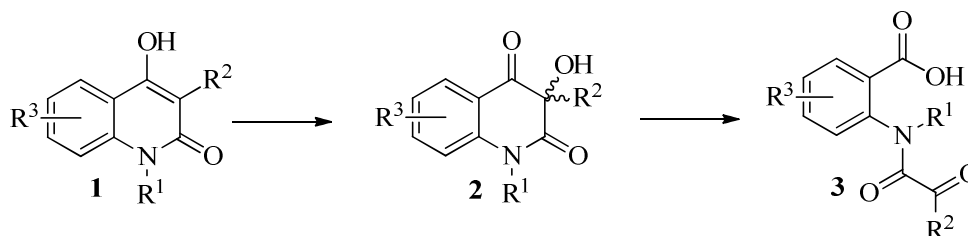
3 DISKUSE

3.1 Úvod do diskuse

Ve své diplomové práci jsem navázal na mé předchozí experimenty, které byly zaměřeny především na přípravu 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin oxidací 3-hydroxychinolin-2,4-dionů a byly shrnuty v mé bakalářské práci⁴⁹, a také na práci doc. Ing. Stanislava Kafky, CSc. a spolupracovníků¹⁶. Jak již bylo zmíněno v literární části, jsou tyto sloučeniny zajímavé jak z hlediska organické syntézy, tak z pohledu výskytu v živé přírodě či možných biologických účinků. Představují také syntony, ke kterým lze dospět retrosyn-
 tetickou analysou mnoha heterocyklických slouče-
 nin^{13,14,18,17}. Právě jejich využití v syntéze heterocyklic-
 kých sloučenin podmíněné studiem reaktivity bylo hlavní
 náplní mé diplomové práce. Pro účely experimentů, popř.
 pro doplnění poznatků o přípravě, jsem po domluvě
 s vedoucím práce vybral sérii 2-(2-
 oxoalkanamido)benzoových kyselin **3**, které jsou uvedeny
 v Tabulce 1.



Obrázek 1 – Model
 sloučeniny **1a**



Tabulka 1 - Klíč k substituentům

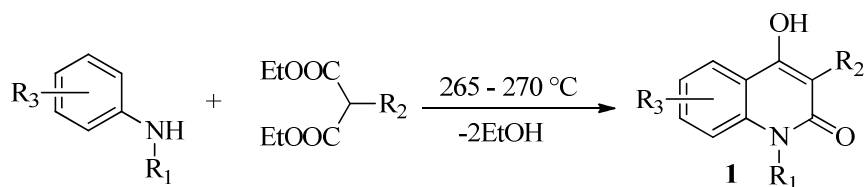
3	R¹	R²	R³
a	H	Et	H
b	H	Et	5-OMe
c	H	Et	4-OMe
d	H	Et	3-OMe
e	Me	Et	H
f	H	Ph	H
g	Me	Ph	H
h	Me	Bu	H

Sloučeniny byly vybrány tak, aby se daly studovat také případné vlivy substituentů (např. substituce na atomu dusíku znemožňuje tautomerizaci amidového uskupení, u sloučenin, které mají jako R² fenyl je zase znemožněna enolizace karbonylové skupiny apod.). U methoxyderivátů **3b-d** lze předpokládat ovlivnění elektronové hustoty aromatického jádra. Methoxylová skupina je také častou doménou přírodních sloučenin.

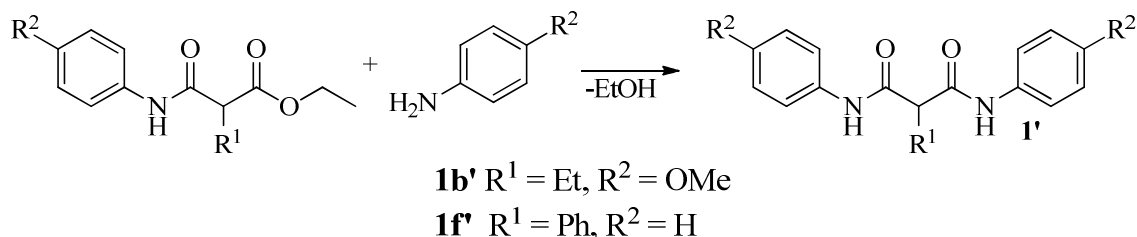
3.2 Příprava výchozích sloučenin

Ačkoliv se k syntéze 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin nabízí více možností (s. 12), zvolil jsem k jejich přípravě metodu oxidačního štěpení 3-hydroxychinolin-2,4-dionů. Důvodem byla jednak dostupnost výchozích látek (využití anilinů je výhodné vzhledem k možnosti připravit 2-(2-oxoalkanamido)benzoové kyseliny různě substituované na aromatickém jádře) a také fakt, že studiem tohoto štěpení jsem se zabýval⁴⁹ v bakalářské práci.

Příprava 4-hydroxychinolin-2-onů (**1**) byla provedena kondenzační metodou vycházející z anilinů a diethyl-malonátů, která je obšírně popsána v literatuře a byla také mnohokrát ověřena na Ústavu Chemie FT UTB.

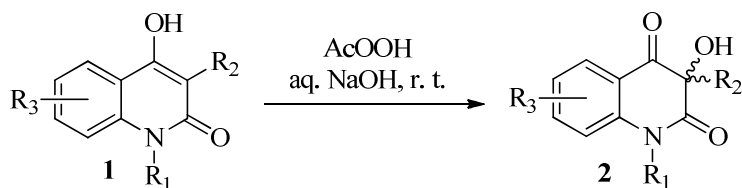


Výtěžky sloučenin **1** byly ve většině případů uspokojivé (nad 70 %), pouze v případě sloučenin **1b** a **1d** bylo pozorovatelné snížení výtěžků reakce, které se pohybovaly okolo 50 % teorie i při prodloužení reakční doby nebo čištění methoxyanilinu před reakcí. Je pochopitelné, že při použitých teplotách mohou probíhat v menší míře různé vedlejší reakce, vedlejší produkty však většinou nebývají izolovány. Při čištění surových produktů **1b** a **1f** se mi podařilo izolovat jeden druh vedlejšího produktu těchto reakcí – příslušné *N,N'*-difenylpropandiamidy **1b'** a **1f'**, jejichž vznik je očekávatelný (meziprodukt reakce, substituovaný ester – anilid kyseliny malonové nepodlehne intramolekulární Friedel-Craftsově acylaci, ale reaguje s atomem dusíku jiné molekuly anilinu).



Čistota látek **1** byla ověřena porovnáním jejich bodů tání a IČ spekter s preparáty sloučenin již dříve na Ústavu chemie připravených. Pro všechny sloučeniny **1** je typický široký pás v oblasti $2830 - 3370 \text{ cm}^{-1}$, kde se projevují valenční vibrace $\nu(\text{OH})$ hydroxylové skupiny a vibrace aromatického systému $\nu(=\text{CH})$. U sloučenin **1a-d** a **1f**, které postrádají substituent na atomu dusíku, jsou tyto pásy složitější, protože se v této oblasti projevují ještě vibrace $\nu(\text{NH})$. Pro sloučeniny **1** je také charakteristický výrazný absorpční pás v oblasti $1623 - 1647 \text{ cm}^{-1}$ odpovídající vibraci $\nu(\text{C}=\text{O})$, výrazný pás valenční vibrace $\nu(\text{C}-\text{O})$ v oblasti $1100 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ přiřaditelný hydroxylové skupině a také dva pásy v oblastech cca 750 a 680 cm^{-1} , které náleží pravděpodobně mimorovinným deformačním vibracím $\gamma(\text{CCH})$ a liší se podle substituce na aromatickém kruhu. Sloučenina **1b'** nebyla doposud v literatuře popsána, pro předpokládanou strukturu svědčí výsledky EA, EIMS a IČ spekter. IČ spektrum sloučeniny **1b'** se částečně podobá spektru sloučeniny **1b**, je v něm však přítomný další pás při 3279 cm^{-1} , který je nejvýraznější absorpcí ve spektru a odpovídá valenční vibraci $\nu(\text{NH})$ amidového uskupení. Druhá nejvýraznější absorpce s vlnočtem 1672 cm^{-1} odpovídá vibraci $\nu(\text{C}=\text{O})$ amidového uskupení. Sloučenina **1f'** byla identifikována porovnáním bodu tání a IČ spektra s literárními⁴⁷ údaji, předpokládané struktury odpovídá i EA. IČ spektrum je při porovnání podobné spektru sloučeniny **1b'**, nejvýraznější absorpční pás je při 3314 cm^{-1} , druhý nejvýraznější pak stejně jako u sloučeniny **1b'** při 1672 cm^{-1} .

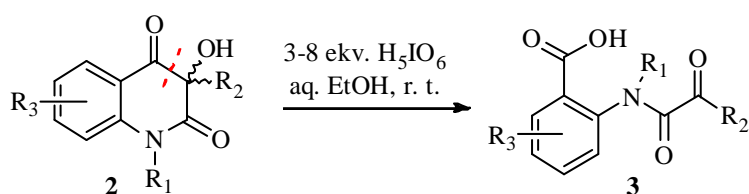
K oxidaci sloučenin **1** vedoucí k 3-hydroxychinolin-2,4-dionům **2** jsem jako činidlo zvolil kyselinu peroxyoctovou v prostředí vodného roztoku hydroxidu sodného, což je metoda dobře ověřená jak v mé předchozí práci^{17,22,49}, tak i celkově v rámci výzkumu na ÚCH.



Za těchto podmínek proběhla konverze sloučenin **1** během cca 1 h s výtěžky $50 - 91 \%$ surových produktů, které pro účely oxidačního štěpení kyselinou pentahydrogenjodistou nevyžadovaly další purifikaci. Čistota látek byla ověřena porovnáním jejich bodů tání a IČ

spekter s preparáty sloučenin již dříve na Ústavu Chemie připravených. U všech sloučenin **2** lze pozorovat v IČ spektrech výraznou absorpci v oblasti $3422 - 3486 \text{ cm}^{-1}$, kterou lze přiřadit valenční vibraci $\nu(\text{OH})$ hydroxylové skupiny, pás valenčních vibrací $\nu(=\text{CH})$ aromatického systému v oblasti $2830 - 3150 \text{ cm}^{-1}$ a 3 nebo 4 výrazné absorpční pásy v oblasti $1600 - 1730 \text{ cm}^{-1}$, z nichž první dva pravděpodobně náležejí vibracím $\nu(\text{C}=\text{O})$.

Z poznatků získaných v rámci dřívějšího výzkumu oxidačního štěpení 3-hydroxychinolin-2,4-dionů již lze formulovat obecný postup oxidace kyselinou penta-hydrogenjodistou, vedoucí k vysokým výtěžkům 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin **3**, přesto jsem při jejich přípravě volil takové reakční podmínky (molární přebytek H_5IO_6 , popř. poměr vody a EtOH použitých jako reakční prostředí), abych systematicky doplňoval předchozí výsledky. Reakce byly provedeny při pokojové teplotě v prostředí vodného ethanolu. V Tabulce 2 jsou uvedeny konkrétní reakce vedoucí k preparacím sloučenin **3**.



Tabulka 2 - Experimentální údaje preparací sloučenin **3**

2, 3	n_2 (mmol)	r	$V_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml)	V_{EtOH} (ml)	Reakční Doba (h)	Výtěžek
a	40,01	4,0	220	310	24 ^a	56 %
a	35,04	3,0	200	100	9	88 %
b	20,02	6,0	400	200	24 ^a	67 %
c	20,05	6,0	200	140	30	81 % ^c
d	20,00	6,0	200	100	24 ^a	81 %
d	18,07	6,0	200	-	3,5	83 %
e	20,00	6,0	200	300	2	63 %
e	9,99	6,0	100	150	2	81 % ^b
f	12,00	8,0	120	500	6	95 % ^b
g	12,01	8,0	100	150	5	63 %
h	18,00	4,1	80	80	4	63 %

r molární poměr H_5IO_6 a eduktu **2**; n_2 látkové množství eduktu **2**; ^a odhad; ^b nepřekrystalizovaný produkt, čistý dle TLC a IČ spektra

Z tabulky je patrné, že za uvedených podmínek poskytuje reakce uspokojivé výtěžky sloučenin **3**, což je v dobré shodě s doposud zjištěným faktem, že výtěžky sloučenin **3** zvyšuje

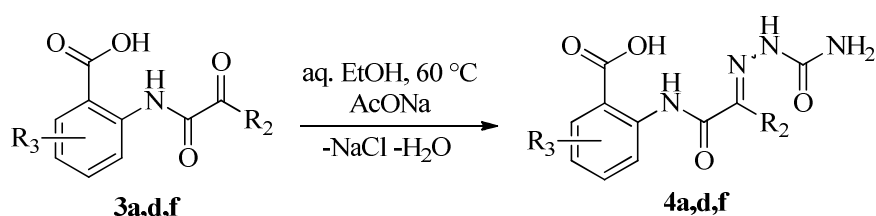
přebytek oxidačního činidla. Také směs vody a ethanolu se jako reakční prostředí již dříve osvědčila, zdá se však, že poměr množství vody a ethanolu může mít na průběh reakce větší vliv, než byl původní předpoklad. Příkladem může být preparace sloučeniny **3d**, kdy byla reakce provedena jak ve směsi vody a ethanolu tak pouze ve vodě. Obě reakce poskytly prakticky shodné výtěžky, ale reakční doba byla v případě striktně vodného prostředí podstatně kratší (i přes fakt, že sloučenina **2d** je ve vodě obtížně rozpustná a reakce probíhala v suspenzi).

Sloučeniny **3** byly dále purifikovány krystalisací. Pro tyto účely se velmi dobře osvědčil ethylacetát. Čistota látek byla ověřena porovnáním jejich bodů tání a IČ spekter s preparáty sloučenin již dříve na Ústavu chemie připravených, u vybraných sloučenin byly provedeny také EA a měření hmotnostních spekter. Sloučenina **3e**, která dříve nebyla připravena, byla charakterisována také pomocí NMR a HRMS. U sloučenin **3a-d** a **3f**, které mají na atomu dusíku vázaný atom vodíku, lze v IČ spektru pozorovat výraznou absorpci valenční vibrace $\nu(\text{N-H})$ v oblasti $3184 - 3330 \text{ cm}^{-1}$, u všech sloučenin **3** jsou pak přítomny široké absorpční pásy v oblasti $2528 - 3087 \text{ cm}^{-1}$, které jsou způsobeny valenčními vibracemi aromatických vazeb $\nu(\text{C-H})$ a zejména pak valenčními vibracemi $\nu(\text{OH})$ karboxylové skupiny. V oblasti $1662 - 1730 \text{ cm}^{-1}$ se vyskytují silné absorpční pásy vibrací $\nu(\text{C=O})$. V naměřených hmotnostních spektrech lze pozorovat jen velmi malé (**3a-c**) nebo žádné (**3e, 3g**) molekulové píky. Molekuly sloučenin **3a-c,e** podléhají štěpení vazby $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$ 2-oxoacylového uskupení za vzniku propionylového kationtu a iontu $[\text{M}-57]^+$, který následně dehydratuje, popř. v menší míře podléhá odštěpení karboxylové skupiny (**3a-c**). V případě sloučeniny **3e**, která nemá na atomu dusíku připojen atom vodíku, nedochází k dehydrataci, ale k dekarboxylaci, popř. k odštěpení karboxylové skupiny. Je zajímavé, že u sloučeniny **3g** dochází nejprve k dekarboxylaci za vzniku iontu $[\text{M}-44]^+$ a iontu CO_2^+ a až poté ke štěpení 2-oxoacylového uskupení. Hmotnostní spektrum sloučeniny **3a** spolu s rozbořením fragmentace je přiloženo (Příloha 1). U sloučeniny **3e** byla změřena také $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ spektra, která potvrzují očekávanou strukturu. Protože pomocí EIMS nebyl u sloučeniny **3e** nalezen molekulový pík, bylo provedeno HRMS měření s ESI+ ionizací, s jehož pomocí byl molekulový pík sloučeniny bezproblémově identifikován.

3.3 Reakce 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin s dusíkatými nukleofily

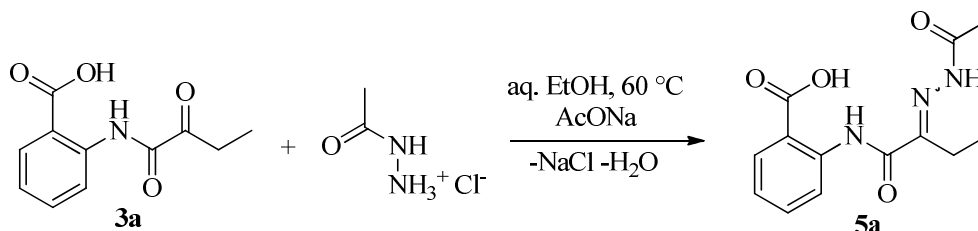
Původním cílem provádění reakcí sloučenin **3** s vybranými dusíkatými nukleofily bylo ověřit reaktivitu karbonylové skupiny v poloze β acylového zbytku, získané výsledky však mohou být užitečné také pro případné experimenty s chráněním této skupiny, nebo jak se ukázalo pro přípravu prekurzorů pro syntézu některých heterocyklických sloučenin. Některé semikarbazony, hydrazony a jejich deriváty představují mimo jiné látky vykazující biologickou aktivitu^{38,39}. V rámci zadání a také po dohodě s vedoucím diplomové práce jsem vybrané sloučeniny **3** podrobil reakcím s hydroxylaminem, s hydrazinem a s jeho deriváty – s acethydrazidem, semikarbazidem, fenyhydrazinem a 2,4-dinitrofenylhydrazinem (resp. s dostupnými solemi těchto sloučenin). Mechanismus provedených reakcí je ve všech případech stejný (nukleofilní adice) a dle mého názoru nevyžaduje podrobnější komentář.

Sloučeniny **3a,d,f** byly převedeny na příslušné 2-{[2-(2-karbamoylhydrazinyliden)butanoyl]amido}benzoové kyseliny **4** reakcí s hydrochloridem semikarbazidu při zvýšené teplotě za přítomnosti octanu sodného v prostředí vodného ethanolu s výtěžky čistých sloučenin 49 – 71 %.



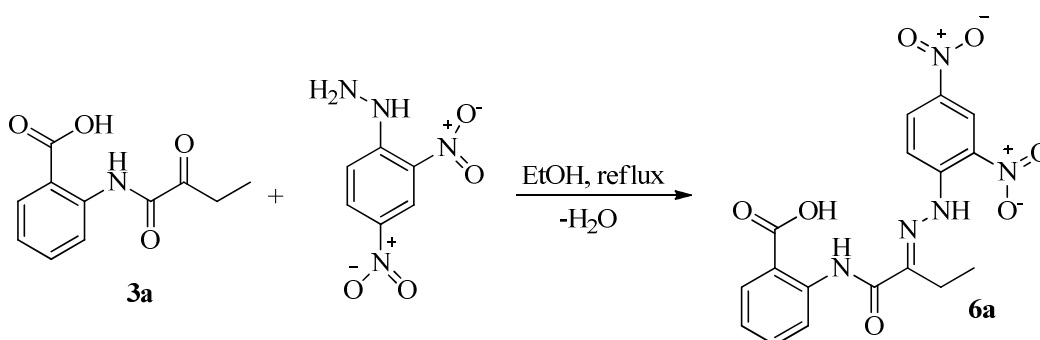
V IČ spektrech sloučenin **4a,d,f** nalézáme jednu velmi silnou absorpci v oblasti 3453 – 3471 cm^{-1} a několik (1 – 3) méně výrazných absorpčních pásů v oblasti 3252 – 3402 cm^{-1} , které odpovídají valenčním vibracím $\nu(\text{N-H})$. Oblast širokých absorpčních pásů vibrací $\nu(\text{O-H})$ karboxylové skupiny je prakticky shodná jako u výchozích sloučenin **3**. V oblasti 1671 – 1698 cm^{-1} se vyskytuje silný a široký absorpční pás, který nahrazuje původní absorpce v této oblasti a odpovídá pravděpodobně vibraci $\nu(\text{C=N})$. V EIMS sloučenin **4** se projevuje složitá fragmentace. Nejsou přítomny molekulové píky a přiřazení jednotlivých fragmentů je bez použití pokročilejších metod obtížné. Nicméně pro strukturu **4** svědčí alespoň přítomnost píky karbamoylového kationtu (m/z 44) a doprovodných píků m/z 43 a 42. U sloučeniny **4f** byl molekulový pík identifikován pomocí HRMS s ESI+. Předpokládané struktury také dobře odpovídají výsledky EA.

Reaktivita dalších nukleofilních činidel byla zkoušena pouze vůči sloučenině **4a**. Při zachování zmíněných podmínek (*vide supra*) byla účinkem acethydrazidu připravena sloučenina **5a** ve výtěžku 67 %.



IČ spektrum sloučeniny **5a** se podobá IČ spektru výchozí látky **3a**. Výrazné absorpční pásy v oblasti $1581 - 1686 \text{ cm}^{-1}$ svědčí pro přítomnost valenčních vibrací $\nu(\text{C}=\text{N})$. Na rozdíl od sloučeniny **4a**, u podobné sloučeniny **5a** je v hmotnostních spektrech přítomen jak molekulový pík, tak očekávatelné fragmenty, které svědčí o tom, že dojde nejprve k fragmentaci vazby $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$ acylového uskupení a následně k dehydrataci fragmentu m/z 164 a k odštěpení acetylového kationtu m/z 43 z druhého fragmentu (Příloha 2). Molekulový pík sloučeniny byl také identifikován pomocí HRMS s ESI+. Protonová NMR spektra jsou v dobré shodě s očekávanou strukturou; jsou přítomny dva dobře odlišitelné signály methylových skupin, z nichž signál s posunem 2,42 ppm náleží acetylovému zbytku. Dva signály s posunem 11,03 a 12,39 ppm náleží amidovému vodíku na aromatickém jádře a hydrazidovému vodíku (Příloha 3)

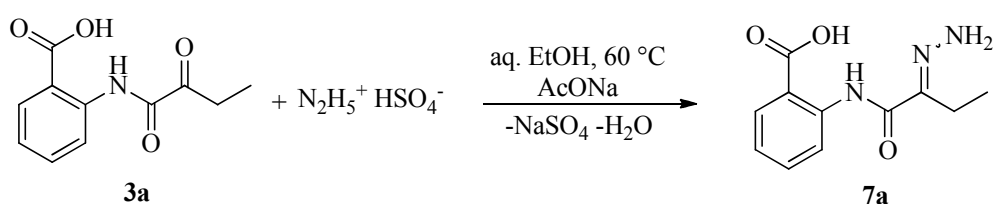
Reakcí sloučeniny **3a** s 2,4-dinitrofenylhydrazinem ve vroucím ethanolu jsem připravil hydrazon **6a** ve výtěžku 48 %.



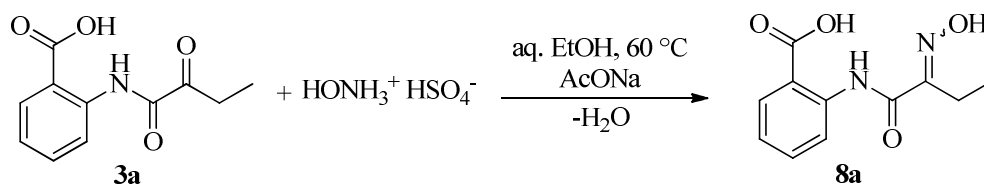
Snížení výtěžku bylo důsledkem opakované krystalisace, která byla obtížnější z důvodu velmi špatné rozpustnosti sloučeniny **6a** ve většině rozpouštědel. Ze stejného důvodu také nebylo možné změřit hmotnostní ani ^{13}C -NMR spektra. IČ spektrum sloučeniny nebylo v případě potvrzení struktury **6a** příliš užitečné, v oblasti $1703 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ je podobné výchozí sloučenině, od 1703 cm^{-1} k nižším vlnočtům jsou přítomny silně se překrývající ab-

sorpční pásy. V dobré shodě s očekávanou strukturou jsou výsledky EA. Signály methylových a methylenových atomů vodíků ethylové skupiny, stejně jako signály aromatických atomů vodíků H-4, H-5, H-6 a signál vodíku v NNH v $^1\text{H-NMR}$ spektru jsou zdvojené, což nasvědčuje tomu, že sloučenina **6a** je tvořena směsí dvou isomerů *Z/E* v poměru 41:59 až 45:55.

