

# **Základní studium hydrolýzy, alkoholýzy a aminolýzy 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů**

Bc. Martin Kučera

---

Diplomová práce  
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav chemie  
akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Martin Kučera**  
Osobní číslo: **T11713**  
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Základní studium hydrolýzy, alkoholýzy a aminolýzy  
1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracujte literární studii na dané téma.
2. Připravte alespoň dva 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-diony postupem vycházejícím z anilinů a substituovaných malonátů přes 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoové kyseliny.
3. Provedte pokusy, při kterých budou 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-diony podrobeny působení zředěné minerální kyseliny. Izolujte a identifikujte produkty, případně se pokuste optimalizovat reakční podmínky pro vznik určitých produktů.
4. Vybraný 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dion podrobte působení methanolu v zásaditém a v kyselém prostředí, izolujte a identifikujte produkty.
5. Vybraný 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dion podrobte působení butylaminu, izolujte a identifikujte produkty.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] McMurry J.: **Organická chemie. VUTIUM, Brno 2007.**

[2] Proisl K.: **Bakalářská práce. FT UTB, Zlín 2009.**

[3] Proisl K.: **Diplomová práce. FT UTB, Zlín 2011.**

[4] **Kopie článků z chemických časopisů poskytnuté vedoucím práce.**

[5] **Databáze Reaxys a SciFinder.**

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

Datum zadání diplomové práce: **8. února 2013**

Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2013**

Ve Zlíně dne 8. února 2013

  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
*děkan*



  
prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.  
*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: ..... KUCERA MARTIN .....

Obor: ..... CHTP-BIO .....

## 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 <sup>1)</sup>;
- 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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 <sup>3)</sup> 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 ..... 4. 5. 2013 .....

.....  


<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>2)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

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

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

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

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

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výtěžku 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 výtěžku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## ABSTRAKT

Čtyřstupňovou metodou byla připravena série 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů. Syntéza benzylidenového derivátu se od výchozího chinolindionu nedařila. Místo příslušné 2-oxoacylanthranilové kyseliny byla získána sodná sůl a ne zcela identifikované chemické individuum. Jiný preparát považovaný za kyselinu *N*-(2-oxo-3-fenylpropionyl)anthranilovou, byl zřejmě znečištěn  $\beta$ -jod derivátem příslušné kyseliny a při podrobení účinku acetanhydridu v pyridinu nevznikal zamýšlený 1-acetyl-3-benzyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dion a byla získána neočekávaná kvartérní sůl. Při zkoumání reaktivity titulních sloučenin bylo dokázáno, že kyselce katalyzovanou hydrolyzou vznikaly příslušné kyseliny odlišné od sloučenin publikovaných v literatuře. Methanolýza vybraného benzoxazepindionu poskytla pouze produkty hlubší degradace. U reakcí ethylidenové titulní sloučeniny s butylaminem docházelo ke štěpení oxazepinového kruhu za vzniku esteru a odlišných amidů. Podrobením jedné z titulních sloučenin účinku triethylaminu v methanolu vznikl neobvyklý pyrrolidinový derivát.

Klíčová slova: 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion, transacetylace, cyklodehydratace, 2-{[2-(acetyloxy)akryloyl]amino}benzoová kyselina, *N*-butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamid, aldolizace.

## ABSTRACT

A series of 1-acetyl-3-alkylidene-4,1-benzoxazepin-2,5-diones was prepared by well known four-stage method from quinolinones. Synthesis of benzylidene derivative was not successful. Instead of 2-oxoacetyl anthranilic acid was obtained sodium salt and not fully identified chemical individual. Another specimen considered N-(2-oxo-3-phenylpropanoyl)anthranilic acid was apparently contaminated by  $\beta$ -iodo derivative of the appropriate acid and subjecting the effect of acetic anhydride in pyridine did not provide 1-acetyl-3-benzylidene-4,1-benzoxazepine-2,5-dione but an unexpected quaternary salt was obtained. During examining of reactivity of the title compounds was demonstrated that acid-catalyzed hydrolysis formed corresponding acids which were different from compounds described in the literature. Methanolysis of selected benzoxazepindione only provided a deeper degradation. The reaction of ethylidene title compound with butylamine split oxazepine ring to form an ester and different amides. Subjecting one of the title compounds by reaction with triethylamine in methanol was created an unusual pyrrolidine derivative.

Keywords: 1-acetyl-3-alkylidene-4,1-benzoxazepin-2,5-(1*H*,3*H*)dione, transacetylation, cyclodehydration, 2-{[2-(acetyloxy)acryloyl]amino}benzoic acid, *N*-butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamide, aldolization .

Při této příležitosti bych rád poděkoval vedoucímu mé diplomové práce, panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi CSc., za milý a obětavý přístup, odbornou poradu, pomoc a podporu při práci v laboratoři a čas věnovaný nad závěrečnou prací.

Poděkování náleží i panu prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljublaně za provedení NMR měření a komentář k výsledkům analýz.

Dále bych chtěl moc poděkovat kolegům z laboratoře, především Ing. Karlu Proislovi, který mi velkou měrou pomáhal s experimenty, okomentováním výsledků mé studie a též mne obohatil o praktické poznatky z organické chemie. Děkuji velice též paní laborantce Haně Geržové za podnětné rady a připomínky a také všem z Ústavu chemie za příjemné pracovní prostředí. Nemalou měrou se o podporu zasloužila rodina a přátelé, kterým tímto vzdávám velký dík.

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



## OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>10</b>
<b>I</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Literární část</b> .....	<b>12</b>
2.1	Metody přípravy 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů.....	12
2.2	Studie NMR spekter 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů.....	16
2.3	Výskyt v přírodě a biologické účinky 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů.....	16
2.4	Reaktivita a syntetické využití 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů.....	17
<b>II</b>	<b>Praktická část</b> .....	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Diskuse</b> .....	<b>24</b>
3.1	Úvod do diskuse.....	24
3.2	Příprava výchozích látek.....	25
3.3	Pokus o přípravu 2-[(2-oxo-3-fenylpropionyl)amino]benzoové kyseliny (3d) a 1-acetyl-3-benzyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionu (4d).....	29
3.4	Hydrolýza sloučenin 4a,b účinkem zředěné kyseliny sírové v dioxanu.....	32
3.5	Hydrolýza sloučeniny 4b účinkem methanolické kyseliny sírové.....	34
3.6	Podrobení sloučeniny 4b účinku butylaminu v methanolu.....	36
3.7	Reakce sloučeniny 4b s butylaminem v prostředí dioxanu.....	37
3.8	Konverze sloučeniny 4b v prostředí triethylaminu.....	38
<b>4</b>	<b>Experimentální část</b> .....	<b>40</b>
4.1	4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony (1a-g).....	40
4.2	3-Hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony (2a-d).....	42
4.3	2-(2-Oxoacylamino)benzoové kyseliny (3a,b).....	44
4.4	Reakce chinolindionu 2d s jodistanem sodným.....	45
4.5	1-Acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diony (4a,b,h).....	45
4.6	1-[(E)-(3a-Methyl-1,5-dioxo-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a][3,1]benzoxazin-2(1H-yliden)(fenyl)methyl)pyridinium jodid (7).....	47
4.7	Reakce sloučeniny 4a se zředěnou kyselinou sírovou v dioxanu.....	47
4.8	2-[[2Z]-2-[(Acetyloxy)but-2-enoyl]amino}benzoová kyselina (8b).....	48
4.9	Reakce sloučeniny 4b s methanolvým roztokem kyseliny sírové v dioxanu.....	49
4.10	Reakce sloučeniny 4b s butylaminem.....	50
4.11	Methyl-2-{2-[(2-methoxykarbonylfenyl)karbamoyl]-2,4-dihydroxy-4-ethyl-3-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl}benzoát (14).....	52
	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>54</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>55</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>56</b>
	<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>57</b>
	<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	<b>58</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>63</b>

## 1 ÚVOD

Na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně je dlouhodobě prováděn výzkumu reaktivity a syntetického využití 3-substituovaných 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů, získávaných kondenzací esterů substituovaných malonových kyselin s aniliny, a z nich připravovaných 3-substituovaných 3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Jedním z výsledků tohoto výzkumu je synteticky využitelný a na provedení nenáročný přístup k početné sérii kyselin 2-[(2-oxoacyl)amino]benzoových neboli kyselin *N*-( $\alpha$ -ketoacyl)anthranilových oxidačním otevřením pyridinového kruhu v molekulách zmíněných chinolindionů účinkem kyseliny pentahydrogenjodisté nebo jodistanu sodného.

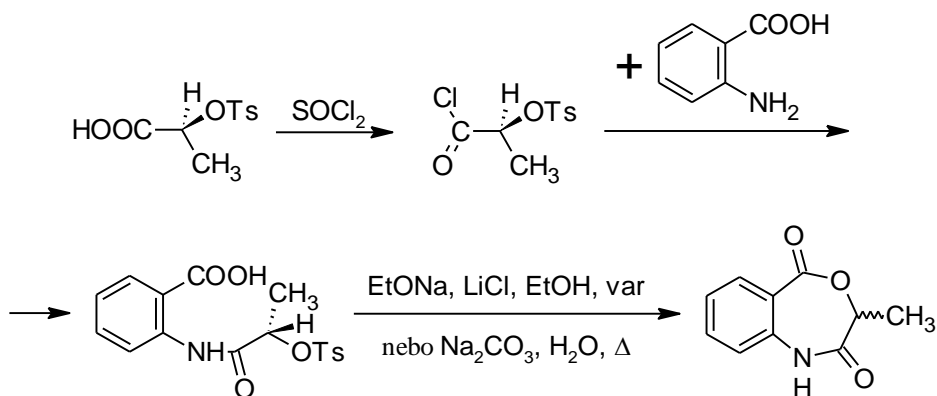
*N*-( $\alpha$ -Ketoacyl)anthranilové kyseliny jsou sloučeniny zajímavé z hlediska jejich využití k syntézám různých typů sloučenin. Jedním z nich jsou v názvu této práce uvedené a v literatuře jen v ojedinělém případě popsané 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-diony, které jsou, jak ukazují dosavadní poznatky z výzkumu na Ústavu chemie, obecně dostupné reakcí 2-[(2-oxoalkanoyl)amino]benzoových kyselin nesubstituovaných na atomu dusíku a v poloze 3 alkanoylového řetězce s acetanhydridem v pyridinu. Cílem této práce je přispět k poznání chemických vlastností titulních sloučenin.

## TEORETICKÁ ČÁST

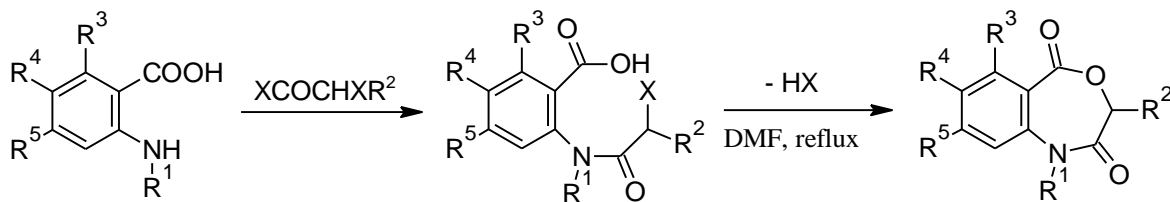
## 2 LITERÁRNÍ ČÁST

### 2.1 Metody přípravy 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů

Pokud je mi známo, poprvé byl vznik derivátu 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu popsán v roce 1936 v práci,<sup>1</sup> zabývající se studiem Waldenova zvratu při substitučních reakcích kyseliny  $\alpha$ -tosyloxypropionové. L-(–)-Isomer uvedené kyseliny byl reakcí s thionylchloridem převeden na chlorid, z něhož byl reakcí s kyselinou anthranilovou připraven L-(–)- $\alpha$ -tosyloxy-*N*-(*o*-karboxyfenyl)propionamid, a jeho sodná sůl varem v ethanolu za katalýzy chloridem lithným nebo zahříváním ve vodném roztoku uhličitanu sodného přechází na údajně opticky nečistý levotočivý 3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion.<sup>1</sup>

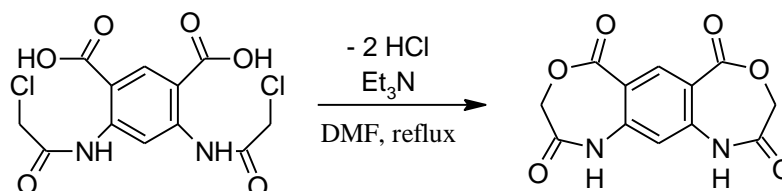


Nesubstituovaný 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion i jeho deriváty byly připraveny dvoustupňovým postupem z anthranilových kyselin.<sup>2-12</sup> Nejprve byly jejich reakcí s  $\alpha$ -halogenacylhalogenidy, buď v diethyletheru v přítomnosti pyridinu<sup>2-5,10</sup> nebo v dimethylformamidu bez přidání báze,<sup>2-4,6,8-12</sup> připraveny odpovídající *N*-( $\alpha$ -halogenacyl)anthranilové kyseliny. Tyto halogenkyseliny pak cyklizovaly na 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-diony za eliminace halogenovodíku, většinou v dimethylformamidu za varu.<sup>2-5,8-10</sup> Jiné metody cyklizace spočívaly v zahřívání roztoku halogenkyseliny ve směsi isopropylalkoholu s vodným roztokem hydroxidu sodného<sup>6,11</sup> nebo ve směsi dimethylformamidu s vodným roztokem hydroxidu sodného<sup>6,7,11,12</sup>.



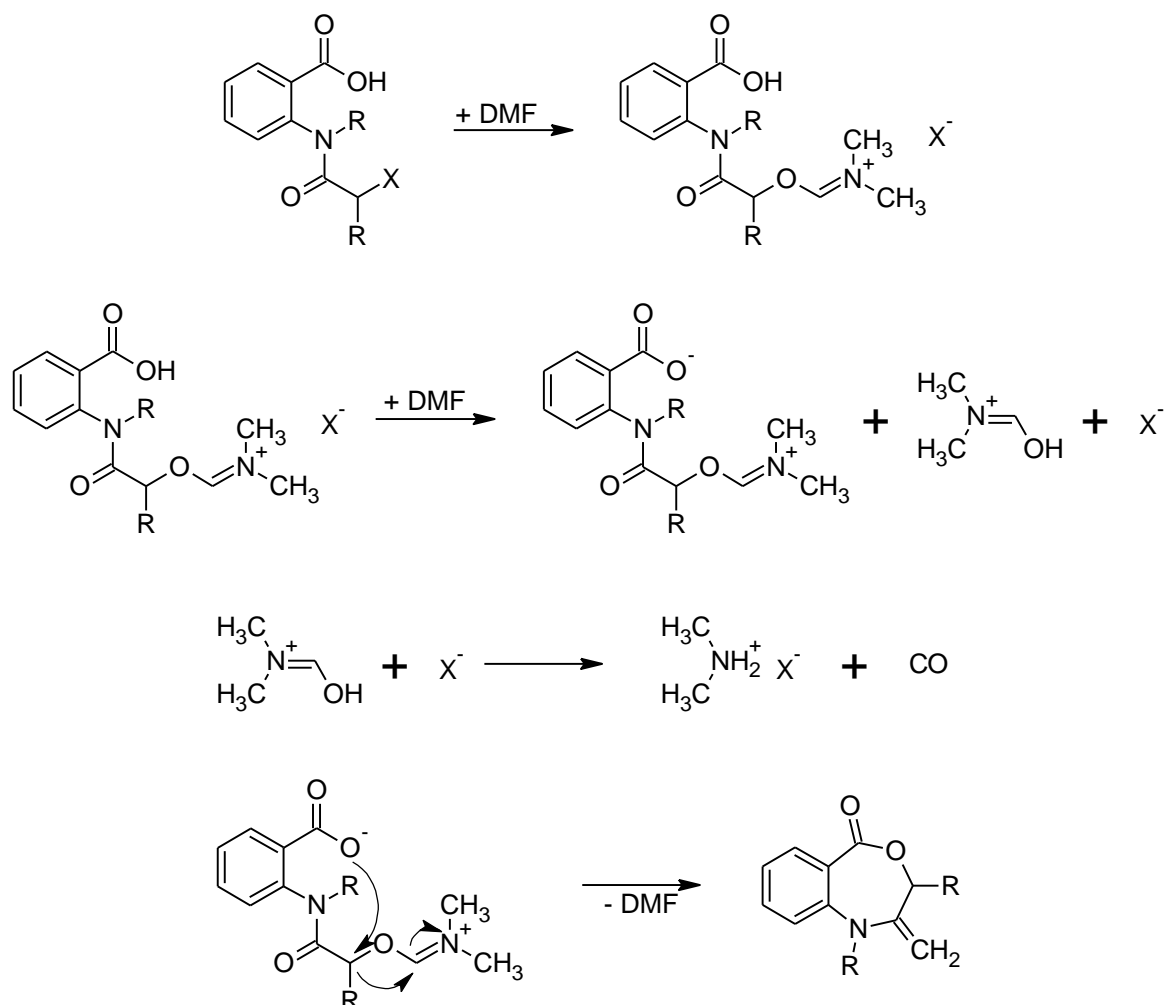
X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Literatura
Cl	H	H	H	H	H	2,4,6,10,11
Br	H	H	H	H	H	2,10
Cl	H	H	H	Cl	H	2,10
Br	H	H	H	F	H	7,12
Cl	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	2,10
Cl	H	H	Cl	H	H	6,11
Cl	H	H	Br	H	H	11
Br	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2,4,8,10
Br	H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	2,10
Br	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	2,8,10
Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3,4,9,10
Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	3,9,10
Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	3,9,10
Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4,9,10
Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	3,9,10
Cl	Ph	H	H	H	H	3,5,9,10
Br	Ph	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,5,9,10

Obdobně, varem v dimethylformamidu s triethylaminem, byla 4,6-bis[(chloracetyl)amino]benzen-1,3-dikarboxylová kyselina (připravená reakcí dihydrochloridu kyseliny 4,6-diaminobenzen-1,3-dikarboxylové s chloracetylchloridem a pyridinem v benzenu) převedena na 1*H*,5*H*-[1,4]oxazepino[6,5-*h*][4,1]benzoxazepin-2,5,7,10(3*H*,9*H*,11*H*)-tetron.<sup>13</sup>



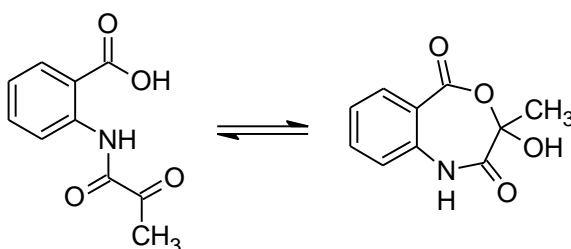
Pro cyklizaci v dimethylformamidu byl navržen mechanismus<sup>5</sup> spočívající v tom, že jedna molekula dimethylformamidu substitucí halogenidového aniontu tvoří se substrátem kation, z něhož se uvolní proton karboxylové skupiny, a ze vzniklého amfiontu

se intramolekulární substituční reakcí vytvoří molekula 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu za současného uvolnění molekuly dimethylformamidu. Na druhou molekulu dimethylformamidu se aduje proton za vzniku *N*-(hydroxymethyliden)-*N*-methylmethanaminiového kationtu, který se pak rozkládá na dimethylamoniový kation a molekulu oxidu uhelnatého.<sup>5</sup> Dimethylformamid tedy účinkuje jednak jako katalyzátor a jednak jako akceptor halogenovodíku.<sup>5</sup>

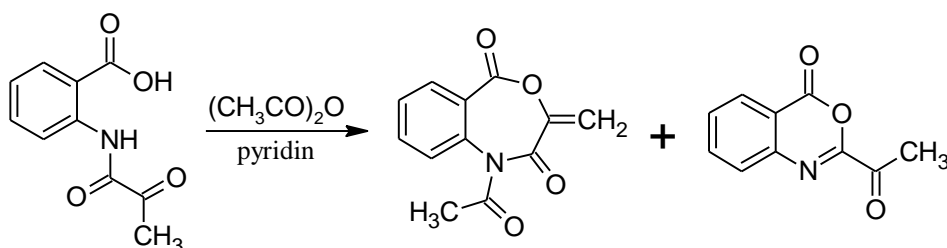


Němečtí autoři<sup>14</sup> v souvislosti se studiem biosyntézy kyseliny anthranilové studovali UV spektrum jejího předpokládaného přírodního prekursoru, kyseliny pyruvoylanthranilové. Pozorovali, že absorpční maxima jejího čerstvě připraveného roztoku v methanolu při 312  $\mu\text{m}$  a 329  $\mu\text{m}$  se během 12 minut přesunula na vlnové délky 306  $\mu\text{m}$  a 245  $\mu\text{m}$  a že spektra změřená v různých časech uvedeného intervalu mají isosbestické body, což ukazuje, že po rozpuštění kyseliny pyruvoylanthranilové v ethanolu probíhá v roztoku chemická reakce.<sup>14</sup> Usoudili, že uvedená kyselina tvoří hydroxylakton, tedy 3-hydroxy-3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion.<sup>14</sup> Hydroxylakton nebyl

