

Studium oxidace 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů kyselinou pentahydrogenjodistou a jodistanem sodným

Karel Proisl

Bakalářská práce
2009



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Ústav potravinářského inženýrství
akademický rok: 2008/2009

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Karel PROISL
Studijní program: B 2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Chemie a technologie potravin

Téma práce: Studium oxidace
3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů kyselinou
pentahydrogenjodistou a jodistanem sodným

Zásady pro vypracování:

- Připravte potřebné 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony.
- Oxidacemi 3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dionů kyselinou pentahydrogenjodistou a/nebo jodistanem sodným připravte odpovídající kyseliny N-(α -ketoacyl)anthranilové.
- Podle návodů vedoucího proveďte pokusy o chemické přeměny vybraných kyselin N-(α -ketoacyl)anthranilových.
- Podle možností proveďte zkoušky antimikrobiálních účinků u dvou připravených sloučenin.
- Výsledky pokusů zpracujte do bakalářské práce.

Rozsah práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] McMurry, J. Organická chemie, VUTIUM, Brno 2007, ISBN 978-80-214-3291-8.

[2] Kafka, S.; Klásek, A.; Polis, J.; Košmrlj, J. Syntheses of 3-aminoquinoline-2,4(1H,3H)-diones, Heterocycles 57(9), 2002, 1659-1682, ISSN 0385-5414.

[3] Kafka, S.; Kovář, M.; Klásek, A.; Kappe, T. Reaction of 3 hydroxy 1,2,3,4-tetrahydro-quinoline 2,4 diones with ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate. J. Heterocycl. Chem. 33(6), 1996, 1977-1982, ISSN 0022 152X.

[4] Fatiadi, A. J. New applications of periodic acid and periodates in organic and bioorganic chemistry. Synthesis (4), 1974, 229-72. ISSN: 0039-7881.

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

Datum zadání bakalářské práce: **18. února 2009**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. května 2009**

Ve Zlíně dne 31. května 2009


doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan




prof. Ing. Ignác Hoza, CSc.
vedoucí katedry

ABSTRAKT

Tato práce je zaměřena na přípravu 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoových kyselin, které vznikají při oxidačním štěpení 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů účinkem kyseliny pentahydrogenjodisté nebo jodistanu sodného. Práce se dále zabývá reaktivitou připravených 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoových kyselin. U vybraných sloučenin popisuje jejich kyselou hydrolyzu, která vedla ke vzniku kyseliny anthranilové, a cyklizaci účinkem acetanhydridu a pyridinu, která vedla ke vzniku ethylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů a v jednom případě k 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-onu.

Klíčová slova: 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, kyselina pentahydrogenjodistá, jodistan sodný, 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoové kyseliny, ethylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-diony, 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-on.

ABSTRACT

This work is aimed to prepare of 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoic acids, which are formed by oxidation cleavage of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones with orthoperiodic acid or sodium periodate. The further goal of this paper is study of reactivity of prepared 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoic acids. Work deals preparation of anthranilic acid by hydrolysis of chosen compounds and cyclization of 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoic acids which leads to ethylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepine-2,5(1*H*,3*H*)-diones and in one case to 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one.

Keywords: 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, orthoperiodic acid, sodium periodate, 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoic acids, ethylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepine-2,5(1*H*,3*H*)-diones, 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one.

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc. za odborné vedení, rady, připomínky a čas věnovaný mé bakalářské práci. Chtěl bych mu také poděkovat za ochotu a trpělivost, s jakou se mi věnoval.

Dále bych chtěl poděkovat paní laborantce Haně Geržové a panu Ing. Romanu Kimmelovi za pomoc v laboratoři.

Souhlasím s tím, že s výsledky mé práce může být naloženo podle uvážení vedoucího diplomové práce a ředitele ústavu. V případě publikace výsledků, je-li to uvedeno na základě licenční smlouvy, budu uveden jako spoluautor. Prohlašuji, že jsem na celé diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval.

Ve Zlíně dne

.....

podpis diplomanta

OBSAH

ÚVOD	7
I TEORETICKÁ ČÁST	8
1 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	9
1.1 VYUŽITÍ KYSELINY JODISTÉ A JODISTANŮ V ORGANICKÉ SYNTÉZE	9
1.2 CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY	10
1.3 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoové kyseliny	11
2 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	13
3 VÝSLEDKY A DISKUSE	14
3.1 PŘÍPRAVA 3-SUBSTITUOVANÝCH 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ	14
3.2 PŘÍPRAVA 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ	14
3.3 PŘÍPRAVA 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoových kyselin 3	15
3.4 KYSELÁ HYDROLÝZA <i>N</i> -(4-Ketoacyl)anthranilových kyselin 3	16
3.5 CYKLIZACE 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoových kyselin 3 ÚČINKEM ACETANHYDRIDU A PYRIDINU	17
II PRAKTICKÁ ČÁST	19
4 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE	20
5 PROVEDENÍ CHEMICKÝCH REAKCÍ	21
5.1 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONY (1)	21
5.2 3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONY (2).....	22
5.3 2-{[Oxo(alkyl/aryl)acetyl]amino}benzoové kyseliny (3).....	25
5.4 REAKCE 2-{[Oxo(phenyl)acetyl]amino}benzoové kyseliny (3E) S KONC. KYS. SÍROVOU	29
5.5 HYDROLÝZA 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny (3A) ÚČINKEM 20% HCL.....	30
5.6 2-(Fenylkarbonyl)-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-4-on (5).....	31
5.7 1-Acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diony (6)	32
ZÁVĚR	35
SEZNAM TABULEK	36
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	37
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	38

ÚVOD

V rámci výzkumu reaktivity chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, který dlouhodobě probíhá na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, bylo zjištěno, že oxidace chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů kyselinou pentahydrogenjodistou vede ke vzniku 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoových kyselin. Vzhledem k faktu, že strukturně podobné látky vykazují zajímavé účinky na živé organismy, lze předpokládat že i 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoové kyseliny budou biologicky aktivní.

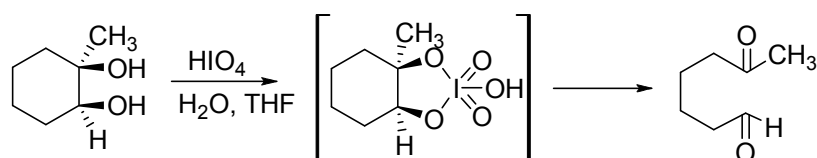
2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoové kyseliny mohou nalézt uplatnění také v organické syntéze, zejména při přípravě nových heterocyklických sloučenin. V literatuře existují sdělení o využití těchto sloučenin k přípravě sloučenin s 4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-onovým, chinazolin-4(3*H*)-onovým či benzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionovým cyklem.

I. TEORETICKÁ ČÁST

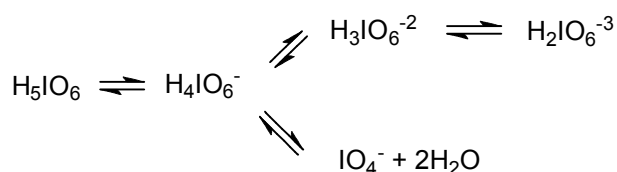
1 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

1.1 Využití kyseliny jodisté a jodistanů v organické syntéze

Využití kyseliny jodisté k oxidačnímu štěpení 1,2-diolů poprvé popsal Malaprade v roce 1928^{1,2}. 1,2-Dioly se oxidačně štěpí reakcí s kyselinou jodistou za vzniku karbonylových sloučenin. Jsou-li obě hydroxylové skupiny na acyklickém uhlíkovém řetězci, vznikají dvě karbonylové sloučeniny; pokud jsou oba hydroxyly na kruhu, vytvoří se jediná dikarbonylová sloučenina. Štěpná reakce probíhá pravděpodobně přes cyklický meziprodukt (ester kyseliny jodisté). Následující schéma zobrazuje příklad oxidačního štěpení 1-methylcyklohexan-1,2-diolu na 6-oxoheptanal³.



Kyselina pentahydrogenjodistá je silným oxidačním činidlem, v kyselém prostředí vykazuje standardní potenciál E^0 cca 1,6 V, v zásaditém prostředí 0,7 V. Ve vodných roztocích (pH = 0 - 7) existuje jako rovnovážná směs volné kyseliny jodisté a příslušných iontů, jejichž poměr závisí na koncentraci a na přítomnosti dalších rozpouštědel⁴.



Jodistany v alkalickém prostředí existují pravděpodobně ve formě dimerního aniontu $(\text{O}_4\text{I}-\text{O}-\text{IO}_4)^{4-}$ (ref.⁵) V rámci vývoje nových selektivních oxidačních činidel byly zkoumány další možnosti využití kyseliny pentahydrogenjodisté a jodistanů v organické syntéze. Ke klasickým aplikacím kyseliny pentahydrogenjodisté patří již zmíněné oxidační štěpení vicinálních diolů, ale také 1,2-hydroxyaldehydů⁴, 1,2-hydroxyketonů⁴, 1,2-diketonů⁴ a cyklických 1,3-diketonů⁶. Existuje řada podrobných studií o využití tohoto činidla také například k oxidační dimerizaci pyrenu⁷, oxidacím polykondenzovaných aromatických uhlovodíků vedoucích k chinonům⁸, přípravě steroidních sloučenin⁴ atd.

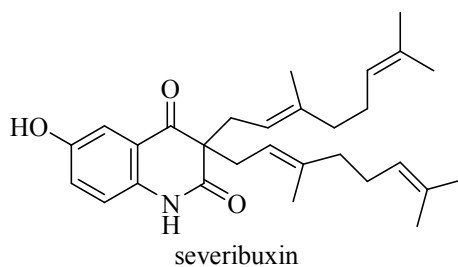
V literatuře existuje také řada sdělení o preparacích využívajících jodistan sodný, např. k přípravě purpurogallinu z pyrogallolu⁹, k oxidačnímu štěpení sloučenin s indolovým jád-

rem¹⁰, k oxidacím thioetherů vedoucím k sulfoxidům^{11,12}, k oxidaci selenidů na selenoxydy¹³ atd.