Pro reakci sloučeniny **3a** s hydrazinem jsem zvolil obdobné podmínky jako při přípravě sloučenin **4** a **5a** (reakční prostředí tvořil vodný ethanol, jako base byl použit octan sodný), donorem hydrazinu byl jeho síran. Provedená reakce poskytla sloučeninu **7a** ve výtěžku 27 %.



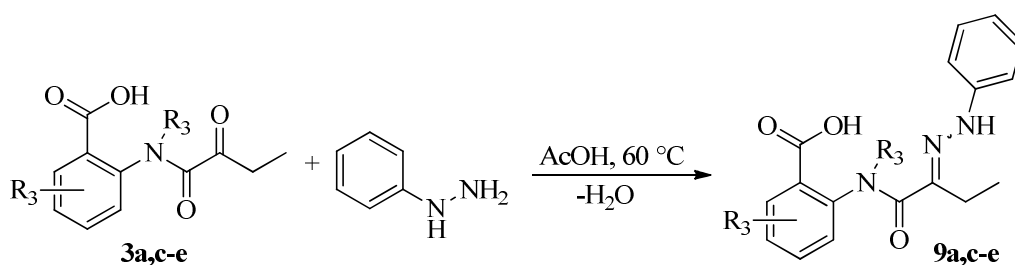
Vzhledem k nízkému výtěžku nelze považovat zvolené podmínky za optimální a v případě potřeby syntetizovat hydrazony **7** by bylo vhodné postup modifikovat. U sloučeniny **7a** nelze v IČ spektru pozorovat výrazné odlišnosti oproti spektru výchozí látky **3a**. Ve srovnání s eduktem je pozorovatelný posun dvou absorpčních pásů ze 1722 cm^{-1} na 1673 cm^{-1} a ze 1693 cm^{-1} na 1602 cm^{-1} , což nasvědčuje výměně valenčních vibrací $\nu(\text{C}=\text{O})$ za $\nu(\text{C}=\text{N})$. Kromě IČ spekter byla sloučenina charakterisována HRMS s ESI-, pomocí které byl identifikován molekulový pík. Při přípravě oximu **8a** působením síranu hydroxylaminu na sloučeninu **3a** byla tato metoda úspěšnější, čistá sloučenina **8a** byla získána ve výtěžku 46 %.



Silný a široký absorpční pás v oblasti $3354 - 3362\text{ cm}^{-1}$ v IČ spektru sloučeniny **8a** odpovídá valenční vibraci $\nu(\text{O-H})$ oximu. Stejně jako u sloučeniny **7a** pak pozorujeme zánik absorpčních pásů 1722 a 1693 cm^{-1} přítomných v IČ spektru eduktu a velmi silnou absorpci 1666 cm^{-1} , což je v souladu s přítomností valenční vibrace $\nu(\text{C}=\text{N})$. V $^1\text{H-NMR}$ spektru lze mj. pozorovat dva signály s posunem 12,14 a 12,22 ppm, které odpovídají amidovému

vodíku na aromatickém jádře a vodíku z oximového uskupení. Strukturu **8a** potvrzují také výsledky EA.

Poslední v řadě reakcí sloučenin **3** s nukleofily byla příprava série fenylylhydrazonů **9a,c-e**, které pak byly využity jako substráty pro Fischerovu indolovou syntézu. Úvodní experiment, ve kterém byla látka **3a** převedena na sloučeninu **8a** přebytkem fenylylhydrazinu ve vroucím ethanolu poskytl neuspokojivý výtěžek 27 %. Modifikací postupu, kdy byla jako rozpouštědlo použita kyselina octová a reakce probíhala při 60 °C, se podařilo připravit sloučeniny **9a,d,e** ve vysokých výtěžcích (88 – 92 %). Sloučenina **9c** však byla získána pouze ve formě soli s kyselinou octovou **9c.AcOH** s výtěžkem 80 %.



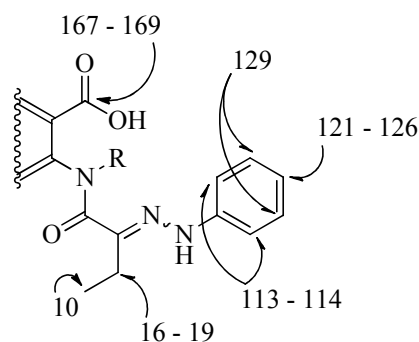
V IČ spektru sloučenin **9** je ve srovnání se spektry výchozích sloučenin nejvíce patrný výrazný posun dvou absorpčních pásů z oblasti $1717 - 1732\text{ cm}^{-1}$ do oblasti $1655 - 1707\text{ cm}^{-1}$ a z oblasti $1693 - 1709\text{ cm}^{-1}$ do oblasti $1619 - 1650\text{ cm}^{-1}$. U všech sloučenin **9** lze pozorovat silnou absorpci o vlnočtech $1232 - 1241\text{ cm}^{-1}$. Tyto změny oproti eduktu lze přisoudit výměně karbonylové skupiny za hydrazonové uskupení. V EIMS spektrech sloučenin **9a,d,e** jsou přítomny molekulové píky, způsob fragmentace molekul se mi však nepodařilo uspokojivě vysvětlit. Vzhledem k přítomnosti fragmentu m/z 146 ve všech těchto spektrech lze usuzovat, že dochází ke štěpení vazby $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$ acylového uskupení, při kterém fragment m/z 147 ztrácí jeden atom vodíku. Předpokládanou strukturu potvrzují také výsledky EA, případně HRMS měření s ESI(+/-).

V $^1\text{H-NMR}$ spektrech je přítomen signál hydrazonového vodíku, jehož posun (9,15 - 9,88 ppm) se u jednotlivých sloučenin **9** příliš neliší. Signály atomů vodíku fenylové skupiny rovněž svědčí pro očekávanou strukturu. Vybrané vodíkové signály jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 3 - Vybrané signály v $^1\text{H-NMR}$ spektru sloučenin **9**

9	CH_3	CH_2	C-3' C-5'	NNH	COOH
a	1,07	2,68 – 2,72	7,30	9,98	13,54
c	1,06	2,72	7,28	9,99	12,57
d	1,02	2,65	7,21 – 7,31	9,69	12,82
e	1,02	2,40 – 2,52	7,01	9,15	12,94

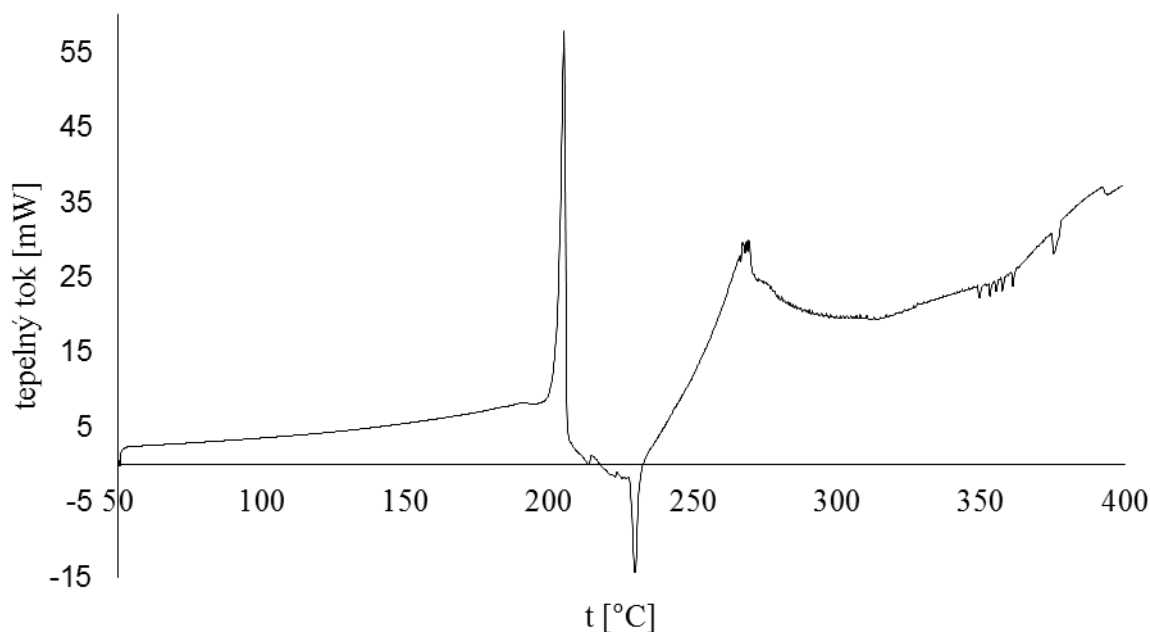
V $^{13}\text{C-NMR}$ spektru lze pozorovat přítomnost signálů atomů uhlíku fenylové skupiny, vybrané signály sloučenin **9** jsou znázorněny na Obrázku 2 (hodnoty δ jsou uvedeny v ppm). Sloučenina **9c** vytvořila dle elementární analýzy sůl s kyselinou octovou. Pro tento fakt svědčí přítomnost singletového vodíkového signálu s posunem 1,92 ppm v $^1\text{H-NMR}$ spektru a přítomnost dvou signálů s posunem 21,1 a 172,0 ppm v $^{13}\text{C-NMR}$ spektru. Je zajímavé, že ze všech připravených sloučenin **4-9**, pouze sloučenina **6a** vykazovala v NMR spektrech přítomnost dvou isomerů *Z* a *E*. Protože se z žádné z těchto sloučenin nepodařilo připravit vhodný krystal, nebylo možné podrobněji studovat konfiguraci na vazbě C=N s využitím rentgenové krystalografie.



Obrázek 2

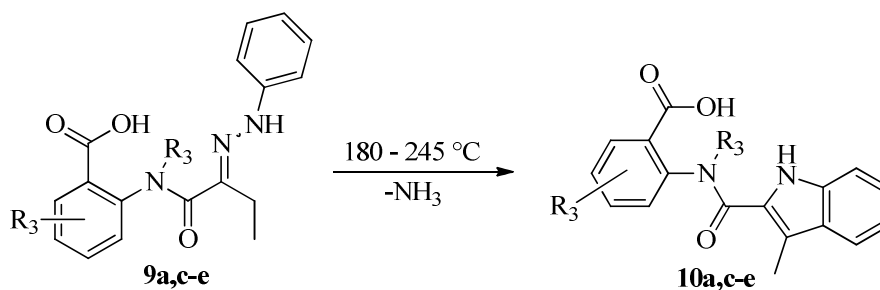
3.4 Příprava 2-[(1*H*-indol-2-ylkarbonyl)amido]benzoových kyselin

Při přípravě fenylylhydrazonu **9a** se zrodila myšlenka, zda by bylo možné tuto a podobné sloučeniny využít jako edukty ve Fischerově indolové syntéze. Tepelná analýza sloučeniny **9a** byla realizována diferenciální skenovací kalorimetrií (Graf 1).



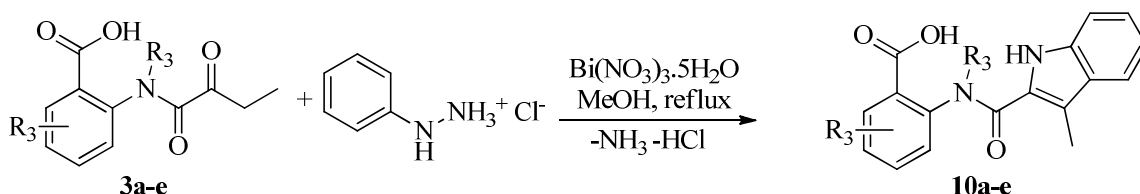
Graf 1

Kromě endotermního děje při 205 °C, který odpovídá bodu tání sloučeniny **9a** byl rozpoznán exotermní děj při teplotě 230 °C. Sloučeniny **9a,c-e** proto byly podrobeny experimentům, při kterých byly bez rozpouštědla zahřívány v dusíkové atmosféře (*Postup A*).



Tímto způsobem sice byly získány odpovídající indolové sloučeniny **10a,c-e**, ale čištění surového produktu vyžadovalo opakovanou frakcionovanou krystalisaci nebo použití sloupcové chromatografie. Výtěžky sloučenin **10a,c-e** přitom byly neuspokojivé. Proto byly hledány jiné reakční podmínky. Podle poznatků z literatury³⁷ některé sloučeniny bismutu jako katalyzátory v prostředí methanolu umožňují průběh Fischerovy indolové syntézy i za teploty varu methanolu, takové podmínky jsou navíc vhodné i pro „one-pot“ syntézu přímo z odpovídajících ketonů či aldehydů a fenyldiazinu. Reakce sloučeniny **3a** s fenyldiazinem za přítomnosti $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mol. %) a koncentrované HCl ve vroucím methanolu poskytla očekávanou indolovou sloučeninu **10a**, výtěžek však byl nízký (*Postup C*). Kromě sloučeniny **10a** vznikla směs vedlejších produktů, které se nepodařilo identifikovat. Předpokládám, že vznik vedlejších produktů by mohl být způsoben

methanolem, ve kterém by docházelo např. k esterifikaci přítomných karboxylových kyselin, a metodu jsem modifikoval. Reakce sloučenin **3a-e** s hydrochloridem fenylhydrazinu za katalýzy $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mol. %) ve vroucím acetonitrilu poskytla sloučeniny **10a-e** v dobrých výtěžcích (*Postup B*). Výtěžky jednotlivých reakcí a porovnání výtěžků jsou uvedeny v Tabulce 4.



Tabulka 4 – Výtěžky sloučenin **10**

10	Postup A	Postup B	Postup C
a	27 %	84 %	22 %
b	-	54 %	-
c	17 % ^a	68 %	-
d	28 % ^{a,b}	62 %	-
e	33 % ^a	72 %	-

^aProdukt izolován sloupcovou chromatografií

^bneúplná konverze eduktu

V IČ spektrech všech sloučenin **10a-d** se vyskytuje velmi silný absorpční pás v oblasti $3320 - 3328 \text{ cm}^{-1}$, který by bylo možné přiřadit vibraci $\nu(\text{N-H})$ amidové skupiny, nicméně u sloučeniny **10e**, která nemá na amidovém dusíku připojen atom vodíku, se vyskytuje také silný absorpční pás, který je však široký a je v oblasti $3226 - 3246 \text{ cm}^{-1}$. V případě sloučeniny **10d** by bylo možné tuto absorpci přiřadit vibraci $\nu(\text{N-H})$ indolového jádra, kdy by byl vodík součástí intermolekulárního vodíkového můstku. Široký absorpční pás vibrací $\nu(\text{O-H})$ karboxylové skupiny v oblasti $2485 - 3102 \text{ cm}^{-1}$ je podobný jako u sloučenin **3**. Velmi výrazný absorpční pás $\nu(\text{C=O})$ se pak u sloučenin **10a-d** vyskytuje v oblasti $1613 - 1665 \text{ cm}^{-1}$, u sloučeniny **10e** je přítomen při 1704 cm^{-1} . V EIMS sloučenin **10a-c** je přítomen molekulový pík a pík odpovídající dehydrataci molekuly sloučeniny. Rovněž je přítomen fragment m/z 130, který odpovídá 3-methylindol-2-ylu. Fragmenty m/z 158 a 157 pravděpodobně vznikají odštěpením 3-methylindol-2-karboxylového zbytku. V dobré shodě s očekávanou strukturou jsou také výsledky EA, popř. HRMS.

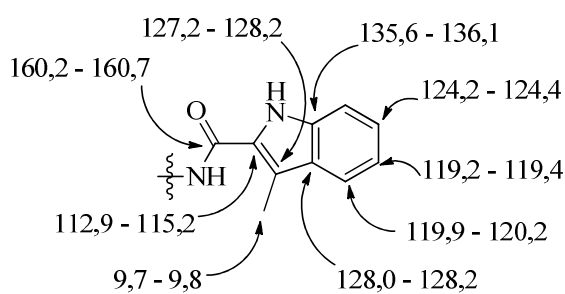
Struktura sloučenin **10** byla studována také pomocí $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$, u sloučenin **10b-d** bylo provedeno i měření $^{15}\text{N-NMR}$ a experimenty COSY, HMBC (C-H a N-H) a HSQC (C-H). V $^1\text{H-NMR}$ spektrech sloučenin **10a-e** je možné pozorovat signál vodíků

methylové skupiny navázané na indolový kruh, silně odstíněný signál vodíku karboxylové skupiny a dva vzájemně blízké signály v oblasti δ 9,31 – 11,91 ppm, které náleží atomům vodíku na dusíkových atomech (ve spektru sloučeniny **10d** je pochopitelně přítomen pouze jeden z těchto signálů). Vybrané vodíkové signály jsou shrnuty v Tabulce 5. V ^{15}N -NMR spektrech sloučenin **10b-d** jsou přítomny dva předpokládané signály – poněkud utlumený signál amidového dusíku s posunem 116,2 – 127,7 ppm a druhý výrazný signál indolového dusíku s posunem 130,3 – 132,7 ppm. U všech sloučenin **10** je možné v ^{13}C -NMR spektrech snadno odlišit signály methylové skupiny v poloze 2 indolového jádra s posunem 9,0 – 9,8 ppm, signál atomu uhlíku karboxamidového uskupení s posunem 160,2 – 164,3 ppm a signál uhlíku volné karboxylové skupiny s posunem 166,5 – 169,6 ppm. U methoxyderivátů **10b-d** je přítomen uhlíkový signál s posunem 55,4 – 55,5 ppm a vodíkový singlet v oblasti 3,81 – 3,87 ppm.

Tabulka 5 - Chemické posuny δ vybraných signálů v ^1H -NMR spektru sloučenin **10**

10	CH_3 (s)	CONH (s)	NH-1' (s)	COOH (brs)
a	2,67	11,51	11,69	13,78
b	2,64	11,37	11,49	13,88
c	2,65	11,53	11,91	13,47
d	2,58	9,31	11,47	12,91
e	1,95	-	10,56	13,08

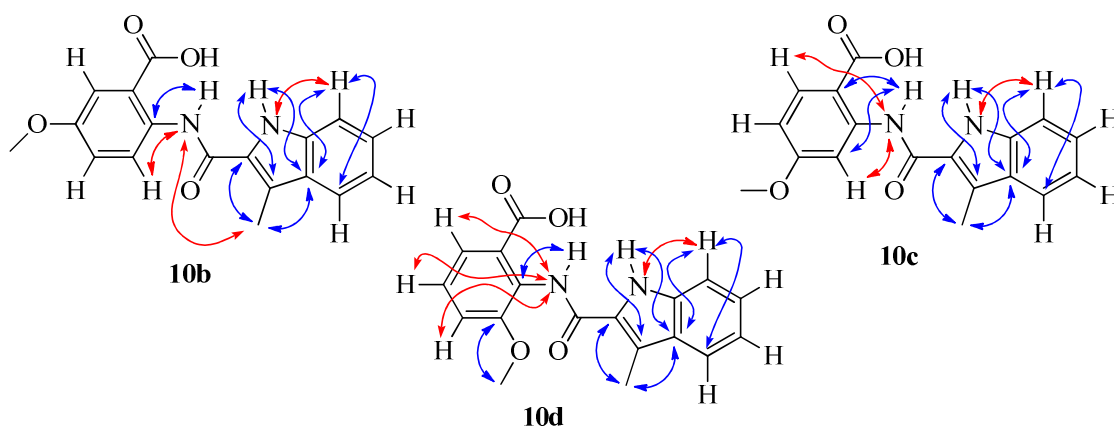
Obtížněji identifikovatelné signály ve vodíkových spektrech byly přiřazeny pomocí spekter COSY a HSQC. Příkladem mohou být přiložená spektra sloučeniny **10d** s vyznačenými interakcemi (Příloha 4). Tak bylo možné identifikovat i většinu uhlíkových signálů. Na Obrázku 3 jsou vyznačena rozmezí posunů uhlíkových signálů indolové části molekuly sloučenin **10b-d**.



Obrázek 3

Užitečná byla také spektra HMBC (korelace dusík-vodík a uhlík-vodík), která poskytují další důkazy potvrzující očekávanou strukturu sloučenin. Vybrané heteronukleární interakce sloučenin **10b-d** jsou vyznačeny na Obrázku 4. Modré šipky znázorňují interakci mezi atomy C a H, červeně jsou vyznačeny interakce mezi atomy N a H. Porovnání jednotlivých

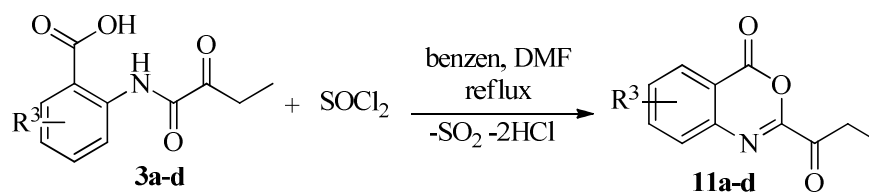
struktur je zajímavé. Zatímco interakce v indolové části molekuly jsou u všech třech sloučenin shodné, poloha methoxylové skupiny zásadně ovlivňuje interakce v benzenaminové části molekuly včetně interakcí N-H. U sloučeniny **10b** lze pozorovat i slabou interakci $^5J(\text{N,H})$ mezi amidovým atomem dusíku a protony methylové skupiny v indolové části molekuly.