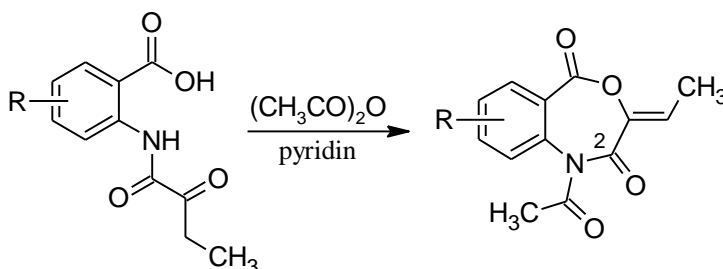
izolován. Odpařením methanolu z roztoku se regeneruje kyselina pyruvoylanthranilová, která po opětovném rozpuštění v methanolu vykazuje stejné posouvání absorpčních maxim, jako po prvním rozpuštění. Podle integrálů signálů methylové skupiny v NMR spektru jsou pyruvoylanthranilová kyselina a hydroxylakton po dosažení rovnováhy v roztoku zastoupeny v poměru 68 : 32.<sup>14</sup>



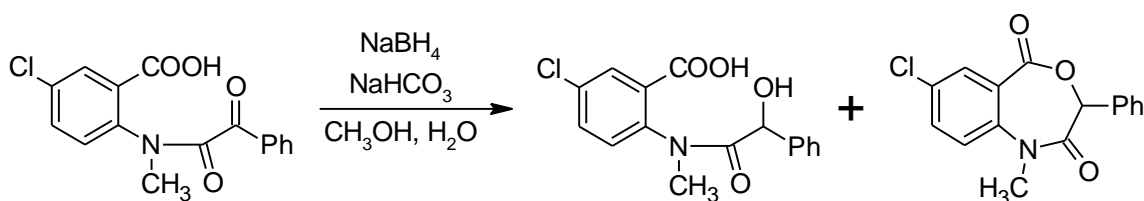
Reakcí kyseliny pyruvoylanthranilové s acetanhydridem v pyridinu se tvoří 1-acetyl-3-methyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion jako hlavní produkt a 2-acetyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on jako produkt vedlejší.<sup>14</sup> První z nich musí vznikat z výše uvedeného hydroxylaktonu dehydratací a acetylací na atomu dusíku.<sup>14</sup>



Analogicky ze čtyř *N*-( $\alpha$ -ketobutyryl)anthranilových kyselin připravil Ing. Proisl<sup>15</sup> sérii odpovídajících (3*Z*)-1-acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů. Konfigurace *Z* na exocyklické dvojně vazbě byla u sloučeniny nesubstituované na benzenovém kruhu potvrzena velikostí interakční konstanty <sup>3</sup>*J*(C2, =CH), která je 3.8 Hz.<sup>16</sup>

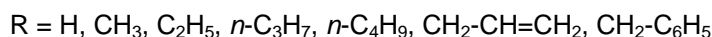
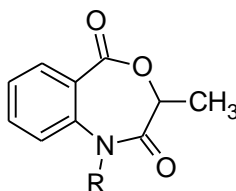


Redukcí kyseliny 5-chlor-*N*-methyl-*N*-[oxo(fenyl)acetyl]anthranilové tetrahydrido-boritanem sodným byl spolu s kyselinou 5-chlor-*N*-methyl-*N*-[hydroxy(fenyl)acetyl]anthranilovou jako vedlejší produkt připraven také její lakton, tj. 7-chlor-1-methyl-3-fenyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion.<sup>17</sup>



## 2.2 Studie NMR spekter 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů

Byla publikována studie  $^{13}\text{C}$ -NMR spekter sedmi 3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů vzájemně se lišících substitucí na atomu dusíku.<sup>18</sup>



Autoři shledali, že chemické posuny některých signálů  $^{13}\text{C}$  sloučeniny nesubstituované na atomu dusíku se liší od posunů příslušných signálů skeletálních atomů substituovaných sloučenin o 1 až 4 ppm, zatímco mezi vlivy substituentů na chemické posuny skeletálních atomů není žádný významný rozdíl.<sup>18</sup>

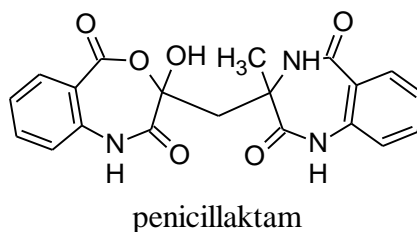
V protonových spektrech výše uvedených *N*-substituovaných 3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů, s výjimkou *N*-allylderivátu, se v důsledku centra chiralitě na C3 oxazepinového kruhu projevuje diastereotopie protonů methylenové skupiny vázané na atomu dusíku.<sup>19</sup> Slaběji vykazují diastereotopii také protony vázané na C2 propylové a butylové skupiny.<sup>19</sup>

## 2.3 Výskyt v přírodě a biologické účinky 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů

Zřejmě teprve v roce 2012 byla v chemické literatuře zveřejněna první a dosud jediná zpráva<sup>20</sup> o jedné přírodní sloučenině se strukturou 4,1-benzoxazepin-2,5-dionu v molekule. Tato, do té doby nepopsaná sloučenina, autory nazývaná penicillaktam, jejíž systematický chemický název je 3-hydroxy-3-[(3-methyl-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-



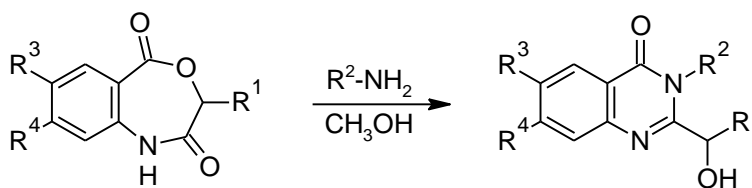
1,4-benzodiazepin-3-yl)methyl]-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion, byla izolována z plísně *Penicillium* sp. F11 získané z hlubokého moře.<sup>20</sup>



V belgickém patentu<sup>2</sup> z roku 1963 se uvádí, že 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-diony vykazují diuretický účinek. U *N*-alkylderivátů byl zjištěn protinádorový účinek.<sup>25</sup>

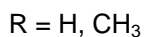
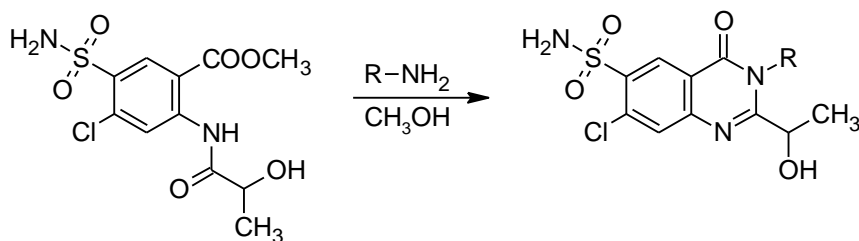
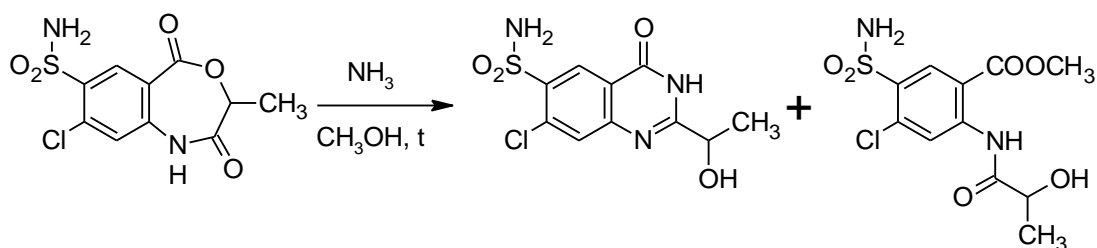
## 2.4 Reaktivita a syntetické využití 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů

Působením amoniaku, methylaminu nebo hydrazinu na *N*-nesubstituované 4,1-benzoxazepin-2,5-diony byla připravena série 2-(1-hydroxyalkyl)chinazolin-4(3*H*)-onů.<sup>4</sup>



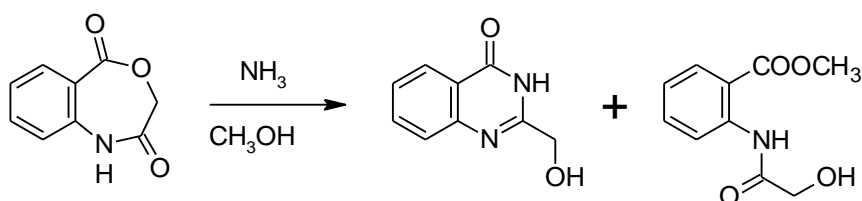
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Literatura
H	H	H	H	4,10
H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	10
H	H	Cl	H	10
H	CH <sub>3</sub>	H	H	4,10
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	10
H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	10
H	NH <sub>2</sub>	H	H	4
CH <sub>3</sub>	H	H	H	4,10
CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	8
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4,10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	10
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	4,8,10
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	10

Účinkem amoniaku na 8-chlor-3-methyl-2,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-7-sulfonamid v horkém methanolu vznikla směs, z níž byl vedle příslušného derivátu chinazolin-4-onu izolován methylester kyseliny 4-chlor-*N*-laktyl-5-sulfamoylanthranilové, který byl následně reakcí s amoniakem nebo s methylaminem převeden na odpovídající derivát 2-(1-hydroxyethyl)chinazolin-4(3*H*)-onu.<sup>10</sup>

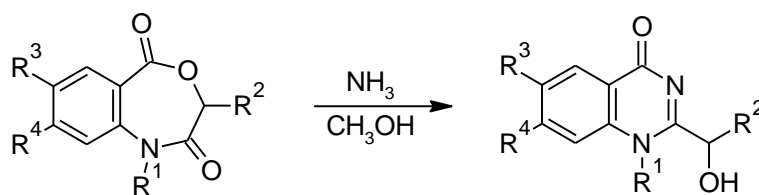


7-Chlor-2-(1-hydroxyethyl)-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-sulfonamid je údajně využitelný jako diuretikum a hypotensivum.<sup>10</sup>

Jiní autoři připravili účinkem amoniaku na nesubstituovaný 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion odpovídající derivát chinazolin-4-onu jako vedlejší produkt (16 %), zatímco hlavním produktem (31 %) byl methyl-*N*-glykolylanthranilát.<sup>21</sup> U krystalu naposled uvedeného esteru byla rentgenovou difrakční analýzou stanovena krystalografická data.<sup>21</sup>

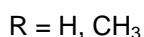
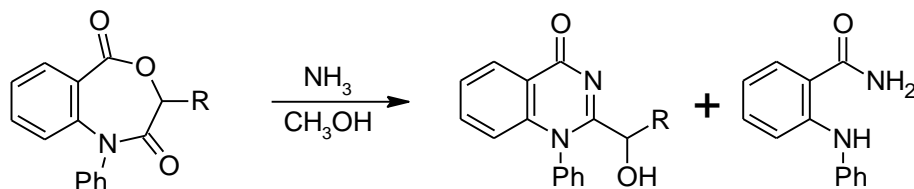


*N*-Substituované 4,1-benzoxazepin-2,5-diony byly reakcí s amoniakem převedeny na 2-(1-hydroxyalkyl)chinazolin-4(1*H*)-ony.<sup>4,9</sup>

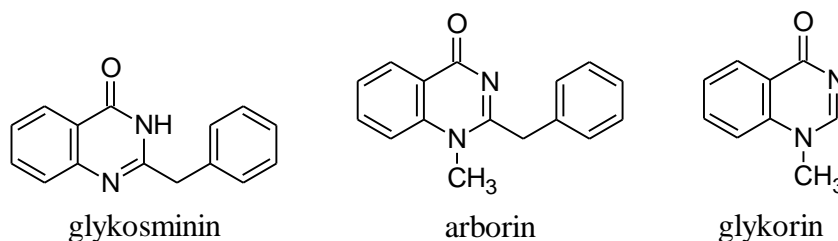


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Literatura
CH <sub>3</sub>	H	H	H	4,9,10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4,9,10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	9
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	9,10
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	9,10
CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	10
CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	10

Z *N*-fenyl-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů vzniká reakcí s amoniakem v methanolu hlavně *N*-fenylanthranylamid, 2-(1-hydroxyalkyl)-1-fenylchinazolin-4(1*H*)-ony jsou jen minoritní produkty.<sup>5</sup>

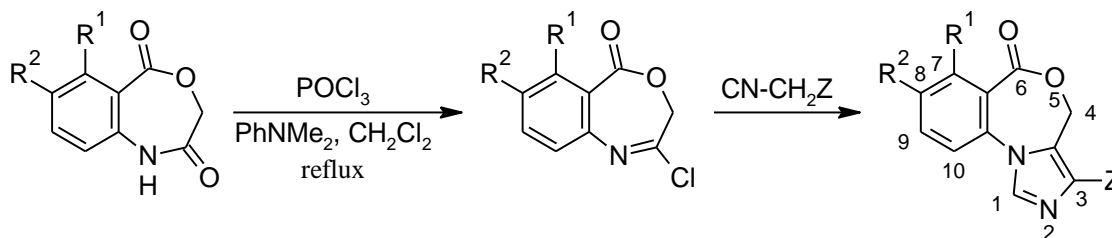


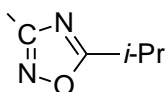
Chinazolin-4-ony, které byly ze 4,1-benzoxazepin-2,5-dionů připraveny, jsou strukturně velmi blízké alkaloidům, jako jsou například glykosminin<sup>22</sup>, arborin<sup>23,24</sup> a glykorin<sup>22</sup> izolované z listů v Indii rostoucích keřů *Glycosmis arborea* (*Rutaceae* – routovité).



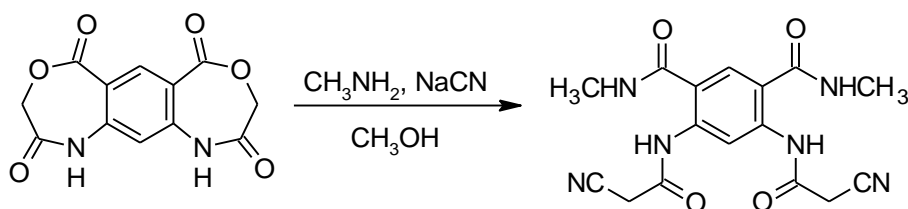
Reakcí s trichloridem-oxidem fosforečným byly 4,1-benzoxazepin-2,5-diony převedeny na 2-chlor-4,1-benzoxazepin-5(3*H*)-ony, ze kterých pak byly reakcí

s isokyanoacetonitrilem<sup>6</sup>, s ethyl-isokyanoacetátem<sup>7,12</sup> nebo s 3-(isokyanomethyl)-5-isopropyl-1,2,4-oxadiazolem<sup>11</sup> připraveny příslušné deriváty 6-oxo-4*H*,6*H*-imidazo[1,5-*a*][4,1]benzoxazepinu s příslušným substituentem v poloze 3.

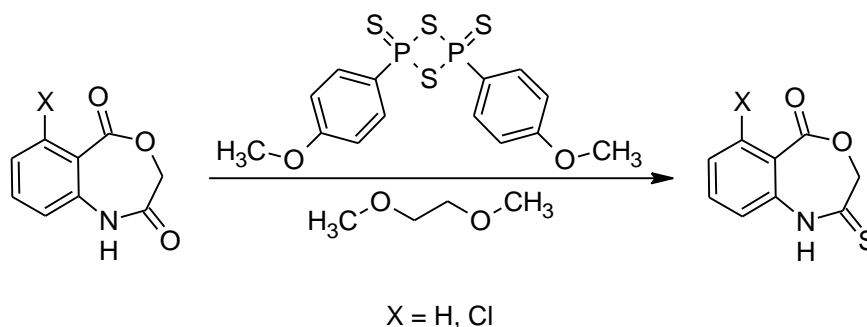


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	Literatura
H	H	CN	6,11
Cl	H	CN	6,11
Br	H	CN	11
H	F	COOEt	7,12
Cl	H		11

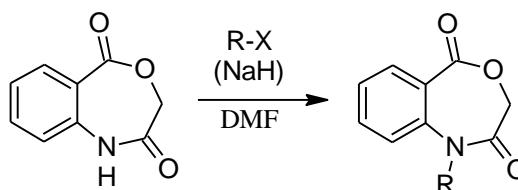
Oxazepinové kruhy v 1*H*,5*H*-[1,4]oxazepino[6,5-*h*][4,1]benzoxazepin-2,5,7,10(3*H*,9*H*,11*H*)-tetronu se účinkem methylaminu a kyanidu sodného v methanolu otvírají za vzniku 4,6-bis[(kyanoacetyl)amino]-*N,N'*-dimethylbenzen-1,3-dikarboxamidu.<sup>13</sup>



Reakcí s 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfetane-2,4-disulfidem (Lawessonovým činidlem) v dimethoxyethanu byly 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-diony převedeny na 2-thioxo-2,3-dihydro-4,1-benzoxazepin-5(1*H*)-ony.<sup>11</sup>

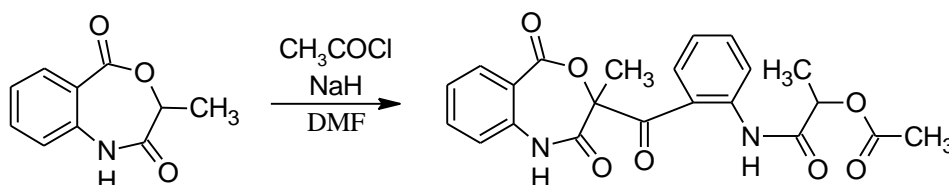


Pakistánští autoři<sup>25</sup> připravili z nesubstituovaného 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu sérii jeho *N*-alkylderivátů alkylací pomocí alkylhalogenidů. *N*-Methylderivát byl získán reakcí substrátu s methyljodidem bez přítomnosti dalších činidel při pokojové teplotě.<sup>25</sup> Ostatní *N*-alkylderiváty připravili reakcí substrátu s příslušnými alkylhalogenidy (nejsou specifikovány atomy halogenů v jednotlivých reaktantech) taktéž v dimethylformamidu při pokojové teplotě, avšak v přítomnosti hydridu sodného.<sup>25</sup>

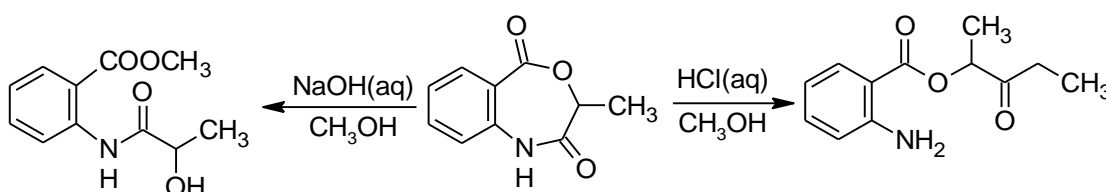


X = halogen; R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph

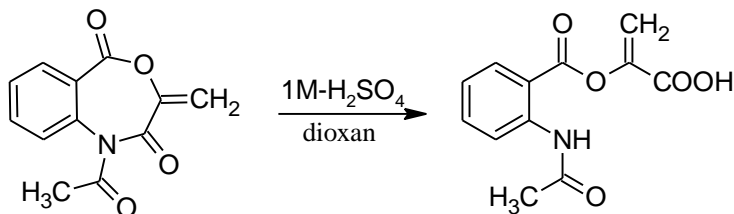
Účinkem hydridu sodného a acetylchloridu v dimethylformamidu na 3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion nebyl získán očekávaný *N*-acetylderivát, ale proběhla substituce atomu vodíku v poloze 3 skupinou vytvořenou z další molekuly reaktantu otevřením oxazepinového kruhu a acylové skupiny.<sup>26</sup>



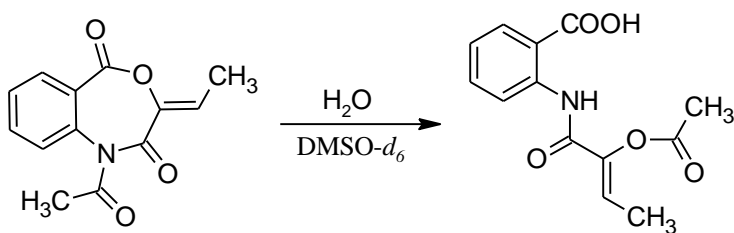
Zahříváním 3-methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu v methanolu s přísadou malého množství vodného roztoku hydroxidu sodného se otvírá oxazepinový kruh přerušением laktonové vazby O-CO a konečným produktem reakce je methyl-*N*-laktylantranilát.<sup>27</sup> Naproti tomu, zahříváním roztoku stejné sloučeniny v methanolu s přísadou malého množství kyseliny chlorovodíkové se štěpí laktamová vazba N-CO a získá se 3-oxopentan-2-yl-antranilát.<sup>27</sup>



V literatuře<sup>14</sup> je popsána hydrolyza 1-acetyl-3-methyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu zředěnou kyselinou sírovou v dioxanu, jejíž produkt autoři považovali za kyselinu 2-{[2-(acetylamino)benzoyl]oxy}akrylovou.