1.2 Chinolin-2,4(1H,3H)-diony

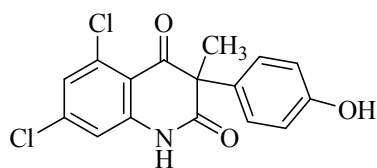
3,3-Disubstituované chinolin-2,4(1H,3H)-diony představují zajímavý heterocyklický systém, který obsahuje reaktivní β -ketoamidové seskupení a umožňuje tak studium řady reakcí typických např. pro β -ketoestery. Některé z nich byly izolovány z přírodních materiálů. Například 3-heptyl-3-hydroxy- a 3-nonyl-3-hydroxyderivát byly izolovány z bakterií *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴, 1-methyl-3,3-bis(3-methylbut-2-enyl)derivát ze dřeva rostlin *Esenbeckia flava*¹⁵ a *E. almawillia* Kaastra¹⁶ a 3-(3-methylbut-2-enyl)-3-(2-methylbut-3-en-2-yl) byl izolován z rostlin *Haplophyllum bucharicum* Litv.¹⁷ a *H. tuberculatum*^{18,19}.

6-Hydroxy-3,3-bis((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (severibuxin), který byl izolován z rostliny *Severinia buxifolia*²⁰, vykazuje cytotoxickou aktivitu²⁰.



Některé 3-azido-3-alkylderiváty, 3-azido-3-fenyl-deriváty, jakož i 3,3-diazidoderiváty vykazují schopnost inhibovat agregaci lidských krevních destiček *in vitro*²¹; sloučeniny odvozené od 3-hydroxy-3-(chinolin-2-ylmethyl)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu vykazují antimikrobiální aktivitu vůči bakteriím *Staphylococcus aureus*²², 3-brom-3-methylderivát je antimikrobiálně aktivní vůči bakteriím *St. aureus*²³, *Escherichia coli*²³, *Bacillus subtilis*²³ a *P. aeruginosa*²³.

Řada 3-aryl-3-methyl-chinolin-2,4(1H,3H)-dionů vykazuje antagonistický účinek na receptor 5-HT₆. Např. sloučenina **I** je silným a selektivním 5-HT₆ antagonistou potenciálně využitelným k léčbě některých psychotických stavů²⁴.



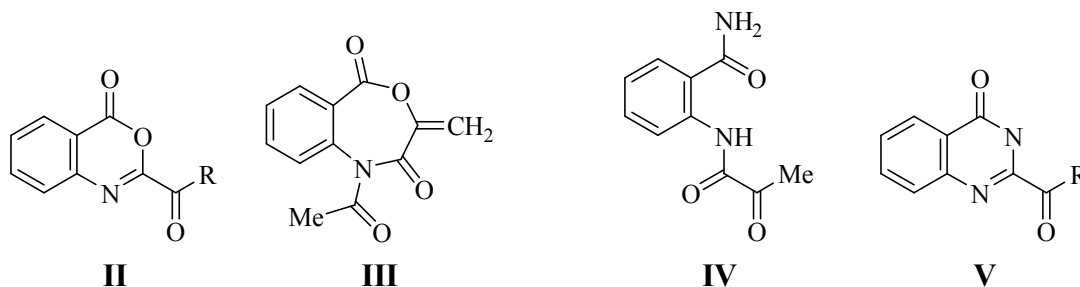
I

V návaznosti na dosavadní výzkum²⁵ reaktivity 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **2** (s. 13) probíhající na Ústavu chemie bylo několik těchto látek podrobena působení kyseliny pentahydrogenjodisté a případně jodistanu sodného. Působením těchto činidel probíhá očekávané oxidační otevření kruhu za vzniku kyselin **3** (s. 13). Primárně byly reakce prováděny v ethanolu při pokojové teplotě. Za účelem zrychlení průběhu bylo zkoušeno⁴⁰ provedení reakce za varu směsi nebo s použitím NaIO₄, anebo v jiném rozpouštědle.

1.3 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoové kyseliny

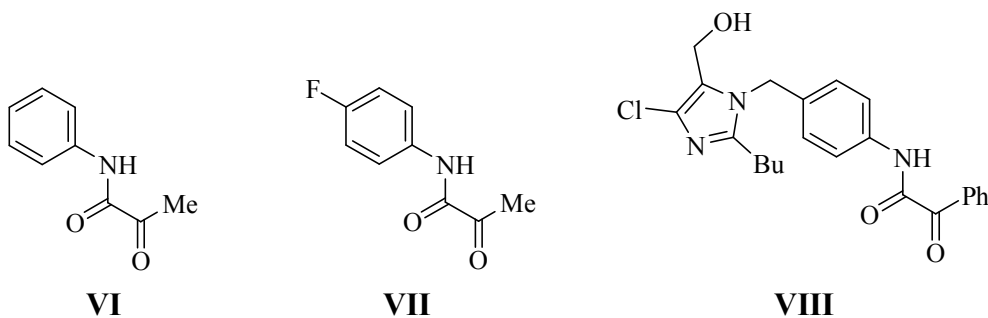
2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoové kyseliny neboli *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny **3** a jejich funkční deriváty jsou zajímavé z hlediska jejich možného syntetického využití^{26,27,28,29}. Například cyklizací kyselin **3** účinkem thionylchloridu byly získány²⁶ 2-acyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-ony (**II**). Působením acetanhydridu mohou z kyselin **3** vznikat také sloučeniny **II**^{27,28}, avšak v případech, kdy je karbonylová skupina v poloze 2 enolizovatelná lze očekávat, že hlavními produkty budou 3-alkylden-1*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5-diony - je znám²⁷ vznik sloučeniny **III** touto reakcí z *N*-pyruvoylanthranilové kyseliny. Převedením kyselin **3** na amidy a následující cyklizací, která je zatím popsána²⁹ u *o*-pyruvoylaminobenzamidu (**IV**), by měly být dostupné 2-acyl-3*H*-chinazolin-4-ony (**V**) a jejich deriváty.

Amid **IV** se vyskytuje v přírodě^{30,31,32,33}. Byl izolován z mikroorganismů *Penicillium notatum*³⁰, *Penicillium chrysogenum*³⁰, *Colletotrichum lagenarium*³¹, *Fusarium sambucinum*³², a *Cladobotryum varium*³³. Vykazuje antiauxinový účinek³¹.

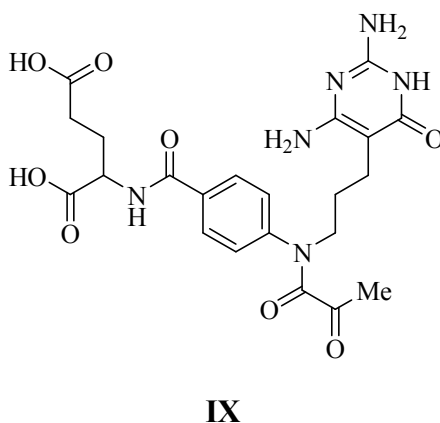


Některé sloučeniny s 2-oxo-*N*-fenylalkanamidovým seskupením vykazují zajímavé biologické účinky^{34,35,36}. Pyruvanilid (**VI**) má vliv na obsah glukosy a na specifické

aktivity alkalické fosfatázy v boubelích měchožila větveného (liščí tasemnice, *Echinococcus multilocularis*) a v játrech infikovaných pískomilů mongolských³⁴. Jeho fluorderivát **VII** vyvolává sterilitu klasu u pšenice seté (*Triticum Aestivum* L.)³⁷. Sloučenina **VIII** vykazuje³⁵ antagonistický účinek na receptor angiotenzinu II.

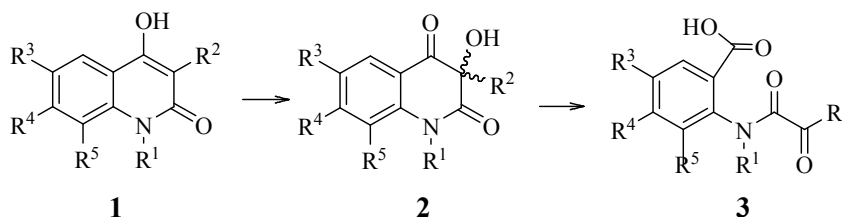


Sloučenina **IX** kromě jiných zajímavých účinků inhibuje růst lidského hrudního karcinomu³⁶. Sloučeniny **3** (s. 13) lze tedy považovat za potenciálně biologicky aktivní látky.



2 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Mým úkolem bylo v souladu se zadáním připravit nejprve vybrané 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2**, podle potřeby i výchozí 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-ony **1**. Oxidačním štěpením látek **2** působením kys. pentahydrogenjodisté nebo jodistanu sodného měly být připraveny *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny **3**, jejichž preparace byla hlavním cílem mé práce.



1,2,3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a	H	Et	H	H	H
b	H	Et	OMe	H	H
c	H	Et	H	OMe	H
d	H	Et	H	H	OMe
e	H	Ph	H	H	H
f	Me	Bu	H	H	H
g	Me	Ph	H	H	H

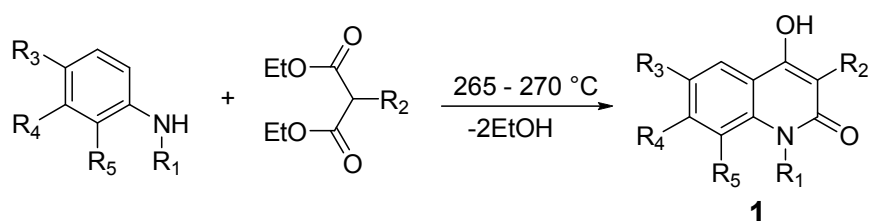
Podle možností pak měly být látky **3** podrobeny dalším reakcím, aby se prověřila jejich reaktivita. Vzhledem k jejich amidové povaze by měla hydrolyza v kyselém prostředí vést ke vzniku příslušných 2-aminobenzoových kyselin **4** (s. 17), což by byla nová cesta k přípravě některých dosavadními metodami obtížně dostupných substituovaných anthranilových kyselin. V analogii s dosud popsanými reakcemi by působením acetanhydridu v prostředí pyridinu měla probíhat cyklizace kyselin **3a-d** za vzniku 3-ethyliden-1*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5-dionů **6a-d** a přeměna kyseliny **3e** na 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-on **5**.

Mým úkolem bylo také ověřit, zda je preparativní využití uvedených reakcí kyselin **3** možné.

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Příprava 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů

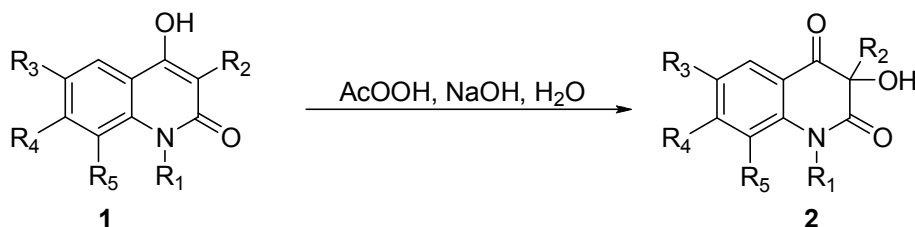
Jako výchozí látky k přípravě 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů byly využity 4-hydroxy-3-alkyl/arylchinolin-2(1*H*)-ony, které jsou poměrně snadno dostupné kondenzací anilinů s dialkyl-malonáty. Tímto způsobem jsem připravil sloučeniny **1a,c,d,f**. Stejnou metodou byly na Ústavu chemie připraveny látky **1b,e,g**, které byly rovněž v této práci využity.