Obrázek 4

3.5 Cyklodehydratace sloučenin **3**

Vznik 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onů **11** je teoreticky možný u všech sloučenin **3**, které disponují atomem vodíku na amidovém atomu dusíku, tj. u sloučenin **1a-d,f**. Vzhledem k faktu, že dříve provedené cyklodehydratace sloučenin **1a-d** účinkem acetanhydridu a pyridinu vedly přednostně ke 4,1-benzoxazepin-2,5-dionům⁴⁹, byl hledán postup, který by vedl ke 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onům **11** jako k hlavním produktům reakce. Jako alternativa dehydratačního činidla byl použit thionylchlorid v benzenu, jehož použití v podobných syntézách je zmiňováno v literatuře¹⁸. Počáteční experimenty s působením thionylchloridu na sloučeninu **3a** v benzenu za varu vedly jen k malému výtěžku sloučeniny **7a**. Důvodem bylo použití přebytku thionylchloridu, které vedlo ke vzniku vedlejších produktů a také fakt, že sloučeniny **11** snadno podléhají hydrolyse (i působením vzdušné vlhkosti). Ukázalo se také, že při absenci DMF probíhá reakce velmi pomalu. Reakce poskytuje dobré výtěžky, je-li provedena ve vřoucím benzenu za přítomnosti 7 mol. % DMF (vůči SOCl₂) a je-li vůči eduktu **3** použito ekvimolární množství thionylchloridu. Podrobnosti jednotlivých reakce jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6. Podrobnosti preparací sloučenin **11**

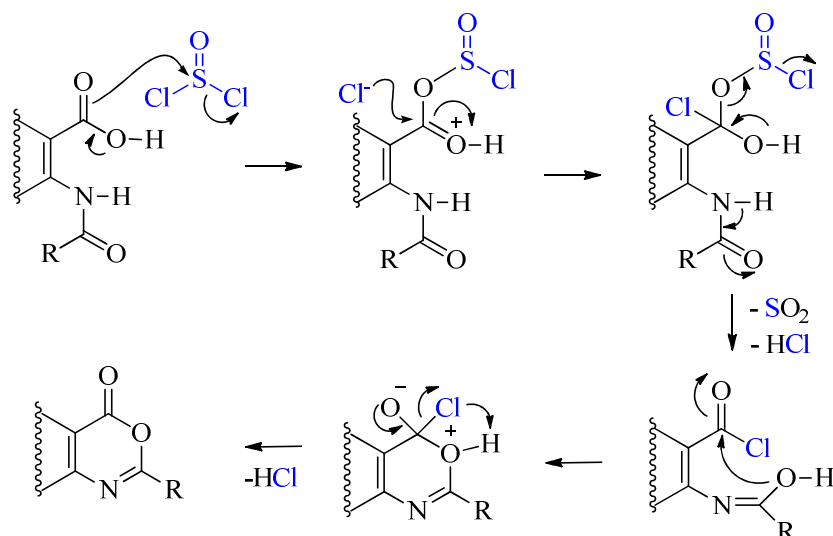
10	n_3	r_{SOCl_2}	r_{DMF}	Doba reakce	Výtěžek 11
a	1,74	2,0	1,1	3 h	25 % ^{b,d}
a	4,02	2,0	0,2	14 h	14 % ^a
a	3,00	1,0	0,1	4 h	64 %
a	3,01	1,0	0,1	3 h	81 % ^c
b	2,50	2,0	0,2	3,5 h	- ^{a,b}
b	3,00	1,1	0,1	2 h	85 %
b	3,01	1,0	0,1	3 h	89 % ^c
c	2,58	1,8	0,4	34 h	31 % ^{a,b}
c	2,99	1,0	0,1	5 h	53 %
d	4,00	1,6	0,5	2 h	7 % ^{a,b}
d	3,02	1,0	0,1	4 h	44 %
d	2,98	1,0	0,1	2 h	67 %

n_3 látkové množství eduktu **3**; r_{SOCl_2} molární poměr thionylchloridu a eduktu **3**; r_{DMF} molární poměr DMF a eduktu **3**;

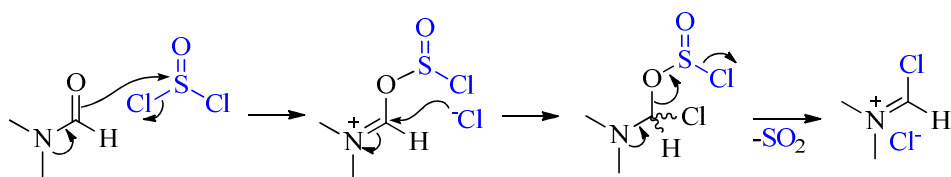
^aisolace sloupcovou chromatografií; ^bisolována část eduktu **3**;

^cnepřekrystalisovaný produkt čistý dle IČ spektra; ^dodhad

Přebytek thionylchloridu způsoboval vznik vedlejších produktů, které se však nepodařilo identifikovat, přestože byla použita sloupcová chromatografie. Příčinou bylo to, že se vedlejší produkt a sloučenina **11** v použitých soustavách pohybovaly vždy spolu. V případě sloučeniny **11b** byla jedna frakce získaná sloupcovou chromatografií analysována EA, EIMS a NMR. Ukázalo se, že vedlejším produktem by mohla být sloučenina se sumárním vzorcem $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (dle EIMS fragmentace a přítomnosti charakteristických isotopových píků chlorderivátů). Navržený mechanismus cyklodehydratace sloučenin **3** účinkem thionylchloridu předpokládá vznik acylchloridu jako meziprojektu a lze ho vyjádřit schématem :



Do navrženého mechanismu jsem nezačlenil vliv katalyzátoru (DMF), v tom případě by pravděpodobně vlastním činidlem byl intermediární chlorid formidinia, vzniklý přenesením atomu chloru z thionylchloridu na DMF.



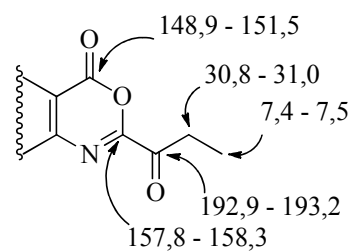
Při určování stavby sloučenin **11** se nabízely dvě isomerní strukturální domény, které u těchto látek přicházely v úvahu. Pro další výzkum bylo pochopitelně zcela esenciální zjistit, zda mají sloučeniny **11** skelet 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onů nebo 3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů. V IČ spektrech sloučenin **11a-d** lze pozorovat slabé absorpce v oblasti 2834 – 3096 cm⁻¹, které náležejí valenčním vibracím ν(C-H) benzenového kruhu, ve srovnání s výchozími sloučeninami zcela chybí absorpční pásy svědčící o přítomnosti amidových vibrací ν(N-H) a široké absorpční pásy ν(O-H) karboxylové skupiny. Vznik těchto absorpcí v IČ spektru však byl pozorován v případě, že KBr tableta nebyla změřena bezprostředně po její přípravě a indikoval hydrolysu sloučeniny. U všech sloučenin **11** jsou v IČ spektru přítomny 4 výrazné pásy v oblastech 1748 – 1764 cm⁻¹, 1713 – 1721 cm⁻¹, 1569 – 1626 a 1490 – 1597 cm⁻¹, z nichž první dvě zřejmě náležejí vibracím ν(C=O). Hmotnostní spektra sloučenin **11** obsahují kromě molekulových píků také fragmenty odpovídající odštěpení propionylu (*m/z* 146 u sloučeniny **11a** a *m/z* 176 u methoxyderivátů **11b-d**). Na přiloženém (Příloha 5) his-

togramu je znázorněn podrobnější rozbor fragmentace, který svědčí pro strukturu **11**. Skelet 3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů jednoznačně vyvrací NMR spektroskopie, protože v $^1\text{H-NMR}$ spektrech lze pozorovat signály ethylové skupiny propionylu, tj. triplet s posunem 1,09 – 1,10 ppm a kvartet s posunem 3,07 – 3,10 ppm, přičemž všechny tyto signály vykazují interakční konstantu $^3J(\text{H,H}) = 7,2$ Hz. Vybrané signály jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7 - Vybrané signály v $^1\text{H-NMR}$ spektrech sloučenin **11**

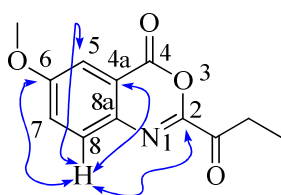
11	CH_3	CH_2	OCH_3	H-5
a	1,10 (t)	3,10 (q)	-	8,20 (d, $J = 7,8$ Hz)
b	1,09 (t)	3,07 (q)	3,93 (s)	7,55 – 7,60 (m)
c	1,09 (t)	3,09 (q)	3,96 (s)	8,09 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz)
d	1,09 (t)	3,09 (q)	3,98 (s)	7,72 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz)

V $^{13}\text{C-NMR}$ spektrech lze na první pohled rozpoznat signály propionylové skupiny, které jsou u všech sloučenin **11** prakticky shodné. Na Obrázku 5 jsou vyznačeny posuny uhlíkových signálů oxazínového kruhu vyjádřené v ppm, signály C-2 a C-4 jsou mezi jednotlivými sloučeninami také poměrně blízké. U sloučeniny **11b**



Obrázek 5

byly pro doplnění informací o její struktuře provedeny také HSQC a HMBC (C-H) experimenty. V příloze (Příloha 6) je naznačeno přiřazení vybraných vodíkových signálů k uhlíkovým ve spektru HSQC. Interakce HMBC u sloučeniny **11b** nebylo

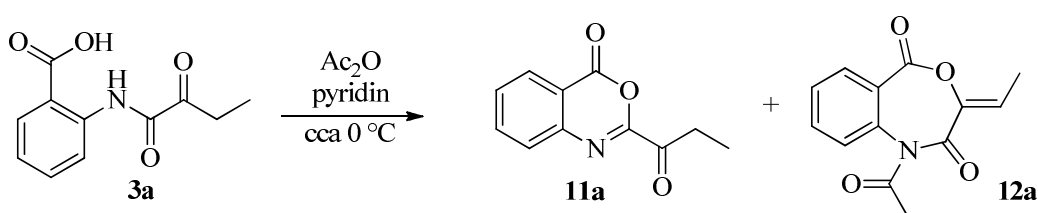


Obrázek 6

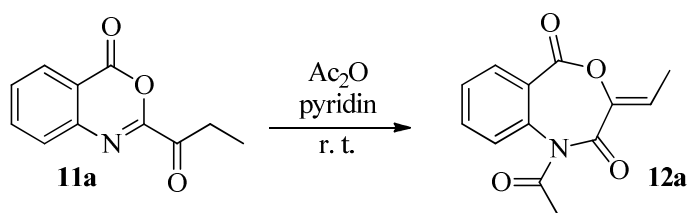
možné všechny spolehlivě určit, vzhledem k faktu, že signály atomů H-5 a H-7 jsou smíšené v multiplu, nicméně dobře viditelné jsou interakce atomů H-8 s atomy C-4a a C-6 (Obrázek 6). Kromě předpokladatelných interakcí $^3J(\text{C,H})$ byly pozorovány i slabé interakce s atomy C-2 a C-5.

Vzhledem ke zjištěným poznatkům o formaci sloučenin **11** se naskytá otázka, proč v případě použití acetanhydridu jako dehydratačního činidla vznikají 3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-diony **12**. Na první pohled by se mohlo zdát, že důvodem je to, že nejprve dojde k acetylaci atomu dusíku, která následně brání tautomerizaci, nicméně v předchozí práci⁴⁹ jsem prokázal, že sloučenina **3f**, u které je možná pouze jedna

enolforma, poskytuje jak účinkem acetanhydridu a pyridinu, tak účinkem thionylchloridu odpovídající 3,1-benzoxazin-4-on. Pokud by tedy kritériem vzniku sloučenin **12** byla nejprve acetylace dusíkového atomu, je pravděpodobné, že by sloučenina **3f** účinkem acetanhydridu podléhala acetylaci – to se však experimentálně nepotvrdilo. Tyto úvahy mne vedly k tomu, že jsem sloučeninu **3a** podrobil účinku acetanhydridu, ovšem za snížené teploty (v ledové lázni) a s menším přebytkem acetanhydridu. Přerušением probíhající reakce a následným zpracováním reakční směsi bylo získáno kromě výchozí sloučeniny **3a** také malé množství sloučenin **11a** a **12a**.



Tento experiment, ačkoliv pochopitelně nemá preparativní význam, prokázal, že sloučeniny **12** při vzniku doprovází rovněž sloučeniny **11**. Proto jsem sloučeninu **11a** získanou z experimentů s thionylchloridem vystavil účinku acetanhydridu a pyridinu při pokojové teplotě, stejně jako při původních experimentech se sloučeninami **3**. Ukázalo se, že produktem reakce byla sloučenina **12a** ve výtěžku 52 %.



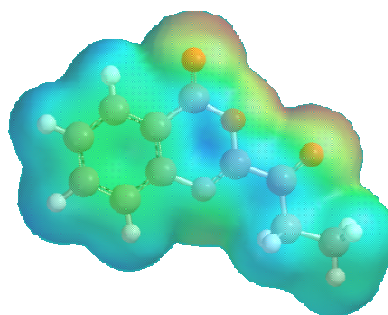
Poznatek, že sloučeniny **11** přecházejí účinkem acetanhydridu a pyridinu na sloučeniny **12** naznačuje, že cyklodehydratace sloučenin **3** za těchto podmínek je pravděpodobně komplikovanějším dějem a sloučeniny **12** jsou jako termodynamicky stálejší produkty důsledkem reakčních rovnováh.

Zásadní vliv na přednostní vytvoření sedmičlenného cyklického systému může mít také fakt, že sloučeniny **3** mohou být v roztocích v rovnováze s cyklickou hydroxylaktonovou formou¹ (str. 10). Ta by mohla být basicou katalýzou pyridinem zvýhodněna, docházelo by k acetylaci vytvořené hydroxylové skupiny a následné dehyd-

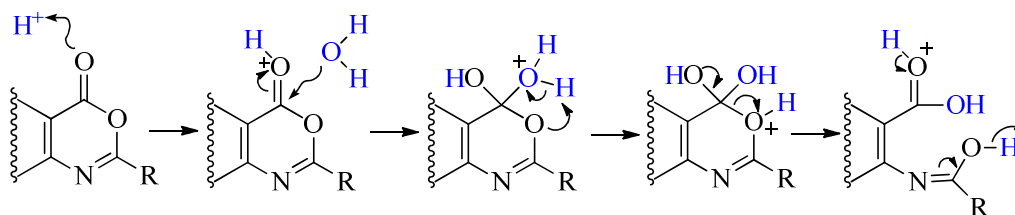
rataci za vzniku exocyklické dvojné vazby. Ke vzniku sedmičlenného cyklu by tedy nebylo nutné vytvoření enolformy ketonu (ketonové uskupení je teoreticky hůře enolizovatelné než sousedící karboxamidové).

3.6 Reaktivita sloučenin 11 a 12

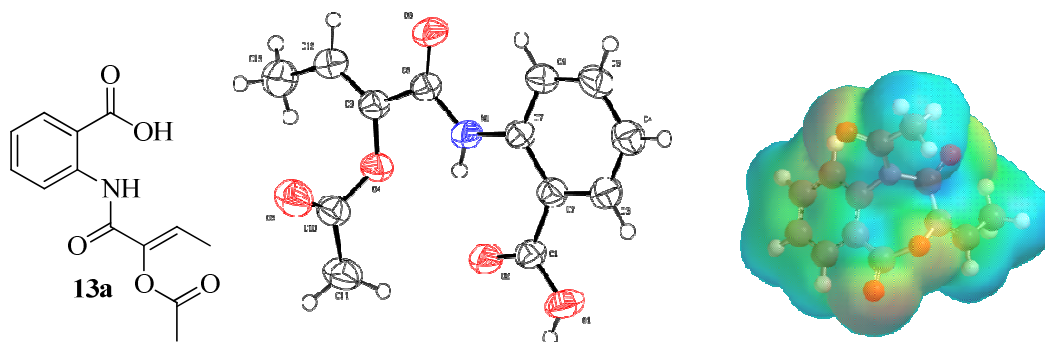
Sloučeniny **11** a **12** představují zajímavé heterocyklické systémy, které by mohly být dále využity v organické syntéze. O jejich reaktivitě může svědčit mj. fakt, že snadno podléhají hydrolyse. Sloučeniny **11** např. snadno hydrolysovaly při zpracování reakční směsi, vzhledem ke kyselému prostředí (chlorovodík uvolněný během reakce) se domnívám, že sloučeniny podléhaly kyselé katalyzované hydrolyse podle schématu:



Obrázek 7 – Model sloučeniny **11a**

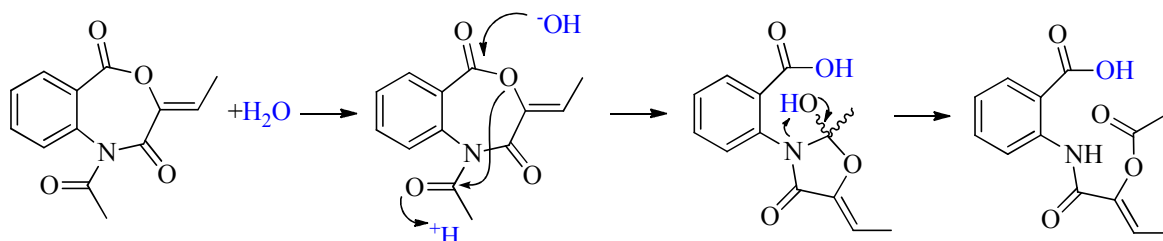


Jinak se chovají při reakci s vodou sloučeniny **12**, k tomuto náhodnému zjištění došlo ve snaze vytvořit ze sloučeniny **12a** krystal pro roentgenovou strukturní analýzu v prostředí DMSO a vody při mírně zvýšené teplotě (40 °C). Výsledkem bylo zjištění, že připravený monokrystal je tvořen sloučeninou **13a**, která je produktem hydrolysy a současné transesterifikace. Přiložený ORTEP model (Obr. 8) dokazuje strukturu sloučeniny **13a**.

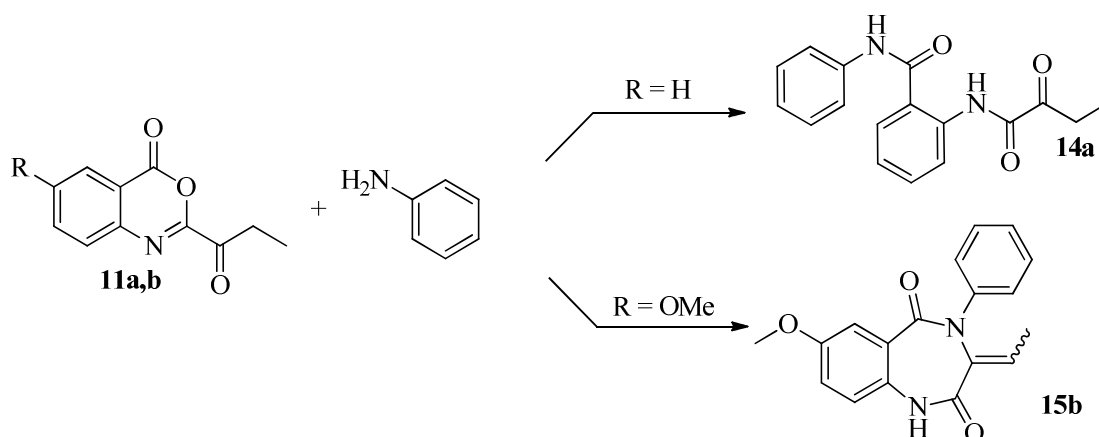


Obrázek 8 – Vzorec, ORTEP model a vypočítaná mapa elektrostatického potenciálu sloučeniny **13a**

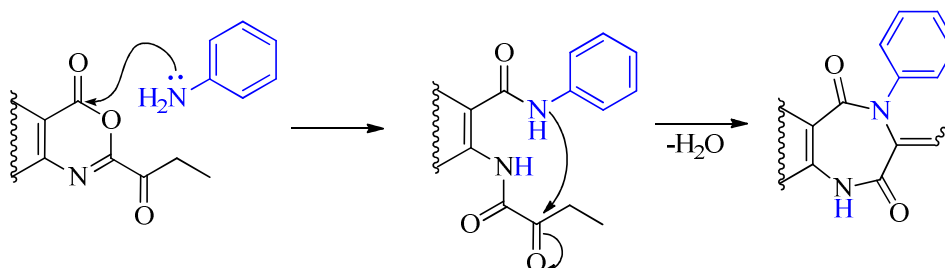
Proč dochází v tomto případě k esterifikaci enolové formy ketonové skupiny je zajímavou otázkou, která nebyla uspokojivě vysvětlena; je možné, že v reakčním mechanismu hraje roli DMSO, nabízí se však také možnost, že se např. reakční intermediát v důsledku geometrie sloučeniny **12a** stabilizuje tvorbou pětičlenného kruhu, což je ilustrováno následujícím zjednodušeným nástinem reakčního mechanismu:



Zmíněné skutečnosti inicializovaly záměr ověřit reaktivitu sloučenin **11** vůči anilinu. Protože v literatuře⁵² byla popsána reakce 2-benzoyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-onu s anilinem vedoucí ke 2-benzoyl-3-fenylchinazolin-4(3*H*)-onu, předpokládal jsem, že reakce sloučenin **11** by také mohla poskytnout substituované chinazolinony. Reakce byly provedeny se sloučeninami **11a** a **11b**. Přestože reakční podmínky byly totožné a také reakční doby byly prakticky stejné (3 a 3,5 h), byl v případě sloučeniny **11a** vypreparován amid **14a** (ve výtěžku 56 %) a v případě sloučeniny **11b** 1,4-benzodiazepin-2,5-dionový derivát **15b**. Výtěžek produktu **15b** byl 48 %.

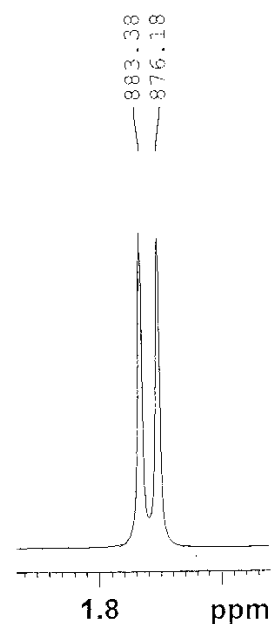


Vznik amidu **14a** uvedenou reakcí je pochopitelný a je obdobou přípravy 2-aminobenzamidů působením aminů na anhydrid kyseliny isatoové. Vznik sloučeniny **15b** pak pravděpodobně nastal cyklisací předpokládaného intermediárního amidu **14b** dle schématu:



Pro strukturu sloučeniny **14a** svědčí kromě výsledků EA také výsledky dalších analytických metod. V IČ spektru sloučeniny lze pozorovat široký silný absorpční pás v oblasti $3279 - 3306 \text{ cm}^{-1}$, který odpovídá valenčním vibracím $\nu(\text{N-H})$ v amidech, slabé pásy v oblasti $2874 - 3057 \text{ cm}^{-1}$ pak náleží valenčním vibracím $\nu(\text{C-H})$ benzenových kruhů. Spektrum je podobné spektru sloučeniny **3a**, oproti kterému chybí především široké pásy $2531 - 2822 \text{ cm}^{-1}$, což lze přikládat nepřítomnosti vibrací $\nu(\text{O-H})$ karboxylové kyseliny. V EIMS je možné pozorovat jen malý molekulový pík, u molekuly přednostně dochází k štěpení vazeb $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$ ketoacylového zbytku za vzniku iontu m/z 239 a propionylvého iontu m/z 57. Molekulový pík byl však snadno identifikován pomocí měření HRMS s ESI+. V $^1\text{H-NMR}$ spektrech lze pozorovat kromě dvou charakteristických signálů ethylové skupiny a signálů atomů vodíku v benzenových kruzích dva signály amidových protonů (10,56 a 11,76 ppm), které sice nelze spolehlivě přiřadit k příslušným atomům dusíku, nicméně tyto signály potvrzují strukturu **14a**. V $^{13}\text{C-NMR}$ spektru je možné pozorovat např. dva uhlíkové

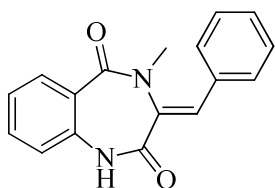
signály náležící ethylové skupině (7,1 a 29,4 ppm) a signály značně odstíněných atomů uhlíku amidových karbonylových skupin (158,5, 166,8 a 198,8 ppm). Z IČ spektra sloučeniny **15b** je na první pohled znát, že se nejedná o stejný typ sloučeniny jako je **14a**. Přítomen je ostrý absorpční pás s vlnočtem 3378 cm^{-1} , který patrně náleží vibraci $\nu(\text{N-H})$ a slabé absorpční pásy valenčních vibrací $\nu(\text{C-H})$ aromatických systémů v oblasti 2834 – 3088 cm^{-1} . Silné absorpční pásy s vlnočty 1644 a 1744 cm^{-1} pravděpodobně náleží valenčním vibracím $\nu(\text{C=O})$. Silná absorpce 847 cm^{-1} by mohla náležet deformační vibraci $\delta(\text{C-H})$ na exocyklické dvojně vazbě. V EIMS sloučeniny **15b** je přítomný výrazný molekulový pík, fragmentace sloučeniny je složitá. Je zajímavé, že jsou přítomny také fragmenty, očekávatelné spíše u isomerních chinazolinonů (fragmenty m/z 251 a 57), což by mohlo být způsobeno isomerizací molekulového iontu. Podobný jev je možné pozorovat v hmotnostních spektrech⁴⁹ dříve připravených sloučenin typu **12**. Molekulový pík sloučeniny **15b** byl také dobře identifikován pomocí HRMS s ESI+. Zásadní informace vedoucí k navržení struktury **15** však přinesla NMR spektroskopie. V době psaní této práce jsem měl k dispozici pouze jednorozměrná $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ spektra, takže otázka konfigurace na exocyklické dvojně vazbě nebyla zodpovězena. V protonovém spektru je přítomen signál methylové skupiny s posunem 1,76 ppm, který je však štěpen pouze na dublet ($J = 7,2$ Hz), kvartet ($J = 6,9$ Hz) s posunem 6,63 ppm pak odpovídá vodíku na exocyklické dvojně vazbě (Obrázek 9). Přítomnost singletového signálu amidového vodíku s posunem 7,31 ppm také svědčí pro navrženou strukturu. V $^{13}\text{C-NMR}$ spektru nasvědčuje navržené struktuře nepřítomnost očekávatelného uhlíkového signálu methylenové skupiny, jehož posun by byl asi 30 ppm. Přítomný je signál uhlíku methylové skupiny s posunem 14,2 ppm. $^1\text{H-NMR}$ spektrum sloučeniny **15b** je součástí příloh (Příloha 5).