Ve snaze využít roztoku (3*Z*)-1-acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu v hexadeuteriosulfoxidu použitého k měření NMR spekter k získání krystalu sloučeniny vhodného pro rentgenovou strukturní analýzu byla k roztoku přidána voda, vyloučená sraženina byla rozpuštěna několikaminutovým zahříváním směsi a při vychladnutí se z roztoku vyloučily použitelné jehlicovité krystaly.<sup>16</sup> Strukturní analýza ukázala, že látka v použitém krystalu je kyselina 2-[[*(Z)*]-2-(acetyloxy)but-2-enoyl]amino}benzoová, a že tedy při uvedeném postupu proběhly hydrolyza a přesmyk acetylové skupiny.<sup>16</sup>

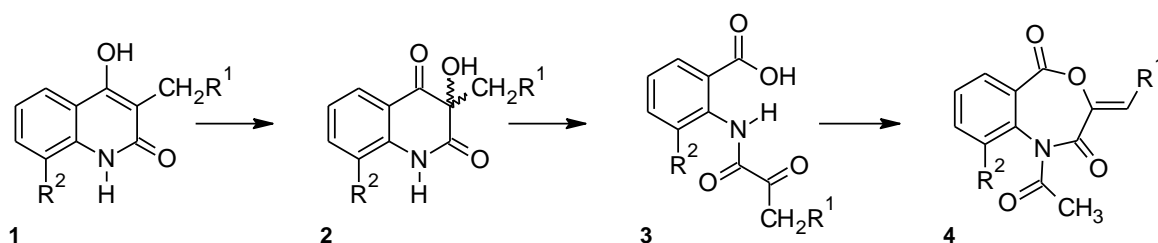


## **PRAKTICKÁ ČÁST**

### 3 DISKUSE

#### 3.1 Úvod do diskuse

Má diplomová práce pojednává o syntéze 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů, jejichž vlastnosti a reaktivita je dosud dle odborné literatury málo prozkoumanou oblastí. Jediný bezprecedentní příklad syntézy, vedoucí k jedné z titulních sloučenin, byl popsán v článku<sup>14</sup> Lingense a Spröslera, kdy byla klíčovým krokem cyklodehydratace *N*-pyruvoylanthranilové kyseliny účinkem acetanhydridu a pyridinu, která poskytla benzoxazepindion **4a**. Obdobnou metodu jsem použil i ve své práci. Signifikantním rozdílem je však způsob, jakým jsou získávány substráty pro dehydrataci. Zatímco autoři původního sdělení<sup>14</sup> využili klasické kondenzace kyseliny anthranilové s pyruvoylchloridem, pro mé experimenty byla využita dvoustupňová oxidace 4-hydroxychinolonů **1**, která se již dříve na Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně osvědčila. Hlavní výhodou tohoto postupu je možnost přípravy různorodě substituovaných sloučenin **3** z dostupných substituovaných anilinů. Aby byla konverze sloučenin **3** na titulní sloučeniny **4** možná, je nutné, aby sloučeniny **3** nebyly substituovány na atomu dusíku. Pro výzkum byla vybrána série sloučenin **4** (Schéma 1), jež vyjadřuje jejich syntézu vycházející ze 4-hydroxychinolonů **1**.



1,2,3,4	a	b	h
R <sup>1</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	OMe

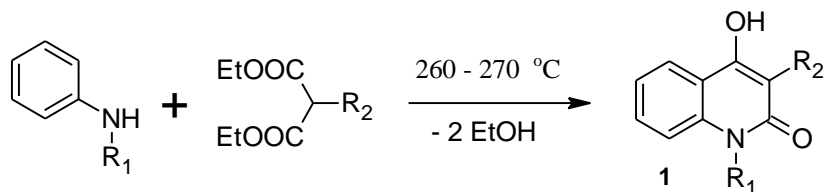
Schéma 1: Orientační přehled syntézy titulních sloučenin **4**

Výběr byl proveden především za účelem studia reaktivity v literatuře<sup>14</sup> popsané sloučeniny **4a** a sloučeniny **4b**, kterou připravil Ing. Proisl<sup>15</sup>. U reaktivity methoxyderivátu **4h** lze očekávat projev vlivu methoxylové skupiny na elektronovou hustotu v aromatickém jádře a případně její sterický vliv.



### 3.2 Příprava výchozích látek

4-Hydroxychinolin-2-ony (**1**) byly připraveny kondenzací anilinů a substituovaných diethylmalonátů (*Schéma 2*), jež byla podrobně ověřena na Ústavu chemie FT UTB a je rovněž obsírně popsána v odborné literatuře<sup>28-31</sup>.



<b>1</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
R <sub>1</sub>	H	H	H	H	H	Me	Ph
R <sub>2</sub>	Me	Et	Bu	Bn	Ph	Bn	Bn

Schéma 2: Příprava sloučenin **1**

Ve většině případů proběhla kondenzace hladce a podařilo se získat chinolony **1** ve výborných výtěžcích (nad 70 %), pouze v případě přípravy sloučeniny **1a** byl výtěžek podprůměrný, pravděpodobně v důsledku nevhodného tepelného režimu během kondenzace. Při přípravě hydroxychinolonu **1a** byl z reakční směsi izolován také vedlejší produkt, dianilid **1a'** (*Schéma 3*).

Nevhodný tepelný režim (zbytečná prodleva před zvýšením teploty reakční směsi na maximální hodnotu) může přispívat ke vzniku dianilidů, kdy nedochází k intramolekulárnímu uzavření chinolonového kruhu, ale k reakci malonátu se dvěma molekulami anilinu.

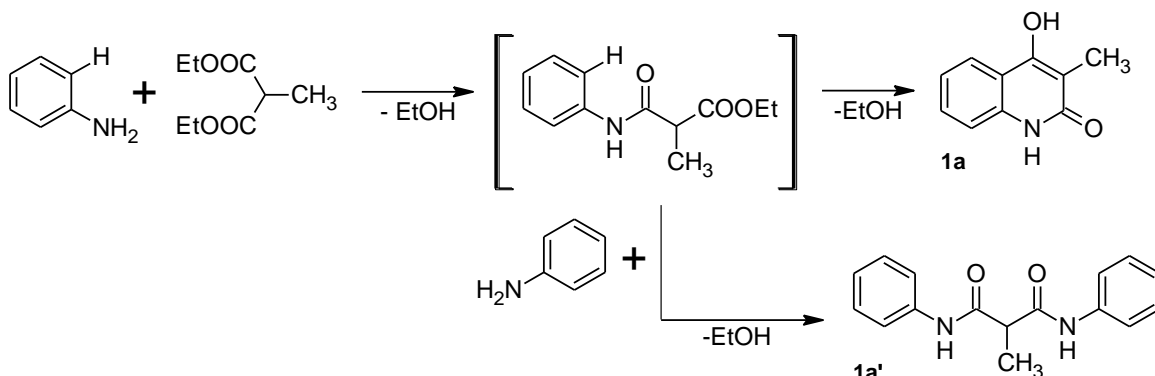


Schéma 3: Vznik produktů izolovaných při přípravě sloučeniny **1a**.

Protože hydroxychinolony **1** jsou již dobře popsané sloučeniny, byla jejich identita a čistota ověřena obvykle pouze infračervenou spektroskopií, porovnáním bodů tání a chromatografií na tenké vrstvě. Pro účely dalších preparací nebylo nutné surové produkty **1**

dále čistit. Spektra IČ získaných produktů byla porovnána se spektry autentických preparátů. Sloučeniny se vyznačují širokými absorpčními pásy v oblasti  $3370 - 2840 \text{ cm}^{-1}$ , které odpovídají vibracím  $\nu(\text{O-H})$  z hydroxylové skupiny a vibracím  $\nu(\text{C-H})$  aromatického kruhu. U sloučenin bez substituentu na atomu dusíku můžeme pozorovat dva ostřejší pásy v oblasti  $2950 - 2960 \text{ cm}^{-1}$  a  $2860 - 2870 \text{ cm}^{-1}$ . Další typickou oblastí pro tyto sloučeniny jsou silné pásy při  $1645 - 1625 \text{ cm}^{-1}$  odpovídající valenčním vibracím  $\nu(\text{C=O})$  laktamového uskupení. Výjimkou byla sloučenina **1a**, která byla charakterizována také NMR spektroskopii jednoznačně potvrzující předpokládanou strukturu. Ilustrace vybraných spektrálních charakteristik je součástí příloh (*Příloha 1*).

K oxidaci sloučenin **1** na příslušné 3-alkyl-3-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony **2** byla použita kyselina peroxyoctová ve vodném roztoku hydroxidu sodného (*Schéma 4*). Produkt byl obvykle vypreparován v dobrém výtěžku (60 - 95 %). Sloučeniny **2a,b** byly bez dalšího čištění použity pro navazující oxidační štěpení. Sloučenina **2d** byla krystalizována pro analytické účely.

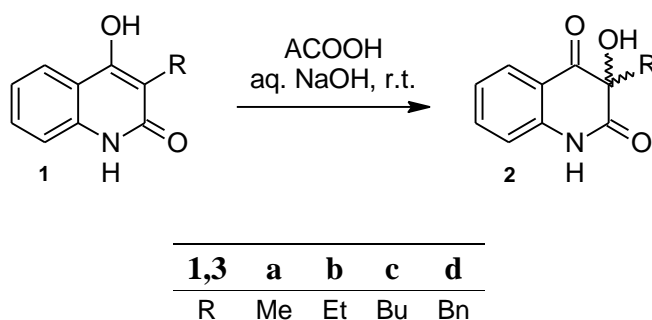


Schéma 4: Oxidace chinolonů **1** peroxykyselinou

Čistota sloučenin **2** byla ověřena porovnáním bodů tání a infračervených spekter s preparáty sloučenin již připravenými na Ústavu chemie. V infračervených spektrech lze pozorovat výraznou absorpci v oblasti  $3430 - 3475 \text{ cm}^{-1}$ , která odpovídá vibracím  $\nu(\text{OH})$  z hydroxylové skupiny. Obdobně jako u sloučenin **1** lze pozorovat absorpční pásy v oblasti  $3193 - 2857 \text{ cm}^{-1}$  korespondující se skeletálními vibracemi aromatického systému. V oblasti  $1715 - 1590 \text{ cm}^{-1}$  jsou přítomny čtyři významné absorpční pásy, kde pravděpodobně dvě silnější absorpce odpovídají valenčním vibracím  $\nu(\text{C=O})$ .

Posledním krokem při přípravě precursorů **3** bylo oxidační štěpení pyridinového kruhu sloučenin **2**. Vzhledem k tomu, že k optimalizaci provedení oxidací kyselinou pentahydrogenjodistou<sup>15</sup> bylo již provedeno více pokusů než s jodistanem sodným<sup>43</sup>, prováděl jsem oxidace právě jodistanem sodným (*Schéma 5*).

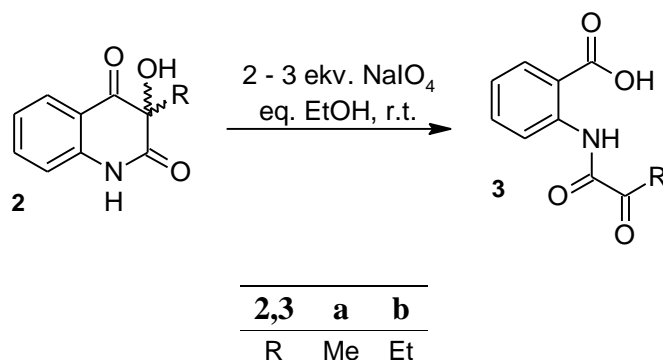


Schéma 5: Oxidace chinolindionů jodistanem sodným

Při jednotlivých preparacích byly získány sloučeniny **3** v dobrých výtěžcích. Podrobněji sepsané reakční podmínky jsou uvedeny v *Tabulce 1*. Z výsledků pokusů lze také soudit, že výtěžek produktu nezávisí pouze na přebytku oxidačního činidla, ale je také ovlivněn poměrem množství ethanolu a vody v reakčním prostředí.

Tabulka 1: Experimentální podmínky oxidačního štěpení chinolindionů **3**.

2,3	Struktura produktu <b>3</b>	$n_2$ (mmol)	$p$	$V_{H_2O}$ (ml)	$V_{EtOH}$ (ml)	$r$	Výtěžek <b>3</b> (%)
<b>a</b>		24,95	3	100	100	EtOAc	87
<b>b</b>		36,50	3	200	150	$C_6H_6$	63
		29,73	3	100	120	EtOAc	93
		15,00	3	120	120	EtOH	76
		15,00	3	125	110	$C_6H_6$	67
		6,30	2	30	40	–	64

$p$  molární přebytek jodistanu sodného (násobek),  $r$  rozpouštědlo použité ke krystalizaci

Sloučeniny **3** byly dále purifikovány krystalizací z ethyl-acetátu, benzenu či ethanolu (*Tabulka 1*). Pro ověření identity a čistoty připravených sloučenin **3** byly směrodatné body tání, TLC a dále IČ spektra, která byla porovnána se spektry preparátů dříve připravených na Ústavu Chemie. U sloučeniny **3a** byla také provedena měření  $^1H$ -NMR spekter, HRMS a EIMS.

Relativně významnou absorpci odpovídající valenční vibraci  $\nu(N-H)$  lze u sloučenin **3** pozorovat v oblasti  $3290 - 3230\text{ cm}^{-1}$ . Přítomnost aromatických valenčních vibrací  $\nu(CH)$  je možné potvrdit dle slabších pásů v oblasti  $3075 - 2520\text{ cm}^{-1}$ . Další

typickou oblastí zobrazující jeden slabší a dva silné pásy, je oblast  $1740 - 1660 \text{ cm}^{-1}$ , která odpovídá vibracím  $\nu(\text{C}=\text{O})$  tří karbonylových skupin sloučeniny **3**.  $^1\text{H-NMR}$  a  $^{13}\text{C-NMR}$  spektra potvrdila předpokládanou strukturu. HRMS sloučeniny **3a** identifikovalo její složení. Molekulový pík sloučeniny **3a** v EIMS má nízkou intenzitu (8 %). V Příloze 2 jsou vybrané charakteristiky sloučeniny **3a**.

Závěrečným krokem mé čtyřstupňové syntézy titulních sloučenin byla dehydratace kyselin **3** účinkem acetanhydridu a pyridinu (Schéma 6).

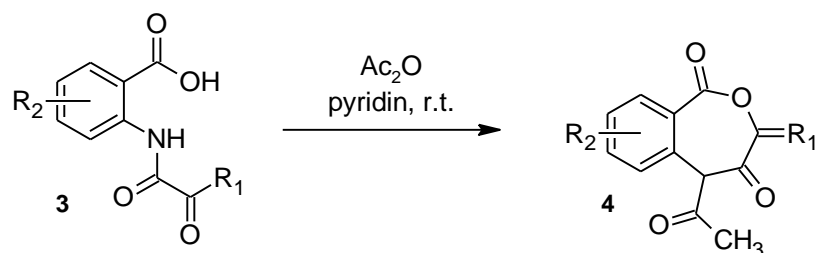


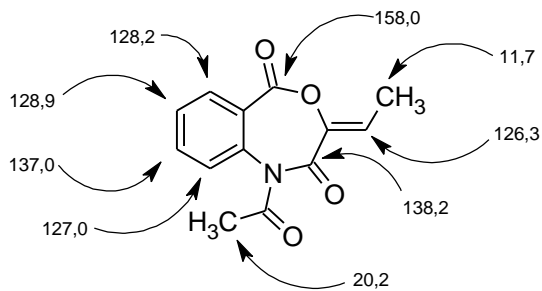
Schéma 6: Cyklodehydratace sloučenin **3**

Preparace sloučeniny **4a** byla prakticky opakováním pokusu popsaného autory původního sdělení<sup>14</sup>, které nás inspirovalo k bližšímu prozkoumání reaktivity 1-acetyl-1,4-benzoxazepin-2,5-dionů **4**. Přípravy sloučenin **4b** a **4h** nebyly dosud publikovány v odborné literatuře, nicméně byly již dříve provedeny<sup>15,43</sup> na Ústavu chemie. Jednotlivé preparace jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2: Příprava titulních sloučenin **4**.

<b>3,4</b>	Struktura produktu <b>4</b>	Výtěžek <b>4</b> (%)
<b>a</b>		57
<b>b</b>		84
<b>h</b>		61

K dosažení dostatečné čistoty sloučenin **4**, která byla nezbytná pro získání nezkršených výsledků experimentů s jejich reaktivitou, byla zvolena krystalizace, obvykle z cyklohexanu. Očekávaná struktura sloučenin byla potvrzena dostupnými metodami instrumentální analýzy, především NMR spektroskopií a hmotnostní spektroskopií (ESI-HRMS a EIMS).



Obrázek 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR interpretace **4b**

Čistota jednotlivých preparátů byla prověřována především porovnáním infračervených spekter, popř. bodů tání a TLC. Následně byly preparáty použity pro experimenty s reaktivitou, mimo sloučeninu **4h**, která byla připravena až v závěru mé práce, a tudíž nezbyl čas na ověření její reaktivity.

V IČ spektrech sloučenin **4** je výrazný absorpční pás, odpovídající pravděpodobně valenční vibraci  $\nu(\text{N-H})$ , v oblasti  $3500 - 3510 \text{ cm}^{-1}$ . Existence aromatického systému se projevuje přítomností vibrací  $\nu(\text{C-H})$ , odpovídajících slabým absorpcím v oblasti  $3075 - 2854 \text{ cm}^{-1}$ . Charakteristický, výrazný absorpční pás v oblasti  $1770 - 1750 \text{ cm}^{-1}$  patrně koresponduje s valenční vibrací  $\nu(\text{C=O})$  dvou ze tří karbonylových skupin.

Struktury sloučenin **4a,b** byly potvrzeny pomocí  $^1\text{H-NMR}$  a  $^{13}\text{C-NMR}$  spekter. Konfigurace Z na exocyklické dvojné vazbě sloučeniny **4b** byla již dříve stanovena pomocí NMR experimentů<sup>16</sup>, jak je uvedeno v literární části (s. 15). Pomocí HRMS byl identifikován molekulový pík ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  232,0606 u sloučeniny **4a** a pík odpovídající ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) sloučeniny **4b** s hodnotou  $m/z$  246,0759.

### 3.3 Pokus o přípravu 2-[(2-oxo-3-fenylpropionyl)amino]benzoové kyseliny (**3d**) a 1-acetyl-3-benzyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionu (**4d**)

Než se budu věnovat problematice reaktivity titulních sloučenin, chtěl bych zmínit experiment, ve kterém jsem se snažil připravit 2-[(2-oxo-3-fenylpropionyl)amino]-benzoovou kyselinu (**3d**). O její přípravu oxidací chinolindionu **2d** kyselinou pentahydrogenjodistou se již pokusil K. Proisl.<sup>32</sup> Žádanou kyselinu **3d** však nezískal. Reakcí vznikla směs, z níž vypreparoval produkty hlubší degradace – isatin, kyselinu anthranilovou, kyselinu benzoovou a benzaldehyd<sup>32</sup>. Tato skutečnost by mohla znamenat,

že kyselina pentahydrogenjodistá je pro oxidaci chinolindionu s benzylovou skupinou v poloze 3 příliš drastické činidlo a nabízela se tak možnost vyzkoušet místo ní použití jodistanu sodného.

Vhledem k tomu, že se benzylový substituent řadí ke snadno odstupujícím skupinám, snažil jsem se nastavit podmínky reakce tak, abych minimalizoval pravděpodobnost odštěpení benzylové skupiny. Proto jsem provedl oxidaci chinolindionu **2d** jodistanem sodným s jeho relativně malým přebytkem (1,5 ekvivalentu). Reakce ale probíhala pomalu. Výchozí sloučenina byla podle TLC přítomna v reakční směsi ještě po 3 dnech od začátku reakce, avšak vzhledem k narůstání počtu vznikajících látek byla po uvedené době zpracována. Z reakční směsi se mi podařilo izolovat sodnou sůl kyseliny [(2-karboxyfenyl)amino](oxo)octové (**6**) a dosud neidentifikovanou látku (**5**), která pravděpodobně byla chemické individuum, avšak při rozpuštění v dimethylsulfoxidu za účelem měření NMR spekter se rozložila (Schéma 7).