Výtěžky 4-hydroxychinolin-4-onů **1** se pohybovaly v rozmezí 64 až 89 % teorie, reakce probíhaly od 2,5 do 7,5 hodin. Pro použití k přípravě sloučenin **2** nebylo nutné sloučeniny **1** čistit krystalizací.

3.2 Příprava 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

V literatuře je popsáno několik metod konverze 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů na 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony, které se liší použitými oxidačními činidly – je popsáno například použití kyseliny dusičné s následnou hydrolyzou nitroderivátu kyselinou octovou⁴⁵, využití peroxidu vodíku³⁸, kyseliny 3-chlorperoxybenzoové³⁹ nebo kyseliny peroxyoctové⁴⁶ v alkalickém prostředí. Naposled uvedená metoda se osvědčila⁴⁶ při dosavadních výzkumech provedených na Ústavu chemie a proto jsem ji použil v této práci.



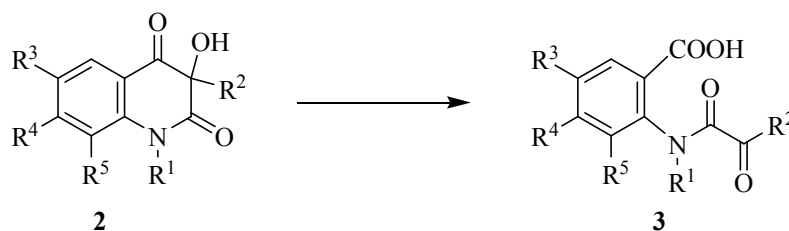
Výtěžky provedených preparací se pohybovaly okolo 50%, v jednom případě (sloučenina **2a**, postup B) výtěžek dosáhl 85% teorie. Rovněž je nutno zmínit, že v jednom případě došlo v důsledku samovolného zahřátí reakční směsi k výraznému snížení výtěžku

žádaného produktu (**2c**, postup A – bez chlazení reakční směsi výtěžek 25%, při chlazení reakční směsi výtěžek 48%).

3.3 Příprava 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoových kyselin **3**

Jak již bylo uvedeno (str. 11), na Ústavu chemie byla provedena série experimentů, při nichž byly působením kyseliny pentahydrogenjodisté na sloučeniny **2** připraveny některé kyseliny **3**. Reakce byly původně prováděny při laboratorní teplotě v ethanolu a ve vodě při molárním poměru oxidačního činidla a eduktu cca 1 : 1. Za těchto podmínek proběhla oxidace sloučeniny **2a** během 24 hodin, avšak jiné sloučeniny **2** reagovaly podstatně pomaleji. Zvýšením reakční teploty, případně s použitím jiných rozpouštědel (dimethylformamid, kyselina octová) sice byla reakce urychlena, avšak za cenu větší míry vzniku vedlejších produktů, nutného použití chromatografie k separaci sloučenin **2** a jejich horších výtěžků⁴⁰. Nadějným z hlediska uspokojivé rychlosti reakce, zlepšení výtěžků a snadného čištění kyselin **3** se ukázalo použití dostatečně velkého nadbytku kyseliny pentahydrogenjodisté nebo jodistanu sodného (8 mol činidla na 1 mol sloučeniny **2**) v prostředí vodného ethanolu při obyčejné teplotě⁴⁰.

Príslušné pokusy (v případě oxidace sloučeniny **2a** také s použitím 4 mol činidla na 1 mol substrátu) byly uskutečněny a jejich výsledky jsou shrnuty v Tabulce 1. Objem ethanolu byl volen podle rozpustnosti sloučeniny **2** tak, aby byla rozpuštěna v co nejmenším množství rozpouštědla při teplotě místnosti. Činidlo bylo rozpuštěno vždy ve stejném objemu vody a přidáno k ethanolickému roztoku eduktu. Průběh reakcí byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě. S výjimkou oxidace sloučeniny **2b** jodistanem sodným, kdy se značná část oxidačního činidla vyloučila z roztoku v důsledku vysoké koncentrace ethanolu, stačilo k dokončení reakce nejvýše 24 hodin. Ukázalo se, že použití jodistanu sodného nemá oproti použití kyseliny pentahydrogenjodisté v podstatě žádnou výhodu. Použitím jodistanu sodného jako oxidačního činidla došlo u látek **3a,b,d** ke snížení jejich výtěžku. Pouze u sloučeniny **3e** bylo pozorováno zvýšení výtěžku. Nižší výtěžky při použití jodistanu sodného jako oxidačního činidla byly pozorovány u sloučenin **3c,f,g**, které byly připraveny dříve na Ústavu chemie⁴⁰.

Tabulka 1. Experimentální údaje preparací kyselin **3**

2, 3	Postup	Činidlo	r^a	Rozpouštědlo (ml/mmol 2)	Reakční doba	Výtěžek
a	A	H ₅ IO ₆	7,9	EtOH (32,5)	24 h	85 %
a	A	H ₅ IO ₆	4,0	EtOH (7,5)	24 h	76 %
a	B	NaIO ₄	8,0	EtOH (7,5)	24 h	57 %
b	A	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (15)	21 h	73 %
b	B	NaIO ₄	8,0	EtOH (25)	3 dny ^b	67 %
c	A	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (10)	7 h	51 %
d	A	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (5,5)	24 h	79 % ^c
d	B	NaIO ₄	8,0	EtOH (3,8)	10 h	70 %
e	A	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (40)	18 h	84 %
e	B	NaIO ₄	8,0	EtOH (41)	24 h	91 % ^c
f	C	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (4,8)	4,5 h	65 % 63 %
g	C	H ₅ IO ₆	8,0	EtOH (25)	5 h	92 %

^a molární poměr činidla a eduktu **2**; ^b neúplná konverze eduktu **2**;
^c nepřekrystalizovaný produkt, čistý dle TLC a IČ spektra.

Z Tabulky 1 je patrné, že oxidace chinolindionů **2**, zejména při použití kyseliny pentahydrogenjodisté, poskytuje z preparativního hlediska uspokojivé výtěžky. Oxidace sloučeniny **2f** byla provedena dvakrát za stejných podmínek s prakticky shodnými výtěžky látky **3f**, což dokládá, že použitý postup je dobře reprodukovatelný.

3.4 Kyselá hydrolýza *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin **3**

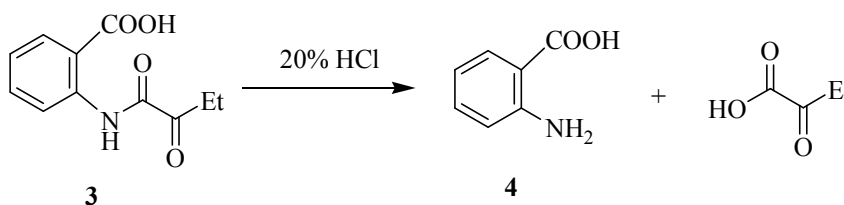
Sloučeniny **3** mají amidickou povahu a jejich kyselá hydrolýza by měla poskytovat příslušnou 2-oxoalkanovou kyselinu a kyselinu anthranilovou, popř. substituovanou kyselinu anthranilovou. Proto bylo provedeno několik pokusů, při nichž byly látky **3** vystaveny účinku minerálních kyselin.

Látka **3e** byla podrobena působení koncentrované kys. sírové. Při pokojové teplotě dle TLC nedocházelo k žádné reakci ani po 7 dnech. Po 5 h zahřívání látky **3e** v konc.

kyselině sírové při 60 °C došlo k rozkladu látky, žádný z produktů této reakce se však nepodařilo izolovat.

Látka **3e** byla podrobena působení koncentrované kyseliny sírové. Sloučenina byla rozpuštěna v koncentrované kyselině a ponechána reagovat při laboratorní teplotě 4 hodiny. Dle TLC nedošlo k podstatným chemickým změnám. Pokus byl zopakován, doba, po kterou bylo na látku **3e** působeno však byla prodloužena na 7 dní. Ani po této době nedošlo k výrazným chemickým změnám, které by byly detegovatelné TLC. V obou případech byla většina látky **3e** z reakční směsi zpětně získána a její čistota byla prokázána na základě IČ spekter. Protože z uvedených pokusů vyplynulo, že za pokojové teploty nedochází ke vzniku požadovaných produktů, byla směs kyseliny sírové a eduktu **3e** udržována při teplotě 60 °C po dobu 5 hodin. Zpracováním reakční směsi se však nepodařilo vypreparovat žádné produkty reakce.

Hydrolyzou látky **3a** účinkem 20% kyseliny chlorovodíkové v ethanolu byla připravena nesubstituovaná kyselina anthranilová **4**. Na základě porovnání TLC a bodů tání s autentickým preparátem bylo předpokládáno, že se jedná o hydrochlorid sloučeniny **4**. Při pokojové teplotě reakce probíhala 7 dní s výtěžkem produktu **4·HCl** 50%. Provedením reakce při teplotě varu se reakční doba zkrátila na 7 h a látka **4·HCl** byla získána ve výtěžku 91%.

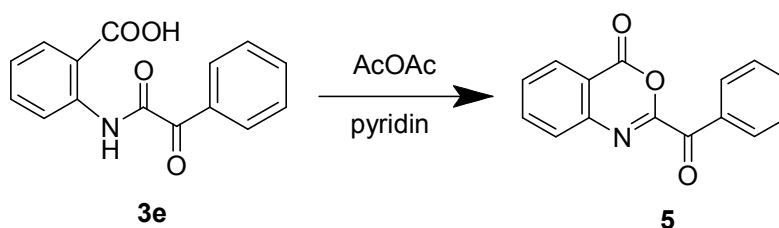


Druhý produkt reakce, 2-oxobutanová kyselina, nemohla být vypreparována, protože se za podmínek reakce rozkládá.