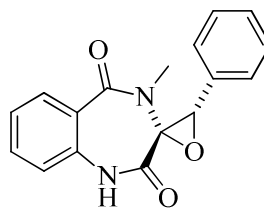
Obrázek 9

Reakce 2-acyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-onů, u kterých je možné vytvoření dvojně vazby enolizací na acylovém řetězci tedy zřejmě nejsou cestou k přípravě chinazolinových derivátů, ale mohou být prekurzory 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů. Syntéza chinazolinových derivátů ze sloučenin **11** by pravděpodobně byla možná s chráněním karbo-

nylové skupiny na postranním řetězci vhodnou chránicí skupinou. Bohužel, časové omezení neumožnilo podrobnější prozkoumání této zajímavé problematiky. Pozorovaná reakce, při které byla získána sloučenina **15b** by mohla být zajímavá např. z hlediska potenciálního využití v totální syntéze přírodních sloučenin dehydrocyklopeptinu a cyklopeninu, což jsou látky vyskytující se v některých plísních (např. *Penicillium Cyclopium*)^{14,40}.



dehydrocyklopeptin



cyklopenin

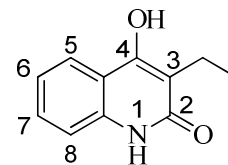
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄ (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Měření IČ spekter bylo realizováno na spektrometrech Mattson 3000 nebo Nicolet Avatar 380 technikou KBr tablet. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra EIMS byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-ms (30 m, 0,25 mm), s heliem jako nosným médiem s konstantním průtokem 38 cm.s⁻¹. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Rentgenová difrakční analýza krystalové mřížky sloučeniny **13a** byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD s plošným detektorem a s Mo-K_α zdrojem záření s grafitovým monochromátorem ($\lambda = 0,71072 \text{ \AA}$). NMR spektra byla měřena při 302 K na spektrometru Bruker Avance DPX 300 při frekvenci 300 MHz (¹H) resp. 75 MHz (¹³C), nebo Bruker Avance III při 500 MHz (¹H), 125 MHz (¹³C) a 52 MHz (¹⁵N). Pro měření protonových spekter byl použit tetramethylsilan jako vnitřní standard. Chemické posuny signálů jader ¹³C byly stanoveny vůči signálu ¹³C v DMSO-*d*₆ (39.5 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Multiplicity jsou označeny takto: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet), br (rozšířený).

4.1 4-Hydroxychinolin(1*H*)-2-ony (**1**)

Reakce příslušného anilinu (100 mmol) a substituovaného diethyl-malonátu (105 mmol) byla provedena v jednoduché destilační aparatuře, ohřev reakční baňky byl realizován kovovou lázní a regulován termostatem. Teplota kovové lázně byla postupně zvyšována až na 265 – 270 °C, při této teplotě byla reakční směs udržována, dokud neustala destilace EtOH. Průběh reakce byl monitorován vážením oddestilovaného EtOH v předloze. Horká reakční směs byla nalita do toluenu (50 ml), vyloučená tuhá fáze odsáta na fritě a rozpuštěna v 0,5M vodném roztoku NaOH. Roztok byl zfiltrován, extrahován toluenem (obvykle 3 × 15 ml) a následně okyselen 10% vodnou HCl. Tuhá fáze, která zůstala po odsátí vzniklé suspenze na fritě a promytí vodou (cca 100 ml), představovala surový produkt **1**, který nebylo pro další zamýšlené reakce nutno dále purifikovat.

3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1a). Doba reakce 4,5 h (výtěžek 66 %), 8 h (výtěžek 79 %), bezbarvé krystalky, b. t. 240 - 246 °C, $R_f = 0,45$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3082 – 2870 (br, w),

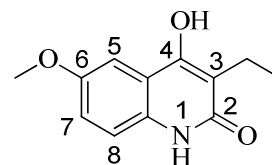


1636(s), 1605(s), 1589(m), 1553(w), 1500(m), 1479(w), 1430(w),

1400(s), 1269(s), 1206(s), 1150(s), 754(s) cm^{-1} . V literatuře⁴¹ je uveden b. t. 260 - 261 °C.

Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1a**.

3-Ethyl-4-hydroxy-6-methoxychinolin-2(1H)-on (1b). Doba reakce 7 h (výtěžek 26 %), 9 h (výtěžek 47 %), nažloutlý prášek, b. t. 197 - 203 °C, $R_f = 0,50$ (10 % EtOH v CHCl_3).



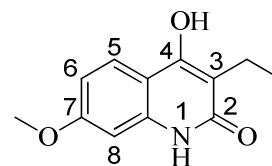
IČ (KBr): 3370(m), 3289 – 3073(br, w), 2971(m), 1647(s), 1619(s),

1511(m), 1446(w), 1419(w), 1376(w), 1331(w), 1241(m), 1222(m), 1171(w), 1146(w),

1120(w), 1036(m), 803(m), 656(m) cm^{-1} . V literatuře⁴² je uveden b. t. 172 °C. Látka je dle

IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1b**.

3-Ethyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1H)-on (1c). Doba reakce 5 h (výtěžek 92 %), nažloutlý prášek, b. t. 267 – 270 °C, $R_f = 0,46$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3142 – 3007 (br, w),

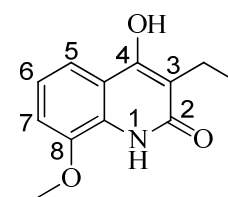


2978(m), 1623(s), 1557(s), 1508(w), 1484(w), 1437(m), 1272(m),

1251(w), 1222(s), 1152(m), 1112(m), 1031(w), 854(w), 832(w), 697(w) cm^{-1} .

V literatuře⁴³ je uveden b. t. 260 - 261 °C (MeOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1c**.

3-Ethyl-4-hydroxy-8-methoxychinolin-2(1H)-on (1d). Doba reakce 4 h (výtěžek 41 %), 6 h (výtěžek 56 %), 8 h (52 %), bílý prášek, b. t. 221 - 223 °C, $R_f = 0,52$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3252 –

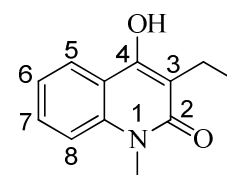


2967 (br, w), 2933(w), 1636(s), 1605(s), 1751(m), 1493(m), 1394(m),

1333(w), 1267(m), 1255(m), 1233(w), 1156(m), 1089(m), 770(m), 724(m) cm^{-1} .

V literatuře⁴⁴ je uveden b. t. 226 – 227 °C (EtOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1d**.

3-Ethyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on (1e). Doba reakce 8 h (výtěžek 86 %), 7 h (výtěžek 94 %), nažloutlý prášek, b. t. 187 – 190 °C, $R_f = 0,69$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3081 – 3015(br, w),

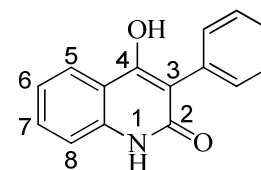


2963(m), 1640(s), 1607(s), 1572(s), 1506(m), 1458(w), 1418(w),

1392(m), 1315(w), 1286(w), 1205(m), 1163(m), 1126(w), 1098(w), 1061(w), 752(s) cm^{-1} .

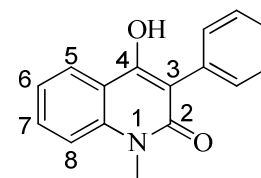
V literatuře⁴⁵ je uveden b. t. 182 - 184 °C (benzen). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1e**.

3-Fenyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1f). Doba reakce 4 h (výtěžek 57 %), 7,5 h (výtěžek 72 %), bílý prášek, b. t. 335 - 338 °C, $R_f = 0,61$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3154 – 2872 (br, w), 1646(s), 1609(s), 1589(s), 1499(m), 1470(w), 1407(w), 1365(w), 1290(m),



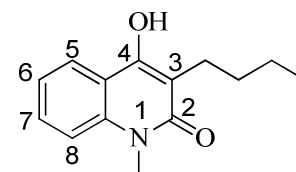
1244(w), 1226(w), 1157(w), 1144(w), 1112(w), 756(m), 896(m), 557(s) cm^{-1} . V literatuře⁴⁶ je uveden b. t. 320 °C (EtOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1f**.

3-Fenyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on (1g). Doba reakce 6 h (výtěžek 82 %), bílý prášek, b. t. 220 – 223 °C, $R_f = 0,82$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3056 – 2950 (br, w), 1629(s), 1596(s), 1582(s), 1509(s), 1425(w), 1327(m), 1307(m), 1251(w), 1230(w),



1176(m), 755(s), 693 (s) cm^{-1} . V literatuře⁴⁶ je uveden b. t. 226 °C (EtOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1g**.

3-Butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on (1h). Doba reakce 5 h, výtěžek 91 %, bezbarvé krystalky, b. t. 143 – 148 °C, $R_f = 0,78$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3215 – 3070 (br, w), 2954(m), 1633(m), 1604(s), 1583(s), 1506(w), 1466(w), 1416(w),

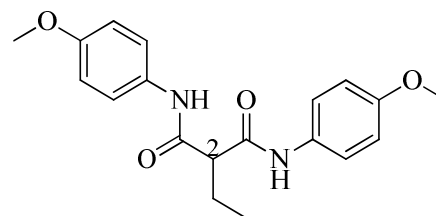


1342(w), 1322(w), 1191(s), 1157(m), 1095(w), 1082(w), 747(m) cm^{-1} . V literatuře⁴¹ je uveden b. t. 118 - 120 °C (ethanol). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1h**.

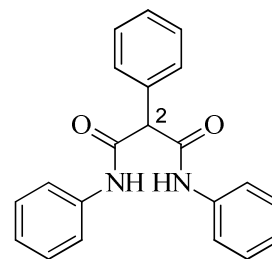
4.2 2-Substituované N,N' -bis(aryl)-propandiamidy (1')

2-Ethyl- N,N' -bis(4-methoxyfenyl)propandiamid

(**1b'**). Výtěžek 4 % (vedlejší produkt reakce), bezbarvé krystalky, b. t. 237 - 241 °C (EtOH), $R_f = 0,67$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3279(s), 3129 - 2834(br, w), 1672(s), 1601(w), 1513(s), 1458(w), 1413(m), 1300(w), 1250(s), 1166(w), 1030(m), 624(s), 520(m) cm^{-1} . MS (EI): 343(10, $[\text{M}+1]^+$), 342(47, M^+), 193(38), 178(63), 149(20), 123(100), 122(42), 108(40), 55(10) m/z (%). Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (342,39) vypočteno: 66,65 %C, 6,48 %H, 8,18 % N; nalezeno: 66,21 %C, 6,43 %H, 8,14 %N.



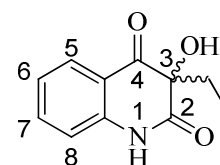
***N,N'*-2-Trifenypropandiamid (1f')**. Výtěžek 6 % (vedlejší produkt reakce), bílý prášek, b. t. 198 - 202 °C (EtOH), $R_f = 0,75$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3314(s), 3194 - 2979(br, w), 1672(s), 1606(m), 1551(s), 1499(s), 1443(m), 1365(w), 1335(w), 1239(w), 1158(w), 765(s), 717(m), 697(s), 506(m) cm^{-1} . Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (330,38) vypočteno: 76,34 %C, 5,49 %H, 8,48 % N; nalezeno: 75,92 %C, 5,44 %H, 8,33 %N. V literatuře⁴⁷ je uveden b. t. 196 - 198 °C (EtOH). IČ spektrum sloučeniny je ve shodě s údaji uvedenými v literatuře⁴⁷.



4.3 3-Hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (2)

K roztoku výchozího 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu **1** (50 mmol) v 0,5M vodném roztoku NaOH (300 ml) byl za neustálého míchání na magnetické míchačce během cca 1 h postupně přidán z příkapávací nálevky roztok kyseliny peroxyoctové (cca 35%). Reakční baňka byla průběžně chlazená v lázni se studenou vodou. Přítomnost eduktu v reakční směsi byla zjišťována okyselením vzorku reakční směsi 10% vodnou HCl (v případě přítomnosti eduktu **1** došlo ke vzniku zákalu). Celková spotřeba roztoku kyseliny peroxyoctové se pohybovala v rozmezí 24 - 30 ml. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě a promyta 5% vodným roztokem K_2CO_3 (3 × 20 ml) a vodou (3 × 25 ml). Pro zamýšlené reakce nebylo nutné surový produkt dále purifikovat.

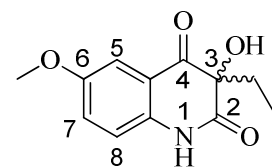
3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2a). Výtěžek 74 %, nažloutlé krystalky, b. t. 178 - 180 °C, $R_f = 0,50$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3456(s), 3180 - 2879 (br, w), 1708(s), 1666(s), 1616(m), 1597(w), 1487(s), 1441(w), 1380(w), 1364(m), 1317(w),



1259(w), 1185(m), 1154(w), 1102(m), 987(w), 841(w), 774(w), 752(w) cm^{-1} . V literatuře⁴⁸ je uveden b. t. 174 - 176 °C (EtOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2a**.

3-Ethyl-3-hydroxy-6-methoxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2b).

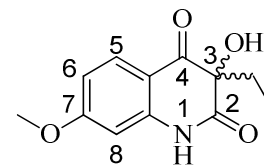
Výtěžek 88 %, nažloutlé krystalky, b. t. 189 - 192 °C, $R_f = 0,56$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3607(m), 3423(m), 3189 - 2917(br, w), 1708(s), 1668(s), 1624(w), 1501(s), 1460(w),



1430(m), 1281(m), 1211(m), 1182(w), 1159(w), 1111(w), 1019(w), 848(m) cm^{-1} . V literatuře⁴² je uveden b. t. 198 °C (DMF - voda). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2b**.

3-Ethyl-3-hydroxy-7-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (2c).

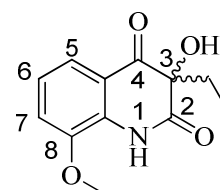
Výtěžek 73 %, bezbarvé krystalky, b. t. 159 – 163 °C, $R_f = 0,57$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3574(s), 3486(s), 3202 – 2936(br, w), 1710(s), 1664(s), 1618(s), 1588(s), 1487(w), 1471(w), 1452(w),



1414(m), 1355(m), 1292(m), 1264(m), 1211(s), 1186(m), 1111(s), 856(m) cm^{-1} . V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 159 - 162 °C (benzen - EtOH). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2c**.

3-Ethyl-3-hydroxy-8-methoxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (2d).

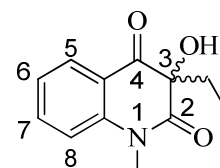
Výtěžek 74 %, žluté lesklé krystalky, b. t. 95 - 100 °C, $R_f = 0,62$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3479(s), 2976 – 2867(br, w), 1712(s), 1670(s), 1617(w), 1594(w), 1503(m), 1457(w), 1384(w), 1341(w),



1272(s), 1242(w), 1202(m), 1186(w), 1103(w), 1017(w), 999(w) cm^{-1} . V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 98 – 102 °C (benzen - cyklohexan). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2d**.

3-Ethyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2e).

Výtěžek 50 %, bezbarvé krystalky, b. t. 114 – 120 °C, $R_f = 0,81$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3476(m), 3379(m), 3117 – 2876(br, w), 1712(s), 1680(s), 1605(s), 1493(w), 1473(s), 1359(m), 1304(m), 1197(w),

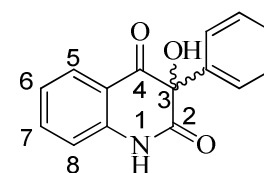


1102(m), 767(w), 755(m), 665(w) cm^{-1} . V literatuře⁵⁰ je uveden b. t. 146 °C (cyklohexan - xylen).

3-Fenyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (2f).

Výtěžek 48 %, bílý prášek, b. t. 238 - 243 °C, $R_f = 0,52$ (10 % EtOH v CHCl_3).

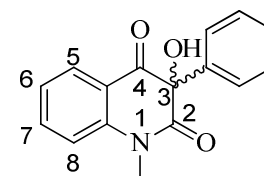
IČ (KBr): 3441(s), 3249(m), 3058 – 2834(br, w), 1732(s), 1709(s), 1674(s), 1612(s), 1482(s), 1449(w), 1367(m), 1265(w), 1229(m),



1169(m), 1150(w), 1108(w), 1026(m), 760(m), 739(m), 696(m), 586(w) cm^{-1} . V literatuře⁵¹ je uveden b. t. 234 - 235 °C. Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2f**.

3-Fenyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2g).

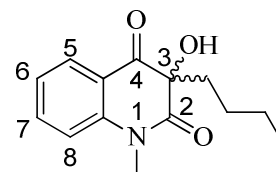
Výtěžek 75 %, nažloutlá krystalická sloučenina, b. t. 152 – 157 °C, $R_f = 0,80$ (10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3422(m), 3084 – 2861(br, w), 1709(m), 1668(s), 1602(m), 1494(w), 1474(s), 1359(m), 1297(w),



1250(w), 1182(w), 1099(w), 1074(w), 1015(w), 884(w), 759(s), 744(w), 699(m) cm^{-1} .

V literatuře⁵¹ je uveden b. t. 158 - 161 °C. Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2g**.

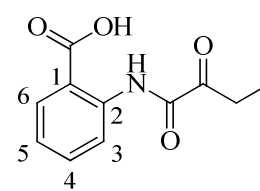
3-Butyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2h). Vý-
těžky 74 a 91 %, nažloutlé jehličky, b. t. 104 – 105 °C, $R_f = 0,84$
(10 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3471(m), 2960 – 2858(br, w),
1702(s), 1662(s), 1603(m), 1475(s), 1346(w), 1325(w), 1189(w),
1106(w), 1081(m), 1029(w), 1020(w), 770(w) cm^{-1} . V literatuře⁵¹ je uveden b. t. 104 –
108 °C. Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **2h**.



4.4 2-[[Oxo(alkyl/aryl)acetyl]amido]benzoové kyseliny (3)

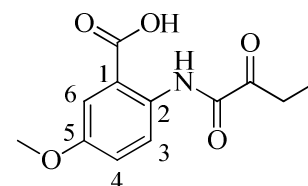
K roztoku výchozího 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu **2** (10 – 40 mmol) v EtOH byl přidán roztok H_5IO_6 (v různém molárním přebytku vůči eduktu **2**) ve vodě. Takto připravená reakční směs byla v Erlenmayerově baňce míchána na magnetické míchačce při pokojové teplotě, dokud bylo možné detegovat edukt TLC. První podíl surového produktu byl získán odsátím tuhé fáze, která se během reakce vyloučila a promytím tuhé fáze na fritě vodou a cyklohexanem. Filtrát reakční směsi byl extrahován EtOAc nebo benzenem, extrakt byl následně sušen bezvodým Na_2SO_4 a po odpaření těkavých složek na VRO poskytl druhý podíl surového produktu. Surový produkt byl dle potřeby purifikován krystalizací z EtOAc, pouze sloučenina **3h** byla krystalisována z benzenu. Podrobnosti jednotlivých preparací jsou uvedeny v diskusní části (Tabulka 2, str. 24).

2-[(2-Oxobutanoyl)amido]benzoová kyselina (3a). Bezbarvé jeh-
ličky, b. t. 194 – 196 °C (EtOAc), $R_f = 0,08$ (5 % EtOH v CHCl_3).
IČ (KBr): 3266(s), 2984 - 2531(br, w), 1722(s), 1693(s), 1670(s),
1584(m), 1519(s), 1470(w), 1450(w), 1417(m), 1381(w), 1320(w),



1277(s), 1219(w), 1168(w), 1108(w), 918(w), 894(w), 759(s), 661(s) cm^{-1} . MS (EI): 222
(1, $[\text{M}+1]^+$), 221(8, M^+), 164(35), 146(100), 119(16), 90(19), 57(30) m/z (%). Pro
 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (221,21) vypočteno: 59,73 %C, 5,01 %H, 6,33 %N; nalezeno: 59,72 %C, 5,03
%H, 6,30 %N. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 182 – 185 °C (benzen - EtOAc). Uvedené
spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3a**.

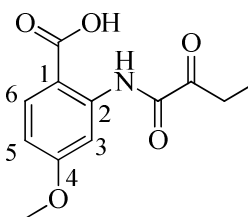
5-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amido]benzoová kyselina (3b).
Bezbarvé jehličky, b. t. 205 – 207 °C, $R_f = 0,11$ (5 % EtOH v
 CHCl_3). IČ (KBr): 3271(m), 3034 – 2566(br, w), 1723(s),



1697(s), 1673(s), 1613(m), 1593(m), 1457(w), 1439(m), 1419(w), 1379(w), 1357(w), 1299(s), 1251(m), 1215(m), 1183(w), 1106(w), 1082(w), 1044(s), 910(m), 829(m), 795(w), 752(w), 669(w) cm^{-1} . MS (EI): 251 (4, M^+), 207 (15), 194(17), 176(51), 167(46), 150(28), 149(70), 122(47), 107(15), 106(10), 79(13), 78(12), 63(12), 52(16), 51(13), 45(24), 44(90) $m/z(\%)$. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (251,24) vypočteno: 57,37 %C, 5,22 %H, 5,58 %N; nalezeno: 57,14 %C, 5,20 %H, 5,44 %N. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 197 – 200 °C (EtOAc). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3b**.

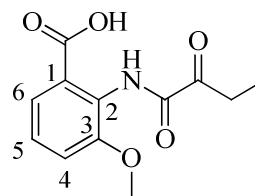
4-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amido]benzoová kyselina (3c).

Bezbarvé krystalky, b. t. 205 – 207 °C, $R_f = 0,08$ (5 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3184(m), 2972 – 2528(br, w), 1724(w), 1697(s), 1662(s), 1610(s), 1582(m), 1530(s), 1413(m), 1385(w), 1336(w), 1284(m), 1249(s), 1229(m), 1211(s), 1140(m), 1106(w), 1028(w), 828(m) cm^{-1} . MS (EI): 252(2, $[\text{M}+1]^+$), 251(6, M^+), 194(24), 176(55), 125(19), 123(13), 113(16), 111(31), 109(19), 99(23), 97(43), 96(15), 95(27), 85(49), 83(45), 82(17), 81(29), 71(79), 69(43), 67(16), 57(100), 55(38), 43(77), 41(21) $m/z(\%)$. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (251,24) vypočteno: 57,37 %C, 5,22 %H, 5,58 %N; nalezeno: 57,20 %C, 5,20 %H, 5,42 %N. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 190 - 196 °C (benzen). Uvedené IČ spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3c**.



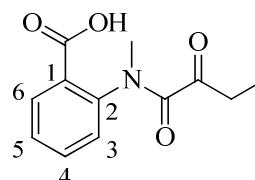
3-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amido]benzoová kyselina (3d).

Bezbarvé krystalky, b. t. 138 – 142 °C (EtOAc), $R_f = 0,13$ (5 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3330 (s, sh), 3087 – 2943 (w, br), 1717(s), 1679(s), 1584(w), 1538(m), 1479(m), 1456(w), 1435(w), 1368(w), 1306(w), 1207(m), 1259(w), 1203(m), 1160(m), 1111(w), 1054(s), 828(w), 760(w), 720(w), 647(w) cm^{-1} . V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 142 - 146 °C (cyklohexan - benzen). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3d**.



2-[Methyl(2-oxobutanoyl)amido]benzoová kyselina (3e).