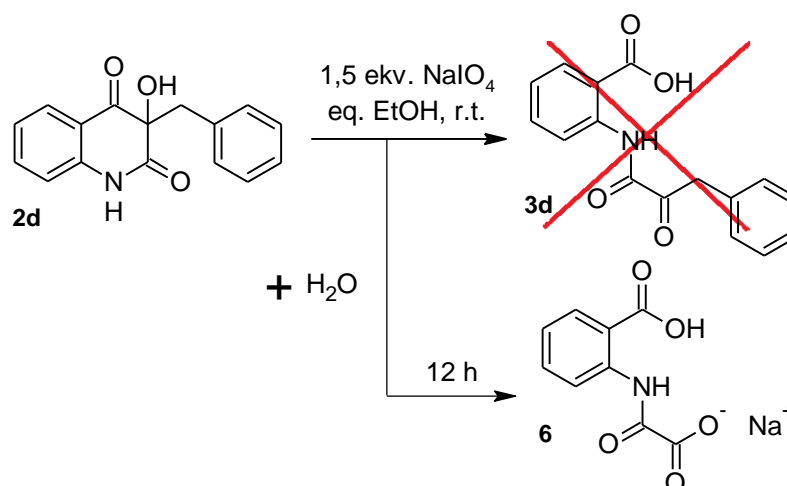


Schéma 7: Pokus o přípravu kyseliny (**3d**)

Oxidaci chinolindionu **2d** jodistanem sodným provedl také K. Proisl. Produkt jeho pokusu, o němž jsme předpokládali, že je kyselina **3d** jsem se pokusil reakcí s acetanhydridem a pyridinem převést na 1-acetyl-3-benzyliden-4,1-benzoxazepin-2,4-dion (**4d**). S výtěžkem 9 % jsem získal pyridiniovou sůl **7**, jejíž struktura kationtu byla zjištěna rentgenovou strukturní analýzou. Složení kationtu bylo stanoveno také pomocí ESI+HRMS. Jodidový anion byl identifikován pomocí ESI-HRMS. V experimentální části (s. 47) je popsán celý postup vycházející z chinolindionu **2d**.

Domnívám se, že látka, o níž jsem předpokládal, že je kyselina **3d**, ve skutečnosti obsahovala kyselinu *N*-(3-jod-2-oxo-3-fenylpropionyl)anthranilovou (**3d'**). Pravděpodobný mechanismus vzniku sloučeniny **7** znázorňuje *Schéma 8*.

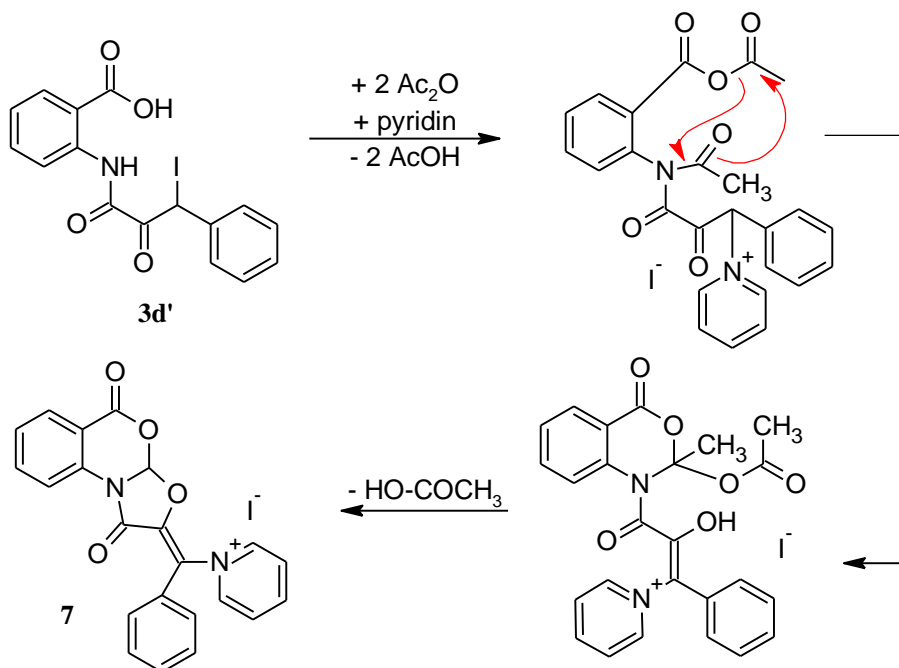
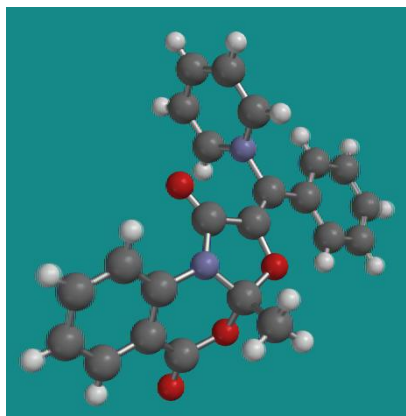


Schéma 8: Mechanismus vzniku kvartérní soli **7**

Že produkt není očekávaná sloučenina **4d**, ukázaly už standardní orientační analytické zkoušky (body tání, TLC). Absorpční pásy pozorovatelné v IČ spektrech získané látky **7** neodpovídaly trendu výsledků ze sloučenin **4a** a **4b**. Vibrace v oblasti  $3060 - 3031 \text{ cm}^{-1}$  sice poukazyvaly na existenci aromatického systému, avšak posun absorpčních pásů, především v oblasti  $1555 - 600 \text{ cm}^{-1}$ , naznačoval odlišnost od struktury 4,1-benzoxazepin-2,5-dionu. Model struktury kationtu, založený na datech z rentgenové difrakce, je na *Obrázku 2*.



Obrázek 2: Kuličkový model struktury kationtu soli **7**

### 3.4 Hydrolýza sloučenin 4a,b účinkem zředěné kyseliny sírové v dioxanu

Hydrolýza sloučeniny **4a** byla provedena zředěnou kyselinou sírovou v dioxanu postupem popsáním v článku Lingense a Sprösslera<sup>14</sup>. V důsledku *culpa levis* jsem neposlal k NMR analýze hlavní překrystalizovaný podíl produktu, který dle TLC byl pravděpodobně chemickým individuem, ale látku, která se dodatečně vyloučila z jeho matečného louhu. V <sup>1</sup>H-NMR i <sup>13</sup>C-NMR spektrech byly identifikovány signály sloučeniny **3a** a signály, které na základě sofistikovaných NMR experimentů přísluší sloučenině **8a**, přičemž, podle integrálů signálů v protonovém spektru jsou uvedené sloučeniny zastoupeny v molárním poměru 1 : 0,9 (Schéma 9). Důkazem, že je v analyzované směsi přítomna sloučenina **8a** a nikoliv sloučenina se strukturou uvedenou v literatuře<sup>14</sup> (viz s. 22), je <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC korelace mezi protony acetylové skupiny a atomem C2'. Směs stejných (NMR) sloučenin získal K. Proisl v paralelně provedeném pokusu působením vody a dimethylsulfoxidu na sloučeninu **4a**.

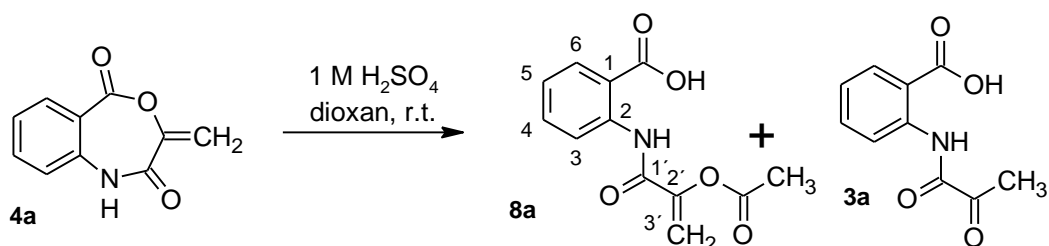
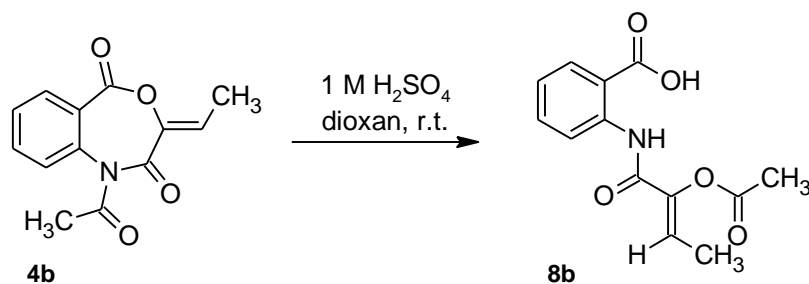


Schéma 9: Hydrolýza sloučeniny **4a**

V EIMS směsi byl nalezen pík při hodnotě  $m/z$  249, který může odpovídat molekulovému iontu jak sloučeniny z citované literatury<sup>14</sup>, tak sloučeniny **8a**.

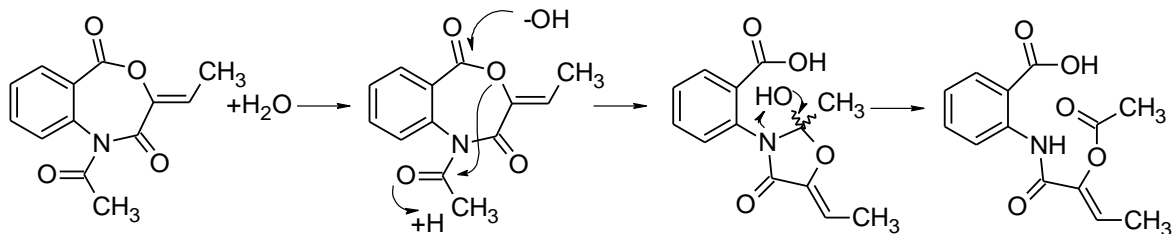
Za stejných reakčních podmínek jako v experimentu se sloučeninou **4a** byla provedena hydrolýza sloučeniny **4b** s ethylidenovou skupinou. Výsledkem pokusu bylo vytvoření látky **8b** (Schéma 10), která byla izolována v čistém stavu, jejíž složení potvrzují hmotnostní spektra (HRMS a EIMS), a jejíž struktura byla stanovena pomocí NMR experimentů.



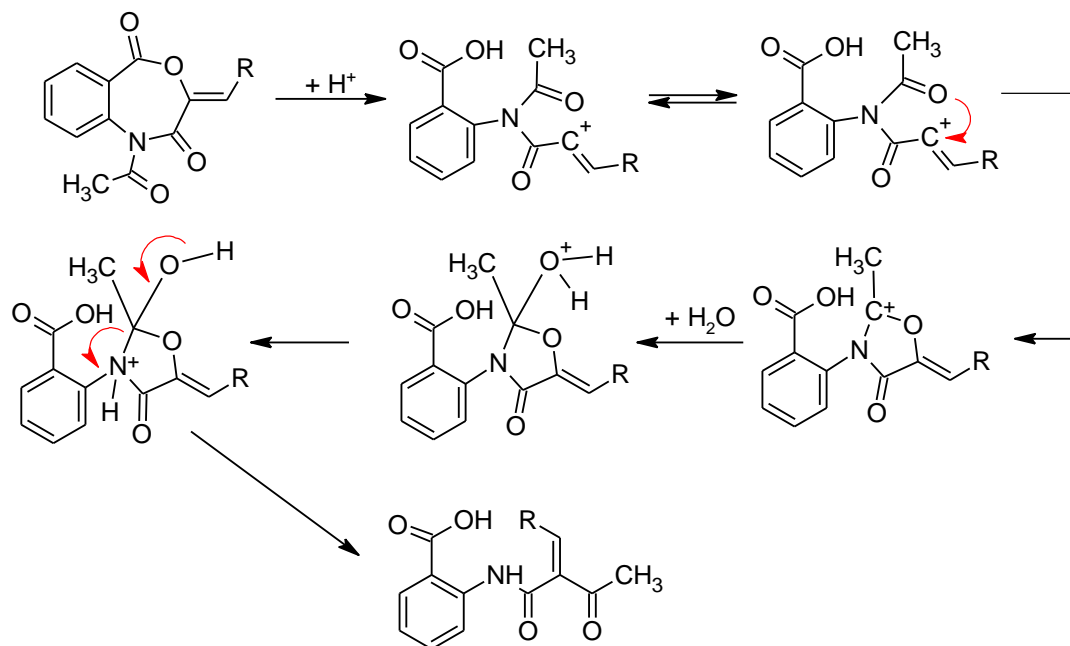
Schéma 10: Hydrolýza sloučeniny **4b**

Klíčovým důkazem navržené struktury je  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC korelace jednak mezi protony acetylové skupiny a atomem C2 but-2-enoylové skupiny, jednak mezi protonem HC= a atomem uhlíku v uskupení NHCO. Stejná NMR spektra byla naměřena u preparátu kyseliny **8b** získané hydrolýzou sloučeniny **4b** ve směsi vody s dimethylsulfoxidem, kterou paralelně provedl K. Proisl. Dříve byla struktura sloučeniny **8b** vzniklé ze **4b** ve vodném dimethylsulfoxidu stanovena rentgenovou difrakční analýzou<sup>16</sup> (viz s. 22).

Mechanismus přeměny sloučeniny **4b** na kyselinu **8b**, vyjádřený *Schématem 11*, který lze zobecnit pro sloučeniny typu **4** s jinými alkylidenovými skupinami byl navržen v diplomové práci<sup>43</sup> K. Proisla.

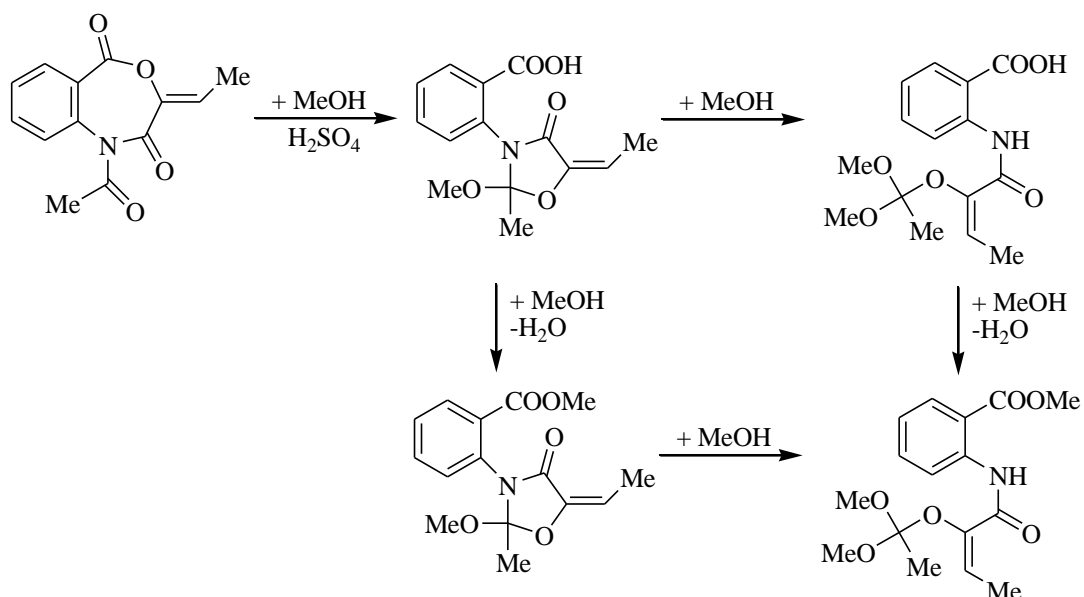
Schéma 11: Mechanismus obecné konverze sloučenin **4**

Následující schéma je návrhem mechanismu, který vyobrazuje jeden z možných průběhů přeměny sloučenin **4** na kyseliny **8** za podmínek kyselé katalýzy (*Schéma 12*). Vybrané charakteristiky sloučeniny **8b** jsou k nahlédnutí v *Příloze 3* a *Příloze 4*.

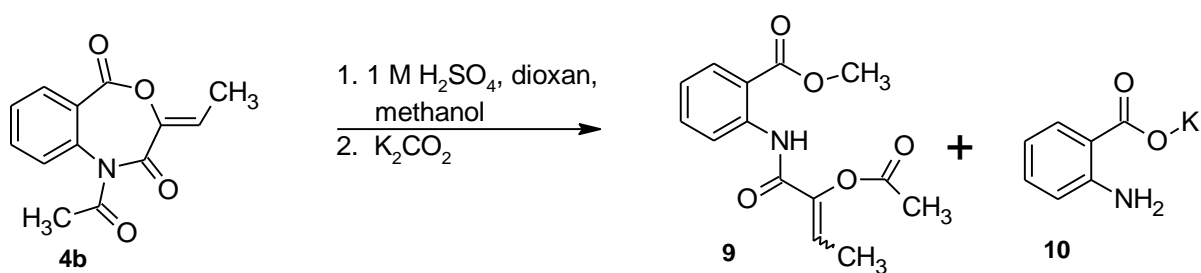
Schéma 12: Mechanismus kyselě katalyzované přeměny sloučenin **4** na sloučeniny **8**

### 3.5 Hydrolýza sloučeniny **4b** účinkem methanolické kyseliny sírové

Jedním s cílů mé diplomové práce bylo více porozumět reakčnímu mechanismu pozorovaných transacylačních reakcí, popřípadě potvrdit či vyvrátit dříve navržený průběh<sup>43</sup>. K tomu mohly přispět pokusy, v nichž by byla voda nahrazena alkoholem. Předpokládané možné produkty reakce sloučeniny **4b** s methanolem v přítomnosti kyseliny představuje *Schéma 13.*, z něhož je vidět, že by případně mohlo být prokázáno, že reakce probíhá přes intermediát s 1,3-oxazolidinovým kruhem. Předpokládal jsem, že při kyselě katalyzované methanolýze bude docházet k transacetylaci stejným způsobem jako ve vodném prostředí s tím rozdílem, že namísto 2-hydroxyoxazolidinového intermediátu bude vznikat mnohem stabilnější intermediát 2-methoxyoxazolidinový, u kterého by nemuselo dojít k otevření kruhu a mohl by tak být izolován. Na základě této úvahy jsem provedl pokus, ve kterém byla sloučenina **4b** podrobena působení směsi methanolu s dioxanem okyselené kyselinou sírovou.

Schéma 13: Navržený průběh methanolýzy sloučeniny **4b**

Při zpracování reakční směsi jsem se chtěl vyhnout tomu, aby produkty reakce přišly do styku s vodným kyselým prostředím. Proto jsem k odstranění kyseliny použil nadbytek bezvodého uhlíčitanu draselného, který měl působit současně jako sušidlo. Izoloval jsem dvě sloučeniny, methylester produktu transacylace **9** a anthranilan draselný **10** jako produkt úplné methanolýzy. Methylester **9** bylo izolován pouze s malým výtěžkem (1%) a hlavním produktem byla sůl **10** (Schéma 14).

Schéma 14: Kyselá methanolýza sloučeniny **4b**

Příčinou takového výsledku byla patrně příliš dlouhá reakční doba nebo použití příliš velkého množství kyseliny sírové. Experimenty s pozměněnými reakčními podmínkami, které by mohly vést k jiným výsledkům, již nemohly být vzhledem k časové tísní provedeny.

Vznik anthranilanu draselného **10** byl jasně potvrzen NMR spektry. Příslušný methylester kyseliny 2-[[2-(acetyloxy)but-2-enoyl]amino}benzoové odpovídal NMR spektru kyselině **8b**, kde byla pozorována absence protonového signálu z karboxylové skupiny a naopak přítomnost methylu z methylesterového uskupení při hodnotě 52,7 ppm.

### 3.6 Podrobení sloučeniny **4b** účinku butylaminu v methanolu

Pro reakci titulních sloučenin s primárními aminy jsem získal inspiraci z literatury<sup>4</sup>, která uváděla konverzi benzoxazepindionů na biologicky aktivní chinazolinony. V práci<sup>4</sup> byly využity nesubstituované nebo na atomu dusíku methyl-substituované 4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)diony, které byly podrobeny účinku plynného amoniaku, methylaminu či hydrazinu. V mém případě jsem jako primární amin zvolil butylamin, neboť je kapalný a práce s ním je tudíž pohodlnější. Do reakce jsem použil jako výchozí látku sloučeninu **4b** a vystavil ji účinku butylaminu v methanolu. V reakční směsi dle TLC byla zjištěna přítomnost dvou látek **11** a **12**, které byly izolovány sloupcovou chromatografií.