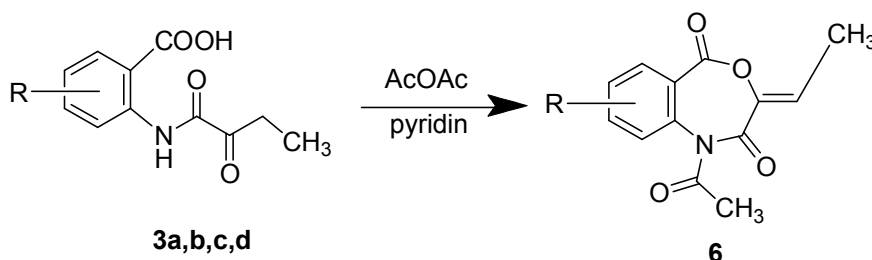
3.5 Cyklizace 2-[(2-Oxoacyl)amino]benzoových kyselin **3** účinkem acetanhydridu a pyridinu

Francouzští autoři²⁸ popsali přípravu 2-benzoyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-onu **5** s výtěžkem 70 % varem kyseliny **3e** v acetanhydridu. Na rozdíl od popsaného postupu jsem provedl pokus o cyklizaci kyseliny **3e** účinkem acetanhydridu s pyridinem při laboratorní

teplotě. Tímto postupem jsem získal sloučeninu **5** ve výtěžku 72%, jejíž identitu s popsanou²⁸ sloučeninou prokazuje shodný bod tání a elementární analýza.



Stejným podmínkám jsem podrobil sloučeniny **3a-d**. Elementární analýzy a hmotnostní spektra získaných produktů odpovídají očekávaným 1-acetyl-3-ethylidenbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionům **6a-d**. 2-Propionyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ony, které by byly obdobami sloučeniny **5** a jejichž vznik také připadal v úvahu, mimo jiné i proto, že z *N*-pyruvoylanthranilové kyseliny za těchto podmínek byl vedle 1-acetyl-3-methylidenbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu získán v malém výtěžku i 2-acetyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-on²⁷, jsem nevypreparoval.



Výtěžky preparací látek **6a-d** se pohybovaly v rozmezí 51 – 80 %. Je zajímavé, že nejvyšších výtěžků bylo dosaženo u 7-methoxyderivátu **6b** (80 %) a u nesubstituované sloučeniny **6a** (76 %). Nejnižší výtěžek byl pozorován u sloučeniny **6d**, která má methoxylovou skupinu v poloze 9. To může nasvědčovat, že substituent v poloze 9 představuje stérickou zábranu pro acylaci atomu dusíku, která předchází cyklizaci vedoucí ke sloučenině **6d**. Jiným důvodem snížení výtěžku u 9-methoxyderivátu by mohlo být vytvoření vodíkového můstku mezi atomem kyslíku methoxylové skupiny a atomem vodíku hydroxylové skupiny jedné z enolforem sloučeniny **6d**.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 POUŽITÉ ANALYTICKÉ METODY A PŘÍSTROJE

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. IČ spektra byla měřena na spektrometru Mattson 3000 technikou KBr tablet. 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) v elučních systémech 10% ethanol v chloroformu, 5% ethanol v chloroformu a 25% ethyl-acetát v benzenu. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GC kolonou Supelco SLB-5ms (5% fenyl). Iontové druhy jsou uvedeny v jednotkách m/z (% relativní intenzity). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Thermo Elektron Corporation Flash EA 1112 Series v konfiguraci CHNS/O, vzorky byly navažovány na mikrováze Mettler MX-5 s přesností vážení na 1×10^{-6} g.

5 PROVEDENÍ CHEMICKÝCH REAKCÍ

5.1 4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony (1)

Příslušný anilin (100 mmol) byl v kapkovité baňce smísen s příslušným diethylmalonátem (105 mmol), baňka byla spojena pomocí 10 cm dlouhé trubice s límcovým destilačním nástavcem s trubicí pro odvod destilátu a ponořena do kovové lázně o teplotě okolo 100 °C. Teplota lázně byla postupně zvyšována tak, aby destiloval vznikající ethanol a při tom v počáteční fázi nedestiloval výchozí ester, až na 265 – 270 °C, a tato teplota byla udržována, dokud neustala destilace. Horká reakční směs byla nalita do 50 ml toluenu, vzniklá sraženina byla odsáta na fritě a rozpuštěna v 0,5M vodném roztoku NaOH (300 ml). Roztok byl zfiltrován, zachytilo se malé množství nečistot. Filtrát byl poté extrahován benzenem (obvykle 3 x 15 ml) a následně okyselen 10% HCl (cca 80 ml) až do kyselé reakce na Kongo červeň. Vyloučila se amorfni pastovitá látka, která byla pod vodnou vrstvou rozetřena skleněnou tyčinkou, načež byla směs uložena do lednice, kde pastovitá látka ztuhla. Tuhá látka byla odsáta na fritě a promyta vodou (cca 100 ml). Surový produkt byl čistý dle TLC.

3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1a). Doba reakce cca 2,5 h, výtěžek 69 %, bezbarvá krystalická látka, b. t. 229 – 243 °C, $R_f = 0,45$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,22 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,27 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴¹ je uveden b. t. 260 – 261 °C (ethanol). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1a**.

3-Ethyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-2(1H)-on (1c). Doba reakce cca 3,5 h, výtěžek 89 %, bezbarvá krystalická látka, b. t. 258 – 265 °C, $R_f = 0,44$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,11 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,13 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴² je uveden b. t. 260 – 261 °C (methanol). Látka je dle IČ spektra identická s autentickou sloučeninou **1c**.

3-Ethyl-4-hydroxy-8-methoxychinolin-2(1H)-on (1d). Doba reakce cca 7,5 h, výtěžek 64 %, bezbarvá krystalická látka, b. t. 223 - 225 °C, $R_f = 0,51$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,28 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,07 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴³ je uveden b. t. 226 – 227 °C (ethanol).

3-Butyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on 1f. Doba reakce cca 4 h, výtěžek 86 %, bezbarvá krystalická látka, b. t. 142 – 146 °C, $R_f = 0,77$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,56 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,44 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴⁴ je uveden b. t. 141 °C (ethanol).

5.2 3-Hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony (2)

Postup A

Výchozí 4-hydroxychinolin-2-on **1** (20 mmol) byl rozpuštěn v 0,5M vodném roztoku NaOH (160 ml) a za neustálého protřepávání byl po malých dávkách během cca 20 minut z dělicí nálevky přidán roztok kyseliny peroxyoctové (Persteril 36; 35 ml). Když byla do reakční směsi přidána cca polovina celkového objemu činidla, začala směs pění, a proto bylo přidávání peroxokyseliny na chvíli přerušeno. Poté bylo přidávání činidla dokončeno. Reakční směs byla ponechána ještě 30 minut při teplotě místnosti a následně uložena do lednice, kde se po cca 30 minutách vyloučila pevná fáze. Filtrací reakční směsi přes fritu a promytím filtračního koláče 5% roztokem K₂CO₃ byl získán první podíl surového produktu, čistý dle TLC. Okyselením promývacího louhu 10% HCl na Kongo červeň, odsátím vzniklé sraženiny a jejím promytím vodou byla získána část nezreagovaného eduktu **1**, který byl dle TLC a IČ čistý. Filtrát reakční směsi byl zahuštěn na VRO na cca 30 % původní hmotnosti a opakovaně extrahována chloroformem, dokud se extrahovala látka detegovatelná TLC (15 x 10 ml). Extrakt byl sušen bezvodým Na₂SO₄, zfiltrován a odpařením filtrátu na VRO do sucha byl získán druhý podíl surového produktu, který byl dle TLC mírně znečištěný.

Postup B

Edukt **1** (30 mmol) byl rozpuštěn v 0,5M vodném roztoku NaOH (180 ml). K roztoku byl za neustálého míchání na magnetické míchačce z dělicí nálevky po kapkách přidáván roztok kys. peroxyoctové (Persteril 36). Pokud začala reakční směs pění, bylo přidávání Persterilu dočasně přerušeno. Z reakční směsi byly průběžně (po přidání každých cca 10 kapek činidla) odebírány vzorky (à 2 kapky). Každý vzorek byl okyselen přebytkem 10% HCl. Přidávání peroxykyseliny do reakční směsi bylo ukončeno, když se ve vzorku okyselením nevytvořil zákal vyloučením eduktu **1**. Spotřeba Persterilu byla 10-15 ml, jeho přidávání do reakční směsi trvalo 30 – 40 minut. Po skončení reakce byla vzniklá suspenze míchána ještě 1 h při laboratorní teplotě a následně uložena na 12 - 18 hodin do lednice. Pevná fáze byla odsáta na fritě, opakovaně promyta 5% vodným roztokem K₂CO₃ (3 x 25 ml) a vodou (3 x 20 ml). Takto byl získán první podíl surového produktu, ve většině případů čistý dle TLC. Filtrát reakční směsi byl odpařen na VRO do sucha, odparek byl suspendován v 15 ml vody, pevná fáze byla odsáta na fritě a promyta 5% vodným

roztokem K_2CO_3 (2 x 10 ml) a vodou (3 x 10 ml). Tímto způsobem byl získán druhý podíl surového produktu, mírně znečištěný dle TLC.

3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2a).

Postup A: Oba podíly surového produktu byly překrystalizovány. Příprava byla provedena dvakrát, celkové výtěžky překrystalizovaného produktu byly 43 % a 45 %. Bezbarvá krystalická látka, b. t. 174 – 176 °C (benzen-ethanol 2:1), $R_f = 0,49$ (10 % EtOH v $CHCl_3$), 0,27 (5 % EtOH v $CHCl_3$), 0,09 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴⁵ je uveden b. t. 170 – 172 °C.

IČ spektrum (cm^{-1}): 3461(s), 3357(w), 3288-3277(w), 3191(m), 3150(m), 1321(m), 3065(s), 2991(s), 2940(s), 2879(m), 2770(w), 2700(w), 2643-2624(w), 2583(w), 2546(w), 1965(w), 1936(w), 1848(w), 1715-1705(m), 1683-1658(m), 1616(m), 1598(m), 1511(w), 1487(m), 1461(w), 1441(w), 1381(w), 1364(w), 1317(w), 1260(w), 1233(w), 1185(m), 1154(w), 1103(bs), 1069(w), 1035(w), 1010(w), 989(s), 969(w), 911(m), 842(s), 804(w), 774(s), 753(s), 713(m), 700(m), 684(w), 675(m), 665(m), 552(w), 529(w), 489(m), 446(m), 424(m). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **2a**.

Postup B: Oba podíly nepřekrystalizovaného produktu byly dle TLC čisté a identické s produkty získanými postupem A, celkový výtěžek 85 %. Bezbarvá krystalická látka, b. t. 173 - 176 °C.