Bezbarvé krystalky, b. t. 113 – 115 °C (EtOAc), $R_f = 0,18$ (5 % EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 2985 - 2946(br, w), 1732(m), 1709(s), 1632(s), 1598(m), 1488(w), 1389(m), 1237(s), 1109(w), 1084(w), 1061(w), 861(w), 774(w), 644(w) cm^{-1} . MS (EI): 179(10), 178(100), 151(17), 135(6), 133(18), 134(61), 133(18), 132(10), 91(13), 79(12), 78(10), 77(32), 65(14), 57(43), 51(10) $m/z(\%)$. HRMS (ESI+): Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 236,0923; nalezeno: 236,0917. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235,24) vypočteno: 61,27 %C, 5,57 %H, 5,95 %N; nalezeno: 61,70 %C, 5,62



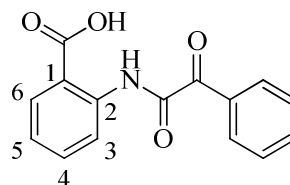
%H, 5,95 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 0,75 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CCH $_3$), 2,50-2,71 (m, 2H, CH $_2$), 3,17 (s, 3H, NCH $_3$), 7,46 (dd, 1H, $J = 7,8, 0,9$ Hz, H-3), 7,78 (ddd, 1H, $J = 7,6, 7,6, 1,2$ Hz, H-5), 7,64 (ddd, 1H, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, H-4), 7,90 (dd, 1H, $J = 7,7, 1,5$ Hz, H-6), 13,29 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 126 MHz): 6,8, 31,9, 36,6, 128,4, 128,5, 130,0, 131,3, 133,4, 141,5, 165,6, 166,4, 200,6.

2-[[Oxo(fenyl)acetyl]amido]benzoová kyselina (3f). Bezbarvé

krystalky, b. t. 198 – 202 °C, $R_f = 0,18$ (5 % EtOH v CHCl $_3$).

IČ (KBr): 3237(m), 3064 – 2646(br, w), 1670(s), 1584(s), 1519(s), 1466(w), 1449(m), 1410(m), 1319(w), 1264(s), 1171(m),

990(w), 882(m), 835(w), 759(s), 691(w), 659(w), 625(w), 567(w) cm $^{-1}$. V literatuře⁵² je uveden b. t. 200 °C. Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3f**.



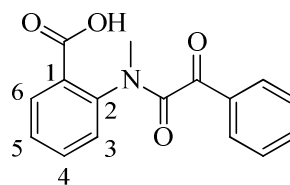
2-[Methyl[oxo(fenyl)acetyl]amido]benzoová kyselina (3g).

Bezbarvé krystalky, b. t. 144 – 146 °C, $R_f = 0,21$ (5 % EtOH v CHCl $_3$). IČ (KBr): 3060 – 3273 (br, w), 3017(m), 1633(m),

1590(m), 1511(m), 1476(w), 1455(w), 1383(w), 875(w), 747(w),

695(m), 576(w) cm $^{-1}$. MS (EI): 239(23), 211(15), 210(21), 194(17), 151(15), 134(12), 133(12), 122(14), 105(69), 104(22), 97(12), 91(12), 85(16), 84(21), 78(15), 77(58), 71(16), 70(12), 69(17), 57(26), 55(23), 51(21), 45(28), 44(100), 43(92), 42(28), 41(36) m/z (%).

Pro C $_{16}$ H $_{13}$ NO $_4$ (283,28) vypočteno: 67,84 %C, 4,63 %H, 4,94 %N; nalezeno: 68,07 %C, 4,67 %H, 4,95 %N. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 145 – 146 °C (benzen - cyklohexan). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3g**.

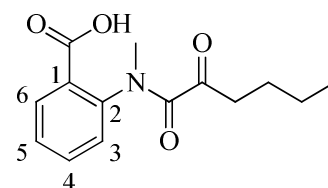


2-[Methyl(2-oxohexanoyl)amido]benzoová kyselina (3h).

Bezbarvé krystalky, b. t. 89 – 90 °C (benzen), $R_f = 0,19$ (5 % EtOH v CHCl $_3$). IČ (KBr): 2960 – 2625 (br, m), 1715(s),

1621(s), 1595(m), 1578(w), 1492(w), 1397(m), 1295(w),

1249(s), 1140(w), 1083(w), 783(m) cm $^{-1}$. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 86 – 89 °C (cyklohexan). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3g**.



4.5 2-[[2-(2-karbamoylhydrazinyliden)-2-acyl]amido]benzoové kyseliny (4)

K roztoku sloučeniny **3** (1 mmol) v EtOH (8 - 15 ml) byl přidán roztok hydrochloridu semikarbazidu (279 mg; 2,50 mmol) ve vodě (3 ml) a roztok bezvodého octanu sodného

(250 mg; 3,05 mmol) ve vodě (1 ml). Reakční směs byla následně zahřívána na olejové lázni na teplotu cca 60 °C a při této teplotě byla udržována. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, výchozí sloučenina **3** dle TLC z reakční směsi vymizela po 30 - 90 minutách. Reakční směs poté byla ponechána zchladnout při laboratorní teplotě, což vedlo k vyloučení produktu, který byl následně odsát na fritě a promyt vodou (2 × 5 ml). Odpařením a extrakcí reakční směsi EtOAc nebyl získán další významný podíl produktu. Surový produkt byl dále čištěn krystalisací z EtOH (**4a**) nebo EtOAc (**4d,f**).

2-[[2-(2-Karbamoylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoová kyselina (4a). Výtěžek

49 %, bezbarvé krystalky, b. t. 272 - 273 °C (EtOH), $R_f = 0,25$

(30% EtOH v EtOAc). IČ (KBr): 3453(s), 3291(m), 3270(m),

3182(w), 2993 - 2446(br, w), 1696 - 1672 (br, s), 1628(w),

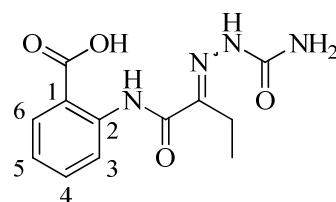
1593(s), 1561(w), 1531(m), 1501(m), 1460(w), 1449(w),

1405(w), 1326(w), 1252(s), 1231(s), 1135(m), 784(w), 766(s), 529(w), 500(w) cm^{-1} .

MS (EI): 137(48), 119(68), 92(30), 69(11), 65(11), 55(12), 45(15), 44(40), 43(100),

42(21), 41(17) m/z (%). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (278,26) vypočteno: 51,80 %C, 5,07 %H, 20,13

%N; nalezeno: 51,54 %C, 5,07 %H, 20,19 %N.



2-[[2-(2-Karbamoylhydrazinyliden)butanoyl]amido]-3-methoxybenzoová kyselina

(4d). Výtěžek 71 %, bezbarvé krystalky, b. t. 243 - 247 °C (EtOAc), $R_f = 0,48$ (30% EtOH

v EtOAc). IČ (KBr): 3471(sh, s), 3402(m), 3351(m), 3253(m),

2975 - 2841(br, w), 1698 - 1671(br, s), 1585(s), 1506(m),

1477(m), 1306(m), 1266(m), 1143(w), 1063(s), 764(w),

745(w), 581(m) cm^{-1} . MS (EI): 192(22), 167(58), 149(40),

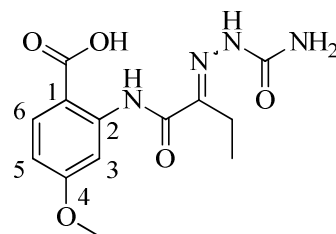
148(21), 141(24), 134(30), 121(71), 120(17), 119(20),

111(21), 106(33), 97(30), 95(21), 93(16), 91(19), 85(27), 83(30), 81(22), 78(18), 71(50),

70(33), 69(37), 57(50), 56(23), 55(39), 54(24), 52(21), 51(24), 44(43), 43(100), 42(42)

m/z (%). Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (308,29) vypočteno 50,65 %C, 5,23 %H, 18,17 %N; nalezeno

50,51 %C, 5,23 %H, 18,03 %N.



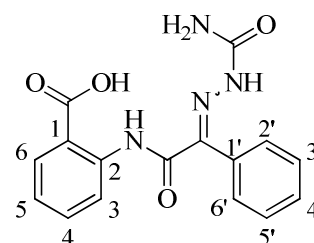
2-[[2-(2-Karbamoylhydrazinyliden)-2-fenylacetyl]amido]benzoová kyselina (4f). Vý-

těžek 61 %, bezbarvé krystalky, b. t. 256 - 267 °C (EtOAc),

$R_f = 0,30$ (30% EtOH v EtOAc). IČ (KBr): 3469 (m), 3344(m),

3252(w), 1692 - 1676(br, s), 1645(m), 1588(m), 1556(m),

1516(m), 1446(m), 1297(m), 1262(s), 1149(m), 976(w), 761(m),



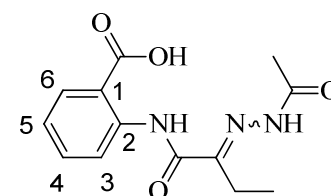
670(w), 590(w) cm^{-1} . MS (EI): 237(22), 146(61), 137(45), 120(14), 119(100), 118(65), 103(44), 92(61), 91(71), 90(60), 89(38), 77(13), 76(23), 65(32), 64(22), 63(27), 52(13), 51(19), 50(17), 45(15), 44(83), 42(11, $[\text{CON}]^+$) $m/z(\%)$. HRMS (ESI+): vypočteno pro $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$) m/z 327,1093; nalezeno 327,1078. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (326,31) vypočteno 58,89 %C, 4,32 %H, 17,17 %N; nalezeno 58,48 %C, 4,32 %H, 17,25 %N.

4.6 Reakce sloučeniny 3a s acethydrazidem

Sloučenina **3a** (225,7 mg; 1,02 mmol) byla rozpuštěna v 9 ml EtOH, k čirému roztoku byl přidán acethydrazid (175,8 mg; 2,37 mmol) ve vodě (2 ml) a teplý roztok octanu sodného (251,3 mg; 3,06 mmol) ve vodě (1 ml). Reakční směs pak byla zahřívána na olejové lázni na teplotu 60 °C, při které byla udržována. Dle TLC došlo k úplné konverzi eduktu na produkt po 135 minutách. Směs byla ponechána zchladnout při pokojové teplotě do druhého dne. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě a promyta 2 × 5 ml vody. Voda z promývání vyvolala v reakční směsi zákal a další vylučování tuhé fáze, která byla také odsáta na fritě. Tuhá fáze zachycená na fritě představovala surový produkt (190,8 mg), který nebyl dále čištěn krystalisací a byl identifikován jako sloučenina **5a**. Reakční směs byla odpařena na VRO do sucha, odparek byl suspendován v benzenu (20 ml), po 9 dnech byl filtrací suspenze získaný macerát odpařen na VRO do sucha, hnědý odparek (43,1 mg, b. t. 93 – 124 °C) byl dle TLC směsí a nepodařilo se z něj izolovat další produkty.

2-[[2-(2-Acetylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoová

kyselina (5a). Bezbarvé krystalky, b. t. 270 - 275 °C (surový produkt), $R_f = 0,67$ (30% EtOH v EtOAc). IČ (KBr): 3284(w), 3196 – 2983(br, w), 1686(s), 1667(s), 1615(w), 1601(w),



1581(m), 1527(m), 1444(m), 1404(w), 1318(m), 1257(s), 1223(w), 1153(w), 1138(w), 755(w), 742(w) cm^{-1} . MS (EI): 277(3, M^+), 146(12), 137(42), 120(16), 119(43), 113(100), 92(14), 90(10), 71(28), 69(19), 44(14), 43(60), 41(18) $m/z(\%)$. HRMS (ESI+): Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 278,1141; nalezeno: 278,1135. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (277,28) vypočteno: 56,31 %C, 5,45 %H, 15,15 % N; nalezeno: 56,52 %C, 5,43 %H, 14,99 %N. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): 0,98 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3), 2,42 (s, 3H, COCH_3), 2,68 (q, $J = 7,5$ Hz, CH_2), 7,16 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,4$ Hz, H-5), 7,62 (ddd, 1H, $J = 7,8, 7,8, 1,1$ Hz, H-4), 8,03 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,8$ Hz, H-3), 8,75 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-6), 11,03 a 12,39 (2 × s, 2 × 1H, 2 × NH), 13,70 (brs, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126

MHz): 10,3; 17,0; 21,0; 116,2; 119,3; 122,6; 131,4; 134,3; 140,7; 146,5; 162,2; 169,4; 173,7.

4.7 Reakce sloučeniny 3a s 2,4-dinitrofenylhydrazinem

Směs sloučeniny **3a** (224,3 mg; 1,01 mmol), 2,4-dinitrofenylhydrazinu (211,9 mg; 1,07 mmol) a EtOH (30 ml) byla zahřata na 60 °C, přičemž se zhomogenizovala, a udržována při této teplotě 3,5 h, kdy dle TLC byl přítomen kromě jednoho produktu, ještě zbytkový edukt, ale současně se začaly objevovat skvrny dalších sloučenin. Tuhá fáze, vyloučená po zchladnutí byla odsáta na fritě a promyta vodou (2 × 5 ml). Takto byl získán surový produkt (385,5 mg) jako tmavě červený prášek s b. t. 275 – 282 °C, který byl dle TLC a IČ směsí. Čistý produkt byl izolován opakovanou krystalisací surového produktu z EtOAc.

2-({2-[2-(2,4-Dinitrofenyl)hydrazinyliden]butanoyl}amido)benzoová kyselina (**6a**).

Žlutá vlákna, b. t. 278 - 286 °C (EtOAc), R_f = 0,66 (10%

EtOH v CHCl₃). IČ (KBr): 3304(m), 3114(w), 2979(m),

1703(m), 1675(s), 1680(s), 1507(s), 1450(m), 1424(w),

1397(w), 1340(m), 1314(w), 1258(m), 1173(m), 1141(m),

1116(m), 1066(m), 762(m), 740(m) cm⁻¹. Pro C₁₇H₁₅N₅O₇

(401,33) vypočteno: 50,88 %C, 3,77 %H, 17,45 % N; nalezeno: 50,57 %C, 3,80 %H,

17,21 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, CH₃ isomeru A), 1,28 (t, *J*

= 7,1 Hz, CH₃ isomeru B), 2,72-2,88 (m, CH₂ obou isomerů), 7,18 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, H-

4 isomeru A), 7,28 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, H-4 isomeru B), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, H-5

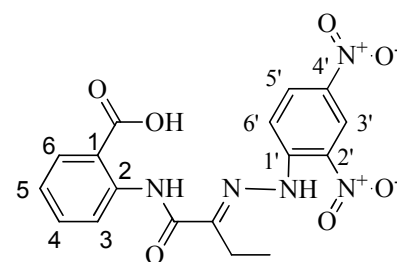
isomeru A), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, H-5 isomeru B), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, H-3 obou

isomerů), 8,36 – 8,47 (m, H-5' a H-6' obou isomerů), 8,62 (d, *J* = 8,4 Hz, H-6 isomeru B),

8,71 (d, *J* = 8,6 Hz, H-6 isomeru A), 8,84-8,90 (m, H-3' obou isomerů), 11,08 (s, CONH

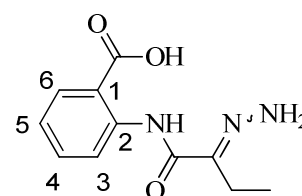
obou isomerů), 12,19 (s, NNH isomeru B), 12,66 (s, NNH isomeru A), 14,73 (s, COOH

obou isomerů).



4.8 Reakce sloučeniny 3a se síranem hydrazinia

Reakce byla započata smísením roztoků sloučeniny **3a** (224,5 mg; 1,02 mmol) v EtOH (9 ml), NH₂NH₂·H₂SO₄ (294,3 mg; 2,26 mmol) ve vodě (6 ml) a horkého roztoku octanu sodného (521,4 mg; 6,36 mmol) ve vodě (2 ml). Vzniklá suspenze byla zhomogenizována zahřátím a roztok byl zahříván v olejové lázni na 60 °C, dokud v něm byla detegovatelná skvrna eduktu **3a** (3,5 h). Pak byla hmotnost směsi snížena při-



bližně na polovinu částečným odpařením těkavých složek ve vakuu. Odsátím vyloučené tuhé fáze a jejím promytím vodou byla získána sloučenina **7a** (73,4 mg, 31 %) jako nažloutlý prášek s b. t. 271 – 280 °C, která byla pro analytické účely překrystalisována z EtOAc.

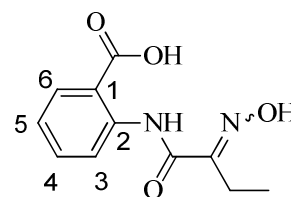
2-[[2-Hydrazinylidenbutanoyl]amido]benzoová kyselina (7a). Bezbarvé krystalky, b. t. 274 - 280 °C (EtOAc), $R_f = 0,38$ (30% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3277(m), 3180 - 2978(br, w), 1673(s), 1602(m), 1581(m), 1519(s), 1450(m), 1402(w), 1294(w), 1261(m), 1164(w), 1141(w), 897(w), 758(s) cm^{-1} . HRMS (ESI-): Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3^-$ [(M-H)]⁻ vypočteno: 234,0884; nalezeno: 234,0869.

4.9 Reakce sloučeniny **3a** se síranem hydroxylamonným

Ke žluté suspenzi vzniklé smíšením roztoků eduktu **3a** (213,4 mg; 0,96 mmol) v EtOH (11 ml), $(\text{NH}_3\text{OH})_2\text{SO}_4$ (272,1 mg; 1,66 mmol) ve vodě (2 ml) a octanu sodného (503,2 mg; 6,13 mmol) ve vodě (2 ml) byla za protřepávání přidávána voda, až vznikl téměř čirý roztok (3 ml). Směs byla ponechána v klidu při laboratorní teplotě 2 dny, načež byla zahuštěna odpařením ve vakuu přibližně na objem 5 ml. Odsátím vyloučené tuhé fáze na fritě a jejím promytím vodou (2×5 ml) bylo získáno 116,1 mg (51 %) sloučeniny **8a** (nahnědlé krystaly, b. t. 196 – 198 °C) čisté podle TLC a IČ spektra, jejíž krystalisace z EtOH poskytla analytický čistý produkt.

2-[[2-(Hydroxyimino)butanoyl]amido]benzoová kyselina (8a).

Bezbarvé krystalky, b. t. 197 - 198 °C (EtOH), $R_f = 0,55$ (30% EtOH v EtOAc). IČ (KBr): 3362 - 3354(br, s), 3276 - 2824(br, w), 1666(s), 1604(w), 1583(s), 1533(s), 1452(w), 1416(s), 1267(s), 1240(w), 1165(w), 994(s), 886(w), 755(m) cm^{-1} . Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (236,22) vypočteno: 55,93 %C, 5,12 %H, 11,86 %N; nalezeno: 55,25 %C, 5,08 %H, 11,66 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,03 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, CH_2), 7,17 (dd, 1H, $J = 7,5, 7,5$ Hz, H-5), 7,62 (dd, 1H, $J = 7,6, 7,6$ Hz, H-4), 8,03 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-3), 8,69 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6), 12,14 a 12,22 ($2 \times$ s, $2 \times$ 1H, NOH a NH), 13,50 (brs, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 126 MHz): 10,4; 16,3; 116,4; 119,6; 122,6; 131,3; 134,2; 140,5; 154,8; 161,9; 169,1.



4.10 2-[[2-(2-fenylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoové kyseliny (**9**)

Postup A

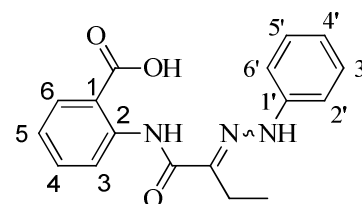
K roztoku sloučeniny **3a** (220,5 mg; 1,00 mmol) v EtOH (15 ml) byl po kapkách za protřepávání přidán fenylylhydrazin (205,1 mg; 1,90 mmol), výsledný roztok byl ponechán v klidu přes noc a pak byly těkavé složky reakční směsi odpařeny ve vakuu. Přídavkem vody (10 ml) ke žlutě zbarvenému olejovitému odparku se vyloučila sloučenina **9a**, která byla odsáta a čištěna krystalisací.

Postup B

Výchozí 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina **3** (3 mmol) byla rozpuštěna v AcOH (25 ml) a k roztoku byl za protřepávání po kapkách přidán fenylylhydrazin (487 mg, 4,5 mmol). Reakční směs byla temperována na olejové lázni na 60 °C, dokud v ní byl detegovatelný (TLC) edukt **3** (2 – 3 h) a poté byla nalita na led (200 g). Vzniklá suspenze byla po roztání ledu zfiltrována. Filtrační koláč představoval surový produkt **9**, který byl pro analytické účely purifikován krystalisací z EtOAc nebo z benzenu.

2-[[2-(2-Fenylylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoová kyselina (**9a**). Nažloutlé krystalky, b. t. 205 – 207 °C (benzen), $R_f = 0,42$ (10% EtOH

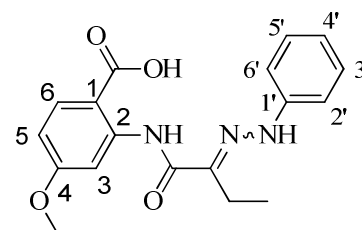
v CHCl_3). IČ (KBr): 3288(m), 3058(w), 2971 (w), 2933(w), 2873(w), 1655(s), 1650(s), 1604(m), 1577(s), 1464(m), 1396(m), 1344(w), 1291(w), 1241(s), 876(m), 748(m),



694(w), 661(w), 515(w) cm^{-1} . MS (EI): 312 (8, $[\text{M}+1]^+$), 311 (40) M^+ , 147 (11), 146 (91), 145 (16), 137 (14), 120(12), 119(10), 93 (19), 92 (55), 91 (100), 90 (18), 77 (12), 65 (46) $m/z(\%)$. Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (311,34) vypočteno: 65,58 %C, 5,50 %H, 13,50 %N; nalezeno: 65,62 %C, 5,51 %H, 13,25% N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 500 MHz): 1,07 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 2,68-2,78 (m, 2H, CH_2), 6,91 (dd, 1H, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 4-H), 7,14 (dd, 1H, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 5-H), 7,30 (dd, 2H, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 3-H a 5-H fenylu), 7,55-7,64 (m, 3H, 2-H, 4-H a 6-H fenylu), 8,06 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, 3-H), 8,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, 6-H), 9,98 (s, 1H, NNH), 12,40 (s, 1H, CONH), 13,54 (brs, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 126 MHz): 10,2 (CH_3), 16,2 (CH_2), 113,7 (C-2' a C-6'), 115,9, 119,3, 120,6 (C-4'), 121,9 (C-3' a C-5'), 131,4, 134,1, 139,6, 141,2, 144,4 (C-1'), 163,2, 169,4 (COOH).

4-Methoxy-2-[[2-(2-fenylylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoová kyselina (**9c**).

Sloučenina byla získána ve formě soli s kyselinou octovou – **9c**.AcOH. Nažloutlý prášek, b. t. 223 - 226 °C, $R_f = 0,66$ (10% EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3325 - 3185(br, m), 1690(s), 1661(m), 1582(w), 1609(s), 1485(m), 1435(w),



1397(w), 1354(w), 1278(w), 1257(w), 1239 - 1205(br, m), 1063(m), 745(m), 698(w), 599(m) cm^{-1} . Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ (341,36+60,05) vypočteno: 59,84 %C, 5,78 %H, 10,47 % N; nalezeno: 60,21 %C, 5,56 %H, 10,81 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,92 (s, 3H, CH_3CO z AcOH), 2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 6,70 (dd, $J = 8,9$, 2,6 Hz, 1H, H-6), 6,90 (dd, $J = 7,3$, 7,3 Hz, 1H, H-4'), 7,28 (dd, $J = 7,9$, 7,9 Hz, 2H, H-3' a H-5'), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-2' a H-6'), 7,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-5), 8,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-3), 9,99 (s, 1H, NNH), 12,54 (s, 1H, CONH), 12,57 (br s, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): 10,2 (CCH_3), 16,2 (CH_2), 21,1 (CH_3CO z AcOH), 55,4 (OCH_3), 103,9 (C-3), 108,1, 108,4, 113,8 (C-2' a C-6'), 120,7 (C-4'), 129,0 (C-3' a C-5'), 133,2 (C-6), 139,5 (C-2), 143,2 (C-1'), 144,4, 163,4, 163,6 (C-4), 169,3 (COOH), 172,0 (CH_3CO z AcOH).

3-Methoxy-2-[[2-(2-fenylhydrazinyliden)butanoyl]amido]benzoová kyselina (9d).