Předpokládal jsem, že prostřednictvím nukleofilního ataku butylaminu na karbonyl laktonového uskupení dojde buď k otevření laktonového kruhu za vzniku příslušného amidu, případně k interkalaci butylaminu za vzniku benzodiazepinového derivátu. Literatura<sup>4</sup> připouštěla také vznik chinazolinonů, což se však dle provedených instrumentálních analýz nepotvrdilo, neboť byl pozorován vznik methylesteru kyseliny 2-(2-Oxobutanoylamino)benzoové **11** a *N*-butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamidu **12** (Schéma 15).

Vznik obou produktů je sice logický, zajímavou skutečností však je, že oba produkty nemají ani na atomu dusíku ani jinde v molekule navázán acetyl, který se tak pravděpodobně přenesl buď na butylamin za vzniku *N*-butylacetamidu nebo na methanol za vytvoření methyl–acetátu. Žádná z těchto sloučenin však izolována nebyla.

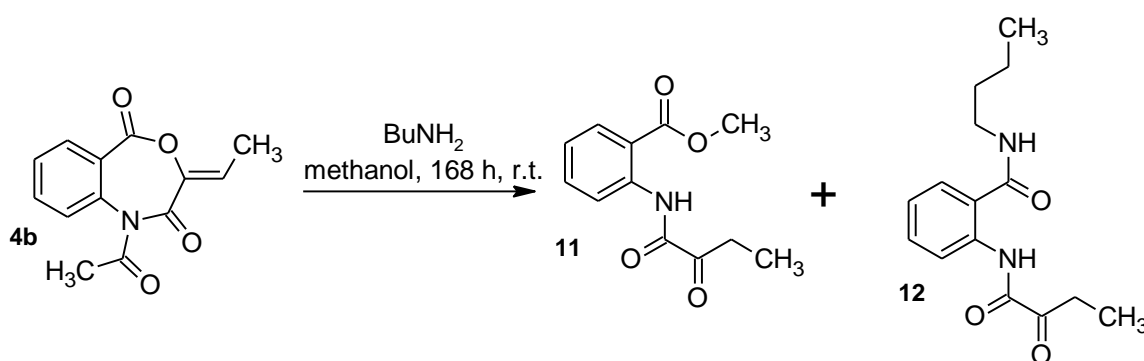


Schéma 15: Štěpení oxazepinového kruhu butylaminem v methanolu

Určení struktury esteru **11** bylo snadno prokázáno pomocí  $^1\text{H-NMR}$ , kde lze pozorovat výrazný signál methylových protonů a také absenci protonu z karboxylové funkce. Na základě 2D NMR experimentů byly jednoznačně identifikovány signály

protonů z ethylového a butylového uskupení sloučeniny **12**. Strukturu sloučeniny **12** potvrzují mimo jiné i dvě rezonance v  $^{15}\text{N}$ -NMR spektru. Ostatní signály v  $^1\text{H}$ -NMR a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrech odpovídaly signálům pozorovaným u sloučeniny **3b**, která tvoří substrukturu obou produktů **11** a **12**.

### 3.7 Reakce sloučeniny **4b** s butylaminem v prostředí dioxanu

Provedení následující reakce bylo prakticky totožné s předcházejícím pokusem **3.6**. Hlavní rozdíl spočíval v použití dioxanu jako rozpouštědla. Za těchto podmínek reakce trvala jen tři dny. Následně byla provedena TLC analýza, která prokázala přítomnost tří látek s odlišnou hodnotou  $R_f$ . Pro izolaci všech tří složek z reakční směsi byla zvolena sloupcová chromatografie. Metodou byly získány tři rozdílné sloučeniny, které byly podrobeny instrumentální analýze (Schéma 16). Jedna z nich byla identifikovaná jako nedoreagovaná výchozí sloučenina **4b**, jež byla regenerována a získána s výtěžkem 6 %.

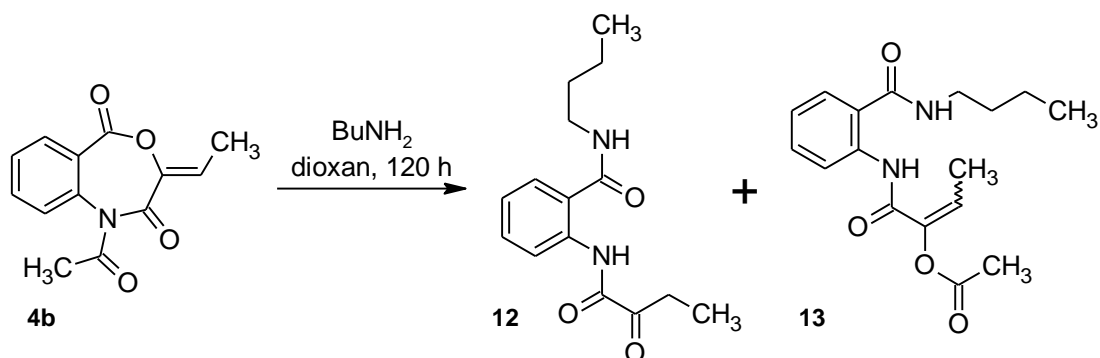


Schéma 16: Reakce sloučeniny **4b** s butylaminem v dioxanu

Druhá složka odpovídala dle výsledků předpokládanému *N*-butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamidu **12** již izolovanému ve větším výtěžku v předchozím experimentu. Velice nečekaným zjištěním byl vznik sloučeniny **13** získané jako třetí podíl z reakční směsi, která byla dle instrumentální analýzy popsána jako 1-[[2-(butylkarbamoyl)fenyl]amino]-1-oxobut-2-en-2-yl-acetát **13**. Navrženou strukturu lze potvrdit na základě výsledků NMR experimentu. Přítomnost dvou atomů dusíků byla dokázána dvěma signály v  $^{15}\text{N}$ -NMR. Hledané tři methylové skupiny odpovídají nalezeným signálům v  $^1\text{H}$ -NMR spektru.

### 3.8 Konverze sloučeniny **4b** v prostředí triethylaminu

Z důvodů nízkých výtěžků předchozích preparací jsem chtěl ověřit, zda nemůže docházet k rozkladu sloučeniny **4b** v methanolu působením silné organické báze. Zvolil jsem triethylamin nejen z důvodů jeho bazicity, ale také proto, že je vyloučena možnost jeho navázání do molekuly výchozí sloučeniny. Podle struktury izolovaného produktu si dovoluji navrhnout pravděpodobný průběh transformace (Schéma 17). Sloučenina **4b** je pravděpodobně nejdříve převedena na methylester **11**, který následně podléhá aldolizaci za vzniku intermediátu **14'**. Následně dochází k nukleofilnímu ataku volného elektronového páru jednoho z amidových dusíků na karbonyl, čímž dojde k uzavření pyrrolidinového kruhu.

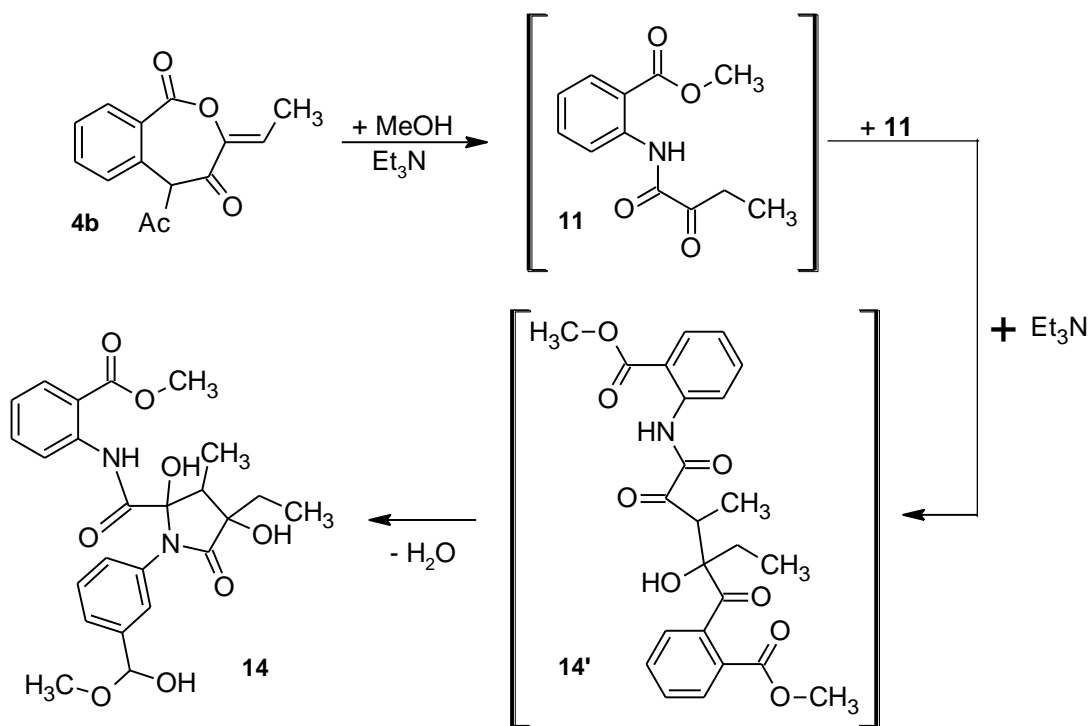


Schéma 17: Navržený pravděpodobný průběh vzniku sloučeniny

V reakční směsi, která vznikla rozpuštěním sloučeniny **4b** v methanolu, se během 12 hodin za zvýšené teploty okolo 50 °C vyloučila tuhá látka **14**, která byla purifikována krystalizací z ethanolu s výtěžkem 50 %. Taková reakce by měla vzhledem k výtěžku již preparativní význam.

Struktura sloučeniny byla stanovena pomocí 2D NMR spekter. Vyhovující krystal pro určení struktury rentgenovou difrakcí se, bohužel, prozatím nepodařilo vypěstovat.

Vzhledem k tomu, že internetové chemické databáze poskytly pouze omezené množství publikací zahrnující sloučeniny s obdobným pyrrolidinovým uskupením, vybízí sloučenina **14** k hlubšímu prozkoumání vlastností a reaktivity.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

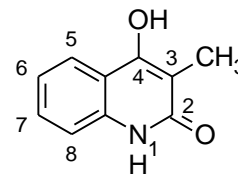
Pro chromatografii na tenké vrstvě byly použity fólie ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kiesegel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové fólii, jejichž výrobcem je MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Body tání byly stanovovány na Koflerově bloku. IČ spektra byla měřena na spektrometru Nicolet Avatar 380 metodou 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 spektrometru GS-MS QP2010 Shimadzu s DI sondou pro termodesorpci látek do 350 °C a s GS kolonou Supelco SLB-MS (30 m, 0,25 mm), při použití helia jako nosného plynu s konstantním průtokem 38 cm.s<sup>-1</sup>. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla naměřena na přístroji Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Rentgenová difrakční analýza krystalové mřížky sloučeniny byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD s plošným detektorem a s Mo-K<sub>α</sub> zdrojem záření s grafitovým monochromátorem ( $\lambda = 0,71072 \text{ \AA}$ ). Spektra NMR byla měřena při 302 K na přístroji Bruker Avance III při 500 MHz (<sup>1</sup>H), 125 MHz (<sup>13</sup>C) a 51 MHz (<sup>15</sup>N). Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách  $\delta$  (ppm). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan. Odvození chemických posunů signálů jader <sup>13</sup>C bylo provedeno dle signálu <sup>13</sup>C v DMSO (39,5 ppm). Multiplicita byla značena tímto způsobem: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

### 4.1 4-Hydroxychinolin-2(1H)-ony (1a-g)

Směs příslušného anilinu (100 mmol) a substituovaného diethyl-malonátu (100 mmol) byla zahřívána v baňce opatřené destilačním nástavcem na kovové lázni při 200 - 210 °C 1 hodinu a poté při 260 - 280 °C, dokud neustala destilace ethanolu (3 - 8 hodin). Průběh reakce byl sledován vážením destilátu. Poté byla horká reakční směs opatrně nalita do toluenu (50 ml). Tuhá fáze byla po vychladnutí odsáta, suspendována v 0,5 M vodném roztoku NaOH (300 ml) a suspenze byla zfiltrována. S výjimkou přípravy sloučeniny **1a** se na filtru zachytilo jen nepatrné množství nerozpustné látky. Alkalický filtrát byl vytřepán toluenem (3 × 20 ml) a okyselen 10% HCl na Kongo červeň. Vyloučená sloučenina **1** byla odsáta, promyta destilovanou vodou (50 ml) a vysušena při 50 °C. Látka nerozpustná ve vodném roztoku hydroxidu sodného, která vznikla při přípravě sloučeniny **1a** byla promyta vodou, vysušena a identifikována jako sloučenina **1a'**.



**4-Hydroxy-3-methylchinolin-2(1H)-on (1a).** Doba reakce 4,5 h, výtěžek 82 % (8 h - výtěžek 69 %), bílý prášek, b.t. 258 - 260 °C,  $R_f = 0,46$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>33</sup> je uveden b.t. 264 - 266 °C.



$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,15 (ddd,  $J = 7,6, 7,6, 1,0$  Hz, H-7),

7,27 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H-8), 7,44 (ddd, 1H,  $J = 7,7, 7,7, 1,3$  Hz, H-6), 7,89 (dd, 1H,  $J =$

8,1, 1,0 Hz, H-5), 10,13 (s, 1H, NH), 11,36 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  9,36 ( $\text{CH}_3$ ), 106,76

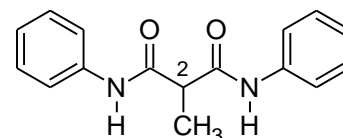
(C-3), 114,80, 115,40, 120,95, 122,43, 129,60, 137,17 (C8a), 15,12 (C4), 163,81 (C2). IČ

( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3140 - 2951 (br, w), 1639 (s), 1606 (s), 1565 (s), 1500 (w), 1480 (w), 1397 (m),

1380 (w), 1285 - 1270 (br, m), 1220 (w), 1159 (m), 1111 (w), 876 (w), 749 (m); spektrum

je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1a**. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 176,0706; nalezeno: 176,0707.

**2-Methyl-*N,N'*-difenyldiamid (1a')**. Výtěžek 2 %, nažloutlé krystalky, b.t. 232 - 235 °C,  $R_f = 0,68$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>34</sup> je uveden b.t. 229 - 230 °C



(ethanol). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3279 (m), 3100 (w), 2992 (w), 1639 (s), 1597 (m), 1560 (w), 1524

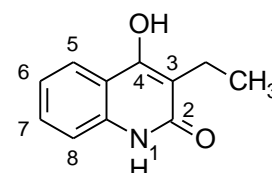
(w), 1494 (m), 1438 (w), 1430 (w), 1380 (w), 1363 (w), 1330 (w), 1273 (w), 1260 (w), 752

(w), 692 (w).

**3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1b).** Doba reakce 6 h,

výtěžek 94 % (5 h - výtěžek 94 %, 9 h výtěžek - 68 %), bílý prášek,

b.t. 268 - 270 °C,  $R_f = 0,47$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>35</sup> je



uveden b.t. 260 - 263 °C. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3137 - 3054 (w), 2957 (m),

2925 - 2866 (w), 1632 (s), 1603 (s), 1589 (s), 1550 (w), 1500 (w), 1398 (m), 1268 (m),

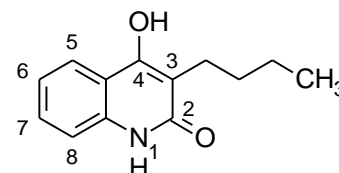
1206 (m), 1146 (s), 876 (w), 755 (m), 661 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické

sloučeniny **1b**.

**3-Butyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1c).** Doba reakce 5 h,

výtěžek 74 %, bílý prášek, b.t. 198 - 200 °C,  $R_f = 0,66$  (10 %

EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>36</sup> je uveden b.t. 199 - 200 °C. IČ



( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3145 - 2999 (w), 2954 (m), 2868 (w), 1639 (s), 1603

(s), 1589 (m), 1557 (w), 1502 (w), 1469 (w), 1426 (w), 1404 (w), 1274 (w), 1195 (m),

1155(w), 1056 (w), 879 (w), 762 (w), 658 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické

sloučeniny **1c**.

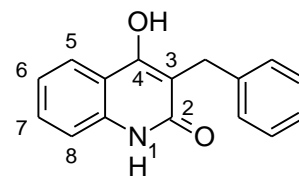
**3-Benzyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1d).** Doba reakce 6 h,

výtěžek 97 %, bezbarvé krystaly, b.t. 215 - 218 °C,  $R_f = 0,62$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>37</sup> je uveden b.t. 218 - 219 °C. IČ

( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3060 - 2917 (w), 1639 (s), 1603 (m), 1552 (m), 1501

(w), 1415 (w), 1396 (w), 1341 (w), 1271 (w), 1183 (w), 1152 (w), 1108 (w), 955 (w), 752

(w), 705 (w), 640 (w), 462 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1d**.



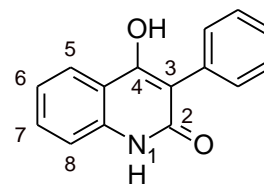
**3-Fenyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1e).** Doba reakce 6 h,

výtěžek 86 %, nažloutlý prášek, b.t. 282 - 285 °C,  $R_f = 0,41$  (10 %

EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>38</sup> je uveden b.t. 273 - 275 °C. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3080 - 2850 (w), 1706 (s), 1676 (s), 1600 (s), 1580 (w),

1491 (m), 1482 (w), 1465 (s), 1342 (s), 1306 (w), 1292 (w), 1249 (w), 770 (w), 759 (m),

699 (m), 638 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1e**.



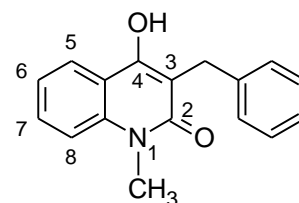
**3-Benzyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2-on (1f).** Doba reakce

4 h, výtěžek 81 %, bílý prášek, b.t. 232 - 235 °C,  $R_f = 0,42$  (10 %

EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>39</sup> je uveden b.t. 226 - 228 °C. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3083 - 2930 (w), 1630 (w), 1607 (m), 1581 (s), 1494

(w), 1452 (w), 1350 (w), 1281 (w), 1190 (m), 1149 (w), 1091 (w), 950 (w), 748 (w), 700

(w), 456 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1f**.



**3-Benzyl-1-fenyl-4-hydroxychinolin-2-on (1g).** Doba reakce 9

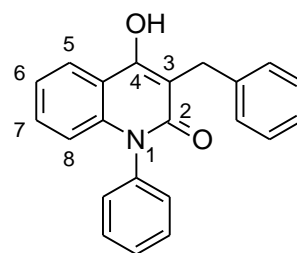
h, výtěžek 97 %, bílý prášek, b.t. 294 - 295 °C,  $R_f = 0,40$  (10 %

EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>40</sup> je uveden b.t. > 270 °C. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3200 - 2800 (br, w), 1625 (m), 1596 (s), 1584 (s), 1565 (s),

1499 - 1490 (br, w), 1450 (w), 1281 (w), 1239 - 1228 (br, s),

1198 (w), 1097 (w), 755 (m), 694 (m), 651 (w), 521 (w); spektrum je shodné se spektrem

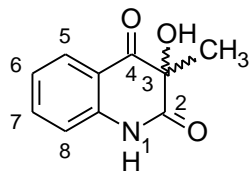
autentické sloučeniny **1g**.



## 4.2 3-Hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-diony (2a-d)

Příslušný 4-hydroxychinolin-2(1H)-on **1** (50 mmol) byl rozpuštěn ve 300 ml 0,5 M vodného roztoku NaOH. K roztoku byl za stálého míchání a chlazení ve vodní lázni o teplotě 15 °C během půl hodiny přikapán 35 % roztok kyseliny peroxyoctové (30 ml). Reakční směs byla následně ponechána v klidu při teplotě místnosti. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta a promyta 5% vodným roztokem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 × 50 ml). Následným promytím

tuhé fáze destilovanou vodou ( $2 \times 40$  ml) a vysušením při  $50\text{ }^\circ\text{C}$  byl získán surový produkt **2**, který byl pro účely oxidačního štěpení dostatečně čistý a nebyl dále purifikován.

**3-Hydroxy-3-methylchinolin-2,4(1H)-dion (2a).** Výtěžek 73 %, 

žluté krystalky, b.t.  $205 - 210\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,87$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

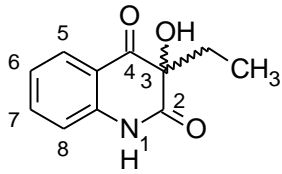
V literatuře<sup>41</sup> je uveden b.t.  $200 - 201\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,81 (s, 1H, OH), 7,09 (d, 1H,  $J = 8,0\text{Hz}$ , H-8), 7,12 (dd,  $J = 7,4$ ,

7,4 Hz, 1H, H-6), 7,60 (ddd, 1H,  $J = 7,7, 7,7, 1,5$  Hz, H-7), 7,75 (dd, 1H,  $J = 7,8, 1,3$  Hz, H-5), 10,76 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  26,16 ( $\text{CH}_3$ ), 78,04 (C3), 116,24, 118,43, 122,49,

126,99, 135,99, 141,53 (C8a), 173,30 (C2), 196,24 (C4). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3439 (w), 3077 (w), 2995 (w), 2937 (w), 1708 (s), 1669 (s), 1612 (m), 1597 (w), 1486 (m), 1452 - 1436 (br, w),

1402 (w), 1241 (w), 1189 (w), 750 (m); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2a**. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 192,0655;

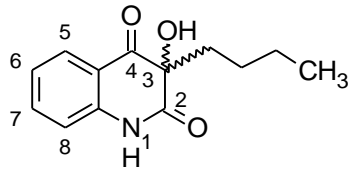
nalezeno: 192,0658.