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

Postup A: Oba podíly surového produktu byly opakovaně krystalizovány, celkový výtěžek překrystalizovaného produktu 25 %. Nažloutlá krystalická látka, b. t. 159 – 162 °C (benzen-ethanol 3:1), $R_f = 0,55$ (10 % EtOH v $CHCl_3$), 0,25 (5 % EtOH v $CHCl_3$), 0,25 (25 % EtOAc v benzenu). S. Kafka⁴⁰ uvádí b.t. 162 – 163 °C (benzen).

Postup B: Reakce byla provedena za chlazení směsi ledovou lázní. Oba podíly surového produktu byly překrystalizovány, celkový výtěžek 48 % sloučeniny **2c**, b. t. 161 – 163 °C (benzen), dle TLC identické s produktem připraveným postupem A.

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

Postup B: Druhý podíl surového produktu nebyl získán. Surový produkt byl dvakrát překrystalizován, nejprve z benzenu, pak ze směsi benzen-cyklohexan 3:1. Výtěžek 51 %, nažloutlá krystalická látka, b. t. 98 – 102 °C (benzen-cyklohexan), $R_f = 0,63$ (10 % EtOH v $CHCl_3$), 0,45 (5 % EtOH v $CHCl_3$), 0,15 (25 % EtOAc v benzenu).

IČ spektrum (cm^{-1}): 3477(s), 3417(w), 3369(w), 3241(s), 3121(m), 3100(w), 3044(w), 2980(m), 2938(m), 2878(m), 2845(m), 2739(w), 2693(w), 2614(w), 2581(w), 2537(w), 2103(w), 2020(w), 1918(w), 1852(w), 1716(s), 1672(s), 1617(m), 1596(m), 1501(s), 1455(m), 1419(w), 1378(w), 1353(m), 1343(m), 1274(s), 1318(w), 1274(s), 1241(m), 1275(m), 1184(m), 1166(w), 1104(m), 1082(w), 1064(w), 1017(m), 988(m), 973(w), 962(w), 932(w), 901(w), 835(w), 790(m), 740(s), 721(w), 680(m), 630(w), 568(w), 536(w), 517(w), 489(w), 468(w).

Hmotnostní spektrum: 236(9) $[\text{M}+1]^+$, 235(70) M^+ , 220(24), 220(24), 180(8), 179(83), 178(100), 150(21), 136(6), 135(17), 123(8), 122(6), 108(15), 107(18), 106(7), 94(7), 92(13), 91(10), 90(6), 80(6), 79(11), 78(8), 77(11), 76(5), 65(12), 64(6), 63(8), 57(25), 53(7), 52(17), 51(12), 50(5).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235,2) vypočteno: 61,27 % C, 5,57 % H, 5,95 %N; nalezeno: 61,24 %C, 5,57 %H, 5,94 %N.

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

Postup B: Druhý podíl surového produktu nebyl získán. Krystalizací surového produktu z ethanolu byla získána látka čistá dle TLC a IČ. Výtěžek čistého produktu 62%, bezbarvá krystalická látka, b. t. 230 – 243 °C (ethanol), $R_f = 0,52$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,28 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,18 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴⁶ je uveden b.t. 234 - 235 °C. IČ spektrum (cm^{-1}): 3440(s), 3250(s), 3212(w), 3145(w), 3073(w), 3055(w), 2895(w), 2832(w), 2706(w), 2645(w), 1964(w), 1934(w), 1732(s), 1709(s), 1675(s), 1613(s), 1590(m), 1482(s), 1449(w), 1420(w), 1368(s), 1316(w), 1281(w), 1266(w), 1229(m), 1199(w), 1169(m), 1150(w), 1108(m), 1043(m), 1026(m), 967(w), 951(w), 915(w), 892(w), 873(w), 838(w), 760(s), 739(s), 696(s), 665(m), 586(m), 524(s), 489(w), 450(w), 428(w), 408(w). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **2e**.

3-Butyl-3-hydroxy-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (2f).

Postup B: Oba podíly surového produktu byly krystalizovány ze směsi benzen-cyklohexan 3:7. Celkový výtěžek překrystalizovaného produktu byl 80%, bezbarvá krystalická látka, b. t. 100-103 °C (benzen-cyklohexan), $R_f = 0,82$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,69 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,42 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře⁴⁶ je uveden b.t. 104 – 108 °C (ethanol). IČ spektrum (cm^{-1}): 3470(s), 3074(w), 3043(w), 2957(m), 2944(m), 2869(m), 2830(w), 1999(w), 1967(w), 1866(w), 1703(s), 1661(s), 1603(s), 1556(w), 1538(w), 1515(w), 1475(s), 1418(m), 1347(s), 1326(s), 1299(s), 1265(m), 1218(m), 1189(m),

1127(w), 1106(m), 1081(s), 1055(w), 1029(s), 1021(s), 994(m), 960(m), 935(m), 918(w), 867(w), 857(w), 795(m), 781(w), 769(m), 742(w), 730(w), 693(w), 669(m), 617(w), 566(w), 530(m), 460(m), 432(w), 407(w). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **2f**.

5.3 2-{{[Oxo(alkyl/aryl)acetyl]amino}benzoové kyseliny (3)}

Postup A

Edukt **2** (4 mmol) byl za horka rozpuštěn v takovém množství ethanolu (viz Tabulka I), aby se po ochlazení na laboratorní teplotu roztok nekalil. Odvážená H_5IO_6 byla za studena rozpuštěna v destilované vodě (1,25 ml / 1 mmol kyseliny). Roztok kyseliny byl přidán k roztoku eduktu a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě na magnetické míchačce. Z reakční směsi byly postupně odebírány vzorky a pomocí TLC (chloroform-ethanol 19:1) byl sledován průběh reakce. Skvrna produktu byla patrná již krátce po započetí reakce. Reakční směs byla zpočátku čirá, postupně se v ní tvořil zákal. Po vymizení eduktu (4,5 až 24 h) bylo míchání zastaveno a reakční směs byla ponechána v lednici do druhého dne (cca 18 h). Vyloučená pevná fáze, obsahující směs produktu **3** a anorganických solí byla odsáta na fritě a promývána vodou, dokud nepřestal pevný zbytek na fritě viditelně ubývat (3 až 10 x 5 ml vody). Zbytek na fritě představoval první podíl surového produktu, jehož krystalizací byla získána látka **3** čistá dle IČ spektra a TLC. Filtrát reakční směsi byl odpařen na VRO téměř do sucha, odparek byl suspendován ve vodě (5 až 20 ml), pevná fáze byla odsáta na fritě a promyta vodou (3 x 5 ml). Pevný zbytek na fritě představoval druhý podíl surového produktu a jeho krystalizací byla získána látka dle TLC a IČ spektra autentická s čistou látkou získanou z prvního podílu surového produktu. Spojené promývací louhy byly opakovaně extrahovány benzenem nebo ethylacetátem, dokud byla dle TLC v extraktu přítomna látka **3** (5 až 10 x 10 ml) a extrakt byl sušen (Na_2SO_4). Po filtraci přes skládaný filtr byl extrakt odpařen na VRO do sucha. Ve všech případech však odparek nepředstavoval významný podíl a nebyl zahrnut do výtěžku (hmotnost 2-30 mg; dle TLC směs produktu **3** a barevných vedlejších produktů). Výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Postup B

Výchozí 3-hydroxychinolin-2,4-dion **2** (4 mmol) byl za horka rozpuštěn v ethanolu (viz Tabulka 1), roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a za míchání na magnetické míchače byl po částech během 5 minut přidán roztok NaIO₄ ve vodě (1,25 ml / 1 mmol NaIO₄). Směs byla míchána při laboratorní teplotě na magnetické míchače. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (chloroform-ethanol 19:1). Již po 5 až 10 minutách se začala vylučovat vločkovitá pevná fáze a už po 15 min byla indikována přítomnost produktu. Po vymizení eduktu z reakční směsi (10 h až 3 dny) bylo míchání zastaveno, reakční směs byla ponechána v lednici do druhého dne (cca 18 h) a poté zfiltrována přes fritu. Objemná pevná fáze byla na fritě promývána vodou dokud viditelně ubývala (5 až 10 x 20 ml); její zbytek představoval první podíl surového produktu, jehož krystalizací byla získána látka **3** čistá dle TLC a IČ spektra. Filtrát reakční směsi byl odpařen na VRO téměř do sucha, odparek byl suspendován ve vodě (40 ml), pevná fáze byla odsáta na fritě a promyta vodou (3 x 5 ml) a krystalizací takto získaného druhého podílu surového produktu byla opět získána látka **3** čistá dle TLC a IČ spektra. Spojené promývací louhy byly zpracovány stejně jako při postupu A, čímž byly získány směsi (20 až 100 mg) obsahující dle TLC pravděpodobně minoritní podíl sloučeniny **3**, která nebyla izolována a započítána do výtěžku. Výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Postup C

Od postupu A se odlišuje pouze zpracováním reakční směsi. Byl použit v těch případech, kdy se po skončení reakce a chlazení směsi v lednici nevylučovala pevná fáze. V těchto případech byla směs odpařena na 30 až 50 % hmotnosti a následně vytřepávána benzenem, dokud se extrahovala látka detegovatelná pomocí TLC (5 až 8 x 30 ml). Extrakt byl sušen (Na₂SO₄), zfiltrován a zbaven těkavého podílu odpařením na VRO. Zbylý olej který byl přiveden ke krystalizaci roztíráním s cyklohexanem. V případě sloučeniny **3g** byl cyklohexanový výluh dekatován a olejovitý zbytek byl přiveden ke krystalizaci roztíráním s diethyletherem. Odpařením rozpouštědla ze suspenze na VRO byl získán surový produkt čistý dle TLC, který byl překrystalizován. Výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 1.

2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3a).

Bezbarvá krystalická látka, b. t. 182 – 185 °C (benzen – EtOAc), $R_f = 0,08$ (5 % EtOH v CHCl₃), V. Kašpárková⁴⁷ uvádí b.t. 179 – 182 °C. IČ spektrum (cm⁻¹) : 3430(w), 3405(w),

3368(w), 3266(s), 3070(s), 3016(w), 2983(m), 2940(w), 2911(w), 2880(w), 2725(w), 2664(m), 2576(w), 2529(w), 1993(w), 1957(w), 1920(w), 1840(w), 1721(s), 1694(s), 1671(s), 1602(m), 1585(s), 1520(s), 1470(w), 1451(m), 1416(s), 1381(w), 1358(w), 1319(w), 1279(s), 1220(w), 1169(m), 1154(w), 1109(s), 1109(m), 1048(w), 1032(m), 990(w), 919(w), m), 838(w), 822(w), 761(s), 711(w), 699(w), 622(m), 582(w), 559(m), 531(w), 414(w). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3a**.