Bezbarvé krystalky, b. t. 210 - 212 °C, $R_f = 0,52$ (10%

EtOH v CHCl_3). IČ (KBr): 3334(m), 3304(m), 3250(m),

1695(s), 1650(s), 1583(m), 1603(m), 1493(m), 1461(m),

1403(w), 1312(w), 1261(w), 1276(w), 1232(m), 1056(m),

748(w), 691(w), 619(w) cm^{-1} . MS (EI): 341(1, M^+), 323(19),

174(32), 167(78), 152(19), 149(42), 148(42), 146(29), 145(20), 134(54), 129(15), 121(73),

120(24), 119(59), 107(19), 106(59), 105(18), 97(20), 95(16), 93(76), 92(64), 91(100),

85(20), 78(33), 77(73), 71(29), 69(32), 57(43), 55(37), 51(37), 44(50), 43(74), 41(50)

m/z (%). HRMS (ESI+): Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 342,1454; nalezeno:

342,1450. HRMS (ESI-): Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ vypočteno: 340,1297; nalezeno:

340,1303. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (341,36) vypočteno 63,33 %C, 5,61 %H, 12,31 %N; nalezeno

63,15 %C, 5,61 %H, 12,15 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H,

CCH_3), 2,65 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 6,88 (dd, $J = 7,3$, 7,3 Hz, 1H,

H-4'), 7,23 - 7,31 (m, 4H, H-2', 3', 5', 6'), 7,34 (dd, $J = 7,5$, 1,6 Hz, 1H, H-5), 7,37 - 7,39

(m, 2H, H-4 a H-6), 9,69 (s, 1H, NNH), 9,97 (s, 1H, CONH), 12,82 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C-}$

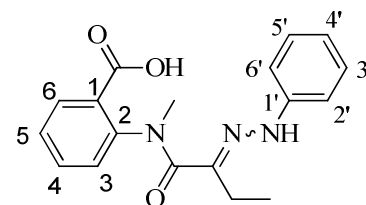
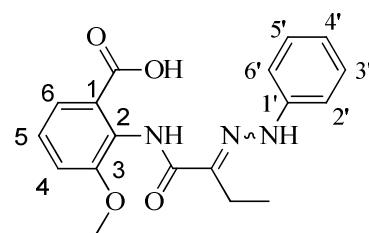
NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 10,2 (CCH_3), 16,4 (CH_2), 56,2 (OCH_3), 113,5 (C-2' a C-6'),

114,8 (C-1), 120,5 (C-4'), 121,3, 125,0, 126,1, 127,3, 129,1 (C-3' a C-5'), 139,3, 148,5 (C-

1'), 153,0, 162,0, 168,2 (COOH).

2-{Methyl[2-(2-fenylhydrazinyliden)butanoyl]amido}benzoová kyselina (9e). Nažloutlý

prášek, b. t. 171 - 173 °C, $R_f = 0,73$ (10% EtOH v CHCl_3).



IČ (KBr): 3326(s), 3030(w), 1707(s), 1619(s), 1598(s), 1577(m), 1522(w), 1496(w), 1454(w), 1430(w), 1392(w), 1380(m), 1304(w), 1241(m), 1203(m), 1169(w), 1129(m), 760(m), 747(m), 694(m) cm^{-1} . MS (EI): 325(1, M^+), 174(100), 173(16), 151(24), 146(24), 145(34), 130(15), 128(18), 119(19), 118(16), 105(28), 104(26), 93(21), 91(34), 78(16), 77(37), 65(17), 57(19), 56(22), 51(16), 43(25) $m/z(\%)$. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (325,36) vypočteno: 66,45 %C, 5,89 %H, 12,91% N; nalezeno: 66,16 %C, 5,87 %H, 12,70 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,02 (t, $J = 5$ Hz, 3H, CCH_3), 2,40-2,52 (m, 2H, CH_2), 3,23 (s, 3H, NCH_3), 6,49 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-2 a H-6 fenylu), 6,67 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, H-4 fenylu), 7,01 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H, H-3 a H-5 fenylu), 7,28 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H, H-5), 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-3), 7,63 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H, H-4), 7,76 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-6), 9,15 (s, 1H, NNH), 12,94 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 126 MHz): 10,0 (CCH_3), 18,8 (CH_2), 38,4 (NCH_3), 112,9 (C-2' a C-6'), 119,5 (C-4'), 126,3, 127,8, 128,4, 129,3(C-3' a C-5'), 131,0, 132,8, 139,9, 144,5 (C-1'), 146,0, 166,5, 166,8 (COOH).

4.11 2-[(1*H*-Indol-2-ylkarbonyl)amido]benzoové kyseliny (10)

Postup A

Kapkovitá baňka (25 ml) s příslušným fenylhydrazonem **9** (2 mmol), do níž byl mírným proudem zaváděn dusík a z níž byl plyn odváděn přes kapalinový uzávěr se silikonovým olejem, byla ponořena do kovové lázně predehřáté na cca 100 °C, načež byla její teplota zvyšována na hodnotu, při níž se z látky v baňce začal vyvíjet amoniak (u sloučenin **9a,d,e** při 230 – 245 °C, u sloučeniny **9c**.AcOH už při 180 °C, detekce vlhkým indikátorovým papírem), a pak byla udržována, dokud vývoj amoniaku neustal (cca 10 minut). Po vychladnutí byla látka v baňce suspendována v toluenu (10 ml), suspenze byla zfiltrována a z filtračního koláče (surového produktu) byla získána čistá sloučenina **10** (s výjimkou **10a**) chromatografií na sloupci silikagelu s použitím postupně ethyl-acetátu, směsí ethyl-acetát – ethanol a ethanolu jako mobilní fáze a následnou krystalisací. Sloučenina **10a** byla získána ze surového produktu krystalisací z EtOH a následně z iPrOH.

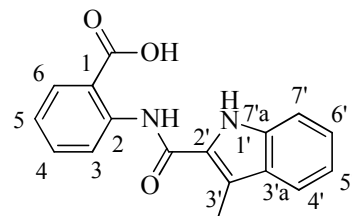
Postup B

Směs sloučeniny **3** (3 mmol), $\text{PhNHNH}_2\cdot\text{HCl}$ (463 mg, 3,2 mmol), jemně rozetřeného $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (291 mg, 0,60 mmol) a acetonitrilu (15 - 20 ml) byla vařena pod zpětným chladičem na olejové lázni, dokud v ní byla detegovatelná přítomnost reaktantu **3** (TLC, 5 – 12 h) a pak byla nalita na led (50 g). Vzniklá suspenze byla zfiltrována. Filtrační koláč

byl promyt 10% HCl (3×15 ml) a pak vodou (3×20 ml), vysušen při 50 °C, a jeho krystalisací z EtOH nebo z EtOAc byla získána čistá sloučenina **10**.

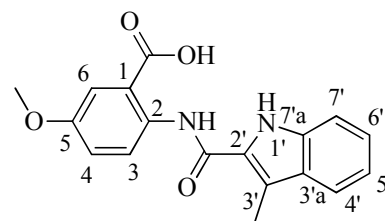
2-[[3-Methyl-1*H*-indol-2-yl]karbonylamido]benzoová kyselina (**10a**).

Bílý prášek, b. t. 276 – 284 °C (EtOH), $R_f = 0,48$ (20% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3328(s), 3061 - 2916(br, w), 1665(s), 1605(w), 1581(s), 1524(m), 1450(m), 1411(m), 1319(w), 1338(w), 1301(w), 1260(s), 1161(w), 762(w), 746(w), 727(m), 662(w) cm^{-1} . MS (EI): 295 (12, $[M+1]^+$), 294 (63, M^+), 293 (5), 276 (14), 159 (10), 158 (95), 157 (100), 130 (56), 129 (48), 128 (26), 121 (6), 120 (78), 119 (9), 103 (36), 102 (25), 77 (36) m/z (%). Pro $C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294,30) vypočteno: 69,38 %C, 4,79 %H, 9,52 % N; nalezeno: 69,12 %C, 4,81 %H, 9,70 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 300 MHz): 2,67 (s, 3H, CH_3), 7,10 (dd, $J = 7,4$, 7,4 Hz, 1H, H-5'), 7,19 – 7,30 (m, 2H, H-4 a H-6'), 7,46 (d, $J = 8,1$, 1H, H-7'), 7,64 – 7,72 (m, 2H, H-4' a H-5), 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-3), 8,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-6), 11,51 a 11,69 ($2 \times$ s, $2 \times$ 1H, CONH and N-1'), 13,78 (brs, 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 75 MHz): 9,67 (CCH_3), 112,2, 113,33, 116,48, 119,35, 120,08, 120,56, 122,78, 124,35, 128,02, 128,16, 131,22, 134,10, 136,04, 140,93, 160,50(CONH), 169,53(COOH).



5-Methoxy-2-[[3-methyl-1*H*-indol-2-yl]karbonylamino]benzoová kyselina (**10b**).

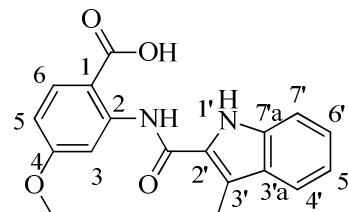
Nažloutlé krystalky, b. t. 265 - 269 °C (EtOH), $R_f = 0,41$ (20% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3321(s), 3102 – 2485(br, w), 1622(m), 1638(s), 1599(m), 1521(s), 1466(w), 1422(w), 1406(w), 1338(m), 1289(w), 1245(s), 1218(m), 1181(w), 1036(m), 836(w), 744(s) cm^{-1} . MS (EI): 325 ($[M+1]^+$, 19), 324 (89, M^+), 307(16), 306(71), 249(10), 176(10), 159(12), 158(97), 157(40), 150(57), 134(11), 130(65), 129(41), 128(31), 122(14), 106(15), 103(39), 102(22), 101(12), 100(15), 77(41), 73(11), 72(11), 60(12), 59(20), 58(19) m/z (%). HRMS (ESI+): Pro $C_{18}H_{17}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$ vypočteno: 325,1188; nalezeno: 325,1184. Pro $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,33) vypočteno: 66,66 %C, 4,97 %H, 8,64 % N; nalezeno: 66,49 %C, 5,01 %H, 8,59 %N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2,64 (s, 3H, CCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 7,09 (dd, 1H, $J = 7,3$, 7,3 Hz, H-5'), 7,25 (ddd, 1H, $J = 7,6$, 7,6, 0,8 Hz, H-6'), 7,30 (dd, 1H, $J = 9,2$, 3,1 Hz, H-4), 7,43 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7'), 7,53 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-6), 7,67 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-4'), 8,59 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-3), 11,37 (s, 1H, CONH), 11,49 (s, 1H, NH-1'), 13,88 (br s,



¹H, COOH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): 9,7 (CCH₃), 55,4 (OCH₃), 112,2 (C-7'), 112,9 (C-2'), 114,8 (C-6), 118,0 (C-1), 119,3 (C-5'), 120,1 (C-4'), 120,3 (C-4), 122,4 (C-3), 124,2 (C-6'), 128,1 (C-3a'), 128,2 (C-3'), 134,3(C-2), 135,9 (C-7a'), 154,3 (C-5), 160,2 (NCO), 169,3 (COOH). ¹⁵N-NMR (51 MHz, DMSO-*d*₆): 125,11 (NCO), 132,66 (N-1').

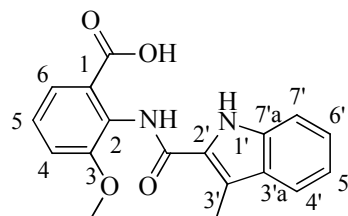
4-Methoxy-2-[[3-methyl-1*H*-indol-2-yl)karbonylamido]benzoová kyselina (10c).

Bezbarvé krystalky, b. t. 264 - 267 °C (iPrOH), *R*_f = 0,61 (20% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3320(s), 3054 – 2837(br, w), 1613(s), 1577(m), 1524(m), 1407(m), 1337(m), 1269(s), 1235(s), 1211(w), 1151(w), 740(w) cm⁻¹. MS (EI): 325(2, [M+1]⁺), 324(8, M⁺), 306(42), 277(12), 158(35), 157(26), 150(28), 130(33), 129(23), 128(15), 103(16), 77(20), 45(30), 44(100), 42 (23) *m/z*(%). HRMS (ESI⁺): Pro C₁₈H₁₇N₂O₄⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 325,1188; nalezeno: 325,1183. Pro C₁₈H₁₆N₂O₄ (324,33) vypočteno: 66,66 %C, 4,97 %H, 8,64 % N; nalezeno: 66,62 %C, 4,98 %H, 8,45 %N. ¹H-NMR (DMSO *d*₆, 500 MHz): 2,65 (s, 3H, CCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H, H-5), 7,09 (ddd, *J* = 7,2, 7,2, 0,6 Hz, 1H, H-5'), 7,26 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 0,8 Hz, 1H, H-6'), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-7'), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-4'), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-6), 8,38 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-3), 11,53 (s, 1H, CONH), 11,91 (s, 1H, H-1'), 13,47 (br s, 1H, COOH). ¹³C-NMR (DMSO *d*₆, 126 MHz): 9,7 (CCH₃), 55,5 (OCH₃), 105,3 (C-3), 108,6 (C-1 nebo C-5), 108,7 (C-1 nebo C-5), 112,2 (C-7'), 113,4 (C-2'), 119,4 (C-5'), 120,2 (C-4'), 124,4 (C-6'), 128,1 (C-3' nebo C-3a), 128,2 (C-3' nebo C-3a), 133,2 (C-6), 136,1 (C-7a'), 143,0 (C-2), 160,7 (NCO), 163,6 (C-4), 169,6 (COOH). ¹⁵N-NMR (DMSO *d*₆, 50 MHz): 127,7 (CONH), 132,7 (N-1').



3-Methoxy-2-[[3-methyl-1*H*-indol-2-yl)karbonylamido]benzoová kyselina (10d).

Nažloutlé krystalky, b. t. 267 - 265 °C (EtOAc), *R*_f = 0,39 (20% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3291(s), 2955 – 2837 (w, br), 1618(s), 1579(m), 1537(m), 1508(m), 1422(w), 1338(m), 1245(s), 1218(m), 1936(s), 836(w), 744(s) cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): Pro C₁₈H₁₇N₂O₄⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 325,1188; nalezeno: 325,1037. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 2,58 (s, 3H, CCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, H-5'), 7,25 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 0,7 Hz, 1H, H-6'), 7,32 (2 × d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H-4 and H-6), 7,41 (dd, *J* = 4,8, 4,8 Hz, 1H, H-5), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-7'), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-4'), 9,31 (s, 1H,



CONH), 11,47 (s, 1H, NH-1'), 12,91 (brs, 1H, COOH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 9,79 (CCH₃), 56,09 (OCH₃), 111,99 (C-7'), 115,04 (C-4), 115,23 (C-2'), 119,24 (C-5'), 119,94 (C-4'), 121,45 (C-5), 124,22 (C-6'), 125,68 (C-1), 126,06 (C-6), 127,15 (C-3'), 128,03 (C-3a'), 128,47 (C-2), 135,56 (C-7a'), 153,71 (C-3), 160,15 (CONH), 167,94 (COOH). ^{15}N -NMR (DMSO- d_6 , 51 MHz): 116,12 (NCO), 130,29 (N-1').

2-{Methyl[(3-methyl-1H-indol-2-yl)karbonyl]amido}benzoová kyselina (10e).

Bílý prášek, b. t. 216 - 219 °C (EtOAc - benzen), R_f = 0,54

(20% MeOH v EtOAc). IČ (KBr): 3246 - 3226(br, s), 2913 -

2489(br, w), 1704(s), 1614(s), 1590(s), 1545(m), 1445(m),

1395(m), 1349(w), 1333(w), 1256(s), 1078(w), 759(w),

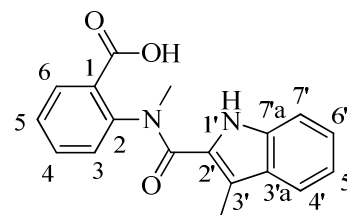
752(w), 741(w) cm^{-1} . HRMS (ESI+): Pro C₁₈H₁₇N₂O₃⁺ ([M+H]⁺) vypočteno: 309,1239;

nalezeno: 309,1237. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,95 (s, 3H, CCH₃), 3,35 (s, 3H,

NCH₃), 6,88 – 7,68 (m, 8H, aromatika), 10,56 (s, 1H, NH), 13,08 (br s, 1H, COOH). ^{13}C -

NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 9,0 (CCH₃), 38,0 (NCH₃), 111,3, 111,6, 118,6, 119,2, 122,7,

127,1, 127,3, 128,3, 129,7, 130,9, 132,7, 135,5, 143,5, 164,3(CONH), 166,5(COOH).



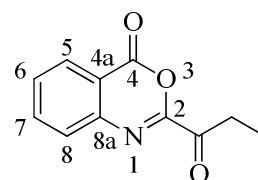
4.12 2-Acyl-4H-3,1-benzoxazin-4-ony (11)

Obecný postup

Výchozí sloučenina **3** (3 mmol) byla v reakční baňce suspendována v 20 ml benzenu. Odvážený SOCl₂ (3 mmol) byl do reakční směsi vypláchnut 10 ml benzenu, k suspenzi pak bylo přidáno 0,8 ml roztoku DMF (c = 0,27 mol.l⁻¹) v benzenu (tj. 16 mg DMF; 0,22 mmol). Baňka byla opatřena zpětným chladičem a sušícím nástavcem (s náplní CaCl₂) a směs byla následně vařena na olejové lázni. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, když již nebyla přítomnost eduktu **3** v reakční směsi prokazatelná (TLC), bylo zahřívání ukončeno a po zchladnutí byly těkavé složky reakční směsi odpařeny ve vakuu. V případě sloučenin **5c** a **5d** byl následně odparek rozpuštěn v benzenu (25 – 50 ml), k roztoku byl přidán bezvodý K₂CO₃ (500 mg) a směs byla na magnetické míchačce míchána 5 h (odstranění přítomného HCl). Poté byly anorganické soli odstraněny filtrací a benzen odpařen ve vakuu. Pro analytické účely byly všechny sloučeniny purifikovány krystalisací z cyklohexanu (**5a,b,d**) nebo z benzenu (**5c**).

2-Propanoyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (11a). Bezbarvé krystalky,

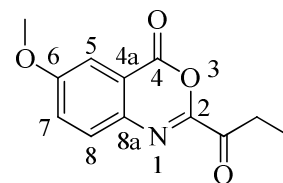
b. t. 154 – 156 °C (cyklohexan), R_f = 0,70 (20% EtOAc v benzenu),



0,89 (5% EtOH v CHCl₃). IČ (KBr): 3074 – 2884(br, w), 1748 (s), 1721 (s), 1626 (w), 1597 (m), 1401 (w), 1381 (w), 1359 (w), 1318 (m), 293 (m), 1266 (s), 1094 (s), 1042 (s), 982 (m), 907 (w), 889 (w), 778 (s), 696 (m), 622 (w), 490 (w), 457 (w) cm⁻¹. MS (EI): 203 (5, M⁺), 147 (9), 146 (100), 118 (5), 90 (31), 64 (5), 63 (5), 57 (5) *m/z*(%). Pro C₁₁H₉NO₃ (203,2) vypočteno: 65,02 %C, 4,46 %H, 6,89 %N; nalezeno: 65,20 %C, 4,44 %H, 6,96% N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 7,77 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H, H-6), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-8), 8,02 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H, H-7), 8,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): 7,4 (CCH₃), 31,0 (CH₂), 118,3 (C-4a), 128,0, 128,2, 130,7, 137,0, 144,6(C-8a), 150,5(C-4), 158,2(C-2), 193,1 (CH₃CH₂CO).

6-Methoxy-2-propanoyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (11b). Nažloutlé krystalky, b. t. 144 – 146 °C (cyklohexan), *R_f* = 0,68 (20% EtOAc v benzenu).

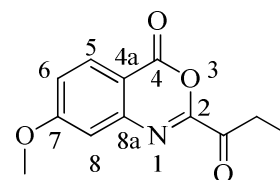
IČ (KBr): 3096 – 2846(br, w), 1764(s), 1713(s), 1569(m), 1495(m), 1445(w), 1437(w), 1357(w), 1327(w), 1294(s), 1254(w), 1213(w), 1254(w), 1042(m), 1009(m), 987(w), 847(m),



794(m) cm⁻¹. MS (EI): 234 (3, [M+1]⁺), 233 (19, M⁺), 177 (11), 176 (100), 121 (5), 120 (50), 77 (7), 65 (10), 63 (6), 57 (9) *m/z*(%). Pro C₁₁H₉NO₃ (233,2) vypočteno: 61,80 %C, 4,75 %H, 6,01 %N; nalezeno: 61,87 %C, 4,80 %H, 6,13% N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CCH₃), 3,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 7,55 – 7,60 (m, 2H, H-5 a H-7), 7,77 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, H-8). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): 7,5(CCH₃), 30,8(CH₂), 56,1(OCH₃), 109,5(C-5), 119,5(C-4a), 125,1(C-7), 129,9(C-8), 138,3(C-8a), 148,9(C-4), 158,2(C-2), 160,6(C-6), 192,9(CH₃CH₂CO).

7-Methoxy-2-propanoyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (11c). Nažloutlý prášek, b. t. 167 – 171 °C (benzen), *R_f* = 0,65 (20% EtOAc v benzenu). IČ (KBr):

3085 – 2834(br, w), 1758(s), 1717(s), 1601(s), 1497(m), 1456(w), 1441(w), 1382(w), 1350(s), 1286(s), 1174(m), 1108(s), 1099(w), 1036(m), 1024(m), 993(s), 909(w), 860(m), 780(m), 698(w),

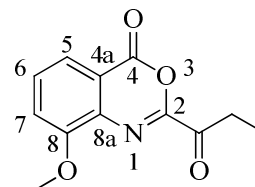


680(w), 629(m) cm⁻¹. MS (EI): 233 (5, M⁺), 177 (10), 176 (100), 120 (25), 77 (6), 65 (8) *m/z*(%). Pro C₁₁H₉NO₃ (233,2) vypočteno: 61,80 %C, 4,75 %H, 6,01 %N; nalezeno: 61,90 %C, 4,84 %H, 5,67 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,96 (s, 1H, OCH₃), 7,28 – 7,32 (m, 2H, H-6 a H-8), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H, H-5). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 7,5 (CCH₃), 31,0 (CH₂),

56,4 (OCH₃), 110,4 (C-4a nebo C-8), 110,8 (C-4a nebo C-8) 119,0 (C-6), 130,1 (C-5), 147,2, 151,3(C-4), 157,8(C-2), 165,9 (C-7), 193,2 (C=OCH₂).

8-Methoxy-2-propanoyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (11d). Nažloutlé krystalky, b.t. 185 – 188 °C (cyklohexan), *R_f* = 0,49 (20% EtOAc v benzenu). IČ (KBr):

3070 – 2882(br, w), 1755(m), 1716(m), 1582(m), 1490(m), 1402(w), 1360(w), 1331(m), 1282(s), 1222(w), 1199(w), 1182(w), 1110(w), 1091(m), 1038(m), 1016(m), 989(m), 823(w), 767(s), 726(s), 643(m) cm⁻¹. MS (EI): 234 (2, [M+1]⁺), 233 (14, M⁺), 177 (13), 176 (100),



149 (10), 133 (11), 120 (19), 77 (19), 57 (11) *m/z*(%). Pro C₁₁H₉NO₃ (233,2) vypočteno: 61,80 %C, 4,75 %H, 6,01 %N; nalezeno: 61,70 %C, 4,80 %H, 5,88 %N. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,98 (s, 1H, OCH₃), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H, H-7), 7,69 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 2,15 Hz, 1H, H-5). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 7,5(CCH₃), 31,0(CH₂), 56,4(OCH₃), 118,5, 119,0, 119,3, 131,5, 134,0, 149,3(C-4), 154,8, 158,3(C-2), 193,1(CH₃CH₂CO).