**3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H)-dion (2b).** Výtěžek 84 %, 

nažloutlý prášek, b.t.  $174 - 178\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,68$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

V literatuře<sup>41</sup> je uveden b.t.  $170 - 172\text{ }^\circ\text{C}$ . IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3453 (m), 3066 (w), 2992 (w), 2936 (w), 1708 (s), 1666 (s), 1610

(m), 1595 (w), 1489 (m), 1439 (w), 1379 - 1362 (br, w), 1182 (w), 1102 (w), 774 (w), 754 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2b**.

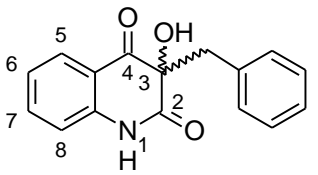
**3-Butyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H)-dion (2c).** Výtěžek 

77 %, nažloutlý prášek, b.t.  $143 - 145\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,72$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

V literatuře<sup>42</sup> je uveden b.t.  $146 - 149\text{ }^\circ\text{C}$ . IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3475 (m), 3192 - 3062 (w), 3002 (w), 2948 (m),

2865 (w), 1705 (s), 1666 (s), 1617 (w), 1595 (w), 1485 (w), 1443 (w), 1384 (br, w), 1324 (w), 1247 (w), 1181 (w), 1154 (w), 1092 (w), 1017 (w), 845 (w), 782 (w), 754 (w);

spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2c**.

**3-Benzyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H)-dion (2d).** Výtěžek 

85 %, nažloutlé krystalky, b.t.  $197 - 200\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,70$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

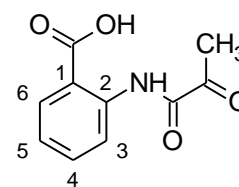
V literatuře<sup>42</sup> je uveden b.t.  $205 - 207\text{ }^\circ\text{C}$ . IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3468 (m), 3066 (w), 3027 (w), 2924 (w), 1715 (s),

1692 - 1680 (br, s), 1660 (s), 1614 (s), 1594 (m), 1486 (s), 1433 (w), 1398 (m), 1284 (w), 1154 (m), 770 (m), 696 (m); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2d**.

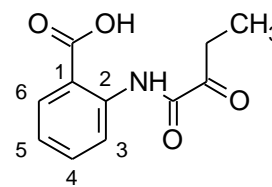
### 4.3 2-(2-Oxoacylamino)benzoové kyseliny (3a,b)

Smíšením roztoku chinolindionu **2** v ethanolu a roztoku jodistanu sodného ve vodě byla připravena reakční směs, která byla míchána na magnetické míchačce při pokojové teplotě 24 h. Po uvedené době nebyla pomocí TLC detegována přítomnost eduktu v reakční směsi. Vyloučená tuhá fáze byla odsáta a promyta destilovanou vodou (5 - 10 ml). Takto byl získán první podíl surového produktu **3**. Filtrát reakční směsi byl zředěn vodným promývacím louhem, čímž byl vysrážen druhý podíl surového produktu **3**, který byl odsát a na fritě promyt cyklohexanem (5 ml). Surový produkt **3** byl čištěn krystalizací. Experimentální podmínky jsou uvedeny Tabulce 1 na straně 27.

**2-(2-Oxopropanoylamino)benzoová kyselina (3a).** Nažloutlé jehličky, b.t. 199 - 204 °C (ethyl–acetát),  $R_f = 0,28$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>14</sup> je uveden b.t. 194 - 196 °C (methanol - voda).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,24 (dd, 1H,  $J = 7,6, 7,5$  Hz, H-5), 7,67 (ddd, 1H,  $J = 7,3, 7,3, 1,0$  Hz, H-4), 8,05 (dd, 1H,  $J = 7,8, 1,0$  Hz, H-6), 8,67 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-3), 12,31 (s, 1H, NH), 13,81 (br s, 1H, COOH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  24,07 ( $\text{CH}_3$ ), 117,05 (C1), 119,44 (C3), 123,66 (C5), 131,51 (C6), 134,32 (C4), 139,47 (C2), 158,76 (NCO), 169,15 (COOH), 196,24 ( $\text{C}=\text{OCH}_3$ ).  $^{15}\text{N-NMR}$   $\delta$  118,30 (s). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3259 (w), 2929 - 2517 (br, w), 1726 (w), 1700 (s), 1671 (s), 1603 (w), 1584 (m), 1521 (m), 1450 (w), 1419 (m), 1356 (w), 1281 (m), 1253 (m), 1138 (w), 762 (m); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3a**. MS (EI)  $m/z$  (%): 208(1), 207( $[\text{M}]^+$ ) (8), 164(31), 147(10), 146(100), 119(18), 90(33), 65(10), 43(38). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_4^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 208,0604; nalezeno: 208,0610.



**2-[(2-Oxobutanoyl)amino]benzoová kyselina (3b).** Bezbarvé krystalky, b.t. 183 - 185 °C (ethyl–acetát),  $R_f = 0,13$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). K. Proisl<sup>15</sup> uvádí b.t. 182 - 185 °C (ethyl–acetát). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3260 (w), 2980 - 2876 (br, w), 2659 - 2522 (br, w), 1723 (w), 1692 (s), 1662 (m), 1602 (w), 1582 (m), 1517 (m), 1450 (w), 1412 (w), 1275 (m), 1107 (w), 751 (w), 662 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3b**.



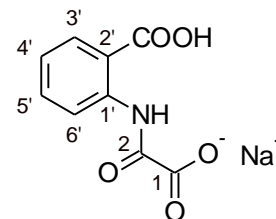
#### 4.4 Reakce chinolindionu 2d s jodistanem sodným

Chinolindion **2d** (4,31 g; 16,1 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu (200 ml) a k tomuto roztoku byl po částech během 10 minut přidán roztok jodistanu sodného (5,57 g; 26,4 mmol) ve vodě (100 ml). Vznikla jemná suspenze, která byla míchána za externího chlazení studenou vodou, dokud dle TLC nedošlo k vymizení výchozí sloučeniny **2d** (72 h). Vyloučená nažloutlá tuhá fáze byla odsáta na fritě, promyta vodou (3 × 50 ml) a po vysušení při 50 °C do konstantní hmotnosti (990 mg) byla její krystalizací z benzenu získána látka **5** (455 mg). Ve filtrátu reakční směsi zředěném promývacím louhem se přes noc vyloučila tuhá fáze, která byla odsáta, promyta vodou (20 ml) a po vysušení překrystalizována ze směsi 150 ml benzenu a 5 ml ethanolu, čímž byla získána sloučenina **6** (581 mg, 16 %).

**Neidentifikovaná látka (5).** Žluté krystaly, b.t. 193 - 207 °C (benzen),  $R_f = 0,48$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3260 (w), 3060 – 2527 (w), 1706 (s), 1667 (s), 1605 (m), 1584 (m), 1539 (m), 1470 (w), 1454 (w), 1417 (w), 1352 (w), 1298 (w), 1272 (s), 1162 (w), 1093 (w), 1053 (w), 756 (m), 731 (w), 696 (w), 665 (w), 557 (w).

#### Sodná sůl kyseliny [(2-karboxyfenyl)amino](oxo)octové (**6**).

Oranžové krystalky, b.t. 195 - 207 °C (benzen - ethanol),  $R_f = 0,05$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  7,25 (ddd, 1H,  $J = 7,6, 7,6, 0,7$  Hz, H-4'), 7,68 (ddd, 1H,  $J = 7,8, 7,8, 1,5$  Hz, H-5'), 8,06 (dd, 1H,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, H-3'), 8,63 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-6'), 12,35 (s, 1H, NH), 13,84 (br s, 1H, COOH).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  117,0 (C2'), 119,6 (C6'), 123,9 (C4'), 131,4 (C3'), 134,4 (C5'), 139,4 (C1'), 156,0 (C1), 161,4 (C2), 169,1 (COOH).  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  125,2. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3282 (w), 3089 (w), 2665 - 2514 (w), 1766 (m), 1697 (s), 1676 (s), 1603 (m), 1587 (m), 1540 (m), 1475 (w), 1420 (w), 1361 (s), 1297 (w), 1271 (s), 1232 (w), 1179 (w), 928 (w), 793 (w), 761 (w), 687 (w), 667 (w), 477 (w). HRMS (ESI<sup>-</sup>): pro  $\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_5^-$  ( $[\text{M}-\text{Na}]^-$ ) vypočteno  $m/z$ : 208,0251; nalezeno: 208,0246.

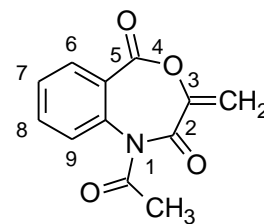


#### 4.5 1-Acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diony (4a,b,h)

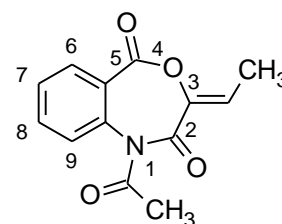
K roztoku příslušné kyseliny **3** (2,5 mmol) v pyridinu (3,3 ml, 3,2 g, 40 mmol) byl přidán acetanhydrid (3,3 ml, 3,6 g, 35 mmol) a směs byla míchána v temnu při pokojové teplotě, dokud nebyla konverze eduktu na produkt dle TLC úplná (3 dny). Poté byla reakční směs nalita na led (20 g). Po rozpuštění ledu byl vyloučený benzoxazepindion **4** odsát, promyt destilovanou vodou (20 ml) a po vysušení překrystalizován z cyklohexanu.

**1-Acetyl-3-methylen-4,1-benzoxazepin-2,5-dion (4a).**

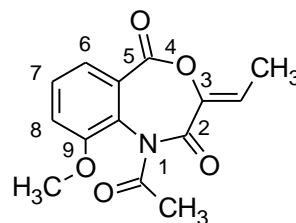
Žluté krystalky, b.t. 94 - 96 °C (cyklohexan),  $R_f = 0,82$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>14</sup> je uveden b.t. 95 - 96 °C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,32 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 5,79 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $=\text{CH}\alpha$ ), 6,23 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $=\text{CH}\beta$ ), 7,65 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, H-9), 7,66 (ddd, 1H,  $J = 7,6$ , 7,6, 1,0 Hz, H-7 a H-9), 7,95 (ddd, 1H,  $J = 7,7$ , 7,7, 1,5 Hz, H-8), 8,15 (dd, 1H,  $J = 8,1$ , 1,4 Hz, H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  20,3 ( $\text{CH}_3$ ), 113,8 ( $\text{CH}_2$ ), 117,0 (C5a), 127,2 (C9), 128,2 (C6), 129,3 (C7), 137,0 (C8), 143,9 (C2), 145,1 (C9a), 151,3 (C3), 157,9 (C5), 168,7 ( $\text{COCH}_3$ ).  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  239,9 (s). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  1770 - 1767 (br, s), 1758 (s), 1653 (s), 1616 - 1600 (w), 1482 (w), 1470 (w), 1376 (w), 1284 (w), 1213 (m), 1163 (w), 1120 (m), 1040 (w), 1022 (w), 999 (m), 919 (w), 783 (m), 687 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **4a**. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_4^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 232,0604; nalezeno: 232,0606.

**1-Acetyl-3-ethyliden-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion (4b).**

Bezbarvé krystalky, b.t. 106 - 108 °C (cyklohexan),  $R_f = 0,85$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). V literatuře<sup>43</sup> je uveden b.t. 102 - 108 °C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,81 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 6,80 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7,60 - 7,64 (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).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  11,7 ( $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 20,2 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 116,8 (C5a), 126,3 ( $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 127,0 (C9), 128,2 (C6), 128,9 (C7), 137,0 (C8), 138,2 (C2), 145,6 (C9a), 151,7 (C3), 158,0 (C5), 168,4 ( $\text{COCH}_3$ ). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3508 (w), 3075 (w), 2979 - 2915 (br, w), 2851 (w), 1762 (s), 1669 (m), 1619 (m), 1602 (s), 1474 (w), 1468 (w), 1372 (w), 1269 (m), 1202 (s), 1158 (w), 1118 (m), 1061 (s), 1035 (m), 1009 (m), 837 (w), 773 (s), 669 (s), 623 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **4b**. HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 246,0761; nalezeno: 246,0759.

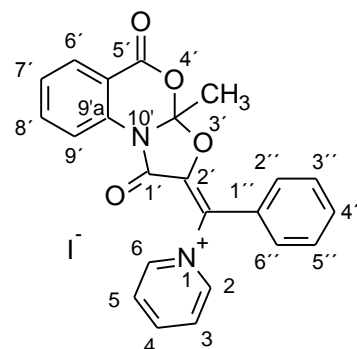
**1-Acetyl-3-ethyliden-9-methoxy-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-dion (4h).**

Žlutavý prášek, b.t. 108 - 110 °C (cyklohexan),  $R_f = 0,87$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  1755 (s), 1670 (w), 1618 (m), 1578 (w), 1462 (w), 1330 (m), 1277 (s), 1205 (m), 1190 (w), 1106 (w), 1058 (m), 1025 (w), 763 (w); spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **4h**.



#### 4.6 1-[(*E*)-(3a-Methyl-1,5-dioxo-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*][3,1]benzoxazin-2(1*H*-yliden)(fenyl)methyl]pyridinium jodid (7).

Výchozí chinolindion **2d** (2,15 g; 8,0 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu (120 ml) a k tomuto roztoku byl po částech během 10 minut přidán roztok jodistanu sodného (5,1 g; 24 mmol) ve vodě (50 ml). Vznikla jemná suspenze, která byla míchána při pokojové teplotě, dokud nedošlo k vymizení výchozí sloučeniny dle TLC (31 h). Vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě, promyta vodou (5 × 15 ml) a po vysušení (2 g; nahnědlá pevná látka, b.t. 118 - 131 °C) byla překrystalizována z ethanolu (60 ml) s filtrací za horka. Ze získaných nahnědlých krystalů (1,62 g, b.t. 135 - 143 °C) byla část (673 mg, 2,5 mmol) rozpuštěna v pyridinu (3,3 ml), k roztoku byl přidán acetanhydrid (3,3 ml) a vzniklá oranžová suspenze byla míchána 2 dny při teplotě místnosti, načež byla tuhá fáze představující surový produkt (375,9 mg, b.t. 266 - 283 °C) odsáta, promyta destilovanou vodou (8 ml) a vysušena při 50 °C. Krystalizací z ethanolu (50 ml) získána sloučenina **7** (111,0 mg; 9 %), lesklé oranžové krystalky, b.t. 232 - 242 °C (ethanol),  $R_f = 0,08$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,46 (dd, 2H,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, H-2" a H-6"), 7,56–7,63 (m, 4H, H-7', H-3", H-4" a H-5"), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H-9'), 7,88 (ddd, 1H,  $J = 7,8, 7,8, 1,2$  Hz, H-8'), 8,12 (dd, 1H,  $J = 7,8, 0,9$  Hz, H-6'), 8,40 (dd, 2H,  $J = 6,7, 6,7$  Hz, H-3 a H-5), 8,94 (dd, 1H,  $J = 7,9, 7,9$  Hz, H-4), 9,26 (d, 2H,  $J = 4,0$  Hz, H-2 a H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  24,2 ( $\text{CH}_3$ ), 111,8 (C3a'), 121,3 (C9'), 123,8 (N1-C=C2), 127,1 (C2" a C6"), 127,7 (C7'), 128,6 (C3 a C5), 129,4 (C3" a C5"), 130,3 (C1"), 130,5 (C6'), 130,8 (C4"), 132,9 (C9a'), 136,3 (C8'), 139,9 (C2'), 147,4 (C2 a C6), 148,5 (C4), 155,8 (C1'), 158,2 (C5').  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  138,6 (N10'), 200,9 (N1). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3310 (w), 3104 (w), 3060 - 3031 (w), 2967 (w), 1758 (m), 1746 (s), 1669 (w), 1632 (w), 1604 (w), 1489 (m), 1469 (m), 1387 (m), 1373 (s), 1314 (w), 1262 (m), 1235 (w), 1186 (w), 1131 (w), 1056 (m), 984 (w), 952 (w), 923 (w), 893 (w), 776 (w), 758 (w), 737 (w), 687 (w). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4^+$  ( $[\text{M} - \text{I}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 385,1183, nalezeno: 385,1179. HRMS (ESI-): pro  $\text{I}^-$  vypočteno  $m/z$ : 126,9050; nalezeno: 126,9049.



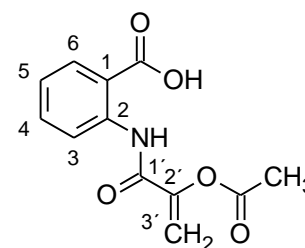
#### 4.7 Reakce sloučeniny 4a se zředěnou kyselinou sírovou v dioxanu

K roztoku sloučeniny **4a** (482,8 mg, 2,1 mmol) v dioxanu (3,6 ml) byla přidána zředěná kyselina sírová (1 mol·l<sup>-1</sup>, 2 ml, 2 mmol) a směs byla nechána 30 minut v klidu při

teplotě místnosti. Poté byla ke stále homogenní reakční směsi za chlazení v ledové lázni po kapkách přidávána destilovaná voda (20 ml), dokud se vylučovala těžká olejovitá fáze, jež byla poté roztírána tyčinkou, až ztvrdla, a pak byla odsáta na fritě. Po vysušení byl získán surový produkt jako žlutý prášek (178,5 mg, b.t. 160 - 180 °C). Z filtrátu se vyloučila další tuhá látka, jež byla opět odsáta, promyta vodou a vysušena do konstantní hmotnosti (bílý prášek, 64,6 mg, b.t. 145 - 165 °C). Krystalizací druhého podílu surového produktu z benzenu (15 ml) byly získány nahnědlé krystaly (45,4 mg; b.t. 145 - 165 °C), které byly pomocí NMR a hmotnostních spekter identifikovány jako směs sloučenin **3a** a **8a** v poměru 1 : 0,9.

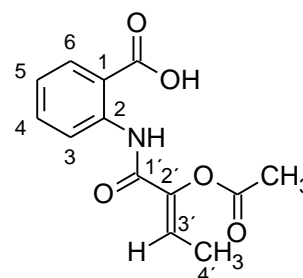
#### 2-[[2-(Acetyloxy)akryloyl]amino]benzoová kyselina (**8a**).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,59 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $=\text{CH}\alpha$ ), 6,12 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $=\text{CH}\beta$ ), 7,23 (dd, 1H,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, H-5), 7,66 (ddd, 1H,  $J = 8,2, 8,2, 1,1$  Hz, H-4), 8,06 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, H-6), 8,65 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz, H-3), 12,10 (s, 1H, NH), 13,85 (br s, COOH).  $\text{IČ}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3139 (w), 3111 (w), 2627 (br, w), 1776 (s), 1704 (m), 1665 (w), 1638 (w), 1604 (m), 1578 (m), 1542 (m), 1455 (w), 1373 (w), 1237 (br, s), 1197 (w), 1161 (s), 1085 (w), 1022 (w), 926 (w), 777 (m), 651 (w). MS (EI)  $m/z$  (%): 250 ( $[\text{M}+1]^+$ ) (1), 249 ( $[\text{M}]^+$ ) (7), 207 (19), 189 (46), 146 (58), 137 (50), 119 (97), 90 (50), 43 (100). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 250,0710; nalezeno: 250,0714.