5-methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3b).

Bezbarvá krystalická látka, b. t. 197 – 200 °C (EtOAc), $R_f = 0,11$ (5 % EtOH v CHCl_3). S. Kafka⁴⁰ uvádí b. t. 190 – 195 °C (benzen). IČ spektrum (cm^{-1}): 3274(m), 2978(m), 2946(w), 2916(w), 2876(w), 2836(w), 2566(w), 1895(w), 1856(w), 1810(w), 1722(s), 1697-1689(sb), 1673(s), 1614(m), 1594(m), 1584(m), 1527(sb), 1457(w), 1439(m), 1426(m), 1412(m), 1399(w), 1380(w), 1358(w), 1320(w), 1299(s), 1288(s), 1252(s), 1216(s), 1184(w), 1153(w), 1107(m), 1084(m), 1045(s), 985(w), 949(w), 911(s), 830(s), 795(s), 771(m), 753(s), 708(m), 678(m), 668(s), 584(w), 563(m), 547(w), 538-530(w), 443(m) cm^{-1} . Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3b**.

4-methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3c).

Bezbarvá krystalická látka, b.t. 190 – 196 °C (benzen), $R_f = 0,08$ (5 % EtOH v CHCl_3). V. Kašpárková³⁷ uvádí b.t. 189-196 °C (benzen).

3-methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3d).

Bezbarvá krystalická látka, B.t. 142 – 146 °C (benzen-cyklohexan 19:1), $R_f = 0,13$ (5 % EtOH v CHCl_3). V. Kašpárková³⁷ uvádí b.t. 137 - 140 °C (benzen).

IČ spektrum (cm^{-1}): 3422(w), 3330(s), 3087(w), 3027(w), 2983(w), 2943(w) 2896(w), 2840(w), 2571(w), 2098(w), 1892(w), 1718(s), 1681(s), 1584(m), 1479(s), 1454(m), 1435(m), 1406(w), 1369(m), 1354(m), 1305(m), 1287(s), 1259(w), 1214(m), 12%3(m), 1180(w), 1161(m), 1111(m), 1054(s), 982(m), 922(m), 911(w), 878(w), 828(m), 819(m), 760(s), 740(w), 720(s), 705(m), 650(m), 604(m), 547(m), 523(w), 514(w), 442(m). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3d**.

2-{{Oxo(phenyl)acetyl}amino}benzoová kyselina (3e).

Bezbarvá krystalická látka, b.t. 200- 202 °C (ethanol), $R_f = 0,18$ (5 % EtOH v CHCl_3). V literatuře²⁸ je uveden b.t. 200 °C. IČ spektrum (cm^{-1}) : 3238(s), 3187(w), 3176(w), 3072(s), 3060(s), 3022(s), 2884-2868(bs), 2716(m), 2647(m), 2565(m), 2504(w), 2363(w), 2341(w), 2242(w), 2088(w), 1695(s), 1669(s), 1603(s), 1650(s), 1521(s), 1466(w), 1451(m), 1410(s), 1318(w), 1265(s), 1171(s), 1150(m), 1104(w), 1090(m), 1049(w), 1028(w), 1000(m), 990(m), 961(w), 931(w), 882(s), 835(s), 819(w), 786(w), 774(w), 759(s), 744(m), 691(s), 679(w), 659(m), 608(w), 567(m), 498(m), 424(w), 412(w). Uvedené spektrum je identické se spektrem autentické sloučeniny **3e**.

2-[methyl(2-oxohexanoyl)amino]benzoová kyselina (3f).

Bezbarvá krystalická látka, b. t. 86 – 89 °C (cyklohexan), $R_f = 0,18$ (5 % EtOH v CHCl_3). S. Kafka⁴⁰ uvádí b. t. 78 – 80 °C (cyklohexan). IČ spektrum (cm^{-1}) : 3417(w), 3129(w), 3045(w), 2959(s), 2933(s), 2874(s), 2787(m), 2624(m), 2543(w), 2490(w), 2042(w), 1870(w), 1715(s), 1621(s), 1595(s), 1578(m), 1492(m), 1468(w), 1449(w), 1397(s), 1338(w), 1307(w), 1295(m), 1249(s), 1140(m), 1119(w), 1140(m), 1119(w), 1083(m), 1067(m), 1042(w), 1020(w), 1007(w), 993(w), 922(w), 909(w), 900(w), 808(m), 783(s), 735(w), 710(s), 683(s), 643(s), 587(m), 565(w), 544(w), 484(w), 430(w), 407(m).

2-{{Methyl[oxo(phenyl)acetyl]amino}benzoová kyselina (3g).

Bezbarvá krystalická látka, b. t. 145 – 146 °C (benzen-cyklohexan), $R_f = 0,21$ (5 % EtOH v CHCl_3), 0,05 (20% EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}) : 3116(m), 3061(s), 3032(w), 3005(w), 2759(m), 2591(m), 2525(w), 2460(w), 2364(w), 2009(w), 1983(w), 1962(w), 1905(w), 1864(w), 1720(s), 1680(s), 1620(s), 1595(m), 1577(m), 1492(m), 1449(m), 1402(m), 1385(w), 1322(w), 1313(w), 1304(w), 1292(w), 1272(m), 1248(s), 1237(s), 1222(s), 1182(m), 1163(m), 1143(m), 1082(s), 1055(m), 1038(w), 967(m), 859(m), 805(m), 781(s), 746(m), 716(s), 693(w), 682(w), 669(m), 641(m), 626(w), 565(m), 520(w), 489(w), 469(m), 435(w), 406(m).

5.4 Reakce 2-[[oxo(phenyl)acetyl]amino]benzoové kyseliny (**3e**) s konc. kys. sírovou

Postup A

Do 96% kyseliny sírové (10 ml) ochlazené na 12 °C byl po částech přidán edukt **3e** (199,8 mg; 0,742 mmol). Během 5 min se směs zbarvila špinavě žlutě. Teplota byla sledována teploměrem, směs se samovolně nezahřála. Ze směsi byly průběžně kapilárou odebírány vzorky, které byly ředěny chloroformem a zkoušeny pomocí TLC (chloroform-ethanol 19:1). Vzorek odebraný po 2 h od začátku reakce, stejně jako vzorky odebrané později, vykazoval hlavně skvrnu eduktu, minoritní fluoreskující skvrnu, která se shodovala se skvrnou autentické kyseliny anhranilové ($R_f = 0,35$), a další minoritní fluoreskující skvrnu ($R_f = 0,86$). Po 4 h od začátku reakce byla směs nalita na led (50 g). Vyloučená bílá sraženina byla odsáta na fritě, promyta 2 x 5 ml vody a jejím vysušením při 60 °C bylo získáno 198,3 mg (99,2 %) regenerované sloučeniny **3e**, b. t. 192 – 196 °C, identifikované pomocí TLC a IČ spektra. Filtrát reakční směsi byl extrahován chloroformem (3 x 5 ml). Extrakt po vysušení (Na_2SO_4) a filtraci poskytl odpařením na VRO pouze tenký nahnědlý film na stěnách baňky (cca 1 mg), který dle TLC byl tvořen hlavně eduktem. Rafinát byl zneutralizován pomocí NaHCO_3 a extrahován chloroformem. Extrakt neobsahoval žádnou látku detegovatelnou pomocí TLC.

Postup B

Do 96% kyseliny sírové (10 ml) vychlazené na 10 °C byl po částech přidán edukt **3e** (200 mg; 0,743 mmol). Během 5 minut reakční směs změnila barvu z čirého roztoku na tmavě žlutou. Z reakční směsi byl odebrán vzorek, rozmísen v chloroformu a zkoušen na TLC, kde byla patrná pouze skvrna eduktu. Reakční směs je při laboratorní teplotě týden ponechána na stole. Opět byl odebrán vzorek na TLC, stejně jako při použití postupu A byly přítomny 3 skvrny, výrazně převažovala skvrna eduktu. Směs byla nalita na 50 g ledu, vyloučená sraženina byla odsáta na fritě a promyta 2 x 5 ml vody. Získaná bílá práškovitá látka (164,8 mg; 82,4 %) byla dle TLC identická s eduktem (dle IČ se jedná o mírně znečištěný edukt) a vykazovala b.t. 191 – 195 °C. Filtrát reakční směsi byl extrahován chloroformem (4 x 10 ml) dokud se dle TLC vytřepává látka. Extrakt je sušen Na_2SO_4 , odpařením na VRO vznikl nahnědlý film (1,9 mg), dle TLC je přítomen edukt a kys. anthranilová. Neutralizací filtrátu reakční směsi NaHCO_3 do neutrální reakce na universálním pH papírku a extrakcí chloroformem již nebyla získána žádná látka.

Postup C

Do 96% H₂SO₄ (10 ml) vychlazené na 15 °C byl po částech přidán edukt **3e** (199,5 mg; 0,741 mmol), vznikl čirý roztok, který rychle změnil barvu na tmavě žlutou. Směs byla pod zpětným chladičem zahřívána na olejové lázni tak aby se teplota směsi pohybovala okolo 60 °C. Průběžně byly odebírány vzorky reakční směsi, rozmíchány v chloroformu a zkoušeny na TLC (chloroform-ethanol 19:1). Dle TLC byl zpočátku přítomen hlavně edukt, s reakčním časem postupně přibývala druhá skvrna s fialovou fluorescencí, která zůstala na startu. Po 5 h bylo zahřívání přerušeno a reakční směs byla nalita na 50 g ledu. Vytvořil se zákal, který byl odsát přes fritu. Zachycená pevná fáze šedobílé barvy byla promyta 5 ml vody, surová látka (171,3 mg; b.t. 98 – 151 °C) v sušárně změnila barvu na šedočernou, na TLC (CHCl₃-EtOH 19:1) je přítomna skvrna eduktu (R_f = 0,18), pravděpodobně kys.anthranilové (R_f = 0,34; fialová fluorescence) a neznámé látky (R_f = 0,88; fialová fluorescence). Filtrát reakční směsi byl extrahován chloroformem (20 x 5 ml), dokud se dle TLC vytřepávala látka, extrakt sušen Na₂SO₄, odpařen na VRO téměř do sucha a dále sušen pod vakuem při 50 °C 30 min. Odparek (21 mg; bezbarvý jemně krystalický film) obsahuje dle TLC pouze edukt **3e**. Filtrát byl dále extrahován ethyl-acetátem (8 x 5 ml), extrakt po vysušení Na₂SO₄ odpařen na VRO, vzniká téměř nepatrný odparek (cca 1 mg), který dle TLC obsahuje edukt **3e** a 3 další látky. Filtrát byl zneutralizován NaHCO₃ až do neutrální reakce na universálním indikátorovém papírku a vytřepáván nejprve chloroformem, pak ethyl-acetátem. Tentokrát se však žádná látka neextrahovala. Reakční směs byla odpařena na VRO, vzniká objemný bílý odparek anorganických solí (28 g). Odparek je po vysušení macerován horkým EtOH, suspenze zfiltrována, macerát odpařen na VRO do sucha. Bílý odparek (890,3 mg) je zřejmě tvořen anorganickou solí (krystaly ani při 350 °C netají ani nemění barvu, na TLC chloroform-ethanol 19:1 je přítomna jen velmi slabá fluoreskující skvrna na startu).