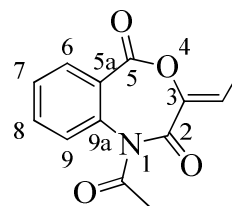
4.13 Reakce sloučeniny 3a v prostředí acetanhydridu a pyridinu

Výchozí sloučenina **3a** (500,6 mg; 2,26 mmol) byla v kapkovité baňce (25 ml) rozpuštěna v pyridinu (3,3 ml), reakční baňka byla umístěna do ledové lázně a směs byla míchána na magnetické míchačce. K reakční směsi byl přidán Ac₂O (298,7 mg; 2,93 mmol), reakce probíhala dle TLC pomalu. Po 4,5 h, kdy byly dle TLC přítomny 3 sloučeniny, byla baňka vytažena z reakční směsi a těkavé složky byly odpařeny na VRO. Vzniklý olej byl poté triturován v cyklohexanu (2 × 10 ml) a následně ve vodě (2 × 10 ml), vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě a promyta cyklohexanem (2 × 5 ml) a 5% vodným roztokem NaHCO₃ (3 × 5 ml). Cyklohexan použitý k roztírání oleje byl spojen s promývacím cyklohexanovým louhem, odpařením cyklohexanu na VRO na cca 20 % původní hmotnosti došlo k vyloučení krystalů, které byly odsáty na fritě. Tuhá fáze (92,6 mg; nažloutlé lepkavé krystaly, b. t. 101 – 155 °C) byla krystalisována z n-hexanu (15 ml), takto purifikovaný produkt (65,1 mg; bezbarvé krystalky, b. t. 150 – 154 °C) byl porovnáním IČ spekter identifikován jako sloučenina **11a**. Tuhá fáze získaná při zpracování reakční směsi (297,3 mg; nažloutlý prášek, b. t. 87 – 102 °C) poskytla krystalisací z cyklohexanu (25 ml) čistou sloučeninu **12a** (122,3 mg; nažloutlé krystalky, b. t. 100 – 108 °C), která byla identifikována porovnáním IČ spekter. Neutralisací NaHCO₃ promývacího louhu přidavkem 5% vod-

ného roztoku HCl a odsátím vyloučené tuhé fáze byla získána substance (102,2 mg; bílý prášek, b. t. 184 – 191 °C), která dle IČ odpovídá znečištěné výchozí látce **3a**.

(3Z)-1-acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion (12a).

Bezbarvé krystalky, b. t. 102 – 108 °C, $R_f = 0,71$ (20% EtOAc v benzenu). IČ (KBr): 3508(w), 3076 – 2852(br, w), 1759(s), 1670(m), 1620(m), 1603(s), 1475(w), 1467(w), 1372(w), 1270(m), 1203(s), 1157(m), 1188(m), 1061(s), 1035(m), 1110(m), 773(s), 839(m), 688(s), 624(w) cm^{-1} . MS (EI): 245(3, M^+), 203(78), 175(12), 149(29), 148(45), 146(15), 119(44), 90(23), 85(23), 83(12), 71(36), 70(13), 69(18), 57(49), 56(22), 55(31), 43(100), 41(24) $m/z(\%)$. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (245,23) vypočteno: 63,67 %C, 4,52 %H, 5,71% N; nalezeno: 63,38 %C, 4,52 %H, 5,53 %N. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 1,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2,34 (s, 3H, CH_3CO), 6,78 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7,59 – 7,65 (m, 2H, H-7 a H-9), 7,93 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,5$ Hz, 1H, H-8), 8,12 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 11,7 ($\text{C}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20,1 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 116,7, 126,3, 127,0, 128,2, 128,9, 137,0, 138,2, 145,6, 151,7, 158,0, 168,4. V literatuře⁴⁹ je uveden b. t. 107 – 108 °C. Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **12a**.



4.14 Reakce sloučeniny 11a v prostředí acetanhydridu a pyridinu

Sloučenina **11a** (269,1 mg; 1,32 mmol) byla rozpuštěna v pyridinu (2,5 ml), k tomuto roztoku byl postupně přikapán Ac_2O (2,5 ml). Reakční směs byla ponechána při laboratorní teplotě 3 dny, poté byla nalita na 10 g ledu, vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě a promyta vodou (2×5 ml). Surový produkt (273,1 mg; nahnědlá krystalická sloučenina, b. t. 93 – 106 °C) krystalisací z cyklohexanu (20 ml) poskytl čistou sloučeninu **12a** (169,4 mg; 52 %) jako bezbarvé krystalky s b. t. 106 – 108 °C. Autentičnost sloučeniny byla potvrzena porovnáním IČ spektra, EIMS a EA s analytickými údaji sloučeniny **12a**.

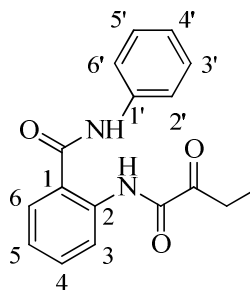
4.15 Reakce sloučeniny 11a s anilinem

Čerstvě připravený edukt **11a** (663,8 mg; 3,27 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml benzenu a smísen s anilinem (335,6 mg; 3,60 mmol) který byl do reakční směsi vypláchnut 5 ml benzenu. Směs je na olejové lázni pod zpětným chladičem opatřeným sušícím nástavcem (náplň CaCl_2) udržována při teplotě varu, dokud nelze detegovat (TLC) výchozí sloučeninu (po 3 h varu). Po zchlazení se vyloučila tuhá fáze, která po odsátí na fritě představovala první podíl surového produktu. Filtrát reakční směsi byl následně vytřepán vodou (10 ml),

vrstva organických rozpouštědel byla po rozdělení sušena Na_2SO_4 a těkavé složky byly odpařeny na VRO. Takto byl získán druhý podíl surového produktu. Krystalisací surového produktu z EtOH byla získána čistá sloučenina **14a**.

2-[(2-Oxobutanoyl)amido]-N-fenylbenzamid (14a). Bezbarvé šupinky, b. t. 211 – 213 °C (EtOH), $R_f = 0,63$ (20% EtOAc v benzenu).

IČ (KBr): 3306 – 3279 (br, s), 3057 – 2874 (br, w), 1722(w), 1693(w), 1638(w), 1586(w), 1524(w), 1440(w), 1401(m), 1353(m), 1306(m), 1267(m), 1217(m), 1167(s), 1109(m), 1045(m), 1033(m), 989(s), 957(s), 918(s), 896(m), 822(s), 588(s), 534(s), 504(s), 481(s)



cm^{-1} . MS (EI): 296 (1, M^+), 240 (12), 239 (74), 146 (100), 120 (12), 97 (7), 93 (24), 92 (11), 90 (16), 85 (5), 83 (5), 77 (7), 71 (10), 69 (5), 65 (8), 57 (27), 55 (5) m/z (%). HRMS (ESI+): Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 297,1239; nalezeno: 297,1234. Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296,32) vypočteno: 68,91 %C, 5,44 %H, 9,45 %N; nalezeno: 68,90 %C, 5,46 %H, 9,46% N. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 2,93 (q, $J = 7,2$, 2H, CH_2), 7,16 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H, H-4'), 7,32 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,0$ Hz, 1H, H-5), 7,40 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H, H-3' a H-5'), 7,63 (ddd, 7,9, 7,9, 1,3 Hz, 1H, H-4), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-2' a H-6'), 7,92 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H, H-3), 8,51 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H, H-6), 10,56 (s, 1H, PhNH nebo COCONH), 11,76 (s, 1H, PhNH nebo COCONH), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): 7,1 (CH_3), 29,4 (CH_2), 120,3 (C-3), 120,9 (C-2' a C-6'), 122,9 (C-1), 123,8 (C-4' nebo C-5), 124,3 (C-4' nebo C-5), 128,7 (C-3' a C-5'), 129,1 (C-6), 132,3 (C-4), 137,1 (C-1'), 138,5 (C-2), 158,5 (NCOCO), 166,8 (CONPh), 198,8 (NCOCO).

4.16 Reakce sloučeniny 11b s anilinem

Čerstvě připravený edukt **11b** (830,1 mg; 3,56 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml benzenu, k roztoku byl přidán anilin (311,2 mg; 3,34 mmol) který byl do reakční směsi vypláchnut 5 ml benzenu. Směs je na olejové lázni pod zpětným chladičem opatřeným sušícím nástavcem (náplň CaCl_2) udržována při teplotě varu, dokud lze TLC detegovat výchozí sloučeninu (po 3,5 h varu). Odsátím vyloučené tuhé fáze byl získán vedlejší produkt reakce (45,3 mg; nahnědlý prášek, b. t. 179 – 184 °C), který byl identifikován jako produkt hydrolysy – sloučenina **3b**. Filtrát reakční směsi byl následně vytřepán vodou (10 ml), vrstva organických rozpouštědel byla po rozdělení sušena Na_2SO_4 a těkavé složky byly odpařeny na

VRO. Takto byla získána surová sloučenina **15b**, která byla purifikována krystalisací z benzenu a následně krystalisací z EtOH.

3-Ethyliden-4-fenyl-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (**15b**).

Perleťové krystalky, b.t. 145 – 146 °C (EtOH), $R_f = 0,64$ (20%

EtOAc v benzenu). IČ (KBr): 3378(sh, s), 3088 – 2834 (br, w),

1744(s), 1644(s), 1614(w), 1510(w), 1433(m), 1305(m), 1287

(m), 1169(m), 1125(m), 1109(m), 1050(w), 933(s), 898(w),

847(s), 778(w), 725(w), 634(s), 599(s), 535(s) cm^{-1} . MS (EI):

309 (20, $[\text{M}+1]^+$), 308 (100, M^+), 307 (29, $[\text{M}-1]^+$), 293 (12), 281 (6), 280 (5), 264 (6), 263

(6), 251 (7), 177 (5), 176 (30), 150 (10), 133 (6), 132 (42), 131 (30), 130(87), 121 (6), 120

(16), 117 (22), 106 (16), 105 (6), 104 (15), 103 (10), 93 (7), 91 (5), 79 (6), 78 (10), 77 (58),

71 (12), 65 (8), 57 (11), 55 (6), 54 (6), 51 (13), 43 (13). HRMS (ESI⁺): Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^+$

($[\text{M}+\text{H}]^+$) vypočteno: 309,1239; nalezeno: 309,1242. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308,33) vypočteno:

70,12 %C, 5,23 %H, 9,09 %N; nalezeno: 70,28 %C, 5,22 %H, 8,98% N. ¹H-NMR

(DMSO-d₆, 500 MHz): 1,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 6,63 (q, 1H, J

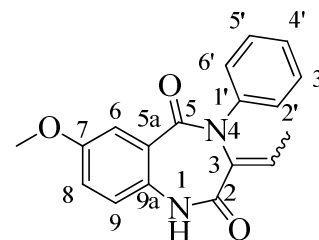
= 6,9 Hz, C=CH), 6,64 – 6,68 (m, 3H, H-3', H-5' a H-4'), 7,12 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 2H, H-

2' a H-6'), 7,31 (s, 1H, NH), 7,47 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H, H-8), 7,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H,

H-6), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-9). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 126 MHz): 14,2 (CCH₃), 55,9

(OCH₃), 108,9, 114,0 (C-2', C-6'), 117,5, 117,7, 125,3, 126,8, 128,6, 128,8 (C-3', C-5'),

130,5, 140,2, 145,4, 154,2 (C-7), 158,8, 158,9.



ZÁVĚR

V souladu se zadáním diplomové práce jsem připravil sérii 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin **3a-h**. Sloučenina **3a** (v některých případech i další sloučeniny **3**) byla převedena reakcemi s příslušným dusíkatým nukleofilním činidlem na odpovídající oxim, hydrazon, semikarbazon, acetylhydrazon a 2,4-dinitrofenylhydrazon. Následně byla připravena série fenylylhydrazonů **9a,c-e**, u kterých byla ověřována možnost jejich využití jako substrátů pro Fischerovu indolovou syntézu. Termicky iniciovaná reakce však poskytla odpovídající indolové sloučeniny **10** jen s malými výtěžky. Proto byly hledány jiné reakční podmínky, za kterých by reakce probíhala lépe. To vedlo k vytvoření postupu pro „one-pot“ syntézu indolových sloučenin **10** přímo z příslušných 2-(2-oxoalkanamido)benzoových kyselin **3**, účinkem chloridu fenylylhydrazinina ve vroucím acetonitrilu a v přítomnosti katalytického množství pentahydrátu dusičnanu bismutitého. Takto získané sloučeniny **10a-e** představují analogy biologicky aktivního *N*-fenyl-1*H*-indol-2-karboxamidu, jejich struktura byla důkladně studována pomocí různých NMR technik. Práce se dále ubírala směrem, kterým jsem se částečně zabýval již v bakalářské práci, tj. možnostmi cyklodehydratace sloučenin **3** jako metody k syntéze heterocyklických sloučenin. Na základě literárních sdělení a vlastních experimentů jsem vypracoval postup, kterým byly sloučeniny **3** účinkem thionylchloridu ve vroucím benzenu a za přítomnosti katalytického množství dimethylformamidu převedeny na 4*H*-3,1-benzoxazin-4-ony **11a-d** s dobrými výtěžky. Tyto sloučeniny se ukázaly jako látky snadno hydrolyzující, což bylo podnětem k ověření jejich reaktivity vůči anilinu. Zatímco sloučenina **11a** poskytla touto reakcí 2-[(2-oxobutanoyl)amido]-*N*-fenylbenzamid **14a**, sloučenina **11b** byla za stejných podmínek převedena na benzodiazepinový derivát - 3-ethyliden-4-fenyl-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,5-dion **15b**. S přihlédnutím k dříve zjištěným skutečnostem o reaktivitě titulních sloučenin naznačují provedené experimenty, že 2-(2-oxoalkanamido)benzoové kyseliny lze považovat za užitečné intermediáty v syntéze některých heterocyklických sloučenin.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl.
Bu	Butyl.
CCK _A	Druh receptoru pro cholecystokinin.
COSY	Korelační spektroskopie.
DMF	Dimethylformamid.
DMSO	Dimethylsulfoxid.
DMSO- <i>d</i> ₆	Deuterovaný dimethylsulfoxid.
EA	Elementární analýza.
EIMS	Hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací.
ESI	Elektrosprejová ionizace.
Et	Ethyl.
GABA	4-Aminobutanová kyselina.
GABA _A	Ionotropní typ receptoru GABA.
HMBC	Heteronukleární vícevazbová korelace.
HRMS	Hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením.
HSQC	Heteronukleární jednokvantová koherence.
IČ	Infračervená spektroskopie, popř. infračerven(-ý,-á,-é).
iPr	2-Propyl.
MAO	Monoaminoxidasa.
MAO-B	Druh monoaminoxidasy preferující jako substrát dopamin.
Me	Methyl.
NMDA	(2 <i>R</i>)-2-(Methylamino)butandioát.
NMR	Jaderná magnetická resonance.
ORTEP	Z angl. <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> . Druh grafického výstupu v rentgenové difraktoometrii.

Ph	Fenyl.
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě.
UV	Ultrafialový.
VRO	Vakuová rotační odparka.

SEZNAM LITERATURY

-
- ¹ Lingens, F., Sprössler, B.: Synthese von N-Pyruvoyl-anthranilsäure und von L-Glutaminsäure-5-anthranilid. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, č. 702, s. 169 – 179.
- ² Suter, P. J., Turner, W. B.: 2-Pyruvoylaminobenzamide a metabolite of *Penicillium chrysogenum* and *Penicillium notatum*. *J. Chem. Soc. C* **1967**, č. 21, s. 2240-2242.
- ³ Kimura, Y., Inoue, T., Tamura, S.: Isolation of 2-pyruvoylaminobenzamide as an antiauxin from *Colletotrichum lagenarium*. *Agric. Biol. Chem.* **1973**, roč. 37, č. 9, s. 2213-2214.
- ⁴ Niederer, D., Tamm, C., Zürcher, W.: Nitrogen containing metabolites of *Fusarium sambucinum*. *Tetrahedron Lett.* **1992**, roč. 33, č. 28, s. 3997-4000.
- ⁵ Tezuka, Y., Huang, Q., Kikuchi, T., Nishi, A., Tubaki, K.: Studies on the metabolites of mycoparasitic fungi – metabolites of *Cladobotryum varium*. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, roč. 42, č. 12, s. 2612-2617.
- ⁶ Cheng, Y., Tung, C., Zhang, F., Zhou, M., Ji, M.: Studies on two types of PTP1B inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: Hologram QSAR for OBA and BBB analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* **2010**, roč. 20, č. 11, s. 3329 – 3337.
- ⁷ Szczepankiewicz, B. G., Liu, G., Hajduk, P. J., Abad-Zapatero, C., Pei, Z., Xin, Z., Luben, T. H., Trevillyan, J. M., Stashko, M. A., Ballaron, S. J., Liang, H., Huang, F., Hutchins, C. W., Fesik, S. W., Jirousek, M. R.: Discovery of a potent, selective protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor using a linked-fragment strategy. *Journal of the American Chemical Society.* **2003**, roč. 125, č. 14, s. 4087 – 4096.
- ⁸ Audin, P., Sarciron, M. E., Paris, J., Petavy, A. F.: In vivo and in vitro effects of methacrylanilides and acetylcarboxanilide on alkaline-phosphatase activity of *Echinococcus-multilocularis* metacestodes. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1992**, roč. 27, č. 3, s. 285 – 289.
- ⁹ Chakraborty, K.; Devakumar, C.: N-acylanilines, herbicide-CHA chimera, and amino acid analogues as novel chemical hybridizing agents for wheat (*Triticum aestivum* L.). *J. Agric. Food Chem.* **2005**, roč. 53, č. 20, s. 7899–7907.
- ¹⁰ Onuki, H., Miyashige, H., Hasegawa, H., Yamashita, S.: NI1550A1, a novel anthranilamide derivative from a marine fungus *Penicillium* sp. *Journal of antibiotics.* **1998**, roč. 51, č. 4, s. 442 – 444.
- ¹¹ Thongtan, J., Saenboonrueng, J., Rachtawee, P., Isaka, M.: An antimalarial tetrapeptide from the entomopathogenic fungus *Hirsutella* sp. BCC 1528. *Journal of Natural Products.* **2006**, roč. 69, č. 4, s. 713 – 714.
- ¹² Hart, D. J., Magomedov, N. A.: Synthesis of ent-alantrypinon. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, roč. 123, č. 25, s. 5892-5899.
- ¹³ Freed, J. D., Hart, D. J., Magomedov, N. A.: Trapping of the putative cationic intermediate in the morin rearrangement with carbon nucleophiles. *J. Org. Chem.* **2001**, roč. 66, č. 3, s. 839 – 852.

-
- ¹⁴ Smith, H. V., Rapoport, H.: Mechanism of transformation of cyclopenin to viridicatin. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, roč. 91, č. 22, s. 6083.
- ¹⁵ Podesva, C., Solomon, C., Vagi, K. Synthesis and chemistry of 1-methyl-3-hydroxy-3-phenyl-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dione.: *Canadian Journal of Chemistry.* **1968**, roč. 46, č. 3, s. 435-439.
- ¹⁶ Kafka, S., Košmrlj, J., Kašpárková, V.: New approach to *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acids. 60. Jubilejní sjezd asociací českých a slovenských chemických společností, Olomouc, 1. - 4. 9. 2008; *Chem. Listy* **102**, 690 (2008).
- ¹⁷ Kafka, S., Kašpárková, V., Proisl, K., Košmrlj, J.: Oxidative pyridine ring opening at 3-hydroxyquinoline-2,4(1H,3H)-diones. 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, 20. – 23. 9. 2009; Stanovnik B., Svete J. (editors): 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry - Program - Abstracts of papers - List of participants, s. 96, Organizing Committee of the 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, 2009, Ljubljana, Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana, 547.7/.8(082).
- ¹⁸ Andreichikov, Y., S., Krylova, I. V.: 5-Membered 2,3-dioxoheterocycles – Interaction of 5-aryl-2,3-dihydrofuran-2,3-diones with amino-acids. *Zhurnal organicheskoi khimii.* **1988**, roč. 24, č. 10, s. 2212-2216.
- ¹⁹ Staunton, R. S., Topham, A.: The Constitution of Ciba Yellow-3G. *Journal of the Chemical Society.* **1953**, č. 6, s. 1889 – 1894.
- ²⁰ Bergman, J., Brynolf, A.: Synthesis of Chrysogine, a metabolite of *Penicillium Chrysogenum* and some related 2-substitued 4-(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron.* **1990**, roč. 46, č. 4, s. 1295 – 1310.
- ²¹ Fürstner, A., Jumbam, D. N., Shi, N.: Synthesis of Coumarins and Quinolones by intramolecular aldol condensation reactions of titanium enediolates. *Zeitschrift für Naturforschung, B: Chemical Sciences.* **1995**, roč. 50, č. 3, s. 326 – 332.
- ²² Proisl K.: *Práce SVOČ.* **2009**, UTB Zlín.
- ²³ Cheng, M. J., Tsai, I. L., Chen, I. S.: Chemical constituents from *Strychnos cathayensis*. *Journal of the Chinese Chemical Society.* **2001**, roč. 48, č. 2, s. 235 – 239.
- ²⁴ Talley, J. J., Sprott, K., Yang, J. J., Barden, T., Mermerian, A., Currie, M. G., Lundigran, R., Kim, C., Schairer, W., Milne, G. T., Pearson, J. P. (Microbia, Inc.): WO2008/19357 A2.
- ²⁵ Fang, Q. K., Jones S., Hopkins, S. (Sepracor, Inc.): US2005/143434 A1.
- ²⁶ Berger, M. L., Schödl, C., Noe, C. R.: Benzimidazole-type Glycine Antagonists: The Role of the Ring Nitrogen Atoms. *Archiv der Pharmazie.* **1996**, roč. 329, č. 3, s. 121 – 124.
- ²⁷ La Regina, G., Silvestri, R., Gatti, V., Lavecchia, A., Novellino, E., Befani, O., Turini P., Agostinelli, E.: Synthesis, structure-activity relationships and molecular modeling studies of new indole inhibitors of monoamine oxidases A and B. *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* **2008**, roč. 16, č. 22, s. 9729 – 9740.

-
- ²⁸ Kopin, A. S., Carey, M., Wang, D. (New England Medical Center): US2006/177438 A1.
- ²⁹ Li, J. J.: Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Hoboken : Wiley-Interscience, **2005**, 584 s. ISBN 0-471-30215-5.
- ³⁰ Bubenyák, M., Takács, M., Blazics, B., Rácz, A., Noszál, B., Püski, L., Kökösi, J., Hermezc, I.: Synthesis of bioisosteric 5-sulfa-rutaecarpine derivatives. *Arkivoc.* **2010**, č. 11, s. 291 – 302.
- ³¹ Young, H. H., Woo, J. L., Seung, H. L., Jong, K. S., Hye-Lin K., Jung, M. N., Youngioo, K., Yurngdong, J.: Synthesis and Biological Properties of Benzo-Annulated Rutaecarpines. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, roč. 33, č. 10, s. 1704 – 1709.
- ³² Romain, A., Duvala, B., John, R. L.: Fischer indole synthesis in water: simple, efficient preparation of naltrindole, naltriben and analogs. *Green Chem.* **2010**, č. 12, s. 304 – 309.
- ³³ Chidambaram, V. S., Aggarwal, A. K., Wadwha L. (Indswift Laboratories Limited): WO 2010/004580 A2
- ³⁴ Inman, M., Moody, C. J.: A two step route to indoles from haloarenes – a versatile variation on the Fischer indole synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, roč. 47, s. 788 – 790.
- ³⁵ Chaskar, A., Deokar, H., Padalkar, V., Phatangare, K., Patil, S. K.: Highly Efficient and Facile Green Approach for One-Pot Fischer Indole Synthesis. *Journal of the Korean Chemical Society.* **2010**, roč. 54, č. 4, s. 411 – 413.
- ³⁶ Goudarshivannanavar, B. C., Jayadevappa, H., Mahadevan, K. M.: A convenient synthesis of 2(2-benzo[b]-furo)indoles and benzofuopyrazoles. *Indian Journal of Chemistry – Section B.* **2009**, roč. 48, č. 10, s. 1419 – 1423.
- ³⁷ Aralihalli, S., Honnali, J., Hosanagara, N. H., Kittappa M.: Bismuth Nitrate Promoted Fischer Indole Synthesis: A Simple and Convenient Approach for synthesis of Alkyl Indoles. *Letters in Organic Chemistry.* **2009**, č. 6, s. 159 – 164.
- ³⁸ Rollas, S., Küçükgülzel, S. G.: Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules.* **2007**, č. 12, s. 1910 – 1939.
- ³⁹ Balasubramanian, N., Pradeep, K., Deepika, S.: Biological activities of hydrazide derivatives in the new millenium. *Acta Pharmaceutica Scientia,* **2010**, roč. 52, s. 169 – 180.
- ⁴⁰ Framm, J., Nover, L.: Cyclopeptin and dehydrocyclopeptin, Intermediate steps in cyclophenine biosynthesis by *Penicillium-cyclopium westling.* *Pharmazie.* **1974**, roč. 29, č. 1, s. 73.
- ⁴¹ Ukrainets, I. V., Taran, S. G., Evtifeeva, O. A., Gorokhova, O. V., Bezuglyi, P. A., Turov, A. V., Voronina, L. N., Filimonova, N. I.: 4-Hydroxyquinolones: New synthesis of 3-alkyl-2-oxo-4-hydroxyquinolines. *Khimiya geterotsikliheskikh soedinenii.* **1994**, roč. 83, č. 5, s. 673 – 678.