#### 4.8 2-[[2Z]-2-[(Acetyloxy)but-2-enoyl]amino]benzoová kyselina (**8b**)

Benzoxazepindion **4b** (296,2 g, 1,1 mmol) byl suspendován v dioxanu (2 ml) a přidáním zředěné kyseliny sírové ( $1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ , 1 ml, 1 mmol) byla vytvořena homogenní reakční směs, která byla ponechána 30 minut v klidu při teplotě místnosti. Následně byla reakční směs vychlazena v ledové lázni a postupným přikapáním vody (20 ml) byl vysrážen surový produkt



**8b**, který byl odsát na fritě a promyt destilovanou vodou (5 ml). Krystalizací surového produktu z benzenu (50 ml) bylo získáno 89,5 mg (31 %) béžových krystalků sloučeniny **8b**, b.t. 198 - 205 °C (benzen),  $R_f = 0,46$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,70 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-4'), 2,41 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 6,67 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz, H-3'), 7,20 (dd, 1H,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, H-5), 7,37 (s, 0,44 H, benzen), 7,64 (dd, 1H,  $J = 7,5, 7,5$  Hz, H-4), 8,04 (d, 1H,  $J =$



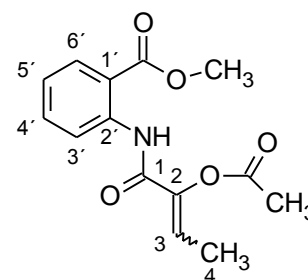
7,4 Hz, H-6), 8,67 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-3), 11.96 (s, 1H, NH), 13.94 (s, 1H, COOH).  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  11.56 (C-4'), 20.21 ( $\text{COCH}_3$ ), 115.95 (C-1), 119.33 (C-3), 123.07 (C-5), 124.52 (C-3'), 128.24 (benzen), 131.32 (C-6), 134.44 (C-4), 140.43 (C-2), 140.92 (C-2'), 159.36 (C-1'), 168.15 ( $\text{COCH}_3$ ), 169.93 (COOH).  $^{15}\text{N}$ -NMR:  $\delta$  120.58 (s). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3115 - 2614 (w), 1763 (m), 1704 (m), 1675 (w), 1643 (m), 1607 (m), 1583 (m), 1541 (br, m), 1454 (w), 1431 (w), 1410 (w), 1371 (w), 1323 (w), 1301 (w), 1269 (w), 1223 (s), 1188 (s), 1165 (w), 1156 (m), 1058 (w), 1021 (w), 920 (w), 795 (w), 768 (m), 752 (w), 659 (w). MS (EI)  $m/z$  (%): 263 (3), 221 (23), 203 (33), 148 (16), 146 (48), 138 (25), 137 (90), 120 (19), 119 (87), 118 (5), 98 (7), 92 (34), 90 (36), 65 (19), 64 (13), 63 (13), 43 (100). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno  $m/z$ : 264,0866; nalezeno: 264,0866.

#### 4.9 Reakce sloučeniny 4b s methanolvým roztokem kyseliny sírové v dioxanu

Sloučenina **4b** (0,6 g, 2,45 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (3,9 ml). K roztoku byla přidána kyselina sírová zředěná methanolem (1 mol·l<sup>-1</sup>, 2,2 ml, 2,2 mmol). Reakční směs byla míchána do druhého dne při teplotě místnosti. Přes noc se vyloučila bílá tuhá fáze, která byla odsáta a promyta methanolem (10 ml) do prázdné baňky, kdy došlo k úplnému rozpuštění filtračního koláče. Filtrát byl zředěn benzenem a k roztoku byl přidán uhličitán draselný (2,0 g, 14 mmol). Po důkladném promíchání byla suspenze zfiltrována a tuhá fáze byla na filtru promyta benzenem (2 x 5 ml). Z filtrátu byly ve vakuu odpařeny těkavé složky. V olejovitém odparku se přes noc vyloučily narůžovělé krystaly. Suspenze krystalů byla zředěna hexanem (1 ml) a kapalná fáze byla dekantována. Krystaly byly ještě jednou promyty hexanem (1 ml) a po vyschnutí na vzduchu do konstantní hmotnosti (8,5 mg, 1 %) byly identifikovány jako sloučenina **9**. Methanolvý výluh tuhé fáze odfiltrované z reakční směsi byl zředěn benzenem (10 ml) a k roztoku byl přidán uhličitán draselný (2,0 g, 14 mmol). Suspenze byla důkladně promíchána a zfiltrována, tuhá fáze byla na filtru promyta benzenem (2 x 5 ml) a filtrát byl odpařen do sucha. Krystalizací odparku ze směsi benzen-ethyl-acetát bylo získáno 109,8 mg (26 %) soli **10**.

#### Methyl 2-[[2-(acetyloxy)but-2-enoyl]amino]benzoát (9).

Narůžovělé krystalky, b.t. 110 - 135 °C (benzen),  $R_f = 0,87$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$  1,70 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,41 (s, 3H,  $\text{O}=\text{CCH}_3$ ), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,65 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz, =CH-), 7,23 (ddd, 1H,  $J = 7,6, 7,6, 1,1$  Hz, H-5), 7,67 (ddd, 1H,  $J$



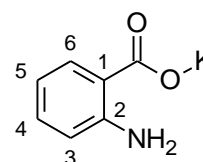
= 7,9, 7,9, 1,6 Hz, H-4), 8,02 (dd, 1H,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, H-6), 8,58 (dd, 1H,  $J = 8,1, 0,6$  Hz, H-3), 11,49 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  11,6 ( $=\text{CHCH}_3$ ), 20,3 ( $\text{O=CCH}_3$ ), 52,7 ( $\text{O-CH}_3$ ), 116,0 (C1), 120,0 (C5), 124,6 ( $=\text{CHCH}_3$ ), 130,8 (C6), 134,7 (C4), 139,9 (C2), 141,0 ( $\text{O-C=CH}$ ), 159,5 (NCO), 168,1 ( $\text{O=C-OCH}_3$ ), 168,3 ( $\text{H}_3\text{CCOO}$ ).  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  120,2. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3444 (br, s), 2950 (w), 1763 (w), 1684 (s), 1655 (s), 1605 (m), 1588 (m), 1518 (m), 1453 (w), 1437 (w), 1376 (w), 1308 (w), 1273 (s), 1193 (m), 1090 (w), 1053 (w), 773 (m), 752 (w), 726 (w), 702 (w). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_5$  [(M + H) $^+$ ] vypočteno  $m/z$ : 278,1023; nalezeno: 278,1023.

**2-Aminobenzoan draselný (10).** Bílé krystalky, b.t. 220 - 240 °C

(benzen-ethyl-acetát),  $R_f = 0,25$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  6,32

(ddd, 1H,  $J = 7,3, 7,3, 1,1$  Hz, H-5), 6,46 (dd, 1H,  $J = 8,0, 1,0$  Hz, H-3), 6,71 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,89 (ddd, 1H,  $J = 7,5, 7,5, 1,8$  Hz, H-4), 7,69 (dd,

1H,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  113,6 (C5), 114,9 (C3), 121,8 (C1), 129,1 (C4), 131,6 (C6), 150,0 (C2), 171,4 (COOK).  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  65,0. IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3425 (br, s), 3326 (br, s), 2360 (w), 1739 (br, w), 1610 (s), 1583 (m), 1534 (m), 1448 (w), 1385 (m), 1315 (w), 1256 (w), 863 (w), 757 (w), 662 (w), 528 (w). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$  [(M - OH) $^+$ ] vypočteno  $m/z$ : 120,0444; nalezeno: 120,0445.



#### 4.10 Reakce sloučeniny 4b s butylaminem

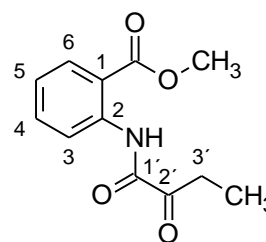
##### Postup A

Sloučenina **4b** (577,2 mg, 2,35 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán navážený butylamin (196,7 mg, 2,7 mmol) v methanolu (5 ml) a reakční směs byla míchána při pokojové teploty za průběžné kontroly pomocí TLC. Po 7 dnech byla reakční směs zpracována. Těkavé složky byly odpařeny ve vakuu, získaný odparek (312,6 mg; žlutý prášek) byl rozpuštěn ve směsi ethyl-acetátu s benzenem v poměru 1 : 9, nalit na sloupec silikagelu (15 g) a eluován stejnou směsí rozpouštědel. Postupně byly separovány sloučeniny **11** (161,8 mg, 29 %) a **12** (80,4 mg, 12 %).

**Methylester kyseliny 2-(2-Oxobutanoylamino)benzoové (11).**

Bílé krystalky, b.t 122 - 126 °C,  $R_f = 0,85$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,04 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CCH}_3$ ), 2,96 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,27 (ddd, 1H,  $J = 7,8, 7,8, 1,0$  Hz, H-5), 7,71 (ddd, 1H,  $J = 7,2, 7,2, 1,5$  Hz, H-4), 8,05 (dd, 1H,  $J = 7,8, 1,4$



Hz, H-3), 8,64 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H-6), 12,00 (s, 1H, NH). IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3321 (w), 3230 - 3199 (br, w), 3083 (w), 2999 - 2849 (w), 1727 (w), 1686 (s), 1602 (w), 1584 (m), 1520 (br, s), 1463 (w), 1452 (m), 1439 (w), 1381 (w), 1313 (w), 1295 (w), 1272 (s), 1217 (w), 1193 (w), 1162 (w), 1107 (m), 1088 (w), 1037 (w), 961 (w), 890 (w), 827 (br, w), 754 (m), 701 (w), 655 (w), 585 (w), 529 (w). HRMS (ESI<sup>+</sup>): pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$  [(M + H)<sup>+</sup>] vypočteno  $m/z$ : 236,0917; nalezeno: 236,0925.

***N*-butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamid (12).** Bílé krystalky,

b.t. 124 - 128 °C,  $R_f = 0,80$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  0,91

(t, 3H,  $J = 7,3$  Hz, CH<sub>3</sub> butylu), 1,02 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, CO-C-CH<sub>3</sub>),

1,32 - 1,38 (m, 2H, H-3 butylu), 1,50-1,57 (m, 2H, H-2 butylu), 2,93

(q, 2H,  $J = 7,2$  Hz, COCH<sub>2</sub>), 3,27 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz, NCH-a), 3,28 (t,

1H,  $J = 7,0$  Hz, NCH-b), 7,22 (ddd, 1H,  $J = 7,3, 7,3, 0,8$  Hz, H-5), 7,56

(ddd, 1H,  $J = 7,9, 7,9, 1,3$  Hz, H-4), 7,79 (dd, 1H,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, H-

6), 8,56 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-3), 8,78 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz, NH-CH<sub>2</sub>),

12,42 (s, 1H, NH-CO-CO). <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  7,09 (CO-C-CH<sub>3</sub>), 13,70 (CH<sub>3</sub> butylu), 19,66 (C-

3 butylu), 29,45 (COCH<sub>2</sub>), 30,92 (C-2 butylu), 39,50 (NCH<sub>2</sub>), 119,94 (C-3), 121,60 (C-1),

123,51 (C-5), 128,27 (C-6), 131,94 (C-4), 137,56 (C-2), 158,55 (N-CO-CO), 167,69 (CO-

N-CH<sub>2</sub>), 198,80 (N-CO-CO). <sup>15</sup>N-NMR:  $\delta$  118,31 (N-CO-CO), 120,10 (CO-N-CH<sub>2</sub>). IČ

( $\text{cm}^{-1}$ ): v 3323 (m), 2977 (w), 2962 (w), 2936 (w), 2876 (w), 2861 (w), 1723 (w), 1692 (s),

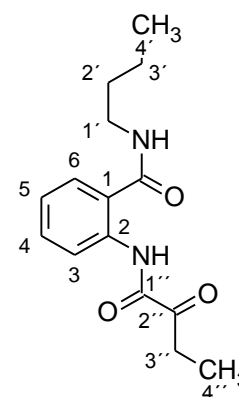
1629 (s), 1595 (m), 1585 (w), 1543 (m), 1522 (s), 1453 (m), 1401 (w), 1353 (w), 1299 (w),

1219 (w), 1098 (w), 1034 (w), 987 (w), 893 (w), 756 (m), 663 (w). HRMS (ESI<sup>+</sup>): pro

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  [(M + H)<sup>+</sup>] vypočteno  $m/z$ : 277,1547; nalezeno: 277,1544.

### Postup B

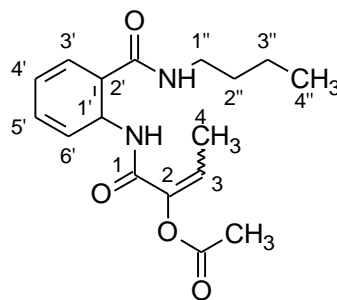
Sloučenina **4b** (588,5 mg, 2,4 mmol) byla navážena do kapkové baňky a rozpuštěna v dioxanu (3,8 ml). K roztoku byl přidán *n*-butylamin (212,1 mg, 2,91 mmol) a reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě. Přítomnost eduktu byla monitorována pomocí TLC. Po 5 dnech byla reakce přerušena, i když byl dle TLC ještě přítomen edukt **4b**. Těkavé složky reakční směsi byly odpařeny na VRO. Olejovité reziduum při laboratorní teplotě během týdne vykrytalizovalo, krystalická látka (745,3 mg; oranžové krystalky, b.t. 60 - 82 °C), která byla dle TLC směsí. Tato látka (740,0 mg), byla rozpuštěna ve směsi ethyl-acetátu s benzenem v poměru 1:9 a získaný roztok byl nalit na sloupec silikagelu (30 g). Stejnou soustavou, která byla použita k rozpuštění surového



produktu, byla provedena také eluce. Postupně byly separovány výchozí sloučenina **4b** (34,3 mg, 6 %), sloučenina **12** (25,5 mg, 4 %) a sloučenina **13** (96,7 mg, 12 %).

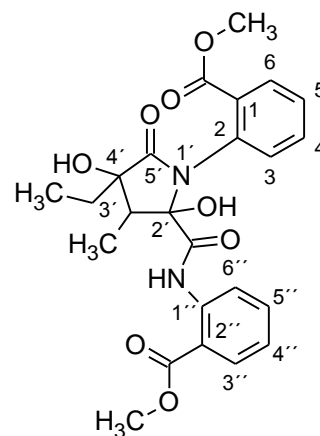
#### 1-[[2-(Butylkarbamoyl)fenyl]amino]-1-oxobut-2-en-2-yl-

acetát (**13**). Bílý prášek, b.t. 106 - 108 °C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0,91 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H-4''), 1,30 - 1,38 (m, 2H, H-3''), 1,50 - 1,67 (m, 2H, H-2''), 1,68 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-4), 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,27 - 3,31 (m, 2H, H-1''), 6,61 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz, H-3), 7,18 (ddd, 1H,  $J = 7,6, 7,6, 1,0$  Hz, H-4'), 7,53 (ddd, 1H,  $J = 7,9, 7,9, 1,2$  Hz, H-5'), 7,79 (dd, 1H,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, H-3'), 8,55 (dd, 1H,  $J = 8,0, 0,6$  Hz, H-6'), 8,87 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz, C1''-NH), 12,28 (s, 1H, C1'-NH).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  11,5 (C4), 13,7 (C4''), 19,6 (C3''), 20,3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 30,9 (C2''), 38,8 (C1''), 119,8 (C6'), 120,3 (C2'), 123,0 (C4'), 124,0 (C3), 128,1 (C3'), 132,2 (C5'), 138,6 (C1'), 141,3 (C2), 159,2 (C1), 168,3 a 168,4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$  a C2'-CO).  $^{15}\text{N-NMR}$ :  $\delta$  119,8 (C1'-NH), 120,7 (C1''-NH).  $\text{I}\check{\text{C}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3356 (m), 3210 (w), 2958 (w), 2870 (w), 1763 (s), 1679 (w), 1647 (s), 1603 (m), 1559 (m), 1526 (s), 1449 (s), 1370 (w), 1324 (w), 1289 (w), 1248 (w), 1201 (s), 1154 (w), 1057 (w), 1024 (w), 995 (w), 915 (w), 846 (w), 765 (w), 729 (w), 671 (w), 656 (w), 580 (w), 530 (w). HRMS (ESI+): pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  [(M + H) $^+$ ] vypočteno  $m/z$ : 319,1652; nalezeno 319,1664.



#### 4.11 Methyl-2-{2-[(2-methoxykarbonyl)fenyl]karbamoyl]-2,4-dihydroxy-4-ethyl-3-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl}benzoát (14)

Benzoxazepindion **4b** (573,7 mg, 2,34 mmol) byl navážen do kapkové baňky a následně rozpuštěn v methanolu (5 ml). K roztoku byl přidán triethylamin (271,5 mg, 4,5 mmol) v methanolu (5 ml), baňka byla opatřena chlorkalciovou sušicí rourkou a reakční směs byla za občasné kontroly TLC míchána 12 h při teplotě 45 - 55 °C. V reakční směsi se vyloučila tuhá fáze, která byla po zchladnutí odsáta na fritě a po usušení představovala surovou sloučeninu **14** (499,8 mg; bílý prášek ořechové vůně). Krystalizací surového produktu z ethanolu byla



získána čistá sloučenina **14** (291,8 mg, 50 %), bezbarvé krystalky, b.t. 212 - 225 °C (ethanol),  $R_f = 0,40$  (5 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0,94 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,00 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{C}_3\text{-CH}_3$ ), 1,60 - 1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,66 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz,

H<sub>3</sub>'), 3,78 (s, 3H, C<sub>1</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, C<sub>2</sub>'-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,09 (s, 1H, C<sub>4</sub>'-OH), 7,09 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H<sub>3</sub>), 7,29 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, H<sub>4</sub>''), 7,46 (ddd, 1H, *J* = 7,6, 7,6, 0,7 Hz, H<sub>5</sub>), 7,56 (ddd, 1H, *J* = 7,7, 7,7, 1,3 Hz, H<sub>4</sub>), 7,70 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,3 Hz, H<sub>5</sub>''), 7,82 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,3 Hz, H<sub>6</sub>), 7,87 (s, 1H, C<sub>2</sub>-OH), 8,00 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,3 Hz, H<sub>3</sub>''), 8,59 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H<sub>6</sub>''), 11,99 (br s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR: δ 6,8 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 8,3 (CH<sub>2</sub>C<sub>H</sub>CH<sub>3</sub>), 27,1 (C<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45,2 (C<sub>3</sub>'), 52,3 (C<sub>1</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>H</sub>CH<sub>3</sub>), 52,6 (C<sub>2</sub>'-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 76,9 (C<sub>4</sub>'), 93,2 (C<sub>2</sub>'), 116,9 (C<sub>2</sub>''), 120,5 (C<sub>6</sub>''), 124,5 (C<sub>4</sub>''), 128,2 (C<sub>5</sub>), 128,8 (C<sub>3</sub>), 130,4 (C<sub>6</sub>), 131,0 (C<sub>3</sub>''), 131,4 (C<sub>1</sub>), 132,7 (C<sub>4</sub>), 134,3 (C<sub>2</sub>), 134,6 (C<sub>5</sub>''), 138,2 (C<sub>1</sub>''), 166,1 (C<sub>1</sub>-C=O), 167,0 (C<sub>2</sub>'-C=O), 171,4 (NHCO), 173,6 (C<sub>5</sub>'). <sup>15</sup>N-NMR: δ 128,8 (NH), 149,7 (N<sub>1</sub>'). IČ (cm<sup>-1</sup>): ν 3373 (w), 3185 (w), 2983 - 2954 (w), 1716 (s), 1703 (m), 1677 (s), 1598 (w), 1585 (m), 1530 (s), 1492 (w), 1455 (m), 1432 (w), 1400 (br, w), 1297 (s), 1276 (s), 1258 (w), 1228 (w), 1189 (w), 1165 (w), 1141 - 1123 (w), 1089 (w), 1046 (w), 957 (w), 941 (w), 762 (m), 752 (w), 704 (w). HRMS (ESI+): pro C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [(M - OH)<sup>+</sup>] vypočteno *m/z*: 453,1656; nalezeno: 453,1651.

## ZÁVĚR

Čtyřstupňovou metodou jsem připravil 3 preparáty titulních 1-acetyl-3-alkyliden-4,1-benzoxazepin-2,5-dionů (**4a**, **4b** a **4h**).

Do série titulních sloučenin měla být původně zařazena i sloučenina s benzylovým substituentem **4d**. Syntéza se však dařila pouze po přípravu příslušného chinolindionu **2d**. Při pokusu o jeho oxidaci se však podařilo místo předpokládané kyseliny **3d** získat sodnou sůl **5** a chemické individuum **6**, které prozatím nebylo zcela identifikováno.

K. Proisl vypreparoval látku, která zřejmě příslušnou kyselinu **3d** obsahovala, ale byla znečištěna  $\beta$ -jod derivátem **3d'**. Část tohoto preparátu **3d'** byl podrobena účinku acetanhydridu v pyridinu. Reakcí však příslušný benzoxazepindion **4d** nevznikal, načež byla získaná neočekávaná kvartérní sůl **7**, jejíž přesná struktura byla určena rentgenovou difrakcí.

Při zkoumání reaktivity titulních sloučenin **4** bylo dokázáno, že kyselí katalyzovanou hydrolyzou výchozích látek **4a,b** vznikaly příslušné sloučeniny **8a,b** – produkty hydrolyzy a současně probíhající transacetylace. Vznik produktu se strukturou navrženou v původním sdělení<sup>14</sup> jsem neprokázal.