5.5 Hydrolýza 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové kyseliny (3a**) účinkem 20% HCl**

Postup A

Edukt **3a** (214,5 mg; 0,970 mmol) byl rozpuštěn ve směsi vody (4 ml) a ethanolu (16 ml). K čirému roztoku bylo postupně přidáno 18 ml HCl (37 %). Směs byla v kapkovité baňce míchána na magnetické míchačce 7 dní, protože vykazovala jistou opalescenci, byla odsáta na fritě a poté byla zfiltrována přes skládaný filtr. Žádnou pevnou

fázi se však nepodařilo zachytit. Reakční směs byla odpařena na VRO do sucha, hnědý odparek byl rozpuštěn v 10 ml ethanolu a ponechán pomalu krystalizovat na odparce (bez zahřívání, cca 50 kPa). Vyloučil se bílý prášek, který byl odsát na fritě a promyt 5 ml vody. Surový produkt (96,0 mg; b.t. 138 - 145 °C) byl překrystalizován z EtOAc. Krystalizovaná látka (84,5 mg; b.t. 145 – 147 °C) tvoří bílé krystalky, dle TLC se jedná pravděpodobně o kyselinu anthranilovou. Výtěžek čisté kyseliny anthranilové 50%.

Postup B

Edukt **3a** (212,0 mg; 0,958 mmol) byl rozpuštěn ve směsi vody (4 ml) a ethanolu (16 ml), poté bylo postupně přidáno 18 ml HCl (37 %) a směs byla v baňce se zpětným chladičem zahřívána na olejové lázni k varu. Směs byla zároveň míchána na magnetické míchačce. Průběh reakce je monitorován pomocí TLC (chloroform-ethanol 19:1), skvrna eduktu vymizela po 7 h varu pod refluxem. Zahřívání bylo zastaveno, reakční směs odpařena na VRO, vyloučil se nahnědlý viskózní olej. Roztíráním v horkém ethyl-acetátu (10 ml) vznikla suspenze, je přidán další EtOAc (70 ml) a pevná fáze je za horka rozpuštěna. Z homogenního roztoku se po zchlazení vylučuje vločkovitá bílá pevná fáze. Ta je odsáta na fritě. Získaný surový produkt (179,8 mg; b.t. 139 – 148 °C) byl překrystalizován z ethanolu. Krystalizovaný produkt (151,3 mg; 147 – 149 °C) je čistý dle TLC, Výtěžek čistého produktu 91 %.

V literatuře⁴⁸ je uveden b.t. kys. anthranilové 145 °C (ethanol).

5.6 2-(Fenylkarbonyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (5)

Edukt **3e** (500,2 mg; 1,86 mmol) byl rozpuštěn v 3,3 ml suchého pyridinu. Vznikl čirý, lehce nažloutlý roztok, který byl v ledové lázni se solí ochlazen na 0 °C. Po kapkách byl přidáván acetanhydrid (celkem 3,3 ml), teplota reakční směsi byla sledována teploměrem (k výraznějšímu vzrůstu teploty však nedošlo). Směs zůstala homogenní, po 20 min bylo přerušeno chlazení v ledové lázni a kapkovitá baňka s reakční směsí byla uchována při laboratorní teplotě na stole 4 dny. Směs ztmavla, zůstala však homogenní. Byla vylita do 10 ml destilované vychlazené (10 °C) vody. Vyloučil se čirý olej, který při roztírání skleněnou tyčinkou vykrytalizoval. Směs byla zfiltrována přes fritu, pevný zbytek promyt 2 x 5 ml vody. Surový produkt (455,7 mg; b.t. 118 – 135 °C), dle TLC znečištěný, byl rekrystalizován ze směsi cyklohexan-benzen 5:3. Jednou překrystalizovaný produkt (celkem 374,6 mg, b.t. 140 – 147 °C) obsahoval na TLC stále ještě nečistoty a byl

opětovně krystalizován z cyklohexanu. Dvakrát krystalizovaný produkt (celkem 337,0 mg; b.t. 148 – 149 °C) je čistý dle TLC. Výtěžek reakce 72 % teorie.

Bezbarvé jehlicovité krystaly, b. t. 148 – 149 °C (cyklohexan), $R_f = 0,92$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,85 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,72 (25 % EtOAc v benzenu). V literatuře²⁸ je uveden b.t. 149 °C. IČ spektrum (cm^{-1}) : 3324(w), 3238(w), 3190(w), 3154(w), 3069(m), 3015-3006(w), 2875(w), 2148(w), 2040(w), 1974(w), 1916(w), 1853(w), 1826(w), 1764(s), 1671(s), 1625(m), 1597(s), 1519(m), 1491(w), 1462(s), 1446(m), 1414(w), 1322(s), 1277(w), 1253(s), 1224(m), 1174(s), 1150(m), 1118 (w), 1106(w), 1077(w), 1037(m), 1006(s), 986(m), 940(w), 893(s), 849(w), 835(w), 803(w), 778(s), 760(w), 741(s), 691(s), 662(m), 615(w), 597(w), 575(w), 524(m), 479(w), 471(w), 418(w).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ (251,2) vypočteno: 71,71 %C, 3,61 %H, 5,58 %N; nalezeno: 71,65 %C, 3,59 %H, 5,34 %N.

5.7 1-Acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diony (6)

Obecný postup

Výchozí 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina **3** (500 mg) byla rozpuštěna v suchém pyridinu (3,3 ml) a roztok byl v ledové lázni se solí ochlazen přibližně na 0 °C. Za neustálého chlazení byl po kapkách přidáván acetanhydrid (celkem 3,3 ml). Teplota reakční směsi byla hlídána teploměrem, mírně stoupala (+10 °C). Homogenní reakční směs byla ještě hodinu ponechána v ledové lázni, poté byla uchována na stole při laboratorní teplotě 4 dny. Reakční směs zůstala homogenní, barva se změnila z čiré na oranžovou až temně červenou. Směs byla vylita na 15 g ledu, vznikl roztok, ve kterém třením tyčinkou popř. chlazením v lednici vykrytalizoval surový produkt. Ten byl odsát na fritě a promyt 2 x 10 ml vody. Surový produkt čistý dle TLC byl překrystalizován z cyklohexanu.

1-Acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion 6a. Výtěžek 76 %, bezbarvá krystalická látka, b.t. 107 – 108 °C (cyklohexan), $R_f = 0,77$ (10 % EtOH v CHCl_3), 0,81 (5 % EtOH v CHCl_3), 0,72 (25 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3510(m), 3203(w), 3075(s), 3019(w), 2982(w), 2937(w), 2948(w), 2917(w), 2854(w), 2093(w), 2042(w), 1996(w), 1962(w), 1929(w), 1870(w), 1768-1758(sb), 1721(w), 1670(m), 1620(s), 1603(s), 1575(m), 1475(m), 1467(m), 1441(w), 1372(m), 1335(w), 1320(m), 1270(s), 1249(w), 1223(w), 1203(s), 1157(m), 1119(m), 1061(s), 1035(m), 1061(m),

1035(m), 1010(m), 1002(w), 962(w), 931(w), 895(w), 878(w), 856(w), 839(m), 790(w), 773(s), 730(w), 702(w), 688(s), 670(w), 656(m), 624(s), 591(w), 574(w), 551(m), 534(w), 495(w), 483(w), 438(w).

Hmotnostní spektrum : 245(3) M⁺, 204(12), 203(100), 175(17), 148(65), 147(11), 146(25), 130(6), 120(14), 119(65), 118(5), 93(5), 92(17), 91(7), 90(39), 76(5), 64(11), 63(11), 56(13), 55(9), 50(5), 44(5), 43(54).

Pro C₁₃H₁₁NO₄ (245,2) vypočteno: 63,67 %C, 4,52 %H, 5,71 %N; nalezeno: 63,72 %C, 4,54 %H, 5,75 %N. .

1-Acetyl-3-ethyliden-7-methoxy-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion 6b. Výtěžek 80 %, bezbarvá krystalická látka, b.t. 107 – 116 °C (cyklohexan), $R_f = 0,93$ (10 % EtOH v CHCl₃), 0,82 (5 % EtOH v CHCl₃), 0,70 (25 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3503(w), 3201(w), 3099(w), 3077(m), 3038(w), 3010(w), 2974(s), 2939(s), 2917(m), 2839(m), 2615(w), 2214(w), 2037(w), 1923(w), 1759(s), 1718(w), 1667(m), 1617(s), 1603(m), 1570(w), 1494(s), 1468(m), 1456(w), 1437(m), 1373(m), 1341(s), 1293(m), 1271(m), 1257(s), 1240(s), 1217(s), 1169(m), 1119(m), 1061(s), 1043(s), 1024(s), 941(w), 906(m), 890(m), 795(w), 722(w), 696(m), 646(m), 621(m), 589(w), 621(m), 589(w), 570(m), 513(w), 499(w), 458(w), 430(w).

Hmotnostní spektrum : 275(15) M⁺, 234(13), 233(100), 205(14), 204(8), 190(13), 179(7), 178(51), 177(8), 176(20), 149(23), 134(6), 121(12), 120(28), 106(19), 77(9), 65(11), 63(10), 56(5), 55(11), 43(45).

Pro C₁₄H₁₃NO₅ (275,3) vypočteno: 61,09 %C, 4,76 %H, 5,09 %N; nalezeno: 60,97 %C, 4,73 %H, 5,00 %N.