-
- ⁴² Stadlbauer, W., Kappe, T.: Oxidative hydroxylation of heterocyclic beta-dicarbonyl compounds. *Monatshefte fuer Chemie*. **1985**, roč. 116, č. 8-9, s. 1005 – 1015.
- ⁴³ Cooke, R. G., Haynes, H. F.: The alkaloids of *Evodia Littoralis* Endl. **1954**, roč. 7, č. 3, s. 273 – 276.
- ⁴⁴ McCorkindale, N. J.: Intensities of carbonyl bands in infra-red spektra of 2- and 4- quinolones. *Tetrahedron*. **1961**, roč. 14, č. 3-4, s. 223 – 229.
- ⁴⁵ Eistert, B., Borggref, G., Selzer, H.: Syntheses of N-hydroxycarbostyrils. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1969**, roč. 725, č. 6, s. 37.
- ⁴⁶ Stadlbauer, W., Schmut, O., Kappe, T.: Synthesis of benzofuranes by cyclodehydrogenation of phenylmalonyl heterocyclic compounds. *Monatshefte fuer Chemie*. **1980**, roč. 111, č. 5, s. 1005 – 1013.
- ⁴⁷ Lynch D. E., Spicer G. E., McClenaghan I.: Microwave-assisted nucleophilic cleavage of 5,7-dimethyl-2-phenyl-1-oxo-1H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-4-ylum-3-olate to alpha-phenylmalonamides. *Journal of heterocyclic chemistry*. **2005**, roč. 42, č. 7, s. 1363 – 1368.
- ⁴⁸ Stadlabuer, W., Lutschounig, H., Schindler, G., Witoszynskyj, T., Kappe, T.: Synthesis of 3-nitroquinoline-2,4-diones and 3-aminoquinoline-2,4-diones – an unexpected route to 3-hydroxyquinoline-2,4-diones. *Journal of heterocyclic chemistry*. **1992**, roč. 29, č. 6, s. 1535 – 1540.
- ⁴⁹ Proisl, K.: *Bakalářská práce*, Zlín **2009**.
- ⁵⁰ Stadlbauer, W., Kappe, T.: Syntheses of 3-hydroxy-tetrahydroquinoline-2,4-diones. *Zeitschrift fuer Naturforschung section B – A Journal of Chemical Sciences*. **1982**, roč. 37, č. 9, s. 1196 – 1200.
- ⁵¹ Kafka, S., Kovář, M., Klásek, A., Kappe, T.: Reaction of 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,4-diones with ethyl(triphenylphosphoranylidene) acetate. *Journal of heterocyclic chemistry*. **1996**, roč. 33, č. 6, s. 1977 - 1982.
- ⁵² Rabilloud, G., Sillion, B.: Condensation reactions between o-phenyldiamine and 2-substitued 1,3-benzoxazin-4-one. *Bull. Soc. Chem. Fr*. **1975**, s. 2682 – 2686.

SEZNAM OBRÁZKŮ

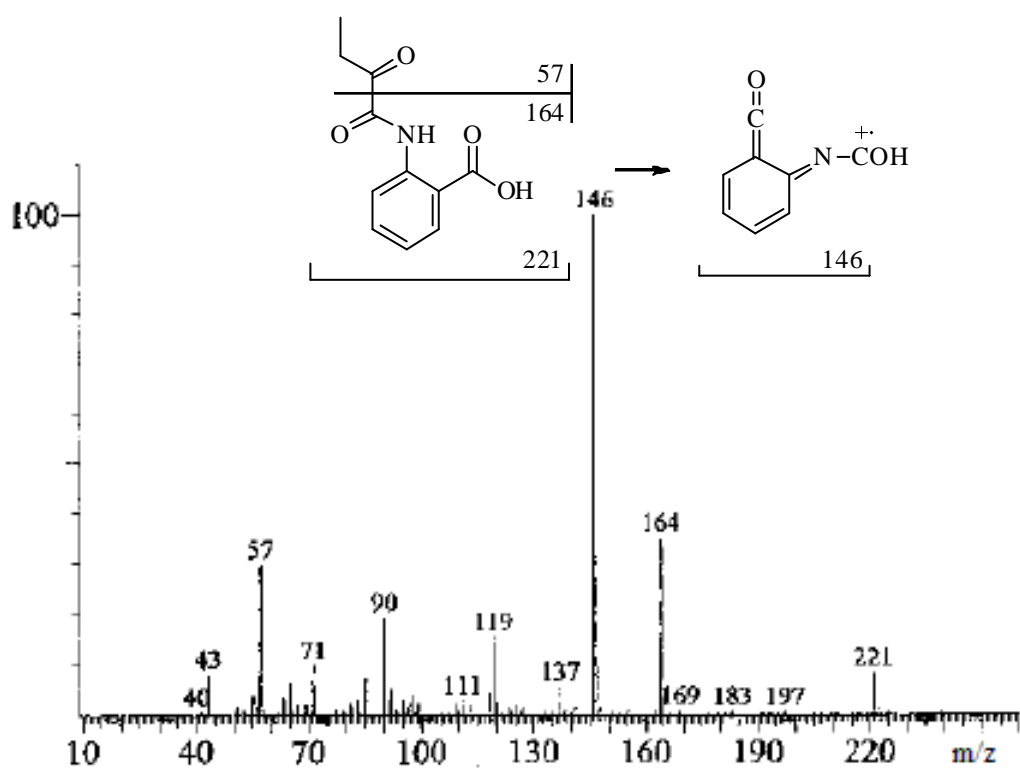
Obr. 1 – Model sloučeniny 1a	20
Obr. 2 – Vybrané posuny v ^{13}C -NMR spektru sloučenin 9	29
Obr. 3 – Vybrané posuny v ^{13}C -NMR spektru sloučenin 10	32
Obr. 4 – Vybrané HMBC interakce sloučenin 10b-d	33
Obr. 5 – Vybrané posuny v ^{13}C -NMR spektru sloučenin 11	36
Obr. 6 – HMBC interakce (C-H) sloučeniny 11b	36
Obr. 7 – Model sloučeniny 11a	38
Obr. 8 – ORTEP model sloučeniny 13a a mapa elektrostatického potenciálu.....	39
Obr. 9 – Methylový signál v ^1H -NMR spektru sloučeniny 15b	41

SEZNAM TABULEK

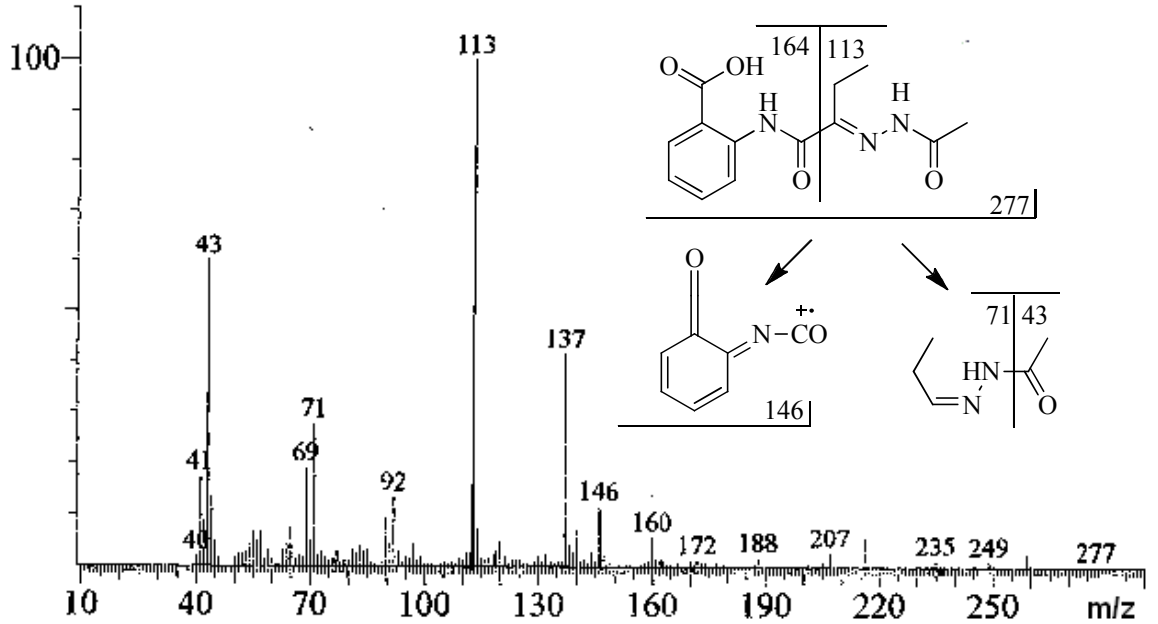
Tab. 1 – Klíč k substituentům.....	20
Tab. 2 – Experimentální údaje preparací sloučenin 3	23
Tab. 3 – Vybrané signály v protonovém spektru sloučenin 9	29
Tab. 4 – Výtěžky sloučenin 10	31
Tab. 5 – Vybrané signály v protonovém spektru sloučenin 10	32
Tab. 6 – Podrobnosti preparací sloučenin 11	34
Tab. 7 – Vybrané signály v protonovém spektru sloučenin 11	36

SEZNAM PŘÍLOH

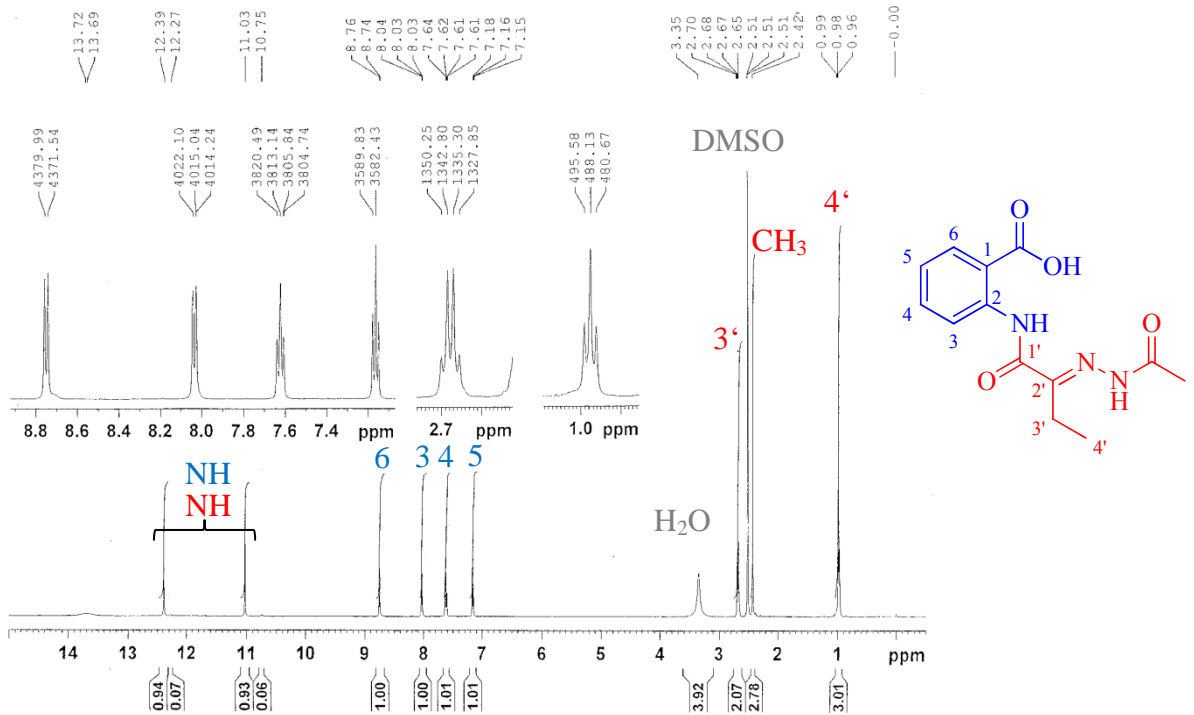
Příloha 1 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny 3a	76
Příloha 2 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny 5a	77
Příloha 3 – Protonové spektrum sloučeniny 5a	77
Příloha 4 – HSQC spektrum sloučeniny 10d	78
Příloha 5 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny 11b	79
Příloha 6 – HSQC spektrum sloučeniny 11b	80
Příloha 7 – Protonové spektrum sloučeniny 15b	81

Příloha 1 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny **3a**

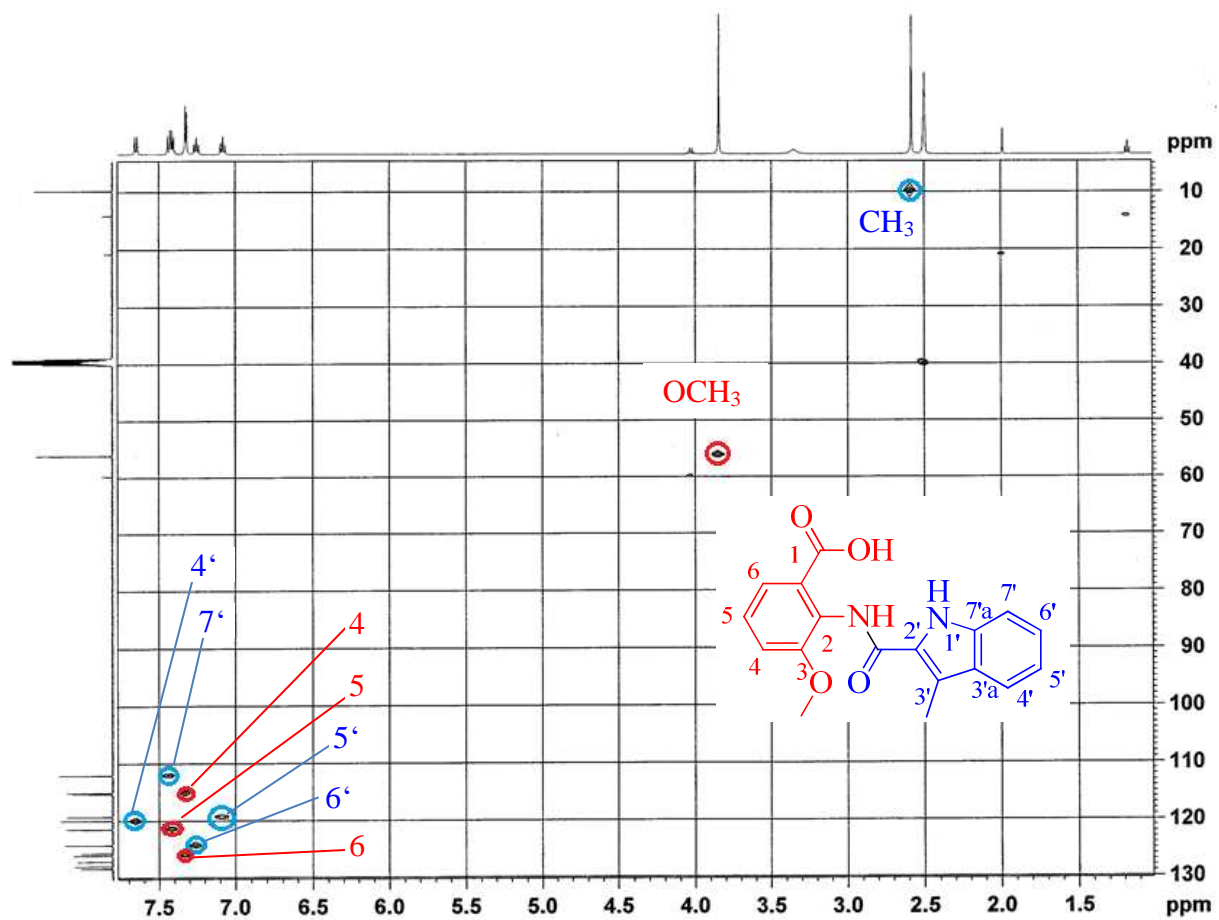
Příloha 2 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny 5a

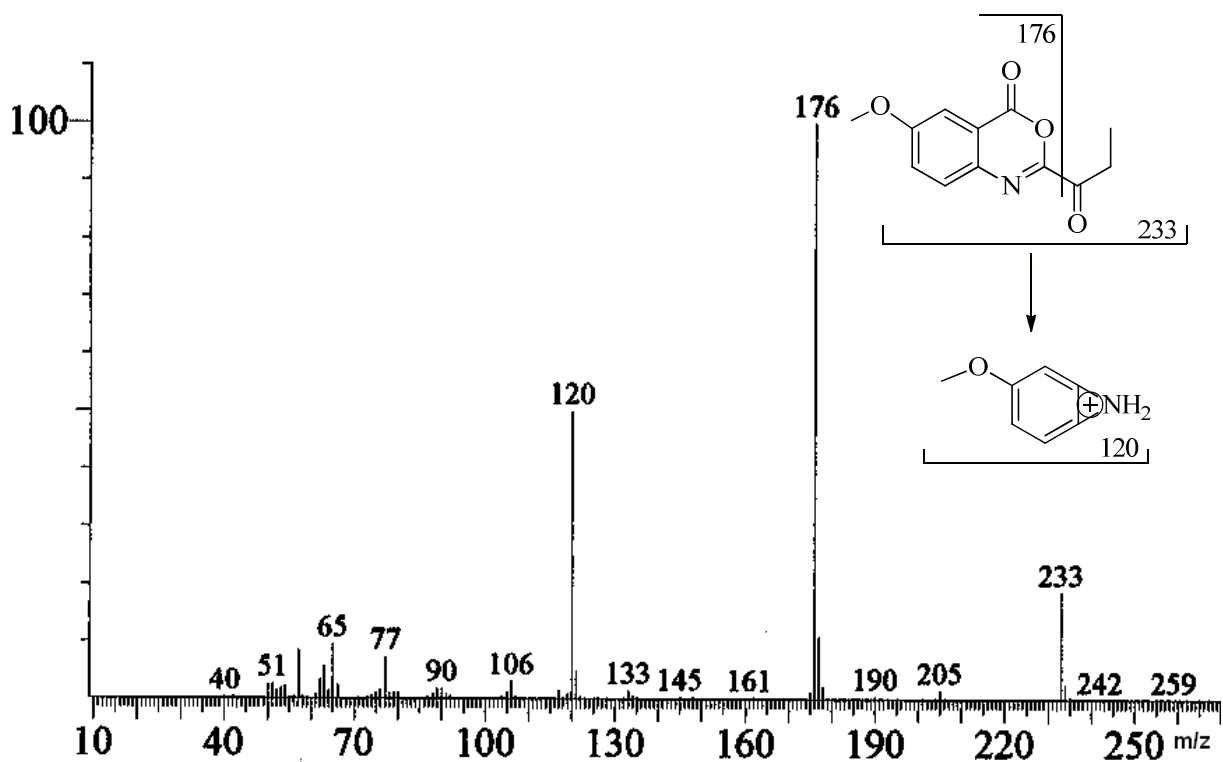


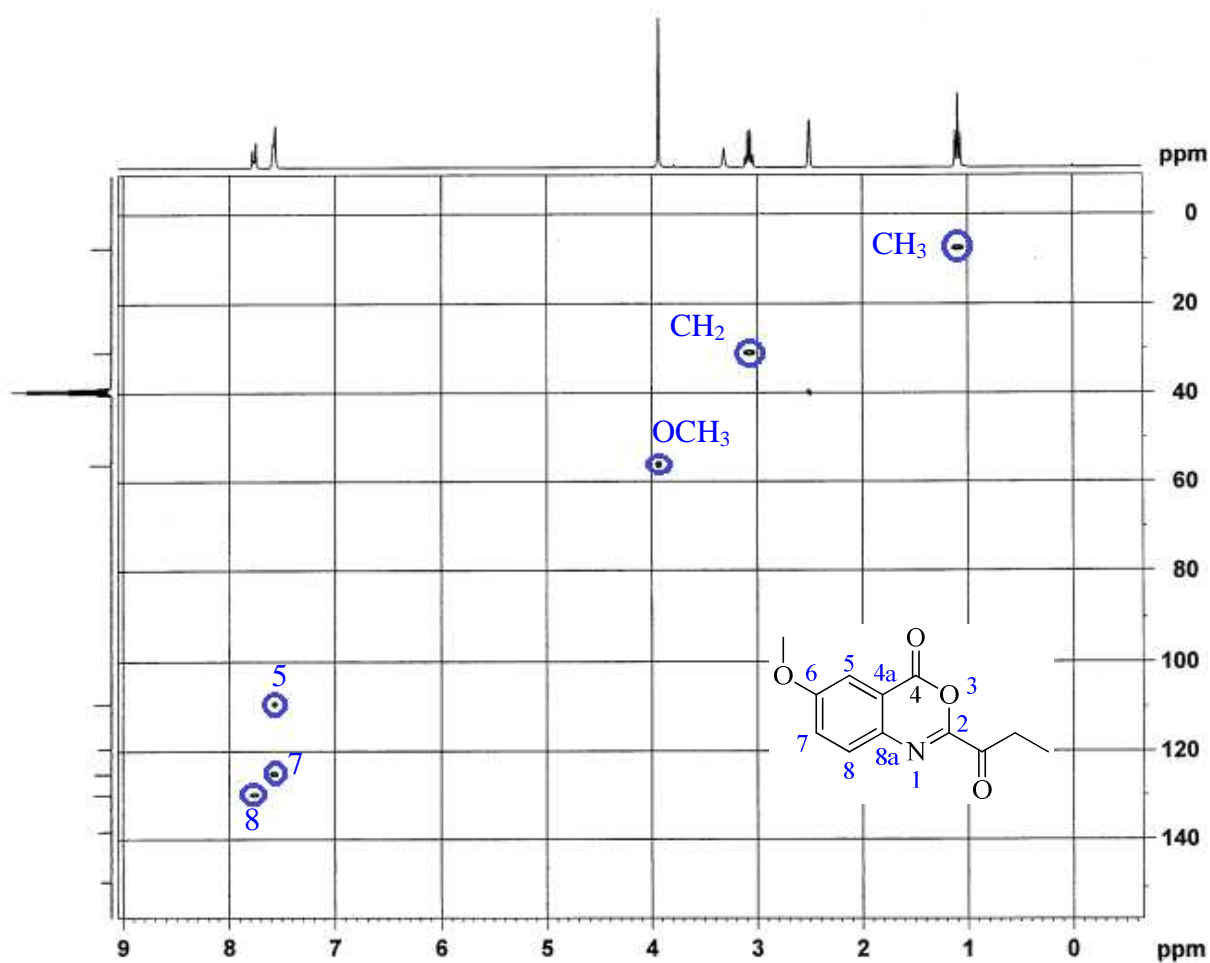
Příloha 3 – Protonové spektrum sloučeniny 5a



Příloha 4 – HSQC spektrum sloučeniny 10d



Příloha 5 – Hmotnostní spektrum a rozbor fragmentace sloučeniny **11b**

Příloha 6 – HSQC spektrum sloučeniny **11b**

Příloha 7 – Protonové spektrum sloučeniny 15b