Podle již dříve navrženého mechanismu byla provedena methanolýza benzoxazepindionu **4b**, která však poskytla místo sloučeniny obsahující oxazolinový kruh, produkty hlubší degradace **9** a **10**. Tento úvodní experiment by mohl být další inspirací pro podrobnější prozkoumání reaktivity sloučenin **4** vůči methanolu v kyselém prostředí, zejména obměňováním reakčních podmínek.

Pro reakci titulních sloučenin s aminy jsem načerpal inspiraci z literatury, která uváděla možnou konverzi benzoxazepindionů **4** na biologicky aktivní chinazolinony. Vznik chinazolinonů nebyl za podmínek mých experimentů pozorován, docházelo ke štěpení oxazepinového kruhu za formování esteru **11** a amidů **12** a **13**.

V prostředí methanolu vznikající ester **11** byl také zřejmě klíčovým meziproduktem při vzniku neobvyklého pyrrolidinového derivátu **14**, který byl izolován při ověřování stability sloučenin **4** v prostředí methanolu a silné organické báze.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
C	Význam třetí zkratky.
COSY	Korelační spektroskopie
DMF	Dimethylformamid.
DMSO- <i>d</i>	Deuterovaný dimethylsulfoxid
EIMS	Hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací
ESI	Elektrosprejová ionizace
Et	Ethyl
HMBC	Heteronukleární korelace přes více vazeb
HRMS	Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením
IČ	Infračervená spektroskopie, příp. infračervený
i-Pr	2-propyl
Me	Methyl
NMR	Nukleární magnetická resonance
Ph	Fenyl
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
UV	Ultrafialový
VRO	Vakuová rotační odparka

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1.	$^{13}\text{H-NMR}$ interpretace <b>4b</b> .....	29
Obrázek 2.	Kuličkový model struktury kationtu <b>7</b> .....	31



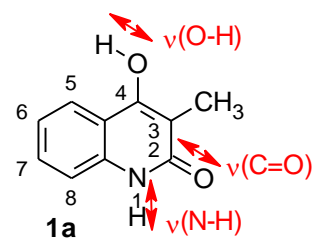
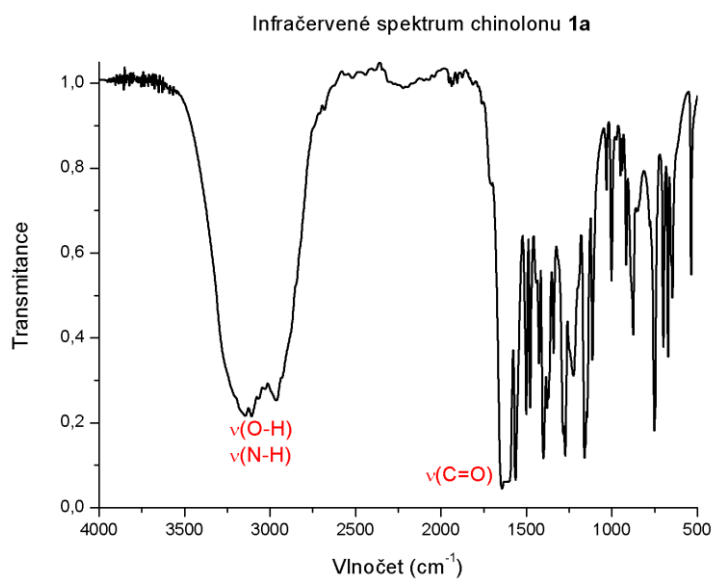
**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1.	Experimentální podmínky oxidačního štěpení chinolindionů <b>3</b> .....	27
Tabulka 2.	Příprava titulních sloučenin <b>4</b> .....	28

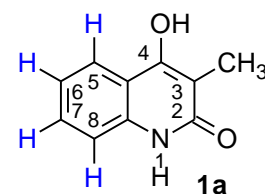
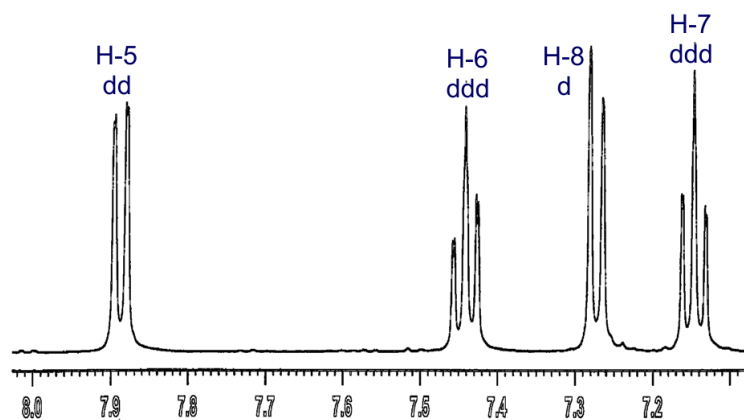
**SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1.	Vybrané charakteristiky sloučeniny <b>1a</b> .....	59
Příloha 2.	Vybrané charakteristiky sloučeniny <b>3a</b> .....	60
Příloha 3.	<sup>1</sup> H-NMR interpretace sloučeniny <b>8b</b> .....	61
Příloha 4.	Vybrané HMBC korelace sloučeniny <b>8b</b> .....	62

## PŘÍLOHA 1: VYBRANÉ CHARAKTERISTIKY SLOUČENINY 1a

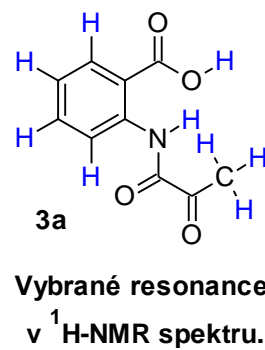
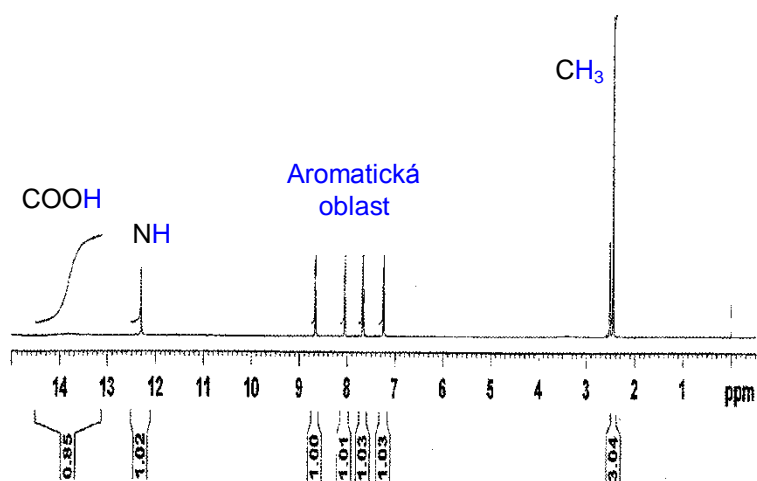
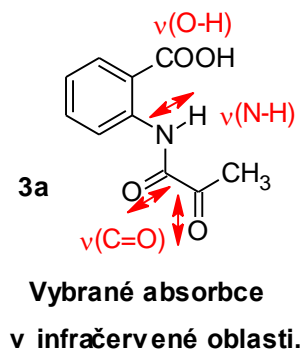
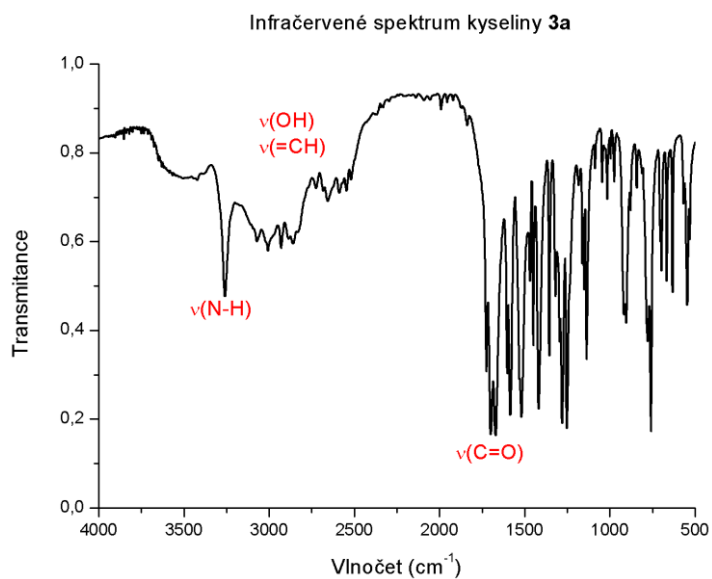


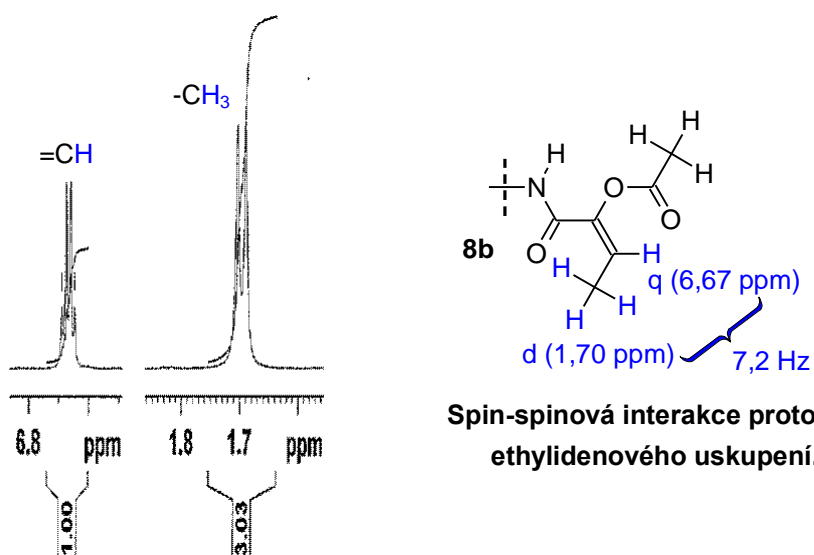
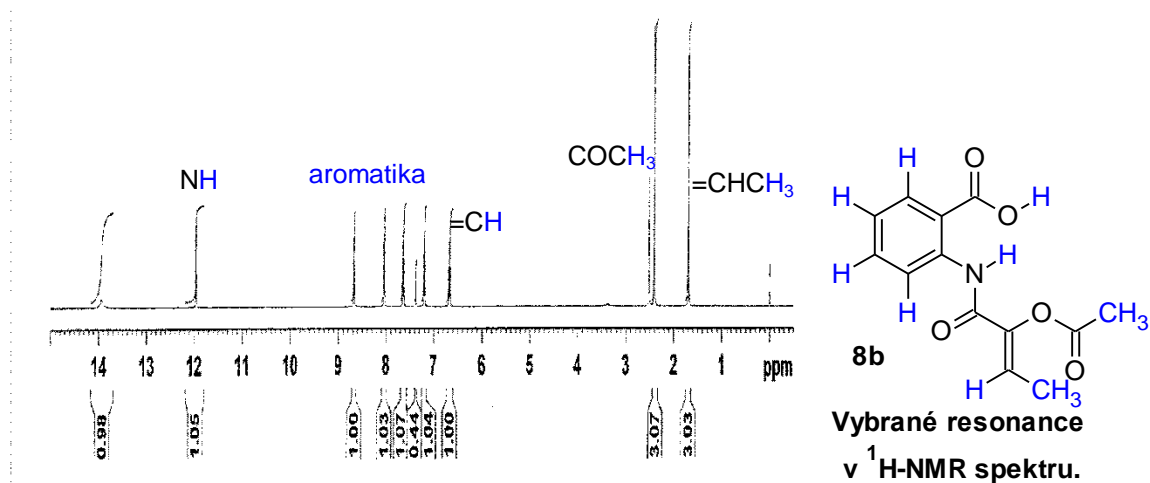
Vybrané absorpce  
v infračervené oblasti.



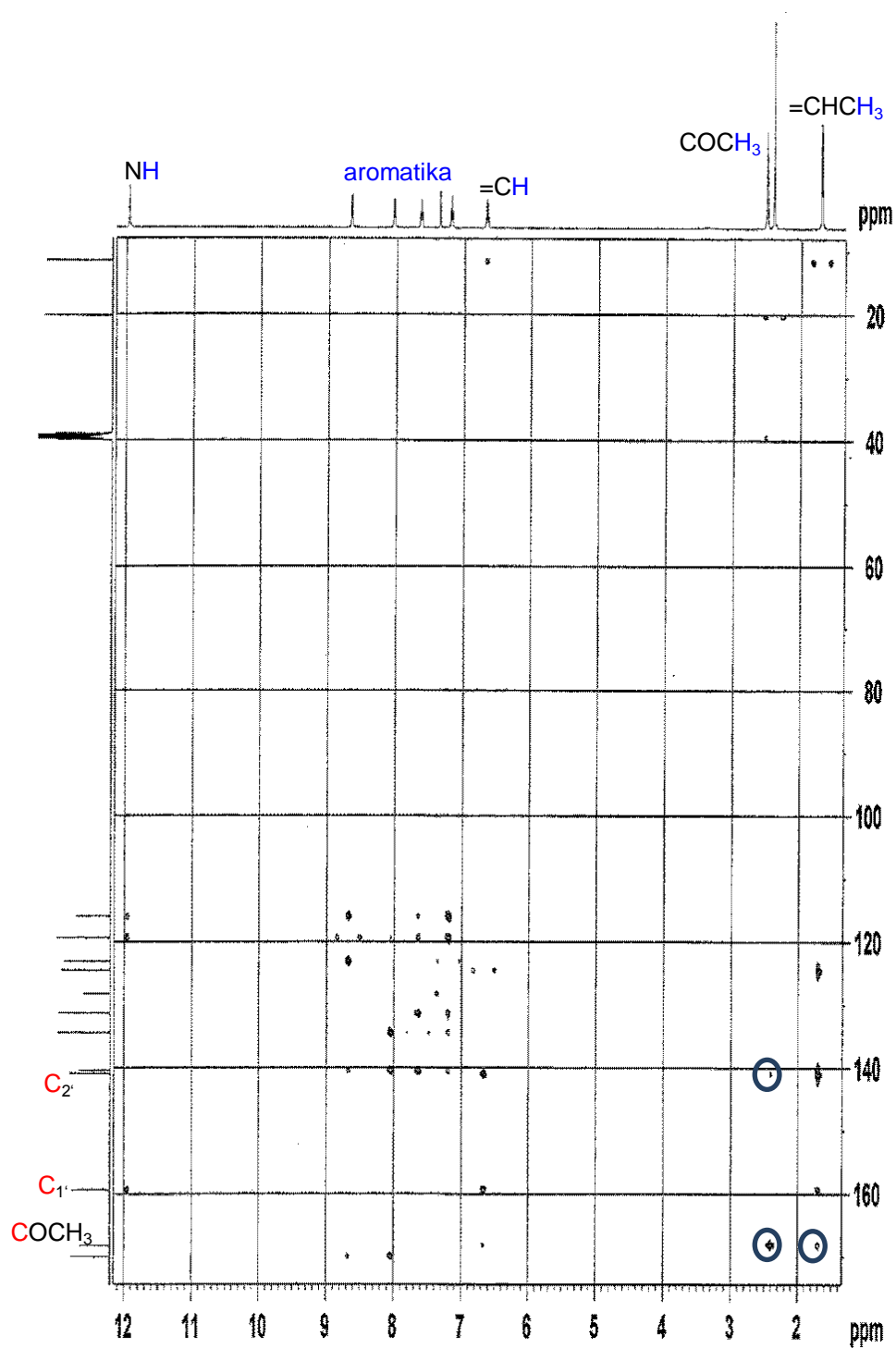
Vybrané resonance  
v  $^1\text{H-NMR}$  spektru.

## PŘÍLOHA 2: VYBRANÉ CHARAKTERISTIKY SLOUČENINY 3a



PŘÍLOHA 3:  $^1\text{H-NMR}$  INTERPRETACE SLOUČENINY 8b

## PŘÍLOHA 4: VYBRANÉ HMBC KORELACE SLOUČENINY 8b



## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Bean C. M., Kenyon J., Phillips H.: *J. Chem. Soc.* **1936**, 303.
2. Uskoković M., Wenner W.: (F. Hoffmann-La Roche & Co): Belg. (1963), BE 630571; *Chem. Abstr.* **1964**, 61, 4267.
3. Radoje M., Uskoković W. W.: Fr. (1965), FR 1394359; *Chem. Abstr.* **1965**, 63, 63199.
4. Uskoković M., Iacobelli J., Toome V., Wenner W.: *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 582.
5. Iacobelli J., Uskoković M., Wenner W.: *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 323.
6. Ashwood M. S., Gourlay J. A., Houghton P. G., Nagel M. A., Wright S. H. B.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999)* **1989**, 1889.
7. Kim Y.-H., Park J.-K., Kim K., Park H.-S.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (1999), JP 11080160; *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 237597.
8. Uskokovic M., Wenner W. (F. Hoffmann-La Roche & Co.): Fr. (1965), FR 1395924; *Chem. Abstr.* **1965**, 63, 16913.
9. Uskokovic M., Wenner W. (F. Hoffmann-La Roche & Co.): Fr. (1965), FR 1395918; *Chem. Abstr.* **1965**, 63, 80707.
10. Uskokovic M., Wenner W. (Hoffmann-La Roche, Inc.): U.S. (1966), US 3291824; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 76029.
11. Houghton P. G., Wright S. H. B. (Merck Sharp and Dohme Ltd.) Eur. Pat. Appl. (1999), EP 362942; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 152475.
12. Dong Kook Pharmaceutical Co.: Fr. Demande (1999), FR 2768147; *Chem. Abstr.* **1999**, 131, 19002.
13. Skibo E. B., Huang X., Martinez R., Lemus R. H., Craigo W. A.: *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5543.
14. Lingens F., Sproessler B.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 169.
15. Proisl K.: *Bakalářská práce*. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín **2009**.
16. Košmrlj J.: nepublikované výsledky.
17. Podesva C., Solomon C., Vagi K.: *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 435.
18. Khan N., Ansari M. S., Robien W.: *Monatsh. Chem.* **1993**, 124, 783.

19. Khan N., Ansari M. S., Baber Z.: *Spectrochim. Acta, Part A* **2002**, 58, 2265.
20. Zhuang, P.; Tang, X.-X.; Yi, Z.-W.; Qiu, Y.-K.; Wu, Z.: *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2012**, 14, 197.
21. Alam S., Saeed S., Fischer A., Khan N.: *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, 66, o913.
22. Pakrashi S. C., Bhattacharyya J., Johnson L. F., Budzikiewicz H.: *Tetrahedron* **1963**, 19, 1011.
23. Chakravarti R. N., Chakravarti S. C.: *Proc. Inst. Chem. (India)* **1952**, 24, 96; *Chem. Abstr.* **1953**, 47, 16346.
24. Chakravarti D., Chakravarti R. N., Cohen L. A., Dasgupta B., Datta S., Miller H. K.: *Tetrahedron* **1961**, 16, 224.
25. Khan N., Razzaq A., Baber Z., Alam S.: *J. Saudi Chem. Soc.* **2000**, 4, 109.
26. Khan N., Ansari M. S., Razzaq A.: *J. Saudi Chem. Soc.* **1998**, 2, 77.
27. Alam S., Baber Z.-U.-D., Khan N.: *J. Chem. Soc. Pak.*, **2000**, 22, 299.
28. Baumgarten P. et al.: *Ber. Dtsch. Chem.* **1927**, 60, 832.
29. Bowman R. E. et al.: *J. Chem. Soc.* **1959**, 444.
30. Stadlbauer W. et al.: *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 1005.
31. Kappe T. et al.: *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 857.
32. Proisl K.: nepublikované výsledky.
33. Ukrainets I. V., Taran S. G., Eftifeeva O. A., Gorokhova O. V., Bezuglyi P. A. a kol.: *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, **1994**, 591.
34. Naik G. K.: *J. Chem. Soc., Trans.*, **1921**, 119, 379.
35. Wittmann H. a kol.: *Monatsh. Chem.*, **1967**, 2225.
36. Klasek A., Mrkvicka V., Pevac A., Kosmrlj J.: *J. Org. Chem.*, **2004**, 5646.
37. Bezuglyi P. A., Ukrainets I. V., Treskach V. I., Turov A. V.: *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, **1991**, 1237.
38. Fu L., Huang X., Wang D., Ding K., Zhao P.: *Synthesis*, **2011**, 1547.
39. Grigg R., Whitney S., Sridharan V., Keep A., Derrick A.: *Tetrahedron*, **2009**, 7468.



40. Pfister R., Haefliger F. (Geigy Chemical Corp.): U.S. (1962), US 3025299; *Chem. Abstr.*, **1962**, 57, 12444.
41. Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G., Witoszynskij T., Kappe T.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 1535.
42. Kafka S., Kovář M., Klásek A., Kappe T.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 1977.
43. Proisl K.: *Diplomová práce*, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín **2011**