1-Acetyl-3-ethyliden-8-methoxy-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion 6c. Výtěžek 62 %, bezbarvá krystalická látka, b.t. 139 - 140 °C (cyklohexan), $R_f = 0,87$ (10 % EtOH v CHCl₃), 0,69 (5 % EtOH v CHCl₃), 0,75 (25 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm⁻¹): 3502(w), 3080(m), 3016(m), 2989(m), 2953(m), 2920(m), 2852(s), 2704(w), 2643(w), 2089(w), 1921(m), 1766(s), 1756(s), 1673(m), 1607(s), 1571(m), 1494(s), 1470(w), 1462(w), 1450(m), 1375(m), 1353(s), 1290(s), 1244(m), 1203(s), 1184(w), 1213(w), 1203(w), 1184(m), 1121(w), 1106(w), 1065(m), 1027(s), 988(m), 962(w), 949(w), 927(w), 890(w), 869(m), 835(m), 715(m), 688(s), 646(m), 629(m), 592(w), 576(w), 452(w), 434(w).

Hmotnostní spektrum : 275(5) M^+ , 234(13), 233(100), 205(28), 204(5), 179(9), 178(64), 177(9), 176(26), 160(9), 150(13), 149(49), 122(12), 120(25), 107(5), 106(7), 77(10), 65(13), 63(11), 56(11), 55(10), 43(54).

1-Acetyl-3-ethyliden-9-methoxy-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion 6d. Výtěžek 51 %, žlutá krystalická látka, b.t. 104 - 107 °C (cyklohexan), $R_f = 0,89$ (10 % EtOH v $CHCl_3$), 0,85 (5 % EtOH v $CHCl_3$), 0,77 (25 % EtOAc v benzenu). IČ spektrum (cm^{-1}): 3223(w), 3088(w), 3007(s), 2942(s), 2840(m), 2606(w), 2550(w), 2130(w), 2048(w), 1945(w), 1870(w), 1846(w), 1759(s), 1753(s), 1670(m), 1618(s), 1597(m), 1561(w), 1487(s), 1449(w), 1437(m), 1371(m), 1330(s), 1296(w), 1277(s), 1240(w), 1190(s), 1173(w), 1125(m), 1107(m), 1081(m), 1058(s), 1026(s), 973(w), 947(w), 895(w), 856(w), 826(m), 761(s), 729(w), 705(m), 688(w), 660(m), 635(w), 588(w), 567(w), 526(w), 500(w), 480(w), 453(w).

Hmotnostní spektrum : 275(10) M^+ , 234(13), 233(100), 205(6), 204(14), 179(7), 178(48), 177(5), 176(17), 175(5), 160(6), 159(5), 150(5), 149(10), 148(8), 133(8), 121(32), 120(12), 119(6), 106(6), 105(7), 93(6), 92(9), 91(7), 77(16), 76(8), 65(11), 56(6), 55(14), 51(5), 43(59).

Pro $C_{14}H_{13}NO_5$ (275,3) vypočteno: 61,09 %C, 4,76 %H, 5,09 %N; nalezeno: 61,04 %C, 4,73 %H, 5,12 %N.

ZÁVĚR

Jako edukty pro přípravu látek **3** byly připraveny příslušné 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2a,c-f**. Bez komplikací a ve vysokém výtěžku pak byly převedeny oxidačním štěpením na 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoové kyseliny **3a-f**. Byl potvrzen předpoklad, že oxidace hydroxychinolonů **2** přebytkem kyseliny pentahydrogenjodisté v prostředí vody a ethanolu při pokojové teplotě poskytuje vysoké výtěžky sloučenin **3**. Dále bylo zjištěno, že použití jodistanu sodného neposkytuje prakticky žádné výhody, výtěžky preparací provedených jodistanem byly ve většině případech nižší a reakční doby delší. Bylo potvrzeno, že hydrolyzou látky **3a** v kyselém prostředí dochází ke vzniku kyseliny anthranilové **4**. Látka **3e** s koncentrovanou kyselinou sírovou za pokojové teploty nereagovala ani po 7 dnech, při zahřívání směsi se však pravděpodobně rozložila. Cyklizací připravených kyselin **3** účinkem acetanhydridu v pyridinu byly úspěšně převedeny látky **3a-d** na 1-Acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-diony **6a-d**. Z látky **3e** za stejných podmínek vznikal 2-(Fenylkarbonyl)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on **5**. Testy antimikrobiální aktivity, jejichž provedení bylo zadáno fakultativně nebyly vzhledem k velkému množství chemických preparací realizovány.

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. Experimentální údaje preparací kyselin 3	16
--	----

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac Acetyl.

Et Ethyl.

5-HT 5-Hydroxytryptofan. (serotonin)

IČ Infračervená spektroskopie.

TLC Chromatografie na tenké vrstvě.

VRO Vakuová rotační odparka.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Malaprade, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, 43, s. 683-696; *Chem. Abstr.* **1928**, 22, 28855.
- ² Malaprade, L. *Compt. Rend.* **1928**, 186, s. 382-384; *Chem. Abstr.* **1928**, 22, 11216.
- ³ McMurry, *Organická chemie*. 1. vyd. Brno : VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8.
- ⁴ Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1974**, s. 229 – 272.
- ⁵ Buist G. J., Hipperson W. C. P., Lewis J. D. *J. Chem. Soc.* **1969**, s. 307 – 312; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 51072.
- ⁶ Wolfrom, M. L.; Bobbit, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, s. 2489 – 2493.
- ⁷ Fatiadi, A. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, s. 2903 - 2904.
- ⁸ Fatiadi, A. J. *J. Res. Nat. Bur. Stand.* **1968**, 72, s. 341; cit. podle ref.⁴.
- ⁹ Ewans, T. W.; Dehn, W. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1930**, 52, s. 3647 - 3649.
- ¹⁰ Dolby, L. J.; Booth, D. L. *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, 88, s. 1049 - 1051.
- ¹¹ Johnson, C. R.; Keiser, J. E. *Org. Synth.* **1966**, 46, s. 78 - 80.
- ¹² Leonard, N. J.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, s. 282 - 284.
- ¹³ Cinquini, M.; Colonna, S.; Giovini, R. *Chem. Ind.* **1969**, s. 1737; *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 54937.
- ¹⁴ Neuenhaus, W.; Budzikiewicz, H.; Korth, H.; Pulverer, G. *Z. Naturforsch.* **1979**, B 34, 313 - 315.
- ¹⁵ Dreyer, D. L. *Phytochemistry* **1980**, 19, 941 - 944.
- ¹⁶ Nunes, F. M.; Barros-Filho, B. A.; Oliveira, M. C. F. de; Mafezoli, J.; Andrade-Neto, M.; Mattos, M. C. de; Silveira, E. R.; Pirani, J. R. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 180 - 183.
- ¹⁷ Nesmelova, E. F.; Bessonova, I. A.; Yunusov, S. Yu. *Khim. Prir. Soedin.* **1982**, 18, 532 - 533.
- ¹⁸ Sheriha, G. M.; Abouamer, K.; Elshantaiwi, B. Z.; Ashour, A. S.; Abed, F. A.; Alhallaq, H. H. *Phytochemistry* **1987**, 26, 3339 - 3342.
- ¹⁹ Al-Rehaily, A. J.; Al-Howiriny, T. A.; Ahmad, M. S.; Al-Yahya, M. A.; El-Feraly, F. S.; Hufford, C. D.; McPhail, A. T. *Phytochemistry* **2001**, 57, 597 - 602.
- ²⁰ Wu, T.-S.; Leu, Y.-L.; Chan, Y.-Y.; Lin, F.-W.; Li, C.-Y.; Shi, L.-S.; Kuo, S.-C.; Chen, C.-F.; Wu, Y.-C. *Phytochemistry* **1998**, 49, 1467 - 1470.
- ²¹ Malle, E.; Stadlbauer, W.; Ostermann, G.; Hofmann, B.; Leis, H. J.; Kostner, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 137 - 142.
- ²² Prisyazhnyuk, P. V.; Patratii, V. K.; Prodanchuk, N. G.; Tashchuk, K. G.; Fedoryak, S. D. *Khim.-Farm. Zh.* **1984**, 18, 440 - 444.
- ²³ Ukrainets, I. V.; Taran, S. G.; Evtifeeva, O. A.; Gorokhova, O. V.; Filimonova, N. I.; Turov, A. V. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1995**, 204 - 207.
- ²⁴ Seong, C. M.; Park, W. K.; Park, C.M.; Kong J. Y.; Park N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 738 – 743.
- ²⁵ Kafka, S.; Košmrlj, J.; Klásek, A.; Pevec, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 90-93 a tam uvedené citace.
- ²⁶ Andreichikov, Yu. S.; Krylova, I. V. *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 2212-2216.
- ²⁷ Lingens, F.; Sproessler, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 169-179.
- ²⁸ Rabilloud G., Sillion B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 2682-2686.
- ²⁹ Freed, J. D.; Hart, D. J.; Magomedov, N. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 839-852.

-
- ³⁰ Suter, P. J.; Turner, W. B. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2240-2242.
- ³¹ Kimura, Y.; Inoue, T.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 2213-2214.
- ³² Niederer, D.; Tamm, C.; Zürcher, W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3997-4000.
- ³³ Tezuka, Y.; Huang, Q.; Kikuchi, T.; Nishi, A.; Tubaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2612-2617.
- ³⁴ Audin, P.; Sarciron, M. E.; Paris, J.; Petavy, A. F. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1992**, *27*, 285-289.
- ³⁵ Sircar, I.; Winters, R. T.; Quin, J.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Panek, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1735-1745.
- ³⁶ Bigham, E. C.; Mallory, W. R.; Hodson, S. J.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Smith, G. K. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1289-1307.
- ³⁷ Chakraborty, K.; Devakumar, C. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7899-7907.
- ³⁸ Chen, B.; Zhou, P.; Davis, F. A.; Ciganek, E. *Org. React.* **2003**, *62*.
- ³⁹ Stadlbauer, W.; Kappe, T. *Zeit. Naturfor.* **1982**, *37*, s. 1196 – 1200..
- ⁴⁰ Kafka, S. *Nepublikované výsledky*.
- 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. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1994**, s. 673 – 678.
- ⁴² Cooke, R. G.; Hayens, H. F. *Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, s. 273 – 276.
- ⁴³ McCorkindale, N.J. *Tetrahedron* **1961**, *14*, s. 223 – 229.
- ⁴⁴ Stadlbauer, W.; Laschober, R.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. *Mon. Chem.* **1992**, *6*, s.617 – 636.
- ⁴⁵ Stadlbauer, W.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Witoszynskyj, T., Kappe, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, s. 1535 – 1540.
- ⁴⁶ Kafka, S.; Kovar, M.; Klasek, A.; Kappe, T. *J. Heter. Chem.* **1996**, *33*, s. 1977 – 1982.
- ⁴⁷ Kašpárková, V. *Nepublikované výsledky*.
- ⁴⁸ Hayduck. *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1874**, s. 352.